

羧甲基纤维素钠质量一致性评价及性能参数智能可视化研究

张孝娜^{1,2#}, 孙会敏^{2#*}, 王 珏², 杨 锐², 张雪梅³, 刘万卉³, 丁嘉信³,
戴传云^{4*}, 孙考祥^{1,3*}

(1. 烟台大学, 新型制剂与生物技术药物研究山东省高校协同创新中心, 分子药理和药物评价教育部重点实验室(烟台大学), 山东 烟台 264005; 2. 中国食品药品检定研究院, 国家药品监督管理局药用辅料质量研究与评价重点实验室, 北京 100050; 3. 山东绿叶制药有限公司, 长效和靶向制剂国家重点实验室, 山东 烟台 264003; 4. 重庆科技学院生物与制药工程技术研究院, 重庆 401331)

摘要: 本文通过物理指纹图谱、多元分析方法评价不同来源羧甲基纤维素钠质量一致性, 用R语言可视化功能探索了其性能参数之间的内在联系, 并绘制自变量与粉体流动性的等高线图, 求得设计空间。通过物理指纹图谱及多元分析方法, 发现不同来源的羧甲基纤维素钠粉体学性质存在差异, 其含水量、松密度及振实密度对流动性影响较大。运用R智能可视化分析得出样品流动性与填充性呈正相关, 与可压性呈负相关, 且具有统计学意义($P < 0.01$)。在休止角为 $30^\circ \sim 40^\circ$ 时, 确定了合适的设计空间, 即 $5.092\% < \text{含水量} < 7.006\%$ 、 $0.560\text{ g}\cdot\text{cm}^{-3} < \text{松密度} < 0.579\text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ 、 $0.646\text{ g}\cdot\text{cm}^{-3} < \text{振实密度} < 0.816\text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ 。结果表明, 运用物理指纹图谱、多元分析及可视化方法对药用辅料质量一致性进行评价是科学可行的, 为辅料生产、质量评价及仿制药处方开发提供了新的思路。

关键词: 羧甲基纤维素钠; 质量评价; 指纹图谱; 多元分析法; 数据可视化

中图分类号: R943 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2020)08-1923-09

Quality consistency evaluation and intelligent visualization of performance parameters of carboxymethylcellulose sodium

ZHANG Xiao-na^{1,2#}, SUN Hui-min^{2#*}, WANG Jue², YANG Rui², ZHANG Xue-mei³, LIU Wan-hui³,
DING Jia-xin³, DAI Chuan-yun^{4*}, SUN Kao-xiang^{1,3*}

(1. Key Laboratory of Molecular Pharmacology and Drug Evaluation (Yantai University), Ministry of Education, Collaborative Innovation Center of Advanced Drug Delivery System and Biotech Drugs in Universities of Shandong, Yantai University, Yantai 264005, China; 2. NMPA Key Laboratory for Quality Research and Evaluation of Pharmaceutical Excipients, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China; 3. State Key Laboratory of Long-Acting and Targeting Drug Delivery System, Shandong Luye Pharmaceutical Co., Ltd., Yantai 264003, China; 4. Institute of Biotechnology and Pharmaceutical Engineering Technology, Chongqing University of Science and Technology, Chongqing 401331, China)

Abstract: In this study, physical fingerprint and multivariate statistical analysis was applied to characterize the quality consistency of different sources of carboxymethylcellulose sodium, and the visualization of R language was used to explore the intrinsic correlation on its performances, and we drew contour maps between independent variables and flowability of powder to find the design space. Through the physical fingerprint and multivariate

收稿日期: 2019-11-04; 修回日期: 2019-12-16.

基金项目: 国家科技重大新药创制专项 (2017ZX09101-001-006).

#并列第一作者.

*通讯作者 Tel: 86-10-67095721, E-mail: sunhm@126.com;

Tel: 18660093859, E-mail: sunkaoxiang@luye.com;

Tel: 86-23-65022210, E-mail: cydai@126.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2019-0866

statistical analysis, it was found that there were differences in the powder properties of carboxymethylcellulose sodium from different sources, and its moisture content, bulk density and tapped density have a great influence on the fluidity. The fillability was positively correlated with flowability, both negatively correlated with compressibility by R intelligent visualization analysis, which was statistically significant ($P < 0.01$). When the angle of repose is $30^\circ - 40^\circ$, the appropriate design space was found as $5.092\ 2\% < \text{moisture content} < 7.006\ 7\%$, $0.560\ 2\ \text{g}\cdot\text{cm}^{-3} < \text{bulk density} < 0.579\ 9\ \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$, and $0.646\ 3\ \text{g}\cdot\text{cm}^{-3} < \text{tapped density} < 0.816\ 5\ \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$. The results show that it is scientific and feasible to evaluate the quality consistency of pharmaceutical excipients by using the physical fingerprint, multivariate statistical analysis and visualization methods, which provides new ideas for the production and quality evaluation of excipients and the development of generic prescriptions.

Key words: carboxymethylcellulose sodium; quality evaluation; fingerprint; multivariate analysis; data visualization

《中国上市药品目录集》已收录了214个品种、361个品种规格,其中通过仿制药质量和疗效一致性评价的品种仅有26个,品种规格仅为43个。2019年国务院办公厅关于印发国家组织药品集中采购和使用试点方案的通知中提出^[1]: ① 国家组织药品带量采购,实施4+7试点,有效降低药品价格和企业交易成本; ② 从通过质量和疗效一致性评价的仿制药对应的通用名药品中遴选试点品种。在新形势下,中国仿制药企业必然会通过控制原料、改进工艺和变更药用辅料(药用辅料规格、级别变更;用量变更;同一功能药用辅料品种变更;增加或删除某种功能辅料)来降低生产成本满足集中采购价格挑战。

传统上辅料被认为是“惰性载体”(非活性载体),但实际上辅料并不完全是惰性的,很多辅料与原料药(active pharmaceutical ingredients, API)的相互作用会影响药品的安全性和有效性^[2],而且可能占总制剂质量的1%~99%^[3]。因此辅料对制剂质量的影响具有重要意义。辅料质量的一致性不仅能获得质量稳定的最终产品,而且对药物的成功开发和生产也至关重要。羧甲基纤维素钠(carboxymethylcellulose sodium, carmellosum natricum, carmellose sodium, CMC-Na)是当今世界上使用范围最广、用量最大的纤维素醚类之一,具有很高的生物相容性、生物降解性和较低的免疫原性^[4,5],常作为固体制剂的黏合剂和液体制剂的助悬、增稠及增黏剂,也可以作为成膜材料和水溶性基质,在缓控释制剂中常作为缓释骨架片和缓释药物膜剂材料。其中作为片剂黏合剂用量为1.0%~6.0%,薄膜包衣材料用量为2%~5%,凝胶剂用量为3.0%~6.0%,口服液用量为0.1%~1%,注射液用量为0.05%~0.75%,乳化剂用量为0.25%~1.0%^[6]。国外厂家主要有美国Ashland公司、美国DOW化学公司和韩国的Bolak公司等,国内生产厂家主要有安徽山河药用辅料有限公司、湖州展望药用辅料有限公司、聊城阿华药用辅料有限公司、

湖南尔康药用辅料有限公司及葛店人福等。但我国对CMC-Na的研究只限于很少的几方面,如滴眼剂、眼用凝胶等。生产企业对CMC-Na产品的一些粉体学性质和功能性指标均未作规定,其性质也很少详细研究。虽然市售的产品都符合国家药典要求,但是不同供应商或同一供应商的不同批次之间的质量可能存在差异。目前药用辅料粉体流动性的测定方法主要包括休止角、豪斯纳比(Hausner ratio, IH)、压缩度指数及质量流率法等^[7]。这些方法各有其优点,但缺点是仅注重单一因素,每一种方法影响因素众多。川北方程和久野方程参数可表征粉体的流动性和填充性,压力-抗张强度曲线用来表征粉体的可压性^[8],这些方法凭算法或经验获得,且存在人为测量误差,无法定量直观地预测辅料属性关系。

Suñé-Negre等^[9,10]提出的SeDeM专家系统是一种用于固体制剂处方前或处方研究的方法。该系统不仅提供了粉末直压工艺中API和辅料可压缩性的物理信息,还用于原辅料批次间质量一致性评价、同功能辅料间和同化学族辅料间鉴别等,是药用辅料质量评价的新手段。多元分析方法是研究多个自变量与因变量相互关系的统计分析方法,包括主成分(principal component analysis, PCA)和因子分析(factor analysis, FA)^[11]。PCA是一种数据降维或将多个参数指标转化为少数几个综合指标的分析方法,其核心是只考虑贡献率最大的主成分,即原始数据中的真实信息,而其他主成分被认为是噪声丢弃^[12]。R是一个用户免费、源代码开放性的软件,其编程语言和软件环境为大量复杂数据处理、分析和可视化(包括与最先进的图形技术集成)提供了便利^[13]。目前采用R语言将数据进行可视化研究已经成为热点,但是粉体学中的应用尚未广泛。数据可视化提供了一种有效的方法总结来自多个数据层次的结果,揭示总体趋势,发现关键因素,这仅靠统计学方法是无法实现的^[14]。

目前国内采用物理指纹图谱对辅料质量一致性进行评价的研究很少, 缺乏相关的基础研究, 本文借鉴中药物理指纹图谱和 SeDeM 专家系统, 评价不同来源 CMC-Na 的粉体学性质一致性; 运用 PCA 分析各参数对流动性影响的强弱程度并进行标准化分析; 运用 R 可视化功能直观地分析 CMC-Na 的流动性、可压性、填充性之间的相关性; 基于质量源于设计^[15](quality by design, QbD)“以始为终”, 即初始设计决定了药品质量的理念, 绘制了流动性与自变量的等高线图, 确定了流动性的设计空间。

材料与amp;方法

仪器 粉体综合特性测试仪 (BT-1000, 丹东百特仪器有限公司); 激光粒度仪 (Malvern 2000, Malvern Instruments 公司); ZP8 旋转式压片机 (上海天祥健台制药有限公司); 全自动硬度仪 (TBF-1000, 美国克普利公司)。

材料 CMC-Na 来源: A 国外某厂家, 批号 C182956、C171814、C175546 (编号 A-1、A-2、A-3); B 厂家, 批号 18051522、18090921、18058151、18098101、18038121、18031213 (编号 B-1、B-2、B-3、B-4、B-5、B-6); C 厂家, 批号 180708、180120、180108 (编号 C-1、C-2、C-3); D 厂家, 批号 X180902、X180903 (编号 D-1、D-2); E 厂家, 批号 20180706、20180101、20190105、20190205、20190404、20190405、20190406、20190202 (编号 E-1、E-2、E-3、E-4、E-5、E-6、E-7、E-8)。

CMC-Na 物理质量属性表征 根据粉体自身物理性质及药用功能, 将其物理质量属性分为 5 个方面, 即堆积性、流动性、均一性、可压性和稳定性, 作为粉体物理指纹图谱的一级指标。由松密度、振实密度、豪斯纳比、休止角、粒径 <50 μm 百分比、粉体粒度分布宽度、粉体粒度分布范围、颗粒间空隙率、压缩度、干燥失重及吸湿性共 11 个定量参数构成 CMC-Na 物理指纹图谱的二级指标。

CMC-Na 物理质量指标的测定方法

松密度 (bulk density, D_a) 取干燥、洁净的 100 mL 量筒, 将待测粉体缓慢加到量筒中, 用刮板将多余的料刮出, 并用毛刷将量筒外的粉扫除干净, 记录筒与粉体的总质量。连续实验 3 次, 设 3 次的平均质量为 G , 量筒重量为 G_1 , 量筒体积 $V_a=100$, 则样品 $m=G-G_1$, D_a 计算公式如下:

$$D_a = \frac{m}{V_a} \quad (1)$$

振实密度 (tapped density, D_c) 将适量样品缓慢加入振实密度组件中, 振动 8 min 后, 用刮板将密度容

器中多余的料刮出, 并用毛刷将密度容器外的粉扫除干净, 记录容器与粉体的总质量。连续测试 3 次。设 3 次的平均重量为 G , 密度容器的重量为 G_2 , 容器体积 $V_c=100$, 则样品 $m=G-G_2$, D_c 计算公式如下:

$$D_c = \frac{m}{V_c} \quad (2)$$

粒径 <50 μm 百分比 (particles < 50 μm, % Pf) 使用 Malvern 2000 激光粒度分布仪, 取适量待测粉末, 置于干法进样器中, 背景及样品扫描时间为 12 s, 分散气压为 0.3 MPa, 振动进样速度 70%, 折光率为 0.5%~2.0%, 折射率为 1.45, 计算粒径小于 50 μm 粉末所占的百分比。

粉体粒度分布宽度 (size distribution width, span) 使用激光粒度仪 2000 测定粉体粒度分布宽度。

粉体粒度分布范围 (size distribution range, width)^[16] 使用激光粒度仪 2000 测定颗粒 D_{10} 、 D_{50} 和 D_{90} 并计算 width:

$$\text{Width} = D_{90} - D_{10} \quad (3)$$

豪斯纳比 (Hausner ratio, IH)^[17] 由 D_a 和 D_c 计算而得, 公式如下:

$$\text{IH} = \frac{D_a}{D_c} \quad (4)$$

休止角 (angle of repose, AR) 从粉体综合特性仪的上方缓慢加入待测粉体, 当样品落满样品台并呈对称的圆锥体, 且在平台圆周都有粉体落下时停止加料, 测量并记录休止角 (α_1), 然后轻轻转动接料盘至 120° 和 240° 位置并测量休止角 (α_2, α_3), 将 3 个角度求平均值得 AR:

$$\text{AR} = (\alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_3)/3 \quad (5)$$

颗粒间空隙率 (inter-particle porosity, I_e)^[18] 由 D_a 和 D_c 计算而得, 公式如下:

$$I_e = \frac{D_c - D_a}{D_c \times D_a} \quad (6)$$

压缩度 (compressibility index, CI)^[19] 由 D_a 和 D_c 计算而得, 公式如下:

$$\text{CI} = \frac{D_c - D_a}{D_c} \quad (7)$$

干燥失重 (loss on drying, % HR)^[20] 取 CMC-Na 1.0 g, 在 105 °C 条件下干燥 6 h, 测定减失的重量。

吸湿性 (hygroscopicity, % H)^[21] 取干燥的具塞玻璃瓶, 于实验前一天放置于温度为 (25 ± 1) °C、相对湿度为 (80 ± 2) % 的恒温恒湿箱中, 精密称定重量 (m_1); 取供试品适量, 平铺于上述称量瓶中, 厚度一般为 1 mm, 精密称定重量 (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 后盖上瓶盖, 精密称定重量 (m_3)。%H 计算公式如下:

$$\%H = \frac{(m_3 - m_2)}{(m_2 - m_1)} \times 100\% \quad (8)$$

粉体物理质量指标的标准化变换 根据各项指标的性质,参考药用辅料手册和欧洲药典或实验方法,将各项指标的实际测定值转化为同一尺度,即1~10。具体转换方法见表1。

抗张强度 取适量待测粉体,使用9 mm平冲,在压片机上分别调节一定的压力后压片,所得片剂密封保存在干燥器中,24 h后测定片剂的硬度(f_c , kg)和尺寸(直径 d 和厚度 h , cm),利用下式计算抗张强度(tensile strength, T_s):

$$T_s = \frac{2f_c}{\pi h d} \quad (9)$$

以压力对抗张强度作图,绘制压力-抗张强度曲线,根据直线的斜率,计算 K 值。 K 值表征粉体的可压性, K 值越大,粉体的可压性越好^[22]。

川北方程 取粉体适量,缓慢加入粉体密度测定仪的量筒中,测量初体积(V_0)。将量筒装至粉体密度测定仪上,输入振动次数,待振动停止后,记录振动 n 次后体积(V_n),如此继续重复振动,计算每次振动后 V_n ,待粉体体积不再减少时,记录终体积(V_f)。

按照公式 $C=(V_0-V_n)/V_0$ 计算每次振动后体积减少度(C),以 n/C_n 对 n 作图,绘制川北方程 $n/C=n/a+1/ab$,根据直线斜率、截距,计算 a 、 $1/b$ 。 a 代表最终体积减少度,数值上等于 $n \rightarrow \infty$ 时 C 和 a 值越小,粉体流动性越好; $1/b$ 代表充填速度常数,表征粉体的充填特性, $1/b$ 越小,充填速度越大,粉体充填性越好^[22]。

久野方程 取待测粉体适量,选用9 mm平冲,在压片机上分别调节一定的压力后压片,所得片剂密封保存在干燥器中24 h,确保素片弹性完全恢复。测定不同压力下片剂厚度(h , cm)及最大压力下的片剂厚度(h_0 , cm),绘制久野方程如下,其中 P_y 代表屈服压力; A 代表方程截距; b 代表充填速度常数,表征粉体的充填特性, b 越大,充填速度越大,粉体充填性越好。

$$\text{Ln}[1/(1-(h_0/h))] = \frac{1}{P_y} P + A \quad b = \frac{1}{P_y} \quad (10)$$

数据分析 采用SPSS软件(version 22.0, IBM公司)中降维方法对所测得数据进行多元分析, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义;运用R语言可视化功能对表征羧甲基纤维素钠流动性、填充性、可压性的性能参数进行相关性分析。

结果与讨论

1 CMC-Na物理指纹图谱评价

分别测定上述样品的11个二级指标,将各个二级指标按照表1统一转化后用线段连接起来形成不规则的十一边形,以雷达图的方式定量直观地呈现CMC-Na的物理指纹图谱,结果见图1。样品的物理指纹图谱的阴影面积越大,表明样品越适合被压缩为片剂。

以D-1批次样品为例,基于各二级物理质量指标的半径值,可以分别求得一级物理质量指标的平均半径值(属性均值),结果见表2。当属性均值 >5 时,样品二级物理质量指标均较好;当属性均值 <5 时,样品二级质量指标较差,形成的阴影区域面积就越小。D-1批次样品流动性极差;堆积性和稳定性次之;均一性和可压性良好,这些信息可以直观地从物理指纹图谱中反映出来。B、C、D、E四个厂家样品的流动性较差(图1、表3),表明其休止角和豪斯纳比均较大,在压片时需要添加适量润滑剂以提高其流动性。C、D、E三个厂家样品的稳定性较差,表明其含水量较高、吸湿性较强,降低了样品流变学特性。A-1样品流动性优于其他厂家,可压性稍差(属性均值=4.97)。根据粉体流变学可知,粒子之间存在静电斥力时,可促进粉体流动,即流动性好的粉体之间存在较大的静电斥力,这可能影响了粉体的可压性^[23]。A厂家样品的堆积性优于其他厂家,即松密度、振实密度大于其他厂家,这可能与B、C、D、E厂家粉体粒度较大及颗粒内部的孔隙率较大有关。

Table 1 Limit values accepted for the physical quality indexes and standardized conversion method

Incidence factor	Parameter	Symbol	Unit	Limit value	Factor applied to v	Radius (r)
Dimensions	Bulk density	D_a	$\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$	0–1	$10 v$	0–10
	Tapped density	D_c	$\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$	0–1	$10 v$	0–10
Uniformity	Particles $< 50 \mu\text{m}$	$\%P_f$		50–0	$10 - (v/5)$	0–10
	Size distribution range	Span	–	2.6–1	$(50 - 10v)/5$	0–10
	Size distribution width	Width	μm	1 600–0	$(1 600 - v)/160$	0–10
Flowability/powder flow	Hausner ratio	IH	–	3–1	$(30 - 10v)/2$	0–10
	Angle of repose	AR	$^\circ$	50–0	$10 - (v/5)$	0–10
Compressibility	Inter-particle porosity	I_e	/	0–1.2	$10 v/1.2$	0–10
	Compressibility index	CI	%	0–50	$v/5$	0–10
Stability	Loss on drying	$\%HR$	%	10–0	$10 - v$	0–10
	Hygroscopicity	$\%H$	%	100–0	$10 - (v/10)$	0–10

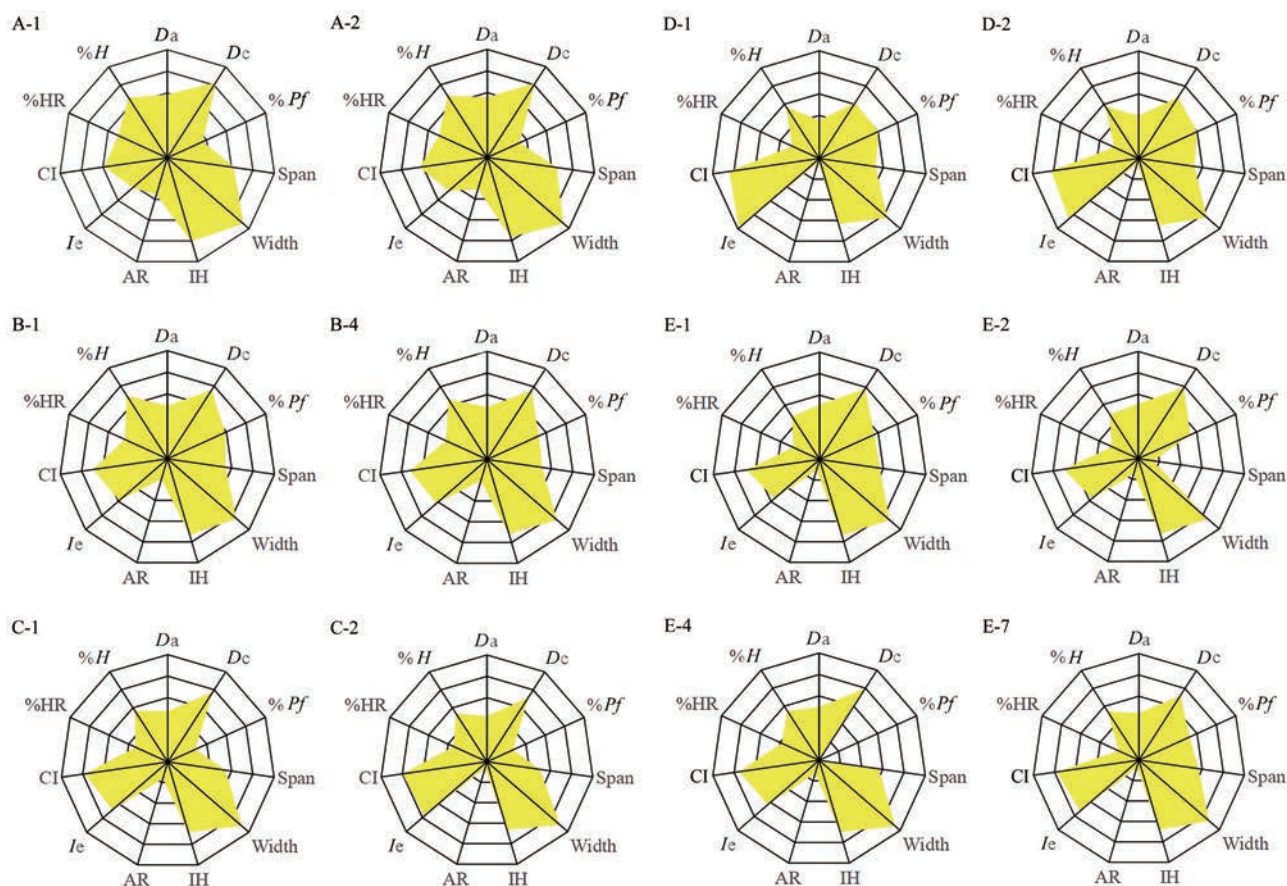


Figure 1 The physical fingerprint of carboxymethylcellulose sodium (CMC-Na). A-1, A-2: Samples from A manufacturer; B-1, B-4: Samples from B manufacturer; C-1, C-2: Samples from C manufacturer; D-1, D-2: Samples from D manufacturer; E-1, E-2, E-4, E-7: Samples from E manufacturer

Table 2 Results of indexes contained in the D-1 batch of sample

Parameter	Value (v)	r	Mean incidence
Da	0.356	3.57	4.87
Dc	0.617	6.17	
%Pf	19.770	6.05	6.58
Span	2.360	5.28	
Width	255.797	8.40	3.35
IH	1.732	6.34	
AR	48.230	0.35	9.16
Ie	1.185	9.88	
CI	42.230	8.45	4.23
%HR	7.230	2.77	
%H	43.150	5.69	

2 相似度分析

基于物理指纹图谱,运用夹角余弦的方法从整体角度比较A、B、C、D和E厂家样品粉体及同一厂家不

同批次之间物理质量属性的相似性,相似度越接近1,说明粉体性质越接近。结果见表4,发现5个厂家的相似度在91.4%~99.9%,各个厂家样品粉体学性质存在差异,如A-1与B-1、C-1、D-1、E-2样品的相似度分别为98.20%、97.5%、91.40%和95.0%。这可能是由于不同厂家使用的原材料、制备工艺或工艺参数的不同,导致样品在流动性、均一性等指标上存在较大差异;分析E-1与E-2、E-4、E-7样品之间的相似度分别为97.60%、95.6%和99.2%,表明同一厂家不同批次样品粉体学性质并不稳定,制药公司在选择辅料时应考虑样品批间的稳定性进行考察。

3 多元分析方法分析CMC-Na的流动性

采用统计学中多元分析方法,以休止角、松密度、振实密度、含水量、吸湿性及粒径 D_{50} 可能影响CMC-

Table 3 Results of mean incidence values of the CMC-Na

Incidence factor	A-1	A-2	B-1	B-4	C-1	C-2	D-1	D-2	E-1	E-2	E-4	E-7
Dimensions	6.98	6.89	6.24	6.23	6.24	5.72	4.87	5.38	6.48	6.51	6.50	5.83
Uniformity	6.30	6.37	6.58	6.31	5.79	5.57	6.58	6.55	6.64	5.12	6.56	6.53
Flowability/powder flow	5.73	5.37	4.63	4.62	4.23	3.64	3.35	3.49	4.20	4.39	4.22	3.78
Compressibility	4.97	5.52	6.42	6.70	7.30	7.89	9.16	8.43	6.23	6.33	6.23	7.55
Stability	5.73	5.84	5.65	5.39	4.48	4.40	4.23	4.13	3.73	3.81	3.66	3.77

Table 4 Sample similarity analysis results of various manufacturers

	A-1	A-2	B-1	B-4	C-1	C-2	D-1	D-2	E-1	E-2	E-4	E-7
A-1	1	0.999	0.982	0.982	0.975	0.956	0.914	0.934	0.973	0.95	0.965	0.955
A-2	0.999	1	0.985	0.986	0.983	0.967	0.927	0.944	0.976	0.95	0.974	0.963
B-1	0.982	0.985	1	0.999	0.983	0.974	0.966	0.978	0.99	0.973	0.953	0.985
B-4	0.982	0.986	0.999	1	0.989	0.982	0.97	0.982	0.991	0.977	0.962	0.0988
C-1	0.975	0.983	0.983	0.989	1	0.996	0.969	0.979	0.984	0.967	0.989	0.989
C-2	0.956	0.967	0.974	0.982	0.996	1	0.979	0.984	0.977	0.963	0.985	0.989
D-1	0.914	0.927	0.966	0.97	0.969	0.979	1	0.997	0.966	0.95	0.93	0.988
D-2	0.934	0.944	0.978	0.982	0.979	0.984	0.997	1	0.981	0.964	0.942	0.996
E-1	0.973	0.976	0.99	0.991	0.984	0.977	0.966	0.981	1	0.976	0.956	0.992
E-2	0.95	0.95	0.973	0.977	0.967	0.963	0.95	0.964	0.976	1	0.936	0.97
E-4	0.965	0.974	0.953	0.962	0.989	0.985	0.93	0.942	0.956	0.936	1	0.959
E-7	0.955	0.963	0.985	0.988	0.989	0.989	0.988	0.996	0.992	0.97	0.959	1

Na流动性的参数作为自变量,通过SPSS软件对数据分析得到各参数相关系数矩阵(表5),又通过PCA得到各主成分的荷载图、贡献率及累积贡献率(图2)等,分析各个参数对CMC-Na流动性的影响程度。由表5可知,休止角与含水量呈正相关,与松密度、振实密度呈负相关,且相关系数较大($P<0.05$),表明CMC-Na含水量越高,休止角越大,流动性越差;松密度、振实密度越大,休止角越小,流动性越好。由图2可以看出,6个主成分中,前两个主成分特征值大于1,累积方差贡献率达到95.617%,6个主成分累积贡献率为100%,使用新的低纬度变量代替原始高纬度变量可以客观反映各参数对CMC-Na流动性的影响强度^[24]。将处理后的数据绘制主成分分析二维图(图3),发现含水量、休止角对第1主成分有较大的正面影响,吸湿性、粒径 D_{50} 有正面影响,松密度、振实密度有较大的负影响;吸湿性对第2主成分有较大的正影响,松密度、振实密度其有正影响,粒径 D_{50} 对其有较大的负影响,其余参数影响较小。

4 CMC-Na的流动性、填充性及可压性的相关性分析

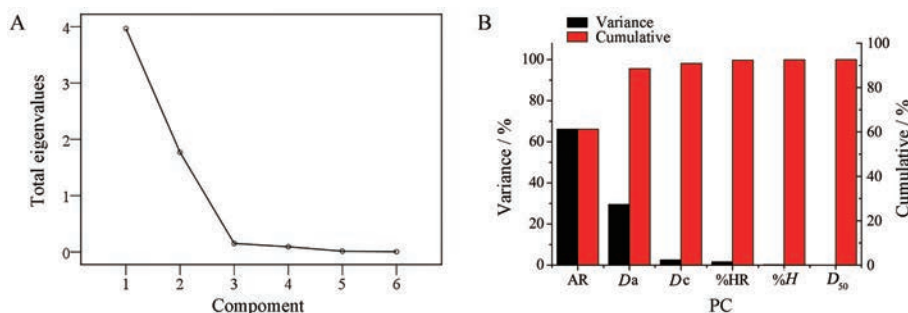
在制剂生产中,辅料的流动性、填充性和可压性是常用的参数,不同的制剂对其性能参数要求也不同。如何智能化地将辅料性能参数之间的内在联系表达出

Table 5 The correlation coefficient matrix of individual component ($P<0.05$)

Parameter	AR	Da	Dc	%HR	%H	D_{50}
AR	1.000	-0.876*	-0.674*	0.880*	0.614*	0.255*
Da	-0.876*	1.000	0.929*	-0.914*	-0.386*	-0.535*
Dc	-0.674*	0.929*	1.000	-0.766*	-0.089*	-0.742*
%HR	0.880*	-0.914*	-0.766*	1.000	0.575*	0.327*
%H	0.614*	-0.386*	-0.089*	0.575*	1.000	-0.547*
D_{50}	0.255*	-0.535*	-0.742*	0.327*	-0.547*	1.000

来,并通过某种参数预测其他的性能参数或预测其他辅料性能参数内在联系,是制剂处方开发和工艺研究急需解决的问题。

本实验用川北方程参数a表征CMC-Na的流动性,久野方程参数b表征CMC-Na的填充性,压力-抗张强度曲线方程斜率K表征CMC-Na的可压性。运用R语言对表征CMC-Na流动性、填充性及可压性的参数进行了相关性分析,并将结果进行了可视化(图4)。由图4可以直观地看出,休止角与豪斯纳比、参数a呈正相关,而且相关系数接近1,说明表征粉体流动性的3种方法结果基本一致;参数b与休止角、豪斯纳比及参数a呈负相关,说明休止角越小,其b值越大,表明CMC-Na的流动性与填充性呈正相关,即粉体的流动性越好,其填充性也越好;斜率K与颗粒间空隙率、卡尔指数呈正相关,即这3个指标在表征可压性方面结

**Figure 2** Principal component (PC) feature value of all materials (A); the individual component eigenvalues (B)

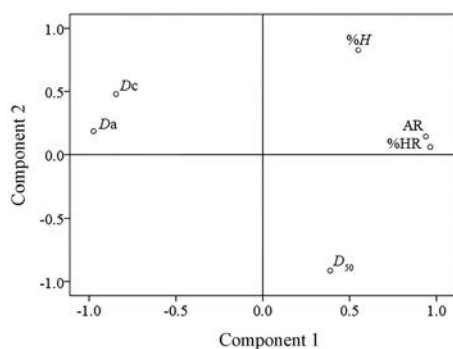


Figure 3 Score plot from component of all material properties

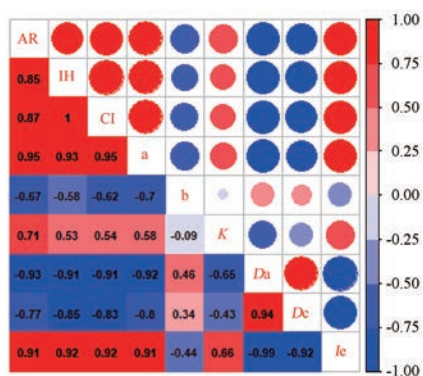


Figure 4 Correlation visualization of the flowability, fillability, compressibility of CMC-Na ($P < 0.01$). a: Parameter a; b: Parameter b; K: Slope K

果是一致的, 且与休止角、豪斯纳比及参数 a 呈正相关, 说明 CMC-Na 的休止角越小, 斜率 K 越小, 即粉体可压性越差, 表明 CMC-Na 的流动性与可压性呈负相

关, 即 CMC-Na 的流动性越好, 可压性反而较差, 这一结果与上述物理指纹图谱得出结果一致。休止角与松密度、振实密度呈负相关, 且相关系数较大, 查阅文献^[25]得知松密度会影响粉体的成型性和充填性, 松密度越小, 粉体充填性越好, 流动性也越好, 说明运用 R 语言分析粉体性能参数是科学可行的。

5 设计空间的建立

药用辅料物理质量属性的变异程度必须符合建立的质量标准或限制在一定范围内, 以满足制剂生产成型的要求, 并减少辅料变异引起的固体生产过程质量波动。根据美国药典<1174>中对流动性的描述, 粉体休止角在 $25^\circ \sim 40^\circ$ 时可满足制剂生产过程中的要求。本研究借鉴人用药物注册技术要求国际协调会 (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH) Q8 附录 II 中对设计空间的表达方式, 并基于 QbD 最终目的是找到合适的设计空间理念^[15], 绘制 CMC-Na 流动性的响应曲线及等高线, 从而控制重要变异指标的范围, 使辅料生产更加智能、可控。综合 PCA 及 R 语言分析结果, 发现 CMC-Na 流动性与其松密度、水分含量及振实密度相关性较大, 故以松密度和水分含量为自变量, 休止角为因变量绘制 CMC-Na 流动性影响曲线及等高线图; 以松密度和振实密度为自变量, 休止角为因变量绘制 CMC-Na 流动性影响曲线及等高线图 (图 5)。由图 5 中 $AR=40$ 的等高线可知, 水分含量约为 $5.092\% \sim 7.006\%$, 松密度

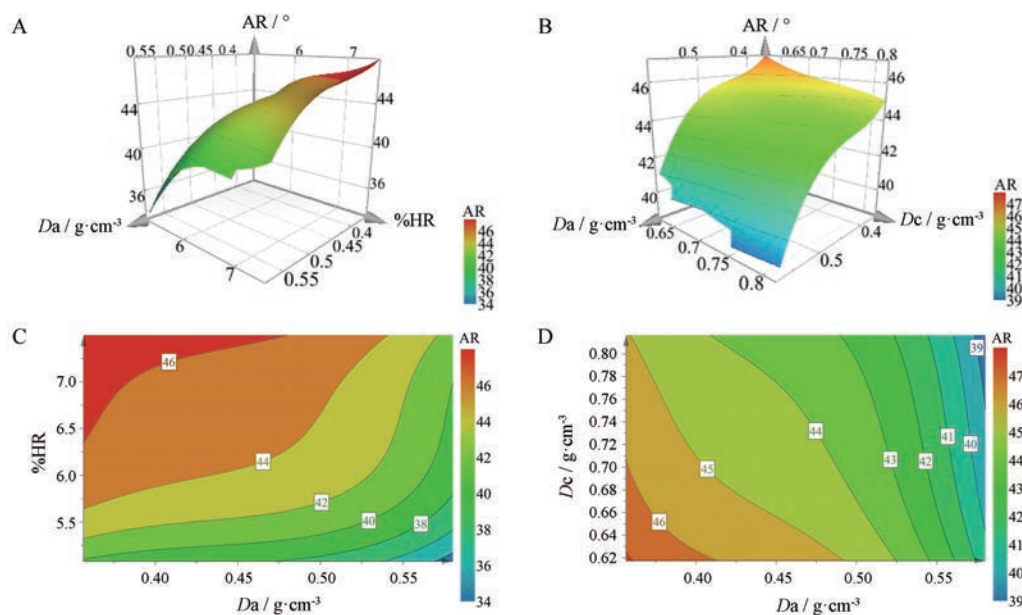


Figure 5 Response surface diagrams of fluidity, bulk density and moisture content of CMC-Na (A); response surface diagrams of fluidity, bulk density and tapped density of CMC-Na (B); contour map of fluidity, bulk density and moisture content of CMC-Na (C); contour map of fluidity, bulk density and tapped density of CMC-Na (D)

约为 $0.560\ 2\sim 0.579\ 9\ \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$, 振实密度约为 $0.646\ 3\sim 0.816\ 5\ \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$, 粉体的流动性可满足制剂生产中要求, 为进一步控制辅料的生产工艺提供依据, 使生产过程更加明确、可控。

结论

本文采用的物理指纹图谱可以定量直观地比较不同来源 CMC-Na 粉体学性质的差异, 提供了药用辅料质量评价的新方法, 达到了生产过程中对辅料进行质量控制的目标。采用多元统计分析的方法对药用辅料流动性测定与表征, 改变了过去只依赖休止角等单个参数的方法, 并将影响因素通过其对流动性影响程度进行标准化分析, 可得到具体量化的数值, 对粉体流动性评价形成了客观的标准。通过 R 语言评价 CMC-Na 各性能参数之间的关系, 将一系列复杂数据可视化, 为今后研究辅料性能参数之间的内在联系提供了新的方向。采用 QbD“以始为终”的理念, 从满足粉体流动性的需求规范设计空间, 反推辅料应具备的关键质量指标, 为药用辅料生产工艺控制和优化明确目标和方向。通过测定辅料粉体性质具体指标, 可为固体制剂处方提供辅料选择, 使固体制剂处方和工艺开发从过去的“凭经验”向“科学化、量化”方向发展。

当然, 以上分析测定结果还应伴随着一组经过验证的物理模型的开发(如模型药与参比制剂溶出比较), 这些模型将辅料的物理性质和最终产品性能联系起来。药品生产企业应严格控制与辅料来源内在差异相关的批次间辅料可变性, 制造商需要在供应链中实现内置的可追溯性, 以确保对整体质量的控制。这对于保持产品的安全性、质量和一致性是必要的。

作者贡献: 孙会敏、孙考祥: 实验思路构思, 方法设计核实, 初稿的审阅和修改; 戴传云: 方法设计; 王珏: 课题项目管理及实验的资金支持; 杨锐、张雪梅、刘万卉、丁嘉信: 实验监督和领导; 张孝娜: 方法设计, 实验探究, 数据分析、整理, 实验结果可视化, 初稿撰写。

利益冲突: 作者声明没有任何利益冲突。

References

- [1] Notice of the general office of the state council on printing and distributing the pilot program for centralized drug purchase and use by national organizations [EB/OL]. China: General Office of the State Council, 2019 [2019-11-25]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2019-01/17/content_5358604.htm.
- [2] Constantinides PP, Chakraborty S, Shukla D. Considerations and recommendations on traditional and non-traditional uses excipients in oral drug products [J]. AAPS Open, 2016, 2: 1-6.
- [3] Dave VS, Saoji SD, Raut NA, et al. Excipient variability and its impact on dosage form functionality [J]. J Pharm Sci, 2015, 104: 906-915.
- [4] Kono H, Oshima K, Hashimoto H, et al. NMR characterization of sodium carboxymethyl cellulose 2: chemical shift assignment and conformation analysis of substituent groups [J]. Carbohydr Polym, 2016, 150: 241-249.
- [5] Javanbakht S, Shaabani A. Carboxymethyl cellulose-based oral delivery systems [J]. Int J Biol Macromol, 2019, 133: 21-29.
- [6] Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. Handbook of Pharmaceutical Excipients [M]. 6th ed. London: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009: 118-119.
- [7] Chen FC, Han P, Tu JS. Optimization of flowability measurement methods for microcrystalline cellulose and analysis of flowability influence factors [J]. Prog Pharm Sci (药理学进展), 2013, 37: 274-280.
- [8] Chen SJ, Zhu JB, Qi XL. Evaluation of micromeritic properties of excipients for direct compression [J]. Chin J Pharm (中国医药工业杂志), 2013, 44: 1010-1013.
- [9] Suñé-Negre JM, Pérez-Lozano P, Miñarro M, et al. Application of the SeDeM Diagram and a new mathematical equation in the design of direct compression tablet formulation [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2008, 69: 1029-1039.
- [10] Pérez P, Suñé-Negre JM, Miñarro M, et al. A new expert systems (SeDeM Diagram) for control batch powder formulation and preformulation drug products [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2006, 64: 351-359.
- [11] Wang WB, Chen XZ. Comparison of principal component analysis with factor analysis in comprehensive multiindicators scoring [J]. Stat Inf Forum (统计与信息论坛), 2006, 21: 19-22.
- [12] Chavez PF, Lebrun P, Sacré PY, et al. Optimization of a pharmaceutical tablet formulation based on a design space approach and using vibrational spectroscopy as PAT tool [J]. Int J Pharm, 2015, 486: 13-20.
- [13] R core team. R: a language and environment for statistical computing [EP/OL]. Vienna: R. Found. Stat. Comput., 1997 [2019-11-25]. <https://www.R-project.org>.
- [14] Icaý K, Liu CY, Hautaniemi S. Dynamic visualization of multi-level molecular data: the director package in R[J]. Comput Meth Prog Bio, 2018, 153: 129-136.
- [15] U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry Q8 (R2) Pharmaceutical Development[S]. U.S. Food and Drug Administration, 2009.
- [16] Cui XL, Xu B, Zhang Y, et al. Application of quality by design in granulation process for ginkgo leaf tablet (I): comprehensive characterization of granule properties [J]. China J Chin Mater Med (中国中药杂志), 2017, 42: 1037-1042.
- [17] European Directorate for Quality Medicines. European Pharmacopoeia 9.0 [S]. 9th ed. European Directorate for Quality Medicines, 2017: 362-364.

- [18] Li PC, Liu T, Zhang WW, et al. Study on preparation technology and physical fingerprint of Huanghuai tablets based on quality by designs [J]. *Chin Tradit Herb Drugs (中草药)*, 2018, 49: 1576-1582.
- [19] The United States Pharmacopeial Convention. U. S. Pharmacopeia [S]. The United States Pharmacopeial Convention Inc, USP 40-NF35, 2017, 1174: 1602-1604.
- [20] Chinese national pharmacopoeia commission. Pharmacopoeia of the Peoples Republic of China [S]. Part 4. Beijing: China Medical Science Press, 2015: 1240 .
- [21] Chinese national pharmacopoeia commission. Pharmacopoeia of the Peoples Republic of China [S]. Part 4. Beijing: China Medical Science Press, 2015, 9103: 378-379 .
- [22] Yang QX, Xiao Y, Lu WG, et al. Evaluation of micromeritic properties of anhydrous dicalcium phosphate for direct compression [J]. *Chin J Pharm (中国医药工业杂志)*, 2019, 50: 436-440.
- [23] Thalberg K, Berg E. Modeling dispersion of dry powders for inhalation the concepts of total fines, cohesive energy and interaction parameters [J]. *Int J Pharm*, 2012, 427: 224-233.
- [24] Du Y, Zhao LJ, Xiong YK, et al. Characterization of flowability of pharmaceutical powders based on multivariate analysis method [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2012, 47: 1231-1236.
- [25] Riepma KA, Veenstra J, de Boer AH, et al. Consolidation and compaction of powder mixtures: II. Binary mixtures of different particle size fractions of α -lactose monohydrate [J]. *Int J Pharm*, 1991, 76: 9-15.