

基于物料粉体学性质对 5 种制剂品种颗粒溶化性的相关性研究

汪盛华¹, 闫明^{1,2,3*}, 徐芳芳^{2,3}, 章晨峰^{2,3}, 王团结^{1,2,3}, 王振中^{2,3}, 肖伟^{1,2,3*}

1. 南京中医药大学, 江苏 南京 210023

2. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001

3. 中药制药过程新技术国家重点实验室, 江苏 连云港 222001

摘要: 目的 以杏贝止咳颗粒(Xingbei Zhike Keli, XZK)、桂枝茯苓胶囊(Guizhi Fuling Jiaonang, GFJ)、天舒胶囊(Tianshu Jiaonang, TJ)、腰痹通胶囊(Yaobitong Jiaonang, YJ)与参乌益肾片(Shenwu Yishen Pian, SYP) 5 个品种的中间体粉末及颗粒为研究对象, 研究中间体粉体学性质与颗粒溶化性的相关性, 筛选出影响颗粒溶化性的关键物料属性, 为提升产品质量属性提供参考。方法 通过对 5 个品种各 20 批粉末及颗粒取样, 以物料粉体的休止角(α)、松密度(D_a)、振实密度(D_c)、孔隙率(I_e)、卡尔指数(IC)、豪斯纳比(IH)、含水量(HR)、吸湿性(H)、粒径(D_{10} 、 D_{50} 、 D_{60} 、 D_{90})、均匀性(UN)、比表面积(SSA)、相对均齐度(I0)、分布范围(span)、宽度(width)、粒径 $<50\ \mu\text{m}$ 百分比(Pf)为自变量, 中间体颗粒溶化率(DR)为因变量构建关联模型, 并以物理指纹图谱与热点图分别对各品种批次间及品种间物理属性相关性进行分析, 结合多元统计研究方法研究中药物料粉体学与颗粒溶化性的相关性。结果 对所绘制雷达图进行相似度分析, XZK 混合粉相似度为 86.52%~99.92%, GFJ、TJ 软材细粉相似度分别为 90.38%~99.97%、89.79%~99.99%, YJ 喷干细粉相似度为 87.98%~99.90%, SYP 干膏粉相似度为 86.94%~99.97%; 品种间物性参数相关性矩阵热点图显示, 各品种指标间相关系数为-0.964~0.998, 且在 D_a 、 D_c 、 I_e 、IC、IH、HR、I0 及 span 上存在较高相似性, 在 α 与粒径分布范围上存在差异性。主成分分析(principal component analysis, PCA)提取了 2 个主成分, 主成分 1 主要由 IC、IH、SSA 及代表粒径性质的 D_{10} 、 D_{50} 、 D_{60} 、 D_{90} 与 I0、width、Pf 构成, 解释率达到 57.06%; 主成分 2 由 α 、 D_a 、 D_c 、 I_e 、HR 及 UN、span 组成, 解释率达到 20.76%。偏最小二乘回归分析(partial least squares regression analysis, PLS)结果显示, 对 DR 影响显著的是 D_c 、H、SSA、HR、IH、 I_e 及 IC。结论 运用数据统计分析方法所建立的模型可以较好地预测中间体影响颗粒溶化性的关键物料属性, 通过控制相关属性指标来达到改善颗粒生产中出现的析出、焦屑、结块等溶化性问题。

关键词: 中药中间体; 粉体学性质; 溶化性; 相关性; 杏贝止咳颗粒; 桂枝茯苓胶囊; 天舒胶囊; 腰痹通胶囊; 参乌益肾片; 物理指纹图谱; 主成分分析; 偏最小二乘回归分析

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)22-7082-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.22.011

Study on correlation of particle solubility of five kinds of preparation based on material powder science

WANG Sheng-hua¹, YAN Ming^{1,2,3}, XU Fang-fang^{2,3}, ZHANG Chen-feng^{2,3}, WANG Tuan-jie^{1,2,3}, WANG Zhen-zhong^{2,3}, XIAO Wei^{1,2,3}

1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

2. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222001, China

3. State Key Laboratory of New-Tech for Chinese Medicine Pharmaceutical Process, Lianyungang 222001, China

Abstract: Objective Five varieties of intermediate powder and particles of Xingbei Zhike Keli (XZK, 杏贝止咳颗粒), Guizhi Fuling Jiaonang (GFJ, 桂枝茯苓胶囊), Tianshu Jiaonang (TJ, 天舒胶囊), Yaobitong Jiaonang (YJ, 腰痹通胶囊) and Shenwu Yishen Pian (SYP, 参乌益肾片) were used as the research objects to study the correlation between intermediate powder properties

收稿日期: 2022-05-25

基金项目: 连云港市重大技术攻关“揭榜挂帅”项目: 中药口服固体制剂智能化连续制造关键技术研究(CGJBGS2101)

作者简介: 汪盛华, 男, 硕士研究生, 研究方向为中药新药的研究与开发。E-mail: 2332946559@qq.com

*通信作者: 肖伟, 中国工程院院士, 研究员级高级工程师, 博士生导师, 研究方向为中药新药的研究与开发。E-mail: kanionlunwen@163.com
闫明, 博士, 研究方向为中药新药研发。E-mail: ymhezhihuo-@163.com

and particle solubility, and the key material properties affecting the solubility of the preparation were selected to provide reference for improving quality properties of product. **Methods** The correlation model was constructed by sampling 20 batches of powder and particles of five varieties, with angle of repose (α), bulk density (D_a), vibration density (D_c), porosity (I_e), Carr index (IC), hausner ratio (IH), water content (HR), hygroscopicity (H), particle size (D_{10} , D_{50} , D_{60} , D_{90}), uniformity (UN), specific surface area (SSA), relative homogeneity (I0), distribution range (span), width, particle size $< 50 \mu\text{m}$ percentage (Pf) of the material powder as independent variables and the dissolution rate (DR) of intermediate particles as dependent variable. Physical fingerprint and hot spot maps were used to analyze the correlations of physical properties between batches and varieties. Combined with multivariate statistical analysis method, the correlation between powder chemistry and particle solubility of traditional Chinese medicine preparation was studied by multivariate statistical analysis. **Results** The similarity analysis of the radar diagram showed that the similarity of XZK mixed powder was 86.52%—99.92%, and the similarity distribution of GFJ and TJ soft material was 90.38%—99.97% and 89.79%—99.99%, respectively. The range of YJ spray dried fine powder similarity was 87.98%—99.90%, and that of SYP dry cream powder was 86.94%—99.97%. The results of the heat map of the correlation matrix of physical parameters among varieties showed that the correlation coefficients of each index were in the range of -0.964 — 0.998 . There were high similarities in D_a , D_c , I_e , IC, IH, HR, I0 and span, but there were differences in the α and particle size distribution range. Two principal components were extracted by principal component analysis (PCA). Principal component 1 was mainly composed of IC, IH, SSA, D_{10} , D_{50} , D_{60} , D_{90} , I0, width and Pf, and the interpretation rate was 57.06%. Principal component 2 was composed of α , D_a , D_c , I_e , HR, UN and span, and the interpretation rate reached 20.76%. Partial least squares regression analysis (PLS) showed that D_c , H , SSA, HR, IH, I_e , and IC had significant effect on DR. **Conclusion** The model established by data statistical analysis can predict the key material properties of intermediates that affect the solubility of particles and improve the solubility problems such as precipitation, coke chips, and caking in the preparation production by controlling the related property indexes.

Key words: intermediate of traditional Chinese medicine; powder properties; dissolubility; correlation; Xingbei Zhike Keli; Guizhi Fuling Jiaonang; Tianshu Jiaonang; Yaobitong Jiaonang; Shenwu Yishen Pian; physical fingerprint; principal component analysis; partial least squares regression analysis

中药制剂质量受多种因素影响, 中间体物料粉体学性质是制剂前重要的内容, 而粉末与颗粒的质量控制是保证最终产品稳定可控的关键^[1-2]。颗粒溶化性是中药颗粒剂的关键质量属性, 在实际大生产过程中会出现颗粒溶化性问题, 最终影响产品的质量。中药生产过程中, 质量控制的工艺参数及控制限设计大多源于经验和片面了解^[3]。实际生产工序上存在的溶化性问题的相关影响因素主要是化学成分及提取精制工艺差异^[4]。课题前期调查研究发现, 通过对多品种、多批次中药物料粉体物理属性的测定, 能够从数字的角度探寻中药粉体物性参数与颗粒溶化性的相关性。研究中运用 SeDeM 专家系统^[5-8]以及基于粉体学性质对粉末与颗粒进行综合表征^[9-11]。同时以粉末的休止角 (α)、松装密度 (D_a)、振实密度 (D_c)、孔隙率 (I_e)、卡尔指数 (IC)、豪斯纳比 (IH)、含水量 (HR)、吸湿性 (H)、粒径 (D_{10} 、 D_{50} 、 D_{60} 、 D_{90})、均匀性 (UN)、比表面积 (SSA)、相对均齐度 (I0)、分布范围 (span)、宽度 (width)、粒径 $< 50 \mu\text{m}$ 百分比 (Pf)、中间体颗粒溶化率 (DR) 12 个物性参数构建中间体粉末的物理指纹图谱与二维相关性矩阵热图评价各品种粉末批次间及品种指标间的差异性, 结合多元统计方法偏最小二乘回

归 (partial least squares regression method, PLS) 及主成分分析 (principal component analysis, PCA)^[12]对影响颗粒溶化率相关物性参数进行筛选, 拟预测物料在工艺单元传递中的质量变化。

中药物理指纹图谱是继中药化学指纹图谱^[13]、中药生物指纹图谱^[14]而发展起来的用来表征粉末物理属性的图谱, 以更好评价其质量一致性, 预测中间体粉末与制剂的兼容性^[15-16], 达到产品质量的可控有效。PLS 是 1 种新型的多元统计方法, 可以用来分析多变量对因变量的模型分析, 实现多因子的筛选^[17]。PCA 是 1 种数据简化方法, 主要利用降维思维把多个指标转化为几个主要综合指标, 同时保持数据集对方差贡献最大的特征。2 种统计方法结合分析可以很好地预测对颗粒溶化性产生影响的关键物性属性 (critical material attributes, CMA), 为后期工艺改善提供指导方向。

本实验中以杏贝止咳颗粒 (Xingbei Zhike Keli, XZK)、桂枝茯苓胶囊 (Guizhi Fuling Jiaonang, GFJ)、腰痹通胶囊 (Yaobitong Jiaonang, YJ)、天舒胶囊 (Tianshu Jiaonang, TJ) 及参乌益肾片 (Shenwu Yishen Pian, SYP) 5 个品种的中间体为研究对象, 分别对各品种制粒前一步物料及制粒后的

颗粒(各品种批次 20 批)进行物料粉体学性质对颗粒溶化性的影响相关性研究。

1 仪器与材料

1.1 仪器

BT1001 型智能粉体特性测试仪、Bettersize 2600 型激光粒度分布仪, 丹东百特仪器有限公司; LHS-250HC-II 型恒温恒湿箱、DHG-9145A 型电热鼓风干燥箱、HWS26 型电热恒温水浴锅, 上海一恒科学仪器有限公司; Mettler Toledo 204 型电子天平, 德国梅特勒-托利多公司; MYP11-2 型磁力搅拌器, 上海梅颖浦仪器仪表制造有限公司。

1.2 材料

XZK 混合粉和颗粒(XZK1~XZK20)、GFJ 软材细粉和颗粒(GFJ1~GFJ20)、TJ 软材细粉和颗粒(TJ1~TJ20)、YJ 喷干细粉和颗粒(YJ1~YJ20)、SYP 混合粉和颗粒(SYP1~SYP20), 以上各品种批次中间体物料均为一一对应, 所有物料均购自江苏康缘药业股份有限公司。

2 方法

2.1 粉末与颗粒属性测定方法

2.1.1 α 使用智能粉体特性测试仪测定, 采用固定底面积法, 底面为直径 100 mm 的圆盘, 通过往进料筒里进入待测粉末, 启动仪器后, 样品经振动过筛后流落圆盘, 待形成的锥体角度稳定后, 读取数据, 平行测定 3 次后取其平均值计算。

2.1.2 D_a 采用智能粉体特性测试仪测定。将待测样品加入进料筒内, 经振荡过筛后流落至密度容器中, 待粉末流满容器后, 用刮板将多余的粉末刮去, 分别称定加样前与加样后容器的质量 m_0 与 m_1 。

$$D_a = (m_1 - m_0) / 100$$

2.1.3 D_c 采用智能粉体特性测试仪测定。测定方法为固定体积法, 按提示要求安装相应组件后, 测定前称定空杯质量 m_0 , 向装有延长筒的量杯中加入待测粉末, 经 250 Hz, 1250 次振动后取下延长筒, 将多余样品刮去, 称定装满样品的量杯质量 m_1 , 平行测定 3 次。

$$D_c = (m_1 - m_0) / 100$$

2.1.4 I_e 由 D_a 与 D_c 计算而得, 公式如下^[9,15]。

$$I_e = (D_c - D_a) / (D_a \times D_c)$$

2.1.5 IC 由 D_a 和 D_c 计算而得, 公式如下。

$$IC = (D_c - D_a) / D_c$$

2.1.6 IH 由 D_a 与 D_c 计算得到, 公式如下。

$$IH = D_c / D_a$$

2.1.7 HR 精密称定 2 g 粉末样品, 均匀平铺于恒定质量后的称量瓶(m_2)中, 置于 105 °C 干燥箱中恒定质量, 分别称定恒定质量前与恒定质量后的质量 m_3 、 m_4 , 平行测定样品 3 份, 计算含水量, 公式如下。

$$HR = (m_3 - m_4) / (m_3 - m_2)$$

2.1.8 H 取干燥洁净的称量瓶置于恒温恒湿箱中, 温度(25±2)°C, 湿度(75±2)%, 平衡 12 h 后, 取出称定质量(m_5), 分别取平行样 3 份, 每份约 1 g 均匀平铺于称量瓶中, 称定质量(m_6), 将称量瓶敞口置于上述条件恒温恒湿箱中 24 h, 盖上瓶盖后取出称定质量(m_7), 计算 H , 公式如下。

$$H = (m_7 - m_6) / (m_6 - m_5)$$

2.1.9 Pf 和 I0 使用激光粒度分布仪, 以空气为介质, 将粉末样品加入干法进料斗中, 计算粒径小于 50 μm 的粉末所占比例, 即为 Pf。分别选取粒径 355、212、100、50 μm 4 个粒径节点的粉末, 计算其所占比例, 公式如下^[18]。

$$I_0 = F_m / [100 + (d_m - d_{m-1})F_{m-1} + (d_{m+1} - d_m)F_{m+1} + (d_m - d_{m-2})F_{m-2} + (d_{m+2} - d_m)F_{m+2} + \dots + (d_{m+n} - d_m)F_{m+n}]$$

F_m 为粒径在 100~212 μm 的粉末质量百分比, F_{m-1} 为粒径分布在 50~100 μm 的质量百分比, F_{m+1} 为粒径分布在 212~355 μm 的质量百分比, d_m 、 d_{m-1} 、 d_{m+1} 为相应粒径范围的平均粒径

2.1.10 粒径(D_{10} 、 D_{50} 、 D_{60} 、 D_{90})、span 及 width 使用激光粒度分布仪测定, 以空气为介质, 将样品加入干法分散系统的进料斗中, 分别测定累积粒度分布数达到 10%、50%、60%、90% 时所对应的粒径 D_{10} 、 D_{50} 、 D_{60} 、 D_{90} 及粒径比表面积(specific surface area, SSA)、均匀性(uniformity, UN)。span 和 width 计算公式如下^[9,18]。

$$\text{span} = (D_{90} - D_{10}) / D_{50}$$

$$\text{width} = D_{90} - D_{10}$$

2.1.11 DR 参照《中国药典》2020 年版 3 部 0104 颗粒剂溶化性测定方法^[19]。称取约 10 g 待测样品(m_8), 加入 200 mL 热水(75±2)°C 搅拌 5 min 后, 趁热滤过, 取滤液置恒定质量后的蒸发皿(m_9)上蒸干后, 于 105 °C 干燥箱中干燥至恒定质量(m_{10}), 计算 DR, 计算公式如下。

$$DR = (m_{10} - m_9) / m_8$$

2.2 各品种批次间物理指纹图谱的构建

物理指纹图谱既能表征中间体粉末和颗粒的物理性质, 还能直观反映出各品种中间体粉末批次间

的差异性和相似性^[2]。为方便对 2 级质量属性参数进行分析,通过参考文献数据^[20-21],以稳定性、均一性、流动性、堆积性及可压性作为物理指纹图谱的一级指标,12 个参数为二级指标。对 5 个品种各 20 批测定数据进行范围统计,确定各指标转化公式,以便计算各参数标准化数据范围(0~10)。各二级指标转化公式见表 1。

表 1 二级物理质量指标标准化转换公式

Table 1 Standardization conversion formula of secondary physical quality indexes

一级指标	二级指标	单位	数据范围(x)	转化公式参考
稳定性	HR	%	10~0	10-x
	H	%	30~0	10-x/3
均一性	Pf	%	100~0	10-x/10
	I0	-	0~0.02	500 x
	span	-	5~2	(50-10 x)/3
流动性	width	-	1600~0	(1600-x)/160
	IH	-	3~1	(30-10 x)/2
	α	°	60~0	10-x/6
堆积性	D_a	g·mL ⁻¹	0~1	10 x
	D_c	g·mL ⁻¹	0~1	10 x
可压性	I_c	-	0~3	10 x/3
	IC	%	0~60	x/6

2.3 数据分析软件

采用 Sigmaplot 12.5 (美国 Systat 软件公司) 软件建立各品种粉体二级属性指纹图谱,绘制相应雷达图,结合 Matlab 2020a (美国 MathWorks 公司) 软件对批次间相似度进行评价。采用 GraphPad Prism 8.0 (美国 GraphPad Software 公司) 对品种批次及品种指标间相似性绘图。采用 SPSS 24.0 (美国 IBM 公司) 对各品种粉体属性的物理参数进行标准化后,结合 SIMCA 14.1 (瑞典 MKS Umetrics 公司) 进行 PCA 分析及 PLS 模型预测。

3 结果与分析

3.1 制剂粉末物理属性的数据特征

以 5 个品种制粒前一步粉末及制粒后颗粒为测定对象,各取 20 批中间体物料对相关物性参数进行测定,部分均值数据见表 2。数据显示,XZK 中间体混合粉 α 均大于 46°, D_a 为 0.24~0.31 g/mL, D_c 为 0.56~0.73 g/mL, HR 为 6.21%~7.48%, H 为 15.71%~25.04%, width、span 及粒径小于 50 μ m 的范围分别为 36.75~63.42 μ m、1.82~2.32 μ m、68.32%~93.88%; GFJ 软材细粉 α 均大于 40°, TJ

软材细粉、YJ 喷干细粉及 SYP 干膏粉 α 均大于 37°, 其中 YJ 喷干细粉与 SYP 干膏粉的 H 分别为 18.02%~27.14%、27.19%~30.59%, 同时两者 HR 分别为 3.44%~6.05%、4.84%~7.24%。

根据《中国药典》2020 年版^[19]中对吸湿性要求,当 2%<H<15%时具有引湿性,XZK 混合粉的粒径分布区间范围较大,且存在吸湿现象;干燥失重要求不得超过 2%,说明 XZK、YJ 与 SYP 中间体粉末含水量影响较大。综上所述,各品种中间体粉体在 α 、HR、H 及粒径分布区间范围差异较大。按照《欧洲药典》规定^[20], $\alpha>35^\circ$ 、IH>1.35 且 IC>0.25 时,流动性差,表明 5 个品种的流动性不佳,各品种物理属性及批次间差异需做进一步分析。

3.2 品种批次间差异性评价

对 HR、H、Pf、I0、span、width、IH、 α 、 D_a 、 D_c 、 I_c 、IC 共 12 个物性参数构成的物理指纹图谱二级指标进行转化,使其数值在 1~10。分别对所选品种粉体批次间相似度进行评估,并最终用雷达图的形式直观可视地呈现粉末物理指纹图谱,其中阴影部分面积越大代表各品种粉末批次间差异性越小,产品生产越稳定,见图 1。基于夹角余弦值方法^[22],物理指纹图谱相似度越接近于 1,表明各品种批次间粉体越相近。各品种批次间相似度结果显示,XZK 的混合粉相似度分布在 86.52%~99.92%, YJ 的喷干细粉相似度分布在 87.98%~99.90%, SYP 干膏粉相似度在 86.94%~99.97%, GFJ 相似度在 90.38%~99.97%, TJ 的软材细粉相似度在 89.79%~99.99%。并以 5 个品种的 12 个指标转化后参数的平均值绘制雷达图作为对照图谱,其平均相似度为 94.14%。结果说明各品种中间体粉末批次间粉体学性质较稳定,适合做进一步统计分析。

3.3 制剂品种间物理属性相关性分析

为了对各品种物理属性相关性进行更全面分析,在原来 12 个物性指标基础上增加粒径指标(D_{10} 、 D_{50} 、 D_{60} 、 D_{90})及 UN、SSA 进行分析。以 5 个品种各 20 批粉体物料构建的物性参数相关性矩阵热点图分析见图 2。热图中颜色越深或色差越小代表其品种间相似性越高,反之,颜色越浅或色差越大,表明相关性弱。图 2-A 中反映各品种批次在 18 个物理属性上的相关性,结果显示,各品种在 D_a 、 D_c 、 I_c 、IC、IH、HR、I0 及 span 上存在较高相似性,在 α 及粒径分布范围上存在差异性,各品种指标间相关系数为-0.964~0.998。

表 2 各品种部分批次 12 个物性指标测定数据

Table 2 Determination data of 12 physical indexes in some batches of each variety

样品	α	D_a	D_c	I_e	IC	IH	HR	H	I0	span	width	Pf
XZK1	52.89	0.25	0.56	2.25	0.56	2.26	6.50	21.77	0.000 1	2.17	53.06	81.99
XZK2	54.38	0.28	0.61	2.00	0.55	2.23	7.04	15.71	0.000 2	2.00	60.94	74.00
XZK3	49.63	0.30	0.66	1.80	0.54	2.18	7.11	16.17	0.000 2	1.82	63.42	68.82
XZK4	61.60	0.26	0.64	2.29	0.59	2.46	7.13	23.41	0.000 0	1.98	50.67	81.82
XZK5	56.49	0.26	0.62	2.26	0.58	2.40	6.81	22.72	0.000 1	2.31	58.13	79.35
GFJ1	42.74	0.32	0.68	1.68	0.53	2.15	1.11	15.65	0.001 0	2.43	88.86	62.11
GFJ2	51.14	0.40	0.71	1.12	0.44	1.80	3.91	14.73	0.001 2	2.31	91.19	59.67
GFJ3	43.99	0.43	0.80	1.07	0.46	1.85	1.25	17.71	0.000 7	2.87	82.70	69.58
GFJ4	45.22	0.49	0.88	0.90	0.44	1.78	1.12	19.34	0.000 9	2.85	88.10	66.75
GFJ5	44.44	0.39	0.74	1.23	0.48	1.91	4.01	18.82	0.001 4	2.66	101.60	60.03
TJ1	54.17	0.43	0.89	1.21	0.52	2.07	1.44	17.46	0.002 0	2.69	120.26	53.59
TJ2	45.26	0.46	0.95	1.11	0.51	2.06	1.12	15.16	0.001 7	3.10	113.24	58.39
TJ3	53.69	0.47	0.91	1.05	0.49	1.95	1.69	18.59	0.002 4	2.39	123.97	48.74
TJ4	53.71	0.46	0.91	1.06	0.49	1.96	1.21	16.17	0.002 3	2.48	124.57	49.93
TJ5	57.12	0.40	0.87	1.35	0.54	2.17	1.55	16.24	0.001 6	3.06	112.95	58.30
YJ1	40.16	0.57	0.77	0.45	0.26	1.34	4.64	27.14	0.009 3	1.48	198.53	9.75
YJ2	41.71	0.53	0.74	0.54	0.28	1.40	4.74	26.72	0.007 2	1.75	214.30	16.07
YJ3	41.87	0.52	0.73	0.57	0.30	1.42	3.84	26.31	0.006 5	1.85	219.03	18.40
YJ4	48.05	0.41	0.70	0.98	0.41	1.68	3.84	21.80	0.007 8	1.62	211.68	12.36
YJ5	40.64	0.45	0.63	0.67	0.30	1.42	3.84	22.94	0.004 3	2.33	294.82	21.21
SYP1	44.38	0.48	0.83	0.87	0.42	1.72	5.15	29.75	0.001 1	2.25	95.89	56.95
SYP2	42.99	0.48	0.83	0.85	0.41	1.70	4.84	28.66	0.001 2	2.19	96.95	55.48
SYP3	44.14	0.49	0.82	0.84	0.41	1.69	5.51	28.69	0.001 1	2.24	95.65	56.89
SYP4	44.91	0.49	0.78	0.75	0.37	1.58	5.46	29.03	0.001 1	2.18	95.71	55.75
SYP5	43.76	0.50	0.84	0.80	0.40	1.67	5.75	30.39	0.001 5	2.41	106.80	54.90

图 2-B 中反映其二维矩阵相关性, 结果显示, D_c 、 D_{10} 与 α 呈显著相关 ($P<0.05$), H 、HR 及 SSA 与 D_a 呈显著相关 ($P<0.05$), I0 及粒径 D_{50} 、 D_{60} 、 D_{90} 、UN、span、width、Pf 与吸湿性呈显著相关 ($P<0.05$), 同时发现粉体间均匀性会对其豪斯纳比及吸湿性产生影响, 表明制剂物料的吸湿性受多种物性属性影响。

3.4 基于粉体学性质的 PCA

各品种不同批次的 18 个粉体物性参数在 PCA 模型中的分析结果见表 3。结果显示, 主成分 1 对模型主成分变量解释率为 57.06%, 主成分 2 主变量解释率为 20.76%, 主成分 3 主变量解释率为 9.23%, 前 2 个主成分累积解释变量达 77.82%, 符合统计学要求^[23]。故以前 2 个主成分参与统计学分析。

基于 PCA 所得到的载荷分散图见图 3, 图中横

坐标代表主成分 1, 纵坐标代表主成分 2, 各参数指标距离原点越远, 说明对相应主成分贡献率越大。可以看出, IC、IH、SSA 及代表粒径性质的 D_{10} 、 D_{50} 、 D_{60} 、 D_{90} 与 I0、width、Pf 对主成分 1 贡献率较大; 主成分 2 由 α 、 D_a 、 D_c 、 I_e 、HR 及 UN、span 构成。

图 4 的得分图中可以看出, 基于主成分 1 与主成分 2 之间的关系, XZK 混合粉及 GFJ 软材细粉分布较集中, 反映批次间物性差异较小; YJ 喷干细粉、TJ 软材细粉及 SYP 干膏粉分布较离散, 受物理属性影响波动较大。此外, XZK 相较于其他品种相对独立, 也反映干法制粒与湿法制粒过程中物料属性的差异性, 为课题组后期改善颗粒溶化性提供思路。整体而言, 各品种物料粉体属性在模型内, 适合于模型建立的预测。

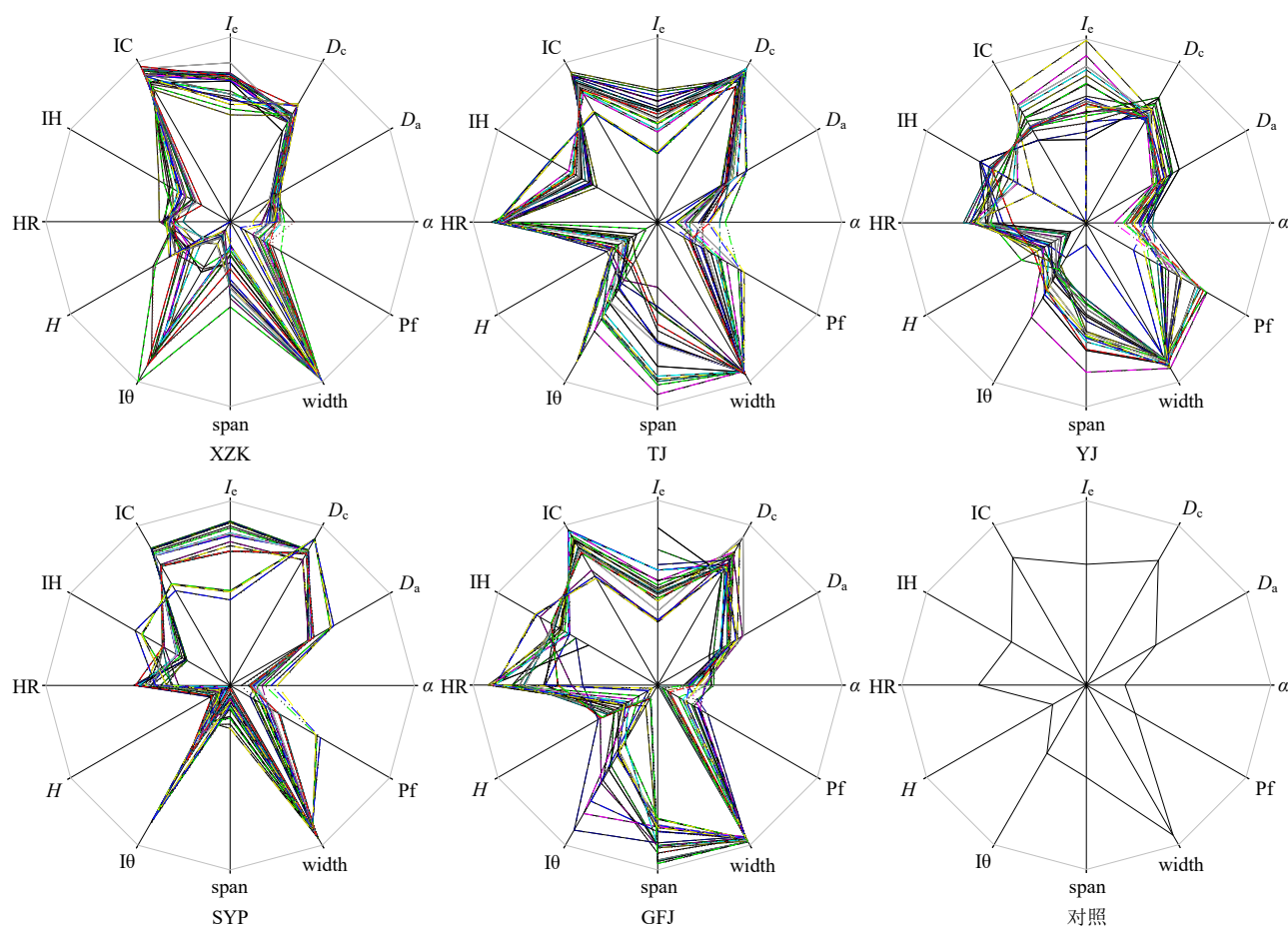


图 1 各品种批次中间体粉末及对照指纹图谱

Fig. 1 Fingerprints of intermediate powder and control in batches of various varieties

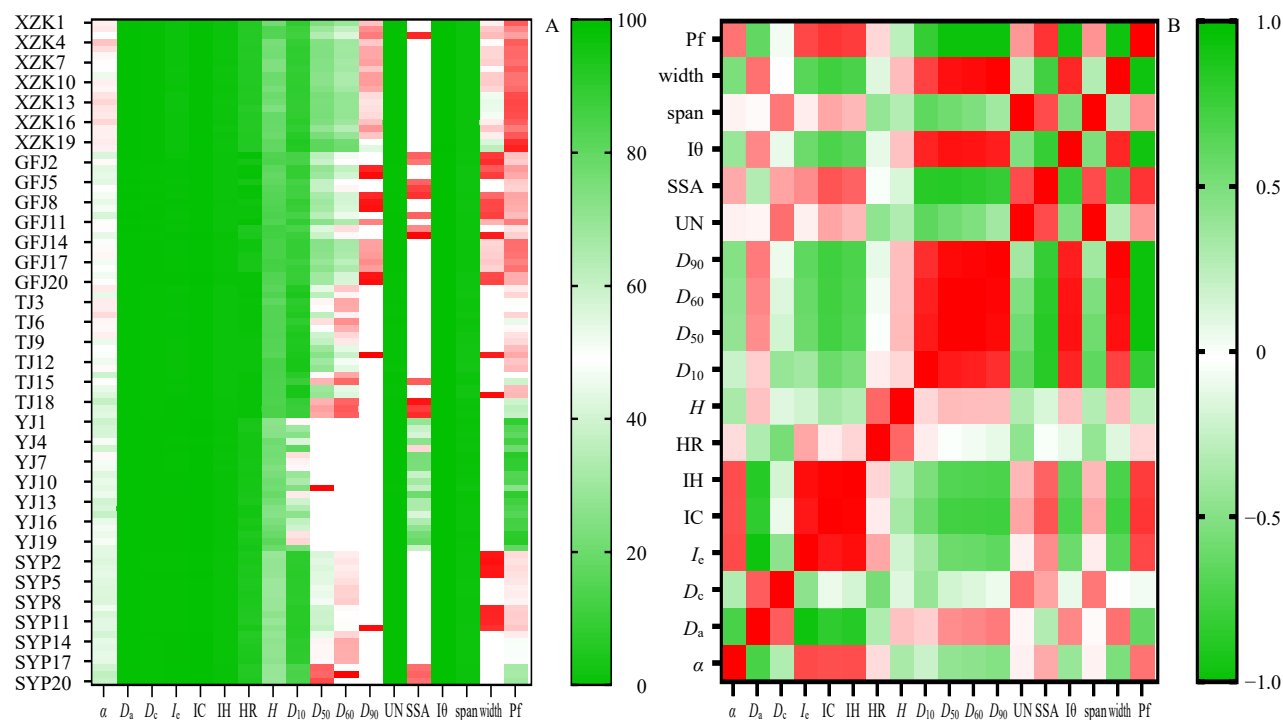


图 2 品种指标间相似性矩阵热点图

Fig. 2 Hot spot map of similarity matrix among varieties

表 3 数学模型的 PCA

Table 3 PCA of mathematical model

主成分	R^2_X	R^2_{CUM}	特征值
1	0.570 6	0.570 6	10.27
2	0.207 6	0.778 2	3.736
3	0.092 3	0.870 5	1.662

R^2_X 为主变量解释变量, R^2_{CUM} 为累积解释变量

R^2_X is the main explanatory variable, R^2_{CUM} is the cumulative explanatory variable

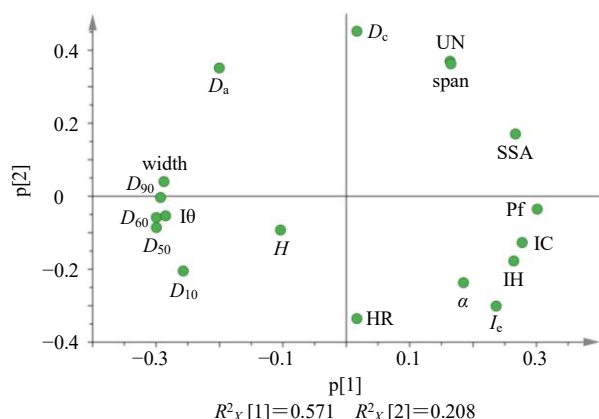


图 3 PCA 模型分析载荷分散图

Fig. 3 PCA model analysis load dispersion diagram

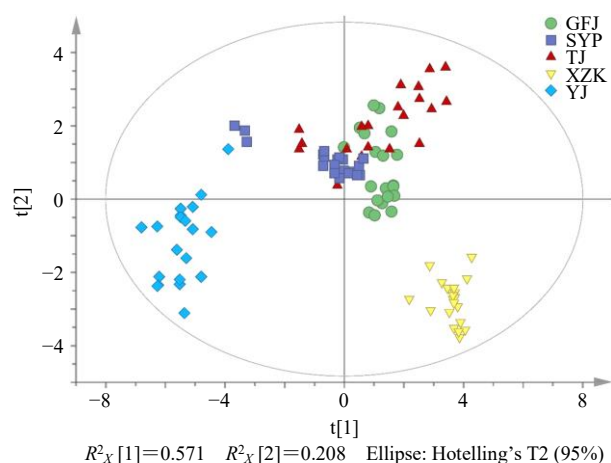


图 4 PCA 模型分析得分图

Fig. 4 PCA model analysis score chart

3.5 制剂中间体颗粒溶化性 CMA 的筛选

对 18 个物性参数进行标准化处理后作为自变量, 以颗粒 DR 为因变量进行 PLS 模型分析, 得到的模型性能指标: 校正决定系数 $R^2_X=0.953$, 预测决定系数 $R^2_Y=0.852$, 交叉验证决定系数 $Q^2=0.767$ (R^2_X 、 R^2_Y 和 Q^2 越接近 1, 表明模型具有较好的校正或预测性能), 其模型相对预测误差为 8.40% 小于 10%, 说明模型预测性能良好。图 5 反映的是物料粉体对颗粒溶化性响应值的相关系数。从中也可以

看出, D_c 、 I_e 、IC、IH、HR、 H 、SSA、 I_0 及代表粒径的 D_{50} 、 D_{60} 、 D_{90} 、width 与颗粒 DR 呈显著正相关, 粒径 D_{10} 、span、Pf 及 UN 与颗粒 DR 呈负相关。其粉体学性质对颗粒 DR 的投影变量重要响应值 (variable importance for the projection, VIP) 见图 6。VIP 值大于 1, 说明该变量对因变量的影响显著。可以看出, 对 DR 影响显著的是 D_c 、 H 、SSA、HR、IH、 I_e 、IC 及 span。 H 、HR 反映物料粉体的稳定性, I_e 、IC 反映粉体的可压性, D_c 、span 及 SSA 分别为粉体的堆积性、均一性、表面形态指标, 因此在工艺生产上可以通过物料粉体的稳定性、压缩性、表面形态等参数指标来改善颗粒的溶化性。因此除 I_0 与代表粒径的 D_{50} 、 D_{60} 、 D_{90} 、width 外, 对 DR 呈显著影响的指标一致, 即 D_c 、 I_e 、IC、IH、HR、 H 、SSA 是影响中间体颗粒溶化性的 CMA。

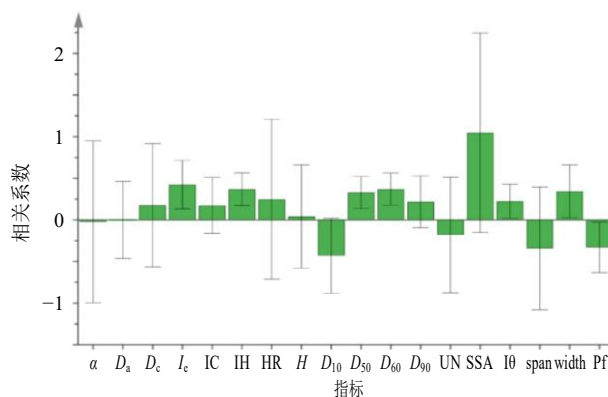


图 5 模型的相关系数

Fig. 5 Correlation coefficient of PLS model

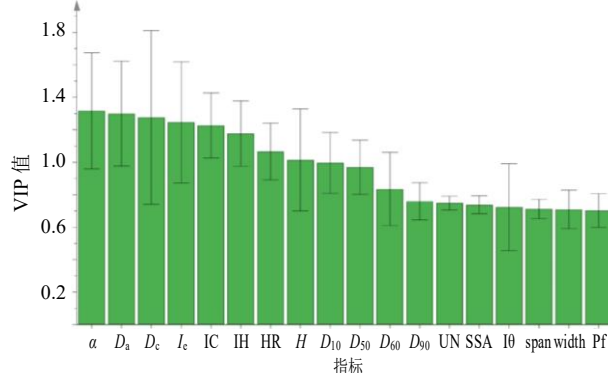


图 6 模型的 VIP 分布

Fig. 6 VIP distribution of PLS model

4 讨论

本实验以 5 个制剂品种各 20 批制粒前粉末与颗粒为研究对象, 以 12 个物性参数建立各品种中间体粉末的物理指纹图谱与相似性矩阵热图来评价各品种批次及品种间的差异性。结果表明, 各品种批次

间相似度波动不大,说明品种物料的属性较稳定。进而对其进行 PCA 及 PLS 分析,结果显示, D_c 、 I_c 、IC、IH、HR、 H 、SSA 是影响中间体颗粒溶化性的 CMA,其反映物料粉体的堆积性、稳定性、流动性、可压性及表面形态会对颗粒溶化性工艺造成影响,后期将针对相关指标的关键因素进行分析与改进。

中药制剂质量问题受多重因素影响,通过对制剂物料进行粉体学性质表征,可以解析物料属性与制剂质量的关联性^[24]。中药固体物料的表面性质与固态物料粒子的粒径、孔隙率、表面粗糙度和形态等因素相关^[25],因此在实际工艺生产中通过控制粒径来改变表面性质,粒子表面包覆技术作为表面改性的常用手段^[26]。例如,根据中药浸膏粉末粒子的粒径、孔隙、形貌等空间构造性质与吸湿性、压缩性等面、体性质的相关性,运用辅料及工艺改性技术解决制剂成型性问题^[27]。针对制剂工艺存在的析出、结块等溶化性问题,也可以考虑辅料配用及制粒方式来达到改善目的。

本研究中运用多元统计方法对关键变量进行辨识以及预测,将制剂中间体颗粒溶化性与粉体物理性质联系起来。研究中收集的品种批次样本数据远小于生产过程中产生的大批量数据,采用的 PCA 及 PLS 算法相对简单,建立的模型相对预测误差偏大。后期将考虑采用算法的更换或者次变量的剔除,来降低其相对预测误差,同时增大模型分析的样本量,提高模型预测效能,实现相关共性技术平台的搭建,以期加快中药制剂过程质量控制的规范化与现代化进程。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 贾晓斌,杨冰,封亮,等. 中药药剂学研究前沿: 组方制剂技术基础与关键科学问题 [J]. 药学学报, 2018, 53(12): 1943-1953.
- [2] 祝明利,张芳语,张翰,等. 中药大品种制造关键质量属性表征: 粉末与颗粒物理属性的苏黄止咳胶囊中间体过程质量控制方法研究 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(07): 1636-1643.
- [3] 熊皓舒,田埂,刘鹏,等. 中药生产过程质量控制关键技术研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(16): 4331-4337.
- [4] 金城. 基于理化-生物关联检测的中药(板蓝根)生产过程质量控制方法初步研究 [D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2009.
- [5] Sunc-Negre, Pérez-Lozano P, Minarro M, et al.

Application of the SeDeM diagram and a new mathematical equation in the design of direct compression tablet formulation [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 69(3): 1029-1039.

- [6] Galdon E, Casas M, Gayango M, et al. First study of the evolution of the SeDeM expert system parameters based on percolation theory: Monitoring of their critical behavior [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2016, 109: 158-164.
- [7] Aguilar-Díaz J E, García-Montoya E, Pérez-Lozano P, et al. SeDeM expert system a new innovator tool to develop pharmaceutical forms [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2014, 40(2): 222-236.
- [8] Pérez P, Sunc-Negre, Minarro 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.
- [9] 崔向龙,徐冰,张毅,等. 质量源于设计在银杏叶片制粒工艺中的应用 (I): 颗粒粉体学性质综合评价 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(6): 1037-1042.
- [10] 熊志伟,宁汝曦,赵樱霞,等. 中药制剂前物料的性质体系及其表征技术研究 [J]. 药学学报, 2021, 56(8): 2048-2058.
- [11] 李远辉,伍振峰,李延年,等. 基于粉体学性质分析浸膏干燥工艺与中药配方颗粒制粒质量的相关性 [J]. 中草药, 2017, 48(10): 1930-1935.
- [12] 刘璐璐,李月婷,苏汝彬,等. 基于液质联用技术的芪参颗粒化学组成测定及一致性分析 [J]. 中草药, 2022, 53(8): 2312-2323.
- [13] 谢培山. 中药色谱指纹图谱鉴别的概念、属性、技术与应用 [J]. 中国中药杂志, 2001, 26(10): 653-655.
- [14] 刘东方,赵丽娜,李银峰,等. 中药指纹图谱技术的研究进展及应用 [J]. 中草药, 2016, 47(22): 4085-4094.
- [15] 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.
- [16] 毕映燕,李俊江,李季文,等. 基于质量源于设计(QbD)理念的祛寒逐风颗粒制备工艺及其物理指纹图谱研究 [J]. 中草药, 2021, 52(19): 5891-5898.
- [17] Geladi P, Kowalski B R. Partial least-squares regression: A tutorial [J]. *Anal Chimica Acta*, 1986, 185: 1-17.
- [18] 戴胜云. 中药直接压片处方智能设计方法研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [19] 中国药典 [S]. 四部. 2020: 485.
- [20] European Pharmacopeia. Dosage Forms Monographs [S]. 2013: 346-348.
- [21] 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.
- [22] 杨岩涛,吴春英,刘文龙,等. 不同相似度法对当归补血汤指纹图谱分析的比较研究 [J]. 中华中医药杂志,

- 2013, 28(5): 1431-1435.
- [23] 王洁, 赵国巍, 蒋且英, 等. 基于多元数据分析研究肿
节风颗粒粉体学性质及其与片剂成型性的相关性 [J].
中草药, 2014, 45(14): 1998-2004.
- [24] 徐玉玲, 谢敏, 梁悦, 等. 基于 QbD 理念优选川明参口
含片的制备工艺 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018,
24(17): 14-19.
- [25] Fujimori M, Kadota K, Kato K, *et al.* Low hygroscopic
spray-dried powders with trans-glycosylated food
additives enhance the solubility and oral bioavailability of
ipriflavone [J]. *Food Chem*, 2016, 190: 1050-1055.
- [26] 曾荣贵, 蒋且英, 廖正根, 等. 表面包覆改性技术改善
中药浸膏粉体流动性及吸湿性研究 [J]. 中国中药杂
志, 2016, 41(12): 2245-2249.
- [27] Li Z, Zhou M M, Wu F, *et al.* Direct compaction
properties of *Zingiberis Rhizoma* extracted powders
coated with various shell materials: Improvements and
mechanism analysis [J]. *Int J Pharm*, 2019, 564: 10-21.

[责任编辑 郑礼胜]