

NIRS 技术在中药生产中的应用及其验证方法探讨

杨哲萱¹, 周立红², 章顺楠², 叶正良^{3*}, 柳文媛^{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. 天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300402

摘要: 中药生产过多地依赖经验操作, 缺乏工艺参数和质量控制指标之间定量关系的研究, 也缺少实时调控手段。NIRS 技术因其快速无损的特点在药物过程控制与分析中起着越来越重要的作用, 综述了 NIRS 技术在中药生产过程中的应用进展, 并介绍一种以准确性轮廓为基础的全面近红外验证的方法, 同时对 NIRS 技术在中药生产中的应用前景进行展望。

关键词: NIRS; 中药; 验证方法; 准确性轮廓; 过程分析技术

中图分类号: R284.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2013)10-1342-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.10.027

Application and validation method of NIRS in production of Chinese materia medica

YANG Zhe-xuan¹, ZHOU Li-hong², ZHANG Shun-nan², YE Zheng-liang³, LIU Wen-yuan¹

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

2. Tasly Pharmaceutical Group Company Limited, Tianjin 300410, China

3. Tianjin Tasly Pride Pharmaceutical Company Limited, Tianjin 300402, China

Key words: near-infrared spectroscopy; Chinese materia medica; validation method; accuracy profile; process analytical technology

中药作为传统医药, 不仅历史悠久, 而且在疾病的预防、治疗、保健中发挥的作用越来越受到国际上的认可。但落后的生产技术及缺乏有效的质量控制手段已经严重限制了中药现代化和国际化的步伐。中药生产过多地依赖经验操作, 缺乏工艺参数和质量控制指标之间定量关系的研究, 也缺少实时调控手段, 导致了中药质量缺乏有效的控制手段^[1]。为了推动中药现代化和国际化进程, 寻求一种切实有效的现代过程分析技术, 从而有效地控制中药生产过程, 实现风险最小化就显得尤为重要。

NIRS (near-infrared spectroscopy, NIRS) 技术是 20 世纪 80 年代后期迅速发展起来的一种新型绿色分析方法。将 NIRS 法应用于中药生产中, 从而提高中药质量已成为中药分析研究的新热点。本文对 NIRS 技术在中药生产过程中的应用进行综述,

介绍 NIRS 全面验证的新方法, 并对 NIRS 技术在中药生产中的应用前景进行展望。

1 NIRS 技术概述

NIRS 主要是由于分子振动的非谐振性使分子振动从基态向高能级跃迁时产生的, 记录的主要是含氢基团 C-H、O-H、N-H、S-H、P-H 等振动的倍频和合频吸收。不同基团 (如甲基、亚甲基、苯环等) 或同一基团在不同化学环境中的近红外吸收波长与强度都有明显差别。所以 NIRS 具有丰富的结构和组成信息, 非常适合用于碳氢有机物质的组成性质测量。

与常规分析方法相比, NIRS 具有显著优势: (1) 不破坏样品, 无需预处理过程, 只采集光谱信号即可; (2) 分析过程不需要化学试剂, 分析费用低, 无污染; (3) 快速光谱分析技术, 一般 1 个样品分

收稿日期: 2013-01-21

作者简介: 杨哲萱 (1988—), 女, 在读硕士研究生, 研究方向为现代药物分析。Tel: (022)86342806 E-mail: yangzhexuan@hotmail.com

*通信作者 柳文媛 Tel: (025)83271038 E-mail: liuwenyuan8506@163.com

叶正良 Tel: (022)86342066 E-mail: yezl@tasly.com

析时间不到 1 min, 可以满足生产过程中实时监控的要求; (4) 可以同时测定样品中的多种成分; (5) 近红外光区的波长短, 不会被玻璃等介质吸收, 可以直接将样品放置在玻璃容器中进行测定, 不必进行样品转移等操作。

2 NIRS 技术在中药生产过程中的应用

基于上述 NIRS 的优点, 研究人员尝试将 NIRS 技术应用在中药生产过程中, 进行小试研究并取得一定的成果。中药的生产过程可以简单分成药材的鉴别和筛选、中药提取物的制备和中药制剂生产过程, 现将 NIRS 技术在中药生产过程中的应用进行简要总结。

2.1 中药材鉴定和筛选

近年来, NIRS 技术在中药鉴定领域得到了越来越广泛的关注和应用, 不仅用于中药品种、产地的鉴定, 加工炮制后的中药饮片鉴定, 也应用于中药的质量评价^[2]。同时, 其在中药材真伪鉴定方面也得到广泛应用。陆丹等^[3]采用一阶导数和矢量归一化法进行光谱预处理, 建立聚类分析和主成分分析 2 种方法均可以将掌南星与天南星划分成 2 类。王东等^[4]应用近红外漫反射光谱技术对不同蒸制时间的地黄样品进行分析, 以标准算法对经一阶导数和矢量归一化法处理的光谱进行聚类判别后, 可将不同蒸制时间的地黄样品准确区分开, 从而确定其加工炮制方法。应用 NIRS 技术进行中药材的定性和定量分析简便、快速、结果准确有效, 可广泛应用于大批量和快速中药材的鉴定和质量评价中。

2.2 中药提取物的制备

中药提取物作为制剂的原料药, 其中的各个成分的比例决定着最终产品的疗效。中药提取物的制备一般包括提取、纯化和浓缩等过程, 其中纯化过程一般是经过柱色谱或是醇沉的方式实现。由于中药中有效成分量过低, 杂质量较高, 难以直接准确快速地测定, 使得中药质量控制一直以来都是通过对最终提取物的质量进行控制来实现的, 这样的质量监控手段十分被动。目前, NIRS 技术和光纤技术的运用, 可以对工艺过程进行在线实时监控^[5]。金叶等^[6]利用自制装置建立了川芎、丹参和当归 3 种药材提取过程中在线监测近红外测定法, 以 UPLC 法作为参比方法, 用偏最小二乘 (PLS) 法建立近红外定量测定模型, 并对未知样品进行预测, 预测准确度较好。同时, 还可以进行提取终点判断。

在实际应用过程中, 一般选择在生产线的循环管路或者储罐上安装探头或者检测池进行光谱采集, 然后通过光纤将数据传输到电脑中, 利用已建立的定量模型通过数据处理可以给出其中有效成分的实时定量结果。NIRS 技术由于快速无损的特点, 几分钟即可完成对反应过程的一次监测, 从而获得反应过程中有效成分量的实时变化数据, 为过程监控提供了一种新的思路。表 1 中列举了目前 NIRS 技术在提取物制备过程中的一些应用实例。

2.3 中药制剂过程

NIRS 技术在中药制剂过程中主要应用于粉末混合、制粒、压片和包衣过程, 与西药生产过程中的应

表 1 NIRS 技术在中药提取物制备中的应用实例

Table 1 Examples of NIRS method used in preparation of Chinese materia medica extracts

制备过程及分析物	样品	光谱范围 / cm ⁻¹	扫描次数 / 次	分辨率 / cm ⁻¹	光程 / mm	波段 / cm ⁻¹	参考文献	
提取过程	总黄酮	银杏叶提取液	4 000~10 000	16	8	—	4 451~4 289	7
	芍药苷	赤芍水提液	4 000~10 000	32	8	2	6 500~7 500	8
	总黄酮和总内酯	银杏提取液	7 000~13 000	32	4	30	12 500.3~7 499.8	9
	丹酚酸 B	丹参水提液	4 000~10 000	—	—	1	1 300~1 600 nm	10
	丹参酮 II _A						2 200~2 400 nm	
	羟基红花黄色素 A	红花逆流提取液	4 000~10 000	32	8	2	6 500~7 500	11
	提取物整体	栀子提取液	930~1 670 nm	—	1.4 nm	10	1 140~1 420 nm	12
纯化过程	吡啶类生物碱	华蟾素醇沉样品	4 000~10 000	32	8	—	8 745~8 304, 7 483~6 227, 6 020~5 634	13
	鞣质	丹参醇沉液	4 000~10 000	32	8	5	5 430~5 839	14
	醇沉液整体	金银花醇沉液	4 000~10 000	16	4	—	6 600~5 400	15
浓缩过程	总皂苷	红参醇提液	4 000~10 000	32	8	5	5 543~9 033, 6 016~8 658	16
	羟基红花黄色素 A	红花醇提液	4 000~10 000	32	8	2	4 200~4 700, 5 300~5 700	17
	芍药苷	白芍醇提液	4 000~10 000	32	8	—	5 187~7 065	18

用相似。徐晓杰等^[19]利用 NIRS 法对六味地黄丸粉末混合均匀度进行检测,并考察了方法可行性,结果 NIRS 法基本可以满足药品生产过程中粉末混合均匀度测定的要求。NIRS 技术在料液均匀性方面也有很好的应用。龚益飞等^[20]用透反射光纤探头在线采集混合过程中复方丹参滴丸料液的 NIRS,以光谱偏差作为混合均匀度指标,判断混合终点,实验结果表明 NIRS 技术可有效地应用于料液均匀性的判断,能有效保证产品质量。

3 NIRS 定量模型验证方法探讨

中药成分复杂, NIRS 谱带重叠严重,实际应用中需要对模型的可靠性进行严格控制。但是 NIRS 技术至今尚没有统一的验证方法。文献调研中发现,大多数的研究人员主要是采用经典的化学计量学验证法,但该方法不能充分评价近红外定量模型的准确性。因而引入了准确性轮廓(accuracy profile)的概念,整合 2 种验证方法,从而实现 NIRS 定量模型较为全面的评价和验证。

3.1 经典的化学计量学验证

化学计量学验证方法一般分为 2 步。首先利用交互验证技术如留一法检验模型的适用性,优化并选出最佳模型。其中计算参数有校正集相关系数(R^2_{cal})、校正均方根误差(the root mean square error of calibration, RMSEC)和交互验证均方根误差(the root mean square error of the cross validation, RMSECV)。其次,利用预测集数据对模型的有效性进行进一步的评价。其中计算参数有预测集相关系数(R^2_{pred})和预测均方根误差(the root mean square error of prediction, RMSEP)。

通常情况下, R^2_{cal} 和 R^2_{pred} 的值越趋近 1, NIRS 模型越好。RMSEC、RMSECV、RMSEP 的值越小, NIRS 模型越好,预测能力越强。在欧盟的近红外应用指南中,明确指出 RMSEP 是关键数据参数,在近红外模型建立过程中需要讨论说明并论证^[21]。

另外,校正集的相对分析误差(residual predictive deviation, RPD)也可评价模型,预测精度。一般情况下,RPD>5 时,模型预测性能良好;RPD 在 2.5~5 时,模型预测性能一般,但也可进行定量分析;RPD<2.5 时,模型不能进行定量分析^[13]。

3.2 准确性轮廓

准确性轮廓主要是考察 NIRS 模型对未知样品预测的准确性。准确性表示近红外预测值与真实值之间

的接近程度,考虑了方法的总误差,即系统误差和随机误差之和。准确性轮廓的基本原理是计算 β 期望容许区间来估测分析方法的总误差,将 β 期望容许区间与设定的可接受限比较,如果在可接受限以内,则认为建立的方法是有效的^[22]。其中, β 是测量值落入接收限的概率, β 期望容许区间是测量值以概率 β 落入的区间(图 1)。

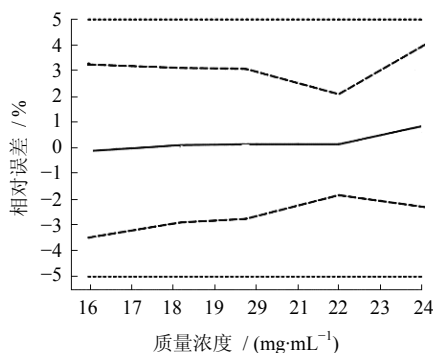


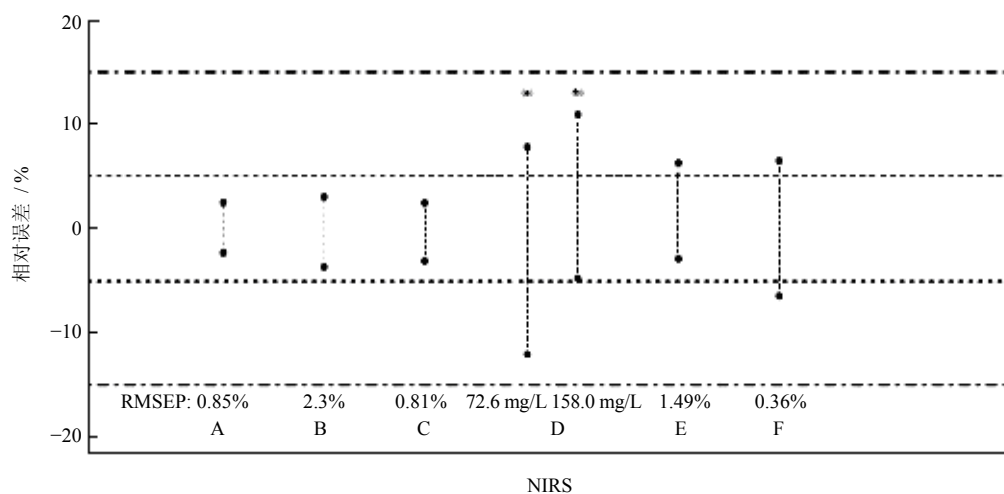
图 1 准确性轮廓

Fig. 1 Accuracy profile

可接受限一般是指真实值可接受的相对偏差的范围,其设定是根据分析目的和分析对象所决定的。如半成品、散装原料检测可以设定为 $\pm 1\%$,制剂中有效成分检测可以设定为 $\pm 5\%$,生物制品可以设定为 $\pm 15\%$ ^[23]。而中药由于其成分和工艺的不稳定性和原料的多源性而使得重复性较差,也可设定为 $\pm 15\%$ 。

准确性轮廓法验证一般有以下几步:(1)确定方法的可接受限。可接受限通常是真实值附近范围的一个百分数,也可以是一个含量常数。(2)确定校正集和验证集数据采集实验方案。校正集和验证集样品的制备方法均是在样品浓度范围内选择至少 3 个浓度水平,每个水平至少 3 个独立平行样品,这些样品至少在 3 d 中制备。(3)建立近红外定量预测模型。(4)利用定量预测模型预测验证集样品的量。(5)计算每个水平中样品的中间精密度的标准偏差。(6)计算每个水平的 β 期望容许区间。(7)计算每个水平的准确性。(8)绘制准确性轮廓曲线图。如图 2,横轴表示的是样品浓度,纵轴表示的是相对偏差,实线表示的是相对偏差,虚折线表示的 95%容许区间,虚直线表示的是可接受限。

3.2.1 准确性轮廓应用于单一浓度点的验证 Bleye 等^[24]将准确性轮廓验证单一浓度点的 6 个不同实例^[25-30]的结果以图 2 表示。其中,垂直虚线段表示的是 95%容许区间,点横线表示的 $\pm 15\%$ 可接受限,



A-Wang *et al* B-Blanco and Alcalá C-Blanco *et al* D-Lai *et al* E-Rosa *et al* F-Lopez-Arellano *et al*

图2 准确性轮廓法应用于单一浓度的6个应用实例

Fig. 2 Application of accuracy profiles in single concentration levels for six publications

虚横线表示的是±5%可接受限。一般情况下，5%可接受限用于定量测定，15%可接受限用于量的均一度测定。由于每个实验的目的不同，从图中可以发现验证的结果也不同，其中只有3个浓度点方法的准确性轮廓在5%可接受限内。图中也表明了每种方法得到的RMSEP值，且发现RMSEP值不能完全体现近红外方法预测的准确性。

3.2.2 准确性轮廓应用于浓度梯度的验证 程伟等^[31]在对双黄连口服液中黄芩苷的近红外分析方法的有效性研究中采用了准确性轮廓的方法。研究中考察了2、4、6、8、11 mg/mL 5个不同质量浓度，通过绘制准确性轮廓，可接受限设定为±12%，得到最低定量限（LLOQ）为5.324 mg/mL，最高定量限（ULOQ）为11.140 mg/mL。同时，利用准确性轮廓的方法成功地将近红外模型的预测风险进行了评估，为该定量模型的应用提供了有效的指导意见。Mantanus等^[32]在颗粒剂近红外在线监控方法时运用准确性轮廓的方法对NIRS法进行验证。研究中考察了有效成分量的范围80%~120%，通过准确性轮廓的描绘，可接受限设定为±5%，得到符合ICH Q2验证标准的模型的真实性和精密度、定量限和线性的信息，验证模型准确和有效。还有一些研究人员以同样的方法将准确性轮廓应用于糖浆剂中对低剂量的乙酰氨基酚近红外预测模型^[33]、氟康唑的二元多态性固体混合物的近红外预测模型^[34]和青蒿琥酯阿奇霉素复方近红外预测模型^[35]的验证工作中，均取得令人满意的结果。

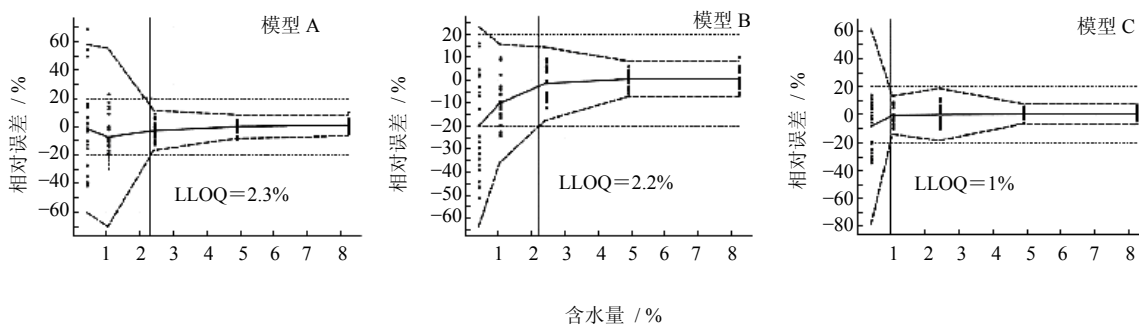
3.3 全面方法验证

化学计量学验证主要是通过化学计量学参数的计算，评价定量模型的预测能力，通过对参数的评估可以判断模型的优劣。该方法简单，但是该验证方法不能完全满足药品分析方法验证的基本原则，如ICH Q2中相关要求。化学计量学参数不能评价方法的精密度、检测限、线性范围等考察指标。 R^2_{pred} 趋近1和较小的RMSEP值不能完全保证之后模型应用过程中数据的准确性和可靠性。同时，当建立的多个模型的化学计量学验证参数相近时，模型的评价和选择会遇到很大的困难。

准确性轮廓概念的引入，可以很好地弥补上述验证方法的不足。准确性轮廓整合了常用的统计量，包括准确性、真实性、精密度、定量限和线性，并能将分析方法的分析性用直观的图示表示出来。同时，利用准确性轮廓的方法可以得到定量分析模型的检测限，以此为依据可以进一步评价定量模型的优劣，更容易选出最佳定量模型。

由此可见，应用化学计量学参数对定量模型进行初步评价，再利用准确性轮廓的方法对定量模型的准确性、精密度、线性和检测限进行进一步验证和评价，才能使模型得到全面有效地验证，从而保证定量模型预测的准确性和可靠性。目前已有研究人员开始尝试将两种方法进行整合，取得令人满意的结果。

Mantanus等^[36]在建立药品颗粒中水分量的NIRS模型中，利用了整合后的验证方法进行模型的筛选。图3中列出了3种不同光谱预处理方法所



项目	模型 A	模型 B	模型 C
前处理	None	First derivative	MSC
R^2_{cal}	0.998	0.996	0.998
R^2_{pred}	0.995	0.995	0.997
PLS 因子	9	5	5
RMSEC / %	0.175	0.212	0.163
RMSEP / %	0.193	0.195	0.167
区域 / cm^{-1}	7 575~6 117 5 404~4 926	7 575~6 117 5 404~4 926	6 102~4 247

图3 3个模型的准确性轮廓和化学计量学参数

Fig. 3 Accuracy profiles and chemometric parameters of three models

建立的模型的化学计量学参数和准确性轮廓。从化学计量学参数分析中可以发现，3个模型的 R^2_{cal} 和 R^2_{pred} 比较接近，模型 C 的 RMSEC 和 RMSEP 值比较小，所以模型 C 优于另外 2 个模型。但是这些参数的评价没有评估到全样品浓度范围内的模型预测的准确性，因此引入准确性轮廓评价方法。从图 3 的准确性轮廓图中发现，模型 C 的 LLOQ 是 3 个模型中最小的，在 1%~8%，模型 C 的预测结果准确性更好，偏差最小。因此，最终选择模型 C，但是模型 C 不能预测浓度低于 1% 的样品。Mantanus 等^[37]在对未包衣的药物颗粒的有效成分 NIRS 模型的建立过程中运用同样的处理方法进行模型的筛选，也取得较好的效果。

4 展望

近几年，随着信号处理技术、光纤技术和计算机技术的迅猛发展，使得 NIRS 技术在中药生产中的在线实时监控成为可能，进一步推进了中药可控性和稳定性的研究。

复方中药是中药中占有较大比例的一部分。复方中药的生产过程一般是以 2 味或者多味中药饮片为原料，将其经过提取、浓缩、纯化、制剂等步骤制成。在此过程中，各有效成分间的相互作用、降

解与转化规律都处于比较模糊的状态。生产过程中许多关键工艺参数的设定仍是根据经验和简单的离线实验分析确定，大大制约了产品质量的稳定性。而将 NIRS 技术应用于复方中药的生产过程中，可根据复方中药的特点，建立一套完善的近红外在线监测体系，实时监测复方中药的提取等关键过程中多个有效成分的量，并以有效成分的定量指标来确定工艺生产中的关键参数，从而有效控制复方中药的质量。同时，利用近红外分析方法用时短的特点，对生产过程中复方中药有效成分的量进行追踪，可以获得各个有效成分在生产过程中的变化趋势，由此总结归纳出每个有效成分的变化规律和影响因素，从而指导复方中药生产，控制反应的进行。

当然，NIRS 法在中药生产中的推广应用还要依赖于 NIRS 法测定的准确性，也就是验证方法的有效性。常规的化学计量学验证方法已经不能满足分析的需要，引入准确性轮廓的方法，对定量模型进行全面有效的方法验证，才能保证分析结果的准确、有效。由此，经过有效验证的 NIRS 法应用于中药生产，实现从中药材到最终制剂全过程监控，才能真正实现实时放行的质量源于设计 (QbD) 的质量控制思想。

参考文献

- [1] 俞翔. 丹参提取和醇沉过程的质量控制技术研究报告[D]. 杭州: 浙江大学, 2008.
- [2] 史春香, 杨悦武, 郭治昕, 等. NIRS在中药质量控制中的应用[J]. 中草药, 2005, 36(11): 1731-1733.
- [3] 陆丹, 邓海山, 池玉梅, 等. NIRS技术鉴别虎掌南星与天南星[J]. 中成药, 2011, 33(5): 841-844.
- [4] 王东, 贾永, 姬生国. NIRS法对不同蒸制时间地黄的鉴别研究[J]. 光谱实验室, 2010, 27(4): 1356-1360.
- [5] 陈晨, 李文龙, 瞿海斌, 等. 近红外透反射光谱法用于复方苦参注射液渗漉过程在线检测[J]. 中草药, 2013, 44(1): 47-51.
- [6] 金叶, 丁海樱, 吴永江, 等. NIRS技术用于血必净注射液提取过程的在线检测研究[J]. 药物分析杂志, 2012, 32(7): 1214-1234.
- [7] 付友珍, 王斌, 杨天鸣, 等. NIRS法测定银杏叶提取液中总黄酮含量[J]. 化学与生物工程, 2009, 26(5): 75-78.
- [8] 陈雪英, 李页瑞, 陈勇, 等. NIRS分析技术在赤芍提取过程质量监控中的应用[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(11): 1355-1358.
- [9] 胡钢亮, 吕秀阳, 罗玲, 等. NIRS法同时测定银杏提取液中总黄酮和总内酯含量[J]. 分析化学研究报告, 2004, 32(8): 1061-1063.
- [10] 倪力军, 史晓浩, 高秀蛟, 等. NIR在线检测分析技术在丹参水提过程质量监控中的应用[J]. 中国药理学杂志, 2004, 39(8): 628-630.
- [11] 陈雪英, 李页瑞, 陈勇, 等. NIRS快速测定红花逆流提取过程中羟基红花黄色素A的含量[J]. 分析化学, 2009, 37(10): 1451-1456.
- [12] 严诗楷, 罗国安, 王义明, 等. 栀子药材提取工艺的NIRS实时控制方法研究[J]. 光谱学与光谱分析, 2006, 26(6): 1026-1030.
- [13] 孙笛, 袁佳, 胡晓雁, 等. 一种基于NIRS的华蟾素醇沉过程指标成分及其转移率快速测定方法[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(18): 2479-2483.
- [14] 邢丽红, 徐金钟, 瞿海斌. NIRS法快速测定丹参醇沉过程中的鞣质[J]. 药物分析杂志, 2010, 30(10): 1813-1816.
- [15] 徐冰, 史新元, 乔延江, 等. 金银花醇沉多阶段多变量统计过程控制研究[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(4): 784-788.
- [16] 瞿海滨, 李斌, 刘雪松, 等. 红参醇提液浓缩过程NIRS在线分析方法[J]. 中国药理学杂志, 2005, 40(24): 1897-1903.
- [17] 陈雪英, 陈勇, 王龙虎, 等. 红花醇沉液浓缩除醇过程中多元质控指标的近红外快速检测[J]. 药物分析杂志, 2010, 30(11): 2086-2092.
- [18] 张金巍, 张延莹, 刘岩, 等. NIRS法在线质量监控白芍工业化提取[J]. 中草药, 2011, 42(12): 2459-2461.
- [19] 徐晓杰, 宋丽丽, 朱新科, 等. NIRS法用于六味地黄丸粉末混合过程的质量控制研究[J]. 中国现代应用药学杂志, 2006, 23(7): 644-646.
- [20] 龚益飞, 刘雪松, 章顺楠, 等. NIRS法在线判断滴丸料液混合终点[J]. 中国药理学杂志, 2007, 42(7): 509-511.
- [21] The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. *Draft Guideline on the Use of Near-infrared Spectroscopy by the Pharmaceutical Industry and the Data Requirements for News Submissions and Variations* [S]. EMEA/CHMP/CVMP/QWP/17760/2009 Rev 1, 2009.
- [22] 程伟. 清开灵注射液水牛角水解液质量控制与近红外方法学研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2012.
- [23] Feinberg M. Validation of analytical methods based on accuracy profiles [J]. *J Chromatogr A*, 2007, 1158: 171-183.
- [24] de Bleye C, Chavezl P F, Mantanus J, et al. Critical review of near-infrared spectroscopic methods validations in pharmaceutical applications [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2012, 53(2): 3.
- [25] Wang X, Fu Q, Sheng J, et al. Construction of a universal quantitative model for ibuprofen sustained-release capsules from different manufacturers using near-infrared diffuse reflection spectroscopy [J]. *Vib Spectrosc*, 2010, 53: 214-217.
- [26] Blanco M, Alcalá M. Content uniformity and tablet hardness testing of intact pharmaceutical tablets by near infrared spectroscopy—a contribution to process analytical technologies [J]. *Anal Chim Acta*, 2006, 557: 353-359.
- [27] Blanco M, Cueva-Mestanza R, Peguero A. Controlling individual steps in the production process of paracetamol tablets by use of NIR spectroscopy [J]. *Pharm Biomed Anal*, 2010, 51: 797-804.
- [28] Lai X, Zheng Y, Søndergaard I, et al. Determination of aluminium content in aluminium hydroxide formulation by FT-NIR transmittance spectroscopy [J]. *Vaccine*, 2007, 25: 8732-8740.
- [29] Rosa S S, Barata P A, Martins J M, et al. Development and validation of a method for active drug identification and content determination of ranitidine in pharmaceutical product using near-infrared reflectance spectroscopy: A parametric release approach [J]. *Talanta*, 2008, 75: 725-733.

- [30] Lopez-Arellano R, Santander-Garcia E E, Andrade-Garda J M, *et al.* Quantification of lysine clonixinate in intravenous injections by NIR spectroscopy [J]. *Vib Spectrosc*, 2009, 51: 255-262.
- [31] 程伟, 史新元, 乔延江. 双黄连口服液中药黄芩苷含量近红外测定方法的建立与验证 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2012, 14(4): 1871-1876.
- [32] Mantanusa J, Ziémons E, Rozet E, *et al.* Building the quality into pellet manufacturing environment-feasibility study and validation of an in-line quantitative near infrared (NIR) method [J]. *Talanta*, 2010, 83: 305-311.
- [33] Ziémons E, Mantanusa J, Lebrun P, *et al.* Acetaminophen determination in low-dose pharmaceutical syrup by NIR spectroscopy [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2010, 53: 510-516.
- [34] Ziémons E, Bourichi H, Mantanus J, *et al.* Determination of binary polymorphic mixtures of fluconazole using near infrared spectroscopy and X-ray powder diffraction: A comparative study based on the pre-validation stage results [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2011, 55: 1208-1212.
- [35] Boyera C, Gaudina K, Kauss T, *et al.* Development of NIRS method for quality control of drug combination artesunate-azithromycin for the treatment of severe malaria [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2012, 67/68: 10-15.
- [36] Mantanusa J, Ziémons E, Lebrun P, *et al.* Moisture content determination of pharmaceutical pellets by infrared spectroscopy: method development and validation [J]. *Anal Chem Acta*, 2009, 642: 186-192.
- [37] Mantanusa J, Ziémons E, Lebrun P, *et al.* Active content determination of non-coated pharmaceutical pellets by near infrared spectroscopy: method development, validation and reliability evaluation [J]. *Talanta*, 2010, 80: 1750-1757.