Казахский национальный университет имени аль-Фараби
Факультет медицины и здравоохранения
Кафедра фундаментальной медицины

Лекция 5.1

Дробный факторный эксперимент. Дробные реплики. Полуреплики

Дисциплина: Дизайн экспериментов в разработке лекарственных средств (DERLS 5208)

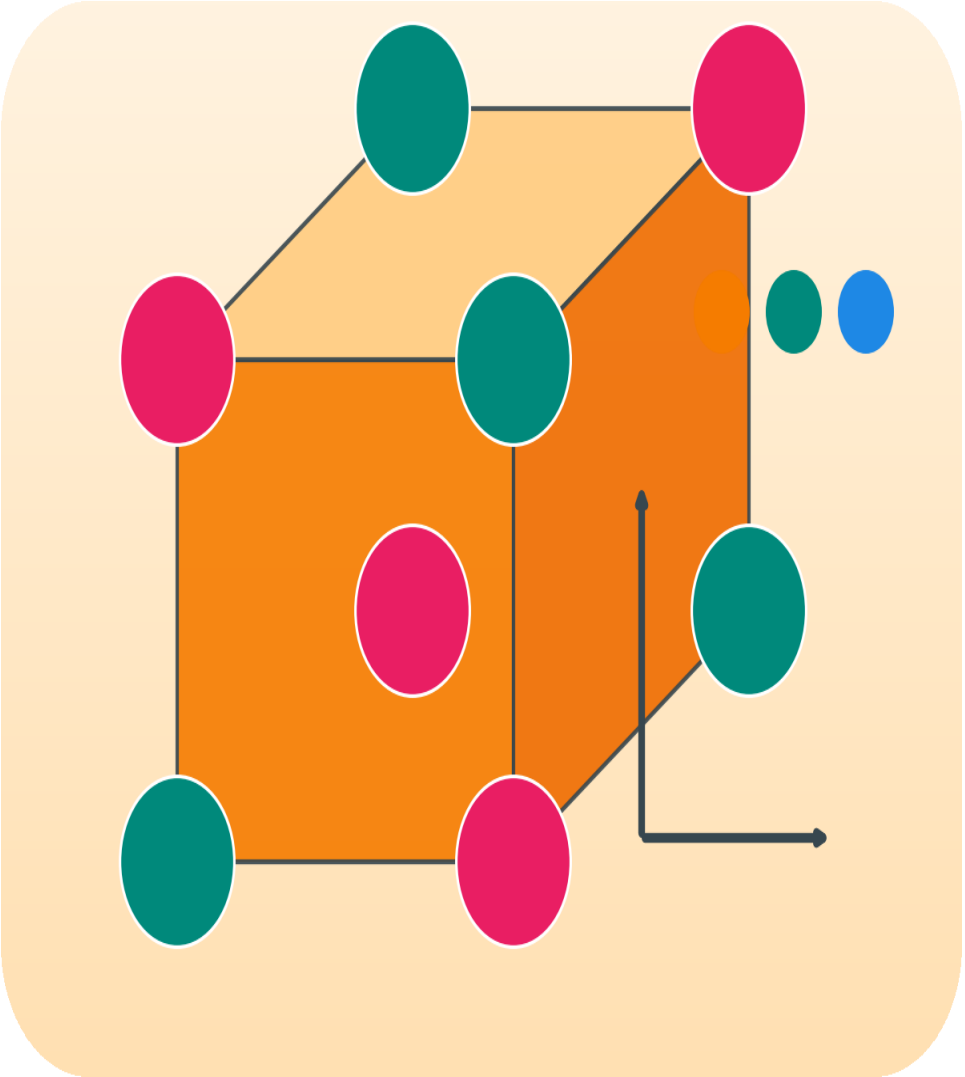
Образовательная программа: 7M10117 – Фармация (магистратура)

Лектор: PhD, ассоциированный профессор Калыкова А.С.

Алматы, 2026

Цель

Освоить принципы дробного факторного эксперимента (ДФЭ): построение дробных реплик, выбор генерирующих соотношений, понятия смешивания эффектов и разрешающей способности плана; научиться строить и интерпретировать полуреплики.

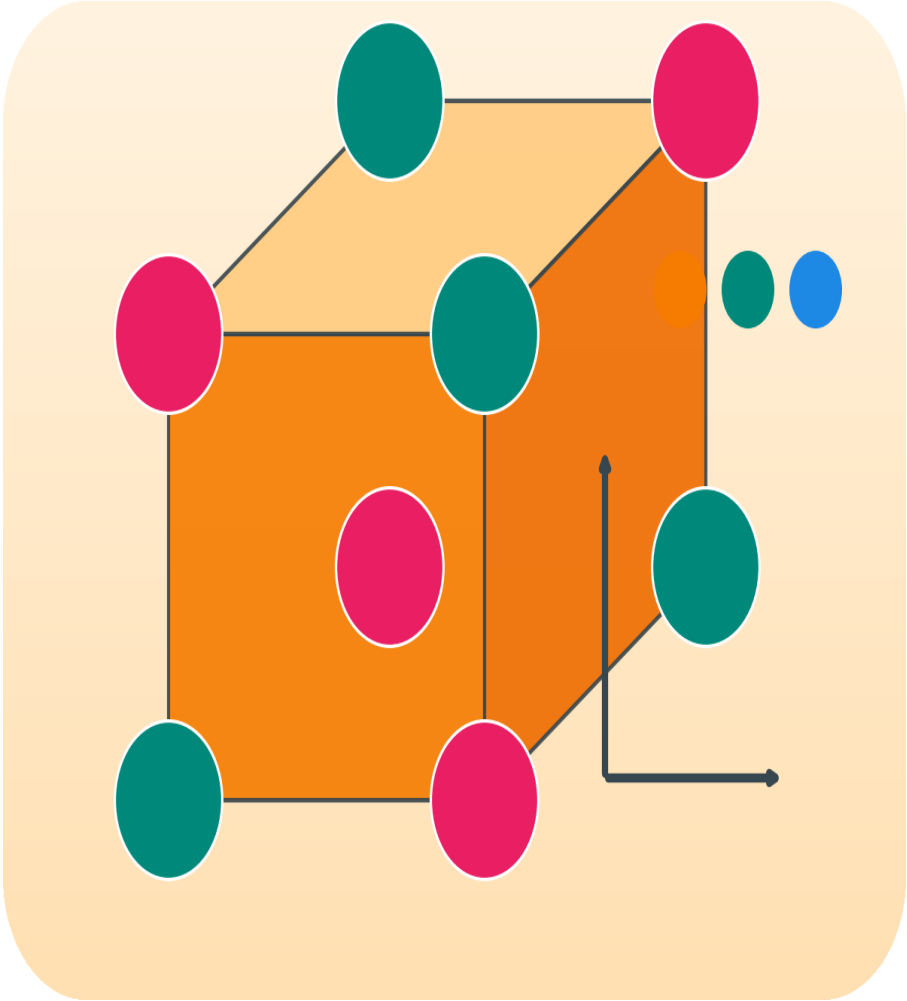


Вопросы для обсуждения

- Зачем нужен дробный факторный эксперимент и какой ценой достигается экономия опытов?
- Как построить полуреплику 2^(3–1) и что такое определяющий контраст?
- Что означают разрешающая способность III, IV и V?

Проблема числа опытов в полном факторном эксперименте

- ПФЭ 2^k требует N = 2^k опытов: при k = 3 – 8 опытов, k = 5 – 32, k = 7 – 128.
- Часть эффектов высокого порядка (тройные и более) на практике пренебрежимо мала.
- Принцип разреженности эффектов: основной вклад дают главные эффекты и двухфакторные взаимодействия.
- Дробный факторный эксперимент использует только часть (1/2, 1/4, …) опытов полного плана и позволяет оценить главные эффекты.



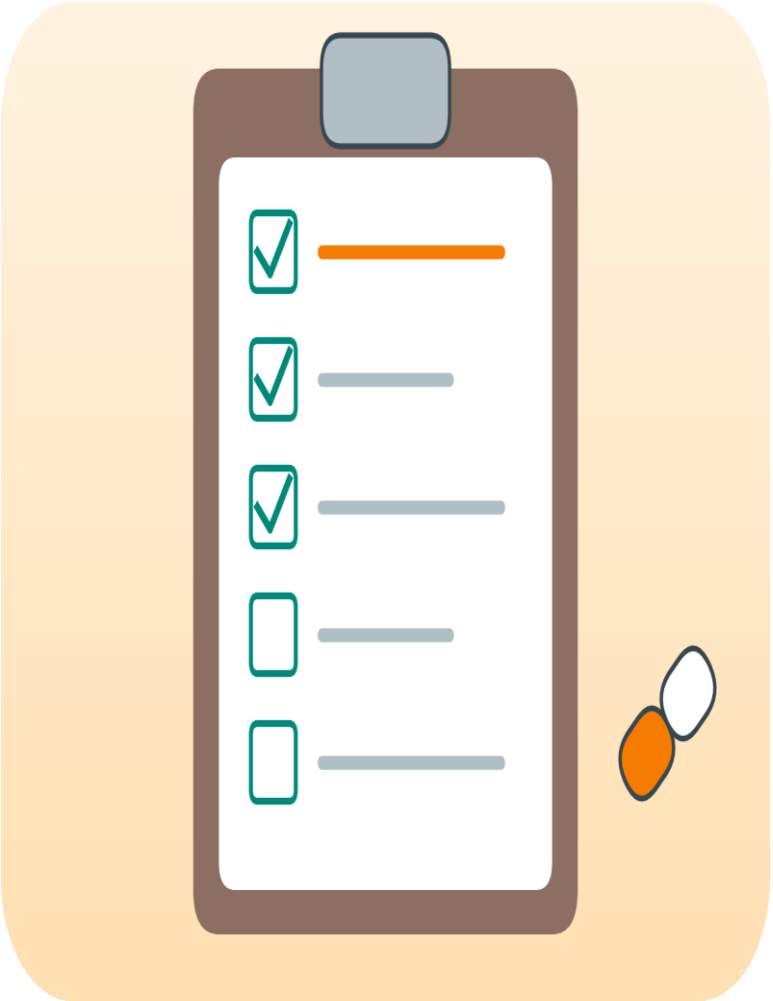
Число опытов: ПФЭ и дробные реплики

Факторов k	ПФЭ 2^k	Реплика	Число опытов	Разрешение
3	8	2^(3–1) – полуреплика	4	III
4	16	2^(4–1) – полуреплика	8	IV
5	32	2^(5–1) – полуреплика	16	V
7	128	2^(7–4) – 1/16 реплики	8	III
15	32 768	2^(15–11)	16	III

Обозначение 2^(k–p): k факторов, 2^(k–p) опытов, p – число генерирующих соотношений (Box, Hunter, 1961).

Построение полуреплики 2^(3–1): алгоритм

1. **Основа плана** полный план 2^2 для факторов x1 и x2 (4 опыта).
2. **Генерирующее соотношение** x3 = x1·x2 – столбец третьего фактора равен произведению столбцов x1 и x2.
3. **Определяющий контраст** умножаем обе части на x3: I = x1·x2·x3.
4. **Матрица плана** (–,–,+), (+,–,–), (–,+,–), (+,+,+) – главная полуреплика.
5. **Оценка эффектов** по столбцам, как в ПФЭ: b_j = Σ(x_ij·y_i)/N.



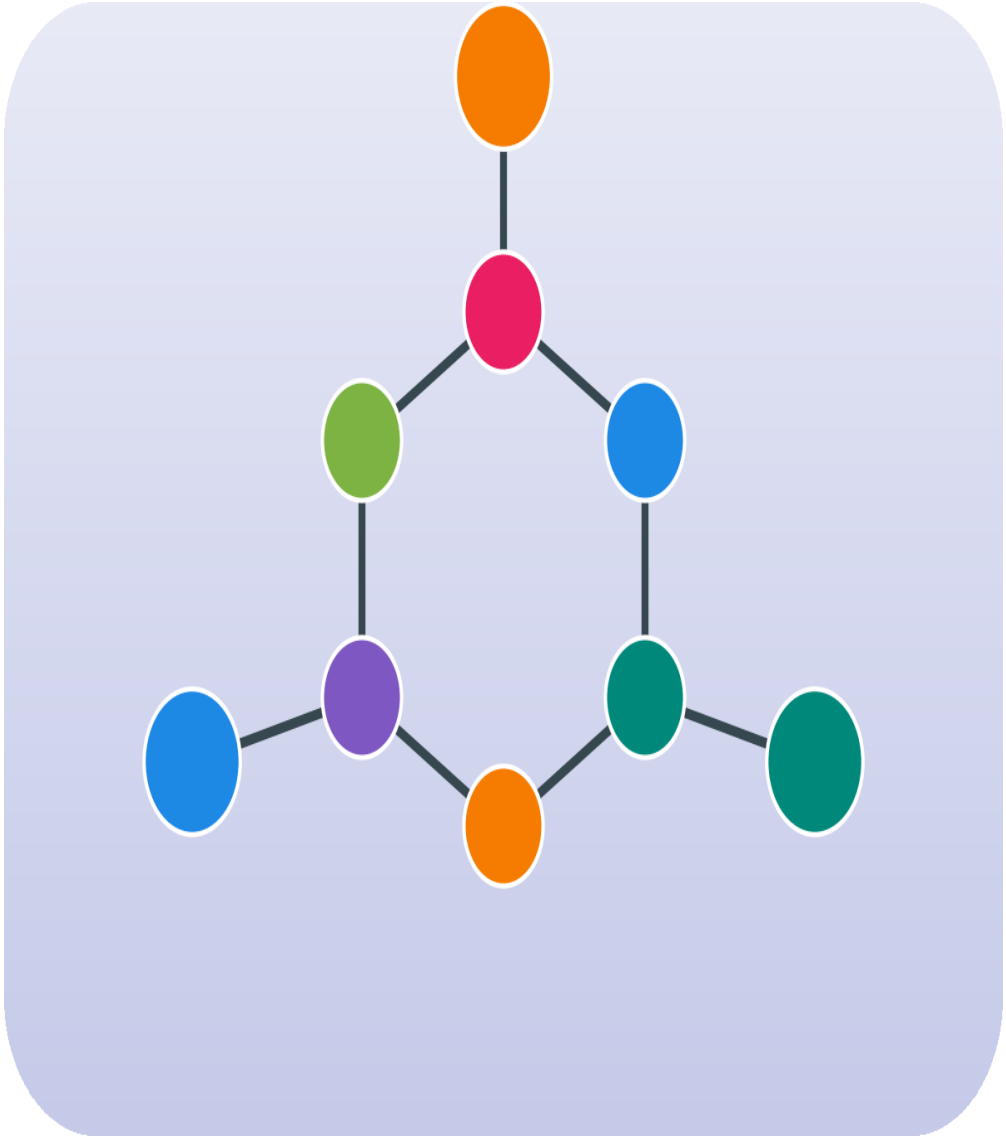
Матрица полуреплики 2^(3–1) с x3 = x1x2

Опыт	x1	x2	x3 = x1x2	Отклик y
1	–1	–1	+1	y1
2	+1	–1	–1	y2
3	–1	+1	–1	y3
4	+1	+1	+1	y4

Это «главная» полуреплика с определяющим контрастом I = +x1x2x3. Реплика x3 = –x1x2 (I = –x1x2x3) – «побочная»; обе дополняют друг друга до полного плана.

Смешивание эффектов (aliasing)

- В дробной реплике одна оценка отражает сумму нескольких эффектов, которые «смешаны» (aliased).
- Для I = x1x2x3: x1 смешан с x2x3; x2 – с x1x3; x3 – с x1x2.
- Правило: умножить интересующий эффект на определяющий контраст (квадрат любого x равен 1).
- Если взаимодействием можно пренебречь, оценка относится к главному эффекту.



Разрешающая способность планов

01

Разрешение III

Главные эффекты смешаны с двухфакторными взаимодействиями. Для скрининга.

02

Разрешение IV

Главные эффекты свободны от двухфакторных; двухфакторные смешаны между собой.

03

Разрешение V

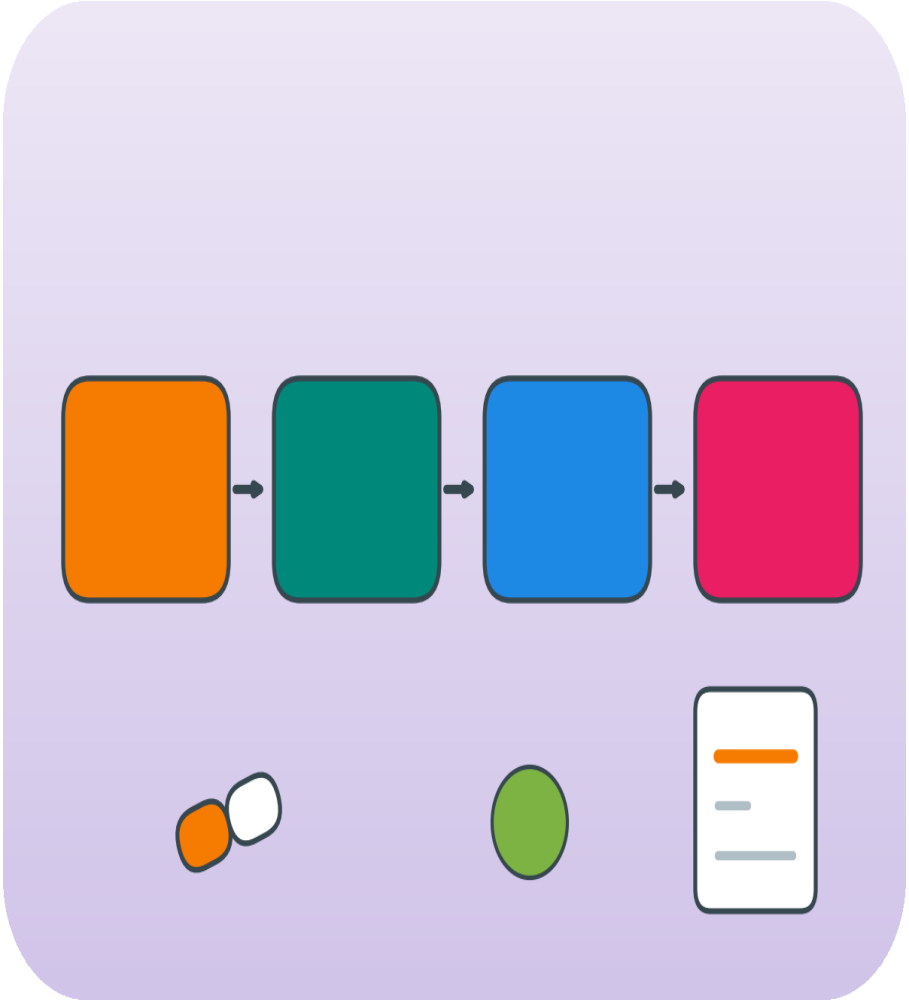
Главные эффекты и двухфакторные взаимодействия оцениваются без смешивания друг с другом.



Разрешение равно длине кратчайшего слова в определяющем соотношении; пример: I = x1x2x3x4 для 2^(4–1) даёт IV.

Выбор полуреплики и генерирующих соотношений

- Приписывать новому фактору взаимодействие самого высокого порядка, которым можно пренебречь (например, x4 = x1x2x3).
- Выбирать план с наибольшей разрешающей способностью.
- Главная и побочная полуреплики эквивалентны по информативности; различаются знаком смешанных эффектов.
- Критерий качества: максимальное разрешение и минимальная аберрация (число слов минимальной длины).



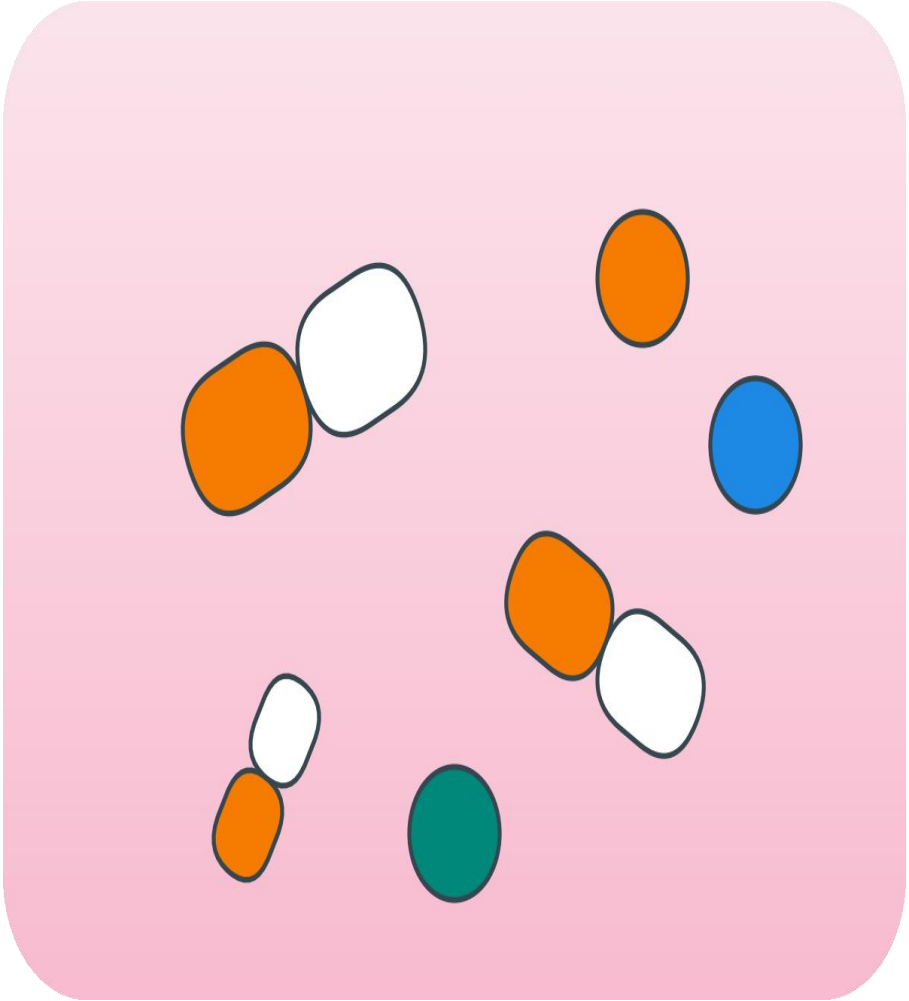
Последовательное планирование: достройка и «foldover»

- Если после полуреплики оказались значимые смешанные эффекты, выполняют вторую полуреплику (побочную) и получают ПФЭ.
- Foldover (инверсия всех знаков) повышает разрешение III → IV и «разделяет» главные эффекты.
- Центральные точки (x = 0, 3–5 повторов) позволяют оценить случайную ошибку и кривизну отклика.
- Стратегия «от малого к большому» экономит ресурсы (Box, Hunter, Hunter, 2005).



Пример: скрининг факторов в технологии таблетирования

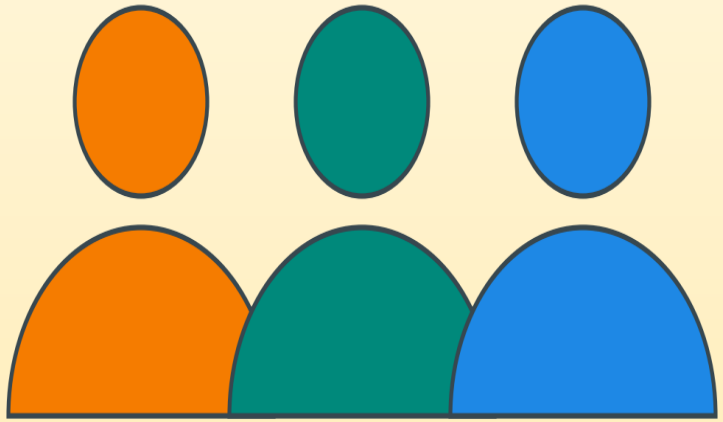
- **Задача:** оценить влияние 4 факторов на растворение таблетки за 8 опытов (2^(4–1)).
- **Факторы:** (A) связующее, % ; (B) разрыхлитель, % ; (C) сила прессования, кН ; (D) время смешивания, мин.
- **Генератор:** D = ABC, определяющий контраст I = ABCD (разрешение IV).
- **Результат анализа:** главные эффекты не смешаны с двухфакторными; значимые факторы переносятся в дальнейшую оптимизацию.



Учебный пример

Ограничения и типичные ошибки ДФЭ

- Непроверенное допущение о малости взаимодействий.
- Игнорирование определяющего контраста и смешивания.
- Нарушение рандомизации порядка опытов.
- Отсутствие центральных точек и повторов.
- Использование ДФЭ вместо ПФЭ, когда $k \leq 3$ и ресурсы позволяют.



Видеоматериалы и интернет-ресурсы для демонстрации

Видео (YouTube)

Fractional Factorial Design (DoE) Simply explained
Основы ДФЭ и смешивание эффектов

Lecture 23: Two level Fractional Factorial Design – I
Лекция по двухуровневым дробным планам, часть I

Lecture 24: Two level Fractional Factorial Design – II
Часть II: разрешение и генераторы

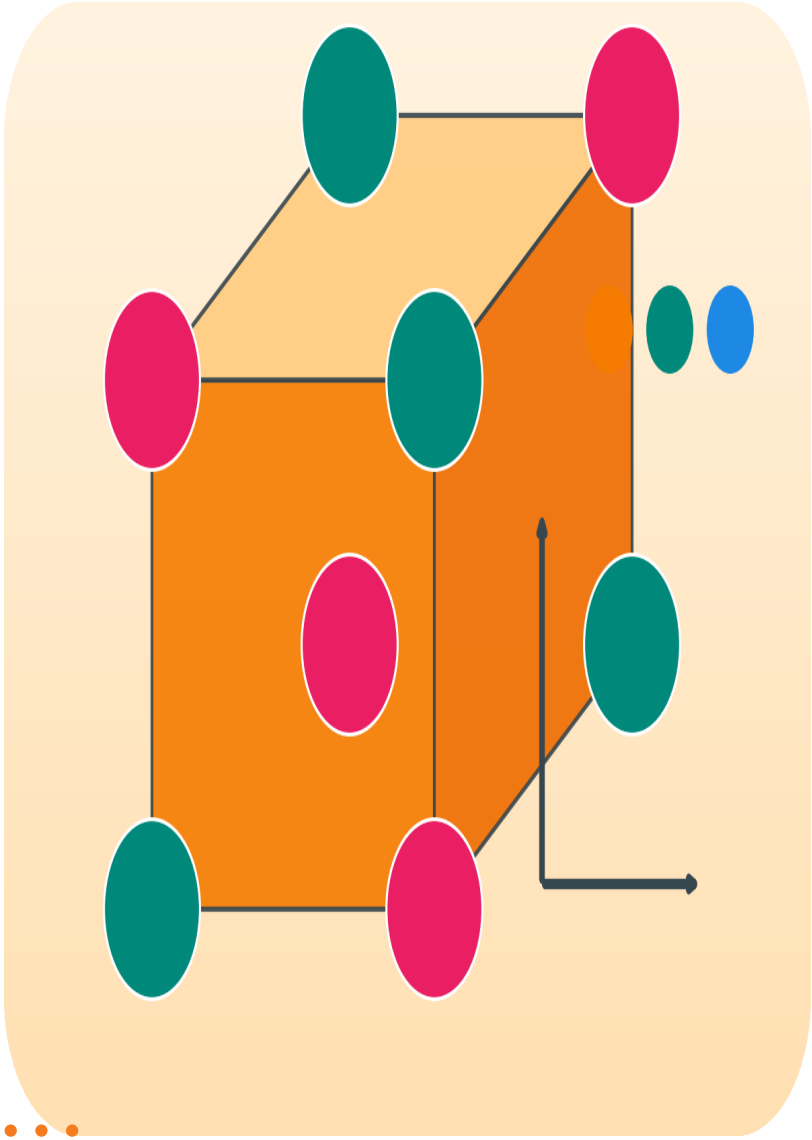
Сайты и базы данных

NIST/SEMATECH e-Handbook, гл. 5
Дробные факторные планы (раздел 5.3.3)

R: пакет FrF2 (CRAN)
Генерация дробных планов

Python: pyDOE3 (PyPI)
Библиотека планов эксперимента

ICH Q8(R2), Q9(R1) – качество
Применение DoE в разработке ЛС



Заключение

- ДФЭ сокращает число опытов, используя часть полного факторного плана.
- Дробная реплика строится по генерирующему соотношению; определяющий контраст задаёт смешивание.
- Разрешающая способность (III, IV, V) определяет, какие эффекты различимы.
- Полуреплики можно достраивать до ПФЭ и использовать foldover.
- ДФЭ эффективен на стадии скрининга значимых факторов.

Список литературы

1. Box G.E.P., Hunter J.S. The 2^(k–p) fractional factorial designs // Technometrics. 1961. Vol. 3, No. 3. P. 311–351. https://doi.org/10.1080/00401706.1961.10489951
2. Box G.E.P., Hunter J.S., Hunter W.G. Statistics for Experimenters: Design, Innovation, and Discovery. 2nd ed. Hoboken: Wiley, 2005. 664 p.
3. Montgomery D.C. Design and Analysis of Experiments. 10th ed. Hoboken: Wiley, 2019. 688 p.
4. Адлер Ю.П., Маркова Е.В., Грановский Ю.В. Планирование эксперимента при поиске оптимальных условий. М.: Наука, 1976. 279 с.
5. Sidnyaev N.I. Theory of experimental design and analysis of statistical data: a textbook for universities. Moscow: Yurait, 2011. 399 p.
6. Politis S.N., Colombo P., Colombo G., Rekkas D.M. Design of experiments (DoE) in pharmaceutical development // Drug Development and Industrial Pharmacy. 2017. Vol. 43, No. 6. P. 889–901. https://doi.org/10.1080/03639045.2017.1291672
7. NIST/SEMATECH e-Handbook of Statistical Methods. https://www.itl.nist.gov/div898/handbook/ (дата обращения: 11.11.2026).