

УДК 615.1:004.94

ПОБУДОВА РІВНЯННЯ РЕГРЕСІЇ ДЛЯ МАТЕМАТИЧНОГО ОПИСУ ВПЛИВУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН НА СТИРАННІСТЬ ГРАНУЛ

Кутова О.В., Сагайдак-Нікітюк Р.В., Рубан О.А., Ковалевська І.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Метою побудови регресійного рівняння в фармацевтичних дослідженнях є з'ясування характеру впливу факторів на цільову функцію, тобто структури взаємозв'язку між незалежними змінними й залежним параметром. У цьому контексті необхідно звернути увагу на декілька моментів:

- формування зазначеного завдання, як пошук інформативної множини регресійних залежностей, призводить до вирішення питань математичної статистики, а не до досягнення цілей фармацевтичного дослідження;
- сприйняття завдання визначення регресійних рівнянь як технологічний процес обробки експериментальних даних;
- обґрунтування оцінки якості рівняння регресії на основі його результативності. Для цього слід надати пріоритети таким показникам як адекватність, інформативність, стійкість та прогнозування [1].

Мета дослідження. В умовах дослідницької роботи в НФаУ [2-4] були проведені експерименти зі створення комбінованих препаратів з різними механізмами гіпоглікемічної та профілактичної дії щодо вторинних ускладнень. Одним із завдань дослідження було визначення оптимального вмісту поліетиленоксиду-6000 (ПЕО-6000) у складі твердої дисперсії кверцетину, що використовується для виготовлення гранульованої суміші. Введення допоміжної високомолекулярної речовини у тверду дисперсію кверцетину збільшує відсоток вивільнення діючої речовини, але в той же час впливає на фармако-технологічні показники гранул. Метою дослідження було встановлення рівняння регресії, що характеризує кількісний вплив ПЕО-6000 на одну з фармакопейних характеристик – стирання гранул, для подальшого використання при оптимізації технології.

Методи дослідження. У дослідженні з використанням системного підходу розглядалася побудова регресійної моделі. Такий спосіб передбачає виконання основних етапів:

- етап перший: формулювання завдання;
- етап другий: проведення експерименту;
- етап третій: ідентифікація регресійного рівняння;
- етап четвертий: оцінка адекватності моделі.

Формулювання завдання полягає у встановленні рівняння регресії, що характеризує кількісний вплив ПЕО-6000 на стиранність гранул. На підставі апріорної інформації та власного досвіду експериментаторів розглядалися такі співвідношення ПЕО-6000 (фактор d) до твердої дисперсії кверцетину: $d_1=1:1$; $d_2=1:2$; $d_3=1:3$. За таких умов стиранність гранул бажано мати з мінімальним значенням. Також значення цільової функції не повинно перевищувати 1.

Вибір функцій для математичного опису залежності здійснювали на підставі існуючих підходів:

- аналітичного – аналіз апріорної інформації про фізичну суть досліджуваної залежності;
- графічного – візуальний аналіз розташування експериментальних точок на діаграмі розсіювання;
- експериментального – вибір рівняння за найкращим коефіцієнтом детермінації.

Для встановлення рівняння регресії та визначення його коефіцієнтів, а також оцінки характеристик множинної регресії використовували методи математичної статистики із застосуванням табличного процесора *Ms Excel* [5-6]. Побудову поверхневих графічних залежностей здійснювали в *Mathcad 14* [7].

Основні результати. За результатами матриці експерименту була побудована діаграма розсіювання (рис. 1).

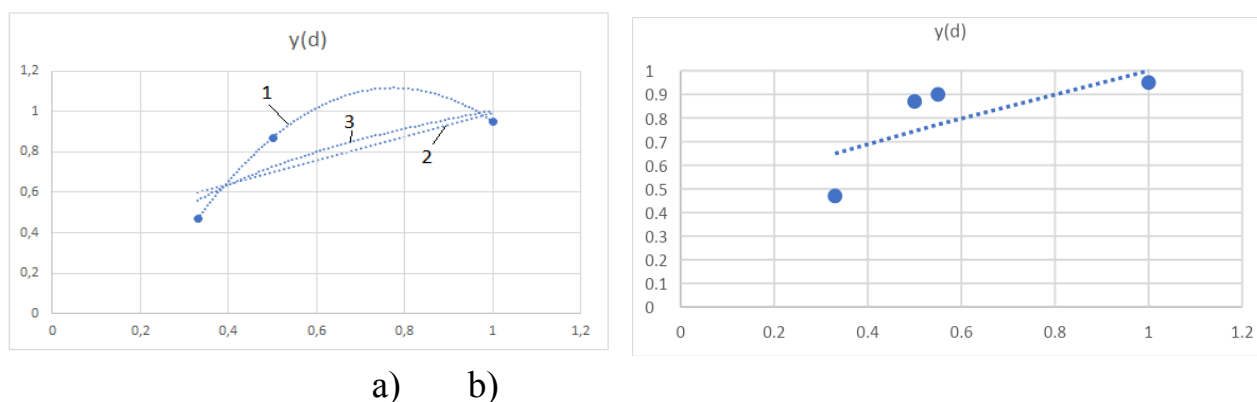


Рис. 1 Графічна інтерпретація залежностей: а) 1) $y(d) = -3,273d^2 + 5,0696d - 0,8465$, ($R^2=1$); 2) $y(d) = 0,5903d + 0,4033$, ($R^2=0,6391$); 3) $y(d) = 0,4\ln(d) + 1,0039$ ($R^2=0,7608$); б) $y(d) = -2,9425d^2 + 4,6226d - 0,7307$, ($R^2=0,9924$)

Максимальний коефіцієнт детермінації належить поліноміальній моделі 2-го порядку:

$$y(d) = -3,273d^2 + 5,0696d - 0,8465. \quad (1)$$

Оцінювання адекватності моделі за середнім або максимальним відхиленням передбачуваних значень від експериментальних не є статичною перевіркою адекватності регресійного рівняння. В статистиці для цього використовують критерій Фішера, для визначення якого у випадку нелінійної моделі недостатньо дослідів.

Крім того, слід звернути увагу на два моменти, які дослідник і статистик розуміють по-різному. По-перше, не слід забувати, що модель адекватна за критерієм Фішера (*F*-критерій), може не задовольняти вимогам експериментатора за відносною похибкою обчислення. По-друге, не правильно

сприймати структуру моделі як дійсну структуру зв'язків у досліджуваному об'єкті, проте, можна її використовувати, якщо в неї добрі статистичні критерії.

Додаткова дослідна точка на рівні $d=0,55$ дозволила встановити рівняння регресії у вигляді:

$$y(d) = -2,9425d^2 + 4,6226d - 0,7307. \quad (2)$$

Розрахований F -критерій для отриманого рівняння перевищує табличне значення, що доводить значимість побудованої нелінійної регресії з рівнем значущості $\alpha=0,05$ (табл. 1).

Таблиця 1

F	Значимість F
6,45E+30	2,78528E-16

Коефіцієнти рівняння (2) є значущими (p -значення не перевищує 0,05). Функція (2) дає відносно середню похибку розрахунку $\Delta=1,3\%$.

Інтервальні оцінки для функції регресії надають інтервали, в які з ймовірністю 95 % попадає функцію регресії (табл. 2).

Таблиця 2

Інтервальні оцінки для функції регресії

Значення змінної	Інтервал надійності
1	[0,8356; 1,0645]
0,33	[0,3826; 0,5575]
0,5	[0,8061; 0,9340]
0,55	[0,8910; 1,0124]

Мета дослідження пов'язана з визначенням рівняння регресії для подальшої оптимізації технології гранул. Тому дослідників, очевидно, буде цікавити співвідношення наповнювача до твердої дисперсії кверцетину в складі гранул, що забезпечить найменшу стиранисть лікарської форми. Тому доцільно прийняти, як математичний опис, рівняння (2) з певним корегуванням, тобто обмежити його використання факторним інтервалом від 0,33 до 0,55 (1:1,8), а далі прийняти постійне значення функції, що дорівнює 0,95 і не залежить від значення змінної.

Висновки.

Визначено регресійне рівняння для дослідження кількісного впливу ПЕО-6000 на стиранисть гранул.

Побудова регресійної моделі є складним багатостадійним процесом і застосування системного підходу до вирішення цього завдання дає можливість на кожному етапі висувати вимоги для забезпечення поставленої цілі.

Зміна структури рівняння для досяжності більш високих статичних характеристик може привести до зниження її інформативності.

Обґрунтування оцінки якості рівняння регресії необхідно проводити на основі його результативності. Для цього слід надати пріоритети між такими показниками як адекватність, інформативність, стійкість та прогнозування, та вирішувати їх можливий конфлікт.

Список літератури

1. Лапач С. Н. Регрессионный анализ. Процессный подход. *Математичні машини і системи*. 2016. № 1. С. 129–138.
2. Kovalevska I., Ruban O., Kutova O., Levachkova O. Optimization of the composition of solid dispersion of quercetin. *Current Issues in Pharmacy and Medicine Science*. 2021. № 1(34). P. 1–4.
3. Kovalevska I. V., Ruban E. A., Kutsenko S. A., Kutova O. V., Kovalenko Sv. M. Study of physical and chemical properties of solid dispersions of quercetin. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2017. № 11 (4). P. 1–5.
4. Ковалевська І. В., Рубан О. А., Кутова О. В. Використання допоміжних речовин у технології твердих дисперсій та методи їх дослідження. *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку*: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. уч., присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України, м. Харків, 19–20 верес. 2019 р. : у 2 т. / ред. : А. А. Котвіцька та ін. Харків: НФаУ, 2019. Т. 1. С. 154–155.
5. Воскобойников Ю. Е. Эконометрика в Excel. Новосибирск, 2011. 154 с.
6. Ерещенко Т. В., Михайлова Н. А. Планирование эксперимента : учеб.-практ. пособ. Волгоград : ВолгГАСУ, 2014. URL: <http://www.vgasu.ru/publishing/on-line>
7. Кирьянов Д. В. K43 Mathcad 15/Mathcad Prime 1.0. СПб.: БХВ-Петербург, 2012. 432 с.