

• 药剂与工艺 •

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

杨 越¹, 王 磊¹, 刘雪松¹, 吴永江¹, 毕宇安², 萧 伟², 陈 勇^{1*}

1. 浙江大学药学院, 浙江 杭州 310058

2. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001

摘要: **目的** 建立金银花提取过程多变量统计过程控制(MSPC)模型, 对金银花提取过程进行在线监控。**方法** 采用近红外光谱(NIRS)仪在线采集多批次金银花提取过程光谱数据, 结合MSPC技术建立统计模型, 采用主成分得分、Hotelling T^2 和 DModX 控制图来监测投料及过程操作参数等异常波动。此外, 利用过程光谱进行主成分分析(PCA), 建立了金银花提取过程轨迹, 反映了提取过程随时间变化的趋势。**结果** 应用建立的MSPC模型可观测到金银花提取过程的质量变化, 对正常批次的监控未出现误报, 稳定性和重复性良好。3种控制图联合使用可及时准确地识别异常情况的发生。与传统的监控方法相比, 该方法快速无损, 且可实现在线实时监控。**结论** NIRS结合MSPC技术可成功应用于金银花提取过程, 对提升中药生产质量控制水平有重要的意义。

关键词: 近红外光谱; 多变量统计过程控制技术; 提取过程; 在线实时监控; 金银花

中图分类号: R286.02 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)17-3497-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.17.008

Application of near infrared spectroscopy combined with multivariate statistical process control for in-line monitoring of extraction of *Lonicerae Japonicae Flos*YANG Yue¹, WANG Lei¹, LIU Xue-song¹, WU Yong-jiang¹, BI Yu-an², XIAO Wei², CHEN Yong¹

1. College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China

2. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222001, China

Abstract: Objective To develop a multivariate statistical process control (MSPC) model for in-line monitoring of the extraction process of *Lonicerae Japonicae Flos* (LJF). **Methods** The spectral data collected by near infrared spectroscopy coupled with MSPC technique were applied to establish the statistical model. Three kinds of multivariate control charts (PC scores, Hotelling T^2 and DModX) were used to monitor the abnormal variations caused by the change of starting material quality attributes and abnormal operation conditions. Moreover, the extraction process trajectory was developed by applying principal component analysis on the process spectra, reflecting the changing trend with extraction time. **Results** The MSPC model with good repeatability and robustness could show the quality variation of extraction process of LJF and accurately predict the normal batches. The joint use of three control charts could effectively identify the abnormal conditions. Compared with the traditional monitoring methods, this approach was fast and nondestructive, and can implement the in-line and real-time monitoring. **Conclusion** The near infrared spectroscopy combined with MSPC can be successfully applied to the extraction processes of LJF, which is of great significance for the improvement of the quality control of Chinese material medica (CMM).

Key words: near infrared spectroscopy; multivariate statistical process control; extraction process; in-line monitoring; *Lonicerae Japonicae Flos*

收稿日期: 2017-03-29

基金项目: 国家科技部“国家重大新药创制”项目: 现代中药创新集群与数字制药技术平台(2013ZX09402203)

作者简介: 杨 越(1987—), 女, 博士在读, 研究方向为中药生产过程质量分析。E-mail: 464775227@qq.com

*通信作者 陈 勇(1976—), 男, 博士, 研究员, 研究方向为中药生产自动化控制。E-mail: chenrong1@zju.edu.cn

提取过程是中药生产的首要环节,提取液的质量直接影响后续生产环节和最终产品质量的均一性和稳定性^[1-2]。目前,提取工艺操控主要依靠经验,精确度难以保证。传统的质控方法费时费力且滞后于生产过程,无法及时反馈生产现状。因此,研制和创新应用快速有效的中药生产过程在线质量监测技术,是提升中药生产质量控制水平,保证药品质量一致性的关键措施之一。

近红外光谱(NIRS)技术的引入为解决复杂中药体系提取过程的质量快速评价及在线监测提供了可能。NIRS技术是目前发展最快和最具有前景的过程分析技术之一,具有样品处理简单、无损耗、分析快速、无需试剂消耗等特点^[3-6],其已广泛应用于石油、农业、制药以及烟草工业过程等领域^[7-14]。

多变量统计过程控制(multivariate statistical process control, MSPC)是一种常用的过程控制手段,其利用正常生产状态下的高维过程变量建立多元统计控制模型[如主成分分析(PCA)或偏最小二乘回归(PLS)],将高维变量数据映射到低维空间内,并计算各时间点的统计量,如 Hotelling T^2 、DModX 等^[15-16],通过统计量建立控制图以实时监控生产过程偏离模型的程度,确保其在正常的范围内,对于保障中药产品质量的一致性和稳定性,提升中药生产过程质量控制水平有重要的意义^[17-18]。将 NIRS 与 MPSC 技术相结合,既可以实时获取分析对象的整体信息,又可以在线监控生产过程的变动情况^[19]。

金银花 *Lonicerae Japonicae Flos* 是忍冬科植物忍冬 *Lonicera japonicae* Thunb. 的干燥花蕾或带初开的花,其中绿原酸、黄酮类化合物是金银花的主要药效成分,具有清热解毒、疏散风热的功效^[20]。本研究以金银花提取过程为对象,结合 NIRS 与 MPSC 技术建立了统计模型,实现了生产过程的质量在线监控。

1 仪器与材料

Bruker MATRIX-F 近红外光谱仪、IN236E2 透射探头,德国布鲁克公司;FA2004 电子天平,上海越平科学仪器有限公司;5 L 多口圆底烧瓶;DK-S24 电热恒温水浴锅,上海精宏实验设备有限公司;温度计;冷凝回流装置。

金银花药材由江苏康缘药业股份有限公司提供,经浙江大学药学院徐娟华副教授鉴定为忍冬科植物忍冬 *Lonicera japonicae* Thunb. 的干燥花蕾。

本研究所有实验均基于同一批次样本,产地为山东平邑,批号为 Y1603030,定量指标及检测方法按《中国药典》2015 年版方法。实验用水为注射用水。

2 方法与结果

2.1 提取过程

称取干燥的金银花 150 g,加入到温度为 80 ℃,体积为 2 700 mL 的注射用水中,安装加热回流装置、透射探头和温度计,如图 1 所示,自药材完全加入时开始计时并采集光谱,整个提取过程时间为 60 min。

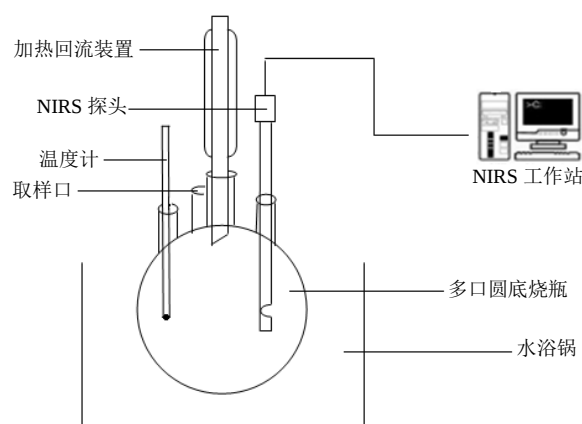


图 1 提取过程在线监测装置

Fig. 1 Schematic of extraction set-up

2.2 实验设计

本研究设计了 14 批实验(表 1),其中 b1~b8 批为正常批次,正常条件下的实验参数为金银花用量 150 g,注射用水用量为 18 倍量,提取过程温度始终为 80 ℃。b9~b14 批为异常批次,其中 b9~b12 批为模拟投料异常批次,代表提取过程中起始投料发生异常;b13、b14 批为模拟工艺异常批次,如表 2 所示,包括温度过低(b13)和加热终止(b14)。

表 1 金银花提取过程实验设计

Table 1 Experiment design of extraction precess of LJF

批次	编号	金银花 用量/g	注射用水用量 (倍量)
正常操作批次	b1~b8	150	18
投料异常批次	b9	75	18
	b10	225	18
	b11	150	27
	b12	150	9
工艺异常批次	b13	150	18
	b14	150	18

表 2 工艺异常批次说明

Table 2 Illustration of abnormal operation conditions		
批次	异常情况	其他操作
b13	温度过低, 加热温度为 40 °C	与正常批次一致
b14	提取过程开始时, 加热终止	

以 b1~b6 批为训练集建立 MSPC 模型, b7~b14 批为验证集, 用于考察模型的在线监测能力。

2.3 NIRS 采集

本实验采用近红外探头在线采集金银花提取过程光谱, 每分钟采集 1 次, 每批共采集 60 张光谱。光谱采集条件: 扫描范围为 4 000~12 000 cm^{-1} , 扫描次数为 32 次, 分辨率为 8 cm^{-1} 。

2.4 监控模型建立

多批次的生产过程数据构成了三维数据矩阵 X ($I \times J \times K$), 其中, I 表示实验批次, J 表示过程时间, K 表示过程变量 (光谱变量个数)。为对批次生产中的任一时间点进行监控, 将三维矩阵按变量展开方式展开, 即将批次和时间 2 个维度上的数据进行合并, 构成二维矩阵 X_A ($J \cdot I \times K$)。将 X_A 与相应的 Y 变量构建 PLS 回归, 即建立 MSPC 模型。由主成分得分、Hotelling T^2 和 DModX 等统计量构成的控制图是 MSPC 模型的重要监控工具。主成分得分轨迹反映的是各主成分随时间的变化趋势, 可直观地表征过程变化趋势。实验过程中常利用第 1 主成分对过程进行监控; Hotelling T^2 统计量指示每个采样信息在变化趋势和幅值上偏离主成分模型的程度, 表征的是 PCA 模型内部的变换情况^[21], 反映变量的变动是否异常; DModX 表示采样数据在自变量 X 空间到主成分模型的距离^[22-24], 主要通过主成分模型外部残差矩阵来反映过程变化的情况, 为模型的外部数据变化度量。

数据分析采用 SIMCA-P+11.0 (Umetrics, AB, 瑞士) 软件。

2.5 原始光谱分析与建模波段选择

金银花提取过程样本 (正常操作批次) 的 NIRS 图如图 2 所示。NIRS 区域的主要光谱信息来源于 -OH、-NH 和 -CH 等含氢基团的倍频与合频吸收, 因此, 绝大多数的化学和生物化学样品在 NIRS 区域均有相应的吸收带, 通过这些吸收信息即可以对样品进行定性或定量分析。从图 2 中可以看出全过程时间内的光谱差异并不大; 在 6 944 cm^{-1} 和 5 155 cm^{-1} 有 2 大特征吸收峰, 分别为 O-H 基团的一级倍

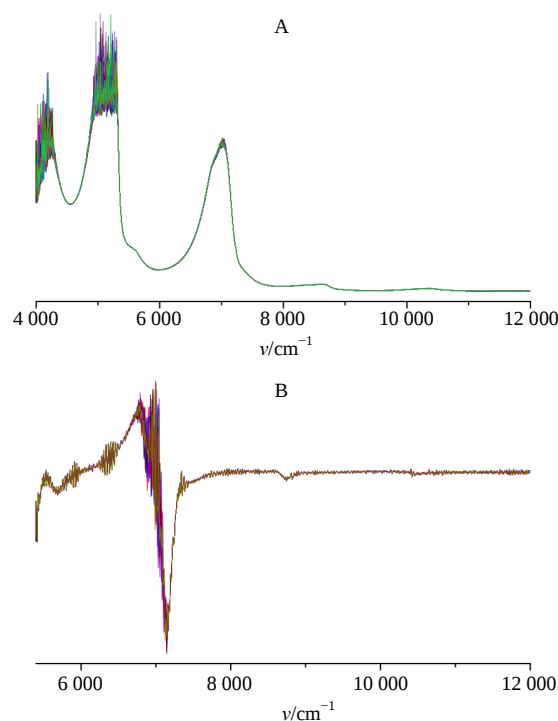


图 2 金银花提取过程样本原始 NIRS 图 (A) 及预处理之后 NIRS 图 (B)

Fig. 2 Raw NIRS (A) and pretreated NIRS (B) of LJJ samples collected from extraction process

频区域和 O-H 基团的伸缩振动组合频区域^[25]。由于 4 000~5 400 cm^{-1} 波段内的噪音干扰很大, 为避免对建模的影响, 此波段予以消除, 因此, 选取波段 5 400~12 000 cm^{-1} (1 712 个波长变量点) 用做后续研究。

原始光谱除含有样本信息外, 还包含样品背景和噪音等干扰因素, 因此, 为建立可信和准确的模型, 在校正之前对光谱进行预处理是很有必要的。一阶导数处理能有效消除基线偏移, 减少吸收峰之间的重叠并使有效信息显现出来。然而, 导数的计算会引进噪音, 降低信噪比^[26]。因此, 为了滤噪, 求导方法通常与平滑方法联合使用。本实验选用一阶导数结合 Savitzky-Golay 平滑方法 (D1/SG) 对原始光谱进行预处理。

2.6 过程光谱 PCA

为了更清晰地了解金银花提取过程变化趋势, 将 6 批训练集数据按照变量展开方式进行展开, 生成二维矩阵 X_A (60×6 行, 1 712 列), 对此矩阵进行 PCA, 以 b2 批次为例, 如图 3 所示, 前 2 个主成分解释了 87% 的变量 (第 1 主成分 75%, 第 2 主成分 12%), 因此选择建模的主成分数为 2。箭头方

向为提取方向,从 NIRS 提取的主成分数据构建了一条轨迹,反映了提取随时间进行的趋势。

2.7 批次 PCA

为了考察 14 批数据的整体波动情况,将所有批次数据按批次展开方式进行展开(14 行, $60 \times 1\,712$ 列),对展开后的数据进行 PCA,交叉验证得到 2 个主成分,累计贡献率为 89.89%。图 4 为 14 批数据的主成分得分、Hotelling T^2 、DModX 控制图,其中图 4-B 中的 $T^2_{\text{Crit}}(99\%)$ 和 $T^2_{\text{Crit}}(95\%)$ 分别代表 Hotelling T^2 99% 和 95% 的控制限, BtchNum 代表实验设计中 14 批次实验序号;图 4-C 中的 $D\text{-Crit}$

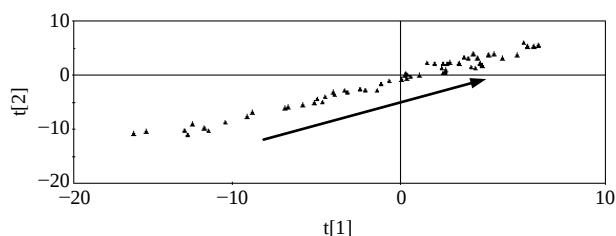
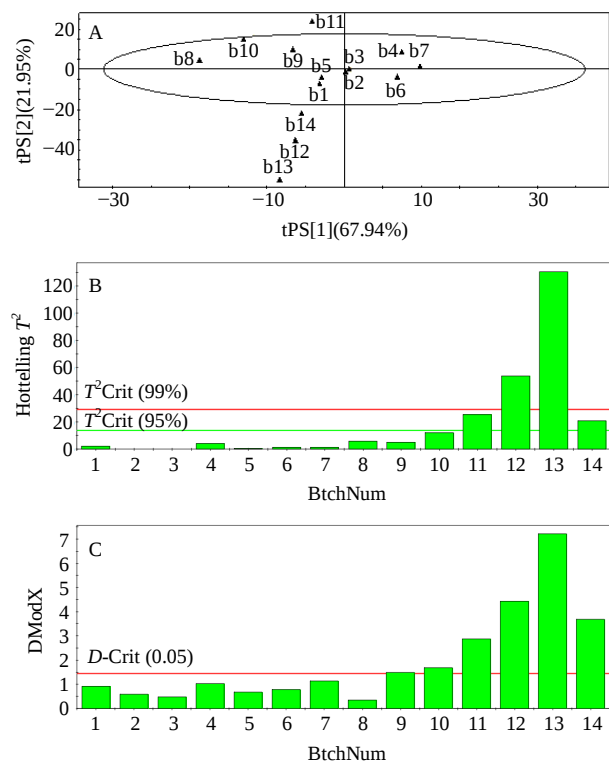


图 3 b2 过程光谱主成分得分图

Fig. 3 Tendency charts of PC scores during whole extraction process of b2



A-主成分得分控制图 B-Hotelling T^2 控制图 C-DModX 控制图
A-PC scores B-Hotelling T^2 C-DModX

图 4 14 批金银花提取过程批次 PCA 模型的 3 种控制图
Fig. 4 Three kinds of control charts of PCA model based on 14 batches of LJF

(0.05) 代表 DModX 95% 的控制限。可以观察到正常批次 b1~b8 在 3 个控制图中均在控制限以内。异常批次 b9、b10 在主成分得分和 Hotelling T^2 控制图上未发现异常,而所有的异常批次 b9~b14 均能在 DModX 控制图上显示明显异常,这是由于主成分得分和 Hotelling T^2 统计量均是基于几个重要的主成分,并不能解释全部的变量,可能未包含的信息导致其无法敏感地监测到批次 b9 和 b10 的投料异常状况。而 DModX 统计量是计算模型的残差,能监控到每个变量的异常情况,与主成分得分、Hotelling T^2 控制图形成互补,所以需要综合分析 3 类控制图对生产批次进行识别。虽然批次展开方式的 PCA 模型能够识别出投料异常和工艺异常批次,但是只能对整批数据进行分析,无法对过程中某个时间点的生产状况进行实时监测,具有一定的局限性^[27-28]。

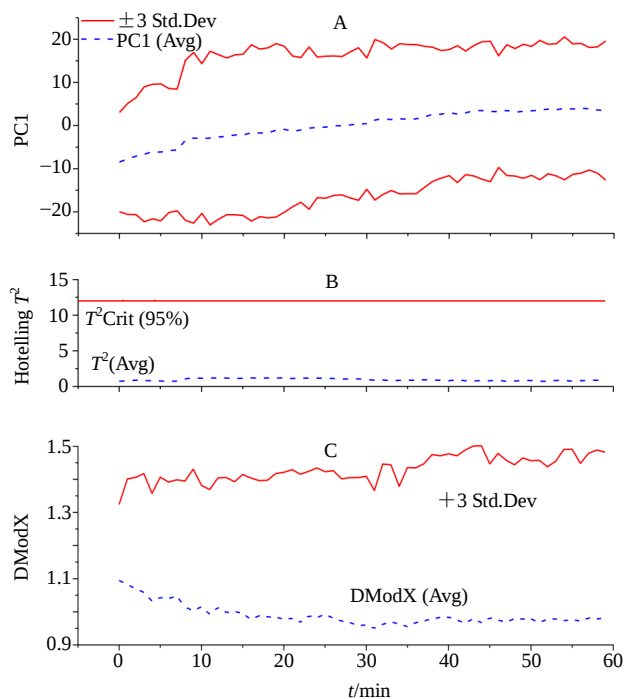
2.8 批次过程实时监控

以正常批次 b1~b6 批为训练集, b7~b14 批为验证集建立 MSPC 模型。利用建立的第 1 个主成分(PC1)得分、Hotelling T^2 和 DModX 统计量控制图对 8 个测试批次进行实时监控,以此评价 MSPC 模型对于异常波动监控的有效性。

2.8.1 MSPC 模型建立 将训练集三维数据矩阵 $6 \times 60 \times 1\,712$ 按照变量方向展开为二维矩阵 $360 \times 1\,712$, 然后对展开后的数据进行 PCA, 前 2 个主成分解释了 87% 的变量, 因此建模选取的最佳主成分数为 2。所得模型的主成分得分控制图、Hotelling T^2 控制图和 DModX 控制图如图 5 所示。计算正常操作批次在每个时间点上得分的均值和标准方差(Std.Dev)值, 采用均值 ± 3 Std.Dev 的值作为得分控制图的上下限。Hotelling T^2 采用 95% 控制上限, DModX 采用均值 $+3$ Std.Dev 的值作为控制上限。主成分得分控制图表示 1 个批次样本在 PC1 上的得分随时间变化的趋势, 也称得分轨迹图。由于 PC1 解释了光谱的大部分变量(75%), 包含了光谱的绝大部分信息, 这个主成分随时间的变化轨迹代表了总体样本的变化趋势。Hotelling T^2 控制图和 DModX 控制图是生产过程监控常用的统计控制图, 二者之间具有互补作用。当过程变量的异常无法通过得分图和 Hotelling T^2 控制图进行监测时, 考虑使用 DModX 统计量来监测。

2.8.2 MSPC 模型应用

(1) 正常批次监控: 为了验证所建立模型的稳



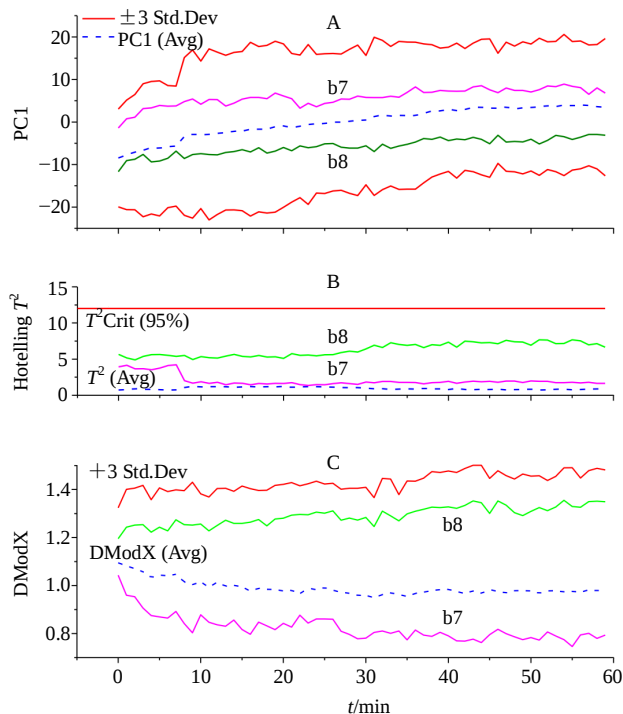
A-PC1 得分控制图 B-Hotelling T^2 控制图 C-DModX 控制图
A-PC1 score B-Hotelling T^2 C-DModX

图 5 金银花提取过程在线监测模型

Fig. 5 In-line monitoring model for extraction process of LJF

健性,即考察其在监控过程时是否会误报,利用所建立的 MSPC 模型对正常批次(b7、b8)进行监控,主成分得分控制图、Hotelling T^2 控制图、DModX 控制图如图 6-A、B、C 所示。从图中可以看出,正常批次 b7 和 b8 的 PC1 值、 T^2 值、DModX 值在整个提取过程中均在控制限以内,说明模型的稳健性良好。此外,可以观测到在 3 个控制图中,2 个批次在整个提取过程中均呈现不一致性,这种现象可由多种原因引起,比如环境因素、操作因素、原药材质量差异等。这种不一致性在工业生产上被认为在可接受范围内。

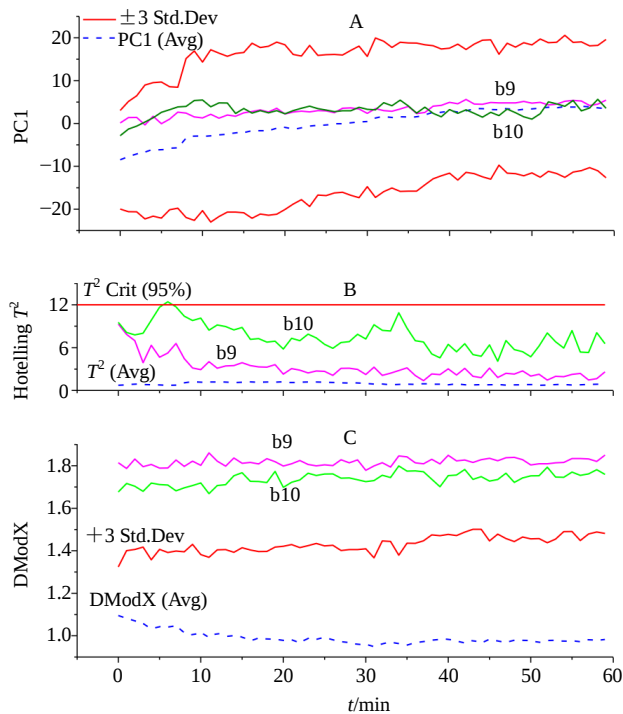
(2) 投料异常批次监控:批次 b9 和 b10 为金银花投料异常批次,图 7-A、B、C 分别为 2 个批次在整个提取过程的主成分得分控制图、Hotelling T^2 控制图和 DModX 控制图。从图中可以看出 b9 和 b10 在主成分得分图均未超出控制限,在 Hotelling T^2 控制图上也都未超过 95% 控制限,说明成分得分控制图和 Hotelling T^2 控制图均未监测到 2 个批次的异常。然而, DModX 控制图从始至终均能监测到 2 个批次的异常,说明 DModX 控制图对体系的投料异常更为敏感。



A-PC1 得分控制图 B-Hotelling T^2 控制图 C-DModX 控制图
A-PC1 score B-Hotelling T^2 C-DModX

图 6 正常批次 b7、b8 监控图

Fig. 6 Multivariate control charts of b7 and b8



A-PC1 得分控制图 B-Hotelling T^2 控制图 C-DModX 控制图
A-PC1 score B-Hotelling T^2 C-DModX

图 7 投料异常批次 b9、b10 监控图

Fig. 7 Multivariate control charts of b9 and b10

批次 b11 和 b12 为用水量异常, 图 8-A、B、C 分别为 2 个批次在整个提取过程的主成分得分控制图、Hotelling T^2 控制图和 DModX 控制图。对 b11 批, 主成分得分从提取开始就偏离了正常轨迹, 自第 9 分钟后又回到了正常范围内; Hotelling T^2 控制图也从起始阶段察觉异常, 在第 9 分钟在 95% 控制限上下浮动; DModX 控制图显示 b11 在整个提取过程均属于失控状态。因此联合 3 个控制图便能判断此批次为异常批次。针对 b12 批, 3 个控制图对此批用水量异常均很敏感, 均能发现明显的异常。

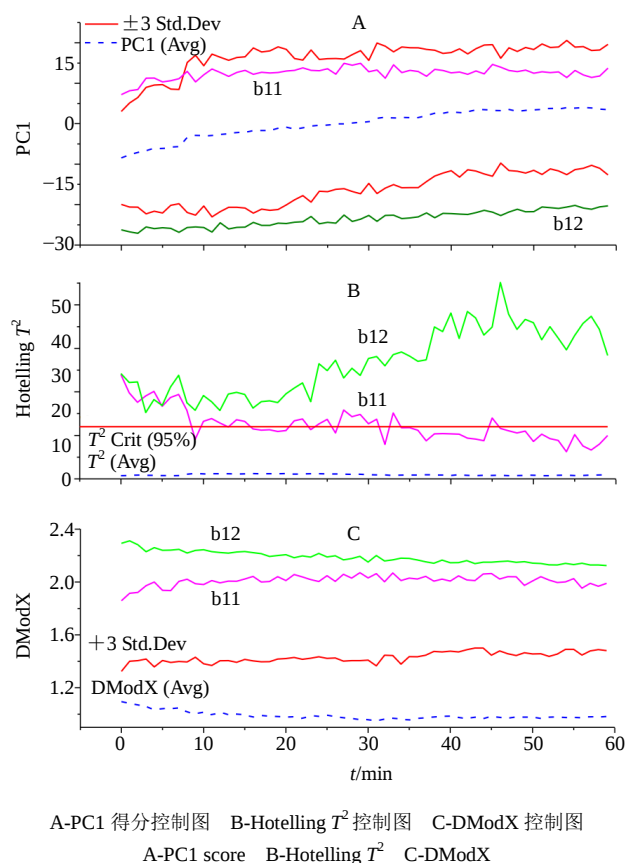


图 8 投料异常批次 b11、b12 监控图

Fig. 8 Multivariate control charts of b11 and b12

(3) 工艺异常批次监控: 批次 13 为加热温度过低造成的异常批次, 图 9-A、B、C 分别为该批次的主成分得分控制图、Hotelling T^2 控制图和 DModX 控制图。从图中可以看出, 3 个模型均能很明显地监测到异常的发生, 说明加热温度过低对于提取过程影响较为显著。

批次 b14 为提取过程开始时加热终止情况下的异常批次, 图 10 为 b14 批次下的 3 种控制图。在提取过程开始到第 35 分钟的时间段内, PC1 值和 T^2 值均在控制限以内, 在第 35 分钟之后才监测到

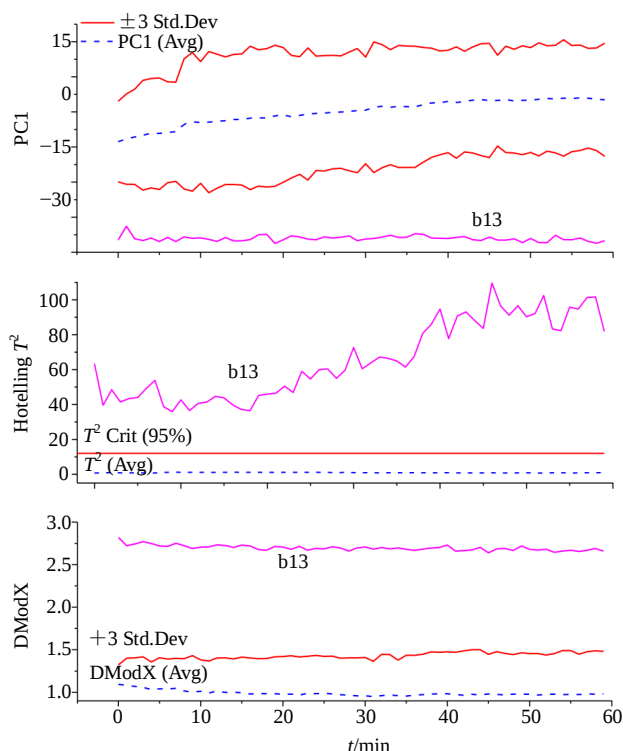


图 9 工艺异常批次 b13 监控图

Fig. 9 Multivariate control charts of batch 13

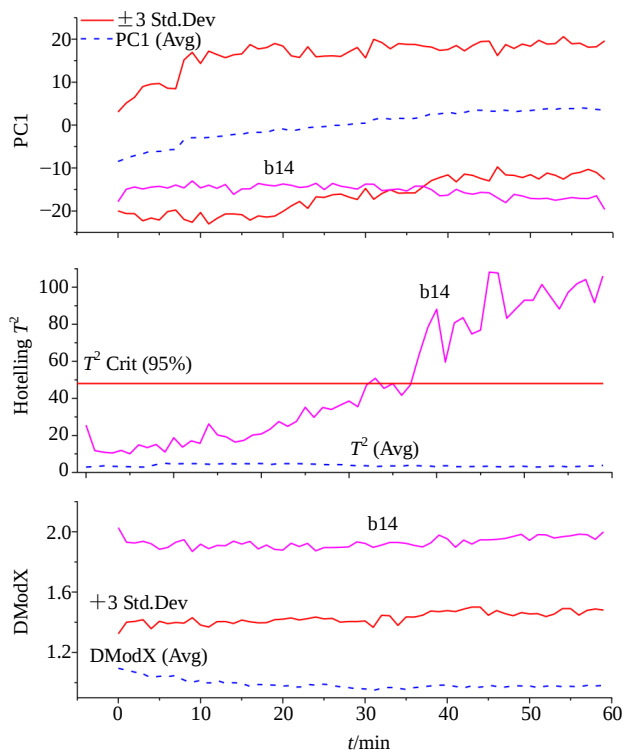


图 10 工艺异常批次 b14 监控图

Fig. 10 Multivariate control charts of b14

异常情况,这说明主成分得分控制图和 Hotelling T^2 控制图对温度缓慢的变化不是非常敏感,等到温度变化差异较大时才会有所察觉;而 DModX 控制图从变化一开始就能发现异常,说明 DModX 对体系的温度变化更为敏感。PC1 控制图仅能对 1 个主成分进行监控,且该主成分不能解释全部的变量;Hotelling T^2 主要与那些在主成分空间中具有较大投影的变量有关,也存在不能全部包含所有变量信息的情况。由于 DModX 统计量反映的是所有被监控变量的误差部分,所以其包含了全部的变量信息,可以与主成分控制图和 Hotelling T^2 控制图形成互补。综上所述,在利用 MSPC 模型在线监控生产过程时,需联合使用主成分得分、Hotelling T^2 统计量和 DModX 统计量 3 种控制图,当 3 种统计量均在控制限以内时则判断此批次处于受控状态,其余则为异常情况。

3 讨论

本实验采用 NIRS 技术结合 MPSC 技术建立了统计模型,实现了金银花提取过程的质量在线实时监控。NIRS 技术具有无损快速的特点,可及时反映物料的内在质量变化情况;MSPC 技术为实时监控提供了可能,主成分得分、Hotelling T^2 统计量和 DModX 统计量 3 种控制图是 MSPC 模型的重要监测工具,3 种控制图彼此之间具有互补作用,同时运用可准确识别正常批次和异常批次,并且可有效地实时监控到投料及过程操作参数等异常波动。本实验证实了 NIRS 结合 MSPC 技术在中药生产过程在线实时监控中的可行性,为中药质量控制提供了一种新思路。

参考文献

- [1] 李 真,周立红,叶正良,等. 近红外光谱分析技术在药物质量分析中的应用进展 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(4): 686-692.
- [2] 张小飞,万 娜,王学成,等. 丁香挥发油理化性质、提取工艺参数与其芳香水稳定性的相关性研究 [J]. 中草药, 2016, 47(22): 3975-3981.
- [3] 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.
- [4] Luybaert J, Massart D L, Vander H Y. Near infrared spectroscopy applications in pharmaceutical analysis [J]. *Talanta*, 2007, 72(3): 865-883.
- [5] 任卫波,韩建国,张蕴薇,等. 近红外光谱分析原理及其在牧草航天育种的应用前景 [J]. 光谱学与光谱分

- 析, 2008, 28(2): 303-307.
- [6] 李 真,周立红,叶正良,等. 近红外光谱分析技术在药物质量分析中的应用进展 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(4): 686-692.
- [7] 杨岩涛,吴春英,吴德智,等. 指纹图谱段带总量统计矩法对黄连解毒汤提取过程中成分变化的研究 [J]. 中草药, 2014, 45(15): 2157-2164.
- [8] Niu X Y, Shen F, Yu Y F, et al. Analysis of sugars in Chinese rice wine by fourier transform near-infrared spectroscopy with partial least-squares regression [J]. *J Agric Food Chem*, 2008, 56(16): 7271-7278.
- [9] 徐芳芳,冯双双,李雪珂,等. 青蒿浓缩过程在线近红外快速检测模型的建立 [J]. 中草药, 2016, 47(10): 1690-1695.
- [10] Nieuwmeyer F J S, Damen M, Gerich A, et al. Granule characterization during fluid bed drying by development of a near infrared method to determine water content and median granule size [J]. *Pharm Res*, 2007, 24(10): 1854-1861.
- [11] 魏惠珍,张五萍,毛红梅,等. 近红外光谱法在白芍提取物纯化过程中快速质量控制研究 [J]. 中草药, 2013, 44(9): 1128-1133.
- [12] Hidajat K, Chong S M. Quality characterisation of crude oils by partial least square calibration of NIR spectral profiles [J]. *J Near Infrared Spec*, 2000, 8(1): 53-59.
- [13] 耿 颖,程奇蕾,何 兰. 近红外光谱法鉴别普伐他汀钠片及其原料药晶型的一致性研究 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(10): 1105-1108.
- [14] Yang Y, Liu X S, Li W L, et al. Rapid measurement of epimedin A, epimedin B, epimedin C, icariin, and moisture in *Herba Epimedii* using near infrared spectroscopy [J]. *Spectrochim Acta Part A, Mol Biomol Spectrosc*, 2017, 171: 351-360.
- [15] Westerhuis J A, Gurden S P, Smilde A K. Generalized contribution plots in multivariate statistical process monitoring [J]. *Chemom Intell Lab Syst*, 2000, 51(1): 95-114.
- [16] 王永香,李 淼,米慧娟,等. 应用统计过程控制技术研究建立青蒿金银花醇沉过程中实时放行标准 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1501-1507.
- [17] Lieftucht D, Kruger U, Irwin G W. Improved reliability in diagnosing faults using multivariate statistics [J]. *Comput Chem Eng*, 2006, 30(5): 901-912.
- [18] 吴 莎,刘启安,吴建雄,等. 统计过程控制结合近红外光谱在栀子中间体纯化工艺过程批放行中的应用研究 [J]. 中草药, 2015, 46(14): 2062-2069.
- [19] 王 毅,马 翔,温亚东,等. 近红外光谱与多元统计方法用于生产过程实时分析 [J]. 光谱学与光谱分析,

- 2013, 32(5): 1226-1229.
- [20] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [21] 张 杰, 阳宪惠. 多变量统计过程控制 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2000.
- [22] Zeng S, Chen T, Wang L, *et al.* Monitoring batch-to-batch reproducibility using direct analysis in real time mass spectrometry and multivariate analysis: A case study on precipitation [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2013, 76(6): 87-95.
- [23] Xiong H S, Qi X Y, Qu H B. Multivariate analysis based on chromatographic fingerprinting for the evaluation of batch-to-batch reproducibility in traditional Chinese medicinal production [J]. *Anal Methods*, 2013, 5(2): 465-473.
- [24] Huang H X, Qu H B. In-line monitoring of alcohol precipitation by near-infrared spectroscopy in conjunction with multivariate batch modeling [J]. *Anal Chim Acta*, 2011, 707(1/2): 47-56.
- [25] 陆婉珍. 现代近红外光谱分析技术 [M]. 第2版. 北京: 中国石化出版社, 2006.
- [26] 郑咏梅, 张铁强, 张 军, 等. 平滑、导数、基线校正对近红外光谱PLS定量分析的影响研究 [J]. *光谱学与光谱分析*, 2004, 24(12): 1546-1548.
- [27] Dong W W, Yao Y, Gao F R. Phase analysis and identification method for multiphase batch processes with partitioning multi-way principal component analysis (MPCA) model [J]. *Chinese J Chem Eng*, 2012, 20(6): 1121-1127.
- [28] Wang S, Chang Y Q, Zhao Z, *et al.* Multi-phase MPCA modeling and application based on an improved phase separation method [J]. *Int J Contr Auto Syst*, 2012, 10(6): 1136-1145.