



Огляди

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЧАСОПИС

<http://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/pharm-chas>



УДК 615.453.6

DOI <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2021.1.11938>

ДИЗАЙН ЕКСПЕРИМЕНТУ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ДОСЛІДЖЕНЬ ЗІ СТВОРЕННЯ ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Т. А. Грошовий¹, М. Б. Демчук¹, Б. В. Павлюк¹, Н. М. Белей¹, Л. В. Фізер²,
Н. В. Маланчук¹

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України¹

Національний університет «Львівська політехніка»²
grochovuy@tdmu.edu.ua

ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції / Received:
08.02.2021

Після доопрацювання / Revised:
10.02.2021

Прийнято до друку / Accepted:
12.02.2021

Ключові слова:

дизайн експерименту;
дизайн якості;
таблетовані лікарські засоби;
штучні нейронні мережі;
модифіковане вивільнення.

АНОТАЦІЯ

Мета роботи. Аналіз і систематизація даних літератури щодо використання методу штучних нейронних мереж при фармако-технологічних дослідженнях таблетованих лікарських засобів із модифікованим вивільненням.

Матеріали і методи. В роботі використано методи інформаційного пошуку, аналізу даних літератури щодо використання штучних нейронних мереж для дизайну експерименту в дослідженнях із розробки складу і технології твердих лікарських форм із модифікованим вивільненням.

Результати й обговорення. Впровадження дизайну якості в процес фармацевтичної розробки стимулював науковців активно використовувати методи статистичного аналізу в дизайні експерименту. Розвиток методів машинного навчання, зокрема штучних нейронних мереж, дав можливість активно їх застосовувати при розробці складу і технології твердих лікарських форм із модифікованим вивільненням, у фармакокінетичному і фармакодинамічному моделюванні. Наведено приклади використання статистичних програм на основі штучних нейронних мереж для визначення взаємозв'язку між незалежними змінними та критичними показниками якості отриманих лікарських засобів.

Висновки. Програми штучних нейронних мереж є відмінними інструментами для розробки складу і технології, а також дослідження ЛЗ, які не тільки дають точні результати, але й значно скорочують необхідний для цього час і матеріальні ресурси. Використання статистичних програм на основі штучних нейронних мереж спрощує процес створення твердих лікарських форм із модифікованим вивільненням, оптимізує дослідження їхньої стабільності і вивільнення діючих речовин.

Повідомлення 3. Використання штучних нейронних мереж у дизайні експерименту із розробки складу і технології таблетованих лікарських засобів із модифікованим вивільненням.

Вступ. Розвиток інформаційних технологій і математичного моделювання сприяв впрова-

дженню нових напрямків у дизайн експерименту із створення лікарських засобів. Зростає зацікавленість науковців до впровадження штучних нейронних мереж (ШНМ), які успішно застосовують у медицині, техніці, фізиці, біології та фармації.

ISSN 2312-0967. Фармацевтичний часопис. 2021. № 1

ШНМ – це комп'ютерні програми, в яких закладено біологічні принципи обробки інформації, які імітують роботу людського мозку. ШНМ мають здатність генерувати інформацію при виявленні моделей і взаємозв'язків між даними, масив якої, накопичуючись, слугує досвідом і джерелом для навчання самої програми – відбувається самопрограмування. Зі статистичної точки зору нейронні мережі є цікавими завдяки можливості їх потенційного використання в задачах прогнозування і класифікації [1, 2].

ШНМ являють собою систему з'єднаних простих процесорів (штучних нейронів), які взаємодіють між собою. Кожний процесор такої мережі періодично отримує і періодично посилає іншим процесорам певні сигнали. Вони утворюють велику мережу з керованою взаємодією, в якій локально прості процесори разом здатні виконувати досить складні завдання [3].

Побудова нейронної мережі – завдання дуже складне. ШНМ складається з трьох шарів: вхідний, прихований і вихідний, і всі вони взаємопов'язані між собою. Головною метою нейронної мережі є вивчення взаємозв'язку між незалежними та залежними змінними у багатьох експериментальних циклах.

Ефективність ШНМ оцінюється шляхом визначення кореляції між фактичними значеннями залежних змінних і значеннями, передбаченими нейронною мережею [4, 5].

Нейронні мережі не програмуються у звичному розумінні, вони навчаються. Можливість навчання – одне з головних переваг нейронних мереж перед традиційними алгоритмами. Технічно навчання полягає в знаходженні коефіцієнтів зв'язків між нейронами. У процесі навчання нейронна мережа здатна виявляти складні залежності між вхідними і вихідними даними, а також виконувати узагальнення. Це означає, що, у випадку успішного навчання, мережа зможе визначити вірний результат або при відсутності деяких даних у навчальній вибірці, або при наявності неповних і/або «зашумлених», частково «перекручених» даних [1, 2].

ШНМ є ефективними в багатьох аспектах фармацевтичних досліджень, включно аналіз даних, оптимізацію складу і технології лікарських засобів, фармакокінетичне і фармакодинамічне моделювання та кореляцію *in vitro* та *in vivo* [6].

Використання штучного інтелекту у фармацевтичній технології з роками стає все більш популярним, оскільки ШНМ дають можливість зменшувати матеріальні затрати і час, забезпечуючи краще розуміння взаємозв'язку між різними факторами і параметрами процесу.

Мета роботи – аналіз і систематизація даних літератури щодо використання методу штучних нейронних мереж при фармако-технологічних дослідженнях таблетованих лікарських засобів із модифікованим вивільненням.

Матеріали і методи. В роботі використано методи інформаційного пошуку, аналізу даних літератури щодо використання штучних нейронних мереж для дизайну експерименту в дослідженнях із розробки складу і технології твердих лікарських форм із модифікованим вивільненням.

Результати й обговорення. Процес створення фармацевтичної композиції є високоспеціалізованим та вимагає багаторічного досвіду. Сучасні методи оптимізації з використанням ШНМ застосовували для прогнозування процесу формування і оцінки ефективності їхньої технології порівняно зі стандартними методами статистичного моделювання [7].

Метод ШНМ використовували під час розробки складу таблеток раміприлу, покритих оболонкою. Так, для оцінки впливу двох змінних рецептур на якість виготовлених таблеток раміприлу використовували програму FormRules. Визначено критичні атрибути якості розроблених таблеток, а саме: стійкість до роздавлювання, розчинення, кількісне визначення діючої речовини, домішки C та D, які були закладені на початковому етапі експерименту з метою визначення кращого співвідношення допоміжних речовин (ДР) у складі таблетки.

За допомогою програми FormRules встановили взаємозв'язки між факторами (ДР та їхніми кількостями) та фармако-технологічними показниками таблеток. ШНМ давали можливість значно заощадити час експерименту, зберігаючи при цьому його статистичну достовірність [8, 9].

ШНМ використовували при розробці пористих осмотичних таблеток ісрадіпіну, розчинність якого залежить від рН розчинника. В експерименті аналізували вплив трьох факторів (лікарської форми, швидкості дії осмотичного тиску, кількості поліетиленгліколю (ПЕГ) 400 у розчині для покриття таблеток) на швидкість вивільнення активного фармацевтичного інгредієнту (АФІ) з лікарського засобу. Вихідними змінними були часові профілі розчинення *in vitro*. Достовірність результатів експерименту підтверджено розрахунком коефіцієнтів відмінності і подібності, які вказують на відсутність різниці між прогнозованим і експериментальним профілем вивільнення АФІ [10].

Проведені дослідження з використання методів штучного інтелекту для оптимізації вивільнення діючих речовин із матричних таблеток диклофенаку натрію та кофеїну. ШНМ були розроблені для моделювання профілів розчинення різних типів матричних таблеток (гідро/ліпофільних) із врахуванням таких вихідних даних, як: склад, значення тиску під час пресування, пористість та міцність таблеток. Розроблені методи дають можливість простим, але дуже точним способом прогнозувати вивільнення діючої речовини як із гідрофільних, так і з ліпофільних матричних таблеток, контрольованого вивільнення [11].

ШНМ використовували як інструменти моделювання для прогнозування профілів вивільнення різ-

них АФІ з гідродинамічно збалансованих систем (ГЗС), які містять гідроксипропілметилцелюлозу (ГПМЦ) 90 SH. Встановлено, що ШНМ здатні точно передбачити закономірності вивільнення різних діючих речовин із ГЗС на основі складу рецептури, а також хімічної структури препарату [12].

За допомогою ШНМ досліджено вплив дизайну експерименту на моделювання складу плівкового покриття. Для підготовки багат шарового перцептронів використовували плани Бокса–Бенкена, центральний композитний та псевдовипадковий плани. Встановлено, що утворення тріщин у покритті залежало від розміру частинок пігменту та розподілу їхніх розмірів. Непрозорість плівки залежала від концентрації пігменту і товщини плівки [13].

Використовували нейромережі багат шарових перцептронів для прогнозування динаміки вивільнення АФІ із матричних таблеток метопрололу тартрату контрольованого вивільнення залежно від значення гідрофільно-ліпофільного балансу, концентрації етерів сахарози і деяких фармако-технологічних показників таблеток [6].

Проведені дослідження з метою розробки матричних таблеток із сповільненим вивільненням, що містять екстракт порошку листя чорниці звичайної (*Vaccinium myrtillus* L.), з використанням ШНМ. Побудовано багат шаровий перцептрон з одним прихованим шаром. Кількості Methocel K4M, Methocel K100LV і Eudragit L100 використовували як вхідні фактори, які впливають на вивільнення АФІ з матричних таблеток. Кожен вхідний фактор досліджували на трьох рівнях відповідно до плану Бокса–Бенкена. Дані щодо вивільнення АФІ через 2, 8 і 16 год використовували як вихідні для навчання, тестування і перевірки нейронної мережі [14].

Запропонований підхід до застосування машинного навчання у процесі розробки технології таблеток кислоти ацетилсаліцилової з аторвастатином, який охоплює дослідження якісного та кількісного складу ДР. На першому етапі підбирали технологію таблеток і склад ДР із групи наповнювачів, регуляторів кислотності, дезінтеграторів, зв'язувальних речовин і стабілізаторів. На другому етапі вирішували проблему оптимізації, залежно від кількісного вмісту ДР [15].

Проведені дослідження з метою оптимізації рецептури тришарових матричних таблеток верапамілу гідрохлориду для хронотерапевтичного рН-незалежного вивільнення. Досліджували три незалежні змінні: масову частку верапамілу гідрохлориду у середньому шарі (x_1), вміст ксантанової камеди у середньому (x_2) та зовнішньому (x_3) шарах. Отримані таблетки оцінювали за такими показниками, як вивільнення у двох середовищах *in vitro*, стійкість до роздавлювання і стираність. На основі результатів цих випробувань була побудована функція бажаності, загальні значення якої використовували для моделювання ШНМ та множинної лінійної регресії [16].

Досліджували таблетки пропранолу гідрохлориду пролонгованого вивільнення з пресованим покриттям, до складу якого входили ГПМЦ, карбополу 971P і компресолу. За допомогою програми ШНМ проведено оптимізацію розроблених рецептур. Найбільш важливими факторами, що розглядалися програмою при оптимізації рецептур, були тип і співвідношення компонентів полімерної композиції в шарі покриття, співвідношення розподілу АФІ між ядром та оболонкою таблетки [17].

Дослідження технології двошарових плаваючих таблеток баклофену проводили з використанням ШНМ та багат факторного регресійного аналізу. Один шар таблеток забезпечував негайне вивільнення АФІ, а інший – підтримувальну дозу в організмі. Як незалежні змінні обрано вміст ГПМЦ K4M і вміст поліетиленоксиду WSR N10, а як залежні змінні досліджували кумулятивний відсоток вивільнення за 24 год (y_1), час, що необхідний для вивільнення 50 % АФІ (y_2), час флоації (плавання) таблеток (y_3). Результати експериментальних даних порівнювали з прогнозованими даними ШНМ, які показали меншу помилку порівняно з багат факторним регресійним аналізом [18].

Для валідації процесу грануляції в псевдозрідженому шарі використовували два типи ШНМ: багат шаровий перцептрон і генералізовану регресійну нейронну мережу. Порівнювали можливості навчання та точність цих двох типів мереж. Як незалежні вхідні змінні вивчали концентрацію зв'язувального розчину, температуру в камері псевдозрідженого шару, температуру шару гранул, тиск повітря, що розпилюється, швидкість розпилення зв'язуючого розчину, швидкість повітря та розмір серії для грануляції. Як вихідні змінні оцінювали розмір гранул, їхній розподіл за розмірами, текучість, кут укусу, коефіцієнт Гауснера. Обидва типи ШНМ вказували на важливість швидкості розпилення зв'язуючого розчину і тиску повітря для розпилення у процесі грануляції [19].

Вивчено вплив критичних показників якості (кількості супердезінтегрантів Ludiflash та Parteck) та критичних параметрів процесу (досліджували вплив трьох значень тиску пресування таблеток) на показники якості ородисперсних таблеток ондансетрону за допомогою програм ШНМ [4].

Для оптимізації вивільнення сальбутамолу сульфату з гідрофільних матричних таблеток використовували ШНМ. Експериментальні серії таблеток, розроблені для навчання, тестування та перевірки нейронної мережі, були сформовані за допомогою центрального композиційного плану з різним вмістом таких ДР, як ГПМЦ Methocel® K100M, ксантанова камедь, Carborol® 974P та водна дисперсія етилцелюлози Surelease. Ефективність мережі залежала від кількості вузлів у прихованому шарі. Оптимальною кількістю вузлів, які створили хорошу прогностичну

модель, були дев'ять. Розроблену мережу застосовували для вибору оптимального складу матричних таблеток салбутамолу сульфату пролонгованого вивільнення [20, 21].

Чотиришарову ШНМ використовували для прогнозування поведінки 14-ти різних АФІ з вмістом у складі таблеток від 10 до 80 %. У базу інтегровано велику кількість даних щодо фізико-хімічних показників АФІ, результатів дослідження таблеток на їх основі, а саме їх стійкості до роздавлення та розпадання. Дослідження показали, що за допомогою розробленої ШНМ було отримано відмінну модель прогнозування даних щодо розчинення. Функція чотиришарової моделі була значно кращою, ніж у звичайної тришарової моделі, незважаючи на те, що обидві моделі використовували однакову кількість вузлів та алгоритмів функцій активації [22].

ШНМ використовували з метою встановлення оптимального складу гідрофільних полімерних матричних таблеток мелатоніну. Отримано та досліджено профілі вивільнення 27-ми складів матричних таблеток із різною кількістю ГПМЦ, ксантанової камеді та Carborol 974P NF. Результати дослідження показали, що ШНМ із дев'ятьма нейронами в прихованому шарі дала найкращі результати і можливість встановити оптимальний склад таблеток мелатоніну із багатим профілем розчинення [23].

Проведені дослідження з розробки гастроретентивних плаваючих таблеток розиглітазону. У склад таблеток вводили ГПМЦ марки K100LV та K4M для підтримання тривалого вивільнення, а також натрію бікарбонат та лимонну кислоту як газотворювальні агенти. За допомогою ШНМ прогнозовано, визначено та порівняно показники профілів вивільнення діючої речовини, передбачено характеристики оптимальної рецептури [24].

Для полегшення зубного болю розроблено мукоадгезивні дентальні таблетки, які містили флурбіпрофен та лідокаїн. Досліджували вплив кількостей ГПМЦ та натрію альгілату на фізико-хімічні властивості таблеток, міцність та час мукоадгезії, індекс набухання, вивільнення АФІ *in vitro*. Для оптимізації складу таблеток із необхідними технологічними параметрами було застосовано ШНМ [25].

Для моделювання вивільнення АФІ з плаваючих матричних таблеток левофлорсацину гемігідрату використовували ШНМ. Як вхідні параметри для тренування, тестування і перевірки ШНМ застосовували різні концентрації ГПМЦ K4M, Eudragit RS100, натрію альгілату, гуарової камеді та час вивільнення АФІ, а як цільові параметри – відсоток вивільнення діючої речовини. Обрано найкращу модель для прогнозування вивільнення ліків із врахуванням вхідних даних для вибору оптимального складу таблеток [26].

ШНМ використовували для оптимізації вивільнення німодипіну з матричних таблеток за рівнянням нульового порядку. Досліджували вплив кількостей

ПЕГ 4000, ПВП K30, ГПМЦ K 100 та ГПМЦ E50 LV на кінетику вивільнення через 2 і 8 год. Було встановлено, що використання ШНМ з 8-ма прихованими шарами показало кращу відповідність для всіх відгуків порівняно з моделями регресійного аналізу [27].

ШНМ використовували для оптимізації складу матричних таблеток із незалежним від рН вивільненням карведилолу. Ентеросолюбильний полімер Eudragit L100 вводили до складу таблеток для подолання рН-залежної розчинності карведилолу. Досліджено вплив кількостей ГПМЦ K4M та Eudragit L100 на вивільнення діючої речовини. Використовуючи вміст ГПМЦ K4M і Eudragit L100 у складі таблеток і експериментальні результати розчинення, ШНМ прогнозувала кількість розчиненого карведилолу [28].

Проведені дослідження з метою встановлення оптимальної рецептури таблеток декскетопрофену трометамолу з метою уникнення налипання сумішей до прес-інструменту. Програми ШНМ спрогнозували необхідність додавання ДР до складу таблеток гліцерилдигенату для усунення адгезії. Однак враховуючи дані експериментальних досліджень перевагу надали натрію стеарилфумарату [29].

Розроблено модель ШНМ, що здатна прогнозувати вивільнення діючої речовини під час діалізу, враховуючи властивості АФІ та умови діалізу. Як об'єкти дослідження обрано дев'ять антигіпертензивних препаратів [30].

Нейронні мережі використовували для дослідження з розпізнавання символів (маркування) на таблетках [31].

Актуальним є питання визначення однорідності маси у половинках таблеток. З використанням ШНМ дослідили вплив фізико-хімічних властивостей сировини та процесу пресування на показники таблеток. Моделі ШНМ продемонстрували, що на однорідності порошкової маси значний вплив мають виробничі параметри та склад порошкових сумішей [32].

Розроблено базу даних для використання при розробці таблетованих препаратів. Проаналізовано вплив фізико-хімічних властивостей 14-ти АФІ, які вводили у оптимальний склад таблеток-плацебо, а потім досліджували такі властивості таблеток, як стійкість до роздавлення та розпадання. На основі експериментальних даних розроблено ШНМ, побудовано надійну модель кореляції між фізико-хімічними властивостями АФІ та показниками таблеток [33].

Проведені дослідження з використанням моделей ШНМ для прогнозування вивільнення натрію диклофенаку з цеолітів, що містили різне молярне співвідношення поверхнево-активних речовин (ПАР) і АФІ. Вхідними даними для тренування ШНМ були молярні співвідношення ПАР/АФІ, тобто вміст діючої речовини в модифікованих цеолітових сумішах. Тоді як вхідні дані використовували відсотки вивільнення АФІ у визначені періоди часу впродовж 8 год. Отримані результати підтвердили те, що модель багатошаро-

вого перцептронну показала найвищу кореляцію між експериментальними і передбачуваними показниками вивільненням діючої речовини [34].

При дослідженні впливу концентрації Eudragit L100 і тиску пресування на вивільнення аспірину з матричних таблеток було використано ШНМ. Ці дослідження ілюструють потенціал використання генералізованої регресійної нейронної мережі при розробці лікарських форм з пролонгованим вивільненням [35].

Проведено аналіз впливу фармацевтичних факторів на кінетику вивільнення натрію диклофенаку з матричних таблеток у досліді *in vitro*. Склади таблеток натрію диклофенаку з допоміжними речовинами Carborol® 71G та Kollidon® K-25 різних концентрацій були оптимізовані за допомогою штучної нейронної мережі. Як відгуки було обрано час розчинення *in vitro* у 5 різних періодах. Задовільний прогноз вивільнення діючої речовини продемонстрував придатність цього методу оптимізації при моделюванні лікарської форми з пролонгованим вивільненням [36].

ШНМ із багат шаровим перцептронном використовували для розробки матричних таблеток метформіну пролонгованого вивільнення. Досліджували вплив кількісного вмісту ГПМЦ K15M і ПВП K30 на трьох рівнях. Профілі розчинення *in vitro* через 1, 2, 4 і 8 год було обрано як вихідні змінні. Розраховані коефіцієнти відмінності і подібності свідчать, що не було різниці між прогнозованими і експериментально отриманими профілями вивільнення АФІ з оптимального складу препарату. Таким чином, це підтверджує потенціал створення ШНМ із багат шаровим перцептронном для розробки лікарських форм із пролонгованим вивільненням [37].

Дослідження із створення міні-таблеток у контексті дизайну якості (QbD) було проведено шляхом порівняння традиційно використовуваної багатолінійної регресії із методами регресії на основі штучного інте-

лекту для визначення оптимального складу. Так, даними методами досліджено вплив типу розчинника та розміру частинок порошкових мас для трьох наповнювачів для прямого пресування (лактози, прежелатинізованого крохмалю та кальцію фосфату двохосновного дигідрату), змішаних із гідрофільними або гідрофобними ДР. Визначали насипний об'єм, густину до і після усадки, індекс стисливості Карра, параметри стиснення, міцність таблеток, середню масу. І саме розрахунок із використанням ШНМ дав можливість адекватно проаналізувати усі відгуки і одночасно визначити оптимальний склад [38].

Розробка оптимального складу лікарських засобів у комерційних цілях вимагає проведення численних експериментальних досліджень. Аналіз отриманих даних та виявлення ключових взаємозв'язків між ними може бути складним процесом, який суттєво збільшує час і витрати, необхідні для створення лікарської форми та виходу продукту на ринок. Проте нові методи обчислення мають потенціал для прискорення моделювання даних. Нейронні та еволюційні обчислення набувають широкого визнання у сфері фармацевтичної розробки. Результати отримані за допомогою ШНМ часто є більш достовірними, ніж ті, які визначені при використанні традиційних статистичних методів [39, 40].

Висновки. Програми ШНМ є відмінними інструментами для розробки складу і технології, а також дослідження ЛЗ, які не тільки дають точні результати, але й значно скорочують необхідний для цього час і матеріальні ресурси. Використання статистичних програм на основі ШНМ спрощує процес створення твердих лікарських форм із модифікованим вивільненням, оптимізує дослідження їхньої стабільності і вивільнення з них діючих речовин.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

EXPERIMENTAL DESIGN IN RESEARCH AT THE CREATION OF TABLET MEDICINES

T. A. Hroshovyi¹, M. B. Demchuk¹, B. V. Pavliuk¹, N. M. Beley¹, L. V. Fizer², N. V. Malanchuk¹

1. Horbachevsky Ternopil National Medical University¹

Lviv Polytechnic National University²

grochovuy@tdmu.edu.ua

The aim of the work. Analysis and systematization of literature data on using the method of artificial neural networks in pharmaco-technological studies of tablet medicines with modified release.

Materials and Methods. The methods of information retrieval and analysis of literature data on using artificial neural networks for the design of the experiment in research to develop the composition and technology of solid dosage forms with modified release are used in the article.

Results and Discussion. The implementation of design quality in pharmaceutical development has stimulated researchers to active using the methods of statistical analysis in the design of the experiment. The development of machine learning methods, in particular artificial neural networks has allowed to apply them actively in the development of the composition and technology of solid dosage forms with modified release, in pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling. Examples

of using the statistical programs based on artificial neural networks to determine the relationship between independent variables and critical quality indicators of the obtained drugs are considered.

Conclusions. The artificial neural networks programs are excellent tools for the development of composition and technology, as well as for the study of drugs, which not only give accurate results, but also significantly reduce the time required and material resources. The use of statistical programs based on artificial neural networks simplifies the process of creating solid dosage forms with modified release, optimizes the study of their stability and the release of active substances.

Key words: experimental design; design quality; tablet medicines; artificial neural networks; modified release.

ДИЗАЙН ЭКСПЕРИМЕНТА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО СОЗДАНИЮ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Т. А. Грошовый¹, М. Б. Демчук¹, Б. В. Павлюк¹, Н. Н. Белей¹, Л. В. Физер², Н. В. Маланчук¹

Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МОЗ Украины¹
Национальный университет «Львовская политехника»²
grochoviy@tdmu.edu.ua

Цель работы. Анализ и систематизация данных литературы по использованию метода искусственных нейронных сетей при фармако-технологических исследованиях таблетированных лекарственных средств с модифицированным высвобождением.

Материалы и методы. В работе использованы методы информационного поиска, анализа данных литературы по использованию искусственных нейронных сетей, для дизайна эксперимента в исследованиях по разработке состава и технологии твердых лекарственных форм с модифицированным высвобождением.

Результаты и обсуждение. Внедрение дизайна качества в процесс фармацевтической разработки стимулировало ученых активно использовать методы статистического анализа в дизайне эксперимента. Развитие методов машинного обучения, в частности искусственных нейронных сетей, позволило активно их применять при разработке состава и технологии твердых лекарственных форм с модифицированным высвобождением, в фармакокинетическом и фармакодинамическом моделировании. Приведены примеры использования статистических программ на основе искусственных нейронных сетей для определения взаимосвязи между независимыми переменными и критическими показателями качества полученных лекарственных средств.

Выводы. Программы искусственных нейронных сетей являются отличными инструментами для разработки состава и технологии, а также исследования ЛС, которые не только дают точные результаты, но и значительно сокращают необходимое для этого время и материальные ресурсы. Использование статистических программ на основе ИНС упрощает процесс создания твердых лекарственных форм с модифицированным высвобождением, оптимизирует исследования их стабильности и высвобождения из них действующих веществ.

Ключевые слова: дизайн эксперимента; дизайн качества; таблетированные ЛС; искусственные нейронные сети; модифицированное высвобождение.

Список бібліографічних посилань

1. Ankith M., Surya Teja S. P., Damodharan N. Artificial Neural Networks: Functioning and applications in pharmaceutical industry. *Int. J. App. Pharm.* 2015. Vol. 10, Iss. 5. P. 28–33.
2. Artificial neural networks in evaluation and optimization of modified release solid dosage forms. S. Ibrić, J. Djuriš, J. Paročić. *Djurić Z. Pharmaceutics.* 2012. Vol. 4. P. 531–550.
3. A review literature and optimization of controlled drug delivery system using artificial neural network. N. S. Parmar, I. J. Sahilhusen, D. P. Alpesh et al. *JPS-BR.* 2015. Vol. 5, Iss. 3. P. 306–314.
4. Optimisation of ondansetron orally disintegrating tablets using artificial neural networks. B. Aksu, G. Yegen, S. Purisa et al. *Trop. J. Pharm. Res.* 2014. Vol. 13, Iss. 9. P. 1374–1383.
5. Predicting the outcome of granulation and tableting processes using different artificial intelligence methods. N. Sokolović, A. Tucak, M. Sirbubalo, E. Vranic. *СМВЕВІН.* 2019. P. 499–504.
6. Drug release control and system understanding of sucrose esters matrix tablets by artificial neural networks. K. Chansanroj, J. Petrović, S. Ibrić, G. Betz. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2011. Vol. 44, Iss. 3. P.321–331.
7. Modern optimization techniques in field of pharmacy. L. Ravi, P. Mehul, D. R. Patel, T. V. Bhatt. *RJPBCS.* 2010. Vol. 1, Iss. 2. P. 148–157.
8. Quality by design approach for tablet formulations containing spray coated ramipril by using artificial intelligence techniques. Buket Aksu, M. de Matas, E. Cevher et al. *International Journal of Drug Delivery.* 2012. Vol. 4. P. 59–69.
9. Quality by design approach: Application of artificial intelligence techniques of tablets manufactured by direct

- compression. Buket Aksu, A. Paradkar, M. de Matas et al. *AAPS PharmSciTech*. 2012. Vol. 13, Iss. 4. P. 1138–1146.
10. Design porosity osmotic tablet for delivering low and pH-dependent soluble drug using an artificial neural network. Patel Alpesh, T. Mehta, M. Patel et al. *Current Drug Delivery*. 2012. Vol. 9, Iss. 5. P. 459–467.
11. Optimization of matrix tablets controlled drug release using *Elman* dynamic neural networks and decision trees. J. Petrovic, S. Ibrić, Betz G, Z. Đurić. *Int. J. Pharm.* 2012. Vol. 428. P. 57–67.
12. Mendyk A., Jachowicz R., Doroczyński P. Artificial neural networks in the modeling of drugs release profiles from hydrodynamically balanced systems. *Acta Pol Pharm*. 2006. Vol. 63, Iss. 1. P. 75–80.
13. The effect of experimental design on the modeling of a tablet coating formulation using artificial neural networks. A. Philip Plumb, R. C. Rowe, P. York, Ch. Doherty. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2002. Vol. 16, Iss. 4-5. P. 281–288
14. Application of an artificial neural network for design of sustained-release matrix tablets containing vaccinium myrtillus leaf powder extract. Tetiana Ye. Kolisnyk, O. A. Ruban, N. Yu. Fil, S. A. Kutsenko. *AJP*. 2018. Vol. 12, Iss. 2. P. 136–145.
15. On machine learning approach for the design of pharmaceutical technology of tablets: acetyl salicylic acid with atorvastatin. V. Martsenyuk, T. Hroshoyi, O. Trygubchak et al. *Lecture Notes in Computer Science*. 2019. 11509 LNAI. P. 216–227.
16. Optimization of pH-independent chronotherapeutic release of verapamil HCl from three-layer matrix tablets. N. Al-Zoubi, H. S. Alkhatib, G. Alobaidi et al. *Int. J. Pharm.* 2015. Vol. 494, Iss. 1. P. 296–303.
17. Ali A. A., Ali A. M. Optimization of propranolol HCl release kinetics from press coated sustained release tablets. *Pharm. Dev. Technol.* 2013. Vol. 18, Iss. 5. P. 1238–1246.
18. Patel R., Shah D., Patel M. The application of "artificial neural network" in dosage form development of bi-layer floating tablets of baclofen. *Int. J. Sci. Tech.* 2011. Vol. 1, Iss. 6. P. 69–86.
19. Comparison between two types of Artificial Neural Networks used for validation of pharmaceutical processes, S. S. Behzadia, Ch. Prakasvudhisarn, J. Klocker et al. *Powder Technology*. 2009. Vol. 195, Iss. 2. P. 150–157.
20. Guler G. K., Eroglu H., Oner L. Development and formulation of floating tablet formulation containing rosiglitazone maleate using Artificial Neural Network. *J. Drug Deliv. Sci. Tec.* 2017. Vol. 39. P. 385–397.
21. Chaibva F., Burton M., Walker R. B. Optimization of salbutamol sulfate dissolution from sustained release matrix formulations using an artificial neural network. *Pharmaceutics*. 2010. Vol. 2, Iss. 2. P. 182–198.
22. Prediction of dissolution data integrated in tablet database using four-layered artificial neural networks. K. Takayama, S. Kawai, Y. Obata et al. *Chem. Pharm. Bull.* 2017. Vol. 65, Iss. 10. P. 967–972.
23. Optimization of melatonin dissolution from extended release matrices using artificial neural networking. D. Martarelli, L. Casettari, K. S. Shalaby et al. *Curr. Drug Deliv.* 2016. Vol. 13, Iss. 4. P. 565–573.
24. Chaibva F., Burton M., Walker R. B. Optimization of salbutamol sulfate dissolution from sustained release matrix formulations using an artificial neural network. *Pharmaceutics*. 2010. Vol. 2. P. 182–198.
25. Development of an ANN optimized mucoadhesive buccal tablet containing flurbiprofen and lidocaine for dental pain. H. Amjad, M. A. Syed, N. Abbas et al. *Acta Pharm.* 2016. Vol. 66, Iss. 2. P. 245–256.
26. Modeling and optimization of drug release from levofloxacin hemihydrate floating matrix tablet using artificial neural network. Khatri Neetu, P. Kaushal, A. Bilandi, M. K. Kumar. *WJPPS*. 2017. Vol. 6, Iss. 5. P. 659–667.
27. Artificial neural networks in the optimization of a nimodipine controlled release tablet formulation. P. Barmpalexis, F. I. Kanaze, K. Kachrimanis, E. Georgarakis. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2010. Vol. 74, Iss. 2. P. 316–323.
28. Development of pH-independent controlled release tablets of carvedilol using central composite design and artificial neural networks. E. Aktas, H. Eroglu, U. Kockan, L. Oner. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2013. Vol. 39, Iss. 8. P. 1207–1216.
29. Application of artificial neural networks in prediction of diclofenac sodium release from drug-modified zeolites physical mixtures and antiedematous activity assessment. D. Krajišnik, R. Stepanović-Petrović, M. Tomić et al. *J. Pharm. Sci.* 2014. Vol. 103, Iss. 4. P. 1085–1094.
30. Artificial neural network modeling for drug dialyzability prediction. K. Daheb, M. L. Lipman, P. Hildgen, J. J. Roy. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2013. Vol. 16, Iss. 5. P. 665–675.
31. Huynh T., Nguyen T. A new imprinted tablet recognition algorithm using polar transform and neural networks. *2015 International Conference on Advanced Technologies for Communications (ATC)*, Ho Chi Minh City. 2015. P. 38–43.
32. Sovány T., Kása P., Pintye-Hódi K. Modeling of subdivision of scored tablets with the application of artificial neural networks. *J. Pharm. Sci.* 2010. Vol. 99, Iss. 2. P. 905–915.
33. Ashwinkumar D. P., Anjali A., Rutesh H. D. Development of polyvinylpyrrolidone-based spray-dried solid dispersions using response surface model and ensemble artificial neural network. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013. Vol. 102, Iss. 6. P. 1847–1858.
34. Optimization of dexketoprofen trometamol tablet formulations utilizing different modeling techniques and the quality by design. O. Demir, B. Aksu, Y. Ozsoy, A. Araman. *Lat. AM J Pharm.* 2016. Vol. 35, Iss. 4. P. 813–825.
35. Artificial neural networks in the modeling and optimization of aspirin extended release tablets with Eudragit L 100 as matrix substance. S. Ibrić, M. Jovanović, Z. Djurić et al. *AAPS PharmSciTech*. 2003. Vol. 4, Iss. 1. P. E9.
36. Application of design of experiments and multilayer perceptrons neural network in the optimization of diclofenac sodium extended release tablets with Carbolpol 71G. B. Ivić, S. Ibrić, N. Cvetković et al. *Chem.*

Pharm. Bull. 2010. Vol. 58, Iss. 7. P. 947–949.

37. Optimization of metformin HCl 500 mg sustained release matrix tablets using Artificial Neural Network (ANN) based on Multilayer Perceptrons (MLP) model. U. Mandal, V. Gowda, A. Ghosh et al. *Chem. Pharm. Bull.* 2008. Vol. 56, Iss. 2. P. 150–155.
38. Comparison of multi-linear regression, particle swarm optimization artificial neural networks and genetic programming in the development of mini-tablets. P. Barm-palexis, A. Karagianni, G. Karasavvaides, K. Kachrima-

nis. Int. J. Pharm. 2018. Vol. 551, Iss. 1–2. P. 166–176.

39. Colbourn E. A., Rowe R. C. Novel approaches to neural and evolutionary computing in pharmaceutical formulation: challenges and new possibilities. *Future Med Chem.* 2009. Vol. 1, Iss. 4. P. 713–726.
40. Pharmaceutical product development and preformulation studies: early approaches, present scenario and future prospects. J. S. Patil, S. C. Marapur, M. V. Kamalapur, S. S. Shiralshetti. *RJPBCS.* 2010. Vol.1, Iss 3. P. 782–789.

References

1. Ankith M, Surya Teja SP, Damodharan N. Artificial neural networks: Functioning and applications in pharmaceutical industry. *Int J App Pharm.* 2015;10(5): 28-33. DOI: 10.22159/ijap.2018v10i5.28300
2. Ibrić S, Djurić J, Parojčić J, Djurić Z. Artificial neural networks in evaluation and optimization of modified release solid dosage forms. *Pharmaceutics.* 2012;4: 531-50. DOI: 10.3390/pharmaceutics4040531
3. Nitin SP, Sahilhusen IJ, Alpesh DP, Mukesh RP. A Review literature and optimization of controlled drug delivery system using artificial neural network. *JPSBR.* 2015;5(3): 306-14.
4. Aksu B, Yegen G, Purisa S, Cevher E, Ozsoy Y. Optimisation of ondansetron orally disintegrating tablets using artificial neural networks. *Trop J Pharm Res.* 2014;13(9): 1374-83. DOI: 10.4314/tjpr.v13i9.1
5. Sokolović N, Tucak A, Sirbubalo M, Vranic E. Predicting the outcome of granulation and tableting processes using different artificial intelligence methods. *CMBEBIH.* 2019: 499-504. DOI: 10.1007/978-3-030-17971-7_74
6. Chansanroj K, Petrović J, Ibrić S, Betz G. Drug release control and system understanding of sucrose esters matrix tablets by artificial neural networks. *European journal of pharmaceutical sciences.* *Eur J Pharm Sci.* 2011;44: 321-31. DOI: 10.1016/j.ejps.2011.08.012.
7. Ravi L, Mehul P, Patel DR, Bhatt T V. Modern optimization techniques in field of pharmacy. *RJPBCS.* 2010;1(2): 148-57.
8. Aksu B, de Matas M, Cevher E, Özsoy Y, Güneri T, York P. Quality by design approach for tablet formulations containing spray coated ramipril by using artificial intelligence techniques. *International Journal of Drug Delivery.* 2012;4: 59-69.
9. Aksu B, Paradkar A, de Matas M, Ozer O, Güneri T, York P. Quality by design approach: Application of artificial intelligence techniques of tablets manufactured by direct compression. *AAPS PharmSciTech.* 2012;13(4): 1138-46. DOI:10.1208/s12249-012-9836-x.
10. Patel A, Mehta T, Patel M, Patel K, Patel N. Design porosity osmotic tablet for delivering low and pH-dependent soluble drug using an artificial neural network. *Curr Drug Deliv.* 2012;9(5): 459-67. DOI: 10.2174/156720112802650662.
11. Petrović J, Ibrić S, Betz G, Đurić Z. Optimization of matrix tablets controlled drug release using Elman dynamic neural networks and decision trees. *Int J Pharm.* 2012;428(1-2): 57-67. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2012.02.031.
12. Mendyk A, Jachowicz R, Dorozynski P. Artificial neural networks in the modeling of drugs release profiles from hydrodynamically balanced systems. *Acta Pol Pharm.* 2006;63(1): 75-80.
13. Plumb APH, Rowe RC, York P, Doherty Ch. The effect of experimental design on the modeling of a tablet coating formulation using artificial neural networks. *Eur J Pharm Sci.* 2002;16(4-5): 281-8. DOI: 10.1016/S0928-0987(02)00112-4.
14. Kolisnyk TYe, Ruban OA, Fil NYu, Kutsenko SA. Application of an Artificial Neural Network for design of sustained-release matrix tablets containing vaccinium myrtillus leaf powder extract. *AJP.* 2018;12(2): 136-45. DOI: 10.22377/ajp.v12i02.2326.
15. Martsenyuk V, Hroshovyi T, Trygubchak O, Kłos-Witkowska A. On machine learning approach for the design of pharmaceutical technology of tablets: Acetyl salicylic acid with atorvastatin. *Lecture Notes in Computer Science.* 2019;11509 LNAI:216-27. DOI: 10.1007/978-3-030-20915-5_20.
16. Al-Zoubi N, Alkhatib HS, Alobaidi G, Abdel-Rahim S, Obeidat W, Malamataris S. Optimization of pH-independent chronotherapeutic release of verapamil HCl from three-layer matrix tablets. *Int J Pharm.* 2015;494(1):296-303. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2015.08.021.
17. Ali AA, Ali AM. Optimization of propranolol HCl release kinetics from press coated sustained release tablets. *Pharm Dev Technol.* 2013;18(5): 1238-46. DOI: 10.3109/10837450.2012.685660.
18. Patel R, Shah D. The application of "artificial neural network" in dosage form development of bilayer floating tablets of baclofen. *Int J Sci Tech.* 2011;6(1): 69-86.
19. Behzadi ShS, Prakasvudhisarn Ch, Klocker J, Wolschann P, Viernstein H. Comparison between two types of Artificial Neural Networks used for validation of pharmaceutical processes. *Powder Technology.* 2009;195(2): 150-7. DOI: 10.1016/j.powtec.2009.05.025.
20. Guler GK, Eroglu H, Oner L. Development and formulation of floating tablet formulation containing rosiglitazone maleate using Artificial Neural Network. *J Drug Deliv Sci Tec.* 2017;39: 385-97. DOI: 10.1016/j.jddst.2017.04.029.
21. Chaibva F, Burton M, Walker RB. Optimization of Salbutamol Sulfate Dissolution from Sustained Release Matrix Formulations Using an Artificial Neural Network.

- Pharmaceutics. 2010;2(2): 182-98. DOI:10.3390/pharmaceutics2020182.
22. Takayama K, Kawai S, Obata Y, Todo H, Sugibayashi K. Prediction of dissolution data integrated in tablet database using four-layered artificial neural networks. *Chem Pharm Bull.* 2017;65(10): 967-972. DOI: 10.1248/cpb.c17-00539.
 23. Martarelli D, Casertari L, Shalaby KS, Soliman ME, Cespi M, Bonacucina G et al. Optimization of melatonin dissolution from extended release matrices using artificial neural networking. *Curr Drug Deliv.* 2016;13(4): 565-73. DOI: 10.2174/1567201812666150608101528.
 24. Chaibva F, Burton M, Walker RB. Optimization of salbutamol sulfate dissolution from sustained release matrix formulations using an artificial neural network. *Pharmaceutics.* 2010;2(2): 182-98. DOI:10.3390/pharmaceutics2020182.
 25. Hussain A, Syed MA, Abbas N, Hanif S, Arshad MS, Bukhari NI et al. Development of an ANN optimized mucoadhesive buccal tablet containing flurbiprofen and lidocaine for dental pain. *Acta Pharm.* 2016;66(2): 245-56. DOI: 10.1515/acph-2016-0020.
 26. Khatri N, Kaushal P, Bilandi A, Kumar MK. Modeling and optimization of drug release from levofloxacin hemihydrate floating matrix tablet using artificial neural network. *WJPPS.* 2017;6(5): 659-667. DOI: 10.20959/wjpps20175-8973
 27. Barmpalexis P, Kanaze FI, Kachrimanis K, Georgarakis E. Artificial neural networks in the optimization of a nimodipine controlled release tablet formulation. *Eur J Pharm Biopharm.* 2010;74(2):316-23. DOI: 10.1016/j.ejpb.2009.09.011.
 28. Aktas E, Eroglu H, Kockan U, Oner L. Systematic development of pH-independent controlled release tablets of carvedilol using central composite design and artificial neural networks. *Drug Dev Ind Pharm.* 2013;39(8): 1207-16. DOI: 10.3109/03639045.2012.705291.
 29. Krajišnik D, Stepanović-Petrović R, Tomić M, Micov A, Ibrić S, Milić J. Application of artificial neural networks in prediction of diclofenac sodium release from drug-modified zeolites physical mixtures and antiedematous activity assessment. *J Pharm Sci.* 2014;103(4):1085-94. DOI: 10.1002/jps.23869.
 30. Daheb K, Lipman ML, Hildgen P, Roy JJ. Artificial neural network modeling for drug dialyzability prediction. *J Pharm Pharm Sci.* 2013;16(5): 665-75. DOI: 10.18433/j35c8b
 31. Huynh T, Nguyen T "A new imprinted tablet recognition algorithm using polar transform and neural networks," *2015 International Conference on Advanced Technologies for Communications (ATC)*, Ho Chi Minh City, 2015. DOI: 10.1109/ATC.2015.7388356
 32. Sovány T, Kása P, Pintye-Hódi K. Modeling of subdivision of scored tablets with the application of artificial neural networks. *J Pharm Sci.* 2010;99(2): 905-15. DOI: 10.1002/jps.21853
 33. Ashwinkumar DP, Anjali A, Rutesh HD. Development of polyvinylpyrrolidone-based spray-dried solid dispersions using response surface model and ensemble artificial neural network. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2013;102(6): 1847-1858. DOI: 10.1002/jps.23526.
 34. Demir O, Aksu B, Ozsoy Y, Araman A. Optimization of dexketoprofen trometamol tablet formulations utilizing different modeling techniques and the quality by design. *Lat AM J Pharm.* 2016;35(4): 813-25.
 35. Ibrić S, Jovanović M, Djurić Z, Parojčić J, Petrović SD, Solomun L et al. Artificial neural networks in the modeling and optimization of aspirin extended release tablets with Eudragit L 100 as matrix substance. *AAPS PharmSciTech.* 2003;4(1): E9. DOI: 10.1208/pt040109.
 36. Ivić B, Ibrić S, Cvetković N, Petrović A, Trajković S, Djurić Z. Application of design of experiments and multilayer perceptrons neural network in the optimization of diclofenac sodium extended release tablets with Carbopol 71G. *Chem Pharm Bull.* 2010;58(7): 947-9. DOI: 10.1248/cpb.58.947.
 37. Mandal U, Gowda V, Ghosh A, Bose A, Bhaumik U, Chatterjee B et al. Optimization of metformin HCl 500 mg sustained release matrix tablets using Artificial Neural Network (ANN) based on Multilayer Perceptrons (MLP) model. *Chem Pharm Bull.* 2008;56(2): 150-5. DOI: 10.1248/cpb.56.150.
 38. Barmpalexis P, Karagianni A, Karasavvaides G, Kachrimanis K. Comparison of multi-linear regression, particle swarm optimization artificial neural networks and genetic programming in the development of mini-tablets. *Int J Pharm.* 2018;551(1-2): 166-76. DOI 10.1016/j.ijpharm.2018.09.026.
 39. Colbourn EA, Rowe RC. Novel approaches to neural and evolutionary computing in pharmaceutical formulation: challenges and new possibilities. *Future Med Chem.* 2009;1(4): 713-26. DOI: 10.4155/fmc.09.57.
 40. Patil JS, Marapur SC, Kamalapur MV, Shiralshetti SS. Pharmaceutical product development and preformulation studies: early approaches, present scenario and future prospects. *RJPBCS.* 2010;1(3): 782-9.

Відомості про авторів

Грошовий Т. А. – д. фармацевт. наук, професор, завідувач кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна. E-mail: grochovuy@ukr.net, ORCID 0000-0002-6427-2158.

Демчук М. Б. – канд. фармацевт. наук, доцент кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна. E-mail: pavljukm@tdmu.edu.ua, ORCID 0000-0002-9105-2302.

Павлюк Б. В. – доктор філософії з фармації, асистент кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна. E-mail: bohdana.vons@gmail.com, ORCID 0000-0003-1276-0114.

Белей Н. М. – канд. фармацевт. наук, доцент кафедри управління та економіки фармацевції з технологією ліків, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна. E-mail: beley@tdmu.edu.ua, ORCID 0000-0002-3682-2829.

Фізер Л. В. – магістрант кафедри технології біологічно активних сполук, фармацевції та біотехнології, Національний університет «Львівська політехніка», Львів, Україна. E-mail: lyubo4kafizer@gmail.com.

Маланчук Н. В. – провізор-інтерн, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна. E-mail: nadia700555@gmail.com, ORCID 0000-0002-0175-7502.

Information about the authors

Hroshovyi T. A. – DSc (Pharmacy), Professor, Head of the Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. E-mail: grochovuy@ukr.net, ORCID 0000-0002-6427-2158.

Demchuk M. B. – PhD (Pharmacy), Associate Professor of the Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. E-mail: pavljukm@tdmu.edu.ua, ORCID 0000-0002-9105-2302.

Pavliuk B. V. – PhD (Pharmacy), Assistant Professor of the Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. E-mail: bohdana.vons@gmail.com, ORCID 0000-0003-1276-0114.

Beley N. M. – PhD (Pharmacy), Associate Professor of the Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. E-mail: beley@tdmu.edu.ua, ORCID 0000-0002-3682-2829.

Fizer L. V. – graduate student of the Department of Technology of Biologically Active Substances, Pharmacy and Biotechnology, Lviv Polytechnic National University, Lviv, Ukraine. E-mail: lyubo4kafizer@gmail.com.

Malanchuk N. V. – pharmacist-intern, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. E-mail: nadia700555@gmail.com, ORCID 0000-0002-0175-7502.