

О. М. ЛІТВИНОВА, Ю. В. ЛЕВАЧКОВА, В. М. ЧУШЕНКО

Національний фармацевтичний університет

ВИЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ЯКОСТІ ТА ВИВЧЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ ПЕСАРІЇВ З АЦИКЛОВІРОМ ТА ЕФІРНИМИ ОЛІЯМИ

Важливим питанням сучасної фармацевтичної практики є створення нових комбінованих лікарських засобів для місцевого лікування генітального герпесу.

Метою роботи є визначення показників якості та вивчення стабільності розроблених песаріїв із ацикловіром і ефірними оліями чайного дерева і чабрецю відповідно до вимог ДФУ 2.0.

Матеріали та методи. Визначення однорідності було проведено відповідно до ДФУ. Кількісний вміст ацикловіру в 1 песарії у грамах знаходиться в межах від 0,180 до 0,220. Для виявлення фальсифікованих зразків песаріїв було введено тест на перевірку основи: відмінність гідрофільної основи від гідрофобної. Визначення рН водного розчину песаріїв проводили за методикою ДФУ п. 2.2.3 «Потенціометричне визначення рН». Визначення середньої маси зразків песаріїв проводили з 20 песаріїв відповідно до вимог ДФУ 2.0. Відхилення складає не більше $\pm 5\%$. Випробування на розпадання песаріїв були проведені на приборі для визначення розпадання супозиторіїв та песаріїв фірми PHARMA TEST.

Результати. За результатами проведеної роботи було розроблено проект МКЯ, до складу якого були включені наступні показники: опис, ідентифікація, однорідність, рН, середня маса, час розпадання, мікробіологічна чистота, кількісне визначення ацикловіру.

Висновки. Проведено вивчення стабільності песаріїв на 5 серіях зразків і встановлено термін зберігання 15 міс. Дослідження щодо стабільності песаріїв продовжуються.

Ключові слова: показники якості; аналіз; стабільність; песарії; ацикловір; ефірні олії; генітальний герпес

O. N. LITVINOVA, JU. V. LEVACHKOVA, V. M. CHUSHENKO

OF QUALITY INDICATORS DETERMINATION AND STUDY OF THE STABILITY OF PESSARIES WITH ACYCLOVIR AND ESSENTIAL OILS

An important issue in modern pharmaceutical practice is the creation of new combined medicines for topical treatment of genital herpes.

Aim. To determine the quality indicators and study the stability of developed pessaries with acyclovir and essential oils of tea tree and thyme in accordance with the requirements of SPU 2.0.

Materials and methods. The homogeneity was determined in accordance with SPU. The quantitative content of acyclovir in 1 pessary, in grams, is in the range from 0.180 to 0.220. To identify falsified samples of pessaries, a test on the base was introduced: the difference between the hydrophilic base and the hydrophobic base. Determination of the pH of the aqueous solution of pessaries was carried out according to the procedure of SPU p. 2.2.3 "Potentiometric determination of pH". The determination of the average mass of samples of pessaries was carried out on 20 pessaries in accordance with the requirements of SPU 2.0. The deviation is not more than $\pm 5\%$. Tests on the disintegration of pessaries were carried out on a device for determining the disintegration of suppositories and pessaries of PHARMA TEST.

Results. Based on the results of the work, the methods of quality control project was developed, which included the following indicators: characteristic, identification, homogeneity, pH, average mass, disintegration time, microbiological purity, quantitative determination of acyclovir.

Conclusions. The stability of pessaries on 5 series of samples was studied and the shelf life during 15 months was established. Studies on the stability of pessaries continue.

Key words: quality indicators; analysis; stability; pessaries; acyclovir; essential oils; genital herpes

A. H. ЛІТВИНОВА, Ю. В. ЛЕВАЧКОВА, В. М. ЧУШЕНКО

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА И ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ ПЕССАРИЕВ С АЦИКЛОВИРОМ И ЭФИРНЫМИ МАСЛАМИ

Важным вопросом современной фармацевтической практики является создание новых комбинированных лекарственных средств для местного лечения генитального герпеса.

Целью работы является определение показателей качества и изучение стабильности разработанных пессариев с ацикловиром и эфирными маслами чайного дерева и чабреца в соответствии с требованиями ГФУ 2.0.

Материалы и методы. Определение однородности было проведено в соответствии с ГФУ. Количественное содержание ацикловира в 1 пессарии в граммах находится в пределах от 0,180 до 0,220. Для выявления фальсифицированных образцов пессариев был введен тест на проверку основы: отличие гидрофильной основы от гидрофобной. Определение рН водного раствора пессариев проводили по методике ГФУ п. 2.2.3 «Потенциметрическое определение рН». Определение средней массы образцов пессариев проводили на 20 пессариях в соответствии с требованиями ГФУ 2.0. Отклонение составляет не более $\pm 5\%$. Испытания на распадаемость пессариев были проведены на приборе для определения распадаемости суппозиторий и пессариев фирмы PHARMA TEST.

Результаты. По результатам проведенной работы был разработан проект МКК, в состав которого были включены следующие показатели: описание, идентификация, однородность, рН, средняя масса, время распадаемости, микробиологическая чистота, количественное определение ацикловира.

Выводы. Проведено изучение стабильности пессариев на 5 сериях образцов и установлен срок хранения 15 мес. Исследования по стабильности пессариев продолжаются.

Ключевые слова: показатели качества; анализ; стабильность; пессарии; ацикловир; эфирные масла; генитальный герпес

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

На теперішній час за своєю розповсюдженістю генітальний герпес (ГГ) посідає друге місце після трихомоніазу серед захворювань, які передаються статевим шляхом. У зв'язку з цим активно проводиться пошук нових лікарських засобів місцевої терапії ГГ, зокрема у формі пессаріїв.

Відомо, що вагінальний шлях введення лікарських засобів має ряд переваг: безпосередня дія лікарських речовин на збудників захворювання та висока інтенсивність їх проникнення [1]. Проте більшість існуючих вагінальних лікарських форм містить індивідуальні хімічні речовини і має однаковий механізм дії, крім цього вони можуть викликати цілий ряд небажаних побічних ефектів.

Одним із етапів у процесі створення лікарських засобів є визначення показників якості та вивчення їх стабільності.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Одним із можливих шляхів збільшення ефективності хіміопрепаратів є їх використання у комбінації з іншими лікарськими засобами. Наприклад, поєднання лікарських рослин та синтетичних препаратів, які мають різний механізм дії, а діючі речовини при цьому діють незалежно одна від одної на різні етапи взаємодії вірусу з клітиною. Так, з метою місцевого лікування ГГ авторами були розроблені пессарії комбінованого складу на основі ацикловіру і природних сполук, а саме ефірних олій чайного дерева і чабрецю [2].

Основною діючою речовиною пессаріїв є ацикловір. На зразках пессаріїв розроблена методика якісного і кількісного визначення ацикловіру

методом абсорбційної спектрофотометрії в УФ-області спектра за довжини хвилі (265 ± 2) нм [3]. Ідентифікацію ефірних олій у пессаріях проводять з використанням методу газової хроматографії [4].

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНИШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Виробництво лікарських препаратів (ЛП) і особливо процес їх зберігання потребують відповідного контролю, оскільки у процесі зберігання нерідко спостерігаються зміни властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), які призводять до зменшення вмісту діючих речовин та зниження фармакологічної активності препарату, що суттєво впливає на термін його придатності [5, 6]. Зважаючи на це, необхідно визначити показники якості та провести вивчення стабільності пессаріїв у процесі зберігання.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою даної роботи є визначення показників якості та вивчення стабільності пессаріїв із ацикловіром і ефірними оліями чайного дерева і чабрецю відповідно до вимог ДФУ 2.0.

ВИКЛАДЕННЯ ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктами дослідження були 5 серій зразків пессаріїв із ацикловіром та ефірними оліями чайного дерева і чабрецю на основі вітепсолу з додаванням в якості ПАР лецитину. Усі АФІ та допоміжні речовини відповідали вимогам ДФУ [7] або Фармакопеям Європи та США [8, 9]. Для аналізу пессаріїв використовували методи, рекомендовані ДФУ у загальній статті «Лікарські препарати для вагінального застосування» [10].

ПОКАЗНИКИ ЯКОСТІ ПЕСАРІЇВ ІЗ АЦИКЛОВІРОМ І ЕФІРНИМИ ОЛІЯМИ
ЧАЙНОГО ДЕРЕВА І ЧАБРЕЦЮ

Найменування показника	Вимоги проекту МКЯ	Результати аналізу
Опис	Песарії дещо жовтуватого кольору зі специфічним запахом	Песарії дещо жовтуватого кольору зі специфічним запахом
Ідентифікація: Ацикловір	УФ-спектр поглинання випр. розчину повинен мати максимум за довжини хвилі (265±2) нм	УФ-спектр поглинання випр. розчину має максимум за довжини хвилі (265±2) нм
Ефірна олія чайного дерева Ефірна олія чабрецю	На хроматограмі випр. розчину піки та часи дослід. розчину повинні співпадати з піками та часом утримання розчинів порівн. ефірних олій	На хроматограмі випр. розчину піки та час дослід. розчину співпадають з піками та часом утримання розчинів порівн. ефірних олій
Однорідність	На поздовжньому зрізі песаріїв повинні бути відсутні вкраплення. Допускається наявність повітряного стрижня або лійкоподібної заглибини	На поздовжньому зрізі відсутні вкраплення. Наявний повітряний стрижень
МБЧ: • бактерії, гриби в 1 г • ентеробактерії, Ps. aeruginosa, St. aureus	Не більше 10 ³ Не допускається	Відповідає Відповідає
Середня маса, г	3,80 – 4,20	3,95
pH	4,0 – 6,0	4,95
Час розпадання, хв	Не більше 30	17
Кількісний вміст у 1 песарії, г: ацикловіру	Від 0,180 до 0,220	0,192

Песарії готували з урахуванням фізико-хімічних властивостей основних компонентів та допоміжних речовин методом виливання. Після приготування вони були закладені на зберігання у чарунковій стрічці з полівінілхлоридної плівки при температурі від ±8 °С до ±15 °С.

Відповідно до вимог ДФУ контроль якості песаріїв проводився за наступними показниками: опис, ідентифікація діючих речовин та основи, рН, однорідність, середня маса, розчинення, мікробіологічна чистота, кількісне визначення.

Результати та їх обговорення. Зовнішній вигляд песаріїв визначали візуально. Песарії мають дещо жовтуватий колір та специфічний запах.

Однорідність визначали відповідно до ДФУ: на поздовжньому зрізі песаріїв відсутні вкраплення, у деяких випадках спостерігається наявність повітряного стрижня або лійкоподібної заглибини.

Для якісного і кількісного аналізу АФІ у лікарських формах найчастіше за даними літератури та світових Фармакопей використовують методи спектрофотометрії (СФ), високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) та газової хроматографії (ГХ) [11].

Ацикловір – (9-[2-гідроксіетоксиметил]9Н-гуанін) ациклічний аналог природного нуклеозиду 2'-дезоксигуанозину. Аналіз даних літера-

тури показав, що для кількісного визначення ацикловіру можна застосувати метод абсорбційної спектрофотометрії як найбільш простий, швидкий і зручний при поетапному контролі якості у промислових умовах. Розроблена методика кількісного визначення ацикловіру у песаріях методом абсорбційної спектрофотометрії в УФ-області спектра дозволила провести ідентифікацію ацикловіру у розчині, виготовленому у розділі «Кількісне визначення». Випробований розчин та розчин порівняння ацикловіру повинні мати максимуми поглинання за довжини хвилі (265±2) нм. Оптичну густину випробованого розчину і розчину робочого стандарту (РРС) вимірювали за довжини хвилі (265±2) нм у кюветі з товщиною шару 10 мм, в якості розчину порівняння використовували 0.1 М розчин натрію гідроксиду.

Проведені дослідження показали, що кількісний вміст ацикловіру в 1 песарії у грамах знаходиться в межах від 0,180 до 0,220, що відповідає вимогам ДФУ.

Олія чайного дерева – багатокомпонентна за хімічним складом речовина, до складу якої входить близько 48 компонентів: терпени, пінені, цинеол тощо [12]. Олія чабрецю на 30 % складається з тимолу. Крім того, вона містить ще ряд високоактивних біологічних речовин:

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТИ АНАЛІЗУ ПЕСАРІЇВ У ПРОЦЕСІ ЗБЕРІГАННЯ ПРИ t = 8-15 °C

№ серії	Дата аналізу	Опис	Ідентифікація		рН	Однорідність	МБЧ		Вміст ацикловіру в 1 г, г	Термін зберігання	Висновки
			ацикловір	ефірні олії			бактерії, гриби	Enter, Ps. Aerug., St. Aureus			
Вимоги МКЯ		Песарії дещо жовтуватого кольору зі специфічним запахом	Має максимум поглинання за довжини хвилі (265±2) нм	Має бути 2 піки	4,0-6,0	Мають бути однорідними	Не більше 100	Не допуск.	Від 0,180 до 0,220		
	011215	Відповідає Те ж саме -//-	266 265 266	Відповідає Те ж саме -//-	4,95 4,90 4,90	Відповідає Те ж саме -//-	Відповідає Те ж саме -//-	Відповідає Те ж саме -//-	0,192 0,197 0,195	Перв. 1 р. 1 р. 3 міс.	Прид. Те ж саме -//-
	021215	Відповідає Те ж саме -//-	267 265 265	Відповідає Те ж саме -//-	5,05 5,10 5,00	Відповідає Те ж саме -//-	Відповідає Те ж саме -//-	Відповідає Те ж саме -//-	0,206 0,209 0,204	Перв. 1 р. 1 р. 3 міс.	Прид. Те ж саме -//-
031215	Відповідає Те ж саме -//-	266 265 266	Відповідає Те ж саме -//-	5,15 5,10 5,05	Відповідає Те ж саме -//-	Відповідає Те ж саме -//-	Відповідає Те ж саме -//-	0,189 0,192 0,195	Перв. 1 р. 1 р. 3 міс.	Прид. Те ж саме -//-	

флавоноїди, мінеральні солі, оцтову і яблучну кислоти, смоли і дубильні ферменти. Для ідентифікації олії чайного дерева і чабрецю у пєсаріях використовували метод ГХ. Підготовку досліджуваного розчину пєсаріїв проводили у приборі для визначення ефірних олій із їх наступною відгонкою відповідно до методики ДФУ п. 2.8.12. Досліджуваний розчин і розчини порівняння ефірної олії чайного дерева і чабрецю хроматографували на газовому хроматографі з автоматичним інжектором і полумєнево-іонізаційним детектором в обраних нами умовах. На хроматограмі піки та час утримування досліджуваного розчину повинні співпадати з піками та часом утримування розчинів порівняння.

Для виявлення фальсифікованих зразків пєсаріїв було введено тест на перевірку основи: відмінність гідрофільної основи від гідрофобної. Оскільки розроблені пєсарії готують на гідрофобній основі (вітепсол Н-15), її гідрофобність визначали шляхом змішування пєсаріїв із водою – основа не повинна розчинятися (змішуватися) з водою.

Визначення рН водного розчину пєсаріїв проводили за методикою ДФУ п. 2.2.3 «Потенціометричне визначення рН». Методика полягає в наступному: 1 пєсарій вміщують у конічну колбу місткістю 150 мл, додають 100 мл гарячої води і перемішують впродовж 10 хв за допомогою скляної палички. Одержаний розчин фільтрують крізь фільтр «синя стрічка», перші порції фільтрату відбраковують; показники рН водних розчинів зразків пєсаріїв знаходяться в межах від 4,0 до 6,0.

Визначення середньої маси зразків пєсаріїв проводили з 20 пєсаріїв відповідно до вимог ДФУ 2.0. Відхилення складає не більше $\pm 5\%$, що відповідає вимогам ДФУ.

Випробування на розпадання пєсаріїв були проведені на приборі для визначення розпадання супозиторіїв та пєсаріїв фірми PHARMA TEST (модель PTS 3E). Зразки 3-х серій пєсаріїв поміщали у перфорований кошик, який вміщували на водяну баню, підігрівали до 37 °С (зразки обертаються на 180 °С кожні 10 хв). Через 17 хв зразки пєсаріїв розділилися: розплавлені жирові компоненти зібрались на поверхні води, розчинні компоненти розчинилися. Таким чином,

зразки досліджуваних пєсаріїв витримують випробування на розпадання та відповідають вимогам ДФУ, згідно з якими пєсарії на жировій основі мають розпадатися не пізніше, ніж за 30 хв.

Мікробіологічну чистоту (МБЧ) пєсаріїв визначали на базі Державної установи «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України» у лабораторії біохімії мікроорганізмів і поживних середовищ. Статистичну обробку результатів проводили згідно з вимогами ДФУ. За показником мікробіологічної чистоти (МБЧ) препарат відповідає вимогам ДФУ.

За результатами проведеної роботи нами було розроблено проект МКЯ, до складу якого були включені наступні показники: опис, ідентифікація, однорідність, рН, середня маса, час розпадання, МБЧ, кількісне визначення ацикловіру. Результати наведені в табл. 1.

Зразки препарату були проаналізовані за вищенаведеними показниками якості і у процесі зберігання при температурі від 8 °С до 15 °С [13]. При кімнатній температурі від 15 °С до 25 °С зразки пєсаріїв не зберігали, так як ефірні олії у їх складі не витримують даних умов зберігання та швидко окиснюються [12]. Результати проведеного аналізу наведені в табл. 2. Термін зберігання пєсаріїв на теперішній час складає 15 міс. Дослідження щодо вивчення стабільності зразків тривають.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

1. Визначені основні показники якості комбінованих пєсаріїв із ацикловіром і ефірними оліями чайного дерева і чабрецю у відповідності до ДФУ: опис, однорідність, ідентифікація, середня маса, час розпадання, мікробіологічна чистота, кількісне визначення діючих речовин.
2. Запропоновані показники якості внесені до проекту МКЯ на пєсарії. Експериментальні зразки пєсаріїв відповідають встановленим ДФУ вимогам.
3. На теперішній час термін зберігання препарату становить 15 міс. Дослідження з вивчення стабільності зразків пєсаріїв продовжуються.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Бенюк, В. А. Современные аспекты диагностики и лечения бактериального вагиноза / В. А. Бенюк, Т. Р. Никонюк // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2008. – № 4. – С. 52–57.
2. Пат. на корисну модель № 107464 Україна. Фармацевтична композиція у формі супозиторіїв (пєсаріїв) для лікування та профілактики генітальної форми герпесвірусної інфекції. / Ю. В. Левачкова, О. М. Литвінова, В. В. Черних, Г. В. Зайченко, О. С. Сініцина, В. М. Чушенко; заявн. і патентовл. НФаУ. № заяви у 2015 11570; дата подачі 23.11.2015; опубл. 10.06.2016, Бюл. № 11. – С. 6.
3. Spectrophotometric determination of acyclovir in the suppository / Yu. V. Levachkova, T. G. Yarnykh, A. M. Litvinova, V. M. Chushenko // Der Pharma Chemica. – 2016. – Vol. 8, Issue 2. – P. 356–360.

4. Ярних, Т. Г. Наукове обґрунтування використання ефірної олії чайного дерева в гінекології та дерматології / Т. Г. Ярних, Ю. В. Левачкова, О. А. Гаркавцева // Фітотерапія. Часопис. – 2011. – № 1. – С. 77–79.
5. Проблема наукового обґрунтування технологій екстемпоральної рецептури та шляхи її вирішення. Пов. 2. Порівняльний аналіз сучасних фармакопейних вимог до технології і контролю якості екстемпоральних лікарських засобів / О. С. Соловйов, О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних та ін. // Фармац. журн. – 2014. – № 2. – С. 3–12.
6. Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств : в 3-х т. / под ред. чл.-кор. НАН Украины В. П. Георгиевского. – Х. : НМТ, 2011. – Т. 3. – 520 с.
7. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид., 2 доп. – Х. : РИПЕГ, 2008. – 620 с.
8. European Pharmacopoeia. – 6th ed. – Strasbourg : EDQM, 2007. – P. 1900–1902, 1568–1571, 1663–1664, 2441–415.
9. United State Pharmacopoeia. – XXIV ed. – Rockville : The United State Pharmacopoeia, Inc., 2008. – 2569 p.
10. Державна фармакопея України : Супозиторії та пєсарії, виготовлені в аптеках / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 2 вид. – Х. : РИПЕГ, 2014. – С. 716–723.
11. Технология и стандартизация лекарств : сб. науч. тр. / под ред. В. П. Георгиевского, Ф. А. Конева. – Х. : РИПЕГ, 1996. – Т. 1. – 786 с.; 2000. – Т. 2. – 784 с.
12. Гарник, Т. П. Медико-біологічні аспекти застосування ефірних олій / Т. П. Гарник, Л. Г. Дудник, Т. К. Кураєва // Фітотерапія. Часопис. – 2003. – № 1–2. – С. 52–57.
13. Изучение стабильности суппозиторий с пантогамом / Н. С. Назаренко, Д. П. Могилевский, А. С. Володина и др. // Вестник ВГУ. – 2008. – № 1. – С. 154–158.

REFERENCES

1. Beniuk, V. A., Nikoniuk, T. R. (2008). *Meditsinskie aspekty zdorovia zhenshchiny*, 4, 52–57.
2. Levachkova, Yu. V., Litvinova, O. M., Chernykh, V. V., Zaichenko, H. V., Sinitsyna, O. S., Chushenko, V. M. (2016). *Farmatsevtichna kompozytsiia u formi supozytoriiiv (pesariiiv) dlia likuvannia ta profilaktyky hentalnoi formy herpesvirusnoi infektsii*. Pat. na korysnu model u 2015 11570. № 107464; declared 23.11.2015; published 10.06.2016, № 11, 6.
3. Levachkova, Yu. V., Yarnykh, T. G., Litvinova, A. M., Chushenko, V. M. (2016). Spectrophotometric determination of acyclovir in the suppository. *Der Pharma Chemica*, 8 (2), 356–360.
4. Yarnykh, T. H., Levachkova, Yu. V., Harkavtseva, O. A. (2011). *Fitoterapiia. Chasopys*, 1, 77–79.
5. Soloviov, O. S., Tykhonov, O. I., Yarnykh, T. H., Hudzenko, O. P., Rukhmakova, O. A. (2014). *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 2, 3–12.
6. Georgievskii, V. P. (2011). *Analiticheskaia khimiia v sozdanii, standartizatsii i kontrole kachestva lekarstvennykh sredstv*. Kharkiv: NMT, 520.
7. Derzh. p–vo «Naukovo–ekspertnyi farmakopeinyi tsentr» (2008). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy*, 1 vyd., 2 dop.. Kharkiv : RIREH, 620.
8. *European Pharmacopoeia*, 6th ed. (2007). Strasbourg : EDQM, 1900–1902, 1568–1571, 1663–1664, 2441–415.
9. *United State Pharmacopoeia*, XXIV ed. (2008). Rockville: The United State Pharmacopoeia, Inc., 2569.
10. Derzh. p–vo «Naukovo–ekspertnyi farmakopeinyi tsentr» (2014). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy: Supozytorii ta pesarii, vyhotovleni v aptekakh*, 2 vyd. Kharkiv: RIREH, 716–723.
11. Georgievskii, V. P., Konev, F. A. (1996, 2000). *Tehnologiia i standartizatsiia lekarstv*. Kharkiv: RIREG, 786, 784.
12. Harnyk, T. P., Dudnyk, L. H., Kuraieva, T. K. (2003). *Fitoterapiia. Chasopys*, 1–2, 52–57.
13. Nazarenko, N. S., Mogilevskii, D. P., Volodina, A. S. et al. (2008). *Vestnik VGU*, 1, 154–158.

Адреса для листування:

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

E-mail: chushenkovn@gmail.com.

Національний фармацевтичний університет

Літвінова О. М. (ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-2286-1755>)

Левачкова Ю. В. (ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-8540-4041>)

Чушенко В. М. (ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-1032-9008>)

Надійшла до редакції 31.05.2017 р.