doi:10.16112/j.cnki.53-1223/n.202603270003
引用格式:李剑,陈典铭,吕智康,等. 近红外光谱在口服固体制剂连续制造中的应用[J]. 昆明理工大学学报(自然科学版),2026,51(3):120-136.
Citation: LI Jian, CHEN Dianming, LYU Zhikang, et al. Application of Near-Infrared Spectroscopy in Continuous Manufacturing of Oral Solid Dosage Forms[J]. Journal of Kunming University of Science and Technology (Natural Science), 2026, 51(3): 120-136.

近红外光谱在口服固体制剂连续制造中的应用

李 剑,陈典铭,吕智康,吕 微,高子瑜
(昆明理工大学 生命科学与技术学院,云南 昆明 650500)

摘要: 连续制造是推动制药产业从传统批次生产向智能化、连续化转型的关键模式. 近红外光谱(NIRS)凭借快速、无损、多指标同步检测的优势,已成为口服固体制剂连续制造中的核心过程分析技术(PAT)工具. 区别于既有综述的泛化介绍或单一单元操作聚焦,本研究以连续制药工艺单元为主线,系统梳理了 NIRS 在原料鉴别、结晶、混合、制粒、干燥、压片、包衣及包装等全流程关键工序中的在线监测方法与质量控制策略,并揭示了其从离线检测向在线监控、从单点测量向多属性关联、从被动监测向主动控制的演进路径. 为口服固体制剂连续制造的过程质量控制提供了系统化技术参考,并为 NIRS 在液体制剂及中药固体制剂连续制造中的拓展应用奠定了基础.

关键词: 近红外光谱;连续制造;口服固体制剂;过程分析技术
中图分类号:O657.33;TQ460.72 **文献标识码**:A **文章编号**:1007-855X(2026)03-0120-17

Application of Near-Infrared Spectroscopy in Continuous Manufacturing of Oral Solid Dosage Forms

LI Jian, CHEN Dianming, LYU Zhikang, LYU Wei, GAO Ziyu
(Faculty of Life Science and Technology, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China)

Abstract: Continuous manufacturing is a key paradigm driving the transformation of the pharmaceutical industry from traditional batch production toward intelligent continuous operation. Near-Infrared Spectroscopy (NIRS), with its advantages of rapid, non-destructive, and simultaneous multi-attribute analysis, has become a core Process Analytical Technology (PAT) tool for the continuous manufacturing of oral solid dosage forms. Different from existing reviews that provide generalized introductions or focus on single unit operations, this paper, uses the continuous pharmaceutical process units as the main thread and systematically reviews the online monitoring methods and quality control strategies of NIRS in key unit operations throughout the entire process, including raw material identification, crystallization, blending, granulation, drying, tableting, coating and packaging. It further reveals the evolutionary pathway of NIRS from offline detection to online monitoring, from single-point measurement to multi-attribute correlation, and from passive monitoring to active control. This review provides a systematic technical reference for quality control in the continuous manufacturing of oral solid dosage forms and lays the foundation for the extended application of NIRS on the continuous manufacturing of liquid preparations and traditional Chinese medicine solid dosage forms.

收稿日期:2026-03-27. **基金项目**:云南省基础研究计划项目(202401BE070001-002);昆明理工大学校级本科教育教学改革研究项目(JGYF251012).
作者简介:李剑(1980-),男,博士,教授. 主要研究方向:工业传感器应用. **E-mail**:lijian@kust.edu.cn

Keywords: near – infrared spectroscopy; continuous manufacturing; oral solid dosage forms; process analytical technology

0 引 言

近红外光谱(Near – Infrared Spectroscopy,NIRS)已发展成为学术研究和工业质量控制不可或缺的工具[1],其应用领域广泛,在连续制药工艺中备受关注[2].

Herschel 在 1800 年通过棱镜折射太阳光线,分离出可见光区域与不可见光区域,为后续 NIRS 检测技术的研究奠定了基础[3]. 因为 NIRS 吸收带重叠严重,吸收强度较弱,并且难以提取有效信息、给出解释,所以 NIRS 在二战前几乎没有应用[4]. 直至 20 世纪中期,Norris 引入多元线性回归提取相关的信息,才进一步拓宽了 NIRS 技术的应用场景[5]. 20 世纪末期,得益于计算机的成熟和普及以及化学计量学的广泛应用,NIRS 检测技术在制药领域的应用也不断拓展,该分析方法也在这段时间日益普及[6-10]. 时至今日,这项技术已成为制药全流程中不可或缺的一部分[11].

近年来随着科学技术的不断进步,制药企业为了提高创新性和竞争力正在尽可能地缩短产品开发时间、最大限度地提高产量和降低生产成本,积极开始探索新的连续制造工艺,药物研发进入了制剂创新的时代[12-13]. 而 NIRS 检测技术因其非侵入性、非破坏性、无需样品制备、光谱采集频率高以及能够量化许多分子的特性,可在推动制药连续化生产的进程中提供强劲助力,实现更高层面的制药智造[2].

本文聚焦于 NIRS 检测技术在口服固体制剂连续制造工艺过程中的应用,重点关注将 NIRS 作为过程分析技术(Process Anaytical Technology,PAT)工具、集成于连续生产线上、用于实时监控和反馈控制的研究,对于仅将 NIRS 用于离线成品检测的应用将不作重点讨论.

1 近红外光谱原理与连续制药工艺

1.1 近红外光谱的原理

红外区域处于电磁波谱的可见光和微波之间,而近红外区域处于可见光和中红外之间(12 500 ~ 4 000 cm^{-1}; 800 ~ 2 500 nm)[14-15](如图 1 所示).

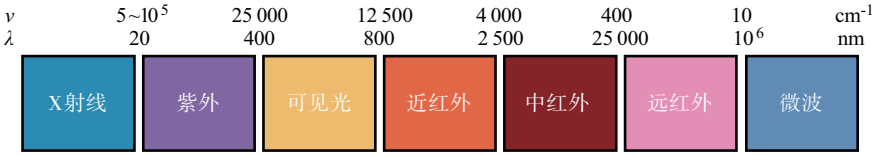


图 1　电磁波谱

Fig. 1　Electromagnetic spectrum

近红外区域的光吸收主要源于中红外区基本振动谱带的倍频振动(双原子分子非简谐振动)与组合频振动(多原子分子简谐振动)[16]. 对于红外光的吸收还需满足两个条件:一是入射光能量需恰好能引发分子的振动跃迁(即光的频率与分子某一基本振动频率完全一致);二是分子需通过基本振动产生偶极矩变化[17].

NIRS 在采集时,需根据样品形态(固体/液体)和分析目标(成分含量/晶型/水分)选择漫反射模式或透射模式[18-19](如图 2 所示).

漫反射模式:当近红外光照射到固体样品(如粉末、颗粒、片剂)表面时,一部分光被样品表面反射,另一部分光穿透样品表层被样品内部散射与吸收,最终被检测器捕获的光信号即为漫反射光谱[20].

透射模式:当近红外光照射到透明/半透明样品(如混悬液、注射剂)时,部分光直接穿透样品,并与样品中的化学成分发生特

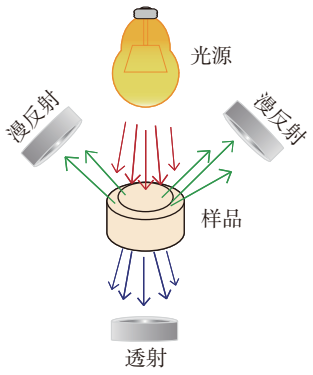


图 2　近红外光谱的漫反射和透射

Fig. 2　Diffuse reflectance and transmission of near – infrared spectrum

征吸收,未被吸收的“穿透光”被检测器捕获即形成透射光谱[21].

从 NIRS 原理可知,其通常由复杂重叠的吸收带组成,因此为解析吸收带中包含的样品成分化学和物理信息,需结合化学计量法对原始图谱进行预处理、建模型、再分析等[22].

由于在 NIRS 采集过程中的干扰因素较多(如光散射、颗粒度差异、基线漂移等),为此需要对所得到的原始图谱进行预处理以消除噪声、增强信号特征. 预处理方法的选择需综合考虑物料动态流动性与检测实时性:标准正态变量变换(SNV)[23]和多元散射校正(MSC)[24]均可有效校正固体颗粒引起的光散射效应,其中 SNV 对单个光谱独立校正,更适用于物料性质波动较大的连续工艺(如混合、制粒单元);而 MSC 需以理想光谱为参考,适合光谱特征相对稳定的场景. Savitzky – Golay(SG)一阶/二阶导数[25]能有效消除基线漂移并分辨重叠峰,但导数阶数越高噪声放大越显著,在信噪比较低的在线快速检测中需谨慎选择. 由于单一预处理方法只能针对特定的干扰,通常采用不同预处理方法的组合来消除多个光谱干扰[26].

NIRS 不仅能与化学计量学结合实现样品定性分析(类别判别、真伪鉴别、工艺阶段划分等),还能精准预测样品中目标成分含量,如活性药物成分(Active Pharmaceutical Ingredient,API)含量、水分含量、杂质含量等. 在连续制造中,建模方法的选择应权衡预测精度、模型鲁棒性与计算效率:主成分分析(PCA)[27]作为无监督学习方法,适用于工艺状态的初步探索与异常监测;偏最小二乘判别分析(PLS – DA)[28]引入类别信息,更适合有明确分类任务的在线判别;人工神经网络(ANN)[29]因模型可解释性差且计算开销大,在实时性要求高的连续生产中应用受限.

在连续制药的在线定量监测中,光谱数据常存在多重共线性和噪声干扰,偏最小二乘回归(PLSR)[30]能比较好地处理这些问题,因此是目前使用最多的定量建模方法. 相比之下,主成分回归(PCR)[31]仅利用光谱的主成分信息建模,预测性能通常弱于 PLSR;至于多元线性回归(MLR)[32],其需要筛选关键变量且对共轭性敏感,所以在复杂光谱体系中直接使用有限. 此外,为确保 NIRS 模型在连续生产中的可靠性与迁移性,需结合验证方法进行评估:留一法交叉验证[33]适用于小样本建模,但评估结果常偏乐观;相比之下,独立批次验证[34]能更真实反映模型在新批次中的预测性能,是连续制药领域主流评估方式;另外,马氏距离(MD)[35]常用于识别异常样本与判断模型适用域,是保障在线监测安全性的重要辅助工具.

1.2 连续制药工艺

当前药品生产仍以批次间歇模式为主,即将原材料投入单个工段中,在经验证的工艺参数下运行至预定终点,随后离线取样对中间体进行质量分析,检验合格后方可转移至下一工段[36]. 与批制造不同的是,连续制造(Continuous Manufacturing,CM)是将间歇式单元操作整合为连续生产线,结合 PAT 实时监测和控制原材料、中间产品和最终药品的关键过程参数(Critical Process Parameters,CPPs)和关键质量属性(Critical Quality Attributes,CQAs),通过反馈系统在线调控产品质量,从而支持实时放行测试(Real – Time Release Testing,RTRT)[37-38](见图 3 和图 4).

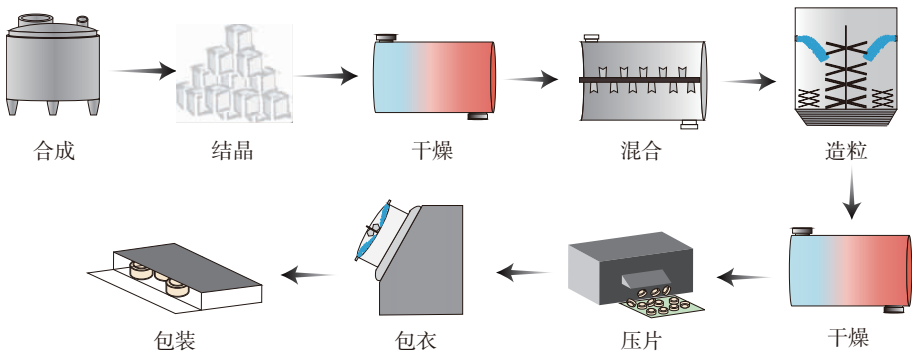


图 3 连续制药流程示意图

Fig. 3 Schematic diagram of the continuous pharmaceutical manufacturing process

与传统的间歇式生产相比,连续制造在多个方面展现出明显优势:设备占地小、生产周期短、中间体储存成本低;产能调整更加灵活;生产过程安全性与可控性更高;批次间的质量波动也可得到有效控制. 这

些特点不仅有利于提高药品生产的灵活性,也更有力地保障了产品质量的一致性[39]. 因此,CM 在提升效率、降低成本、实现自动化监控及保障产品质量一致性方面具有突出优势,也更契合制药工业 4.0 的发展[40-41].

制药行业对 CM 的探索可追溯至 20 世纪 90 年代,美国食品药品监督管理局(FDA)在 2004 年发布的 PAT 指南中,首次明确提出连续化生产有助于提高生产效率[42],并鼓励企业开展相关试点. 但受限于当时在线检测技术的不足,该理念长期停留在理论层面. 直到后续 PAT 与自动化控制系统深度融合,药品连续制造才真正从概念走向实践. 自 2015 年 FDA 首次批准采用连续生产工艺的药品申请以来,该技术在制药行业的应用逐步加快. 2019 年 FDA 进一步发布了《Quality Considerations for Continuous Manufacturing》指南草案[43],为 CM 技术路径与监管框架提供了清晰指引,进一步推动了行业发展. 在国际共识层面,人用药品技术要求国际协调理事会(ICH)于 2021 年正式发布了《Q13:原料药与制剂的连续制造》指南[44],系统阐述了 CM 在开发、实施、操作及生命周期管理中的科学与监管考量,既支持新药、仿制药及生物类似药等新产品的连续制造,也为现有产品从批次生产向连续制造的转型提供了明确规范.

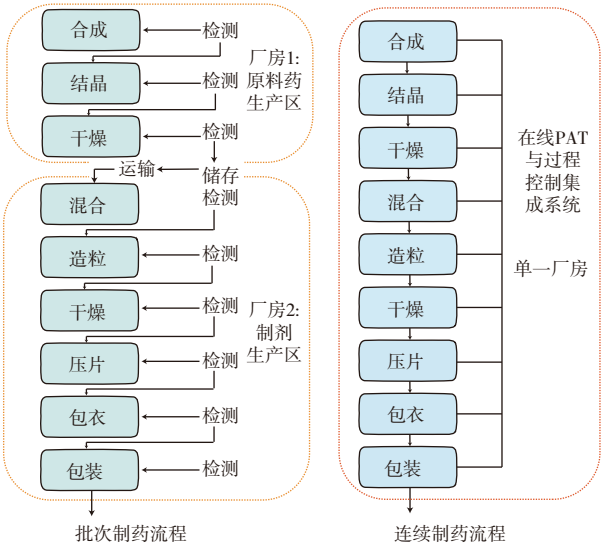


图 4　批次制药流程与连续制药流程的比较

Fig. 4　Comparison of batch and continuous pharmaceutical processes

目前,已有至少 17 种小分子药物采用了 CM 技术进行生产(见表 1). 2015 年,美国福泰公司(Vertex)提交的首个新药申请(NDA)获得批准,其产品采用 CM 工艺生产,标志着该技术正式进入商业化应用阶段[37]. 在美国福泰公司[45]和 CONTINUUS 制药公司[46]的连续生产现场,集成有 NIRS 在线检测系统,可实时监测关键质量属性,直观体现了 NIRS 在连续制药中的实际应用价值(如图 5 和图 6 所示).

表 1　连续制造工艺的获批药品名单

Tab. 1　Drugs approved for continuous manufacturing

药品名称	适应症	公司	首获年份	批准监管单位
Orkambi	囊性纤维化	Vertex	2015	FDA,EMA
Prezista	HIV-1	Janssen	2016	FDA,EMA
Verzenio	乳腺癌	EliLilly	2017	FDA,EMA,PMDA,NMPA
Lobrena	间变性淋巴瘤激酶(ALK)阳性转移	Pfizer	2018	FDA
Daurismo	急性骨髓性白血病	Pfizer	2018	FDA,EMA
Symdeko/Symkevi	囊性纤维化	Vertex	2018	FDA,EMA
Tramacet	中枢神经疼痛	Janssen	2019	PMDA
Trikafta/Kaftrio	囊性纤维化	Vertex	2019	FDA,EMA
Dolutegravir/Tivicay	HIV-1	GSK/ViiV	2019	PMDA,FDA,EMA
Duvroq/Jesduvroq	慢性肾病相关贫血	GSK	2020	PMDA,FDA
Xofluza	急性无并发症流感	Roche/Chugai	2020	PMDA,FDA,EMA
Tazverik	EZH2 突变性淋巴瘤	Eisai	2020	FDA
Cibinqo	特应性皮炎	Pfizer	2021	FDA,EMA,PMDA,NMPA,MHRA
Imjudo	不可切除肝细胞癌	AstraZeneca	2022	FDA,EMA
Jesduvroq	慢性肾病相关贫血	GSK	2023	FDA
Alyftrek	囊性纤维化	Vertex	2024	FDA,EMA
Journavx	急性疼痛	Vertex	2025	FDA

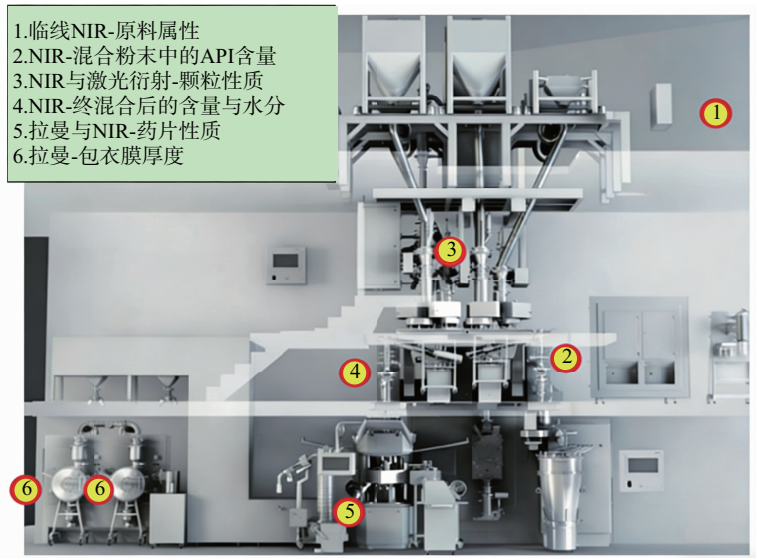


图 5 美国福泰公司的连续制造平台相关 PAT 设备示意图[45]

Fig. 5 Schematic diagram of PAT equipment for Vertex continuous manufacturing platform[45]

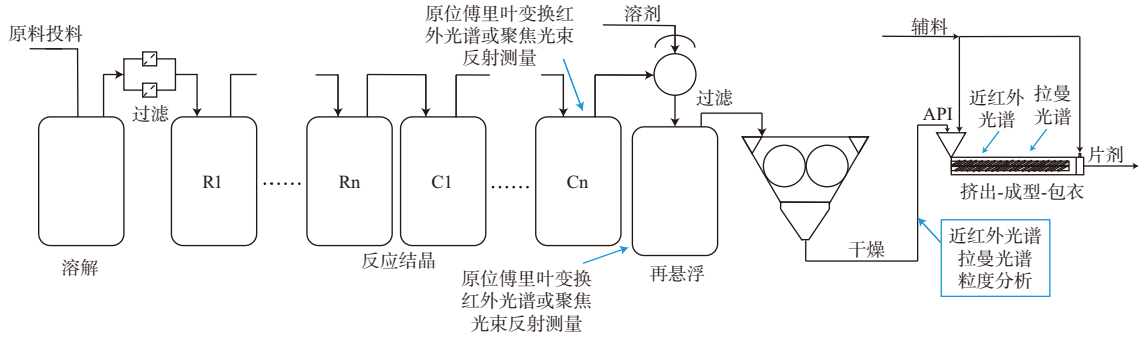


图 6 CONTINUUS 制药公司试验工厂相关与 PAT 设计[46]

Fig. 6 Pilot plant of CONTINUUS Pharmaceuticals with PAT design[46]

2 近红外光谱在口服固体制剂连续制造中的应用

近年来,制药技术从单一环节到连续化生产不断进步,FDA 已批准了多种采用 CM 技术生产的药品上市. 而 NIRS 在连续制药中也表现出超高的匹配性,并且作为核心的 PAT 工具用于药品 CM 中的 CPPs 和 CQAs 的实时监测[47-48]. Vargas 等[49]报道了在一个 FDA 批准的连续制造生产现场,其 NIRS 在线监测结果与最终片剂分析的傅里叶变换 NIRS 分析结果高度一致,验证了 NIRS 作为 PAT 工具在商业化连续生产中的可靠性与有效性.

2.1 原料药的鉴别

原料药的鉴别是制药过程中第一步,原料药的真伪、含量及水分等指标都将直接影响后续工艺的稳定性与最终产品质量[50]. 为满足质量控制的高效化与自动化日益增长的需求,Blanco 等[51]于 2001 年建立了基于相关系数分类方法的近红外光谱库,涵盖 125 种不同原料药化合物,实现了原料身份的快速、无损识别,为后续中间体及成品浓度的实时、在线监测奠定了基础. 因商用通用原料库适配性差等原因,Kemper 等[52]搭建标准化原料光谱库,建立了更符合药企的鉴别方法. 在此基础上,Colón 等[53]在 2017 年将 NIRS 的应用场景从“离线定性”升级为“在线定量监测”,核心目标在于评估在线近红外浓度模型在口服固体制剂 CM 过程中用于 RTRT 的稳健性,明确工艺波动对模型预测的影响边界. 该研究明确了 NIRS 从实验室基础应用向工业规模化跨越的关键路径,满足了连续制造过程中 RTRT 控制需求.

2.2 结 晶

结晶是原料合成后、制剂生产前的单元操作,在连续制药流程中,结晶过程的晶型、粒度及结晶度的在

线控制直接决定了下游制剂的质量一致性. NIRS 因其对分子间相互作用及晶体结构的敏感性,成为连续结晶工艺在线监控的理想工具.

在过程控制层面,Sarraguça 等[54] 2014 年在 PAT 框架下建立了 NIRS 在线监测药物共晶形成过程的方法,实现了结晶过程中原料向目标晶型转化速率与转化程度的实时追踪,为连续结晶工艺的闭环控制与质量优化提供了技术支撑. 晶型转变不仅在纯化过程有所体现,还在湿法制粒干燥这一连续制药常见工艺中尤为突出. Davis 等[55]在湿法制粒干燥过程中,利用 NIRS 定量监测甘氨酸的多晶型转变,明确了干燥温度与干燥速率对晶型转变的影响规律.

实现从实验室研究到工业化生产的过渡,是连续制药技术落地应用的关键环节. Barnes 等[56]在 2010 年针对盐酸帕唑帕尼晶型转变过程,建立了可用于工业化规模的 NIRS 在线监测方法,证实了该技术在连续生产环境中用于晶型转变监控的可靠性与迁移能力. 由此可见,NIRS 不仅可实现结晶过程的实时监测,还能作为连接上游合成与下游制剂环节的关键方法[57].

2.3 混　合

在连续制药流程中,传统离线检测方法的局限性被进一步凸显. 当前用于评估粉末混合均匀性的方法不仅耗时,且容易受采样误差影响. 混合均匀性直接关系到 API 与赋形剂在体系的分布状态,而这种分布情况不仅影响剂型依从性,而且还影响制剂的技术和生物制药性能,但在实际生产中往往被忽视[58].

考虑到传统粉末混合监测程序存在的上述局限性,非侵入式 NIRS 在线方法的潜在价值是显而易见的. 该技术通过光纤探头实时采集光谱,显著缩短分析时间并规避采样误差[59]. 更重要的是,NIRS 能同时捕捉活性成分与辅料的特征吸收,其漫反射光谱由吸收与散射共同作用,不仅能形成包含化学组成与物理特性的多元指纹,还能够同步捕获混合过程中活性成分与辅料的化学分布及其物理状态变化(如粒径、流动性等),为连续混合单元的实时放行提供多维度的质量依据. 这使其成为连续制造过程动态质量控制与自动化反馈调节的核心支撑[60-61].

Sekulic 等[62] 在 1996 年率先将近红外(NIR)光纤反射探头嵌入滚筒搅拌机旋转轴(如图 7 所示),对粉末混合过程进行在线监测,解决传统离线取样代表性差、无法实时反馈混合终点的问题. 然而,该方法采用“停止 - 启动”方式采集光谱,难以实现精准的动态采样. 针对这一局限,2001 年的研究进一步指出,在“停止 - 启动”模式下,混合器中多个光谱采样点的设置对于精确估计混合终点至关重要[63].

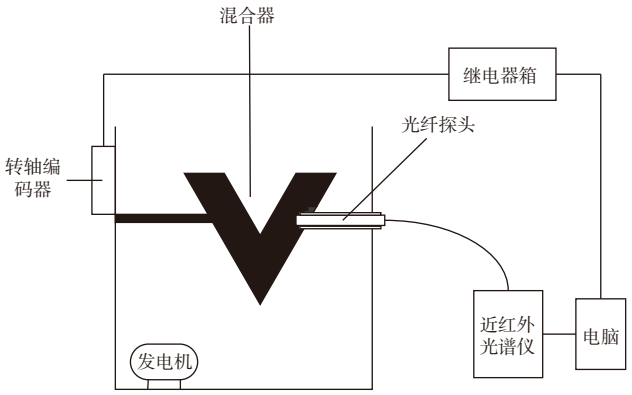


图 7　混合机和探头配置

Fig. 7　Mixer and probe configuration

在 Sekuli 等[62]验证在线 NIRS 技术在工业规模混合设备中适用性的基础上,Hailey 等[64]进一步在可调速混合机中部安装 NIRS 光纤反射探头,并结合图形用户界面及配套软件,实现了自动化在线混合分析,从而区别于传统的离线检测或人工在线采样模式.

1997 年,Cho 等[65]系统研究了 NIR 光纤反射探头在混合过程中的实际采样效果,阐明了光斑直径、探测深度等探头参数,以及颗粒粒径、堆密度等物料性质,乃至混合状态本身对有效采样质量的影响规律,并证实了该采样方法符合 FDA 相关规范要求.

在前期研究基础上,Sekulic 团队[66]两年后进一步搭建了 NIRS 自动化在线定性监测系统. 通过使用小型 Flobin 混合器和反射光纤探针研究混合评价的定性方法,最终确定以 PCA - SIMCA 模型判别效果最优,实现了制药粉体混合过程“不均匀 - 临界均匀 - 完全均匀”的多级状态识别.

多项研究结果表明,NIRS 进行在线粉末混合监测虽具有一定挑战性,但它是可行的,并且契合实时放行检测的 PAT 核心理念,其核心价值是对所有生产步骤的连续过程理解和质量控制,而非仅停留在对最

终产品的检验[67].

Skibsted 等[68]于 2006 年提出了一种基于 NIRS 漫反射探头与过程控制图相结合的分析方法. 该方法兼具定性与定量分析能力,并可实现快速评估制药粉体混合过程的均匀性,替代传统依赖化学计量学建模的复杂分析手段. 而 Barajas 等[69]于 2007 年证明 NIRS 可通过流动粉末混合物的光谱来研究实现制药粉体在卸料过程中的成分与均匀度动态监测. 这两个团队的研究推动了 NIRS 技术进一步在连续制造过程中的混合均匀性和终点的应用.

Martínez 等[70]于 2013 年成功建立了基于 NIRS 的在线检测方法,用于连续混合工艺中 API 含量的精准测定,重点探究了物料质量流量与混合机转速等关键工艺参数波动对定量模型性能的影响规律,为连续混合过程的质量控制奠定了技术依据.

停留时间分布(RTD)描述了物料在连续单元操作中的停留概率,是理解连续混合过程动态特性的核心参数[71](如图 8 所示). 在连续制药模型中,RTD 与 NIRS 联用的核心价值在于:NIRS 提供关键质量属性的实时信息,而 RTD 揭示物料在设备内的流动与混合行为,两者结合可实现质量属性与流动行为的联合监控,为原料批次切换时的精准溯源和质量可控性提供支撑[72].

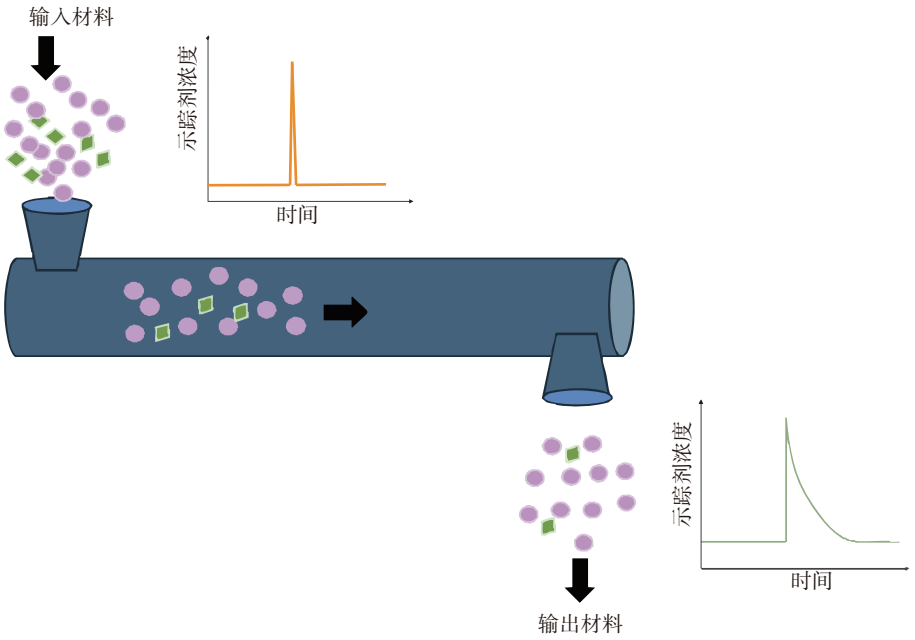


图 8 利用示踪材料进行 RTD 表征的示意图[71]

Fig. 8 Schematic diagram of RTD characterization using tracer materials[71]

Furukawa 等[73]于 2020 年系统探究了物料物理性质(如流动性、颗粒度、密度)对压片机进料框内粉体 RTD 的影响规律,并验证了 NIRS 作为在线示踪技术在进料框 RTD 测定中的可行性. 同年,Galbraith 等[74]构建了连续直接压片工艺的混合流程模型,将工艺变量与 RTD 相关联,明确了工艺参数对混合均匀性的影响规律. 为解决前期研究中不同流速下密度变化常常降低模型的性能和鲁棒性的问题,最近 Velez – Silva 等[75]开发出了一种对工艺速率变化具有更高鲁棒性的定量近红外方法.

值得关注的是,近期开始尝试的拉曼光谱与近红外空间分辨光谱(NIRS – SRS)联用的在线监测系统[76],通过多光谱信息互补提升对微量成分变化的跟踪能力,成功实现了进料框架内粉末混合物中微量成分变化的实时跟踪,进一步拓展了多光谱联用技术在连续工艺中的应用边界.

2.4 制 粒

在口服固体制剂连续生产中,粉末完成混合后一般需要进行制粒处理,以改善物料的流动性和可压性,同时确保最终制剂的含量均匀度. 制粒得到的颗粒可作为压片或胶囊填充的中间体,也可直接作为成品剂型. 根据工艺差异,制粒主要分为干法制粒与湿法制粒两大类,二者工艺机理不同,使得 NIRS 在其中

的应用呈现出各自的优势与局限性[77].

在连续干法制粒中，NIRS 主要用于监测颗粒的成分均匀性、密度及粒径分布等关键质量属性，并用于工艺参数的实时调整. 由于干法制粒无需引入溶剂，避免了水分干扰光谱，因此 NIRS 能够快速、稳定地反映混合均匀性与颗粒物理特性变化. 但干法工艺中易产生粉尘，且颗粒表面的不规则形态会加剧光谱散射效应，为此需要搭配漫反射探头或优化光谱预处理方法以提升模型的稳健性与准确性[78－79].

在连续湿法制粒中，NIRS 应用重点集中在物料水分的在线监测与干燥终点的判别. 通过实时检测水分变化并确定干燥终点，可有效避免过度干燥或水分残留导致的颗粒质量问题，从而提升工艺效率与产品质量一致性[80－81]. 此外，原料粒径、水分、密度等物理性质直接影响颗粒乃至最终片剂的质量，因此将这些指标纳入在线监控体系并与控制系统整合，是实现连续制粒智能化控制的关键.

连续湿法制粒中，黏合剂加入使物料黏度升高，引起光谱散射非线性漂移，严重干扰 NIRS 模型稳定性. 这源于 NIRS 同时受化学组成与物理状态影响，黏度通过改变液桥与润湿性从而影响光子传播路径[82]. 应对策略包括 MSC/SNV 等散射校正[83]及纳入多黏度样本建模[20]. 但当喷雾速率波动大、配方变更或间歇转连续时，上述策略仍难以完全消除干扰，构成核心技术瓶颈.

Watano 等[84]是最早报道使用 NIRS 技术用于流化床制粒过程的水分反馈控制与工艺自动化，通过单波长线性回归构建水分分析定量模型，并设定制粒终点判断阈值，开创了 NIRS 在制粒过程实时监测与自动化控制的先河. 随后 Frake 等[85]于 1997 年将 NIRS 在线监测拓展至流化床造粒全过程，以实现物料含水量、颗粒粒径的实时追踪，并分别采用 MLR 与 PCA 构建定量监测模型与终点判定策略，为后续研究奠定了方法基础.

随着 CM 理念的深入，NIRS 在连续制粒工艺中的应用逐步向多环节、多质量属性协同监测拓展. 在闭环控制方面，Pereira 等[86]的开发工作具有代表性：其建立的前馈－反馈联合控制策略中，前馈环节根据粉体进料速率预调节黏合剂喷雾速率，以应对原料波动带来的不确定性；反馈环节则基于 NIRS 实时监测的水分和粒径数据，动态修正喷雾参数和进风温度，形成“监测—判断—调节”的完整闭环. 这一设计的核心在于将黏合剂加入量与 NIRS 响应之间的关联，从传统的经验式判断提升为定量化、可自动执行的调控逻辑. 与之相比，Pauli 等[87]的工作侧重于颗粒粒径分布的实时监测，通过 PLSR 构建了进料速率、黏合剂添加量、干燥温度与粒径分布的定量关联模型，但并未深入讨论该模型在工艺闭环控制系统中的落地应用.

需要指出的是，部分在连续工艺领域被广泛引用的研究对制粒过程的直接贡献有限. 例如，Nagy 等[88]的研究虽将 NIRS 用于连续工艺监测，但其核心聚焦于混合与压片单元，并未涉及湿法制粒中黏合剂加入、水分调控等关键环节，作为制粒部分的代表性案例存在定位偏差. 相较之下，Koyanagi 等[89]于 2024 年将 NIRS 技术用于工业化连续制剂生产平台，证明了 NIRS 在集成化制粒－干燥工艺中多指标（含水量、API 含量、颗粒粒径）同步监测的可行性（如图 9 所示）.

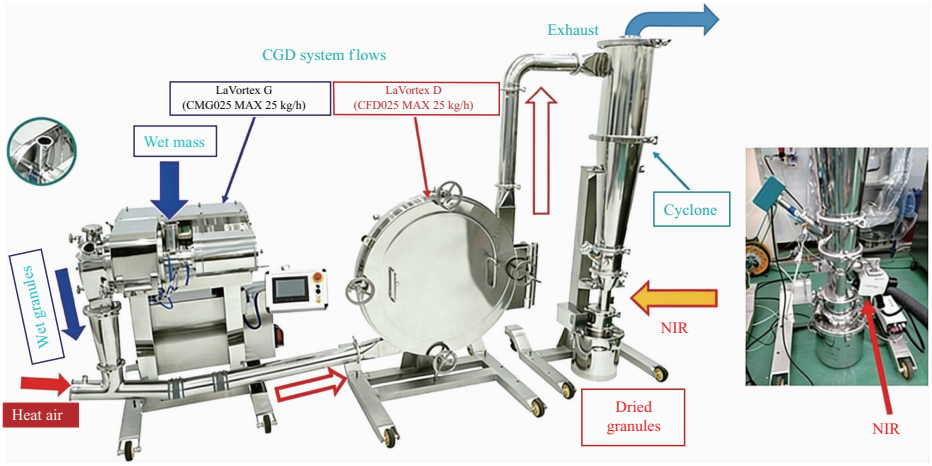


图 9　集成近红外光谱法的连续湿法制粒和干燥生产线系统[89]

Fig. 9　Integrated NIRS system for continuous wet granulation and drying production line[89]

在方法验证与工业应用层面,Monaco 等[90]于 2021 年对比 NIRS、离线卡尔费休滴定法、工艺参数关联法在连续湿法制粒 - 干燥生产线中的干燥终点控制性能,通过统计成品颗粒含水量的变异系数,明确不同控制方法对颗粒含水量、流动性、可压性等最终质量属性的影响. Haser 等[91]于 2023 年进一步证明了 NIRS 在检测中集成机筒内干燥的连续双螺杆湿法制粒工艺的应用潜力,通过 PLSR 构建制粒段与干燥段的含水量定量模型,显著提升了过程控制稳定性和生产效率.

2.5 干 燥

在连续制药工艺中,干燥将决定颗粒质量,其终点控制直接影响产品的稳定性与后续可压性[92]. 相较于传统的干燥终点判断方法,水分中的 O - H 基团在近红外区域具有特征吸收,使 NIRS 成为在线监测干燥过程水分变化的理想工具. 在连续制造模式下,干燥过程的实时监控与精准控制对于保障颗粒质量的批次一致性至关重要.

在前期研究中,Morris 等[93]将 NIRS 与唯象模型成功结合. 随后 Wildfong 等[94]将该技术进一步拓展研究,开发了该技术可视化流化床干燥过程不同阶段的功能,实现了流化床干燥工艺的加速优化与精准控制,并通过 PLSR 与唯象模型融合后的预测结果,进一步提升干燥后颗粒质量的一致性.

在 CM 场景下,Fonteyne 等[95]于 2014 年实现 NIRS 在线检测技术在连续片剂生产线中六段式流化床干燥机的水分在线评估,系统明确了连续生产场景下 NIRS 定量检测的不确定度来源. 在此基础上 Gagnon 等[96]于 2017 年首次将 NIRS 实时水分监测数据嵌入非线性模型预测控制(NMPC)监控流化床干燥工艺的原料药 - 辅料湿颗粒及干燥全过程的中间态颗粒(如图 10 所示),实现干燥工艺参数的动态自适应调整,显著提升了连续干燥过程的智能化控制水平. 随后,Yamaoka 等[97]在 2025 年通过结合多元统计过程控制(MSPC)模型和 NIRS 的统计控制方法,以检测口服固体剂型连续制造的偏差,解决了传统批量监测的局限性,并提高了变异检测的灵敏度.

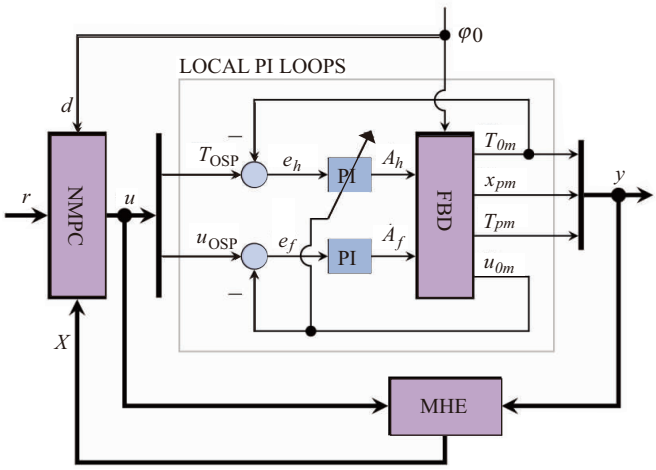


图 10 流化床干燥器控制策略[96]

Fig. 10 Control strategy of the fluidized bed dryer[96]

随着在线监测技术的多元化发展,Peters 等[98]于 2018 年系统对比 NIRS 与微波共振技术(MRT)在半连续流化床干燥工艺实时监测中的性能差异,从定量精度、抗干扰能力、实时响应速度、长期稳定性四个维度明确了两种技术在半连续干燥工艺监测中的优势和不足:MRT 在抗细粉干扰与长期稳定性上更优,NIRS 在水分梯度分辨率上更具优势. 该研究也证实了这两种 PAT 工具在监测颗粒水分(4% ~20%)的半连续干燥过程中的普遍适用性. 后续研究中,Avila 等[99]于 2020 年评估了基于微机系统法布里—珀罗平涉滤波芯片的微型近红外传感器(MEMS - FPNIR)在流化床干燥/制粒工艺中的应用性能,实现流化床干燥/制粒工艺中物料水分含量与传质速率的实时检测,进一步拓展了微型化近红外传感器在连续干燥工艺中的应用边界.

2.6 压 片

在连续直接压片工艺的研究中,NIRS 技术的应用已从单一的质量属性监测拓展至多参数关联与过程控制策略开发. Singh 等[100]于 2015 年分析了 NIRS 实时监测连续直接压片工艺中粉体混合物堆密度的方法,并基于监测数据开发前馈 - 反馈联合控制策略,明确了粉体堆密度与压片关键工艺参数(压片压力、转速)及片剂质量属性(硬度、含量均匀度)的关联规律,为压片过程的动态调控提供了方法基础. Wahl 等[101]于 2017 年通过配备面扫描成像探头和建立近红外化学成像(NIRS - CI)技术实现在线监测连续压

片工艺,同步表征成品片剂的 API 含量、均匀度及片剂抗碎强度,明确 API 分布与片剂力学性能的内在关联. 2019 年,Sierra – Vega 等[102]通过在连续化片剂生产线投料框内放置近红外探头(如图 11 所示),实现了粉末混合均匀性的实时监测,为连续制造混合过程终点判断提供了 PAT 方法.

在随后的一年里,Galbraith 等[74]在构建连续直接压片工艺的混合流程模型的过程中,将工艺变量与 RTD 相关联,明确工艺参数对物料混合均匀性与压片质量的影响规律,为连续直接压片工艺的优化与质量控制提供了系统的理论支撑. 2025 年,Inoue 等[103]进一步提出一种基于 NIRS 透射检测新方法,可高效评估固体制剂质量. 经 HPLC 验证,该方法偏差极小($RMSEP$ = 1. 09%),可为连续制造过程中 API 的快速准确定量及实时质量控制提供可靠替代方案.

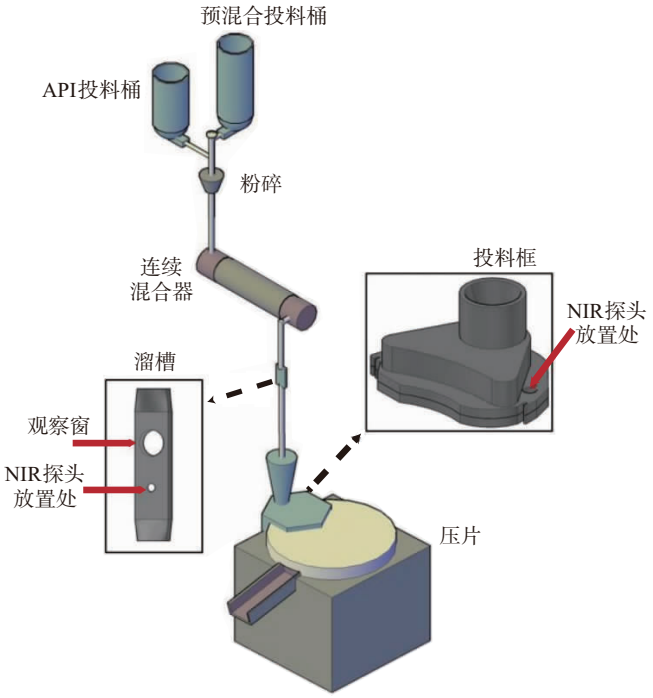


图 11　近红外在连续直接压片的实时监测应用中探头位置示意图[102]

Fig. 11　Schematic of NIRS probe position for real – time monitoring in continuous direct compression[102]

2.7 包　衣

在连续制药流程中,包衣作为片剂生产的关键单元操作之一,不仅赋予药品装饰性与保护性功能,更在调控药物释放特性方面发挥核心作用——功能性聚合物包衣是实现缓释、肠溶等特殊释放行为的主要技术手段. 在连续包衣工艺中,包衣层厚度、包衣增重率及固化步骤条件的精准控制,直接决定了缓释制剂药物释放行为的稳定性与可重复性.

NIRS 在包衣质量监控中的应用原理基于其穿透特性,Kirsch 等[104]和 Moes 等[105]在早期开创了 NIRS 对薄膜包衣片剂多参数的无损检测方法,通过 PLSR 分别构建包衣增重率、包衣层厚度以及片芯 API 含量三个定量模型,实现了对包衣过程关键质量属性的同步监控,为后续连续包衣工艺的在线监测奠定了理论基础. Cahyadi 等[106]系统对比了 NIRS 与拉曼光谱两种无损检测技术在连续生产系统中准连续片剂包衣应用中的性能差异,结果显示,两种方法均能无损快速检测片剂包衣含量:NIRS 抗干扰强,更适配工业准连续包衣在线 PAT 监测;拉曼光谱检测精度更高,更易受荧光振动的影响,适合研发表征,二者均可用于质量溯源.

2.8 包　装

包装是连续制药生产线的最终单元操作,直接关系到药品安全性与患者用药安全. 在 CM 语境下,包装环节对产品身份的最终确认是实现实时放行检验的关键节点. NIRS 凭借其快速、无损、可穿透包装材料的检测特性,为包装线上的在线质量控制提供了有效技术手段.

包装材料中使用的聚合物已经通过 NIRS 进行表征,明确聚合物分子中 C—H、O—H 等官能团,环氧树脂、聚酰胺酸等包装材料在近红外区域均有特征吸收峰,为包装材料的身份鉴别与质量监控提供了光谱依据[107 – 108].

Ciurczak 等[6]使用判别分析程序来识别传入的聚合物包装材料(塑料瓶、泡罩包装 PVC 等),实现了包装材料入库前的快速身份确认. NIRS 技术不仅可以识别包装材料,还能透过包装材料进行内部制剂分析. Aldridge 等[109]在 1994 年进一步实现了 NIRS 对泡罩包装内片剂制剂的快速无损定性识别方法,验证近红外穿透包装检测的可行性,为实现连续制药高度自动化提供了方法基础. Herkert 等[110]于 2001 年将 NIRS 技术整合入药品包装生产线,建立了在线检测方法,实现了包装线上 100% 产品的身份核验,有效解决了传统离线抽检方法存在的漏检风险. 这一研究标志着 NIRS 从实验室可行性验证向连续生产现场规

模化应用的关键跨越.

综合以上各工艺单元的研究现状可见,近红外光谱技术已广泛应用于原料鉴别、结晶、混合、制粒、干燥、压片、包衣及包装等连续制造关键工序,能够实现多指标快速无损在线监测.为更清晰地呈现不同单元的监测目标、技术特点与研究瓶颈,现将典型研究归纳汇总(见表2).

表2 近红外光谱在口服固体制剂连续制造各工艺单元中的应用汇总

Tab. 2 Summary of NIRS applications in continuous manufacturing process units for oral solid dosage forms

工艺单元	监测指标	建模方法	典型文献	核心优势	现存不足
原料鉴别	原料真伪、API含量	PLS-DA、相关系数	文献[51][52]	快速无损识别、无需前处理	模型易受批次波动影响
结晶	晶型、结晶度	PLSR	文献[54][56]	可实时追踪晶型转变过程	高温高湿下光谱易漂移
混合	混合均匀度、混合终点	PCA、PLSR	文献[62][70]	实时判断混合终点	受颗粒度、流速波动影响
制粒	水分、粒径分布	MLR、PCA、PLSR	文献[84][89]	可实现水分闭环调控	散射干扰校正难度大
干燥	水分、干燥终点	PLSR、NMPC	文献[94][96]	可结合NMPC动态调控	探头易脏、模型泛化性弱
压片	含量均匀度、片剂硬度	PLSR	文献[100][102]	可实现片剂100%全检	模型需针对配方重校准
包衣	包衣厚度、片芯成分	PLSR	文献[104][106]	无损非接触检测	功能性聚合物干扰研究少
包装	材质区分、药品核验	判别分析	文献[6][110]	可穿透包装直接检测	仅定性识别,定量能力弱

总体来看,NIRS在连续制造中的应用瓶颈主要来自样品物理属性波动、环境条件变化、在线探头污染或取样代表性不足、模型迁移性差以及单一光谱信息有限等方面.针对上述问题,可尝试从以下方面进行改进:一是通过设计实验扩大校准集,使模型覆盖批次、粒径、水分、流速、温湿度和处方变化[111-112];二是采用SNV、MSC、导数光谱、EPO、PDS等预处理和模型转移方法降低散射、温度和仪器差异影响[113];三是优化探头位置、取样窗口和在线清洁维护方式提升在线检测代表性[111-114];四是引入Raman、太赫兹、NIR-高光谱成像(Hyperspectral Imaging,HSI)、过程参数和质量流量等多源数据融合,以弥补单一光谱技术对复杂粉体和颗粒体系表征不足的问题[115-116].

3 总结与展望

本文以连续制药工艺单元为主线,系统综述了NIRS在口服固体制剂连续制造中原料鉴别、结晶、混合、制粒、干燥、压片、包衣及包装等关键工序的在线监测方法与质量控制策略.通过梳理可知,NIRS在连续制药中的应用已呈现清晰的演进路径:从离线检测向在线监控、从单点测量向多属性关联、从被动监测向主动控制.在混合、制粒、压片等单元,NIRS已深度集成,成为核心PAT工具;而在结晶、包衣等单元,相关研究相对有限,仍需进一步探索.

尽管NIRS在连续制药领域已取得显著进展,但在工业化推广仍面临许多挑战,值得持续关注.首先,模型的跨场景转移问题.当前多数NIRS模型都是基于特定生产线和物料体系建立的,一旦工艺参数、设备型号或原料来源发生变化,模型预测性能将明显下降.因此,如何构建适用于不同生产线与设备的通用校正模型,或开发高效的自适应更新策略,是工业化应用中待突破的瓶颈.

其次,NIRS对不具备红外特征吸收的物理属性预测能力有限.如粒度分布、堆密度等指标本身在近红外区并无直接吸收峰,只能依靠与化学成分的间接关联进行预测;当这种相关性随工艺变化时,预测偏差

便难以避免. 较为可行的思路是与其他传感技术(如激光衍射、声发射)进行数据融合,实现化学属性与物理属性的协同监测.

再次,连续生产过程本身具有强非线性与动态波动特征,而目前主流的 PLSR 等线性方法难以充分捕捉复杂工艺波动下光谱与质量属性之间的关系. 尽管深度学习、CNN、LSTM 等人工智能方法具备更强的非线性拟合能力,但模型可解释性差、计算开销大、训练数据需求高等问题限制了其在实时监测中的直接应用. 因此,在兼顾实时性与可解释性的前提下提升非线性建模效果,仍是一个需要继续探索的课题.

最后,法规与验证体系的相对滞后也不容忽视. 相比于传统批次生产,连续制造中 NIRS 在线模型的验证策略和实时放行检验的法规认可路径尚不明确,这直接影响了技术的商业化推进.

总体而言,NIRS 在口服固体制剂连续制造中的应用已取得实质性进展,但从实验室走向规模化工业落地,仍需在模型可转移性、物理属性监测、非线性动态建模及法规验证等方面取得突破. 同时,随着连续制造技术向生物制剂、液体制剂及中药现代化领域延伸,NIRS 在上述场景的在线监测研究有望成为新热点;多光谱联用、微型化传感器与人工智能算法的深度融合,将进一步拓展其应用边界,推动制药工业向智能化、连续化方向演进.

参考文献:

[1] JAMRÓGIEWICZ M. Application of the near – infrared spectroscopy in the pharmaceutical technology[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis,2012,66:1 – 10.

[2] 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(1/2):32 – 47.

[3] HERSCHEL W. XIII. Investigation of the powers of the prismatic colours to heat and illuminate objects; with remarks,that prove the different refrangibility of radiant heat. To which is added,an inquiry into the method of viewing the sun advantageously,with telescopes of large apertures and high magnifying powers[J]. Philosophical Transactions of the Royal Society of London,1800,(90):255 – 283.

[4] MCCLURE W F. 204 Years of near Infrared Technology:1800—2003[J] Journal of Near Infrared Spectroscopy,2003,11(6):487 – 518.

[5] NORRIS K H. History of NIR[J]. Journal of Near Infrared Spectroscopy,1996,4(1):31 – 37.

[6] CIURCZAK E. Uses of near – infrared spectroscopy in pharmaceutical analysis[J]. Applied Spectroscopy Reviews,1987,23(1/2):147 – 163.

[7] CORTI P,DREASSI E,LEONARDI S. Near infrared reflectance analysis:Features and applications in pharmaceutical and biomedical analysis[J]. Il Farmaco,1993,48(1):3 – 20.

[8] DRENNEN J K,KRAEMER E G,LODDER R A. Advances and perspectives in near – infrared spectrophotometry[J]. Critical Reviews in Analytical Chemistry,1991,22(6):443 – 475.

[9] JOSEFSON M,JEDVERT I,JOHANSSON S,et al. New opportunities with NIR spectrometry in the analysis of dosage forms[J]. European Journal of Pharmaceutical Sciences,1994,2(1/2):82 – 83.

[10] KIRSCH J D,DRENNEN J K. Near – infrared spectroscopy:Applications in the analysis of tablets and solid pharmaceutical dosage forms[J]. Applied Spectroscopy Reviews,1995,30(3):139 – 174.

[11] MARK H. Chemometrics in near – infrared spectroscopy[J]. Analytica Chimica Acta,1989,223:75 – 93.

[12] PAGE T G. Continuous manufacturing – the future of pharmaceutical manufacturing[J]. Pharmaceutical Technology Europe,2014,26(8):28 – 28.

[13] MANIRUZZAMAN M,DOUROUMIS D. Continuous manufacturing and process analytical tools[J]. International Journal of Pharmaceutics,2015,496(1):1 – 2.

[14] OZAKI Y,GENKAWA T,FUTAMI Y. Near – infrared spectroscopy[M]//Encyclopedia of Spectroscopy and Spectrometry. Amsterdam:Elsevier,2017:40 – 49.

[15] BOKOBZA L. Origin of Near – Infrared Absorption Bands[M]// Near – Infrared Spectroscopy. Principles,Instruments,Applications,2002:11 – 41.

[16] BEĆ K B,GRABSKA J,HUCK C W. Physical principles of infrared spectroscopy[M]//Comprehensive Analytical Chemistry,

2022,98:1 - 43.
[17] BLANCO M,COELLO J,ITURRIAGA H,et al. Near - infrared spectroscopy in the pharmaceutical industry[J]. The Analyst,1998,123(8):135R - 150R.
[18] BLANK R E,WAKEFIELD T. Double - beam photoacoustic spectrometer for use in the ultraviolet,visible,and near - infrared spectral regions[J]. Analytical Chemistry,1979,51(1):50 - 54.
[19] DAY M S,FEARN F R B. Near infra - red reflectance as an analytical technique Part 2. Design and development of practical NIR instruments[J]. Laboratory Practice,1982,31:439 - 443.
[20] HAROON K,ARAFEH A,CUNLIFFE S,et al. Comparison of individual and integrated inline Raman,near - infrared,and mid - infrared spectroscopic models to predict the viscosity of micellar liquids[J]. Applied Spectroscopy,2020,74(7):819 - 831.
[21] GARDNER C M. Transmission versus reflectance spectroscopy for quantitation[J]. Journal of Biomedical Optics,2018,23(1):O18001.
[22] REICH G. Near - infrared spectroscopy and imaging:Basic principles and pharmaceutical applications[J]. Advanced Drug Delivery Reviews,2005,57(8):1109 - 1143.
[23] BARNES R J,DHANOA M S,LISTER S J. Standard normal variate transformation and de - trending of near - infrared diffuse reflectance spectra[J]. Applied Spectroscopy,1989,43(5):772 - 777.
[24] GELADI P,MACDOUGALL D,MARTENS H. Linearization and scatter - correction for near - infrared reflectance spectra of meat[J]. Applied Spectroscopy,1985,39(3):491 - 500.
[25] SAVITZKY A,GOLAY M J E. Smoothing and differentiation of data by simplified least squares procedures[J]. Analytical chemistry,1964,36(8):1627 - 1639.
[26] BIAN X H,WANG K Y,TAN E X,et al. A selective ensemble preprocessing strategy for near - infrared spectral quantitative analysis of complex samples[J]. Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems,2020,197:103916.
[27] WOLD S,ESBENSEN K,GELADI P. Principal component analysis[J]. Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems,1987,2(1/2/3):37 - 52.
[28] STÅHLE L,WOLD S. Partial least squares analysis with cross - validation for the two - class problem:A Monte Carlo study[J]. Journal of Chemometrics,1987,1(3):185 - 196.
[29] WU W,WALCZAK B,MASSART D L,et al. Artificial neural networks in classification of NIR spectral data:Design of the training set[J]. Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems,1996,33(1):35 - 46.
[30] WOLD S,MARTENS H,WOLD H. The multivariate calibration problem in chemistry solved by the PLS method[C]//Matrix Pencils. Berlin,Heidelberg:Springer,1983:286 - 293.
[31] HOTELLING H. The relations of the newer multivariate statistical methods to factor analysis[J]. British Journal of Statistical Psychology,1957,10(2):69 - 79.
[32] NAES T,IRGENS C,MARTENS H. Comparison of linear statistical methods for calibration of NIR instruments[J]. Journal of the Royal Statistical Society. Series C (Applied Statistics),1986,35(2):195 - 206.
[33] SILEONI V,MARCONI O,PERRETTI G,et al. Evaluation of different validation strategies and long term effects in NIR calibration models[J]. Food Chemistry,2013,141(3):2639 - 2648.
[34] GODIN B,AGNEESSENS R,DELCARTE J,et al. Prediction of chemical characteristics of fibrous plant biomasses from their near infrared spectrum:Comparing local versus partial least square models and cross - validation versus independent validations[J]. Journal of Near Infrared Spectroscopy,2015,23(1):1 - 14.
[35] SHAH N K,GEMPERLINE P J. Combination of the Mahalanobis distance and residual variance pattern recognition techniques for classification of near - infrared reflectance spectra[J]. Analytical Chemistry,1990,62(5):465 - 470.
[36] 倪鸿飞,何衍钦,沈欢超,等. 连续制造研究进展及中药过程知识系统研究[J]. 中国中药杂志,2021,46(8):2045 - 2050.
NI H F,HE Y Q,SHEN H C,et al. Research progress of continuous manufacturing and process knowledge system of traditional Chinese medicine[J]. China Journal of Chinese Materia Medica,2021,46(8):2045 - 2050.
[37] 唐艺菲,吴闻哲,王健. 连续制造在口服固体制剂中的研究与应用[J]. 中国医药工业杂志,2022,53(9):1227 - 1239.
TANG Y F,WU W Z,WANG J. Research and application of continuous manufacturing for oral solid dosage forms[J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals,2022,53(9):1227 - 1239.
[38] MOVILLA - MEZA N A,PATEL D S,MÉNDEZ R,et al. PAT for monitoring the state of control in continuous manufacturing

of solid oral dosage forms[J]. Analytical and Bioanalytical Chemistry,2025,417(25):5597 - 5609.

[39] 龚行楚,申基琛,瞿海斌. 基于微混合器的连续混合技术在丹参醇沉过程中的应用[J]. 中国中药杂志,2016,41(23):4356 - 4361.
GONG X C,SHEN J C,QU H B. Application of continuous mixing technology in ethanol precipitation process of Salvia miltiorrhiza by using micromixer[J]. China Journal of Chinese Materia Medica,2016,41 (23):4356 - 4361.

[40] BADMAN C,COONEY C L,FLORENCE A,et al. Why we need continuous pharmaceutical manufacturing and how to make it happen[J]. Journal of Pharmaceutical Sciences,2019,108(11):3521 - 3523.

[41] LEE S L,O'CONNOR T F,YANG X C,et al. Modernizing pharmaceutical manufacturing:From batch to continuous production[J]. Journal of Pharmaceutical Innovation,2015,10(3):191 - 199.

[42] Guidance for Industry:PAT—a framework for innovative pharmaceutical development,manufacturing,and quality assurance[M]. 2004.

[43] U. S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Quality Considerations for Continuous Manufacturing Guidance for Industry[EB/OL]. [2026 - 03 - 27]. https://www.fda.gov/drugs/guidance - compliance - regulatory - information/guidances - drugs.

[44] Continuous manufacturing of drug substances and drug products Q13[M]. 2022.

[45] 邹文博,周桂勤,罗苏秦,等. 过程分析技术在制药连续制造的质量控制策略[J]. 中国新药杂志,2021,30(10):937 - 946.
ZOU W B,ZHOU G Q,LUO S Q,et al. The quality control strategy based on process analytical technology in continuous manufacturing of solid dosage forms[J]. Chinese Journal of New Drugs,2021,30(10):937 - 946.

[46] TESTA C J,HU C T,SHVEDOVA K,et al. Design and commercialization of an end - to - end continuous pharmaceutical production process:A pilot plant case study[J]. Organic Process Research & Development,2020,24(12):2874 - 2889.

[47] UFRET C,MORRIS K. Modeling of powder blending using on - line near - infrared measurements[J]. Drug Development and Industrial Pharmacy,2001,27(7):719 - 729.

[48] HETRICK E M,SHI Z Q,BARNES L E,et al. Development of near infrared spectroscopy - based process monitoring methodology for pharmaceutical continuous manufacturing using an offline calibration approach[J]. Analytical Chemistry,2017,89(17):9175 - 9183.

[49] VARGAS J M,NIELSEN S,CÁRDENAS V,et al. Process analytical technology in continuous manufacturing of a commercial pharmaceutical product[J]. International Journal of Pharmaceutics,2018,538(1/2):167 - 178.

[50] LUYPAERT J,MASSART D L,VANDER HEYDEN Y. Near - infrared spectroscopy applications in pharmaceutical analysis[J]. Talanta,2007,72(3):865 - 883.

[51] BLANCO M,ROMERO M A. Near - infrared libraries in the pharmaceutical industry:A solution for identity confirmation[J]. Analyst,2001,126(12):2212 - 2217.

[52] KEMPER M S,LUCHETTA L M. A guide to raw material analysis using near infrared spectroscopy[J]. Journal of Near Infrared Spectroscopy,2003,11(3):155 - 174.

[53] COLÓN Y M,VARGAS J,SÁNCHEZ E,et al. Assessment of robustness for a near - infrared concentration model for real - time release testing in a continuous manufacturing process[J]. Journal of Pharmaceutical Innovation,2017,12(1):14 - 25.

[54] SARRAGUÇA M C,RIBEIRO P R S,SANTOS A O,et al. A PAT approach for the on - line monitoring of pharmaceutical co - crystals formation with near infrared spectroscopy[J]. International Journal of Pharmaceutics,2014,471(1/2):478 - 484.

[55] DAVIS T D,PECK G E,STOWELL J G,et al. Modeling and monitoring of polymorphic transformations during the drying phase of wet granulation[J]. Pharmaceutical Research,2004,21(5):860 - 866.

[56] BARNES S E,THURSTON T,COLEMAN J A,et al. NIR diffuse reflectance for on - scale monitoring of the polymorphic form transformation of pazopanib hydrochloride (GW786034);model development and method transfer[J]. Analytical Methods,2010,2(12):1890 - 1899.

[57] LI S Y,ZHAO Y N,WANG L L,et al. Evaluation of water induced phase transition of Fexofenadine Hydrochloride during wet granulation process using NIR and DSC techniques[J]. Microchemical Journal,2021,169:106497.

[58] VENABLES H J,WELLS J I. Powder mixing[J]. Drug Development and Industrial Pharmacy,2001,27(7):599 - 612.

[59] BERNTSSON O,DANIELSSON L G,LAGERHOLM B,et al. Quantitative in - line monitoring of powder blending by near in-

frared reflection spectroscopy[J]. Powder Technology,2002,123(2/3):185 - 193.

[60] CROUTER A,BRIENS L. Methods to assess mixing of pharmaceutical powders[J]. AAPS PharmSciTech,2019,20(2):84.

[61] BERNTSSON O,BURGER T,FOLESTAD S,et al. Effective sample size in diffuse reflectance near - IR spectrometry[J]. Analytical Chemistry,1999,71(3):617 - 623.

[62] SEKULIC S S,WARD H W,BRANNEGAN D R,et al. On - line monitoring of powder blend homogeneity by near - infrared spectroscopy[J]. Analytical Chemistry,1996,68(3):509 - 513.

[63] EL - HAGRASY A S,MORRIS H R,D'AMICO F,et al. Near - infrared spectroscopy and imaging for the monitoring of powder blend homogeneity[J]. Journal of Pharmaceutical Sciences,2001,90(9):1298 - 1307.

[64] HAILEY P A,DOHERTY P,TAPSELL P,et al. Automated system for the on - line monitoring of powder blending processes using near - infrared spectroscopy part I. System development and control[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis,1996,14(5):551 - 559.

[65] CHO J,GEMPERLINE P J,ALDRIDGE P K,et al. Effective mass sampled by NIR fiber - optic reflectance probes in blending processes[J]. Analytica Chimica Acta,1997,348(1/2/3):303 - 310.

[66] SEKULIC S S,WAKEMAN J,DOHERTY P,et al. Automated system for the on - line monitoring of powder blending processes using near - infrared spectroscopy Part II. qualitative approaches to blend evaluation[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis,1998,17(8):1285 - 1309.

[67] YU L X,KOPCHA M. The future of pharmaceutical quality and the path to get there[J]. International Journal of Pharmaceutics,2017,528(1/2):354 - 359.

[68] SKIBSTED E T S,BOELENS H F M,WESTERHUIS J A,et al. Simple assessment of homogeneity in pharmaceutical mixing processes using a near - infrared reflectance probe and control charts[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis,2006,41(1):26 - 35.

[69] BARAJAS M J,CASSIANI A R,VARGAS W,et al. Near - infrared spectroscopic method for real - time monitoring of pharmaceutical powders during voiding[J]. Applied Spectroscopy,2007,61(5):490 - 496.

[70] MARTÍNEZ L,PEINADO A,LIESUM L,et al. Use of near - infrared spectroscopy to quantify drug content on a continuous blending process:Influence of mass flow and rotation speed variations[J]. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics,2013,84(3):606 - 615.

[71] DANCKWERTS P V. Continuous flow systems. Distribution of residence times[J]. Chemical Engineering Science,1995,50(24):3857 - 3866.

[72] ENGISCH W,MUZZIO F. Using residence time distributions (RTDs) to address the traceability of raw materials in continuous pharmaceutical manufacturing[J]. Journal of Pharmaceutical Innovation,2016,11(1):64 - 81.

[73] FURUKAWA R,SINGH R,IERAPETRITOU M. Effect of material properties on the residence time distribution (RTD) of a tablet press feed frame[J]. International Journal of Pharmaceutics,2020,591:119961.

[74] GALBRAITH S C,PARK S,HUANG Z,et al. Linking process variables to residence time distribution in a hybrid flowsheet model for continuous direct compression[J]. Chemical Engineering Research and Design,2020,153:85 - 95.

[75] VELEZ - SILVA N L,DRENNEN III J K,ANDERSON C A. Continuous manufacturing of pharmaceutical products:A density - insensitive near infrared method for the in - line monitoring of continuous powder streams[J]. International Journal of Pharmaceutics,2024,650:123699.

[76] ORTEGA - ZÚÑIGA C A,ROMÁN - OSPINO A D,GUPTA S,et al. Real - time monitoring of small changes in powder blends and ejected tablets in a low - dose formulation with 1 % w/w of active pharmaceutical ingredient using Raman and near - infrared spatially resolved spectroscopy within a tablet press[J]. International Journal of Pharmaceutics,2025,670:125165.

[77] MCAULIFFE M A P,O'MAHONY G E,BLACKSHIELDS C A,et al. The use of PAT and off - line methods for monitoring of roller compacted ribbon and granule properties with a view to continuous processing[J]. Organic Process Research & Development,2015,19(1):158 - 166.

[78] KHORASANI M,AMIGO J M,SUN C C,et al. Near - infrared chemical imaging (NIR - CI) as a process monitoring solution for a production line of roll compaction and tableting[J]. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics,2015,93:293 - 302.

[79] SU J H,ZHANG K F,QI F Y,et al. A tabletability change classification system in supporting the tablet formulation design via

the roll compaction and dry granulation process[J]. International Journal of Pharmaceutics:X,2023,6:100204.

[80] POHL S,FREY K,KLEINEBUDDE P. Towards the prediction of barrel fill level in twin – screw wet granulation[J]. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics,2024,203:114428.

[81] VERCRUYSSE J,TOIVIAINEN M,FONTEYNE M,et al. Visualization and understanding of the granulation liquid mixing and distribution during continuous twin screw granulation using NIR chemical imaging[J]. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics,2014,86(3):383 – 392.

[82] REIS M M,ARAUJO P H H,SAYER C,et al. Spectroscopic on – line monitoring of reactions in dispersed medium:Chemometric challenges[J]. Analytica Chimica Acta,2007,595(1/2):257 – 265.

[83] 刘莉,黄岚,严衍禄,等. 近红外漫反射光谱中散射对化学定量分析模型的影响[J]. 光谱学与光谱分析,2008,28(10):2290 – 2295.
LIU L,HUANG L,YAN Y L,et al. Progress in the study of impact of scattering on stability of quantitative analysis model using near infrared spectroscopy technology and correction methods[J]. Spectroscopy and spectral Analysis,2008,28(10):2290 – 2295.

[84] WATANO S,TERASHITA K,MIYANAMI K. Moisture feedback control and process automation in fluidized bed granulation[J]. Advanced Powder Technology,1992,3(4):255 – 265.

[85] 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]. International Journal of Pharmaceutics,1997,151(1):75 – 80.

[86] PEREIRA G C,MUDDU S V,ROMÁN – OSPINO A D,et al. Combined feedforward/feedback control of an integrated continuous granulation process[J]. Journal of Pharmaceutical Innovation,2019,14(3):259 – 285.

[87] PAULI V,ROGGO Y,KLEINEBUDDE P,et al. Real – time monitoring of particle size distribution in a continuous granulation and drying process by near infrared spectroscopy[J]. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics,2019,141:90 – 99.

[88] NAGY B,FARKAS A,MAGYAR K,et al. Spectroscopic characterization of tablet properties in a continuous powder blending and tableting process[J]. European Journal of Pharmaceutical Sciences,2018,123:10 – 19.

[89] KOYANAGI K,SHOJI K,UENO A,et al. Real – time monitoring of integrated continuous granulation/drying line system "LaVortex®" for the pharmaceutical manufacturing of acetaminophen oral dosage formulations using near – infrared spectroscopy[J]. Journal of Drug Delivery Science and Technology,2024,101:106240.

[90] MONACO D,OMAR C,REYNOLDS G K,et al. Drying in a continuous wet granulation line:Investigation of different end of drying control methods[J]. Powder Technology,2021,392:157 – 166.

[91] HASER A,KITTIKUNAKORN N,DIPPOLD E,et al. Continuous twin – screw wet granulation process with in – barrel drying and NIR setup for real – time moisture monitoring[J]. International Journal of Pharmaceutics,2023,630:122377.

[92] GABBOTT I P,AL HUSBAN F,REYNOLDS G K. The combined effect of wet granulation process parameters and dried granule moisture content on tablet quality attributes[J]. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics,2016,106:70 – 78.

[93] MORRIS K R,STOWELL J G,BYRN S R,et al. Accelerated fluid bed drying using NIR monitoring and phenomenological modeling[J]. Drug Development and Industrial Pharmacy,2000,26(9):985 – 988.

[94] WILDFONG P L D,SAMY A,CORFA J,et al. Accelerated fluid bed drying using NIR monitoring and phenomenological modeling:Method assessment and formulation suitability[J]. Journal of Pharmaceutical Sciences,2002,91(3):631 – 639.

[95] FONTEYNE M,ARRUABARRENA J,DE BEER J,et al. NIR spectroscopic method for the in – line moisture assessment during drying in a six – segmented fluid bed dryer of a continuous tablet production line:Validation of quantifying abilities and uncertainty assessment[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis,2014,100:21 – 27.

[96] GAGNON F,DESBIENS A,POULIN É,et al. Nonlinear model predictive control of a batch fluidized bed dryer for pharmaceutical particles[J]. Control Engineering Practice,2017,64:88 – 101.

[97] YAMAOKA T,TAKASHIMA H,TAHARA K. Quality and process – performance monitoring in the pharmaceutical continuous manufacturing of oral solid dosage forms with statistical control from process variables and near – infrared spectroscopy[J]. Advanced Powder Technology,2025,36(11):105075.

[98] PETERS J,TESKE A,TAUTE W,et al. Real – time process monitoring in a semi – continuous fluid – bed dryer – microwave resonance technology versus near – infrared spectroscopy[J]. International Journal of Pharmaceutics,2018,537(1/2):193 – 201.

[99] AVILA C R,FERRÉ J,DE OLIVEIRA R R,et al. Process monitoring of moisture content and mass transfer rate in a fluidised bed with a low cost inline MEMS NIR sensor[J]. Pharmaceutical Research,2020,37(5):84.

[100] SINGH R,ROMÁN - OSPINO A D,ROMAÑACH R J,et al. Real time monitoring of powder blend bulk density for coupled feed - forward/feed - back control of a continuous direct compaction tablet manufacturing process[J]. International Journal of Pharmaceutics,2015,495(1):612 - 625.

[101] WAHL P R,PUCHER I,SCHEIBELHOFER O,et al. Continuous monitoring of API content,API distribution and crushing strength after tableting via near - infrared chemical imaging[J]. International Journal of Pharmaceutics,2017,518(1/2):130 - 137.

[102] SIERRA - VEGA N O,ROMÁN - OSPINO A,SCICOLONE J,et al. Assessment of blend uniformity in a continuous tablet manufacturing process[J]. International Journal of Pharmaceutics,2019,560:322 - 333.

[103] INOUE M,TANIGUCHI E,SANO J. Real - time total content uniformity assessment of solid dosage forms using near - infrared transmission spectroscopy[J]. Analytical Chemistry,2025,97(11):6111 - 6117.

[104] KIRSCH J D,DRENNEN J K. Determination of film - coated tablet parameters by near - infrared spectroscopy [J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis,1995,13(10):1273 - 1281.

[105] MOES J J,RUIJKEN M M,GOUT E,et al. Application of process analytical technology in tablet process development using NIR spectroscopy:Blend uniformity,content uniformity and coating thickness measurements[J]. International Journal of Pharmaceutics,2008,357(1/2):108 - 118.

[106] CAHYADI C,SASITHORNWETCHAKUN W,TOPARK - NGARM A,et al. An evaluation of content uniformity of tablets prepared by quasi - continuous drug coating using near infrared and Raman spectroscopy[J]. Journal of Near Infrared Spectroscopy,2014,22(3):239 - 248.

[107] CRANDALL E W,JAGTAP A N. The near - infrared spectra of polymers[J]. Journal of Applied Polymer Science,1977,21(2):449 - 454.

[108] CRANDALL E W,JOHNSON E L,SMITH C H. The near infrared spectra of some polyamic acid resins[J]. Journal of Applied Polymer Science,1975,19(3):897 - 903.

[109] ALDRIDGE P K,MUSHINSKY R F,ANDINO M M,et al. Identification of tablet formulations inside blister packages by near - infrared spectroscopy[J]. Applied Spectroscopy,1994,48(10):1272 - 1276.

[110] HERKERT T,PRINZ H,KOVAR K A. One hundred percent online identity check of pharmaceutical products by near - infrared spectroscopy on the packaging line[J]. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics,2001,51(1):9 - 16.

[111] VELEZ N L,DRENNEN J K,ANDERSON C A. Challenges,opportunities and recent advances in near infrared spectroscopy applications for monitoring blend uniformity in the continuous manufacturing of solid oral dosage forms[J]. International Journal of Pharmaceutics,2022,615:121462.

[112] WÜLFERT F,KOK W T,DE NOORD O E,et al. Correction of temperature - induced spectral variation by continuous piecewise direct standardization[J]. Analytical Chemistry,2000,72(7):1639 - 1644.

[113] ASACHI M,CAMARGO - VALERO M A. Multi - sensors data fusion for monitoring of powdered and granule products:Current status and future perspectives[J]. Advanced Powder Technology,2023,34(7):104055.

[114] CHABLANI L,TAYLOR M K,MEHROTRA A,et al. Inline real - time near - infrared granule moisture measurements of a continuous granulation - drying - milling process[J]. AAPS PharmSciTech,2011,12(4):1050 - 1055.

[115] DA SILVA V H,SOARES - SOBRINHO J L,PEREIRA C F,et al. Evaluation of chemometric approaches for polymorphs quantification in tablets using near - infrared hyperspectral images[J]. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics,2019,134:20 - 28.

[116] DUMAREY M,RUIZ SAMBLÁS C,BAUTISTA M,et al. Control strategy considerations for the continuous manufacturing of low - dose oral solid dosage formulations[J]. The AAPS Journal,2026,28(3):96.

(编 辑:李 媛)