

桂枝茯苓胶囊内容物吸湿性预测建模研究

王晴^{1,3}, 徐冰^{2*}, 王芬², 徐芳芳^{3,4,5}, 张欣^{3,4,5}, 张永超¹, 杜慧¹, 夏春燕¹,
包乐伟^{3,4,5}, 王振中^{3,4,5}, 乔延江², 肖伟^{1,3,4,5*}

(1. 南京中医药大学, 江苏 南京 210023; 2. 北京中医药大学 中药信息学系, 北京 102400;
3. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001; 4. 中药制药过程新技术国家重点实验室,
江苏 连云港 222001; 5. 中成药智能制造国家地方联合工程研究中心, 江苏 连云港 222001)

[摘要] 为控制桂枝茯苓胶囊内容物结块和囊壳变脆风险, 该文以建立桂枝茯苓胶囊内容物吸湿性预测模型为目标, 共收集了 90 批次桂枝茯苓胶囊制剂成型过程原料、中间粉末和胶囊成品。按照生产时间自然排序, 以 47 批作为校正集, 采用物理指纹图谱的方法对分别制剂原料和 4 种中间粉末进行了物性综合表征, 以内容物吸湿性为响应变量, 采用偏最小二乘 (PLS) 算法, 结合变量重要性投影 (VIP)、方差膨胀因子 (VIF) 和回归系数指标, 从 54 个物性参数中筛选出 5 个潜在关键物料属性 (pCMAs)。进一步结合校正模型对验证集 43 个生产批次的预测稳健性评价, 最终确定湿法制粒所得湿颗粒的振实密度 (D_r) 和原料细粉的休止角 (α) 2 个物性参数为影响桂枝茯苓胶囊内容物吸湿性的关键物料属性 (CMAs)。以 CMAs 为自变量建立的预测模型, 对验证集样本的平均相对预测误差为 2.68%, 表明预测精度良好。该文初步证明了中药口服固体制剂智能制造中, 以产品质量持续改进为导向、以生产大数据为驱动、以工艺模型为核心的研究思路的可行性, 为其他中药口服固体制剂智能生产研究提供参考。

[关键词] 桂枝茯苓胶囊; 吸湿性; 预测模型; 物理指纹图谱; 模型稳健性

Predictive model for hygroscopicity of contents in Guizhi Fuling Capsules

WANG Qing^{1,3}, XU Bing^{2*}, WANG Fen², XU Fang-fang^{3,4,5}, ZHANG Xin^{3,4,5}, ZHANG Yong-chao¹, DU Hui¹,
XIA Chun-yan¹, BAO Le-wei^{3,4,5}, WANG Zhen-zhong^{3,4,5}, QIAO Yan-jiang², XIAO Wei^{1,3,4,5*}

(1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China; 2. Department of Chinese Medicine Information Science, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102400, China; 3. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222001, China; 4. State Key Laboratory of New-tech for Chinese Medicine Pharmaceutical Process, Lianyungang 222001, China; 5. National & Local Joint Engineering Research Center on Intelligent manufacturing of TCM, Lianyungang 222001, China)

[Abstract] To control the risks of powder caking and capsule shell embrittlement of Guizhi Fuling Capsules, a predictive model for hygroscopicity of contents in Guizhi Fuling Capsules was built. A total of 90 batches of samples, including raw materials, intermediate powders and capsules, were collected during the manufacturing of Guizhi Fuling Capsules. According to the production sequence, 47 batches were used as the calibration set, and the properties of raw materials and the four intermediate powders were comprehensively characterized by the physical fingerprint. Then, the partial least squares (PLS) model was developed with the content hygroscopicity as the response variable. The variable importance in projection (VIP), variance inflation factor (VIF) and regression coefficients were

[收稿日期] 2019-08-28

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项 (2018ZX09201010-004); 国家工信部智能制造综合标准化与新模式应用项目 (KYYY20170820); 国家中药标准化专项 (ZYBZH-C-J-28)

[通信作者] * 肖伟, 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; * 徐冰, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为中药质量和先进工艺控制, E-mail: xubing@bucm.edu.cn

[作者简介] 王晴, 硕士研究生, E-mail: 141477017198@qq.com

used to screen out potential critical material attributes (*p*CMA_s). As a result, five *p*CMA_s from 54 physical parameters were screened out. Furthermore, different models were built by different combinations of *p*CMA_s, and their predictive robustness of 43 batches was evaluated on the basis of the validation set. Finally, the tap density (D_t) of wet granules obtained from wet granulation and the angle of repose (α) of raw materials were identified as the critical material attributes (CMA_s) affecting the hygroscopicity of the contents of Guizhi Fuling Capsules. The prediction model established with the two CMA_s as independent variables had an average relative prediction error of 2.68% for samples in the validation set, indicating a good accuracy of prediction. This paper proved the feasibility of predictive modeling toward the control of critical quality attributes of Chinese medicine oral solid dosage (OSD). The combination of the continuous quality improvement, the industrial big data and the process modeling technique paved the way for the intelligent manufacturing of Chinese medicine oral solid preparations.

[Key words] Guizhi Fuling Capsules; hygroscopicity; predictive model; physical fingerprint; model robustness

doi: 10.19540/j.cnki.cjmm.20191219.302

桂枝茯苓胶囊处方由桂枝、茯苓、牡丹皮、桃仁和芍药 5 味饮片以等质量比例组成。按照药典制法制备后的干燥胶囊内容物颗粒包括醇提物、水提物和茯苓细粉^[1], 是典型的中药半浸膏粉, 装入胶囊后, 囊壳可起到隔绝空气和湿气的作用。为避免囊壳软化和内容物结块, 桂枝茯苓胶囊半浸膏粉在湿法制粒后通过流化床干燥除去水分, 并在总混和胶囊填充过程中严格控制车间环境。但干燥后的颗粒具有一定吸湿性, 产品存放过程中存在囊壳变脆和内容物结块风险。

影响中药提取物吸湿性的因素有很多, 如化学成分组成、粒子表面性质、孔隙结构、环境温湿度等^[2-3]。在吸湿过程中, 水分子首先聚集在颗粒表面, 随着聚集量增多, 部分水分子向颗粒内部扩散, 颗粒表面溶解, 在颗粒间隙形成液体桥, 进而导致粉体聚集变黏、颜色变深、流动性和稳定性变差。降低中药粉体吸湿性的方法可分 2 类: 一类是从制剂前处理工艺角度出发, 通过优化提取、精制过程参数优化提取物物质基础构成^[4-5], 或调节干燥条件使粉体表面改性^[6-8]; 另一类是从制剂成型工艺角度出发, 包括筛选适宜辅料^[9-12]、优化制粒参数^[13]、改善包装材料^[14-15]等。

为确保桂枝茯苓胶囊在包装、储运和使用过程中囊壳完整、内容物性质稳定, 本文以多批次胶囊剂生产过程为研究对象, 收集制剂成型过程中原料粉末、多个工序中间体和胶囊成品, 对这些粉末物料和胶囊内容物进行物性综合表征, 建立桂枝茯苓胶囊内容物吸湿性预测模型, 结合模型在多个验证生产批次中的预测表现, 确定关键物料属性 (critical material attributes, CMA_s) 为先进过程控制策略的实施奠定基础。

1 材料

振实密度仪 (HY-100, 丹东市皓宇科技有限公司)、激光粒度分布仪 (BT-2001, 丹东百特仪器有限公司)、粉末流动性测定 (BEP2, 英国 Copley 公司)、快速水分测定仪 (MA35, 德国 Sartorius 公司)、恒温恒湿箱 (HPP60, 德国 MEMMERT 公司)。

桂枝茯苓胶囊中间体 (包括原料细粉、湿颗粒、干燥颗粒、整粒颗粒、总混颗粒) 和桂枝茯苓胶囊成品均由江苏康缘药业股份有限公司提供。

2 方法

2.1 取样方案

桂枝茯苓胶囊成型工艺包湿法制粒和湿整粒、流化床干燥、干整粒、总混和胶囊充填, 工艺流程见图 1。原料细粉为制剂成型过程的原料, 由醇提浸膏、水提浸膏和茯苓细粉混合后, 经干燥、粉碎、过筛所得; 湿颗粒为原料细粉与适量糊精干混合后加入黏合剂湿法制粒所得; 干燥颗粒为湿颗粒经流化床干燥后所得; 整粒颗粒为干燥颗粒经干整粒后所得; 总混颗粒为整粒颗粒混合后所得; 总混颗粒经充填抛光后得胶囊。每个生产批次各粉体中间体取样约 150 g; 胶囊充填过程中每小时取样 20 粒, 每批取约 120 粒。本文共收集 2018 年 6 月—11 月生产的 90 批次样品, 按照批次时间顺序划分样本集, 其中批号 180610~180925 共 47 批次作为校正集样本, 批号 181013~181122 共 43 批次作为验证集样本。

2.2 粉体物理质量属性表征方法

2.2.1 粒径 使用激光粒度分布仪测定颗粒粒度分布, 分别计算 D_{10} (累计粒度分布数达到 10% 时所对应的粒径)、中值粒径 D_{50} (累计粒度分布数达到 50% 时所对应的粒径) 和 D_{90} (累计粒度分布数达到 90% 时所对应的粒径), 以及粒径分布宽度 Span。

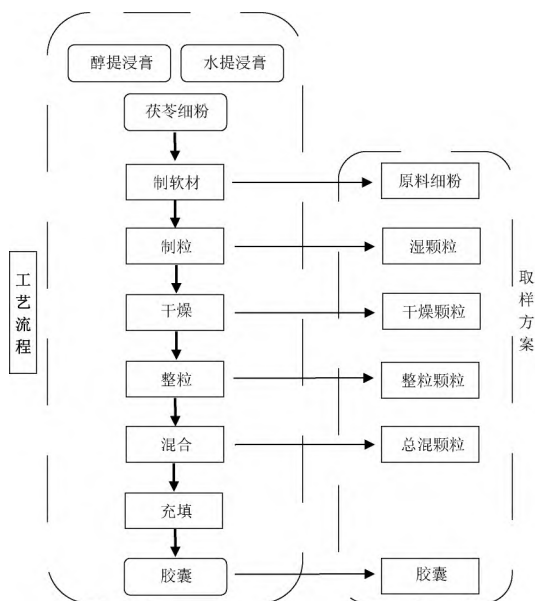


图1 桂枝茯苓胶囊工艺流程和中间体取样方案

Fig. 1 Process flow of Guizhi Fuling Capsules and intermediates sampling plan

$$\text{Span} = (D_{90} - D_{10}) / D_{50} \quad (1)$$

2.2.2 粒径 < 50 μm 百分比 (%Pf) 和相对均齐度指数 (I₀) [16-18] 以空气为分散媒介,使用激光粒度分布仪测定颗粒粒度分布,计算每个粒径范围内颗粒所占的百分比,平行3次试验。所选取的粒径分别为 355, 212, 100, 50 μm。

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

$$\%Pf = F_{m+2} \quad (3)$$

式(2)中 F_m 为颗粒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 的颗粒质量百分比), 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。

2.2.3 休止角 (α) [16-18] 采用固定底面积法,使用粉末流动性测定仪对样品进行测试,底面圆盘直径 100 mm,喷嘴直径为 10 mm。取待测中间体颗粒约 50.0 g,将仪器校零后,从特殊喷嘴漏斗的上方缓慢

加入,使其逐渐堆积在圆盘上,形成锥体,测定锥体高 h 和底面圆盘半径 d ,平行3次试验。

$$\alpha = \arctan(h/d) \quad (4)$$

2.2.4 粉末流动时间 (t'') [16-18] 使用粉末流动性测定仪,将约 50.0 g 待测中间体颗粒加入到漏斗中,打开通道时开始计时,平行3次试验,记录颗粒全部通过漏斗的时间。

2.2.5 松装密度 (D_a) [16-18] 将约 50.0 g (质量记为 m) 待测颗粒缓慢地加入到 100 mL 量筒中,轻轻抹平表面,读取待测颗粒的体积 (V_a),平行3次试验。

$$D_a = m / V_a \quad (5)$$

2.2.6 振实密度 (D_c) [16-18] 将上述盛有待测颗粒的量筒固定在振实密度仪上,设定频率 70 Hz,振动 1 250 次后读取待测颗粒的体积 (V_c),平行3次试验。

$$D_c = m / V_c \quad (6)$$

2.2.7 豪斯纳比 (IH) [16-18] 由松装密度和振实密度计算而得。

$$IH = D_c / D_a \quad (7)$$

2.2.8 卡尔指数 (IC) [16-18] 由松装密度和振实密度计算而得。

$$IC = (D_a - D_c) / D_c \quad (8)$$

2.2.9 颗粒间孔隙率 (I_e) [16-18] 由松装密度和振实密度计算而得。

$$I_e = (D_a - D_c) / (D_c \times D_a) \quad (9)$$

2.2.10 吸湿性 (%H) [19] 取干燥的具塞称量瓶置于恒温恒湿箱(设置温度为 25 °C,相对湿度为 75%)中,12 h 后精密称重 (m_1)。取待测颗粒适量,置上述称量瓶中并平铺于称量瓶内,厚度约为 1 mm,精密称重 (m_2)。将称量瓶敞口,并与瓶盖同置于上述恒温恒湿条件下。24 h 后盖好称量瓶盖,精密称重 (m_3),平行3次试验。

$$\%H = (m_3 - m_2) / (m_2 - m_1) \times 100\% \quad (10)$$

2.2.11 水分 (%HR) 使用快速水分测定仪,将约 2.00 g 的待测颗粒平铺于样品盘中,于 105 °C 下加热 10 min,根据仪器显示的终读数即得。

2.2.12 桂枝茯苓胶囊内容物吸湿性 (%H) 取干燥的具塞称量瓶置于恒温恒湿箱(设置温度为 25 °C,相对湿度为 75%)中,12 h 后精密称重 (m_1)。随机取 3 粒待测胶囊,将内容物倾倒在上述称量瓶中,平铺,精密称重 (m_2)。将称量瓶敞口,并与瓶盖同

置于上述恒温恒湿条件下。24 h 后盖好称量瓶盖,精密称重(m_3),平行 3 次试验。吸湿性计算公式同 2.2.10。

2.3 数据分析软件

采用 SIMCA-P (version 12.0 瑞典 MKS Umetrics 公司) 软件建立偏最小二乘 (PLS) 和主成分分析 (PCA) 模型。采用 MATLAB (version 2009a, 美国 MathWorks 公司) 进行物理指纹图谱相似度、方差膨胀因子和 PCA 得分图的置信椭圆分析。

3 结果和讨论

3.1 胶囊内容物吸湿性测定

按照 2.2.12 项方法,测定 90 批胶囊内容物吸湿增重,结果 %H 分布于 10.34%~14.82%,平均值为 12.58% 相对标准偏差 RSD 为 6.9%。不同月份生产的胶囊内容物吸湿性增重见图 2,月份与月份之间胶囊内容物吸湿性存在差异;同一月份内,6 月、7 月和 11 月生产的胶囊内容物吸湿性波动较小,而 8 月、9 月和 10 月生产的胶囊内容物吸湿性波动较大。虽然各批次胶囊水分均符合要求,但其内容物吸湿性存在一定批间波动。

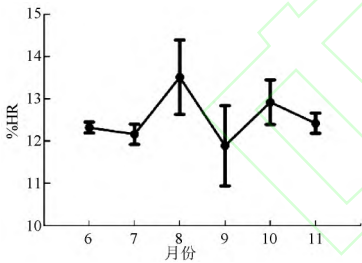


图 2 不同月份桂枝茯苓胶囊内容物的吸湿性

Fig. 2 Hygroscopicity of contents of Guizhi Fuling Capsules produced in different months

3.2 原料、中间体物理指纹谱表征

采用 2.2.1~2.2.11 项方法对 47 批桂枝茯苓胶囊制剂原料和各成型工序中间体的堆积性、均一性、流动性和稳定性进行综合表征。根据物理质量属性测定结果,构建 5 个数据子集,即原料细粉物理质量属性矩阵 Z_1 (47×12),湿颗粒物理质量属性矩阵 Z_2 (47×6),干燥颗粒物理质量属性矩阵 Z_3 (47×12),整粒颗粒物理质量属性矩阵 Z_4 (47×12) 和总混物理质量属性矩阵 Z_5 (47×12)。除 Z_2 外,各矩阵变量均包含 12 个物性参数,即粒径 $50 \mu\text{m}$ 百分比,相对均齐度指数,休止角,松装

密度,振实密度,豪斯纳比,卡尔指数,颗粒间孔隙率 D_{10} , D_{50} , D_{90} 和粒径分布宽度。 D_a , D_c 和 I_e 表示粉体的密度和孔隙;%Pf, $I\theta$ 和 Span 体现了颗粒粒径分布的均一性,影响粒子间相互作用、颗粒混合和药物释放等;IC, I_H , α 和 t'' 决定颗粒的流动性,影响颗粒传输和填充,进而影响制剂的装量一致性;%H 和 %HR 表征颗粒的稳定性,决定粉末在制备、运输、储藏的过程中发生吸潮等质量变化的风险。受湿颗粒粉末状态的制约,矩阵 Z_2 包含 6 个变量,即湿颗粒休止角、松装密度、振实密度、豪斯纳比、卡尔指数和颗粒间孔隙率。

依据转换方法,见表 1 将 D_a , D_c , Span, %Pf, $I\theta$, I_H , α , t'' , I_e , IC, %HR 和 %H 共 12 个二级物理指标的实测值转化至 0~10^[20],并绘制校正集中 47 个批次原料细粉、湿颗粒、干燥颗粒、整粒颗粒和总混颗粒的物理指纹图谱,见图 3,可直观表达出各批次粉末样品的批间差异程度和相似程度。

表 1 物理指标标准化转换方法

Table 1 Physical index standardization conversion method

一级指标	二级指标	单位	数值范围/ v	转换公式
堆积性	D_a	$\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	0~1	$10v$
	D_c	$\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	0~1	$10v$
	I_e	-	0~1	$10v$
均一性	%Pf	%	80~25	$10-(v/8)$
	$I\theta$	-	0~0.004	$2500v$
	Span	-	5~2	$(50-10v)/3$
流动性	IC	%	0~50	$v/5$
	I_H	-	2~1	$20-(10v)$
	α	°	50~25	$10-(v/5)$
	t''	S	30~0	$10-(v/3)$
稳定性	%H	%	20~0	$10-(v/2)$
	%HR	%	22~0	$10-(v/2.2)$

采用夹角余弦法^[21]评价 47 批桂枝茯苓胶囊中间体物理质量属性批间一致性,原料细粉批间相似度为 85.73%~95.98%,湿颗粒批间相似度为 91.39%~100.00%,干燥颗粒批间相似度为 89.12%~99.90%,整粒颗粒批间相似度为 91.28%~99.99%,总混颗粒批间相似度为 97.07%~100.00%。可见,作为制剂原料的原料细粉批间相似度范围最宽,随着胶囊成型过程的推进,中间体物性批间相似度范围具有减小趋势,且相似度值逐渐增加,表明通过成型工艺(制粒、干燥、整粒、总混)可以明显降低原料物性差异。

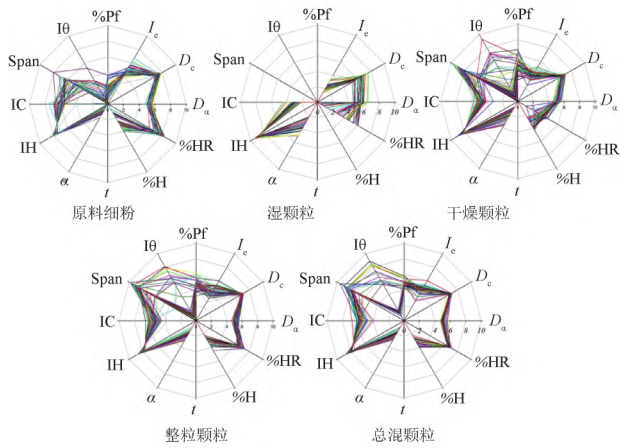
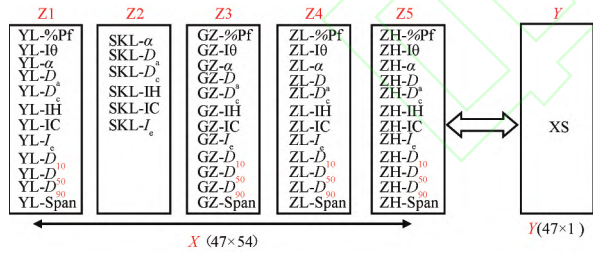


图3 原料和各工序中间体颗粒的物理指纹图谱
Fig. 3 Physical fingerprints of raw materials and intermediate particles collected from different production units

3.3 潜在关键物料属性筛选

将 Z_1 至 Z_5 组合构建桂枝茯苓胶囊生产过程原料、中间体物理质量属性矩阵 X (47×54), 共计 2 538 个数据点; 以桂枝茯苓胶囊内容物吸湿性数据构建响应变量矩阵 Y (47×1)。数据整理过程和各变量名称简写见图 4。



YL. 原料细粉; SKL. 湿颗粒; GZ. 干燥颗粒; ZL. 整粒颗粒; ZH. 总混颗粒; XS. 胶囊内容物吸湿百分比。

图4 初始数据矩阵

Fig. 4 Schematic diagram of the initial data matrix

将矩阵 X (47×54) 进行均值标准化处理后得矩阵 X' (47×54), 以矩阵 X' 为自变量, 以矩阵 Y 为因变量, 采用留一交叉验证法建立桂枝茯苓胶囊内容物吸湿性偏最小二乘模型。以校正决定系数 R^2X 、预测决定系数 R^2Y 和交叉验证决定系数 Q^2 作为模型评价指标, R^2X 、 R^2Y 和 Q^2 越接近于 1, 表明模型具有较好的校正或预测性能。在 2 个潜变量下, 由 54 个变量建立的 PLS 预测模型的 Q^2 为 0.429, R^2X 和

R^2Y 分别为 0.289 和 0.685。将 54 个变量按照变量投影重要性 (variable importance in the projection, VIP) 指数从大到小排列, 逐个删除 VIP 最小的变量并依次建立 PLS 模型。模型评价结果见图 5, 随着变量个数减少, R^2X 、 R^2Y 和 Q^2 均呈增大趋势, 表明变量筛选过程中, 自变量矩阵中存在的冗余信息逐渐被剔除, 模型的校正和预测性能均有所提高。当变量个数减少到 10 时, Q^2 达到最大值 0.651, 对应的 R^2X 和 R^2Y 分别为 0.547, 0.722。此时, 模型中的物性参数包括 SKL- D_c , YL- α , YL- D_{10} , YL- D_{50} , YL-%Pf, ZH- D_c , YL- D_{90} , ZL- D_{10} , YL- I_c 和 ZL-Span。

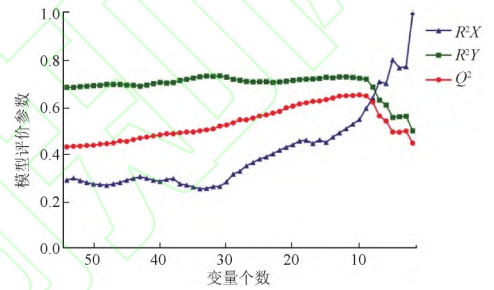


图5 变量筛选过程中模型性能变化趋势
Fig. 5 Trend of model performance during variable screening

在上述 10 个物料属性为自变量建立的预测胶囊内容物吸湿性的 PLS 模型基础上, 绘制 VIP 图和回归系数图, 见图 6, 7。由图 6 可见, VIP 均大于 1 的变量包括 SKL- D_c , YL- α , YL- D_{10} , YL- D_{50} , YL-%Pf, 表明其贡献程度大。由 10 个物料属性的回归系数图可知, SKL- D_c , YL- α 和 ZH- D_c 与吸湿性呈正相关, ZL- D_{10} 和 YL- D_{10} 与吸湿性呈负相关, 且这 5 个变量的回归系数值均较大。上述结果表明, 桂枝茯苓胶囊内容物吸湿性与湿颗粒和原料细粉的物理性质表现出极大的相关性, 与整粒颗粒和总混颗粒的物理性质有较弱相关性, 与干燥颗粒物理性质几乎无相关性。

进一步以方差膨胀因子 (variance inflation factor, VIF) 为评价指标, 对 10 个物性参数进行相关性分析, 结果见表 2。其中 VIF 小于 10 时表明弱共线性, 在 10 和 100 之间表明较强的共线性。YL-%Pf, YL- D_{50} 和 YL- D_{90} 的 VIF 大于 10, 存在较强共线性; 其余指标的 VIF 均小于 10, 存在较弱共线性。

综合上述结果, VIP 均大于 1 且 VIF 小于 10 的变量包括 SKL- D_c , YL- α 和 YL- D_{10} 3 个; 自变量回归

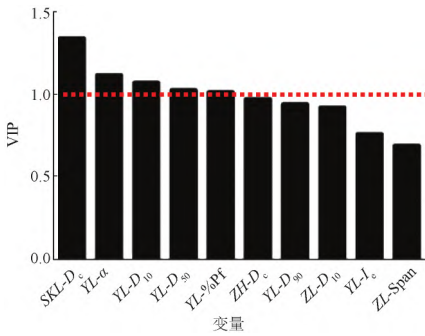


图6 自变量 VIP
Fig. 6 VIP distribution of independent variables

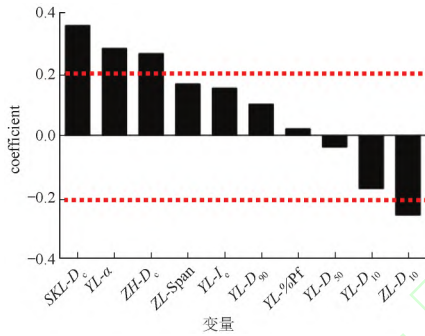


图7 自变量回归系数
Fig. 7 Regression coefficient of independent variable

表2 自变量共线性评价
Table 2 Colinearity evaluation of independent variables

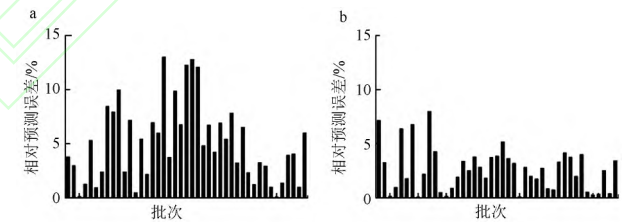
变量	VIF
YL-%Pf	39.793
YL-α	1.288
YL-Ic	1.662
YL-D ₁₀	7.613
YL-D ₅₀	19.017
YL-D ₉₀	12.480
ZL-D ₁₀	1.493
ZL-Span	1.469
ZH-D _c	1.248
SKL-D _c	1.355

系数图中回归系数大于 0.2 且 VIF 小于 10 的变量包括 SKL-D_c, YL-α, ZH-D_c 和 ZL-D₁₀。以原料细粉的 YL-α 和 YL-D₁₀, 湿颗粒的 SKL-D_c, 整粒颗粒的 ZL-D₁₀ 和总混颗粒 ZH-D_c 的 5 个参数为自变量, 建立预测胶囊内容物吸湿性的 PLS 模型(记为模型 M1), 该模型性能指标 $R^2X = 0.529$, $R^2Y = 0.691$, $Q^2 = 0.616$ 。与 54 个变量建立的模型 PLS 初始预测模型相比, 模型的校正性能和预测性能均提高, 因此

SKL-D_c, YL-α, YL-D₁₀, ZH-D_c 和 ZL-D₁₀ 可作为潜在关键物料属性 (potential critical material attributes, pCMAs)。

3.4 关键物料属性辨识

对验证集中 43 批次原料和中间体的 SKL-D_c, YL-α, YL-D₁₀, ZH-D_c 和 ZL-D₁₀ 5 个 pCMAs 进行物性表征, 以模型 M1 对验证集样本胶囊内容物吸湿性进行预测。验证集中预测值的相对误差, 即相对预测误差 = |预测值 - 参考值| / 参考值 × 100%, 见图 8a。在验证生产初期(批号 181013 ~ 181019), 该模型预测效果较好, 相对预测误差基本上小于 5%, 但随着生产批次的推移, 模型相对预测误差增大、精度下降。尤其对 10 月下旬生产的批次(批号 181031 ~ 181038) 预测效果较差, 相对预测误差最高达到 13.02% (批号 181031); 对 11 月份生产的样本(批号 181101 ~ 181122), 该模型预测结果良好, 但仍有部分批次相对预测误差大于 5%。该结果表明, 以 SKL-D_c, YL-α, YL-D₁₀, ZH-D_c 和 ZL-D₁₀ 作为自变量建立的吸湿性预测模型的预测稳健性欠佳。



a. 模型 M1 对验证集的相对预测误差; b. 模型 M4 对验证集的相对预测误差。

图8 验证集各批次相对预测误差

Fig. 8 The relative prediction error for each batch in the validation set

为提高模型预测稳健性, 将 3.3 项下筛选出来的潜在关键物料属性按照其 VIP 大小排序, 依次删减 VIP 最小的变量, 分别建立桂枝茯苓胶囊内容物吸湿性 PLS 预测模型, 各模型包含的自变量、潜变量、及验证集平均相对预测误差见表 3, 可见随着自变量个数的减少, 平均相对预测误差(平均相对预测误差 = (∑ 相对预测误差) / 样本数) 减小。模型 4 (M4) 对验证集各批次胶囊内容物吸湿性相对预测误差结果见图 8b, 虽然验证初期(批号 181013, 181017, 181019, 181022) 预测结果欠佳, 但是随着生产批次推进, 模型预测精度保持稳定状态, (批号

181024~181122) 相对预测误差均小于 5%。模型 M4 与模型 M1 相比,表现出良好的预测稳健性,故湿颗粒的振实密度 $SKL-D_c$ 和原料细粉的休止角 $YL-\alpha$ 可作为关键物料属性。

表 3 由不同自变量建立的 PLS 模型对验证集样本预测性能比较

The comparison of prediction performance based on different combinations of independent variables

模型	自变量	平均相对预测误差/%
M1	$SKL-D_c$, $YL-\alpha$, $YL-D_{10}$, $ZL-D_{10}$, $ZH-D_c$	5.07
M2	$SKL-D_c$, $YL-\alpha$, $YL-D_{10}$, $ZL-D_{10}$	4.23
M3	$SKL-D_c$, $YL-\alpha$, $YL-D_{10}$	3.02
M4	$SKL-D_c$, $YL-\alpha$	2.68

注:潜变量均为 2。

为阐释模型 M1 和模型 M4 的预测稳健性差别,首先对 90 批桂枝茯苓胶囊的 $SKL-D_c$, $YL-\alpha$, $YL-D_{10}$, $ZH-D_c$ 和 $ZL-D_{10}$ 标准化后进行主成分分析 (PCA),提取第一主成分 (PC1) 和第二主成分 (PC2),其方差贡献率分别为 30.8% 和 18.7%。90 批样本得分图见图 9,以不同形状和颜色区分不同月份的样本,分别绘制校正集(6—9 月的样本)和验证集(10,11 月的样本)的 95% 置信椭圆,校正集和验证集置信区间椭圆区域中心点欧式距离为 1.13,校正集和验证集的置信椭圆有部分区域未重叠,即校正集样本所包含的信息与不能完全解释验证集样本的变化信息。而对 90 批桂枝茯苓胶囊的 $SKL-D_c$ 和 $YL-\alpha$ 标准化后进行 PCA 分析,提取第一主成分和第二主成分,其方差贡献率分别为 57.6% 和 42.4%。90 批样本得分图见图 10,分别绘制校正集和验证集的 95% 置信椭圆,可见验证集的置信椭圆区域包含于校正集的置信椭圆区域,校正集和验证集置信区间椭圆区域中心点欧式距离为 0.61,以该校正集建立的预测模型 M4 可以很好解释验证集样本的变化信息。因此以 $SKL-D_c$ 和 $YL-\alpha$ 为自变量时,模型预测稳健性较好,模型 M4 预测精度较模型 M1 明显提高。

药物产品质量由原料和生产过程决定。桂枝茯苓胶囊内容的物吸湿性与原料细粉的休止角和湿法制粒过程所得湿颗粒的振实密度呈正相关。休止角的大小是粉体粒子大小和粒径分布、及粉体表面性

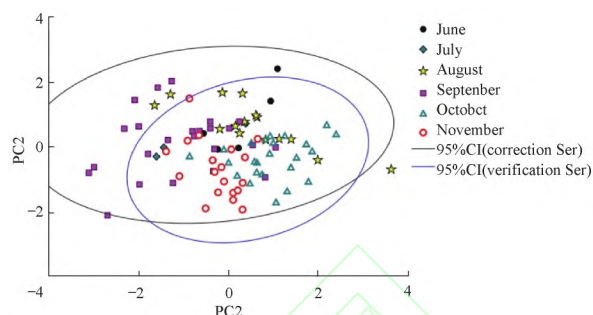


图 9 以 5 个潜在关键物料属性为变量的 90 批样本主成分分析得分图

Fig. 9 The PCA scores plot with 5 pCMAs as original variables

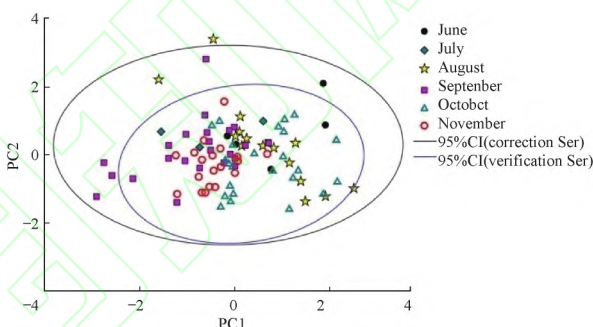


图 10 以 2 个关键物料属性为变量的 90 批样本主成分分析得分图

Fig. 10 The PCA scores plot with 2 CMAs as original variables

质和粒子间相互作用力的综合体现。粒子越表面越粗糙,粒子间摩擦力越大,粉体流动性越差,休止角越大;粒子体积越小、表面积越大,粒子间作用力越大,休止角越大,吸湿性越强。湿法制粒过程决定颗粒的粒径分布、细粉含量,以及颗粒的骨架密度和孔隙结构。导致湿颗粒的振实密度变化的原因目前尚不明确,尚需通过实验进一步证明,可能与制粒过程剪切作用导致粒径或细粉含量变化有关,也可能与物料与乙醇黏合剂的作用导致的粉体表面黏性变化有关。

4 结论和展望

在中药口服固体制剂成型工艺中,原料和关键单元物料的物理性质和化学性质决定制剂的成型性。本文以桂枝茯苓胶囊成型过程为例,采用物理指纹图谱的方法对原料、中间体粉末的物理性质进行了综合表征,共采集了 90 批生产样本的 4 860 个数据点。以预测胶囊内容物吸湿性为目标,采用偏最小二乘算法,并结合 VIP, VIF 和回归系数指标,

从 54 个物性参数中筛选出 5 个潜在关键物料属性。进一步结合校正模型的预测稳健性评价,最终确定湿法制粒过程所得湿颗粒的振实密度和原料细粉的流动性 2 个物性参数为影响桂枝茯苓胶囊内容物吸湿性的关键物料属性。以 2 个关键物料属性为自变量建立的预测模型,对 43 个样本的预测精度良好且满足要求。采用生产规模样本建立的模型 Q^2 和 R^2 不高,提示在后续研究中,应持续收集生产样本,扩大校正集样本信息范围,通过合理的取样方案设计保证样本代表性,使其能更好的解释未知样本的变异信息,从而提高模型性能。

实现中药制剂智能制造的核心在于在多批次生产过程中采用多维评价方法和手段,积累能够反映中药生产质量传递规律的大量基础数据,并采用数据挖掘和建模的方法,明确并量化制剂过程质量传递的因果关系,从数据中获取模型和知识,再利用模型和知识解决和避免质量问题^[22]。本研究以桂枝茯苓胶囊内容物吸湿性为切入点,采集大量数据点,利用数据进行预测性建模和分析,将制剂生产过程中的隐性知识显性化、透明化,后续研究将结合过程分析技术(PAT)等手段实现关键制剂单元在线质量控制。研究内容初步证明了中药制剂智能制造以产品质量持续改进为导向、以生产大数据为驱动、以工艺模型为核心的智能化提升研究思路的可行性,为其他中药口服固体制剂智能生产研究提供参考。

[参考文献]

[1] 中国药典. 一部[S]. 2015: 1336.
 [2] 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(6): 932.
 [3] 赵立杰,王俊杰,冯怡,等. 中药原料吸湿行为研究[J]. 中国新药杂志,2018,27(3): 361.
 [4] 皮佳鑫,高旭,于悦,等. 赤芍提取物的吸湿性及不同提取工艺和辅料对其吸湿性的影响[J]. 天津中医药大学学报,2012,31(4): 221.
 [5] 雷志钧,夏新华,张婷,等. 虎杖总鞣质的提取工艺优选及吸湿性考察[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(16): 30.

[6] 杨胤,冯怡,徐德生,等. 干燥工艺与中药提取物物理性质的相关性研究[J]. 中国药学杂志,2008(17): 1295.
 [7] 李延年,伍振峰,尚悦,等. 基于浸膏物理指纹谱评价不同干燥方式对浸膏粉体性质的影响[J]. 中草药,2018,49(10): 2372.
 [8] 李兴欢,王赞泽,任丽,等. 膜精制工艺及干燥方法对中药提取物粉体学性质的影响[J]. 中药材,2019(6): 1360.
 [9] 王雅洁,贾艾玲,汤成成,等. 黄芩提取物防潮辅料及其掺入技术对吸湿性影响的研究[J]. 时珍国医国药,2018,29(8): 1874.
 [10] 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.
 [11] 杜俊潮,程建明,刘睿,等. 多指标优选银桑降糖颗粒辅料研究[J]. 中国中药杂志,2017,42(2): 285.
 [12] 孙照. 防止中药胶囊剂吸潮辅料的应用研究[D]. 北京:北京中医药大学,2007.
 [13] HAN P J, XUE Z F, ZHANG L E. 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): 58.
 [14] 程科. 不同材料包衣对复方芦荟颗粒吸湿性的影响[D]. 合肥:合肥工业大学,2010.
 [15] 龙章宇. 薄膜包衣在中药胶囊剂中的防潮应用研究[D]. 成都:成都中医药大学,2005.
 [16] European Pharmacopeia. Dosage forms monographs[S]. 2013.
 [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.
 [18] 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.
 [19] 中国药典. 四部[S]. 2015: 378.
 [20] RAW A S, LIONBERGER R, YU L X. Pharmaceutical equivalence by design for generic drugs: modified-release products[J]. Pharm Res, 2011, 28(7): 1445.
 [21] 王龙星,肖红斌,梁鑫淼,等. 一种评价中药色谱指纹谱相似性的新方法: 向量夹角法[J]. 药学学报,2002,37(9): 713.
 [22] 徐冰,史新元,罗赣,等. 中药工业大数据关键技术与应用[J]. 中国中药杂志,2020,45(2): 221.

[责任编辑 孔晶晶]