

· 综述 ·

中药流化床制粒智能制造技术开发与应用进展

王淑颖^{1,2}, 王璧璇^{2,3*}, 侯健², 赵倩^{2,3}, 李小莉^{2,3}, 熊皓舒^{2,3*}

1. 天津中医药大学, 天津 301617;

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;

3. 现代中药创制全国重点实验室, 天津 300410

[摘要] 流化床制粒是中药制药经典的制粒工艺, 具有多目标、多参数交互、多影响因素的特点。推进智能制造技术在中药流化床制粒过程的生产应用, 对工艺过程控制水平提升、产品质量持续改进具有重要意义。基于中药流化床制粒过程的生产控制需求, 从在线检测、工艺建模、过程控制3个方面系统综述智能制造技术的应用特点、建模流程与生产应用案例, 并对智能制造技术在以上3个方面存在的产业应用技术瓶颈进行探讨, 旨在梳理智能制造技术在中药流化床制粒过程中的应用思路, 为行业提供可行的技术应用方案参考。

[关键词] 流化床制粒; 智能制造; 在线检测; 工艺建模; 过程控制; 中药

[中图分类号] R283 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2026)01-0188-09

doi:10.13313/j.issn.1673-4890.20250616002

Advances in the Development and Application of Intelligent Manufacturing Technology for Fluidized Bed Granulation in Traditional Chinese Medicine

WANG Shuying^{1,2}, WANG Beixuan^{2,3*}, HOU Jian², ZHAO Qian^{2,3}, LI Xiaoli^{2,3}, XIONG Haoshu^{2,3*}

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China;

2. National & Local United Engineering Laboratory for Traditional Chinese Medicine Advanced Manufacturing Technology, Tasly Pharmaceutical Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China;

3. National Key Laboratory of Chinese Medicine Modernization, Tianjin 300410, China

[Abstract] Fluidized bed granulation is a classic process in traditional Chinese medicine (TCM) pharmaceutical manufacturing, characterized by multi-objective optimization, complex parameter interactions, and multiple influencing factors. Advancing the application of intelligent manufacturing in the fluidized bed granulation process of TCM is crucial for enhancing the process control and enabling continuous quality improvement of products. Based on the production control requirements of this process, this paper systematically reviews the application characteristics, modeling process, and production application cases of intelligent manufacturing from online detection, process modeling, and process control. Furthermore, it discusses the technological challenges of the industrial application of intelligent manufacturing technologies in the above three domains. The objective is to clarify the potential applications of intelligent manufacturing in the fluidized bed granulation process of TCM, thereby providing practical and adaptable application solutions for industrial implementation.

[Keywords] fluidized bed granulation; intelligent manufacturing; on-line detection; process modeling; process control; traditional Chinese medicine

《“十四五”中医药发展规划》^[1]、《中医药振兴发展重大工程实施方案》^[2]等鼓励信息化、数字化、智能化技术在中药产业应用。以科技创新为主

导的新质生产力将推动中药产业高质量发展, 实现传统产业的升级转型^[3]。流化床制粒是中药制药的经典工艺, 广泛应用于颗粒剂、胶囊剂、片剂、微丸

* [通信作者] 熊皓舒, 正高级工程师, 研究方向: 中药智能制造技术; E-mail: xionghaoshu@tasly.com

王璧璇, 助理级工程师, 研究方向: 中药智能制造技术研究与产业应用; E-mail: tsl-wangbeixuan@tasly.com

剂等多种剂型的生产^[4]。该工艺集混合、制粒、干燥于一体,是典型的高耗能、高耗时制造工序,因此中药流化床制粒的生产过程控制水平不仅直接影响产品质量,还关乎企业的生产成本与生产效率。

中药流化床制粒的生产过程具有典型多参数耦合交互、多目标协同控制的工业特点,具体表现在颗粒水分同时受进风温度和喷液速率影响、颗粒粒径由喷液速率和雾化压力共同调控、流化状态受工艺参数和物料特性的协同作用影响等^[5]。由于缺乏过程关键参数的感知工具,目前颗粒质量属性和流化状态等核心生产控制指标主要依赖离线检测和视窗观察方式进行判断。生产人员通常基于人工经验调整工艺参数,导致调控逻辑模糊、主观性强、不同人员操作差异大。为避免“塌床”等异常工况,生产人员常采用高风温、高风量的参数设定模式,这种传统的过程控制策略阻碍了生产控制水平和产品质量一致性的提升^[6]。

智能制造技术具有自感知、自学习、自执行、自决策、自适应的特征,可实现过程关键参数的在线监控和预测控制,使中药生产过程更加精细可控^[7]。因此,其可为中药流化床制粒的在线检测、工艺建模、过程控制提供可行工具。本文基于中药流化床制粒生产控制现状,从在线检测、工艺建模、过程控制3个方面综述了常用智能制造技术的特点及生产应用案例,探讨这些技术在实际生产中面临的技术挑战,旨在系统梳理智能制造技术在中药流化床制粒过程的生产应用思路,为行业提供可行的技术应用方案参考。

1 中药流化床制粒在线检测技术开发与应用进展

1.1 中药流化床制粒在线检测的关键技术

检测是实现过程质量控制的基础,若要实现中药流化床制粒生产过程的精细化控制,必须对制粒过程中的水分、粒径、药效成分含量、流化状态等控制目标进行实时检测。然而,目前工业常用的传感器主要采集温度、压力、流量等参数,较少对上述控制目标进行实时检测,且这类传感器开发造价高昂。因此,可采用在线检测技术结合生产实际控制需求,开发相应的在线检测工具,以提高中药流化床生产过程的信息感知能力^[8-13],为中药流化床制粒工艺过程建模和控制技术开发提供数据支持。

同一检测对象可采用不同的在线检测技术,因

此选择合适的检测技术实现检测和监控是重要且复杂的决策过程。笔者从中药生产过程中对检测技术应用效果的实际要求出发,对常用在线检测技术的优缺点进行梳理总结(表1)。

1.2 中药流化床制粒在线检测技术生产应用案例及特点分析

1.2.1 颗粒质量指标 对颗粒质量指标进行实时分析检测有利于中药流化床制粒过程质量控制,提高产品质量一致性。臧恒昌等^[21-22]采用NIRS实时监测流化床制粒全流程的水分、粒径、堆密度,并建立了总混环节的药效成分含量检测模型,实现了过程质量指标的在线检测和连续生产。Tao等^[23]使用高光谱成像技术监控冠心病片流化床制粒过程中的药效成分含量、水分、粒度变化,通过深度残差网络模型预测制粒终点的颗粒属性,优化了冠心病片质量指标检测方法,决定系数(R^2)均大于0.84。何帅等^[24]为了建立准确反映流化床干燥过程含水量NIRS在线检测模型,对偏最小二乘法(partial least squares, PLS)、SVM、决策树的分析结果进行数据融合,使用粒子群优化算法确定各基学习器的权重参数,通过集成学习提升了流化床干燥过程复杂工业场景下水分测量的准确性, R^2 为0.9766。

1.2.2 流化状态 中药流化床制粒是动态变化的过程,流化状态通常由多个工艺参数协调控制,实时监测流化状态将有助于进一步优化生产过程。Fu等^[17]基于NIRS建立了基于偏度的流动性检测方法,以光谱基线波动曲线的2个指标气泡比例和偏度表征床层流动性,当偏度 >1.20 ,评价床层流动性好,反之,床层流动性较差,以此实现流化状态的在线检测和科学评估。车汉桥^[20]使用ECT技术总结了Wurster流化床包衣过程中导流管外部环形区域和内部包衣区域的颗粒流态,分别为泡状流-核状流、间歇流-核状流、塞状流-核状流、塞状流-泡状流、泡状流-分散流、间歇流-分散流和失流;建立了流态识别过程控制系统,使出风湿度维持在15%左右,显著提升了过程流态稳定性和产品质量。

1.2.3 在线检测技术生产应用中的关键点分析 在线检测技术为中药流化床制粒颗粒质量属性的实时监测和流化状态量化、可视化提供了可行的工具。但在该技术的实际应用过程中,有3个方面需要注意:1)检测探头的安装位点。不同检测位点采集的数据存在差异,故需要依据检测技术的特点和实际

表1 中药流化床制粒生产中使用的在线检测技术比较

| 检测技术 | 检测范围 | 检测方式 | 数据采集位置 | 检测对象 | 一般建模流程 | 检测技术优缺点 | 参考文献 |
|--|------|----------|--------------------------------|--------|---|---|--------|
| 近红外光谱 (near-infrared spectroscopy, NIRS) | 局部 | 非接触式/接触式 | 玻璃视窗, 载料斗取样口对侧等高处 | 药效成分含量 | 通过夹角余弦距离剔除异常光谱, 标准正态变换 (standard normal variate, SNV) 和均值中心化进行光谱预处理, 通过吸光度-浓度变化率进行波段选择, 建立偏最小二乘回归 (partial least squares regression, PLSR) 模型预测药效成分含量 | 可快速、无损检测, 水分子在近红外光区有强吸收峰, 干扰少, 但建模过程复杂, 需进行复杂的数据预处理, 光谱会受环境温湿度、设备振动、现场噪音等影响产生噪音信号 | [14] |
| | | | | 水分 | 光谱预处理可采用移动窗口平滑、卷积平滑-求导等方法减少与水分相关变量信息的消除, 选择存在较强水分子吸收峰的波段建模, 保证检测结果的准确性 | | [8,15] |
| | | | | 粒径 | 光谱预处理可以采用SNV、多元散射校正等减少颗粒的散射效应, 避开存在水分子吸收峰的波段建模 | | [16] |
| | | | | 流化状态 | 使用滑动窗口获得采集光谱, 以气泡比例和基线水平偏度作为评价指标, 设定阈值对不同水平的流化状态进行评价 | | [17] |
| 声发射 (acoustic emission, AE) | 局部 | 非接触式 | 载料室或扩散室 | 水分 | 通过频谱分析处理声信号, 选择存在信号峰的频段建模, 通过SNV和中心化进行预处理, 建模时需注意频谱分段数, 避免信息丢失 | 没有探头, 对粒径变化敏感, 不受流化床内粉尘、湿度等因素影响, 适用于工业环境, 但数据分析难度大, 信号采集易受环境噪音干扰 | [9] |
| | | | | 粒径 | 通过卷积平滑方法进行预处理, 使用支持向量机 (support vector machine, SVM) 建立模型, 具有较好的预测结果 | | [18] |
| 拉曼光谱 (raman spectroscopy, RS) 成像 | 局部 | 非接触式 | 玻璃视窗 | 药效成分含量 | 基于全波段光谱的峰位置作颗粒RS成像图, 采用标准化处理, 区别辅料和药效成分的光谱, 进行药效成分含量均匀性考察 | 检测结果不受水分干扰, 但在荧光干扰, 设备成本较高 | [19] |
| 聚焦光束反射测定 (focused beam reflection measurement, FBRM) | 局部 | 接触式 | 倾斜45°插入制粒室, 距离底部20 cm, 深度为3 cm | 粒径 | 无需建模, 通过颗粒表面两点处的弦长计算获得颗粒粒径分布 | 无需经过复杂的数据建模, 可用于颗粒生长动力学研究, 但提供信息较单一, 对窗口污染敏感, 可利用气流保证测量窗口干净清晰 | [12] |
| 空间滤波测量 (spatial filtering velocity, SFV) | 局部 | 接触式 | 距离制粒机底部20 cm、侧壁5 cm | 粒径 | 无需建模, 通过颗粒速度和脉冲时间计算弦长, 从而获得颗粒粒径和速度分布 | 测量窗在探针内部, 内部压缩空气可保证窗口清洁, 设备紧凑、成本低, 受限于技术原理和光栅制作的物理限制, 仅适用于微米级颗粒的在线检测 | [13] |
| 机器视觉 | 局部 | 非接触式 | 玻璃视窗 | 流化状态 | 通过图像处理工具进行工业数据特征提取, 与工艺参数变化进行比对分析, 建立流化状态检测模型 | 不破坏颗粒样品, 能够反映实际生产过程流化状态, 但成像镜头被颗粒和液滴污染时, 影响检测结果准确性 | [10] |
| 电容层析 (electrical capacitance tomography, ECT) 成像 | 全局 | 非接触式 | 载料室 | 流化状态 | 通过测量所得的电容向量重构介电常数的分布, 可以通过单步成像算法和迭代算法进行图像重构, 获得颗粒流动信息 | 成像快、成本低、无辐射, 能够检测到局部失流现象, 但图像重构过程难度大, 不适用于高湿度、高导电的介质测量 | [20] |

生产需求, 确定检测探头的安装位点。若检测对象为流化状态时, 检测位点的物料流动速度应适中, 可借鉴主机手操作经验, 选择具有代表性的视窗或易发生局部“塌床”的区域进行检测。若检测对象

为颗粒质量属性时, 可根据设备尺寸、生产批量、流动状态、操作经验等选择适宜的位置, 同时避开喷液区、加热区等敏感位置, 保证采集数据的可靠性。2) 检测模型的应用工况。季节变换会引起进风

湿度变化，进而影响流化床制粒过程颗粒水分的变化。因此，模型应用时需要收集不同季节、多种工况的批次数据，及时进行模型的更新和验证，保证在线检测方法的准确性与适用性。3) 模型应用的合规性。在线检测方法生产应用须根据《药品生产质量管理规范》(good manufacturing practice, GMP) 法规要求，进行系统验证、模型维护与更新、定期模型性能回顾与评估，确保在线检测系统合规、安全和可靠运行^[25-26]。

2 中药流化床制粒工艺建模技术开发与生产应用进展

2.1 中药流化床制粒工艺建模方法

在线检测技术实现了中药流化床制粒控制目标的量化和评估，并为工艺建模技术开发提供了有效的输入数据。在此基础上，利用风险评估、过程分析、数学模型等技术，系统辨析生产过程中关键质量属性 (critical quality attributes, CQAs)、关键工艺参数 (critical process parameters, CPPs)、关键物料属性 (critical material attributes, CMAs) 间的关系和相互作用，解释制粒过程中的质量传递规律^[27-28]，

建立可靠的工艺模型，这是提高产品质量一致性的重要手段，生产工艺建模流程见图1。模型验证目的在于证实模型对预期需求的适用性，如通过在设计空间内随机取点验证其工艺优化的有效性^[29]，基于实际应用效果进行模型优化并制订周期性模型维护计划，保障模型准确度和稳健性。

中药流化床制粒工艺建模一般包括统计模型和机制模型：1) 统计模型常采用实验设计 (design of experiment, DOE)^[30]、数据驱动^[31]等算法建模，反映生产过程特征变化及其对质量波动的影响，挖掘历史生产数据背后隐藏的工艺规律并进行数字化表征。2) 机制模型常采用离散元法 (distinct element method, DEM)、群体平衡模型 (population balance model, PBM)、计算流体力学 (computational fluid dynamics, CFD) 等算法建模。通过分析过程中各相传热传质现象及处方变量、操纵变量变化对质量属性的影响，确定过程质量控制的关键参数^[32-34]。基于质量控制要求与工艺模型功能，可实现过程监控能力提升，明确关键过程参数调控范围等目标，降低对主机手人工操作经验的依赖，加深对中药流化床制粒工艺的理解。

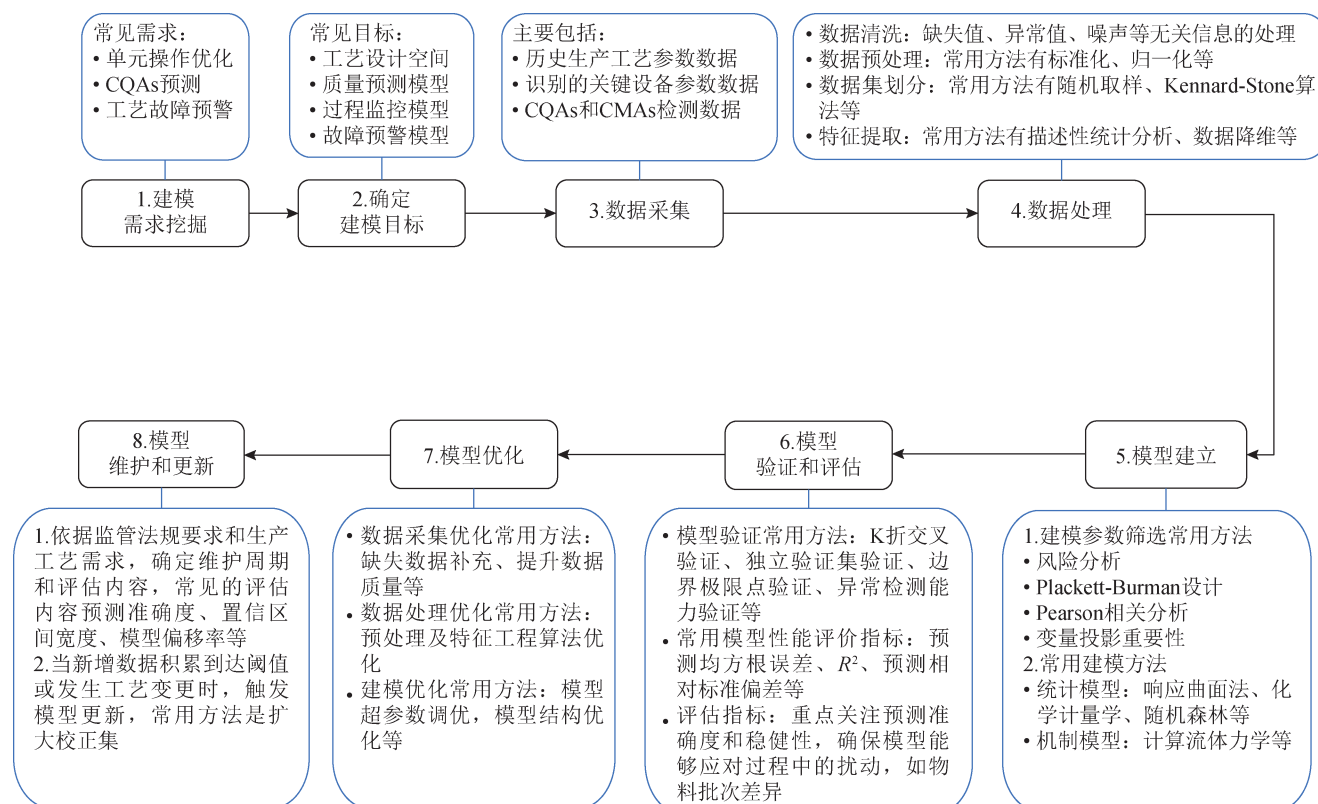


图1 中药流化床制粒工艺建模一般流程

2.2 中药流化床制粒工艺建模技术生产应用案例及特点分析

2.2.1 工艺开发与优化 通过工艺建模技术,确定过程关键参数,建立工艺设计空间,增强生产过程灵活性、鲁棒性和稳定性。曾佳等^[35]采用基于CFD建立的流化床制粒颗粒生长过程预测模型,确定进风量和黏合剂质量流量对流化状态和粒径增长有显著影响,所建模型能通过5 s模拟反映60 min制粒过程的颗粒增长趋势,有效预测和判断处方工艺的适宜性。赵海宁等^[36]通过失效模式与影响分析(failure modes and effect analysis, FMEA)对中药流化床制粒过程的风险因素进行初步辨识,之后利用贝叶斯网络进一步建立了具有因果关系的风险网络,有效提升了诊断的可信度,并对三叶片流化床制粒过程进行风险评估,结果显示,与该产品中值粒径有较强相关性的风险因素是进口温度、雾化压力和黏合剂浓度。李振皓等^[37]为提升流化床制粒生产效率,采用Apriori关联规则算法挖掘工艺参数、颗粒得率和生产时长之间的关联规则,利用帕累托多变量优化进行规则筛选确定工艺参数的控制空间,结果表明,优化后颗粒得率、生产时长过程性能指数分别为0.872、0.838,工序能力明显提升。

2.2.2 过程监控 基于在线检测技术建立中药流化床制粒生产过程监控模型,当生产过程发生异常偏移时,及时采取直接或间接调整参数的方式,使其回归受控状态。王晴等^[15]基于NIRS对流化床干燥过程实时监控,发现采用组合间隔PLS联合移动窗口PLS进行波段筛选建模时,水分预测模型性能优于单独建模;当水分达到生产要求时,停止干燥,模型平均预测误差为1.98%。瞿海斌等^[38]基于NIRS建立了中药流化床制粒过程多变量过程统计控制(multivariate statistical process control, MSPC)模型,综合运用不同类别的控制图,如主成分监控图、Hotelling's T^2 监控图、X 区块模型距离(distance to the model X, DModX)监控图,能够快速识别制粒过程中的异常情况,提高制粒过程的可视化程度。

2.2.3 终点判断 为提高中药流化床制粒的生产效率,可通过工艺建模预测最终产品质量,判断制粒终点。Fu等^[18]基于NIRS技术和AE技术建立流化床制粒终点预测模型,通过多元线性回归将NIRS-SVM和AE-SVM粒径预测模型进行数据融合,发现相比于单独建模,数据融合能够有效避免信噪比降

低,残差标准偏差为8.679 8,提升了模型的鲁棒性和准确性,减少了系统误差。肖伟等^[39-40]采集多批次流化床干燥过程历史重点相关参数(如物料光谱、出风温度、进风量关停时间点等)并进行数据降维和标准化预处理,对获得的物料变化重点相关参数进行组间均值差异处理,建立了流化床干燥终点判断模型,实现了干燥终点进风量自动关停和即时放行。

2.2.4 “塌床”预警 在制粒过程中,流化状态不佳会影响最终的产品质量和成品率,甚至会出现“塌床”现象,造成严重经济损失。可通过工艺建模提前识别“塌床”风险。例如,Fu等^[41]通过随机森林和Apriori算法揭示药液理化特性和流化床制粒“塌床”之间的关联规则,结果表明玻璃化转变温度(glass transition temperature, T_g)是“塌床”的决定性因素,当物料温度为 $(40\pm 2)^\circ\text{C}$ 、 $T_g < 29.04^\circ\text{C}$ 时,“塌床”概率为100%,在低 T_g 物料中加入高 T_g 辅料能够提升制粒的可行性;朱炳洁等^[42]依据数据采集与监视控制系统(supervisory control and data acquisition, SCADA)中黄金批次数据,采用线性SVC方法建立“塌床”预警模型,预测结果准确率为0.81,实现了异常工况快速报警,保证生产稳定运行。

2.2.5 工艺建模技术生产应用中的挑战 虽然建模技术已取得一定进展,但中药生产企业在实际生产中建立精准的中药流化床制粒工艺模型仍面临诸多挑战:1)建立生产规模的工艺模型成本较大。工艺设计空间等模型的建立通常需要设计高、低水平,而在生产上需满足工艺参数时刻处于控制限内,因此导致高、低水平之间差异较小。同时,生产规模较小试、中试规模影响因素增加,为满足建模数据需求,需要大量重复实验,整体建模成本与难度均显著增加。2)过程监控、“塌床”预警等工艺模型的准确度与可解释性需持续提升。虽然神经网络、机器学习等人工智能算法能够提升模型预测能力,但对于过程监控、“塌床”预警等直接影响生产操作的工艺模型,一旦失效就会造成巨大的经济损失,故应持续提升其可解释性与准确度,以保障决策结果的准确性与稳定性。3)机制模型的应用条件苛刻。机制模型计算量大,数值模拟技术建模过程中对设备的网格划分和边界条件确定都需要深厚的专业知识^[43]。流化床制粒生产状态往往难以满足机制模型建模过程所需的假设条件,为流化床制粒数值

模拟技术应用带来了挑战，目前未检索到机制模型在企业生产中应用的相关报道。

3 中药流化床制粒过程控制技术开发与应用进展

3.1 中药流化床制粒过程控制策略建立和开发流程

在线检测技术和工艺建模技术为中药流化床制粒过程控制策略提供实时的数据输入并指导工艺动态调控的目标控制范围。在此基础上，控制技术通过比例积分微分（proportional integral derivative, PID）控制^[18]、模糊控制^[44]、模型预测控制（model process control, MPC）^[45]、先进过程控制（advanced process control, APC）等控制算法，结合工艺模型所指示的工艺参数控制范围，建立生产过程控制回路与系统。过程控制技术通过动态响应环境和物料的变化，保障 CPPs、CQAs 按照既定目标和轨迹稳定运行，实

现操作参数精准调控。过程控制技术开发的一般流程见图2。控制系统/回路的应用效果依赖于控制方案的制定和控制算法的开发，而设备的尺寸差异、不同的喷液方式、操作变量的选择均会对控制方案产生影响。文献中的控制方案见表2。

3.2 中药流化床制粒过程控制技术生产应用案例及特点分析

3.2.1 基于在线检测技术的过程控制案例

在线检测技术通过对实时监测关键参数实现过程感知，为过程控制策略提供数据输入。Reimers等^[51]通过采用SFV技术和PI控制器建立了基于粒径数据的流化床制粒反馈控制系统；该系统通过比对目标粒径和实际检测值之间的差值调控雾化压力，从而控制颗粒生长速率，比例增益取值影响控制速度，积分增益能有效减少响应偏差，提高控制精度，最终颗

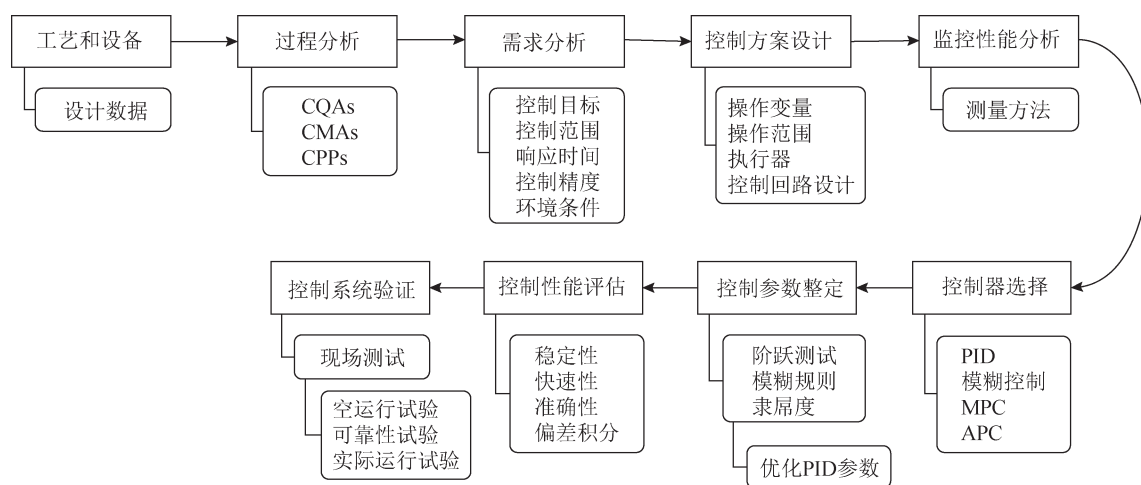


图2 过程控制技术开发一般流程

表2 中药流化床制粒过程控制技术应用典型案例

| 控制算法 | 控制目标 | 操作变量 | 设备喷液方式 | 设备规模 | 应用效果 | 参考文献 |
|------------|-------|-----------------|--------|------|---|------|
| 级联PI控制 | 粒径分布 | 蠕动泵转速 | 底喷 | 实验用 | 减少投料对制粒过程工艺状态的影响，使得控制目标回归平稳状态。级联结构显著提高控制器的响应速度，缩短调节时间（20 min） | [46] |
| | 制粒室温度 | 进风温度 | 底喷 | 实验用 | | |
| | 顶部压力 | 出料速率 | 底喷 | 实验用 | | |
| | 床层高度 | 进风温度 | 底喷 | 实验用 | | |
| 模糊控制 | 制粒室温度 | 加热模块 | 顶喷 | 实验用 | 解决了温度变化滞后性的问题，减少预热阶段温度超调、喷液开启带来的温度骤降等情况导致的温度波动 | [47] |
| 模糊PID控制 | 制粒室温度 | 进风风量 | 顶喷 | 实验用 | | |
| PID控制 | 制粒室温度 | 温度设定 | 顶喷 | 实验用 | | |
| PI控制+MPC算法 | 粒径分布 | 喷液速率 | 顶喷 | 实验用 | 让粒径分布维持在4~5 μm，提高颗粒均匀度 | [48] |
| 深度强化学习 | 粒径分布 | 黏合剂流量 | 顶喷 | 生产 | 颗粒细粉量控制在300~620 g·kg ⁻¹ ，提高产品的优品率 | [49] |
| PID闭环控制 | 水分和粒径 | 进风风量、进风温度、蠕动泵转速 | 顶喷 | 生产 | 根据物料种类自动匹配预设的参数，减少过程人工参数调节频次 | [50] |

粒中值粒径偏差控制在5%以内,有效提高了质量一致性。Tian等^[52-53]通过NIRS实时检测流化床制粒过程中的水分变化,开发了基于模糊PID控制算法的含水量反馈控制系统;该系统可根据设立好的模糊规则进行参数自整定,以喷雾速率为操作变量,颗粒含水量为控制目标,制粒过程中水分能稳定控制在11%,并允许工艺在较高的含水量下运行,减少了操作时间,提高了最终产品的质量一致性。

3.2.2 基于工艺建模技术的过程控制案例 工艺建模技术明确了控制目标的调控范围,可结合实际生产控制需求选择合适的控制技术,建立中药流化床制粒过程控制系统。Obregón等^[54]建立了流化床干燥过程的低阶传递函数模型,联合NIRS传感器对颗粒含水量进行实时检测,开发了基于MPC的多变量协同优化系统;该系统通过对未来过程的动态预测,获得使含水量趋于设定值的最优输入变化量,动态调节进风温度和进风量,有效减少参数调整误差,在保证最终颗粒含水量为2%的同时,降低了流化床干燥过程的能耗。MPC对典型和非典型的制粒过程均能实现能耗降低(60%),其中鲁棒性强的模型能耗降低的效果更显著。

3.2.3 过程控制技术生产应用中的技术难点 从生产应用的角度来看,建立能够指导生产的中药流化床制粒过程控制系统仍存在许多问题需要解决:1)缺乏多目标的协同优化控制方案。中药流化床在生产过程中需要同时满足流化状态、颗粒质量属性、能耗优化等多个控制要求。因此,如何通过控制方案的优化或控制回路的集成达成多个目标的协同控制,是提高中药流化床生产过程控制水平的核心挑战之一。2)生产规模流化床控制回路滞后性有待改进。生产规模流化床设备尺寸较大,当调节进风系统参数、喷液系统参数时,对应的控制目标(如颗粒水分、流化状态等)往往无法快速对参数调控产生响应。检索中国知网、Science Direct、国家知识产权局专利检索系统等数据库,未查询到应用于中药生产且以粒径、水分、流化状态为实时控制目标的流化床自动控制程序商业化解决方案。因此,笔者查询其他行业的相关解决策略以作参考。例如,煤炭行业通过解耦-模糊PID控制、预测控制、前馈调节-PID偏差调节等方法,改善了循环流化床燃烧系统温度、压力、给水流量等控制目标的响应速度^[55-58]。

4 总结与展望

本文从在线检测、工艺建模、过程控制3个方面综述了中药流化床制粒智能制造技术的研究和生产应用进展。在线检测技术能够实现对核心控制目标的实时感知,从而监控生产过程中的异常波动;工艺建模技术量化了关键参数间的关系,明确参数调控逻辑;依据生产需求开发的过程控制技术,能够实现工艺参数的动态调控,保障工艺过程的稳定性。

从目前智能制造技术生产应用的情况来看,实现中药流化床制粒智能化转型仍面临多重技术瓶颈。在线检测技术实际部署时需要关注检测探头的安装位点,可依据生产批量、设备规模、操作经验、传感器安装位置等参考条件确定合适的采样位置,以保证采集的数据能够反映实际生产情况。在线检测模型的生产应用需要具备良好的适应性以应对多种工况,可通过数据融合探索多种检测技术联合使用的可行性,提升检测结果的准确度。工艺建模技术开发过程中需考虑建模成本、模型可解释性及模型应用条件,可探索开发混合模型,增强工艺模型的可迁移性和适用性。过程控制系统开发时需加强滞后性解决方案的研究,可参考其他行业相关解决策略进行探索开发。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

参考文献

- [1] 中华人民共和国中央人民政府. 国务院办公厅关于印发“十四五”中医药发展规划的通知[EB/OL]. (2022-03-29)[2025-03-17]. https://www.gov.cn/zhengce/content/2022-03/29/content_5682255.htm.
- [2] 中华人民共和国中央人民政府. 国务院办公厅关于印发中医药振兴发展重大工程实施方案的通知[EB/OL]. (2023-02-28)[2025-03-17]. https://www.gov.cn/zhengce/content/2023-02/28/content_5743680.htm.
- [3] 陈梦根,张可. 新质生产力与现代化产业体系建设[J]. 改革,2024(6):58-69.
- [4] 高丹丹,刘哲鹏,陈岚,等. 流化床一步制粒法的工艺优化[J]. 应用化工,2011,40(1):176-178,181.
- [5] 刘怡,冯怡. 流化床制粒影响因素的探讨[J]. 中国医药工业杂志,2004,35(9):54-56.
- [6] 邢黎明,赵争胜. 沸腾制粒机制备中药颗粒时“塌床”现象的防止和操作控制[J]. 中国中药杂志,2000,25(12):51-52.
- [7] 陈伟,张桂阳,王玥梅,等. 中药智能制造绿色智能单元

- 设备的优化管控策略[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(19):81-91.
- [8] 赵冰, 刘杰, 董海玲, 等. 近红外光谱分析技术在线测定颈痛颗粒流化床制粒过程中的水分[J]. 药学研究, 2023, 42(10):778-781.
- [9] 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.
- [10] SOPPELA I, ANTIKAINEN O, SANDLER N, et al. On-line monitoring of fluid bed granulation by photometric imaging [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2014, 88(3): 879-885.
- [11] 王海刚, 邱桂芝, 叶佳敏, 等. 流化床颗粒制备过程层析成像测量和优化控制[J]. 工程热物理学报, 2015, 36(5):1015-1018.
- [12] HU X, CUNNINGHAM J C, WINSTEAD D. Study growth kinetics in fluidized bed granulation with at-line FBRM[J]. Int J Pharm, 2008, 347(1/2): 54-61.
- [13] BURGGRAEVE A, VAN DEN KERKHOFF T, HELLINGS M, et al. Evaluation of in-line spatial filter velocimetry as PAT monitoring tool for particle growth during fluid bed granulation[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2010, 76(1): 138-146.
- [14] 王海燕. 近红外光谱技术对流化床混合过程API含量的在线监测研究[D]. 济南: 山东大学, 2020.
- [15] 王晴, 徐芳芳, 张欣, 等. 在线近红外光谱监测桂枝茯苓胶囊流化床干燥过程水分的方法研究[J]. 中草药, 2019, 50(22):5429-5438.
- [16] 张大玮, 田埂, 熊皓舒, 等. 基于近红外光谱技术的养血清脑颗粒流化床制粒过程检测研究[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(14):3806-3815.
- [17] FU H, TENG K X, ZHAO J, et al. In-line detection of bed fluidity in gas-solid fluidized beds using near-infrared spectroscopy[J]. Pharmaceutics, 2023, 15(9): 2246.
- [18] FU H, TENG K X, SHEN Y F, et al. Quantitative analysis of moisture content and particle size in a fluidized bed granulation process using near infrared spectroscopy and acoustic emission combined with data fusion strategies [J]. Spectrochim Acta A, 2024, 305: 123441.
- [19] 钟亮. 基于近红外光谱分析技术的流化床制粒过程智能监控研究[D]. 济南: 山东大学, 2021.
- [20] 车汉桥. 流化床颗粒制备过程层析成像测量与优化研究[D]. 北京: 中国科学院大学(中国科学院工程热物理研究所), 2018.
- [21] 臧恒昌, 钟亮, 李连, 等. 一种流化床制粒过程水分动态控制方法和应用: 202110903088. 8[P]. 2021-11-05.
- [22] 臧恒昌, 孙钟毓, 林泊然, 等. 一种苯磺酸氨氯地平片连续生产工艺及实时监测方法: 202311011276. 5[P]. 2023-10-31.
- [23] TAO Y, BAO J Q, LIU Q, et al. Deep residual network enabled smart hyperspectral image analysis and its application to monitoring moisture, size distribution and contents of four bioactive compounds of granules in the fluid-bed granulation process of Guanxinling tablets[J]. Spectrochim Acta A, 2023, 287: 122083.
- [24] 何帅, 张福林, 周杰, 等. 基于多学习器混合集成的近红外光谱水分含量测量方法: 202311817327. 3[P]. 2024-03-29.
- [25] 王振, 冯变玲. 制药行业智能化发展现状趋势及建议[J]. 医药导报, 2017, 36(9):1072-1075.
- [26] 方红军. 制药企业计算机化系统管理及合规体系建设[J]. 中国医药工业杂志, 2021, 52(3):414-420.
- [27] 石国琳, 徐冰, 林兆洲, 等. 中药质量源于设计方法和应用: 工艺建模[J]. 世界中医药, 2018, 13(3):543-549.
- [28] 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.
- [29] 罗赣, 徐冰, 刘倩, 等. 基于QbD理念的丹参醇提工艺设计空间的建立与验证[J]. 世界中医药, 2013, 8(11): 1283-1286.
- [30] ZHAO J, LI W L, QU H B, et al. Application of definitive screening design to quantify the effects of process parameters on key granule characteristics and optimize operating parameters in pulsed-spray fluid-bed granulation[J]. Particuology, 2019, 43: 56-65.
- [31] 马欣荣, 王璧璇, 赵万顺, 等. 数据驱动技术在中药提取智能制造中的应用进展[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(21):5701-5706.
- [32] 车汉桥, 王海刚, 徐立军. 制药流化床湿式制粒过程CFD-DEM建模: 方法及挑战[J]. 工程热物理学报, 2021, 42(11):2885-2892.
- [33] 曾佳. 基于计算机数值模拟技术的中药流化床制粒工艺研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2020.
- [34] TAMRAKAR A, RAMACHANDRAN R. CFD-DEM-PBM coupled model development and validation of a 3D top-spray fluidized bed wet granulation process [J]. Comput Chem Eng, 2019, 125: 249-270.
- [35] 曾佳, 黄婷, 刘斌斌, 等. 基于计算流体力学的中药流化床制粒工艺数值模拟与实验验证[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(1):62-72.
- [36] 赵海宁, 王亚静, 商利娜, 等. FMEA与贝叶斯网络在中药流化床制粒风险评估中的应用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(20):100-108.

- [37] 李振皓,茹晨雷,杨继鸿,等.一种基于关联分析的植物药流化床制粒工艺优化方法:202410482468.2[P]. 2024-12-17.
- [38] 瞿海斌,赵洁,裘燕燕,等.一种基于近红外光谱的流化床制备中药颗粒的过程监控方法:201911363406.5[P]. 2021-04-02.
- [39] 肖伟,王钧,张欣,等.一种流化床干燥终点的判断方法及装置:202311762158.8[P]. 2024-03-26.
- [40] 肖伟,王钧,张欣,等.一种流化床干燥过程中的进风量控制方法及装置:202311772685.7[P]. 2024-02-09.
- [41] FU S, LUO Y T, LIU Y L, et al. Mining association rules between the granulation feasibility and physicochemical properties of aqueous extracts from Chinese herbal medicine in fluidized bed granulation[J]. *Electron Res Arch*, 2023, 20(11): 19065-19085.
- [42] 朱炳洁,沈金芳,李思磊,等.一种药物颗粒流化床制粒过程塌床预警及时长优化方法:202211124397.6[P]. 2023-01-17.
- [43] 曾佳,黄婷,俸灵林,等.流化床制粒数值模拟技术研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2019, 28(11): 1330-1342.
- [44] 朱旭.基于数据驱动的药物流化床制粒过程质量控制方法研究[D]. 沈阳:东北大学,2019.
- [45] BÜCK A, DÜRR R, SCHMIDT M, et al. Model predictive control of continuous layering granulation in fluidised beds with internal product classification [J]. *J Process Contr*, 2016, 45: 65-75.
- [46] COTABARRENIVANA M, DIEGO E B, VERÓNICA B, et al. Feedback control strategies for a continuous industrial fluidized-bed granulation process [J]. *Powder Technol*, 2015, 283: 415-432.
- [47] 周家辉.制粒流化床造粒室温度控制研究[D]. 杭州:浙江大学,2019.
- [48] BÜCK A, PALIS S, TSOTSAS E. Model-based control of particle properties in fluidised bed spray granulation[J]. *Powder Technol*, 2015, 270: 575-583.
- [49] 罗小荣,钟志坚,邓攀,等.中药颗粒的粒径测量方法、制造过程控制方法、制粒设备及电子设备:202411699511.7[P]. 2024-12-27.
- [50] 成恒强,董海洲,李健,等.一种药用流化床制粒机控制系统:202323086268.5[P]. 2024-06-18.
- [51] REIMERS T, THIES J, STÖCKEL P, et al. Implementation of real-time and in-line feedback control for a fluid bed granulation process [J]. *Int J Pharm*, 2019, 567: 118452.
- [52] TIAN G, WEI Y D, ZHAO J, et al. Application of pulsed spray and moisture content control strategies on quality consistency control in fluidized bed granulation: A comparative study [J]. *Powder Technol*, 2020, 363: 232-244.
- [53] TIAN G, WEI Y D, ZHAO J, et al. Application of near-infrared spectroscopy combined with design of experiments for process development of the pulsed spray fluid bed granulation process [J]. *Powder Technol*, 2018, 339: 521-533.
- [54] OBREGÓN L, QUIÑONES L, VELÁZQUEZ C. Model predictive control of a fluidized bed dryer with an inline NIR as moisture sensor [J]. *Control Eng Pract*, 2013, 21(4): 509-517.
- [55] 陈炳基.生物质循环流化床锅炉燃烧过程建模与优化控制[D]. 长沙:长沙理工大学,2018.
- [56] 孙立,潘蕾,沈炯.基于LSSVM-GPC的流化床锅炉多变量协调控制方法[J]. *东南大学学报(自然科学版)*, 2013, 43(2): 312-316.
- [57] 尹贵豪.燃煤循环流化床机组脱硝系统的智能控制研究及工业验证[D]. 杭州:浙江大学,2021.
- [58] 侯益铭,王智微,王晋权.超临界循环流化床机组负荷快速响应的协调控制优化[J]. *热力发电*, 2019, 48(10): 33-37.

(收稿日期: 2025-06-16 编辑: 戴玮)