

УДК 519.87:615.1

ОПТИМІЗАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ЗА ДОПОМОГОЮ МАТЕМАТИЧНОГО ПЛАНУВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТУ

©Т.А. Грошовий, Н.М. Белей, Л.І. Кучеренко., М.М. Васенда, Н.В. Марків ,
О.В. Тригубчак, Н.О. Паращак

*Тернопільський державний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського*

Резюме: проведено огляд літературних джерел та наведено результати власних досліджень авторів з використання математичного планування експерименту при створенні лікарських засобів. Наведено алгоритм дії експериментатора при вивченні якісних та кількісних фармацевтичних факторів в процесі створення та вдосконалення технології лікарських засобів.

Ключові слова: математичне планування експерименту, лікарські засоби, вплив факторів, відсіюючий і порівняльний експерименти, оптимізація.

ВСТУП. Науково-технічний прогрес у фармації сьогодні нерозривно пов'язаний з інтенсифікацією наукових досліджень. На будь-якому етапі створення лікарських засобів – від скринінгу біологічно активних сполук, розробки лікарської форми, проведення доклінічних досліджень, створення аналітичної нормативної документації до проведення клінічних досліджень – необхідно використовувати певні методичні прийоми, які дозволяють отримати об'єктивну інформацію про досліджуваний об'єкт.

Зароджені в середині 30-х років минулого століття основні положення дисперсійного та регресійного аналізу стали підґрунтям нового напрямку в експериментальних дослідженнях – математичного планування експерименту (МПЕ). Довгі роки МПЕ відносилось до стратегічних наук і стало відомо вітчизняним дослідникам в 70-ті роки минулого століття. Тоді ж активно почали використовувати його при розробці оптимального складу і технології лікарських форм, оптимізації фармацевтичного аналізу, пошуку оптимальних умов синтезу лікарських засобів, проведенні біофармацевтичних досліджень тощо.

Виконувались докторські та кандидатські дисертації, в яких використовували МПЕ. Для спеціалістів різного профілю видавались монографії та посібники, де розглядалися методичні аспекти використання МПЕ для вирішення питань оптимізації. Десь тільки біля 5% наукових публікацій в галузі фармації цього часу включали елементи МПЕ. На наш погляд, причиною того, що незначна частка експериментаторів використовувала в наукових дослідженнях МПЕ, було те, що

від дослідників вимагали підвищеної підготовки із лінійної алгебри, варіаційної статистики тощо. Крім цього, обчислювальна процедура планів дисперсійного і регресійного аналізу без використання ЕОМ була тривалою. Ускладнювало використання МПЕ і те, що тут необхідні були навички щодо інтерпретації результатів дослідження, які, на відміну від традиційного однофакторного експерименту, вимагають аналізу багатфакторної моделі.

Сьогодні, коли підготовка наукових працівників з інформаційних технологій стала достатньо високою, з'явилась реальна можливість використання МПЕ при проведенні наукових досліджень.

Проведений аналіз літературних джерел показав, що МПЕ використовується при пошуку оптимального складу і технології лікарських форм, оптимізації фармацевтичного аналізу тощо.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. За допомогою дробного факторного експерименту вивчено вплив 9 кількісних фармацевтичних факторів на основні властивості таблеток-ядер екстракту валеріани і хмелю [1], 8 кількісних факторів на властивості обніжжя бджолиного і кислоти бурштинової в процесі створення капсул "Поллентар" [2]. На основі МПЕ підібраний науково обґрунтований склад і розроблена раціональна технологія таблеток сухого екстракту стевії [3]. За результатами планування експерименту встановлені оптимальні інтервали зміни режимних параметрів отримання екстрактів із жовчі [6]. При підборі оптимальної комбінації допоміжних речовин для розробки піноутворюючих вагінальних таблеток із сухим екстрактом звіробою використовували

латинський куб другого порядку, а також узагальнений критерій оптимізації – функцію бажаності [7]. Із використанням МПЕ розроблялася оптимальна технологія гранул на основі родіоли рожевої [11]. За допомогою сучасних методів МПЕ обґрунтовані оптимальні умови проведення процесу екстрагування багатокомпонентного збору лікарської рослинної сировини при розробці і стандартизації еліксирів Алтайський і Демидовський [12]. На основі МПЕ підібраний оптимальний склад і розроблена раціональна технологія таблеток “Муміфер” [1]. При використанні функції бажаності вдалося визначити параметри роботи роторного гранулятора з псевдозрідженим шаром при розробці складу і технології пеллет [20]. Створення лікувально-профілактичного антидоту досягається шляхом підбору оптимальних доз інгредієнтів в рецептурі, що здійснено за допомогою методів МПЕ [13]. Методом МПЕ визначені оптимальні умови екстракції легкої олії з капсул “Наоканглінг” [16]. Вивчено вплив ультразвуку на екстрагування гесперидину з шкірки помаранчу розчинами кальцію гідроксиду [19]. За допомогою МПЕ вдалося підібрати оптимальний емульгатор, який забезпечує тривалу стабільність водоолійної емульсії у співвідношенні олії до води 70:30 [21]. Із використанням лінійної і нелінійної математичних моделей, які враховують залежність часу дезінтеграції від вмісту компонентів, встановлено оптимальні склади таблеток ризантриптанбензоату [15]. За допомогою ортогонального планування експерименту встановлені оптимальні умови визначення лікарської речовини напроксену у фармацевтичних препаратах методом фосфориметрії [22]. Із використанням програми планування експерименту запропоновано підхід розроблених 8 нових фаз і колонки, які забезпечують найкращу ефективність розділення в газовій хроматографії [18]. Шляхом МПЕ вивчено вплив якісних факторів на хроматографічну поведінку пентаміну, диетилентріаміну і пентаметилдиетилентріаміну. Оптимізовані умови хроматографічного аналізу пентаміну методом тонкошарової хроматографії [4]. Для вибору оптимальних умов хроматографічного аналізу використовували метод послідовного сімплекс-планування, який порівнянню із класичними методами, дозволяє виявити оптимальні умови при меншій кількості дослідів [8]. На підставі алгоритмів МПЕ розроблений нетитриметричний йодометричний метод визначення пероксидного числа рослинних олій із використанням нового розчинника – н-бутилового спирту [9].

Викладаються основи курсу “Математичні методи планування експерименту” для підготовки студентів хімічного факультету [10,18]. Виданий практикум, в якому розглянуті питання організації досліджень в галузі порошкової металургії і створення композиційних матеріалів, наведені алгоритми обробки даних, які отримані із використанням ефективних методів МПЕ [5].

Методи МПЕ дозволяють представляти експериментальні дані у вигляді математичної моделі при неповному знанні механізму явищ і виявляються найбільш прийнятними на стадії синтезу лікарських речовин, який є складним і багатостадійним.

Особливостями тонкого органічного синтезу є складність хімічних перетворень, часто проміжні продукти не виділяються, невідомий їх склад і структура проміжних продуктів, не визначаються продукти, які супроводжують цільовий – ускладнення вивчення кінетики і масообміну, умов синтезу і кристалізації можуть призвести до різноманітних поліморфних форм, що веде до зміни поверхневих властивостей, від яких залежать швидкість всмоктування лікарських речовин і їх стабільність в процесі зберігання. Коли розглядаються всі стадії як єдине ціле, в експеримент доводиться включати велику кількість факторів і без спеціальних методів МПЕ тут не обійтися.

До організації і проведення досліджень з створення лікарських препаратів залучаються спеціалісти, які займаються синтезом або виділенням із відповідної сировини вихідних речовин, технологи, які розробляють оптимальні склади лікарських форм і технологічні процеси їх одержання, спеціалісти, які встановлюють біофармацевтичні показники якості і стабільність лікарських композицій, підключаються фармакологи і клініцисти, які проводять вивчення ефективності лікарського препарату.

Методи МПЕ, в основі яких лежать чітка формалізація об'єкта дослідження і системний підхід до нього, багато в чому забезпечує успішну роботу великого колективу і оптимізує процес створення лікарських препаратів.

Багато лікарських препаратів швидко старіють у зв'язку із появою більш стабільних, нешкідливих і ефективних. На детальне вивчення таких препаратів необхідно затратити роки дослідницької праці. Методи МПЕ дозволяють швидко і оперативно вирішувати задачі пошуку якісного складу багатокомпонентних композицій і оптимізації розробок лікарських препаратів.

Сучасні ліки – як правило, композиційні системи, що містять відповідно підготовленні

лікарські та допоміжні речовини. Від останніх, і це достовірно встановлено в біофармацевтичному і фармакологічному експериментах, суттєво залежить рівень прояву біологічної активності лікарського засобу. Асортимент допоміжних речовин досить широкий і постійно змінюється, що пояснюється рядом обставин, тому в процесі створення лікарської форми виникає необхідність проведення ретельного підбору серед значного розмаїття тих чи інших груп допоміжних речовин. Всі ці речовини відносяться до якісних факторів. У плануванні експерименту розроблено спеціальні методи швидкого дослідження якісних факторів і їх поєднань.

Крім якісних факторів, до яких відносяться не лише допоміжні речовини, але і багато інших факторів (наприклад, технологічних прийомів, типу обладнання), доводиться вивчати вплив великої кількості кількісних змінних: температура, тиск, значення рН, швидкість перемішування та ін. Рівень біологічної доступності лікарських речовин у великою мірою залежить від таких факторів, як дисперсність, розчинність, в'язкість, характер кристалічної структури лікарських речовин, спосіб проведення різних технологічних операцій, обладнання, що застосовується та ін. Не менше значення мають і такі фактори, як наявність оболонки в лікарській формі, ступінь чистоти, природа і якість упаковки. У фармацевтичній технології експериментатор змушений вивчати десятки таких змінних. Багатофакторність експерименту також є однією із специфічних особливостей досліджень при створенні лікарських форм. Тут не можна звести дослідження до експерименту, в якому змінюється лише один фактор, а всі інші підтримуються на основних рівнях, оскільки такий експеримент не дозволяє вивчити вплив багатьох факторів і їх взаємодій.

Результати однофакторного експерименту залежать від того, на яких фіксованих рівнях знаходилися окремі фактори. Якщо значення всіх інших факторів змінюються, то це призводить до різкої зміни впливу фактора, що вивчається. Однофакторний експеримент дає лише часткове уявлення про вплив факторів, є економічно не вигідний (принцип "змінювати фактори по одному" призводить до дуже великої кількості дослідів при вивченні багатофакторних об'єктів). Математична теорія експерименту надає досліднику методи, що дають можливість вивчати багатофакторні об'єкти і при цьому скоротити число дослідів в порівнянні з їх повним перебором. Остання обставина є дуже важливою для експериментаторів,

оскільки скорочення числа дослідів призводить до зменшення грошових ресурсів, скорочує терміни дослідницьких робіт і пришвидшує впровадження результатів досліджень у виробництво.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Прийняття рішення про вибір лікарської форми пов'язано із постановкою комплексних технологічних, біофармацевтичних і фармакологічних експериментів, з подальшим обов'язковим виявленням наявності кореляційної взаємодії результатів *in vitro* та *in vivo*. Все це ще більше ускладнює багатофакторність досліджень і вимагає широкого використання математично-статистичних методів, включаючи кореляційний аналіз.

Часто покращання одних показників викликає погіршення інших. Необхідність прийняття компромісного рішення при виборі оптимального варіанту якості і ефективності також є специфічною особливістю досліджень зі створення лікарських препаратів. Тут необхідними є методи побудови узагальнених показників і методи вирішення компромісних задач.

Після розгляду особливостей створення і дослідження лікарських препаратів стає очевидним, що успішне вирішення всього комплексу завдань, що при цьому виникають, є досить складним (а в деяких випадках просто неможливим) без широкого застосування методів МПЕ.

При вивченні якісних факторів у процесі розробки технології таблетованих препаратів вибір плану експерименту залежить від характеру завдань (схема 1).

Необхідно розрізняти порівняльний експеримент, відсіюючий експеримент і оптимізацію якісного складу таблеток. Метою порівняльного експерименту є порівняння рівнів факторів або комбінації рівнів з необхідною точністю, визначення суттєвих різниць між ними і побудова ряду переваг. Зіставлення проводиться методами парних або множинних порівнянь. Для рівного числа повторних дослідів раціонально використовувати метод Дункана або метод Тьюка, для різного – метод Шеффе.

При створенні таблетованих препаратів доводиться здійснювати складний перебір рівнів якісних факторів і їх комбінацій. При повному переборі число дослідів стає дуже великим. Завдання відсіюючого експерименту і задача оптимізації для якісних факторів полягає в тому, щоб при неповному переборі дослідити вплив багатьох факторів на багатьох рівнях, виділити перспективні комбінації і відсіяти ті, що не підходять. Ці два завдання дуже близькі, тому рекомендуються дрібні багатофакторні і багаторів-



Схема 1. Вибір плану експерименту залежно від характеру задач.

неві плани, побудовані на основі гіпер-греко-латинського квадрата і частотних конфігурацій.

Відсіючий експеримент проводиться на самому першому етапі досліджень. Доцільно застосувати плани з невеликою дробністю: гіпер-греко-латинські квадрати, куби, комбіновані плани з частотних і гіпер-греко-латинських конфігурацій. Експеримент можна проводити без повторень, оскільки усі експериментальні умови направляються не на точність результатів, а на необхідність дослідити якомога більше різноманітних комбінацій рівнів факторів.

У задачах оптимізації рівень апріорних даних значно вищий, обов'язкові повторні дослідження, щоб підвищити надійність одержаних результатів, і є можливість дослідити ефекти взаємодії. У задачах оптимізації і відсіювання присутні майже всі етапи порівняльного експерименту, оскільки використовуються методи парних і множинних порівнянь і процедури рандомізації.

Прийняття рішення про вибір плану залежить від числа рівнів якісних факторів. При цьому необхідно врахувати чи на однаковому, чи на

різному числі рівнів варіюються фактори. Нами запропоновано схему вибору плану експерименту для однакового числа рівнів при вивченні якісних факторів. В кожному випадку експериментатор має дві можливості: повний перебір всіх варіантів умов дослідження – повний факторний експеримент (ПФЕ) або скорочений перебір – дробний факторний експеримент (ДФЕ). Якщо дослідження недорогі і не вимагають великих затрат часу, то доцільно вибирати ПФЕ. Переваги ПФЕ – можливість оцінити не лише ефект факторів, але і всі можливі взаємодії, одержання інформації про всі комбінації рівнів факторів, висока точність оцінок у зв'язку з великим числом дослідів, що економічно не вигідно і часто фізично неможливо.

Для трьох факторів оптимальними є ДФЕ латинські. Вони володіють добрими статистичними властивостями: всі порівняння проводяться з однаковою точністю, максимальною для $N = n^2$, число дослідів в n разів менше, ніж в ПФЕ – n^3 . При постановці повторних дослідів з'являється можливість висувати додаткові гіпотези і при незна-

чуцості одного з факторів оцінювати деякі взаємодії. Греко-латинські квадрати застосовуються зазвичай для чотирьох факторів. Вони володіють всіма перевагами латинських квадратів, за винятком можливості висувати додаткові гіпотези про значущість деяких взаємодій. Число дослідів в n^2 разів менша, ніж в ПФЕ n^4 . Для цього ж числа факторів можна використовувати латинський куб першого порядку, який володіє такими ж хорошими статистичними властивостями, як і латинський квадрат. Перевагою є те, що при постановці повторних дослідів з'являється можливість оцінити для них парні взаємодії.

Якщо число факторів $S = 5$ ($S \neq 6$) застосовуються гіпер-греко-латинські квадрати і гіпер-греко-латинські куби першого порядку. В гіпер-греко-латинських квадратах дробність плану підвищується і відповідно ще сильніше скорочується число дослідів порівняно з ПФЕ.

Принцип повторності має велике значення. Він робить експеримент достовірним і надійним. Важливим є не лише питання про кількість повторних дослідів, але і про характер їх розміщення в комірках плану і порядок їх реалізації. Рівномірне розміщення призводить до збалансованих планів, що забезпечує простоту обчислювальних процедур і полегшує інтерпретацію отриманих результатів.

Після реалізації плану експерименту необхідно провести дисперсійний аналіз і перевірку впливу факторів на значущість за допомогою F-критерію.

Якщо дисперсійний аналіз показав відсутність значущих елементів або більшість ефектів виявились незначущими, то необхідно спробувати з'ясувати, чому це сталося. Для ПФЕ причини може бути дві: фактори не впливають на процес або рівні факторів підібрані невдало. Для ПФЕ без повторних дослідів додається ще третя причина – залишок, за допомогою якого оцінюється похибка експерименту, значно перевищує дійсну похибку ($MS_{\text{залиш}} > MS_{\text{похиб}}$) і перевірка значущості виявилася нечутливою.

Проведення обчислювальної процедури дисперсійного аналізу є формалізованим етапом в проведенні експерименту. Однак після одержання дисперсійної моделі необхідно приймати неформалізоване рішення про подальші дії, яке часто базується на досвіді експериментатора чи його керівника, апріорних дослідженнях, інтуїції, що вже є складнішим.

Результат відсіюючого експерименту може бути позитивним (перспективні комбінації виділені) або негативним (перспективні комбінації не ви-

далені). У першому випадку можливі два рішення: закінчення досліджень або перехід до інших планів для детального дослідження перспективних комбінацій. Тут тривалість досліджень пов'язана частіше всього з оптимізацією. У другому випадку необхідно переходити до експерименту меншої дробності або до включення в планування нових рівнів факторів.

Нами запропонована схема дій експериментатора при вивченні якісних факторів в процесі створення таблетованих препаратів. Тактика проведення експериментальних досліджень включає наступні етапи:

1) вибір фармацевтичних факторів (якісних і кількісних) на підставі апріорного ранжування;

2) вибір кращих поєднань допоміжних речовин за допомогою раціонального плану дисперсійного аналізу;

3) встановлення рівнів та переліків кількісних факторів та їх вивчення за допомогою насичених планів (типу випадкового балансу);

4) вивчення та встановлення взаємозв'язку між факторами за допомогою планів регресійного аналізу другого порядку;

5) встановлення оптимального складу і технології таблеток на підставі аналізу рівнянь другого порядку та побудови графічних залежностей.

Вивчення кількісних факторів є завершальним етапом досліджень з розробки складу і технології таблеток. Вибір плану експериментатора залежить від числа факторів, мети дослідження і моделі експерименту. Кількісні фактори вивчають за допомогою планів регресійного аналізу – ПФЕ, ДФЕ або планів другого порядку. При пошуку оптимальних режимів одержання таблеток за допомогою ПФЕ або ДФЕ доцільно дотримуватися послідовності лінійної моделі. При неадекватній моделі першого порядку проводиться побудова плану експерименту і експериментальні дані представляються моделями другого порядку – параболічні моделі (табл.1).

Вказані вище прийоми апробовані при розробці оптимального складу і технології таблеток:

- кальцію цитрату з лецитином;
- тіотриазоліну з пірацетамом;
- таблеток типу сухої мікстури від кашлю;
- кишковорозчинних таблеток кислоти ацетилсаліцилової;
- таблеток магнію аспарагіату з вітаміном B_6 та ін.

Сьогодні, коли підготовка наукових працівників з інформаційних технологій стала достатньо високою, з'явилася реальна можливість викорис-

тання МПЕ при проведенні досліджень. Щоб спростити обробку результатів досліджень з використання МПЕ нами проведено комп'ютерне програмування обчислювальної процедури в

режимі Microsoft Excel. Програмування здійснено для планів дисперсійного і регресійного аналізу, апіорного ранжування, планів відсіюючого експерименту тощо.

Таблиця 1. Алгоритм пошуку оптимального складу і режимів отримання таблеток за допомогою планів першого і другого порядку

Модель лінійна	Параболічна модель.
1. Вибір відгуків	1. Вибір відгуків
2. Вибір факторів	2. Вибір факторів
3. Вибір основного рівня факторів	3. Вибір основного рівня факторів
4. Вибір математичної моделі першого порядку	4. Вибір математичної моделі другого порядку
5. Вибір плану експерименту першого порядку	5. Вибір плану експерименту другого порядку
6. Побудова робочої матриці	6. Добудова робочої матриці
7. Проведення дослідів по плану і обчислення коефіцієнта регресії	7. Проведення дослідів і обчислення коефіцієнта регресії
8. Оцінка дисперсії відтворюваності	8. Побудова розрахункової матриці
9. Оцінка коефіцієнта регресії	9. Оцінка коефіцієнта регресії
10. Оцінка коефіцієнта похибок регресії	10. Оцінка похибки коефіцієнта регресії
11. Побудова математичної моделі першого порядку	11. Побудова математичної моделі
12. Круте сходження до оптимальної області	12. Перевірка адекватності моделі
13. Закінчення дослідження	13. Перевірка рівнянь регресії
	14. Побудова канонічного рівняння
	15. Перетворення канонічного рівняння
	16. Графічна побудова контурних кривих
	17. Аналіз та інтерпретація контурних кривих
	18. Проведення дослідів для перевірки контурних кривих і визначення оптимального складу і режимів виробництва таблеток

ВИСНОВКИ. 1. Проведено огляд літературних джерел з використання МПЕ при створенні лікарських засобів.

2. Розроблено тактику дій експериментатора при вивченні якісних та кількісних фармацевтич-

них факторів у процесі створення та вдосконалення технології лікарських засобів.

3. Здійснено комп'ютерне програмування обчислювальної процедури при використанні МПЕ.

Література

1. Бекчанов К., Усуббаєв А., Усуббаєв М. – Оптимизация состава и технологии таблеток “Мумифер” с применением метода математического планирования эксперимента // Хіміко-фармацевтичний журнал – Т.39., № 5. – 2005. – С. 46-48.
2. Вивчення впливу кількісних фармацевтичних факторів на властивості таблеток екстракту валеріани і хмелю / О.Ю.Григорчук, О.І.Тихонов, Т.А.Грошовий та ін. // Перспективи створення в Україні лікарських препаратів Різної спрямованої дії: Матеріали науково.-практичного семінару (26 листопада 2004 р., м. Харків) – Х.: НфаУ, 2004. – С. 31-42.
3. Выбор состава и разработка технологии таблеток сухого экстракта стевии / Ф.Т. Холтоев, Н.С.Файзуллаева, М.У. Усуббаев и др. // Хим.-фармац. журн. – 2003 – № 6 – С. 42 - 45.
4. Дослідження впливу кількісних факторів на

властивості капсул “Поллентар” / О.І.Тихонов, Т.Г.Ярних, М.В.Лелека та ін. // Перспективи створення в Україні лікарських препаратів різної спрямованої дії: Матеріали. науково-практичного семінару (26 листопада 2004 р., м. Харків) –Х.: НфаУ.– 2004. – С. 46-55.

5. Илларионова Е.А., Сыроватский И.П. Оптимизация условий хроматографического анализа пентамина методом „латинского квадрата” // Завод. лаб.: Диагност. матер. – 2004. – 70. – № 1. – С. 13-15, 71.
6. Кравцова Е. Д., Никифорова Э. М. Планирование научных и промышленных экспериментов в вопросах и задачах : Практикум — Красноярск : Изд-во ГАЦМиЗ, 2002. – 124 с.
7. Овсянников В. Ю. – Исследование процесса вымораживания влаги из экстрактов эндокринного и специального сырья: Автореф. дис.... канд. техн. наук – Воронеж. гос. технол. акад., Воронеж, 2003. – 23 с.

8. Определение оптимальной комбинации вспомогательных веществ при изготовлении пенообразующих вагинальных таблеток с экстрактом зверобоя / Файзиллина Р. Р., Мухамедзянов Р. М., Кудашкина Н. В. и др. // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. – Сборник научных трудов. – Вып. 59. – Пятигор. гос. фармац. Акад. – Пятигорск, 2004. – С. 130-132.
9. Печинский С.В. Использование методов математического планирования эксперимента для изучения влияния различных факторов на анализ теофиллина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии: Материалы 58 межрегиональной конференции по фармации и фармакологии “Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции”. – Пятигорск. – 2003. – С. 240-241.
10. Рувинский О. Е., Шарудина С. Я., Баранова Е. И. Оптимизация редокс-потенциометрического измерения перекисного числа растительных масел на основе факторного эксперимента // Теория, методы и средства измерений, контроля и диагностики: Материалы 4 Международной научно-практической конференции, Новочеркасск, 26 сент., 2003. – Ч. 2. – Новочеркасск, 2003. – С. 19-21.
11. Смагунова А. Н. – Преподавание метрологии на химическом факультете Иркутского государственного университета // Журнал аналитической химии. – 2004. – 59. – № 2. С. – 216-218.
12. Создание биологически активных добавок, содержащих родиолу розовую / И.М.Симанова, И.И.Лядова, Е.А.Хволис и др. // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции : Сборник научных трудов. Вып. 59. Пятигор. гос. фармац. акад. – Пятигорск, 2004. – С. 123-125.
13. Соколова Л.И. Технология и стандартизация эликсиров Алтайский и Демидовский : Автореф. дисс.... канд. фармац. наук. – С.-Петербург. гос. хим.-фармац. акад.– Санкт-Петербург, 2001. – 22 с.
14. Шестова Г. В. Экспериментальные подходы к конструированию таблетированного лечебно-профилактического антидота ФОС // Медико-биологические проблемы противолучевой и противохимической защиты : Сборник материалов Российской научной конференции, Санкт-Петербург, 20-21 мая, 2004. – СПб, 2004. – С. 291-292.
15. Fudan xuebao. Yixue ban. – Wu Wei, Que Li, Chen Jian, Shen Xiong, Xia Hong. – Fudan Univ. J. Med. Sci. – 2003. – 30, № 4. – P. 383-387.
16. Guangzhou zhongyiyao daxue xuebao. – Wang Y., Zhou L., Zhang M., Wang Q. – J. Guangzhou Univ. Tradit. Chin. Med. – 2003. – 20, № 2. – P. 165-167.
17. Nau'czanie planowania eksperymentu. Wyklad i jwiczenia : Докл. (4 Kongres technologii chemicznej, Jdy, 8-12 wrze, 2003. Cz. 2. Ochrone ьrodowiska). – Ry'yski Cezary, Synoradzki Ludwik. – Przem. chem. – 2003. – 82, № 8-9, ч. 2. – P. 1338-1340.
18. Predicting gas chromatographic separation and stationary-phase selectivity using computer modelling / F.L.Dorman, P.D.Schettler, C.M.English, D.V.Patwardhan // Anal. Chem. – 2002. – 74, № 9. – P. 2133-2138.
19. Tang Jian-guo, Wang Qiu-an, Shan Yang Jingxi huagong // Fine Chem. – 2004. – 21, № 3. – P. 171-173.
20. Use of a 3³ factorial design and the desirability function for the characterization and optimization process / Korakianiti E., rekkas D., Dallas P., Choulis N. // (Division of Pharmaceutical Technology, School of Pharmaci, University of Athens, Panepistimiopolis, Zografou, Athens 157 71, Greece.) STP pharma sci. – 2000. – 12, № 3. – P. 191-197.
21. Zhao Tian-bo, Li Feng-yan, Li Ming Shiyong huagong gaodeng xuexiao xuebao // J. Petrochem. Univ. – 2003. – 16, № 3. – P. 24-28.
22. Zhu Guanghua, Ju Huangxian Determination of naproxen with solid substrate room temperature phosphorimetry based on an orthogonal array design // Anal. Chim. Acta. – 2004. – 506, № 2. – P. 177-181.

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С ПОМОЩЬЮ МАТЕМАТИЧЕСКОГО ПЛАНИРОВАНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТА

**Т.А. Грошовый, Н.Н. Белей., Л.И.Кучеренко, М.Н.Васенда, Н.В. Маркив,
О.В. Тригубчак, Н.О.Паращак**

*Тернопольский государственный медицинский университет
имени И.Я. Горбачевского*

Резюме: проведен обзор литературных источников и приведены результаты собственных исследований авторов по использованию математического планирования эксперимента при создании лекарственных средств. Приведен алгоритм действия экспериментатора при изучении качественных и количественных фармацевтических факторов в процессе создания и совершенствования технологии лекарственных средств.

Ключевые слова: математическое планирование эксперимента, лекарственные средства, влияние факторов, отсеивающий и сравнительный эксперименты, оптимизация.

OPTIMIZATION OF TECHNOLOGICAL PROCESSES OF DRUGS CREATION BY MEANS OF MATHEMATICAL PLANNING OF EXPERIMENT

**T.A. Hroshovy, N.M. Beley, L.I. Kucherenko, M.M. Vasenda, N.V. Markiv,
O.V. Tryhubchak, N.O. Paraschak**

Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky

Summary: the review of literary sources is conducted and the results of own researches of authors are presented resulted on using the mathematical planning of experiment for creation of medications. The algorithm of experimenter action is resulted at the study of qualitative and quantitative pharmaceutical factors in the process of creation and improvement of technology of medications.

Key words: mathematical planning of experiment, medications, influencing of factors, screening and comparative experiments, optimization.