

· 综述 ·

化学计量学方法在制剂提取工艺与处方优化中的应用

王丽丽, 石森林 (浙江中医药大学药学院, 浙江 杭州 310053)

[摘要] 目的 介绍试验设计-建模与优化方法在制剂研究中的重要作用。方法 通过对国内外发表的关于制剂提取工艺及处方优化方面的诸多文献进行归纳、总结,明确试验设计-建模与优化方法在制剂研究中的重要作用,并简评其最新应用进展。结果 对制剂研究中面临的一些复杂优化问题,试验设计-建模与优化方法能够依据试验设计方法,科学合理地安排试验点,并通过建模,将试验结果与影响因素之间隐藏的内在规律用数学模型抽象化地表达出来,进而通过对数学模型的优化研究,找到最优的结果及条件以解决这些复杂优化问题。结论 随着研究水平的不断提高以及多学科交叉的日益深入,制剂研究中将面临着更多的多因素、多水平的复杂的优化问题,而试验设计-建模与优化方法也必将在制剂研究中得到更为广泛的应用。

[关键词] 试验设计;建模;优化;提取工艺;处方

[中图分类号] R943 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2011)04-0241-07

Application of chemometrics in the optimization of extraction conditions and prescription formulations in pharmaceutical preparations

WANG Li-li, SHI Sen-lin (School of Pharmacy, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China)

[Abstract] **Objective** To illustrate the importance of chemometrics tools (experimental design combined with modeling and optimization) in the study on pharmaceutical preparations. **Methods** A wide range of publications associated with extraction condition and prescription optimizations were reviewed. It was found that the combined optimization methodology mentioned above played a very important role in the study of pharmaceutical preparations. **Results** The methodology based on the combination of experimental design, modeling and optimization, was a very effective tool for solving the complex optimization problems in pharmaceutical studies. With the help of experimental design, all experimental points could be arranged scientifically and reasonably, and thus in turn, only a minimal of experimental points were required; with the assist of mathematical modeling, the immanence disciplines between the experimental results and its corresponding experimental factors could be abstractively expressed and interpreted via mathematical model; with the aid of optimization, the optimal results as well as its corresponding conditions could be finally predicted. **Conclusion** With the rapid development of pharmaceutical preparations and its integration with other cross-disciplines, there would be more and more complex nonlinear problems which could make a wider use of the proposed combined optimization methodology.

[Key words] experimental design; modeling; optimization; extracting condition; formulation

药剂学是研究药物制剂的基本理论、处方设计、制备工艺、质量控制和合理使用等内容的综合性应用技术学科。在药剂学研究中,存在着许多多因素、多水平的复杂的优化问题。例如在研究原药材提取工艺的过程中,提取溶剂的选择、提取溶剂的用量、提取温度、提取方法、提取次数等诸多因素都会影响药物的提取率;在片剂处方设计的过程中,就包含了不同性质与不同用量的各种原辅料的配比及压力、温度、水份等多方面的影响,其中的许多因素都与制剂的安全性、有效性及使用上的便利性等息息相关。

随着计算机技术的不断发展,化学计量学方法几乎已经渗透到药物制剂研究的每个角落,如药物剂型处方设计、生产工艺优化、体内/体外相关性研究等。特别是近几年,在国外的制剂研究工作中得到了实质性的成功应用。

化学计量学在药物制剂中的应用可分为“试验设计-建模-优化”3个主要环节。本文就药物制剂中常用的优化方法,及其在制剂提取工艺、处方与制备工艺优化中的应用进行了综述,并展望了其未来发展趋势。

1 优化方法

1.1 试验设计方法 药剂学是一门实验性的科学,试验设计方法的选择至关重要。试验设计实际上也

[作者简介] 王丽丽(1985-),女,硕士研究生。E-mail: benecca@163.com.

[通讯作者] 石森林。E-mail: pjstone@163.com.

是一种寻优方法,即通过科学合理地安排各影响因素,用尽可能少的试验次数,获得尽可能多的信息,并利用一定的评价方法,找出优化点,确定优化结果。试验设计方法较多,有全因子设计(Full factorial design, FFD)、部分因子设计(Factorial design, FD)、中心组成设计(Central composite design, CCD)、正交设计(Orthogonal design, OD)、均匀设计(Uniform design, UD)、Plackett-Burman 设计、单纯形格子设计(Simplex lattice design, SLD)和 D-最优设计(D-optimal design)等^[1]。

其中,FFD 对所有变化因子水平组合都进行考察。对一个 2 水平 k 因素的试验来说,所需的试验次数为 2^k ,也即一个 2 水平的 FFD 不仅可考察所有的主因子,还可考查因子间的所有交互作用项,但其缺点就是试验次数随着因子数和水平数的增加而急剧增加。

同 FFD 相比,FD 可适当减少试验次数,并同时保留对主因子及对部分交互作用项的考察能力。CCD 则是在 FD 的基础上加上中心点及一定数目的星点。星点的加入,使得其对试验因素的考察更为全面,也是该方法的关键所在。

OD 是研究多因素、多水平的又一种设计方法,它是根据正交性从 FD 中挑选出部分有代表性的点进行试验,这些有代表性的点具备了“均匀分散,整齐可比”的特点,通俗的讲,就是每个因素的每个水平与另一个因素各水平各碰一次。由此可见,OD 是一种高效、快速、经济的实验设计方法。

UD 亦是一种多因素、多水平设计法,该法是由我国数学家方开泰和王元于 1980 年首先提出。它着重考虑试验点的“均匀散布”,而非“整齐可比”,以求通过最少的试验来获得最多的信息,因而其试验次数比 OD 明显的减少,使其特别适合于多因素多水平的试验和系统模型完全未知的情况。虽然 UD 失去了 OD 的整齐可比性,但在选点方面更具灵活性,更重要的是,试验次数大大减少。

Plackett-Burman 设计是一种非常有效的多因子设计法,该法要求试验次数是 4 的倍数($4n$),最多因子数为 $4n-1$ 个。若待考察因素小于 $4n-1$ 个,则可安排虚参数,这些虚参数可反映试验方法的稳定性及参数间的相互作用效果。

SLD 则是一种序贯试验设计法,其优点在于无需了解参数类型和参数个数即可进行,试验次数少, k 因子的单纯形仅需 $k+1$ 次试验,同时在试验过程中还可改变因子个数,但其缺点是需要多个试验步骤才能达到令人满意的优化结果。

不同于其它设计,D-最优设计需要研究者对研

究对象有一定的了解,在设计阶段需要预先设定响应指标与试验因素间符合一定的数学模型,并设定试验次数,然后通过迭代搜索找到使信息矩阵行列式值达到最大的试验条件组合。显然,D-最优设计是 FFD 的一个子集,它明显减少了试验次数。

总之,选择何种试验设计方法需根据自身研究目的以及研究对象本身的复杂程度。若需考察的影响因素较多,且对研究对象了解甚少,则可首先采用 Plackett-Burman、OD 等试验设计法对因素进行初步筛选,再用 CCD 等方法对筛选出的影响较大的因素做进一步考察。

1.2 建模与优化

1.2.1 目标函数的建立

响应指标与试验因素间的关系是一个多元函数关系,这种函数关系可能是线性的(线性模型),也可能经过一定的变换之后而呈线性(广义线性模型),也可能是非线性的(非线性模型)。因此,需根据响应指标与试验因素关系的复杂程度,选择最为合适的建模方法,以尽可能的逼近真实的函数关系,现分别简述之。

根据线性回归理论,线性关系问题可简单的表述为 $Y = X\beta + \varepsilon$ 。式中: $Y = [y_1, y_2, \dots, y_n]^T$ 为响应指标; $X = [x_1, x_2, \dots, x_n]^T$ 为试验因素; $x_i = [x_{i1}, x_{i2}, \dots, x_{in}]^T$ 为第 i 个试验因素; $\beta = [\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_n]^T$ 为回归系数, $\varepsilon : (0, \sigma^2 I)$ 为残差, I 为单位矩阵。利用最小二乘法(Ordinary least squares, OLS)可求得回归系数 $\beta = (X^T X)^{-1} X^T Y$, β 的大小可反映试验因素对响应指标的影响大小。除了常数项和一次项之外,若试验点数许可,可在回归模型中常规的包含二次项以及二次交互作用项,再运用前向回归法、后向回归法或逐步回归法对各个项进行筛选,保留最为显著的若干项。响应曲面法(Response surface methodology, RSM)即是通过这种回归技术,用多项式逼近响应指标与试验因素间的关系,再运用图形技术将这种函数关系直观地显示出来^[2]。但这种基于 OLS 的线性回归容易受离群值的影响,在有离群值的情况下,可采用基于反复加权最小二乘迭代法(Iteratively reweighted least squares, IRLS)的稳健回归法。若回归因子间共线性严重,则可采用主成分回归(Principle component regression, PCR),即先用主成分分析对数据进行降维,得到若干个相互正交的主成分,再建立主成分间与响应指标的线性回归模型。

有时,响应指标与试验因素间虽然不存线性关系,但经过一定的变换之后而呈线性关系。常用的变换方法有反正弦函数变换(Inverse sine function transformation)、指数变换、对数变换(Logarithms

transformation)、LOGIT 变换、秩变换、BOXCOX 变换等。变换可以仅对响应指标进行,也可同时对响应指标以及试验因素进行。

对于非线性问题,可以采用神经网络 (Neural network, NN) 和支撑向量机 (Support vector machine, SVM) 等方法。NN 是一类应用较多的非线性建模方法^[3]。神经网络的结构类型很多,最为常用的是反向传播神经网络 (Back propagation, BPNN) 和径向基函数神经网络 (Radial basis function neural network, RBFNN), 另外还有广义回归神经网络 (General regression neural network, GRNN) 等。理论上, BP 网络和 RBF 网络一样能以任意精度逼近任何非线性函数,但由于它们使用的激励函数不同,其逼近性能也不相同。BP 网络使用的 Sigmoid 函数具有全局特性,它在输入值的很大范围内每个节点都对输出值产生影响,并且激励函数在输入值的很大范围内相互重叠,因此 BP 网络训练过程较长。此外,由于 BP 算法的固有特性, BP 网络容易陷入局部极小的问题不可能从根本上避免。采用局部激励函数的 RBF 网络在很大程度上克服了上述缺点, RBF 不仅有良好的泛化能力,而且其学习速度比 BP 更快,其收敛性也较 BP 网络更易于保证。但基于传统统计学习理论为基础的 NN 一般需要较多的样本量,才能建立可靠的网络模型。而在制剂条件优化过程中,总是希望采用尽可能少的试验次数来达到目的,因此, NN 在样本量较少的情况下的表现并非最优。SVM 是二十世纪九十年代中期发展起来的新的机器学习技术^[4]。SVM 着重研究小样本条件下的统计规律和学习方法,它在解决小样本、非线性及高维模式识别问题中表现出许多特有的优势,并已推广应用到函数拟合等其他机器学习问题中。

1.2.2 目标函数的求解 当反映评价指标与试验因素间关系的目标函数确立之后,就可根据目标函数的复杂程度,选取最为适宜的优化算法,在一定的约束条件下,求解出目标函数的极值及其所对应的各试验因素的取值。对于简单一元多项式的极值问题,可采用共轭梯度法、梯度下降法和牛顿法等;对于多元二次多项式可采用二次规划等方法;而对于复杂非线性模型的极值求解,则可考虑采用一些智能优化算法,如禁忌搜索、非线性规划、模拟退火、遗传算法、蚁群算法和粒子群优化算法等^[5]。

对于药剂学这门实验性的学科,由于实验本身就带有一定的误差,根据实验结果所建立的反映评价指标与各试验因素间关系的目标函数也只是它们真实关系的一种近似,因此,除了需要关注目标函数的极值所对应的试验条件外,还需要关注该试验条

件附近的取值情况。在这种情况下,可在一定的约束条件下,以各试验因素的精度为步长,进行网格搜索,求出每个网格点所对应的评价指标值。在有些情况下我们只需要让评价指标达到某一设定的阈值即可,如颗粒剂的粒度小于某一阈值,或溶血率不超过多少即可。

实验中,可能会有多个评价指标需同时优化,不同评价指标的最优试验条件一般情况下都会有所差别,因此,在优选试验条件时,不能片面地只兼顾其中的某一个指标,往往这个指标最优了,而其它指标却达不到要求。解决该问题的一种方法是将多个指标进行加权,得到一个加权后的综合评价指标,这时,原多目标优化的问题就转化成单目标优化了。在进行加权时,可视每个指标的重要程度赋予不同的权重,在对多个指标进行赋权时,可考虑采用层次分析法来更客观的对各个指标进行赋权。重叠分辨图法适用于同时优化多个评价指标的情况,它通过对多个指标的可行解区域进行重叠,选择同时满足多个指标要求的优化条件。

2 化学计量学在制剂研究中的应用

2.1 提取工艺优化 中药、天然药物提取工艺研究是指根据临床用药和制剂要求,用适宜溶剂和方法从净药材中富集有效组分群、除去杂质的过程。中药、天然药物成分复杂,为了提高疗效、减小给药剂量、便于制剂,药材一般需要经过提取步骤,这是中药、天然药物制剂特有的工艺步骤。提取工艺的优劣、技术的正确运用与否不但与中药制剂的安全有效有着直接的关联,还直接关系到药材的利用率以及浓缩、干燥等后续加工的难易程度。

由于提取工艺的方法与技术繁多,以及新方法与新技术的不断涌现,应用不同方法与技术所应考虑的工艺参数会有所差别。本文对影响中药提取工艺的参数进行了系统的总结,归纳起来大致有以下几类:①提取方法:既有煎煮法、浸渍法、渗漉法、回流提取法、水蒸气蒸馏法等传统提取技术,又有超声提取、微波提取、酶提取、超临界流体萃取、胶束介质萃取、荷电提取、半仿生提取等现代提取技术;②提取方法相关因素:如超声提取的超声频率、提取次数、提取温度等;③提取溶媒方面的因素:如溶媒类型、溶媒配比、溶媒用量等;④药材方面的因素:如含水量、粉碎度等。如果对这些提取工艺参数采用传统的单因素轮换法逐一进行优化,则试验效率低下,更为重要的是,若工艺参数间存在着交互作用,则往往难以找到最优的工艺参数,在有些情况下甚至可能离最佳的工艺参数相距甚远,这将给后续的加工

以及临床用药带来巨大的灾难。

中药、天然药物的提取工艺是中药、天然药物生产工艺科学性、合理性和可行性的基础和核心。工艺路线的设计应以保证其安全性和有效性为前提,应尽可能多地提取出有效成分或有效成分群,尽可能多地去除杂质,以充分提高药材的利用率,降低临床服药量。因此,在提取工艺的研究中,在结合制剂工艺和大生产的实际、环境保护的要求上,采用科学合理的试验设计方法和评价体系,借助化学计量学方法通过较少的试验次数获得最优的工艺条件显得极为必要。本文从国内外发表的众多文献中,遴选了一些具有代表性的关于提取工艺优化的研究成果,并加以总结。

Jalali-Heravi 等^[6]在优化伊朗藏红花挥发性组分的超声提取工艺时,首先用 2^{5-1} FD 对影响超声提取的 5 个工艺参数进行筛选,继而应用 CCD 对筛选出的 4 个工艺参数(样品量、甲醇用量、甲醇浓度和提取时间)做进一步的考察,并通过二次回归模型及 RSM 分析得到优化的超声提取条件。

Chang 等^[7]用 OD 对黄芩的超临界流体萃取工艺进行优化,他们以黄芩素的提取率为评价指标,设计了一个 $L_9(3^4)$ 的正交试验,对夹带剂的类型、萃取温度、萃取压力以及萃取时间进行考察,通过方差分析发现夹带剂的类型对黄芩素的提取率影响最大,并确定优化的工艺条件。

Fang 等^[8]用 UD-RSM 对美国人参中人参皂苷的胶束介质萃取(Micelle-mediated extraction)方法进行了优化,通过 U_{24} 考察了不同条件下萃取时间、萃取温度、表面活性剂类、浓度以及用量对提取回收率的影响,并结合 RSM 得到了优化的萃取条件。

Cha 等^[9]用 CCD 对绿球藻中类胡萝卜素和叶绿素的提取方法进行优化,他们研究了浸渍法、索氏提取、超声提取以及加压溶剂提取(Pressurized liquid extraction)的提取率,并通过 CCD 对提取时间和提取温度进行优化,通过比较确定了提取率最高的提取方法为加压溶剂提取法。

杨铭等^[10]以秦皮甲素和秦皮乙素为指标,采用 UD 对乙醇回流提取的主要影响因素(提取温度、乙醇浓度、液固比和提取时间)进行考察,并用 BPNN 建立指标与影响因素间的隐式模型,再利用遗传算法对此模型进行多目标寻优,获得秦皮的最佳提取工艺。

陈雯等^[11]在优选仙灵骨葆胶囊中丹参及补骨脂的提取工艺时,以丹参中丹酚酸 B、丹参酮 II A 以及补骨脂中补骨脂素、异补骨脂素的含量为指标,多指标综合评分法对多个指标进行加权,得到一个综

合性的评价指标,并采用 OD 对工艺中乙醇浓度、溶剂倍数、提取时间、提取次数 4 个因素进行考察,进而通过方差分析获得更优的提取工艺条件。

黄春青等^[12]则以抗炎、镇痛实验结果和 LD_{50} 作为评价指标,用 UD 对金铁锁的提取工艺条件进行优选。

总之,在优化提取工艺时,要结合实际情况,合理而谨慎地选择试验设计方法,FFD、FD、CCD、OD、UD 这些方法本身并无好坏,并无优劣之分。在试验设计的基础上,根据试验结果,建立合理的数学模型,进一步优化工艺参数是非常关键的,它能在不增加试验次数的基础上,仅仅通过计算,就使工艺参数得到进一步的优化。

2.2 制剂处方优化 中药、天然药物制剂处方研究是指将经提取、纯化、浓缩、干燥后的药物通过制剂技术制成适宜剂型的过程。制剂处方研究,可根据药物、辅料的性质,结合剂型特点,临床用药要求等,采用科学、合理的试验设计方法和评价系统,确定制剂处方组成,明确所用辅料的种类、型号、规格、用量等。

由于中药、天然药物成分复杂、作用多样,剂型种类、成型工艺方法与技术繁多,会给优化带来一定的难度。本文对影响制剂的工艺参数进行了系统的总结,归纳起来大致有以下几类:①剂型种类:既有普通片剂、胶囊剂等传统剂型,又有缓控释制剂、脂质体、纳米粒、膜剂、分散片等现代创新制剂,不同的方法与技术所要确定的技术参数,均有可能不同;②敷料的种类、型号、规格、用量:辅料除具有赋予制剂成型的作用外,还可能改变药物的理化性质,调控药物在体内的释放过程,影响甚至改变药物的临床疗效、安全性和稳定性等。因此制剂处方研究中应重视辅料的选择;③制剂的成型工艺参数:将制剂原料与辅料,通过一定的工艺和设备进行加工处理,制成一定的剂型并形成最终的产品,因此制剂的成型工艺将影响到制剂处方的选择。

在制剂处方研究过程中,合理的运用化学计量学方法及计算机技术来筛选和优化辅料的种类、用量以及相互之间的配比,对于确定最优处方及最优成型工艺参数具有重要意义。由于不同剂型的处方组成、成型工艺参数间存在着很大的差别,因此,本文对不同剂型的处方及成型工艺优化进行分类归纳和总结。

片剂是目前临床应用最为广泛的剂型之一,常用辅料如填充剂、润湿剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂以及着色剂的使用等都会对片剂的质量评价(如硬度、崩解时限以及溶出度等)产生重要影响。Pas-

qualoto 等^[13]在研究用直接压片法制备阿莫西林片剂的处方时,采用 2^3 FFD 考察维晶纤维素(Cellulose Microcrystallisatum, MCC)类型(填充剂)、喷雾干燥乳糖(填充剂)、交联羧甲基纤维素钠(崩解剂)对片剂脆碎度以及1 h 药物溶出量的影响,结果发现在添加 PH-102 MCC 和崩解剂的条件下,片剂具有更高的1 h 药物溶出量及更低的脆碎度。Khanvilkar 等^[14]则以羟丙基甲基纤维素(Hydroxy propyl methylcellulose, HPMC)类型、表观粘度以及片剂硬度为因素,采用 2^3 FFD 对片剂的溶出性能进行优化。

与普通片剂相比,分散片则要求能在水中迅速崩解并均匀分散。Weon 等^[15]用 CCD-RSM 对罗红霉素分散片的处方进行优化,他们以分散片的硬度、脆碎度和崩解时限为质量评价指标,对方中的粘合剂、崩解剂以及润滑剂进行优化,并分别建立了各评价指标与影响因素间的全二次回归模型,利用回归模型找到了优化的处方。

缓释片则需要在处方中添加一定的辅料(阻滞剂或骨架物)来达到在胃肠道内缓慢释放的效果,缓释材料的选择是决定其释药行为的关键因素。Huang 等^[16]在优化普萘洛尔缓释片的处方时,用 D-最优设计对方中的 HPMC、MCC 和乳糖用量进行考察,并以1.5、4、8、14、24 h 的药物释放量为评价指标,用 RSM 优化得到最优的处方。Ibrić 等^[17]用 CCD 对阿司匹林缓释片的丙烯酸树脂用量百分比和制片压力进行考察,并以丙烯酸树脂用量百分比和片剂硬度为神经网络的输入层,以1、2 h 等6个释药参数为输出层,建立了阿司匹林缓释片处方优化的 GRNN,并对网络进行优化得到最佳的条件,与响应曲面法的预测结果相比,神经网络模型预测更为准确。Mandal 等^[18]以1、2、4、8 h 的药物释放量为指标,用 CCD 考察了 HPMC 和聚乙烯吡咯烷酮(Polyvinylpyrrolidone, PVP)用量对药物释放的影响,并用 NN 进行拟合,进而找到了优化的处方配比。

膜剂系指药物溶解或分散于膜材料中,或包裹于成膜材料隔室内加工成型的单层或复合层膜状制剂,成膜材料的选择是膜剂处方优化的关键。Tiwari 等^[19]用溶液浇铸法制备硝酸咪康唑的壳聚糖薄膜时,采用 $L_9(3^4)$ OD 考察了瓜尔胶、HPMC 和羟乙基纤维素(Hydroxyethylcellulose, HEC)三种成膜材料对最低抑菌浓度持续时间的影响,结果表明含有瓜儿胶的壳聚糖薄膜更为强韧、生物粘附力更强,持效时间可达6 h 以上。Gohel 等^[20]在优化溶剂挥发法制备硫酸沙丁胺醇膜剂的处方时,用 SLD 对 HPMC、PVP 和聚乙烯醇三种成膜材料进行考察,用功效函

数法对抗张强度、弹性模量、应变率、载药量和药物释放率进行综合得到一个复合评价指标,通过多元线性回归技术及等高线图,发现当处方中含有 HPMC 和 PVP 时,复合指标达到最优。

脂质体是利用磷脂双分子层膜所形成的囊泡包裹药物分子而形成的制剂,其中,磷脂和磷脂酰胆碱是制备脂质体的主要原料。胆固醇是脂质体另一个重要组成成分,它可以改变脂膜的相变温度,从而影响膜的通透性和流动性,具有稳定磷脂双分子膜的作用。Subramanian 等^[21]采用 3^3 FFD 对阿糖胞苷脂质体处方的药/脂(卵磷脂和胆固醇)摩尔比、卵磷脂/胆固醇含量百分比以及水合介质进行考察,并以包封率为评价指标,建立影响因素与包封率之间的全二次回归模型以及 NN 预测模型,进而对预测的最优条件进行实验验证,验证结果表明 NN 模型比全二次回归模型的预测更为准确。Xiong 等^[22]用 CCD 对海参皂苷 Nobiliside A 脂质体处方中的磷脂浓度、胆固醇浓度和脂/药比进行考察,并以溶血率和包封率为指标,用逐步回归技术建立各指标与影响因素之间的二次多项式模型,通过重叠等高线图技术找到最优解及可行解空间,并经实验验证确定最佳处方。Arulsudar 等^[23]以包封率为指标,用 3^3 FFD-NN 优选了醋酸亮丙瑞林脂质体处方中的水相体积、HSPC/DSPC 比、HSPC/胆固醇比3个因素,实验验证结果表明 NN 与 RSM 相比预测更为准确。

固体脂质纳米粒(Solid lipid nanoparticles, SLN)是指粒径在10~1000 nm 之间的固态胶体颗粒,它以固态天然或合成的类脂如卵磷脂、三酰甘油等为载体,将药物包裹或夹嵌于类脂核中制成固体胶粒给药系统。Varshosaz 等^[24]在优化阿米卡星 SLN 的处方时,用 FD 和 CCD 筛选并优化了脂相用量、药/脂比和水相体积3个影响因素,在优化的条件下,阿米卡星 SLN 的持效时间可达6 d 以上。Shah 和 Pathak^[25]在研究 Simvastatin (HMG 辅酶 A 还原酶抑制剂)固体脂质纳米粒处方时,用 2^3 FFD 考察了单硬脂酸甘油酯用量、泊洛沙姆浓度以及异丙醇体积3个因素对包封率的影响,并用 RSM 得到优化的条件。

胃内漂浮制剂是通过一定的辅料来延长药物在体内的滞留时间。Boldhane 和 Kuchekar^[26]在研究制备二甲双胍的胃内漂浮型新剂型的过程中,通过一个 3^2 的 FFD 对胶凝剂海藻酸钠以及释药改性剂羧甲基纤维素钠进行考察,发现二者用量对 t_{50} 等指标均有显著性影响。Swain 等^[27]采用 3^2 FFD-RSM 研究不同粘度级别以及 HPMC 用量对茶碱胃内漂

浮型缓释制剂释药行为的影响关系,通过多元线性回归诊断模型发现这两个因素以及因素之间的交互关系对释药行为均有显著影响。

总之,在制剂处方研究中,要结合实际情况,合理选择试验设计方法,通过一定的试验次数考察制剂处方、成型工艺等重要参数,并通过数学模型的研究和优化,确定最优的工艺参数。这就是试验设计-数学建模与优化系列方法在处方研究中的作用。

3 总结与展望

总之,在制剂提取工艺与处方优化研究中,合理选择试验设计方法,通过一定的试验次数考察提取工艺、制剂处方、成型工艺等重要参数,是必要的,可避免优化的盲目性以及单因素轮换法的低效性。在试验设计的基础上,通过工艺参数与评价系统的内在关联研究,建立具有一定信度和效度的数学模型,将工艺参数与评价系统的复杂关系用数学模型加以抽象、升华,对于从根本上理解和把握这些工艺参数对评价系统的影响程度和机制具有重大意义。通过对数学模型的研究和优化,能够在试验设计的基础上,但又不增加试验量的前提下,计算出更优的工艺参数,从整个的优化结果得到根本性的提升,这才是重中之重。这就是本文所总结出的试验设计-数学建模与优化系列方法,它不是仅仅指一种方法,也不是一种全新的计算方法,而是一个多种类别的算法组装后的一套算法系统。目前,这套方法在国内的应用研究极为少见,随着多学科交叉的渗透以及制剂研究工作者研究水平的不断提高,这套方法必将得到更广泛的应用。

在制剂研究中,还存在着其它许许多多复杂的非线性优化问题,限于篇幅,本文虽未能就试验设计-建模与优化系列方法在制剂其它领域中的应用做一一介绍,但这些方法对制剂其它领域的研究以及其它学科此类问题的研究同样具备参考价值。

【参考文献】

- [1] Montgomery DC. Design and analysis of experiments [M]. 7th edition. New York: John Wiley & Sons. 2008: 1.
- [2] William RM. Response Surface Methodology [M]. 2nd edition. London: Informa Healthcare. 2007: 858.
- [3] Stephen G. Nonlinear neural networks: Principles, mechanisms, and architectures[J]. Neural Networks, 1988, 1 (1): 17.
- [4] Vapnik VN. Statistical learning theory [M]. 1st edition. New York: John Wiley and Johns. 1998: 1.
- [5] 邢文训, 谢金星. 现代优化计算方法[M]. 第2版. 北京: 清华大学出版社. 2005: 1.
- [6] Jalali-Heravi M, Parastar H, Ebrahimi-Najafabadi H. Characterization of volatile components of Iranian saffron using factorial-based response surface modeling of ultrasonic extraction combined with gas chromatography-mass spectrometry analysis[J]. J Chromatogr A, 2009, 1216 (33): 6088.
- [7] Chang Y, Liu B, Shen B. Orthogonal array design for the optimization of supercritical fluid extraction of baicalin from roots of *Scutellaria baicalensis* Georgi[J]. J Sep Sci, 2007, 30 (10): 1568.
- [8] Fang Q, Yeung HW, Leung HW, et al. Micelle-mediated extraction and preconcentration of ginsenosides from Chinese herbal medicine[J]. J Chromatogr A, 2000, 904 (1): 47.
- [9] Cha K H, Lee HJ, Koo SY, et al. Optimization of pressurized liquid extraction of carotenoids and chlorophylls from *Chlorella vulgaris*[J]. J Agric Food Chem, 2010, 58 (2): 793.
- [10] 杨 铭, 余敏英, 史秀峰, 等. BP神经网络结合遗传算法多目标优化秦皮提取工艺的研究[J]. 中国中药杂志, 2008, 33 (22): 2622.
- [11] 陈 雯, 杜守颖, 陆 洋. 多指标正交试验优选仙灵骨葆胶囊中丹参、补骨脂提取工艺[J]. 中国中药杂志, 2009, 34 (14): 1792.
- [12] 黄春青, 林亚平, 靳风云, 等. 均匀设计法结合药效学指标优选金铁锁提取工艺[J]. 中国中药杂志, 2008, 33 (15): 1817.
- [13] Pasqualoto K F, Teofilo R F, Guterres M, et al. A study of physicochemical and biopharmaceutical properties of amoxicillin tablets using full factorial design and PCA biplot[J]. Anal Chim Acta, 2007, 595 (1-2): 216.
- [14] Khanvilkar K H, Huang Y, Moore A D. Influence of hydroxypropyl methylcellulose mixture, apparent viscosity, and tablet hardness on drug release using a 2(3) full factorial design[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2002, 28 (5): 601.
- [15] Weon KY, Lee KT, Seo SH. Optimization study on the formulation of roxithromycin dispersible tablet using experimental design [J]. Arch Pharm Res, 2000, 23 (5): 507.
- [16] Huang YB, Tsai YH, Yang WC, et al. Once-daily propranolol extended-release tablet dosage form: formulation design and in vitro/in vivo investigation[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2004, 58 (3): 607.
- [17] Ibric S, Jovanovic M, Djuric Z, et al. The application of generalized regression neural network in the modeling and optimization of aspirin extended release tablets with Eudragit RS PO as matrix substance[J]. J Control Release, 2002, 82 (2-3): 213.
- [18] Mandal U, Gowda V, Ghosh A, et al. Optimization of metformin HCl 500 mg sustained release matrix tablets using Artificial Neural Network (ANN) based on Multilayer Perceptrons (MLP) model[J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 2008, 56 (2): 150.
- [19] Tiwari S, Singh S, Rawat M, et al. L(9) orthogonal design assisted formulation and evaluation of chitosan-based buccoadhesive films of miconazole nitrate[J]. Curr Drug Deliv, 2009, 6 (3): 305.
- [20] Gohel MC, Parikh RK, Aghara PY, et al. Application of simplex lattice design and desirability function for the formulation development of mouth dissolving film of salbutamol sulphate[J]. Curr Drug Deliv, 2009, 6 (5): 486.

- caria segetalis[J]. *Tetrahedron Lett*, 2000, 25 : 9205.
- [14] Sang SM, Lao AN, Leng Y, *et al.* A new triterpenoid saponin with inhibition of luteal cell from the seeds of *vaccaria segetalis* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2002, 4(4) : 297.
- [15] Patricio M, Milene K, Eduardo P, *et al.* Effect of azorellanone, a diterpene from *azorella yareta hauman*, on human sperm physiology[J]. *J Androl*, 2003, 24(3) : 364.
- [16] Shen YC, Chen CF, Chiou WF. Andrographolide prevents oxygen radical production by human neutrophils; possible mechanism(s) involved in its anti-inflammatory effect[J]. *Br J Pharmacol*, 2002, 135(2) : 399.
- [17] Reddy VL, Reddy SM, Ravikanth V, *et al.* A new bis-andrographolide ether from *Andrographis paniculata* nees and evaluation of anti-HIV activity[J]. *Nat Prod Res*, 2005, 19(3) : 223.
- [18] Zhang ZJ, Jiang J, Yu P, *et al.* Hypoglycemic and beta cell protective effects of andrographolide analogue for diabetes treatment [J]. *J Transl Med*, 2009, 7 : 62.
- [19] Shi MD, Lin HH, Lee YC, *et al.* Inhibition of cell-cycle progression in human colorectal carcinoma Lovo cells by andrographolide[J]. *Chem Biol Interact*, 2008, 174(13) : 201.
- [20] Kumar S, Naskar S, Hazra A, *et al.* Evaluation of spermicidal potential of labdane diterpenes from *Andrographis paniculata* [J]. *Int J Biochem*, 2009, 3(4) : 221.
- [21] Akbarsha MA, Murugaian P. Aspects of the male reproductive toxicity/ male antifertility property of andrographolide in albino rats; effect on the testis and the cauda epididymidal spermatozoa [J]. *Phytotherapy Research*, 2000, 14(6) : 432.
- [22] 王伟成, 陈荣发, 赵世兴, 等. 土槿皮乙酸的抗生育作用[J]. *中国药理学报*, 1982, 3(3) : 185.
- [23] 陈浩洪, 顾芝萍, 游根娣, 等. 人蜕皮细胞培养作为抗早孕药物筛选模型的研究[J]. *上海铁道大学学报*, 1998, 19(11) : 1.
- [24] Matlin SA, Zhou R, Bialy G, *et al.* (-)-Gossypol: an active male antifertility agent[J]. *Contraception*, 1985, 31 : 141.
- [25] 楚世峰, 王玉珠, 郑里翔, 等. 棉酚造成大鼠精子质量下降与 NO 之间关系的研究[J]. *中国药理学通报*, 2008, 24(11) : 1518.
- [26] Stipanovic RD, Puckhaber LS, Bell AA, *et al.* Occurrence of (+)- and (-)-gossypol in wild species of cotton and in *Gossypium hirsutum* Var. *mariegalante* (Watt) Hutchinson[J]. *J Agric Food Chem*, 2005, 53(16) : 6266.
- [27] OuYang XK, Jin MC, He CH. Simultaneous determination of four sesquiterpene alkaloids in *tripterygium wilfordii* Hook. f. extracts by high-performance liquid chromatography [J]. *Phytochem Anal*, 2007, 18(4) : 320.
- [28] Yuvaraj G, Vijayalakshmi M, Sandeep G. *et al.* Antifertility Activity of the ethanolic extract of *cassia occidentalis*, *derris brevipes* variety *brevipes* and *justicia simplex* [J]. *World J Chem*, 2009, 4(2) : 118.
- [29] Udoh FV, Udoh PB, Umoh EE. Activity of alkaloid extract of *carica papaya* seeds on reproductive functions in male wistar rats [J]. *Pharm Biol*, 2005, 43(6) : 563.
- [30] Keshri G, Oberoi RM, Lakshmi V, *et al.* Contraceptive and hormonal properties of the stem bark of *dysoxylum binectariferum* in rat and docking analysis of rohitukine, the alkaloid isolated from active chloroform soluble fraction [J]. *Contraception*, 2007, 76 : 400.
- [31] Srivastav A, Chandra A, Singh M, *et al.* Inhibition of hyaluronidase activity of human and rat spermatozoa in vitro and antispermatogetic activity in rats in vivo by *terminalia chebula*, a flavonoid rich plant [J]. *Reproductive Toxicology*, 2010, 29(2) : 214.
- [32] Taitzoglou IA, Tsantarliotou M, Zervos I, *et al.* Inhibition of human and ovine acrosomal enzymes by tannic acid in vitro [J]. *J Reprod Fertil*, 2001, 121(1) : 131.
- [33] Shivayogi PH, Shrishailappa B, Shanmukhaswamy KH, *et al.* Antifertility and hormonal properties of flavones of *Striga orobanchioides* [J]. *Eur J Pharmacol*, 2000, 391(1-2) : 193.

[收稿日期] 2010-09-12

[修回日期] 2010-12-20

(上接第 246 页)

- [21] Subramanian N, Yajnik A, Murthy RS. Artificial neural network as an alternative to multiple regression analysis in optimizing formulation parameters of cytarabine liposomes [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2004, 5(1) : E4.
- [22] Xiong Y, Guo D, Wang L, *et al.* Development of nobiliside A loaded liposomal formulation using response surface methodology [J]. *Int J Pharm*, 2009, 371(1-2) : 197.
- [23] Arulsudar N, Subramanian N, Muthy RS. Comparison of artificial neural network and multiple linear regression in the optimization of formulation parameters of leuprolide acetate loaded liposomes [J]. *J Pharm Sci*, 2005, 8(2) : 243.
- [24] Varshosaz J, Ghaffari S, Khoshayand MR, *et al.* Development and optimization of solid lipid nanoparticles of amikacin by central composite design [J]. *J Liposome Res*, 2010, 20(2) : 97.
- [25] Shah M, Pathak K. Development and Statistical Optimization of Solid Lipid Nanoparticles of Simvastatin by Using 2(3) Full-Factorial Design [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2010, 11(2) : 489.
- [26] Boldhane SP, Kuchekar BS. Gastroretentive drug delivery of metformin hydrochloride; formulation and in vitro evaluation using 3(2) full factorial design [J]. *Curr Drug Deliv*, 2009, 6(5) : 477.
- [27] Swain K, Pattnaik S, Mallick S, *et al.* Influence of hydroxypropyl methylcellulose on drug release pattern of a gastroretentive floating drug delivery system using a 3(2) full factorial design [J]. *Pharm Dev Technol*, 2009, 14(2) : 193.

[收稿日期] 2010-12-27

[修回日期] 2011-03-12