

基于多品种水-醇双提物的中药粉体性质影响颗粒吸湿性的研究

秦春娟^{1,2}, 闫明^{1,2,3*}, 王振中^{1,2,3}, 章晨峰^{2,3}, 王团结^{1,2,3}, 徐芳芳^{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 探究水-醇双提物的中药物料粉体性质对颗粒吸湿性的影响, 筛选潜在关键影响因素。方法 以 5 个品种共计 175 批中间体粉末的 18 个粉体参数为自变量, 颗粒吸湿性为因变量, 进行原始数值描述、变量相关性分析、主成分分析 (principal component analysis, PCA) 和偏最小二乘法 (partial least squares, PLS) 预测模型分析, 研究水-醇双提物的中药物料粉体性质对颗粒吸湿性的影响。结果 原始数值描述发现中间体粉末及颗粒均存在强吸湿性, 但相对于粉末, 颗粒吸湿性较低, 表明制粒工艺一定程度上可改善粉末吸湿性; 相关性分析结果显示中间体粉末的粒度分布宽度、均匀性、吸湿性、含水量与颗粒吸湿性呈强相关; PCA 确定 2 个关键主成分, 其方差贡献率分别为 57.13 和 19.82; PLS 预测模型在 2 个关键主成分前提下, 以变量投影重要性 (variable importance in the projection, VIP)、回归系数、方差膨胀因子 (variance inflation factor, VIF) 及平均相对预测误差为判定指标, 确定粉末含水量、吸湿性、振实密度和 D_{50} 是影响颗粒吸湿性的潜在关键物性指标。结论 采用相关性分析、PCA 和 PLS 预测模型探究中药粉体物料性质对颗粒吸湿性的影响, 为中药粉体物料性质影响颗粒吸湿性的共性技术研究提供数据依据和理论参考。

关键词: 水-醇双提物; 中间体粉末; 颗粒吸湿性; 相关性分析; 主成分分析; 偏最小二乘法

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)04-1120-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.04.011

Effects of powder properties of Chinese medicine on particle moisture absorption based on multi-variety water-alcohol double extracts

QIN Chun-juan^{1,2}, YAN Ming^{1,2,3}, WANG Zhen-zhong^{1,2,3}, ZHANG Chen-feng^{2,3}, WANG Tuan-jie^{1,2,3}, XU Fang-fang^{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 investigate the effects of the powder properties of water-alcohol double extracts of Chinese medicine on the moisture absorption of particles, and screen the potential key influencing factors. **Methods** Taking 18 powder parameters of 175 batches of intermediate powders in five varieties as independent variables and the moisture absorption of particles as the dependent variables, the original numerical description, variable correlation analysis, principal component analysis (PCA) and partial least squares (PLS) prediction model analysis were carried out to study the influence of the powder properties of water-alcohol double extracts on the moisture absorption of particles. **Results** The original numerical description showed that both the powder and particles of the intermediate had strong hygroscopicity, but the hygroscopicity of the particles was lower than that of the powder, indicating that the granulation process could improve the hygroscopicity of the powder to a certain extent. The results of correlation analysis showed that the particle size distribution width, uniformity, hygroscopicity and water content of the intermediate powder were strongly correlated with the hygroscopicity. PCA identified two key principal components, whose variance contribution rates

收稿日期: 2022-07-22

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: 秦春娟, 硕士研究生, 研究方向为中药新药研究与开发。E-mail: 1084075473@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究与开发。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

were 57.13 and 19.82, respectively. PLS prediction model under the premise of two key principal components, the moisture content, hygroscopicity, vibration density and D_{50} of powder were determined as the potential key physical property indexes affecting the hygroscopicity of particles by using VIP, regression coefficient, VIF and average relative prediction error as the judging indexes.

Conclusion Correlation analysis, principal component analysis and partial least squares prediction model were used to explore the influence of material properties of TCM powder on particle hygroscopicity, providing data basis and theoretical reference for the general technology research on the influence of material properties of TCM powder on particle hygroscopicity.

Key words: water-alcohol double extracts; intermediate powder; particle hygroscopicity; correlation analysis; principal component analysis; partial least squares algorithm

中药颗粒是制备中药胶囊剂、片剂等固体制剂的关键中间体，其物理属性直接影响制剂属性及生产过程控制。吸湿性是中药制剂成型难和稳定性差的众多因素之一，其过大会导致颗粒、胶囊内容物结块，片剂色泽加深或不均匀等问题，从而影响产品的质量和临床疗效^[1-2]。

根据“Elder 假说”：水溶性成分混合物的临界相对湿度（critical relative humidity, CRH）等于各成分的 CRH 之积，与各成分的量无关。由于中药浸膏粉中常含有大量水溶性成分及强吸湿性杂质，导致中药颗粒的 CRH 较低，使颗粒在外部的低空气湿度下具有强吸湿性，影响制剂的成型、储存及运输^[3]。中药颗粒的整个吸湿过程可分为 3 个阶段：一是中药颗粒利用药物中含有与水分子中的羟基形成氢键的极性基团，通过颗粒表面吸收水分；二是水分子利用其与中药颗粒间的分子间作用力，吸附在颗粒表面，使颗粒中的易溶成分溶出；三是水分子经颗粒表面进入并储存在颗粒孔隙中，当孔隙中的水分子足够多时颗粒表面发生溶解，颗粒间形成液体桥而互相黏连^[4-5]。影响中药颗粒吸湿性的因素有化学成分组成、干燥方式、中间体粉末物理性质（如粒径、比表面积、孔隙率等）、环境温湿度等^[6-8]。由于中药成分复杂多样，且一些影响颗粒吸湿性的成分如水溶性成分等属于有效成分，所以从化学成分角度控制吸湿性比较困难，而从其他可控因素着手，降低颗粒吸湿性具有可行性。如可以改变中间体粉末的表面性质，通过增大粒径、减小孔隙率和比表面积，降低粉体与水分子的有效接触面，进而降低吸湿速度^[9]；也可通过选择合适干燥方式或适宜的辅料，调节颗粒吸湿性，使其易于制剂^[10-11]；还可选择合适的防潮型包衣材料，通过降低水分子与粉体表面结合的能力改善颗粒的吸湿性等^[12]。

为探究中药物料粉体性质与颗粒吸湿性的相关性，本研究以水-醇双提物的 5 个品种杏贝止咳颗粒（Xingbei Zhike Keli, XZK）、天舒胶囊（Tianshu

Jiaonang, TJ）、桂枝茯苓胶囊（Guizhi Fuling Jiaonang, GFJ）、参乌益肾片（Shenwu Yishen Pian, SYP）、腰痹通胶囊（Yaobitong Jiaonang, YJ）多个批次的中间体粉末及颗粒为研究对象，测定这些粉末的各物性参数及颗粒吸湿性，进行相关性分析（correlation analysis, CA）、主成分分析（principal component analysis, PCA）及偏最小二乘法（partial least squares, PLS）模型构建，分析并预测影响颗粒吸湿性的关键物料属性（critical material attributes, CMAs），为中药物料粉体性质影响颗粒吸湿性的共性技术研究提供数据支持和理论参考。

1 材料

BT-1001 智能粉体特性测试仪，丹东百特仪器有限公司；Bettersize 2600 激光粒度分布仪，丹东百特仪器有限公司；LHS-250HC-II 恒温恒湿箱，上海一恒科学仪器有限公司；电热鼓风干燥箱，上海一恒科学仪器有限公司；ME204 电子天平，梅特勒-托利多仪器（上海）有限公司。

XZK（XZK2201~XZK2235）、TJ（TJ2201~TJ2235）、GFJ（GFJ2201~GFJ2235）、SYP（SYP2201~SYP2235）、YJ（YJ2201~YJ2235），以上各品种的中间体均经水-醇双提法得到，且各批次的中间体粉末与颗粒相对应，所有物料均由江苏康缘药业股份有限公司提供。

2 方法

2.1 中间体粉末的物性参数测定方法

2.1.1 休止角（ α ） 采用智能粉体特性测试仪测定。仪器校零后，取适量待测样品粉末，通过 45 目的筛网，经直径为 10 mm 的特殊喷嘴出料口，缓慢、均匀的洒落置于直径为 100 mm 的样品圆盘上，待其形成对称锥体后，停止加料。测定锥体高度（ h ）和样品圆盘半径（ r ），平行 3 次试验。

$$\alpha = \arctan(h/r)$$

2.1.2 松装密度（ D_a ） 采用智能粉体特性测试仪测定。仪器校零后读取 100 mL 空杯质量记为 M_1 ，

将待测样品粉末,通过 45 目筛网,经直径为 10 mm 的特殊喷嘴出料口,缓慢、均匀的洒落置于空杯中,直到样品充满空杯并溢出空杯时停止加料,用刮板刮去多余样品,称定其质量记为 M_2 ,平行 3 次试验。

$$D_a = (M_2 - M_1) / 100$$

2.1.3 振实密度 (D_c) 采用智能粉体特性测试仪器测定。仪器校零后读取 100 mL 空杯质量记为 M_1' ,与 100 mL 透明延长筒连接。将待测样品加入振实密度组件中,直至样品达到透明延长筒一半为止,盖好筒盖。设置频率为 70 Hz,振动 1250 次,移除长筒,刮板刮去多余样品,称定其质量记为 M_2' ,平行 3 次试验。

$$D_c = (M_2' - M_1') / 100$$

2.1.4 孔隙率 (I_e) 由 D_a 和 D_c 计算而得。

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

2.1.5 豪斯纳比 (IH) 由 D_a 和 D_c 计算而得。

$$IH = D_c / D_a$$

2.1.6 卡尔指数 (IC) 由 D_a 和 D_c 计算而得。

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

2.1.7 粒径 (D_{10} 、 D_{50} 、 D_{60} 、 D_{90}) 分别表示累积粒度分布数达到 10%、50%、60%、90%时所对应的粒径) 采用激光粒度分布仪测定。取适量待测样品置于干法分散系统的储料漏斗中,以空气为媒介,控制遮光率为 5%~10%,测定样品的 D_{10} 、 D_{50} 、 D_{60} 、 D_{90} ,并计算粒度分布宽度 (span) 和粒度分布范围 (width)。

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

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

2.1.8 均匀性 (Unif) 和比表面积 (SSA) 采用激光粒度分布仪测定。取适量待测样品置于干法分散系统的储料漏斗中,以空气为媒介,控制遮光率为 5%~10%,测定样品的均匀性和比表面积。

2.1.9 粒径 < 50 μm 百分比 (Pf) 与相对均齐度指数 (I0) 以空气为媒介,使用激光粒度分布仪测定粉末粒度分布,计算每个粒径范围内粒子所占的百分比,平行 3 次实验,选取 355、212、100、50 μm 共 4 个粒径节点,根据下方公式计算。

$$I0 = F_m / [100 + (d_m - d_{m-1})F_{m-1} + (d_{m+1} - d_m)F_{m+1} + (d_m - d_{m-2})F_{m-2} + (d_{m+2} - d_m)F_{m+2} + \dots + (d_{m+n} - d_m)F_{m+n}]$$

上式中 F_m 为粉末粒径在多数范围的质量百分比 (本研究中指粒径分布在 100~212 μm 的粉末质量百分比); F_{m-1} 为多数粒径范围下一层筛子截留颗粒的质量百分比 (本研究中指粒径分布在 50~

100 μm 的颗粒质量百分比), F_{m+1} 为多数粒径范围上一层筛子截留颗粒的质量百分比 (本研究中指粒径分布在 212~355 μm 的颗粒质量百分比); d_m 为多数粒径范围的颗粒平均粒径, d_{m-1} 为多数粒径范围下一层筛子截留颗粒平均粒径, d_{m+1} 为多数粒径范围上一层筛子截留颗粒平均粒径, n 为所确定的粒径范围个数。

2.1.10 含水量 (HR) 按照《中国药典》2020 年版第四部水分测定法中第二法 (烘干法) 测定。精密称取适量待测样品,平铺于干燥至恒定质量的扁形称量瓶中,敞开瓶盖并于瓶盖一同置于 105 $^{\circ}\text{C}$ 的电热鼓风干燥箱中干燥 5 h,盖上瓶盖,移至干燥器中,冷却 20~30 min,精密称定,置上述温度再干燥 1 h,放冷,精密称定,直至连续 2 次称重差异不超过 5 mg 为止,平行 3 次试验。计算含水量。

2.1.11 吸湿率 (H) 取干燥的扁形称量瓶,置恒温恒湿箱 (温度为 25 $^{\circ}\text{C}$,相对湿度为 75%) 中 12 h,精密称定,记为 M_0 ;取适量待测样品,平铺于上述称量瓶内,厚度约为 1 mm,精密称定,记为 M_0' ;称量瓶敞口且同瓶盖置于上述恒温恒湿条件下 24 h,取出并盖好瓶盖,精密称定,记为 M_3 ,平行 3 次试验。计算 H 。

$$H = (M_3 - M_0') / (M_0' - M_0)$$

2.2 颗粒吸湿性测定方法 (HK)

按照“2.1.11”项方法吸湿率测定方法进行测定。

2.3 统计学分析

SPSS 26.0 对原始数据标准化和自变量共线性诊断; GraphPad 8.0 进行相关性分析和绘图; SIMCA 14.1 (瑞典 Umetrics 公司) 建立 PCA 和 PLS 模型。

3 结果

3.1 中间体粉末物性参数及颗粒吸湿性数值描述

XZK、GFJ、TJ、YJ、SYP 各 35 批,总计 175 批中间体粉末的物理属性及颗粒的吸湿性测定结果见表 1。(1)《中国药典》2020 年版^[13]指出,吸湿率大于 15%时为极具引湿性,大于 2%且小于 15%时为具引湿性。表 1 中 XZK、SYP、GFJ、TJ、YJ 中间体粉末的 H 均大于 15%,为极具引湿性,制粒后各品种的吸湿性分别降低了 1.7%、26.4%、40.9%、29.2%、7.8%,表明制粒工艺在一定程度上可改善吸湿性。(2)文献探究发现^[14-15], α 、IC、IH 是衡量粉体流动性的指标,其值越大流动性越差。依据《欧洲药典》^[16],当 α 大于 35 $^{\circ}$ 、IH 大于 1.35、IC 大于 0.25 时流动性差。表 1 中 XZK、SYP、GFJ、

表 1 XZK、SYP、GFJ、TJ、YJ 中间体粉末及颗粒物性参数测定结果 ($\bar{x} \pm s, n = 35$)

Table 1 XZK, SYP, GFJ, TJ, YJ intermediate powder and particulate matter parameters determination results ($\bar{x} \pm s, n = 35$)

样品	$\alpha/(\circ)$	$D_a/(\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	$D_c/(\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	IC/%	IH	I_e	H/%
XZK	53.363 7 $\pm$ 2.823 6	0.280 5 $\pm$ 0.024 0	0.645 1 $\pm$ 0.061 1	0.563 2 $\pm$ 0.037 4	2.306 0 $\pm$ 0.194 5	2.026 4 $\pm$ 0.251 9	20.285 4 $\pm$ 2.308 5
SYP	42.645 7 $\pm$ 2.382 8	0.541 6 $\pm$ 0.058 5	0.854 4 $\pm$ 0.041 0	0.367 5 $\pm$ 0.042 0	1.588 1 $\pm$ 0.104 0	0.693 9 $\pm$ 0.144 4	29.280 8 $\pm$ 1.510 4
GFJ	48.539 4 $\pm$ 3.061 2	0.418 1 $\pm$ 0.068 1	0.736 0 $\pm$ 0.077 6	0.434 0 $\pm$ 0.056 0	1.783 8 $\pm$ 0.173 0	1.089 1 $\pm$ 0.324 9	21.028 0 $\pm$ 8.141 5
TJ	48.082 8 $\pm$ 4.938 6	0.445 0 $\pm$ 0.049 0	0.870 7 $\pm$ 0.053 0	0.488 5 $\pm$ 0.051 0	1.974 2 $\pm$ 0.192 0	1.121 2 $\pm$ 0.222 5	15.308 5 $\pm$ 1.079 8
YJ	44.196 1 $\pm$ 3.555 5	0.469 8 $\pm$ 0.041 4	0.680 4 $\pm$ 0.044 0	0.309 8 $\pm$ 0.038 0	1.453 4 $\pm$ 0.082 5	0.669 7 $\pm$ 0.130 8	22.601 4 $\pm$ 2.031 0
样品	$D_{10}/\mu\text{m}$	$D_{50}/\mu\text{m}$	$D_{60}/\mu\text{m}$	$D_{90}/\mu\text{m}$	span	Pf/%	I θ
XZK	8.110 0 $\pm$ 1.795 9	22.763 3 $\pm$ 4.305 7	28.089 5 $\pm$ 5.485 2	58.654 4 $\pm$ 9.879 3	2.237 5 $\pm$ 0.229 6	73.267 7 $\pm$ 16.982 7	0.000 5 $\pm$ 0.000 5
SYP	10.607 9 $\pm$ 2.640 9	60.371 3 $\pm$ 16.576 1	75.897 5 $\pm$ 20.478 4	151.950 5 $\pm$ 42.167 3	2.339 1 $\pm$ 0.083 5	44.860 9 $\pm$ 10.325 2	0.007 5 $\pm$ 0.002 2
GFJ	10.579 3 $\pm$ 1.966 0	29.527 0 $\pm$ 6.454 3	37.753 4 $\pm$ 8.975 2	86.386 3 $\pm$ 18.934 8	2.571 2 $\pm$ 0.366 4	71.218 8 $\pm$ 8.885 3	0.003 5 $\pm$ 0.001 8
TJ	6.820 1 $\pm$ 2.027 9	40.158 2 $\pm$ 13.457 0	54.837 1 $\pm$ 14.166 7	116.245 8 $\pm$ 13.675 6	2.930 0 $\pm$ 0.636 3	56.780 0 $\pm$ 9.291 2	0.006 9 $\pm$ 0.001 7
YJ	36.600 1 $\pm$ 10.514 1	123.883 4 $\pm$ 14.144 1	143.814 3 $\pm$ 17.299 2	244.771 4 $\pm$ 38.052 8	1.684 4 $\pm$ 0.273 7	14.697 3 $\pm$ 4.146 1	0.012 2 $\pm$ 0.002 4
样品	width/ μm	Unif	SSA/($\text{m}^2\cdot\text{kg}^{-1}$)	HR/%	HK/%		
XZK	61.434 2 $\pm$ 18.007 5	0.683 5 $\pm$ 0.067 8	157.190 0 $\pm$ 34.022 3	6.834 6 $\pm$ 0.384 5	19.938 1 $\pm$ 1.778 5		
SYP	141.342 6 $\pm$ 39.585 8	0.730 5 $\pm$ 0.027 0	110.094 1 $\pm$ 23.504 0	6.040 4 $\pm$ 0.862 1	21.544 8 $\pm$ 1.185 2		
GFJ	75.806 9 $\pm$ 17.548 2	0.787 0 $\pm$ 0.100 8	116.310 8 $\pm$ 29.99 5	2.330 9 $\pm$ 1.286 1	12.436 5 $\pm$ 1.001 6		
TJ	109.425 7 $\pm$ 12.303 5	0.934 7 $\pm$ 0.197 1	149.672 6 $\pm$ 37.799 8	1.680 6 $\pm$ 0.300 3	10.831 6 $\pm$ 0.949 2		
YJ	208.171 3 $\pm$ 36.043 9	0.508 7 $\pm$ 0.086 5	35.454 0 $\pm$ 9.139 8	4.659 4 $\pm$ 0.651 1	20.845 9 $\pm$ 0.869 1		

TJ、YJ 中间体粉末的 α 均大于 40° ；IH 均大于 1.45；IC 均大于 0.3；故 XZK、SYP、GFJ、TJ、YJ 的中间体粉末流动性均差。此外，表 1 中还可看出 XZK 的 α 、IC、IH 均大于其他品种， D_{10} 、 D_{50} 、 D_{60} 、 D_{90} 均小于其他品种，HR 均大约其他品种，研究表明粒径、比表面积、含水量相关因素会影响中药粉末或颗粒的吸湿性及流动性，如粒径越小，比表面积越大或含水量多，粒子更容易聚集、黏结，使流动性变差。

3.2 粉末物理属性之间相关性以及与颗粒吸湿性相关性

175 批中间体粉末物性参数相关性以及与颗粒吸湿性相关性二维矩阵热图见图 1。矩阵热图中颜色越红或越紫，表明两者相关性更突出，颜色越淡或越趋近于白色，表明两者相关性越弱或不存在相关。结果显示：(1) D_a 、width、 D_{10} 、 D_{50} 、 D_{60} 、 D_{90} 与 α 、IC、IH、 I_e 呈负相关；Pf 与 α 、IC、IH、 I_e 呈正相关，表明 D_a 、width、不同粒度 (D_{10} 、 D_{50} 、 D_{60} 、 D_{90}) 对中间体粉末的流动性有不同程度的影响。(2) span 和 Unif 与颗粒吸湿率 (HK) 呈负相关；粉末 H 和 HR 与颗粒 HK 呈正相关，表明影响颗粒吸湿性的关键因素可能包括 span、Unif、H、HR。

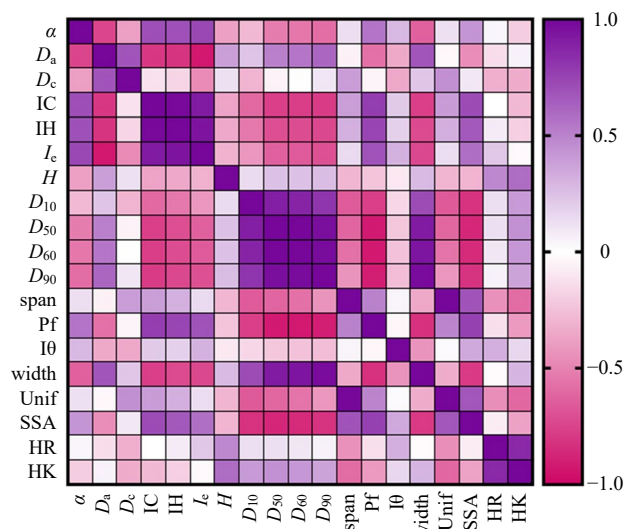


图 1 175 批中间体粉末物性参数相关性以及与颗粒吸湿性相关性二维矩阵热图

Fig. 1 Two-dimensional matrix heat map of correlation between physical property parameters of 175 batches of intermediate powders and hygroscopicity of particles

3.3 PCA

采用 SIMCA 14.1 软件对 175 批中间体粉末的 18 个物性参数进行 PCA，结果发现主成分 1~9 的方差贡献率分别为 54.87%、18.69%、8.44%、6.03%、

4.02%、2.69%、2.04%、1.54%、0.70%，主成分 1、2 的方差贡献率较高，为关键主成分；而主成分 3~9 的方差贡献率均比较低，故可忽略其存在。

以上述 2 个关键主成分（主成分 1、2）为基础，进行 PCA 的得分图见图 2，载荷图见图 3。由图 2 可知，175 批中间体粉末均处在置信椭圆内，其中 XZK 和 YJ 分布相对较集中，而 GFJ、TJ 和 SYP 分布存在镶嵌，表明 GFJ、TJ 和 SYP 各批次之间质量一致性存在差异。由图 3 可知，IC、Pf、SSA、IH、 I_e 、 D_{60} 、 D_{50} 、 D_{90} 、 D_{10} 、width 对主成分 1 的贡献率较高，表明主成分 1 主要概括了流动性指标

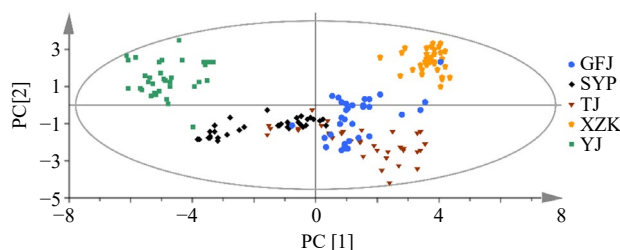
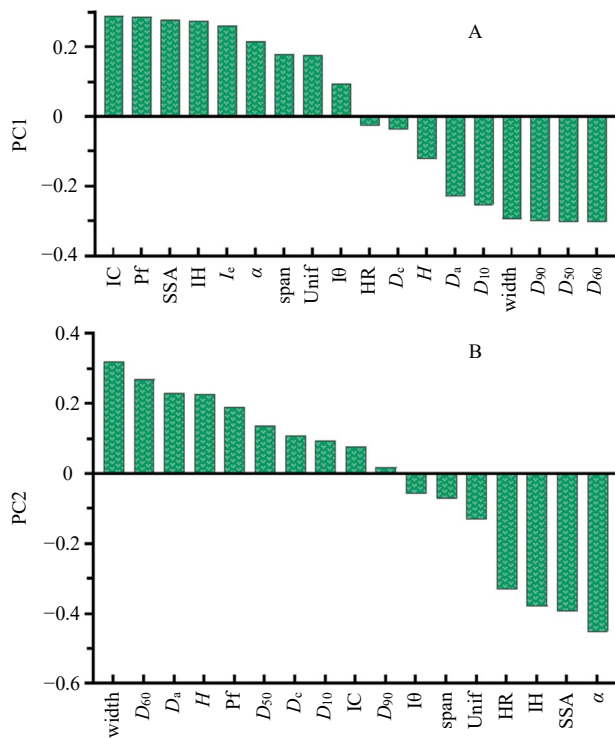


图 2 175 批中间体粉末物性参数 PCA 得分图

Fig. 2 PCA score chart of 175 batches of intermediate powder physical property parameters



A、B-不同变量对主成分 1、2 的方差贡献程度

A, B-the degree to which different variables contribute to the variance of principal components 1 and 2

图 3 175 批中间体粉末物性参数 PCA 载荷图

Fig. 3 PCA load diagram of 175 batches of intermediate powder physical property parameters

和粒径分布信息；width、SSA、HR、IH、 D_{60} 对主成分 2 的贡献率较高，可见含水量、比表面积、粒度分布及流动性指数等对主成分 2 均有不同程度影响，表明影响主成分 2 的参数多样复杂。

3.4 影响颗粒吸湿性的潜在物料属性筛选

将 175 批样本数据按照批号顺序进行划分，其中批号 XZK2201~2225、TJ2201~2225、GFJ2201~2225、YJ2201~2225、SYP2201~2225 共 125 批为校正集样本，XZK2226~2235、TJ2226~2235、GFJ2226~2235、YJ2226~2235、SYP2226~2235 共 50 批为验证集样本。构建 XZK (25 批)、SYP (25 批)、GFJ (25 批)、TJ (25 批)、YJ (25 批) 5 个品种总计 125 批中间体粉末的物理性质矩阵 M (125×18)，颗粒吸湿性矩阵 N (125×1)，将 M 矩阵和 N 矩阵经过均值标准化处理得到 M 和 N 。以 M (125×18) 为自变量， N (125×1) 为因变量，建立颗粒吸湿性的 PLS 预测模型，以校正决定系数 (R^2_X)、预测决定系数 (R^2_Y) 和交叉验证决定系数 (Q^2) 为模型评价指标，采用留一交叉验证法筛选关键潜在物料属性。在 2 个潜变量下，125 批数据中的 18 个变量所建立的 PLS 的 Q^2 为 0.724， R^2_X 和 R^2_Y 分别为 0.743、0.729。将 18 个变量按照变量投影重要性 (variable importance in the projection, VIP) 值逐个删除最小值，所建立的 PLS 模型评价指标 R^2_X 、 R^2_Y 、 Q^2 变化情况见图 4。随着变量数目的减少， Q^2 呈增大趋势，一定程度上改善了自变量矩阵中存在的冗余信息，进一步提高模型的预测性能，当变量数减少到 8 个时， Q^2 最大值为 0.784，模型的预测性能达到最佳，其相对应的 R^2_X 和 R^2_Y 分别为 0.729、0.79，此时模型中的自变量包括 HR、 D_c 、span、Unif、 D_{10} 、 D_{50} 、 H 、SSA。

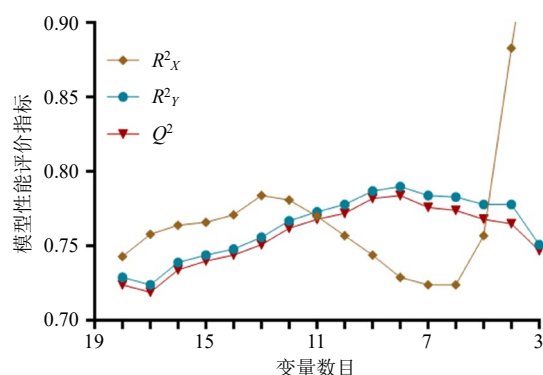


图 4 不同变量数量下模型性能评价指标的变化趋势

Fig. 4 Variation trend of model performance evaluation indexes under different number of variables

以上述 8 个变量为自变量, 颗粒吸湿性为因变量建立颗粒吸湿性 PLS 模型, 绘制 VIP 图和回归系数图, 见图 5、6。变量的 VIP 值越大, 表明其对模型的贡献越大, 影响程度越高, 图 5 中各变量的 VIP 值总体相对较大, 对模型都有不同程度的影响, 其中变量 HR 的 VIP 值最大, 对模型的贡献最大, D_{50} 的 VIP 值最小, 对模型的贡献最小。由图 6 可见颗粒吸湿性与 HR、 H 、 D_{50} 、 D_{10} 、SSA 呈正相关, 与 D_c 、span、Unif 呈负相关, 但是与变量 D_{10} 、SSA 相关性很弱, 故可忽略其影响。

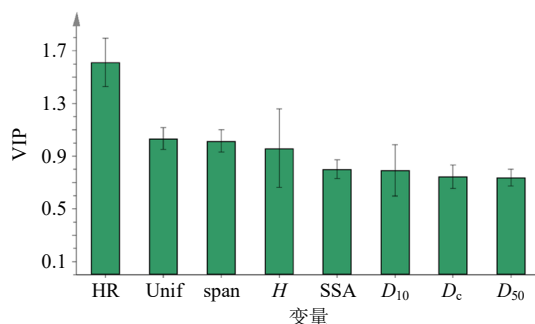


图 5 不同自变量的 VIP 值

Fig. 5 VIP values of different independent variables

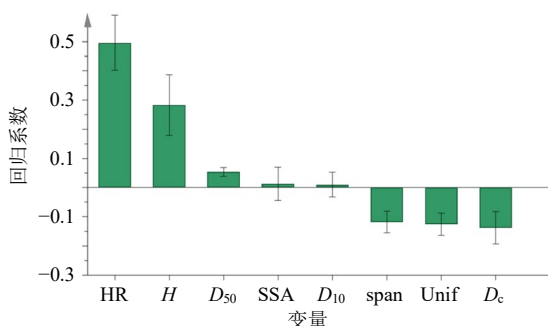


图 6 不同自变量的回归系数值

Fig. 6 Regression coefficient values of different independent variables

以 HR、Unif、span、 H 、 D_c 、 D_{50} 为自变量建立颗粒吸湿性的 PLS 模型, 记作 PLS1。并以该模型对 XZK (10 批)、SYP (10 批)、GFJ (10 批)、TJ (10 批)、YJ (10 批) 总计 50 批验证集数据进行颗粒吸湿性预测。以相对预测误差 (relative prediction error, RPE, $RPE = |\text{预测值} - \text{实测值}| / \text{实测值}$) 为指标评价 PLS1 模型对颗粒吸湿性的预测效果, 结果见表 2, XZK、SYP、YJ 的平均 RPE 均小于 5%, 表明 PLS1 模型对其预测效果良好; TJ 和 GFJ 的平均相对误差大于 5%, 表明 PLS1 模型对其预测效果较差; 总体的平均 RPE 为 6%, 表明 PLS1 模型对颗粒吸湿性的总体预测性能欠佳。

为提高 PLS1 模型对颗粒吸湿性预测性能, 进一步采用 SPSS 26.0 对 PLS1 模型的自变量进行共线性诊断, 以方差膨胀因子 (variance inflation factor, VIF) 为评价指标, 对上述 6 个自变量进行相关性分析, 结果见表 3。VIF 小于 10 时为弱共线性, 大于 10 小于 100 的为较强共线性。剔除 VIF 大于 10 的自变量, 以剩余变量, 即 HR、 H 、 D_{50} 、 D_c 为自变量, 再次建立 PLS 模型, 记作 PLS2, 结果见表 2, TJ 和 GFJ 的平均相对预测误差 (平均相对预测误差 = $RPE / \text{预测集样品数量}$) 明显下降, 分别降低了 52.8% 和 74.7%; 虽然 SYP 和 YJ 的平均 RPE 存在略微升高, 但总体的平均相对误差从 6% 降到 4.3%, 表明相对 PLS1 模型, PLS2 模型对颗粒吸湿性的预测性能有所提高且满足要求, 故自变量 HR、 H 、 D_{50} 、 D_c 可作为影响颗粒吸湿性的潜在关键物料属性 (potential critical material attributes, pCMAs)。

表 2 不同 PLS 模型对验证集样本预测性能效果比较

Table 2 Comparison of prediction effects of different PLS models on validation set samples

品种	PLS1 平均 RPE/%	PLS2 平均 RPE/%
	HR、Unif、Span、 H 、 D_c 、 D_{50}	HR、 H 、 D_{50} 、 D_c
XZK	4.6	4.3
SYP	4.3	4.5
TJ	10.8	5.1
YJ	3.7	5.0
GFJ	8.7	2.2
总体	6.0	4.3

表 3 不同自变量的 VIF 值

Table 3 VIF values of different independent variables

变量	VIF 值	变量	VIF 值	变量	VIF 值
D_c	2.636	D_{50}	8.461	Unif	183.732
H	1.538	span	173.232	HR	2.075

4 讨论

本研究基于水-醇双提工艺, 选择 5 个品种总计 175 批的中间体粉末及颗粒为研究对象, 进行相关性分析、PCA 和 PLS 预测模型分析。相关性分析结果显示中间体粉末的 span、Unif、 H 、HR 与颗粒吸湿性呈强相关, 而 PCA 结合 PLS 预测模型分析确定中间体粉末的 HR、 H 、 D_{50} 及 D_c 是影响颗粒吸湿性的潜在关键物性指标, 并未完全覆盖相关性分析结果, 可能因为预测模型样本量不足, 而对于 span 与 Unif 是否可作为影响颗粒吸湿性的潜在关键物性参数, 目前本实验还不能给出确切结果, 但根据

理论 $\text{span} = (D_{90} - D_{10}) / D_{50}$, span 可能是通过 D_{50} 间接成为潜在关键物性参数, 具体还需后续增加样本集或采用其他分析手段进一步验证。

粉体含水量的大小受处方药物的成分、提取物的浓缩干燥方式, 干燥温度及时间影响, 含水量越大, 吸湿性越强^[17-18]; 粉体振实密度与粒子的粒径分布、粒子间孔隙结构及粒子本身的骨架密度密切相关, 进而影响颗粒的吸湿性^[19-20]; 粉体的吸湿性主要受处方药物本身的化学成分、环境温湿度影响, 如粉体化学成分中含蛋白质、小分子糖等高分子物质越高, 粉体粒子间更易吸湿和粘结, 进而影响颗粒的吸湿性和质量^[21]。粉体粒度分布主要受 D_{90} 、 D_{10} 、 D_{50} 影响, 其越小吸湿性越强, 但一定大小的粒度对于药物的溶出和释放却有改善作用^[22]。如何确定既能提高药物溶出, 又能到达抗湿效果的粒度, 是今后值得研究的问题。前期预试验结果显示中药物料含糖量越高, 物料提取物存在干燥粉碎困难, 粉体存在储存制粒困难等问题, 而颗粒吸湿性与物料化学成分含量关系尚需进一步验证。

本研究以水-醇双提工艺为前提, 选择制剂工艺过程中的中间粉末和颗粒为研究对象, 通过采集、积累大量数据集, 并利用统计学分析及数学建模手段, 探索两者之间的相关性, 为水-醇双提物的中药粉体物料性质影响颗粒吸湿性的共性技术研究提供数据参考, 并为后期搭建制剂成型的影响因素的共性技术平台提供数据集。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Han P J, Xue Z F, Zhang L N, et al. Moisture sorption and diffusion determination of Chinese herbal granules: Moisture-resistant effects of fluidized bed granulation with dextrin [J]. *Chin Herb Med*, 2018, 10(3): 290-297.
- [2] 高建德, 朱晓玉, 宋开蓉, 等. 5 种常用药用辅料对党参颗粒吸湿性及成型性的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(23): 13-17.
- [3] 林浩, 李小芳, 罗开沛, 等. 中药制剂防潮技术的应用及研究现状 [J]. *中药与临床*, 2016, 7(5): 61-64.
- [4] 郝俏君, 费文玲, 于蕊, 等. 中药制剂吸湿机制及防潮技术应用的研究进展 [J]. *中成药*, 2018, 40(10): 2271-2275.
- [5] Hartmann M, Palzer S. Caking of amorphous powders-Material aspects, modelling and applications [J]. *Powder Technol*, 2011, 206(1/2): 112-121.
- [6] 杜松, 刘美凤. 中药提取物吸湿、结块和发黏现象的机制分析 [J]. *中草药*, 2008, 39(6): 932-934.
- [7] Chu K K W, Chow A. Impact of carbohydrate constituents on moisture sorption of herbal extracts [J]. *Pharm Res*, 2000, 17: 1133-1137.
- [8] 王海波, 高会芹, 李哲, 等. 玄麦甘桔含片浸膏粉的粉体学性质与制粒工艺研究 [J]. *中医研究*, 2020, 33(4): 55-58.
- [9] 孙道开, 范益芹. 不同牛膝浸膏粉体表面特征与吸湿性的关系探索 [J]. *中药材*, 2018, 41(3): 677-681.
- [10] 赵樱霞, 熊志伟, 胡晓欣, 等. 基于中药提取物粒子空间构造性质与吸湿性关联的抗吸湿技术研究 [J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(23): 6020-6027.
- [11] 杨晶, 王楼群, 许天阳, 等. 防潮辅料种类及其加入方式对人参提取物吸湿性的影响 [J]. *中成药*, 2020, 42(12): 3259-3263.
- [12] Joshi S, Petereit H U. Film coatings for taste masking and moisture protection [J]. *Int J Pharm*, 2013, 457(2): 395-406.
- [13] 中国药典 [S]. 四部 2020: 485.
- [14] 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.
- [15] 洪晓轩, 李先福, 韩晓璐, 等. 基于“质量源于设计”的咖啡因常释片处方工艺研究 [J]. *中国医药工业杂志*, 2021, 52(12): 1622-1629.
- [16] European Pharmacopeia. Dosage forms monographs [S]. 2013.
- [17] 宁汝曦, 熊志伟, 赵樱霞, 等. 中药提取物吸湿性的动态二维表征技术及影响因素分析 [J]. *药学学报*, 2022, 57(6): 1887-1894.
- [18] 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.
- [19] 王洋洋, 崔可可, 刘羽洁, 等. 铁皮石斛粉体、破壁饮片吸湿性的比较 [J]. *中成药*, 2019, 41(7): 1679-1681.
- [20] 赵立杰, 冯怡, 徐德生, 等. 中药制剂原料吸湿特性与其物理特性相关性研究 [A] // 加快转变医药发展方式, 占领科学技术制高点—2011 年中国药学会暨第 11 届中国药师周论文集 [C]. 烟台: 中国药学会, 2011: 2691-2698.
- [21] 李承浩, 郑富香, 游广娇, 等. 17 种中药多糖提取物的理化性质研究 [J]. *天津中医药大学学报*, 2021, 40(5): 621-627.
- [22] 袁明洋, 金司仪, 黄壮, 等. 不同粒度对三七粉主要有效成分体外溶出度的影响 [J]. *食品安全质量检测学报*, 2020, 11(6): 1920-1924.

[责任编辑 郑礼胜]