

DB32

江 苏 省 地 方 标 准

DB32/ T XXXX—20XX

中药提取物提取、浓缩、萃取生产过程在线 近红外检测系统

On-line near-infrared detection system for the extraction, concentration, and liquid
extraction production process of traditional Chinese medicine extracts

20XX – XX – XX 发布

20XX – XX – XX 实施

江苏省市场监督管理局

发 布

目 次

前言 II

引言 III

1 范围 1

2 规范性引用文件 1

3 术语和定义 1

4 系统组成和功能 2

 4.1 硬件组成和功能 2

 4.2 软件组成和功能 3

 4.3 模型组成和功能 4

5 系统技术要求 4

 5.1 硬件技术要求 4

 5.2 软件技术要求 5

 5.3 模型技术要求 5

附录 A（资料性）提取、浓缩、萃取过程在线近红外检测系统安装示意图 8

附录 B（资料性）提取过程在线近红外检测系统硬件技术要求示例 10

参考文献 11

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专利的责任。

本文件由江苏省医药标准化技术委员会归口。

本文件起草单位：江苏康缘药业股份有限公司、苏州泽达兴邦医药科技有限公司。

本文件主要起草人：吴云、刘雪松、张欣、李执栋、徐芳芳、闫逸伦、刘佳丽、韩嘉丽、张永超、王钧。

引 言

中药提取物生产过程是大多数中药制药过程的前端工序，也是中药生产过程中的关键环节，直接关系到最终药品的质量。目前，中药提取物生产过程的质量控制主要依靠生产工艺和常规质量分析方法，对生产过程中质量指标的实时检测缺乏有效手段，因此研发中药提取物生产过程中质量指标的实时在线检测技术，对于中药工业技术进步和产品质量升级具有重大现实意义。

近红外（near-infrared, NIR）光谱技术是20世纪80年代后，随着计算机技术、化学计量学技术及仪器分析技术的发展和运用，逐渐发展起来的一门独立的分析技术，具有分析速度快、多种成分同时分析、无需消耗试剂、实时分析与远距离测定等特点。在国内外，近红外光谱分析技术广泛应用在石油、烟草、农业、药品和食品等多个领域。近年来，近红外技术已经越来越多地被应用于中药研究，包括中药材基源或产地的判别、优劣真伪的评价、有效成分含量测定和中药制药工艺过程在线检测。

本文件的制定针对中药提取物生产特点和质量控制需要，将近红外光谱分析技术应用于中药提取物生产过程实时在线检测，通过改进生产工艺设计、加强生产过程控制，提高生产效率，保证药品质量。

中药提取物提取、浓缩、萃取生产过程在线近红外检测系统

1 范围

本文件规定了中药提取物生产过程的提取、浓缩和萃取在线近红外检测系统的组成、功能和技术要求。

本文件适用于中药提取物生产过程的提取、浓缩和萃取在线近红外检测系统设计、安装及应用。

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

GB/T 37969-2019 近红外光谱定性分析通则

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

提取 extraction

通过煎煮、渗漉等方法，从中药材中获得相应组分的单元操作。

3.2

浓缩 concentration

从提取液中除去部分溶剂，实现富集的单元操作。

3.3

萃取 liquid extraction

浓缩液经液-液分离，实现精制的单元操作。

3.4

近红外光谱仪 near-infrared spectrometer

运用近红外光谱技术采集并分析样品物理、化学性质的仪器。

3.5

在线近红外检测系统 on-line / in line near-infrared detection system

由近红外光谱仪及辅助采样附件或其他配套装置、软件、模型构成，能够实时检测、分析、反映生产过程中物料属性的系统。

4 系统组成和功能

4.1 硬件组成和功能

4.1.1 提取

中药提取物提取过程在线近红外检测系统硬件组成和功能包括但不限于：

- a) 提取罐，用于盛装中药饮片、水或其他溶剂，通过加热（或不加热）、搅拌（或不搅拌）等方法，将中药饮片中有效成分转移到溶剂中；
 - b) 过滤器，用于过滤提取药液中药渣，防止近红外流通池堵塞及颗粒散射对近红外光谱采集产生影响；
 - c) 流通池，用于存放可供在线检测提取液的装置；
 - d) 清洗水自控阀门，主要用于在线近红外检测辅助系统管线的清洗控制；
 - e) 压缩空气自控阀门，主要用于在线近红外检测辅助系统管线的清洗水及废液的清空控制；
 - f) 输送泵，主要用于在线近红外检测辅助系统管线提取药液的循环更新，使新鲜液体样品流经流通池，实现近红外光谱的采集；
 - g) 提取液储罐，用于储存提取药液；
 - h) 提取液储罐静压液位计，用于测量提取液体积。
- 提取在线近红外检测系统安装示意图参见附录A.1。

4.1.2 浓缩

中药提取物浓缩过程在线近红外检测系统硬件组成和功能包括但不限于：

- a) 浓缩器，主要用于中药提取液浓缩操作；
- b) 流通池，用于存放可供在线检测浓缩液的装置；
- c) 清洗水自控阀门，主要用于在线近红外检测辅助系统管线的清洗控制；
- d) 压缩空气自控阀门，主要用于在线近红外检测辅助系统管线的清洗水及废液的清空控制；
- e) 浓缩液储罐，用于储存浓缩液；
- f) 浓缩液储罐静压液位计，用于测量浓缩液体积；

g) 输送泵，主要用于在线近红外检测辅助系统管线浓缩液的循环更新，使新鲜液体样品流经流通池，实现近红外光谱的采集。

浓缩在线近红外检测系统安装示意图参见附录A.2。

4.1.3 萃取

中药提取物萃取过程在线近红外检测系统硬件组成和功能包括但不限于：

- a) 萃取塔，主要用于浓缩液萃取操作，目的为去除杂质及非药用成分；
- b) 流通池，用于存放可供在线检测萃取液的装置；
- c) 清洗水自控阀门，主要用于在线近红外检测辅助系统管线的清洗控制；
- d) 压缩空气自控阀门，主要用于在线近红外检测辅助系统管线的清洗水及废液的清空控制；
- e) 萃取液储罐，用于储存萃取液。
- f) 萃取液储罐静压液位计，用于测量萃取液体积；
- g) 输送泵，主要用于在线近红外检测辅助系统管线萃取液的循环更新，使新鲜液体样品流经流通池，实现近红外光谱的采集。

萃取在线近红外检测系统安装示意图参见附录A3。

4.1.4 近红外光谱仪

近红外光谱仪的组成和功能包括但不限于：

- a) 光源，用于发射可见光的装置；
- b) 干涉仪，用于将光源发出的可见光变为干涉光的装置；
- c) 检测器，用于将光信号转变为电信号的装置；
- d) 采样附件，用于采集不同类型物质的装置；
- e) 数据处理器，用于对采集到的数据进行转换。

4.2 软件组成和功能

近红外软件的组成和功能包括但不限于：

- a) 登录窗口，包含账号和密码，对不同使用者提供不同的账号和使用权限；
- b) 工作界面，用于查看和修改仪器参数、校验仪器状态、样品测量等仪器的控制，以及近红外光谱数据导入、导出、数据格式转换、求导数、平滑、归一化、光谱平均、拆分及数据分析建模等光谱处理的操作；
- c) 仪器运行状态确认，具有对整个在线近红外检测系统状态进行验证的功能，保证持续输出准确的检测结果；
- d) 数据显示，实时显示检测数据，并可对历史检测数据进行检索；

e) 其他功能,根据不同分析任务的需要,具有实现近红外光谱测定、定性分类、定量检测、数据存储、生成报告、过程控制系统通信、逻辑判断、报警、控制和循环测量等一系列功能。

4.3 模型组成和功能

通过测定样品校正集的光谱、组成或性质数据,采用合适的化学计量学方法建立校正模型,再通过建立的校正模型与未知样品进行比较,实现定性或定量分析。模型的组成包括但不限于:

- a) 校正集,用来建立模型的样品,其成分浓度或性质已知;
- b) 验证集,用来验证模型性能的样品,分为内部验证和外部验证;
- c) 校正方法,用于将样品参考值与近红外光谱拟合成数学关系,常用校正方法包括但不限于多元线性回归、主成分回归和偏最小二乘法。

5 系统技术要求

5.1 硬件技术要求

5.1.1 总体要求

在线近红外检测系统不得对提取物质量产生任何不利影响,与提取物直接接触的部件表面应平整、光滑、易清洗或消毒、耐腐蚀、不得与提取物发生化学反应、吸附提取物或向提取物中释放物质。采用溶剂煎煮法生产中药提取物的提取过程,在线近红外检测系统硬件技术要求可以参见附录B。

5.1.2 近红外光谱仪

近红外光谱仪应符合GB/T 29858-2013 分子光谱多元校正定量分析通则第五章以及《药品生产质量管理规范》(2010年版)的要求,除此之外,还应满足的技术要求包括但不限于:

- a) 主机高稳定性,抗振动;
- b) 近红外光源,空气冷却,高能量;
- c) 检测器,高灵敏度;
- d) 电子系统,微处理器控制处理,数字化信息采集,自动优化增益,高级的系统诊断。

5.1.3 近红外流通池

近红外流通池的技术要求包括但不限于:

- a) 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;
- b) 流通池材料能耐受药液的温度及管道内压力;
- c) 流通池安装位置科学合理,利于样品收集与近红外光谱采集。

5.1.4 近红外光纤

近红外光纤的技术要求包括但不限于:

- a) 工作波长范围，与近红外光谱仪主机参数相匹配；
- b) 光纤长度，为减少光信号在光纤中的能量衰减，光纤长度越短越好；
- c) 光纤保护，光纤外部必须有可靠涂层和包裹物保护，保证安全使用和延长光纤的使用时间。

5.1.5 在线预处理系统

在线预处理系统的技术要求包括但不限于：

- a) 对过程样品的温度、杂质和气泡等干扰因素进行预处理，保证近红外光谱采集的准确性；
- b) 自动完成预处理系统在线清洗。

5.1.6 工控机

工控机的技术要求包括但不限于：

- a) 中央处理器（CPU），采用×86 或 ARM 架构的处理器；
- b) 内存（RAM），容量在可8 GB 到16 GB 之间；
- c) 存储器，采用SSD或HDD作为存储器，容量可在256 GB 到4 TB 之间；
- d) 网络接口，具备多个以太网口和串口，以便连接到各种网络和外部设备；
- e) 扩展接口，具备多个 USB 接口、HDMI 或 VGA 接口、音频接口等，以便连接到外部设备；
- f) 工作温度，具有较高的工作温度范围，以便适应恶劣的工作环境；
- g) 外壳，采用坚固的铝合金或钢材质外壳，以保护内部电路。

5.2 软件技术要求

软件的技术要求包括但不限于：

- a) 使用工业通信协议进行数据交换，数字信号的可靠性好；
- b) 提取、浓缩和萃取过程中在线过程质量控制点应实现近红外仪器和自控系统的通讯；
- c) 光谱自动校正用于自动消除如背景材料、样品容器差别带来的影响；
- d) 应对系统定期维护。

5.3 模型技术要求

5.3.1 近红外模型的建立

如果模型的预测能力满足实际需求，则模型建立完毕；如果模型的预测能力不能满足实际需求，则应检查模型建立中的每个步骤，选择其他算法或建模条件，重新建立模型，直至模型符合要求。建立一个稳健的模型，至少应包括以下内容：

- a) 收集足够数量的样品；
- b) 包含待分析成分的适当浓度范围；
- c) 解决异常值的潜在来源，包括但不限于生产过程、近红外仪器、样品的物理性质、含水量或温度的变化；

- d) 选择合适的校正样品和验证样品；
- e) 选择合适的多元校正算法；
- f) 选择适宜的数据预处理方法；
- g) 选择合适的建模波长或频率。

5.3.2 近红外模型的验证

5.3.2.1 定量模型的验证

按照GB/T 29858-2013 分子光谱多元校正定量分析通则要求，定量模型的验证应包括：

- a) 验证标准误差，评估验证集所有样品的模型预测值与参考值之间差异的标准偏差，标准误差越小，表明模型的预测能力就越强；
- b) 验证偏差的显著性，采用 t 检验方法确定验证集的预测值是否有显著性偏差；
- c) 验证模型和参考方法一致性，计算验证样品的预测值的置信范围。

5.3.2.2 定性模型的验证

按照GB/T 37969-2019 近红外光谱定性分析通则要求，应根据自身实际需求，设定一个合适的预期的判别正确率作为评估判别模型有效性的重要指标。结合识别率综合评估模型判别分析能力。

5.3.3 近红外模型的维护

模型的维护程度应取决于模型对中药提取物质量的影响。范围模型验证有效后，为保证模型预测性能，应对模型的准确性和精密度以及仪器的性能进行连续的监测，当出现预测误差超出自定义范围时，可判断是模型性能变差还是仪器性能下降所致。如出现以下情况需要对模型进行修正或重新建立模型，并重新验证：

- a) 样品的改变；
- b) 设备或工艺的变化；
- c) 异常或错误的预测结果。

5.3.4 近红外模型的更新和传递

对现有模型增加新的建模样品可以增加模型的适用范围。新增加的建模样品可能含有与原来建模样品相同的成分但有更极端的参考值，也可能含有原来建模样品中不存在的新成分；当近红外光谱仪光学元件或检测器的维修或更换或者模型需要在不同仪器间使用，则需要进行模型传递。模型传递可能需要在不同仪器上同时测量共同样品的近红外光谱，建立近红外光谱或模型的转换函数。近红外模型更新后应重新对模型进行验证。

5.3.5 近红外模型的变更控制

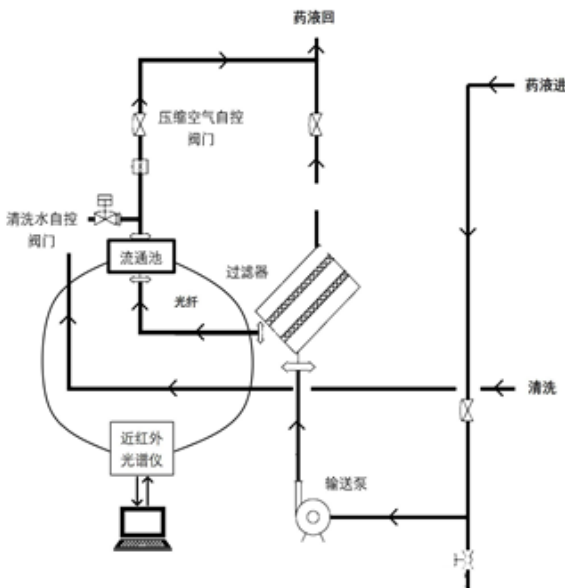
近红外模型受生产过程和来料属性的影响较大，提供的实时参考值有限，因此模型通过验证并实施后，应定期进行方法评估，以确保方法始终适合预期目的。

附 录 A
(资料性)

提取、浓缩、萃取过程在线近红外检测系统安装示意图

A. 1 提取在线近红外检测系统安装方式

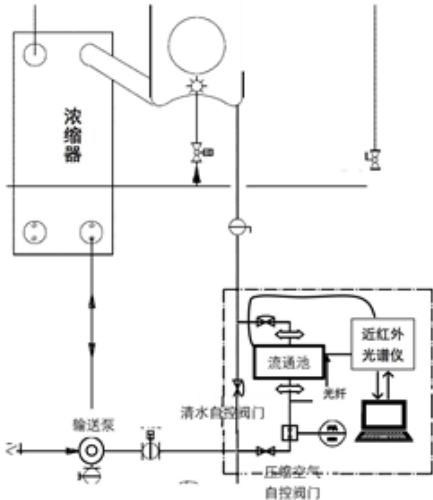
中药提取物提取过程在线近红外检测系统安装方式如图 A. 1 所示。



图A. 1 提取在线近红外检测系统安装示意图

A. 2 浓缩在线近红外检测系统安装方式

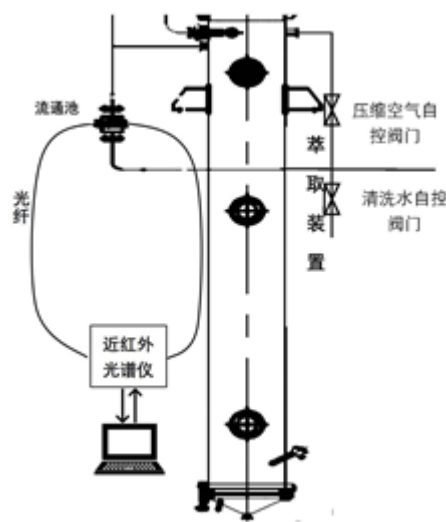
中药提取物浓缩过程在线近红外检测系统安装方式如图 A. 2 所示。



图A. 2 浓缩在线近红外检测系统安装示意图

A. 3 萃取在线近红外检测系统安装方式

中药提取物萃取过程在线近红外检测系统安装方式如图 A. 3 所示。



图A. 3 萃取在线近红外检测系统安装示意图

附录 B

(资料性)

提取过程在线近红外检测系统硬件技术要求示例

B.1 近红外光谱仪

B.1.1 光谱扫描范围： $12\,000\text{cm}^{-1}\sim 3\,800\text{cm}^{-1}$ ($833\text{nm}\sim 2\,630\text{nm}$)；

B.1.2 分辨率要求： 2cm^{-1} ；

B.1.3 波数精度：10次测量的标准偏差 $<0.006\text{cm}^{-1}$ ；

B.1.4 波数准确度： $\pm 0.03\text{cm}^{-1}$ (0.005nm 在 1250nm 处)；

B.1.5 透光率精度：斜率范围 1.0 ± 0.05 ，截距范围 0.0 ± 0.05 ；

B.1.6 空气冷却高能量近红外光源；

B.1.7 高稳定性，抗振动；

B.1.8 检测器：内置高灵敏度铟镓砷检测器。

B.2 近红外流通池

B.2.1 光程：1或2mm；

B.2.2 过程参数：温度： $-10\sim 100^{\circ}\text{C}$ ，压力：16bar；

B.2.3 探头尺寸：DN 6~DN 100；

B.2.4 材质：不锈钢DIN 1.4435/316 L；

B.2.5 窗片：蓝宝石；

B.2.6 表面处理： $Ra<0.8\,\mu\text{m}$ 。

B.3 近红外光纤

B.3.1 工业标准低羟值石英光纤，由高聚物和不锈钢三层包裹；

B.3.2 采用SMA接口，直径0.6mm，最高耐受温度 100°C 。

B.4 在线预处理系统

B.4.1 过滤器：60~120目304不锈钢筛网；

B.4.2 循环泵：采用流速稳定的螺杆泵或蠕动泵。

B.5 工控机

B.5.1 中央处理器（CPU），采用×86 或 ARM 架构的高性能处理器；

B.5.1 内存（RAM），容量为16 GB；

B.5.2 存储器，采用SSD或HDD作为存储器，容量为1 TB；

B.5.3 网络接口，配备不少于2个以太网口；

B.5.4 扩展接口，具备多个 USB 接口、HDMI 或 VGA 接口、音频接口等，以便连接到外部设备；

B.5.5 工作温度， $10\sim 50^{\circ}\text{C}$ ；

B.5.6 外壳，采用坚固的铝合金或钢材质外壳。

参 考 文 献

- [1] 中华人民共和国药典（2020年版）
 - [2] 药品生产质量管理规范（2010年修订）
 - [3] **FDA**, Development and Submission of Near Infrared Analytical Procedures Guidance for Industry
-