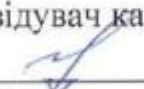


ОНМедУ, кафедра технології ліків
СРС № 3. «Принципи створення нових лікарських засобів. Раціональний дизайн – новітня технологія розробки ліків. Встановлення об'єкта фармакологічної дії лікарського засобу»

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Кафедра технології ліків

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувач кафедри
 (Борисюк І.Ю.)
“ 27 ” серпня 2021 р

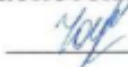
МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ
з самостійної роботи аспірантів (СРА)

Факультет фармацевтичний

Навчальна дисципліна «Розробка лікарських засобів»
(назва навчальної дисципліни)

Тема № 3 «Принципи створення нових лікарських засобів. Раціональний дизайн – новітня технологія розробки ліків. Встановлення об'єкта фармакологічної дії лікарського засобу»

Методичні рекомендації з СРА розробив:
асистент

 (Молодан Ю.О.)

Методичні рекомендації з СРА
обговорено на методичній нараді кафедри
«27» серпня 2021 р.
Протокол № 1

Одеса 2021

Методичні рекомендації з СРА

Тема: «Принципи створення нових лікарських засобів. Раціональний дизайн – новітня технологія розробки ліків. Встановлення об'єкта фармакологічної дії лікарського засобу». – 12 год.

Мета: ознайомитись з основними шляхами створення і дослідження нових лікарських засобів та шляхами пошуку розробки нових лікарських засобів, а також з основними стратегіями створення нових синтетичних лікарських речовин; ознайомитися з поняттям фармакологічний ефект; з основними механізмами дії ліків на організм людини; з основними видами дії ліків та з характеристикою поняття фармакотерапія й основними видами фармакотерапії.

Основні поняття: біотехнологія, біотрансформація, віртуальний скринінг, головна дія, етіотропна дія, лікарська речовина, лікарський засіб, комбінаторна хімія, побічна дія, раціональний дизайн ліків, рецептори, фармакотерапевтичний ефект, фармакодинаміка, фармакологічний ефект..

План:

I. Теоретичні питання до заняття:

1. Основні стадії біологічного вивчення лікарської речовини.
2. Основні шляхи створення і дослідження нових лікарських засобів. Шляхи пошуку розробки нових лікарських засобів.
3. Основні стратегії створення нових синтетичних лікарських речовин.
4. Принципова схема розробки нового лікарського речовини.
5. Історія досліджень дизайну ліків.
6. Моделювання і віртуальний скринінг, заснований на структурі молекулярної мішені. Поняття «раціональний дизайн лікарських засобів». Застосування комп'ютерних технологій в раціональному дизайні.
7. Характеристика поняття фармакологічний ефект. Основні механізми дії ліків на організм людини. Основні види дії ліків.
8. Характеристика поняття фармакотерапія. Основні види фармакотерапії.

Створення кожного нового оригінальної лікарської речовини є результатом розвитку фундаментальних знань і досягнень медичних, біологічних, хімічних та інших наук, проведення напружених експериментальних досліджень, вкладення великих матеріальних витрат.

Лікарська речовина - індивідуальна хімічна сполука, що використовується в якості лікарського засобу.

Лікарський засіб - однокомпонентний або комплексний склад, що володіє профілактичною і лікувальною ефективністю.

Основи стратегії (принципи) створення нових синтетичних лікарських речовин

Щорічно хіміки синтезують, виділяють і характеризують від 100 до 200 тисяч нових речовин. Багато з цих речовин проходять первинні випробування на

виявлення тієї чи іншої біологічної активності. Цей етап пошуку лікарської речовини називають скринінгом (відсіювання). Його принцип був вперше розроблений при пошуку противосифілітичних засобів серед органічних сполук миш'яку. Скринінг проводять в біологічних лабораторіях на живих клітинах, мікроорганізмах або шматочках живих тканин (*in vitro*), на здорових або спеціально заражених тварин (*in vivo*): на мишах, щурах, морських свинках, собаках, мавпах.

Для отримання потенційно біологічно активних речовин хіміки задовго до появи машинного аналізу прагнули керуватися принципами цілеспрямованого синтезу, які могли бути вироблені лише при ретельному і глибокому вивченні залежності лікарської активності від хімічної і стереохімічної будови органічної сполуки. Сьогодні стратегія і тактика створення новітніх лікарських речовин спираються на наступні принципи.

1. **Копіювання відомих фізіологічно-активних речовин.** Прикладом використання такого прийому може бути синтез антибіотика левоміцетину. Спочатку левоміцетин (хлорамфенікол) був виділений з культурної рідини *Streptomyces venezuelae*, а потім був отриманий синтетично. В даний час цей препарат отримують в промисловості 10-стадійним синтезом зі стиролом.

2. **Принцип хімічного модифікування структури відомих синтетичних і природних лікарських речовин.** Цей прийом є інтуїтивним, уможливленим. З його допомогою виходячи з аналогії двох структур біоактивності відомої речовини як би переносять на нове з'єднання. Очікують при цьому, що біоактивність останнього виявиться більшою.

3. **Принцип введення фармакофорної групи** відомої лікарської речовини в молекулу нової речовини. Фармакофорним називають такий структурний елемент або фрагмент молекули, який забезпечує фармакологічну активність. Так, на основі азотистого іприту було отримано сімейство протиракових препаратів шляхом введення в різні речовини N, N-діхлордіетіламійного або азирідинового фрагменту (наприклад, сарколізін і ін.).

4. **Принцип молекулярного моделювання.** Цей підхід в поєднанні з рентгеноструктурним аналізом дозволяє встановити стереохімічні особливості молекули лікарської речовини і біорецептора, конфігурацію їх хіральних центрів, виміряти відстані між окремими атомами, групами атомів або між зарядами в разі цвіттеріонів структур ліки і біорецепторної ділянки його захоплення. Отримуваним таким чином дані дозволяють більш цілеспрямовано проводити синтези біоактивних молекул із заданими на молекулярному рівні параметрами.

5. **Створення комбінованих препаратів.** Розроблено основні принципи і правила складання комбінованих засобів. Найчастіше в комбіновані засоби включаються лікарські речовини, які діють на етіологію захворювання і основні ланки патогенезу хвороби. У комбінований засіб зазвичай включаються лікарські речовини в малих або середніх дозах, якщо між ними існують явища взаємного посилення дії (потенціювання або підсумовування).

6. Стратегія проліків. Лікарський препарат після введення в організм відразу ж піддається атаці ферментними системами, які захищають організм від чужорідних речовин (ксенобіотиків). Лікарська речовина таким чином біодеградує з утворенням різних похідних, називаємих метаболітами. У ряді випадків встановлено, що не саме введення лікарської речовини (її в цьому випадку називають проліками), а його метаболіт має лікувальний ефект.

7. Концепція антиметаболітів базується на створенні синтетичної лікарської речовини, структурно близької до натурального (ендогенного) метаболіту організму людини. Завдання такої синтетичної речовини, називаємою антиметаболітом, полягає в заміні метаболіту в природних реакціях організму. Антиметаболіти повинні лише частково виконувати в організмі функції метаболітів. Будучи хімічними імітаторами метаболітів, лікарські речовини такого роду «обманюють» контролюючі ферментні системи, що вбудовуються в метаболічну схему, замінюють справжній метаболіт (наприклад, в зростаючому ланцюга ДНК або РНК).

8. Методологія комбінаторної хімії. Цей принцип суміщення хімії та біології виникло і став швидко розвиватися в 1990-х роках як частина загальної стратегії відкриття нових лікарських речовин. Стратегія комбінаторної хімії заснована на недавній розробці декількох революційних хімічних і біологічних методів паралельного синтезу і випробування великої кількості з'єднань.

9. Зв'язки структура-біологічна активність.

Хімічна і просторова будова речовини визначає наявність у нього біоактивності. Однак її рівень (ефективність дії) може в значній мірі залежати від різноманітних факторів. Більшість лікарських речовин має мати гарну водорозчинність, так як вони переносяться в організмі головним чином кров'яним струмом, що сприяє створенню концентрації, достатній для прояву фармакологічної дії.

В цілому лікарська молекула крім основного фармакофорного угруповання, безпосередньо відповідає за терапевтично ефект, повинна містити гідрофільні і / або ліпофільні фрагменти (бути збалансована за ним), щоб здійснювався її нормальне перенесення до відповідної системи організму.

При конструюванні лікарської речовини намагаються враховувати вищенаведені чинники, вводячи відповідні хімічні угруповання в потенційну лікарську речовину.

Моделювання та віртуальний скринінг, заснований на структурі молекулярної мішені

Очевидно, що достовірність моделювання, як і ефективність всього процесу конструювання нових ліків, можна істотно підвищити, якщо враховувати не тільки структуру і властивості лігандів, а й інформацію про будову білка-мішені. Методи, що враховують ці дані, носять загальну назву структурно-орієнтованого драг-дизайну (SBDD, Structure-Based Drug Design).

Ці методи не вимагають покупки дорогих баз залежності біологічної активності від хімічної структури. Інформація про тривимірну структуру білків є у вільному доступі на спеціальних сайтах. Для моделювання взаємодії ліганда з мішенню також безкоштовні академічні версії програм (DOCK, AutoDock). Єдиною проблемою є лише те, що для потокового віртуального скринінгу застосовуються тільки комерційні програми, вартість яких наближається до сотні тисяч доларів.

Оскільки в Україні досить молодих талановитих програмістів, які мають біологічну освіту, то нами було вирішено почати розробку власної програми для структурно орієнтованого віртуального скринінгу. На розробку програми було витрачено понад чотири роки, і зараз вона успішно використовується для віртуального скринінгу.

Молекулярний докинг (або молекулярні стикування) - це метод молекулярного моделювання, який дозволяє передбачити найбільш вигідну для утворення стійкого комплексу орієнтацію і положення однієї молекули (ліганд) по відношенню до іншої (мішень).

Вихідною інформацією для докінгу служать тривимірні структури білка (рецептора) і ліганда, конфірмаційна рухливість і взаємне розташування яких моделюється в процесі докінгу. Результатом моделювання є конформація ліганду, яка найкращим чином взаємодіє з білковим сайтом зв'язування.

Докинг дозволяє скоротити витрати коштів та часу за рахунок проведення процедури, аналогічної високопродуктивному біологічному скринінгу, на комп'ютерних комплексах. Ця процедура називається віртуальним скринінгом. Програма по черзі бере з бібліотеки структуру за структурою, обчислює для кожного енергію зв'язування. На основі цієї інформації для біологічного скринінгу відбирають з'єднання з низькою енергією зв'язування.

Основною перевагою докінгу є те, що в «реальних» фармакологічних випробуваннях потрібно буде досліджувати не бібліотеку, яка містить мільйони з'єднань, а тільки «віртуальні прототипи», ідентифіковані по енергії зв'язування на комп'ютері.

Докинг має і недоліки, зокрема парадокс подібності, який полягає в тому, що з'єднання з дуже подібними хімічними структурами можуть мати діаметрально різну біологічну активність, хоча з точки зору алгоритмів докінгу практично не відрізняються.

Застосування комп'ютерних технологій в раціональному дизайні

Перш за все слід зазначити, що сучасний рівень розвитку комп'ютерних методик не дозволяє розробляти нові лікарські препарати тільки з використанням комп'ютерів. Основні переваги, які дають обчислювальні методи в цьому випадку, - це скорочення часу на випуск нових ліків на ринок і зниження вартості розробок.

Основні комп'ютерні методи, використовувані в драг-дизайні:

- розрахунок властивостей «подібності ліків»;
- передбачення просторової структури мішеней і їх активних центрів;
- віртуальний скринінг;

- дизайн нових лікарських препаратів de novo;
- моделювання зв'язування ліганд-мішень;
- моделювання, засноване тільки на структурі ліганду.

Віртуальний скринінг - це комп'ютерна (in silico) оцінка афінності або біологічної активності великої кількості хімічних сполук на основі моделювання їх взаємодії з відповідною молекулою мішені, або структурної подібності до сполук з експериментально визначеною афінністю або активністю. Ця процедура схожа на високопродуктивний біологічний скринінг, але, на відміну від нього, виконується в умовах in silico («в комп'ютері»).

Фармакодинаміка (грец. *pharmakon* – ліки, отрута, зілля; *dynamis* - сила) являє собою комплекс змін в організмі під впливом лікарських засобів. Головне завдання фармакодинаміки – вивчення механізму дії ліків, і в першу чергу – первинної фармакологічної реакції (фармакологічного ефекту).

Фармакологічний ефект – це результат взаємодії між медикаментами і організмом, який починається з впливу лікарської речовини на мішені або рецептори клітини.

Механізм дії - це спосіб досягнення фармакологічного ефекту. Терапевтичні і токсичні ефекти ліків залежать від їх перетворень в організмі пацієнта.

Рецептори – це вбудовані в клітинну мембрану білки. Саме через них центри нервової системи відстежують і регулюють стан підвідомчих органів і систем.

У медичній практиці частіше використовують кілька лікарських засобів, які спрямовані на усунення причини хвороби, пригнічення механізмів її розвитку, ліквідацію основних симптомів, доповнення недостатньої функції окремих органів. Наприклад, при запаленні легень використовують протибактеріальні засоби (етіотропне лікування), дезінтоксикаційні, протизапальні, відхаркувальні (патогенетичне лікування), знеболювальні (симптоматичне лікування). Таке комплексне використання лікарських засобів дає можливість значно скоротити термін лікування і уникнути ускладнень. Проте не слід вдаватися до надмірних призначень - поліпрагмазії, оскільки це збільшує ризик виникнення небажаних ефектів. У сучасній медицині ця проблема є дуже актуальною.

Види дії лікарських засобів:

Фармакологічна дія: 1. **Місцева (пререзорбтивна)** - дія препарату на місце застосування (місцевоанестезуюча). Під пререзорбтивною дією розуміють комплекс ефектів, що виникають на місці застосування лікарського засобу. 2. **Резорбтивна (загальна) дія** – дія препарату після всмоктування і надходження у велике коло кровообігу, а потім у тканини; залежить від шляху введення і здатності препарату проникати через біологічні бар'єри. 3. **Пряма дія** (первинна дія) - це безпосередній контакт лікарської речовини з тканинами. 4. **Вторинна (непряма) дія** - є наслідком первинних змін. **Пряма і непряма** дія можуть бути протилежно спрямовані.

5. Оборотна дія - неміцна взаємодія «речовина - рецептор» (для більшості препаратів). Це дія, після якої ефекти лікарських препаратів зникають і функція органів відновлюється. **6. Необоротна дія** - міцна взаємодія «речовина - рецептор». Це дія, після якої функція клітин, тканин не відновлюється. **7. Вибіркова дія** - дія препарату тільки на певні рецептори (афінітет речовини до рецептора). **8. Невибіркова дія** - це дія на декілька видів рецепторів, органів, клітин. **9. Ефект рефлекторної дії** на екстерн - або інтерорецептори проявляється зміною стану виконавчих органів (наприклад, гіркоти - для збудження апетиту; гірчичники - при захворюваннях органів дихання).

Фармакотерапевтична дія. Дія лікарських речовин може бути **загальною (неспецифічною)** або **вибірковою (специфічною)**. Про загальну дію говорять, коли фармакологічний агент виявляє вплив на більшість органів і тканин організму (наприклад, анаболічні гормональні препарати, біогенні стимулятори). Якщо ефект виявляється з боку точно визначених структур або органів – це вибіркова дія.

1. Головна (основна) дія - це дія, за допомогою якої досягають терапевтичний ефект.

2. Побічна дія – небажані прояви властивостей лікарських засобів в терапевтичних дозах.

3. Етіотропна дія – фармакологічні впливи, що спрямовані на усунення безпосередньої причини захворювання.

4. Симптоматична дія - це дія, яка спрямована на послаблення або усунення симптомів захворювання.

5. Патогенетична дія – дія спрямована на специфічний обривання перебігу хвороби на певних її етапах.

Фармакотерапія (грец. pharmakon - лікарський засіб, отрута, зілля; therapeia - лікування) - науково обґрунтоване застосування лікарських засобів для лікування при конкретному захворюванні з урахуванням особливостей його перебігу, тривалості, форми і стадії, патогенетичних механізмів розвитку, а також супутніх захворювань.

Сучасна фармакотерапія використовує ліки з етіотропною, патогенетичною, симптоматичною і стимулюючою діями. Найраціональнішим є **етіотропне** (грец. aitia - причина і tropos - напрям) лікування, тобто ліквідація причини патологічного стану. Через те що етіологія багатьох патологічних станів вивчена недостатньо, часто основним стає **патогенетичне лікування**. Кожне захворювання має певну симптоматику. Деякі симптоми (біль, гарячка, судоми тощо) хворі переносять дуже важко. У таких випадках застосовують **симптоматичне лікування**. Часто захворювання супроводжується недостатньою функцією деяких органів і систем. У таких випадках застосовують **замісне лікування**. **Паліативна фармакотерапія** - фармакотерапія, спрямована на полегшення страждань інкурабельних (невиліковних) хворих, наприклад, призначення наркотичних анальгетиків при неоперабельних онкологічних захворюваннях.

Питання для самоконтролю

1. Які основні стадії біологічного вивчення лікарських засобів вам відомі?
2. У чому основна суть створення і дослідження нових лікарських засобів? Назвіть основні шляхи пошуку розробки нових лікарських засобів?
3. Які існують основні принципи створення нових лікарських засобів?
4. Поясніть основну схему шляху лікарського речовини від задуму до запуску готової лікарської форми.
5. Як зароджувалася історія з дизайну ліків? У чому основна суть моделювання і віртуального скринінгу? Охарактеризуйте поняття «раціональний дизайн» лікарських засобів.
6. Яке застосування комп'ютерних технологій в раціональному дизайні?
7. Назвіть основні типи взаємодії лікарських сполук з рецепторами. Назвіть основні види дії лікарських засобів на організм людини.
8. Які фактори впливають на дію ліків на організм людини?
9. Охарактеризуйте поняття фармакотерапія. Назвіть основні види фармакотерапії.

Орієнтовні завдання для опрацювання теоретичного матеріалу

1. Скласти словник основних понять з теми
2. Заповнити орієнтувальну картку для самостійної підготовки аспіранта з використанням літератури з теми (необхідність включення до методичних вказівок орієнтуючої картки вирішується колективом кафедри):

Основні задачі	Вказівки	Відповіді
1	2	3
<i>Вивчити:</i>		
Поняття про біотехнологію.	Охарактеризувати поняття біотехнологія та охарактеризуйте її роль.	
Поняття про мішені.	Дати визначення терміну.	
Поняття про біотрансформацію.	Дати визначення терміну.	
Поняття про механізм дії.	Охарактеризувати поняття механізм дії та охарактеризуйте його роль.	
Поняття про фармакотерапію.	Дати визначення терміну.	

II. Практичні роботи (завдання), які виконуватимуться на занятті:

Завдання 1: Охарактеризувати основні стратегії створення нових синтетичних ЛЗ:

Стратегія	Характеристика
Копіювання відомих фізіологічно-активних речовин	
Принцип хімічного модифікування структури відомих синтетичних і природних лікарських речовин	
Принцип введення фармакофорної групи	
Принцип молекулярного моделювання	
Створення комбінованих препаратів	
Стратегія проліків	
Концепція антиметаболітів	
Методологія комбінаторної хімії	
Зв'язки структура-біологічна активність	

Завдання 2 Охарактеризувати найпоширені види дії ЛЗ:

Дія ЛЗ			
Фармакологічна дія		Фармакотерапевтична дія	
Дія	Характеристика	Дія	Характеристика
Місцева		Головна	
Резорбтивна		Побічна	
Пряма		Етіотропна	
Непряма		Симптомологічна	

Оборотна		Патологічна	
Необоротна			
Вибіркова			
Невибіркова			
Рефлексивної дії			

Завдання 3: Охарактеризуйте шляхи та проблеми в створенні оригінальних ЛЗ та представити своє дослідження у вигляді презентації.

Завдання 4: Дослідити можливість застосування нових ЛЗ в діагностичних цілях та представити своє дослідження у вигляді тезів на 3 сторінки.

III. Тестові завдання для самоконтролю

1. Форма випуску лікарських засобів, яка найкращим чином відповідає міті застосування і найбільш вигідна для використання з лікувальною і профілактичною метою

- A. Лікарська речовина;
- B. Лікарський засіб;
- C. Лікарська форма;
- D. Реактив;
- E. Допоміжні речовини.

2. Як можна називати лікарський засіб після відповідної технологічної обробки у відповідності з правилами фармації

- A. Лікарська речовина;
- B. Лікарський препарат;
- C. Лікарська форма;
- D. Реактив;
- E. Препарат порівняння.

3. Як називається форма випуску лікарських засобів, яка найкращим чином відповідає меті застосування і найбільш вигідна для використання з лікувальною і профілактичною метою?

- A. Лікарська речовина;
- B. Лікарський препарат;
- C. Форма випуску;
- D. Реактив;
- E. Допоміжні речовини.

4. Який правовий акт містить загальні вимоги до лікарських засобів, фармакопейні статті, а також методики контролю (фізико-хімічні, хімічні, біологічні) якості лікарських засобів?

- A. Державна фармакопея України;
- B. Фармакопейна стаття;
- C. Наказ МОЗ;
- D. Закон України;
- E. Державний реєстр ЛЗ.

5. Назвіть вид лікування, який має метою вплив на механізм хвороби, полегшення й поліпшення функції уражених органів.

- А. Етіотропна терапія;
- В. Симптоматична терапія;
- С. Патогенетична терапія;
- Д. Замісна терапія;
- Е. Стимулююча терапія.

6. Назвіть вид лікування, який має метою вплив на механізм хвороби, полегшення й поліпшення функції уражених органів.

- А. Етіотропна терапія;
- В. Симптоматична терапія;
- С. Патогенетична терапія;
- Д. Замісна терапія;
- Е. Стимулююча терапія.

IV. Індивідуальні завдання для студентів з теми заняття – представити у вигляді презентацій або СРС.

1. Розробка нових лікарських препаратів на основі мітохондріальної-адресованих антиоксидантів (SkQ).
2. Раціональний дизайн ліків - новий напрям у фармакології
3. Фармакологія проти фармацевтики.
4. Особливості фармакотерапії у літніх людей.

Список рекомендованої літератури

Основна:

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення 1. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. — 360 с.
2. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посібн. для студ. вищ. фармацев. навч. закл. / О.А. Рубан, І.М. Перцев, С.А. Куценко, Ю.С. Маслій; за ред. І.М. Перцева. – Х.: Золоті сторінки, 2016. – 720 с.
3. Забезпечення, контроль якості і стандартизація лікарських засобів: Навчально-методичний посібник / За ред. професора Н. О. Ветютневої. – Вінниця, ПП «ТД» Едельвейс і К», 2016. – 505 с.
4. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. вищ. навч. фармацев. закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.] – Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. – 632 с.
5. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підручник для студ. вищ. навч. фармацев. закладу (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, О.А. Рубан, І.В. Сайко [та ін.].;

за ред. Є.В. Гладуха, В.І. Чуєшова. – Вид. 2-ге, випр. та допов. – Х: НФаУ: Новий світ-2000, 2018. – 526 с.

6. Фармацевтична енциклопедія. Видання третє / Голова ред. ради та автор передмови В.П.Черних. - К.: “Моріон”, Ф24.- 2016.- 1632 с.

7. European Pharmacopoeia. 9th edition. Council of Europe, Strasbourg, 2017.

Додаткова література:

1. Баула О. П., Деркач Т. М. Забезпечення якості лікарських засобів рослинного походження: стан та перспективи. Фармацевтичний часопис. 2017. № 2. С.79-78.

2. Лікарські засоби. Валідація процесів. СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016.– Офіц. вид. – К.: М-во охорони здоров'я України, 2016. – 31 с. – (Настанова Міністерства охорони здоров'я України).

3. Лікарські засоби. Настанова з виробництва готових лікарських засобів. СТ-Н МОЗУ 42-3.4:2020. – Офіц. вид. – К.: М-во охорони здоров'я України, 2020. – 37 с. – (Настанова Міністерства охорони здоров'я України).

4. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 - Офіц. вид. – К.: М-во охорони здоров'я України, 2020. – 338 с. – (Настанова Міністерства охорони здоров'я України).

5. Лікарські засоби. Принципи належної практики дистрибуції діючих речовин для лікарських засобів для людини. СТ-Н МОЗУ 42-5.2:2020 – К.: М-во охорони здоров'я України, 2020. – 28 с. – (Настанова Міністерства охорони здоров'я України).

6. Навчальний посібник для самостійної підготовки студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного тестового іспиту «Крок - 2. Фармація» / під редакцією І.Ю. Борисюк, Н.С. Фізор, А.В. Замкова - Одеса.: ОНМедУ, 2019. – 88 с.