

УДК 615.326, 615.453.3

DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-4-101-107

Бондарев А.В.
Жилиякова Е.Т.
Агарина А.В.
Новиков О.О.
Малютина А.Ю.

**РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ГРАНУЛ
С АДСОРБЦИОННЫМ ДЕЙСТВИЕМ**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия
E-mail: alexbond936@yandex.ru

Аннотация

В настоящее время основным методом профилактики и лечения интоксикационных процессов остается метод энтеросорбции. Перспективной группой энтеросорбентов являются медицинские глины. В России отсутствуют лекарственные формы из медицинских глин на основе субстанции отечественного производства. В статье представлены этапы разработки состава и технологии твердой лекарственной формы «гранулы с адсорбционным действием» на основе монтмориллонитовой глины. Разработано 13 модельных смесей гранул. Определены их технологические характеристики и адсорбционная активность. Проведенные экспериментальные исследования по изучению ряда вспомогательных веществ и модельных смесей показали, что в наибольшей степени предъявляемым к гранулам технологическим требованиям и адсорбционной активности соответствует модельная смесь с поливиниловым спиртом. Результаты биофармацевтического исследования в опытах *in vitro* по определению адсорбционной активности показали, что адсорбционная активность гранул в модели желудка составила $57,3 \pm 0,3$ мг/г, модели кишечника – $58,9 \pm 0,2$ мг/г. В среде желудка и среде кишечника замечена высокая адсорбционная активность, но при повышении температуры и сдвиге pH среды в кислую сторону наблюдается уменьшение адсорбционной активности. Полученные данные внесены в проект технологического регламента на лекарственный препарат «гранулы медицинской монтмориллонитовой глины с адсорбционным действием».

Ключевые слова: гранулы; монтмориллонитовая глина; технологические характеристики; адсорбционная активность.

Bondarev A.V.
Zhilyakova E.T.
Novikov O.O.
Malyutina A.S.

**DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY
OF GRANULES WITH THE ADSORPTION ACTION**

Belgorod State National Research University, 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia. E-mail: alexbond936@yandex.ru

Abstract

The main method of prevention and treatment of intoxication processes is the method of enterosorption. Medical clay is a promising group of enterosorbents. There are no dosage forms of medical clays on the basis of the substance of domestic production in Russia. The article presents the stages of development of the technology of solid dosage forms «granules with the adsorption action» based on montmorillonite clay. The authors developed 13 model compounds of granules and determined their technological characteristics and adsorption activity. The experimental studies of a number of excipients and model compounds showed that the model with polyvinyl alcohol possesses the greatest extent of the requirements imposed to the technological requirements of the granules and adsorption activity. The results of biopharmaceutical studies *in vitro* experiments on determination of adsorption activity showed that the adsorption activity of the granules in the model stomach was 57.3 ± 0.3 mg/g, the model intestine of 58.9 ± 0.2 mg/g. In the environment of the stomach and the environment of the intestine, there was observed a high adsorption activity, but at higher temperatures and shift the pH to the acid side, there was observed a decrease in adsorption activity. The obtained data is entered into the project of technological rules for medicinal product «medical granules montmorillonite clay with adsorptive action».

Keywords: granules; montmorillonite clay; technological characteristics; adsorption activity.

Введение

В настоящее время основным методом лечения экзо- и эндогенных отравлений является метод энтеросорбции, основанный на способности энтеросорбционных лекарственных средств связывать и выводить токсические вещества из организма. В отличие от инвазивных методов детоксикации организма, энтеросорбция является наименее затратным и в то же время эффективным и безопасным методом [8, 10]. 78 % интоксикационных процессов (ВОЗ, 2014) могут лечиться методом энтеросорбции [7]. 85 % отравлений приходится на детей до 6 лет и взрослых 18-29 лет. Наиболее часто встречаются отравления некачественными продуктами питания. В США отравления некачественными продуктами питания составляют 76 млн. в год [9]. В России указанная статистика не ведется.

Лечебное действие энтеросорбции обусловлено прямым и опосредованным эффектами:

1) прямой эффект – это фиксация и выведение из желудочно-кишечного тракта экзогенных веществ, бактериальных токсинов, эндогенных продуктов секреции и гидролиза, биологически активных веществ, сорбция патогенных, условно-патогенных микроорганизмов, вирусов и радионуклидов;

2) опосредованный эффект – это устранение или ослабление токсико-аллергических реакций, профилактика эндотоксикоза, снижение метаболической нагрузки на органы экскреции и детоксикации, коррекция процессов обмена веществ, восстановление целостности и проницаемости слизистых оболочек, стимуляция моторики кишечника [4].

Для успешного лечения заболеваний, сопряженных с интоксикацией организма, необходимо располагать достаточным ассортиментом высокоэффективных энтеросорбентов. Перспективным в этом отношении является минеральное сырье, в частности медицинские глины, что объясняется их хорошим адсорбционным действием, а также наличием у медицинских глин множества прямых и опосредованных лечебно-профилактических эффектов, которые обусловлены строением и физико-химическими свойствами составляющих глины минералов, способных связывать и выводить из организма токсические вещества [3]. Впервые термин «медицинская глина», объединивший глины различного состава,

применяемые в гастроэнтерологии, был употреблен французскими учеными Триа Ж.М., Жером М.С., Дюбук Ж.П. [5]. Медицинские глины, помимо высоких показателей удельной поверхности, обладают ионообменной способностью и стабилизируют слизистый барьер желудочно-кишечного тракта, связывают токсины во всех его отделах. Медицинские глины обладают антидиарейным, адсорбционным, обволакивающим и гастропротективным фармакологическим действием.

В России (ГК «Ремедиум», 2014) зарегистрированы четыре лекарственных препарата на основе медицинских глин: три из которых изготавливают на основе субстанции производства США, один – на основе субстанции производства Франции. В результате обзора современного фармацевтического рынка энтеросорбентов отчетливо вырисовываются общие проблемы, связанные с применением этих лекарственных средств: преобладание групп активированного угля и лигнина гидролизного, малое количество современных полифункциональных энтеросорбентов на основе медицинских глин, а также отсутствие фармацевтической субстанции на основе отечественного минерального сырья [1, 3]. Отечественный лекарственный препарат позволит решить ряд проблем, озвученных в «Стратегии Фарма 2020»: повысить долю фармацевтической продукции отечественного производства на российском рынке к 2020 г., решить проблему импортозамещения, а также повысить обороноспособность страны, т.к. эти препараты в военное время могут использоваться для оказания медицинской помощи пораженным ионизирующим излучением и боевыми отравляющими веществами.

Цель работы: разработка состава и технологии гранул с адсорбционным действием.

Материалы исследования: монтмориллонитовая глина (МГ) Белгородского месторождения. Для использования в фармацевтических целях минеральное сырье предварительно подвергли очистке и контролю по содержанию основных химических элементов и примесей.

Методы исследования: физико-химические, технологические, биофармацевтические.

Задачи исследования:

1) разработать состав и технологию гранул с адсорбционным действием;

- 2) определить технологические характеристики гранул;
- 3) определить адсорбционную активность гранул;
- 4) провести биофармацевтические исследования *in vitro* адсорбционной активности гранул.

Результаты исследования и их обсуждение

Порошок как лекарственная форма для внутреннего применения имеет ряд отрицательных показателей: низкую стабильность и неудовлетворительные органолептические показатели. При приготовлении суспензии глина в воде образует комкообразные агрегаты и плохо распределяется в жидкой фазе. Нами предложена лекарственная форма с адсорбционным действием на основе монтмориллонитовой глины в виде гранул, а также экспериментально обоснован состав гранул МГ.

Согласно технологической и дисперсологической характеристике лекарственных форм по Прозоровскому А.С., гранулы как твердые пористые тела относят к связнодисперсной системе без дисперсионной среды, что обуславливает ряд их положительных свойств: гранулы более стабильны, чем порошки, имеют оптимальные технологические показатели [2]. Получают гранулы сухим или влажным гранулированием. При сухом гранулировании глины получаемые гранулы не соответствуют требованиям фармакопейной статьи на гранулы. При влажном гранулировании глины наблюдается укрупнение частиц и, как следствие, уменьшение ее удельной поверхности и адсорбционной емкости. Изготовление гранул МГ проводили с учетом природы и физико-химических свойств основного и вспомогательных веществ. Процесс изготовления осуществляли в строгом соответствии с технологическим регламентом. Все сырье (основное и вспомогательное), упаковочные материалы подвергались входному контролю в соответствии с действующей документацией.

МГ по своим физико-химическим показателям может гранулироваться без

связующего вещества, но получаемые таким образом гранулы плохо гранулируются, переувлажняются, на выходе получаются гранулы различного размера, при хранении они не сохраняют стабильность. Для улучшения технологических характеристик и повышения качества получаемого продукта в состав гранулирующей жидкости были добавлены вспомогательные вещества.

В качестве гранулирующей жидкости были взяты вода очищенная, растворы натрий-карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ), гидроксипропил-метилцеллюлозы (ГПМЦ), поливинилового спирта (ПВС) в концентрациях 1 %, 3 % и 5 %. Гранулы МГ получены методом влажного гранулирования, который заключается в увлажнении ингредиентов гранулирующим раствором с последующим продавливанием и получением из влажной массы гранул определенной величины. Формование гранул осуществляли продавливанием увлажненных масс через сито с диаметром отверстий 1 мм с помощью полимерной пластинки. Сушку гранул проводили в сушильном шкафу при температуре 40-50 °С до остаточной влажности не более 8 %. В период сушки перемешивали гранулы через каждые 10-15 минут. Сухие гранулы должны быть достаточно твердыми, оказывающими заметное сопротивление при сжатии, а также должны соответствовать требованиям ГФ XI. При изготовлении модельных смесей 5, 9 и 13 МГ и вспомогательное вещество (30 : 0,3) подвергали механической обработке в шаровой мельнице до получения гомогенной массы. В качестве гранулирующей жидкости использовали воду очищенную.

Получено 13 модельных смесей гранул. Для каждой модели проводили исследования технологических характеристик, таких как: размер гранул, максимальная насыпная плотность, сыпучесть, угол естественного откоса, истираемость и распадаемость. Экспериментальные технологические исследования проводили при температуре 20 °С и относительной влажности 720 мм рт. ст., распадаемость определяли при 37 °С. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Технологические характеристики модельных смесей гранул

Table 1

Technological characteristics of model compounds of granules

№ п/п	Модельная смесь	Технологические характеристики					
		размер гранул, мм	макс. нас. плотность, г/мл	сыпучесть, г/с	угол естественного откоса, °	истираемость, %	распадаемость, мин
1	ММГ - вода очищ.	1,0-2,0	0,760	5,5	31-35	1,2	2
2	ММГ - раствор 1% Na-КМЦ	1,0-2,0	0,759	5,6	31-35	1,0	4
3	ММГ - раствор 3% Na-КМЦ	1,0-2,0	0,760	5,8	31-35	0,9	5
4	ММГ - раствор 5% Na-КМЦ	1,0-2,0	0,760	5,9	31-35	0,9	6
5	ММГ - Na-КМЦ - вода очищ.*	1,0-2,0	0,759	5,8	31-35	1,1	5
6	ММГ - раствор 1% ГПМЦ	1,0-2,0	0,759	5,7	31-35	0,8	4
7	ММГ - раствор 3% ГПМЦ	1,0-2,0	0,759	5,8	31-35	0,8	5
8	ММГ - раствор 5% ГПМЦ	1,0-2,0	0,761	5,9	31-35	0,7	5
9	ММГ - ГПМЦ - вода очищ.*	1,0-2,0	0,759	5,8	31-35	1,1	5
10	ММГ - раствор 1 % ПВС	0,5-1,0	0,761	5,8	31-35	0,9	3
11	ММГ - раствор 3 % ПВС	0,5-1,0	0,761	6,0	25-30	0,8	3
12	ММГ - раствор 5 % ПВС	0,5-1,0	0,761	6,0	25-30	0,8	3
13	ММГ - ПВС - вода очищ.*	0,5-1,0	0,760	5,6	25-30	1,0	3

*Для трех модельных смесей применяли технологию совместной механической обработки МГ и вспомогательных веществ в шаровой мельнице до получения гомогенной массы, в качестве гранулирующей жидкости использовали воду очищенную

Из таблицы 1 следует, что оптимальный размер имеют гранулы модельных смесей № 10, 11, 12. Максимальная насыпная плотность у всех модельных смесей составляет от 0,759 г/мл до 0,761 г/мл. Гранулирование в 2 раза увеличивает сыпучесть получаемых гранул, по сравнению с порошком. Сыпучесть составила от 5,5 г/с до 6,0 г/с. Угол естественного откоса составил 30-35° для модельных смесей № 1-10, 13 и 25-30° для модельных смесей № 11-12, что указывает на хорошую сыпучесть в первом случае и очень хорошую во втором. Истираемость модельных смесей № 1, 5 и 9 составила более 1 %, что является неудовлетворительным показателем. Гранулы модельных смесей № 10-12 с ПВС легко поддаются структурированию, получают однородными по окраске и достаточно

однородными по размерам, с показателем сыпучести 5,8-6,0 г/с, количество более мелких и более крупных гранул не превышает 5 %.

Следующий этап работы был направлен на изучение адсорбционной активности модельных смесей гранул. В качестве маркеров, позволяющих определить эффективность действия сорбентов в отношении среднемолекулярных токсинов, использовали красители метиленовый синий, феноловый красный и метиленовый оранжевый. Полученные данные представлены в таблице 2.

Как следует из таблицы 2, модельные смеси гранул с Na-КМЦ и ГПМЦ обладают низкой адсорбционной способностью. Данный факт мы объяснили взаимодействием указанных полимеров с активными сорбционными центрами МГ.

Максимальной адсорбционной активностью по отношению к метиленовому синему, феноловому красному, емкостью ионного обмена обладают

смеси № 10 и № 11. Учитывая их технологические свойства, можно утверждать, что модельная смесь № 11 обладает оптимальным составом.

Таблица 2

Адсорбционная активность модельных смесей гранул

Table 2

Adsorption activity model for compounds of granules

№ п/п	Модельная смесь	Адсорбционная активность, мг/г			Емкость катионного обмена, мг×экв на 100 г глины
		метиленовый синий	феноловый красный	метиловый оранжевый	метиленовый синий
1	ММГ - вода очищ.	57,2±0,1	18±0,1	адсорбция слабая (2-3 мг/г)	17,9
2	ММГ - раствор 1% Na-КМЦ	45,0±0,2	12±0,1		14,1
3	ММГ - раствор 3% Na-КМЦ	43,0±0,3	12±0,3		13,4
4	ММГ - раствор 5% Na-КМ.	40,1±0,3	11±0,2		12,5
5	ММГ - Na-КМЦ - вода очищ.*	40,2±0,2	16±0,2		12,6
6	ММГ - раствор 1% ГПМЦ	45,0±0,1	19±0,1		14,1
7	ММГ - раствор 3% ГПМЦ	44,2±0,2	18±0,2		13,8
8	ММГ - раствор 5% ГПМЦ	42,3±0,2	16±0,2		13,2
9	ММГ - ГПМЦ - вода очищ.*	42,0±0,2	16±0,2		13,1
10	ММГ - раствор 1 % ПВС	60,0±0,2	20±0,1		18,8
11	ММГ - раствор 3 % ПВС	60,5±0,2	21±0,2		18,9
12	ММГ - раствор 5 % ПВС	60,1±0,2	20±0,2		18,8
13	ММГ - ПВС - вода очищ.*	59,4±0,2	20±0,2		18,6

*Для трех модельных смесей применяли технологию совместной механической обработки МГ и вспомогательных веществ в шаровой мельнице до получения гомогенной массы, в качестве гранулирующей жидкости использовали воду очищенную.

При приеме внутрь энтеросорбент входит в состав химуса и оказывает адсорбирующее действие на всем протяжении желудочно-кишечного тракта. Для определения влияния температуры и pH среды на адсорбционную активность проведены биофармацевтические исследования в опытах *in vitro* в растворах,

имитирующих физиологические среды. pH желудка моделировали соляной кислотой до 2,0 (время опыта – 20 мин); pH 12-перстной кишки моделировали тоже соляной кислотой до 7,5, т.к. исходная pH – 8,5 (время опыта – 20 мин). Температура опытов составляла 37°C. Полученные данные представлены в таблице 3.

Таблица 3

Результаты биофармацевтических исследований в опытах *in vitro* по определению адсорбционной активности

Table 3

Results of biopharmaceutical studies *in vitro* experiments on determination of adsorption activity

Вид модели	Желудок	Кишечник	Обычные условия
Характеристика модели	<i>t</i> =37 °C, pH 2,0, время 20 мин	<i>t</i> =37 °C, pH 7,5, время 20 мин	<i>t</i> =20°C, pH 8,5, время 20 мин
Адсорбционная активность, мг/г	57,3±0,3	58,9±0,2	60,5±0,2

Как следует из таблицы 3, адсорбционная активность в модели желудка составила 57,3±0,3 мг/г, модели кишечника – 58,9±0,2 мг/г.

На рисунке представлена диаграмма зависимости адсорбционной активности гранул МГ в моделях желудка, кишечника и в обычных условиях.

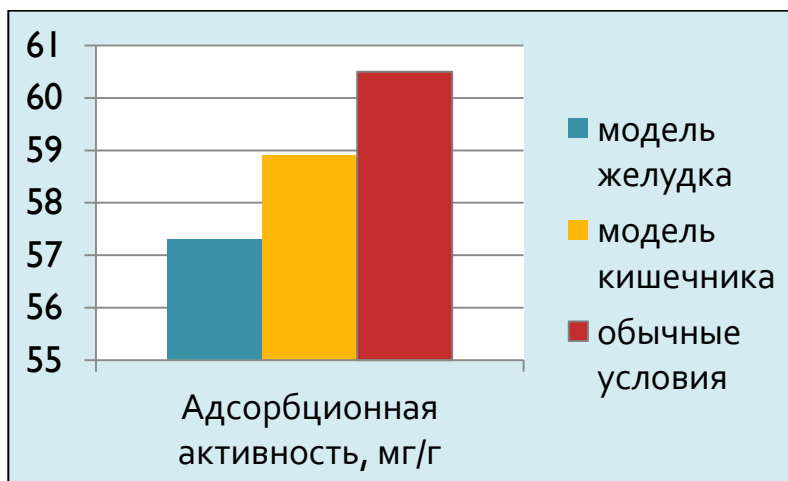


Рис. Адсорбционная активность гранул МГ в моделях желудка, кишечника и в обычных условиях
Fig. Adsorption activity of the granules of montmorillonite clay in the stomach, intestine and in normal conditions

Как видно из рисунка 1, в среде желудка и среде кишечника замечена высокая адсорбционная активность, но при повышении температуры и сдвиге рН среды в кислую сторону наблюдается уменьшение адсорбционной активности. Рабочая гипотеза гранулирования глины основана на замедлении этого процесса и сохранения заявленной адсорбционной активности при употреблении гранул *per os*.

Научные исследования выполнены в рамках научного направления НИУ «БелГУ»: «Разработка методологических подходов к анализу природных и синтетических биологически активных соединений в объектах различного происхождения. Изучение фармакологических аспектов использования данных биологически активных соединений».

Заключение

1. Разработаны состав и технология получения гранулированной лекарственной формы с адсорбционным действием на основе российского минерального сырья – монтмориллонитовой глины;

2. Определены технологические характеристики гранул. Гранулы модельных смесей № 10-12 с ПВС легко поддаются структурированию, получают однородными по окраске и достаточно однородными по размерам, с показателем сыпучести 5,8-6,0 г/с, количество более мелких и более крупных гранул не превышает в сумме 5 %.

3. Определена адсорбционная активность гранул. Адсорбционная активность гранул по метиленовому синему составила 60,5±0,2 мг/г. Проведенные экспериментальные исследования по изучению ряда вспомогательных веществ и модельных смесей показали, что в наибольшей

степени предъявляемым к гранулам технологическим требованиям и адсорбционной активности соответствует модельная смесь № 11. Предложен следующий оптимальный состав гранул: медицинская монтмориллонитовая глина – 3,0 г, поливиниловый спирт – 0,03 г.

4. Проведены биофармацевтические исследования *in vitro* адсорбционной активности гранул. Адсорбционная активность у модели желудка составила 57,3±0,3 мг/г, модели кишечника – 58,9±0,2 мг/г. Полученные данные внесены в проект технологического регламента на лекарственный препарат «гранулы медицинской монтмориллонитовой глины с адсорбционным действием».

Список литературы

1. Бондарев А.В. Анализ российского фармацевтического рынка энтеросорбционных лекарственных препаратов // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. 2013. № 10, ч. 2. С. 259-261.
2. Бондарев А.В., Жилиякова Е.Т. Экспериментально-теоретическое обоснование и разработка энтеросорбента на основе медицинских глин // Молодая фармация – потенциал будущего : материалы III всеросс. науч. конф. студентов и аспирантов с междунар. уч., (Санкт-Петербург), 25-26 апреля 2013 г. С. 150.
3. Жилиякова Е.Т., Самсонов А.А., Голубев Н.Н. Бондарев А.В. Обзор российских энтеросорбционных лекарственных средств // Ремедиум. 2014. № 10. С. 40-47.
4. Маев И.В., Аспекты клинического применения энтеросорбента Неосмектин // Болезни органов пищеварения. 2008. № 2. С. 62-64.
5. Триа Ж.М., Марсель С.Ж., Дюбук Ж.П. Терапевтическое применение медицинских глин в гастроэнтерологии // Болезни органов пищеварения. 2006. Т. 8, № 1. С. 35-38.

6. Урсова Н.И., Горелов А.В. Современный взгляд на проблему энтеросорбции. Оптимальный подход к выбору препарата // Русский медицинский журнал. 2006. Т. 14, № 19. С. 1391-1396.

7. 10 ведущих причин смерти в мире / Всемир. орг. здравоохранения (ВОЗ). (Информ. бюл.; № 310) – Женева, 2014. – URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru> (дата обращения 17.08.2016).

8. Liashenko N.V. Peculiarities of enterosorption via nasointestinal probe using sorbent diosmectite. Klin. Khir. 2014. Vol. 12. Pp. 16-18.

9. Poisoning statistics. National capital poisoning center. – Washington, DC, 2001-2016. – URL: <http://www.poison.org/stats> (date of access: August 17, 2016).

10. Szajewska H., Dziechciarz P., Mrukowicz J. Meta-analysis: Smectite in the treatment of acute infectious diarrhoea in children / H. Szajewska, // Aliment. Pharmacol. Ther. 2005. Vol. 23. № 2. Pp. 217-227.

References

1. Bondarev A.V. Analysis of the Russian Pharmaceutical Market of Enterosorption Medicines. Carrent Problems of Humanitarian and Natural Sciences. 2013. N. 10, part 2. Pp. 259-261.

2. Bondarev A.V., Zhilyakova E.T. Experimental and Theoretical Substantiation and Development of the Enterosorbent on the Basis of Medical Clays. Young Pharmacy – the Potential of the Future: materials of the IIIrd all-Russian. Scientific. Conf. students and post-graduates with Intern. education, (St. Petersburg), 25-26 April 2013. P. 150.

3. Zhilyakova E.T., Bondarev A.V. Review of the Russian Enterosorption Drugs. Remedium. 2014. N. 10. Pp. 40-47.

4. Maev I.V., Samsonov A.A., Golubev N.N. Aspects of Clinical Application of the Enterosorbent Neosmectin. Diseases of the Digestive System. 2008. N. 2. Pp. 62-64.

5. Tria J.M., Marseille C.J., Dubuque J.P. the Therapeutic Use of Medical Clays in Gastroenterology. Diseases of the Digestive System. 2006. Vol. 8, N. 1. Pp. 35-38.

6. Ursova N.I. Gorelov A.V. A Contemporary View on the Issue of Enterosorption. The Best Approach to Drug Selection. Russian MEDICAL JOURNAL. 2006. Vol. 14, N. 19. Pp. 1391-1396.

7. 10 Leading Causes of Death in the World / ed. org. health (WHO). (bull.; N. 310) – Geneva, 2014. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru> (date of access: August 17, 2016).

8. Liashenko N.V. Peculiarities of enterosorption via nasointestinal probe using sorbent diosmectite. Klin. Khir. 2014. Vol. 12. Pp. 16-18.

9. Poisoning statistics. National capital poisoning center. – Washington, DC, 2001-2016. URL: <http://www.poison.org/stats> (date of access: August 17, 2016).

10. Szajewska H., Dziechciarz P., Mrukowicz J. Meta-analysis: Smectite in the treatment of acute infectious diarrhoea in children. Aliment. Pharmacol. Ther. 2005. Vol. 23. № 2. Pp. 217-227.

Бондарев Александр Васильевич старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии, кандидат фармацевтических наук

Жилиякова Елена Теодоровна заведующая кафедрой фармацевтической технологии, доктор фармацевтических наук, профессор

Новиков Олег Олегович заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии, доктор фармацевтических наук, профессор

Малютина Анастасия Юрьевна старший преподаватель кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии, кандидат фармацевтических наук

Bondarev Alexander Vasilevich, PhD in Pharmacy, Senior Lecturer, Department of Pharmaceutical Technology,

Zhilyakova Elena Teodorovna, Doctor of Pharmacy, Professor, Head of Department of Pharmaceutical Technology, Professor

Novikov Oleg Olegovich, Doctor of Pharmacy, Professor, Head of Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy,

Malyutina Anastasiya Yurievna, PhD in Pharmacy, Senior Lecturer, Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy