

# 應用概率優化方法於中草藥的研發--(1) 概論

## Application of Probabilistic Optimization for Chinese Herb Research and Development--(1) General Concepts

吳爾融 (Erh-Rong Wu, Ph. D., P.E.)

### 1. 簡介(Introduction)

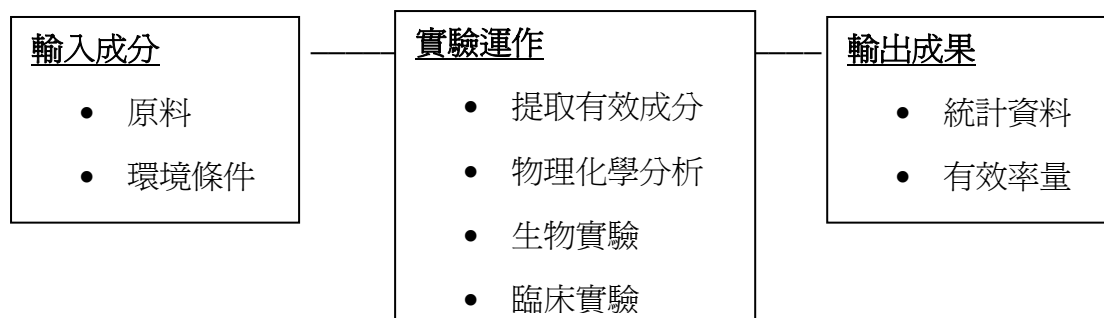
研究中草藥的途徑,基本上有二個主要方式:(1)單方的研究,把單一中藥當做天然藥物,主要是植物及少數礦物,提取其主要成分,並以化學方法分析其分子結構及藥用原理。(2)複方的研究,除盡可能地以化學方法分析個別單方藥物互相的化學反應以引申複方藥性之外,必需應用中醫理論及參考傳統的中藥藥理,以便設計實驗進行生化實驗與分析,並利用現代科技提取其有效成分,所用的方法含溶劑提取法、沈澱法、鹽析法、昇華法、結晶法、蒸餾法、透析法及雜質的去除等等,再以物理化學進行分離分析,然後從事生物實驗及臨床實驗,由此可見複方的研究是非常複雜與困難的。

研發中草藥的新藥劑,第一步驟是選取複方的組合成分,就是由那些單方組成。通常比較可靠的方法是應用中醫藥理論,選取已經存在的所謂驗方為基本成分,再加減其他的單方。例如消化系統的疾病,根據中醫藥理,可取補中益氣,增健脾胃的四君子湯,黨參,茯苓,白朮及甘草,做為基礎藥,再增加其他的單方藥。中醫的理論是把人看成動態有機體,有所謂八綱辨症,就是病與藥可有表裡、虛實、寒熱及陰陽之別,因此會有同病異藥與異病同藥的情形。選擇基礎藥需以最普遍的古驗方為主,藥方決定後,即可依複方的研究方式,進行設計實驗,提取成分,分析藥性及生物與臨床實驗等。

在研發新藥的過程中,除了原料與方法外,最重要的是成本,包括費用及時間。而成本與採取的方法有密切的關係,尤其在設計實驗階段,若能使用有效或含有優化功能的方法,則可以省時省錢。UNIPASS 是一以概率(或然率)為理論基礎,具有多功能預測可靠率(Reliability)及優化設計(Robust Design)的軟體系統,其優化設計功能可應用於新藥的研發。

### 2. 設計實驗模型 (Design of Experiment Model)

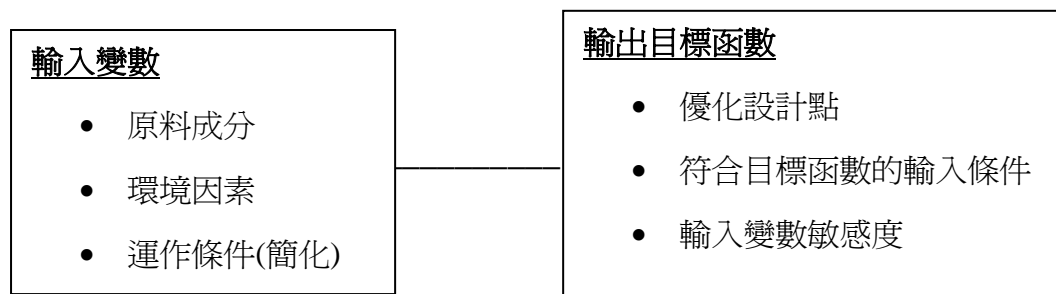
下列簡圖展示實驗模型的設計程序:



此圖概括三個主要部份：(1)輸入(Input)，含複方成分、溫度、壓力及時間等對實驗結果具有不確定影響力的變數；(2)運作(Processor)，即複方研究步驟，此與傳統的定性研究無異；(3)輸出(Output)，統計資料如藥效機率分布曲線，及將有效率或成功率量化以便改善或優化之用。現舉一例加以說明：大家熟悉的八珍湯，是由四君子湯與四物湯組合而成。取四物湯(補血藥)為例，其成分有當歸、川芎、白芍、熟地等。環境條件以可影響有效成分，尤其是有揮發性的化合物之存留因素，因此環境條件包括溫度、壓力及時間等。運作程序則屬研究機構的專業，包括設備及人力素質，輸出可包含統計下來的數字與圖表，並可把有效率加以量化，如百分比或定一數字階梯。

### 3. 優化設計的應用(Application of Robust Design)

應用 UNIPASS 軟體, 以建立輸入與輸出的關係為主, 如下圖所示:



計算的程序是先將輸入條件，包括原料成分、環境因素、運作條件等，設定為可變函數(Random Variable)。前述運作部份屬專業部份，它在 UNIPASS 軟體計算模型中，可依經驗建構可計算之函數（細節有待互相研討），然後用於計算模型中的設定目標函數或極點函數(Objective/Limit State Function)，為達此目的，我們需要建構一模擬分析方程式(Pseudo Analytic Formula)。此方程式可應用統計學的多項回歸法(Multiple Regression Method)來建立。輸入變數及目標函數建立後，即可應用 UNIPASS 進行優化設計(Robust Design)。在下篇將以四物湯為例，做一模擬的演算。