# 过程分析技术在流化床制粒过程中的应用进展

张大玮[1,2]，田 埂[2]，熊皓舒[2*]，章顺楠[2*]，闫凯境[2]
（1. 中国药科大学，江苏南京 211198；2. 天士力医药集团股份有限公司，中药先进制造技术国家地方联合工程实验室，天津 300410）

**摘要**：流化床制粒是制药企业生产固体剂型的湿法制粒技术之一。自美国 FDA 提倡使用过程分析技术（PAT）以来，PAT 被广泛用于实时分析、监测与控制流化床制粒过程。本研究主要介绍了基于流化床制粒的过程检测技术以及数据分析方法，过程检测技术主要包括近红外光谱、声发射、空间滤波、微波共振等技术；数据分析方法主要分为光谱的化学计量学分析、线性回归与非线性算法、过程实时数据建模方法。并综述了近年来 PAT 在流化床制粒过程中的应用，主要包括终点判断、生产过程实时分析检测与异常监控等方面，为流化床制粒工艺选取适宜的 PAT 技术提供了依据。

**关键词**：过程分析技术；流化床制粒；数据分析；过程实时检测；优化控制
**中图分类号**：R917；TQ460.6　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)06-0811-08
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.06.006

# Application Progress of Process Analysis Technology in Fluidized Bed Granulation Process

ZHANG Dawei[1,2], TIAN Geng[2], XIONG Haoshu[2*], ZHANG Shunnan[2*], YAN Kaijing[2]
(*1. China Pharmaceutical University, Nanjing 211198; 2. National & Local United Engineering Lab. for Traditional Chinese Medicine Advanced Manufacturing Technology, Tasly Pharmaceutical Group Co., Ltd., Tianjin 300410*)

**ABSTRACT**: Fluidized bed granulation is one of the wet granulation technologies for pharmaceutical enterprises to produce solid dosage forms. Since U.S. Food and Drug Administration (FDA) advocated the use of process analysis technology (PAT), PAT has been widely used for real-time analysis, monitoring and control of fluidized bed granulation process. The process detection technology and data analysis method based on fluidized bed granulation are mainly introduced in this paper. The process detection technology mainly includes near-infrared spectroscopy, acoustic emission, spatial filtering and microwave resonance. The data analysis methods are mainly divided into spectral data processing method, linear and non-linear algorithm and process real-time data analysis method. And the applications of PAT in fluidized bed granulation in recent years are reviewed, mainly including endpoint judgment, real-time analysis and detection of production process and anomaly monitoring, which provides a basis for selecting appropriate PAT technology for fluidized bed granulation process.

**Key Words**: process analysis technology; fluidized bed granulation; data analysis; process real-time detection; optimal control

流化床制粒技术作为常用的湿法制粒手段，将混合、喷液、颗粒生长和干燥整合在一个容器内操作，能够更好地符合药品生产质量管理规范要求，因而被广泛应用于制药行业中。作为制粒过程中需要监控的重要参数，颗粒关键质量属性（critical quality attribute，CQA）包括水分和粒度等。过程分析技术（process analysis technology，PAT）是一种分析和生产控制系统，以实时监测过程和终点产物

**收稿日期**：2021-07-27
**基金项目**：天津市工信局基于大数据的中药产品质量管理应用示范项目
**作者简介**：张大玮(1997—)，男，硕士研究生，专业方向：中药制剂质量过程控制。
**通信作者**：熊皓舒(1987—)，女，高级工程师，主要从事中药智能制造技术研究。
E-mail：xionghaoshu@tasly.com
章顺楠(1973—)，男，研究员，从事中药国际化及产业技术研究。
E-mail：zsn@tasly.com

的关键质量和性能特征为手段[1]，主要包括过程分析技术与数据分析技术，分别对应过程分析仪器与多变量分析工具。在制药工程领域，过程分析技术可用于测量药物的质量属性，得到的数据通常具有高维数、多噪声、变量间具有相关性等特点，通常需要采用多变量分析与数学建模提取相关信息以实现过程控制。

本研究简述了近年来基于流化床制粒的各类在线过程分析技术与相关的多变量数据分析技术；详述了过程分析技术在制粒过程的具体应用，包括过程检测、终点预测、过程异常监控等；最后讨论了过程分析技术联用的前景，以期为流化床制粒工艺选取适宜的过程分析技术提供依据。

## 1　流化床制粒过程中的过程分析技术

应用于流化床制粒工艺的过程分析技术主要包括近红外光谱（near infrared spectroscopy，NIRS）、拉曼光谱（Raman spectroscopy，RS）、微波共振技术（microwave resonance technology，MRT）、声发射（acoustic emission，AE）技术、图像识别、聚焦光束反射测量（focused beam reflection measurement，FBRM）、空间滤波测速（spatial filtering velocity，SFV）技术以及电容层析成像（electrical capacitance tomography，ECT）技术等，其测量依据、检测对象和特点见表1。

### 1.1　单项CQA过程分析技术

根据所检测CQA数目不同，分为单项和多项CQA过程分析技术。单项CQA分析技术通常以粒度、密度为检测项，目的单一、数据处理简单，但是所包含的颗粒信息没有多项CQA分析技术丰富。

#### 1.1.1　FBRM技术

FBRM技术主要应用于制粒过程中颗粒粒度的在线监测，包括结晶、絮凝、生物技术过程等[2]。根据激光反射至光电探测器中所需要的时间，计算出相应的弦长分布（chord length distribution，CLD），间接体现颗粒的粒度分布[3]。

FBRM技术在流化床制粒中的应用主要集中在实时检测颗粒生长状态，反映工艺参数对颗粒粒度分布（particle size distribution，PSD）的影响，在优化与黏合剂相关的工艺参数方面有较大的优势。FBRM技术在线跟踪流化床制粒过程的能力显示了该方法在优化制粒工艺参数和实时检测过程动力学方面的优势。

#### 1.1.2　SFV技术

与FBRM技术类似，SFV技术可实时测量运动粒子的弦长，但原理不尽相同。FBRM技术使用反向散射激光计算颗粒弦长，SFV技术则通过颗粒生成的阴影，主要根据视窗内运动颗粒的速度和脉冲时间，得出颗粒的弦长[4]。因此，SFV传感器可

**表1　流化床制粒过程中的过程分析检测技术总结**

Tab.1　Summary of the Process Analysis Technologies in Fluidized Bed Granulation Process

| 过程分析技术 | 测量依据 | 检测对象 | 特点 | 参考文献 |
|---|---|---|---|---|
| FBRM | 根据反向散射激光计算颗粒弦长 | 粒度 | 能够描述颗粒生长动力学，需考量探头位置 | [2—3] |
| SFV | 根据颗粒生成的阴影计算弦长 | 粒度 | 与颗粒移动速度相关，需考量探头位置 | [4] |
| NIRS | 官能团对红外光的吸收特性 | 水分、活性药物成分（API）、粒度、堆密度 | 测量速度快、鲁棒性强，需进行大量的校准、分析以及对光谱进行预处理 | [5—6] |
| RS | 拉曼效应 | API | 信号通常很强、峰重叠较少、预处理方便，存在荧光干扰、仪器成本较高 | [7] |
| MRT | 水分子与电磁场的相互作用 | 粒度、水分、密度 | 微波的穿透深度较深，依靠样品介电性质，使用线性回归模型 | [8—9] |
| AE | 颗粒和声学信号之间的联系 | 粒度、水分、堆密度 | 非入侵式、无创性、成本低，易受流态化空气流速、外部因素的干扰 | [10—12] |
| ECT | 物质介电常数的变化 | 水分、包衣厚度、气固两相流动特性 | 能够快速成像，提供工艺操作信息的电容和图像重建算法、介电常数标定 | [13—16] |
| 图像识别 | 颗粒所占的像素度量粒径 | 粒度 | 可视化、高强度计算处理，图像预处理，需考量成像传感器的位置 | [17] |

同时测量颗粒大小和运动速度。

**1.2** 多项 CQA 过程分析技术

NIRS、RS 可同时检测颗粒多项 CQA，如水分、粒度和密度等。AE 技术、MRT 等也可检测制粒过程中的颗粒质量属性。

**1.2.1** 光谱技术

NIR 作为介于可见光和中红外光之间的电磁辐射波，光谱区主要在 780 ～ 2 526 nm，吸收带主要是由 −CH、−NH、−OH 等官能团伸缩振动引起的倍频和合频吸收。NIRS 作为制药领域常用的分析工具之一，已被广泛应用于流化床制粒生产的许多单元操作 [5−6]，包括在混合、制粒和干燥等方面在线监测药物的水分和粒度。采集样本光谱的方式主要有透射、透反射和漫反射。

RS 技术作为过程分析工具的一种，可用来定性和定量分析样品的化学成分。其原理是拉曼散射，即通过光量子与水分子非弹性碰撞进行能量交换。RS 受水分的影响较弱，因此能够提供水存在时组分形态变化的重要信息 [7]。由于 RS 主要用于监测高湿法剪切制粒过程，很少用于流化床喷雾湿法制粒过程，因此不在此处展开讨论。

**1.2.2** MRT

MRT 主要应用于对物体进行连续的水分、粒度监测。MRT 水分测量的原理基于水分子与电磁场的相互作用：在附加磁场之前，固体颗粒内的水分子是无序的；当微波穿透物质时，内部的水分子会随着电磁场的极性变化而排列，水分子的每一次变化都会导致磁场能量的损失，从而导致共振曲线的衰减；由于能量耗散，会出现共振频率降低、带宽增加 [8]。简而言之，固体颗粒中水分含量的增加与共振频率的降低和微波共振带宽的增加相关。并且 MRT 作为一种双参数测量方法 [9]，能够通过水分子吸收微波造成的能量损失和粉末密度改变引起的微波波长变化进行联合测定。

**1.2.3** AE 技术

AE 技术监测流化床制粒过程的基本原理是当颗粒生长且水分含量变化时，其弹性也会发生变化，而这些弹性变化将影响颗粒碰撞和摩擦引起的声音，因为在涉及移动粒子的过程中，粒子之间以及粒子与容器壁之间的碰撞冲击和摩擦会产生 AE[10]。通常在 70 ～ 500 kHz 内进行 AE 测量。颗粒的理化特性决定了尺寸和声学信号之间的相关性 [11]。这些特性包括粒径、密度、孔隙率和水分等。AE 技术可运用在流化、搅拌、干燥和设备监控等流化床制粒工艺过程中 [12]。

**1.2.4** ECT 技术

层析成像是研究流化床中气固流体动力学的一种技术。层析成像技术包括 ECT、磁共振成像和微波层析成像。考虑到制药过程中的非导电物质，ECT 应是较适宜监测流化床制粒、干燥和包衣过程的技术，具有非侵入性、非电离成像以及快速成像等优点 [13−14]。在流化床制粒中应用 ECT 的目的是研究气固两相流动的流体力学特性，为故障诊断和过程控制提供有用的信息。通过 ECT 与图像截面分析，可得到流体力学和关键参数，如浓度、水分和气固两相流动特性等数据 [15−16]。此外，与压力、温度和湿度等传感器单一测量技术相比，ECT 在重建截面图像的基础上，还可提供一些工艺参数信息。

**1.2.5** 图像识别

图像识别技术除了颗粒包衣过程中的在线团聚分析 [17]，还可通过与光谱数据结合实现可视化分析，例如近红外化学成像（NIR-CI）可用于冻干样品水分和 API 的测量；太赫磁脉冲成像（terahertz magnetic pulse imaging，TPI）可用于密度测量；红外热成像技术可用于过程温度检测和视觉成像 [18−19]。

## 2 流化床制粒过程的数据分析技术

过程分析仪器的广泛应用使中药制剂在生产过程中的实时控制和产品质量得到了有效保证。而生产过程数据一般需要借助大量的分析工具进行信息提取。基于多变量统计分析方法，通过建立模型、优化算法与模型验证等手段，结合过程分析技术在药品 CQA 的定性和定量方面的应用，使控制策略得到持续优化。

**2.1** 基于化学计量学的光谱数据处理

光谱的谱峰形状与吸光度蕴含着颗粒的化学和物理组分信息。在预处理样本光谱数据的基础上，

可结合颗粒物的检验数据，进行化学计量学分析。下面重点介绍 NIRS 与 RS 的常用数据处理方法。

NIRS 主要由含氢官能团的伸缩振动产生，其吸光度受到颗粒物理属性的影响，需根据分析目标来选取适宜的光谱预处理方法。对光谱数据的预处理方法有一阶 / 二阶导数、标准正态变量（standard normal variable，SNV）和多元散射校正（multivariate scattering correction，MSC）等[20—21]；随机森林（random forest，RF）、皮尔森相关系数法、连续投影法（continuous projection method，SPA）、逐步回归法、遗传算法（genetic algorithm，GA）、无信息变量消除法、间隔偏最小二乘（iPLS）等方法则主要用于光谱波段选择的优化[22—26]。RS 则通过 Savitzky-Golay 滤波、傅里叶变换和小波阈值降噪法等预处理消除荧光背景造成的偏移后，可用谱峰识别算法进行定性、定量分析。识别算法主要分 3 类，即模式识别算法、连续小波变换（continuous wavelet transform，CWT）算法和其他数学处理方法（一阶 / 二阶求导）[27]。

在对光谱数据进行预处理后，基于聚类分析和主成分分析等方法进行定性分析；再结合参考方法的检验数据，基于偏最小二乘回归（partial least squares regression，PLSR）、主成分回归（principal component regression，PCR）等多元统计方法建立多元校正模型，可以达到定量分析的目的。

**2.2**　工艺参数与质量指标的分析

流化床制粒过程中颗粒的质量属性和工艺数据存在一定的关联度。颗粒的质量指标则以水分、粒度和 API 为主，这些质量指标能够直接反映颗粒的质量属性，确定终产品的理化参数，间接体现颗粒的稳定性、流动性和压缩性。质量属性的变化取决于制粒过程的喷液速度、进风风量、物料温度等工艺参数。通过对颗粒质量指标的实时监测，结合工艺参数进行相关分析，能够达到对颗粒质量属性的实时控制。

数据分析方法分为线性与非线性 2 种处理模式。线性算法主要包括 PLSR、PCR、多元线性回归（multiple linear regression，MLR）、响应回归模型（response regression model，RSM）等回归方法[28]，而非线性算法主要包括人工神经网络（artificial neural network，ANN）、支持向量机（support vector machine，SVR）和序列二次规划（sequential quadratic programming，SQP）等[28—30]。这些多元分析方法能够将工艺参数与颗粒质量指标相结合，得到两者之间的关联度，建立相关指标模型。

**2.3**　过程实时数据分析

基于生产过程中物料、工艺和过程检测参数等多维数据，采用多向主成分分析（multidirectional principal component analysis，MPCA）和多向偏最小二乘（multidirectional partial least squares，MPLS）等统计方法，将高维原始变量数据投影到低维特征空间上[31]，得到制粒过程运行轨迹，再采用霍特林统计量等描述过程特征模型。然后根据多个批次过程轨迹的波动范围来确定统计控制限[32]，就可用于监控工艺过程轨迹、预测制粒过程变化趋势、识别异常批次或样品。

## 3　过程分析技术在流化床制粒过程的应用

近年来，过程分析技术已被广泛用于流化床制粒、干燥和包衣等制药过程的分析、监控及预测[32]。通过将信息技术与质量源于设计、过程分析技术等制药技术相结合，可实现颗粒生产过程的分析检测，对制粒终点进行预测与判断，同时能加深对工艺过程理解，进一步控制生产过程的异常状况。

**3.1**　生产过程的实时分析检测

流化床制粒过程中，一些过程参数如温度、压力等的变化会直接导致终点颗粒质量下降。因此，需要应用过程分析技术对颗粒生产过程中的质量指标变化情况进行实时监测，具体如表 2 所示。基于监测结果，可以加强对颗粒 CQA 的分析，包括 API、辅料、水分、粒度、密度等，从而为生产过程终点判断、过程控制提供依据。

**3.1.1**　水分检测

由于水分对颗粒稳定性的影响较大，因此水分的监控显得尤为重要。BÄR 等利用 NIRS 测定了萘普生颗粒生产过程中的水分含量和粒度，通过 MSC 和一阶导数进行分段优化，建立水分模型[33]。

**表 2 过程分析技术在生产过程的应用**

Tab.2 Application of Process Analysis Technologies in Production Process

| 应用 | 质量参数 | 目的 | 工具 | 数据分析技术 |
|---|---|---|---|---|
| 生产过程实时分析检测 | 粒度分布 | 在线粒度探头观察颗粒的生长情况 | SFV | 数字图像处理技术 |
| | 颗粒药物含量 | 监测颗粒混合物的化学组成 | MRT | 偏最小二乘法(PLS)、主成分分析(PCA)、ANN |
| | 含水量 | 基于颗粒微波水分值建立多元线性回归模型 | MRT | MLR、PCR、PLS |
| | 含水量/粒度 | 水分/粒度在线检测方法 | AE | PLS、PCA |
| | | | NIRS | PLS |
| 终点判断 | 含水量/粒度 | 预测干燥终点颗粒水分 | NIRS | PLS |
| | | 监测/预测终点颗粒粒度信息 | AE | PLS、时域分析 |
| | 颗粒包衣厚度 | 区分制粒喷液/干燥阶段与终点 | 被动声发射(PAE) | 声学数据处理 |
| 过程异常监测与控制 | 粒度分布 | 监测不同的工艺现象和工艺失效模式 | SFV | PLS |
| | 图像 | 判断过程中相关工艺设备情况 | ECT/MRT | 图像重建分析 |
| | 流化态识别 | 识别与预警流化床内故障 | AE/NIRS/FBRM | 多变量统计过程监控(MSPC)、PLS |

也有研究基于 MRT 传感器，研究制粒过程中工艺参数对 MRT 所收集的过程数据的影响，在测量速度和温度方面进行优化。基于多批次颗粒水分的过程轨迹趋势，包括喷液、干燥与冷却阶段，在颗粒光谱信息的基础上，能够有效预测制粒终点水分值，使生产监控更加便捷[34]。

**3.1.2** 粒度检测

HU 等采用 FBRM 技术测量颗粒弦长分布来表示粒度分布，通过系统研究，证明 FBRM 技术的测定结果与激光衍射仪、筛分仪测量弦长的趋势相一致[35]。ALSHIHABI 等对比了 FBRM 法测量结果与离线筛分分析结果，发现两者之间存在较好的相关性，提示可用 FBRM 技术替代筛分法进行粒度分布检测[36]。BROUCKAERT 等则使用激光衍射（laser diffraction，LD）与 FBRM 技术，分别对目标药物的粒度分布进行离线 / 在线测量[37]。WIEGEL 等在流化床颗粒包衣过程中使用 SFV 技术测量了微晶纤维素颗粒的数量和体积分布，追踪颗粒团聚体的形成，通过数字图像处理后以进行比较[38]。颗粒的粒度分布能够影响其 NIR 吸收，相关预测模型通常借助 MSC 与 SNV 来消除粒度对水分检测的影响。此外，粒度分布会间接影响颗粒堆密度、休止角等粉体学性质，导致药物流动性发生变化，影响药物溶出速率。

**3.1.3** 药物含量检测

由于颗粒内的化学组分一般较为稳定，药物含量的过程轨迹一致性较高，模型的预测能力较好，因此过程分析的侧重点一般不在 API 方面。AUSTIN 等将微波传感器用于测量颗粒混合物中各组分的相对浓度，结果表明微波传感器也可用来精确监测颗粒混合物的化学成分，并且在测定化学成分和水分含量方面与 NIRS 具有类似的精确度[39]。此外，GUPTA 等则将微波传感器用于粉末混合物中 API 浓度、密度与水分的在线测量，并与 NIRS 对比研究[40]。

**3.2** 终点判断

在流化床湿法制粒的终点，药物以颗粒的形式呈现，而制粒终点的不确定会导致颗粒过度干燥或干燥不足，从而降低批次质量。过程分析技术的应用不仅仅局限于颗粒生长过程，还可通过收集制粒信息，基于所需的颗粒属性来判断制粒终点。终点时颗粒理化属性的主要参考对象通常是水分与粒度。

MARTOCCIA 等利用 NIRS 检测流化床湿法制粒过程中颗粒水分，进行定性和定量分析，再利用 PLS 对干燥过程的水分数据进行建模分析，用于干燥过程定性评价与预测干燥终点颗粒水分[41]。KUKEC 等采用 FBRM 技术和空间滤波技术（SFT）对流化床制粒过程进行实时、在线粒度分析，研究颗粒生长动力学与关键工艺参数对颗粒生长的影响，通过比较在线和离线颗粒粒度测量结果，发现其终点颗粒粒度相似[42]。此外，FBRM 技术应用时可清楚观察到加热、制粒与冷却阶段粒度分布的快速变化和趋势，最终预测终点的颗粒粒度大小。VERVLOET 等进行了实验室规模下的干燥过程研

究，采集安慰剂组颗粒干燥过程中的声信号，借用状态比较法实现了干燥终点预测[43]。WANG等综述了ECT技术在故障诊断方面的应用，通过重建图像来判断制粒过程中相关设备的开启或关闭情况[44]。CARTER等对流化床颗粒包衣过程中声波信息的变化进行研究，运用被动声发射（passive acoustic emission，PAE）技术来区分流化床制粒的黏合和干燥阶段，以确定颗粒干燥终点[45]。

**3.3** 生产过程的异常监测与实时控制

建立中药制剂生产过程中的实时分析方法，能够实时监测过程状态，并能够有效地将工艺参数维持在设定的范围内。当药物过程状态超出预定值时，通过直接或间接调节相关参数，可使其回到预设范围内。

将过程性能与产品质量相关的过程特征转化为统计变量，采用多批次统计控制限可实施控制优化[30]。BOSTIJN等通过在线测量药物的黏度、粒度分布和API浓度，建立了多元批处理统计过程控制（BSPC）模型[18]。NÄRVÄNEN等将SFV技术用于监测不同的工艺现象和工艺失效模式，例如滤袋堵塞、布料板堵塞等；通过对比工艺故障前后颗粒粒度的变化，参照SFV与离线测量的颗粒尺寸，建立了相关模型，用于监测颗粒生长过程[46]。WIEGEL等将粒度分布与SFV技术相结合，应用于过程工艺参数调控；通过对各批次过程中粒度分布和温度的连续在线监测，建立多元统计控制模型，可实时评估以及预测下一批次过程的温度和产品质量[38]。

LI等将NIRS与MSPC相结合，采用多变量控制图监测批次生产过程的演变，包括起始物料质量属性和异常操作等变化[19]。WANG等探讨了基于ECT技术的流化床制粒过程故障诊断，通过重建图像来判断过程中相关工艺设备的开启或关闭情况[13]。在流化状态检测方面，AE技术可有效识别与预警流化床的故障[47]。HALSTENSEN等基于AE技术与MSPC作为紧急情况（停机情况）的预警，对尿素流化床制粒过程、终点产品进行了全面监控[48]。

## 4 总结与展望

综上所述，流化床制粒过程需要测量分析、监控的指标参数众多，每种过程分析技术适用的对象与目标有所不同。NIRS通常需要结合其他离线检测方法以实现定性定量分析，但光谱对样品的物理条件和测量环境均十分敏感，且NIRS在非入侵式测量的情况下易受到视窗玻璃材质对红外光吸收的影响。FBRM或SFV技术虽能直接反映粒径信息，但所包含的信息单一，且依赖于探针窗口发射和接收信息，易受探头位置影响，还不可避免地要接触颗粒，需要增加吹扫装置。AE技术依赖对低频信号的检测，不具备干扰流化床的特性，但易受到背景流态化、空气流速、结构材料、外部等因素的影响[49]。RS通常用于监测API，不受水分的影响，但制粒过程通常需添加水基黏合剂（拉曼散射能力较弱），这也限制了RS的应用[50]。ECT技术需要借助复杂的图像处理技术以分析颗粒的流体力学。对于MRT而言，虽能够监测颗粒的水分信息，但仍面临许多挑战，例如传感器材料与系统有待提升、传感器尺寸问题等[34,50]。因此，需要根据制粒过程所需检测及控制的理化参数，对照过程分析技术各自的优缺点，以选择合适的过程分析工具进行药物制粒过程分析。

## 参考文献：

[1] Food and Drug Administration. Guidance for industry: PAT-a framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing, and quality assurance [EB/OL]. [2021-06-03]. http://www. fda. gov/cder/guidance/6419fnl. html.

[2] BARRETT P, GLENNON B. In-line FBRM monitoring of particle size in dilute agitated suspensions [J]. *Part Part Syst Charact*, 1999, **16**(5): 207-211.

[3] KOUGOULOS E, JONES A G, JENNINGS K H, *et al*. Use of focused beam reflectance measurement (FBRM) and process video imaging (PVI) in a modified mixed suspension mixed product removal (MSMPR) cooling crystallizer [J]. *J Cryst Growth*, 2005, **273**(3): 529-534.

[4] RIOLO D, PIAZZA A, COTTINI C, *et al*. Raman

spectroscopy as a PAT for pharmaceutical blending: advantages and disadvantages [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018, **149**: 329-334.

[5] FRAKE P, GREENHALGH D, GRIERSON S M, *et al*. Process control and end-point determination of a fluid bed granulation by application of near infra-red spectroscopy [J]. *Int J Pharm*, 1997, **151**(1): 75-80.

[6] LIU R, LI L, YIN W, *et al*. Near-infrared spectroscopy monitoring and control of the fluidized bed granulation and coating processes–a review [J]. *Int J Pharm*, 2017, **530**(1): 308-315.

[7] REDDY J P, JONES J W, WRAY P S, *et al*. Monitoring of multiple solvent induced form changes during high shear wet granulation and drying processes using online Raman spectroscopy [J]. *Int J Pharm*, 2018, **541**(1/2): 253-260.

[8] PETERS J, TAUTE W, BARTSCHER K, *et al*. Design, development and method validation of a novel multi-resonance microwave sensor for moisture measurement [J]. *Anal Chim Acta*, 2017, **961**: 119-127.

[9] BUSCHMÜLLER C, WIEDEY W, DÖSCHER C, *et al*. In-line monitoring of granule moisture in fluidized-bed dryers using microwave resonance technology [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, **69**(1): 380-387.

[10] TSUJIMOTO H, YOKOYAMA T, HUANG C C, *et al*. Monitoring particle fluidization in a fluidized bed granulator with an acoustic emission sensor [J]. *Powder Technol*, 2000, **113**(1): 88-96.

[11] MATERO S, POUTIAINEN S, LESKINEN J, *et al*. The feasibility of using acoustic emissions for monitoring of fluidized bed granulation [J]. *Chemom Intell Lab Syst*, 2009, **97**(1): 75-81.

[12] 任聪静, 陈 敏, 曹翌佳, 等. 声发射技术在化工过程中的应用[J]. 化工进展, 2011, **30**(5): 918-929.

[13] WANG H, QIU G, YE J, *et al*. Experimental study and modelling on gas-solid flow in a lab-scale fluidized bed with Wurster tube [J]. *Powder Technol*, 2016, **300**(1): 14-27.

[14] KAATZE U. Measuring the dielectric properties of materials. Ninety-year development from low-frequency techniques to broadband spectroscopy and high-frequency imaging [J]. *Meas Sci Technol*, 2012, **24**(1): 12005.

[15] GE R, YE J, WANG H, *et al*. Investigation of gas-solids flow characteristics in a conical fluidized bed dryer by pressure fluctuation and electrical capacitance tomography [J]. *Drying Technol*, 2016, **34**(11): 1359-1372.

[16] CHE H Q, YE J M, TU Q Y, *et al*. Investigation of coating process in Wurster fluidised bed using electrical capacitance tomography [J]. *Chem Eng Res Des*, 2018, **132**: 1180-1192.

[17] MEHLE A, KITAK D, PODREKAR G, *et al*. In-line agglomeration degree estimation in fluidized bed pellet coating processes using visual imaging [J]. *Int J Pharm*, 2018, **546**(1): 78-85.

[18] BOSTIJN N, DHONDT W, VERVAET C, *et al*. PAT-based batch statistical process control of a manufacturing process for a pharmaceutical ointment [J]. *EurJ Pharm Sci*, 2019, **136**: 104946.

[19] LI W L, HAN H F, CHENG Z W, *et al*. A feasibility research on the monitoring of traditional Chinese medicine production process using NIRS-based multivariate process trajectories [J]. *Sens Actuators, B*, 2016, **231**: 313-323.

[20] 李文龙, 瞿海斌. 基于近红外光谱技术的“过程轨迹”用于中药制药过程监控的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2016, **41**(19): 3506-3510.

[21] MUSTORGI E, MALEGORI C, OLIVERI P, *et al*. A chemometric strategy to evaluate the comparability of PLS models obtained from quartz cuvettes and disposable glass vials in the determination of extra virgin olive oil quality parameters by NIR spectroscopy [J]. *Chemom Intell Lab Syst*, 2020, **199**: 103974.

[22] 傅 豪, 腾凯旋, 谢欣媛, 等. 基于声发射技术的养胃颗粒流化床制粒过程在线检测方法[J]. 中草药, 2021, **52**(2): 396-403.

[23] SONG X Z, DU G R, LI Q Q, *et al*. Rapid spectral analysis of agro-products using an optimal strategy: dynamic backward interval PLS-competitive adaptive reweighted sampling [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2020, **412**(12): 2795-2804.

[24] 冯艳春, 张 琪, 胡昌勤. 药品近红外光谱通用性定量模型评估参数的选择[J]. 光谱学与光谱分析, 2016, **36**(8): 2447-2454.

[25] 陈令奕, 赵忠盖, 刘 飞. 基于特征波段的黄酒近红外光谱检测模型递归更新方法[J]. 光谱学与光谱分析, 2017, **37**(11): 3414-3418.

[26] MEDEIROS A D, SILVA L J, RIBEIRO J P, *et al*. Machine learning for seed quality classification: an advanced approach using merger data from FT-NIR spectroscopy and X-ray

imaging［J］. *Sensors*, 2020, **20**(15): 4319.

［27］ 王　忠. 拉曼光谱预处理及数据分析应用中的关键技术研究［D］. 兰州: 兰州大学博士学位论文, 2021.

［28］ AGHBASHLO M, HOSSEINPOUR S, MUJUMDAR A S. Application of artificial neural networks (ANNs) in drying technology: a comprehensive review［J］. *Drying Technol*, 2015, **33**(12): 1397-1462.

［29］ KALATHINGAL M S H, BASAK S, MITRA J. Artificial neural network modeling and genetic algorithm optimization of process parameters in fluidized bed drying of green tea leaves［J］. *J Food Process Eng*, 2020, **43**(1): e13128.

［30］ 周昭露, 李　杰, 黄生权, 等. 近红外光谱技术在中药质量控制应用中的化学计量学建模: 综述和展望［J］. 化工进展, 2016, **35**(6): 1627-1645.

［31］ DE OLIVEIRA R R, AVILA C, BOURNE R, *et al*. Data fusion strategies to combine sensor and multivariate model outputs for multivariate statistical process control［J］. *Anal Bioanal Chem*, 2020, **412**(9): 2151-2163.

［32］ 熊皓舒, 田　埂, 刘　朋, 等. 中药生产过程质量控制关键技术研究进展［J］. 中草药, 2020, **51**(16): 4331-4337.

［33］ BÄR D, DEBUS H, BRZENCZEK S, *et al*. Determining particle size and water content by near-infrared spectroscopy in the granulation of naproxen sodium［J］. *J Pharm Biomed Anal*, 2018, **151**: 209-218.

［34］ PETERS J, TAUTE W, DÖSCHER C, *et al*. From laboratory-to pilot-scale: moisture monitoring in fluidized bed granulation by a novel microwave sensor using multivariate calibration approaches［J］. *Drug Dev Ind Pharm*, 2018, **44**(6): 961-968.

［35］ HU X, CUNNINGHAM J C, WINSTEAD D. Study growth kinetics in fluidized bed granulation with at-line FBRM［J］. *Int J Pharm*, 2008, **347**(1): 54-61.

［36］ ALSHIHABI F, VANDAMME T, BETZ G. Focused beam reflectance method as an innovative (PAT) tool to monitor in-line granulation process in fluidized bed［J］. *Pharm Dev Technol*, 2013, **18**(1): 73-84.

［37］ BROUCKAERT D, DE MEYER L, VANBILLEMONT B, *et al*. Potential of near-infrared chemical imaging as process analytical technology tool for continuous freeze-drying［J］. *Anal Chem*, 2018, **90**(7): 4354-4362.

［38］ WIEGEL D, ECKARDT G, PRIESE F, *et al*. In-line particle size measurement and agglomeration detection of pellet fluidized bed coating by spatial filter velocimetry［J］. *Powder Technol*, 2016, **301**: 261-267.

［39］ AUSTIN J, GUPTA A, MCDONNELL R, *et al*. A novel microwave sensor to determine particulate blend composition on-line［J］. *Anal Chim Acta*, 2014, **819**: 82-93.

［40］ GUPTA A, AUSTIN J, DAVIS S, *et al*. A novel microwave sensor for real-time online monitoring of roll compacts of pharmaceutical powders online-a comparative case study with NIR［J］. *J Pharm Sci*, 2015, **104**(5): 1787-1794.

［41］ MARTOCCIA D, LUTZ H, COHEN Y, *et al*. FT-NIR: a tool for process monitoring and more［J］. *Chimia*, 2018, **72**(3): 139-145.

［42］ KUKEC S, HUDOVORNIK G, DREU R, *et al*. Study of granule growth kinetics during *in situ* fluid bed melt granulation using in-line FBRM and SFT probes［J］. *Drug Dev Ind Pharm*, 2014, **40**(7): 952-959.

［43］ VERVLOET D, NIJENHUIS J, VAN OMMEN J R. Monitoring a lab-scale fluidized bed dryer: a comparison between pressure transducers, passive acoustic emissions and vibration measurements［J］. *Powder Technol*, 2010, **197**(1): 36-48.

［44］ WANG H, YANG W. Application of electrical capacitance tomography in pharmaceutical fluidized beds-a review［J］. *Chem Eng Sci*, 2021, **231**: 116236.

［45］ CARTER A, BRIENS L. Inline acoustic monitoring to determine fluidized bed performance during pharmaceutical coating［J］. *Int J Pharm*, 2018, **549**(1): 293-298.

［46］ NÄRVÄNEN T, LIPSANEN T, ANTIKAINEN O, *et al*. Gaining fluid bed process understanding by in-line particle size analysis［J］. *J Pharm Sci*, 2009, **98**(3): 1110-1117.

［47］ WANG H G, CHE H Q, YE J M, *et al*. Application of process tomography in gas-solid fluidized beds in different scales and structures［J］. *Meas Sci Technol*, 2018, **29**(4): 44001.

［48］ HALSTENSEN M, DE BAKKER P, ESBENSEN K H. Acoustic chemometric monitoring of an industrial granulation production process-a PAT feasibility study［J］. *Chemom Intell Lab Syst*, 2006, **84**(1): 88-97.

［49］ TOK A T, GOH X, NG W K, *et al*. Monitoring granulation rate processes using three PAT tools in a pilot-scale fluidized bed［J］. *AAPS PharmSciTech*, 2008, **9**(4): 1083-1091.

［50］ HANSULD E M, BRIENS L. A review of monitoring methods for pharmaceutical wet granulation［J］. *Int J Pharm*, 2014, **472**(1/2): 192-201.