

· 综 述 ·

星点设计效应面法在药学试验设计中的应用

刘艳杰, 项荣武(沈阳药科大学数学教研室, 沈阳 110016)

摘要:目的 介绍星点设计基本原理,在大量文献的基础上对星点设计效应面法进行综述,指出该设计的优点和缺点。方法 通过查阅国内外近年来的有关资料和文献,对星点设计效应面法在药学试验设计中的应用进行了分析。结果与结论 星点设计效应面法具有试验次数少,精确度高,应用方便的特点,该设计方法可以很好地应用于药学领域。

关键词:星点设计;效应面法;药学试验设计

中图分类号:R965.1 文献标识码:A 文章编号:1007-7693(2007)06-0455-03

Application of Central Composite Design/Response Surface Methodology in Pharmacy Experiment Design

LIU Yan-jie, XIANG Rong-wu(*Matmatic Sector of Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To introduce the principle of central composite design(CCD), make an integrate explanation based on a large quantity of documents, and point out the advantages and disadvantages of the CCD. **METHODS** Analyse the application of central composite design and response surface methodology in pharmacy experiment design by researching the recent domestic and international documents and files. **RESULTS AND CONCLUSION** Central composite design response surface methodology has the advantages of fewer experiments, convenience and high accuracy. This method can be applied well in the field of pharmacy.

KEY WORDS: central composite design(CCD); response surface methodology(RSM); pharmacy experiment design

在药制剂工艺和处方筛选过程中,常需同时考察多个因素对结果的影响,并对结果进行优化。当因素水平数较多时,考虑到试验成本和试验周期,需采用试验次数较少的试验设计优化法。国内现在用得比较成熟的方法为均匀设计和正交试验设计方法,虽然,上述两种方法在试验处理时可以取得较佳点,基本可以满足一般试验的要求。但是它们还存在一些问题,如试验的精度不够,选择的试验取值仅仅是接近最佳取值,无法精确找到最佳点;条件优选凭经验,不能灵敏地考察各因素间的交互作用等等。鉴于以上问题,国内外近年来常用集数学和统计学方法于一体的星点设计效应面优化法进行试验设计,星点设计(central composite design, CCD)是一种新型的试验设计方法,它具有试验次数少,试验精度高等特点,在药学应用上成效显著。

1 CCD 效应面法基本概念^[1]

自变量与效应变量:所考察的因素为自变量,用 x_1, x_2, \dots, x_n 表示;考察指标称结果,或为效应变量,用 y 表示。CCD 效应面优化法主要考察自变量对效应变量的作用并对其进行优化。自变量必须连续而且可由试验者准确控制。效应面与效应面函数:效应与考察因素之间的关系可用函数 $y = f(x_1, x_2, \dots, x_n) + \varepsilon$ 表示(ε 为噪音),则 f 称为效应面函数,该函数所代表的空间面称为效应面。模拟效应面与模拟效应面函数:在实际操作中,常用近似函数 $y = f(x_1, x_2, \dots, x_n) + \varepsilon$

估计真实函数 f , 则 f 称为模拟效应面函数,该函数所代表的空间曲面为模拟效应面,也是优化法实际操作效应面。适用于效应面优化法的试验设计称效应面设计(response surface design),当有两个考察因素时,效应面可用三维效应面图或二维等高线图表示。从效应面上可以直观地找到自变量取不同值时的效应值,反过来在效应面上选取一定效应值亦可以找出相对应的自变量取值,即在效应面上选定较佳效应值范围后可对应求出较佳试验条件。CCD: 它是由二水平析因设计加轴点及中心点组成,是多因素五水平的试验设计,一般试验表是以代码的形式编排的,试验值再转化为真实值,一般代码值为 $0, \pm 1, \pm \lambda$ (λ 表示极值)。 $\lambda = (2^k)^{\frac{1}{4}}$ 或 $\lambda = 2^k \times \frac{1}{2}$ (或 $\frac{1}{4}$) (k 表示因素个数, $k \geq 5$ 时,采用后者公式)^[2]。

2 CCD 效应面法操作基本原理

简单地说,效应面优化法就是通过拟合效应变量对考察因素变量的效应面,即函数 f 可以用某一数学模型 f 近似地模拟函数,依据该模型可以描绘效应面,从效应面上选择最优的效应域,利用 f 求得自变量 x_1, x_2, \dots, x_n 取值范围即最佳试验条件的优化法。数学模型 f 与 f 的近似程度直接关系到效应面的近似程度与优选条件的准确度。因此,效应面优化过程中要考虑以下几个问题:①选择试验次数最少且能可靠地建立线性和非线性模型拟合的试验设计;②建立效应面与因

作者简介:刘艳杰,女,教授 E-mail:liuyanjie6511@yahoo.com.cn

素之间的数学关系式,并通过统计学相关的检验确保模型的拟合度;③通过效应面优选最佳工艺条件。效应与因素之间的关系可能是线性的,也可能是非线性的,表现在效应面上,线性的为平面,非线性的为曲面。在整个考察范围内,在距离较佳区域较远的地方接近线性,愈接近较佳区,面的弯曲度就越大,即在较佳区,非线性关系居多。模型拟合优度用方差分析判别。根据模型可采用解方程求极值或限定效应范围求解因素水平区间的办法获得较佳工艺条件。但最为简单直观的方法为描绘效应面,从效应面上直接读取较佳工艺条件。CCD可以同时满足①③两点,再采用方差分析和线性与非线性回归即可解决②。

3 CCD 效应面在国内外药学领域中的应用

3.1 CCD 效应面优化法

CCD 效应面优化法最早用于普通剂型处方的筛选,近年来在新型给药系统处方筛选和工艺优化方面应用较多,考察的水平数多为 2, 3, 4, 5 因素,对于所选用的模型多为二次多项式或三次多项式,对于表头设计大致相同,析因部分和星点部分比较统一,但对于中心点的设置则有很大的不一致,对于试验次序,没有严格的要求,可以分组分别试验。

3.1.1 变量是连续性的多因素试验分析,使用 CCD 效应面法试验分析最佳。吴云娟等^[3]以人参皂苷 Rb 11, 12 h 和人参皂苷 Rg 11, 12 h 的累积释放度、制剂的生物黏附强度及蟾蜍上腭黏膜纤毛毒性为指标,采用 CCD 效应面优化法,确定较优处方。结论:应用 CCD 效应面优化法能够快速方便地得到三七总皂苷鼻腔用粉雾剂的较优处方,在数据拟合上良好。陈伟等^[4]以 CCD 效应面优化法对制备工艺进行优化,筛选最佳处方。方法以 Poloxamer 188 的用量及药物的质量分数为考察因素,崩散时间以及一定时间的溶出度为指标,采用多元线性回归及二次和三次多项式拟合建立指标与考察因素之间的数学关系,根据最佳数学模型描绘效应面,再根据效应面优选最佳条件。结果三次多项式是描述指标与因素之间的最佳模型, $r = 0.998$ 。最佳处方滴丸的崩散时间及溶出度的理论预测值与实测值偏差较小,模型具有良好的预测性。60 min 溶出度为普通片剂的 19 倍。溶出速度显著提高。CCD 效应面优化法可以很好地应用于处方筛选。

3.1.2 当因素变量范围较小时,采用重复试验 CCD 以提高预测值的精度。胡孜等^[5]采用液中干燥法制备多柔比星聚酯微球,使用 CCD 效应面法优化制备工艺。以药物与药物和聚 β -羟基丁酸酯 (PHB) 总量的重量比、有机相中 PHB 浓度和水相中聚乙烯醇 (PVA) 浓度为自变量,载药量、包封率、粒径和跨距为因变量,分别进行多元线性回归和二次多项式拟合,且在中值处进行了 5 次重复试验。结果表明 4 个方程均采用二次多项式拟合的效果较好。吴伟等^[6]以微晶纤维素的用量和交联聚维酮的用量为考察因素,崩解时间为指标,用线性方程和二次及三次多项式描述崩解时间和两个影响因素之间的数学关系,根据最佳数学模型描绘效应面,选择最佳处方,并进行预测分析。结果:崩解时间与微晶纤维素的用量和交联聚维酮用量间的关系不能用线性方程描述,

二次及三次多项式拟合,相关系数分别为 0.9924 和 0.9985,具有较高的可信度。最佳处方的崩解时间理论值与预测值差为 -2.68%。结论:CCD 适用于结果与因素之间的非线性关系考察,且试验次数少。

3.1.3 对于一些取值范围限制较明确的因素,采用三因素 CCD 为佳。赵应征等^[7]以磷酸盐阻断、放线菌酮和低温 3 种同步化方法为考察因素,采用了三水平 CCD,通过对细胞分裂指数测定结果进行二项式拟合描绘三维效应面,从效应面上选取较佳的试验条件。结果是二项式拟合数学模型复相关系数较高, $R^2 = 0.97$,最佳条件下效应的预测值和实测值偏差较小。

3.1.4 对于考察因素是非连续的自变量时,不能使用 CCD 效应面法进行试验分析。在试验优化时尽量选用连续变量,对于不连续变量若使用 CCD 处理数据就显得比较棘手,且预测值精度不能控制。Luftensteiner 等^[8]考察了脱水剂丙酮和丁醇对白蛋白微球性质的影响,在模型拟合时加和不加脱水剂分别给予代码值 +1 和 -1,这样不利于模型的拟合,试验结果与实际有较大的偏差。建议分别考察,可以选择正交试验设计或均匀设计。

3.2 CCD 效应面法与其他分析方法结合的试验设计

3.2.1 CCD 效应面法与多水平因子分析结合。CCD 优选的精度仍无法与多水平因子分析相比,在考察因素较多的情况 (5 个以上),要先进行 CCD 分析数据,在较佳区域内结合效应面多水平因子分析效果更佳,吴婉莹等^[9]采用 CCD 试验,优化金雀异黄素壳聚糖微球的制备工艺,提高预测性。结论:通过 CCD 效应面优化法优化雀异黄素壳聚糖微球的制备工艺,预测性较好。刘国良等^[10]通过单因素试验考察药物释放的影响因素,确立处方组成;采用 CCD 试验对处方进行优化。结果:山榆酸甘油酯和乳糖的量为药物释放的主要影响因素,以综合评分值为考察指标拟合所得多元二次方程为 $Y = 105.9390 - 1.1116x_1 - 0.2686x_2 + 0.0081x_{12} - 0.0049x_1x_2 + 0.0021x_{22}$,复相关系数 $r = 0.8387$ 。结论:CCD 优化处方预测性良好,制得盐酸氨溴索缓释片符合试验设计要求。

3.2.2 CCD 效应面法与多指标处理方法结合。在因素较多的情况下,方差分析又不显著,此时可采用多指标处理方法对数据进行二次分析。Abu-Izza 等^[11]应用多指标处理方法对 AZT 乙基纤维性质的影响,优选的优化条件预测值与真实值偏差较小,使应用 CCD 效应面法选择的条件具有良好的预测性。何军等^[12]在水飞蓟素固体脂质纳米粒的制备中以冷却-匀质法制备水飞蓟素固体脂质纳米粒,采用 CCD 效应面法优化制备工艺,以平均粒径、包封率、载药量为评价指标,考察了药物与 Compritol 888 ATO 的重量比、乳化剂用量、泊洛沙姆占乳化剂的比例、乳匀压力 4 因素对制备工艺的影响,对结果分别进行多元线性方程和二项式方程拟合,用效应面法预测最佳工艺条件。结果表明各指标的二项式拟合方程均优于多元线性回归方程,优选的优化条件预测值与真实值的偏差甚小,取得了较好的效果。

综上所述, CCD 效应面法可以解决均匀设计和正交试验设计优化法的不足, 操作简单, 既较好地保证了试验精度又可以分析各因素之间的相互作用, 同时试验次数也较少。当然 CCD 效应面法也不能完全替代传统的设计, 它相对于因子分析, 精度仍不够, 它要求自变量必须是连续的而且能被试验者自由控制, 如果先用 CCD 找到最优区, 再使用因子分析在较小的范围内应用效应面优化法则效果会更好。因此, CCD 设计效应面法在药学领域具有较好的推广应用价值。

REFERENCES

- [1] ZHANG W T. Statistic Analysis Courses For SPSS (SPSS 统计分析教程) [M]. Beijing: Publishing House of Beijing Hope Electronics, 2002: 24.
- [2] <http://www.mathworks.com/access/helpdesk/help/toolbox/stats/156635.html>
- [3] WU Y J, SHA X, LI J C, *et al.* Optimization of the intranasal powders of Panax Notoginseng Saponins by the central composite design-response surface methodology [J]. Chin Tradit Pat Med (中成药). 2005, 27(1): 10-15.
- [4] CHEN W, XIA H, WU W. Optimized preparation of silymarin dropping pill by a central composite design-response surface method [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2005, 36(5): 679-683.
- [5] HU T, HU W, WU B J, *et al.* Optimized Preparation of Doxorubicin-loaded Poly (β -hydroxybutyrate) Microspheres [J]. Chin Pharm J (中国医药工业杂志). 2005, 36(7): 408-411.
- [6] WU W, MEI L, CHEN J, *et al.* Optimization formulation of rizatriptan benzoate tablet by a central composite design / response surface methodology [J]. Fudan Univ J Med Sci (复旦学报医学版). 2003, 30(4): 381-383, 387.
- [7] ZHAO Y Z, LU C T, MEI X G. Application of response surface methodology combined with central composite design in optimization of synchronization in *Taxus chinensis* cells [J]. Chin J Biochemi Pharm (中国生化药物杂志). 2004, 25(5): 291-293.
- [8] LUFTENSTEINER C P, VIERNSTEIN H. Statistical experimental design based studied on placebo and mitoxantrone-loaded albumin microspheres [J]. Int J Pharm. 1998, 171(1): 87-99.
- [9] WU W Y, LI L L. Preparation of Genistein-loaded Chitosan Microspheres [J]. China J Mater Med (中国中药杂志), 2002, 27(5): 353-355.
- [10] LIU G L, WEN L Q, HAO X H, *et al.* Optimization of ambroxol hydrochloride sustained release tablets by central composite design [J]. Chin J Hosp Pharm (中国医院药学杂志), 2004, 24(6): 321-323.
- [11] ABU-IZZA K A, GARCIA-CONTRERAS L, LU D R. Preparation and evaluation of zidovudine-loaded sustained release microspheres. 2. Optimization of multiple response variable [J]. J Pharm Sci, 1996, 85(6): 572-576.
- [12] HE J, FENG J F, PANG J Z, *et al.* Optimized preparation of silymarin-loaded solid lipid nanoparticles by central composite design and response surface method [J]. Chin Pharm J (中国医药工业杂志), 2005, 36(1): 18-21.

收稿日期: 2006-06-07

肝靶向微粒给药系统的研究进展

孙洁胤, 周芝芳, 刘放 (浙江省医学科学院, 杭州 310013)

摘要:目的 对近年来微粒给药系统在肝靶向治疗的研究进展做一综述。方法 根据国内外文献资料进行整理归纳。结果 纳米粒、微球、脂质体及微乳等微粒系统具有被动靶向于肝的趋势, 利用肝细胞表面某些受体则可特异性靶向于肝达到主动靶向作用。结论 微粒给药系统在肝靶向治疗领域具有重要意义。

关键词:肝靶向; 微粒给药系统; 纳米粒; 微球; 脂质体; 微乳

中图分类号: R943.42 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2007)06-0457-05

Research Progress of Liver Targeting Particles Drug Delivery Systems

SUN Jie-yin, ZHOU Zhi-fang, LIU Fang (Zhejiang Academy of Medical Sciences, Hangzhou 310013, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To introduce liver targeting particles drug delivery systems and its research progress in recent years. **METHODS** Settle and consult literature both in domestic and foreign, the development of liver targeting were reviewed. **RESULTS** Drug delivery systems via particles such as nanoparticles, microparticles, liposome and microemulsion have a tendency to liver by the way of swallowed by kupffer's cell. Depend on receptor located on the liver cell, modified particles can have liver targeting characteristic. **CONCLUSION** Particles drug delivery systems which have liver targeting characteristic will have greater use in the field of target therapy.

作者简介: 孙洁胤, 女, 硕士, 助理研究员 Tel: (0571)88215628 E-mail: sunjieyin@163.com