

## iTCM 中药口服固体制剂原辅料物性数据库的构建及应用

曹君杰<sup>1</sup>, 徐冰<sup>1,2,3\*</sup>, 戴胜云<sup>4</sup>, 于佳琦<sup>5</sup>, 张志强<sup>6</sup>, 乔延江<sup>1,2,3\*</sup>

1. 北京中医药大学 中药信息学系, 北京 102400
2. 中药生产过程控制与质量评价北京市重点实验室, 北京 102400
3. 中药制药与新药开发教育部工程研究中心, 北京 102400
4. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050
5. 内蒙古民族大学化学与材料学院, 内蒙古 通辽 028000
6. 北京康仁堂药业有限公司, 北京 101301

**摘要:** 中药口服固体制剂(oral solid dosage, OSD)原辅料理化性质不仅影响制剂的可制造性,而且影响终产品的安全性、有效性和质量可控性。系统表征中药 OSD 原辅料物性并整理归纳,有利于中药制剂处方和工艺研发规律的总结和应用。介绍了智能中医药(intelligent traditional Chinese medicine, iTCM)中药口服固体制剂原辅料物性数据库的共享平台、数据特征和应用。iTCM 物性数据库公开的 205 批数据显示数据库具备数据代表性和完备性特征。分别采用单变量、双变量和多变量统计方法挖掘物性数据特征,物性周期表和降维分析结果表明,与药用辅料相比,中药物料多具有流动性差、引湿性强、综合成型性差等共性特点。物性数据库可应用于制剂原辅料物性相似性评价;基于物性数据库的物性分类规律与知识发现,可提高中药制剂处方设计效率和可靠性。中药物料物性缺陷校正、制剂处方和工艺智能设计是未来研究方向。

**关键词:** iTCM 数据库; 物料库; 物性表征; 中药粉体; 药用辅料; 处方设计; 工艺设计; 粒子设计

**中图分类号:** R283 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)17-5166-10

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.17.006

## Construction and application of iTCM material database for pharmaceutical excipients of Chinese medicine oral solid dosage forms

CAO Jun-jie<sup>1</sup>, XU Bing<sup>1,2,3</sup>, DAI Sheng-yun<sup>4</sup>, YU Jia-qi<sup>5</sup>, ZHANG Zhi-qiang<sup>6</sup>, QIAO Yan-jiang<sup>1,2,3</sup>

1. Department of Chinese Medicine Informatics, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102400, China
2. Beijing Key Laboratory of Chinese Medicine Manufacturing Process Control and Quality Evaluation, Beijing 102400, China
3. Engineering Research Center of Key Technologies for Chinese Medicine Production and New Drug Development, Ministry of Education, Beijing 102400, China
4. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China
5. College of Chemistry and Materials Science, Inner Mongolia University for Nationalities, Tongliao 028000, China
6. Beijing Temages Pharmaceutical Co. Ltd., Beijing 101301, China

**Abstract:** Pharmaceutical excipient properties of Chinese medicine oral solid dosage (OSD) affect not only the prescription manufacturability, but also the safety, effectiveness and quality controllability of the final products. Systematic characterization and organization of material properties of Chinese medicine OSD can facilitate the generation and application of formulation and process development rules. In this study, a comprehensive review of the iTCM (intelligent traditional Chinese medicine) material database was given. The platform technologies, the features of data and the application of database were introduced. It was shown that 205

收稿日期: 2021-08-02

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82074033); 中华中医药学会青年人才托举工程项目(2019-QNRC2-C11); 创新药物与高效节能降耗制药设备国家重点实验室开放基金项目(GZSYS202007)

作者简介: 曹君杰, 博士研究生, 研究方向为中药口服固体制剂智能设计。Tel: 13051216622 E-mail: junjiec\_anni@126.com

\*通信作者: 徐冰, 副教授, 研究方向为中药质量和先进工艺控制。Tel: (010)53912118 E-mail: xubing@bucm.edu.cn

乔延江, 沈阳药科大学 1992 级博士药物分析专业校友, 二级教授, 北京中医药大学原副校长, 国务院政府特殊津贴获得者, 北京市师德先锋, 岐黄学者, 中药学(一级学科)国家重点学科带头人。Tel: (010)53912117 E-mail: yjqiao@bucm.edu.cn

open records of material data in the iTCM database were characterized by integrity and representativeness. The univariate, bivariate and multivariate statistical methods were used to perform data mining and data features exploration. By comparing the Chinese medicine materials and pharmaceutical excipients through the periodic table of material properties and the dimension reduction algorithm, it was found that most of Chinese medicine materials shared common characteristics like poor flowability high hygroscopicity and inadequate manufacturability. The iTCM material database could be applied to physical properties similarity evaluation. The material classification rules and knowledge were proved to improve both the efficiency and the reliability of formulation design of Chinese medicine OSD forms. The correction of defect properties of Chinese medicine materials and the intelligent design of pharmaceutical formulation and processes are future research directions.

**Key words:** iTCM database; material library; material characterization; traditional Chinese medicine powder; pharmaceutical excipients; formulation design; process design; particle design

在口服固体制剂 (oral solid dosage, OSD) 中, 活性药物成分 (active pharmaceutical ingredient, API) 和药用辅料的理化性质不仅影响制剂的可加工性, 而且影响终产品的安全性、有效性和质量可控性<sup>[1-3]</sup>。为提高口服固体制剂研发效率, 以及制剂处方和工艺的可靠性, 国内外研究者越来越重视 OSD 原辅料关键物料属性的评价以及相关数据的汇集和整理<sup>[4-5]</sup>。2006 年, 美国雅培实验室 Hlinak 和普渡大学 Kuriyan 等<sup>[6]</sup>提出采用标准化材料性质测试方法, 构建 OSD 常用辅料物理性质数据库的设想。2011 年, 马里兰大学 Hoag 团队和普渡大学 Wassgren 团队合作开发了该领域内首个公开共享的药用辅料数据库, 即“NIPTE-FDA 辅料知识库”<sup>[7]</sup>, 采用美国药典和美国材料与试验学会收录的测试方法, 对 24 种 (73 批) 辅料的粒径、水分、密度、流动性、近红外光谱和拉曼光谱种等参数进行测试和存储。2011 年, 丁振浩等<sup>[8]</sup>构建了 1 个由 270 种药用辅料组成的数据库, 规范整理了辅料的基本信息、理化性质和结构信息, 为研究辅料结构-性质关系模型提供了平台。2012 年, 我国国家药品监督管理局药品审评中心公开了“常用药用辅料数据库”<sup>[9]</sup>, 收录 299 种药用辅料的成分、结构、稳定性、用量和配伍禁忌等信息。此外, 一些跨国制药公司或研发机构也建立了产品相关的原辅料数据库, 如礼来公司的 CRAVE 数据库<sup>[10]</sup>等。

上述数据库中的数据以药用辅料为主, 其应用场景多支持化学药物制剂的开发, 缺少中药制剂相关物料信息。在《中国药典》2020 年版一部中, 丸剂、散剂、颗粒剂、胶囊剂和片剂等 OSD 品种占所收载的全部中药处方和单味制剂的比例超过 80%<sup>[11]</sup>。粉体是中药 OSD 原料、中间体和部分剂型的主要形态, 如中药片剂的原料包括浸膏粉、半浸膏粉、饮片粉碎细粉等。与药用辅料和

API 相比, 中药制剂粉体具有化学成分复杂、批间质量波动大、处方载药量高、物理稳定性差等特点<sup>[12-13]</sup>。基于粉体学基本理论对中药粉末的性质进行评价, 建立中药 OSD 原辅料物性数据库, 对指导中药制剂工艺设计和生产过程控制具有重要意义。本课题组于 2018 年构建了智能中医药 (intelligent traditional Chinese medicine, iTCM) 中药口服固体制剂原辅料物性数据库<sup>[14]</sup>, 实现部分物料数据的网络共享, 并开展了基于 iTCM 数据库的中药粉体物性规律分析、物性知识发现、制剂处方和工艺设计等探索性工作。本文将系统介绍 iTCM 数据库的组成、参数和 Web 版应用, 从多个维度分析并展示数据特征, 综述数据库在多个场景的应用示例, 并讨论数据库未来的研究方向, 以期对中药制剂研发提供参考。

## 1 iTCM 物性数据库简介

iTCM 物性数据库中的数据以测试数据为主, 测试物料对象、测试参数和方法影响数据信息结构和质量。

### 1.1 物料样本

为保证数据库中物料的代表性和多样性, iTCM 物性数据库共纳入约 500 批物料, 包括单味中药浸膏粉、复方中药制剂浸膏粉、中药饮片细粉、常用药用辅料等。在数据库中, 一批物料对应唯一的生产批号。目前, 已公开共享 205 批次物料的数据<sup>[14-18]</sup>, 本文基于已公开数据进行描述。在 205 批次数据中, 常用药用辅料共 77 批次 (含 62 种型号), 包括 33 批稀释剂、20 批黏合剂、6 批润滑剂和助流剂、15 批崩解剂以及 3 批矫味或稳定剂。同一药用辅料尽可能收集不同供应商或不同型号的产品, 以扩展物性变化范围, 如数据库中的 13 批微晶纤维素来自 3 个供应商 (JRS、SSP、旭化成) 且不同型号 (vivapur<sup>®</sup> type200、PH200NF、PH101 等), 又如 10 批乳糖来

自 2 个供应商 (DFE、Meggler) 且涉及不同型号 (Pharmatose®110M、Tabletose®80 等)。公开了 128 批次中药粉体物料, 主要由单味中药浸膏粉 (96 批)、中药饮片细粉 (5 批) 和含中药的二元粉体混合物 (27 批) 组成。101 批中药粉体的原料涉及不同的入药部位, 其中 70 批来自根及根茎类, 18 批来自花、果实种子和全草类, 8 批为皮类, 5 批为地上或全草部分。单味中药浸膏粉均由水提、固液分离、减压浓缩和干燥制得, 干燥方式包括带式干燥、喷雾干燥和实验室减压干燥。数据库中收录了同种中药由相同制备工艺制备的不同批次的粉体, 便于中药物料批间差异的展示, 如 3 批乌梅浸膏粉等。

## 1.2 物性参数

iTCM 数据库中的物性参数包括 SeDeM 专家系统中 12 个参数, 这些参数与粉体直接压片过程可制

造性有关<sup>[19-20]</sup>, 此外还包括粉体粒径分布、真密度、固相分数、质构参数、近红外光谱<sup>[21]</sup>和形貌参数, 如表 1 所示。颗粒形貌分析采用 SEM, 通过 SEM 照片可直观看到粒子的形状、大小、表面特征等, 并可作为实验现象的解释和验证工具。各物性表征方法优先选择药典规定的方法, 如堆密度和振实密度测试方法来自《中国药典》2020 年版第四部通则 0993, 干燥失重和引湿性测试也分别按照《中国药典》2020 年版第四部通则 0831 和通则 9103 操作。对《中国药典》中未收录的测试方法参考国外药典, 如粉体流动性测试参考《欧洲药典》(10.3 版) 中 2.9.36 或 USP43<1174>。对国内外药典均未收录的物性参数, 一般参考文献或根据需要在实验室条件下自行进行物性分析方法的开发和验证, 如质构参数<sup>[15]</sup>。

表 1 iTCM 物性数据库中的物性参数

Table 1 Physical parameters in iTCM database

物料性质	物性参数
堆积性	堆密度 ( $\rho_b$ )、振实密度 ( $\rho_t$ )
均一性	粒径 50 $\mu\text{m}$ 粒子百分比 (%Pf)、相对均齐度指数 (I $\theta$ )
流动性	豪斯纳比 (IH)、休止角 ( $\alpha$ )、流动时间 ( $t''$ )
可压缩性	颗粒间孔隙率 (Ie)、卡尔指数 (IC)、内聚力指数 (Icd)、固相分数 (SF $_p$ )
稳定性	干燥失重 (%HR)、引湿性 (%H)
粒径分布	分布宽度 (Span), 粒径分布累计小于 10%、50%和 90%对应粒径 ( $D_{10}$ 、 $D_{50}$ 、 $D_{90}$ )
质构参数	弹性 (Sp)、弹性系数 (Sp-co)、内聚性 (Co)
近红外光谱	900~1700 nm 的漫反射光谱
形貌	扫描电子显微镜 (SEM) 图片

## 1.3 数据存储和查询

iTCM 数据库包括单机版和 Web 版。其中单机版数据库以 Visual Basic 编程, 基于 SQL SERVER 2000 管理系统运行。Web 版为在 MySQL 上部署数据库以及建立各数据表, 支持按照物料类别、物性参数查询, 并提供激光粒径测试和 SEM 测试结果文件。共享的物料数据可在 Web 版 iTCM 数据库中检索查询, 地址为 <http://info.pharm.bucm.edu.cn/xsgz/sjgxpt/48350.htm>, 其部分运行界面如图 1 所示。

## 2 物性参数空间探索

iTCM 物性数据库中不同物料的物性参数构成多变量物性空间, 可以分别从单变量、双变量和多维变量角度对物性空间进行分析, 以充分展示物性数据特征。

## 2.1 单变量分析

单变量分析即单变量描述性统计, 用以研究数据库物料在某变量上的集中或离散趋势、分布规律等。以堆密度、引湿性、休止角和中值粒径 4 个典型物性参数为例, 从 205 批数据中整理了 178 批次整齐可比的物性数据, 其中药用辅料 77 批, 中药物料 101 批, 绘制各变量频数分布直方图 (图 2)。图 2 中的曲线代表数据总体分布变化, 可见休止角接近正态分布, 堆密度和引湿性表现为双峰分布, 中值粒径为偏态分布。此外, 为便于展示中药物料和药用辅料的物性异同, 在图 2 的每个子图中分别绘制了中药物料和药用辅料的频数分布直方图。图 2-A 为数据库中物料的堆密度分布, 其范围为 0.15~0.91 g/cm<sup>3</sup>; 药用辅料和中药粉末堆密度分布范围均较宽, 药用辅料中堆

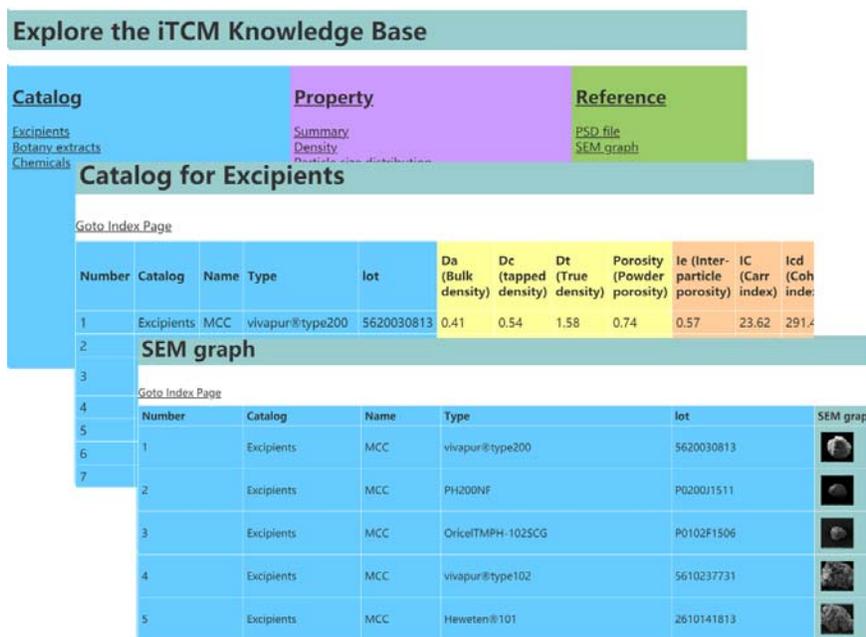
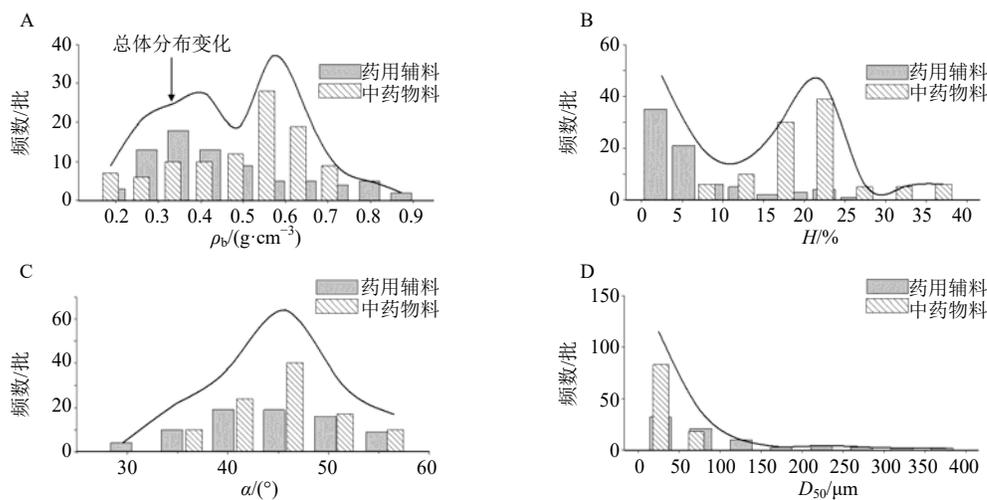


图1 Web版 iTCM 物性数据库运行界面

Fig. 1 Web version of iTCM database



A-堆密度 B-引湿性 C-休止角 D- $D_{50}$   
 A-bulk density B-hygroscopicity C-angle of repose D- $D_{50}$

图2 iTCM 数据库中 4 种物性参数的频数分布直方图

Fig. 2 Histograms of four typical physical parameters in iTCM database

密度最小的是硬脂酸镁 ( $0.16 g/cm^3$ ), 最大的为磷酸氢钙 ( $0.91 g/cm^3$ ); 中药中堆密度最小的是续断浸膏粉 ( $0.15 g/cm^3$ ), 最大的为制首乌浸膏粉 ( $0.74 g/cm^3$ )。

物料吸湿性是影响制剂稳定性的重要因素, 178 批物料的引湿性在  $0 \sim 39.57\%$  变化, 其中引湿性最强的为小蓟提取物 ( $39.57\%$ ), 最差的为乳糖 Flowlac<sup>®</sup> 100 (0)。根据《中国药典》引湿性分级标

准, 有 10 批药用辅料和 85 批中药物料的引湿性超过  $15\%$ , 属于极具引湿性范畴, 该结果也表明中药物料对湿度更加敏感。

休止角的大小反映粉体流动性的好坏, 休止角越小, 粒子间摩擦力越小, 则流动性越好, 根据 USP43<1174>粉体流动性的分级规定, 当休止角小于  $30^\circ$  时, 表示粉体的流动性极好, 小于  $40^\circ$  时表示可以无需助流辅助流出, 能够满足工业需求。本数

据库中物料休止角范围为 26.86° (蔗糖) ~59.14° (大黄浸膏粉)。药用辅料和中药物料中休止角小于 40° 的物料占比分别为 15%、8%，表明中药物料的流动性稍差。

不同粉末间  $D_{50}$  值差异很大，从最小的硬脂酸镁 (2.82  $\mu\text{m}$ ) 到最大的山梨糖醇 (395  $\mu\text{m}$ )，其中  $D_{50}$  小于 100  $\mu\text{m}$  的药用辅料有 53 批；续断提取物  $D_{50}$  值最小 (6.11  $\mu\text{m}$ )，制何首乌提取物  $D_{50}$  值最大 (68.4  $\mu\text{m}$ )，且所有中药物料  $D_{50}$  值均小于 100  $\mu\text{m}$ ，结合堆密度结果，推测粒子大小可能在一定程度上与密度具有相关性。综上说明中药粉末多具有粒径较小、引湿性强、流动性差的特点。

## 2.2 双变量分析

常规意义上的双变量分析是指分析 2 个变量之间的相关关系。以 iTCM 数据库中的 13 个参数 ( $\rho_b$ 、 $\rho_t$ 、 $I_e$ 、 $IC$ 、 $Icd$ 、 $IH$ 、 $\alpha$ 、 $t''$ 、 $\%HR$ 、 $\%H$ 、 $\%Pf$ 、 $I\theta$ 、 $D_{50}$ ) 为例，计算两两之间的相关系数，并绘制散点图矩阵和相关系数矩阵，结果如图 3 所示。其中粉体  $\rho_b$  和  $\rho_t$  相关系数为 0.95， $IC$  和  $IH$  的相关系数为 0.98，表明存在较强的相关性。 $IC$  和  $\alpha$ 、 $t''$  的相关系数分别为 0.8、0.7，表明相互间存在中等强度的相关性。在 78 对变量关系中，32 对变量的相关系数绝对值在 0~0.2，说明大多数属性间相关性较弱或完全不相关，如  $Icd$  和其他参数的相关系数绝对值均小于 0.5，该结果表明数据库中物性参数间亦存在良好的独立性。

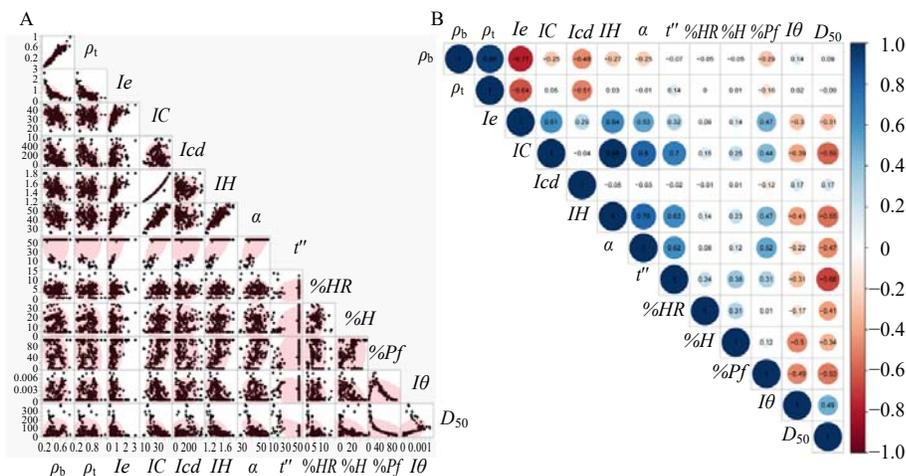


图 3 物性参数散点图矩阵 (A) 和相关系数矩阵 (B)

Fig. 3 Scatter matrix (A) and correlation index matrix (B) between physical parameters

除相关性分析外，课题组建立了中药粉体物性周期表<sup>[22]</sup>，可以在由 2 个变量构成的二维平面上展示数据库中的物料分布。以良好可压缩性指数 (index of good compression, IGC) 为横坐标，以流动性为纵坐标，构建粉体物性周期表，结果如图 4 所示。图中的蓝色单元格代表药用辅料，绿色单元格代表中药物料。IGC 是粉体堆积性、均一性、流动性、压缩性和稳定性的综合体现，一般认为当 IGC 大于 5 时，粉体适合直接压缩<sup>[19]</sup>，如图 4 中的微晶纤维素 PH302 (IGC=5.2)。流动性是评估粉体能否实现连续制造的关键物料属性之一，在物性周期表中，流动性是  $IH$ 、 $\alpha$ 、 $IC$  等物性参数的综合，其值大于 5 时，表明粉体流动性较好，如图 4 中的一水乳糖 Flowlac®100 (流动性=5.7)。此外，图 4 中 58% 的中药粉体集中分布在流动性为 2.1~3.0、IGC 值为 3.1~4.0 的区域内，提示存在流动性和可压性

较差的潜在风险，所以在处方设计初期阶段，可以尝试从周期表中选择可压性和 (或) 流动性良好的药用辅料校正中药物料的缺陷物性，使其满足成型工艺的需要。物性周期表的横、纵坐标除 IGC 和流动性外，还可任选其他物性参数，扩展得到多个物性参数二维空间，研究中药物料和药用辅料在不同物性方向上的变化规律。如“1.1”项所述，数据库中收录了同种中药由相同制备工艺制备的不同批次粉体，以及同种中药由不同制备工艺制备的不同批次粉体。以乌梅为例，周期表左下角为喷雾干燥制备的乌梅浸膏粉，中部靠右为 3 批带式干燥制备的乌梅浸膏粉。另以当归为例，左上方当归 (泽泻正下方) 表示由喷雾干燥制备的当归浸膏粉，中间部分 3 批当归 (临近乌梅) 是由带式干燥制备的当归浸膏粉。上述中药浸膏粉在物性周期表中表现的位置差异，反映了制备工艺影响中药物料性质。

	IGC																			
	2.1-3.0				3.1-4.0				4.1-5.0				5.1-6.0							
1.0-2.0																				
	大黄	木蝴蝶01	木蝴蝶02	续断																
2.1-3.0	Granulac® 700	CMS-Na	CMS-Na	CMC-Na	CMC-Na	CMC-Na	PVPP XL-10	PVPP XL-10	vivapur® 102	Heweten® 101	MCC OxsolTM	MCC KGR02								
	CMC-Ca	玉米淀粉	预胶化淀粉		糊精	硬脂酸镁	硬脂酸铁	硬脂酸铁	Dumalac® H	无乳糖糖 21-AN	L-HPC	MC 4000ms	MC 15cps	磷酸钙						
	PVPP XL-10 Ultra	PVPP XL-10							磷酸氢钙	磷酸氢钙	滑石粉	滑石粉	硬脂酸钙							
	生地黄	黄芩	烫狗脊	泽泻	射干	生甘草	白芍	玄参												
	川芎	蒲公英	制远志	当归	小蓟	款冬	款冬	炙甘草	赤芍	款冬	白术	地黄	地黄	金银花						
	炙甘草	炙甘草	生甘草	生甘草	生甘草	乌药	乌药	乌药	醋延胡索	白芍	白芍-半	何首乌-混								
	银柴胡	银柴胡	银柴胡	木蝴蝶	覆麦	覆麦	覆麦	生地黄												
	生地黄	生地黄	葛根	葛根	葛根	泽泻	甘草	炙甘草												
	炙甘草	独活	独活	白鲜皮	白鲜皮	白鲜皮	蜜款冬	盐知母												
	黄芩	金银花	黄芩-半	延胡索-混	金银花-混	金银花-半	黄芩-混	延胡索-混												
	白芍-混	花-饮片	茶-饮片	细粉																
	3.1-4.0	CMS-Na	PVPP XL	PVPP XL	PVP	HPMC E4MCR														
		墨旱莲	金银花	炙甘草	葛根	熟地黄	泽泻	甘草	知母	MCC OxsolTM	MCC PH 102NF	MCC PH102	MCC PH501	乳糖 Cellulose®	乳糖 Scherocel®	MCC PH200NF	MCC OxsolTM	MCC PH 302	MCC vivapur® 102ms200	
		知母	盐知母	芍-饮片	细粉	胡索-饮片	首乌-饮片	细粉		乌梅	乌梅	川芎	当归	当归	EC N-7	EC N-7	EC N-10	EC N-10	EC N-10	
	4.1-5.0																			
Al(OH) <sub>3</sub>		Al(OH) <sub>3</sub>							乳糖 Tablaco®	NaHCO <sub>3</sub>										
5.1-6.0																				
6.1-7.0																				
	乌梅																			

蓝色单元格为药用辅料，绿色单元格为中药物料  
 blue cells are pharmaceutical excipients, and green cells are traditional Chinese medicine

图 4 IGC-流动性物性周期表  
 Fig. 4 IGC-flowability period table based on iTCM database

2.3 多变量分析

将 iTCM 物性数据库中数据整齐可比的 178 批物料的 18 个物性参数值（表 1 中除质构参数、近红外光谱和 SEM 外的参数）构成物性参数矩阵（178×18），对数据进行均值标准化处理后，采用主成分分析（principal component analysis, PCA）进行数据降维，将原始变量空间投影至低维主成分空间。结果前 2 个主成分累计解释原始数据中 56.5% 的变化信息，绘制由前 2 个主成分决定的得分图（图 5-A）和载荷图（图 5-B）。在图 5-A 中，分别绘制中药物料和药用辅料的 99% 置信椭圆，可见中药物

料集中分布在得分图的左下方，说明 iTCM 数据库的中药物料的物理性质变化范围相比辅料较小，而且中药物料基本位于药用辅料的置信椭圆中，表明在 iTCM 数据库中药用辅料的物性空间整体上大于中药物料的物性空间。通过药用辅料与中药物料的组合使用，有可能扩展中药物料物性空间边界，并改善中药提取物性质。通过载荷图可进一步分析物性参数和物料样本之间的关系，如粒径参数（ $D_{10}$ 、 $D_{50}$ 、 $D_{90}$ 、 $I\theta$ ）分布在中药物料的对侧，而  $\alpha$ 、 $t''$ 、 $\%H$  和水分分布在中药物料同侧，表明中药物料粒径小、流动性和稳定性差，与上述分析结果一致。

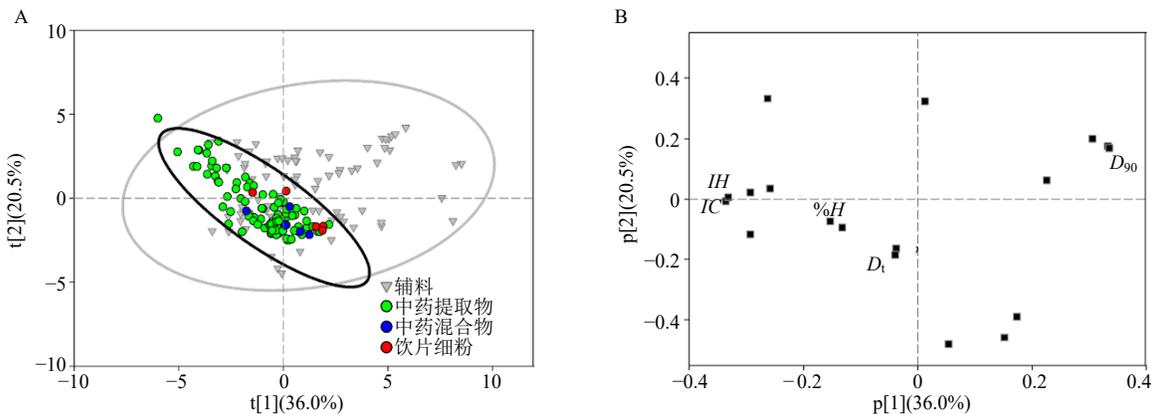


图 5 iTCM 数据库物性参数矩阵的主成分得分图 (A) 和载荷图 (B)  
 Fig. 5 PCA score plot (A) and loading plot (B) of material data from iTCM database

### 3 iTCM 数据库的应用

#### 3.1 物性相似度评价

在中药口服固体制剂成型工艺中,有限的化学指标无法全面评估物料的可制造性,而物理性质是中药化学组成和结构特征的宏观表现。为全面评估中药粉体学性质,张毅等<sup>[23]</sup>提出构建中药提取物物理指纹图谱,结合相似度计算手段,可以评价中药提取物相似性。物理指纹图谱广泛应用于中药粉体的物性表征<sup>[24]</sup>,如王芬等<sup>[18]</sup>对5个代表性中药的浸膏粉、半浸膏粉、物理混合粉和饮片细粉绘制物理指纹图谱并进行相似度分析,发现尽管是来自同一中药,不同的制备方法所得的粉末物理性质间具有一定差异,并且半浸膏粉粉末与浸膏粉相比粒径增加,吸湿性降低,有利于维持剂孔孔隙结构。

在 iTCM 物性数据库中,每一批物料均可用物理指纹图谱的方法进行展示,如选择来自同一厂家的3个不同批次交联聚维酮 XL,经数据标准化后构建物理指纹图谱,如图 6-A 所示,可见3批粉末

的稳定性(%HR 和%H 的综合)一级指标分别为1.16、2.17和0.38,均一性(%Pf和Iθ的综合)一级指标分别为1.67、4.79和1.14,证明交联聚维酮 XL 的物性存在批间差异。又如 iTCM 物性数据库中包含了来自同一厂家且采用相同工艺制备的3批当归浸膏粉,其物理指纹图谱如图 6-B 所示,夹角余弦法计算表明批间相似度均大于0.97,证明该3批当归浸膏粉批间差异较小。另外,以金银花浸膏粉为例,比较其在3种干燥方式(喷雾干燥、带式干燥和减压干燥)下制备的物料物理指纹图谱,如图 6-C 所示,可见3批粉体的流动性、压缩性和稳定性接近,3批物料的3个一级指标值分别为3.58、2.99和2.72,5.99、5.24和6.37,2.33、1.75和1.36;夹角余弦计算结果发现,喷雾干燥所得金银花浸膏粉在物性上与减压干燥粉末性质接近,相似度为0.95,但喷雾干燥粉末与带式干燥粉末物性差异较大,相似度仅为0.77,该结果说明不同制备方式获得的金银花浸膏粉物性存在差异。

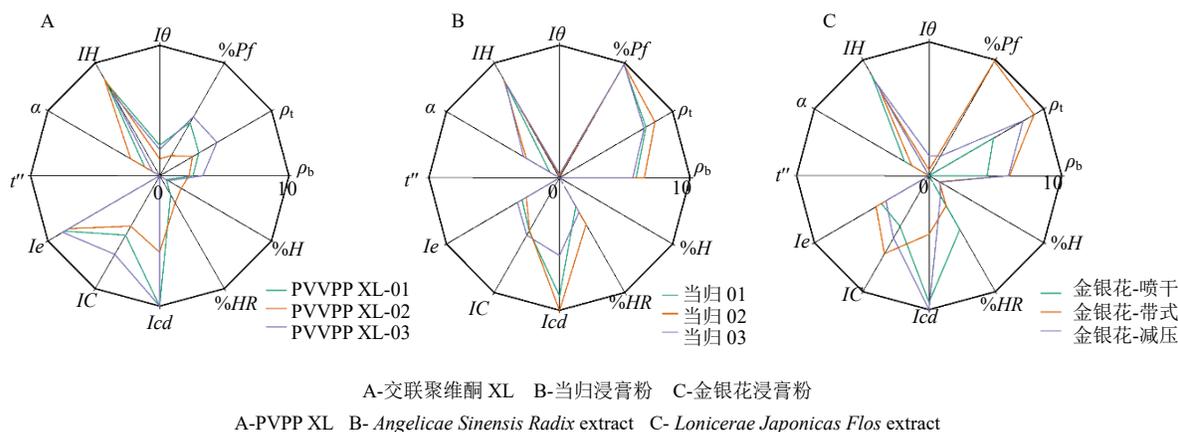


图 6 代表性物料物理指纹图谱

Fig. 6 Physical fingerprints of representative materials

#### 3.2 物性知识发现

充分理解物料特性和工艺设计之间的关系,有助于促进物性变化规律的发现,从而加速设计灵活且可靠的制造过程。基于 iTCM 中药粉体物性数据库,课题组系统开展了中药粉体物性知识发现工作。如从物性角度对中药制剂“药辅合一”科学内涵进行阐释<sup>[18]</sup>;开展中药单一粉体和混合粉体物性相关性和混合机制研究,指导混合粉体物性预测<sup>[17]</sup>;开展中药 OSD 多工序生产过程中中间体关键物料性质辨识,建立产品关键质量属性的实时放行模型<sup>[25-26]</sup>。

为研究中药物料的可制造性分类规律, Dai 等<sup>[16]</sup>

从 iTCM 数据库选取 70 批物料进行片剂压缩行为研究,构建了压缩行为分类系统(compression behavior classification system, CBCS),将物料在直接压片过程中的压缩行为分为 3 大类 5 小类:第 1 类物料在低压条件下压缩物抗张强度 > 2 MPa;第 2 类物料在中、高压范围下压缩物抗张强度 > 2 MPa,中药物料大多属该类;第 3 类在高压条件下抗张强度依然 < 2 MPa,有少数中药物料属于该类。Yu 等<sup>[15]</sup>以 iTCM 数据库中 81 批物料为研究对象,分别进行干法制粒实验,并对薄片的抗张强度和固相分数进行分析,构建物料辊压行为分类系统(roll compaction behavior classification system, RCBCS),

将物料分为3大类5小类:第1类抗张强度 $\geq 1$  MPa,固相分数在0.6~0.8,可压缩性最好;第2类抗张强度 $\geq 1$  MPa,固相分数 $> 0.8$ ;第3类抗张强度 $< 1$  MPa,可压缩性最差。CBCS和RCBCS可在预处方研究中,实现物料风险评估,并进一步指导制剂处方和工艺设计。对于湿法制粒,王政等<sup>[3]</sup>从iTCM数据库中选择11种代表性物料,以物料与黏合剂之间的关系和制成颗粒粒径大小为目标,通过多变量统计建模,将物料在高速剪切湿法制粒过程中的可制造性行为分为3类,即中药浸膏粉、稀释剂和崩解剂,为湿法制粒工艺设计提供了依据。

### 3.3 制剂处方设计

制剂处方设计包括原辅料兼容性研究和辅料筛选研究。在以成型为导向的辅料筛选过程中,一般基于经验进行试错实验,该方法需花费大量的人力、物力和时间。近年来,通过机器学习和计算的方式来发现潜在辅料或处方成为研究热点<sup>[27-28]</sup>。课题组建立了以iTCM物性数据库为基础,以制剂关键质量属性为处方和工艺设计目标的智能设计方法,其流程如图7所示,即首先对中药物料物性进行综合表征,然后通过物性指纹图谱或物性周期表判断中药物料成型过程中的潜在风险,再通过知识库中的

制剂关键质量属性预测模型,通过计算机仿真筛选满足设计目标的处方。为验证该设计方法的可行性,Zhang等<sup>[29-30]</sup>以三七总皂苷(*Panax notoginseng* saponin, PNS)提取物为研究对象,采用5个一级指标、12个二级指标构成的物理指纹图谱,并计算参数指数(index of parameter)、参数轮廓指数(index of parametric profile, IPP)和良好可压性指数,结果一级指标均一性及流动性的半径值小于5,IPP与IGC值均小于5,提示该提取物直接压片可制造性较差;随后以调控PNS缓释骨架片的释药曲线为目标,构建12h溶出度预测模型,并辨识影响12h溶出度的关键物料属性;在不改变PNS缓释骨架片处方比例的约束条件下,从iTCM物性数据库中14批HPMC K4M中筛选得到的合适辅料组合,以校正提取物性质波动的不足,实现构建稳健的处方来持续保证片剂溶出质量的一致性。Yang等<sup>[31]</sup>在上述成果的基础上,进一步采用喷雾干燥技术对PNS提取物进行粒子设计,研究喷雾干燥关键工艺参数对PNS粉体物理性质的影响,以及PNS粉末粒度、水分、吸湿性等物料属性对片剂溶出度的影响,结合多变量分析模型优化了喷雾干燥工艺设计空间,提高了PNS亲水骨架片溶出度的批内一致性。

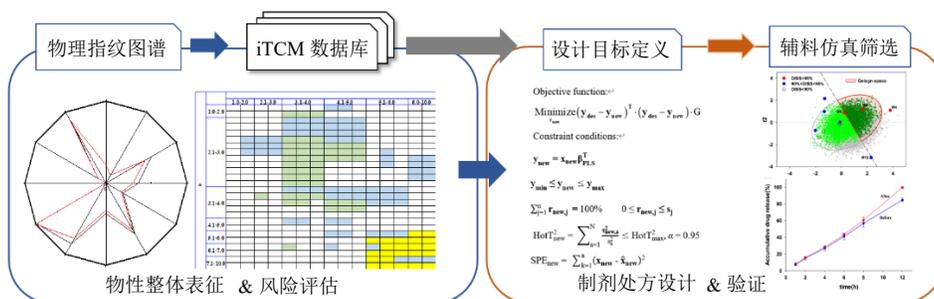


图7 中药制剂处方智能设计流程<sup>[29-30]</sup>

Fig. 7 Flow chart of intelligent formulation design for traditional Chinese medicine preparations<sup>[29-30]</sup>

## 4 结语与展望

本文介绍了Web版iTCM中药口服固体制剂原辅料物性数据库的物料组成和参数信息,对开放共享的205批数据进行了数据挖掘,展示了数据一维、二维和高维特征,总结了中药物料物性特点以及iTCM物性数据库的具体应用场景,包括物性相似性评价、物性知识发现和制剂处方设计。现阶段iTCM数据库中以收集中药粉体原料和药用辅料的物性参数为主,与同类型的NIPTE-FDA药用辅料知识库相比,本数据库中包含的物料种类、物性测试参数更丰富,特别是收录了中药物料信息,使其

更加适用于中药制剂应用场景。物性数据库建设是一个持续改进和完善的过程,当前iTCM数据库还存在样本批次和物性参数较少的局限,课题组将在未来的工作中进一步扩展数据库样本与参数的规模和多样性。

iTCM物性数据库作为中药OSD处方和工艺智能设计系统的基础,其未来研究方向包括:(1)纳入多种类型粉体,如中药复方制剂中间体、新型药用辅料、新型粒子和多元混合粉体等,扩展物料库中样本的多样性,使其更接近真实世界;(2)完善物性参数表征方法,如化学组成、结构参数、力学

参数、接触参数和能量参数等,以适应不同的应用场景;(3)采用机器学习等人工智能工具,探索粉体物性变化规律和机制,研究数据库冗余和缺失对物性预测的影响;(4)增加制剂性质评价,如片剂外观、崩解、脆碎度、硬度、溶出度等,开展物性参数、工艺参数和制剂性质的整体关联研究,建立制药过程模型,实现根据中药物料特性进行制剂个性化设计,或优化已有产品性能;(5)研究物性缺陷粒子的设计方法以及物性周期表中缺失粉体设计和制造方法,从源头解决中药粉体物性设计或创新功能性辅料开发;(6)开展物性数据库在丸剂等中药传统制剂以及颗粒剂、胶囊剂和片剂等现代制剂中的应用,对物性表征和设计方法的可靠性进行验证和持续改进;(7)开展数据库间数据比对,促进物性数据开放共享,以更好地实现数据服务和数据价值最大化。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Hayashi Y, Oishi T, Shirotori K, *et al.* Modeling of quantitative relationships between physicochemical properties of active pharmaceutical ingredients and tensile strength of tablets using a boosted tree [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2018, 44(7): 1090-1098.
- [2] Thoorens G, Krier F, Rozet E, *et al.* Understanding the impact of microcrystalline cellulose physicochemical properties on tabletability [J]. *Int J Pharm*, 2015, 490(1/2): 47-54.
- [3] 王政, 王雅雯, 曹君杰, 等. 中药高剪切湿法制粒过程物料可制造性分类研究 [J]. 中国中药杂志, 2021, doi: 10.19540/j.cnki.cjcm.20210514.301.
- [4] Benedetti A, Khoo J, Sharma S, *et al.* Data analytics on raw material properties to accelerate pharmaceutical drug development [J]. *Int J Pharm*, 2019, 563: 122-134.
- [5] 刘超, 宗剑飞, 孟庆廷. 化学仿制制剂处方工艺设计与质量控制分析 [J]. 中国医药工业杂志, 2021, 52(3): 299-311.
- [6] Hlinak A J, Kuriyan K, Morris K R, *et al.* Understanding critical material properties for solid dosage form design [J]. *J Pharm Innov*, 2006, 1(1): 12-17.
- [7] Basu P K, Khan M A, Hoag S, *et al.* NIPTE-FDA Excipients Knowledge Base [DB/OL]. [2020-07-31]. <https://pharmahub.org/resources/458>.
- [8] 丁振浩, 戴幸星, 史新元, 等. 常用药用辅料数据库的设计与构建 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2011, 13(4): 611-615.
- [9] 国家药品监督管理局药品评审中心. 常用药用辅料数据库 [DB/OL]. [2012-03-06]. <http://www.cde.org.cn/drugInfo.do?method=init&frameStr=1>.
- [10] Shi Z Q, Hilden J L. Small-scale modeling of pharmaceutical powder compression from tap density testers, to roller compactors, and to the tablet press using big data [J]. *J Pharm Innov*, 2017, 12(1): 41-48.
- [11] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 443-1902.
- [12] 冯怡. 中药固体制剂技术理论与实践 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2017: 4.
- [13] 韩星星, 孟治平, 陈轩宇, 等. 基于水动力学尺寸调控中药多组分喷干粉的表面组成: 以多糖和蛋白二元体系为例 [J]. 中草药, 2021, 52(4): 962-975.
- [14] Xu B, Qiao Y J. Explore the iTCM knowledge base [DB/OL]. [2020-07-31]. <http://info.pharm.bucm.edu.cn/xsgz/sjgxpt/48350.html>.
- [15] Yu J, Xu B, Zhang K, *et al.* Using a material library to understand the impacts of raw material properties on ribbon quality in roll compaction [J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(12): 662.
- [16] Dai S, Xu B, Zhang Z, *et al.* A compression behavior classification system of pharmaceutical powders for accelerating direct compression tablet formulation design [J]. *Int J Pharm*, 2019, 572: 118742.
- [17] 唐正馨, 李婉婷, 曹君杰, 等. 颗粒粒径对中药二元混合粉体密度的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20211147.
- [18] 王芬, 徐冰, 张坤峰, 等. 基于粉体压缩行为的中药半浸膏粉“药辅合一”科学内涵研究 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(2): 274-284.
- [19] Dai S Y, Xu B, Shi G L, *et al.* SeDeM expert system for directly compressed tablet formulation: A review and new perspectives [J]. *Powder Technol*, 2019, 342: 517-527.
- [20] Pérez P, Suñé-Negre J M, Miñarro M, *et al.* A new expert systems (SeDeM diagram) for control batch powder formulation and preformulation drug products [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2006, 64(3): 351-359.
- [21] 张坤峰, 王政, 曹君杰, 等. 中药口服固体制剂原辅料近红外光谱数据库的构建及应用 [J]. 分析测试学报, 2021, 40(1): 1-9.
- [22] 戴胜云, 徐冰, 张志强, 等. 中药粉体物性周期表的建立及应用 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(5): 1902-1907.
- [23] 张毅, 徐冰, 孙飞, 等. 中药提取物粉末物理指纹谱研究及应用 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(12): 2221-2227.
- [24] 张煜皓, 王雅雯, 宿军慧, 等. 中药粉体物理指纹图谱研究进展 [J]. 分析测试学报, 2021, 40(1): 139-148.
- [25] 王晴, 徐冰, 王芬, 等. 桂枝茯苓胶囊内容物吸湿性预测建模研究 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(2): 242-249.

- [26] 夏春燕, 徐冰, 徐芳芳, 等. 天舒片素片崩解时间实时放行检验研究 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(2): 250-258.
- [27] Bejarano A, Hewa Nadungodage C, Wang F, *et al.* Decision support for excipient risk assessment in pharmaceutical manufacturing [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2019, 20(6): 223.
- [28] Njoku J O, Amaral Silva D, Mukherjee D, *et al.* In silico tools at early stage of pharmaceutical development: Data needs and software capabilities [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2019, 20(6): 1-10.
- [29] Zhang Y, Xu B, Wang X, *et al.* Optimal selection of incoming materials from the inventory for achieving the target drug release profile of high drug load sustained-release matrix tablet [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2019, 20(2): 1-13.
- [30] Zhang Y, Xu B, Wang X, *et al.* Setting up multivariate specifications on critical raw material attributes to ensure consistent drug dissolution from high drug-load sustained-release matrix tablet [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2018, 44(11): 1733-1743.
- [31] Yang M, Xu B, Wang X, *et al.* Effect of spray drying conditions on physical properties of *Panax notoginseng* saponin (PNS) powder and the intra-batch dissolution variability of PNS hydrophilic matrix tablet [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 1425-1440.

[责任编辑 潘明佳]