

А. І. КРЮКОВА, І. М. ВЛАДИМИРОВА, С. М. ГУВАРЬ, А. Г. КОТОВ*, Е. Е. КОТОВА*

Національний фармацевтичний університет

* Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»

ПИТАННЯ ВВЕДЕННЯ ДО ДЕРЖАВНОЇ ФАРМАКОПЕЇ УКРАЇНИ МОНОГРАФІЇ «ГАРПАГОФІТУМУ ЛЕЖАЧОГО КОРЕНІ»

Корені гарпагофітуму лежачого є імпортною сировиною на території України, але широкий асортимент лікарських засобів на його основі робить актуальним проведення науково-дослідних робіт із верифікації методик контролю якості монографії «Гарпагофітуму лежачого корені», яка увійшла до Державної фармакопеї України (ДФУ) 2.0, для з'ясування питання про доречність внесення національних вимог.

Метою роботи є проведення експериментальних робіт із верифікації методик ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин коренів гарпагофітуму лежачого згідно з вимогами монографії Європейської фармакопеї (ЄФ) та ДФУ 2.0.

Результати проведених досліджень показали, що корені гарпагофітуму лежачого при випробуванні макроскопічних і мікроскопічних показників, визначенні показників якості таких як: «Втрата в масі при висушуванні», «Загальна зола», «Крохмаль», при проведенні якісного та кількісного визначення біологічно активних речовин (БАВ) відповідали вимогам діючої нормативної документації – монографії ЄФ 8.0 «Devil's claw Root» та монографії ДФУ 2.0 «Гарпагофітуму лежачого корені».

Висновки. Отримані дані дозволяють зробити висновок, що досліджувана сировина – гарпагофітуму лежачого корені відповідає вимогам ЄФ та ДФУ 2.0. Результати досліджень були взяті до уваги при розробці монографії ДФУ 2.0 «Гарпагофітуму лежачого корені», яка представлена без введення додаткових національних частин.

Ключові слова: стандартизація; лікарська рослинна сировина; гарпагофітуму лежачого корені; Державна фармакопея України

A. I. KRYUKOVA, I. M. VLADYMYROVA, S. M. GUBAR, A. G. KOTOV, E. E. KOTOVA

QUESTION INTRODUCTION TO THE STATE PHARMACOPOEIA OF UKRAINE MONOGRAPH «DEVIL'S CLAW ROOT»

The roots of *Harpagophytum procumbens* are the imported raw material on the territory of Ukraine, however a wide range of herbal drugs are based on it. Because of this conduct research works on verification of quality control techniques of the monograph «Devil's claw root», which was included in the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPhU) 2.0 for established of the relevance of the introduction of national requirements are need.

Aim. To carry out experimental works on the verification of identification methods and quantitative determination of the active substances in the roots of *Harpagophytum procumbens* according to the requirements of the monograph of the European Pharmacopoeia (EPH) and SPhU 2.0.

Materials and methods. Raw materials of *Harpagophytum procumbens*. The research was carried out by the way of determination the macroscopic, microscopic and quality indicators.

Results. Studies showed that the roots of *Harpagophytum procumbens*, in the case determination of macroscopic, microscopic indicators, quality indicators such as: «Loss of drying», «Total ash», «Starch», qualitative and quantitative determination of biologically active substances (BAS) meet regulatory documentation – monographs EPh 8.0 and SPhU 2.0 «Devil's claw Root».

Conclusions. The data obtained indicate that the raw materials of *Harpagophytum procumbens* meet the requirements of EPh and SPhU 2.0. The results of the studies have been taken for the development of the monograph SPhU 2.0 «Devil's claw Root», which is presented without the introduction of additional national parts.

Key words: standardization; medicinal plant material; roots of *Harpagophytum procumbens*; State Pharmacopoeia of Ukraine

А. И. Крюкова, И. Н. Владимирова, С. Н. Губарь, А. Г. Котов, Э. Е. Котова
**ВОПРОС ВВЕДЕНИЯ В ГОСУДАРСТВЕННУЮ ФАРМАКОПЕЮ УКРАИНЫ
 МОНОГРАФИИ «ГАРПАГОФИТУМА ЛЕЖАЧЕГО КОРНИ»**

Корни гарпагофитума лежачего являются импортным сырьем на территории Украины, однако широкий ассортимент лекарственных средств на его основе делает актуальным проведение научно-исследовательских работ по верификации методик контроля качества монографии Государственной фармакопеи Украины (ГФУ) 2.0 «Гарпагофитума лежачего корни» для выяснения вопроса об уместности внесения национальных требований.

Целью работы является проведение экспериментальных работ по верификации методик идентификации и количественного определения действующих веществ корней гарпагофитума лежачего в соответствии с требованиями монографии Европейской фармакопеи (ЕФ) и ГФУ 2.0.

Результаты проведенных исследований показали, что корни гарпагофитума лежачего при испытании макроскопических и микроскопических показателей, определении показателей качества таких как: «Потеря в массе при высушивании», «Общая зола», «Крахмал», проведении качественного и количественного определения биологически активных веществ (БАВ) соответствовали требованиям действующей нормативной документации – монографии ЕФ 8.0 «Devil's claw Root» и монографии ГФУ 2.0 «Гарпагофитума лежачего корни».

Выводы. Полученные данные позволяют сделать вывод, что исследуемое сырье гарпагофитума лежачего соответствует требованиям ЕФ и ГФУ 2.0. Результаты исследований были приняты во внимание при разработке монографии ГФУ 2.0 «Гарпагофитума лежачего корни», которая представлена без введения дополнительных национальных частей.

Ключевые слова: стандартизация; лекарственное растительное сырье; гарпагофитума лежачего корни; Государственная фармакопея Украины

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Гарпагофітум лежачий (*Harpagophytum procumbens* DC.) родини Сезамові (Pedaliaceae) – традиційна африканська лікарська рослина, яка на сьогоднішній день широко використовується на території Європи, зокрема в Україні. На фармацевтичному ринку України представлені лікарські засоби, які містять у своєму складі сировину гарпагофітуму лежачого: «Сустамар» (Фарма Вернігероде ГмБХ, Німеччина), «Ревмагерб» (Познанський завод лікарських трав «Гербаполь» А.Т.), «Ревмафит» (Фітофарм Кленка С. А., Польща), а також добавки дієтичні: «Картіліум» (Новалік-Фарм, Україна) тощо [1].

Лікарська рослинна сировина (ЛРС) гарпагофітуму лежачого, а саме корені, чинять протизапальну, знеболюючу та діуретичну дію, тому в медицині використовуються як знеболюючий засіб при артритах, тендинітах та інших видах болю (головного болю, болю в спині, менструальному болю), при лихоманці та алергії, для стимуляції апетиту і травлення, а також при захворюваннях печінки, жовчного міхура та сечовивідних шляхів [2, 3].

Широке використання коренів гарпагофітуму лежачого офіційною медициною у складі монокомпонентних та комплексних лікарських засобів робить актуальним дослідження якості коренів гарпагофітуму, що використовуються в Україні, для з'ясування можливості гармонізації вимог національної законодавчої бази – Державної фармакопеї України (ДФУ) на даний вид ЛРС з Європейською фармакопеєю (ЄФ).

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

За даними виявлених нами досліджень іноземні наукові публікації присвячені вивченню протизапальних і знеболюючих властивостей коренів гарпагофітуму лежачого та його екстрактів та визначенню біологічно активних речовин сировини, що відповідають як за фармакологічну дію, так і визначаються як показники якості сировини [4-6].

Стандартизація даної ЛРС здійснюється згідно з вимогами Європейської фармакопеї (ЄФ) 8.0 «Devil's claw Root». Вищенаведена нормативна документація регламентує визначення якості сировини за такими показниками як: «Ідентифікація», що включає зовнішні та мікроскопічні ознаки, «Тонкошарову хроматографію» (маркери – гарпагозид, фруктоза); «Кількісне визначення», яке проводиться методом високоефективної рідинної хроматографії; «Крохмаль»; «Втрата в масі при висушуванні»; «Загальна зола» [7-9].

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Актуальним є дослідження якості коренів гарпагофітуму лежачого, що використовується в Україні для з'ясування можливості гармонізації вимог національної законодавчої бази – ДФУ на даний вид ЛРС з Європейською фармакопеєю.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою роботи є проведення експериментальних робіт із верифікації методик ідентифі-



Рис. 1 Сировина кореня гарпагофітуму лежачого

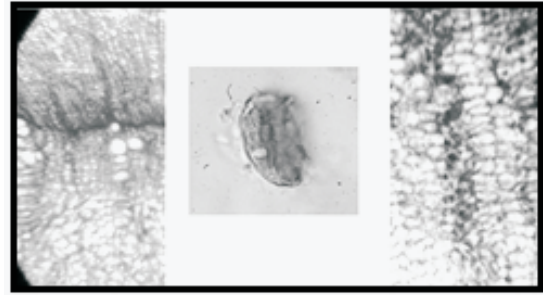


Рис. 2 Сировина кореня гарпагофітуму лежачого при перегляді під лупою

кації та кількісного визначення діючих речовин коренів гарпагофітуму лежачого згідно з вимогами монографії ЄФ та ДФУ 2.0. З'ясування відповідності сировини цим вимогам, а також аналіз методик якісного та кількісного визначення БАР коренів гарпагофітуму лежачого з урахуванням вимог ДФУ щодо структури та змісту монографії з використанням специфічних та доступних методик та методів аналізу, які відповідають сучасним вимогам [10, 11].

ВИКЛАДЕННЯ ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження сировини

В якості об'єктів використовували зразки № 1-5 коренів гарпагофітуму лежачого різних постачальників («Starwest Botanicals», USA; «Fruitarom Switzerland Ltd.», Switzerland; «Nature et Plantes», France; «Shaanxi Joryherb Bio-Technology Co., Ltd.», China; «Frontier CO-OP», USA відповідно). При проведенні дослідження використовували методики контролю, наведені у монографії ЄФ 8.0. «Devil's claw Root» та монографії ДФУ 2.0 «Гарпагофітуму лежачого корені».

Ідентифікація А. Макроскопія

При встановленні макроскопічних ознак досліджуваних серій коренів гарпагофітуму лежачого було доведено, що сировина відповідає вимогам монографії ЄФ 8.0. «Devil's claw Root» та монографії ДФУ 2.0 «Гарпагофітуму лежачого корені» за макроскопічними ознаками (рис. 1, рис. 2; табл. 1).

Ідентифікація В. Мікроскопія

Згідно з вимогами монографії ЄФ корені гарпагофітуму лежачого подрібнювали на порошок (355) (2.9.12). Порошок коричневатого кольору переглядали під мікроскопом, використовуючи розчин *хлоралгідрату Р*.

При проведенні мікроскопічних досліджень в усіх досліджуваних зразках були встановлені наступні діагностичні структури (рис. 3): фрагменти кірки з жовтаво-коричневих, тонкостінних клітин (рис. 3.1); фрагменти корової паренхіми з крупних тонкостінних клітин, деколи із червонувато-коричневими гранулярними включеннями та окремими жовтими краплями (рис. 3.2); фрагменти сітчасто потовщених або пористих судин та фрагменти здерев'янілої паренхіми,

Таблиця 1

МАКРОСКОПІЧНІ ДІАГНОСТИЧНІ ОЗНАКИ ГАРПАГОФІТУМУ КОРЕНІВ

Вимоги монографії ЄФ 8.0. «Devil's claw Root». Ідентифікація А	Результати досліджень серій сировини
Шматочки сировини різного розміру, товсті або тонкі віялоподібні, округлі, багатогранні; червоно-коричневого або сірувато-коричневого кольору. Запах відсутній, смак приємний	Відповідає
Зовнішня поверхня бурувата із звивистими поздовжніми складками ребер	Відповідає
Внутрішню світлу частину переглядають під лупою (рис. 2). Під пробкою визначається бідувата частина з концентричною смугастістю, темнішою камбіальною зоною, радіальними променями ксилеми та брунатно-червоними або жовтими гранулами на поверхні	Відповідає
При перегляді під лупою на поверхні зрізу наявні жовті або коричневаті-червоні гранули	Відповідає

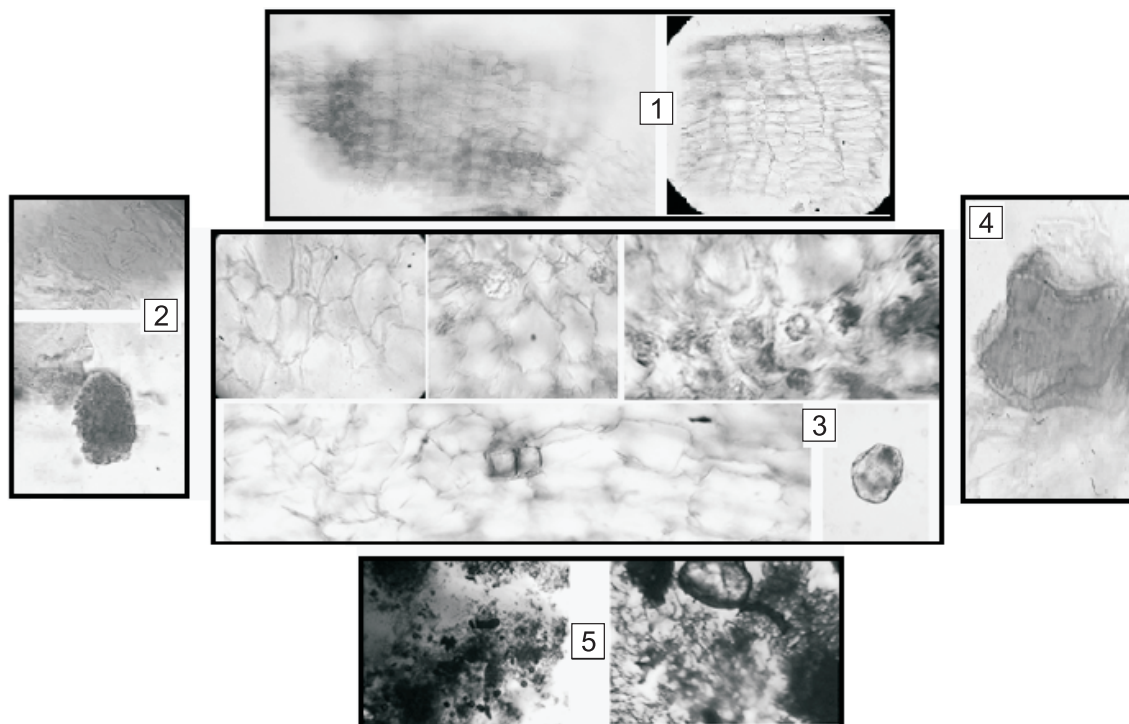


Рис. 3 Діагностичні структури кореня гарпагофітуму лежачого: 3.1 – фрагменти корової паренхіми із крупних тонкостінних клітин; 3.2 – фрагменти корової паренхіми; 3.3 – фрагменти сітчасто потовщених або пористих судин та фрагменти здерев'янілої паренхіми; призматичні кристали; 3.4 – прямокутні або багатокутні склереїди; 3.5 – паренхіма зеленого забарвлення

деколи з'єднаної із судинами центрального циліндра; призматичні кристали (рис. 3.3) та зрідка дрібні голчасті кристали кальцію оксалату в паренхімі. У порошку також можуть бути наявними прямокутні або багатокутні склереїди із темно-червонувато-коричневим вмістом (рис. 3.4). Під дією розчину флороглюцину у хлористоводневій кислоті паренхіма набуває зеленого забарвлення (рис. 3.5).

При порівнянні визначених нами діагностичних структур із вимогами монографії ЄФ 8.0. «Devil's claw Root» встановлена їх повна ідентичність.

Ідентифікація С. Тонкошарова хроматографія

Ідентифікацію проводили методом тонкошарової хроматографії (ТШХ). Використовували ТШХ-пластинки із шаром *силікагелю Р* у системі розчинників *вода Р – метанол Р – етилацетат Р* (8:15:77). Випробовуваний розчин готували наступним чином: 1.0 г здрібненої на порошок сировини (355) (2.9.12) нагрівали з 10 мл *метанолу Р* на водяній бані при температурі 60 °С протягом 10 хв та фільтрували. Фільтрат випаровували при зниженому тиску при температурі не вище 40 °С до об'єму близько 2 мл. В якості розчину порівняння використовували метанольні розчини стандарту *гарпагозиду* (*Sigma-*

Aldrich; product number 68527) та *ФСЗ ДФУ фруктози*. Проби наносили смугами на лінію старту об'ємом 20 мкл, рухома фаза проходила відстань 10 см від лінії старту.

Виявлення А. ТШХ-пластинку висушували у потоці теплого повітря та переглядали в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм (рис. 4А).

Виявлення В: ТШХ-пластинку обприскували розчином 10 г/л *флороглюцину Р* в *етанолі Р*, потім *хлористоводневою кислотою Р*, нагрівали пластинку при температурі 80 °С протягом 10 хв і переглядали при денному світлі (рис. 4В).

Кількісне визначення. Вміст гарпагозиду

Вміст гарпагозиду у коренях гарпагофітуму лежачого проводили методом рідинної хроматографії ЄФ 8.0 «Devil's claw Root».

Методика кількісного визначення гарпагозиду у досліджуваній сировині була адаптована до роботи з використанням хроматографа Prostar (фірми Viran). Умови хроматографування:

- колонка хроматографічна Phenomenex Luna C18(2) розміром 150×4.60 мм, заповнена сорбентом *силікагелем для хроматографії октадецилсилільним Р* з розміром часток 3.0 мкм;
- температура колонки – 40 °С;
- рухома фаза: *метанол Р – вода Р* (50:50);

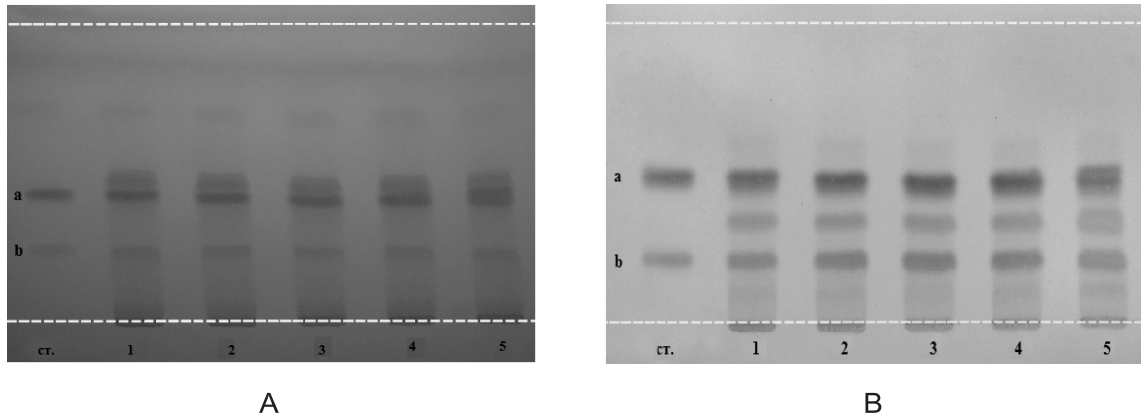


Рис. 4 Хроматограми, отримані у процесі ідентифікації *S гарпагофітуму* коренів;
 А – Виявлення А; В – Виявлення В: 1-5 випробовувані розчини зразків
гарпагофітуму № 1-5 відповідно; а – зона гарпагозиду; б – зона фруктози

- швидкість рухомої фази – 0,7 мл/хв;
- детектування спектрофотометрично за довжини хвилі 278 нм;
- об'єм інжекції – 10 мкл;
- час хроматографування – 15 хв.

Для ідентифікації були визначені наступні умови: на хроматограмі випробовуваного розчину час утримування основного піку гарпагозиду має співпадати з часом утримування основного піку гарпагозиду на хроматограмі розчину порівняння гарпагозиду з точністю $\pm 2\%$. В умовах методики час утримування основного піку гарпагозиду становить близько 10 хв. На рис. 5 наведені хроматограми випробовуваного роз-

чину та розчину порівняння сировини гарпагофітуму.

Також відносно даної ЛРС ЄФ регламентує такі показники якості: «Втрата в масі при висушуванні» (2.2.32.), «Зола загальна» (2.4.16.), значення яких не мають перевищувати 12 % та 10 % відповідно. Показник «Крохмаль» встановлює критерії, згідно з якими у досліджуваному порошку при додаванні розчину йоду Р1 не має з'являтися синє забарвлення. Всі досліджувані зразки сировини відповідали зазначеним вимогам (табл. 2).

Експериментальні дані, наведені у табл. 2, свідчать про відповідність якості всіх зразків

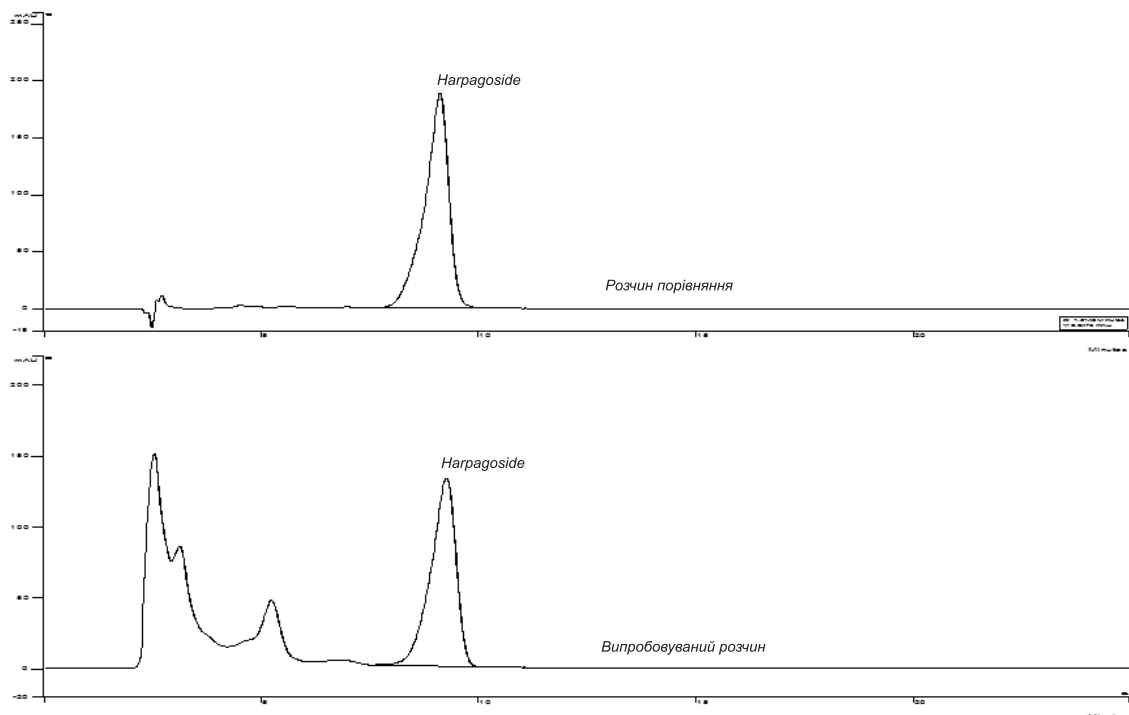


Рис. 5 Хроматограми випробовуваного розчину та розчину порівняння *гарпагофітуму* коренів

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ КОРЕНІВ ГАРПАГОФІТУМУ ЛЕЖАЧОГО
НА ВІДПОВІДНІСТЬ ВИМОГАМ ЄФ

Показник	Вимоги	Зразок				
		1	2	3	4	5
Ідентифікація А (макроскопічне дослідження)	Наявність діагностичних елементів	+	+	+	+	+
Ідентифікація В (мікроскопічне дослідження)	Наявність діагностичних елементів	+	+	+	+	+
Ідентифікація С	Послідовність зон на хроматограмах розчину порівняння та інші зони	+	+	+	+	+
Крохмаль	Синє забарвлення не має з'являтися	+	+	+	+	+
Втрата в масі при висушуванні	Не більше 12.0 %	8.84±0.21	8.83±0.19	8.46±0.22	8.54±0.17	8.79±0.20
Загальна зола	Не більше 10.0 %	3.5±0.18	3.95±0.24	3.93±0.17	4.91±0.20	4.96±0.19
Кількісний вміст	Не менше 1.2 % гарпагозиду у перерахунку на суху речовину	2.0±0.02	2.1±0.02	2.0±0.02	2.5±0.03	2.7±0.02

Примітка: «+» – відповідає вимогам ЄФ 8.0 «Devil's claw Root».

коренів гарпагофітуму вимогам монографії ЄФ 8.0 «Devil's claw Root». Отримані дані використані при розробці монографії ДФУ 2.0 «Гарпагофітуму лежачого корені».

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ
ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Отримані результати досліджень стосовно показників якості досліджуваної сировини показали відтворюваність методик та відповідність

якості аналізованих серій коренів гарпагофітуму лежачого встановленим вимогам монографії ЄФ 8.0 «Devil's claw Root» та монографії ДФУ 2.0 «Гарпагофітуму лежачого корені».

Проведені комплексні дослідження дали можливість експериментально підтвердженого введення до ДФУ методик контролю якості для монографії «Гарпагофітуму лежачого корені» без внесення додаткових національних вимог.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drz.kiev.ua/>
2. Chrubasik, J. E. Evidence of effectiveness of herbal anti-inflammatory drugs in the treatment of painful osteoarthritis and chronic low back pain / J. E. Chrubasik, B. D. Roufogalis, S. Chrubasik // *Phytother. Res.* – 2007. – Vol. 21, Issue 7. – P. 675–683. doi: /10.1002/ptr.2142
3. Vlachojannis, J. Systematic review on the safety of Harpagophytum preparations for osteoarthritic and low back pain / J. Vlachojannis, B. D. Roufogalis, S. Chrubasik // *Phytother. Res.* – 2008. – Vol. 22, Issue 2. – P. 149–152. doi: 10.1002/ptr.2314
4. Devil's Claw – a review of the ethnobotany, phytochemistry and biological activity of Harpagophytum procumbens / N. Mncwangi, W. Chen, I. Vermaak, A. M. Viljoen, N. Gericke // *J Ethnopharmacol.* – 2012. – Vol. 143, Issue 3. – P. 755–771. doi: 10.1016/j.jep.2012.08.013
5. Effects of some Iridoids from Plant Origin on Arachidonic Acid Metabolism in Cellular Systems / P. Benito, A. Lanza, A. Sen et al. // *Planta Med.* – 2000. – Vol. 66, Issue 04. – P. 324–328. doi: 10.1055/s-2000-8549
6. Effectiveness of Harpagophytum extract WS 1531 in the treatment of exacerbation of low back pain : a randomized, placebo-controlled, double-blind study / S. Chrubasik, H. Junck, H. Breitschwerdt et al. // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 1999. – Vol. 16, Issue 2. – P. 118–129. doi: 10.1097/00003643-199902000-00008
7. Anatomical study of secondary tuberized roots of Harpagophytum procumbens DC and quantification of harpagoside by high-performance liquid chromatography method / F. Babili I. Fouraste, C. Rougaignon, C. Moulis, C. Chatelain // *Pharmacogn. Mag.* – 2012. – Vol. 8, Issue 30. – P. 175. doi: 10.4103/0973-1296.96587
8. Iridoid glycosides from Harpagophytum procumbens D. C. (devil's claw) / J. Qi, J. Chen, Z. Cheng, J. Zhou, B. Yu, S. Qiu // *Phytochemistry.* – 2016. – Vol. 67, Issue 13. – P. 1372–1377. doi: 10.1016/j.phytochem.2006.05.029

9. Проблемы введения монографий на лекарственное растительное сырье в Государственную фармакопею Украины / А. И. Гризодуб, Г. В. Георгиевский, Т. М. Тихоненко, В. П. Георгиевский // Фармаком. – 2004. – № 4. – С. 3–17.
10. European Pharmacopoeia. – 8.0th ed. – Strasbourg : European Department for the Quality of Medicines, 2014. – P. 1126–1227.
11. Гризодуб, А. И. Особенности фармакопейных подходов к количественному определению лекарственного растительного сырья и суммарных фитопрепаратов / А. И. Гризодуб, О. А. Евтифеева, К. И. Проскурина // Фармаком. – 2012. – № 3. – С. 7–30.

REFERENCES

1. *Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy*. Available at: <http://www.drlz.kiev.ua/>
2. Chrubasik, J. E., Roufogalis, B. D., Chrubasik, S. (2007). Evidence of effectiveness of herbal antiinflammatory drugs in the treatment of painful osteoarthritis and chronic low back pain. *Phytotherapy Research*, 21 (7), 675–683. doi: 10.1002/ptr.2142
3. Vlachojannis, J., Roufogalis, B. D., Chrubasik, S. (2008). Systematic review on the safety of Harpagophytum preparations for osteoarthritic and Low back pain. *Phytotherapy Research*, 22 (2), 149–152. doi: 10.1002/ptr.2314
4. Mncwangi, N., Chen, W., Vermaak, I., Viljoen, A. M., Gericke, N. (2012). Devil's Claw – a review of the ethnobotany, phytochemistry and biological activity of Harpagophytum procumbens. *J Ethnopharmacol.*, 143 (3), 755–71. doi: 10.1016/j.jep.2012.08.013
5. Benito, P., Lanza, A., Sen, A., De Santos Galindez, J., Matellano, L., Gómez, A., Martínez, M. (2000). Effects of Some Iridoids from Plant Origin on Arachidonic Acid Metabolism in Cellular Systems. *Planta Medica*, 66 (04), 324–328. doi: 10.1055/s-2000-8549
6. Chrubasik, S., Junck, H., Breitschwerdt, H., Conradt, C., Zappe, H. (1999). Effectiveness of Harpagophytum extract WS 1531 in the treatment of exacerbation of low back pain: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *European Journal of Anaesthesiology*, 16 (2), 118–129. doi: 10.1097/00003643-199902000-00008
7. Babili, F., Fouraste, I., Rougaignon, C., Moulis, C., Chatelain, C. (2012). Anatomical study of secondary tuberized roots of Harpagophytum procumbens DC and quantification of harpagoside by high-performance liquid chromatography method. *Pharmacognosy Magazine*, 8 (30), 175. doi: 10.4103/0973-1296.96587
8. Qi, J., Chen, J.-J., Cheng, Z.-H., Zhou, J.-H., Yu, B.-Y., Qiu, S. X. (2006). Iridoid glycosides from Harpagophytum procumbens D.C. (devil's claw). *Phytochemistry*, 67 (13), 1372–1377. doi: 10.1016/j.phytochem.2006.05.029
9. Grizodub, A. I., Georgievskii, G. V., Tikhonenko, T. M., Georgievskii, V. P. (2004). *Farmakom – Pharmacom*, 4, 3–17.
10. *European Pharmacopoeia*, 8.0th ed. (2014). Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 1126–1227.
11. Grizodub, A. I., Evtifeeva, O. A., Proskurina, K. I. (2012). *Farmakom – Pharmacom*, 3, 7–30.

Адреса для листування:

61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4.

Тел. (0572) 67-57-97. E-mail: kriukova92@gmail.com.

Національний фармацевтичний університет

Крюкова А. І. (ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-9866-0976>)

Владимирова І. М. (ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-6584-4840>)

Губарь С. М. (ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-5434-9502>)

Котов А. Г. (ORCID – <http://orcid.org/0000-0001-8893-874>)

Котова Е. Е. (ORCID – <http://orcid.org/0000-0003-2788-2720>)

Надійшла до редакції 26.09.2017 р.