

在线近红外光谱在我国中药研究和生产中应用现状与展望

李 洋, 吴志生*, 潘晓宁, 史新元, 郭明晔, 徐 冰, 乔延江*

北京中医药大学, 国家中医药管理局中药信息工程重点研究室,
北京市中药基础与新药研究重点实验室, 北京 100102

摘 要 中药生产过程具有多单元复杂性特点, 制剂生产的各个环节均会影响中药产品的最终质量, 在线近红外光谱技术具有快速、无损和不污染环境等优势, 能够作为一种快速评价中药生产过程中关键质量属性的分析技术。以院校相关研究为切入点, 系统阐述了在线近红外光谱技术在中药生产过程分析与控制方面的应用, 并结合院校中药生产在线近红外光谱分析平台搭建为例, 以此为依据阐明中药在线近红外光谱分析技术应用的可行性。进而, 从企业应用角度出发, 较为全面的综述了目前国内大多数应用在线近红外光谱技术的中药生产企业的研究成果及其中药产品。按照中药产品的两大剂型(液体制剂与固体制剂)进行分类, 以液体制剂不同生产环节(提取、浓缩及醇沉等)为区分点, 以固体制剂不同成品剂型(片剂、胶囊剂及膏剂等)为区分点, 分别对近 10 年来中药生产过程中在线近红外应用进行系统综述, 阐明中药生产全过程在线近红外技术应用的可靠性, 为中药生产现代化提供有效的技术支撑。

关键词 在线近红外光谱; 关键质量属性; 质量控制; 中药; 生产过程

中图分类号: O657.3 **文献标识码:** A **DOI:** 10.3964/j.issn.1000-0593(2014)10-2632-07

引 言

2004 年美国食品药品监督管理局(food and drug administration, FDA)颁布《PAT 工业指南》, 指南中提出过程分析技术(process analytical technology, PAT), 鼓励制药企业在创新药物开发、生产和质量保证中应用实施^[1]。FDA 认为 PAT 作为一个整体质量系统, 其目的是对原材料、中间体和过程的关键质量属性加以实时监控, 确保最终产品质量。同时, 指南中多次提及在线检测技术的应用, 为我国中药产业的现代化发展提供借鉴及指导意义。

现阶段我国中药产业正处于由传统经验生产向现代化生产过渡过程。现代化中药生产要求生产过程控化、检测实时化、输送管道化、产品均一化等方面协调统一。目前, 国内中药企业采用滞后检验技术, 难以满足全局生产的质量控制要求。必须采用先进的过程分析和控制技术才能保证中药的安全、有效、稳定、均一。

中药制剂生产由多个关键共性环节组成, 如提取、浓缩、醇沉和干燥等。针对中药生产过程共性单元复杂性特点, 近红外光谱成为近十年来瞩目的中药关键质量属性快速

评价技术。其波长范围在 780~2 526 nm(12 500~4 000 cm^{-1})之间, 该区域主要是 C—H, O—H, N—H 和 S—H 等含氢基团振动光谱的倍频及合频吸收。这些吸收谱带信号丰富, 受外界干扰因素较小等, 使得该技术的最大优势是快速、无损、实时及在线分析。因此, 近红外光谱更适合用于生产过程中的在线质量监控。本文系统综述在线近红外光谱技术在中药应用中的研究现状。

1 中药质量在线近红外平台现状

1.1 在线近红外分析平台构成

中药质量在线近红外平台主要由中药生产设备及在线近红外光谱分析系统两部分构成^[2-4]。在线光谱仪系统以光谱仪器为主, 其中以国外在线光谱仪公司为主, 也有部分国产仪器在中药生产在线应用。表 1 为中药生产环节中所应用的一些在线近红外分析仪器。

根据测量的对象差异, 近红外光谱技术有不同形式的光纤测量附件。对于固体测量来说, 有反射光纤探头; 对于液体来说, 有透射探头; 对于悬浊液来说, 有透反射探头等。施朝晟等采用透射探头光纤采集近红外光谱, 构建了丹参提

收稿日期: 2014-05-09, 修订日期: 2014-07-22

基金项目: 国家自然科学基金项目(81303218)和教育部博士点基金项目(20130013120006)资助

作者简介: 李 洋, 1990 年生, 北京中医药大学硕士研究生 e-mail: limingyangsoul@163.com

*通讯联系人 e-mail: yjqiao@263.net; wzs@bucm.edu.cn

Table 1 Different on-line NIR analytical instruments

仪器型号	生产环节
XDS RLA 近红外光谱仪(Foss 公司)	金银花提取过程 ^[5]
Antaris MX FT-NIR(Thermo 公司)	黄芪提取过程 ^[6]
MATRIX-F(Bruker 公司)	血必净注射液提取过程 ^[7]
Luminar3060 近红外光谱分析仪(Brimrose 公司)	黄芪水提液浓缩过程 ^[8]
Antaris 傅里叶变换近红外光谱仪(Thermo 公司)	复方苦参注射液渗漉过程 ^[9] , 红参醇提液浓缩过程 ^[10]
INCE9500MT(北京英贤仪器有限公司)	血府逐瘀口服液提取过程 ^[11]

取过程在线终点监测方法^[12]; 陈晨等利用近红外透反射光谱技术, 对复方苦参注射液渗漉液中多组分含量进行快速分析^[13]。

根据光谱扫描点的不同, 在线近红外光谱采样位置分为在线测量(on-line)、原位测量(in-line)、近线测量(at-line)和无接触测量(non-invasive)。如: 李云霞等采用无接触测量技术检测腰痛宁胶囊粉末的混合均匀度, 确定了混合终点^[14]; 金叶等采用旁路在线测量方式, 以近红外透射法, 建立了血必净注射液提取过程各质控指标的快速定量模型, 并进行提取终点判断, 实现了提取过程的在线检测^[7]。

凭借多通道测量附件, 在线近红外光谱分析系统可以对多种样品同时进行测量。目前已有成熟的多通道测量近红外分析仪器, 如 Thermo 公司的 Antaris MX FT-NIR 过程分析仪、Antaris EX FT-NIR 过程分析仪以及 Foss 公司的 Process Analytics NIR 过程分析仪等。

同时, 在线近红外分析技术通过与控制系统建立数据通讯, 可以使分析仪器与操作人员远离生产现场, 并且实时向控制系统反馈近红外分析仪器信息以及生产设备的内部信息, 如分析仪器状态参数、模型报警与预处理参数, 生产过程的压力、搅拌浆转速与冷凝水温度等^[15]; 国内已有在线近红外分析仪器与通讯技术结合的应用实例^[16], 实现了中药提取关键生产过程的在线分析与智能监控, 对中药现代化生产具有借鉴意义。

1.2 中药科研院校在线近红外分析平台应用

科研院校在线近红外方面研究是以基础理论、方法学、模型优化和平台建设为重点, 逐渐靠拢实际应用。如浙江大学在线近红外研究团队, 以中药提取质控的盲点出发, 结合过程控制技术, 对中药生产全程产品质量指标在线检测, 并且已经完成了山西振东复方苦参注射液、上海凯宝痰热清注射液和正大青春宝丹参注射液等生产过程快速质量评价^[17, 18]; 清华大学罗国安团队建立在线近红外光谱分析平台, 完成了吉林敖东安神补脑口服液, 河北神威清开灵注射液的过程的快速分析等^[19, 20]。

由于上述技术保护, 未对其近红外平台做过多描述。笔者以所在院校近红外分析平台进行描述: 在线近红外分析平台由预处理系统、在线近红外分析仪和数据分析系统组成。针对中药生产的特点, 采用旁路方式。对于透明和半透明液体, 采取透射或透反射方式, 采集光谱, 通过光纤流通池对中药生产中的药液进行测量(图 4)。

在线近红外光谱实时采集应切合当时生产状态, 如不对原始药液进行相应预处理, 会影响光谱采集的准确性。隋丞琳考察了不同粒径药渣对光谱采集的影响^[21], 为预处理系统的过滤器选择提供依据; 彭严芳考察了温度对近红外光谱采集的影响^[22], 揭示旁路采样温控设备的必要性。同时, 液体气泡、流速和药渣等进入光路会产生散射现象^[23], 光程亦对近红外光谱采集产生影响^[24]。

因此, 在对样品采集光谱之前, 需要在旁路安装预处理系统。预处理系统是对旁路中的药液进行相应的处理, 达到采集近红外光谱质量较优条件。预处理系统还可以通过添加相应附件的形式对旁路管道内液体的温度、压力和流动状态进行相应调整, 达到采集光谱的最佳条件(图 1, 表 2)。



Fig 1 Platform of on-line NIR

1: pneumatic pumps; 2: filter; 3: electronic temperature screen; 4: flow cell; 5: flange check valve; 6: fiber; 7: analyzer; 8: PC; 9: extracting tank

Table 2 Pretreatment system

调节装置	作用
气动喷射泵	噪音低, 抽送中高度流体, 不向外泄露介质
在线过滤器	防止药渣、泥土等堵塞旁路管道, 影响光谱采集
电子温度显示器	实时显示流通池内样品的温度, 具有时效性
流动池及其光纤	可实现远距离的现场测量, 多通道同时测量
法兰式单向阀	维持药液流动稳定, 使流速处于稳定均一状态
反冲阀	防止药渣、泥土等堵塞旁路管道, 以反冲形式将障碍物冲出, 易于旁路清洗

1.3 中药企业在线近红外分析平台应用

与科研院校研究重点不同,企业在线近红外应用以经济效益作为导向。针对中药材润药过程,南京海昌中药集团有限公司在多功能润药机的基础上,搭建近红外监测系统,在线监控药物润软过程,对药材润软终点进行快速判断,不仅缩短了时间,而且节约生产能源成本,亦在很大程度上避免了药材在润软过程中有效成分的流失^[25]。

针对中药提取过程,天津天士力现代中药资源有限公司建立了白芍提取过程中芍药苷含量在线 NIR 检测平台,该平台具有操作快速、简便,克服现有的中药生产水平很少考虑到提取过程中的有效成分含量变化问题,为中药提取过程在线监测提供了一个新的方向^[26]。

针对中药水沉过程,苏州泽达兴邦医药科技有限公司针对水沉过程现有技术存在的缺陷,将近红外光谱系统搭建在中药水沉过程中,实时采集的近红外光谱,实现对水沉过程有效成分含量变化的在线实时检测^[27]。

针对中药生产后期纯化过程,温州浙康制药装备科技有限公司建立中药大孔树脂吸附和洗脱过程药液有效成分含量与近红外光谱之间的定量模型,并将模型用于待测样品的含量预测,实现了大孔树脂吸附和洗脱过程有效成分含量的快速定量,从而实现吸附过程泄漏点和终点以及洗脱过程起点与终点的快速判断,使整个大孔树脂分离纯化过程中操作更加合理^[28]。

针对中药粉末混合过程,承德颈复康药业集团有限公司采用近红外光谱分析仪在线检测中药药粉二维混合过程,根据光谱差异来判定混料是否均匀,从而控制其混合均匀度,为在线近红外在中药粉末混合过程的成功应用提供了依据^[29]。

针对中药注射剂,常熟雷允上制药有限公司利用近红外光谱快速在线检测苦黄注射剂有效成分含量,通过采集苦黄注射剂的近红外吸收光谱,将高效液相方法获得有效成分含量数据同近红外光谱关联,对该注射剂有效成分快速在线检

测^[30]。

此外,还有诸多企业与科研高校合作应用在线近红外光谱技术于生产过程中,如山东绿叶制药有限公司、山东东阿阿胶股份有限公司和北京同仁堂等通过与高校产学研合作,将在线近红外光谱技术应用到中药生产过程中,实时理解生产过程质量信息,有效避免生产损失,为其他中药生产企业提供了示范。同时,对于中药的衍生品来说,在线近红外亦有应用。如劲牌有限公司将近红外应用于中药保健酒的生产过程中,对中药保健酒生产过程中总黄酮和总皂苷的近红外光谱快速无损在线监测,实现对整个生产过程的质量可控,为中药保健酒的质量监控提供一种新的模式^[31]。

在线近红外光谱分析技术已经在企业中生产的大部分单元应用实施,并发挥着相应的作用,为中药生产现代化提供了借鉴意义。

2 中药质量在线近红外技术应用现状

人用药品注册技术要求国际协调会 Q8^[32]中提出关键质量属性、关键工艺参数和质量源于设计概念,其应用到中药领域上即对中药生产的原料、中间体、理化性质(关键质量属性范畴)和生产参数(关键工艺参数范畴)加以控制,对生产过程实现在线分析与控制。将在线近红外光谱分析检测技术应用于中药生产领域的实例,按照制剂类型不同分别系统的进行综述。

2.1 中药液体制剂过程在线近红外应用现状

目前,在中药液体制剂方面,在线近红外光谱技术主要集中在生产过程中提取、浓缩、醇沉和纯化等共性环节,且对单味药材逐渐转变为复方多味药材配伍的生产过程在线检测。表 3 为在线近红外检测技术液体制剂应用综述,最终预示着在线检测技术由模拟生产正在向实际生产转变,由基础逐步向应用过渡。

Table 3 Application of on-line NIR in the liquid formulations of traditional Chinese medicine

环节	作者	工艺过程	关键质量属性
提取	刘全等 ^[33]	三七渗漉提取过程	三七总皂苷、人参皂苷 Rg1, Rb1 和 Rd
	耿焱等 ^[34]	大黄醇提过程	大黄素
	倪力军等 ^[35]	丹参水提过程	丹酚酸 B、丹参酮 II A
	李文龙等 ^[6]	黄芪提取过程	黄芪总皂苷等
	施朝晟等 ^[12]	丹参提取过程终点判断	丹参素
	张爱军等 ^[36]	丹参产业化提取过程	丹酚酸 B
	隋丞琳等 ^[37]	金银花水提取过程	绿原酸
	张延莹等 ^[38]	白芍醇提过程	芍药苷
	郭正飞等 ^[39]	四种中药提取过程	未标注
	贾建忠等 ^[40]	秦艽提取过程	龙胆苦苷
	吴永江等 ^[41]	白芍醇提过程	芍药苷、含固量、苯甲酸
	申永祥等 ^[11]	血府逐瘀口服液提取过程	羟基红花素-A、甘草酸铵
	肖雪等 ^[42]	清开灵注射液提取过程	绿原酸、断马钱子酸和木犀草酸
	金叶等 ^[7]	血必净注射液提取过程	阿魏酸、含固量
	刘岩等 ^[9]	复方丹参提取过程	丹参素, 丹酚酸 B
	李文龙等 ^[17]	痰热清注射液提取过程	绿原酸, 咖啡酸, 木犀草苷、黄芩苷和熊去氧胆酸等

续表 3

浓缩	李文龙等 ^[18]	丹参注射液提取过程	丹参素
	黄红霞等 ^[43]	丹红注射液提取过程轨迹	未标注
	刘爽悦等 ^[44]	丹红注射液提取过程	迷迭香酸、丹酚酸 B、紫草酸、羟基红花黄色素 A
	瞿海斌等 ^[10]	红参醇提浓缩过程	乙醇浓度、总皂苷
	邹振民等 ^[45]	黄芪提取浓缩过程	浓缩液密度、黄芪甲苷
醇沉	蔡绍松等 ^[8]	黄芪水提液浓缩过程	密度, 黄芪甲苷
	金叶等 ^[23]	丹红注射液醇沉过程	含固量、丹参素分离
纯化	陈晨等 ^[13]	复方苦参注射液渗漉过程	氧化槐果碱、氧化苦参碱
	蒋雪等 ^[46]	重楼总皂苷分离纯化过程	重楼皂苷
	刘梓等 ^[47]	积雪草大孔树脂分离纯化	羟基积雪草苷、积雪草苷
	杨辉华等 ^[48]	丹参多酚酸盐柱层析过程	丹酚酸 B

2.2 中药固体制剂过程在线近红外应用现状

同样, 对于中药固体制剂, 在线近红外光谱分析技术亦有应用。由于固体制剂同液体制剂生产之间存在共同环节,

如原药材的提取、浓缩、醇沉及纯化等环节, 为与其区分, 以固体制剂类型不同, 综述如下(表 4)。

Table 4 Application of on-line NIR in the solid formulations of traditional Chinese medicine

类型	作者	工艺过程	关键质量属性
片剂	万文标等 ^[49]	银杏叶分散片半成品制备过程	水分, 总黄酮醇苷和萜类内酯
胶囊剂	屈战果等 ^[50]	女金胶囊提取浓缩过程	黄芩苷
	耿焱等 ^[51]	川红活血胶囊提取过程	芍药苷
膏剂	姜博海等 ^[52]	伤疔膏制备过程	黄芩苷
丸剂	胡浩武等 ^[53]	浓缩六味地黄丸提取浓缩过程	丹皮酚和马钱苷
	金叶等 ^[54]	众生丸粉末混合过程	黄芩苷
	石猛等 ^[55]	消渴丸浓缩过程	葛根素
	章顺楠等 ^[56]	复方丹参滴丸料液过程	丹参素、原儿茶醛

相比于液体制剂, 在线近红外光谱分析技术应用到固体制剂生产过程较少, 且主要集中在其共性提取环节, 对于固体制剂特有环节, 仅有少数应用, 如凭借可拆卸式近红外仪器在线监测物料的混合环节^[57], 对于其他环节在线监测, 仍是近红外光谱分析技术应用难点和热点。

3 结语与展望

随着生产过程对先进控制的要求不断提高, 在线近红外分析已经广泛地进入企业生产的各个环节^[57]。作为一种快速评价中药生产过程中关键工艺参数的工具, 应用到中药的提取、浓缩、醇沉、物料混合、制粒、包衣和滴丸等多个环节, 且已取得诸多成效, 得到国内外同行认可。

但是, 针对中药生产领域, 在线近红外光谱技术存在其局限性。作为一种间接分析技术, 由于对所建模型依赖性较高, 生产批次间的差异, 生产时间不同均会影响模型的可靠性, 模型更新以及不同近红外仪器之间的模型传递仍是需要解决的问题之一。

同时, 中药成分复杂, 中药的原材料极易受产地、供应商的不同而发生变化, 另外在生产过程中, 其有效成分的析出、加工乃至应用成药品需要多个环节环环相扣完成, 在线近红外分析技术只是其中的一种检测工具, 实现中药生产现代化这一目标, 不能仅仅依靠在线近红外这一分析技术。充分发挥其快速、无损和实时检测优点需要借助先进的过程控制手段以及其他辅助检测装置等, 通过技术与手段相互结合, 真正的实现在线过程控制与分析。在生产过程中, 提高在线近红外技术水平同时, 要重视过程自动化控制策略。如在中药提取过程中, 提取液的黏度等问题会污染光纤探头, 通过在线自动清洗装置能够很好的解决这个问题, 保证生产过程连续性。美、欧、澳、日等国家在食品、石油、烟草和西药生产等领域, 已成功实现几者结合, 节约了生产成本, 提高了生产效率, 在中药生产领域值得借鉴。

只有解决上述问题, 在线近红外光谱分析技术才能有希望于推动中药生产的现代化进程, 为中药生产过程中关键属性的快速评价提供有力的支撑。

References

- [1] U. S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry PAT-A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing and Quality Assurance. New Hampshire Avenue: FDA, 2004.
- [2] YUAN Hong-fu, LU Wan-zhen(袁洪福, 陆婉珍). Modern Scientific Instruments(现代科学仪器), 1998, 5(6): 6.

- [3] FENG Xin-hu, SHI Yong-gang(冯新沪, 史永刚). Near Infrared Spectroscopy and Its Application in the Analysis of Petroleum Products (近红外光谱及其在石油产品分析中的应用). Beijing: China Petrochemical Press(北京: 中国石化出版社), 2002.
- [4] CHU Xiao-li, YUAN Hong-fu, LU Wan-zhen(褚小立, 袁洪福, 陆婉珍). Modern Scientific Instruments(现代科学仪器), 2004, 2: 3.
- [5] WU Z S, SUI C L, XU B, et al. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2013, 77: 16.
- [6] LI Wen-long, QU Hai-bin(李文龙, 瞿海斌). Chinese Traditional and Herbal Drugs(中草药), 2012, 43(8): 1531.
- [7] JIN Ye, DING Hai-ying, WU Yong-jiang, et al(金 叶, 丁海樱, 吴永江, 等). Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis(药物分析杂志), 2012, 32(7): 1214.
- [8] CAI Shao-song, WU Wei-hong, WANG Ning, et al(蔡绍松, 武卫红, 王 宁, 等). Chinese Journal of Pharmaceuticals(中国医药工业杂志), 2008, 39(7): 527.
- [9] LIU Yan, ZHANG Yan-ying, ZHANG Ai-jun, et al(刘 岩, 张延莹, 张爱军, 等). Chinese Traditional and Herbal Drugs(中草药), 2009, 40(3): 383.
- [10] QU Hai-bin, LI Bin, LIU Xue-song, et al(瞿海斌, 李 斌, 刘雪松, 等). Chinese Pharmaceutical Journal(中国药理学杂志), 2005, 40(24): 1897.
- [11] SHEN Yong-xiang, YANG Hui-hua, QIN Feng, et al(申永祥, 杨辉华, 覃 锋, 等). Chinese Traditional Patent Medicine(中成药), 2010, 32(5): 831.
- [12] SHI Chao-sheng, LIU Xue-song, CHEN Yong, et al(施朝晟, 刘雪松, 陈 勇, 等). Chinese Pharmaceutical Journal(中国药理学杂志), 2006, 12(12): 69.
- [13] CHEN Chen, LI Wen-long, QU Hai-bin, et al(陈 晨, 李文龙, 瞿海斌, 等). Chinese Traditional and Herbal Drugs(中草药), 2013, 44(1): 47.
- [14] LI Yun-xia, GUO Yan-ling, LIU Xi(李云霞, 郭艳玲, 刘 玺). Drugs & Clinic(现代药物临床), 2012, 27(4): 374.
- [15] YUAN Hong-fu(袁洪福). The Collection of the 3rd International Forum for China On-Line Analytical Instrument Application and Development Expo(第三届中国在线分析仪器应用及其发展国际论坛论文集), 2010.
- [16] QIN Bing-da, LI Ling-qiao, LUO Guo-an, et al(覃炳达, 李灵巧, 罗国安, 等). Modern Computer(现代计算机), 2011, 4: 68.
- [17] LI W L, Xing L H, Fang L M, et al. Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2010, 53: 350.
- [18] LI W L, QU H B. Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2010, 52(4): 425.
- [19] YANG Hui-hua, WANG Yong, WU Yun-ming, et al(杨辉华, 王 勇, 吴云鸣, 等). Chinese Traditional Patent Medicine(中成药), 2008, 30(3): 409.
- [20] QIN Feng, YANG Hui-hua, LÜ Lin-ang, et al(覃 锋, 杨辉华, 吕琳昂, 等). Chinese Traditional Patent Medicine(中成药), 2008, 30(10): 1465.
- [21] SUI Cheng-lin, LIN Zhao-zhou, WU Zhi-sheng, et al(隋丞琳, 林兆洲, 吴志生, 等). Chinese J. of Analytical Chemistry(分析化学), 2013, 41(12): 1899.
- [22] PENG Yan-fang, SHI Xin-yuan, PEI Yan-ling, et al(彭严芳, 史新元, 裴艳玲, 等). Conference Proceedings of The International Process Analytics and Control Congress(2013 中国国际过程分析与控制会议论文集), 2013.
- [23] Jin Y, Wu Z Z, Liu X S, et al. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2013, 77: 32.
- [24] DU Min, WU Zhi-sheng, LIN Zhao-zhou, et al(杜 敏, 吴志生, 林兆洲, 等). Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis(药物分析杂志), 2012, 32(10): 1796.
- [25] Nanjing Haichang Chinese Medicine Co., Ltd. (南京海昌中药集团有限公司). China Patent(中国专利), CN203389100U, 2014.
- [26] Tianjin Tasky Modern TCM Resources Co., Ltd. (天津天士力现代中药资源有限公司). China Patent(中国专利), CN102058682B, 2014.
- [27] Suzhou Zedaxingbang Pharmaceutical Co., Ltd. (苏州泽达兴邦医药科技有限公司). China Patent(中国专利), CN203203923U, 2013.
- [28] Zhejiang University, Wenzhou Zhekang Pharmaceutical Equipment Co., Ltd. (温州浙康制药装备科技有限公司). China Patent(中国专利), CN101984343B, 2013.
- [29] Chengde Jingfukang Pharmaceutical Co., Ltd. (承德颈复康药业集团有限公司). China Patent(中国专利), CN101832921A, 2010.
- [30] Changshu Leiyunshang Pharmaceutical Co., Ltd. (常熟雷允上制药有限公司). China Patent(中国专利), CN101078685A, 2007.
- [31] Jing brand Co., Ltd. (劲牌有限公司). China Patent(中国专利), CN101655453B, 2011.
- [32] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use(ICH). ICH Q8 (R2): Pharmaceutical Development. Geneva: ICH, 2009.
- [33] LIU Quan, QU Hai-bin, CHENG Yi-yu(刘 全, 瞿海斌, 程翼宇). Journal of Chemical Industry and Engineering(化工学报), 2003, 54: 1586.
- [34] GENG Zhao, HU Hao-wu, LI Sheng-hua, et al(耿 焰, 胡浩武, 李胜华, 等). Applied Chemical Industry(应用化工), 2011, 40(5): 900.
- [35] NI Li-jun, SHI Xiao-hao, GAO Xiu-jiao, et al(倪力军, 史晓浩, 高秀蛟, 等). Chinese Pharmaceutical Journal(中国药理学杂志), 2004, 39(8): 628.
- [36] ZHANG Ai-jun, DAI Ning, ZHAO Guo-lei, et al(张爱军, 戴 宁, 赵国磊, 等). Chinese Traditional and Herbal Drugs(中草药), 2010,

- 41(2): 238.
- [37] Sui C L, Wu Z S, Peng Y F, et al. International Journal of On-Line Engineering, 2003, 44.
- [38] ZHANG Yan-ying, ZHANG Jin-wei, LIU Yan(张延莹, 张金巍, 刘 岩). Chinese Journal of Pharmaceuticals(中国医药工业杂志), 2010, 41(9): 662.
- [39] GUO Zheng-fei, DAI Lian-kui(郭正飞, 戴连奎). Chinese Journal of Spectroscopy Laboratory(光谱实验室), 2013, 30(5): 2418.
- [40] JIA Jian-zhong, WU Chun-yan, LI Xiao-an(贾建忠, 吴春燕, 李小安). Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis(药物分析杂志), 2013, 33(9): 1567.
- [41] Wu Y J, Jin Y, Li Y R, et al. Vibrational Spectroscopy, 2012, 58: 109.
- [42] Xiao X, Ma J F, Ge F H, et al. World Scientific, 2014, 7(4): 13500631.
- [43] HUANG Hong-xia, LI Wen-long, QU Hai-bin, et al(黄红霞, 李文龙, 瞿海滨, 等). China Journal of Chinese Materia Medica(中国中药杂志), 2013, 38(11): 1663.
- [44] LIU Shuang-yue, LI Wen-long, QU Hai-bin, et al(刘爽悦, 李文龙, 瞿海斌, 等). China Journal of Chinese Materia Medica(中国中药杂志), 2013, 38(11): 1657.
- [45] ZOU Zhen-min, DONG Hai-ping, XU Xiang-feng, et al(邹振民, 董海平, 许详峰, 等). The Collection of the 4th International Forum for China On-Line Analytical Instrument Application and Development Expo(第四届中国在线分析仪器应用及发展国际论坛论文集), 2011.
- [46] JIANG Xue, ZHANG Jing-shuo, QIU Min, et al(蒋 雪, 张经硕, 邱 敏, 等). Chinese Journal of Analytical Chemistry(分析化学), 2006, 34(9): 171.
- [47] LIU Hua, YE Xiao-lan, YANG Guang, et al(刘 桦, 叶晓岚, 杨 光, 等). Spectroscopy and Spectral Analysis(光谱学与光谱分析), 2013, 33(1): 98.
- [48] YANG Hui-hua, WANG Yong, WU Yun-ming, et al(杨辉华, 王 勇, 吴云鸣, 等). Chinese Traditional Patent Medicine(中成药), 2008, 30(3): 409.
- [49] WAN Wen-biao, JIANG Hong, SHEN Jia-te, et al(万文标, 姜 红, 沈佳特, 等). Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis(药物分析杂志), 2013, 33(1): 63.
- [50] QU Zhan-guo, GENG Zhao, HU Hao-wu, et al(屈战果, 耿 焰, 胡浩武, 等). Lishenzhen Medicine and Materia Medica Research(时珍国医国药), 2012, 23(10): 2555.
- [51] GENG Zhao, HU Hao-wu, LI Sheng-hua, et al(耿 焰, 胡浩武, 李胜华, 等). China Pharmaceuticals(中国药业), 2012, 21(11): 14.
- [52] JIANG Bo-hai, WANG Qing, WANG Shi-sheng, et al(蒋博海, 汪 晴, 王世盛, 等). Spectroscopy and Spectral Analysis(光谱学与光谱分析), 2013, 33(1): 74.
- [53] HU Hao-wu, GENG Zhao, WANG Mu-lan, et al(胡浩武, 耿 焰, 王木兰, 等). Lishenzhen Medicine and Materia Medica Research(时珍国医国药), 2012, 23(2): 398.
- [54] JIN Ye, YANG Kai, CHEN Mu-zhou, et al(金 叶, 杨 凯, 陈木洲, 等). China Journal of Chinese Materia Medica(中国中药杂志), 2011, 36(21): 2963.
- [55] SHI Meng, GENG Chun-xian, YE Bin, et al(石 猛, 耿春贤, 叶 彬, 等). Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae(中国实验方剂学杂志), 2011, 17(11): 48.
- [56] ZHANG Shun-nan, YANG Hai-lei, LIU Zhan-qiang, et al(章顺楠, 杨海雷, 刘占强, 等). Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis(药物分析杂志), 2009, 29(2): 192.
- [57] DING Hai-ying, JIN Ye, LIU Xue-song, et al(丁海樱, 金 叶, 刘雪松, 等). Chinese Pharmaceutical Journal(中国药理学杂志), 2013, 48(14): 1151.

Applications and Prospects of On-Line Near Infrared Spectroscopy Technology in Manufacturing of Chinese Materia Medica

LI Yang, WU Zhi-sheng*, PAN Xiao-ning, SHI Xin-yuan, GUO Ming-ye, XU Bing, QIAO Yan-jiang*

Beijing University of Chinese Medicine, Pharmaceutical Engineering and New Drug Development of TCM of Ministry of Education, Key Laboratory of TCM-information Engineering of State Administration of TCM, Beijing Key Laboratory for Basic and Development Research on Chinese Medicine, Beijing 100102, China

Abstract The quality of Chinese materia medica (CMM) is affected by every process in CMM manufacturing. According to multi-unit complex features in the production of CMM, on-line near infrared spectroscopy (NIR) is used as an evaluating technology with its rapid, non-destructive and non-pollution etc. advantages. With the research in institutions, the on-line NIR applied in process analysis and control of CMM was described systematically, and the on-line NIR platform building was used as an example to clarify the feasibility of on-line NIR technology in CMM manufacturing process. Then, from the point of application by pharmaceutical companies, the current on-line NIR research on CMM and its production in pharmaceutical companies was relatively comprehensively summarized. Meanwhile, the types of CMM productions were classified in accordance with two formulations (liquid and solid dosage formulations). The different production processes (extraction, concentration and alcohol precipitation, etc.) were used as liquid formulation diacritical points; the different types (tablets, capsules and plasters, etc.) were used as solid dosage formulation diacritical points, and the reliability of on-line NIR used in the whole process in CMM production was proved in according to the summary of literatures in recent 10 years, which could support the modernization of CMM production.

Keywords On-line NIR; Critical quality attributes; Quality control; Chinese materia medica; Production process

(Received May 9, 2014; accepted Jul. 22, 2014)

* Corresponding author