

近红外光谱技术在注射用益气复脉(冻干)生产过程分析系统中的应用进展

尚献召^{1,2}, 孟昭平^{1,2}, 李德坤^{1,2}, 张磊^{1,2*}

1. 天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300410

2. 天津市中药注射剂安全性评价企业重点实验室, 天津 300410

摘要: 近年来, 近红外光谱技术在中药制造领域得到广泛应用, 已经成为中药制造过程分析的重要技术手段。通过建立注射用益气复脉(冻干)的质量标志物的近红外光谱分析方法, 并结合工艺特点与质量要求确定过程分析技术应用方式, 介绍该制剂生产过程近红外光谱分析系统的构建, 详细描述该系统建立过程工艺监测点的筛选原则、检测方式的选择依据。同时, 结合笔者工作经验, 提出了将近红外光谱分析技术运用于中药制造过程质量控制中需注意的问题(包括系统构建的前期准备、近红外光谱分析方法开发与运行管理体系完善等)并进行讨论。

关键词: 注射用益气复脉(冻干); 近红外光谱技术; 过程分析技术; 分析方法; 中药制造; 质量标志物; 质量控制

中图分类号: R283.6, R286.0 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2021)11-2314-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.11.004

Research progress on NIRS-based process analytical system for production of Yiqi Fumai Lyophilized Injection

SHANG Xianzhao^{1,2}, MENG Zhaoping^{1,2}, LI Dekun^{1,2}, ZHANG Lei^{1,2}

1. Tianjin Tasly Pride Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin, 300410, China

2. Tianjin Key Laboratory of Safety Evaluation Enterprise of Traditional Chinese Medicine Injections, Tianjin 300410, China

Abstract: In recent years, near infrared spectroscopy (NIRS) has been considered as an efficient tool for achieving process analytical technology (PAT) in the manufacture of traditional Chinese medicine (TCM) products. In this article, the NIRS based process analytical system for the production of Yiqi Fumai Lyophilized Injection (YQFM) was introduced. The design of the process analytical system was described in detail, including the selection of monitored processes and testing mode. Building the analytical methods of NIRS based on some of quality markers in YQFM, determining the application mode of PAT based on the process feature and quality requirement. Based on author's experience on PAT, some issues in the application of NIRS to the process monitoring and control in TCM production were raised and discussed. That include the preparation for production of PAT system, method development of NIRS, and improving the management of process analytical system. Finally, the prospect for the application of NIRS in the TCM industry was put forward.

Key words: Yiqi Fumai Lyophilized Injection (YQFM); near infrared spectroscopy; process analytical technology; analytical methods; traditional Chinese medicine (TCM) product; quality markers; quality control

注射用益气复脉(冻干)为红参、麦冬、五味子3味药材经提取纯化后制成的冻干粉针剂,具有益气复脉、养阴生津的功效,临床上主要用于冠心病劳累性心绞痛气阴两虚证和冠心病所致慢性左心功能不全II、III级气阴两虚证^[1]。该产品生产工序繁多,而且中药化学成分复杂,生产过程中对药品质

量影响因素众多,一些未知的波动往往会对最终产品的质量及批间一致性造成影响。中药注射剂的质量标准与工艺控制水平相对于其他剂型要求更加严格^[2],为了进一步提升该产品的生产过程质量控制水平,降低产品的批间差异,需要建立一套完整的生产过程分析技术体系对其关键工艺步骤进

收稿日期: 2021-08-04

第一作者: 尚献召(1989—),男,助理工程师,研究方向为中药生产全过程质量控制技术。Tel: (022)86342030

E-mail: tsl-shangxianzhao201@tasly.com

*通信作者: 张磊,男,博士,研究方向为中药生产全过程质量控制技术。E-mail: zhanglei201312@tasly.com

行质量监测。

近红外光谱分析技术(NIRS)是一种绿色快速、操作方便的检测技术,尤其适合进行多组分复杂体系的快速检测,近年来在中药生产过程监测中得到广泛应用^[3]。将该技术应用于中药生产过程分析将有助于增强对生产过程的理解,提升中药生产质量控制水平,为中药生产过程控制策略的制定与工艺调整提供数据支持。天津天士力之骄药业有限公司于2015年开始设计搭建注射用益气复脉(冻干)生产过程近红外光谱采集平台,2016年上线运行,至今平台运行平稳,极大提升了质量控制水平,提高了生产过程物料及成品的批间一致性。简要综述NIRS在中药生产过程中的应用、NIRS在注射用益气复脉(冻干)生产过程的应用,就构建基于近红外光谱技术的中药生产过程分析系统及其产业应用问题展开探讨。

1 NIRS在中药生产过程中的应用

NIRS在中药生产过程的应用主要分为定性分析与定量分析两个方面。该技术在定性应用方面可以实现对中药材的真伪鉴别、优劣鉴别、同种中药产地鉴别及同属中药种类鉴别;可实现对中成药的真假鉴别及不同厂家鉴别。在定量应用方面可以实现快捷、高效、无损的对生产过程中间体及产品中所含化学成分进行快速、无损的测定^[4]。

1.1 定性分析

赵金凯等^[5]采集84批次不同来源的温郁金源药材近红外漫反射光谱,结合主成分分析-马氏距离判别分析方法建立定性鉴别模型,可对温郁金、温莪术、片姜黄3种药材进行快速鉴别。拱健婷等^[6]采集112份不同产地的正品当归和47份伪品当归近红外漫反射光谱,采用梯度提升决策树结合近红外光谱建立了当归药材真伪的鉴别模型,提供了一种准确快速鉴别当归及伪品的方法。赖长江生等^[7]采集47份来自4个省份的灵芝药材近红外漫反射光谱,使用随机森林算法建立了鉴别模型,可以快速判别不同产地的灵芝样品。

蒙杰丹等^[8]采集了来自9个生产厂家的75批次益母草颗粒的近红外漫反射光谱,采用聚类分析法建立了鉴别模型,可对每个厂家的样品快速准确地区分归类。崔慧芳等^[9]采集2个厂家的58批次八珍颗粒的近红外漫反射光谱,建立了基于全谱段的一致性检验模型,可以对八珍颗粒生产工艺接近的八珍片(不同剂型)和其他不同品种的颗粒剂进行快速鉴别。陈金泉等^[10]采集256批次天丹通络胶囊与

4批假冒品的近红外漫反射光谱,使用标准算法建立鉴别模型,假冒品可全被识别出。

综上,使用NIRS可实现对中药材种类、真伪、产地的快速鉴别及对中成药真假、生产厂家的快速鉴别。

1.2 定量分析

丁海樱等^[11]采集了189份赤芍和脱脂酸枣仁混合粉末的近红外漫反射光谱,建立了基于偏最小二乘算法(PLS)的多元校正模型,可用于在线检测混合过程中2种粉末的含量并判断混合工序终点。唐海蛟等^[12]采集了74批次来自不同生产厂家的复方丹参片的近红外漫反射光谱,采用PLS法建立了该制剂中丹酚酸B和冰片的定量分析模型,可快速测定复方丹参片中丹酚酸B与冰片的含量,有效节约了检测时间。王晴等^[13]采集了176份桂枝茯苓胶囊流化床干燥过程样品近红外漫反射光谱,使用间隔偏最小二乘法(siPLS)结合移动窗口偏最小二乘法(mwPLS)筛选特征变量,采用PLS法建立桂枝茯苓胶囊流化床干燥过程水分实时监测模型,可用于干燥终点的判断。

章顺楠等^[14]采集了78批次复方丹参滴丸原料药液的近红外透射光谱,采用PLS法建立了丹参素和原儿茶醛的快速定量分析模型,可快速准确测定复方丹参滴丸原料药液中的成分含量,可用于复方丹参滴丸均一性的判断。吴志生等^[15]将6批次清开灵注射液中间体银黄液稀释成不同浓度的样品,共采集144张近红外透射光谱,采用PLS法建立了银黄液中黄芩苷的快速定量分析模型,并使用轮廓精度(AP)分析方法对模型进行验证,模型预测性能良好。李云等^[16]采集了10批次共计228张热毒宁注射液栀子提取液浓缩过程的近红外透射光谱,采用PLS法建立了栀子提取液浓缩过程药液中绿原酸和栀子苷质量分数、固含量、密度的定量分析模型,可用于栀子提取液浓缩过程的在线质量监控。

综上,使用NIRS可对中药生产过程中间体及成品制剂的成分含量进行快速检测,可缩短检测时间、指导工艺终点、监督工艺稳定性,在很大程度上提高中药生产过程中质量控制水平。

2 NIRS在注射用益气复脉(冻干)生产过程的应用

注射用益气复脉(冻干)生产过程分析系统的构建涉及2个核心问题。(1)近红外光谱采集平台搭建:由于注射用益气复脉(冻干)生产的工艺步骤繁多,并不是所有的工艺点均适合采集近红外光谱进

行过程分析。故应从经济型、实用性、可操作性等多方面对各工艺点进行评价,筛选出适合的关键工艺监测点进行近红外光谱采集平台搭建,并根据工艺、物料、环境等特性合理地设计近红外光谱采集方式。(2)NIRS研究方法:在各工艺监测点开发近红外光谱分析模型,以注射用益气复脉(冻干)的质量标志物作为近红外光谱分析模型的监测对象,并结合工艺特点与质量要求确定过程分析技术应用模式。

2.1 近红外光谱采集平台搭建

注射用益气复脉(冻干)的生产过程分为提取过程和制剂过程。提取过程是将红参、麦冬、五味子,3味药材分别经煎煮、醇沉、碱沉、过滤、浓缩、干燥等工序制得3种干燥提取物。制剂过程是将提取物经配制、除菌过滤、冷冻干燥等得到注射用益气复脉(冻干)成品制剂。针对各工序的不同特点及技术要求,本团队分别建立了在线及近线近红外光谱采集平台。

提取过程中,在3种药材的煎煮工序搭建了在线近红外光谱采集平台。煎煮工序为生产过程的起点工序,药材中的有效成分在此工序被提取出来^[17],该工序直接影响药材的利用率和药液中有效成分含量,故有必要对此工序进行过程监测。由于药材煎煮产生的药渣等不溶性杂质会对近红外光谱的稳定性和准确性产生影响,且煎煮过程中药渣也有堵塞近红外探头流通池的风险。所以近红外光谱检测装置不能直接安装在提取罐上,应在提取罐外设置循环装置,将药液引出后经过滤器过滤得到澄清药液,再经过近红外光谱采集装置采集近红外光谱,最后引回提取罐内。

同时,该平台还可用于其他提取工艺过程药液的光谱采集。在提取过程中有些工艺过程不宜进行在线分析,如麦冬醇沉和碱沉工序,在这2个工序的提取液中大量的蛋白质、多糖、色素、无机盐等杂质在此步骤析出沉降^[18],以提高药液中有效成分的占比,故有必要在此工序安装近红外光谱检测装置对药液中有效成分进行监测。然而,在醇沉及碱沉过程析出的黏稠杂质会覆盖在近红外探头上,影响近红外光谱的采集。故在以上类型工序无法使用在线检测装置进行分析检测,而更适合取出澄清药液使用生产现场附近建立的近线近红外光谱采集平台进行光谱采集。还有一些工艺过程无须搭建在线近红外光谱采集平台,如红参油水分离与干燥工序,由于在该工艺过程中工艺控制水平较高,批

次间差异性极小,对药液的质量影响也很小。处于节约成本的考虑,以上类型工序更适合使用近线近红外光谱采集平台。

在制剂过程中,活性炭吸附、超滤及除菌过滤为3道关键工序。在这3道工序中杂质成分、微生物及热源被进一步清除,但有效成分也会有一定的损失,对最终的产品质量影响很大,故在这3道工序需要检测药液中有效成分含量,检测合格后方可放行进行下一工序。采用高效液相法、紫外-可见分光光度法等传统的检测方法,检测时间较长,药液需要现场等待很长时间,生产效率低且增加了被微生物污染的风险,故需要搭建近线近红外光谱采集平台进行中间体快速检测,缩短放行时间。本系统设计在车间现场仅安置近红外光谱检测探头及操作界面,近红外光谱仪及控制计算机均放置在洁净区外独立的分析室内,所有光谱数据及分析结果均通过光纤和网线实时传输,既确保数据分析的时效性,又避免因分析设备较多造成潜在的污染风险^[2]。

根据2个生产车间的不同技术要求及工序特点设计并搭建了注射用益气复脉(冻干)生产过程近红外光谱采集平台,可在线采集红参、麦冬、五味子煎煮过程药液的近红外光谱,可对麦冬醇沉、麦冬碱沉、红参油水分离及制剂活性炭吸附、超滤、除菌过滤工序的过程中间体进行光谱采集。而且由于近线近红外光谱采集平台的灵活性,还可根据需要增加针对其他工序的近红外光谱采集项目。本平台于2015年开始搭建,2016年搭建完毕并上线运行,为注射用益气复脉(冻干)过程分析技术体系的研发提供了保障。

2.2 基于近红外光谱技术的过程分析方法研究

基于近红外光谱技术的过程分析方法的研究主要分为2个方面。(1)过程监测方法的研究:筛选注射用益气复脉(冻干)中的部分质量标志物作为研究对象,开发在线近红外定量分析模型,对过程药液中的质量标志物进行实时监测,以实现过程质量可视化;(2)快速检测方法的研究:主要目的为开发某工序过程药液的快速检测方法,以替代传统分析方法,缩短检测时间。通过以上技术方法的开发及应用,提升注射用益气复脉(冻干)的质量控制水平,提高生产过程的稳定性与批间一致性。

2.2.1 过程监测方法研究

李德坤等^[19]依照“传递与溯源”“特有性”“有效性”“处方配伍环境”“可测性”5个原则,对注射用益气复脉(冻干)中的质量标志物进行了研究,采用药效学、网络药理学、药动学

及药性等方法,最终确定了人参皂苷Rb₁、Rg₁、Rf、Rh₁、Rc、Rb₂、Ro、Rg₃及麦冬皂苷C、果糖、五味子醇甲等13个注射用益气复脉(冻干)的质量标志物,并以此为核心建立全程质量控制体系。笔者团队从中选取人参皂苷Rb₁、Rg₁、果糖、五味子醇甲,并增加“日常重点监测项”,以人参皂苷Re作为研究对象进行近红外在线监测模型开发。采集了10批次红参煎煮过程药液近红外透射光谱,采用PLS法建立了红参煎煮过程人参皂苷Rg₁、Re、Rb₁近红外定量分析模型^[20];采集了20批次麦冬煎煮过程药液近红外透射光谱,采用PLS法建立了麦冬煎煮过程果糖近红外定量分析模型;采集了12批次五味子煎煮过程药液近红外透射光谱,采用PLS法建立了五味子煎煮过程五味子醇甲近红外定量分析模型,以上模型预测性能良好,可用于对煎煮过程中药液质量进行实时监测,实现了生产过程质量监控可视化。在此基础上,笔者团队汇总并分析以上模型生成的过程含量数据,形成了煎煮过程关键性质量指标的经验标准,定期对红参、麦冬、五味子的煎煮工序进行回顾性分析,为生产异常溯源、工艺能力评价及工艺参数调整提供数据支持。

笔者团队还进一步将近红外光谱技术与多变量数据分析技术相结合开发了2种多变量统计过程控制(MSPC)模型,多变量数据分析技术是采用主成分分析(PCA)和PLS等多变量统计投影方法将多个相关变量压缩到少数几个统计量上进行分析的技术^[21]。将多个原始变量投影为若干个主成分计算得到主成分得分,将所有主成分的归一化得分累加得到Hotelling T2统计量,其主要表征模型内部的变量的波动是否异常,可达到同时监测多个主成分的目的^[22];计算模型残差的标准偏差得到DMod X(distance to the model X)统计量,其主要表征输入模型的数据结构是否发生异常^[23]。给主成分得分、Hotelling T2及DModX统计量设置控制限后分别得到对应控制图,通过以上3个控制图可以对生产过程进行监测,并识别出异常批次。笔者团队在红参煎煮工序开发了基于工艺参数与近红外预测数据的MSPC模型,该模型对红参煎煮过程的药液温度、蒸汽压力、人参皂苷Rg₁、Re、Rb₁单位含量等实时数据进行融合分析,用16个正常批次所建立的统计模型,可准确地判断生产过程的工艺参数及质量指标是否存在异常,并可根据主成分得分图进行异常溯源。在五味子煎煮工序开发了基于近红外光谱的MSPC模型,该模型可对生产过程采集到的近

红外光谱数据进行整合分析,用5个正常批次所建立的统计模型来判断生产上的批次是否处于正常波动范围以及及时检测异常状况^[23]。以上所建立的MSPC模型采用主成分得分、Hotelling T2及DModX统计量控制图生产过程进行实时监测,其中主成分图采用±3SD作为上下限,超限则说明批次间一致性较差,DModX统计量控制图作为上下限,超限则说明输入数据结构出现变化,该批次无法用模型进行评价,采用±3SD Hotelling T2控制图95%作为上下限,超限则说明批次内部相关组分出现明显变化。通过以上模型图可实时反映生产过程中物料属性异常变化^[24],并帮助进行异常状况的原因分析,为工艺参数的调整和优化提供依据。

2.2.2 快速检测方法研究 药品的生产过程中往往伴随着中间体的检验放行,采用传统的分析方法对生产过程中间体进行检验分析,一般需要较长时间。由于中药成分复杂,进行中间体验检前还需要对样品进行预处理,耗时进一步增加,不仅生产效率低,药液在某一工序长时间停滞也增加了被微生物污染的风险。

笔者团队选取了生产中的“棘手”工序进行快速检测方法的研究,最终在提取过程中采集了79批次红参水层药液近红外透射光谱,采用PLS法建立了红参水层药液固含量、人参皂苷Rg₁、Re、Rb₁近红外定量分析模型。采集了88批次红参提取物近红外透射光谱,采用PLS法建立了红参提取物总皂苷近红外定量分析模型;采集了25批次麦冬碱沉药液的近红外透射光谱,采用PLS法建立了麦冬碱沉药液固含量、果糖近红外定量分析模型。其中,红参提取物总皂苷采用传统的变量筛选方法进行特征变量提取后采用PLS建立定量分析模型,模型预测性能不理想。为提高模型预测准确性,采用变量组合集群分析法(VCPA)及迭代保留信息变量法(IRIV)联用进行变量筛选再采用PLS建立定量分析模型,显著提升了模型的预测性能^[25]。

在制剂过程中分别采集100余批次红参除炭后药液、超滤前药液、超滤后药液、麦冬超滤后药液、五味子超滤后药液、除菌过滤后药液共计7个工艺点位的近红外透射光谱,采用PLS法建立了红参除炭后药液、超滤前药液、超滤后药液的人参皂苷Rg₁、Re、Rb₁近红外定量分析模型;红参除炭后、麦冬超滤后、五味子超滤后药液的固含量近红外定量分析模型;和除菌过滤后药液的固含量及总皂苷近红外定量分析模型,以实现制剂过程中间体的快

速检测。其中红参除炭后药液和超滤后药液的人参皂苷 R_{g_1} 、 R_e 、 R_{b_1} 采用传统的变量筛选方法进行特征变量提取后采用 PLS 法建立定量分析模型,模型预测性能不理想。为提高模型预测准确性,采用 VCPA 及遗传算法(GA)联用进行变量筛选后采用 PLS 建立红参除炭后药液 R_{g_1} 、 R_e 、 R_{b_1} 以及超滤后药液中的 R_e 、 R_{b_1} 定量分析模型,采用 VCPA 进行变量筛选后采用 PLS 建立超滤后药液 R_{g_1} 定量分析模型,显著提升了模型的预测性能。采用基于近红外光谱分析技术的快速检测方法进行生产过程中中间体检测,将耗时几十分钟乃至几小时的检测时间压缩至短短几分钟,极大地提升了生产效率。同时降低了微生物污染风险,提高了生产过程质量控制水平。笔者团队采集了 60 批次注射用益气复脉(冻干)成品制剂的近红外漫反射光谱,采用 PLS 法建立了总皂苷近红外定量分析模型^[26]、10 种人参皂苷近红外定量分析模型^[27]以及近红外定性分析模型^[28],以上模型采用漫反射方式从药品西林瓶底部采集近红外光谱,可在不破坏药品的基础上对药品进行快速分析检测。预测结果令人满意,适合于生产上大量样品的快速测定。

以上过程分析方法的研究与应用贯穿了注射用益气复脉(冻干)全生产周期,可及时反映监测点物料的异常,并为异常溯源与后续工艺参数的调整提供数据支持。此外,以上过程分析方法的应用可在每批次生产中节约十余个工时,不仅提升了生产效率,也降低了生产过程中物料被微生物污染风险,极大地提升了注射用益气复脉(冻干)生产过程的质量控制水平,提高了生产过程物料及成品的批间一致性。

3 结语

经过团队协作,注射用益气复脉(冻干)生产过程近红外光谱分析系统及其技术体系构建完成,但是在平台建设过程中也发现诸多问题。

3.1 系统构建前期准备

中药生产过程分析技术融合了中药学、分析化学、统计学、制药工程等多学科,从事相关工作的人员需要具备多方面的知识,尤其应掌握产品的生产工艺及原理。团队中应尽可能吸纳不同专业、不同业务部门的人员进来,组成跨专业的团队。还应收集各生产相关部门的需求,并深入调研,分析其实现的可能性、必要性及合规性。由于 NIRS 在中药生产领域应用起步较晚,技术成熟度不高,且开发成本较高,系统构建时可先选取部分关键工序进行

过程分析技术的开发及应用,技术成熟后再转移至其他工序进行开发应用。但由于不同工序过程物料、环境、设备等差异较大,也应多结合生产工艺的实际情况对应用策略进行调整。

3.2 近红外光谱分析方法开发

NIRS 开发是一项专业度要求较高的工作,其准确性、稳定性直接影响生产过程分析技术系统能否成功应用。关于近红外光谱技术的建模方法与评价标准已有很多同行业研究人员及专家学者进行过研讨^[29-33],本文不再赘述。值得注意的是,由于设备与工艺特性,设备中的药液性质难以始终保持均匀状态,有时在线方式采集到的近红外光谱相对样品有滞后性。具有代表性的样本集、准确的近红外光谱和校正集数据是建立优质近红外模型的必要条件^[34]。

样品是否有代表性、近红外光谱与样品能否精准对应、测定的基础数据是否准确等细节值得研究人员关注。对于以上问题,可通过在多个点位随机取样并采用 Kennard-Stone 法等对样品光谱进行筛选,选出代表性强的样品;通过调整光谱采集参数和缩短取样点与近红外探头的距离等方式,保证近红外光谱与样品能尽可能地精准对应;通过采用标准方法进行多次测定和尽可能采用同一台仪器进行测量等方式,提高基础数据的准确性^[35]。通过以上设计得到的高质量数据可以使近红外模型建立工作更加顺利地展开。

3.3 运行管理体系完善

生产过程分析技术系统的构建完成后,还需要建立相应的文件体系规范其操作与管理。其中不仅应包括过程分析系统所包含的设备设施的操作及管理,还应包含近红外模型的操作与管理。近红外光谱分析方法是一种具有开放性的方法,需要在长期应用过程中不断积累数据,不断提高建模样品的代表性,对模型进行更新和维护,从而保持模型的稳健性^[36],故还应定期评估近红外光谱定量分析模型预测性能,根据评估结果制定相应的模型维护策略。

本文以注射用益气复脉(冻干)为例介绍了基于近红外光谱技术的生产过程分析系统构建过程,可为其他中药品种生产过程分析系统的构建提供参考。近红外光谱技术虽在中药制造领域的应用起步不久,但凭借其快速分析复杂体系的优势,已引起相关从业人员的关注,因此在中药企业生产过程应用已经越来越普遍^[37]。同时,近红外光谱技术

研究应用的指导性文件也在不断地推出^[38],如《分子光谱多元校正定量分析通则》(GB/T29858-2013)^[39]、《近红外光谱定性分析通则》(GB/T37969-2019)^[40]的发布,均推动该技术走向成熟。掌握并适当应用近红外光谱技术也将推动中药生产过程技术不断发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 苏小琴,周学谦,尚献召,等.注射用益气复脉(冻干)与氯化钠注射液配伍稳定性考察[J].药物评价研究,2020,43(8):1554-1558.
Su X Q, Zhuo X Q, Shang X Z, et al. Study on stability of Yiqifumai Lyophilized Injection mixed with sodium chloride injection [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(8): 1554-1558.
- [2] 张磊,岳洪水,鞠爱春,等.基于近红外光谱技术的注射用丹参多酚酸生产过程分析系统构建及相关探讨[J].中国中药杂志,2016,41(19):3569.
Zhang L, Yue H S, Ju A C, et al. Construction of NIRS-based process analytical system for production of salvianolic acid for injection and relative discussion [J]. China J Chin Mater Med, 2016, 41(19): 3569.
- [3] 张清娜,臧恒昌.近红外光谱技术在中药领域的研究进展[J].食品与药品,2017,19(4):302-304.
Zhang Q N, Zang H C. Research progress of application of near infrared spectroscopy in Chinese materia medica [J]. Food Drug, 2017, 19(4): 302-304.
- [4] 战皓,柳梦婷,方婧,等.近红外分析技术在中药鉴定和含量测定中的应用研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(12):231-235.
Zhan H, Liu MT, Fang J, et al. Application of near infrared analytical technique in identification and content determination of traditional Chinese medicine [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2015, 21(12): 231-235.
- [5] 赵金凯,罗芸芸,杨柳,等.基于近红外光谱法对温郁金源3种药材的快速鉴别[J].中华中医药期刊,2020,38(9):154-157.
Zhao K J, Luo Y Y, Yang L J, et al. Rapid identification of three medicinal plants of *Curcuma wenyujin* based on near infrared spectroscopy [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2020, 38(9): 154-157.
- [6] 拱健婷,李莉,邹慧琴,等.基于近红外光谱和梯度提升决策树建立当归药材及伪品的定性判别模型[J].世界科学技术:中医药现代化,2019,21(10):2237-2243.
Gong J L, Li L, Zou H Q, et al. Identification of *Angelica sinensis* and its adulterants by NIRS and GBDT [J]. World Sci Technol: Mod Tradit Chin Med Mater, 2019, 21(10): 2237-2243.
- [7] 赖长江生,周融融,余意,等.基于近红外分析和化学计量学方法对不同产地灵芝快速鉴别及多糖含量测定的研究[J].中国中药杂志,2018,43(16):3243-3248.
Lai C J S, Zhou R R, Yu Y, et al. Rapid identification of geographical origins and determination of polysaccharides contents in *Ganoderma lucidum* based on near infrared spectroscopy and chemometrics [J]. China J Chin Mater Med, 2018, 43(16): 3243-3248.
- [8] 蒙杰丹,杨季冬.近红外漫反射光谱法对益母草颗粒的定量和定性分析[J].光谱实验室,2012,29(2):1182-1187.
Meng J D, Yang J D. Quantitative and qualitative analysis of *Motherwort Granules* by near infrared diffuse reflectance spectroscopy [J]. Chin J Spectr Lab, 2012, 29(2): 1182-1187.
- [9] 崔慧芳,杜玲玲,徐奇超.八珍颗粒近红外一致性检验模型建模分析[J].海峡药学,2014,26(11):74-76.
Cui H F, Du L L, Xu Q C. Establishment of the near infrared conformity test model of Bazhen Granules [J]. Strait Pharm J, 2014, 26(11): 74-76.
- [10] 陈金泉,李启红,李强.天丹通络胶囊的近红外检测方法研究[J].中国药事,2011,25(1):36-38.
Chen J Q, Li Q H, Li Q. The Study of NIR detection on Tiandantongluo Capsules [J]. Chin Pharm Aff, 2011, 25(1): 36-38.
- [11] 丁海樱,金叶,刘雪松,等.中药粉末混合过程近红外在线检测研究[J].中国药学杂志,2013,48(14):1151-1156.
Ding H Y, Jin Y, Liu X S, et al. On-line monitoring of traditional Chinese medicinal powder blending process by using near-infrared spectroscopy [J]. Chin Pharm J, 2013, 48(14): 1151-1156.
- [12] 唐海蛟,匡艳辉,张偲偲,等.复方丹参片丹酚酸B和冰片近红外光谱测定和相关性模型建立[J].中国中药杂志,2018,43(14):2857-2862.
Tang H J, Kuang Y H, Zhang S S, et al. Determination of salvianolic acid B and borneol in compound Danshen tablet by near-infrared spectroscopy and establishment of dependency model [J]. China J Chin Mater Med, 2018, 43(14): 2857-2862.
- [13] 王晴,徐芳芳,张欣,等.在线近红外光谱监测桂枝茯苓胶囊流化床干燥过程水分的方法研究[J].中草药,2019,50(22):5429-5438.
Wang J, Xu F F, Zhang X, et al. Study on on-line near-infrared spectroscopic for moisture monitoring in a fluidized bed drying process of Guizhi Fuling Capsules [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(22): 5429-5438.
- [14] 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.
- Zhang S N, Yang H L, Liu Z Q, et al. On-line monitoring the contents of active components in the solution for Fufangdanshen Dripping Pills by near-infrared spectroscopy [J]. Chin J Pharm Anal, 2009, 29(2): 192-196.
- [15] 吴志生, 史新元, 隋丞琳, 等. 清开灵注射液中间体银黄液中黄芩苷含量近红外测定方法的建立和验证 [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(4): 1021-1024.
- Wu Z S, Shi X Y, Sui C L, et al. Development and validation of a NIR quantification method for the determination of baicalin in intermediates of Qingkailing Injection [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2012, 27(4): 1021-1024.
- [16] 李云, 毕宇安, 王振中, 等. 近红外光谱技术在热毒宁注射液栀子提取液浓缩过程中的应用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(12): 1-6.
- Li Y, Bi Y A, Wang Z Z, et al. Application of near-infrared spectroscopy on concentration process of *Gardeniae Fructus* extracting solution from Reduning Injection [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2016, 22(12): 1-6.
- [17] 周雨枫, 周立红, 张凤莲, 等. 近红外光谱技术在三七提取过程中的在线控制 [J]. 中药材, 2019, 42(10): 2367-2370.
- Zhou Y F, Zhou L H, Zhang F L, et al. On-line control of near infrared spectroscopy in the extraction process of *Panax notoginseng* [J]. J Chin Med Mater, 2019, 42(10): 2367-2370.
- [18] 李文龙, 瞿海斌. 近红外光谱应用于中药质量控制及生产过程监控的研究进展 [J]. 浙江大学学报: 医学版, 2017, 46(1): 80-88.
- Li W L, Qu H B. application progression near infrared spectroscopy in quality control and process monitoring of traditional Chinese medicine [J]. J Zhejiang Univ: Med Sci, 2017, 46(1): 80-88.
- [19] 李德坤, 苏小琴, 李智, 等. 注射用益气复脉(冻干)的质量标志物研究 [J]. 中草药, 2019, 50(20): 290-298.
- Li D K, Su X Q, Li Z, et al. Study on quality marker of Yiqifumai lyophilized injection [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(20): 290-298.
- [20] 徐敏, 张磊, 岳洪水, 等. 基于近红外光谱分析技术的注射用益气复脉(冻干)红参醇提过程在线监测 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(3): 462-468.
- Xu M, Zhang L, Yue H S, et al. Online monitoring the extraction process of radix ginseng rubra for Yiqifumai Lyophilized Injection based on near infrared spectroscopy [J]. Drug Eval Res, 2018, 41(3): 462-468.
- [21] Xiong H S, Gong X, Qu H B. Monitoring batch-to-batch reproducibility of liquid-liquid extraction process using in-line near-infrared spectroscopy combined with multivariate analysis [J]. J Pharm Biomed Anal, 2012, 70: 178.
- [22] 杨越, 王磊, 刘雪松, 等. 近红外光谱结合多变量统计过程控制(MSPC)技术在金银花提取过程在线实时监控中的应用研究 [J]. 中草药, 2017, 48(17): 3497-3504.
- Yang Y, Wang L, Liu X S, et al. Application of near infrared spectroscopy combined with multivariate statistical process control for in-line monitoring of extraction of *Lonicerae Japonicae Flos* [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2017, 48(17): 3497-3504.
- [23] 徐敏, 张磊, 岳洪水, 等. 基于近红外光谱技术和多变量统计过程控制的五味子提取生产过程监测方法 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(20): 3906-3911.
- Xu M, Zhang L, Yue H S, et al. Monitoring method of extraction process for *Schisandrae Chinensis Fructus* based on near-infrared spectroscopy and multivariate statistical process control [J]. China J Chin Mater Med, 2017, 42(20): 3906-3911.
- [24] 安思宇, 张磊, 岳洪水, 等. 基于近红外光谱的中药质量一致性控制研究进展 [J]. 中南药学, 2019, 17(9): 1439-1445.
- An S Y, Zhang L, Yue H S, et al. Research progress in quality consistency control for traditional Chinese medicine injections based on near infrared spectroscopy [J]. Central South Pharm, 2019, 17(9): 1439-1445.
- [25] 安思宇, 张磊, 尚献召, 等. 红参提取物总皂苷近红外定量分析建模中的变量筛选 [J]. 光谱学与光谱分析, 2021, 41(1): 206-209.
- An S Y, Zhang L, Shang X Z, et al. Variable selection method in the NIR quantitative analysis model of total saponins in red ginseng extract [J]. Spectr Spectrl Anal, 2021, 41(1): 206-209.
- [26] 韩晓萍, 李德坤, 周大铮, 等. 近红外光谱法快速测定注射用益气复脉(冻干)中人参总皂苷的含量 [J]. 光谱实验室, 2011, 28(4): 1888-1891.
- Han X P, Li D K, Zhou D Z, et al. Rapid determination of total ginsenosides in Yiqifumai injection by near infrared spectroscopy [J]. Chin J Spectr Lab, 2011, 28(4): 1888-1891.
- [27] 韩晓萍, 李德坤, 周大铮, 等. 近红外光谱法测定注射用益气复脉(冻干)中的10种人参皂苷 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(12): 1603-1605.
- Han X P, Li D K, Zhou D Z, et al. Determination of total content of ten ginsenosides in Yiqifumai lyophilized injection by near infrared spectroscopy [J]. China J Chin Mater Med, 2011, 36(12): 1603-1605.
- [28] 张立峰, 韩晓萍, 郭全兴, 等. 近红外光谱技术在注射用益气复脉定性分析中的应用价值 [J]. 求医问药, 2012, 10(6): 294-295.
- Zhang L F, Han X P, Guo Q X, et al. The application

- value of qualitative analysis model for Yiqifumai lyophilized injection based on near infrared spectroscopy [J]. Seek Med Ask Med, 2012, 10(6): 294-295.
- [29] 解育静, 张家楠, 朱冬宁, 等. 肉桂中4种成分近红外定量分析模型的建立 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(2): 119-123.
- Xie Y J, Zhang J N, Zhu D N, et al. Establishment of near infrared quantitative analysis model for four components in *Cinnamomic Cortex* [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2020, 26(2): 119-123.
- [30] 王维皓, 张永欣, 冯伟红, 等. 基于近红外光谱及组合间隔偏最小二乘法的天南星中水分及总黄酮含量测定研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2017, 24(7): 72-75.
- Wang W H, Zhang Y X, Feng W H, et al. Study on content determination of moisture and total flavonoids of *Arisaematis Rhizoma* based on near infrared spectroscopy and synergy interval partial least squares [J]. Chin J Inform Tradit Chin Med, 2017, 24(7): 72-75.
- [31] 张录达, 苏时光, 王来生, 等. 支持向量机(SVM)在傅里叶变换近红外光谱分析中的应用研究 [J]. 光谱学与光谱分析, 2005, 4(1): 33-35.
- Zhang L D, Su S G, Wang L S, et al. Study on application of Fourier transformation near-infrared spectroscopy analysis with support vector machine (SVM) [J]. Spectro Spectrl Anal, 2005, 4(1): 33-35.
- [32] 张学博. 通用性近红外模型的验证和维护 [D]. 北京: 中国协和医科大学, 2009.
- Zhang X B. Validation and maintenance of universal near-infrared models [D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2009.
- [33] 王 馨, 徐 冰, 薛 忠, 等. 中药陈皮提取物粉末中糊精含量近红外分析方法的验证和不确定度评估 [J]. 药物分析杂志, 2017, 37(2): 339-344.
- Wang X, Xu B, Xue Z, et al. Validation and uncertainty evaluation for the NIR quantitative analysis of dextrin in Chinese herbal tangerine peel powder [J]. Chin J Pharm Anal, 2017, 37(2): 339-344.
- [34] Daszykowski M, Walczak B, Massart D L. Representative subset selection [J]. Anal Chim Acta, 2002, 468(1): 91.
- [35] 褚小立, 王艳斌, 陆婉珍. 近红外光谱定量校正模型的建立及应用 [J]. 理化检验: 化学分册, 2008(8): 796-800.
- Chu X L, Wang Y B, Lu W Z. Establishment and application of calibration model for NIR spectroscopy [J]. Physic Test Chem Anal Part B: Chem Anal, 2008(8): 796-800.
- [36] 李文龙. 痰热清注射液生产过程质量控制方法研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2011.
- Li W L. Studies on quality control methods for the manufacturing process of Tanreqing Injection [J]. Hangzhou: Zhejiang University, 2011.
- [37] 陈依晴, 孙发哲. 近红外光谱技术在中药质量检测中的应用 [J]. 轻工科技, 2020, 36(11): 77-78, 85.
- Chen Y Q, Sun F Z. Application of near-infrared spectroscopy in quality control of traditional Chinese medicine [J]. Light Ind Sci Technol, 2020, 36(11): 77-78, 85.
- [38] 褚小立, 史云颖, 陈 瀑, 等. 近五年我国近红外光谱分析技术研究与应用进展 [J]. 分析测试学报, 2019, 38(5): 603-611.
- Chu X L, Shi Y Y, Chen B, et al. Research and application progress of near infrared spectroscopy analytical technology in China in the past five years [J]. J Instr Anal, 2019, 38(5): 603-611.
- [39] 分子光谱多元校正定量分析通则 [S]. 2013.
- Standard guidelines for molecular spectroscopy multivariate calibration quantitative analysis [S]. 2013.
- [40] 近红外光谱定性分析通则 [S]. 2019.
- Standard guidelines for near infrared qualitative analysis [S]. 2019.

[责任编辑 李红珠]