集成过程分析技术和群体粒数衡算模拟的药物材料造粒过程决策支持系统

李亚军[1]，王学重[1,2]

（1 华南理工大学化学与化工学院，广东省创新制药工艺和过程控制工程技术研究中心，广州 510640；
2 School of Chemical and Process Engineering, University of Leeds, Leeds S29JT）

摘要 通过集成在线近红外光谱仪、实时图像采集与处理系统和群体粒数衡算模型，开发了高剪切湿法造粒过程的决策支持系统(Decision support system, DSS)。利用近红外光谱仪和图像系统实时测量多个过程变量和产品质量指标，包括粉体混合均匀度、颗粒粘合剂含量、粒径分布以及团聚、破裂行为等，能够快速确定过程操作空间。同时，由过程分析平台得到的信息经分析处理后输入工艺过程模型模块，用于估算和校准群体粒数衡算模型中的团聚和破裂速率常数，以此持续提高模型精度。另一方面，模型可以指导实验体系寻找最优操作空间。该决策支持系统成功应用到了以微晶纤维素和甘露醇为原料，3%聚乙烯吡咯烷酮水溶液为粘合剂的高剪切湿法造粒过程中，对两个粘合剂喷淋速率下的造粒过程进行监测。DSS认定粘合剂喷淋过程分为四个阶段：润湿期、成核期、快速生长期和慢速生长期。不同阶段之间的分界点与粘合剂喷淋速率有关。在较高喷淋速率下，颗粒进入成核期和快速生长期所需粘合剂较少，但是对颗粒最终粒径无明显影响。此外，通过近红外光谱测定混合均匀度，确定了粉体的混合终点。该DSS系统将基于过程分析技术的高效实验和过程模拟结合，可以快速确定操作空间以及颗粒的生长行为，实时提供大量数据用于持续提高模型精确度和稳健性，提高造粒过程的优化效率。

关键词 造粒 近红外光谱 成像 群体粒数衡算模型 粒度分布 团聚

中图分类号：TB32；TQ460.6+2 **文献标识码**：A **DOI**：10.11896/j.issn.1005-023X.2018.10.029

A Decision Support System Integrating PAT and Population Balance Models for Pharmaceutical Material Granulation

LI Yajun[1], WANG Xuezhong[1,2]

（1 Engineering Center for Pharmaceutical Process Innovation and Advanced Control of Guangdong Province, School of Chemistry and Chemical Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 510640; 2 School of Chemical and Process Engineering, University of Leeds, Leeds S29JT）

Abstract A decision support system (DSS) is developed for a high shear wet granulation process that has integrated near infrared spectroscopy (NIR), on-line imaging and image analysis, and population balance (PB) models. The integrated PAT (process analytical technology) based on NIR and imaging allows multiple process variables and granule properties to be characterized in real-time, including mixing uniformity, binder content, granule size and size distribution, as well as granule growth, aggregation and breakage, and facilitates rapid identification of the operational spaces. The PAT measurements also provide data for estimation of the rate constants of kinetics kernels in the PB models and continuous improvement of the models. The models on the other hand can be used to guide PAT based experiments in searching for optimum operational space. A case study applying the DSS to the granulation of microcrystalline cellulose and mannitol powders using 3% aqueous solution of polyvinylpyrrolidone as the binder is described. The spraying period has shown to experience four phases: wetting, nucleation, rapid growth and moderate growth, but the boundaries separating the phases were different depending on the spray rate. At a high spraying rate, the binder contents at which the growth stepped into nucleation regime and rapid growth regime were lower. However, it didn't show significant influence on the median size of the granules formed. In addition, the mixing uniformity was monitored using NIR, allowing identification of the end point of powder mixing. The DSS combined the effective experiments based on PAT with process modelling, which enabled rapid characterization of the operational spaces and granule growth behavior. It also provided sufficient data collected real-time during the process to improve the robust and accuracy of the model continuously, consequently increasing the efficiency of optimization in granulation.

Key words granulation, near infrared spectrum, imaging, population balance equation, particle size distribution, aggregation

---

基金项目：国家自然科学基金(91434126；61633006)；广东省应用型科技研发专项资金(2015B020232007)；广东省自然科学基金(2014A030313228；2017A030310262)；中央高校基本科研业务费(2017MS092)

李亚军：男，1989年生，博士研究生，研究方向为化工系统工程 王学重：通信作者，男，博士，教授，研究方向为制药和化工过程在线测量、模拟和控制 E-mail：xuezhongwang@scut.edu.cn；x.z.wang@leeds.ac.uk

0 引言

高剪切湿法造粒(High shear wet granulation, HSWG)是在粘合剂作用下将粉体加工成为大颗粒的团聚工艺,广泛应用于制药等粉体化学品工业中,用于提高制剂的组分均匀度、溶出速率、崩解时间、流动性和压缩性等。在 HSWG 中,药物活性成分(Active pharmaceutical ingredients, APIs)和其他辅料首先在搅拌桨作用下混合均匀,然后被粘合剂润湿,团聚成为致密的大颗粒。该过程受诸多因素影响,比如设备构造(如搅拌桨和切刀形状、安装方式、锅体容积等)、配方因素(如原粉的粒度分布、粘合剂粘度和表面张力、接触角等)和操作条件(如粘合剂加入量和加入方式、搅拌桨/切刀转速和混合时间等)等。这些变量会直接影响颗粒粒度分布(Granule size distribution, GSD)、孔隙率、形貌和强度等质量指标,进而影响最终制剂的性能。

毋庸置疑,对造粒工艺进行优化的最理想途径是通过过程模拟。近年来,造粒过程的机理研究和模拟技术都取得了长足的发展,如润湿、成核、团聚和破裂模型等[1-5]。但是,与精馏塔等工艺过程的模型相比,造粒还不能实现任意物料、任意操作条件下的可靠模拟,模拟结果难以直接用于工艺优化和放大。因此,在实验室研发和工业应用中,目前主要是通过实验设计(Design of experiment, DOE)的方法,在过程条件和操作空间之间建立构效关系,用于过程优化。造粒操作空间的确定和颗粒的生长行为对保障产品质量至关重要。研究表明,不同的配方或操作条件会导致颗粒截然不同的生长行为,如尺寸单调增加的持续式生长[6-7],或存在明显的诱导期,该阶段颗粒粒度无明显增长,之后颗粒快速生长[8-9]。Iveson 和 Litster[10]根据孔饱和度和变形 Stokes 数(St_{def})将造粒过程颗粒的生长方式分为五种:成核式、诱导式、持续生长式、快速生长式和碎屑式。该生长区域图与转筒造粒和圆盘造粒实验数据吻合较好,然而用于描述 HSWG 效果不佳。这与 HSWG 的复杂性和随机性相关。HSWG 中,对于特定原料、粘合剂和操作条件,生长区域的划分仍然需要实验或者精准的模型来度量。

本工作介绍了一种用于 HSWG 过程优化和控制的决策支持系统。该方法与纯粹基于基本原理的过程模拟以及完全通过实验来进行工艺优化的方法不同,是将基于过程分析技术(Process analytical technology, PAT)的实验与过程模拟有机结合,相互辅助,快速确定操作空间和建立准确的过程模型。该方法的主旨思想是实时获取多重过程和产品质量参数,从多变量角度构建它们之间的因果关系。同时,将 PAT 平台得到的实验数据用于不断训练校准模型参数,减少实验任务,实现过程控制,保障产品质量。本研究将在线近红外光谱仪(Near infrared spectroscopy, NIR)和图像采集及分析系统(Imaging and imaging analysis system, IA)集成在一起,用于 HSWG 监测。图像系统能够观测和记录颗粒生长、团聚行为,得到 GSD 动态演变规律;NIR 可以监测粉体混合过程中的均匀度以及粘合剂喷淋过程中颗粒含湿量等。基于上述多重颗粒性质,颗粒生长被划分为不同阶段。同时,IA 得到的 GSD 信息不断流入集成团聚和破裂模型的群体粒数衡算模型,不断校准模型参数,提高模型精度。

1 造粒过程决策支持系统

图 1 为造粒过程决策支持系统概念图,该系统分为四个层次。从左下角开始,第一层次,利用多种 PAT,实时获取与产品质量和过程参数相关的信息,比如光谱、图像等;第二层次,运用化学计量学、图像处理等技术对得到的光谱或图像进行处理分析,得到产品质量参数和过程条件变化(如粉体混合的均匀度、颗粒含湿量和粒度分布等),基于这些测量值,在单变量水平上加深对过程的理解;第三层次,将之前获取的所有信息综合,并将多个变量联系起来,从多变量角度刻画过程,找寻其中的因果关系,构建产品质量与过程条件、配方因素之间的关系,快速确定操作空间,以保证产品质量。上述三个步骤构成了提高过程认知和控制水平的集成 PAT 实验平台。

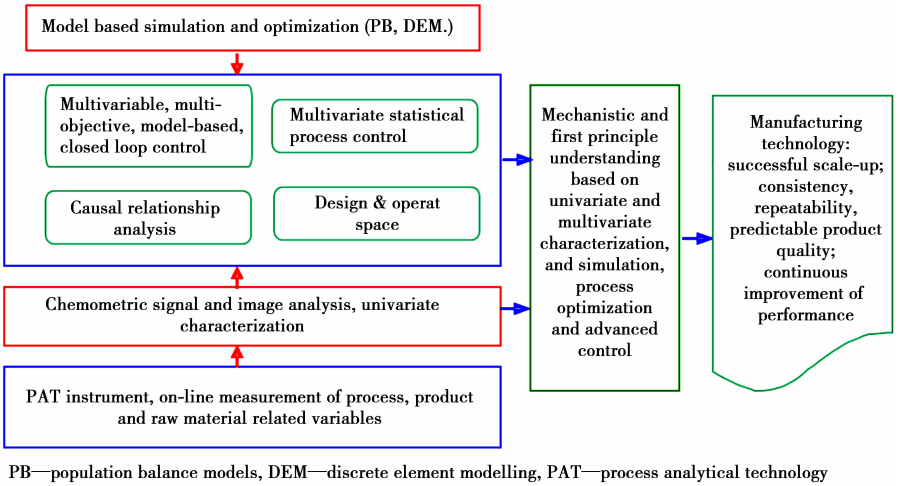


图 1 造粒过程决策支持系统

Fig. 1 Decision support system framework for granulation

基于模型的过程模拟、优化和控制是 DSS 第四个重要的组成部分。高精度的模型可避免大量实验以寻求最优条件，直接用于过程优化、控制和扩产。尽管造粒模拟技术还远未达到如精馏塔一样的成熟，但是使用图 1 中 PAT 平台得到的多重信息，可以持续估算和校准模型中的关键动力学参数。一旦模型足够精确和稳健，即可组成快速优化环境，最大限度地提高工艺优化效率。

本研究通过一个 HSWG 案例详细介绍用于过程快速优化的决策支持系统。HSWG 的 DSS 集成两种 PAT 工具(即在线红外光谱仪和图像系统)和群体粒数衡算模型，如图 2 所示。

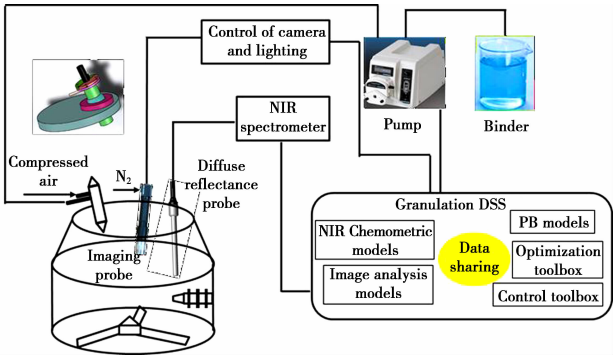


图 2 HSWG 过程的决策支持系统：集成 NIR、IA 和群体粒数衡算模型

Fig. 2 The prototype DSS for HSWG that has integrated NIR, on-line imaging and population balance models

2 实验

2.1 实验材料

微晶纤维素(GD-101，山东光大科技发展有限公司)；甘露醇(山东天力药业有限公司)；聚乙烯吡咯烷酮(PVP K30，上海伯奥生物科技有限公司)。

2.2 实验设备

湿法造粒机(重庆英格造粒包衣技术有限公司)；近红外光谱仪(TALYS ASP-531，ABB 公司)；图像采集和分析系统(晶格码(青岛)智能科技有限公司)；马尔文激光粒度仪(Mastersizer3000，英国马尔文公司)；流变仪(德国 Haake 公司)；表面张力仪(德国 DataPhysics 公司)；卤素水分分析仪(DHS-16，上海菁华仪器有限公司)。

2.3 实验方法

2.3.1 原料分析

采用马尔文激光粒度仪测定原料粒度分布和特征粒度，微晶纤维素和甘露醇的中径 D_{50} 分别为 55.5 μm 和 45.7 μm；粘合剂(质量分数为 3%的 PVP 水溶液)的粘度和表面张力由流变仪和表面张力仪测定，分别为 1.1 cP 和 63.5 mN·m^{-1}。

2.3.2 不同配比粉体制备

为建立粉体混合均匀度预测模型，准确称量 20 g 不同质量比的微晶纤维素和甘露醇，用漩涡混合器混合均匀。甘露醇的质量分数以 10%的梯度从 0%到 100%递增。

2.3.3 造粒

(1)不同含湿量颗粒制备

准确称取 195 g 微晶纤维素和 105 g 甘露醇加入造粒机锅体内，封闭好装置，启动搅拌桨，转速为 400 r/min，在此条件下混合 4 min；为建立含湿量预测模型，不同量的粘合剂通过蠕动泵喷淋进锅体内，粘合剂喷淋量(L/S，即液体和粉体质量比)从 0.1 到 0.8 变化，如表 1 所示。粘合剂喷淋完成后，继续混合 80 s。此过程中搅拌桨和切刀的转速分别为 700 r/min 和 1 600 r/min，完成后，卸料。所有实验均在室温((23±2)℃)下进行。

表 1 造粒操作条件设定和颗粒含湿量(质量分数/%)

Table 1 Design of experiment (DOE) and binder content (mass fraction/%) of granules

Experiment	L/S	Binder content/%
1	0.1	5.15
2	0.16	10.31
3	0.18	15.46
4	0.20	16.64
5	0.25	20.44
6	0.30	24.66
7	0.35	27.22
8	0.40	30.22
9	0.43	31.58
10	0.45	32.69
11	0.5	34.90
12	0.6	36.75
13	0.7	40.06
14	0.766 7	41.50
15	0.8	42.80

(2) 在线监测实验

使用图 2 中的实验装置，监测粘合剂喷淋速率分别为 51 g/min和 69 g/min 下的 HSWG 过程，其余实验条件与表 1 中实验 14 相同。每个喷淋速率下的实验重复三次并相互比较。由于结果非常相近，下面将选用每个喷淋速率下的一组实验结果进行讨论。

2.3.4 颗粒含湿量确定

颗粒含水量利用失重法(Loss on drying，LOD)确定。将湿颗粒置于卤素水分分析仪中，160 ℃烘干，直至质量损失速率小于 0.06%·min^{-1}，最终确定含水量。每个湿颗粒样本重复三次测量，取平均值。粘合剂含量(含湿量)由 $L=LOD/97\%$确定，参考值如表 1 所示。

2.3.5 近红外光谱采集与预处理

本研究采用 ABB 公司 TALYS ASP-531 FT-NIR 在线近红外光谱仪进行过程测量。该光谱仪配备 InGaAs 检测器、石英卤素光源和漫反射探头。光谱的采集及分析均是通过 ABB 公司的 Horizon MB 软件完成。采样光谱区间为 800～2 500 nm，以 16 cm^{-1}为分辨率，按照吸光度 $\log(1/R)$ 进行采集。在样本的 10 个不同位置采集光谱，取平均值后

作为该样品的特征光谱,用以建立后续模型。对于在线 NIR 测量,测量装置如图 2 所示。FT-NIR 漫反射探头通过一个设计好的聚四氟乙烯配置器,按照一定角度透过有机玻璃盖子插入锅体内。插入位置、角度通过实验和计算调节至最佳状态。

本工作采用的建模方法是偏最小二乘法(PLS),综合 $SECV$、$RMSEC$、R^2 等评价指标,选取最佳光谱预处理方法和建模区间。一阶或二阶微分可以去除低频率背景和基线漂移,同时能够增大光谱间的差异。经常用 Savitzky-Golay 过滤算法来避免由微分带来的噪音放大。不同的预处理方法和平滑窗口中点数通过不断尝试得到优化。甘露醇含量预测模型选定使用 9 个点移动平滑窗口的 Savitzky-Golay 算法进行二阶求导作为预处理方法。用于建立含湿量预测模型的样品由表 1 的 HSWG 过程制备,随着粘合剂含量增加,颗粒尺寸增大,这会引起基线的迁移。颗粒尺寸增加,散射光减少,光可以渗透进入更深层,吸光度 $\log(1/R)$ 增大。多元散射校正(MSC)常用来预处理漫反射光谱,减小散射变动和颗粒尺寸对光谱的影响。最终,粘合剂含量预测模型中,使用 MSC 消除光散射和粒度的影响。

2.3.6 图像采集与处理系统

本颗粒成像系统设计主体采用 IDS 工业相机和微型望远中心测量镜头对过程进行拍摄,高强度点光源发出频闪光,LED 照明控制器控制频闪参数。其中,工业相机分辨率为 1 600 × 1 200,视野范围为 7.040 mm×5.280 mm;远心同轴镜头放大倍数为 1,工作距离为 65 mm,景深为 1.8 mm。远心同轴镜头最主要的功能是克服透视相差(成像时由于距离不同造成的放大倍数不一致)影响,使检测目标在一定范围内运动时得到的尺寸数据几乎不变。点光源由远心同轴镜筒侧面插入。结合造粒过程自身特点,为避免粉体的粘连和过多颗粒进入视野,设计一个 316 L 不锈钢套管套在镜头外,如图 2 所示。套管长度、开口大小均根据成像参数计算确定。特别地,在套管侧面焊接一个支管,用于通入干燥的氮气,这主要是为了分散成像位置的颗粒和防止镜头表面形成冷凝水。经过试验,发现仅仅依靠点光源照亮颗粒表面的微弱反射光难以明确区分颗粒表面轮廓,因此在套管低端添加了一个圆形镜片,用于增加光强和对比度。镜片和套管底端距离可以根据需要调节。调节该距离同样可以防止过多颗粒进入视野重叠堆积。在实验中,针对不同操作条件或同一条件不同阶段颗粒运动轨迹的差别较大,设计一个旋转球支架,允许成像管上下深入拉出,并且可以在球面转动的方向上 360°旋转,寻找最佳坐标,如图 2 所示。

本实验中,取像频率设置为 8 帧/s。为了减小颗粒尺寸随时间的变动误差,增加统计数据,图像分析中采用移动时间窗口法。时间窗口为 5 s,即将某一时刻采集的图像与之前 4 s 采集的图像统一处理分析,得到统计粒度分布,作为该时刻的 GSD。图片以.bmp 的格式输出。图像的采集、记录和处理均采用晶格码(青岛)科技公司的 SHAPE 软件。该软件可输出颗粒当量直径、周长、球形度等,还可以进行纹理分析、碎片分析、团聚分析等。

3 造粒过程的群体粒数衡算模型

群体粒数衡算模型描述的是考虑颗粒的单一或多重质量参数时群体个数分布的变化,并将某一尺寸区间内颗粒个数的变化与导致颗粒进入或离开该区间的过程机理结合起来,比如成核、团聚和破裂等。其表达式为:

$$\frac{\partial n(v,t)}{\partial t}=\frac{1}{2}\int_0^v\beta(v-v',v',t)n(v',t)n(v-v',t)\mathrm{d}v'-n(v,t)\int_0^\infty\beta(v',v,t)n(v',t)\mathrm{d}v'+\int_v^\infty S(v',t)b(v,v')n(v',t)\mathrm{d}v'-S(v,t)n(v,t) \tag{1}$$

式中:$n(v,t)$ 为颗粒个数密度函数,v 和 v' 均为颗粒体积;方程右侧第一项和第二项分别代表由于团聚造成颗粒的出生和消亡;$\beta(v,v-v',t)$ 为团聚速率项,实质上是指体积为 $v-v'$ 和 v' 的颗粒之间发生碰撞并成功团聚生成体积为 v 的颗粒的速率;后两项是指由于破裂造成颗粒的出生和消亡。破裂分为两部分描述,$S(v',t)$ 为破裂速率项,表示尺寸为 v 的颗粒破裂成为 v' 的速率;$b(v,v')$ 为破裂分布函数,表示破裂形成子颗粒的分布。动力学项反映团聚或破裂事件发生的速率,其数学表达形式对于准确描述颗粒群体行为至关重要。

3.1 团聚速率项

过去研究人员提出了诸多团聚速率项的经验形式[11],本研究采用 Hounslow 等[12]提出的动能均分模型(Equi-partition of kinetics energy, EKE)。EKE 模型形式如式(2)所示。

$$\beta_{i,j}=\beta_0(v_i^{1/3}+v_j^{1/3})^2\sqrt{\frac{1}{v_i}+\frac{1}{v_j}} \tag{2}$$

式中:v_i 和 v_j 代表发生团聚的两颗粒体积,β_0 为团聚速率常数。

3.2 破裂速率

与团聚相比,破裂现象研究较少。经验[13]或半经验[14]破裂速率公式在文献中均有提及。本研究采用 Pandya 等[13]提出的经验破裂速率公式为:

$$S(v)=P_1Gv^{P_2} \tag{3}$$

式中:P_1 和 P_2 为模型参数;G 为剪切速率。

对于二元破裂,采用均匀概率分布函数表示破裂后子颗粒分布,即:

$$b(v,v')=\frac{2}{v'} \tag{4}$$

3.3 群体粒数衡算模型的求解算法

群体粒数衡算模型是一个积分-偏微分方程,分析解仅存在于极少数的简化条件下。本工作采用 Hounslow 离散方法[11,15],将积分-偏微分方程转化为常微分方程。

将偏微分方程转化为常微分方程组(ODEs)后,离散的方程组可以表示为:

$$\dot{\boldsymbol{N}}(t,\boldsymbol{p})=f(\boldsymbol{N}(t,\boldsymbol{p}),\boldsymbol{p}) \tag{5}$$

式中:$\boldsymbol{N}$ 是指颗粒种群密度,$\boldsymbol{p}$ 是模型参数,在本模型中为:

$$\boldsymbol{p}=[\beta_0,P_1,P_2] \tag{6}$$

实验和模拟的粒度分布之间的差别用误差平方和

(*SSE*)表示：

$$SSE=\sum_t\sum_{i=1}^{n}\left(\frac{N_{i,\exp}^{t}}{\sum_{j=1}^{n}N_{j,\exp}^{t}}-\frac{N_{i,\sim}^{t}}{\sum_{j=1}^{n}N_{j,\sim}^{t}}\right)^{2} \quad (7)$$

以 *SSE* 为目标函数，其中，i 是指颗粒尺寸被分割的区间数目，t 是用于估计模型参数的时间点，n 为所划分的网格个数。本研究中，实验 GSD 由图像采集系统实时获取，用以估计和校准模型参数。采用遗传算法(GA)和约束拟牛顿算法(SQP)的组合对参数进行优化。GA 优化得到的参数将作为 SQP 的初值进行进一步优化。非线性常微分方程组通过四阶龙格库塔算法求解。

4 PAT 快速确定 HSWG 操作空间

4.1 NIR 定量预测模型

NIR 广泛应用于中药质量监控[16]、混合、造粒、干燥、压片和热熔挤出等制药过程检测[17]，并且对混合均匀度[18]、水含量[19-20]和松装密度[21]等物理量的预测效果良好。

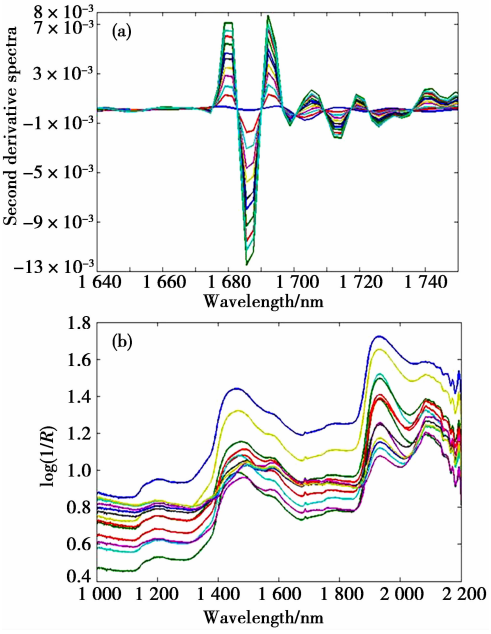


图 3 建模样品的近红外光谱：(a)用于甘露醇含量建模的样品光谱二阶求导谱图；(b)用于粘合剂含量建模的样品光谱

Fig. 3 NIR spectra of established samples model: (a) 2nd derivative spectra of samples with different mannitol content; (b) spectra of granules with different binder content

NIR-甘露醇含量预测模型采用二阶求导消除基线迁移，增大重叠峰之间的分辨率，如图 3(a)所示。选用二因素、1 676～1 689 nm 建模波段所建立的 PLS 模型预测效果明显优于其他波段。其 *SECV*、*RMSEC* 值最低，R^2 最高(*SECV*=0.027 8，*RMSEC*=0.167，R^2=0.992)，预测结果如图 4 所示，最终被选用。

如图 3(b)所示，湿颗粒在 1 000～2 200 nm 波段范围内有两个强吸收峰。第一个吸收峰在 1 450 nm 附近，它是由于水分子中-OH 伸展的第一倍频吸收所致。另一个吸收峰位于 1 940 nm 附近，是由于-OH 伸展和弯曲组合频所致。通过 MSC 减小光散射和粒度的影响，选用 1 353～1 628 nm 波段建立 PLS 模型，*SECV*=0.009 5，*RMSEC*=0.097，R^2=0.991，模型预测结果如图 4 所示。

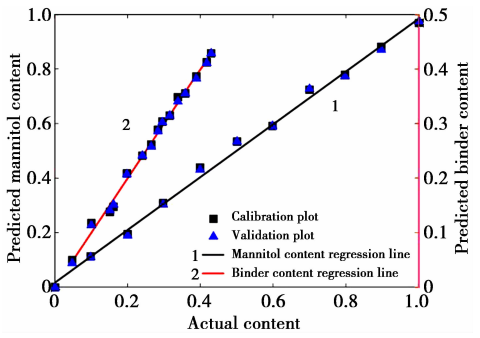


图 4 甘露醇含量、粘合剂含量的 PLS 预测结果

Fig. 4 PLS regressions of actual mannitol content and predicted content, actual binder content and predicted content

4.2 NIR 在线监测 HSWG

图 5 为 HSWG 过程中采集的 NIR 光谱。由 NIR-甘露醇含量预测模型得到粉体混合阶段甘露醇含量及其标准偏差变化，如图 6 所示。从图 6 中可以看出，混合开始时甘露醇含量波动很大，这是由于混合开始时，粉体各部分组成差异较大。随着混合的进行，甘露醇含量的标准偏差减小，到 120 s 时，甘露醇含量的标准偏差趋于定值，之后变化很小，说明 120 s 时粉体基本混合均匀，到达混合终点，此时可以停止混合，喷淋粘合剂用于颗粒团聚。混合终点的确定，可以给混合操作以科学的判据，避免通过延长混合时间保证均匀。

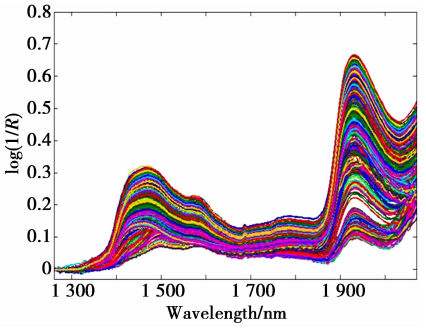


图 5 HSWG 过程 NIR 光谱(1 250～2 050 nm，在 1 250 nm 归一化)

Fig. 5 Online NIR spectra of high shear wet granulation (1 250—2 050 nm, normalized by offset correction to 1 250 nm)

对于 HSWG，粘合剂含量是控制颗粒生长的最关键因素，因此对其进行监控对于控制颗粒粒度至关重要。本研究采用 NIR 和图像采集系统在线监测了两个喷淋速率下(即 51 g/min 和 69 g/min)颗粒粘合剂含量变化和生长状况。NIR-颗粒粘合剂含量模型被用来预测 HSWG 粘合剂喷淋和湿混阶段颗粒中粘合剂含量的变化，预测结果如图 7 所示。粘合剂喷淋阶段，两个喷淋速率下，颗粒含湿量均不断增加，停止添加粘合剂后，颗粒粘合剂含量趋于定值。同时，高喷淋速率下颗粒含湿量增加更快。最终时刻，NIR 预测值与离

线参考值吻合很好,说明 NIR 可以成功预测颗粒粘合剂含量。

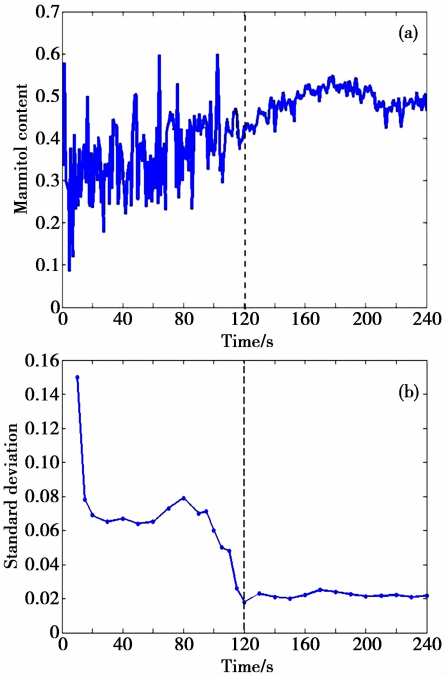


图 6 粉体混合过程甘露醇含量变化:(a)甘露醇含量;(b)甘露醇含量标准偏差

Fig. 6 Prediction of mannitol content during dry mixing period by NIR and PLS model: (a)mannitol content; (b)the standard deviation (SD) of mannitol content

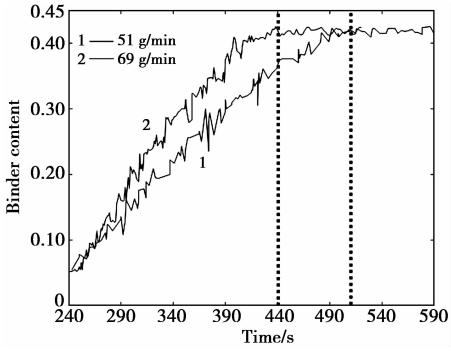


图 7 用 NIR 和 PLS 模型预测造粒过程中颗粒含湿量变化

Fig. 7 Prediction of binder content during granulation process by NIR and PLS model

4.3 颗粒生长分析

与 NIR、超声发生谱[22]等其他过程分析工具相比,图像法尽管更为直观,可将过程可视化并获取粒度信息,无需复杂的模型校准和验证,但是在造粒的监测方面应用还非常少[23-25]。

图 8 为图像采集系统在 HSWG 不同时刻拍摄的颗粒图像,可以明显看出颗粒的粒度增大。采集到的图像经预处理,调整对比度和去除噪音[26],使用多尺度方法检测颗粒边界[27]。对于重叠颗粒,通过检测颗粒轮廓上的凹点,将其进行分割[28]。最终提取出颗粒尺寸信息,如中位粒径和 GSD,如图 9 所示。

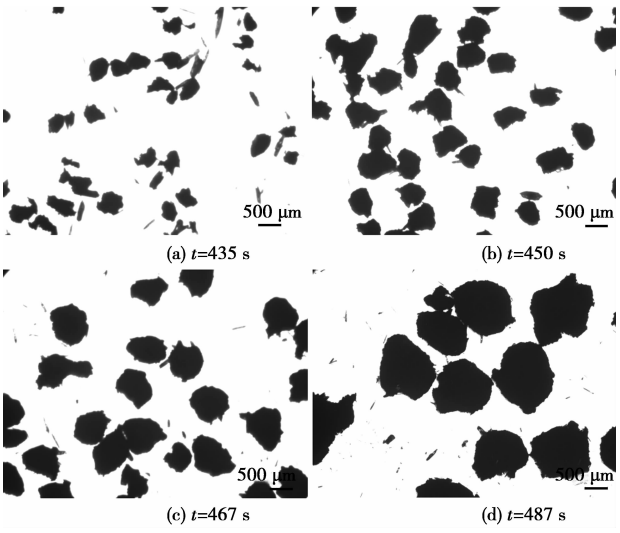


图 8 不同时刻颗粒图像(喷淋速率为 51 g/min)

Fig. 8 Images taken at different time point (spraying rate is 51 g/min)

图 9 为两个粘合剂喷淋速率下颗粒中位粒径变化。从图 9 可以看出,不同喷淋速率下,两个体系显示相似的生长趋势:都显示明显的诱导生长行为,即存在无明显生长的阶段,之后颗粒发生显著生长;湿混阶段在机械搅拌和切割作用下颗粒粒度减小。

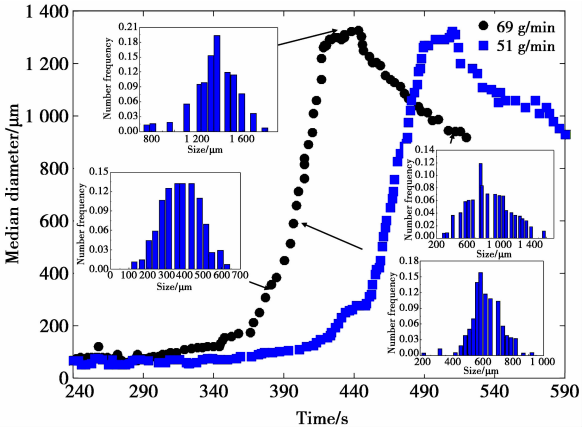


图 9 不同喷淋速率下颗粒中位粒径 D_{50} 变化

Fig. 9 Evolution of granules median size D_{50} under different spraying rate

颗粒的生长行为取决于碰撞过程中颗粒的变形以及粘合剂含量。Iveson 等[10]根据孔饱和度和变形 Stokes 数(St_{def})两个参数将转筒造粒体系中颗粒生长分为五个区域,即成核区、诱导区、持续生长区、快速生长区和碎屑区,这与实验观测到的颗粒的生长行为吻合很好。但是,该理论不可以直接用于 HSWG,这是因为 St_{def} 与碰撞速率的平方成正比,在高速混合机中很难选取具有代表性的速率来描述颗粒运动。除此之外,由于粘合剂的不断喷淋,孔饱和度也将随时间变化,生长不会局限在单一区域,会在不同区域之间转变。

颗粒含湿量一直被认为是影响颗粒生长的最主要因素。将图 7 中 NIR 预测的颗粒含湿量与图 9 中图像分析系统得

到的粒度演变结合起来，可以将图 9 中过程时间这一与颗粒性质无关的量转变为含湿量，如图 10 所示，方便从多变量的角度构建颗粒生长行为的因果关系，加深对过程的理解和优化。将颗粒粒度分为三个层次：小（0～200 μm）、中（200～600 μm）和大（＞600 μm），可以得到三层次颗粒个数百分数随含湿量的变化，如图 11 所示。将图 11 与图 10 中的中位粒径变化结合在一起，可以更加准确划分颗粒生长阶段，深入了解团聚机理。

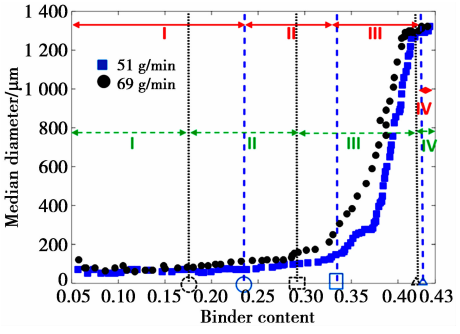


图 10　颗粒中位粒径 D_{50} 随含湿量变化

Fig. 10　Evolution of granules median size D_{50} with granule binder content

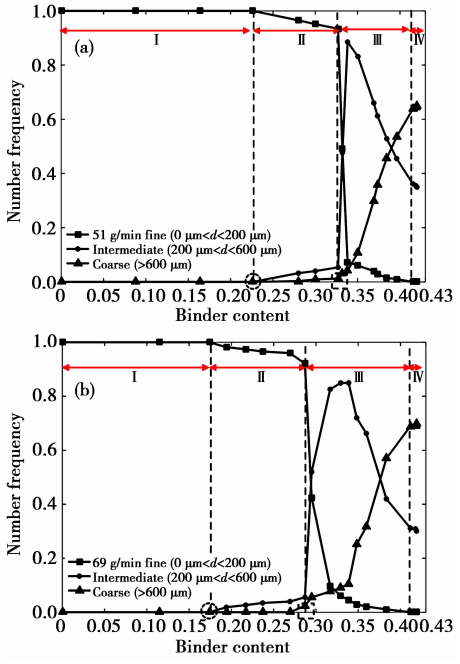


图 11　三层次颗粒个数百分数随含湿量的变化：(a)51 g/min；(b)69 g/min

Fig. 11　Evolution of three size classes at different granule binder content: (a)51 g/min; (b)69 g/min

结合图 10 和图 11 可以看出，两个喷淋速率下，随着颗粒含湿量增加，生长曲线均显示四个不同的生长阶段。下面根据 51 g/min 喷淋速率下的实验结果详细分析颗粒生长行为：

(1)第一阶段（润湿阶段）：如图 10 所示，当颗粒含湿量低于 0.23 时，颗粒尺寸无变化。此阶段，体系中的颗粒均为细粉，没有中等颗粒和大颗粒的存在（图 11(a)）。粘合剂喷淋后，与粉体接触，并深入润湿床层内部，颗粒之间无液体桥形成，无团聚发生。

(2)第二阶段（成核阶段）：当颗粒含湿量为 0.23～0.33 时，颗粒尺寸轻微增大。图 11(a)中细粉所占百分数减少，中等颗粒增多，大颗粒几乎为零。此阶段，随着粘合剂的不断分散，细粉之间的碰撞将形成核或者中等颗粒。同样，在此阶段，由于颗粒表面没有足够的粘合剂，颗粒很难发生高效的粘连。

(3)第三阶段（快速生长阶段）：当粘合剂含量为 0.33～0.41 时，发生显著的直线式生长，细粉迅速减少直到完全消失，大颗粒不断增多，中等颗粒先增多后减少，直至所有颗粒均团聚成为大颗粒。此阶段，粘合剂填充满颗粒空隙后，开始出现在颗粒表面，形成粘合剂层。颗粒碰撞时，颗粒之间会形成坚固的液体桥，团聚成功的概率大大提高。

(4)第四阶段（慢速生长区）：从快速生长阶段结束至粘合剂喷淋完成，颗粒粒度仍然随着含湿量增大而增大，但是生长速率较前一阶段明显放缓，生长进入惯性生长阶段，仅有部分碰撞会导致成功团聚，其余都会使颗粒反弹[29]，团聚概率降低。

对比两个喷淋速率下颗粒的生长行为（图 11(a)、(b)），可以发现，喷淋速率由 51 g/min 增大到 69 g/min，喷淋时间由 270 s 缩短到 200 s，颗粒生长步入成核阶段所需粘合剂含量由 0.23 减少到 0.17，颗粒发生快速生长的粘合剂含量由 0.33 减小到 0.28，同时，从图 10 可以看出，增大喷淋速率并未对最终颗粒粒径产生明显影响。Benali 等[30]在微晶纤维素的湿法造粒研究中也发现了相似的实验现象。这可能是与造粒过程中颗粒的破裂和磨损有关。与高喷淋速率相比，低喷淋速率下，颗粒要达到相同的含湿量需要更长的时间，此过程中颗粒经历更长时间的机械作用，破裂和磨损现象更为显著。因此，颗粒要发生粒度增大、小颗粒百分数减小等特征趋势需要更高的含湿量条件。

综上所述，集成 NIR 和图像分析技术，可以同时得到颗粒尺寸、形貌、混合均匀度和含湿量等质量参数。将颗粒的生长行为与颗粒含湿量关联起来，构建因果关系，可帮助操作者快速确定操作空间，提高过程理解和优化水平。

5　模拟结果

由于在 HSWG 过程中颗粒运动的复杂性和随机性，实际发生的状况并非单一理论可以解释。但是，在过程机理尚未完全明确的情况下，在可接受的误差范围内，利用实验数据对模型中的关键参数进行估计并优化，找寻出最适合描述过程的模型和参数，是一种非常行之有效的方法。与过去大量实验或者离线取样分析相比，决策支持系统中集成 PAT 平台的建立可以大大缩短实验周期，减小实验强度，并将过程分析平台得到的大量数据不断并入模型，用于估计 PB 模型中的团聚和破裂速率常数，并持续校准不断提高模型精确度。

作为造粒的初始阶段，与团聚相比，润湿和成核方面的研究较少。这是由于成核经常伴随着团聚和破裂同时发生，

故通过实验方法研究成核现象非常困难。由于在润湿和成核阶段,颗粒无生长或生长幅度很小,本工作模拟后续颗粒发生明显生长的阶段,即快速生长阶段、慢速生长阶段和剪切阶段。以喷淋速率 51 g/min 的 HSWG 为例,411 s、490 s 和 510 s 的 GSD 视为快速生长阶段、慢速生长阶段和剪切阶段的初始分布。以图像采集系统处理得到的实时 GSD 和模拟粒度分布之间的偏差 SSE 为目标函数,通过优化算法,不断计算和校准团聚、破裂速率常数,直至达到满意效果。估算的动力学参数如表 2 所示,可以看出,不同阶段动力学参数不同。快速生长和慢速生长阶段的团聚速率常数明显大于剪切阶段。剪切阶段的破裂参数高于团聚阶段,破裂导致粒度减小。过去 HSWG 模拟通常用一组动力学参数代表整个过程,只考虑颗粒产品最终尺寸分布,忽略过程中的生长行为[31],分段式模拟更贴切真实情况。图 12 为模拟结果和实验结果对比,图中每个点为另外两次实验的平均值,误差棒代表实验偏差。从图 12 可以看出,实验结果和模拟结果吻合较好。将 PAT 与过程模拟相结合,可以高效精准提高模型精度。

表 2 不同阶段 PB 模型参数

Table 2 Model parameter of different regimes in PB models

Regime	β_0	P_1	P_2	SSE
Ⅲ (rapid growth)	$1.452\ 2\times10^{-10}$	$2.654\ 8\times10^{-38}$	3.205 3	9.265×10^{-3}
Ⅳ (moderate growth)	$1.012\ 0\times10^{-10}$	$2.132\ 8\times10^{-38}$	2.906	0.015 6
(Shearing regime)	$2.351\ 6\times10^{-12}$	$9.181\ 9\times10^{-37}$	3.701 5	0.031 2

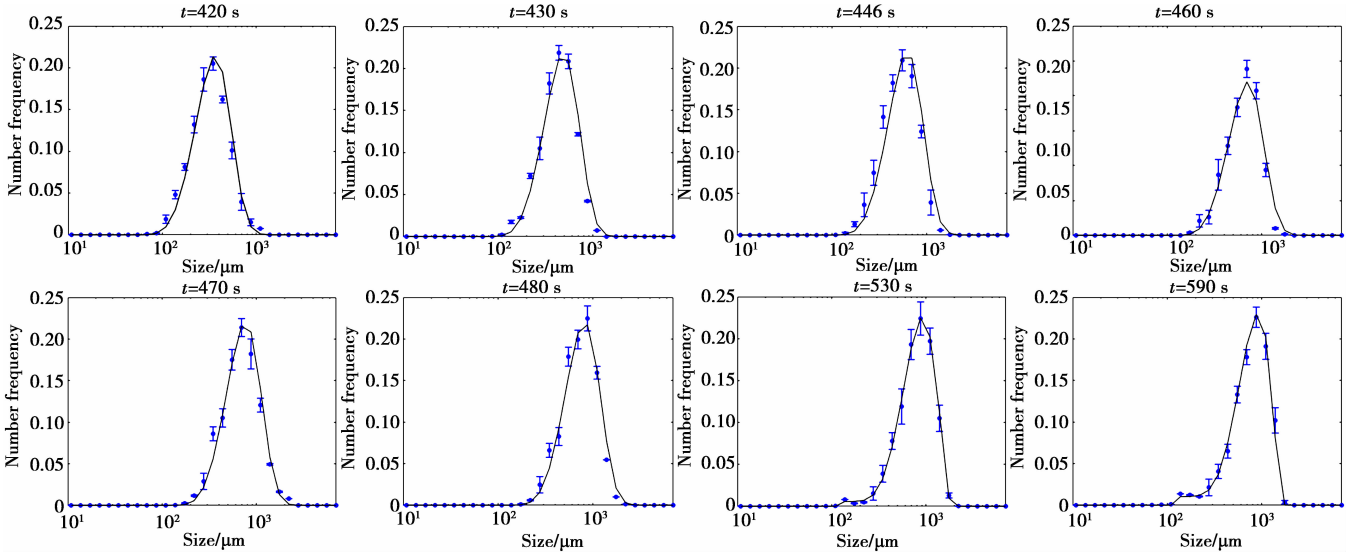


图 12 模拟和实验颗粒粒度分布(51 g/min)(·实验数据;—模拟数据)

Fig. 12 GSD of experiment and simulation at spraying rate 51 g/min (· experiment data; — simulation data)

6 结论

干粉混合阶段,通过 NIR 确定混合终点,避免通过延长混合时间以达到均匀;在两个喷淋速率下,根据颗粒粘合剂含量和粒度分布之间的关系,将粘合剂喷淋过程分为四个阶段,即润湿期、成核期、快速生长区和慢速生长区。此外,当喷淋速率由 51 g/min 增大到 69 g/min 时,进入成核阶段所需粘合剂含量由 0.23 减少到 0.17,进入快速生长阶段的粘合剂含量由 0.33 减小到 0.28,但是对最终产品中位粒径 D_{50} 无明显影响。

决策支持系统(DSS)集成多种过程分析工具,实时测量多重产品质量和过程参数,快速确定操作空间和颗粒生长行为。从多变量角度刻画它们之间的联系,构建因果关系。同时,由集成 PAT 平台得到的信息不断流入工艺过程模型模块,持续估算和校正群体粒数衡算模型中的团聚和破裂速率常数,提高模型精度和过程优化效率。在成功开发的 DSS 基础上,未来的工作将集中在开发基于 PAT 和过程模型的闭环先进控制系统,并在实验室中验证后向工业装置推广。

参考文献

1 Iveson S M, Litster J D, Hapgood K, et al. Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes: A review [J]. Powder Technology, 2001, 117(1-2): 3.

2 Kumar A, Gernaey K V, De Beer T, et al. Model-based analysis of high shear wet granulation from batch to continuous processes in pharmaceutical production—A critical review[J]. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2013, 85(3): 814.

3 Bjorn I N, Jansson A, Karlsson M, et al. Empirical to mechanistic modelling in high shear granulation [J]. Chemical Engineering Science, 2005, 60(14): 3795.

4 Ramachandran R, Immanuel C D, Stepanek F, et al. A mechanistic model for breakage in population balances of granulation: Theoretical kernel development and experimental validation[J]. Chemical Engineering Research & Design, 2009, 87(4): 598.

5 Chaudhury A, Wu H Q, Khan M, et al. A mechanistic population balance model for granulation processes: Effect of process and formulation parameters[J]. Chemical Engineering Science, 2014, 107(14):76.

6 Capes C E, Danckwerts P V. Granule formation by the agglomeration of damp powders-part Ⅰ: The mechanism of granule growth [J]. Transactions of the Institution of Chemical Engineers, 1965, 43: 116.

7 Wauters P A L, van de Water R, Litster J D, et al. Growth and compaction behaviour of copper concentrate granules in a rotating drum[J]. Powder Technology, 2002, 124(3):230.

8 Knight P C, Johansen A, Kristensen H G, et al. An investigation of the effects on agglomeration of changing the speed of a mechanical mixer[J]. Powder Technology, 2000, 110(3):204.

9 Vonk P, Guillaume C P F, Ramaker J S, et al. Growth mechanisms of high-shear pelletisation[J]. International Journal of Pharmaceutics, 1997, 157(97):93.

10 Iveson S M, Litster J D. Growth regime map for liquid-bound granules[J]. AIChE Journal, 1998, 44(7):1510.

11 Hounslow M J, Pearson J M K, Instone T. Tracer studies of high-shear granulation: Ⅱ. Population balance modeling[J]. AIChE Journal, 2001, 47(9):1984.

12 Hounslow M J. The population balance as a tool for understanding particle rate processes[J]. KONA Powder and Particle Journal, 1998, 16:179.

13 Pandya J D, Spielman L A. Floc breakage in agitated suspensions: Effect of agitation rate[J]. Chemical Engineering Science, 1983, 38(12):1983.

14 Soos M, Sefcik J, Morbidelli M. Investigation of aggregation, breakage and restructuring kinetics of colloidal dispersions in turbulent flows by population balance modeling and static light scattering [J]. Chemical Engineering Science, 2006, 61(8):2349.

15 Hounslow M J, Ryall R L, Marshall V R. A discretized population balance for nucleation, growth, and aggregation[J]. AIChE Journal, 1988, 34(11):1821.

16 Zhou Z L, Li J, Huang S Q, et al. Development of chemometric modelling in the application of NIR to the quality control of Chinese herbal medicine: Literature review and future perspectives [J]. Chemical Industry and Engineering Progress, 2016, 35(6):1627(in Chinese).
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.

17 De Beer T, Burggraeve A, Fonteyne M, et al. Near infrared and Raman spectroscopy for the in-process monitoring of pharmaceutical production processes[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2011, 417(1):32.

18 EI-Hagrasy A S, Delgado-Lopez M, Drennen J K. A process analytical technology approach to near-infrared process control of pharmaceutical powder blending: Part Ⅱ: Qualitative near-infrared models for prediction of blend homogeneity[J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2006, 95(2):407.

19 Rantanen J, Jørgensen A, Räsänen E, et al. Process analysis of fluidized bed granulation[J]. Aaps Pharmscitech, 2001, 2(4):13.

20 Rantanen J, Wikstrom H, Turner R, et al. Use of in-line near-infrared spectroscopy in combination with chemometrics for improved understanding of pharmaceutical processes[J]. Analytical Chemistry, 2005, 77(2):556.

21 Alcala M, Blanco M, Bautista M, et al. On-line monitoring of a granulation process by NIR spectroscopy[J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2010, 99(1):336.

22 Papp M K, Pujara C P, Pinal R. Monitoring of high-shear granulation using acoustic emission: Predicting granule properties[J]. Journal of Pharmaceutical Innovation, 2008, 3(2):113.

23 Watano S, Numa T, Miyanami K, et al. A fuzzy control system of high shear granulation using image processing[J]. Powder Technology, 2001, 115(2):124.

24 Watano S, Numa T, Miyanami K, et al. On-line monitoring of granule growth in high shear granulation by an image processing system [J]. Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 2000, 48(8):1154.

25 Watano S. Direct control of wet granulation processes by image processing system[J]. Powder Technology, 2001, 117(1):163.

26 Lan Z L, Liang S, Tian W Y. Particle analysis of cement based on digital microscopic image processing [J]. Materials Review, 2008, 22(10):88(in Chinese).
蓝章礼,梁爽,田文玉. 基于数字显微图像处理的水泥粒度分析[J]. 材料导报, 2008, 22(10):88.

27 De Anda J C, Wang X Z, Lai X, et al. Classifying organic crystals via in-process image analysis and the use of monitoring charts to follow polymorphic and morphological changes[J]. Journal of Process Control, 2005, 15(7):785.

28 Wan J, Ma C Y, Wang X Z. A method for analyzing on-line video images of crystallization at high-solid concentrations[J]. Particuology, 2008, 6(1):9.

29 Ennis B J, Tardos G, Pfeffer R. A microlevel-based characterization of granulation phenomena[J]. Powder Technology, 1991, 65(1):257.

30 Benali M, Gerbaud V, Hemati M. Effect of operating conditions and physico-chemical properties on the wet granulation kinetics in high shear mixer [J]. Powder Technology, 2009, 190(1):160.

31 Chaudhury A, Barrasso D, Pandey P, et al. Population balance model development, validation, and prediction of CQAs of a high-shear wet granulation process: Towards QbD in drug product pharmaceutical manufacturing[J]. Journal of Pharmaceutical Innovation, 2014, 9(1):53.

(责任编辑 杨 霞)