

FABAD, Farm. Bil. Der.
16, 89-97 1991

FABAD, J. Pharm. Sci.
16, 89-97 1991

Bir Deney Planlama Yöntemi: Faktöriyel Tasarım

Pınar BULUT (*),
A. Yekta ÖZER (**)

Özet: Bu yazıda faktöriyel tasarım ile deney planlamasından ve Yates tekniği ile faktörlerin etkisinin araştırılarak sonuçların optimizasyonundan bahsedilmiştir.

An Experimental Planning Method: Factorial Design

Summary: In this paper, experimental planning method with factorial design and the optimisation of results by determining the effect of factors by Yates technique have been mentioned.

Başvuru Tarihi : 25.8.1990

Kabul Tarihi : 14.11.1990

(*) Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı, İlaç ve Kozmetikler Araştırma Müdürlüğü, Ankara.

(**) Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji ABD. Ankara.

GİRİŞ

Faktöriyel tasarım gerek pahalı araştırma giderlerini azaltmak gerekse araştırmalarda zaman ve emek tasarrufu sağlamak amacıyla istenen sonuçlara ulaşmak için yeterli en az deney yapma ilkesine dayanan bir deney tasarım yöntemidir. Bu yöntem ile birden fazla değişkenin olabilecek en az sayıda deneyle, incelenen olay üzerindeki etkileri araştırılabilir. Faktöriyel tasarımın bir deney planlama yöntemi olarak deney düzenlenmesinin ve sonuçlara varılmasının basit olması, sonuca en az sayıda deneyle ulaşılması ve sonuçların ulaşılabilecek en yüksek duyarlılıkta olması, deney sırasında deney hatasının belirlenmesi, daha karmaşık modeller gerektiğinde önceden bulunmuş deney sonuçlarının sonraki deney sonuçlarıyla birleştirilmesi gibi avantajları vardır (1).

Farmasötik Teknolojide preformülasyon ve stabilite çalışmaları sırasında sıcaklık, nem, ışık, pH, oksijen, tampon maddeler, antioksidanlar ve antimikrobik koruyucular, ambalaj gibi formülasyon ve stabilite üzerine etkili olabilecek çeşitli faktörlerin etkisini incelemek gereklidir. İncelenmesi gereken pek çok değişkenin ise tek tek ele alınarak incelenmesi zaman alıcı ve ekonomik olmayan bir çalışma şekli olduğundan, kısa sürede yeterli ve güvenilir sonuçlar vererek işlem koşullarının optimizasyonunu sağlayacak deney tasarımlarının uygulanması zorunluğudur. Bu amaçla faktöriyel tasarım yöntemi ile farmasötik teknolojide çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Bu

araştırmalarda faktöriyel tasarım yöntemi, stabiliteye (2, 3), çözünme hızına (4), preformülasyonda yardımcı maddelerin seçimine (5, 6), granülasyon işleminde çeşitli faktörlerin işlem üzerindeki etkisinin araştırılmasına (7), aromatik yapıda maddelerle povidon'un yaptığı kompleksin oluşumuna etki eden sıcaklık, iyon kuvveti tampon konsantrasyonları ve pH gibi faktörlerin etkilerinin incelenmesine (8, 9) uygulanmıştır.

DENEYLERİN DÜZENLENMESİ

Değişken sayısı (n) kabul edildiğinde, 2ⁿ faktöriyel tasarımda 2ⁿ sayıda değişken kombinasyonu gerekmektedir. Bu tasarımlar incelenerek değişken sayısı bir arttırıldığında deney sayısı iki katına çıkmaktadır. Buna göre birçok değişken ile birden çalışıldığında, her değişken için ikiden fazla deney yapılması ekonomi ve zaman açısından olanaksız, bazan da gereksiz olduğundan değişken kombinasyonları Yates veya Standard düzenleme denilen özel bir sıralama ve notasyon ile verilir. Bu notasyonda (1) sembolü bütün değişkenlerin düşük değerde olduğunu, (ab) sembolü A ve B değişkenlerinin yüksek değerde olduğunu varsa diğer değişkenlerin düşük değerde olduğunu göstermektedir. Buna göre 2 ve 3 değişken için Yates düzenlemesi Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir. Tablolarda a, b ve c değişkene ait temel etkiyi; ab, bc, ac ve abc değişkenler arasında iç etkileşim olup olmadığını gösterir. Ayrıca (+) değişkenin kombinasyonda yüksek değerde olduğunu, (-) ise düşük değerde olduğunu göstermektedir.

Tablo 1: İki Faktöre Göre Yates Sıralaması

Yates Sıralaması	A Faktörü	B Faktörü
(1)	-	-
a	+	-
b	-	+
ab	+	+

Tablo 2: Üç Faktöre Göre Yates Sıralaması

Yates Sıralaması	A Faktörü	B Faktörü	C Faktörü
(1)	-	-	-
a	+	-	-
b	-	+	-
ab	+	+	-
c	-	-	+
ac	+	-	+
bc	-	+	+
abc	+	+	+

DENEYSEL HATANIN BULUNMASI

Deneysel hatanın hesaplanması için aynı kombinasyon için 2 tane verinin elde edilmesi gerekmektedir. Bu husus deneyin tekrarlanması ile sağlanır. Deneyler aynı işlemleri baştan yaparak veya birden fazla sayıda ölçüm yapılarak tekrarlanabilir. Değişken sayısı 4'ten fazla ise deneysel hata merkez noktası (her

değişken için yüksek ve düşük değerlerin ortasındaki kombinasyon) tekrar edilerek veya çok değişkenli iç etkileşmeden hesaplanabilir. Deneylerin tekrarlanması ile iki tane veri elde edildiği durumda, deneysel hata aşağıdaki şekilde hesaplanır. Önce veriler toplanır, toplamların karesi alınır $[(\sum y)^2]$, daha sonra her verinin kareleri alınarak, karelerin toplamları bulunur $(\sum y^2)$. Aşağıdaki formüllerden deneysel hata hesaplanır.

$$SS_t = \sum y^2 - \frac{(\sum y)^2}{2.2^n} \quad (\text{Eşitlik 1})$$

$$SS_r = SS_t - TX \text{ toplam} \quad (\text{Eşitlik 2})$$

$$Se = \frac{SS_r}{SD} \quad (\text{Eşitlik 3})$$

SS_t : Genel kareler toplamı

TX toplam : Gruplar arası kareler toplamı, TX toplam (1) kombinasyonu hariç diğer kombinasyonların Eşitlik 4 ile bulunan TX değerleri toplanarak hesaplanır.

SS_r : Gruplar içi kareler toplamı

SD : (Veri sayısı x Kombinasyon sayısı) - (Kombinasyonların serbestlik derecelerinin toplamı) - 1 (2 değişken ve her kombinasyon için 2 veri olduğu durumda SD=4)

Se : Deneysel hata

KOMBİNASYONLARIN F DEĞERİNİN HESAPLANMASI

Önce aynı kombinasyon için bulunan iki değer toplanarak veri toplamları bulunur. Daha sonra değişken sayısı (n) kadar kolon hazırlanır ve n'inci kolon her kombinasyon için toplam etkinin değerini verir. Hazırlanan ilk kolonun değerini bulmak için ilk veri toplamından başlanarak, bütün değerler sırayla ikiye ikiye toplanır. Hepsini bittikten sonra ilk kolon satırlarının yarısının değerleri bulunmuş olmaktadır. Altıdaki satırların değerlerini bulmak için ise veri toplamı çiftlerinden

sırayla 2. değerden 1. değer çıkarılır ve boş satırlara sırayla yazılır. Böylece ilk kolon değerleri bulunmuş olur. Sonraki kolonun değerini bulmak için, bulunan birinci kolona ait değerlerden aynı esasa göre toplama ve çıkarma işlemleri yapılarak sonraki kolonun değerleri bulunur. Bu işlemler toplam etkiye ait kolon değerleri elde edilinceye kadar devam eder. Daha kısa olarak Tablo 3 ve 4'de verildiği şekilde toplam etki sütündeki toplama ve çıkarma işlemleri yapılarak bulunur.

Daha sonra (1) kombinasyonu hariç diğer kombinasyonların TX ve F değerleri aşağıdaki eşikliklerle bulunur.

$$TX = \frac{(\text{Toplam etki})^2}{2.2^n} \quad (\text{Eşitlik 4})$$

$$F = \frac{TX}{Se.SD} \quad (\text{Eşitlik 5})$$

Se : Deneysel hata

SD: Her kombinasyonun serbestlik derecesi (Veri sayısı - 1)

Tablo 3: İki faktörlü Tasarım İçin Kombinasyonların Toplam Etkilerinin Hesaplanması

<i>Yates Sıralaması</i>	<i>Toplam Etki Denklemi</i>						
(1)	1	+	a	+	b	+	ab
a	a	+	ab	-	(1 + b)		
b	b	+	ab	-	(1 + a)		
ab	1	+	ab	-	(a + b)		

Tablo 4: Üç Faktörlü Tasarım İçin Kombinasyonların Toplam Etkilerinin Hesaplanması

<i>Yates Sıralaması</i>	<i>Toplam Etki Denklemi</i>
(1)	1 + a + b + ab + c + ac + bc + abc
a	a + ab + ac + abc - (b + c + bc + 1)
b	b + ab + bc + abc - (a + c + ac + 1)
ab	ab + 1 + abc + c - (a + b + ac + bc)
c	c + ac + bc + abc - (1 + a + b + ab)
ac	ac + abc + b + 1 - (a + c + ab + bc)
bc	bc + abc + a + 1 - (b + c + ab + ac)
abc	a + b + c + abc - (ab + ac + bc + 1)

Bulunan F değerleri, genellikle P= 0.05 düzeyinde tablo F değerleri ile karşılaştırılarak, faktörün etkisinin veya faktörlerin etkileşmesinin önemli olup olmadığına karar verilir. Bulunan F değeri Tablo F değerinden büyükse etki

önemlidir. Tablo F değerinin serbestlik dereceleri ise F tablosunda yatay kolonda kombinasyonun serbestlik derecesi, dikey kolonda deneysel hatanın serbestlik derecesidir. 2 faktörlü tasarımda Tablo F değerleri aşağıda verilmiştir.

$$\begin{array}{ll} P = 0.01 \text{ için } F = 21.20 & P = 0.025 \text{ " } F = 12.22 \\ P = 0.05 \text{ için } F = 7.71 & P = 0.1 \text{ " } F = 4.54 \end{array}$$

MODELİN BULUNMASI

Faktöriyel tasarımda faktörlerin belirlediği modelin genel eşitlikleri aşağıda

gösterilmiştir. Bulunacak model eşitlik ile değişkenlerin yüksek ve düşük değerleri arasında istenilen değerlerde Y değerinin ne olacağı bulunabilir.

2 Faktörlü Tasarım için genel eşitlik:

$$\begin{array}{ll} Y = K1 + K2.X1 + K3.X2 + K4.X1.X2 & (\text{Eşitlik 6}) \\ K1 = \text{Toplam etki [(1) için]} / (2.2^n) & (\text{Eşitlik 7}) \\ K2 = \text{Toplam etki (a için)} / (2.2^n) & (\text{Eşitlik 8}) \\ K3 = \text{Toplam etki (b için)} / (2.2^n) & (\text{Eşitlik 9}) \\ K4 = \text{Toplam etki (ab için)} / (2.2^n) & (\text{Eşitlik 10}) \end{array}$$

3 Faktörlü tasarım için genel eşitlik:

$$Y = K1 + K2.X1 + K3.X2 + K4.(X1.X2) + K5.X3 + K6.(X1.X3) + K7.(X2.X3) + K8.(X1.X2.X3) \quad (\text{Eşitlik 11})$$

Eşitliklerin katsayıları yukarıdaki şekilde her kombinasyona ait toplam etkilerden hesaplanır. Eşitliklerdeki X1, X2 ve X3 değişkenleri, değişkenlerin

kendi değerleri değildir. Bunlar değişkene ait standart değerden hesaplanan kodlanmış değerler olup -1 ile +1 arasında değer alırlar.

$$\text{Standart Değer} = \frac{\text{Düşük Değer} + \text{Yüksek Değer}}{2} \quad (\text{Eşitlik 12})$$

$$X = \frac{\text{Faktörünün Sınanma Değeri} - \text{Standart Değer}}{\text{Düşük (Yüksek) Değerle Standard Değerin Farkı}} \quad (\text{Eşitlik 13})$$

Model eşitlikten bulunacak Y değeri güven sınırları ile verilmelidir. Güven

sınırları aşağıdaki eşitliklerden hesaplanır.

$$\text{Güven sınırları} = t\sqrt{(4. Se) / (r. 2)^n} \quad (\text{Eşitlik 14})$$

- t : Deneysel hatanın serbestlik derecesinde ve genellikle $P=0.05$ 'te Tablo t değeri.
 Se : Deneysel hata
 r : Tekrar sayısı (2)
 n : Faktör sayısı

Örnek uygulama: Efervesan Aspirin tabletinin 25-40 °C sıcaklık ve %50-86 bağıl nem (BN) arasında stabilitesi incelenmiş ve stabilite ortamları 2*2

faktöriyel plana göre düzenlenerek 4 ortamda aşağıdaki bozunma hızları bulunmuştur:

	<i>Değişkenler</i>	<i>Seviyeler</i>		
		<i>Düşük</i>	<i>Yüksek</i>	
	Sıcaklık (a)	25 °C	40 °C	
	Nem (b)	% 50 BN	%86 BN	
<i>Yates Sıralaması</i>	<i>Stabilite Ortamı</i>	<i>Bozunma hızı (1)</i>	<i>Bozunma hızı (2)</i>	<i>Toplam (1) + (2)</i>
(1)	25 °C, 50 BN	0.357	0.378	0.735
b	40 °C, 50 BN	0.896	0.959	1.855
b	25 °C, 86 BN	0.418	0.417	0.835
ab	40 °C, 86 BN	0.945	0.930	1.875

Toplam değerlerden Tablo 3'e göre her kombinasyonun toplam etki değerleri hesaplanır ve Eşitlik 4 ile TX değerleri bulunur.

Eşitlik 5'ten ana değişkenler (a ve b) ve değişkenlerin iç etkileşimi için (ab) tablo F değerleri ile kıyaslanacak F değerleri hesaplanır.

<i>Toplam Etki</i>	<i>TX Değerleri</i>	<i>Serbestlik Derecesi</i>	<i>Hesaplanan F</i>	<i>Tablo F (1*4 ve P=0.01)</i>
5.30				
2.16	0.5832	1	1166.4	21.20
0.12	0.0018	1	3.6	21.20
-0.08	0.0008	1	1.6	21.20

1*4 için $P=0.01$ düzeyinde Tablo F değeri 21.20'dir. Örnekte sadece a değişkeni için hesaplanan F değeri Tablo F değerinden büyük olduğu için sıcaklık değişkeninin etkisinin önemli, nem

değişkeninin ve sıcaklık-nem iç etkileşiminin olay üzerindeki etkisinin önemsiz olduğu sonucuna varılır. Örneğe göre deneysel hatanın hesaplama adımları aşağıdaki gösterilmiştir:

$\frac{\sum y}{5.3}$	$\frac{(\sum y)^2}{28.09}$	$\frac{(\sum y)^2}{4.099}$	$\frac{SS_t}{0.588}$	$\frac{TX \text{ toplam}}{0.586}$	$\frac{SS_r}{0.002}$	$\frac{Se}{0.0005}$
----------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------	-----------------------------------	----------------------	---------------------

Deneysel hatanın serbestlik derecesi = 4

Sıcaklık ve nem faktörlerine göre örneğin stabilite modeli Eşitlik 6'ya göre

bulunur. Eşitlik 6'nın katsayıları:

$\frac{K1}{0.663}$	$\frac{K2}{0.27}$	$\frac{K3}{0.015}$	$\frac{K4}{-0.14}$
--------------------	-------------------	--------------------	--------------------

$$\text{MODEL: } Y = 0.663 + 0.27 \cdot X1 + 0.015 \cdot X2 - 0.01 \cdot X1 \cdot X2$$

X2 değişkenine ait b faktörünün etkisi ve iç etkileşim önemsiz bulunduğundan X2 ve X1.X2 değişkenlerine ait kısımlar atılır ve aşağıdaki model elde edilir:

$$Y = 0.663 + 0.27 \cdot X1$$

Elde edilen model ile deneyin uygulandığı sıcaklıklar arasında istenen herhangi bir sıcaklıkta bozunma hızının ne olacağı hesaplanabilir: Deney 25-40 °C arasında yapıldığından 27 ve 37 derece için bozunma hızları istendiğinde Eşitlik 13'ten önce X1 değerleri hesaplanır:

$$\begin{aligned} \text{Standard Değer} &= (25 + 40) / 2 = 32.5 \\ 27 \text{ }^\circ\text{C için X 1} &= (27 - 32.5) / 7.5 = -0.733 \\ 37 \text{ }^\circ\text{C için X 1} &= (37 - 32.5) / 7.5 = 0.6 \\ 27 \text{ }^\circ\text{C için bozunma hızı} &: Y = 0.435 (0.391 - 0.479) \\ 37 \text{ }^\circ\text{C için bozunma hızı} &: Y = 0.795 (0.751 - 0.839) \text{ bulunur.} \end{aligned}$$

Y Değerinin güven aralığı Eşitlik 14'ten 0.044 olarak bulunmuştur.

Böylece bu örneğe göre deneyin uygulandığı sıcaklık aralığında istenen sıcaklıklar için bozunma hızının ne olacağını hesaplamak mümkün olmaktadır. Eğer nem faktörünün etkisi önemli olsa idi istenen sıcaklık ve nem değerlerinde bozunma hızı hesaplanabilecekti.

Sonuç olarak faktöriyel tasarım ile deney planlamasının ve sonuçların değerlendirilmesinin stabilite, önformülasyon gibi eczacılık alanındaki çeşitli çalışmalarda zaman, madde ve emek tasarrufu sağlayan akılcı bir deney tasarım yöntemi olduğu anlaşılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Özensoy, E., "Teknolojik ve Bilimsel Araştırmalarda Modern Deney Tasarımcılığı ve Optimizasyon Yöntemleri" *Maden Tetkik ve Arama Enstitüsü*, Ankara, 1982.
2. Bolton, S., *Factorial Design in Pharmaceutical Stability Studies* *J. Pharm. Sci.*, 72, 362-6, 1983.
3. Bulut, P., *Türkiye Piyasasında Bulunan Efervesan Aspirin Tab-*

- letlerinin Faktöriyel Tasarım ile Stabilitelerinin incelenmesi" H.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Teknolojik Programı *Bilim Uzmanlığı Tezi*, Ankara, 1990.
4. Lewis, G.A., Stevens, H.N.E., "Experiminteal design in Dissolution Testing", *Durg Develop. Indust. Pharm.*, 13, 1807-16, 1987.
 5. Waltersson, J.O., "Factorial Designs in Pharmaceutical Preformulation Studies I. Evaluation of the Application of Factorial Designs to a Stability Study of Drugs in Suspension Form", *Acta Pharm. Suec.*, 23, 129-38, 1986.
 6. Ahlneck, C., Waltersson, J.O., "Factorial Designs in Pharmaceutical Preformulation Studies II. Studies on Drug Stability and Compatibility in the Solid State", *Acta Pharm. Suec.*, 23, 139-50, 1986.
 7. Malinowski, H.J., Smith, W.E., "Use of Factorial Design to Evaluate Granulations Prepared by Spheronization", *J. Pharm. Sci.*, 64, 1688-92, 1975.
 8. Plaizier - Vercammen, J.A., De Neve, R.E., "Interaction of Povidone with Aromatic Compounds I. Evaluation of Complex Formation by Factorial Analysis", *J. Pharm. Sci.*, 69, 1403-8, 1980.
 9. Plazier - Vercammen, J.A., De Neve, R.E., "Interaction of Povidone with Aromatic Compounds II. Evaluation of Ionic Strenght, Buffer Concentration, Temperature and pH by Factorial Analysis," *J. Pharm. Sci.*, 70, 1252-6, 1981.

*Olgun insan, güzel söz söyleyen değil,
söylediğini yapan ve
yapabileceğini söyleyen insandır.*

Konfiçyüs