УДК 519.216-047.58

А.А. Баранова

Пермский национальный исследовательский
политехнический университет, Пермь, Россия

МЕТОДИКА АНАЛИЗА ПРОЦЕССА БИОЛОГИЧЕСКОЙ ДЕСТРУКЦИИ ДРОТАВЕРИНА ГИДРОХЛОРИДА В УСЛОВИЯХ МИКРОСТАТИСТИКИ

Для валидации повторяемости рационального варианта процесса биологической деструкции дротаверина гидрохлорида требуется гарантия области течения реализаций с вероятностью 95 %. Повторяемость является случайным процессом, который представлен функцией системы случайных величин, выступающих параметрами кинетических уравнений для реализаций. Для выбора достоверного закона распределения системы случайных величин в условиях микростатистики в качестве критерия предложена дисперсия случайного процесса, возможность применения которой подтверждается данными эксперимента. В результате система случайных величин характеризуется логнормальным законом распределения, с применением которого определены основные числовые характеристики повторяемости процесса и область течения реализаций с заявленной вероятностью.

Ключевые слова: дротаверина гидрохлорид, повторяемость биологической деструкции, критерий достоверного закона распределения, числовые характеристики случайного процесса, область течения реализаций.

A.A. Baranova

Perm National Research Polytechnic University, Perm, Russian Federation

THE METHOD OF ANALYSIS OF PROCESS OF THE BIOLOGICAL DEGRADATION OF DROTAVERINE HYDROCHLORIDE BY APPLICATION OF MICROSTATISTICS

Guarantee of field of execution of implementations with 95 % probability is required for validation of repeatability of rational variant of the biological degradation of drotaverine hydrochloride. Repeatability is a random process which is function of system of random variables. These variables are parameters of kinetic equations for implementations. Dispersion of the random process as the criterion is proposed for selection of valid distribution law of system of random variables in conditions of microstatistics. Possibility of its application is confirmed by experimental data. As a result, system of random variables is characterized by log-normal distribution law. The main numerical characteristics of the repeatability of the process and the field of execution of implementations with the stated probability are determined.

Keywords: drotaverine hydrochloride, repeatability of the biological destruction, criteria of the distribution law, numerical characteristics of random process, field of execution of implementations.

Лекарственные средства по истечении срока годности оказываются в категории фармацевтических отходов, которые опасны для окружающей природной среды. Регламентированные методы их уничтожения не являются экологически безопасными и требуют существенной доработки. В связи с этим ИЭГМ разрабатывается новый метод утилизации лекарственных средств с помощью актинобактерий рода *Rhodoccocus* – биологическая деструкция. Данный метод является экологически безопасным как для окружающей среды, так и для человека. В настоящее время процесс исследуется в лабораторных условиях. В колбы с культуральной жидкостью помещаются колонии актинобактрий и лекарственное средство; жидкость в колбах перемешивается в шейкере, в результате чего актинобактериям механическим путем подается питательная среда [1, 2].

Процесс биологической деструкции, в частности дротаверина гидрохлорида, зависит от ряда параметров (температура, интенсивность перемешивания, условия формирования колоний актинобактерий и т.д.). Для дальнейшего использования данного метода необходима его валидация (аттестация) как в лабораторных исследованиях, так и для промышленной реализации. Одним из критериев валидации является повторяемость реализаций. Внутреннее содержание этого процесса начинает интересовать при переходе к промышленному биореактору, в котором наблюдается неравномерность интенсивности перемешивания.

Из-за равномерности параметров процесса по объему культуральной жидкости в колбе в лабораторных условиях достаточна оценка повторяемости по времени окончания процесса, критерием которого является предельная концентрация дротаверина гидрохлорида.

Реализации при одинаковых условиях отличаются друг от друга, из-за чего повторяемость биологической деструкции можно считать случайным процессом. В результате для валидации по повторяемости необходимо решить следующую задачу: определить область течения процесса с вероятностью 95 % хотя бы в трех реализациях, исходя из требований фармации. По этой причине и из-за дороговизны получения и анализа проб данный случайный процесс исследуется с применением микростатистики [3]. Подобный анализ при гипотезе о нормальном законе распределения параметров кинетического уравнения и стационарности простых процессов был рассмотрен в работе по усталостной прочности [4].

1. Повторяемость биологической деструкции как случайный процесс

К случайному характеру биологическую деструкцию приводят неизвестные неконтролируемые параметры, которые хотелось бы формализовать как некоторые случайные величины. Для решения поставленной задачи необходим выбор достоверного закона распределения. Для этого можно воспользоваться тем фактом, что данный процесс относится к классу кинетически моделируемых простых случайных процессов [5].

Реализации описываются кинетическим уравнением первого порядка, которое позволяет нивелировать недостатки выборки по повторяемости биологической деструкции [1, 6]:

$$\frac{dx}{dt} = -kx, \tag{1}$$

где x – концентрация дротаверина гидрохлорида; $k = b + at$ – «константа реакции».

Из выражения (1) следует, что концентрация является функцией времени t и параметров a и b, которые при анализе повторяемости представляют собой систему случайных величин, а сам случайный процесс сводится к функции этой системы.

В таблице приведены результаты биологической деструкции дротаверина гидрохлорида в эксперименте на повторяемость в 10 реализациях для рационального варианта контролируемых параметров, разработанного в ИЭГМ.

Экспериментальные данные по концентрации (x, %) дротаверина гидрохлорида рационального параметра процесса биологической деструкции

Номер реализации	Время t, сут		
	0	5	10
1	100	39,46	8,24
2	100	43,14	5,49
3	100	35,82	9,89
4	100	40,21	10,99
5	100	42,53	3,30
6	100	58,51	11,54
7	100	33,25	10,44
8	100	21,39	1,10
9	100	64,18	5,49
10	100	50,26	1,00

Для каждой реализации были определены параметры «константы реакции» a и b и с применением микростатистики [7] для рационального варианта процесса были установлены выборочные аналоги математического ожидания m_a, m_b, дисперсии D_a, D_b и стандартного квадратичного отклонения σ_a, σ_b, а также корреляционная связь между случайными величинами из системы $K_{ab} = 0$.

Для определения области течения процесса с заданной вероятностью необходима информация о законе распределения, для выбора которого построим гистограммы случайных величин a и b из имеющейся выборки. Для этого разделим диапазон случайных величин на интервалы и приближенно построим статистическую функцию [7]

$$F_{x_{k+1}} = \sum_{i=1}^{k} p^*_i = \sum_{i=1}^{k} \frac{m_i}{n}, \qquad (2)$$

где p^*_i – частота; m_i – количество значений в интервале; k – число интервалов, k = 3; n – общее количество экспериментальных значений, n = 10 (рис. 1, кривая *2*).

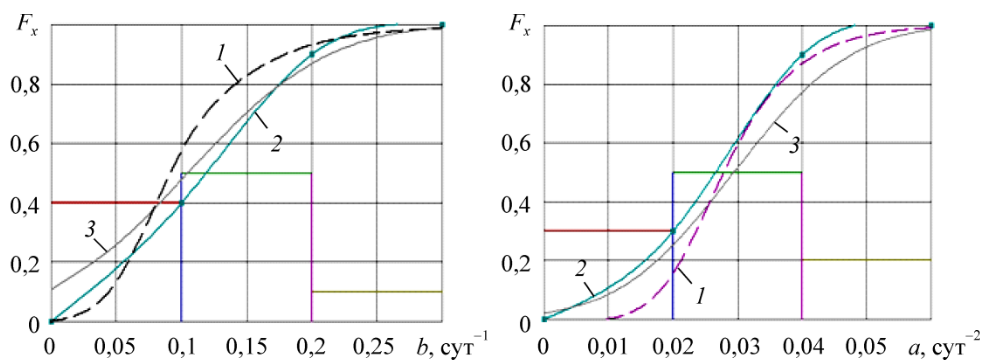

Рис. 1. Гистограммы случайных величин b и a:
1 – логнормальный закон распределения; *2* – статистическая функция;
3 – нормальный закон распределения

В условиях микростатистики законы распределения случайных величин, полученные по гистограммам, являются ориентировочными, поэтому для сравнительного анализа в условиях данного эксперимента были построены кривые для нормального (рис. 1, кривая *3*) и логнормального (рис. 1, кривая *1*) законов распределения. Все кривые для случайных величин a и b близки друг к другу. Единственное, что следует отметить: для нормального закона распределения задействованы отрицательные значения параметров a и b, что означает рост концентрации с некоторого момента времени. В результате традиционный подход для выбора закона распределения в данном случае является малодостоверным.

Поэтому для выбора достоверного закона распределения и решения поставленной задачи на основе кинетического моделирования использовали несколько приближенных подходов анализа функции системы случайных величин, а именно: линеаризацию, гипотезы о нормальном и логнормальном законах распределениях [8].

Применение линеаризации позволило определить математическое ожидание и дисперсию случайного процесса, однако из-за отсутствия закона распределения невозможен корреляционный анализ. Нормальный закон распределения позволил получить аналитические зависимости основных характеристик и провести корреляционный анализ как для определяющего параметра процесса, так и для его интенсивности, но необходимо выполнять ограничения на дисперсии [2].

Логнормальный закон распределении также позволяет произвести корреляционный анализ, однако все результаты возможно получить численным интегрированием, поэтому выражения для математического ожидания (3), дисперсии (4) и корреляционной функции (5) были найдены с помощью программы Matlab:

$$m_x(t) = \int\int_{-\infty}^{+\infty} x(t)\cdot f(a,b)\,da\,db = \int\int_{-\infty}^{+\infty} x(t)\cdot f_1(a)\cdot f_2(b)\,da\,db =$$
$$= \int\int_{-\infty}^{+\infty} x_0 e^{-(b+at/2)\cdot t}\cdot\frac{1}{\sigma_1\sqrt{2\pi a}}e^{-\frac{(\ln(a)-m_1)^2}{2\sigma_1^2}}\,\frac{1}{\sigma_2\sqrt{2\pi b}}e^{-\frac{(\ln(b)-m_2)^2}{2\sigma_2^2}}\,da\,db; \qquad (3)$$

$$D_x(t) = \int\int_{-\infty}^{+\infty}(x(t)-m_x(t))^2\cdot f(a,b)\,da\,db =$$
$$= \int\int_{-\infty}^{+\infty}(x(t)-m_x(t))^2\cdot f_1(a)\cdot f_2(b)\,da\,db = \qquad (4)$$
$$= \int\int_{-\infty}^{+\infty}(x_0 e^{-(b+at/2)\cdot t} - m_x(t))^2\cdot\frac{1}{\sigma_1\sqrt{2\pi a}}e^{-\frac{(\ln(a)-m_1)^2}{2\sigma_1^2}}\,\frac{1}{\sigma_2\sqrt{2\pi b}}e^{-\frac{(\ln(b)-m_2)^2}{2\sigma_2^2}}\,da\,db;$$

$$K_x(t,t') = \iint (x(t) - m_x(t)) \cdot (x(t') - m_x(t')) \ \cdot f(a,b)\, da\, db, \qquad (5)$$

где $\sigma_1^2 = \ln(\sigma_a^2 / m_a^2 + 1)$, $\sigma_2^2 = \ln(\sigma_b^2 / m_b^2 + 1)$, $m_1 = \ln(m_a) - \sigma_1^2 / 2$, $m_2 = \ln(m_b) - \sigma_2^2 / 2$ – параметры, которые определяются через математические ожидания случайных величин m_a, m_b и средние квадратичные отклонения σ_a, σ_b.

2. Дисперсия случайного процесса – критерий выбора достоверного закона распределения системы случайных величин

Основным является вопрос о достоверности гипотезы распределения системы случайных величин, так как этот закон является определяющим. В условиях микростатистики произвели выбор критерия для определения достоверного закона распределения системы случайных величин на основе анализа сходимости основных числовых характеристик случайного процесса: математического ожидания $m_x(t)$ и дисперсии $D_x(t)$.

При уменьшении дисперсий случайных величин в рассматриваемых подходах наблюдается тенденция сходимости результатов по математическому ожиданию и дисперсии случайного процесса. При этом скорость сходимости кривых для математического ожидания значительно выше, чем кривых для дисперсий, поэтому в качестве критерия достоверного закона распределения системы случайных величин была выбрана дисперсия случайного процесса $D_x(t)$ – как наиболее чувствительная к исходным дисперсиям D_a и D_b характеристика.

В данном случае для функции системы должны выполняться ограничения на дисперсии случайных величин из системы [2]. Например, уменьшение дисперсий в 2 раза дает лучшую сходимость дисперсий процесса при нормальном и логнормальном законах распределения и линеаризации (рис. 2) по сравнению с результатами при реальных дисперсиях системы случайных величин (рис. 3).

Дисперсии процесса близки в начале, однако значительно различаются в период со 2 до 15 сут. Более жесткие ограничения на дисперсии D_a и D_b улучшают сходимость результатов по дисперсиям процесса, однако существует проблема выбора достоверного приближенного метода анализа данного процесса при реальных дисперсиях системы случайных величин. Этот вопрос решается в каждом конкретном случае индивидуально.

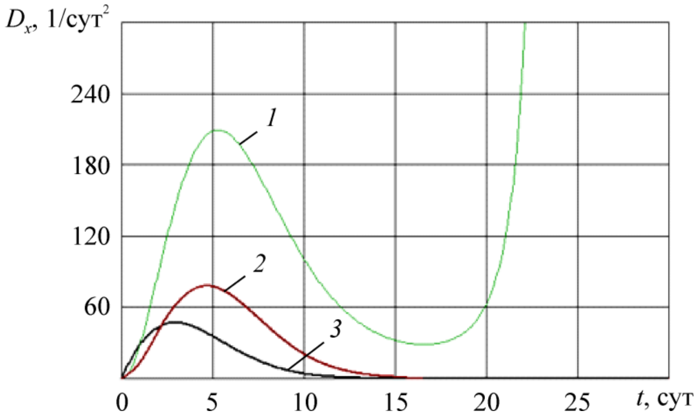

Рис. 2. Дисперсия процесса при дисперсиях системы случайных величин $D_a/2$ и $D_b/2$:
1 – нормальный закон распределения; *2* – линеаризация;
3 – логнормальный закон распределения

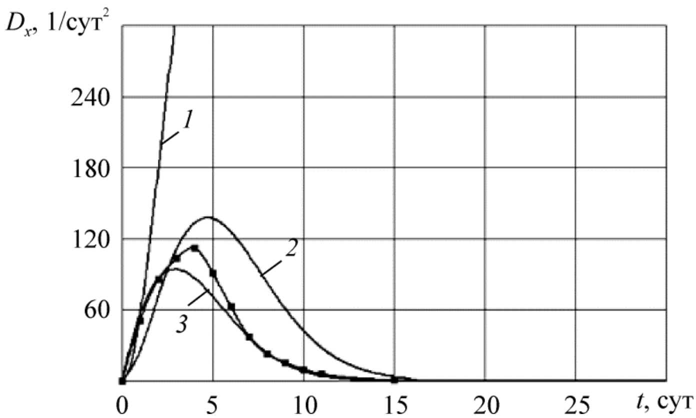

Рис. 3. Дисперсия процесса биологической деструкции дротаверина гидрохлорида: *1* – нормальный закон распределения;
2 – линеаризация; *3* – логнормальный закон распределения;
▪ – по данным эксперимента

Введенный критерий – дисперсию случайного процесса $D_x(t)$ – применили для выбора достоверного закона распределения системы случайных величин. Для этого представили случайный процесс как систему случайных величин, полученных в сечениях процесса по времени, для которых по экспериментальным данным (см. таблицу) нашли дисперсии в соответствующие моменты времени с применением микростатистики [5] (см. рис. 3).

Из рис. 3 следует, что дисперсия процесса по данным эксперимента близка к дисперсии, определенной с применением гипотезы о логнормальном законе распределения, поэтому его можно использовать для анализа случайного процесса биологической деструкции дротаверина гидрохлорида (см. таблицу).

Для процесса биологической деструкции дротаверина гидрохлорида с применением логнормального закона распределения можно построить области реализаций с заданной вероятностью 95 %. Выражение для вероятности имеет вид

$$p=\int\limits_{m_a-\varsigma\sigma_a}^{m_a+\varsigma\sigma_a}\int\limits_{m_b-\varsigma\sigma_b}^{m_b+\varsigma\sigma_b} f(a,b)dadb, \qquad (6)$$

где плотность распределения двух независимых величин ($K_{ab}=0$) находится как $f(a,b)=f(a)f(b)=\frac{1}{a}\exp\left(-\frac{(\ln a-m_a)^2}{2\cdot\sigma_a^2}\right)\frac{1}{b}\exp\left(-\frac{(\ln b-m_b)^2}{2\cdot\sigma_b^2}\right)$.

Параметр ζ в пределах интегрирования был найден путем половинного деления и при вероятности 95 % составил 1,15. Область реализаций с заданной вероятностью 95 % представлена на рис. 4, а плотность распределения в соответствующих пределах – на рис. 5.

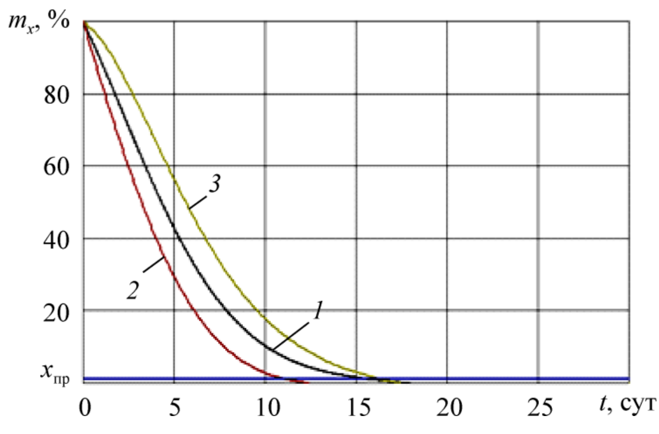

Рис. 4. Область реализаций процесса с вероятностью 95 %, ограниченная кривыми: *1* – $m_x(t)$; *2* – $m_x(t)$ – 1,15 $\sigma_x(t)$; *3* – $m_x(t)$ + 1,15 $\sigma_x(t)$

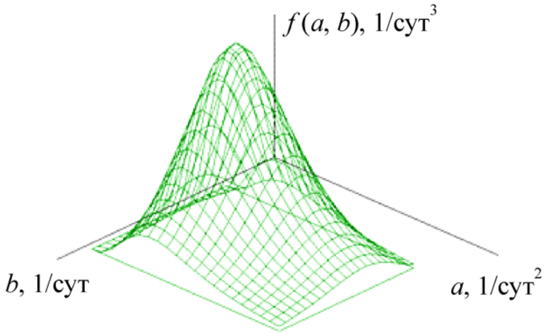

Рис. 5. Плотность распределения системы
случайных величин a и b,
соответствующая вероятности 95 %

Область реализаций для процесса биологической деструкции с заданной вероятностью 95 % ограничена кривыми $m_x(t) - \zeta\, \sigma_x(t)$ и $m_x(t) + \zeta\, \sigma_x(t)$ при $\zeta = 1{,}15$, а также предельной концентрацией $x_{\text{пр}} = 1$ %, которая определяет время окончания процесса $t_{\text{пр}} \le 16$ сут. По найденному параметру ζ координатами $a_1 = m_a - \zeta\, \sigma_a$, $a_2 = m_a + \zeta\, \sigma_a$, $b_1 = m_b - \zeta\, \sigma_b$, $b_2 = m_b + \zeta\, \sigma_b$ можно выделить прямоугольник, попадание в который a и b имеет вероятность 95 % (см. рис. 5).

Выводы

1. В качестве критерия выбора достоверного закона распределения системы случайных величин в условиях микростатистики предложена дисперсия случайного процесса, как наиболее чувствительная к значениям дисперсий из системы.

2. Рассмотренный процесс биологической деструкции дротаверина гидрохлорида достаточно адекватно характеризуется логнормальным законом распределения системы случайных величин, являющихся параметрами кинетических уравнений для реализаций.

3. Для валидации повторяемости рационального варианта процесса определены области реализаций с вероятностью 95 % исходя из требований фармации.

Список литературы

1. Математическое моделирование процесса биодеструкции парацетамола актинобактериями рода *Rhodococcus* / Е.В. Вихарева, А.А. Селя-

нинов, И.Б. Ившина, Ю.И. Няшин // Российский журнал биомеханики. – 2007. – Т. 11, № 2. – С. 93–100.

2. Стохастический анализ повторяемости процесса биодеструкции дротаверина гидрохлорида / А.А. Селянинов, Е.В. Вихарева, И.Б. Ившина, А.А. Баранова, Ю.Н. Карпенко // Российский журнал биомеханики. – 2013. – Т. 17, № 1 (59). – С. 41–54.

3. Вентцель Е.С., Овчаров Л.А.. Теория случайных процессов и ее инженерные приложения. – М.: Наука. Гл. ред. физ.-мат. лит., 1991. – 384 с.

4. Larin O.O., Trubayev O.I., Vodka O.O. The fatigue lifetime propagation of the connection elements of longterm operated hydro turbines considering material degradation // PNRPU Mechanics Bulletin. – 2014. – № 1. – С. 167–193.

5. Селянинов А.А. Класс кинетически моделируемых биомеханических случайных процессов // Российский журнал биомеханики. – 2012. – Т. 16, № 4 (58). – С. 22–35.

6. Баранова А.А., Селянинов А.А., Вихарева Е.В. Кинетическое моделирование биомеханических процессов // Вестник Пермского национального исследовательского политехнического университета. Механика. – 2012. – № 3. – С. 7–25.

7. Гмурман Е.В. Теория вероятностей и математическая статистика. – М.: Высшая школа, 1997. – 479 с.

8. Селянинов А.А. Статистическая механика и теория надежности. – Пермь: Изд-во Перм. гос. техн. ун-та, 2008. – 201 с.

References

1. Vihareva E.V., Selianinov A.A., Ivshina I.B., Niashin Iu.I. *Matematicheskoe modelirovanie protsessa biodestruktsii paratsetamola aktinobakteriiami roda Rhodococcus* [Mathematical modelling of paracetamol biodegradation process by the genus rhodococcus actinobacteria]. – *Rossiiskii zhurnal biomekhaniki*, 2007, vol. 11, no. 2, pp. 93-100.

2. Selianinov A.A., Vikhareva E.V., Ivshina I.B., Baranova A.A., Karpenko Iu.N. Stokhasticheskii analiz povtoriaemosti protsessa biodestruktsii drotaverina gidrokhlorida [Stochastic analysis of repeatability of the process of biological destruction of drotaverine hydrochloride]. *Rossiiskii zhurnal biomekhaniki*, 2013, vol. 17, no. 1 (59), pp. 41-54.

3. Ventsel' E.S., Ovcharov L.A.. Teoriia sluchainykh protsessov i ee inzhenernye prilozheniia [Theory of stochastic processes and its engineering application]. Moscow: Nauka, 1991. 384 p.

4. Larin O.O., Trubayev O.I., Vodka O.O. The fatigue lifetime propagation of the connection elements of longterm operated hydro turbines considering material degradation. *PNRPU Mechanics Bulletin*, 2014, no. 1, pp. 167-193.

5. Selianinov A.A. Klass kineticheski modeliruemykh biomekhanicheskih sluchainykh protsessov [Class of traveltime modeling of biomechanic stochastic processes]. *Rossiiskii zhurnal biomekhaniki*, 2012, vol. 16, no. 4 (58), pp. 22-35.

6. Baranova A.A., Selianinov A.A., Vikhareva E.V. Kineticheskoe modelirovanie biomehanicheskikh protsessov [Traveltime modeling of biomechanical processes]. *Vestnik Permskogo natsional'nogo issledovatel'skogo politehnicheskogo universiteta. Mekhanika*, 2012, no. 3, pp. 7–25.

7. Gmurman E.V. Teoriia veroiatnostei i matematicheskaia statistika [Probability Theory and Mathematical Statistics]. Moscow. Vysshaia shkola, 1997. 479 p.

8. Selianinov A.A. Statisticheskaia mekhanika i teoriia nadezhnosti [Statistical mechanics and realibility theory]. Perm': Permskii gosudarstvennyi tekhnicheskii universitet, 2008. 201 p.

Получено 23.01.2015

Об авторе

Баранова Анна Александрова (Пермь, Россия) – аспирант кафедры теоретической механики Пермского национального исследовательского политехнического университета (614990, г. Пермь, Комсомольский пр., 29, e-mail: aabaranova20@gmail.com).

About the author

Anna A. Baranova (Perm, Russian Federation) – Postgraduate student, Department of Theoretical Mechanics, Perm National Research Polytechnic University (29, Komsomolsky av., Perm, 614990, Russian Federation, e-mail: aabaranova20@gmail.com).