



Огляди

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЧАСОПИС

<http://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/pharm-chas>

УДК 615.453.6

DOI <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2020.2.11204>**ДИЗАЙН ЕКСПЕРИМЕНТУ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ДОСЛІДЖЕНЬ ІЗ СТВОРЕННЯ ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ****Т. А. Грошовий¹, М. Б. Демчук¹, Н. М. Белей¹, Ю. В. Найда², Б. В. Павлюк¹***Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України¹**ПАТ «Фармак», Київ²**hrochovuy@tdmu.edu.ua*

ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції / Received:
24.05.2020Після доопрацювання / Revised:
04.06.2020Прийнято до друку / Accepted:
09.06.2020**Ключові слова:**дизайн експерименту;
дизайн якості;
математичне планування експерименту;
таблетовані лікарські засоби;
якісні фактори;
дисперсійний аналіз.

АНОТАЦІЯ

Мета роботи. Аналіз і систематизація даних літератури щодо дизайну досліджень із використанням математичного планування експерименту при створенні та вдосконаленні технології таблетованих лікарських засобів.**Матеріали і методи.** В роботі використано методи інформаційного пошуку, аналізу даних літератури щодо дизайну експерименту на етапі вивчення якісних факторів при проведенні досліджень зі створення таблетованих лікарських засобів.**Результати й обговорення.** У роботі наведено дані літератури та власних досліджень щодо використання математичного планування експерименту при вивченні якісних факторів на етапі розробки складу та технології таблеток. Наведено приклади використання планів латинських, греко-латинських і гіпер-греко-латинських квадратів при вивченні якісних факторів з однаковим числом рівнів. Для вивчення якісних факторів із різним числом рівнів розглянуто приклади використання планів латинських кубів і паралелепіпедів.**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 характеристики готового препарату. Особливо це важливо у процесі створення та дослідження таблеток, який є багатостадійним. Застосування математичного планування експерименту на стадії планування досліджень дозволяє впровадити принцип «дизайн якості» як в наукових, так і в промислових умовах при створенні таблетованих лікарських засобів. Наведені приклади проведення досліджень із вивчення якісних факторів з однаковим і різним числом рівнів, методи побудови планів дисперсійного аналізу, їхнього статистичного аналізу та інтерпретації результатів експериментальних досліджень.**Повідомлення 1. Дизайн експерименту при дослідженні впливу якісних факторів на етапі розробки таблетованих лікарських засобів****Вступ.** Розробка складу та технології лікарських засобів (ЛЗ) здійснюється відповідно до настанови «Фармацевтична розробка (ICH Q8)» [1]. Дана настанова придатна для організації фармацевтичної роз-

робки ЛП, підготовки модуля 3 «Якість» реєстраційного досьє, для побудови систем управління якістю для фармацевтичної промисловості, а також експертизи реєстраційних досьє, аудиту та інспектування на відповідність належній виробничій практиці. При розробці лікарської форми (ЛФ) представляють процес розробки складу і технології від початкової ідеї до остаточної композиції. При цьому мають бути обґрунтовані склад та межі вмісту допоміжних речовин (ДР), а також вибір раціональної технології.

При проведенні досліджень рекомендовано використовувати планування експерименту, що представляє структурований, організований метод визначення взаємозв'язку між факторами, що впливають на процес, і якістю готової продукції. Для цього застосовують різні математико-статистичні методи, тому вживають термін математичне планування експерименту (МПЕ). Системний підхід до розробки, заснований на надійних наукових даних та управлінні ризиками для якості, який починається з попереднього визначення цілей і приділяє особливу увагу розумінню продукції та процесу, а також контролю процесу.

Дизайн якості (QbD) – це системний підхід до фармацевтичної розробки, і його прийоми використовують експериментатори від початку формування цілей дослідження до характеристики готового ЛЗ. Особливо це важливо при створенні та дослідженні таблетованих лікарських засобів (ТЛЗ), оскільки процес розробки оптимального складу та технології таблеток є багатостадійним. Впровадження концепції QbD у розробку ЛЗ забезпечує гарантію якості ліків для пацієнтів, зменшення ризиків на етапах виробництва, а також створює більшу впевненість регуляторних органів у сфері обігу ліків у надійній якості продукції при розгляді документації на затвердження.

Дизайн якості – це інтелектуальний підхід до підвищення якості ЛФ та процесу її виробництва. Цього можна досягти за допомогою раціонального планування експерименту, збору попередніх даних про досліджуваний об'єкт, включення всіх факторів та контроль ЛФ з врахуванням усіх фармако-технологічних показників. Незважаючи на те, що концепція QbD базується на ризиках, вона дає результати, які мінімізують кількість досліджень для розробки оптимального складу та технології ЛФ. Принципи QbD закладені в нормативних документах із фармацевтичної розробки (ICH Q8) [1], управління ризиками для якості (ICH Q9) [2] та фармацевтичної системи якості (ICH Q10) [3].

В основі QbD у більшості випадків лежить МПЕ. На початку ХХ століття Рональд Фішер ввів концепцію застосування статистичного аналізу на етапі планування досліджень, а не в кінці експерименту [4].

Застосування МПЕ на стадії планування досліджень дозволяє впровадити принцип «дизайн якості» як в наукових, так і в промислових умовах, засто-

совуючи глибокий підхід до знань, що включає системне мислення, розуміння варіацій, теорію пізнання та психологію. При використанні МПЕ широко використовують досягнення інформаційних технологій.

Науковцями України набутий певний досвід із використання МПЕ при створенні та дослідженні ЛЗ. Так, в монографії [5] наведені результати авторів з використання МПЕ при проведенні наукових досліджень у фармації. На багатьох прикладах наведені схеми проведення досліджень з отримання витяжок з лікарської рослинної сировини, вибору ДР, які найбільш придатні для створення ЛФ, вивчення впливу кількісних фармацевтичних факторів на основні властивості ЛЗ. Описані основні принципи вибору факторів за допомогою апріорного ранжування, експериментальної оцінки факторів за допомогою методу випадкового балансу, методи побудови планів дисперсійного аналізу, їх статистичного аналізу та інтерпретації результатів експериментальних досліджень. Розглянуто пошук оптимального складу і технології ЛЗ за допомогою методів регресійного аналізу.

Проведено огляд літературних джерел та наведено результати власних досліджень із використання МПЕ при створенні ЛЗ [6]. При цьому наведено алгоритм дії експериментатора при вивченні якісних і кількісних фармацевтичних факторів у процесі створення та вдосконалення технології ЛЗ.

Мета роботи – аналіз і систематизація даних літератури щодо дизайну досліджень з використанням математичного планування експерименту при створенні та вдосконаленні технології ТЛЗ.

Матеріали і методи. У роботі використано методи інформаційного пошуку, аналізу даних літератури щодо дизайну експерименту на етапі вивчення якісних факторів при проведенні досліджень із створення ТЛЗ.

Результати й обговорення. Значну частку асортименту ЛЗ, що зареєстровані на фармацевтичному ринку України, складають таблетовані ЛФ (49,09 % асортименту) [7]. Процес створення ТЛЗ багатостадійний. Кількість технологічних стадій залежить від фізико-хімічних і технологічних властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), їх дози в таблетках та вибраної технології. Так, серед зареєстрованих ТЛЗ в Україні найбільшу кількість становлять таблетки, вкриті оболонкою (2348 найменувань) та таблетки без оболонки (2252 найменувань), а також таблетки з модифікованим вивільненням (194 найменувань), таблетки для жування (94 найменувань), таблетки, що диспергуються (71 найменувань) та інші [7]. Кожен вид таблеток вимагає специфічного дизайну в процесі проведення експериментальних досліджень. Так, при створенні таблеток прямим пресування без оболонки вивчають тип наповнювача (розпушувача), ковзких і змащуючих речовин. При отриманні таблеток із використанням вологої грануляції додатково вивчають вплив

зв'язуючої речовини, режимів сушки гранул та ін. При створенні таблеток з оболонкою вивчають тип плівкоутворюючої системи, природи барвників, пігментів, пластифікаторів. Залежно від методу нанесення оболонки й обладнання вивчають температуру повітря, товщину оболонки та ін.

Математичні методи використовують як при створенні плану експерименту, так і на стадії обробки спостережень. План експерименту повинен надавати можливість скорочення загального числа дослідів, але при цьому забезпечувати отримання достовірних результатів. Такого компромісу не можна досягти за допомогою суб'єктивних підходів або примітивних емпіричних способів.

Особливо відповідальним є етап МПЕ, коли вивчається вплив якісних факторів, які при створенні ТЛЗ відрізняються різноманітністю та широким асортиментом.

При плануванні експерименту з якісними факторами використовують плани дисперсійного аналізу. Статистично обґрунтований план визначає і метод математичного аналізу результатів, тому сучасний експеримент неможливо вірно спланувати, не знаючи основ дисперсійного аналізу [6].

Дисперсійний аналіз – це статистичний метод, за допомогою якого проводять розподіл загальної суми квадратів спостережень на складові, зумовлені впливом різних факторів, їх взаємодії і випадкових змінних. Головне призначення дисперсійного аналізу – статистично виявити вплив різних факторів на мінливість ознаки, що вивчається. Дисперсійний аналіз часто використовується для технологічних експериментів [5].

При проведенні досліджень із вивчення якісних факторів при створенні таблеток використовують однофакторний та багатофакторний дисперсійний аналіз. При побудові матриць експерименту використовують латинські, греко-латинські та гіпер-греко-латинські квадрати. При цьому вивчається від 1 до 10-ти факторів. Вибір плану експерименту залежить від завдань досліджень, кількості ДР, які вивчаються, фізико-хімічних властивостей АФІ та дози в ЛФ.

Перевагою МПЕ є не тільки скорочення числа дослідів, але й отримання інформації про взаємодію між рівнями факторів, що при традиційному експерименті отримати неможливо [5].

При розробці складу таблеток кріоліофілізованої ксенодерми з ліпідами використовували двофакторний збалансований план експерименту [8].

При проведенні 3-факторних порівняльних експериментів найбільш використовуваними є симетричні ортогональні плани, основані на латинських квадратах. При проведенні досліджень із використання латинських квадратів число рівнів для кожного із факторів може складати від 3 до 10. Дисперсійний аналіз експериментальних даних дозволяє оцінити статистичну значущість вивчених факторів, а при наявності

повторних дослідів перевірити гіпотезу про взаємодію між факторами [5].

Матрицю експерименту на основі 3x3 латинського квадрату використовували при проведенні досліджень із розробки складу і технології таблеток торсеміду методом прямого пресування. Вивчався вплив наповнювачів, ковзних та змашувальних речовин, розпушувачів на фармако-технологічні властивості мас для таблетування та готових таблеток [9]. Подібні дослідження виконані при фармацевтичній розробці таблеток бісопрололу методом прямого пресування [9].

При розробці складу матриксних таблеток із сухим екстрактом листя чорниці вивчали вплив природи зв'язуючої речовини, вологовмісту та фракційного складу на фармако-технологічні показники гранульованих мас для таблетування та матриксних таблеток [10].

Вивчали вплив 9 ДР на фармако-технологічні характеристики шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу та аскорбінової кислоти [11]. Однозначними лідерами за впливом на більшість досліджених фармако-технологічних показників виявилася лактоза безводна (SuperTab® 22AN), кросповідон XL-10, натрію стеарилфумарат (Pruv®). Результати є підґрунтям для розробки оптимального складу шипучих таблеток.

Схожий дизайн досліджень використали при виборі кращих ДР при створенні плаваючих таблеток цитрату мозаприду [12] і комбінованого лікарського засобу у формі шипучих таблеток під умовною назвою «Комбітусин» [13].

У тих випадках, коли вивчають 4 групи якісних факторів, взятих на рівному числі рівнів, використовують греко-латинський квадрат. При цьому до трьох досліджуваних факторів по латинському квадрату, не збільшуючи загального числа дослідів, додається четвертий фактор. В експерименті можна вивчати 3x3, 4x4, 5x5, 7x7, 8x8 греко-латинські квадрати. Не існують ортогональні 6x6 квадрати. При використанні 4x4 греко-латинського квадрату можна вивчити 16 ДР, при цьому кількість реалізованих дослідів буде 16. Для отримання інформації про взаємодію між рівнями факторів рекомендується реалізувати повторні досліді, тобто загальна кількість буде складати 32 досліді, що збільшить чутливість аналізу [5].

Греко-латинський квадрат 4x4 використовували при проведенні досліджень із розробки оптимального складу таблеток на основі стандартизованих сухих екстрактів мальви лісової і подорожника ланцетолістого [14]. Було вивчено 16 ДР, які були згруповані в чотири основні групи (фактори): наповнювачі, розпушувачі, зв'язуючі речовини та регулятори вологи. У тих випадках, коли експериментальне значення критерію Фішера було більшим від табличного, робили висновки про значущість вивченого фактора. Для значущих факторів будували діаграми та ранжовані

ряди переваг, в яких якісні фактори розміщували у послідовності, що залежала від величини їх впливу на вивчений показник.

З використанням 4x4 греко-латинського квадрату проведені дослідження з розробки складу та технології таблеток на основі екстракту плодів каштану кінського сухого «Ескувіт». Оптимальний склад таблеток отримали при використанні: цукру молочного (гранулак-70), магнію карбонату основного, крохмалю картопляного і натрію кроскармельози [15]. При розробці таблеток на основі густого екстракту коренивиці із коренями валеріани, плодів глоду, трави звіробою, листя м'яти перцевої та шишок хмелю за допомогою МПЕ вивчено вплив чотирьох основних груп ДР на фармако-технологічні властивості таблеток «Седавіт» і обрано кращі ДР для подальших досліджень [15].

Науково обґрунтовано склад і технологію оригінального лікарського засобу «Ангіолін» в таблетках, який має кардіо- та нейропротекторну дію [16]. Таблетки отримували методом вологої грануляції. Для вивчення чотирьох груп якісних факторів використовували 4x4 греко-латинський квадрат. У результаті дослідження обрано оптимальні ДР, які забезпечували отримання таблеток з фармако-технологічними показниками, що відповідають діючим вимогам ДФУ.

У результаті проведених фізико-хімічних, фармако-технологічних та морфометричних досліджень субстанцій L-триптофану та тіотриазоліну, спрогнозовано, а надалі й підтверджено можливість отримання таблеток на їх основі методом вологої грануляції. Для цього вивчали чотири групи ДР: наповнювачі, розпушувачі, зв'язуючі розчини і солубілізатори [17].

План експерименту на основі 4x4 греко-латинського квадрату використовували при створенні та стандартизації нового протиепілептичного препарату з вираженими антидепресивними, ноотропними, нейропротекторними та антиоксидантними властивостями на основі фіксованої комбінації карбамазепіну з тіотриазоліном [18].

Схожі плани експерименту використовували при розробці складу і технології таблеток, що містять цинку аспарагінат, кислоту аскорбінову та сухий екстракт ехінацеї пурпурової [19], при розробці складу та технології таблеток-ядер екстракту цикорію та кукурудзи [20], в дизайні експерименту таблеток екстракту кори осики та комбінованих таблеток, що містять екстракт кори осики та вісмуту субцитрат під умовною назвою «Віспулін» [21], при розробці таблеток амлодипіну бесилату та валсартану методом сухої грануляції (компактування) [22], при створенні таблеток сухого порошку біомаси *Flammulina velutipes* [23], таблеток L-аргініну з тіотриазоліном [24], таблеток «Амізон» [9].

Для розробки оптимального складу і технології таблеток на основі стандартизованого сухого складного екстракту кардіотонічної дії «Кардіостен» дослі-

джено 4 групи ДР (наповнювачі, розпушувачі, регулятори вологи, зв'язуючі речовини) та їх вплив на властивості мас для таблетування і фармако-технологічні показники таблеток [25].

У кожному випадку при вивченні 4-х факторів дослідники підбирали ДР, які найкраще впливали на фармако-технологічні властивості таблеток. Вибір конкретних ДР визначали за технологічними властивостями АФІ, дозою в ЛФ та досвідом експериментатора.

При створенні ТЛЗ часто виникає необхідність вивчити 5 груп ДР. Обґрунтування доцільності збільшення кількості ДР приймається залежно від завдань досліджень. При вивченні 5 факторів, кожний з яких взятий на 5 рівнях, необхідно реалізувати 3125 дослідів. Для зменшення кількості дослідів використовують один із планів дисперсійного аналізу – дробний план $1/5^5$, що дасть можливість скоротити число дослідів в 125 разів. При використанні такого плану завжди необхідно реалізовувати повторні досліді, оскільки число ступенів свободи для помилки дорівнює нулю. В таких випадках використовують п'ятифакторний експеримент на основі 5x5 гіпер-греко-латинського квадрату [5].

План експерименту на основі 5x5 греко-латинського квадрату використали при проведенні досліджень з розробки оптимального складу таблеток для жування на основі лецитину і кальцію цитрату під умовною назвою «Кальцитин» [26], таблеток магнію аспарагіату, вкритих кишковорозчинною оболонкою [27], таблеток, що містять магнію аспарагіат та вітамін В₆ [27], таблеток фамотидину з тіотриазоліном [28], таблеток екстракту листя тополі китайської [29], таблеток цинку аспарагіату, покритих кишковорозчинною оболонкою [19], таблеток «Кардіотрил» [30], таблеток кислоти ацетилсаліцилової, які отримували методом прямого пресування [31], таблеток валозикловіру [9].

При створенні таблеток виникають ситуації, коли необхідно вивчити 6 якісних факторів. В таких випадках рекомендується використовувати шестифакторний план на основі 5x5 латинського квадрату четвертого порядку. За допомогою вказаного плану можна вивчити 30 ДР, потрібно реалізувати 25 серій дослідів у двох повторностях [5].

За допомогою шестифакторного експерименту на основі гіпер-греко-латинського квадрату четвертого порядку проведені дослідження з розробки оптимального складу таблеток на основі стандартизованих сухих екстрактів листя чорниці та трави козлятника в комбінації з таурином [32], розробці оптимального складу та технології фармакологічного засобу седативної дії з екстрактами валеріани, меліси та гліцину [33].

Досліджено вплив 6 груп ДР на технологічні характеристики таблеток «Гіпертрил» та підтверджено можливість їх отримання методом прямого пресуван-

ня. Проведені дослідження дозволили виявити «лідерів»: МКЦ 102, Prosolv 90, маніт, натрію кроскармелоза, кальцію дигідрофосфат безводний, неусілін УС 2, кальцію стеарат за їх впливом на різні технологічні показники таблеток гіпертрилу [34].

При проведенні досліджень зі створення таблеток виникають ситуації, коли кількість ДР в одній технологічній групі є різною, наприклад, з групи розпушувачів можна підібрати 6 і більше ДР, а з групи змащувачів – 3–5 ДР.

У таких випадках застосовують частотні квадрати, прямокутники і куби. При використанні частотних квадратів два фактори можна вивчати з однаковим числом рівнів, а третій – з іншим числом рівнів. При використанні частотних прямокутників один фактор вивчається на трьох рівнях, другий фактор – на чотирьох рівнях, а третій фактор – на восьми рівнях. При цьому необхідно реалізувати 24 серії дослідів. При використанні частотних прямокутників два фактори вивчаються на однаковому числі рівнів (наприклад на 4-х), а інші два фактори на іншому числі рівнів (наприклад на 5-х).

Латинські куби використовують для побудови чотирифакторних дробних планів. При цьому число дослідів буде складати 27 замість 81 для повного факторного експерименту. При проведенні досліджень використовують латинські гіперкуби першого порядку, латинські куби другого порядку, греко-латинські куби другого порядку, латинські гіперкуби третього порядку. Так, при використанні греко-латинського кубу другого порядку 3 якісних фактори вивчаються на 3-х рівнях, а інші два фактори – на 9 рівнях. При використанні латинських кубів третього порядку чотири фактори вивчаються на 3-рівнях, а ще один фактор – на 27 рівнях.

За допомогою греко-латинського кубу 2-го порядку вивчено вплив 27 ДР на фармако-технологічні показники таблеток, на основі екстракту листя грушанки [35]. ДР були згруповані в п'ять груп: наповнювачі на основі неорганічних солей (3 рівні), змащувальні речовини (3 рівні), розпушувачі (3 рівні), наповнювачі на основі МКЦ та її комбінацій (9 рівнів) і наповнювачі на основі цукрів (9 рівнів). П'ятифакторний план

експерименту використовували при дослідженні порошкових мас і таблеток на основі криоліофілізованої ксенодерми свині [8].

При створенні таблеток «Індотрилу» 3 фактори вивчалися на 3 рівнях і один – на 9 рівнях [30]. План експерименту на основі гіпер греко-латинського паралелепіпеда використовували при розробці складу таблеток декскетопрофену трометамолу [36]. При вдосконаленні складу та технології таблеток «Антраль» для вивчення 4 факторів використовували несиметричний дробний план на основі латинського паралелепіпеда першого порядку [9].

При створенні таблеток їх контролюють за багатьма фармако-технологічними показниками. На підставі дисперсійного аналізу експериментальних даних роблять висновки про статистичну значущість вивчених факторів на фармако-технологічні властивості порошкових мас для таблетування і готових таблеток (відгук). За кожним параметром, використовуючи критерій Дункана, будують ранжовані ряди переваг [5].

При дослідженні багатьох відгуків таблеток перед експериментатором стоїть завдання вибору кращих ДР. Виникають ситуації, коли одна із вивчених ДР найкраще сприяє прискоренню часу розпадання, однак дає найгірший результат стійкості таблеток до роздавлювання. Для вибору кращих поєднань ДР в складі таблеток використовують функцію бажаності або функцію корисності [6].

Висновки. Проведений аналіз літературних джерел показав, що МПЕ, в основі яких лежить дисперсійний аналіз експериментальних даних використовується багатьма дослідниками при створенні ТЛЗ.

Останніми роками з'явилися нові напрямки дизайну експерименту при проведенні наукових досліджень. Запропонована велика кількість комп'ютерних програм, які дозволяють оптимізувати експериментальні дослідження та виробничий процес, враховують сучасні досягнення статистики, а також призначені для побудови та інтерпретації результатів отриманих експериментальних даних.

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, Yu. V. Naida², B. V. Pavlyuk¹

1. Horbachevsky Ternopil National Medical University¹

PJSC "Farmak", Kyiv²

hrochovuy@tdmu.edu.ua

The aim of the work. Analysis and systematization of literature data on research design using mathematical experiment planning when creating and improving the technology of tablet preparations.

Materials and Methods. The methods of information retrieval, analysis of literature data on the design of the experiment at the stage of studying qualitative factors during research on the creation of tablet medicines were used in the work.

Results and Discussion. The literature data and our own research on the use of mathematical experiment planning in the study of qualitative factors at the stage of development of the composition and technology of tablet medicines are presented in the work. Examples of using plans of Latin, Greek-Latin and hyper-Greek-Latin squares for the study of qualitative factors with the same number of levels are given. Examples of using plans of Latin cubes and parallelepipeds to study qualitative factors with a different number of levels are considered.

Conclusions. Quality design is an important and widely used technique in pharmaceutical development. Experimenters use its methods at different stages of the study – from setting goals to characterizing the finished product. This is especially important in the process of creating and researching tablet medicines, which is multi-stage. The use of mathematical experiment planning at the research planning stage allows you introduce the principle of “quality design” in both scientific and industrial conditions when creating tablet medicines. The examples of conducting research on the study of qualitative factors with the same and different number of levels, methods for constructing plan of dispersion analysis, their statistical analysis and interpretation of the results of experimental studies were presented.

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

ДИЗАЙН ЭКСПЕРИМЕНТА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ИССЛЕДОВАНИЙ С СОЗДАНИЯ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Т. А. Грошовый¹, М. Б. Демчук¹, Н. Н. Белей¹, Ю. В. Найда², Б. В. Павлюк¹

*Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МОЗ Украины¹
ЧАО «Фармак», Киев²*

hrochovyy@tdmu.edu.ua

Цель работы. Анализ и систематизация данных литературы по дизайну исследований с использованием математического планирования эксперимента при создании и совершенствовании технологии таблетированных лекарственных средств.

Материалы и методы. В работе использованы методы информационного поиска, анализа данных литературы по дизайну эксперимента на этапе изучения качественных факторов при проведении исследований по созданию таблетированных лекарственных средств.

Результаты и обсуждение. В работе представлены данные литературы и собственных исследований по использованию математического планирования эксперимента при изучении качественных факторов на этапе разработки состава и технологии таблеток. Приведены примеры использования планов латинских, греко-латинских и гипер-греко-латинских квадратов при изучении качественных факторов с одинаковым числом уровней. Для изучения качественных факторов с различным числом уровней рассмотрены примеры использования планов латинских кубов и параллелепипедов.

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 характеристике готового препарата. Особенно это важно в процессе создания и исследования таблеток, который является многостадийным. Применение математического планирования эксперимента на стадии планирования исследований позволяет внедрить принцип «дизайн качества» как в научных, так и в промышленных условиях при создании таблетированных лекарственных средств. Приведенные примеры проведения исследований по изучению качественных факторов с одинаковым и разным числом уровней, методы построения планов дисперсионного анализа, их статистического анализа и интерпретации результатов экспериментальных исследований.

Ключевые слова: дизайн эксперимента; дизайн качества; математическое планирование эксперимента; таблетированные лекарственные средства; качественные факторы; дисперсионный анализ.

Список бібліографічних посилань

1. СТ-Н 42-3.0:2011. Настанова. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8). Вид. офіц. Київ, МОЗ України, 2011. 42 с.
2. СТ-Н 42-4.2:2011. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9). Вид. офіц. Київ, МОЗ України, 2011. 30 с.
3. СТ-Н 42-4.3:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10). Вид. офіц. Київ, МОЗ України, 2011. 30 с.
4. Фишер Р. Статистические методы для

- исследователей : пер. с англ. Москва : Госстатиздат, 1958. 268с.
5. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Грошовий Т. А. [та ін.]. Тернопіль : ТДМУ. Укрмедкнига, 2008. 368 с.
 6. Оптимізація технологічних процесів створення лікарських засобів за допомогою математичного планування експерименту / Грошовий Т. А. [та ін.]. *Фармацевтичний часопис*. 2007. № 1. С. 21–28.
 7. Гуреева С. М., Грошовий Т. А., Лукашів О. І. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують у лікарських засобах, що зареєстровані на території України. Повідомлення 1. Дослідження асортименту лікарських форм та допоміжних речовин, які використовують у виробництві таблеток (без оболонки). *Фармацевтичний часопис*. 2012. № 4 (24). С. 178–183.
 8. Равлів Ю. А. Розробка технології та дослідження лікарських засобів на основі кріоліфікованої ксенодерми : автореф. дис.... к-та фармац. наук : 15.00.01. Львів, 2015. 24 с.
 9. Гуреева С. М. Теоретичне та експериментальне обґрунтування розробки твердих лікарських форм з діючими речовинами з урахуванням біофармацевтичної системи класифікації : автореф. дис.... д-ра фармац. наук : 15.00.00. Львів, 2016. 46 с.
 10. 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.
 11. Тригубчак О. В., Грошовий Т. А., Гуреева С. М. Дослідження впливу природи допоміжних речовин на показники якості шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу та аскорбінової кислоти. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. Т.11, № 1(26). С. 64–68.
 12. Sunil Kumar Shah, Neeraj Kumar, Neelesh Choubey et al. Formulation and optimization of expandable gastro retentive floating matrix tablet of Mosapridecitrate using factorial design. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical research*. 2018. Vol. 12(1). P. 77–96.
 13. Басакіна І. І. Розробка складу та технології шипучих таблеток комплексної дії для лікування захворювань органів дихання : автореф. дис.... к-та фармац. наук : 15.00.01. Харків, 2011. 25 с.
 14. Белей С. Я. Розробка складу, технології та дослідження таблеток на основі екстрактів мальви лісової і подорожника ланцетолистого : автореф. дис.... к-та фармац. наук : 15.00.01. Львів, 2019. 24 с.
 15. Шалата В. Я. Розробка технології та дослідження таблеток з рослинними екстрактами венотонізуючої та седативної дії : автореф. дис. ... канд. фармац. наук : 15.00.01. Львів, 2013. 24 с.
 16. Бідненко О. С. Розробка і стандартизація таблеток «Ангіолін» : автореф. дис. ... к-та фармац. наук : 15.00.03. Харків, 2013. 24 с.
 17. Борсук С. О. Розробка технології та стандартизація нового комбінованого лікарського засобу з триптофаном та тіотриазоліном : автореф. дис.... к-та фармац. наук : 15.00.03. Харків, 2013. 24 с.
 18. Німенко Г. Р. Розробка і стандартизація таблеток на основі карбамазепіну з тіотриазоліном : автореф. дис....к-та фармац. наук : 15.00.03. Харків, 2018. 24 с.
 19. Коваль В. М. Розробка складу, технології і стандартизація таблеток, що містять цинку аспарагінат, кислоту аскорбінову та екстракт ехінацеї : автореф. дис.... к-та фармац. наук : 15.00.00. Львів, 2012. 22 с.
 20. Єзерська О. І. Обґрунтування складу, технології та дослідження таблеток з екстрактом цикорію і кукурудзи : автореф. дис.... к-та фармац. наук : 15.00.01. Львів, 2014. 23 с.
 21. Онишків О. І. Розробка складу та технології таблеток на основі фітоекстракту кори осики : автореф. дис.... к-та фармац. наук : 15.00.01. Львів, 2013. 20 с.
 22. Юр'єва О. О. Розробка складу та технології комбінованого таблетованого лікарського засобу антигіпертензивної дії : автореф. дис.... к-та фармац. наук : 15.00.01. Львів, 2019. 24 с.
 23. Буткевич Т. А., Сятиня М. Л., Попович В. П. Вивчення впливу допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток сухого порошку біомаси *Flammulina velutipes*. *Фармацевтичний часопис*. 2017. № 3. С. 47–51.
 24. Хромильова О. В. Вивчення впливу допоміжних речовин на фармако-технологічні характеристики таблеток І-аргініну з тіотриазоліном. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 4. С. 35–41.
 25. Кухтенко О. С. Методологічні, технологічні, біофармацевтичні аспекти розробки складних екстрактів та лікарських засобів на їх основі : автореф. дис. ...д-ра фармац. наук : 15.00.01. Запоріжжя, 2019. 50 с.
 26. 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.
 27. Васенда М. М. Розробка складу і технології таблеток на основі магнію аспарагінату : автореф. дис.... к-та фармац. наук : 15.00.01. Львів, 2010. 20 с.
 28. Демчук М. Б. Розробка складу, технології і дослідження таблеток фамотидину з тіотриазоліном : автореф. дис.... к-та фармац. наук : 15.00.01. Львів, 2011. 22 с.
 29. Денис А. І. Розробка складу, технології та дослідження таблеток на основі екстракту листя тополі китайської : автореф. дис.... к-та фармац. наук : 15.00.01. Львів, 2012. 20 с.
 30. Кучеренко Л. І. Розробка технології і стандартизації таблетованих лікарських препаратів на основі похідних 1,2,4-триазолів : автореф. дис. ... д-ра фармац. наук : 15.00.03. Харків, 2010. 44 с.

31. Тригубчак О. В. Розробка складів і технологій таблеток, що містять кислоту ацетилсаліцилову, та її поєднання з тіотриазоліном : автореф. дис.... к-та фармац. наук : 15.00.01. Львів, 2010. 20 с.
32. Барчук О. З. Розробка складу, технології та методів стандартизації таблеток на основі фітоекстрактів чорниці звичайної та козлятника лікарського : автореф. дис.... к-та фармац. наук : 15.00.01. Львів, 2018. 24 с.
33. Логойда Л. С. Розробка і стандартизація седативного фармакологічного засобу з екстрактами валеріани, меліси та гліцину в таблетках : автореф. дис. ... к-та фармац. наук : 15.00.03. Харків, 2013. 24 с.
34. Парнюк Н. В. Розробка технології і стандартизації таблеток «Гіпертрин» : автореф. дис.... к-та фармац. наук : 15.00.03. Харків, 2016. 26 с.
35. 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.
36. Шошміна О. В., Гуреєва С. М., Вронська Л. В. Вивчення впливу допоміжних речовин на фармакотехнологічні властивості таблеток-ядер декскетопрофену. *Фармацевтичний журнал*. 2019. № 1. С. 53–63.

References

1. Guidance. Pharmaceutical development (ICH Q8). [Настанова СТ-Н 42-3.0:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8)] Київ; 2011. Ukrainian.
2. Guidance. Quality risk management (ICH Q9). [Настанова СТ-Н 42-4.2:2011. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9)] Київ; 2011. Ukrainian.
3. Guidance. Pharmaceutical quality system (ICH Q10). [Настанова СТ-Н 42-4.3:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10)] Київ; 2011. Ukrainian.
4. Fisher R. Statistical methods for researchers. [Статистические методы для исследователей] Moscow: Gosstatizdat; 1958. Russian.
5. 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.
6. Hroshovyi TA, Beley NM, Kucherenko LI, Vasenda MM, Markiv NV, Tryhubchak OV, et al. [Optimization of technological processes of drugs creation by means of mathematical planning of experiment]. *Farmatsevt chasop*. 2007;1: 21-8. Ukrainian.
7. Huryeyeva SM, Hroshovyi TA, Lukashiv OI. [Research of the assortment of excipients used in medicines products, which are registered in Ukraine]. *Farmatsevt chasop*. 2012;4(24): 178-83. Ukrainian.
8. 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.
9. 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.
10. Ruban OA, Koliśnyk TYe, Slipchenko GD. [Application of experimental design method in optimization of composition and technology for matrix tablets containing Vaccinium Myrtillus leaf dry extract]. *Farmatsevt chasop*. 2018;2: 41-7. DOI: 10.11603/2312-0967.2018.2.9003. Ukrainian.
11. Tryhubchak OV, Hroshovyi TA, Huryeyeva SM. [Investigation of excipients' nature influence on the quality indices of effervescent tablets of acetylsalicylic acid, paracetamol and ascorbic acid]. *Aktualni pytannia farmatsevychnoi i medychnoi nauky ta praktyky*. 2018;1(26): 64-8. DOI: 10.14739/2409-2932.2018.1.123712. Ukrainian.
12. Sunil Kumar Shah, Neeraj Kumar, Neelesh Choubey et al. Formulation and optimization of expandable gastro retentive floating matrix tablet of Mosapride citrate using factorial design. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Research*. 2018;12(1): 77-96.
13. Basakina II. Development of composition and technology of effervescent tablets of complex action for the treatment of respiratory diseases. Extended abstract of Candidate's thesis. Kharkiv: National University of Pharmacy; 2011. Ukrainian.
14. 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.
15. Shalata VYa. Development of the technology and investigation of the tablets with plant extracts of venotonic and sedative actions. Extended abstract of Candidate's thesis. Lviv: Danylo Halytsky Lviv National Medical University; 2013. Ukrainian.
16. Bidnenko OS. Development and standardization of Angiolin tablets. Extended abstract of Candidate's thesis. Kharkiv: National Pharmaceutical University; 2013. Ukrainian.
17. Borsuk SO. Technology development and standardization of the new tryptophan and thiotriazoline combined drug. Extended abstract of Candidate's thesis. Lviv: Danylo Halytsky Lviv National Medical University; 2013. Ukrainian.
18. Nyemenko GR. Development and standardization of carbamazepine-based tablets with thiotriazolin. Extended abstract of Candidate's thesis. Kharkiv: National Pharmaceutical University; 2018. Ukrainian.
19. Koval VM. Development of the composition, technology and standardization of the tablets with zinc aspar-

- tate, ascorbic acid and Echinacea extract. Extended abstract of Candidate's thesis. Lviv: Danylo Halytsky Lviv National Medical University; 2012. Ukrainian.
20. 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.
 21. 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.
 22. Yuryeva O.O. 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.
 23. Butkevych TA, Syatynya ML, Popovych VP. [Study of the excipients influence on pharmaco-technological properties of flammulina velutipes biomass dry powder tablets]. *Farmatsevt chasop.* 2017;3: 47-51. DOI: 10.11603/2312-0967.2017.3.8121. Ukrainian.
 24. Khromylova OV. [The study of the excipients influence on pharmaco-technological characteristics of L-arginine with thiotriazolin tablets]. *Farmatsevt chasop.* 2018;4: 35-41. DOI: 10.11603/2312-0967.2018.4.9704. Ukrainian.
 25. Kukhtenko OS. Methodological, technological and biopharmaceutical aspects of complex extracts and medicines on their basis development. Extended abstract of Candidate's thesis. Zaporizhzhia: Zaporizhzhia State Medical University; 2019. Ukrainian.
 26. 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.
 27. 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.
 28. Demchuk MB. Development of composition, technology and research of tablets famotidine with thiotriazoline. Extended abstract of Candidate's thesis. Lviv: Danylo Halytsky Lviv National Medical University; 2011. Ukrainian.
 29. 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.
 30. Kucherenko LI. Development of technology and standardization of tableted drugs on the basis of 1,2,4-triazole derivatives. Extended abstract of Candidate's thesis. Kharkiv: National Pharmaceutical University; 2010. Ukrainian.
 31. 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.
 32. 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.
 33. 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. Kharkov: National University of Pharmacy; 2013. Ukrainian.
 34. Parnyuk NV. Development of technology and standardization of tablets "Hypertril". Extended abstract of Candidate's thesis. Kharkiv: National University of Pharmacy; 2016. Ukrainian.
 35. 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.
 36. Shoshmina OV, Gureyeva SN, Vronska LV. [Study on the influence of excipients on pharmacotechnological properties of tablet cores of dexketoprofen]. *Farmatsev zhurnal.* 2019;1: 53-63. DOI: 10.32352/0367-3057.1.19.05. Ukrainian.

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.

Найда Ю. В. – аспірант кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, старший інженер технологічної лабораторії центральної лабораторії фармацевтичної розробки ПАТ «Фармак», Київ, Україна. E-mail: y.nayda@farmak.ua.

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.

Information about the authors

Hroshovyi T. A. – DS (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.

Nayda Yu.V. – PhD student of the Pharmacy Management, Economics and Technology Department, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Senior engineer of the Technological Laboratory of the Central Laboratory of Pharmaceutical Development at PJSC “Farmak”, Kyiv, Ukraine E-mail: y.naida@farmak.ua.

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.