

近红外分析技术在流化床一步制粒工艺中水分控制的应用

唐 辉*, 陈 强, 张学荣

(汤臣倍健股份有限公司, 珠海 519000)

摘要: 目的 研究了近红外(near-infrared, NIR)光谱技术在监控流化床一步制粒过程中颗粒水分应用的可行性。**方法** 运用非接触式探头对制粒全过程扫描采集光谱。选取光谱采用 4 种不同的方法建立了 4 个水分预测模型; 分别使用 4 个模型对干燥终点的物料水分进行预测, 优选出最佳建模方法。**结果** 4 个模型的决定系数(r^2)全部大于 95%, 均方根误差(RMSECV)全部小于 0.25。水分平均误差小于 0.13%, 水分最大误差 0.19%, 工艺要求水分误差 $\leq \pm 0.5\%$ 。3 种方式中, 同时满足“水分+温度”两者区间范围的终点物料水分与目标值的偏差最小。**结论** 本研究提出了一种新的“温度+水分”控制方法, 中间产品的水分和温度都满足工艺要求时判定为一步制粒工艺的干燥终点。将温度、水分、温度+水分, 3 种方式作为干燥终点的判定条件, 该方法满足工艺要求。近红外分析技术能够准确预测流化床一步制粒过程中间产品的水分, 其与温度控制相结合作为干燥终点判定的方式, 优于单一干燥终点判定条件。本文提出了一种多变量控制流化床干燥终点的新思路。

关键词: 近红外; 流化床; 一步制粒; 在线检测

Application of near infrared analysis in moisture control of one-step fluidized bed granulation process

TANG Hui*, CHEN Qiang, ZHANG Xue-Rong

(By-Health Co. Ltd., Zhuhai 519000, China)

ABSTRACT: Objective To study the feasibility of near infrared spectroscopy (NIR) in monitoring the moisture content of particles in one step fluidized bed granulation. **Methods** Non-contact probe was used to scan and collect the spectrum in whole process of pelleting. Four moisture prediction models were established by four different methods. Four models were used to predict the moisture content of materials at the drying end point, and the best modeling method was optimized. **Results** The determination coefficients (r^2) of the four models were all greater than 95%, and the root mean square error (RMSECV) was all less than 0.25. The average moisture error was less than 0.13% and the maximum error was 0.19%. The moisture error was less than or equal to 0.5%. Among the three ways, the deviation between the moisture and the target value was the smallest at the end of the material when satisfies the range of “moisture+temperature”. **Conclusion** A new “temperature+moisture” control method is proposed in the paper. When the moisture and temperature of the intermediate product meet the process requirements, it is determined as the drying end point of the one-step granulation process. Temperature, moisture, temperature+moisture, three ways were used as

基金项目: 智能制造综合标准化与新模式应用项目

Fund: Supported by the Integrated Standardization and New Mode Application Project of Intelligent Manufacturing

***通讯作者:** 唐辉, 助理工程师, 主要研究方向为保健食品智能连续生产。E-mail: tanghui@by-health.com

***Corresponding author:** TANG Hui, Assistant Engineer, By-Health Co. Ltd., Zhuhai 519000, China. E-mail: tanghui@by-health.com

the judge conditions of the drying end, it meets the process requirements. The near-infrared analysis technology can accurately predict the moisture of the intermediate product in the one-step granulation process of the fluidized bed. The combination of temperature control and near infrared analysis technology is better than the single drying end-point determination condition. It proposed a new idea of multi variable control of drying end-point of fluidized bed.

KEY WORDS: Near infrared; Fluidized bed; One-step granulation; online analytical technology

1 引言

流化床一步制粒工艺(fluidized-bed granulation, FBG)是指将造粒过程的喷液和干燥在流化床腔体内同时进行的一种较为先进的制粒工艺^[1],由于其整个加工步骤在流化床密闭的腔体内完成,使得工艺过程的检测手段极其有限,通常需要操作人员凭借经验对生产过程的工艺参数调控,整个过程结束后,对样品离线检测得到产品的水分信息。而对于水分的监测通常借助物料温度和水分模型,对当前生产情况进行预测^[2]。国内外学者研究发现,水分蒸发的速度和载体的温度呈非线性函数关系^[3],使得这种依靠温度预测水分的方法并不严密,而且检测结果的滞后性使其工艺过程难以得到准确、及时的调控。

相比于普通的流化床干燥过程,一步制粒工艺在喷液的同时又在进行干燥,其中产品的水分含量变化过程非常复杂。Roy 等^[4]的研究表明在一步制粒工艺中,干燥时间受到粘合剂用量、气流温度、湿度和流速等多个变量的影响,并对他们之间的变化关系做了详细描述。这也说明了操作人员借助水分和温度的模型间接预测干燥终点的方法,难以确保每一次干燥终点水分的一致性。

近红外光谱技术(NIR)利用分子在近红外区的振动吸光,可以测量含有特定化学键的分子浓度,如: C-H、N-H、O-H、S-H、C=C、C=O,通过测定产品中“O-H”浓度的变化,建立光谱和水分关系的模型,用于预测产品水分^[5]。

郑建荣等^[6]利用水分子在红外区的吸光特性,把反射光强度转化为电信号,并将该方法用于测量流化床一步制粒工艺过程中的产品水分,确定了电信号和水分之间的变化关系符合简单的一元二次方程,该模型对水分的预测精度约在“0.2%~0.3%”。

近年来国外学者围绕 NIR 用于判断流化床干燥终点做了大量研究^[7,8],在光谱采集和处理方式、分析仪器制造、闭环控制方法等工业应用方面取得了长足进步。国内对于 NIR 的应用主要围绕中药和粮食加工进行探索^[9,10],对 NIR 在制粒工艺中的应用研究还比较少。

本研究希望运用近红外分析技术实现对一步制粒工艺过程中产品的水分实时监控,解决传统检测方法的滞后性问题,更加精准的控制干燥终点,提高制粒过程的重现性,保证其工艺过程稳定,得到水分一致粒径均匀的颗粒,以期近红外分析技术在流化床一步制粒工艺中水分控制的应用提供一定的科学依据。

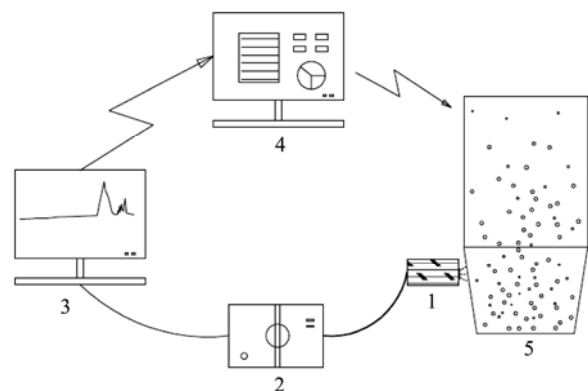
2 材料与方法

2.1 材料

汤臣倍健股份有限公司提供的“健力多氨糖软骨素钙片”制粒过程中的半成品

2.2 实验方法

如图 1,使用一种基于傅里叶变换原理的近红外传感器,透过钢化玻璃视镜对流化床内一步制粒过程中的氨糖软骨素钙片物料进行扫描,获得光谱。同时,从流化床中采得样品,使用快速水分测定仪测定其水分含量。该产品工艺要求一步制粒所得颗粒水分误差 $\leq \pm 0.5\%$ 。



注: 1. 非接触式发射; 2. 分析仪器; 3. 光谱处理计算机; 4. 工控中心; 5. 流化床。

图 1 测量方法示意图

Fig.1 Schematic diagram of test method

2.3 实验仪器和参数

Bruker Matrix-F 型傅里叶变换在线近红外光谱仪[布鲁克(北京)科技有限公司]; MA35M-1CN230V1 水分测定仪[赛多利斯科学仪器(北京)有限公司]。

2.4 数据获取和模型建立

在一步制粒过程中连续扫描制粒机处于沸腾状态物料的光谱,从喷液开始到干燥结束,随机抽取样品,使用快速水分测定仪对样品水分进行检测,为消除水分测定仪自身的仪器误差,对每一份样品测量 2 次水分,取平均值作为参考值。选取不同数量的光谱,采用“一阶导数+矢量归一化”法对光谱进行预处理,为每一条光谱赋予同一时间取样测定的水分值,建立 4 个 PLS 模型,使用交叉检验法对模型进行校正。

表 1 测量参数和水分区间
Table 1 Working parameters and measurement interval

扫描波长/cm ⁻¹	分辨率/cm ⁻¹	扫描次数	测量区间/%	终点区间/%
12800~4000	32	64	1.8~6.5	1.8~2.5

模型 1: 选取 160 组水分含量在 1.8%~6.5%之间的光谱样本, 经过预处理的模型使用交叉检验法校正, 剩余 154 条光谱, 作为“模型 1 型”;

模型 2: 在模型 1 增加 30 组水分在 1.8%~2.5%之间的样本光谱, 经过预处理的模型使用交叉检验法校正, 剩余 182 条光谱, 作为“模型 2 型”;

模型 3: 选取 500 组水分含量在 1.8%~6.5%之间的光谱样本, 经过预处理的模型使用交叉检验法校正, 剩余 497 条光谱, 作为“模型 3”;

模型 4: 在模型 1 增加 90 组水分在 1.8%~2.5%之间的样本光谱, 经过预处理的模型使用交叉检验法校正, 剩余 522 条光谱, 作为“模型 4”;

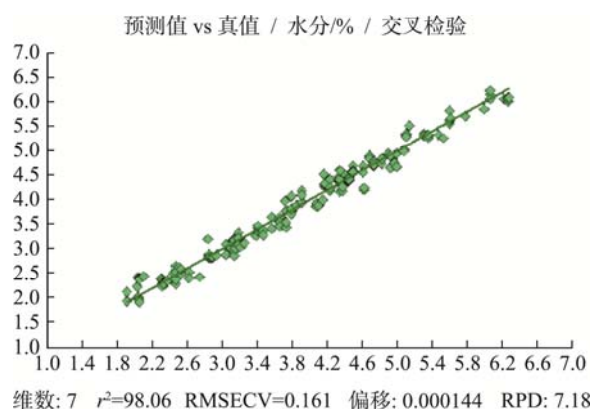


图 2 模型 1
Fig.2 Model 1

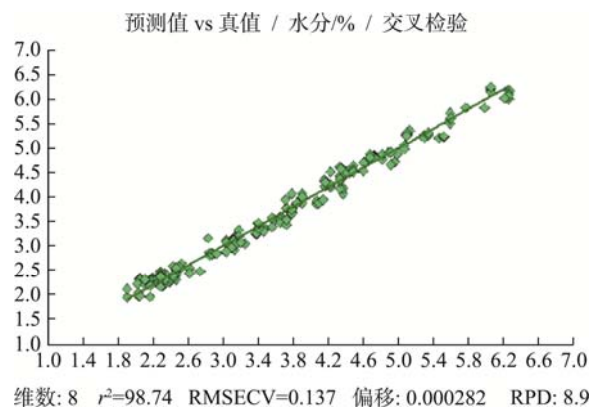


图 3 模型 2
Fig.3 Model 2

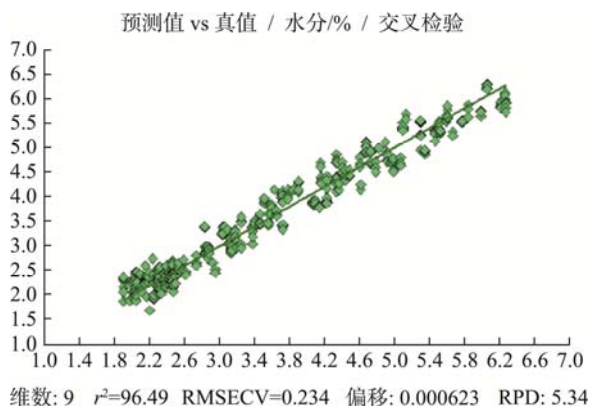


图 4 模型 3
Fig.4 Model 3

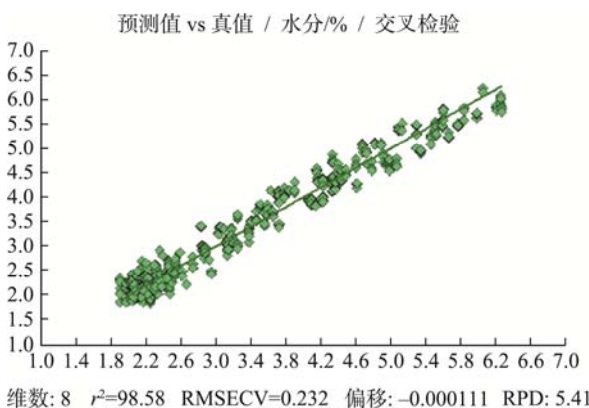


图 5 模型 4
Fig.5 Model 4

3 结果和分析

3.1 模型质量对比

通过比较决定系数(r^2)和均方根误差(RMSECV)对模型质量进行评价, 分析光谱总数量和终点光谱占比对模型质量的影响^[11]。模型经过交叉检验法校正, 误差过大的样本被剔除, 最终实际参与建模的光谱数量并非确定的, 对于模型 1 和模型 3、模型 2 和模型 4, 2 组模型在建立模型时选择的终点范围内光谱数量的占比基本一致, 但最终经过交叉检验法校正后模型中的终点光谱数量占比相近但不完全相同。

通过表 2, 比较模型 1 和模型 3、模型 2 和模型 4 这 2 组模型的决定系数, 可以发现增大样本数量使模型曲线的决定系数减小, 但不造成显著影响, 通常认为决定系数 >

0.9 时,模型的预测结果较好。可以看出 2 个模型在自身校核时,模型表现对预测结果的解释可信度皆非常高^[12]。这说明对于该模型本身而言,样本数量的增加不利于优化模型的自校效果,但这种效果并不显著。

增加 1 倍数量的检测终点范围(1.8%~2.5%)内的光谱数量占比,对模型 1 和模型 2、模型 3 和模型 4,分别比较 2 组模型的均方根误差,可以发现在增加检测终点范围内的光谱数量占比后,模型的均方根误差有所减小,自校的预测效果更加准确,是因为增大了目标检测区域的样本数量,在模型曲线生成时,能够起到对局部的优化作用。这种局部优化的效果不能作用于模型整体,增大样本光谱数量,在自校时模型的可信度仍然会降低。另对模型 2 和模型 4 进行比较,可以得出,终点范围的光谱数量占比越大,

模型的均方根误差越小。

综上,当模型的决定系数已经比较高(> 0.9)或是均方根误差已经比较小时,增加光谱数量对于模型自校没有显著的影响。

3.2 模型和预测结果分析

使用上述得到的 4 个模型对流化床一步制粒干燥终点进行预测(如表 3),对比近红外分析预测结果和水分测定仪检测结果,为消除水分测定仪的仪器误差,同一样品检测 2 次取平均值作为参考值,可以发现,不同模型之间的预测效果存在较大的差异。模型 4 对水分的预测效果最佳,水分平均误差小于 0.13%,水分最大误差 0.19%。

表 2 光谱数量对模型质量的影响
Table 2 Relationship between the number of spectra and the model

模型	模型 1	模型 2	模型 3	模型 4
光谱数量/条	154	182	497	522
终点光谱数量/条	24	55	71	145
终点光谱占比/%	15.58	30.22	14.29	27.78
决定系数(r^2)	98.06	98.74	96.49	96.58
均方根误差(RMSECV)	0.161	0.137	0.234	0.232

表 3 不同模型对干燥终点的预测效果
Table 3 Relationship between the model and the predicted results

模型	模型 1	模型 2	模型 3	模型 4
水分平均偏差/%	0.272	0.277	0.181	0.127
水分最大偏差/%	0.705	0.530	0.270	0.193

比较 4 组模型的预测结果和参考值的偏差,不同模型的预测结果的平均偏差值和最大偏差都存在较大差异,平均偏差与均方根误差一致,随着模型所包含的光谱数量增加和终点范围内光谱数量占比的增加,模型的预测结果偏差减小。联系表 2 和表 3,模型的预测结果偏差和决定系数的大小没有表现出明显的关系。这是因为较少样本建立的模型虽然在校核时有较高的可信度,但应用在对样本外的光谱水分预测时,表现出较差的效果。当样本数量较少时,样本更容易集中分布,样本点更加靠近曲线均匀分布,表现出较好的自身预测可信度,但在预测模型外光谱时,对于复杂组分来说参考是不足的,所以预测偏差较大。当模型中的样本数量增加时,对外部光谱的预测效果明显变佳,预测值和参考值间的平均偏差和极差都变小,同时增大目标范围内的样本数量,可使得模型预测结果更加可靠。

综上,评价水分预测模型的质量的前提条件是,决定系数较高(约 > 0.9),说明模型自校可信,模型本身质量满足要求。在满足上述条件下,模型的预测准确度和均方根

误差呈正相关关系,均方根误差越小,模型预测结果越接近参考值,偏差也更小。

3.3 取样位置和基础数据误差

由于取样的位置和光谱采集位置并非在流化床设备的同一处,而正处于沸腾状态的物料各个点上的水分不是绝对均匀,测量参考值的采样点和光谱扫描位置的物料在同一时间水分也非一致,使得取样位置不同使得预测值和参考值之间始终存在一定的误差。同时水分测定仪自身的误差是影响模型质量的另一个关键因素,本次试验仅采用测量平均值的方法对标定仪器自身误差进行修正。

经过反复试验发现,近红外分析技术预测的水分结果与标定仪器之间的误差和标定仪器自身仪器误差,两者基本一致^[13]。

3.4 终点效应

因模型不适用于预测样本范围之外光谱的水分,当预测结果的范围靠近模型曲线边缘时,预测结果的偏差呈

现出增大的趋势。在实际工艺过程中,不会将产品干燥到最低水分,越是靠近水分下限,采集到的样本数量就越少。以模型4(如表2)为例,水分在1.8%~2.2%之间的光谱数量仅占终点范围(1.8%~2.5%)的9.7%。可能正是因为终点部分采集到的参考样本光谱较少,预测结果与参考值之间的偏差变大。因为工艺过程无法取得低于工艺要求下限的水分样本,在本次试验中上述假设无法得到验证。

4 工业过程控制方法

传统的工艺过程中,把流化床内产品的温度作为干燥终点的判定依据,这种间接的判断条件难以对水分进行准确的控制。整个一步制粒过程中,产品的温度随喷液进行不断降低,水分不断升高,当喷液结束后,物料温度逐渐升高,水分散失加快,尤其是接近干燥终点时,物料温度变化速度加快,水分散失速度亦加快,进风方向、沸腾状态等因素影响导致不同位置的温度存在一定差异,温度传感器只能监测小范围的产品温度作为整机产品温度的代表,使得最终得到的产品在批次间存在较大的差异。本次试验以2.15作为水分的目标值,优选模型4作为试验模型,选择3种条件作为干燥终点的判定依据:温度、水分、温度+水分,连续生产10机产品,记录水分实测值和目标值间偏差的绝对值(如表4),3种控制方式得到的产品水分均满足工艺要求。

从表4可以看出,虽然3种方法都能够使得产品的水分

结果满足工艺要求,但是与目标水分之间的偏差却不同,单纯依靠温度或是水分作为流化床一步制粒干燥终点的判定条件,得到的产品水分与目标水分之间的偏差较大。前文中提到水分的蒸发速度和产品温度并不是连续的线性函数关系,所以干燥过程中产品的温度代表着水分正处于某一个水分区间,而非定值。表4中,偏差最大值就是干燥终点温度代表的水分偏差范围。例如:把温度作为干燥终点的判定条件时,产品的水分实际是处于(2.15±0.255)%的区间之内。

使用温度和水分两者的范围作为终点判定条件,得到的产品水分与目标水分间的偏差明显小于采用单一条件作为终点判定条件。当水分和温度其中一个条件达到干燥合格范围内,可能另一个条件还没有达到合格范围,此时说明当前条件判定的误差大于另一条件。在继续干燥过程中,直到另一个判定条件也到合格范围,判定为整个制粒干燥的终点,后面这一段继续干燥的过程则是对第一个判定条件自身误差的修正,所以双标准终点判定得到的产品水分更加稳定,更加接近于期望值,极差更小。

另一方面,通过对一步制粒工艺过程中产品水分的监测,可以用做对工艺温度、喷量、风量等参数的反馈调节的依据,保持整个一步制粒过程中产品的水分控制在稳定的范围内,有利于制得的颗粒的粒径和硬度更加均匀^[14,15],减少不同批次的差异,避免工业介质(蒸汽、湿度)变化造成的颗粒大小不一、假干、塌床等潜在风险,进一步改善后道压片、袋包等工艺步骤的稳定性。

表4 不同判定条件造成的水分预测结果偏差
Table 4 Relationship between judgment conditions and accuracy of prediction results

判定条件	水分偏差/%										均值
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
温度	0.195	0.055	0.23	0.100	0.100	0.095	0.255	0.27	0.184	0.076	0.156
水分	0.007	0.140	0.081	0.163	0.200	0.08	0.257	0.194	0.013	0.210	0.134
温度+水分	0.05	0.220	0.02	0.065	0.120	0.07	0.095	0.005	0.140	0.120	0.090

5 总结

近红外分析技术作为一种通过采集样本建立数学模型来对检测目标进行预测的一种检验方法,其建立模型过程中的外在因素干扰会直接影响检测结果,应该尽可能减少实用过程中的干扰因素,对于无法消除的干扰因素,应保持建模和实用的环境条件一致,预测结果的误差大小取决于标定方法的误差。在对模型进行评价时,应该重视模型在实际预测时的验证效果,自校评价结果并不代表实际预测准确性。优化近红外分析的预测结果,可以从减少仪器检测的干扰因素、选择误差最小的标定方法、采集多的

优质样本、适当增加重要检测区间的样本数量、避免检测范围靠近模型的极限范围等几个方面入手。

近红外分析技术的预测结果可以准确地实时监测制粒过程中的颗粒水分。采用“水分+温度”的方法作为干燥终点的控制条件,使得制粒水分的重现性优于“水分”或“温度”单一控制条件,可消除单一条件带来的偶然误差,使干燥终点颗粒的水分值更加接近预期效果。

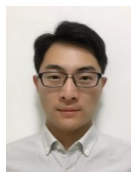
参考文献

- [1] 汪宝成. 固体制剂不同制粒方法的常见问题及特点分析[J]. 机电信息, 2018, 29: 39-42.
Wang BC. Analysis of common problems and characteristics of different

- granulation methods for solid preparations [J]. *Mech Electr Inform*, 2018, 29: 39–42.
- [2] Hlinak AJ, Saleki GA. An evaluation of fluid bed drying of aqueous granulations [J]. *Pharm Dev Technol*, 2000, 1(5): 11–17.
- [3] Luis O, Leonel Q, Carlos V. Model predictive control of a fluidized bed dryer with an inline NIR as moisture sensor [J]. *Control Eng Pract*, 2013, 21(4): 509–517.
- [4] Roy P, Khanna R, Subbarao D. Granulation time in fluidized bed granulators [J]. *Powder Technol*, 2010, 199(1): 95–99.
- [5] 易夏, 冯艳春, 胡昌勤, 等. 近红外光谱法探索在线监测注射用五水头孢唑林钠干燥过程中的水分含量[J]. *沈阳药科大学学报*, 2017, 34(7): 558–564, 574.
- Yi X, Feng YC, Hu CQ, *et al.* Construction of quantitative model for on-line drying process endpoint detection of water in cefazolin sodium pentahydrate powder for injection using near infrared (NIR) spectroscopy technology [J]. *J Shenyang Pharm Univ*, 2017, 34(7): 558–564, 574.
- [6] 郑建荣, 何震凯. 近红外技术监测流化喷雾制粒水份的研究[J]. *计算机与应用化学*, 2004, (4): 562–564.
- Zheng JR, He ZK. Measurement of moisture content in fluidized-bed spray granulation with near IR technique [J]. *Comput Appl Chem*, 2004, (4): 562–564.
- [7] Märk J, Karner M, Andre M, *et al.* Online process control of a pharmaceutical intermediate in a fluidized-bed drier environment using near-infrared spectroscopy [J]. *Anal Chem*, 2010, 82(10): 4209–4215.
- [8] Diez E, Meyer K, Bück A, *et al.* Influence of process conditions on the product properties in a continuous fluidized bed spray granulation process [J]. *Chem Eng Res Design*, 2018, 11(139): 104–115.
- [9] 孙通, 徐惠荣, 应义斌. 近红外光谱分析技术在农产品/食品品质在线无损检测中的应用研究进展[J]. *光谱学与光谱分析*, 2009, 29(1): 122–126.
- Sun T, Xu HR, Ying YB. Progress in application of near infrared spectroscopy to nondestructive on-line detection of products/food quality [J]. *Spectrosc Spect Anal*, 2009, 29(1): 122–126.
- [10] 邹文博, 尹利辉, 胡昌勤. 拉曼光谱与近红外光谱技术在药品快速分析中的应用[J]. *中国药房*, 2018, 29(3): 416–420.
- Zou WB, Yi LH, Hu CQ. Application of raman spectroscopy and near-infrared spectroscopy in rapid analysis of drugs [J]. *Chin Pharm*, 2018, 29(3): 416–420.
- [11] 韩雍. 荞麦芦丁和蛋白质的近红外光谱分析[D]. 咸阳: 西北农林科技大学, 2008.
- Han Y. Analysis of rutin and protein in buckwheat by near-infrared spectroscopy (NIRS) [D]. Xi'an: Northwest A&F University, 2008.
- [12] 冯艳春, 张琪, 胡昌勤. 药品近红外光谱通用性定量模型评价参数的选择[J]. *光谱学与光谱分析*, 2016, 36(8): 2447–2454.
- Feng YC, Zhang Q, Hu CQ. Study on the selection of parameters for evaluating drug NIR universal quantitative models [J]. *Spectrosc Spect Anal*, 2016, 36(8): 2447–2454.
- [13] 褚小立, 袁洪福, 陆婉珍. 基础数据准确性对近红外光谱分析结果的影响[J]. *光谱学与光谱分析*, 2005, 25(6): 886–889.
- Chu XL, Yuan HF, Lu WZ. Effects of the accuracy of reference data on NIR prediction results [J]. *Spectrosc Spect Anal*, 2005, 25(6): 886–889.
- [14] 陈海增, 温惠娟. 一步制粒机在中药制粒中关键因素的控制[J]. *黑龙江科技信息*, 2011, (11): 4.
- Chen HZ, Wen HJ. Control of key factors in one-step granulator in Chinese medicine granulation [J]. *Heilongjiang Sci Technol Inform*, 2011, (11): 4.
- [15] 贺因之, 苟宏莉, 翟灵妍. 喷雾制粒制备小儿氨酚黄那敏颗粒工艺优化[J]. *科技视界*, 2018, (12): 201–202.
- He YZ, Gou HL, Zhai LY. Optimization of preparation of pediatric aminophenol huangnammin granules by spray granulation [J]. *Sci Technol Vis*, 2018, (12): 201–202.

(责任编辑: 于梦娇)

作者简介



唐 辉, 助理工程师, 主要研究方向为保健食品智能连续生产。
E-mail: tanghui@by-healthy.com