

· 药剂与炮制 ·

模糊综合评价法在清降口腔崩解片处方优化中的应用

王文津, 王亚静*, 方晓玉, 孙爱珍, 李娜, 朱光媚, 王婷婷
(天津中医药大学 现代中药发现与制剂技术教育部工程研究中心, 天津 300193)

[摘要] 目的:采用模糊综合评价法对清降口腔崩解片的主、客观指标同时评价,优化清降口腔崩解片处方,为相关制剂服药顺应性的改善提供参考。方法:采用星点设计法优化清降口腔崩解片的处方,设定 3 种崩解剂微晶纤维素(MCC),低取代羟丙基纤维素(L-HPC),交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)和矫味剂(三氯蔗糖+苹果酸)的用量为自变量,在优化过程中,应用模糊综合评价法同时评价该制剂的主观指标(酸甜度、沙砾感程度)和客观指标(崩解时限)。结果:最优处方为清降掩味粉末 2 g, MCC 1.472 g, L-HPC 0.398 g, PVPP 0.252 g, 矫味剂 0.301 g, 润滑剂 0.06 g。制备的清降口腔崩解片酸甜适口,无沙砾感,崩解时限 48.8 s,总评分平均值 4.48 与预测值 4.51 的偏差很小。结论:模糊综合评价法可同时评价清降口腔崩解片的主、客观指标,所得结果准确性高、重复性好。

[关键词] 口腔崩解片; 模糊综合评价法; 处方优化; 制备; 清降方

[中图分类号] R283.6; R451; O159; R944.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)14-0001-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2016140001

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160523.1010.002.html>

[网络出版时间] 2016-05-23 10:10

Application of Fuzzy Comprehensive Evaluation Method in Formulation Optimization of Qingjiang Orally Disintegrating Tablets

WANG Wen-jin, WANG Ya-jing*, FANG Xiao-yu, SUN Ai-zhen, LI Na,
ZHU Guang-mei, WANG Ting-ting

(Engineering Research Center of Modern Chinese Medicine Discovery and Preparation Technique,
Ministry of Education, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

[Abstract] **Objective:** Fuzzy comprehensive evaluation method was used to evaluate subjective and objective indexes of Qingjiang orally disintegrating tablets at the same time for optimization of its formulation. **Method:** In order to optimize the amount of disintegrants and flavoring agent, central composite design was used, and the subjective indexes (degree of sweet and sour, gravel sense) and objective index (disintegration time) of Qingjiang orally disintegrating tablets were evaluated at the same time. **Result:** Optimal formulation of Qingjiang orally disintegrating tablets was Qingjiang taste-masking powder of 2 g, microcrystalline cellulose (MCC) of 1.472 g, low-substituted hydroxypropyl cellulose (L-HPC) of 0.398 g, crospolyvinylpyrrolidone (PVPP) of 0.252 g, flavoring agent of 0.301 g, lubricant of 0.06 g. Qingjiang orally disintegrating tablets had a good favor without gravel sense, disintegration time was only 48.8 s. **Conclusion:** Fuzzy comprehensive evaluation method can

[收稿日期] 20151205(003)

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2013ZX09508-105, 2012ZX0903201-046);天津市科技支撑计划重点项目(12ZCZDJC35700)

[第一作者] 王文津,在读硕士,从事药物制剂设计研究, Tel:18222133650, E-mail: wangwenjin_0902@126.com

[通讯作者] *王亚静,副研究员,从事药物制剂设计研究, Tel:022-59596169, E-mail: Yajing022@163.com

evaluate the subjective and objective indexes at the same time, and its results have good accuracy and repeatability.

[Key words] orally disintegrating tablets; fuzzy comprehensive evaluation method; formulation optimization; preparation; Qingjiang formulae

口腔崩解片系指在口腔内无需用水即能迅速崩解或溶解的片剂^[1],该剂型因服用方便而倍受青睐,尤其对于解决吞咽功能不全的患者如儿童、老人的安全用药具有重要意义。良好的口感和快崩是口崩片的核心质量要求,其中口感、沙砾感等属主观性指标,崩解时限为客观性指标,处方优化研究的重点也集中在这两方面^[2-3]。因此,对主、客观指标的准确评价是决定口崩片处方研究的重要因素。

模糊综合评价法(fuzzy comprehensive evaluation method, FCEM)是一种基于模糊数学理论的评价方法,该方法能较好地解决模糊的、难以量化的问题,使评价结果更为准确、可信,已被广泛应用于经济管理、食品学、医疗服务等领域的研究中^[4-6]。近年来, FCEM 在药剂学领域的应用也逐渐引起关注,但均用于主观指标的评价^[7-9];而对于该方法用于主、客观指标的同时评价及其评价效果尚无相关研究证实。

清降方为国家二级中药保护品种,由大黄、连翘等 16 味药材组成,用于儿童急性咽炎、扁桃腺炎等疗效确切,目前剂型仅有普通薄膜衣片,如制备为口崩片可显著提高儿童服药的顺应性。本课题组前期将清降方粉末与掩味材料混合进行喷雾干燥得到掩味粉末,到处方的苦、涩等不良口感进行了初步掩味工作^[10]。在此基础上,本实验以清降掩味粉末为模型药物,选择酸甜度、沙砾感程度、崩解时限为评价指标,采用 FCEM 同时评价主、客观指标,以优化清降口腔崩解片的处方,探讨 FCEM 评价结果的准确性及可行性。

1 材料

AL104 型电子天平和 XP26 型微量天平(瑞士 Mettler Toledo 公司), DP30A 型单冲压片机(北京国药龙立科技有限公司)。微晶纤维素(MCC),低取代羟丙基纤维素(L-HPC)和交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)均购自安徽山河药用辅料股份有限公司;清降复方粉末(自制),苹果酸和三氯蔗糖(常茂生物化学工程股份有限公司),苹果酸为食品级,其余辅料均为药用级。

2 方法与结果

2.1 口崩片的制备 按处方量称取掩味清降粉末

2 g,加入崩解剂、矫味剂及润滑剂(1%硬脂富马酸钠),按等量递增法混合均匀,粉末直接压片,片剂直径固定为 10 mm,控制片硬度在 2.5~3.0 kg。

2.2 口崩片的评价

2.2.1 口感评价 选择 6 名满足如下条件的评价人员:味觉灵敏、评判前 1 d 未饮酒或吸烟、评判前 2 h 除水外没有其他饮食。评价前令评价人员漱口后,依次对各组样品进行口尝,待口崩片完全崩解后吐出,并立刻根据口感调查表对样品的口感(酸甜度)和质感(沙砾感程度)进行打分^[11]。

2.2.2 崩解时限 选用崩解仪改良法。采用规定的崩解测定仪装置(参见《中国药典》2015 年版四部通则 0921 图 1),将筛网换成 30 目,其他不变。自片剂接触水面的一刻开始计时,以口崩片完全崩解并且通过筛网为崩解终点^[12]。

2.3 处方的初筛 通过对不同崩解剂制备样品的崩解时限进行比较,筛选出较优崩解剂,结果以 MCC, PVPP 和 L-HPC 的崩解剂组合应用效果较好;通过对不同矫味剂口感进行打分评价,筛选出较优矫味剂,结果以三氯蔗糖为甜味剂、苹果酸为酸味剂,二者比例为 1:25 时矫味效果较好,在此基础上对崩解剂及矫味剂的用量进行优化。

2.4 清降口腔崩解片的处方优化

2.4.1 星点试验设计 设定 3 种崩解剂 MCC, L-HPC, PVPP 和矫味剂(三氯蔗糖+苹果酸)的用量为影响因素,根据星点设计原理,每因素设 5 个水平,试验安排见表 1。根据表 1 设计按 2.1 项下方法制备 30 组样品,每组总取样量 4.5 g。

2.4.2 建立模糊数学模型 以口感(酸甜度),质感(沙粒感程度)和崩解时限为因素集,以优(5 分),较优(4 分),适中(3 分),较差(2 分),差(1 分)为评语集,口感的评价标准为口感调查表,崩解时限的评价标准为 <60 s 记为优,60~70 s 记为较优,70~80 s 记为适中,80~90 s 记为较差, >90 s 记为差。根据评定结果,建立矩阵,运用模糊数学模型进行分析。

2.4.3 权重的确定 根据各评价因素对清降口崩片的影响程度,采用强制决定法^[13],确定各评价因素(酸甜度、沙砾感程度及崩解时限)权重分别为

表 1 清降口腔崩解片处方优选星点试验分析

Table 1 Central composite test analysis of formulation optimization of Qingjiang orally disintegrating tablets

No.	X_1 MCC	X_2 L-HPC	X_3 PVPP	X_4 矫味剂
1	0.597	0.398	0.252	0.388
2	1.533	0.154	0.252	0.163
3	1.065	0.276	0.179	0.275
4	1.065	0.276	0.179	0.275
5	2.000	0.276	0.179	0.275
6	1.065	0.276	0.179	0.275
7	1.533	0.154	0.106	0.163
8	0.597	0.154	0.106	0.388
9	0.130	0.276	0.179	0.275
10	1.065	0.276	0.179	0.275
11	1.065	0.276	0.033	0.275
12	0.597	0.154	0.106	0.163
13	1.065	0.276	0.179	0.275
14	1.065	0.276	0.325	0.275
15	1.533	0.398	0.106	0.163
16	1.533	0.154	0.106	0.388
17	1.533	0.398	0.106	0.388
18	1.065	0.276	0.179	0.500
19	0.597	0.154	0.252	0.388
20	1.533	0.154	0.252	0.388
21	1.065	0.276	0.179	0.050
22	1.065	0.520	0.179	0.275
23	1.533	0.398	0.252	0.388
24	1.533	0.398	0.252	0.163
25	1.065	0.032	0.179	0.275
26	1.065	0.276	0.179	0.275
27	0.597	0.154	0.252	0.163
28	0.597	0.398	0.106	0.388
29	0.597	0.398	0.252	0.163
30	0.597	0.398	0.106	0.163

0.33, 0.11, 0.56。

2.4.4 评定论域的设定 根据 FCEM 建立原则设定因素集 $U = \{\text{酸甜度}(u_1), \text{沙砾感程度}(u_2), \text{崩解时限}(u_3)\}$, 评语集 $W = \{\text{优}(5 \text{分}), \text{较优}(4 \text{分}), \text{适中}(3 \text{分}), \text{较差}(2 \text{分}), \text{差}(1 \text{分})\}$, 从 U 到 W 的模糊映射为 S 。权重集合为 $A = \{\text{酸甜度}(a_1), \text{沙砾感程度}(a_2), \text{崩解时限}(a_3)\}$ 。计算公式为 $R = A \times S$, R 为综合评判结果集。根据口感评价 (u_1, u_2) 结果

建立评价矩阵, 计算出 R 并分别与评语集中各对应分值相乘, 将结果加和崩解时限 (u_3) 所得 R 与评语集中对应分值的积, 即得总评分值。分别对 30 组处方样品的口感及崩解时限进行打分评定, 收集每组处方各分值所得票数结果并进行汇总。崩解时限测定值为固定数值, 因此仅将测定的崩解时限数值对应的评定分数记录在表中。

2.4.5 数据处理 将表 2 中各样品的评价因素各等级所得票数折算成比例, 结合因素集中所有因素的评价结果则得到各样品的模糊矩阵 (崩解时限所得分值固定, 不参与矩阵过程, 仅在计算总分值时加入)。现以组 1 样品的模糊矩阵 S_1 为例进行数据处理, 其余 $S_2 \sim S_{30}$ 同 S_1 的方法。

$$S_1 = \begin{bmatrix} 0 & 0.333 & 0.667 & 0 & 0 \\ 0 & 0.667 & 0.167 & 0.167 & 0 \end{bmatrix}$$

根据模糊变换原理:

$$R = A \times S_1 = (0.33, 0.11) \times \begin{bmatrix} 0 & 0.333 & 0.667 & 0 & 0 \\ 0 & 0.667 & 0.167 & 0.167 & 0 \end{bmatrix} = (R_I, R_{II}, R_{III}, R_{IV}, R_V)$$

其中 $R_I = 0.33 \times 0 + 0.11 \times 0 = 0$, $R_{II} = 0.33 \times 0.333 + 0.11 \times 0.667 = 0.18326$, $R_{III} = 0.33 \times 0.667 + 0.11 \times 0.167 = 0.23848$, $R_{IV} = 0.33 \times 0 + 0.11 \times 0.167 = 0.01837$, $R_V = 0.33 \times 0 + 0.11 \times 0 = 0$ 。将 $R_I \sim R_V$ 分别与评语集中各对应分值相乘, 并将结果加和崩解时限 (u_3) 所得 R 值与评语集中对应分值的积, 即得出总评分值 Y_1 , 因此 $Y_1 = 0 \times 5 + 0.18326 \times 4 + 0.23848 \times 3 + 0.01837 \times 2 + 0 \times 1 + 0.56 \times 1 = 2.04522$ 。其余 2~30 组类推, 最终得到 30 组样品的全部模糊综合评价总评分值, 见表 2。

2.4.6 模型拟合及优化 以 Y 为因变量进行模型拟合, 以相关系数 (r) 作为模型优劣判定标准。模型拟合结果中, 多元线性回归 ($r = 0.4763, P = 0.0021$), 二次多项式方程 ($r = 0.713, P = 0.035$) 的 r 均较低。三次多项式方程 $Y = 101.00 - 36.88X_1 - 10.00X_3 + 0.75X_4 + 2.26X_1X_2 + 19.29X_1X_3 - 9.96X_1X_4 + 19.29X_2X_3 + 7.12X_2X_4 + 5.33X_3X_4 + 8.69X_1^2 - 4.50X_2^2 + 2.25X_3^2 - 3.87X_4^2 - 33.08X_1X_2X_3 + 1.67X_1X_2X_4 - 5.37X_1X_3X_4 + 4.96X_2X_3X_4 - 15.79X_1^2X_2 - 3.01X_1^2X_3 + 1.92X_1^2X_4 + 1.33X_1X_2^2$ ($r = 0.966, P = 0.003$), 该方程的 r 较高, 拟合效果较好, 故选择三次多项式拟合模型为最佳模型。根据最佳模型拟合得到的多项式方程, 确定最优处方为 MCC 1.472 g, L-HPC 0.398

表 2 清降口腔崩解片的评价结果汇总

Table 2 Summary of evaluation results of Qingjiang orally disintegrating tablets

No.	酸甜度					沙砾感					崩解时限	总评分值 (Y)
	优	较优	适中	较差	差	优	较优	适中	较差	差		
1	0	2	4	0	0	0	4	1	1	0	1	2.05
2	0	0	6	0	0	2	4	0	0	0	1	2.03
3	0	3	3	0	0	1	3	1	0	0	3	3.20
4	0	3	3	0	0	1	3	1	0	0	3	3.20
5	0	5	1	0	0	0	0	0	2	4	5	4.21
6	0	3	3	0	0	1	3	1	0	0	3	3.20
7	0	1	4	1	0	3	3	0	0	0	2	2.61
8	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	4	4.44
9	0	2	2	2	0	0	0	0	5	1	3	2.87
10	0	3	3	0	0	1	3	1	0	0	3	3.20
11	0	0	6	0	0	0	4	1	1	0	5	4.17
12	0	0	0	5	1	1	5	0	0	0	4	3.33
13	0	3	3	0	0	1	3	1	0	0	3	3.20
14	0	5	1	0	0	0	2	2	2	0	5	4.39
15	0	0	0	6	0	3	3	0	0	0	5	3.96
16	4	2	0	0	0	1	5	0	0	0	3	3.68
17	4	1	1	0	0	3	3	0	0	0	1	2.54
18	3	3	0	0	0	0	2	4	0	0	4	4.09
19	4	2	0	0	0	5	1	0	0	0	2	3.10
20	5	1	0	0	0	4	2	0	0	0	2	3.12
21	0	0	0	1	5	0	5	1	0	0	3	2.49
22	0	2	4	0	0	0	2	2	2	0	1	1.99
23	6	0	0	0	0	5	1	0	0	0	1	2.65
24	0	0	3	3	0	6	0	0	0	0	2	2.50
25	0	2	4	0	0	0	0	3	3	0	3	3.06
26	0	3	3	0	0	1	3	1	0	0	3	3.20
27	0	2	2	2	0	3	3	0	0	0	5	4.29
28	4	2	0	0	0	2	4	0	0	0	3	3.70
29	0	1	1	4	0	5	1	0	0	0	2	2.38
30	0	0	2	4	0	3	3	0	0	0	5	4.05

g, PVPP 0.252 g, 矫味剂 0.301 g。在此优化处方条件下, 预测 $Y = 4.51$ 。

2.5 验证试验 按最优处方(清降掩味粉末 2 g, MCC 1.472 g, L-HPC 0.398 g, PVPP 0.252 g, 矫味剂 0.301 g, 润滑剂 0.06 g)平行制备 3 批样品, 制备方法见 2.1 项, 结果酸甜度均为优, 均无沙砾感, 崩解时限分别为 48.1, 49.4, 48.9 s; Y 的实测值分别为 4.42, 4.61, 4.40, 与预测值 4.51 的偏差分别为 2.0%, 2.2%, 2.4%。

3 讨论

随着用药水平的提高, 患者对用药顺应性提出了更高的要求, 因此, 改善制剂的顺应性是目前口服新剂型研究的重要内容之一, 如舌下片、咀嚼片等。顺应性包含口感、气味、舒适性等主观指标, 这些指标在评价过程中易受人为因素影响, 从而导致结果主观性强、准确性差。FCEM 是以模糊数学推理为主的将模糊信息数值化的新方法, 可对同时受到多指标制约的事物进行总体评价^[14], 目前在药物制剂

领域中仅用于主观指标的评价,而在其他领域已有将直接用数值表示的客观指标进行模糊处理的例子,且所得结果准确度及满意度均较高,如企业管理、建筑等领域^[15-16]。由于药物制剂通常需要同时满足主、客观质量指标的要求,研究人员只能以 FCEM 对主观指标进行评价,再选用其他方法评价客观指标,从而增加了工作量,这表明 FCEM 的应用有一定局限性。

崩解时限可反映口崩片在服药者口内的存留时间,是口崩片最重要的客观评价指标。本文将此客观指标运用 FCEM 进行评价,首先将崩解时限与评语集进行对应处理,使其与口感指标的评语集统一,再通过强制决定法确定崩解时限的权重,通过数据处理所得的结果,无论总评分值或崩解时限均准确性高、重复性好、满足口崩片要求。因此,将崩解时限归入 FCEM 评价范围,其方法合理,结果令人满意。强制决定法是现今获得权重的常用方法,其具体操作为多名评价人员对 3 个评价指标间的重要程度进行一对一比较,每轮两者比较中,“强制”决定较重要的一方,较重要者记 1 分,较不重要者记 0 分,不能同时得 1 分,也不能同时得 0 分,最终依照各评价指标所得分值与总分值的比值来得出各评价指标的权重。此方法的投票并非随心所欲,每个评价指标获得了均等的比较机会,因此所得结果更为科学、严谨。

本文采用 FCEM 对主、客观指标同时进行评价,优化清降口腔崩解片的处方。结果表明 FCEM 用于主观指标(酸甜度、沙砾感程度)及客观指标(崩解时限)的评价均较为满意;3 批样品的偏差均 < 2.5%,表明在口崩片处方优化中采用 FCEM 对主、客观指标同时进行评价的结果准确性较高、重复性好,为新剂型的顺应性改善提供一种更为高效、准确的评价方法。

[参考文献]

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 四部[S]. 北

京:中国医药科技出版社,2015:通则 3.

[2] 秦冬,陈旭东,封亮,等. 口腔崩解片及在中药产品开发中的应用[J]. 中国中药杂志,2014,39(24):4716-4722.

[3] 姜昕琰,商鼎. 地氯雷他定口崩片处方及工艺研究[J]. 上海医药,2014,35(7):58-62.

[4] 张慧,杨松凯. 基于 AHP 的模糊综合评价法在临床科室绩效评价中的应用[J]. 数理医药学杂志,2008,21(1):20-22.

[5] 孙慧,吕岩威. 基于多级模糊层次综合评价法的资源承载力研究[J]. 经济管理,2010,32(5):24-29.

[6] 王军锋,周显青,张玉荣,等. 基于模糊数学的苦瓜饮料矫味及感官评定[J]. 河南工业大学学报:自然科学版,2012,33(4):45-48.

[7] 张爱丽,邵杰,张庆芬. 橘咳痰红口腔崩解片的制备[J]. 中成药,2015,27(7):1462-1466.

[8] 祝洪艳,张秋梅,王国丽,等. 复方板蓝根口服液矫味的模糊数学综合评价[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(7):8-10.

[9] 王优杰,冯怡,章波. 模糊数学在中药口服液矫味中的应用[J]. 中国中药杂志,2009,34(2):152-155.

[10] 任树龙,王亚静,邓新焕,等. 掩味小儿清降干混悬剂处方系统的研究[J]. 时珍国医国药,2015,26(6):1380-1382.

[11] 康倩,张庆,李辉,等. 模糊数学在复方双花口服液矫味工艺中的应用[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2015,17(1):192-196.

[12] 姚方耀,刘欢. 口腔崩解片体外崩解评价方法探讨[J]. 中国药学杂志,2007,42(4):276-278.

[13] 周卓基. 正确应用“01”评分法[J]. 化工质量,1998(5):42-44.

[14] 刘玉梅,李大治. 南通市市区环境质量模糊综合评价[J]. 南通职业大学学报,2009,23(1):87-89.

[15] 殷筱琴. 模糊综合评价法在企业绩效评价中的应用研究[D]. 南京:河海大学,2005.

[16] 高静,吕谋,董深,等. 模糊综合评价法在供水管网安全评价中的应用[J]. 青岛理工大学学报,2012,33(2):75-79.

[责任编辑 刘德文]