әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті
Химия және химиялық технология факультеті
Органикалық заттар , табиғи қоспалар мен полимерлер химиясы және технологиясы кафедрасы

«Полимерлі фармацевтикалық препараттардың сапасын бақылау» пәні бойынша

3-Дәріс. Фармацевтикалық өнімдердің сапасын бақылауда талдау нәтижелерін статистикалық өңдеу әдістері

PhD, қауымд.проф. Махаева Данэля Нурлановна

Жоспар

1. Фармацевтикалық талдауда статистикалық өңдеудің маңызы
2. Аналитикалық өлшеулердегі қателіктер
3. Өлшеу нәтижелерінің негізгі сипаттамалары
4. Деректердің орталық тенденция көрсеткіштері
5. Нәтижелердің шашырауын сипаттайтын көрсеткіштер
6. Орташа мәннің стандартты қатесі және еркіндік дәрежесі
7. Стьюдент коэффициенті және сенімділік интервалы
8. Абсолюттік және салыстырмалы қателіктер
9. Нәтижелерді графикалық өңдеу және ұсыну
10. Статистикалық өңдеу нәтижелері бойынша сапаны бағалау

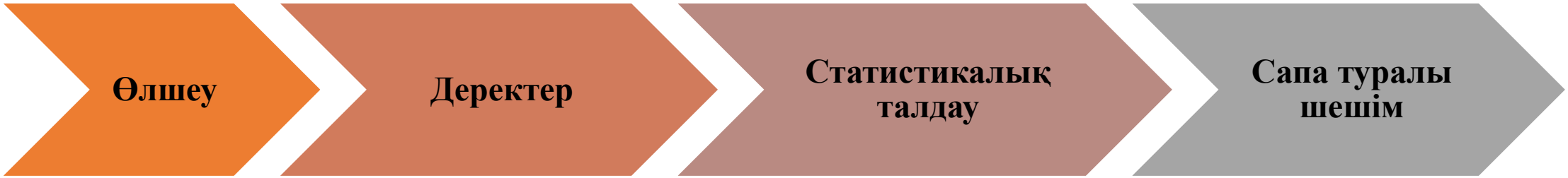
Фармацевтикалық талдауда статистиканың маңызы

- **Неліктен статистикалық өңдеу қажет?**
- Кез келген аналитикалық өлшеу белгілі бір өзгергіштікпен орындалады. Мысалы, бір полимер ерітіндісінің тұтқырлығын бірнеше рет өлшегенде:
- **124 мПа·с, 127 мПа·с, 126 мПа·с, 125 мПа·с, 128 мПа·с және 126 мПа·с**
- Нәтижелердің әртүрлі болуының себептері:
- өлшеу құралдарының шектеулі дәлдігі;
- аналитиктің әрекетіндегі айырмашылық;
- температура және сыртқы орта әсері;
- сынаманың біртектілігі;
- әдістеменің ерекшеліктері;
- кездейсоқ факторлар.

Статистика дегеніміз не?

Статистика - деректерді жинау, ұйымдастыру, талдау, интерпретациялау және нәтижелерді ұсыну әдістерін зерттейтін ғылым.

- **Фармацевтикалық бақылауда:**



Статистика - эксперимент нәтижесінен дұрыс қорытынды жасау құралы.

Өлшеу нәтижесі және статистикалық қате

Аналитикалық нәтиже кездейсоқ өзгергіштікке ие. Қарапайым түрде:

$$T = t + e$$

мұнда:

T — бақыланған/өлшенген нәтиже;

t — өлшенетін шама;

e — кездейсоқ қате немесе вариация.

Кездейсоқ статистикалық қате — «дұрыс емес өлшеу» деген сөз емес. Ол өлшеу жүйесіне тән кездейсоқ өзгерістердің белгісіздігін сипаттайды.

Аналитикалық қателіктердің түрлері

1. **Өрескел қателік.** Өлшеу немесе есептеу кезіндегі айқын қате.

- **Мысал:**
  0,1 г орнына 1,0 г өлшеу.

2. **Жүйелік қателік.** Нәтижені белгілі бір бағытта тұрақты ығыстырады. Мысал: дұрыс калибрленбеген таразы барлық нәтижені жоғары көрсетеді.

3. **Кездейсоқ қателік.** Нәтижелердің әр өлшеуде кездейсоқ өзгеруі. Мысал: тұтқырлықты қайталап өлшегенде 124; 126; 125; 127 мПа·с алу.

Қайталап өлшеу кездейсоқ қателіктің әсерін азайтуға көмектеседі, бірақ жүйелік қателікті автоматты түрде жоймайды.

Дәлдік пен нақтылық

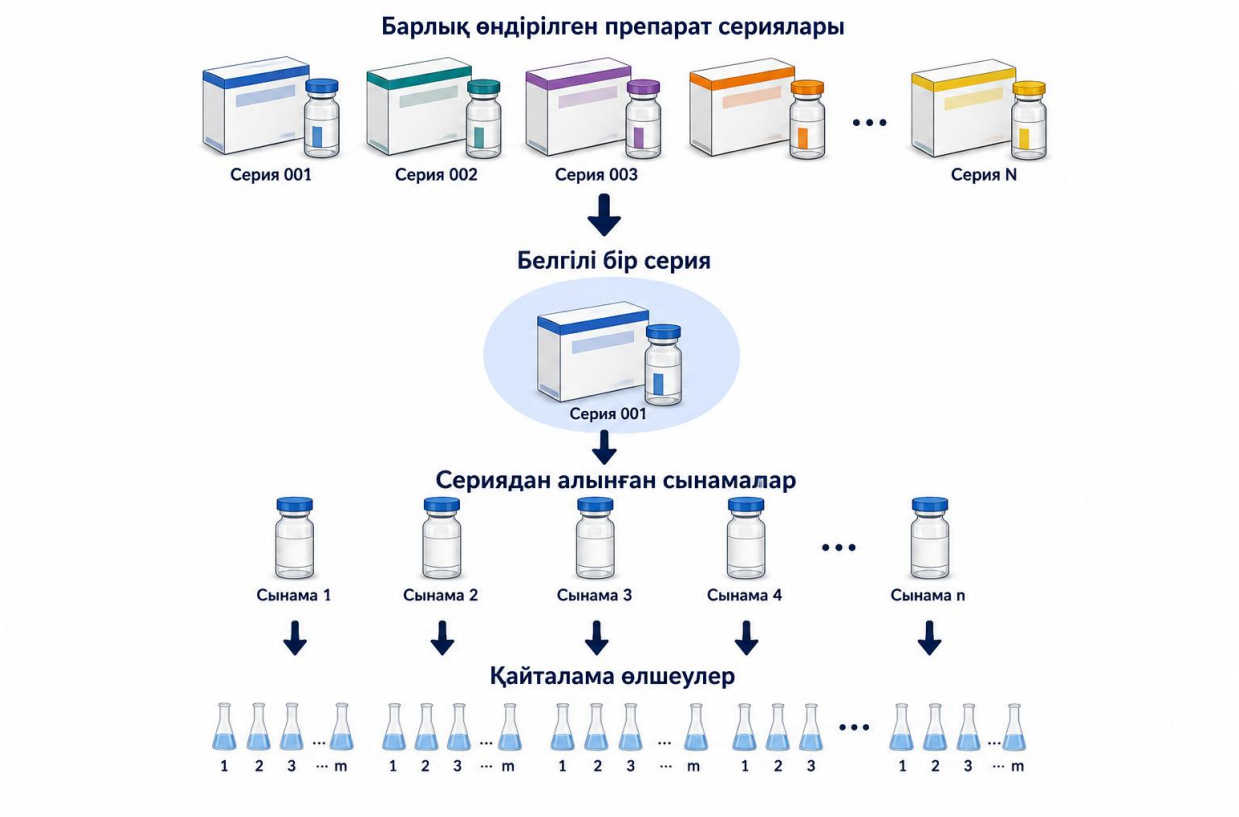


- **Дәлдік (Accuracy) - өлшенген нәтижелердің шын немесе қабылданған эталондық мәнге жақындығы.**
- **Нақтылық (Precision)- қайталама өлшеу нәтижелерінің бір-біріне жақындығы.**
- **Мысалы:** эталондық мән = **100 мг**
- **99,9; 100,1; 100,0 мг** → жоғары дәлдік және жоғары нақтылық
- **105,0; 105,1; 105,0 мг** → жоғары нақтылық, бірақ төмен дәлдік.



Бас жиынтық және таңдама

- **Бас жиынтық (Population) -** зерттелетін барлық объектілердің жиынтығы.
- **Таңдама (Sample) -** бас жиынтықтан зерттеу үшін алынған шектеулі объектілер жиынтығы.



Деректерді ұйымдастыру

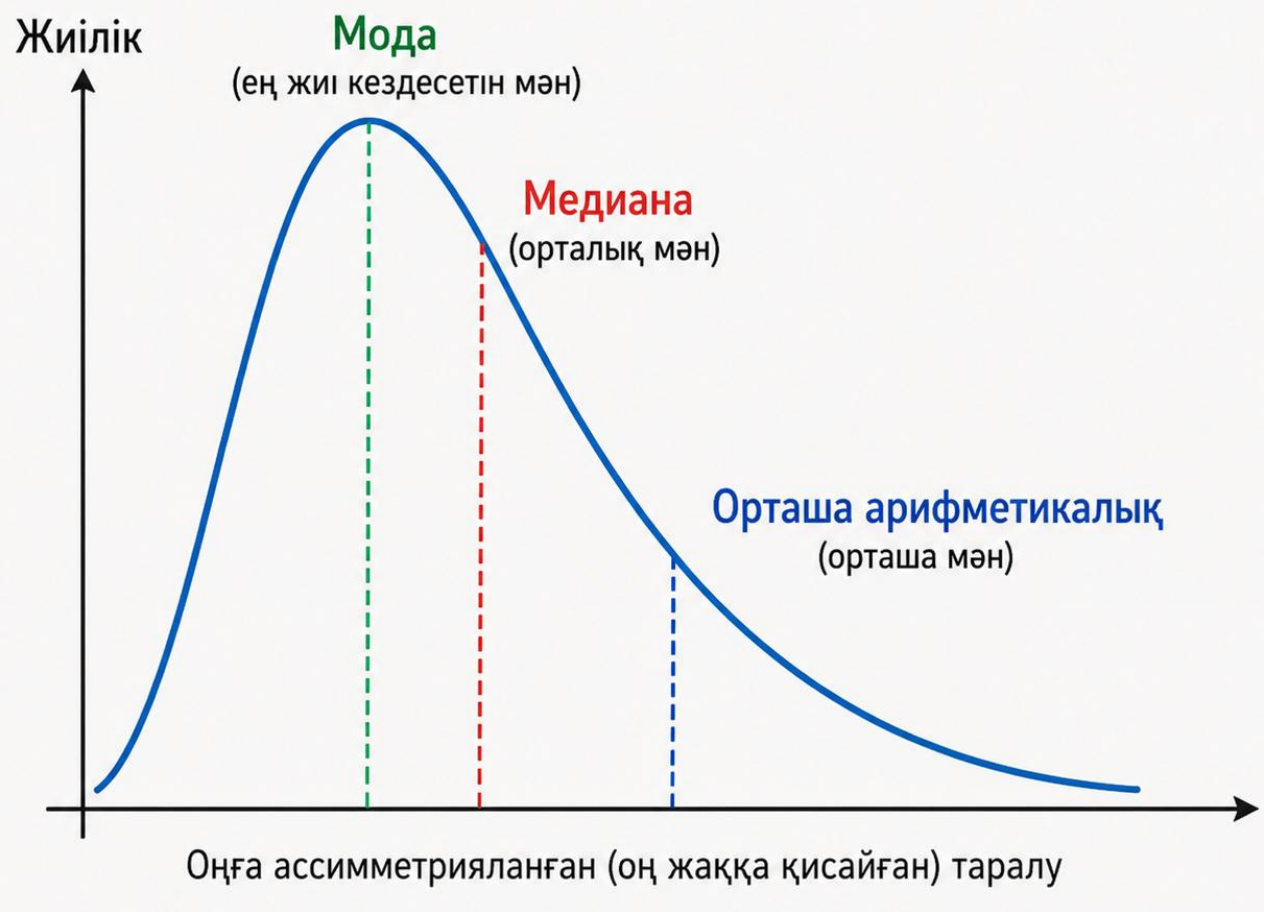
Статистикалық өңдеудің бастапқы кезеңдері



Статистика сапасыз немесе дұрыс алынбаған бастапқы деректерді түзете алмайды.

Орталық тенденция көрсеткіштері

- Деректер жиынтығының орталық деңгейін сипаттайтын негізгі көрсеткіштер:



Мода - ең жиі кездесетін мән.
Медиана — реттелген қатардың ортасындағы мән.
Орташа арифметикалық - барлық нәтижелердің қосындысын олардың санына бөлу арқылы есептеледі.

Орташа арифметикалық мән

- **Орташа арифметикалық мән** - барлық өлшеу нәтижелерінің қосындысын өлшеулер санына бөлу арқылы алынатын көрсеткіш.

$$\overline{x} = \frac{\sum_{i=1}^{n} x_i}{n}$$

№	x_i, мПа·с
1	124
2	127
3	126
4	125
5	128
6	126

ПВП ерітіндісінің тұтқырлығы:

$$\overline{\eta} = \frac{124+127+126+125+128+126}{6} = 126 \text{ мПа*с}$$

Медиана

Медиана - реттелген деректер қатарының ортасында орналасқан мән.

1) 6 ӨЛШЕМ (ЖҰП САН)

Бір сериядан кездейсоқ таңдалған 6 таблетканың массасы (мг).

Таблетка нөмірі	1	2	3	4	5	6
Масса (мг)	502	496	505	499	503	500

1-қадам. Өсу ретімен орналастырамыз:

496, 499, **500**, **502**, 503, 505

ортасындағы екі мән

2-қадам. Медианаңы табамыз:

$$Me = \frac{x_{n/2} + x_{(n/2)+1}}{2}$$

мұндағы n – деректер саны (жұп сан)

$$\text{Me} = \frac{500 + 502}{2} = \frac{1002}{2} = 501 \text{ мг}$$

Жауабы: медиана = **501 мг**

2) 7 ӨЛШЕМ (ТАҚ САН)

Бір сериядан кездейсоқ таңдалған 7 таблетканың массасы (мг).

Таблетка нөмірі	1	2	3	4	5	6	7
Масса (мг)	496	502	499	505	498	503	500

1-қадам. Өсу ретімен орналастырамыз:

496, 498, 499, **500**, 502, 503, 505

ортасында тұрған мән

2-қадам. Медианаңы табамыз:

$$Me = x_{\frac{n+1}{2}}$$

мұндағы n – деректер саны (тақ сан)

$$\text{Me} = x_{\frac{7+1}{2}} = x_4 = 500 \text{ мг}$$

Жауабы: медиана = **500 мг**

Ереже:

- Егер өлшемдер саны жұп (n) болса, медиана – ортасындағы екі мәннің арифметикалық ортасы.
- Егер өлшемдер саны тақ (n) болса, медиана – дәл ортасында тұрған мән.

Дисперсия және стандартты ауытқу

Дисперсия - жиындағы көрсеткіштердің шашыраңқылығын сипаттайтын шама.

$$s^2 = \frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n-1}$$

Стандартты ауытқу – SD - бұл статистикалық мәліметтердің орташа мәннен қаншалықты алшақ жатқанын өлшейтін маңызды көрсеткіш.

$$s = SD = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$$

мұнда:

- x_i — жеке өлшеу;
- $\bar{x}$ — орташа мән;
- n — өлшеулер саны;
- n-1 — еркіндік дәрежесі.

Стандарттық ауытқу мәні аз болса, нәтижелер бір-біріне жақын немесе нақтылық жоғары
Стандарттық ауытқу мәні көп болса, нәтижелердің шашырауы жоғары немесе нақтылық төмен

Стандарттық ауытқу есептеу мысалы

- ПВП ерітіндісінің тұтқырлығы 124; 127; 126; 125; 128; 126 мПа·с
- Бұған дейін: $\bar{x}$ = 126 мПа·с

$$s = SD = \sqrt{\frac{\sum(x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$$

(x_i)	($x_i - \bar{x}$)	($x_i - \bar{x}$)^2
124	−2	4
127	+1	1
126	0	0
125	−1	1
128	+2	4
126	0	0

$$\sum(x_i - \bar{x})^2 = 10$$

$$SD = \sqrt{\frac{10}{6-1}}$$

Нәтиже: 126±1,41 мПа*с

Салыстырмалы стандартты ауытқу — RSD
RSD (%)

- RSD — стандартты ауытқудың орташа мәнге қатынасын пайызбен көрсететін салыстырмалы көрсеткіш.
- **Біздің мысал:**
- $\bar{x}$ =126 мПа*с
- SD=1,41
- RSD=126*1,41×100 RSD=1,12%
- **RSD ↓ → вариация коэффициенті↓ → нақтылық↑**
- RSD аналитикалық нәтижелердің салыстырмалы өзгергіштігін сипаттау үшін қолданылады.

Стандартты қате және еркіндік дәрежесі

- Орташа мәннің стандартты қатесі:

$$\boxed{SE = \frac{SD}{\sqrt{n}}}$$

- Ол орташа мәннің бас жиынтық орташа мәнін қаншалықты дәл бағалайтынын сипаттайды.
- **Мысал:**

$$SD = 1,41$$

$$n = 6$$

$$SE = \frac{1,41}{\sqrt{6}}$$

$$\boxed{SE = 0,58}$$

- Еркіндік дәрежесі:

$$\boxed{f = n - 1}$$

$$f = 6 - 1 = 5$$

- Өлшеулер саны артқан сайын орташа мәннің стандартты қатесі азаяды.

Стьюдент коэффициенті

- Стьюдент коэффициенті **t** шағын таңдамадағы орташа мән үшін **сенімділік интервалын есептеуде** қолданылады.
- Ол екі факторға тәуелді: **сенімділік ықтималдығы P; еркіндік дәрежесі f.**

Таблица_критических_значений_Стьюдента

A1 df

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1	**df**	**0.8**	**0.9**	**0.95**	**0.98**	**0.99**	**0.995**	**0.998**	**0.999**
2	1	1.37638192	3.077683537	6.313751515	15.89454484	31.82051595	63.65674116	159.1528487	318.308839
3	2	1.060660172	1.885618083	2.91998558	4.848732214	6.964556734	9.924843201	15.76391455	22.32712477
4	3	0.978472312	1.637744354	2.353363435	3.48190876	4.540702859	5.84090931	8.052613075	10.21453185
5	4	0.940964577	1.533206274	2.131846786	2.998527873	3.746947388	4.604094871	5.951372849	7.17318222
6	5	0.91954378	1.475884049	2.015048373	2.756508522	3.364929999	4.032142984	5.030244405	5.893429531
7	6	0.905703285	1.439755747	1.943180281	2.612241847	3.142668403	3.707428021	4.524127925	5.207626239
8	7	0.896029644	1.414923928	1.894578605	2.516752424	2.997951567	3.499483297	4.207124557	4.785289629
9	8	0.888889518	1.39681531	1.859548038	2.44898499	2.896459448	3.355387331	3.990950391	4.500790934
10	9	0.88340386	1.383028738	1.833112933	2.398440985	2.821437925	3.249835542	3.83451027	4.296805663
11	10	0.879057829	1.372183641	1.812461123	2.359314624	2.763769458	3.169272673	3.716235501	4.143700494
12	11	0.875529978	1.363430318	1.795884819	2.328139833	2.718079184	3.105806516	3.62376935	4.024701038
13	12	0.872609292	1.356217334	1.782287556	2.302721684	2.680997993	3.054539589	3.549543705	3.929633265
14	13	0.870151534	1.350171289	1.770933396	2.281603564	2.650308838	3.012275839	3.488673028	3.851982391
15	14	0.868054782	1.345030374	1.761310136	2.263781279	2.624494068	2.976842734	3.43786663	3.787390238
16	15	0.866244973	1.340605608	1.753050356	2.248540292	2.602480295	2.946712883	3.394829032	3.732834425
17	16	0.864667002	1.336757167	1.745883676	2.235358431	2.583487185	2.920781622	3.357911267	3.686154793
18	17	0.863279017	1.33337939	1.739606726	2.223845308	2.566933984	2.89823052	3.325898841	3.64576738
19	18	0.862048668	1.330390944	1.734063607	2.213703252	2.55237963	2.878440473	3.297877828	3.610484885
20	19	0.86095055	1.327728209	1.729132812	2.204701351	2.539483191	2.860934606	3.273147509	3.579400149

n=6
f=6−1=5
P=0,95

t коэффициенті сенімділік ықтималдығы артқанда өседі, ал еркіндік дәрежесі азайғанда да жоғарылайды; оның мәндері кестелік түрде беріледі.

Сенімділік интервалы

Сенімділік интервалы - бас жиынтықтың бағаланатын параметрі орналасуы мүмкін диапазонды бағалау.

Орташа мән үшін $\bar{x} \pm t\frac{SD}{\sqrt{n}}$ $\bar{x} \pm t \cdot SE$

Біздің мысал:

$$\bar{x} = 126$$

$$SD = 1,41$$

$$n = 6$$

$$t = 2,571$$

$$SE = 0,58$$

Сенімділік шегі:

$$\Delta x = 2,571 \times 0,58$$

$$\Delta x \approx 1,48$$

Сондықтан 126 ± 1,48 мПа*с

Немесе 124,52-127,48 мПа*с

Абсолюттік және салыстырмалы қателік

- **Абсолюттік қателік - ө**лшенген мән мен қабылданған/эталондық мәннің айырмасы:

$$\Delta x = x - x_{\text{ref}}$$

- **Салыстырмалы қателік**

$$\delta(\%) = \frac{x - x_{\text{ref}}}{x_{\text{ref}}} \times 100$$

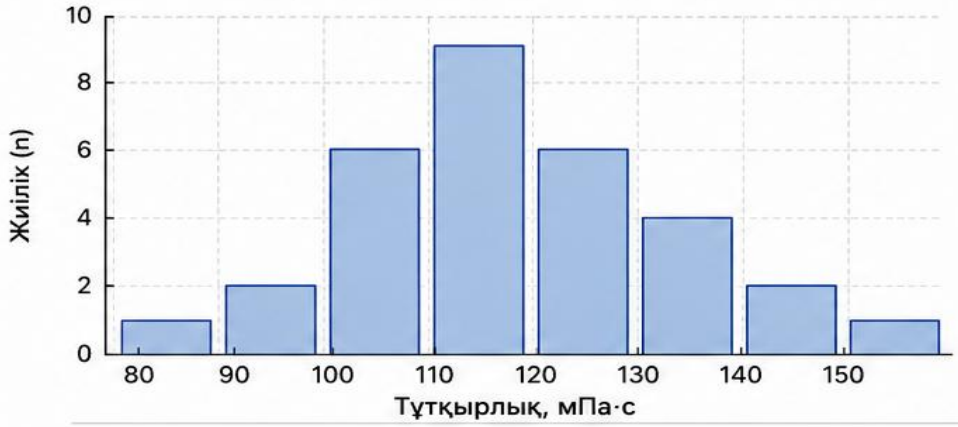
- Мысалы: эталондық мән x_{ref} – 100 мг
- Өлшенген мән x=98 мг
- Абсолюттік қателік Δx=98-100=-2 мг
- Салыстырмалы қателік δ=-2/100*100= -2 %
- Өлшеу нәтижесі эталондық мәннен 2% төмен

Нәтижелерді графикалық өңдеу

X — серия нөмірі (партия) Y — полимер ерітіндісінің тұтқырлығы (мПа·с)

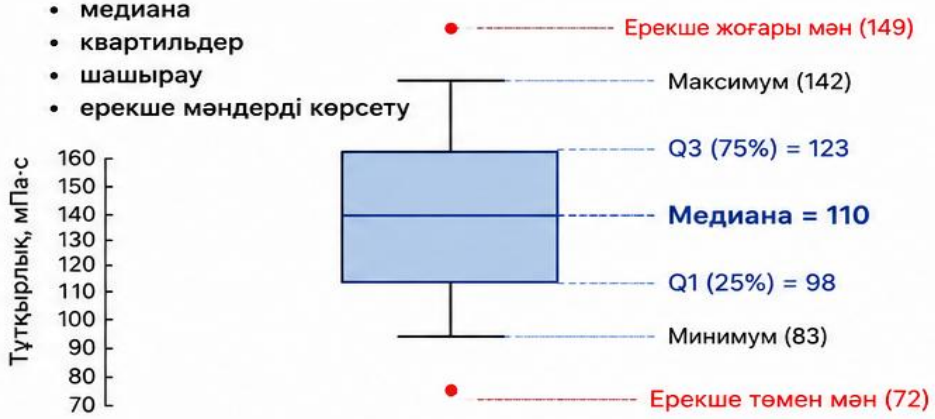
1. ГИСТОГРАММА

Деректердің таралуын көрсету



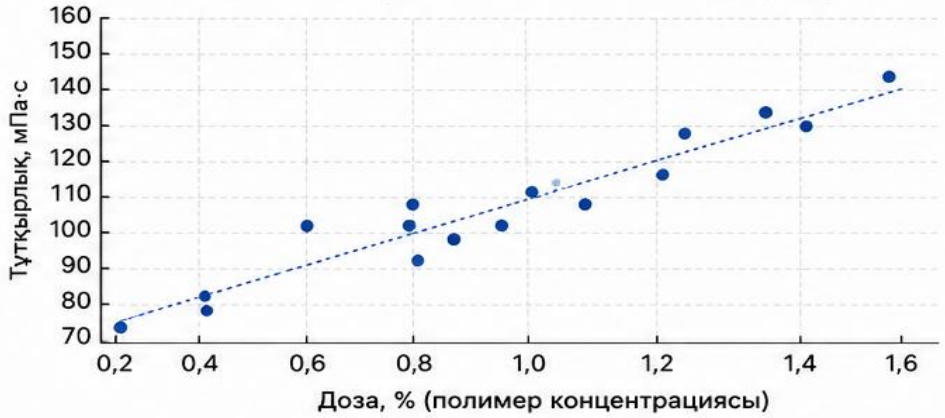
2. BOX-PLOT

- медиана
- квартильдер
- шашырау
- ерекше мәндерді көрсету



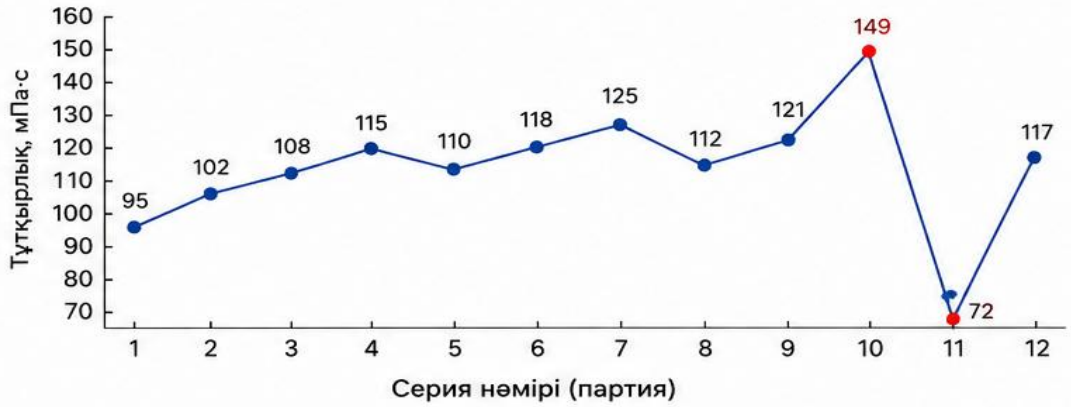
3. SCATTER PLOT

Екі айнымалы арасындағы байланысты көрсету



4. СЫЗЫҚТЫҚ ГРАФИК

Уақыт бойынша немесе сериялар бойынша өзгерісті көрсету



Нәтижелердің қабылдау критерийлеріне сәйкестігін бағалау

Статистикалық өңдеу → сапа туралы шешім
Мысалы:
Карбомер гелінің тұтқырлығы бойынша:
$\bar{x}$ =126 мПа*с
SD=1,41 мПа*с
RSD=1,12%
Сенімділік интервалы 95%=124,52−127,48 мПа*с
Егер спецификация: 120−135 мПа*с
болса: **Нәтиже → белгіленген диапазонға сәйкес келеді.**
Бірақ:
Статистикалық өңдеу спецификацияны алмастырмайды.
Қорытынды әрқашан **белгіленген қабылдау критерийлерімен және қолданылатын нормативтік талаптармен** салыстыру негізінде жасалады.
Фармацевтикалық статистикада статистикалық әдістер сапа бақылауы мен нормативтік талаптарға сәйкестікті бағалауды негіздеуге көмектеседі.

Қорытынды

- 1. Статистикалық өңдеу фармацевтикалық талдау нәтижелерінің сенімділігін бағалауға мүмкіндік береді.
- 2. Өлшеу қателіктерін анықтау және азайту аналитикалық нәтижелердің сапасын арттырады.
- 3. Орташа мән, SD және RSD нәтижелердің өзгергіштігі мен нақтылығын сипаттайды.
- 4. Сенімділік интервалы мен Стьюдент коэффициенті эксперименттік деректердің статистикалық сенімділігін бағалауға көмектеседі.
- 5. Статистикалық талдау нәтижелері дәрілік препараттардың сапасын нормативтік талаптарға сәйкестігі бойынша бағалаудың маңызды негізі болып табылады.