

PHARMACOVIGILANCE IN THE PROCESS OF MEDICINAL AGENTS PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT FOR PEDIATRICS**Z.M. Polova, L.O. Gala, T.S. Nehoda***Bogomolets National medical university, Kyiv, Ukraine*

Introduction. *Pharmaceutical development and implementation of original medicinal agents into production is a long and costly process that requires significant financial costs and intellectual contributions at each stage of the drug life cycle: synthesis of chemical compounds, selection of the optimal composition of extracts and other active pharmaceutical ingredients (API), cultivation and standardization of medicinal plant raw materials (MPRW), microbiological cultivation of biotechnology products, as well as further pharmacological, pharmaceutical and technological, analytical and other types of research.*

Purpose. *To analyze the features of pharmacovigilance during the pharmaceutical development of medicinal agents for pediatrics.*

Materials and methods. *During the study, we applied general theoretical scientific methods, such as the bibliographic method, the method of system analysis, information synthesis and generalization.*

Results. *The basis for risk management, which was aimed at ensuring the quality and safety of drugs, can serve as data obtained during research in the terms of pharmaceutical development. It is worth noting that the quality standards that the medicinal agent has to meet cannot be checked in the finished drug; as they have to be followed during the development phase. Variations in the composition and while production processes take place, that may occur during development and during the life cycle, should be considered as opportunities for deepening knowledge for further determination of the the space of project parameters. In addition, it may be useful to engage relevant information obtained during the experiments, the result of which was unexpected.*

Conclusions. *The pharmacovigilance process should be carried out throughout the life cycle of the medicinal agent for pediatrics – from the in silico stage to the end of the marketing period for identified adverse reactions at various stages of preclinical and clinical studies, analysis, prevention and subsequent formation of its safety and efficiency profile. Safety and quality should be laid as a basis for the initial stage of pharmaceutical development of both original and generic drugs.*

Key words: *pharmaceutical development, pharmacovigilance, dosage of pediatric drugs, drug safety, adverse drug reactions, pediatrics, pharmacotherapy.*

ФАРМАКОНАГЛЯД У ПРОЦЕСІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ПЕДІАТРІЇ**Ж.М. Полова, Л.О. Гала, Т.С. Негода***Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна*

Вступ. *Фармацевтична розробка та впровадження у виробництво оригінальних лікарських засобів (ЛЗ) є довготривалим та дорогорітним процесом, що потребує значних фінансових витрат та інтелектуальних внесків на кожному з етапів життєвого циклу лікарського препарату: синтез хімічних сполук, вибір оптимальної композиції екстрактів та інших активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), вирощування та стандартизація лікарської рослинної сировини (ЛРС), мікробіологічне культивування продуктів біотехнології, а також подальші фармакологічні, фармако-технологічні, аналітичні та інші види досліджень.*

Метою дослідження було проаналізувати особливості фармаконагляду в ході фармацевтичної розробки лікарських засобів для педіатрії.

Матеріали та методи. *Під час проведення дослідження нами було застосовано загальнотеоретичні наукові методи, такі як бібліографічний метод, метод системного аналізу, інформаційного синтезу та узагальнення.*

Результати. *Основою для управління ризиками, яка була скерована на забезпечення якості та безпеки ЛЗ, можуть слугувати дані, одержані при дослідженнях в ході фармацевтичної розробки. Варто зазначити, що норми якості, яким має відповідати лікарський препарат, не можуть бути перевірені в готовому ЛЗ; оскільки вони мають бути дотримані на етапі розробки. Варіації в складі та в ході виробничих процесів, які можуть виникати під час розробки і протягом життєвого циклу, мають розглядатися як можливості поглиблення знань для подальшого визначення простору проєктних параметрів. Крім того, може стати в*

нагоді залучення відповідних відомостей, одержаних в ході експериментів, результат яких був неочікуваним.

Висновки. Процес фармаконагляду має здійснюватися протягом всього життєвого циклу лікарського засобу для педіатрії – від стадії *in silico* до кінця періоду маркетингу для виявлених побічних реакцій на різних стадіях доклінічних і клінічних досліджень, аналізу, профілактики і подальшого формування його профілю безпеки і ефективності. Безпека та якість мають закладатися як підґрунтя на первинному етапі фармацевтичної розробки як оригінальних, так і генеричних ліків.

Ключові слова: фармацевтична розробка, фармаконагляд, дозування педіатричних ліків, безпека ліків, побічні реакції лікарських засобів, педіатрія, фармакотерапія.

Вступ. Фармацевтична розробка та впровадження у виробництво оригінальних лікарських засобів (ЛЗ) є довготривалим та дороговартістним процесом, що потребує значних фінансових витрат та інтелектуальних внесків на кожному з етапів життєвого циклу лікарського препарату: синтез хімічних сполук, вибір оптимальної композиції екстрактів та інших активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), вирощування та стандартизація лікарської рослинної сировини (ЛРС), мікробіологічне культивування продуктів біотехнології, а також подальші фармакологічні, фармако-технологічні, аналітичні та інші види досліджень [3].

Метою дослідження було проаналізувати особливості фармаконагляду в ході фармацевтичної розробки лікарських засобів для педіатрії.

Матеріали та методи дослідження. Під час проведення дослідження нами було застосовано загальнотеоретичні наукові методи, такі як бібліографічний метод, метод системного аналізу, інформаційного синтезу та узагальнення.

Результати дослідження та їх обговорення. Під час фармацевтичної розробки необхідно забезпечити процес створення якісного, безпечного та ефективного ЛЗ і власне процес його виробництва для постійного випуску продукції із регламентованими функціональними характеристиками. Основою для визначення простору проектних параметрів, специфікацій і виробничого контролю слугують інформація та знання, а також досвід виробництва, отримані під час досліджень в процесі фармацевтичної розробки, які сприяють науковому розумінню вказаних стадій виробництва [1].

Основою для управління ризиками, яка була скерована на забезпечення якості та безпеки ЛЗ, можуть слугувати дані, одержані при дослідженнях в ході фармацевтичної розробки. Варто зазначити, що норми якості, яким має відповідати лікарський препарат, не можуть бути перевірені в готовому ЛЗ; оскільки вони мають бути дотримані на етапі

розробки. Варіації в складі та в ході виробничих процесів, які можуть виникати під час розробки і протягом життєвого циклу, мають розглядатися як можливості поглиблення знань для подальшого визначення простору проектних параметрів. Крім того, може стати в нагоді залучення відповідних відомостей, одержаних в ході експериментів, результат яких був неочікуваним [1].

В галузі фармацевтичної промисловості розробка технології АФІ складається з багатьох етапів та бере свій початок з ідеї, а саме формули молекули. На початковому етапі здійснюється бібліографічний пошук потенційного напрямку синтезу молекули, беручи до уваги патентний захист АФІ, комерційну наявність вихідної сировини та можливість застосування доступних потужностей виробництва та можливого доукомплектування.

Первинні вихідні хімічні сполуки були виділені з природних речовин рослинного, тваринного або людського походження, але сполуки-лідери більш часто отримуються з цільового хімічного синтезу, завданням якого є зв'язок з відомими структурами рецепторів і ферментів або з випадкового високошвидкісного скринінгу чи скринінгу, призначеного для рецепторів. В останні роки вищеописаний процес набув ще більш широкого розповсюдження, оскільки він сприяє розробці лікарських засобів. Поява сучасних комп'ютерних технологій, робототехніки та сучасного лабораторного обладнання ознаменувала початок застосування високопродуктивного скринінгу, який може перевірити великі «бібліотеки» хімічних сполук на декількох екранах одночасно (які можуть доставляти до 120000 аналізів щодоби). Іншим методом визначення сполук-лідерів є «віртуальний скринінг» (який також носить назву скринінгу *in silico*), що визначається як «вибір сполук шляхом оцінки їх бажаності в обчислювальній моделі». Хімічні речовини, що успішно пройшли скринінг, володіють своєю потентністю та селективністю, є підтвердженими біохімічними або

клітинними аналізами *in vitro*. Це, як правило, супроводжується функціональними біохімічними та фармакологічними тестами *in vitro*, а потім фармакодинамічними та фармакокінетичними тестами *in vitro* та *in vivo*. Отримані дані про токсикологічні властивості на цьому етапі закладають підґрунтя профілю безпеки потенційного ЛЗ і можуть розглядатися як ранній етап доринкової стадії фармаконагляду. Наступним обов'язковим кроком є проведення токсикологічних тестувань, щоб повідомити про ймовірний профіль безпеки лікарських засобів. Після того, як всі доклінічні тестування задовольнили мінімальні критерії відбору, сполука переходить від «лідера» до «кандидата» і висувається на клінічні випробування [9].

Молекула-лідер просувається через необхідне токсикологічне тестування (враховуючи генотоксичність, фармакологію безпеки у всіх біологічних системах, токсичність одноразових та багаторазових доз та токсикокінетичні дослідження) задля надання можливості проведення доклінічних та наступних клінічних досліджень. Репродуктивна токсикологія у тварин чоловічої та жіночої статі та довгострокове тестування канцерогенності також є передумовами для подання запиту на схвалення препарату [9].

Необхідним моментом є розуміння особливостей лікарської речовини перед розробкою лікарської форми. Значна частина субстанцій, які використовуються сьогодні, є твердими речовинами, а значна частина з них – це чисті хімічні сполуки кристалічної або аморфної структури; деякі з них зустрічаються як оптичні ізомери, а деякі є безводними або водними. Вибір належної форми лікарського препарату (наприклад, основа, сіль, безводний, гідрат) має вирішальне значення для забезпечення розчинності, абсорбції та стабільності. Чистота хімічної речовини необхідна для її ідентифікації, а також для оцінки її хімічних, фізичних і біологічних властивостей. Хімічні властивості включають структуру, форму та реактивність препарату. Властивості, які можуть вплинути на розчинення препарату та біодоступність, включають фізичні характеристики, такі як розмір частинок, кристалічна структура та розчинність. Інші важливі фізичні властивості включають фізичний опис і температуру плавлення. Здатність препарату проходити через різні біологічні мембрани, щоб досягти місця своєї дії, в результаті викликаючи біологічну відповідь, входить в біологічні властивості лікарського засобу [2].

Переносимість ЛЗ впливає на якість життя пацієнта іноді більше, ніж саме захворювання. Фахівці з фармаконагляду, які оцінюють критерій користь/ризик, зосереджуються на ключових перевагах та ризиках, тоді як «незначні» події, що пов'язані з поганою переносимістю (місцевим подразненням, печією, нудотою), про які повідомляють пацієнти, зазвичай залишаються низькими у списку пріоритетів. Тому посилення фармаконагляду на цьому етапі розробки ЛЗ також є дуже важливим. Для цього є ряд причин.

По-перше, розробка ЛЗ, орієнтованих на пацієнта, і участь пацієнтів у прийнятті рішень про лікування визнається одним з ключових факторів розвитку лікарських засобів [8].

Існує зростаюча потреба у включенні досвіду, перспектив і пріоритетів пацієнтів у розробці та оцінці ЛЗ. Ця ініціатива може призвести до більш високої видимості подій, які можна охарактеризувати як переносимість.

По-друге, прямі повідомлення пацієнтів про побічні реакції на лікарські засоби навіть без залучення працівників галузі охорони здоров'я набирають обертів у багатьох юрисдикціях.

По-третє, існують регуляторні зусилля, спрямовані на те, щоб зробити безпеку пацієнтів зрозумілою для пацієнта, зокрема, ініціатива Європейського агентства з лікарських засобів опублікувати підсумки плану управління ризиками (RMP). Вони продовжують слугувати інструментом для представлення та підвищення критерію користь/ризик, але не дозволяють представити перспективу ризиків, що стосується пацієнта [8].

Нарешті, не впливаючи на ключові ризики, переносимість впливає на якість життя. Якісні скориговані роки життя все частіше використовуються в оцінці технологій охорони здоров'я, а переносимість відіграє роль як у безпеці, так і в якості життя цієї оцінки.

Допоміжні речовини повинні бути піддані тим же дослідженням на токсичність, що і ті, що вимагаються для АФІ, щоб захистити пацієнта від побічних реакцій. Однак більшість допоміжних речовин, які використовувалися протягом десятиліть, вважають «безпечними», враховуючи, що ніяких побічних реакцій у людей протягом десятиків років не спостерігалось [5].

Ще один ключовий етап, що може потенційно вплинути на безпеку ЛЗ – лабораторна аналітична розробка. В ході цього етапу здійснюється пошук виробників вихідної сировини за оптимальною вартістю

та якістю, розробка лабораторних методів синтезу молекули, окрема розробка способів очистки АФІ (доведення до якості, зазначеної в провідних фармакопеях) та виділення АФІ з певними фізико-технологічними характеристиками, які є значущими у разі розробки технології отримання готової лікарської форми (ГЛФ). Розробка аналітичних методів контролю вихідної сировини, наступних проміжних продуктів та остаточного АФІ вимагає особливої уваги. Отримані зразки АФІ піддаються стрес дослідженням, вивчається їх стабільність та можливість одержання бажаної ГЛФ. Розраховується первинна собівартість технології за встановленими нормами на основі отриманої лабораторної методики.

Наступний етап реалізується шляхом проведення дослідно-промислової апробації технології синтезу АФІ під час виробництва, що є трансфером та масштабуванням на пілотну та промислову схеми. Проводиться коригування та оптимізація технології синтезу на стадії переходу від лабораторного до промислового устаткування. Промисловий регламент технології синтезу АФІ підлягає формуванню, в ньому фіксуються технологічні особливості процесу. Стабільність та аналітична чистота мають бути вивчені в отриманих зразках. У разі твердих АФІ – досліджується явище поліморфізму та розмір часток (кристалу). Дослідно-промислова апробація лабораторної технології одержання ГЛФ здійснюється з промислових зразків АФІ. У разі необхідності остання стадія ідентифікації та очистки АФІ змінюється для одержання необхідних фізико-технологічних характеристик.

Метою першої фази клінічних випробувань є отримання ранніх показань, фармакологічних ефектів, безпеки та побічних реакцій лікарського препарату. Перша фаза випробувань включає невелику кількість здорових людей, і саме під час таких випробувань препарат буде вперше застосований серед людей.

Друга фаза випробувань починається після встановлення початкової безпеки лікарського засобу. Ці випробування досліджують безпеку та терапевтичну ефективність препарату у хворих людей з досліджуваним захворюванням або станом здоров'я [6].

Третя фаза випробувань включає набагато більше учасників, ніж попередні етапи, і часто є мультинаціональною. Метою дослідження третьої фази є демонстрація ефективності та безпеки обраного найбільш безпечного режиму дозування у більшої групи

пацієнтів, для яких він призначений. Ефективність і безпечність нового препарату має бути порівняна з поточним стандартом лікування за допомогою рандомізованого контрольованого дослідження.

Четверта фаза випробувань, яку іноді називають постмаркетинговими дослідженнями, проводяться після того, як препарат був зареєстрований до застосування на основі результатів випробування третьої фази. Лікарський препарат оцінюється серед більшої кількості пацієнтів і, можливо, підгруп пацієнтів у популяції з метою встановлення довгострокової ефективності та безпеки препарату [6].

Оформлення пакету документів на реєстрацію, драг мастер файл (ДМФ) є фінальним етапом фармацевтичної розробки ЛЗ. Досьє на активну субстанцію (ДМФ), яке містить загальні дані про АФІ, опис технологічного процесу, валідацію технологічного процесу, аналітичні методики, валідацію аналітичних методик, вивчення стабільності, передається на реєстрацію в уповноважений орган. Після проходження процедури реєстрації, починається комерційний випуск ЛЗ (період маркетингу). На цьому етапі виникають небажані ризики, що мають бути в фокусі уваги фахівця з фармаконагляду.

Відомо, що застосування лікарських засобів у педіатричних пацієнтів визначено як фактор ризику виникнення лікарських помилок. Хорватські дослідники описали та визначили першопричини помилок у лікуванні дітей та підлітків, про які спонтанно повідомляло Агентство з лікарських засобів і медичних пристроїв Хорватії. Пошук у базі даних агентства щодо побічних реакцій на лікарські засоби було здійснено за допомогою стандартизованого запиту MedDRA. Випадки, коли помилки прийому ліків траплялися у пацієнтів віком до 18 років, аналізувалися відповідно до вікової групи та статі пацієнтів, найменування діючих речовин. Для перших 30 активних речовин, про які найчастіше повідомлялося, було проведено поглиблений аналіз, щоб виявити першопричину помилок при лікуванні.

Загалом до Агентства було спонтанно надіслано 6254 звіти, з яких 1947 (31 %) містили принаймні один бажаний термін, що належить до помилок у стандартизованому запиті MedDRA. Більше половини пацієнтів, у яких спостерігалися помилки при лікуванні, належали до вікової групи 2-11 років (66 %) і чоловічої статі (53 %). Найбільш часто зареєстровані включали випадковий вплив продукту на дитину (64 %) і випадкове

передозування (17 %). Основні причини помилок у лікуванні для перших 30 активних речовин, які найчастіше використовувалися, включали неправильне тлумачення призначеної дози через дуже малий об'єм, що призвело до передозування сальбутамолом; заміна одиниць мілілітра та міліграма, що призводить до передозування розчином парацетамолу; взаємозаміна між лікарськими засобами через подібність основної упаковки, що призводить до передозування холекальциферолом, і взаємозаміна між пероральним розчином і сиропом, що призводить до передозування вальпроатами [7].

Індійськими вченими було проведено обсерваційне дослідження, щоб визначити величину помилок дозування, зроблених батьками. Батьків дітей віком 6-60 місяців було проінструктовано відміряти 5 мл сиропу парацетамолу за допомогою будь-якого приладу (ложка з нержавіючої сталі, одноразовий пластиковий шприц, дозувальна чашка з вигравіруваним маркуванням). Квант вимірної дози був підтверджений за допомогою каліброваного скляного циліндра. Похибка була визначена як відхилення понад 10 % навколо призначеної дози. З 386 учасників 72 (18,65 %) припустилися помилки, 58 (15,02 %) і 14 (3,62 %) зробили незначні та помірні помилки відповідно. Мірний стакан (270, 69,95 %) був найпоширенішим вибраним пристроєм. Використання шприца було пов'язане з більш точними вимірюваннями ($P < 0,05$), причому лише 3 (3,57 %) зробили помилку порівняно з 18 (56,25 %) і 51 (18,88 %), які зробили помилку з ложкою та чашкою відповідно. Під час багатовимірного аналізу пристрій був єдиним фактором, суттєво пов'язаним з точністю вимірювань [4].

З вищенаведених повідомлень можна зробити висновок, що рідкі лікарські форми для перорального застосування необхідно упаковувати разом із відповідним дозуючим пристроєм, якщо тільки виробником не продемонстровано, що наявні на ринку дозуючі пристрої придатні для точного дозування рекомендованих доз та що ці пристрої доступні. Дозуючий пристрій має бути придатним для відмірювання усіх рекомендованих доз, цю придатність необхідно підтвердити щодо певної рідкої

Література

1. Міністерство охорони здоров'я України. (2011). 1. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) (СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011). <https://www.dls.gov.ua/wp-content/uploads/2020/12/13.-Настанова-42-3.0-2011Лікарські-засоби.-Фармацевтична-розробка.pdf>.

композиції/препарату. Це особливо критично для в'язких пероральних рідин. У короткій характеристиці та інструкції для медичного застосування лікарського засобу мають бути чіткі вказівки щодо правильного застосування дозуючого пристрою з метою забезпечення прийому необхідної дози. У разі необхідності застосовування наявних на ринку дозуючих пристроїв, необхідно вказати у короткій характеристиці та інструкції для медичного застосування лікарського засобу тип такого пристрою (включаючи будь-який перехідник). Ризики неправильного дозування при використанні дозуючого пристрою слід обговорити та обґрунтувати щодо критичності дози для дітей у цільовій віковій групі та потенційних помилок у дозуванні педіатричного лікарського засобу. Коли неправильне дозування може призвести до потенційно серйозного ризику для дітей, слід розглянути запобіжні заходи, такі як використання спеціального дозуючого пристрою, застосування однодозової упаковки або вибір іншої лікарської форми. Об'єм дози рідкого препарату для перорального застосування може впливати на прийнятність пацієнтом.

Розробка генеричних версій ЛЗ є невід'ємним еволюційним процесом після закінчення терміну дії патенту на оригінальний лікарський засіб, задовольнити підвищений попит на лікарські засоби, наситити фармацевтичний ринок доступними за ціною ліками, оптимізувати витрати системи охорони здоров'я на лікарське забезпечення. Фармаконагляд залишається важливою складовою життєвого циклу, як оригінального, так і генеричного лікарського засобу.

Висновки

Процес фармаконагляду має здійснюватися протягом всього життєвого циклу лікарського засобу для педіатрії – від стадії *in silico* до кінця періоду маркетингу для виявлених побічних реакцій на різних стадіях доклінічних і клінічних досліджень, аналізу, профілактики і подальшого формування його профілю безпеки і ефективності. Безпека та якість мають закладатися як підґрунтя на первинному етапі фармацевтичної розробки як оригінальних, так і генеричних ліків.

2. Allen, L. V. (2008). Dosage form design and development. *Clinical Therapeutics*, 30(11), 2102-2111. doi:10.1016/j.clinthera.2008.11.015.

3. Butkevych, T. A., & Popovych, V. P. (2020). Аналіз асортименту активних фармацевтичних інгредієнтів, зареєстрованих на ринку України. *Фармацевтичний часопис*, (3), 31-37.

4. Joshi, P., & Bavdekar, S. B. (2019). Liquid drug dosage measurement errors with different dosing devices. *The Indian Journal of Pediatrics*, 86, 382-385.

5. Pifferi, G., & Restani, P. (2003). The safety of pharmaceutical excipients. *Il Farmaco*, 58(8), 541-550. doi:10.1016/s0014-827x(03)00079-x.

6. Sedgwick, P. (2011). Phases of clinical trials. *BMJ*, 343(sep28 1), d6068-d6068. doi:10.1136/bmj.d6068.

7. Skvrce, N. M., Omrcen, L., Pavicic, M., & Mucalo, I. (2024). Root cause analysis of medication errors of the most frequently involved active

substances in paediatric patients. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 20(2), 99-104.

8. Stanulović, V., Hodolic, M., Mitsikostas, D. D., & Papadopoulos, D. (2022). Drug tolerability: how much ambiguity can be tolerated? A systematic review of the assessment of tolerability in clinical studies. *British journal of clinical pharmacology*, 88(2), 551-565.

9. Tamimi, N. A., & Ellis, P. (2009). Drug development: from concept to marketing! *Nephron Clinical Practice*, 113(3), c125-c131.

References

1. Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy. (2011). 1. Likarski zasoby. Farmatsevychna rozrobka (ICH Q8) (ST-N MOZU 42-3.0:2011). <https://www.dls.gov.ua/wp-content/uploads/2020/12/13.-Nastanova-42-3.0-2011Likarski-zasoby.-Farmatsevychna-rozrobka.pdf>.

2. Allen, L. V. (2008). Dosage form design and development. *Clinical Therapeutics*, 30(11), 2102-2111. doi:10.1016/j.clinthera.2008.11.015.

3. Butkevych, T. A., & Popovych, V. P. (2020). Аналіз асортименту активних фармацевтичних інгредієнтів, зареєстрованих на ринку України. *Фармацевтичний часопис*, (3), 31-37.

4. Joshi, P., & Bavdekar, S. B. (2019). Liquid drug dosage measurement errors with different dosing devices. *The Indian Journal of Pediatrics*, 86, 382-385.

5. Pifferi, G., & Restani, P. (2003). The safety of pharmaceutical excipients. *Il Farmaco*, 58(8), 541-550. doi:10.1016/s0014-827x(03)00079-x.

6. Sedgwick, P. (2011). Phases of clinical trials. *BMJ*, 343(sep28 1), d6068-d6068. doi:10.1136/bmj.d6068.

7. Skvrce, N. M., Omrcen, L., Pavicic, M., & Mucalo, I. (2024). Root cause analysis of medication errors of the most frequently involved active substances in paediatric patients. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 20(2), 99-104.

8. Stanulović, V., Hodolic, M., Mitsikostas, D. D., & Papadopoulos, D. (2022). Drug tolerability: how much ambiguity can be tolerated? A systematic review of the assessment of tolerability in clinical studies. *British journal of clinical pharmacology*, 88(2), 551-565.

9. Tamimi, N. A., & Ellis, P. (2009). Drug development: from concept to marketing! *Nephron Clinical Practice*, 113(3), 125-131.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Полова Жанна Миколаївна^{A,B,C,D,E,F}, доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри аптечної та промислової технології ліків, Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м. Київ. <https://orcid.org/0000-0002-1874-2841>, E-mail: zpolova@ukr.net

Гала Лілія Олексіївна^{A,B,C,D,E,F}, доктор фармацевтичних наук, професор, професор кафедри організації та економіки фармації, Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м. Київ. <https://orcid.org/0000-0002-0086-2706>, E-mail: lil7lil@ukr.net

Негода Тетяна Степанівна^{B,C,D}, кандидат фармацевтичних наук, доцент, доцент кафедри аптечної та промислової технології ліків, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, <https://orcid.org/0000-0001-8254-0737>, E-mail: T-negoda@metal.ua

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних;

D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті.

Information about the authors:

Polova Zhanna^{A,B,C,D,E,F}, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Prof., Head of the Department of pharmacy and industrial technology of drugs, Bogomolets National Medical University, Kyiv. <https://orcid.org/0000-0002-1874-2841>, E-mail: zpolova@ukr.net

Gala Liliya^{A,B,C,D,E,F}, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Professor of the Department of Pharmacy Organization and Economics, Bogomolets National Medical University, Kyiv. <https://orcid.org/0000-0002-0086-2706>, E-mail: lil7lil@ukr.net

Nehoda Tetiana^{B,C,D}, PhD in Pharmacy, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pharmacy and Industrial Technology of Drugs Bogomolets National Medical University, Kyiv, <https://orcid.org/0000-0001-8254-0737>, E-mail: T-negoda@metal.ua



Адреса для листування: проспект Берестейський, 34, Київ, Україна, 03057