12.9. ПРИКЛАДИ

12.9.1. Валідація методики кількісного визначення таблеток амброксолу: розрахунок лінійної залежності методом найменших квадратів

Піл час валідації стандартизованої процедурою (див. розділ 3a 5.3.N.2 «Валідація аналітичних методик випробувань») i таблеток спектрофотометричної методики кількісного визначення амброксолу були отримані такі вихідні значення нормалізованих координат Хі Ү (Табл. 12.П-1).

Таблиця 12.П-1

<i>N</i> досліду	Вихідні дані		Розрахунки за прямою		
	X, %	Y, %	Ycalc	Y - Y ^{calc}	
1	62.51	63.07	62.89	0.1772	
2	71.77	71.56	72.09	-0.5347	
3	80.29	80.18	80.56	-0.3812	
4	85.92	85.92	86.16	-0.2359	
5	92.41	93.03	92.61	0.4249	
6	106.62	107.6	106.73	0.8740	
7	111.68	112.31	111.75	0.5558	
8	121.29	121.2	121.30	-0.1039	
9	133.66	132.82	133.60	-0.7762	
$s_y =$		23.54	$s_{\theta} = \mathbf{v}[(1 / \mathbf{n} - 2) \times \sum (Y - Y^{calc})^{2}] =$	0.584	

Вихідні дані і результати розрахунків за прямою $Y = b_1 + b_2 \otimes X$

Для підтвердження лінійності необхідно отримати параметри і метрологічні характеристики лінійної залежності:

$$Y = b_1 + b_2 \times X.$$
 (12. Π -1)

Тут X і Y — вектори-стовиці з Табл. 12.П-1. У цьому разі число дослідів n = 9, число параметрів прямої (12.П-1.1) m = 2, число ступенів свободи n - m = 7.

Отримання параметрів і метрологічних характеристик прямої (12.П-1) можна проводити за формулами, наведеними в розділі 7 «*Розрахунок і статистична оцінка параметрів лінійної залежності»*. Однак, як приклад, продемонструємо застосування більш загального матричного підходу, описаного в розділі 12.5.

У розрахунках припускається рівноточність ординат, тобто допущення (12.6). Наведена далі схема може бути легко реалізована в *Excel*[®], що забезпечує її простежуваність.

$Mampuųi x i x^T$

Ураховуючи, що в лінійній залежності (12.П-1) є вільний член *b*₁, ці матриці мають у цьому разі вигляд:

$$x = \begin{bmatrix} 1 & 62.51 \\ 1 & 71.77 \\ 1 & 80.29 \\ 1 & 85.92 \\ 1 & 92.41 \\ 1 & 106.62 \\ 1 & 111.68 \\ 1 & 121.29 \\ 1 & 133.66 \end{bmatrix}$$

$$x^{T} = \begin{bmatrix} 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 \\ 62.51 & 71.77 & 80.29 & 85.92 & 92.41 & 106.62 & 111.68 & 121.29 & 133.66 \end{bmatrix}^{T}$$

Матриця $x^T \times x$



Детермінант цієї матриці дорівнює: **Det** = 9 × 87843.3 - 866.15² = 40373.7.

Інформаційно-коваріаційна матриця (12.19)



Розрахункова матриця (12.18)

 $RM = ICM \times x^{T} = \begin{bmatrix} 0.83471 & 0.63605 & 0.45327 & 0.33249 & 0.19325 & -0.1116 & -0.2202 & -0.4263 & -0.6917 \\ -0.0075 & -0.0055 & -0.0036 & -0.0023 & -0.0009 & 0.00231 & 0.00344 & 0.00558 & 0.00834 \end{bmatrix}$

Вектор параметрів (12.18)





 $Y = 0.775 + 0.9937 \times X.$

Розрахунки за цією залежністю величин Y^{calc} , відхилень $Y - Y^{calc}$ і залишкового стандартного відхилення s_0 за співвідношенням (12.3) наведені в Табл. 12.П-1. Використовуючи вихідне стандартне відхилення ординат $s_Y = 23.54 \%$ і розраховане значення $s_0 = 0.586 \%$, знайдемо за співвідношенням (12.5) загальний коефіцієнт кореляції:

$$R_c = \sqrt{1 - \frac{0.586^2}{23.54^2}} = 0.99969.$$

Використовуючи $s_0 = 0.586 \%$ і діагональні елементи розрахованої вище інформаційно-коваріаційної матриці, розрахуємо за формулою (12.20) стандартні відхилення для параметрів:

$$s_{b1} = 0.586 \times \sqrt{2.17576} = 0.861.$$

 $s_{b2} = 0.586 \times \sqrt{0.0002229} = 0.0087.$

Підсумкові результати обробки експериментальних даних за допомогою МНК мають вигляд:

$$b^{1} = 0.775, s^{b1} = 0.861;$$
 $b^{2} = 0.9937, s^{b2} = 0.0087,$
 $s_{0} = 0.586;$ $R_{c} = 0.99969.$

12.9.2. Дослідження значимості впливу швидкості і сили пресування на однорідність маси й однорідність дозування одиниць ядер таблеток дезлоратадину

На стадії фармацевтичної розробки таблеток дезлоратадину виникла необхідність оцінити значимість впливу двох факторів — сили 2 пресування (x) і швидкості таблетування (x) — на однорідність маси (y) і однорідність дозованих одиниць (y) ядер таблеток перед їх покриттям



плівковою оболонкою. Для цього зручно застосувати кореляційний двофакторний аналіз, використовуючи як функцію відгуку відповідні відносні дисперсії:

$$RSD_1^2 = y_1 = b_{11} + b_{12} \times x_2 + b_{13} \times x_3.$$
(12.11-2.1)

$$RSD_2^2 = y_2 = b_{21} + b_{22} \times x_2 + b_{23} \times x_3.$$
(12.II-2.2)

Тут

 x_2 — сила пресування, кH; x_3 — швидкість пресування, табл./хв. $y_1 = RSD_1^2$ — відносна дисперсія маси ядер таблеток; $y_2 = RSD_2^2$ — відносна дисперсія дозованих одиниць ядер таблеток. Для отримання прямих (12.П-2.1) i (12.П-2.2) використовували ЛМНК, розділі 12.5. Оскільки є вільний член (b_1) , описаний V то

співвідношеннях (12.П-2.1) і (12.П-2.2) покладали $x_1 = 1$. Наведений нижче алгоритм легко реалізується в *Excel*®, що забезпечує простежуваність розрахунків.

Вихідні дані наведені в Табл. 12.П-2.1.

Таблиця 12.П-2.1

y

Вихідні дані залежності однорідності маси й однорідності дозованих ОДИниць від сили і швидкості пресування

Nº	Сила пресування	Швидкість пресування	Однорідність маси		Однорідність дозованих одиниць	
	\boldsymbol{x}_{l}	x_2	RSD ₁	$y_1 = RSD_1^2$	RSD ₂	$y_2 = RSD_2^2$
1	3	10	0.60	0.3571	2.17	4.6950
2	3	35	0.40	0.1584	2.08	4.3156
3	3	60	1.10	1.2100	1.33	1.7740
4	12	10	0.89	0.7987	1.75	3.0454
5	12	35	0.70	0.4969	1.48	2.1851
6	12	60	0.60	0.3550	0.90	0.8087
7	20	10	0.80	0.6336	1.99	3.9565

8	20	35	1.30	1.6968	1.43	2.0372
9	20	60	1.19	1.4144	2.23	4.9760
			$s_{y1} =$	0.533	$s_{y2} =$	1.47

У цьому разі кількість дослідів n = 9, число параметрів прямих (12.П-2.1) і (12.П-2.2) m = 3, кількість ступенів свободи 9 - 3 = 6.

Для розрахунків за ЛМНК застосували підхід, описаний у розділі 12.5 і продемонстрований у розділі 12.7.1. Для розрахунків загальних коефіцієнтів кореляції використані значення *s*_y, наведені в Табл. 12.П-2.1.

Таблиця 12.П-2.2

N⁰	$x_1 \times x_1$	$x_2 \times x_2$	$x_3 \times x_3$	$x_1 \times x_2 = x_2 \times x_1$	$x_1 \times x_3 = x_3 \times x_1$	$x_2 \times x_3 = x_3 \times x_2$
1	1	9	100	3	10	30
2	1	9	1225	3	35	105
3	1	9	3600	3	60	180
4	1	144	100	12	10	120
5	1	144	1225	12	35	420
6	1	144	3600	12	60	720
7	1	400	100	20	10	200
8	1	400	1225	20	35	700
9	1	400	3600	20	60	1200
Сума	9	1659	14775	105	315	3675

Розрахунок матриці $x^T \times x$

Матриця $x^T \times x$ (за результатами Табл. 12.П-2.2)

9	105	315
105	1659	3675
315	3675	14775

Det матриці

 $x^T \times x = 9 \times (1659 \times 14775 - 3675 \times 3675) - 105 \times (105 \times 14775 - 315 \times 3675) + 315 \times (105 \times 3675 - 315 \times 1659) = 14647500$

Інформаційно-коваріаційна матриця $ICM = (x^T \times x)^{-1}$

Це матриця алгебраїчних доповнень елементів матриці $x^T \times x$ (див. вище), поділена на *Det*:

0.751398	-0.026882	-0.009333
-0.026882	0.002304	0.000000
-0.009333	0.000000	0.000267

Розрахункова матриця $RM = (x^T \times x)^{-1} \times x^T$

0.577419	-0.019969	-0.006667
0.344086	-0.019969	0
0.110753	-0.019969	0.006667
0.335484	0.000768	-0.006667
0.102151	0.000768	0
-0.131183	0.000768	0.006667
0.12043	0.019201	-0.006667
-0.112903	0.019201	0
-0.346237	0.019201	0.006667

Таблиця 12.П-2.3

Розрахунок вектора параметрів, стандартних відхилень і коефіцієнтів кореляції

Однорідність маси								
$RSD_1^2 = y_1 = b_{11} + b_{12} \times x_2 + b_{13} \times x_3$								
Матриця <i>RM</i> × y ₁				y ₁ ^{calc}	$(y_1^{calc} - y_1)^2$			
0.20621	-0.00713	-0.00238		0.25735	0.00995			
0.05451	-0.00316	0		0.45568	0.08837			
0.13401	-0.02416	0.00807		0.65401	0.30913			
0.26795	0.00061	-0.00533		0.60579	0.03721			
0.05076	0.00038	0		0.80412	0.09439			
-0.04657	0.00027	0.00237		1.00245	0.41921			
0.07631	0.01217	-0.00422		0.91551	0.07946			
-0.19157	0.03258	0		1.11384	0.3398			
-0.48973	0.02716	0.00943		1.31217	0.01046			
0.06188	0.03872	0.00793	← Сума	$s_{\theta}(y_{1}) = \sqrt{(\sum / 6)} =$	0.4810			
b ₁₁	b ₁₂	b ₁₃						
b ₁₁ =	0.062		$s_{b11} =$	$0.481 \times \sqrt{0.7514} = 0.417$				
$b_{12} =$	0.039		$s_{b12} =$	$0.481 \times \sqrt{0.002304} = 0.023$				

$b_{13} =$	0.0079		$s_{b13} =$	$0.481 \times \sqrt{0.000267} = 0.0079$				
$s_{y1} =$	0.533		$s_0(y_1) =$	0.481				
		$R_c(y_1) =$	√[1-(0.481 /	$(0.533)^2] = 0.432 < 0.62$	$21 = R_c^{crit}$			
Однорідність дозованих одиниць								
$RSD_2^2 = y_2 = b_{21} + b_{22} \times x_2 + b_{23} \times x_3.$								
Мат	риця <i>RM</i> × ј	<i>V</i> ₂		Y_2^{calc}	$(y_2^{calc}-y_2)^2$			
2.7109967	-0.09376	-0.0313		3.77864	0.83976			
1.4849345	-0.08618	0		3.088941	1.50467			
0.1964706	-0.03542	0.011826		2.399241	0.39098			
1.0216739	0.002339	-0.0203		3.777834	0.53650			
0.2232066	0.001678	0		3.088135	0.81552			
-0.1060928	0.000621	0.005392		2.398436	2.52713			
0.476484	0.07597	-0.02638		3.777119	0.03218			
-0.2300048	0.039116	0		3.08742	1.10299			
-1.7228809	0.095546	0.033173		2.397721	6.64764			
4.055	-0.00009	-0.0276		$s_0(y_2) = \sqrt{(\sum / 6)} =$	1.549			
b ₂₁	b 22	b 23						
$b_{21} =$	4.055		$s_{b21} =$	$1.549 \times \sqrt{0.7514} = 1.$.343			
$b_{22} =$	0.000		$s_{b22} =$	$1.549 \times \sqrt{0.002304} = 0.074$				
$b_{23} =$	-0.028		$s_{b23} =$	$S_{b23} = 1.549 \times \sqrt{0.000267} = 0.025$				
$s_{y2} =$	1.468		$s_{\theta}(y_2) =$		1.549			
		$Rc(y_2) =$	√[1-(1.549/	$[1.468)^2] = 0 < 0.621 =$	R_c^{crit}			

Результати розрахунків наведені в Табл. 12.П-2.3. У ній представлено також критичне значення загального коефіцієнта кореляції $R_c = 0.621$ для ймовірності 95 % і кількості ступенів свободи m - n = 9 - 3 = 6 (див. Табл. 11.6). Значення $R_c < 0.621$ статистично незначуще відрізняються від нуля.

Як видно з Табл. 12.П-2.3, в обох випадках коефіцієнти кореляції є статистично незначущими. Параметри b_2 і b_3 також незначуще відрізняються від нуля.

Отже, для цього обсягу експерименту і досліджуваного діапазону, результати регресійного аналізу свідчать про те, що сила і швидкість пресування статистично значуще не впливають на фармакопейні характеристики *однорідність маси* і *однорідність дозованих одиниць*.

12.9.3. Лінійний зважений метод найменших квадратів: побудова калібрувальної прямої в припущенні рівності відносних невизначеностей ординат

Під час розробки спектрофотометричної методики кількісного визначення активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) в біологічному середовищі виникла необхідність побудови калібрувального графіка залежності концентрації АФІ (y) від вимірюваної оптичної густини (x) з однаковою відносною невизначеністю результатів у широкому інтервалі концентрацій (див. Табл. 12.П-3.1). Для цього зручно застосувати ЛЗМНК, описаний у розділі 12.6, у припущенні рівності відносних стандартних відхилень (12.10-12.11).

Таблиця 12.П-3.1

	Вихідні дані Ваги		Ваги	Розрахунки за ЛЗМНК*		Розрахунки за ЛМНК**	
<i>N</i> досліду	х2, оптична густина	<i>у</i> , мкг/мл	$w = 1 / y^2$	y ^{calc}	(y - y ^{calc}) / y	y ^{calc}	$(y - y^{calc}) / y$
1	0.135	1.10	0.8264	1.13	0.0228	1.24	0.1256
2	0.269	2.15	0.2163	2.10	-0.0251	2.17	0.0115
3	0.407	3.15	0.1008	3.10	-0.0172	3.14	-0.0034
4	0.531	4.20	0.0567	3.99	-0.0489	4.01	-0.0462
5	0.635	4.80	0.0434	4.75	-0.0108	4.73	-0.0140
6	0.783	5.70	0.0308	5.82	0.0211	5.77	0.0118
7	0.893	6.50	0.0237	6.62	0.0181	6.54	0.0056
8	1.04	7.80	0.0164	7.68	-0.0150	7.56	-0.0303
9	1.18	8.30	0.0145	8.70	0.0478	8.54	0.0292
$S_y =$		2.468		$s_{\theta} = \sqrt{\sum_{\text{KB}} / (\sum_{\text{KB}} / 2)}$	0.0322		0.0537

Вихідні дані і результати розрахунків за прямою Y = b1 + b2 × x2

* y = $0.295 + 6.989 \times x_2$ (ЛЗМНК).

** y = $0.147 + 7.246 \times x_2$ (ЛМНК).

Ми будуємо калібрувальну залежність концентрації (x) від оптичної густини (y):

$$y = b_1 + b_2 \times x_2.$$

(12.П-3)

Тут x_2 і y — вектори-стовбці з Табл. 12.П-3. У цьому разі число дослідів n = 9, число параметрів прямої (12.П-4) m = 2, число ступенів свободи n - m = 7. Оскільки є вільний член, то покладаємо $x_1 = 1$.

Застосовуємо той самий алгоритм, що і в розділі 12.7.1, з урахуванням появи вагових множників.

У розрахунках припускається рівність відносних стандартних відхилень ординат, тобто допущення (12.10-12.11). Наведена нижче схема може бути легко реалізована в *Excel*[®], що забезпечує її простежуваність.

$Mampuųi x i x^T$

Ураховуючи, що в лінійній залежності (12.П-1) є вільний член *b*₁, ці матриці мають у цьому разі такий вигляд:



Таблиця 12.П-3.2

x_1	<i>x</i> ₂	w	$x_1 \times \mathbf{w} \times x_1$	$x_2 \times \mathbf{w} \times x_2$	$x_1 \times w \times x_2 = x_2 \times w \times x_1$
1	0.135	0.8264	0.8264	0.01506	0.1116
1	0.269	0.2163	0.2163	0.01565	0.0582
1	0.407	0.1008	0.1008	0.01669	0.0410

Розрахунок матриці $\mathbf{x}^{\mathrm{T}} \times \mathbf{w} \times \mathbf{x}$

		Сума	1.3291	0.1566	0.3479
1	1.180	0.0145	0.0145	0.02021	0.0171
1	1.040	0.0164	0.0164	0.01778	0.0171
1	0.893	0.0237	0.0237	0.01887	0.0211
1	0.783	0.0308	0.0308	0.01887	0.0241
1	0.635	0.0434	0.0434	0.01750	0.0276
1	0.531	0.0567	0.0567	0.01598	0.0301

Матриця $x^T \times w \times x$ (за даними Табл. 12.П-3.2)



Детермінант цієї матриці дорівнює

 $Det = 1.3291 \times 0.1566 - 0.3479^2 = 0.087133.$

Інформаційно-коваріаційна матриця (12.22)



Розрахункова матриця (12.23)

$$RM = ICM \times x^{T} \times w = \begin{bmatrix} 1.04014 & 0.15653 & 0.17388 & -0.0183 & -0.0320 & -0.0409 & -0.04185 & -0.03871 & -0.04230 \\ -1.5980 & 0.02386 & 0.22326 & 0.23280 & 0.24709 & 0.24709 & 0.22789 & 0.19511 & 0.20331 \end{bmatrix}.$$

Вектор параметрів (12.23)



Лінійна залежність, отримана за допомогою ЛЗМНК:

 $Y = 0.147 + 7.246 \times X.$

Розрахунки за цією залежністю величин Y^{calc} , відхилень $Y - Y^{calc}$ і залишкового стандартного відхилення s_0 за співвідношеннями (12.7-12.8) наведені в Табл. 12.П-3.1 (ЛЗМНК). Використовуючи вихідне стандартне відхилення ординат $s_Y = 1.468$ і розраховане значення $s_0 = 0.0322$, знайдемо за співвідношеннями (12.9) загальний коефіцієнт кореляції:

$$R_c = \sqrt{1 - \frac{0.0322^2}{1.468^2}} = 0.99992.$$

Використовуючи $s_0 = 0.0322$ і діагональні елементи розрахованої вище інформаційно-коваріаційної матриці, розрахуємо за рівняннями (12.20) і (12.22) стандартні відхилення для параметрів:

$$s_{b1} = 0.322 \times \sqrt{1.7976} = 0.254.$$

 $s_{b2} = 0.322 \times \sqrt{15.2532} = 0.740.$

Підсумкові результати обробки експериментальних даних за допомогою ЛЗМНК мають вигляд:

$$b^{1} = 0.147, s^{b1} = 0.254; b^{2} = 7.246, s^{b1} = 0.740$$

 $s_{0} = 0.0322; R_{c} = 0.99992.$

У Табл. 12.П-3.1 також наведені для порівняння результати розрахунків за звичайним (незваженим) ЛМНК (які виконані за схемою розділу 12.7.1). Як видно, значення параметрів b_1 і b_2 , розраховані за ЛЗМНК і ЛМНК, помітно різняться. Водночас відносне залишкове стандартне відхилення s_0 для ЛЗМНК (0.0322) суттєво краще, ніж для ЛМНК (0.0537). Особливо великим є відносне відхилення для першої точки, розрахованої за ЛМНК (0.1256, або 12.56 %), яке значно гірше, ніж за ЛЗМНК (0.0228, або 2.28 %).

Отже, у цьому разі калібрування з використанням ЛЗМНК дає кращі результати, ніж ЛМНК.

12.9.4. Застосування нелінійного методу найменших квадратів для опису кінетики розчинення зразків субстанції фенсукциналу з різним розміром частинок

Під час фармацевтичної розробки готових лікарських засобів (ГЛЗ) субстанції фенсукциналу (ФС) постало питання, наскільки суттєвою для фармако-технологічних показників ГЛЗ є <u>різниця</u> в кінетиці розчинення фракцій ФС різного ступеня подрібнення (розмір частинок). Чим менше розмір частинок, тим більше швидкість розчинення, що може бути критичним для технології отримання розчинів або для випробування «Розчинення» твердих лікарських засобів. З іншого боку, зменшення розміру

частинок вимагає додаткових витрат. Крім того, зменшення розміру частинок субстанції часто призводить до зменшення її стабільності. Тому це питання становить практичний інтерес.

У процесі досліджень було показано, що за фіксованого середнього розміру частинок L залежність концентрації ΦC (C(L, t) мг/л), який перейшов у розчин, від часу розчинення (t, час) описується одночастевою експоненціальною моделлю:

$$y = C(L,t) = C(L,t = \infty) \times [1 - \exp(-k \times t)], \qquad (12.\Pi-4.1)$$

яка є функцією двох параметрів: $b_1 = C(L, t = \infty)$ — екстраполяційна максимальна концентрація ФС в розчині для цього середнього розміру частинок за безкінечного часу розчинення; $b_2 = k$ — параметр, що характеризує швидкість розчинення.

Експоненціальна модель (12.П-4.1) не може бути приведена до лінійного вигляду відносно параметрів $C(L, t = \infty)$ і k, тому для опису експериментальних даних за цим рівнянням необхідно використовувати нелінійний метод найменших квадратів (НМНК), який описаний у розділах 12.7-12.8. НМНК передбачає числову оптимізацію параметрів.

Експериментальні дані залежності концентрації фенсукциналу, який перейшов до розчину (0.1 М кислота хлористоводнева), від часу розчинення для різних фракцій фенсукциналу наведені в Табл. 12.П-4.1.

Дослідження кінетики розчинення проводили для часу: t = 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90 і 120 хв. Для розрахунків за допомогою НМНК доцільно використовувати час у годинах, що також зазначено в Табл. 12.П-4.1. Це суттєво зменшує часткові похідні за параметрами, що покращує збіжність процедури оптимізації.

Таблиця 12.П-4.1

Час	Концентрація фенсукциналу в розчині, <i>у</i> = С мг/л для фракцій (мм):				Стандартне відхилення <i>s(y) = SD</i> мг/л (<i>n</i> = 3)* для фракцій (мм):			
Години (хвилин и)	0.05- 0.10	0.10- 0.16	0.16- 0.315	0.315- 0.50	0.05- 0.10	0.10- 0.16	0.16- 0.315	0.315- 0.50
0.0833 (5 хв)	4.07	5.8	4.80	4.2	1.16	1.50	0.87	0.71
0.167 (10 хв)	13.2	15.7	11.5	7.2	<u>3.06</u>	1.86	1.75	0.36

Вихідні результати дослідження кінетики розчинення в 0.1 М кислоті хлористоводневій різних фракцій фенсукциналу залежно від часу

Критерій Кокрена <i>G</i> (0.95, <i>v</i> = 2) = <i>SD</i> ² _{max} / ∑квадратів < 0.5157			0.369	0.160	0.241	0.333		
Сума квадратів				25.41	30.06	22.16	22.68	
$s_y = s_C =$	8.73	7.98	6.75	5.50				
3.0 (180 хв)	30.4	30.8	25.0	21.0	0.78	1.48	0.00	0.07
2.0 (120 хв)	29.7	30.3	25.4	19.1	0.85	2.26	1.77	0.14
1.0 (60 хв)	27.8	28.6	22.6	17.0	0.85	1.73	1.12	<u>2.75</u>
0.833 (50 хв)	27.3	27.4	22.1	15.9	1.08	<u>2.19</u>	1.60	2.63
0.667 (40 хв)	26.2	26.5	20.2	14.3	1.21	2.05	1.70	2.11
0.50 (30 хв)	24.1	24.2	18.4	12.8	1.73	1.64	1.78	1.66
0.333 (20 хв)	20.9	21.5	16.0	10.2	2.65	1.54	<u>2.31</u>	0.58

* Підкреслені максимальні значення, необхідні для перевірки гіпотези рівноточності ординат за Кокреном (Табл. 10.4).

Як видно з Табл. 12.П-4.1, стандартні відхилення не відрізняються значуще за критерієм Кокрена (див. Табл. 10.4), тобто виконуються вимоги (12.6) рівноточності ординат. Тому для розрахунків ми використовували звичайний (незважений) НМНК, описаний у розділі 12.7.

Нижче наведений приклад розрахунку за ітераційної процедури, описаної в розділі 12.7, для фракції 0.05-0.10 мм фенсукциналу. Ця процедура для двопараметричної одночастевої експоненціальної моделі (12.П-4.1) може бути легко реалізована в *Excel*[®], що забезпечує її простежуваність.

Похідні за параметрами (12.26)

Проводячи відповідне диференціювання функції (12.П-4.1) за параметрами $b_1 = C(L, t = \infty)$ і $b_2 = k$, отримаємо:

$$E_{i1} = \frac{\partial y^{calc}}{\partial b_1} = \frac{\partial C(L, t_i)}{\partial C(L, t = \infty)} = 1 - \exp(-k \times t_i), \qquad (12.\Pi-4.2)$$
$$E_{i2} = \frac{\partial y^{calc}}{\partial b_2} = \frac{\partial C(L, t_i)}{\partial k} = C(L, t = \infty) \times \exp(-k \times t_i)] \times t_i. \qquad (12.\Pi-4.3)$$

Кількість дослідів n = 9, число параметрів m = 2, число ступенів свободи n - m = 7.

Точність оптимізації $\Delta s_0 = 0.001$.

Вихідні наближення для параметрів: $b_{10} = 100$, $b_{20} = 10$.

Таблиця 12.П-4.2

N⁰	t (час)	E_{i1}	E_{i2}	$E_{i1} \times E_{i1}$	$E_{i2} \times E_{i2}$	$E_{i1} \times E_{i2} = E_{i2} \times E_{i1}$
1	0.0833	0.5652569	3.6214	0.319515	13.11461	2.047027
2	0.167	0.8117529	3.1437	0.658943	9.8830131	2.5519288
3	0.333	0.9642069	1.1919	0.929695	1.4206504	1.1492482
4	0.5	0.9932621	0.3369	0.98657	0.1134998	0.3346274
5	0.667	0.9987316	0.0846	0.997465	0.0071575	0.0844949
6	0.833	0.9997588	0.0201	0.999518	0.0004036	0.0200848
7	1	0.9999546	0.0045	0.999909	2.061E-05	0.0045398
8	2	1	4E-07	1	1.699E-13	4.122E-07
9	3	1	3E-11	1	7.881E-22	2.807E-11
Сума				7.891614	24.53936	6.191951

Розрахунок матриці $E^T \times E$

Матриця $E^T \times E$ (за даними Табл. 12.П-4.2)

7.8916	6.192
6.192	24.539

Det **матриці** $E^T \times E = 7.8916 \times 24.539 + 6.192 \times 6.192 = 155.315.$

Інформаційно-коваріаційна матриця $ICM = (E^T \times E)^{-1}$

Це матриця алгебраїчних доповнень, поділена на Det:

24.539 / 155.315	-6.192 / 155.315	=	0.1579975	-0.0398671
-6.192 / 155.315	7.8916 / 155.315		-0.0398671	0.05081042

Розрахункова матриця $RM = (E^T \times E)^{-1} \times E^T$

RM _{i1}	<i>RM</i> _{i2}
------------------	-------------------------

-0.05506591	0.1614702
0.00292371	0.1273718
0.10482425	0.0221214
0.14350177	-0.0224806
0.15442422	-0.0355178
0.15715844	-0.0388367
0.15780929	-0.0396346
0.15799745	-0.0398671
0.15799746	-0.0398671

Таблиця 12.П-4.3

Розрахунок параметрів, стандартних відхилень, коефіцієнта кореляції і їх змін

Nº	y _i	y i ^{calc}	$\Delta y_i = y_i^{calc} - y_i$	$RM_{1i} \times \Delta y_i$	$RM_{2i} imes \Delta y_i$
1	4.07	56.52569	52.45569	-2.8885201	8.4700324
2	13.2	81.175293	67.975293	0.1987401	8.6581372
3	20.9	96.420689	75.520689	7.9163996	1.6706199
4	24.1	99.326205	75.226205	10.795094	-1.6911277
5	26.2	99.87316	73.67316	11.37692	-2.6167119
6	27.3	99.975883	72.675883	11.421629	-2.8224921
7	27.8	99.99546	72.19546	11.393115	-2.8614379
8	29.7	100	70.3	11.10722	-2.8026546
9	30.4	100	69.6	10.996623	-2.7747492
$s_y =$	8.813	$s_{\theta} =$	79.680*		
$R_c = \sqrt{[}$	1 - (79.680	/ 8.813) ²] — F	е має сенсу, тобто	о дорівнює 0	
		∆b	$= \Delta C(L, t = \infty) =$	72.317**	
				$\varDelta \boldsymbol{b}_2 = \varDelta k =$	3.230**
			$\boldsymbol{b}_1 = b_{10} - \varDelta b_1 =$	100 - 72.317 =	
				27.683	
			$\boldsymbol{b_2} = b_{20} - \varDelta b_2 =$		10 - 3.230 = 6.770
			$s_{b1} =$	$79.680 \times \sqrt{0.1580} =$	
				31.67	
			$s_{b2} =$		$79.680 \times \sqrt{0.0508} =$
					17.96

* $\sqrt{(\sum \Delta y^2 / 7)}$.

** Сума наведених вище елементів.

Процедуру ітерацій повторюють, використовуючи отримані значення $b_1 = 27.683$ і $b_2 = 6.770$ замість вихідних значень $b_{10} = 100$, $b_{20} = 10$. Результати цих ітерацій наведені в Табл. 12.П-4.4.

Таблиця 12.П-4.4

Результати знаходження параметрів рівнянь 12.П-4.1 за запропонованим алгоритмом

		Ітерації								
	0	1	2	3	4	5	6			
$b_1 = C(L, t = \infty)$	100	27.683	28.64	28.168	29.737	29.788	29.788			
$\Delta \boldsymbol{b}_1 = \Delta \boldsymbol{C}(\boldsymbol{L}, \boldsymbol{t} = \infty)$	72.4	-0.954	0.472	-0.422	-0.051	-3.19×10^{-5}	-3.19×10^{-5}			
$b_2 = k$	10	6.770	1.549	2.792	3.214	3.221	3.2209			
$\Delta \boldsymbol{b}_2 = \Delta \boldsymbol{k}$	3.23	5.221	-1.243	-0.424	-0.007	1.43E ⁻⁰⁵	1.43×10^{-5}			
S ₀	79.7	4.269	7.046	2.741	1.3267	1.3254	1.32537			
Δs_0		-75.411	2.777	-4.305	-1.4143	-0.0013	-3.0×10^{-5}			
R _c	0	0.875	0.601	0.950	0.989	0.989	0.989			
ΔR_c		0.875	-0.274	0.350	0.038	0.000	0.000			
$S_{b1} = S_{C(L, t = \infty)}$	31.7	1.846	5.936	1.718	0.777	0.776	0.776			
$S_{b2} = S_k$	18.0	2.204	0.784	0.544	0.290	0.290	0.290			

Як видно, для отримання заданої точності залишкового стандартного відхилення ($\Delta s_0 < 0.001$) достатньо 6 ітерацій.

Підсумкові результати розрахунків за допомогою НМНК за рівнянням (12.П-4.1) для різних фракцій ФС, зазначених у Табл. 12.П-4.1, наведені в Табл. 12.П-4.5.

Таблиця 12.П-4.5

Метрологічні характеристики кінетики розчинення фракцій фенсукциналу з різним розміром частинок у 0.1 М кислоті хлористоводневій (t — години)

 $C(L,t) = C(L,t=\infty) \cdot [1 - \exp(-k_t \cdot t)]$

Розмір	$C(L, t = \infty)$	S _C	k _t	Sk	S ₀	R_c	Рівень
частинок,	мг/л						значимості,
ММ							<i>R</i> _c , %

Як видно, у досліджуваному проміжку часу (5-180 хв) у 0.1 М кислоті хлористоводневій спостерігається дуже значна залежність максимального ступеня розчинення фенсукциналу $C(L, t = \infty)$ від розміру частинок. Це може суттєво впливати на технологічний процес отримання рідких лікарських засобів і на виконання фармакопейного тесту «Розчинення» для твердих лікарських засобів.