

附件：近红外光谱法草案公示稿（第一次）

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
近红外光谱法

1 概述

近红外光谱法是在 780~2500 nm (12800~4000cm⁻¹) 波长范围测定物质的吸收光谱,用于定性分析和定量分析的方法。近红外光谱主要由 C—H、N—H、O—H 和 S—H 等基团的中红外 (4000~400cm⁻¹) 基频振动的倍频和合频组成,包含复合的化学和物理信息,由于其吸收强度远低于物质中红外光谱 (4000~400cm⁻¹) 的基频振动,吸收峰重叠严重,通常需利用化学计量学等数据处理方法提取相关信息,可参见化学计量学指导原则;但当定性方法达到专属性标准时,也可直接与对照品的光谱(包括预处理光谱)直接比较进行化学鉴别或固态表征。由于在近红外范围内的吸收率低,近红外光可穿透材料(如玻璃、泡罩)数毫米,实现无损测量。除标准取样程序和实验室检测外,还可直接原位测量。

近红外光谱法在药物分析中具有广泛的适用性。其中,化学分析方面包括原辅料、制剂、生产中间体和包装材料的鉴别和确认,包括批次间光谱比较和供应商变更评估;以及药物中药物活性成分和其他化学值的定量测定,如羟值、水含量,羟基化程度和溶剂含量等。物理分析方面包括结晶形式和结晶度、多态性、溶剂化物、粒度、崩解、硬度、薄膜性能等的分析。过程分析方面包括对合成、结晶、混合、干燥、制粒和涂布等单元操作进行监测;以及控制和终点检测等。

近红外光谱的波长(λ)通常以纳米(nm)表示,波数(ν)通常用厘米倒数(cm⁻¹)表示。二者的转换关系如下:

$$\nu_{\text{cm}^{-1}} = 10^7 \times \frac{1}{\lambda_{\text{nm}}} \dots\dots\dots (1)$$

2 测量模式

近红外光谱分析中常采用透射、反射和透反射三种测量模式。

2.1 透射模式

一般适用于液体和固体。测定时样品置于光源与检测器之间的光路上,这种测量方式与许多传统光谱仪类似。

采用透射模式时,近红外光谱图的 X 轴为波长或波数, Y 轴为透光率(T)或吸光度(A)。透光率(T)是指当近红外光通过样品时,在给定波长处近红外

28 光强度下降的量度，等于透射光强度（ I ）与入射光强度（ I_0 ）之比。

$$29 \quad T = \frac{I}{I_0} \dots\dots\dots (2)$$

$$30 \quad A = -\lg T = \lg\left(\frac{1}{T}\right) = \lg\left(\frac{I_0}{I}\right) \dots\dots\dots (3)$$

31 测量时，固体样品可采用合适的附件固定；液体样品可放置在不近红外吸收
32 的材质制成的样品池中，光程通常为 0.5~4mm，或者放置在光纤探头可浸入的装
33 置中。

34 2.2 反射模式

35 在近红外分光光度法中最常用的为漫反射模式，可用于分析固体、半固体和
36 混悬液体样品。近红外光可穿透样品内部，穿透的距离与样品的化学成分和物理
37 性质有关。进入样品的近红外光有一部分会被样品中待测物的倍频和合频的振动
38 吸收，未被吸收的部分从样品中反射出来进入检测器。

39 采用反射模式时，仪器测得反射率（ R ），即样品的反射光强度（ I ）与参比
40 物的反射光强度（ I_r ）的比值。此时，近红外光谱图的 X 轴为波长或波数，Y 轴
41 为 $\lg(1/R)$ 。

$$42 \quad R = \frac{I}{I_r} \dots\dots\dots (4)$$

$$43 \quad A_R = \lg\left(\frac{1}{R}\right) = \lg\left(\frac{I_r}{I}\right) \dots\dots\dots (5)$$

44 采用这种模式，样品可直接检测，或放在合适的装置（例如样品支架）中检
45 测，或直接用光纤探头检测。应用于过程监测时，可以通过抛光窗口界面（如蓝
46 宝石）或使用在线光纤探头对样品进行检测。必须注意确保样品间的测量条件尽
47 可能具有重现性。先扫描参比物得到基线，然后测量被分析物得到反射率。常见
48 的反射率参比物有陶瓷、热塑性树脂和黄金等。

49 2.3 透反射模式

50 一般适用于液体、混悬液和透明塑料材料。透反射模式为透射与反射模式的
51 结合，将由金属或不近红外吸收的惰性物质（例如，干燥的二氧化钛）制成的反
52 射镜置于样品后部，光源与检测器在样品的同侧，近红外光穿过样品后经反射镜
53 返回，光程增加为两倍，因而提高了仪器的检测灵敏度。

54 采用透反射模式时，近红外光谱图的 X 轴为波长或波数，Y 轴为透反射率
55 （ T^* ）或吸光度（ A^* ）。透反射率（ T^* ）是样品的透反射光强度（ I ）与参比物透

56 反射光强度 (I_T) 的比值。

$$57 \quad T^* = \frac{I}{I_T} \dots\dots\dots (5)$$

$$58 \quad A^* = \lg\left(\frac{1}{T^*}\right) = \lg\left(\frac{I_T}{I}\right) \dots\dots\dots (6)$$

59 透反射模式和反射模式一样，光源和检测器都位于样品的同一侧，除反射镜
60 外，其他仪器配件与反射模式相同。

61 3 仪器及性能确认

62 3.1 仪器装置

63 近红外光谱仪由光源、单色器（或干涉仪）、采样附件、检测器、数据处理
64 系统组成。其中，光源常采用高强度的石英或钨灯光源，但钨灯比较稳定；单色
65 器有声光可调型、光栅型和棱镜型等；常用的采样附件包括固体样品架、光纤探
66 头、液体透射池、积分球等；硅、硫化铅、砷化镓、铟镓砷和氘代硫酸三甘肽检
67 测器为常用的检测器。需根据供试品的类型选择合适的检测器和采样附件。

68 3.2 仪器性能确认

69 为确保仪器能达到预期的应用目的，应采用标准参比物质对仪器的性能进行
70 确认，如制订 SOP 定期进行校验，并在使用中通过自检确保仪器的适用性；也
71 可以对仪器进行 3Q 认证。近红外光谱仪的校验参数通常包括波长范围，波长精
72 密度、吸光度精密密度与线性、吸光度噪声。近红外光谱仪的自检通常通过比较实
73 测光谱与校验时储存于仪器中的标准光谱的差异来实现。自检时除针对上述校验
74 参数设计适当的指标外，还应考虑分析过程中波长的漂移和灵敏度的改变。

75 仪器的校验应定期进行，并应在维修光路或更换光学部件，如光源或采样附
76 件后及时进行。仪器性能校验与自检过程应根据仪器类型、测量方式以及所需要
77 验证的参数选择不同的标准物，并应该在光路中不存在滤光片的配置下，选择合
78 适的校验与自检方法。具体如下：

79 3.2.1 波长范围校验与自检

80 除滤光片型仪器外，近红外光谱仪在透射测量方式下，可选择二氯甲烷作为
81 标准物质，在其 1155nm、1366nm、1417nm、1690nm、1838nm、1894nm、2068nm
82 和 2245nm 处的窄带吸收峰中选择 3 个峰值进行校验。也可使用其他合适的标准
83 物，如 NIST SRM 2065、65 μ m 厚的聚苯乙烯薄膜，或者 TS5 液体。在反射测量
84 方式下，选择合适的反射介质或光纤探头测量滑石粉，应在 948nm、1391nm、

85 2077nm 和 2312nm 处测量得到较为明显的吸收峰。也可以选择仪器正常工作波
86 长范围内存在明显吸收峰的其他标准物, 例如聚苯乙烯标准物, 或 NIST 推荐的
87 其他标准物以及可溯源材料, 并根据包含工作波长范围内的至少 3 个吸收峰位置
88 确定仪器测量波长范围。在透反射式测量方式下, 将 1.2g 二氧化钛与约 4ml 二
89 氯甲烷混合, 通入样品池或将光纤探头浸入混合样品。在 2500nm 处, 仪器波长
90 分辨率最大标称值应小于 10nm 时 (或者在 4000cm^{-1} 处为 16cm^{-1}), 测量得到二
91 氯甲烷在 1155nm、1366nm、1417nm、1690nm、1838nm、1894nm、2068nm 和
92 2245nm 处窄带吸收峰, 在仪器测量波长范围内选择 3 个吸收峰位置确定仪器测
93 量波长范围。也可使用其他合适的混合标准物, 如二氧化钛与 TS5 混合溶液, 或
94 其他吸收与散射介质混合。

95 工艺过程在线检测设备如果无法测量可溯源的标准物, 可使用仪器内置标准
96 参考物, 如聚苯乙烯、玻璃纤维或其他溶剂, 以及水蒸气作为标准参考, 或者利
97 用仪器配置的测量支路或者探头测量可溯源的标准物进行校验与自检。

98 傅里叶变换近红外光谱仪具有较高的分辨率, 可使用水蒸气吸收峰 (例如
99 7306.74cm^{-1} 、 7299.45cm^{-1} 或 7299.81cm^{-1} 处的吸收峰) 进行校验, 或经过认证的
100 标准物质的窄吸收谱线来校准波长。

101 3.2.2 波长精密度校验与自检

102 除滤光片型仪器外, 近红外光谱仪在透射、反射以及透反射测量方式下, 均
103 要求波长的标准偏差符合仪器制造商的规格或分析要求。可以根据仪器测量波长
104 范围及实际应用需要, 选择合适的外部或内部标准物, 验证光谱测量的波长精密
105 度。一般情况下, 要求仪器测量值与标准值对比得到的典型公差范围满足以下要
106 求:

107 780nm 测量公差在 $\pm 1.0\text{nm}$ 范围 (相当于 12800cm^{-1} 公差在 $\pm 16\text{cm}^{-1}$);

108 1200nm 测量公差在 $\pm 1.0\text{nm}$ 范围 (相当于 8300cm^{-1} 公差在 $\pm 8\text{cm}^{-1}$);

109 1600nm 测量公差在 $\pm 1.0\text{nm}$ 范围 (相当于 6250cm^{-1} 公差在 $\pm 6\text{cm}^{-1}$);

110 2000nm 测量公差在 $\pm 1.0\text{nm}$ 范围 (相当于 5000cm^{-1} 公差在 $\pm 4\text{cm}^{-1}$);

111 2500nm 测量公差在 $\pm 1.0\text{nm}$ 范围 (相当于 4000cm^{-1} 公差在 $\pm 2\text{cm}^{-1}$);

112 选择与以上波长中任意一个最接近的参考物吸收峰, 计算重复测量公差范围。

113 对于光谱分辨率较低的二极管阵列型仪器, 一般要求其分辨率优于 10nm。由于

114 需要用到峰值搜索算法，算法准确性对波长精密度验证结果比较重要。实际应用
115 中，在仪器波长范围内，达到 $\pm 2\text{nm}$ 的波长精密度是可以满足要求的，也可参考
116 仪器制造商的技术规范验收。

117 3.2.3 吸光度精密度与线性校验与自检

118 近红外光谱仪在透射、透反射及反射测量方式下，工艺过程在线仪器在透反
119 射、透射测量方式下，验证光度精密度与线性，可在仪器可测吸光度范围内测量
120 4个吸光度标准品。例如，仪器测量最大吸光度值范围为10%~90%范围内，选择
121 10%、20%、40%和80%对应的吸光度值分别为1.0、0.7、0.4和0.1。采用线性
122 回归方法评估参考标准物的吸光度值与测量得到的吸光度值偏差。首次验证仪器
123 的光度线性度时，得到线性回归曲线的斜率应在 1.00 ± 0.05 范围内，截距应在
124 0.00 ± 0.05 范围内。后续光度线性验证可使用仪器首次测量吸光度值作为参考值，
125 与测量值进行线性回归，得到的斜率与截距可应分别在 1.00 ± 0.05 与 0.00 ± 0.05
126 范围内。

127 工艺过程在线仪器如果在样品测量过程中无法测量可溯源的标准物，则使用
128 仪器内置的吸光度标准品。在这种情况下，需要遵照仪器制造商提供的校验与自
129 检方法。

130 3.2.4 吸光度噪声校验与自检

131 近红外光谱仪以及工艺过程在线仪器的透射、透反射及反射测量方式，可以
132 使用具有合适的反射率或透射率标准品[例如，白色高反射陶瓷板，或者聚四氟
133 乙烯(PTFE)]。根据仪器制造商建议的测量方式与仪器配置，测量100%线，并
134 根据峰峰值噪声计算光度噪声。

135 工艺过程在线仪器如果无法测量标准品，可以测量仪器内置标准品进行光度
136 噪声校验与自检。或者在反射及透反射测量模式下，在合适的波长范围内扫描反
137 射率低的通量标准(如反射率为5%或10%的掺碳的聚合物标准品)，并计算光度
138 噪声的峰-峰噪声。透射测量方式可以测量具有较高透射率的标准品(如90%或
139 99%的掺碳聚合物标准)，并计算光度噪声的峰-峰噪声。

140 4 定性和定量方法

141 4.1 定性分析(鉴别和表征)

142 利用近红外光谱法进行定性分析可通过与谱库中谱图比对、与对照品光谱比

143 对及建立化学计量学定性模型三种方式进行。其中，谱库中应包括可溯源的代表
144 性样品的光谱以及对应的测量模式（如光纤探头、积分球等）、样品特性（如固
145 体、粒度等）、光谱范围、数据预处理方法等要素。谱库中同一物质可能包含一
146 组不同要素组合的光谱，鉴别时应选择或采用与供试品具有相同要素光谱进行比
147 对，谱库应明确记录谱库检索的方法和原理。在光谱专属性好或特定单一范围应
148 用（如PAT物料鉴别）时，也可直接与对照品光谱进行比对。可以选择合适的化
149 学计量学方法建立定性模型，实现鉴别和表征，如主成分分析、聚类分析、SIMCA
150 等。定性模型的验证包括稳健性和专属性。

151 4.2 限度分析和趋势分析

152 通过利用近红外光谱的相对比较可以实现限度分析或趋势分析，如待测物
153 吸收度的变化范围、终点指示等。限度分析和趋势分析不要求建立模型，但必
154 须证明光谱范围和预处理方法的适用性。限度分析和趋势分析的专属性是通过
155 进行与风险控制相适应的极限试验，证明方法的相对分辨能力，同时操作范围
156 内基质浓度的变化不得影响测量。

157 4.3 定量分析

158 将样品的近红外光谱与其样品性质（如浓度、粒度等）相关联，选择合适的
159 化学计量学算法，建立定量模型。其中，定量模型中应包括适当数量的代表性样
160 品的光谱，并具有已知的属性值（如水分含量）。建模样品的数量取决于样品基
161 质的复杂性和干扰（如温度、粒度等）。建模样品的量值范围为模型的定量范围，
162 定量模型只能给出模型定量范围内的预测结果。常用的化学计量学算法包括多元
163 线性回归（MLR）、主成分回归（PCR）和偏最小二乘回归（PLS）等。定量模
164 型的验证包括专属性、准确性、精密度、线性、稳健性。光谱预处理方法、变量
165 选择、模型评估、模型转移等方法参见化学计量学指导原则。

166 5 近红外光谱的影响因素和关键技术要求

167 近红外光谱测量时一般不需要对样品进行预处理，但测量时可受多种因素的
168 影响。环境温度、样品的光学性质、多晶型、样品的含水量和溶剂残留量、样品
169 厚度、硬度、光洁度及样品的贮存时间等均对样品的近红外光谱有影响。液体样
170 品对环境温度最敏感，不同晶型的样品通常具有不同的近红外光谱。近红外光谱
171 分析结果的重现性和相关性往往取决于对主要影响因素的控制。

172 在建立定性或定量模型前，通常需要对谱图进行数学预处理。归一化处理常
173 用于消除或减弱由位置或光程变化所导致的基线平移或强度变化；导数处理可以
174 提高谱图的分辨率，但导数处理的同时扩大了噪声，因此不建议使用高阶导数，
175 并常辅以平滑处理来消除噪声；对固体样品，采用多元散射校正（MSC）或标准
176 正态变量变换（SNV）校正来消除或减弱光散射引入的基线偏移。

177 模型应在适用范围内使用，待测样品的测量需采用与建模光谱相同的测量和
178 预处理条件。

179 近红外模型全生命周期管理应遵循化学计量学指导原则的一般原则。

180 6 近红外光谱在PAT中的应用要求

181 近红外光谱法是过程分析技术（PAT）中实现快速、无损分析的重要技术之
182 一，可应用“离线”、“线边”、“旁线”和“在线”四种PAT测量方式，在干燥、混合、
183 制粒等工艺中监测包括原辅料、中间体和终产品等，常见的应用场景包括组分鉴
184 别、水分测定、药物活性成分（API）分析等。

185 在PAT中使用近红外光谱法应遵循质量源于设计（QbD）原则，对待测样品
186 的物理化学特性、测量仪器的原理以及化学计量学方法有充分的理解；应确定近
187 红外方法流程中所基于的所有假设是正确的；在使用中，应包括仪器校准、光谱
188 采集、模型开发及全生命周期管理（参见化学计量学指导原则）等步骤。

189 近红外光谱法作为PAT工具应包括近红外光谱方法、近红外模型、近红外方
190 法流程三个要素。

191 6.1 近红外光谱方法

192 为利用近红外仪器设备实现对待测样品关键性质量属性（如粒度、水分含量、
193 API含量等）进行的定量分析和/或对原辅料进行的定性分析（如鉴别、分级等）。
194 PAT文件应提供近红外检测设备的相关信息，包括但不限于：仪器制造商和型号、
195 光学系统的分光原理、检测器类型、测量方法或模式以及光谱范围；应描述针对
196 待测样品制备、样品表达（包括如何采样、如何测量光谱）、采样装置以及被认
197 为是建立方法所必需的任何其他额外附件或设备控制的细节；应说明并可证明每
198 次样品光谱的预处理记录和光谱扫描次数；应建立光谱库以及光谱数据收集和存
199 储方式。

200 6.2 近红外模型

201 为建立的能够表达样品关键性指标和/或组分含量与近红外光谱之间定量关
202 系的数学表达式，或建立的样品类属与近红外光谱之间定性关系的数学表达式。
203 通常需要使用化学计量学软件、统计软件和/或可视化软件显示从近红外模型输
204 出的结果。需要注意的是，软件自动识别存在一定风险，当过程监控中出现异常
205 值时，应首先使用独立验证集排除偶然因素影响，对超出其定义范围的样品（如
206 超出模型预测范围的值或成分不正确的组分等）参照化学计量学指导原则“异常
207 样本”处理。PAT文件应提供近红外方法模型的详细信息，包括所用的商业软件
208 产品信息、化学计量学算法（如PLSR）、选择的变量、预处理方法及相关的参数
209 等；应包括表征模型性能的评价指标及可接受标准，合理的可接受标准可以保证
210 近红外方法在PAT应用生命周期内适用。对于定量方法，通常应说明相关的光谱
211 质量测试标准、潜变量数、校准标准误差（SEC）和预测标准误差（SEP）等。

212 6.3 近红外方法流程

213 为在适用范围内，近红外光谱方法和近红外模型如何用于预期目的过程。

214 在制定近红外方法流程时，应考虑以下内容：

- 215 （1）确定待测物、样品特性以及工艺流程等；
- 216 （2）原料或产品控制策略背景下工艺流程的预期目标，应包括近红外方法
217 流程的操作范围的限制，如分析物浓度、制造工艺参数和/或设计空间等；
- 218 （3）近红外光谱方法，即实现近红外检测的关键要素，包括采样接口、探
219 头位置和采样计划等；
- 220 （4）近红外模型，包括相关的统计验收标准和/或属性；
- 221 （5）总结信息，确保定期对近红外方法流程进行关键评估和重新验证，以
222 便在必要时进行持续改进和适当的变更控制；
- 223 （6）参考方法，应指定在近红外方法流程中，与所测量样品预测结果所对
224 应的参考方法。

近红外光谱法增订说明

本草案在《中国药典》9104 近红外分光光度法的基础上增修订如下内容：

- 修订了方法的应用范围、适用性等；
- 修订了测量模式，将透反射模式作为第三种测量模式，与透射和反射模式并列，并增加了测样装置的介绍；
- 修订了仪器校验与自检的细则方法和一般要求；
- 修订了定性和定量方法的内容，根据应用将方法分为定性、限度和趋势分析、定量分析三大类，并通过引用“化学计量学指导原则”，简化了具体方法和流程的描述，使内容更紧凑；
- 增订了应用近红外光谱法的关键技术要求；
- 增订了近红外光谱法在 PAT 中应用的特定要求。

公示稿