

О. В. Кутова, Р. В. Сагайдак-Нікітюк

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Методичний підхід до багатокритеріального вибору у фармацевтичних дослідженнях з кількісними факторами

Метою роботи є аналіз сучасних методів розв'язання задач багатокритеріальної оптимізації з кількісними факторами та розгляд доцільності їх застосування у фармацевтичних технологічних дослідженнях.

Матеріали та методи. Методи дослідження: теоретичні та емпіричні. Матеріали: наукові дані щодо застосовуваних у дослідженнях методів багатокритеріальної оптимізації.

Результати та їх обговорення. Виявлено, що під час виконання досліджень з кількісними факторами застосовують статистичні методи оброблення результатів. Визначено, що регресійний аналіз дозволяє репрезентувати в компактній формі динаміку зміни досліджуваних фармакопейних характеристик під впливом змінних кількісних факторів. З'ясовано, що регресійні рівняння не тільки дозволяють дослідникові ефективно провадити пошук щонайкращих умов виконання технологічних операцій, а й постають локальними критеріями для прийняття оптимального рішення. Доведено, що необхідність оптимізації декількох критеріїв одночасно під час розроблення технології лікарського препарату дозволяє розглядати завдання багатокритеріального вибору у фармацевтичних дослідженнях як особливий клас задач, що перебувають на межі між дослідженням операцій для добре структурованих кількісних ситуацій та задач з прийняття рішень, методи розв'язання яких різняться між собою.

Висновки. Для визначення оптимального рішення в ході фармакотехнологічної розробки запропоновано метод пошуку ідеальної точки як синтез математичних розрахунків і процедури прийняття рішення дослідником. Пошук провадять в області припустимих значень змінних. Він визначає таку їх сукупність, що здатна забезпечити набір значень фармакотехнологічних критеріїв, найближчий до оптимального варіанта, визначеного дослідником. Такий підхід має на увазі попереднє розв'язання завдань однокритеріальної оптимізації для кожного окремого критерію та зведення всіх до математичної форми, яка визначає мінімальне відхилення отриманих цільових функцій від оптимальних значень.

Ключові слова: *кількісний вплив допоміжних речовин; фармакопейні критерії якості; математичний опис; багатокритеріальний вибір; оптимальне рішення*

O. V. Kutova, R. V. Sahaidak-Nikitiuk

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

A methodical approach to the multi-criteria selection in the pharmaceutical technological research with quantitative factors

Aim. To analyze the existing methods for solving multi-criteria optimization problems with quantitative factors and consider the expediency of their application in the pharmaceutical technological research.

Materials and methods. The theoretical and empirical methods, as well as scientific data on multi-criteria optimization methods were used in the research.

Results and discussion. It has been found that when conducting the research with quantitative factors the statistical methods for processing the results of experiments are used. It has been determined that the regression analysis allows us to present the dynamics of changes in the pharmacopoeial characteristics studied from variable quantitative factors in a compact form. It has been found that regression equations enable the researcher to effectively search for optimal conditions for conducting technological operations and are local criteria for finding the optimal solution. It has been proven that the need to optimize several criteria simultaneously when developing the technology of a medicinal product allows considering the tasks of multi-criteria selection in the pharmaceutical research as a special class of decision-making problems that are on the verge between the research of operations for well-structured quantitative situations and decision-making tasks, which methods of solving differ.

Conclusions. To determine the optimal solution in the course of the pharmaco-technological development, a method for finding an ideal point has been proposed as a synthesis of mathematical calculations and decision-making procedures by a researcher. The search is conducted in the range of acceptable values of variables and determines their totality, which is able to provide a set of values of pharmaco-technological criteria that is closest to the optimal option determined by the researcher. This approach involves preliminary solution of single-criterion optimization problems for each individual criterion and reduction of all to a mathematical form that determines the minimum deviation of the objective functions obtained from the optimal values.

Key words: *quantitative influence of excipients; pharmacopoeial quality criteria; mathematical description; multi-criteria selection; optimal solution*

Вступ. Математична формалізація завдань фармацевтичних технологічних досліджень пов'язана з розглядом одночасно декількох локальних критеріїв вибору внаслідок того, що лікарський препарат має визначену кількість фармакопейних характеристик [1]. У професійній фармацевтичній діяльності вибір критеріїв визначено багаторічною практикою та дослідом, його здійснюють за певною схемою.

Багатокритеріальні задачі вибору в сучасній науці прийняття рішень займають центральне місце. Як відомо, теорія прийняття рішень і її методи [2-4] не є суворою математичною наукою, як теорія оптимізації [5], і належить значною мірою до соціально-психологічних дисциплін, попри наявність різних математичних методів і важливих математичних розділів. Технологічний напрям у цій теорії пов'язаний із практичним використанням методів підтримки прийняття рішень. Для технологічного підходу головним є не теоретичний результат, а робоча система для успішного використання і прийняття рішень.

Поява комп'ютерних технологій дозволила створити комп'ютерні системи підтримки прийняття рішень і перейти від оптимізації найпростіших функцій корисності до здійснення вибору в багатокритеріальному просторі [6].

Мета дослідження – розглянути сучасні методи розв'язання задач багатокритеріальної оптимізації з кількісними факторами та визначити можливість застосування цих методів у фармацевтичних технологічних дослідженнях.

Матеріали та методи. Методи дослідження: теоретичні (аналіз і синтез наукової літератури й нормативних джерел, узагальнення, класифікації, аналітичний, порівняльний та логічний); емпіричні (опису, порівняння). Матеріали: наукові дані щодо застосування у дослідженнях методів багатокритеріальної оптимізації.

Результати та їх обговорення. Серед різних математично-статистичних методів для фармацевтичних досліджень з кількісними факторами найбільш використовуваними є статичне планування експерименту та регресійний аналіз [4, 7-9], які дозволяють отримувати математичний опис залежностей фармакологічних показників від кількісних параметрів у вигляді регресійних рівнянь (наприклад, залежність міцності, стираності, розчинення таблетки від кількісного вмісту допоміжних речовин), а також провадити їх аналіз і оптимізацію [10]. Отримуючи такі рівняння, дослідники зіштовхуються з необхідністю подальшого розв'язання завдань оптимізації з декількома локальними критеріями якості, що мають забезпечити необхідні фармакопейні функціональні характеристики досліджуваних лікарських форм.

Фармакологічні характеристики фармацевтичного об'єкта здебільшого є залежними, тобто оцінка альтернативи за кожним з них визначає (однозначно або з великим ступенем ймовірності) оцінку за іншим критерієм (наприклад, стирання, міцність, розчинність для таблеток). Залежність між характеристиками, що їх визначають зазвичай фізичними

випробуваннями з використанням допускних норм, які стосуються функціональних характеристик лікарського препарату або роботи з ним, призводить до появи цілісних образів альтернатив, які надають можливість фармацевтам розглядати різні варіанти здійснення технологічного процесу, що мають конкретний технологічний зміст.

До особливостей багатокритеріального вибору у фармакологічних дослідженнях можна віднести те, що використання ієрархії критеріїв для оцінювання технології лікарської форми переважно застосовують тільки в дослідженнях з якісними факторами на першому етапі технологічної розробки. Для кількісних факторів градація критеріїв, як правило, не обов'язкова внаслідок того, що попередньо визначені якісні фактори забезпечують перебування фармакопейних показників у припустимих межах.

Можливість застосування регресійного аналізу для визначення залежностей фармакологічних показників від кількісних факторів дозволяє розглядати завдання багатокритеріального вибору як особливий клас задач прийняття рішень, у яких фармацевтичні моделі мають об'єктивний характер (як у завданнях дослідження операцій з точним кількісним описом окремих критеріїв якості), але якість рішень оцінюють за багатьма критеріями. Такі задачі перебувають на межі між дослідженням операцій для добре структурованих кількісних ситуацій з прийняттям оптимального рішення за окремими критеріями та завданнями прийняття рішень у багатокритеріальному просторі.

Характерною особливістю багатокритеріальних задач з отриманими регресійними залежностями фармакологічних показників від кількісних факторів (об'єктивними фармацевтичними моделями) є одночасний розгляд двох просторів – зумовленого сукупністю визначених обмежень простору змінних, які використовують для побудови математичних залежностей, та простору фармакопейних критеріїв, що оцінюють якість рішення дослідника. Ці залежності дозволяють побудувати допустиму область зміни значень фармакологічних показників досліджуваного об'єкта під впливом зміни кількісних технологічних параметрів. Вигляд області залежить від рівнянь зв'язку між змінними та критеріями. Досліднику потрібно знайти рішення з припустимого простору змінних, які забезпечують найбільш прийнятні значення за всіма критеріями одночасно [11, 12].

Методологічною основою для розв'язання цього завдання є методи математичної теорії прийняття рішень, теорії ймовірностей, лінійної алгебри, матричного аналізу, математичного аналізу, а також теорії багатокритеріальної оптимізації, що має статус самостійного напрямку в межах системного аналізу. З-поміж робіт з цього напрямку варто зазначити наукові праці Х. Райфа та Р. Кіні [13], Т. Сааті [14], Р. Штоєра [15], О. Ларичева [16], Ю. Гермеєра [17], В. Жуковського [18], М. Салуквадзе [19], В. Ногіна [20], В. Подиновського [21] та ін.

Існує декілька способів класифікації методів багатокритеріальної оптимізації. Для технологічних досліджень особливу вагу має класифікація, заснована на змісті і формі використання додаткової інформації про переваги особи, що приймає рішення (ОПР). За цією ознакою виокремлюють такі методи багатокритеріальної оптимізації:

- апостеріорні;
- методи, що не враховують переваг ОПР;
- апріорні;
- інтерактивні.

Використання **апостеріорних методів** передбачає внесення ОПР у багатокритеріальний простір інформації про переваги на підставі отриманої множини недомінантних рішень [22]. У процесі розроблення технології лікарської форми апостеріорний аналіз зазвичай передує апріорному на якісному етапі дослідження і в певному сенсі є базою для нього.

Методи, що не передбачають врахування в будь-якій формі інформації про переваги ОПР, засновані на пошуку компромісного рішення зазвичай у центральній частині фронту Парето (метод глобального критерію, метод нейтрального компромісного рішення).

Апріорні методи передбачають внесення додаткової інформації про переваги ОПР до початку розв'язання задачі, що звужує множину досягнутих рішень. Отже, формалізована інформація зводиться до однокритеріальної задачі [23, 24]. Ці методи мають обмеження в разі неможливості визначення переваг на початку дослідження.

До апріорних методів належать: метод скалярного згортання, метод обмежень, лексикографічне упорядкування, метод цільового програмування, метод ідеальної точки.

Метод скалярного згортання передбачає перетворення набору наявних локальних критеріїв до одного узагальненого критерію, який є функцією від локальних. Врахування пріоритетів зазвичай визначають векторам вагових коефіцієнтів, які відображають важливість критерію для розв'язуваного завдання. Для агрегування локальних критеріїв використовують різні варіанти, але всі потребують обґрунтування вибору методу згортання критеріїв та визначення вагових коефіцієнтів окремих критеріїв.

Лексикографічне упорядкування використовують, якщо окремі критерії доцільно розташовувати в ієрархічному порядку. Вибирають рішення шляхом поступового ослаблення початкових вимог, як правило, одночасно нездійсненних.

Метод цільового програмування передбачає розв'язання завдань оптимізації за кожним з вихідних критеріїв, впорядкованих за рівнем ієрархії. За такого розв'язання задачі з цільовою функцією, меншою за значущість, не погіршується оптимальне значення цільової функції з вищим пріоритетом. Особа, що приймає рішення, ставить певні цілі для кожного критерію, і задача багатокритеріальної оптимізації перетворюється на завдання мінімізації суми відхилень від заданого показника.

Метод ідеальної точки полягає в пошуку в області Парето точки, найближчої до точки утопії, що її задає ОПР. Зазвичай ОПР формулює ціль як бажані значення показників, а точкою утопії називають таку точку, яку не можна реалізувати за заданих обмежень.

Інтерактивний процес розв'язання багатокритеріальної задачі реалізується шляхом взаємодії ОПР із відповідною комп'ютерною програмою. Відбувається чергування етапів комп'ютерних обчислень та коригування і прийняття рішень ОПР [25-27]. Така процедура дозволяє ОПР динамічно оцінювати взаємозв'язки окремих критеріїв оптимальності та формувати компроміси в системі, що оптимізується, а також підвищує впевненість ОПР у правильності вибору.

У сучасних фармакотехнологічних дослідженнях з кількісними факторами оптимізація стосується визначення оптимального вмісту допоміжних речовин у складі лікарської форми або оптимальних технологічних параметрів її виготовлення. Рішення приймають, як правило, на підставі визначених регресійних залежностей впливу досліджуваних змінних факторів на фармакотехнологічні фармакопейні характеристики лікарського препарату (локальні критерії) з використанням інтерактивного підходу й з урахуванням міркувань дослідника про ієрархію критеріїв; введених обмежень на їх значення; аналізу ліній рівного виходу для критеріїв [28-30]. Дослідники оцінюють отримані альтернативи в багатокритеріальному просторі в термінах «відмінно», «добре», а також «краще», «гірше» тощо.

На підставі проведеного огляду, з урахуванням особливостей багатокритеріального вибору у фармакотехнологічних дослідженнях щодо введення градації критеріїв і широкого застосування регресійного аналізу авторами розроблено підхід для прийняття рішення в багатокритеріальному просторі. Цей підхід заснований на математичних обчисленнях із врахуванням міркувань дослідника щодо прийнятних значень за кожним локальним критерієм. Такий підхід не передбачає застосування інформації про переваги ОПР у визначеному обмеженні багатокритеріальному просторі, але враховує його переваги щодо саме значень окремих критеріїв оптимальності, визначених за допомогою аналізу регресійних залежностей. Найбільш ефективним видається пошук у просторі припустимих рішень оптимальної точки, яка здатна забезпечити сукупність значень окремих критеріїв ($y_i = f(x_1, x_2, \dots, x_n)$), найближчу до заданих дослідником. Такий підхід має на меті попереднє розв'язання завдань дослідження для кожного окремого критерію, наявність експертної оцінки для них і зведення всіх цільових функцій до математичної форми (узагальненого критерію), де $X = f(x_1, x_2, \dots, x_n)$, яка одночасно визначить їх мінімальне відхилення від окреслених дослідником значень для кожного фармакотехнологічного показника [31, 32]. Запропонований метод не передбачає обов'язкового введення градації окремих критеріїв

або їх вагових коефіцієнтів. Формалізація багатокритеріальної задачі має вигляд:

$$R(X) = \left(\frac{y1(X)}{y1^0} - 1 \right)^2 + \left(\frac{y2(X)}{y2^0} - 1 \right)^2 + \dots + \left(\frac{yi(X)}{yi^0} - 1 \right)^2,$$

де y_i^0 – оптимальне значення окремого критерію за визначених обмежень щодо значень факторів і технологічних показників;

$y_i(X)$ – отримані за експериментальними даними рівняння регресії фармакопейних показників у натуральному масштабі для кожного показника.

Значення факторів (x_1, x_2, \dots, x_n), які відповідають мінімуму функції $R(X)$, є оптимальним рішенням, що може погіршувати кожний окремий фармакопейний показник, але це погіршення розподіляється на всю множину $y_i(X)$ і є мінімально можливим відхиленням від оптимального значення.

З метою вибору прийнятного програмного продукту для визначення фармакотехнологічного опису об'єктів фармацевтичного дослідження та задля оптимізації у багатокритеріальному просторі було виконано порівняльний аналіз статистичних пакетів програм і інтегрованих програмних систем для автоматизації математичних розрахунків за їх функціональністю [33]. Огляд програм засвідчив, що з урахуванням особливостей фармацевтичних досліджень з кількісними факторами для оброблення дослідних даних можна не застосовувати готові пакети та програми загального призначення, що становлять собою фактично стандарт обробки соціологічної та маркетингової інформації (SPSS, STATA, STATISTICA, S-PLUS, SAS, Deductor, Prognoz Platform), а використовувати програмні засоби, що дозволяють ефективно реалізовувати алгоритми, розроблені дослідником і не потребують специфічних знань з вищої математики в науковців-фармацевтів. Процедuru регресійного аналізу та математичних розрахунків у фармацевтичних дослідженнях можна досить

ефективно замінити популярними в користувачів комп'ютерними послугами Microsoft Excel та Mathcad. Microsoft Excel не призначений для професійного статистичного аналізу, але містить незначну кількість статистичних алгоритмів і процедур оброблення даних і передбачає знання відповідних алгоритмів реалізації статистичних методів. За допомогою математичного пакету Mathcad можна реалізовувати статистичні методи будь-якої складності за умови знання алгоритмів побудови статистичних процедур оброблення експериментальних даних, а також задіяти їх для автоматизації математичних розрахунків [34].

Висновки та перспективи подальших досліджень. Сучасні фармакотехнологічні дослідження з кількісними факторами належать до особливого класу завдань прийняття рішень, у яких фармако-математичні залежності впливу змінних на фармакопейні показники у вигляді регресійних рівнянь мають об'єктивний характер, але якість рішення оцінюють одночасно за декількома фармакопейними критеріями, визначеними досліджуваною лікарською формою. Ці завдання можна вважати багатокритеріальними задачами з об'єктивними фармацевтичними моделями. Для розв'язання таких завдань запропоновано апріорний метод зведення до однокритеріальної задачі (узагальнений критерій), наближений до особливостей фармакотехнологічних досліджень з кількісними факторами, що складається з етапів регресійного аналізу, математичних розрахунків за отриманими рівняннями, формування припустимої області значень з урахуванням обмежень за окремими критеріями та визначення оптимального рішення з цієї області за узагальненим критерієм із застосуванням сучасних комп'ютерних програм.

Перспективи подальших досліджень: вивчення способів удосконалення узагальненого критерію до дослідження конкретних лікарських форм.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Лікарські засоби. Настанова з якості. Фармацевтична розробка (ICH Q8). СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. Київ : Міністерство охорони здоров'я України, 2011. 42 с.
2. Ус С. А., Коряшкіна Л. С. Моделі й методи прийняття рішень : навч. посіб. Донецьк : НГУ, 2014. 300 с.
3. Turpin S. M., Marais M. A. Decision-making: Theory and practice. *ORiON*. 2004. Vol. 20, № 2. P. 143–160. DOI: 10.5784/20-2-12.
4. Ahmed M., Omotunde H. Theories and Strategies of Good Decision Making. *International Journal of Scientific & Technology Research*. 2012. № 1. P. 51–54.
5. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т. А. Грошовий та ін. Тернопіль, 2008. 368 с.
6. Wenyu S., Ya-Xiang Y. Optimization Theory and Methods. Springer New York, 2006. 688 с. DOI: <https://doi.org/10.1007/b106451>.
7. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистичні методи в медико-біологічних дослідженнях з використанням EXCEL. Київ : Моріон, 2001. 408 с.
8. Гойко О. В. Методичний підхід щодо вибору методу статистичної обробки даних для медико-соціологічних досліджень. *Медицина інформатика та інженерія*. 2015. № 2. С. 52–58.
9. Sarmiento R., Costa V. An Overview of Statistical Data Analysis. *arXiv*. 2019. DOI: 10.48550/ARXIV.1908.07390.
10. Construction of regression models for developing the technology to obtain tablets based on medicinal ginger / O. V. Kutova et al. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2021. Vol. 7, № 4. P. 3-13.
11. Design of Experiments (DoE) applied to Pharmaceutical and Analytical Quality by Design (QbD) / I. M. Fukuda et al. *Braz. Pharm. Sci*. 2018. Vol. 54 (Special). E01006. DOI: <https://doi.org/10.1590/s2175-97902018000001006>.
12. Kutova O. V., Kovalevska I. V., Demchenko N. V. Development of a methodological approach to determine regression equations in the study of the technology for manufacturing tablets based on quercetin. *Вісник фармації*. 2022. № 1 (103). С. 66–72.

13. Keeney R., Raiffa H. *Decisions with Multiple Objectives: Preferences and Value Tradeoffs*. Cambridge University Press, 1993. 569 p. <https://doi.org/10.1017/CBO9781139174084>.
14. Saaty T. L. Decision making with the analytic hierarchy process. *Int. J. Services Sciences*. 2008. Vol. 1, № 1. P. 83–98.
15. Штойер Р. Многокритериальная оптимизация: теория, вычисления, приложения. Москва : Наука, 1992. 504 с.
16. Ларичев О. И., Емельянов С. В. Многокритериальные методы принятия решений. Москва, 1985. 32 с.
17. Гермейер Ю. Б. Введение в теорию исследования операций. Москва : Наука, 1971. 384 с.
18. Жуковский В. И., Салуквадзе М. Е. Оптимизация гарантий в многокритериальных задачах управления. Тбилиси : Мецниереба, 1996. 476 с.
19. Салуквадзе М. Е. Задачи векторной оптимизации в теории управления. Тбилиси : Мецниереба, 1975. 201 с.
20. Ногин В. Д. Принятие решений в многокритериальной среде: количественный подход. Москва : Физматлит, 2005. 176 с.
21. Подиновский В. В. Система, использующая информацию о важности критериев для анализа альтернатив (СИБКА). *НТИ*. 1998. Сер. 2. № 3. С. 52–57.
22. Семенова Н. В., Колечкина Л. М. Векторні задачі дискретної оптимізації на комбінаторних множинах: методи дослідження та розв'язання : монографія. Київ : Наукова думка, 2009. 266 с.
23. Кондрук Н. Е., Маляр М. М. Багатокритеріальна оптимізація лінійних систем : навч. посіб. Ужгород : АУТДОР-ШАРК, 2019. 76 с.
24. Hadadian S., Kazemi M., Hatami M. The conflation of gradient method from Geoffrion with Fuzzy logic, a new approach for optimizing Multi-objective Decision-making models. *Management and Industrial engineering : 4th International conference*. Tbilisi, Georgia, 2016.
25. Zohrehbandian M. Using Zions-Wallenius method to improve estimate of value efficiency in DEA. *Applied Mathematical Modelling*. 2011. № 35 (8). P. 3769–3776. DOI:10.1016/j.apm.2011.02.027.
26. Miettinen K., Ruiz F., Wierzbicki A. P. Introduction to Multiobjective Optimization: Interactive Approaches. *Multiobjective Optimization : Lecture Notes in Computer Science*. Springer, Berlin, Heidelberg. 2008. Vol. 5252. P. 27–57. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-540-88908-3_2.
27. Маляр М. М., Цицика Н. Е. Алгоритм зменшення кількості критеріїв в багатокритеріальній задачі лінійного програмування. *Вісник Київського університету. Сер. ф.-м. наук*. 2004. Вип. 2. С. 288–292.
28. Равлів Ю. А., Грошовий Т. А., Тригубчак О. В. Оптимізація складу і технології таблеток на основі криоліофілізованої ксенодерми свині. Фармацевтична технологія біофармація, гомеопатія. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 3. С. 55–57.
29. Езерская О. И., Калинин Т. Г. Оптимизация состава и технологии таблеток экстракта цикория и кукурузы. *Научные ведомости. Сер.: Медицина. Фармация*. 2013. № 25 (168), вып. 24/1. С. 42–45.
30. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т. А. Грошовий та ін. Тернопіль : ТДМУ, 2008. 368 с.
31. Kovalevska I., Ruban O., Kutova O., Levachkova J. Optimization of the composition of solid dispersion of quercetin. *Current Issues in Pharmacy and Medicine Science*. 2021. Vol. 34, № 1. P. 1–4. DOI: <https://doi.org/10.2478/cipms-2021-0001>.
32. Рубан Е. А., Куценко С. А., Ковалевская И. В., Кутова О. В. Оптимизация параметров экстрагирования лекарственного растительного сырья для получения сложной настойки «Венотон». *Вестник фармации*. 2014. № 2. С. 37–41.
33. Роїк М. В., Денисюк В. О., Присяжнюк О. І. Огляд програмних засобів статистичного аналізу даних. *Ефективна економіка*. 2017. № 7. URL: <http://www.economy.nayka.com.ua/?op=1&z=5676>.
34. Brent M. *Essential Mathcad for engineering, science, and math ISE*. 2nd ed. Amsterdam : Elsevier; Burlington, MA: Academic Press, 2009. 501 p.

REFERENCES

1. Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy. (2011). *Likarski zasoby. Nastanova z yakosti. Farmatsevychna rozrobka (ICH Q8). ST-N MOZU 42-3.0:2011*. Kyiv, 42.
2. Us, S. A., Koriashkina, L. S. (2014). *Modeli i metody pryiniattia rishen*. Donetsk: NHU, 300.
3. Turpin, M., Marais, M. (2004). Decision-making: Theory and practice. *ORiON*, 20, 143–160. DOI: 10.5784/20-2-12.
4. Ahmed, M., Omotunde, H. (2012). Theories and Strategies of Good Decision Making. *International Journal of Scientific & Technology Research*, 1, 51–54.
5. Hroshovyi, T. A., Martseniuk, V. P., Kucherenko, L. I. et al. (2008). *Matematychnе planuvannia eksperymentu pry provedenni naukovykh doslidzhen v farmatsii*. Ternopi, 368.
6. Wenyu, S., Ya-Xiang, Y. (2006). *Optimization Theory and Methods*. Springer New York, NY, 688. doi: <https://doi.org/10.1007/b106451>.
7. Lapach, S. N., Chubenko, A. V., Babych, P. N. (2001). *Statystychni metody v medyko-biolohichnykh doslidzhenniakh z vykorystanniam EXCEL*. Kyiv : Morion, 408.
8. Hoiko, O. V. (2015). *Medychna informatyka ta inzheneriia*, 2, 52–58.
9. Sarmiento, R., Costa, V. (2019). An Overview of Statistical Data Analysis. *arXiv*. DOI: 10.48550/ARXIV.1908.07390.
10. Kutova, O. V., Ruban, O. A., Sahaidak-Nikitiuk, R. V., Kovalevska, I. V., Demchenko, N. V. (2021). *Social pharmacy in health care*, 7 (4), 3-13. doi: <https://doi.org/10.24959/sphhcj.21.237>.
11. Fukuda, M., Pinto, C. F. F., Moreira, C. S., Saviano, A. M., Lourenço, F. R. (2018). Design of Experiments (DoE) applied to Pharmaceutical and Analytical Quality by Design (QbD). *Braz. J. Pharm. Sci*, 54 (Special), e01006. doi: <https://doi.org/10.1590/s2175-97902018000001006>.
12. Kutova, O. V., Kovalevska, I. V., Demchenko, N. V. (2022). Development of a methodological approach to determine regression equations in the study of the technology for manufacturing tablets based on quercetin. *News of pharmacy*, 1 (103), 66–72. doi: <https://doi.org/10.24959/nphj.22.79>.

13. Keeney, R., Raiffa, H. (1993). *Decisions with Multiple Objectives: Preferences and Value Tradeoffs*. Cambridge University Press, 569. doi: <https://doi.org/10.1017/CBO9781139174084>.
14. Saaty, T. L. (1993). Decision making with the analytic hierarchy process. *Int. J. Services Sciences*, 1 (1), 83–98.
15. Shtoyer, R. (1992). *Mnohokriterial'naia optimizatsiia: teoriia, vychisleniia, prilozheniia*. Moscow: Nauka, 504.
16. Larichev, O. I., Emel'ianov, S. V. (1985). *Mnohokriterial'nye metody priniatiia reshenii*. Moscow, 32.
17. Germeier, Ju. B. (1971). *Vvedenie v teoriuu issledovaniia operatsii*. Moscow: Nauka, 384.
18. Zhukovskii, V. I., Salukvadze, M. E. (1996). *Optimizatsiia harantii v mnohokriterial'nykh zadachakh upravleniia*. Tbilisi: Mecniereba, 476.
19. Salukvadze, M. E. (1975). *Zadachi vektornoii optimizatsii v teorii upravleniia*. Tbilisi: Mecniereba, 201.
20. Nogin, V. D. (2005). *Priniatie reshenii v mnohokriterial'noi srede: kolichestvennyi podhod*. Moscow: Fizmatlit, 176.
21. Podinovskii, V. V. (1998). *NTI*, 2 (3), 52–57.
22. Semenova, N. V., Koliechkina, L. M. (2009). *Vektorni zavdannia diskretnoi optymizatsii na kombinatornykh mnozhynakh: metody doslidzhennia*. Kyiv : Naukova dumka, 266.
23. Kondruk, N. E., Maliar, M. M. (2019). *Bahatokryterialna optymizatsiia liniinykh system*. Uzhhorod: AUTDOR-ShARK, 76.
24. Hadadian, S., Kazemi, M., Hatami, M. (2016). The conflation of gradient method from geoffrion with Fuzzy logic, a new approach for optimizing Multi-objective Decision-making models. *Proceeding from Management and Industrial engineering : 4th International conference*. Tbilisi, Georgia.
25. Zohrehbandian, M. (2011). Using Zionts-Wallenius method to improve estimate of value efficiency in DEA. *Applied Mathematical Modelling*, 35 (8), 3769–3776. DOI: 10.1016/j.apm.2011.02.027.
26. Miettinen, K., Ruiz, F., Wierzbicki, A. P. (2008). *Introduction to Multiobjective Optimization: Interactive Approaches*. Berlin, Heidelberg: Springer, 5252. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-540-88908-3_2.
27. Maliar, M. M., Tsytsyka, N. E. (2004). *Visnyk Kyivskoho universytetu*, 2, 288–292.
28. Ravliv, Yu. A., Hroshovyi, T. A., Tryhubchak, O. V. (2013). *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 3, 55–57.
29. Yezers'ka, O. I., Kalynyuk, T. H. (2013). *Naukovi vidomosti. Ser. medytsyna. Farmatsiia*, 5 ((168) 24/1), 42–45.
30. Hroshovyi, T. O., Martseniuk, V. P., Kucherenko L. I. et al. (2008). *Matematychni planuvannia eksperymentu pid chas provedennia naukovykh doslidzhen' u farmatsii*. Ternopil': TDMU, 368.
31. Kovalevska, I., Ruban, O., Kutova, O., Levachkova, J. (2021). *Current Issues in Pharmacy and Medicine Science*, 1 (34), 1–4. doi: <https://doi.org/10.2478/cipms-2021-0001>.
32. Ruban, O., Kutsenko, S., Kovalevska, I., Kutova, O. (2014). *Visnyk farmatsii*, 2, 37–41.
33. Roik, M. V., Denysiuk, V. O., Prysiazhniuk, O. I. (2017). *Efektivna ekonomika*, 7. Available at: <http://www.economy.nayka.com.ua/?op=1&z=5676>.
34. Brent, M. (2009). *Essential Mathcad for engineering, science, and math ISE*. (2nd ed.). Amsterdam: Elsevier; Burlington, MA: Academic Press, 501.

Відомості про авторів:

Кутова О. В., кандидатка техн. наук, доцентка кафедри технологій фармацевтичних препаратів, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: paxtoxt@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3761-2831>
Сагайдак-Нікітюк Р. В., докторка фармац. наук, професорка кафедри технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: sagaidak_rita@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9337-7741>

Information about authors:

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

Sahaidak-Nikitjuk R. V., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Department of Drug Technology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: sagaidak_rita@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9337-7741>

Надійшла до редакції 12.01.2023 р.