

中药质量实时检测: NIR 定量模型的评价参数进展

吴志生^{1 2 3}, 史新元^{1 3*}, 徐冰^{1 3}, 戴幸星^{1 3}, 乔延江^{1 3*}

- (1. 北京中医药大学, 北京 100102;
2. 中国中医科学院 中药资源中心 道地药材国家重点实验室培育基地, 北京 100700;
3. 国家中医药管理局中药信息工程研究中心, 北京 100102)

[摘要] 该文旨在基于顶层设计理念, 提出中药关键质量属性概念。结合当今快速分析科学的发展趋势, 对中药学一级学科所属的中药分析学二级学科, 率先开展中药关键质量属性快速评价研究。以近红外光谱作为近 10 年来瞩目的中药制药过程快速分析技术范例, 系统综述了经典化学计量学参数的近红外模型评价。依据中药复杂性及微量组分分析特点, 提出了多元信息融合的中药关键质量属性的近红外模型评价关键技术, 为中药关键质量属性的近红外快速可靠性分析提供支撑。

[关键词] 近红外; 过程分析技术; 模型评价; 准确性轮廓; 质量源于设计

Real-time detection of quality of Chinese materia medica: strategy of NIR model evaluation

WU Zhi-sheng^{1 2 3}, SHI Xin-yuan^{1 3*}, XU Bing^{1 2}, DAI Xing-xing^{1 3}, QIAO Yan-jiang^{1 3*}

- (1. *Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China;*
2. *State Key Laboratory of Dao-di Herbs, National Resource Center for Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;*
3. *Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine-Information Engineering of State Administration of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100102, China*)

[Abstract] The definition of critical quality attributes of Chinese materia medica (CMM) was put forward based on the top-level design concept. Nowadays, coupled with the development of rapid analytical science, rapid assessment of critical quality attributes of CMM was firstly carried out, which was the secondary discipline branch of CMM. Taking near infrared (NIR) spectroscopy as an example, which is a rapid analytical technology in pharmaceutical process over the past decade, systematic review is the chemometric parameters in NIR model evaluation. According to the characteristics of complexity of CMM and trace components analysis, a multi-source information fusion strategy of NIR model was developed for assessment of critical quality attributes of CMM. The strategy has provided guideline for NIR reliable analysis in critical quality attributes of CMM.

[Key words] near infrared; process analytical technology; model evaluation; accuracy profile; quality by design

doi: 10.4268/cjcm20151417

2010年10月9日, 国家工业和信息化部、卫生部和国家食品药品监督管理局3部门联合印发了《关于加快医药产业结构调整指导意见》, 其主要任务之一就是调整中药产业

技术结构。根据中药特点, 以药物效用最大化、安全风险最小化为目标, 加快现代技术在中药生产中的应用, 推广先进的提取、分离、纯化、浓缩、干燥、制剂和过程质量控制技术。

[收稿日期] 2015-01-04

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81303218); 高等学校博士学科点专项基金项目(20130013120006); 国家中医药管理局行业专项(201407003)

[通信作者] * 乔延江, 教授, 博士生导师, Tel: (010) 84738661, E-mail: yjqiao@263.net; * 史新元, 教授, 博士生导师, Tel: (010) 84738661, E-mail: xyshi@126.com

• 2774 •

在这样的大环境和中药生产自动化程度不断提高的大背景下, 实施中药制药过程快速分析技术是中药分析学研究的重要内容。基于“顶层设计”这一系统工程学的理念, 中药制药过程分析从中药生产全局出发, 对生产的各个过程单元、要素进行统筹考虑和系统设计, 最终实现中药质量安全、有效、稳定和可控。中药制药过程分析是由中药学、化学、数学、管理学、信息学和自动化控制等多学科交叉渗透而形成的一个崭新的研究领域^[1]。

中药制药过程分析立足于生产过程的关键工艺参数、关键质量属性等进行实时快速测量, 并对生产过程进行反馈和优化控制。因此, 快速准确获取中药关键质量属性信息是实

现过程分析与控制的基础, 更是解决中药制药过程质量分析的关键技术问题。

1 中药关键质量属性的提出

中药制药过程是指从原料药到生产过程共性关键环节, 包括提取、浓缩、醇沉、收醇、配液、干燥、制粒、混合、压片、包衣到成品一系列的工艺单元。以清开灵注射液工艺单元为例说明制剂共性环节, 见图 1。在中药工业生产中, 制药过程可以由一系列工艺单元以各种串行、并行或混合的方式构成。无论是整条制药生产链还是单一的制剂工艺单元都可以最终抽象出一些关键的变量元素。

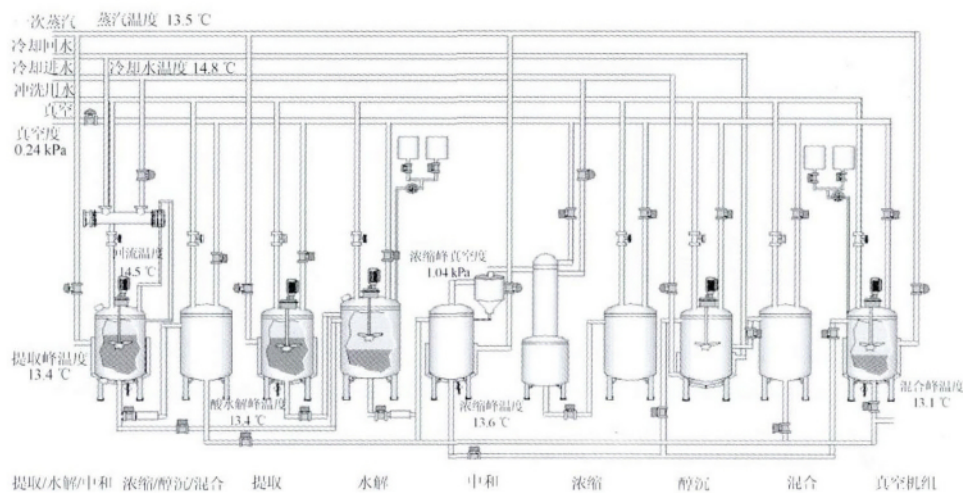


图 1 清开灵注射液工艺单元流程总貌

Fig. 1 Process profiles of manufacture units of Qingkailing injection

当前, 中药生产企业的生产方式多为分批生产, 各工艺单元物料的投放及环节间物料运转多为人工操作, 生产过程未进行或仅对少数关键环节的中间体采用离线方式进行过程质量检测, 无法及时获取中间体及工艺过程的质量信息, 整个生产过程尚未形成完整和规范的过程快速质量控制体系^[2]。

2007 年, 人用药品注册技术规范国际协调会议 (international conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, ICH) Q8 中提出了“质量源于设计 (quality by design, QbD)”的理念, 将药品质量控制模式前移到生产过程, 从设计的层次建立药品从原料、中间过程、成品的质量风险管理和预警方案, 达到生产过程的目标一致、管理协调、结构统一及生产规范化。QbD 研究方法提出了关键质量属性 (critical quality attribute, CQA) 和关键工艺参数 (critical process parameter, CPP)。经过团队多年研究总结凝练, 中药关键质量属性和中药关键工艺参数的定义如下。

中药关键质量属性: 中药产品质量具有合适的限度或范围的物理、化学、生物性质特征。

中药关键工艺参数: 中药生产工艺中影响中药关键质量属性, 需进行重点监测或控制的变量。

中药关键质量属性和中药关键工艺参数的共同特性是均具有“关键性”。中药关键质量属性用以描述药材、赋形剂、中间体和产品的关键性质, 如中药原料或中间体的纯度、浓度、相对密度、制剂的剂量等, 这些性质应与中药制剂应用于患者的安全性和有效性相关。中药关键工艺参数是所有中药工艺参数中对产品质量产生影响的关键参数, 不同中药工艺环节有不同的中药关键工艺参数, 如中药工艺中乙醇沉淀过程的关键工艺参数为加醇速度和转速等^[3]。

目前, 随着中药生产自动化程度的提高, 我国的大中型中药制药企业中已经实现过程的连续化、管道化、关键工艺参数的原位在线化。然而, 中药关键质量属性的在线分析与控制尚处于探索阶段。作者认为, 中药制药过程分析应首先重点通过化学分析、物理分析、微生物分析、数学分析及风险

分析等多源信息融合方式对中药关键质量属性进行快速评价,明晰共性工艺单元的过程质量信息,揭示生产全过程的关键质量指标传递规律,逐步实现基于质量风险最小的中药全程分析与优化控制。

2 快速分析科学的发展

2004年美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)以指导文件的形式向所有制药企业发出了通知,支持将过程分析技术(process analytical technology, PAT)作为现行生产质量管理规范(cGMP)更广泛的开创性组成部分。FDA把PAT定义成一个质量系统,包括设计、分析和控制加工制造过程,并通过对原料、中间产品的关键品质和性能特征的过程监测,从而确保最终产品的质量^[4]。近年来,分析化学学科飞速的发展,从静态分析到快速动态分析,从破坏试样分析到无损分析,从离线分析到在线分析等。其中,过程分析化学(process analytical chemistry, PAC)的快速发展,极大地推动了快速分析技术的研究和应用。美国化学会旗下顶级期刊《分析化学》(Analytical Chemistry)在1993—2011年9次系统综述了快速分析技术和方法的进展^[5-13]。这一学术思想的提出引起了学术界同行、跨国制药公司、仪器仪表跨国企业等更加关注快速分析领域。

快速分析技术指从传统量测技术发展到现在能提供实时或接近实时量测的过程分析技术。在线色谱、光谱波谱学和成像技术等是快速分析科学的学科基础。在所有的快速分析技术中,红外光谱(infrared spectroscopy)(包括近红外, near-infrared, NIR)及成像技术(imaging)、激光诱导击穿光谱(laser induced breakdown spectroscopy)、太赫兹光谱(terahertz spectroscopy)、超声波成像(ultrasonic imaging)、拉曼光谱及拉曼成像(Raman spectroscopy and Raman imaging)和磁共振成像(magnetic resonance imaging)成为快速分析科学中活跃的研究技术领域。

从快速分析技术角度来看,光谱类仪器是快速分析技术中一个重要分支,尤其是近红外光谱技术。当然需要指出的PAT不能简单视作近红外技术,近红外技术也不能直接等同于PAT。近红外光谱是近10年来突出的中药制药过程关键质量属性快速分析技术。它属于分子振动光谱,是有机物分子中C-H、N-H、O-H等含氢基团的倍频与合频吸收。NIR满足了制药过程分析技术快速、无损、可靠、简便的要求,作为制药过程质量分析技术具有优越性。

3 中药关键质量属性的快速评价

然而,NIR技术作为一门间接测量技术,必须把光谱与化学量测结果关联起来,通过建立数学定量模型才能完成对待测成分的快速评价。作者经过多年的研究,总结出一套基于中药关键质量属性的NIR快速评价流程图,见图2^[1]。本文着重介绍中药过程关键质量属性快速评价中NIR模型评价方略(虚线方框所示)。

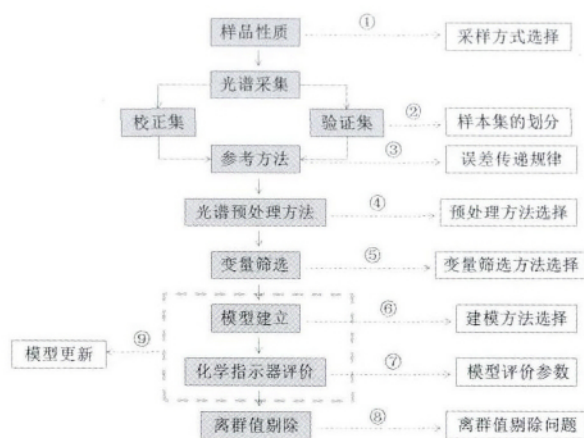


图2 中药关键质量属性的NIR定量分析流程图

Fig. 2 NIR quantitative analysis of critical quality attributes of Chinese materia medica

3.1 中药关键质量属性中常用化学计量指示参数的NIR模型评价

2003年,NIR技术首次报道应用于中药制药过程质量控制领域。国内学者基于常用化学计量指示参数,建立了系列中药制剂生产过程质量属性的NIR快速评价方法。

程翼宇教授和瞿海斌教授创新团队以NIR为技术工具,分别对提取(水提、醇提和渗漉)、浓缩、醇沉、精制纯化(硅胶柱色谱和大孔树脂纯化)、混合和包衣等关键工艺过程和制剂成品进行了快速分析,主要完成了山西振东的复方苦参注射液、上海凯宝的痰热清注射液和正大青春宝的丹参注射液等生产过程快速质量评价,建立了偏最小二乘回归、最小二乘-支持向量回归和径向基神经网络等NIR定量模型^[14-15]。

罗国安教授创新团队应用NIR光谱法,开展了提取、混合、柱色谱等生产过程在线质量分析,完成了吉林敖东的安神口服液、上海绿谷的丹参多酚酸盐、河北神威的清开灵注射液等生产过程快速质量评价^[16-17]。

作者创新团队在国内较早提出基于NIR技术及信息技术的中药生产过程分析研究思路,2003年获得了北京市科委首批立项重大项目“清开灵注射液在线质量控制研究”和“乳块消片生产过程质量控制体系的研究与建立”。通过北京市科委重大项目和“十一五”、“十二五”国家重大新药创制等若干课题研究,完成了北京同仁堂的安宫牛黄丸、山西亚宝的清开灵注射液和乳块消片NIR快速质量评价,构建了从生产原料药、生产过程共性关键环节到成品一系列的快速质量评价^[18-19]。

国内其他学者也纷纷投入中药制药过程领域,借助NIR技术快速评价中药制剂产品质量。武卫红对提取过程中间体建立了NIR快速定量分析方法^[20]。倪立军建立丹参水提过程在线NIR分析方法^[21]。张延莹对白芍醇提过程进行了

初步的 NIR 质量控制研究^[22]。聂黎行对乌鸡白凤丸的生产过程中中间体,建立总氨基酸、芍药苷和水分 NIR 定量模型^[23]。其他基于常用化学计量指示参数的中药过程关键质量属性的 NIR 模型评价文献见表 1。

表 1 中药关键质量属性中常用化学计量指示参数的 NIR 模型评价

Table 1 NIR model evaluation of chemometrics parameters in critical quality attributes of Chinese materia medica

参考文献	工艺过程(关键质量属性)	参考方法	建模方法	模型评价		
				R^2	RMSEP	SEP
[24]	三七渗漉提取过程(人参皂苷 R_{g1} , R_{b1} , R_{d1} ; 三七总皂苷)	HPLC, 比色法	PLS ANN	0.987 1, 0.974 1, 0.985 3, 0.865 2	0.07%, 0.1%, 0.01%, 0.2%	
[21]	丹参水提过程(丹酚酸 B, 丹参酮 II_A)	HPLC	PLS	0.942 7, 0.914 3		
[25]	银杏提取液(总黄酮, 总内酯)	HPLC	PLS	0.983 0.971		
[26]	三七提取液(人参皂苷 R_{g1} , R_{b1} , R_{d1} ; 三七总皂苷)	HPLC, 比色法	SVM	0.992, 0.984, 0.986, 0.898	5.2%, 7.4%, 6.3%, 17.2%	
[27]	复方丹参滴丸(包衣厚度)	增重法	PLS	0.974	0.03%	
[28]	红参醇提过程(总皂苷)	比色法	PLS	0.902		
[17]	安神补脑液提取过程(二苯乙烯苷, 淫羊藿苷)	HPLC	PLS 局部线性嵌入 (LLE)-PLS	0.987 7, 0.983 8	0.003%, 0.003%	
[16]	丹参多酚酸盐柱层析过程(丹酚酸 B)	HPLC	PLS	0.995 2	0.02%	
[29]	黄芪水提液浓缩过程(黄芪甲苷)	HPLC	PLS	0.988 3		
[30]	葛根丹参提取液(葛根素, 丹酚酸 B 和丹参酮 II_A)	HPLC	PLS	0.969 9, 0.976 1, 0.968 3	0.006%, 0.003%, 0.000 1%	
[18]	清开灵四混液(总氮, 栀子苷)	HPLC, 凯氏定氮	iPLS, SiPLS		0.001%, 0.002%	
[19]	乳块消片醇提液(总氮)	HPLC	PLS	0.970 7	0.001%	
[31]	复方丹参提取过程(丹参素)	HPLC	PLS	0.959 4		
[32]	复方丹参滴丸料液(丹参素, 原儿茶醛)	HPLC	PLS	0.992 9, 0.993 7	0.004%, 0.01%	
[33]	赤芍提取过程(芍药苷)	HPLC	PLS	0.989 5	0.001%	
[34]	乳块消片醇沉液(丹参素, 橙皮苷)	HPLC	PLS, iPLS, SiPLS, BiPLS, MWPLS	0.995 6, 0.994 0	6 ppm, 7 ppm	
[35]	红花逆流提取过程(羟基红花黄色素 A)	HPLC	PLS	0.965	75 ppm	
[20]	丹参回流提取过程(丹参酮 II_A)	HPLC	PLS	0.991 8		
[36]	血府逐瘀口服液(羟基红花素-A 和甘草酸铵)	HPLC	PLS, PLS	0.942 7, 0.920 3	37 ppm, 42 ppm	
[37]	丹参提取(丹酚酸 B)	HPLC	PLS	0.989 9	0.03%	
[22]	白芍醇提(芍药苷)	HPLC	PLS	0.973 4		
[16]	丹酚酸盐柱分离(丹酚酸 B)	HPLC	半监督回归 pRLSR, PLS	0.993	0.02%	
[15]	丹参提取过程(丹参素, 原儿茶醛, 迷迭香酸, 丹酚酸 A, 丹酚酸 B, 丹酚酸 D)	HPLC	PLS		4.2, 2.8, 0.7, 8.6, 1.4, 81, 3.2 ppm	
[14]	痰热清中间体(绿原酸, 咖啡酸, 木犀草苷, 黄芩苷, 熊去氧胆酸, 鹅去氧胆酸)	HPLC	PLS			1.16, 2.7, 155, 126, 30 ppm

综上, NIR 分析信号和中药有效成分之间不存在一一对应关系。NIR 定量分析须借助化学计量学手段建立模型, 并采用指示参数作为指标评价模型。总结 10 年来, 国内外中药 NIR 文献所采用的 NIR 定量模型评价指标主要有 root mean square error of calibration (RMSEC), root mean square error of prediction (RMSEP), determination coefficient (R^2) 和 Bias 等常用化学计量学指示参数。

然而, 丹麦哥本哈根大学的 J Mantanus 研究团队^[38-39]以及作者的研究成果均指明仅化学计量学指示参数作为 NIR

模型评价存在一定局限性^[40-42], 即常规化学计量学指示参数是仅适用于常量组分分析而非微量组分分析的近红外模型评价指标。

3.2 中药关键质量属性中多元信息融合的 NIR 模型评价

基于以上论述, 作者在以往工作基础上, 提出了多源信息融合的中药近红外模型评价方法。多源信息融合包含了分析方法中的准确性、精密度、风险性、线性、定量限、检测限、不确定性和灵敏性信息的融合, 将其引入到 NIR 模型评价中, 有助于建立更为准确、灵敏和可靠的 NIR 模型评价

方法。

3.2.1 中药关键质量属性中准确性轮廓的 NIR 评价模型
比利时列日大学 P Hubert 团队,基于总误差分析理论,引入人用药品注册技术规范国际协调会议和美国食品和药物管理局认可的分析方法验证(准确性轮廓, accuracy profile),评价了西药体系中 NIR 偏最小二乘(partial least squares, PLS)回归定量模型,最终给出了 NIR 定量模型评价参数包括准确性、精密度、范围、风险性、重复性、不确定性^[38-39]。

借鉴 P Hubert 团队研究的思路,作者前期也提出了一系列定量模型评价方法。例如:基于总误差理念(total error concept)的 NIR 多模型评价;基于准确性轮廓的中药微量组分的 NIR 定量模型评价,并运用于金银花水提醇沉工艺绿原酸成分快速 NIR 定量模型评价^[43]。

3.2.2 中药关键质量属性中多变量检测限和多变量定量限的 NIR 模型评价
人用药品注册技术规范国际协调会、国际纯粹与应用化学联合会(International Union of Pure and Applied Chemistry, IUPAC)和国际标准化组织(International Organization for Standardization, ISO)等机构仅提供单变量检测限和单变量定量限标准方法。多变量检测限(MDL)和多变量定量限(MQL)的方法研究仍是一个国际性关注的课题^[44]。

关于多变量检测限和多变量定量限研究,Marcel Blanco 开展了不同光谱预处理的 NIR 多变量检测限和多变量定量限研究,结果指出光谱经过正交信号校正,NIR 光谱多变量检测限可达到 20 ppm^[45]。Miren Ostra 采用改进单变量检测限方程的方法,引入了假阳性误差和假阴性误差,提出一种多变量检测限和多变量定量限的计算方法^[46]。最近,Manel Alcalá 采用 Marcel Blanco 提出的多变量检测限和多变量定量限计算公式,研究了西药体系中不同组分浓度范围的样本集对 NIR 光谱多变量检测限和多变量定量限的影响,结果表明了样本集组分浓度范围越小,NIR 光谱多变量检测限和多变量定量限越低^[47]。

作者的研究工作改进了 Marcel Blanco 的多变量检测限和多变量定量限计算方程^[48-50],并应用于金银花提取过程在线 NIR 偏最小二乘定量模型中,为中药 NIR 定量模型评价的研究提供了坚实方法学基础。

3.2.3 中药关键质量属性中新指示参数的 NIR 模型评价
常用化学计量学指示参数选择包括 R^2 , RMSEC, RMSECV 及 RMSEP 等^[51-58]。新化学计量学指示参数选择包括相对分析误差 RPD (RPD = SD/SEP)、四分位相对预测误差 RPIQ 和期望指数 DI。RPIQ 由 Veronique Bellon-Maurel 提出,主要考虑数据四分位点分布(Q1 为 25% 样本位点值, Q2 为中位值, Q3 为 75% 样本位点值)。四分位间距(interquartile distance, IQ)给出了在中位值周围 50% 的数据量,故采用 IQ 代替 SD(标准差),产生了一种新的化学计量学指示参数。

• 2778 •

作者前期以金银花浓缩液乙醇沉淀中间为载体,采用含量范围窄(最低定量限两侧 0.1% ~ 0.3%)的样本集,运用 RPIQ 参数作为低含量样本集近红外定量模型评价参数更具有准确性^[43]。同时,作者提出了基于分布式 RMSEP 的 DI 参数的 NIR 模型评价,采用清开灵注射液生产中水牛角水解过程的关键质量属性快速评价,包括了 Asp, Glu, Ser, Gly, Ala, Pro, Tyr, Val, Leu, Phe, Trp, Lys 12 种氨基酸的质量属性快速评价,解决了中药多指标的 NIR 模型评价要求^[49]。

4 应用举例

以 3 个批次的银黄口服液黄芩苷含量快速分析为例(数据来自文献^[59],版权属于 Talanta),说明准确性轮廓方法评价近红外模型的优点。

采用 PLS, iPLS, BiPLS, mwPLS 建立 NIR 模型,运用化学计量学指示参数评价模型。iPLS 模型的 RMSEP 和 R^2 分别为 261.66 mg · L⁻¹ 0.976 0; BiPLS 模型的 RMSEP 和 R^2 分别为 122.63 mg · L⁻¹ 0.994 7 (见图 3)。以 RMSEP 和 R^2 参数为评价指标,结果表明, BiPLS 模型性能最优,而 iPLS 模型性能最差。采用 RPIQ 作为模型评价参数, mwPLS 模型的 RPIQ 为 34.8,而 BiPLS 模型的 RPIQ 为 33.2,说明了 mwPLS 模型性能优于 BiPLS 模型性能; PLS 模型的 RPIQ 为 22.1,而 iPLS 模型的 RPIQ 为 27.1, PLS 模型的 RPIQ 值小于 iPLS 模型的 RPIQ 值,说明了 4 种模型中 PLS 模型性能最差。以上 2 类参数评价结果不一致,说明化学计量学指示参数不能完全评价 NIR 模型的性能。

采用准确性轮廓方法评价中药近红外模型。准确性轮廓方法在 95% β -期望容差区间, 10% 容许极限, 5% 风险约束条件下,验证 PLS, iPLS, BiPLS, mwPLS 4 种模型,结果见图 4。PLS 模型在 1 ~ 4 g · L⁻¹ 水平, 95% β -期望容差区间线逐渐移出容许极限线,交汇点在 3.81 g · L⁻¹。1.5, 2.5, 4, 5 g · L⁻¹ 中的部分样本预测相对误差跳出容许极限线。iPLS 模型中 95% β -期望容差区间线在 4.34 g · L⁻¹ 处移出容许极限线。全部 1 g · L⁻¹ 水平样本和大部分 3.5 g · L⁻¹ 水平样本的预测相对误差跳出容许极限线(图 4b)。BiPLS 模型中, 95% β -期望容差区间线在 3.37 g · L⁻¹ 处移出容许极限线。此外,半数以上 1.5 g · L⁻¹ 水平的样本预测相对误差跳出容许极限线(图 4c)。而 mwPLS 模型中, 95% β -期望容差区间线在 2.08 g · L⁻¹ 处移出容许极限线,仅有几个 1 g · L⁻¹ 水平的样品预测相对误差跳出容许极限线(图 4d)。以上结果表明, mwPLS 模型性能最优,而 iPLS 模型性能最差。准确性轮廓方法作为新的中药近红外模型评价策略,将为中药领域近红外分析技术的应用提供了有力的方法学指导。

5 结语与展望

随着中药分析学学科内涵和外延的丰富,以及对中药过程分析认识的深入,中药过程分析学已成为中药分析学项下重要分支。此外,快速分析科学学科的发展,人们已经逐步意识到快速检测技术的重要意义。作者经过多年的研究,总

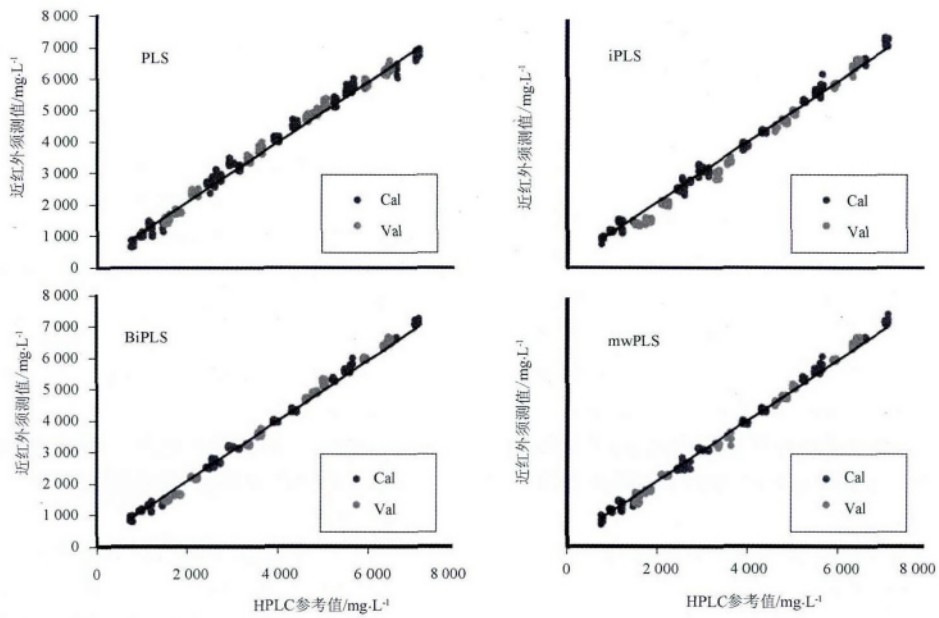
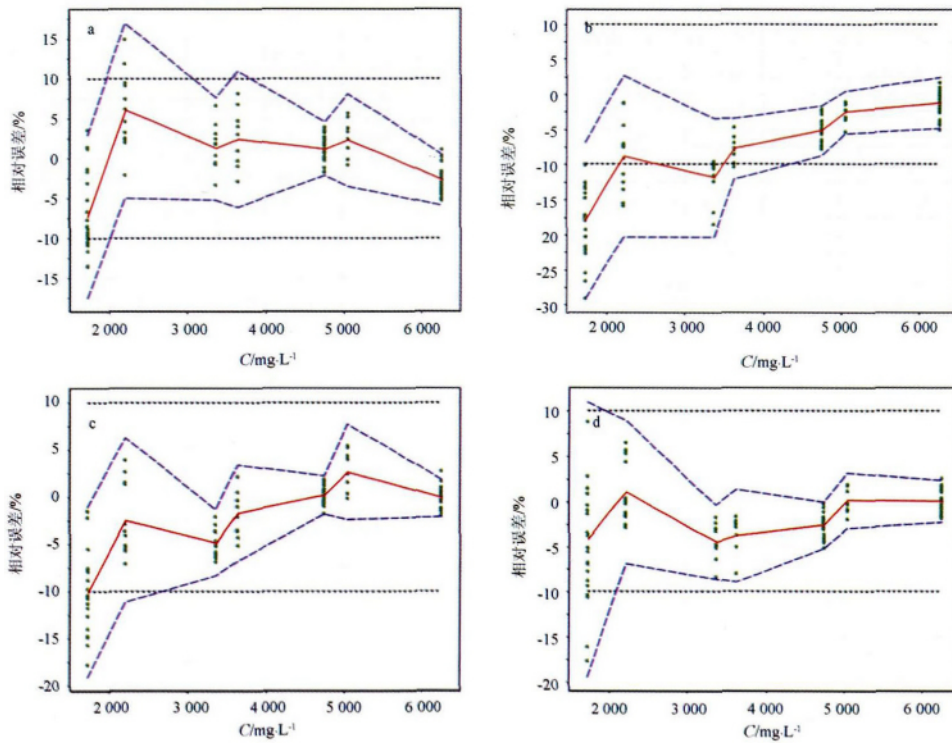


图 3 4 种模型近红外预测值与 HPLC 参考值相关性图
Fig. 3 Four NIR predictions versus the reference method results



黑色点线为容许接受线; 蓝色点线为 95% β -期望容差区间线; 红色实线为平均偏差线; a. PLS 模型; b. iPLS 模型; c. biPLS 模型; d. mwPLS 模型。

图 4 4 种近红外预测模型的准确性轮廓图
Fig. 4 Accuracy profiles of four models

结提出了一个新的研究领域——中药关键质量属性快速评价。对于中药而言, 近红外光谱技术是目前中药关键质量属

性快速评价领域发展最快、应用最广、最受瞩目的技术之一。

近年来,几乎所有类型的近红外光谱分析技术都有用于中药过程分析的报道,特别在中药制药工业的应用研究日趋广泛。各个国家药品管理部门也相继出台了一系列与近红外应用相关的指导文件,如欧洲药典,美国药典,《中国药典》2010年版等。

然而,针对仅化学计量学指示参数作为中药 NIR 模型评价存在的局限性,本文较全面地综述了 NIR 技术用于中药关键质量属性快速分析领域的模型评价方略。引导性提出了通过化学分析、物理分析、微生物分析、数学分析及风险分析等多源信息融合方式对中药关键质量属性进行 NIR 快速评价。形成的 NIR 模型评价方略为中药关键质量属性的快速评价,生产全过程的关键质量指标传递规律揭示,质量风险最小的中药全程分析与优化控制实现,提供了可靠性支撑。

【参考文献】

- [1] 吴志生. 中药过程分析中 NIR 技术的基本理论和方法研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2012.
- [2] 史新元, 张燕玲, 王耘, 等. 中药生产过程中质量控制的思考[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2008, 11(5): 121.
- [3] 徐冰, 史新元, 乔延江, 等. 中药制剂生产工艺设计空间的建立[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(6): 924.
- [4] U. S. Food Drug Administration. Guidance for industry PAT: a framework for innovative pharmaceutical development manufacturing and quality assurance[EB/OL]. 2014-09.
- [5] Beebe K R, Blaser W W, Bredeweg R A, et al. Progress analytical chemistry[J]. Anal Chem, 1993, 65(12): 199.
- [6] Blaser W W, Bredeweg R A, Harner R S, et al. Process analytical chemistry[J]. Anal Chem, 1995, 67(12): 47.
- [7] Workman J J, Veltkamp D J, Doherty S, et al. Process analytical chemistry[J]. Anal Chem, 1999, 71(12): 121.
- [8] Workman J J, Creasy K E, Doherty S, et al. Process analytical chemistry[J]. Anal Chem, 2001, 73(12): 2705.
- [9] Workman J J, Koch M, Veltkamp D J. Process analytical chemistry[J]. Anal Chem, 2003, 75(12): 2859.
- [10] Workman J J, Koch M, Veltkamp D J. Process analytical chemistry[J]. Anal Chem, 2005, 77(12): 3789.
- [11] Workman J J, Koch M, Veltkamp D J. Process analytical chemistry[J]. Anal Chem, 2007, 79(12): 4345.
- [12] Workman J J, Koch M, Lavine B, et al. Process analytical chemistry[J]. Anal Chem, 2009, 81(12): 4623.
- [13] Workman J J, Lavine B, Chrisman R, et al. Process analytical chemistry[J]. Anal Chem, 2011, 83(12): 4557.
- [14] Li W L, Xing L H, Fang L M, et al. Application of near infrared spectroscopy for rapid analysis of intermediates of Tanreqing injection[J]. J Pharm Biomed, 2010, 53: 350.
- [15] Li W L, Qu H B. Rapid quantification of phenolic acids in Radix Salvia Miltiorrhiza extract solutions by FT-NIR spectroscopy in transreflective mode[J]. J Pharm Biomed, 2010, 52: 425.
- [16] 杨辉华, 王勇, 吴云鸣, 等. 丹参多酚酸盐柱层析过程的近红外光谱在线检测及质量控制[J]. 中成药, 2008, 30(3): 409.
- [17] 覃锋, 杨辉华, 吕琳昂, 等. NIR 光谱结合 LLE-PLS 建模用于安神补脑液提取过程分析的研究[J]. 中成药, 2008, 30(10): 1465.
- [18] 朱向荣, 李娜, 史新元, 等. 近红外光谱与组合的间隔偏最小二乘法测定清开灵四混液中总氮和栀子苷的含量[J]. 高等学校化学学报, 2008, 29(5): 906.
- [19] 展晓日, 史新元, 乔延江, 等. 乳块消片生产过程中醇提液快速质量评价方法研究[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2008, 10(5): 130.
- [20] 武卫红, 王宁, 蔡绍松, 等. 声光可调-近红外光谱技术用于丹参回流提取过程中丹参酮 II_A 含量的测定[J]. 中药材, 2009(1): 118.
- [21] 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]. 中国药学杂志, 2004, 39(8): 628.
- [22] 张延莹, 张金巍, 刘岩. 近红外技术在白芍醇提在线质量监控中的应用[J]. 中国医药工业杂志, 2010, 41(8): 662.
- [23] 聂黎行, 王钢力, 李志猛, 等. 近红外光谱法对同仁乌鸡白凤丸的定性和定量分析[J]. 红外与毫米波学报, 2008, 27(3): 205.
- [24] 刘全, 瞿海斌, 程翼宇. 用于渗漉提取过程分析的中药有效组分近红外光谱快速测定法[J]. 化工学报, 2003, 54(11): 1586.
- [25] 胡钢亮, 吕秀阳, 罗玲, 等. 近红外光谱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, 2004, 32(8): 1061.
- [26] 瞿海斌, 刘晓宣, 程翼宇. 中药材三七提取液近红外光谱的支持向量机回归校正方法[J]. 高等学校化学学报, 2004, 25(1): 39.
- [27] 柯博克, 刘雪松, 陈勇, 等. 近红外光谱快速测定复方丹参滴丸的包衣厚度[J]. 中草药, 2006, 37(5): 685.
- [28] 王静, 莫必琪, 李斌, 等. 近红外光谱法预测红参醇提过程中总皂苷的变化研究[J]. 中草药, 2007, 38(9): 1323.
- [29] 蔡绍松, 武卫红, 王宁, 等. 黄芪水提液浓缩过程的 AOTF-近红外光谱法在线分析[J]. 中国医药工业杂志, 2008(7): 527.
- [30] 李燕燕, 边宝林, 杨健. 近红外光谱法定量分析药对葛根丹参提取液中主要成分[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(17): 2194.
- [31] 刘岩, 张延莹, 张金巍, 等. NIR 技术对复方丹参提取过程的在线监控研究[J]. 中草药, 2009(3): 383.
- [32] 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有效成分含量[J]. 药物分析杂志, 2009, 29(2): 192.
- [33] 陈雪英, 李页瑞, 陈勇, 等. 近红外光谱分析技术在赤芍提取过程质量监控中的应用研究[J]. 中国中药杂志, 2009, (11): 1355.
- [34] 刘冰, 毕开顺, 孙立新, 等. 近红外光谱结合不同偏最小二乘法测定乳块消片醇沉液中丹参素和橙皮苷含量[J]. 世界

- 科学技术——中医药现代化 2009(3):388.
- [35] 陈雪英,李页瑞,陈勇,等. 近红外光谱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.
- [36] 申永祥,杨辉华,覃锋,等. NIR 光谱的 kernel Isomap-PLS 建模方法及其在血府逐瘀口服液提取过程分析的应用研究[J]. 中成药,2010(5):831.
- [37] 张爱军,戴宁,赵国磊. 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.
- [38] Mantanus J,Ziemons E,Lebrun P,et al. Moisture content determination of pharmaceutical pellets by near infrared spectroscopy: method development and validation[J]. Anal Chim Acta,2009,642:186.
- [39] Mantanus J,Ziemons E,Rozet E,et al. Active content determination of non-coated pharmaceutical pellets by near infrared spectroscopy: method development, validation and reliability evaluation[J]. Talanta,2010,83:305.
- [40] Wu Z S,Du M,Sui C L,et al. Development and validation of a portable AOTF-NIR measurement method for the determination of Baicalin in Yinhuang oral solution[C]. Xi'an: International Conference on Biomedical Engineering and Biotechnology,2012.
- [41] Wu Z S,Du M,Sui C L,et al. Feasibility analysis of lower limit of quantification of NIR for solvent in different hydrogen bonds environment using multivariate calibrations[C]. Xi'an: International Conference on Biomedical Engineering and Biotechnology,2012.
- [42] Wu Z S,Du M,Sui C L,et al. Validation of a NIR quantification method for the determination of chlorogenic acid in *Lonicera japonica* solution in ethanol precipitation process [J]. J Pharm Biomed 2012,62:1.
- [43] Wu Z S,Du M,Sui C L,et al. Development and validation of PLS model using low-concentration calibration range: rapid analysis of solution from *Lonicera japonica* in ethanol precipitation process[J]. Anal Methods 2012,4:1084.
- [44] Boque R,Rius F X. Multivariate detection limits estimators [J]. Chemom Intell Lab,1996,32:11.
- [45] Blanco M,Castillo M,Peinado A,et al. Determination of low analyte concentrations by near-infrared spectroscopy: effect influence of spectral pretreatments and estimation of multivariate detection limits[J]. Anal Chim Acta 2007,581:318.
- [46] Ostra M,Ubide C,Vidal M,et al. Detection limit estimator for multivariate calibration by an extension of the IUPAC recommendations for univariate methods [J]. Analyst 2008,133:532.
- [47] Alcalá M,Leon J,Ropero J,et al. Analysis of low content drug tablets by transmission near infrared spectroscopy. Selection of calibration ranges according to multivariate detection and quantitation limits of PLS models [J]. J Pharm Sci,2008,97:5318.
- [48] Wu Z S,Sui C L,Xu B,et al. Multivariate detection limits of on-line NIR model for extraction process of chlorogenic acid from *Lonicera japonica* [J]. J Pharm Biomed,2013,77:16.
- [49] Wu Z S,Peng Y F,Chen W,et al. NIR spectroscopy as a process analytical technology (PAT) tool for monitoring and understanding of a hydrolysis process [J]. Bioresour Technol,2013,137:394.
- [50] Peng Y F,Shi X Y,Zhou L W,et al. Multivariate detection limit of baicalin in Qingkailing injection based on four NIR technology types [J]. Spectrosc Spect Anal 2013,33:1.
- [51] Wu Z S,Du M,Xu B,et al. Absorption characteristics and quantitative contribution of overtones and combination of NIR: Method development and validation [J]. J Mol Struct,2012,1019:97.
- [52] Wu Z S,Tao O,Dai X X,et al. Monitoring blending process of Yinhuang powder by near infrared chemical imaging [J]. Vib Spectrosc,2012,63:373.
- [53] Wu Z S,Tao O,Cheng W,et al. Visualizing excipient composition and homogeneity of compound liquorice tablets by near-infrared chemical imaging[J]. Spectrochim Acta A,2012,86:631.
- [54] Wu Z S,Tao O,Cheng W,et al. Research on spatial distribution and composition uniformity of Rukuaixiao tablets intermediate by spectral imaging [J]. Chin J Anal Chem,2011,5:628.
- [55] Xu B,Wu Z S,Lin Z Z,et al. NIR analysis for batch process of ethanol precipitation coupled with a new calibration model updating strategy [J]. Anal Chim Acta,2012,720:22.
- [56] Xu B,Lin Z Z,Shi X Y,et al. NIR determination of three critical quality attributes in alcohol precipitation process of *Lonicerae japonicae* with uncertainty analysis [C]. Xi'an: International Conference on Biomedical Engineering and Biotechnology,2012.
- [57] Sui C L,Lin Z Z,Wu Z S,et al. A simulation study for the effect of particle size on on-line measurement sampling system of traditional Chinese medicine extraction process [J]. Chin J Anal Chem,2013,41(12):1899.
- [58] Sui C L,Wu Z S,Peng Y F,et al. Validation of NIR model for on-line monitoring of Flos *Lonicera Japonica* extraction process with different batches of materials [J]. iJOE,2013,9(4):44.
- [59] Wu Z S,Ma Q,Lin Z Z,et al. A novel model selection strategy using total error concept [J]. Talanta,2013,107:248.

[责任编辑 马超一]