

О. В. Тригубчак

## **Вивчення впливу кількостей допоміжних речовин на фармако-технологічні показники шипучих таблеток**

ПАТ «Фармак», м. Київ

*Ключові слова: кількість допоміжних речовин, фармако-технологічні показники, шипучі таблетки, регресійний аналіз*

Шипучі таблетки мають специфічні характеристики в разі розчинення у воді виділяти бульбашки газу в результаті хімічної реакції. Це сприяє легкому застосуванню ліків, швидкій адсорбції діючих речовин в організм та ефективному засвоєнню препарату.

Для отримання шипучих таблеток використовують методи нашарування [1] та прямого пресування [2]. Технологічні особливості шипучих таблеток, їхні переваги та недоліки описані в огляді Kagan Irci та співавт. [3]. З метою надання лікарській формі бажаних властивостей використовують допоміжні речовини [4]. Для виготовлення шипучих таблеток використовують від 2 до 22 допоміжних речовин. Обов'язковим компонентом є газотворююча суміш, яка найчастіше складається з сухих органічних кислот та карбонатів і/чи гідрокарбонатів лужних і лужно-земельних металів. Також використо-

вують цукри, полімери, ароматизатори, коригенти смаку, барвники та лубриканти [5].

За розробки шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти (АСК), парацетамолу й аскорбінової кислоти в попередніх дослідженнях визначили «лідерів» допоміжних речовин. Далі необхідно вивчити їхні кількісні характеристики, оскільки в разі зміни вмісту допоміжних речовин у складі будуть змінюватися фармако-технологічні властивості лікарської форми.

*Мета дослідження* – вивчити вплив кількостей допоміжних речовин та їхнього співвідношення на фармако-технологічні показники шипучих таблеток АСК, парацетамолу й аскорбінової кислоти.

*Матеріали та методи.* Для дослідження кількісних характеристик і співвідношення між допоміжними речовинами вивчали 4 фактори на 5 рівнях. Дані наведені в таблиці 1.

Для отримання таблеток з середньою масою 1,5 г додатково вводили 1 % натрію стеаринфумарату та необхідну

Таблиця 1

*Кількісні фактори та їхні рівні за розробки шипучих таблеток*

Фактор	Рівень фактора				
	нижня зіркова точка «-α»	нижній рівень «-»	основний рівень «0»	верхній рівень «+»	верхня зіркова точка «+α»
$x_1$ – кислота лимонна (безводна), г	0,105	0,12	0,135	0,15	0,165
$x_2$ – натрію гідрокарбонат, г	0,135	0,1575	0,18	0,2025	0,225
$x_3$ – кросповідон XL-10, г	0,03	0,0375	0,045	0,0525	0,06
$x_4$ – натрію стеарилфумарат (Pruv®), г	0,0075	0,015	0,0225	0,03	0,0375

кількість лактози безводної (Super Tab® 22AN). Розрахунок здійснювали на 30 таблетках.

Матрицю планування експерименту [6] наведено в таблиці 2. Отримані порошоків суміші та шипучі таблетки випробовували згідно з фармакопейними вимогами [7]. У дослідках використали сучасне обладнання для визначення сипучості порошоків (ERWEKA GT, Німеччина), насипної густини (ERWEKA SVM 202, Німеччина), таблетпрес (Korsh XL-100, Німеччина), однорідності маси таблеток (Mettler Toledo AB54-S, Швейцарія), стійкості до роздавлювання (ERWEKA TBH-525 WTO, Німеччина), стираності (ERWEKA TAR 200, Німеччина).

Результати досліджень піддавали регресійному аналізу, використовуючи Excel. Взаємозв'язок між вивченими кількісними факторами та фармако-технологічними властивостями порошоків і шипучих таблеток АСК, парацетамолу й аскорбінової кислоти виражали рівнянням регресії другого порядку. У цьому разі табличне значення F-критерію ( $F_{0,05;15;3}$ ) становить 8,7. Якщо  $F_{\text{експ.}}$  має менше значення, то отримана математична модель адекватно описує досліджуваній показник. У нижченаведених рівняннях регресії наведено лише значущі коефіцієнти.

**Результати та їх обговорення.** Результати дослідження порошоків сумішей і шипучих таблеток надано в таблиці 2.

Для насипної густини  $F_{\text{експ.}} = 167,37$ , тому робимо висновок, що досліджувані фактори не впливають на величину цього показника.

Взаємозв'язок між вивченими факторами та густиною після усадки описується наступним рівнянням регресії ( $F_{\text{експ.}} = 0,71$ ):

$$y_2 = 0,9658 + 0,0076 x_2 + 0,0085 x_4$$

Аналіз рівняння регресії показує, що введення досліджуваних факторів на основному рівні супроводжується отриманням маси для таблетування з густиною після усадки 0,9658 г/мл. У разі збільшення кількостей натрію гідрокарбонату та натрію стеаринфумарату це значення покращується. Вплив

інших факторів проявляється незначуще.

Для індексу Карра  $F_{\text{експ.}} = 1,21$ , проте отримане рівняння регресії має вигляд:  $y_3 = 23,57$ . Це свідчить, що суміш порошоків мала погану сипучість і не залежала від зміни кількостей досліджуваних допоміжних речовин.

Взаємозв'язок між вивченими кількісними факторами та текучістю описується наступним рівнянням регресії ( $F_{\text{експ.}} = 2,74$ ):

$$y_4 = 16,7 - 0,8 x_4 + 0,7 x_1 x_2$$

Збільшення кількості натрію стеаринфумарату веде за собою покращання цього показника. Спостерігається взаємодія газотворюючої суміші, що погіршує текучість таблетної маси.

Взаємозв'язок між вивченими кількісними факторами та кутом природного укусу описується наступним рівнянням регресії ( $F_{\text{експ.}} = 1,43$ ):

$$y_5 = 36,45 + 0,50 x_4^2$$

Як показує аналіз рівняння, найбільший вплив на кут природного укусу має концентрація натрію стеарилфумарату, введення якої на рівні нижньої зіркової точки зменшує кут природного укусу таблетної маси.

З отриманої таблетної маси пресували плоскоциліндричні таблетки з рискою і фаскою діаметром 17 мм. Усі серії пресувалися добре й оцінені в середньому на 4,5 бала ( $F_{\text{експ.}} = 0,49$ ). Зміна кількостей досліджуваних речовин статистично не впливала на величину процесу пресування.

Отримані таблетки були цілими, блискучими, зустрічалися поодинокі нерівності поверхні в результаті прилипання до прес-інструменту. Достовірною оцінкою зовнішнього вигляду ( $F_{\text{експ.}} = 0,20$ ) є 4,5 бала, що не змінюється залежно від доданої кількості досліджуваних допоміжних речовин.

Взаємозв'язок між вивченими кількісними факторами та однорідністю маси шипучих таблеток АСК, парацетамолу і аскорбінової кислоти описується рівнянням регресії ( $F_{\text{експ.}} = 5,14$ ):

$$y_8 = 1,39 + 0,10 x_1 + 0,11 x_4 + 0,13 x_1 x_4 - 0,13 x_2 x_3 - 0,12 x_1^2$$

**Матриця планування й результати випробувань порошкових сумішей і шипучих таблеток**

Серія	$x_1$	$x_2$	$x_3$	$x_4$	$y_1$	$y_2$	$y_3$	$y_4$	$y_5$	$y_6$	$y_7$	$y_8$	$y_9$	$y_{10}$	$y_{11}$
1	+	+	+	+	0,7741	0,9978	22,41	13,8	36,9	5	4	1,27	24,00	2,89	48
2	-	+	+	+	0,7127	0,9761	26,98	17,7	37,3	5	4	0,81	31,67	7,64	29
3	+	-	+	+	0,7500	0,9740	23,00	17,1	35,7	5	4	2,06	33,67	8,34	30
4	-	-	+	+	0,7242	0,9868	26,61	16,8	36,6	4	4	0,91	32,33	6,60	31
5	+	+	-	+	0,7877	1,0205	22,81	17,4	37,4	4	4	2,09	40,67	5,82	28
6	-	+	-	+	0,7576	0,9933	23,73	15,0	39,1	5	4	1,44	32,67	4,96	43
7	+	-	-	+	0,7627	0,9890	22,88	15,4	39,0	5	4	1,39	41,00	3,95	49
8	-	-	-	+	0,7479	0,9804	23,71	17,1	37,4	5	4	1,28	36,33	4,60	31
9	+	+	+	-	0,7500	0,9825	23,67	20,6	37,2	5	5	1,32	28,00	8,23	42
10	-	+	+	-	0,7377	0,9740	24,26	16,8	35,3	5	5	0,83	20,67	9,47	30
11	+	-	+	-	0,7258	0,9719	25,32	17,9	36,9	4	5	0,85	12,33	9,00	45
12	-	-	+	-	0,7258	0,9534	23,87	20,3	38,4	5	5	1,15	27,67	8,89	27
13	+	+	-	-	0,7500	0,9890	24,17	18,8	37,0	5	4	1,11	22,00	9,35	33
14	-	+	-	-	0,7274	0,9741	25,32	16,6	37,6	4	4	1,31	23,33	8,33	35
15	+	-	-	-	0,7258	0,9414	22,90	17,0	38,3	4	5	1,12	23,00	5,63	24
16	-	-	-	-	0,7500	0,9657	22,33	20,2	34,5	4	4	0,75	34,67	4,74	26
17	+ $\alpha$	0	0	0	0,7627	0,9912	23,05	19,4	35,0	5	5	0,81	33,67	3,63	35
18	- $\alpha$	0	0	0	0,7724	0,9739	20,69	15,9	35,7	5	4	1,01	37,33	3,88	28
19	0	+ $\alpha$	0	0	0,7274	0,9804	25,81	16,7	37,5	5	4	0,88	31,00	3,85	37
20	0	- $\alpha$	0	0	0,7290	0,9617	24,19	16,7	37,7	5	4	1,51	34,67	2,91	34
21	0	0	+ $\alpha$	0	0,7438	0,9574	22,31	16,8	36,6	5	4	1,50	29,67	4,29	35
22	0	0	- $\alpha$	0	0,7627	0,9890	22,88	16,8	36,5	5	4	1,41	49,00	2,64	27
23	0	0	0	+ $\alpha$	0,7377	0,9783	24,59	18,1	38,7	5	4	1,25	29,67	5,41	22
24	0	0	0	- $\alpha$	0,7159	0,9596	25,40	18,2	37,8	5	5	1,34	25,00	4,98	25
25	0	0	0	0	0,7377	0,9677	23,77	16,5	35,6	4	5	1,40	32,67	3,67	24
26	0	0	0	0	0,7393	0,9596	22,95	17,7	37,2	5	4	1,24	44,33	2,91	17
27	0	0	0	0	0,7377	0,9574	22,95	16,4	36,5	5	5	3,51	49,00	1,12	20
28	0	0	0	0	0,7377	0,9783	24,59	16,0	36,5	4	4	2,42	52,33	0,32	39

*Примітка.*  $y_1$  – насипна густина, г/мл;  $y_2$  – густина після усадки, г/мл;  $y_3$  – індекс Карра, %;  $y_4$  – текучість, с/100 г;  $y_5$  – кут укоси, °;  $y_6$  – процес таблетування, бал;  $y_7$  – зовнішній вигляд, бал;  $y_8$  – однорідність маси, %;  $y_9$  – стійкість до роздавлювання, Н;  $y_{10}$  – стираність, %;  $y_{11}$  – розпадання, с.

Серед вивчених кількісних фармацевтичних факторів найсуттєвіше на даний показник якості впливає взаємодія кількостей натрію гідрокарбонату й кросповідону XL-10, що зменшує відносне стандартне відхилення. Відмічається також суттєва взаємодія кількостей лимонної кислоти та натрію стеарилфумарату, яка супроводжується погіршенням однорідності маси шипучих таблеток. За введення кислоти лимонної в кількості 0,15 г

на одну таблетку даний показник погіршується, а збільшення цього фактора до рівня верхньої зіркової точки покращує однорідність маси. Зазначимо, що на даному етапі досліджень первинні результати однорідності таблеток не перевищували  $\pm 2$  % у жодній серії.

Взаємозв'язок між вивченими кількісними факторами та стійкістю шипучих таблеток АСК, парацетамолу й аскорбінової кислоти до роздавлювання

описується наступним рівнянням регресії ( $F_{\text{експ.}} = 4,12$ ):

$$y_9 = 44,25 - 2,63 x_2 - 3,38 x_3 + 4,21 x_4 + 2,44 x_1 x_2 - 1,98 x_2^2 - 3,98 x_4^2.$$

Як видно з рівняння регресії, за вивчення всіх факторів на основному рівні таблетки характеризуються міцністю 44,25 Н, що нижче фармакопейних вимог (50 Н) [7]. Стійкість таблеток до роздавлювання в найбільшій мірі залежить від рівня фактора  $x_4$ , причому додавання натрію стеарилфумарату в кількості 0,03 г на одну таблетку призводить до суттєвого покращання досліджуваного показника, а подальше збільшення цього фактора веде до зниження міцності таблеток. Зі зменшенням кількості кроповідон XL-10 до 2,5 % у складі шипучих таблеток стійкість до роздавлювання підвищується. У разі введення натрію гідрокарбонату в межах від 0,135 г до 0,18 г на одну таблетку відмічається покращання даного показника. Взаємодія газотворюючої суміші призводить до збільшення стійкості таблеток до роздавлювання. Для оцінки впливу факторних взаємодій будуюмо графічну однофакторну залежність (рис. 1).

Криві лінії залежностей стійкості таблеток до роздавлювання від кількості натрію стеарилфумарату мають вигляд парабол. Зі збільшенням фактора  $x_4$  міцність таблеток АСК, парацетамолу й аскорбінової кислоти поступово зростає й досягає максимуму за

$x_4 = + 0,5$ . При подальшому додаванні натрію стеарилфумарату досліджуваній показник поступово знижується. Найміцніші таблетки отримали за умов  $x_1 = -\alpha$ ,  $x_2 = -\alpha$ ,  $x_3 = +\alpha$  (лінія 3), що практично збігається з результатами в разі вивчення цих факторів у центрі експерименту (лінія 1).

Визначальним фактором для вибору оптимальної кількості допоміжних речовин був показник стираності. Взаємозв'язок між вивченими кількісними факторами та стираністю шипучих таблеток описується наступним рівнянням регресії ( $F_{\text{експ.}} = 1,15$ ):

$$y_{10} = 2,00 + 1,27 x_4^2.$$

Це свідчить, що за додавання до складу таблетки АСК, парацетамолу й аскорбінової кислоти 0,0075 г натрію стеарилфумарату стираність суттєво знижується й знаходиться в допустимих межах відповідно до вимог Державної фармакопеї України [7].

Взаємозв'язок між вивченими кількісними факторами та розпаданням шипучих таблеток описується рівнянням регресії ( $F_{\text{експ.}} = 1,06$ ):

$$y_{11} = 23 + 4 x_2^2.$$

Аналіз рівняння регресії показав, що визначальний вплив на розпадання таблеток АСК, парацетамолу й аскорбінової кислоти має фактор  $x_2$ . У разі додавання натрію гідрокарбонату в кількості 0,135 г на одну таблетку час розпадання суттєво зменшується, а введення 0,225 г супроводжується збільшенням

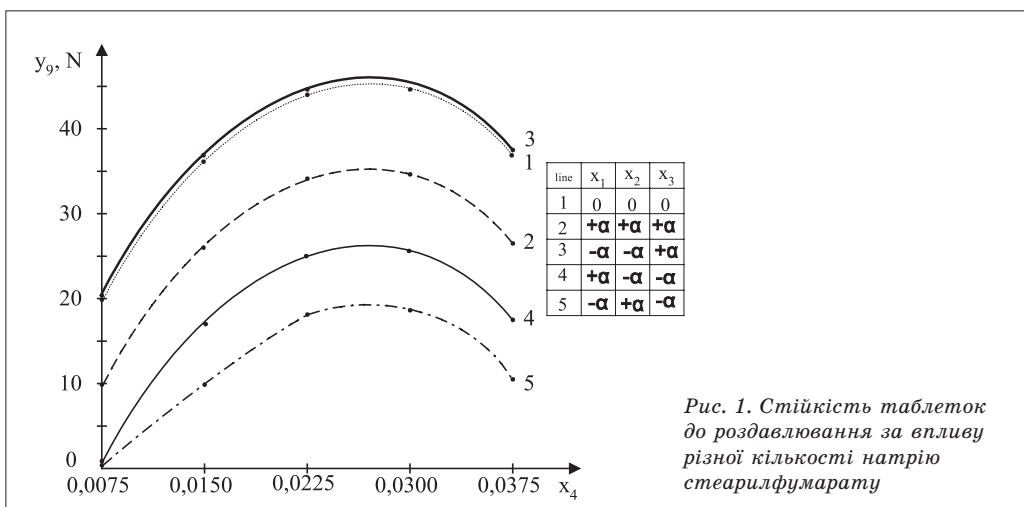


Рис. 1. Стійкість таблеток до роздавлювання за впливу різної кількості натрію стеарилфумарату

часу розпадання, хоча всі таблетки розпадалися до 1 хв.

Проведені дослідження з вивчення впливу кількісних факторів на фармако-технологічні властивості гранул і таблеток АСК, парацетамолу й аскорбінової кислоти показали, що в указаних серіях процес пресування та зовнішній вигляд були оцінені на рівні 4–5 балів, однорідність маси таблеток знаходилась в інтервалі від  $\pm 0,81\%$  до  $\pm 3,51\%$ , час розпадання складав менше 1 хв. У всіх серіях дослідів таблетки характеризувалися поганою сипучістю та невисокою міцністю, що коригується зміною кількості досліджуваних факторів.

Наступним етапом в аналізі рівнянь регресії є побудова ліній рівного виходу в площині перетину двох факторів за постійного значення інших факторів. Це дає можливість візуально визначити компромісне рішення завдання оптимізації. На рисунку 2 побудовано контурні криві для факторів  $x_3$  і  $x_4$ . Фактори  $x_1$  і  $x_2$  стабілізовані на основному рівні.

На основі контурного графіка можна визначити основні фармако-технологічні характеристики досліджуваних шипучих таблеток за будь-якого значення рівнів факторів. Враховуючи фармакопейні вимоги до результатів випробування таблеток, за кривими лініями шукали оптимальне співвідношення факторів  $x_3$  і  $x_4$ . Для визначення кількостей кросповідон XL-10 і натрію стеарилфумарату найзначущими параметрами оптимізації вважали значення стій-

кості до роздавлювання ( $y_9$ ) і стиранисть ( $y_{10}$ ). Встановлено, що за стабілізації  $x_3$  на рівні нижньої зіркової точки забезпечується найвища міцність таблеток ( $y_8, y_9$ ), а фактор  $x_4$  доцільно зосередити на основному рівні для забезпечення мінімальної стиранисті ( $y_{10}$ ), вищої стійкості до роздавлювання ( $y_9$ ) та кращої сипучості ( $y_2, y_4, y_5$ ).

Для пошуку оптимального складу допоміжних речовин аналізу необхідно перетворити рівняння регресії до канонічного виразу. За умови, що  $b_{ii} > 0$  і  $|b_i| - \sum |b_{ij}| > 2|b_{ii}|$ , замість  $x_3$  вводимо в модель  $-2$ , бо  $b_3$  – негативна величина, коли  $x_4 = 0$ . Будуємо нові моделі.

Оскільки кількості кислоти лимонної (безводної) та натрію гідрокарбонату не впливають на кут природного укосу таблетної маси та стиранисть таблеток АСК, парацетамолу й аскорбінової кислоти, лінії рівного виходу в системі координат  $x_1, x_2$  будуємо на основі рівнянь насипної густини, текучості, однорідності маси, стійкості до роздавлювання та розпадання (рис. 3).

Як показує аналіз рисунку 3, оптимальні показники шипучих таблеток отримуємо за умов:  $x_1 = -\alpha$ ,  $x_2 = -1,2$ .

На основі проведеного експерименту було вибрано кількості досліджуваних допоміжних речовин, що забезпечують кращі фармако-технологічні показники таблетної маси та шипучих таблеток: 0,105 г кислоти лимонної (безводної), 0,153 г натрію гідрокарбонату, 0,03 г кросповідону XL-10 та 0,0375 г натрію стеарилфумарату (Pruv®).

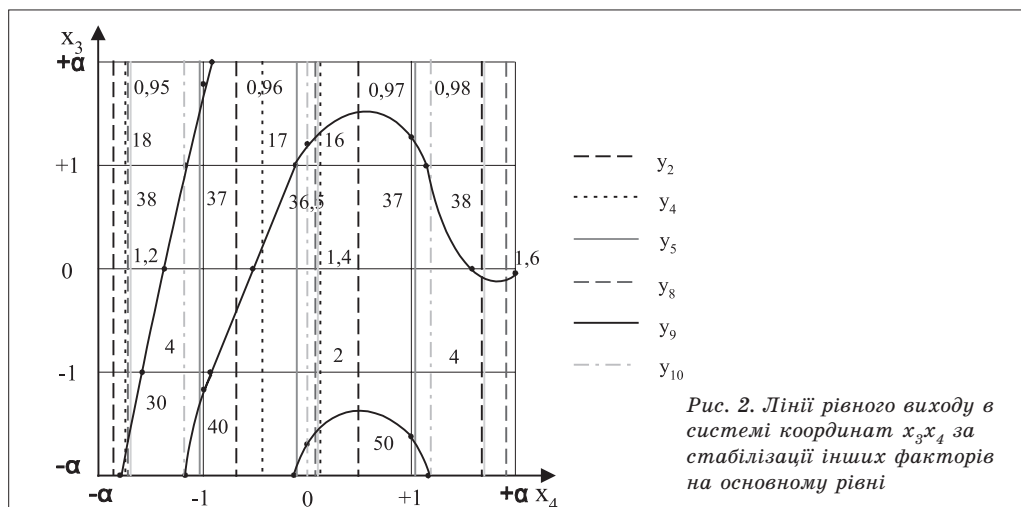


Рис. 2. Лінії рівного виходу в системі координат  $x_3, x_4$  за стабілізації інших факторів на основному рівні

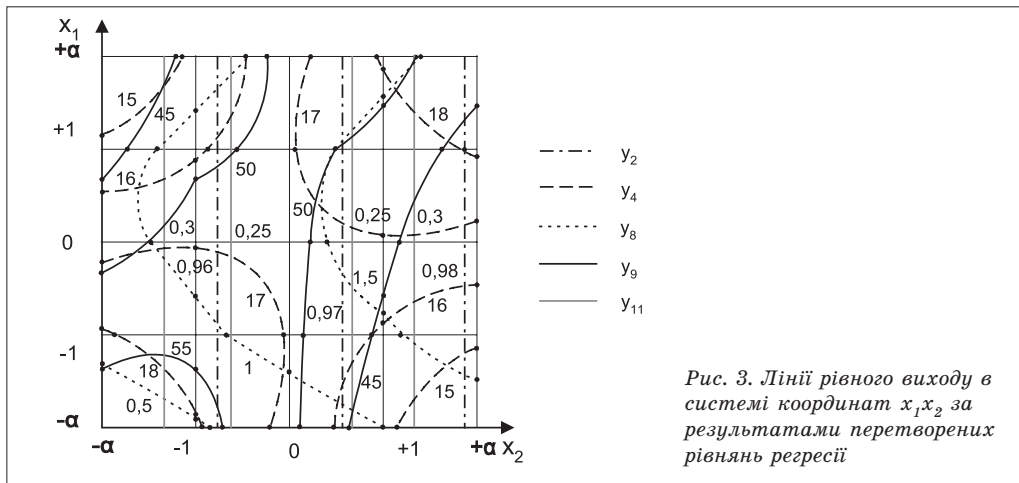


Рис. 3. Лінії рівного виходу в системі координат  $x_1, x_2$  за результатами перетворених рівнянь регресії

За змішування запропонованих інгредієнтів отримали наступні фармако-технологічні показники маси для таблетування: насипна густина 0,7258 г/мл, густина після усадки 0,95668 г/мл, індекс Карра 24,13 %, текучість 18,4 с/100 г, кут природного укосу 36,45°. Цю суміш порошоків піддавали прямому пресуванню. Таблетна маса пресувалася добре, таблетки мали незначні дефекти за рахунок прилипання до деталей прес-інструменту, їхній зовнішній вигляд оцінено на 4 бали. Отримані таблетки мали однорідність маси  $\pm 0,41$  %, стійкість до роздавлювання 57,17 Н, стиранисть 2 %, розпадалися впродовж 28 с. Розчин мав зависі й неприємний гіркий смак.

## Висновки

1. У результаті проведених досліджень вивчено вплив кількостей допоміжних речовин й їхнє співвідношення на фармако-технологічні показники порошкових сумішей і шипучих таблеток АСК, парацетамолу й аскорбінової кислоти.
2. Вибрано кількості досліджуваних допоміжних речовин, що забезпечують фармако-технологічні показники таблетної маси та шипучих таблеток відповідно до сучасних фармакопейних вимог.
3. Отримані результати вказують на необхідність подальших досліджень з метою покращання органолептичних характеристик шипучих таблеток.

1. Abolfazl Aslani. Formulation, characterization and physicochemical evaluation of amoxicillin effervescent tablets / Abolfazl Aslani, Tahereh Sharifian // *Advanced Biomedical Research*. – 2014. – V. 3. – P. 209–217.
2. Abolfazl Aslani. Formulation, Characterization and Physicochemical Evaluation of Ranitidine Effervescent Tablets / Abolfazl Aslani, Hajar Jahangiri // *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. – 2013. – V. 3 (2). – P. 315–322.
3. Effervescent tablets: a safe and practical delivery system for drug administration / Kagan Ipci, Tugba Öktemer, Leman Birdane [et al.] // *ENT Updates*. – 2016. – V. 6 (1). – P. 46–50.
4. The excipients used in the non-coated tablets – a review / A. Polski, K. Iwaniak, M. Naleśniak [et al.] // *Medicina Internacia RLVUO*. – 2014. – V. 26-a, № 1 (102). – P. 10–18.
5. Тригубчак О. В. Маркетингові дослідження ринку шипучих таблеток / О. В. Тригубчак // *Здобутки експериментальної і клінічної медицини*. – 2014. – № 2 (21). – С. 22–25.
6. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т. А. Трошовой, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко [та ін.]. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. – 368 с.
7. Державна Фармакопея України: у 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016.

## О. В. Тригубчак

### Вивчення впливу кількостей допоміжних речовин на фармако-технологічні показники шипучих таблеток

За розробки шипучих таблеток необхідно вивчити кількісні характеристики допоміжних речовин, оскільки в разі зміни їхнього вмісту в складі будуть змінюватися фармако-технологічні властивості лікарської форми.



---

*Мета дослідження* – вивчити вплив кількостей допоміжних речовин та їхнього співвідношення на фармако-технологічні показники шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу й аскорбінової кислоти.

Проведені дослідження дозволили побудувати регресійні рівняння другого порядку, що відображають взаємозв'язок між вивченими кількостями 4 допоміжних речовин і фармако-технологічними властивостями порошків і шипучих таблеток. Для візуального визначення компромісного рішення завдання оптимізації побудовано лінії рівного виходу в площині перетину двох факторів. На основі проведеного експерименту було вибрано кількості досліджуваних допоміжних речовин, що забезпечують кращі фармако-технологічні показники таблетної маси та шипучих таблеток.

*Ключові слова:* кількість допоміжних речовин, фармако-технологічні показники, шипучі таблетки, регресійний аналіз

**О. В. Тригубчак**

### **Изучение влияния количеств вспомогательных веществ на фармако-технологические показатели шипучих таблеток**

При разработке шипучих таблеток необходимо изучить количественные характеристики вспомогательных веществ, поскольку при изменении их содержания в составе будут меняться фармако-технологические свойства лекарственной формы.

*Цель исследования* – изучить влияние количеств вспомогательных веществ и их соотношения на фармако-технологические показатели шипучих таблеток ацетилсалициловой кислоты, парацетамолу и аскорбиновой кислоты.

Проведенные исследования позволили построить регрессионные уравнения второго порядка, отражающие взаимосвязь между изученными количествами 4 вспомогательных веществ и фармако-технологическими свойствами порошков и шипучих таблеток. Для визуального определения компромиссного решения задачи оптимизации построены линии равного выхода в плоскости пересечения двух факторов. На основе проведенного эксперимента были выбраны количества исследуемых вспомогательных веществ, обеспечивающие лучшие фармако-технологические показатели таблеточной массы и шипучих таблеток.

*Ключевые слова:* количество вспомогательных веществ, фармако-технологические показатели, шипучие таблетки, регрессионный анализ

**О. V. Tryhubchak**

### **Study of excipients quantities influence on the pharmaco-technological parameters of the effervescent tablets**

Quantitative characteristics of excipients should be studied in the development of effervescent tablets, since the pharmaco-technological properties of the pharmaceutical form will change as a result of changes in their content.

*The aim of the study* was to investigate the influence of the excipients quantities and their correlation with the pharmaco-technological parameters of effervescent tablets of acetylsalicylic acid, paracetamol and ascorbic acid.

The conducted studies allowed to construct regression equations of the second order, which reflect the relationship between the studied quantities of 4 excipients and the pharmaco-technological properties of powders and effervescent tablets. For the visual determination of the compromise solution of the optimization problem, lines of equal output in the plane of the intersection of two factors are constructed. On the basis of the conducted experiment, the amount of investigated excipients was selected, providing the best pharmaco-technological parameters of tablet mass and effervescent tablets.

*Key words:* quantity of excipients, pharmaco-technological parameters, effervescent tablets, regression analysis

---

*Надійшла: 20 грудня 2017 р.*

**Контактна особа:** Тригубчак Оксана Володимирівна, кандидат фармацевтичних наук, доцент, ПАТ «Фармак», буд. 74, вул. Кирилівська, м. Київ. Тел.: + 38 0 97 766 68 02.  
Електронна пошта: o.tryhubchak@farmak.ua