

中药制剂过程的建模、优化与应用研究*

□李文** (天士力集团 天津 300402)

邵秀丽** (南开大学信息学院 天津 300071)

摘要:本文以中药滴剂生产过程的优化为目标,以某大型中药集团企业的滴剂生产过程为背景,为实现滴丸制剂过程数字化进行了理论与应用上的探索,其中,为制剂过程建立了多个机理模型;通过辨识建立数据模型,对生产过程进行分析,给出了相应的优化方案;对难以直接测量的滴制速度这一关键参数,提出了多种软测量算法,利用粒子群算法优化模糊控制器,构建了一个实用的滴速模糊控制系统;设计与构建了数据采集分析平台和制剂过程生产测控系统。

关键词:中药数字化 质量控制 建模与优化 研究成果

中药生产一直是具有中国特色的民族工业,但是在现代科技高速发展并已形成全球经济、全球市场的形式下,传统的实验型人工生产模式面临严重挑战。由于传统中医药系统本身存在着机理不明确、难以量化的特点,因此中药生产过程的质量控制也相应存在较大困难。目前国内的中药生产在从产品的开发、制造到最终的检验,质量考察等一系列的过程中,主观因素仍然占据着主导地位,大部分工作还主要靠人工经验,通过望(形、色)、闻(气、味)、触(硬度)等手段实现对中药生产质量的监控和评价,因此产品质量波动大,次品率较高。

中药制剂过程的质量控制数字化,就是指利用现代科学技术对中药生产制剂过程进行分析、诊断、建模,以剔除原有系统中的不合理因素,挖掘并确定

影响产品质量的关键因素并予以控制,达到优化生产的目的。^[1]本文选择以中药滴剂生产过程的优化为目标,以中药滴剂过程的建模、优化与控制为研究内容,采用控制理论与技术对滴剂过程进行理论分析,建立了多个机理模型和数据模型,并在此基础上对生产过程进行了分析并给出相应的优化方案;对难以直接测量的滴制速度这一关键参数,提出了多种软测量算法,并提出利用粒子群算法优化模糊控制器,构建了一个实用的滴速模糊控制系统、数据采集分析平台和制剂过程生产测控系统。

本文以某大型中药集团企业的滴制生产过程为背景,研究利用现代技术对滴丸制剂过程的分析、建模以及生产监控的研究过程,以改善制剂过程的质量控制水平,提高产品质量,为实现滴丸制剂过程数字化做理论与应用研究上的探索。

收稿日期:2005-08-08

修回日期:2005-11-30

* 科学技术部 863 计划项目(2003AA415220):中药企业数字化项目,负责人:李文。

** 联系人:李文,博士,研究方向:社会学,中药制剂等,E-mail:drug@tasly.com;邵秀丽,博士,研究方向:计算机仿真、算法分析、并行与分布式系统等,E-mail: shaoxl@Nankai.edu.cn。

一、数字化过程总体构思及研究路线

滴丸的生产过程主要包括两个工序：一是萃取工序，即将药材原料按一定的处方配比后，通过某种提取方式将其主要成分提取出来，浓缩成药膏，经检验合格的药膏再供给制剂工序，作为制剂工序的原料；二是制剂工序，主要完成将萃取工序提炼的药膏，通过融化滴制生成药丸。经过制剂工序以后合格产品就可以进入内外包等工序了。萃取工艺的研究本身是一个结合化工、药学、控制的专门的主题，而包装工序则与西药甚至是其它产品没有本质上的区别，因此本文不将这两方面作为主要研究内容，而将研究重点集中在滴丸制剂工艺过程的数字化上。

在制剂过程的数字化研究中，所建模型的合理与否决定着整个研究成果的应用价值。一般的系统建模方法主要包括基于数据的建模和基于机理的建模两种方式。其中基于机理的建模方式建立在对过程的物理、化学机理分析的基础上，利用一系列的已知的定理、定律和原理列写机理方程，该方法的优点在于所建模型有明确的物理意义及很强的适应性，不足之处在于其对某些工业过程，人们还难以写出它们的数学表达式，或对其中某些参数未知或不确定^[3]。基于数据的建模方式则是根据从生产过程采集的大量历史操作记录数据，利用统计、人工智能、数据挖掘等工具对数据进行分析，获取过程模型，该方式的最大的优点是无需深究过程的机理模型，只需利用现有的数据即可完成模型建立，不足之处在于，所建的模型难以反映过程的机理。

对于中药滴制剂过程而言，一个典型的特点就是机理不明确，生产过程中所发生的物理化学反应并不是很清楚。此外，由于滴丸制剂是我国中药的一个独特剂型，在国际国内不存在一个现成的标准生产线，需要企业根据各制剂特点而自行研制，制剂过程中使用的设备没有参考

标准，很难对其建立机理模型，因此基于数据的建模方法相对而言是一个比较好的选择。

针对滴丸制剂过程的上述特点，设计了以下研究路线：

1. 构建分布式数据采集和分析平台

利用此平台对制剂过程数据进行大范围，大频度的采集分析，为后续的过程建模奠定数据上的基础。

2. 利用统计分析对制剂过程参数变量进行初步分析，寻找影响质量的关键因子

由于企业具有专业的医学统计工程师，在利用统计技术对生产质量进行分析方面也具有一定的基础和经验，因此该方法在研究的初期能发挥较大作用。

3. 进行针对中药检测的过程软测量技术研究

由于制剂过程中的很多重要变量由于技术或费用的原因难以实现在线检测，给制剂过程的监控造成很大障碍。因此本研究拟通过建立软传感器的方式实现对过程变量的在线检测，参与系统实时测控。

4. 制剂过程工艺参数的优化

针对产品的质量指标建立制剂工艺参数与质量指标的关系模型，在此基础上搜索产品质量性能指标最优时所对应的工艺参数值，实现制剂过程工艺参数的优化。

5. 滴丸制剂过程的数字控制

根据上述研究成果设计制剂过程数字化方案，并逐步实施，最终实现滴丸制剂过程的数字控制。

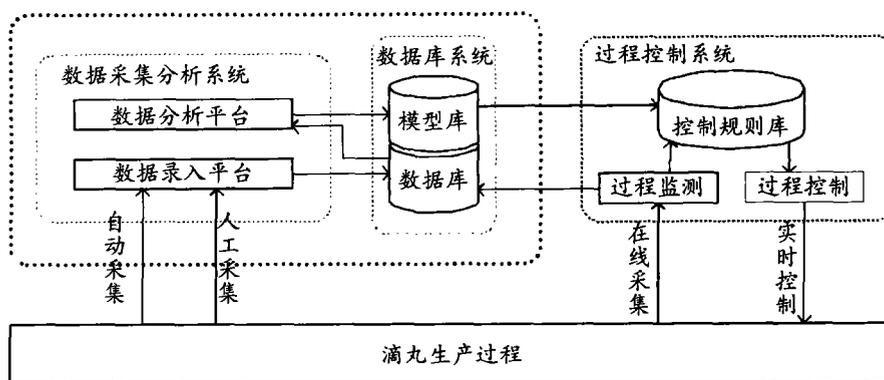


图1 滴制剂数字化过程示意图

首先对现有制剂过程进行数据采集,然后在所采集数据基础上对制剂过程进行建模和优化,并将所建模型和优化后参数以规则和模型的形式积累起来,并对制剂过程设计一系列相应的控制策略,最终实现制剂过程的质量控制数字化,如图1所示。

二、研究内容及初步成果

1. 数据采集平台的建立

数据采集以与制剂过程关系最密切的生产、质保、质检3个部门为基础,以化料-滴制-包衣工序过程为主线,在时间和空间上对制剂过程进行全流程、多工况、高频率的数据采集,并在数据采集的同时进行了一系列相应的数据分析,以分析结果为依据对数据采集的项目进行了调整以尽可能覆盖和反映整个流程的本质和特点。完成如此大规模的数据收集与分析任务靠人工记录和手工处理是难以完成的,因此需构建了基于关系数据库和协同操作的分布式数据采集平台。其数据的采集来源及流向见图2。

该平台采用VB.net与Matlab混合开发,数据库管理系统采用SQL SERVER 2000。平台充分利用了VB.net环境的分布式数据操作能力和Matlab的数据分析能力,平台界面友好,分析功能强大。此外平台还集成了一系列的数据预处理功能,包括数据的标准化、归一化、滑动平均法以及基于主元分析的降维等一系列方法。

2. 滴制剂过程机理分析建模

(1) 化料工序建模。

化料工序的主要作用是滴制工序提供足够的合格的滴制药液,因此化料工序各化料设备的化料性能、运行调度方式和生产能力决定着后续滴制工序能否足负荷的正常运转。其中化料罐的加热性能决定着药液能否在规定时间内达到预定温度;化料罐运行调度策略决定着化料工序能否不间断的向

滴制工序提供性质均一的药液,并能根据滴制工序生产负荷的变化而相应调整化料负荷,保证整个制剂过程的连续进行;而化料工序的生产能力则主要考察是否与滴制过程的生产能力相匹配,有无能力不足或能力过盛的情况。

对化料罐的考察分析,一般比较关心罐的加热性能,具体而言即化料罐的加热速度与加热效果。加热速度是指将一定重量、一定初始温度的药液加热到某一指定温度时所需时间;加热效果则是针对药液的性质而言的,即如何加热对提高滴丸的质量有益,该问题涉及的研究内容比较多,本课题暂不对其做详细讨论。

定义如下变量:

ρ :药液密度,指浸膏与基质混合且加入各种辅料后的混合物密度,由于原料各组成成分的配比是一定的,因此在同批制剂中该密度为定值且与浸膏密度具有一固定关系。

h :药液料位高度。 r :化料罐底半径,即化料罐有效储料半径。 S :化料罐底面积,与 r 存在关系 $S=\pi r^2$ 。 t :加热时间,指从开始加热到加热过程中任意时刻的时间段。 T :加热到 t 时刻的药液温度,即 $T(t)$ 。 T_0 :药液初始温度,即 t 为0时的温度 $T(0)$ 。 T_c :药液化料目标温度。 T_w :罐壁供热温度,即循环热流的温度,理想情况下为定值。 C_p 为药液比热容, T_b 为某一基准温度。

在理想状态下,单化料罐温度变化特性满足式:

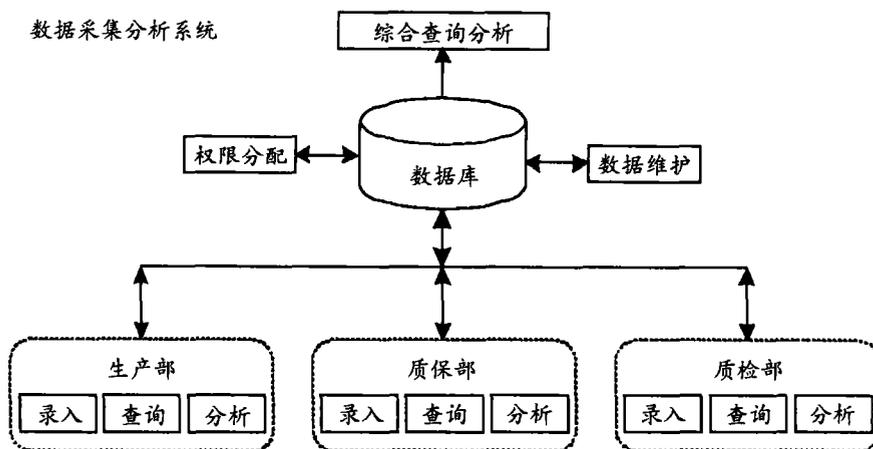


图2 数据采集平台结构示意图

$$T = T_{st} - (T_{st} - T_0) e^{-\frac{u(r+2h)}{\rho h C_p}}$$

药液从初始温度 T_0 加热到目标温度 T_c 时所需时间的表达式为:

$$t_c = \frac{\rho h C_p}{u(r+2h)} (\ln T_c - \ln T_0)$$

从任意温度 T_1 加热到任意温度 T_2 时所需时间的表达式为:

$$t_{12} = \frac{\rho h C_p}{u(r+2h)} (\ln T_2 - \ln T_1)$$

其中 $T_0 < T_1 < T_2 < T_{st}$ 。

(2) 滴制工序机理分析。

滴制工序的主要任务是将化料工序化好的药液通过滴制冷凝形成固态滴丸。大量的实验室小试文献和生产实践表明,滴丸的滴制速度是影响滴丸质量的一个重要因素,而滴丸的滴制速度则与滴制罐药液的液位及温度和粘度等有关。因此本课题将主要以滴制速度为考察对象,从机理角度对滴制速度进行研究,为后续的滴速软测量建模及控制研究做理论支持。对滴制工序进行分析有如下结论:

加料滴制速度特性:

$$v = \frac{1}{nV_d R} [q_1 R + (\rho g H_1 - q_1 R) e^{-\frac{\rho g L}{5R}}$$

$$\text{自由滴制速度特性: } v = \frac{\rho g H_h}{nV_d R} e^{-\frac{\rho g L}{5R}}$$

h : t 时刻滴制罐药液液位; S : 滴制罐底面积; ρ : 药液密度; g : 重力加速度常数; q_1 : 上料管路药液流量; R : 等效液阻; n : 单罐滴头数目; V_d : 单个滴丸体积

3. 基于统计理论的数据分析建模

滴丸含水量的部分最小二乘回归建模。

滴丸的干裂会严重影响滴丸的外观质量,还可能影响到滴丸的其他品质,因此滴丸的干裂潜伏期可衡量滴丸质量的一个重要指标。目前的分析认为滴制时成品滴丸的含水量是影响滴丸的干裂潜伏期的关键因素,因此在制剂过程中必须对滴丸含水量进行控制以达到控制滴丸的干裂度的目的。本节主要对滴丸含水量的成因及影响因素模型进行讨论,以确定滴丸含水量的主要影响因素及影响程度。

利用部分最小二乘法对上述滴丸含水量进行建模,并提取 2 个主元,所获取的部分最小二乘回归标

准化模型(即样本数据标准化后的回归模型)与还原模型(原样本数据的回归模型)分别为如下两式。标准化变量模型:

$$y = 0.27x_1 - 0.07x_2 - 0.04x_3 + 0.03x_4 + 0.43x_5 + 0.25x_6 - 0.07x_7 + 0.24x_8 - 0.1x_9$$

还原模型:

$$y = 0.85 + 0.1x_1 - 0.01x_2 - 2.54x_3 + 0.01x_4 + 0.36x_5 + 0.05x_6 - 0.01x_7 + 0.03x_8 - 0.01x_9$$

图 4 为模型对样本数据的拟合曲线对比,图 5 为相应的拟合误差曲线,其中竖虚线前为建模样本,竖虚线后为测试样本,可以看出该模型具有较好的泛化能力。

4. 基于软测量的在线检测技术研究

在中药生产过程中,有很多重要的工艺参数是难以在线获取的,比如含水、运动黏度、料液 PH 值等等,这些参数一般只能通过离线检验来获取,如果采用在线分析仪表进行检测,则存在着投资大,运行费用高的缺点,阻碍了该方法在实际中的应用。因此本研究拟采用软测量技术来实现对制剂过程的一些重要参数进行实时检测。软测量技术是指利用一系列易测变量来间接估计难测变量的技术,通常也称为软仪表技术。目前研究的软测量实现技术主要包括^[4-7]: 基于工艺机理的软测量; 基于回归分析的软测量; 基于状态估计的软测量; 基于扩展卡尔曼滤波的软测量及基于神经网络、模糊理论的智能软测量技术等。本研究根据实际参数特点,结合上述研究思路,研究基于软测量的参数实时检测和控制技术。

本课题利用不同建模原理分别构建了基于滴制

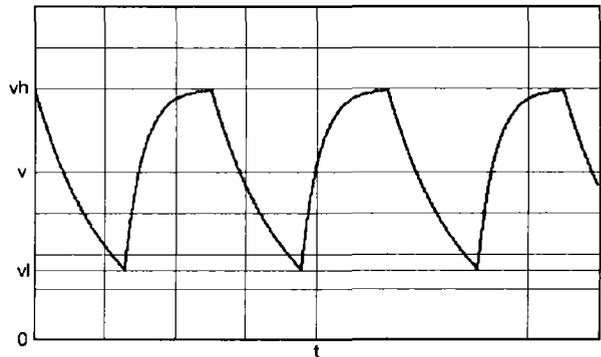


图 3 整个滴制过程滴速变化特性曲线

机理、误差补偿、线性回归及 PCA-FUZZY 等四种软测量模型,其软测量结构见图 6 所示。

目前以上研究正在开展过程中,已建立了基于液位、加热温度及滴制温度的滴速软测量神经网络模型,经测试表明该模型具有较好的预测精度,同时还在进行基质黏度,基质寿命估计测量等参数的在线检测模型研究,并取得了诸如控制滴丸含水量的最佳温度等研究成果。此外还可以从模糊控制器设计角度研究利用粒子群算法(PSO)对模糊控制器进行优化设计,在滴制剂过程滴速模糊控制系统设计

中应用该方法,利用所设计的基于误差补偿的软测量模型作为软测量仪表来构建滴速自动控制系统。

5. 基于人工智能的工艺建模及参数优化

滴丸制剂独特的制剂过程给质量控制带来很大困难,对制剂过程中的溶化温度、滴制温度、滴制速度等工艺参数的变化非常敏感,尤其是反映滴丸外观质量的指标,比如圆整度、颜色、硬度、大小,干裂度等,更容易受到上述工艺参数变化的影响。工艺参数与滴丸质量指标之间存在着很强的非线性和耦合性,很难用基于机理或统计的传统的方法建立有效的质量控制模型。

本文已利用神经网络技术建立了一个以工艺参数为输入,以滴丸成品率为输出的神经网络结构模型;该模型利用从制剂过程采集的工艺参数样本对网络进行训练,确定制剂过程工艺参数与成品率之间的多维映射关系;然后利用具有全局搜索能力的遗传算法对所建模型的输入参数空间进行寻优,搜索使成品率达到最高时所对应的工艺参数值,以此确定最佳制剂工艺参数标称值,该模型反映出的一个成品率关于滴制温度和化料温度的映射曲面,(见图 6)。

针对制剂过程工艺参数之间的强非线性和强耦合性特点,本文采用人工神经网络来建立系统模型。模型以制剂过程工艺参数为网络输入,成品率为网络输出,网络结构采用泛化能力较强的 BP 网络。由于滴丸制剂过程涉及的工艺参数种类很多,不同工艺参数对制剂成品率的影响程度也各不相同,模型的输入不可能包括所有的工艺参数项,必须选择那些对成品率影响较大且易于实施控制的量作为模型的考察对象。根据现场控制经验及前期数据分析筛选出 4 个工艺参数作为所建神经网络模型的输入,分别为化料温度、化料时间、滴制温度及冷凝温度,模型的输出为滴丸成品率。建模所需的原始数据来

表 1 滴丸含水量及其影响因子间相关系数

	x1	x2	x3	x4	x5	x6	x7	x8	x9	y
x1	1	0.15	-0.44	-0.33	0.62	0.36	0.36	0.50	0.23	0.65
x2		1	-0.10	-0.50	0.11	0.41	0.55	0.46	0.58	0.16
x3			1	0.14	-0.30	-0.28	-0.22	-0.24	-0.16	-0.36
x4				1	-0.14	-0.29	-0.43	-0.43	-0.43	-0.20
x5					1	0.37	0.20	0.43	0.20	0.76
x6						1	0.57	0.44	0.28	0.49
x7							1	0.46	0.45	0.28
x8								1	0.57	0.57
x9									1	0.30
y										1

x1:浸膏含水量; x2:浸膏出膏率; x3:浸膏密度; x4:浸膏含量; x5:药液含水量; x6:化料目标温度; x7:储料温度; x8:滴制药液温度; x9:滴制速度; y:滴丸含水量

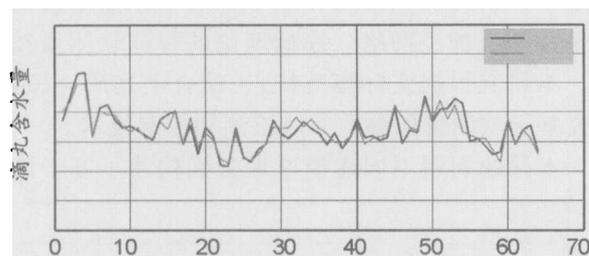


图 4 滴丸含水量 PLS 模型拟合效果对比

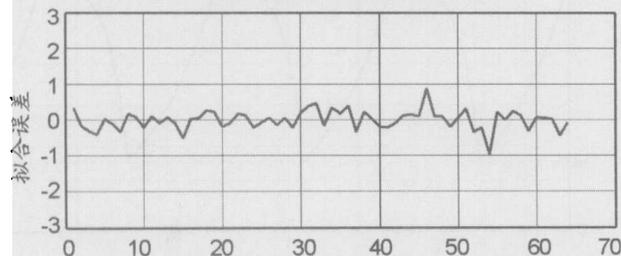


图 5 滴丸含水量 PLS 模型拟合残差对比

源于滴制生产线的 100 多个生产批次, 每个批次包含多个数据样本。所有用于网络训练的数据都规范到[0,1]之间, 因此下文所涉及到的模型输入输出变量都是 0-1 规范化后的数据。

所设计的 BP 网络具有一个输入层, 一个隐层及一个输出层。输入层由 4 个节点组成, 输入变量分别为化料温度, 化料时间, 滴制温度及冷凝温度; 输出层为单节点, 输出变量为滴丸成品率; 对于隐层神经元数目的确定。本文通过逐渐增加隐层节点数的方法对网络进行训练, 直到测试误差不再有明显的减少为止, 最后确定隐层结点数为 6, 此时网络的训练误差和测试误差都比较理想。所设计模型的网络结构如图 7 所示, 其中隐层激励函数 f_1 为双曲函数, 输出层激励函数 f_2 为 S 型函数。

通过对输入输出映射曲面进行寻优, 可搜索到最优工况点, 利用该优化后的参数进行生产试制, 检验结果证明其制剂成品率明显优于未优化参数时的成品率, 表明该模型是较为合理的, 目前该模型还在进一步的改进过程中。

除上述模型, 本研究还针对其他质量参数指标建立了一系列的智能理论模型, 在此不再一一列举。

6. 数字测控系统的初步建立

根据本研究的进度并结合生产制造的需求, 滴丸制剂过程的数字化改造也在逐步开展。目前的测控系统以测为主, 以控为辅。通过加装各种测量仪表, 不但有利于提高生产过程的安全性能和工作效率, 也能及时将数据采集的工作从人工转移到自动, 提高所采数据的质与量。系统控制方面目前还主要集中于设备的启停、逻辑控制及超限保护等方面。随

着数据分析与建模工作的进一步深入, 测控系统也将不断得到完善, 向流程的全数字化逐渐靠拢(见图 8)。

三、结 论

本文以大型中药生产企业的滴制生产线数字化过程为例, 讨论了中药数字化过程的必要性以及中药制剂数字化过程的研究路线及实现方法等, 由于所研究的对象为实际的制剂过程, 因此能捕捉到很

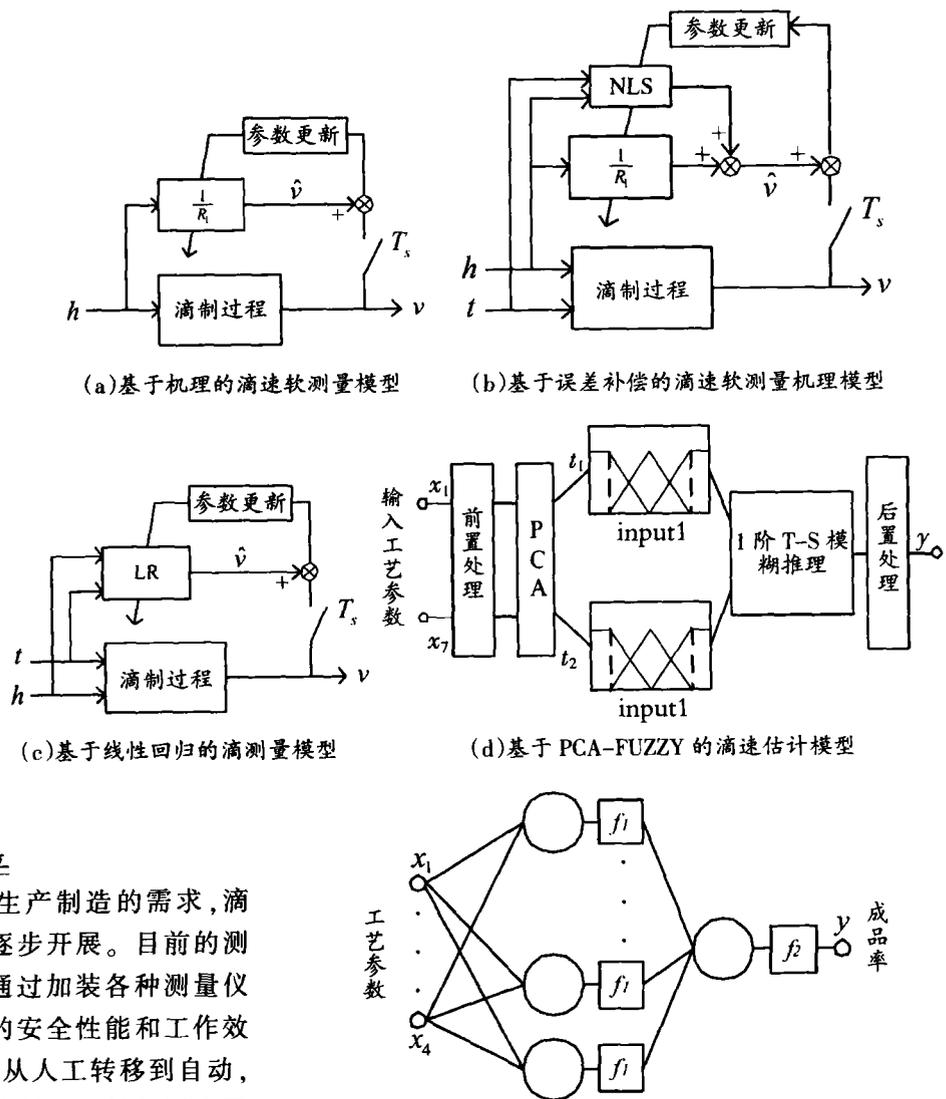


图 7 制剂工艺过程神经网络模型结构图

多在实验室小试或中试中难以遇到但往往是关键性的问题,这实际上也是本课题的特点所在。本课题的研究方法和研究对象都不同于药剂学类的相关课题,后者的研究对象一般为实验室小试装置,研究方法多采用滴制实验,因此所获取研究成果的实用性也具有了很大的差别。

参考文献

- 1 元英进,刘明言,等. 中药现代化生产关键技术. 北京: 化学工业出版社, 2002.
- 2 张善玉,李凤龙,等. 滴丸在中药制剂中的应用. 延边医学院学报, 1996, 19(1): 59-62.
- 3 徐博文. 过程建模与优化. 化工自动化及仪表, 1997, 24 (5): 52-55.
- 4 李海青. 软测量技术原理及应用. 化学工业出版社, 北京: 2000.9.

- 5 Robert Babuska, Henk Verbruggen. Neuro-fuzzy methods for nonlinear system identification. Annual Reviews in Control, 2003, 27 (1): 73-85.
- 6 孙增圻. 智能控制理论与技术. 北京: 清华大学出版社, 2000.
- 7 范金城. 数据分析. 北京: 科学技术出版社, 2002.7.

(责任编辑: 张志华)

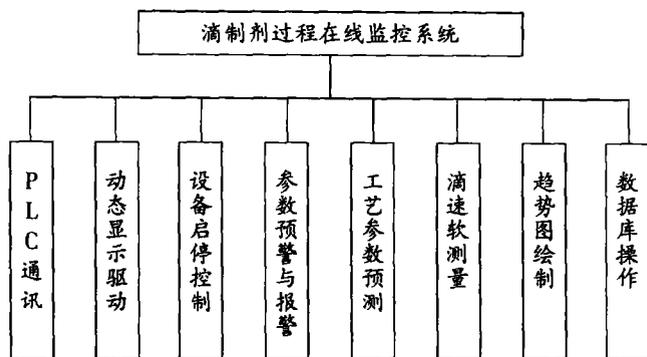
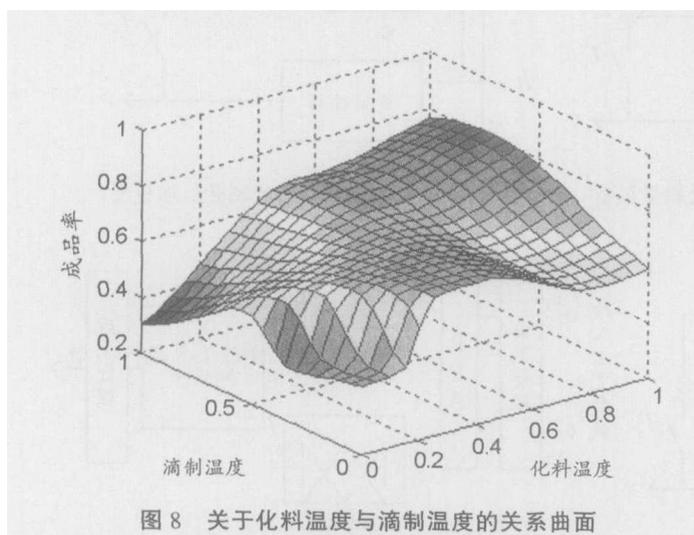


图 9 测控系统软件功能组成

欢迎订阅《中国地方病学杂志》

《中国地方病学杂志》是由卫生部主管,中华医学会主办的地方病医学专业学术期刊,是国内地方病领域创刊最早的权威性杂志。主要报道发生在我国对人类健康危害特别严重的地方性疾病—克山病、大骨节病、碘缺乏病、地方性氟中毒、地方性砷中毒、鼠疫、布鲁氏菌病、寄生虫等疾病的基础研究、病因研究、流行病学、临床、防治成果和多学科综合性研究论著。同时还报道多发性自然疫源性疾病、地方性多发病和与地方病有关的相关性疾病。介绍国内外地方病研究进展,新的理论,新的诊断技术和新的检测方法及地方病防治和研究中的管理经验。主要栏目有:述评、综述、实验研究、调查报告、临床研究、检验方法、学术争鸣、学习园地等 10 多个栏目。对国家自然科学基金等重大科研项目资助课题论文优先刊用。

《中国地方病学杂志》是俄罗斯《文摘杂志》和美国《化学文摘》荷兰《医学文摘》美国《剑桥科学文摘: 生物科学》(CSA:BS)、美国《剑桥科学文摘: 环境科学与污染管理》(CSA:ESPM)、美国《剑桥科学文摘: 毒理学文摘》(CSA:TA)和波兰《哥白尼索引》(IC)收录期刊;是中国自然科学核心期刊、中国生物医学核心期刊、中文科技核心期刊预防医学、卫生学类中文核心期刊(中文核心期刊要目总览);从 1992 年起先后被国内 10 多种重要数据库和检索文摘收录和列为来源期刊。2004 年获卫生部首届医药卫生优秀期刊一等奖,2005 年获中华医学会优秀期刊一等奖和首届黑龙江省出版精品工程奖提名奖。

每册定价: 10 元, 全年定价: 60 元, 邮发代号: 14-30
地址: 哈尔滨南岗区保健路 159 号
邮编: 150086
电话: 0451-86675924(传真)
E-mail: 163.com

Objective Taking for example TCM small compound prescriptions for the treatment of climacteric syndromes in perimenopause the comparative study on the optimal compatibility and dose rate of TCM small compound prescriptions in the second preclinic phase is conducted to set up a platform for the choice of TCM small compound prescriptions .
Method To select the best preparative technology from among three such ones by the method of disassembling prescriptions and setting an exceptional experiment on pharmacodynamics as the index of its assessment and carry out comparative study of the optimal compatibility and dose rate of TCM prescriptions by the method of uniform design.
Result Among the said three technologies the best one is the extraction method of modern pharmacy chosen in accordance of the physical and chemical properties of medicines involved, and the experimental and theoretical value of the optimal compatibility and dose rate of TCM prescriptions is achieved by the method of uniform design. **Conclusion** This study methodology is practically feasible in both theory and practice.

Key words TCM small compound prescription, Choosing method, climacteric syndromes in perimenopause

Study of Modelling and Optimization and their Application in Production Process of TCM Drops

Li Wen (Tasley Group Ltd., Tianjin ,300402)

Shao Xiuli(School of Information, Nankai University,TianJin,300071)

In this article the study chooses the optimization of the production process of TCM drops as its objective and the production process of drops of a large-scale TCM enterprise as its background and takes the modeling, optimization and control of the production process of TCM drops as its content to analyze, model and monitor the production process of TCM drops by modern science and technology so as to improve the quality control of drops and explore the possibility of the digitalization of the production process of TCM drops in both theory and application. The article establishes a few models of mechanisms for the production process of TCM drops and the models of data by the way of identification, analyzes the process of drop production and then proposes a scheme of optimization of the process; puts forward an algorithm for soft measurement of dropping tempo, the key parameter which is quite difficult to measure directly, and suggests that the algorithm of particle cluster could be used to optimize fuzzy controller so as to establish a feasible system of fuzzy control of dropping tempo; and designs and sets up a platform for the collection and analysis of data as well as a system of controlling the production process of TCM drops.

Key words modeling, platform, particle parameter

Effect of Improved Prescription of Wendan Decoction on Expression of Bcl-2 and Bax in A β ₂₅₋₃₅ Segment of Induced Cellular Model of Alzheimer's Disease

Shi Heyuan,Wang Ping,Hu Yongnian and Qiu Xingfan

(Institute of Geriatrics, Hubei Institute of Traditional Chinese Medicine,Wuhan 430061)

Objective To explore the effect of decoction-containing cerebrospinal fluid and serum of improved Wendan