南京中医药大学学报 2024 年 12 月第 40 卷第 12 期
J Nanjing Univ Tradit Chin Med Vol. 40 No. 12 Dec. 2024

· 中药智能化 ·

基于混料设计结合 G1-熵权法和神经网络的夏枯草开音颗粒制剂处方优化

王峥峥[1,2],汪盛华[3],章晨峰[1,2,3],闫明[1,2,3],周恩丽[1,3],肖伟[1,2,3]
(1. 中药制药过程控制与智能制造技术全国重点实验室(江苏康缘药业股份有限公司/南京中医药大学),江苏 南京 210023;2. 南京中医药大学康缘中药学院,江苏 南京 210023;3. 江苏康缘药业股份有限公司,江苏 连云港 222001)

摘要:目的 优化夏枯草开音颗粒制剂处方,并对中间体进行质量控制。**方法** 采用粉体学评价方法,测定夏枯草开音颗粒喷干粉的物理特性,建立由松装密度、振实密度、休止角、豪斯纳比等 9 个二级物理质量指标构成的物理指纹图谱,确定前期工艺的稳定性及喷干粉的质量一致性。以颗粒成型率、溶化率、吸湿率和休止角为评价指标,进行干法制粒,对夏枯草开音颗粒的辅料进行筛选;采用混料设计试验结合 G1-熵权法和神经网络法分别对所筛选的辅料配比进行优化,并对比 2 种方法,确定夏枯草开音颗粒的最佳制剂工艺。建立颗粒的物理指纹图谱,评价不同批次间颗粒质量的一致性。**结果** 9 批喷干粉的物理指纹图谱相似度大于 0.970,物理属性稳定。通过混料设计试验得到的最佳辅料配比的综合评分高于神经网络建模寻优得到的综合评分,故最终确定夏枯草开音颗粒制剂处方的药辅比为 7∶3,加入 29% 麦芽糊精和 71% 乳糖,进行干法制粒。5 批颗粒的物理指纹图谱相似度大于 0.994。**结论** 建立的中间体物理指纹图谱可用于夏枯草开音颗粒的质量过程控制,优选出的夏枯草开音颗粒制剂处方能够较好改善颗粒的物理属性,提高颗粒质量一致性。

关键词: 混料设计;干法制粒;G1-熵权法;神经网络;物理指纹图谱
中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-0482(2024)12-1404-10
DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2024.1404
引文格式: 王峥峥,汪盛华,章晨峰,等. 基于混料设计结合 G1-熵权法和神经网络的夏枯草开音颗粒制剂处方优化[J]. 南京中医药大学学报,2024,40(12):1404-1413.

Optimization of the Prescription of Xiakucao Kaiyin Granules Based on Mixture Design Combined with G1-Entropy Weight Method and Neural Network

WANG Zhengzheng[1,2], *WANG Shenghua*[3], *ZHANG Chenfeng*[1,2,3], *YAN Ming*[1,2,3], *ZHOU Enli*[1,3], *XIAO Wei*[1,2,3]
(1. State Key Laboratory on Technologies for Chinese Medicine Pharmaceutical Process Control and Intelligent Manufacture (Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Nanjing University of Chinese Medicine), Nanjing 210023, *China; 2. Kanion School of Chinese Materia Medica, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing* 210023, *China; 3. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang* 222001, *China)*

ABSTRACT: OBJECTIVE To optimize the preparation of Xiakucao Kaiyin Granules (XKG) and control the quality of its intermediates. **METHODS** The physical characteristics of spray dry powder of XKG were determined by powder evaluation method, and the physical fingerprint composed of 9 secondary physical quality indexes, such as bulk density, tap density, angle of repose and Hausner ratio, was established to determine the stability of the previous process and the quality consistency of spray dry powder. Taking the particle forming rate, dissolution rate, moisture absorption rate and angle of repose as evaluation indexes, dry granulation was carried out, and the auxiliary materials of XKG were screened. The mixture design experiment combined with G1-entropy weight method and neural network method were used to optimize the proportion of the selected excipients, and the best preparation technology of XKG was determined by comparing the two methods. The physical fingerprint of particles was established to evaluate the consistency of particle quality among different batches. **RESULTS** The similarity of physical fingerprints of 9 batches of spray dry powder was greater than 0.970, and the physical properties were stable. The comprehensive score of the best proportion of auxiliary materials obtained through the analysis of mixture design was higher than that obtained by PSO-BP neural network modeling and optimization, so it was finally determined that the proportion of medicine and auxiliary materials of XKG was 7:3 and 29% maltodextrin and 71% lactose were added for dry granulation. The similarity of physical fingerprints of five batches of granule was greater than 0.994. **CONCLUSION** The established physical fingerprint of intermediates can be used to control the quality process of XKG, and the optimized prescription of XKG can im-

收稿日期: 2024-08-30
基金项目: 国家长三角科技创新共同体联合攻关项目(2023CSJGG1700)
第一作者: 王峥峥,女,硕士研究生,E-mail:wangzz2211@163.com
通信作者: 肖伟,男,教授,中国工程院院士,主要从事中药新药研发及过程质量控制的研究,E-mail:kanionlunwen@163.com;
周恩丽,女,高级工程师,主要从事中药新药的研发,E-mail:zel315@sina.com

prove the physical properties of granules and improve the consistency of granule quality.
KEYWORDS: mixture design; dry granulation; G1-entropy weight method; neural network; Physical fingerprint

夏枯草开音颗粒源于上海市中医医院郭裕教授临床验方,处方由夏枯草、威灵仙、三棱等药味组成,具有祛痰散结,化瘀消肿的功效,可用于治疗声带水肿,声带肥厚,声带息肉[1-2],声带白斑所致的声音沙哑[3],也有助于改善 T1a 期声门型喉癌 CO_2 激光术后患者的嗓音及生活质量[4]。目前研究表明其在药理及临床方面治疗慢喉喑具有良好的治疗效果[5-6]。为扩大临床应用,更好地服务于临床,将其开发为颗粒剂。

本试验采用混料设计方法对辅料的配比进行研究,考察夏枯草开音颗粒的物理特性,采用 G1-熵权法对各指标进行综合评分优选出最佳制剂工艺,同时采用神经网络对试验范围内参数进行寻优,对 2 种方法得到的结果进行工艺验证,以期优化制剂处方。采用粉体学评价方法,建立由 5 个一级指标(堆积性、流动性、稳定性、均一性、可压性),9 个二级指标(松装密度、振实密度、休止角、豪斯纳比、吸湿性、含水量、颗粒间孔隙率、卡尔指数、均匀性)构成的物理指纹图谱,结合 SPSS 25 软件皮尔逊法进行相似度分析,评价夏枯草开音颗粒喷干粉和颗粒的物理特性,为制剂成型工艺研究及制剂质量评价提供参考。

1　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;LGP100 干法制粒机,浙江迦南科技股份有限公司;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 104 型电子天平、Mettler Toledo 204 型电子天平,瑞士梅特勒-托利多有限公司;MYP11-2 型磁力搅拌器,上海梅颖浦仪器仪表制造有限公司;B-290 小型喷雾干燥仪,瑞士步琦有限公司;TDL-5-A 型低速大容量离心机,上海安亭科学仪器厂。

1.2　试药

喷干粉自制;糊精(批号:20240214C)、微晶纤维素(批号:20230905A),曲阜市天利药用辅料有限公司;可溶性淀粉(批号:20230651),湖州展望药业有限公司;乳糖(批号:2404001),江苏道宁药业有限公司;麦芽糊精(批号:2024033151),吉林中粮生化能源销售有限公司。

2　方法和结果

2.1　夏枯草开音颗粒喷干粉及颗粒的制备

2.1.1　喷干粉制备　按照课题前期工艺考察结果,取处方药材,第 1 次加 12 倍量水煎煮 1 h,第 2、3 次加 10 倍量水煎煮 1 h,合并 3 次提取液,浓缩至相对密度为 1.10(50~60 ℃),喷雾干燥,即得。

2.1.2　颗粒制备　将喷干粉与各辅料按设计比例混合均匀,置于干法制粒机进料斗中,调整适当的制粒机参数,经前期预试验得到在下料速度 5 r·min^{-1}、输料转速 100 r·min^{-1}、压轮转速 3 r·min^{-1}、液压压力 8 MPa、整粒转速 40 r·min^{-1} 进行制粒,过筛,即得。

2.2　质量评价方法

2.2.1　成型率　取制成的颗粒称定总质量记为 m_1,参照 2020 年版《中国药典》[7] 四部通则 0982 粒度和粒度分布测定法下第二法(筛分法),收集通过一号筛且不能通过五号筛的合格颗粒称定质量记为 m_2,本试验以 3 次压制成型所收集颗粒的质量占总颗粒质量的百分比计算成型率[8]。

$$颗粒成型率 = m_2/m_1 \times 100\% \tag{1}$$

2.2.2　吸湿率(H)　将干燥的扁形称量瓶置于恒温恒湿箱,温度(25±2) ℃、湿度(75±2)%中饱和 24 h 后精密称定质量 m_3,取约 2 g 的样品精密称定质量 m_4,平铺于上述称量瓶中,将其置于恒温恒湿箱中饱和 24 h 后精密称定质量 m_5,计算吸湿率。

$$H = (m_5 - m_3 - m_4)/m_4 \times 100\% \tag{2}$$

2.2.3　含水量(HR)　参照 2020 年版《中国药典》四部通则 0832 水分测定法下第二法(烘干法)测定,将干燥的扁形称量瓶置于 105 ℃烘箱中干燥至恒重精密称定质量 m_6,取约 2 g 样品精密称定质量 m_7,平铺于上述称量瓶中,将其置于 105℃烘箱中干燥至恒重称定质量 m_8,计算含水量。

$$HR = (m_6 + m_7 - m_8)/m_7 \times 100\% \tag{3}$$

2.2.4　溶化率　参照 2020 年版《中国药典》四部通则 0104 颗粒剂项下溶化性测定及文献报道[9],取 10 g 样品精密称定质量 m_9,加热水 200 mL,搅拌 5 min,2 000 r·min^{-1} 离心 5 min,取上清液 20 mL,置于干燥至恒重的蒸发皿(m_{10})中水浴蒸干,60 ℃

下干燥至恒重称定质量 m_{11}，计算溶化率。

$$溶化率=\frac{(m_{11}-m_{10})\times 200}{m_9\times 20}\times 100\% \tag{4}$$

2.2.5　休止角(α)　使用智能粉体特性测定仪测定，点击“启动进料”按钮，向振动筛中少量多次地加入样品，样品通过筛网经出料口洒落到休止角平台上并逐渐形成锥体。当样品落满样品平台呈对称的圆锥体，且在平台周围都有样品落下时停止加料。进料完成后，仪器将自动拍摄图像并计算 α，平行测定 3 次取均值即得。

2.2.6　松装密度(Da)　采用粉体综合特性测试仪非金属松装密度测定方法。称定体积为 V 的空杯质量 m_{12}，将称重后的空杯放到接料盘上，样品经筛网、出料口落入松装密度容器中，当样品充满容器并溢出后停止加料，用刮板将容器口刮平，清除外壁黏附的样品，称定质量 m_{13}，计算 Da。

$$Da=(m_{13}-m_{12})/V \tag{5}$$

2.2.7　振实密度(Dc)　采用智能粉体特性测试仪固定体积测定方法。称定体积为 V 的空杯质量 m_{14}，将空杯与延长筒连接，组成密度振实组件，将适量样品加入其中，经 250 Hz，1 250 次振动后取下组件，将延长筒取下，用刮板将容器口刮平，清除外壁黏附的样品，称定质量 m_{15}，计算 Dc。

$$Dc=(m_{15}-m_{14})/V \tag{6}$$

2.2.8　豪斯纳比(IH)　由 Da 和 Dc 计算得到。

$$IH=Dc/Da \tag{7}$$

2.2.9　卡尔指数(IC)　由 Da 和 Dc 计算得到。

$$IC=(Dc-Da)/Dc \tag{8}$$

2.2.10　颗粒间孔隙率(Ie)　由 Da 和 Dc 计算得到。

$$Ie=(Dc-Da)/DcDa \tag{9}$$

2.2.11　均匀性(HG)　采用激光粒度分布仪测定。少量多次取待测样品置于干法分散系统的储料漏斗中，以空气为分散介质，控制遮光率为 0.2%～12%，测定样品的 HG。

2.3　多指标的组合赋权

2.3.1　G1 法主观赋权　G1 法通过确定各指标间的大小顺序，来确定权重。具体步骤如下。

步骤 1：确定四个评价指标[10]的顺序关系为：成型率(y_1)>溶化率(y_2)>吸湿率(y_3)>休止角(y_4)。

步骤 2：判断重要程度比，对重要性进行量化，确定相邻指标权重评价标度，y_{k-1}/y_k 重要程度之比为 w_{k-1}/w_k，二者比值按公式(10)计算。

$$w_{k-1}/w_k=r_k(k=m,m-1,\cdots\cdots,2) \tag{10}$$

步骤 3：确定 r_2(y_1 和 y_2)= 1.6，r_3(y_2 和 y_3)= 1.4，r_4(y_3 和 y_4)= 1.2，根据公式(11)和公式(12)计算指标的权重系数 w_k。

$$w_k=\left(1+\sum_{k=2}^{4}\prod_{i=k}^{4}ri\right)^{-1} \tag{11}$$

$$w_{k-1}=r_kw_k,k=m,m-1,\cdots\cdots,2 \tag{12}$$

2.3.2　熵权法客观赋权　熵权法用熵值来判断某个指标的离散程度，其熵值越小，指标的离散程度越大，该指标对综合评价的影响就越大[11]，具体步骤如下。

步骤 1：首先对指标进行标准化，本试验中成型率(y_1)和溶化率(y_2)其数值越大越好，为正项指标，按公式(13)进行计算；吸湿率(y_3)和休止角(y_4)其值越小越好，为负项指标，按公式(14)进行计算。

$$y_{ij}=\frac{y_j-y_{\min}}{y_{\max}-y_{\min}} \tag{13}$$

$$y_{ij}=\frac{y_{\max}-y_j}{y_{\max}-y_{\min}} \tag{14}$$

其中 y_j 为第 j 项指标值，$y_{\min}$ 为第 j 项指标最小值，$y_{\max}$ 为第 j 项指标最小值。

步骤 2：按照公式(15)、(16)计算第 j 项指标下 i 指标值的比重及熵值。

$$w_{ij}=\frac{y_{ij}}{\sum_{i=1}^{m}y_{ij}} \tag{15}$$

$$s_j=-\frac{1}{\ln_m}\sum_{i=1}^{m}w_{ij}\ln Y_{ij}\ (Y_{ij}\neq 0) \tag{16}$$

步骤 3：按照公式(17)、(18)计算指标权重系数。

$$c_j=\frac{1-s_j}{\sum_{j=1}^{n}(1-s_j)} \tag{17}$$

$$w_j=\sum_{j=1}^{n}c_jw_{ij} \tag{18}$$

2.3.3　组合权重确定　由 G1 法得到主观权重 w_1，熵权法得到的客观权重为 w_2，按照公式(19)计算综合权重。

$$w_j=w_{1j}w_{2j}/\sum_{i=1}^{m}w_{1j}w_{2j} \tag{19}$$

2.3.4　综合评分计算　综合评分 Y=成型率/最大成型率×$w_{成型率}$+溶化率/最大溶化率×$w_{溶化率}$+最小吸湿率/吸湿率×$w_{吸湿率}$+最小休止角/休止角×$w_{休止角}$。

2.4　夏枯草开音颗粒喷干粉物理指纹图谱研究

2.4.1　物理质量属性确定及标准化转化　根据粉

体学性质,选择 5 个一级指标、9 个二级指标作为评价指标,由于所测样品物理物性参数的数值和单位不同,参照文献将各参数归一化 0~10 区间内[12-13],各指标转化公式及结果见表 1。

表 1　物性参数单位、数值范围及标准化转化方法

Table 1　Physical property parameter units, value ranges and standardized conversion methods

一级指标	二级指标	符号	单位	范围	转换公式
堆积性	松装密度	Da	$g \cdot mL^{-1}$	0~1	10v
	振实密度	Dc	$g \cdot mL^{-1}$	1~2	5v
流动性	休止角	α	°	0~50	10-v/5
	豪斯纳比	IH	—	1~2	(20-10v)/2
稳定性	吸湿性	H	%	0~30	10-v/5
	干燥失重	HR	%	0~10	10-v
均一性	均匀性	HG	—	1~1	5v
可压性	颗粒间孔隙率	Ie	—	0~1	10v
	卡尔指数	IC	—	0~1	10v

2.4.2　物理指纹图谱的构建及相似度评价　照“2.1”项下方法,制备 9 批夏枯草开音颗粒喷干粉(P1~P9),其物性指标测定结果见表 2,采用 SPSS 25 软件皮尔逊相关系数法,计算各批喷干粉的相似度,再比较每批样品与对照物理指纹图谱 R 的相似度,相似度越大,其值越接近 1,表明样品质量越稳定;采用直观评价法,以各个转化后的数值为半径绘制雷达图,以 9 批夏枯草开音颗粒喷干粉的平均图谱作为对照物理指纹图谱(R),结果见图 1。

结果发现 9 批喷干粉间的物理指纹图谱相似度>0.970,与 R 的相似度均>0.991,表明夏枯草开音颗粒喷干粉各批次间物理性质相似,质量一致性较高,可以用于后续试验研究。

2.5　辅料筛选

将喷干粉与糊精分别按比例 9∶1、8∶2、7∶3 混合,照出膏率计算再以麦芽糊精、乳糖、微晶纤维素、可溶性淀粉为辅料,分别将喷干粉与不同的辅料按 7∶3 混合,每份 100 g。照“2.1”项下方法制粒,测定颗粒成型率、溶化率、吸湿率、休止角并计算综合评分。

结果见表 3,喷干粉与辅料比例为 9∶1 时,胚片出片不连续且有粘轮现象,制成的颗粒易吸湿,随着辅料比例增加胚片出片和粘轮现象有所改善,药辅比为 7∶3 时制粒情况最佳,相比于药辅比为 8∶2 时,其颗粒成型率高且吸湿性小,参考综合评分结果优选 7∶3 为最佳药辅比;不同种类的辅料对颗粒的吸湿性与流动性的改善相差不大,乳糖、微晶纤维素为辅料时可提高颗粒成型率,但微晶纤维素制成的颗粒的溶化率较差,可溶性淀粉会降低成型率及溶化率,同时参考综合评分情况,结果表明麦芽糊精和乳糖作为辅料可以提高颗粒质量,故考虑选择糊精、麦芽糊精和乳糖作为复合辅料进行混料设计。

表 2　9 批喷干粉 9 个物性指标测定数据

Table 2　Measurement data of 9 physical properties of 9 batches of spray dry powder

样品	Da/($g \cdot mL^{-1}$)	Dc/($g \cdot mL^{-1}$)	α/°	IH	H/%	HR/%	HG	Ie	IC
1	0.62	1.03	40.27	1.66	26.78	6.23	0.74	0.26	0.40
2	0.62	1.04	41.96	1.68	25.33	6.72	0.78	0.27	0.41
3	0.64	1.04	43.45	1.61	24.77	6.19	0.82	0.26	0.38
4	0.64	1.02	43.22	1.60	27.54	7.24	0.71	0.25	0.37
5	0.62	1.03	39.55	1.66	26.49	6.87	0.78	0.26	0.40
6	0.64	1.02	45.46	1.60	26.64	6.91	0.71	0.25	0.37
7	0.63	1.03	39.58	1.63	26.47	6.36	0.78	0.26	0.39
8	0.63	1.02	41.64	1.62	25.68	6.38	0.78	0.25	0.38
9	0.63	1.03	41.21	1.64	26.63	7.58	0.71	0.26	0.39

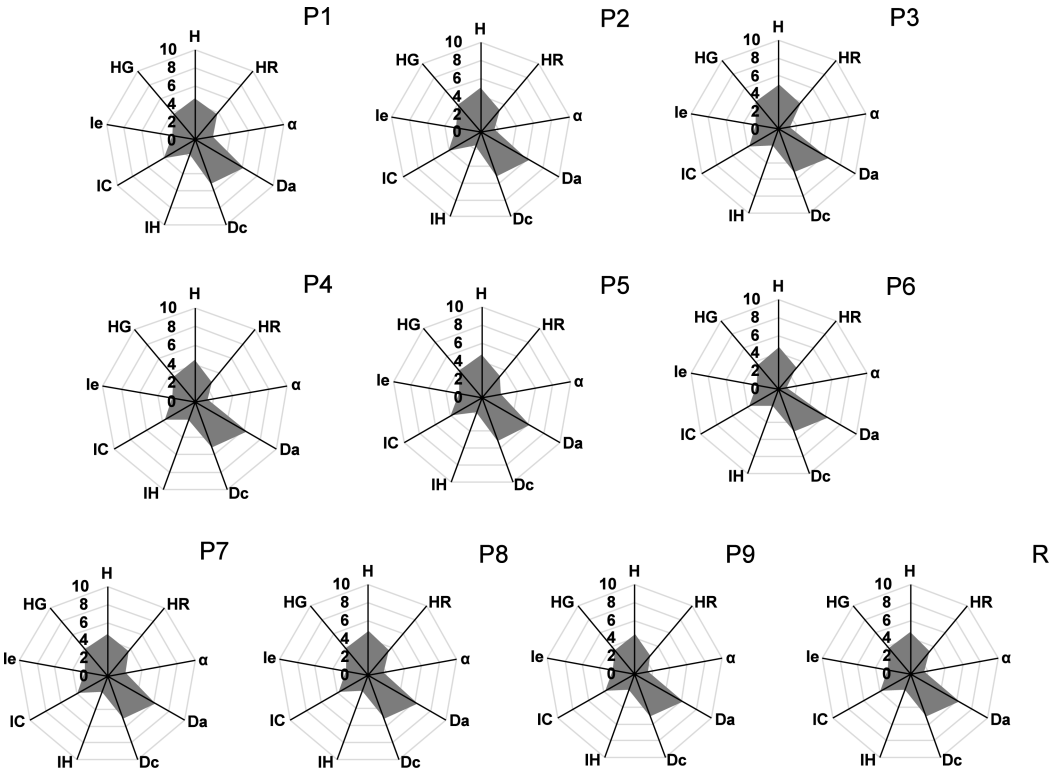

图 1　9 批喷干粉物理指纹图谱及其对照物理指纹图谱(R)

Fig. 1　Physical fingerprints of 9 batches of spray dry powder and their control physical fingerprint(R)

表 3　辅料筛选结果

Table 3　Results of auxiliary materials screening

组别	成型率/%	溶化率/%	吸湿率/%	休止角/(°)	综合评分
主药 90 g+10 g 糊精	81.89	93.53	24.86	36.674	87.81
主药 80 g+20 g 糊精	83.72	92.72	22.10	35.246	90.61
主药 70 g+30 g 糊精	85.89	91.88	19.18	35.775	93.35
主药 70 g +30 g 麦芽糊精	89.14	95.05	21.47	36.609	94.01
主药 70 g +30 g 乳糖	94.72	96.44	19.31	37.465	98.58
主药 70 g+30 g 微晶纤维素	92.73	71.23	18.51	36.416	94.12
主药 70 g+30 g 可溶性淀粉	85.37	89.67	20.71	35.614	91.72

2.6　混料设计

以糊精(A)、麦芽糊精(B)、乳糖(C)的比例为考察因素,采用 Optimal (Costom) Design 混料设计,通过 Design-Expert 13 软件设定辅料上下限,并设定辅料总和为 1,生成混料设计表生成混料设计表,分别见表 4、表 5。照“2.1”项下方法制粒,并测定颗粒成型率(y_1)、溶化率(y_2)、吸湿率(y_3)、休止角(y_4),经 G1-熵权法确定其权重系数依次为 0.490 0、0.271 4、0.094 0、0.144 6,指标权重系数计算结果见表 6,计算综合评分。

表 4　混料设计表上下限

Table 4　Mixture design table upper and lower limits

限制	A	B	C
	糊精	麦芽糊精	乳糖
下限	0	0	0
上限	1	1	1

以综合评分为指标进行二次多项式回归,回归模型显著性分析结果见表 7,建立回归方程 $Y=88.49A+91.98B+96.05C+4.01AB-3.49AC+9.88BC+70.57A^2BC-191.02AB^2C+136.04ABC^2$。模型 $P<0.001$ 表明模型具有极显著性,失拟 $P>0.05$ 表明试验误差不显著,拟合决定系数 $R^2=0.973\ 1$,调整决

定系数 $R^2=0.942\ 4$,差值为 0.030 7,表明该模型的实测值与预测值误差较小,可用于对夏枯草开音颗粒的混料设计进行分析和预测。交互项 BC 的 $P<0.01$,表明麦芽糊精与乳糖之间有较强交互作用。等高线及 3D 响应面图见图 2。

表 5　混料设计结果

Table 5　The results of mixture design

序号	A	B	C	y_1/%	y_2/%	y_3/%	y_4/(°)	综合评分
1	0.500	0.000	0.500	86.99	85.57	16.87	35.712	91.62
2	0.500	0.000	0.500	86.75	85.33	16.93	36.159	91.23
3	0.000	0.000	1.000	93.91	93.63	17.51	37.908	96.32
4	0.167	0.667	0.167	86.43	92.66	17.89	38.505	91.80
5	0.000	1.000	0.000	87.24	93.92	20.56	36.856	92.04
6	0.500	0.500	0.000	85.85	85.76	19.12	35.191	90.23
7	0.667	0.333	0.000	86.37	89.84	18.36	36.436	91.49
8	0.000	0.000	1.000	93.49	94.41	17.69	39.273	95.78
9	0.000	0.500	0.500	94.89	95.2	18.66	37.194	96.98
10	0.000	0.500	0.500	93.10	96.95	18.24	37.402	96.66
11	0.167	0.167	0.667	94.39	94.83	17.24	40.400	96.24
12	0.500	0.000	0.500	87.49	86.03	16.15	38.705	91.34
13	0.000	0.500	0.500	93.66	96.07	18.24	40.128	95.81
14	0.333	0.333	0.333	87.56	97.18	18.25	38.384	93.52
15	1.000	0.000	0.000	83.96	83.67	17.93	37.620	88.30
16	0.333	0.667	0.000	86.34	89.23	19.16	34.100	91.89

表 6　评价指标权重系数

Table 6　Weight coefficient of evaluation index

评价指标	$W1$	$W2$	W
成型率/%	0.409 3	0.321 6	0.490 0
溶化率/%	0.255 8	0.285 1	0.271 4
吸湿率/%	0.182 7	0.138 2	0.094 0
休止角/°	0.152 2	0.255 1	0.144 6

表 7　以综合评分为指标的混料回归模型显著性分析

Table 7　Significant analysis of mixture regression model with comprehensive score as index

来源	平方和	自由度	均方	F 值	P 值
模型	106.48	8	13.31	31.69	<0.000 1
线性	89.36	2	44.68	106.38	<0.000 1
AB	1.04	1	1.04	2.48	0.159 1
AC	1.10	1	1.10	2.61	0.150 1
BC	8.78	1	8.78	20.90	0.002 6
A^2BC	0.12	1	0.12	0.28	0.616 1
AB^2C	2.59	1	2.59	6.18	0.041 9
ABC^2	1.34	1	1.34	3.20	0.116 9
残差	2.94	7	0.42	–	–
失拟项	1.98	2	0.99	5.17	0.060 6
纯误差	0.96	5	0.19	–	–
总差	109.42	15	–	–	–

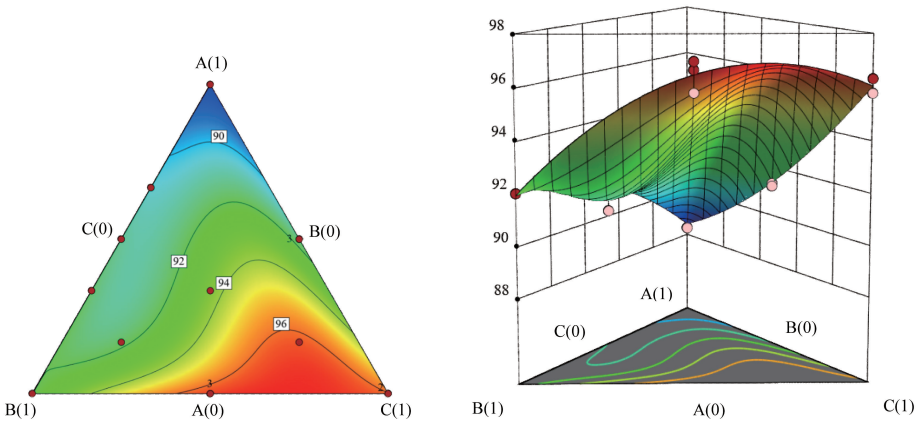

图 2　等高线及 3D 响应面图

Fig. 2　Contour line and 3D response surface diagram

利用 Design Expert 13 软件,由回归模型进行预测分析,选择综合评分,目标设定为最大,得出最佳辅料配比 A 为 0,B 为 0.294,C 为 0.706,结果见图 3,此时综合评分预测为 96.90。结合实际生产状况,最终确定辅料配比为糊精 0,麦芽糊精 29%,乳糖 71%。

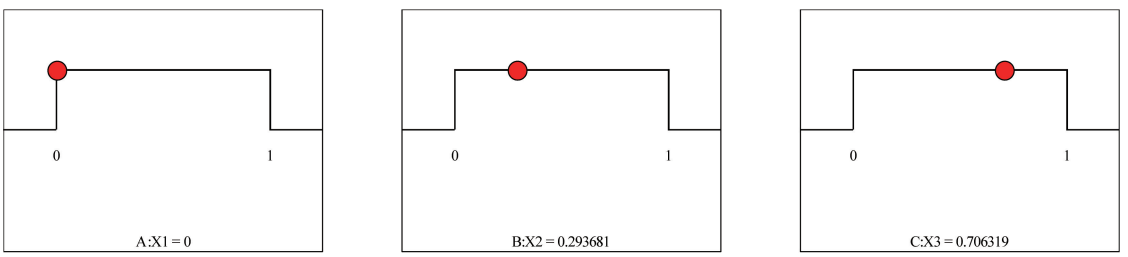

图 3　最佳配比预测

Fig. 3　Optimal ratio prediction

2.7　BP 神经网络建模及寻优

2.7.1　BP 神经网络建模　BP 是 1986 年以 Rumelhart 和 McCelland 为首的科学家提出的一种按照误差逆传播算法训练的多层前馈网络[14]。基于混料设计试验结果设定输入层为糊精、麦芽糊精及乳糖的占比,输出层为综合评分,隐层为 3,训练的总样本量为 16 组数据,选取 1~11 组数据作为训练集,占总样本量的 70%,12~16 组为测试集,占总样本量的 30%,用于测试模型的预测能力。在进行神经网络训练前,将网络的输入、输出参数分别按照公式(20)、(21)进行归一化处理,将所有数据都转化为[0,1]之间的数,消除各维数据间由于数量级差别过大造成的误差。

$$x_k = \frac{x_k - x_{\min}}{x_{\max} - x_{\min}} \tag{20}$$

$$y_k = \frac{y_k - y_{\min}}{y_{\max} - y_{\min}} \tag{21}$$

式中,$x_{\min}$,$y_{\min}$ 为样本数据中的最小值,$x_{\max}$,$y_{\max}$ 为样品数据中的最大值。设置参数网络迭代次数为 1 000,误差阈值为 0.000 001,学习率为 0.01,进行仿真预测。

2.7.2　PSO 优化神经网络　粒子群优化算法(PSO)最早是由 Kennedy 和 Eberhart 在 1995 年提出的,该算法源于对鸟类捕食行为的研究[15]。设在一个 D 维的目标搜索空间中,有 n 个粒子组成的群体 $X=(X_1,X_2,\cdots\cdots,X_n)$,其中第 i 个粒子表示为一个 D 维的向量 $X_i=[x_{i1},x_{i2},\cdots\cdots,x_{iD}]^T$,代表第 i 个粒子在 D 维搜索空间中的位置,每个粒子的位置就是一个问题的潜在解。第 i 个粒子速度为 $V_i=[V_{i1},V_{i2},\cdots\cdots,V_{iD}]^T$,个体极值为 $P_i=[P_{i1},P_{i2},\cdots\cdots,P_{iD}]^T$,种群全局极值为 $P_g=[P_{g1},P_{g2},\cdots\cdots,P_{gd}]^T$,每次迭代过程中,粒子按照公式(22)、(23)更新自身的位置与速度[16-18]。

$$V_{id}^{k+1} = \omega V_{id}^k + c_1 r_1 (P_{id}^k - X_{id}^k) + c_2 r_2 (P_{gd}^k - X_{id}^k) \tag{22}$$

$$X_{id}^k = X_{id}^{k+1} + V_{id}^{k+1} \tag{23}$$

式中,ω 为惯性权重,$d=1,2,\cdots\cdots,D$;$i=1,2,\cdots\cdots,n$;k 为迭代次数;V_{id} 为粒子速度;c_1 和 c_2 为加速度因子;r_1 和 r_2 为分布于[0,1]之间的随机数。

设置学习因子 $c_1 = c_2 = 4.494$,种群迭代次数为 50,种群规模为 5,粒子速度为[-1,1],粒子边界为[-1,1],进行仿真预测。

2.7.3　最优模型筛选　BP 和 PSO-BP 神经网络测试结果见图 4 和表 8,从 2 种模型的预测值与实测值的对比图中可以看出,BP 神经网络的预测值与实测值差距较大,PSO-BP 神经网络的预测值与实测值较为接近。平均绝对百分比误差 MAPE 和均方误差 MSE 的数值越小越好,决定系数 R^2 越接近 1 模型预测越准确。结果表明,PSO-BP 神经网络模型比单纯 BP 网络模型预测效果更好。

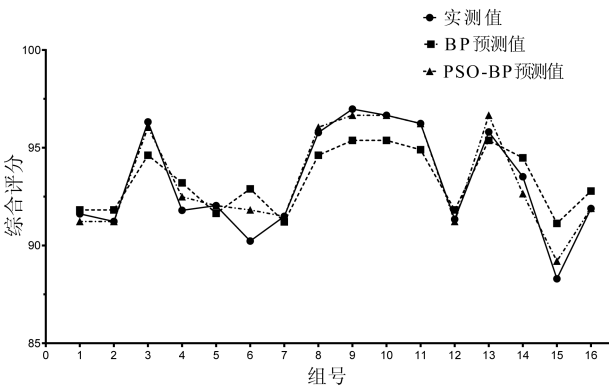

图 4　BP 和 PSO-BP 神经网络测试结果

Fig. 4　BP and PSO-BP neural network test results

2.7.4　最佳辅料配比预测　采用 Optimal (Cost-om) Design 混料设计随机生成 211 组辅料配比,通过 PSO-BP 神经网络预测得到综合评分,结果见表 9,其中综合评分最高为 96.46,辅料配比 A 为 0,B 为 0.538,C 为 0.462,结合实际生产状况,最终确定辅料配比为糊精 0%,麦芽糊精 54%,乳糖 46%。

表 8　BP 和 PSO-BP 神经网络模型训练集和测试集评价指标参数

Table 8　Evaluation index parameters of training set and test set of BP and PSO-BP neural network models

参数	BP		PSO-BP	
	训练集	测试集	训练集	测试集
MAPE	1.22	1.24	0.35	0.59
MSE	1.82	2.03	0.31	0.46
R^2	0.72	0.67	0.95	0.92

2.8　工艺验证

将由 2 种分析方法得到的最佳辅料配比分别进行验证试验,结果见表 10。结果可知,混料设计得到的最佳辅料配比的综合评分略高于 PSO-BP 神经网络预测得到的综合评分,故最终确定夏枯草开音颗粒的药辅配比为 7∶3,其中麦芽糊精与乳糖的比例分别为 29%、71%。

表 9　PSO-BP 神经网络预测结果

Table 9　Prediction results of PSO-BP neural network

序号	A	B	C	综合评分
1	0.767	0.196	0.037	88.32
2	0	0.056	0.944	95.73
3	0.021	0.284	0.695	96.14
……				
130	0.289	0.450	0.261	92.58
131	0	0.538	0.462	96.46
132	0	0	1	95.64
……				
209	0.769	0	0.231	88.07
210	0.193	0.733	0.074	92.05
211	0.431	0.036	0.533	93.18

表 10　验证试验结果

Table 10　Verification test results

分析方法	成型率/%	溶化率/%	吸湿率/%	休止角/(°)	综合评分	综合评分平均值
混料设计最佳工艺	93.56	94.27	17.60	35.126	98.60	98.83
	95.02	95.72	17.58	35.293	99.65	
	92.94	93.75	17.25	35.586	98.29	
PSO-BP 神经网络最佳工艺	92.56	93.54	18.25	36.209	98.33	98.69
	94.68	92.05	18.80	35.829	98.48	
	93.90	94.59	17.94	36.799	99.26	

2.9　夏枯草开音颗粒物理指纹图谱建立

将喷干粉与辅料按 7∶3 混合,加入 29%麦芽糊精和 71%乳糖,每份 100 g,制备 5 批夏枯草开音颗粒(K1~K5),测定其物性指标,照“2.4.1”项下方法,将指标进行标准化转化,照“2.4.2”项下方法,计算不同批次间颗粒的相似度,绘制物理指纹图谱及对照物理指纹图谱,见图 5。结果显示 5 批颗粒间的物理指纹图谱相似度>0.994,与 R 的相似度均>0.998,表明夏枯草开音颗粒各批次间物理性质相似,具有较高一致性,制剂工艺稳定可行。

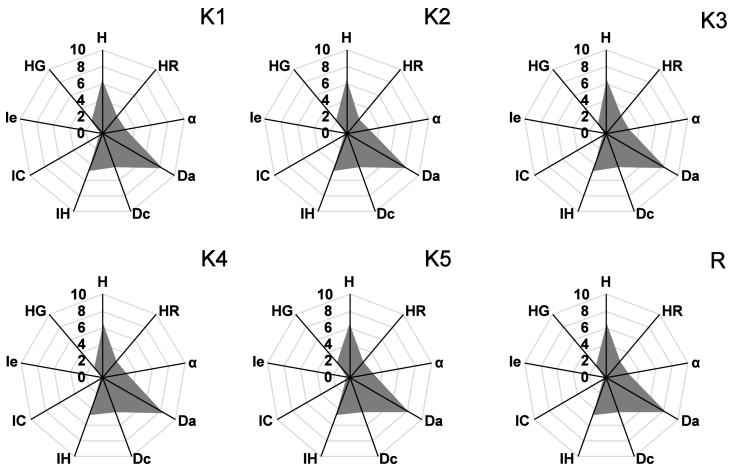

图 5　5 批颗粒物理指纹图谱及其对照物理指纹图谱(R)

Fig. 5　Physical fingerprints of 5 batches of granule and their control physical fingerprint (R)

3　讨论

干法制粒相较于传统湿法制粒,省去了制软材、干燥、整粒的步骤,可以减少热敏活性成分的损失[19]。喷干粉作为中药固体制剂的中间体,其粉体物理性质直接影响制剂成型及产品质量[20],通过建立物理指纹图谱,确定不同批次间喷干粉质量的一致性,可为后续制剂工艺开展提供质量保障。喷干粉易吸湿,制粒时易黏轮,需加入辅料来改善其流动性及可压性,进而提高颗粒质量。采用单一辅料时,虽然乳糖成型率最高,但是乳糖制成的颗粒流动性不如其他辅料,所以考虑选择制粒情况较好的糊精、麦芽糊精和乳糖为混合辅料。G1 法结果充满主观性,熵权法作为客观评价方法,有时评价结果会与实际相悖[21],G1 法与熵权法相结合同时具有主观赋权的修正性和客观赋权的稳定性,避免了主观判断对权重的影响,从而得到相对客观的指标权重[22],提高决策结果的可靠性和科学性。

近年来人工神经网络在中药研究领域有着广泛的应用,其中包括中药质量控制和中药提取工艺的优化等方面[23]。BP 神经网络是目前应用最广泛的神经网络模型之一,具有算法简单明确、计算量小、学习速度快、非线性映射能力强的特点[24],所建立的神经网络模型能通过自主学习寻找到大范围内的最优条件[25-26]。粒子群优化 BP 神经网络能增强传统神经网络的学习能力[17],试验结果表明,PSO-BP 神经网络模型预测效果更好,故采用 PSO-BP 神经网络模型结合混料设计进行寻优。

工艺验证中混料设计结合 G1-熵权法和神经网络两组试验的综合评分相近,说明神经网络预测结果良好,值得进一步深入研究。PSO-BP 神经网络预测的最佳配比评分略低于混料设计组,表明模型仍需改进;混料设计试验提供的训练集与神经网络的预测能力高度相关,增加训练集数可提高神经网络的泛化能力;预测试验中选取随机生成的 211 组预测样本具有一定局限性,试验结果限定在所设水平上,如果扩大预测样本量可能会有更优的配比出现。后续可以通过改进训练样本质量,扩大预测样本量,进而提高神经网络模型的预测精度,为辅料配比设计提供新的研究思路。

本研究采用混料设计方法,以颗粒成型率、溶化率、吸湿率和休止角为评价指标,结合 G1-熵权法计算综合评分,建立回归模型预测最佳辅料配比;同时,采用预测性能更好的 PSO-BP 神经网络对最佳辅料配比进行预测,经工艺验证比较两种方法,确定最佳制剂处方;通过构建 5 批夏枯草开音颗粒的物理指纹图谱,更全面地评价所选制剂工艺的稳定性及可行性,为夏枯草开音颗粒的中间体物理质量属性评价及制剂工艺研究提供参考。

参考文献:

[1] 郭裕, 何宗德. 开音合剂治疗声带小结型喉炎 126 例临床观察[J]. 中国中医药科技, 2003, 10(1): 55-56.
GUO Y, HE Z D. Clinical observation on 126 cases of vocal nodule laryngitis treated with Kaiyin mixture[J]. Chin J Tradit Med Sci Technol, 2003, 10(1): 55-56.

[2] 曾辉, 王丽华, 丁毅, 等. 夏枯草开音合剂治疗慢喉喑药效学研究[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2017, 25(1): 21-25.
ZENG H, WANG L H, DING Y, et al. Pharmacodynamic study of Prunella vulgaris Kaiyin mixture in the treatment of chronic laryngitis[J]. Chin J Otorhinolaryngol Integr Med, 2017, 25(1): 21-25.

[3] 李季, 张浩鹏, 薄全, 等. 夏枯草开音合剂治疗血瘀痰凝型声带白斑伴轻中度异型增生的临床观察[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2023, 31(3): 184-188, 240.
LI J, ZHANG H P, BO Q, et al. Clinical efficacy of Prunella vulgaris Kaiyin mixture in the treatment of blood stasis and sputum coagulation vocal cord leukoplakia with mild to moderate dysplasia[J]. Chin J Otorhinolaryngol Integr Med, 2023, 31(3): 184-

188, 240.
[4] 龚姝婧, 孙臻峰, 罗丹, 等. 夏枯草开音合剂改善早期喉癌激光术后嗓音及生活质量随机对照研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2024, 44(3): 290-295.
GONG S J, SUN Z F, LUO D, et al. Kaiyin mixture of Spica prunellae improves the voice and quality of life after laser surgery for early glottic laryngeal carcinoma: A randomized controlled trial [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2024, 44(3): 290-295.
[5] 郭裕, 马凤梅, 王丽华. 夏枯草开音合剂治疗慢性喉炎 40 例临床研究[J]. 河北中医, 2012, 34(3): 337-339.
GUO Y, MA F M, WANG L H. Clinical effect of Kaiyin mixture of Spica prunellae on the treatment of chronic laryngitis[J]. Hebei J Tradit Chin Med, 2012, 34(3): 337-339.
[6] 王丽华, 郭裕, 胡蓉, 等. 夏枯草开音合剂治疗慢喉喑多中心临床规范化研究[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2016, 24(4): 298-301.
WANG L H, GUO Y, HU R, et al. Multi-center clinical standardized study on the treatment of chronic laryngitis with Prunella vulgaris Kaiyin mixture[J]. Chin J Otorhinolaryngol Integr Med, 2016, 24(4): 298-301.
[7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
National Pharmacopoeia Committee. Chinese pharmacopoeia: Ⅰ [M]. Beijing: China Medical Science Press, 2020.
[8] 丁涵, 徐忠坤, 王振中, 等. 基于 AHP-CRITIC 混合加权法和 Box-Behnken 设计-响应面法优化羌芩颗粒成型工艺及其物理指纹图谱研究[J]. 中草药, 2024, 55(3): 787-797.
DING H, XU Z K, WANG Z Z, et al. Optimization of Qiangqin Granules forming process and physical fingerprinting based on AHP-CRITIC hybrid weighting method and Box-Behnken design-response surface method[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(3): 787-797.
[9] 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.
BI Y Y, LI J J, LI J W, et al. Study on preparation technology and physical fingerprint of Quhan Zhufeng Granules based on quality by design[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(19): 5891-5898.
[10] 伊博文, 李梦薇, 郑蕊, 等. 辣黄白通便复方颗粒剂处方与生产工艺研究[J]. 中成药, 2022, 44(9): 2948-2953.
YI B W, LI M W, ZHENG R, et al. Study on formula and production technology of lahuangbai Tongbian compound granules [J]. Chin Tradit Pat Med, 2022, 44(9): 2948-2953.
[11] DU Y, ZHANG Y, ZHAO X, et al. Risk evaluation of bogie system based on extension theory and entropy weight method[J]. Comput Intell Neurosci, 2014, 2014: 195752.
[12] 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.
ZHANG Y, XU B, SUN F, et al. Physical fingerprint for quality control of traditional Chinese medicine extract powders[J]. China J Chin Mater Med, 2016, 41(12): 2221-2227.
[13] 刘华兰, 石德志, 龚小文, 等. 基于混料设计的婷柳提取液喷雾干燥工艺及其物理指纹图谱研究[J]. 南京中医药大学学报, 2023, 39(9): 918-926.
LIU H L, SHI D Z, GONG X W, et al. Study on spray drying process and physical fingerprint of tingliu extract based on mixture design[J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2023, 39(9): 918-926.
[14] 沈学利, 张纪锁. 基于 BP 网络与改进的 PSO 算法的入侵检测研究[J]. 计算机工程与科学, 2010, 32(6): 34-36, 73.
SHEN X L, ZHANG J S. Reserch of intrusion detection based on the BP networks and the improved PSO algorithm[J]. Comput Eng Sci, 2010, 32(6): 34-36, 73.
[15] EBERHART R, KENNEDY J. A new optimizer using particle swarm theory[C]//MHS'95. Proceedings of the Sixth International Symposium on Micro Machine and Human Science. October 4-6, 1995, Nagoya, Japan. IEEE, 2002: 39-43.
[16] 张建科, 刘三阳, 张晓清. 改进的粒子群算法[J]. 计算机工程与设计, 2007, 28(17): 4215-4216, 4219.
ZHANG J K, LIU S Y, ZHANG X Q. Improved particle swarm optimization[J]. Comput Eng Des, 2007, 28(17): 4215-4216, 4219.
[17] 李航, 黎盛强, 周恩丽, 等. 基于神经网络优化模型的中药复方安慰剂配色模拟研究[J]. 南京中医药大学学报, 2024, 40(1): 18-25.
LI H, LI S Q, ZHOU E L, et al. Simulation study on color matching of traditional Chinese medicine compound placebo based on neural network optimization model[J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2024, 40(1): 18-25.
[18] 王小川, 史峰, 郁磊, 等. MATLAB 神经网络 43 个案例分析[M]. 北京: 北京航空航天大学出版社, 2013.
WANG X C, SHI F, YU L, et al. Analysis of 43 cases of MATLAB neural network[M]. Beijing: Beijing University of Aeronautics & Astronautics Press, 2013.
[19] 曹韩韩, 杜若飞, 冯怡, 等. 干法制粒技术在中药研究中的应用进展[J]. 中草药, 2013, 44(19): 2772-2776.
CAO H H, DU R F, FENG Y, et al. Application progress in dry granulation technology of Chinese materia Medica[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2013, 44(19): 2772-2776.
[20] 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.
ZHANG Y H, WANG Y W, SU J H, et al. Physical fingerprint of traditional Chinese medicine powders: A review[J]. J Instrum Anal, 2021, 40(1): 139-148.
[21] 王继龙, 魏舒畅, 刘永琦, 等. 基于 G1-熵权法和正交设计优选黄芪百合颗粒的提取纯化工艺[J]. 中草药, 2018, 49(3): 596-603.
WANG J L, WEI S C, LIU Y Q, et al. Optimization of extraction and purification technology for Huangqi Baihe Granules based on G1-entropy method and orthogonal design[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2018, 49(3): 596-603.
[22] 吉部肖情, 李丽, 阮婧华, 等. 正交设计和 BP 神经网络结合 G1-熵权法对比优化羌药刷格痛风颗粒水提工艺[J]. 中草药, 2022, 53(4): 1051-1058.
JI B, LI L, RUAN J H, et al. Contrast optimization of water extracting technology parameters of Shuage Tongfeng Granules based on BP neural network and orthogonal test combined with G1-entropy weight method[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(4): 1051-1058.
[23] 申明金. 人工神经网络在中药研究与生产中的应用进展[J]. 山东化工, 2016, 45(16): 50-52.
SHEN M J. Progress in application of artificial neural network in the study of traditional Chinese medicine and production [J]. Shandong Chem Ind, 2016, 45(16): 50-52.
[24] 张超, 韩丽, 杨秀梅, 等. BP 神经网络结合正交试验优化苦参方中荆芥挥发油的提取工艺[J]. 中成药, 2015, 37(1): 70-74.
ZHANG C, HAN L, YANG X M, et al. Extraction optimization for volatile oil from Schizonepetae Herba in Kushen Recipe by back propagation neural network and orthogonal design[J]. Chin Tradit Pat Med, 2015, 37(1): 70-74.
[25] 江华娟, 何瑶, 陈意, 等. BP 神经网络结合熵权法多指标优化四物汤水提工艺[J]. 中草药, 2019, 50(18): 4313-4319.
JIANG H J, HE Y, CHEN Y, et al. Multi-index optimization of water extraction process of Siwu Decoction by BP neural network combined with entropy weight method [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(18): 4313-4319.
[26] 虞立, 何昱, 金伟锋, 等. 数学模型在中药研究方面的应用进展[J]. 中草药, 2014, 45(14): 2106-2110.
YU L, HE Y, JIN W F, et al. Application of mathematical models in research of Chinese materia medica [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2014, 45(14): 2106-2110.

(编辑:董宇)