

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Katedra analytické chemie

**Tvorba nelineárních regresních modelů  
v analýze dat**  
Semestrální práce

Licenční studium GALILEO – Interaktivní statistická analýza dat

Brno, 2016

Mgr. Sylvie Pavloková  
VFU Brno, Ústav technologie léků

# Obsah

<b>Úloha 1. Stanovení vhodného kinetického modelu pro uvolňování meloxicamu z matricových tablet .....</b>	<b>3</b>
<b>Úloha 2. Stanovení vhodného kinetického modelu pro uvolňování veparamil hydrochloridu z matricových tablet .....</b>	<b>9</b>

# Úloha 1. Stanovení vhodného kinetického modelu pro uvolňování meloxicamu z matricových tablet

## Zadání:

Úloha je zaměřena na stanovení vhodného kinetického modelu, jež by popisoval uvolňování léčiva, konkrétně meloxicamu, z matricových tablet v závislosti na čase. Vyšetřovány jsou následující kinetické modely: kinetika nultého řádu, kde je rychlost uvolňování léčiva nezávislé na jeho koncentraci; kinetika prvního řádu, kde již uvolňování látky závisí na její koncentraci; Higuchi model, popisující uvolňování léčiva z nerozpustné matrice založené na Fickově difuzi; Korsmeyer-Peppas model, pro uvolňování, jehož proces není přesně znám nebo je kombinací více typů uvolňování léčiva; Hixson-Crowell model, popisující uvolňování léčiva ze systémů, u nichž dochází ke změně velikosti povrchu, velikosti částic či průměru tablety (uvolňování léčiva procesem eroze).

(Ramakrishna S. et al. Design and evaluation of drug release kinetics of meloxicam sustained release matrix tablet)

## Data:

Měření množství uvolněné látky v procentech  $M_t$  v závislosti na čase  $t$ :

$t$ (hod)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
$M_t$ (%)	3,79	8,15	20,11	29,25	37,31	47,84	59,72	68,52	73,05	76,20	78,55	81,49

*Užitý program:* QC.Expert 3.2

## Řešení:

### 1. Návrh regresního modelu:

Porovnávány jsou následující kinetické modely:

Kinetika nultého řádu  $\frac{M_t}{M_\infty} = K_0 \times t + q$

Kinetika prvního řádu  $\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - e^{-K_1 \times t - q}$

Higuchi  $\frac{M_t}{M_\infty} = K_H \times \sqrt{t} + q$

Korsmeyer-Peppas  $\frac{M_t}{M_\infty} = K_{KP} \times t^n$

Hixson-Crowell  $M_\infty^{1/3} - (100 - M_t)^{1/3} = K_{HC} \times t + q \rightarrow \frac{M_t}{M_\infty} = \frac{100 - (M_\infty^{1/3} - K_{HC} \times t - q)^3}{M_\infty}$

( $M_t$  je množství léčiva uvolněného v čase  $t$ ;  $M_\infty$  je absolutní množství léčiva v matrici, bráno jako 100 %;  $K_0, K_1, K_H, K_{KP}$  a  $K_{HC}$  jsou konstanty příslušející jednotlivým modelům,  $n$  je exponent charakterizující mechanismus uvolňování léčiva,  $q$  je doplňkový parametr)

## 2. Odhadování parametrů a posouzení kvality odhadů:

Pro zvolené modely byly nalezeny bodové a intervalové odhady.

model / parametr	odhad	SD	spodní mez	horní mez
<b>nultý řád</b>				
$q$	-0,0146	0,0345	-0,0914	0,0622
$K_0$	0,0771	0,0047	0,0667	0,0875
<b>první řád</b>				
$K_1$	0,1512	0,0085	0,1324	0,1700
$q$	0,1892	0,0369	0,1069	0,2715
<b>Higuchi</b>				
$K_H$	0,3587	0,0167	0,3214	0,3960
$q$	-0,3876	0,0427	-0,4826	-0,2925
<b>Korsmeyer-Peppas</b>				
$K_{KP}$	0,0821	0,0155	0,0477	0,1166
$n$	0,9608	0,0853	0,7708	1,1508
<b>Hixson-Crowell</b>				
$K_{HC}$	0,1941	0,0077	0,1770	0,2112
$q$	0,2166	0,0395	0,1285	0,3047

Parametry u všech nelineárních regresních modelů jsou dobře podmíněny v modelu, jelikož jsou příslušné intervaly spolehlivosti dostatečně úzké a neobsahují hodnotu 0. Silenovo pravidlo o velikosti směrodatné odchylky prokázalo, že všechny odhady parametrů jsou menší než trojnásobek příslušné směrodatné odchylky, pouze úsek u lineárního regresního modelu pro kinetiku nultého řádu se prokázal jako statisticky nevýznamný.

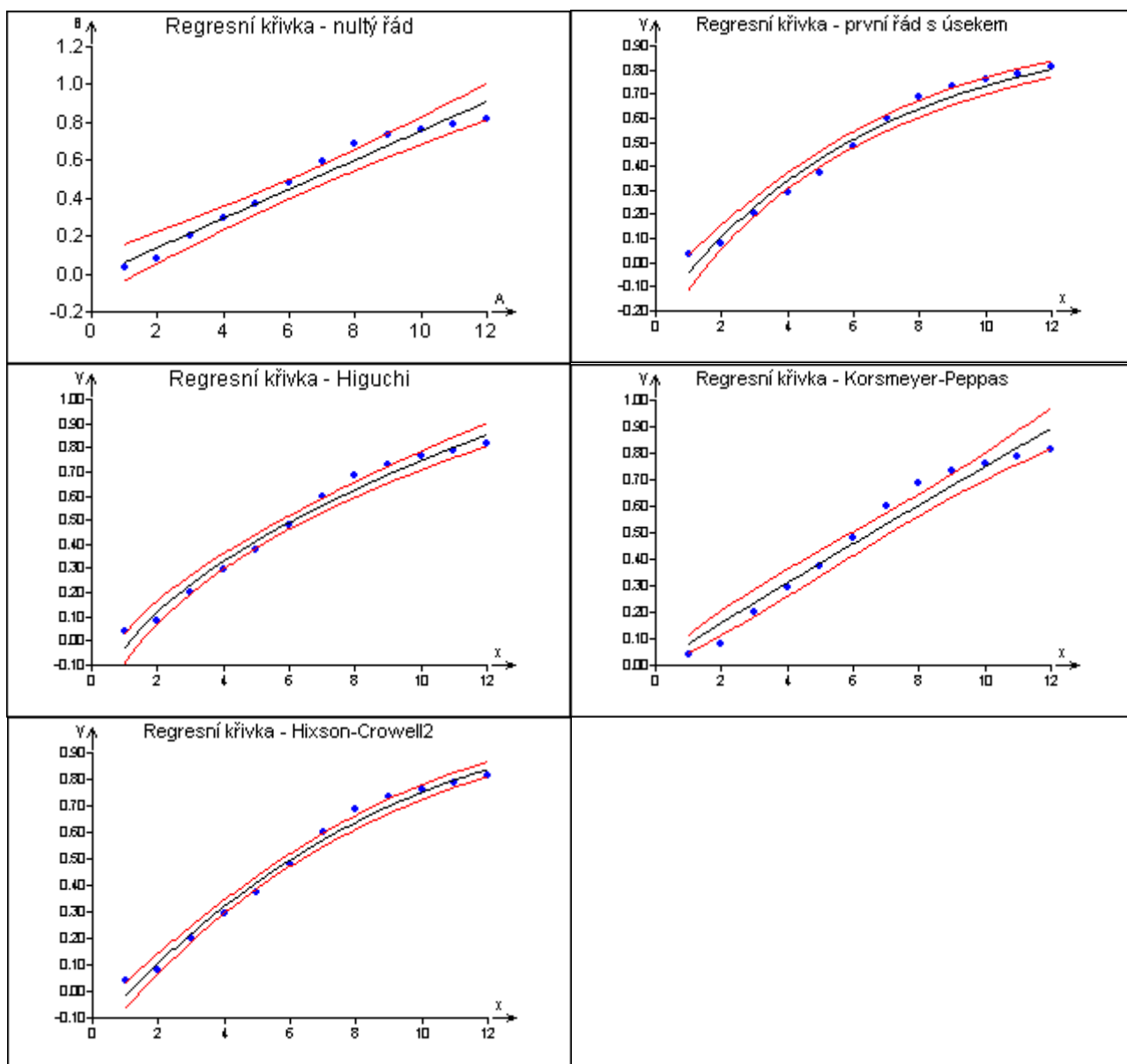
## 3. Grafické posouzení vhodnosti modelu:

Nejprve byly sestrojeny grafy regresních křivek pro jednotlivé modely (Obr. 1.1). Z nich můžeme již na první pohled usuzovat, zda je určitý model vhodný pro proložení experimentálních bodů či nikoli. Podle šířky intervalu spolehlivosti a zakřivení regresní křivky vůči zdrojovým datům můžeme vidět, že např. kinetika nultého řádu nebo model Korsmeyer-Peppas se zdá být nevyhovující. Nejvhodnější regresní model však bude vybírán především na základě zjištěných regresních charakteristik.

## 4. Základní regresní charakteristiky:

Věrohodnost modelu je určena následujícími charakteristikami: koeficient determinace  $R^2$ , Akaikovo informační kritérium AIC, střední kvadratická chyba predikce MEP a reziduální součet čtverců RSS.

model	$R^2$	AIC	MEP	RSS
nultý řád	0,9644	-67,37	0,004065	0,03136
první řád	0,9778	-73,01	0,003584	0,01960
Higuchi	0,9787	-73,51	0,002645	0,01880
Korsmeyer-Peppas	0,9646	-67,43	0,004140	0,03118
Hixson-Crowell	0,9876	-80,02	0,001642	0,01093

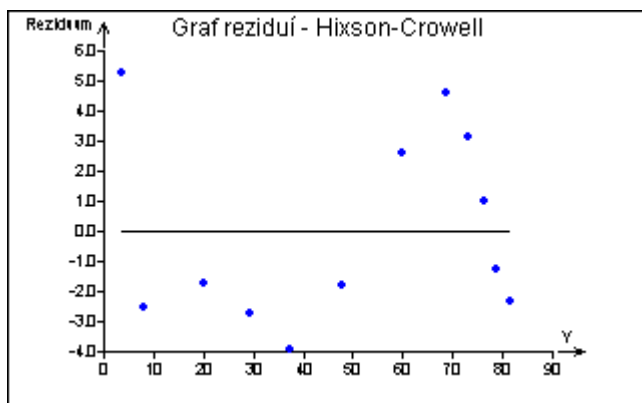


Obr. 1.1 – Grafy regresní křivky pro jednotlivé testované modely

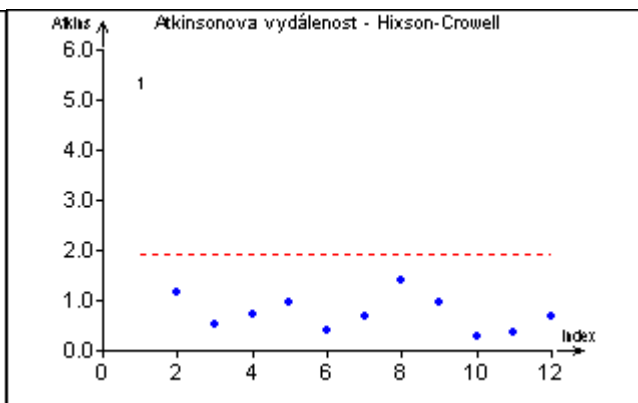
Koeficient determinace, vyjadřující poměrné zastoupení bodů vyhovujících navrženému regresnímu modelu, je nejvyšší pro model Hixson-Crowell (0,9876). Podobně tento model poskytuje nejnižší hodnotu AIC (-80,02), MEP (0,001642) a rovněž RSS (0,01093). Proto lze říci, že kinetický model Hixson-Crowell umožňuje nejlepší proložení naměřených bodů z testovaných modelů.

##### 5. Kritika dat u vybraného modelu:

V tomto oddílu analýzy regresních dat je důležité identifikovat vlivné body a odlehlé body vyloučit, aby mohl být stanoven zpřesněný model. V grafu reziduí (Obr. 1.2) lze vidět jistý trend v rozložení bodů, vhodnost modelu však bude dále testována. Graf Atkinsonovy vzdálenosti odhalil jeden odlehlý bod, č. 1 (Obr. 1.3), jelikož tento bod leží nad vodorovnou přímkou.



Obr. 1.2 – Graf reziduí



Obr. 1.3 – Graf Atkinsonova vzdálenost

## 6. Kritika metody u vybraného modelu:

Součástí regresního tripletu je také posouzení splnění základních předpokladů MNČ.

### Cook-Weisbergův test heteroskedasticity

Hodnota kritéria CW: 0,5608069306  
 Kvantil  $\chi^2(1-\alpha,1)$ : 3,841458829  
 Pravděpodobnost: 0,4539353006  
 Závěr: Rezidua vykazují homoskedasticitu.

### Jarque-Berrův test normality

Hodnota kritéria JB: 1,302052719  
 Kvantil  $\chi^2(1-\alpha,2)$ : 5,991464547  
 Pravděpodobnost: 0,5215102451  
 Závěr: Rezidua mají normální rozdělení.

### Waldův test autokorelace

Hodnota kritéria WA: 1,529963027  
 Kvantil  $\chi^2(1-\alpha,1)$ : 3,841458829  
 Pravděpodobnost: 0,4539353006  
 Závěr: Autokorelace je nevýznamná

### Znaménkový test reziduí

Hodnota kritéria Sg: 1,457442257  
 Kvantil  $N(1-\alpha/2)$ : 1,959963999  
 Pravděpodobnost: 0,1449943398  
 Závěr: V reziduích není trend.

Rezidua vykazují homoskedasticitu (jejich rozptyl je konstantní) podle Cook-Weisbergova testu heteroskedasticity. Bylo potvrzeno normální rozdělení reziduí podle Jarque-Berrova testu normality a nevýznamnost autokorelace podle Waldova testu, stejně jako nepřítomnost trendu v reziduích podle znaménkového testu.

## 7. Konstrukce zpřesněného modelu:

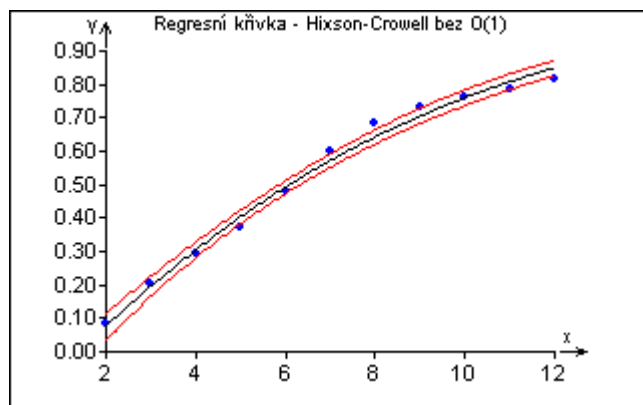
Z datového souboru byl odstraněn bod 1 a byl zkonstruován zpřesněný model (Obr. 1.4), který vykazuje lepší regresní charakteristiky, co se týče koeficientu determinace, hodnoty MEP a RSS.

Základní statistické charakteristiky:

model	$R^2$	AIC	MEP	RSS
původní	0,9876	-80,02	0,001642	0,01093
bez odlehlého bodu 1	0,9909	-78,63	0,000745	0,00601

Odhadování parametrů:

model / parametr	odhad	SD	spodní mez	horní mez
<b>Hixson-Crowell</b>				
$K_{HC}$	0,1941	0,0077	0,1770	0,2112
$q$	0,2166	0,0395	0,1285	0,3047
<b>Hixson-Crowell bez odlehleho bodu 1</b>				
$K_{HC}$	0,2049	0,0072	0,1885	0,2213
$q$	0,2900	0,0407	0,1979	0,3820



Obr. 1.4 – Grafy regresní křivky pro jednotlivé testované modely

Kritika metody:

Cook-Weisbergův test heteroskedasticity

Hodnota kritéria CW: 0,7624642845

Kvantil  $\chi^2(1-\alpha,1)$ : 3,841458829

Pravděpodobnost: 0,3825584297

Závěr: Rezidua vykazují homoskedasticitu.

Jarque-Berrův test normality

Hodnota kritéria JB: 0,5522724121

Kvantil  $\chi^2(1-\alpha,2)$ : 5,991464547

Pravděpodobnost: 0,7587095829

Závěr: Rezidua mají normální rozdělení.

Waldův test autokorelace

Hodnota kritéria WA: 3,48273

Kvantil  $\chi^2(1-\alpha,1)$ : 3,841458829

Pravděpodobnost: 0,3825584297

Závěr: Autokorelace je nevýznamná

Znaménkový test reziduí

Hodnota kritéria Sg: 1,253905464

Kvantil  $N(1-\alpha/2)$ : 1,959963999

Pravděpodobnost: 0,2098763689

Závěr: V reziduích není trend.

Rezidua vykazují homoskedasticitu (jejich rozptyl je konstantní) podle Cook-Weisbergova testu heteroskedasticity. Bylo potvrzeno normální rozdělení reziduí podle Jarque-Berrova testu normality a nevýznamnost autokorelace podle Waldova testu, stejně jako nepřítomnost trendu v reziduích podle znaménkového testu.

**Závěr:** Byl testován lineární regresní model a několik nelineárních regresních modelů pro popis uvolňování meloxicamu z matricových tablet. Z literatury jsou známy a pro testování vybrány následující modely: kinetika nultého řádu, kinetika prvního řádu, model Higuchi, Korsmeyer-Peppas a Hixson-Crowell.

Prostřednictvím porovnání regresních charakteristik (koeficient determinace, střední kvadratická chyba predikce, Akaikovo informační kritérium a reziduální součet čtverců) byl vybrán nejvhodnější model pro proložení experimentálních dat. Správné proložení bodů bylo také kontrolováno graficky v grafu regresní křivky, sledován byl zvláště zobrazený interval spolehlivosti. Vybrán byl model Hixson-Crowell, popisující uvolňování léčiva ze systémů, u nichž dochází ke změně velikosti povrchu, velikosti částic či průměru tablety:

$$M_{\infty}^{1/3} - M_t^{1/3} = K_{HC} \times t + q \rightarrow \frac{M_t}{M_{\infty}} = \frac{100 - (M_{\infty}^{1/3} - K_{HC} \times t - q)^3}{M_{\infty}}$$

Na základě grafu Atkinsonovy vzdálenosti byl z modelu vyloučen bod 1 a byl sestrojen zpřesněný model s koeficientem:  $K_{HC} = 0,205$  a příslušným intervalem spolehlivosti **(0,189; 0,221)**. U zpřesněného modelu byla prokázána homoskedasticita a normalita reziduí, nepřítomnost autokorelace a trendu v reziduích.



## Úloha 2. Stanovení vhodného kinetického modelu pro uvolňování veparamil hydrochloridu z matricových tablet

### Zadání:

Úloha je zaměřena na stanovení vhodného kinetického modelu, jež by popisoval uvolňování léčiva, konkrétně veparamil hydrochloridu, z matricových tablet v závislosti na čase. Vyšetřovány jsou následující kinetické modely: kinetika nultého řádu, kde je rychlost uvolňování léčiva nezávislá na jeho koncentraci; kinetika prvního řádu, kde již uvolňování látky závisí na její koncentraci; Higuchi model, popisující uvolňování léčiva z nerozpustné matrice založené na Fickově difuzi; Korsmeyer-Peppas model, pro uvolňování, jehož proces není přesně znám nebo je kombinací více typů uvolňování léčiva; Hixson-Crowell model, popisující uvolňování léčiva ze systémů, u nichž dochází ke změně velikosti povrchu, velikosti částic či průměru tablety (uvolňování léčiva procesem eroze).

(Mathur V. et al. Comparative release profile of sustained release matrix tablet of veparamil HCl)

### Data:

Měření množství uvolněné látky v procentech  $M_t$  v závislosti na čase  $t$ :

$t$ (hod)	0,25	0,5	1	2	3	4	5
$M_t$ (%)	0,22	0,66	1,50	2,00	4,45	10,30	17,22
$t$ (hod)	6	7	8	9	10	11	12
$M_t$ (%)	24,76	26,97	32,37	41,45	45,28	53,02	59,90

*Užitý program:* QC.Expert 3.2

### Řešení:

#### 1. Návrh regresního modelu:

Porovnávány jsou následující kinetické modely:

Kinetika nultého řádu  $\frac{M_t}{M_\infty} = K_0 \times t + q$

Kinetika prvního řádu  $\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - e^{-K_1 \times t - q}$

Higuchi  $\frac{M_t}{M_\infty} = K_H \times \sqrt{t} + q$

Korsmeyer-Peppas  $\frac{M_t}{M_\infty} = K_{KP} \times t^n$

Hixson-Crowell  $M_\infty^{1/3} - (100 - M_t)^{1/3} = K_{HC} \times t + q \rightarrow \frac{M_t}{M_\infty} = \frac{100 - (M_\infty^{1/3} - K_{HC} \times t - q)^3}{M_\infty}$

( $M_t$  je množství léčiva uvolněného v čase  $t$ ;  $M_\infty$  je absolutní množství léčiva v matrici, bráno jako 100 %;  $K_0, K_1, K_H, K_{KP}$  a  $K_{HC}$  jsou konstanty příslušející jednotlivým modelům,  $n$  je exponent charakterizující mechanismus uvolňování léčiva,  $q$  je doplňkový parametr)

## 2. Odhadování parametrů a posouzení kvality odhadů:

Pro zvolené modely byly nalezeny bodové a intervalové odhady.

model / parametr	odhad	SD	spodní mez	horní mez
<b>nultý řád</b>				
$q$	-0,0617	0,0163	-0,0972	-0,0261
$K_0$	0,0516	0,0024	0,0464	0,0568
<b>první řád</b>				
$K_1$	-0,0782	0,0275	-0,1381	-0,0184
$q$	0,0653	0,0053	0,0537	0,0769
<b>Higuchi</b>				
$K_H$	0,1999	0,0212	0,1538	0,2460
$q$	-0,2063	0,0502	-0,3157	-0,0969
<b>Korsmeyer-Peppas</b>				
$K_{KP}$	0,0147	0,0020	0,0103	0,0190
$n$	1,4974	0,0593	1,3682	1,6265
<b>Hixson-Crowell</b>				
$K_{HC}$	0,0939	0,0065	0,0798	0,1081
$q$	-0,1145	0,0368	-0,1946	-0,0343

Parametry u všech nelineárních regresních modelů jsou dobře podmíněny v modelu, jelikož jsou příslušné intervaly spolehlivosti dostatečně úzké a neobsahují hodnotu 0. Silenovo pravidlo o velikosti směrodatné odchytky prokázalo, že všechny odhady parametrů jsou menší než trojnásobek příslušné směrodatné odchytky, pouze parametr  $q$  u nelineárního regresního modelu pro kinetiku prvního řádu se prokázal jako statisticky nevýznamný.

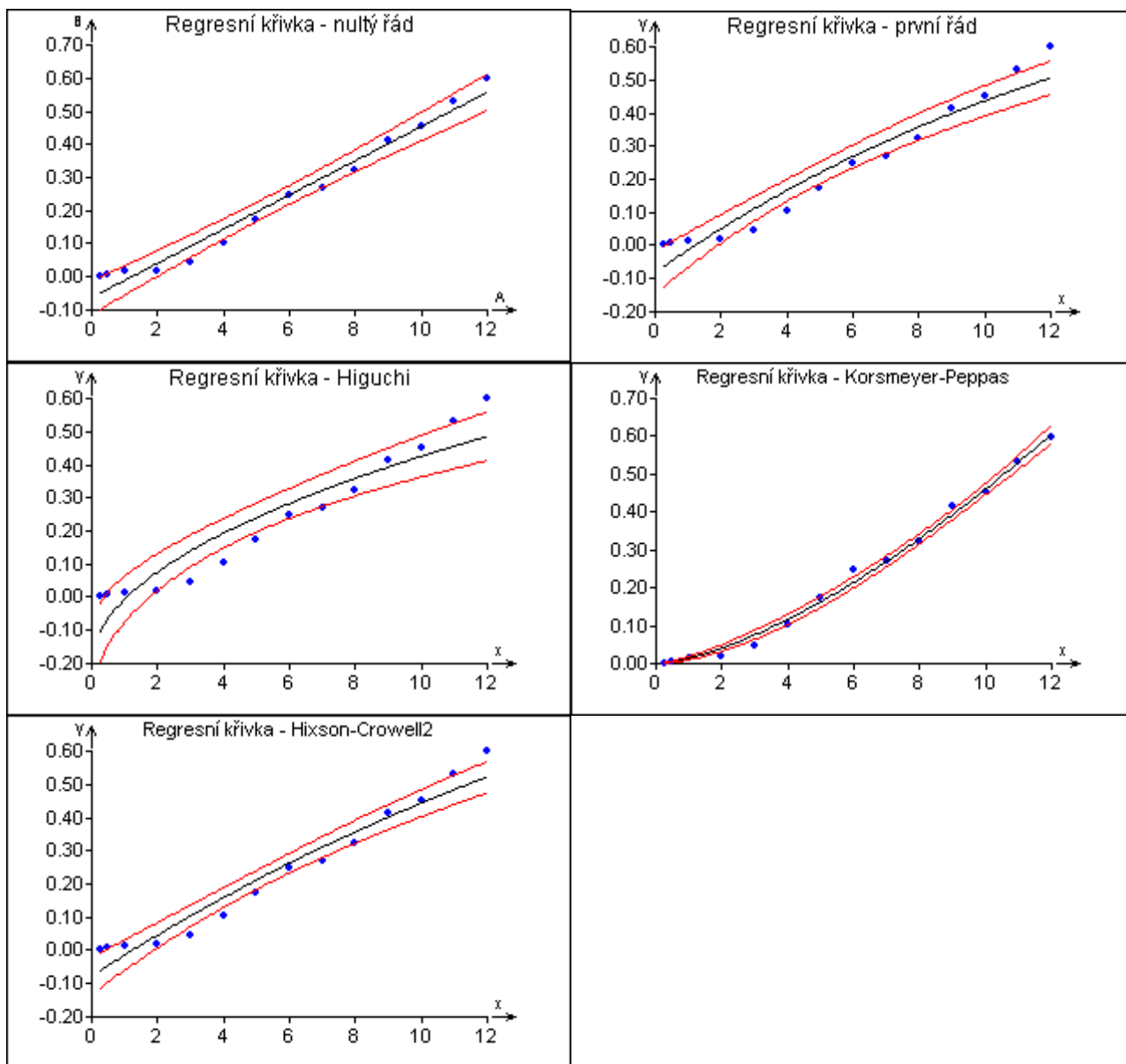
## 3. Grafické posouzení vhodnosti modelu:

V první fázi analýzy byly sestrojeny grafy regresních křivek pro jednotlivé modely (Obr. 2.1). Z nich můžeme již na první pohled usuzovat, zda je určitý model vhodný pro proložení experimentálních bodů či nikoli. Podle šířky intervalu spolehlivosti a zakřivení regresní křivky vůči zdrojovým datům můžeme vidět, že např. model kinetiky Higuchi je silně nevyhovující. Naopak kinetický model Korsmeyer-Peppas se zdá být pro proložení bodů přijatelný. Nejvhodnější regresní model však bude vybírán především na základě zjištěných regresních charakteristik.

## 4. Základní regresní charakteristiky:

Věrohodnost modelu je určena následujícími charakteristikami: koeficient determinace  $R^2$ , Akaikovo informační kritérium AIC, střední kvadratická chyba predikce MEP a reziduální součet čtverců RSS.

model	$R^2$	AIC	MEP	RSS
nultý řád	0,9748	-92,44	0,001466	0,01427
první řád	0,9366	-79,51	0,003665	0,03595
Higuchi	0,8815	-70,76	0,007107	0,06716
Korsmeyer-Peppas	0,9940	-112,50	0,000330	0,00340
Hixson-Crowell	0,9510	-83,11	0,002858	0,02779

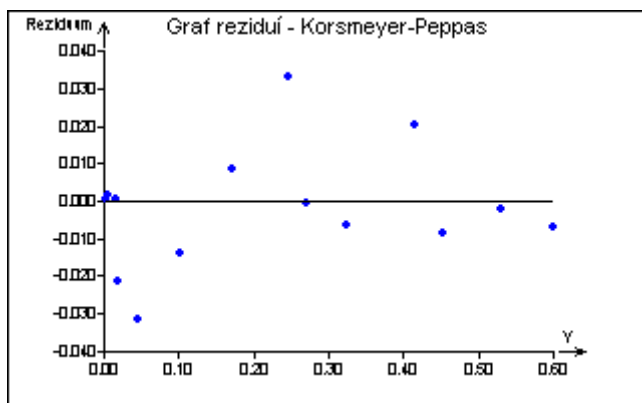


Obr. 2.1 – Grafy regresní křivky pro jednotlivé testované modely

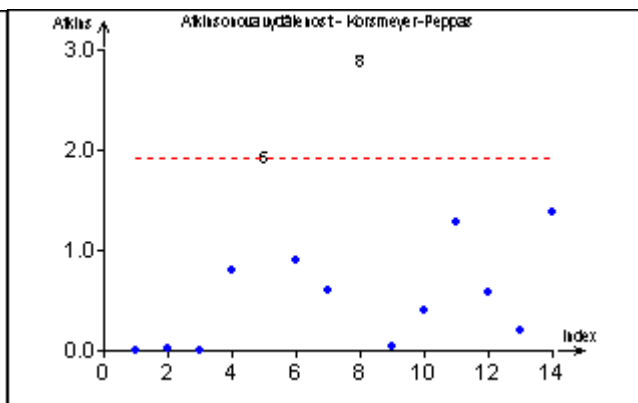
Koeficient determinace, vyjadřující poměrné zastoupení bodů vyhovujících navrženému regresnímu modelu, je jednoznačně nejvyšší pro model Korsmeyer-Peppas (0,9940). Podobně tento model poskytuje zdaleka nejnižší hodnotu AIC (-112,50), MEP (0,000330) a rovněž RSS (0,00340). Proto můžeme říci, že kinetický model Korsmeyer-Peppas umožňuje nejlepší proložení naměřených bodů z testovaných modelů.

##### 5. Kritika dat u vybraného modelu:

V tomto oddílu analýzy regresních dat je důležité identifikovat vlivné body a odlehlé body vyloučit, aby mohl být stanoven zpřesněný model. V grafu reziduí (Obr. 2.2) můžeme pozorovat víceméně náhodný mrak bodů, což svědčí o vhodnosti vybraného modelu. Graf Atkinsonovy vzdálenosti odhalil jeden, případně dva potenciálně odlehlé body, č. 6 a 8 (Obr. 2.3), jelikož tyto body leží nad vodorovnou přímkou, případně přímo na této hranici.



Obr. 2.2 – Graf reziduí



Obr. 2.3 – Graf Atkinsonova vzdálenost

## 6. Kritika metody u vybraného modelu:

Součástí regresního tripletu je také posouzení splnění základních předpokladů MNČ.

### Cook-Weisbergův test heteroskedasticity

Hodnota kritéria CW: 0,3228142898  
 Kvantil  $\chi^2(1-\alpha,1)$ : 3,841458829  
 Pravděpodobnost: 0,5699212483  
 Závěr: Rezidua vykazují homoskedasticitu.

### Jarque-Berrův test normality

Hodnota kritéria JB: 0,01246993125  
 Kvantil  $\chi^2(1-\alpha,2)$ : 5,991464547  
 Pravděpodobnost: 0,9937844314  
 Závěr: Rezidua mají normální rozdělení.

### Waldův test autokorelace

Hodnota kritéria WA: 1,059526175  
 Kvantil  $\chi^2(1-\alpha,1)$ : 3,841458829  
 Pravděpodobnost: 0,5699212483  
 Závěr: Autokorelace je nevýznamná

### Znaménkový test reziduí

Hodnota kritéria Sg: 0,7721163241  
 Kvantil  $N(1-\alpha/2)$ : 1,959963999  
 Pravděpodobnost: 0,4400455347  
 Závěr: V reziduích není trend.

Rezidua vykazují homoskedasticitu (jejich rozptyl je konstantní) podle Cook-Weisbergova testu heteroskedasticity. Rovněž bylo potvrzeno normální rozdělení reziduí podle Jarque-Berrova testu normality. Waldův test zjistil statistickou nevýznamnost autokorelace. Znaménkový test potvrdil, že v reziduích není trend.

## 7. Konstrukce zpřesněného modelu:

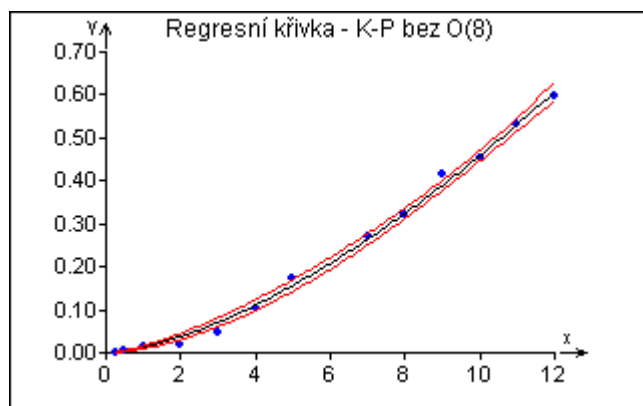
Z datového souboru byl odstraněn bod 8 a byl zkonstruován zpřesněný model (Obr. 2.4), který vykazuje lepší regresní charakteristiky, co se týče koeficientu determinace, hodnoty MEP a RSS.

Základní statistické charakteristiky:

model	$R^2$	AIC	MEP	RSS
původní	0,9940	-112,50	0,000330	0,00340
bez odlehlého bodu 8	0,9963	-109,42	0,000234	0,00211

Odhadování parametrů:

model / parametr	odhad	SD	spodní mez	horní mez
<b>Korsmeyer-Peppas</b>				
$K_{KP}$	0,0147	0,0020	0,0103	0,0190
$n$	1,4974	0,0593	1,3682	1,6265
<b>Korsmeyer-Peppas bez odlehlého bodu 8</b>				
$K_{KP}$	0,0131	0,0016	0,0095	0,0167
$n$	1,5461	0,0543	1,4266	1,6656



Obr. 2.4 – Grafy regresní křivky pro jednotlivé testované modely

Kritika metody:

Cook-Weisbergův test heteroskedasticity

Hodnota kritéria CW: 0,08107301743  
 Kvantil  $\chi^2(1-\alpha,1)$ : 3,841458829  
 Pravděpodobnost: 0,7758485232  
 Závěr: Rezidua vykazují homoskedasticitu.

Jarque-Berrův test normality

Hodnota kritéria JB: 0,2226008437  
 Kvantil  $\chi^2(1-\alpha,2)$ : 5,991464547  
 Pravděpodobnost: 0,8946699302  
 Závěr: Rezidua mají normální rozdělení.

Waldův test autokorelace

Hodnota kritéria WA: 0,559792739  
 Kvantil  $\chi^2(1-\alpha,1)$ : 3,841458829  
 Pravděpodobnost: 0,7758485232  
 Závěr: Autokorelace je nevýznamná

Znaménkový test reziduí

Hodnota kritéria Sg: 0,56070163  
 Kvantil  $N(1-\alpha/2)$ : 1,959963999  
 Pravděpodobnost: 0,5750009558  
 Závěr: V reziduích není trend.

Rezidua vykazují homoskedasticitu (jejich rozptyl je konstantní) podle Cook-Weisbergova testu heteroskedasticity. Bylo potvrzeno normální rozdělení reziduí podle Jarque-Berrova testu normality a nevýznamnost autokorelace podle Waldova testu, stejně jako nepřítomnost trendu v reziduích podle znaménkového testu.

**Závěr:** Byl testován lineární regresní model a několik nelineárních regresních modelů pro popis uvolňování veparamil hydrochloridu z matricových tablet. Z literatury jsou známy a pro testování vybrány následující modely: kinetika nultého řádu, kinetika prvního řádu, model Higuchi, Korsmeyer-Peppas a Hixson-Crowell.

Prostřednictvím porovnání regresních charakteristik (koeficient determinace, střední kvadratická chyba predikce, Akaikovo informační kritérium a reziduální součet čtverců) byl vybrán nejvhodnější model pro proložení experimentálních dat. Správné proložení bodů bylo také kontrolováno graficky v grafu regresní křivky, sledován byl zvláště zobrazený interval spolehlivosti. Vybrán byl model Korsmeyer-Peppas:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K_{KP} \times t^n$$

Na základě grafu Atkinsonovy vzdálenosti byl z modelu vyloučen bod 8 a byl sestrojen zpřesněný model s regresními parametry:  $K_{KP} = 0,015$  s příslušným intervalem spolehlivosti **(0,010; 0,017)** a  $n = 1,50$  s příslušným intervalem spolehlivosti **(1,43; 1,67)**. Hodnota  $n$  určuje mechanismus uvolňování, kde pro  $n > 0,89$  platí **transport léčiva typu Super case II**. U zpřesněného modelu byla prokázána homoskedasticita a normalita reziduí, nepřítomnost autokorelace a trendu v reziduích.