

# 中药关键质量属性快速评价:近红外化学成像可视化技术\*

周璐薇<sup>1,2</sup>, 吴志生<sup>1,3\*\*</sup>, 史新元<sup>1,2</sup>, 裴艳玲<sup>1,2</sup>, 乔延江<sup>1,2\*\*</sup>

(1. 北京中医药大学中药学院 北京 100102; 2. 国家中医药管理局中药信息工程重点研究室 北京 100102; 3. 中国中医科学院道地药材国家重点实验室培育基地 北京 100700)

**摘要** 近红外化学成像是一门新兴的中药关键质量属性快速分析技术。它将传统近红外光谱技术与化学成像技术相结合。本文简要介绍了近红外化学成像可视化的核心部件;重点阐述高维数据可靠性获取、转化、分析及应用;综述了近红外化学成像在制药领域的应用研究,分析了近红外成像技术应用于中药质量控制领域所面临的机遇与挑战。

**关键词**:近红外化学成像 过程分析技术 中药关键质量属性 可视化 图像分析

doi: 10.11842/wst.2014.12.009 中图分类号:O657.3 文献标识码:A

美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)于2004年颁发的《PAT工业指南》<sup>[1]</sup>中,积极倡导在制药行业中推广使用过程分析技术(Process Analysis Technology, PAT)。PAT的核心思想是通过对关键工艺参数和质量参数的监测,加深对制药过程的理解,提高最终产品的质量。中药制药从原料药、生产过程共性单元到最终中药制剂产品,需要过程分析技术。

传统的分析技术(高效液相色谱法、质谱法等)由于耗时且对样品具有破坏性,并不能满足快速质量控制要求。此外,抽检产品及放行检验的质量控制方式,不符合人用药物注册技术标准国际协调会(International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH)在Q8中提出的“质量源于设计(Quality By Design, QBD)”的理念<sup>[2]</sup>。

PAT指南推动了制药行业中过程分析化学

(Process Analytical Chemistry, PAC)的快速发展。近红外(Near-Infrared, NIR)光谱仅从一张光谱图,预测中药产品的物化性质和化学成分定性定量信息。因此,NIR是一门有效的中药关键质量属性快速分析技术<sup>[3-11]</sup>。

然而,NIR技术仅在某一点或很小范围内产生一条光谱图,反映中药制剂产品平均组成信息<sup>[3]</sup>。NIR技术无法提供中药产品空间分布信息,而产品组分空间分布与其生物利用度密切相关<sup>[12]</sup>。因此,将成像技术与近红外光谱技术相结合,产生近红外化学成像(NIR-Chemical Imaging)技术。该技术可以提供中药产品空间分布信息,也是一门有效的中药关键质量属性快速分析技术。

目前,积极推广先进的提取、分离、纯化、浓缩、干燥、制剂、过程质量控制技术等现代技术已成为中药产业优先发展的领域之一<sup>[13]</sup>。随着国家对中药产业技术关注度持续加大,在中药领域,推广应用快速分析技术是中药分析学科新的发展方向。

收稿日期:2014-10-31

修回日期:2014-12-04

\* 国家自然科学基金委青年基金项目(81303218):多源信息融合的中药近红外模型适用性评价方法研究,负责人:吴志生;国家中医药管理局行业专项(201407003):NIR模型群的金银花与山银花质量快速可靠性评价研究,负责人:吴志生。

\*\* 通讯作者:吴志生,讲师,主要研究方向:中药关键质量属性快速评价;乔延江,本刊编委,教授,主要研究方向:中药信息学。

## 1 近红外化学成像检测技术

1949年,Nature杂志报道了将红外光谱仪与显微镜结合,获得红外光谱空间分布信息<sup>[14]</sup>。1988年,Harthcock和Atkin发表第一幅化学绘图式成像图,称为堆扫(Push-Broom)或绘图式(Mapping)成像<sup>[15]</sup>。随着红外焦平面阵列(Focal Plane Array,FPA)检测器逐渐由军用转向民用<sup>[16]</sup>,一种采用二维检测器可以逐个波长获取样品图像的成像方式凝视成像(Staring Imager),应用到近红外成像仪。

近红外成像仪主要由光源、成像系统、分光系统、检测器、数据采集和处理系统组成。见图1。常用分光系统有滤光片、可调谐滤光器(包括声控和液晶可调谐滤光器)和衍射光栅等。目前应用较多的是可调谐滤光器<sup>[17]</sup>。成像光学元件决定成像面积和分辨率。检测器是近红外成像仪的核心部件。点阵和线阵检测器的成像方式属于绘图式(Mapping)成像,而FPA检测器成像方式属于凝视成像(Staring Imager)。

## 2 近红外化学成像信息处理技术

### 2.1 近红外成像超立方体数据矩阵的获取

成像是样品每一个空间点在多个波长或连续波长处扫描获得的三维数据矩阵<sup>[18]</sup>。见图2。二维(X和Y)代表样品中各化学信息的空间分布,一维波长( $\lambda$ )则代表了化学信息性质,即物质光谱吸收。

采用点阵成像模式采集数据,样品置于可移动载物台上,顺次沿着纵横2个方向移动,按固定间隔逐点采集光谱,即每次只采集某一空间点的光谱。见图3A。线阵检测器可以同时获取样品一维空间和一维光谱信息。见图3B。线阵成像方式适合应用于生产过程,例如,置于传送带上的待检样品随着传送带移动,逐一获取样品成像图。第3种方式,FPA检测器大幅度提高检测像元数及集成度,提高系统成像分辨率和目标识别能力<sup>[19]</sup>,可同时获取数以万计的光谱图。见图3C。

### 2.2 近红外成像超立方体数据分析

NIR-CI技术采集的三维数据矩阵包含大量信息,如何从海量数据中准确获取目标信息,需要进行综合分析,运用化学计量学及图像分

析技术<sup>[20]</sup>,才能从成像图中挖掘出有关化学、物理和生物的信息。

#### 2.2.1 近红外成像超立方体数据的展开及预处理

采用漫反射测量方式,通过公式 $A = -\lg(1/R)$ 将原始漫反射数据(R)转化成吸收值(A)。在数据分析前,原始数据需要经过公式 $R = R_{\text{样品}}/R_{\text{背景}}$ 校正,以消除仪器干扰信号。此外,检测器采集的响应还包含暗响应(Dark Camera Response)<sup>[20]</sup>。因此,原始数据需采用公式 $R = (R_{\text{样品}} - R_{\text{暗响应}})/(R_{\text{背景}} - R_{\text{暗响应}})$ 进行校正。

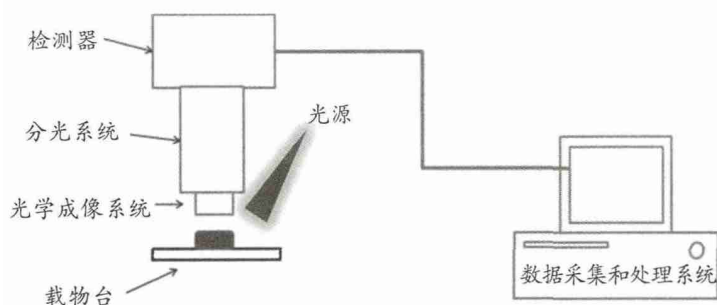


图1 近红外化学成像仪的组成示意图

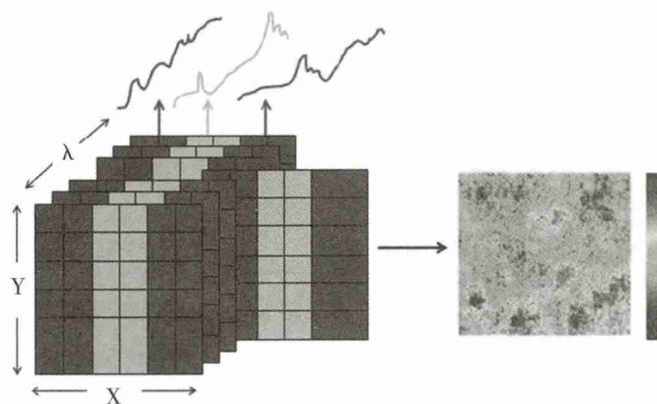


图2 化学成像三维数据库示意图

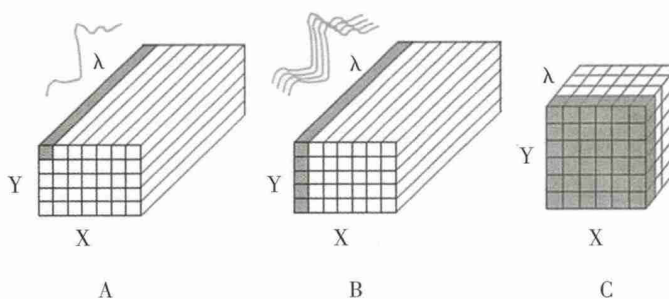


图3 3种不同的成像方式

注:A.点阵成像,B.线阵成像,C.面阵成像。

近红外成像超立方体数据一般有 2 种分析方法。①采用三维分析方法直接进行处理,例如平行因子分析方法<sup>[21]</sup>和 Tucker3 方法<sup>[22]</sup>等;②采用近红外成像超立方体数据( $X \times Y \times \lambda$ )展开成为二维数据( $XY \times \lambda$ ),运用二维方法进行分析。常用预处理方法主要有平滑法、归一化法、导数法和多元散射校正等<sup>[23]</sup>,再将二维数据按原先像元空间位置重构成化学成像图。目前,较多采用降维方法,即运用二维分析方法对数据进行处理和分析。

### 2.2.2 近红外成像超立方体数据的化学计量学分析

采用化学计量学方法对超立方体数据进行分析,分为 2 大类:单变量分析方法和多变量分析方法。单变量分析方法主要包括 2 种,一种是获取某一化学成分最大吸收波长处的成像图,另一种是计算每一个像元对应特征光谱吸收峰的峰面积或峰面积比,最终生成一个新图像,图像中强度越大代表浓度越高<sup>[24]</sup>。研究体系化学成分光谱信号具有相对的特征吸收波长(即光谱信号并不是完全重叠)时,可采用单变量分析方法。

然而,复杂体系存在重叠信号,获取某一化学成分在特征波长处的光谱具有难度。多变量分析方法更适合于获取复杂体系的化学信息分布图。多变量分析方法分为因子分析和聚类分析。因子分析中一类需要建立校正集,例如偏最小二乘法(PLS)<sup>[25]</sup>、经典最小二乘法(CLS)<sup>[26]</sup>、偏最小二乘判别分析法(PLS-DA)<sup>[27]</sup>等。另一类不需要建立校正集,包括主成分分析法(PCA)<sup>[28]</sup>、独立成分分析法(ICA)<sup>[29]</sup>、多元曲线分辨率-交替最小二乘法(MCR-ALS)<sup>[30]</sup>等。聚类分析分为无监督和有监督模式 2 种。无监督模式,包括 K 均值法(K-Means)和层次分析法等<sup>[27]</sup>;有监督模式根据是否成线性关系,分为线性有监督模式和非线性有监督模式。线性有监督方法包括线性判别分析(LDA)<sup>[31]</sup>、多变量图像分析(MIA)<sup>[32]</sup>;非线性有监督方法包括人工神经网络(ANN)、支持向量机回归(SNM)<sup>[27]</sup>等。

### 2.2.3 近红外成像超立方体数据的图像分析

常用方法包括图像增强技术、图像二值化技术和直方图分析法等<sup>[33]</sup>。图像增强技术可改善图像的质量,近红外成像常采用空域增强法直接针对图像中的像元(灰度)进行处理。空域法属于直接增强方法,包括扩展对比度的灰度变换和直方图变换、消除噪声的平滑法和增强边缘的锐化法<sup>[34]</sup>。构建化学

组分的 RGB 图像<sup>[29]</sup>,赋予光谱图像每一个像元不同 RGB 值,设定阈值,将灰度图或 RGB 图转化为二值化图像,可视化不同化学信息的空间分布,即图像二值化技术。强度直方图可图形化显示不同像元值在不同强度值上出现的频率,通过计算直方图评价参数<sup>[35]</sup>——均值、标准差、峰度、偏度,获取定量信息。

## 3 制药领域的应用

在工业生产<sup>[36, 37]</sup>、食品和农产品<sup>[38]</sup>以及医学领域<sup>[39, 40]</sup>中均有近红外化学成像技术的应用报道。该技术由于其快速、无损、高通量等特点,在制药领域(主要是西药制药)中有着广泛应用,从原料药粉混合到最终成品均匀度分布,片剂包衣可视化及真假药品甄别等,均可采用近红外成像技术进行合理有效的分析、评价和控制。

### 3.1 近红外成像在西药制药领域中的应用

Gowen A A 等<sup>[31]</sup>综述了 NIR-CI 技术在西药制药领域中的应用进展。Ma H 等<sup>[41]</sup>采用 NIR-CI,评价固体制剂混合过程不同时间段均匀度变化,以紫外分光光度法作为参考方法,验证运用 NIR-CI 技术可准确评价混合过程组分均匀度变化;而 Lyon R C 等<sup>[42]</sup>证明成像技术可获取比光谱技术更满意的混合均匀度检测结果。在制粒过程中, a i S<sup>[43]</sup>分别采用拉曼成像技术和 NIR-CI,测定颗粒大小并可视化颗粒形状;Maurer L 等<sup>[44]</sup>采用该技术用于监测片剂包衣过程及可视化包衣层,测定包衣厚度并评价包衣厚度的均匀性。

采用 NIR-CI 技术定性或定量表征药品的理化性质。Cruz J 等<sup>[30]</sup>运用 NIR-CI 技术评价片剂含量均匀度。采用多元曲线分辨率-交替最小二乘法(MCR-ALS)获取片剂活性成分和辅料的定量信息,采用直方图分析法评价片剂表面组分分布均匀性;Ellison C D 等<sup>[45]</sup>运用该技术测定片剂密度分布,分析润滑剂硬脂酸镁加入量及混合时间对片剂密度的影响。Dubois J 等<sup>[46]</sup>采用 NIR-CI 技术,通过与真品药物在特征波长处吸收光谱的对比,并运用化学成像统计法计算片剂表面活性成分分布直径,实现快速和无损甄别药品真假。此外, Roperio J 等<sup>[47]</sup>采用 NIR-CI 技术研究药物释放过程, Hilden L R 等<sup>[48]</sup>将其用于指导新药研究开发。

### 3.2 近红外成像在中药制药领域应用

吴志生等首次将 NIR-CI 技术应用于中药生产

过程领域。以乳块消素片为载体,分别采用近红外和中红外化学成像技术,获取中药体系活性成分的空间分布图,采用基础相关性分析方法(Basic Analysis of Correlation Between Analytes, BACRA)<sup>[49]</sup>和直方图法对片剂成分空间分布均匀性进行评价<sup>[50]</sup>;以复方甘草片为载体,采用 BACRA 方法获取了辅料淀粉的空间分布图,采用直方图方法评价复方甘草片 3 种植物提取物粉末混合均匀性,并建立一种新的均匀性评价方法—像元块标准差法(Standard Deviation of Macropixel Texture, SDMT),比较 SDMT 方法与直方图法的区别,指出 SDMT 优势在于可实现组分分布可视化和提高均匀性评价的灵敏性,说明片剂与片剂之间淀粉分布具有相似性以及淀粉分布的不均匀性<sup>[51]</sup>。此外,以不同产地的甘草为载体,采集近红外成像图,采用降维方法获取二维数据,选取甘草酸为指标成分,采用线性模型(PLS)和非线性模型(LS-SVR),阐明中药低含量特点的高维数据质量<sup>[52]</sup>。

现以文献<sup>[53]</sup>为例(作者声明资料版权属于 Vibrational Spectroscopy),阐明 NIR-CI 作为一门中药关键质量属性快速分析技术的优势。考察银黄混合中间体在不同混合时间和混合力度下(8 个混合中间体)均匀性的变化,可视化三元体系空间分布,直观地说明混合过程中间态动态变化信息。采用 BACRA 方法和特征波长法,构建三元体系空间分布

图,通过构建 RGB 图像,评价混合过程中间态均匀性变化。见图 4。从图 4B1 到图 4B8,可以明显看出随着混合过程的进行,黄芩苷结块面积逐渐减小,混合体系均匀性逐渐增加。同时,采用 ISys 5.0 软件计算黄芩苷分布区域的数目及大小,通过区域数目和大小的变化趋势,进一步评价混合中间态均匀性变化。建立了一种新的混合均匀性评价方法—移动式像元块标准差方法(Moving Block Macropixel Relative Standard Deviation, MBMSTDEV),简单、快速地获取混合过程均匀性变化信息,实现混合过程可视化监控。

以上研究运用 NIR-CI 技术可视化中药混合过程中间态状态信息,有利于实时了解中药制药混合过程的动态变化,保障关键质量属性的稳定性,达到控制产品质量的目的。与传统近红外光谱技术相比,NIR-CI 不仅获取中药体系各组分化学信息,还实现各组分空间位置的可视化。

#### 4 展望

NIR-CI 技术与常规近红外光谱区别之一在于成像技术可提供制剂产品空间分辨信息。该门技术可用于快速分析和评价中药关键质量属性,在中药质量控制领域运用已有初步研究<sup>[50-53]</sup>。然而,选择何种方法精确、可靠地对像元进行分类,获取某组分准确的化学成像图;如何评估并降低高低维数据转

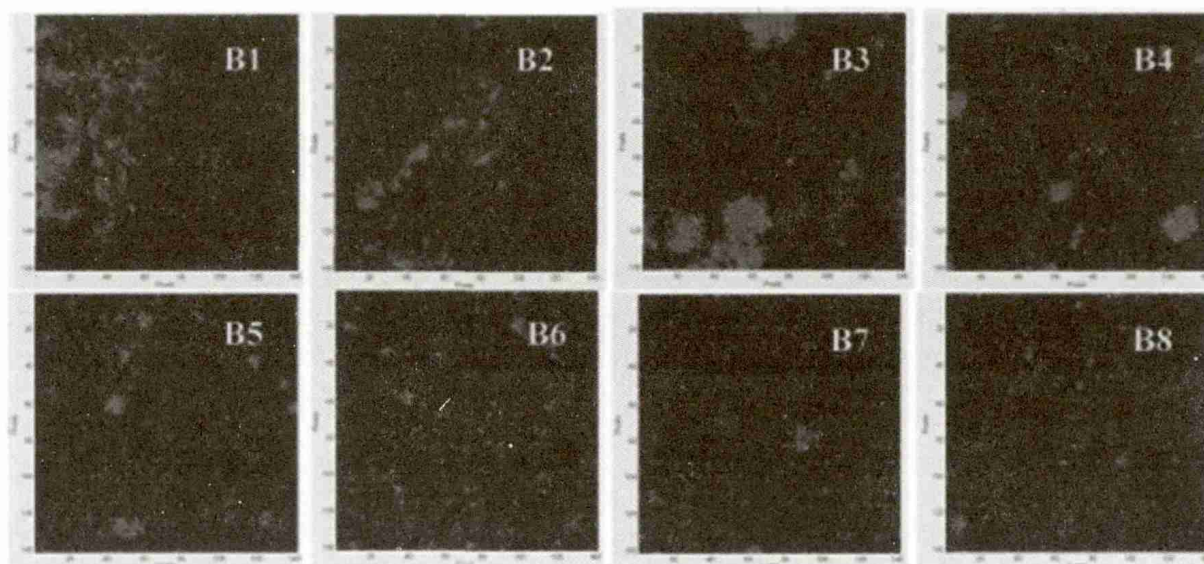


图 4 三元混合体系的 RGB 图像  
注:黄芩苷(灰色),其它组分(黑色)。

换所带来的风险,保证成像数据的可靠性和真实性等,是 NIR-CI 作为中药质量关键属性快速分析技术亟待解决的科学问题。随着计算机处理速度加快,相关硬件设施提升以及化学计量学方法发展,NIR-CI 的速度和准确性会进一步提高。这一新兴技术在药品生产过程监控和质量控制领域的优势和潜力会得到持续激发和认可。

## 5 结语

NIR-CI 作为新兴的中药关键质量属性快速分析技术,结合了光谱和成像技术,属于多信息融合检测技术。近 10 年来,随着 FPA 检测器由军事转向民用、化学计量学和计算机技术快速发展,大大促进 NIR-CI 技术在科研和实际生产中的应用。NIR-CI 可快速、无损获取组分化学和空间信息,具有样品无需处理、操作简单、分析成本低等优点,是美国 FDA 推荐的过程分析技术之一<sup>[41]</sup>。运用 NIR-CI 技术可以快速分析和评价中药关键质量属性,实现中药产品质量理念转变,最终提高中药产品的质量。

## 参考文献

- Hinz D C. Process analytical technologies in the pharmaceutical industry: the FDA's PAT initiative. *Anal Bioanal Chem*, 2006, 384 (5):1036-1042.
- Yu L X. Pharmaceutical quality by design: product and process development, understanding, and control. *Pharm Res*, 2008, 25 (4): 781-791.
- Wu Z, Peng Y, Chen W, et al. NIR spectroscopy as a process analytical technology (PAT) tool for monitoring and understanding of a hydrolysis process. *Bioresour Technol*, 2013, 137:394-399.
- Wu Z, Ma Q, Lin Z, et al. A novel model selection strategy using total error concept. *Talanta*, 2013, 107:248-254.
- Wu Z, Sui C, Xu B, et al. Multivariate detection limits of on-line NIR model for extraction process of chlorogenic acid from *Lonicera japonica*. *J Pharm Biomed Anal*, 2013, 77:16-20.
- Wu Z, Xu B, Du M, et al. Validation of a NIR quantification method for the determination of chlorogenic acid in *Lonicera japonica* solution in ethanol precipitation process. *J Pharm Biomed Anal*, 2012, 62:1-6.
- Wu Z, Du M, Xu B, et al. Absorption characteristics and quantitative contribution of overtones and combination of NIR: Method development and validation. *J Mol Struct*, 2012, 1019:97-102.
- Wu Z, Du M, Sui C, et al. Development and validation of a portable AOTF-NIR measurement method for the determination of Baicalin in Yinhuang oral solution. *2012 International Conference on Biomedical Engineering and Biotechnology*, 2012:1322-1326.
- Wu Z, Du M, Sui C, et al. Development and validation of NIR model using low-concentration calibration range: rapid analysis of *Lonicera japonica* solution in ethanol precipitation process. *Anal Methods*, 2012, 4(4):1084-1088.
- Xu B, Wu Z, Lin Z, et al. NIR analysis for batch process of ethanol precipitation coupled with a new calibration model updating strategy. *Anal Chim Acta*, 2012, 720:22-28.
- Xu B, Lin Z, Shi X, et al. NIR determination of three critical quality attributes in alcohol precipitation process of *Lonicera japonica* with uncertainty analysis. *2012 International Conference on Biomedical Engineering and Biotechnology*, 2012:1566-1571.
- Amigo J M, Ravn C, Gallagher N B, et al. A comparison of a common approach to partial least squares-discriminant analysis and classical least squares in hyperspectral imaging. *Int J Pharm*, 2009, 373(1):179-182.
- 徐冰,史新元,乔延江,等.中药制剂生产工艺设计空间的建立. *中国中药杂志*, 2013, 38(6):924-929.
- Barer R, Cole A R, Thompson H W. Infra-red spectroscopy with the reflecting microscope in physics, chemistry and biology. *Nature*, 1949, 163(4136):198-201.
- Harthcock M A, Atkin S C. Imaging with functional group maps using infrared microspectroscopy. *Appl Spectro*, 1988, 42(3):449-455.
- Lewis E N, Treado P J, Reeder R C, et al. Fourier transform spectroscopic imaging using an infrared focal-plane array detector. *Anal Chem*, 1995, 67(19):3377-3381.
- Gat N. Imaging spectroscopy using tunable filters: a review. *AeroSense 2000. International Society for Optics and Photonics*, 2000:50-64.
- Reich G. Near-infrared spectroscopy and imaging: basic principles and pharmaceutical applications. *Adv Drug Deliv Rev*, 2005, 57(8): 1109-1143.
- 张华斌,张庆中.红外焦平面阵列技术现状和发展趋势. *传感器世界*, 2005, 5:6-10.
- Bakeev K A E. Process analytical technology: spectroscopic tools and implementation strategies for the chemical and pharmaceutical industries. *John Wiley & Sons*, 2010:245-280.
- Ossenkopp K P, Sorenson L, Mazmanian D S. Factor analysis of open-field behavior in the rat (*Rattus norvegicus*): application of the three-way PARAFAC model to a longitudinal data set. *Behav processes*, 1994, 31(2):129-144.
- Andersson C A, Bro R. Improving the speed of multi-way algorithms: Part I. Tucker3. *Chemometr Intell Lab*, 1998, 42(1):93-103.
- Vidal M, Amigo J M. Pre-processing of hyperspectral images. Essential steps before image analysis. *Chemometr Intell Lab Sys*, 2012, 117:138-148.
- ai S. An in-depth analysis of Raman and near-infrared chemical images of common pharmaceutical tablets. *Appl Spectrosc*, 2007, 61(3):239-250.
- Amigo J M, Ravn C, Gallagher N B, et al. A comparison of a common approach to partial least squares-discriminant analysis and

- classical least squares in hyperspectral imaging. *Int J Pharm*, 2009, 373(1):179-182.
- 26 Ravn C, Skibsted E, Bro R. Near-infrared chemical imaging (NIR-CI) on pharmaceutical solid dosage forms—comparing common calibration approaches. *J Pharm Biomed Anal*, 2008, 48(3):554-561.
- 27 Amigo J M, Cruz J, Bautista M, *et al.* Study of pharmaceutical samples by NIR chemical-image and multivariate analysis. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 2008, 27(8):696-713.
- 28 Puchert T, Lochmann D, Menezes J C, *et al.* Near-infrared chemical imaging (NIR-CI) for counterfeit drug identification—a four-stage concept with a novel approach of data processing (Linear Image Signature). *J Pharm Biomed Anal*, 2010, 51(1):138-145.
- 29 Gendrin C, Roggo Y, Collet C. Pharmaceutical applications of vibrational chemical imaging and chemometrics: a review. *J Pharm Biomed Anal*, 2008, 48(3):533-553.
- 30 Cruz J, Bautista M, Amigo J M, *et al.* Nir-chemical imaging study of acetylsalicylic acid in commercial tablets. *Talanta*, 2009, 80(2):473-478.
- 31 Gowen A A, O'Donnell C P, Cullen P J, *et al.* Recent applications of chemical imaging to pharmaceutical process monitoring and quality control. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 69(1):10-22.
- 32 Prats-Montalbán J M, Jerez-Rozo J I, Roma ach R J, *et al.* MIA and NIR Chemical Imaging for pharmaceutical product characterization. *Chemometr Intell Lab Sys*, 2012, 117:240-249.
- 33 Russ J C. The image processing handbook. CRC press, 2010:269-508.
- 34 于天河,郝富春,康为民,等.红外图像增强技术综述.红外与激光工程,2007,36(S2):335-338.
- 35 Cruz J, Blanco M. Content uniformity studies in tablets by NIR-CI. *J Pharm Biomed Anal*, 2011, 56(2):408-412.
- 36 Kulcke A, Gurschler C, Sp'ck G, *et al.* On-line classification of synthetic polymers using near infrared spectral imaging. *J Near Infrared Spectro*, 2003, 11(1):71-81.
- 37 Prieto A, Bellas F, López-Pe a F, *et al.* Integration of spatial information in hyperspectral imaging for real time quality control in an andalusite processing line. Knowledge-Based Intelligent Information and Engineering Systems. *Springer Berlin Heidelberg*, 2006, 4253:292-299.
- 38 Nicola B M, L tze E, Peirs A, *et al.* Non-destructive measurement of bitter pit in apple fruit using NIR hyperspectral imaging. *Postharvest Biol Tec*, 2006, 40(1):1-6.
- 39 李庆利,薛永祺,王建宇,等.基于超光谱图像的舌体分割算法.红外与毫米波学报,2007,26(1):77-80.
- 40 Zheng G, Chen Y, Intes X, *et al.* Contrast-enhanced near-infrared (NIR) optical imaging for subsurface cancer detection. *J Porphy Phthalocya*, 2004, 8(9):1106-1117.
- 41 Ma H, Anderson C A. Optimisation of magnification levels for near infrared chemical imaging of blending of pharmaceutical powders. *J Near Infrared Spectrosc*, 2007, 15(3):137-151.
- 42 Lyon R C, Lester D S, Lewis E N, *et al.* Near-infrared spectral imaging for quality assurance of pharmaceutical products: analysis of tablets to assess powder blend homogeneity. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2002, 3(3):1-15.
- 43 a i S. Chemical imaging of pharmaceutical granules by Raman global illumination and near-infrared mapping platforms. *Anal Chim Acta*, 2008, 611(1):73-79.
- 44 Maurer L, Leuenberger H. Terahertz pulsed imaging and near infrared imaging to monitor the coating process of pharmaceutical tablets. *Int J Pharm*, 2009, 370(1):8-16.
- 45 Ellison C D, Ennis B J, Hamad M L, *et al.* Measuring the distribution of density and tableting force in pharmaceutical tablets by chemical imaging. *J Pharm Biomed Anal*, 2008, 48(1):1-7.
- 46 Dubois J, Wolff J C, Warrack J K, *et al.* NIR chemical imaging for counterfeit pharmaceutical products analysis. *Spectrosc*, 2007, 22(2):40.
- 47 Ropero J, Colon Y, Johnson -Restrepo B, *et al.* Near-infrared chemical imaging slope as a new method to study tablet compaction and tablet relaxation. *Appl Spectrosc*, 2011, 65(4):459-465.
- 48 Hilden L R, Pommier C J, Badawy S I F, *et al.* NIR chemical imaging to guide/support BMS-561389 tablet formulation development. *Int J Pharm*, 2008, 353(1):283-290.
- 49 Cairós C, Amigo J M, Watt R, *et al.* Implementation of enhanced correlation maps in near infrared chemical images: application in pharmaceutical research. *Talanta*, 2009, 79(3):657-664.
- 50 吴志生,陶欧,程伟,等.基于光谱成像技术的乳块消素片活性成分空间分布及均匀性研究.分析化学,2011,39(5):628-634.
- 51 Wu Z, Tao O, Cheng W, *et al.* Visualizing excipient composition and homogeneity of Compound Liquorice Tablets by near-infrared chemical imaging. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2012, 86:631-636.
- 52 吴志生.中药过程分析中 NIR 技术的基本理论和方法研究.北京:北京中医药大学博士学位论文,2012.
- 53 Wu Z, Tao O, Dai X, *et al.* Monitoring of a pharmaceutical blending process using near infrared chemical imaging. *Vib Spectrosc*, 2012, 63:371-379.

## Rapid Assessment of Critical Quality Attributes of Chinese Materia Medica: Visualization Technology of Near Infrared Chemical Imaging

Zhou Luwei<sup>1, 2</sup>, Wu Zhisheng<sup>1, 3</sup>, Shi Xinyuan<sup>1, 2</sup>, Pei Yanling<sup>1, 2</sup>, Qiao Yanjiang<sup>1, 2</sup>

(1. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China;

2. Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine-information Engineering of State Administration of Traditional

[World Science and Technology/Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica] 2573

*Chinese Medicine, Beijing 100102, China;*

*3. State Key Laboratory Breeding Base of Dao-di Herbs, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)*

**Abstract:** Near infrared chemical imaging (NIR-CI) is an emerging technology for rapidly analyzing the critical quality attribute of Chinese materia medica (CMM). It integrates NIR spectroscopy with chemical imaging. In this paper, it provided a systematic introduction to NIR-CI, such as the core part of instrument, the reliability, transformation, analysis and application of high-dimensional data acquisition. In addition, current studies of NIR-CI application in pharmaceutical field were analyzed. Finally, future opportunities and challenges of NIR-CI applications in the quality control of CMM preparation were prospected.

**Keywords:** Near-infrared chemical imaging, process analysis technology, critical quality attributes of Chinese materia medica, visualization, image analysis

(责任编辑:曹新伟 张志华,责任译审:王 晶)