

5. Дудченко Л.Г. Пряно-ароматические и пряно-вкусовые растения: справочник / Л.Г. Дудченко,

А.С. Козьяков, В.В. Кривенко. — К.: Наукова думка, 1989. — 304 с.

## REFERENCES

1. Minarchenko V.M. (2005). *Likarski sudynni roslyny Ukrainy: medychne ta resursne znachennia* [Medical vascular plants Ukraine: legal and resource values]. Kyiv: Fitosotsiotsentr Publ., 324 p. (in Ukrainian).
2. Maysuradze N.I., Kiselev V.P., Cherkasov O.A. (1984). *Metodika issledovaniy pri introduktsii lekarstvennykh rasteniy* [Methodology Research at the introduction of medicinal plants]. *Lekarstvennoe rasteniyevodstvo* [Medicinal plant cultivation]. Moskva: Central branch Office of Scientific and Technical Information Publ., Iss. 3, P. 32 (in Russian).
3. Molotskyi M.Ya., Vasylykivskyi S.P., Kniazuk V.I., Vlasenko V.A. (2006). *Selektsiia i nasimnytstvo silskohospodarskykh roslyn: pidruchnyk* [Breeding and seed crops: textbook]. Kyiv: Vyshcha osvita Publ., 463 p. (in Ukrainian).
4. Shmalgauzen I. (1886). *Flora Yugo-Zapadnoy Rossii: rukovodstvo dlya opredeleniya semiyannykh i vysshikh sporovykh rasteniy* [Flora of South West Russia: a guide to determine the higher seed and spore plants]. Kyiv: S.V. Kulzhenko Publ., 783 p. (in Russian).
5. Dudcheko L.G., Kozyakov A.S., Krivenko V.V. (1989). *Pryano-aromaticheskie i pryano-vkusovye rasteniya: spravochnik* [Spicy and aromatic and spicy flavor and plants: a guide]. Kyiv: Naukova dumka Publ., 304 p. (in Russian).

УДК 615.072

## СОВРЕМЕННЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К КАЧЕСТВУ И СТАНДАРТИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Д.С. Зелиско, Ж.Н. Кравчук

ПАТ «Галичфарм»

*Лікарська рослинна сировина та препарати з неї використовуються як у розвинених країнах, так і тих, що розвиваються, і є значною частиною світового ринку лікарських засобів. Стандартизація є одним із найважливіших механізмів для забезпечення контролю якості препаратів рослинного походження. Термін «стандартизація» використовується для опису всіх заходів, що вживаються в ході виробничого процесу і контролю якості, які сприяють виготовленню продукту з відтвореною якістю. Встановлено, що для отримання якісних продуктів рослинного походження слід подбати про всі стадії виробництва, починаючи з належного вирощування та ідентифікації рослин, сезону та регіону їх збору і закінчуючи процесом екстракції й очищення рослинних препаратів. Найпоширенішими інструментальними методами аналізу є методи хроматографічних «відбитків пальців», спектроскопічні та гібридні методи аналізу. Охарактеризовано більшість сучасних методів, підходів і тенденцій щодо стандартизації рослинних лікарських засобів.*

**Ключові слова:** стандартизація, рослинні лікарські препарати, лікарська рослинна сировина, хроматографічні «відбитки пальців».

Растительные препараты и готовые лекарственные растительные продукты широко используются в течение многих тысячелетий во всех уголках мира. За последние несколько десятилетий рост производства растительных продуктов и популяризация

фитотерапии способствовали расширению значительной доли рынка лекарственных средств. В развивающихся странах 70–95% населения полагается на растительные лекарственные средства (РЛС) для первичной медицинской помощи, в основном, вследствие высокой стоимости или недоступности обычных лекарств [1].

© Д.С. Зелиско, Ж.Н. Кравчук, 2016

Всего, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), около 80% мирового населения использует травы и другие традиционные лекарственные средства для реализации их потребностей в первичной медико-санитарной помощи [2].

ВОЗ определяет традиционную медицину как систему, включающую в себя различные медицинские практики, подходы, знания и убеждения, а также растения, животных и/или лекарственные препараты на основе минеральных веществ, духовные методы лечения, методики и упражнения, применяемые отдельно или в сочетании с растениями для поддержания хорошего самочувствия, лечения, диагностики или предотвращения болезней. Растительные лекарственные средства, согласно ВОЗ, включают в себя: *травы, растительные материалы, растительные препараты и готовые продукты растительного происхождения*. В отдельных странах они могут содержать, помимо растительного компонента, природные органические или неорганические активные ингредиенты нерастительной природы (например, животные и минеральные материалы, витаминные комплексы и пр.).

*Травы* включают в себя разнообразное лекарственное растительное сырьё (листья, цветы, плоды, траву, семена, стебли, древесину, кору, корни, корневища или другие части растений) — целое, измельченное или смолотое до порошкообразного состояния.

*Растительные материалы* включают в себя, в дополнение к травам, свежие соки, жирные масла, эфирные масла, смолы и сухие порошки лекарственных растений.

*Растительные препараты* являются основой для производства готовых продуктов из растительного сырья и представляют собой обработанные или порошкообразные растительные материалы или экстракты, настойки, отвары, настои, жирные или эфирные масла. Их получают путем экстракции, фракционирования, очистки, концентрации или посредством других физических или биологических процессов. Они также включают в себя препараты, полученные в результате за-

мачивания или нагревания растительного сырья в алкогольных напитках, мёде или в других материалах.

*Готовые растительные продукты* представляют собой смесь растительных препаратов с одного или нескольких растений. Смеси растительных продуктов содержат наполнители в дополнение к активным ингредиентам [3].

Таким образом, для того чтобы иметь хорошую взаимосвязь между качеством сырья, техническими условиями, материалами и конечным продуктом, потребовалась разработка надежных, специфических и чувствительных методов контроля качества на основе комбинации классического и современного инструментального методов анализа. Стандартизация является одним из важнейших механизмов для обеспечения контроля качества препаратов растительного происхождения [4].

ВОЗ подчёркивает значимость качественных и количественных методов с целью определения характеристик образцов, количественного определения биомаркеров и/или химических маркеров и профилей «отпечатков пальцев». В том случае если активные ингредиенты, обеспечивающие терапевтическую эффективность, установлены, растительные препараты должны быть стандартизованы по данным соединениям. Если данные активные ингредиенты еще не установлены, вещества-маркеры, являющиеся специфическими для данного растения, могут быть выбраны для аналитических целей [5, 6].

Каждая страна имеет свой собственный набор руководящих принципов для оценки и контроля качества фитотерапевтических средств. Важность контроля качества и стандартизации лекарственных растительных продуктов является предметом озабоченности в отношении глобальной приемлемости данных препаратов в современной системе медицины. Такая оценка необходима на разных стадиях производства РЛС и дальнейших этапах пост-производства [7].

К основным системам государственного регулирования сферы производства и

использования растительных продуктов относятся:

- Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), специализированное учреждение Организации Объединенных Наций (ООН), которое регулирует вопросы охраны здоровья в международных масштабах. ВОЗ опубликовала «Методы контроля качества для лекарственного растительного сырья» [8] в 1998 г. с целью оказания поддержки государствам-членам в разработке стандартов качества и спецификаций растительных материалов, а также в общем контексте обеспечения и контроля качества лекарственных средств растительного происхождения. Также документами, выданными ВОЗ в сфере регулирования лекарственных растительных продуктов, являются:

- Надлежащая практика культивирования и сбора лекарственных растений (Good Agricultural and Collection Practice), одна из надлежащих практик GxP, формирующая систему обеспечения качества фармацевтического производства. Европейское агентство лекарственных средств (Комитет ЕМЕА по лекарственным средствам из растительного сырья) разработало по данной практике директиву ЕМЕА/НМРС/246816/2005, которая вступила в силу 01.08.2006 г. В Украине данная директива введена в действие приказом № 118 МЗ Украины от 14.02.2013 г.;

- Руководство ВОЗ по мониторингу безопасности лекарственных средств растительного происхождения в системах фармаконадзора (WHO guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems), 2004;

- Руководство ВОЗ по надлежащей производственной практике (GMP) растительных лекарственных средств (WHO Guidelines on good manufacturing Practices (GMP) for Herbal Medicines), 2005;

- Разработка монографий на лекарственное растительное сырье стандартизированного формата: WHO Mono-

graphs on Selected Medicinal Plants: Vol. 1 (1999), Vol. 2 (2004), Vol. 3 (2007), Vol. 4 (2009);

- Руководство ВОЗ по оценке качества растительных продуктов с учётом примесей и загрязнителей (WHO Guidelines For Assessing Quality of Herbal Medicine With Reference to Contaminants and Residues), 2007;

- Общие рекомендации по методологии проведения исследований и оценки традиционной медицины (General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine), 2000 и др.

- В Европейском союзе (ЕС) большинство РЛС в настоящее время регулируется Европейской Директивой по традиционным лекарственным средствам растительного происхождения.

- В США РЛС являются биологически активными добавками, и требования к их качеству регулируются Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) согласно действующей надлежащей производственной практики (cGMP).

Поскольку в настоящее время Украина находится на этапе внедрения и гармонизации нормативной базы фармацевтического сектора с европейским и международным законодательством, а также имплементации его принципов в деятельность отечественных фармацевтических предприятий [9], вопросы стандартизации и контроля качества лекарственного растительного сырья и препаратов из него не является исключением.

Правовые отношения по созданию, регистрации, производству, контролю качества и реализации лекарственного растительного сырья и продуктов его переработки регулирует Закон Украины «О лекарственных средствах». Руководство в сфере создания, производства, контроля качества и реализации РЛС осуществляет МЗ Украины. Система обеспечения и гарантирования качества РЛС в Украине включает в себя:

– систему регистрации и лицензирования лекарственных средств растительного происхождения;

– систему контроля качества;

– систему принципов и правил надлежащей производственной практики (GMP);

– систему надлежащей практики культивирования и сбора лекарственных растений (GACP).

**Основные принципы и обоснование необходимости стандартизации.** Термин «стандартизация» используется для описания всех мер, принимаемых в ходе производственного процесса и контроля качества, обеспечивающих получение продукта с воспроизводимым качеством. Он также охватывает всю область деятельности: от выращивания растения до его клинического применения. Стандартизация РЛС не является легкой задачей, так как многочисленные факторы влияют на биологическую эффективность и воспроизводимый терапевтический эффект. Для того чтобы получить качественные продукты растительного происхождения, следует позаботиться обо всех стадиях производства, начиная с надлежащего выращивания и идентификации растений, сезона и области их сбора и заканчивая процессом экстракции и очистки растительных препаратов [7, 4, 10, 11].

Необходимость стандартизации следует, в первую очередь, из поликомпонентности растительных продуктов. Поскольку лекарственные средства растительного происхождения представляют собой сложные смеси компонентов, получаемых из биологических источников, существует потребность в обеспечении постоянного и адекватного качества их сырья. Стандартизация позволяет найти ответы на основные вопросы, вытекающие из фактов, что:

- всегда существует вероятность загрязнения лекарственного растительного сырья другим растительным материалом;

- в случае с сильнодействующими и дорогостоящими продуктами, фальсификация лекарственного растительного сырья является основной проблемой;

- существует вариабельность содержания основных биологически активных

веществ (БАВ) растений в связи с изменением ряда факторов: экологических, географических, сезонных и т.п.;

- существует также возможность изменения БАВ через изменения видов растений;

- БАВ, обеспечивающие терапевтическую эффективность, для многих растений остаются неизвестными;

- методы сбора, сушки и хранения лекарственного растительного сырья влияют на его компонентный состав;

- в основном, растительный материал является естественно химически переменчивым (рис. 1), поэтому он должен быть стандартизован для получения постоянного химического профиля, биологического или терапевтического эффекта [12, 13].

Таким образом, методы стандартизации должны принимать во внимание все аспекты, способствующие качеству РЛС.

**Стандартизация. Обзор современных методов и требований.** Согласно рекомендациям ВОЗ по стандартизации РЛС [14], она должна состоять из следующих этапов:

1. *Идентификация продукта.* Ботаническая идентификация, органолептический анализ, посторонние органические примеси, макроскопическая, гистологическая, гистохимическая оценка, количественный анализ и т.п.

2. *Физико-химическая характеристика продукта.* Физическая и химическая идентификация, хроматографические «отпечатки пальцев», зола, содержание экстрактивных веществ, содержание влаги, летучих веществ, анализ на содержание алкалоидов, количественное определение и пр.

3. *Определение фармакологических параметров.* Биологические профили активности, содержание горечи, гемолитический индекс, терпкость, способность к набуханию, индекс пенообразования и т.п.

4. *Определение токсичности.* Остатки пестицидов, тяжелых металлов, микробиологическое загрязнение (как определение общего количества жизнеспособных, патогенных микроорганизмов и грибов, так и отдельных, таких как *Escherichia coli*, *Sal-*

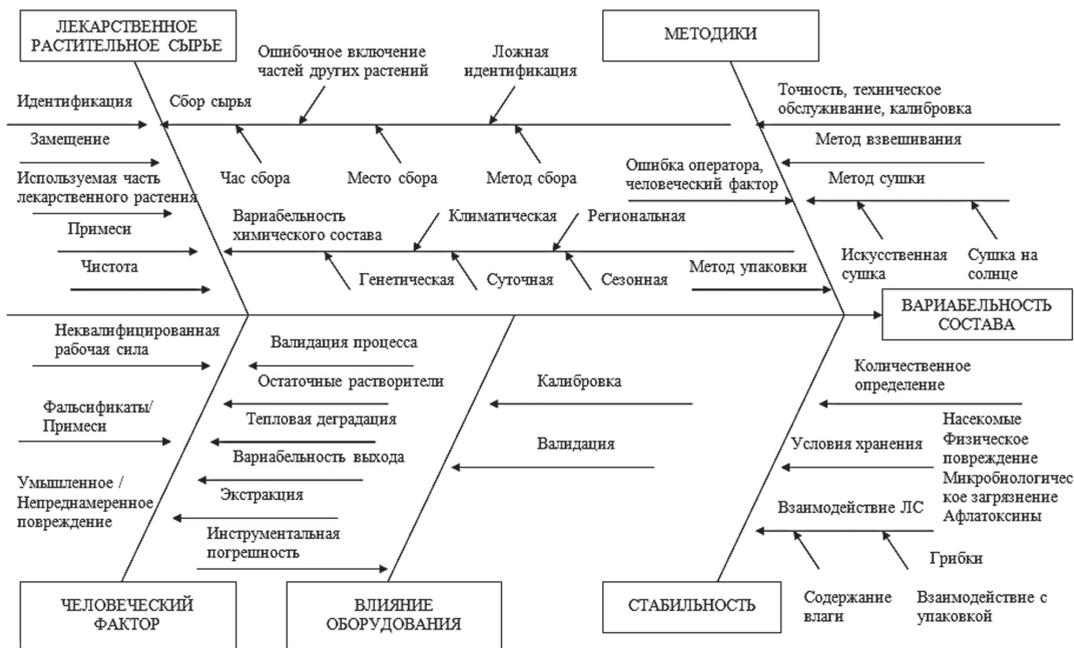


Рис. 1. Причинно-следственная диаграмма вариальности растительных препаратов

*monella, Pseudomonas aeruginosa*, золотистый стафилококк, энтеробактерии и пр.), определение афлатоксинов.

5. Радиоактивное загрязнение.

Методы стандартизации должны принимать во внимание все аспекты, которые способствуют качеству РЛС, а именно: правильную идентификацию образца, органолептическую и фармакогностическую оценки, содержание летучих веществ, количественную оценку (зола, экстрактивные показатели и др.), фитохимическую оценку, испытания на наличие посторонних примесей, оценку микробиологической нагрузки, тестирование токсичности и биологической активности. При этом фитохимический профиль имеет особое значение, поскольку он влияет на эффективность препаратов растительного происхождения. Профили «отпечатков пальцев» служат в качестве ориентира фитохимического профиля препарата в вопросе обеспечения качества, в то время как количественное определение маркерного вещества является дополнительным параметром при оценке качества образца [6, 15].

Фитохимическая стандартизация охватывает всю возможную информацию, полученную по отношению к химическим компонентам, присутствующих в лекарственном растительном сырье, и включает в себя следующие этапы:

- Предварительное тестирование на наличие различных химических групп.
- Определение количества химических групп, представляющих интерес (например, суммы алкалоидов, общих фенольных соединений и т.п.); создание так называемых профилей «отпечатков пальцев».
- Создание профилей «отпечатков пальцев» на основе маркерных веществ.
- Определение количества важных химических компонентов [15, 16].

*Аутентификация/Идентификация* — это первый важный шаг стандартизации. Каждый параметр должен быть проанализирован: ареал сбора растения, лекарственное растительное сырье, морфологическая, ботаническая идентичность, микроскопический и гистологический анализ образца [19].

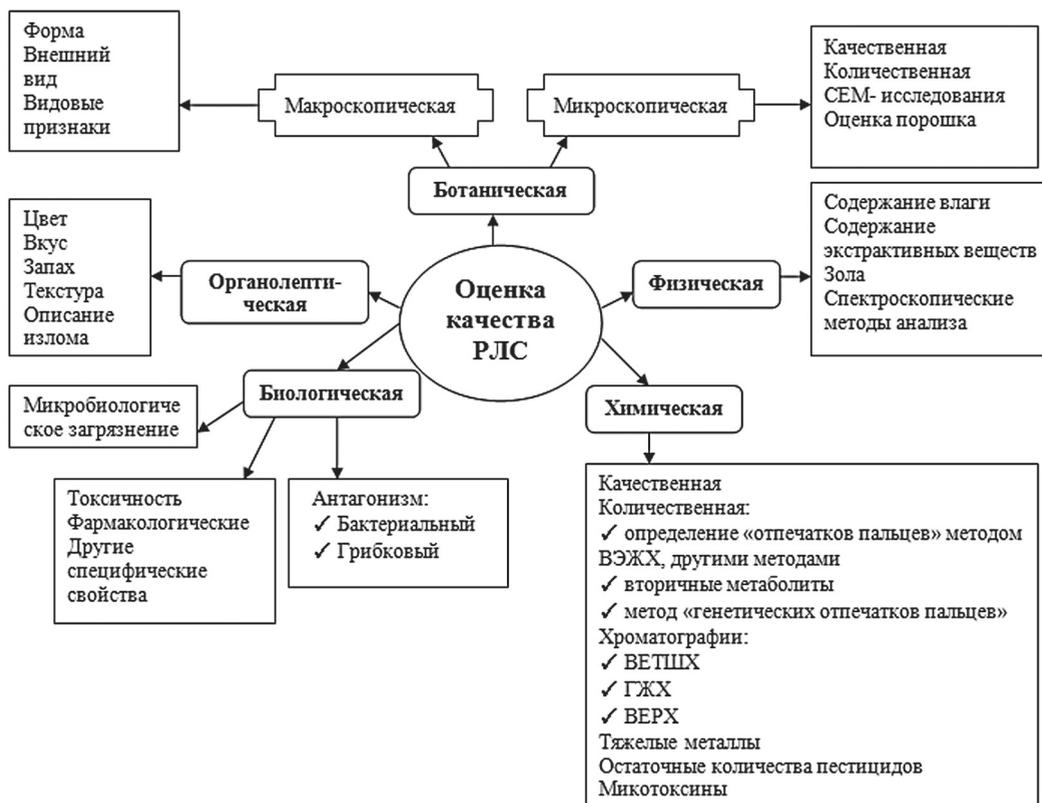


Рис. 2. Аутентификация и стандартизация растительных лекарственных средств (РЛС) [17, 18]

**Органолептический анализ.** Морфологические признаки, такие как размер, форма, запах, вкус и цвет, сравниваются со стандартами. Органолептическая оценка дает общее представление о качестве лекарственного сырья. Например, цвет листьев сенны указывает на содержание БАВ сеннозида в ней, то есть темный цвет листа свидетельствует о большом количестве его содержания.

**Микроскопический анализ.** Исследование лекарственного растительного сырья с помощью микроскопа предназначено, в основном, для определения разницы между сырьем и посторонними примесями.

**Химический анализ.** Этот тип оценки включает в себя различные химические тесты для качественного и количественного исследования растительного материала. Он охватывает как общие тесты для

идентификации химических компонентов, так и специфические химические тесты по отдельным группам соединений. Химическая оценка также включает в себя некоторые количественные определения: общего содержания дубильных веществ, алкалоидов и т.п.

*Определение физических величин:*

- Физические константы — удельная температура плавления или температура кипения является специфической характеристикой сырья. Эти параметры полезны для определения фальсификата: легко определяется, присутствие нежелательных «наполнителей» оригинального сырья [20];

- Содержание влаги — является важным фактором определения стабильности РЛС, поскольку наличие влаги в сырье может ускорять ферментативные реакции и

рост микробиологического загрязнения. Для этого используют различные методы: определение потери в массе при высушивании; определение влаги по методу Карла Фишера; метод азеотропной дистилляции; галогенный баланс;

- Зола — это неорганические примеси после сжигания материала. Используется для определения содержания неорганического материала. Существуют следующие типы золы: сульфатная зола; водорастворимая зола; зола, нерастворимая в кислотах; общая зола.

*Определение биологических величин* [20]. Используется для проверки терапевтической активности и терапевтического окна препарата. При этом определяется летальная доза. Основными являются следующие методики:

- Животные модели — используются для проверки терапевтической активности препарата. С этой целью преимущественно охватывают мышей, овец, лошадей, кроликов, собак, морских свинок, голубей и т.д.;

- Метод культуры тканей — используя живые ткани, определяется активность и эффективность лекарственного средства способом морфологической и гистологической оценки;

- Микробиологическое загрязнение.

*Инструментальные методы анализа* — обладают многими преимуществами: меньшие требования к образцу, быстрый и простейший анализ. К ним относятся:

1. Хроматографические методы анализа — используются для качественной идентификации сырья, БАВ распределяются соответственно своей химической природе. Наиболее распространенными видами хроматографий являются тонкослойная хроматография (ТСХ), высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), газовая хроматография (ГХ).

Метод хроматографических «отпечатков пальцев» (Chromatographic fingerprinting) — снятие «отпечатков пальцев» — в настоящее время является одним из самых распространенных и самых точных методов, используемых для контроля качества РЛС. Хроматографическими «отпе-

чатками пальцев» в фитотерапии называют хроматографический профиль некоторых общих химических компонентов (которые могут быть фармакологически активными или иметь определенные химические характеристики), полученный из экстрактов [6]. Поскольку хроматографический профиль определяется и описывается с помощью стандартизированных понятий и валидированных характеристик, он может с успехом использоваться как для демонстрации сходства и различия образцов, так и для аутентификации и идентификации РЛС. Данная методика может с успехом использоваться даже в случае, если количество и/или концентрация химических компонентов в различных образцах имеют отличия, что делает ее относительно оценки качества РЛС популярной в глобальном масштабе [4, 6]. Этот метод может быть использован также для определения различных примесей и загрязняющих веществ и, соответственно, в целях стандартизации лекарственного растительного сырья и продуктов из него. В отличие от макроскопических, микроскопических и других молекулярно-биологических методов, этот метод не ограничивается изучением сырья, а также может быть применен к фармацевтическим препаратам. Хроматографическая дактилоскопия может быть осуществлена с использованием любого хроматографического метода, разработанного для конкретного вида сырья или РЛС, а также других приемлемых методов анализа (например гибридных методов).

Недостатком метода является то, что возможность получения качественных, четких и воспроизводимых «отпечатков пальцев» зависит от нескольких факторов: метода экстракции, инструментов для измерения и условий измерения (выбор подвижной и стационарной фазы и пр.). Все эти факторы требуют тщательного экспериментального подбора квалифицированным персоналом и могут являться причинами получения некорректных результатов и разногласий относительно полученных данных.

2. Спектроскопические методы анализа — ультрафиолетовая и видимая спект-

роскопия, инфракрасная спектроскопия, ядерная магнитно-резонансная спектроскопия, масс-спектрометрия, радиоиммунный анализ, рентгеноструктурный анализ.

3. Гибридные методы анализа — жидкостная хроматография-масс-спектрометрия; жидкостная хроматография-ядерная магнитно-резонансная спектроскопия; газовая хроматография-масс-спектрометрия; высокоэффективная тонкослойная хроматография.

4. Другие новейшие инструментальные методы анализа:

- Метод «генетических отпечатков пальцев» (DNA Fingerprinting). Данный вид анализа является важным инструментом для стандартизации РЛС. Метод полезный для дифференциации фитохимически аналогичных продуктов от суррогатных или фальсифицированных РЛС. Метод «генетических отпечатков пальцев» базируется на том, что в основе генетической идентичности организма лежит его уникальная ДНК, то есть генотип, на базе которого под влиянием факторов внешней среды формируются физические характеристики организма, то есть его фенотип. Профиль ДНК является уникальным для каждого организма, как отпечаток пальца, поэтому конкретный профиль ДНК может быть отнесен к конкретному организму [21]. Также метод «генетических отпечатков пальцев» можно использовать для определения примесей в уже обработанных образцах, поскольку интактная геномная ДНК присутствует в коммерчески доступных РЛС [22]. Преимущества метода:

- ДНК-маркеры являются надежным источником информации об организме, поскольку они уникальны для каждого вида и не зависят от возраста, физиологических условий и факторов внешней среды;

- для проведения анализа требуется небольшое количество материала;

- методика не зависит от физической формы материала (лекарственное растительное сырье, экстракт, готовое лекарство и пр.);

- низкая вариабельность маркеров.

Недостатки:

- дороговизна;

- некоторые используемые методики позволяют сделать анализ только качественной ДНК, и очень чувствительны к изменению ее качества, что может быть проблемой в случае использования сухого или измельченного сырья;

- отдельные соединения растений или компоненты грибковых контаминантов могут повышать вариабельность и влиять на получение качественной ДНК.

- Метод SCAR маркировки (Sequential Characterized Amplified Region Marker) — позволяет проводить эффективную аутентификацию лекарственного растительного сырья и его примесей. Кроме того, морфологически аналогичные виды могут быть дифференцированы с помощью SCAR-маркера.

- Сверхкритическая флюидная хроматография (СФХ). Данный метод демонстрирует высокий потенциал для дальнейшего широкого использования в анализе лекарственных средств [19]. СФХ позволяет разделить и определить группы активных компонентов, которые невозможно или трудно разделить с помощью жидкостной или газовой хроматографии [22]. Методика была применена для широкого спектра материалов, включая натуральные продукты, лекарственные средства, пищу и пестициды [12, 23]. СФХ позволяет идентифицировать как неизвестные компоненты, так и ранее известные маркерные вещества [12].

- Капиллярный электрофорез. С помощью данного метода было проведено всего несколько исследований сырья и изучено важнейшие составляющие алкалоидных [12] и флавоноидных [24] фракций.

- Термический анализ РЛС. Термогравиметрический анализ (ТГА), дифференциальный термический анализ (ДТА) или анализ с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) могут использоваться для изучения любых физических или химических изменений в различных продуктах, включая растительные [12].

- Дифференциальная импульсная полярография. Данный метод может быть

использован для изучения следов химических веществ, имеющих границы выявления порядка  $10^{-8}$  моль. Отдельные тяжелые металлы, в т.ч. Pb, Cd, Zn, Cu и Fe, были успешно идентифицированы и определены в цветах ромашки и календулы. С помощью данного метода была проведена оценка накопления тяжелых металлов, а именно Pb, Cd, Cu и Zn, в образцах РЛС, полученных из Индии. Концентрации Pb и Cd находились выше допустимых пределов согласно требованиям ВОЗ в большинстве образцов [12].

### ВЫВОДЫ

Лекарственное растительное сырье используется как в развитых, так и развивающихся странах в качестве безрецептурного лекарственного терапевтического средства, а также в качестве сырья для фармацевтической промышленности, и представляет собой значительную часть мирового рынка лекарственных средств. Поэтому важно установить единые международные принципы и нормы с целью оценки его качества и стандартизации, безопасности и минимизации риска непредвиденных реакций при приеме растительных лекарственных средств.

Развитие современных инструментальных методов анализа и всестороннее повышение параметров качества РЛС позволяет выпускать стандартизированный продукт, начиная с этапа выращивания лекарственного растения и заканчивая выпуском на рынок готового продукта. На сегодняшний день разработаны и внедрены в практику подходы и методики, которые позволяют качественно стандартизировать лекарственное растительное сырье и растительные продукты. Глобальной тенденцией в вопросе стандартизации раститель-

ного сырья и РЛС является использование хроматографических методов анализа, так называемых хроматографических «отпечатков пальцев», спектроскопических и гибридных методов анализа. В последнее время активно исследуется и научно развивается метод «генетических отпечатков пальцев» как самый точный из существующих инструментальных методов исследований. Но учитывая его дороговизну, для широкого использования в качестве повседневной методики стандартизации пока он неприемлем.

Однако относительно небольшое количество растений хорошо изучено с химической точки зрения, и довольно часто даже имеющиеся исследования проведены и задокументированы не должным образом. Поэтому глобальной задачей является дальнейшее изучение и стандартизация как можно большего количества растений и растительных продуктов, их надлежащее описание, характеристика и внесение в официальные стандарты и положения с целью унификации всех существующих требований.

Принимая рекомендации ВОЗ и имплементируя требования европейского и международного законодательства в данном вопросе, Украина постепенно укрепляет регулирование в данной сфере и сводит к минимуму нарушение качества РЛС.

ПАО «Галичфарм», как один из ведущих отечественных производителей растительных лекарственных средств, всесторонне поддерживает и внедряет высокие стандарты качества к лекарственному растительному сырью, из которого в дальнейшем производит эффективные и безопасные стандартизированные лекарственные средства растительного происхождения.

### ЛИТЕРАТУРА

1. WHO Traditional medicine strategy 2002–2005 / World Health Organization. — Geneva, 2002. — 66 p.
2. WHO International World Health Organization, WHO 2012 [Электронный ресурс]. — Режим доступу: <http://www.who.int/research/en>
3. WHO/EDM/TRM/2000. General guidelines for methodologies on research and evaluation of traditional medicine / World Health Organization. — Geneva, 2000. — 80 p.
4. Patel P.M. Quality control of herbal products / P.M. Patel, N.M. Patel, R.K. Goyal // The Indian Pharmacist. — 2006. — 5 (45). — P. 26–30.
5. Dixit V.K. Recent approaches in herbal drug standardization / V.K. Dixit, N.P. Yadav // Integr. Biol. — 2008. — 2 (3). — P. 195–203.

6. Future trends in standardization of herbal drugs / P. Nikam, J. Kareparamban, A. Jadhav, V. Kadam // *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. — 2012. — 2 (6). — P. 38–44.
7. Ahmad I. Quality Assessment of Herbal Drugs and Medicinal Plant Products / I. Ahmad, M.S. Ahmad Khan, S.S. Cameotra // *Encyclopedia of Analytical Chemistry*. — 2014. — P. 1–17.
8. WHO Quality Control Methods for Herbal Materials [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh1791e/>
9. Нормативно-правове регулювання у сфері забезпечення якості лікарських засобів в Україні: ретроспективний аналіз / В.О. Велютнева, С.Г. Убогов, Т.М. Буднікова та ін. // *Фармацевтичний журнал*. — 2013. — № 4. — С. 9–18.
10. Bhutani K.K. Herbal medicines an enigma and challenge to science and directions for new standardization and evaluation of herbal drug formulations / K.K. Bhutani // *Indian Journal of Natural Products*. — 2003. — 19 (1). — P. 3–8.
11. Kokate C.K. Analytical Pharmacognosy / C.K. Kokate, A.P. Purohit, S.B. Gokhale. — Nirali Prakashan, 2005. — 100 p.
12. Modern approach to herbal drug standardization / P. Harshal, J. Pravin, J. Surekha et al. // *International Journal of Chemical and Pharmaceutical Analysis*. — 2014. — 1 (2). — P. 36–43.
13. Application of quality control principles to herbal drugs / M.V. Shinde, K. Dhalwal, K. Potdar, K. Mahadik // *International Journal of Phytomedicine*. — 2009. — No. 1. — P. 4–8.
14. Identification, evaluation and standardization of herbal drugs: a review / A. Gautam, S.J. Kashyap, P.K. Sharma et al. // *Der Pharmacia Lettre*. — 2010. — 2 (6). — P. 302–315.
15. Calixto J.B. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents) / J.B. Calixto, J. Barz // *Med. Biol. Res.* — 2000. — No. 33. — P. 179–189.
16. Quality control method for herbal medicine — Chemical fingerprint analysis / Z. Yongyu et al.; Y. Shoyama (ed.) // *Quality control of herbal medicines and related areas*. — 2011. — Vol. 10. — P. 171–194.
17. Trivedi P.C. Medicinal Plants: Traditional knowledge / P.C. Trivedi. — I.K. International Pvt Ltd, 2006. — 150 p.
18. WHO Guidelines for Quality Control and Standardization of Herbal Drugs. By: Sandeep Kumar Singh Pre Ph.D. Course work. Enrol No. Ph.D./PHR/12/033. Mode of access [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.authorstream.com/Presentation/sandeepksingh716-2184267-quality-controlsandy/>
19. Rasheed A. A review on standardization of herbal formulation / A. Rasheed, B. Sravya Reddy, C. Rosa // *Inter. J.* — 2012. — No. 2. — P. 74–88.
20. Kokate C.K. Pharmacognosy / C.K. Kokate, A.P. Purohit. — Nirali Prakashan, 2011. — 834 p.
21. Fingerprinting Techniques in Herbal Standardization / Kirti M. Kulkarni et al. // *Indo American Journal of Pharm Research*. — 2014. — Vol. 4 (2). — P. 1049–1062.
22. Choudhary N. An overview of advances in the standardization of herbal drugs / N. Choudhary, B.S. Sekhon // *J. Pharm. Educ. Res.* — 2011. — Vol. 2 (2). — P. 55–70.
23. Henry M.C. Supercritical fluid chromatography, pressurized liquid extraction, and supercritical fluid extraction / M.C. Henry, C.R. Yonker // *Analytical chemistry*. — 2006. — Vol. 78 (12). — P. 3909–3916.
24. Xu X. Determination of flavonoids in *Portulaca oleracea* L. by capillary electrophoresis with electrochemical detection / X. Xu, L. Yu, G. Chen // *Journal Pharm. Biomed. Anal.* — 2006. — 41 (2). — P. 493–499.

## REFERENCES

1. «WHO Traditional medicine strategy 2002–2005. World Health Organization» Geneva, 2002, 66 p. (in English).
2. «WHO International World Health Organization», WHO 2012. [Electronic resource], available at: <http://www.who.int/research/en> (in English).
3. WHO/EDM/TRM/2000. «General guidelines for methodologies on research and evaluation of traditional medicine». World Health Organization. Geneva, 2000. 80 p. (in English).
4. Patel P.M., Patel N.M. & Goyal R.K. (2006). «Quality control of herbal products». *The Indian Pharmacist*. 5 (45), P. 26–30. (in English).
5. Dixit V.K., Yadav N.P. (2008). «Recent approaches in herbal drug standardization» *Integr. Biol.* 2 (3), P. 195–203. (in English).
6. Nikam P., Kareparamban J., Jadhav A. and Kadam V. (2012). «Future trends in standardization of herbal drugs» *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2 (6), P. 38–44 (in English).
7. Ahmad I., Ahmad Khan M. S., Cameotra S.S. (2014). «Quality Assessment of Herbal Drugs and Medicinal Plant Products» *Encyclopedia of Analytical Chemistry*. P. 1–17 (in English).
8. WHO «Quality Control Methods for Herbal Materials» [Electronic resource], available at: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh1791e/> (in English).
9. Veliutneva V.O., Ubohov S.H., Budnikova T.M., Pylypchuk L.B., Fedorova L.O., Todorova V.I., Radchenko A.P. (2013). Normatyvno-pravove rehulivannia u sferi zabezpechennia yakosti likarskykh zasobiv v Ukraini: retrospektyvnyi analiz [Legal regulation in the field of quality assurance of medicines in Ukraine: a retrospective analysis]. *Farmatsevtychnyi zhurnal [Pharmaceutical Journal]*. No. 4, pp. 9–18 (in Ukrainian).
10. Bhutani K.K. (2003). «Herbal medicines an enigma and challenge to science and directions for new standardization and evaluation of herbal drug for-

- mulations» *Indian Journal of Natural Products*. 19 (1), pp. 3–8 (*in English*).
11. Kokate C.K., Purohit A.P., Gokhale, S.B. (2005). «Analytical Pharmacognosy» Nirali Prakashan, 30th edition, 100 p. (*in English*).
  12. Harshal P., Pravin J., Surekha J., Sweta S., Megha S. (2014). «Modern approach to herbal drug standardization» *International Journal of Chemical and Pharmaceutical Analysis*. 1 (2), pp. 36–43 (*in English*).
  13. Shinde M.V., Dhalwal K., Potdar K., Mahadik K. (2009). «Application of quality control principles to herbal drugs» *International Journal of Phytomedicine*. 1, pp. 4–8 (*in English*).
  14. Gautam A., Kashyap S.J., Sharma P.K., Garg V.K., Visht S., Kumar N. (2010). «Identification, evaluation and standardization of herbal drugs: a review» *Der Pharmacia Lettre*. 2(6), pp. 302–315 (*in English*).
  15. Calixto J.B., Barz J. (2000). «Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents)» *Med. Biol. Res*. 33, pp. 179–189 (*in English*).
  16. Yongyu Z., Shujun S., Shoyama Y. (ed.). (2011). «Quality control method for herbal medicine — Chemical fingerprint analysis» *Quality control of herbal medicines and related areas*. InTech. Part 10, pp. 171–194 (*in English*).
  17. Trivedi P.C. (2006). «Medicinal Plants: Traditional knowledge» I. K. International Pvt Ltd, 150 p. (*in English*).
  18. Sandeep Kumar Singh Pre Ph.D. WHO «Guidelines for Quality Control and Standardization of Herbal Drugs». By: Course work. Enrol No. Ph.D./PHR/12/033. [Electronic resource], available at: <http://www.authorstream.com/Presentation/sandeepksingh716-2184267-quality-controlsandy/> (*in English*).
  19. Rasheed A., Sravya Reddy B., Rosa C. (2012). «A review on standardization of herbal formulation» *Inter. J.*, 2, pp. 74–88 (*in English*).
  20. Kokate C.K., Purohit A.P. Nirali Prakashan. *Pharmacognosy*, 42th edition, 6–834 p. (*in English*).
  21. Kirti M. Kulkarni et al. (2014). «Fingerprinting Techniques in Herbal Standardization» *Indo American Journal of Pharm Research*. 4 (2), pp. 1049–1062 (*in English*).
  22. Choudhary N., Sekhon B.S. (2011). «An overview of advances in the standardization of herbal drugs» *J. Pharm. Educ. Res*, 2(2), pp. 55–70 (*in English*).
  23. Henry M.C., Yonker C.R. (2006). «Supercritical fluid chromatography, pressurized liquid extraction, and supercritical fluid extraction» *Analytical chemistry*. 78(12), pp. 3909–3916 (*in English*).
  24. Xu X., Yu L., Chen G. (2006). «Determination of flavonoids in *Portulaca oleracea* L. by capillary electrophoresis with electrochemical detection». *Journal Pharm. Biomed. Anal.* 41(2), pp. 493–499 (*in English*).