

建立数学模型综合评价倍他米松片的质量

朱静毅*, 徐力, 李奇, 闻珺毓[#](扬州市药品检验所, 江苏扬州 225009)

中图分类号 R927.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)03-0417-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.03.46

摘要 目的:考察不同企业生产的倍他米松片的质量差异,为最终建立药品相对质量优劣评价体系提供参考。方法:根据理想点法的原理和步骤,建立数学模型,将倍他米松片的3个检验指标(含量、含量均匀度和溶出度)参数以理论最佳点作理想值,以药品合格标准作下限值,转化成各指标的评价指数;各检验指标的评价指数经过理想点法计算,得到综合评价结果。结果:3家企业生产的倍他米松片样品的综合评价结果经方差分析, $P=0.54>0.05$,即差异无统计学意义,说明各企业药品的整体质量良好。结论:利用数学模型评价不同企业生产的同品种药品的质量差异具有一定的可行性和可操作性。

关键词 数学模型;理想点法;倍他米松片;药品质量;质量评价

Quality Evaluate of Betamethasone Tablet by Establishing a Mathematical Model

ZHU Jingyi, XU Li, LI Qi, WEN Liyu (Yangzhou Institution for Drug Control, Jiangsu Yangzhou 225009, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the quality differences of Betamethasone tablet from different enterprises, and provide reference for the eventual establishment of the drug relative quality evaluation system. METHODS: According to the principle and steps of the ideal point method, a mathematical model was established. And the perfect point of the 3 inspection parameters (content, content uniformity and dissolution) of Betamethasone tablet was regarded as the upper limit theoretically, and the permissible point as the prescribed minimum in the model. After homogenizing the initial data or ones to be quantifiable were translated into evaluation parameters; and the evaluation parameters were calculated by ideal point method to receive comprehensive evaluation results. RESULTS: According to variance analysis, there was no significant difference in the comprehensive evaluation results of Betamethasone tablet from different enterprises ($P=0.54>0.05$), indicating that the overall quality of Betamehasone tablet was good. CONCLUSIONS: The mathematical model of quality evaluation with different drug has certain feasibility and operability.

KEYWORDS Mathematical model; Ideal point method; Betamehasone tablet; Quality of drug; Quality evaluation

药品质量直接影响其疗效,并与毒副作用密切相关,因而为保证药品安全、有效,必须严格控制其质量^[1-2]。但药品质量的优劣受多种因素的影响,同种药品因不同厂家的生产工艺不同其质量往往存在着较大的差异,即使是同一厂家不同批

号的药品质量也不可能完全一样,而由于国家标准是药品的最低标准,对符合标准的药品往往很难进一步进行科学合理的区分。本研究根据理想点法的原理和步骤,以倍他米松片为例,建立数学模型,对相关的定量检验结果进行组合分析,

进行紫外全波长扫描后将检测波长定为 280 nm。另外,流动相参照 2015 年版《中国药典》定为甲醇-0.2%磷酸(47:53, V/V)时,出峰时间较早,分离效果不好。经反复试验后,发现流动相调整为甲醇-0.2%磷酸(40:60, V/V)时,黄芩苷分离效果好,色谱峰峰形好,阴性对照无干扰。

综上所述,本研究所建标准可用于复方金苓片的质量控制。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 2015年版. 北京:中国医药科技出版社, 2015:301、附录 34.
- [2] 张锋忠, 骆天功. HPLC法测定九味羌活丸中5-羟甲基糠

* 主管药师, 硕士。研究方向:药物分析; E-mail: ting_1981@sina.com

通信作者:主任药师。研究方向:药物分析、药物化学。E-mail: jszyzys@163.com

醛的含量[J]. 中国药房, 2014, 25(44):4 206.

- [3] 郎永英, 谈瑄忠, 陆兔林, 等. 复方芪归益气颗粒质量标准研究[J]. 中药材, 2014, 37(4):684.
- [4] 付庆霞, 王建成, 任继东. 银菊散结口服液质量标准研究[J]. 中成药, 2014, 36(5):986.
- [5] 林茵, 伍俊妍, 张亮, 等. 复方烫伤软膏质量标准研究[J]. 中药材, 2014, 37(7):1 292.
- [6] 常昕楠, 徐德生, 刘力. 桑苓合剂质量标准研究[J]. 中国药业, 2014, 23(12):67.
- [7] 田成旺, 郭建华, 张科, 等. 射黄含片的质量标准研究[J]. 中成药, 2013, 35(2):302.
- [8] 孟姝, 杨友田, 林玉连, 等. 利胆片中黄芩苷的含量测定及其质量评价[J]. 中国药房, 2013, 24(8):736.

(收稿日期:2015-02-22 修回日期:2015-08-17)

(编辑:张静)

得到各指标的评价参数,为最终建立药品相对质量优劣评价体系提供参考。

1 评价模型的建立

1.1 评价的基本思路^[3-4]

将倍他米松片的含量测定、含量均匀度和溶出度结果分别用数值表征,每个评价指标设定一个理想点和一个合格点,以某种模型转换成一个综合评价指数,60分为合格分,100分为满分。

1.2 理想点法的原理

理想点法的核心是:设有 n 个目标 $f_1(x), f_2(x), \dots, f_n(x)$, 对于每个目标函数分别有其最优值 $f_i^* = \max_{x \in S} f_i(x) = f_i(x^*) (i=1, 2, \dots, n)$, 如果有一点 x^* 是所有这些目标的最优解,即在 $x=x^*$ 时,所有目标都能同时达到各自的最优值,这就是理想点。

但是,上述情况是不太可能发生的。因此,只能把向量 $F^* = [f_1^*, f_2^*, \dots, f_n^*]$ 看成是向量函数 $F(x) = [f_1(x), f_2(x), \dots, f_n(x)]$ 的一个理想点;当向量函数 F^* 与 $F(x)$ 偏差最小时,目标的最优值就离理想点越近,产品的质量就越理想。因此,在 n 维空间定义一个模 $\|F(x) - F^*\|$, 并使 $d_{\text{opt}} = \|F(x) - F^*\| = \left\{ \sum_{i=1}^n \lambda_i [f_i(x) - f_i^*]^P \right\}^{\frac{1}{P}}$

其中, $P \in [1, \infty]$, 该式称为闵可夫斯基(Minkowski)距离法,也是理想点法最常用的公式。式中, f_i^* 为第 i 个目标希望值; $f_i(x)$ 为该目标实际值; λ_i 为权重。当 $P=1$ 时,该式为海明距离;当 $P=2$ 时称欧式距离或绝对距离;当 $P=\infty$ 时称切比雪夫距离。无论 P 取何值,对同一事物评价结果都相同。最终的模型确定为:

$$Y = \sqrt[3]{\sum_{i=1}^3 \lambda_i A_i^3}$$

其中, λ_i 表示权重; $A_i = f_i(x) - f_i^*$ 表示实际点与理想点的差值。且 $A \in [0, 1]$ 中, $A_i=0$ 表示此评价指标达到理想点; $A_i=1$ 表示此评价指标达到合格点。得到的 $Y \in [0, 1]$, 接近 0 说明接近理想点,即接近 100 分;反之,接近 60 分。故将 Y 值作如下变化,得出最后的评分为评价指数:

$$Y' = 100 - Y \times (100 - 60)$$

2 对倍他米松片的质量评价

2.1 样品来源

本次共抽取 102 批倍他米松片,分别来源于 3 个药品生产企业(分别以 A、B、C 企业表示),1 个批次作为 1 份样品(序号为 1~102)。

2.2 样品的检验

所有样品按照 2010 年版《中国药典》(二部)^[5] 该品种项下规定实施检验,包括含量、含量均匀度及溶出度,得到 3 项检验结果,详见表 1。

2.3 各指标评价^[6]

2.3.1 含量的评价参数和结果 评价参数为实际含量与标示量的比值。即理想点为 100%,合格点为 90%与 110%(本品含倍他米松应为标示量的 90%~110%)。计算结果以 A_1 表示,详见表 1。

2.3.2 含量均匀度的评价参数和结果 评价参数: $A+1.80S$ (药

表 1 102 批样品具体项目检测值及评价结果

Tab 1 Test value and evaluation results of specific projects for 102 batches of samples

生产企业	批次	含量, %	A_1	含量均匀度	A_2	溶出度, %	A_3
A	1	96.84	0.316	3.28	0.219	95.7	0.172
	2	98.21	0.179	6.34	0.423	96.1	0.156
	3	99.49	0.051	5.04	0.336	95.4	0.184
	4	97.70	0.230	5.75	0.383	92.7	0.292
	5	99.17	0.083	4.49	0.299	95.7	0.172
	6	95.52	0.448	9.92	0.661	90.3	0.388
	7	99.15	0.085	5.28	0.352	96.8	0.128
	8	95.70	0.430	14.23	0.949	87.2	0.512
	9	98.62	0.138	5.54	0.369	80.8	0.768
	10	99.66	0.034	3.05	0.203	102.5	0.250
	11	98.80	0.120	6.21	0.414	95.9	0.164
	12	99.34	0.066	2.97	0.198	94.9	0.204
	13	98.70	0.130	7.17	0.478	93.2	0.272
	14	99.85	0.015	10.03	0.669	78.2	0.872
	15	95.93	0.407	13.24	0.883	87.6	0.496
	16	97.50	0.250	4.17	0.278	96.4	0.144
	17	94.86	0.514	12.68	0.845	92.5	0.300
	18	94.83	0.517	12.63	0.842	96.7	0.132
	19	98.25	0.175	6.62	0.441	100.0	0.000
	20	96.07	0.393	4.21	0.281	92.4	0.304
	21	97.95	0.205	3.47	0.231	94.7	0.212
	22	97.54	0.246	3.31	0.221	91.6	0.336
	23	96.88	0.312	4.31	0.287	90.7	0.372
	24	98.22	0.178	6.93	0.462	93.5	0.260
	25	95.88	0.412	5.59	0.373	90.7	0.372
	26	96.65	0.335	6.34	0.423	91.3	0.348
	27	95.38	0.462	5.76	0.384	90.1	0.396
	28	94.32	0.568	5.17	0.345	89.7	0.412
	29	95.87	0.413	6.32	0.421	88.0	0.480
	30	98.69	0.131	5.34	0.356	91.9	0.324
	31	98.93	0.107	3.98	0.265	94.2	0.232
	32	99.07	0.093	5.32	0.355	91.5	0.340
	33	97.99	0.201	8.66	0.577	93.0	0.280
	34	97.98	0.202	5.73	0.382	89.2	0.432
	35	98.14	0.186	5.28	0.352	89.7	0.412
	36	97.62	0.238	5.74	0.383	90.7	0.372
	37	99.02	0.098	5.69	0.379	90.1	0.396
	38	101.21	0.121	6.47	0.431	89.4	0.424
	39	97.95	0.205	5.69	0.379	88.0	0.480
	40	99.35	0.065	13.36	0.891	90.1	0.396
	41	98.34	0.166	7.36	0.491	89.7	0.412
	42	98.23	0.177	6.78	0.452	91.2	0.352
	43	99.57	0.043	10.33	0.689	87.7	0.492
	44	99.31	0.069	7.45	0.497	88.6	0.456
	45	104.39	0.439	7.01	0.467	87.6	0.496
	46	98.77	0.123	13.04	0.869	87.5	0.500
	47	99.90	0.010	2.61	0.174	98.7	0.052
	48	100.65	0.065	5.77	0.385	89.2	0.432
	49	97.72	0.228	5.64	0.376	87.0	0.52
	50	106.66	0.666	9.09	0.606	86.7	0.532
	51	104.70	0.470	7.27	0.485	91.9	0.324
	52	101.96	0.196	4.94	0.329	102.3	0.230
	53	100.69	0.069	6.15	0.410	102.0	0.200
	54	104.10	0.410	6.80	0.453	102.8	0.280
	55	102.34	0.234	6.20	0.413	90.7	0.372
	56	99.55	0.045	5.74	0.383	90.9	0.364
	57	100.34	0.034	6.33	0.422	91.5	0.340
	58	96.36	0.364	8.96	0.597	90.7	0.372
B							

续表 1
Continued tab 1

生产企业	批次	含量, %	A_1	含量均匀度	A_2	溶出度, %	A_3
B	59	97.83	0.217	5.58	0.372	92.8	0.288
	60	95.69	0.431	7.51	0.501	90.6	0.376
	61	98.38	0.162	5.50	0.367	94.4	0.224
	62	97.18	0.282	7.77	0.518	94.4	0.224
	63	97.63	0.237	7.63	0.509	93.5	0.260
	64	99.83	0.017	6.53	0.435	90.2	0.392
	65	98.74	0.126	5.77	0.385	94.6	0.216
	66	97.52	0.248	5.98	0.399	93.8	0.248
	67	98.11	0.189	5.62	0.375	94.5	0.220
	68	97.99	0.201	5.62	0.375	96.7	0.132
	69	95.97	0.403	11.68	0.779	92.0	0.32
	70	97.48	0.252	9.96	0.664	94.1	0.236
	71	97.81	0.219	5.67	0.378	98.5	0.06
	72	97.27	0.273	4.47	0.298	80.3	0.788
	73	97.48	0.252	5.56	0.371	96.4	0.144
	74	99.53	0.047	7.06	0.471	83.1	0.676
	75	100.68	0.068	4.13	0.275	88.7	0.452
	76	98.82	0.118	7.11	0.474	82.2	0.712
	77	97.68	0.232	4.52	0.301	96.3	0.148
	78	99.95	0.005	6.80	0.453	83.3	0.668
	79	97.81	0.219	4.72	0.315	95.9	0.164
	80	98.14	0.186	4.66	0.311	96.1	0.156
	81	97.58	0.242	4.74	0.316	95.3	0.188
	82	97.73	0.227	4.75	0.317	95.5	0.180
	83	98.88	0.112	5.92	0.395	93.2	0.272
	84	96.73	0.327	7.02	0.468	89.6	0.416
	85	97.55	0.245	2.45	0.163	87.9	0.484
	86	97.10	0.290	2.42	0.161	89.2	0.432
	87	99.17	0.083	5.98	0.399	90.9	0.364
	88	98.35	0.165	2.61	0.174	93.2	0.272
	89	98.09	0.191	5.57	0.371	90.3	0.388
	90	97.50	0.250	2.60	0.173	92.9	0.284
91	99.39	0.061	5.89	0.393	93.8	0.248	
92	97.94	0.206	4.23	0.282	90.7	0.372	
93	98.15	0.185	2.67	0.178	94.1	0.236	
94	95.99	0.401	10.88	0.725	93.7	0.252	
95	98.58	0.142	3.30	0.220	91.9	0.324	
96	102.01	0.201	12.61	0.841	91.9	0.324	
97	98.88	0.112	12.17	0.811	90.8	0.368	
C	98	96.85	0.315	10.45	0.697	92.9	0.284
	99	99.73	0.027	5.06	0.337	95.3	0.188
	100	98.14	0.186	5.37	0.358	94.0	0.240
	101	100.49	0.049	4.95	0.330	93.0	0.280
	102	100.35	0.035	9.77	0.651	89.3	0.428

典规定:含量均匀度的合格判断式是 $A+1.80S$ 。其中, A 是10个检测值的平均数 \bar{x} 与标示量之差的绝对值; S 是这10个检测值的标准差。公式为:

$$S = \sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{10 - 1}}$$

片剂含量均匀度是否合格的第一判断式是 $A+1.80S \leq 15.0$ 视为合格, $A+S > 15.0$ 视为不合格;若 $A+1.80S > 15.0$,且 $A+S \leq 15.0$,则需要多检测20个样本,共30个检测值,这30个检测值的 A' 、 S' 若满足第二判断式 $A'+1.45S' \leq 15.0$ 视为合格,否则为不合格。

评价参数沿用第一判断式 $A+1.80S$,其中理想点为0.0(含量绝对均匀,且与标示量相同),合格点为15.0(药典规定的含

量均匀度第一判断式的合格值)。由于本试验所有样品的含量均匀度结果均满足 $A+1.80S \leq 15.0$,不存在多检测的20个样本,所以第二判断式的合格点将不作考虑。计算结果以 A_2 表示(见表1)。

2.3.3 溶出度的评价参数和结果 评价参数为6片的平均溶出量,即理想点为100%,合格点为75%(限度为标示量的75%)。计算结果以 A_3 表示(见表1)。

2.4 总体评价

2.4.1 各批样品的综合评价指数 对所有样品进行计算,得到综合评价指数(Y 和 Y'),详见表2。

表2 102批样品的综合评价指数

Tab 2 Comprehensive evaluation parameters of 102 batches of samples

生产企业	批次	Y	Y'	生产企业	批次	Y	Y'
A	1	0.243	90.3	B	52	0.258	89.7
	2	0.280	88.8		53	0.266	89.3
	3	0.223	91.1		54	0.388	84.5
	4	0.308	87.7		55	0.348	86.1
	5	0.205	91.8		56	0.306	87.8
	6	0.513	79.5		57	0.313	87.5
	7	0.222	91.1		58	0.457	81.7
	8	0.670	73.2		59	0.299	88.0
	9	0.498	80.1		60	0.439	82.4
	10	0.187	92.5		61	0.265	89.4
	11	0.266	89.3		62	0.364	85.4
	12	0.168	93.3		63	0.357	85.7
	13	0.326	86.9		64	0.338	86.5
	14	0.634	74.6		65	0.265	89.4
	15	0.630	74.8		66	0.307	87.7
	16	0.231	90.7		67	0.274	89.1
	17	0.597	76.1		68	0.257	89.7
	18	0.576	77.0		69	0.539	78.4
	19	0.274	89.0		70	0.432	82.7
	20	0.329	86.8		71	0.255	89.8
	21	0.216	91.3		72	0.511	79.5
22	0.272	89.1	73	0.272	89.1		
23	0.326	87.0	74	0.476	80.9		
24	0.323	87.1	75	0.308	87.7		
25	0.386	84.6	76	0.499	80.1		
26	0.371	85.2	77	0.236	90.6		
27	0.415	83.4	78	0.466	81.4		
28	0.451	81.9	79	0.241	90.4		
29	0.439	82.4	80	0.228	90.9		
30	0.288	88.5	81	0.254	89.8		
31	0.213	91.5	82	0.248	90.1		
32	0.289	88.5	83	0.284	88.6		
33	0.388	84.5	84	0.408	83.7		
34	0.353	85.9	85	0.327	86.9		
35	0.331	86.8	86	0.315	87.4		
36	0.337	86.5	87	0.315	87.4		
37	0.322	87.1	88	0.209	91.6		
38	0.356	85.8	89	0.329	86.8		
39	0.373	85.1	90	0.240	90.4		
40	0.564	77.4	91	0.270	89.2		
41	0.382	84.7	92	0.295	88.2		
42	0.346	86.2	93	0.201	91.9		
43	0.489	80.4	94	0.500	80.0		
44	0.391	84.3	95	0.241	90.4		
45	0.468	81.3	96	0.533	78.7		

续表2
Continued tab 2

生产企业	批次	Y	Y'	生产企业	批次	Y	Y'
B	46	0.583	76.7	C	97	0.518	79.3
	47	0.105	95.8		98	0.471	81.2
	48	0.336	86.6		99	0.224	91.1
	49	0.393	84.3		100	0.271	89.2
	50	0.604	75.8		101	0.251	89.9
	51	0.432	82.7		102	0.450	82.0

2.4.2 不同企业样品综合评价结果的整体分析 对已得到的所有样品的综合评价结果进行方差分析,结果见表3、表4。

表3 不同企业样品的综合评价结果统计数据

Table 3 Statistical data of evaluation results in different enterprise samples

组别	观测数	求和	平均	方差
A	57	4 867.772	85.399 5	26.780 14
B	40	3 457.124	86.428 1	17.065 27
C	5	433.308	86.661 5	22.112 09

表4 不同企业样品的综合评价结果方差分析

Table 4 Variance analysis for comprehensive evaluation parameters in different enterprises

差异源	SS	df	MS	F	P	F crit
组间	28.206 43	2	14.103 21	0.619 528	0.540 272	3.088 24
组内	2 253.682	99	22.764 46			
总计	2 281.888	101				

经F检验,得 $P=0.54>0.05$,表明3家企业生产的样品的综合评价结果差异无统计学意义,说明各企业药品的整体质量良好。

3 讨论

目前,已有报道的药品质量评价方法有模式识别法^[7]、层次分析法和理想点法等^[8]。模式识别法是解决此类问题的有效方法,但由于该法存在着许多不足,如步骤繁多、方法难以理解、计算量大、有些计算甚至要借助微机处理等,因此实际工作中使用起来很不方便。理想点法与模式识别法相比,更能够体现药品质量与多种因素的关系,且计算简单易懂,结果准确。层次分析法与理想点法均属于系统工程法,前者的优

点是不需要进行一致性检验,所需判断的信息简单、直观,作出的判断精确;缺点是评价对象的因素不能太多(一般不多于9个)。而理想点法既考虑了参评指标的重要性,又能充分利用数据资料,使用方便。

本研究为了简化起见,将各目标即检验项目设定为等权,但实际上各指标在评价药品质量中的重要性并非等同,如能通过大量实验数据得出各指标的权重或采用专家评判的方法赋予一定的权重,则得出的结论更为准确;或根据具体需要,如进行处方筛选、生产工艺优化等,对各质控指标的权重进行正确设定,以使评价更科学、合理。

实践表明,本品所采用的质量标准方法是可行的,能有效地评价其质量。综上所述,本研究建立的数学模型在评价同品种药物的质量差异时具有一定的可行性和可操作性。

参考文献

- [1] 黄生红,陈玉能,陆永妹.同品种基本药物质量差异客观评分体系构建研究[J].上海食品药品监管情报研究,2012(3):35.
- [2] 徐传新,王克森,李丽华,等.多目标决策理想点法评价药品质量[J].中国药学杂志,1995,30(2):103.
- [3] 李克娥,苏铁军.理想点法在药品质量评价中的应用[J].荆门职业技术学院学报,2002,17(6):10.
- [4] 侯均,陈武.多目标决策-理想点法评价注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠的质量[J].医药导报,2013,32(7):945.
- [5] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:843.
- [6] 高岸,雷婷,张予敏,等.基于数学模型的非洛地平缓释片检验指标综合评价的探讨[J].中国药事,2009,23(1):23.
- [7] 胡昌勤,金少鸿.模式识别法评价药品质量[J].中国抗生素杂志,1990,15(2):97.
- [8] Chen L, Wang S, Huang D. Application of comprehensive evaluation methods to pharmaceutical research[J]. *Chin J Pharm*, 2012, 43(7):610.

(收稿日期:2015-04-08 修回日期:2015-12-07)

(编辑:周 箐)

国家卫生计生委副主任崔丽赴贵州调研医改工作

本刊讯 2015年12月15—16日,国家卫生计生委副主任崔丽带领调研组赴贵州省调研医改工作。调研组实地调研了贵州省公共资源交易中心、黔东南州麻江县人民医院和县合作医疗管理中心,召开医改座谈会,听取了贵州省深化医改工作情况汇报和相关市州公立医院综合改革、大病保险等重点改革进展情况汇报。

崔丽指出,贵州省委、省政府高度重视医疗卫生等重要民生工作,前不久隆重召开全省医疗卫生事业发展大会,对改革发展做出全面部署。切实加强医改组织领导,完善顶层设计,强化统筹协调,扎实推进各项重点改革,取得了新进展新成效,为“十三五”时期再上新台阶奠定了坚实基础。

崔丽强调,党的十八届五中全会从“四个全面”战略布局出发,明确提出推进健康中国建设的任务,把深化医改作为重

要内容部署推进,为深化医改指明了方向,也提出了更高的要求。我们要坚决贯彻落实十八届五中全会精神,以更大的决心和勇气推进医改,坚决打好改革攻坚战。

崔丽要求,贵州省要对照既定工作安排,确保完成年度重点任务。同时要紧密结合省情,开拓创新,全力做好2016年的医改工作,为“十三五”医改开好局、起好步。要科学研究编制“十三五”时期贵州省卫生计生事业改革发展相关规划;全面深入推进公立医院改革,落实政府责任,规范开展药品集中采购,合理调整医疗服务价格,完善公立医院管理体制,加快建立符合行业特点的人事薪酬制度;加快建设分级诊疗制度,提高基层服务能力;进一步完善全民医保体系;加强新闻宣传和健康宣教等,为改革发展营造良好氛围。