基于在线紫外过程分析技术测定布洛芬缓释胶囊溶出速率的建模方法研究

史言顺[1]，宁保明[2]，朱启航[1]，王腾[1]，王学重[1,*]

（1.北京石油化工学院新材料与化工学院，恩泽生物质精细化工北京市重点实验室，北京 102617；2.中国食品药品检定研究院国家药品监督管理局重点实验室化学药品质量研究与评价重点实验室，北京 102629）

摘要：结合两个不同厂家生产的布洛芬缓释胶囊的溶出过程，研究了在线紫外光谱仪进行实时在线监测溶出速率的建模方法，重点研究了利用遗传算法进行波段自动选择和偏最小二乘（PLS）建模技术。实验使用了两个厂家各五粒共十粒布洛芬缓释胶囊进行了溶出试验并收集建模数据。每次溶出实验实时在线采集整个溶出过程的紫外光谱，同时采用多次取样利用HPLC离线分析的方法确定药物含量，十次实验共收集165个采样点用作在线紫外标定数据和验证的目标值。对比研究了全光谱PLS模型和遗传算法自动选择特征波段的PLS模型表现，发现使用遗传算法进行选择特征波段建立的PLS模型的表现更优。最优模型对训练集的预测结果的R^2=0.9906，均方误差（RMSE）为0.0193，测试集结果的平均相对误差为2.97%。模型预测结果与离线分析结果有较好的一致性。结果显示两个厂家药物的溶出度存在差异。

关键词：过程分析技术；溶出曲线；布洛芬缓释胶囊；偏最小二乘法；遗传算法；紫外光谱仪

Investigation on model building methods in the application of UV-based process analytical technology for the measurement of the dissolution rate of ibuprofen sustained-release capsules

SHI Yanshun1, NING Baoming[2], ZHU Qihang[1], WANG Teng[1], WANG Xuezhong[1,*]

（1. Beijing Key Laboratory of Enze Biomass and Fine Chemicals, College of New Materials and Chemical Engineering, Beijing Institute of Petrochemical Technology, Beijing 102617, China; 2. National Institutes for Food and Drug Control, Key Laboratory of National Medical Products Administration, Key Laboratory of Research and Evaluation of Chemical Drug Quality, Beijing 102629, China）

ABSTRACT: By reference to the dissolution process of ibuprofen sustained-release capsules from two manufacturers, the use of Ultraviolet (UV) spectroscopy as a tool for on-line real-time measurement of the dissolution rate is investigated, with the focus being on the model building methodology using genetic algorithm for feature wavenumber selection and partial least squares (PLS) for model construction. Dissolution experiments for ten sustained-release capsules, five from each manufacturer, were conducted to generate data for the study. In each experiment, UV spectra were recorded for the entire dissolution process, and multiple samples were taken and analysed using HPLC offline to give the target values for UV model building. In total 165 samples were collected and off-line analysed using HPLC, which the data were used as the target values for model calibration and validation. The performance of the PLS model derived using the full spectra and the PLS model developed using genetic algorithm for automatic selection of the feature bands were compared, and the later showed better performance. The PLS mode using genetic algorithm for feature selection

gives an R2 of 0.9906 with a root mean square error (RMSE) of 0.0193 for the prediction of the training set and an average relative error of 2.97% for the test set. The model predictions were in good agreement with the results of the offline analysis. Paired t test was used to compare the variability in the dissolution of the capsules from the two manufacturers, P=0.002 (<0.05) was found, indicating meaningful difference in the drug dissolution behaviour between the capsules ofthe two manufacturers.

Keywords: process analytical technology; dissolution profile; ibuprofen sustained-release capsules; partial least squares; genetic algorithm; ultraviolet spectroscopy

引言

体外溶出曲线反映了活性药物成分如何从处方中释放出来[1]。相比于传统的离线取样检测法绘制的体外溶出曲线，在线紫外光谱法绘制的实时溶出曲线具有更多的数据点，可以更好地理解药物溶解和释放现象[2]。Nir等[3]对2018年之前的原位光纤紫外光谱技术用于溶出度测试的研究进行了总结，指出许多研究方向，比如通过导数过零点法和经典最小二乘法分析多组分(多原料药、多干扰成分、基质效应等)样品的溶出度，和通过基线校正和光谱导数法去除非API成分的光谱信息等。使用紫外光纤实时测量药物溶出度国内最常用的是（FODT）[4-7]，其原理是使用药物和辅料的个别特征波长处的吸光度值消除辅料影响，建立标准曲线，进而计算药物溶出度，其方法区别于在线过程分析技术（PAT－Process Analytical Technology）经常使用的利用标定数据建立标定模型的方法，例如近年Mazur等[8]，Horkovics-Kovats等[9]和Galata等[10]以在线近红外光谱建立标定模型监测药物溶出规律的工作，和更早的Erdal等[11]应用偏最小二乘（PLS）和主成分回归（PCR）两种方法对片剂的两种成分同时进行溶出度检测，但其模型使用的数据是离线采集的紫外光谱数据而非原位采集的。

在本工作中结合利用在线紫外光谱技术对两家不同公司生产的布洛芬缓释胶囊各5粒共10粒的在线溶特性的研究，建立并比较了紫外全谱PLS模型、自动选择特征波段PLS模型的方法。在进行自动选择特征变量时，通过间隔宽度将波长划分成小区域，将小区域的变量作为一个整体进行特征选择，间隔依据使用的算法不同，大小分布为1-50。通过比较校正模型的决定系数（R^2c）、均方根误差（RMSEC），交叉验证模型的决定系数（R^2cv）、均方根误差（RMSECV），模型预测结果的决定系数（R^2p）、均方根误差（RMSEP），预测值与实际值的相对误差，平均相对误差等模型评价参数，筛选出表现优秀的模型进行溶出曲线的绘制作进一步评价。最终经过综合评价确定GA（区域划分宽度为14）选择特征变量的PLS模型为最优结果。如果建模技术被有效地用于药物溶出度测试仪器，常规仪器校准足以保证测量的准确性能，不需要每次实验都绘制标准曲线用于定量分析。这产生了值得信赖的数据并进一步简化了实验过程，降低了实验成本，提高了仪器的便利性。

1 实验部分

1.1 药品与试剂

本研究所使用的药品和试剂包括布洛芬对照品（TargetMolChemicalsInc.，批号：T1394-113109，纯度：99.7%）、布洛芬缓释胶囊（A厂，规格：300mg）、布洛芬缓释胶囊（B厂，规格：300mg）、氢氧化钠（AR，上海阿拉丁生化科技股份有限公司）、磷酸二氢钾（AR，上海波尔化学试剂有限公司）、磷酸（AR，上海迈瑞尔生化科技有限公司）、醋酸钠（AR，国药集团化学试剂有限公司）、乙酸（AR，福晨（天津）化学试剂有限公司）、甲醇（AR，北京百灵威科技有限公司）、乙腈（AR，北京百灵威科技有限公司）和脱气超纯水自制。

1.2 仪器与软件

本研究所使用的仪器包括 SYSTEM 860DL 12 位溶出取样系统（美国 Logan Instruments Corp.），ZKT18F 真空脱气仪（天大天发科技有限公司），高效液相色谱（Waters 2695-2998），pH 计（FiveEasy Plus，METTLER TOLEDO），数控超声波清洗器（KQ-500DE，昆山市超声仪器有限公司），舒活泉实验室超纯水机（YK-RO-B，舒活泉智能科技有限公司），光纤紫外检测系统 JGM UV（晶格码（青岛）智能科技有限公司），ME104 电子天平（METTLER TOLEDO）和 BSM200 分析天平（上海卓精电子科技有限公司），所使用的仪器包括 Matlab（R2019b、2022b）和 Matlab 的 PLS_Toolbox工具箱（Version:8.9.2）。

1.3 溶液配制

布洛芬对照品溶液（1）：精密称定布洛芬对照品0.04018g，置100mL量瓶中，加甲醇50mL使溶解，用溶出介质稀释至刻度，摇匀，即得对照品溶液，浓度为0.40180mg/mL。

布洛芬对照品溶液（2）：精密称定布洛芬对照品0.04279g，置100mL量瓶中，加甲醇50mL使溶解，用溶出介质稀释至刻度，摇匀，即得对照品溶液，浓度为0.42790mg/mL。

1mol/mL氢氧化钠溶液：取4.02g氢氧化钠于烧杯加30mL超纯水溶解，冷却之后倒入100mL容量瓶，清洗烧杯并将清洗液倒入容量瓶，加超纯水定容至刻度线。

溶出介质：称取磷酸二氢钾6.8052g，加1mol/L氢氧化钠溶液5.6mL，用脱气超纯水定容至1000mL，使用磷酸调节pH至6.0±0.05。

1.4 高效液相色谱条件及标准曲线绘制

色谱柱填充剂为十八烷基硅烷键合硅胶；以醋酸钠缓冲液（取醋酸钠6.13g，加水750mL使溶解，用冰醋酸调节pH值至2.5）-乙腈（40：60）为流动相；检测波长为263nm；进样体积20μL；温度为30℃；流速为1mL/min。系统适应性进样布洛芬对照品溶液（1），按布洛芬峰计算理论板数高于2500，符合要求。精密量取布洛芬对照品溶液（1）加溶出介质稀释成浓度为0.004018mg/mL、0.010045mg/mL、0.02009mg/mL、0.04018mg/mL、0.08036mg/mL、0.16072mg/mL、0.24108mg/mL、0.32144mg/mL和0.4018mg/mL的系列对照品溶液，对应布洛芬缓释胶囊溶出度的1.21%、3.01%、6.03%、12.05%、24.11%、48.22%、72.32%、96.43%和120.54%，经过高效液相色谱检测后绘制标准曲线。

1.5 在线紫外光谱仪

在线紫外光谱是一种利用浸入式光纤探头传输样品光谱信号的技术，由光源、光纤传输系统、浸入探头、光谱仪器和数据处理系统等组成。在一定条件下，紫外吸光度与物质浓度满足朗伯比尔定律，而光程是指光线在样品中传播的距离或路径长度，会影响到吸收光谱的强度和灵敏度，一般来说，光程越长，样品吸收的光强度就越大，反应越灵敏，有利于测定低浓度或者本身紫外吸收不强的物质，光程越短则相反，故确定合适的探头光程是本研究成功的关键因素之一。使用紫外分光光度计10mm宽度比色皿检测布洛芬对照品溶液（1），在该光程下每个浓度点的吸光度值都可以被检测到，这说明10mm光程非常接近测量布洛芬浓度的最适光程。如果检测不到低浓度点的吸光度值则说明10mm光程过小应该选用大一点的光程，而如果检测高浓度点吸光度值的线性结果不好则说明10mm光程过大应该选择小一点的光程，根据上述原因，初步选用8mm、10mm和12mm光程的探头进一步确认。探头主要参数如下：波长范围为210~900nm，探头直径约为6.35mm，探头前段长度为108mm，探头耐温200℃,探头材料为内部不锈钢、外部PEEK。在线紫外光谱仪开机预热后于263nm波长处测量1.4节配制的系列对照品溶液并建立对应上述光程的浓度对吸光度的回归曲线，根据回归线性结果进一步确定探头选用规格，适合的探头需要保证在测量浓度范围内有着良好的线性结果。

1.6 溶出度实验及数据采集

确定光纤探头光程后，将探头插入溶出介质，高度与取样针齐平，并与取样针相对，位置如图1所示，光纤紫外检测系统积分时间为500ms，次数为2，在此条件下，1秒钟记录两张2张光谱数据并取平均值进行保存。

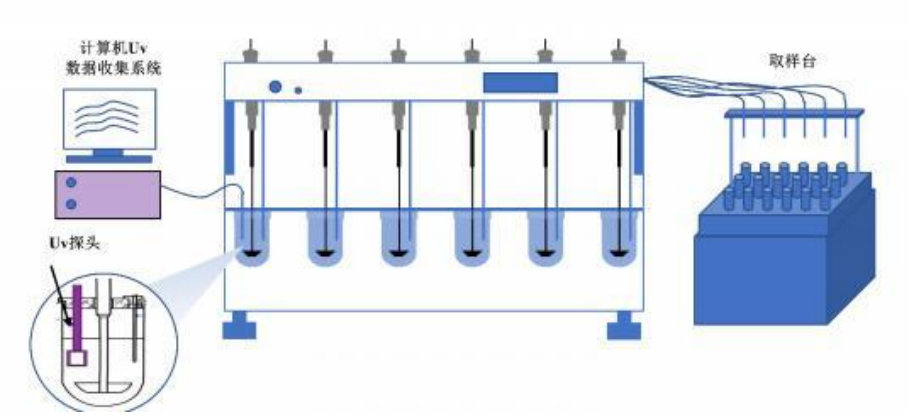


图 1 溶出系统和光纤紫外检测系统示意图

Fig. 1 Schematic of the dissolution system and the UV spectrometer

选用两个厂家的布洛芬缓释胶囊按照《中国药典》检查项下的规定进行溶出实验。在溶出度仪的溶出方法中设定取样时间，达到指定时间后仪器进行自动取样操作，利用0.45μm滤膜过滤样液，取续滤液进行液相检测并进行计算获得该取样点布洛芬浓度。从取样泵开始填充管道到停止取样整个过程的时间约为30s，其中前20s在填充冲洗取样管道，后10s在进行取样操作，故取样浓度对应的光谱数据应该是从设定时间延时20s后开始到10s后结束。取样10s内的20条光谱数据经过平均处理后成为1条光谱数据，并将其作为这一取样浓度的光谱数据用于数据建模。

1.7 模型建立策略

建模工作的主要流程如图2所示，其中最重要的环节是数据的预处理以及光谱特征变量的选择。在采集光谱过程中，仪器噪音、辅料颗粒导致的光散射和吸收等因素导致光谱出现高频随机噪音、信号本底过强、基线漂移严重、光谱重叠等现象，所以需对光谱进行预处理。常用的预处理方法有用于基线校正的导数法[12]（Derivative）、连续小波变换[13]（CWT）、自适应迭代重加权惩罚最小二乘法[14]（airPLS）等；用于散射校正的多元散射校正（MSC）、标准正态变量（SNV）等；用于平滑处理的 SG 平滑；用于尺度缩放的平均中心化（Mean Center）、标准化（Normalization）、自动缩放（Autoscale）等[15-16]。本文先使用airPLS对光谱数据进行基线校正，再从上述预处理方法中选择一种或两种组合联用对光谱数据进行预处理之后再进行PLS建模。除了全谱建模，还使用GA和iPLS对光谱进行特征波段选择，这两种方法能够有效地从光谱数据中提取出关键特征，降低数据维度的同时提高模型的表现能力。图2为建模工作流程策略。

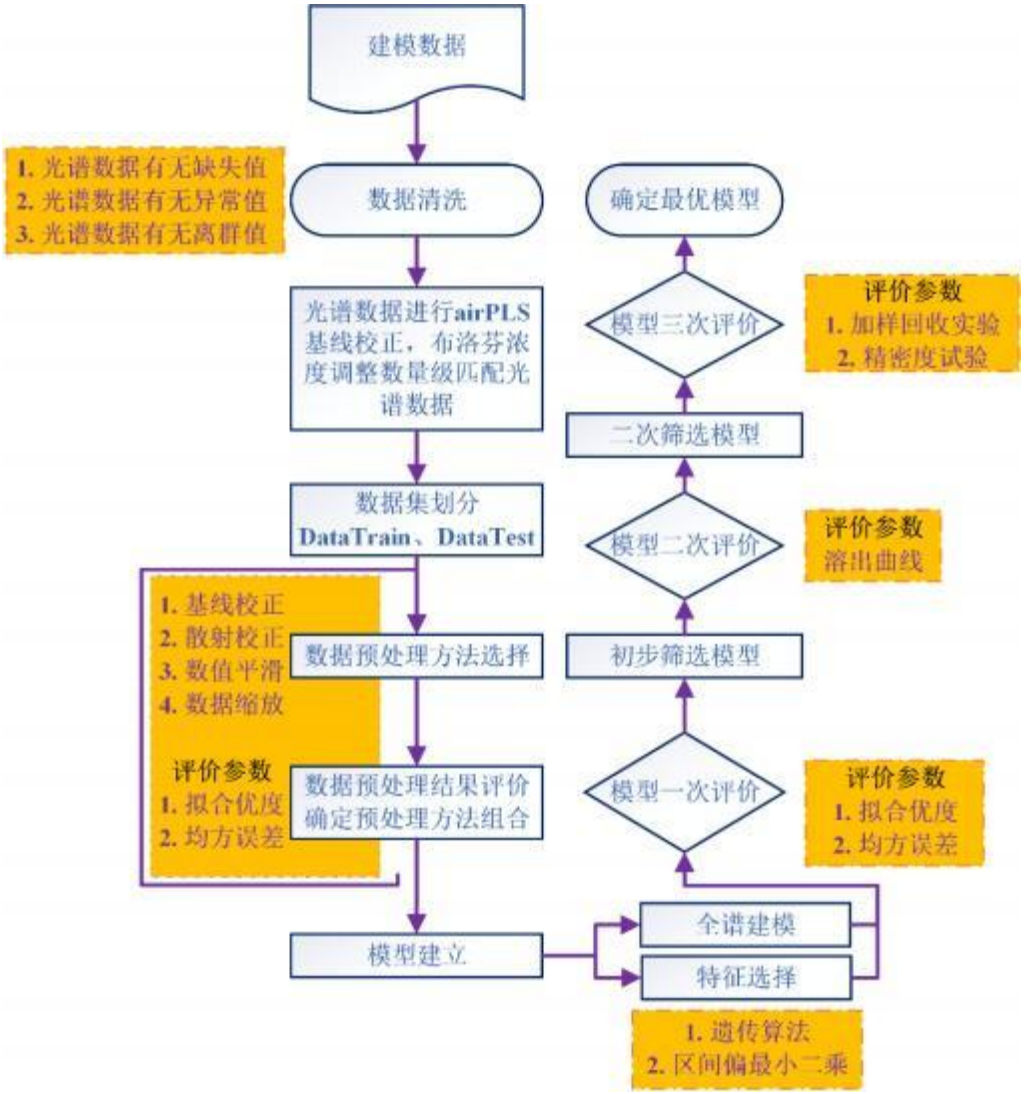


图 2 布洛芬缓释胶囊溶出度监测模型建立流程图

Fig. 2 Flowchart for model building for dissolution monitoring of ibuprofen sustained-release capsules

1.8 日内、日间精密度试验

精密量取浓度为20%、60%、100%的布洛芬对照品溶液（2），在一天之内用在线紫外连续测定3次，计算日内精密度（RSD%）；连续测定3天，计算日间精密度（RSD%）

1.9 加样回收率试验

精密量取布洛芬缓释胶囊溶出液（高效液相检测浓度为0.24075mg/mL）12份于25mL容量瓶，每份7.0mL，分为4组，每组再分别精密量取0.0，3.0，4.0和5.0mL布洛芬对照品溶液（2）后加溶出介质定容，得本底溶液与低、中、高3组不同浓度溶液。利用在线紫外采集上述加样溶液的光谱数据，输入筛选出的模型计算布洛芬浓度，计算回收率。

2 结果与讨论

2.1 高效液相色谱标准曲线

经过高效液相色谱检测后绘制标准曲线，回归系数为0.99998，在0.004018mg/mL-0.4018mg/mL范围内线性关系良好，线性方程为y=8.7264E-4+5.21465E-7×x。

2.2 光纤探头选择结果

建立8mm、10mm和12mm光程探头测量系列布洛芬对照品溶液的标准曲线，线性回归系数分别为0.9961、0.9991和0.9989，10mm光程的线性回归系数最高，故确定选用10mm光程探头进行下一步实验。

2.3 光谱数据清洗结果

布洛芬缓释胶囊的在线紫外光谱数据集不存在缺失值，但在波长200nm-244nm之间的吸光度数据存在明显的错误，删除其所在行的样本数据后利用蒙特卡洛抽样算法筛选异常样本。蒙特卡洛异常值筛选方法的原理是确定数据集大小后，给定迭代次数，每一次迭代数据集会被随机取样然后划分为训练集和预测集，通过训练集进行PLS建模，然后对测试集进行预测收集预测残差，迭代完成后通过计算每个样本预测残差的标准差和平均值筛选出异常样本[17]。

将超过平均值3倍、标准差3倍的数据标记为异常数据，图3为蒙特卡洛取样算法异常值判断结果，图4为异常的光谱数据图像以及经过异常值处理后的光谱数据图像。

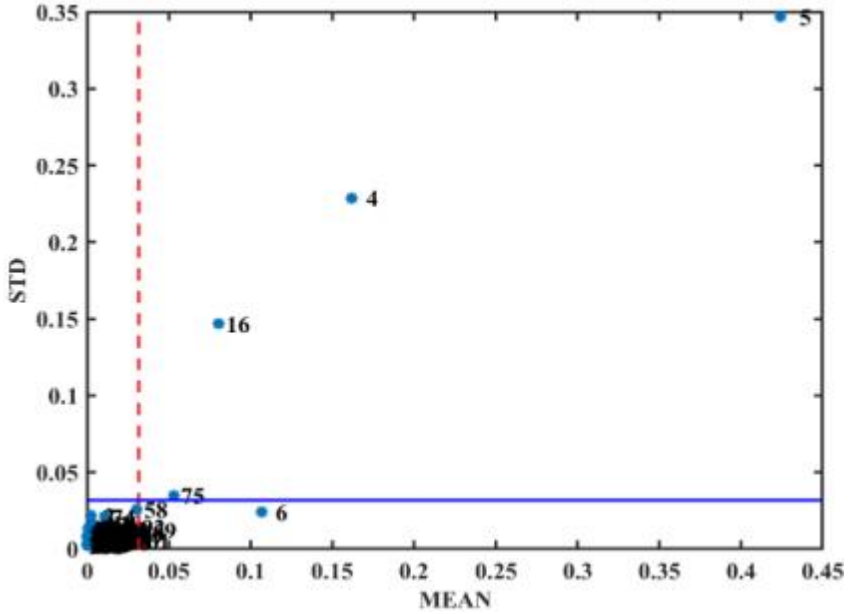


图 3 蒙特卡洛取样异常值判断结果

Fig. 3 Monte Carlo sampling outlier identification result

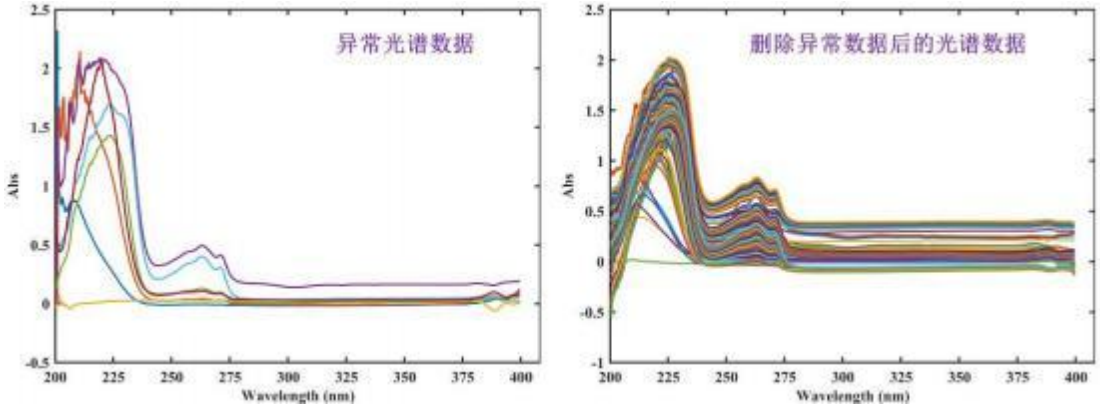


图 4 异常数据处理结果

Fig. 4 Abnormal data processing result

2.4 光谱数据预处理组合

将经过数据清洗和基线校正后的布洛芬缓释胶囊溶出数据按照同一次实验为一组进行划分数据集，训练集数据占比约为0.8。训练集包括A、B两厂布洛芬缓释胶囊各4组和一组布洛芬对照品溶液检测数据共

139个样本点，浓度范围为0.58%-128.37%，测试集为两厂胶囊溶出数据各1组和一组布洛芬对照品溶液检测数据共26个样本点，浓度范围为1.28%-120.54%。

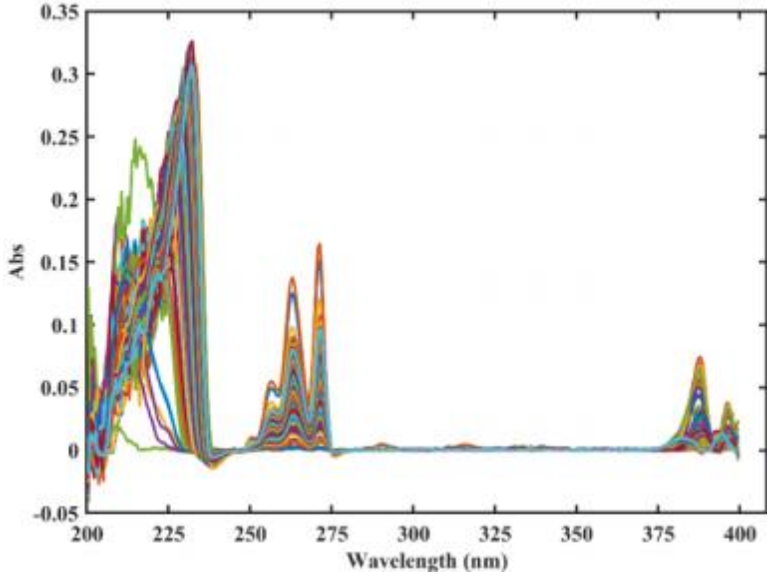


图 5 airPLS 基线校正后的训练集数谱图

Fig. 5 Spectra of training data set after airPLS baseline correction

利用airPLS对训练集和测试集的光谱数据进行基线校正（图5）。由于PLS是一种线性建模方法，对于存在较多非线性数据的情况，其建模能力可能受到影响[18]。

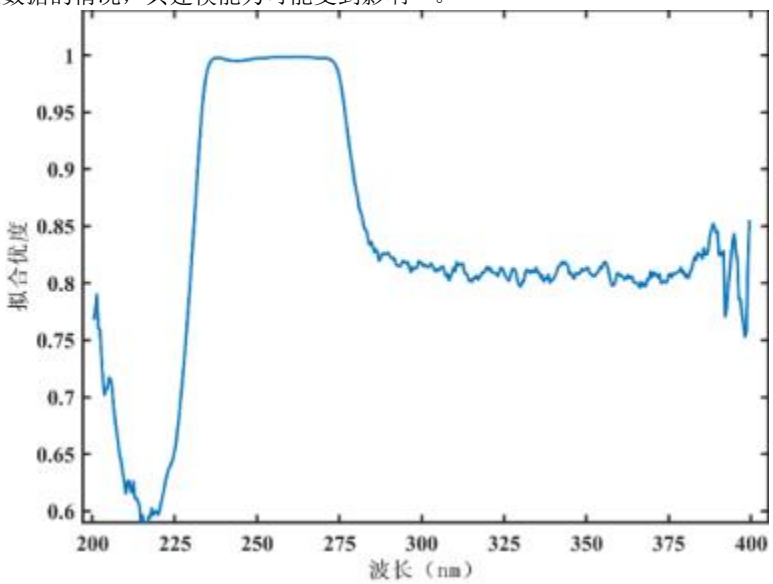


图 6 布洛芬在线紫外光谱各波段吸光度对浓度的线性拟合优度

Fig. 6 Goodness of linear fit of absorbance to concentration in each band of the online UV spectrum of ibuprofen

因此，我们根据图6所示各波段浓度与吸光度之间的线性拟合优度，人工删除了拟合优度低于0.8的分布较集中的200-230 nm波段（图7）。

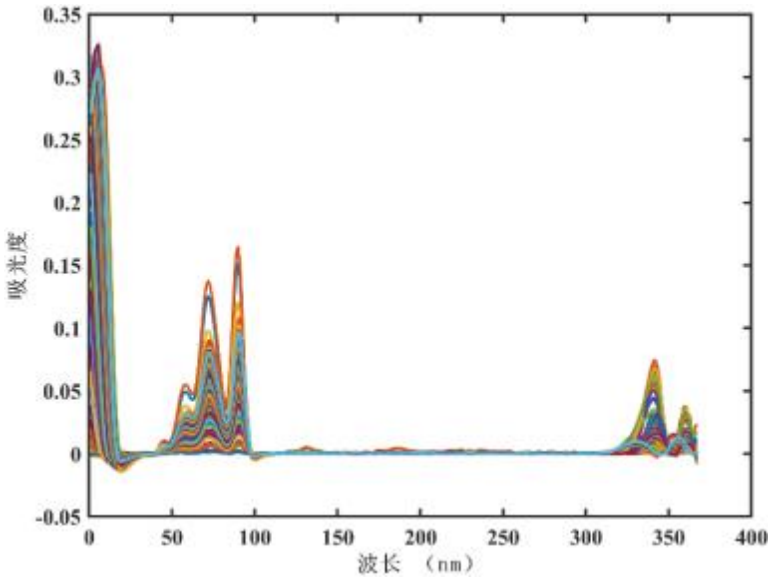


图 7 低线性关系变量剔除后的光谱数据

Fig. 7 Spectral data after exclusion of low linearity variables

然后改变不同预处理方法组合以及相同方法不同参数组合进行 PLS 建模，比较 R2c、R2cv、R2p、RMSEC、RMSECV、RMSEP 后选择 Mean Center + Savitzky-Golay（窗口宽度为 15）、Mean Center + Derivative（1st，窗口宽度为 17）、Mean Center + Derivative （2nd，窗口宽度为 9）数据预处理组合进行下一步建模工作。

2.5 全谱建模结果

选择Mean Center + SG（w=15）、Mean Center + Derivative（1st，w=17）、Mean Center + Derivative（2nd，w=9）这三种预处理方法组合进行建模工作并调整潜在变量数，利用测试集测试模型效果，根据公式（1）计算测试集的预测值与实际值的相对误差。

相对误差 = |预测值-实际值|/实际值×100% （1）

全谱数据建立的模型表现最好的是使用Mean Center+Derivative（1st，窗口宽度为17）预处理方法，潜在变量数为9的模型，其测试集预测结果的相对误差全部小于10%，相对误差在5%-10%的样本点有3个占测试集的11.54%，相对误差在1%-5%之间的样本点有23个占测试集的88.46%。

2.6 特征变量选择建模结果

布洛芬缓释胶囊溶出在线光谱数据的特征筛选主要使用遗传算法[19]（GA）和区间偏最小二乘法[20]（iPLS），特征筛选后再进行建模，从测试集的结果来看Mean Center+SG（窗口宽度为15）预处理方法下LVs=8的模型表现优秀，测试结果的相对误差没有超过10%的样本点，且相对误差小于1%的样本点相比于全谱建模增加2个；Mean Center+Derivative（1st，窗口宽度为17）预处理方法下LVs=2、LVs=7、LVs=8的模型表现优秀，测试结果的相对误差没有超过10%的样本点，且相对误差小于1%的样本点分别增加了2个、3个、5个；Mean Center+Derivative（2nd，窗口宽度为9）预处理方法下LVs=8的模型表现优秀，测试结果的相对误差没有超过10%的样本点，且相对误差小于1%的样本增加了9个。从相对误差的角度看，光谱数据的特征变量选择确实对全谱模型进行了优化，提高了模型的表现。

2.7 模型绘制溶出曲线结果

选用2.6节表现优秀的5个模型并编号M_1、M_2、M_3、M_4、M_5，计算并绘制两个厂家的布洛芬缓释胶囊的溶出曲线。

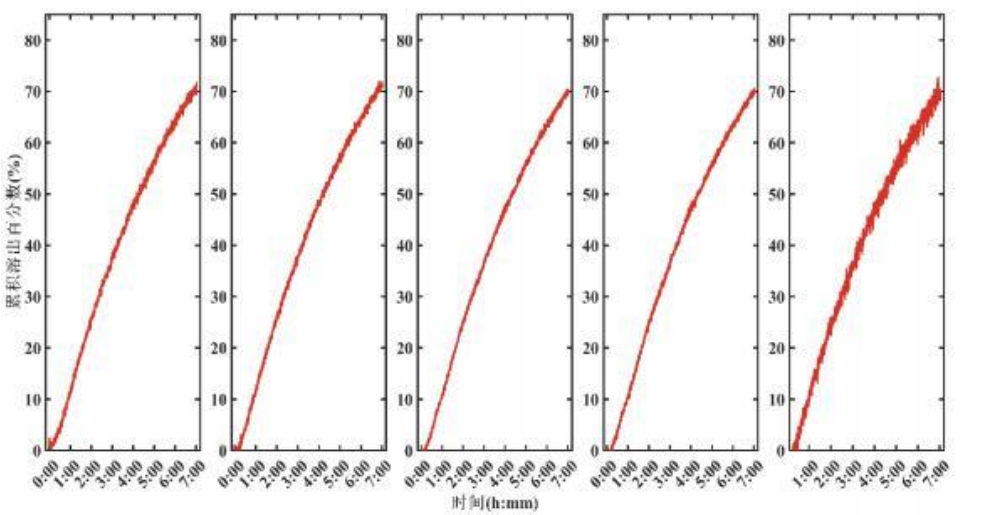


图 8 A 厂第 1 粒布洛芬缓释胶囊的溶出曲线。从左至右依次为模型 M_1，M_2，M_3，M_4 和 M_5 的预测结果

Fig. 8 Dissolution profile of the 1st ibuprofen sustained-release capsule from manufacturer A. From left to right, the predictions of models M_1,M_2,M_3,M_4 and M_5

通过比较溶出曲线的平滑程度和形状进一步对模型进行评价。溶出曲线的绘制使用滑动窗口法，窗口的宽度设置为5，即从第1s开始连续5s的光谱数据计算一个溶出度点，然后从第2s-6s计算第二个溶出度点，以此类推。

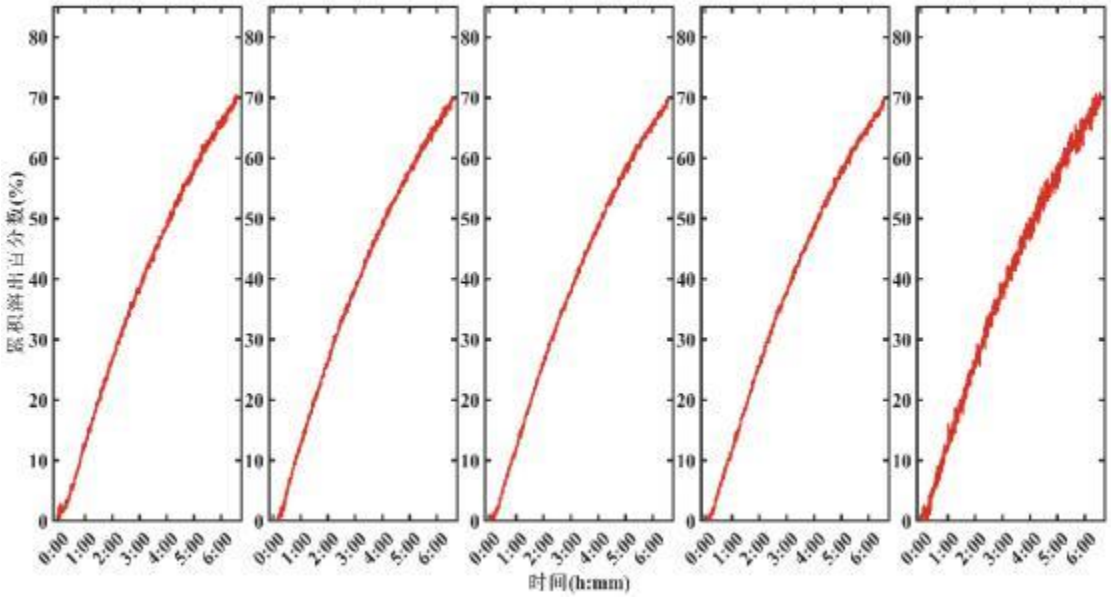


图 9 A 厂第 4 粒布洛芬缓释胶囊的溶出曲线。从左至右依次为模型 M_ 1、M_2、M_3、M_4、M_5 的预测结果

Fig. 9 Dissolution profile of the 4th ibuprofen sustained-release capsule from manufacturer A. From left to right, the predictions of models M_1,M_2,M_3,M_4 and M_5

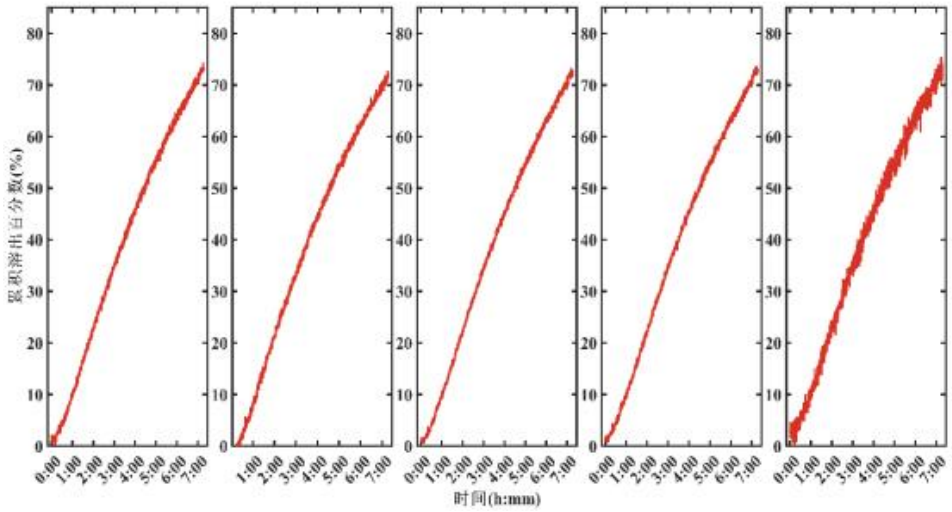


图 10 B 厂第 8 粒布洛芬缓释胶囊的溶出曲线。从左至右依次为模型 M_ 1、M_2、M_3、M_4、M_5 的预测结果

Fig. 10 Dissolution profile of the 8th ibuprofen sustained-release capsule from manufacturer B. From left

每条溶出曲线每秒一个溶出度点数据太多不利于可视化，故溶出曲线每间隔 30 s绘制一个溶出度点。各模型对同一粒布洛芬缓释胶囊的溶出曲线绘制如图8、图9、图10、图11。

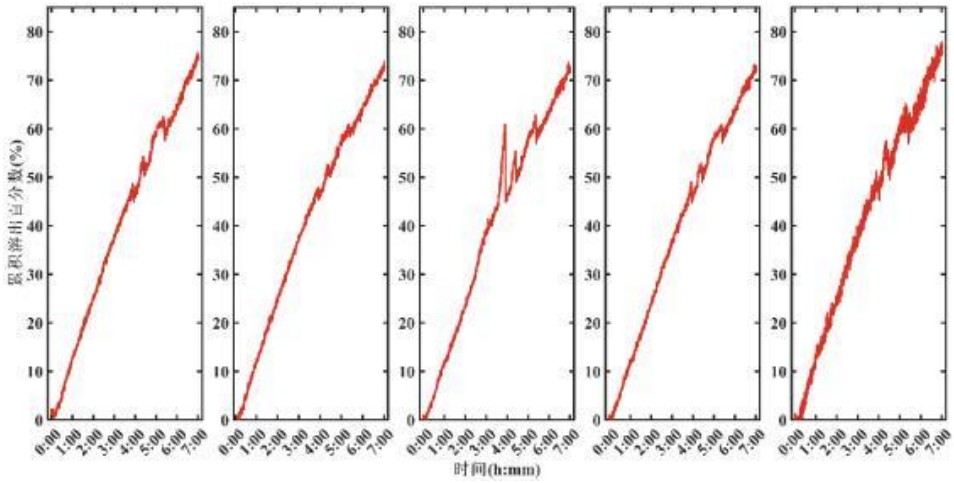


图 11 B厂第 9 粒布洛芬缓释胶囊的溶出曲线。从左至右依次为模型 M_ 1、M_2、M_3、M_4、M_5 的预测结果

Fig. 11 Dissolution profile of the 9th ibuprofen sustained-release capsule from plant B. From left to right, the predictions of models M_ 1, M_2, M_3, M_4 and M_5

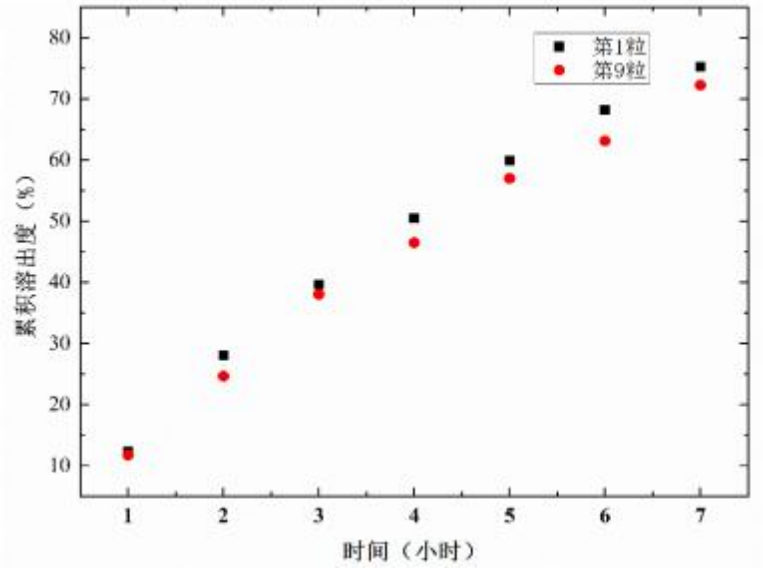


图 12 第 1 粒和第 9 粒布洛芬缓释胶囊在 1h，2h，3h，4h，5h，6h 和 7h 时刻累积溶出度比较

Fig. 12 Comparative analysis of the first and ninth ibuprofen sustained-release capsules' cumulative dissolution at 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h, 6 h and 7 h

如图12，将A厂第1粒和B厂第9粒布洛芬缓释胶囊七个时刻的累积溶出度进行比较展示。《中国药典》要求布洛芬缓释胶囊在1h（60min）、2h（120min）、4h（240min）与7h（420min）的溶出量应为标示量的10%~35%、25%~55%、50%~80%和75%以上，A厂第1粒布洛芬缓释胶囊的溶出数据在时间段的溶出量满足药典要求，而B厂第9粒布洛芬缓释胶囊仅在1h时的溶出量满足要求，2h（120min）、4h（240min）和7h（420min）的模型计算溶出量分别为24.62%、46.45%和72.20%均略低于要求。当然这是根据模型预测的结果，模型预测会有误差，因此考察实验数据，尽管没有在2h（120min）、4h（240min）和7h（420min）整点的实验数据，其在123min、243min和423min处，均超过整点3分钟，高效液相检测溶出量结果为25.00%、47.73%和71.57%，和药典的要求相比也是偏低的。

除上述两粒药物外，1h溶出量不完全满足要求的是B厂的第8粒药物，溶出度为8.18%。2h溶出量不满足要求的是B厂的第8粒药物，溶出度为20.81%。4h溶出量不满足要求的是A厂的第3、4和第5粒药物，溶出度为49.78%、48.84%和48.27%，还有B厂的第6、8和第10粒药物，溶出度为49.17%、44.42%和49.35%。7h溶出量不满足要求的是A厂的第5粒药物溶出度为70.80%，还有B厂的第6和第8粒药物，溶出度为73.73%、69.79%。

通过计算，两家药物的溶出数据满足正态分布，但其配对样本T检验结果P=0.003（<0.05），说明A厂与B厂药物溶出度的数据之间存在差异。要了解具体物理化学参数对溶出速率的影响，需要研究构效关系，但是本文不做探讨。

2.8 精密度试验结果

通过比较5个模型日间精密度和日内精密度结果，M_2模型的表现最好，三组布洛芬对照品溶液的日内精密度分别为0.5%、0.03%、0.22%，日间精密度分别为1.02%、0.5%、0.64%。

2.9 加样回收率实验结果

通过比较5个模型对低、中、高组溶液的平均加样回收率可以直观的看出M_2模型表现最好，低、中、高组的溶液的平均加样回收率为103.21%、101.62%、102.77%，平均RSD为1.17%。

3 结论

本文通过偏最小二乘法结合遗传算法筛选特征变量建立布洛芬缓释胶囊溶出度监测模型的最优参数：预处理方法组合为air PLS+Mean Center+Derivative（1st，窗口宽度为17），特征变量选择方法为GA（窗口宽度为14），潜在变量数LVs=2。模型在测试集上表现为：R^2c=0.9906，RMSEC=0.0193，R^2cv=0.9892，RMSECV=0.0207，R^2p=0.9989，RMSEP=0.0001。溶出曲线监测能力优秀，累积溶出百分数曲线相比其他模型更平滑。日内精密度分别为0.5%、0.03%和0.22%，日间精密度分别为1.02%、0.5%和0.64%。平均加样回收率为103.21%、101.62%、102.77%，平均RSD为1.17%。测试集结果的平均相对误差为2.97%。本次研究所用布洛芬缓释胶囊来自两个厂家，从整个溶出曲线的结果看，两个厂家的药物都没有出现突释情况，均是以平稳的速度进行溶出，但两家药物的溶出曲线均值得关注，1h溶出量略低于药典规定的是B厂的第8粒药物。2h溶出量略低于药典规定的的是B厂的第8和第9粒药物。4h没问题的是A厂的第1和第2粒药物，B厂的第7粒药物。7h溶出量略低于药典规定的的是A厂的第5粒药物和B厂的第6、8和9粒药物。面对不同厂家的药物，模型都能够很好地监测溶出曲线，说明经过数据预处理和选择波段后A厂和B厂两家布洛芬缓释胶囊不同的药物辅料对模型的干扰很小。

致谢

本研究得到了Logan禄亘仪器设备(上海)有限公司和北京市自然科学基金（基金号:Z2023-035）的资助，特此致谢。

参考文献

[1] GALATA DL, ZSIROSB, MESZAROSLA, et al. Raman mapping-based non-destructive dissolution prediction of sustained-release tablets [J]. J. Pharm. Biomed. Anal., 2022, 212: 114661.

[2] BROWN B, WARD A, FAZILI Z, et al. Application of UV dissolution imaging to pharmaceutical systems q [J]. Adv. Drug Delivery Rev., 2021, 177: 113949.

[3] NIR I and LU X. In Situ UV Fiber Optics for Dissolution Testing-What, Why, and Where We Are After 30 Years [J]. Dissolution Technol., 2018, 25: 70-77.

[4] 耿东升, 兰建国, 李新霞, 等. 光纤药物溶出度实时测定布洛芬缓释胶囊的释放度[J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29: 1545-1547.

[5] 聂微, 雷方, 李健华, 等. 光纤法在线考察盐酸曲美他嗪缓释片释放度 [J]. 中国新药杂志, 2019, 28: 2543-2547.

[6] 蒋洁, 刘庄蔚, 朱健萍, 等. 光纤传感过程分析测定苯丙氨酯片在不同溶出介质中的溶出行为[J]. 华西药学杂志, 2018, 33: 477-480.

[7] 蒋洁, 刘庄蔚, 朱健萍, 等. 光纤药物溶出度实时测定仪监测苯丙氨酯片的溶出度[J]. 药物评价研究, 2018, 41: 1653-1656.

[8] MAZUR H, ERBRICH L and QUODBACH J. Investigations into the use of machine learning to predict drug dosage form design to obtain desired release profiles for 3D printed oral medicines [J]. Pharm. Dev. Technol., 2023, 28: 219-231.

[9] HORKOVICS-KOVATS S, GALATA D L, ZLATOS P, et al. Raman-based real-time dissolution prediction using a deterministic permeation model [J]. Int. J. Pharm., 2022, 617: 121624.

[10] GALATA D L, KONYVES Z, NAGY B, et al. Real-time release testing of dissolution based on surrogate models developed by machine learning algorithms using NIR spectra,

compression force and particle size distribution as input data [J]. Int. J. Pharm., 2021, 597: 120338.

[11] USTUNDAG O, DINC E, OZDEMIRN, et al. Comparative Application of PLS and PCR Methods to Simultaneous Quantitative Estimation and Simultaneous Dissolution Test of Zidovudine - Lamivudine Tablets [J]. Acta Chim. Slov., 2015, 62: 437-444.

[12] 徐惠敏, 郝经文, 陈乃富, 等. 傅里叶变换中红外光谱结合偏最小二乘法快速测定蕨菜总多糖含量 [J]. 天然产物研究与开发, 2022, 34: 1857-1864.

[13] 蒋薇, 汤亮, 薛博文, 等. 基于连续小波变换的烤烟叶片总氮和烟碱含量高光谱监测预测研究 [J]. 中国烟草学报, 2023, 29: 33-43.

[14] ZHANG Z-M, CHEN S, LIANG Y-Z, et al. An intelligent background-correction algorithm for highly fluorescent samples in Raman spectroscopy [J]. J. Raman Spectrosc., 2010, 41: 659-669.

[15] 第五鹏瑶, 卞希慧, 王姿方, 等. 光谱预处理方法选择研究 [J]. 光谱学与光谱分析, 2019, 39: 2800-2806.

[16] 孙嘉豪, 张伟, 施鉴芩, 等. 光谱数据预处理策略选择及应用 [J]. 计量学报, 2023, 44: 1284-1292.

[17] CAO D-S, LIANG Y-Z, XU Q-S, et al. A New Strategy of Outlier Detection for QSAR/QSPR [J]. J. Comput. Chem., 2010, 31: 592-602.

[18] HUANG G, RUAN X, CHEN X, et al. A segmented PLS method based on genetic algorithm [J]. Anal. Methods, 2014, 6: 2900-2908.

[19] KATOCH S, CHAUHAN S S and KUMAR V. A review on genetic algorithm: past, present, and future [J]. Multimedia Tools and Applications, 2021, 80: 8091-8126.

[20] LI X K, LI Z Y, YANG Z Y, et al. A hybrid variable selection and modeling strategy for the determination of target compounds in different spectral datasets [J]. Spectrochim. Acta, Part A, 2022, 275: 121123.