

O. V. Kutova¹, R. V. Sahaidak-Nikitiuk², I. V. Kovalevska¹, N. V. Demchenko³, S. I. Trutaev¹

¹ National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine, Ukraine

² Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists of the National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

³ Separate structural subdivision "Housing and Communal Specialized College of O. M. Beketov Kharkiv National University of Urban Economy"

Optimization of the content of excipients in tablets

When developing a tablet drug technology, there is a need to search for the quantitative content of excipients that should provide optimal values of a set of appropriate pharmaco-technological indicators. This makes it necessary to solve the problem of multicriteria optimization in a multi-factor space.

Aim. To develop a methodological approach to determining the optimal quantitative content of excipients in tablets.

Materials and methods. To determine the optimal number of three excipients, the total amount of which is fixed, the method of mathematical modeling with the application of regression analysis and the theory of multicriteria optimization was used. Software tools, such as MS Excel and Mathcad 14, were used to process the experimental data and perform calculations.

Results and discussion. A methodical approach to finding the optimal solution in pharmaco-technological studies with quantitative factors has been proposed on the example of establishing the optimal content of excipients with a fixed total amount in the development of the tablet technology. The issues of constructing a pharmaco-mathematical description characterizing the effect of the quantitative content of excipients on a number of pharmaco-technological parameters of tablets based on the experimental data have been considered. Attention is focused on the peculiarities of using static methods for processing experimental data in pharmaco-technological studies. A generalized optimization criterion that contains unit vectors – $Y(X) = F(y_1(X), y_2(X), \dots, y_i(X))$ where $X = f(x_1, x_2, \dots, x_n)$ has been proposed and is a multidimensional vector function. Minimization of this function leads to the determination of the coordinate of the point in the acceptable domain of the solution that satisfies the condition of equal approximation of all individual criteria to their optimal values.

Conclusions. The optimal number of excipients with a fixed total amount in the composition of tablets has been determined, which will ensure the maximum approximation of the pharmacological and technological parameters of tablets under the study conditions.

Keywords: quantitative factors; multi-factor space; regression analysis; optimization criterion; multicriteria optimization; tablet composition

O. V. Кутова¹, Р. В. Сагайдак-Нікітюк², І. В. Ковалевська¹, Н. В. Демченко³, С. В. Трутаєв¹

¹ Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

² Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України

³ ВСП «Житлово-комунальний фаховий коледж ХНУМГ імені О. М. Бекетова», Україна

Оптимізація вмісту допоміжних речовин у таблетках

Під час розроблення технології таблетованих лікарських засобів виникає необхідність пошуку кількісного вмісту допоміжних речовин, що має забезпечити оптимальні значення набору відповідних фармакотехнологічних показників. Це зумовлює необхідність розв'язати проблему багатокритеріальної оптимізації в багатофакторному просторі.

Мета дослідження – розробити методологічний підхід до визначення оптимального кількісного вмісту допоміжних речовин у складі таблеток.

Матеріали та методи. Для визначення оптимальної кількості трьох допоміжних речовин, сумарна кількість яких фіксована, використовували метод математичного моделювання із застосуванням регресійного аналізу та теорії багатокритеріальної оптимізації. Для обробки експериментальних даних і виконання розрахунків використовували програмні засоби MS Excel і Mathcad 14.

Результати та їх обговорення. На прикладі визначення оптимального вмісту допоміжних речовин із фіксованою сумарною кількістю для розробки технології таблеток запропоновано методичний підхід до пошуку оптимального рішення у фармакотехнологічних дослідженнях з кількісними факторами. Розглянуто питання побудови фармакоматематичного опису, що на основі експериментальних даних характеризує вплив кількісного вмісту допоміжних речовин на низку фармакотехнологічних параметрів таблеток. Акцентовано увагу на особливостях використання статистичних методів обробки експериментальних даних у фармакотехнологічних дослідженнях. Запропоновано узагальнений критерій оптимізації, який містить одиничні вектори $Y(X) = F(y_1(X), y_2(X), \dots, y_i(X))$, де $X = f(x_1, x_2, \dots, x_n)$, і є багатовимірною вектор-функцією. Мінімізація цієї функції дозволяє визначити координати точки в зоні вибору, що задовольняє умові рівного наближення всіх окремих критеріїв до їхніх оптимальних значень.

Висновки. Визначено оптимальну кількість допоміжних речовин із фіксованою сумарною кількістю у складі таблеток, яка забезпечить максимальне наближення фармакотехнологічних параметрів таблеток до їхніх оптимальних значень в умовах дослідження.

Ключові слова: кількісні фактори; багатofакторний простір; регресійний аналіз; критерій оптимізації; багатокритеріальна оптимізація; композиція таблетки

Introduction. The quantitative composition of excipients affects a number of pharmaco-technological parameters under study, which leads to the need to solve the problem of the multicriteria optimization. One of the effective ways to find an optimal solution is to process experimental data using experimental and statistical methods and the theory of the multicriteria optimization.

A typical task in the development of the tablet technology is to determine the optimal number of excipients required to ensure that the values of the pharmaco-technological quality indicators under study meet the developer's requirements. The development of the solid dosage form technology involves finding the optimal dosage form composition, which includes various types of excipients – fillers, baking powder, binders, sliding agents, lubricants, etc. [1]. It should be noted that in the vast majority of cases when developing a tablet technology, there is a need to determine the quantitative content of three or more excipients [2-4]. The quantitative composition of excipients affects a number of pharmaco-technological parameters under study, which leads to the need to solve the problem of the multicriteria optimization. One of the effective ways to find an optimal solution is through mathematical calculations using experimental and statistical methods [5-7] and the multicriteria optimization theory [8, 9]. The generalized optimization criterion that we propose is a multi-dimensional vector function containing unit vectors – $Y(X) = F(y_1(X), y_2(X), \dots, y_i(X))$ where $X = f(x_1, x_2, \dots, x_n)$. Minimization of this function leads to the determination of the coordinate of the point in the acceptable domain of the solution that satisfies the condition of equal approximation of all individual criteria to their optimal values [10, 11].

The dependencies $y_i = f(X)$ are determined by the regression analysis. When processing experimental data, attention should be paid to the fact that in the conditions of pharmaco-technological research with quantitative factors, the requirements of this method of mathematical statistics are not always met, which can lead to incorrect interpretation of the results obtained [12-14].

Materials and methods. The methodology for finding the optimal quantitative content of excipients is shown on the example of developing the composition of tablets containing excipients, such as microcrystalline cellulose (MCC), Neusilin, and sodium starch glycolate. To determine the optimal number of three excipients, the amount of which is fixed in the tablet, the method of mathematical modeling with the application of statistical analysis and a multicriteria optimization was used. Such software tools as MS Excel and Mathcad 14 spreadsheets were used to process the experimental data and perform calculations [15, 16].

Results and discussion. As part of the research work [17-19] the studies were conducted on the creation of drugs containing a solid dispersion of quercetin. The development of the tablet technology was carried out according to the standard procedure. After determining the qualitative composition, three quantitative factors affecting the pharmacopeial parameters of the tablet mixture – MCC, Neusilin, and sodium starch glycolate were selected. MCC (factor x_1) has an excellent flowability and significantly improves the ability to press, promotes better drug dissolution. Neusilin (factor x_2) avoids such difficulties in working with powder systems as dusting, poor pressing and improves flowability. Sodium starch glycolate (factor x_3) is used as a disintegrator and provides the necessary disintegration time of the tablet, improves the flowability of the powder mixture. It was found that it was advisable to control the tablet mass and tablets by five pharmaco-technological parameters (PTP): y_1 – the Cara index; y_2 – the tablet mass fluidity, s ; y_3 – the Hausner's coefficient; y_4 – the tablet strength, mN ; y_5 – the disintegration time, min . From the mathematical point of view, the pharmaco-technological indicators studied are three-parameter functions, each is a unit vector in a five-dimensional vector function. We present the formalization of the optimization problem in a form suitable for solving by experimental and statistical methods:

$$\begin{aligned} Y(X) &= (y_1(X), y_2(X), y_3(X), y_4(X), y_5(X)), \\ X &= f(x_1, x_2, x_3), \\ 12 \leq x_1 \leq 14, & 12 \leq x_2 \leq 14, 1 \leq x_3 \leq 5, \\ x_1 + x_2 + x_3 &= 29 \\ 12 \leq y_1(X) \leq 30, & 3,2 \leq y_2(X) \leq 7,4, \\ 0.85 \leq y_3(X) \leq 5.53, & 0.55 \leq y_4(X) \leq 0.63, \\ 5 \leq y_5(X) \leq 13, \\ y_1(X) &\rightarrow \min, y_2(X) \rightarrow \max, \\ y_3(X) &\rightarrow \max, y_5(X) \rightarrow \min \end{aligned}$$

Let us consider some features of the regression analysis to establish three-factor dependencies $y_i = f(X)$. If there are dependent quantitative variables based on the task of determining the number of excipients with a fixed total content of 29 %, it is necessary to pay attention to the most important issues when using the regression analysis. The factors under study have a significant correlation, which can lead to negative consequences when estimating regression equations: the inability to correctly apply statistical criteria t and F ; the inability to separate the influence of different factors and correctly estimate regression coefficients. In addition, a change in the number of observations can change not only the value of the estimate, but also its sign, making the equation unacceptable for analysis [20].

In this case, it was advisable to switch from a three-factor dependence to a two-factor dependence to eliminate these negative effects. In this case, one of the mixture components is excluded from consideration, and the effect of the excluded factor on the pharmacopeial indicator studied is distributed by the coefficients of the regression equation, the constants established do not reflect the real degree of influence of the variables studied.

However, there are some mathematical advantages to processing the data: the data analysis is easier; it is possible to build graphical dependencies with the exclusion of the third dependent factor to visually assess the performance of the regression equation; the number of required test points is reduced under the experimental design.

Thus, the factor x_3 , which, according to the correlation analysis, was most responsible for multicollinearity, was excluded from the model. We define the problem in the form of:

$$Y(X) = (y_1(X), y_2(X), y_3(X), y_4(X), y_5(X)), \\ X = f(x_1, x_2), \\ 12 \leq x_1 \leq 14, 12 \leq x_2 \leq 14, 1 \leq x_3 \leq 5, \\ 12 \leq y_1(X) \leq 30, 3.2 \leq y_2(X) \leq 7.4, \\ 0.85 \leq y_3(X) \leq 5.53, 0.55 \leq y_4(X) \leq 0.63, \\ 5 \leq y_5(X) \leq 13, \\ y_1(X) \rightarrow \min, y_2(X) \rightarrow \max, \\ y_3(X) \rightarrow \max, y_5(X) \rightarrow \min$$

To form a general idea of the mathematical description of the dependencies $y_i = f(X)$, the experimental data were graphically interpreted. An example of a graphical analysis of the experimental dependences of the tablet mass fluidity on the quantitative content of excipients obtained according to Plan 22 is shown in Fig. 1.

Let us assume a linear model with interaction terms. Using Mathcad 14, let us set its coefficients:

$$y_2(x_1, x_2) = 230.23 - 17.55x_1 - 18.035x_2 + 1.405x_1x_2. \quad (1)$$

The analysis of equation (1) shows excellent convergence of the calculations (the relative calculation error – 0 %) and complete coincidence of the experimental and theoretical response surfaces. However, the adequacy of the model obtained by statistical methods cannot be proven without calculating the statistical characteristics of the model estimation, considering the

saturation of the experimental plan. In addition, the correctness of the model structure has not been proven. Therefore, it is advisable to track the individual influence of factors on the indicator studied, bearing in mind that the task of pharmaceutical research is being solved, and not just using a statistical method to mathematically describe experimental data. Processing procedures should be logical and heuristic rather than statistical [21].

An increase in the factor x_1 with different amounts of x_2 has a different effect on the target indicator: if $x_2 = 12\%$, and the larger x_1 , the lower value of y_2 is observed; if $x_2 = 14\%$, the function $y_2 = f(x_1)$ has an increasing character. An increase in x_2 at $x_1 = 12\%$ leads to a decrease in the fluidity of the mass, and at $x_1 = 14\%$ to an increase. Changes do not occur to an equal degree. The main effects of factors x_1 and x_2 are hidden (Fig. 2).

Thus, it is highly likely that x_1 and/or x_2 will have a nonlinear individual character within the factor space. Such behavior of dependencies will indicate the presence of x_1x_3 and/or x_2x_3 interaction in the mechanism of influence on the target indicator.

The graphical interpretation of the experimental response surface obtained from the results of the matrix of the experiment according to plan 22 is fundamentally different from the data of the experiment according to the fractional plan with experiments within the factor space (Fig. 3).

We set the coefficients of the quadratic equation using Mathcad 14:

$$y_2(x_1, x_2) = -91.105 - 18.042x_1 + 32.152x_2 + 1.405x_1x_2 + 0.02x_1^2 - 1.93x_2^2. \quad (2)$$

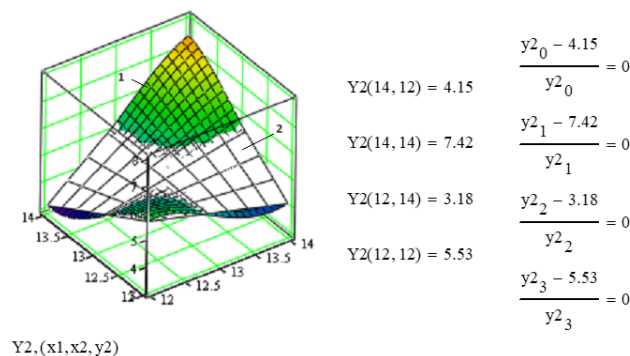
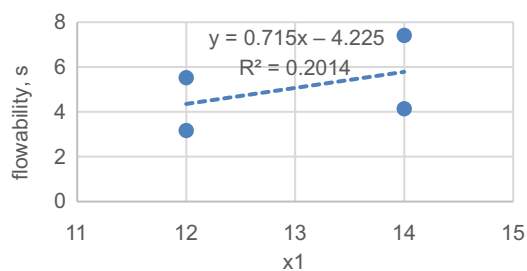
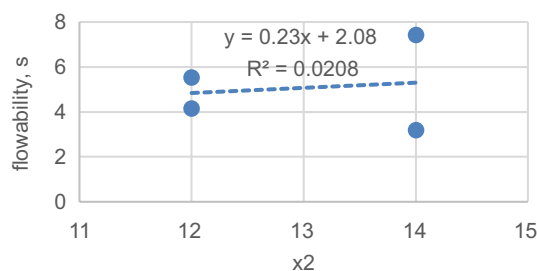


Fig. 1. The graphical interpretation of the dependence $y_2 = f(x_1, x_2)$ in Mathcad 14: 1 – the experimental response surface; 2 – the theoretical response surface



a)



b)

Fig. 2. The main effects of factors on the mass fluidity: a) dependence $y = f(x_1)$; b) dependence $y = f(x_2)$

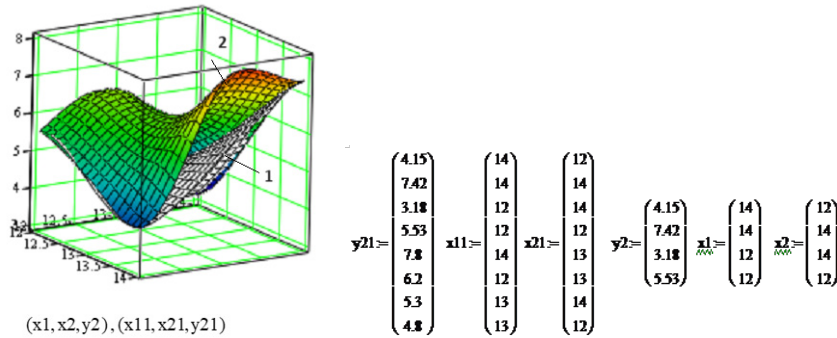


Fig. 3. Comparison of the experimental response surfaces according to different plans: 1 – type 2², 2 – the fractional based on 2²

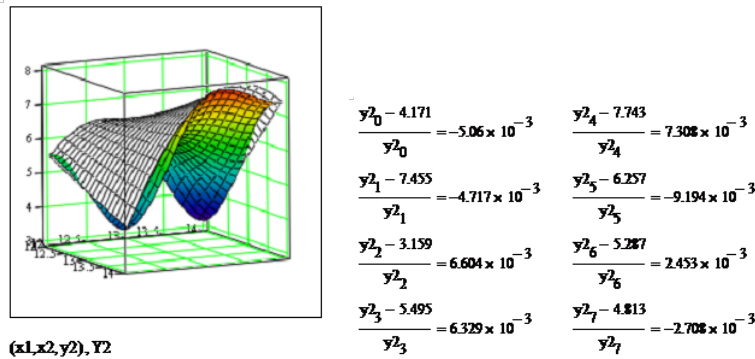


Fig. 4. Before the regression equation (2) is analyzed

The experimental and theoretical response surfaces, according to Equation (2), presented graphically, coincide quite well (Fig. 4). Calculations based on the equation at the base points have a relative error that does not exceed 0.92 %.

According to statistical indicators, the mathematical description of (2) obtained is generally significant ($R^2 = 0.9979$; the significance of the F-criterion does not exceed 0.05 and is 0.01), the coefficient at x_{12} does not show statistical significance (the p-value of the coefficient is 0.777, which exceeds the required value of 0.05), which may be the result of processing correlated effects. The real mechanism of interaction can be established by comparing possible similar mathematical structures of equation (2) under the condition $29 = x_1 + x_2 + x_3$. However, the dependence $y_2 = f(x_1, x_2)$ obtained is sufficient to solve the optimization problem.

The other dependencies under study were obtained similarly:

$$y_1(x_1, x_2) = -903.165 + 70.068x_1 + 74.472x_2 - 5.655x_1x_2;$$

$$y_3(x_1, x_2) = 1.317 + 0.931x_1 - 1.033x_2 + 0.093x_1x_2 - 0.083x_1^2 - 0.0025x_2^2;$$

$$y_4(x_1, x_2) = 8.19 - 1.23x_1 + 0.06x_2 + 0.035x_1x_2 + 0.03x_1^2 - 0.02x_2^2;$$

$$y_5(x_1, x_2) = 428.9 - 32.25x_1 - 34.3x_2 + 1.45x_1^2 + 1.4x_2^2$$

In accordance with the problem formulation, the acceptable domain of the solution is formed (Fig. 5).

The coordinates of the optimal point were calculated using the optimization criterion proposed, which

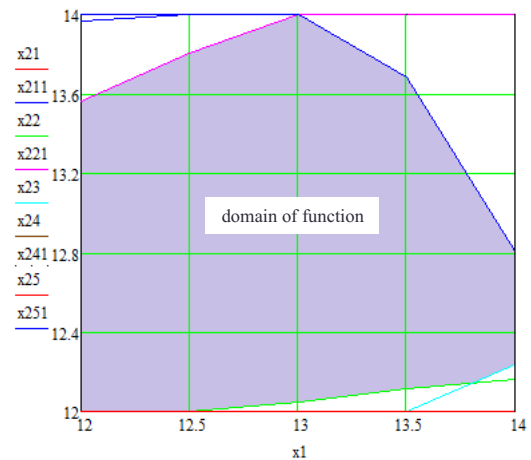


Fig. 5. The acceptable search area for an optimal solution

was formed according to the principle: the sum of the squared deviations of each pharmaco-technological indicator from its optimal value should be minimal. The calculated values of the factors $x_1 = 12$ and $x_2 = 12$, respectively, and $x_3 = 5$ ensure that the pharmaco-technological indicators are found as close as possible to the optimal values previously determined by researchers as a single-criterion optimization task for the regression equations obtained: the Cara index $-y_1(12,12) = 16.995$; the tablet mass fluidity $-y_2(12,12) = 5.495$; the Hausner's coefficient $-y_3(12,12) = 1.173$; the tablet strength $-y_4(12,12) = 0.63$; the tablet disintegration $-y_5(12,12) = 4.45$.

Conclusions. The optimal number of excipients in the composition of tablets has been determined, which will ensure the maximum approximation of the

pharmaco-technological parameters of tablets under the study conditions. The optimal solution was selected using the proposed optimality criterion based on the regression equations obtained, a pharmaco-mathematical description of the experimental dependencies of pharmaco-technological parameters studied on three dependent quantitative factors. It has been shown that the replacement of variables in the case of correlated factors leads to the creation of a pharmaco-mathematical model that does not reveal the mechanism of action of individual factors and is a static description of their overall impact on the quality indicator studied. It should be noted that

the optimization criterion applied is flexible, and the researcher, if necessary, can effectively and quickly respond to the narrowing of the formed valid search area. In this case, the maximum amount of effective information is obtained within the specified research limitations and errors in the conclusions are eliminated.

Prospects of further research. Further testing of the method proposed for optimizing the quantitative content of excipients in the composition of the dosage forms developed is of interest.

Conflict of interests: authors have no conflict of interests to declare.

REFERENCES

1. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студентів вищ. фармацевт. навч. закл. / авт.-уклад.: І. М. Перцев та ін. Харків : Золоті сторінки, 2010. 600 с.
2. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т. А. Грошовий та ін. Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. 377 с.
3. Тригубчак О. В., Грошовий Т. А., Гурєва С. М. Вивчення впливу допоміжних речовин на фармакотехнологічні та органолептичні характеристики шипучих таблеток кислоти ацетилсаліцилової, парацетамолу і кислоти. *Фармацевтичний часопис*. 2018. Т. 48, № 4. С. 19-26.
4. Yamuna M., Elakkiya A. Mathematical Models in Drug Discovery, Development and Treatment of Various Diseases – A Case Study. *Research J. Pharm. and Tech*. 2017. Vol. 10(12). P. 4397-4401. DOI: 10.5958/0974-360X.2017.00810.1.
5. Хромильова О. В. Розробка технології і стандартизація таблеток на основі ізоніазиду з тіотриазоліном : автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук : 15.00.03. Запоріжжя, 2015. 26 с.
6. Рубан О. А., Колісник Т. Є., Сліпченко Г. Д. Застосування методу математичного планування експерименту при оптимізації складу та технології матриксних таблеток із сухим екстрактом листя чорниці. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 2. С. 41-47.
7. Гурєва С. М. Розробка складу та технології таблеток «Валацикловіру гідрохлориду». *Фармацевтичний часопис*. 2015. № 2. С. 26-31.
8. Салуквадзе М. Е. Задачи векторной оптимизации в теории управления. Тбилиси : Мецниереба, 1975. 201 с.
9. Мовчан А. П., Степанець О. В. Методи статичної оптимізації : навч. посіб. Київ : НТУУ «КПІ», 2012. 138 с.
10. Кутова О. В., Сагайдак-Нікітюк Р. В. Методичний підхід до багатокритеріального вибору у фармацевтичних дослідженнях з кількісними факторами. *Вісник фармації*. 2023. № 1 (105). С. 38-43.
11. Оптимізація складу гранул для інкапсулювання / І. В. Ковалевська та ін. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології : матеріали І наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 20-21 листоп. 2008 р.* Харків : НФаУ, 2008. С. 66.
12. Лапач С. Н., Радченко С. Г. Основні проблеми побудови регресійних моделей. *Математичні машини і системи*. 2012. № 4. С. 125-133.
13. Літнарівич Р. М. Побудова і дослідження математичної моделі за джерелами експериментальних даних методами регресійного аналізу : навч. посіб. Рівне, 2011. 140 с.
14. Гулько С. Особливості використання табличного процесора Microsoft Excel для статистичного аналізу емпіричних даних. *Науковий вісник Східноєвропейського національного університету імені Лесі Українки. Серія : Педагогічні науки*. 2014. № 8. С. 41-44.
15. Кундрат А. М., Кундрат М. М. Науково-технічні обчислення засобами MathCAD та MS Excel : навч. посіб. Рівне : НУВГП, 2014. 252 с.
16. Ковалевська І. В., Рубан О. А., Кутова О. В. Дослідження властивостей твердих дисперсій тіоктової кислоти, отриманих рідкофазним методом. *Вісник фармації*. 2018. № 1 (79). С. 47-53.
17. Study of physical and chemical properties of solid dispersions of quercetin / I. V. Kovalevska et al. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2017. Vol. 11(4). P. 1-5.
18. Optimization of the composition of solid dispersion of quercetin / I. V. Kovalevska et al. *Current Issues in Pharmacy and Medicine Science*. 2021. Vol. 34(1). P. 1-4.
19. Лебедев Є. О. Математична статистика : навч. посіб. Київ : ВПЦ КУ, 2016. 160 с.
20. Лапач С. Н., Пасічник М. Ф., Чубенко А. В. Статистичні методи у фармакології та маркетингу фармацевтичного ринку. Київ : Укрспецмонтаж, 1999. 312 с.

REFERENCES

1. Pertsev, I. M., Dmytriievskiy, D. I., Rybachuk, V. D., Khomenko, V. M., Hudzenko, O. P., Kotenko, O. M., & Maslii, Yu. S. (avt.-uklad.). (2010). *Dopomizhni rehovyny v tekhnologii likiv: vplyv na tekhnologichni, spozhyvchi, ekonomichni kharakterystyky i terapevtychnu efektyvnist*: navch. posib. dlia studentiv vyshch. farmatsevt. navch. zakl. Zoloti storinky.
2. Hroshovy, T. A., Martseniuk, V. P., Kucherenko, L. I., Vronska, L. V., & Hureieva, S. M. (2008). *Matematychnе planuvannia eksperymentu pry provedenni naukovykh doslidzhen v farmatsii*. Ukrmedknyha.

3. Tryhubchak, O. V., Hroshovyi, T. A., & Hureieva, S. M. (2018). Vyvchennia vplyvu dopomizhnykh rechovyn na farmakotekhnologichni ta orhanoleptychni kharakterystyky shypuchykh tabletok kysloty atsetylsalytsylovoi, paratsetamolu i kysloty. *Farmatsevtichnyi chasopys*, 48(4), 19-26.
4. Yamuna, M., & Elakkiya, A. (2017). Mathematical Models in Drug Discovery, Development and Treatment of Various Diseases – A Case Study. *Research J. Pharm. and Tech.*, 10(12), 4397-4401. <http://doi.org/10.5958/0974-360X.2017.00810.1>.
5. Khromylova, O. V. (2015). *Rozrobka tekhnologii i standartyzatsiia tabletok na osnovi izoniazylu z tiotryazolinom* [Avtoref. dys. kand. farmatsevt. nauk, Zaporizkyi derzhavnyi medychnyi universytet]. IRZSMU. <http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/3352>.
6. Ruban, O. A., Kolisnyk, T. Ye., & Slipchenko, H. D. (2018). Zastosuvannia metodu matematychnoho planuvannia eksperymentu pry optymizatsii skladu ta tekhnologii matryksnykh tabletok iz sukhyim ekstraktom lystia chornytsi. *Farmatsevtichnyi chasopys*, (2), 41-47.
7. Hureieva, S. M. (2015). Rozrobka skladu ta tekhnologii tabletok «Valatsykvoviru hidrokhlorydu». *Farmatsevtichnyi chasopys*, (2), 26-31.
8. Salukvadze, M. E. (1975). *Zadachy vektornoї optymizatsiyi v teoryi upravleniya*. Metsnyereba.
9. Movchan, A. P., & Stepanets, O. V. (2012). *Metody statychnoi optymizatsii*: navch. posib. NTUU «KPI».
10. Kutova, O. V., & Sahaidak-Nikitiuk, R. V. (2023). Metodychnyi pidkhid do bahatokryterialnoho vyboru u farmatsevtichnykh doslidzhenniakh z kilksynymy faktoramy. *Visnyk farmatsii*, 1(105), 38-43.
11. Kovalevska, I. V., Kutova, O. V., Ruban, O. A., & Shapovalov, O. V. (2008). Optymizatsiia skladu hranul dlia inkapsuliuвання. U *Suchasni dosiahnennia farmatsevtichnoi tekhnologii* (s. 66). Natsionalnyi farmatsevtichnyi universytet.
12. Lapach, S. N., & Radchenko, S. H. (2012). Osnovni problemy pobudovy rehresiinykh modelei. *Matematychni mashyny i systemy*, (4), 125-133.
13. Litnarovich, R. M. (2011). *Pobudova i doslidzhennia matematychnoi modeli za dzhherelamy eksperymentalnykh danykh metodamy rehresiinoho analizu*: navch. posib. Mizhnarodnyi ekonomiko-humanitarnyi universytet imeni akademika Stepana Demianchuka.
14. Hunko, S. (2014). Osoblyvosti vykorystannia tablychnoho protsesora Microsoft Excel dlia statychnoho analizu empirychnykh danykh. *Naukovyi visnyk Skhidnoevropeiskoho natsionalnoho universytetu imeni Lesi Ukrainky. Seriya: Pedahohichni nauky*, (8), 41-44.
15. Kundrat, A. M., & Kundrat, M. M. (2014). *Naukovo-tekhnichni obchyslennia zasobamy MathCAD ta MS Excel*: navch. posib. NUVHP.
16. Kovalevska, I. V., Ruban, O. A., & Kutova, O. V. (2018). Doslidzhennia vlastyvoستي tverdykh dispersii tioktovoї kysloty, otrymanykh ridkofaznym metodom. *Visnyk farmatsii*, 1(79), 47-53.
17. Kovalevska, I. V., Ruban, E. A., Kutsenko, S. A., Kutova, O. V., & Kovalenko, Sv. M. (2017). Study of physical and chemical properties of solid dispersions of quercetin. *Asian Journal of Pharmaceutics*, 11(4), 1-5.
18. Kovalevska, I. V., Ruban, O. M., Kutova, O. V., & Levachkova, Ju. S. (2021). Optimization of the composition of solid dispersion of quercetin et al. *Current Issues in Pharmacy and Medicine Science*, 34(1), 1-4.
19. Lebediev, Ye. O. (2016). *Matematychna statystyka*: navch. posib. VPTs KU.
20. Lapach, S. N., Pasichnyk, M. F., & Chubenko, A. V. (1999). *Statychni metody u farmakologii ta marketynhu farmatsevtichnoho rynku*. Ukrspetsmontazh.

Information about authors:

Kutova O. V., Candidate of Engineering, associate professor of the Department of Industrial Technology of Medicines and Cosmetics, 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-Nikitiuk R. V., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Department of Pharmaceutical Technologies, Standardization and Certification of Medicines, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists of the 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>

Kovalevska I. V., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Department of Industrial Technology of Medicines and Cosmetics, National University of Pharmacy. E-mail: i.kovalevska@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5610-8334>
Demchenko N. V., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor, teacher of the Separate structural subdivision "Housing and Communal Specialized College of O. M. Beketov Kharkiv National University of Urban Economy". E-mail: demchenata@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5915-0087>

Trutaev S. I., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Industrial Technology of Medicines and Cosmetics, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: ztl@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8583-0895>
Відомості про авторів:

Кутова О. В., кандидат технічних наук, доцент кафедри промислової технології ліків та косметичних засобів, 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., доктор фармацевтичних наук, професор, завідувачка кафедри фармацевтичної технології, стандартизації та сертифікації ліків, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: sagaidak_rita@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9337-7741>

Ковалевська І. В., доктор фармацевтичних наук, професор кафедри промислової технології ліків та косметичних засобів, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: i.kovalevska@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5610-8334>

Демченко Н. В., кандидат фармацевтичних наук, доцент, викладачка, ВСП «Житлово-комунальний фаховий коледж ХНУМГ імені О. М. Бекетова». E-mail: demchenata@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5915-0087>

Трутаєв С. І., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри промислової технології ліків та косметичних засобів, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: ztl@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8583-0895>

Надійшла до редакції 21.01.2025 р.