

2208型羟丙甲纤维素功能性相关指标的考察与主成分分析

邓文斌¹, 潘昊², 李云建¹, 乔森¹, 周晓彤¹, 潘卫三^{1*}

(1. 沈阳药科大学药学院, 辽宁 沈阳 110016; 2. 辽宁大学药学院, 辽宁 沈阳 110036)

摘要: 本文以《中国药典》(2020年版)为指导,对来自进口A厂、国产S厂和国产T厂的2208型羟丙甲纤维素以及同一厂家不同批次的羟丙甲纤维素的功能性相关指标进行了表征,并通过主成分分析对羟丙甲纤维素的功能性相关指标进行全面综合评价。实验结果表明:不同厂家的羟丙甲纤维素黏度和多分散系数(D)未见显著性差异,而样品累积粒度分布百分数达50%时所对应的粒径(d_{50})、样品累积粒度分布数达90%时所对应的粒径(d_{90})、松密度(ρ_b)、振实密度(ρ_{bt})和卡尔指数等均存在显著性差异。同一厂家不同批次产品各功能性相关指标均存在批间差异,A厂羟丙甲纤维素粒径的批间差异最大,多分散系数批间差异次于S厂,其他指标的批间差异均小于国产厂家。通过主成分分析提取出方差贡献率达89.44%的3个主成分。再通过构建综合评价模型,得到羟丙甲纤维素的综合得分排序:S厂>A厂>T厂。

关键词: 2208型羟丙甲纤维素; 药用辅料; 功能性相关指标; 主成分分析; 综合评价

中图分类号: R944 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2021)01-0314-05

Characterization and principal component analysis of functionality-related characteristics of hydroxypropyl methylcellulose type 2208

DENG Wen-bin¹, PAN Hao², LI Yun-jian¹, QIAO Sen¹, ZHOU Xiao-tong¹, PAN Wei-san^{1*}

(1. School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China;

2. School of Pharmacy, Liaoning University, Shenyang 110036, China)

Abstract: Under the guidance of Chinese Pharmacopoeia (2020 edition), the functionality-related characteristics of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) type 2208 from imported A manufacturer, domestic S manufacturer, domestic T manufacturer and different batches of the same manufacturer were characterized. The principal component analysis was used to comprehensively evaluate the functionality-related characteristics. The results were as follows: hydroxypropyl methylcellulose had no significant difference in viscosity and molecular weight distribution between different manufacturers, and there were significant differences in the cumulative particle size distribution of the sample reaches 50% (d_{50}) and 90% (d_{90}), bulk density, tap density and Carr's index. The HPMC from A manufacturer have the biggest inter-batch difference of particle size and their inter-batch difference of polydispersion coefficient is smaller than S manufacturer. Domestic manufactures have the largest inter-batch difference in other functionality-related characteristics. The three principal components were extracted by principal component analysis, and the variance contribution rate reached 89.44%, indicating that the extracted principal components can explain all the data well. By constructing a comprehensive evaluation model, the comprehensive score ranking of all HPMC samples is obtained: S manufacturer > A manufacturer > T manufacturer.

Key words: hydroxypropyl methylcellulose type 2208; pharmaceutical excipient; functionality-related characteristics; principal component analysis; comprehensive evaluation

收稿日期: 2020-07-13; 修回日期: 2020-08-27.

*通讯作者 Tel: 86-24-43520533, E-mail: ppwwss@163.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2020-1163

欧盟药品质量指导委员会率先提出了功能性辅料的概念, 初衷是定义药用辅料对制剂生产过程和药品质量的潜在作用^[1]。2020年7月, 新发布的《中国药典》(2020年版)《药用辅料功能性相关指标指导原则》中新增6种药用辅料的功能类别, 且在每个功能类别中载入了相应的理化性质并进一步完善了相应的功能机制。药物制剂中使用的药用辅料通常具有特定的功能性, 对辅料的功能性和制剂性能具有重要影响的物理化学性质, 可称为药用辅料的功能性相关指标(functionality related characteristics, FRCs)^[2,3]。例如辅料粒径变化时, 可能影响片剂的释放^[4]。选择粉体流化作用高的乳糖作为载体, 可使原料药分散更均匀, 给药剂量更加准确^[5]。不充分认识药用辅料的功能性指标就很难制备出合格制剂, 这也正是国内外制剂产品质量差异的重要原因。

目前已有许多缓控释制剂上市, 约2/3口服缓控释制剂是以羟丙甲纤维素(hydroxypropyl methylcellulose, HPMC)为主要辅料制备而成的亲水凝胶骨架片^[6,7]。随着《药用辅料功能性相关指标指导原则》的完善, 近几年来对药用辅料FRCs的研究也日益增多。Yu等^[8]通过多元分析建立了粉体流动性的综合评价指标, 为粉体流动性评价提供了较为客观的标准。卡乐康公司^[9]对几批不同来源的羟丙甲纤维素进行研究发现, 来源不同的产品对同一处方中盐酸二甲双胍的释放度有着不同的影响, 即辅料的厂家和批次不同会对制剂的缓控释性能产生较大的影响。2015年, Wang等^[10]也曾考察了HPMC的部分功能性指标, 由于早期药典尚未收录功能性相关指标的有关内容, 所以前期研究并不完善。

当HPMC K4M作为凝胶骨架材料应用时, 所考察的功能性相关指标数量较多。单一指标不能综合评价HPMC性质, 而多指标之间又存在一定的相关性导致数据分析偏差^[11,12]。主成分分析(principal component analysis, PCA)是从研究对象的多个观察指标中抽取较少几个综合指标(主成分), 且提取的主成分能反映原指标的大量信息。主成分分析的主要目的就是在力保数据丢失最少的原则下, 对变量空间进行降维处理^[13], 在减少分析指标的同时又能保留原始数据大部分的信息。

本文以黏度为4 000 mPa·s的2208型HPMC进口产品为参比, 另选两家国产辅料与其比较。结合《英国药典》、《欧洲药典》以及《中国药典》(2020年版)中药用辅料功能性相关指标的内容, 着重研究粒径、流动性、黏度、分子量分布和取代度几个功能性相关指标并通过主成分分析对国产与进口产品相关指标进行综合评价。

材料与方法

仪器与试剂 HELOS (H3313) & RODOS 干湿法激光粒度仪(德国新帕泰克公司); 单柱旋转黏度计(上海力辰公司); BT-1001 智能粉体测试仪(丹东百特公司); LC20 高效液相色谱仪(日本岛津公司); 凝胶渗透色谱(gel permeation chromatography, GPC)工作站(HW-2000)。

来自进口公司(简称A厂)、国产S厂和国产T厂各3个不同批次的黏度为4 000 mPa·s的2208型HPMC样品、聚乙二醇(色谱级, 日本TOSOH公司)。

粒径表征 使用干湿法激光粒度仪进行粒径的表征。粒度分布特征值用粒子累积分布为10%、50%、90%所对应的粒径 d_{10} 、 d_{50} 和 d_{90} 来表示, span值的公式为 $\text{span} = (d_{90} - d_{10})/d_{50}$, 一般用于判断物料粒径分布的跨度。

流动性 压缩度, 即卡尔指数(Carr's index), 是反映粉体流动性的关键指标。一般认为, Carr's index 低于20%, 表示物料流动性好; 而Carr's index 高于40%, 表示物料流动性差。使用IBT-1001 智能粉体特性测试仪测定样品的松密度(ρ_b)和振实密度(ρ_{bt}), 并计算卡尔指数, $\text{Carr's index} = (1 - \rho_b/\rho_{bt}) \times 100\%$ 。

黏度 在 20 ± 0.1 °C条件下, 测定2% (w/w) HPMC溶液的黏度。

相对分子质量的多分散性 聚合物是一系列聚合度不同的同系物的混合物, 分子量存在一定多分散性。多分散系数(D), 即重均分子量(weight-average molecular weight, M_w)与数均分子量(number average molecular weight, M_n)的比值表征高聚物分子量的分散程度, D 越接近1, 说明聚合物的分子量分布越窄^[14]。

GPC测定 GPC测定是根据化合物分子大小进行分离的一种液相色谱技术。其色谱柱由化学惰性的多孔凝胶组成。由于多孔凝胶的排阻效应, 小分子化合物会在大分子化合物洗脱之后流出色谱柱^[3]。色谱条件: TSK gel 色谱柱; 流动相: $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{ NaNO}_3$ 溶液; 流速: $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$; 检测器: RID-20 示差折光检测器; 柱温: 35 °C; 进样量: $20 \mu\text{L}$ 。样品处理方法: 将待测样品充分溶于流动相中配置成 $10 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 溶液, 并经过 $0.45 \mu\text{m}$ 的滤膜过滤。校准曲线的绘制方法: 配制 $10 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 窄分布聚乙二醇的标准样品溶液并取 $20 \mu\text{L}$ 处理后的样品进样, 以保留时间(t)对相对分子质量对数($\log M$)作图, 绘制出校准曲线。

羟丙氧基与甲氧基含量测定 参考《中国药典》(2020年版)甲氧基(methoxy)与羟丙氧基(hydroxypropoxy)含量测定法的第二法(容量法)进行羟丙氧基与甲氧基的含量测定。

数据处理软件 SPSS 22.0 进行主成分分析和单因素方差分析, $P < 0.05$ 表明组间存在显著性差异。

结果

1 粒径

所有 HPMC 粒径表征结果见表 1。单因素方差分析可知, 不同厂家产品的 d_{10} 、 d_{50} 、 d_{90} 及 span 均存在显著性差异 ($P < 0.05$)。A 厂不同批次 HPMC 的 d_{10} 、 d_{50} 、 d_{90} 和 span 的 RSD 值均大于国产 S 厂与国产 T 厂 HPMC。由此可知, 在考察的所有样品中进口 A 厂的 HPMC 上述指标的批间差异更大。

Table 1 Different manufacturers hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) particle size data sheet ($n = 3, \bar{x} \pm s$). A: The imported A manufacturer; S: The domestic S manufacturer; T: The domestic T manufacturer; d_{10} , d_{50} , d_{90} : The cumulative particle size distribution of the sample reaches 10%, 50%, 90%, respectively

Sample	$d_{10}/\mu\text{m}$	$d_{50}/\mu\text{m}$	$d_{90}/\mu\text{m}$	Span
A ₁	27.87 ± 0.13	81.54 ± 0.44	197.54 ± 3.39	2.08 ± 0.04
A ₂	27.96 ± 0.32	80.05 ± 0.95	187.96 ± 1.92	2.00 ± 0.01
A ₃	24.14 ± 0.11	73.09 ± 0.56	171.75 ± 1.24	2.04 ± 0.03
S ₁	33.93 ± 0.77	93.51 ± 3.18	180.14 ± 4.38	1.56 ± 0.04
S ₂	32.93 ± 0.29	95.89 ± 0.94	180.84 ± 2.32	1.54 ± 0.02
S ₃	33.33 ± 0.36	92.71 ± 0.33	180.49 ± 0.40	1.55 ± 0.01
T ₁	29.92 ± 0.18	101.20 ± 1.42	210.21 ± 3.59	1.78 ± 0.02
T ₂	30.05 ± 0.40	101.4 ± 1.66	212.18 ± 0.54	1.80 ± 0.04
T ₃	30.44 ± 0.44	102.7 ± 0.91	212.42 ± 1.11	1.79 ± 0.03

2 流动性

以压缩度表征 HPMC 流动性, 所有样品的 ρ_b 、 ρ_{bt} 和 Carr's index 结果列于表 2。不同厂家 HPMC 的 Carr's index 存在显著性差异。进口 A 厂产品流动性的 RSD 值最小, 因而所有样品中进口 A 厂的产品流动性的批间差异最小。

Table 2 The parameters of flowability for different samples ($n = 3, \bar{x} \pm s$). ρ_b : Bulk density; ρ_{bt} : Tap density

Sample	$\rho_b/\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	$\rho_{bt}/\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	Carr's index/%
A ₁	0.27 ± 0.01	0.45 ± 0.01	40.00 ± 0.01
A ₂	0.26 ± 0.01	0.45 ± 0.01	42.22 ± 0.02
A ₃	0.28 ± 0.01	0.46 ± 0.02	39.13 ± 0.02
S ₁	0.37 ± 0.02	0.55 ± 0.01	32.12 ± 0.02
S ₂	0.38 ± 0.02	0.55 ± 0.02	32.73 ± 0.01
S ₃	0.38 ± 0.00	0.53 ± 0.01	28.30 ± 0.01
T ₁	0.34 ± 0.01	0.50 ± 0.01	32.00 ± 0.01
T ₂	0.32 ± 0.01	0.52 ± 0.02	38.45 ± 0.02
T ₃	0.30 ± 0.00	0.45 ± 0.01	33.33 ± 0.01

3 黏度

HPMC 黏度测试结果见表 3。3 个厂家的 HPMC 黏度未见显著性差异。国产 S 厂的 HPMC 黏度的 RSD 值最大, T 厂次之。因而在所考察的几个批次的样品

Table 3 The viscosity of HPMC for different samples ($n = 3, \bar{x} \pm s$)

Sample	Viscosity/mPa·s
A ₁	3 732 ± 6.69
A ₂	3 793 ± 6.73
A ₃	3 790 ± 6.13
S ₁	3 810 ± 6.63
S ₂	4 115 ± 0.00
S ₃	3 862 ± 18.86
T ₁	3 923 ± 7.25
T ₂	3 990 ± 8.52
T ₃	3 792 ± 6.60

中, 国产 S 厂和 T 厂 HPMC 黏度的批间差异性更大。

4 相对分子质量多分散性

4.1 校正曲线的绘制 由窄分布聚乙二醇绘制的校正曲线见图 1。分子质量在 600~580 000 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ 内, 保留时间与分子质量的对数呈良好的线性关系 ($R^2 = 0.999 2$)。

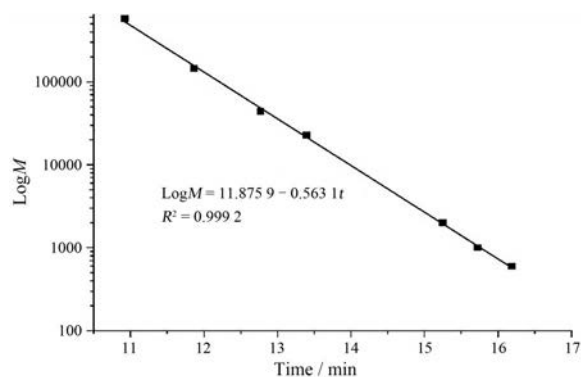


Figure 1 The calibration curve of gel permeation chromatography

4.2 精密度实验 对 A₁ 样品重复 6 次进样, 所得 M_n 、 M_w 、 D 的 RSD 分别为 1.8%、1.9% 和 0.4%, 说明仪器具有良好的精密度。

4.3 多分散系数的确定 所有 HPMC 的 M_n 、 M_w 和 D 结果见表 4。由单因素方差分析可知, 不同厂家 HPMC 相对分子质量和 D 均未见显著性差异。一般而言, 黏度是分子量高低的体现, 分子量越高, 聚合物黏度越大。本研究考察的样品的分子量不存在显著性差异, 考察的几个样品的黏度也不存在显著性差异, 这从侧面反映了测试结果的准确性。国产 S 厂的 HPMC 的 RSD 值最小, A 厂次之, T 厂的产品 RSD 值最大, 在考察的所有样品中, 国产 S 厂 HPMC 的批间差异最小, T 厂最大。

4.4 羟丙氧基与甲氧基含量测定 所有 HPMC 的羟丙氧基含量与甲氧基含量测定结果见表 5。单因素方差分析结果可知, 不同厂家 HPMC 的羟丙氧基与甲氧基含量之间均存在显著性差异, 羟丙氧基含量: A>S>T; 甲氧基含量: A>S>T, 其中 A 厂的甲氧基含量的批间差异最小, S 厂的羟丙氧基含量的批间差异最大。

Table 4 The molecular weight distribution table of HPMC ($n = 3$, $\bar{x} \pm s$). M_n : Number average molecular weight; M_w : Weight average molecular weight; D : Polydispersion coefficient

Sample	$M_n/\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$	$M_w/\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$	D
A ₁	79 034 ± 2 641	361 978 ± 4 531	4.58 ± 0.02
A ₂	70 855 ± 1 385	403 873 ± 3 698	5.70 ± 0.03
A ₃	78 068 ± 1 149	393 444 ± 4 456	5.04 ± 0.02
S ₁	69 021 ± 1 387	385 137 ± 3 246	5.58 ± 0.01
S ₂	82 152 ± 2 469	399 261 ± 2 246	4.86 ± 0.02
S ₃	65 482 ± 1 932	354 547 ± 5 675	5.41 ± 0.02
T ₁	79 310 ± 2 037	394 965 ± 3 216	4.98 ± 0.01
T ₂	62 097 ± 1 763	376 311 ± 4 015	6.06 ± 0.01
T ₃	59 596 ± 1 132	404 656 ± 2 146	6.79 ± 0.01

Table 5 Hydroxypropyl content and methoxide content of different HPMC samples ($n = 3$, $\bar{x} \pm s$)

Sample	Hydroxypropyl content/%	Methoxide content/%
A ₁	7.68 ± 0.14	21.55 ± 0.26
A ₂	7.29 ± 0.16	21.21 ± 0.14
A ₃	6.85 ± 0.14	21.75 ± 0.34
S ₁	5.30 ± 0.10	21.12 ± 0.22
S ₂	6.33 ± 0.21	21.18 ± 0.32
S ₃	6.56 ± 0.11	21.07 ± 0.19
T ₁	5.45 ± 0.13	20.06 ± 0.23
T ₂	4.92 ± 0.17	20.27 ± 0.28
T ₃	5.80 ± 0.09	20.35 ± 0.16

5 羟丙甲纤维素 FRCs 的主成分分析

5.1 相关性分析 选取各样品的 d_{50} 、 d_{90} 、 ρ_b 、 ρ_{bt} 、Carr's index、羟丙氧基含量、甲氧基含量、黏度和 D 分别标记为: X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 和 X_9 。利用 SPSS 22 对这些数据进行统计与处理, 通过对数据进行分析得出各组分的贡献率及累积贡献率 (表 6)。第一主成分贡献率达到 40%, 第二主成分贡献率达到 31.42%, 第三主成分贡献率达到 18.02%, 3 个主成分累积贡献率达 89.44%, 因而可用这 3 个主成分提取的信息概括原始指标信息^[12]。旋转矩阵得分 (表 7) 可以看出, 在第一主成分中 ρ_b 、 ρ_{bt} 、Carr's index 起主要作用, 其中 ρ_b 与其呈负相关, ρ_{bt} 和 Carr's index 与其呈正相关; 第二主成分中起主要作用的为 d_{50} 、 d_{90} 、羟丙氧基含量及甲氧基含量, 羟丙氧基和甲氧基含量与其呈负相关, d_{50} 与 d_{90} 与其呈正相关; 第三主成分中起主要作用的是黏度和 D , 黏度与其呈正相关, D 与其呈负相关。

5.2 羟丙甲纤维素 FRCs 的综合得分和排序 以 3 个主成分的方差贡献率 0.46、0.31、0.13 作为权重^[13,14], 构建 HPMC 的 FRCs 综合评价模型: $F = 0.46F_1 + 0.31F_2 + 0.13F_3$ 。HPMC 样品在第一主成分得分 F_1 、在第二主成分得分 F_2 、在第三主成分得分 F_3 , 综合评分 F 和得分排序见表 8。根据最终 F 可知, S 厂 HPMC 的 FRCs 得分高于 A 厂和 T 厂。

Table 6 The individual component eigenvalues

Component	Initial eigenvalue		
	Total	Variance/%	Cumulative/%
1	4.138	45.972	45.972
2	2.747	30.526	76.498
3	1.165	12.946	89.444
4	0.634	7.043	96.487
5	0.226	2.512	98.998
6	0.068	0.761	99.760
7	0.020	0.227	99.986
8	0.001	0.014	100.000
9	1.783E-16	1.981E-15	100.000

Table 7 Rotate component matrix. X_1 : d_{50} ; X_2 : d_{90} ; X_3 : ρ_b ; X_4 : ρ_{bt} ; X_5 : Carr's index; X_6 : Hydroxypropyl content; X_7 : Methoxide content; X_8 : Viscosity; X_9 : D

Original index	Component		
	1	2	3
X_1	0.575	0.753	0.123
X_2	-0.233	0.917	0.040
X_3	-0.875	0.008	-0.289
X_4	0.972	-0.013	0.217
X_5	0.912	0.025	0.122
X_6	-0.702	-0.627	0.192
X_7	-0.074	-0.931	0.083
X_8	0.099	0.162	0.895
X_9	-0.404	0.363	-0.785

Table 8 Factor score and rankings of different HPMC samples.

F_1 : The first principal component factor score; F_2 : The secondary principal component factor score; F_3 : The third principal component factor score; F : Synthesis score

Sample	F_1	F_2	F_3	F	Ranking
A ₁	-1.319 89	-0.618 9	0.431 45	-0.255 9	5
A ₂	-1.214 25	-0.417 3	0.024 30	-0.350 17	7
A ₃	-0.825 6	-0.984 43	0.003 32	-0.016 17	4
S ₁	1.416 89	-0.479 97	-1.968 99	0.362 772	3
S ₂	0.885 92	-0.538 99	1.507 89	0.797 449	2
S ₃	1.112 04	-0.854 05	0.708 95	0.840 735	1
T ₁	0.189 52	1.366 03	0.526 52	-0.257 56	6
T ₂	-0.398 01	1.535 98	0.018 09	-0.495 98	9
T ₃	-0.223 04	0.899 05	-0.345 46	-0.465 04	8

讨论

对 HPMC 的功能性相关指标进行全面、综合和有效的评价是一项比较复杂和比较困难的工作, 本文通过对粒径、松密度和堆密度等 FRCs 进行考察, 利用主成分分析对上述指标进行数据处理, 最终将所有的 FRCs 降维成 3 个主成分, 并建立了羟丙甲纤维素的功能性相关指标综合评价模型。国产 S 厂产品的 FRCs 综合评价分数明显高于进口参比样品, S 厂 3 个批次的 HPMC 在本研究所考察的几个功能性相关指标上性能最优。由于影响辅料质量评价的因素复杂, 若想进一步对其质量进行综合评价还需加大测试样本量, 才能为辅料的筛选提供更全面的依据。

作者贡献: 潘卫三是本课题的负责人, 提出课题思路、设计研究方案、文章修订; 邓文斌是本课题的主要执行人, 完成大量数据的表征; 潘昊、李云建、乔森负责分析实验数据; 周晓彤负责论文起草。

利益冲突: 所有作者均同意投稿且不存在与本文相关的利益冲突。

References

- [1] Yu LN, Sun HM, Yang R, et al. Development and application of functional accessories [J]. *Chin Pharm Aff (中国药事)*, 2013, 27: 78-84.
- [2] Kosir D, Ojstersek T, Baumgartner S, et al. A study of critical functionality-related characteristics of HPMC for sustained-release tablets [J]. *Pharm Dev Technol*, 2018, 23: 865-873.
- [3] National Pharmaceutical Committee. Chinese Pharmacopoeia: 2020 version (中国药典: 2020 版本) [S]. Beijing: Science Publishing Company, 2020: 539-545.
- [4] Lu YQ, Fu JP, Xiong H. Study on the effect of hydroxypropyl cellulose particle size on the release of theophylline hydrophilic matrix tablets [J]. *Chin J Pharm (中国医药工业杂志)*, 2017, 48: 208-214.
- [5] Pitchayajittipong C, Price R, Shur J, et al. Characterisation and functionality of inhalation anhydrous lactose [J]. *Int J Pharm*, 2010, 390: 134-141.
- [6] Allenspach C, Timmins P, Sharif S, et al. Characterization of a novel hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) direct compression grade excipient for pharmaceutical tablets [J]. *Int J Pharm*, 2020, 583: 119343.
- [7] Nie SF, Liu H, Liu YL, et al. Comparison of the properties of several hydrophilic gel skeleton materials [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2011, 46: 96-101.
- [8] Yu LF, Hu RF, Su D, et al. Characterizing flowability of microcrystalline cellulose and its visualizing the correlation of the performance parameters [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2018, 53: 806-811.
- [9] company Colorcon. Comparison of metformin sustained release tablets prepared by different sources of HPMC with the release of gervazide *in vitro* [J]. *Chin J Pharm (中国医药工业杂志)*, 2016, 47: 522-523.
- [10] Wang M, Wu WC, Wang CM, et al. Study on FRCs of hydroxypropyl cellulose from different manufacturers [J]. *Acad J Guangdong Coll Pharm (广东药学院学报)*, 2015, 31: 705-708.
- [11] Lin HM, Du ZF. The problems needing attention in the comprehensive evaluation of principal component analysis [J]. *Sta Res (统计研究)*, 2016, 30: 25-31.
- [12] A JY, He J, Sun RB, et al. Multivariate statistical analysis for metabolomic data: the key points in principal component analysis [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2018, 53: 929-937.
- [13] Chen JH, Xie MY, Fu BQ, et al. Principal component analysis and cluster analysis of inorganic elements in *Panax quinquefolius* [J]. *Spectrosc Spect Anal (光谱学与光谱分析)*, 2006, 26: 144-147.
- [14] Wang Y, Xu YY, Li LX, et al. Comparison and study of relative molecular weight determination methods of astragalus polysaccharides for injection [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2019, 54: 348-353.