ЗАГАЛЬНА КОНЦЕПЦІЯ ТА МЕТОДОЛОГІЯ СТВОРЕННЯ ТВЕРДИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З РОСЛИННИМИ ЕКСТРАКТАМИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

GENERAL CONCEPT AND METHODOLOGY OF DEVELOPING SOLID MEDICINES PLANT EXTRACTS FOR THE TREATMENT OF CARDIOVASCULAR VESSELS

Наталія Симоненко (Natalia Symonenko)¹,
Олег Шпичак (Oleh Shpychak)¹

Received: December 12, 2021

Published: December 18, 2021

¹ Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів
фармації Національного фармацевтичного
університету, Харків, Україна (Institute for Advanced
Training of Pharmacy Specialists of the National
University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine)

*Corresponding author: Oleh Shpychak

Abstract. The role and place of different directions of pharmacotherapy and phytotherapy in the modern system of medical practice always determines their capabilities in several aspects, including treatment of acute diseases, treatment of chronic diseases in remission (antirelapse therapy) and disease prevention. Phytotherapy of diseases of the cardiovascular system (CVS) is mainly based on the use of medicinal plants capable of exhibiting a wide range of therapeutic effects. In the pharmacotherapy of cardiac arrhythmias are usually used plants that can exhibit vasodilating, cardiotonic, sedative and antiarrhythmic effects. Despite the significant market segment of modern original synthetic drugs (PHs), phytopreparations are gaining relevance in practical medicine, interest in which is revived at a new scientific and practical level through in-depth study of various groups of biologically active natural compounds with a wide range of therapeutic activity, which clearly shows the trend towards the introduction of evidence-based medicine in the overall assessment of the

effectiveness of LRS and developed on its basis phytopreparations of various directions. The article is devoted to the substantiation of the general concept and development of research methodology for the development of solid drugs with plant extracts for the treatment of cardiovascular diseases.

Based on the analysis of modern scientific sources and on the basis of our own experimental research, we have proposed a general concept and methodology for creating solid drugs in tablet form, developed on the basis of parsnip sowing extract and intended for complex use in the treatment of cardiovascular disease. Conceptual approaches to the definition of objects from medicinal plant raw materials of the planned research, obtaining a thick extract and creating on its basis a drug in the form of tablets under the conditional name "Pastinocard" are presented.

Keywords: general concept and research methodology, plant extracts, solid medicines, tablets, phytopreparations, cardiovascular diseases.

Вступ. Фітотерапія, як супутній метод лікування серцево-судинних патологій, підвищує ефективність та результативність медикаментозної терапії, зокрема салуретиків, інгібіторів АПФ, α - і β -адреноблокаторів та ін. ЛЗ та дозволяє знизити сторонні побічні ефекти. Вважається, що більш ефективним при кардіоневрозах, інфаркті міокарду, атеросклерозі та артеріальній гіпертензії I стадії є застосування багатокомпонентних рослинних лікарських засобів (РЛЗ), а при гіпертензії I-II стадій – доцільно використовувати декілька складних та однокомпонентних фітокомпозицій, які приймають між собою по черзі. При гіпертензії II-III стадій, фітозасоби в основному застосовують у складі допоміжної терапії, що підсилює дію препаратів синтетичного походження або ж сприяє зменшенню їх дози [1-2].

Застосування РЛЗ додає впевненість у власних силах, знижує схильність до депресій, сповільнює процеси старіння, покращує травлення, підвищує працездатність, допомагає боротися з розладами сну. Іноді без фітопрепаратів важко подолати наслідки внутрішнього хвилювання і напруги, психічних стресів, підвищеного роздратування, психічної і фізичної астенії тощо.

Роль і місце різних напрямків фармакотерапії та фітотерапії в сучасній системі лікування практичного лікаря завжди визначає їх можливості в декількох аспектах, зокрема лікування гострих захворювань, лікування хронічних захворювань у фазі ремісії (протирецидивна терапія) та профілактика захворювань [3].

Фітотерапія захворювань серцево-судинної системи (ССС) переважно ґрунтується на застосуванні лікарських рослин, здатних проявляти широкий спектр терапевтичної дії [3]:

- кардіопротекторна – захищає міокардіоцити при ішемії і запобігає розвитку дисфункції міокарда; сапоніни нормалізують провідникову активність серцевих м'язів, відновлюють ритми скорочення серця; камфен і камфора стимулюють кровообіг, позитивно впливають на обмінні процеси в міокарді;
- гіпотензивна – алкалоїди і глікозиди сприяють покращенню роботи нервово-м'язового апарату серця, розширяють коронарні судини, знижують артеріальний тиск крові, при хронічному порушенні

коронарного кровообігу, для профілактики ранніх стадій стенокардії і гіпертензії;

- спазмолітична, анальгетична – валеріанова і ізовалеріанова кислоти знімають спазми гладенької мускулатури, болі у серці та у шлунково-кишковому тракті;
- протизапальна – дитерпеноїди пригнічують запальні реакції шляхом інгібування фактора активації тромбоцитів, запобігаючи їх агрегації;
- кардіотонічна – сапоніни посилюють скорочувальну діяльність міокарда, зменшують його збудження, нормалізують серцевий ритм, підсилюють кровообіг у судинах серця, головного мозку і всього організму, покращують забезпечення киснем міокарда і нейронів головного мозку;
- антиагрегаційна – жирні кислоти сприяють розрідженню крові, зменшуючи тромбоутворення, підвищують скорочувальну здатність міокарда;
- антиатеросклеротична – холін знижує вміст холестерину в крові та підвищує вміст захисного лецитину, і таким чином, нормалізує холестеринлецитиновий індекс; фітостерини знижують вміст у крові холестерину, перешкоджають накопиченню ліпопротеїдів низької щільності, негативно впливають на стан стінок судин, коронарних артерій, сприяють підвищенню захисних ліпопротеїдів високої щільності;
- капіляророзміцнювальна – рутин захищає судини, покращує кровообіг, знімає набряки;
- антиоксидантна – каротин, перетворюючись в організмі у вітамін А, пригнічує процеси окислення, знижує ризик серцево-судинних захворювань;
- нормалізуюча серцево-судинну систему – сапоніни, фітостерини, алкалоїди та панаксова кислота стимулюють ССС, регулюють артеріальний тиск, збільшують силу та знижують частоту серцевих скорочень; ментол рефлексорно розширює коронарні судини, сприяє усуненню болі в серці, знижує артеріальний тиск.

Використання РЛЗ при лікуванні серцево-судинних захворювань (ССЗ)

також визначає їх вплив на продукцію холестерину в печінці, що перешкоджає застою жовчі, поліпшення обміну речовин, усунення стресових ситуацій за рахунок прийому седативних фітопрепаратів, розширення судини, покращення роботи серцевого м'яза тощо [1-3].

У фармакотерапії серцевих аритмій зазвичай використовуються рослини, здатні проявляти судинорозширювальну, кардіотонічну, седативну та антиаритмічну дію. З урахуванням особливостей ССЗ до таких рослин належать: арніка гірська, аронія чорноплідна, астрагал шерстистоквітковий, барвінок трав'янистий, гінкго дволопатеве, глід криваво-червоний, кропива дводомна, липа серцелиста, наперстянка пурпурова, собача кропива звичайна, хвощ польовий та ін.

При лікуванні стабільних форм стенокардії та ішемічної хвороби серця (ІХС) оправданим є використання лікарських рослин, що одночасно можуть проявляти протизапальні та антиагрегантні властивості, зокрема: буркун лікарський, кора верби, конюшина лугова, а також рослин антигіпоксантної дії: глід криваво-червоний, нагідки лікарські, береза біла, кропива дводомна, синюха блакитна, хвощ польовий, яглиця звичайна, меліса лікарська та ін. Зазвичай використовують складні збори, які складаються з 8-10 та більшої кількості рослин [4].

При різних патологічних станах системи кровообігу виникають порушення ритму серця (аритмії), які можуть спричиняти зміну серцевого м'язу та його складників, які відповідають за скорочення імпульсів і їх проведення від передсердь до шлуночків, а також нестабільність нервової системи, що призводить до зниження роботи серця, його збудження, внаслідок чого суттєво змінюється ритм серцевих скорочень [5]. Деякі види порушень ритму серця, зокрема рідкісну шлуночкову екстрасистолію, помірну синусову тахікардію, миготливу аритмію, яка протікає без особливих ознак недостатності кровообігу можливо усунути лише за рахунок застосування фітотерапії після ретельного електрокардіографічного обстеження хворих.

Таким чином, в останні роки експериментальні дослідження та клінічна практика, що застосовуються вченими усього світу, свідчать про високу цінність РЛЗ при лікуванні значної кількості захворювань, у тому числі й хронічних,

особливо у тому випадку, коли пацієнт потребує тривалого застосування фітопрепаратів, а іноді й протягом усього його життя [6-7].

Це свідчить про те, що незважаючи на значний сегмент ринку сучасних оригінальних синтетичних лікарських засобів (ЛЗ), фітопрепарати набувають свого актуального значення в практичній медицині, інтерес до яких відроджується на новому науково-практичному рівні за рахунок поглибленого вивчення різних груп біологічно активних природних сполук, що проявляють широкий спектр терапевтичної активності, в якому чітко просліджується тенденція до впровадження методів доказової медицини в загальну оцінку ефективності застосування лікарської рослинної сировини (ЛРС) та розроблених на її основі фітопрепаратів різної направленості дії [8-10].

Мета дослідження. Обґрунтування загальної концепції та розробка методології досліджень щодо створення твердих лікарських засобів з рослинними екстрактами для лікування серцево-судинних захворювань.

Матеріали та методи. В роботі були використані сучасні методи аналізу, систематизації та узагальнення наукових джерел літератури.

Результати та їх обговорення. В сучасних умовах створення та виробництва твердих ЛЗ, оптимізація наукових досліджень, як правило, проводиться з урахуванням методологічного підходу до фармацевтичної розробки, який ґрунтується на загальних принципах, наведених в частині II Настанови СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8)», основною концепцією якої є принцип «Якість шляхом розробки» [11].

Методологічний підхід до фармацевтичної розробки нового ЛЗ, як оригінального, так і генеричного, базується на комплексному дослідженні його фізико-хімічних, фармако-технологічних, біофармацевтичних, мікробіологічних та доклінічних фармакологічних властивостей [12-14].

На сьогоднішній день Україна здебільшого відноситься до держав з перевагами у більшості випадків для генеричних ЛЗ, виробництво яких зменшує залежність вітчизняного фармацевтичного ринку від імпортних ліків та дозволяє забезпечити потреби широких верств населення доступними, якісними, ефективними та безпечними препаратами [15-16].

Доведений рівень біоеквівалентності генеричного ЛЗ сприяє суттєвому розширенню можливості отримання пацієнтом необхідного лікування, що в цілому має істотне значення для суспільства, значущість якого визначена в державних документах, зокрема, в Концепції розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я України на 2011-2020 рр. (із змінами та доповненнями) [17-18].

Нарізі вимоги до реєстрації генериків в Україні є значно наближеними до сучасних світових вимог, в яких чітко зазначені вимоги щодо необхідності доведення їх біоеквівалентності з оригінальними ЛЗ. Проте не всі зареєстровані в Україні генерики є біоеквівалентними оригінальним препаратам, а ненадання до широкого доступу виробниками ЛЗ в Україні власних результатів з вивчення біоеквівалентності ЛЗ завдає значні перешкоди для споживачів при виборі якісних генериків [15]. Це, в свою чергу, відкриває широкі можливості для пошуку, розробки, стандартизації та впровадження у виробництво та фармацевтичну і медичну практику нових оригінальних вітчизняних субстанцій, у тому числі й на основі ЛРС з доведеними терапевтичною ефективністю, безпечністю та достатньою сировинною базою на території нашої держави.

На сьогодні асортимент ЛЗ рослинного походження, що застосовуються в сучасній медицині, складає понад 40 % від загальної кількості препаратів, представлених на фармацевтичному ринку України. Використання ЛРС у складі РЛЗ наразі спостерігається як фармацевтичними виробниками, так і споживачами ЛП, які надають перевагу здебільшого засобам з доведеними фармакологічними властивостями, до складу яких входять відомі для широкого кола користувачів лікарські рослини: евкаліпт, валеріана, ромашка, гіркокаштан, півонія та ін. [16-17].

Вибір оптимальної технології виділення та одержання АФІ з рослинної сировини із забезпеченням максимального виходу біологічно активних речовин (БАР) та урахуванням мінімізації витрат на його виробництво обумовлює пошук та удосконалення нових підходів до розробки препаратів на основі ЛРС [18].

Рис. 1. Загальний методологічний підхід до створення фітопрепаратів.

При розробці складу РЛЗ у формі таблеток, як правило випробування доцільно починати з обґрунтування вибору ЛРС-об'єкту, та одержання на його основі стандартизованої рослинної субстанції, найчастіше у вигляді екстрактів (Рис. 1). Далі, за результатами проведених доклінічних фармакологічних досліджень необхідно встановити оптимальну дозу виділеної фітосубстанції та провести випробування щодо вибору допоміжних речовин (ДР). На завершальному етапі доцільно провести дослідження щодо обґрунтування введення ДР з метою оптимізації фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей розробленого ЛЗ. Власне такий підхід дозволить більш раціонально провести комплекс запланованих експериментальних досліджень з розробки складу таблетованої ЛФ та простежити за можливою взаємодією між рослинним екстрактом – активним фармацевтичним інгредієнтом (АФІ) та ДР, а також визначити їх вплив на терапевтичну дію та споживчі характеристики досліджуваного фітопрепарату.

При розробці ЛЗ для терапії ССЗ слід враховувати дані інформаційно-пошукових досліджень, серед яких, на першому плані проводиться робота з науковими джерелами інформації і електронними базами даних та інформаційно-пошукових систем ЛЗ (Державний реєстр лікарських засобів України, Компендіум on-line, інформаційно-пошукова програма «Моріон», енциклопедії, довідники, атласи, електронні ресурси, наукові фахові публікації тощо) (Рис. 2-4) [5, 19, 22].

З метою формування сегменту РЛЗ, що містять у своєму складі екстракти з ЛРС, репрезентованих на вітчизняному фармацевтичному ринку, слід також враховувати аналіз та характеристику ЛЗ для лікування захворювань ССС та визначитись з об'єктом ЛРС і дослідити наявність чи відсутність з на його основі зареєстрованих АФІ у вигляді фітоекстрактів кардіологічного напрямку, що дасть змогу підтвердити чи спростувати доцільність проведення фармацевтичної розробки нового ЛЗ, а також дозволить спрямувати подальшу пошукову роботу з визначення ЛРС-об'єкту (використання існуючих на ринку екстрактів чи пошуку інших об'єктів ЛРС).

1 Етап. Ретроспективний аналіз фармацевтичного ринку кардіологічних препаратів в Україні за 2016-2020 роки

1.1. Дослідження асортименту вітчизняного фармацевтичного ринку кардіологічних препаратів (код АТХ – С01) за період 2016-2020 рр. у розрізі фармакотерапевтичних груп, компаній-виробників, ЛФ та

1.2. Аналіз оптового фармацевтичного ринку пропозицій дистриб'юторів за групою «Кардіологічні препарати» (код АТХ – С01) з використанням даних платформи «Моріон» за 2016-2020 рр.

1.3. Застосування сучасних методів аналізу, систематизації та узагальнення, математико-статистичних розрахунків

Рис. 2. Алгоритм проведення маркетингових досліджень вітчизняного фармацевтичного ринку ЛЗ для лікування ССЗ (1 Етап).

2 Етап. Аналіз економічної доступності окремих груп кардіологічних препаратів в Україні за 2016-2020 роки

2.1. Обґрунтування проведення досліджень щодо доцільності визначення доступності ЛЗ, як важливого фактору, що визначає доступність системи охорони здоров'я для пацієнта в цілому

2.2. Визначення частки ЛЗ групи «С01 – Кардіологічні препарати» за МНН, які включено до Державної програми «Доступні ліки» від загальної кількості препаратів сегменту даної групи, представлених на вітчизняному фармацевтичному ринку

2.3. Аналіз економічної доступності фармакотерапевтичної групи II рівня АТХ класифікації – «Кардіологічні препарати» на вітчизняному фармацевтичному ринку у 2016-2020 рр.

Аналіз цін та основних показників, що визначають економічну доступність ЛЗ

Рис. 3. Алгоритм проведення маркетингових досліджень вітчизняного фармацевтичного ринку ЛЗ для лікування ССЗ (2 Етап).

Рис. 4. Алгоритм проведення маркетингових досліджень вітчизняного фармацевтичного ринку ЛЗ для лікування ССЗ (3 Етап).

Не менш важливим напрямком досліджень є визначення групи захворювань ССС (ішемічна хвороба серця, стенокардія, інфаркт міокарду, атеросклероз, інсульт, кардіоневрози та ін.), їх етіопатогенетичних факторів та клінічних проявів, що значно допоможе означити бажаний спектр очікуваної терапевтичної активності (кардіопротекторної, протизапальної, спазмолітичної, антимікробної, антифунгальної, знеболювальної) нового ЛЗ для застосування в кардіологічній практиці, який передбачено розробити. Крім того, доцільним є визначення ботаніко-анатомічних частини ЛРС з якої буде одержано фітосубстанцію, дослідження її хімічного складу та встановлення залежності

БАР від фармакологічної дії та співставлення її з очікуваним спектром кардіологічної спрямованості дії.

Далі, наступним етапом досліджень є виділення та одержання з обраного ЛРС-об'єкту екстракту густого, на основі якого буде заплановано та здійснено розробку ТЛФ у вигляді таблеток.

Нами проводяться дослідження з розробки складу та стандартизації промислової технології виробництва таблеток під умовною назвою «Пастинокард», розроблених на основі рослинної субстанції Пастернаку посівного трави екстракту густого (ППТЕГ) (*Pastinacae sativae herbae extracti spissi*), що являє собою в'язку масу коричневого кольору з ароматним запахом [23]. Вибір компонентів та стандартизація їх кількісних характеристик і технологічних параметрів виробництва проведено з урахуванням результатів досліджень фізико-хімічних властивостей ППТЕГ [24-26]. Реалізація вищезначених дій потребує проведення низки різнопланових випробувань (рис. 5), зокрема: фізико-хімічних та фармако-технологічних (визначення розчинності, вмісту золи, важких металів, сухого залишку та втрати в масі при висушуванні екстракту, оптична мікроскопія, дослідження розміру часток, проведення ідентифікації та визначення кількісного вмісту БАР), дослідження мікробіологічної чистоти та доклінічних фармакологічних випробувань [26].

Дослідження щодо розробки складу та технології таблеток на основі ППТЕГ (Рис. 6), складається з наступних стадій: обґрунтування вмісту екстракту густого у складі ТЛФ (визначення умовно ефективної дози), вибір ДР як складових для отримання таблеток (застосування методів математичного планування експерименту), проведення фармако-технологічних випробувань, обґрунтування технології одержання таблеток методом вологого гранулювання [27].

Одержані таблетки на основі ППТЕГ піддають фармако-технологічним (однорідність маси, стиранисть, стійкість таблеток до роздавлення, час розпадання, дослідження стійкості до вологи) та фізико-хімічним (ідентифікація

та визначення кількісного вмісту БАР) випробуванням. Досліджують мікробіологічну чистоту та фармакологічну активність.

Рис. 5. Алгоритм дій щодо одержання та дослідження екстракту густого.

Рис. 6. Алгоритм проведення випробувань з розробки складу та технології таблеток на основі екстракту густого.

Таким чином, виконання запланованого дослідження, за вищенаведеним алгоритмом, дозволить одержати ефективний ЛЗ, розроблений на основі екстракту густого для застосування у кардіологічній практиці.

З метою створення нового вітчизняного лікарського препарату на основі ППТЕГ у формі таблеток, необхідно провести дослідження щодо обґрунтування раціонального складу та оптимальної технології таблетованої лікарської форми методом вологої грануляції і дослідити їх показники якості та безпечності.

Висновки.

1. Запропоновано загальну концепцію та методологію створення твердих лікарських засобів з рослинними екстрактами для лікування серцево-судинних захворювань.

2. Наведено концептуальні підходи до визначення об'єктів з лікарської рослинної сировини запланованого дослідження, одержання екстракту густого та створення на його основі лікарського засобу у формі таблеток під умовною назвою «Пастинокард».

Конфлікт інтересів. Автори засвідчують, що не мають конфлікту інтересів.

Література.

1. Ara Tachjian, Viqar Maria, Arshad Jahangir. Use of Herbal Products and Potential Interactions in Patients With Cardiovascular Diseases // J Am Coll Cardiol. 2010 Feb, 55 (6) 515–525. <https://www.jacc.org/doi/full/10.1016/j.jacc.2009.07.074>.
2. Kukhtenko O.S. Metodolohichni, tekhnolohichni, biofarmatsevtychni aspekty rozrobky skladnykh ekstraktiv ta likarskykh zasobiv na yikh osnovi: dys. d-ra farmats. nauk: 15.00.01. – Kharkiv, 2019. – 552 s.
3. Korniievskyi Yu.I., Kraidashenko O.V., Krasko M.P. et al. Fitoterapiia v kardiologii: navch. posibnyk. – Zaporizhzhia: Vyd-vo ZDMU, 2017. – 470 s.
4. Mudrak I.H. Metodyka zabezpechennia informatsiiei pro roslynni likarski zasoby za danymy dokazovoi medytsyny: inform. lyst. Ukrmedpatentinform. Kyiv, 2008. 3 s.
5. Harna S.V., Vladymyrova I.M., Burd N.B. et al. Suchasna fitoterapiia: navch. posib. Kharkiv: “Drukarnia Madryd”, 2016. – 580 s.
6. Popova N.V., Litvenenko V.I. Lekarstvennye rasteniia mirovoj flory. Harkov: Disa-pljus, 2016. – 540 s.
7. Sakhandia I.V. Marketynhovy analiz roslynnoi syrovyny, shcho vkhodyt do skladu likarskykh preparativ dlia likuvannia zakhvoriuvan sertsevo-sudynnoi systemy. *Suchasni dosiahnennia farmatsevtychnoi tekhnologii ta biotekhnologii: zbirnyk naukovykh prats*. X.: Vyd-vo NFaU, 2016. S. 502-505.
8. Vasenda M.M.. Modern status of the production of phitopreparations.. *Pharmaceutical Review*. 2013. No. 4. P. 143-147.

9. Khokhlova K.O., Vyshnevskaya L.I., Naboka O.I. et al. Obhruntuvannia skladu nastoiky skladnoi «Aterofit-norma» dlia terapii sertsevo-sudynnykh zakhvoriuvan. Ukrainian journal of Clinical and Laboratory Medicine. 2012. Is. 7, No. 4. – P. 212-217.
10. Barnes J., Anderson L. A., Phillipson J. D. Herbal Medicines. 3rd ed. London: *Pharmaceutical Press*, 2007. P. 721.
11. Liapunov M., Bezuhla O., Pidpruzhnykov Yu. et al. Likarski zasoby. Farmatsevychna rozrobka (ICH Q8): Nastanova ST-N MOZU 42-3.0:2011. Vyd–nia ofitsiine. *Ministry of Health of Ukraine*. 2011. 33 s.
12. Bezuglaja E.P., Ljapunov N.A., Bovtenko V.A.. Metodologicheskij podhod k farmacevticheskoy razrabotke lekarstvennykh preparatov i ego standartizacija. *Promyshl. obozrenie*. 2008. N. 6. – S. 36– 41.
13. Andriukova L.M., Rusanova S.V., Fetisova O.H. et al. Zahalna otsinka ryzykiv dlia yakosti protsedury bioveiver : metod. rek. dlia sem. i prakt. zaniat ta sam. roboty za napriamom «Promyslova farmatsiia ta ekonomika» v systemi pisliadyplomnoi osvity spetsialistiv farmatsii. Kharkiv : NFaU, 2020. 53 s.
14. Symonenko N.A., Shpychak O.S. Do pytannia provedennia otsinky systemy upravlinnia ryzykamy dlia yakosti protsesiv vyrobnytstva u tverdykh likarskykh formakh na etapi farmatsevychnoi rozrobky. *Upravlinnia yakistiu v farmatsii: mater. XV nauk.-prakt. konferentsii z mizhnar. uchastiu, m. Kharkiv, 25 travnia 2021 r.* Kharkiv : NFaU, 2021. – S. 124-125.
15. Andriukova L.M., Fetisova O.H., Shpychak O.S. et al. Doslidzhennia bioekvivalentnosti likarskykh zasobiv za protseduroiu bioveiver na pidstavi Biofarmatsevychnoi systemy klasyfikatsii: metod. rek. dlia sem. i prakt. zaniat ta sam. roboty za napriamom «Promyslova farmatsiia ta ekonomika» v systemi pisliadyplomnoi osvity spetsialistiv farmatsii. Kharkiv : NFaU, 2020. 34 s.
16. Shpychak O.S., Andriukova L.M., Fetisova O.H. et al. Ohliad zmin shchodo derzhavnoi reiestratsii likarskykh zasobiv u normatyvnykh dokumentakh v Ukraini. *Aktualni problemy rozvytku haluzevoi ekonomiky ta lohistyky: mater. IX mizhnarod.*

nauk.-prakt. internet-konferentsii z mizhnar. uchastiu, Kharkiv, 28 zhovtnia 2021. Kharkiv: NFaU, 2021. – S. 184-186.

17. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated September 13, 2010 No. 769 "On approval of the Concept of development of the pharmaceutical sector of the healthcare sector of Ukraine for 2011-2020". *Ministry of Health of Ukraine*. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0769282-10#Text>.

18. Fetisova O.H., Andriukova L.M., Symonenko N.A. ta in. Ohliad zmin u suchasni normatyvni bazi shchodo zabezpechennia yakosti likarskykh zasobiv. *Upravlinnia yakistiu v farmatsii: mater. XV nauk.-prakt. konferentsii z mizhnar. uchastiu, m. Kharkiv, 25 travnia 2021 r.* Kharkiv: NFaU, 2021. – S. 142-143.

19. State Register of Medicines of Ukraine. *Ministry of Health of Ukraine*. URL: <http://www.drlz.kiev.ua>.

20. Minarchenko V.M., Butko A.Yu. Study on domestic market of medicinal products of plant origin. *Farmatsevtichnyi zhurnal*. 2017. No. 1. P. 30-36.

21. Shostak T.A., Kalyniuk T.G., Huz N.I. Aspects of pharmaceutical development of herbal medicines (Library review). *Fitoterapiia. Chasopys*. 2014. No. 4. P. 77-82.

22. Compendium. Medications. URL: <https://compendium.com.ua/atc/>.

23. Horiacha L.M., Symonenko N.A., Haluzinska L.V. et al. Doslidzhennia kardioprotektoinoi dii pasternaku posivnoho travy ekstraktu hustoho. *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal*. 2020. N. 4 (65). S. 46–50.

24. Horiacha L.M., Kyslychenko V.S., Symonenko N.A. et al. Oderzhannia ekstraktu z travy pasternaku posivnoho (*Pastinaca Sativa* L.). *Suchasni dosiahnennia farmatsevtichnoi nauky v stvorenni ta standartyzatsii likarskykh zasobiv i diietychnykh dobavok, shcho mistiat komponenty pryrodnoho pokhodzhennia: materialy III Mizhnar. nauk.-prakt. internet-konf. (2 kvitnia 2021 r., m. Kharkiv).* – Elektron. dani. – X.: NFaU, 2021. – S. 77.

25. Symonenko N.A., Shpychak O.S. Rozrobka tekhnolohii ta metodiv standartyzatsii roslynnoi substantsii pasternaku posivnoho travy ekstraktu hustoho. *Fundamentalni ta prykladni doslidzhennia u haluzi farmatsevtichnoi tekhnolohii:*

materialy I Mizhnarodnoi naukovo-praktychnoi konferentsii (m. Kharkiv, 13 zhovtnia 2021 r.). Kh.: Vyd-vo NFaU, 2021. – S. 170-172.

26. Symonenko N.A., Shpychak O.S., Ruban O.A. et al. Obhruntuvannia vyboru dopomizhnykh rehovyn pry rozrobtsi skladu tabletok z roslynnoi substantsii pasternaku posivnoho travy ekstraktu hustoho. *Tekhnolohichni ta biofarmatsevychni aspekty stvorennia likarskykh preparativ riznoi napravlenosti dii: materialy VI Mizhnarodnoi naukovo-praktychnoi internet-konferentsii (m. Kharkiv, 11-12 lystopada 2021 r.)*. Kh.: Vyd-vo NFaU, 2021. – S. 449-450.

27. Alkhalaf M.V., Ruban O.A., Gerbina N.A. et al. Studies of physico-chemical and pharmacotechnological properties of Zingiber officinale dry extract. *Journal of Pharmaceutical Science and Research*. 2018. Vol. 10 (1). P. 5–7.