

СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА І ФАРМАЦІЯ: ІСТОРІЯ, СУЧАСНІСТЬ ТА ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ

УДК 615.1:004.94

<https://doi.org/10.24959/sphhcj.21.227>

О. В. КУТОВА, Р. В. САГАЙДАК-НІКІТЮК, І. В. КОВАЛЕВСЬКА

Національний фармацевтичний університет
Міністерства охорони здоров'я України, м. Харків

МЕТОД ІДЕНТИФІКАЦІЇ МАТЕМАТИЧНИХ МОДЕЛЕЙ У ДВОФАКТОРНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ДОСЛІДЖЕННЯХ

Розглянуто методичний підхід до вирішення завдань ідентифікації математичних моделей фармацевтичних об'єктів з двома залежними кількісними факторами, сумарне значення яких визначається кількісним складом суміші і фіксується на певному рівні.

Мета: визначення оптимального алгоритму обробки експериментальних даних із використанням мінімальної кількості дослідів за планом 2^2 для встановлення адекватного математичного опису досліджень на технологічному етапі.

Матеріали та методи: картопляний крохмаль (кількісний фактор x_1) та розчин мікрокристалічної целюлози (кількісний фактор x_2). Вміст допоміжних речовин має складати 54 % мас. від загальної маси. Виходячи з апіорних даних вміст картопляного крохмалю x_1 має знаходитися в інтервалі 45-50 % від загальної кількості ($45 \leq x_1 \leq 50$), а x_2 характеризує водний розчин мікрокристалічної целюлози з концентрацією в межах від 2 до 5 % ($2 \leq x_2 \leq 5$). Для визначення коефіцієнтів рівнянь регресії застосовувався метод найменших квадратів; комп'ютерне середовище Mathcad (MathSoft Ins., USA).

Результати. Для скорочення кількості рішень і прийняття правильного рішення необхідно мати досить надійну вихідну інформацію й вводити відповідні обмеження, спираючись на апіорні дані і практичний досвід дослідника.

Висновки. Проведені дослідження показали, що для ідентифікації математичних моделей продуктивний аналіз підсумкових ефектів взаємодії чинників, а також доцільна інтерпретація цієї взаємодії на підставі розгляду залежностей цільових функцій від кожного фактора за умови фіксації змінних на мінімальному і максимальному рівнях варіювання.

Ключові слова: двофакторний експеримент; факторний простір; цільові функції; рівняння регресії; ідентифікація математичних моделей.

O. V. KUTOVA, R. V. SAHAIDAK-NIKITIUK, I. V. KOVALEVSKA

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

THE METHOD FOR IDENTIFICATION OF MATHEMATICAL MODELS IN TWO-FACTOR PHARMACEUTICAL RESEARCH

The methodical approach to solving problems of identification of mathematical models of pharmaceutical objects with two dependent quantitative factors has been considered; the total value of them is determined by the quantitative composition of the mixture and is fixed at a definite level.

Aim. To determine the optimal algorithm for processing experimental data using the minimum number of experiments according to the plan 2^2 to establish an adequate mathematical description of research at the technological stage.

Materials and methods. Such materials as potato starch (quantitative factor x_1) and the microcrystalline cellulose solution (quantitative factor x_2) were used. The content of excipients should be 54 % of the total mass. Based on *a priori* data the content of potato starch x_1 should be in the range from 45 to 50 % of the total amount ($45 \leq x_1 \leq 50$), and x_2 characterizes an aqueous solution of microcrystalline cellulose with a concentration in the range from 2 to 5 % ($2 \leq x_2 \leq 5$). The least squares method was applied to determine the coefficients of the regression equations. During our research the Mathcad computer environment (MathSoft Ins., USA) was used.

Results. To reduce the number of solutions and make the right decision it is necessary to have a reliable source of information and impose the appropriate restrictions based on *a priori* data and practical experience of the researcher.

Conclusions. The studies have shown that to identify mathematical models the analysis of the main (final) effects of the interaction of factors is effective, it is also expedient to interpret this interaction based on the interpretation of the dependences of objective functions on each factor provided that the variable is fixed at the minimum and maximum levels of variation.

Key words: two-factor experiment, factor space, objective functions, regression.

О. В. КУТОВАЯ, Р. В. САГАЙДАК-НИКИТЮК, И. В. КОВАЛЕВСКАЯ

Национальный фармацевтический университет

Министерства здравоохранения Украины, г. Харьков

МЕТОД ИДЕНТИФИКАЦИИ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ В ДВУХФАКТОРНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Рассмотрен методический подход к решению задач идентификации математических моделей фармацевтических объектов с двумя зависимыми количественными факторами, суммарное значение которых определяется количественным составом смеси и фиксируется на определенном уровне.

Цель: определение оптимального алгоритма обработки экспериментальных данных с использованием минимального количества опытов по плану 2^2 для установления адекватного математического описания исследований на технологическом этапе.

Материалы и методы: картофельный крахмал (количественный фактор x_1) и раствор микрокристаллической целлюлозы (количественный фактор x_2). Содержание вспомогательных веществ должно составлять 54 % мас. от общей массы. Исходя из априорных данных содержание картофельного крахмала x_1 должно находиться в интервале 45-50 % от общего количества ($45 \leq x_1 \leq 50$), а x_2 характеризует водный раствор микрокристаллической целлюлозы с концентрацией в пределах от 2 до 5 % ($2 \leq x_2 \leq 5$). Для определения коэффициентов уравнений регрессии применялся метод наименьших квадратов; компьютерная среда Mathcad (MathSoft Ins., USA).

Результаты исследования. Для сокращения числа решений и принятия правильного решения необходимо иметь достаточно надежную исходную информацию и вводить соответствующие ограничения, опираясь на априорные данные и практический опыт исследователя.

Выводы. Проведенные исследования показали, что для идентификации математических моделей продуктивен анализ итоговых эффектов взаимодействия факторов, а также целесообразна интерпретация этого взаимодействия на основании рассмотрения зависимостей целевых функций от каждого фактора при условии фиксации переменных на минимальном и максимальном уровнях варьирования.

Ключевые слова: двухфакторный эксперимент; факторное пространство; целевые функции; уравнение регрессии; идентификация математических моделей.

Постанова проблеми. Ідентифікація математичних моделей впливу кількісних факторів на технологічні показники якості у фармацевтичних дослідженнях має важливе значення як для аналізу зазначеного впливу, так і для подальшої оптимізації параметрів технологічного режиму [1, 2] для виготовлення будь-якої лікарської форми.

Із математичного погляду завдання ідентифікації належить до класу зворотних. У багатьох випадках це завдання поставлено некоректно внаслідок наближеного характеру вихідних експериментальних даних і можливості отримання деякої множини наблжених рішень. Для скорочення кількості рішень і прийняття правильного з них необхідно, по-перше, на підставі глибокого аналізу об'єкта моделювання встановлювати відповідні обмеження; по-друге, мати надійну вихідну інформацію.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Вирішенню питань математичного планування експерименту у проведенні наукових досліджень у фармації, а також математичного моделювання під час розробки

лікарських препаратів присвячено небагато наукових публікацій [3-5]. Останнім часом відбулись зміни у підходах до математичного моделювання, що застосовуються у фармацевтичних дослідженнях.

Виділення не вирішених раніше частин загальної проблеми. Одним з актуальних питань стосовно обробки даних наукових досліджень у фармації, що потребує вирішення, є ідентифікація математичних моделей систем з двома залежними кількісними факторами, сумарне значення яких визначається кількісним складом суміші та фіксується на певному рівні.

Формулювання цілей статті. Мета статті полягає у визначенні оптимального алгоритму обробки експериментальних даних з використанням мінімальної кількості дослідів за планом 2^2 для установлення адекватного математичного опису досліджень на технологічному етапі.

Викладення основного матеріалу дослідження. Методичний підхід до вирішення завдань ідентифікації математичних моделей розглядався на прикладі розробки

технології отримання рослинних гранул методом вологої грануляції. Попередніми дослідженнями [6-11] було встановлено, що вміст допоміжних речовин, якими є картопляний крохмаль (кількісний фактор x_1) і розчин мікрокристалічної целюлози (кількісний фактор x_2), має складати не більше 54 % мас. від загальної маси. Тобто створюється вектор змінних $x = f(x_1, x_2)$, де на підставі апріорних даних x_1 знаходиться в інтервалі 45-50 % від загальної кількості ($45 \leq x_1 \leq 50$), а x_2 характеризує водний розчин з концентрацією в межах 2-5 % ($2 \leq x_2 \leq 5$). До фармакотехнологічних показників (цільові функції), що досліджуються в ході експерименту, належать сипкість гранульованої суміші ($y_1(X)$), насипний об'єм ($y_2(X)$), час розпадання ($y_3(X)$) та міцність гранул ($y_4(X)$).

Матриця повного двофакторного експерименту для визначення математичної моделі впливу допоміжних речовин на досліджувані показники за планом 2^2 [3-4] наведена в табл. 1.

Кожна з цих функцій характеризує відповідний критерій якості, а сукупність функцій складає векторний критерій аналізованої системи $y(X) = (y_1(X), y_2(X), y_3(X), y_4(X))$ – показник відповідності гранульованої суміші вимогам Державної фармакопеї України. Вектор параметрів X обмежений нежорсткими умовами $45 \leq x_1 \leq 50$, $2 \leq x_2 \leq 5$ та $(x_1 + x_2) \leq 54$. Уведені обмеження формують припустиму ділянку в просторі параметрів.

Математична обробка експериментальних спостережень проводилась з використанням засобів комп'ютерної програми Mathcad 14 [5].

На першому етапі обробки результатів експерименту проводилась графічна інтерпретація залежностей, виходячи з якої (рис. 1), можна припустити лінійні математичні моделі з взаємодією змінних для опису експериментальних даних.

Із математичного погляду ми маємо справу з двопараметричними рівняннями виду $y_i = f(x_1, x_2)$. Для оцінки внеску кожної змінної в поведінку цільових функцій та визначення рівня взаємодії факторів нами послідовно проведено аналіз в двох напрямках: $y_i = f(x_1)_{x_2 = const}$ та $y_i = f(x_2)_{x_1 = const}$ [12-14]. Наприклад, залежність $y_1 = f(x_1)$ можна описати підсумковим лінійним поліномом

Таблиця 1

МАТРИЦЯ ПЛАНУВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТУ ТИПУ 2^2

№ досліджу	x_1	x_2	y_1	y_2	y_3	y_4
1	– (45)	– (2)	27	0,6	4	89
2	+ (50)	– (2)	28	0,54	3	91
3	– (45)	+ (5)	25	0,62	3	99,8
4	+ (50)	+ (5)	24	0,48	7	99

(рис. 2) з коефіцієнтом кореляції змінної рівним 0, тобто вплив фактора x_1 на y_1 замаскований та залежний від іншого фактора. Поведінку залежності $y_1 = f(x_2)$ описує підсумковий лінійний поліном з коефіцієнтом кореляції змінної -0,95, тобто фактор x_2 має потужний зворотно пропорційний індивідуальний вплив на y_1 .

Отже, змінна x_1 поблизу меж досліджуваного факторного інтервалу має взаємопротилежний рівнозначний характер впливу на сипкість суміші. Тобто при обробці статичних даних підсумковим емпіричним рівнянням реальний вплив фактора неможливо відстежити. У зв'язку з цим виникає необхідність додаткових експериментальних спостережень усередині факторного простору щодо змінної x_1 або ретельного аналізу нелінійних моделей з урахуванням можливостей існуючої експериментальної бази. Для встановлення рівнів, на яких може бути присутня взаємодія факторів, формується функція:

$$y_1(x_1, x_2) = y_1(x_1)_{x_2 = \min} y_1(x_1)_{x_2 = \max} y_1(x_2) = \\ = a_0 + a_1 x_1 + a_2 x_2 + a_3 x_1 x_2 + a_4 x_1^2 + a_5 x_1^2 x_2, \quad (1)$$

де $y_1 = f(x_2)$ – узагальнена залежність для $y_1 = f(x_2)_{x_1 = \min}$ та $y_1 = f(x_2)_{x_1 = \max}$.

Після відповідного коригування рівняння (1) нами знайдені його коефіцієнти:

$$y_1(x_1, x_2) = 26,79597 + 1,1398064x_1 - \\ - 0,906372x_2 - 0,0047392x_1x_2 - \\ - 0,00174758x_1^2 + 0,00005924x_1^2x_2. \quad (2)$$

Похибка обчислень за рівнянням (2), яка не перевищує 2 %, дозволяє застосовувати його як математичну модель досліджуваного

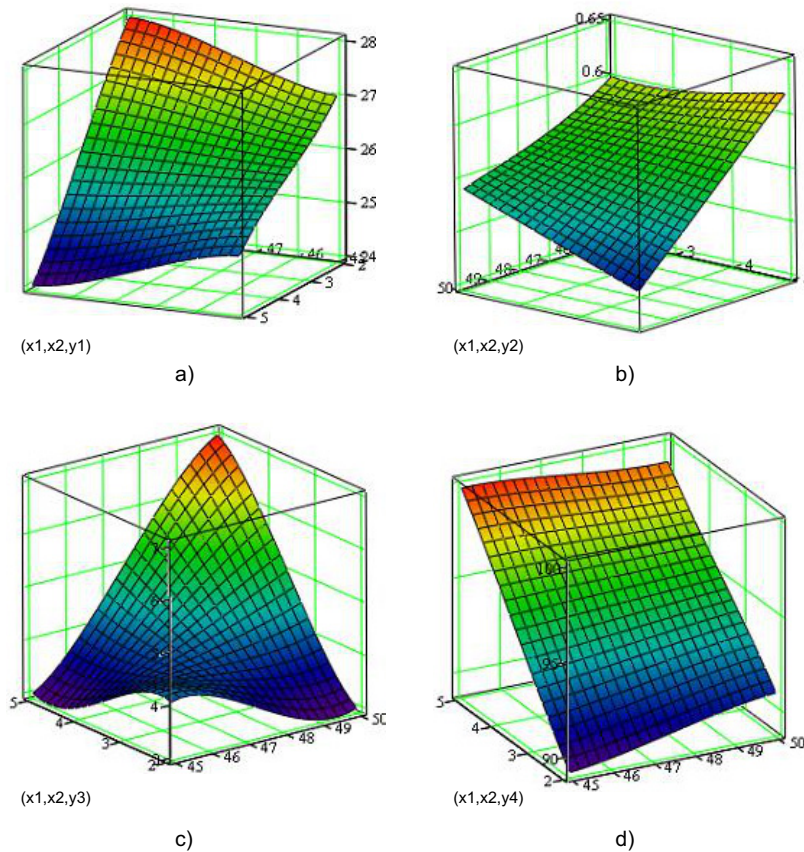


Рис. 1. Графічна інтерпретація цільових показників: а) сіпкість гранульованої суміші; б) насипний об'єм; с) час розпадання; д) міцність гранул

об'єкта. Проте графічна інтерпретація отриманої залежності (рис. 3) свідчить, що не всі рівні взаємодії необхідно враховувати для отримання повного збігу поверхонь відгуку.

На наступному етапі нами проаналізовано низку моделей впливу та взаємодії факторів, враховуючи обмежену експериментальну

базу та результати проведеного раніше кореляційного аналізу індивідуального впливу факторів з такими структурами:

$$y(x_1, x_2) = a_0 + a_1 x_1 + a_2 x_2 + a_3 x_1 x_2, \quad (3)$$

$$y(x_1, x_2) = a_0 + a_1 x_1 + a_2 x_2 + a_3 x_1^2 x_2, \quad (4)$$

$$y(x_1, x_2) = a_0 + a_1 x_2 + a_2 x_1^2 + a_3 x_1^2 x_2. \quad (5)$$

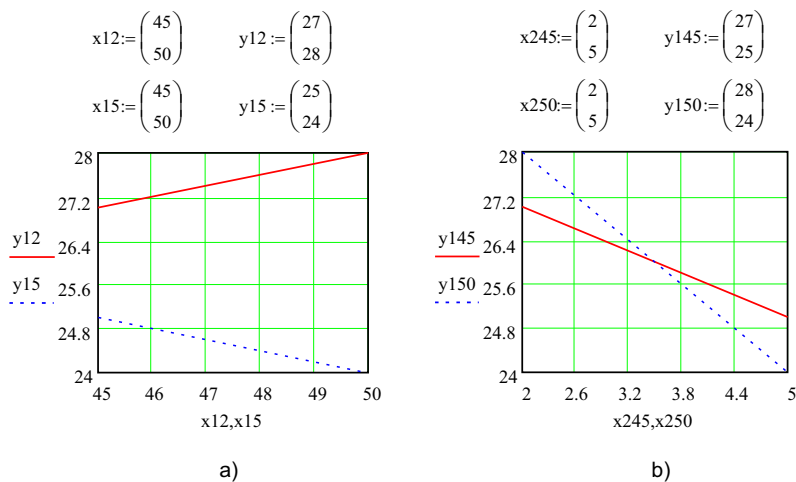


Рис. 2. Аналіз індивідуального впливу факторів x_2 на цільовий показник y_1 : а) $y_1 = f(x_1)_{x_2=2}$ та $y_1 = f(x_1)_{x_2=5}$; б) $y_1 = f(x_2)_{x_1=45}$ та $y_1 = f(x_2)_{x_1=50}$

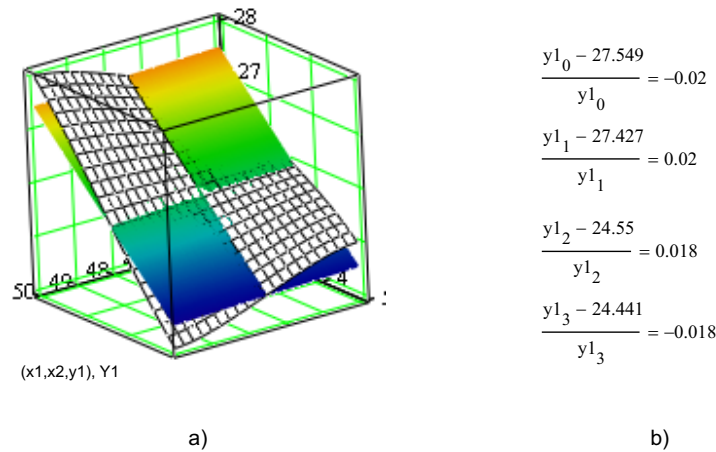


Рис. 3. Аналіз рівняння (2): а) графічна інтерпретація; б) обчислення похибки розрахунків

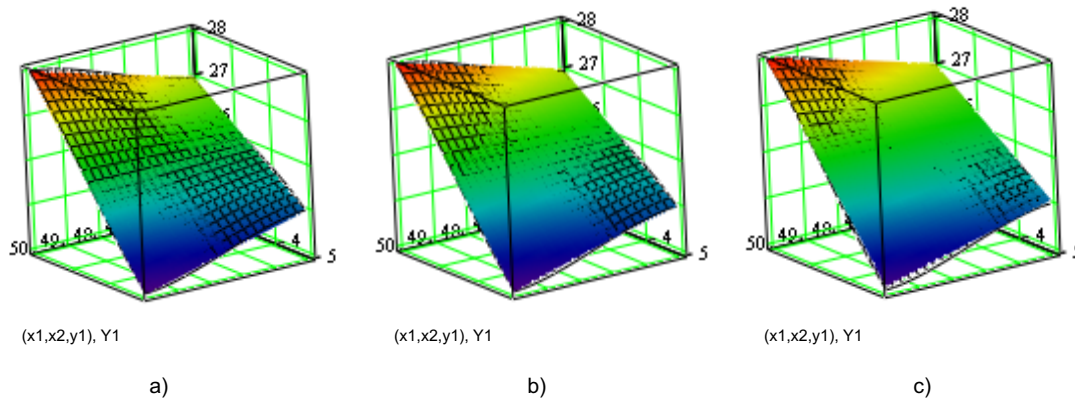


Рис. 4. Порівняльна графічна інтерпретація рівнянь регресії: а) рівняння (4); б) рівняння (5); с) рівняння (3)

За допомогою методу найменших квадратів у Mathcad 14 нами були визначені коефіцієнти рівнянь (3)-(5). Отримані результати (рис. 4 і табл. 2) показують, що із запропонованих моделей найбільш точним математичним описом є рівняння (4). Проте, враховуючи умови дослідження, які виключають із розгляду ділянку факторного простору з візуальною різницею між поверхнями відгуку, обираємо рівняння (3), виходячи з міркувань простоти математичного опису та його адекватності.

Аналогічний підхід був застосований щодо визначення структури регресійних рівнянь для інших досліджуваних цільових показників. Нами були визначені відповідні рівні впливу факторів, які можна передбачити:

$$y_2(x_1, x_2) = y_2(x_2)_{x_1=45} = y_2(x_2)_{x_1=50} = y_1(x_1) = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_1x_2 + a_4x_2^2 + a_5x_2^2x_1, \quad (6)$$

$$y_3(x_1, x_2) = y_3(x_1)_{x_2=2} = y_3(x_1)_{x_2=5} = y_3(x_2)_{x_1=45} = y_3(x_2)_{x_1=50} = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_1x_2 + a_4x_1^2 + a_5x_2^2 + a_6x_1^2x_2 + a_7x_2^2x_1 + a_8x_1^2x_2^2, \quad (7)$$

Таблиця 2

РІВНЯННЯ РЕГРЕСІЇ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОХИБКИ РОЗРАХУНКІВ

№ рівняння	Рівняння регресії	Похибка, %
(3)	$y_1(x_1, x_2) = 7,333 + 0,467x_1 + 5,333x_2 - 0,133x_1x_2$	0,275
(4)	$y_1(x_1, x_2) = 7,33 + 0,467x_1 + 2,175x_2 - 0,0014x_1^2x_2$	0,023
(5)	$y_1(x_1, x_2) = 18,386 + 0,004912x_1^2 + 2,175x_2 - 0,0014x_1^2x_2$	0,024

Таблиця 3

СЕРЕДНЬОГЕОМЕТРИЧНІ РІВНЯННЯ ТА ПОХИБКИ РОЗРАХУНКУ З ЇХ ВИКОРИСТАННЯМ

Середньоггеометрична функція	Похибка, %
$y_2(x_1, x_2) = 1,5657 - 0,02x_1 - 0,017859x_2 - 0,00023651x_2$	3,6
$y_3(x_1, x_2) = 71,215 - 34,047\sqrt{(-10 + 0,3x_1)(2,5 + 0,5x_2)} + 4,241(-10 + 0,3x_1)(2,5 + 0,5x_2)$	0,1
$y_4(x_1, x_2) = 68,8961 + 0,3014388x_1 + 3,02511x_2 - 0,0040788x_1x_2$	0,1

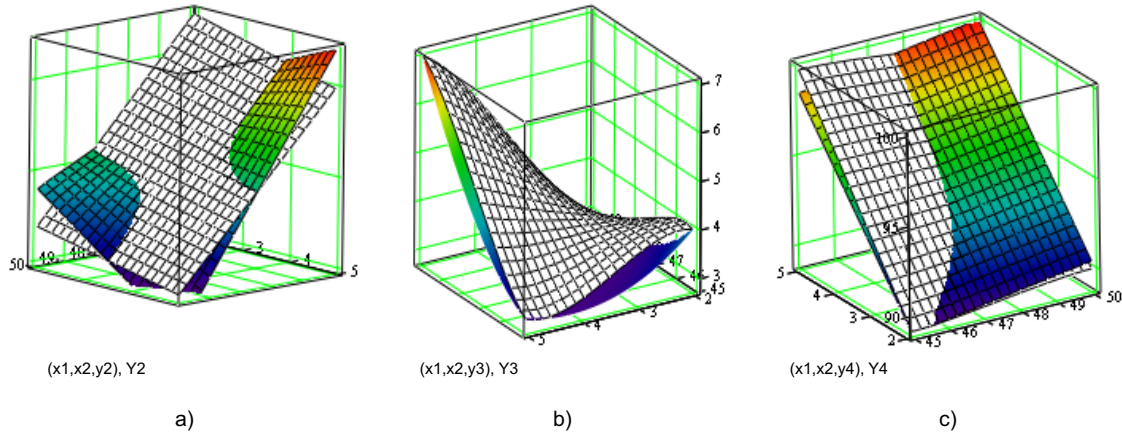


Рис. 5. Порівняння графічних інтерпретацій експериментальних залежностей та середньоггеометричних рівнянь: а) $y_1 = f(x_1, x_2)$; б) $y_2 = f(x_1, x_2)$; в) $y_3 = f(x_1, x_2)$

$$y_4(x_1, x_2) = y_1(x_1)_{x_2=2} y_1(x_1)_{x_2=5} y_1(x_2) = a_0 + a_1 x_1 + a_2 x_2 + a_3 x_1 x_2 + a_4 x_1^2 + a_5 x_1^2 x_2. \quad (8)$$

Перед розглядом рівнянь (6)-(8) доцільно проаналізувати адекватність підсумкових середньоггеометричних функцій, які формують головний ефект взаємодії факторів унаслідок взаємопротилежних нерівнозначних характеристик впливу змінних на межах відповідних інтервалів:

$$y_i(x_1, x_2) = b_0 + b_1 (y_i(x_1) y_i(x_2))^{1/2} + b_2 (y_i(x_1) y_i(x_2)) = b_0 + b_1 (a_0 + a_1 x_1 + a_2 x_2 + a_3 x_1 x_2)^{1/2} + b_2 (a_0 + a_1 x_1 + a_2 x_2 + a_3 x_1 x_2). \quad (9)$$

Рівняння, отримані за формою (9), наведено в табл. 3.

Дані табл. 3 показують припустиму похибку розрахунків і доводять, що математичний опис цільових функцій у вигляді $y_i(x_1, x_2) = a_0 + a_1 x_1 + a_2 x_2 + a_3 x_1 x_2$ має сенс. Графічна інтерпретація середньоггеометричних залежностей, наведена на рис. 5, показує, що доцільним буде проведення обробки експериментальних даних методом найменших квадратів (МНК) для зменшення похибки розрахунків.

Рівняння, коефіцієнти яких визначені за допомогою методу МНК, наведено в табл. 4. Необхідно зазначити, похибка розрахунків для залежності $y_2 = f(x_1, x_2)$ зменшилася на порядок, для інших рівнянь – значно не змінилась.

У загальному випадку доцільно провести додаткове дослідження й отримати уточнювальну інформацію в межах факторного

Таблиця 4

РЕГРЕСІЙНІ РІВНЯННЯ ЗА МЕТОДОМ МНК ТА ПОХИБКИ РОЗРАХУНКУ З ЇХ ВИКОРИСТАННЯМ

Рівняння регресії	Похибка, %
$y_2(x_1, x_2) = 0,647 - 0,001333x_1 + 0,247x_2 - 0,005333x_1x_2$	0,3
$y_3(x_1, x_2) = 43,667 - 0,867x_1 - 15,333x_2 + 0,333x_1x_2$	0,12
$y_4(x_1, x_2) = 47 + 0,773x_1 + 12x_2 - 0,187x_1x_2$	0,074

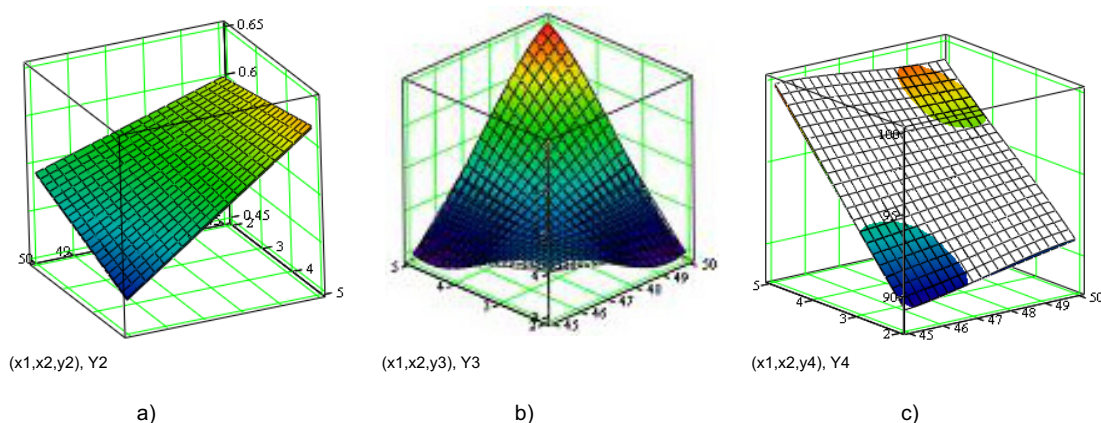


Рис. 6. Порівняння графічних інтерпретацій експериментальних залежностей та регресійних рівнянь $y_i(x_1, x_2) = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_1x_2$, коефіцієнти яких визначені МНК: а) $y_1 = f(x_1, x_2)$; б) $y_2 = f(x_1, x_2)$; в) $y_3 = f(x_1, x_2)$

інтервалу для уникнення неправильного рішення. Тут досліди на основних рівнях факторів показали похибку в 47 %, що доводить адекватність отриманих рівнянь.

Графічні інтерпретації досліджуваних рівнянь, наведені на рис. 6, показують щільне прилягання теоретичних та експериментальних поверхонь відгуку, що надає перевагу порівняно із середньгеометричними функціями, коефіцієнти яких визначені іншим методом.

Висновки. У результаті математичної обробки експериментальних даних були встановлені емпіричні залежності для опису впливу кількості картопляного крохмалю та мікросталічної целюлози на фармакотехнологічні показники гранул у вигляді лінійних поліномів із взаємодією факторів.

Проведені дослідження показали, що для ідентифікації математичних моделей ефективний аналіз головних (підсумкових) ефектів взаємодії факторів, а також доцільна інтерпретація цієї взаємодії на підставі розгляду залежностей $y_i = f(x_1)_{x_2 = \min}$, $y_i = f(x_1)_{x_2 = \max}$, $y_i = f(x_2)_{x_1 = \min}$ та $y_i = f(x_2)_{x_1 = \max}$.

Отримані математичні моделі зручні для аналізу впливу допоміжних речовин на цільові показники якості гранул і можуть бути ефективно використані для визначення їх оптимального складу.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні способів математичного моделювання у фармацевтичних дослідженнях.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

1. Kutovaya O., Sahaidak-Nikitiuk R., Kutovoy D. General formulation of the problems of optimization of technological parameters in pharmaceutical research. *Norwegian Journal of development of the International Science*. 2021. No. 62 (1). P. 37–40. DOI: <http://doi.org/10.24412/3453.9875.2021.62.1.37.40>.
2. Кутова О. В., Ковалевська І. В., Кутовий Д. С., Шаповалов О. В., Журавський А. О. Методичні рекомендації «Методика визначення оптимальних параметрів технологічного процесу»: свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 82707; зареєстр. 6.11.2018; опубл. 25.01.2019, Бюл. № 51.
3. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т. А. Грошовий та ін. Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. 377 с.
4. Песков К. В. Математическое моделирование при разработке лекарств. *Вестник «Росздравнадзора»*. 2013. № 1. С. 57–60.
5. Воскобойников Ю. В. Регрессионный анализ данных в пакете MATHCAD : учеб. пособие. Санкт-Петербург : Ланкастер, 2011. 224 с.
6. Ковалевська І. В., Рубан О. А., Чуєшов В. І. Дослідження технології отримання гранул з рослинними екстрактами методом вологої грануляції. *Фармацевтичний журнал*. 2008. № 6. С. 103–106.
7. Ковалевська І. В., Рубан О. А., Кутова О. В. Визначення технологічних параметрів одержання капсул з рослинними екстрактами. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. 2009. № 1 (4). С. 22–25.

8. Оптимизация состава многокомпонентной лекарственной смеси / О. В. Кутовая и др. *Вісник Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут»*. Вип. «Хімія, хімічна технологія та екологія». 2008. № 39. С. 144–148.
9. Оптимізація складу гранул для інкапсулювання / І. В. Ковалевська та ін. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології*: матеріали І наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 20–21 листоп. 2008 р. Харків: НФаУ, 2008. С. 66.
10. Оптимизация состава смеси кардиотонического действия / О. В. Кутовая и др. *Сьогодні та майбутнє фармації*: тез. доп. Всеукраїнського конгресу, м. Харків, 16–19 квіт. 2008 р. Харків, 2008. С. 327.
11. Кутовая О. В., Ковалевская И. В. Изучение стадии увлажнения математическими методами. *Вестник Южно-Казахстанской медицинской академии*. 2019. № 1 (85). С. 103–106.
12. Кутова О. В. Деякі аспекти технологічних досліджень в фармації. The world of science and innovation. *Proceedings of the 11th International scientific and practical conference*: Conium Publishing House. London, United Kingdom, 2021. P. 634–641.
13. Новый метод статической обработки результатов научных исследований / А. А. Журавский и др. *Научно-практические основы инженерной подготовки специалистов фармации*: материалы I Междунар. науч.-практ. интернет-конф., м. Харків, 25–26 октяб. 2018 р. Харьков: НФаУ, 2018. С. 96–101.
14. Kutovaya O., Kovalevska I., Sahaidak-Nikitiuk R. Determination of regression equations based on the generalized separate influence of factors in pharmaceutical research. *Norwegian Journal of development of the International Science*. 2021. No. 57 (1). P. 39–43. DOI: <http://doi.org/10.24412/3453-9875-2021-57-1-39-43>.

References

1. Kutovaya, O., Sahaidak-Nikitiuk, R., Kutovoy, D. (2021). General formulation of the problems of optimization of technological parameters in pharmaceutical research. *Norwegian Journal of development of the International Science*, 62 (1), 37–40. doi: <http://doi.org/10.24412/3453.9875.2021.62.1.37.40>.
2. Kutova, O. V., Kovalevska, I. V., Kutovyi, D. S., Shapovalov, O. V., Zhuravskiy, A. O. (2019). Svidotstvo pro reiestratsiiu avtorskoho prava na tvir No. 82707. *Biul.*, 51.
3. Hroshovyi, T. A., Martseniuk, V. P., Kucherenko, L. I., Vronskaia, L. V., Khuryeva, S. M. (2008). *Matematychnye planuvannia eksperymentu pry provedenni naukovykh doslidzhen v farmatsii*. Ternopil: Ukrmedknyha, 377.
4. Peskov, K. V. (2013). *Vesnyk "Roszdravnadzora"*, 1, 57–60.
5. Voskoboinikov, Yu. V. (2011). *Regressionnyy analiz dannykh v pakete MATHCAD*. Sankt-Peterburg: Lankaster, 224.
6. Kovalevska, I. V., Ruban, O. A., Chuieshov, V. I. (2008). *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 6, 103–106.
7. Kovalevska, I. V., Ruban, O. A., Kutova, O. V. (2009). *Ukrainskyi zhurnal klinichnoi ta laboratornoi medytsyny*, 1 (4), 22–25.
8. Kutova, O. V., Kovalevska, I. V., Shapovalov, A. V., Markova, N. B. (2008). *Visnyk Natsionalnoho tekhnichnogo universytetu "Kharkivskiy politekhnichnyi instytut"*. Vyp. "Khimii, khimichna tekhnolohii ta ekolohii", 39, 144–148.
9. Kovalevska, I. V., Kutova, O. V., Ruban, O. A., Shapovalov, A. V. (2008). Proceeding from Suchasni dosiahnennia farmatsevtichnoi tekhnolohii: *materialy I nauk.-prakt. konf. z mizhnar. Uchastiu (20–21 lystop. 2008 g.)*. (pp. 66). Kharkiv: Vyd-vo NFaU.
10. Kutova, O. V., Shapovalov, A. V., Kovalevska, I. V., Chernov, A. N. (2008). Proceeding from Sohoddennia ta maibutnie farmatsii: *tez. dop. Vseukrainskoi konf. (16–19 kvit. 2008 g.)*. (pp. 327). Kharkiv: Vyd-vo NFaU.
11. Kutova, O. V., Kovalevska, I. V. (2019). *Vestnyk Yuzhno-Kazakhstanskoi medytsynskoi akademii*, 1 (85), 103–106.
12. Kutova, O. V. (2021). *Proceedings of the 11th International scientific and practical conference*. London, United Kingdom, 634–641.
13. Zhuravskii, A. A., Zelenskii, A. I., Siniaeva, A. I., Kutova, O. V. (2018). Proceeding from Nauchno-prakticheskie osnovy obscheinzhenernoi podgotovki spetsialistov farmatsii: *materialy I Mezhdunar. nauch.-prakt. internet-konf. (25–26 okt. 2018 g.)*. (pp. 96–101). Kharkiv: NFaU.
14. Kutova, O., Kovalevska, I., Sahaidak-Nikitiuk, R. (2021). Determination of regression equations based on the generalized separate influence of factors in pharmaceutical research. *Norwegian Journal of development of the International Science*, 57 (1), 39–43. doi: <http://doi.org/10.24412/3453-9875-2021-57-1-39-43>.

Відомості про авторів:

Кутова О. В., кандидатка технічних наук, доцентка кафедри технології фармацевтичних препаратів, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України (<https://orcid.org/0000-0002-3761-2831>).
E-mail: paxtoxt@gmail.com

Сагайдак-Нікітюк Р. В., докторка фармацевтичних наук, професорка кафедри менеджменту та публічного адміністрування, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України (<https://orcid.org/0000-0002-9337-7741>). E-mail: management@nuph.edu.ua

Ковалевська І. В., докторка фармацевтичних наук, доцентка кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України (<https://orcid.org/0000-0001-5610-8334>).
E-mail: inga.kovalevskaya@gmail.com

Information about authors:

Kutova O. V., Candidate of Engineering Sciences (Ph.D.), associate professor of the Department of Pharmaceutical Product Technology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine (<https://orcid.org/0000-0002-3761-2831>).
E-mail: paxtoxt@gmail.com

Sahaidak-Nikitiuk R. V., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Department of Management and Public Administration, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine (<https://orcid.org/0000-0002-9337-7741>).
E-mail: management@nuph.edu.ua

Kovalevska I. V., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), associate professor of the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine (<https://orcid.org/0000-0001-5610-8334>).
E-mail: inga.kovalevskaya@gmail.com

Сведения об авторах:

Кутовая О. В., кандидат технических наук, доцент кафедры технологии фармацевтических препаратов, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины (<https://orcid.org/0000-0002-3761-2831>).
E-mail: paxtoxt@gmail.com

Сагайдак-Никитюк Р. В., доктор фармацевтических наук, профессор кафедры менеджмента и публичного администрирования, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины (<https://orcid.org/0000-0002-9337-7741>). E-mail: management@nuph.edu.ua

Ковалевская И. В., доктор фармацевтических наук, доцент кафедры заводской технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины (<https://orcid.org/0000-0001-5610-8334>).
E-mail: inga.kovalevskaya@gmail.com

Надійшла до редакції 12.06.2021 р.