灰色关联分析法在吸入气雾剂体外关键质量属性比较研究中的应用

杨　博[1]，邵　奇[2]，陈　岚[1,3]*

（1. 上海理工大学材料与化学学院，上海 200093；2. 上海上药信谊制药有限公司，上海 201206；
3. 杭州畅溪制药有限公司，浙江杭州 311121）

摘要：以硫酸沙丁胺醇为模型药物，通过更换与参比驱动器 A 材质、连接阀杆、喷孔结构类似的测试驱动器 B、C，对定量吸入气雾剂的多个体外关键质量属性：空气动力学粒径分布（APSD）、递送剂量（DD）、喷雾模式（SP）、喷雾形态（PG）分别进行对比考察。同时，以微细粒子剂量（FPD）、质量中值空气动力学直径（MMAD）、几何标准差（GSD）、DD、椭圆比、喷雾面积、形态角度、形态宽度为主要考察指标，采用主客观组合权重赋值法对各指标进行权重的设定，并结合灰色关联分析法（GRA）进行综合评价。综合评价结果表明，驱动器 A 和驱动器 B 在 DD、形态角度、形态宽度 3 个指标的灰色相关系数更高；驱动器 A 和驱动器 C 在 FPD、MMAD、椭圆比、喷雾面积 4 个指标的灰色相关系数更高；对于 GSD，3 种驱动器的灰色相关系数一致。最终，通过组合权重结合 GRA 法认为驱动器 A 与驱动器 B 的灰色关联度结果更高，即整体的差异性更小。该研究方法的建立，可为今后多指标的体外评价提供技术参考。

关键词：硫酸沙丁胺醇；定量吸入气雾剂；多指标综合分析法；主客观组合权重；灰色关联分析

中图分类号：R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)12-1752-09

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.12.011

Application of Grey Relation Comprehensive Analysis in Comparative Study of Critical Quality Attributes of Metered-dose Inhaler *in vitro*

YANG Bo[1], SHAO Qi[2], CHEN Lan[1,3]*

(*1. School of Materials and Chemical Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093;
2. Shanghai Shangyao Xinyi Pharmaceutical Co., Ltd., Shanghai 201206; 3. Hangzhou Chance Pharmaceuticals Co., Ltd., Hangzhou 311121*)

ABSTRACT: In the study, salbutamol sulfate was taken as a model drug, by replacing test actuators B and C with similar material, connecting valve stem and spray orifice structure to the reference actuator A, several critical quality attributes of metered-dose inhaler, namely aerodynamic particle size distribution(APSD), delivered dose(DD), spray pattern(SP), plume geometry(PG), were determined and compared. At the same time, the fine particle dose(FPD), median mass aerodynamic diameter(MMAD), geometric standard deviation(GSD), DD, ellipse ratio, spray area, plume angle, and plume width were used as the main investigation indexes, the subjective-objective combination weight assignment method was used to set the weight of each index, and the grey relation analysis(GRA) was combined to comprehensively evaluate the multiple indexes. In the comprehensive evaluation process, the grey relation coefficients were higher between actuator A and actuator B for DD, plume angle and plume width; while the coefficients between actuator A and actuator C for FPD, MMAD, ellipse ratio, spray area were higher; and for GSD, the grey relation coefficients were all consistent. Finally, it was concluded that the grey relation degree results of actuator A and actuator B were more consistent through the combination of weight and GRA method, that is, the overall difference was smaller. The method discussed in this research might be a reference for the *in vitro* multi-index evaluation.

Key Words: salbutamol sulfate; metered-dose inhaler; multi-index comprehensive analysis method; subjective-objective combination weights; grey relation analysis

定量吸入气雾剂（metered-dose inhaler，MDI）是一类将药物处方与抛射剂在一定压力和温度下罐装至耐压铝罐中，通过被动揿压的方式，将药物借助抛射剂的压力经口腔递送到人体内产生局部作用的药械组合产品。MDI 装置主要由驱动器、定量阀门和耐压容器组成[1—2]。其中，驱动器是 MDI 递送药物的关键组成部件，直接影响药物递送效果。

MDI 自身体系复杂，相关检测数据可能存在离散度高、重现性差的特点，导致其仿制药的开发和体外评价过程极具挑战。目前通常将空气动力学粒径分布（aerodynamic particle size distribution，APSD）、递送剂量（delivered dose，DD）、喷雾模式（spray pattern，SP）、喷雾形态（plume geometry，PG）等作为气雾剂体外评价的关键质量属性[3—5]，并比较与参比标准的差异性。但是，评价过程中并未区分不同指标影响程度的差异，易造成比较结果的片面性。因此，为了保证评价结果更科学，需要对每个指标的重要程度进行评估。而基于权重的整体性分析是多指标比较和定量评价的有效手段[6]，目前在 MDI 体外评价中的研究和应用却还较少。

本研究以 3 个不同来源的 MDI 驱动器（材质、连接阀杆、喷孔结构类似）为研究对象，采用组合权重赋值法对各指标进行权重设定，并结合灰色关联分析（grey relation analysis，GRA）法对参比制剂驱动器和测试制剂驱动器各评价指标的综合关联度进行研究，探讨一种多指标质量属性比较的新型 MDI 体外综合评价方法。

1 仪器与试药

BSA124S-CW 型电子天平［赛多利斯科学仪器（北京）有限公司］；1260 型高效液相色谱仪（美国安捷伦公司）；安德森级联撞击器（ACI）、单位剂量取样装置（dosage unit sampling apparatus，DUSA）、LCP5 型真空泵和 DFM3 型流量计（英国 Copley Scientific 公司）；Spray View 喷雾模式喷雾形态分析仪（美国 Proveris 公司）。

硫酸沙丁胺醇（salbutamol sulfate，**1**）对照品（中国食品药品检定研究院，含量 99.3%，批号 100328-200703）；**1** 吸入气雾剂（英国葛兰素史克有限公司，规格 200 揿，每揿以 100 μg 沙丁胺醇计，无氟利昂配方）；参比驱动器 A（英国葛兰素史克有限公司产品原配，批号 CB2T），测试驱动器 B（上海华瑞气雾剂有限公司，批号 Ab25/42/43），测试驱动器 C（自制样品，批号 PPT0026855），3 种驱动器的参数对比见表 1；甲醇（美国 Fisher 试剂有限公司）；1-己烷磺酸钠、冰乙酸为分析纯，水为纯净水。

表 1 不同驱动器关键质量参数

Tab.1 Critical Quality Parameters for Different Actuators

参数	驱动器A（参比）	驱动器B（测试）	驱动器C（测试）
孔径/mm	0.50	0.50	0.50
孔长/mm	1.51	1.50	1.50

2 方法与结果

2.1 **1** 含量测定方法

2.1.1 色谱条件

参照药品标准 YBH01702015，采用 HPLC 法进行检测。色谱条件：色谱柱 Hypersil BDS C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 甲醇∶水（800 ∶ 1200，分别用冰乙酸和 1- 己烷磺酸钠调控流动相的 pH 值，改善拖尾因子）；检测波长 276 nm；流速 1.0 ml/min；柱温 25 ℃；进样量 25 μl。

2.1.2 对照品溶液配制

对照品溶液：分别精密称取 **1** 对照品 2 和 4 mg，分别置 100 ml 量瓶内，加甲醇溶解定容后再用甲醇稀释成 0.2 和 4 μg/ml 的对照品溶液。

2.2 DD 的测定方法

取待测样品一瓶，充分振摇，弃去前 5 喷，将第 6 喷作为首揿，使用 DUSA 管在流速为（28.3±0.5）L/min 条件下分别对前 3 揿，中间 4 揿和最后 3 揿进行测定，采用 HPLC 法计算 DD。DD 测试过程中弃喷的揿次用于后续指标的测定。

2.3 APSD 的测定方法

取上述待测样品，对驱动器进行清洗，晾干后，按照顺序连接真空泵和 ACI 装置，弃去数喷后，调

收稿日期：2022-07-11

作者简介：杨 博（1996—），男，硕士研究生，专业方向：统计分析方法在吸入气雾剂体外评价中的应用。

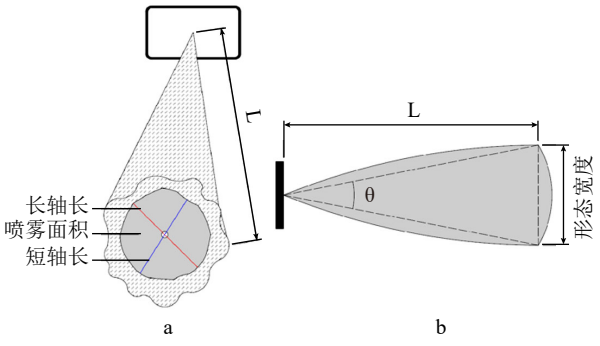
通信作者：陈 岚（1973—），女，副教授，博士，从事吸入制剂及新型给药装置研究。

E-mail：lanchen@usst.edu.cn

节流速至（28.3±0.5）L/min，立即揿压 1 次，持续约 5 s，然后取下充分振摇，立即揿压第 2 揿，重复上述操作至 10 揿结束，拆卸装置，用甲醇清洗驱动器以及各层级药物，采用 HPLC 法测定含量，并应用 Copley Inhaler Testing Data 分析软件输出微细粒子剂量（fine particle dose，FPD）、微细粒子分数（fine particle fraction，FPF）、质量中值空气动力学直径（median mass aerodynamic diameter，MMAD）及几何标准差（geometric standard deviation，GSD）结果。

2.4　SP 和 PG 的测定方法

SP 测试时，相机参数：高度 8.0；位置 23；光圈 2.0；激光设备参数：激光位置 8.0，激光高度 4.7，激光深度 4.5；设备角度 105°。PG 测试时，相机参数：高度 8.0；位置 25.0；光圈 2.0；激光设备参数：激光位置 11.9；激光高度 4.7；激光深度 6.0；设备角度 105°。分别记录图 1 所示参数，并计算 SP 的椭圆比（即长轴长 / 短轴长）。



θ—形态角度；L—喷射距离。

图 1　喷雾模式（a）和喷雾形态（b）示意图

Fig. 1　Schematic Diagrams of Spray Pattern (a) and Plume Geometry (b)

2.5　多指标体外评价方法

2.5.1　评价指标的选择依据

APSD 作为吸入制剂中药物在肺部局部沉积效果的主要评价参数，是药物空气动力学粒径大小及分布的体现，具有重要的临床研究意义。在该考察项中，FPD 代表药物在人体肺部可能的沉积量，FPF 体现了药物的有效沉积比率，二者具有一定相关性，为避免指标重复且更好地对应药物临床表现，选择 FPD 作为主要评价指标。MMAD 能一定程度体现 FPD 对应颗粒在肺部的分布情况；GSD 代表了药物颗粒粒度分布的离散程度[7—11]；DD 能评价实际从装置递送出来的药物总量，是评估患者可能吸入药物量的主要参数[12—13]；而 SP、PG 虽然与临床表现的相关性尚不明确，但却可体现 MDI 产品定量阀门和驱动器的性能[14—16]。

2.5.2　主观权重

通常，评价指标与临床表现的相关性越高，其在文献中的研究频数也就越高。基于以上假设，通过文献调研建立上述各指标的主观权重。第一步，选择 Web of Science 数据库，检索标题关键词为“metered dose inhaler”，检索文献研究内容关键词分别为“fine particle dose”“median mass aerodynamic diameter”“geometric standard deviation”“delivered dose”“spray pattern”“plume geometry（或 spray geometry）”，检索年限为 2005—2021，文献类型选择 article。各指标的研究频数如图 2 所示，其中 FPD、MMAD、GSD、DD 的研究频数相对较高，而 SP 和 PG 中相关参数的研究频数较低。第二步，根据各指标的研究频数占总频数的比重对主观权重进行计算，第 j 个指标的主观权重即为 W_{aj}，j 表示第 j 个指标。各指标的主观权重计算结果见图 2。

2.5.3　客观权重

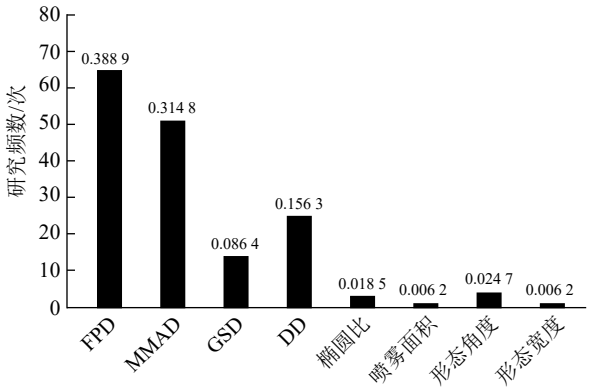
为消除体外评价指标不同量纲级别的影响并保留各指标取值差异程度的信息，本研究中选用均值化法（见式①）对原始数据进行无量纲化处理[17—18]，并按照熵权法相关公式（见式②～④）[19—22]，计算出各指标的客观权重，记作 W_{bj}。

$$x_{ij}^{'}=\frac{x_{ij}}{\overline{x_j}} \qquad ①$$

式中，x_{ij} 代表第 i 个驱动器的第 j 个指标的原始数据，i 代表不同的驱动器，j 代表不同指标（同“**2.5.2**”项），x_{ij}' 代表无量纲化处理的第 i 个驱动器的第 j 个指标值，$\overline{x_j}$ 代表不同驱动器第 j 个指标的原始数据均值。

$$p_{ij}=\frac{x_{ij}^{'}}{\sum_{i=A}^{C}x_{ij}^{'}} \qquad ②$$

式中，p_{ij} 代表第 j 个指标下第 i 个驱动器所占该指



注：柱上数字表示各指标的 W_{aj} 值。

图 2 MDI 的指标研究频数分布图

Fig.2 Indicator Frequency Chart of MDI

标的比重。

$$E_j = \frac{-\sum_{i=A}^{C} p_{ij} \times \ln p_{ij}}{\ln n} \qquad ③$$

式中，E_j 代表第 j 个指标的熵值；n 代表评价对象个数，取值为 3，ln$n$ 代表样本个数的对数值，取值为 1.098 6。

$$W_{bj} = \frac{1 - E_j}{\sum_{j=1}^{8}(1 - E_j)} \qquad ④$$

2.5.4 组合权重

组合权重能够将主观和客观单一权重方法进行组合，其表达式见式⑤。

$$W_j = W_{aj}^{(\alpha)} \times W_{bj}^{(1-\alpha)} / \sum_{j=1}^{8} W_{aj}^{(\alpha)} \times W_{bj}^{(1-\alpha)} \qquad ⑤$$

式中，W_j 代表第 j 个指标的组合权重；α 为常数，取值为 0.5[23—25]。

2.5.5 GRA 法

GRA 法通过计算各评价指标的灰色相关系数，并与权重结合后计算出灰色关联度，用于综合评价。通过灰色关联度的大小可对评价对象的优劣性进行排序，再根据优劣性的大小筛选出与参比标准更接近的评价对象。本研究参考 GRA 的相关计算方法[26—31]，将驱动器 A 各指标标准化后的数据组设定为参比序列，记作 x_{Aj}'，驱动器 B 和 C 的各指标标准化后的数据组设定为测试序列，记作 x_{Bj}' 和 x_{Cj}'，根据式⑥、⑦计算出驱动器 A 与驱动器 B 各指标的灰色相关系数 $\xi(x_{Aj}', x_{Bj}')$，驱动器 A 与驱动器 C 各指标的灰色相关系数 $\xi(x_{Aj}', x_{Cj}')$，并结合组合权重，由式⑧、⑨计算出驱动器 A、B 多指标灰色关联度 $\gamma(x_{Aj}', x_{Bj}')$，驱动器 A、C 多指标灰色关联度 $\gamma(x_{Aj}', x_{Cj}')$，灰色关联度 γ 越大，表明指标进行整体性比较时的接近程度越高。

$$\xi(x_{Aj}', x_{Bj}') = \frac{\min\limits_{i=B}^{C}\min\limits_{j=1}^{8}\left|x_{Aj}' - x_{ij}'\right| + \rho\max\limits_{i=B}^{C}\max\limits_{j=1}^{8}\left|x_{Aj}' - x_{ij}'\right|}{\left|x_{Aj}' - x_{Bj}'\right| + \rho\max\limits_{i=B}^{C}\max\limits_{j=1}^{8}\left|x_{Aj}' - x_{ij}'\right|} \qquad ⑥$$

$$\xi(x_{Aj}', x_{Cj}') = \frac{\min\limits_{i=B}^{C}\min\limits_{j=1}^{8}\left|x_{Aj}' - x_{ij}'\right| + \rho\max\limits_{i=B}^{C}\max\limits_{j=1}^{8}\left|x_{Aj}' - x_{ij}'\right|}{\left|x_{Aj}' - x_{Cj}'\right| + \rho\max\limits_{i=B}^{C}\max\limits_{j=1}^{8}\left|x_{Aj}' - x_{ij}'\right|} \qquad ⑦$$

$$\gamma_{(x_{Aj}', x_{Bj}')} = \frac{1}{8}\sum_{j=1}^{8} W_j \times \xi(x_{Aj}', x_{Bj}') \qquad ⑧$$

$$\gamma_{(x_{Aj}', x_{Cj}')} = \frac{1}{8}\sum_{j=1}^{8} W_j \times \xi(x_{Aj}', x_{Cj}') \qquad ⑨$$

式中，ρ 代表分辨系数，取值 0.5；$\max\limits_{i=B}^{C}\max\limits_{j=1}^{8}\left|x_{Aj}' - x_{ij}'\right|$ 代表参比驱动器 A 构成的参比序列中第 j 个指标与测试驱动器 B、C 构成的测试序列中第 j 个指标差值最大值的绝对值，$\min\limits_{i=B}^{C}\min\limits_{j=1}^{8}\left|x_{Aj}' - x_{ij}'\right|$ 则为差值最小值的绝对值，$|\ x_{Aj}' - x_{ij}'\ |$ 代表参比驱动器 A 构成的参比序列中第 j 个指标与测试驱动器 B、C 构成的测试序列中第 j 个指标差值的绝对值。

2.6 结果

2.6.1 不同来源驱动器的 DD 表现

图 3 为 3 种驱动器在 MDI 使用周期前、中、后阶段 DD 的比较结果，对数据应用 Graphpad Prims 8.0 软件进行 t 检验分析。使用驱动器 A、B 和 C 时，DD 的变化范围分别为 90.50 ～ 96.34、90.89 ～ 96.41 和 79.51 ～ 89.57 μg；可见驱动器 A 与驱动器 B 的 DD 明显高于驱动器 C。驱动器 A 与驱动器 C 差异性显著（P<0.000 1），而驱动器 B 仅在 B2（P=0.001 6）、B3（P<0.000 1）和 E3（P=0.024 9）阶段与驱动器 A 具有差异，其余阶段均无明显不同。上述结果表明，结构基本接近的驱动器在使用过程中，DD 结果仍会出现离散度高、重现性差的特点。

驱动器 A、B、C 的 DD 均一性结果见图 4，每揿含量分别为 (93.01±1.90)、(93.16±1.78) 和 (82.00±2.26) μg，RSD 分别为 2.05 %、1.91 % 和 2.75%，可见各驱动器的每揿含量实测值在均值结果的 ±25% 以内，符合标准要求，且驱动器 A、B 基本一致。虽然 3 种驱动器结果均满足标准要求，但驱动器 A、B 的数据波动性小，驱动器 C 的数据波动性较大，因此可以判断，驱动器 B 在递送均一性程度上与驱动器 A 相近，而驱动器 C 的均一性较差。

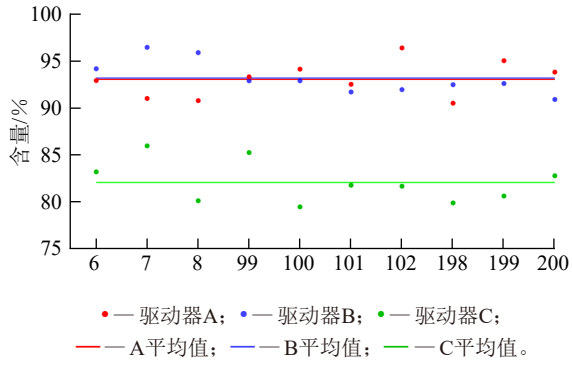


图 4　不同驱动器 DD 均一性（*n*=30）

Fig.4　DD Uniformity of Different Actuators (*n*=30)

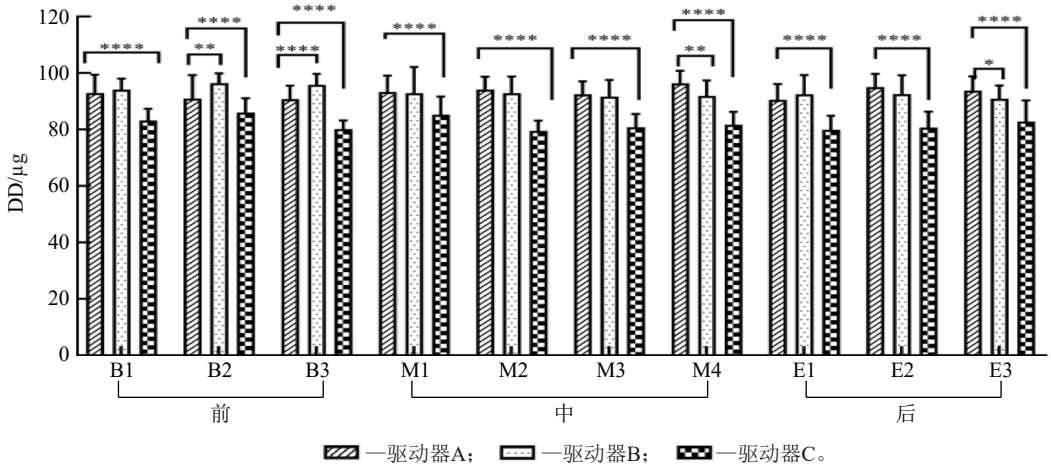
2.6.2　不同来源驱动器的 SP 和 PG

使用驱动器 A、B、C 时 SP 和 PG 的参数结果见表 3。其中，3 个不同驱动器产生喷雾后的椭圆比结果均满足美国 FDA 在《吸入气雾剂、粉雾剂产品质量考虑》指导原则中建议的 1.0 ～ 1.2 范围 [3]。喷雾面积和形态角度能够体现气雾剂液滴雾化效果的好坏 [32]，驱动器 B 产生的喷雾面积和形态角度最小，表明该驱动器的雾化能力较差，其次为驱动器 A，驱动器 C 的雾化能力最优。

2.6.3　不同来源驱动器的体外分散表现

使用不同驱动器获得的体外沉积结果如图 5 所示。图 5 表明使用驱动器 A 和驱动器 C 时能够获得相对较高的 FPF[(39.52±2.05) %，(39.71±2.63) %] 和 FPD[(33.23±2.08) 和 (32.82±0.82) μg]，而使用驱动器 B 测得的 FPF 和 FPD 结果相对较低，且驱动器 B 与驱动器 A 具有显著性差异（*P*<0.001，*P*<0.05），表明该驱动器的分散效能相对较差，这与表 3 中喷雾面积、形态角度的分析相同，图 5b 表明 3 个驱动器的 MMAD 和 GSD 结果均无明显变化。

使用不同驱动器时，药物在 ACI 各层级的沉积



** 表示 *P*<0.01；*** 表示 *P*<0.001；**** 表示 *P*<0.000 1。

图 3　不同驱动器在前（B1 ～ B3）、**中**（M1 ～ M4）、**后**（E1 ～ E3）**使用周期内 DD 结果**（*n*=30）

Fig.3　DD Values at the Begin (B1 – B3), the Middle (M1 – M4), the End (E1 – E3) of the Usage Cycle of Different Actuators (*n*=30)

量如图 6 所示，使用驱动器 A 和驱动器 C 时在喉管处的药物残留无明显差异，而使用驱动器 B 时变化明显，导致驱动器 B 对相同制剂处方的 FPF 结果影响较大，收集盘中，药物颗粒的分布情况仅在第 5 和第 6 层级处发生变化，因此对于 FPD、MMAD 和 GSD 的影响有限。

2.6.4 体外综合评价结果

数据之间的差异程度是导致各指标客观权重系数变化的主要原因。由表 4 数据可知，喷雾面积的客观权重系数最大，表明在进行该指标检测时，数据之间的差异性最高，其次为形态宽度、形态角度、DD，而 FPD、MMAD、GSD 和椭圆比的客观权重系数相对较小，表明数据间的差异性较小。由表 4 中 W_j 结果可知，组合权重能避免权重主观性强、客观过于依赖数据的特性，相对于单一赋权法更加可行。

通过比较 $\xi(x_{Aj}', x_{Bj}')$ 和 $\xi(x_{Aj}', x_{Cj}')$ 结果可知，驱动器 A 和驱动器 C 在 FPD、MMAD、椭圆比、喷雾面积 4 项指标中灰色相关系数更高，但同时考虑各指标的权重时发现，其灰色关联度结果较低。因此，根据 γ 结果可以判断，驱动器 B 与驱动器 A 的整体接近程度更高。

3 讨论

3.1 体外结果讨论

本试验选用与参比驱动器 A 在材质、连接阀、喷孔结构类似的测试驱动器 B、C 为研究对象进行体外评价。由试验结果可知，不同驱动器与原研药物装配后，各关键质量属性仍存在显著性差异，这是因为结构之间存在的微小差异导致的。相关文献认为[33—35]，驱动器喷孔结构的变化易对喷雾面积和形态角度的大小产生影响，并且这 2 个指标的变化会明显影响药物的递送效果。

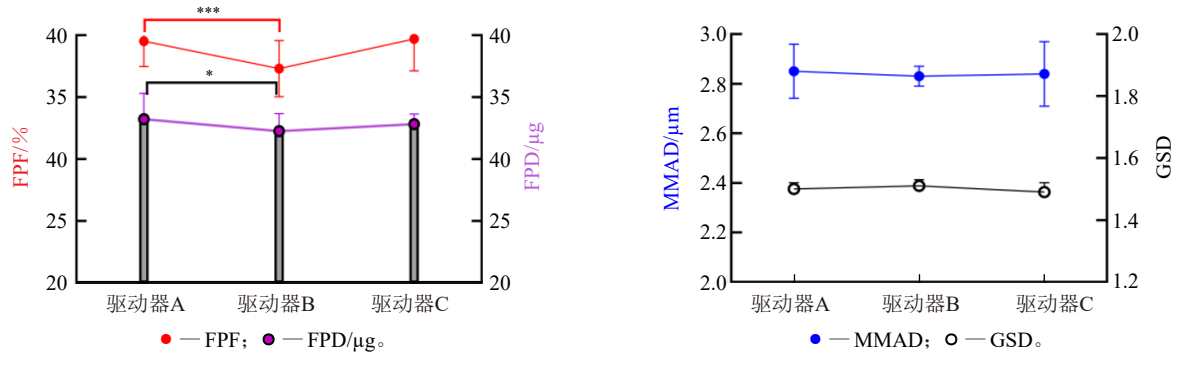
由体外分散结果可知，使用驱动器 B 时，其 FPF 结果较低，而驱动器 A、C 的结果相对较高，

表 3 不同驱动器喷雾模式、喷雾形态结果（$\bar{x}\pm s$，n=30）

Tab.3 Results of Spray Pattern and Plume Angle of Different Actuators（$\bar{x}\pm s$, n=30）

驱动器类型	SP				PG	
	长轴长/mm	短轴长/mm	椭圆比	喷雾面积/mm^2	形态角度/(°)	形态宽度/mm
A	25.86±1.30	23.03±1.12	1.12±0.03	471.30±40.54	23.30±1.06	24.75±1.16
B	23.21±0.77[2)]	21.08±0.60[2)]	1.10±0.02[1)]	384.26±22.31[2)]	21.67±0.61[2)]	22.96±0.64[2)]
C	25.94±0.91	23.50±1.14	1.11±0.03	489.46±46.34	25.28±1.05[2)]	26.95±1.18[2)]
限度	—	—	1.0～1.2	—	—	—

注：与驱动器 A 比较，[1)] 表示 P<0.01，[2)] 表示 P<0.000 1。



a—FPD 和 FPF 测定结果（* 表示 P<0.05，*** 标示 P<0.001）；b—MMAD 和 GSD 测定结果。

图 5 不同驱动器体外沉积结果（n=30）

Fig.5 *In vitro* Deposition Results of Different Actuators（n=30）

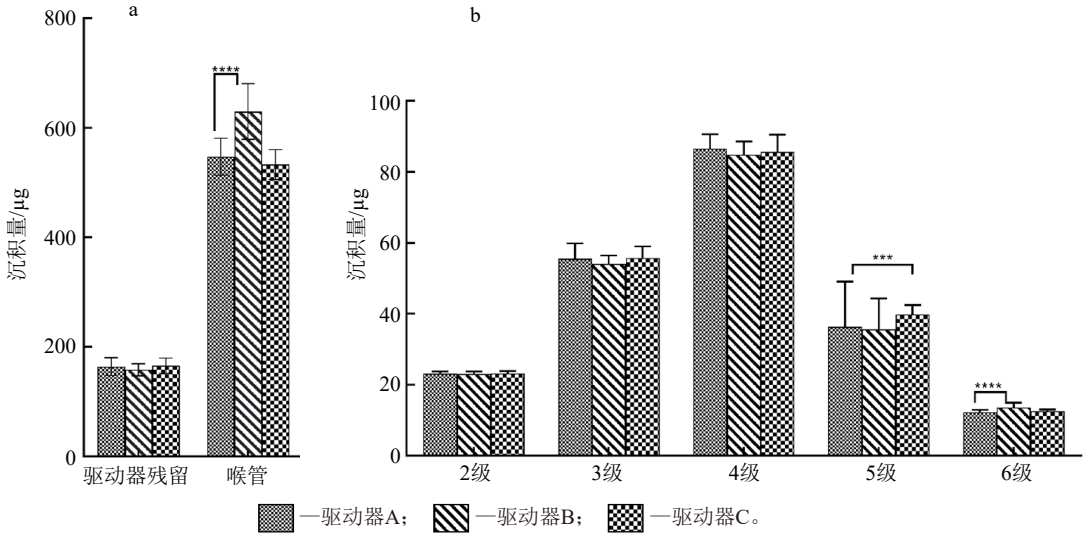
这是因为喷雾面积和形态角度的变化引起药物颗粒雾化过程中与驱动器内表面的接触不同，从而导致ACI喉管处的沉积量发生变化，存在显著差异。驱动器A和驱动器C的喷雾面积和形态角不同，但自身药物残留量无明显差异，可能是驱动器结构的微小差异使气雾剂在揿压过程中，部分药物颗粒残留在阀门阀杆处导致的。在后续的研究中也将在此基础上考察阀门的残留量与驱动器释药量之间的关系。

在DD的试验过程中，由于未对驱动器的残留含量进行检测，因此不能准确判断出喷雾面积和形态角度的大小是否对DD具有显著性影响，在后续试验研究中将加入对该方面的考察。

3.2　GRA综合评价的讨论

由体外试验结果可知，测试驱动器B、C与参比驱动器A的质量存在不同程度的差异，无法通过单一指标对不同驱动器之间的接近或差异程度做出合理判断。

因此，本研究以数据分析为基础，采用主、客观权重结合的方法对MDI的8个体外评价指标进行赋权，并使用GRA法进行综合评价。计算结果表明，驱动器C与驱动器A在FPD、MMAD、椭圆比、喷雾面积4个指标的灰色相关系数更高，驱动器B与驱动器A在DD、形态角度、形态宽度



a—驱动器残留和喉管沉积量（**** 表示 P<0.000 1）；b—ACI各层级沉积量（*** 表示 P<0.001，**** 表示 P<0.000 1）。

图6　ACI法测得的不同驱动器体外沉积结果（n=30）

Fig.6　*In vitro* Deposition Results of Different Actuators Determined by ACI（n=30）

表4　各指标权重、相关系数、综合关联度结果

Tab.4　Weight, Correlation Coefficient and Comprehensive Relation Degree of Each Index

项目	评价指标							
	FPD	MMAD	GSD	DD	椭圆比	喷雾面积	形态角度	形态宽度
W_{aj}	0.388 9	0.314 8	0.086 4	0.154 3	0.018 5	0.006 2	0.024 7	0.006 2
W_{bj}	0.006 6	0.000 9	0.001 3	0.152 6	0.002 4	0.472　7	0.174 6	0.188 9
W_j	0.129 5	0.041 8	0.027 0	0.391 2	0.017 0	0.138 0	0.167 4	0.087 3
$\xi(x_{Aj}', x_{Bj}')$	1.460 7	1.723 0	1.787 9	1.878 2	1.611　6	0.636 9	1.112 7	1.097 5
$\xi(x_{Aj}', x_{Cj}')$	1.692 5	1.843 7	1.787 9	0.842 1	1.748 4	1.348 1	1.021 1	1.000 0
$\gamma(x_{Aj}', x_{Bj}')$	0.180 3							
$\gamma(x_{Aj}', x_{Cj}')$	0.143 6							

3 个指标的灰色相关系数更高，而对于 GSD 指标，驱动器 B、C 与驱动器 A 的灰色相关系数相同；将各指标灰色相关系数与对应的组合权重进行乘积求和，结果表明驱动器 A 与驱动器 B 的灰色关联度更高。基于此，本研究推测在同时考虑指标权重系数和灰色相关系数时，计算得到的灰色关联度越高，对应测试驱动器与参比驱动器效果越相近，整体的差异性越小。因此，相比于驱动器 C，驱动器 B 与参比驱动器 A 的接近程度更高。

参考文献：

[1] STEIN S W, SHETH P, HODSON P D, *et al*. Advances in metered dose inhaler technology: hardware development [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2014, **15**(2): 326-338.

[2] NEWMAN S P. Principles of metered-dose inhaler design [J]. *Respir Care*, 2005, **50**(9): 1177-1190.

[3] US FDA. Draft guidance: metered dose inhaler (MDI) and dry powder inhaler (DPI) products – quality consideration [EB/OL]. (2018-04) [2021-06-23]. https://www.fda.gov/media/70851/download.

[4] THROAT S R, MESHARM S M. Review on quality by designing for metered dose inhaler product development [J]. *Scholars Acad J Pharm*, 2015, **4**(6): 324-330.

[5] ABDO R W, SAADI N, HIJAZI N I, *et al*. Quality control and testing evaluation of pharmaceutical aerosols [M]// TEKADE R K. Drug delivery systems. A volume in advances in pharmaceutical product development and research. [s. l.]: Academic Press, 2020: 579-614.

[6] 陈 丽, 汪思应, 黄德武. 综合评价方法在药学研究中的应用[J]. 中国医药工业杂志, 2012, **43**(7): 610-615.

[7] GONCALVES T M, ALHANOUT K, NICOLAY A, *et al*. Comparative *in vitro* performance of three small-volume valved holding chambers with beclomethasone/formoterol pressurized metered dose inhaler [J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2013, **26**(4): 223-227.

[8] AMMARI W G, KHALIL MOHAMMAD M, TAYYEM R F, *et al*. Delivered lung dose and aerodynamic particle size distribution of salbutamol pressurized metered dose inhaler after living under patients' realistic retention environments [J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2019, **32**(6): 386-395.

[9] YOSHIDA H, KUWANA A, SHIBATA H, *et al*. Comparison of aerodynamic particle size distribution between a next generation impactor and a cascade impactor at a range of flow rates [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2017, **18**(3): 646-653.

[10] 严翠霞, 江文明, 陈桂良, 等. 吸入粉雾剂粒径测定方法的评价：3种撞击器的比较[J]. 药物分析杂志, 2011, **31**(7): 1296-1299.

[11] 陈桂良, 侯惠民. 吸入用气雾剂雾粒测定方法的评价[J]. 中国医药工业杂志, 2007, **38**(3): 194-199.

[12] 杨亚如, 尚 悦, 金 方. 影响吸入气雾剂递送剂量及吸入有效性的环境因素研究[J]. 中国药学杂志, 2020, **55**(20): 1696-1702.

[13] 魏宁漪, 周 颖, 陈翠翠, 等. 硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂递送剂量测定方法比较[J]. 中国新药杂志, 2018, **27**(4): 405-408.

[14] SMYTH H, HICKEY A J, BRACE G, *et al*. Spray pattern analysis for metered dose inhalers I: orifice size, particle size, and droplet motion correlations [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2006, **32**(9): 1033-1041.

[15] CHEN Y, YOUNG P M, MURPHY S, *et al*. High-speed laser image analysis of plume angles for pressurised metered dose inhalers: the effect of nozzle geometry [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2017, **18**(3): 782-789.

[16] 王 妍, 姜锦秀, 胡筱芸, 等. 喷雾模式及喷雾形态用于口腔吸入及鼻用制剂的质量评价[J]. 中文科技资料目录-中草药, 2019, **42**(12): 2325-2328.

[17] 叶宗裕. 关于多指标综合评价中指标正向化和无量纲化方法的选择[J]. 浙江统计, 2003, (4): 25-26.

[18] 李 晴, 陈鹏宇. 指标无量纲化方法对熵权法评价结果的影响——以期刊学术影响力评价为例[J]. 科技资讯, 2019, **17**(7): 184-186.

[19] LIU P, ZHANG X. Research on the supplier selection of a supply chain based on entropy weight and improved ELECTRE-Ⅲ method [J]. *Int J Prod Res*, 2011, **49**(3): 637-646.

[20] ZHAO H, YAO L, MEI G, *et al*. A fuzzy comprehensive evaluation method based on AHP and entropy for a landslide susceptibility map [J]. *Entropy*, 2017, **19**(8): 396-412.

[21] DELGADO A, ROMERO I. Environmental conflict analysis using an integrated grey clustering and entropy-weight method: a case study of a mining project in Peru [J]. *Environ Modell Softw*, 2016, **77**(3): 108-121.

[22] WU D, WANG N, YANG Z, *et al*. Comprehensive evaluation of coal-fired power units using grey relational analysis and a hybrid entropy-based weighting method [J].

Entropy, 2018, **20**(4): E215.

[23] 孙晓永. 基于综合层次分析法和熵权法的山区高速铁路选线研究[J]. 交通节能与环保, 2020, **16**(7): 145-148.

[24] 吴开亚, 金菊良. 区域生态安全评价的熵组合权重属性识别模型[J]. 地理科学, 2008, (6): 754-758.

[25] ZHOU R, PAN Z, JIN J, *et al*. Forewarning model of regional water resources carrying capacity based on combination weights and entropy principles [J]. *Entropy*, 2017, **19**(11): 574-588.

[26] HU Y, WU L, SHI C, *et al*. Research on optimal decision-making of cloud manufacturing service provider based on grey correlation analysis and TOPSIS [J]. *Int J Prod Res*, 2020, **58**(3): 748-757.

[27] XU G, YANG Y P, LU S Y, *et al*. Comprehensive evaluation of coal-fired power plants based on grey relational analysis and analytic hierarchy process [J]. *Energ Policy*, 2011, **39**(5): 2343-2351.

[28] TU Q, LI H, WANG X, *et al*. Multi-criteria evaluation of small-scale sprinkler irrigation systems using grey relational analysis [J]. *Water Resour Manag*, 2014, **28**(13): 4665-4684.

[29] MENG X L, FAN G L, CAO X H, *et al*. Research on a multi-index comprehensive evaluation method for surface water quality assessment [J]. *Adv Mat Res*, 2014, **1010-1012**: 321-324.

[30] CHANG K H, CHANG Y C, TSAI I T, *et al*. Enhancing FMEA assessment by integrating grey relational analysis and the decision making trial and evaluation laboratory approach [J]. *Eng Fail Anal*, 2013, **31**: 211-224.

[31] TOSUN N. Determination of optimum parameters for multi-performance characteristics in drilling by using grey relational analysis [J]. *Int J Adv Manuf Technol*, 2006, **28**: 450-455.

[32] 魏宁漪, 高　蕾, 周　颖, 等. 异丙托溴铵吸入气雾剂的喷雾模式和喷雾形态测定 [J]. 中国新药杂志, 2018, **27**(1): 38-42.

[33] 陈保垒, 朱　俊, 卢嘉彤, 等. 驱动器的规格与吸入辅助装置对气雾剂体外沉积性质的影响[J]. 药学研究, 2017, **36**(5): 272-275.

[34] 刘　欢, 印洁红, 周　斌, 等. 不同粒径布地奈德原料药及不同孔径驱动器对定量吸入式气雾剂质量的影响[J]. 中南药学, 2016, **14**(3): 246-250.

[35] 张景辰, 邵　奇, 胡　玥, 等. 基于风险的定量吸入气雾剂包装容器系统相关研究要点[J]. 中国医药工业杂志, 2019, **50**(7): 722-727.