

全国高等医药院校药学类规划教材

均匀设计及其应用

Junyunsheji Jiqi Yingyong

曾昭钧 主编



中国医药科技出版社

全国高等医药院校药学类规划教材

均匀设计及其应用

(供药学类、中药学类专业用)

主 编 曾昭钧 (沈阳药科大学)

副主编 (按姓氏笔画排列)

刘鹰翔 (广东药学院)

张为革 (沈阳药科大学)

编 委 (按姓氏笔画排列)

王松青 (天津大学药学院)

金 杰 (沈阳药科大学)

中国医药科技出版社

内 容 提 要

本书简要介绍了实验设计的发展历程及其在科技发展中的积极作用,着重介绍了均匀设计的构思、均匀设计表及其使用表的构成方法。通过实例介绍了应用均匀设计表优化制药工艺条件的具体步骤及其在使用中需要注意的一些事项。同时收集了30多个在药学领域应用均匀设计优化试验条件的实例,供大家参考。还对应用均匀设计优化工艺的软件进行了简单的介绍,同时介绍了调优运算——在现场进行优化工艺条件的方法。书后的附录还收录了必要的数学工具供读者使用。

图书在版编目(CIP)数据

均匀设计及其应用/曾昭钧主编. —北京:中国医药科技出版社, 2005.12

全国高等医药院校药学类规划教材

ISBN 7-5067-3171-1

I. 均... II. 曾... III. 均匀性-试验设计(数学)-医学院校-教材 IV. 0212.6

中国版本图书馆CIP数据核字(2005)第010205号

美术编辑 陈君杞

责任校对 张学军

版式设计 郭小平

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲22号

邮编 100088

电话 010-62244206

网址 www.mpsky.com.cn

规格 787×1092mm $\frac{1}{16}$

印张 9 $\frac{1}{4}$

字数 190千字

印数 1—3000

版次 2005年12月第1版

印次 2005年12月第1次印刷

印刷 北京市朝阳区小红门印刷厂

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 7-5067-3171-1/G·0430

定价 15.00元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

全国高等医药院校药学类规划教材编委会

名誉主任委员	吴阶平	蒋正华	卢嘉锡
名誉副主任委员	邵明立	林蕙青	
主任委员	吴晓明	(中国药科大学)	
副主任委员	吴春福	(沈阳药科大学)	
	王温正	(中国医药科技出版社)	
	黄泰康	(国家食品药品监督管理局)	
	彭师奇	(首都医科大学药学院)	
	叶德泳	(复旦大学药学院)	
	张志荣	(四川大学华西药学院)	
秘 书 长	姚文兵	(中国药科大学)	
	朱家勇	(广东药学院)	
委 员	(按姓氏笔画排列)		
	丁安伟	(南京中医药大学中药学院)	
	丁 红	(山西医科大学药学院)	
	刁国旺	(扬州大学化学化工学院)	
	马 毅	(山东轻工业学院化学工程系)	
	元英进	(天津大学化工学院)	
	王广基	(中国药科大学)	
	王月欣	(河北工业大学制药工程系)	
	王 地	(首都医科大学中医药学院)	
	王存文	(武汉工程大学)	
	王志坚	(西南师范大学生命科学学院)	
	王岳峰	(西南交通大学药学院)	
	王 玮	(河南大学药学院)	
	王恩思	(吉林大学药学院)	
	王康才	(南京农业大学园艺学院)	
	韦玉先	(桂林医学院药学院)	
	冯 怡	(上海中医药大学中药学院)	
	史录文	(北京大学医学部)	
	叶永忠	(河南农业大学农学院)	
	白 钢	(南开大学生命科学学院)	

乔延江 (北京中医药大学中药学院)
乔海灵 (郑州大学药学院)
全 易 (江苏工业学院化学工程系)
刘 文 (南开大学医学院)
刘巨源 (新乡医学院药学系)
刘永琼 (武汉工程大学)
刘红宁 (江西中医学院)
刘 羽 (武汉工程大学)
刘克辛 (大连医科大学药学院)
刘利萍 (浙江绍兴文理学院化学系)
刘志华 (湖南怀化医学高等专科学校药学系)
刘明生 (海南医学院药学系)
刘杰书 (湖北民族学院医学院)
刘 珂 (山东省天然药物工程技术研究中心)
刘俊义 (北京大学药学院)
匡海学 (黑龙江中医药大学)
印晓星 (徐州医学院药学系)
吉 民 (东南大学化学化工系)
孙秀云 (吉林化学学院制药与应用化学系)
曲有乐 (佳木斯大学药学院)
朱大岭 (哈尔滨医科大学药学院)
朱景申 (华中科技大学同济药学院)
朴虎日 (延边大学药学院)
毕开顺 (沈阳药科大学)
纪丽莲 (淮阴工学院生物工程与化学工程系)
齐香君 (陕西科技大学生命科学与工程学院)
吴 勇 (四川大学华西药学院)
吴继洲 (华中科技大学同济药学院)
吴基良 (咸宁学院)
吴清和 (广州中医药大学中药学院)
吴满平 (复旦大学药学院)
吴 翠 (徐州师范大学化学系)
张大方 (长春中医学院药学院)

张丹参 (河北北方学院基础医学部)
张树杰 (安徽技术师范学院动物科学系)
张振中 (郑州大学药学院)
张晓丹 (哈尔滨商业大学药学院)
张崇禧 (吉林农业大学中药材学院)
李元建 (中南大学药学院)
李永吉 (黑龙江中医药大学药学院)
李青山 (山西医科大学药学院)
李春来 (莆田学院药学系)
李勤耕 (重庆医科大学药学系)
杨世民 (西安交通大学药学院)
杨宝峰 (哈尔滨医科大学)
杨得坡 (中山大学药学院)
沈永嘉 (华东理工大学化学与制药学院)
肖顺汉 (泸州医学院药学院)
辛 宁 (广西中医学院药学院)
邱祖民 (南昌大学化学工程系)
陈建伟 (南京中医药大学中药学院)
周孝瑞 (浙江科技学院生化系)
林 宁 (湖北中医学院药学院)
林 强 (北京联合大学生物化学工程学院)
欧珠罗布 (西藏大学医学院)
罗向红 (沈阳药科大学)
罗焕敏 (暨南大学药学院)
郁建平 (贵州大学化生学院)
郑国华 (湖北中医学院药学院)
郑葵阳 (徐州医学院药学系)
姚日生 (合肥工业大学化工学院)
姜远英 (第二军医大学药学院)
娄红祥 (山东大学药学院)
娄建石 (天津医科大学药学院)
胡永洲 (浙江大学药学院)
胡 刚 (南京医科大学药学院)

胡先明 (武汉大学药学院)
 倪京满 (兰州医学院药学院)
 唐春光 (锦州医学院药学院)
 徐文方 (山东大学药学院)
 徐晓媛 (中国药科大学)
 柴逸峰 (第二军医大学药学院)
 殷 明 (上海交通大学药学院)
 涂白良 (郧阳医学院药学系)
 秦雪梅 (山西大学化学化工学院药学系)
 贾天柱 (辽宁中医学院药学院)
 郭华春 (云南农业大学农学与生物技术学院)
 郭 姣 (广东药学院)
 钱子刚 (云南中医学院中药学院)
 高允生 (泰山医学院药学院)
 崔炯谟 (延边大学医学院)
 曹德英 (河北医科大学药学院)
 梁 仁 (广东药学院)
 傅 强 (西安交通大学药学院)
 曾 苏 (浙江大学药学院)
 程牛亮 (山西医科大学)
 董小萍 (成都中医药大学药学院)
 虞心红 (华东理工大学化学与制药工程学院制
药工程系)
 裴妙荣 (山西中医学院中药系)
 谭桂山 (中南大学药学院)
 潘建春 (温州医学院药学院)
 魏运洋 (南京理工大学化工学院)

全国高等医药院校药学类规划教材编写办公室

主 副	主	任	姚文兵 (中国药科大学)
		任	罗向红 (沈阳药科大学)
			郭 姣 (广东药学院)
			王应泉 (中国医药科技出版社)

编写说明

经教育部和全国高等医学教育学会批准，全国高等医学教育学会药学教育研究会于2004年4月正式成立，全国高等医药院校药学类规划教材编委会归属于药学教育研究会。为适应我国高等医药教育的改革和发展、满足市场竞争和医药管理体制对药学教育的要求，教材编委会组织编写了“全国高等医药院校药学类规划教材”。

本系列教材是在充分向各医药院校调研、总结归纳当前药学教育迫切需要补充一些教学内容的基础上提出编写宗旨的。本系列教材的编写宗旨是：药学特色鲜明、具有前瞻性、能体现现代医药科技水平的高质量的药学教材。也希望通过教材的编写帮助各院校培养和推出一批优秀的中青年业务骨干，促进药学院校之间的校际间的业务交流。

参加本系列教材的编写单位有：中国药科大学、沈阳药科大学、北京大学药学院、广东药学院、四川大学华西药学院、山西医科大学、华中科技大学同济药学院、复旦大学药学院、西安交通大学药学院、山东大学药学院、浙江大学药学院、北京中医药大学等几十所药学院校。

教材的编写尚存在一些不足，请各院校师生提出指正。

全国高等医药院校药学类
规划教材编写办公室

2004年4月16日

目 录

第一章 试验设计的发展简介	(1)
第一节 试验设计及其应用	(1)
第二节 正交设计及其简介	(1)
第三节 均匀设计及其简介	(3)
第四节 现场中的试验设计法——调优运算简介	(5)
第二章 均匀设计	(7)
第一节 均匀设计简介	(7)
第二节 均匀设计的思想及均匀设计表	(9)
第三节 均匀设计表的构造	(15)
第四节 均匀表的使用表的产生	(19)
第五节 如何选择均匀设计表及安排试验方案	(23)
第六节 如何处理试验结果数据	(25)
第七节 应用均匀设计表安排试验方案时要注意的几个问题	(26)
第三章 回归分析	(35)
第一节 问题的提出	(35)
第二节 回归分析	(35)
第三节 回归方程的显著性检验	(39)
第四节 逐步回归分析	(40)
第四章 《均匀设计》应用软件及其使用方法	(43)
第一节 《均匀设计》应用软件及功能简介	(43)
第二节 《均匀设计》应用软件的使用方法	(44)
第五章 应用均匀设计的实例集锦	(49)
第一节 均匀设计在化学合成方面的应用实例	(49)
第二节 均匀设计在生物制药方面的应用	(56)
第三节 均匀设计在药剂学方面的应用	(68)
第四节 均匀设计在药物分析领域的应用	(79)
第五节 均匀设计在中药领域的应用	(88)
第六节 均匀设计在其他领域的应用	(98)
第六章 调优运算的试验设计	(105)
第一节 概述	(105)

第二节	调优运算试验设计的一般步骤.....	(106)
第三节	二因素调优运算试验设计.....	(108)
第四节	三因素调优运算试验设计.....	(114)
附录一	常用均匀设计表.....	(122)
附录二	F 检验临界值表	(127)
附录三	正态分布的双侧分位数 (U_α) 表.....	(135)

第一章

试验设计的发展简介

第一节 试验设计及其应用

试验设计 (Experimental Design) 是统计数学的一个重要分支。自上世纪二十年代问世迄今, 试验设计技术的发展大致经历了三个阶段, 即早期的单因素和多因素方差分析法、传统的正交试验设计法和近年来刚刚兴起的均匀设计法。

试验设计是二十世纪初由英国生物统计学家费歇尔 (R.A. Fisher) 首创的。他将试验设计方法应用于农业、生物学和遗传学等方面, 取得了丰硕成果, 从实践和理论上丰富和发展了统计学。试验设计法首先在英国的罗隆姆斯台特农业试验站被应用于田间试验设计上。据报道, 当时英国由于采用了试验设计方法, 使农业大幅度增产。1925 年, 费歇尔在《研究工作中的统计方法》一书中, 把这种方法称为“试验设计” (Experimental Design)。后来, 费歇尔在进一步试验研究的基础上, 总结试验设计技术和方法, 于 1935 年出版了他的专著《试验设计》。从此开创了一门新的应用技术学科。

二十世纪的三、四十年代, 英国、美国和前苏联等国继续对试验设计进行了研究, 并将试验设计法逐步推广到工业生产领域中去, 在采矿、冶金、建筑、纺织、机械和医药等行业都有所应用。

第二次世界大战期间, 英、美等国在工业试验中采用试验设计法取得了显著效果。二次大战结束后, 英国皇家军需工厂管理局出版了一个备忘录, 公布了一批应用实例。战后, 日本把试验设计作为质量管理技术之一, 从英美引进。

第二节 正交设计及其简介

1949 年, 以田口玄一博士为首的一批研究人员, 在日本电讯研究所 (ECL) 研究电话通讯设备的系统质量时, 他们发现, 在农业生产上应用的试验设计技术, 不论全因素试验法, 还是拉丁和希腊拉丁方等在工业生产中的应用都受到了限制。于是, 田口玄一等人在实践中努力研究和改进英国人的试验设计技术, 用阿拉伯数字代替拉丁字母创造了正交表, 创造了用正交表安排、分析试验的正交设计法。

1952 年, 田口玄一在日本东海电报公司, 运用 $L_{27}(3^{13})$ 正交表进行正交试验, 并取得了成功。之后, 正交试验设计法在日本的工业生产中得到迅速地推广。据统计, 推广正

交试验设计法的头十年, 试验项目超过 100 万项, 其中三分之一的项目, 效果十分显著, 获得极大的经济效益。现举日本电讯研究所研制“线形弹簧继电器”一例说明。他们运用正交试验设计技术, 对数十个特性值 2000 多个变量进行研究, 经过七年的努力取得了成功, 制造出比美国先进的产品。这一产品本身只值几美元, 而设计研制费用花去了几百万美元, 但研究成果给该所带来了几十亿美元的利益。几年之后, 他们的竞争对手美国西方电器公司 (Western Electric) 不得不停产, 转而从日本引进这种先进的继电器。在日本, 正交试验设计技术已成为企业界人士、工程技术人员、研究人员和管理人员必备的技术, 已成为工程师们共同语言的一部分。

国外实践表明, 正交试验设计技术具有巨大的经济效益。日本在二次大战后工业生产飞速地发展的原因之一, 就是在各工业领域里普遍推广、应用正交试验设计技术。日本质量管理权威石川馨教授曾在《质量管理》杂志上载文写道: “日本是世界上应用正交表很广泛的国家之一。这是由于以田口玄一先生为首的很多人努力的结果。正交表这个试验设计法对日本生产的发展做出了很大的贡献, 这是众所周知的事实”。日本利用正交试验设计技术来优选的项目, 经济效益十分显著。日本昭和石油公司所属的川崎炼油厂用中东石油生产高级润滑油, 他们用正交试验设计技术进行 16 次试验后, 就成功地降低了油的凝固点, 提高了产量。该炼油厂的利润一年之内就增加了 1000 万日元以上。日本把试验设计技术誉为“国宝”是有一定道理的。

我国从上世纪五十年代开始, 由中国科学院数学研究所的研究人员, 开始研究试验设计这门学科, 并逐步应用到工农业生产中去。六十年代末, 中国科学院系统研究所统计学室的研究人员, 在正交试验设计的观点、理论和方法上都有新的创见, 编制了一套较为适用的正交表, 简化了试验程序和试验结果的分析方法, 创立了简单易懂、行之有效的正交试验设计法。自 1973 年以来, 特别是推广全面质量管理以来, 研究和推广正交试验法又有了很大的进展, 在正交理论的研究上有了新的突破。许多研究、生产单位和大专院校, 应用正交试验设计技术解决了不少科研和生产中的关键问题, 取得了显著的效果。

仅就上海地区来说, 据统计, 机电、冶金、化工、仪表、轻工、纺织、医药和电业等行业从 1978 年至 1980 年 5 月, 有 227 个工厂企业应用了正交试验设计技术, 其中 103 个单位取得了显著成效。上海机电一局所属 30 多个工厂有 100 多项课题中, 已完成 40 多项, 取得 2000 多万元的经济效益, 攻克技术关键 18 项。

许多工厂企业采用正交试验设计法后取得十分显著的效果。上海高压油泵厂生产的 32MPa 的高压轴向柱塞泵, 原来由于摩擦时的结构参数配合不当, 经常发生“异常发热”的质量问题。通过正交试验设计找到了最佳参数组合, 使成品校验合格率从原来的 69% 提高到 90% 以上; 容积效率从原来的 83.4% 提高到 87.4%; 止推板及斜盘的不平度从原来要求 0.005mm 放宽到 0.01mm; 使该工序平面磨削加工一次合格率从原来的 10% 提高到 95%。上海某汽车附件厂生产的化油器, 经过应用正交试验技术优化设计参数后, 比油耗从原来的 180g/(kw·h), 下降到 165.5g/(kw·h)。每辆汽车按年运行 2750km 计算, 可节约汽油 185.2kg, 若按 0.54 元/kg 计算, 该厂已按新的设计参数生产 10 万台化油器, 将取得的社会经济效益达 1050 万元。上海地毯总厂生产手工全羊毛地毯。长期以来, 洗毯这一关键工序质量不高, 副次品在 59%, 采用正交试验设计技术后, 1984 年 1~4 月, 一

级品率从 92.89% (1982 年) 提高到 98.12%, 洗毯色差从原来的 2~3 级提高到 3~4 级。上海吴淞化工厂应用正交试验设计技术找到了生产 1,4-丁二醇的最佳工艺条件, 如按收率提高 10% 计算, 每年生产 100 吨, 售价 18000 元/吨, 则每年多收入 18 万元。上海大中华橡胶厂“橡胶钢丝粘合配方”采用正试验设计优化后, 粘合水平提高 10%~15%, 赶上日本 BS 水平, 机床寿命提高 20%, 轮胎变形下降 10%~15%, 以每年生产 5 万条计算, 社会经济效益达 382.5 万元, 每条轮胎节约 2~20 元, 全年节约 11 万元。

第三节 均匀设计及其简介

上世纪七十年代, 为了研制我国自己的飞航式导弹 (即巡航导弹), 争取在最短的时间里赶上国际先进水平, 七机部提出了一个五因素的试验, 希望每个因素的水平数要多于 10, 而试验总数又不能超过 50 次。这样的试验仅用传统的优选法和正交试验设计技术是不可能完成的。因为它们虽然与全面试验相比大大减少了试验次数, 但是, 它的试验次数是水平数平方的整数倍。在生产和科研中当因素的水平数大于 5 时, 往往因试验次数太多而不适用了。尤其对试验周期长、费用高的试验更是如此。人们迫切需要一种试验次数更少的试验设计法, 以满足多因素多水平试验的需要。我国著名数学家王元 (中国科学院院士, 中科院数学所所长) 和方开泰 (中科院应用数学所副所长) 经过 100 多个日日夜夜的潜心研究, 将数论和多元统计相结合, 创造了一种新的试验设计方法——均匀设计 (Uniform Design)。他们分析了正交试验设计法的特点指出: “正交试验是将试验点在试验范围内安排得‘均匀分散、整齐可比’。‘均匀分散’性使试验点均衡地分布在试验范围内, 让每个试验点有充分的代表性; ‘整齐可比’性使试验结果分析十分方便, 易于估计各因素的主效应和部分交互效应, 从而可以分析各因素对指标的影响大小和变化规律。可是为了照顾‘整齐可比’性, 它的试验点并没有能够做到充分地‘均匀分散’; 为了达到‘整齐可比’性, 试验点就必须比较多。这启示我们不考虑‘整齐可比’性, 而让试验点在试验范围内充分地‘均匀分散’, 就可以大大地减少试验点的数量。这种单纯从均匀性出发的设计我们称之为均匀设计”。在因素数和水平数相同的情况下, 均匀试验设计法较正交试验设计法按排的试验次数大大地减少了, 是水平数的一次方; 试验数据利用电子计算机进行多元统计处理, 方便、准确, 可以定量地分析各因素对试验结果的影响, 定量地预报优化条件及优化结果的区间估计。他们应用均匀设计表 $U_{31}(31^{30})$ 安排了 31 次试验, 就成功地解决了巡航导弹控制系统的参数设计难题, 使得“海鹰一号”巡航导弹的首发命中率达到 100%。均匀设计在我国飞航式导弹的设计中得到有效的应用, 使设计周期大大缩短, 并节省大量费用; 为我国巡航导弹的飞速发展作出了重要贡献。

方开泰教授 1978 年 5 月完成了题为“均匀设计——数论方法在试验设计的应用”的研究论文, 1980 年首次发表在《应用数学学报》上, 并于 1985 年暑期在青岛举办的“多元统计”学习班上做了初步推广。上世纪 80 年代, 在几项航天工程的设计中采用均匀设计法和其他高新技术, 获得了空前好的成果, 先后荣获国家科技进步二等奖、三等奖和特等奖。北京的一家公司采用均匀设计法, 对花费 200 万美元引进的“可溶塑料”生产技术中的专利配方进行了成功的改进。现在该公司年生产“可溶塑料”产品 1500 吨, 全部出

口, 每吨售价 2000 美元, 一年就收回了进口生产技术的成本。

在国际上, 均匀设计法已经得到普遍承认和应用, 并引起国际数学界的高度重视。由方开泰、王元合著, 以论述“均匀设计”为主要内容的 40 万字的“统计中的数论方法”一书, 已由英国著名的卡帕兰-霍尔出版社出版。美国福特汽车公司正将均匀设计作为他们推行 6 Sigma 以及研制新型引擎的常规方法, 福特汽车公司的工程部经理 A. Sudjianto 邀请方教授 2002 和 2003 年夏去福特汽车公司讲学, 并合作研究课题。福特汽车公司是美国最大的汽车公司, 均匀设计在福特汽车公司的应用成功, 将会产生巨大的影响。方开泰教授目前在 ISI (International Statistical Institute)、IMS (Institute of Mathematical Statistics)、AMS (American Statistical Association)、泛华统计学会 (International Chinese Statistical Association)、东南亚数学会、香港数学会、香港统计学会、香港科协等众多国际学会中任职。

二十多年来, 均匀设计的理论发展迅速, 应用日益广泛, 成功的案例与日俱增, 读者不难从各种文献库中发现这些案例, 而且数量逐年上升。近年来, 均匀设计走向国际, 试验设计学术研讨会 (2003, 深圳)、理论与应用统计新进展国际会议 (2003, 淡水) 相继召开; 我国有关均匀设计和均匀性的文章在国际刊物上已发表了几十篇, 包括国际上一些顶尖的杂志, 如 “Biometrika”、“Technometrics”、“Mathematics Computation”, SIAM 等刊物。国际同行也对均匀设计给予了充分肯定和关注。如 Cox and Reid (2000) 的著作 “The Theory of the Design of Experiments” 及近年来有关计算机仿真试验的综述 Bates, Buck, Riccomagno and Wynn (1996) 和 Koehler and Owen (1996) 都对均匀设计给予肯定和好评。2000 年 Technometrics 刊登了方开泰教授和他的合作者介绍均匀设计文章和近期的研究成果。著名的统计学家 C. R. Rao 主编的统计手册, 邀请方教授撰写了一章来介绍均匀设计的理论和在工业中的应用。即将出版的统计百科全书 (第二版) 有方教授撰写的介绍均匀设计的内容。近些年来, 方教授在各种国际性的学术会议上屡获邀请作关于均匀设计的主题报告。单从 2002 年以来就在诸如 2002 韩国统计学会研讨会 (2002, Daejeon)、2002 国际统计研讨会及贝努利学会 EAPR 会议 (2002, 台北)、第 5 届 MCQMC 国际会议 (2002, 新加坡)、安徽省 6 Sigma 管理论坛 (2003, 合肥)、中国汉语言学会第 9 届年会 (2003, 武汉)、2003 国际统计试验设计学术会 (2004, 北京) 等国际会议上作了邀请报告。另外, 在第 8 届 ISSAT 国际会议: 设计中的可靠性与质量 (2002, 美国加州) 上也作了关于均匀设计的理论与方法的报告。在第 50 届戈登 (Gordon) 研究会: 化学与化工中的统计 (2001, 美国马萨诸塞州威廉斯学院) 上, 有一个均匀设计的专题, 除了方教授与中南大学的梁逸增教授的报告外, 还有 1 小时 40 分钟的讨论。

1985 年沈阳药学院制药系合成药物研究室的在职硕士研究生隋治华参加了在青岛举办的“多元统计”学习班。并于同年率先在药物合成中应用均匀设计优化工艺条件。自 1986 年以来, 沈阳药学院制药系合成药物研究室讲师曾昭钧在隋治华的工作基础上, 进一步发展了均匀设计在药物合成中的应用研究。同时, 编写了《均匀设计在制药工艺条件考察中的应用》的教材, 举办研讨班推广其应用; 还与沈阳药学院其他学科的老师合作, 在学院内的科研工作中开始多种学科的广泛应用。除化学制药专业外, 均匀设计还应用于微生物制药、中药提取、药物制剂、药物分析、药理学及自动化仪表控制等学科的研究工作中, 均取得了可喜的成果。1989 年在总结几年来的科研成果基础上, 首次在学院

内为研究生、本科生开设了《均匀设计及其应用》选修课,受到广大师生的欢迎。1990年与张晓菁同志合作,在学院内部印刷了《均匀设计及其在制药化学中的应用》一书,作为选修课的教材。目前,均匀设计在沈阳药科大学(即前沈阳药学院)已经全面取代了正交试验设计法,有力地推动了学校的科研工作进程。1990年暑期,沈阳药学院受中国制药工业总公司的委托,在沈阳举办了“均匀设计学习研讨班”,共有34人参加学习讨论。通过沈阳药学院历届毕业生及参加学习班的人员,均匀设计法正在医药工业企业和研究单位中逐步推广应用。1994年在老一代科学家钱学森、朱光亚、周光召等的关怀和支持下成立了中国数学会均匀设计学会,方开泰任理事长。沈阳药学院为理事单位,曾昭钧为理事,后又增补为常务理事(连任三届)。

辽宁省朝阳制药厂和沈阳药学院合作,利用均匀设计法优化庆大霉素发酵配方,仅用两个多月就取得了降低原材料成本、提高发酵单位效价、预计年增效益达47万多元的可喜成果。东北制药总厂在脑复康生产中应用均匀设计优化工艺条件,取得年增效益37万多元的效果。华北制药厂研究所应用均匀设计法优化青霉素筛选培养基配方、选育菌种的工作中,使新选育的菌种在新培养基中的发酵单位效价较原菌种在原培养基中的发酵单位效价提高了29.27%。河南省平原制药厂新乡分厂与沈阳药学院合作,应用均匀设计法,仅用两个多月的时间就完成了利用当地丰富廉价的棉籽饼粉代替黄豆饼粉作四环素生产中的氮源课题的小试阶段任务。同时,还优化了新的培养基配方,小试结果发酵单位效价比原配方提高52.6%,原材料单耗比原来下降39.0%。沈阳药学院制药系研究生李伯勇,在研究二肽甜味剂——天冬甜精(Aspsrtame, APM)的化学合成工艺时,应用均匀设计法对关键中间体 α -甲酰门冬酰苯丙氨酸甲酯(FAPM)的合成工艺条件进行了优化处理,考察了四个因素(每因素分七个水平),仅进行了八次实验(包括验证优化结果)就得到了令人满意的收率。

第四节 现场中的试验设计法——调优运算简介

以上介绍的正交设计和均匀设计法都是用于实验室里的试验设计方法,下面再介绍一个适用于生产现场中的试验设计法——调优运算。

调优运算(Evolutionary Operation, 简称EVOP)是美国威斯康星(Wisconsin)大学教授博克斯(Box)在1957年首先提出的,接着博克斯-亨特(Box-Hunter)于1959年给出了计算机根据,并使之表格化、程序化。它是按照一个仔细规划好的、对生产条件作细微变化的循环来操作装置、设备,再用简单数理统计方法来处理获得的信息,从而可以确定好的效果的生产条件变化方向。人们把这种在生产现场中现有设备上一面维持生产、一面寻找最佳生产条件的方法叫做调优运算试验设计,简称调优运算、调优设计或调优法。

由于这种试验设计方法有许多优点,因此,它一出现就引起人们普遍地注意。上世纪六十年代,调优运算法在国外化工、石油、纺织、造纸、机械、制药、食品加工等工业部门有广泛应用,并收到显著效果。日本三菱化学公司的崎令司博士在七十年开发了M-EVOP(Modified EVOP),他使用一些数理统计方法(多元线性回归),利用数据得到操作条件和优化目标间的数学关联式,然后在等值线图上寻找优化操作条件。此外,美国的沃

伦 (Warren) 提出的操作模拟分析法 (Operation Simulation Analysis, OSA) 在一些著名的化学公司得到广泛应用, 也获得较好的效益。据估计, 到 1967 年为止, 美国使用调优运算试验设计技术每年节约两千万美元左右。其它国家如英国、印度、墨西哥等也都应用了这种试验设计方法。

在国内, 随着试验设计技术的推广应用, 调优运算技术在一些化工企业里进行过一些试验研究, 也取了较好的效益。例如, 上海天原化工厂在氯碱生产中, 在电解槽上试验调优操作, 结果每吨烧碱的总成本降低 6 元左右, 若以年产量 10 万吨计, 则每年取得 60 万元的经济效益。再如, 南京烷基苯厂脱氢装置上的调优运算的试验设计, 在不干扰正常生产的情况下, 得到最优的生产条件。结果使产量提高 20%, 油耗下降 10%, 电耗下降 10%, 日增加利润近二万元, 年增加利率近六百万元之多。

国内外的实践经验证明, 调优运算试验设计方法能给企业带来极大的经济效益, 应该积极研究、大力推广, 使之为我国社会主义现代化建设事业的飞速发展贡献力量。

第二章

均匀设计

第一节 均匀设计简介

在工农业生产、科学研究和经营管理中，经常需要为进行各种试验寻找最佳设计参数、优化生产条件及合理的配方等。正交设计（Orthogonal Design）是广泛应用于多因素、多水平试验的有效设计方法。

正交设计是利用数理统计学的观点，应用正交性原理，从全面试验（Full Test）的点中挑选具有代表性的点进行试验设计。被挑选的点在其试验范围内，具有“均匀分散，整齐可比”的特点。“均匀分散”使被挑选的点具有代表性；“整齐可比”是为了使分析结果方便。为了保证这两个特点，用正交设计安排的试验次数必须是水平数平方的整数倍。对于多因素试验来讲，如果水平数是 3，试验次数是 $3^2 = 9$ ；水平数若是 5，试验次数是 $5^2 = 25$ ；……。正交设计是利用正交表（Orthogonal Layout）来安排试验、分析试验结果的。下面举一个常用的正交表 $L_9(3^4)$ 来看看，见表 2-1。

表 2-1 $L_9(3^4)$

列 行	1	2	3	4
1	1	1	1	1
2	1	2	2	2
3	1	3	3	3
4	2	1	2	3
5	2	2	3	1
6	2	3	1	2
7	3	1	3	2
8	3	2	2	3
9	3	3	1	1

