

Л. А. Фуклева¹, О. О. Салій², О. П. Баула², Л. О. Пучкан¹, О. В. Гречана¹

¹ Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

² Київський національний університет технологій та дизайну, Україна

Методи математичного планування експерименту та їх використання для розробки складу мазі з ефірною олією чабрецю звичайного для вагінального застосування

Одним із найважливіших фармацевтичних факторів є допоміжні речовини, їхня природа та кількість, що дозволяють підвищити фармакологічну активність і безпеку АФІ шляхом створення оптимальних за складом, властивостями і видом лікарських форм та/або шляхом зміни хімічної модифікації молекули, яка відповідає за фармакологічну дію активної речовини. Варіабельність або варіація кількості допоміжних речовин і використання різних допоміжних речовин з однаковою передбачуваною функціональністю можуть ускладнювати ступінь вивільнення та біодоступність лікарських засобів. Використання математичних методів на стадії планування експерименту забезпечує скорочення загальної кількості дослідів та отримання достовірних результатів.

Метою роботи було вивчити найбільш використовувані види математичного планування експерименту та відібрати найприйнятнішу модель для розробки оптимального складу вагінальної мазі з ефірною олією чабрецю звичайного.

Результати та їх обговорення. Для розробки оптимального складу мазі було використано 10 основ, які містили різні допоміжні речовини (factor A), та 6 допоміжних речовин як емульгатор (factor B). Концентрація ефірної олії чабрецю складала 5 % у всіх зразках. Критерієм вибору оптимального складу обрано ступінь вивільнення тимолу в дослідженні *in vitro* методом рівноважного діалізу. Вибір допоміжних речовин для розробки м'якої лікарської форми проведено із застосуванням методу апіорного ранжирування, тому що як основи, так і емульгатори були найбільш використовувані у фармацевтичній технології, з відомими характеристиками, профілем безпеки, досвідом застосування.

Висновки. Визначено міру впливу кожного фактора та побудовано ряди критеріїв Дункана за кожним із них – за фактором А: $a_3 > a_5 > a_4 > a_6 > a_2 > a_8 > a_7 > a_{10} > a_9 > a_1$; за фактором В: $b_2 > b_3 > b_5 > b_4 > b_6 > b_1$. На підставі математичного планування експерименту визначено мазеву основу та емульгатор для розробки складу вагінального гелю з олією чабрецю звичайного.

Ключові слова: математичне планування експерименту, біофармацевтичні фактори, двофакторний експеримент, дисперсійний аналіз

L. A. Fukleva¹, O. O. Saliy², O. P. Baula², L. A. Puchkan¹, O. V. Hrechana¹

¹ Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University

² Kyiv National University of Technologies and Design

Methods of mathematical planning of the experiment and their use in the development of the composition of an ointment with the thyme essential oil for vaginal application

One of the most important pharmaceutical factors is excipients, their nature and quantity, which increase the pharmacological activity and safety of APIs by creating dosage forms that are optimal in composition, properties, and type, and/or by changing the chemical modification of the molecule responsible for the pharmacological effect of the active substance. Variability or variation in the number of excipients and the use of different excipients with the same intended functionality can complicate the release rate and bioavailability of drugs. The use of mathematical methods at the stage of the experiment planning reduces the total number of experiments and at the same time provides reliable results.

Aim. To study the most used types of mathematical planning of the experiment, and select the most acceptable model for developing the optimal composition of a vaginal ointment with the thyme (*Thymus vulgaris L.*) essential oil.

Results and discussions. To develop the optimal composition of the ointment, 10 bases containing various excipients (factor A) and 6 excipients as an emulsifier (factor B) were used. The concentration of the thyme essential oil was 5 % in all samples. The degree of thymol release in the *in vitro* study using the equilibrium dialysis method was chosen as the criterion for choosing the optimal composition. The selection of excipients for the development of a soft dosage form was carried out using the method of the *a priori* ranking since both bases and emulsifiers were selected as the most widely used in the pharmaceutical technology, with known characteristics, safety profile, application experience.

Conclusions. The degree of influence of each factor has been determined, and the series of Duncan's test have been constructed for each factor – by factor A: $a_3 > a_5 > a_4 > a_6 > a_2 > a_8 > a_7 > a_{10} > a_9 > a_1$, and by factor B: $b_2 > b_3 > b_5 > b_4 > b_6 > b_1$. Based on the mathematical planning of the experiment, an ointment base and an emulsifier for developing the composition of a vaginal gel with the thyme oil have been determined.

Keywords: mathematical planning of an experiment; biopharmaceutical factors; two-factor experiment; variance analysis

Вступ. Необхідність вивчення впливу специфічних біофармацевтичних факторів лікарських засобів (допоміжні речовини, лікарська форма, технологія виготовлення тощо) на їхню ефективність і побічну дію доведено численними експериментальними дослідженнями *in vitro* та подальшими клінічними дослідженнями *in vivo* [1, 2]. Одним із найважливіших фармацевтичних факторів є допоміжні речовини, їхня природа та кількість, що дозволяють підвищити лікувальну активність і безпеку АФІ шляхом створення оптимальних за складом, властивостями і видом лікарських форм та/або шляхом зміни хімічної модифікації молекули, яка відповідає за фармакологічну дію активної речовини [3]. Вибір біофармацевтичних факторів у плануванні технологічних досліджень є важливим завданням фармацевтичної розробки лікарських засобів, труднощі виконання якого полягають у необхідності якомога повніше охопити різні фактори, що впливають на якість і ефективність розроблюваного лікарського засобу [4]. Зазвичай спостерігаємо надмірність вибору допоміжних речовин, що своєю чергою ускладнює проведення експерименту та часто призводить до значних похибок, помилкових висновків, невиправданих витрат часу та ресурсів [5]. Варіабельність або варіація допоміжних речовин і використання різних допоміжних речовин з однаковою передбачуваною функціональністю можуть ще більше ускладнити їхній вплив на біодоступність препаратів [6]. Незавжди ефективним буває і попередній аналіз вивчення джерел літератури, бо тут можлива недооцінка послідовності у вивченні окремих змінних або особливостей їх взаємодії.

На початку двадцятого століття поширилась концепція застосування статистичного аналізу на етапах планування дослідження, а не наприкінці експерименту. Розробку рецептури переважно здійснювали за допомогою досліджень «Один фактор за раз» (One Factor At a Time – OFAT). Серед різних підходів до математичного моделювання саме проектування експериментів (Design of Experiments – DoE) широко використовують для реалізації концепції Quality by Design (QbD) як у дослідницьких, так і в промислових умовах [7]. DoE – це структурований та організований метод для визначення взаємозв'язків між вхідними факторами (x_i – незалежні змінні), що впливають на одну або декілька вихідних відповідей (y – залежні змінні), через створення математичних моделей ($y = f(x_i)$) [8].

Для скорочення кількості рішень з вибору біофармацевтичного фактора і прийняття правильного з них необхідно визначити на підставі глибокого аналізу об'єкта моделювання відповідні обмеження та мати надійну вихідну інформацію. Одним з актуальних питань стосовно обробки даних наукових досліджень у фармації, що потребує розв'язання, є ідентифікація математичних моделей систем з двома залежними кількісними факторами, сумарне значення яких визначається кількісним складом суміші та фіксується на певному рівні [9]. Для досліджень рекомендовано використовувати математичне планування

експерименту (МПЕ), що становить структурований, організований метод визначення взаємозв'язку між факторами вибору складу і технології та ефективністю лікарського засобу (ступінь вивільнення з лікарської форми, біодоступність), що впливають на якість готової продукції.

Мета роботи – вивчити найбільш використовувані види математичного планування експерименту, відібрати найприйнятніший для розробки оптимального складу вагінальної мазі з ефірною олією чебрецю звичайного.

Матеріали та методи. Аналіз та вибір дизайну досліджень з використанням математичного планування експерименту для створення лікарських засобів проведено із застосуванням методів інформаційного пошуку та аналізу даних наукової літератури.

Методичний підхід до розв'язання завдань із застосуванням математичної моделі розглянуто на прикладі розробки оптимального складу мазі з ефірною олією чебрецю звичайного для вагінального застосування.

Склад мазевих композицій розробляли із застосуванням зразків активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) ефірної олії чебрецю звичайного, виділеної з повітряно-сухої рослинної сировини – трави чебрецю звичайного (*Thymus vulgaris* L.). Заготовляли лікарську сировину в південних регіонах України під час масового цвітіння (червень – серпень 2020 р.), відповідно до загальноприйнятих вимог ДФУ 2.0. Сушили траву в сушильній шафі Termolab СНОЛ 24/350 (Україна) за $t = 30-35^\circ\text{C}$ протягом 3 год, сировину розташовували тонким шаром до 3 см. Ефірну олію чебрецю звичайного отримували методом гідродистиляції згідно з методикою ДФУ.

Для розробки оптимального складу мазі було використано допоміжні речовини як мазеві основи (фактор А): a_1 – вазелін, a_2 – олія соняшникова, a_3 – гліцерин : вазелін (6:1), a_4 – МЦ + гліцерин, a_5 – ПЕО₄₀₀ : ПЕО₁₅₀₀, a_6 – Проксанол-268 + пропіленгліколь, a_7 – вазелін + ланолін, a_8 – вазелін + олія соняшникова, a_9 – твердий жир + вода очищена, a_{10} – ланолін + вода очищена. На підставі ретельного вивчення емульгаторів було відібрано найбільш використовувані у фармацевтичній технології речовини для розробки вагінальної мазі. Отже, емульгатори (фактор В): b_1 – Твін-80 (5 %), b_2 – Емульгатор Т-2 (5 %), b_3 – без емульгатора (0 %), b_4 – віск емульсійний (3 %), b_5 – віск бджолиний (5 %), b_6 – натрію альгінат (2 %). Концентрація ефірної олії чебрецю складала 5 % у всіх зразках. У всіх досліджуваних мазевих композиціях не було виявлено розшарування за умов підвищеної температури та центрифугування. Склади вагінальних мазевих композицій наведено в табл. 1.

Критерієм вибору оптимального складу обрано ступінь вивільнення діючої речовини (тимолу) в дослідженні *in vitro*. Вивільнення тимолу з вагінальних мазей вивчали методом рівноважного діалізу за Крувчинським [10] за температури $32 \pm 0,5^\circ\text{C}$ через целюфанову напівпроникну мембрану – плівку «Купрофан»

Склад вагінальних мазевих композицій з ефірною олією чебрецю

factor B \ factor A	Основи-носії									
	a ₁	a ₂	a ₃	a ₄	a ₅	a ₆	a ₇	a ₈	a ₉	a ₁₀
b ₁	a ₁ b ₁	–	–	–	–	–	–	–	–	–
b ₂	–	a ₂ b ₂	a ₃ b ₂	–	–	–	–	–	–	–
b ₃	–	–	–	a ₄ b ₃	a ₅ b ₃	a ₆ b ₃	–	–	–	–
b ₄	–	–	–	–	–	–	a ₇ b ₄	–	–	–
b ₅	–	–	–	–	–	–	–	a ₈ b ₅	a ₉ b ₅	–
b ₆	–	–	–	–	–	–	–	–	–	a ₁₀ b ₆

в станції з дифузійними осередками Франца (виробник PermeGear, Inc., США). Як діалізне середовище з огляду на розчинність тимолу використовували 0,1 М розчин натрію гідроксиду. Кількість тимолу, вивільненого в діалізне середовище, визначали титриметричним (броматометричним) методом відповідно до вимог ДФУ [11].

Константу швидкості вивільнення тимолу із мазевих композицій розраховували за формулою:

$$K = \frac{2,303}{t} \cdot \lg \frac{C_0}{C_0 - C_t}, \quad (1)$$

де K – константа вивільнення, хв⁻¹;

t – час вивільнення, хв;

C₀ – вивільнена кількість тимолу із мазі, мг;

C_t – вивільнена кількість тимолу із мазі за проміжок часу t, мг.

Період напіввивільнення тимолу із мазевих композицій розраховували за формулою:

$$T_{50\%} = \frac{0,693}{K}, \quad (2)$$

де T_{50%} – період напіввивільнення, хв;

K – константа вивільнення, хв⁻¹ [171].

Отримані результати обробляють за допомогою інтегрованого пакету обробки статистичних даних Statistica (StatSoft, Inc.) як найбільш популярного серед статистичних програм [12].

Результати та їх обговорення. З'ясовано, що використання математичних методів на стадії планування експерименту забезпечує скорочення загальної кількості дослідів та отримання достовірних результатів. Розробка м'яких лікарських засобів вимагає обґрунтованого вибору допоміжних речовин як складових мазевих основ, емульгаторів, розподілу АФІ для отримання препарату з належними споживчими властивостями, стабільною сформованою структурою та гарантованою ефективністю, яку забезпечує ступінь вивільнення діючої речовини. Шляхом аналізу літературних джерел визначено математичні моделі планування експерименту для м'яких лікарських форм.

Метод апіорного ранжування, зокрема метод експертних оцінок (анкетне опитування фахівців та ін.) – застосовують для обґрунтованого вибору біофармацевтичних факторів та фармацевтичних змінних. У цьому методі на підставі анкетних даних

апіорної інформації складають матриці рангів, математичними рівняннями роблять переформовування рангів, міру узгодженості за кожним фактором і аналіз результатів ранжування. Цей метод дозволяє обґрунтовано враховувати досвід, знання та інтуїцію фахівців щодо досліджуваного об'єкта [4]. Апіорний рейтинг «high» (високий) надають рандомізованим контрольованим дослідженням і «low» (низький) – спостережним дослідженням [13].

Обов'язковою в розрахунках цього методу є первинна обробка результатів опитування і переформовування рангів. На підставі математичних формул визначають перетворений ранг, що враховує результати опитування всіх інших фахівців. За допомогою рангового коефіцієнта кореляції Спірмена перевіряють адекватність первинного опитування. Потім за допомогою критерію Мізеса-Смирнової за формулою перевіряють оцінку міри узгодженості фахівців з кожного фактора. Так, переконавшись в узгодженості думок фахівців, будують діаграму рангів і на підставі ранжування висновують про збіг або відсутність такого для деяких факторів [2].

Метод випадкового балансу для вибору фармацевтичних факторів застосовують для розробки м'яких лікарських форм, де план експерименту складається з випадково вибраних рядків повного факторного експерименту. План експерименту побудовують або із застосуванням випадкових чисел для визначення послідовності рівнів факторів у стовпцях матриці плану, або шляхом випадкового змішування повних факторних або дробових факторних планів.

Після побудови матриці факторів і їх рівнів будують діаграми розсіювання результатів спостережень за рівнями факторів. Вони дозволяють побудувати математичні моделі процесу [1].

Різниця між середніми значеннями 1-го фактора для верхнього і нижнього рівнів визначає деякою мірою вплив фактора на параметр оптимізації. Різницю середніх значень на діаграмі розсіювання виражають через медіану.

Візуальне виявлення доміinantних факторів за величиною медіани можна замінити методом, що ґрунтується на визначенні числа «точок, що виділяються». Що більші числа «точок, що виділяються» і що більші різниці медіан, то більш значний фактор. Ефективність використання методу випадкового балансу визначається виявленням найбільш суттєвих

Таблиця 2

Порівняльна характеристика основних атрибутів методу випадкового балансу та апіорного ранжирування

Ключові напрями	Метод апіорного ранжирування	Метод випадкового балансу
Збір даних	Анкетні дані	Випадкові дані, числа
Обробка даних	Побудова матриці рангів	Побудова матриці факторів
Спосіб обробки	Математичні рівняння Коефіцієнт кореляції Спірмена Критерій Мізеса-Смирнвої	Різниця між середніми значеннями 1-го фактора для верхнього і нижнього рівнів
Візуалізація	Діаграма факторів	Діаграма розсіювання результатів спостережень з медіаною

факторів і залежить від правильного вибору експериментальних рівнів. Часто після реалізації дослідів можна перейти до побудови математичної моделі процесу або наступного етапу досліджень без додаткових дослідів [14].

У табл. 2 наведено порівняльну характеристику основних атрибутів методу випадкового балансу та апіорного ранжирування.

На основі даних табл. 2 вибір допоміжних речовин для розробки м'якої лікарської форми здійснили із застосуванням методу апіорного ранжирування, тому що як основи, так і емульгатори були ті, які найбільш використовують у фармацевтичній технології, з відомими характеристиками, профілем безпеки, досвідом застосування. Також визначено, що для розв'язання багатфакторних завдань фармацевтичної технології як метод апіорного ранжирування, так і метод випадкового балансу є початковими етапами досліджень. Після визначення факторів наступним етапом досліджень є застосування планів дисперсійного аналізу.

Плани дисперсійного аналізу (математичні куби, квадрати, паралелепіпеди) дозволяють враховувати досить велику кількість змінних факторів у матриці планування експерименту. Вони дозволяють перевірити значущість лінійних ефектів факторів, виявити наявність або відсутність взаємозв'язків між факторами, порівняти дисперсійні стосунки аналізу з табличними значеннями критерію Фішера [1, 14].

Отже, побудувавши матрицю планування експерименту і на підставі вивчення різних параметрів якості, можемо за мінімальної кількості дослідів, у мінімальні терміни і з високою достовірністю визначити

найоптимальніший склад розроблюваного лікарського засобу. Для розробки оптимального складу м'якої лікарської форми обрали математичне планування експерименту, що становить двофакторний дисперсійний аналіз з повторним числом спостережень. Як об'єкт дослідження використали ефірну олію чебрецю звичайного, мазеві основи (фактор А), емульгатори (фактор В). За результатами кожного випробування кількісного визначення тимоли, який у певний час відбору проб перейшов у середовище розчинення, визначили середні значення ($n=3$) кількісного вмісту для 10 модельних зразків лікарського засобу. Матрицю планування експерименту і результати визначення кількості (%) вивільнення тимоли наведено в табл. 3.

Наступним етапом досліджень було вивчення міри впливу кожного фактора та виявлення взаємозв'язку між факторами шляхом побудування рядів критеріїв Дункана за кожним фактором. Результати математичного розрахунку дисперсійного аналізу, проведеного на підставі отриманих кількісних показників якості кожного складу, наведено в табл. 4.

Як видно з табл. 4, значення $F_{\text{експ}}$ фактора А (вид основи) вище від $F_{\text{табл}}$, отже, фактор А має значний вплив на вивільнення тимоли з мазі. Значення $F_{\text{експ}}$ фактора В (вид емульгатора) також вище від $F_{\text{табл}}$, отже, фактор В теж значно впливає на вивільнення тимоли із мазі. Спостерігаємо і певний вплив факторів один на одного.

Проведені розрахунки дали можливість побудувати ряд переваги критеріїв Дункана:

за фактором А: $a_3 > a_5 > a_4 > a_6 > a_2 > a_8 > a_7 > a_{10} > a_9 > a_1$;

за фактором В: $b_2 > b_3 > b_5 > b_4 > b_6 > b_1$.

Таблиця 3

Матриця планування експерименту і результати визначення ($n = 3$) вивільнення тимоли (y %) з мазевих носіїв вагінальної лікарської форми (інтервал 60 хв)

n	Склад мазевих композицій відповідно до табл. 1									
	a_1b_1	a_2b_2	a_3b_2	a_4b_3	a_5b_3	a_6b_3	a_7b_4	a_8b_5	a_9b_5	$a_{10}b_6$
1	10,7	22,3	28,3	22,0	26,5	22,3	21,1	21,4	13,5	15,4
2	10,0	21,5	28,0	22,5	26,0	22,1	21,1	21,1	13,2	15,5
3	10,2	22,1	28,5	22,8	26,2	21,8	21,3	21,4	13,2	15,2
Середнє значення	10,3	21,9	28,3	22,4	26,2	22,1	21,2	21,3	13,3	15,4

Результати дисперсійного аналізу з вибору оптимального складу мазі з ефірною олією чабрецю звичайного

Джерело мінливості	Сума квадратів (SS)	Число ступенів свободи (F)	Середній квадрат (MS)	F _{експ.}	F _{табл.} (p = 0,05)
Фактор А	565,31	8	102,31	11,4	3,9
Фактор В	341,72	2	93,45	6,3	3,3
Залишок	253,60	20	18,3		
Загальна сума	1160,63	30			

Отже, бачимо, що склад a_3b_2 має найвищі показники вивільнення тимоли, що дозволяє рекомендувати цей склад основи для вагінальної мазі. Саме основа a_3b_2 забезпечує швидке і повне вивільнення АФІ.

Висновки:

1. Визначено математичні моделі планування експерименту з вибору оптимального складу для м'яких лікарських форм, а саме: модель апріорного ранжирування, випадкового балансу й подальшого дисперсійного аналізу.

2. З'ясовано, що для розробки складу м'якої лікарської форми на початковому етапі досліджень найбільш прийнятним методом планування експерименту є метод апріорного ранжирування за умови, що застосовані допоміжні речовини є широко використовувані у фармацевтичній технології, з відомими характеристиками, профілем безпеки, досвідом застосування. Після визначення оптимальних факторів наступним етапом досліджень є застосування планів дисперсійного аналізу.

3. Ступінь вивільнення діючої речовини тимоли визначено в дослідженнях *in vitro* методом рівноважного діалізу та з'ясовано, що фактор А від основи та фактор В від емульгатора виявляють значний вплив на вивільнення тимоли із мазі. Склад на основі комбінації гліцерин : вазелін (6:1) та Емульгатор Т-2 (5 %) мав найвищі показники вивільнення тимоли (28,3 %), тому його було обрано для вагінальної мазі.

4. Визначена значущість факторів і побудований ряд переваг за критерієм Дункана довели, що ступінь вивільнення тимоли зростає за застосування мазевих основ, що містять такі гідрофільні речовини, як гліцерин, ПЕО₄₀₀, розчин МЦ тощо.

5. Математичне планування експерименту дозволило виявити вплив біофармацевтичних факторів компонентного складу на ступінь вивільнення тимоли (у %) з мазевих носіїв. Науково обґрунтовано та рекомендовано для подальших експериментальних досліджень склад маzewої основи та емульгатор для вагінальної мазі з олією чабрецю звичайного.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармацевції / Т. А. Грошовий та ін. Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. 368 с.
2. Грошовий Т. А., Белей Н. М., Кучеренко Л. І. Оптимізація технологічних процесів створення лікарських засобів за допомогою математичного планування експерименту. *Фармацевтичний часопис*. 2007. № 1. С. 21-29.
3. Пальчевська Т. А., Салій О. О., Баула О. П., Пальчевський К. В., Онишук О. М. Роль допоміжних речовин трометамолу та меглюміну при формуванні біофармацевтичних властивостей лікарських засобів різних фармакотерапевтичних груп. *Фармацевтичний журнал*. 2021. Т. 76, № 4. С. 64-75. DOI: 10.32352/0367-3057.4.21.06.
4. Грошовий Т. А., Демчук М. Б., Белей Н. М., Найда Ю. В., Павлюк Б. В. Дизайн експерименту при проведенні досліджень із створення таблетованих лікарських засобів. *Фармацевтичний часопис*. 2020. № 2. С. 101-110. DOI: 10.11603/2312-0967.2020.2.11204.
5. Пелех І. Р., Білоус С. Б. Сучасні підходи до застосування емульгаторів та консервантів у складі дерматологічних лікарських засобів. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 3. С. 52-57. DOI: 10.11603/2312-0967.2018.3.9453.
6. Zampri P., Flanagan T., Meehan E., Mann J., Fotaki N. Biopharmaceutical Understanding of Excipient Variability on Drug Apparent Solubility Based on Drug Physicochemical Properties. Case Study: Superdisintegrants. *AAPS J.* 2020. Vol. 22, № 46. DOI: 10.1208/s12248-019-0406-y.
7. N Politis S., Colombo P., Colombo G., Rekkas D. M. Design of experiments (DoE) in pharmaceutical development. *Drug development and industrial pharmacy*. 2017. Vol. 43, № 6. P. 889-901. DOI: 10.1080/03639045.2017.1291672.
8. Fukuda I., Pinto C., Moreira C., Saviano A., Lourenço F. Design of Experiments (DoE) applied to Pharmaceutical and Analytical Quality by Design (QbD). *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018. Vol. 54. P. e01006. DOI: 10.1590/s2175-9790201800001006.
9. Кутова О. В., Сагайдак-Нікітюк Р. В., Ковалевська І. В. Метод ідентифікації математичних моделей у двофакторних фармацевтичних дослідженнях. *Соціальна фармацевція в охороні здоров'я*. 2021. Т. 7, № 3. С. 3-11. DOI: 10.24959/sphhcj.21.227.
10. Krowczynski L., Krasowaka H. Metody analityczne stosowane w badaniach biofarmaceutycznych. *Biul. Inform. Inst. przem. pharm.* 1975. Vol. 23, № 3. S. 284-293.
11. Державна фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». Харків, 2015. 1126 с.
12. Роїк М. В., Присяжнюк О. І., Денисюк В. О. Огляд програмних засобів статистичного аналізу даних. *Ефективна економіка*. 2017. № 7. URL: <http://www.economy.nayka.com.ua>.
13. Goldet G., Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *Journal of evidence-based medicine*. 2013. Vol. 6, № 1. P. 50-54. DOI: 10.1111/jebm.12018.

14. Demchuk M., Chubka M., Hroshovyi T. The the method of random balance for studying the influence of excipients' quantities on technological parameters of metformin orodispersible tablets. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2019. Vol. 11, № 3. P. 168-175. DOI: 10.22159/ijap.2019v11i3.32792.

REFERENCES

- Hroshovyi, T. A., Martseniuk, V. P., Kucherenko, L. I., Vronska, L. V., Hureieva, S. M. (2008). Matematychno planuvannya eksperymentu pry provedenni naukovykh doslidzhen v farmatsii. Ternopil.
- Hroshovyi T. A., Belei N. M., Kucherenko L. I. (2007). Optyimizatsiia tekhnolohichnykh protsesiv stvorennia likarskykh zasobiv za dopomohoiu matematychnoho planuvannya eksperymentu. *Farmatsevychnyi chasopys*, 1, 21-29.
- Palchevska, T. A., Saliy, O. O., Baula, O. P., Palchevskyi, K. V., Onishchuk O. M. (2021). The role of excipients of trometamolium and meglumine in the formation of biopharmaceutical properties of medicinal products of various pharmacites. *Farmatsevychnyi Zhurnal*, 76, 4, 64-75. doi: 10.32352/0367-3057.4.21.06.
- Hroshovyi, T. A., Demchuk, M. B., Beley, N. M., Nayda, Y. V., Pavliuk, B. V. (2020). Dyvain eksperymentu pry provedenni doslidzhen iz stvorennia tabletovanykh likarskykh zasobiv. *Farmatsevychnyi chasopys*, 2, 101-110. doi: 10.11603/2312-0967.2020.2.11204.
- Pelexh, I. R., Bilous, S. B. (2018). Suchasni pidkhody do zastosuvannya emulhatoriv ta konservantiv u skladi dermatolohichnykh likarskykh zasobiv. *Farmatsevychnyi chasopys*, 3, 52-57. doi: 10.11603/2312-0967.2018.3.9453.
- Zarmpi, P., Flanagan, T., Meehan, E., Mann, J., Fotaki, N. (2020). Biopharmaceutical Understanding of Excipient Variability on Drug Apparent Solubility Based on Drug Physicochemical Properties. Case Study: Superdisintegrants. *AAPS J.* 22, 46. doi: 10.1208/s12248-019-0406-y.
- N Politis, S., Colombo, P., Colombo, G., M Rekkas, D. (2017). Design of experiments (DoE) in pharmaceutical development. *Drug development and industrial pharmacy*, 43, 6, 889-901. doi: 10.1080/03639045.2017. 1291672.
- Fukuda, I., Pinto, C., Moreira, C., Saviano, A., Lourenço, F. (2018). Design of Experiments (DoE) applied to Pharmaceutical and Analytical Quality by Design (QbD). *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 54 (spe), e01006. doi: 10.1590/s2175-9790201800001006.
- Kutova, O., Sahaidak-Nikitiuk, R., Kovalevska, I. (2021). The method for identification of mathematical models in two-factor pharmaceutical research. *Social Pharmacy In Health Care*, 7, 3, 3-11. doi: 10.24959/sphhcj.21.227.
- Krowczynski, L., Krasowaka H. (1975). Metody analityczne stosowane w badaniach biofarmaceutycznych. *Biul. Inform. Inst. przem. Pharm*, 23, 3. 284-293.
- Derzhavna farmakopeia Ukrainy (2015). / DP «Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr». Kharkiv.
- Roik, M. V., Prysiazniuk, O. I., Denysiuk, V. O. (2017). Ohliad prohramnykh zasobiv statystychnoho analizu danykh. *Efektivna ekonomika*, 7. Available at: <http://www.economy.nayka.com.ua>.
- Goldet, G., Howick, J. (2013). Understanding GRADE: an introduction. *Journal of evidence-based medicine*, 6, 1, 50-54. doi: 10.1111/jebm.12018.
- Demchuk, M., Chubka, M., Hroshovyi, T. (2019). The the method of random balance for studying the influence of excipients' quantities on technological parameters of metformin orodispersible tablets. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 11, 3, 168-175. doi: 10.22159/ijap.2019v11i3.32792.

Відомості про авторів:

Фуклева Л. А., кандидат фармацевтичних наук, старший викладач кафедри управління і економіки фармації та фармацевтичної технології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет. E-mail: fuklevala@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2930-0619>

Салій О. О., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри промислової фармації, Київський національний університет технологій та дизайну. E-mail: saliy.oo@knu.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>

Баула О. П., кандидат хімічних наук, доцент кафедри промислової фармації, Київський національний університет технологій та дизайну. E-mail: baulapharma@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4305-6517>

Пучкан Л. О., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри технології ліків, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4338-6268>

Гречана О. В., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1756-6372>

Information about authors:

Fukleva L. A., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), senior lecturer of the Department of Pharmacy Management, Economics and Pharmaceutical Technology, Zaporizhzhya State Medical and Pharmaceutical University. E-mail: fuklevala@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2930-0619>

Saliy O. O., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technologies and Design. E-mail: saliy.oo@knu.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>

Baula O. P., Candidate of Chemistry (Ph.D.), associate professor of the Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technologies and Design. E-mail: baulapharma@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4305-6517>

Puchkan L. O., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Drug Technology, Zaporizhzhya State Medical and Pharmaceutical University. E-mail: Dom_doctor@bigmir.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4338-6268>

Hrechana O. V., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhya State Medical and Pharmaceutical University. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1756-6372>

Надійшла до редакції 15.12.2023 р.