

十味益脾颗粒矫味的模糊数学综合评价

王晓梅^{1,2} 张 建² 陈 英² 许 刚² 彭修娟¹ 陈衍斌² 刘 峰^{1,2}

(1 陕西国际商贸学院, 咸阳, 712000; 2 陕西步长制药有限公司, 西安, 710075)

摘要 目的: 优选十味益脾颗粒最佳口味配方。方法: 采用添加甜味剂和香精法优化十味益脾颗粒口味, 运用模糊数学法综合评价不同矫味配方效果, 确定最佳配方。结果: 阿司帕坦和甜橙香精配合应用对十味益脾颗粒的矫味效果最好, 矫味配方为每千克十味益脾颗粒中含阿司帕坦 10.0 g 和甜橙香精 5.0 g。结论: 模糊数学综合评价可用于十味益脾颗粒矫味配方筛选。本实验得到的矫味配方可为该制剂的工业化生产提供参考。

关键词 十味益脾颗粒; 配方; 矫味剂; 感官评价; 模糊数学; 综合评价; 阿司帕坦; 甜橙香精

Comprehensive Evaluation on Taste-modifying of Shiwei Yipi Granules by Fuzzy Mathematics

Wang Xiaomei^{1,2}, Zhang Jian², Chen Ying², Xu Gang², Peng Xiujuan¹, Chen Yanbin², Liu Feng²

(1 Shaanxi Institute of International Trade, Xianyang 712000, China; 2 Shaanxi Buchang

Pharmaceutical Co., Ltd, Xi'an 710075, China)

Abstract Objective: To optimize the best formula of Shiwei Yipi Granules. **Methods:** The best formula of Shiwei Yipi granules was optimized by adding sweetener and flavors. The comprehensive evaluation of fuzzy mathematics was applied to different taste-modifying formula to determine the best formula. **Results:** The combination of aspartame and orange flavor had the best taste-modifying effect. Taste-modifying formula was as follows: 10.0 g of aspartame and 5.0 g of orange flavor were added in 1 kg of Shiwei Yipi Granules. **Conclusion:** Fuzzy mathematics can be used in the selection of taste-modifying formula of Shiwei Yipi Granules. The taste-modifying formula got by this experiment can provide reference for the industrialized production of the preparation.

Key Words Shiwei Yipi Granules; Formula; Flavoring agent; Sensory evaluation; Fuzzy mathematics; Comprehensive evaluation; Aspartame; Orange flavor

中图分类号: R289.5 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.01.013

全国第六次人口普查数据显示, 我国 0~14 岁儿童人口为 2.2 亿, 占全国总人口的 16.6%^[1]。随着“全面二胎”政策的影响, 儿童人口数量将呈现明显的上升趋势。根据 2014 年一项针对 3 368 名 0~8 岁患病儿童的调查显示, 儿童患消化不良占 13%。2014 年我国儿童药的销售额为 383.53 亿元, 消化不良药物市场份额为 20.51%^[2]。十味益脾颗粒^[3,4]用于小儿厌食症脾虚食滞证^[5,6], 具有补脾益气, 消食健胃, 增进乳食的功效, 是治疗儿童脾虚食积、厌食症的纯中药制剂, 由山楂(炒)、山药(炒)、莱菔子(炒)、莲子、薏苡仁(炒)、茯苓、六神曲(炒)、鸡内金(炒)、麦芽(炒)、大枣十味中药组成。该药口感有苦腥味, 不易于儿童服用, 对该药的升级开发具有重大的市场潜力。

模糊数学又称 Fuzzy 数学, 是由美国控制论专家 L. A. 扎德教授于 1965 年所创立, 是研究和处理模糊性现象的一种数学理论和方法。模糊综合评价

法是以模糊数学隶属理论为基础、把定性评价转化为定量评价的一种新方法。如今的应用已遍及理、工、农、医及社会科学的各个领域^[7-10]。

本研究结合国内外文献, 参照中药口服制剂矫味技术和我国药品审评政策及欧洲药品管理局对儿科药研发的要求^[11-16], 采用变更辅料, 加入甜味剂和芳香剂的方法, 对上市十味益脾颗粒进行矫味。采用模糊数学评价法对十味益脾颗粒进行感官评定, 旨在为其感官评定提供一种比较客观、有效和科学的参考。

1 仪器与试剂

1.1 仪器 中草药粉碎机(FW177, 天津市泰斯特仪器有限公司), 药典筛(100 目, 浙江省上虞市大享桥化验仪器厂), 分析天平(TE2145, 德国 Sartorius), 电热套(1 200 W, 天津市泰斯特仪器有限公司), 旋转蒸发仪(R1002B, 上海中生科技有限公司), 循环水式多用真空泵(SHB-B95A, 郑州长城科工贸有限

基金项目: 陕西省科技计划社发攻关项目(2016SF400); 陕西省创新药物研究中心(2015SF2-09)

作者简介: 王晓梅(1983.08—), 女, 硕士, 主管药师, 研究方向: 新药研发及药品质量分析, E-mail: 380621821@qq.com

通信作者: 刘峰(1968.09—), 男, 博士, 主任药师, 硕士研究生导师, 研究方向: 从事中药新药研发、大品种技术升级及二次开发, E-mail: 448186919@qq.com

公司),多功能提取浓缩机组(DC-NSG,上海达程实验设备有限公司),热风循环烘箱(CT-CO,常州市信诚干燥设备工程有限公司)。

1.2 试剂 山药(炒)等十味药材均由陕西康盛堂药业有限公司提供,三氯蔗糖(江西阿尔法高科药业有限公司,批号:20160701)、阿司帕坦(湖南尔康制药股份有限公司,批号:103420130901)、甜菊素(曲阜圣仁制药有限公司,批号:20150104)、甜蜜素(湖南华日制药有限公司,批号:20141101)、蔗糖(湖南湘易康制药有限公司,批号:100120140302)、菠萝香精(国际香料(中国)有限公司,编号:PA-13869)、甜橙香精(北京凤礼精求商贸有限责任公司提供,原产地:美国 kerry,批号:2014M015380)、草莓香精(蓝太平洋,编号:SZP10091)、香蕉香精(爱普香料集团股份有限公司,编号:106028,批号:20150915)、天然柠檬粉末香精(北京凤礼精求商贸有限责任公司提供,原产地:美国 kerry,批号:2014M007065)、樱桃粉末香精(蓝太平洋,编号:77693)。

2 方法与结果

2.1 制备方法

2.1.1 制备工艺 取鸡内金、麦芽、六神曲粉碎成细粉,备用;另取山楂加 90% 乙醇回流提取 2 次,第 1 次加 6 倍量,回流 2 h,第 2 次 4 倍量,回流 1.5 h,滤过,合并滤液,减压回收乙醇,浓缩至相对密度 1.26 ~ 1.30(70 ℃)的清膏,备用;药渣与其余六味加水煎煮 3 次,第 1 次加 6 倍量,煎煮 2 h,第 2 次加 6 倍量,煎煮 1 h,第 3 次加 4 倍量,煎煮 1 h,滤过,合并滤液,浓缩至相对密度 1.30 ~ 1.35(70 ℃)的清

膏,加入上述药粉、清膏及糖粉适量,混匀,减压干燥(50 ~ 55 ℃),粉碎,加入 40% 乙醇适量,制粒,干燥,制成 1 000 g 分装,即得。

2.1.2 干膏粉制备 称取处方量药物饮片,参照工艺,制备麦芽、鸡内金、六神曲生药粉,山楂醇提浸膏,其他六味药水提浸膏,加入糖粉适量,混匀,减压干燥,粉碎,即得。

2.1.3 矫味颗粒制备 称取干膏粉适量,加入适当比例的各甜味剂和芳香剂,混匀,加入 40% 乙醇适量,制粒,干燥,制成 1 000 g 分装,即得。

2.2 矫味研究

2.2.1 甜味剂选择 称取 88 g 干膏粉 4 份,分别精密加入三氯蔗糖 0.3 g、阿司帕坦 1.0 g、甜菊素 1.0 g 和甜蜜素 1.0 g。溶于 200 mL 热水中,2 人品尝矫味后的口感,结果分别为甜微腥、稍甜微腥、余味苦腥、酸微苦。说明三氯蔗糖和阿司帕坦矫味后口感较好。逐渐降低 2 种甜味剂的用量,品尝口感出现苦味,增大用量时,甜味增加,因此确定三氯蔗糖添加量 0.3%,阿司帕坦添加量 1%。

2.2.2 香精的选择 称取 88 g 干膏粉 6 份,均加入阿司帕坦 1.0 g,分别加入菠萝香精、甜橙香精、草莓香精、香蕉香精、柠檬香精和樱桃香精 6 种口味香精。溶于 200 mL 热水中,2 人品尝矫味后的口感,初步选择口感较好的菠萝香精、甜橙香精和香蕉香精进行配方优化。结果显示香精添加用量为 0.5% 时,效果最好。

2.2.3 矫味配方筛选 经过以上实验,优选组合得到 6 种矫味配方并对其编号。见表 1。

表 1 矫味配方(g)

编号	干膏粉	三氯蔗糖	阿司帕坦	菠萝香精	甜橙香精	香蕉香精	蔗糖
1	88	0.3	—	0.5	—	—	11.2
2	88	0.3	—	—	0.5	—	11.2
3	88	0.3	—	—	—	0.5	11.2
4	88	—	1	0.5	—	—	10.5
5	88	—	1	—	0.5	—	10.5
6	88	—	1	—	—	0.5	10.5

表 2 感官评价

序号	甜味					腥味					总体口感				
	很好	好	中	差	很差	很好	好	中	差	很差	很好	好	中	差	很差
1	5	12	16	15	2	5	23	16	5	1	8	25	15	2	0
2	10	12	19	8	1	12	18	19	1	0	11	20	18	1	0
3	7	13	19	8	3	10	13	24	1	2	5	18	24	3	0
4	12	23	10	5	0	8	13	23	3	3	10	13	26	1	0
5	17	18	9	5	1	15	24	10	1	0	12	27	10	1	0
6	15	20	11	4	0	11	15	20	2	2	4	23	18	5	0

2.3 模糊数学评价法进行口感评价

2.3.1 因素集及评语集的确定 分别称取各矫味配方颗粒 5.0 g, 溶于 200 mL 热水, 由 50 名健康男女对颗粒进行感官评价, 根据口感调查表对所尝溶液进行打分, 汇总统计结果见表 2。选择甜味, 腥味, 总体口感作为口感评价指标, 即因素集; 以很好 (90 分)、好 (75 分)、中 (65 分)、差 (60 分)、很差 (10 分) 作为口感评价等级, 即评语集。根据感官评定统计结果, 建立矩阵, 采用模糊数学评价模型进行分析。

2.3.2 确定权重向量 根据各指标对十味益脾颗粒质量的影响程度, 采用强制决定法, 确定权重分别为: $H = (0.2, 0.3, 0.5)$, 即甜味 20 分, 腥味 30 分, 总体口感 50 分, 总计 100 分。

2.3.3 建立模糊矩阵 将感官指标综合评价的结果用 Y 表示。模糊关系综合评价集 $Y = H \times M$, 其中权重集为 H , 模糊矩阵为 M 。将表 2 中甜味、腥味、总体口感评价结果除以总评价人数, 可得各试验的模糊矩阵。如

$$M_1 = \begin{bmatrix} 5/50 & 12/50 & 16/50 & 15/50 & 2/50 \\ 5/50 & 23/50 & 16/50 & 5/50 & 1/50 \\ 8/50 & 25/50 & 15/50 & 2/50 & 0/50 \end{bmatrix}$$

$$= \begin{bmatrix} 0.10 & 0.24 & 0.32 & 0.30 & 0.04 \\ 0.10 & 0.46 & 0.32 & 0.10 & 0.02 \\ 0.16 & 0.50 & 0.30 & 0.04 & 0 \end{bmatrix}$$

同理, $M_2 = \begin{bmatrix} 0.20 & 0.24 & 0.38 & 0.16 & 0.02 \\ 0.24 & 0.36 & 0.38 & 0.02 & 0 \\ 0.22 & 0.40 & 0.36 & 0.02 & 0 \end{bmatrix}$

$$M_3 = \begin{bmatrix} 0.14 & 0.26 & 0.38 & 0.16 & 0.06 \\ 0.20 & 0.26 & 0.48 & 0.02 & 0.04 \\ 0.10 & 0.36 & 0.48 & 0.06 & 0 \end{bmatrix}$$

$$M_4 = \begin{bmatrix} 0.24 & 0.46 & 0.20 & 0.10 & 0 \\ 0.16 & 0.26 & 0.46 & 0.02 & 0.06 \\ 0.20 & 0.26 & 0.52 & 0.02 & 0 \end{bmatrix}$$

$$M_5 = \begin{bmatrix} 0.34 & 0.36 & 0.18 & 0.10 & 0.02 \\ 0.30 & 0.48 & 0.20 & 0.02 & 0 \\ 0.24 & 0.54 & 0.20 & 0.02 & 0 \end{bmatrix}$$

$$M_6 = \begin{bmatrix} 0.30 & 0.40 & 0.22 & 0.08 & 0 \\ 0.22 & 0.30 & 0.40 & 0.04 & 0.04 \\ 0.08 & 0.46 & 0.36 & 0.10 & 0 \end{bmatrix}$$

2.3.4 建立综合隶属度 根据模糊变换原理, 按最大-最小值法, 采用普通矩阵乘法对各类因素的综合评价结果进行计算, 即 $Y = H \times M$ 。

如: $Y_1 = H \times M_1$

$$= (0.2 \quad 0.3 \quad 0.5) \times$$

$$\begin{bmatrix} 0.10 & 0.24 & 0.32 & 0.30 & 0.04 \\ 0.10 & 0.46 & 0.32 & 0.10 & 0.02 \\ 0.16 & 0.50 & 0.30 & 0.04 & 0 \end{bmatrix}$$

$$= (0.130 \quad 0.436 \quad 0.310 \quad 0.110 \quad 0.0143)$$

同理可得

$$Y_2 = (0.222 \quad 0.356 \quad 0.370 \quad 0.048 \quad 0.004);$$

$$Y_3 = (0.138 \quad 0.310 \quad 0.460 \quad 0.068 \quad 0.024);$$

$$Y_4 = (0.196 \quad 0.300 \quad 0.438 \quad 0.048 \quad 0.018);$$

$$Y_5 = (0.278 \quad 0.486 \quad 0.196 \quad 0.036 \quad 0.0043);$$

$$Y_6 = (0.166 \quad 0.400 \quad 0.344 \quad 0.078 \quad 0.012)。$$

2.3.5 综合评分 将各评语集对应的分值 (很好、好、中、差、很差分别为 90 分、75 分、65 分、60 分、10 分) 与模糊综合评价的结果相乘、加和, 得到各配方的综合评分结果。

$$Q_1 = 0.130 \times 90 + 0.436 \times 75 + 0.310 \times 65 + 0.110 \times 60 + 0.014 \times 10 = 66.64$$

$$Q_2 = 0.222 \times 90 + 0.356 \times 75 + 0.370 \times 65 + 0.048 \times 60 + 0.004 \times 10 = 73.65$$

$$Q_3 = 0.138 \times 90 + 0.310 \times 75 + 0.460 \times 65 + 0.068 \times 60 + 0.024 \times 10 = 69.89$$

$$Q_4 = 0.196 \times 90 + 0.300 \times 75 + 0.438 \times 65 + 0.048 \times 60 + 0.018 \times 10 = 71.67$$

$$Q_5 = 0.278 \times 90 + 0.486 \times 75 + 0.196 \times 65 + 0.036 \times 60 + 0.004 \times 10 = 76.41$$

$$Q_6 = 0.166 \times 90 + 0.400 \times 75 + 0.344 \times 65 + 0.078 \times 60 + 0.012 \times 10 = 72.10$$

由各配方综合评分的结果可知, 综合排序为: 配方 5 > 配方 2 > 配方 6 > 配方 4 > 配方 3 > 配方 1, 其中配方 2 得分大于 75 分, 为“好”, 说明评价组对配方 2 的颗粒感官评价认可度高, 为十味益脾颗粒矫味研究的最优处方。

3 讨论

本实验口感评价显示, 十味益脾颗粒干膏粉中加入 0.3% 三氯蔗糖或 1% 阿司帕坦矫味效果好; 加入芳香剂后模糊数学综合评价显示, 十味益脾颗粒干膏粉中加入 1% 阿司帕坦和 0.5% 甜橙香精得分最高, 即最佳矫味配方为每千克十味益脾颗粒中含阿司帕坦 10.0 g 和甜橙香精 5.0 g。本试验采用模糊数学法将评价结果数字化、量化, 为十味益脾颗粒处方筛选提供了新路径。

参考文献

- [1] 李友佳, 杨世民. 《国家基本药物目录》儿童用药分析及思考[J]. 中国药事, 2014, 28(4): 349-353.
- [2] 程谋, 李其. 我国儿童药物发展环境与市场分析[J]. 药学进展, 2016, 40(9): 653-664.
- [3] 王国青, 赵云丽, 王晶晶, 等. HPLC 法测定十味益脾颗粒中绿原酸和芥子碱硫氰酸盐的含量[J]. 沈阳药科大学学报, 2012, 29(4): 280-283.
- [4] 谢杰, 何进, 孙枚, 等. 十味益脾颗粒中熊果酸含量测定[J]. 现代食品与药品杂志, 2006, 16(3): 42-45.

(下接第 72 页)

行了测定,结果表明,不同品牌色谱柱测定结果基本一致,色谱峰均可达到基线分离。见表 15。

3 讨论

近年来,口崩片作为一种新型口服固体制剂,在唾液中几十秒内快速溶解,或在口腔内快速崩解。可以提高患者的依从性,有利于提高临床治疗效果。

试验采用粉末直接压片法制备口崩片,具体流程为:35% 药物浸膏粉 + 崩解剂(45% 羧甲基淀粉钠)→粉碎→过筛(80 目)→混合→加润滑剂(9% 微粉硅胶质量分数、0.5% 硬脂酸镁、0.5% 滑石粉)、填充剂(10% 甘露醇)→混合→压片,片重 1.4 g。通过正交试验设计优化润喉清咽口崩片处方,以验证将润喉清咽合剂改造成口崩片的可行性。

口崩片既要保证有较短的崩解时限,又要有足够的硬度。在试验过程中,我们发现片剂的硬度对崩解时限影响较大。压片时压力越大,片剂的硬度越大,崩解时限越长。硬度为 3 kg 以下时,崩解时间少,但片剂粗糙无光泽;在硬度为 4 ~ 6 kg 时,外观光滑有光泽,崩解时间在 60 s 以内。

本文对口崩片的处方进行了筛选和优化,分离出润喉清咽口崩片中儿茶素、表儿茶素并且进行含量检测,方法简单、重复性好,回收率高,专属性强,可准确控制本品的质量,为进一步制定质量标准提供依据。

参考文献

[1]阮洪生,牟晋珠.表儿茶素对脂多糖诱导 RAW264.7 细胞分泌炎症因子的影响[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(4):159-163.
[2]徐先祥.儿茶素的药理作用研究综述[J].郑州轻工业学院学报:自然科学版,2012,27(4):60-64.

(上接第 66 页)

[5]吴艳华,肖达民,孙升云.小儿厌食症病机特点及治疗对策[J].中医杂志,2009,50(11):1033-1035.
[6]熊霖.小儿厌食症的中医治疗进展[J].中医儿科杂志,2014,10(1):80-83.
[7]霍春光.模糊数学方法在产教融合评价中的应用[J].科技资讯,2016,14(25):120-121.
[8]李玉珍,肖怀秋.模糊数学评价法在食品感官评价中的应用[J].中国酿造,2016,35(5):16-19.
[9]马肖,范云龙,史鲁杰,等.基于模糊数学的数字化模型在水质评价中的应用[J].数理医药学杂志,2015,28(11):1590-1591.
[10]吴伟萍.模糊数学在经济与管理中的应用[J].佳木斯职业学院学报,2016,31(11):248-249.

[3]齐有胜,孙毅坤,刘为萍.单味中药抗流感病毒研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(14):210-218.
[4]陈书媛,戴申,龚雨顺.儿茶素类化合物抑菌作用及其作用机制的研究进展[J].食品安全质量检测学报,2017,8(9):3316-3322.
[5]李伟伟,史建俊,牛江秀.吡罗昔康口崩片处方优化及质量评价[J].长江大学学报:自然科学版,2015,12(25):20-22.
[6]邓姗姗,凌家俊,邵悦.正交设计优化参附口崩片处方[J].中医药导报,2015,21(18):41-43.
[7]任熙玲,王燕.枳术口崩片制备工艺的研究[J].陕西中医,2012,33(9):1225-1227.
[8]王博妍.盐酸苯海拉明口崩片的制备工艺及质量控制研究[J].黑龙江科技信息,2013,15(5):33.
[9]国家药典委员会.中华人民共和国药典[S]北京:中国医药科技出版社,2015:118,120.
[10]都胜男,刘辉,张芸,等.银杏叶口崩片的制备和含量测定[J].中国药师,2013,16(12):1819-1822.
[11]郑平,时颖,王文忠.增损八珍口崩片处方的优化[J].现代中药研究与实践,2013,27(2):42-44.
[12]陈程,罗国平,冯锁民,等.葛根总黄酮口崩片的制备工艺研究[J].应用化工,2015,44(11):2165-2166.
[13]万华根.盐酸苯海拉明口崩片制备工艺探讨[J].江西中医药,2012,43(6):68-69.
[14]原月.奥美拉唑口崩片的制备及质量控制[J].黑龙江科技信息,2014,16(18):37-37.
[15]严莺.HPLC 波长切换联合梯度洗脱法同时测定冰梅上清丸中儿茶素、表儿茶素、去芹糖桔梗皂苷 E、桔梗皂苷 E 和桔梗皂苷 D3[J].实用药物与临床,2017,20(9):1082-1085.
[16]谢静,韦杰,周璐炜,等.一测多评法测定心脑血管胶囊(片)中 6 种儿茶素[J].中成药,2017,39(3):523-527.
[17]刘子明,李国华.HPLC 法测定黑豆皮中原儿茶酸、表儿茶素的含量[J].食品研究与开发,2016,37(11):150-152.

(2018-02-28 收稿 责任编辑:杨觉雄)

[11]吴飞,赵春草,冯怡,等.中药口服制剂矫味研究的探讨[J].中国新药杂志,2015,24(8):893-899.
[12]刘娟.掩味技术在儿科常用口服固体制剂的应用[J].天津药学,2014,26(1):59-62.
[13]刘聪燕,鼎鼎,黄萌萌,等.中药配方颗粒掩味技术研究的思考[J].中华中医药杂志,2016,31(9):3658-3661.
[14]张雁翎,张涛.口服掩味释药系统研发进展[J].中国新药杂志,2014,23(11):1279-1284,1299.
[15]赵岩松,洪兰,叶桦.加快我国儿童用药研发的政策与法规分析[J].中国药事,2017,31(1):1-6.
[16]马坤,武志昂,唐健元.欧洲药品管理局对儿科药品研发的要求[J].药物评价研究,2013,36(6):401-409.

(2017-10-17 收稿 责任编辑:杨觉雄)