

УДК 579.695: 543.544

ИДЕНТИФИКАЦИЯ КОМПОНЕНТОВ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА НО-СПАЛГИН И ПРОДУКТОВ ИХ БИОДЕСТРУКЦИИ В КУЛЬТУРАЛЬНЫХ ЖИДКОСТЯХ РОДОКОККОВ

¹Вихарева Е.В., ¹Плотников А.Н., ²Мухутдинова А.Н., ¹Мишенина И.И.,
¹Пospelova А.А., ¹Тумилович Е.Ю.

¹ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия»
Минздрава России, Пермь, e-mail: vihareva@pfa.ru;

²ФГБУН «Институт экологии и генетики микроорганизмов» УрО РАН,
Пермь, e-mail: annamukhutdinova@yandex.ru.

Но-спалгин – комплексное лекарственное средство спазмолитического и анальгезирующего действия, содержащее парацетамол, кодеина фосфат и дротаверина гидрохлорид. Научные статьи, посвященные одновременному обнаружению компонентов данного препарата в культуральной жидкости бактериальных культур, отсутствуют. В настоящей работе проведена идентификация парацетамола, кодеина фосфата, дротаверина гидрохлорида и продуктов их биологической деструкции при совместном присутствии в пост-ферментационных культуральных средах родококков методом тонкослойной хроматографии. Разработан оптимальный состав системы растворителей, установлен наиболее эффективный способ детектирования и определены пределы обнаружения исследуемых веществ и продуктов их биодеструкции. Получена повторяемость (сходимость) измерений коэффициентов их подвижности в оптимальных системах растворителей. Показана возможность использования разработанной методики в лабораторных условиях при изучении механизмов разложения парацетамола, кодеина фосфата и дротаверина гидрохлорида, а также при разработке способов высокоэффективного удаления их из сточных вод.

Ключевые слова: Но-спалгин, парацетамол, кодеина фосфат, дротаверина гидрохлорид, биологическая деструкция, актинобактерии рода *Rhodococcus*, тонкослойная хроматография

IDENTIFICATION OF NO-SPALGIN COMPLEX MEDICINE COMPONENTS AND PRODUCTS OF THEIR BIOLOGICAL DESTRUCTION IN RHODOCOCCUS CULTURE LIQUIDS

¹Vikhareva E.V., ¹Plotnikov A.N., ²Mukhutdinova A.N., ¹Mishenina I.I.,
¹Pospelova A.A., ¹Tumilovich E.Y.

¹Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, e-mail: vihareva@pfa.ru;

²Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Russian Academy of Sciences,
Perm, e-mail: annamukhutdinova@yandex.ru

No-spalgin is a complex spasmolytic and analgesic medicine, containing paracetamol, codeine phosphate and drotaverine hydrochloride. Articles about the simultaneous identification of these medicine components in the bacterial culture liquids are absent. In this paper the identification of paracetamol, codeine phosphate, drotaverine hydrochloride and their biological degradation products in the presence in the post – fermentation *Rhodococcus* culture media was carried out by thin layer chromatography. The optimum composition of the solvent system has been developed, the most effective method for the detection has been established and the detection limits of the substances tested have been determined. The repeatability of their mobility coefficient measurements has been obtained in optimum solvent systems. The technique can be useful in laboratory when studying degrading mechanisms of paracetamol, codeine phosphate and drotaverine hydrochloride as well as in developing methods of their highly effective removal from sewage.

Keywords: No-spalgin, paracetamol, codeine phosphate, drotaverine hydrochloride, biological destruction, *Rhodococcus* actinobacteria, thin layer chromatography

Но-спалгин – комбинированное лекарственное средство, обладающее спазмолитическим и анальгезирующим действием [4]. Широкое использование парацетамола, дротаверина гидрохлорида и кодеина фосфата, являющихся компонентами данного препарата, неизбежно приводит к попаданию их в окружающую среду. В последнее время в почве и в водных источниках все чаще обнаруживаются лекарственные средства и их метаболиты. Попадающие в окружающую среду стабильные и биоак-

тивные фармполлутанты оказывают хроническое воздействие на организм человека и способствуют нарушению экологического баланса [6, 9]. В ранее проведенных исследованиях показано, что биохимическое превращение парацетамола, дротаверина гидрохлорида и кодеина фосфата с использованием доминирующих в почвенных микробиоценозах актинобактерий рода *Rhodococcus* сопровождается образованием устойчивых метаболитов [2, 3, 5]. Следует отметить, что научные статьи,

посвященные одновременной идентификации парацетамола, кодеина и дротаверина в культуральной жидкости бактериальных культур, отсутствуют. Поиск условий идентификации данных веществ предполагает разработку методики качественного анализа препарата Но-шпалгин в процессе его биологической деструкции.

Цель настоящего исследования – разработка методики идентификации компонентов комплексного лекарственного средства Но-шпалгин, а также продуктов их биологической деструкции в постферментационных культуральных средах родококков с использованием тонкослойной хроматографии.

Материалы и методы исследования

В работе использовали фармацевтические субстанции парацетамола ($C_8H_9NO_2$, CAS: 103-90-2) («Аньцю Луань Фармасьютикал Ко., Лтд.», Китай), кодеина фосфата ($C_{18}H_{21}NO_3$, CAS: 76-57-3) («Алкалибер С.А.», Испания), дротаверина гидрохлорида ($C_{24}H_{31}NO_4$, CAS: 985-12-6) (Ирбитский химико-фармацевтический завод, Россия) и комплексный препарат в виде готовой лекарственной формы (таблетки) Но-шпалгин (ЗАО «Хиноин», Будапешт, Венгрия), содержащий парацетамола 500 мг, дротаверина гидрохлорида 40 мг, кодеина фосфата (в форме гемидрата) 8 мг.

Эксперименты по биодеструкции лекарственных средств проводили в колбах Эрленмейера, содержащих 100 мл минерально-солевой среды RS [5], в условиях периодического культивирования (160 об/мин, 28°C, pH 6,8) на орбитальной качалке Cetromat IS («Sartorius», Германия). Концентрации парацетамола, дротаверина гидрохлорида и кодеина фосфата составляли 200, 20 и 40 мг/л соответственно. В качестве биодеструктора дротаверина гидрохлорида и кодеина фосфата использовали штамм *R. rhodochrous* ИЭГМ 647, парацетамола – штамм *R. erythropolis* ИЭГМ 767 из Региональной профилированной коллекции алканотрофных микроорганизмов (акроним коллекции ИЭГМ, номер во Всемирной федерации коллекции культур 768, [8]) [2, 3, 5]. Для биодеструкции Но-шпалгина использовали ассоциацию обоих штаммов. Посевным материалом служили клетки *R. rhodochrous* ИЭГМ 647, предварительно выращенные в присутствии низких концентраций дротаверина (2 мг/л) и кодеина (4 мг/л). Клетки штамма *R. erythropolis* ИЭГМ 767 выращивали в присутствии структурного аналога парацетамола – фенола (1000 мг/л). Продолжительность процесса биодеструкции парацетамола составила 20 сут, кодеина фосфата – 90 сут, дротаверина гидрохлорида – 25 сут, Но-шпалгина – 90 сут. В качестве контролей абиотической деструкции использовали стерильный раствор соединений в среде RS.

Пробы культуральных жидкостей для аналитических исследований (2 мл) в процессе биодеструкции лекарственных средств отбирали на 10 сут в случае парацетамола, на 15 сут – дротаверина гидрохлорида, 75 сут – кодеина фосфата и 30 сут – Но-шпалгина. Подготовку проб для анализа осуществляли посредством их центрифугирования при 10000 об/мин (MiniSpin Eppendorf, Германия) в течение 5 мин. Для

хроматографического анализа дротаверина гидрохлорида использовали надосадочную жидкость (10 мкл), парацетамола и Но-шпалгина – осадок и надосадочную жидкость. В случае кодеина фосфата использовали хлороформенный экстракт надосадочной жидкости (pH 8,0).

При изучении хроматографической подвижности парацетамола и продуктов его биодеструкции исследовали 8 систем растворителей: 1П – хлороформ-ацетон (9:1); 2П – хлороформ – ацетон (8:2); 3П – гексан – этилацетат (85:15); 4П – диоксан – хлороформ – ацетон – раствор аммиака 25 % (47,5:45:5:2,5); 5П – этилацетат – спирт этиловый 95 % раствор аммиака 25 % (17:2:1); 6П – хлороформ – спирт этиловый 95 % (7:3); 7П – толуол – ацетон – спирт этиловый 95 % раствор аммиака 25 % (45:45:7,5:2,5); 8П – хлороформ – спирт этиловый 95 % (8:2). В отношении кодеина фосфата и продуктов его биодеструкции апробировали 6 систем растворителей: 1К – толуол-ацетон-спирт этиловый 95 % раствор аммиака 25 % (45:45:7,5:2,5); 2К – толуол-спирт этиловый 95 % триэтиламин (9:1:1); 3К – этилацетат – спирт – этиловый 95 % раствор аммиака 25 % (17:2:1); 4К – хлороформ – н-бутанол – раствор аммиака 25 % (70:40:15); 5К – хлороформ-спирт этиловый 95 % (9:1); 6К – хлороформ-спирт этиловый 95 % раствор аммиака 25 % (9,5:0,5:1); 7К – хлороформ-метанол-раствор аммиака 25 % (9:0,9:0,1). Для разделения дротаверина гидрохлорида и продуктов его биодеструкции использовали 6 составов подвижных фаз: 1Д – хлороформ – спирт этиловый 95 % (80:20); 2Д – бензол – метанол – раствор аммиака 25 % (20:4:0,1); 3Д – бензол-спирт этиловый 95 % раствор аммиака 25 % (80:10:0,1); 4Д – хлороформ – спирт этиловый 95 % ацетон (80:20:10); 5Д – хлороформ – спирт этиловый 95 % ацетон (80:10:5); 6Д – толуол – ацетон – спирт этиловый 95 % раствор аммиака 25 % (45:45:7,5:2,5).

Хроматографирование проводили на пластинках «Сорбфил» ПТСХ-АФ-А-УФ (ЗАО «Сорбполимер», Россия). Детекцию веществ осуществляли УФ облучением при длинах волн 254 и 365 нм, а также обработкой параами йода и реактивами Фреде, Эрдмана, Зонненшейна, Марки, Драгендорфа [1]. В качестве свидетелей лекарственных средств использовали растворы парацетамола 0,2 %, дротаверина гидрохлорида 0,002 % и кодеина фосфата 0,004 % в среде RS. Свидетелями продуктов разложения парацетамола являлись спиртовые растворы *n*-аминофенола, гидрохинона, бензохинона и пирокатехина (Merck, Германия), а продуктов биодеструкции дротаверина гидрохлорида – спиртовые растворы 3,4-диэтоксисбензальдегида и 3,4-диэтоксисбензойной кислоты (Merck, Германия).

Результаты исследования и их обсуждение

По нашим данным, наиболее эффективное разделение парацетамола и продуктов его биодеструкции наблюдалось в системах 1П, 7П и 8П (табл. 1).

Наиболее чувствительным детектором парацетамола и его метаболитов являлся УФ свет при длине волны 365 нм (предел обнаружения парацетамола УФ светом в системе 8П – 2,5 мкг/мкл, при обработке парами йода – 5 мкг/мкл).

Таблица 1

Значения величин $Rf \times 100$ парацетамола и продуктов его биодеструкции в культуральной среде *R. erythropolis* ИЭГМ 767

Исследуемые вещества	Система растворителей							
	1П	2П	3П	4П	5П	6П	7П	8П
Парацетамол	18	33	41	63	78	74	51	55
<i>n</i> -Аминофенол	16	34	38	71	81	82	53	51
Гидрохинон	59	63	49	83	94	77	69	60
Бензохинон	46	66	57	–	82	82	64	58
Пирокатехин	43	–	68	83	84	82	61	73
Неидентифицированный продукт биодеструкции	29	12	–	–	–	–	11	81

Примечание. «–» зона вещества не обнаружена.

Эффективное разделение кодеина фосфата и продуктов его биодеструкции наблюдалось в системах 1К, 3К, 7К (табл. 2). Предел обнаружения кодеина фосфата в данных системах: при облучении УФ светом с длиной волны 365 нм – 1 мкг/мл, при обработке парами йода – 2 мкг/мл, при обработке реактивом Драгендорфа – 0,5 мкг/мл. Несмотря на высокую чувствительность в отношении кодеина, реактив Драгендорфа не позволяет идентифицировать большинство продуктов биодеструкции данного вещества. Поэтому рациональным является использование ком-

бинированного детектирования: облучение УФ светом при длине волны 365 нм с последующей обработкой пластин реактивом Драгендорфа. Поскольку система 7К по сравнению с системами 1К и 3К позволяет обнаружить наибольшее количество продуктов биодеструкции кодеина, два из которых, согласно данным Lister D.L., Kanungo G. и др. [7], представляют собой 14-гидроксикодеинон ($Rf \times 100 = 53$) и дигидрокодеин ($Rf \times 100 = 23$), ее можно считать оптимальной для дальнейшего изучения параметров удерживания кодеина и продуктов его биодеструкции.

Таблица 2

Значения величин $Rf \times 100$ кодеина фосфата и продуктов его биодеструкции в культуральной среде *R. rhodochrous* ИЭГМ 647

Исследуемые вещества	Система растворителей						
	1К	2К	3К	4К	5К	6К	7К
Кодеина фосфат	34	44	23	63	28	44	36
Продукты биодеструкции	25	–	19; 41	–	–	–	15; 23; 29; 53

Примечание. «–» зона вещества не обнаружена.

Наиболее селективными системами, позволяющими разделить продукты биоде-

струкции дротаверина гидрохлорида, являлись 1Д, 3Д и 6Д (табл. 3).

Таблица 3

Значения величин $Rf \times 100$ дротаверина гидрохлорида и продуктов его биодеструкции в культуральной среде *R. rhodochrous* ИЭГМ 647

Исследуемые вещества	Система растворителей					
	1Д	2Д	3Д	4Д	5Д	6Д
Дротаверина гидрохлорид	71	32	25	65	53	75
3,4-Дизтоксibenзальдегид	80	–	78	–	–	–
3,4-Дизтоксibenзойная кислота	90	–	–	–	–	88
Неидентифицированный продукт биодеструкции	–	–	–	–	–	80

Примечание. «–» зона вещества не обнаружена.

Предел обнаружения дротаверина гидрохлорида в данных системах составил 2 мкг/мл при детектировании УФ светом (длина волны 365 нм), параами йода и реактивом Драгендорфа. Однако предпочтительно использовать УФ свет, так как данный способ, в отличие от других, наряду с дротаверином позволяет обнаружить продукты его биодеструкции.

Для определения парацетамола, дротаверина гидрохлорида и кодеина фосфата

как компонентов препарата Но-шпалгин, а также продуктов их биологической деструкции в культуральных средах родококков использовали 3 системы растворителей (табл. 4), выбранные в качестве оптимальных: 1Н – хлороформ – спирт этиловый 95% (80:20); 2Н – этилацетат – спирт этиловый 95% раствор аммиака 25% (17:2:1); 3Н – толуол – ацетон – спирт этиловый 95% раствор аммиака 25% (45:45:7,5:2,5).

Таблица 4

Значения $Rf \times 100$ компонентов Но-шпалгина и продуктов их биодеструкции в культуральных средах *R. rhodochrous* ИЭГМ 647 и *R. erythropolis* ИЭГМ 767

Объекты исследования	Подвижная фаза		
	1Н	2Н	3Н
	Значения $Rf \times 100$ компонентов препарата Но-шпалгин и продуктов их биодеструкции		
Парацетамол	55	78	51
Продукты биодеструкции	13, 58, 60, 73, 81	81, 82, 84, 94	11, 53, 64, 61, 69
Дротаверина гидрохлорид	51	13	75
Продукты биодеструкции	22	5, 88	5, 15, 90
Кодеина фосфат	32	23	34
Продукты биодеструкции	–	19, 41	25, 43, 48, 71
Неидентифицированные продукты биодеструкции препарата Но-шпалгин	–	–	80, 86

Примечание. «–» зона вещества не обнаружена.

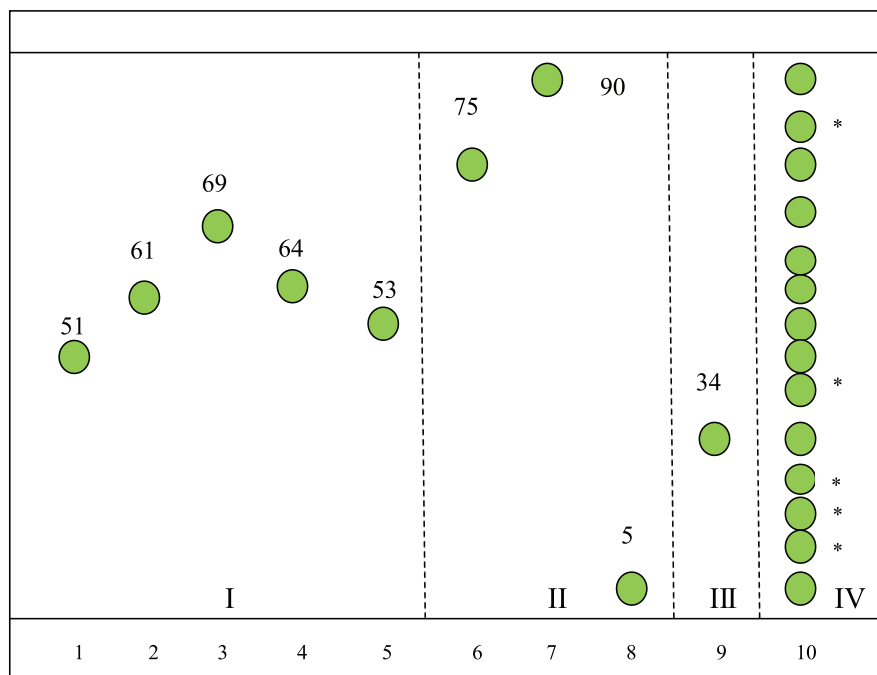
По нашим данным, оптимальной системой для разделения компонентов препарата Но-шпалгин и продуктов их биодеструкции является система 3Н (табл. 5, рисунок). Детектор – УФ свет при длине волны 365 нм. Анализ продуктов биодеструкции парацетамола в данной системе растворителей позволил обнаружить, помимо парацетамола ($Rf \times 100 = 51$), *n*-аминофенол ($Rf \times 100 = 53$), бензохинон ($Rf \times 100 = 64$), гидрохинон ($Rf \times 100 = 69$) и два неидентифицированных вещества ($Rf \times 100 = 61$ и $Rf \times 100 = 11$). Среди продуктов биодеструкции дротаверина гидрохлорида, помимо дротаверина ($Rf \times 100 = 75$), обнаружены соединения: 3,4-диэтоксibenзальдегид ($Rf \times 100 = 90$), 3,4-диэтоксibenзойная кислота ($Rf \times 100 = 5$) и неидентифицированное вещество ($Rf \times 100 = 15$). В качестве продуктов биодеструкции кодеина фосфата в культуральной жидкости родококков, помимо кодеина ($Rf \times 100 = 34$), присутствовало четыре неидентифициро-

ванных вещества с $Rf \times 100$: 25; 43; 48; 71. Кроме того, в культуральной среде обнаружены два неидентифицированных соединения с $Rf \times 100$: 80 и 86.

Хроматографическую подвижность парацетамола, кодеина фосфата, дротаверина гидрохлорида и продуктов их биодеструкции как таковых, а также при совместном присутствии в составе комплексного препарата Но-шпалгин изучали в трехкратной повторности в выбранных оптимальных системах растворителей (табл. 5). Результаты параллельных определений считали сходными (repeatability) при условии:

$$|X_1 - X_n| < L(P, m) \cdot S. [1].$$

Данные табл. 6 свидетельствуют о повторяемости (сходимости) измерений коэффициентов подвижности парацетамола, кодеина фосфата, дротаверина гидрохлорида, препарата Но-шпалгин и продуктов их биодеструкции в оптимальных системах растворителей.



Хроматографическое поведение компонентов препарата Но-шпалгин и продуктов их биодеструкции в культуральных средах родококков в системе 3Н:

*I – свидетели парацетамола и продуктов его биодеструкции: 1 – парацетамол; 2 – пирокатехин; 3 – гидрохинон; 4 – бензохинон; 5 – *n*-аминофенол; II – свидетели дротаверина гидрохлорида и продуктов его биодеструкции: 6 – дротаверина гидрохлорид; 7 – 3;4-диэтоксibenзальдегид; 8 – 3;4-диэтоксibenзойная кислота; III – свидетель кодеина фосфата (9); IV – культуральная жидкость, содержащая Но-шпалгин и продукты его биодеструкции (10); * – неидентифицированные продукты биодеструкции ($R_f \times 100$: 11; 15; 25; 48; 80)*

Таблица 5

Оценка повторяемости результатов параллельных определений коэффициентов подвижности компонентов препарата «Но-шпалгин» и продуктов их биодеструкции

Исследуемые вещества	Метрологические характеристики ($m = 3, P = 95\%, L = 3,31$)					
	X_1	X_2	X_3	\bar{X}	S	$L \times S$
1	2	3	4	5	6	7
Парацетамол и продукты биодеструкции, система 8П						
Парацетамол	55	55	54	54,67	0,46	1,52
<i>n</i> -Аминофенол	51	50	52	51,00	1,0	3,31
Гидрохинон	60	59	59	59,33	0,96	3,18
Бензохинон	58	57	58	57,67	0,49	1,62
Пирокатехин	73	74	71	72,67	1,26	4,17
Неидентифицированный продукт биодеструкции	81	81	80	80,67	0,69	2,28
Кодеина фосфат и продукты биодеструкции, система 7К						
Кодеина фосфат	36	36	36	36,0	0	0
14-Гидроксикодеинон	53	53	54	53,33	0,93	3,07
Продукт биодеструкции № 1	28	28	26	27,33	1,15	3,80
Дигидрокодеин	23	23	23	23,0	0	0
Продукт биодеструкции № 2	15	15	14	14,67	0,58	1,92
Дротаверина гидрохлорид и продукты биодеструкции, система 1Д						
Дротаверина гидрохлорид	71	71	70	70,67	0,61	2,02
3,4-Диэтоксibenзальдегид	91	90	89	90	1,0	3,31
3,4-Диэтоксibenзойная кислота	80	80	79	79,67	0,68	2,25
Дротаверина гидрохлорид	71	71	70	70,67	0,61	2,02

Окончание табл. 6

1	2	3	4	5	6	7
Препарат Но-шпалгин, система 3Н						
Парацетамол	61	61	60	60,67	0,52	1,72
Кодеина фосфат	34	34	32	33,33	1,29	4,27
Дротаверина гидрохлорид	74	74	75	74,33	0,58	1,92

Пр и м е ч а н и я : X_n – экспериментально полученное значение $Rf \times 100$; \bar{X} – среднее значение; S – стандартное отклонение; L – фактор, вычисленный по Пирсону $L(P; m)$ при $P = 95\%$ [1].

Заключение

Установлены оптимальные условия идентификации парацетамола, дротаверина гидрохлорида, кодеина фосфата и продуктов их биодеструкции в культуральных жидкостях родококков методом тонкослойной хроматографии. Получена повторяемость (сходимость) измерений коэффициентов подвижности исследуемых веществ. Показана возможность использования разработанной методики для идентификации компонентов комплексного лекарственного средства Но-шпалгин в культуральной жидкости родококков. Относительная простота и экспрессность методики обеспечивают ее использование в лабораторных условиях при изучении механизмов разложения лекарственных средств, а также при разработке способов высокоэффективного удаления их из сточных вод.

Список литературы

1. Акроним коллекции ИЭГМ, номер во Всемирной федерации коллекции культур 768, www.iegml.ru/iegmlcol/strains/index.html. Государственная Фармакопея РФ: в 2 ч. (2 часть). Общие методы анализа / МЗ и СР РФ. – 12-е изд., доп. – М.: Медицина, 2010. – С. 198–204.
2. Ившина И.Б., Рычкова М.И., Вихарева Е.В., Чекрышкина Л.А., Мишенкина И.И. Дegradaция парацетамола с истекшим сроком годности свободными клетками актинобактерий // Катализ в промышленности. – 2006. – № 2. – С. 44–49.
3. Плотников А.Н., Тюмина Е.А., Рычкова М.И., Мишенкина И.И., Вихарева Е.В., Ившина И.Б. Обнаружение кодеина в культуральных средах родококков методом тонкослойной хроматографии // Человек и лекарство: сб. материалов конгресса: XXI Росс. Нац. Конгресс «Человек и лекарство» (Москва, 7–11 апреля 2014 г.). – М., 2014. – С. 308–309.
4. Регистр лекарственных средств России [Электронный ресурс]: официальный сайт. – Электрон. дан. – Режим доступа: <http://www.rlsnet.ru/> (дата обращения: 15.05.2014).
5. Ivshina I.B., Vikhareva E.V., Richkova M.I., Mukhutdinova A.N., Karpenko Ju.N. Biodegradation of drotaverine hydrochloride by free and immobilized cells of *Rhodococcus rhodochrous* IEGM 608 // World J. Microbiol. Biotechnol. – 2012. – Vol. 28. – P. 2997–3006.
6. Lee E., Lee S., Park J., Kim Y., Cho J. Removal and transformation of pharmaceuticals in wastewater treatment plants and constructed wetlands // Drink. Water Eng. Sci. Discuss. – 2013. – Vol. 6. – P. 89–98.

7. Lister D. L., Kanungo G., Rathbone D. A., Bruce N.C. Transformations of codeine to important semisynthetic opiate derivatives by *Pseudomonas putida* m10 // Microbiology Letters. – 1999. – Vol. 181. – P. 137–144.

8. The List of Species and Strains of IEGM Collection [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.iegml.ru/iegmlcol/strains/index.html> (дата обращения: 10.03.2014).

9. Nikolaou A. Pharmaceuticals and related compounds as emerging pollutants in water: analytical aspects / A. Nikolaou // Global NEST Journal. – 2013. – Vol 15, № 1. – P. 1–12.

References

1. Gosudarstvennaja Farmakopeja RF: v 2 ch (2 chast'). *Obschie metody analiza / MZ i SR RF. – 12-e izd., dop. (The State Pharmacopoeia of Russian Federation in 2 parts [2nd part]. General methods of analysis)*, Moscow, 2010, Vol. 12, pp. 198–204.
2. Ivshina I.B., Rychkova M.I., Vikhareva E.V., Chekryshkina L.A., Mishenina I.I., *Kataliz v promyshlennosti (Catalyse in industry)*, 2006, no 2, pp. 44–49.
3. Plotnikov A.N., Tyumina E.A., Rychkova M.I., Mishenina I.I., Vikhareva E.V., Ivshina I.B., *Sb. materialov kongressa: XXI Ross. Nac. Kongress «Chelovek i lekarstvo» (Congress sourcebook: XXI Russian National Congress «Man and medicine»)*, Moscow, 2014, pp. 308–309.
4. *Registr lekarstvennyh sredstv Rossii [Elektronnyj resurs]: oficial'nyj sayt (Register of medicines of Russia [electronic resource]: official site)* available at: www.rlsnet.ru.
5. Ivshina I. B., Vikhareva E.V., Richkova M.I., Mukhutdinova A.N., Karpenko Ju.N., *World J. Microbiol. Biotechnol*, 2012, vol. 28, pp. 2997–3006.
6. Lee E., Lee S., Park J., Kim Y., Cho J., *Drink. Water Eng. Sci. Discuss*, 2013, vol. 6, pp. 89–98.
7. Lister D.L., Kanungo G., Rathbone D.A., Bruce N.C., *Microbiology Letters*, 1999, vol. 181, pp. 137–144.
8. The List of Species and Strains of IEGM Collection [electronic resource]: available at: www.iegml.ru/iegmlcol/strains/index.html.
9. Nikolaou A, *Global NEST Journal*, 2013, vol. 15, no. 1, pp. 1–12.

Рецензенты:

Хомов Ю.А., д.фарм.н., профессор кафедры фармацевтической химии ФЗО и ФДПО, ГБОУ ВПО «ПГФА» Минздрава России, г. Пермь;

Михайловский А.Г., д.фарм.н., профессор кафедры общей и органической химии, ГБОУ ВПО «ПГФА» Минздрава России, г. Пермь.

Работа поступила в редакцию 15.07.2014.