

均匀设计在药学领域中的应用

沈阳军区总医院药剂科(沈阳 110015) 郭 涛 宋洪涛 李淑珍*

均匀设计(Uniform Design)是我国数学家方开泰和王元将数论的原理与多元统计相结合,而创造的一种新的试验设计方法。此方法适用于多因素、多水平试验的设计^[1]。均匀设计在我国最早有效地应用于飞航式导弹等研制。1985年后本法引入到药学科研中^[2-4],已取得明显效果,使实验周期大大缩短,节省人力,时间和科研经费,日益受到重视。现综合有关均匀设计的知识作一简介,着重介绍几个应用实例供参考。

一、均匀设计表和使用表的结构

均匀设计表是采用设计表和使用表配套的表格形式供选择应用(见附录1)。由于二表的构成其数学证明方法和过程太复杂,在此不作介绍,目的旨在于如何应用。有余力者可自行参考文献[1-3]。

1. 文献所附的均匀设计表常系奇数表。偶数表可根据 $(n+1)$ 的奇数表的最后一行删去,即构成偶数表。如 U_6 表可由 U_7 表的最后一行去掉,变成 $U_6(6^6)$ 表。其余类推。

2. 均匀设计表在具体应用时应按“均匀性”原则选择布点,即使用表。所以又产生了“使用表”与“设计表”配套使用,指出不同因素、不同水平应选择哪几列。

3. 下表1、2分别为 $U_5(5^4)$, $U_7(7^6)$ 表。前者为5行四列表,后者为7行六列表。由均匀设计的思想,每个因素的每个水平只做一次试验,所以表中行数 (n) 体现了水平数,列数 (m) 则是可安排的最大因素数。对素数来讲,行数 (n) 与列数 (m) 相差为1,即 $n =$

表1 $U(5^4)$

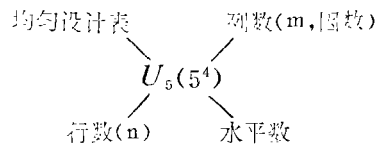
行(n)	列(cm)			
	1	2	3	4
1	1	2	3	4
2	2	4	1	3
3	3	1	4	2
4	4	3	2	1
5	5	5	5	5

表2 $U_7(7^6)$

行(n)	列(m)					
	1	2	3	4	5	6
1	1	2	3	4	5	6
2	2	4	6	1	3	5
3	3	6	2	5	1	4
4	4	1	5	2	6	3
5	5	3	1	6	4	2
6	6	5	4	3	2	1
7	7	7	7	7	7	7

$m+1$ 。

4. 均匀设计表符号的意义:



5. 均匀设计的特点:(1)试验次数少。每个因素的每个水平只做一个试验,且试验次数等于水平数;(2)水平数可进行适当调整,以避免高档次水平相遇,防止试验中发生意外;(3)可利用微机处理试验数据^[5,6],

* 现在沈司门诊部

求得定量的回归方程, 便于分析各因素对实验结果的影响情况, 定量预测出优化条件。

二、均匀设计表与其使用表的关系及选用

1. 设计表与其使用表的关系。均匀设计数据分析以最小二乘法原则为基础, 进行回归分析, 故均匀设计表中数字 U_{ij} 相当于回归模型中的 X_{ij} , 一般要求均匀表满秩。经验证明只能安排 $m/2+1$ 个因素正好满秩^[3]。因此使用表中最大因素小于设计表中的列数。例如:

$U_5(5^4)$ 最多能安排 $4/2+1=3$ 个因素,

$U_7(7^6)$ 最多能安排 $6/2+1=4$ 个因素,

同理 $U_{11}(11^{10})$ 为 6 个因素, $U_{13}(13^{12})$ 为 7 个因素。

2. 如何选用合适的均匀设计表呢?

(1) 根据试验设计中所要考察因素的个数决定选择合适设计表。如因素为 6 时, 按 $m/2+1=6$ 式, 求得 $m=10$, 又依 $n=m+1=11$ 的原则, 选 $U_{11}(11^{10})$ 表, 即可使实验次数最少, 再按使用表的规定, 6 因素选其中 1, 2, 3, 5, 7, 10 列而组成 $U_{11}(11^6)$ 表。

又如因素为 5, $n=m+1=9$, 因没有 $U_6(9^8)$ 表, 故选 $U_{11}(11^{10})$ 表, 而选 1, 2, 3, 5, 7 五列组成 $U_{11}(11^5)$ 表。

(2) 按各因素的考察范围, 确定水平数。水平数一般为因素的 2.5—4 倍。

(3) 为使考察因素不遗漏最优实验条件, 可多做些实验点。如 3 因素试验可选 $U_5(5^4)$, 亦可选 $U_7(7^6)$, 甚至 $U_{11}(11^{10})$ 表。一般而言, 实验点取得越多, 均匀性越好。

三、均匀设计表的应用程序

(一) 实验设计及实施: (1) 根据文献调研及专业知识, 确定指标; 做必要的预试验, 确定影响试验结果的因素数及考察范围。(2) 根据实际要求与可能, 划分各因素的水平数, 并列因素——水平表。(3) 选择合适均匀设计表, 按要求安排试验方案。(4) 每个实验点重复试验 2—3 次, 且偏差

<3% (偏差还视具体试验而定), 取均值。

(二) 数据处理与结果分析: (1) 先将各因素各水平的数值进行正规化处理, 并列表。(2) 经正规化处理后的实验数据输入微机, 进行多元统计处理, 求出回归方程 ($R \rightarrow 1, F > F_{\alpha, 1}, S < 0.1$)。

(三) 预测并验证优化条件: (1) 根据求得的回归方程, 结合实践经验与专业知识, 再设计优化条件的实验方案; (2) 将优化条件代入回归方程, 求预测结果, 同时计算出其区间估值; (3) 按优化条件试验, 结果应在预测范围内, 这就验证了方程是科学、可行的。

四、应用实例

1. 在药物合成中的应用

例一、应用 Tollens 反应制备 2-羟甲基环戊酮^[7]

考察因素及范围:

A: 环戊酮: 甲醛(mol) 1—5.4

B: 反应温度 5—60℃

C: 反应时间 1—6.5 h

D: 碱量(1mol K_2CO_3) 15—70ml

将各因素等分 12 水平列于表 3 内, 按 $U_{13}(13^4)$ 表, 将最后一行去掉得 $U_{12}(12^4)$ 表, 按此表安排试验条件列于表 4。

每个试验号重复 3 次, 其偏差 <3%, 取其均值填入表 4 收率栏内。表 4 数据回归得方程:

$$Y = -0.032 + 0.045A + 1.18 \times 10^{-3}B + 6.00 \times 10^{-3}C - 1.46 \times 10^{-3}D$$

$$R = 0.9281, F = 14.88 > F_{(4, 7)}^{(0.01)} = 7.85,$$

$$S = 0.04354$$

上述方程中 A, B, C 的系数为正值, 表明其取值越大, 收率(Y)值越大; D 的系数为负值, 则其值越小, Y 值越大。故在所考察范围内优化条件应为: A = 5.4, B = 60, C = 6.5, D = 15, 代入回归方程得: $\hat{Y} = 0.2989$ 。

表 3 实验因素和水平

因素 \ 水平	水平											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	1.0	1.4	1.8	2.2	2.6	3.0	3.4	3.8	4.2	4.6	5.0	5.4
B	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
C	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0	5.5	6.0	6.5
D	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70

表 4 实验安排和收率

因素 \ 序号	因素				收率
	A	B	C	D	
1	1(1.0)	6(30)	8(4.5)	10(60)	0.0220
2	2(1.4)	12(60)	3(2.0)	7(45)	0.0283
3	3(1.8)	5(25)	11(6.0)	4(30)	0.0620
4	4(2.2)	11(55)	6(3.5)	1(15)	0.1049
5	5(2.6)	4(20)	1(1.0)	11(65)	0.0420
6	6(3.0)	10(50)	9(5.0)	8(50)	0.0987
7	7(3.4)	3(15)	4(2.5)	5(35)	0.1022
8	8(3.8)	9(45)	12(6.5)	2(20)	0.2424
9	9(4.2)	2(10)	7(4.0)	12(70)	0.0938
10	10(4.6)	8(40)	2(1.5)	9(55)	0.1327
11	11(5.0)	1(5)	10(5.5)	6(40)	0.1243
12	12(5.4)	7(35)	5(3.0)	3(25)	0.2777
优化号	5.4	60	6.5	15	0.3454
					预测
					(0.1866
					~0.4112)

因为 \hat{Y} 的区间估计为 $Y = \hat{Y} \pm U_{\alpha} \cdot S$, 查附录 III 表得: $U_{\alpha}(0.01) = 2.5758$ 代入得:

$Y = 0.2989 \pm 2.5758 \times 0.04345 = 0.2989 \pm 0.1123$, 即在优化条件下, Y 的范围 0.1866

- 0.4112。

按优化条件再安排试验, 结果 $Y = 0.3454$, 在预测范围内, 且比文献值高 16% (文献值为 18%)。

这方面的应用还可参阅有关文献^[8,9]。

2. 在药物分析中的应用

例二、流动注射比色法测定空气中二氧化硫^[10]

根据预测确定对测试结果影响较大的因素及范围, 即进样量: 80—200 μl , 泵速: 7.5—60 rpm/min, 温度: 室温—60 $^{\circ}\text{C}$, 反应管长: 100—250 cm, 诸因素分 8 水平, 不足者以拟水平并采用 $U_8(8^4)$ 表, 进行拟水平方案试验。

将有关数据输入微机进行逐步多元回归得方程: $Y = -2.632 + 2.479X_1 - 1.080X_2 + 2.509X_3 - 1.774X_1^2 - 1.002X_3^2 - 6.472X_4^2$, $R = 0.9997, S = 3.766, F = 247.6 > F_{(3,3)}^{(0.01)} = 13$

回归方程最佳条件: 反应管长: 150cm, 泵速: 30 rpm/min (相当 1.8 ml/min), 进样量: 120 μl 。室温。

这方面应用文献可参阅[11—12]。

3. 在药剂组方中的应用

例三、丙硫咪唑透皮吸收剂配方研究^[4]

根据文献调研及预测结果, 确定下列因素及考察范围:

- A: DMSO 的用量(ml) 2.0—4.0
- B: 聚乙二醇脂用量(g) 0.1—0.5
- C: 吐温-80用量(滴) 3—7

将上述因素等分 5 个水平列表。选择 $U_5(5^4)$ 表, 按其应用表规定, 选择 1, 2, 4 三列组成 $U_5(5^3)$ 表, 将对应的各因素的各水平填表, 按表安排实验的方案进行试验, 并将结果(透过率)填入结果栏。

结果表明, 4 号实验的透过率最佳, 故选 4 号条件为优化条件, 获较优组方。

4. 在中药药理实验条件优化方面应用

例四、验证卷丹给药后时间和剂量对药效的影响^[13]

- A: (给药时间)min 30—90
- B: (给药剂量)g/kg 10—30

二因素均等分为 7 水平, 并采用 $U_7(7^2)$

表, 安排实验方案。

数据输入微机处理得回归方程:

$$Y = 10.1493 + 0.5756A - 0.2366B - 0.0063A^2 + 0.0094B^2$$

优化条件: $A = 45 \text{ min}, B = 35 \text{ g/kg}$, 代入方程得: $\hat{Y} = 26.53$, 根据 $Y = \hat{Y} \pm U_{\alpha} \cdot S = 26.53 \pm 2.03 \text{ min}$, 即范围在 24.5—29.56min 之间。按优化条件进行实验验证, 得耐氧时间为 $24.89 \pm 3.05 \text{ min}$, 与预测结果相近似。

参考文献

- [1] 方开泰. 应用数学学报, 1980, 3(4): 363
- [2] 王小芹等. 分析实验室, 1985, 4(12): 46
- [3] 沈阳药学院合成药物研究室. 电子计算机中心. 均匀设计及其在制药工艺条件考察中的应用. 沈阳: 沈阳药学院, 1986
- [4] 曾胎钧等. 均匀设计及其在制药化学中的应用. 沈阳: 沈阳药学院, 1986, 8, 11, 16
- [5] 王鹏等. 沈阳药学院学报, 1989, 6(4): 297
- [6] 李伯勇等. 华西药学期刊, 1988, 3(2): 100
- [7] 隋治华等. 化学通报, 1987, (7): 29
- [8] 隋治华等. 沈阳药学院学报, 1986, 3(3): 218
- [9] 刘百里等. 沈阳药学院学报, 1988, 5(1): 43
- [10] 孔璋等. 沈阳药学院学报, 1989, 6(4): 265
- [11] 邓勃等. 光谱学与光谱分析, 1986, 6(2): 63
- [12] 王鹏等. 沈阳药学院学报, 1987, 4(3): 198
- [13] 俞腾飞等. 中国中药杂志, 1991, 16(3): 168

附录 1. 均匀设计表

附表 1 $U_5(5^4)$

列号 试验号	列号			
	1	2	3	4
1	1	2	3	4
2	2	4	1	3
3	3	1	4	2
4	4	3	2	1
5	5	5	5	5

$U_5(5^4)$ 表的使用

因素数	列 号
2	1, 2,
3	1, 2, 4

附表 2 $U_7(7^6)$

试验号	列号					
	1	2	3	4	5	6
1	1	2	3	4	5	6
2	2	4	6	1	3	5
3	3	6	2	5	1	4
4	4	1	5	2	6	3
5	5	3	1	6	4	2
6	6	5	4	3	2	1
7	7	7	7	7	7	7

$U_7(7^6)$ 表的使用

因素数	列 号
2	1,3
3	1,2,3
4	1,2,3,6

附表 3, $U_9(9^6)$

试验号	列号					
	1	2	3	4	5	6
1	1	2	4	5	7	8
2	2	4	8	1	5	7
3	3	6	3	6	3	6
4	4	8	7	2	1	5
5	5	1	2	7	8	4
6	6	3	6	3	6	3
7	7	5	1	8	4	2
8	8	7	5	4	2	1
9	9	9	9	9	9	9

$U_9(9^5)$ 表的使用

因素数	列 号
2	1, 3
3	1, 3, 5
4	1, 2, 3, 5

附表 4 $U_{11}(11^{10})$

试验号	列号									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2	2	4	6	8	10	1	3	5	7	9
3	3	6	9	1	4	7	10	2	5	8
4	4	8	1	5	9	2	6	10	3	7
5	5	10	4	9	3	8	2	7	1	6
6	6	1	7	2	8	3	9	4	10	5
7	7	3	10	6	2	9	5	1	8	4
8	8	5	2	10	7	4	1	9	6	3
9	9	7	5	3	1	10	8	6	4	2
10	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11

$U_{11}(11^{10})$ 表的使用

因素数	列 号
2	1 7
3	1 5 7
4	1 2 5 7
5	1 2 3 5 7
6	1 2 3 5 7 10