

拉曼光谱与近红外光谱技术在药品快速分析中的应用^Δ

邹文博*,尹利辉#,胡昌勤(中国食品药品检定研究院,北京 102629)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)03-0416-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.03.30

摘要 目的:介绍拉曼光谱法和近红外光谱法的应用现状,为其在药品流通领域打击假劣药品的应用提供参考。方法:以“拉曼光谱”“近红外光谱”“快速分析”“假劣药品”“Raman spectroscopy”“Near-infrared spectroscopy”“Rapid analysis”“Counterfeit drug”等为关键词,组合查询1998年1月—2017年9月在中国知网、万方、维普、PubMed、Elsevier等数据库中的相关文献,对拉曼光谱和近红外光谱技术在化学药、中药、其他制剂和辅料的快速分析中的应用进行综述。结果与结论:共检索到相关文献215篇,其中有效文献42篇。拉曼光谱法可用于定性分析,更适于含水体系,如注射液的分析;近红外光谱法可用于定性和定量分析。两种方法与传统色谱分析法相比具有快速、高效、环保、无损伤检测等优势。上述两种方法可用于化学药、中药、其他制剂和辅料的快速分析以及检查非法添加。但是,上述两种方法目前存在建立的模型覆盖面不够广、模型维护更新慢等问题,未来将由独立模型向光谱数据库、网络化共享的方向发展,并与快速液相色谱、离子迁移谱、射频标签识别等其他快速分析技术相结合,以达到更准确、快速分析的目的。

关键词 拉曼光谱;近红外光谱;快速分析;药品监管

药品流通领域出现的假劣药品已经成为世界性问题^[1],常见的假劣药品包括抗感染药物以及降压、降脂药物^[2-7],虽然部分假药含有效成分,但是并不符合质量标准。假劣药品不仅严重危害公众健康,而且对合规制药企业的名声造成不良影响。打击假劣药品,在流通领域快速分析药品已成为药品监管部门重视的问题。

拉曼光谱(Raman spectroscopy)是一种散射光谱,基于光与分子的非弹性碰撞,其定量分析原理不是基于朗伯-比尔定律,而是遵循拉曼效应原理。近红外光谱(Near-infrared spectroscopy)是在780~2 526 nm波长范围的吸收光谱,主要为含氢基团振动光谱的倍频及合频吸收,其定量分析遵循朗伯-比尔定律。拉曼光谱和近红外光谱技术均具有高效、快速、无损伤检测的特点,可以同时检测样品的含量、水分、杂质、粒度、晶型、均匀性等信息,可用于对原料和制剂进行定性、定量分析。2001年,Scafi SH等^[8]应用近红外光谱技术进行假药鉴别,之后相继有研究者使用近红外技术进行假药鉴别的探索性研究,该技术被认为是一种筛查假劣药品的有效手段^[9]。

中国食品药品检定研究院自2002年来致力于假劣药品快速筛查技术的研究,进行了应用拉曼光谱快速分析化学药品、生物制品的相关研究。此外,我院还建立

了近红外技术药品快速筛查系统,用于流通领域药品的快速分析。拉曼光谱与近红外光谱在原理上不同,但在药品快速分析的应用中存在相似之处。笔者以“拉曼光谱”“近红外光谱”“快速分析”“假劣药品”“Raman spectroscopy”“Near-infrared spectroscopy”“Rapid analysis”“Counterfeit drug”等为关键词,组合查询1998年1月—2017年9月在中国知网、万方、维普、PubMed、Elsevier等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献215篇,其中有效文献42篇。现对拉曼光谱和近红外光谱技术在化学药、中药、其他制剂和辅料的快速分析中的应用进行综述,介绍拉曼光谱法和近红外光谱法的应用现状,为其在药品流通领域打击假劣药品提供参考。

1 光谱仪器

1.1 拉曼光谱仪

拉曼光谱仪根据光学系统不同,可以分为色散型激光拉曼光谱仪和傅里叶变换拉曼光谱仪^[10]。色散型光谱仪采用光栅分光,常用电荷耦合元件检测器,在低波数测定精度较高,但是扫描速度比傅里叶变换拉曼光谱仪慢;傅里叶变换拉曼光谱仪使用近红外光源,采用干涉仪分光,常用锗或铟镓砷检测器,扫描速度比色散型光谱仪快,测量波段宽,热效应小,检测灵敏度高,但在低波数测定表现一般。近年来已发展了多种拉曼光谱技术,包括显微共聚焦拉曼光谱技术、表面增强拉曼光谱技术、激光共振拉曼光谱技术、光声拉曼技术、高温高压原位拉曼光谱技术等。其中,显微共聚焦拉曼光谱技术以灵敏度高、分析时间短、所需样品量小等特点,近年来颇受青睐。便携式拉曼光谱仪的发展以及光线探针的使用大大推动了拉曼光谱技术在药品快速分析方面

^Δ 基金项目:国家科技重大专项-重大新药创制子课题(No.2015ZX09303001001)

* 副主任药师,硕士。研究方向:抗感染药物质量控制。电话:010-53851559。E-mail:zwb@nifdc.org.cn

通信作者:主任药师,硕士生导师,硕士。研究方向:仪器分析技术在药品质量控制中的应用。电话:010-53851547。E-mail:yinlihui@nifdc.org.cn

的应用,使其可以用于药品监督检查现场的原位分析。

1.2 近红外光谱仪

近红外光谱仪根据分光方式,可分为滤光片型、色散型、声光可调型和傅里叶变换型^[6]。(1)滤光片型近红外光谱仪是以滤光片为单色光器件,具有体积小、便于携带的优点,但是与其他类光谱仪比较,单色光的带宽较宽,该类仪器波长分辨率差,对温湿度较为敏感,得不到连续光谱,不能进行图谱预处理,得到的信息量少。(2)色散型近红外光谱仪多采用全息光栅作为分光元件,使用色散型近红外光谱仪器可以扫描近红外全谱段,得到各种有用的信息,扫描的重复性和分辨率较滤光片型仪器有很大程度的提高;但是仪器内部光栅或反光镜的机械轴承长时间连续使用易磨损,影响波长的精度和重现性,与傅里叶变换型光谱仪比较,机械部件较多,仪器的抗震性能差,图谱容易受到杂散光的干扰,扫描速度慢,扩展性能差。(3)声光可调型近红外光谱仪以声光可调滤光器为分光系统,与滤光片型和色散型近红外光谱仪比较,具有分辨率高、波长稳定性好、信噪比高等优点,适用于药品生产在线分析。(4)傅里叶变换型近红外光谱仪无分光系统,而是应用干涉仪调制干涉光测量,可以取得全谱段光谱的信息,具有高光通量、低噪声以及测量速度快等优点。干涉仪的应用使得傅里叶变换型光谱仪可以制成具备抗震性能车载型仪器,装备在药品检测车的移动实验室里,实现在药品监督现场进行快速分析。

2 分析方法

2.1 拉曼光谱法

2.1.1 消除干扰方法 拉曼光谱易受到仪器噪声以及荧光的影响,直接影响分析结果。因此,常采用物理/化学方法或基于计算机算法处理的方法来去除干扰。①物理/化学方法主要有荧光淬灭剂法、光漂白法和表面增强拉曼技术等^[11]。荧光淬灭剂法成本低,操作简单,但荧光淬灭剂有可能影响样品的表征拉曼光谱。光漂白法不需要其他设备,但是由于检测时需要用高能量的激光长时间照射样品,很可能破坏样品的分子结构。表面增强拉曼散射是指当一些分子被吸附到某些粗糙金属表面上时,拉曼散射强度会增加 $10^4 \sim 10^6$ 倍,表面增强拉曼光谱技术解决了常规拉曼散射信号弱、检测灵敏度低的问题,是目前发展较为成熟的方法。②基于计算机算法处理的方法包括多项式拟合法、小波变换法和导数法等。多项式拟合法的优势是能够保留去除背景后拉曼光谱峰的原始形状,然而拟合的最佳选择往往是变化的,并且操作人员对最终结果有决定性的影响^[12]。小波变换法能在有效消除噪音的同时比导数法更好地保留有用的信息,是目前拉曼光谱去除噪音的主要方法^[13],但是在小波变换的操作过程中需设置许多参数,如何选

择最优参数是该方法的难点^[14]。导数法较多项式拟合法与小波变换法简便快速,是处理最直接的光谱处理方法,在计算上具有显著优势,荧光吸收值的导数通常小于拉曼峰吸收值的导数,通过对拉曼光谱求导,可以移除光谱中的荧光背景;但是与小波变换法比较,导数方法会造成高频噪声更加突出,并且会使图谱扭曲,在图谱表现上与原始图谱有差异,解读图谱具有一定难度^[15]。

2.1.2 定性分析方法 目前拉曼光谱技术在快速分析中主要用于定性鉴别,分析方法包括有监督的模式识别法、无监督的模式识别法、直接分析法和无模型判别法^[13]。为应对荧光干扰,应用化学计量学方法建立模型进行拉曼光谱分析显得尤为重要,常用的化学计量学方法为有监督的模式识别法和无监督的模式识别法。①有监督的模式识别法包括相似度法、判别分析法和人工神经网络法等。②无监督的模式识别法常采用聚类分析与主成分分析相结合的方法进行定性分析。以上2种模式识别法需要代表性样品建立模型,当实际工作中无法收集到足够的代表性样品时,可以采用直接分析法与无模型判别法。③直接分析法可根据光谱图中的峰形、峰位和峰强度等特征进行定性分析。④无模型分析法无需收集样品建立模型,仅用待测样品光谱进行数学和统计学分析,对样品中可能存在的成分进行定性分析。如Zhu XY等^[16]采用无模型分析法对81个降糖药片剂进行判别分析,准确率达到95.3%。

2.2 近红外光谱法

2.2.1 定性分析方法 由于近红外光谱图复杂,信号重叠严重,较难找到光谱图吸收峰的归属直接分析样品信息,通常需要建立模型进行定性和定量分析。近年来,随着计算机技术的迅速发展以及化学计量学算法的大量研究,研究者可使用多种分析软件借助化学计量学方法建立分析模型。近红外定性分析模型可用来分析未知样品,也可以判别已知样品是否为特定企业的产品。定性分析的方法主要有光谱距离法、相关系数法、一致性检验法和图谱比对法。①光谱距离法是近红外定性分析的标准方法,与其他方法比较,该方法建立模型较为复杂,所需样品量较大,通常使用主成分分析法对光谱进行处理,提取有用信息,通过计算光谱间距离进行类别归属的判断。常用的计算光谱距离方法有欧式距离法和马氏距离法,实际工作中可根据不同的分析目的选择相应的计算方法。②相关系数法较光谱距离法简洁许多,模型仅包含一张参照光谱,或者一类光谱的平均光谱作为参照光谱,通过相关系数设定阈值进行判别,计算待测样品光谱与参照光谱的相关系数,当相关系数高于设置阈值时,认为待测光谱与参照光谱属于同类。在建立相关系数模型时需要收集足够的样品来确定类的范围,使设定的阈值较为合理。③一致性检验

法,又称为标准偏差法,模型中只有一类光谱,选择几张该类样品的代表性光谱,计算平均光谱和各个波长点吸收度的标准偏差,在选定谱段内以平均光谱±标准偏差来确定置信区间。通过计算未知光谱是否全部落在选定谱段的置信区间内来判断样品是否与模型样品为同类。一致性检验对于光谱的细微变化较相关系数法更为敏感,适用于判断待测样品是否为特定企业的产品。

④图谱比对法是一种简单的模式识别法,模型中仅有一张标准光谱,分析者通过目测观察待测光谱与标准光谱的异同,判断是否为同类。由于近红外光谱的吸光度差异较小,限制了图谱比对法的应用范围,目前主要用于判定特定企业的产品。

2.2.2 定量分析方法 定量分析可以用来快速筛查劣药。定量分析采用化学计量学中的多元校正方法,通常使用偏最小二乘法(Partial least squares,PLS)和人工神经网络法。建立定量模型需要一定数量并且浓度范围足够宽的样品,这在工作中是较难获得的,研究者通过不断努力找到了多种解决方法,如根据处方将原料和辅料按不同比例混合制备实验室样品;将样品加速降解获得不同浓度的建模样品;选用含量不合格的样品等。此外,样本的选择也是建立定量模型的难点,Jia YH等^[17]以不同厂家的利福平胶囊为例,在Næs法的基础上,对于复杂样本的近红外定量模型校正集的样本选择问题提出了一个经验解决办法。

2.3 两种方法的对比

经笔者整理文献[6-16],拉曼光谱法与近红外光谱法对比见表1。拉曼光谱法与近红外光谱法原理各不相同,但是均需要借助化学计量学手段建立数学模型。与传统色谱分析法比较,拉曼光谱法与近红外光谱法具有快速、高效、环保、无损伤检测的优势,在实际工作中可根据待测样品的特点,选择相应的分析方法。

表1 拉曼光谱法与近红外光谱法对比

光谱技术	基本原理	优点	缺点	仪器
拉曼光谱法	基于拉曼散射,对散射光谱进行分析以得到分子振动、转动方面信息,可用于分子结构研究	快速、高效、可透过包装检测,穿透力强,适用于测定水溶液样品,多用于定性分析	需要建立数学模型,前期研究投入大,光谱图受荧光干扰较大	色散型和傅里叶变换型,可制成便携式
近红外光谱法	测定化合物分子中含氢基团振动的合频和倍频的吸收区,通过化学计量学方法提取信息,得到化学和物理信息	快速、高效、可透过包装检测,无需样品预处理,可用于定性、定量分析	需要建立数学模型,前期研究投入大,对建模样品要求高	傅里叶变换型使用较多,可制成车载式仪器

3 实际应用

3.1 化学药品快速筛查

3.1.1 应用拉曼光谱法快速筛查化学药品 笔者认为,作为市场上最多和临床应用最广泛的一类药品,化学药品的造假问题较为多见,近十年来应用光谱技术快速分析化学药品的相关文献报道数量呈递增趋势,拉曼光谱法的应用研究多集中在方法建立和验证,以及在不同型

号光谱仪间传递上。张雁等^[18]研究了马来酸罗格列酮和盐酸吡格列酮的表面增强拉曼散射光谱,对不同实验条件下的特征峰进行了解析,为建立应对中药非法添加化学药品的表面增强拉曼散射标准物质光谱库进行了探索性研究。李萍等^[19]对比了头孢氨苄在不同拉曼光谱仪和不同激发光源下的特征峰峰位与相对峰强差异,并与其结构类似物头孢羟氨苄的拉曼光谱进行解析和对比,认为拉曼光谱用来区分结构类似的化合物,具有快速、专属性强的特点。研究者还通过算法研究改进建模方法,提高分析结果的准确度。柳艳等^[20]采用Fisher判别法、Bayes多类逐步判别法以及径向基神经网络法对降糖类样品进行快速判别分析,正确率均达到95.0%以上。罗娅等^[21]用改进的局部直线筛选法对降糖药进行快速鉴别,其准确度为96.4%,检测灵敏度为100%,专属性达94.4%。由于拉曼光谱法在水溶液体系的测试时比近红外光谱法具有优势,可以利用其能透过玻璃瓶的特点快速分析注射液。Zhao Y等^[22-24]利用不同型号的拉曼光谱仪建立了多索茶碱注射液和盐酸哌替啶注射液的分析方法,并且建立了液体注射剂的拉曼无损快速筛查数据库,包括114个品种,可在监督现场发挥重大作用。

3.1.2 应用近红外光谱法快速筛查化学药品 近年有关近红外光谱技术用于药品快速分析的报道已不再局限于实验室研究阶段,较多集中在市场监管工作中的快速筛查,并通过总结监督检查中发现的问题和现有方法的不足,不断改进建模方法,并在模型使用方法上进行创新。孟昱等^[25]用枸橼酸西地那非片真品光谱和假药光谱建立近红外定性分析模型,可以准确地对真品和假药进行鉴别。杨永健等^[26]将13个生产厂家的盐酸氨溴索片建立定性模型,可以区分各个厂家的产品。张学博等^[27]对相关系数法进行改进,通过对大环内酯类抗生素片剂真品与假劣药品的近红外光谱分析,提出了峰谷相关系数法,该方法对参考样本量要求不高,能够较好地体现光谱差异,提高建模效率。周景岳等^[28]建立了阿昔洛韦片、富马酸替诺福韦二吡呋酯片、依非韦伦片等抗病毒药物的一致性检验方法。申兰慧等^[29]利用图谱比对法,通过目测真品和假药在特征谱段的差异,筛查出了仿冒的盐酸贝那普利片、拉米夫定片等多种假药。

3.2 中药快速分析和检查非法添加

3.2.1 应用拉曼光谱法快速分析中药非法添加 中成药中非法添加的问题日益严重,包括添加化学药物,如壮阳类中成药添加5型磷酸二酯酶抑制剂,降糖类中成药添加二甲双胍等。曹玲等^[30]采集二甲双胍、苯乙双胍、格列美脲和格列齐特对照品的拉曼光谱图,用直接分析法检查出了中成药中添加的盐酸二甲双胍。王玉等^[31]采用显微共聚焦拉曼光谱法检出了壮阳药中添加

的西地那非和他达拉非。

3.2.2 应用近红外光谱法快速分析中药 近红外光谱法可以用来定性或定量分析中药材中的某种特定组分,以及对中成药进行定性分析。巩晓宇等^[32]建立了分析苦参提取物中苦参总碱的近红外定量分析模型,能够准确地预测未知样品中苦参总碱的含量。Shan RF等^[33]应用连续波数变换和主成分累积法建立定性分析模型,能够区分不同厂家生产的12种中成药。近红外光谱图中的水峰比其他组分吸收峰峰宽窄,吸收度高,不易受其他组分影响,因此可以用来分析样品中的水分含量。江燕等^[34]测定卷柏、金钱草、蒲公英、艾叶和大青叶中水分的近红外光谱,建立了同一种饮片以及同种类多种饮片的水分定量分析模型。刘喜乐等^[35]用近红外光谱法快速测定首乌丸中二苯乙烯苷的含量,近红外分析结果与高效液相色谱法测定结果经配对 t 检验显示,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3.3 快速分析其他制剂和辅料

3.3.1 应用拉曼光谱法快速分析其他制剂和辅料 Zhao Y等^[36]应用便携式拉曼光谱仪建立了快速定性并测定注射用人血白蛋白的方法,该方法能够提取光谱中的有效信息,区分人血白蛋白与注射用人血白蛋白中其他组分,并且可以在不同的光谱仪间传递。刘彩君等^[37]用显微拉曼光谱仪对常用片剂辅料的拉曼光谱进行了研究,结果表明,片剂辅料对药物主成分检测的影响一般不会干扰主成分的检出。

3.3.2 应用近红外光谱法快速分析其他制剂 Yin LH等^[38]建立的应急检验近红外快速分析模型,可以鉴别亮菌甲素中的二甘醇,为今后建立应急检验模型提供了思路。马金金等^[39]建立了国内2个厂家生产的注射用单唾液酸四己糖神经节苷脂钠近红外相关系数模型,考察了模型的准确性,并且将模型在不同的光谱仪之间传递,得到了较满意的结果。张学博等^[40]通过研究硝苯地平、格列吡嗪和甲磺酸多沙唑嗪渗透泵型缓控释制剂的近红外光谱,建立了定性分析模型,探讨了建立缓控释制剂近红外模型的方法。

4 结语

拉曼光谱技术具有谱线信息丰富、特征性强、穿透力强等特点,适用于快速鉴别分析^[41-42],近红外光谱中水峰吸收较强,易对样品其他组分分析造成影响,而水的拉曼散射较弱,因此拉曼光谱技术对于含水体系,如注射液的分析具有优势。

尽管拉曼光谱技术与近红外光谱技术具有快速、高效、环保、无损伤检测等优势,但是在方法研究阶段需要一定量的代表性样品或对照品建立分析模型,模型的准确性与建模所用样品的代表性有直接的关系,因此有时会遇到模型针对性不足、预测结果偏差大等问题,为此

需要对模型进行维护和更新。面对药品流通市场的监管新形势,各地区流通药品的种类存在差异,已有模型覆盖面不够广,模型未实现网络共享,仅靠某个单位或地区的药品监管机构或研究单位的力量收集样品并维护模型是不够的,今后拉曼光谱和近红外光谱快速分析技术应由各自独立模型向光谱数据库发展,并且实现网络化共享功能。此外,由于造假技术的不断更新,如采用正规企业的生产工艺生产符合现行质量标准的假药,或者直接通过非法渠道获得正规企业的产品,更换包装,仅用一种分析技术很难做到准确鉴别,需要将拉曼光谱、近红外技术与快速液相色谱、离子迁移谱、射频标签识别等其他快速分析技术相结合,以达到准确、快速分析的目的。

参考文献

- [1] DÉGARDIN K, ROGGO Y, MARGOT P. Understanding and fighting the medicine counterfeit market[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2014, 87(1):167-175.
- [2] KWOK K, TAYLOR LS. Analysis of the packaging enclosing a counterfeit pharmaceutical tablet using Raman microscopy and two-dimensional correlation spectroscopy[J]. *Tri Spectrosc*, 2012, 61(7):176-182.
- [3] DORLO TP, EGGELE TA, DE VRIES PJ, et al. Characterization and identification of suspected counterfeit miltefosine capsules[J]. *Analyst*, 2012, 137(5):1265-1274.
- [4] DECONINCK E, SACRÉ PY, COURSELLE P, et al. Chemometrics and chromatographic fingerprints to discriminate and classify counterfeit medicines containing PDE-5 inhibitors[J]. *Talanta*, 2012, 100(10):123-133.
- [5] LANZAROTTA A, LAKES K, MARCOTT CA, et al. Analysis of counterfeit pharmaceutical tablet cores utilizing macroscopic infrared spectroscopy and infrared spectroscopic imaging[J]. *Anal Chem*, 2011, 83(15):5972-5978.
- [6] KALYANARAMAN R, DOBLER G, RIBICK M. Near-infrared (NIR) spectral signature development and validation for counterfeit drug detection using portable spectrometer[J]. *Am Pharm Rev*, 2011, 14(4):98-104.
- [7] LOETHEN YL, KAUFFMAN JF, BUHSE LF, et al. Rapid screening of anti-infective drug products for counterfeits using Raman spectral library-based correlation methods[J]. *Analyst*, 2015, 140(21):7225-7233.
- [8] SCAFI SH, PASQUINI C. Identification of counterfeit drugs using near-infrared spectroscopy[J]. *Analyst*, 2001, 126(12):2218-2224.
- [9] DE PEINDER P, VREDENBREGT MJ, VISSER T, et al. Detection of Lipitor® counterfeits: a comparison of NIR and Raman spectroscopy in combination with chemometrics[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2008, 47(5):688-694.
- [10] 李淑玲.拉曼光谱仪及其应用进展[J]. *岩矿测试*, 1998, 17

- (4):312-316.
- [11] 王欢,王永志,赵瑜,等.拉曼光谱中荧光抑制技术的研究新进展综述[J].光谱学与光谱分析,2017,37(7):1-7.
- [12] PANDYA AK, SERHATKULU GK, CAO A, et al. Evaluation of pancreatic cancer with Raman spectroscopy in a mouse model[J]. *Pancreas*, 2008, 36(2):1-8.
- [13] 柳艳,尹利辉,陆峰.拉曼光谱法在假药快检中的研究进展[J].药学实践杂志,2012,30(6):401-405.
- [14] HU YG, JIANG T, SHEN AG, et al. A background elimination method based on wavelet transform for Raman spectra[J]. *Chemom Intell Lab Syst*, 2007, 85(1):94-101.
- [15] LEGER MN, RYDER AG. Comparison of derivative preprocessing and automated polynomial baseline correction method for classification and quantification of narcotics in solid mixtures[J]. *Appl Spectrosc*, 2006, 60(2):182-193.
- [16] ZHU XY, ZHANG ZH, LU F, et al. Modified local straight-line screening to detect synthetic drugs in adulterated herbal medicines[J]. *Appl Spectrosc*, 2009, 63(4):461-476.
- [17] JIA YH, LIU XP, FENG YC, et al. A training set selection strategy for a universal near-infrared quantitative model[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2011, 12(2):738-745.
- [18] 张雁,尹利辉,金少鸿.马来酸罗格列酮与盐酸吡格列酮在纳米银表面共吸附的表面增强拉曼光谱研究[J].药物分析杂志,2012,32(12):2162-2168.
- [19] 李萍,尹利辉,张雁.头孢氨苄与相似化合物头孢羟氨苄的拉曼光谱比较[J].中国药师,2013,16(3):346-348.
- [20] 柳艳,张中湖,陆峰.降糖类药物的拉曼光谱-小模型判别方法研究[J].计算机与应用化学,2011,28(11):1433-1435.
- [21] 罗娅,柳艳,胡茜茜,等.便携式拉曼光谱仪用于降糖药品快速检测的研究[J].药学实践杂志,2011,29(1):35-37.
- [22] ZHAO Y, JI N, YIN LH, et al. A non-invasive method for the determination of liquid injectables by Raman spectroscopy[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2015, 16(4):914-921.
- [23] 赵瑜,马讯,沈雨婷,等.拉曼光谱法快速筛查盐酸哌替啶注射液[J].中国药学杂志,2016,51(11):925-929.
- [24] 赵瑜,纪南,尹利辉,等.液体注射剂拉曼无损筛查数据库的建立[J].药物分析杂志,2015,35(7):1263-1273.
- [25] 孟昱,王世盛,蔡蕊,等. NIR对真伪枸橼酸西地那非片快速定性定量分析[J].大连理工大学学报,2010,50(1):15-19.
- [26] 杨永健,毛丹卓,王小天,等.盐酸氨溴索片近红外光谱法的快速识别检测[J].中国医药工业杂志,2010,41(4):280-283.
- [27] 张学博,尹利辉.近红外光谱峰谷相关系数法的研究与验证初探[J].中国药师,2013,16(10):1540-1544.
- [28] 周景岳,尹利辉,张学博,等.近红外光谱快速鉴别抗艾滋病药物[J].药物分析杂志,2012,32(4):709-712.
- [29] 申兰慧,高国英,吴建伟,等.近红外图谱比对法快速鉴别10种假药[J].中国药事,2011,25(6):587-590.
- [30] 曹玲,王玉,罗疆南.显微共聚焦拉曼检测中药中非法添加的化学降糖药[J].药物分析杂志,2011,31(3):539-543.
- [31] 王玉,曹玲,罗疆南.显微共聚焦拉曼光谱法检测非法添加的化学壮阳药[J].中国药学杂志,2011,46(10):789-793.
- [32] 巩晓宇,尹利辉,余驰,等.近红外技术对苦参提取物的定量分析研究[J].药物分析杂志,2010,30(10):1935-1937.
- [33] SHAN RF, MAO ZY, YIN LH, et al. Discrimination of Chinese patent medicines using near-infrared spectroscopy and principal component accumulation method[J]. *Anal Methods*, 2014, 6(13):4692-4697.
- [34] 江燕,杨眉,张学博,等.中药饮片近红外光谱水分定量模型的研究[J].药物分析杂志,2013,33(9):1572-1577.
- [35] 刘喜乐,贾灿潮,姬生国.近红外漫反射光谱法快速测定首乌丸中二苯乙烯苷的含量[J].中国药房,2017,28(18):2539-2542.
- [36] ZHAO Y, JI N, LI XJ, et al. Study on a noninvasive method for rapid screening human serum albumin injectables by Raman spectroscopy[J]. *J Innov Opt Heal Sci*, 2016, 10(1):1650030-1-9.
- [37] 刘彩君,尹利辉,张雁.几种常用片剂辅料的拉曼光谱分析[J].中国药师,2012,15(8):1086-1089.
- [38] YIN LH, ZHANG XB, LI XD, et al. Development and implementation of incident response near-infrared models for analyzing contaminated medicines containing diethylene glycol solvent[J]. *J Innov Opt Heal Sci*, 2014, 7(6):1450035-1-8.
- [39] 马金金,尹利辉,丁永辉,等.注射用单唾液酸四己糖神经节苷脂钠近红外特征谱段相关系数模型的建立[J].中国药师,2014,17(4):537-540.
- [40] 张学博,杨眉,马金金,等.近红外光谱法对渗透泵型缓释制剂的测样标准化研究及建模技术的探讨[J].华西药理学杂志,2013,28(4):381-384.
- [41] BUGAY DE, BRUSH RC. Chemical identity testing by remote-based dispersive Raman spectroscopy[J]. *Appl Spectrosc*, 2010, 64(5):467-475.
- [42] ATEF E, CHAUHAN H, CERESIA M, et al. Using Raman spectroscopy in tablet moisture surface analysis: tablet surface markers[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2010, 53(4):852-859.

(收稿日期:2017-10-26 修回日期:2017-12-14)

(编辑:余庆华)