

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 543.42.062:615.07

3.4.1 Промышленная фармация и технология получения лекарств

DOI: 10.37903/vsgma.2022.4.26 EDN: TAFQUG

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ АТЕНОЛОЛА В НОВОЙ МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ «АТЕНОЛОЗОЛЬ»

© Попова М.И., Кобелева Т.А., Сичко А.И., Шаповалова Е.М.

Тюменский государственный медицинский университет, Россия, 625023, Тюмень, ул. Одесская, 54

Резюме

Цель. Разработать спектрофотометрический способ анализа атенолола в новой мягкой лекарственной форме «Атенолозол», изготовленной на основе титансодержащего геля.

Методика. Для проведения анализа использовали фармацевтическую субстанцию атенолола, гель «Тизоль», мягкую лекарственную форму «Атенолозол», содержащую 0,5% бета-адреноблокатора в титансодержащей основе. Исследование осуществляли методом спектрофотометрии в ближней ультрафиолетовой области при помощи прибора СФ-2000. Разработанная методика валидирована в соответствии с ОФС.1.1.0012.15 по следующим параметрам: специфичность, линейность, прецизионность, правильность. Результаты экспериментальной работы статистически обрабатывали согласно требованиям Государственной фармакопеи Российской Федерации методами современной математической статистики (регрессионный анализ) с применением программы Microsoft Excel.

Результаты. При изучении спектров поглощения атенолола установлено, что анализ лекарственного вещества методом спектрофотометрии целесообразно проводить в области длин волн 275 нм. Чувствительность определения атенолола оценивали через открываемый минимум, который составляет 4,545 мкг/мл. Содержание изучаемого препарата в мягкой лекарственной форме устанавливали по уравнению градуировочного графика. Результаты исследования показали, что масса атенолола в мази «Атенолозол» находится в пределах 0,0403-0,0436 г, допустимых по нормативной документации для мягких лекарственных форм.

Заключение. По результатам исследования выбраны оптимальные условия проведения спектрофотометрического анализа, на основании чего разработан и предложен способ количественного определения атенолола в мази «Атенолозол» с относительной ошибкой, не превышающей $\pm 1,70\%$.

Ключевые слова: атенолол, тизоль, спектрофотометрия, количественное определение, валидация

SPECTROPHOTOMETRIC ANALYSIS OF ATENOLOL IN THE NEW SOFT DOSAGE FORM «ATENOLOZOL»

Popova M.I., Kobleva T.A., Sichko A.I., Shapovalova E.M.

Tyumen State Medical University, 54, Odessa St., 625023, Tyumen, Russia

Abstract

Objective. To develop a spectrophotometric method for the analysis of atenolol in a new soft dosage form "Atenolozol" made on the basis of a titanium-containing gel.

Methods. Atenolol pharmaceutical substance, «Tizol» gel, a soft dosage form «Atenolozol» containing 0,5 % of beta-adrenoblocker in a titanium-containing base were used for the analysis. The study was carried out by spectrophotometry in the near-ultraviolet region using the device SF-2000. The developed method was validated according to OFS.1.1.0012.15 according to the following parameters: specificity, linearity, precision, correctness. The results of the experimental work were statistically processed

according to the requirements of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation by methods of modern mathematical statistics (regression analysis), using Microsoft Excel.

Results. When studying the absorption spectra of atenolol, we have found that it is reasonable to analyze the drug substance by spectrophotometry in the wavelength range of 275 nm. The sensitivity of determining atenolol was estimated through the opening minimum, which is 4.545 µg/ml. The content of the drug under study in the soft dosage form was established according to the equation of the graduation diagram. The study results showed that the mass of atenolol in the ointment «Atenolozol» is within the range of 0.0403-0.0436 g, which is permitted by the regulatory documentation for the soft dosage forms.

Conclusions. According to the results of the study, optimal conditions for the spectrophotometric analysis were selected, on the basis of which the method of atenolol quantitative determination of «Atenolozol» ointment with the relative error not exceeding ±1,70 % was developed and suggested.

Keywords: atenolol, tizol, spectrophotometry, pharmaceutical analysis, validation

Введение

Атенолол – гидрофильный селективный антагонист бета-адренорецепторов – является эффективным средством лечения детских гемангиом как в энтеральной, так и местной терапии [9, 10]. В отличие от пропранолола, который служит препаратом выбора для лечения гиперплазии сосудов у детей, атенолол обладает меньшим количеством побочных эффектов, связанных с блокадой β₂-адренорецепторов [8]. Для лечения доброкачественных сосудистых опухолей врожденного генеза нами рекомендована мазь «Атенолозол», приготовленная на основе геля «Тизоль».

Внедрение новых препаратов в экстреморальное изготовление и промышленное производство требует разработки нормативно-технической документации, включающей разделы качественного и количественного анализа компонентов лекарственных форм, что позволит устанавливать качество их приготовления.

Цель исследования – разработать спектрофотометрический способ анализа атенолола в новой мягкой лекарственной форме «Атенолозол», изготовленной на основе титансодержащего геля.

Методика

Для осуществления анализа использовали фармацевтическую субстанцию атенолола, гель «Тизоль», мягкую лекарственную форму «Атенолозол», содержащую 0,5 % бета-адреноблокатора в титансодержащем аквагеле. В ходе экспериментального исследования использовали прибор фирмы ООО «ОКБ СПЕКТР» марки СФ-2000 и метод спектрофотометрии, зарекомендовавший себя как объективный, точный и наиболее востребованный метод в фармацевтическом анализе [4].

Статистическую обработку результатов эксперимента выполняли с использованием метода регрессионного анализа, определяя с помощью программы Microsoft Office Excel 2016 граничные значения доверительного интервала среднего результата ($M \pm m$) и непарный t-критерий Стьюдента при вероятности $\leq 0,05$.

При анализе атенолола в моделируемой смеси (0,5 % раствор атенолола в этаноле) в мерную колбу на 25,0 мл ($V_{\text{общ}}$) помещали 1,0 мл данного раствора (V) и этиловым спиртом доводили объем жидкости в колбе до метки. Затем, к 5,0 мл приготовленного раствора ($V_{\text{п}}$) добавляли этанол до 10,0 мл (V_1) и по отношению к спиртовому растворителю измеряли оптическую плотность смеси при $\lambda = 275$ нм в кювете с $l = 10$ мм. По полученным значениям опытов и уравнению калибровочного графика находили массу препарата ($C_{\text{атен}}$, мкг/мл) и рассчитывали содержание атенолола в лекарственной форме по формуле 1:

$$m_{\text{атен}} = \frac{C_{\text{атен}} \cdot V_{\text{общ}} \cdot V_1 \cdot 10}{10^5 \cdot V \cdot V_{\text{п}}} \quad (1)$$

Для определения содержания атенолола в изучаемой лекарственной форме «Атенолозол», около 0,5 г мази (точная навеска) растворяли при перемешивании в 10,0 мл этанола, смесь фильтровали,

используя складчатый фильтр «синяя лента». К 2,0 мл фильтрата приливали 3,0 мл этилового спирта и при $\lambda = 275$ нм с помощью спектрофотометра измеряли оптическую плотность смеси по отношению к этанольной вытяжке из мазевой основы, приготовленной аналогично методики анализа лекарственного препарата. Массу атенолола в анализируемой мази определяли, используя уравнение калибровочного графика и формулу 2:

$$m_{\text{атен}} = \frac{C_{\text{атен}} \cdot V_{\text{общ}} \cdot V_2 \cdot P}{10^6 \cdot a_{\text{мази}} \cdot V_1} \quad (2)$$

, где $a_{\text{мази}}$ – навеска мази, взятая на анализ, г; P – общая масса лекарственной формы, г; V_1 , V_2 – фактор разбавления (2,0 мл и 5,0 мл, соответственно); $V_{\text{общ}}$ – объем этанола, используемый для растворения мази, 10,0 мл.

Результаты исследования

С целью разработки способа спектрофотометрического анализа атенолола в новой лекарственной форме «Атенолозоль» изучили спектры поглощения селективного бета-блокатора в этаноле (рис. 1, кривая 4). На спектре отмечается три экстремальные полосы поглощения, одна из которых более выражена с максимум в области 222-224 нм ($\epsilon = 5118,75$). Менее выражены вторая и третья полосы с максимальными экстремумами при $\lambda = 275-276$ нм ($\epsilon = 1378,50$) и $\lambda = 282-283$ нм ($\epsilon = 1198,25$). Спектр поглощения атенолола имеет один минимум при $\lambda = 250-251$ нм ($\epsilon = 811$).

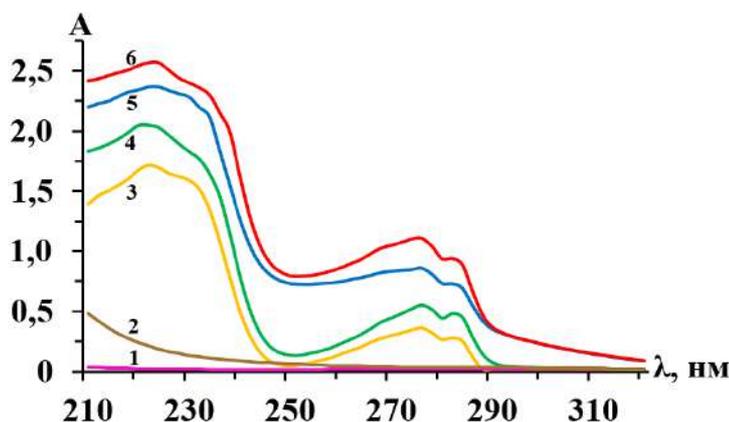


Рис. 1. Кривые зависимости оптической плотности тизоля, этанола и атенолола от длины волны. 1 – $4,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л раствор тизоля в этаноле; 2 – этанол; 3 – $2,6 \cdot 10^{-4}$ моль/л раствор атенолола в этанольной вытяжке из мази; 4 – $4,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л раствор атенолола в этаноле; 5 – этанольный раствор, содержащий $3,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л атенолола и $1,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л тизоля; 6 – этанольный раствор, содержащий $5,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л атенолола и $1,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л тизоля

Для количественного спектрофотометрического определения атенолола использовали этанольную вытяжку из мази и дальнейшие исследования проводили при втором максимуме поглощения ($\lambda = 275$ нм). Гель «Тизоль» и этиловый спирт в данной области практически не поглощают свет, в отличие от первого максимума светопоглощения атенолола в области 222-224 нм. Чувствительность анализа атенолола в мкг/мл рассчитывали по угловому коэффициенту калибровочного графика [1, 3]. Полученные данные представлены в табл. 1.

Специфичность. С целью определения специфичности снимали спектры поглощения этанола, этанольных растворов геля «Тизоль» и этанольной вытяжки атенолола из мази. Полученные спектры «плацебо» не содержали пики, характерные для растворов лекарственного средства (рис. 1, кривые 1 и 2).

Линейность. Для оценки линейности методики экспериментально определяли оптические плотности растворов атенолола в пределах от 20,0 мкг/мл до 120,0 мкг/мл. Проводили не менее пяти дублирующих опытов, по данным которых рассчитывали показатели регрессионного анализа (табл. 1).

Таблица 1. Результаты регрессионного анализа атенолола

x_i , МКГ/МЛ	y_i	$x_i y_i$	x_i^2	y_i^2	b	C, МКГ/МЛ
20	0,08	1,6	400	0,0064	0,0044	4,545
40	0,18	7,2	1600	0,0324		
60	0,27	16,2	3600	0,0729		
80	0,35	28	6400	0,1225		
100	0,44	44	10000	0,1936		
120	0,53	63,6	14400	0,2809		
420	1,85	160,6	36400	0,7087		

Оценивали статистическую незначимость свободного члена линейной зависимости (табл. 2). При показателях коэффициента корреляции $|r| \geq 0,99$ линейность считали оптимальной.

Таблица 2. Уравнение регрессии в методе УФ-спектрофотометрии атенолола

Уравнение регрессии	Коэффициент корреляции	$ a \leq t(P; f) \cdot S_a$ при $P = 95\%$	Уравнение прямой
$y = 0,0044x - 0,0027$	0,9996	$- 0,0027 < 0,1005$	$y = 0,0044x$

В процессе проведения эксперимента установили, что чувствительность количественного определения атенолола составляет 4,545 мкг/мл при $A(\min) = 0,02$, значение коэффициента корреляции удовлетворяет условию $|r| \geq 0,99$. Значение свободного члена линейной зависимости меньше его доверительного интервала. Экспериментальные данные дают основание перейти к уравнению прямой, проходящей через начало координат.

Построение калибровочного графика производили по экспериментальным данным (табл. 1). На графике, представленном на рисунке 2, наблюдается линейная зависимость между концентрацией атенолола и оптической плотностью. Это свидетельствует о подчинении основному закону светопоглощения при содержании препарата в исследуемом образце от 10,0 мкг/мл до 160,0 мкг/мл, что дает основание количественно определять атенолол в новой мягкой лекарственной форме спектрофотометрическим методом.

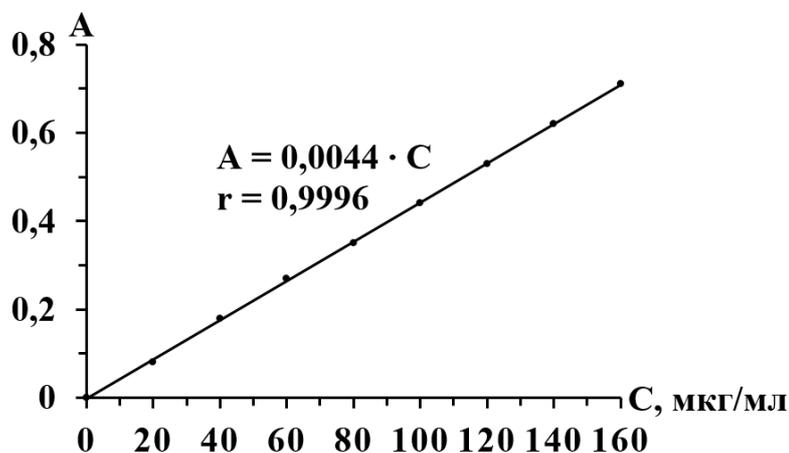


Рис. 2. График зависимости оптической плотности от содержания атенолола в растворе

Правильность и прецизионность. Повторяемость (сходимость) валидируемой методики оценивали, используя модельные смеси атенолола, в одинаковых регламентированных условиях одной лаборатории в короткий промежуток времени по результатам восьми параллельных опытов. Внутривлабораторную прецизионность определяли в разные дни с участием двух исследователей. Экспериментальные данные статистически обработали (табл. 3) и установили, что погрешность анализа не превышает $\pm 1,70\%$.

Полученные величины стандартного отклонения (прецизионность) и относительной погрешности (правильность) не выходят за пределы $100,0 \pm 2,0\%$.

Таблица 3. Оценка правильности и прецизионности методики спектрофотометрического анализа атенолола

Первый день			Второй день			Метрологические характеристики
А	Найдено		А	Найдено		
	С, мкг/мл	$x_i(W)$, %		С, мкг/мл	$x_i(W)$, %	
0,429	97,50	97,50	0,451	102,20	102,50	Первый день $\bar{x} = 100,34 \%$ $S = 2,014, S_{\bar{x}} = 0,712$ $\epsilon_a = 1,69, A = \pm 1,68 \%$ $\Delta = 100,34 \pm 1,69 \%$ Второй день $\bar{x} = 99,57 \%$ $S = 1,826, S_{\bar{x}} = 0,645$ $\epsilon_a = 1,53, A = \pm 1,54 \%$ $\Delta = 99,57 \pm 1,53 \%$
0,440	100,00	100,00	0,435	98,86	98,86	
0,429	97,50	97,50	0,435	98,86	98,86	
0,446	101,36	101,36	0,444	100,91	100,91	
0,439	99,77	99,77	0,431	97,95	97,95	
0,447	101,59	101,59	0,431	97,95	97,95	
0,451	102,50	102,50	0,431	97,95	97,95	
0,451	102,50	102,50	0,447	101,59	101,59	

Аналитическая область. Интервал между верхним и нижним значением концентрации атенолола, в пределах которого доказаны приемлемые правильность, прецизионность и линейность методики равен от 10,0 мкг/мл до 160,0 мкг/мл. В процессе исследования апробировали методику количественного определения атенолола в моделируемой смеси и лекарственной форме «Атенолозол». Результаты анализа представлены в табл. 4 и 5.

Таблица 4. Содержание атенолола в моделируемой смеси, найденное по уравнению калибровочного графика ($A = 0,0044 \cdot C$)

№ п/п	Оптическая плотность	Масса, мкг/мл	Найдено		Допустимые нормы	
			%	г	%	г
1	0,430	97,73	0,49	0,0489	± 20,0	0,040 - 0,060
2	0,437	99,32	0,50	0,0497		
3	0,446	101,36	0,51	0,0507		
4	0,424	96,46	0,48	0,0482		
5	0,440	100,00	0,50	0,0500		
6	0,426	96,82	0,48	0,0484		
7	0,445	101,14	0,51	0,0506		
8	0,431	97,95	0,49	0,0490		

В результате проведенных опытов установлено, что содержание атенолола в модельной лекарственной форме имеет значения в диапазоне от 0,0482 г до 0,0507 г при допустимой норме отклонений 0,040-0,060 г.

Таблица 5. Содержание атенолола в лекарственной форме «Атенолозол», найденное по уравнению калибровочного графика ($A = 0,0044 \cdot C$)

Навеска, г		Результаты опытов				Нормы отклонений	
мази	тизоля	А	С, мкг/мл	м, г	W, %	г	%
0,5016	0,5003	0,382	86,82	0,0433	0,43	0,040 - 0,060	± 20,0
0,5016	0,5003	0,385	87,50	0,0436	0,44		
0,5016	0,5003	0,384	87,27	0,0435	0,44		
0,5011	0,5003	0,355	80,68	0,0403	0,40		
0,5011	0,5003	0,361	82,05	0,0409	0,41		
0,5011	0,5003	0,364	82,73	0,0413	0,41		

Согласно экспериментальным данным (табл. 5), масса лекарственного средства в мази «Атенолозол», находится в пределах 0,0403-0,0436 г, допустимых по нормативной документации для мягких лекарственных форм.

Обсуждение результатов исследования

На сегодняшний день имеется большой ассортимент мягких лекарственных форм экстемпорального изготовления разной фармакологической направленности, приготовленных на геле «Тизоль», что, прежде всего, связано со свойствами этой мазевой основы [6]. Титана глицеросольвата аквакомплекс обладает высокой транскутанной активностью, является хорошим проводником лекарственных средств через кожные покровы, оказывает противовоспалительное, местное анальгезирующее, противоотечное, антисептическое и противозудное действие [2]. Результаты проведенных фармакологических и клинических исследований показывают, что данная основа не вызывает побочных реакций [5]. Аквагель будет способствовать проницаемости фармакологически активного вещества через кожу, полному высвобождению атенолола из мази, доставке лекарственного средства в неизменном виде в очаг патологического процесса, создавая высокую локальную концентрацию бета-адреноблокатора, при этом пролонгируя действие его на гемангиому, что позволяет достигнуть ускоренного лечебного эффекта [7]. Это объясняет высокую эффективность и востребованность мягких лекарственных форм на тизольной основе.

В результате проведенных опытов установлено, что спектры поглощения атенолола в присутствии геля «Тизоль» (рис. 1, кривые 5 и 6) имеют аналогичные значения положений максимумов и минимумов, как в случае отсутствия основы. Кроме того, спектр поглощения этанольной вытяжки лекарственного средства из мази (рис.1, кривая 3) имеет одинаковую форму с такими же экстремальными полосами. Исследования подтверждают, что незначительная концентрация тизоля в спектрофотометрируемом растворе практически не влияет на погрешность количественного определения атенолола в мази.

Разработанный способ спектрофотометрического анализа селективного бета-блокатора в новой мягкой лекарственной форме «Атенолозоль», можно рекомендовать для включения в нормативно-техническую документацию в разделы качественного и количественного определения компонентов мази, что позволит устанавливать качество ее приготовления.

Выводы

1. Изучены спектры поглощения атенолола в чистом виде, этаноле и в присутствии геля «Тизоль». Отмечено, что анализ лекарственного препарата методом спектрофотометрии рационально проводить в области длин волн 275 нм. Экспериментально установлено, что чувствительность определения атенолола составляет 4,545 мкг/мл при $A(\text{min}) = 0,02$. Это свидетельствует о возможности использования метода спектрофотометрии для количественного анализа лекарственного средства.
2. Разработаны методики спектрофотометрического количественного определения атенолола в моделируемой смеси и мази «Атенолозоль» с относительной ошибкой, не превышающей $\pm 1,70\%$. Проведена валидация способа анализа атенолола, который отвечает установленным критериям специфичности, линейности, прецизионности и правильности.

Литература (references)

1. Баранов Ю.Н., Шорманов В.К., Коваленко Е.А., Рымарова М.В. Разработка и валидация методики судебно-химического определения бенсултапа // Фармация. – 2018. – Т.67, №5. – С. 8-14. [Baranov Yu. N., Shormanov V.K., Kovalenko E.A., Rymarova M.V. *Farmatsiya*. Pharmacy. – 2018. – V.67, N5. – P. 8-14. (in Russian)]
2. Емельянов А.А., Махотина М.В., Петров А.Ю., Смагина Т.А. Аквакомплекс глицеросольвата титана (Тизоль®) - оригинальная основа (вспомогательное вещество) для получения лекарственных средств // Результаты современных научных исследований и разработок: сборник статей XIII Всероссийской научно-практической конференции. – Пенза, 2021. – С. 220-225. [Emel'yanov A.A., Makhotina M.V., Petrov A.Yu., Smagina T.A. *Rezultaty sovremennykh nauchnykh issledovaniy i razrabotok: sbornik statei XIII Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii*. Results of modern scientific research and development: collection of articles of the XIII All-Russian scientific and practical conference. – Penza, 2021. – P. 220-225. (in Russian)]
3. Кобелева Т.А., Замараева А.И., Сичко А.И., Бессонова Н. С. Актуальность применения геля «Тизоль» в изготовлении мазей и спектрофотометрии в исследовании лекарственных форм, приготовленных на титаносодержащей основе. – Пенза: МЦНС «Наука и Просвещение», 2021. – 242 с. [Kobeleva T.A.,

- Zamaraeva A.I., Sichko A.I., Bessonova N.S. *Aktual'nost' primeneniya gеля «Tizol'» v izgotovlenii mazej i spektrofotometrii v issledovanii lekarstvennykh form, prigotovlennykh na titansoderzhashhej osnove*. The relevance of the use of the gel "Tizol" in the manufacture of ointments and spectrophotometry in the study of dosage forms prepared on a titanium-containing basis. – Penza: ICNS «Science and Education», 2021. – 242 p. (in Russian)]
4. Кобелева Т.А., Сичко А.И., Замараева А.И., Бессонова Н.С. Разработка способа анализа офлоксацина в комплексном препарате «Офлоксазоль» // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2021. – Т.10, №3. – С. 70-75. [Kobeleva T.A., Sichko A.I., Zamaraeva A.I., Bessonova N.S. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv*. Development and registration of medicines. – 2021. – V.10, N3. – P. 70-75. (in Russian)]
 5. Македонова Ю.А., Федотова Ю.М., Фирсова И.В., Поройский С.В. Современные аспекты лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта // Современные проблемы науки и образования. 11.04.2016. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24325> [Makedonova Yu.A., Fedotova Yu.M., Firsova I.V., Poroiskii S.V. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. Modern problems of science and education. 11.04.2016. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24325> (in Russian)]
 6. Махотина М.В., Петров А.Ю. Сравнительный анализ технологий экстемпорального изготовления мазей на основе тизоля // Фундаментальная наука и технологии - перспективные разработки: Материалы XIV международной научно-практической конференции. – North Charleston, USA, 2018. – С. 96-98 [Makhotina M.V., Petrov A.Yu. *Fundamental'naja nauka i tehnologii - perspektivnye razrabotki: Materialy XIV mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii*. Fundamental science and technology - promising developments: Proceedings of the XIV International Scientific and Practical Conference. - North Charleston, USA, 2018. – P. 96-98 (in USA)]
 7. Попова М.И., Цап Н.А., Кобелева Т.А., Сичко А.И., Борисов С.А., Руфова Е.В. Изучение кинетики высвобождения пропранолола и атенолола из мази, приготовленной на геле «Тизоль». Лечение младенческих гемангиом аппликациями лекарственной композиции «Тизоль с пропранололом» // Интернаука. – 2021. – №46(222). – С. 57-62. [Popova M.I., Tsap N.A., Kobeleva T.A., Sichko A.I., Borisov S.A., Rufova E.V. *Internauka*. Internscience. – 2021. – №46(222). – P. 57-62. (in Russian)]
 8. Романов Д.В., Горбатова Н.Е., Золотов С.А., Тertychniy А.С. Способ лечения младенческих гемангиом // Патент РФ на изобретение №2617516. Опубликовано 25.04.2017. Бюллетень №12. [Romanov D.V., Gorbatova N.E., Zolotov S.A., Tertychniy A.S. *Sposob lecheniya mladencheskikh gemangiom*. Method of treating infantile hemangiomas // Patent of Russian Federation N2617516. Publication 25.04.2017. Bulletin N12. (in Russian)]
 9. Романов Д.В., Сафин Д.А., Горбатова Н.Е., Брянцев А.В. Неотложное лечение детей с младенческой гемангиомой гортани // Детская хирургия. – 2021. – Т. 25, №1. – С. 62. [Romanov D.V., Safin D. A., Gorbatova N. E., Bryantsev A. V. *Detskaya khirurgiya*. Pediatric surgery. – 2021. – V. 25, N1. – P. 62. (in Russian)]
 10. Chantasart D., Hao J., Li S.K. Evaluation of skin permeation of β -blockers for topical drug delivery. *Pharmaceutical research*. – 2013. – V.30, N3. – P. 866-877.

Информация об авторах

Попова Марина Игоревна – аспирант кафедры химии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: igorpopow2013@yandex.ru

Кобелева Татьяна Алексеевна – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой химии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kobeleva@tyumsmu.ru

Сичко Алик Иванович – доктор фармацевтических наук, профессор, профессор кафедры химии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: sichko@tyumsmu.ru

Шаповалова Елена Михайловна – доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры химии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: shapovalova@tyumsmu.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.