การออกแบบการทดลองเชิงสถิติ : การออกแบบมุมฉาก อิทธิพลหลักและปฏิสัมพันธ์

(Statistical experimental design : Orthogonal design, main effect and interaction effect)

รศ.ดร.ภก.เพียรกิจ แดงประเสริฐ

หมวดวิชาเภสัชอุตสาหกรรม

วิทยาลัยเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

เพื่อให้ผู้อ่านสามารถ

1. อธิบายหลักการออกแบบมุมฉากที่ใช้ในการออกแบบการทดลองเชิงสถิติ
2. วิเคราะห์การออกแบบการทดลองว่าตัวแปรที่ทำการศึกษามีความเป็นอิสระต่อกันหรือไม่
3. อธิบายความหมายของอิทธิพลหลักและปฏิสัมพันธ์

บทคัดย่อ

ในทางเภสัชกรรมมีการนำการออกแบบการทดลองเชิงสถิติ (statistical experimental design) มาใช้ประโยชน์ในการพัฒนาเภสัชภัณฑ์หรือกระบวนการผลิตให้มีประสิทธิผลหรือประสิทธิภาพสูง โดยมีข้อดีของการประหยัดต้นทุนในการศึกษา ซึ่งอาศัยหลักการออกแบบมุมฉาก (orthogonal design) ทำให้สามารถศึกษาผลของตัวแปรอิสระ (independent variable) ต่าง ๆ ที่ใช้ในตำรับหรือกระบวนการผลิตเภสัชภัณฑ์หนึ่ง ๆ ว่ามีผลต่อตัวแปรตาม (dependent variable) ได้แก่คุณสมบัติเชิงปริมาณของเภสัชภัณฑ์ที่ผลิตขึ้นหรือไม่ โดยสามารถจำแนกผลของตัวแปรอิสระหล่านั้นออกจากกันได้อย่างอิสระ และเมื่อนำหลักการทางสถิติของการถดถอยพหุคูณ (multiple regression) มาวิเคราะห์ผลของตัวแปรอิสระที่มีต่อตัวแปรตามทำให้สามารถทราบถึงผลของตัวแปรเหล่านั้น ทั้งผลของอิทธิพลหลัก (main effect) และผลของปฏิสัมพันธ์ (interaction effect) ที่มีต่อตัวแปรตามว่ามีนัยสำคัญหรือไม่และมีผลมากหรือน้อยเท่าใด และสามารถสร้างความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรตามกับระดับของตัวแปรอิสระที่ทำการศึกษา ในรูปสมการแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ (mathematical model) ขึ้นมา จากการพิจารณาแบบจำลองดังกล่าวทำให้สามารถกำหนดค่าของตัวแปรอิสระต่าง ๆ ที่ใช้ในการผลิตเภสัชภัณฑ์ที่มีคุณสมบัติต่าง ๆ ที่เหมาะสมตามต้องการได้ บทความนี้กล่าวถึงหลักการออกแบบมุมฉาก ความหมายของอิทธิพลหลักและปฏิสัมพันธ์ที่เป็นส่วนหนึ่งของการออกแบบการทดลองเชิงสถิติ

คำสำคัญ : การออกแบบการทดลองเชิงสถิติ การออกแบบมุมฉาก อิทธิพลหลัก ปฏิสัมพันธ์

หลักการของการออกแบบการทดลองเชิงสถิติ (statistical experimental design) ที่จำเป็นสำหรับเทคนิคออพติไมเซชัน (optimization) คือการออกแบบการทดลองโดยเลือกจุดต่าง ๆ ที่จะทำการทดลองให้ครอบคลุมขอบเขตทั้งหมดที่เป็นที่สนใจ และเมื่อนำผลการทดลองที่ได้มาวิเคราะห์จะสามารถแยกแยะผลของแต่ละตัวแปรที่ศึกษาได้ โดยนำการวิเคราะห์เชิงสถิติ (statistical analysis) มาใช้วิเคราะห์ถึงผลของตัวแปรแต่ละตัว จะทำให้ทราบได้ว่าตัวแปรตัวใดบ้างที่เป็นสาเหตุของผลลัพธ์หนึ่ง ๆ ส่วนมากแล้วการออกแบบการทดลองเชิงสถิติที่นิยมใช้กันมาก ได้แก่ factorial design[1] โดยทำการกำหนดระดับต่าง ๆ เช่น ระดับสูง (high level) ระดับกลาง (medium level) และระดับต่ำ (low level) แก่ตัวแปรต่าง ๆ ของระบบที่ทำการศึกษา การออกแบบการทดลองชนิดอื่นที่ใช้กันบ่อยครั้งได้แก่ Plackette-Burman design[1] และ Hadamard matrix [2] ซึ่งมีข้อดีของการลดลงของจำนวนครั้งของการทดลองที่จำเป็นต้องใช้ โดยทั่วไปแล้วการออกแบบการทดลองเชิงสถิติ จะเป็นการออกแบบมุมฉาก (orthogonal design) ซึ่งในแนวความคิดด้านเรขาคณิต สามารถจะคิดถึงความเป็นมุมฉาก (orthogonality) ได้ว่าเป็นลักษณะของเส้นตั้งฉาก 2 เส้นที่แต่ละเส้นต่างก็ไม่มีผลต่อทิศทางของอีกเส้น การใช้ orthogonal design ไม่เพียงแต่ทำให้การคำนวณที่ใช้ในการวิเคราะห์ผลง่ายขึ้น แต่ยังเป็นการประกันว่าสามารถประเมินหาผลของตัวแปรที่อยู่ในความสนใจที่มีต่อผลตอบสนอง (response) ที่ทำการวัดผลได้อย่างอิสระต่อกัน ซึ่งลักษณะที่ว่านี้เป็นที่ต้องการเป็นอย่างมากจากมุมมองทางสถิติ เนื่องจากทำให้สามารถนำ independent tests สำหรับ hypothesis (เช่น F test) มาใช้ได้สำหรับวิเคราะห์ผลที่มีนัยสำคัญของแต่ละตัวแปรที่อยู่ในการออกแบบดังกล่าว [3]

สามารถให้ความหมายของการออกแบบของการทดลองได้ว่า เป็นแผนการที่ควบคุมถึงการดำเนินการของการทดลองหนึ่ง ๆ ซึ่งการใช้การทดลองที่มีการออกแบบอย่างเหมาะสมจะช่วยลดความผิดพลาดของกระบวนการ (procedure error) ในการได้มาซึ่งข้อมูล ในการออกแบบการทดลองที่เหมาะสมจะเป็นลักษณะการของ randomization ซึ่งจะช่วยเฉลี่ยผลของตัวแปรภายนอก (extraneous variable) ต่าง ๆ ที่จะก่อให้เกิดการรบกวน (noise) ต่อผลลัพธ์ที่ได้ นอกจากนั้นในการทดลองที่มีการออกแบบที่ดีสามารถใช้ศึกษาผล (effect) ของตัวแปรต่าง ๆ ที่สำคัญ รวมทั้งศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรเหล่านั้นได้เป็นอย่างดี

จุดมุ่งหมายของการศึกษาทดลอง คือให้ได้มาซึ่งข้อมูลที่เชื่อถือได้จำนวนที่มากที่สุดจากการลงทุนน้อยที่สุด ซึ่งการออกแบบการทดลองที่เหมาะสมโดยนำหลักการเชิงสถิติเข้ามาใช้ ที่เรียกว่าการออกแบบการทดลองเชิงสถิติ จะทำให้ได้การออกแบบการทดลองที่บรรลุถึงจุดมุ่งหมายดังกล่าวได้

ในการที่จะได้ผลการทดลองที่ถูกต้องจากการออกแบบการทดลองเชิงสถิตินั้น จำเป็นต้องมีข้อสมมติฐาน (assumption) ดังต่อไปนี้ [4]

(a) ผลที่สังเกตเห็น (Observation) ต่าง ๆ เป็นข้อสรุปที่ได้มาจากตัวแทนของประชากร (population) ทั้งหมด

(b) ผลที่สังเกตเห็นต่าง ๆ ถือว่าเป็นอิสระในเชิงสถิติ (statistically independent) มีการกระจายตัวแบบปกติ (normal distribution) และมีความแปรปรวนคงที่ (constant variance)

(c) จะไม่สังเกตพบค่าที่เป็นผลมาจากปัจจัยภายนอก (outlier หรือ missing value) ใด ๆ ในผังการทดลองที่ได้ทำการออกแบบ

สามารถบรรลุถึงสมมติฐานประการแรกของการออกแบบการทดลองได้ โดยการชักตัวอย่างที่มีขนาดเหมาะสมแบบเชิงสุ่ม (random) จากประชากรที่เหมาะสม การสุ่มในลักษณะของ randomization ดังกล่าวยังรับประกันด้วยว่าข้อผิดพลาดใด ๆ ที่เกิดขึ้นร่วมกับการวัดผล จะเกิดขึ้นในลักษณะอิสระ สำหรับสมมติฐานประการที่สองนั้น สามารถบรรลุได้ส่วนหนึ่งโดยมีการทดสอบสมมติฐานของความเท่าเทียมกันของความแปรปรวน (hypothesis of homogeneous variances) โดยใช้วิธีการทดสอบต่างๆ เช่น Bartlett test, Bartlett & Kendall's test และ Burr-Forster Q-test เป็นต้น นอกจากนั้นยังมีการทดสอบความปกติของข้อมูล (data normality) โดยวิธีการ W test หรือ chi-square test เป็นต้น ถ้า "hypothesis of homogeneous variances" และ/หรือ "data normality" ไม่เกิดขึ้นแล้ว จะทำการเปลี่ยนรูป (transform) ข้อมูลที่ได้โดยใช้ฟังก์ชั่น (function) ทางคณิตศาสตร์บางตัว เช่น square root หรือ logarithm เพื่อให้ได้มาซึ่งข้อมูลที่เป็นไปตามข้อสมมติฐานดังกล่าว ส่วนข้อสมมติฐานประการสุดท้ายที่ว่า จะไม่สังเกตพบค่าที่เป็นผลมาจากปัจจัยภายนอกนั้น มักเป็นการยากที่จะป้องกันล่วงหน้า แต่ก็สามารถจะทำการทดลองซ้ำอีกถ้าจำเป็น หรือถ้าทำไม่ได้เนื่องจากข้อจำกัดของการทดลองนั้น ๆ ก็สามารถใช้วิธีการบางอย่างในการทำให้ผลจากปัจจัยภายนอกดังกล่าวมีผลต่อการวิเคราะห์น้อยที่สุด [5, 6]

เมื่อได้ผลสังเกตต่าง ๆ จากชุดการทดลอง (treatment) ตามที่ได้ออกแบบไว้แล้ว จะนำผลที่ได้ไปวิเคราะห์โดยเทคนิคการวิเคราะห์ความแปรปรวน (analysis of variance, ANOVA) เพื่อที่จะเปรียบเทียบความแปรปรวน (variance) ที่อยู่ร่วมกับผลของตัวแปรอิสระหนึ่ง หรือที่อยู่ร่วมกับผลของปฏิสัมพันธ์ (interaction) ระหว่างตัวแปรอิสระต่าง ๆ ที่รวมเรียกว่าความแปรปรวนซึ่งเป็นผลจากการทดลอง (treatment error) กับความแปรปรวนที่อยู่ร่วมกับข้อผิดพลาดแบบสุ่ม (random error) ที่เกิดขึ้นในการทดลองชุดนั้น คือความแปรปรวนจากความผิดพลาดระหว่างการทดลอง (error variance) ถ้าสังเกตพบความแตกต่างระหว่าง treatment variance กับ error variance แล้วโดย ANOVA จะตัดสินได้ว่า treatment ที่นำมาทดสอบมีผลอย่างมีนัยสำคัญต่อผลตอบสนองที่ทำการวัดผล แบบอย่างของการเปรียบเทียบความแปรปรวนเหล่านี้ จะทำโดยการใช้ F test หรือ F distribution [3]

การออกแบบมุมฉาก (orthogonal design)

การออกแบบการทดลองเชิงสถิติมักจะเป็น orthogonal design ซึ่งสามารถจะกล่าวถึง orthogonality ในเชิงเรขาคณิตได้ว่าเป็นเส้นตั้งฉากสองเส้น ซึ่งแต่ละเส้นต่างก็ไม่มีผลบนทิศทางของอีกเส้นหนึ่ง ในแง่ของการออกแบบการทดลอง จะให้ความหมายของ orthogonality ดังต่อไปนี้ [4, 7]

$\sum_{u=1}^{N} X_{iu} X_{ju} = 0$ (i, j)

$\sum_{u=1}^{N} X_{iu} = 0$ สำหรับ i = 1, 2, … , k

ในสมการข้างบน N เป็นจำนวนครั้งของการทดลอง (experimental trial) และ X_{iu} และ X_{ju} แทนระดับของตัวแปร i และ j ณ การทลองที่ u ตามลำดับ สำหรับตัวแปรจำนวนทั้งสิ้น k ตัวแปร สำหรับการออกแบบการทดลองที่นิยมใช้กันมาก คือ factorial design แบบต่าง ๆ นั้น มักจะกำหนดค่าระดับของตัวแปรอิสระไว้ให้มีระยะห่างเท่า ๆ กัน และให้รหัสเป็น -1 สำหรับระดับต่ำ เท่ากับ +1 สำหรับระดับสูง และเท่ากับ 0 สำหรับจุดกึ่งกลาง

การใช้ orthogonal design ไม่เพียงแต่จะทำให้การคำนวณที่ต้องใช้เพื่อวิเคราะห์ผลง่ายขึ้นเท่านั้น ยังเป็นการประกันว่าสามารถประเมินหาผลของตัวแปรอิสระต่าง ๆ ที่มีต่อผลตอบสนองที่ทำการตรวจวัดได้อย่างเป็นอิสระต่อกัน นั่นคือผลของ treatment หนึ่งจะไม่มีการไปรบกวนต่อผลของ treatment อื่นในการทดลองนั้น

ตารางที่ 1 เป็นการออกแบบการทดลองเชิงสถิติแบบ full factorial design แบบ 2 ระดับ โดยศึกษาผลของตัวแปรอิสระ 3 ตัวแปร (k = 3) ทั้งอิทธิพลหลัก (main effect) ของแต่ละตัวแปร คือ X_1, X_2 และ X_3 และปฏิสัมพันธ์ (interaction effect) ระหว่างตัวแปรต่าง ๆ ที่มีต่อคุณสมบัติเชิงปริมาณของตัวแปรตาม (Y_i) เพื่อสร้างสมการ first order polynomial ในรูปของ linear relationship ต่อไปนี้

$$Y_i = b_0+b_1X_1+b_2X_2+ \dots +b_kX_k+ \dots+b_{12}X_1X_2+ \dots+ b_{(k-1)k} X_{k-1}X_k$$

โดยที่

Y_i = ค่าผลตอบสนองที่ทำการประเมินหรือตัวแปรตาม

X_i = ตัวแปรอิสระ

b_0 = ผลตอบสนองโดยเฉลี่ย (mean response) ทั้งหมด

b_i = regression model coefficient เป็นค่าที่ระบุถึงผลของตัวแปรอิสระ, X_i ที่มีต่อตัวแปรตาม, Y_i

k = จำนวนของตัวแปรอิสระที่ทำการศึกษา

กำหนดระดับของตัวแปรอิสระที่ศึกษาไว้ 2 ระดับ คือ ระดับต่ำ (-1) และระดับสูง (+1) การออกแบบการทดลองชนิดนี้ออกแบบให้มีจำนวนการทดลอง (treatment) จำนวน 8 การทดลอง (N = 8)

การออกบบการทดลองนี้มีลักษณะของ orthogonality ดังนี้ (ตารางที่ 2)

$\sum_{u=1}^{N} X_{iu} X_{ju} = 0$ (i, j)

ตารางที่ 1 จำนวนการทดลองทั้งสิ้น 8 การทดลองสำหรับ 2^3 factorial design [1]

Treatment	X_1	X_2	X_3
1	-1	-1	-1
2	+1	-1	-1
3	-1	+1	-1
4	+1	+1	-1
5	-1	-1	+1
6	+1	-1	+1
7	-1	+1	+1
8	+1	+1	+1

ตารางที่ 2 ความเป็น orthogonality ของ 2^3 factorial design

การทดลองที่ (U)	X_1	X_2	X_3	X_1X_2	X_2X_3	X_1X_3
1	-1	-1	-1	+1	+1	+1
2	+1	-1	-1	-1	+1	-1
3	-1	+1	-1	-1	-1	+1
4	+1	+1	-1	+1	-1	-1
5	-1	-1	+1	+1	-1	-1
6	+1	-1	+1	-1	-1	+1
7	-1	+1	+1	-1	+1	-1
8	+1	+1	+1	+1	+1	+1
$\sum_{U=1}^{8} X_{iu} X_{ju}$				0	0	0
$\sum_{U=1}^{8} X_{iu}$	0	0	0			

ผลคูณของระดับของตัวแปรที่ 1 กับตัวแปรที่ 2 (X_1X_2), ตัวแปรที่ 2 กับตัวแปรที่ 3 คือ (X_2X_3) และตัวแปรที่ 1 กับตัวแปรที่ 3 (X_1X_3) ของทุกการทดลอง (8 การทดลอง, u = 1-8) เมื่อนำมารวมกันแล้วจะมีค่าเป็น 0 และ

$\sum_{u=1}^{N} X_{iu} = 0$ สำหรับ i = 1, 2, … , k

ค่าระดับของแต่ละตัวแปร (X_i) ในทุกการทดลอง เมื่อรวมกันมีค่าเท่ากับ 0 แสดงว่าแต่ละคอลัมน์มีความเป็น orthogonality ซึ่งกันและกัน ทำให้สามารถประเมินผลของ X_1, X_2 และX_3 เป็นอิสระจากกัน

ตารางที่ 3 ผังการทดลองที่ออกแบบตาม 12-trial, 11-variable Plackette-Burman design[a] [8]

Trial	X_1	X_2	X_3	X_4	X_5	X_6	X_7	X_8	X_9	X_{10}	X_{11}
1	+	-	+	-	-	-	+	+	+	-	+
2	+	+	-	+	-	-	-	+	+	+	-
3	-	+	+	-	+	-	-	-	+	+	+
4	+	-	+	+	-	+	-	-	-	+	+
5	+	+	-	+	+	-	+	-	-	-	+
6	+	+	+	-	+	+	-	+	-	-	-
7	-	+	+	+	-	+	+	-	+	-	-
8	-	-	+	+	+	-	+	+	-	+	-
9	-	-	-	+	+	+	-	+	+	-	+
10	+	-	-	-	+	+	+	-	+	+	-
11	-	+	-	-	-	+	+	+	-	+	+
12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

[a] "+" = high level of variable and "-" = low level of variable

ตารางที่ 4 ผังการออกแบบสำหรับ orthogonal composite design ที่มีค่า k = 3 และ C = 1 [4]

	Variable Level			
Trial	X_1	X_2	X_3	
1	-1	-1	-1	
2	+1	-1	-1	
3	-1	+1	-1	
4	+1	+1	-1	
5	-1	-1	+1	2^3 Full Factorial
6	+1	-1	+1	
7	-1	+1	+1	
8	+1	+1	+1	
9	+1.216	0	0	
10	-1.216	0	0	
11	0	+1.216	0	Axial Points or Extreme
12	0	-1.216	0	
13	0	0	+1.216	
14	0	0	-1.216	
15	0	0	0	Center Point

ตารางที่ 3 เป็นการออกแบบการทดลองแบบ Plackette-Burman design สำหรับสร้างสมการ first order polynomial ที่ศึกษาเฉพาะผลของอิทธิพลหลัก (main effect) เท่านั้น ในรูปของ linear relationship ต่อไปนี้

$$Y_i = b_0+b_1X_1+b_2X_2+ \dots +b_kX_k$$

ตารางที่ 4 เป็นการออกแบบการทดลองแบบ Orthogonal central composite design สำหรับสร้างสมการ second order polynomial ที่ศึกษาความสัมพันธ์ในลักษณะที่ไม่เป็นเส้นตรง (nonlinear relationship)

$$Y_i = b_0+ b_1X_1+b_2X_2+ \dots +b_kX_k+ \dots+b_{12}X_1X_2+ \dots+ b_{(k-1)k} X_{k-1}X_k+b_{11}X_1^2+ \dots +b_{kk}X_k^2$$

จะเห็นได้ว่าการออกแบบการทดลองทั้ง 2 ชนิด ต่างก็มีลักษณะของ orthogonality ของแต่ละคอลัมน์ซึ่งกันและกัน

อิทธิพลหลัก (Main effect) และปฏิสัมพันธ์ (interaction effect)

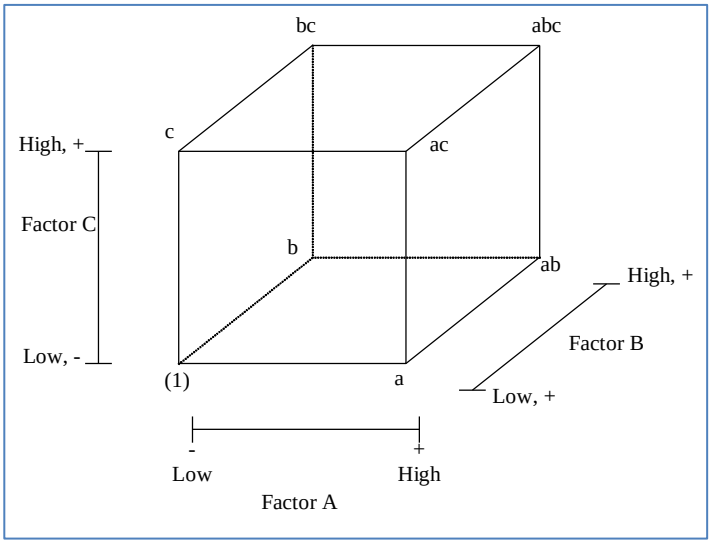
ผล (effect) ของปัจจัยหนึ่ง คือการเปลี่ยนแปลงในผลตอบสนอง (response) ที่เกิดขึ้นจากการเปลี่ยนแปลงในระดับ (level) ของปัจจัยนั้น สิ่งนี้มักเรียกกันว่าเป็น main effect สามารถคิดถึงค่า main effect ของปัจจัย A ได้ว่าเป็นความแตกต่างระหว่างผลตอบสนองโดยเฉลี่ย (average response) ที่เกิดที่ระดับของ A ระดับแรกกับผลตอบสนองโดยเฉลี่ยที่เกิดที่ระดับของ A ระดับที่สอง ซึ่งในบางการทดลองความแตกต่างในผลตอบสนองระหว่างระดับต่าง ๆ ของปัจจัยหนึ่งนั้น ไม่เท่ากันในทุกระดับของปัจจัยอื่น ๆ เมื่อเกิดลักษณะดังกล่าวนี้จะกล่าวได้ว่าเกิดมี interaction ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ เกิดขึ้น เช่น ในกรณีที่ศึกษาปัจจัยหลายปัจจัย เช่น ศึกษาผลของปริมาณของ disintegrant A และ lubricant B ที่มีต่อเวลาที่ใช้ในการแตกตัวของยาเม็ด พบว่าผลของการเพิ่มปริมาณ A ที่มีต่อเวลาในการแตกตัวของยาเม็ดจะแตกต่างกันในตำรับยาเม็ดเดียวกันแต่มีปริมาณของ B ต่างกัน แสดงว่าผลของ A ไม่เท่ากันเมื่อมีระดับของ B ที่แตกต่างกัน แสดงว่าเกิด interaction ระหว่าง A กับ B

เพื่อความเข้าใจในเรื่องของ main effect และ interaction effect จะยกตัวอย่างของการออกแบบการทดลองแบบแฟคตอเรียล (factorial design) ชนิด 2^3 factorial design ได้แก่การศึกษาที่ระดับของตัวแปรอิสระต่าง ๆ จำนวน 3 ตัวแปรโดยศึกษา 2 ระดับ เพื่อใช้ประกอบการพิจารณาหา main effect และ interaction

ก่อนที่จะการสร้าง 2^3 factorial design มีข้อกำหนดดังต่อไปนี้ คือ กำหนดให้ระดับของปัจจัยใด ๆ ที่ทำการศึกษาเป็น + สำหรับระดับสูง และเป็น – สำหรับระดับต่ำ โดยที่จะแทนระดับต่ำและระดับสูงของปัจจัยต่าง ๆ ในการศึกษาหนึ่ง ด้วยการที่มีและไม่มีตัวอักษรตามลำดับ ดังที่แสดงให้เห็นในตารางที่ 5 สำหรับ 2^3 factorial design ตัวอย่างเช่น ถ้าทุกปัจจัยอยู่ที่ระดับต่ำแล้ว การศึกษานั้นจะแทนด้วย (1) ถ้าปัจจัย A อยู่ที่ระดับสูง และ B กับ C อยู่ที่ระดับต่ำแล้ว จะแทนด้วย a ในทำนองเดียวกันถ้าปัจจัย A กับ B อยู่ที่ระดับสูง และ C อยู่ที่ระดับต่ำแล้ว จะแทนด้วย ab เป็นเช่นนี้ไปเรื่อย ๆ

ตารางที่ 5 จำนวนการทดลองทั้งสิ้น 8 การทดลองสำหรับ 2^3 factorial design [1]

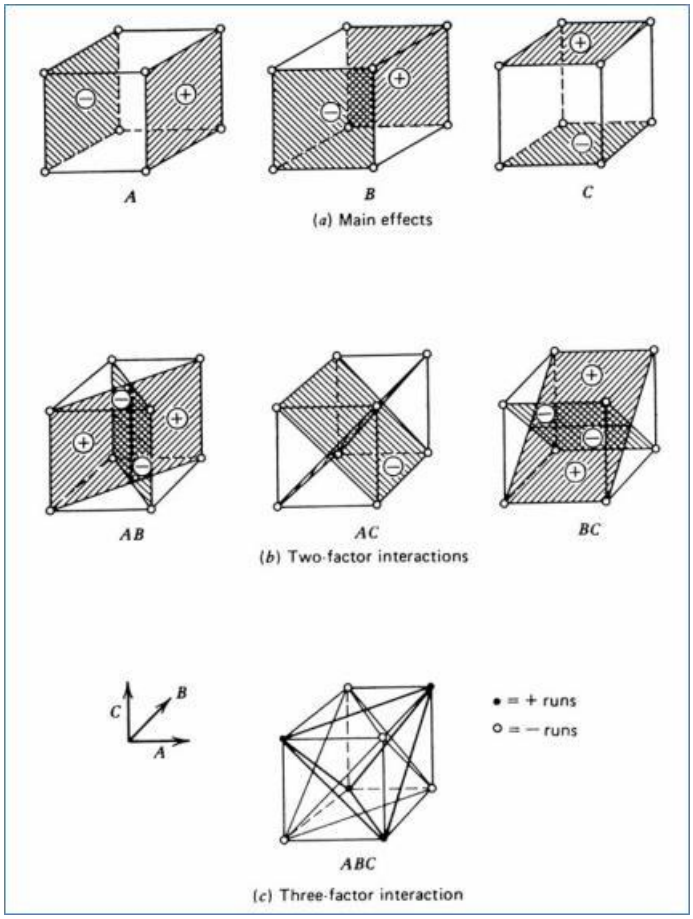
Combination	A	B	C
(1)	-	-	-
a	+	-	-
b	-	+	-
ab	+	+	-
c	-	-	+
ac	+	-	+
bc	-	+	+
abc	+	+	+



รูปที่ 1 แสดงถึง 2^3 factorial design [8]

สามารถทำการสร้าง 2^k factorial design ได้ในลักษณะดังต่อไปนี้ สำหรับ 2^2 design จะสร้างได้ 4 การทดลอง คือ (1), a, b และ ab สำหรับ 2^3 design จะสร้างได้ 8 การทดลอง คือ (1), a, b, ab, c, ac, bc และ abc สำหรับ 2^4 design จะสร้างได้ 16 การทดลอง คือ (1), a, b, ab, c, ac, bc, abc, d, ad, bd, abd, cd, acd, bcd และ abcd ซึ่งจะเป็นไปในลักษณะเช่นนี้ต่อไป สำหรับ full factorial design ที่มีจำนวนตัวแปรที่มากขึ้นไปเรื่อย ๆ

สำหรับกรณีที่มี 3 ปัจจัย คือ A, B และ C โดยที่แต่ละปัจจัยมี 2 ระดับที่เป็นที่สนใจ การออกแบบการทดลองที่เป็น 2^3 factorial design จะได้จำนวนครั้งการทดลองเป็น 8 การทดลอง ซึ่งสามารถจะแสดงเป็นรูปได้ในลักษณะของรูปลูกบาศก์ (cube) ที่แสดงในรูปที่ 1 โดยที่แต่ละจุดจะแสดงถึง 1 การทดลอง จะได้เป็นจุดต่างๆดังนี้ (1), a, b, ab, c, ac, bc และ abc



รูปที่ 2 รูปทางเรขาคณิตที่สอดคล้องกับ main effects และ interactions ใน 2^3 factorial design.

(a) Main effect. (b) The two factor interactions. (c) Three-factor interaction.[8]

จากตารางที่ 5 และรูปที่ 2 สามารถหาผลของตัวแปรคือ A และ B และ C ที่มีต่อผลตอบสนองที่ทำการวัดได้ดังต่อไปนี้

$$A = \tfrac{1}{4}[a - (1) + ab - b + ac - c + abc - bc]$$

ซึ่งก็คือค่าเฉลี่ยของผลของ A ที่ระดับของตัวแปรต่าง ๆ รวม 4 ค่า

สมการของ A ยังสามารถคิดได้จากความแตกต่างระหว่างผลรวมของ 4 treatment ในผิวหน้าด้านขวาของรูปลูกบาศก์รูปที่ 2 ซึ่งเป็นบริเวณที่ A อยู่ที่ระดับสูง และผิวหน้าด้านซ้ายซึ่งเป็นบริเวณที่ A อยู่ที่ระดับต่ำ นั่นคือ main effect ของ A เป็นค่าเฉลี่ยของ 4 การทดลองเมื่อให้ A อยู่ที่ระดับสูง ลบออกด้วยค่าเฉลี่ยของ 4 การทดลองเมื่อให้ A อยู่ที่ระดับต่ำนั้นเอง (รูปที่ 1, 2a) ดังนั้น

$$A = \tfrac{1}{4}[a + ab + ac + abc] - \tfrac{1}{4}[(1) + b + c + bc]$$

หรือ

$$A = \tfrac{1}{4}[a + ab + ac + abc - (1) - b - c - bc]$$

ในทำนองเดียวกัน

$$B = \tfrac{1}{4}[b + ab + bc + abc] - \tfrac{1}{4}[(1) + a + c + ac]$$

B = ¼ [b + ab + bc + abc – (1) - a - c - ac]

และ

C = ¼ [c + ac + bc + abc] – ¼ [(1) + a + b + ab]

หรือ

C = ¼ [c + ac + bc + abc – (1) – a – b – ab]

สำหรับผลของ interaction ระหว่างปัจจัย 2 ประการเช่น A และ B นั้น สามารถที่จะมองว่าเป็นความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของผลของ A ที่ระดับของ B สองระดับ และจะเรียกครึ่งหนึ่งของความแตกต่างนี้ว่า AB interaction

B	Average A Effect
High (+)	½ [(abc - bc) + (ab – b)]
Low (-)	½ {(ac - c) + [a – (1)]}
Difference	½ [abc – bc + ab – b – ac + c - a+ (1)]

และ AB interaction จะเป็นครึ่งหนึ่งของความแตกต่างข้างบน

AB = ¼ [abc - bc + ab – b –ac + c - a + (1)]

หรือ

AB = ¼ [abc + ab + c + (1)] - ¼ [bc + b + ac + a]

ซึ่งในรูปแบบนี้ สามารถมอง AB interaction ได้ว่าเป็นความแตกต่างในค่าเฉลี่ยระหว่างการทดลองบน diagonal plane ทั้ง 2 ระนาบในรูปลูกบาศก์ (รูปที่ 2b) อย่างไรก็ตามยังสามารถหา AB interaction ได้โดยคิดว่าเป็นความแตกต่างในค่าเฉลี่ยของผลของ B ที่ระดับของ A ที่ต่างกัน 2 ระดับ ซึ่งจะได้ค่า AB interaction effect ที่มีค่าเดียวกัน

และด้วยเหตุผลเดียวกัน AC interaction เท่ากับผลต่างของค่าเฉลี่ยของผลของ A ที่ระดับของ C ที่ต่างกัน หรือผลต่างของค่าเฉลี่ยของผลของ C ที่ระดับของ A ที่ต่างกัน

C	Average A Effect
High (+)	½ [(abc - bc) + (ac – c)]
Low (-)	½ {(ab - b) + [a – (1)]}
Difference	½ [abc – bc + ac – c – ab + b - a + (1)]

AC = ¼ [abc - bc + ac – c – ab + b - a + (1)]

และ BC interaction เท่ากับผลต่างของค่าเฉลี่ยของผลของ B ที่ระดับของ C ที่ต่างกันหรือผลต่างของค่าเฉลี่ยของผลของ C ที่ระดับของ B ที่ต่างกัน

C	Average B Effect
High (+)	½ [(abc - ac) + (bc – c)]

Low (-) ½ {(ab - a) + [b – (1)]}

Difference ½ [abc – ac + bc – c – ab + a - b + (1)]

BC = ¼ [abc - ac + bc – c – ab + a - b + (1)]

สำหรับ ABC interaction กำหนดให้เป็นค่าเฉลี่ยของความแตกต่างระหว่าง AB interaction สำหรับ 2 ระดับของ C ดังนั้น

AB = ¼ [abc - bc + ab – b –ac + c - a + (1)]

High C (+), AB = ½ [abc – bc - ac + c)]

Low C (+), AB = ½ [ab – b - a + (1)]

ABC = ¼ [abc - bc – ac + c - ab + b + a - (1)]

ยังอาจหาค่า ABC interaction ได้จากความแตกต่างระหว่าง AC interaction ที่ระดับของ B ที่ต่างกัน หรือจากความแตกต่างระหว่าง BC interaction ที่ระดับของ A ที่ต่างกัน ซึ่งต่างก็ให้ค่า ABC interaction effect ที่มีค่าเท่ากัน

ตารางที่ 6 แสดงถึงผังการออกแบบ (design layout) หรือ matrix สำหรับ 2^3 full factorial design ซึ่งเป็นตัวอย่างของการศึกษาผลของตัวแปรที่เกี่ยวข้องกับตำรับ 2 ตัวแปร ได้แก่ ความเข้มข้นของสารลดแรงตึงผิว (surfactant concentration, S) และขนาดอนุภาคของผงยา (bulk drug particle size, PS) รวมทั้งตัวแปรที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการ (processing variable) 1 ตัวแปร ได้แก่อุณหภูมิที่ทำให้เย็นลง (cooling temperature, CT) ของยาเหน็บที่หลอมเหลว (molten suppository) ที่มีผลต่อการปลดปล่อยตัวยาจากรูปแบบยาเหน็บ (suppository) ที่เตรียมขึ้น (y_i) โดยหลักการของ two-level full factorial design จะให้รหัสแก่ระดับของตัวแปรอิสระต่าง ๆ ไว้ที่ 2 ระดับ ได้แก่ ระดับต่ำ (-) และระดับสูง (+) ดังที่ระบุไว้ในตารางที่ 7 รูปแบบทางเรขาคณิตที่แทนถึงลักษณะการออกแบบ และผลลัพธ์ที่ได้จากการศึกษาตามการทดลองที่ออกแบบนี้แสดงไว้ในรูปที่ 3

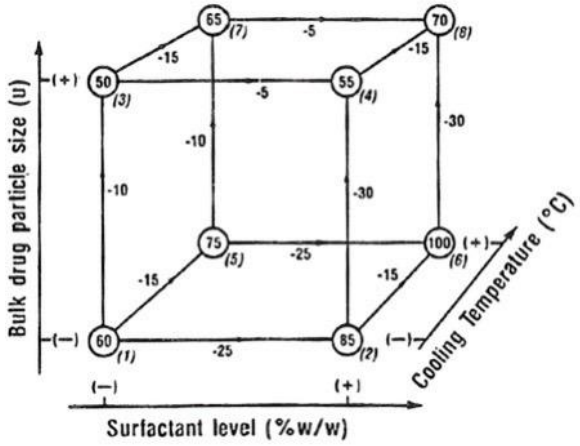
ตารางที่ 6 Design matrix สำหรับ 2^3 factorial design สำหรับตัวอย่างการพัฒนาตำรับยาเหน็บ [4]

	Variables[a]			Drug release, y_i
Trial, i	S	PS	CT	(% in 30 minutes)
1 (1)	-	-	-	60
2 (a)	+	-	-	85
3 (b)	-	+	-	50
4 (ab)	+	+	-	55
5 (c)	-	-	+	75
6 (ac)	+	-	+	100
7 (bc)	-	+	+	65
8 (abc)	+	+	+	70

[a] ดูตารางที่ 7

ตารางที่ 7 ความหมายของ coded units (ระดับ -1 หรือ +1) สำหรับตัวแปรอิสระที่ศึกษา [4]

Variable	Low level: -1	High level: +1
S, Surfactant concentration	0.5%	5%
PS, Bulk drug particle size (geometric mean particle size)	20 μm	80 μm
CT, Cooling temperature of molten suppository	-5°C	25°C



รูปที่ 3 ลักษณะของ 2^3 factorial design ในรูปเชิงเรขาคณิตที่ใช้ออกแบบตัวอย่างการพัฒนาตำรับ suppository [4]

สามารถทำการคำนวณหาอิทธิพลหลัก (main effect) ของความเข้มข้นของสารลดแรงตึงผิว (surfactant concentration, SC) ที่มีต่อปริมาณตัวยาที่ปลดปล่อยออกมาจากยาเหน็บได้ โดยจะเป็นความแตกต่างระหว่างผลตอบสนอง y_i ที่ได้เมื่อใช้ SC ระดับสูง (+) กับ y_i ที่ได้เมื่อใช้ SC ระดับต่ำ (-) ที่หาได้จากการเฉลี่ยค่า (รูปที่ 3)

$$S = \frac{1}{4}\{[(a - (1)] + (ab - b) + (ac - c) + (abc - bc)\}$$

$$= [(y_2 - y_1) + (y_4 - y_3) + (y_6 - y_5) + (y_8 - y_7)] / 4$$

$$= [(85 - 60) + (55 - 50) + (100 - 75) + (70 - 65)] / 4$$

$$= 15$$

ในทำนองเดียวกันสามารถคำนวณหา main effects ของขนาดอนุภาคผงยา (bulk drug particle size (PS) และอุณหภูมิที่ทำให้เย็นลงของยาเหน็บ (suppository cooling temperature, CT) ได้ ดังต่อไปนี้

$$PS = \frac{1}{4}\{[b - (1)] + (ab - a) + (bc - c) + (abc - ac)\}$$

$$= [(y_3 - y_1) + (y_4 - y_2) + (y_7 - y_5) + (y_8 - y_6)] / 4$$

= [(50-60) + (55-85) + (65-75) + (70-100)] / 4

= -20

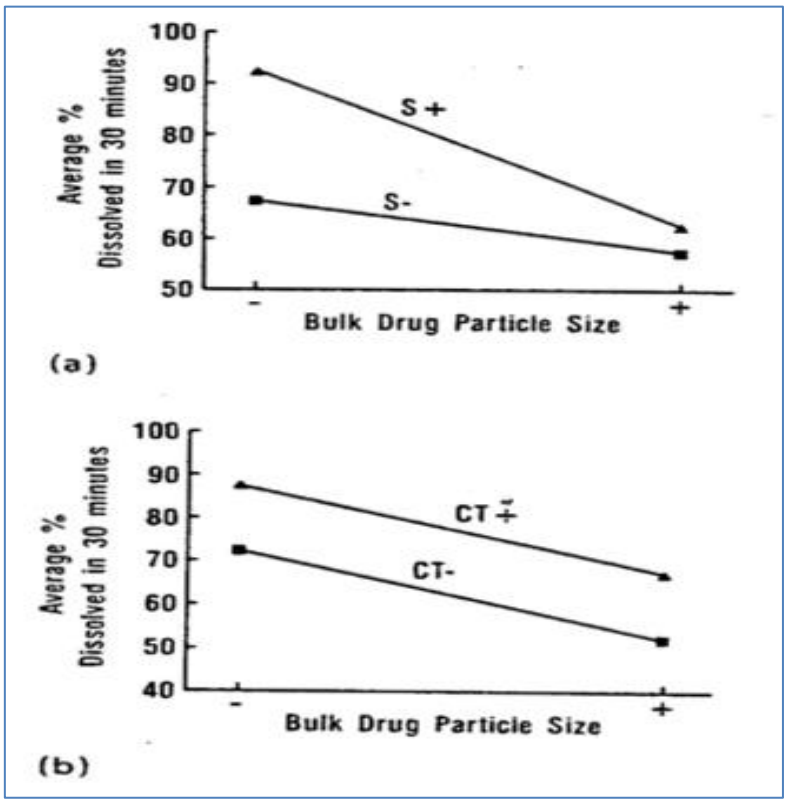
CT = ¼ {[c-(1) + (ac – a) + (bc – b) + (abc – ab)}

= $[(y_5 - y_1) + (y_6 - y_2) + (y_7 - y_3) + (y_8 - y_4)] / 4$

= [(75-60) + (100-85) + (65-50) + (70-55)] / 4

= 15

การออกแบบการทดลองโดย factorial design จะทำให้สามารถตรวจพบ interaction effect ได้โดยง่าย ตัวอย่างเช่น ในการพัฒนาตำรับยาเหน็บ ตำรับที่ประกอบด้วยความเข้มข้นของสารลดแรงตึงผิวในระดับสูงเมื่อเพิ่มขนาดอนุภาคผงยา พบว่าปริมาณของยาที่ละลายออกมา (เฉลี่ยจากทั้ง 2 อุณหภูมิของการเย็นลง) จะลดลงไป 30% ในขณะที่ในตำรับที่มีความเข้มข้นของสารลดแรงตึงผิว (S) ในระดับต่ำ กลับพบว่าผลของการเพิ่มขนาดอนุภาคผงยา (PS) จะลดการละลายของตัวยาลงไปเพียง 10% เท่านั้น (ตารางที่ 8) ผลที่ได้ในลักษณะนี้บ่งชี้ถึงการเกิด interaction ระหว่าง PS กับ S ดังแสดงให้เห็นในรูปที่ 4a



รูปที่ 4 ตัวอย่างของ interacting (a) และ noninteracting (b) variables ใน factorial experiment ที่เกิดขึ้นในการพัฒนาตำรับยาเหน็บ (S = surfactant level, CT = cooling temperature).[4]

ตารางที่ 8 การปรากฏของ interaction ระหว่างตัวแปรอิสระ PS และ S และการปราศจาก interaction ระหว่าง PS และ CT

PS level	S level	CT level	%Drug dissolved	Average %dissolved	Different %dissolved
+	+	-	55	62.5	30
		+	70		
-	+	-	85	92.5	
		+	100		
+	-	-	50	57.5	10
		+	65		
-	-	-	60	67.5	
		+	75		
PS level	**CT level**	**S level**	**%Drug dissolved**	**Average %dissolved**	**Different %dissolved**
+	+	-	65	67.5	20
		+	70		
-	+	-	75	87.5	
		+	100		
+	-	-	50	52.5	20
		+	55		
-	-	-	60	72.5	
		+	85		

เมื่อดูผลของอุณหภูมิที่ทำให้เย็นลง (CT) ที่มีต่อการละลายของตัวยาจากยาเหน็บ (เฉลี่ยจากทั้ง 2 ระดับของ S) ตามตารางที่ 8 จะพบว่าการเปลี่ยนแปลงใน CT จะมีผลต่อการละลายของตัวยาที่เท่ากันไม่ว่าจะเป็นตำรับที่ประกอบด้วยผงยาที่มีขนาดอนุภาคผงยาที่สูงหรือต่ำ ลักษณะของผลที่ได้เช่นนี้ระบุว่าไม่เกิด interaction อย่างมีนัยสำคัญขึ้น ระหว่างขนาดอนุภาคผงยากับอุณหภูมิที่ทำให้เย็นลง ดังที่อธิบายให้เห็นในรูปที่ 4b

ในการคำนวณหา SxPS interaction นั้น จะพิจารณาคำนวณหา average surfactant effect ที่ระดับขนาดอนุภาคผงยาที่ต่ำและที่ระดับของขนาดอนุภาคผงยาที่สูง หาความแตกต่างของ surfactant effect ดังกล่าว และพิจารณาให้ครึ่งหนึ่งของความแตกต่างของ average surfactant effect เป็น interaction รูปแบบของการคำนวณหา interaction จะเป็นดังนี้ (ดูรูปที่ 3 และ ตารางที่ 6 ประกอบ)

Particle size Average surfactant effect

high (+) = ½ [(ab – b) + (abc - bc)]

= $[(y_4 - y_3) + (y_8 - y_7)] / 2$

= [(55 - 50) + (70 - 65)] 2

= 5

low (-) = ½ {[a – (1)] + (ac - c)}

= $[(y_2 - y_1) + (y_6 - y_5) / 2$

= [(85 - 60) + (100 - 75)] / 2

= 25

SxPS interaction = 1/2 difference

= (5 – 25) / 2

= -10

ผลของ particle size/cooling temperature interaction (PSxCT) และ surfactant concentration/cooling temperature interaction (SxCT) คำนวณหาได้ในทำนองเดียวกัน

Particle size Average cooling rate effect

high (+) = ½ [(abc - ab) + (bc – b)]

= $[(y_8 - y_4) + (y_7 - y_3)] / 2$

= [(70 - 55) + (65 - 50)] / 2

= 15

low (-) = ½ {(ac - a) + [c – (1)]}

= $[(y_6 - y_2) + (y_5 - y_1)] / 2$

= [(100 - 85) + (75 - 60)] / 2

= 15

PSxCT interaction = 1/2 difference

= (15 – 15) / 2

= 0

Surfactant concentration Average cooling rate effect

high (+) = ½ [(ac -a) + (abc – ab)]

= $[(y_6 - y_2) + (y_8 - y_4)] / 2$

= [(100 - 85) + (70 - 55)] / 2

= 15

low (-) = ½ {[(c – (1)] + (bc – b)}

= $[(y_5 - y_1) + (y_7 – y_3)] / 2$

= [(75 - 60) + (65 - 50)] / 2

= 15

SxCT interaction = 1/2 difference

= (15 – 15) / 2

= 0

ท้ายที่สุดสามารถพิจารณาถึง interaction ระหว่าง 3 ปัจจัย (SxPSxCT) ได้ว่าเป็นความแตกต่างระหว่าง average surfactant concentration / particle size interaction (SxPS) ที่แต่ละอุณหภูมิที่ทำให้เย็นลง และสามารถคำนวณหาได้ดังนี้

Cooling temperature Average SxPS interaction effect

high (+) = ½ [abc – bc - ac + c)]

= ½ [(abc – bc) – (ac - c)]

= $[(y_8 - y_7) - (y_6 - y_5)] / 2$

= [(70 - 65) - (100 - 75)] / 2

= -10

low (-) = ½ [ab – b - a + (1)]

= ½ {(ab – b) – [a - (1)]}

= $[(y_4 - y_3) - (y_2 - y_1)] / 2$

= [(55 - 50) - (85 - 60)] / 2

= -10

SxPSxCT interaction = 1/2 difference

= [-10 - (-10)] / 2

= 0

ตารางที่ 9 สรุปผลการวิเคราะห์ข้อมูลต่าง ๆ ที่ได้จากการทดลองเรื่องตำรับยาเหน็บ ซึ่งสรุปได้ว่า การเพิ่มขึ้นของอุณหภูมิที่ทำให้เย็นลงจาก -5 เป็น 25°C มีผลทำให้ได้เปอร์เซ็นต์การปลดปล่อยตัวยาภายใน 30 นาที ที่เพิ่มขึ้นคิดเป็น 15% โดยไม่มี interaction ระหว่าง CT กับ PS หรือ S เลย สำหรับผลของความเข้มข้นของสารลดแรงตึงผิว (S) และขนาดอนุภาคผงยา (PS) นั้น ควรจะต้องพิจารณาถึง SxPS interaction ประกอบด้วย เพราะผลของ interaction ดังกล่าวค่อนข้างมีมาก รูปที่ 4a แสดงให้เห็นถึง SxPS interaction ว่าเกิดเนื่องจากผงยาที่มีขนาดอนุภาคเล็กกว่าจะมีความไว (sensitivity) ต่อระดับของสารลดแรงตึงผิวที่สูงกว่าผงยาที่มีขนาดอนุภาคใหญ่กว่า โดยรวมแล้วปริมาณของตัวยาที่ละลายออกมาภายใน 30 นาที จะเป็นสัดส่วนผกผันกับขนาดอนุภาคผงยา และเป็นสัดส่วนโดยตรงกับความเข้มข้นของสารลดแรงตึงผิวที่ใช้ การเปลี่ยนแปลงที่แท้จริงของปริมาณยาที่ละลายออกมาจากยาเหน็บขึ้นกับ main effect และ interaction effect ตามที่แสดงให้เห็นในรูปที่ 4a อย่างไรก็ตามควรระมัดระวังอยู่เสมอว่าข้อสรุปที่ได้มาข้างต้นนี้ จะเกี่ยวข้องเฉพาะกับข้อมูลที่อยู่ภายในช่วงของระดับตัวแปรอิสระต่าง ๆ ที่ใช้ศึกษาในการทดลองชุดนี้เท่านั้น ดังนั้นข้อสรุปดังกล่าวจะไม่สามารถนำไปใช้กับระดับของตัวแปรอิสระต่าง ๆ ที่ออกนอกเหนือช่วง (range) ของระดับตัวแปรที่กำหนดในการศึกษานี้ได้

ปัจจุบันการคำนวณหา main effect และ interaction ต่าง ๆ สามารถทำได้อย่างรวดเร็วด้วยวิธีการถดถอยสหสัมพันธ์ (multiple regression) โดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์เชิงสถิติ รูปที่ 5 แสดงผลของ main effect และ interaction effect ที่คำนวณโดย multiple regression

ตารางที่ 9 สรุปค่าอิทธิพลหลักและปฏิสัมพันธ์จากตัวอย่างการคำนวณ

Effect	Estimate (%drug dissolved in 30 minutes
Average	70
Main effects	
Surfactant concentration, S	15
Bulk drug particle size, PS	-20
Suppository cooling temperature, CT	15
Two-factor interactions	
S x PS	-10
S x CT	0
PS x CT	0
Three factor interaction	0
S x PS x CT	0

Multiple Linear Regression

Data source: Data 1 in Notebook2

%Drug release = 70.000 + (7.500 * S) - (10.000 * PS) + (7.500 * CT) - (5.000 * SxPS) - (2.776E-017 * PSvCT) - (-0.000 * SxCT)

N = 8

R = 1.000 Rsqr = 1.000 Adj Rsqr = 1.000

Standard Error of Estimate = 0.000

	Coefficient	Std. Error	t	P	VIF
Constant	70.000	0.000000238	293601280.000	<0.001	
S	7.500	0.000000238	31457280.000	<0.001	1.000
PS	-10.000	0.000000238	-41943040.000	<0.001	1.000
CT	7.500	0.000000238	31457280.000	<0.001	1.000
SxPS	-5.000	0.000000238	-20971520.000	<0.001	1.000
PSvCT	-2.776E-017	0.000000238	-0.000000000116	1.000	1.000
SxCT	0.000	0.000000238	0.000	1.000	1.000

Analysis of Variance:

	DF	SS	MS	F	P
Regression	6	1900.000	316.667	6.964E+014	<0.001
Residual	1	4.547E-013	4.547E-013		
Total	7	1900.000	271.429		

Column	SSIncr	SSMarg
S	450.000	450.000
PS	800.000	800.000
CT	450.000	450.000
SxPS	200.000	200.000
PSvCT	0.000	6.163E-033
SxCT	0.000	0.000

รูปที่ 5 ตัวอย่างของผลการคำนวณหา main effect และ interaction ด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์เชิงสถิติ โดย multiple linear regression

จากรูปที่ 5 แสดงค่า regression coefficient สำหรับ main effect และ interaction effect ของตัวแปรอิสระที่ศึกษา ดังนี้

Regression coefficient (b_i) ของ main effect สำหรับ S, PS, CT คือ 7.5, -10 และ 7.5 ในขณะที่ regression coefficient ของ interaction effect สำหรับ SxPS, PSxCT, SxCT เท่ากับ -5, 0, 0 ตามลำดับ ดังนั้นค่า %drug release จะขึ้นกับระดับของ S, PS, CT ตามสมการต่อไปนี้

%Drug release = 70.00 + 7.50S – 10.00PS + 7.50CT – 5.00SxPS (r^2 = 1.000)

จากสมการการเปลี่ยนระดับของตัวแปรอิสระจากระดับ -1 ไปเป็น +1 จะทำให้มีผลเพิ่มหรือลดต่อปริมาณยาที่ปลดปล่อยออกมา ตัวอย่างเช่น เมื่อ S ในสมการเปลี่ยนจาก -1 เป็น +1 จะทำให้ main effect ของ S ที่มีต่อ %drug release เปลี่ยนจาก -7.5 ไปเป็น 7.5 เป็นการเพิ่ม drug release เท่ากับ 15% ดังนั้นค่า main effect โดยรวมของ S เมื่อเปลี่ยนจากระดับต่ำ (-) ไปเป็นระดับสูง (+) เท่ากับ 15 ซึ่งเท่ากับที่คำนวณได้ ดังแสดงให้เห็นก่อนหน้านี้ ในขณะที่ถ้าระดับของ PS ในสมการเปลี่ยนจาก -1 เป็น +1 จะทำให้ main effect ของ PS ที่มีต่อ %drug release เปลี่ยนจาก 10 ไปเป็น -10 เป็นการลด drug release ลง 20% ดังนั้นค่า main effect โดยรวมของ PS เมื่อเปลี่ยนจากระดับต่ำ (-) ไปเป็นระดับสูง (+) เท่ากับ -20 เท่ากับค่าที่เคยคำนวณไว้

ในทำนองเดียวกันค่า main effect โดยรวมของ CT และ interaction effect ของ SxPS เมื่อเปลี่ยนจากระดับต่ำ (-) ไปเป็นระดับสูง (+) จะมีค่าเท่ากับ 15 และ -10 ตามลำดับ เป็นไปตามที่ได้คำนวณและแสดงให้เห็นมาแล้ว

สรุป

ในทางเภสัชกรรม การศึกษาผลของตัวแปรอิสระได้แก่ปัจจัยต่าง ๆ ทั้งในแง่ของตำรับยาและกระบวนการผลิตที่ใช้ในการผลิตเภสัชภัณฑ์ซึ่งสามารถกำหนดระดับที่ใช้ได้ ว่าแต่ละปัจจัยมีผลต่อคุณสมบัติเชิงปริมาณหนึ่ง ๆ ของเภสัชภัณฑ์ที่ผลิตขึ้นหรือไม่ และผลดังกล่าวมีมากหรือน้อยเท่าใด สามารถดำเนินการได้อย่างมีประสิทธิภาพและประหยัดค่าใช้จ่ายโดยใช้การออกแบบการทดลองเชิงสถิติ ที่มีลักษณะการออกแบบการทดลองแบบตั้งฉาก ทำให้สามารถนำหลักการสถิติมาวิเคราะห์ผลของตัวแปรอิสระแต่ละตัวแปร ที่มีต่อคุณสมบัติของเภสัชภัณฑ์ได้อย่างเป็นอิสระต่อกัน ทั้งผลในแง่ของอิทธิพลหลักและปฏิสัมพันธ์ ซึ่งเป็นประโยชน์อย่างมากต่อการพัฒนาตำรับและกระบวนการผลิตที่เหมาะสมเพื่อผลิตเภสัชภัณฑ์ที่มีคุณภาพตามต้องการ

เอกสารอ้างอิง

1. Armstrong NA, James KC. Understanding experimental design and interpretation in pharmaceutics. London: Ellis Horwood, 1990: 27-55.
2. Romero AP, Costa JB, Castel-Maroteaux I, Chulia D. Statistical optimization of a controlled release formulation obtained by a double compression process: application of an Hadamard matrix and a factorial design. Drug Dev Ind Pharm 1989 (15): 2419-2440.
3. เพียรกิจ แดงประเสริฐ การวิเคราะห์เชิงสถิติที่ใช้ในกระบวนการออพติไมเซชัน ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (2565) สภาเภสัชกรรม
4. Franz RM, Browne JE, Lewis AR. Experimental design, modeling, and optimization strategies for product and process development. In Liberian HA, Riger MM, Banker GS eds. Pharmaceutical dosage forms. Disperse systems. Volume 1. New York: Marcel Dekker, 1990: 428-514.
5. Yale C, Forsythe AB. Winsorized regression, Technometrics, 18: 291 (1976).
6. Box GEP, Hunter WG, Hunter JS. Statistics for experimenters. New York: Wiley, 1978.
7. Hicks CR. Fundamental concepts in the design of experiments. New York: Holt, Rinehart & Winston, 1978.
8. Montgomery DC. Design and analysis of experiments. 3rd ed. New York: John Wiley & Sons, 1991: 336-341, 374-375.