

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ**  
**О.О.БОГОМОЛЬЦЯ**  
**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ**  
Хімії ліків та лікарської токсикології  
Кафедра

**КВАЛІФІКАЦІЙНА МАГІСТЕРСЬКА РОБОТА**

на тему «Розробка методики виявлення незадекларованих АФІ  
за допомогою ВЕРХ у складі ЛЗ для лікування еректильної  
дисфункції або їх аналогів серед дієтичних добавок»

Виконала: здобувач вищої освіти 5-го  
курсу, групи 8804 напряму підготовки,  
спеціальність 226 «Фармація, промислова фармація»,  
фармацевтичний факультет, очна форма навчання  
освітньо-кваліфікаційний рівень «магістр»  
(назва освітньої програми)  
Шевчук В.В.

Керівники: доктор фармацевтичних наук,  
професор Вельчинська О.В.  
кандидат біологічних наук, асистент  
Мелешко Р.А.

Рецензент: доктор фармацевтичних наук,  
професор Баюрка С.В.

Київ – 2023 рік

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	4
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЗ ТА ДІЄТИЧНИХ ДОБАВОК ДЛЯ ЛІКУВАННЯ/ПРОФІЛАКТИКИ ЕРЕКТИЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ .....	10
(Огляд літератури) .....	10
1.1. Головні відмінності ДД та ЛЗ .....	10
1.2. Сучасні правові можливості для оцінки якості та безпечності дієтичних добавок.....	13
РОЗДІЛ 2. ПРОБЛЕМА ЕРЕКТИЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА АФІ, ЯКІ ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ .....	17
2.1. Актуальність проблеми еректильної дисфункції.....	17
2.2. Базові АФІ, які застосовуються для лікування та профілактики еректильної дисфункції .....	19
2.3. Питання безпечності інгібіторів ФДЕ 5 .....	25
РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА .....	28
3.1. Матеріали та обладнання .....	28
3.2. Методи дослідження .....	30
3.3. Розробка та відпрацювання методик аналізу досліджуваних зразків ДД методом ВЕРХ.....	39
3.4. Результати хроматографічного аналізу зразків ДД .....	46
ВИСНОВКИ .....	56
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	57

ДОДАТОК А .....	61
ДОДАТОК В.....	62

## **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

мг – міліграм

ДД – дієтична добавка

ЕД – еректильна дисфункція

ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія

МОЗ – Міністерство охорони здоров'я

ЛЗ – лікарський засіб

СОТ – Світова організація торгівлі

ЄС – Євросоюз

НДАФІ – незадекларований АФІ чи фармакологічно активна сполука

ФДЕ – фосфодіестераза

нм – нанометр

ССЗ – серцево-судинні захворювання

цГМФ – циклічний гуанозинмонофосфат

Rt- retention time (час утримання)

УФ спектр – ультрафіолетовий спектр поглинання

ДГПЗ – доброякісна гіперплазія передміхурової залози

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Сучасний світ швидко змінюється та розвивається, разом з ним стрімко росте і розвивається фармацевтична промисловість, поряд з тим активно зростає ринок дієтичних добавок (ДД), які широко розповсюджені в аптеках та інтернет-платформах, але не є лікарськими засобами.

Еректильна дисфункція – це патологічне порушення статевої функції у чоловіків. Еректильна дисфункція – це не лише проблема фізичного здоров'я, а й психологічного. Тому, часто чоловіки соромляться звернутися до лікаря чи порадитися з фармацевтом про доцільність та ефективність лікарських засобів, придбаних в аптеках чи інтернеті. Споживачі з цією проблемою є вразливими до психологічного маркетингу та реклами про безпечність та доцільність їхньої продукції, які пропонують виробники ДД.

На фармацевтичному ринку якість лікарських засобів контролюється на законодавчому рівні, а ринок ДД не контролюється в Україні.

Безумовно, що важливою віхою у законодавчому просторі України є прийняття законопроекту «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо обігу та реклами біологічно активних добавок», який буде захищати населення від наслідків реалізації ДД, оскільки цей документ встановить законодавчі обмеження обігу та реклами ДД [1].

Так, як законопроект ще не набрав чинності, тому виявлення незадекларованих активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) у складі ДД для «лікування» еректильних дисфункцій є важливим для цільової аудиторії, яка легко піддається рекламі через психологічний вплив та малообізнаність споживачів про ДД.

У зв'язку зі збільшенням кількості шахрайства як з лікарськими засобами, так й з ДД, їх споживання загрожує споживачам. Тому, важливість високотехнологічних аналітичних методів їх оцінки з метою контролю якості ДД стає беззаперечною.

Споживання ДД, які містять незадекларовані препарати, є потенційним серйозним ризиком для здоров'я.

Щоб запобігти випадковому надходженню до організму незадекларованих інгредієнтів при застосуванні ДД, необхідна повна та підтверджена інформація про їх склад. Методи хроматографії в значній мірі дозволяють ідентифікувати молекулярні фрагменти і складові елементи незазначених у складі речовин та заборонених на законодавчому рівні субстанцій.

Виробники фальсифікованих ДД постійно шукають нові способи приховати присутність незадекларованих та токсичних інгредієнтів, таких як АФІ. Особливо часто ДД випускають у формі капсул. Тому, комплексний та ретельний аналіз проби ДД, яка викликає підозру, стає актуальним на сьогоднішній день.

Україні необхідна розробка науково-обґрунтованих підходів до визначення замаскованих та незадекларованих токсичних інгредієнтів у складі ДД. Вирішення цієї проблеми в Україні тільки розпочинається. Саме тому, вважаємо, що розробка методик виявлення незадекларованих АФІ та посилення рівню нормативного регулювання ринку дієтичних добавок сприятиме забезпеченню якості та підвищенню безпеки населення України при споживанні ДД.

**Метою роботи** є виявлення незадекларованих АФІ у складі фармацевтичних композицій (ЛЗ, ДД) для профілактики та у комплексній терапії еректильної дисфункції, за допомогою методу ВЕРХ шляхом пошуку оптимальної та розробки оптимально ефективної методики та виконання контролю якості на високому технологічному рівні.

Основними *завданнями магістерської роботи є:*

Після ретельного аналізу наукової літератури з метою визначення теоретичних підходів до розробки методик виявлення НДАФІ у складі ЛЗ/ДД для профілактики та у комплексній терапії еректильних дисфункцій, за допомогою методу ВЕРХ сформульовані наступні завдання:

- Теоретичне обґрунтування основних підходів до розробки методик виявлення незадекларованих фармацевтичних інгредієнтів у складі фармацевтичних композицій для профілактики та у комплексній терапії еректильних дисфункцій, за допомогою методу ВЕРХ.
- розробка та відпрацювання методик хроматографічного аналізу методом ВЕРХ незадекларованих АФІ у складі фармацевтичних композицій для профілактики/комплексної терапії еректильних дисфункцій;
- виконання інструментального аналізу методом ВЕРХ хроматографічних тестових сумішей у порівнянні з еталонним препаратом з метою перевірки складу досліджуваних зразків ЛЗ/ДД на присутність незадекларованих АФІ.

*Предмет дослідження* – тестові хроматографічні суміші досліджуваних зразків ДД: Зразок №1 «Добавка №1», Зразок №2 «Добавка №2», Зразок №3 «Добавка №3», Зразок №4 «Добавка №4»; Силденафіл, субстанція.

**Зразок №2-1** – прозорі капсули, в кожній з яких знаходилася суха подрібнена речовина світло-сірого кольору масою 360 мг. Це 4 капсули позначено №1, який необхідно вживати по одній капсулі 1 раз на тиждень.

**Зразок №2-2** – прозорі капсули, в кожній з яких знаходилася порошкоподібна речовина білого кольору масою 260 мг. Це 60 капсул під позначенням №2, які потрібно застосовувати згідно опису ДД по дві капсули 1-2 рази на добу.

*Об'єкт дослідження* – дослідження можливості та адаптація методу ВЕРХ при аналізі якості ДД та розробка стандартизованих методик якісного контролю профілю АФІ у композиціях ДД, які застосовують для профілактики та у комплексній терапії еректильних дисфункцій, з метою перевірки складу досліджуваних зразків ДД на присутність незадекларованих АФІ.

*Стандартний (модельний) препарат* – таблетки «Новагра 50 мг» виробництва Unique Pharmaceutical Laboratories (a division of J.B. Chemicals & Pharmaceuticals Ltd.), Індія – еталон, який містить силденафіл.

**Методи дослідження:** вискоєфективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) з UV та DAD детектуванням; методи комп'ютерного аналізу за допомогою програмного забезпечення OpenLab CDS.

**Практичне значення отриманих результатів.** Отримані під час проведеного експериментального дослідження результати є практичним здобутком у розробці та апробації нових методик хроматографічного аналізу методом ВЕРХ незадекларованих АФІ у фармацевтичних композиціях ДД, які застосовують для профілактики та у комплексній терапії еректильних дисфункцій, з метою перевірки складу досліджуваних зразків ДД на присутність незадекларованих АФІ. Оскільки, фармацевтичний аналіз подібних фармацевтичних композицій, згідно до рекомендацій фармакопей, виконується за



допомогою методу РХ, хроматографування досліджуваних сумішей за допомогою сучасного та високоточного аналізу методом ВЕРХ стає новим кроком у стратегічному та тактичному розвитку методів аналізу ДД.

*Результати виконаного дослідження опубліковано у вигляді тез доповідей на XV Всеукраїнській науковій конференції студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські Читання-2023» (III-є призове місце за усну доповідь, Грамота III-го ступеню) (м. Харків, Україна); на IV Науково-практичній конференції з міжнародною участю «PLANTA+. Наука, Практика та Освіта» (м. Київ, Україна); на XIV Міжнародній науково-практичній конференції «International Scientific Innjvations in Human Life» (Manchester, Great Britain)).*

# **РОЗДІЛ 1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЗ ТА ДІЄТИЧНИХ ДОБАВОК ДЛЯ ЛІКУВАННЯ/ПРОФІЛАКТИКИ ЕРЕКТИЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ**

**(Огляд літератури)**

## **1.1. Головні відмінності ДД та ЛЗ**

Дієтичні добавки привертають широку увагу в усьому світі, оскільки вони вважаються кориснішими за синтетичні фармацевтичні речовини з меншою кількістю побічних ефектів. ДД, на відміну від рецептурних ЛЗ, легко доступні для широкої громадськості. Однак протягом останніх кількох років у дієтичних добавках без маркування були виявлені різноманітні легальні та незаконні фармацевтичні інгредієнти з метою обману споживачів, що призвело до серйозних наслідків для їх здоров'я.

Відповідно до Закону України від 28.07.2022 № 2469-ІХ «Про лікарські засоби» лікарський засіб – це будь-яка речовина або комбінація речовин, які мають фармакологічну, імунологічну або метаболічну дію та вводяться людині у відповідній лікарській формі для лікування чи профілактики захворювань людини або з метою відновлення, покращення чи зміни фізіологічних функцій організму, або для встановлення медичного діагнозу [2].

Відповідно до Закону України від 23.12.1997 р. № 771/97-ВР «Про основні принципи та вимоги до безпечності та якості харчових продуктів» дієтична добавка (ДД) – це харчовий продукт, який споживається у невеликих визначених кількостях додатково до звичайного харчового раціону, який є концентрованим джерелом поживних речовин, у тому числі жирів, білків, вуглеводів, вітамінів, мінеральних речовин (цей перелік не є виключним), у вигляді капсул, таблеток, розчинів або інших формах [3].

Дуже часто ДД вважають ліками, але ця думка є хибною, тому що немає підстав вважати зворотнє.

Тому, що ДД вважається харчовим продуктом, а лікарський засіб – це речовина або комбінація речовин у відповідній лікарській формі, що призводить до лікування чи профілактики захворювання.

ДД застосовується додатково до харчування для надання повноцінного раціону харчування. В той час, як ЛЗ цілеспрямовано направлений для лікування певного захворювання чи відновлення певних функцій організму, ДД не мають у своєму складі конкретних діючих речовин – активних фармацевтичних інгредієнтів, які дають спрямований позитивний результат, для лікування хвороб та відновлення пошкоджених функцій організму.

Під ДД розуміється харчовий продукт, який містить певні нутриєнти, мінерали та мікроелементи, які сприяють нашому організму працювати краще та домагати відновлюватися при різних чинних шкідливих факторів шляхом збільшення запасу необхідних нутрієнтів, яких не вистачає для нормального самопочуття людини.

Нутрієнти – це органічні та неорганічні поживні речовини, які містяться в харчових продуктах, які організм використовує для побудови, оновлення та повноцінного функціонування клітин, тканин та органів і систем органів, є джерелом енергії для підтримки діяльності організму в період спокою.

Тому, саме при певній хворобі чи порушення функцій організму ми не можемо дієтичними добавками виправити цю проблему, наприклад при рвоті нам не допоможуть ДД.

На відміну від ДД, ЛЗ має чітко описаний склад та змістовну обґрунтовану затверджену інструкцію, у якій чітко описана діюча речовина, а саме у якій хімічній формулі вона знаходиться та точно визначене дозування активної речовини.

ДД часто містять незадекларовані активні фармацевтичні інгредієнти та їх якісний та кількісний склад, що може викликати непередбачувані зміни у організмі. Для реєстрування ДД не потрібно проводити клінічні випробовування, що є часто досить тривалим та дорогавартісним, в той час, як клінічні випробовування є обов'язковим для отримання реєстрації продукту як лікарського засобу. Тому ми не можемо довіряти ДД, як лікам, адже не були проведенні клінічні дослідження на різних групах людей, і ми можемо лише здогадуватися, як саме індивідуальний людський організм відреагує на цю ДД.

До складу ДД входять трав'яні, вітамінні або вітамінно-мінеральні добавки, протеїни, амінокислоти, вуглеводи та інші речовини в поєднанні або окремо в лікарській формі капсул або таблеток, які приймають перорально з їжею [3].

Класифікація ДД/БАД за походженням:

- рослинного походження
- тваринного походження
- пробіотики
- синтетичні
- біотехнологічного походження
- продуктів бджільництва

Фальсифікація традиційних рослинних препаратів незадекларованими активними фармацевтичними інгредієнтами є глобальною проблемою зі збільшенням популярності ліків на основі трав.

Важливим елементом для ЛЗ є доведена ефективність, а для дієтичних добавок лише безпечність. Ефективність ДД не є доведеною та підтвердженою, лише інформація, яку подає виробник, це все що отримує споживач разом з ДД, яка не є перевіреною чи підтверджена кваліфікаційними спеціалістами.

ДД необхідно приймати під контролем лікарем, адже полігамність ДД для організму без відома лікаря може нашкодити здоров'ю та замаскувати зміни в організмі, які можуть вказувати на захворювання.

Важливо знати, що ДД не можуть замінити продукти харчування, адже для правильного функціонування організму є збалансоване харчування, у якому містяться всі корисні нутрієнти (білки, жири, вуглеводи), вітаміни, мікро- та макроелементи.

Хроматографічні методи мають великий потенціал для аналізу та характеристики підроблених ліків і незаконних фармацевтичних препаратів, оскільки вони дозволяють не тільки виявити та кількісно визначити активні інгредієнти, але також можуть надати повне зображення складу зразка.

## **1.2. Сучасні правові можливості для оцінки якості та безпечності дієтичних добавок**

Стрімкого розвитку набув ринок продажу ДД в Україні. Продажі цих продуктів зростають з року в рік, чому сприяють інтенсивні рекламні кампанії та налагоджена система діяльності багаторівневої маркетингової діяльності у сферах реалізації цього продукту.

% ДД в Україні стрімко збільшує свою частку на загальному ринку. За аналітичними показниками динаміки сегмент ДД чимало випереджує інші категорії товарів «аптечного кошика» - ЛЗ, косметики та медичні вироби. Порівнюючи приріст у категорії лікарських засобів становив 19,1 %, медичних виробів - 8,5 %, косметики - 18,7 % . За підсумками 2021 р. обсяги ринку ДД в Україні становили 11 508,6 млн грн, що на 44,1 % більше порівняно з 2020 р. [4].

Остаточна редакція Закону N 771/97-ВР, що вводить нові положення виробництва, контролю якості та обігу харчових продуктів, приближені до вимог СОТ та ЄС набрала чинності 26 жовтня 2005 р. На спеціальні харчові продукти також діє цей Закон. Однак, питання обігу ДД не врегульовано цим законом.

Наразі існує обмежена кількість інструкцій та/або опублікованих консенсусних методів, доступних для зацікавлених сторін і регуляторів дієтичних добавок для оцінки безпеки та якості продуктів.

ДД не являються лікарськими засобами та не можуть бути використані для лікування порушень нормальної життєдіяльності організму людини, а тільки для функціонування нормального стану організму.

ДД застосовуються лише для підтримки гомеостазу, та не володіють лікувальними чудодійними властивостями.

Про це наголошується в Директиві 2002/46/ЄС Європейського Парламенту та Ради з правових норм держав-членів щодо віднесення ДД до їжі, зокрема про те, що маркування та реклама не мають приписувати харчовим добавкам таких властивостей, як попередження захворювань, лікування хвороб або оздоровлення людини, та не мають натякати на схожі властивості.

ДД в Україні продаються через систему багаторівневого маркетингу (Інтернет, пошта), тому практично неможливо контролювати якість продукту та достовірність інформації, яка супроводжується під час продажів.

В процесі реалізації та обігу ДД є випадки зловживань зі сторони виробників та розповсюджувачів харчових добавок, що призводять не лише до матеріальних збитків, а й до загрози життю та здоров'ю споживачів. Проблема недостовірної реклами ДД стає дедалі серйознішою і актуальною. Інформація про продукт, поширювана під час такої реклами, може не відповідати інформації, погодженої під час його державної реєстрації. У рекламі часто використовуються

неточні та неясні твердження, перебільшення і неправдива інформація про характеристики продукту, зокрема про лікувальні властивості продуктів.

Виробники ДД вибирають свою цільову аудиторію, яка найбільш піддатлива та чутлива психологічним методам. Саме цим психологічним впливом навіюють чудодійний вплив ДД на проблеми зі здоров'ям споживачів, про які соромляться та бояться звернутися до професійно кваліфікованих спеціалістів, компетентних у цьому питанні (лікарів, фармацевтів).

Приймаючи ДД, пацієнти позбавляють себе шансу отримати вчасну медичну допомогу та можливість вилікувати свою хворобу на ранніх термінах за короткий проміжок часу.

Споживання дієтичних добавок, які містять незадекларовані препарати, є потенційно серйозним ризиком для здоров'я. Незаявлений препарат може несприятливо взаємодіяти з іншими ліками, що може посилити або загострити серйозний стан здоров'я.

Тому розглядається законопроект, який пропонує реалізовувати ДД виключний через аптечні заклади, щоб компетентний кваліфікований персонал (фармацевт, асистент фармацевта), могли порадити споживачу про доцільність, безпечність та ризики споживання ДД, який не являється ЛЗ, та не володіє лікувальними властивостями. Також законопроект пропонує:

- встановити законодавчі обмеження обігу та реклами цих продуктів;
- закріпити визначення поняття ДД та проблеми державної реєстрації та ведення державного реєстру ДД;
- встановити адміністративну відповідальність за порушення правових норм у галузі обігу ДД.

Так, як зараз в Україні немає законодавчого акту, який упорядковує правові норми у секції обігу та реклами ДД, тому проблема якісного складу ДД є актуальною і потребує пошуку шляху вирішення цієї проблеми, та методик виявлення незадекларованих АФІ.



## РОЗДІЛ 2. ПРОБЛЕМА ЕРЕКТИЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА АФІ, ЯКІ ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ

### 2.1. Актуальність проблеми еректильної дисфункції

У сьогоденні однією з поширених проблем являється еректильна дисфункція (ЕД) працездатного чоловічого населення і є не лише медичною, але і соціальною проблемою, тому що її наявність знижує самооцінку і якість життя чоловіка [5, 6]. Чоловік відчуває себе неповноцінним та непотрібним, що призводить до втрати цікавості до будь-якої діяльності у всіх сферах життя.

Еректильна дисфункція — це нездатність досягнення або підтримки ерекції, яка необхідна для здійснення статевого акту. Еректильна дисфункція — це часткова чи повна втрата здатності до ерекції і її достатньо тривалого утримання.

Згідно досліджень очікується, що до 2025 року поширеність еректильної дисфункції в усьому світі зросте до 322 мільйонів чоловіків [7].

Згідно з загальноприйнятною класифікацією ЕД диференціюють за етіопатогенетичним принципом та виділяють 7 видів: нейрогенна, психогенна, веногенна, гормональна, артеріогенна, гормональна, дисфункція кавернозної тканини і та, що викликана віковими змінами (Андерсон та співавт. [8]).

Основні причини порушення ерекції об'єднуються у три групи:

- 1) психо- та нейрогенна (несудинна);
- 2) порушення артеріального припливу;
- 3) порушення венозного відтоку з кавернозних тіл статевого члена.

Як розподіляються ураження кожного з чинників при ЕД за відомостями різних досліджень різна. Етіотропна причина пов'язана зі судинними еректильної дисфункції досліджена в 34-80% випадків [9], на долю венозного чинника припадає 29 % [10], а на частку артеріального – 44 % [11]. Порушення ерекції

виявлена близько в 20 - 41 % випадках у зв'язку з психогенним чинником [12]. Дуже часто психогенні та органічні чинники поєднуються між собою, котрі з них переважають на порушення ерекції дискусійна, але один з них можливо займати домінуючу позицію [13]. Таке сполучення відслідковується займає п'яту частину (16-19%) випадків ЕД [14]. Порушення ерекції, пов'язана з органічними причинами полягає як в порушенні кровообігу в органах малого тазу та зовнішніх статевих органів у чоловіків, так і в патологічних процесах в центрах ерекції і в шляхах, які проводять імпульсів від цих центрів до статевого члена.

Дослідження, проведені у 2007 році Johns Bloomborgs у США, встановили, що більше 18 мільйонів осіб чоловічої статі у віці старше 20 років скаржаться на проблеми з потенцією, частота якої пов'язана з серцево-судинними захворюваннями, діабетом і відсутністю фізичної активності [15].

У 2013 році в супутньому дослідженні Capogrosso проаналізовано демографічні та клінічні дані 439 чоловіків, які вперше звернулися за кваліфікованою медичною допомогою для вирішення проблеми потенції. Четверта частина (26%) досліджених чоловіків були у віці молодше 40 років. З категорії чоловіків, які молодше 40 років, половина з них скаржилися на важкі форми ЕД [16].

Наукові досліджені дані свідчать про те, що у 80% випадків ЕД є наслідком різних соматичних захворювань [17-19]. Перше місце посідає цукровий діабет, як причиною органічних уражень, які впливають на виникнення ЕД, що займає приблизно 40% від усіх досліджених епізодів ЕД. Другою об'ємною причиною ЕД пов'язана з різними судинним захворюваннями (близько 30%). Порушення ерекції, пов'язана з терапією лікарськими засобами, виражаються у 25% чоловіків з проблемою ЕД, захворюваннями простати - у 19%, оперативними втручаннями на органах малого тазу - у 13%, спино-мозковою травмою становить у 9% пацієнтів. Потенція пов'язана з різноманітними ендокринними захворюваннями

близько у 5-6%, а порушення ерекції пов'язана з прогресуючим склерозом спостерігається у 3 % [20, 21].

Однією з причин є гормональний дисбаланс, у випадках зниження тестостерона в організм, що спричинює розлади ерекції [22]. Гормональні збої приводять до імпотенції у 5-7% випадках [23], а в результаті гіперпролактинемії спостерігається у 1-2% випадків [24].

Як ми бачимо серцево-судинні захворювання, є одним з чинників виникнення ЕД. Також проблема стала досить поширеною, через пандемію COVID. Так, званий «постковідний синдром», який збільшує розвиток ризику серцево-судинних захворювань після перенесеної коронавірусної хвороби.

Досліджено, що люди, які знаходяться у стані депресії мають на 39% більший шанс розвитку ЕД, ніж інші [25].

Один із найбільш етіотропних чинників є психогенний (майже половина випадків), це і не є дивно. Реалії життя на сьогодні в Україні супроводжується стресом, особливо для чоловіків, після повномасштабного вторгнення країни агресора. Життя українців змінилося, звичний темп життя кардинально змінився, багато чоловіків пішли на фронт, українці відчувають хронічний стрес від подій, що відбувається у державі. Тому, й не дивно, що напруга та емоційне навантаження спричиняють хронічну психогенну ЕД, а також спричиняють нездоровий спосіб життя, шкідливі звички, які також пагубно впливають на сексуальне здоров'я чоловіків.

## **2.2. Базові АФІ, які застосовуються для лікування та профілактики еректильної дисфункції**

Відповідно до уніфікованого клінічного протоколу надання лікувальної допомоги пацієнтам, які хворіють на ЕД, який вказаний у Наказі від 03.07.2006

№ 431, «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Сексопатологія» [26] вказано лікування ЕД.

Який наголошує, що потенційно вилікувати ЕД можна, етіотропним чинником якої, є психогенний та/або посттравматична артеріогенна потенція в пацієнтів молодого віку, а також збої у гормональній регуляції. У більшості випадків, чоловіки з ЕД дотримують терапію, не направлену проти першопричинного генезу, а отримують симптоматичне медакаментозне лікування, яке впливає на наслідки, але не усуває етіологію.

На теперешній час Європейським агентством з ЛЗ (ЕМЕА) погоджено використання трьох одиниць ефективних селективних інгібіторів фосфодіестерази 5 (ФДЕ 5). Ця група лікарських засобів потребують сексуальної стимуляції, для покращення потенції та стимулювання ерекції.

Відомий препарат – силденафіл. У медичній практиці застосовується силденафіл цитрат, у дозуваннях двадцять п'ять, п'ятдесят та сто міліграм (25, 50, 100 мг) (рис. 1).

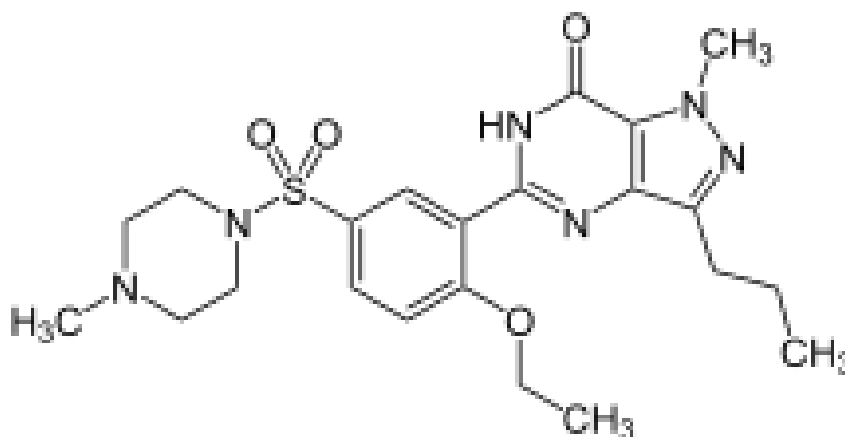


Рисунок 1. Хімічна формула Силденафілу цитрату (1-(4-етоксі-3-(6,7-дигідро-1-метил-7-оксо-3-пропіл-1H-піразоло [4,3-альфа]піримідин-5-іл)фенілсульфоніл)-4-метилпіперазину цитрат) [27]

Силденафіл являється медикаментом, який вводиться пероральним шляхом, розрахований для лікування розладів ерекції. Силденафіл – перший оригінальний ІФДЕ 5, який вилікував більше двадцяти мільйонів чоловіків після появи оригінального ЛЗ вперше у продажі протягом шести років.

Препарат починає діяти через 0,5-1 години після застосування. До дванадцяти годин зберігається фармакологічна дія. Перед виходом препарату у продажі проводилися дослідження про вплив дози на ефективність реакцій від дозування, встановили що після шести місяці лікування пацієнти, які приймали дозування 25 мг силденафілу зниження потенції виявили у 57%; чоловіки, які застосовували 50 мг покращення ерекції у 76%, які споживали 100 мг ЕД змінилася на краще у 84% пацієнтів порівняно з пацієнтами, які приймали плацебо(поліпшилася у 25%). Та інші клінічні дослідження свідчать про дієвість силденафілу у різних категорій чоловіків з ЕД.

У кавернозних тілах, де відбувається розпад цГМФ за участю ФДЕ 5, силденафіл потужно та вибірково інгібує цГМФ-специфічну фосфодіестеразу 5.

Силденафіл діє периферично, тому що не спричиняє розслаблення ізольованих кавернозних тіл людини, а ефективно стимулює релаксуючу дію оксиду азота на дану тканину. Коли відбувається сексуальна стимуляція, активується біохімічні перетворення NO/цГМФ, тоді силденафіл інгібує ФДЕ 5, таким чином підвищується рівень цГМФ у кавернозних тілах. Того силденафіл не буде спричиняти потрібного фармакологічного ефекту без сексуального стимулювання.

Ерекція відбувається за фізіологічним принципом під час сексуального стимулювання, який здійснюється при вивільненні оксиду азоту у каверозних тілах. NO, який виділився каталізує ензим гуанілатциклазу, який підвищує рівень циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), що спричиняє прилив крові, за

рахунок зниження напруги, яка розслаблює гладку мускулатуру тканин статевого члена.

*Вплив на фармакодинаміку.* Дослідження довели селективність силденафілу саме до фосфодіестерази 5, що займає головну позицію у виникненні ерекції. Порівнюючи вплив силденафілу на всі відомі ФДЕ, виявлено, що силденафіл сильніше діє на ФДЕ 5. Ця фармакологічна дія виявляється у десять разів ефективніша, ніж інгібуюча дія на ФДЕ 6, яка здійснює фотоперетворюючі процеси у сітківці ока. При вживанні верхніх меж рекомендованих доз силденафіл селективніший у вісімдесят разів до ФДЕ 5 ніж до ФДЕ 1, та у сімсот разів перевищує до ФДЕ 2(3, 4, 7-11). Також силденафіл селективніше інгібує ФДЕ 5, що в чотири тисячі разів більше, ніж до ФДЕ 3– цАМФ-специфічної ізоформи фосфодіестерази, що регулює серцеву скоротливість [28].

Відомим препаратом лікування ЕД є ТАДАЛАФІЛ (Сіаліс). У медичній практиці застосовується 5, 10 і 20 мг (рис. 2).

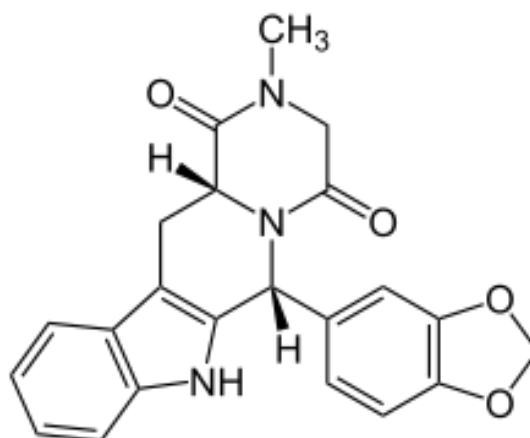


Рисунок 2. Формула Тадалафілу (за IUPAC (6*R*-транс)-6-(1,3-бензодіоксол-5-ил)- 2,3,6,7,12,12а-гексагідро-2-метил-піразіно [1',2':1,6] пірідо[3,4-*b*]індол-1,4-діон) [29]

Тадалафіл розпочинає діяти через пігодини після прийому дози, проте найвища концентрація у крові настає через 120 хвилин після застосування. Результативність триває до тридцять шість годин. Прийом їжі не позначається на дієвість лікарського засобу. Перед виходом препарату на продаж проводилися аналогічні дослідження, як і для силденафілу, про взаємозв'язок концентрації дози до ефективності, які тривали протягом дванадцяти тижнів. Які продемонстрували, що чоловіки, які страждають на ЕД приймали дозування 0 мг (плацебо) 35 % зі 100% отримали зниження потенції ; які вживали дозу 10 мг покращилася ерекція у 67% , а найбільш дієве дозування 20 мг тадалафілу спричинило 81% якісної ерекції. Також проведено дослідження, які проводилися після того, як тадалафіл з'явився на ринку. Додатково виявлено, що препарат тадалафіл здійснив позитивну динаміку у лікуванні ЕД у категорії чоловіків, на яких лікувальна терапія майже не діяла.

Тадалафіл оборотно селективно інгібує циклічну гуанозинмонофосфат (цГМФ)-специфічної ФДЕ 5. Механізм діє тадалафілу є аналогічним силденафілу, де механізм реакції однаковий, та не відбувається без сексуального збудження. Інгібуючи ФДЕ 5 тадалафіл збільшує рівень цГМФ у печеристому тілі, який у свою чергу викликає Це призводить до притоку крові до зовнішніх статевих органів чоловіка та настає ерекція.

Інгібуючи концентрацію цГМФ відбувається релаксація гладкої мускулатури в органах малого тазу (особливо у м'язевій тканині простати та сечового міхура), а також в судиннах, які транспортують кров до цих органів. Формується розслаблення стінок судин, що спричиняє збільшенню кровопостачання органів, і як результат зменшує симптоми аденоми простати (ДГПЗ).

Наслідки цих судинних явищ ймовірно сумуються гальмуванням аферентної іннервації сечового міхура та розслаблення гладенької мускулатури передміхурової залози та органів малого тазу.

1504 чоловік з ЕД брали участь у трьох клінічних дослідженнях, які аналізували фармакодинамічні та фармакокінетичні показники, було виявлено вагомні позитивні результати лікування ЕД, прояв фармакологічного ефекту на 16й хвилині після застосування разової дози у порівнянні з плацебо та тривалість бажаного ефекту протягом 36 годин [30, 31].

Третім препаратом лікування ЕД – Варденафіл (Левітра). Застосовується у дозах п'ять, десять та двадцять міліграм (5, 10, 20 мг) (рис.3).

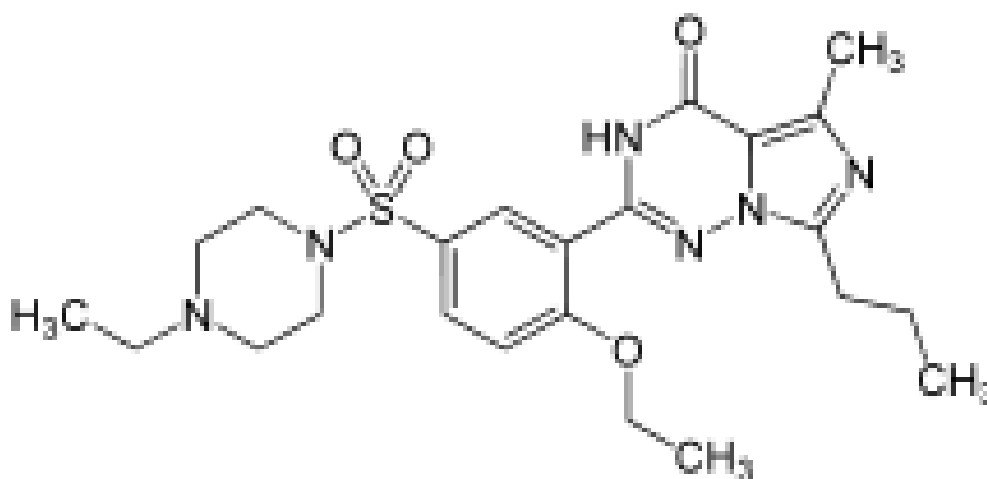


Рисунок 3. Варденафіл (назва за IUPAC 4-(2-етоксі-5-(4-етилпіперазин-1-іл-1-сульфоніл-феніл)-9-метил-7-пропіл-3,5,6,8-тетраазабіцикло-1-нона-3,7,9-тріен-2-он) [32]

Препарат варденафіл починає діяти через півгодини після застосування. Висококалорійні продукти (вміст жиру  $\geq 58\%$ ) зменшує ефективність лікарського засобу.

Варденафіл порвнюючи з лікарським засобом, як силденафіл, проявляє у десять разів активнішу дію. Але це не свідчить, що варденафіл виявляє вищий



клінічний ефект. Під час аналогічних клінічних досліджень, як у описаних вище двох препаратах, які тривали дванадцять тижнів з'ясували, що доза у кількості 20 мг знижує потенцію у 80% пацієнтів, які були досліджені; доза 10 мг покращила ерекцію у 76% хворих; доза 5 мг позитивно впливає на вирішення проблеми ЕД у 67% чоловіків, в той час як плацебо (0 мг) покращив ерекції у 30% пацієнтів. Варденафіл, як тадалафіл також підвищував потенцію у чоловіків, які знаходилися у підкатегорії пацієнтів, які отримують малі результати від терапії.

Варденафіл запускає механізм реакції одержання ерекції, аналогічним принципом вище описаних двох препаратів. Цей медикамент спричинює активний вплив ендогенного NO у печеристому тілі інгібуючи ФДЕ 5 у відповідь на подразник (збудження статевої системи), що піднімає рівень цГМФ.

### **2.3. Питання безпеки інгібіторів ФДЕ 5**

Інгібітори ФДЕ 5 мають доказову доведену ефективність. Також розглянемо питання безпеки цієї групи препаратів, адже у споживачів ДД, у яких не вказано у складі про вміст групи інгібіторів ФДЕ 5, можуть розвинути побічні реакції та погіршення здоров'я, причина яких пов'язана у складі ДД вміст незадекларованих АФІ, а також побічні реакції пов'язані з невзаємодією, хімічною несумністю інгібіторів ФДЕ 5 з іншими групами лікарських засобів. Споживання дієтичних добавок, які містять незадекларовані препарати, є потенційно серйозним ризиком для здоров'я.

Силденафіл та варденафіл були пов'язані з порушеннями зору у менш ніж 2% пацієнтів, а тадалафіл - з болем у спині/м'язах у 6% пацієнтів.

Розглянемо небезпечні взаємодії ФДЕ 5 з іншими ЛЗ. Наприклад, побічні ефекти пов'язані з гіпотензією, які несвідомо приймали інгібітори ФДЕ 5 разом із нітратними препаратами, які використовуються для лікування діабету, гіпертензії, гіперліпідемії або ішемічної хвороби серця.

Група інгібіторів ФДЕ 5 з альфа-блокаторами можуть спричинити ортостатичну гіпотензію. Тадалафіл протипоказаний пацієнтам, які приймають цю групу ЛЗ для лікування ССЗ.

Описано побічні реакції [26, 28, 31, 33]:

- Формування ішемічної оптичної невропатії зорового нерва (NAION) у пацієнта незалежно від того, чи є вона наслідком попереднього впливу інгібітора ФДЕ 5, який спричинює значне погіршення зору (до сліпоти) на одне око;
- одночасне застосування варденафілу з інгібіторами СYP3A4 (ітраконазол та кетоконазол (пероральні форми)) протипоказане пацієнтам старше 75 років;
- при застосуванні максимально високих доз (вище терапевтичних) варденафіл викликає фармакологічний вид взаємодії, як потенціювання антиагрегаційної дії донатора NO натрію нітропрусиду;
  - вазооклюзивний криз;
  - ціанопсія - порушення зору, яке характеризується тим, що оточуючі предмети здаються забарвленими в синій колір;
  - сонливість, гіпестезія;
  - цереброваскулярна та інших відділів мозку кровотечі, інсульт, транзиторна ішемічна атака, судоми;
  - мігрень, стенокардія, тромбоз судин головного мозку, кардіоміопатія, АВ-блокада;
  - порушення слізних залоз, патологічні процеси (зокрема біль) у очах, боязнь світла, гіперемія очей, кон'юнктивіт;
  - глаукома, зниження гостроти зору, міопія, набряк повік, знебарвлення склери;

- дзвін у вухах, глухота;
- невралгія, парестезія, тремор, депресія, безсоння, зниження рефлексів;
- артрит, артроз, розрив сухожилля, біль у кістках, міастенія;
- астма, диспное, бронхіт, посилення кашлю;
- розлади метаболізму: діабет, гіперглікемія, подагра, гіпернатріємія;
- порушення печінкових проб;
- накопичення рідини у слизових оболонках, сухий риніт (сухість порожнини носа), набряк обличчя;
- герпес, виразки шкіри, патологічні елементи на шкірі, гостра алергічна реакція (синдр. Стівенса-Джонсона);
- кровотеча зі статевого члена;
- анемія, лейкопенія;
- гематурія;
- цистит, нетримання сечі, порушення еякуляції, гематоспермія, набряк статевих органів, пріапізм, аноргазмія.

Також інгібітори ФДЕ 5 спричиняють запаморочення та порушення зору, тому вони впливають на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі зі іншими механізмами. Тому споживач ДД, у яких вміститься незадекларований інгібітор ФДЕ 5 може керувати транспортом та працювати з потенційно небезпечними механізмами, одночасно може виникнути непередбачувана побічна реакція пов'язана з органами зору та ЦНС, яка може спричинити нещасний випадок.

## РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

### 3.1. Матеріали та обладнання

Додавання незадекларованих синтетичних інгібіторів фосфодіестерази 5-го типу (іФДЕ 5) в ДД рослинного походження для підвищення потенції є серйозною проблемою. Одним із аналітичних методів, який найбільш придатний для оцінки концентрації іФДЕ 5 є метод ВЕРХ.

При проведенні роботи у якості модельного препарату було використано таблетки «Новагра 50 мг» виробництва Unique Pharmaceutical Laboratories (a division of J.V. Chemicals & Pharmaceuticals Ltd.), Індія [34].

Фармакотерапевтична група лікарського засобу «Новагра 50 мг» - засоби, що застосовуються при порушенні ерекції. Код АТС G04B E 03.

*Склад таблеток «Новагра 50 мг», активна речовина:* силденафіл;

У 1 таблетці міститься силденафілу *цитрат*, еквівалентний силденафілу 50 мг;

*допоміжні речовини:* кальцію гідрофосфат, мікрокристалічна целюлоза, повідон, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, інстакот IC-S-091 (рожевий).

Стандарт – фармакопейний стандартний зразок Державної фармакопеї України силденафілу *цитрат*.

При стандартизації еталонного (модельного) препарату, за основу було взято методику визначення силденафілу з Державної Фармакопеї України [35] та доповнена описом буферних розчинів Фармакопеї США [36], які найкраще давали розділення піку силденафілу та інших невстановлених речовин та домішок силденафілу.

## ***Обладнання, допоміжні засоби, реагенти, матеріали:***

### *Засоби вимірювання:*

- Ваги лабораторні загального призначення 1 класу точності з найбільшою межею зважування згідно з ДСТУ 7270:2012
- Колби мірні згідно з ДСТУ ISO 1042:2005
- Піпетки градуйовані місткістю 1,0 см<sup>3</sup>, 2,0 см<sup>3</sup>, 5,0 см<sup>3</sup>, 10,0 см<sup>3</sup> згідно з ДСТУ EN ISO 835:2008
- Рідинний хроматограф Agilent 1260 Infinity II з UV детектором;
- Рідинний хроматограф Agilent 1200 з DAD детектором.
- Рідинний хроматограф Dionex UltiMate 3000 з DAD детектором

### *Допоміжні засоби:*

- Дистилятор – згідно з чинним стандартом
- Стакани скляні лабораторні місткістю 20 см<sup>3</sup>, 50 см<sup>3</sup>, 500 см<sup>3</sup>, 1000 см<sup>3</sup> – згідно з чинним стандартом
- Струшувач лабораторний – згідний з чинним стандартом
- Холодильник побутовий, який забезпечує температуру від 5°C до 10°C згідно з чинним стандартом
- Віали для ВЕРХ згідно з чинним стандартом

### *Реагенти, матеріали:*

- Ацетонітрил для ВЕРХ - згідно з чинним стандартом
- Вода очищена для ВЕРХ - згідно з чинним стандартом
- Кислота фосфорна о.с.ч. - згідно з чинним стандартом
- Октадецильна колонка для ВЕРХ (C18) розмірами 150x4, 6x5 або аналогічна – згідно з чинним стандартом, або інше аналогічне обладнання та реагенти.

### 3.2. Методи дослідження

#### Умови хроматографування:

нерухома фаза: колонка – InfinityLab Poroshell 120 EC-C18, 150x4,6x4;

- потік – 1,0 мл/хв
- детектування – УФ при 290 нм
- об'єм інжекції – 20 мкл
- температура колонки – 25°C
- температура зразка – кімнатна
- буферний розчин (1000 мл, 0,524 г дикалію гідрофосфату, 2,74 г калію дигідрофосфату, рН 7,4 1М розчином калію гідроксиду)

У якості рухомої фази є дегазована суміш ацетонітрилу Р та буферного розчину у співвідношенні 50:50

- час хроматографування у три рази більше часу утримування піку силденафілу.

Комп'ютерний аналіз – за допомогою програми OpenLab CDS.

При проведенні аналізу модельного зразку за допомогою методу ВЕРХ з використанням рідинного хроматографа Agilent 1200 з DAD детектором отримано 3D УФ спектр (190-420 нм) (рис.4).

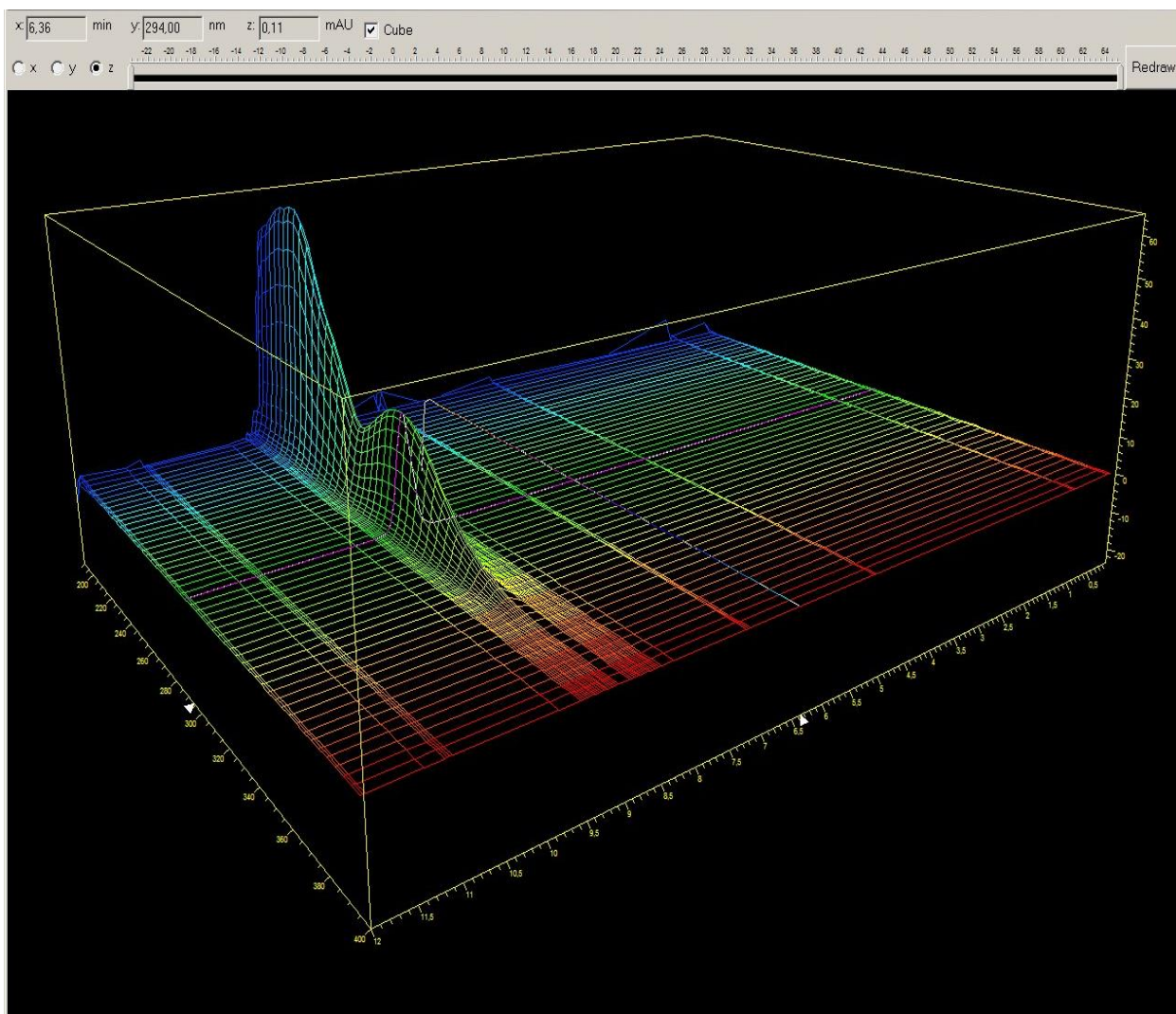


Рисунок 4. 3D УФ спектр (190-420 нм) модельного зразку (метод ВЕРХ, рідинний хроматограф Agilent 1200 з DAD детектором)

Аналіз отриманих результатів дозволив зробити припущення, що довжина хвилі 290 нм є найбільш прийнятною при проведенні досліджень сумішей з вмістом силденафілу.

Згідно нормативної документації рекомендована доза для дорослих становить 50 мг силденафілу (70,24 мг силденафілу цитрату), яку застосовують близько за 60 хвилин перд передбачуваним статевим актом. Верхня межа рекомендованої становленої разової дози сягає 100 мг, яку можна збільшити в залежність від індивідуальної переносимості препарату та дозування можна збільшити до 100 (140,48 мг силденафілу цитрату) або зменшити до 25 мг (35,12 мг силденафілу цитрату)

Виходячи з цього, для проведення досліджень з визначення концентрації силденафілу у досліджуваних ДД для побудування калібрувального графіку нами були вибрані наступні концентрації (табл.1) :

Таблиця 1. Концентрація силденафілу та силденафілу цитрату у калібрувальних розчинах

Вміст в таблетці/капсулі(мг)	Концентрація у калібрувальних розчинах (мг/мл)	
	силденафіл	силденафілу цитрат
5	0,005	0,007
25	0,025	0,035
50	0,05	0,07
75	0,075	0,105
100	0,1	0,14
150	0,15	0,21
200	0,2	0,28

Для приготування зазначених калібрувальних розчинів було приготовлено концентрований розчин (stock solution) з концентрацією силденафілу 1,0 мг/мл. Для цього наважку 1404,8 мг силденафілу цитрату поміщаємо у мірну колбу на 100 мл. Додаємо близько 60 мл рухомої фази та поміщаємо в ультразвукову ванну (баню) до розчинення. Доводимо розчин до мітки за допомогою рухомої



фази та перемішуємо. 5 мл отриманого розчину поміщаємо у мірну колбу на 50 мл та доводимо до мітки рухомою фазою. Концентрація силденафілу в отриманому розчині становить 1,0 мг/мл.

Для отримання всіх необхідних калібрувальних розчинів проводимо наступні розведення (використовуючи мірні піпетки та мірні колби) (табл.2):

Таблиця 2. Розведення калібрувальних розчинів

<b>Калібрувальні розчини (мг/мл)</b>	<b>Стоковий розчин, об'єм, мл</b>	<b>Мірна колба, об'єм, мл</b>
0,2	10,0	50
0,15	3,0	20
0,1	10,0	100
0,075	1,5	20
0,05	10,0	200
0,025	5,0	200
0,005	1,0	200

Отримані розчини переносимо у віали місткістю 1,8 мл, що підходять для використання з обраним рідинним хроматографом і хроматографуємо в зазначених вище умовах, отримуючи не менше 5 хроматограм кожного розчину. Заколи проводимо від розчину з меншою концентрацією до розчинів з вищою концентрацією.

*Перевірка придатності хроматографічної системи.* Пік силденафілу на хроматограмах калібрувального розчину з концентрацією 0,05 мг/мл повинен мати як мінімум 5000 теоретичних тарілок, фактор симетрії Т в межах 0,8 – 2,0. Відносне стандартне відхилення площ для кожного з калібрувальних розчинів повинно бути не більше 2% (табл.3-6).

Таблиця 3. Приготування калібрувального стандарту 0,005 мг/мл; 0,025 мг/мл.  
Стандартне відхилення площ для кожного з калібрувальних розчинів

	Калібрувальний стандарт 0,005 мг/мл		Калібрувальний стандарт 0,025 мг/мл	
	<i>RT</i>	<i>Area</i>	<i>RT</i>	<i>Area</i>
	3,898	115,837	3,889	585,657
	3,890	116,372	3,895	584,327
	3,898	115,911	3,889	585,452
	3,899	116,190	3,895	586,194
	3,897	115,546	3,899	584,782
<b>Середнє</b>	3,896	115,971	3,893	585,282
<b>SD</b>	0,004	0,321	0,004	0,735
<b>RSD(≤2%)</b>	0,09%	0,28%	0,11%	0,13%

Таблиця 4. Приготування калібрувального стандарту 0,05 мг/мл. Стандартне відхилення площ для кожного з калібрувальних розчинів

<b>Калібрувальний стандарт 0,05 мг/мл</b>				
	<i>RT</i>	<i>Area</i>	<i>T</i> ( $\leq 2.0$ )	<i>N</i> ( $\geq 2000$ )
	3,901	1159,058	1,1	12718
	3,891	1159,541	1,2	12582
	3,898	1159,942	1,2	12672
	3,898	1159,423	1,1	12605
	3,896	1159,632	1,2	12613
<b>Середнє</b>	3,897	1159,519	1,1	12638
<b>SD</b>	0,004	0,322		
<b>RSD(<math>\leq 2\%</math>)</b>	0,09%	0,03%		

Таблиця 5. Приготування калібрувального стандарту 0,075 мг/мл; 0,1 мг/мл.  
Стандартне відхилення площ для кожного з калібрувальних розчинів

	Калібрувальний стандарт 0,075 мг/мл		Калібрувальний стандарт 0,1 мг/мл	
	<i>RT</i>	<i>Area</i>	<i>RT</i>	<i>Area</i>
	3,898	1735,897	3,890	2332,989
	3,886	1736,122	3,901	2341,035
	3,887	1735,977	3,920	2353,009
	3,893	1735,896	3,899	2339,879
	3,899	1736,224	3,913	2346,114
<b>Середнє</b>	3,893	1736,023	3,905	2342,605
<b>SD</b>	0,006	0,145	0,012	7,465
<b>RSD(≤2%)</b>	0,15%	0,01%	0,30%	0,32%

Таблиця 6. Приготування калібрувального стандарту 0,15 мг/мл; 0,2 мг/мл.  
Стандартне відхилення площ для кожного з калібрувальних розчинів

	Калібрувальний стандарт 0,15 мг/мл		Калібрувальний стандарт 0,2 мг/мл	
	<i>RT</i>	<i>Area</i>	<i>RT</i>	<i>Area</i>
	3,912	3509,013	3,908	4658,887
	3,900	3488,982	3,921	4670,082
	3,913	3480,899	3,908	4659,884
	3,905	3500,089	3,912	4667,132
	3,899	3495,942	3,907	4667,987

<b>Середнє</b>	3,906	3494,985	3,911	4664,794
<b>SD</b>	0,007	10,703	0,006	5,065
<b>RSD(<math>\leq 2\%</math>)</b>	0,17%	0,31%	0,15%	0,11%

Зразок хроматограми калібрувального стандарту силденафілу 0,05 мг/мл наведено на рис.5.

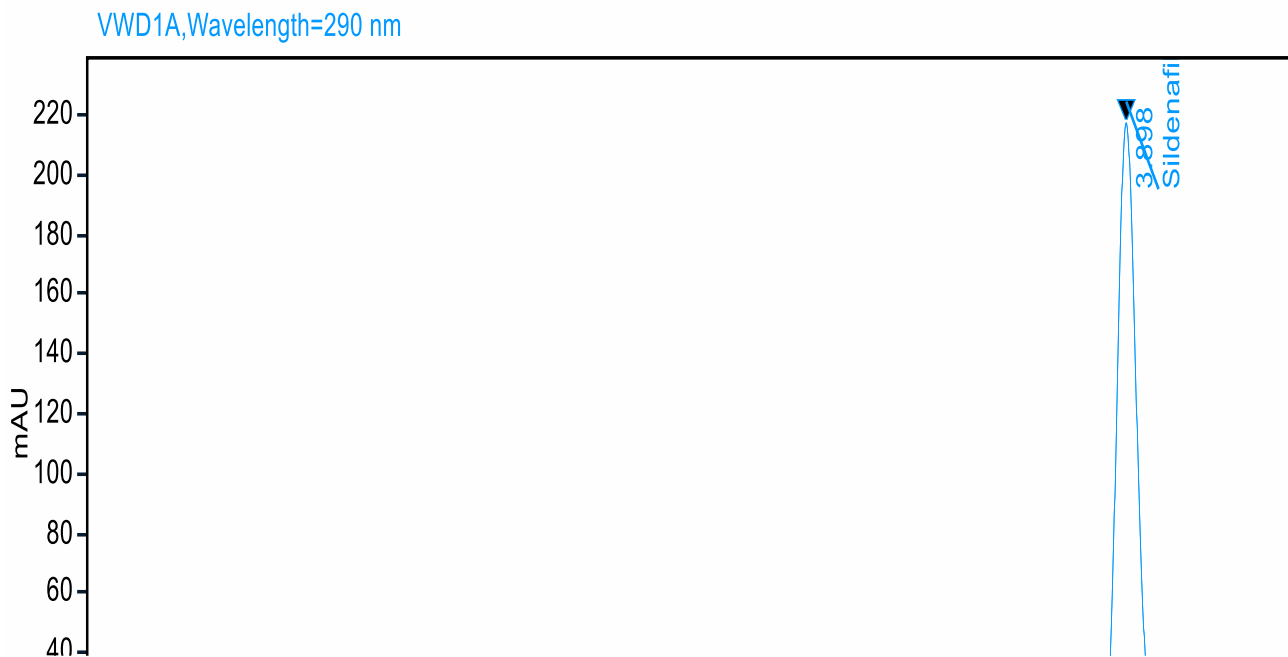


Рисунок 5. Еталонний зразок хроматограми калібрувального стандарту силденафілу 0,05 мг/мл

За отриманими результатами було побудовано калібрувальний графік (рис.6):

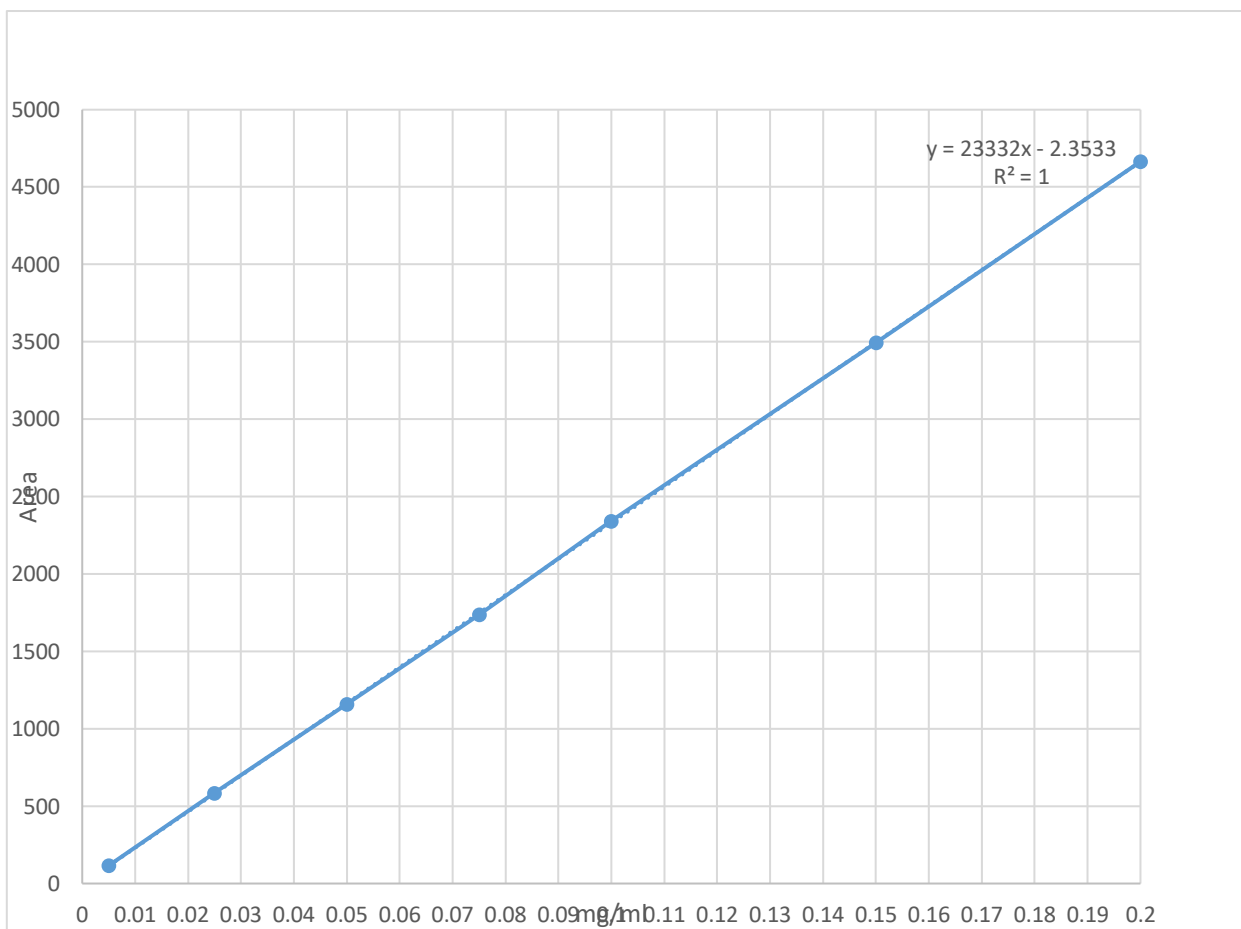


Рисунок 6. Калібрувальний графік (калібрувальний стандарт силденафілу)

### **3.3. Розробка та відпрацювання методик аналізу досліджуваних зразків ДД методом ВЕРХ**

Як було зазначено в літературному огляді (розділ 1.2), на ринку України присутня велика кількість ДД для ЕД. Виробники заявляють, що до їх складу входять ті складові, які діють на циркуляцію крові в організмі, підвищення продукції тестостерону, жвавість та відновлення лібідо. Як правило, такі ДД містять у своєму складі вітаміни групи В, С, Е, магній, цинк, селен. Крім цього, в біодобавках для чоловіків можна зустріти женьшень, імбир, пальму повзучу, бруньки чорної тополі, кропиву, йохімбе, а також, певні «загадкові» речовини тваринного походження: панти марала, екстракт морського коника та інші екстракти, настоянки та секрети залоз). Тому, є велика ймовірність фальсифікації традиційних рослинних препаратів НДАФІ, які впливають на ефективність ДД та призводять до ЕД.

Для виконання експерименту було відібрано 4 препарати (додаток А): два препарати згідно з маркуванням на упаковці містили в своєму складі речовини рослинного походження та інші два препарати, що містять у своєму складі речовини як рослинного, так і тваринного походження.

Ці зразки позиціонують себе, як ДД, які чинять загальнозміцнюючу дію, підвищують потенцію, відновлюють функцію простати, нормалізують кровообіг в органах малого тазу, посилюють відчуття при сексуальній дисфункціях, підтримують фізичну та розумову активність, знімають втому, підвищують вироблення тестостерону.

Саме такі фармакологічні ефекти надають препарати групи інгібіторів ФДЕ 5.

**Зразок №1** – «Добавка №1» (рослинне та тваринне походження), прозорі капсули, в кожній з яких знаходилася суха подрібнена речовина світло-коричневого кольору масою 420 мг.

**Зразок №2** – «Добавка №2» (рослинне походження). За наданою інформацією виробника, це – високоефективний засіб нового покоління для чоловіків, у якому зібрано досягнення традиційної східної медицини. «Добавка №2» складається з 64 капсул двох видів, на так званий «період лікування» тривалістю 1 місяць.

**Зразок №2-1** – прозорі капсули, в кожній з яких знаходилася суха подрібнена речовина світло-сірого кольору масою 360 мг. Це 4 капсули позначено №1, який необхідно вживати по одній капсулі 1 раз на тиждень.

**Зразок №2-2** – прозорі капсули, в кожній з яких знаходилася порошкоподібна речовина білого кольору масою 260 мг. Це 60 капсул під позначенням №2, які потрібно застосовувати згідно інструкції по дві капсули 1-2 рази на добу.

**Зразок №3** – «Добавка №3» (рослинне походження), капсули синьо-білого кольору, в кожній з яких знаходилася суха подрібнена речовина коричневого кольору масою 620 мг.

**Зразок №4** – «Добавка №4» (рослинне та тваринне походження), таблетки круглої форми світло-бежевого кольору з роздільною смугою по середині, маса однієї таблетки – 720 мг.

*Методика підготування зразків ДД для дослідження:*

Для приготування тестових розчинів з кожного з зразків відбирали по 10 капсул або таблеток. Зважували та перетирали в порошок вміст 10 капсул або



таблеток. 1/10 частину отриманих порошків поміщали у мірну колбу на 100 мл. Додавали близько 60 мл рухомої фази та поміщали в ультразвукову баню до розчинення. Доводили розчин до мітки за допомогою рухомої фази та перемішували. 5 мл отриманого розчину поміщали у мірну колбу на 50 мл та доводили до мітки рухомою фазою. Отримані розчини фільтрували через шприцевий фільтр PTFE з розміром пор 0,45 мкм та переносили у віали місткістю 1,8 мл.

При проведенні аналізу зразків за допомогою методу ВЕРХ записано 3 та більше хроматограм для кожного зразку, встановлено наявність силденафілу у **Зразку №1, Зразку 2-1, Зразку 3 та Зразку 4.**

Хроматограми та результати хроматографування наведені нижче (табл. 7-11, рис.7-11):

Таблиця 7. Зразок №1. Значення концентрацій силденафілу, *RT*, *Area*

	<i>Зразок 1</i>		<b>Конц.</b> <b>силденафілу,</b> <b>мг/мл</b>	<b>Конц.</b> <b>силденафілу</b> <b>капсула/мг</b>
	<i>RT</i>	<i>Area</i>	-	-
	3,898	1251,647	0,054	54
	3,907	1251,263	0,054	54
	3,897	1251,826	0,054	54
<b>Середнє</b>	3,901	1251,579	0,054	54
<b>SD</b>	0,006	0,288		
<b>RSD(≤2%)</b>	0,14%	0,02%		

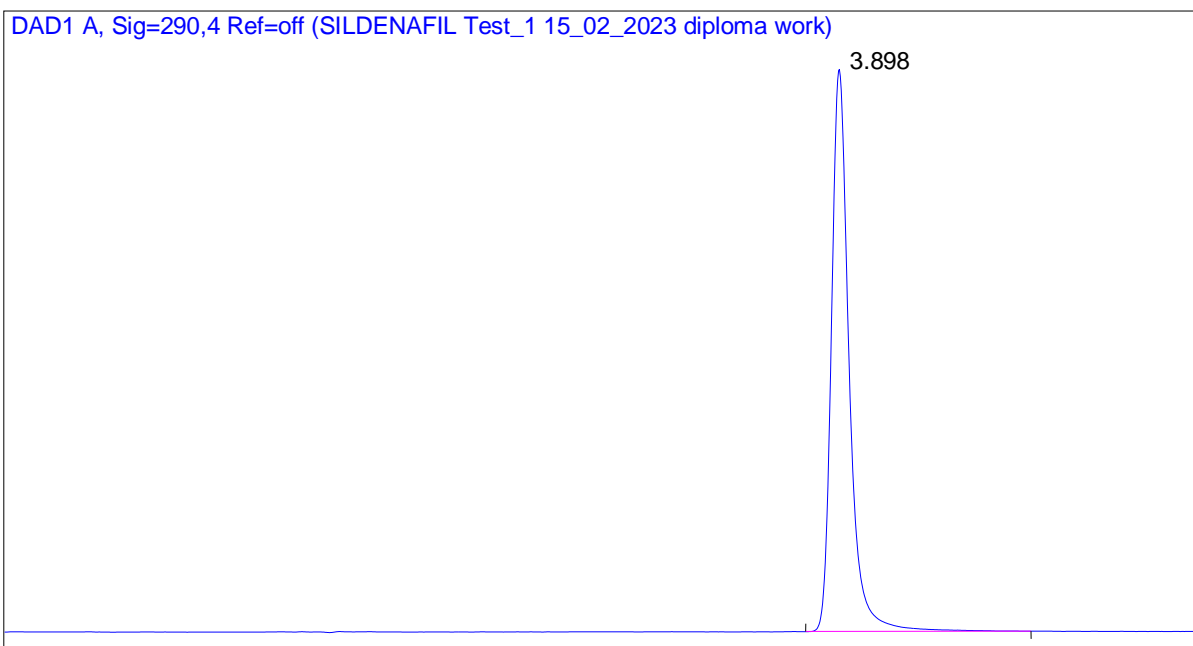


Рисунок 7. Хроматограма Зразку №1 (силденафіл, Rt 3,898)

Таблиця 8. Зразок №2-1. Значення концентрацій силденафілу, *RT*, *Area*

	<i>Зразок 2-1</i>		<b>Конц. силденафілу, мг/мл</b>	<b>Конц. силденафілу капсула/ мг</b>
	<i>RT</i>	<i>Area</i>		
	3,906	1161,240	0,050	50
	3,912	1160,985	0,050	50
	3,921	1160,983	0,050	50
<b>Середнє</b>	3,913	1161,069	0,050	50
<b>SD</b>	0,008	0,148		
<b>RSD(≤2%)</b>	0,19%	0,01%		

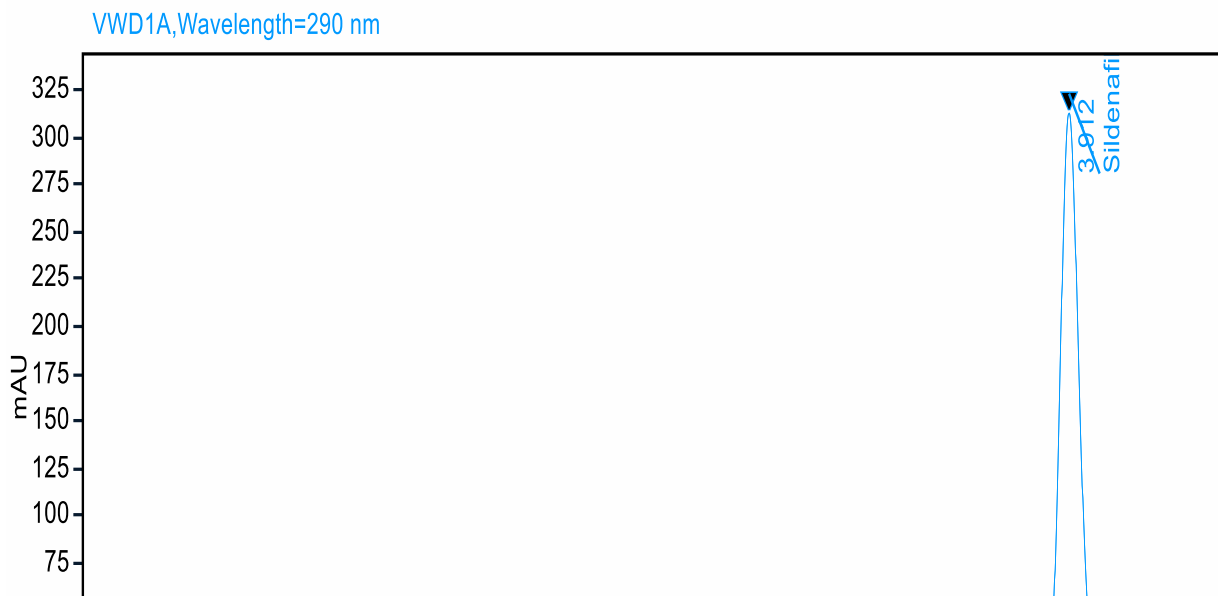


Рисунок 8. Хроматограма Зразку №2-1 (силденафіл, Rt 3,912)

Таблиця 9. Зразок №2-2. Значення концентрацій силденафілу, *RT*, *Area*

	<i>Зразок 2-2</i>		<b>Конц. силденафілу, мг/мл</b>	<b>Конц. силденафілу капсула/ мг</b>
	<i>RT</i>	<i>Area</i>		
	-	-	-	
<b>Середнє</b>	-	-	-	
<b>SD</b>	-	-		
<b>RSD(≤2%)</b>	-	-		

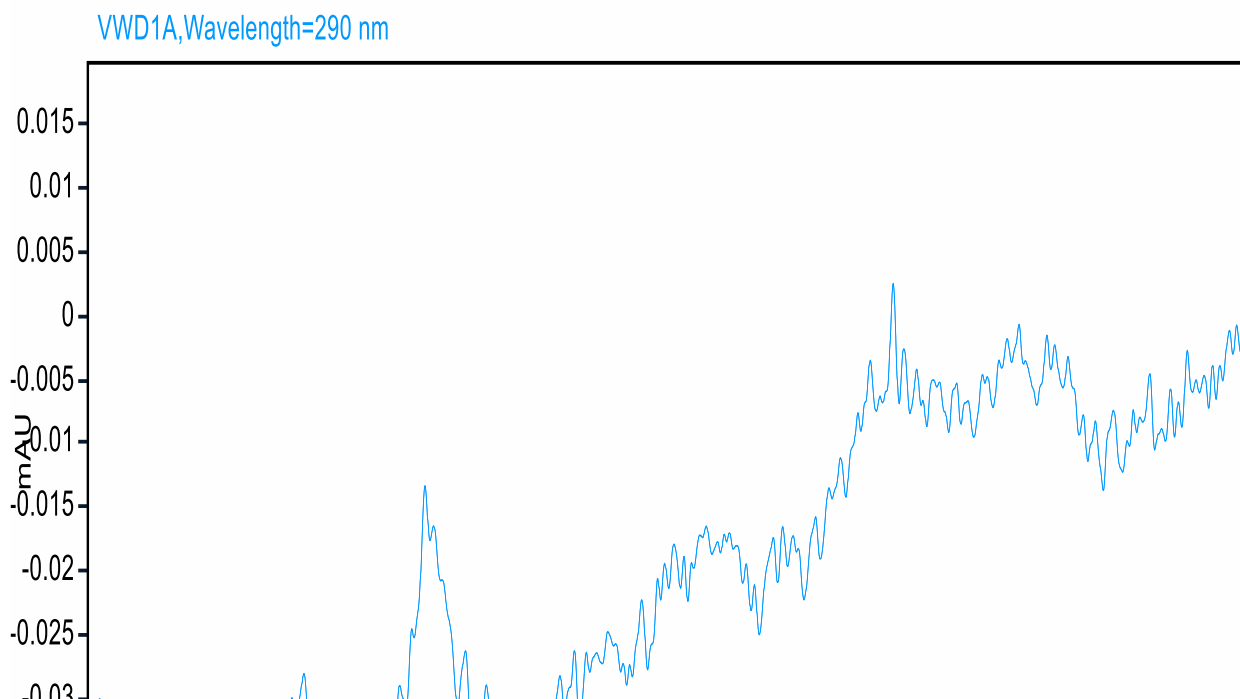


Рисунок 9. Хроматограма Зразку №2-2 (силденафіл - відсутній)

Таблиця 10. Зразок №3. Значення концентрацій силденафілу, *RT*, *Area*

	<i>Зразок 3</i>		<b>Конц. силденафілу, мг/мл</b>	<b>Конц. силденафілу капсула/мг</b>
	<i>RT</i>	<i>Area</i>		
	3,911	1668,697	0,072	72
	3,908	1667,963	0,072	72
	3,899	1668,826	0,072	72
<b>Середнє</b>	3,906	1668,495	0,072	72
<b>SD</b>	0,006	0,466		
<b>RSD(≤2%)</b>	0,16%	0,03%		

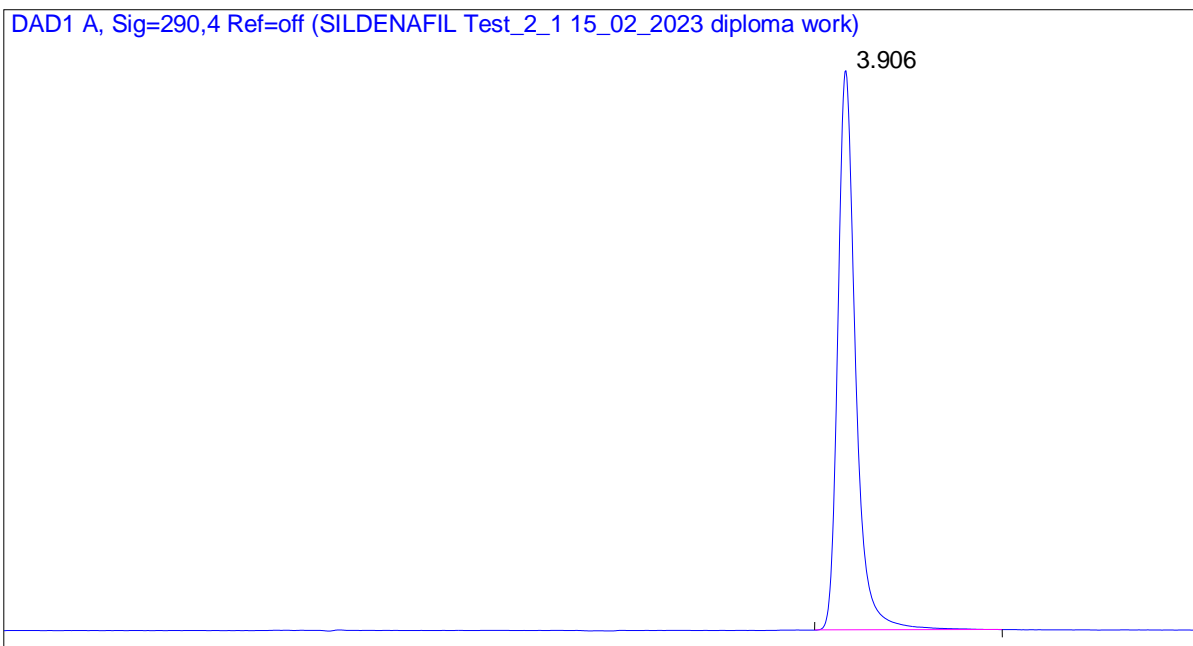


Рисунок 10. Хроматограма Зразку №3 (силденафіл, Rt 3,906)

Таблиця 11. Зразок №4. Значення концентрацій силденафілу, *RT*, *Area*

	<b>Зразок 4</b>		<b>Конц. силденафілу, мг/мл</b>	<b>Конц. силденафілу таблетка/ мг</b>
	<i>RT</i>	<i>Area</i>		
	3,915	3092,739	0,133	133
	3,904	3092,805	0,133	133
	3,911	3093,271	0,133	133
<b>Середнє</b>	3,910	3092,938	0,133	133
<b>SD</b>	0,006	0,290		
<b>RSD(≤2%)</b>	0,14%	0,01%		

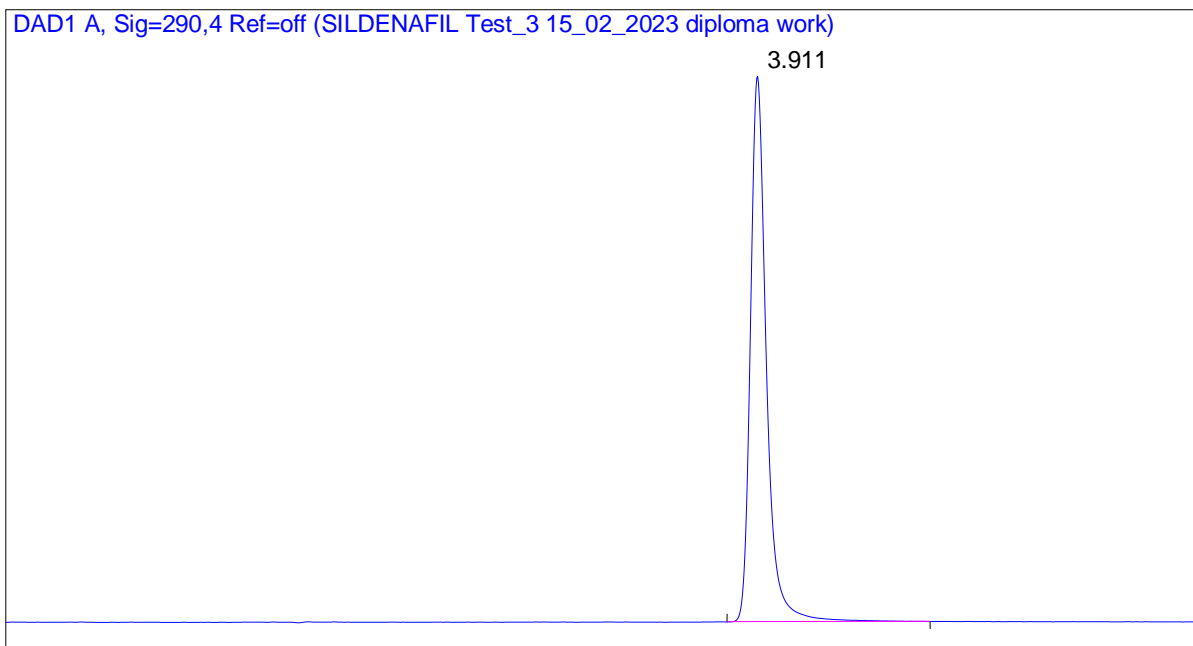


Рисунок 11. Хроматограма Зразку №4 (силденафіл, Rt 3,911)

### **3.4. Результати хроматографічного аналізу зразків ДД**

Проаналізувавши результати хроматограм відібраних зразків, виявлено, що склад активних речовин досліджуваних ДД не відповідає складу, який задекларовано виробником.

Результат порівняння складу досліджуваних зразків (табл. 12-15).

Таблиця 12. Склад ДД «Добавка №1» (Зразок №1)

<b>Зразок № 1 «Добавка №1»</b>	
<b>Склад заявлений виробником</b>	<b>Виявлені незадекларовані АФІ</b>
екстракт кореня женьшеню	силденафіл 54 мг
екстракт ягід со пальметто	
екстракт кореня еврикоми довголистої	
екстракт плодів пальми повзучої	
екстракт трави горянки	
порошок з пантів марала	

Таблиця 13. Склад ДД «Добавка №2» (Зразок №2 (2-1, 2-2))

<b>Зразок № 2 «Добавка №2»</b>	
<b>Зразок №2-1 (№1 )</b>	
<b>Склад заявлений виробником</b>	<b>Виявлені незадекларовані АФІ</b>
концентрат бичачої простати - 125 мг	силденафіл 50 мг
коріння еврикоми довголистої - 110 мг	
коріння женьшеню справжнього - 35 мг	
екстракт кори Йохімбе - 30 мг	
<b>Зразок №2-2 ( №2 )</b>	
екстракт плодів сабаля дрібнопільчатого- 170 мг	<b><i>НДАФІ не виявлено</i></b>
олія соєва - 150 мг	
екстракт трави горянки велико квіткової - 100 мг	
коріння локриці - 80 мг	

Таблиця 14. Склад ДД «Добавка №3» (Зразок №3)

<b>Зразок № 3 «Добавка №3»</b>	
<b>Склад заявлений виробником</b>	<b>Виявлені незадекларовані АФІ</b>
екстракт ягід со пальметто 140 мг	силденафіл 72 мг
вітамін Е (токоферолу ацетат) 123,55 мг	
екстракт кореня женьшеню 70 мг	
екстракт кори сливи африканської 70 мг	
екстракт листя кропиви дводомної 70 мг	
екстракт астрагалу перетинчастого 56 мг	
екстракт коренів кропиви дводомної 45,6 мг	
лікопін 10,5 мг	
цинку сульфат 8,4	
вітамін В6 (піридоксин) 1,05 мг	

Таблиця 15. Склад ДД «Добавка №4» (Зразок №4)

<b>Зразок № 4 «Добавка №4»</b>	
<b>Склад заявлений виробником</b>	<b>Виявлені незадекларовані АФІ</b>
екстракт морського коника <i>Hippocampus kelloggi</i> 40 мг	силденафіл 133 мг
екстракт кореня женьшеню <i>Panax ginseng</i> 40 мг	
екстракт трави осоту короткоушкового <i>Sonchus brachyotus</i> 10 мг	
екстракт ниркового чаю <i>Orthosiphon stamineus</i> 5 мг	



листя шовковочашечника кучерявого <i>Strobilanthus crispus</i>	5 мг
---	------

Отже, у складі більшості **зразках виявлено** НДАФІ – силденафіл.

Межі рекомендованої *дози силденафілу коливається з 25 мг до 100 мг* на один прийом.

Виявлено, що:

**Зразок №1** містить 54 мг силденафілу на капсулу.

**Зразок №2-1** містить інгібітора ФДЕ 5 (силденафілу) 50 мг на капсулу, який згідно опису виробника необхідно вживати 1 раз на тиждень

**Зразок №2-2** не містить НДАФІ, котрий потрібно вживати 1-2 рази на добу

**Зразок №3** містить 72 мг силденафілу на один прийом

**Зразок №4** містить 133 мг силденафілу/табл.

Усі зразки, позиціонують себе як ДД, які складаються з натуральних речовин і рекомендується вживати додатково до раціону харчування. **Зразок №1** продається в упаковці, яка містить 5 капсул. Нам відомо, що в одній капсулі міститься 54 мг силденафілу, споживач для кращого ефекту ДД, може самостійно підвищити дозу, і за один прийом може випити від 2 до 5 капсул, а це від 108 до 520 мг силденафілу, що може призвести до передозування та виникненню побічних реакцій, нещасних випадків та летальних наслідків.

**Зразок №2-1** містить в упаковці 4 капсули, які в сумі містять 200 мг силденафілу, та можуть викликати аналогічні наслідки.

**Зразок №3** випускається в двох упаковках №30 та № 60. Якщо споживач самостійно підвищить разову дозу, наприклад до 2-5 капсул, то отримає 144-360

мг силденафілу, що спричинить негативну дію та індивідуальні реакції на організм.

**Зразок №4** випускається у формі таблеток № 20. Згідно опису, необхідно застосовувати по 2 таблетки 2 рази на добу, отже добова доза складає 4 таблетки, що дорівнює 532 мг силденафілу, а разова доза 266 мг силденафілу, що перевищує максимальну рекомендовану дозу у 2,66 разів.

*Отже, у Зразку №4 вміст силденафілу перевищує верхню межу рекомендованої дози інгібітора ФДЕ 5.*

А саме, *найвища концентрація силденафілу в порівнянні з іншими зразками, виявлена у зразку №4.* Виходячи з цього, зразок №4 було обрано для проведення досліджень на супутні домішки, які можуть бути, як технологічними (специфічними для кожної субстанції), так й специфічними (продукти розкладу лікарської субстанції, що можуть утворитися при зберіганні).

*Сумарний вміст супутніх домішок зазвичай не має перевищувати 2%. Домішки, концентрація яких перевищує 0,1%, мають бути ідентифіковані.*

Для проведення досліджень на супутні домішки було розроблено методику проведення аналізу за допомогою ВЕРХ. Проводили аналіз не чистої субстанції, а суміші речовин, які мали в своєму складі багато органічних складових можливо рослинного походження. Для отримання задовільного результату та повного розділення речовин нами була застосована хроматографічна колонка для ВЕРХ більшої довжини та підібрані компоненти буферних розчинів та органічної їх складової для отримання найкращого розділення піків.

Умови хроматографування:

- колонка – BDS HYPERSIL C8, 250x4,6x5 (або аналогічна);
- потік – 1,0 мл/хв

- детектування– УФ при 220 нм
- об'єм інжекції – 20 мкл
- температура колонки– 25°C
- температура зразка – кімнатна
- рухома фаза (500 мл вода Р, 1,44 г натрію додецилсульфат, 450 мл ацетонітрил Р, 500 мл метанол Р, 0,8 мл кислоти ортофосфорної), 2,74 г калію дигідрофосфату, рН 7,4 1М розчином калію гідроксиду)
- час хроматографування – 75 хв.

#### ***Методика дослідження НДАФІ у Зразку №4***

Для приготування стандартного розчину наважку 186,8 мг силденафілу цитрату помістили у мірну колбу на 100 мл. Додали близько 60 мл рухомої фази та помістили в ультразвукову баню до розчинення. Доводили розчин до мітки за допомогою рухомої фази та перемішували. 1 мл отриманого розчину помістили у мірну колбу на 100 мл та доводили до мітки рухомою фазою. Концентрація силденафілу в отриманому розчині становила 0,01 мг/мл.

*Тестовий розчин.* Для приготування тестового розчину відібрали 10 таблеток, зважили та подрібнили в порошок. 1/10 частину отриманого порошку помістили у мірну колбу на 100 мл. Додали близько 60 мл рухомої фази та помістили в ультразвукову баню до розчинення. Доводили розчин до мітки за допомогою рухомої фази та перемішали.

Отриманий розчин фільтрували через шприцевий фільтр РТФЕ з розміром пор 0,45 мкм та переносили в віали місткістю 1,8 мл.

*Перевірка придатності хроматографічної системи.* Розділення між піком силденафілу та домішки В силденафілу має бути більше 1,2. Пік силденафілу на хроматограмах стандартного розчину повинен мати як мінімум 5000

теоретичних тарілок, фактор симетрії  $T$  в межах 0,8 – 1,5. Відносне стандартне відхилення площ для стандартного зразку повинно бути не більше 2%.

Для проведенні аналізу отримували не менше 3 хроматограм стандартного розчину та розчину порівняння.

Хроматограми отриманих розчинів надано нижче (рис.12-14).

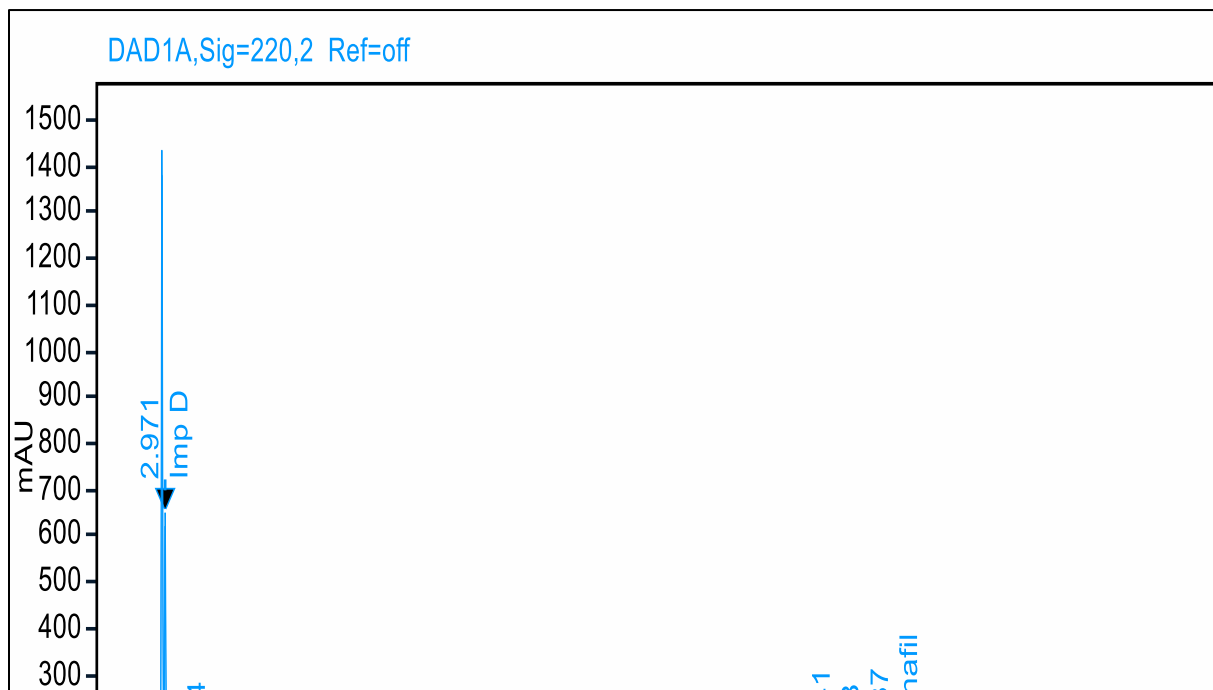


Рисунок 12. Хроматограма – придатність системи

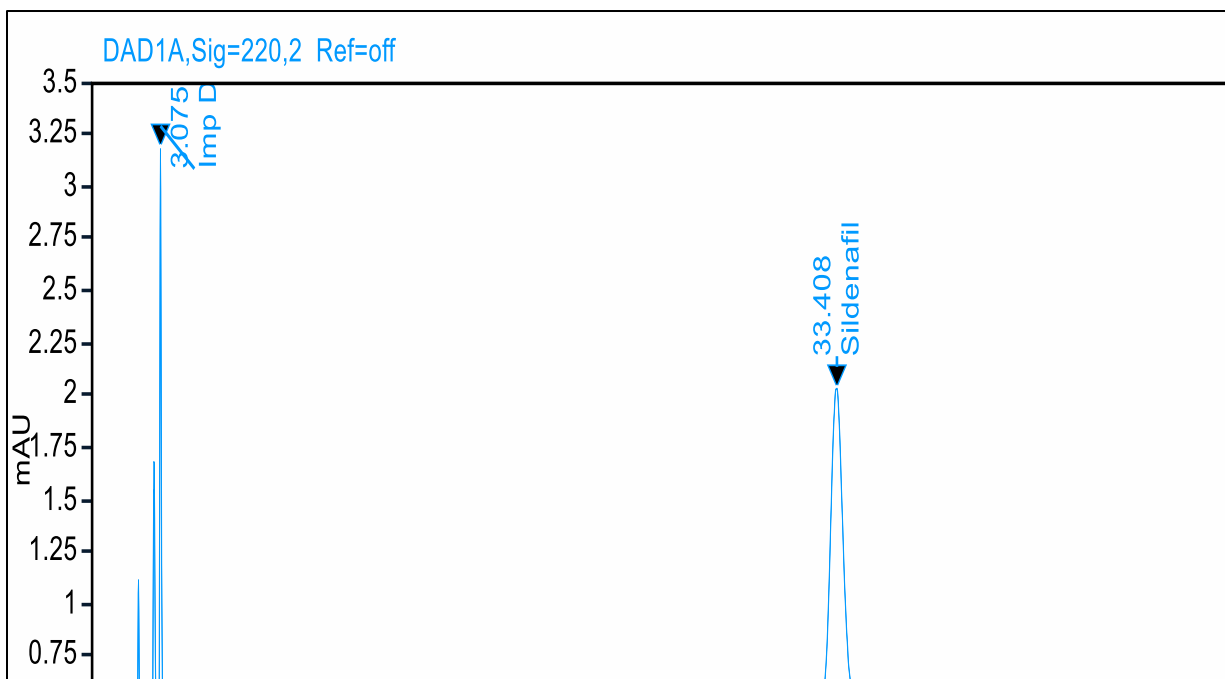


Рисунок 13. Хроматограма – стандартний розчин

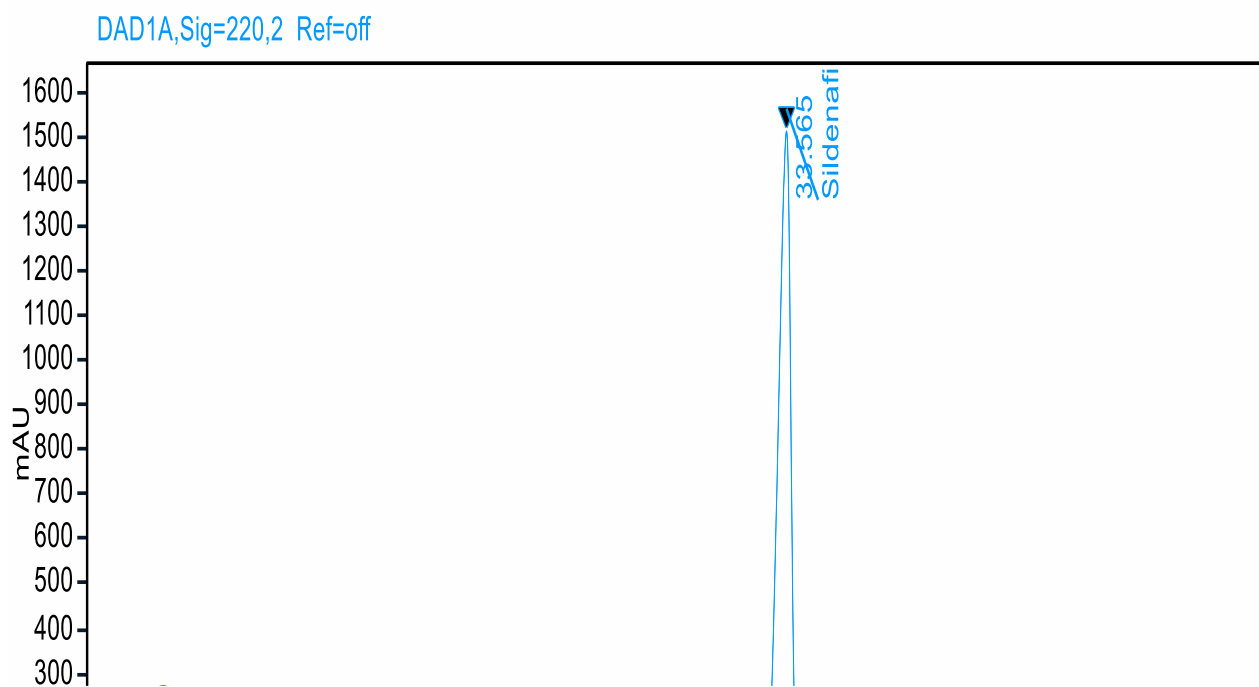


Рисунок 14. Хроматограма – тестовий зразок

В результаті проведених досліджень у складі Зразку №4 виявлено супровідні домішки: домішку d (Imp d, Rt. 3,070 хв) та невстановлену домішку (imp.1, Rt. 4,542 хв), сума вмісту яких не перевищують встановлений рівень.

Результати досліджень відображені в таблицях 16-18:

Таблиця 16. Значення *RT* Imp В, Силденафілу

<i>Придатність системи</i>		
<i>Imp В</i>	<i>Силденафіл</i>	<i>R</i>
<i>RT</i>	<i>RT</i>	
32,141	33,537	1,4

Таблиця 17. Значення *RT*, *Area* Стандартного розчину

	<i>Стандартний розчин</i>			
	<i>RT</i>	<i>Area</i>	<i>T(≤2.0)</i>	<i>N</i>
	33,315	64,628	1,1	16785
	33,371	60,367	1,1	17575
	33,408	60,827	1,1	17123
<b>Середнє</b>	33,365	61,941	1,1	17161
<b>SD</b>	0,047	2,339		
<b>RSD(≤2.0%)</b>	0,14%	3,78%		

Таблиця 18. Значення RT, Area Imp d, Imp l, Силденафілу

<b>Зразок №4</b>						
	<i>Imp d</i>		<i>Imp l</i>		<i>Силденафіл</i>	
	<i>RT</i>	<i>Area</i>	<i>RT</i>	<i>Area</i>	<i>RT</i>	<i>Area</i>
	3,069	7,604	4,542	38,097	33,416	63987,261
	3,068	8,664	4,541	38,026	33,444	64084,409
	3,072	8,712	4,544	38,274	33,461	64134,133
<b>Середнє</b>	3,070	8,327	4,542	38,132	33,440	64068,601

В результаті проведених досліджень встановлено, що відібрані на дослідження ДД містять у своєму складі незадекларовані активні фармацевтичні інгредієнти, а саме силденафіл.

Встановлено, що у трьох фармацевтичних композиціях концентрація знаходиться в межах рекомендованих доз (від 25 до 100 мг) , а саме Зразок №1 (54 мг на капсулу), Зразок №2-1 (50 мг на капсулу) та Зразок №3 (72 мг на капсулу), а у Зразка №4 перевищують ці межі (133 мг на капсулу).

Також, проведено дослідження на супровідні домішки зразку з найбільшим вмістом активного фармацевтичного інгредієнту (Зразок №4) та встановлено присутність ідентифікованих та неідентифікованих супровідних домішок, концентрація яких не перевищують встановлений рівень.

Наявність синтетичних активних фармацевтичних інгредієнтів у досліджуваних зразках підтверджує їх небезпечність для здоров'я людини.

Таким чином, проведена адаптація методу визначення силденафілу та його супровідних домішок методом ВЕРХ у складі ДД, відпрацьована та стандартизована методика визначення незадекларованих АФІ, знайдено незадекларовані АФІ у складі досліджуваних ДД та відзначено перевищення їх вмісту у Зразку №4.

## ВИСНОВКИ

Після ретельного аналізу релевантної наукової літератури для визначення основних підходів до розробки методик виявлення незадекларованих фармацевтичних інгредієнтів у складі ЛЗ/ДД, які застосовують для профілактики та у комплексній терапії еректильних дисфункцій, за допомогою методу ВЕРХ:

1. Розроблені та відпрацьовані стандартизовані методики хроматографічного аналізу методом ВЕРХ з UV та DAD детектуванням фармацевтичних інгредієнтів у складі ЛЗ/ДД для профілактики та комплексної терапії еректильних дисфункцій, а саме 1 зразка – Силденафілу (субстанція) та 5 зразків ДД. Проведена стандартизація методики аналізу на еталоні - «Новагра 50 мг».
2. Встановлено, що у складі трьох ДД концентрація незадекларованого АФІ силденафілу знаходиться в межах рекомендованих лікувальних доз (від 25 до 100 мг), а саме Зразок №1 (54 мг/капс.), Зразок №2-1 (50 мг/капс.) та Зразок №3 (72 мг/капс.). Зразок №4 містить АФІ силденафіл у кількості, що перевищує рекомендовану дозу (133 мг/табл.).
3. Проведено дослідження щодо виявлення супровідних (незадекларованих) домішок у складі зразку з найбільшим вмістом незадекларованого АФІ – силденафілу (Зразок №4) та встановлено присутність ідентифікованих та неідентифікованих супровідних домішок, концентрація яких не перевищують встановлений рівень 2%.



## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Пояснювальна записка до проекту Закону України від 10.04.2015 № 2637, «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо обігу та реклами біологічно активних добавок»  
[https://ips.ligazakon.net/document/jh21900a?an=3&ed=2015\\_04\\_10](https://ips.ligazakon.net/document/jh21900a?an=3&ed=2015_04_10)
2. Закон України від 28.07.2022 № 2469-IX «Про лікарські засоби»
3. Закон України від 23.12.1997 р. № 771/97-ВР «Про основні принципи та вимоги до безпечності та якості харчових продуктів»
4. <https://www.apteka.ua/article/656982>
5. Кузьменко А.В., Гяургіїв Т.А., Сабиніна К.А. та ін. Аналіз причин розвитку еректильної дисфункції у чоловіків різних вікових груп. Тенденції розвитку науки та освіти. 2018, 37 (5): 18-21.
6. Hsu GL, Molodysky E, Liu S.P, Chang HC, Hsieh CH, Hsu CY. Reconstructive surgery for idealising penile shape and restoring erectile function in patients with penile dysmorphology and erectile dysfunction. Arab. J. Urol. 2013, 11:375–83.
7. International Journal of Impotence Research, 2000
8. Andersson KE. Erectile physiological and pathophysiological pathways involved in erectile dysfunction. J Urol. 2003, 170: S6-S13.
9. Стрілков А.Н., Улітенко А.І.. Вікова динаміка пружності глибокої дорсальної вени статевого члена людини за даними прямих вимірів. Медико-біологічний вісник ім. академіка І.П. Павлова. 2018, 26 (2): 238-44.
10. Aschenbach R, Steiner T, Kerl MJ, Zangos S, Basche S, et al. Endovascular embolisation therapy in men with erectile impotence due to veno-occlusive dysfunction. Eur. J. Radiol. 2013, 82:504–7.
11. Bertero EB, Antunes DL. Surgical Treatment of Erectile Dysfunction. Sex. Med. Rev. 2015,3(4):316 – 27.

12. Campbell JD, Burnett AL. Neuroprotective and Nerve Regenerative Approaches for Treatment of Erectile Dysfunction after Cavernous Nerve Injury. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017, 18 (8): 1794.
13. Clifford A, Toppo JN. Role of penile color doppler in the evaluation of erectile dysfunction. *Indian. J. Radiol. Imag.* 2006, 16: 891 – 6
14. Donnelly DW, Kearney T, McCaughan E, Downing A, Weller D, Glaser AW, Gavin A. Treatment for erectile dysfunction among older men in Northern Ireland. *Int J Clin Pract.* 2018, 17: e13259. doi: 10.1111/ijcp.13259.
15. Board of Directors, American Urological Association AUA. Policy Statement: Diagnostic evaluation of erectile dysfunction, May 2012 (revised). <https://www.auanet.org/education/policy-statements/evaluations-of-erectile-dysfunction.cfm> (accessed April 1, 2015).
16. Capogrosso P, et al. One patient out of four with newly diagnosed erectile dysfunction is a young man— worrisome picture from the everyday clinical practice. *J Sex Med.* 2013, 10(7): 1833 – 41.
17. Бондаренко В.М., Доста Н.Д., Жебентяєв А.А. Патогенетичні аспекти еректильної дисфункції Новини хірургії. 2015, 23 (2): 217-25.
18. Горпінченко І.І., Мірошніков Я.О. Еректильна дисфункція. Львів: Медицина світу; 2015. 88 с.
19. Жуків О.Б., Аполіхін О.І., Уколів В.А. та ін. Рентгенендоваскулярні методи лікування васкулогенної еректильної дисфункції. *Міжнародний журнал інтервенційної кардіоангіології*. 2013, 35: 44.
20. Лісовий В.Н., Аркатов А.В., Авдосьєв Ю.В., Книгавко А.В., Казієв С.Д. Хірургічне лікування венозної форми еректильної дисфункції *Урологія, андрологія, нефрологія - 2016: матеріали науково-практичної конференції*. За ред. В. Н. Лісового, І. М. Антоняна та ін; Харків, 2016. 142.

21. Лісовий ВМ, Аркатов АВ, Книгавко ОВ, Казієв СГ, та ін. Спосіб лікування венооклюзивної форми еректильної дисфункції. Патент України на винахід 112491, опубл. Бюл. 17 від 12.09.16.
22. Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KP, McKinlay JB. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J. Urol.* 2000, 163: 460–3.
23. Лучицький ЄВ, Безверха ТП, Кобяков СК. Вплив клінічних параметрів цукрового діабету на розвиток еректильної дисфункції (огляд літератури та власні дані). *Ендокринологія.* 2003, 8 (2): 256-65.
24. Brock GB, McMahon CG, Chen KK, et al. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. *J. Urol.* 2002, 168(4 Pt 1):1332 – 6.
25. *The Journal of Sexual Medicine*, 2018
26. Наказ, Протокол від 03.07.2006 № 431, «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Сексопатологія"»
27. Boolell M, Allen MJ, Ballard SA, Gepi-Attee S, Muirhead GJ, Naylor AM, Osterloh IH, Gingell C (1996). Sildenafil: an orally active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 8 (2): 47–52. PMID 8858389  
<https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D0%B8%D0%BB%D0%B4%D0%B5%D0%BD%D0%B0%D1%84%D1%96%D0%BB>
28. <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=33404>
29. <https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%A2%D0%B0%D0%B4%D0%B0%D0%B%D0%B0%D1%84%D1%96%D0%BB>
30. <https://compendium.com.ua/uk/akt/84/49242/tadalafillum/>
31. [https://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?\[34143\]](https://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?[34143])
32. <https://compendium.com.ua/uk/akt/86/57273/vardenafillum/>

33. [https://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?\[17844\]](https://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?[17844])
34. <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=24608>
35. ДФУ, 2-е видання, т.2, монографія «Силденафілу цитрат», стор. 586-588, 2014 р.
36. Фармакопея USP, 2-nd Suppl. to USP 35–NF 30, 5994 Sildenafil / Official Monographs, 2012 URL:  
<https://www.drugfuture.com/Pharmacopoeia/usp35/PDF/5994-5995%20Sildenafil%20Citrate.pdf>

## ДОДАТОК А

Зображення дієтичних добавок відібраних для хроматографічного аналізу

<p>Зразок №1 – «Добавка №1»</p> 	<p>Зразок №2 – «Добавка №2»</p> 
<p>Зразок №3 – «Добавка №3»</p> 	<p>Зразок №4 – «Добавка №4»</p> 

## ДОДАТОК В

### Результатами науково-дослідних робіт

#### Усна доповідь

1. *Шевчук В.В.* Доповідь на тему «Аналіз лікарських речовин ароматичної будови на присутність недопустимих домішок за допомогою методу ВЕРХ». Співдоповідачі: *Вельчинська О.В., Мелешко Р.А.*

XV Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання – 2023» (ХКЧ'23) (24-26 квітня 2023 року, м. Харків).

**III-є Призове місце серед учасників.**

**Грамота III ступеня** за усну доповідь на XV Всеукраїнській науковій конференції студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання – 2023»



(ХКЧ'23), секція «Аналітична хімія», Хімічний факультет.

## Наукові публікації

2. *Welchinska Olena, Meleshko Ruslan, Shevchuk Viktoriia*. Investigation of Nitrendipine by *HPLC* standardized method. // International scientific innovations in human life. Proceedings of the 14th International scientific and practical conference. Cognum Publishing House. Manchester, United Kingdom. 2022. Pp. 67-72. [URL:https://sci-conf.com.ua/xiv-mizhнародna-naukovo-praktichna-konferentsiya-international-scientific-innovations-in-human-life-4-6-08-2022-manchester-velikobritaniya-arhiv/](https://sci-conf.com.ua/xiv-mizhнародna-naukovo-praktichna-konferentsiya-international-scientific-innovations-in-human-life-4-6-08-2022-manchester-velikobritaniya-arhiv/)



3. *Вельчинська О.В., Мелешко Р.А., Шевчук В.В.* Фармацевтичний аналіз парацетамолу: стандартизовані методи аналізу супровідних домішок. «PLANTA+. НАУКА, ПРАКТИКА ТА ОСВІТА» Матеріали IV Науково-практичної конференції з міжнародною участю, до 20-річчя кафедри фармакогнозії та ботаніки Національного медичного університету імені

О.О. Богомольця, 20.02.2023, Т.1, с.184-187. Сертифікат № 442 (5 бал., 0,2 ECTS кредиту).



4. *Welchinska Olena, Meleshko Ruslan, Shevchuk Viktoria*. Investigation of accompanying impurities of Ibuprofen using standardized methods of pharmaceutical analysis. «PLANTA+. НАУКА, ПРАКТИКА ТА ОСВІТА» Матеріали IV Науково-практичної конференції з міжнародною участю, до 20-річчя кафедри фармакогнозії та ботаніки Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, 20.02.2023, Т.1, с.127-130. Сертифікат № 112 (5 бал., 0,2 ECTS кредиту).





5. *Шевчук В.В., Вельчинська О.В., Мелешко Р.А.* Аналіз лікарських речовин ароматичної будови на присутність недопустимих домішок за допомогою методу ВЕРХ. Тези доповідей. XV Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання – 2023» (ХКЧ'23) (24-26 квітня 2023 року, м. Харків), стор. 87-88.

URL: [http://chemistry.univer.kharkov.ua/files/-2023\\_abstracts++.pdf](http://chemistry.univer.kharkov.ua/files/-2023_abstracts++.pdf)

### Участь у вебінарах

1. Шевчук В.В, приймала участь у вебінарі **The International Pharmaceutical Federation (FIP)** на тему: «Long COVID and pharmacy: Managing the long-term effects of COVID-19» (30 листопада 2022)



2. Шевчук В.В., приймала участь у роботі вебінару на тему «Академічна доброчесність: поняття та інструменти» обсягом 2 академічні години (09.03.2023 року)

