星点设计-效应面优化法及其在药学中的应用

吴 伟 崔光华综述
(军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850)

摘要: 星点设计和效应面优化法是近几年来国外药学工作者常用的实验设计和优化法, 使用方便, 优选条件预测性好。本文综述该法的原理及操作步骤, 并对其优缺点进行讨论。

关键词: 星点设计; 效应面优化法
中图分类号: R914.2 **文献标识码**: A **文章编号**: 1001-0971(2000)05-0292-07

在工艺优化和处方筛选过程中, 常需同时考察多个因素对结果的影响, 并对结果进行优化。采用固定其他因素改变某一因素的单因素考察法能收到一定效果, 但条件优选凭经验, 且无法考察各因素间的相互作用。当因素水平数较少时可采用析因设计(factorial design); 较多时, 需采用实验次数较少的实验设计优化法。国内常用均匀设计和正交设计进行优化, 但该两种方法实验精度不够, 建立的数学模型预测性较差。国外近年来常用集数学和统计学方法于一体的效应面优化法(response surface methodology, RSM)进行优化[1~3], 实验设计采用星点设计(central composite design, CCD)[4~9]。其应用已比较成熟, 且特点鲜明。

1 效应面优化法的基本原理

1.1 术语

所考察的因素为自变量, 用 $x_1, x_2, \cdots, x_k$ 表示; 考察指标又称结果或效应(response), 为因变量, 用 y 表示。效应面优化法主要考察自变量对效应的作用并对其进行优化。自变量必须连续且可被实验者准确控制。效应与考察因素之间的关系可用函数 $y = f(x_1, x_2, \cdots, x_k) + \epsilon$ 表示(ϵ为偶然误差), 该函数所代表的空间曲面称为效应面。在实际操作中, 常用一近似函数 $y = f'(x_1, x_2, \cdots, x_k) + \epsilon$ 估计函数 f, f' 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。当有两个考察因素时, 效应对考察因素的效应面可用三维效应面图(或称因变量面图)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实验条件。适用于效应面优化法的实验设计称效应面设计(response surface design)。

1.2 基本原理

简单地说, 效应面优化法就是通过描绘效应对考察因素的效应面, 从效应面上选择较佳的效应区, 从而回推出自变量取值范围即最佳实验条件的优化法。使用起来直观、方便、效果较好。函数 f 不可能用数学模型表述, 效应对因素的真实效应面只是假想的。但可以用某一数学模型 f' 近似地模拟函数 f, 依据该模型可以描绘效应面, 从而优选条件。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。RSM 优化过程包括: (1)选择可靠的实验设计以适应线性或非线性模型拟合; (2)建立效应与因素之间的数学关系式, 并通过统计学检验确保模型的可信度; (3)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。

2 效应面优选法操作步骤

2.1 考察因素水平范围的确立

当试验者欲考察因素对效应的作用时, 并不知道从哪一个水平开始合适, 只有当试探性地在几个水平上进行实验后才能初步确定因素对效应影响的趋势。事实上, 效应面优化法为一循序渐进的方法,

收稿日期: 2000-01-19

© 1994-2009 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

试验者可从任一水平入手, 这时可能离较优区较远, 效应面的弯曲度不大, 可用较简单的线性模型模拟, 通过线性模型采用最速下降法(steepest descent)向较优区逼近。当进入较优区后, 线性模型模拟已不再适合, 表明该处面弯曲度增大, 须用两次以上的非线性数学模型拟合, 选取该处因素水平范围可获得较佳优化效果。一次模型拟合可用单纯形(simplex)设计法, 国内常用的正交和均匀设计亦可。

循序渐进法确定水平范围虽然较准确, 然而操作繁琐, 耗时长, 目前多数研究者均采用在预试验的基础上凭经验直接确定水平范围的办法, 一般所选范围为实验所允许的最大可能取值范围, 效果亦良好。如用液相干燥法制备醋酸地塞米松聚丙交酯微球, 欲考察水相聚乙烯醇浓度(x_1)、内相聚丙交酯浓度(x_2)、理论载药量(x_3)等因素对效应如载药量、包封率、粒径、跨距、1 天时释放百分数(P_1)、释放 85% 的时间(t_{85})和总评"归一值"(OD)的作用, 并对其进行优化。根据预实验, 三个自变量的水平极值分别为: x_1 : 1%～ 10%; x_2 : 5%～ 10%; x_3 : 5%～ 35%。

2.2　效应面设计

主要包括析因设计或有相互作用项的正交设计[10], 但常用的为 CCD 设计。CCD 设计是多因素五水平的实验设计, 是在二水平析因设计的基础上加上极值点和中心点构成的。通常实验表是以代码的形式编排的, 实验时再转化为实际操作值, 一般水平取值为 0, ±1, ±α, 其中 0 为中值, α 为极值, α= $(F)^{1/4}$, F 为析因设计部分实验次数, $F = 2^k$ (k 为因素数)或 $F = 2^k \times 1/2$ (一般 5 因素以上采用)。CCD 设计表由三部分组成: (1) 2^k 或 $2^k \times 1/2$ 析因设计; (2) 极值点。由于二水平的析因设计只能用作线性考察, 需再加上第二部分极值点, 才适合于非线性拟合。如果以坐标表示, 极值点在坐标轴上的位置称为轴点(axial point)或星点(star point), 表示为(±α, 0, …, 0), (0, ±α, …, 0), …, (0, 0, …, ±α) 星点的组数与因素数相同。(3) 一定数量的中心点重复试验。中心点的个数与 CCD 设计的特殊性质如正交(orthogonal)或均一精密(uniform precision)有关。在均一精密的 CCD 设计中, y 的原点方差与离原点单位距离时的方差相等, 与正交设计相比, 能更好地避免回归系数发生偏差, 这是因为该设计中允许 3 次或更高次的模型似合, 使回归操作更可靠。按以上方案编排的实验设计具有可"旋转"(rotatable)的性质。实验设计中, 如果在 x 的某一取值点, 预测效应 y 的方差只是该点到中心点的距离的函数, 而与向量的方向无关, 则称该设计具可旋转性。当该设计围绕中心点旋转时, 效应 y 的方差将保持不变。图 1 为 k= 2 和 k= 3 时 CCD 设计的实验点分布图。不同因素数 CCD 设计方案见表 1。

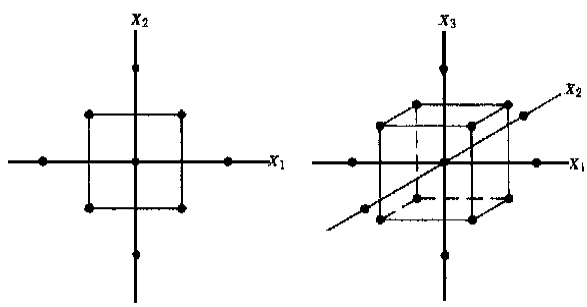

图 1　k= 2(a)和 k= 3(b)时 CCD 设计的实验点分布图

表 1　正交或均一精密 CCD 设计的实验安排表

k	2	3	4	5	5(1/2)[a]	6	6(1/2)[a]	7(1/2)[a]	8(1/2)[a]
F	4	8	16	32	16	64	32	64	128
星点数	4	6	8	10	10	12	12	14	16
n_0^b(均一精密)	5	6	7	10	6	15	9	14	20
n_0(正交)	8	9	12	17	10	24	15	22	23
N^c(均一精密)	13	20	31	52	32	91	53	92	164
N (正交)	16	23	36	59	36	100	59	100	177
α	1.414	1.682	2.000	2.378	2.000	2.828	2.378	2.828	3.364

a $2^k \times 1/2$ 析因设计; b 中心点个数; c 总实验次数

© 1994-2009 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

另有一些适用于 2 或 3 因素的特殊可旋转设计, 实验点分布于圆(k= 2)或球面(k= 3)上, 各点距原点的距离相等, 称为等距设计(equiradical design)。本文例中作者采用 3 因素星点设计, 为使各实验点与中心点等距, 选用 α 为 1.732($\sqrt{3}$), 而非 α= $(2^3)^{1/4}$= 1.682, 二个值操作者均可选用。2 因素的等距设计可采用正五边形或正六边形设计法(图 2), 3 因素则使用球面法, 因而有人称之为球面设计。

在确定各因素水平的极大(+ α)和极小值(- α)以后, 依据水平代码分别求出+ 1, 0, - 1 所代表的物理量。±1, 0 水平的安排遵循任意两个物理量之间的差值与对应代码之间差值成等比的原则。如以 x_1 为例代码- 1 所对应的物理量 ξ 的求算:

(ξ- 1%)/(10%- 1%)= [- 1- (- 1.732)]/[1.732- (- 1.732)], ξ= [- 1- (- 1.732)]/[1.732- (- 1.732)]× (10%- 1%)+ 1%= 2.90%

三个因素的取值如表 2, 实验设计如表 3。

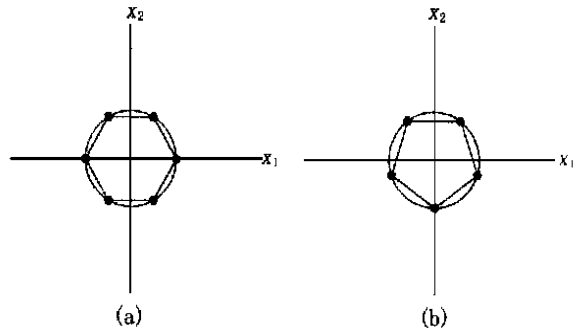

图 2 2 因素等距设计的正六边形(a)和正五边形(b)实验点分布图

表 2 三个考察因素的代码水平及对应物理量

因素	- 1.732	- 1	0	1	1.732
x_1(%)	1.00	2.90	5.50	8.10	10.00
x_2(%)	5.00	6.06	7.50	8.94	10.00
x_3(%)	5.00	11.34	20.00	28.66	35.00

表 3 CCD 实验设计表及效应值

实验号	x_1	x_2	x_3	载药量(%)	包封率(%)	平均粒径(μm)	跨距	P_1	t_{85}	OD
1	- 1	- 1	- 1	6.95	61.23	26.63±15.12	1.37	4.53	132.36	0.4825
2	1	- 1	- 1	3.06	26.96	12.42±7.34	1.74	15.57	25.10	0.2076
3	- 1	1	- 1	7.64	67.37	78.12±31.41	0.97	2.09	156.61	0.4430
4	1	1	- 1	3.72	32.76	16.91±11.49	2.19	9.61	50.96	0.2655
5	- 1	- 1	1	20.24	70.61	51.26±25.77	1.62	2.72	113.35	0.4938
6	1	- 1	1	12.81	44.68	12.75±8.44	1.83	6.54	61.58	0.4388
7	- 1	1	1	23.41	81.66	76.15±31.93	1.17	2.44	164.01	0.5193
8	1	1	1	14.42	50.30	19.78±8.66	1.26	3.27	127.83	0.5118
9	- 1.732	0	0	16.90	84.50	99.31±36.91	0.94	2.12	287.42	0
10	1.732	0	0	4.54	22.72	11.40±8.17	1.00	12.01	43.06	0
11	0	- 1.732	0	9.18	45.89	14.37±9.08	1.64	10.58	37.48	0.4284
12	0	1.732	0	11.36	56.80	28.60±18.59	1.70	3.35	145.66	0.4761
13	0	0	- 1.732	1.75	34.92	21.55±16.47	2.58	7.45	47.98	0
14	0	0	1.732	23.45	67.01	30.23±20.58	2.02	2.94	131.69	0.5054
15~20	0	0	0	10.89±0.21	54.46±1.04	24.66±2.62	1.98±0.24	23.17±1.43	63.29±6.08	0.4106

2.3 多元线性或非线性拟合

在进行该项操作之前, 必须保证: (1)严格按设计表进行实验, 控制实验误差在最小范围内, 如果所得数据重复性较差, 则很难得到满意的实验结果; (2)所有变量必须为连续变量, 以保证所建立的方程具有较好的预测性能。曲线拟合的目的就是用数学模型来近似表述函数 f, 虽然拟合函数 f 永远也不可能等同于真实函数, 但只要逼近到一定可信程度, 就可以用来进行下一步的优化操作。模型拟合的优劣可用方差分析进行判断。效应与因素之间的关系

© 1994-2009 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

一般为非线性的, 与此对应的效应面一般有所弯曲。绝对的线性关系是不存在的。尤其是当考察多因素时, 由于各因素之间相互影响, 曲面的弯曲度更大, 这时再使用线性模型就显得不合适了, 须用二次以上的多元非线性方程式。多元非线性拟合是一项非常复杂的工作, 目前多用专业统计软件包(statistica, SAS)来进行处理。国内在实验设计中处理数据时, 多采用线性模型, 相关系数较低, 数学模型预测性不好, 如改用适合于非线性拟合的实验设计会提高优化效果。

效应值如表 3 所示, 通过 SAS 软件包进行多元回归和非线性估计, 非线性回归选用二项式:

$$y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_4x_1^2 + b_5x_2^2 + b_6x_3^2 + b_7x_1x_2 + b_8x_1x_3 + b_9x_2x_3$$

多元线性回归以 F 检验判断模型优劣, 本例中 $P_1 = 13.102 + 110.86x_1 - 121.290x_2 - 20.327x_3$ ($r^2 = 0.910$), 复相关系数较低。对于多元非线性估计, 软件包对 9 个系数分别进行方差分析(ANOVA), 通过 t 检验在 $P < 0.05$ 水平上拒绝某些系数, 有时为了防止意外丢失某些项, 可于 $P < 0.1$ 或更高水平上拒绝某些系数, 删除这些项后, 再进行非线性估计, 达到模型简化的目的。如效应中 P_1 的第一次估计各系数值如表 4, 简化处理后拒绝 b_0, b_3, b_4, b_5, b_6 项, 再拟合, 结果如表 5。

表 4　p_1 对因素非线性估计二项式各系数值

项　目	b_0^*	b_1	b_2	b_3^*	b_4^*	b_5^*	b_6^*	b_7	b_8	b_9
估计值	16.52326	345.9628	-439.308	-8.02937	748.6664	2268.835	-15.7092	-2173.48	-772.229	486.1512
标准差	13.26996	96.2286	280.735	29.75533	556.3257	1803.241	50.0745	897.31	149.206	269.4003
$t(5)$	1.24516	3.5952	-1.565	-0.26985	1.3457	1.258	-0.3137	-2.42	-5.176	1.8046
P	0.26825	0.0156	0.178	0.79806	0.2362	0.264	0.7664	0.06	0.004	0.1310

复相关系数 $r^2 = 0.991$;　* 在 $P < 0.2$ 水平拒绝假设

表 5　简化处理后二项式各系数值

	b_1	b_2	b_7	b_8	b_9
估计值	436.5888	-65.9646	-2186.97	-808.424	325.2435
标准差	37.9058	23.9234	344.16	145.801	112.3653
$t(5)$	11.5177	-2.7573	-6.35	-5.545	2.8945
P	0.0000	0.0202	0.00	0.000	0.0160

复相关系数 $r^2 = 0.979$

因此, 优化方程式为

$$P_1 = 436.59x_1 - 65.96x_2 - 2186.97x_1x_2 - 808.424x_1x_3 + 325.2435x_2x_3$$

复相关系数 $r^2 = 0.991$, 相对于线性拟合有大幅度提高。方程简化后 r^2 降低幅度不大, 表明删除其他项未对模型造成较大影响, 简化方程仍然具有较高的可信度。

2.4　模型优化与预测

根据所建立的数学模型描绘三维效应面, 从效应面的较优区域直接读取较佳工艺条件范围。对于每一个效应均可得到一个较佳实验条件范围, 几个效应所选择的较佳条件通过叠加, 可以进一步缩小较佳条件范围, 当这些较佳条件无重叠区时, 则需要通过归一化, 求总评"归一值"的办法进行综合评价。在得到较佳工艺条件之后, 为了考察该条件的正确性, 须对模型进行预测性考察, 按优化条件进行实验, 得效应观察值(observed value), 与按数学模型预测值(predicted value)进行比较, 观察值与预测值的偏差(bias)表示实验值偏离预测值的程度, 绝对值越小, 预测性能愈好。至此效应面优化法已经完成。

简化后的优化方程式为:

$$P_1 = 436.59x_1 - 65.96x_2 - 2186.97x_1x_2 - 808.424x_1x_3 + 325.244x_2x_3$$

由于三维图只能表示效应对其中二个因素的关系, 通常的处理方式是将另一个因素置为中心值, 先代入方程, 再描绘效应面, 如置 $x_3 = 20\%$,

$$P_1 = 274.906x_1 - 0.9126x_2 - 2186.97x_1x_2$$

本文据此方程选择较佳条件为: $x_1 = 6\%$; $x_2 = 7.5\%$; $x_3 = 30\%$, 根据实验条件制备微球考察各种效应, 进行预测值与实测值的比较, p_1 和 t_{85} 的预测值分别为 4.18% 和 87.17 d, 实测值分别为 4.49% 和 74.25 d, 偏差分别为 -7.42% 和 14.82%。

3　多指标的数据处理

当指标较多时, 根据每个指标优选的条件可能

© 1994-2009 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

相互矛盾, 对某一效应有利的条件可能对其他效应不利, 各效应间须达成妥协, 使所有指标综合为一个值, 该值可反映总体效应结果。数据处理办法为"归一化"法。每个指标均标准化为 0～1 间的"归一值"(desirability), 各指标"归一值"求算几何平均数, 得总评"归一值"(overall desirability, *OD*)。$OD = (d_1 d_2 \cdots d_n)^{1/n}$, n 为指标数。对取值越小越好的因素和取值越大越好的因素采用 Hassan[5] 方法分别进行数学转换求"归一值" d_{min} 和 d_{max}, $d_{min} = (y_{max} - y_i)/(y_{max} - y_{min})$, $d_{max} = (y_i - y_{min})/(y_{max} - y_{min})$。

本例中微球的粒径跨距越小越好, 对于 1 号实验处方 $d_{min} = (2.58 - 1.37)/(2.58 - 0.93) = 0.7378$。

对于数据分布较特殊的效应, 如释放特性等, 可采用 Harrington 方法[3]。

根据 P_1 和 t_{85} 数值的分布预先设定某一 d 值。设: $P_1 = 12$ 时, $d = 0.75$; $P_1 = 4$ 时, $d = 0.25$; $t_{85} = 24$ 时, $d = 0.8$; $t_{85} = 60$ 时, $d = 0.2$。先将 d 转化为无量纲的指标; $y' = -[1n(-1nd)]$。y 与指标 y 之间的关系可用线性方程描述 $y' = b_0 + b_1 y$, 通过 P_1 及 t_{85} 的二对数值可分别求得 b_0 及 b_1。$(P_1)' = -1.113 + 0.1966 P_1$; $(t_{85})' = -1.135 + 0.01098 t_{85}$。将实验数值带入方程得 $(P_1)'$ 及 $(t_{85})'$, 用以下方程求算相应的 d, $d = e^{-(e^{-y})}$。如 1 号实验处方: $P_1 = 4.53$, $(P_1)' = -0.224$, $d = 0.2868$, $OD = (d_{loading} \times d_{loading\ efficiency} \times d_{diameter} \times d_{span} \times d_{p1} \times d_{t85})^{1/6} = 0.4825$。

这样可以求出所有实验号处方各个效应的"归一值", 求算几何平均值, 得总评"归一值", 以 *OD* 为效应进行优化, 可以得到综合效应较佳的制备工艺。

4 RSM 与均匀设计和正交设计优化法的优缺点比较

国内文献报道中常用均匀设计和正交设计优化法选择较佳工艺, 由于实验次数少, 数据处理及操作均较方便, 其应用已达到普及的程度, 然而在两种方法的应用过程中似乎存在某种误区。不管优化法采用何种实验设计方案, 它必须(1)建立可信的数学模型来表达效应和因素的关系; (2)通过模型优选出较佳工艺条件。作者认为, 该两种优化法在这两个环节上均存在较大弊端: (1)均匀设计和正交设计是基于线性模型的设计, 某些设计表如正交 $L_9(3^4)$ 不适于二次以上多项式模型。一般效应值在最佳实验条件区域附近变化比较灵敏, 实验条件的微小变化均可造成效应值的大幅变化, 用效应面表示多为弯曲面, 适合于用非线性模型拟合, 并且随着实验条件远离较优区, 效应面弯曲度逐渐减小, 愈远离, 线性愈好。该现象的启示是, 均匀设计和正交设计法在模型拟合时, 线性相关系数数愈大, 表明因素水平的选择离最优区愈远(效应与因素之间关系呈线性的除外, 但完全线性关系较少), 这与优化的目的背道而驰。相反, 如果相关性不好, 排除获得实验数据的误差外, 可能是因为所选因素水平范围正好在较优区附近, 面弯曲度较大, 但均匀设计和正交设计优化法的操作者一般认为优化失败。如果改用适用于非线性模型的实验设计优化法, 相关系数可能会有很大的提高; (2)优化的目的就是选择最佳工艺条件。但均匀和正交设计优化法受所选线性模型的限制, 只能指出某一因素的取值方向, 无法求得极值, 往往选择的条件均接近自变量的极大或极小值。而在极大和极小值附近实验操作通常较难控制。由于线性模型选用得不合适, 所以均匀和正交设计优化法所选择的最优条件下测得的效应值与用数学模型预测的值偏差大。RSM 优化法可以很好地完成该二项工作, 最佳条件下效应的预测值和实测值偏差较小。CCD 设计虽然操作简便, 但相对于因子分析, 精度仍不够, 并且实验次数仍偏高, 尤其是在较多因素时, 如 5 因素需 52 次实验, 即使析因设计部分采用 1/2 设计表, 实验次数仍有 32 次。总体来说使用 CCD 设计较均匀设计和正交设计效果好, 但最可靠的设计法仍然是因子分析, 如果采用先用 CCD 设计找到较优区后, 再缩小范围使用因子分析的 RSM 优化法会收到最佳效果。

5 应用

RSM 最早用于普通剂型处方的筛选[1], 实验设计有因子分析、基于单纯形的球面设计(central spherical composite design based on simplex method)、CCD 设计等, 近年来新型给药系统处方筛选和工艺优化应用较多, 实验设计主要为 CCD 设计, 考察的水平数多为 2, 3, 4 因素[2～6, 11～17], 亦有人考察 5 因素的[7], 对于所选用的模型多为二项式, 间或有三次多项式[6], 但亦见仅有相互作用项, 未见平方项 $\sum x_i^2$ 的[15], 对于表头设计的三部分, 因子分析部分和星点部分比较统一, 均按照 RSM 原理编排, 但对于中心点的设置则有很大的不一致, 对于实验次序, 没有严格的要求, 可以分组分别实验。Chacon

© 1994-2009 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

等[14]将 3 因素 5 水平的 CCD 设计的 20 个实验号分成三组, 于不同天进行实验, 以考察实验变异。但 CCD 优选的精度仍无法与多水平因子分析相比, 因而 Julienne 等[13]在 CCD 的基础上又进行了因子分析, 对于非连续的自变量, 处理起来则比较棘手。Luftensteiner 等[17]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, 建议在实验优化时尽量选用连续变量, 对不连续变量宜分别考察。Abu-Izza 等[3]应用多指标处理方法考察了制备因素对 AZT 乙基纤维素性质的影响, 优选的优化条件预测值与真实值的偏差较小, 使应用 CCD-RSM 优化法选择的条件具有良好的可预测性。从 CCD 设计表中可以看出, 实验点主要集中于+ 1, 0, - 1, 星点位置的实验值考察相对较少, 对于一些取值范围限制较死的因素, 可采用改进的三因素 CCD 设计 (face-centered CCD)[18~23], 尤其是在优化色谱条件时, 如 Beer 等[19]在优化色谱条件时, 甲醇量最低不少于 60%, 因而选用三水平 CCD, - 1 对应于 60%, 但如加上星点后, - α 对应于 60%, 考察的精度不够。

综上所述, 采用 CCD 设计法的 RSM 可以很好地应用于药学领域, 有推广应用价值。

参 考 文 献

[1] Iskandarani B, Clair JH, Patel P, *et al*. Simultaneous optimization of capsule and tablet formulation using response surface methodology [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 1993, 19(16): 2089- 2101.

[2] Abu-Izza KA, Garcia-Contreras L, Lu DR. Preparation and evaluation of sustained release AZT-loaded microspheres: optimization of the release characteristics using response surface methodology [J]. *J Pharm Sci*, 1996, 85(2): 144- 149.

[3] Abu-Izza KA, Garcia-Contreras L, Lu DR. Preparation and evaluation of zidovudine-loaded sustained-release microspheres 2. Optimization of multiple response variable [J]. *J Pharm Sci*, 1996, 85(6): 572- 576.

[4] McLeod AD, Lam FC, Gupta PK, *et al*. Optimized synthesis of polyglutaraldehyde nanoparticles using central composite design [J]. *J Pharm Sci*, 1988, 77(8): 704- 710.

[5] Hassan EE, Parish RC, Gallo JM. Optimized formulation of magnetic chitosan microspheres containing the anticancer agent, oxantrazole [J]. *Pharm Res*, 1992, 9(3): 390- 397.

[6] Branchu S, Forbes RT, York P, *et al*. A central composite design to investigate the thermal stabilization of lysozyme [J]. *Pharm Res*, 1999, 16(5): 702- 708.

[7] Molpeceres J, Guzman M, Aberturas MR, *et al*. Application of central composite designs to the preparation of polycaprolactone nanoparticles by solvent displacement [J]. *J Pharm Sci*, 1996, 85(2): 206- 213.

[8] Foradada M, Gallardo M, Estelrich J. Design and application of a new fluorimetric assay of thioguanine in liposomes [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 1994, 12(12): 1495- 1499.

[9] de Boer T, Bijma R, Ensing K. Modelling of conditions for the enantiomeric separation of β_2-adrenergic sympathicomimetics by capillary electrophoresis using cyclodextrins as chiral selectors in a polyethylene glycol gel [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 1999, 19(3/4): 529- 537.

[10] Wang YM, Sato H, Adachi I, *et al*. Optimization of the formulation design of chitosan microspheres containing cisplatin [J]. *J Pharm Sci*, 1996, 85(11): 1204- 1210.

[11] Soriano I, Llabres M, Evora C. Release control of albumin from polylactic acid microspheres [J]. *Int J Pharm*, 1995, 125(2): 223- 230.

[12] Ruchatz F, Kleinebudde P, Muller W. Residual solvents in biodegradable microparticles Influence of process parameters on the residual solvent in microparticles produced by the aerosol solvent extraction system (ASES) process [J]. *J Pharm Sci*, 1997, 86(1): 101- 105.

[13] Julienne MC, Alonso MJ, Arnoza JLG, *et al*. Preparation of poly(*d*, *l*-lactide/glycolide) nanoparticles of controlled particle size distribution: application of experimental designs [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 1992, 18(10): 1063- 1077.

[14] Chacon M, Berges L, Molpeceres J, *et al*. Optimized preparation of poly D, L (lactic-glycolic) microspheres and nanoparticles for oral administration [J]. *Int J Pharm*, 1996, 141(1/2): 81- 91.

[15] Zeng XM, Martin GP, Marriott C. Tetrandrine delivery to the lung: the optimization of albumin microsphere preparation by central composite design [J]. *Int J Pharm*, 1994, 109(2): 135- 145.

© 1994-2009 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

[16] Soriano I, Evora C, Llabres M. Preparation and evaluation of insulin-loaded poly (*DL*-lactide) microspheres using an experimental design [J]. *Int J Pharm*, 1996, 142(2): 135- 142.

[17] Luftensteiner CP, Viernstein H. Statistical experimental design based studied on placebo and mitoxantrone-loaded albumin microspheres [J]. *Int J Pharm*, 1998, 171(1): 87- 99.

[18] Fedina LT, Zelko R, Fedina LI, *et al*. The effect of surfactant and suspending agent concentration on the effective particle size of metered-dose inhalers[J]. *J Pharm Pharmacol*, 1997, 49(12): 1175- 1177.

[19] De Beer JO, Vandenbroucke CV, Massart DL. Experimental design for the rapid selection of separation conditions for methyl and propyl parahydroxybenzoate, phenylephrine hydrochloride and chlorphenamine maleate by ion-pair liquid chromatography[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 1994, 12(11): 1379- 1396.

[20] Miyawa JH, Alasandro MS, Riley CM. Application of a modified central composite design to optimize the capillary electrochromatographic separation of related S-oxidation compounds[J]. *J Chromatogr A*, 1997, 769(2): 145- 153.

[21] Morris VM, Hargreaves C, Overall K, *et al*. Optimization of the capillary electrophoresis separation of ranitidine and related compounds[J]. *J Chromatogr A*, 1997, 766(1/2): 245- 254.

[22] Antal I, Zelko R, Röczey N, *et al*. Dissolution and diffuse reflectance characteristics of coated theophylline particles[J]. *Int J Pharm*, 1997, 155(1): 83- 89.

[23] Rodriguez-Gomez A, Anguiano-Igea S, Otero-Espinar FJ, *et al*. Effect of bioadhesive polymers on pellets obtained by extrusion/spheronization [J]. *Eur J Pharm Sci*, 1996, 4(Suppl): S176.

Diskus®吸入器的药剂学及临床应用

刘 梅编译 陈小平校

(军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850)

摘要: 将药物通过吸入器自鼻腔吸入的给药方式已广泛应用于哮喘患者的临床治疗。目前, 人们较常使用的是干粉吸入器和定量吸入器。本文介绍了干粉吸入器的分类及结构, 并将干粉吸入器Diskus®与定量吸入器Turbuhaler®的药剂学行为与临床应用情况进行了比较, 结果发现Diskus®在以上两方面均优于Turbuhaler®, 对患者的使用调查也表明患者对Diskus®的接受程度好于Turbuhaler®。

关键词: Diskus®吸入器; 干粉吸入器; 定量吸入器

中图分类号: R94 **文献标识码**: A **文章编号**: 1001-0971(2000)05-0298-04

60 年代以来, 应用 β2 激动剂及皮质类固醇类或以上两类药物与抗胆碱能药及肥大细胞稳定剂联合使用, 经鼻腔吸入治疗哮喘的方法已被人们广泛接受。定量式吸入器(MDI)以其体积小、轻便、载药量高、释药量准确等特点已被普遍使用, 但其使用却存在一定的地理差异性, 例如, 干粉吸入器(DPI)在北欧使用的就较多。

尽管MDI能按说明书上的说明稳定地释放一定次数的药物, 但在数天不曾使用MDI的情况下需要在使用前先预先揿一下, 另外还有不少患者不能将揿和吸入协调好。有研究报道, 经过1个月使用培训后, 仍有 50% 的患者不能正确使用MDI吸入器。为了克服这种情况, 人们又研究出了分体式和吸入启动的MDI。

氯氟烷中的氯对大气臭氧层有破坏作用, 所以氯氟烷型抛射剂已逐渐被淘汰。现正在使用无臭氧破坏作用的氢氟烷来替代氯氟烷。但由于使用氢氟烷后的MDI产品为溶液型, 导致药物的粒径比使用氯氟烷时的粒径小得多(如不含氯氟烷的倍氯米松的平均粒径< 2 μm), 如此小的粒径将会改变药物的沉积特性, 使得大部分药物达肺末梢, 这样将会增加药物的系统释放。

使用MDI时所产生的使用上及处方上的问题

收稿日期: 2000-02-13

© 1994-2009 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net