



УДК 615.453.6

DOI <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2020.3.11428>**ДИЗАЙН ЕКСПЕРИМЕНТУ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ДОСЛІДЖЕНЬ ЗІ СТВОРЕННЯ ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ****Т. А. Грошовий¹, М. Б. Демчук¹, Н. М. Белей¹, Б. В. Павлюк¹, Л. В. Фізер²***Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України¹**Національний університет «Львівська політехніка»²**hrochovuy@tdmu.edu.ua*

ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції / Received:
18.06.2020Після доопрацювання / Revised:
02.07.2020Прийнято до друку / Accepted:
09.07.2020**Ключові слова:**дизайн експерименту;
дизайн якості;
математичне планування експерименту;
таблетовані ЛЗ;
кількісні фактори;
регресійний аналіз.

АНОТАЦІЯ

Мета роботи. Аналіз і систематизація даних літератури щодо дизайну експерименту при вивченні кількісних факторів на етапі пошуку оптимального складу при розробці технології таблетованих лікарських засобів.**Матеріали і методи.** В роботі використано методи інформаційного пошуку, аналізу даних літератури щодо дизайну експерименту при вивченні кількісних факторів, пошуку оптимальних складів при проведенні досліджень із розробки складу та технології таблетованих лікарських засобів.**Результати й обговорення.** У роботі наведені дані літератури та власних досліджень щодо використання дизайну експерименту при вивченні кількісних факторів на етапі розробки оптимального складу та технології таблеток. Наведені приклади використання методу випадкового балансу, планів регресійного аналізу для вивчення впливу кількісних факторів на основні технологічні показники таблетованих лікарських засобів.**Висновки.** Дизайн якості є важливим та широко використовуваним прийомом при розробці лікарських засобів. Його методи використовують експериментатори на різних етапах дослідження – від формування цілей до встановлення оптимального складу препарату. Наведені приклади досліджень з вивчення впливу кількісних факторів, методи побудови планів регресійного аналізу, інтерпретації результатів експериментальних досліджень.**Повідомлення 2. Дизайн експерименту при дослідженні впливу кількісних факторів на етапі оптимізації складу та технології таблетованих лікарських засобів.**

Першим етапом наукових досліджень при створенні таблетованих лікарських засобів (ЛЗ) є вивчення якісних факторів. Для цього часто використовують математичне планування експерименту (МПЕ). У попередній публікації розглянуто особливості використання МПЕ при вивченні якісних факторів на етапі розробки складу та технології таблеток [1].

Після дослідження якісних факторів та вибору раціональних допоміжних речовин (ДР) і технологічних прийомів для отримання таблеток необхідно вивчити вплив кількісних факторів і встановити оптимальний склад та технологію. Число кількісних факторів може бути різним залежно від методу отримання таблеток. Так, при отриманні таблеток методом прямого пресування вивчають вплив кількостей наповнювача, розпушувача, ковзних, змащувальних речовин, середньої маси і тиску пресування таблеток. При отриманні таблеток методом вологої грануляції додатково

во вивчають кількість та концентрацію зв'язуючого розчину, температуру і час сушіння та розмір гранул. При отриманні таблеток з оболонкою як кількісні фактори вивчають товщину оболонки, концентрацію плівкоутворювача, кількість пластифікатора і пігменту, температуру повітря, швидкість подачі плівкоутворюючого розчину і час сушіння при покритті таблеток оболонкою.

При вивченні багатьох кількісних факторів, які суттєво впливають на об'єкт дослідження, застосовують метод випадкового балансу (МВБ). Використання МВБ дає можливість скоротити кількість факторів, що вивчаються, скласти план досліджень з оптимізації процесів технології таблеток. Побудову плану експерименту можна проводити або з використанням випадкових чисел для встановлення послідовності рівнів факторів у стовпцях матриці плану, або шляхом випадкового змішування повних факторних або дробних факторних планів. В першому випадку число дослідів може бути довільним, однак, в крайньому випадку, рівним числу очікуваних значущих ефектів факторів. У другому випадку число дослідів дорівнює 2^n або 2^{n-p} (n – число факторів, p – число лінійних ефектів, які прирівнюються до ефектів взаємодії). Найчастіше в експериментальних дослідженнях застосовують другий метод [2].

При використанні МВБ встановлюють перелік факторів, які можуть впливати на досліджуваний процес. Кількість дослідів суттєво скорочується. Наприклад, при вивченні 15-ти факторів достатньо реалізувати 16 серій дослідів. Визначення значущих факторів проводять за допомогою діаграм розсіювання. Значущість виділених факторів перевіряють за допомогою t -критерію [2].

При використанні МВБ у випадку, коли експериментатор досягає бажаного результату за головними відгуками, можна провести дослідження з використанням методу «крутого сходження» і отримати оптимальний результат.

За допомогою МВБ вивчено вплив 10-ти кількісних факторів при створенні таблеток для жування «Кальцитин» [3] і таблеток на основі сухих екстрактів мальви лісової і подорожника ланцетолистого [4].

По 7 кількісних факторів вивчали при створенні таблеток на основі фітоекстрактів чорниці звичайної та козлятника лікарського [5], таблеток з екстрактами валеріани, меліси та гліцину [6], таблеток екстракту листя грушанки круглолистої [7] і таблеток кислоти ацетилсаліцилової [8].

По 6 кількісних факторів вивчали при розробці складу таблеток магнію аспарагіату, тіотриазоліну та гліцину [9], таблеток на основі екстракту тополі китайської [10], таблеток з екстрактом цикорію і кукурудзи [11], таблеток на основі фітоекстракту кори осики [12] і таблеток на основі криоліофілізованої ксенодерми свині [13], таблеток екстракту ехінацеї, цинку аспарагіату і кислоти аскорбінової [14]. При розробці

технології таблеток цинку аспарагіату з кислотою аскорбіновою та екстрактом ехінацеї вивчали 5 кількісних факторів [14].

Графічне представлення результатів дослідження при використанні МВБ дає змогу, у зручний для сприйняття спосіб, представити на одній діаграмі вплив різних факторів із різними одиницями вимірювання чи різними діапазонами значень на різні критерії оцінювання, а також результат цього впливу відносно допустимих меж (стандартів) критеріїв оцінювання [15].

При використанні МВБ для виділення найбільш значущих факторів можливі ситуації, коли поряд із кількісними факторами в дослідження включають якісні фактори. Це також використовується, коли експериментатор має на меті оцінити наявність взаємодії між факторами.

У результаті проведених досліджень з використанням МВБ число кількісних факторів, які відібрані для завершального етапу з оптимізації складу таблеток, може бути зменшено від 2-х до 5-ти. При цьому менш суттєві фактори стабілізують на кращих для них рівнях і подальшому вивченню підлягають найбільш суттєві кількісні фактори [2].

Після проведення досліджень з вивчення якісних факторів та встановлення оптимальних поєднань їх рівнів, а також відсіювання факторів за допомогою МВБ, необхідно визначити подальшу стратегію експерименту. На завершальній стадії проведення наукових досліджень із створення оптимального складу і технології таблеток найбільш раціонально використовувати регресійний аналіз, що дозволяє отримати математичну модель процесу у вигляді рівняння регресії й провести аналіз цього рівняння.

Регресійний аналіз є досить ефективним з точки зору математичної статистики і зручним для експериментатора методом, який дозволяє представити в компактній формі всю інформацію про процес, яка отримана на основі експериментів. Вибір плану експерименту визначається постановкою завдання дослідження та особливостями об'єкту дослідження [16].

Експериментатор вибирає рівні кількісних факторів, інтервали варіювання факторів та будує матрицю планування експерименту. Найпростіший випадок, коли в експерименті варіюються тільки два фактори, що позначаються x_1 і x_2 . Кожний з цих факторів варіюється на двох рівнях: «+1» – верхньому і «-1» – нижньому. Для вивчення 2-х кількісних факторів необхідно реалізувати 4 серії дослідів [15].

Дворівневі повні факторні плани дозволяють оцінити основні ефекти вхідних факторів та їх взаємодій на вихідні відгуки. Всі фактори мають змінюватися одночасно, що дозволяє кількісно оцінити значення ефектів, викликаних незалежними змінними та взаємодіями між ними. Кількість експериментів, реалізованих у цих планах, розраховується як 2^k , де k – це число вхідних факторів, що вивчаються. Матриця

дворівневого повного факторного плану дозволяє вивчити від 2-х до 5-ти вхідних факторів.

Для вивчення 3-х кількісних факторів, які вивчаються на 2-х рівнях (нижньому і верхньому), необхідно реалізувати 8 серій дослідів. Для розрахунку дисперсії дослідів необхідно навести результати повторних дослідів. Такий план називається повним факторним експериментом (ПФЕ).

При врахуванні ефектів взаємодії, наприклад, для 3-х факторів, рівняння регресії має вигляд:

$$y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_{12}x_1x_2 + b_{13}x_1x_3 + b_{23}x_2x_3 + b_{123}x_1x_2x_3,$$

де y – значення відгуку (показника);

b_0, b_1, b_2, b_3 – коефіцієнти рівняння регресії;

x_1, x_2, x_3 – незалежні фактори.

Величина коефіцієнтів та знаки перед ними вказують на характер і силу впливу досліджуваних факторів [2].

Для отримання оптимального складу гастроретентивних набухаючих матричних таблеток дилтіазему гідрохлориду з пролонгованим вивільненням використовували 3-рівневий ПФЕ. Реалізувавши 9 серій дослідів, дослідили вплив 2-х факторів на 3-х рівнях: фактор А (вміст гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ) K100M і фактор В (вміст натрій карбоксиметилцелюлози) на основні технологічні показники таблеток. Вивільнення лікарської речовини (ЛР) з таблеток становило 15,6 % за одну годину та 71,97 % за 12 год [17].

3² ПФЕ використовували для дослідження впливу двох кількісних факторів – вмісту дезінтегрантів та вмісту натрій крохмаль гліколяту в загальній кількості дезінтегрантів на основні технологічні показники швидкорозчинних таблеток ітоприду гідрохлориду, отриманих методом прямого пресування [18].

Двофакторний експеримент використовували при створенні ородисперсних таблеток ондансетрону шляхом прямого пресування. Як кількісні фактори вивчали вплив кількості природного дезінтегранту (камеді Карая) і напівсинтетичного дезінтегранту (натрію кроскармельози) на процес розпадання, стійкість і ступінь вивільнення ЛР [19].

Трирівневий ПФЕ використовувався для розробки оптимального складу гастроретентивних плаваючих таблеток ранітидину гідрохлориду. Досліджували вплив незалежних факторів: різних концентрацій ГПМЦ K4M і гуарової камеді на досліджувані показники, зокрема на вивільнення ЛР [20].

Розроблено математичну модель, що описує взаємозв'язок між впливом незалежних факторів: кількістю кросповідону (x_1) та камфори (x_2) і фармако-технологічні характеристики ородисперсних таблеток кандесартану з використанням трирівневого ПФЕ [21].

ПФЕ використовували при розробці оптимального складу плаваючих таблеток каптоприлу з метою підвищення їх біодоступності з використанням різних кількостей ксантанової камеді і полімеру ГПМЦ K100M у їх складі [22], при вивченні впливу кількісного вмісту гідрогенізованої рицинової олії та поліетиленгліколю (ПЕГ) на властивості матричних таблеток індометацину з контрольованою доставкою в товстий кишечник [23]. За допомогою ПФЕ вивчено вплив кількості кросповідону та камфори на властивості ородисперсних таблеток мелоксикаму з метою досягнення швидкого вивільнення та підвищення біодоступності ЛР [24].

Олмесартан, який використовується як антигіпертензивний засіб, характеризується низькою біодоступністю внаслідок недостатньої розчинності у воді. Для вибору кращих комбінацій наповнювача, зв'язуючої речовини і дезінтегранта використовували 2³ факторний експеримент. Спостерігали значні відмінності у розчинності ЛР залежно від комбінацій ДР у складі таблеток [25].

Принципи дизайну якості (QbD) використовували при дослідженні мультипартикулярних систем – таблеток пантопразолу з ентросолюбильним покриттям. Фармацевтична розробка включала визначення цільового профілю якості препарату (QTPP), визначення потенційних критичних показників якості (CQAs) лікарського препарату, визначення критичних показників якості лікарської речовини, допоміжних речовин, вибір їх виду та кількості, вибір технології, визначення стратегії контролю. Статистичний інструмент дизайну експерименту забезпечив аналіз взаємозв'язків між критичними показниками якості лікарської речовини, допоміжних речовин, СРР та CQAs у математичній формі. Для кожного параметру процесу та їх комбінацій визначали діапазон, у якому досягаються бажані значення CQAs.

За допомогою ПФЕ вивчено вплив кількості полімеру, PlasACRYL НТР20 та відсоткового вмісту пелет у таблетках на їх основні показники. Результати показали високий ступінь надійності математичної моделі, що дозволило розробити рецептуру таблеток з оптимальними характеристиками [26].

При розробці таблеток ірбесартану методом прямого пресування використано 2³ факторний аналіз. Досліджували вплив 3-х факторів на 2-х рівнях: фактор А (натрій крохмаль гліколят Примогель) 2 та 30 % від вмісту ЛР, фактор В (β-циклодекстрин) – 1:1 та 1:5 у співвідношенні ЛР: β-циклодекстрин, фактор С (полівінілпіролідону (ПВП K30)) – 0 та 2 % від вмісту ЛР. Встановлене оптимальне співвідношення ДР забезпечує 85 % вивільнення ЛР впродовж 15 хв [27].

Значні відмінності у часі розпадання та розчинення отримано для 8-ми серій таблеток валсартану, що розроблені з використанням 2³ факторного аналізу. Кожен з факторів вивчали на 2-х рівнях: А (акація або ПВП), В (крохмаль картопляний або Примогель) та

С (лактоза або дикальцію фосфат). Встановлено оптимальний склад ДР, що забезпечував краще вивільнення валсартану [28].

При розробці гранул з модифікованим вивільненням метилфенідау гідрохлориду у псевдозрідженому шарі досліджували вплив 2-х незалежних факторів на 3-х рівнях – концентрації плівкоутворювача етилцелюлози та концентрації пластифікатора. Кількісний ефект цих факторів на вивільнення ЛР визначали за допомогою поліномних рівнянь [29].

З метою вивчення впливу кількостей ДР на фармако-технологічні властивості таблеток цеоліту природного (кліноптилоліту) використовували дробний факторний експеримент 2^3 з рівним дублюванням дослідів. Проведено 8 серій дослідів, встановлено взаємозв'язок між кількісними факторами та фармако-технологічними показниками таблеток. Для більш точного визначення кількостей наповнювача (x_1) та розпушувача (x_2) провели додаткові дослідження, використавши метод «крутого сходження» до оптимуму [30].

Проведені дослідження з розробки складу і технології таблеток орнідазолу та валозикловіру з використанням 2^3 факторного плану в поєднанні зі стандартними Парето-картами та тримірними графіками експериментальної поверхні основних технологічних параметрів таблеток. Це дало можливість наочно спостерігати графічні залежності в системі тримірної простору та знаходити оптимальне значення досліджуваних відгуків [31].

ПФЕ є досить ефективним засобом отримання математичної моделі, але з ростом числа факторів кількість дослідів також різко зростає. Так, ПФЕ 2^5 вимагає постановки 32-х дослідів, 2^6 – 64 дослідів, 2^7 – 128 дослідів, 2^8 – 256 дослідів і т. д. При великій кількості факторів необхідно отримати інформацію про досліджуваний процес при мінімальних затратах часу і ресурсів на проведення експерименту. Для цього використовують дробний факторний експеримент (ДФЕ). Використання ДФЕ є ефективним у випадках, коли експериментатору відомо, що в межах взятих інтервалів досліджуваний процес описується лінійною моделлю й ефекти взаємодії між факторами відсутні [2].

ДФЕ типу 2^{4-1} використовували при дослідженні впливу робочих параметрів сушіння у псевдозрідженому шарі на якість та час висихання з метою оптимізації виробництва порошку сахарози як ДР. Наведена математична модель як поліном першого ступеня адекватно описує експериментальний процес [32].

Для вивчення 4-х факторів при розробці оптимального складу і технології таблеток амізону використали ДФЕ типу 2^{4-1} . На підставі аналізу рівнянь регресії отримали оптимальний склад таблеток. При дослідженні гранул та таблеток-ядер антрацію використовували ДФЕ типу 2^{9-4} . При вивченні 9-ти факторів було реалізовано всього 16 серій дослідів [33]. Для вивчення 7-ми факторів при створенні таблеток

для жування «Кальцитин форте» використовували ДФЕ типу 2^{7-4} [3].

Отже, ДФЕ дає можливість вивчити велику кількість факторів, однак при використанні цього плану експериментатор не отримує інформацію про можливість взаємодію між факторами.

При пошуку оптимальних умов проходження технологічних процесів експериментатора цікавить також розкриття механізму взаємодії між факторами. Відповідно до існуючих методичних прийомів в МПЕ, у випадку неадекватності лінійної моделі досліджуваного процесу необхідно описати більш складною моделлю. Для цього використовують плани 2-го порядку.

У планах 2-го порядку вводяться так звані «зіркові точки». Їх кількість дорівнює подвоєному числу факторів. Плани 2-го порядку можуть бути отримані в результаті побудови планів 1-го порядку, тому їх називають композиційними планами. Це зручно для експериментатора, оскільки при отриманні неадекватної моделі 1-го порядку є можливість перейти до планів 2-го порядку, додаючи досліді тільки в «зіркових точках» і в центрі плану.

Перехід від ПФЕ або ДФЕ до планів 2-го порядку здійснюється додаванням до реалізованих дослідів певної кількості спеціальним чином розміщених «зіркових точок». Такі плани називаються центральними, оскільки всі досліді розміщуються навколо основного плану.

Серед планів 2-го порядку використовують: симетричні композиційні (ортогональні, ротатабельні, плани типу B_k); симетричні некомпозиційні (плани Бокса-Бенкена та ін.); квази-D-оптимальні плани Песочинського та ін. Каталог нараховує велику кількість планів 2-го порядку.

При реалізації симетричних композиційних планів (ортогонального, ротатабельного та ін.) 2-го порядку дотримуються загальних правил постановки експерименту з використанням методу випадкових чисел. Розрахункова процедура для планів 2-го порядку залежить від типу використаного плану експерименту.

У випадку досліджень за схемою планів 2-го порядку спочатку приймається лінійна модель або неповна квадратична модель. Якщо ці моделі виявляються неадекватними, додають досліді в «зіркових точках» і в центрі плану, що дозволяє побудувати квадратичну модель.

Після побудови математичних моделей проводять перевірку статичної значущості коефіцієнтів та адекватності рівнянь регресії. Планування експерименту 2-го порядку закінчується встановленням адекватного квадратичного рівняння. Рівняння регресії перетворюють до так званого канонічного (стандартного) вигляду. Канонічне перетворення полягає у виборі нової системи координат, в якій значно полегшується геометричний аналіз рівняння. Канонічне перетворення рівняння регресії доцільно здійснювати, коли прово-

диться оптимізація за одним відгуком. Геометрично канонічне рівняння можна зобразити у вигляді ізолінії для 2-х і 3-х факторів. При цьому для 2-х факторів ізолінії для квадратичного рівняння можуть мати вигляд еліпсів (квадратичні коефіцієнти мають однакові знаки), гіперболи (квадратичні коефіцієнти мають різні знаки), прямих ліній (один із квадратичних коефіцієнтів дорівнює нулю, при цьому немає центру з екстремальним значенням відгуку), параболи (один із квадратичних коефіцієнтів дорівнює нулю, при цьому центр фігури знаходиться в безкінечності) [2].

При оптимізації складу таблеток фелодіпіну пролонгованого вивільнення вивчали вплив кількості двох зразків ГПМЦ (Е4М і Е15LV) з використанням програмного забезпечення Model 8.0 [34].

Двофакторний рототабельний план використовували при встановленні оптимального складу таблеток «Аспагліт» [9] і для вибору оптимального складу таблеток торсемід [33].

За допомогою симетричного рототабельного композиційного уніформ-плану 2-го порядку вивчено вплив 3-х кількісних факторів на основні фармакологічні властивості таблеток на основі сухого екстракту шоломниці байкальської. Запропоновано оптимальний вміст МКЦ 102, лактози моногідрату марки Гранулак 200 та натрію кроскармелози у складі розроблених таблеток [35].

При розробці ородисперсних таблеток урапідилу методом вологої грануляції вивчали вплив 3-х факторів на 3-х рівнях: вміст натрію кроскармелози (фактора А), вміст лактози (фактор В) та ГПМЦ К4М (фактор С). План Бокса – Бенкена був використаний для вивчення взаємозв'язків між факторами та оптимізації складу рецептури для таблеток урапідилу [36].

За допомогою симетричного рототабельного композиційного уніформ-плану 2-го порядку вивчено вплив 3-х кількісних факторів (кількість кросповідону XL-10, кількість аеросилу 200, кількість магнію стеарату) при розробці таблеток з амлодипіном та валсартаном [37].

МПЕ стає підґрунтям дизайну якості (QbD) і є важливим прийомом при розробці ЛЗ, зокрема таблетованих форм. Впровадження концепції QbD у розробку ЛЗ забезпечує якість ліків для пацієнтів, сприяє зменшенню ризиків для фірм-виробників.

Метод QbD застосовували при розробці таблеток кветіаліну фумарату тривалого вивільнення [38]. Використовували D-оптимальний експеримент, вивчали вплив 2-х кількісних факторів (кількість 2-х зв'язуючих речовин) та одного якісного фактора (при-

рода наповнювача) на профіль розчинення ЛР в досліджах *in vitro*. Використання DoE-програмного забезпечення дозволило розробити та оцінити склади з поступовим вивільненням типу гідروفільної матриці.

QbD було застосовано при розробці швидко розчинних таблеток аспірину з метою детального аналізу процесу, використовуючи цільовий профіль якості та оцінку ризику. При проведенні досліджень був використаний 3² факторний план експерименту Бокса – Бенкена. Досліджували вплив кількості повідону і кросповідону на 3-х рівнях на основні показники таблеток аспірину [39].

Проведені дослідження з розробки таблетованої форми негайного вивільнення гідралазину гідрохлориду з використанням проектного (QbD) підходу. Концентрації натрій крохмаль гліколяту та магнію стеарату були визначені як критичні характеристики для досягнення цілей, встановлених у цільовому профілі якості препарату. Також час змішування та опудрення було обрано як критичні параметри технологічного процесу [40].

Дослідження підтверджують доцільність використання підходів QbD для створення оптимальних рецептур таблеток цефуроксиму аксетилу. Центральний кубічний план використовували для дослідження критичних характеристик, зокрема концентрації полімерів поліетиленоксиду 303 та ГПМЦ К100 LV CR [41].

В останні роки в наукових дослідженнях широко використовується біоінформатика, яка застосовується на етапах проектування нових молекул ЛР, оптимізації технологічних процесів, що дозволить суттєво зменшити кількість дослідів [42]. На останніх етапах оптимізації використовують факторіальне планування і оптимізацію, глобальну оптимізацію або штучні нейронні мережі.

Висновки. Застосування дизайну експерименту на стадії планування досліджень допомагає впровадити принципи дизайну якості, закладені в нормативних документах з фармацевтичної розробки (ICH Q8), управління ризиками для якості (ICH Q9) та фармацевтичної системи якості (ICH Q10). Застосування підходів QbD дозволяє ідентифікувати критичні характеристики речовин та критичні параметри процесу (незалежні змінні), що впливають на критичні показники якості (залежні змінні) і, отже, цільовий профіль якості продукту.

Конфлікт інтересів: відсутній

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

EXPERIMENTAL DESIGN IN RESEARCH AT THE CREATION OF TABLET MEDICINES

T. A. Hroshovyi¹, M. B. Demchuk¹, N. M. Beley¹, B. V. Pavliuk¹, L. V. Fizer²

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University¹

Lviv Polytechnic National University²

hrochovuy@tdmu.edu.ua

The aim of the work. Analysis and systematization of literature data on the design of the experiment in the study of quantitative factors at the stage of finding the optimal composition in the development of technology of tablet drugs.

Materials and Methods. The paper uses methods of information retrieval, analysis of literature data on the design of the experiment in the study of quantitative factors, the search for optimal compositions in research on the development of the composition and technology of tablet drugs.

Results and Discussion. The paper presents data from the literature and our own research on the use of experimental design in the study of quantitative factors at the stage of development of the optimal composition and technology of tablets. Examples of using the method of random balance, regression analysis plans to study the influence of quantitative factors on the main technological indicators of tablet drugs are given.

Conclusions. Quality by design is an important and widely used technique in the development of medicines. Experimenters use the quality by design methods at different stages of the study – from the formation of the goals to establish the optimal composition of the drug. Examples of research on the study of the influence of quantitative factors, methods of constructing regression analysis, interpretation of the results of experimental studies are presented in this article.

Key words: experimental design; quality design; mathematical experiment planning; tablet medicines; quality factors; regression analysis.

ДИЗАЙН ЭКСПЕРИМЕНТА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО СОЗДАНИЮ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ СРЕДСТВ

Т. А. Грошовый¹, М. Б. Демчук¹, Н. М. Белей¹, Б. В. Павлюк¹, Л. В. Физер²

Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МОЗ Украины¹

Национальный университет «Львовская политехника»²

hrochovuy@tdmu.edu.ua

Цель работы. Анализ и систематизация данных литературы по дизайну эксперимента при изучении количественных факторов на этапе поиска оптимального состава при разработке технологии таблетированных лекарственных средств.

Материалы и методы. В работе использованы методы информационного поиска, анализа данных литературы по дизайну эксперимента при изучении количественных факторов, поиска оптимальных составов при проведении исследований по разработке состава и технологии таблетированных лекарственных средств.

Результаты и обсуждение. В работе приведены данные литературы и собственных исследований по использованию дизайна эксперимента при изучении количественных факторов на этапе разработки оптимального состава и технологии таблеток. Приведены примеры использования метода случайного баланса, планов регрессионного анализа для изучения влияния количественных факторов на основные технологические показатели таблетированных лекарственных средств.

Выводы. Дизайн качества является важным и широко используемым приемом при разработке лекарственных средств. Его методы используют экспериментаторы на разных этапах исследования – от формирования целей к установлению оптимального состава препарата. Приведены примеры проведения исследований по изучению влияния количественных факторов, методы построения планов регрессионного анализа, интерпретации результатов экспериментальных исследований.

Ключевые слова: дизайн эксперимента; дизайн качества; математическое планирование эксперимента; таблетированные лекарственные средства; количественные факторы; регрессионный анализ.

Список бібліографічних посилань

1. Дизайн експерименту при проведенні досліджень із створення таблетованих лікарських засобів. Повідомлення 1. Дизайн експерименту при дослідженні впливу якісних факторів на етапі розробки таблетованих лікарських засобів / Т. А. Грошовий та ін. *Фармацевтичний часопис*. 2020. № 2. С. 101–110.
2. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Грошовий Т. А. та ін. Тернопіль : ТДМУ. Укрмедкнига, 2008. 368 с.
3. Белей Н. М. Розробка складу, технології і дослідження кальцій- та лецитинвміщуючих таблетованих лікарських препаратів : автореф. дис.... к-та фармац. наук : 15.00.01. Львів, 2009. 22 с
4. Белей С. Я. Розробка складу, технології та дослідження таблеток на основі екстрактів мальви лісової і подорожника ланцетолистого : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня к-та фармац. наук : 15.00.01. Львів, 2019. 24 с.
5. Барчук О. З. Розробка складу, технології та методів стандартизації таблеток на основі фітоекстрактів чорниці звичайної та козлятника лікарського : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня к-та фармац. наук : 15.00.01. Львів, 2018. 24 с.
6. Логойда Л. С. Розробка і стандартизація седативного фармакологічного засобу з екстрактами валеріани, меліси та гліцину в таблетках : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня к-та фармац. наук : 15.00.03. Харків, 2013. 24 с.
7. Дарзулі Н. П. Розробка складу, технології та дослідження таблетованих лікарських засобів на основі екстракту грушанки круглолистої : автореф. дис....к-та фармац. наук : 15.00.01. Львів, 2019. 24 с.
8. Тригубчак О. В. Розробка складів і технологій таблеток, що містять кислоту ацетилсаліцилову, та її поєднання з тіотриазоліном : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня к-та фармац. наук : 15.00.01. Львів, 2010. 20 с.
9. Васенда М. М. Розробка складу і технології таблеток на основі магнію аспарагіату : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня к-та фармац. наук : 15.00.01. Львів, 2010. 20 с.
10. Денис А. І. Розробка складу, технології та дослідження таблеток на основі екстракту листя тополі : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня к-та фармац. наук : 15.00.01. Львів, 2012. 20 с.
11. Єзерська О. І. Обґрунтування складу, технології та дослідження таблеток з екстрактом цикорію і кукурудзи : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня к-та фармац. наук : 15.00.01. Львів, 2014. 23 с.
12. Онишків О. І. Розробка складу та технології таблеток на основі фітоекстракту кори осики : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня к-та фармац. наук : 15.00.01. Львів, 2013. 20 с.
13. Равлів Ю. А. Розробка технології та дослідження лікарських засобів на основі кріоліофілізованої ксенодерми : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня к-та фармац. наук : 15.00.01. Львів, 2015. 24 с.
14. Коваль В. М. Розробка складу, технології і стандартизація таблеток, що містять цинку аспарагіат, кислоту аскорбінову та екстракт ехінацеї : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня к-та фармац. наук : 15.00.00. Львів, 2012. 22 с.
15. Рев'яцький І. Ю., Барчук О. З. Оптимізація представлення результатів дослідження при використанні методу випадкового балансу із факторами впливу, що мають різні одиниці вимірювання. *Фармацевтичний журнал*. 2019. № 1. С. 76–85.
16. Isa Martins Fukuda, Camila Francini Fidelis Pinto, Camila dos Santos Moreira, Alessandro Morais Saviano, Felipe Rebelo Lourenço. Design of experiments (DoE) applied to pharmaceutical and analytical quality by design (QbD). *Brazilian Journal of Pharmaceutical*. 2018. No. 54 (Special):e01006. P. 1–16.
17. Anilkumar J. Shinde, Karan B. Swami, Harinath N. More. Formulation and optimization of expandable gastroretentive tablet of diltiazem hydrochloride using factorial design. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2017. No. 11 (1). P. 24–36.
18. Hesham M. Tawfeek, Jelan A. Abdel-Aleem, Mahmoud M. Ahmed. Development and optimization of itopride hydrochloride fast disintegrating tablets using factorial design and response surface methodology. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2015. Vol. 6(4). P. 1661–1672.
19. Mohammad Ali Shahtalebi, Majid Tabbakhian, Sina Koosha. Formulation and evaluation of orally disintegrating tablet of ondansetron using natural superdisintegrant. *J Herbmed Pharmacol*. 2015. No. 4 (3). P. 102–109.
20. Chandan Kumar Brahma, Raghavendra Kumar Gunda, Suresh Kumar J. N., Satyanarayana V., K. Naga Prashant. Design formulation and evaluation of ranitidine HCl gastro retentive floating tablets. *International Journal of Pharma Research and Health*. 2015. No. 3 (5). P. 862–873.
21. Gurunath S., Baswaraj K. N., Patil P. A. Optimization and formulation design with in-vitro evaluation of fast disintegrating tablets containing candesartan solid dispersions. *Journal of Pharmaceutical Research*. 2017. Vol.1 (6). P. 1 Candesartan 11.
22. Muhammad Ahsan, Nasir Abbas, Amjad Hussain, Hamid Saeed, Pervaiz Akhtar Shah, Sohail Mohammad, et al. Formulation optimization and in-vitro evaluation of oral floating captopril matrix tablets using factorial design tropical. *Journal of Pharmaceutical Research*. 2015. No. 14 (10). P. 1737 Candesartan 1748.
23. Samar A. Afifi, Walaa M. Mandour, Kadria A. Elkhodairy. Optimization of a novel oral colon delivery system of Indomethacin using full factorial design. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2015. No. 14 (5). P. 761–768
24. Shanu Sharma, Vivek Chauhan, Neha M. Khalid Khan. Formulation optimization of mouth dissolving tablets of Meloxicam using mixed hydrotropic solubilization technique. *Journal of Scientific and Innovative Research*. 2015. No. 4 (2). P. 76–82.

25. Vaddemukkala Yohan, Muneer Syed, D. Srinivasarao. Research Article on optimization of Olmesartan tablet formulation by 2³ factorial design. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Nano Sciences*. 2015. No. 4 (4). P. 188–195.
26. Girish S. Sonar, Swati Rawat. Formulation and design of multiunit particulate system (mups) tablet of Pantoprazole by QbD: Study effect of formulation variables on tablet characteristics. *International Journal of PharmTech Research*. 2015. No. 8 (8). P. 5–23.
27. Chowdary K. P. R., Ravi Shankar P., Sowjanya V. L. S. P. Optimization of Irbesartan tablet formulation by 2³ factorial design. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2014. No. 3 (10). P. 1110–1119.
28. Chowdary K.P.R., Ravi K. Shankar P. Ravi Sankar. Optimization of Valsartan tablet formulation by 2³ factorial design. *Journal of Global Trends in Pharmaceutical Sciences*. 2014. No. 5 (1). P. 1374–1379.
29. Bala Vishnu Priya Mukkala, Murthy T. E. G. K., Prameela Rani Avula. Multi-particulate drug delivery systems of Methylphenidate Hydrochloride: Optimization of formulation using statistical experimental design. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2017. 11 (3). P. 239–249.
30. Рибачук В. Д., Рубан О. А. Вибір кількісного складу допоміжних речовин при створенні таблеток цеоліту природного (Кліноптилоліту). *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 2. С. 48–53.
31. Бобрицька Л. О. Нуково-практичне обґрунтування технології твердих лікарських форм антимікробної та протівірусної дії : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра фармац. наук : 15.00.01. Харків, 2013. 44 с.
32. Amira Touil, Ahlem Haj Ammar. Experimental design approach for optimization of sucrose fluid bed drying process conditions. *Glob. J. Pharmaceu. Sci.* 2017. No. 4 (1). P. 555–628.
33. Гуреева С. М. Теоретичне та експериментальне обґрунтування розробки твердих лікарських форм з діючими речовинами з урахуванням біофармацевтичної системи класифікації : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра фармац. наук : 15.00.00. Львів, 2016. 46 с.
34. Bui Thanh. Applying experimental design and optimization of studying the hydrophilic matrix sustained-release tablets of felodipine. *Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*. 2018. No. 8 (64). P. 14–21.
35. Сліпченко Г. Д., Рубан О. А., Белей Н. М. Оптимізація складу і технології таблеток на основі сухого екстракту шоломниці байкальської. *Фармацевтичний часопис*. 2016. № 1. С. 50–53.
36. Harekrishna Roy, Sk. Abdul Rahaman. Box-Behnken design for optimization of formulation variables for fast dissolving tablet of urapidil. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2018. No. 12 (3). P. 946–954.
37. Юр'єва О. О. Розробка складу та технології комбінованого таблетованого лікарського засобу антигіпертензивної дії : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня к-та фармац. наук : 15.00.01. Львів, 2019. 24 с.
38. Alexandru Gavan, Alina Porfire, Cristina Marina, Ioan Tomuta Formulation and pharmaceutical development of quetiapine fumarate sustained release matrix tablets using a QbD approach. *Acta Pharm.* 2017. No. 67. P. 53–70.
39. Mali R. N., Desai S. R., Disouza J. I. Quality by Design-based formulation and evaluation of fast dissolving tablet of Aspirin. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2018. No. 12 (1). P. S92–S101.
40. Rashmi Dahima, Amit Gupta, Devashish Rathore. Quality by Design (QbD) approach for formulation development of hydralazine hydrochloride tablets. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2016. No. 8 (5). P. 336–341.
41. Sanjay Bansal, Sarwar Beg, Babita Garg, Abhay Asthana, Gyati S. Asthana, and Bhupinder Singh. QbD-oriented development and characterization of effervescent floating-bioadhesive tablets of cefuroxime axetil. *American Association of Pharmaceutical Scientists*. 2016. No. 17 (5). P. 1086–1099.
42. Virag A. Shah, Deepika N. Rathod, Tarashankar Basuri, Vishal S. Modi, Ishvar Applications of Bioinformatics in Pharmaceutical Product Designing: A Review. *World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*. 2015. No. 4 (1). P. 477–493.

References

1. Hroshovyi TA, Demchuk MB, Beley NM, Naida YV, Pavlyuk BV. [Experimental design in research at the creation of tablet medicines. Message 1. Design of the experiment in the study of the influence of qualitative factors at the stage of development at the stage of development of tablet drugs]. *Farmatsevt chasop.* 2020;2: 101-10. Ukrainian.
2. Hroshovyi TA, Martsenyuk VP, Kucherenko LI, Vronska LV, Huryeyeva SM. Mathematical planning of experiment in pharmacy. [Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації] Ternopil: Ternopil State Medical University; 2008. Ukrainian.
3. Beley NM. Development of composition, technology and research of tabulated drugs containing calcium and lecithin. Extended abstract of Candidate's thesis. Lviv: Danylo Halytsky Lviv National Medical University; 2009. Ukrainian.
4. Beley SYa. Development of the composition, technology and investigation of the tablets based on malva sylvestris and plantago lanceolata extracts. Extended abstract of Candidate's thesis. Lviv: Danylo Halytsky Lviv National Medical University; 2019. Ukrainian.
5. Barchuk OZ. Development of the composition, technology and methods of standardization of tablets on the basis of phytoextracts of bilberry leaves and goat's rue herb. Extended abstract of Candidate's thesis. Lviv: Danylo Halytsky Lviv National Medical University; 2018. Ukrainian.
6. Logoyda LS. Development and standardization of sedative pharmacological agent with extracts of valerian, lemon balm and glycine in tablets. Extended abstract

- of Candidate's thesis. Kharkiv: National University of Pharmacy; 2013. Ukrainian.
7. Darzuli NP. Development of composition, technology and research of tablet formulations of *Pyrola rotundifolia* extract. Extended abstract of Candidate's thesis. Lviv: Danylo Halytsky Lviv National Medical University; 2019. Ukrainian.
 8. Tryhubchak OV. Development of composition and technology of tablets which contain acid acetylsalicylic in combination with thiotriazoline. Extended abstract of Candidate's thesis. Lviv: Danylo Halytsky Lviv National Medical University; 2010. Ukrainian.
 9. Vasenda MM. Development of composition, technology and research of tablets based on a magnesium asparaginate. Extended abstract of Candidate's thesis. Lviv: Danylo Halytsky Lviv National Medical University; 2010. Ukrainian.
 10. Denys AI. Development of composition, technology and research of tablets based on the extract of chinese poplar leaf. Extended abstract of Candidate's thesis. Lviv: Danylo Halytsky Lviv National Medical University; 2012. Ukrainian.
 11. Yezerska OI. Development of the composition, technology and research of tablets with chicory and corn extract. Extended abstract of Candidate's thesis. Lviv: Danylo Halytsky Lviv National Medical University; 2014. Ukrainian.
 12. Onyshkiv OI. Development of the composition and technology of tablets based on the phytoextract of aspen bark. Extended abstract of Candidate's thesis. Lviv: Danylo Halytsky Lviv National Medical University; 2013. Ukrainian.
 13. Ravliv YuA. Development of the technology and research of drugs which are based on the cryolyophilized xenoderm. Extended abstract of Candidate's thesis. Lviv: Danylo Halytsky Lviv National Medical University; 2015. Ukrainian.
 14. Koval VM. Development of the composition, technology and standardization of the tablets with zinc aspartate, ascorbic acid and Echinacea extract. Extended abstract of Candidate's thesis. Lviv: Danylo Halytsky Lviv National Medical University; 2012. Ukrainian.
 15. Revyatsky I, Barchuk O. [Presentation optimization of research results using the accidental balance method and influence factors that have different equivalents of measurement]. *Farmatsev zhurnal*. 2019;1: 76-85. Ukrainian.
 16. Isa Martins Fukuda, Camila Francini Fidelis Pinto, Camila dos Santos Moreira, Alessandro Morais Saviano, Felipe Rebello Lourenço. Design of Experiments (DoE) applied to Pharmaceutical and Analytical Quality by Design (QbD). *Brazilian Journal of Pharmaceutical*. 2018;54: 1-16. Available from: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1984-82502018000700405.
 17. Anilkumar J Shinde, Karan B Swami, Harinath N More. Formulation and Optimization of Expandable Gastroretentive Tablet of Diltiazem Hydrochloride using Factorial Design. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2017;11(1): 24-36.
 18. Hesham M. Tawfeek, Jelan A. Abdel-Aleem, Mahmoud M. Ahmed. Development and optimization of Itopride Hydrochloride fast disintegrating tablets using factorial design and response surface methodology. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2015;6(4): 1661-72.
 19. Mohammad Ali Shahtalebi, Majid Tabbakhian, Sina Koosha. Formulation and evaluation of orally disintegrating tablet of ondansetron using natural superdisintegrant. *J Herbmed Pharmacol*. 2015;4(3): 102-9.
 20. Chandan Kumar Brahma, Raghavendra Kumar Gunda, Suresh Kumar JN, V Satyanarayana, Naga Prashant K. Design Formulation and Evaluation of Ranitidine HCl gastro retentive floating tablets. *International Journal of Pharma Research and Health*. 2015;3(5): 862-73.
 21. Gurunath S, Baswaraj KN, Patil PA. Optimization and formulation design with in-vitro evaluation of fast disintegrating tablets containing Candesartan Solid dispersions. *Journal of Pharmaceutical Research*. 2017;1(6): 1-11. Available from: <https://medwinpublishers.com/OAJPR/OAJPR16000135.pdf>
 22. Muhammad Ahsan, Nasir Abbas, Amjad Hussain, Hamid Saeed, Pervaiz Akhtar Shah, Sohail Mohammad et al. Formulation optimization and in-vitro evaluation of oral floating captopril matrix tablets using factorial design tropical. *Journal of Pharmaceutical Research*. 2015;14(10): 1737-48.
 23. Samar A Afifi, Walaa M Mandour, Kadria A Elkhodairy. Optimization of a novel oral colon delivery system of Indomethacin using full factorial design. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2015;14(5): 761-8
 24. Shanu Sharma, Vivek Chauhan, Neha M. Khalid Khan. Formulation optimization of mouth dissolving tablets of Meloxicam using mixed hydrotropic solubilization technique. *Journal of Scientific and Innovative Research*. 2015;4(2): 76-82.
 25. Vaddemukkala Yohan, Muneer Syed, D. Srinivasarao. Research Article on optimization of Olmesartan tablet formulation by 2³ factorial design. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Nano Sciences*. 2015;4 (4): 188-95.
 26. Girish S. Sonar, Swati Rawat. Formulation and design of multiunit particulate system (mups) tablet of Pantoprazole by QbD: Study effect of formulation variables on tablet characteristics. *International Journal of PharmTech Research*. 2015;8(8): 5-23.
 27. Chowdary KPR., Ravi Shankar P., Sowjanya VLSP. Optimization of Irbesartan tablet formulation by 2³ factorial design. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2014;3(10): 1110-9.
 28. Chowdary K P R, K Ravi Shankar P Ravi Sankar. Optimization of Valsartan tablet formulation by 2³ factorial design. *Journal of Global Trends in Pharmaceutical Sciences*. 2014;5(1): 1374-9.
 29. Bala Vishnu Priya Mukkala, Murthy T E G K, Prameela Rani Avula. Multi-particulate drug delivery systems of Methylphenidate Hydrochloride: Optimization of formulation using statistical experimental design. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2017;11(3): 239-49.
 30. Rybachuk VD, Ruban OA. [Selection of composition of excipients in creation of natural zeolite tablets (clinoptilolite)]. *Farmatsev chasop*. 2018;2: 48-53. Ukrainian.

31. Bobrytska LO. Scientific and practical substantiation of technology of solid dosage forms of antimicrobial and antiviral action: Extended abstract of Candidate's thesis. Kharkov: National University of Pharmacy; 2013. Ukrainian.
32. Amira Touil, Ahlem Haj Ammar. Experimental design approach for optimization of sucrose fluid bed drying process conditions. *Glob J Pharmaceu Sci.* 2017;4(1): 555-628. Available from: <https://juniperpublishers.com/gjpps/GJPPS.MS.ID.555628.php>.
33. Gureyeva SM. The theoretical and experimental substantiation of technology of solid dosage forms based on Biopharmaceutics Classification System of Active Pharmaceutical Ingredients. Extended abstract of Doctor's thesis. Lviv: Danylo Halytsky Lviv National Medical University; 2016. Ukrainian.
34. Bui Thanh. Applying experimental design and optimization of studying the hydrophilic matrix sustained-release tablets of felodipine. *Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences.* 2018;8(64): 14-21.
35. Slipchenko HD, Ruban OA., Beley NM. [Optimization of composition and technology of tablets based on scutellaria baicalensis dry extract]. *Farmatsevt chasop.* 2016;1: 50-3. Ukrainian.
36. Harekrishna Roy, Sk. Abdul Rahaman. Box-Behnken design for optimization of formulation variables for fast dissolving tablet of urapidil. *Asian Journal of Pharmaceutics.* 2018;12(3): 946-54.
37. Yuryeva OO. Development of the composition and technology of the combined tablet medication antihypertensive action. Extended abstract of Candidate's thesis. Lviv: Danylo Halytsky Lviv National Medical University; 2019. Ukrainian.
38. Alexandru Gavan, Alina Porfire, Cristina Marina, Ioan Tomuta. Formulation and pharmaceutical development of quetiapine fumarate sustained release matrix tablets using a QbD approach. *Acta Pharm.* 2017;67: 53-70.
39. Mali RN, Desai SR, Disouza JI. Quality by Design-based formulation and evaluation of fast dissolving tablet of Aspirin. *Asian Journal of Pharmaceutics.* 2018;12(1): S92-S101.
40. Rashmi Dahima, Amit Gupta, Devashish Rathore. Quality by Design (QbD) approach for formulation development of hydralazine hydrochloride tablets. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research.* 2016;8(5): 336-41.
41. Sanjay Bansal, Sarwar Beg, Babita Garg, Abhay Asthana, Gyati S. Asthana, Bhupinder Singh. QbD-oriented development and characterization of effervescent floating-bioadhesive tablets of cefuroxime axetil. *American Association of Pharmaceutical Scientists.* 2016;17(5): 1086-99.
42. Virag A. Shah, Deepika N. Rathod, Tarashankar Basuri, Vishal S. Modi Ishvar. Applications of Bioinformatics in Pharmaceutical Product Designing: A Review. *World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences.* 2015;4(1): 477-93.

Відомості про авторів

Грошовий Т. А. – д. фармац. наук, професор, завідувач кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна. E-mail: grochovuy@ukr.net, ORCID 0000-0002-6427-2158.

Демчук М. Б. – канд. фармац. наук, доцент кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна. E-mail: pavljukm@tdmu.edu.ua, ORCID 0000-0002-9105-2302.

Белей Н. М. – канд. фармац. наук, доцент кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна. E-mail: beley@tdmu.edu.ua, ORCID 0000-0002-3682-2829.

Павлюк Б. В. – аспірант кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна. E-mail: bohdana.vons@gmail.com, ORCID 0000-0003-1276-0114.

Фізер Л. В. – магістрант кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, Національний університет «Львівська політехніка», Львів, Україна. E-mail: lyubo4kafizer@gmail.com.

Information about the authors

Hroshovyi T. A. – DSc (Pharmacy), Professor, Head of the Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. E-mail: grochovuy@ukr.net, ORCID 0000-0002-6427-2158.

Demchuk M. B. – PhD (Pharmacy), Associate Professor of the Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. E-mail: pavljukm@tdmu.edu.ua, ORCID 0000-0002-9105-2302.

Beley N. M. – PhD (Pharmacy), Associate Professor of the Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. E-mail: beley@tdmu.edu.ua, ORCID 0000-0002-3682-2829.

Pavliuk B. V. – PhD-student of the Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. E-mail: bohdana.vons@gmail.com, ORCID 0000-0003-1276-0114.

Fizer L. V. – student of the Department of Technology of Biologically Active Substances, Pharmacy and Biotechnology, Lviv Polytechnic National University, Lviv, Ukraine. E-mail: lyubo4kafizer@gmail.com.