

УДК 615.322

РАЗРАБОТКА И СТАНДАРТИЗАЦИЯ ГРАНУЛ В ТВЁРДЫХ ЖЕЛАТИНОВЫХ КАПСУЛАХ НА ОСНОВЕ КОМПОЗИЦИИ СУХИХ ЭКСТРАКТОВ ЧЕРЕДЫ ТРЕХРАЗДЕЛЬНОЙ ТРАВЫ, ЗОЛОТАРНИКА КАНАДСКОГО ТРАВЫ, РЕПЕШКА ОБЫКНОВЕННОГО ТРАВЫ

Е. К. Новикова¹, Д. А. Чачин¹, И. Е. Каухова^{1*}, С. А. Минина¹

Резюме. Целью исследования является разработка и стандартизация гранул в твердых желатиновых капсулах на основе композиции сухих экстрактов череды трехраздельной травы, золотарника канадского травы, репешка обыкновенного травы, обладающей нефропротекторной и антифибротической активностью при токсических нефропатиях. Разработан состав и определены показатели качества гранул с сухими экстрактами череды трехраздельной, золотарника канадского, репешка обыкновенного травы. Разработана спецификация качества на лекарственное средство - гранулы композиции сухих экстрактов в твердых желатиновых капсулах.

Ключевые слова: череды трехраздельной трава, золотарника канадского трава, репешка обыкновенного трава, сухие экстракты, гранулы, твердые желатиновые капсулы, показатели качества.

DEVELOPMENT AND STANDARDIZATION OF GRANULES IN HARD GELATIN CAPSULES BASED ON THE COMPOSITION OF DRY EXTRACTS OF *BIDENS TRIPARTITA*, *SOLIDAGO CANADENSIS* L. AND *AGRIMONIA EUPATORIA* HERBS

E. K. Novikova¹, D. A. Chachin¹, I. E. Kauhova¹, S. A. Minina¹

Abstract. The aim of the study is the development and standardization of granules in hard gelatin capsules based on the composition of dry extracts of *Bidens tripartita* L., *Solidago canadensis* L. and *Agrimonia eupatoria* L. herbs, possessing nephroprotective activity and antifibrotics in toxic nephropathies. Developed the structure and defined the quality indicators of the pellets with dry extracts of *Bidens tripartita* L., *Solidago canadensis* L. and *Agrimonia eupatoria* L. herbs. The quality specification for the drug – granules of the composition of dry extracts in solid gelatin capsules is developed.

Keywords: *Biden stripartita* L., *Solidago canadensis* L., *Agrimonia eupatoria* L. herbs, dry extracts, granules, hard gelatin capsules, quality indicators.

1 – ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет», 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А

1 – Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, 14A, Professor Popov str., Saint-Petersbourg, 197376, Russia

* адресат для переписки:

E-mail: irina.kauhova@pharminnotech.com

ВВЕДЕНИЕ

Анализ уро- и нефрологической заболеваемости в России по данным официальной статистики за последние годы показал увеличение абсолютного числа зарегистрированных больных с заболеваниями мочеполовой системы ежегодно на 25,8% [1]. Это обуславливает актуальность разработки препаратов для лечения заболеваний почек, в том числе растительно-го происхождения. Репешок обыкновенный обладает гастро- и гепатопротекторными свойствами, улучшает работу органов пищеварения, защищает печень от токсического действия этанола [3]. Черда трехраздельная обладает выраженными диуретическими и иммуномодулирующими свойствами, противоаллергическим действием, используется в педиатрической практике [4]. Золотарник канадский давно применяется для создания урологических препаратов, показал высокую эффективность и безопасность, входит в состав фитопрепаратов для лечения простатита [5]. Фар-

макологические исследования показали, что композиция сухих экстрактов сухих экстрактов золотарника канадского травы, череды трехраздельной травы, репешка обыкновенного травы обладает нефропротекторной и антифибротической активностью при токсических нефропатиях [6].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для разработки технологии гранул в твердых желатиновых капсулах использовали сухие экстракты череды трехраздельной травы, золотарника канадского травы, репешка обыкновенного травы, стандартизованные в соответствии с требованиями ГФ XIII изд [2, 7].

Гранулы получали методом продавливания увлажнённой массы через сито с отверстиями диаметром 3 мм. Высушенные в сушильном шкафу ШС-80-01 (Россия) при температуре не более 60 °С в течение 30 мин

гранулы повторно протирали через сито с отверстиями диаметром 1,5 мм и опудривали кальция стеаратом.

В качестве увлажняющей жидкости использовали 5-процентный раствор метилцеллюлозы. В качестве наполнителя был использован лактозы моногидрат, широко применяемый для снижения гигроскопичности растительных экстрактов.

Качественный анализ флавоноидов в гранулах на основе композиции сухих экстрактов череды трёхраздельной, золотарника канадского и репешка обыкновенного проводили методом тонкослойной хроматографии в системе бутан-1-ол – ледяная уксусная кислота – вода (БУВ) в соотношении (4:1:2). На линию старта хроматографической пластинки марки «Sorbfil», ПТСХ-П-А-УФ (Россия), размера 10x15 см, наносили в виде пятен спирто-водный раствор композиции и раствор стандартного образца (СО) рутина [Rutin hydrate R5143 SIGMA, содержание рутина ≥94% (HPLC), годен до 2.02.2019 г.]. Качественный анализ сапонинов в гранулах на основе композиции сухих экстрактов череды трёхраздельной, золотарника канадского и репешка обыкновенного проводили методом тонкослойной хроматографии в системе бутанол – этанол – аммиак (7:2:5). На линию старта хроматографической пластинки марки «Sorbfil», ПТСХ-П-А-УФ (Россия), размера 10x15 см, наносили в виде пятен спирто-водный раствор композиции и раствор стандартного образца (СО) β-эсцина (β-Aescin, Bio Chemika, Германия, кат. № А7749, содержание β-эсцина ≥99%, годен до 04.01.2019 г.).

Качественный анализ дубильных веществ в гранулах на основе композиции сухих экстрактов череды трёхраздельной, золотарника канадского и репешка обыкновенного проводили методом тонкослойной хроматографии в системе бутан-1-ол – ледяная уксусная кислота – вода (БУВ) в соотношении (10:3:7). На линию старта хроматографической пластинки марки «Sorbfil», ПТСХ-П-А-УФ (Россия), размера 10x15 см, наносили в виде пятен спирто-водный раствор композиции и раствор стандартного образца (СО) танин (Tanin, Sigma-Aldrich CAS,1401-55-4, содержание танина ≥98%, годен до 12.12.2018 г.).

Содержание суммы флавоноидов в гранулах на основе композиции сухих экстрактов череды трёхраздельной, золотарника канадского и репешка обыкновенного в пересчёте на рутин определяли спектрофотометрическим методом. Около 0,15 г (точная навеска) помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляли 30 мл спирта 70%, перемешивали в течение 40 мин, доводили объём 70% спиртом до метки, перемешивали и фильтровали, отбрасывая первые 10 мл фильтрата (раствор А). Испытуемый раствор готовили следующим образом: переносили в мерную колбу вместимостью 25 мл 1 мл раствора А, добавляли 2 мл 2% спиртового раствора алюминия хлорида, доводили объём раствора спиртом этиловым до метки и перемешивали (раствор Б). Измеряли оптиче-

скую плотность раствора Б на спектрофотометре UV-mini-1240 (Shimadzu, Япония) при длине волны 415 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали раствор, состоящий из 1 мл раствора А, 1 капли разведенной уксусной кислоты, и доводили спиртом до метки в колбе вместимостью 25 мл.

Параллельно проводили измерение оптической плотности раствора рабочего стандартного образца (PCO) рутина.

Содержание суммы флавоноидов в пересчёте на рутин рассчитывали по следующей формуле:

$$X = \frac{D \times m_0 \times 50,0 \times 25,0 \times 100,0 \times 100,0}{D_0 \times m_1 \times 100,0 \times 25,0 \times (100,0 - W)},$$

где X – сумма флавоноидов в пересчёте на рутин, %; D – оптическая плотность испытуемого раствора; D_0 – оптическая плотность раствора PCO рутина; m_0 – масса ГСО рутина, г; m_1 – масса гранул, г; W – потеря в массе при высушивании, %.

Примечание 1. Приготовление раствора PCO рутина. 0,05 г (точная навеска) СО рутина, предварительно высушенного при температуре 130–135 °С, растворяли в 85 мл 96% этилового спирта в колбе вместимостью 100 мл при нагревании на водяной бане, охлаждали до комнатной температуры, доводили объём раствора до метки тем же спиртом и тщательно перемешивали. Переносили 10 мл раствора в мерную колбу вместимостью 25 мл и добавляли 1 мл 2% раствора алюминия хлорида в спирте 96% и 1 каплю 2% раствора уксусной кислоты, доводили объём раствора до метки тем же спиртом.

Примечание 2. Приготовление алюминия хлорида спиртового раствора 2%. 2 г алюминия хлорида гексагидрата растворяли в 40 мл спирта 96% в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводили объём раствора тем же спиртом до метки.

Содержание суммы сапонинов в гранулах на основе композиции сухих экстрактов череды трёхраздельной, золотарника канадского и репешка обыкновенного в пересчёте на β-эсцин определяли спектрофотометрическим методом. Точную навеску 0,15 г помещали в мерную колбу вместимостью 100,0 мл, прибавляли 30,0 мл спирта этилового 70%-го, и перемешивали в течение 30 мин. Затем доводили объём раствора до метки тем же спиртом, перемешивали и фильтровали. Первые 10,0 мл фильтрата – раствор «А». 1,0 мл раствора «А» переносили в мерную колбу вместимостью 100,0 (мл) и доводили объём раствора спиртом этиловым заданной концентрации, перемешивали –раствор «Б». Затем 1,0 мл полученного раствора «Б» переносили в бюкс, добавляли 4,0 мл серной кислоты концентрированной, и термостатировали в течение 30 мин при температуре 70 °С. После бюкс охлаждали под струёй холодной воды около 2–3 мин.

Оптическую плотность раствора измеряли на спектрофотометре UV-mini-1240 (Shimadzu, Япония) при длине волны 325 нм в кювете толщиной 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали серную кислоту концентрированную.

Содержание суммы сапонинов рассчитывали по следующей формуле:

$$X = \frac{D \times m_0 \times 100,0 \times 100,0 \times 100,0 \times 100,0}{D_0 \times m_1 \times 100,0 \times (100,0 - W)},$$

где X – сумма сапонинов в пересчёте на β -эсцин, %; D – оптическая плотность испытуемого раствора; D_0 – оптическая плотность раствора СО β -эсцина; m_0 – масса СО β -эсцина, г; m_1 – масса гранул, г; W – потеря в массе при высушивании, %.

Приготовление стандартного раствора β -эсцина

Около 0,0059 г государственного стандартного образца (ГСО) β -эсцина (точная навеска) помещали в мерную колбу вместимостью 100,0 мл и при перемешивании растворяли в спирте этиловом 70%-ом. Затем 1,0 мл полученного раствора помещали в бюкс, добавляли 4,0 мл серной кислоты концентрированной и термостатировали в аналогичных условиях – то есть в течение 30 мин при температуре 70 °С. После бюкс охлаждали под струёй холодной воды около 2–3 мин.

Анализ лекарственной формы проводили в соответствии с требованиями ОФС 1.4.1.0005.15 «Капсулы» [2]. Однородность массы дозированной лекарственной формы определяли в соответствии с ОФС 1.4.2.0009.15.

Испытания на распадаемость проводили в соответствии с ОФС 1.4.2.0013.15 «Распадаемость таблеток и капсул» [2] с использованием Тестера распадаемости ERWEKA серии ZT 220, Германия. Тест на растворение проводили в соответствии с ОФС 1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» [2]. Испытания проводили с использованием тестера ERWEKA DT 12, Германия. В качестве среды для растворения взята вода очищенная. Оценка теста проводилась по высвобождению суммы флавоноидов в пересчете на рутин спектофотометрическим методом.

Стабильность оценивали в соответствии с требованиями ОФС 1.1.0009.15 «Сроки годности лекарственных средств» [2].

Статистическую обработку результатов проводили в соответствии с требованиями ГФ XIII [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве лекарственной формы для композиции сухих экстрактов череды трёхраздельной, золотарника канадского и репешка обыкновенного травы

были выбраны капсулы, обладающие рядом преимуществ перед другими лекарственными формами.

Состав композиции сухих экстрактов травы череды трёхраздельной, травы золотарника канадского и травы репешка обыкновенного был предложен на основании проведенных фармакологических исследований [5] Процентный состав всех трёх компонентов композиции представлен в таблице 1.

Таблица 1.

Состав композиции сухих экстрактов

Наименование компонента	Содержание компонентов в суммарном сухом экстракте, %
Сухой экстракт череды трёхраздельной, содержание флавоноидов	6,68 1,08
Сухой экстракт золотарника канадского, содержание тритерпеновых сапонинов	66,66 4,88
Сухой экстракт репешка обыкновенного, содержание дубильных веществ	26,66 5,12

В результате проведенного комплекса исследований разработан состав гранул в твердых желатиновых капсулах композиции сухих экстрактов череды трёхраздельной травы, золотарника канадского травы, репешка обыкновенного травы. Согласно фармакологическим исследованиям суточная норма композиции составляет – 593 мг/сут. Исходя из этого предусматривается разделение суточной дозы на три индивидуальных приёма. Тем самым масса содержимого твёрдой желатиновой капсулы составит – 400 мг. Состав гранул на одну твёрдую желатиновую капсулу представлен в таблице 2.

Таблица 2.

Состав гранул композиции сухих экстрактов череды трёхраздельной травы, золотарника канадского травы, репешка обыкновенного травы в твердых желатиновых капсулах

Наименование компонентов	Масса компонентов, мг	Содержание компонентов в одной капсуле, %
Сухой экстракт череды трёхраздельной	13,2	3,29
Сухой экстракт череды трёхраздельной	131,8	32,90
Сухой экстракт череды трёхраздельной	52,7	13,16
Метилцеллюлоза, Мц 16	4,6	1,30
Лактозы моногидрат	197,7	49,35
Общая масса:	400,0	100,0

Предложены показатели качества гранул композиции сухих экстрактов череды трёхраздельной травы, золотарника канадского травы, репешка обыкновенного травы (таблица 3).

Таблица 3.

Показатели качества гранул композиции сухих экстрактов череды трехраздельной травы, золотарника канадского травы, репешка обыкновенного травы

Тесты	Методы	Нормы	Экспериментальные значения
Описание	Визуально	Гранулы круглой, цилиндрической или неправильной формы однородные по цвету	Гранулы круглой формы темно-коричневого цвета
Размер гранул	ГФ XIII	От 0,2–3,0 мм	От 0,5–1,0 мм
Подлинность	ТСХ ГФ XIII	Не менее трех пятен с Rf 0,64; 0,79 и 0,90, соответствующие флавоноидам. Не менее двух пятен с Rf 0,4–0,6, соответствующие сапонидам. Пятно с Rf 0,37±0,02, соответствующее танину	Не менее трех пятен с Rf 0,64; 0,79; 0,90, соответствующие флавоноидам Не менее двух пятен с Rf 0,4–0,6, соответствующие сапонидам Пятно с Rf 0,37±0,02, соответствующее танину
Количественное содержание флавоноидов, %	Спектрофотометрический ГФ XIII	Не менее 0,45	0,53±0,15
Количественное содержание сапонинов, %	Спектрофотометрический ГФ XIII	Не менее 2,00	2,51±0,09
Потеря в массе при высушивании, %	ГФ XIII	Не более 5,0	1,81±0,47
Распадаемость, мин	ГФ XIII	В течение 15 мин	6–10 мин
Растворени, %	ГФ XIII	Не менее 75% в течение 30 мин	93,3±1,7
Тяжелые металлы, %	ГФ XIII	Не более 0,01	0,00417
Упаковка	В банках из темного стекла, укупоренных навинчиваемыми пластмассовыми крышками с прокладками		
Хранение	В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С		
Срок годности	2 года		

Полученные гранулы направляли на стадию капсулирования в твердые желатиновые капсулы. Контроль качества полученных твердых желатиновых капсул с гранулами на основе сухих экстрактов череды трехраздельной, золотарника канадского и репешка обыкновенного проводили в соответствии с требованиями ГФ XIII изд.

Изучение стабильности капсул в процессе хранения проводили на пяти сериях лекарственного препарата, полученных из разных партий субстанций. Оценку качества капсул проводили по показателям качества, таким как описание, подлинность, средняя масса капсул, распадаемость, растворение и количественное определение. Срок годности капсул с гранулами композиции сухих экстрактов был предварительно определен «методом ускоренного старения», который составил 2 года. Для подтверждения установленного срока продолжено изучение стабильности капсул с гранулами растительных экстрактов в условиях долгосрочных испытаний в течение заявленного срока годности. Установлено, что капсулы с гранулами растительных экстрактов остаются стабильными в течение 2 лет – срок наблюдений.

По результатам исследований составлена таблица спецификации качества гранул композиции сухих экстрактов череды трехраздельной травы, золотарника канадского травы, репешка обыкновенного травы в твердых желатиновых капсулах (таблица 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан состав гранул на основе композиции сухих экстрактов череды трёхраздельной, золотарника канадского и репешка обыкновенного. Предложены показатели качества гранул на основе композиции сухих экстрактов. Установлены показатели качества и сроки годности готовой лекарственной формы на основе композиции сухих экстрактов череды трёхраздельной, золотарника канадского и репешка обыкновенного в виде гранул в твердых желатиновых капсулах. Разработана спецификация качества на лекарственное средство на основе композиции сухих растительных экстрактов для лечения и профилактики поражений почек.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аполихин О. И., Сиков А. В., Мосчкалева Н. Г., Солнцева Т. В., Комарова В. А. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за десятилетний период (2302–2012 гг.) по данным официальной статистики // Экспериментальная и клиническая урология. 2014. № 2. С. 4–13. [Apolihin O. I., Sikov A. V., Moschkaleva N. G., Solnceva T. V., Komarova V. A. Analiz uronefrologicheskoj zaboлеваemosti i smertnosti v Rossijskoj Federacii za desjatiletnij period (2302–2012 gg.) po dannym oficial'noj statistiki // Jeksperimental'naja i klinicheskaja urologija. [Analysis of uronephrological morbidity and mortality in the Russian Federation over a ten-year period (2302–2012) according to official statistics // Experimental and Clinical Urology.] 2014. № 2. P. 4–13.]

Таблица 4.

Спецификация показателей качества капсул с гранулами композиции сухих экстрактов череды трехраздельной травы, золотарника канадского травы, репешка обыкновенного травы

Тесты	Методы	Нормы	Экспериментальные значения
Описание	Визуально	Одноцветные белые твердые желатиновые капсулы цилиндрической формы с полусферическими концами с гранулами темно-коричневого цвета внутри	Соответствует
Подлинность	ТСХ ГФ XIII	Не менее трех пятен с Rf 0,6-0,9, соответствующие флавоноидам. Не менее двух пятен с Rf 0,4-0,6, соответствующие сапонинам. Пятно с Rf 0,37±0,02, соответствующее танину	Соответствует
Количественное содержание флавоноидов, %	Спектрофотометрический ГФ XIII	Не менее 0,45%	0,53±0,05
Количественное содержание тритерпеновых сапонинов, %	Спектрофотометрический ГФ XIII	Не менее 2,00%	2,51±0,10
Однородность массы дозирования, %	ГФ XIII	Допустимое отклонение 7,5%	Соответствует
Распадаемость, мин	ГФ XIII	в течение 15 мин	6–8 мин
Растворение, %	ГФ XIII	Не менее 75% в течение 30 мин	87,3±1,4
Потеря в массе при высушивании, %	ГФ XIII	Не более 5,0	1,91±0,47
Тяжелые металлы, %	ГФ XIII	Не более 0,01	0,006±0,001
Упаковка	В банках из темного стекла, укупоренных навинчиваемыми пластмассовыми крышками с прокладками		
Хранение	В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 15 °С		
Срок годности	2 года		

- Государственная Фармакопея Российской Федерации. XIII изд. – М., 2015. В 3-х ч. Т. 1. / МЗ РФ. М., 2015. 1470 с. [Gosudarstvennaja farmakopeja Rossijskoj Federacii. XIII izd. [State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIII ed.] – М., 2015. В 3-р ч. Т. 1. / MZ RF. М., 2015. 1470 p.]
- Губанов И. А., Киселева К. В., Новиков В. С., Тихомиров В. Н. *Agrimonia eupatoria* L. – Репешок обыкновенный, или лекарственный // В кн.: Иллюстрированный определитель растений Средней России. Т. 2. Покрытосеменные (двудольные: раздельнолепестковые). М., 2004. С. 356. [Gubanov I. A., Kiselev K. V., Novikov V. S., Tihomirov V. N. *Agrimonia eupatoria* L. – Repeshok obyknovennyj, ili lekarstvennyj // V kn.: Illjustrirovannyj opredelitel' rastenij Srednej Rossii. T. 2. Pokrytosemennye (dvudol'nye: razdel'nolepestkovyje). [Agrimonia eupatoria L. – Common cod, or medicinal // In the book: Illustrated determinant of plants in Central Russia. T. 2. Angiosperms (dicotyledons: separate-petal).] М., 2004. P. 356.]
- Губанов И. А., Киселева К. В., Новиков В. С., Тихомиров В. Н. *Bidens tripartite* L. – Черда трехраздельная // В кн.: Иллюстрированный определитель растений Средней России. Т. 2. Покрытосеменные (двудольные: раздельнолепестковые). М., 2004. С. 353. [Gubanov I. A., Kiselev K. V., Novikov V. S., Tihomirov V. N. *Bidens tripartite* L. Chereda trehrzadel'naja // V kn.: Illjustrirovannyj opredelitel' rastenij Srednej Rossii. T. 2. Pokrytosemennye (dvudol'nye: razdel'nolepestkovyje). [Bidens tripartite L. – Three-part sequence // In the book: Illustrated determinant of plants in Central Russia. T. 2. Angiosperms (dicotyledons: separate-petal).] М., 2004. P. 353.]
- Губанов И. А., Киселева К. В., Новиков В. С., Тихомиров В. Н. *Solidago Canadensis* L. – Золотарник канадский // В кн.: Иллюстрированный определитель растений Средней России. Т. 2. Покрытосеменные (двудольные: раздельнолепестковые). М., 2004. С. 487. [Gubanov I. A., Kiselev K. V., Novikov V. S., Tihomirov V. N. *Solidago Canadensis* L. – Zolotarnik kanadskij // V kn.: Illjustrirovannyj opredelitel' rastenij Srednej Rossii. T. 2. Pokrytosemennye (dvudol'nye: razdel'nolepestkovyje). [Solidago Canadensis L. – Canadian Goldenrod // In the book: Illustrated determinant of plants in Central Russia. T. 2. Angiosperms (dicotyledons: separate-petal).] М., 2004. P. 487.]
- Сивак К. В., Лесиовская Е. Е., Ожигова М. Г., Хаким Эль Мабруки, Новикова Е. К. Непропротекторная и антифибротическая активность композиции экстрактов из надземных частей *agrimonia eupatoria* (rosaceae), *bidenst ripartita* и *solidago canadensis* (asteraceae) при токсических нефропатиях // Растительные ресурсы. 2017. № 53(2). С. 265–283. [Sivak K. V., Lesiovskaia E. E., Ozhigova M. G., Hakim Jel' Mabruki, Novikova E. K. Nefroprotektornaja i antifibroticheskaja aktivnost' kompozicii ekstraktov iz nadzemnyh chastej agrimoniaeupatoria (rosaceae), bidenst ripartita i solidago canadensis (asteraceae) pri toksicheskikh nefropatijah // Rastitelnye resursy. 2017. №53(2). P. 265–283.]
- Новикова Е. К., Каухова И. Е. Production and standardization of extracts from *Bidens tripartite*, *Solidago Canadensis* and *Agrimonia eupatoria* // Clinical Pharmacology and Drug Therapy Reviews. 2017. V. 15. С. 27.