

ICS 11.120.01

CCS C27

# 团 体 标 准

T/TPPA0015 - 2025

## 基于傅立叶变换近红外光谱法的中药提 取过程在线质量检测操作规范

Operating procedures for on-line quality inspection of traditional  
Chinese medicine extraction process based on Fourier transform  
near-infrared spectroscopy

2025-12-09 发布

2025-12-09 实施

天津市医药行业协会 发布

## 目 次

前言 .....	I
1 范围 .....	1
2 规范性引用文件 .....	1
3 术语和定义 .....	1
4 原理 .....	2
4.1 近红外光谱产生机理 .....	2
4.2 傅立叶变换近红外光法定量原理 .....	2
5 仪器与设备 .....	2
5.1 傅立叶型在线近红外光谱仪器系统 .....	2
5.2 提取单元预处理系统 .....	3
5.3 在线近红外光谱分析软件系统 .....	3
5.4 系统确认 .....	4
6 数据采集 .....	5
6.1 在线近红外光谱数据采集 .....	5
6.2 样品收集 .....	5
6.3 参考值测定 .....	5
7 模型的建立与应用 .....	6
7.1 模型的建立与验证 .....	6
7.2 模型的应用 .....	7
7.3 模型的监控、更新与再验证 .....	7
8 过程分析技术 (PAT) 文件 .....	8
8.1 近红外光谱采集分析系统运行文件 .....	8
8.2 近红外光谱分析模型文件 .....	9
附 录 A (资料性) .....	10
附 录 B (资料性) .....	14
附 录 C (资料性) .....	18

## 前 言

本文件按照GB/T 1.1-2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别这些专利的责任。

本文件由天津天士力之骄药业有限公司提出。

本文件由天津市医药行业协会归口。

本文件起草单位：天津天士力之骄药业有限公司、天津市中药注射剂安全性评价重点实验室、东阿阿胶股份有限公司、华润三九医药股份有限公司、天津市药品化妆品审评查验中心、天士力医药集团股份有限公司、天津大学、现代中药创制全国重点实验室、天津中医药大学、现代中医药海河实验室。

本文件主要起草人：苏小琴、张磊、王春艳、岳洪水、周学兴、黄元红、段宝健、范凯、王跃飞、鞠爱春、高文远、周水平、尚献召、杨露、刘朋、陈苏超、熊皓舒、李霞、李文龙、柴欣、张敏、孙巍、王嘉、朱贝贝、房光普、王中超、李子瞻、王帅。

# 基于傅立叶变换近红外光谱法的中药提取过程 在线质量检测操作规范

## 1 范围

本标准规定了采用傅立叶变换近红外光谱法对中药提取过程进行在线质量检测的术语和定义、原理、仪器与设备、数据采集、模型建立与应用、过程分析技术文件等要求。

本文件适用于中药制造工业煎煮和回流提取工艺过程在线质量检测与分析,其它提取工艺生产过程可参考使用。

## 2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中,注日期的引用文件,仅该日期对应的版本适用于本文件;不注日期的引用文件,其最新版本(包括所有的修改单)适用于本文件。

GB/T 29858-2013 分子光谱多元校正定量分析通则

T/CIS 17006-2022 傅立叶变换近红外光谱仪通用技术规范

《中华人民共和国药典》(2025 版)

## 3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

### 3.1

**中药提取过程 traditional Chinese medicine extraction process**

通过适宜方法从中药材中分离并获取目标有效成分的过程,常用的方法为溶剂提取法,包括煎煮法、浸渍法、渗漉法、回流提取法等。本标准涉及范围是煎煮法和回流提取法。

### 3.2

**过程分析技术 process analytical technology, PAT**

一套技术系统,通过实时测量原料、中间体和过程中的关键质量属性和关键过程参数,融合数据分析与建模技术,实现对制药生产过程的设计、分析与控制,从而实现保障最终产品质量的目的。

### 3.3

**在线分析 on-line analysis**

通过旁路将样品从工艺设备中引出后进行检测,样品检测后返回生产线中的测量方式,属于PAT检测方式之一。

### 3.4

## 傅立叶变换近红外光谱仪 Fourier transform near-infrared spectrometer

利用光源得到的平行光经过干涉仪得到干涉光，进一步通过检测器变成干涉图，最后经计算机进行傅立叶积分变换得到并记录近红外光谱的仪器。

### 3.5

#### 化学计量学 chemometrics

一门化学分支的交叉学科，它应用数学和统计学方法并借助计算机技术，设计和选择最优的测量方法和实验，通过分析与解释化学数据，以最优的方式获取关于物质系统的有关信息。

## 4 原理

### 4.1 近红外光谱产生机理

近红外光是指波长介于可见光与中红外区之间，波长范围在  $780\text{ nm}\sim 2500\text{ nm}$ （波数： $12800\text{ cm}^{-1}\sim 4000\text{ cm}^{-1}$ ）的电磁波。近红外光谱是由分子振动的非谐振性使分子振动从基态向高能级跃迁时产生的，主要反映含氢基团  $\text{X}-\text{H}$  ( $\text{X}=\text{C, O, S, N}$ ) 振动的倍频与合频吸收。

### 4.2 傅立叶变换近红外光谱法定量原理

傅立叶变换近红外光谱法通过傅立叶变换近红外光谱仪检测样品在近红外光区的分子振动泛频吸收特性，利用样品成分变化与其近红外光谱之间存在的相关性，借助化学计量学方法实现样品的定量分析。其核心原理为：基于干涉仪产生的干涉光信号经傅立叶变换处理，获得光谱数据。光谱数据预处理优化后，采用多元定量校正方法（如偏最小二乘回归方法等），建立样品光谱矩阵与化学测量值（参考值）之间的定量数学关系模型，并经过评价和验证，以确保模型预测的准确性。最终，使用已验证的定量模型和待测样品的吸收光谱，即可预测其成分浓度。

## 5 仪器与设备

### 5.1 傅立叶型在线近红外光谱仪器系统

#### 5.1.1 系统组成

傅立叶型在线近红外光谱仪器系统通常包括光谱仪（含电源、主机壳、光源、激光器、干涉仪、分光器、检测器等）、电控器件及配套光纤等模块，可依据生产现场情况增设防爆装置、分析小屋等辅助单元。

#### 5.1.2 工作条件要求

参考 T/CIS 17006-2022 等规定傅立叶型在线近红外光谱仪器系统工作条件要求。

5.1.2.1 光谱仪应能在温度  $0\text{ }^\circ\text{C}\sim 40\text{ }^\circ\text{C}$ ，相对湿度  $20\%\sim 85\%$  条件下正常工作。光谱仪在试验前应预热不少于  $30\text{ min}$ 。

5.1.2.2 供电电源为直流或交流供电，供电误差值应不大于制造商标称供电电压的  $10\%$ 。仪器接地良好，

接地电阻应不大于  $4\Omega$ 。

5.1.2.3 仪器应具备相应的防护等级，并具有良好的抗震性和环境适应性。如用于醇提等防爆车间的设备，其防爆性能应符合国家相关规定。

5.1.2.4 检测光纤是易损坏部件，禁止强行弯折、拆卸光纤。

5.1.2.5 因实际生产过程为连续运行，光谱仪应具备可连续运行的性能。

5.1.2.6 光谱仪移动到新工作环境后，在使用前应重新进行性能确认。

## 5.2 提取单元预处理系统

### 5.2.1 系统组成

中药提取单元预处理系统一般采用在线分析方式完成取样、测量及返回操作，即在提取罐外设置循环装置，将药液引出后经过滤器得到澄清药液，药液经主循环管路和检测管路引回提取罐内。为使系统检测更稳定，可在管路中安装过滤、稳流、恒温等附件。

### 5.2.2 工作条件要求

5.2.2.1 预处理系统安装地点须满足设备检修空间需求；依据生产条件确定是否安装防爆性能预处理系统，如醇提车间需配备具有抗压防爆性能样品预处理系统。

5.2.2.2 中药提取单元预处理系统作为生产设备的附加设施，其设计、安装与运行不得对物料及产品质量造成污染风险，并应符合药品生产质量管理规范（GMP）的要求。

5.2.2.3 流通池应能适用于实际生产工况，对样品不产生污染，不干扰近红外光谱传输，便于清洁维护；流通池材料能耐受药液的温度及管道内压力；流通池安装位置应科学合理，便于样品收集与近红外光谱采集。

5.2.2.4 系统运行前后，操作人员需要检查管路、阀门状态。

5.2.2.5 预处理系统的清洁应不干扰生产清洁；系统运行和清洁过程中，禁止拆卸管路上的过滤器。

5.2.2.6 预处理系统具有取样功能，可采集样品用于实验室分析、模型建立与维护。

## 5.3 在线近红外光谱分析软件系统

### 5.3.1 系统组成

在线近红外光谱分析软件系统包括控制采集数据用的光谱仪主控软件（含化学计量学软件）、用于控制提取单元预处理系统的组态软件、数据通信软件（将近红外光谱分析系统与生产自动化系统通过OPC协议进行对接，实现在线监控）。

### 5.3.2 近红外光谱仪控制软件（含化学计量学软件）

5.3.2.1 近红外光谱仪控制软件应具有光谱实时采集、存储、在线数据分析、光谱仪性能自检及离线建模等功能。

5.3.2.2 数据采集与显示功能。可设置采集参数包括分辨率、扫描次数、光谱范围等，控制光谱仪器进行实时光谱信息采集。可显示各个通道预测的数值、趋势图等。

5.3.2.3 化学计量学功能。应包括光谱预处理和波长范围选择（如平滑等）、定量校正模型算法（如偏最小二乘法等）、异常值判定方法（如马氏距离、光谱残差等）及模型预测分析等功能。

5.3.2.4 其他功能。根据不同的任务需求，具备相应的扩展功能，如报警功能、用户管理及权限控制功能等。

### 5.3.3 预处理系统在线控制模块

5.3.3.1 预处理系统在线控制模块宜放置于提取车间中控室，将仪器数据通过 OPC 通信协议集成到该中控平台，实现预处理系统自动化控制。

5.3.3.2 预处理系统在线控制模块应具有操作参数设置、流路控制（如开启、关闭、切换等）、报警功能（如流量、温度异常）、泵及阀门控制、在线自动清洗与排污等功能。

### 5.3.4 中药提取近红外光谱分析在线监测模块

5.3.4.1 建议配备在线过程质量控制点的 DCS 系统，将近红外光谱分析系统与生产自动化系统通过 OPC 协议进行对接，实时显示、反馈质控指标的监测结果。

## 5.4 系统确认

### 5.4.1 设计确认

5.4.1.1 项目团队组建。需要组成以近红外光谱技术人员为核心，以生产操作、设备维护和质量管理等人员为辅助的团队。

5.4.1.2 系统风险评估。项目团队根据生产工艺、物料特性、环境要求等因素合理设计提取过程近红外光谱分析系统平台，有必要充分评估其对生产工艺及产品质量的影响。

5.4.1.3 文件制定。项目团队编制并修订用户需求说明文件（URS），包括法规、安装、系统软硬件功能、文件等方面的要求。

### 5.4.2 安装确认

5.4.2.1 交付物检查。仪器型号与订单及设计确认文件一致，仪器配件、软件、操作手册齐备、无遗漏或破损，建立仪器设备档案。

5.4.2.2 安装和连接情况确认。检查并记录仪器型号、序列号、版本号等相关信息，记录仪器安装地点和过程，确保仪器被正确安装，必要时应对关键部件和管路进行标识；检查并记录安装环境及相关动力系统是否满足规定的要求；检查网络和数据存储功能。

5.4.2.3 仪表校准。对需校准的仪表及传感器等建立校准方法，完成初始校准。

5.4.2.4 文件制定。收集并整理由供应商提供的操作指导、维护等方面的要求，建立设备工作日志等文件。

### 5.4.3 运行确认

5.4.3.1 人员培训。应组织供应商对使用及维护人员进行培训。

5.4.3.2 仪器仪表检查。检查运行确认中所使用的关键仪表、传感器等都经过校准。

5.4.3.3 功能测试。应全面测试仪器的全部预期功能,如确认操作参数的范围,测试数据的保存、备份和存档功能,并对具有报警功能的仪器做报警测试。

5.4.3.4 文件制定。制定仪器的标准操作规程、校验和维护程序等。

#### 5.4.4 性能确认

5.4.4.1 在安装确认和运行确认通过后,需要证明近红外光谱系统在实际生产应用中能够持续、可靠地提供准确且可重现的分析结果,满足预期的应用目的。

5.4.4.2 使用生产中的实际样品进行测试,验证系统在实际应用中的表现。如循环设备性能确认和光谱采集检查。

### 6 数据采集

#### 6.1 在线近红外光谱数据采集

##### 6.1.1 工作环境要求

6.1.1.1 进行近红外光谱数据采集前,应确保近红外光谱仪、预处理系统及在线采集软件均正常运行并处于可采集数据的状态。

6.1.1.2 光谱仪工作环境应维持适宜的温湿度;光谱仪使用前应进行充分预热;采集光谱前需要对包括光源能量、波长准确性和吸光度准确性等指标进行自检,确保满足近红外光谱分析系统工作的要求。

6.1.1.3 应注意光谱采集窗口的稳定和清洁,以及避免气泡对光谱的影响等。

6.1.1.4 操作人员应具备近红外光谱原理及仪器操作相关知识。

##### 6.1.2 在线近红外光谱数据采集

6.1.2.1 光谱采集模式包括透射、反射、透反射模式,可根据实际情况进行选择光谱采集模式。

6.1.2.2 光谱波数范围一般在  $4000\text{ cm}^{-1} \sim 12000\text{ cm}^{-1}$ 。

6.1.2.3 光谱分辨率通常为  $2\text{ cm}^{-1}$  至  $16\text{ cm}^{-1}$ ,采集次数可根据实际情况进行选择。

6.1.2.4 可根据提取过程中成分含量变化的特点,通过探索性实验确定光谱采集时间和间隔时间。

6.1.2.5 保证所有样品的背景测量方式一致。定期采集在线分析仪器的光谱背景,消除非样品本身因素对光谱带来的影响。

6.1.2.6 校正样品光谱、验证样品光谱和待测未知样品的光谱,应以同样的方式采集,避免引入误差。

#### 6.2 样品收集

按一定时间间隔在提取过程中通过管路上的取样口收集适量的药液,获得过程样品,并记录取样时间,确保取样时间与光谱采集时间对应,或由在线软件控制自动取样。

#### 6.3 参考值测定

通过现行标准方法或常规检测方法测定指标成分的含量值,即参考值。中药样品参考值一般采用高

效液相色谱法、紫外法等通过方法学验证的标准方法测定获得, 测定时, 可增加平行样测定保证参考值数据的准确可靠。

## 7 模型的建立与应用

参考《中华人民共和国药典》(2025版)四部通则9096化学计量学指导原则及GB/T 29858-2013等规定近红外光谱模型建立与应用内容。

### 7.1 模型的建立与验证

#### 7.1.1 样本集划分

7.1.1.1 从收集的样本中选取有代表性的样本作为校正集, 用于建立模型。校正集样本范围应涵盖历史批次数据的变化范围; 尽可能覆盖模型未来应用时待测样品的预期范围, 浓度分布宜尽可能均匀。

7.1.1.2 验证集样本的选择和参考值的测量必须独立于校正集, 同样应遵循“代表性”和“均匀性”原则, 并保证验证数据的可靠性。

7.1.1.3 当从同一数据集中划分验证集和校正集时, 验证集数据大小应为校正集数据大小的20%-40%。独立验证集的设计与内部验证集一致。

#### 7.1.2 光谱数据预处理

7.1.2.1 判断识别异常数据并在光谱数据预处理前调整或剔除。异常数据一般包括光谱异常和参考值异常。光谱异常原因常有测量仪器和性能参数变化、测量方法变化、测量环境变化和样品来源变化等, 参考值异常原因常有仪器方法的可靠性、样品来源变化和操作人员失误等。光谱异常判断可通过直接观察样品光谱、分析样本在主成分空间的分布或借助马氏距离或光谱残差进行分析。参考值异常可借由描述性统计变量等进行快速评估。异常数据是否剔除需要根据数据异常产生的原因进行具体情况判断。

7.1.2.2 常用的近红外光谱预处理方法主要有平滑、一阶导数、二阶导数、多元散射校正(MSC)和标准正态变量变换(SNV)、常偏移量消除和直线相减方法等或以上多种方法的组合, 达到消除噪声、解决图谱平移和倾斜影响、消除固体散射效应、基线校正等目的。

7.1.2.3 对于变量量纲差异, 需进行规格化处理, 常用方法包括中心化、标准化、归一化等。

7.1.2.4 波段选择方法主要有相关系数法、方差分析法、无信息变量消除方法等。

7.1.2.5 校正集、验证集光谱应采用相同的数据预处理方法。

#### 7.1.3 模型的建立

7.1.3.1 近红外模型建立是将校正集的每个样品光谱和用标准方法测定的参考值进行数学关系的关联。近红外光谱建模方法常用的校正方法包括偏最小二乘回归(PLSR)法、多元线性回归(MLR)法、主成分回归(PCR)法等。使用者可以根据数据特征和应用目的, 选择适当的建模方法。

7.1.3.2 建模数据集和方法确定后, 需要进行数据预处理、变量选择、模型参数确定。为获得优化的模型, 需对不同的预处理方法、变量选择方法及模型参数进行系统比较与评估。建模人员的经验可用于指导方法和参数的初选, 提高优化效率。

7.1.3.3 模型优化时常使用的参数包括校准均方根误差（RMSEC）、交叉验证均方根误差（RMSECV）、决定系数（ $R^2$ ）和模型变量数等。误差用于描述预测结果的准确性，误差越小表明预测结果与参考值越接近。决定系数 $R^2$ 取值范围为0～1，值越大，表明模型对参考值的解释能力越强，拟合度越高。同时也应注意对模型变量数的选择，模型变量数过少会引起模型欠拟合，过多会导致模型过拟合，均会影响模型稳健性。模型变量数的选择可通过交叉验证均方根误差与变量数的关联图确定。

#### 7.1.4 模型的验证

7.1.4.1 模型验证的目的是评估模型并获得优化的模型。模型验证包括建模时的内部验证和模型优化时的外部验证。内部验证包括基于校正集的交叉验证和基于验证集的验证，用于模型参数的调整和优化。外部验证为基于独立验证集的验证，用于模型性能的评价，亦称为独立验证。

7.1.4.2 一般采用一组指标参数或统计图表对模型验证中模型的性能进行评价。对于定量模型，误差是最常用的表征模型性能的指标，常用RMSEC、RMSECV、预测均方根误差（RMSEP）、 $R^2$ 和预测相对标准偏差（RPD）。在评价模型时，建议采用预测值与参考值的关系图、误差分布图以及误差与参考值的关系图等。

7.1.4.3 定量模型经验证后，通常需采用独立验证集对其性能参数（包括专属性、线性、范围、准确度、精密度和稳健性等）进行综合评估。对于在线近红外模型，可根据实际应用场景选择性验证相关性能指标。

### 7.2 模型的应用

#### 7.2.1 模型的安装

模型建立完毕后，将模型加载进入近红外光谱分析系统中。通常，模型以文件的形式被分析软件自动调用。

#### 7.2.2 模型的应用

7.2.2.1 在实际生产应用时，开启提取工序，同时打开近红外光谱软件采集生产工艺药液中的近红外光谱，软件根据采集到的图谱自动调用模型进行预测分析，得到药液中指标成分含量的实时分析结果，实现工艺的在线监测。

7.2.2.2 模型应在适用的阈值范围内使用，待测样品的测量需采用与建模光谱相同的测量和预处理条件（如光谱采集模式、背景采集方式、分辨率、扫描次数、图谱预处理方法等）。

### 7.3 模型的监控、更新与再验证

#### 7.3.1 模型的监控

7.3.1.1 日常模型维护。模型可制定年度模型维护策略，按照固定的时间周期或生产批次量进行模型性能评估。采集实际生产样品进行模型预测，并与样品的参考值进行对比，如果预测偏差超过规定范围，则需要从参考值、硬件、模型等方面分析引起偏差的原因，必要时更新模型。

7.3.1.2 特殊情况模型维护。当出现原辅料来源（如中药材产地）变更、关键工艺设备改造、生产工艺重大调整等，需要对模型性能进行再验证，当模型性能不符合应用要求时，应对模型进行维护或建立新模型。

### 7.3.2 模型的更新

7.3.2.1 扩展校正集时更新模型。因校正空间扩大（如新增成分或变异），原模型失效，需补充新样本扩展空间。扩展时需权衡新样本数量及其对整体构成的影响，必要时移除原校正集样本或重选样本集，并识别剔除异常样本。如果新样本与原有校正集样本在空间形成异常的分布或聚类，应使用新样本重新建模。

7.3.2.2 测量系统发生变化时更新模型。由于测量仪器的老化、维护或更新，如更换光源、光学元件性能衰减、波长校正等，需要更新模型或开发新的模型。

7.3.2.3 模型更新技术。最常用的模型更新技术是模型转移和拓展校正集。当模型转移和拓展校正集无法奏效时，则考虑重新建立模型。

### 7.3.3 模型的再验证

7.3.3.1 模型再验证是模型更新后重新对模型进行验证的过程。模型再验证时对验证集样本的要求与原始模型验证时相同。

## 8 过程分析技术（PAT）文件

参考《中华人民共和国药典》（2025版）四部通则 0403 近红外光谱法及 GB/T 29858-2013 等规定，近红外光谱采集分析系统运行文件报告内容包括但不限于以下文件。

### 8.1 近红外光谱采集分析系统运行文件

#### 8.1.1 仪器设备运行文件

8.1.1.1 仪器使用日志。使用近红外光谱采集分析系统用于样品分析时，应记录样品名称、批号、检验项目等可供追溯的信息。

8.1.1.2 仪器维护日志。校准、清洁、维护、检修等操作活动均应记录。

8.1.1.3 环境监测信息。对于傅立叶变换型光谱仪，环境温湿度对其光路信号有显著影响，需监测环境温湿度，日常巡检等操作活动亦应记录。

#### 8.1.2 系统管理文件

8.1.2.1 系统定期验证文件。系统各项验证及确认管理，以及验证档案管理。

8.1.2.2 偏差管理文件。如果设备在使用过程中出现故障并可能对检测数据造成影响，则执行偏差管理程序。

8.1.2.3 光谱数据备份管理。为防止意外原因导致原始图谱的丢失，应定期对贮存的光谱数据进行备份，备份手段应独立于原始光谱贮存方式。

8.1.2.4 在线预测数据报告管理。每批样品全过程监控报告及日志文件留档。

## 8.2 近红外光谱分析模型文件

### 8.2.1 模型建立与验证文件

8.2.1.1 模型基本信息。包括模型名称、成分名称、校正集数据量及跨越年份、化学值浓度范围、建立人员、建模时间、更新维护时间、所用软件信息（如厂家、软件名称及版本）等。

8.2.1.2 模型参数信息。包括数据预处理方法、选择的变量、化学计量学算法（如 PLSR）、相关的模型评价参数（如相关系数、校准标准误差和交叉验证标准误差等）及可接受标准、异常样品识别与处理方法和模型图表（如参考值与预测值的散点图等）。

8.2.1.3 模型原始数据记录。包括模型所用样品光谱数据与参考值、光谱采集方法（仪器信息、测量方法）、参考值测定方法、样品测样记录（包括待测样品名称、批号、取样方法与时间、检测时间、检测结果）。

8.2.1.4 模型验证信息。校正模型的验证方法及验证结果的详细记录（如校正集与验证集样品信息，样品制备方法、数据采集方法、验证实验过程、验证结果与结论等）。

### 8.2.2 模型维护与更新报告

8.2.2.1 模型日常维护信息。记录近红外光谱分析模型的日常维护情况，具体内容涵盖模型应用范围的调整记录、模型参数变更信息以及模型预测结果与实际样品参考值的对比数据记录等。

8.2.2.2 模型性能评估报告。根据持续的模型监控方案，进行模型性能考察（如数据对比记录）。

8.2.2.3 模型更新信息。因样本因素、仪器因素、工艺变更等需要对模型进行更新时，应建立模型更新的相关记录文件。若模型更新重建，需要进行再验证并记录再验证信息。

## 附录 A

### (资料性)

#### 基于傅立叶变换近红外透射光谱法红参乙醇提取过程成分 A 的在线检测

##### A. 1 材料与设备

###### A. 1. 1 试剂试药

红参饮片；

成分 A；

乙腈（色谱级）；

磷酸（色谱级）；

超纯水。

###### A. 1. 2 设备

在线近红外光谱分析系统包括 BURKER Matrix-F 在线近红外光谱仪（分光方式为傅立叶变换）并配有 OPUS 7.5 数据处理软件、提取单元预处理系统、近红外流通池。

电子分析天平。

高效液相色谱仪。

##### A. 2 试验方法

###### A. 2. 1 近红外光谱数据采集

利用流通池在线采集提取液光谱，通过光纤连接光谱仪。光谱采集模式为透射，光程为 2 mm，以内部空气作为参比。光谱采集参数：光谱范围可覆盖  $4000\text{ cm}^{-1}\sim12000\text{ cm}^{-1}$ ；光谱分辨率： $8\text{ cm}^{-1}$ ；采集次数：32 次；采集间隔时间：60 秒。

###### A. 2. 2 样品制备

红参乙醇提取工序为红参饮片加乙醇回流提取。按照规定的时间间隔收集红参提取药液作为样品，保持取样时间与光谱采集时间同步。

###### A. 2. 3 参考值测定

依据《中华人民共和国药典》四部通则 0512 高效液相色谱法相关规定，采用紫外检测器采集红参醇提液中成分 A 的液相色谱图谱，并通过外标一点法计算其参考值。

###### A. 2. 4 数据处理

应用 OPUS 7.5 软件选择最优建模波段和最适光谱预处理方法，结合偏最小二乘算法(PLS)建立近红外光谱图与所测组分含量间的定量模型，并以内部交叉验证决定系数 ( $R^2$ )、交叉

验证均方根误差（RMSECV）和相对分析误差（RPD）作为模型评价指标，使用不同于校正集批次的外部验证批次数据对模型进行验证，以验证决定系数（ $R^2$ ）、验证均方根误差（RMSEP）和相对分析误差（RPD）对模型进行测试。将建立的定量校正模型应用于实际生产中，实时反映红参醇提过程药液中成分 A 的量。

### A. 3 试验结果

#### A. 3. 1 校正集验证集划分

根据马氏距离/光谱残差排除异常值后，将 185 份样品分为校正集 125 个样品和外部验证集 60 个样品，保证外部验证集样品批次不同于校正集样品批次。

#### A. 3. 2 光谱波段选择及预处理

红参醇提过程药液近红外光谱原始图谱见图 A. 1。由图 A. 1 红参醇提过程药液近红外原始光谱图可知， $4000\text{ cm}^{-1}\sim4500\text{ cm}^{-1}$  波段主要反映光纤的吸收，且  $10000\text{ cm}^{-1}\sim12000\text{ cm}^{-1}$  包含的目标光谱信息较少， $5300\text{ cm}^{-1}$  附近出现的强吸收峰主要由-O-H 的伸缩和弯曲运动引起， $6900\text{ cm}^{-1}$  附近的强吸收峰来自于-O-H 的一级伸缩运动， $5700\text{ cm}^{-1}\sim6000\text{ cm}^{-1}$  吸收波段主要是-C-H 的一级伸缩运动引起的。结合以上信息，对校正集的光谱做预处理，筛选平滑法、导数法、多元散射校正（MSC）、标准正则变换（SNV）等不同的预处理方法，并借助 OPUS 7.5 软件选择最优建模波段和最适光谱预处理方法，最终选择的用于模型建立的成分 A 光谱预处理方法为一阶导数，17 点平滑，波长校正范围为  $6102\text{ cm}^{-1}\sim5446.3\text{ cm}^{-1}$ 。经过光谱预处理方法处理后图谱见 A. 2。

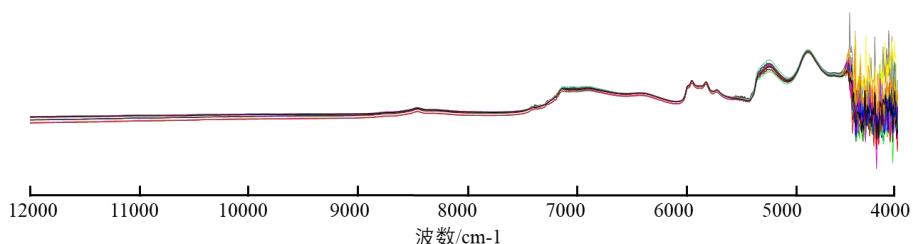


图 A. 1 红参乙醇提取过程药液近红外光谱图

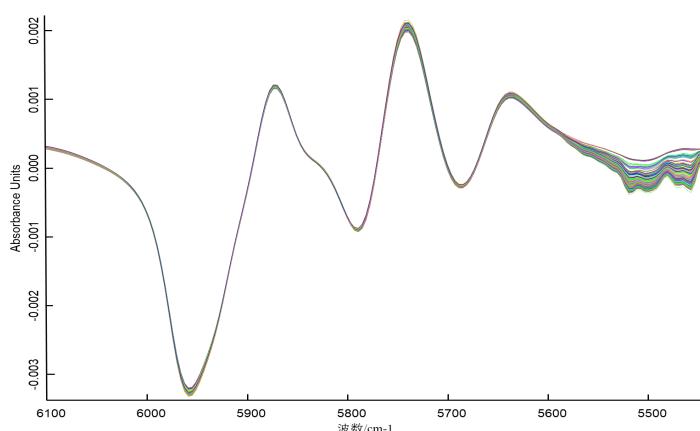


图 A. 2 红参乙醇提取过程药液近红外光谱经预处理后图谱

### A. 3. 3 定量模型的建立与验证

以优选出的建模波段和光谱预处理方法建立提取液近红外光谱与成分 A 含量的校正模型。红参醇提药液成分 A 近红外光谱模型预测值与参考值的关系图如图 A. 3 和 A. 4 所示, 由图可知预测值与参考值之间相关性良好。校正集模型决定系数  $R^2=0.9903$ ,  $RMSECV=13.2$ ,  $RPD=10.2$ , 验证集模型决定系数  $R^2=0.9780$ ,  $RMSEP=21.4$ ,  $RPD=6.77$ , 可见各模型的校正集和验证集决定系数均超过 0.9, 表明模型的拟合能力和预测性能均较优。

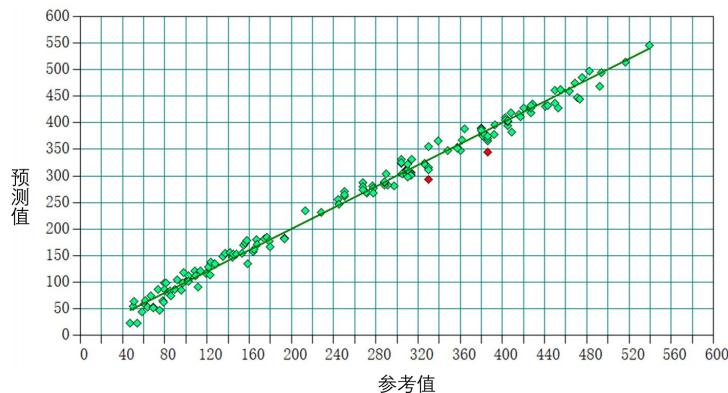


图 A. 3 校正集成分 A 近红外光谱模型预测值与参考值关系图

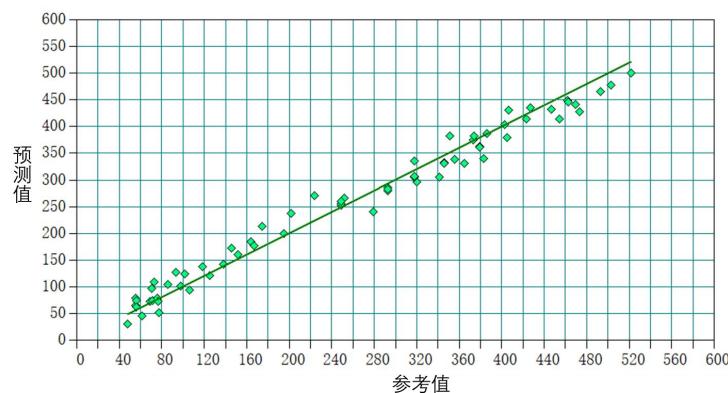


图 A. 4 验证集成分 A 近红外光谱模型预测值与参考值关系图

### A. 3. 4 模型应用

将建立完成的成分 A 含量近红外光谱分析模型加载进入 BRUKER 在线近红外光谱系统的 OPUS 软件, 对红参提取过程进行在线质量检测。在提取过程中, 每隔 60 秒在线采集一张提取液的近红外光谱, 近红外光谱在线分析模型能够实时监测红参提取过程成分 A 的含量变化 (单次提取过程的监控图如图 A. 5), 使红参提取过程质量可视化, 提升工艺的控制能力, 提高产品质量批次间的一致性。

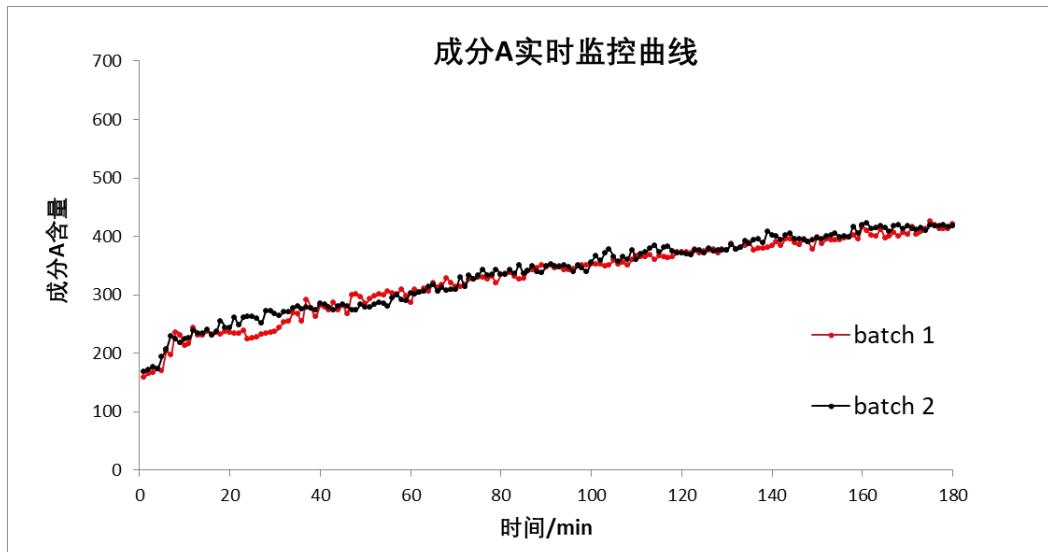


图 A.5 红参乙醇提取过程成分 A 实时监控曲线图

## 附录 B

### (资料性)

#### 基于傅立叶变换近红外透射光谱法麦冬水提取过程中成分 B 的在线检测

##### B. 1 材料与设备

###### B. 1. 1 试剂试药

麦冬饮片；

成分 B；

乙腈（色谱级）；

超纯水。

###### B. 1. 2 设备

在线近红外光谱分析系统包括 BURKER Matrix-F 在线近红外光谱仪（分光方式为傅立叶变换）并配有 OPUS 7.5 数据处理软件、提取单元预处理系统、近红外流通池。

电子分析天平。

高效液相色谱仪。

##### B. 2 试验方法

###### B. 2. 1 近红外光谱数据采集

利用流通池在线采集提取液光谱，通过光纤连接光谱仪。光谱采集模式为透射，光程为 2 mm，以内部空气作为参比。光谱采集参数：光谱范围可覆盖  $4000\text{ cm}^{-1} \sim 12000\text{ cm}^{-1}$ ；光谱分辨率： $8\text{ cm}^{-1}$ ；采集次数：32 次；采集间隔时间：60 秒。

###### B. 2. 2 样品制备

麦冬提取工艺为麦冬饮片加水煎煮提取。按照规定的时间间隔收集麦冬提取药液作为样品，保持取样时间与光谱采集时间同步。

###### B. 2. 3 参考值测定

依据《中华人民共和国药典》四部通则 0512 高效液相色谱法相关规定，采用蒸发光散射检测器采集麦冬水提取液中成分 B 的液相色谱图谱，经对数转换后并采用外标两点法计算其参考值。

###### B. 2. 4 数据处理

应用 OPUS 7.5 软件选择最优建模波段和最适光谱预处理方法，结合偏最小二乘算法（PLS）建立近红外光谱图与所测组分含量间的定量模型，并以内部交叉验证决定系数 ( $R^2$ )、交叉验证均方根误差 (RMSECV) 和相对分析误差 (RPD) 作为模型评价指标，使用不同于校正集批次的外部验证批次数据对

模型进行验证, 以验证决定系数 ( $R^2$ )、验证均方根误差 (RMSEP) 和相对分析误差 (RPD) 对模型进行测试。将建立的定量校正模型应用于实际生产中, 实时反映麦冬水提过程药液中成分 B 的量。

### B. 3 试验结果

#### B. 3. 1 校正集验证集划分

根据马氏距离/光谱残差排除异常值后, 将 339 个样品分为校正集 230 个样品和外部验证集 109 个样品, 保证外部验证集样品批次不同于校正集样品批次。

#### B. 3. 2 光谱波段选择及预处理

麦冬水提过程药液近红外光谱原始图谱见图 B. 1。由图 B. 1 麦冬水提过程药液近红外原始光谱图可知,  $4000\text{ cm}^{-1}\sim4500\text{ cm}^{-1}$  波段主要反映光纤的吸收, 且  $10000\text{ cm}^{-1}\sim12000\text{ cm}^{-1}$  包含的目标光谱信息较少,  $5200\text{ cm}^{-1}$  峰主要是成分 B 类成分与水的 O-H 伸缩振动与弯曲振动的一级合频峰,  $7000\text{ cm}^{-1}$  主要是成分 B 类成分与水的 O-H 伸缩振动一级倍频峰。结合以上信息, 对校正集的光谱做预处理, 筛选平滑法、导数法、多元散射校正 (MSC)、标准正则变换 (SNV) 等不同的预处理方法, 并借助 OPUS 7.5 软件选择最优建模波段和最适光谱预处理方法, 最终选择的用于模型建立的波长范围为  $9403.7\text{ cm}^{-1}\sim7498.3\text{ cm}^{-1}$ ,  $6102\text{ cm}^{-1}\sim5446.3\text{ cm}^{-1}$ , 光谱预处理方法为一阶导数+MSC, 17 点平滑。经过光谱预处理方法处理后图谱见 B. 2。

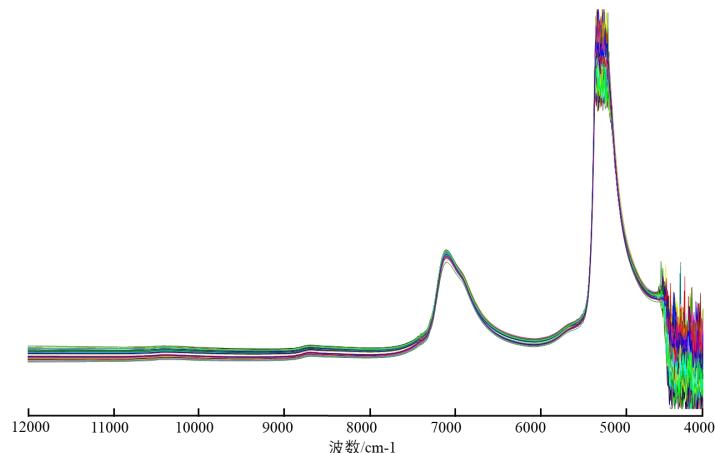


图 B. 1 麦冬水提过程药液近红外光谱图

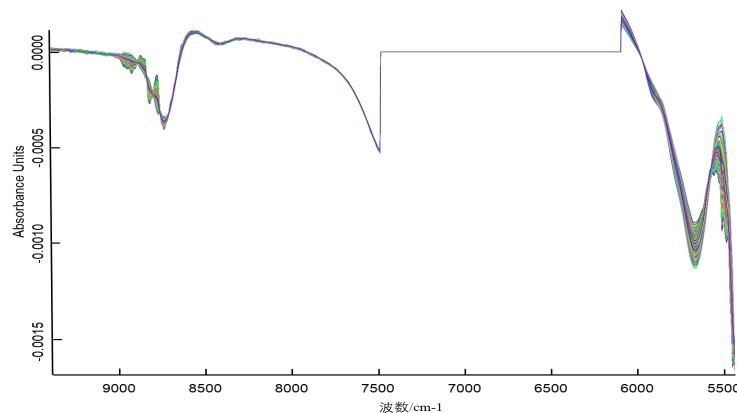


图 B. 2 麦冬水提过程药液近红外光谱经预处理后图谱

### B. 3. 3 定量模型的建立与验证

以优选出的建模波段和光谱预处理方法建立提取液近红外光谱与成分 B 含量的校正模型。麦冬水提药液成分 B 近红外光谱模型预测值与参考值的关系图如图 B. 3 和 B. 4 所示, 由图可知预测值与参考值之间相关性良好。校正集模型决定系数  $R^2=0.9440$ ,  $RMSECV=1.29$ ,  $RPD=4.23$ , 验证集模型决定系数  $R^2=0.9306$ ,  $RMSEP=1.41$ ,  $RPD=3.8$ , 可见各模型的校正集和验证集决定系数均超过 0.9, 表明模型的拟合能力和预测性能均较优。

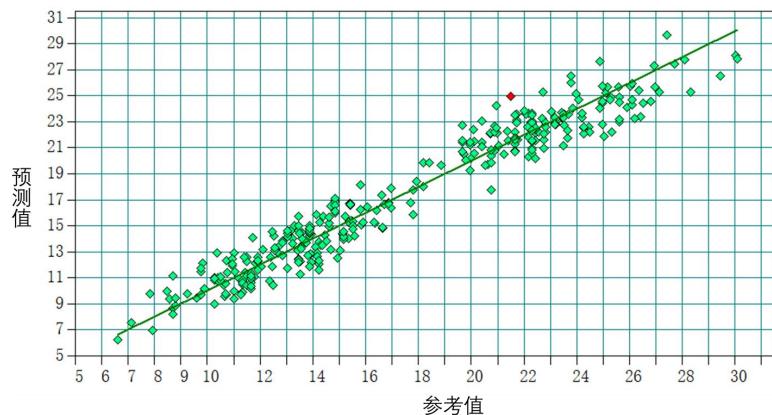


图 B. 3 校正集成分 B 近红外光谱模型预测值与参考值关系图

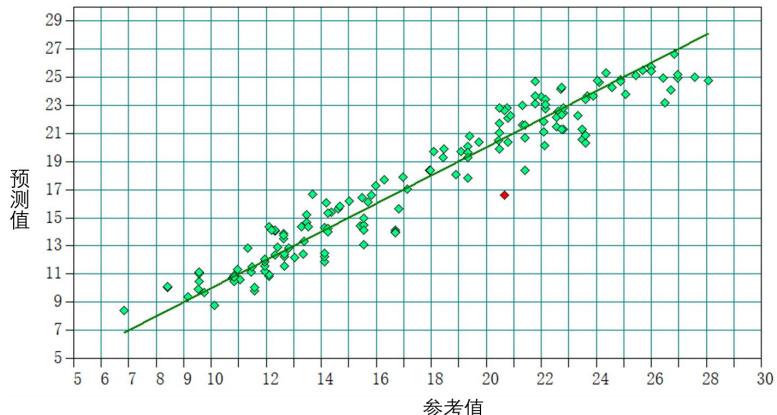


图 B. 4 验证集成分 B 近红外光谱模型预测值与参考值关系图

### B. 3. 4 模型应用

将建立完成并经过外部验证的成分 B 含量近红外光谱分析模型加载进入 BRUKER 在线近红外光谱系统的 OPUS 软件, 对麦冬提取过程进行在线质量检测。在提取过程中, 每隔 60 秒在线采集一张麦冬提取液的近红外光谱, 近红外光谱在线分析模型能够实时检测麦冬提取过程成分 B 的含量变化 (单次提取过程的监控图如图 B. 5), 使麦冬提取过程质量可视化, 使麦冬提取过程质量可视化, 提升工艺的控制能力, 提高产品质量批次间的一致性。

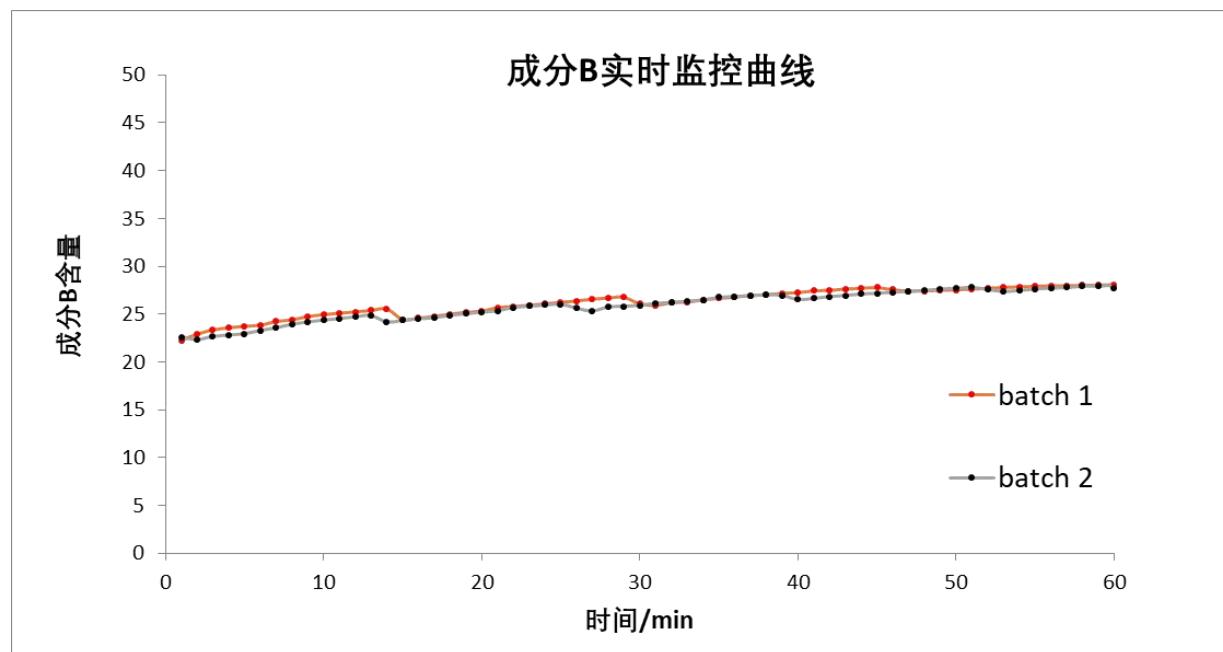


图 B. 5 麦冬水提过程成分 B 实时监控曲线图

## 附录 C

### (资料性)

#### 基于傅立叶变换近红外透反射光谱法快速检测党参等 4 味中药混合水提取过程中多指标含量变化

##### C. 1 仪器与试剂

###### C. 1. 1 试剂试药

党参饮片、红参饮片、熟地黄饮片及山楂饮片；

人参皂苷 Re；

芦丁；

D-无水葡萄糖；

超纯水。

###### C. 1. 2 设备

Antaris II FT-NIR 光谱仪(美国 Thermo Fisher 公司), 配有 SabIR 透反射配件和 Result 3. 0 光谱采集软件。

HG63 水分测定仪；

TU-1900 型紫外可见分光光度计。

##### C. 2 试验方法

###### C. 2. 1 近红外光谱数据采集

光谱采集模式为透反射, 以内置背景作为参比。光谱采集参数: 波段范围: 4000  $\text{cm}^{-1}$  ~ 10000  $\text{cm}^{-1}$ ; 光谱分辨率: 4  $\text{cm}^{-1}$ ; 扫描次数: 128 次。

###### C. 2. 2 样品制备

提取过程步骤如下: 党参等 4 味药材加水提取。提取过程中按照一定时间间隔收集不同时间点的提取液, 共获得提取液样品 135 份。提取液样品放冷后置于 4  $^{\circ}\text{C}$  冰箱保存。

###### C. 2. 3 参考值测定

采用经验证的参考分析方法, 分别测定样品中成分 a、成分 b、成分 c 及成分 d 的含量指标。

#### C. 2. 4 数据处理

采用肖维纳准则结合学生化残差及杠杆值图鉴别并剔除异常样本; 采用基于 x-y 距离的样本集划分法将样本集划分为校正集和验证集; 采用留一法交叉验证确定模型最佳主成分数; 采用变量投影重要性法则优选建模波段; 比较并优选光谱预处理方法。结合偏最小二乘算法 (PLS) 建立近红外光谱图与待测组分含量间的定量模型。并以决定系数 ( $R^2$ )、校正集均方根误差 (RMSEC) 和交叉验证均方根误差 (RMSECV) 作为模型评价指标, 以验证均方根误差 (RMSEP) 对模型进行预测性能评价。以上数据处理均由 TQ Analyst (Version 8.5, 美国 Thermo Fisher 公司) 和 Matlab (Version 7.13, 美国 Math Works 公司) 软件完成。

### C. 3 试验结果

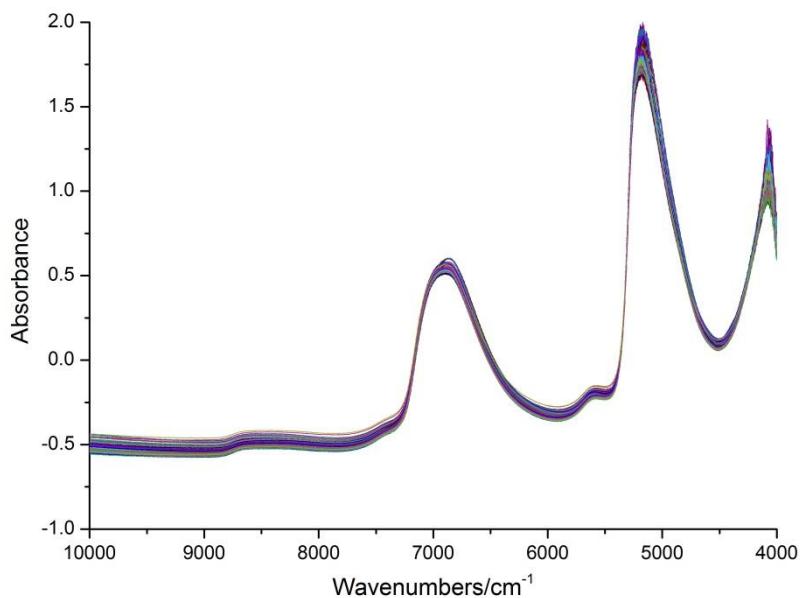
#### C. 3. 1 校正集验证集划分

排除异常值后, 将 100 份提取液样品采用 SPXY 法划分校正集和验证集: 其中 67 份样品划入校正集, 其余 33 份样品作为验证集。校正集成分 a 范围为 0.04%~7.91%, 验证集成分 a 范围为 0.11%~7.43%; 校正集成分 b 浓度范围为 0.012 mg/mL~0.580 mg/mL, 验证集成分 b 浓度范围为 0.016 mg/mL~0.554 mg/mL; 校正集成分 c 浓度范围为 0.8 mg/mL~84.3 mg/mL, 验证集成分 c 浓度范围为 4.0 mg/mL~82.6 mg/mL; 校正集成分 d 浓度范围为 0.010 mg/mL~0.255 mg/mL, 验证集成分 d 浓度范围为 0.028 mg/mL~0.240 mg/mL。

#### C. 3. 2 光谱波段选择及预处理

党参、红参、熟地黄及山楂混合水提过程药液近红外透反射光谱如图 C. 1 所示。由图 C. 1 原始光谱图可知,  $4000\text{ cm}^{-1}$ ~ $4300\text{ cm}^{-1}$  波段噪声较为明显, 这主要由光纤吸收造成, 建模时应将该波段舍弃。由于提取过程以水为媒介, 因此提取液光谱图上形成两个较大的水峰: 分别是位于  $5155\text{ cm}^{-1}$  和  $6944\text{ cm}^{-1}$  处 OH 伸缩振动的合频和一级倍频。以成分 b 模型为例, 根据变量投影重要性图 (图 C. 2),  $4300$ ~ $4750\text{ cm}^{-1}$ 、 $5650$ ~ $5800\text{ cm}^{-1}$  和  $7200$ ~ $10000\text{ cm}^{-1}$  三个波段的 VIP 值大于 1。并对校正集的光谱做预处理, 筛选平滑法、导数法、多元散射校正(MSC)、标准正则变换(SNV) 等不同的预处理方法, 相比于原始光谱建模, 经一阶或二阶导数处理后模型的预测性能有不同程度的降低, 原因是导数处理导致噪音信号同时被放大, 降低了信噪比; 而经 MSC 处理后模型预测性能优于原始光谱。因此选择 MSC 作为光谱预处理方法以消

除提取液中的难溶性微小颗粒带来的散射效应。



C. 1 混合水提取液近红外透反射光谱图

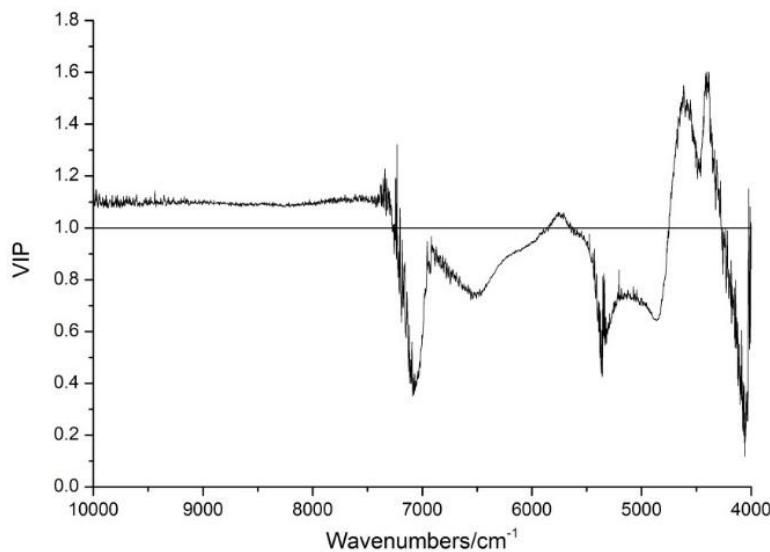


图 C. 2 变量投影重要性图

### C. 3. 3 定量模型的建立与验证

以优选出的建模波段和光谱预处理方法建立提取液近红外光谱与成分 a、成分 b、成分 c 和成分 d 等各项质控指标含量的校正模型。图 C. 3 为各项质控指标含量的近红外光谱预测值与参考方法测定值的相关图, 由图可知预测值与参考值之间相关性良好。各模型的性能参数见表 C. 1。可见各模型的校正集和验证集相关系数均超过 0.9, 表明模型的拟合能力和预测性能均较优。

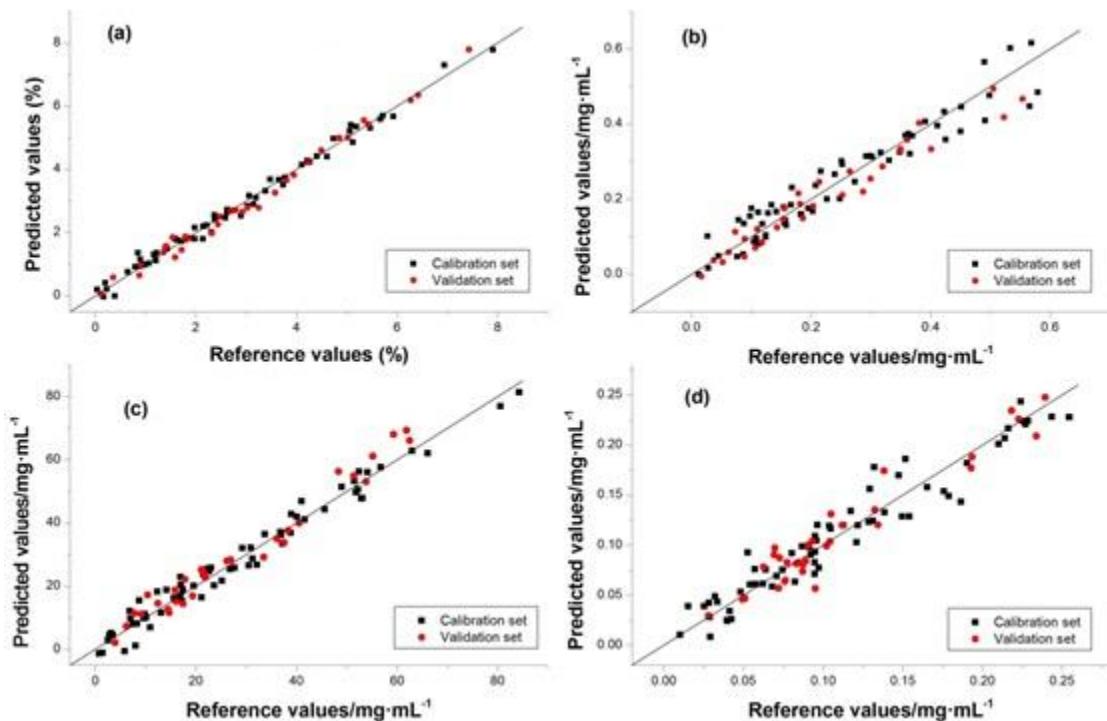


图 C.3 各模型预测值与参考值的相关图

表 C.1 模型各项性能参数表

指标	校正集		交叉验证		验证集	
	R	RMSEC	R	RMSECV	R	RMSEP
成分 a	0.9950	0.181	0.9931	0.214	0.9946	0.199
成分 b	0.9603	0.0426	0.9451	0.0499	0.9746	0.0384
成分 c	0.9849	3.24	0.9795	3.77	0.9858	3.80
成分 d	0.9635	0.0174	0.9501	0.0203	0.9635	0.0154

#### C.3.4 模型应用

以所建模型对新批次样品进行快速分析,单次提取过程中各项质控指标含量变化趋势图见图 C.4。从图中可以看出模型预测值与参考值基本吻合,预测值的变化趋势也与实际基本相符,能够满足中药生产过程快速分析的精度要求,实现了复方中药混合提取过程的可视化,有助于增强过程的可控性。

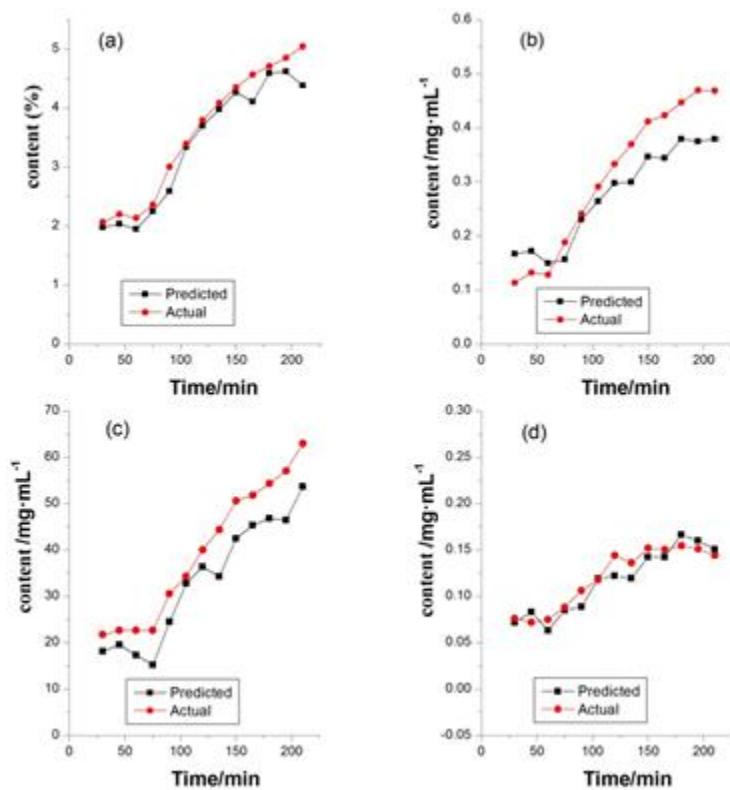


图 C.4 新批次提取液样品的各项指标含量变化趋势图