基于在线紫外过程分析技术测定布洛芬缓释胶囊释放速率的建模方法考察

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：该研究基于两厂家生产的布洛芬缓释胶囊在释放过程中药物的紫外光谱数据，建立了一种基于在线紫外光谱仪实时监测布洛芬释放行为的建模方法，重点研究了利用遗传算法进行特征波段自动选择和偏最小二乘（PLS）建模技术。在释放试验过程中多次取样，利用 HPLC 离线分析法测定布洛芬含量，10 次试验共收集了 165 个释放液样品，其测定结果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 PLS 模型的表现，发现使用遗传算法选择特征波段建立的 PLS 模型更优。最优模型对训练集预测结果的表现为：校正决定系数（R_c^2）为 0.992 6，均方误差（$RMSE_C$）为 0.017 1，测试集结果的平均相对误差为 3.52%。模型预测结果与离线分析结果有较好的一致性。采用配对 *t* 检验比较了两厂家布洛芬缓释胶囊的释放行为，结果显示二者存在显著差异（$P<0.05$）；同时，两厂家产品的释放度都存在低于药典相应要求的情况，值得关注。

关键词：布洛芬缓释胶囊；体外释放；在线检测；过程分析技术；偏最小二乘法；遗传算法；紫外光谱

中图分类号：R917；$R971^+.1$ **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2026)01-0087-10

引用：史言顺, 宁保明, 朱启航, 等. 基于在线紫外过程分析技术测定布洛芬缓释胶囊释放速率的建模方法考察[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(1): 87-96. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.01.009

Investigation on Model Building Methods for Determination of Release Rate of Ibuprofen Sustained-release Capsules Based on Online UV Process Analytical Technology

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

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

ABSTRACT: Based on ultraviolet spectral data from the release processes of ibuprofen sustained-release capsules produced by two manufacturers, this study aimed to develop a modelling approach for real-time online monitoring of drug release behavior using an online UV spectrophotometer. The research focused on the application of a genetic algorithm for automatic feature wavelength selection and partial least squares (PLS) modelling. During the release tests, multiple samples were taken and analyzed offline by HPLC to determine ibuprofen content. A total of 165 release solution samples were collected from 10 experiments, with their results serving as calibration data for the online UV method and reference values for validation. The performance of full-spectrum PLS models was compared with that of PLS models built based on feature wavelengths selected by the genetic algorithm. The results showed that the PLS model based on genetically selected feature wavelengths performed better. The optimal model demonstrated a training set prediction performance with adjusted *R*-squared (R_c^2) of 0.992 6 and a root mean square error ($RMSE_C$) of 0.017 1. The average relative error for the test set was 3.52%. The model predictions showed good agreement with offline HPLC results. A paired *t*-test was used to compare the release behaviors of the capsules from the two manufacturers, and the results showed a statistically significant difference ($P<0.05$). Furthermore, the cumulative release rates of products from both manufacturers were found to be below

the corresponding pharmacopoeial requirements in some cases, which deserved attention in pharmaceutical quality control.

Key Words: ibuprofen sustained-release capsule; *in vitro* release; online detection; process analytical technology; partial least squares; genetic algorithm; ultraviolet spectroscopy

相比于传统离线取样检测法绘制的体外溶出/释放曲线，在线紫外光谱法绘制的实时溶出/释放曲线具有更多的数据点，有利于更好地理解药物溶解和释放现象[1]。NIR 等[2]总结了原位光纤紫外光谱技术在 2018 年之前应用于溶出度测试的研究，指出后续研究的多个方向，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，以及通过基线校正和光谱导数法去除非 API 的光谱信息等。国内常采用光纤药物溶出度实时测定仪（fiber-optic dissolution test，FODT）[3-4]，其原理是使用药物和辅料在个别特征波长处的吸光度值来消除辅料影响，通过建立标准曲线，计算药物溶出度。该法区别于在线过程分析技术（process analytical technology，PAT）经常使用的利用标定数据建立标定模型的方法（例如文献[5-7]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），以及更早的运用偏最小二乘（partial least square，PLS）法和主成分回归（principal component regression，PCR）法同时计算片剂中 2 种成分的溶出度方法[8]，但使用的仍是离线采集（而非原位采集）的紫外光谱数据。

本研究利用在线紫外光谱技术考察 2 家公司生产的布洛芬（ibuprofen，**1**）缓释胶囊（各 5 粒，共 10 粒）的在线释放特性，建立并比较了紫外全谱 PLS 模型和自动选择特征波段 PLS 模型。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，再将小区域的变量作为一个整体进行特征选择；间隔宽度依据使用算法的不同，分布在 1～50。通过比较校正模型的决定系数（R_c^2）、均方根误差（root mean square error，$RMSE_C$），交叉验证模型的决定系数（R_{cv}^2）、均方根误差（$RMSE_{CV}$），模型预测结果的决定系数（R_p^2）、均方根误差（$RMSE_P$），预测值与实际值的相对误差，平均相对误差等参数，从而筛选出表现优秀的模型绘制释放曲线，并做进一步评价。

收稿日期：2025-06-04
基金项目：北京市自然科学基金项目（Z2023-035）
作者简介：史言顺，硕士，从事药物溶出度在线检测研究。
通信作者：王学重，教授，博士生导师，从事过程智能检测控制、制药工程及颗粒工程的研究。

1　仪器与试药

SYSTEM 860DL 型 12 位溶出取样系统（美国 Logan Instruments 公司）；ZKT18F 型真空脱气仪（天津市天大天发科技有限公司）；2695-2998 型高效液相色谱仪（美国 Waters 公司）；FiveEasy Plus 型 pH 计、ME104 型电子天平（瑞士 Mettler Toledo 公司）；JGM UV 型在线紫外检测系统［晶格码（青岛）智能科技有限公司］；BSM200 型分析天平（上海卓精电子科技有限公司）；所用软件包括 Matlab（R2019b、2022b）和 Matlab 的 PLS_Toolbox 工具箱（Version 8.9.2）。

1 对照品（美国 TargetMol Chemicals 公司，含量 99.7%，批号 T1394-113109）；**1** 缓释胶囊（来源于 A、B 两厂，规格均为 300 mg）；氢氧化钠、磷酸二氢钾、磷酸、乙酸钠、乙酸、甲醇、乙腈均为分析纯，脱气超纯水为自制。

2　方法与结果

2.1　色谱条件

色谱柱 十八烷基硅烷键合硅胶柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 乙酸钠缓冲液（取乙酸钠 6.13 g，加水 750 mL 使溶解，用冰乙酸调至 pH 2.5）和乙腈（体积比 40 ∶ 60）；检测波长 263 nm；柱温 30 ℃；流速 1 mL/min；进样量 20 μL。本色谱条件下，理论板数高于 2 500（按 **1** 峰计），符合要求。

2.2　溶液配制

释放介质：精密称取磷酸二氢钾 6.8 g，加入 1 mol/L 氢氧化钠溶液 5.6 mL，用脱气超纯水定容至 1 000 mL，用磷酸调至 pH 6.0±0.05。

1 对照品溶液：精密称取 **1** 对照品 0.04 g，置 100 mL 量瓶中，加甲醇 50 mL 使溶解，用释放介质定容，摇匀，即得质量浓度为 0.4 mg/mL 的对照品溶液。

系列线性试验溶液：为建立校准曲线，用释放介质将 **1** 对照品溶液稀释，制得理论 **1** 质量浓度分别为 4、10、20、40、80、160、240、320 μg/mL 的系列溶液。根据本试验所用胶囊的标示含量（300 mg）及释放介质体积（900 mL）进行计算，上述质量浓度对应于 **1** 累积释放率的理论值分别为 1.2%、3.0%、6.0%、12.0%、24.0%、48.0%、72.0% 及 96.0%。该系列溶液用于建立紫外光谱响应值与药物质量浓度之间的校准模型。

2.3 探头主要参数

波长范围 210 ～ 900 nm，探头直径 6.35 mm，探头前段长度 108 mm，探头耐温 200 ℃，探头材料内部不锈钢、外部聚醚醚酮，探头光程 10 mm。

2.4 释放度试验及数据采集

确定光纤探头光程后，将探头插入释放介质，高度与取样针齐平，并与取样针相对，位置如图 1 所示，在线紫外检测系统积分时间为 500 ms，次数为 2。在此条件下，1 s 记录 2 张光谱，相应数据取均值后保存。

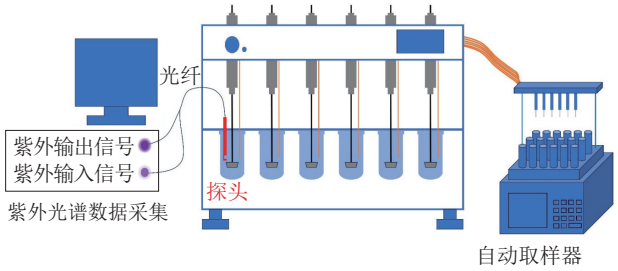


图 1　在线紫外检测系统示意图

Fig.1　Schematic Diagram of the Online UV Detection System

选用 2 个厂家来源的 **1** 缓释胶囊，按 ChP 2020 年版检查项下的规定进行释放试验。设定取样时间，系统在到达指定时间时自动取样；释放液经 0.45 μm 滤膜过滤，取续滤液进行 HPLC 检测并计算该取样点 **1** 的累积释放率。从取样泵开始填充管道到停止取样，整个过程用时约 30 s，其中前 20 s 用于填充、冲洗取样管道，后 10 s 用于取样操作，故取样浓度对应的光谱数据采集时间应为：从设定时间延时 20 s 开始到取样结束。取样期间 (10 s 内) 的 20 条光谱数据经过平均化处理后成为 1 条光谱数据，将其作为该取样浓度对应的光谱数据用于建模。

2.5 模型建立

2.5.1 光谱数据清洗结果

1 缓释胶囊的在线紫外光谱数据不存在缺失值，但在 200 ～ 244 nm 波段的吸光度数据存在明显错误，删除其所在行的样本数据后利用蒙特卡洛法筛选异常样本。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，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。

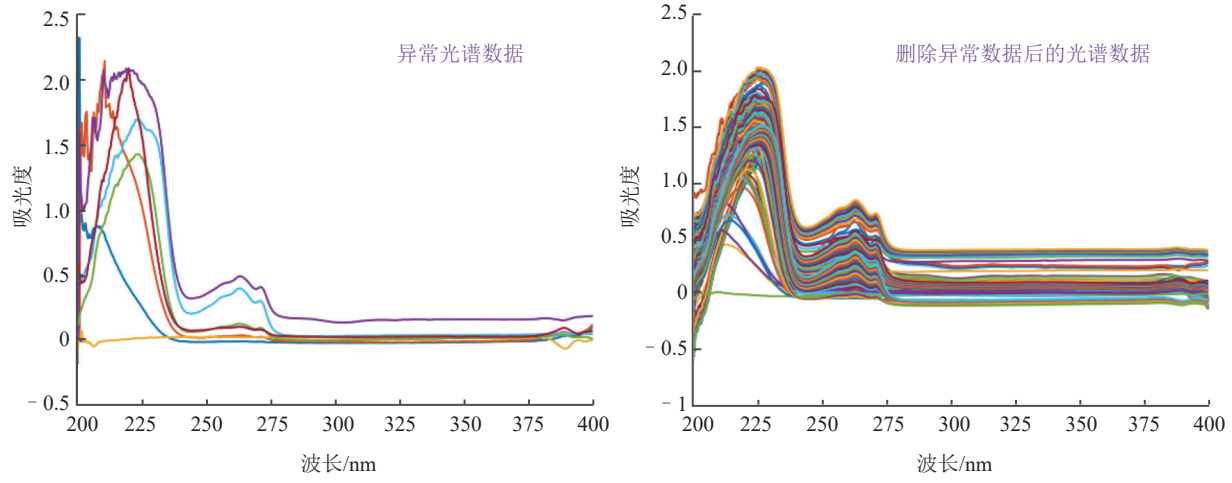
本研究将超过平均值 3 倍、标准差 3 倍的数据标记为异常数据，图 2 为异常的光谱数据图像以及经过异常值处理后的光谱数据图像。

2.5.2 光谱数据预处理组合

将经过数据清洗和基线校正后的 **1** 缓释胶囊释放数据按照同一次试验为一组划分数据集，训练集数据占比约为 0.8。训练集包括 A、B 两厂 **1** 缓释胶囊各 4 组和 **1** 对照品溶液 1 组，检测数据共 139 个样本点，累积释放率范围为 0.58% ～ 128.37%；测试集为两厂 **1** 缓释胶囊各 1 组和 **1** 对照品溶液 1 组，检测数据共 26 个样本点，累积释放率为 1.28% ～ 120.54%。利用自适应迭代重加权惩罚最小二乘法 (adaptive iterative re-weighted penalized least squares, airPLS) 算法对训练集的光谱数据进行基线校正，结果如图 3 所示。

1 的质量浓度与其在各波长吸光度之间的线性拟合优度如图 4 所示。删除拟合优度低于 0.8 且分布较集中的 200 ～ 230 nm 波段，剔除后的光谱数据如图 5 所示。

然后，改变不同预处理方法，以及采用预处理方法相同但参数不同的组合进行 PLS 建模，比较所得的 R_c^2、R_{cv}^2、R_p^2、$RMSE_C$、$RMSE_{CV}$、$RMSE_P$，优选出以下数据预处理组合进行下一步建模工作：Mean Center(均值中心化)+ Savitzky-Golay 平滑



A—异常光谱数据图像；B—经处理后的光谱数据图像。

图 2　异常数据处理结果

Fig.2　Abnormal Data Processing Result

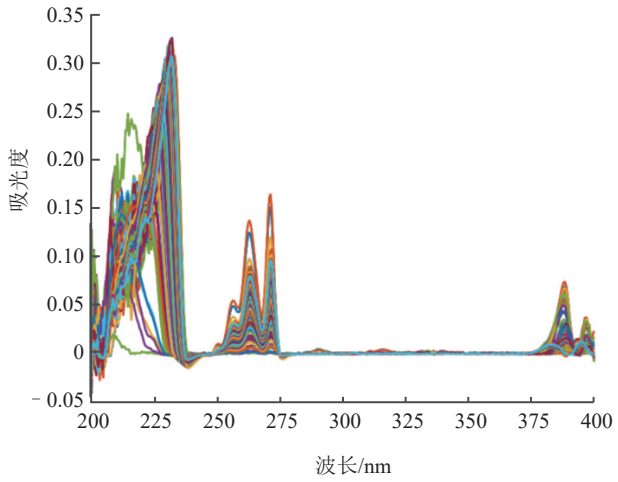


图 3　airPLS 基线校正后的训练集数谱图

Fig.3　Spectra of Training Data Set after airPLS Baseline Correction

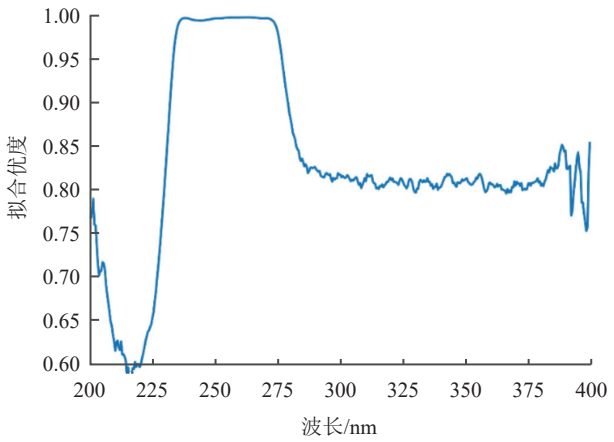


图 4　1 的在线紫外光谱各波长吸光度对质量浓度的线性拟合优度

Fig.4　Linear Fitting Goodness of Absorbance to Mass Concentration in Online UV Spectrum of **1**

（以下简称“SG”，窗口宽度为 15）、Mean Center + 1st Derivative（一阶导数，窗口宽度为 17）、Mean Center + 2nd Derivative（二阶导数，窗口宽度为 9）。

2.5.3　全谱建模结果

选择上述 3 种预处理方法组合进行建模工作并调整潜在变量数（latent variables，LVs）。上述 3 种预处理方法所得的模型参数如表 1 所示。利用测试集测试模型效果，根据式①计算测试集的预测值与实际值的相对误差。

$$\text{相对误差} = |\ \text{预测值} - \text{实际值}\ | / \text{实际值} \times 100\% \qquad ①$$

在全谱数据建立的模型中，表现最好的是使用 Mean Center + 1st Derivative 预处理方法、LVs 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%的样本点有 23 个（占测试集的 88.46%）。

表 1 数据经 3 种方法预处理后所得的模型参数 [1)]

Tab.1 Model Parameters from Modeling after the Data Preprocessed by Three Approaches

序号	预处理方法	LVs	R_c^2	RMSEc	R_{cv}^2	RMSEcv	R_p^2	$RMSE_P$
1	MC+SG-w-15	4	0.991 1	0.018 8	0.990 5	0.019 5	0.998 6	0.015 1
2	MC +1st -w-17	6	0.991 2	0.018 7	0.990 4	0.019 6	0.998 2	0.015 2
3	MC+2nd -w-9	4	0.991 0	0.018 9	0.990 3	0.019 7	0.998 3	0.016 9

注：[1)]MC 为 Mean Center，1st 为一阶导数，2nd 为二阶导数，w 为窗口宽度。

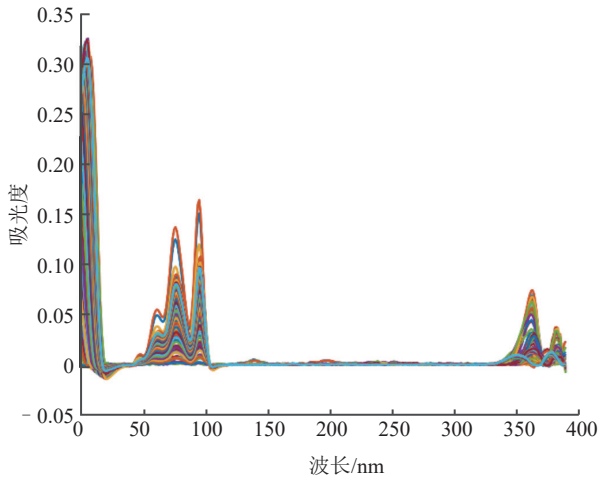


图 5 低线性关系变量剔除后的光谱数据

Fig.5 Spectral Data after Exclusion of Low Linearity Variables

2.5.4 特征变量选择建模结果

在“**2.5.2**”“**2.5.3**”项所得结果的基础上，将测试集的 26 个样本点进一步划分为含 13 个样本点的验证集和含 13 个样本点的测试集。使用遗传算法（genetic algorithm，GA）[9] 和区间偏最小二乘法（interval partial least squares，iPLS）[10] 进行特征筛选后再建模。（简单测试后观察到 iPLS 建模效果差，后续放弃。）

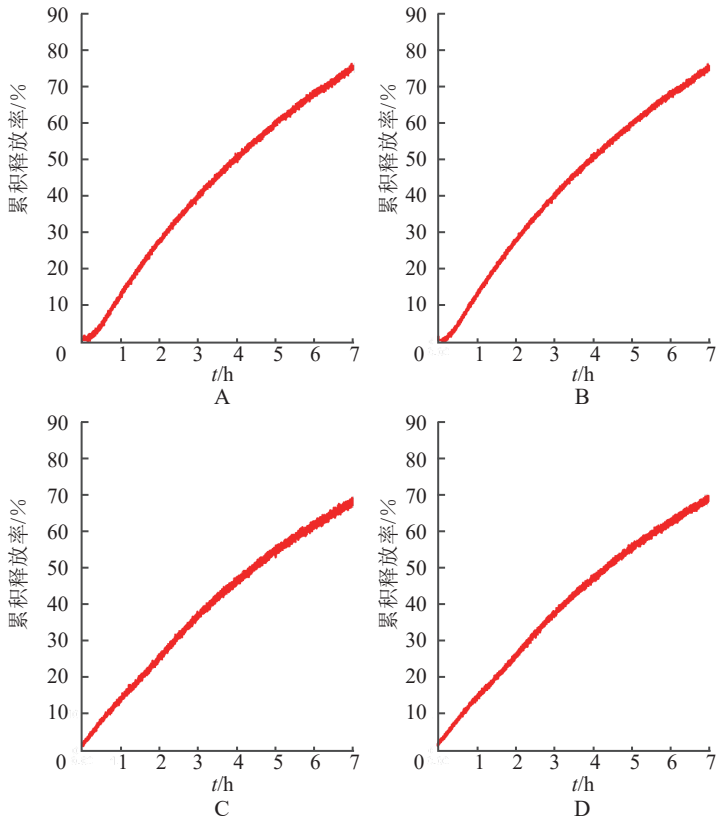
利用本项下的验证集测试模型并根据结果修改模型训练参数，然后重新训练模型，最终确定 Mean Center + 1st Derivative（窗口宽度为 15）预处理方法框架下，特征变量选择方法为 GA（种群规模设为 64，窗口宽度为 11，初始包含变量数为 30，算法终止条件设定为最大进化代数 100 代，或当连续数代最优适应度提升低于 50%时提前停止，突变率设 0.005）、LVs 为 2 的模型表现优秀，验证集测试结果相对误差都小于 10%，模型在测试集上表现为：R_c^2=0.990 4，$RMSE_C$=0.019 5，R_{cv}^2=0.990 2，$RMSE_{CV}$=0.019 6，R_p^2=0.997 4，$RMSE_P$=0.016 1。Mean Center + 2nd Derivative（窗口宽度为 15）预处理方法框架下，特征变量选择方法为 GA（种群规模设为 64，窗口宽度为 7，初始包含变量数为 30，算法终止条件设定为最大进化代数 100 代，或当连续数代最优适应度提升低于 50%时提前停止，突变率设 0.005），LVs 为 4 的模型表现优秀，相对误差都小于 10%，模型在测试集上表现为：R_c^2=0.992 6，$RMSE_C$=0.017 1，R_{cv}^2=0.992 5，$RMSE_{CV}$=0.017 3，R_p^2=0.998 2，$RMSE_P$=0.000 1。将上述 2 个模型编号为 M1 和 M2，用于本项下设置的测试集。结果显示，M1 和 M2 模型的预测结果相对误差也都小于 10%。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，提高了模型预测效果。

2.5.5 模型绘制释放曲线结果

选用“**2.5.4**”项所得的模型 M1 和 M2，计算并绘制两厂家来源的 **1** 缓释胶囊的释放曲线。通过比较释放曲线的平滑程度和形状进一步评价模型效果。释放曲线的绘制使用滑动窗口法，窗口宽度设置为 5，即从第 1 s 开始连续 5 s 的光谱数据计算一个释放度点，然后由第 2 s 至第 6 s 的光谱数据计算第 2 个释放度点，以此类推。为便于数据可视化，每间隔 30 s 绘制 1 个释放度点。对于同一粒 **1** 缓释胶囊，2 种模型得到的释放曲线如图 6、7 所示。

2.6 日内、日间精密度试验

精密量取 **1** 对照品溶液，配制相当于其质量浓度 20%、60%及 100%的溶液，在 1 d 之内用在线紫外溶出系统连续测定 3 次，计算日内 RSD；连续 3 d 测定，计算日间 RSD。结果显示，采用 M1 模型，日内 RSD 分别为 0.61%、0.17%和 0.14%，日间 RSD 分别为 1.05%、1.24%和 1.19%；采用 M2 模型，日内 RSD 分别为 0.37%、0.18%和 0.29%，



A—第 1 粒胶囊，M1 模型拟合曲线；B—第 1 粒胶囊，M2 模型拟合曲线；C—第 4 粒胶囊，M1 模型拟合曲线；D—第 4 粒胶囊，M2 模型拟合曲线。

图 6　A 厂来源的 1 缓释胶囊的释放曲线

Fig.6　Release Profiles of **1** Sustained-release Capsules from Manufacturer A

日间 RSD 分别为 1.11%、0.72%和 0.81%。由此可见，M2 模型表现更优。

2.7　加样回收率试验

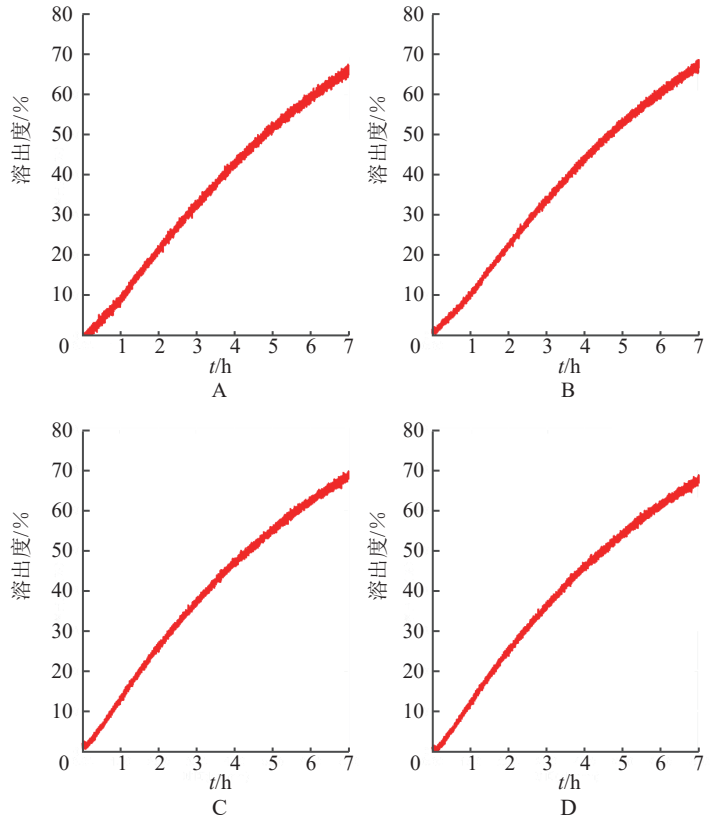
精密量取 **1** 缓释胶囊释放液（HPLC 法测得质量浓度为 0.24 mg/mL）7.0 mL，共 12 份，各置 25 mL 量瓶中，分为 4 组，每组分别精密加入 **1** 对照品溶液 0、3.0、4.0 和 5.0 mL，再加入释放介质定容，得本底溶液与低、中、高浓度 3 组溶液。利用在线紫外溶出系统采集上述溶液的光谱数据，输入筛选出的模型计算 **1** 的质量浓度，计算回收率。结果显示，M1 模型所得的低、中、高浓度 3 组溶液的平均加样回收率分别为 104.15%、101.88%和 103.47%，平均 RSD 为 1.02%（n=12）；M2 模型所得的低、中、高浓度 3 组溶液的平均加样回收率分别为 100.98%、102.54%和 102.29%，平均 RSD 为 0.99%（n=12）。结合“**2.6**”项结果综合评价，M2 模型更优。

3　讨论

3.1　在线紫外光谱光程的选择

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，吸光度与物质浓度满足朗伯 - 比尔定律。光程会影响吸收光谱的强度和检测灵敏度。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本身紫外吸收不强的物质；光程短则相反。因此，确定合适的探头光程是本研究的关键之一。

使用 10 mm 宽度的比色皿检测 **1** 对照品溶液，在该光程下每个浓度点的吸光度值都可以被检出，这说明 10 mm 的光程非常接近测量 **1** 质量浓度的最适



A—第 3 粒胶囊，M1 模型拟合曲线；B—第 3 粒胶囊，M2 模型拟合曲线；C—第 4 粒胶囊，M1 模型拟合曲线；D—第 4 粒胶囊，M2 模型拟合曲线。

图 7　B 厂来源的 1 缓释胶囊的释放曲线

Fig.7　Release Profiles of **1** Sustained-release Capsules from Manufacturer B

光程。如果检测不到低浓度点的吸光度值，则说明应选用大于 10 mm 的光程；而如果检测不到高浓度点的吸光度值（超量程），则说明应选择小于 10 mm 的光程。鉴于此，初步考察了 8、10 和 12 mm 光程的探头，进一步确认效果。在线紫外溶出系统开机预热后于 263 nm 波长处测量系列线性试验溶液，并建立对应上述光程的药物质量浓度对吸光度的回归曲线。结果显示，8、10 和 12 mm 光程探头测量条件下，所得标准曲线的相关系数分别为 0.996 1、0.999 1 和 0.998 9，可见采用 10 mm 光程检测时线性回归系数最高，故选用。

3.2　在线紫外光谱的数据建模策略

建模的主要流程如图 8 所示，其中的重要环节是数据预处理以及光谱特征变量选择。在采集光谱过程中，仪器噪声、辅料颗粒导致的光散射和吸收等因素会导致光谱出现高频随机噪声、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[11]、连续小波变换（continuous wavelet transform，CWT）[12]、airPLS 算法等；用于散射校正的多元散射校正（multiple scattering correction，MSC）、标准正态变量（standard normal variate，SNV）等；用于平滑化处理的 SG 平滑；用于尺度缩放的均值中心化、标准化（normalization）、自动缩放（autoscale）等[13-14]。本文先使用 airPLS 算法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对光谱数据进行预处理，再进行 PLS 建模。由于 PLS 是一种线性建模方法，若存在较多非线性数据的情况，其建模能力可能受到影响，所以人工删除了一部分线性相关较差的波段（如“**2.5.2**”

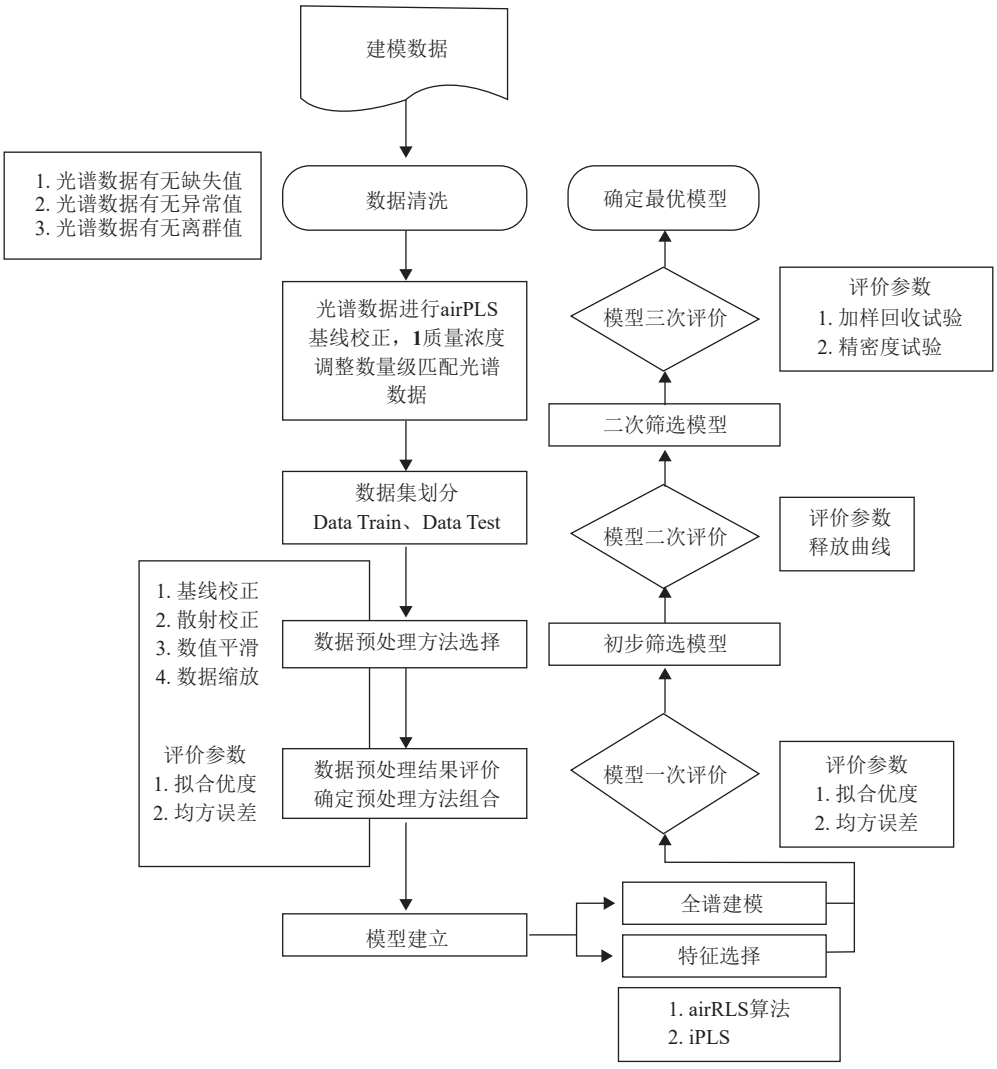


图 8　建立 1 缓释胶囊体外释放监测模型的流程图

Fig.8　Flowchart of Model Building for *in vitro* Release Monitoring of **1** Sustained-release Capsules

项下所述）。除了全谱建模，还使用 GA 和 iPLS 对光谱进行特征波段选择，这 2 种方法都能有效地从光谱数据中提取出关键特征，在降低数据维度的同时提高模型的表现能力。

3.3　两厂家来源的 **1** 缓释胶囊的释放情况分析

图 9 对比展示了 A 厂第 1 粒和 B 厂第 4 粒 **1** 缓释胶囊在 7 个时刻的累积释放率。ChP 2020 年版要求 **1** 缓释胶囊在第 1、2、4 和 7 h 的累积释放率应为标示量的 10%～35%、25%～55%、50%～80%和 75%以上，A 厂第 1 粒 **1** 缓释胶囊的释放数据在各时间段的释放量满足药典要求，而 B 厂第 4 粒 **1** 缓释胶囊在第 1 和 2 h 时的释放量满足要求，但在第 4 和 7 h 时由 M2 模型计算得的累积释放率分别为 47.12%和 68.12%，均略低于药典要求。尽管在 4 和 7 h 整点处没有相应的 HPLC 检测数据，但在 243 和 423 min 处（均超过整点时刻 3 min）采样，再经过 HPLC 法检测和计算，得到的累积释放率结果为 47.73%和 71.57%，这与药典要求相比也是偏低的。

此外，根据本试验建立的 M2 模型进行拟合，B 厂的第 3 粒 **1** 缓释胶囊在第 1、2 h 时的累积释放率为 8.18%、20.81%；A 厂的第 3、4 和 5 粒 **1** 缓释胶囊在第 4 h 时的累积释放率分别为 49.78%、48.84%和 48.27%；B 厂的第 1、3 和 5 粒 **1** 缓释胶囊在第 4 h 时的累积释放率分别为 49.17%、44.42%和

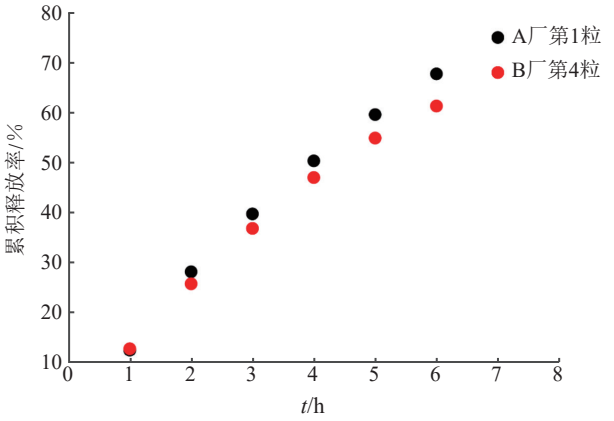


图 9　用模型拟合得到的两厂家来源的 1 缓释胶囊的释放行为比较

Fig.9　Comparison of Release Profiles of **1** Sustained-release Capsules from Two Manufacturers Obtained through Model Fitting

49.35%；A 厂的第 5 粒 **1** 缓释胶囊在第 7 h 时的累积释放率为 70.80%；B 厂的第 1 和第 3 粒 **1** 缓释胶囊在第 7 h 时的累积释放率为 73.73%、69.79%。以上结果均不符合药典要求。通过计算，两厂家来源的 **1** 缓释胶囊的释放数据满足正态分布，但其配对样本 *t* 检验结果显示 P=0.003，说明 A 厂与 B 厂产品的累积释放率数据之间存在显著性差异（P<0.05）。（具体原因本文不进行探讨。）

3.4　总结

本研究通过 PLS 结合 GA 筛选特征变量建立了 **1** 缓释胶囊释放度监测模型的最优参数，即：预处理方法组合为 airPLS + Mean Center + 2nd Derivative（窗口宽度为 15），特征变量选择方法为 GA（窗口宽度为 7），潜在变量数 LVs=4。M2 模型在测试集上表现为：R_c^2=0.992 6，$RMSE_C$=0.017 1，R_{cv}^2=0.992 5，$RMSE_{CV}$=0.017 3，R_p^2=0.998 2，$RMSE_P$=0.000 1。该模型释放度监测能力优秀，所得释放曲线相比其他模型更平滑。日内 RSD 分别为 0.37%、0.18%和 0.29%，日间 RSD 分别为 1.11%、0.72 %和 0.81 %。平均加样回收率为 100.98 %、102.54%和 102.29%，平均 RSD 为 0.99%。测试集结果的平均相对误差为 3.52%。从整个释放曲线的结果看，两厂家来源的 **1** 缓释胶囊都没有出现突释情况，均能平稳释药，但两厂家产品的释放度都存在低于药典相应要求的情况，值得关注。本研究建立的模型对不同厂家的产品均能准确监测释放曲线，表明经过数据预处理与波段选择后，A 厂与 B 厂两家 **1** 缓释胶囊的不同辅料对模型的干扰作用较小。若建模技术能得到有效应用，常规仪器校准便足以保证测量准确性，从而无需在每次试验中都绘制标准曲线进行定量分析。这不仅有助于提高数据的可信度，还能进一步简化实验流程、降低实验成本，并提升仪器的使用便利性。

致谢：感谢 Logan 禄亘仪器设备（上海）有限公司给予资助。

参考文献：

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

[2] NIR I, LU X. *In situ* UV fiber optics for dissolution testing – what, why, and where we are after 30 years [J]. *Dissolut Technol*, 2018, **25**(3): 70-77.

[3] 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**(20): 2543-2547.

[4] 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**(5): 477-480.

[5] MAZUR H, ERBRICH L, 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**(2): 219-231.

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

[7] GALATA D L, KÖNYVES 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.

[8] ÜSTÜNDAĞ Ö, DINÇ E, ÖZDEMIR N, *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**(2): 437-444.

［9］ KATOCH S, CHAUHAN S S, KUMAR V. A review on genetic algorithm: past, present, and future［J］. *Multimed Tools Appl*, 2021, **80**(5): 8091-8126.

［10］ 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 A Mol Biomol Spectrosc*, 2022, **275**: 121123.

［11］ 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**(11): 1857-1864.

［12］ 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**(4): 33-43.

［13］ 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.

［14］ 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**(8): 1284-1292.

（上接第 73 页）

［17］ ROUSSEAU A, PARISI C, BARLESI F. Anti-TIGIT therapies for solid tumors: a systematic review［J］. *ESMO Open*, 2023, **8**(2): 101184.

［18］ GUAN X N, HU R Z, CHOI Y, *et al*. Anti-TIGIT antibody improves PD-L1 blockade through myeloid and T_{reg} cells［J］. *Nature*, 2024, **627**(8004): 646-655.

［19］ ZHANG Y Y, HE J J, LIU Y L, *et al*. Unlocking the potential of TIGIT in enhancing therapeutic strategies for acute myeloid leukemia through combined azacitidine therapy［J］. *NPJ Precis Onc*, 2025, **9**: 142.

［20］ KABUT J, GORZELAK-MAGIERA A, GISTEREK-GROCHOLSKA I. New therapeutic targets TIGIT, LAG-3 and TIM-3 in the treatment of advanced, non-small-cell lung cancer［J］. *Int J Mol Sci*, 2025, **26**(9): 4096.