

在线近红外光谱用于制药工业中的研究进展

李彬^{1*}, 李俏², 戴斯斯¹, 黄冯珏³, 赵颖茵⁴, 金一宝^{1#}

¹深圳市药品检验研究院(深圳市医疗器械检测中心), 广东 深圳

²华测检测认证集团股份有限公司, 广东 深圳

³嘉应学院医学院, 广东 梅州

⁴广东医科大学药学院, 广东 东莞

收稿日期: 2025年9月29日; 录用日期: 2025年10月26日; 发布日期: 2025年11月3日

摘要

在线近红外光谱(NIRS)技术是一种简便、快速、无损的分析方法, 基于分子振动的倍频与合频吸收, 对含氢官能团具有较高灵敏度。结合化学计量学技术, NIRS能够实现复杂体系的定性定量分析, 并可无缝集成于工业现场, 实现原辅料检测、生产过程监测及制剂质量控制的实时化与自动化。本文简述了NIRS技术的原理与特点, 综述其在中药与化学药制药过程中的典型应用, 包括原药材真伪鉴别、处方一致性评价、发酵与提取过程监控、物料混合均匀度判定、水分含量控制及压片与包衣工艺优化等。NIRS在提升制药过程关键工艺参数监控效率、保障药品质量方面展现了显著优势。尽管该技术仍存在建模成本高、专属性不足等挑战, 但在连续制造与智能化制药的发展趋势下, 尤其在中药现代化和生物制药领域, 具有广阔的应用前景与研究价值。

关键词

在线近红外光谱, 制药工业, 化学计量学, 过程分析技术, 质量控制

Research Progress on the Application of On-Line Near-Infrared Spectroscopy in the Pharmaceutical Industry

Bin Li^{1*}, Qiao Li², Sisi Dai¹, Fengjue Huang³, Yingyin Zhao⁴, Yibao Jin^{1#}

¹Shenzhen Institute for Drug Control (Shenzhen Testing Center of Medical Devices), Shenzhen Guangdong

²Centre Testing International Group Co., Ltd., Shenzhen Guangdong

³Medical College of Jiaying University, Meizhou Guangdong

⁴School of Pharmacy, Guangdong Medical University, Dongguan Guangdong

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 李彬, 李俏, 戴斯斯, 黄冯珏, 赵颖茵, 金一宝. 在线近红外光谱用于制药工业中的研究进展[J]. 药物资讯, 2025, 14(6): 388-395. DOI: 10.12677/pi.2025.146044

Abstract

On-line near-infrared spectroscopy (NIRS) is a rapid, non-destructive analytical technique based on the overtone and combination absorption of molecular vibrations, showing high sensitivity to hydrogen-containing functional groups. When integrated with chemometric methods, NIRS enables qualitative and quantitative analysis of complex systems and can be seamlessly applied to industrial settings, achieving real-time and automated monitoring of raw materials, manufacturing processes, and product quality. This paper outlines the principles and features of NIRS, and reviews its representative applications in both traditional Chinese medicine (TCM) and chemical drug manufacturing processes, including authenticity identification of raw medicinal materials, evaluation of formulation consistency, monitoring of fermentation and extraction processes, determination of blending uniformity, moisture control during granulation, and optimization of tableting and coating processes. NIRS has demonstrated significant advantages in improving the monitoring of critical process parameters and ensuring pharmaceutical quality. Although challenges such as high modeling costs and limited specificity remain, NIRS shows broad application prospects under the trends of continuous manufacturing and intelligent pharmaceutical production, particularly in the modernization of TCM and quality assurance in biopharmaceuticals.

Keywords

On-Line Near-Infrared Spectroscopy, Pharmaceutical Industry, Chemometrics, Process Analytical Technology, Quality Control

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

在线近红外光谱(near-infrared spectroscopy, NIRS)技术是一种简便、快速、无损的检测手段,在药学领域得到了广泛的应用。在线 NIRS 分析技术是将实验室离线 NIRS 采集分析技术与工业化现场实时检测系统相结合的产物[1]。自从进入 20 世纪 90 年代,计算机技术、光学技术、现代仪器分析技术,特别是化学计量学的飞速发展,成功地解决了 NIRS 信息提取和背景干扰问题,使得 NIRS 技术的潜力充分展现,并广泛应用于石油化工、农业、医药、环境保护等各个领域[2]。药品质量与生产过程中的每个环节密切相关。制药过程关键工艺的监测、控制对于保证药品质量至关重要。NIRS 分析技术已广泛应用于指导工业,在药物生产的在线检测方面显示了巨大的优势。

2. NIRS 技术概述

2.1. NIRS 原理

近红外光(Near Infrared, NIR)于 1800 年,由英国天文学家 William Herschel 发现[3],经 Maxwell 在理论上证明的介于可见光和中红外光之间的电磁波谱。美国材料检测协会将其波长范围定义为 780~2526 nm (波数范围在 12820~3959 cm^{-1}) [4]。NIRS 的产生和属性取决分子振动的非谐性,其使分子振动从基态向高能级跃迁。非谐性最高的化学键一般是含有氢原子的化学键(C-H, O-H, N-H, S-H)。因此,与这些

官能团有关的吸收谱带在 NIRS 区域中占主导地位。

NIRS 光谱信息来自分子内部振动的倍数和合频,兼备可见光光谱信息信号与红外光谱分析丰富这两方面的优点,携带绝大多数有机物组成和分子结构的丰富信息,不同基团和同一基团处于不同化学环境所吸收的波长有明显差异,可作为获取、辨别组成或性质信息的有效载体[5],实现对样品组分的定性定量分析。

2.2. NIRS 技术特点

NIRS 技术在短时间内取得如此迅猛的发展,与该技术所带来的诸多优点密不可分:作为一种高效、快速。分析方法, NIRS 可用于样品定性,也可用于定量分析。检测过程中样品一般无需预处理,同一样品可重复测定,可同时测定样品的多个组成,不使用化学试剂,不污染环境,且可立即获得分析结果。近红外仪器自动化程度高,操作者无需太高的操作技能,结合光导纤维的应用, NIRS 已扩展到过程分析并可实现远程分析[5]。和其他分析技术一样, NIRS 同样存在局限性,例如:专一性差,须通过化学计量学技术来提取相关信息,才能实现对待测样品的分析。建模时需要大量样品,按分析指标的不同,要求建模样品的性质覆盖范围足够宽,且尽可能分布均匀。且因建立准确的校正模型需花费大量人力物力财力,不适合痕量分析及分散性样品的分析[6]。而在制药工业中,伴随着批量化生产,通过 NIRS 检测随即产生大量的数据可用于建模,从而实现在制药过程各个环节中的质量检测。

3. NIRS 在制药工业中的应用

3.1. 原辅料的检测

对药品生产的原辅料进行严格地质量控制是确保药品质量的重要前提。传统的质量控制方法是从生产车间中对原辅料进行取样,送检到分析中心或化验室,按标准方法检验后作出评价,然后再反馈到生产车间,难以实现及时控制质量的目的。现代的近红外分析方法可以克服这些局限性,通过光导纤维将传感探头与 NIR 分析仪相连,可以在原料进入生产车间时,时时或立即检测原辅料的质量,真正实现了严格的质量控制,达到及时、快速分析的目的[7]。

Blanco 等[8]-[10]在建立原料鉴别光谱库方面作了系统的工作,提出了建立药物原料识别近红外光谱库的步骤和策略,光谱库中化合物的数目可根据需要进行扩容。对于用光谱库难以细分的相似物,提出建立层叠子库的设想,即采用马氏距离或者残余方差法作进一步识别,实验证明其分类和判别效果良好。近年来我国一些学者也在这方面的做了很多研究,李军等[11]对国内硫酸氯吡格列雷原料的晶型进行考查,通过同时使用差示扫描量热法(DSC)、热重分析法(TG)、中红外和近红外光谱法及 X 射线衍射法进行分析证实国内厂家生产的硫酸氯吡格列雷原料存在晶型不一致的现象,而在上述方法中,以 NIR 法最为简便易行。

在中成药生产中,原药材的好坏直接关系到最终药效的发挥,对中药制药所需原药材进行优选,过滤掉假冒伪劣品,从源头上保证药材的最佳品质,为成药的最终质量提供最基本的保证,运用 NIRS 技术可以实现对原药材的快速筛选[2]。在丹参药材整体质量评价中,瞿海斌等以 10 批基地药材作为标准样品集,选取全光谱范围($9879.54\sim 4119.21\text{ cm}^{-1}$)进行建模建立相似度匹配模型,并用于计算 52 批药材的相似度,结果显示,不仅能反映各批次丹参药材与基地丹参药材的质量差别,还能准确区分基地药材和其他产地药材[12]。同样,利用 NIRS 技术,也实现对三七[13]、阿胶[14]、黄柏药材的真伪鉴别[15]。利用 NIRS 结合化学模式识别统计学算法,建立的模式识别模型及回归方法,PLS 回归模型结果显示,山皂角刺掺伪预测集 r_p 、预测集均方根误(RMSEP)和偏差(bias)值分别为 0.993、2.91%和 -0.3303;野皂角刺掺伪预测集 r_p 、RMSE 和 bias 值分别为 0.995、2.57%和 0.3649,能够准确快速判别皂角刺及其中掺伪品,并较准

确预测各类伪品的掺伪量[16][17]。与常规分析检验方法相比, NIRS 检测结果准确, 分析效率大为提高, 在企业生产过程中尤为重要。

3.2. 生产过程监测

NIRS 技术在药物制剂过程质量控制中应用药物制剂生产过程需要经历不同的生产环节, 对生产过程的质量监测, 决定了制剂成品质量均一性与稳定性。传统生产过程质量监测主要是采样后实验室进行离线检测, 分析时间长、所需成本高, 时效性差。近红外光具有较强的穿透能力, NIRS 结合光纤探头, 采用化学计量学分析模型和模式识别技术, 可以在不破坏样品的情况下, 快速采集中间体物理参数并进行分析, 达到无损、快速、在线检测的目的。

3.2.1. 处方设计

原辅料控制全面、处方设计合理、生产工艺稳定重现等是处方工艺研究的重点[18], 在仿制药的关键质量属性, 建立制剂的近红外光谱法一致性检验定性模型和定量模型, 考察制剂处方和工艺的差别并对药物成分含量进行测定, 通过样品在主成分空间中的位置分布及密集程度来评估制剂处方工艺的一致性和稳定性。如对盐酸溴己新注射剂(冻干粉针、输液剂和水针剂)进行 NIRS 研究, 采用主成分分析法建立一致性定性定量模型, 在标示量的 92%~103%模型范围内, 线性良好未见明显异常值, 定量模型性能良好 R^2 为 95.31%, 估计均方根误差(RMSEE)为 0.606, 留一交互验证均方根误差(RMSECV)为 1.31, 能够用于盐酸溴己新含量测定, 较好地反映了处方工艺的相似程度[19]。

3.2.2. 发酵进程

微生物发酵过程是一个复杂的生化反应过程, 通常是气、固、液三态并存。在线检测整个发酵过程对了解生物的生长规律和优化生产过程极为重要[20]。由于培养液体系自身的特点使在线检测比较困难, 所以在实际过程分析中, 多使用操作繁琐、费时、费力的离线化学分析。近几年, NIRS 技术开始用于生化过程监测, 通过近红外光线探头直接采集发酵过程不同阶段的图谱, 可对生物过程中主要基质、产物和中间产物浓度, 以及代谢规律和生物量同时进行监测[21]。细胞培养可以用于生物制药, 如: 疫苗生产、基因工程药物生产等, 依据近红外吸收原理与光电比浊法设计检测系统, 对葡萄糖乙醇发酵体系中的酵母菌浓度进行测试, 并与分光光度法进行对比, 测试结果证实 NIR 系统的可靠性与准确性[22]。采用近红外光谱技术对玉米浆发酵过程、酶法制备过程等生物发酵行业的主要阶段进行了快速测定分析, 为生物发酵行业的智能化、自动化、全程化控制提供了新的思路和解决手段[23]。

3.2.3. 中药提取与浓缩

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白芍提取过程中芍药苷含量在线 NIR 检测平台, 克服现有的中药生产过程在较少关注有效成分含量变化的问题[24]。采用微波辅助蒸馏法提取北五味子挥发油, 应用近红外官能团的特征波谱对北五味子挥发油的清除自由基能力进行分析, 为北五味子挥发油的研究提供技术支持[25]。杨南林等[26]针对大孔吸附树脂纯化过程提出基于光纤的近红外透射方法成功用于黄连纯化过程, 同时测定洗脱物中盐酸小檗碱、盐酸巴马亭、盐酸药根碱和黄连总生物碱的浓度, 小檗碱和总生物碱的浓度分别大于 $2.6 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和 $3.2 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时, 模型 RSEP 分别为 6.20%和 6.41%, 这部分洗脱液里所含的生物碱量已占全部上样量的 85%以上, 因此预测精度满足工业过程要求。苏州泽达兴邦医药科技有限公司将 NIRS 系统搭建在中药水沉过程中, 实现对水沉过程有效成分含量变化的在线实时检测[27]。利用近红外光谱仪对六味地黄丸浓缩液样品进行扫描, 建立马钱苷、芍药苷、苯甲酰芍药苷的含量建立一种快速无损检测方法[28]。

3.2.4. 物料混和

制剂生产中活性物质与辅料的混合的均匀度将直接影响最终药品的质量,混合时间不够易造成混合不均匀,混合时间过长易造成药品结块现象且浪费能源,实时 NIRS 技术的应用可以在线实时反馈混合过程,通过连续记录不同反应时间内的图谱,通过对关键参数的分析,确定混合终点[29]。李沙沙等[30]人采用 NIRS 技术建立了硫酸羟氯喹原辅料混合过程中硫酸羟氯喹标示百分含量的定量分析模型,用以监测硫酸羟氯喹原辅料混合均匀度,快速判断混合终点。在中成药制备过程中,徐晓杰等模拟六味地黄浓缩丸处方工艺,通过对六味地黄丸模拟混合样品中各成分的测定,考察 NIRS 用于六味地黄丸粉末混合过程混合均匀度测定的可行性[31]。采集安宫牛黄丸原料混合程度不同点的 NIRS,通过相似度计算,拟合相似度与均匀度,研究结果表明不同点 NIRS 的相似度能够反映其均匀度,该方法为利用 NIRS 技术对中药材原粉的均匀度测量和对中成药原粉产品的质量控制在提供基础依据[32]。

3.2.5. 制粒与水分控制

制粒过程是将提取物与适宜辅料制成具有均匀性的干燥颗粒过程,制粒过程可增加药物的流动性和可压性,确保药物含量均匀。干燥过程一般是包含在制粒、冷冻干燥或流化床干燥等过程中,制粒和干燥过程的控制将直接影响终产品的质量。常规的水分检测方法,大多为离线操作,需破坏干燥状态,且不能保证同批次其他产品的质量。NIRS 对水分子有较强的特征吸收峰,可实现对干燥过程的在线高效监测。近红外水分监测分析技术为固体制剂颗粒水分控制提供了一个实时监测工具,不仅节约了人工检测成本,更有效保证了药品质量的稳定、均一[33]。通过在线采集制粒过程 NIRS 信息,利用偏最小二乘法建立定量模型,结合干燥失重法、筛分法量、量筒测量法得到的颗粒相关性质,实现对流化床干燥过程中水分、粒度及松密度等指标的实时监测[34]。Debeer 等[35]NIRS 光纤探针用于冷冻干燥过程分析,实现药物冷冻干燥终点的判断。采用 NIRS 在线分析技术对疫苗的冷冻干燥过程进行控制,通过收集不同含水量(质量分数 0.17%~1.51%)的 5 种不同样品的 NIRS 图谱,建立校正模型,实现在线控制产品的干燥过程[36]。在线 NIRS 技术的应用,实现制粒的过程中各相关性质参数的检测和优化,减少了传统制粒过程的因素筛选过程[37]。

3.2.6. 压片及包衣过程

压片是固体片剂生产过程中的重要环节,合格片剂应达到硬度适合便于运输,满足崩解释放,同时要求含量均一。NIRS 可通过量化压片过程来实时监测、优化此操作过程,Blanco 等成功预测压片过程中实际压力[38]。Pestieau 等[39]以 NIRS 光谱建立偏最小二乘法模型,预测片剂含量均匀度、硬度以及脆碎度,对压片的过程进行实时监测和在线优化。

包衣是在特定的设备中按特定的工艺将糖料或成膜材料涂覆在药物固体制剂的外表面,使其干燥后成为紧密粘附在表面的一层或数层不同厚薄的多功能保护层,实现制剂外观品质,可实现控制释放速率、防潮、避光、矫味等作用。衣膜厚薄将影响药物崩解和溶出的时间,NIRS 技术可以在线检测衣膜厚度,无需破坏包衣,实现对包衣生产过程的参数优化,保障药品质量。Buchanan 等[40]结合高效液相色谱法和 NIRS 建立检测包衣厚度的定量模型,建立定性、定量模型检测包衣过程。吴建程等[41]运用 NIRS,采集不同包衣时间下的光谱图,对比切片-显微镜法测定衣膜厚度,建立预测包衣终点模型。在以流化床为工艺的微丸包衣过程中,采用 NIRS 技术,可实时监测含药丸芯原料药浓度变化的在线定量模型,及对缓释包衣过程微丸的溶出行为结果进行预测[42]。

3.3. 制剂质量检验

由于 NIRS 技术的快速、无损检测和可同时进行定量定性分析等的优点,在药物制剂的定性判别分

析和活性成分的定量检测方面均有大量应用。NIRS 技术已经很广泛地用于片剂、颗粒、粉针剂等。早期 Sherken 使用近红外光谱对片剂药物进行含量测定, 采用 NIRS 测定系列甲丙氨脂标准溶液, 建立计算甲丙氨脂片含量的校正方程[43]。利用 NIRS 仪对小儿感冒灵颗粒半成品样品进行扫描, 对其光谱进行预处理和波段选择, 通过偏最小二乘法建立的模型, 适用于小儿感冒灵颗粒半成品中连翘苷含量的快速检测[44]。利用 NIRS 技术结合化学计量学构建中药制剂复方血栓通胶囊生产过程工段丹参提取液中的丹酚酸 B 含量的快速检测方法, 实现生产规模复杂中药体系中间过程的快速质量监控[45]。Assi 等[46]使用近红外光谱仪对新冠疫苗的真伪进行检测, 发现 mRNA 疫苗的活性成分对近红外光具有较强的吸收性并且具有较明显的特征谱带(9000~4000 cm), 同时检测模型也表现出较高的检测精度[47]。

任玉林等[48]-[50]应用几种多变量统计分类技术, 对美迪康、安乃近、磺胺咪哩等粉末药品进行了非破坏性分析, 成功地鉴别出了合格药、劣药和假药。对于药品监督部门, 中国食品药品检定研究院开展了车载近红外快速分析系统的研究, 已于 2007 年在全国 360 个地市的药品监督机构中配备, 在药品市场的现场打假发挥积极作用[51]。

4. 总结与展望

NIRS 技术以其分析对象广泛、分析速度快、操作简单、所需样品量少、不破坏样品及不污染环境的分析优势在制药工业各个环节已占据不可或缺的地位, 通过对制药过程关键指标在线、实时监测, 实现指导生产工艺的优化, 优化药品连续生产及质量在线控制。NIRS 在线检测药品生产过程涉及到制药工业的方方面面, 国内外药企已有较多实际应用案例。针对复杂中药成分, NIRS 技术在中药生产过程质量控制有助于推动中药产业现代化、国际化发展; 对于新兴的生物制药领域, NIRS 技术的应用也在不断深入。随着化学计量学方法的不断创新, 自动化、智能化控制系统的发展, NIRS 技术必将在制药工业各个环节发挥更重要的作用。

参考文献

- [1] 隋丞琳. 中药提取过程在线 NIR 分析平台的开发与适用性研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
- [2] 饶毅, 魏惠珍, 方少敏, 等. 近红外光谱技术在中药制药过程质控中的应用[J]. 中成药, 2011, 33(1): 126-130.
- [3] Valcárcel, M. and Cárdenas, S. (2005) Vanguard-Rearguard Analytical Strategies. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, **24**, 67-74. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2004.07.016>
- [4] Blanco, M. and Villarroya, I. (2002) NIR Spectroscopy: A Rapid-Response Analytical Tool. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, **21**, 240-250. [https://doi.org/10.1016/s0165-9936\(02\)00404-1](https://doi.org/10.1016/s0165-9936(02)00404-1)
- [5] 陆婉珍. 现代近红外光谱分析技术[M]. 第二版. 北京: 中国石化出版社, 2006.
- [6] 陈华才, 陈星旦. 近红外光谱在药物领域的应用与研究进展[J]. 中国计量学院学报, 2003, 14(4): 21-27.
- [7] 庞滂. 近红外定性定量模型的建立与应用[D]: [硕士学位论文]. 西安: 西北大学, 2008.
- [8] Blanco, M. and Romero, M.A. (2001) Near-Infrared Libraries in the Pharmaceutical Industry: A Solution for Identity Confirmation. *The Analyst*, **126**, 2212-2217. <https://doi.org/10.1039/b105012p>
- [9] Blanco, M., Coello, J., Eustaquio, A., Iturriaga, H. and Maspocho, S. (1999) Development and Validation of a Method for the Analysis of a Pharmaceutical Preparation by Near-Infrared Diffuse Reflectance Spectroscopy. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **88**, 551-556. <https://doi.org/10.1021/js980338f>
- [10] Blanco, M. and Villar, A. (2003) Development and Validation of a Method for the Polymorphic Analysis of Pharmaceutical Preparations Using near Infrared Spectroscopy. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **92**, 823-830. <https://doi.org/10.1002/jps.10337>
- [11] 李军, 王铁杰, 王玉, 等. 硫酸氯吡格雷的晶型测定方法的研究[J]. 药物分析杂志, 2005, 25(9): 1115-1118.
- [12] 瞿海斌, 叶颖雅, 程翼宇. 近红外光谱快速评价丹参基地药材[J]. 药物分析杂志, 2006, 26(10): 1413-1416.
- [13] 张延莹, 张金巍, 刘岩. 近红外光谱技术鉴别三七及其伪品[J]. 中药材, 2010, 33(3): 364-366.

- [14] 瞿海斌, 杨海雷, 程翼宇. 近红外漫反射光谱法快速无损鉴别阿胶真伪[J]. 光谱学与光谱分析, 2006, 26(1): 60-62.
- [15] 孙丽英, 杨天鸣, 王云英. 不同产地黄柏的近红外指纹图谱鉴别分析[J]. 计算机与应用化学, 2008, 25(3): 329-332.
- [16] 王丽君, 回音, 王珏, 等. 中药皂角刺中山皂角刺和野皂角刺掺伪模式识别研究[J]. 中国药理学杂志, 2020, 55(11): 939-950.
- [17] Wang, L., Hui, Y., Jiang, K., Yin, G., Wang, J., Yan, Y., *et al.* (2018) Potential of near Infrared Spectroscopy and Pattern Recognition for Rapid Discrimination and Quantification of *Gleditsia Sinensis* Thorn Powder with Adulterants. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **160**, 64-72. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.07.036>
- [18] 徐晓宏, 陶铭, 李飞, 等. 缓控释微丸胶囊仿制药处方工艺研究的审评考虑[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(12): 3139-3144.
- [19] 耿颖, 刘毅, 王雪蕾, 等. 近红外和拉曼光谱法对溴己新注射剂处方工艺的一致性研究[J]. 中国药物警戒, 2024, 21(3): 300-306.
- [20] Gnath, S., Jenzsch, M., Simutis, R. and Lübbert, A. (2007) Process Analytical Technology (PAT): Batch-to-Batch Reproducibility of Fermentation Processes by Robust Process Operational Design and Control. *Journal of Biotechnology*, **132**, 180-186. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2007.03.020>
- [21] Blanco, M., Peinado, A.C. and Mas, J. (2006) Monitoring Alcoholic Fermentation by Joint Use of Soft and Hard Modelling Methods. *Analytica Chimica Acta*, **556**, 364-373. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2005.09.066>
- [22] 曹贵良. 基于近红外吸收的细胞浓度检测系统[D]: [硕士学位论文]. 桂林: 桂林电子科技大学, 2024.
- [23] 肖雪. 近红外光谱技术在生物发酵和酶法制备中的应用[D]: [博士学位论文]. 天津: 南开大学, 2013.
- [24] 张金巍, 张延莹, 刘岩, 等. 一种白芍提取液中的芍药苷含量的 NIR 在线检测方法[P]. 中国专利, CN102058682B. 2014-05-07.
- [25] 孙莉寒, 王艺蓓, 武剑栋, 等. 基于近红外光谱抗氧化活性分析微波辅助蒸馏五味子挥发油[J]. 植物学研究, 2018, 7(3): 241-250.
- [26] 杨南林, 程翼宇, 瞿海斌. 一种用于中药纯化过程的近红外光谱分析新方法[J]. 化学学报, 2003, 61(5): 742-747+643.
- [27] 王龙虎, 刘雪松, 陈勇, 等. 一种中药水沉过程的在线检测装置[P]. 中国专利, CN203203923U. 2013-09-18.
- [28] 常静, 马明, 孙达. 近红外光谱技术用于六味地黄丸浓缩液质量的快速评价[J]. 药物化学, 2023, 11(1): 1-6.
- [29] 周雷, 李钢, 苏哪锋. 近红外技术(NIRS)在药物生产过程质量控制中的应用[J]. 广东化工, 2021, 48(1): 60-61+56.
- [30] 李沙沙, 赵云丽, 陆峰, 等. 近红外光谱分析技术用于硫酸羟氯喹原辅料混合均匀度在线定量监测[J]. 第二军医大学学报, 2019, 40(9): 995-1000.
- [31] 徐晓杰, 宋丽丽, 朱新科, 等. 近红外光谱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, 2006, 23(7): 644-646.
- [32] 马群, 乔延江, 郝贵奇, 等. 近红外光谱法在中药原粉制剂均匀度控制中的应用[J]. 北京中医药大学学报, 2006, 29(12): 854-855.
- [33] 江维维, 罗勇, 张江艳. 智能制造在中药固体制剂生产中的应用[J]. 机电信息, 2022(5): 55-58.
- [34] Alcalá, M., Blanco, M., Bautista, M. and González, J.M. (2010) On-Line Monitoring of a Granulation Process by NIR Spectroscopy. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **99**, 336-345. <https://doi.org/10.1002/jps.21818>
- [35] De Beer, T.R.M., Vercruysse, P., Burggraef, A., Quinten, T., Ouyang, J., Zhang, X., *et al.* (2009) In-Line and Real-Time Process Monitoring of a Freeze Drying Process Using Raman and NIR Spectroscopy as Complementary Process Analytical Technology (PAT) Tools. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **98**, 3430-3446. <https://doi.org/10.1002/jps.21633>
- [36] Zheng, Y., Lai, X., Bruun, S.W., Ipsen, H., Larsen, J.N., Løwenstein, H., *et al.* (2008) Determination of Moisture Content of Lyophilized Allergen Vaccines by NIR Spectroscopy. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **46**, 592-596. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2007.11.011>
- [37] 徐诗军, 王学成, 伍振峰, 等. 片剂创新设计与质量控制新技术应用进展[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(20): 2658-2668.
- [38] Blanco, M. and Alcalá, M. (2006) Content Uniformity and Tablet Hardness Testing of Intact Pharmaceutical Tablets by near Infrared Spectroscopy. *Analytica Chimica Acta*, **557**, 353-359. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2005.09.070>
- [39] Pestieau, A., Krier, F., Thoorens, G., Dupont, A., Chavez, P., Ziemons, E., *et al.* (2014) Towards a Real Time Release

- Approach for Manufacturing Tablets Using NIR Spectroscopy. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **98**, 60-67. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2014.05.002>
- [40] Buchanan, B.R., Baxter, M.A., Chen, T.-S., Qin, X. and Robinson, P.A. (1996) Use of Near-Infrared Spectroscopy to Evaluate an Active in a Film Coated Tablet. *Pharmaceutical Research*, **13**, 616-621. <https://doi.org/10.1023/a:1016014625418>
- [41] 吴建程, 罗晓健, 刘旭海, 等. 近红外光谱快速测定健胃消食片薄膜包衣厚度研究[J]. 江西中医药, 2018, 49(4): 63-67.
- [42] 张珂帆. 基于近红外光谱分析技术的流化床包衣过程在线监测研究[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2022.
- [43] Sherken, S. (1968) Rapid Near-Infrared Spectrophotometric Method for Determination of Meprobamate in Meprobamate Tablets. *Journal of AOAC International*, **51**, 616-618. <https://doi.org/10.1093/jaoac/51.3.616>
- [44] 曹雅晴, 王钧, 崔金秀, 等. 近红外光谱技术对小儿感冒颗粒半成品中连翘苷含量的检测研究[J]. 药物资讯, 2022, 11(1): 53-58.
- [45] 罗日康, 徐媛, 陈冠华, 湛炎钦, 王钧, 李页瑞. 复方血栓通胶囊丹参提取过程的近红外快速质量检测[J]. 药物资讯, 2021, 10(4): 223-229.
- [46] Assi, S., Arafat, B., Abbas, I. and Evans, K. (2022) Evaluation of Portable Near-Infrared Spectroscopy for Authentication of mRNA Based COVID-19 Vaccines. *PLOS ONE*, **17**, e0267214. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267214>
- [47] 邵晨阳, 赵一墨, 鹿莉莉, 等. 近红外光谱快速分析技术的应用研究进展[J]. 化学通报, 2024, 87(8): 898-912.
- [48] 任玉林, 李伟, 郭晔, 等. 化学计量学-近红外反射光谱法进行美迪康质量评价的研究[J]. 计算机与应用化学, 1997(2): 105-109.
- [49] 任玉林, 李伟, 沈今明, 等. 近红外反射光谱法评价安乃近药物质量[J]. 光谱学与光谱分析, 1997(3): 52-57.
- [50] 任玉林, 李伟, 苟玉慧, 等. 近红外反射光谱法和多变量统计分类技术用于磺胺噻唑质量评价的研究[J]. 分析仪器, 1998(1): 43-47.
- [51] 李华岑, 班付国, 周红霞, 等. 近红外技术在药物分析中的应用[C]//中国兽医药品监察所, 中国动物保健品协会. 首届中国兽药大会动物药品学暨中国畜牧兽医学动物药品学分会 2008 学术年会论文集. 北京: 中国农业出版社, 2008: 322-325.