<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-4-99-106>
УДК 615.453.82

Оригинальная статья/Research article

Разработка и стандартизация карандашей лекарственных с эвкалимином

К. Ю. Алешникова^{1*}, В. Н. Дул¹, М. А. Джавахян¹, О. А. Семкина¹

¹ – ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ВИЛАР), 117216, Россия, г. Москва, ул. Грина, д. 7, стр. 1

*Контактное лицо: Алешникова Кристина Юрьевна. E-mail: k.aleshnikova@yandex.ru

ORCID: К. Ю. Алешникова – <https://orcid.org/0000-0003-3241-7225>; В. Н. Дул – <https://orcid.org/0000-0001-7824-4417>; М. А. Джавахян – <https://orcid.org/0000-0003-2673-6203>; О. А. Семкина – <https://orcid.org/0000-0002-2611-4490>.

Статья поступила: 06.07.2020. Статья принята в печать: 21.09.2020. Статья опубликована: 24.11.2020

Резюме

Введение. Перспективными источниками получения лекарственных препаратов противовоспалительного действия, представляющими интерес для практической медицины, являются субстанции растительного происхождения. Эвкалимин, выделенный из листьев или побегов эвкалипта прутовидного (*Eucalyptus viminalis* Labil) семейства миртовые (*Myrtaceae*). Субстанция представляет собой очищенную сумму терпеноидных фенолоальдегидов флороглюцинового ряда (эуглобелей) и тритерпеноидов.

Цель. Создание карандашей лекарственных с эвкалимином для профилактики и лечения воспалительных заболеваний кожи.

Материалы и методы. Объект исследования эвкалимин. Проведено изучение формы и размера частиц экалина и его распределение в различных дисперсионных средах: цетиловый спирт, стеариловый спирт, воск эмульсионный, масло касторовое, масло персиковое, вазелин медицинский.

Результаты и обсуждение. В статье представлены результаты экспериментальных исследований обоснования выбора вспомогательных веществ для карандашей лекарственных и их стандартизация.

Заключение. Разработан состав и технология карандашей лекарственных с эвкалимином для наружного применения, установлены показатели качества.

Ключевые слова: эвкалимин, карандаши лекарственные, технология получения, спектрофотометрический анализ, тонкослойная хроматография.

Конфликт интересов: конфликта интересов нет.

Вклад авторов. Авторы К. Ю. Алешникова, М. А. Джавахян разработали состав карандашей лекарственных, обосновали выбор вспомогательных веществ, провели анализ и систематизацию полученных данных. Авторы К. Ю. Алешникова, В. Н. Дул, М. А. Джавахян провели стандартизацию карандашей лекарственных, определение действующих веществ. Авторы В. Н. Дул, М. А. Джавахян, О. А. Семкина оказывали консультационную помощь в проведении эксперимента. Все авторы участвовали в обсуждении результатов, написании и оформлении статьи и теоретических расчетах.

Для цитирования: Алешникова К. Ю., Дул В. Н., Джавахян М. А., Семкина О. А. Разработка и стандартизация карандашей лекарственных с эвкалимином. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020;9(4):15–20. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-4-99-106>

Development and Standardization of Crayons with Eucalimine

Kristina Yu. Aleshnikova^{1*}, Vyacheslav N. Dul¹, Marina A. Dzhevakhyan¹, Olga A. Semkina¹

¹ – All-Russian research Institute of medicinal and aromatic plants, Russia, 7/1, Green str., Moscow, 117216, Russia

*Corresponding author: Kristina Yu. Aleshnikova. E-mail: k.aleshnikova@yandex.ru

ORCID: Kristina Y. Aleshnikova – <https://orcid.org/0000-0003-3241-7225>; Vyacheslav N. Dul – <https://orcid.org/0000-0001-7824-4417>; Marina A. Dzhevakhyan – <https://orcid.org/0000-0003-2673-6203>; Olga A. Semkina – <https://orcid.org/0000-0002-2611-4490>.

Received: 06.07.2020. Revised: 21.09.2020. Published: 24.11.2020

Abstract

Introduction. Promising sources of preparation of antiinflammatory drugs of interest for practical medicine are substances of plant origin. One of them is eucalimine, isolated from leaves or shoots of eucalyptus prutoid (*Eucalyptus viminalis* Labil) of the myrtle family (*Myrtaceae*), is a purified sum of terpenoid phenolaldehydes of the floriglucine series (euglobals) and triterpenoids.

Aim. The purpose of the present work is to create drug pencils with eucalimine for the prevention and treatment of inflammatory skin diseases.

Materials and methods. The object of research is eucalimine. The study of the shape and size of ecalimine particles and its distribution in various dispersion media: cetyl alcohol, stearyl alcohol, emulsion wax, castor oil, peach oil, medical petroleum jelly was carried out.

Results and discussion. The paper presents the results of experimental studies justifying the selection of adjuvants for medical pencils and their standardization.

Conclusion. The composition and technology of medicinal pencils with eucalimine for external use has been developed, quality indicators have been established.

Keywords: eucalimine, drug sticks, production technology, spectrophotometric analysis, thin layer chromatography.

Conflict of interest: no conflict of interest.

Contribution of the authors. The authors of Kristina Yu. Aleshnikova, Marina A. Javakhyan developed the composition of drug pencils, substantiated the choice of auxiliary substances, analyzed and systematized the obtained data. Authors Kristina Yu. Aleshnikova, Vyacheslav N. Dul, Marina A. Javakhyan standardized drug pencils, determination of active substances. Authors Vyacheslav N. Dul, Marina A. Javakhyan, Olga A. Semkina

© Алешникова К. Ю., Дул В. Н., Джавахян М. А., Семкина О. А., 2020

© Aleshnikova K. Yu., Dul V. N., Dzhevakhyan M. A., Semkina O. A., 2020

provided consulting assistance in conducting the experiment. All Authors participated in the discussion of the results, writing and design of the article and theoretical calculations.

For citation: Aleshnikova K. Yu., Dul V. N., Dzhavakhyan M. A., Semkina O. A. Development and standardization of crayons with eucalimine. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2020;9(4):15–20. (In Russ.). <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-4-99-106>

ВВЕДЕНИЕ

Профилактика и лечение воспалительных заболеваний кожи в настоящее время представляет серьезную медико-социальную проблему. Накопленный клинический опыт и экспериментальные данные неопровержимо доказывают, что местное медикаментозное лечение ран должно строиться в соответствии с процессами, которые протекают в раневом участке кожи, способствуя их естественному течению. Однако применяемые в практической медицине лекарственные средства зачастую вызывают побочные реакции [1–8]. Так, например, кортикостероиды, йодиды, гидантоины, анаболические стероиды вызывают акнеформную сыпь; аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин и бакампициллин), цефалоспорины, тетрациклины вызывают острый генерализованный экзантематозный пустулез; пеницилламин и другие тиолсодержащие препараты вызывают пузырьчатые высыпания и др. [9].

В последние годы за рубежом получили широкое распространение карандаши лекарственные, которые часто применяются в качестве носителей антисептических, сульфаниламидных препаратов, гормонов, антибиотиков, местных анестетиков и других лекарственных веществ. Вместе с этим активно обсуждается проблема антибиотикорезистентности, а также рост аллергических реакций вследствие применения синтетических лекарственных средств. Особое внимание уделяется разработке инновационных лекарственных форм, содержащих в качестве активного компонента субстанции растительного происхождения, в том числе карандашей лекарственных [10–13]. Например, разработка антимикробного препарата на основе шалфея лекарственного. Авторами исследований [14, 15] сделан вывод о том, что использование растительных экстрактов с антибактериальным эффектом, таким как экстракт шалфея, может снизить риск побочных эффектов, особенно при длительном использовании, не уступая в эффективности синтетическим препаратам.

Таким образом, поиск источников получения безопасных лекарственных средств и разработка на их основе лекарственных препаратов для лечения воспалительных заболеваний кожи с учетом течения патологического процесса, его продолжительности и локализации очага поражения, отвечает требованиям медицинской практики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования: эвкалимин (ФС 42-3605-98), обладающая антимикробной активностью, обусловленной наличием очищенной суммы терпеноидных фенолоальдегидов флороглюцинового ряда (эуглобелей) и тритерпеноидов ($C_{23}H_{30}O_5$ или $C_{28}H_{38}O_5$).

Государственный стандартный образец (ГСО) ВИЛАР эвкалимина ФС 42-3606-98.

Вспомогательные вещества (ВВ): цетиловый спирт Lanett SX EP (гексадеканол-1, цетеарет-25) ТУ 6-09-3813-86, стеариловый спирт (стеарат НБ 5) ТУ 6-09-3940-75, Ph. Eur., воск эмульсионный ТУ 9154-003-0033813-99, масло касторовое медицинское (ГОСТ 18102-95), персиковое (ОФС.1.5.2.0002.15 «Масла жирные растительные»), вазелин медицинский (ФС.2.2.0003.15).

Реактивы и расходные материалы: пластина марки «Sorbfil» ПТСХ-П-А размером 10 × 15 см, спирт этиловый 95 % (ФС.2.1.0036.15), хлороформ (ГОСТ 20015-88).

Приготовление смеси хлороформ : спирт этиловый (7:3): 70 мл хлороформа смешивают с 30 мл спирта этилового 95 % концентрации в колбе вместимостью 100 мл.

Приготовление 1 % раствора кислоты хлористоводородной: в мерную колбу вместимостью 1 л помещают 500 мл воды очищенной, прибавляют 24,5 мл кислоты хлористоводородной концентрированной, перемешивают, доводят объем раствора водой очищенной до метки, перемешивают.

Приготовление подкисленного спирта этилового 95 % концентрации: 1 мл 1 % раствора кислоты хлористоводородной растворяют в 100 мл спирта 95 % концентрации.

Приготовление 1 % спиртового раствора железа окисного хлорид: 1 г железа окисного хлорида растворяют в 100 мл спирта этилового 95 % концентрации.

Приборы и оборудование: рН-метр 121 для определения водородного показателя, весы аналитические ВЛА-200-М, магнитная мешалка Biosan Intelli-Stirrer MSH-300i, прибор для определения точки плавления и температуры кипения Büchi B-540, спектрофотометр Cary 100 Scan и Hewlett-Packard 8452A для количественного анализа карандашей лекарственных с эвкалимином, тестер определения прочности суппозитория ERWEKA SBT 2, универсальная лабораторная установка IKA «MagicLab», тестер для определения

точки плавления суппозитория ERWEKA SSP, тестер для определения времени полной деформации суппозитория ERWEKA PM 30, прибор для определения распадаемости суппозитория «Качающаяся корзинка 545 P-AK-1».

Приготовление раствора ГСО Эвкалимина

Около 0,01 г (точная навеска) ГСО эвкалимина ФС 42-3605-98, предварительно высушенного при температуре от 57 до 63 °С в течение 4 ч, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 40 мл подкисленного спирта этилового 95 % концентрации и перемешивают. Объем раствора доводят подкисленным спиртом этиловым 95 % концентрации до метки, перемешивают (раствор А). 5 мл раствора А переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора подкисленным спиртом этиловым 95 % концентрации до метки и перемешивают (раствор Б). Срок годности раствора А – 6 сут при температуре от 5 до 10 °С. Раствор Б используют свежеприготовленным.

Методы исследований: органолептический, изучение растворимости эвкалимина, определение кроющей способности, определение намазываемости основ карандашей лекарственных (метод Jonescus S), определение твердости пластических масс основ карандашей лекарственных, определение массы содержимого упаковки, определение времени полной деформации для карандашей лекарственных на липофильной основе (ОФС.1.4.2.0010.15), определение размера и формы частиц [оптическая микроскопия (ОФС.1.2.1.0009.15)], спектрофотометрический (ОФС.1.2.1.1.0003.15), потенциометрический (ОФС.1.2.1.19.0002.15), ТСХ (ОФС.1.2.1.2.0003.15).

Идентификацию и количественное определение эвкалимина проводили согласно методике, описанной в ФС 42-3605-98 «Эвкалимин» и ФС 42-3607-98 «Растворы с Эвкалимином спиртовые 1 % и 0,25 %» адаптированной для проведения анализа карандашей лекарственных.

Методика подтверждения подлинности эвкалимина методом ТСХ: на линию старта наносят 20 мкл (20 мкг) испытуемого раствора, приготовленного с использованием навески карандаша лекарственного, содержащего эвкалимин и 20 мкл (20 мкг) раствора ГСО эвкалимина. Пластинку с нанесенными пробами высушивают в токе теплого воздуха, помещают в камеру, насыщенную системой растворителей хлороформ: спирт этиловый (7:3) и хроматографируют в течение 1 ч. Когда фронт растворителей достигает 11 см, пластинку вынимают из камеры, сушат при комнатной температуре в течение 30 мин в вытяжном шкафу. Затем обрабатывают 1 % спиртовым раствором железа окисного хлорида, прогревают в сушильном шкафу в течение 5 мин. На хроматограмме испытуемого образца должно наблюдаться коричневое пятно на уровне пятна ГСО эвкалимина, $R_f = 0,55 \pm 0,02$.

Методика количественного определения эвкалимина в лекарственной форме – карандаши: в коническую колбу помещают около 5,0 г карандаша (точная навеска), прибавляют 50 мл подкисленного спирта этилового 95 %, нагревают на водяной бане с обратным холодильником в течение 30 мин. Колбу с содержимым охлаждают до комнатной температуры, раствор переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят до метки подкисленным 95 % спиртом этиловым (раствор А). 25 мл раствора А помещают в сухой химический стакан, добавляют 4 мл насыщенного раствора калия хлорида. Содержимое стакана перемешивают с помощью магнитной мешалки в течение 5–7 мин, затем декантируют в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят до метки подкисленным спиртом этиловым 95 %. Полученный раствор фильтруют через бумажный фильтр (раствор Б). 1 мл раствора Б помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят до метки подкисленным спиртом этиловым 95 % (раствор В).

Измеряют оптическую плотность раствора В на спектрофотометре при длине волны 278 ± 2 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Параллельно измеряют оптическую плотность раствора ГСО эвкалимина. Раствором сравнения служит раствор плацебо карандаша.

Содержание эвкалимина в карандаше вычисляют в процентах (х) по формуле.

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 1 \cdot 100 \cdot 50 \cdot 25 \cdot 100}{A_0 \cdot a_1 \cdot 50 \cdot 25 \cdot 25 \cdot 1} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot 100 \cdot 4}{A_0 \cdot a_1},$$

где A_1 – оптическая плотность исследуемого раствора; A_0 – оптическая плотность раствора ГСО эвкалимина; a_0 – навеска ГСО эвкалимина, г; a_1 – навеска препарата, г.

Содержание эвкалимина в карандаше должно быть от 0,48 до 0,52 %.

Показатели качества карандашей лекарственных в процессе хранения определены в соответствии с требованиями ОФС.1.1.0010.15 «Хранение лекарственных средств», ОФС.1.1.0009.15 «Сроки годности лекарственных средств».

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

С целью обоснования состава лекарственной формы с эвкалимином разработаны и изучены 20 экспериментальных образцов плацебо карандашей лекарственных. По результатам предварительного изучения показателей качества основ для карандашей, таких как внешний вид, значение pH, кроющая способность, твердость, намазывающая способность обоснован состав № 11, обладающий оптимальными показателями качества: кроющая способность ($X = 44,44$ %), ($pH = 8,9$), относительное число твердости ($HB = 73,125$) и диаметр основы после действия груза массой $29,5 \pm 0,3$) [16].

Одним из факторов, обеспечивающих показатели качества лекарственных форм и их терапевтический эффект, является технология их получения. Способ введения оказывает значительное влияние на распределение частиц активной субстанции в дисперсионной среде.

В связи с этим проведено изучение формы и размера частиц эвкалимина и его распределение в различных дисперсионных средах (рисунки 1–3).

Рисунок 1. Микрофотография частиц эвкалимина объектив x1,5 (увеличение в 1500 раз)

Figure 1. Microphotography of eucalimine particles lens x1.5 (magnification 1500 times)

Рисунок 2. Микрофотография частиц эвкалимин в спирте этиловом 95 % (20 °C) объектив x10 (увеличение в 10 раз)

Figure 2. Micrograph of eucalimine particles in alcohol 95 % ethyl (20 °C) lens x10 (10 times magnification)

Рисунок 3. Микрофотография частиц эвкалимина в системе растворителей масло персиковое : масло касторовое в соотношении 1:2 объектив x10 (увеличение в 10 раз)

Figure 3. Micrograph of eucalimine particles in the solvent system peach oil : castor oil in a ratio of 1:2 lens x10 (10 times magnification)

Результаты микроскопического анализа показали, что эвкалимин полностью растворяется в системе растворителей масло персиковое : масло касторовое в соотношении 1:2 и в спирте этиловом 95 % при t 50 °C; в спирте этиловом 95 % при t 20 °C наблюдаются отдельные частицы размером от 20 до 60 мкм. Согласно ГОСТ Р 51999-2002 спирт этиловый относится к 3 классу, подклассу 3.2 токсических веществ (знак опасности – по чертежу 3, классификационный шифр 3212), номер ООН 1170 и обладает дегидратационными свойствами, что ограничивает возможность его использования. Эвкалимин растворим в ДМСО, однако использование его в качестве растворителя является нежелательным, так как данный растворитель экстрагирует липопротеиды из поверхностных слоёв кожи и вызывает структурные изменения в роговом слое за счет увеличения скорости всасывания ЛП и вероятность проникновения инфекции [17, 18].

Растворение эвкалимина в системе растворителей масло персиковое : масло касторовое в соотношении 1:2 обеспечивает равномерное распределение субстанции в лекарственной форме (рисунки 3 и 4).

Высокое содержание в касторовом и персиковом маслах глицеридов непредельных кислот способствует увеличению биодоступности и атравматичному нанесению карандашей лекарственных на кожные покровы [19, 20]. Учитывая вышеизложенное в качестве растворителя эвкалимина выбрано масло персиковое с последующей солюбилизацией маслом касторовым.

В результате проведенного исследования разработан и обоснован следующий состав карандашей лекарственных с эвкалимином. Содержание активной субстанции и вспомогательных веществ представлены в таблице 1 из расчета на 100,0 г.

Таблица 1. Состав карандашей лекарственных с эвкалимином

Table 1. Composition of drug pencils with eucalimine

Наименование субстанции Name of substance	Нормативный документ Normative document	Количество, г Quantity, g
Эвкалимин Eucalymin	ФС 42-3605-98 FS 42-3605-98	0,5
Цетиловый спирт Lanett SX EP Cetyl alcohol Lanett SX EP	ТУ 6-09-3813-86 ТУ 6-09-3813-86	10,5
Стеариловый спирт Stearyl alcohol	ТУ 6-09-3940-75 ТУ 6-09-3940-75	10,5
Воск эмульсионный Emulsion wax	ТУ 9154-003-0033813-99 ТУ 9154-003-0033813-99	30,8
Масло персиковое Peach oil	ОФС.1.5.2.0002.15 OFS.1.5.2.0002.15	23,8
Масло касторовое Castor oil	ГОСТ 18102-95 GOST 18102-95	14,0
Вазелин Vaseline	ФС.2.2.0003.15 FS.2.2.0003.15	9,9

Для определения структуры карандаша лекарственного с эвкалимином проведено микроскопическое изучение (рисунок 4).

Рисунок 4. Микрофотография карандаша лекарственного с эвкалимином объектив x4 (увеличение в 4 раза)

Figure 4. Micrograph of drug pencil with eucalimine lens x4 (magnification 4 times)

Микрофотография лекарственного карандаша с эвкалимином на продольном срезе демонстрирует отсутствие частиц, воздушного стержня или воронкообразного углубления (рисунок 4).

Наиболее сложным и критическим этапом является трансфер технологий. Разработка рациональной технологической схемы производства проведена с учетом физико-химических свойств субстанции и вспомогательных веществ, входящих в состав карандашей лекарственных (рисунок 5).

Результаты определения средней массы содержимого упаковки карандашей лекарственных, содержащих эвкалимин, составили $4,89 \pm 0,2$, т. е. масса содержимого каждой отдельной упаковки составляет не менее 90 % от указанной в нормативном документе.

Рисунок 5. Технологическая схема получения карандашей лекарственных с эвкалимином

Figure 5. Process diagram of preparation of drug pencils with eucalimin

Изучено время полной деформации карандашей лекарственных с использованием методики, описанной в НД при испытании суппозитория на липофильной основе (прибор 1, $t = 37^\circ\text{C}$).

Учитывая назначение разрабатываемой лекарственной формы необходимо создание условий, обеспечивающих длительное время деформации, которое для исследуемого образца составило 39 ± 2 минуты, по истечении которого игла стержня достигла дна стеклянной трубки, соответствующее нулевому положению маркировочного кольца.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты подтверждения подлинности эвкалимина методом ТСХ представлены на рисунке 6.

Результаты анализа, представленные на рисунке 6, считаются достоверными, так как основная зона адсорбции испытуемого раствора карандаша лекарственного с эвкалимином по положению, размеру, цвету и степени свечения соответствует основной зоне адсорбции на хроматограмме раствору сравнения, в качестве которого служил раствор ГСО эвкалимина, $R_f = 0,55 \pm 0,02$ [21].

Для количественного анализа эвкалимина в карандашах лекарственных предложена адаптированная методика определения суммы фенолоальдегидов флороглюцинового ряда (эуглобелей) методом прямой спектрофотометрии (рисунок 7).

Спектр поглощения спиртового извлечения из карандаша лекарственного с эвкалимином имеет максимум поглощения при длине волны 278 ± 2 нм, кото-

Рисунок 6. Хроматограмма раствора эвкалимина

1 – раствор карандаша лекарственного эвкалимина; 2 – раствор ГСО эвкалимина

Figure 6. Chromatogram of eucalyptine solution

1 – a solution of a pencil of medicinal eucalyptine; 2 – solution of GSO eucalyptine

Рисунок 7. УФ-спектр поглощения извлечений из карандашей лекарственных эвкалимина, ГСО эвкалимина и плацебо лекарственной формы

Figure 7. UV absorption spectrum of extracts from sticks of medicinal eucalyptine, GSO eucalyptine and placebo drug form

рый соответствует максимуму поглощения раствора ГСО эвкалимина. Содержание эвкалимина в карандашах лекарственных составило 0,51 %, что соответствует требованиям НД [0,48; 0,52].

Долгосрочные испытания стабильности карандашей лекарственных проведены в соответствии с требованиями ГФ по основным показателям качества: внешний вид, однородность, подлинность, количественное содержание эвкалимина, масса содержимого упаковки. В результате проведенных исследований установлены условия хранения карандашей лекарственных в течение 2 лет 3 месяцев при температуре 15–20 °C и относительной влажности 45 %.

Таким образом, методом микроскопии проведено определение распределения частиц эвкалимина в различных дисперсионных средах и показана целесообразность введения субстанции в карандаши лекарственные в системе растворителей масло персиковое : масло касторовое в соотношении (1:2). На основании результатов изучения растворимости эвкалимина, кроющей способности, намазываемости, твердости пластических масс, времени полной деформации для карандашей лекарственных на липофильной основе, обоснован состав и технология их получения. Установлено содержание эвкалимина в карандашах лекарственных 0,48–0,52 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые разработан лекарственный препарат в виде карандашей лекарственных для наружного применения на основе оригинальной отечественной субстанции – эвкалимин для лечения и профилактики заболеваний кожи. Проведена стандартизация лекарственной формы по основным показателям качества, регламентированным действующими нормативными документами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Применение тизоля в лечении детей с термической травмой. Сб. научн. трудов. Челябинск: *Актуальные проблемы современной комбустиологии, реаниматологии и экстремальной медицины*. 1996. С. 167–168.
2. Хаждай Я. И. и др. Особенности изучения безвредности мазей и суппозитория. *Фармация*. 1983;32(1):22–26.
3. Ягодка В. С. Фитотерапия в дерматологии и косметике. Киев: *Урожай*, 1993. 142 с.
4. Гончаренко В. Л. Научные основы государственного управления системой охраны здоровья населения Российской Федерации в условиях становления рыночной экономики. Дис. ... докт. мед. наук. 1999. 66 с.
5. Соколов С. Я., Замотаев И. П. Справочник по лекарственным растениям (Фитотерапия). М.: *Медицина*, 1988. 464 с.
6. Valenta C., Christen B., Bemkop-Schnurch A. Chitosan-EDTA conjugate: a novel polymer for topical gels. Institute of Pharmaceutical Technology, University of Vienna. Vienna: *J-Pharm-Pharmacol*. 1998;50(5):445–452.
7. Крутикова Н. М., Вичканова С. А. Изучение антибактериальных свойств эвкалимина в свете современного подхода к препаратам антимикробного действия. М.: *ВИЛАР*. 2001. С. 338–346.
8. Бортникова В. В., Крепкова Л. В., Крутикова Н. М., Фатеева Т. В. Доклиническое изучение эвкалимина – лекарственного средства антимикробного действия. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2018;21(4):35–45.
9. Gonzalez M. E. Introduction to Hypersensitivity and Inflammatory Skin Disorders. *MSD MANUAL Consumer Version*. 2018. 12–37 p.
10. Patterson R. A., Stankewicz H. A. Penicillin Allergy. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459320/> Accessed 23.04.2019.
11. Abrams E. M., Ben-Shoshan M. Delabeling penicillin allergy: Is skin testing required at all? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(4):1377.
12. Vervloet D., Durham S. Adverse reactions to drugs. *BMJ*. 1998;316(7143):1511–1514. DOI: 10.1136/bmj.316.7143.1511.
13. Warrington R., Silviu-Dan F., Wong T. Drug allergy. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2018;14(2):60. DOI: 10.1186/s13223-018-0289-y.
14. Lanza A. C., Rocchetta H. L., Gordon S., Kolodzik J. Clinical effect of a three-day application of a commercial deodorant on axilla malodor intensity, microbial population level, and longevity of fragrance expression. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50:73.

15. Shahtalebi M. A., Ghanadian M., Farzan A., Shiri N., Shokri D., Fatemi S. A. Deodorant effects of a sage extract stick: Antibacterial activity and sensory evaluation of axillary deodorancy. *J Res Med Sci.* 2013;18(10):833–839.
16. Алешникова К. Ю., Джавахян М. А. Технологические аспекты разработки карандашей лекарственных с эвкалимином. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 2019;22(3):37–41.
17. Семкина О. А. Разработка состава и технологии мягких лекарственных форм эвкалимина. Дис. ... канд. фарм. наук. Москва, 2005. 182 с. Доступно по: <https://www.dissercat.com/content/razrabotka-sostava-i-tehnologii-mygakikh-lekarstvennykh-form-evkalimina>. Ссылка активна на 13.08.2019.
18. Володина Т. А., Пеневская Н. А., Викторов С. И., Огай М. А., Майорова А. В. Исследование репаративных свойств фитогеля, содержащего экстракты чабреца и солодки. *Фундаментальные исследования.* 2012;11(2):472–477. Доступно по: <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=30561>. Ссылка активна на 13.08.2019.
19. Bruni N., Della P. C., Oliaro-Bosso S., Pessione E., Gastaldi D., Dosio F. Cannabinoid Delivery Systems for Pain and Inflammation Treatment. *Molecules.* 2018;23(10):2478. DOI: 10.3390/molecules23102478.
20. Адлер Ю. П., Маркова Е. В., Грановский Ю. В. Планирование эксперимента при поиске оптимальных условий. М.: Наука, 1976. 280 с.
21. Георгивский, В. П. Применение хроматографии в тонких слоях сорбента для идентификации и количественного определения биологически активных веществ растительного происхождения. М.: ЦБНТИ МЕДПРОМ, 1975. 64 с.
15. Shahtalebi M. A., Ghanadian M., Farzan A., Shiri N., Shokri D., Fatemi S. A. Deodorant effects of a sage extract stick: Antibacterial activity and sensory evaluation of axillary deodorancy. *J Res Med Sci.* 2013;18(10):833–839.
16. Aleshnikova K. Yu., Javakhyan M. A. Technological aspects of the development of drug pencils with eucalimine. *Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii = Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry.* 2019;22(3):37–41.
17. Semkina O. A. Development of the composition and technology of soft dosage forms of eucalimine. Dis. ... Cand. of Sci. Pharm. Moscow, 2005. 182 p. Available at: <https://www.dissercat.com/content/razrabotka-sostava-i-tehnologii-mygakikh-lekarstvennykh-form-evkalimina>. Accessed 13.08.2019.
18. Volodina T. A., Penyevskaya N. A., Viktorov S. I., Ogai M. A., Mayorova A. V. Study of the reparative properties of a phytogel containing extracts of thyme and licorice. *Fundamental'nye issledovaniya;* 2012;11(2):472–477. Available at: <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=30561>. Accessed 13.08.2019.
19. Bruni N., Della P. C., Oliaro-Bosso S., Pessione E., Gastaldi D., Dosio F. Cannabinoid Delivery Systems for Pain and Inflammation Treatment. *Molecules.* 2018;23(10):2478. DOI: 10.3390/molecules23102478.
20. Adler Yu. P., Markova E. V., Granovsky Yu. V. Experiment planning when searching for optimal conditions. Moscow: Nauka, 1976. 280 p.
21. Georgivsky, V.P. The use of chromatography in thin layers of the sorbent for the identification and quantitative determination of biologically active substances of plant origin. Moscow: CBNTI MEDPROM, 1975. 64 p.

REFERENCES

1. The use of tysol in the treatment of children with thermal trauma. Sat. nauchn.works. Chelyabinsk: *Aktual'nye problemy sovremennoj kombustologii, reanimatologii i ekstremal'noj mediciny.* 1996. P. 167–168.
2. Hazhdai Y. I. et al. Features of the study of harmlessness of ointments and suppositories. *Farmaciya = Pharmacy.* 1983;32(1):22–26.
3. Yagodka B. C. Phytotherapy in dermatology and cosmetics. Kiev: *Urozhaj,* 1993. 142 p.
4. Goncharenko V. L. Scientific foundations of state management of the health protection system of the population of the Russian Federation in the context of the formation of a market economy. Dis. ... Dr. of Sci. 1999. 66 p.
5. Sokolov S. Ya., Zamotaev I. P. Handbook on medicinal plants (Phytotherapy). Moscow: *Meditsina,* 1988. 464 p.
6. Valenta C., Christen B., Bemkop-Schnurch A. Chitosan-EDTA conjugate: a novel polymer for topical gels. Institute of Pharmaceutical Technology, University of Vienna. Vienna: *J-Pharm-Pharmacol.* 1998;50(5):445–452.
7. Krutikova N. M., Vickanova S. A. Study of the antibacterial properties of eucalimine in light of the modern approach to antimicrobial drugs. Moscow: *VILAR.* 2001. 338–346 p.
8. Bortnikova V. V., Krepkova L. V., Krutikova N. M., Fateeva T. V. Preclinical study of eucalimine – an antimicrobial drug. *Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii = Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry.* 2018;21(4):35–45.
9. Gonzalez M. E. Introduction to Hypersensitivity and Inflammatory Skin Disorders. *MSD MANUAL Consumer Version.* 2018. 12–37 p.
10. Patterson R. A., Stankewicz H. A. Penicillin Allergy. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459320/> Accessed 23.04.2019.
11. Abrams E. M., Ben-Shoshan M. Delabeling penicillin allergy: Is skin testing required at all? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(4):1377.
12. Vervloet D., Durham S. Adverse reactions to drugs. *BMJ.* 1998;316(7143):1511–1514. DOI: 10.1136/bmj.316.7143.1511.
13. Warrington R., Silviu-Dan F., Wong T. Drug allergy. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology.* 2018;14(2):60. DOI: 10.1186/s13223-018-0289-y.
14. Lanzalaco A. C., Rocchetta H. L., Gordon S., Kolodzic J. Clinical effect of a three-day application of a commercial deodorant on axilla malodor intensity, microbial population level, and longevity of fragrance expression. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:73.