

## 基于物理指纹图谱的养胃颗粒浸膏质量一致性评价方法

滕凯旋<sup>1,2</sup>, 傅豪<sup>1,2</sup>, 王中昌<sup>3</sup>, 沈逸群<sup>3</sup>, 谢欣媛<sup>1,2</sup>, 赵洁<sup>1,2</sup>, 瞿海斌<sup>1,2\*</sup>

1. 浙江大学药学院 药物信息学研究所, 浙江 杭州 310058

2. 组分中药国家重点实验室浙江大学交叉创新中心, 浙江 杭州 310058

3. 正大青春宝药业有限公司, 浙江 杭州 310023

**摘要:** 目的 构建养胃颗粒浸膏的物理指纹图谱, 建立其质量一致性评价方法。方法 构建由密度、pH值、固含量、表面张力、接触角、平均粒径、电导率、动力黏度 8 个物理参数组成的物理指纹图谱, 基于物理指纹图谱进行一致性评价, 结合多元统计分析方法进行统计分析及异常样品判断。**结果** 17 批次养胃颗粒浸膏的物理指纹图谱存在差异, 主要体现在平均粒径、电导率和动力黏度 3 个指标上; 经主成分分析得出物理参数间的相关性关系, 由 DModX 控制图诊断出 1 批异常样品, 贡献图分析得到异常波动原因。**结论** 构建了养胃颗粒浸膏的物理指纹图谱, 展现了浸膏的物理质量属性及其差异, 证明基于物理指纹图谱的养胃颗粒浸膏质量一致性评价方法的可行性。

**关键词:** 养胃颗粒; 浸膏; 质量评价; 物理指纹图谱; 一致性评价; 密度; 表面张力; 接触角; 电导率; 动力黏度

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)03-0712-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.03.009

## Quality consistency evaluation method for Yangwei Granule extracts based on physical fingerprint

TENG Kai-xuan<sup>1,2</sup>, FU Hao<sup>1,2</sup>, WANG Zhong-chang<sup>3</sup>, SHEN Yi-qun<sup>3</sup>, XIE Xin-yuan<sup>1,2</sup>, ZHAO Jie<sup>1,2</sup>, QU Hai-bin<sup>1,2</sup>

1. Institute of Pharmaceutical Informatics, College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China

2. Cross Innovation Center in Zhejiang University, State Key Laboratory of Component-Based Chinese Medicine, Hangzhou 310058, China

3. Chiatai Qingchunbao Pharmaceutical Co., Ltd., Hangzhou 310023, China

**Abstract: Objective** To establish physical fingerprints of Yangwei Granule (养胃颗粒) extracts and evaluate quality consistency. **Methods** Physical fingerprints were constructed with density, pH value, solid content, surface tension, contact angle, average size, conductivity and dynamic viscosity. The quality consistency of the extracts was evaluated based on physical fingerprints, and statistical analysis and abnormal sample identification were implemented with multi-statistical analysis methods. **Results** Differences of physical fingerprints and parameters existed in 17 batches of Yangwei Granule extracts, mainly reflected in average size, conductivity and dynamic viscosity. Principal component analysis showed correlations among the physical parameters. A batch of abnormal sample was diagnosed by DModX control chart, and the cause of abnormal fluctuation was analyzed by contribution chart. **Conclusion** Physical fingerprints were successfully constructed and directly exhibited physical properties and the differences of different batches of extracts, which demonstrated the feasibility of evaluating the quality consistency of Yangwei Granule extracts by physical fingerprints.

**Key words:** Yangwei Granule; extracts; quality evaluation; physical fingerprint; consistency evaluation; density; surface tension; contact angle; electrical conductivity; dynamic viscosity

中药颗粒剂是在汤剂和糖浆剂的基础上发展起来的一种现代新剂型, 具有吸收快、显效迅速、方便

保存等优点, 还可以通过薄膜包衣来达到提高药物稳定性、掩盖某些中药的不适气味和缓释的目的<sup>[1]</sup>。

收稿日期: 2021-09-02

基金项目: 国家科技重大专项“重大新药创制”(2018ZX09201011-002)

作者简介: 滕凯旋(1991—), 女, 博士研究生, 研究方向为中药科学与工程。Tel: 15868610259 E-mail: 11919038@zju.edu.cn

\*通信作者: 瞿海斌, 博士生导师, 从事中药制药过程质量控制研究。Tel: (0571)88208428 E-mail: quhb@zju.edu.cn

其中,制粒是中药颗粒剂制备的关键步骤,转移工序少、操作强度低的流化床一步制粒技术则成为中药颗粒剂常用的制粒方法之一<sup>[2]</sup>。该法通过雾化的黏合剂液滴将处于流化状态的物料聚结成目标颗粒,可以通过选择合适的物料、调整制粒过程中的工艺参数达到目标颗粒的质量要求。

养胃颗粒处方包括炙黄芪、党参、白芍、甘草、陈皮、香附、乌梅、山药 8 味药材。在养胃颗粒的制备过程中,陈皮提取挥发油后的药渣备用,其余 7 味加水煎煮 2 次,第 2 次煎煮时加入陈皮药渣,滤过,合并 2 次煎煮滤液,静置,取上清液浓缩至相对密度为 1.25~1.30 (60 ℃) 的清膏即为养胃颗粒浸膏<sup>[3]</sup>,养胃颗粒浸膏与药用辅料共同进行制粒即可获得养胃颗粒产品。

目前,流化床一步制粒技术已经应用于养胃颗粒的生产,养胃颗粒浸膏则是养胃颗粒流化床制粒工艺中黏合剂的主要物料组成。然而,作为流化床制粒的主要物料,养胃颗粒浸膏在《中国药典》2020 年版中仅以浓缩液的相对密度作为制备标准,而众多的研究文献表明,除了密度外,液体的其他理化性质同样影响喷雾或者流化床制粒过程。例如,喷雾参数保持不变的情况下,液体黏度、表面张力的不同导致喷雾形成的液滴大小存在差异<sup>[4-5]</sup>,进而影响液滴与颗粒碰撞后的状态,最终影响颗粒质量;在流化床制粒过程中,黏合剂的 pH 值以及成分的差异导致产品颗粒的形态及粒径不同<sup>[6]</sup>,黏合剂与粉末的接触角衡量液体对固体表面的润湿行为,决定液滴与粉末的结合方式来影响颗粒性质<sup>[7]</sup>。另外,有关静电雾化的研究文献中,液体电导率是影响喷雾液滴的重要性质之一<sup>[8]</sup>,而在流化床制粒过程中,颗粒-颗粒、颗粒-壁面间的摩擦和碰撞过程中发生电荷转移,产生了静电场<sup>[9]</sup>,电导率不同的黏合剂产生的液滴在静电场中可能受到不同的影响,进而产生液滴与颗粒结合过程的差异。密度虽然是液体质量的重要参数,但是无法反映液体成分及其他性质的变化。

在养胃颗粒的实际生产过程中,获取的不同批次浸膏密度差异较小,固含量存在一定的波动,由于缺乏更多有效的浸膏性质表征,无法了解因原材料以及批次间提取浓缩操作差异而导致的其他性质的变化,这些尚未明确的性质差异导致流化床制粒工艺的不稳定,无法形成过程知识,使制粒工艺很大程度上依赖于操作人员的经验。养胃颗粒浸膏的

质量稳定是保证制粒工艺稳定的重要前提,其质量评价方法需要进一步的补充完善。本实验针对养胃颗粒浸膏的质量评价方法进行了探索研究。

物理指纹图谱是一种在粉体物理性质的综合表征中广泛应用的评价系统<sup>[10]</sup>,已经在中药粉体、药用辅料、制剂成型过程质量评价和制剂处方设计中进行了较为广泛的研究<sup>[11]</sup>,在中药注射液的质量评价中也有应用研究,如生脉注射液<sup>[12]</sup>、热毒宁注射液<sup>[13]</sup>、参附注射液<sup>[14]</sup>,但在中药浸膏质量一致性评价中的应用研究很少。因此,本研究将物理指纹图谱应用于养胃颗粒浸膏的质量一致性评价中,以便为后续制粒工艺研究中有关浸膏关键质量属性筛选以及实现浸膏质量控制提供了一定的依据。

## 1 材料与设备

AB204-N 电子天平, Mettler Toledo 仪器有限公司; S40 SevenMulti pH 计, Mettler Toledo 仪器有限公司; DDBJ-350 便携式电导率仪, 杭州齐威仪器有限公司; NDJ-8SN 数字黏度计, 上海精密科学仪器有限公司; DropMeter A-100P 接触角表面张力测量仪, 海曙迈时检测科技有限公司; HY-12 手动粉末压片机, 天津天光光学仪器有限公司; Nano-S90 激光粒度分析仪, 英国马尔文仪器有限公司; IBAO-250 鼓风干燥箱, 施都凯仪器设备(上海)有限公司; DF-101SA 集热式恒温磁力搅拌器, 杭州惠创仪器设备有限公司。糊精, 海盐六和药业有限公司; 养胃颗粒浸膏, 正大青春宝药业有限公司, 17 个批次, 编号 S1~S17。

## 2 方法与结果

### 2.1 养胃颗粒浸膏关键物理质量属性的筛选与表征

通过前期对文献的挖掘与分析以及养胃颗粒流化床制粒过程的经验知识,共确定 8 个养胃颗粒浸膏的关键质量属性。参考《中国药典》2020 年版以及相关文献资料对其进行测定,筛选指标及检测方法具体如下。

**2.1.1 密度 ( $\rho$ )** 是物质的特性之一,表示特定体积内质量的度量,与物质的种类、含量相关。实验采用质量体积法进行测定。

**2.1.2 pH 值 (pH)** 表征液体中的氢离子活度,黏合剂的 pH 值会影响制粒产品的形态,因此不同批次浸膏应保持 pH 值相近,减少其对制粒产品的影响。实验使用 pH 计进行测定,测定前采用标准缓冲液校正仪器。

**2.1.3 固含量 (SC)** 用于计算不同批次浸膏后续

制粒辅料用量的指标,反映浸膏液体中固体物质的多少。实验采用烘干法测定。

**2.1.4 表面张力 ( $\gamma$ )** 液体本身的一种性质,由液体种类决定,影响喷雾液滴尺寸大小,液滴大小与粉末粒径的比例决定了润湿成核的机制,进而影响形成颗粒的大小。实验使用接触角表面张力测量仪以悬滴法测定<sup>[15]</sup>,选择适当尺寸的针管形成一个悬滴,并设置液滴相和周围环境相密度值、地心引力常数以及成像放大倍数等参数后,拍照计算即可获得表面张力的计算结果。

**2.1.5 接触角 ( $\theta$ )** 一液气界面碰到一固体表面时,二者在接触角界线上形成的夹角即为接触角,由固体和液体的双方属性决定,是表面物理化学的重要参数之一,衡量液体对固体表面的润湿行为,决定了液滴在粉末表面的扩散行为,直接影响获得颗粒的脆碎性和堆积特性<sup>[7]</sup>。实验使用接触角表面张力测量仪以座滴法测定<sup>[16]</sup>,以糊精粉末压成的表面平整的糊精片作为固体样品面置于仪器样品台上,推动注射器至针管的端口形成一指定体积的悬滴,通过接触将液滴转移至固体样品面,完成转移后进行测量计算,即可获得接触角。

**2.1.6 平均粒径 ( $d$ )** 反映浸膏中不溶性颗粒大小的指标,过大会引起喷枪的堵塞,导致制粒失败。

用去离子水将浸膏稀释5倍,测定前将稀释液颠倒混匀后倒入比色皿中,使用激光粒度分析仪进行测定,即可获得平均粒径。

**2.1.7 动力黏度 ( $\mu$ )** 流体对流动产生阻抗能力的性质,是影响喷雾特性的重要液体质量属性,其大小直接影响喷雾液滴大小,进而影响形成颗粒大小。使用NDJ-8SN数字黏度计进行测定,将约30 mL待测浸膏倒入夹套中,以3号转子,在12 r/min转速下测定60 min,稳定后的黏度示数即为动力黏度。

**2.1.8 电导率 ( $\sigma$ )** 反映溶液内含溶质盐或其他可以分解为电解质的物质,电导率不同的黏合剂产生的喷雾液滴在流化床产生的静电场中受到的影响作用可能会影响液滴与颗粒的结合过程。浸膏的电导率采用电导率仪测定,按照电导率仪的使用说明书对仪器进行校正并进行温度补偿,将铂黑电极浸入待测浸膏溶液中,待示数稳定后读取数据,乘以相应的电极常数,即得到浸膏的电导率。

各指标检测之前,将17批次浸膏样品自冷藏室取出,于室温环境下静置2 h,浸膏温度平衡至25~26 °C后,上下颠倒混匀之后取样进行检测,取重复检测数据的平均值作为检测结果,如表1所示。

## 2.2 物理质量指标的标准化转换

由于物理质量指标数值、量纲之间存在差异,

表1 养胃颗粒浸膏的物理质量属性检测结果

Table 1 Detection results of physical parameters of Yangwei Granule extracts

浸膏	$\rho/(\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	pH	SC/%	$\gamma/(\text{mN}\cdot\text{m}^{-1})$	$\theta/(\text{°})$	$d/\text{nm}$	$\mu/(\text{Pa}\cdot\text{s})$	$\sigma/(\mu\text{s}\cdot\text{cm}^{-1})$
S1	1.268 3	4.129	49.23	45.03	38.1	1 171	3.60	327.88
S2	1.289 5	4.112	50.04	44.96	36.5	1 524	4.80	364.30
S3	1.251 7	4.233	48.58	44.73	36.5	1 653	1.92	387.04
S4	1.251 0	4.276	49.15	44.52	41.5	954	1.98	372.50
S5	1.289 5	4.169	52.25	45.12	38.0	685	4.18	268.58
S6	1.258 4	4.179	45.41	45.27	40.7	2 198	1.92	471.95
S7	1.277 4	4.189	47.43	45.14	38.4	1 349	2.93	386.57
S8	1.261 3	4.202	48.88	44.46	41.6	1 310	2.82	351.88
S9	1.278 8	4.228	47.66	44.91	36.8	2 421	1.66	377.84
S10	1.275 3	4.220	48.17	46.11	41.4	1 281	1.99	384.68
S11	1.273 5	4.175	48.35	46.19	33.1	1 462	2.46	392.08
S12	1.247 9	4.127	47.40	44.73	33.8	1 308	2.25	397.27
S13	1.269 4	4.083	48.89	44.63	39.3	1 079	2.72	368.65
S14	1.267 5	4.212	47.26	44.40	39.6	1 321	2.99	417.60
S15	1.266 6	4.193	47.79	44.78	40.9	1 169	3.90	409.90
S16	1.271 5	4.207	48.48	45.33	36.3	2 666	3.94	384.11
S17	1.265 5	4.190	47.51	45.05	34.8	1 152	3.80	403.81

直接分析会影响评价结果的准确性，因此，根据药典标准以及浸膏性质检测的先验知识确定了各物理属性的可能数值范围，对各指标测量结果进行标准化处理至同一尺度，将转换后的数值控制在 0~10<sup>[12]</sup>，各指标数据范围及标准化转换公式如表 2 所示。各批次浸膏的检测数据标准化转换后的结果如表 3 所示。

### 2.3 物理指纹图谱的构建

按照“2.2”项将每个物理质量指标进行标准化至同一尺度，即 0~10，当上述 8 个物理指标的标准化值均为 10 时，用线段将各指标值连接起来形成正八边形，然后将每个测定的物理指标的标准化转

表 2 养胃颗粒浸膏物理质量指标的标准化转换方法  
Table 2 Standardized conversion method of physical quality index of Yangwei Granule extracts

物理指标	单位	数值范围 (x)	转换公式
$\rho$	g·mL <sup>-1</sup>	0~2	5x
pH	-	0~5	2x
SC	%	40~60	x/6
$\gamma$	mN·m <sup>-1</sup>	40~50	x/5
$\theta$	°	30~50	x/5
d	nm	0~3000	x/3000
$\mu$	Pa·s	0~5	2x
$\sigma$	$\mu\text{s}\cdot\text{cm}^{-1}$	0~500	x/500

表 3 养胃颗粒浸膏的物理质量标准化数值

Table 3 Standard values of of physical quality index of Yangwei Granule extracts

浸膏	$\rho$ /(g·mL <sup>-1</sup> )	pH	SC/%	$\gamma$ /(mN·m <sup>-1</sup> )	$\theta$ (°)	d/nm	$\mu$ /(Pa·s)	$\sigma$ /( $\mu\text{s}\cdot\text{cm}^{-1}$ )
S1	6.341 5	8.258	8.21	9.01	7.62	3.90	7.20	6.60
S2	6.447 5	8.223	8.34	8.99	7.30	5.08	9.61	7.33
S3	6.258 5	8.467	8.10	8.95	7.29	5.51	3.84	7.79
S4	6.255 2	8.552	8.19	8.90	8.30	3.18	3.96	7.50
S5	6.447 5	8.337	8.71	9.02	7.61	2.28	8.37	5.40
S6	6.292 0	8.358	7.57	9.05	8.15	7.33	3.84	9.50
S7	6.387 2	8.378	7.90	9.03	7.67	4.50	5.86	7.78
S8	6.306 6	8.403	8.15	8.89	8.33	4.37	5.64	7.08
S9	6.394 1	8.456	7.94	8.98	7.36	8.07	3.32	7.60
S10	6.376 5	8.441	8.03	9.22	8.27	4.27	3.98	7.74
S11	6.367 6	8.350	8.06	9.24	6.63	4.87	4.92	7.89
S12	6.239 3	8.254	7.90	8.95	6.76	4.36	4.51	7.99
S13	6.346 8	8.166	8.15	8.93	7.85	3.60	5.44	7.42
S14	6.337 3	8.424	7.88	8.88	7.92	4.40	5.98	8.40
S15	6.332 8	8.386	7.97	8.96	8.17	3.90	7.81	8.25
S16	6.357 3	8.415	8.08	9.07	7.25	8.89	7.89	7.73
S17	6.327 6	8.381	7.92	9.01	6.97	3.84	7.60	8.13

换值连接起来，构成不规则八边形，即构成养胃颗粒浸膏的物理指纹谱，样品 S1 的物理指纹图谱如图 1 所示。构建的物理指纹图谱可以直接显示出浸膏的各检测指标的水平。

### 2.4 物理指纹图谱的应用评价

物理指纹图谱可用于浸膏批次间质量一致性的评价<sup>[12,17-18]</sup>，评价方法包括直观评价法和相似度评价法。直观评价法是将各批次浸膏的物理指纹图谱叠加，如图 2 所示，可以直观地展示不同批次浸膏在各质量指标上的相似或差异程度。由叠加物理指

纹图谱可以看出，此 17 批次浸膏的  $\rho$ 、 $\gamma$  指标水平较为集中，SC、 $\theta$  指标水平存在较小的差异，而  $\mu$ 、 $d$ 、 $\sigma$  指标水平差异较大，此 3 指标水平最高和最低的浸膏分别为样品 S2、S16、S6 和样品 S9、S5、S5。

基于养胃颗粒浸膏物理指纹图谱，将各批次间的浸膏物理指纹图谱进行相似度分析，从整体角度评价批次间的相似性。采用 Origin 软件计算养胃颗粒浸膏批次间的 Pearson 相关系数，相似度绝对值越接近 1 表明浸膏的物理性质越相近（表 4）。养胃

颗粒浸膏物理指纹图谱的相似度分析结果显示, 样品 S16 与其他 16 批次浸膏的相似度均低于 0.45, 样

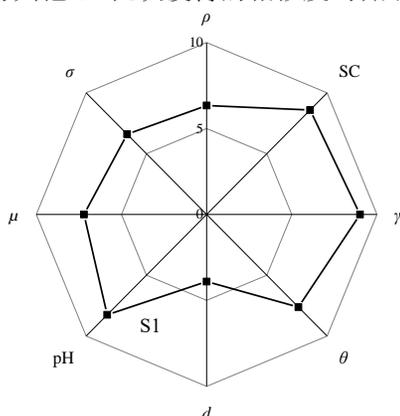


图 1 由 8 个物理指标构成的养胃颗粒浸膏 (S1) 物理指纹图谱

Fig. 1 Physical fingerprint of Yangwei Granule extracts (S1) with eight indexes

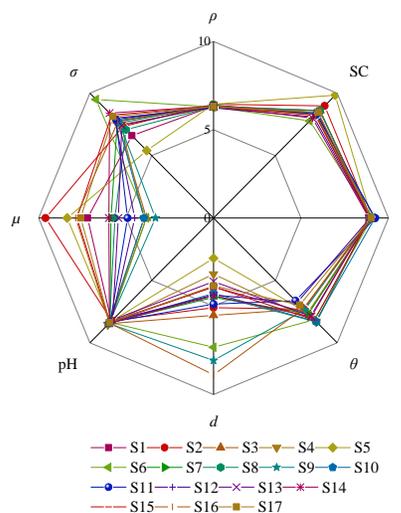


图 2 17 批次养胃颗粒浸膏叠加物理指纹图谱

Fig. 2 Superposition physical fingerprints of 17 batches of Yangwei Granule extracts

表 4 17 个批次养胃颗粒浸膏的相似度评价

Table 4 Similarity evaluation of 17 batches of Yangwei Granule extracts

浸膏	相似度																
	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	S12	S13	S14	S15	S16	S17
S1	1.000 0																
S2	0.827 4	1.000 0															
S3	0.598 7	0.136 4	1.000 0														
S4	0.811 8	0.379 2	0.909 6	1.000 0													
S5	0.955 7	0.885 6	0.359 1	0.639 0	1.000 0												
S6	0.225 2	0.193 3	0.876 3	0.688 1	0.066 8	1.000 0											
S7	0.891 6	0.566 4	0.867 0	0.964 3	0.726 3	0.627 2	1.000 0										
S8	0.903 0	0.530 5	0.845 4	0.974 7	0.761 1	0.576 6	0.970 6	1.000 0									
S9	0.151 8	0.302 7	0.849 2	0.581 6	0.105 1	0.893 8	0.491 9	0.492 4	1.000 0								
S10	0.743 1	0.284 0	0.954 4	0.987 0	0.537 9	0.782 8	0.946 1	0.949 0	0.690 8	1.000 0							
S11	0.752 7	0.397 3	0.946 9	0.913 4	0.547 7	0.743 5	0.942 4	0.878 3	0.676 8	0.930 9	1.000 0						
S12	0.750 7	0.374 0	0.952 0	0.943 9	0.543 3	0.763 0	0.956 2	0.897 9	0.661 1	0.955 3	0.993 0	1.000 0					
S13	0.909 8	0.564 4	0.840 3	0.976 0	0.769 2	0.568 2	0.988 5	0.984 1	0.443 7	0.944 2	0.909 7	0.930 9	1.000 0				
S14	0.851 6	0.548 8	0.840 4	0.950 8	0.678 8	0.647 7	0.987 2	0.943 3	0.448 4	0.929 2	0.914 9	0.942 0	0.972 3	1.000 0			
S15	0.928 1	0.821 5	0.546 5	0.785 1	0.857 4	0.288 6	0.886 3	0.848 8	0.054 1	0.714 1	0.715 4	0.739 4	0.886 2	0.904 8	1.000 0		
S16	0.078 2	0.173 3	0.246 1	0.014 9	0.042 4	0.293 9	0.116 7	0.070 1	0.440 8	0.070 8	0.249 1	0.162 4	0.010 0	0.062 4	0.007 0	1.000 0	
S17	0.919 5	0.844 5	0.570 7	0.752 5	0.845 3	0.283 4	0.883 8	0.805 8	0.088 4	0.688 2	0.777 7	0.780 8	0.866 5	0.888 4	0.967 4	0.083 5	1.000 0

品 S2、S6、S9 分别与其他 16 批次浸膏的相似度均低于 0.90, 样品 S5 则与除样品 S1 之外所有批次浸膏的相似度低于 0.90, 这表明此 5 批次浸膏的综合性质与其他批次相比存在较大差异。此外, 样品 S16 的密度数值为 1.271 5 g/mL, 与密度值在 1.270 0~1.280 0 g/mL 内的其他批次 (S7、S9~S11) 浸膏进

行相似度对比发现, 样品 S7、S10、S11 相互之间相似度为 0.90~0.95, 但样品 S9、S16 与其余批次浸膏的相似度均低于 0.70。由此可见, 养胃颗粒浸膏不同批次间的相似度存在差异, 浸膏质量不稳定, 且密度差异较小的浸膏其综合性质也可能存在差异, 以单一指标密度作为《中国药典》中养胃颗粒

浸膏的生产要求，不能充分反映浸膏批次间的质量差异。结合叠加物理指纹图谱可以看出，不同批次浸膏的物理属性差异主要体现在在  $\mu$ 、 $d$ 、 $\sigma$  3 个指标上。因此，物理指纹图谱可以结合更多的理化性质综合反映和评价浸膏性质的相似程度，补充现有的生产标准的不足。

### 2.5 养胃颗粒浸膏物理质量属性的多变量数据分析

主成分分析 (principal component analysis, PCA) 是一种常用的多元统计分析方法，该方法可以降低数据的维度，同时保留数据集中的大部分信息<sup>[19]</sup>。采用 SIMCA 14.1 软件对 17 批养胃颗粒浸膏样品标准化后的物理指纹图谱数据进行 PCA，通过得分图和载荷图对模型进行解释，应用 Hotelling's  $T^2$  和 DModX 控制图对不同批次的样品质量进行监测。17 个批次养胃颗粒浸膏的主成分得分图、载荷图如图 3-A、B 所示，浸膏物理属性指标对主成分的贡献率如图 4 所示。PCA 提取出 2 个主成分，方差解释率为 99.33%，第 1 主成分 (PC1) 和第 2 主成分 (PC2) 分别提取 98.4%、0.93% 的数据信息。由主成分得分图 (图 3-A) 可知，不同批次浸膏物理性质存在差异，其中，样品 S2、S5、S6、S9、S16 的主成分得分差异较大，且在得分图中的分布位置较为分散，与其他批次浸膏位置距离较远，可知此 5 批浸膏的物理性质与其他批次浸膏差异较大。另外，对密度值在 1.270 0~1.280 0 g/mL 内的浸膏批次 (S7、S9、S10、S11、S16) 进行分析，其主成分得分差异以及位置分布情况证明这些密度差异较小的浸膏批次间物理性质波动较大。在载荷图中，一般认为位于相邻位置的变量呈正相关，位于原点两侧的变量呈负相关<sup>[18]</sup>。图 3-B 中，参数  $\rho$ 、 $\gamma$ 、 $\theta$ 、pH 位于同一区域，互为正相关； $\gamma$ 、 $\theta$ 、pH、 $\sigma$ 、 $d$  与 SC、 $\mu$  分别位于原点的两侧，表明 2 类参数呈负相关。主成分贡献率图 (图 4) 显示， $\rho$ 、SC、 $\gamma$ 、 $\theta$ 、pH、 $\sigma$  等物理参数对 PC1 的贡献较大， $d$ 、 $\mu$  对 PC1 的贡献相对较小，在 PC2 的贡献参数中以  $d$ 、 $\mu$  为主。

Hotelling's  $T^2$  和 DModX 统计量作为批次一致性评价指标，同时用作监控，是 2 个互补的多变量分析手段。Hotelling's  $T^2$  表示的是每个选定观察点与模型平面中原点的距离，为模型的内部变化度量；DModX 表示数据在变量  $X$  空间到主成分模型的距离，为模型外部的数据变化度量，反映出采样点偏离模型的程度<sup>[20-21]</sup>。通常认为超出控制限的产品为

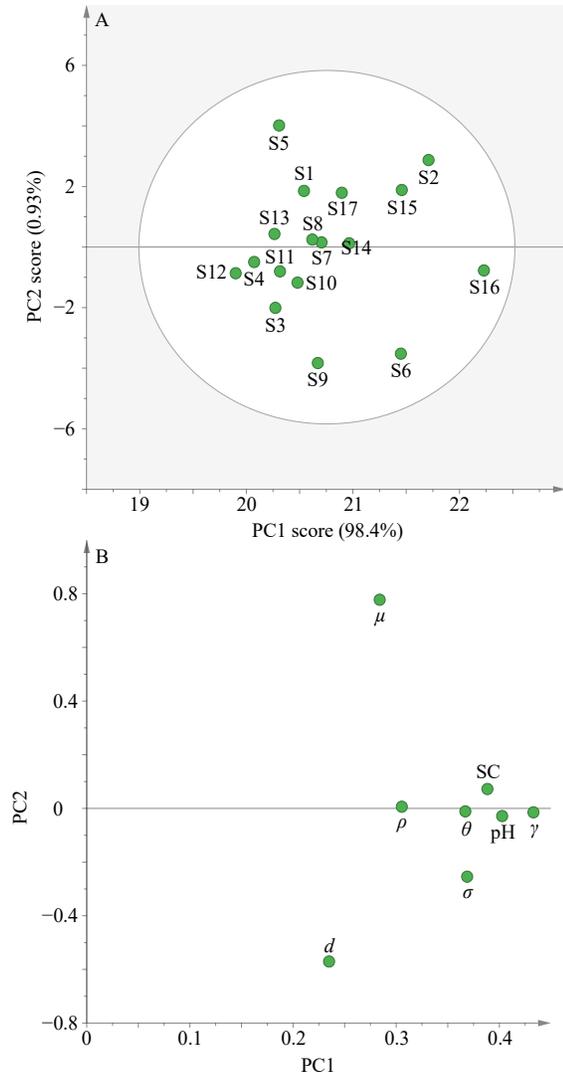


图 3 17 批次浸膏的主成分得分图 (A) 和载荷图 (B)

Fig. 3 Score scatter plot (A) and loading scatter plot (B) of 17 batches of extracts

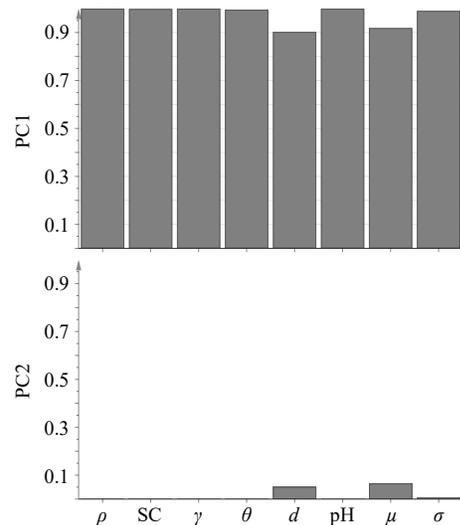


图 4 浸膏不同物理属性对 PC1、PC2 的贡献率

Fig. 4 Contribution rate of different physical properties of extracts to PC1 and PC2

异常批次样品,当发现某个批次超出控制限时,在贡献图上可以分析批次过程的异常波动受哪些变量的影响。养胃颗粒浸膏样品的 Hotelling's  $T^2$  和 DModX 控制图如图 5 所示,图中的  $T^2$  Crit (99%) 和 D Crit 为控制限,其控制上限分别为 13.565 6 和 1.834;  $T^2$  Crit (95%) 为警戒限,上限为 7.855 9。

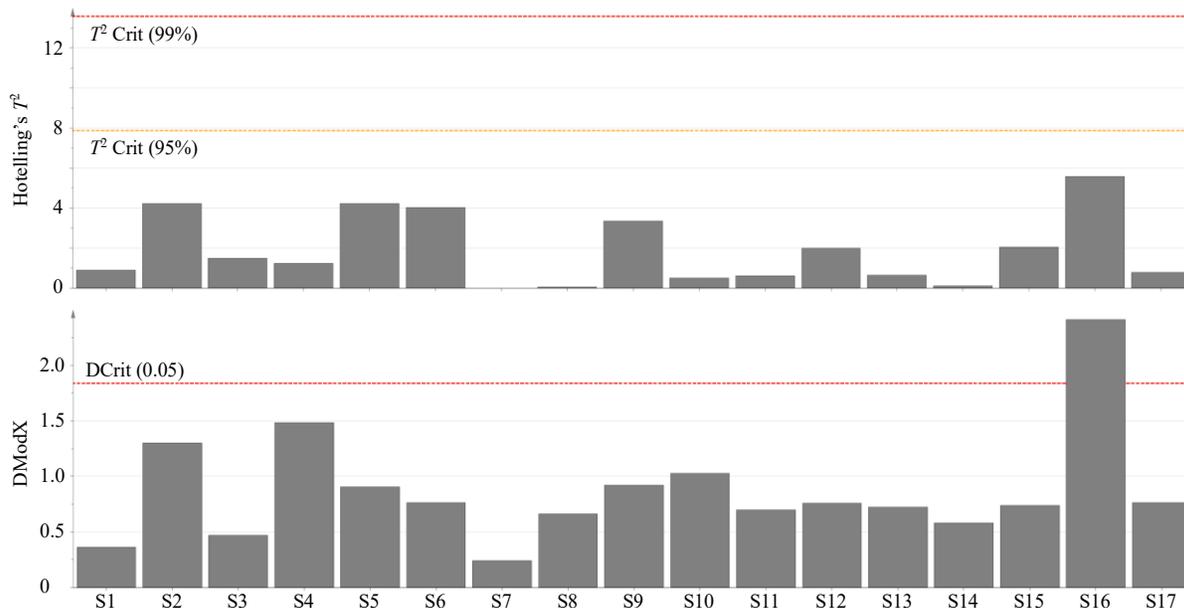


图 5 17 批养胃颗粒浸膏样品的 Hotelling's  $T^2$  和 DModX 控制图

Fig. 5 Hotelling's  $T^2$  and DModX control chart of 17 batches of Yangwei Granule extracts

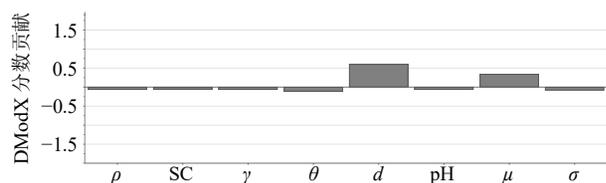


图 6 样品 S16 物理属性参数的 DModX 贡献图

Fig. 6 DModX score contribution of different physical parameters of sample S16

### 3 讨论

本研究首次将物理指纹图谱分析方法用于养胃颗粒浸膏的一致性评价。物理指纹图谱包含的参数越多,所表征的信息越丰富,但是检测指标越多的情况下,需要的时间、测试成本越高,因此,选取关键质量指标既可以获取目标信息,也可以节约成本。本研究选取了密度、pH 值、固含量、表面张力、接触角、平均粒径、电导率、动力黏度 8 个物理属性参数构建养胃颗粒浸膏的物理指纹图谱,以雷达图直观地展现各批次浸膏的综合物理特征,应用 Pearson 相关系数进行批次间的相似度评价,并结合多变量数据分析进一步评价比较不同批次养胃颗粒

控制图显示,养胃颗粒浸膏样品的 17 个批次均在 Hotelling's  $T^2$  的警戒限内,但有 1 个批次超出 DModX 的控制限,即样品 S16 出现了异常状况。通过样品 S16 的 DModX 贡献图(图 6)可以辨识出引起该样品异常的主要物理属性参数为  $d$ 、 $\mu$ ,较为快速准确地分析了异常波动的原因。

浸膏的质量属性,以统计量 Hotelling's  $T^2$  和 DModX 分析诊断异常样品,由贡献图辨识造成质量波动的物理属性参数。

此外,物理指纹图谱方法可以结合实验设计方法对流化床制粒过程进行工艺优化,筛选获得对产品质量具有显著影响的原料关键质量属性及其设计空间,建立原料质量控制标准和工艺设计空间,使产品质量符合预期<sup>[22]</sup>。依据浸膏质量属性的设计空间可以进行其质量控制,例如通过调整温度、辅料/水的添加量,滤过等处理方法对浸膏的物理性质进行调控<sup>[23-24]</sup>。物理指纹图谱方法在浸膏质量评价中的应用为建立养胃颗粒原料质量控制标准提供了新的科研思路。由于还未建立成熟的工艺模型,因此无法获得养胃颗粒浸膏质量属性的设计空间来建立浸膏的质量控制标准,本课题组将在后续工作中进行详细研究。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 何龙,姚尧. 中药颗粒剂的研究现状及应用前景分析[J]. 中国当代医药, 2010, 17(9): 82-83.

- [2] 王丽. 中药颗粒剂制备工艺研究进展 [J]. 内蒙古中医药, 2018, 37(5): 103-105.
- [3] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 1386.
- [4] Zhang L, Song S, Sun D, *et al.* Effects of liquid viscosity on agricultural nozzle droplet parameters [J]. *Agric Sci*, 2019, 10(9): 1217-1239.
- [5] 周云珍, 田冰. 影响流化床制粒设备的相关因素 [J]. 医药工程设计, 2011, 32(4): 43-53.
- [6] Atalar I, Yazici F. Effect of different binders on reconstitution behaviors and physical, structural, and morphological properties of fluidized bed agglomerated yoghurt powder [J]. *Dry Technol*, 2019, 37(13): 1656-1664.
- [7] Planinsek O, Pisek R, Trojak A, *et al.* The utilization of surface free-energy parameters for the selection of a suitable binder in fluidized bed granulation [J]. *Int J Pharm*, 2000, 207(1/2): 77-88.
- [8] 许晏铭, 刘建河, 李星光. 液体物性对静电喷雾雾化性能的试验研究 [J]. 排灌机械工程学报, 2019, 37(9): 793-798.
- [9] 廖彭伟. 电场作用对气固流化床颗粒流化特性的影响研究 [D]. 哈尔滨: 哈尔滨工业大学, 2017.
- [10] Nofrerias I, Nardi A, Suñé-Pou M, *et al.* Comparison between microcrystalline celluloses of different grades made by four manufacturers using the SeDeM diagram expert system as a pharmaceutical characterization tool [J]. *Powder Technol*, 2019, 342: 780-788.
- [11] 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.
- [12] 梁悦, 刘涛, 蒋天宇, 等. 生脉注射液物理指纹图谱的建立及其质量评价 [J]. 中草药, 2018, 49(11): 2571-2576.
- [13] 伍蕊嗣, 刘涛, 覃盼盼, 等. 热毒宁注射液物理指纹谱研究及应用 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(3): 505-509.
- [14] 刘涛, 杨丹, 郑燕, 等. 基于紫外-可见、红外及物理方法联用的参附注射液指纹图谱方法学建立 [J]. 成都大学学报: 自然科学版, 2019, 38(1): 16-19.
- [15] 赵海龙, 刘大顺, 陈效鹏. 一种基于数字图像的表面张力测量方法: 悬滴法 [J]. 实验力学, 2010, 25(1): 100-105.
- [16] Ryley D J, Khoshaim B H. A new method of determining the contact angle made by a sessile drop upon a horizontal surface (sessile drop contact angle) [J]. *J Colloid Interface Sci*, 1977, 59(2): 243-251.
- [17] 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.
- [18] 赵洁, 瞿海斌, 田埂, 等. 基于粉体学性质的流化床制粒质量一致性评价方法 [J]. 浙江大学学报: 工学版, 2020, 54(2): 374-380.
- [19] Ringnér M. What is principal component analysis? [J]. *Nat Biotechnol*, 2008, 26(3): 303-304.
- [20] 熊皓舒. 中药质量及制药过程一致性评价方法研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2013.
- [21] 侯一哲, 黎翩, 肖红敏, 等. 血塞通滴丸皂苷类成分含量测定及批次一致性评价研究 [J]. 中草药, 2019, 50(11): 2552-2559.
- [22] 崔向龙, 徐冰, 刘俊文, 等. 质量源于设计在银杏叶片制粒工艺中的应用(IV): 原料质量波动的影响及控制 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(6): 1055-1061.
- [23] Moghaddam H A, Ghafouri A, Faridi Khouzestani R. Viscosity and thermal conductivity correlations for various nanofluids based on different temperature and nanoparticle diameter [J]. *J Braz Soc Mech Sci Eng*, 2021, 43(6): 1-9.
- [24] Rajniak P, Mancinelli C, Chern R T, *et al.* Experimental study of wet granulation in fluidized bed: Impact of the binder properties on the granule morphology [J]. *Int J Pharm*, 2007, 334(1/2): 92-102.

[责任编辑 郑礼胜]