

· 论著 ·

基于近红外光谱的阿立哌唑片溶出行为研究

王薇青^{1,2,3}, 杨文¹, 陆峰¹ (1. 海军军医大学药学院, 上海 200433; 2. 沈阳药科大学药学院, 辽宁 沈阳 110016; 3. 国家药品监督管理局化学药品制剂质量分析重点实验室, 上海 201203)

[摘要] 目的 建立阿立哌唑片剂溶出行为近红外定量模型, 预测片剂的溶出行为。方法 采集阿立哌唑片剂近红外光谱, 进行溶出度试验, 分别于 3、6、9、12、15、30 min 时测定每片的溶出度, 采取卷积平滑方法预处理波段 4 000.00 ~ 4 396.90 cm^{-1} 和 5 326.43 ~ 12 000.00 cm^{-1} 的近红外光谱, 以偏最小二乘法建立溶出行为模型。结果 不同时间点的校正均方根误差(RMSEC)和预测均方根误差(RMSEP)均在 8% 以下, 不同时间点校正相关系数(R_C)和预测相关系数(R_P)均在 0.95 以上(6 min 的相关系数除外), 近红外光谱和各时间点溶出度之间呈现出良好的相关性。结论 近红外光谱分析技术能够预测阿立哌唑片剂的溶出行为, 为近红外光谱分析技术在线监测片剂质量奠定了理论基础。

[关键词] 近红外光谱; 阿立哌唑片; 溶出行为

[文章编号] 2097-2024(2023)01-0036-04

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202108066

Dissolution behavior of aripiprazole tablets based on near infrared spectroscopy

WANG Weiqing^{1,2,3}, YANG Wen¹, LU Feng¹ (1. School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China; 2. School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 117004, China; 3. Key Laboratory for Quality Analysis of Chemical Drug Preparations of NMPA, Shanghai 201203, China)

[Abstract] **Objective** To establish a near infrared (NIR) quantitative model for the dissolution behavior of aripiprazole tablets. **Methods** The NIR spectra of aripiprazole tablets were collected and the dissolution tests were performed to determine the dissolution of each tablet at 3, 6, 9, 12, 15 and 30 min. The near infrared spectra regions of 4 000.00-4 396.90, 5 326.43-12 000.00 cm^{-1} were pretreated by Savitzky-Golay smoothing filter, and the dissolution behavior model was established by partial least squares method. **Results** The root mean square error of calibration (RMSEC) and the root mean square error of prediction (RMSEP) at different time points were analyzed. RMSEP was lower than 8%. The calibration correlation coefficient (R_C) and the prediction correlation coefficient (R_P) at different time points were above 0.95 (except for the point of 6 min). There was a good correlation between the NIR spectrum and the dissolution at each time point. **Conclusion** NIR spectroscopy could predict the dissolution behavior of aripiprazole tablets, which lays a foundation for online quality monitoring of tablets by NIR spectroscopy.

[Key words] near infrared spectroscopy; aripiprazole tablets; dissolution

药品溶出度试验通常被选作一种体外替代方法为体内生物等效性研究和体内外相关研究提供指导, 其中溶出度系指活性药物从片剂、胶囊剂或颗粒剂等普通制剂在规定条件下溶出的速率和程度^[1], 是片剂质量的重要评价指标。

目前测定溶出度的常用方法主要包括高效液相色谱(HPLC)法与紫外-可见分光光度(UV-vis)法等。近红外光谱技术具有分析速度快、产出多、

不破坏样品、不污染环境; 操作技术要求低等优点^[2], 其结合化学计量学已被广泛应用于样品的定性定量分析, 在实时检测片剂溶出过程的溶出度亦得到了应用^[3], 部分报道表明根据片剂近红外光谱可预测其溶出度或溶出行为^[4-6]。

第二代抗精神病药阿立哌唑片是临床治疗精神分裂症的常用药, 其具有低溶解性与高渗透性, 依据生物药剂学分类系统(biopharmaceutical classification system, BCS)判断, 阿立哌唑片为BCS2类口服固体制剂, 测定其溶出行为对于体内生物等效的研究具有重要意义。为提高药品生产效率, 本文通过建立不同主成分含量的阿立哌唑片剂近红外光谱和溶出行为的模型, 探讨以片剂近红外光谱预测其溶出度的可行性, 为建立药品整体质量在线监测系统提供研究基础。

[基金项目] 国家药品监督管理局重点实验室开放研究课题(2020-ZJ-01)

[作者简介] 王薇青, 硕士研究生, Email: zlsrnfbu@outlook.com

[通信作者] 杨文, 讲师, 研究方向: 药物分析, Email: yangwenhexi@126.com; 陆峰, 教授, 博士生导师, 研究方向: 分子光谱技术在药物分析领域的基础研究与应用, Email: fenglu@smmu.edu.cn

1 仪器和试剂

1.1 仪器

Bruker MPA II 近红外光谱仪(Bruker 公司,德国); SOTAX AT 7smart 溶出仪(SOTAX 公司,瑞士); TQ Analyst 9.7 软件(Thermo Fisher 公司,美国); MATLAB R2014a(Math Works 公司,美国)。

1.2 试剂

阿立哌唑对照品(纯度: 99.9%, 批号: 100776-201302, 中国食品药品检定研究院); 盐酸、氯化钾(均购自国药集团化学试剂有限公司)。

2 方法与结果

2.1 样品制备方法

制备 7 批不同含量(含量分别为标示量的 84.60%、90.24%、95.88%、100.0%、101.5%、107.2%、112.8%, 标示量为 5 mg)的阿立哌唑粉末, 每批取 2 组各 60 g 粉末进行压片。另取本实验室之前制备的 6 批 100 % 标示量的阿立哌唑粉末, 每批取 1 组 60 g 粉末进行压片。每组粉末压片时, 在压片机稳定运行后随机取 6 片, 共得到 120 个阿立哌唑片样品, 并依次编号为 1 ~ 120。

2.2 近红外光谱采集方法

将 Bruker MPA II 近红外光谱仪的光纤探头对准阿立哌唑片的表面采集近红外光谱, 样品扫描次数为 32 次, 光谱采集范围为 4 000.00 ~ 12 000.00 cm^{-1} , 分辨率为 8 cm^{-1} , 同时, 每半小时采集一次聚苯乙烯标准品完成光谱仪的校正。

2.3 溶出行为测定方法

取阿立哌唑片, 按照溶出度与释放度测定法(《中国药典》2020 版通则 0931 第二法), 以 900 ml 盐酸-氯化钾缓冲液为溶出介质, 转速为 60 r/min, 依法操作。以 SOTAX AT 7smart 溶出仪分别于第 3、6、9、12、15、30 min 自动取样测定溶出度, 即根据 Lambert-Beer 定律, 计算得各时间点溶液样品中阿立哌唑浓度(研究中以阿立哌唑对照溶液确定其 255 nm 波长处吸光系数 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 为 1 261.81), 进而计算溶出度。

2.4 建立预测模型依据的算法

偏最小二乘法(PLS)建立多变量的定量模型有两种方法^[7], 一是用 PLS1 算法建立模型, 可以针对每个时间点的溶出度做一个定量模型; 二是运用 PLS2 算法建立模型, 可以同时预测不同时间点的溶出度。为能够一次性得到片剂的溶出行为相关参数, 本研究选取 PLS2 算法建立阿立哌唑片溶出度预测模型。

2.5 结果

2.5.1 阿立哌唑片样品光谱

以 Bruker MPA II 近红外光谱仪分别采集了 120 片阿立哌唑片的近红外光谱图(依次随机编号为 1, 2, ..., 120), 结果如图 1 所示。

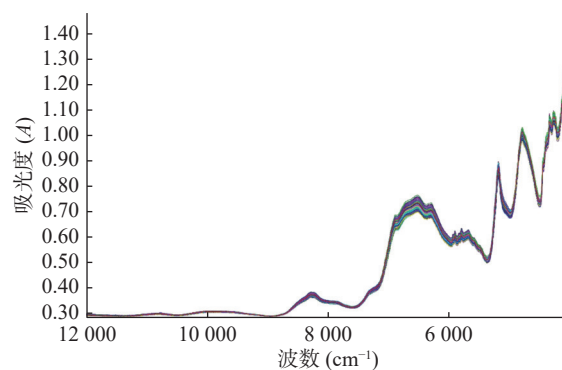


图 1 阿立哌唑片近红外光谱图 ($n=120$)

2.5.2 异常样本剔除

计算样品光谱的马氏距离, 使用 Chauvenet 检验判断光谱异常样本, 再根据杠杆值和学生化残差剔除化学值异常样本。根据 Chauvenet 检验剔除编号为 81、94、109 的光谱异常样本。根据杠杆值在 $\pm 3k/n$ (k 为主因子数, n 为样本数) 之间和学生化残差在 ± 2 之间^[8] 对每个时间点溶出度进行考察, 应剔除的化学值异常样本如表 1 所示。根据化学值异常样本出现频率, 出现 3 次及以上判断为整个模型的异常样本并将其剔除, 最终剔除编号为 22、52、56、78、79 的样本。

表 1 各溶出时间点应剔除的化学值异常样本

溶出时间点(t/min)	样品编号
3	16 22 44 79
6	3 4 45 56 71 85 103 107 108
9	7 21 52 56 78
12	22 32 52 56
15	21 52 56 58 78 79
30	7 22 52 56 78 79

2.5.3 划分样品集

依据“2.5.2”项下剔除 8 个异常样本后, 采取可兼顾光谱和化学值特征的 SPXY (sample set partitioning based on joint X-Y distances) 法对剩余 112 个样本进行校正集和验证集的划分。根据校正集: 验证集=3:1 的比例将 84 个样本分为校正集, 28 个样本分为验证集, 并对 112 个样本进行主成分分析。结果可见, 验证集样本均匀分布于校正集中(图 2)。

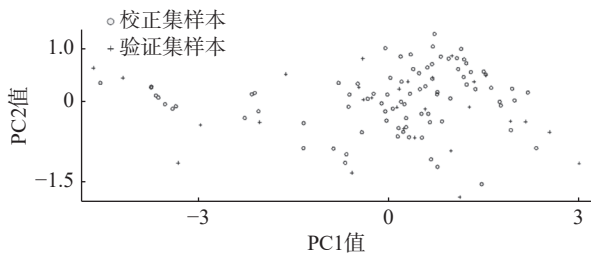


图2 主成分分析结果

2.5.4 光谱预处理

TQ Analyst 9.7 软件提供了多元散射校正(MSC)、标准正态变换(SNV)等的光谱散射校正处理方法; 导数计算的光谱背景扣除方法; 以及 savitzky-golay 卷积平滑(S-G)、norris derivative 平滑(N)的光谱平滑滤波方法。研究中采用 TQ Analyst 9.7 分别以各种方法进行光谱预处理(部分

结果见表2), 由结果可见, 上述方法中以卷积平滑(S-G)处理方法预处理阿立哌唑片近红外分析光谱效果最好。

2.5.5 建模波段选择

研究中分别使用 TQ Analyst 9.7 软件推荐法、皮尔森相关系数法和全波段法 3 种方法选择建模波段。

TQ 软件推荐法: TQ 软件提供建模波段推荐的功能, 提供的波段范围为 3 999.64 ~ 4 925.30、5 257.00 ~ 10 795.56 cm^{-1} 。

皮尔森相关系数法: 将光谱所有波段与阿立哌唑片 3、6、9、12、15、30 min 时的溶出度进行相关性计算, 得到每个波段与含量的相关系数。相关系数绝对值大于等于 0.3 时认为该波段与含量相关^[9], 最终选择均大于等于 0.5 的波段(4 000.00 ~

表2 各种预处理方法结果

预处理方法	3 min				30 min			
	RMSEC(%)	R_C	RMSEP(%)	R_p	RMSEC(%)	R_C	RMSEP(%)	R_p
NO	5.30	0.980 0	7.69	0.955 9	1.11	0.990 6	2.71	0.960 0
S-G	5.39	0.979 3	7.73	0.955 4	0.86	0.994 3	2.47	0.967 6
1 st Derivative	2.88	0.994 1	14.60	0.846 0	0.34	0.999 1	2.33	0.965 8
1 st Derivative +S-G	2.76	0.994 6	13.30	0.866 6	0.35	0.999 1	2.45	0.963 7
1 st Derivative +N	5.09	0.981 5	9.45	0.933 9	1.06	0.991 3	2.89	0.955 4
2 nd Derivative	7.66	0.957 7	21.70	0.644 8	0.67	0.996 5	2.87	0.948 7
2 nd Derivative +S-G	2.49	0.995 6	19.10	0.712 5	0.33	0.999 2	2.87	0.950 5
2 nd Derivative +N	4.67	0.984 5	17.30	0.793 1	0.43	0.999 6	3.28	0.943 2
MSC	5.73	0.976 6	8.26	0.947 8	1.19	0.989 2	2.92	0.954 0
MSC+S-G	5.42	0.979 1	8.24	0.948 5	1.17	0.989 4	2.81	0.956 8
MSC+1 st Derivative	3.73	0.990 1	10.20	0.921 1	0.33	0.999 1	2.77	0.949 6
MSC+1 st Derivative +S-G	2.53	0.995 5	9.54	0.933 7	0.41	0.998 7	2.83	0.948 6
MSC+1 st Derivative +N	4.81	0.983 6	8.01	0.951 7	0.94	0.993 3	3.18	0.946 3
MSC+2 nd Derivative	5.83	0.975 7	20.50	0.614 2	0.71	0.996 1	2.80	0.950 1
MSC+2 nd Derivative +S-G	2.04	0.997 1	16.00	0.790 3	0.33	0.999 1	2.90	0.948 2
MSC+2 nd Derivative +N	6.30	0.971 6	11.30	0.909 3	0.40	0.998 8	3.50	0.931 1
SNV	5.72	0.976 6	8.25	0.948 0	1.18	0.989 3	2.92	0.954 0
SNV+S-G	5.41	0.979 1	8.22	0.948 8	1.16	0.989 6	2.81	0.956 8
SNV+1 st Derivative	3.72	0.990 2	10.10	0.921 6	0.33	0.999 1	2.77	0.949 7
SNV+1 st Derivative +S-G	2.53	0.995 5	9.51	0.934 2	0.41	0.998 7	2.82	0.948 7
SNV+1 st Derivative +N	4.81	0.983 6	7.99	0.951 8	0.94	0.993 3	3.18	0.946 5
SNV+2 nd Derivative	5.83	0.975 7	20.50	0.614 1	0.71	0.996 1	2.80	0.950 1
SNV+2 nd Derivative +S-G	2.04	0.997 1	16.00	0.790 6	0.33	0.999 1	2.90	0.948 2
SNV+2 nd Derivative +N	6.31	0.971 5	11.30	0.909 5	0.40	0.998 8	3.50	0.931 2

注: RMSEC指校正均方根误差; RMSEP指预测均方根误差; S-G指卷积平滑; N指平滑; MSC指多元散射校正; SNV指标准正态变换。

4 396.90、5 326.43 ~ 12 000.00 cm^{-1})参与比较。

全波段法: 选择 Bruker MPA II 近红外光谱仪采集的波段范围(4 000.00 ~ 12 000.00 cm^{-1})作为建模波段, 为表述方便, 本文将这一波段称为全波

段。比较 3 种方法(结果见表 3, 列举了 3 min 和 30 min 这两个时间点溶出度模型参数), 选择波段 4 000.00 ~ 4 396.90、5 326.43 ~ 12 000.00 cm^{-1} 建立的模型总体 *RMSEP* 最小, *R_p* 最高。

表 3 3 种波段选择方法比较

波段选择方法	建模波段(cm^{-1})	3 min				30 min			
		<i>RMSEC</i> (%)	<i>R_C</i>	<i>RMSEP</i> (%)	<i>R_p</i>	<i>RMSEC</i> (%)	<i>R_C</i>	<i>RMSEP</i> (%)	<i>R_p</i>
TQ软件推荐法	3 999.64 ~ 4 925.30 5 257.00 ~ 10 795.56	6.37	0.971 0	8.35	0.947 7	0.71	0.996 1	2.50	0.970 4
皮尔森相关系数法	4 300.48 ~ 4 423.90	6.03	0.974 0	7.95	0.952 7	0.73	0.995 9	2.33	0.976 8
全波段	4 000.00 ~ 12 000.00	5.39	0.979 3	7.73	0.955 4	0.86	0.994 3	2.47	0.967 6

注: *RMSEC*指校正均方根误差; *RMSEP*指预测均方根误差。

2.5.6 建立模型及样品预测

运用 PLS2 算法, 根据马氏距离和杠杆值-学生化残差剔除异常样本后用 SPXY 法划分样本集, 选择最佳的光谱预处理方法(S-G 平滑)和建模波段(4 000.00 ~ 4 396.90、5 326.43 ~ 12 000.00 cm^{-1})建立阿立哌唑片溶出行为模型, 模型参数如表 4 所示。

表 4 阿立哌唑片溶出行为模型参数

溶出时点(<i>t</i> /min)	<i>RMSEC</i> (%)	<i>R_C</i>	<i>RMSEP</i> (%)	<i>R_p</i>
3	6.03	0.974 8	7.95	0.952 7
6	3.37	0.956 1	7.02	0.852 1
9	1.21	0.989 1	2.49	0.967 3
12	0.80	0.995 1	2.53	0.970 7
15	0.73	0.995 9	2.42	0.973 5
30	0.73	0.995 9	2.33	0.976 8

注: *RMSEC*指校正均方根误差; *RMSEP*指预测均方根误差。

由表 4 中可见, 光谱与各时间点溶出度相关性普遍较高。使用模型分别对另外制备的其他 5 片阿立哌唑片进行单片溶出行为预测, 结果 3、6、9、12、15、30 min 时的 *RMSEP* 分别为 16.45、5.75、3.50、2.42、2.32、2.35(表 5)。对每个时间点的实

际溶出度和预测溶出度进行配对样本 *t* 检验, 置信区间为 95 %, 检验结果 *P* 值分别为 0.603、0.901、0.225、0.692、0.616、0.438, 均大于 0.05, 预测溶出度和实际溶出度之间没有显著差异。但是从表中可以看出, 3 min 时的 *RMSEP* 比较大, 随着溶出时间的增加, 模型预测误差逐渐减小。

3 讨论

本研究采集了阿立哌唑片剂近红外光谱, 依法进行溶出度试验以分别测定每一片的溶出行为参数, 采取卷积平滑方法预处理波段 4 000.00 ~ 4 396.90、5 326.43 ~ 12 000.00 cm^{-1} 的近红外光谱, 以 PLS2 算法建立了阿立哌唑片剂溶出行为模型, 不同时间点的 *R_C* 和 *R_p* 均在 0.95 以上(除 6 min 的 *R_p*)。由于 PLS2 算法对每个时间点的小模型的预测样本集、光谱预处理方法和波段都相同, 对整个模型而言效果最佳, 但可能导致具体到单个小模型并非最佳, 如时间点 6 min 的 *R_p* 较小。本文建立的阿立哌唑片溶出行为预测模型可同时对阿立哌唑片溶出 3、6、9、12、15、30 min 时的溶出度进行预测。从结果看, 3 min 和 6 min 的溶出度预测

表 5 模型预测溶出度与实际溶出度的结果

溶出时间点(<i>t</i> /min)	模型预测/实际溶出度(%)				
3	89.04/105.18	87.01/100.80	87.23/103.01	97.55/99.63	114.20/88.74
6	105.40/105.26	96.29/102.41	97.78/103.60	111.44/104.33	103.57/105.20
9	103.57/105.20	97.50/102.80	98.52/103.41	106.00/106.82	106.93/104.49
12	103.85/105.14	98.88/102.78	101.73/103.39	108.62/106.79	106.85/104.35
15	103.76/105.18	99.26/102.80	101.37/103.39	108.22/106.84	106.92/104.37
30	103.61/105.21	99.14/103.15	101.67/103.59	107.79/107.07	106.77/104.60

注: 表中的数据分别为单片阿立哌唑的模型预测与实际测定的溶出度比较。

- Clin Pharmacokinet, 2010, 49(8): 493-507.
- [8] BRANDSE J F, MOULD D, SMEEKES O, et al. A real-life population pharmacokinetic study reveals factors associated with clearance and immunogenicity of infliximab in inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 23(4): 650-660.
- [9] FASANMADE A A, ADEDOKUN O J, BLANK M, et al. Pharmacokinetic properties of infliximab in children and adults with Crohn's disease: a retrospective analysis of data from 2 phase III clinical trials[J]. *Clin Ther*, 2011, 33(7): 946-964.
- [10] DOTAN I, RON Y, YANAI H, et al. Patient factors that increase infliximab clearance and shorten half-life in inflammatory bowel disease: a population pharmacokinetic study[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2014, 20(12): 2247-2259.
- [11] FASANMADE A A, ADEDOKUN O J, OLSON A, et al. Serum albumin concentration: a predictive factor of infliximab pharmacokinetics and clinical response in patients with ulcerative colitis[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2010, 48(5): 297-308.
- [12] HARTMAN C, ELIAKIM R, SHAMIR R. Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases[J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(21): 2570-2578.
- [13] ZACHOS M, TONDEUR M, GRIFFITHS A M. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(1): CD000542.
- [收稿日期] 2021-02-17 [修回日期] 2021-07-13
[本文编辑] 李睿旻

(上接第 39 页)

误差较大,这可能是在溶解初期,含量、片剂硬度、原辅料组成成分和形式等因素都在对溶出度产生影响,各因素的影响程度都较大^[10]。而在溶解中期,即溶出 6~15 min 时,影响溶出行为的因素逐渐转为含量主导,模型相关系数增大,预测误差减小,展现出较好的预测能力。从溶出数据上可以看出,15 min 和 30 min 两个时间点的溶出度几乎相同,在模型中也可以看出两个时间点的模型参数很接近,这是因为阿立哌唑片在 15 min 后基本已经完全溶出。目前,模型在预测最终溶出度上得到了较为可信的数据,但影响溶出度的因素还有很多,后续仍需增加其他因素差异的片剂优化模型,如相同含量不同硬度的片剂、不同阿立哌唑原料药晶型的片剂等。另外,对于溶出初期预测效果差的问题也需要进行更加深入的分析研究。

本文初步证明了通过片剂近红外光谱预测溶出行为的可行性,这提示研究工作者在压片过程中可以出片口处在线采集片剂的近红外光谱,通过溶出度预测模型预判每片的溶出度是否合格、溶出行为是否合理,节约检测成本,简化放行程序,提高药品生产效率,便于及时分析原因以减少损失。

【参考文献】

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 四部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 132.
- [2] 陆婉珍. 现代近红外光谱分析技术[M]. 北京: 中国石化出版社, 2007: 395.
- [3] 牟红元, 汪雪娇, 谢洪平. 基于近红外光谱在线测定黄芩苷固体分散体的溶出度[C]. 全国第三届近红外光谱学术会议, 2010, O-027: 52-53.
- [4] 肖莹, 彭凤, 杨洪芹, 等. 近红外光谱法在琥乙红霉素片定量分析中的应用[J]. *化学研究与应用*, 2016, 28(7): 954-959.
- [5] 彭秋实. 近红外光谱技术在布洛芬复方片制备工艺中的应用研究[D]. 贵阳: 贵州大学, 2018.
- [6] BARANWAL Y, ROMÁN-OSPINO A D, KEYVAN G, et al. Prediction of dissolution profiles by non-destructive NIR spectroscopy in bilayer tablets[J]. *Int J Pharm*, 2019, 565: 419-436.
- [7] LUO W, WU J, WANG X K, et al. Near infrared spectroscopy combination with PLS to monitor the parameters of naproxen tablet preparation process[J]. *Anal Methods*, 2013, 5(5): 1337.
- [8] 李沙沙, 陈辉, 赵云丽, 等. 硫酸羟氯喹颗粒水分含量测定近红外定量模型的建立[J]. *沈阳药科大学学报*, 2019, 36(7): 593-599.
- [9] 李民东. 顶喷式流化床制粒工艺中颗粒水分预测研究[D]. 济南: 山东大学, 2020.
- [10] ANTONIO M, MAGGIO R M. Assessment of mefenamic acid polymorphs in commercial tablets using chemometric coupled to MIR and NIR spectroscopies. Prediction of dissolution performance[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018, 149: 603-611.
- [收稿日期] 2021-08-15 [修回日期] 2022-01-10
[本文编辑] 李春德