Hans Journal of Medicinal Chemistry 药物化学, 2026, 14(4), 315-321
Published Online November 2026 in Hans. https://www.hanspub.org/journal/hjmce
https://doi.org/10.12677/hjmce.2026.144032

Hans汉斯

基于近红外光谱结合多变量统计过程控制的一种针对混合过程误投情况的判断方法

李　霞[1]，欧阳燕琴[1]，吕洪亮[1]，谢　聪[1]，张　挺[1]，陈晓阳[2]，涂祥军[2*]

[1]华润三九医药股份有限公司，广东 深圳
[2]华润三九(枣庄)药业有限公司，山东 枣庄

收稿日期：2026年9月21日；录用日期：2026年10月20日；发布日期：2026年11月12日

摘　要

目的：本研究旨在建立一种近红外光谱结合多变量统计控制判断混合生产过程误投的方法。方法：利用近红外光谱仪对混合过程进行光谱扫描，对其光谱进行预处理和波段选择，并结合多变量统计过程控制(Multivariate Statistical Process Control, MSPC)建立混合过程在线监测模型。结果：所建立的相似度匹配值(Similarity match value, SMV)模型波段选取1304.54~1502.76 nm，采用二阶导数(Second derivative)光谱预处理方式，判定阈值为0.9960。以40批正常批次建模，经30批正常生产批次及4批模拟误投批次(含漏投与±5%投料偏差)验证，模型对正常批次与误投批次均实现了正确判定，无漏报与误报。结论：该研究开发的混合过程误投判断方法稳定、可靠，可实现生产中混合过程状态的快速判断方法。

关键词

感冒灵颗粒，近红外光谱技术，多变量统计过程控制，相似度匹配值，过程分析技术

A Judgment Method for Detecting Incorrect Input Situations in a Mixed Process Based on Near-Infrared Spectroscopy Combined with Multivariate Statistical Process Control

Xia Li[1], Yanqin Ouyang[1], Hongliang Lyu[1], Cong Xie[1], Ting Zhang[1], Xiaoyang Chen[2], Xiangjun Tu[2*]

[1]China Resources Sanjiu Medical & Pharmaceutical Co., Ltd., Shenzhen Guangdong
[2]China Resources Sanjiu (Zaozhuang) Medical & Pharmaceutical Co., Ltd., Zaozhuang Shandong

Received: September 21, 2026; accepted: October 20, 2026; published: November 12, 2026

*通讯作者。

文章引用: 李霞, 欧阳燕琴, 吕洪亮, 谢聪, 张挺, 陈晓阳, 涂祥军. 基于近红外光谱结合多变量统计过程控制的一种针对混合过程误投情况的判断方法[J]. 药物化学, 2026, 14(4): 315-321. DOI: 10.12677/hjmce.2026.144032

Abstract

Objective: This study aims to establish a method that combines near-infrared spectroscopy with multivariate statistical control to judge the mis-feeding errors in the mixed production process. Methods: Using a near-infrared spectrometer to conduct spectral scanning during the mixing process, pre-processing and band selection of the spectra are carried out, and an online monitoring model for the mixing process is established by combining multivariate statistical process control (MSPC). Results: The established similarity match value (SMV) model selected the wavelength range of 1304.54~1502.76 nm, adopted the second derivative spectral preprocessing method, and set the judgment threshold at 0.9960. Using 40 normal batches for model building and 30 normal production batches and 4 simulated mis-feeding batches (including drug omission and ±5% dosing deviation) for validation, the model correctly judged both normal and mis-feeding batches without false negatives or false positives. Conclusion: The hybrid process mischarge judgment method developed in this study is stable and reliable, and can enable rapid judgment of the state of the mixing process in production.

Keywords

Ganmaoling Granules, Near-Infrared Spectroscopy (NIRS), Multivariate Statistical Process Control (MSPC), Similarity Match Value (SMV), Process Analytical Technology (PAT)

Copyright © 2026 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

感冒灵颗粒三味西药成分需要先按照处方量进行预混处理，生产企业目前选择的是高剪切混合的方式进行混合。高剪切混合器(High shear mixers)又被称为高剪切均质机(High shear homogenizers)，定–转子混合器(Rotor-stator mixers)等，是一种用于均质、乳化、分散、溶解等的过程强化设备[1]。高剪切混合器由一组或者多组定子和围绕着定子高速转动的转子共同组成，这些部分共同协作以实现高效的混合和乳化过程：转子的高速旋转产生强大的剪切力和离心力，推动流体通过定子的缝隙。其形状和尺寸会影响剪切速率，通常转子具有多个叶片或凸起的结构，设计上可通过调整转速和几何形状来优化流体的剪切效果。定子环绕在转子周围，通常具有多个开口、孔或槽。这些结构的主要功能是限制流体的流动，并迫使流体通过转子产生的剪切区域，从而增加混合和乳化效果。定子的开口形状、孔径大小、数量等设计因素会影响流体的流速和混合效率[2]。高剪切混合器以其处理量大、生产的产品稳定性好、设备较为耐用且易维修以及均质形式丰富等优点而被广泛应用[3] [4]。

相似度匹配值(SMV)是一种基于光谱整体相似性的度量方法。其计算原理为：以校正集所有正常批次光谱的平均光谱作为参考光谱，计算新采集光谱与参考光谱之间的相似度，通常通过光谱向量的夹角余弦或相关系数进行度量，值域为 0~1。SMV 值越接近 1，表示待测样品光谱与正常样品光谱越相似，即化学组成越一致；SMV 值越低，表示差异越大，可能存在误投。该方法无需建立复杂的数学模型，计算简单、结果直观，便于现场操作人员理解和使用，具有良好的工业推广性。

近红外光谱技术(Near-infrared spectroscopy, NIR)具有快速、无损、无需复杂样品前处理、可实现在线实时测量等优点，已在制药过程分析与质量控制领域得到广泛应用[5]-[11]；以 Hotelling T^2、平方预测误

差(SPE)等统计量为代表的多变量统计过程控制(MSPC)方法能够对过程状态进行异常识别[12]-[15]，光谱相似度度量方法因其计算简单、结果直观，在快速判别场景中亦具有良好的适用性[16]-[18]。在药品生产中实施过程分析技术(Process Analytical Technology, PAT)，在生产过程中实时监测关键质量属性，已成为行业发展趋势[19]-[21]。

感冒灵颗粒为中西药复方制剂，已有较多关于其质量控制方法和疗效的研究报道[22]-[25]。本研究收集了不同批号、不同厂家的原料生产的感冒灵颗粒三味西药混合样品，同时采集样品的 NIR 光谱，利用相似度匹配值(Similarity match value, SMV)统计量对样品间的质量差异进行表征，旨在开发一种用于评价混合投料是否误投的新方法。

2. 实验部分

2.1. 仪器与试剂

PAT-U 近红外光谱仪(美国 VIAVI Solutions 公司)，上部插入式 NIR 探头安装剖面(光谱仪置于杆底 • 底部驱动高剪切混合机)；GHL-600 高剪切混合机(润邦干燥)，低速：搅拌速率 30 Hz，时间 100 s、切刀速率 2 Hz，时间 3 s；高速：搅拌速率 50 Hz、时间 200 s，切刀速率 25 Hz、时间 200 s，准确称取对乙酰氨基酚 187.9 kg、马来酸氯苯那敏 3.76 kg、咖啡因原料 3.76 kg；光谱采集与建模软件 MicroNIR™ Pro (美国 VIAVI Solutions 公司)。

2.2. 样品质量评价方法

收集感冒灵颗粒三味西药(咖啡因、对乙酰氨基酚、马来酸氯苯那敏)正常配比的混合样品，以及模拟误投的异常配比样品。正常样品严格按照法定处方比例配制并采用既定混合工艺生产，共收集 40 批作为校正集，用于建立 SMV 模型并确定判定阈值；另收集 30 批正常生产批次作为验证集，用于考察模型对正常样品的判定能力。误投样品通过人为改变三味西药中的一味或两味药的投料量来模拟典型误投场景，共设置 4 类：① 咖啡因与马来酸氯苯那敏同时漏投；② 马来酸氯苯那敏漏投；③ 咖啡因投料量偏离正常值 5% (多投/少投)；④ 马来酸氯苯那敏投料量偏离正常值 5% (多投/少投)，每类各 1 批次，作为异常样品验证集。本研究模拟误投样品中“偏离正常值 5%”均以各味原料药的处方投料量为计算基准(即实际投料量 = 该味药处方量 × (1 ± 5%)，而非以三味西药合计总投料量为基准)如此设计的依据是：漏投(整味药完全未投)属于最严重的误投情形，而 5%的小幅度投料偏差接近正常投料波动范围、属于最隐蔽的误投情形，两类场景相结合能够全面考察模型对异常样品的识别能力与灵敏度。

将校正集 40 批正常样品混合完成后的静置过程近红外光谱用于建立相似度匹配模型，新采集的 30 批正常生产批次及 6 批模拟误投批次光谱作为验证集。运用 MicroNIR™ Pro 软件计算各样品的相似度匹配值(SMV)，根据校正集 SMV 分布确定判定阈值：以校正集全部 40 批正常样品 SMV 预测值的均值与标准差为基础，取“均值−3 倍标准差”作为统计控制下限，同时保证所有校正集样品 SMV 均高于该限值，最终确定阈值为 0.9960。判定规则为：若待测样品 SMV 大于等于阈值，则认为其与正常投料样品质量一致性良好，判定为正常；若 SMV 小于阈值，则认为两者质量差异较大，判定为投料异常(误投)。

2.3. 近红外光谱采集条件

光谱采集条件：采集样品的在线漫反射光谱，光谱扫描范围 900~1700 nm；采集策略为于混合结束后静置过程中连续采集，采集间隔 1 s，积分时间 6.7 ms，扫描次数 100 次；单批次连续采集时长约 2~3 min，累计采集光谱约 120~180 条；光谱经 MicroNIR™ Pro 软件采集并导出。感冒灵颗粒混合后静置过程在线光谱见图 1。

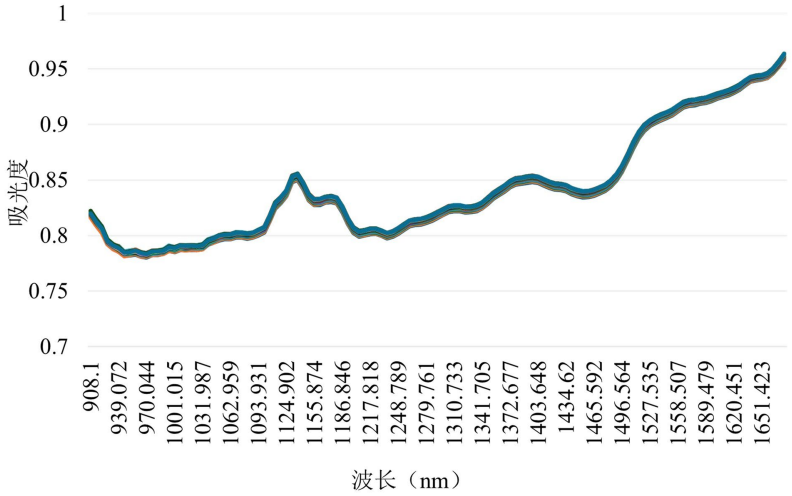


Figure 1. NIR online spectroscopy during the mixing and standing process
图 1. 混合后静置过程 NIR 在线光谱

2.4. 模型建立

由于采集的是静置状态下的光谱，不需考虑物料运动状态对光谱的影响，光谱预处理仅需侧重放大样品关键信息、消除基线漂移与噪声等因素的干扰。在对比了不同的光谱预处理方式及不同波段范围对模型判别效果的影响后，最终选择二阶导数的预处理方式，波段选择为 1304.54~1502.76 nm，来建立最终的 SMV 模型；该波段主要涵盖药物分子芳香环 C-H 及 N-H 等基团的倍频与合频吸收区域，能够有效放大三味西药成分差异引起的光谱变化。在此基础上经多批次验证，将判定阈值确定为 0.9960。模型及预测效果见图 2 和图 3。

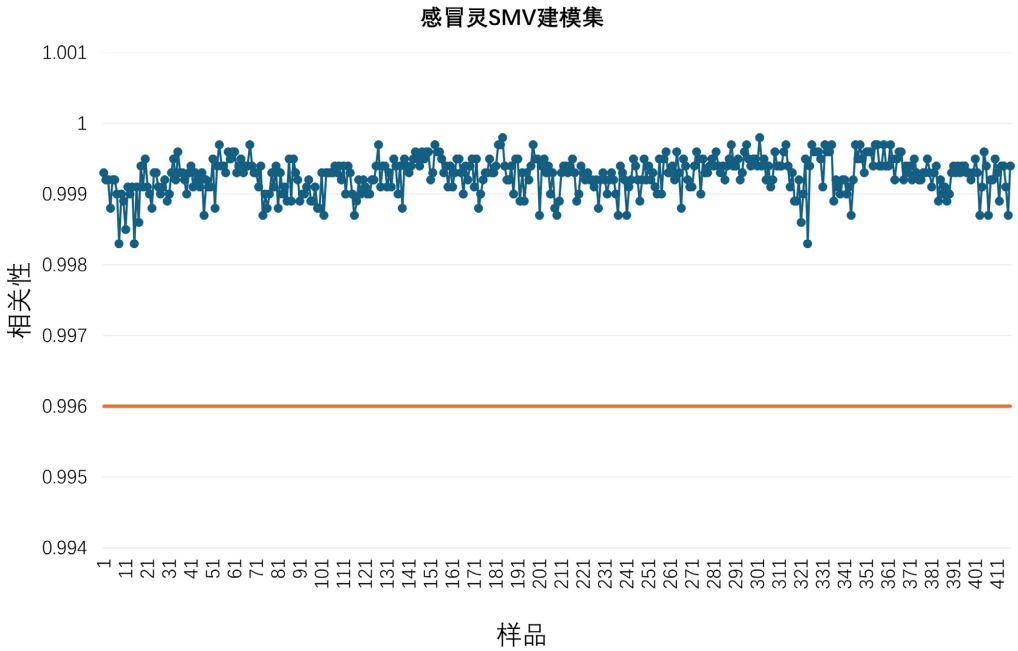


Figure 2. SMV mis-feeding judgment model for the three Western medicine ingredients of Ganmaoling granules
图 2. 感冒灵颗粒三味西药误投判断模型

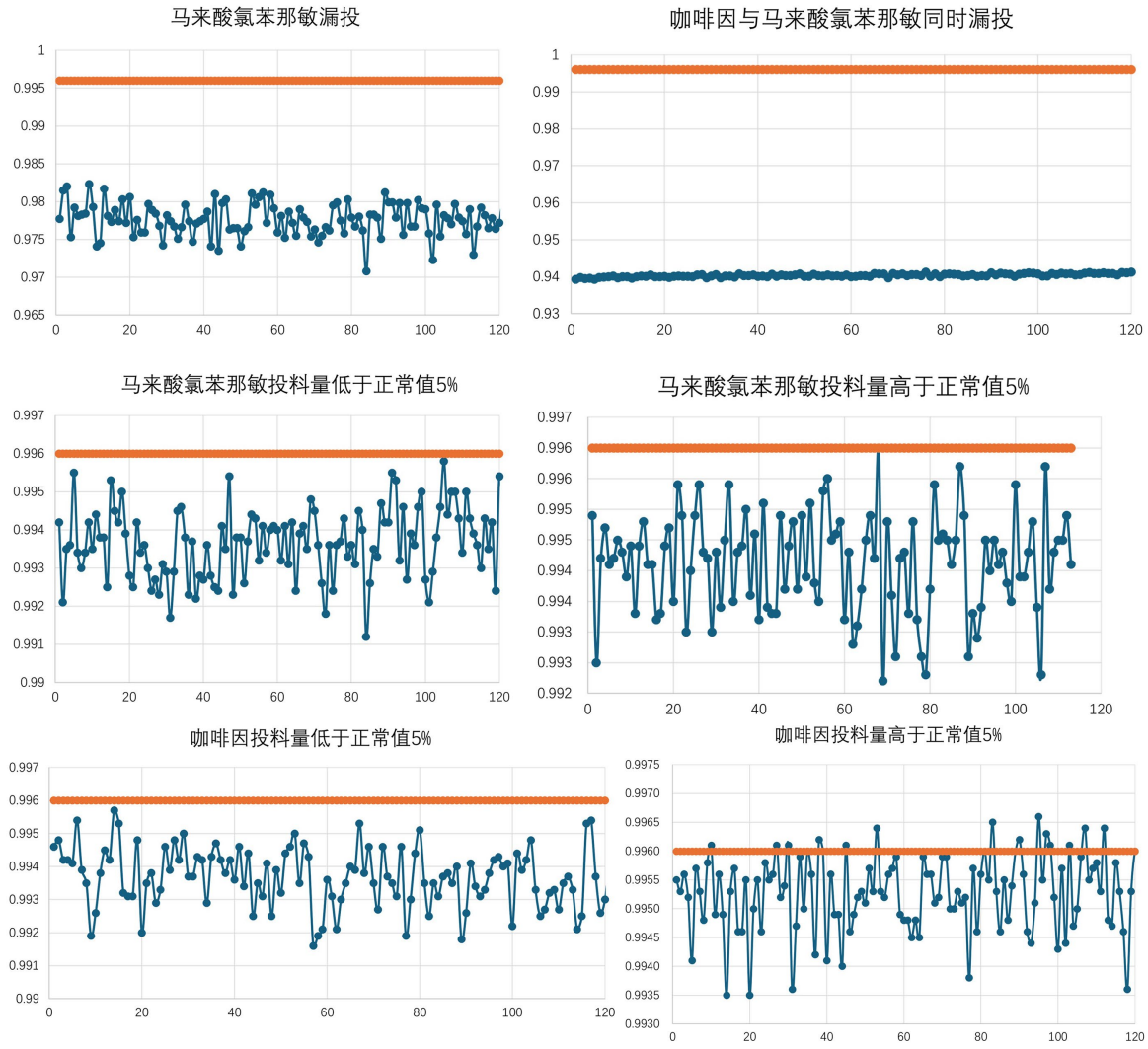


Figure 3. Abnormal batch model validation set prediction results
图 3. 异常批次模型验证集预测结果

3. 结果与讨论

3.1. 光谱预处理与波段选择

图 1 为混合后静置过程的 NIR 原始光谱。由图 1 可见，各批次光谱整体轮廓基本一致，但在 1304.54~1502.76 nm 波段范围内存在明显的吸收差异，该区域与三味西药分子中芳香环 C-H 及 N-H 等基团的倍频、合频吸收相对应，是区分正常与异常投料的关键信息区间。原始光谱存在一定基线漂移与噪声干扰，直接计算 SMV 会削弱组间差异。对比不同预处理方式后发现，二阶导数处理可有效消除基线漂移、放大光谱特征，且经二阶导数处理后正常批次与异常批次光谱在该波段上的差异最为显著，故最终采用二阶导数预处理并选取 1304.54~1502.76 nm 波段建立模型。

3.2. SMV 模型与阈值确定

以校正集 40 批正常样品光谱经二阶导数预处理后的平均光谱作为参考光谱，计算各样品与参考光谱的相似度匹配值。校正集 40 批正常样品的 SMV 最低为 0.9983，均值为 0.9993，以“均值−3 倍差值”作

为统计控制下限，并结合校正集样品 SMV 的实际分布，将判定阈值确定为 0.9960，此时校正集全部 40 批正常样品 SMV 均高于阈值，无一误判(见图 2)。

3.3. 模型验证与误投识别效果

利用 30 批正常生产批次及 4 批模拟误投批次对模型进行独立验证。30 批正常生产批次的 SMV 预测值均高于阈值 0.9960，全部判定为正常，与生产实际一致，无一漏报；6 批模拟误投批次中，咖啡因与马来酸氯苯那敏同时漏投、马来酸氯苯那敏漏投、咖啡因投料量偏离 5%及马来酸氯苯那敏投料量偏离 5%批次的 SMV 预测值均明显低于阈值，全部被正确识别为投料异常，无误报(见图 3)。表明所建 SMV 模型不仅能够识别整味药漏投等严重误投情形，对接近正常波动范围的 5%投料偏差同样具有较高的识别灵敏度。各验证集样品的判定结果汇总见表 1。

Table 1. Model's SMV classification results for validation set samples
表 1. 模型对验证集样品的 SMV 判定结果

样品类型	批次数	判定结果
校正集(正常投料)	40	正常
验证集(正常生产批次)	30	正常
咖啡因 + 马来酸氯苯那敏漏投	1	误投
马来酸氯苯那敏漏投	1	误投
咖啡因投料量±5%	2	误投
马来酸氯苯那敏投料量±5%	2	误投

4. 结论

本研究针对感冒灵颗粒三味西药预混过程中误投发现不及时的问题，建立了基于近红外光谱结合相似度匹配值的混合过程投料异常在线判断方法。以 40 批正常生产批次光谱建立 SMV 模型，采用二阶导数预处理并选取 1304.54~1502.76 nm 特征波段，确定判定阈值为 0.9960。经 30 批正常生产批次与 4 批模拟误投批次(含两味药同时漏投、单味药漏投及单味药±5%投料偏差)验证，模型对正常批次与异常批次均实现了正确判定，无漏报与误报，表明该方法稳定、可靠，能够满足混合过程误投在线监测的工业需求。该方法将混合过程的质量判断由结果检验前移至过程在线监测，实现了混合过程状态的在线实时判定与趋势动态监控，可为制药企业提高工序效率、降低质量风险提供技术支持。后续工作将扩大异常样本库以持续优化阈值，并探索将 Hotelling T2、SPE 等统计量与相似度匹配相结合，构建更加完备的多变量统计过程控制体系，推动该方法在更多产品与工序中的推广应用。

基金项目

中国生物技术发展中心“中医药现代化”重点专项(2023YFC3504500)：高品质中药绿色智能干燥成型关键技术装备研究与产业化示范；中国生物技术发展中心“中医药现代化”重点专项(2023YFC3504503)：“三多闭环”控制与稳态交互的中药片剂成型关键装备与智能生产线；深圳市科技计划资助(项目编号：SYSPG20241211173958090)。

参考文献

[1] Zhang, J., Xu, S. and Li, W. (2012) High Shear Mixers: A Review of Typical Applications and Studies on Power Draw,

Flow Pattern, Energy Dissipation and Transfer Properties. *Chemical Engineering and Processing*: *Process Intensification*, **57**, 25-41. https://doi.org/10.1016/j.cep.2012.04.004

[2] 张金利. 高剪切混合强化技术[M]. 北京: 化学工业出版社, 2020.

[3] 张自强, 李哲, 刘宝庆. 黏性体系中齿合型高剪切混合器解聚分散二氧化硅纳米颗粒性能研究[J]. 高校化学工程学报, 2023, 37(3): 367-375.

[4] 廖启江, 秦宏云, 周鸣亮, 等. 高剪切混合器研究与应用进展[J]. 化工进展, 2019, 38(3): 1160-1175.

[5] 陆婉珍. 现代近红外光谱分析技术[M]. 第 2 版. 北京: 中国石化出版社, 2007.

[6] 褚小立. 化学计量学方法与分子光谱分析技术[M]. 北京: 化学工业出版社, 2011.

[7] Roggo, Y., Chalus, P., Maurer, L., Lema-Martinez, C., Edmond, A. and Jent, N. (2007) A Review of Near Infrared Spectroscopy and Chemometrics in Pharmaceutical Technologies. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **44**, 683-700. https://doi.org/10.1016/j.jpba.2007.03.023

[8] De Beer, T., Burggraeve, A., Fonteyne, M., Saerens, L., Remon, J.P. and Vervaet, C. (2011) Near Infrared and Raman Spectroscopy for the In-Process Monitoring of Pharmaceutical Production Processes. *International Journal of Pharmaceutics*, **417**, 32-47. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.12.012

[9] 朱卫丰, 沈玉, 邓攀, 等. 过程分析技术在中药制造工业中的应用[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(9): 2299-2307.

[10] 武艳菲, 徐慧, 王恺怡, 等. 融入近红外中药制造测量技术的软件研制与智能制造平台研究[J]. 中国中药杂志, 2025, 50(9): 2324-2333.

[11] 万鑫浩, 陶青, 王子千, 等. 基于机器学习的中药制剂快速无损检测技术研究进展[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(24): 6541-6548.

[12] Kourti, T. and MacGregor, J.F. (1996) Multivariate SPC Methods for Process and Product Monitoring. *Journal of Quality Technology*, **28**, 409-428. https://doi.org/10.1080/00224065.1996.11979699

[13] 王玺, 杨应莲, 沙鑫, 等. 近红外光谱结合多元统计过程控制技术在血府逐瘀胶囊提取过程在线监测中的研究[J]. 分析测试学报, 2024, 43(11): 1821-1828.

[14] 杨越, 王磊, 刘雪松, 等. 近红外光谱结合多变量统计过程控制(MSPC)技术在金银花提取过程在线实时监控中的应用研究[J]. 中草药, 2017, 48(17): 3497-3508.

[15] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 四部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2025.

[16] El-Hagrasy, A.S., Morris, H.R., D'Amico, F., Lodder, R.A. and Drennen, J.K. (2001) Near-Infrared Spectroscopy and Imaging for the Monitoring of Powder Blend Homogeneity. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **90**, 1298-1307. https://doi.org/10.1002/jps.1082

[17] 覃月莲, 彭诗雅, 韦红言, 等. 基于便携式近红外光谱仪建立生姜配方颗粒的一致性评价及定量分析方法[J]. 广西医科大学学报, 2024, 41(2): 302-309.

[18] 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.

[19] 田莹, 赵洁, 瞿海斌. 基于近红外光谱技术的银杏叶滴丸熔融物料混合过程监测方法的开发[J]. 中草药, 2023, 54(13): 4137-4143.

[20] 张永超, 徐芳芳, 李执栋, 等. 基于广义路径追踪算法建立桂枝茯苓胶囊和天舒胶囊中间体水分的近红外光谱通用定量模型[J]. 中草药, 2023, 54(22): 7436-7444.

[21] Hinz, D.C. (2005) Process Analytical Technologies in the Pharmaceutical Industry: The FDA's PAT Initiative. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, **384**, 1036-1042. https://doi.org/10.1007/s00216-005-3394-y

[22] 符国成, 李贱娥, 陆美清, 等. 近红外光谱法快速测定复方感冒灵颗粒中对乙酰氨基酚的含量[J]. 中国医药工业杂志, 2023, 54(12): 1768-1773.

[23] 宿曼筠, 单秀明, 傅超, 等. 复方感冒灵颗粒中三叉苦质量控制方法的建立[J]. 中国药师, 2020, 23(2): 358-360.

[24] 陈丹, 李柯, 符国成, 等. 复方感冒灵颗粒 HPLC 指纹图谱建立及化学成分鉴定[J]. 中成药, 2019, 41(9): 2057-2062.

[25] 廖文榕. HPLC 法同时测定感冒灵颗粒中对乙酰氨基酚、咖啡因和马来酸氯苯那敏的含量[J]. 海峡药学, 2015, 27(3): 76-78.