

· 药学基础 ·

## 基于质量源于设计理念构建多糖组分干法制粒前馈控制模型

黄赞扬, 王亚静\*, 祁东利\*, 高迪, 王晓宇, 王宇, 王雁雯, 叶相印

(天津中医药大学现代中药发现与制剂技术教育部工程研究中心, 天津 301617)

**[摘要]** 目的:建立多糖组分干法制粒前馈控制模型,用于指导关键工艺参数(CPPs)在设计空间内的调整优化,以减少原料性质波动对药品质量的影响。方法:以黄芪浸膏粉为模型药,通过Box-Behnken设计确定干法制粒CPPs的设计空间,采用混料设计制备具有不同粉体性质的黄芪混合粉,运用方差膨胀因子(VIF)对粉体性质进行多重共线性诊断,并利用主成分分析(PCA)对模型的特征数据进行提取,采用径向基函数神经网络(RBFNN)构建反映多糖组分粉体学性质、干法制粒CPPs与一次成型率之间关系的前馈控制模型。结果:多糖组分干法制粒CPPs的设计空间为送料速度处于16~35 Hz,滚轮转速处于10~23 Hz,滚轮压力处于10~46 kg·cm<sup>-2</sup>。构建的RBFNN前馈控制模型对多糖组分干法制粒一次成型率具有较好的预测效果,相对误差0.38%~6.73%,平均相对误差3.42%,可用于指导CPPs在设计空间内的调整优化。结论:构建的前馈控制模型能较好地反映多糖组分粉体学性质、干法制粒CPPs与颗粒一次成型率之间的关系,可用于指导CPPs在设计空间内的调整优化,减少原料性质波动对产品质量的影响,为推动中药质量由被动控制转向主动控制提供思路。

**[关键词]** 质量源于设计(QbD);干法制粒;主成分分析(PCA);径向基函数神经网络(RBFNN);黄芪多糖组分;粉体学性质;关键质量属性(CQA)

[中图分类号] R22;R28;R94;C37 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2022)04-0130-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20211762 [增强出版附件] 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210615.0901.001.html>

[网络出版日期] 2021-06-15 13:22

### Establishment of Feedforward Control Model for Dry Granulation of Polysaccharide Components Based on Quality by Design

HUANG Zan-yang, WANG Ya-jing\*, QI Dong-li\*, GAO Di, WANG Xiao-yu,  
WANG Yu, WANG Yan-wen, YE Xiang-yin

(Engineering Research Center of Modern Chinese Medicine Discovery and Preparation Technique,  
Ministry of Education, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China)

**[Abstract]** **Objective:** A feedforward control model for dry granulation of polysaccharide components was established to guide the adjustment and optimization of critical process parameters (CPPs) in the design space, so as to reduce the impact of fluctuations in raw materials properties on the quality of medicines. **Method:** Taking Astragali Radix extract powder as the model drug, the design space of dry granulation CPPs was determined by Box-Behnken design. Astragali Radix mixed powder with different powder properties were prepared by mixture design, the variance inflation factor (VIF) was used to diagnose the multicollinearity of the powder properties, and principal component analysis (PCA) was used to extract the characteristic data of the model. Radial basis function neural network (RBFNN) was used to establish a feedforward control model for

[收稿日期] 20210412(004)

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2018ZX09721-005);天津市科技计划项目(18ZXXYSY00130,19ZYPTJC00060)

[第一作者] 黄赞扬,在读硕士,从事药物制剂与新药开发研究,E-mail:1037961491@qq.com

[通信作者] \*王亚静,研究员,从事药物制剂与新药开发研究,Tel:022-59596169,E-mail:yajing022@163.com;

\*祁东利,博士,助理研究员,从事药物制剂与新药开发研究,Tel:022-59791991,E-mail:qidongli2013@163.com

reflecting the relationship between the powder properties of polysaccharide components, dry granulation CPPs and one-time molding rate. **Result:** The design space for dry granulation CPPs of polysaccharide components was 16-35 Hz for feeding speed, 10-23 Hz for roller speed, and 10-46 kg·cm<sup>-2</sup> for roller pressure. The established RBFNN feedforward control model had a good predictive effect on the one-time molding rate of dry granulation of polysaccharide components, which could be used to guide the adjustment and optimization of CPPs in the design space, the relative error was 0.38%-6.73%, and the average relative error was 3.42%. **Conclusion:** The established feedforward control model can well reflect the relationship between the powder properties of the polysaccharide components, the dry granulation CPPs and the one-time molding rate of the granules, which can be used to guide the adjustment and optimization of CPPs in the design space, reduce the impact of material property fluctuation on product quality, and provide ideas for promoting the quality of traditional Chinese medicine from passive control to active control.

**[Keywords]** quality by design (QbD); dry granulation; principal component analysis (PCA); radial basis function neural network (RBFNN); polysaccharide components of Astragali Radix; powder properties; critical quality attribute (CQA)

质量源于设计(QbD)理念是一种系统的药品开发策略<sup>[1]</sup>,从预定义的目标开始,强调在科学的制造原则和质量风险管理的基础上充分理解药品及其生产过程,构建能满足预定义目标的设计空间,并根据设计空间采用合理的控制策略进行质量风险管理,以提高药品质量的稳定性及生产过程的可调节性<sup>[2-4]</sup>。设计空间是QbD理念的核心之一<sup>[4]</sup>,是提供质量保障的输入变量(如原辅料性质)和过程参数范围的多维组合,其涉及的原料性质波动及工艺参数调节不会对药品质量造成影响,无需向监管机构申报,便于根据原料性质灵活地设置工艺参数<sup>[5-6]</sup>。

前馈控制是应用广泛的过程控制策略之一<sup>[7]</sup>,能根据原料性质对过程参数进行合理调节,确保产品质量达到预期目标<sup>[8]</sup>。其最主要的优点是工艺系统出现干扰(如原辅料性质波动)后,前馈控制在药品质量产生偏差前就已经发挥控制作用,理论上可以消除该偏差,降低制药过程中由原料性质波动等干扰带来的质量风险<sup>[9-10]</sup>。中药原料化学成分复杂、受控难度大,产地、采集时间、提取干燥等因素的变化往往会引起不同批次原料性质的波动,从而导致药品批次间质量差异。建立根据物料性质指导工艺参数优化的前馈控制方法,可以降低原料性质波动对药品质量的影响、提高药品质量的均一性和稳定性<sup>[7]</sup>。

干法制粒无需液体黏合剂、减少了干燥步骤,适于对水分和热敏感的药物,具有操作简单、高效节能等特点<sup>[11-12]</sup>,已被广泛用于中药配方颗粒和新药研究。中药浸膏粉的物理性质直接决定了其能

否采用干法制粒及所得颗粒质量;工艺参数的合理设定则是制粒过程顺利的关键<sup>[13]</sup>,本课题组前期基于失效模式与效应分析(FMEA)识别了中药干法制粒相关风险因素,将中、高风险点确定为考察的主要工艺因素<sup>[14]</sup>。成型率是评价中药干法制粒最重要的指标,能直接、客观地反映制粒工艺的优劣<sup>[13]</sup>,且一次成型率低是限制干法制粒在中药领域推广的主要原因<sup>[15]</sup>。在此基础上,本实验将送料速度、滚轮转速、滚轮压力作为中药干法制粒的关键工艺参数(CPPs);将一次成型率作为颗粒的关键质量属性(CQA)。以黄芪浸膏粉为多糖组分的模型药,确定CPPs的设计空间,采用径向基函数神经网络(RBFNN)构建多糖组分干法制粒前馈控制模型,以期用于指导新批次物料CPPs的调整优化,应对原料性质波动对药品质量的影响,实现前馈控制,为推动中药质量由被动控制转向主动控制提供思路。

## 1 材料

GL2-25智能型实验用干法制粒机(张家港市开创机械制造有限公司),JA2103N型电子天平(上海民桥精密科学仪器有限公司),AL104型电子天平(瑞士Mettler-Toledo公司),MA100型红外水分测定仪(德国Sartorius公司),JL-1206型真密度测试仪(成都精新粉体测试设备有限公司),HELOS-OASIS型激光衍射粒度分析仪(德国新帕泰克公司)。黄芪浸膏粉(南通飞宇生物科技有限公司,黄芪多糖质量分数58%,批号FY20Y0901),麦芽糊精(吉林中粮生化能源销售有限公司,批号20110001),可溶性淀粉(汉中秦发糊精有限责任公司,批号200107),二氧化硅(SiO<sub>2</sub>,湖州展望药业股份有限

公司,批号F20100003)。

## 2 方法与结果

### 2.1 干法制粒试验设计

**2.1.1 Box-Behnken 试验设计** 预试验确定干法制粒处方组成及比例,即85%黄芪浸膏粉,6.5%麦芽糊精,6.5%可溶性淀粉及2% SiO<sub>2</sub>,制备黄芪混合粉(黄芪浸膏粉与辅料混合制备的粉末)。将送料速度、滚轮转速、滚轮压力作为干法制粒的CPPs,将一次成型率作为颗粒的CQA,采用Design Expert 8.0.6进行Box-Behnken试验设计,每组混合粉共100 g,样品编号为1~17。各因素及其响应水平测定结果见表1。

表1 黄芪混合粉干法制粒CPPs的Box-Behnken试验分析

Table 1 Box-Behnken experimental design of dry granulation CPPs for Astragali Radix mixed powder

No.	A 送料速度 /Hz	B 滚轮转速 /Hz	C 滚轮压力 /kg·cm <sup>-2</sup>	一次成型率 /%
1	5.00	15.00	25.05	37.62
2	5.00	35.00	25.05	0.00
3	5.00	25.00	50.00	0.00
4	5.00	25.00	0.10	0.00
5	20.00	15.00	50.00	51.15
6	20.00	25.00	25.05	49.57
7	20.00	35.00	50.00	38.30
8	20.00	35.00	0.10	26.89
9	20.00	15.00	0.10	42.67
10	35.00	25.00	0.10	48.12
11	35.00	15.00	25.05	55.50
12	35.00	35.00	25.05	40.48
13	35.00	25.00	50.00	54.13
14	20.00	25.00	25.05	48.89
15	20.00	25.00	25.05	48.79
16	20.00	25.00	25.05	49.51
17	20.00	25.00	25.05	49.61

**2.1.2 混料试验设计** 为制备具有不同粉体学性质的黄芪混合粉,采用混料试验设计,干法制粒处方中固定SiO<sub>2</sub>用量2%,黄芪浸膏粉及其他辅料总量98%,设定各组药物及辅料用量范围为黄芪浸膏粉10%~98%,麦芽糊精0~88%,可溶性淀粉0~88%。每组混合粉共100 g,样品编号为18~34。确定CPPs的具体数值进行干法制粒。见表2。

### 2.2 粉体学性质的测定

**2.2.1 粉体软化性能的测定** 采用熔点仪法。取

表2 黄芪浸膏粉及辅料用量的混料试验设计

Table 2 Mixture experiment design of dosages of Astragali Radix extract powder and excipients %

No.	黄芪浸膏粉	麦芽糊精	可溶性淀粉
18	10.00	44.00	44.00
19	10.00	0.00	88.00
20	10.00	88.00	0.00
21	10.00	88.00	0.00
22	90.67	7.33	0.00
23	90.67	0.00	7.33
24	24.67	14.67	58.67
25	24.67	58.67	14.67
26	46.67	14.67	36.67
27	46.67	36.67	14.67
28	54.00	44.00	0.00
29	54.00	0.00	44.00
30	10.00	0.00	88.00
31	68.67	14.67	14.67
32	79.67	3.67	14.67
33	79.67	14.67	3.67
34	98.00	0.00	0.00

注:SiO<sub>2</sub>用量均为2%。

黄芪混合粉适量,置软化点测定用的毛细管中(封口玻璃毛细管,内径处于0.9~1.1 mm,壁厚0.10~0.15 mm,管长10 cm),并使样品集中在毛细管熔封端,样品高度约2 cm,再将装有黄芪混合粉的毛细管浸入传温液,用毛细管夹固定贴附在温度计上,使其处于传温液中央,设定升温速度1 °C·min<sup>-1</sup>,启动仪器,加热传温液。随着温度的升高,毛细管内混合粉的状态开始发生变化,将粉体部分颜色开始变深、收缩软化时的温度作为初熔温度,并将初熔温度作为软化点温度。

**2.2.2 粉体均一性能的测定** 取黄芪混合粉适量,设定分散压力100 kPa,进样速率60%,利用激光衍射粒度分析仪的干法模块测定粉体累计粒度分布达10%,50%,90%时所对应的粒径D<sub>10</sub>,D<sub>50</sub>,D<sub>90</sub>,平行测定3次,取平均值。粒径分布宽度(Span)和粒径分布范围(Width)的计算公式分别为Span=(D<sub>90</sub>-D<sub>10</sub>)/D<sub>50</sub>,Width=D<sub>90</sub>-D<sub>10</sub>。

**2.2.3 粉体堆积性的测定** 松密度(ρ<sub>b</sub>)及振实密度(ρ<sub>bt</sub>)<sup>[16]</sup>采用量筒法测定。将已知质量的待测粉末沿漏斗壁缓缓注入100 mL量筒中,记录粉体的松体积,计算粉体的ρ<sub>b</sub>。将上述装有待测粉末的量筒以一定振幅振动数次,使量筒中粉末处于紧实状态,

记录振实后体积,量筒中样品质量与振实后体积的比值即为 $\rho_{bt}$ 。真密度( $\rho_t$ )<sup>[17]</sup>采用真密度测试仪测定。首先放入已知体积的标准钢球进行校准,然后称取与标准体体积接近的待测粉置于真密度测试仪样品仓中,通过空气压缩机排出样品中的孔隙,输入样品的质量进行测定,可得粉体的 $\rho_t$ 。

**2.2.4 粉体流动性的测定** 流动性用 Hausner 比值(HR)和休止角( $\alpha$ )表征。HR 是反映粉体流动性的重要参数,其计算公式为 $HR=\rho_{bt}/\rho_b$ 。 $\alpha$ 采用漏斗法测定,将一定量黄芪混合粉沿漏斗壁上方缓缓倒下,直到粉末形成圆锥体的高度不再增加时,量取圆锥体的高度( $h$ )和底面半径( $r$ ),按公式 $\alpha=\arctan(h/r)$ 计算 $\alpha$ 。

**2.2.5 粉体可压性的测定** 可压性用孔隙率( $\varepsilon$ )和压缩度( $C$ )表征。 $\varepsilon$ 为粉体自身孔隙与粉体间孔隙所占体积与粉体所占总体积之比,计算公式为 $\varepsilon=(\rho_t-\rho_b)/\rho_t$ 。 $C$ 的计算公式为 $C=(\rho_{bt}-\rho_b)/\rho_{bt}$ 。

**2.2.6 粉体稳定性的测定** 粉体的稳定性用含水量(MC)和吸湿率(H)表征。利用红外线快速水分测定仪测定 MC,将质量约 1.00 g 的黄芪混合粉平铺于样品盘中,在 105 °C 条件下进行加热,根据仪器显示的最终读数即得。在 25 °C 条件下将过饱和氯化钠溶液放入玻璃干燥器底部 24 h,使干燥器内部环境相对湿度恒定在 75%。将黄芪混合粉放入已烘至恒重( $m_1$ )的称量瓶中,厚度约 2 mm,打开瓶盖,于 40 °C 烘箱干燥 6 h,取出,干燥器中冷却,精密称重( $m_2$ )后打开瓶盖,将其放入上述干燥器中恒温密闭放置,于 24 h 精确称重( $m_3$ ),根据公式 $H=(m_3-m_2)/(m_2-m_1)\times 100\%$ 计算 H。

**2.3 颗粒一次成型率的测定** 颗粒一次成型率参照 2020 年版《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)规定的双筛分法测定<sup>[18]</sup>。称定每次干法制粒总颗粒质量,置上层 1 号筛中,下层 5 号筛下配有密合的接收容器。过筛时保持水平状态,左右往返,边筛动边拍打 3 min。收集能通过 1 号筛(10 目)且不能通过 5 号筛(80 目)的颗粒,称定质量。一次成型率为所收集颗粒质量占总颗粒质量的百分比。

## 2.4 CPPs 设计空间的构建

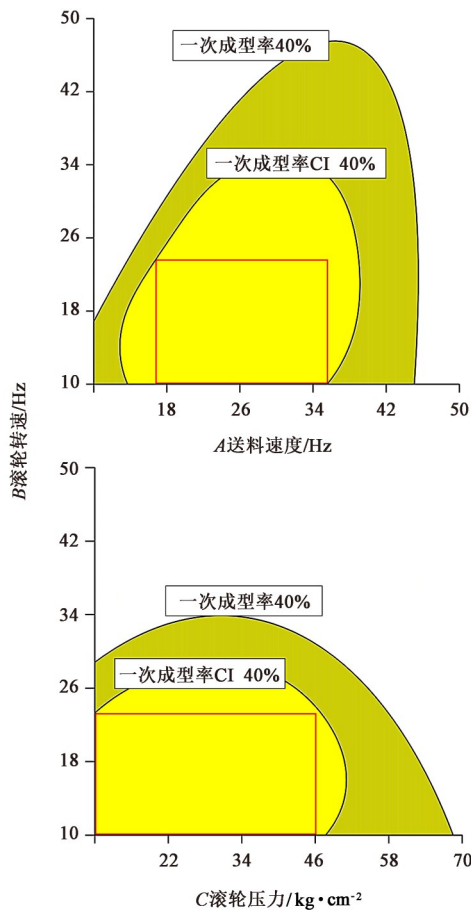
**2.4.1 一次成型率与 CPPs 定量模型的建立** 为考察干法制粒 CPPs 对一次成型率的影响规律,根据 2.1.1 项下的 Box-Behnken 设计进行实验,见表 1。采用 Design Expert 8.0.6 软件进行数据分析,建立 CPPs 和一次成型率之间的多元回归定量模型。模型的拟合决定系数 $R^2=0.9434>0.85$ ,提示其能解释

大部分变异,一次成型率的实际值与预测值之间具有较好的拟合度,建立的回归模型具有较好预测能力。方差分析结果显示, $P=0.0014<0.05$ ,说明模型具有显著性。颗粒一次成型率与 CPPs 的定量模型为一次成型率 $=26.60+2.969A-1.422B+0.674C+0.03767AB+0.004015AC+0.002936BC-0.06681A^2-0.008420B^2-0.01394C^2$ 。

**2.4.2 CPPs 设计空间的构建** 依据预试验结果及文献[15]将颗粒一次成型率约束在 40%~100%。运用叠加法在因素 A, B, C 参数空间内搜索满足约束条件的空间子集,构成满足黄芪颗粒一次成型率目标范围的设计空间。考虑到设计空间边界的不确定性,向设计空间边界加入 95% 的置信空间(CI)缩减其区域范围。在黄芪干法制粒工艺中,应控制工艺参数使颗粒一次成型率落在目标范围内。为便于颗粒一次成型率控制,从设计空间内选定 16 Hz<A<35 Hz, 10 Hz<B<23 Hz, 10 kg·cm<sup>-2</sup><C<46 kg·cm<sup>-2</sup> 作为控制空间,见图 1。

**2.4.3 设计空间的蒙特卡罗法验证** 蒙特卡罗法是一种统计模拟方法,将所求问题转化为求取概率的数学模型,然后进行多次随机抽样得到所求问题发生的概率。因素 A 在 16~35 Hz, B 在 10~23 Hz, C 在 10~46 kg·cm<sup>-2</sup> 均匀随机取点 1 000 次,模拟在控制空间内进行随机实验 1 000 次。求得的颗粒一次成型率落在 40%~100% 则计数加 1 次,将所有满足 40%<一次成型率<100% 的次数比上 1 000 次,得到控制空间的准确度为 100%。

**2.5 黄芪混合粉粉体性质间相关性分析** 将 2.1.1 项下的 1~17 组黄芪混合粉按 Box-Behnken 设计干法制粒;从 2.4.2 项下确定的控制空间内选定 1 组工艺参数(A=30 Hz, B=15 Hz, C=25 kg·cm<sup>-2</sup>),对 2.1.2 项下混料设计的 18~34 组黄芪混合粉干法制粒,平行制备 2 份,粉体学性质测定结果见增强出版附加材料。基于方差膨胀因子(VIF)的多重共线性诊断,由于自变量 $X_i$ 可能与其余自变量的多元线性回归相关,分别以每个粉体学性质作为因变量,其余性质作为自变量,利用 SPSS 26.0 软件计算每个因子作为因变量对其他粉体学性质回归的可决定系数 $R_i^2$ ,根据公式 $VIF_i=1/(1-R_i^2)$ 计算出每个指标的 VIF。当粉体性质 $X_i$ 存在依赖于其他粉体学性质的线性关系时, $R_i^2$ 接近于 1,则 VIF<sub>i</sub>趋向于无穷大;反之, $R_i^2$ 接近于 0,则 VIF<sub>i</sub>趋向于 1。VIF 越大说明粉体性质间线性依赖关系越严重,即存在共线性。通常情况下,基于 VIF 的多重共线性诊断规则为当



暗黄色区域为置信区间决定的设计空间边界;亮黄色区域为优化后 CPPs 的设计空间;红色矩形窗口为选定的控制空间

图1 黄芪混合粉干法制粒 CPPs 的设计空间及控制空间

Fig. 1 Design space and control space of dry granulation CPPs of Astragali Radix mixed powder

VIF<5,认为粉体性质间不存在共线性或共线性较弱;当 $5 \leq VIF \leq 10$ ,认为粉体性质间存在中等程度共线性;当 $VIF > 10$ ,认为粉体性质间共线性严重<sup>[19]</sup>。计算结果表明 $\alpha$ , Width的VIF处于5~10,其余粉体学性质的VIF均>10,因此需要对模型的输入指标进一步处理。

**2.6 黄芪混合粉粉体性质主成分分析(PCA)** 采用SPSS 22.0软件进行数据分析。将增强出版附加材料中的样本数据标准化处理后进行PCA适用性分析,经KMO(Kaiser-Meyer-Olkin)检验和Bartlett球度检验,样本 $KMO=0.587, P=0 < 0.05$ ,表明该样本数据适合PCA,将特征值>1的特征根对应的成分作为主成分<sup>[20]</sup>。分析得到特征值及主成分方差贡献率和累计贡献率、主成分因子荷载和系数矩阵输出结果,见表3。结果发现当提取3个主成分时,累计方差贡献率达 $82.293\% > 80\%$ ,其中,第一主成分( $F_1$ )特征值5.836,方差贡献率48.633%;第二主成分( $F_2$ )特征值2.432,方差贡献率20.266%,第三主成分( $F_3$ )特征值1.607,方差贡献率13.394%。由表3可知,不同类型多糖组分粉体的软化点,HR, Width, Span, MC, H, C在 $F_1$ 上有较大的载荷; $\alpha, \rho_b, \rho_t, \varepsilon$ 在 $F_2$ 上有较大的载荷; $\rho_{bt}$ 在3个主成分上均有较大的载荷,说明各主成分基本反映了相应指标的

总体特征。

表3 黄芪混合粉原始数据主成分因子荷载和得分系数矩阵

Table 3 Principal component factor load and score coefficient matrix of original data of Astragali Radix mixed powder

变量	因子荷载			得分系数		
	$F_1$	$F_2$	$F_3$	$F_1$	$F_2$	$F_3$
软化点	-0.888	0.040	0.317	-0.152	0.017	0.197
$\alpha$	-0.001	0.624	-0.362	0.000	0.257	-0.225
HR	0.822	-0.032	0.514	0.141	-0.013	0.320
Width	0.753	-0.302	-0.489	0.129	-0.124	-0.304
Span	0.674	-0.320	-0.394	0.116	-0.132	-0.245
MC	-0.903	0.154	0.120	-0.155	0.063	0.075
H	0.930	-0.023	-0.321	0.159	-0.009	-0.200
$\rho_b$	-0.435	-0.783	-0.075	-0.075	-0.322	-0.046
$\rho_{bt}$	0.559	-0.584	0.519	0.096	-0.240	0.323
$\rho_t$	0.444	0.485	0.164	0.076	0.199	0.102
$\varepsilon$	0.558	0.795	0.126	0.096	0.327	0.079
C	0.813	-0.008	0.532	0.139	-0.003	0.331

设软化点( $X_1$ ),  $\alpha$ ( $X_2$ ), HR( $X_3$ ), Width( $X_4$ ), Span( $X_5$ ), MC( $X_6$ ), H( $X_7$ ),  $\rho_b$ ( $X_8$ ),  $\rho_{bt}$ ( $X_9$ ),  $\rho_t$ ( $X_{10}$ ),  $\varepsilon$ ( $X_{11}$ ), C( $X_{12}$ ),根据主成分得分系数矩阵,可得到 $F_1, F_2, F_3$ 的表达式及相应的主成分得分,见增强出版附加材料。将所选的3个主成分得分( $F_1, F_2, F_3$ )为RBFNN前馈控制模型输入变量进行网络训练学习。 $F_1 = -0.152X_1 + 0.141X_3 + 0.129X_4 + 0.116X_5 - 0.155X_6 + 0.159X_7 - 0.075X_8 + 0.096X_9 + 0.076X_{10} + 0.096X_{11} + 0.139X_{12}$ ,  
 $F_2 = 0.017X_1 + 0.257X_2 - 0.013X_3 - 0.124X_4 - 0.132X_5 + 0.063X_6 - 0.009X_7 - 0.322X_8 - 0.240X_9 + 0.199X_{10} + 0.327X_{11} - 0.003X_{12}$ ,  
 $F_3 = 0.197X_1 - 0.225X_2 + 0.320X_3 - 0.304X_4 - 0.245X_5 + 0.075X_6 - 0.200X_7 - 0.046X_8 + 0.323X_9 + 0.102X_{10} + 0.079X_{11} + 0.331X_{12}$ 。

## 2.7 RBFNN前馈控制模型的构建

**2.7.1 数据的选择及归一化** RBFNN由输入层、隐含层、输出层三部分组成,输入节点与外界环境相连接,节点数由输入变量的个数决定;输入层中的信息首先通过非线性变换传到隐含层节点;最后再通过线性转换映射到输出层,得到网络的响应

值<sup>[21]</sup>。测定各组黄芪混合粉粉体性质, CPPs和一次成型率, 共获得68组数据, 见增强出版附加材料, 采用MATLAB R2016b软件编写代码构建RBFNN前馈控制模型。将PCA得到的主成分( $F_1, F_2, F_3$ )及干法制粒CPPs作为RBFNN模型的输入变量, 将一次成型率作为RBFNN模型的输出变量。选取其中59组数据作为训练样本, 其余9组数据作为验证样本。为便于数据处理的同时加快训练网络的收敛性, 使其变成相同的数量级, 故对数据进行归一化处理, 保证网络输出向量的各分量值处于 $[0, 1]$ <sup>[22]</sup>。

**2.7.2 RBFNN前馈控制模型的构建** 数据归一化后, 采用RBFNN对数据进行训练, 命令格式为net=newrb( $P, T, MSE, SPREAD$ ), 其中,  $P$ 和 $T$ 分别为输入和输出矩阵; MSE为均方误差, 经测试设为0.01; spread为RBFNN的扩展速度, 其值越大, 网络逼近的函数就越平滑, 但过大的spread会使模型在逼近变化剧烈的函数时神经元过多, 而过小的spread又会使模型在逼近较平滑的函数时神经元过多, 因此需经过重复测试, 确定spread<sup>[23]</sup>。经过多次调整, 构建的RBFNN前馈控制模型在spread设为0.3, 训练到第33步时, 网络的MSE达到要求。RBFNN模型训练拟合过程见图2。

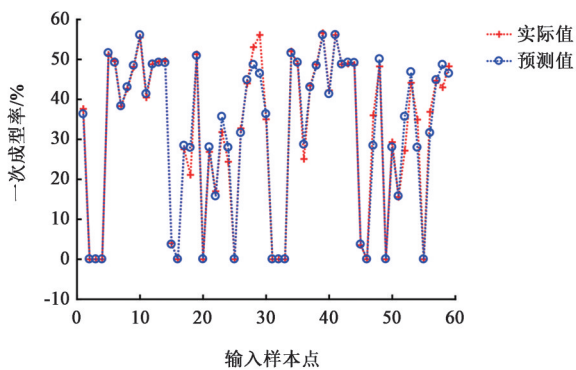


图2 黄芪颗粒一次成型率的RBFNN模型训练样本拟合  
Fig. 2 Fitting of RBFNN model training samples for one-time molding rate of Astragali Radix granules

**2.7.3 前馈控制模型的验证** 将测试样本输入上述构建的RBFNN模型中进行验证, 一次成型率预测值和实际值的对比见表4, 实际值与预测值曲线对比见图3。结果发现RBFNN前馈控制模型对颗粒一次成型率预测绝对误差在0.18%~2.89%, 相对误差(RE)处于0.38%~6.73%, 平均相对误差(MRE)3.42%; 表明构建的RBFNN前馈控制模型能较好地反映多糖组分(黄芪)粉体学性质, CPPs和一次成型率三者间的关系, 可用于根据新批次物料性质指导CPPs的调整优化。

表4 黄芪颗粒一次成型率预测值和实际值对比

Table 4 Comparison between predicted value and actual value of one-time molding rate of Astragali Radix granules %

样品编号	一次成型率			RE	MRE
	实际值	预测值	绝对误差		
8	26.89	28.70	1.81	6.73	3.42
13	54.13	56.12	1.99	3.68	
14	48.89	46.00	2.89	5.92	
23	48.36	50.08	1.72	3.56	
28	47.01	46.83	0.18	0.38	
41	36.79	38.30	1.51	4.10	
48	47.00	46.00	1.00	2.14	
55	26.88	27.91	1.03	3.85	
56	51.12	50.89	0.23	0.46	

注: RE=|预测值-实际值|/实际值×100%。

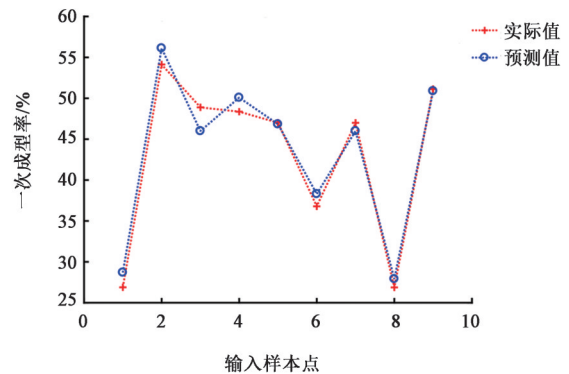


图3 黄芪颗粒一次成型率的RBFNN模型测试样本误差曲线  
Fig. 3 Error curves of RBFNN model test samples for one-time molding rate of Astragali Radix granules

**2.8 前馈控制方法的实施<sup>[7]</sup>** 前馈控制方法在中药生产领域的实施包括2个关键步骤: ①建立反映中药原料性质( $X$ ), 工艺参数( $Z$ )与质量指标( $Y$ )之间关系的前馈控制模型, 该模型以原料性质 $X_{new}$ 和预设工艺参数 $Z_{new}$ 作为输入变量, 可以用来预测质量指标 $Y$ 。②使用所建前馈控制模型指导新批次原料工艺参数的调整优化, 即建立以工艺参数 $Z_{new}$ 为决策变量的优化方法, 优化目标是使预测的质量指标与目标质量指标之间的相对偏差最小。在新批次原料生产前, 获取新批次原料性质, 在工艺参数设计空间内不断地调整预设工艺参数, 利用前馈控制模型计算得到CQA预测值, 对不同预设工艺参数下的CQA预测值进行分析, 选取使预测质量指标与目标质量指标最接近的工艺参数作为该物料的最佳工艺参数, 实现工艺过程的前馈控制。

### 3 讨论

在中药领域合理应用前馈控制方法, 可根据

原料性质对实际生产进行调控指导,降低原辅料性质波动带来的影响。准确可靠的模型是构建设计空间、实施前馈和反馈等高级控制基础<sup>[24]</sup>。目前,中药制药领域主要采用偏最小二乘回归(PLSR)及以PLSR为基础衍生出的方法建立模型<sup>[6-7,24]</sup>,建模方法较为单一,且实际生产变量间的关系可能呈非线性变化,产品的质量传递过程错综复杂,因此构建更为复杂的模型以探究原料属性、工艺参数、质量属性之间的关系是实现前馈控制策略的前提。人工神经网络(ANN)是机器学习中常用的方法,通过调整内部大量节点之间连接的关系处理信息,具有自动学习和总结的能力,稳定性较强,少量数据的波动不会影响模型的准确性<sup>[25]</sup>,是处理多变量非线性关系的先进算法,具有模式识别、预测评价和优化决策等能力<sup>[26]</sup>。RBFNN由于具有唯一最佳逼近的特性、无局部极小问题存在及学习过程收敛速度快的特性<sup>[27]</sup>,已被广泛应用于工程、建筑和电力系统等领域。本实验采用RBFNN构建反映粉体性质, CPPs和一次成型率之间关系的模型,不仅弥补了传统统计方法在处理输入关系复杂且内在联系呈非线性问题时面临的不足,且能将粉体性质、工艺参数巧妙结合起来,利用该前馈控制模型可以根据物料性质进行工艺参数的调整优化。

组分中药是以中医药理论为指导,遵循方剂配伍原则,由有效组分配伍而成的现代新型中药。主要有多糖、皂苷、黄酮等组分。多糖组分具有抗炎、增强免疫力、降血脂等药理活性<sup>[28]</sup>。本实验以黄芪为模型药进行研究,为多糖组分干法制粒提供参考。在干法制粒过程中,原料流动性、堆积性等物理性质对药品质量有重要影响。例如,流动性会影响制剂过程中的混合与填充,从而影响药品的含量。粉体流动性的影响因素较为复杂,实际多采用 $\alpha$ 表征流动性,但人为因素对 $\alpha$ 测定的影响较大,C和HR等也可以表征粉体的流动性,选择其中某一个作为评价指标则过于注重单一因素<sup>[29]</sup>。本实验利用PCA将测定的多个指标转化为少数几个综合指标来反映原料性质,结果更加全面客观。成型率、溶化性均是干法制粒颗粒质量的评价指标,其中成型率是中药干法制粒成败的关键<sup>[13,15]</sup>,预试验发现黄芪多糖组分干法制粒颗粒溶化时间均在2020年版《中国药典》规定范围内,因此,本实验将成型率作为颗粒的CQA。

前馈控制方法在制药领域的实施包括建立前馈控制模型和优化方法2个关键步骤<sup>[8]</sup>,本实验侧

重于构建能准确反映原料性质、工艺参数、质量属性关系的前馈控制模型,用于指导工艺参数的优化。基于QbD理念,本实验确定中药干法制粒的CPPs及CQA,构建了多糖组分干法制粒CPPs的设计空间,以约束前馈控制实施时工艺参数的调节范围,保证了生产工艺在设计空间可靠范围内变动不影响药品质量的均一稳定,同时增加工艺参数设置的灵活性。在设计空间的基础上,采用RBFNN构建了能较好反映粉体学性质、工艺参数、一次成型率间关系的前馈控制模型,可根据原料性质指导工艺参数的调整优化,以应对原辅料变化对药品质量的影响,保证颗粒质量的均一稳定,为推动中药质量由被动控制转向主动控制提供思路。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

#### [参考文献]

- [1] 张前亮,罗铮,邓雯,等. 丹参破壁饮片物理属性的质量评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(23): 145-152.
- [2] MISHRA V, THAKUR S, PATIL A, et al. Quality by design (QbD) approaches in current pharmaceutical set-up [J]. Expert Opin Drug Deliv, 2018, 15 (8): 737-758.
- [3] YU L X, AMIDON G, KHAN M A, et al. Understanding pharmaceutical quality by design [J]. AAPS J, 2014, 16(4): 771-783.
- [4] 戴胜云. 中药HPLC分析设计空间的建立与可靠性研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2016.
- [5] STOSCH M V, SCHENKENDORF R, GELDHOF G, et al. Working within the design space: do our static process characterization methods suffice? [J]. Pharmaceutics, 2020, 12(6): 562.
- [6] 严斌俊. 数据驱动的中药制药过程质量控制方法及应用研究[D]. 杭州:浙江大学, 2015.
- [7] 王晓宇,李文龙,瞿海斌. 前馈控制技术研究进展及其在中药质控中的应用展望[J]. 中草药, 2017, 48(21): 4560-4564.
- [8] 孙飞. 中药生产过程质量设计与控制方法学研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2017.
- [9] 连传运,徐冰,王秋平,等. 中药质量源于设计应用: 工艺控制策略[J]. 世界中医药, 2018, 13(3): 561-565.
- [10] ZHAO Y X, DRENNEN J K, MOHAN S, et al. Feedforward and feedback control of a pharmaceutical coating process [J]. AAPS PharmSciTech, 2019, 20(4): 157.
- [11] ARNDT O, BAGGIO R, ADAM A K, et al. Impact of

- different dry and wet granulation techniques on granule and tablet properties: a comparative study[J]. *J Pharm Sci*, 2018, 107(12):3143-3152.
- [12] CLARKE J, GAMBLE J F, JONES J W, et al. Determining the impact of roller compaction processing conditions on granule and API properties [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2020, 21(6):218.
- [13] 况弯弯, 伍振峰, 万娜, 等. 中药干法制粒的研究思路探讨: 基于干法制粒技术研究的国内外研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(15):3195-3202.
- [14] 高迪, 王亚静, 王雁雯, 等. 基于失效模式与效应分析(FMEA)的中药干法制粒贝叶斯故障诊断研究[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(24):5982-5987.
- [15] 张青铃, 罗友华, 许光辉, 等. 干法制粒工艺在中药口服固体制剂制备中的应用[J]. *中国现代中药*, 2020, 22(5):827-834.
- [16] YUAN J, SHI L, SUN W J, et al. Enabling direct compression of formulated Danshen powder by surface engineering [J]. *Powder Technol*, 2013, 241(3):211-218.
- [17] HAN X, GHOROI C, DAVÉ R. Dry coating of micronized API powders for improved dissolution of directly compacted tablets with high drug loading [J]. *Int J Pharm*, 2013, 442(1/2):74-85.
- [18] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 四部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 146.
- [19] 衡思坤, 王琛, 张自伟, 等. 环境因素对避雷器泄漏电流影响研究[J]. *电力工程技术*, 2019, 38(1):114-118.
- [20] 叶相印, 赵海宁, 王亚静, 等. 基于广义回归神经网络的中药片剂崩解时限预测[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(7):121-126.
- [21] 吴华稳. 混沌时间序列分析及在铁路货运量预测中的应用研究[D]. 北京: 中国铁道科学研究院, 2014.
- [22] 刘婧然, 马英杰, 王喆, 等. 基于RBF神经网络与BP神经网络的核桃作物需水量预测[J]. *节水灌溉*, 2013(3):16-19, 23.
- [23] 莫俊文, 吴海龙. 基于RBF人工神经网络的房屋建筑工程造价预测研究[J]. *工程造价管理*, 2018(6):15-23.
- [24] 龚行楚, 陈滕, 瞿海斌. 基于质量源于设计理念的中成药二次开发研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(6):1031-1036.
- [25] 李杰其, 胡良兵. 基于机器学习的设备预测性维护方法综述[J]. *计算机工程与应用*, 2020, 56(21):11-19.
- [26] ĐOZIĆ D J, UROŠEVIĆ B D G. Application of artificial neural networks for testing long-term energy policy targets[J]. *Energy*, 2019, 174:488-496.
- [27] ARLIANSYAH J, HARTONO Y. Trip attraction model using radial basis function neural networks [J]. *Procedia Eng*, 2015, 125:445-451.
- [28] 张玉昆, 冯月男, 孙思邈, 等. 中药不同组分在治疗血瘀证方面研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(10):220-226.
- [29] 杜焰, 冯怡, 徐德生, 等. 基于主成分分析的中药粉体流动性表征研究[J]. *中成药*, 2012, 34(7):1258-1263.

[责任编辑 刘德文]