

Научная статья

УДК 615.014:519.233

doi:10.32687/1561-5936-2026-30-1-64-69

Корреляционно-регрессионные модели как инструмент формирования проектного поля на этапах фармацевтической разработки

Александра Михайловна Куликова¹, Галина Эдуардовна Бркич^{2✉}, Андрей Олегович Кузнецов²

¹ООО «Др. Редди'с Лабораторис», Москва, Россия;

^{2,3}ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова»
Минздрава РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

¹aleksandrakulikova2023@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0956-2707>

²brkich_g_e@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3469-9062>

³kuznetsov_a_o@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3469-9062>

Цель исследования — изучение применения корреляционно-регрессионных математических моделей для формирования проектного поля на этапах фармацевтической разработки лекарственных средств.

Материалы и методы. Основой исследования являлся корреляционно-регрессионный анализ многомерных экспериментальных данных, применяемый для выявления и количественного описания функциональных зависимостей между параметрами фармацевтической разработки и показателями отклика системы. Объектами исследования являлись математические модели линейной регрессии, применяемые для анализа экспериментальных данных фармацевтической разработки. В качестве предмета исследования рассматривались закономерности влияния параметров технологического процесса на функцию отклика, интерпретируемую как интегральный показатель качества или технологического результата.

Результаты. В соответствии с современным подходом к фармацевтической разработке ключевым результатом анализа экспериментальных данных является формирование проектного поля — многомерной области допустимых комбинаций параметров, в пределах которой обеспечивается достижение заданных показателей качества лекарственного средства. В исследовании была рассмотрена линейная регрессионная модель, использованная для первичного описания зависимости функции отклика от кодированных критических параметров процесса, которая позволила наглядно продемонстрировать вклад отдельных факторов и их аддитивное влияние на отклик системы, а также выполнить первичную пространственную интерпретацию проектного поля.

Заключение. Применение корреляционно-регрессионного анализа, основанного на кодировании факторов и построении проектного поля, может быть использовано при формировании стратегии контроля качества и управлении жизненным циклом лекарственных средств в соответствии с требованиями Евразийского экономического союза.

Ключевые слова: *Quality by Design; корреляционно-регрессионные модели; фармацевтическая разработка; проектное поле*

Для цитирования: Куликова А. М., Бркич Г. Э., Кузнецов А. О. Корреляционно-регрессионные модели как инструмент формирования проектного поля на этапах фармацевтической разработки // Ремедиум. 2026. Т. 30, № 1. С. 64—69. doi:10.32687/1561-5936-2026-30-1-64-69

Original article

Correlation and regression models as a tool for forming the design basis of pharmaceutical development aspects

Alexandra M. Kulikova¹, Galina E. Brkich^{2✉}, Andrey O. Kuznetsov³

¹Doctor. Reddis Laboratories, Moscow, Russia;

^{2,3}Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

¹aleksandrakulikova2023@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0956-2707>

²brkich_g_e@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3469-9062>

³kuznetsov_a_o@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3469-9062>

The **aim** of this study was to examine the use of correctness-regression mathematical models for generating a design space at the stages of pharmaceutical drug development.

Materials and methods. The fundamental study involved a correlation-regression analysis of multiple experimental data sets applicable to identifying and describing multiple relationships between pharmaceutical development parameters and system performance indicators. The objects of the study were linear regression mathematical models used to analyze experimental data from pharmaceutical development. The object of this study is the response function of generally accepted technological process parameters, interpreted as an integral quality indicator or technological result.

Results. In accordance with a modern approach to pharmaceutical development, the primary outcome of experimental data analysis is the creation of a design space — a multidimensional quality region of acceptable parameter combinations within which the specified drug product performance is assured. A linear regression model was used to initially describe the response function from coded subsequent process parameters. This model allows for the visualization of the contribution of individual factors and their additive influence on the response system, as well as the selection of a primary spatial interpretation of design spaces.

Conclusion. The use of correctness-regression analysis based on factor coding and the construction of design spaces can be used to consider quality control strategies and drug lifecycle management in accordance with the requirements of the Eurasian Economic Community.

Key words: *quality through design; correlation-regression models; pharmaceutical development; design space***For citation:** Kulikova A. M., Brkich G. E., Kuznetsov A.O. Correlation-regression models as a tool for forming design foundations for aspects of pharmaceutical development. *Remedium*. 2026;30(1):64–69. (In Russ.). doi:10.32687/1561-5936-2026-30-1-64-69

Введение

Современная фармацевтическая разработка лекарственных средств характеризуется высокой степенью сложности, многофакторностью технологических процессов и жёсткими регуляторными требованиями к воспроизводимости, управляемости и устойчивости качества продукции на протяжении всего жизненного цикла. В рамках концепции Quality by Design (QbD) ключевым элементом фармацевтической разработки является формирование научно обоснованных взаимосвязей между характеристиками исходных материалов, параметрами технологического процесса и критическими показателями качества лекарственного препарата⁴⁵. Применение данного подхода на наднациональном уровне отражено в Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 11.11.2025 № 30 «О Руководстве по фармацевтической разработке лекарственных средств», в которой введено и регламентировано понятие проектного поля. Обоснование проектного поля требует установления функциональных зависимостей, количественно связывающих варьируемые параметры разработки с критическими показателями качества, а также подтверждения устойчивости этих зависимостей в пределах области экспериментирования.

Практическая реализация данного требования невозможна без применения статистически обоснованных методов анализа экспериментальных данных. В этой связи особую значимость приобретают корреляционно-регрессионные математические модели, позволяющие формализовать и количественно описывать влияние критических параметров процессов (с англ. Critical process parameters — CPP) на отклик системы, выявлять значимые факторы и их взаимодействия, а также оценивать адекватность и устойчивость построенных моделей. CPP идентифицируются в ходе фармацевтической разработки в рамках концепции QbD в соответствии с положениями ICH Q8(R2) и ICH Q9 и представляют собой параметры технологического процесса, вариации которых могут оказывать влияние на критические показатели качества лекарственного средства. Использование регрессионного анализа обеспечивает снижение объёма экспериментальных исследований, повышение предсказательной способности фармацевтической разработки и поддержку принятия на-

учно обоснованных решений при формировании проектного поля [1].

Необходимость обоснования CPP определена положениями Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26.09.2017 № 19 «О Руководстве по валидации процесса производства лекарственных препаратов для медицинского применения» [2]. В то же время практическое применение корреляционно-регрессионных моделей в фармацевтической разработке сопряжено с рядом методологических ограничений, включая неустойчивость решений, пере- или недоопределённость моделей, а также риски некорректной интерпретации статистических критериев значимости [3, 4].

Целью исследования является изучение применения корреляционно-регрессионных математических моделей для формирования проектного поля на этапах фармацевтической разработки лекарственных средств.

Материалы и методы

Основой исследования являлся корреляционно-регрессионный анализ многомерных экспериментальных данных, применяемый для выявления и количественного описания функциональных зависимостей между параметрами фармацевтической разработки и показателями отклика системы. Подход использовался для формализации влияния параметров процесса и характеристик материалов на показатели качества лекарственных средств. Вид регрессионной модели определялся по результатам статистической обработки экспериментальных данных. Выбор структуры модели осуществлялся на основании совокупности критериев адекватности, устойчивости и интерпретируемости результатов.

Исходные данные представляли собой совокупность экспериментальных наблюдений, в которых функция отклика Y рассматривалась как результат совместного воздействия нескольких параметров процесса X_i . Перечень потенциально значимых параметров формировался на основе предварительных экспериментальных исследований.

Объектами исследования являлись математические модели линейной регрессии, применяемые для анализа экспериментальных данных фармацевтической разработки. В качестве предмета исследования рассматривались закономерности влияния параметров технологического процесса на функцию отклика, интерпретируемую как интегральный показатель качества или технологического результата.

На этапе первичного анализа использовалась модель множественной линейной регрессии:

$$Y = b_0 + \sum_i b_i X_i,$$

где Y — показатель отклика системы; X_i — параметры процесса; b_0 — коэффициенты регрессии; b_i — свободный член модели; i — индекс параметра; n — число параметров.

⁴⁵ ICH Q8(R2). Pharmaceutical Development — Scientific guideline. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q8-r2-pharmaceutical-development-scientific-guideline>; ICH Q9(R1). Quality Risk Management. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use-ich-guideline-q9-r1-quality-risk-management-step-5-revision-2_en.pdf; ICH Q10. Pharmaceutical Quality System — Scientific guideline. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q10-pharmaceutical-quality-system-scientific-guideline>

Средняя и максимальная относительные ошибки аппроксимации показывают, насколько в среднем и в максимальном значении ошибается проектное поле в своём прогнозе. Их расчёт ведётся по следующим формулам:

$$\bar{\varepsilon} = \frac{1}{n} \times \sum_i \frac{|\varepsilon_i|}{y_i} \times 100\% ;$$

$$\varepsilon_{\max} = \left(\frac{|\varepsilon_i|}{y_i} \times 100\% \right),$$

где $\bar{\varepsilon}$ — средняя относительная ошибка аппроксимации, выраженная в %; ε_{\max} — максимальная относительная ошибка аппроксимации, выраженная в %; ε_i — остатки по модулю; y_i — значение функции.

Предварительный отбор параметров осуществлялся с использованием коэффициента корреляции Пирсона:

$$R = \sum (X_i - \bar{X})(Y_i - \bar{Y}) / \sqrt{\sum (X_i - \bar{X})^2 \sum (Y_i - \bar{Y})^2},$$

где R — коэффициент корреляции; \bar{X} и \bar{Y} — средние значения параметра процесса и отклика соответственно.

Адекватность регрессионных моделей оценивалась с использованием коэффициента детерминации:

$$R^2 = 1 - \sum (Y_i - \hat{Y}_i)^2 / \sum (Y_i - \bar{Y})^2,$$

где \hat{Y}_i — расчетное значение отклика; R^2 — доля вариации отклика, объясняемая моделью.

Средняя относительная ошибка аппроксимации рассчитывалась по формуле:

$$\delta_{cp} = (1/n) \sum |(Y_i - \hat{Y}_i) / Y_i| \cdot 100\%,$$

где δ_{cp} — средняя относительная ошибка аппроксимации, %.

Дополнительно проводили анализ остатков регрессионных моделей для проверки предположений о нормальности распределения ошибок и однородности дисперсии. Результаты моделирования интерпретировали в виде проектного поля как многомерной области допустимых комбинаций параметров. Для проверки корректности применяемых моделей

проводили анализ остатков, включающий оценку их распределения, выявление систематических отклонений и проверку предположений о нормальности и гомоскедастичности. Статистическую значимость отдельных параметров и их взаимодействий оценивали на основании F-критерия и p -значений. Параметры, не оказывающие статистически значимого влияния на отклик системы, исключали из модели проектного поля с использованием процедур пошагового отбора и обратного исключения. Для расчётов использовали встроенный модуль ПО Excel «Анализ данных».

Результаты и обсуждение

В соответствии с современным подходом к фармацевтической разработке ключевым результатом анализа экспериментальных данных является формирование проектного поля — многомерной области допустимых комбинаций параметров, в пределах которой обеспечивается достижение заданных показателей качества лекарственного средства [5]. В соответствии с Руководством по фармацевтической разработке, утверждённом Рекомендацией Коллегии Евразийской экономической комиссии № 30, проектное поле рассматривается как результат установления и подтверждения функциональных зависимостей между характеристиками материалов, параметрами процесса и критическими показателями качества [6]. Стратегия построения проектного поля представлена на рис. 1.

В технологическом процессе влажного гранулирования выход продукта Y (следствие—результат)

Таблица 1

Комбинация критических параметров технологического процесса

№ эксперимента	X_1 (CPP1)	X_2 (CPP2)	X_3 (CPP3)	X_4 (CPP4)	Y (следствие—результат)
1	6,3	146,5	175	11,2	162,9
2	4,5	178,2	123	10,1	161,9
3	5,6	132,4	111	9,8	143
4	7,8	129	129	7,6	118
5	6,2	111	136	12,4	119

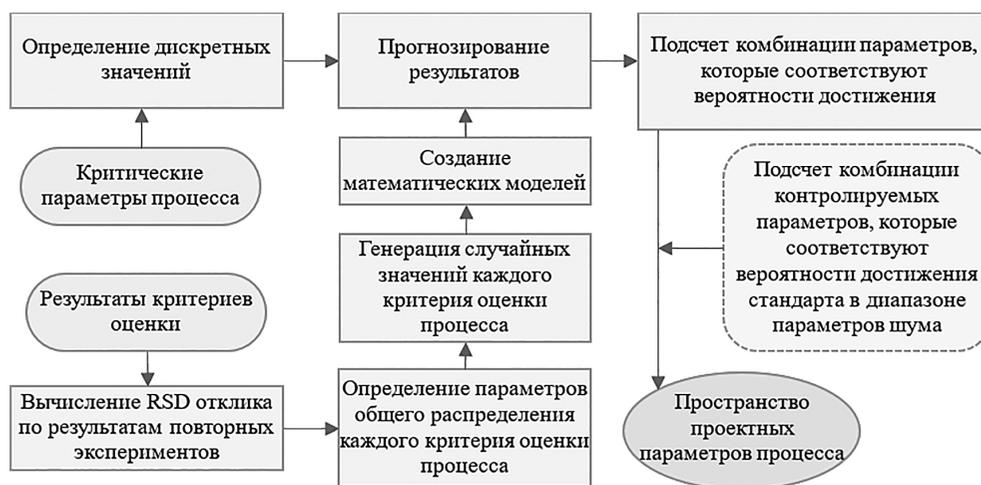


Рис. 1. Стратегия построения пространства проектных параметров (проектного поля).

Таблица 2

Корреляционная матрица

	X ₁ (CPP1)	X ₂ (CPP2)	X ₃ (CPP3)	X ₄ (CPP4)	Y (следствие—результат)
X ₁ (CPP1)	1,0000	-0,6455	0,2498	-0,4247	-0,6770
X ₂ (CPP2)	-0,6455	1,0000	0,0084	-0,1640	0,8230
X ₃ (CPP3)	0,2498	0,0084	1,0000	0,3956	0,3247
X ₄ (CPP4)	-0,4247	-0,1640	0,3956	1,0000	0,1936
Y (следствие—результат)	-0,6770	0,8230	0,3247	0,1936	1,0000

представляет собой комбинацию, следующих CPP: X₁, X₂, X₃, X₄ ... X_N (табл. 1).

Для расчётного примера приведены 4 CPP и 5 комбинаций их значений, тогда как в реальных условиях производственного процесса и фармацевтической разработки значения экспериментов и показателей CPP могут быть трёхзначными.

В табл. 2 представлены рассчитанные коэффициенты корреляции в матрице, которая показывает некоторое значение на пересечении столбцов в ячейке, отражающее силу зависимости между переменными. В ПО Microsoft Excel можно осуществлять построение матрицы с помощью функции «=КОРРЕЛ (массив значений X_{1,2,3...N}; массив значений X_{1,2,3...N})», либо использовать формулу Пирсона.

Из представленных в табл. 2 значений можно увидеть, что между некоторыми факторными переменными существует корреляционная связь. В частности, между факторными переменными X₃ (CPP3) и X₄ (CPP4) сформирована сильная корреляционная связь, в то время как между X₁ (CPP1) и X₂ (CPP2) существует сильная обратная корреляционная связь, которая показывает, что значения точек по оси X₁ (CPP1) и X₂ (CPP2) находятся в практически идентичном диапазоне, и при отсутствии массива значений одной из этих факторных переменных можно предсказать значения другой (при уменьшении значений однофакторной переменной увеличиваются значения другой по определённой функции). Данный пример является эффектом мультиколли-

Таблица 3

Корреляционная матрица факторных переменных

	X ₂ (CPP2)	X ₃ (CPP3)	Y (следствие—результат)
X ₂ (CPP2)	1,0000	0,0084	0,8230
X ₃ (CPP3)	0,0084	1,0000	0,3247
Y (следствие—результат)	0,8230	0,3247	1,0000

неарности, что в нашем случае означает, что выбор CPP для дальнейшего построения пространства проектных параметров следует сделать в пользу одной из этих факторных переменных и использовать для расчётных данных только один CPP из этой пары. Подобные системы, линейная «эластичность» которых при небольших изменениях исходных данных приводит к существенным изменениям коэффициентов, называются «моделями с неустойчивостью решений» с непредсказуемыми значениями, и крайне затруднительны для интеграции их в систему анализа результатов фармацевтической разработки.

Перейдем к построению модели множественной линейной регрессии. После отбора факторных переменных корреляционная матрица имеет следующий вид (табл. 3).

Таким образом, линейное уравнение регрессии имеет вид:

$$Y = a_0 + a_2 \times X_2 + a_3 \times X_3.$$

Результаты вычисления коэффициентов представлены в табл. 4.

В данной системе его значение имеет достаточно высокое число (0,556632851), что характерно для адекватной модели. Значение *p* — вероятность получить для данной вероятностной модели распределения значений случайной величины такое же или более экстремальное значение статистики (среднего арифметического, медианы и др.) по сравнению с ранее наблюдаемым при условии, что нулевая гипотеза верна, между факторной переменной X₂ (CPP2) и Y связи нет. При вычислении коэффициента a₂

Таблица 4

Результаты регрессионного анализа

Регрессионная статистика

Множественный R	0,882222435
R-квадрат	0,778316426
Нормированный R-квадрат	0,556632851
Стандартная ошибка	14,63908609
Наблюдения	5

Дисперсионный анализ

	df	SS	MS	F	Значимость F
Регрессия	2	1504,806317	752,4032	3,510934123	0,221683574
Остаток	2	428,6056829	214,3028		

Итого... 4 1933,412

	Коэффициенты	Стандартная ошибка	t-статистика	p-значение	Нижние 95%	Верхние 95%	Нижние 95,0%	Верхние 95,0%
Y-пересечение	1,967393371	57,62791969	0,03414	0,975866697	-245,9855326	249,9203	-245,986	249,9203
X ₂ (CPP2)	0,718589614	0,291652814	2,463853	0,132713396	-0,536291163	1,97347	-0,53629	1,97347
X ₃ (CPP3)	0,287884589	0,301555913	0,954664	0,440499004	-1,009605783	1,585375	-1,00961	1,585375

при факторной переменной X_2 (СРР2) установлено значение $\neq 0$. Если же при разработке регрессионной модели мы принимаем решение, что связь есть, то вероятность нашей ошибки первого рода будет составлять 0,132713396 (или в процентном соотношении 13,27%). Чем меньше принимает значение p , тем более охарактеризована система по данной факторной переменной (обычно $p < 0,05$ свидетельствует о статистической значимости).

Следует отметить, что свободный коэффициент a_0 или Y -пересечение, как он представлен в табл. 4, имеет достаточно высокое значение p (0,975866697) по сравнению с другими значениями ряда, что характеризует его как статистически незначимое, и в дальнейшем значение a_0 в уравнении модели множественной регрессии можно принять за 0.

Изначально мы приняли считать верной нулевую гипотезу, что в уравнении линейной регрессии коэффициент $a_0 \neq 0$ при расчёте статистических параметров. Однако, по результатам вычисления, его значением можно пренебречь. Это частный пример данного явления, и свободный коэффициент в уравнении не всегда имеет статистически незначимую величину. Кроме того, в дополнение к данному заключению верхние и нижние значения (верхнее 95,0% и нижнее 95,0%) его доверительного интервала имеют положительное и отрицательное значения, что свидетельствует об отсутствии достаточно уровня надёжности его влияния на систему в целом. В результате проведённого анализа уравнение линейной регрессии имеет вид:

$$Y = 0,28788 \times X_2 + 0,71858 \times X_3.$$

Представленный пример расчёта позволил статистически установить, что в данном эксперименте технологические факторные переменные СРР1 и СРР4, идентифицированные ранее исследователями как критические, не имеют связи со следствием-результатом Y , и исключаются из выбора для построения пространства проектных параметров, в отличие от СРР2 и СРР3, которые оказывают существенное влияние на формирование отклика следствие-результат Y .

Кроме того, построенная модель регрессионного анализа позволила установить, что свободный коэффициент уравнения, являющийся источником «шума» и посторонних факторов, не учтённых в эксперименте, является статистически незначимым, что подтверждает отсутствие его влияния на результаты экспериментальных данных.

Представленный пример алгоритма подходит для модели линейной регрессии, когда экспериментальные данные факторных переменных находятся в зависимости от отклика в линейной пропорциональности. В кодированном пространстве нижнему уровню диапазона значений каждого фактора соответствует значение -1 , верхнему уровню — значение $+1$, а медианное (номинальное) значение принимается равным 0. Аналогичным образом осуществляется кодирование значения отклика системы. Такой подход позволяет рассматривать отклик как функцию кодированных факторов и формировать

Таблица 5

Алгоритм кодирования	
Фактор 2	Фактор 3
Коэффициент фактора ₁ = X_2	Коэффициент фактора ₂ = X_3
X_2 максимальное	X_3 максимальное
X_2 минимальное	X_3 минимальное

Таблица 6

Пример комбинации факторов с откликами		
Фактор 1	Фактор 2	Отклик
X_1 максимальное	X_2 минимальное	Y_1
X_1 максимальное	X_2 максимальное	Y_2
X_1 минимальное	X_2 максимальное	Y_3
X_1 минимальное	X_2 минимальное	Y_4

проектное поле в унифицированном координатном пространстве. Значения минимального, максимального и медианного уровней факторов и отклика определялись на основании результатов проведённых экспериментальных исследований. Пример алгоритма кодирования факторов представлен в табл. 5.

Следует отметить, что фактор 2 и фактор 3 в рамках настоящего исследования являются СРР, идентифицированными в определении уравнения регрессии. Под термином «фактор» при этом может пониматься как отдельный параметр технологического процесса, так и интегральный показатель, отражающий совокупное влияние нескольких параметров на отклик системы Y .

Была сформирована система экспериментальных комбинаций, в которой значения факторов варьировались во всех возможных сочетаниях в пределах заданных уровней, с последующим измерением соответствующих значений отклика системы. Пример комбинации факторов и соответствующих значений отклика приведён в табл. 6.

В результате проведённого кодирования факторов и формирования матрицы сочетаний значений критических параметров процесса и соответствующих откликов была получена регрессионная модель, описывающая зависимость функции отклика Y от кодированных значений факторов X_2 и X_3 , соответствующих СРР. Представление модели в трёхмерном пространстве позволяет перейти от табличного анализа экспериментальных данных к их наглядной интерпретации в виде проектного поля.

Для визуализации установленных функциональных зависимостей и пространственного представления области допустимых комбинаций параметров было построено проектное поле в координатах кодированных факторов X_2 (СРР 2) и X_3 (СРР 3) на основе вычисленного уравнения линейной регрессии. Визуальное представление поверхности отклика проектного поля позволяет наглядно оценить направление изменения отклика, относительный вклад факторов, а также выделить области параметрического пространства, соответствующие устойчивым и воспроизводимым значениям показателей качества. Построенная поверхность отклика проектного поля представлена на рис. 2.

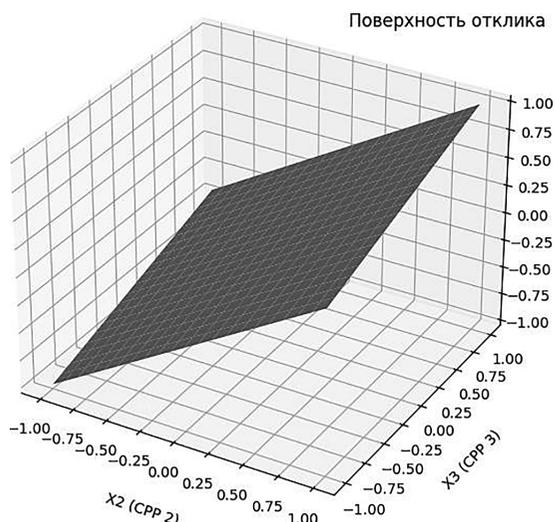


Рис. 2. Проектное поле фармацевтической разработки.

Форма поверхности соответствует плоскости, что обусловлено линейным характером регрессионной модели и отсутствием в уравнении свободного члена и нелинейных взаимодействий. Наклон поверхности в направлении оси X_2 выражен в большей степени по сравнению с осью X_3 , что свидетельствует о лидирующем вкладе параметра Cpp 2 в формирование отклика системы. Параметр Cpp 3 оказывает менее выраженное, но статистически значимое влияние, что подтверждает его статус критического параметра процесса.

Следует отметить, что в настоящем исследовании была рассмотрена линейная регрессионная модель, использованная для первичного описания зависимости функции отклика от кодированных критических параметров процесса, которая позволила наглядно продемонстрировать вклад отдельных факторов и их аддитивное влияние на отклик системы, а также выполнить первичную пространственную интерпретацию проектного поля.

Заключение

В настоящем исследовании выполнено изучение применения корреляционно-регрессионных математических моделей для формирования проектного поля на этапах фармацевтической разработки лекарственных средств. В качестве базового инструмента анализа была использована линейная регрессионная модель, позволившая описать аддитивное влияние кодированных критических параметров

процесса на функцию отклика и выполнить построение проектного поля.

Показано, что линейная регрессия может быть эффективно применена для интерпретации проектного поля, оценки относительного вклада критических параметров процесса и анализа чувствительности отклика к их вариации. Полученное проектное поле служит удобным инструментом пространственного представления и может использоваться на ранних этапах фармацевтической разработки. Нелинейные регрессионные модели целесообразно рассматривать как инструмент описания многомерных комбинаций факторов и уточнения структуры проектного поля.

Применение корреляционно-регрессионного анализа, основанного на кодировании факторов и построении проектного поля, может быть использовано при формировании стратегии контроля качества и управлении жизненным циклом лекарственных средств в соответствии с требованиями Евразийского экономического союза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Montgomery D. C. Design and analysis of experiments. 9th ed. Hoboken: Wiley; 2017.
2. Eriksson L., Johansson E., Kettaneh-Wold N., et al. Design of experiments: principles and applications. Umeå: Umetrics Academy; 2008.
3. Box G. E.P., Draper N. R. Empirical model-building and response surfaces. New York: Wiley; 1987.
4. Myers R. H., Montgomery D. C., Anderson-Cook C. M. Response surface methodology: process and product optimization using designed experiments. 4th ed. Hoboken: Wiley; 2016.
5. Lundstedt T., Seifert E., Abramo L., et al. Experimental design and optimization. *Chemom Intell Lab Syst.* 1998;42:3—40.
6. Зырянов О. А., Брких Г. Э., Пятигорская Н. В. и др. Планирование эксперимента фармацевтической разработки: учебное пособие. Москва; 2024. 124 с.

REFERENCES

1. Montgomery D. C. Design and analysis of experiments. 9th ed. Hoboken: Wiley; 2017.
2. Eriksson L., Johansson E., Kettaneh-Wold N., et al. Design of experiments: principles and applications. Umeå: Umetrics Academy; 2008.
3. Box G. E.P., Draper N. R. Empirical model-building and response surfaces. New York: Wiley; 1987.
4. Myers R. H., Montgomery D. C., Anderson-Cook C. M. Response surface methodology: process and product optimization using designed experiments. 4th ed. Hoboken: Wiley; 2016.
5. Lundstedt T., Seifert E., Abramo L., et al. Experimental design and optimization. *Chemom Intell Lab Syst.* 1998;42:3—40.
6. Zyryanov O. A., Brkich G. E., Pyatigorskaya N. V., et al. Planning of experiment in pharmaceutical development: textbook. Moscow; 2024. 124 p. (In Russ.)

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the article, acquisition, analysis, interpretation of data for the article, drafting and revising the article, final approval of the version to be published.

Статья поступила в редакцию 01.08.2025; одобрена после рецензирования 10.09.2025; принята к публикации 10.02.2026.

The article was submitted 01.08.2025; approved after reviewing 10.09.2025; accepted for publication 10.02.2026.