

基于水-醇双提方式下中药复方粉末影响颗粒流动性的关键物性参数辨识研究

安双凤¹, 闫明^{1,2,3*}, 王团结^{2,3}, 张欣^{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. 中药制造过程新技术国家重点实验室, 江苏 连云港 222001

摘要: 目的 探究水-醇双提工艺下中药复方粉末影响颗粒流动性的关键物性参数。方法 以水-醇双提工艺下杏贝止咳颗粒(Xingbei Zhike Keli, XZK)、桂枝茯苓胶囊(Guizhi Fuling Jiaonang, GFJ)以及参乌益肾片(Shenwu Yishen Pian, SYP) 3 个中药复方品种的制粒前粉末与制粒后颗粒为研究对象, 采用多元统计分析方法, 绘制粉末物理指纹图谱, 结合 Pearson 相关系数评价粉末质量一致性; 采用主成分分析(principal component analysis, PCA)结合因子分析评价颗粒流动性; 并构建以松装密度(D_a)、振实密度(D_c)、休止角(α)、豪斯纳比(IH)、粒径 $<50\mu\text{m}$ 百分比(Pf)、均匀性(HG)、均齐度(UN)、粒径(D_{10} 、 D_{50} 、 D_{60} 、 D_{90})、分布宽度(span)、分布范围(width)、比表面积(SSA)、孔隙率(I_e)、卡尔指数(IC)、含水量(HR)、吸湿率(H)为自变量、以颗粒流动性总因子得分(TFS)为因变量的正交偏最小二乘法-判别分析(orthogonal partial least-squares discrimination analysis, OPLS-DA)模型, 用以辨识粉末关键物性参数。结果 分别构建了 3 个品种各 15 批粉末的物理指纹图谱, 结合 Pearson 相关系数结果显示 3 个品种粉末质量一致性良好, 其中 SYP 颗粒优于 XZK 颗粒再优于 GFJ 颗粒; 计算得颗粒流动性 TFS, 整体来看流动性 XZK 颗粒优于 SYP 颗粒再优于 GFJ 颗粒; OPLS-DA 模型优化后辨识出 H 、UN、SSA、HR 为影响颗粒流动性的关键物性参数, 置换检验结果表明模型有效可靠。结论 基于 OPLS-DA 模型辨识出影响水-醇双提工艺下中药复方粉末影响颗粒流动性的关键物性参数为 H 、UN、SSA、HR。

关键词: 水-醇双提; 关键物性参数; 多元统计分析; 正交偏最小二乘法-判别分析; 流动性; 物理指纹图谱; 主成分分析
中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)03-0789-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.03.012

Study on identification of key physical parameters of traditional Chinese medicine compound powder affecting particle fluidity based on water alcohol double extraction method

AN Shuang-feng¹, YAN Ming^{1,2,3}, WANG Tuan-jie^{2,3}, ZHANG Xin^{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 To explore the key physical parameters of the traditional Chinese medicine compound powder affecting the particle fluidity under the water alcohol double extraction process. **Methods** The pre granulation powder and post granulation pellet of three Chinese herbal formula varieties, Xingbei Zhike Keli (杏贝止咳颗粒, XZK), Guizhi Fuling Jiaonang (桂枝茯苓胶囊, GFJ), and Shenwu Yishen Pian (参乌益肾片, SYP) under the water alcohol double extraction process were used as the research objects, and the physical fingerprints of the powders were plotted by multivariate statistical analysis, combined with Pearson correlation coefficients to evaluate the consistency of powder quality; Particle mobility was evaluated by principal component analysis (PCA) combined with factor analysis; And based on the bulk density (D_a), tapped density (D_c), angle of repose (α), Hausner's ratio (IH), particle size < 50

收稿日期: 2022-07-08

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接制造关键技术研究(CGJBGS2101)

作者简介: 安双凤, 硕士研究生, 研究方向为中药新药研发及过程控制。E-mail: 2490689462@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研发及过程控制。E-mail: kanionlunwen@163.com
闫明, 男, 博士, 研究方向为中药新药研发。E-mail: ymhezhihuo@163.com

μm percentage (Pf), homogeneity (HG), uniformity (UN), particle size (D_{10} , D_{50} , D_{60} , D_{90}), width of distribution (span), range of distribution (width), specific surface area (SSA), porosity (I_e), Carr index (IC), moisture content (HR), moisture uptake (H) as independent variables, and total factor score of particle mobility (TFS) as dependent variables, the orthogonal partial least-squares discriminant analysis (OPLS-DA) model was constructed to identify the key physical parameters of the powder. **Results** The physical fingerprints of 15 batches of powders from each of the three varieties were constructed separately, and combined with Pearson's correlation coefficient results showed good consistency in powder quality among the three varieties, in which SYP particles were superior to XZK particles and then superior to GFJ particles; The particle fluidity TFS was calculated, and overall the fluidity XZK particles were better than SYP particles and again better than GFJ particles; H , UN, SSA and HR were identified as the critical material parameters affecting the particle mobility after optimization by OPLS-DA model, and permutation test results indicated that the model was valid and reliable. **Conclusion** The critical property parameters affecting the particle mobility of TCM compound powders under the water alcohol dual extraction process were identified as H , UN, SSA, HR based on the OPLS-DA model.

Key words: water-alcohol double extraction; key physical parameters; multivariate statistical analysis; orthogonal partial least squares-discriminant analysis; mobility; physical fingerprinting; principal component analysis

自中医药行业“十三五”发展规划提出将智能制造与信息化融合,建设全过程的质量追溯体系和数字化管理平台以来^[1],中药制剂生产全过程质量控制已经成为当前的研究热点。粉末与颗粒作为中药口服固体制剂生产过程的重要中间体,其质量控制是保证终产品质量稳定的关键部分^[2]。然而由于中药制剂组成成分的多样性和复杂性以及不同提取方式、干燥方式、辅料等因素的影响,往往难以对中间体的化学成分进行有效控制,因此探究中间体的物理性质成为中药制剂过程质量控制的重要内容。流动性作为评价颗粒质量的一个重要属性,在实际生产中表现为流动性差的颗粒表面粗糙并且易黏结成块,从而直接影响到胶囊剂的填充或片剂的成型。因此本实验探究制粒前粉末物理性质参数与制粒后颗粒流动性的相关性并找出其关键因素将为中药口服固体制剂的工艺技术改善及后续的过程质量控制研究提供有力参考。

正交偏最小二乘法-判别分析(orthogonal partial least-squares discriminate analysis, OPLS-DA)是偏最小二乘法-判别分析(partial least squares discriminant analysis, PLS-DA)与正交信号校正(orthogonal signal correction, OSC)结合发展起来的数据统计分析方法^[3-4],其特点是可以去除自变量中与因变量无关的数据变异,使分类信息主要集中在 1 个主成分中,从而使模型变得简单易于解释。目前,广泛应用于指纹图谱研究^[5]、代谢组学分析^[6]、化学模式识别^[7]等方面,但是在多品种中药复方制剂中间体的预测模型构建中应用较少。本实验以实际生产中的水-醇双提工艺下的 3 个复方品种桂枝茯苓胶囊(Guizhi Fuling Jiaonang, GFJ)、参乌益肾片(Shenwu Yishen Pian, SYP)、杏贝止咳颗粒(Xingbei Zhike

Keli, XZK)为研究对象,对制粒前最后一步的粉末物理性质参数和制粒后颗粒的流动性进行统计学分析,在利用物理指纹图谱和多元统计分析方法评价粉末质量一致性和颗粒流动性的基础上,构建多品种 OPLS-DA 模型,用以辨识影响颗粒流动性的粉末关键物性参数。

1 材料与仪器

1.1 材料

GFJ(软材细粉 GFJ-F1~GFJ-F15、颗粒 GFJ-K1~GFJ-K15); SYP(干膏粉 SYP-F1~SYP-F15、颗粒 SYP-K1~SYP-K15); XZK(总混粉 XZK-F1~XZK-F15、颗粒 XZK-K1~XZK-K15);以上样品粉末与颗粒生产批次对应,均由江苏康缘药业股份有限公司生产并提供。

1.2 仪器

BT-1001 智能粉体特性测试仪、Bettersize2600 激光粒度分析仪,丹东百特仪器有限公司; DHG-9145A 型电热鼓风干燥箱、LHS-250HC-II 型恒温恒湿箱,上海一恒科学仪器有限公司; Mettler Toledo 204 型电子分析天平,瑞士梅特勒-托利多仪器有限公司。

2 方法与结果

2.1 粉体物理性质的表征

根据粉体学评价方法,测定粉末的松装密度(D_a)、振实密度(D_c)、休止角(α)、豪斯纳比(IH)、粒径 $<50\mu\text{m}$ 百分比(Pf)、均匀性(HG)、均齐度(UN)、粒径(D_{10} 、 D_{50} 、 D_{60} 、 D_{90} ,分别指累积粒度分布百分数达到 10%、50%、60%、90%时所对应的粒径)、分布宽度(span)、分布范围(width)、比表面积(SSA)、孔隙率(I_e)、卡尔指数(IC)、含水量(HR)、吸湿率(H)共 18 个物理性质指标,

参考文献报道^[8-9]及粉体特点,将物理属性划分为堆积性、流动性、均一性、可压性和稳定性 5 个一级指标,其中堆积性用 D_a 和 D_c 表征;流动性用 α 、 γ 、IH 表征;均一性用 Pf、HG、UN、span 表征;可压性用 SSA、 I_c 、IC 表征;稳定性用 HR 和 H 表征^[10]。各指标测定方法如下。

2.1.1 D_a 使用 BT-1001 智能粉体特性测定仪测定。采用固定体积法,在天平上称取空的 100 mL 量杯质量 (m_1),将称量后的空杯放到仪器中的接料盘上,样品通过筛网、出料口落到量杯中,带样品充满容器并溢出时停止进料,用刮板刮平容器口,毛刷扫除外壁黏附的样品后,称定容器和样品总质量 (m_2),计算 D_a 。

$$D_a = (m_2 - m_1) / 100$$

2.1.2 D_c 使用 BT-1001 智能粉体特性测定仪测定。采用固定体积法,在天平上称取空的 100 mL 量杯质量 (m_1),将称量后的空杯连接延长筒,装入约至延长筒一半高度的样品,盖上盖固定到振动组件上,“启动振实”约 5 min 至粉体表面不再下降,按照“2.1.1”项“用刮板刮平”之后的操作,读取总质量 (m_2),通过公式计算 D_c 。

$$D_c = (m_2 - m_1) / 100$$

2.1.3 C_p 、 I_c 、IH、IC 通过 D_a 与 D_c 计算得出。

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

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

$$IH = D_c / D_a$$

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

2.1.4 α 使用 BT-1001 智能粉体特性测定仪测定。测定前将待测物料充分混匀,通过下口径为 10 mm 漏斗均匀流出,在载物台上形成锥体,当粉体形成稳定且对称的圆锥体并在平台周围都有样品落下时停止加料,测量锥面与地面夹角,即为 α 。

2.1.5 γ 使用 BT-1001 智能粉体特性测定仪测定。取适量待测样品轻轻放置于样品平板上,平板宽度为 22 mm,埋没平板并使样品的厚度达到基准线,降低挡板后测量样品坡面与底面夹角 (θ_1),敲击 1 次后再次读取夹角 (θ_2),计算公式如下。

$$\gamma = (\theta_1 + \theta_2) / 2$$

2.1.6 粒径、SSA、Pf、HG 使用激光粒度分析仪测定。取待测粉体置于激光粒度仪干法进样器金属盒上,选择已建立的工作方法,调节进料高度和进料速度,控制遮光率在 5%~10%,以空气为分散媒介,颗粒折射率设为 1.5,测定样品 D_{10} 、 D_{50} 、 D_{60} 、

D_{90} 、Pf、SSA、HG。

2.1.7 UN、span、width 按照公式,由 D_{10} 、 D_{50} 、 D_{60} 、 D_{90} 计算得出。

$$UN = D_{60} / D_{10}$$

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

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

2.1.8 HR 参考《中国药典》2020 年版 0832 水分测定法项下第二法(烘干法)^[11]:精密称取 2 g 样品 (m_0) 平铺于干燥至恒定质量的具塞扁形称量瓶 (m_1) 中,开启瓶盖在 105 °C 的电热鼓风干燥箱中干燥 5 h,将瓶盖盖好移至干燥器中放凉精密称定,再在上述温度干燥 1 h,放凉精密称定 (m_2),2 次称定质量差异不超过 5 mg,根据减失的质量计算样品中含水量。

$$HR = (m_0 + m_1 - m_2) / m_0$$

2.1.9 H 试验前打开恒温恒湿箱预热约 30 min,取干燥的具塞扁形称量瓶置于恒温恒湿箱中,温度 25 °C、湿度 75% 条件下平衡 12 h,取出称量瓶精密称定空瓶质量 (m_1),精密称取约 1 g 样品 (m_0) 平铺于称量瓶中,开启瓶盖放置于相同条件的恒温恒湿箱中,24 h 后盖上瓶盖精密称定质量 (m_2),根据样品增加的质量计算 H 。

$$H = (m_2 - m_1 - m_0) / m_0$$

以上每个物理性质参数均平行测定 3 次,若 3 次数据的相对标准偏差 (RSD) $\leq 3.00\%$,再取平均值作为最终实验数据,以保证数据的准确性。

2.2 粉末质量一致性评价

为了检验各品种粉末的批次间质量一致性,构建了粉末物理指纹图谱,下文用简称 GFJ-F、SYP-F、XZK-F 分别表示 GFJ、SYP 和 XZK 的粉末。

根据粉体的物理性质并参考相关文献资料^[9],选择其中具有代表性的 12 个指标 (D_a 、 D_c 、 α 、IH、Pf、HG、span、SSA、 I_c 、IC、HR、 H),由于各物理指标的实测数值量纲之间存在差异,直接用于分析会导致分析误差较大,因此参考药用辅料手册^[12]和欧洲药典 8.0 标准^[13],将各指标测量结果进行标准化处理至同一尺度,转换后的数值控制在 0~10^[14],部分检测指标数据范围及标准化转换公式如表 1 所示。

标准化后的数值采用 Origin Pro 2023 (美国 Origin Lab) 绘制成雷达图,见图 1,由图中各指标的网线分布可以看出,3 个品种物料粉末不同批次中表征均一性的 Pf、HG、span,表征可压性的 SSA、

表 1 粉末物理性质数值范围及转换方式

Table 1 Limit values for physical properties of powder and conversion methods

物理指标	单位	数值范围 (x)	转换公式
D_a	$\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	0~1	$10x$
D_c	$\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	0~1	$10x$
α	°	40~60	$x/10$
IH		1~3	$15-5x$
span	μm	1~3	$15-5x$
Pf	%	20~100	$x/10$
HG		0~1	$10x$
SSA		72~200	$(5x-360)/64$
IC		0~2	$10-5x$
I_c		0~2	$10-5x$
H	%	10~40	$(x-10)/3$
HR	%	0~10	$10-x$

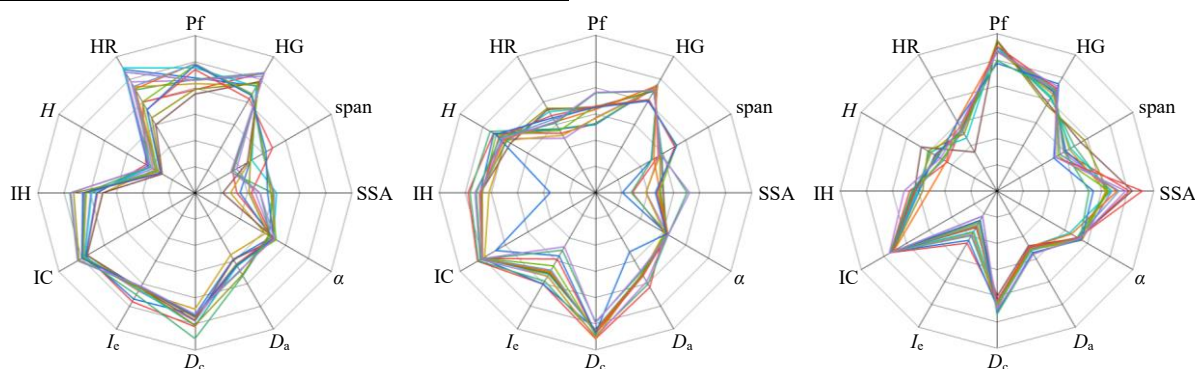


图 1 GFJ、SYP、XZK 各 15 批粉末的叠加物理指纹图谱

Fig. 1 Superimposed physical fingerprints of 15 batches of GFJ, SYP and XZK powders

查询; XZK-F13 与 XZK-F7、8 的相似度分别为 0.76、0.84, 其余批次间相似度均大于 0.85, 由此可见, XZK-F 各批次间物理性质差异较小, 质量相对统一。

综上所述, 物理指纹图谱结合 Pearson 相关系数较清晰的展示了 3 个品种中粉末物理性质异常的批次, 具体异常原因需要经过生产溯源查询。而雷达图所示的粉末批次间差异显著的均一性、可压性和稳定性的部分指标对颗粒流动性是否有影响, 将通过构建模型进一步验证。

2.3 颗粒流动性评价

当前研究中表征粉体流动性的方法有多种, 粒径分布、休止角、平板角、压缩度、均齐度等参数都可以直接描述粉体的流动性, 但是因为受到人为主观因素的干扰, 单一参数表征流动性略显粗糙且一定程度上误差较大, 本研究采用多元统计分析方

I_c 以及表征稳定性的 HR、H 均存在不同程度的差异。其中, SYP-F 第 13、14、15 个样品的雷达图显示部分指标明显偏离整体趋势, 可能存在异常, 为了证实这一问题, 进一步采用 Pearson 相关系数法比较 3 个品种各批次间的相似度, 相似度越接近于 1 说明 3 批次物理性质越接近^[15], 结果表明, 在 GFJ-F 的 15 个样品中 GFJ-F12、13 分别与其余 7 个样品相似度小于 0.85, GFJ-F1、7 分别与其余 6 个样品的相似度小于 0.85, GFJ-F2 与其余 5 个样品的相似度小于 0.85, 表明 GFJ-F 批次间物理性质存在一定差异; SYP-F 除了 13、14、15 号样品外, 其余批次间相似度均大于 0.9, 而 SYP-F13 与其余 15 个样品的相似度范围在 0.48~0.66, 该批次物理性质严重偏离整体, 与雷达图结果一致, SYP-F14、15 分别与其 13 个样品的相似度小于 0.85, 而这 2 个批次间的相似度达到 0.99, 具体原因需进行批次溯源

法, 采用 SPSS 24 (美国 IBM 公司)、Minitab 19 (美国 Minitab 公司) 对颗粒的 Pf、span、SSA、UN、 α 、 γ 、 C_p 、IH 共 8 个物理性质指标进行主成分分析 (principal component analysis, PCA) 和因子分析, 降低因素维度从而客观的评价 3 个品种的颗粒流动性, 下文用简称 GFJ-K、SYP-K、XZK-K 分别表示 GFJ、SYP、XZK 的颗粒。

2.3.1 PCA PCA 是通过线性组合将多个原变量的信息归纳为几个主成分, 在保证原始数据丢失较小的情况下找出贡献率最大的主成分, 即找出原始数据中的真实信号。本研究将颗粒的 Pf、Span、SSA、UN、 α 、 γ 、 C_p 、IH 共 8 个指标进行标准化处理后, 形成相关性矩阵, 并进一步求得矩阵的特征值、相应的单位特征向量及累计贡献率, 见表 2, 其中主成分 1 与主成分 2 特征值均大于 1, 且累积贡献率达到 90.48%, 说明主成分 1 和主成分 2 可从低维度

表 2 相关矩阵的特征分析

Table 2 Characteristic analysis of correlation matrix

主成分	特征值	比率	累积贡献率
1	5.199 5	0.649 9	0.649 9
2	2.039 2	0.254 9	0.904 8
3	0.434 0	0.054 3	0.959 1
4	0.155 7	0.019 5	0.978 5
5	0.084 1	0.010 5	0.989 1
6	0.054 2	0.006 8	0.995 8
7	0.030 4	0.003 8	0.999 6
8	0.002 9	0.000 4	1.000 0

客观地反映各因素作为评价流动性指标的质量；各主成分的贡献率将进一步用于因子分析。

2.3.2 因子分析 因子分析是把若干个变量看成由某些公共的因素所制约，并把这些公共因素分解出来的分析方法^[16]，目的是找出能解释多数原变量的少数几个共性因子。在因子分析之前首先检验以上 8 个变量是否适用于因子分析，进行了 KMO 抽样适合性检验（Kaiser-Meyer-Olkin measure of sampling adequacy）和巴特利特球形检验（Bartlett's test of sphericity approx），结果如表 3 所示，KMO=0.793>0.5，巴特利特球形检验中显著性 $P<0.001$ ，表明此 8 个变量的因子分析成立。

表 3 KMO 抽样适合性检验和巴特利特球形检验

Table 3 KMO measure of sampling adequacy and Bartlett's test of sphericity approx

方法	指标	指数
KMO 抽样适合性检验	KMO	0.793
巴特利特球形度检验	显著性	0.000

根据 PCA 中各主成分的贡献率进行因子分析。各主成分的贡献率与 8 个主成分的总贡献率之比为权重系数，即第 1 主成分的权重系数（ W ）为 $0.649\ 9/1=0.649\ 9$ ，同理可得，第 2~8 主成分的权重系数分别为 0.254 9、0.054 3、0.019 5、0.010 5、0.006 8、0.003 8、0.000 4。

通过 SPSS 因子分析可得到各个样品在每个主成分上的得分（ S ），再将各个样品在每个主成分的得分 S 与权重系数 W 的乘积 F 相加，进而可以计算得出主成分的综合因子得分（total factor scores, TFS）^[17]，即 $TFS=F1+F2+\cdots+F8$ ，结果见表 4。有相关研究表明^[18]，TFS 值与中药粉体流动性呈负相关，即 TFS 越小，粉体的流动性越好，对各品种

TFS 作排序处理后可以看出，GFJ-K 的 15 个批次的流动性 TFS 波动范围为 0.124 4~1.378 5，其中有 13 个批次的 TFS 大于 0.5，说明 GFJ-K 整体流动性较差；SYP-K 的流动性 TFS 波动范围为-0.481 5~0.432 2；XZK-K 的流动性 TFS 波动范围为-1.120 8~-0.574 1。整体来看品种间颗粒流动性差异明显，其中 XZK-K 流动性最好，GFJ-K 流动性最差；从 TFS 波动范围宽度分析，GFJ-K 约为 1.25，SYP-K 约为 0.91，XZK-K 约为 1.07，以此作为颗粒流动性的批次间一致性评价指标来看，SYP-K 的一致性最优，GFJ-K 的一致性较差。该结果相对客观且明确的反映了各批次间及品种间颗粒流动性的差异，同时也为下一步模型构建提供了数据支持。

2.4 粉末关键物性参数与颗粒流动性的 OPLS-DA 模型构建

为了快速便捷的筛选出多品种粉末影响颗粒流动性的关键物性参数，本研究采用多变量统计建模方法，从探索共性技术角度出发，建立多品种水-醇双提工艺下粉末的物理性质对颗粒流动性影响的 OPLS-DA 模型。模型数据来源于上述实验测定的 3 个品种的 45 个批次，以粉末的 18 个物理性质指标为自变量，以所统计的颗粒流动性评价的总因子得分 TFS 为因变量，进行“粉末-颗粒”OPLS-DA。

2.4.1 关键物性参数筛选及辨识 采用 SIMCA 14.1（瑞典 Umetrics 公司）进行关键物性参数筛选和辨识。以品种作为分组依据，GFJ 作为第 1 组，SYP 作为第 2 组，XZK 作为第 3 组，潜变量因子数设定为 2，采用模型校正决定系数 R^2_X 、预测决定系数 R^2_Y 和交叉验证决定系数 Q^2 评价模型质量，其中，校正决定系数表示模型累积解释自变量的能力，预测决定系数表示模型累积解释因变量的能力，交叉验证决定系数表示模型通过交叉验证后的预测能力^[20]。初始模型结果显示 R^2_X 为 0.963， R^2_Y 为 0.947， Q^2 为 0.909>0.5 表示模型拟合效果较好，预测性能较高。

进一步采用变量投影重要性（variable importance in the projection, VIP）指数评价各变量的重要程度，由 VIP 值排序图（图 2）可知 H 、 HR 、 UN 、 SSA 的 VIP 值均大于 1，且相关回归系数显示 HR 、 H 、 UN 、 SSA 及 D_{10} 大于 0.2，说明这 4 个变量对模型贡献程度较大。

为了检验各变量之间的相互作用，运用 SPSS 24 软件进行了共线性诊断，以方差膨胀因子（variance

表 4 总因子得分结果

Table 4 Total factor score results

样品	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	TFS
GFJ-K5	0.037 5	-0.089 2	0.146 3	0.018 7	0.006 5	0.002 9	0.001 8	-0.000 2	0.124 4
GFJ-K4	0.275 2	-0.121 5	0.116 5	0.013 6	0.007 7	0.005 5	-0.001 7	0.000 0	0.295 3
GFJ-K9	0.581 5	-0.111 1	0.095 0	0.001 9	0.009 9	-0.008 2	-0.000 1	0.000 8	0.569 7
GFJ-K10	0.670 5	-0.124 1	0.041 9	0.009 1	-0.013 1	-0.003 8	0.000 5	-0.001 1	0.580 0
GFJ-K6	0.474 6	0.003 5	0.124 0	-0.000 7	0.002 7	-0.005 0	0.005 5	0.000 8	0.605 3
GFJ-K1	0.704 8	-0.180 8	0.110 9	0.002 5	-0.005 3	-0.012 8	-0.003 5	0.000 0	0.615 8
GFJ-K12	0.752 1	0.012 9	-0.050 7	0.008 5	-0.002 0	0.004 1	0.006 7	-0.000 7	0.731 0
GFJ-K3	0.810 7	-0.143 6	0.070 0	0.001 8	-0.006 0	0.006 8	-0.004 8	-0.000 3	0.734 7
GFJ-K11	0.808 7	-0.117 9	0.043 7	0.003 7	-0.003 4	0.010 2	-0.002 6	-0.000 3	0.742 0
GFJ-K13	0.798 4	-0.040 2	-0.009 7	0.006 5	-0.005 1	0.003 5	0.004 6	-0.000 6	0.757 3
GFJ-K8	0.955 6	-0.059 1	-0.056 1	0.004 5	0.012 9	0.011 6	0.001 7	0.000 3	0.871 4
GFJ-K14	1.046 9	-0.012 0	-0.073 9	0.001 0	0.004 1	0.004 1	0.004 6	0.000 0	0.974 9
GFJ-K15	0.960 8	0.054 6	-0.034 7	-0.002 7	0.004 4	-0.000 8	0.008 6	0.000 5	0.990 7
GFJ-K2	1.388 6	-0.099 9	-0.093 5	-0.003 3	0.004 6	0.007 5	-0.000 7	0.000 3	1.203 5
GFJ-K7	1.655 1	-0.181 8	-0.061 7	-0.013 4	-0.004 5	-0.010 9	-0.004 8	0.000 5	1.378 6
SYP-K1	-0.604 0	0.071 2	0.000 6	0.030 7	0.024 2	-0.001 4	-0.002 7	-0.000 1	-0.481 5
SYP-K7	-0.602 7	0.264 4	-0.009 9	0.027 1	0.017 4	-0.001 7	0.002 5	0.000 1	-0.302 8
SYP-K5	-0.388 2	0.218 1	0.001 8	0.018 3	-0.014 4	-0.001 9	0.000 7	-0.000 5	-0.166 0
SYP-K11	-0.321 4	0.341 0	-0.014 0	0.012 9	0.005 0	-0.004 5	0.002 9	0.000 0	0.022 0
SYP-K4	-0.267 1	0.330 0	0.007 2	-0.000 1	-0.014 2	0.005 9	-0.003 6	-0.000 3	0.057 8
SYP-K14	-0.346 3	0.414 4	-0.016 1	0.008 3	0.009 6	0.005 4	0.000 1	0.000 4	0.075 9
SYP-K10	-0.272 9	0.387 0	-0.010 0	0.008 9	0.001 7	0.003 2	0.001 5	0.000 1	0.119 5
SYP-K15	-0.286 3	0.417 7	-0.017 6	0.007 8	0.002 4	-0.001 1	0.002 1	0.000 2	0.125 2
SYP-K9	-0.239 9	0.403 6	-0.004 3	-0.001 5	-0.005 1	0.002 1	-0.001 7	0.000 0	0.153 1
SYP-K2	0.017 0	0.250 2	0.002 9	-0.031 0	0.013 6	-0.000 1	-0.011 6	0.000 2	0.241 2
SYP-K6	0.063 6	0.220 9	-0.016 2	-0.000 1	-0.001 2	-0.008 5	-0.001 3	-0.000 3	0.256 8
SYP-K3	0.095 9	0.210 4	-0.011 5	-0.018 3	0.003 9	0.001 8	-0.009 0	-0.000 1	0.273 0
SYP-K13	-0.162 8	0.468 5	0.000 0	-0.005 2	-0.006 9	0.002 4	-0.001 3	0.000 2	0.294 8
SYP-K8	0.005 1	0.357 0	-0.017 2	-0.002 6	-0.007 9	-0.008 6	0.000 5	-0.000 1	0.326 1
SYP-K12	0.022 9	0.460 3	-0.013 5	-0.010 8	-0.017 1	-0.009 6	0.000 1	-0.000 1	0.432 2
XZK-K14	-1.013 9	-0.172 2	0.053 9	0.001 4	-0.003 4	0.011 5	0.001 8	0.000 2	-1.120 8
XZK-K9	-0.896 4	-0.146 5	0.038 4	-0.003 0	-0.015 6	0.005 4	0.003 4	0.000 5	-1.013 8
XZK-K13	-0.626 6	-0.320 6	-0.048 6	0.031 4	-0.009 7	0.000 6	-0.000 8	0.000 5	-0.973 8
XZK-K1	-0.596 3	-0.303 8	-0.049 8	0.010 1	0.0103	-0.0054	0.000 1	-0.000 1	-0.934 8
XZK-K11	-0.465 5	-0.419 9	-0.068 3	0.064 7	-0.015 6	-0.003 3	-0.005 0	0.000 2	-0.912 6
XZK-K4	-0.507 9	-0.341 8	-0.0514	0.019 0	0.015 5	-0.004 7	-0.002 2	-0.000 4	-0.874 0
XZK-K8	-0.542 3	-0.247 1	-0.025 4	-0.007 8	-0.007 3	-0.006 8	0.001 3	0.000 2	-0.835 3
XZK-K6	-0.675 0	-0.121 4	0.023 2	-0.036 2	-0.012 0	-0.004 7	0.005 6	0.000 2	-0.820 3
XZK-K2	-0.562 2	-0.211 8	-0.012 5	-0.029 3	0.010 9	-0.011 8	0.003 4	-0.000 4	-0.813 8
XZK-K3	-0.509 5	-0.258 9	-0.015 7	-0.031 0	0.018 5	-0.009 7	0.001 1	-0.000 6	-0.805 8
XZK-K5	-0.651 6	-0.152 6	0.019 1	-0.025 9	0.014 3	0.012 2	0.000 3	-0.000 6	-0.784 6
XZK-K7	-0.390 8	-0.271 5	-0.051 0	-0.021 0	-0.002 9	0.002 8	-0.001 7	0.000 4	-0.735 8
XZK-K12	-0.416 3	-0.276 8	-0.020 2	-0.007 8	-0.011 3	0.004 3	-0.003 3	0.000 2	-0.731 2
XZK-K15	-0.492 0	-0.138 8	-0.012 2	-0.035 4	-0.006 7	0.012 8	0.000 8	0.000 2	-0.671 2
XZK-K10	-0.287 7	-0.220 7	-0.029 7	-0.025 3	-0.009 4	-0.001 3	0.000 4	-0.000 2	-0.574 1

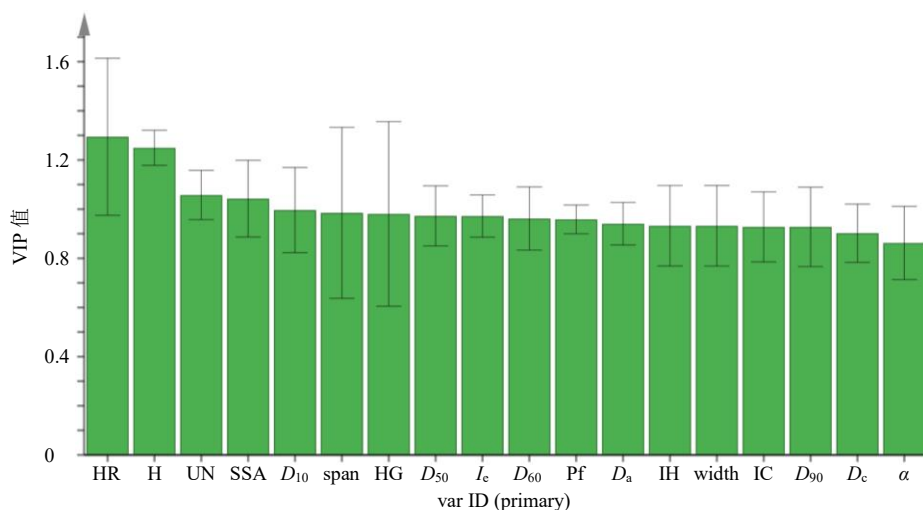


图 2 初始模型变量投影重要性 (VIP 值) 排序

Fig. 2 Initial model variable importance in projection (VIP value) ordination plot

inflation factor, VIF) 评价上述 18 个变量之间的共线性, 结果见表 5, 其中 D_{60} 和 $width$ 的容差过小、VIF 值过大被排除。有研究表明^[19], $VIF < 10$ 表示各指标间共线程度较弱; VIF 在 $10 \sim 100$ 表明共线性较强; $VIF > 100$ 表明存在严重多重共线性。经分析可知, 18 个变量中只有 α 和 HR 的 VIF 小于 10, 其余变量之间多重共线性严重。

为了删减冗余信息以减弱变量间的共线性, 同时提高模型预测能力, 按照自变量的 VIP 值从小到大的顺序, 逐步删减变量并重新建立 OPLS-DA 模型。将每个模型所对应的 R^2_X 、 R^2_Y 、 Q^2 进行记录, 结果见图 3。由图 3 可知, 随着自变量数目的减少, 模型的预测性能整体呈先上升后下降趋势。以 $span$ 、 D_{10} 、 SSA 、 UN 、 H 、 HR 等 6 个变量与颗粒的 TFS 再次构建 OPLS-DA 模型, 此时模型中 R^2_X 为 0.998、 R^2_Y 为 0.940、 Q^2 为 0.928, 模型综合性能达到最高; VIP > 1 的变量有 H 、 UN 、 SSA 、 HR (表 6), 此结

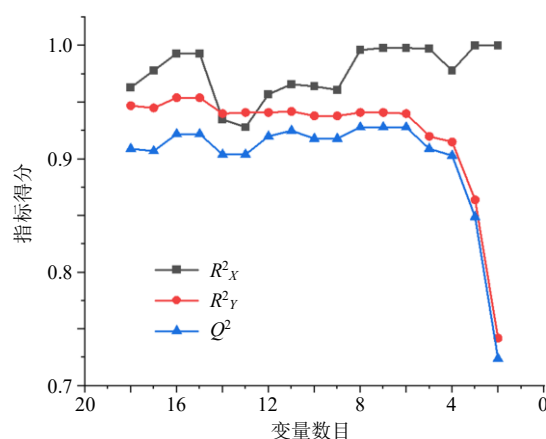


图 3 自变量数递减的模型 R^2_X 、 R^2_Y 、 Q^2 趋势图

Fig. 3 Trend chart of R^2_X , R^2_Y , Q^2 models with decreasing independent variables

果与初始模型一致, 表示对少数的关键质量属性进行控制仍然能够得到较好的预测模型; 优化模型的共线性诊断结果显示, 共线性较弱 ($VIF < 10$) 的变量有 HR 、 H 、 $span$, 而 UN 、 D_{10} 、 SSA 的 VIF 显著降低, 模型变量间交互影响作用较小。图 4 显示, VIP 值大于 1 的 4 个变量均与因变量颗粒流动性成负相关。

综上所述, 粉末的 H 、 UN 、 SSA 、 HR 是影响 3 个品种颗粒流动性的关键物性参数, 其中 H 、 HR 表征粉末的稳定性, UN 可表征粉末均一性, SSA 表征粉末的可压性, 此结果与“2.2”项中所呈现的现象相对应, 即粉末各批次间存在显著差异的物理指标部分会影响颗粒流动性, 但并非全部会造成影响, 比如雷达图所展示的 3 个品种均具有明显差异的指标 $span$, 其在模型中的 VIP 值小于 1, 表明其对

表 5 初始模型的变量共线性诊断

Table 5 Variable collinearity diagnosis of initial model

变量	容差	VIF	变量	容差	VIF
D_{10}	0.004	271.77	α	0.155	6.45
D_{50}	0.001	1 687.82	D_a	0.000	5 813.72
D_{90}	0.001	1 634.17	D_c	0.000	2 621.95
Pf	0.002	452.41	I_e	0.000	2 699.47
均齐度	0.003	324.41	IC	0.000	2 569.41
均匀性	0.001	880.09	IH	0.001	1 473.30
span	0.001	862.38	H	0.067	14.98
SSA	0.006	176.34	HR	0.110	9.13

表 6 优化模型的变量投影重要性 (VIP 值) 与变量共线性诊断 (VIF 值)

Table 6 Variable projection importance (VIP value) and variable collinearity diagnosis (VIF value) of optimization model

变量	VIP	VIF	变量	VIP	VIF
<i>H</i>	1.154 4	8.659	HR	1.004 2	2.821
均齐度	1.149 9	12.622	<i>D</i> ₁₀	0.909 5	24.785
SSA	1.055 0	37.377	span	0.629 9	2.040

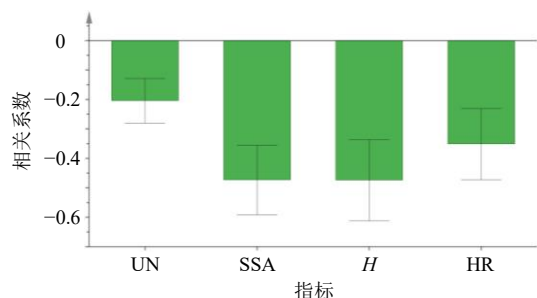


图 4 优化后自变量与颗粒流动性回归系数图

Fig. 4 Regression coefficient diagram of independent variable and particle fluidity after optimization

模型贡献程度较小, 即对颗粒流动性的影响较小。简而言之, OPLS-DA 模型的构建从科学的角度分析辨识了影响颗粒流动性的粉末关键物性参数为 *H*、UN、SSA、HR。

2.4.2 模型验证 为了验证模型的有效性, 将样本分组标记打乱后进行 200 次随机置换检验, 结果显示, 数据随机打乱后模型的 Q^2 为 0.683 小于分组优化后模型 Q^2 的 0.928, 表明该模型可靠性较高; 置换检验图 (图 5) 中 R^2 和 Q^2 回归线斜率为正, Q^2 在 *Y* 轴上的截距小于 0, 表明模型不存在过度拟合。综上所述该模型有效可靠。

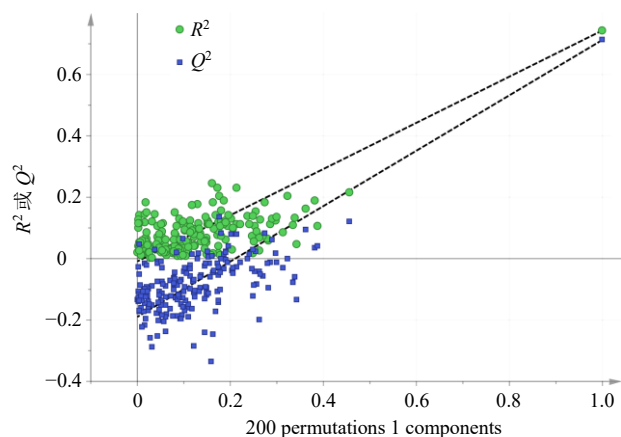


图 5 置换检验图

Fig. 5 Permutation test plot

3 讨论

中药粉末和颗粒是影响制剂质量的重要中间体。本实验以实际生产中水-醇双提工艺下的 GZJ、SYP、XZK 3 个品种的粉末物理性质对颗粒流动性的影响为研究方向, 进行了 3 个方面的研究。首先, 通过物理指纹图谱和 Pearson 相关系数评价了粉末批次间质量一致性, 结果显示 SYP-F 13、14、15 号样品严重偏离整体, 批次间存在一定质量差异, GFJ-F 和 XZK-F 的质量一致性相对较好; 其次, 采用主成分分析和因子分析评价了颗粒的流动性, 并计算得出颗粒流动性总因子得分 TFS, 结果显示流动性 XZK-K 优于 SYP-K 再优于 GFJ-K, 一致性方面 SYP-K 优于 XZK-K 再优于 GFJ-K; 最后, 构建了多品种中间体的 OPLS-DA 模型, 辨识出影响颗粒流动性的粉末关键物性参数为 *H*、UN、SSA 和 HR, 置换检验结果表明模型有效可靠。

该 4 个指标与颗粒流动性的回归系数均为负值, 即与颗粒流动性呈负相关。一般来说, 在对某一种粉体物料其本身的流动性分析中, SSA 越大吸湿性越强, 同时粉体粒子的相互接触面积增多, 表面摩擦力增大, 从而导致流动性变差; *H*、HR 的增大导致粒子表面的黏附作用增强而影响流动性, 有研究发现 HR 在一定范围内对流动性的影响呈负相关, 低于一定的限度则会造成粒子之间静电引力作用增强从而降低流动性^[21]; UN 越接近于 1, 粒度分布越均匀, 流动性越好。而本文中的粉末与颗粒为两种不同中间体, 同时颗粒的流动性本身在一定程度上受到制粒过程的影响, 因此后续研究在增加品种和样本量对关键物性参数辨识结果进一步验证的基础上, 将结合制粒工艺参数构建粉末物性参数-制粒工艺-颗粒流动性的预测分析模型, 以期为提高生产过程中工艺技术改善效率和过程质量控制智能化提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 魏敏. 中医药发展“十三五”规划发布 [J]. 中医药管理杂志, 2016, 24(17): 175.
- [2] 祝明利, 张芳语, 张瀚, 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(7): 1636-1643.
- [3] 王俊, 许多宽, 肖勇, 等. 基于化学指标的烟叶产区正交偏最小二乘判别分析 [J]. 中国烟草科学, 2017,

- 38(1): 91-96.
- [4] 郭威, 孙蓉, 王亮, 等. 基于指纹图谱和 OPLS-DA 的越南和国产土茯苓差异性化合物探索 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(14): 62-67.
- [5] 周欣, 张琳, 毛婵, 等. 基于化学计量学方法结合正交偏最小二乘判别分析的陈皮饮片 HPLC 指纹图谱研究 [J]. 中草药, 2019, 50(9): 2194-2200.
- [6] 陈俊可, 曾锐. 基于 UPLC-ESI-HRMSⁿ 的代谢组学技术对粗茎秦艽不同部位化学成分研究 [J]. 中草药, 2018, 49(10): 2328-2335.
- [7] 曾慧芬, 贾磊, 麦曦, 等. 特征图谱结合模式识别方法在半边莲质量控制中的应用 [J]. 理化检验: 化学分册, 2021, 57(2): 97-102.
- [8] 李兆军, 周兰. 标准化助力粉体高质量发展 [J]. 中国标准化, 2020(S1): 135-139.
- [9] 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.
- [10] 崔向龙, 徐冰, 张毅, 等. 质量源于设计在银杏叶片制剂工艺中的应用 (I): 颗粒粉体学性质综合评价 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(6): 1037-1042.
- [11] 中国药典 [S]. 三部. 2020: 509.
- [12] Raymond C R, Paul J S, Marian E Q. *Handbook of Pharmaceutical Excipients* [M]. Sixth edition. London: the Pharmaceutical Press, 2009.
- [13] European Pharmacopeia. Dosage forms monographs [S]. 2013.
- [14] 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.
- [15] 滕凯旋, 傅豪, 王中昌, 等. 基于物理指纹图谱的养胃颗粒浸膏质量一致性评价方法 [J]. 中草药, 2022, 53(3): 712-719.
- [16] Wang J L. *Multivariate Statistical Analysis* [M]. Beijing: Science Press, 2008: 312-355.
- [17] 杜焰, 赵立杰, 熊耀坤, 等. 药用粉体流动性的多元分析方法表征 [J]. 药学学报, 2012, 47(9): 1231-1236.
- [18] 杜焰, 赵立杰, 冯怡, 等. 中药粉体流动性表征方法研究 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(5): 589-593.
- [19] O'Brien R M. A caution regarding rules of thumb for variance inflation factors [J]. *Qual Quant*, 2007, 41(5): 673-690.
- [20] Boccard J, Rutledge D N. A consensus orthogonal partial least squares discriminant analysis (OPLS-DA) strategy for multiblock Omics data fusion [J]. *Anal Chim Acta*, 2013, 769: 30-39.
- [21] 章波, 冯怡, 徐德生, 等. 粉体流动性的研究及其在中药制剂中的应用 [J]. 中成药, 2008, 30(6): 904-907.

[责任编辑 郑礼胜]