

ПОБУДОВА РІВНЯННЯ МНОЖИННОЇ РЕГРЕСІЇ ДЛЯ МАТЕМАТИЧНОГО ОПИСУ ВПЛИВУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН НА РОЗПАДАННЯ ТАБЛЕТОК

Кутова О.В., Рубан О. А., Сагайдак-Нікітюк Р.В., Гербіна Н.А.
Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Множинна регресія широко використовується для вирішення питань, пов'язаних з розробкою технології лікарських форм. Основна мета множинного регресійного аналізу – побудувати регресійну модель з визначеною кількістю факторів і визначити при цьому вплив кожного з них окремо, а також сукупну їх дію на фармакопейні характеристики лікарської форми [1].

Мета дослідження: встановити рівняння регресії впливу допоміжних речовин на розпадання таблеток для подальшої оптимізації технології їх виготовлення за статичними даними.

Методи дослідження. При розробці рецептури таблеток на основі імбиру лікарського [2] в якості допоміжних речовин було обрано колідон (фактор x_1) з групи зв'язувальних речовин, неусилін (фактор x_2) як вологорегулятор. Допустима кількість колідону та неусиліну у складі таблеток визначена інтервалами варіювання, наданими в таблиці 1.

Таблиця 1

Рівні досліджуваних факторів

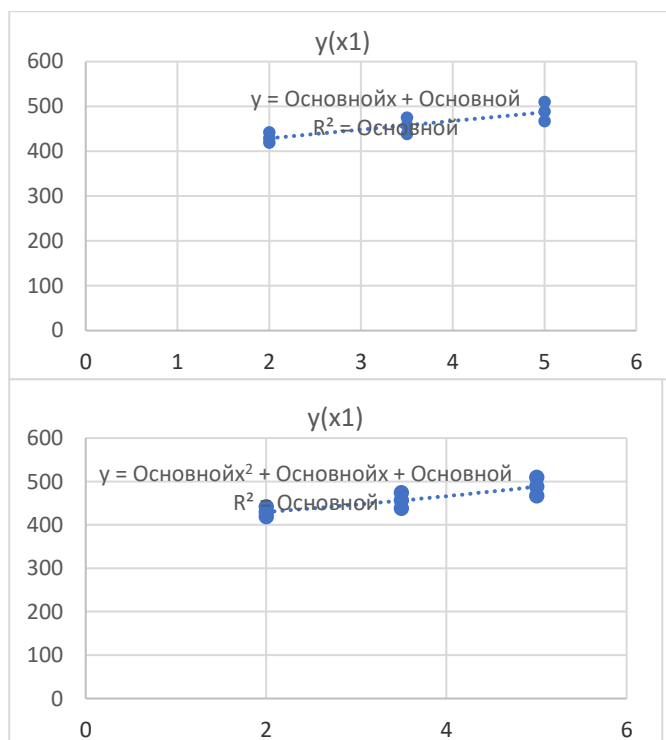
Фактори	Інтервал варіювання	Рівень фактору		
		нижній «-» »	основний «0»	верхній «+»
x_1 – колідон к30, %	1,5	2	3,5	5
x_2 – неусилін, %	0,5	1	1,5	2

Присутність у рецептурі таблетки сукупності зазначених допоміжних речовин в залежності від технології виробництва може надавати суттєвий вплив на фармакопейні характеристики лікарські форми, зокрема, на розпадання таблеток.

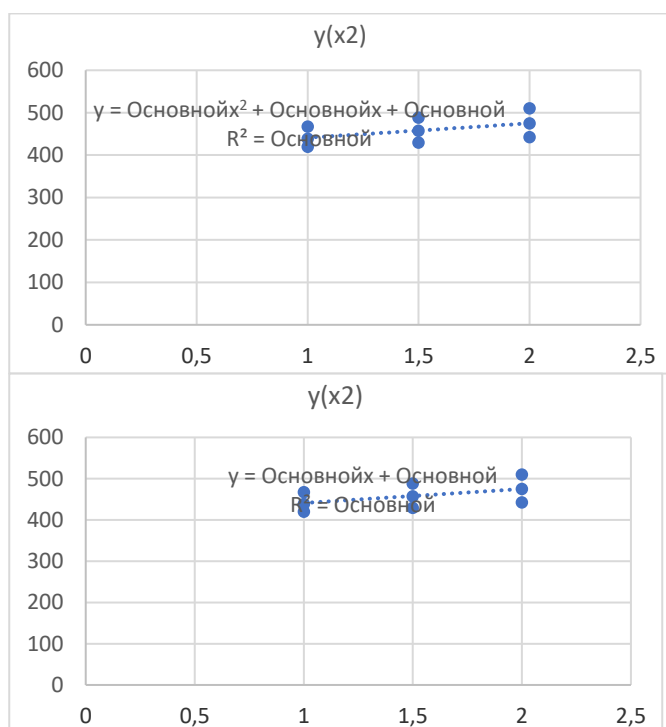
Для оцінки характеру впливу допоміжних речовин на розпадання таблеток були реалізовані досліди за експериментальним планом 3^2 .

Для встановлення рівняння регресії та визначення його коефіцієнтів, а також інших характеристик множинної регресії використовували режим *Регресія* табличного процесора *Ms Excel 2019* [3].

Основні результати. За результатами матриці експерименту 3^2 була побудована діаграма розсіювання окремо за пояснюючою змінною x_1 й окремо за пояснюючою змінною x_2 . Розраховані коефіцієнти кореляції між x_1 – y ($R=0,8$ – лінійна залежність присутня) і x_2 – y ($R=0,58$ – лінійна залежність виражена слабо). Використовуючи опцію *Линия тренда*, визначаємо залежність з найбільшим коефіцієнтом детермінації. Для двох пояснюючих змінних з низки розглянутих найбільший R^2 мають лінійна та поліноміальна регресії (рис. 1). Проте значення коефіцієнтів не дозволяє вважати їх значущими.



a)



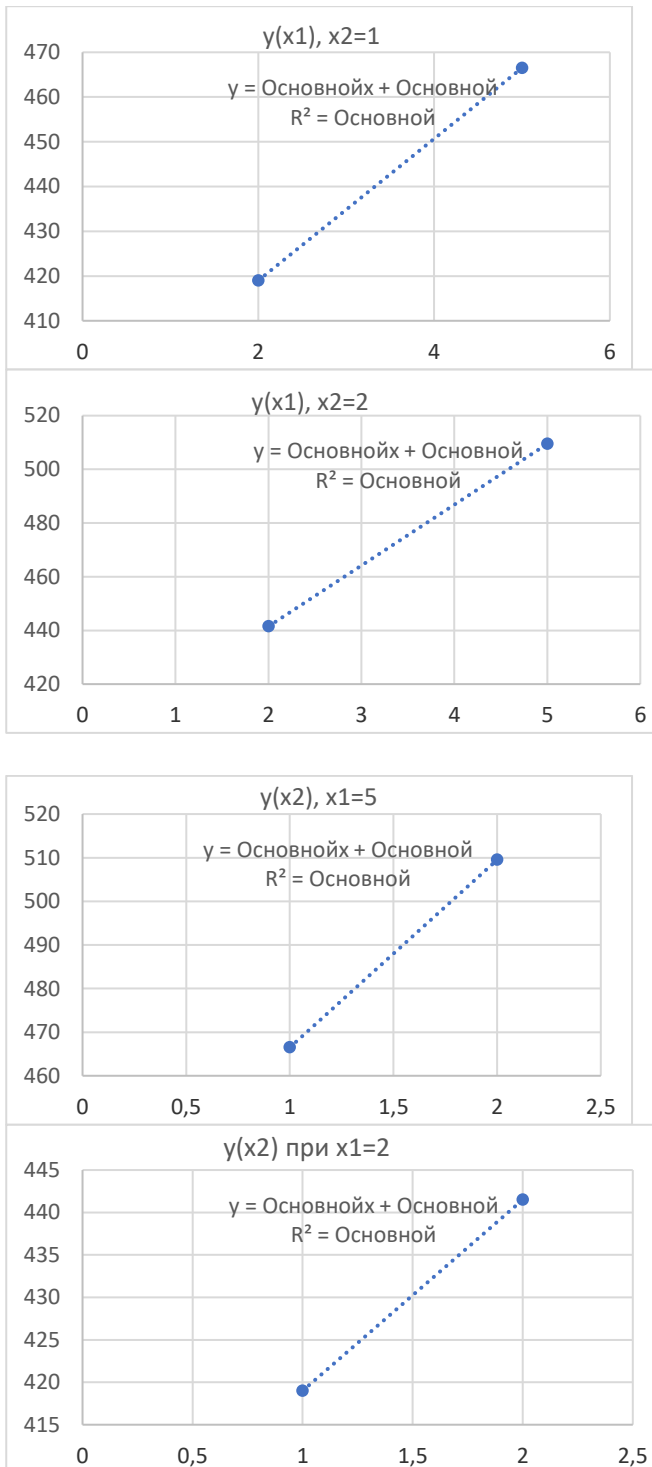
b)

Рис. 1 Регресійний аналіз залежностей: a) $y=f(x_1)$; b) $l=f(x_2)$

Додатково був проведений аналіз функцій за умови: $y_l=f(x_1)_{x_2=1}$ та $y_l=f(x_1)_{x_2=2}$; b) $y_l=f(x_2)_{x_1=2}$ та $y_l=f(x_2)_{x_1=5}$, представлений на рис. 2.

На підставі отриманих результатів доцільно запропонувати такий вид регресійної залежності змінної y від змінних x_1 і x_2 :

$$y(x_1, x_2) = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_1x_2$$



a)

b)

Рис. 2 Аналіз індивідуального впливу факторів на цільовий показник:

a) $y_1=f(x_1)_{x_2=1}$ та $y_1=f(x_1)_{x_2=2}$; b) $y_1=f(x_2)_{x_1=2}$ та $y_1=f(x_2)_{x_1=5}$

Встановлюються коефіцієнти цього рівняння:

$$y(x_1, x_2) = 348,3345 + 15,1456x_1 + 27,8788x_2 + 2,8251x_1x_2 \quad (1)$$

Оцінки значущості проводили порівнянням

Значущість коефіцієнтів побудованого рівняння регресії оцінювали за величиною *P-Значення* (табл. 2).

Таблиця 2

	<i>Коефіцієнти</i>	<i>P-Значення</i>
у-перетин	348,3345262	1,69004E-09
x1	15,14560327	1,49345E-05
x2	27,87883436	2,56513E-05
x1x2	2,825153374	0,002602646

Встановлені коефіцієнти рівняння є значущими.

Для перевірки значущості рівняння регресії розраховували *F*-критерій, який порівнювали з наданим у клітинці *Значущість F*:

F – 655,5984584;

значущість F – 6,59032E-07

Як ефективна оцінка адекватності рівняння регресії експериментальним даним був розрахований коефіцієнт детермінації R^2 . Отримане значення $R^2=0,9975$ свідчить про добру відповідність регресії вихідним даним.

Інтервали надійності за заданими векторами пояснюючих змінних:

433 < $y(5;2)$ < 485,

450 < $y(5;1)$ < 483,

430 < $y(2;2)$ < 453,

412 < $y(2;1)$ < 426,

457 < $y(3,5;2)$ < 494,

431 < $y(3,5;1)$ < 454,

444 < $y(3,5;1,5)$ < 474,

467 < $y(5;1,5)$ < 509,

421 < $y(2;1,5)$ < 440.

Інший підхід до встановлення рівняння регресії полягає у формуванні скоригованої середньгеометричної функції [4]:

$$y(x_1, x_2) = 6,88 + 0,002156(390,15 + 19,383x_1)(406,99 + 34x_2), \quad (2)$$

яка після перетворення аналогічна рівнянню (1):

$$y(x_1, x_2) = 349,2251 + 17,008x_1 + 28,6x_2 + 1,42x_1x_2 \quad (3)$$

Розраховане значення коефіцієнта детермінації для рівняння (3) ($R^2=0,9995$) доводить достатню відповідність регресії вихідним даним.

Інтервали надійності за заданими векторами пояснюючих змінних:

462 < $y(5;2)$ < 549,

442 < $y(5;1)$ < 497,

427 < $y(2;2)$ < 465,

402 < $y(2;1)$ < 426,

445 < $y(3,5;2)$ < 507,

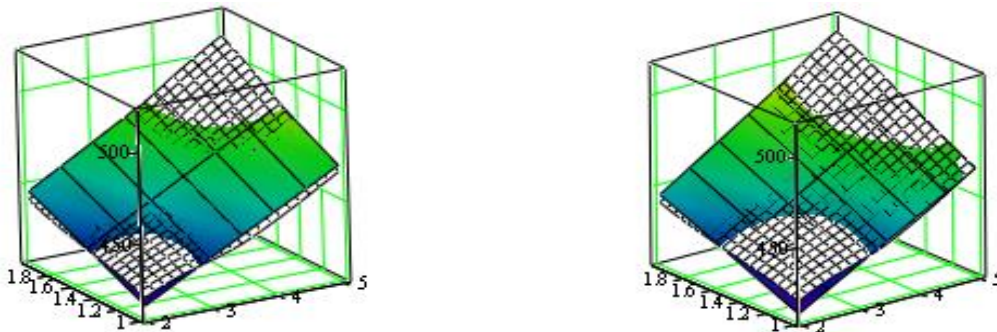
423 < $y(3,5;1)$ < 462,

434 < $y(3,5;1,5)$ < 484,

453 < $y(5;1,5)$ < 523,

415 < $y(2;1,5)$ < 446.

Графічну інтерпретацію отриманих рівнянь (1) і (2), яка доводить задовільне співпадіння експериментальної та теоретичних поверхонь відгуку за обома рівняннями наведено на рис. 3.



$(x_1, x_2, x_3), Y_1$

a)

$(x_1, x_2, y_1), Y_1$

b)

Рис. 3 Порівняльна графічна інтерпретація рівнянь: *a)* рівняння (1); *b)* рівняння (2)

Висновки.

Визначено регресійне рівняння, що встановлює кількісний вплив допоміжних речовин у складі таблеток на основі імбиру лікарського на розпадання таблеток.

Побудовано регресійне рівняння на підставі експерименту 3^2 двома способами: використовуючи класичний регресійний аналіз та середньгеометричну функцію, сформовану на підставі аналізу ізольованого впливу кожного окремого фактору. Обидва регресійні рівняння показали задовільну оцінку значущості й можуть бути використані як математичний опис.

Список літератури

1. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т. А. Грошовий, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко та ін. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. – 367 с.
2. Malek Walid Ahmad Alkhalaf, Ruban O. A., Kutova O. V., Herbina N. A. Optimization of tablet formulation containing ginger dry extract // Issues Pharm. Med. Sci. – 2020. – Vol. 33, No. 2. – P. 90-93. doi: <http://doi.org/0.2478/cipms.2020.0018>.
3. Воскобойников Ю. Е. Эконометрика в Excel. – Новосибирск, 2011. – 154 с.
4. Журавський А. О., Торяник Е. І., Сіняєва О. В., Завгородній О. І. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 47998. Комп'ютерна програма для автоматичної побудови математичної моделі функціонування довільного об'єкту ; зареєстр. 25.02.2013.