

О. В. Кутова, О. А. Рубан, В. А. Алхалаф Малек

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Методичний підхід до визначення оптимального вмісту допоміжних речовин у складі таблеток

Мета роботи – описати алгоритм визначення оптимальної кількості допоміжних речовин у складі таблеток на основі імбиру лікарського.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження були рівняння регресії, що визначають кількісний вплив допоміжних речовин у складі лікарської форми на цільові фармакопейні характеристики. Математичне оброблення зазначених рівнянь виконували з використанням комп'ютерної програми Mathcad 15 за запропонованим алгоритмом.

Результати та їх обговорення. Запропоновано для визначення рівня оптимізації застосовувати функцію наближення. Функція наближення є сумою квадратів відхилень цільових функцій від своїх оптимальних значень. Доведено, що проведення ідентифікації математичних моделей у фармацевтичних дослідженнях з трьома залежними факторами, сумарне значення яких визначається кількісним складом лікарської форми та фіксується на певному рівні, проводити важко внаслідок ускладнення інтерпретації параметрів множинної регресії як характеристик факторів у ізольованому вигляді через їх корельованість. Окреслено область визначення оптимального рішення стосовно значення факторів і результативних показників множинної регресійної моделі. Запропоновано методичний підхід до визначення оптимального вмісту допоміжних речовин у складі зазначеної лікарської форми.

Висновки. Визначено оптимальний вміст допоміжних речовин (неусиліну та колідону) для розроблення рецептури таблеток на основі імбиру лікарського з необхідними фармакотехнологічними показниками, що відповідають вимогам Державної фармакопеї України. Розглянуто підхід до формування області допускних рішень у двофакторних дослідженнях. Із застосуванням теорії багатовекторної оптимізації розроблено критерій, що дозволяє визначити оптимальне рішення з допускної області в умовах обмежень як за факторами, так і за цільовими показниками.

Ключові слова: *рівняння регресії; допускна область рішень; критерій оптимальності; оптимальні технологічні параметри*

O. V. Kutova, O. A. Ruban, W. A. Alkhalaf Malek

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

The methodological approach to determination of the optimal content of excipients in the composition of tablets

Aim. To determine the algorithm of the optimal amount of excipients in the composition of tablets based on common ginger.

Materials and methods. The study object was the regression equations determining the quantitative effect of excipients in the composition of the dosage form on the target pharmacopeial characteristics. The mathematical processing of these equations was carried out using the Mathcad 15 computer program according to the algorithm proposed.

Results and discussion. It has been proposed to use the approximation function to determine the level of optimization. The approximation function is the sum of the squares of deviations of the objective functions from their optimal values. It has been proven that identification of mathematical models in pharmaceutical studies with three dependent factors, which total value is determined by the quantitative composition of a dosage form and is fixed at a certain level, is difficult to perform due to the complicated interpretation of multiple regression parameters as characteristics of factors in an isolated form through their correlation. The region for the optimal solution has been proposed with respect to the values of factors and effective indicators of a multiple regression model. The methodological approach to determining the optimal content of excipients in the composition of the given dosage form has been proposed.

Conclusions. The optimal content of excipients – neusilin and colidone – has been determined while developing the composition of tablets based on common ginger with the necessary pharmacological and technological indicators that meet the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine. The approach to the formation of the region of feasibility in two-way studies has been considered. Using the theory of multi-vector optimization a criterion has been developed; it allows determining the optimal feasible solution in the region under conditions of restrictions both by factors and target indicators.

Key words: *regression equation; legitimate range of solutions; criterion of optimality; optimal technological parameters*

О. В. Кутовая, Е. А. Рубан, В. А. Алхалаф Малек
Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины

Методический подход к определению оптимального содержания вспомогательных веществ в составе таблеток

Целью работы является определение алгоритма установления оптимального количества вспомогательных веществ в составе таблеток на основе имбиря лекарственного.

Материалы и методы. Объектом исследований были уравнения регрессии, определяющие количественное влияние вспомогательных веществ в составе лекарственной формы на целевые фармакопейные характеристики. Математическую обработку указанных уравнений проводили с использованием компьютерной программы Mathcad 15 по предложенному алгоритму.

Результаты и их обсуждение. Предложено для установления уровня оптимизации применять функцию приближения. Функция приближения является суммой квадратов отклонений целевых функций от своих оптимальных значений. Доказано, что проведение идентификации математических моделей в фармацевтических исследованиях с тремя зависимыми факторами, суммарное значение которых определяется количественным составом лекарственной формы и фиксируется на определенном уровне, проводить трудно вследствие осложнения интерпретации параметров множественной регрессии как характеристик факторов в изолированном виде из-за их коррелируемости. Предложена область определения оптимального решения относительно значения факторов и результативных показателей множественной регрессионной модели. Предложен методический подход к установлению оптимального содержания вспомогательных веществ в составе указанной лекарственной формы.

Выводы. Установлено оптимальное содержание вспомогательных веществ (неусилина и коллидона) для разработки рецептуры таблеток на основе имбиря лекарственного с необходимыми фармакотехнологическими показателями, соответствующими требованиям Государственной фармакопеи Украины. Рассмотрен подход к формированию области допустимых решений в двухфакторных исследованиях. С использованием теории многовекторной оптимизации разработан критерий, позволяющий определить оптимальное решение с допустимой области в условиях ограничений как по факторам, так и по целевым показателям.

Ключевые слова: уравнение регрессии; допустимая область решений; критерий оптимальности; оптимальные технологические параметры

Вступ. У фармацевтичних дослідженнях часто виникає необхідність визначення оптимального складу лікарського засобу (ЛЗ) для забезпечення раціональних значень фармакотехнологічних показників або визначення оптимальних параметрів технологічних режимів стадій виготовлення ЛЗ [1]. Таке завдання зумовлено наявністю цільових функцій (критеріїв, показників якості) оптимізації та кількох вхідних змінних (факторів), за певного значення яких цільові функції набувають оптимальних величин. З математичного погляду такі завдання полягають у знаходженні значень незалежних змінних x_i , за яких функція відгуку набуває мінімального або максимального значення. Коли відома функціональна залежність $y = f(x_1, x_2, \dots, x_n)$, завдання зводиться до визначення екстремуму функції кількох змінних методами математичного аналізу. У фармацевтичних експериментах дуже часті випадки, коли буде прийнятним знаходження значення функції відгуку у відповідних межах. Рівнем оптимізації процесу є критерій оптимальності. В окремому випадку таким критерієм може бути одна з цільових функцій відгуку.

Оптимізація технологічного процесу, заснована на відомих методах [2-4], становить собою цілеспрямований пошук значень факторів. Вибір того чи іншого методу значною мірою визначається завданням оптимізації, а також видом математичної моделі об'єкта оптимізації. Для фармацевтичних об'єктів найчастіше застосовують методи дослідження функцій класичного аналізу та лінійне програмування.

Важливо також зазначити, що й досліджувані фактори, і функції відгуку змінюються тільки в певних межах, унаслідок чого оптимізацію можна здійснювати лише в умовах визначених обмежень.

Наразі відсутній єдиний принцип оптимальності для багатокритеріальних завдань. Це спричинило створення великої кількості підходів до їх розв'язання [5-7]. Кожен із цих принципів полягає в упорядкуванні (частковому або повному) безлічі векторних оцінок і визначенні найкращих допускних рішень у сенсі введеного впорядкування.

Метою роботи є опис алгоритму визначення оптимальної кількості допоміжних речовин у складі таблеток на основі імбиру лікарського.

Матеріали та методи. Для розроблення рецептури таблеток на основі імбиру лікарського [8-9] за даними експериментів авторами вибрано колідон (фактор x_1) з групи зв'язувальних речовин, неусилін (фактор x_2) як вологорегулятор та стеарат кальцію в незмінній кількості 1 % від загальної маси як лубрикат. Допускнну кількість колідону та неусиліну у складі таблеток визначено інтервалами варіювання, наданими в таблиці.

Сумарну кількість допоміжних речовин точно не обмежували, а середню масу таблетки регулювали наповнювачем, вибраним на підставі попередніх досліджень.

Присутність у рецептурі таблетки сукупності зазначених допоміжних речовин суттєво впливає на низку фармакопейних характеристик лікарської форми.

Фактори та їх рівні для розроблення оптимального складу таблеток на основі імбиру лікарського

Фактори	Інтервал варіювання	Рівні факторів		
		нижній «-»	основний «0»	верхній «+»
x_1 – колідон к30, %	1,5	2	3,5	5
x_2 – неусилін, %	0,5	1	1,5	2

Попередніми дослідженнями оцінено характер впливу факторів на досліджувані фармакотехнологічні показники таблеток у вигляді відповідних регресійних рівнянь:

розпадання таблетки:

$$y_1(x_1, x_2) = 378,5 + 9x_1 + 8,833x_2 + 6,833x_1x_2, \quad (1)$$

міцність на роздавлювання таблетки:

$$y_2(x_1, x_2) = -395,941 + 115,889x_1 + 428,687x_2 - 15,042x_1x_2 - 13,264x_1^2 - 130x_2^2, \quad (2)$$

стираність таблетки:

$$y_3(x_1, x_2) = 3,288 - 0,574x_1 - 2,347x_2 + 0,13x_1x_2 + 0,05x_1^2 + 0,658x_2^2. \quad (3)$$

Для апроксимації було обрано алгебраїчні поліноми 1-2 ступеня з ряду можливих функцій (лінійна, гіперболічна, експонентна, логарифмічна тощо) з найвищими коефіцієнтами детермінації: R^2 для $y_1 - 0,996$; R^2 для $y_2 - 1$; R^2 для $y_3 - 0,918$. Довірчі інтервали результатів окремих визначень для цільових функцій із ймовірністю 95 % розраховували за критерієм Стюдента. Отримані середні межі значень у базових точках: розпадання таблетки – $y_1 \pm 25,85$ с; міцність на роздавлювання – $y_2 \pm 5,37$ Н; стираність – $y_3 \pm 0,35$ Н.

Відповідно до вимог дослідження аналізовані показники мають наближатися до таких значень інтервалів: час розпадання – до мінімального $418,999 \pm 17,4$ с; міцність на роздавлювання – до максимального $119,153 \pm 5$ Н; міцність на стираність – до мінімального $0,524 \pm 0,4$ Н. Відносні похибки окремих результатів надано з урахуванням довірчих інтервалів ($P = 0,95$) результатів одиничного визначення.

Об'єктом досліджень були рівняння регресії, що визначають кількісний вплив допоміжних речовин у складі лікарської форми на цільові фармакопейні характеристики.

Математичне оброблення рівнянь (1)-(3) з метою їх оптимізації виконували з використанням комп'ютерної програми Mathcad 15 [10] за запропонованим алгоритмом.

Результати та їх обговорення. У рамках досліджуваного методу оптимізації будують систему регресійних моделей, оцінюють її адекватність, аналізу-

ють вихідні дані і визначають оптимальні значення факторів за допомогою апарату багатокритеріальної оптимізації [11].

Для кожної цільової функції з урахуванням особливості технологічного показника розв'язують завдання мінімізації (максимізації) з обмеженнями за значеннями факторів і технологічних показників. У деяких випадках пошук екстремуму в заданих обмеженнях може бути не передбачений. Визначають оптимальне рішення $X = (x_1, x_2, \dots, x_n)$ та відповідне значення цільової функції.

Для визначення рівня оптимізації як критерій оптимальності застосовують функцію наближення R , яка є сумою квадратів відхилень цільових функцій від своїх оптимальних значень:

$$R(X) = \left(\frac{y_1(X)}{y_1^0} - 1 \right)^2 + \left(\frac{y_2(X)}{y_2^0} - 1 \right)^2 + \dots + \dots + \left(\frac{y_i(X)}{y_i^0} - 1 \right)^2, \quad (4)$$

де y_i^0 – безумовний екстремум кожного з критеріїв за визначених обмежень відповідно до значень факторів і технологічних показників; функції $y_i(X)$ отримано за експериментальними даними рівняння регресії у натуральному масштабі для кожного показника. Значення (x_1, x_2, \dots, x_n) , які відповідають мінімуму функції $R(X)$, є оптимальним рішенням, що може погіршувати кожний окремий відгук, але це погіршення розподіляється за всією множиною відгуків $y_i(X)$ і є мінімально можливим відхиленням від оптимального значення.

У рамках дослідження безумовний екстремум відповідної функції можна змінювати на умовний або на конкретне значення, що базується на експериментальних даних або на практичному досвіді. Далі треба розв'язувати задачу математичного багатокритеріального програмування: $R(X) \rightarrow \min$ за визначених обмежень у множині X та Y . Для отриманих невідомих X знаходять значення цільових функцій для кожного однокритеріального завдання. Отримані значення (x_1, x_2, \dots, x_n) із множини допускних є оптимальними значеннями факторів і результативних показників множинної регресійної моделі відповідно.

Отже, кожне з рівнянь регресії в проведеному дослідженні має певну область у факторному просторі, де забезпечуються значення технологічних характеристик відповідно до умов експерименту. Ділянки факторного простору, де області окремих характеристик перетинаються, формують загальну допускну область

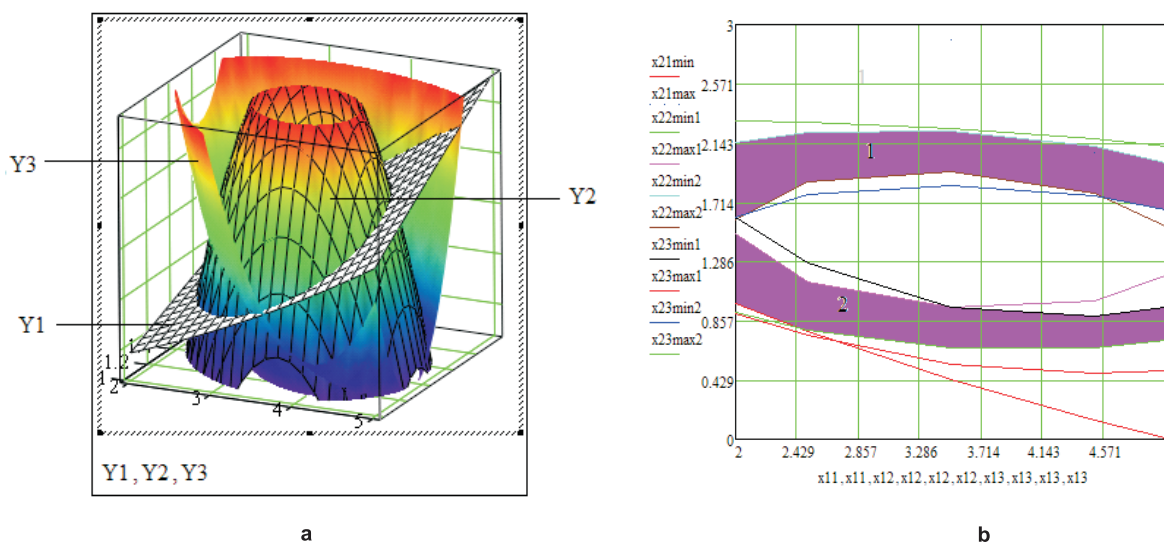


Рис. Область визначення оптимального рішення: а) сукупність поверхонь відгуку цільових функцій; б) сукупність залежностей $x_2=f(x_1)$ для цільових функцій

параметрів для всіх цільових показників одночасно. Візуально уявити ситуацію можна за умови корегування масштабів цільових функцій (рис. а). Отримана область рішень складна для аналізу, тому її буде доцільніше подати у вигляді сукупності залежностей $x_2 = f(x_1)$, обмежених допускними інтервалами цільових функцій (рис. б).

Як видно з рис. б, область допускних рішень умовно поділена на дві частини: перша частина розташована ближче до нижнього рівня фактора x_2 , друга частина – до верхнього. Вибір здійснює дослідник, якщо в умовах експерименту є можливість задіяти обидві частини. Графічна інтерпретація допускної області дозволяє наочно зорієнтуватися у варіантах можливих рішень, що будуть задовольняти зазначеним умовам. Проте перед дослідником стоїть завдання наблизити рішення до прийнятних величин усіх цільових характеристик одночасно. З цією метою формують критерій вибору у вигляді вектор-функції, що становить собою суму квадратів відхилень цільових показників від їхніх найбільш прийнятних значень, визначених дослідником:

$$R(x_1, x_2) = \left(\frac{y_1(x_1, x_2)}{419} - 1 \right)^2 + \left(\frac{y_2(x_1, x_2)}{119,153} - 1 \right)^2 + \left(\frac{y_3(x_1, x_2)}{0,524} - 1 \right)^2 \quad (5)$$

Мінімальне значення рівняння (4) визначає координати точки з допускної області рішень, яка рівномірно наближає всі показники до їхніх найприйнятніших значень, одночасно погіршуючи їх однаковою мірою.

За мінімізації вектор-функції було отримано такі результати: вміст колідону – 3,377 %, неусиліну – 1,384 %. Отримані таблетки екстракту імбиру лікарського із зазначеним складом мають необхідні фармакотехнологічні показники, що відповідають вимогам

ДФУ. Інтервальні оцінки значень показників за рівняннями регресії визначаються відповідними діапазонами: час розпадання – $453,054 \pm 13,6$ с, міцність – $118,142 \pm 3,74$ Н і стираність – $0,54 \pm 0,26$ Н. У дослідженні додатково було розглянуто можливість забезпечення міцності таблетки на рівні, що не перевищує 88 Н. Така умова відповідає складу: колідон – 4,91 %, неусилін – 1,13 %. Значення показників змінюються, не порушуючи вимоги ДФУ. Інтервальні оцінки значень визначаються відповідними діапазонами: час розпадання – 470 ± 13 с, міцність – 88 ± 7 Н і стираність – $0,585 \pm 0,51$ Н.

Запропонований методичний підхід до визначення оптимального вмісту допоміжних речовин у складі зазначеної лікарської форми вимагає здійснення такого алгоритму дій:

- визначення рівняння множинної регресії для кожної окремої цільової функції;
- аналізування поведінки отриманих теоретичних залежностей у межах факторного простору та визначення доцільності використання математичного опису цільових функцій на підставі апріорних даних і практичного досвіду експериментатора;
- визначення умов забезпечення необхідного значення (оптимального) для кожної цільової функції; графічне зображення області допускних рішень для наочного уявлення можливості або ступеня виконання умов дослідження;
- формування узагальненої функції за принципом визначення суми квадратів відхилення кожної окремої цільової функції від її оптимального значення;
- обчислення рівнів факторів, що забезпечують мінімальне значення узагальненої функції, з урахуванням обмежень (жорстких, нежорстких) щодо кожної досліджуваної залежності;
- аналізування отриманого рішення за ступенем наближення кожної окремої цільової функції до відповідного оптимального значення; прийняття остаточного рішення.

Висновки та перспективи подальших досліджень.

Розроблено алгоритм визначення оптимального складу таблеток на основі імбиру лікарського. Формування області допускних рішень для визначення оптимальної кількості допоміжних речовин (неусиліну та колідону) у складі таблеток здійснено із застосуванням рівнянь регресії, що характеризують вплив зазначених речовин на досліджувані фармакопейні характеристики лікарської форми. Розроблено кри-

терій оптимальності для визначення необхідних значень фармакотехнологічних показників, що зумовлені дослідженнями і відповідають вимогам Державної фармакопеї України.

Запропонований підхід до оптимізації багатокритеріальних систем доцільно використовувати не тільки у фармацевтичних дослідженнях, але і в інших галузях [12].

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Kutovaya O., Sahaidak-Nikitiuk R., Kutovoy D. General formulation of the problems of optimization of technological parameters in pharmaceutical research. *Norwegian Journal of development of the International Science*. 2021. Vol. 1, № 62. P. 37–40.
2. Алексеева Е. В., Кутненко О. А., Плясунов А. В. Численные методы оптимизации : учеб. пособие. Новосибирск: Новосиб. ун-т, 2008. 128 с.
3. Кононюк А. Е. Основы теории оптимизации. Безусловная оптимизация. Киев : Освіта України, 2011. Кн. 2, ч. 1. 544 с.
4. Прокопенко Н. Ю. Методы оптимизации : учеб. пособие. Нижний Новгород : ННГАСУ, 2018. 118 с.
5. Лотов А. В., Поспелова И. И. Многокритериальные задачи принятия решений : учеб. пособие. Москва : МАКС Пресс, 2008. 197 с.
6. Ногин В. Д. Принятие решений при многих критериях : учеб.-метод. пособие. Санкт-Петербург : ИОТАС, 2007. 104 с.
7. Гарина С. В., Никишин М. Б. Оценки оптимальности многокритериальных решений. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2018. № 1 (67), ч. 1. С. 47–51. DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2018.67.106>.
8. Substantia tionofauxiliary substances of in the composition of tablets with dry extract of zingibe rofficinale / M. W. Alkhalaf et al. *Ukrainian biopharmaceutical journal*. 2019. № 3 (60). P. 23–28. DOI: <https://doi.org/10.24959/ubphj.19.233>.
9. Optimization of tablet formulation containing ginger dry extract / M. W. Alkhalaf et al. *Current Issues in Pharmacy and Medicine Science*. 2020. Vol. 33. Iss. 2. P. 90–93. DOI: <https://doi.org/10.2478/cipms-2020-0018>.
10. Кирьянов Д. В. Mathcad 15/Mathcad Prime 1.0. Санкт-Петербург : БХВ-Петербург, 2012. 432 с.
11. Свідотство про реєстрацію авторського права на твір «Методика визначення оптимальних параметрів технологічного процесу» № 82707 від 06.11.2018 р. / О. В. Кутова та ін. *Офіційний бюлетень «Авторське право і суміжні права»*. 2019. № 51. С. 337.
12. Определение оптимальных параметров процесса газификации твердого термолита / Г. И Гринь и др. *Voprosy khimii khimicheskoi tekhnologii*. 2018. № 5. P. 97–101. URL: <http://vhht.dp.ua/wp-content/uploads/pdf/2018/5/Gryn.pdf>.

REFERENCES

1. Kutova, O., Sahaidak-Nikitiuk, R., Kutovyi, D. (2021). General formulation of the problems of optimization of technological parameters in pharmaceutical research. *Norwegian Journal of development of the International Science*, 1 (62), 37–40.
2. Alekseeva, E. V., Kutnenko, O. A., Pliasonov, A. V. (2008). *Chislennyye metody optimizatsii*. Novosibirsk, 128.
3. Kononiuk, A. E. (2011). *Osnovy teorii optimizatsii. Bezuslovnaia optimizatsiia*. Kiev, 544.
4. Prokopenko, N. Yu. (2018). *Metody optimizatsii*. Nizhnii Novgorod, 118.
5. Lotov, A. V., Pospelova, I. I. (2008). *Mnookriterialnye zadachi priniatiia reshenii*. Moscow, 197.
6. Nohin, V. D. (2007). *Priniatie reshenii pri mnohikh kriteriiah*. St. Petersburg, 104.
7. Harina, S. V., Nikishin, M. B. (2018). *Mezhdunarodnyi nauchno-issledovatel'skii zhurnal*, 1 (67), 47–51. doi: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2018.67.106>.
8. Alkhalaf, M. W., Ruban, O. A., Kutova, O. A., Herbina N. A. (2019). Substantia tionofauxiliary substances of in the composition of tablets with dry extract of zingibe rofficinale. *Ukrainian biopharmaceutical journal*, 3 (60), 23–28. doi: <https://doi.org/10.24959/ubphj.19.233>.
9. Alkhalaf, M. W., Ruban, O. A., Kutova, O. V., Herbina, N. A. (2020). Optimization of tablet formulation containing ginger dry extract. *Current Issues in Pharmacy and Medicine Science*, 2 (33), 90–93. doi: <https://doi.org/10.2478/cipms-2020-0018>.
10. Kirianov, D. V. (2012). *K43 Mathcad 15/Mathcad Prime 1.0*. St. Petersburg, 432.
11. Kutova, O. V., Kovalevska, I. V., Kutovyi, D. S., Shapovalov, O. V., Zhuravskii, A. O. (2018). Svidotstvo pro reestratsiiu avtorskoho prava na tvir № 82707. *Ofitsiynyi biuleten «Avtorske pravo i sumizhni prava»*, 51, 337.
12. Hrin, H. I., Kutova, O. V., Kutovyi, D. S., Shulha, I. V. (2018). *Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii*, 5, 97–101.

Відомості про авторів:

Кутова О. В., кандидатка техн. наук, доцентка кафедри промислових технологій, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: paxtoxt@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3761-2831>

Рубан О. А., докторка фармац. наук, професорка, завідувачка кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: ruban_elen@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2456-8210>

Алхалаф Малек В. А., аспірант кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: malekwalkhalaf@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1188-0632>

Information about authors:

Kutova O. V., Candidate of Engineering Sciences (Ph.D.), associate professor of the Department of Industrial Technologies, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: paxtoxt@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3761-2831>

Ruban O. A., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: ruban_elen@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2456-8210>

Alkhalaf Malek W. A., postgraduate student of the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: malekwalkhalaf@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1188-0632>

Сведения об авторах:

Кутовая О. В., кандидат техн. наук, доцент кафедры промышленных технологий, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины, E-mail: paxtoxt@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3761-2831>

Рубан Е. А., доктор фармац. наук, профессор, заведующая кафедрой заводской технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: ruban_elen@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2456-8210>

Алхалаф Малек В. А., аспирант кафедры заводской технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: malekwalkhalaf@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1188-0632>

Надійшла до редакції 25.08.2021 р.