

ПОБУДОВА РІВНЯННЯ РЕГРЕСІЇ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ СТРУКТУРНОЇ В'ЯЗКОСТІ ГЕЛЮ

Кутова О.В., Сагайдак-Нікітюк Р.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. У класичному регресійному аналізі структура вважається відомою до планування, але у багатьох випадках встановлення математичного опису досліджуваного об'єкту метою якраз і є з'ясування структури взаємозв'язків між змінними факторами й залежною змінною. Встановлення цієї структури є одним із завдань регресійного аналізу фармацевтичних досліджень [1]. При проведенні наукових експериментів для отримання регресійних залежностей використовується, як правило, метод планованого експерименту. Для досягнення максимальної результативності в обробці експериментальних даних найкращим методом вважається план повного факторного експерименту. Проте, більшість методів побудови багатофакторних моделей передбачає використання різних модифікацій планованого експерименту, які, до речі, не завжди можуть бути застосовні в умовах отриманих розрізнених даних. Тому досить часто при знаходженні регресійних рівнянь, що описують зміну будь-якої фармакопейної характеристики, доводиться у вигляді загального правила мати справу з не рівномірно розташованими значеннями досліджуваних технологічних факторів, у зв'язку з цим виникає необхідність розробки таких прийомів, які б виявилися ефективними в зазначених умовах.

Мета дослідження. Визначення рівняння регресії для встановлення впливу пенетратора ПЕГ-40 гідрогенізованої рицинової олії та гідроксіетилцелюлози (ГЕЦ) на структурну в'язкість гелю.

Методи дослідження. Побудову регресійних моделей в фармацевтичних дослідженнях, починаючи з формалізації й закінчуючи їх використанням, необхідно розглядати з системного погляду. Його застосування дає можливість формувати математичну модель як єдиний об'єкт і обґрунтовано визначати критерії її ефективності. Такий спосіб передбачає взаємозв'язок між формулюванням завдання, проведенням експерименту, ідентифікацією регресійного рівняння та оцінкою адекватності моделі.

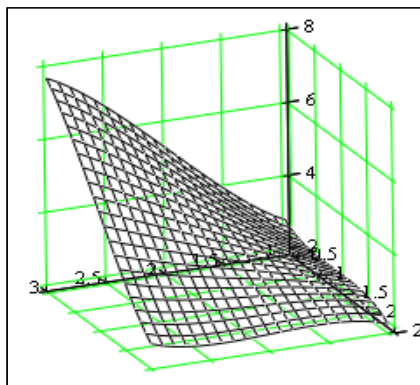
Формулювання завдання полягає у визначенні рівняння регресії для встановлення впливу кількості пенетратора ПЕГ-40 гідрогенізованої рицинової олії (кількісний фактор x_1) та ГЕЦ (кількісний фактор x_2) в основі гелю комбінованого для лікування запальних захворювань суглобів на його структурну в'язкість (y) для градієнту швидкості зсуву 10,3 Па [2].

У математичній моделі передбачається розглянути як лінійний вплив факторів на цільовий показник з їх можливою їх взаємодією, так і нелінійну дію змінних. Тому були реалізовані послідовно дослідження за планом 2^2 і 3^2 [3] та створений вектор змінних $X=f(x_1, x_2)$, де x_1 знаходиться в інтервалі від 1 до 3 г/л, а x_2 – в межах від 0,5 до 2,5 г/л.

Для встановлення рівняння регресії та визначення його коефіцієнтів, а також оцінки характеристик множинної регресії використовували методи математичної статистики із застосуванням табличного процесора Ms Excel 19 [4]. Побудову поверхневих графічних залежностей здійснювали в Mathcad 14 [5].

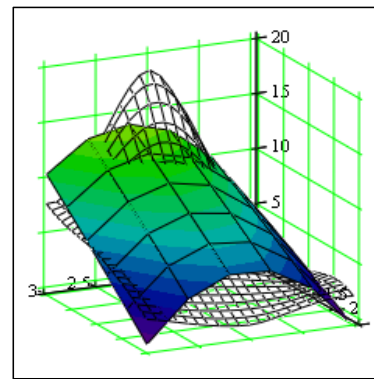
Основні результати. Для прийняття рішення щодо виду рівняння регресії застосовували графічний підхід, тобто візуально аналізували поведінку експериментальної поверхні відгуку, побудовану за результатами матриці експерименту.

На графіку (рис.1а) спостерігається нелінійна залежність. Отже, наступні дії необхідно проводити, виходячи з припущення про нелінійну форму регресійного опису. Для цього розширили експеримент і спланували його з варіюванням факторів на трьох рівнях (план 3^2), що дозволило отримати поліноміальну регресію 2-го порядку. Проте, порівняння експериментальної та теоретичної поверхні відгуку показало повне їх не співпадіння (рис. 1б).



(x1, x2, y)

а)



(x1, x2, y1), y

б)

Рис.1 Вплив складу основи на в'язкість гелю: а) експериментальна поверхня відгуку за планом 2^2 , б) порівняння експериментальної поверхні відгуку за планом 3^2 (1) та теоретичним рівнянням регресії 2-го порядку (2)

Далі до існуючої експериментальної бази додали результат дослідів в довільній точці $y(3,2)$ та, враховуючи отримані раніше результати й практичній досвід, спрогнозували вид регресійної залежності 3-го ступеня та отримали її коефіцієнти (табл. 1):

$$y(x_1, x_2) = -4,84 - 28,98x_1x_2 + 21,32x_1^2 + 16,53x_1^2 - 3,43x_2^3 - 6,39x_1^3 + 7,43x_2x_1^2 - 0,622x_1x_2^2 \quad (1)$$

Таблиця 1

Коефіцієнти регресійного рівняння та їх статистична оцінка

	Коефіцієнти рівняння	Р-значення	Довірчі інтервали коефіцієнтів	
			нижні межі 95%	верхні межі 95%
Y-перетин	-4,837249	0,002558	-5,08425	-4,59025
x1x2	-28,97851	0,001078	-29,6018	-28,3552
x1 ²	21,31737	0,000686	21,02541	21,60933
x2 ²	16,53352	0,001509	16,03556	17,03149
x2 ³	-3,428799	0,002354	-3,58991	-3,26769
x1 ³	-6,389528	0,000655	-6,47305	-6,30601
x1 ² x2	7,434944	0,000821	7,313145	7,556742
x2 ² x1	-0,622661	0,010112	-0,74834	-0,49698

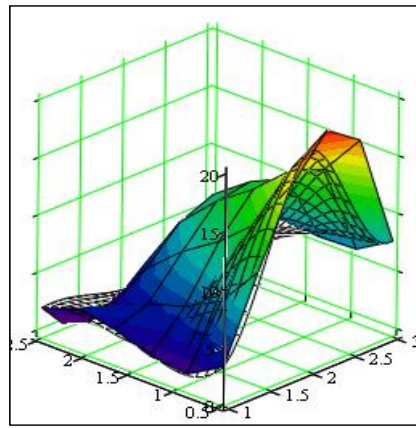
Коефіцієнти рівняння (1) є значущими, тому що не перевищують значення 0,05, наведені в табл. 1.

Оцінка адекватності отриманого рівняння регресії проводилась за такими показниками:

- коефіцієнт детермінації $R^2=0,9999$;
- критерій Фішера $F=261336 > F_{табл}=0,0015$;
- середня похибка розрахунку в базових точках $\Delta=0,16 \%$;
- інтервали надійності за заданими векторами пояснюючих змінних:
 $0 < y(3;2,5) < 19,75$,
 $2,1 < y(1;0,5) < 3,6$,
 $0 < y(3;0,5) < 18,8$,
 $0 < y(1;2,5) < 9,1$,
 $0 < y(2;2,5) < 10,5$,
 $0 < y(3;1,5) < 18,5$,
 $15 < y(2;0,5) < 22,2$,
 $0 < y(1;1,5) < 4$,
 $0 < y(3;2) < 20$.

Необхідно зазначити, що більша кількість дослідів призведе до звужування розрахованих довірчих діапазонів.

Графічна інтерпретація отриманої регресійної залежності 3-го порядку, наведена на рис. 2, яка доводить добре співпадіння експериментальної та теоретичної поверхонь відгуку.



$(x_1, x_2, y_1), Y_1$

Рис. 2 Порівняльна графічна інтерпретація експериментальної (дробний план –10 дослідів) та теоретичної (рівняння (1)) поверхонь відгуку

Висновки. Визначено регресійне рівняння, що встановлює кількісний вплив пенетратора ПЕГ-40 гідрогенізованої рицинової олії та ГЕЦ у складі основи гелю на структурну в'язкість досліджуваної лікарської форми.

Аналіз отриманого регресійного рівняння показав адекватну оцінку значущості й можливість його використання як математичного опису для зазначеного дослідження.

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 мети.

Список літератури

1. Лапач С. Н. Регрессионный анализ. Процессный подход. *Математичні машини і системи*. 2016. № 1. С. 129–138.
2. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Грошовий Т. А., Марценюк В. П., Кучеренко Л. І. та ін. Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. 367 с.
3. Postoy V. V., Vyshnevskya L. I. The marketing research of the Ukrainian market of drugs for the treatment of arthritis. *Вісник фармації*. 2018. № 1. С. 38–42.
4. Воскобойников Ю. Е. Эконометрика в Excel. Новосибирск, 2011. 154 с.
5. Воскобойников Ю. Е. Решение инженерных задач в пакете MathCAD: учеб. пособие. Новосибирск: НГАСУ (Сибстрин), 2013. 120 с.