

近红外光谱分析技术在药物质量分析中的应用进展

李 真¹, 周立红², 叶正良^{3*}, 杨功俊^{1*}

1. 中国药科大学 药物分析教研室, 江苏 南京 210009

2. 天士力制药集团股份有限公司, 天津 300410

3. 天士力控股集团有限公司, 天津 300410

摘 要: 近红外光谱分析技术具有原位无损分析、分析成本低、速度快、易实现在线检测等特点, 对于提高药品质量控制, 实现生产过程在线监控具有重要意义。通过查阅近年来国内外文献并进行归纳总结, 综述了近红外光谱分析技术在原料药与辅料质量控制、药物理化参数分析、药物活性组分分析等领域的应用, 为原料药的质量控制与药物生产的在线监控提供参考。

关键词: 近红外光谱; 光谱分析; 原料药; 药物生产; 质量控制

中图分类号: R917.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2016) 04-0686-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.04.035

Research progress on application of near-infrared reflectance spectroscopy in pharmaceutical analysis

LI Zhen¹, ZHOU Li-hong², YE Zheng-liang³, YANG Gong-jun¹

1. Department of Pharmaceutical Analysis, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

2. Tasly Pharmaceutical Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China

3. Tasly Holding Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China

Abstract: As a nondestructive, low cost, fast acquisition and on-line analytical technique, near-infrared reflectance spectroscopy had significant meaning for strengthening the quality control of drug manufacturing and improving the on-line monitoring of production process. The author arranged the documents to review the research progress on application of near-infrared reflectance spectroscopy in quality control of raw material, drug physicochemical analysis, active pharmaceutical ingredient analysis, and provide references for controlling of raw material and on-line monitoring of pharmaceutical production.

Key words: near-infrared spectroscopy; spectroscopy analysis; raw material; pharmaceutical production; quality control

近 红 外 光 谱 (near-infrared reflectance spectroscopy, NIRS) 是指介于中红外光与可见光之间, 波长范围为 $12\ 820\sim 3\ 959\ \text{cm}^{-1}$ ($780\sim 2\ 526\ \text{nm}$) 的电磁波。近红外光谱信息来源于分子振动合频与倍频吸收, 主要反映分子中 O-H、N-H、C-H 基团振动的合频与倍频吸收, 是人们认识最早的非可见光区域。近红外光谱分析技术具有快速、无损、可在线分析等优点, 近年来已广泛应用于农业、化工、烟草、制药等诸多行业产品的质量控制中, 并成为当前国际上热门的研究课题。近红外光谱分析

技术作为药物质量分析方法, 在药品生产与质量控制领域具有广阔的应用前景, 日本、韩国、美国、澳大利亚等国家均已收载其作为药典附录内容^[1]。笔者综述了近红外光谱分析技术在原料药与辅料质量控制、药物理化参数分析、药物活性组分分析等领域的应用, 为原料药的质量控制与药物生产的在线监控提供参考。

1 原料药判别分析

中药材市场利润丰厚, 组成复杂, 且中药材分析技术受限, 鉴别方法落后, 中药材流通领域制假

收稿日期: 2016-04-16

基金项目: “十二五” 国家科技计划——创新中药关键技术国家重点实验室, 国家自然科学基金资助项目 (21275162)

作者简介: 李 真 (1993—), 女, 在读硕士, 研究方向为药物现代仪器分析。Tel: 18610108498 E-mail: lz_fly_away@163.com

*通信作者 叶正良, 研究员。Tel: (022)86342066 E-mail: yezl@tasly.com

杨功俊, 教授。Tel: 13814026568 E-mail: gjyang@cpu.edu.cn

售假现象屡禁不止^[2],严重影响中药国际化、现代化进程。随着化学计量学技术、计算机技术的发展,近红外光谱分析技术可成为解决药材一致性问题的的重要手段。

1.1 中药材的真伪鉴别

中药材的真伪鉴别自古以来为中医药界所关注。中药材掺伪品、伪品直接影响中药质量,进而严重影响医疗效果。近红外光谱分析技术通过真伪药材光谱差异,实现了对外形及其相似的真伪药材的快速鉴别。

黄必胜等^[3-5]利用近红外特征谱段相关系数法及聚类分析法建立真伪龙齿、龙骨定性鉴别模型,通过模型快速判断待测龙齿、龙骨样品的真伪,此方法对龙齿、龙骨粉末质量等级的划分具有一定的参考价值。

在应用近红外光谱分析技术鉴别三七及其伪品的研究中,张延莹等^[6]对 289 份三七及 3 种常见伪品进行光谱采集,选用多重散射校正(MSC)结合 Norris 平滑、一阶求导对原始光谱进行预处理,选用主成分分析法(PCA)建立判别模型,结果表明所建模型可有效鉴别三七及其伪品。

Lucio-Gutiérrez 等^[7]利用 NIRS 指纹图谱法对刺五加及其伪品、掺伪品进行对比分析,分别采用软独立造型类比(SIMCA)法、判别分析法(DA)、偏最小二乘判别分析(PLS-DA)建立判别模型,结果显示判别模型对伪品的预测准确率分别达到 84%和 92%,对掺伪品的预测准确率达到 73%,可有效鉴别刺五加及其伪品、掺伪品。

1.2 同属中药种类鉴定

近红外光谱分析技术在中药分析领域已用于中药材的真伪鉴别、产地分析、成分定量分析等方面,对同一科属内的多种形态相近的植物药的分类鉴别领域的研究也在逐步深入。

Wang 等^[8]利用二维相关近红外光谱分析技术对石斛兰属的 3 种药材(鼓槌石斛、米花石斛、叠鞘石斛)进行了鉴定,结果表明其光谱在 4 750~5 600 cm^{-1} 范围内存在许多差异,可以利用二维相关近红外光谱法直观有效地对不同品种的石斛兰药材进行区分。Chan 等^[9]采用二阶导数法进行光谱预处理,建立 PCA 模型,可以将关黄柏与川黄柏划分成 2 类。万定荣等^[10]运用近红外漫反射分析技术辨别 10 种卷柏属植物,借助计算机,实现了简单快速地分类鉴定药用植物种属问题,可用于推断

某些种间亲缘关系。

西洋参与人参所属产地不同,价格差异大,市场上掺假售假的现象屡见不鲜,且西洋参与人参外观性状、所含组分均相似,仅凭外观难以鉴别。Chen 等^[11]利用近红外漫反射光谱分析技术,运用 PCA 和最小二乘支持向量机回归算法(LS-SVM)建立数学模型,建立了同属人参药材的分类判别方法,样品无损、方法简便。Woo 等^[12]应用 DA、PLS-DA、SIMCA 建立判别模型,3 种方法均能准确无误的判别人参和西洋参,且 SIMCA 所建模型分类效果最佳。

黄宝康等^[13]对缙草属药用植物及其居群样品采用 NIRS 分析技术结合聚类分析法进行分析鉴定,结果表明近红外光谱分析技术可用于中药的种间鉴定。Zhao 等^[14]成功地用偏最小二乘判别分析对百合科属 24 种植物进行定性鉴别,进一步说明 NIRS 分析技术可以作为同属中药材形态学分类的一种新的手段。

1.3 中药材的产地

中药材产地的鉴别是确保中药的真实性、用药安全和疗效确切的关键因素,NIRS 分析技术用于鉴别中药材产地的研究也在逐步深入。

Lai 等^[15]使用小波变换对采集到的不同来源的延胡索近红外光谱进行预处理后,分别应用最小二乘支持向量机(LS-SVM)、径向基函数人工神经网络(RBF-ANN)、PLS-DA、K-最近邻规则(KNN)建立产地鉴别模型,4 种方法均实现了延胡索药材的产地鉴别,且 LS-SVM 所建立的判别模型分类效果最佳。

Woo 等^[16]根据当归中的指标性成分紫花前胡素在 1625 nm 处的近红外特征指纹图谱,结合 SIMCA 建立了 NIRS 校正模型,实现了当归药材的产地鉴别。实验结果表明,经二阶导数预处理后的光谱数据建立的校正模型对当归的道地性识别效果更好,预测正确率达 100%。

Zalacain 等^[17]应用 NIRS 分析技术结合判别分析,对 111 个藏红花样品进行了产地鉴别,结果表明 NIRS 分析技术可用于藏红花药材的质量控制。

Wang 等^[18]应用近红外漫反射光谱分析技术,快速、准确、有效地区分了不同生长环境、地理起源、植物机体结构的欧亚甘草。选用多元散射校正(MSC)和 Norris 平滑作为光谱预处理方法,以提高样品光谱的差异性。PCA 对样品进行适度聚合,SIMCA 提供了理想的分类结果。另外,使用偏最小

二乘法(PLS)对甘草酸进行了定量分析。

Duan 等^[19]应用傅里叶变换近红外光谱技术结合判别分析成功鉴别了泰安、莱芜、蓉城、广饶 4 个产地的丹参。

Lee 等^[20]应用 NIRS 分析技术结合聚类分析(PCA)有效区分了来自安东等不同产地的玄参,同时使用 PLS 法定量分析了玄参中两种具有神经保护作用的活性成分。

Li 等^[21]利用积分球近红外漫反射光谱分析法建立了快速无损鉴别黄芩产地的方法,为黄芩药材产地的鉴别提供了一条准确、简单、有效的途径。

Luo 等^[22]用 PCA 法建立定性模型,采用近红外漫反射光谱分析技术,可用于道地芍药的快速无损鉴别及原药材质量的快速评价。

国内外有学者先后研究了将 NIRS 分析技术用于鉴别金银花^[23]、党参^[24]、连翘^[25]等药材的产地,其辨别准确率均达 90%以上。此外,NIRS 分析技术还成功地对红参与高丽参^[26]、天麻^[27]、前胡属^[28]进行了快速、无损的产地鉴别。

2 辅料识别

辅料是药物制剂的重要组分^[29],起到崩解、润滑、黏合、稀释等作用。药物制剂成型时所用常见辅料有淀粉类、纤维素类、磷酸盐类、乳糖类等^[30]。同类型辅料外观相似、难以区分,目前常用鉴别方法有气相法、液相法、旋光度法、红外法等,均存在方法复杂、实验周期较长等缺点。《药品生产质量管理规范》(2015 年修订版)(Good Manufacturing Practice, GMP)第一百二十条规定“应有适当的操作规程或措施,确保每一包装内的原辅料正确无误”,新版 GMP 的推行使制药企业在原辅料入库逐件鉴别时耗费了大量的时间与财力^[31-32]。NIRS 分析技术可结合化学计量学方法建立定性模型,对原辅料进行判别分析,具有快速、无损的特点。因此,应用 NIRS 分析技术进行原辅料快速鉴别成为研究热点。

Ali 等^[33]采用傅里叶变换 NIRS 法成功鉴别了制药工业中常用的山梨酸钾、羧基乙酸淀粉钠、抗坏血酸钙、小烛树蜡、麦芽糖糊精、一水乳糖、无水乳糖等 7 种药物辅料。

Wahl 等^[34]以片剂中的两种辅料、活性药物成分(API)为研究对象,研究了 NIRS 分析法在压片时同步检测药片中辅料含量的可行性,并选用以紫外可见分光光度法作为标准含量对照法。通过随机

抽样对所建模型进行验证,结果证明模型准确度良好,API 和两种辅料的预测均方差(RMSEP)分别为 2.7、1.7、2.6,并完成了定量模型从实验室到车间实时监控的模型转移。

Candolfi 等^[35]将 NIRS 分析技术与 SIMCA 法相结合,建立了 10 种药物辅料(淀粉、乳糖、无水乳糖、十二烷基硫酸钠、羟丙基甲基纤维素、无水磷酸氢二钙、硬脂酸镁、微晶纤维素、硫酸月桂酸钠、聚乙烯吡咯烷酮等)的定性鉴别模型,原始光谱经标准正态变量变换(SNV)或二阶求导光谱预处理,在 95%和 99%两种置信度下模型均可达到无错判别。

杨海雷^[36]应用 NIRS 分析技术对聚乙二醇(PEG 6000)进行快速鉴别。对原始光谱进行多元信号校正(MSC)、二阶导数(13 点 S-G 平滑)预处理后,运用 PCA、Hierarchical 聚类分析(HCA)、马氏距离建立鉴别模型,结果表明所建模型均能快速、准确鉴别样品是否合格。

3 药物的物理化学参数

NIRS 分析技术最大的特点是操作快速、简便,可不破坏样品进行原位分析、无损检测,不消耗化学试剂,可直接对气、液、固相物料进行检测。配以光纤器件,使得该技术特别适宜对工业生产过程中的原辅料的物料性能指标进行在线过程控制分析,从而确保制剂生产源头的物料质量。NIRS 分析技术可用于原料药的物理参数如晶型、水分含量、粒度分布、密度的测定^[37]。

3.1 晶型

不同晶型的同一药品在外观、溶出度、熔点、溶解度等诸多方面存在显著差异,从而影响了药品的质量与临床疗效,在生产研发中应格外注意药物的晶型分析^[38]。

Gombás 等^[39]采用 NIRS 分析技术定量分析了乳糖无定型与晶型混合物的结晶度。通过多元线性回归法分析特征光谱,建立定量模型,进而得出未知样品的结晶度。结果表明,NIRS 分析可进行原位分析,且此法可用于多晶型的定量分析。该定量模型预测结果与 X 射线粉末衍射(XRPD)实测结果相比,相关系数为 0.998 1。

3.2 粒度与密度

原料药的粒度影响成品药的溶解性、混悬性及制剂含量的均匀性,进而对药物的稳定性、生物利用度及疗效产生显著影响。辅料的粒度影响粉体可压性、同主药混合后的均匀性及压片后片剂的孔隙

率等。密度影响粉体充填性、成形性,进而对制剂工艺和制剂质量产生显著影响。

Otsuka 等^[40-41]将傅里叶变换 NIRS 法与主成分分析(PCR)相结合,实现了非那西丁结晶粉末粒径的快速测定,研究了原料的粒径对近红外漫反射中的“Kubelka-Munk”函数的影响。并对安替比林颗粒的粒径、休止角、压缩系数、片孔隙率和片硬度应用主成分分析分别建立定量模型。结果表明,通过多个定量模型的同时建立,可实现多个制剂参数同时采集,从而大大简化了测定周期。

Dévy 等^[42]将 NIRS 在线分析技术应用于制粒过程中,通过定量检测粒径大小来判断制粒终点,从而调整叶轮转速和造粒黏合剂的流量来实现过程控制。

3.3 水分

在近红外区,水分子具有很强特征性的吸收带,且其他类型分子吸收相对较弱。与传统方法(如干燥失重、Karl Fischer 滴定法)相比,NIRS 分析技术能快速、准确地测定待测物质中的水分含量。Sánchez 等^[43]在进行氨苄西林的水分快速测定时,采用多元信号校正(MSC)、标准正态变量变换(SNV)进行光谱预处理,遗传神经网络(GINN)建立校正方程,实现了水分的快速测定。Dunko 等^[44]将 NIRS 分析技术应用于醋酸卡泊芬净抗真菌剂的水分测定,预测标准误差(SEP)可达 0.2%。

4 药物中活性组分的测定

在中药定量分析中,测定了不同中药材里的有效成分的量;测定了银杏、三七、丹参药材、冰片、复方丹参滴丸等中药中的有效成分的量^[45-49]。并且已逐渐用于中药生产过程中的在线检测^[50-52]。Chen 等^[53]建立了预测甘草中的指标性成分甘草酸,三七中指标性成分人参皂苷 Rb₁、Rb₂、Rc、Rd、Re、Rf、Rg₁ 浓度的光谱校正模型,定量分析模型的决定系数(R²)分别为 0.94 和 0.98,交叉检验标准误差(SECV)分别为 1.22、0.99 mg/g。

曲佳等^[54]采用 MPA 型近红外光谱仪(1.5 m 光纤探头),光谱扫描范围 4 000~12 000 cm⁻¹,分辨率为 8 cm⁻¹,获得 5 个生产厂家的天王补心丸(小蜜丸)共 42 批次样品的近红外光谱数据,并用一阶导数预处理方法对其平均光谱进行预处理,快速鉴别了不同厂家的天王补心丸(小蜜丸)。以后会有更多人尝试用该技术控制中成药的质量。

在化学药定量分析中,测定了不同药品中有效

成分含量,包括阿奇霉素、扑热息痛、苯海拉明、阿替洛尔、卡托普利、乙酰水杨酸、尼美舒利、溴西洋、氯硝西洋、茶碱、美托洛尔、氢化可的松琥珀酸钠、头孢氨苄胶囊、氨苄西林胶囊、注射用头孢他啶、烟酰胺片剂、盐酸氨溴索片剂、复方磺胺甲噁唑片等^[55-68]。

5 结语

本文综述了近红外光谱分析技术在制药领域中的应用。基于其快速、全面、非破坏性、不消耗试剂等优点,该分析技术已成功应用到制药领域中的原料药判别分析、辅料识别、物理化学参数测定、活性组分测定等各个环节;该技术实现了常规或光纤在线分析,且几乎不影响药品生产速度,实现了药品生产过程质量在线监控,从而能更好地提高最终产品的质量。但是,因为目前该技术还存在一些未解决的问题,限制了其更广泛的应用。

5.1 目前存在的问题

目前,近红外光谱技术在药物质量控制领域应用还存在一定的不足:(1)近红外光谱分析技术是一种间接的相对分析技术,通过收集大量具有代表性的标准样品,应用化学分析测出必要的的数据,再通过计算机建立数学模型,预测未知样品的结果,而模型的建立则需耗费大量的人力、物力和财力。(2)由于近红外谱区为分子倍频与合频的振动光谱信号弱,谱峰重叠严重,目前还仅能用于常量分析,被测定组分的量一般应大于样品质量的 0.1%。(3)在进行近红外光谱分析时,应考虑样品的特征、分析实验的设计及数据处理等多方面的问题,才能取得正确的分析结果。

建立可靠的校正模型是近红外光谱分析成功的关键,而合理的实验设计和恰当的分析模型则是建立校正模型的关键。

5.2 以后研究的侧重点

为实现近红外光谱技术在药物质量分析中的应用,目前应加强相关的药物基础研究,尤其在中药领域,应将能够表征中药质量的化学成分作为药物基础研究的对象,且要求能够用传统的分析方法对其进行分析;为进一步拓展近红外光谱技术在药物质量分析中的应用,要求所建立的近红外光谱模型是一个可传递、可拓展、具有良好稳定性的数学模型,因此,建立模型时需选取足量具有代表性的样品作为校正集样本,并不断提高近红外光谱仪器的性能参数;由于许多中药材的有效成分含量低于

样品质量的0.1%,达不到近红外光谱分析的浓度下限,因此,需发展复杂中药体系中的光谱特征信息提取技术,提高仪器灵敏度,降低分析下限,提高检测的精确度。

随着药物基础研究的进一步深入、化学计量学的不断创新、分析仪器制造技术的不断发展,近红外光谱分析技术在药物质量分析领域将有更为广泛的应用。

参考文献

- [1] 胡咏川,田晓鑫,刘 蕾,等. 近红外光谱技术鉴定中药的进展 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(8): 1066-1071.
- [2] Dégardin K, Roggo Y, Margot P. Understanding and fighting the medicine counterfeit market [J]. *J Pharma Biomed Anal*, 2014, 12(87): 167-175.
- [3] 黄必胜,袁明洋,余 驰,等. 基于近红外特征谱段相关系数法鉴别真伪龙齿 [J]. 中国药师, 2014, 17(4): 619-622.
- [4] 黄必胜,袁明洋,余 驰,等. 红外及近红外光谱法对真伪龙齿的快速鉴别 [J]. 中国现代中药, 2013, 15(12): 1046-1049.
- [5] 黄必胜,袁明洋,余 驰,等. 近红外特征谱段相关系数法快速鉴别真伪龙骨 [J]. 中药材, 2014, 37(9): 1577-1582.
- [6] 张延莹,张金巍,刘岩天. 近红外光谱技术鉴别三七及其伪品 [J]. 中药材, 2010, 33(3): 364-366.
- [7] Lucio-Gutiérrez J R, Coello J, MasPOCH S. Application of near infrared spectral fingerprinting and pattern recognition techniques for fast identification of *Eleutherococcus senticosus* [J]. *Food Res Int*, 2011, 44(2): 557-565.
- [8] Wang C, Xiang B, Zhang W. Application of two-dimensional near-infrared (2D-NIR) correlation spectroscopy to the discrimination of three species of *Dendrobium* [J]. *J Chemometr*, 2009, 23(9): 463-470.
- [9] Chan C O, Chu C C, Mok D K-W, et al. Analysis of berberine and total alkaloid content in *Cortex Phellodendri* by near infrared spectroscopy (NIRS) compared with high-performance liquid chromatography coupled with ultra-visible spectrometric detection [J]. *Anal Chim Acta*, 2007, 592(2): 121-131.
- [10] 万定荣,江 燕,陈科力,等. 近红外光谱用于卷柏属药用植物种下类型鉴别及种间关系探讨 [J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(11): 967-970.
- [11] Chen X J, Wu D, He Y, et al. Nondestructive differentiation of *Panax* species using visible and shortwave near-infrared spectroscopy [J]. *Food Biopr Technol*, 2011, 4(5): 753-761.
- [12] Woo Y A, Kim H J, Cho J. Identification of herbal medicines using pattern recognition techniques with near-infrared reflectance spectra [J]. *Microchem J*, 1999, 63(1): 61-70.
- [13] 黄宝康,黄流清,秦路平,等. 四种缬草属药用植物的近红外漫反射指纹图谱聚类分析 [J]. 中药材, 2008, 296(10): 1494-1496.
- [14] Zhao Y L, Zhang J, Yuan T J, et al. Discrimination of WILD Paris based on near infrared spectroscopy and high performance liquid chromatography combined with multivariate analysis [J]. *Plos One*, 2014, 9(2): 142-151.
- [15] Lai Y, Ni Y, Kokot S. Discrimination of *Rhizoma Corydalis* from two sources by near-infrared spectroscopy supported by the wavelet transform and least-squares support vector machine methods [J]. *Vibrat Spectr*, 2011, 56(2): 154-160.
- [16] Woo Y A, Kim H J, Ze K R, et al. Near-infrared (NIR) spectroscopy for the non-destructive and fast determination of geographical origin of *Angelicae gigantis* Radix [J]. *J Pharma Biomed Anal*, 2005, 36(5): 955-959.
- [17] Zalacain A, Ordoudi S A, Diaz-Plaza E M, et al. Near-infrared spectroscopy in saffron quality control: Determination of chemical composition and geographical origin [J]. *J Agric Food Chem*, 2005, 53(24): 9337-9341.
- [18] Wang L, Lee F S C, Wang X. Near-infrared spectroscopy for classification of licorice (*Glycyrrhizia uralensis* Fisch) and prediction of the glycyrrhizic acid (GA) content [J]. *LWT - Food Sci Technol*, 2007, 40(1): 83-88.
- [19] Duan X, Zhang D, Nie L, et al. Rapid discrimination of geographical origin and evaluation of antioxidant activity of *Salvia miltiorrhiza* var. alba by Fourier transform near infrared spectroscopy [J]. *Spectroch Acta Part A: Mol Biomol Spectr*, 2014, 122: 751-757.
- [20] Lee D Y, Kim S H, Kim Y C, et al. Discrimination of *Scrophulariae Radix* according to geographical origin and determination of active constituents by near infrared spectroscopy (NIRS) [J]. *Microchem J*, 2011, 99(2): 213-217.
- [21] Li W, Xing L, Cai Y, et al. Classification and quantification analysis of Radix scutellariae from different origins with near infrared diffuse reflection spectroscopy [J]. *Vibrat Spectr*, 2011, 55(1): 58-64.
- [22] Luo X, Yu X, Wu X, et al. Rapid determination of *Paeoniae Radix* using near infrared spectroscopy [J]. *Microchem J*, 2008, 90(1): 8-12.
- [23] Li W, Cheng Z, Wang Y, et al. Quality control of

- Lonicerae Japonicae Flos* using near infrared spectroscopy and chemometrics [J]. *J Pharma Biomed Anal*, 2013, 72: 33-39.
- [24] Li B, Wei Y, Duan H, *et al.* Discrimination of the geographical origin of *Codonopsis pilosula* using near infrared diffuse reflection spectroscopy coupled with random forests and k-nearest neighbor methods [J]. *Vibrat Spectr*, 2012, 62: 17-22.
- [25] Yan B, Xing W, Jingwei L, *et al.* Discrimination of fructus forsythiae according to geographical origin with near-infrared spectroscopy [A]// IEEE Computer Society. International Conference of Biomedical Engineering and Biotechnology [C]. 2012: 175-178.
- [26] 王钢力, 田金改, 聂黎行, 等. 近红外光谱鉴别高丽参的研究 [J]. *中草药*, 2008, 431(2): 277-280.
- [27] Fan Q, Chen C, Lin Y, *et al.* Fourier Transform Infrared (FT-IR) Spectroscopy for discrimination of *Rhizoma gastrodiae* (Tianma) from different producing areas [J]. *J Mol Stru*, 2013, 1051: 66-71.
- [28] Jun-ying, Z, Bin C, Hui Y, *et al.* Rapid identification of peucedanum geographical growing areas through near infrared spectroscopy [A]// International Conference of Biomedical Engineering and Informatics [C]. 2011: 1772-1776.
- [29] 刘艳华, 陈成杰. 论近红外品质分析仪在淀粉生产质量控制中的应用 [J]. *科技资讯*, 2009, 178(1): 209.
- [30] Luypaert J, Massart D L, Vander Heyden Y. Near-infrared spectroscopy applications in pharmaceutical analysis [J]. *Talanta*, 2007, 72(3): 865-883.
- [31] Reich G. Near-infrared spectroscopy and imaging: basic principles and pharmaceutical applications [J]. *Adv Drug Del Rev*, 2005, 57(8): 1109-1143.
- [32] Amador-Hernández J, Fernández-Romero J M, Luque de Castro M D. Near infrared thermal lens spectrometry for the real-time monitoring of supercritical fluid extraction [J]. *Talanta*, 1999, 49(4): 813-823.
- [33] Ali H R H, Edwards H G M, Scowen I J. Noninvasive in situ identification and band assignments of some pharmaceutical excipients inside USP vials with FT-near-infrared spectroscopy [J]. *Spectroch Acta Part A: Mol Biomol Spectr*, 2009, 72(4): 890-896.
- [34] Wahl P R, Fruhmann G, Sacher S, *et al.* PAT for tableting: Inline monitoring of API and excipients via NIR spectroscopy [J]. *Eur J Pharma Biopharma*, 2014, 87(2): 271-278.
- [35] Candolfi A, De Maesschalck R, Massart D L. Identification of pharmaceutical excipients using NIR spectroscopy and SIMCA [J]. *J Pharma Biomed Anal*, 1999, 19(6): 923-935.
- [36] 杨海雷. 近红外光谱技术在中药质量分析中的若干应用研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2005.
- [37] Alcalá M, Blanco M, Bautista M, *et al.* On-line monitoring of a granulation process by NIR spectroscopy [J]. *J Pharma Sci*, 2010, 99(1): 336-345.
- [38] Hogan, S E, Buckton G. The application of near infrared spectroscopy and dynamic vapor sorption to quantify low amorphous contents of crystalline lactose [J]. *Pharma Res*, 2001, 18(1): 112-116.
- [39] Gombás Á, Antal I, Szabó-Révész P, *et al.* Quantitative determination of crystallinity of alpha-lactose monohydrate by near infrared spectroscopy (NIRS) [J]. *Int J Pharma*, 2003, 256(1/2): 25-32.
- [40] Otsuka M. Chemoinformetrical evaluation of granule and tablet properties of pharmaceutical preparations by near-infrared spectroscopy [J]. *Chemom Intell Lab Syst*, 2006, 82(1/2): 109-114.
- [41] Otsuka M. Comparative particle size determination of phenacetin bulk powder by using Kubelka-Munk theory and principal component regression analysis based on near-infrared spectroscopy [J]. *Powder Technol*, 2004, 141(3): 244-250.
- [42] Dévay A, Mayer K, Pál S, *et al.* Investigation on drug dissolution and particle characteristics of pellets related to manufacturing process variables of high-shear granulation [J]. *J Biochem Biophys Meth*, 2006, 69(1/2): 197-205.
- [43] Sánchez M S, Bertran E, Sarabia L A, *et al.* Quality control decisions with near infrared data [J]. *Chemom Intellig Lab Syst*, 2000, 53(1/2): 69-80.
- [44] Dunko A, Dovletoglou A. Moisture assay of an antifungal by near-infrared diffuse reflectance spectroscopy [J]. *J Pharma Biomed Anal*, 2002, 28(1): 145-154.
- [45] 万文标, 姜红, 沈佳特, 等. 近红外光谱分析技术快速分析银杏叶分散片半成品水分及含量 [J]. *药物分析杂志*, 2013, 33(1): 63-68.
- [46] 杨南林, 程翼宇, 吴永江. 中药材三七中皂苷类成分的近红外光谱快速无损分析新方法 [J]. *化学学报*, 2003, 61(3): 393-398.
- [47] 史春香, 杨悦武, 郭治昕. 近红外技术定量分析丹参药材 [J]. *中药材*, 2006, 29(9): 897-899.
- [48] 章顺楠, 杨海雷, 刘占强, 等. 近红外光谱法在线监测复方丹参滴丸料液中有效成分含量 [J]. *药物分析杂志*, 2009, 29(2): 192-196.
- [49] 谷筱玉, 汪曦, 徐可欣, 等. 冰片的近红外光谱法检测 [J]. *光谱学与光谱分析*, 2004, 24(2): 155-157.
- [50] 万文标, 姜红, 沈佳特, 等. 近红外光谱分析技术快

- 速分析银杏叶分散片半成品水分及含量 [J]. 药物分析杂志, 2013, 33(1): 63-68.
- [51] 杨南林. 基于近红外光谱的中药过程分析方法研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2003.
- [52] 张爱军, 戴 宁, 赵国磊, 等. 丹参产业化提取中近红外在线检测技术的研究 [J]. 中草药, 2010, 41(2): 238-240.
- [53] Chen Y X, Sorensen L K. Determination of marker constituents in *radix Glycyrrhizae* and *radix Notoginseng* by near infrared spectroscopy [J]. *Fresen J Anal Chem*, 2000, 367(5): 491-496.
- [54] 曲 佳, 王秋珍, 王 杰. 近红外光谱法快速鉴别不同厂家的天王补心丸 (小蜜丸) [J]. 药物评价研究, 2014, 37(4): 346-348.
- [55] Dou Y, Sun Y, Ren Y, *et al.* Artificial neural network for simultaneous determination of two components of compound paracetamol and diphenhydramine hydrochloride powder on NIR spectroscopy [J]. *Anal Chim Acta*, 2005, 528(1): 55-61.
- [56] Gottfries J, Depui H, Fransson M, *et al.* Vibrational spectrometry for the assessment of active substance in metoprolol tablets: a comparison between transmission and diffuse reflectance near-infrared spectrometry [J]. *J Pharma Biomed Anal*, 1996, 14(11): 1495-1503.
- [57] Nikolich K, Sergides C, Pittas A. The application of near infrared reflectance spectroscopy (NIRS) for the quantitative analysis of hydrocortisone in primary materials [J]. *J Serbian Chem Soc*, 2001, 66(3): 189-198.
- [58] Eustaquio A, Blanco M, Jee R D, *et al.* Determination of paracetamol in intact tablets by use of near infrared transmittance spectroscopy [J]. *Anal Chim Acta*, 1999, 383(3): 283-290.
- [59] Merckle P, Kovar K A. Assay of effervescent tablets by near-infrared spectroscopy in transmittance and reflectance mode: acetylsalicylic acid in mono and combination formulations [J]. *J Pharma Biomed Anal*, 1998, 17(3): 365-374.
- [60] Roggo Y, Edmond A, Chalus P, *et al.* Infrared hyperspectral imaging for qualitative analysis of pharmaceutical solid forms [J]. *Anal Chim Acta*, 2005, 535(1/2): 79-87.
- [61] Blanco M, Romero M A, Alcalà M. Strategies for constructing the calibration set for a near infrared spectroscopic quantitation method [J]. *Talanta*, 2004, 64(3): 597-602.
- [62] 颜栋林, 李 萍, 程文君, 等. 近红外漫反射光谱法快速测定头孢氨苄胶囊含量 [J]. 中国药师, 2009, 12(8): 1063-1065.
- [63] 王学良, 胡昌勤, 杭太俊, 等. 近红外漫反射光谱法测定注射用头孢他啶中头孢他啶、水分和助溶剂精氨酸的含量 [J]. 药物分析杂志, 2010, 30(9): 1695-1700.
- [64] 邢俊生, 张学博. 近红外漫反射光谱法快速测定氨苄西林胶囊的含量 [J]. 药物分析杂志, 2010, 30(12): 2408-2411.
- [65] 邹文博. 阿奇霉素通用性近红外定量分析模型的建立和更新, 盐酸雷诺嗪结晶水及其对晶格稳定性的影响 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2012.
- [66] 李 睿, 高鸿彬, 相秉仁. 烟酰胺片的近红外漫反射光谱快速、无损定量测定 [J]. 齐鲁药事, 2011, 30(11): 639-641.
- [67] 孙美玲, 相秉仁, 安登魁. 近红外漫反射光谱法非侵入式定量分析盐酸氨溴索片剂 [J]. 药学学报, 2004, 12(1): 60-63.
- [68] 吴阮琦. 傅立叶变换近红外光谱法在复方磺胺甲噁唑片质量均匀性分析中的应用研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2014.