

лабораторного експеримента. Описано вплив замісників в молекулі на її фармакологічні властивості. Обнаружені сполучення, наближені до дії до аміназину, а також знайдені речовини, які перевищують ефекти кофеїну-бензоату натрію.

Ключові слова: депримируюча активність, пуридинон - 2,6, біологічно активні сполучення.

BIOLOGICAL PROPERTIES DERIVANT 3-(7-R-3-METHYL-2,6-DYOKSY 2,3,6,7-TETRAHYDRO-1H-PURIN-8-YL)-PROPAN ACID

M.Kazunyn, A.Pryumenko, E.Pruhlo, B.Pryumenko, P.Sirota

Summary. *The article describes new compounds of purindione-2,6 derivatives. Found that substances shows tranquilizer effects on rats in the laboratory experiment. Described the effect of substituents in the molecule on pharmacological properties. Discovered compounds that approximate aminazin action and found a substances that exceed the effects of caffeine sodium benzoate.*

Keywords: *determining activity puryndyon - 2.6, biologically active compounds.*

УДК 615.014.2:616-092.9 : 002.6

МАТЕМАТИЧНЕ ПЛАНУВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТУ – ІНФОРМАЦІЙНА ОСНОВА ПРИ СТВОРЕННЯ ІНОВАЦІЙНИХ ПРЕПАРАТІВ

Давтян Л.Л., Ващук В.А., Рева Д.В., Солов'йов О.С.

Національна медична академія післядипломної освіти
Державна служба України з лікарських засобів

Резюме. *Статистична теорія дає можливість конструювати критерії якості експерименту. Переважне число змістовних результатів в теорії планування експерименту отримане у зв'язку із завданнями математичної статистики і, більше того, у зв'язку з параметричними її завданнями.*

Ключові слова: *Математико-статистичні методи аналізу, незалежні фактори, в'язкість.*

Вступ. Математико-статистичні методи аналізу широко впроваджуються як в практику, так і в науку. Цьому сприяє стрімкий розвиток інженерної кібернетики, що надає теоретичну уяву про технологічні процеси. З точки зору сучасної кібернетики складні технологічні процеси є плохо організовані системи, для яких характерні складні та взаємопов'язані ефекти. Класичні методи фізико-математичного аналізу є ефективними тільки на стадії вивчення окремих елементів складного процесу і не можуть надати кількісний опис процесу в цілому [1]. Якість експериментальних досліджень технологічного процесу може бути досягнута з використанням математичних методів планування експерименту. Завдяки математичним моделям значно скорочується кількість експерименту та строки його виконання, підвищується якість отриманих результатів. Крім того, математичне моделювання

експерименту має доказову базу (доказова медицина/фармація) і ґрунтується на застосуванні сучасних інформаційних технологій.

Одним із найбільш важких складових в математичному аналізі є експеримент, що проводиться у випадку виконання деякого комплексу умов. Ці умови створюються або штучно, або здійснюються незалежно від експериментатору [2, 3].

Математико-статистичні методи аналізу широко впроваджуються як в практику, так і в науку. Цьому сприяє стрімкий розвиток інженерної кібернетики, що надає теоретичну уяву про технологічні процеси. З точки зору сучасної кібернетики складні технологічні процеси є плохо організовані системи, для яких характерні складні та взаємопов'язані ефекти. Класичні методи фізико-математичного аналізу є ефективними тільки на стадії вивчення окремих елементів складного процесу і не можуть надати кількісний опис процесу в цілому. Якість експериментальних досліджень технологічного процесу може бути досягнута з використанням математичних методів планування експерименту. Завдяки математичним моделям значно скорочується кількість експерименту та строки його виконання, підвищується якість отриманих результатів [4].

Одним із найбільш важких складових в математичному аналізі є експеримент, що проводиться у випадку виконання деякого комплексу умов. Ці умови створюються або штучно, або здійснюються незалежно від експериментатору. Більша кількість содержательних результатів в теорії планування експерименту отримано у зв'язку із задачами математичної статистики.

З метою скорочення кількості експерименту та створення доказової бази нами застосовано математичне планування експерименту за допомогою пакету Statgraf. Дане надає можливість конструювати критерії якості експерименту.

На підставі попередніх досліджень проф. Л. Л. Давтян та її учнів з метою розробки нового лікарського засобу у вигляді м'якої лікарської форми до складу модельної основи планується вводити ксантанову та гуарову каміді у співвідношенні 8:2, карбопол, триетаноламін (ТЕА), глицерин та ПЕГ-40.

Для оптимізації технологічних параметрів за допомогою математичної моделі кількісного співвідношення введених компонентів до складу основи нами обрано п'ять незалежних фактори та інтервали їх варіювання (табл. 1).

Таблиця 1

Математичне планування експерименту

Позначка фактора	Фактор	Інтервал варіювання фактора	
A	Кількість ксантанової/гуарової каміді (8:2), г	1,0	2,0
B	Кількість карбомеру г	1,0	2,0
C	Кількість ТЕА, г	0,3	0,6
D	Кількість глицерину, г	1,0	10,0
E	ПЕГ-40, г	1,0	3,0

При проведення експерименту було використано такі етапи: 1) завдання параметрів плану експерименту: тип плану, кількість змінних відгуків, кількість експериментальних факторів, значення верхнього та нижнього рівня факторів; 2) вибір потрібного варіанту плану експерименту; 3) заповнення таблиці експериментальними даними; 4) аналіз експериментальних даних; 5) виведення на екран та аналіз графіків поверхні відгуку та контурних графіків поверхні відгуку (табл. 2). Значення відгуку відповідає показник ефективної в'язкості при швидкості зсуву 81 c^{-1} .

Таблиця 2

Умови проведення математичного планування експерименту

№ з/п	Значення незалежних факторів					Значення відгуку, Y
	A	B	C	D	E	
1	2,0	2,0	0,3	10,0	3,0	1,79
2	2,0	1,0	0,6	10,0	3,0	2,21
3	1,0	2,0	0,6	10,0	1,0	2,08
4	2,0	2,0	0,65	1,0	1,0	2,24
5	2,0	2,0	0,3	1,0	1,0	2,12
6	2,0	1,0	0,3	1,0	3,0	2,12
7	1,0	1,0	0,3	10,0	1,0	1,92
8	1,0	1,0	0,6	1,0	3,0	1,94
9	1,0	2,0	0,3	10,0	3,0	1,68
10	2,0	1,0	0,6	10,0	1,0	1,98
11	1,0	2,0	0,65	1,0	3,0	2,11
12	1,0	1,0	0,6	1,0	2,5	2,33
13	0,569395	1,5	0,45	5,5	2,0	1,57
14	2,4306	1,5	0,45	5,5	2,0	1,87
15	1,5	0,569395	0,45	5,5	2,0	1,24
16	1,5	2,4306	0,45	5,5	2,5	1,84
17	1,5	1,5	0,170819	5,5	2,0	2,11
18	1,5	1,5	0,729181	5,5	2,0	2,13
19	1,5	1,5	0,45	2,8734	2,0	1,78
20	1,5	1,5	0,45	13,8754	2,0	1,37
21	1,5	1,5	0,45	5,5	0,13879	1,56
22	1,5	1,5	0,45	5,5	3,86121	1,78
23	1,5	1,5	0,45	5,5	2,0	1,98
24	1,0	1,0	0,65	5,0	3,0	2,38

У подальшому нами проведена оцінка ефекта для значення відгуку, також наведена стандартна помилка для кожного ефекту (таблиця 3)

Оцінка ефекта для значення відгуку

Фактор	Оцінка ефекта
середня величина	1,86195 +/- 0,250782
A:Factor A	0,0926214 +/- 0,340216
B:Factor B	0,390936 +/- 0,340216
C:Factor C	0,0793103 +/- 0,340215
D:Factor D	-0,6055 +/- 0,614471
E:Factor E	0,0496383 +/- 0,340215
AA	-0,0110298 +/- 0,216309
AB	0,0169265 +/- 0,485817
AC	0,486981 +/- 0,485817
AD	0,0279779 +/- 0,485817
AE	0,459455 +/- 0,65398
BB	-0,114953 +/- 0,216309
BC	-0,232788 +/- 0,65398
BD	-0,0384237 +/- 0,485818
BE	-0,00964454 +/- 0,485817
CC	0,219911 +/- 0,216308
CD	0,158593 +/- 0,485817
CE	0,0549096 +/- 0,485818
DD	0,166884 +/- 0,346381
DE	-0,343648 +/- 0,485817
EE	-0,0398975 +/- 0,216308

Щоб окреслити план оцінок отримані результати відображені на Діаграмі Парето (рис. 1).

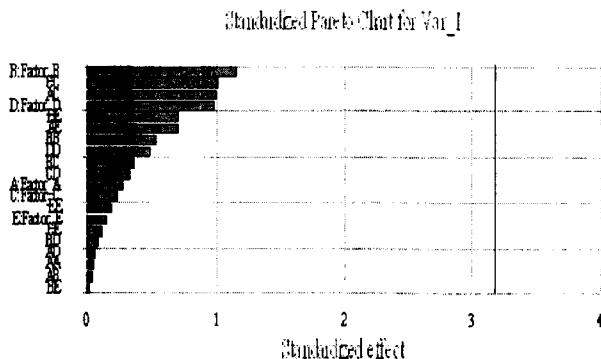


Рис. 1. Карта Парето

Аналіз данихм рис. 1 показав, що квадратичні члени факторів, а також окремі фактори не дають значущі ефекти. Відповідні їм колонки не перетинають вертикальну лінію з 95 % довірчою імовірністю. Тому у подальшому нами аналізовано вірогідність значення відгуку окремо для кожного ефекту з подальшою перевіркою статистичного значення фактору, порівнюючи сукупний квадрат експериментальної помилки. З метою визначення статистично значимих ефектів ($p < 0,05$) і адекватності моделі було проведено дисперсійний аналіз, який наведено в табл. 4.

Віргідністьзначення відгуку для факторів

В часодія факторів	Сума квадратів	DF	Середні квадрати	F-статистики	P-імовірність
A: Factor A	0,0161528	1	0,0161528	0,07	0,8031
B: Factor B	0,287763	1	0,287763	1,32	0,3338
C: Factor C	0,0118436	1	0,0118436	0,05	0,8307
D: Factor D	0,211621	1	0,211621	0,97	0,3971
E: Factor E	0,00463939	1	0,00463939	0,02	0,8933
AA	0,000566653	1	0,000566653	0,00	0,9625
AB	0,000264559	1	0,000264559	0,00	0,9744
AC	0,218983	1	0,218983	1,00	0,3900
AD	0,000722798	1	0,000722798	0,00	0,9577
AE	0,10757	1	0,10757	0,49	0,5329
BB	0,10757	1	0,0615491	0,28	0,6320
BC	0,0276138	1	0,0276138	0,13	0,7454
BD	0,00136328	1	0,00136328	0,01	0,9419
BE	0,0000858916	1	0,0000858916	0,00	0,9854
CC	0,225258	1	0,225258	1,03	0,3842
CD	0,225258	1	0,0232251	0,11	0,7655
CE	0,00278409	1	0,00278409	0,01	0,9171
DD	0,0505888	1	0,0505888	0,23	0,6629
DE	0,109047	1	0,109047	0,50	0,5303
EE	0,00741448	1	0,00741448	0,03	0,8654
Total error	0,653814	3	0,217938		
Total (corr.)	1,9352	23			

Квадратна сума=66,2146%; квадратна сума скоректовано для Df=0,0%; стандартна помилка=0,466838; абсолютна погрішність=0,127919; статистика=0,629176.

Визначена статистична значимість кожного ефекту шляхом порівнювання середнього квадрату з оцінкою експериментальної помилки. У даному випадку 0 ефектів мають значення P менш за 0,05, що вказує на те, що вони істотно відрізняються від нуля при 95 %-ному рівні. Квадратна сума (66,2146%) вказує на те, що обрана модель є придатною та пояснює, що модель у 66,2146 % залежить від показника «в'язкість», що змінюється. Статистика Durbin-Watson вказує на те чи є підсава для кореляції показників. Аналіз статистичних результатів показує, що не потрібна автокореляція, оскільки значення DW більше за 1,4. На рис. 2. нами наведено залежність факторів від значення відгуку та визначено коефіцієнт регресії.

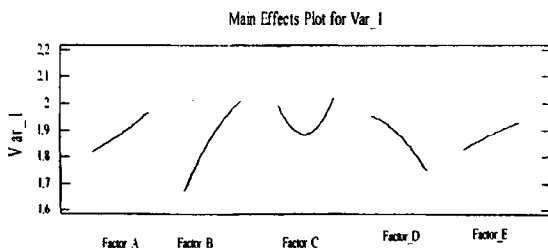


Рис. 2. Залежність факторів від значення відгуку

Надалі нами наведено показники кореляції факторів та коефіцієнт регресії моделі (табл. 5).

Таблиця 5

Кореляції факторів

фактор	коефіцієнт регресії
constant	5,64699
A:Factor_A	-1,83092
B:Factor_B	0,293649
C:Factor_C	-12,0238
D:Factor_D	-0,0997811
E:Factor_E	-0,00075425
AA	0,0325097
AB	0,233935
AC	2,5796
AD	0,0284487
AE	0,105719
BB	-0,175337
BC	0,806317
BD	0,0136929
BE	-0,109686
CC	5,49323
CD	0,191581
CE	0,516505
DD	-0,00166572
DE	-0,0270674
EE	-0,00630676

Рівняння моделі можна представити: $Var_1 = 5,64699 - 1,83092 * Factor_A + 0,293649 * Factor_B - 12,0238 * Factor_C - 0,0997811 * Factor_D - 0,00075425 * Factor_E + 0,0325097 * Factor_A^2 + 0,233935 * Factor_A * Factor_B + 2,5796 * Factor_A * Factor_C + 0,0284487 * Factor_A * Factor_D + 0,105719 * Factor_A * Factor_E - 0,175337 * Factor_B^2 + 0,806317 * Factor_B * Factor_C + 0,0136929 * Factor_B * Factor_D - 0,109686 * Factor_B * Factor_E + 5,49323 * Factor_C^2 + 0,191581 * Factor_C * Factor_D + 0,516505 * Factor_C * Factor_E - 0,00166572 * Factor_D^2 - 0,0270674 * Factor_D * Factor_E - 0,00630676 * Factor_E^2$

Матриця кореляції для оцінених факторів наведено на рис. 3.

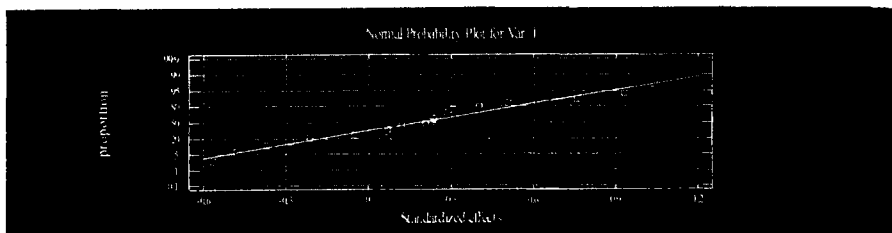


Рис. 3. Матриця кореляції для оцінених факторів

На наступному етапі експерименту локалізована область значень факторів у вигляді графіка поверхні відгуку, яка представлена на рис. 4.

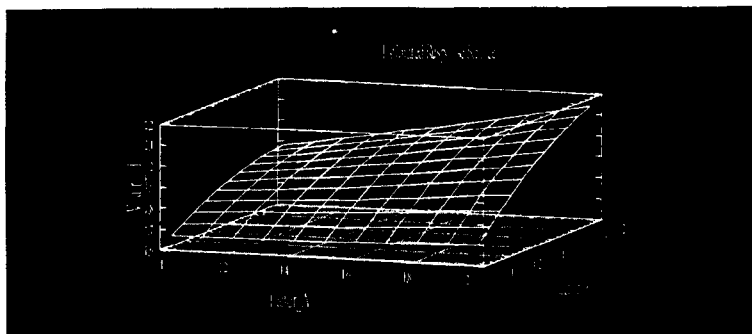


Рис. 4. Графік поверхні відгуку

На рис. 4 добре видні мінімум та максимум відгуку і можливо приблизно оцінити відносні частки компонентів допоміжних речовин, при яких досягається максимальний показник відносного подовження. Щоб використовувати ці результати в подальшому, необхідно оцінити точність прогнозування значення в'язкості по побудованій моделі, що представлено в табл. 6.

Таблиця 6

Прогнозування значення відгуку

№ п/п	Значення відгуку	Вірогідність відгуку	Межа 95 % довірчого інтервалу	
			Нижня	Верхня
1	1,79	1,67886	0,073869	3,28386
2	2,21	2,09886	0,493869	3,70386
3	2,08	1,94296	0,514921	3,37101
4	2,24	2,12886	0,523869	3,73386
5	2,12	2,00886	0,403869	3,61386
6	2,12	2,03476	0,606718	3,4628
7	1,92	1,80886	0,203869	3,41386
8	1,94	1,82886	0,223869	3,43386
9	1,68	1,56886	-0,036131	3,17386
10	1,98	1,86886	0,263869	3,47386
11	2,11	1,99886	0,393869	3,60386
12	2,33	2,21886	0,613869	3,82386
13	1,57	1,77641	0,250743	3,30208
14	1,87	2,04858	0,522916	3,57425
15	1,24	1,41858	-0,107087	2,94425
16	1,84	2,04641	0,520745	3,57208
17	2,11	2,28858	0,762914	3,81425
18	2,13	2,33641	0,810743	3,86208
19	1,78	1,95858	0,432914	3,48425
20	1,37	1,57641	0,0507453	3,10208
21	1,56	1,76641	0,240742	3,29208
22	1,78	1,95858	0,432913	3,48425
23	1,98	1,88434	0,893981	2,8747
24	2,38	1,88434	0,893981	2,8747

В наведеній табл. 6 значення є доповненням до колишніх результатів показника в'язкості, завбачені моделлю в порівнянні з реальними даними, а також верхні і нижні межі 95 % довірчого інтервалу для цих значень.

Аналіз табличних даних показує, що оптимальним є склад № 24 (склад модельних сумішей наведено в табл. 5).

Висновки

Таким чином, метод математичного планування експерименту дає змогу оптимізувати його за рахунок прогнозування зміни показника в'язкості при різному кількісному складу сумішей.

Література

1. Грошовий Т.А. Математическое моделирование эксперимента в фармацевтической технологии (Планы дисперсионного анализа) / Т.А. Грошовий, Е.В. Маркова, В.А. Головкин. - К.: Вища школа, 1992. - 187 с.

2. Зубов Н.Н. Математические методы и модели в фармацевтической науке и практике / Н.Н. Зубов, С.З. Умаров, С.А. Бунин // Санкт-Петербург Издательство Политехнического университета, 2008. - 272 с.

3. Спирин Н. А., Лавров В. В. Методы планирования и обработки результатов инженерного планирования / под ред проф. Н. А. Спирина // Екатеринбург, 2004. - 256 с.

4. Шикова Ю.В. Математическое планирование – этап разработки состава суппозиториев / Ю.В. Шикова, В.А. Лиходед, А.В. Епифанова, С.Б. Бахтиярова, З.Р. Кадырова, Ю.Л. Баймурзина, Р.А. Зарипов // Фармация. - №7. - 2010. - С. 9 - 12.

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ ПЛАНИРОВАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТА – ИНФОРМАЦИОННАЯ ОСНОВА ПРИ СОЗДАНИИ ИННОВАЦИОННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Давтян Л.Л., Вашук В.А., Рева Д.В., Соловьев С.А.

Резюме. *Статистическая теория дает возможность конструировать критерии качества эксперимента. Больше число содержательных результатов в теории планирования эксперимента получено в связи с задачами математической статистики и, больше того, в связи с параметрическими ее задачами.*

Ключевые слова: *Математико-статистические методы анализа, независимые факторы, вязкость.*

MATHEMATICAL PLANNING of EXPERIMENT is INFORMATIVE BASIS AT CREATION of INNOVATIVE PREPARATIONS

L. Davtyan, V. Vaschuk, D. Reva, S. Solovev

Summary. *A statistical theory gives an opportunity to construct the criteria of quality of experiment. The greater number of rich in content results in the meouu planning of experiment is got in connection with the tasks of mathematical statistics and, moreover, in connection of z by her self-reactance tasks.*

Keywords: *Matemtical-statistical methods of analysis, independent factors, viscosity.*