

## 机器学习在结晶过程建模与控制中的研究进展

闫艺航<sup>1,2</sup>, 马渊<sup>1,2</sup>, 刘程琳<sup>1,2</sup>, 于建国<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup>华东理工大学国家盐湖资源综合利用工程技术研究中心, 上海 200237; <sup>2</sup>华东理工大学资源过程工程教育部工程研究中心, 上海 200237)

**摘要:** 结晶是化工、制药、食品和材料等领域最重要的固液分离操作单元, 高质量结晶高度依赖于精准控制结晶温度、进料流率和溶剂组成等过程参数。传统基于机理和经验的建模与控制方法难以准确描述结晶体系的复杂非线性行为。近年来, 机器学习凭借其强大的数据驱动特征提取与模式识别能力, 为结晶过程的智能化研究提供了新的思路。通过系统梳理机器学习在结晶过程监测、预测建模与控制优化方面的主要进展, 阐明了其在过程表征、模型精度提升及智能调控中的应用潜力, 并对数据质量、模型泛化等问题及未来工业安全可靠应用进行了简要展望。

**关键词:** 结晶; 神经网络; 过程分析技术; 监测技术; 模型预测控制; 粒度分布

**中图分类号:** TP 181 **文献标志码:** A

**文章编号:** 0438-1157 (2026) 05-2307-15

## Recent advances in machine learning for modeling and control of crystallization processes

YAN Yihang<sup>1,2</sup>, MA Yuan<sup>1,2</sup>, LIU Chenglin<sup>1,2</sup>, YU Jianguo<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup>National Engineering Research Center for Integrated Utilization of Salt Lake Resources, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China; <sup>2</sup>Engineering Research Center of Resource Process Engineering, Ministry of Education, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China)

**Abstract:** Crystallization is a fundamental solid-liquid separation operation in chemical, pharmaceutical, food and materials industries. Achieving high product quality requires precise control of critical process parameters such as temperature, feed rate and solvent composition. Conventional modeling and control strategies that rely on mechanistic formulations or empirical correlations often fail to represent the highly nonlinear and multiscale nature of crystallization systems. In recent years, machine learning, with its powerful data-driven feature extraction and pattern recognition capabilities, has provided new ideas for the intelligent research of crystallization processes. This review summarizes recent developments in machine learning enabled process monitoring, predictive modeling and control optimization for crystallization. The potential of these methods to enhance process characterization, improve model fidelity and support intelligent decision making is highlighted. Challenges related to data quality, model generalization and reliable industrial deployment are also discussed.

**Keywords:** crystallization; neural networks; process analytical technology; monitoring techniques; model-predictive control; size distribution

收稿日期: 2025-11-22 修回日期: 2026-01-13

通信作者: 刘程琳 (1986—), 男, 博士, 副教授, liuchenglin@ecust.edu.cn; 于建国 (1960—), 男, 博士, 教授, jgyu@ecust.edu.cn

第一作者: 闫艺航 (2002—), 男, 博士研究生, yanyihang1@163.com

基金项目: 上海市自然科学基金项目 (25ZR1401083); 江西省重点研发计划项目 (20223BBG74008)

引用本文: 闫艺航, 马渊, 刘程琳, 于建国. 机器学习在结晶过程建模与控制中的研究进展[J]. 化工学报, 2026, 77(5): 2307–2321

**Citation:** YAN Yihang, MA Yuan, LIU Chenglin, YU Jianguo. Recent advances in machine learning for modeling and control of crystallization processes[J]. CIESC Journal, 2026, 77(5): 2307–2321

## 引 言

结晶是化工、制药、食品、材料等行业中典型的固液分离过程<sup>[1-3]</sup>。晶体晶型、粒度分布(particle size distribution, PSD)与纯度等质量属性受结晶温度、搅拌速率和进料流率等过程参数显著影响。有效控制和优化结晶过程对降本增效生产至关重要。然而,现有研究对结晶的基本认知仍然不足,基于机理模型或经验公式的传统控制策略不仅建模复杂,而且控制能力有限,结晶长期以来被视为一门艺术而非科学<sup>[4]</sup>。近年来,随着计算能力的提升和高效算法的发展,原位监测技术积累的大规模实验与工业数据得以充分利用,数据驱动的机器学习(machine learning, ML)方法在结晶过程研究中逐渐展现出强大潜力<sup>[5]</sup>。ML不仅能够从复杂、多源的过程数据中提取潜在规律,而且结合传统机理模型能够构建更稳定、泛化性能更强的混合模型,为结晶过程的监测、建模与控制优化提供新的思路与工具<sup>[5-7]</sup>。

在过程监测环节,ML能够特征提取并建模过程分析技术(process analytical technology, PAT)所获得的光谱、显微图像等高维时序数据,实现对溶液状态与晶体特性的实时监测<sup>[8]</sup>。在预测建模环节,ML通过直接构建输入输出非线性映射,与机理模型形成互补,能够有效建立工艺变量与晶体质量属性之间的联系,显著提升模型的预测精度与泛化能力<sup>[9-10]</sup>。在控制优化环节,采用先进ML控制模型,可实现对复杂结晶过程的预测控制与反馈调节,提升工艺的鲁棒性、可扩展性与自动化水平<sup>[6,8,11]</sup>。

本文系统梳理ML在结晶过程监测、预测建模与控制优化中的应用进展,聚焦:(1)基于PAT的实时监测;(2)数据驱动的预测建模与混合建模策略;(3)先进的ML控制优化方法。

## 1 机器学习在结晶过程监测中的应用

传统结晶过程研究多基于质量源于设计(quality-by-design, QbD)。然而,在QbD框架下,需要优化的工艺参数太多,导致实验工作量大、设计周期长、资源消耗大。此外,在结晶过程设备条件、原料和环境因素等随时间的潜在变化和干扰下,QbD指导下的结晶过程难以及时将关键质量属性(critical quality attributes, CQAs)调整到可接受范

围,产出大量不合格产品。基于主动控制思想的质量源于控制(quality-by-control, QbC)通过PAT实时监测结晶过程并自动优化调整过程参数,能够有效应对潜在变化和干扰,确保CQAs始终符合标准。作为推动结晶工艺由QbD向QbC转变的有效途径,PAT采用多种原位传感器实时监测关键过程参数(critical process parameters, CPPs)和CQAs以确保产品质量并提高生产效率<sup>[12]</sup>。CPPs主要指结晶体系中的过饱和度、溶剂、添加剂以及混合条件等。其中,过饱和度是结晶过程的主要驱动力,不仅主导晶体的成核与生长速率,还显著影响晶体的团聚、破碎行为及形貌演化。CQAs主要包括晶体的PSD、晶型、形貌等,与最终晶体产品质量直接相关。因此,为稳定制备高质量晶体,需要实时精准监测结晶过程中过饱和度、晶体PSD、形貌和晶型等。

### 1.1 过饱和度

过饱和度是指溶液中实际溶质浓度与平衡溶解度之间的差值或比值。在已建立溶解度数据库的基础上,过饱和度的监测可通过原位传感器实时测量溶液浓度实现。衰减全反射傅里叶变换红外光谱(attenuated total reflectance-Fourier transform infrared, ATR-FTIR)和衰减全反射紫外/可见光谱(attenuated total reflectance-UV/vis, ATR-UV/vis)等光谱分析技术是最常用的溶液浓度原位测量手段<sup>[13]</sup>。原始光谱信号通常高度冗余且易受噪声、基线漂移和组分重叠影响,无法直接定量反映溶质浓度,需要建立光谱响应信号和溶液浓度之间的回归模型。目前,常用的光谱建模方法包括偏最小二乘回归(partial least squares regression, PLSR)、主成分回归(principal component regression, PCR)和人工神经网络(artificial neural network, ANN)等<sup>[13-15]</sup>。ANN与PLSR和PCR相比,在训练过程中可直接利用光谱数据分析溶液浓度,有效捕捉与浓度变化有关的微弱光谱特征,无须降维数据。Jong等<sup>[14]</sup>采用ATR-FTIR监测扑热息痛结晶过程溶液浓度,从光谱信号中提取回归变量并系统评估了不同回归变量组合下PLSR、PCR和ANN三种回归模型的预测精度。ANN虽然在部分回归变量组合建模过程中出现过拟合,但总体预测精度仍然与PLSR和PCR相当。在样本数据有限且光谱噪声较强的条件下,引入特征提取能够有效降低ANN过拟合风险并提高模型泛化性能。Saleemi等<sup>[16]</sup>在研究ATR-UV/vis监测邻位和对位氨基苯甲酸多组分溶液结晶过程中,仅使

用76个光谱数据作为训练集,通过主成分分析(principal component analysis, PCA)提取显著相关变量,并将其作为输入训练ANN模型,构建出能够同时监测冷却和反溶剂结晶过程的非线性预测模型。尽管ANN在过饱和度在线监测中展现出优于传统回归模型的潜在预测优势,但其优势更多体现在特定条件下的预测精度提升,而非通用性解决方案。如何在保证预测精度的前提下提高模型的泛化能力和稳健性仍是未来研究需要重点关注的问题。

1.2 粒度分布和晶体形貌

晶体PSD不仅显著影响产品的物理化学性质和机械性能,并且与过滤、干燥等下游操作密切相关,是实际结晶过程中重要监测指标。聚焦光束反射测量仪(focused beam reflectance measurement, FBRM)是工业上已成熟应用的晶体尺寸原位监测技术之一,基于溶液中颗粒对激光束的反向散射原理,能在高颗粒浓度的结晶系统中快速稳定测量晶体弦长分布(chord length distribution, CLD)。然而,FBRM的输出是对晶体粒径没有物理意义的CLD,而非与过滤、沉降性能密切相关的PSD。不同PSD可能产生相同CLD,由CLD反演PSD是一个复杂的病态逆问题<sup>[17]</sup>。为实现CLD到PSD的反演,需要同时建立PSD-CLD和CLD-PSD两种模型<sup>[18]</sup>。如图1所示,Szilágyi等<sup>[19]</sup>通过GPU加速磷酸二氢钾溶解结晶粒数衡算模型的高分辨率有限体积法求解,获得晶体二维PSD数据,计算其中每个尺寸点下所有随机取向投影及其CLD,并将所有CLD加权求和得到总体CLD数据。将二维PSD和CLD分别作为输入和输出训练ANN,构建出二维PSD快速转换为CLD的FBRM软传感器。Irizarry等<sup>[20]</sup>从CLD特征提取低阶矩和低百分位点,将其压缩为一组参数,采用回归

模型建立CLD参数到PSD低阶矩和低百分位点的映射,将PSD数据输入到神经网络模型中,最终输出PSD预测结果。然而,在实际结晶过程中,基于FBRM的PSD获取不仅需要建立两个转换模型,过程复杂,而且转换结果依赖晶体形状假设,对非球形晶体和聚集体测量存在偏差。

基于粒子成像测量仪(particle vision & measurement, PVM)和EasyViewer等原位成像设备的图像分析(image analysis, IA)能够提供准确的二维PSD数据,无须依赖形状假设。卷积神经网络(convolutional neural network, CNN)得益于卷积层和池化层独特结构,具备局部连接和权重共享的特性,非常适合图像处理任务。Neuendorf等<sup>[21]</sup>采用成像设备收集已知PSD的L-丙氨酸晶体悬浮液的图像数据并用于训练CNN,模型分析的PSD与实验结果一致性良好。带掩膜的区域卷积神经网络(mask region-based convolutional neural network, Mask R-CNN)具备实例分割能力,能够在晶体发生重叠时为不同晶体生成独立的掩膜,精准分离晶体几何边界<sup>[22-23]</sup>。Zong等<sup>[23]</sup>研究了连续结晶过程中高晶浆密度溶液的图像分割技术,Mask R-CNN的精确率和召回率远高于传统的多尺度分割方法,并基于该模型对晶体PSD、圆度和纵横比进行了统计分析。Gao等<sup>[24]</sup>使用Mask R-CNN成功实例分割短柱 $\alpha$ 型和针状 $\beta$ 型L-谷氨酸结晶图像数据,并通过模型生成的晶体PSD、面积分布、数量、长度和宽度等分析结晶机理,图像处理速度高达10帧/秒,展现出Mask R-CNN原位监控多维信息的巨大潜力。然而,目前基于CNN和Mask R-CNN的IA主要针对特定晶体体系和实验条件开发,对标注数据量、图像质量及计算资源高度依赖。在保证晶体分割精度及PSD、形

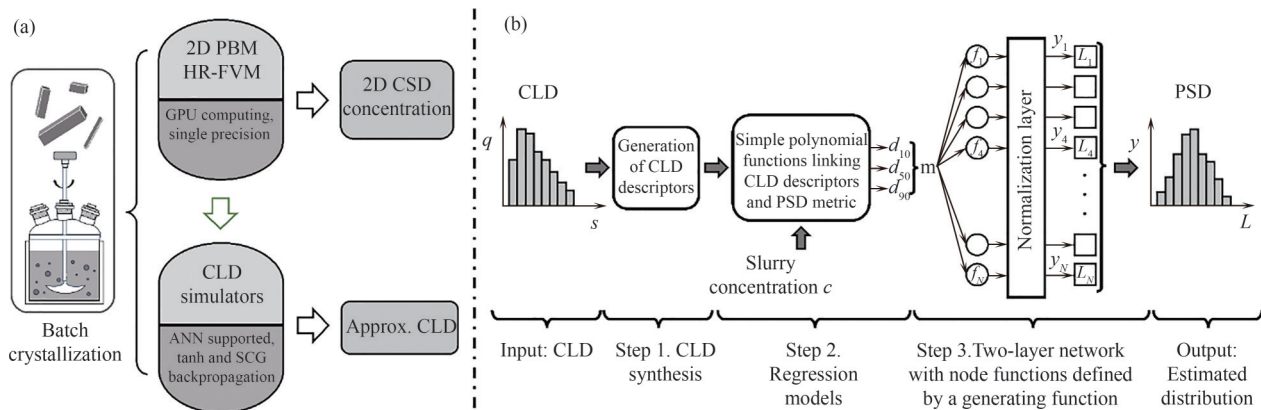


图1 基于ANN的PSD-CLD模型(a)和CLD-PSD模型(b)<sup>[19-20]</sup>

Fig.1 PSD-CLD model (a) and CLD-PSD (b) model based on ANN<sup>[19-20]</sup>

状因子等多维信息同步提取能力的前提下,降低人工标注需求并提升模型在不同结晶体系和操作条件下的泛化能力,是实现工业化在线监测亟需解决的关键问题。

### 1.3 晶型

不同晶型晶体的分子排列方式不同,存在物理化学性质差异,显著影响晶体应用,尤其是药物晶体。例如,不同晶型药物晶体的溶解度不同,在血液循环中释放时机可能过早或过晚,导致药物无效或副作用增大等问题<sup>[25]</sup>。因此,药物结晶过程的晶型监测控制至关重要。在各种晶型原位监测技术中,Raman 光谱可通过光纤探头便捷观测,对大多数有机分子峰清晰、分辨高,可提供分子特异指纹信息且不受水干扰,因此在药物结晶领域得到广泛应用<sup>[26-27]</sup>。Braun 等<sup>[28]</sup>将 ANN 引入 D-甘露醇多晶型体系中 Raman 光谱的回归模型构建,在低浓度和高浓度溶液中,ANN 均能正确预测晶型占比。Barmalexis 等<sup>[29]</sup>基于 Raman 光谱定量分析卡马西平/烟酰胺和布洛芬/烟酰胺共晶含量,采用 PCA 降低 ANN 输入变量维度,并通过实验设计优化 ANN 网络结构,最终训练得到的 ANN 预测均方根误差分别为 0.34 和 0.43,优于 PLS 的 7.29 和 0.94。此外,在晶型与晶体形貌一一对应的情况下,基于 ML 的 IA 也可用于晶型原位监测<sup>[30]</sup>。对于形貌差别明显的短柱  $\alpha$  型和针状  $\beta$  型 L-谷氨酸晶体,Mask R-CNN 成功分类,但在吡拉西坦棒状 II 型和块状 III 型晶体的分类研究中,由于两种晶型形貌差别不大,Mask R-CNN 表现不佳,平均精度仅为 64.8%<sup>[24,31]</sup>。因此,对于晶体形貌差异显著的结晶体系,基于 ML 的 IA 可同步原位监测晶体晶型、PSD 和形貌等 CQAs,但在无明显差别的情况下,Raman 光谱仍是药物晶体晶型原位监测的首选方法。

### 1.4 多模态数据融合

单一监测手段通常只能反映结晶过程中的某一类特征,例如 ATR-FTIR 光谱数据能够反映溶液过饱和度变化,图像数据可提供固相粒度和形貌信息,Raman 光谱数据可提供晶型转变信息。单一模态数据难以兼顾全局过程状态,且在高晶浆密度、光学条件变化等实际工况下监测性能会显著下降。因此,能够协同利用光谱、图像等多元异构数据的多模态数据融合(multimodal data fusion, MDF)已成为提升复杂结晶过程监测可靠性和精度的重要研究方向<sup>[32-33]</sup>。

在工业过程监测领域,MDF 通过结合多源监测数据,能够改善特征提取和异常检测效果,这说明 MDF 可以克服单一模态数据因噪声或缺失导致的信息不完整,提高整体监测性能<sup>[34-35]</sup>。然而,对于结晶过程,MDF 面临诸多问题,相关系统研究仍然不足。首先,不同 PAT 工具监测得到的数据在噪声水平、信噪比及稳定性方面存在差异,尤其是在高晶浆密度、强搅拌等复杂结晶环境下,光谱与成像数据易受晶体遮挡和光散射干扰,数据质量不一增加了融合建模的难度。其次,多源异构数据在采样频率、时间响应及物理尺度上的不匹配,使得跨模态数据的时空对齐与动态关联建模尤为困难,进而制约了对结晶过程非稳态行为的准确表征。最后,结晶过程涉及多尺度物理化学机制,不同模态所蕴含的信息具有高度非线性与隐含性,如何在高维异构特征空间中有效挖掘跨模态互补信息,并在保证模型复杂度可控的同时兼顾在线监测的实时性与可解释性,仍是 MDF 在结晶过程监测中亟需突破的核心问题<sup>[32,34]</sup>。

总体而言,MDF 为结晶过程监测提供了更为丰富和互补的信息来源,但其有效应用仍受到数据质量不一致、跨模态时空对齐困难以及互补信息挖掘与模型复杂性之间矛盾等关键问题的制约。如何在结晶体系中实现稳健、高效且具有物理可解释性的多模态融合框架,仍是该领域亟需深入研究的重要方向。

目前结晶过程监测研究中应用的 ML 算法类型有限,且模型性能高度依赖特定数据集及传感器信号特性,难以进行方法间的系统比较。因此,表 1 主要总结了结晶过程监测中主要 PAT 工具及其优势和局限性,而非 ML 算法的通用优劣。在过饱和度监测方面,基于 ATR-FTIR、ATR-UV/vis 等光谱数据构建的 ANN 模型展现出较强的非线性建模能力,在有限样本和复杂噪声条件下具有良好的预测潜力;在晶体 PSD 和形貌监测方面,CNN 及 Mask R-CNN 等深度学习模型突破了传统 FBRM 方法在 PSD 反演和形状假设上的局限,实现了高晶浆密度条件下晶体多维几何信息的快速、准确提取;在晶型监测方面,结合 Raman 光谱的 ML 模型已成为药物结晶领域的重要手段,而 IA 方法在晶型形貌差异显著的体系中展现出一定优势。尽管现有 ML 方法在特定结晶监测任务中表现良好,但其对单一传感器依赖较大、跨体系适用性和可解释性有限,未来需探索多模态数据融合、物理约束建模及轻量化深度学习,以提升预测鲁棒性和工业适用性。

表1 结晶过程监测中主要PAT工具及其优势和局限性

Table 1 Major PAT tools for crystallization process monitoring: advantages and limitations

PAT工具	监测对象	建模方法	主要优势	局限性	文献
ATR-FTIR 和 ATR-UV/vis	过饱和度	PLSR、PCR、ANN	可实时监测溶液浓度变化	光谱噪声与组分耦合影响模型精度	[14, 16]
FBRM	PSD	ANN	适用于高固含体系;时间分辨率高;工业应用成熟	输出为CLD而非PSD;PSD反演为病态逆问题;依赖晶体形状假设	[19-20]
原位成像(PVM, EasyViewer)	PSD和晶体形貌	CNN、Mask R-CNN	可直接获得二维粒径分布与形貌;无须CLD-PSD反演;信息维度高	高晶浆密度下易遮挡;结果受图像质量限制	[23, 30]
	晶型		可同步监测晶型、粒径和形貌	依赖晶型间形貌差异;形貌相似的晶型区分能力有限	[24]
Raman	晶型	ANN、PLS	分子指纹特征明确;水背景干扰小;对晶型区分能力强	光谱重叠或荧光干扰时需复杂建模;设备成本较高	[28-29]

## 2 机器学习在结晶过程预测建模中的应用

传统结晶过程预测建模主要基于粒数衡算模型(population balance models, PBMs)。PBM由双曲偏微分方程组成,描述了结晶过程中分散相晶体颗粒在时间上的动态演化和空间中的分布,其中,晶体成核率和生长率等动力学参数通常是未知的,需要结合实验数据获得。此外,PBM复杂的双曲型方程通常没有解析解,需要使用矩法、特征曲线法、有限元法等数值解法简化求解。PBM的简化求解虽然可以减少求解时间,但同时也会影响预测结果的精确度,实际应用中需要平衡计算效率和模型准确性。相比之下,数据驱动的ML仅依赖过程数据,通过建立输入和输出之间映射关系对复杂体系建模,无须深入了解过程机理,避免了实测动力学参数和简化数值解法带来的误差,引起研究者广泛关注。在结晶过程预测建模中应用的ML可主要分为三类:时间序列预测模型、数据驱动的动力学方程辨识以及混合模型。

### 2.1 时间序列预测模型

结晶过程预测建模的输入数据本质上是时间序列,已有支持向量机、随机森林等许多传统ML用于时间序列建模。近年来,ANN由于强大的非线性拟合能力,在PSD、晶体生长速率、介稳区宽度等的大多数结晶过程预测建模中均表现更为优异的预测性能<sup>[36-39]</sup>。基于ANN的时间序列预测模型主要包括循环神经网络(recurrent neural network, RNN)、Transformer模型和CNN。

RNN通过保留前一刻的隐藏状态,能够表征结晶过程中CPPs和CQAs随时间的连续演化特征,

因而在序列建模任务中具有比传统ANN更好的适用性。RNN模型的预测性能已在富马酸非索罗定冷却结晶过程建模中得到验证<sup>[40-41]</sup>。但在处理长序列数据时,由于反向传播过程中梯度多次相乘导致的指数级衰减或增长,RNN模型容易出现梯度消失和爆炸的问题<sup>[42]</sup>。为应对这一问题,门控循环单元(gated recurrent unit, GRU)、长短期记忆(long short-term memory, LSTM)和回声状态网络(echo state network, ESN)三种基于RNN改进的模型被相继开发,四种神经网络单元结构对比如图2所示。LSTM包含遗忘门、输入门和输出门,模型参数较多,相应所需结晶数据量较大,但同时也具有较强的远距离依赖关系捕捉能力。GRU在LSTM结构基础上进行了简化改进,仅保留更新门和重置门,对长时间序列建模能力不如LSTM,但在中小规模结晶实验数据条件下通常具有更高的计算效率和预测性能<sup>[41]</sup>。与前两者不同,ESN通过固定随机产生的储备池,仅对输出层参数进行优化训练,大幅降低了训练时间和计算成本。因此,对于数据量有限的结晶体系,GRU和ESN通常具备比LSTM更好的预测性能。Lima等<sup>[46-47]</sup>对间歇结晶过程中硫酸钾溶液浓度和PSD预测建模,相较于LSTM,ESN具备更强的预测性能。An等<sup>[48]</sup>在研究马来酸连续结晶过程中,以进料流量、压力和蒸汽流量作为输入,晶浆密度作为预测输出,训练得到的GRU预测精度同样优于LSTM。然而,三种RNN变体仍然依赖时间步顺序更新隐藏状态,难以并行训练,导致模型在处理长时间序列时计算效率低且难以捕捉全局动态特征,容易出现训练收敛缓慢和预测误差累积的问题。

为此,Transformer提供了一种有效的解决方案。作为一种为从序列到序列转换而设计的神经网络

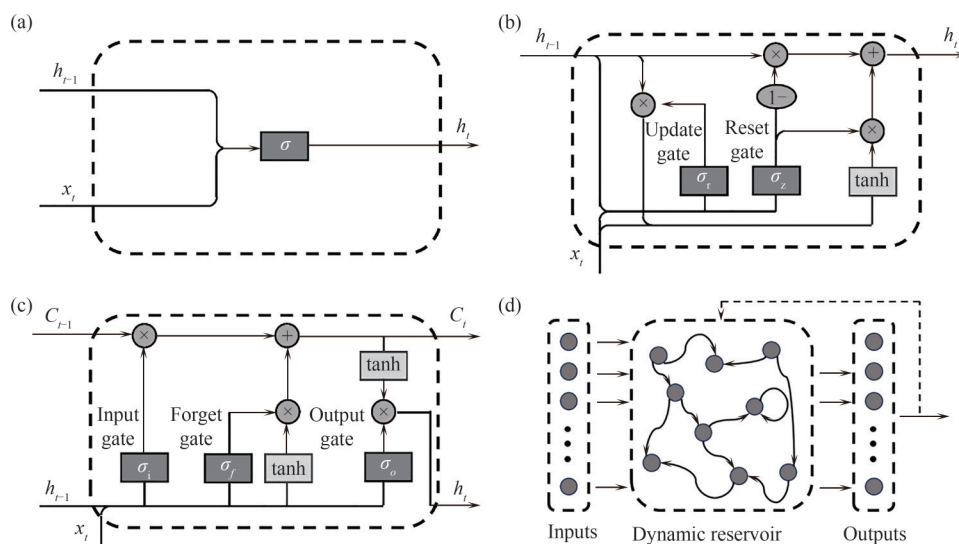


图 2 基本 RNN (a)、GRU (b)、LSTM (c) 和 ESN (d) 的网络单元结构<sup>[43-45]</sup>

Fig.2 Network unit structures of the simple RNN (a), GRU (b), LSTM (c), and ESN (d)<sup>[43-45]</sup>

模型,Transformer 依托多头自注意力机制,不再需要按照序列中元素顺序串行处理输入数据,而是直接计算序列元素之间的关系并捕捉远距离依赖关系(图 3),使其在结晶过程建模中能够同时考虑早期成核阶段与后期晶体生长阶段之间的关系,从而更有利于描述结晶过程的整体动态演化。此外,这种架构使得 Transformer 能够并行化处理输入数据,显著提高模型的计算效率和迁移学习能力,有利于跨结晶体系的知识迁移与参数共享,减少对体系特定模型的依赖,提高建模效率与泛化能力,对具有相似动力学特征结晶体系的低成本高效建模具有重要意义。但目前 Transformer 模型在结晶过程的应用鲜有研究。Sitapure 等<sup>[50]</sup>基于 Transformer 开发了专用于间歇结晶过程的时间序列 Transformer (time-series transformer, TST),探究了模型参数、时间窗口长度和训练轮次对 TST 模型训练效果的影响。在葡萄糖间歇结晶过程建模中,TST 在保持与 LSTM 相当预测性能的同时,训练时间更短。通过进一步收集葡萄糖、蔗糖和乳糖结晶动力学参数并模拟得到 20 种结晶体系数据库,训练得到的 TST 预测性能优于 LSTM,并且在未参与训练的第 21 中结晶体系中

预测均方根误差仍低于  $1.5 \times 10^{-4}$ ,展现出优异的迁移学习能力<sup>[51]</sup>。尽管 Transformer 模型具有诸多优势,但实现其最佳性能通常需要大量训练数据和计算资源,而对于复杂结晶过程,数据获取成本往往非常昂贵<sup>[52-53]</sup>。

针对结晶数据有限的问题,数据增强通过施加物理合理的扰动与变换,在无须增加实验成本的前提下,为 ML 模型提供更具代表性的训练样本。对于 ATR-FTIR、ATR-UV/vis 或 Raman 光谱数据,可通过引入与仪器噪声特性一致的随机扰动、基线漂移或背景干扰,以增强模型对噪声及工况波动的鲁棒性<sup>[54]</sup>。对于原位成像数据,由于晶体在悬浮液中取向随机且空间分布无序,对图像进行旋转、翻转等操作不会改变其物理属性,因此常用于扩充训练样本<sup>[55]</sup>。除上述传统数据增强方法外,基于生成对抗网络或自编码器的深度生成模型能够学习光谱或晶体图像的分布特征,生成与原始样本统计一致的新样本,从而在低样本条件下扩充训练集并提升模型泛化性能,已受到广泛关注<sup>[54-56]</sup>。当可用结晶数据极为有限时,单纯依赖数据增强可能难以充分覆盖结晶过程的复杂动力学特征。为进一步缓解

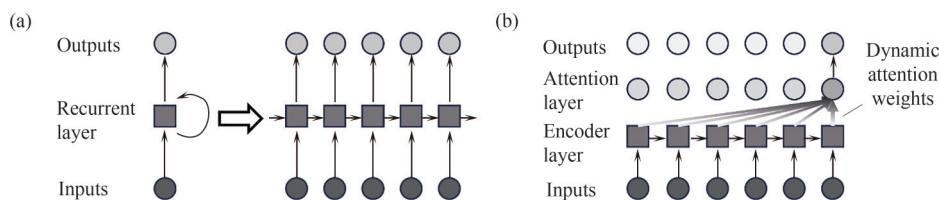


图 3 RNN (a) 和 Transformer 自注意力机制模型 (b) 的网络架构<sup>[49]</sup>

Fig.3 Network architectures of RNN (a) and the Transformer attention-based model (b)<sup>[49]</sup>

数据稀缺问题,迁移学习通过利用相似结晶体系或历史批次数据中的结晶动力学共性,对模型进行预训练并在目标体系上微调,从而在有限实验数据条件下提升模型预测精度和稳定性<sup>[57-58]</sup>。然而,其有效性依赖于源体系与目标体系在溶解度行为、晶型转变及形貌演化上的相似性,若迁移不当,可能引入系统性偏差,影响模型可靠性。综上,合理设计的数据增强与迁移学习策略,可在实验数据有限条件下增强ML模型对结晶过程非线性动力学的捕捉能力,为晶体PSD、晶型及形貌等CQAs的预测建模提供有力支持。

前文所述结晶过程预测建模研究大都是通过已知PBM生成模拟数据来训练模型,这在一定程度上掩盖了实验噪声、参数不确定性和模型结构误差对预测性能的真实影响。实际结晶过程建模仍需原位粒度测量技术获得实验数据。目前,粒度测量技术主要包括:激光衍射(laser diffraction, LD)、库尔特计数器(Coulter counter, CC)、FBRM和IA。LD和CC均是基于球形颗粒假设测量PSD,而FBRM和IA已在1.2节原位监测部分详细讨论过。目前基于深度学习的IA是主流的PSD原位测量技术<sup>[6]</sup>。在基于IA的结晶过程预测建模中,Mask R-CNN通常被用于处理图像数据以获得后续建模过程所需的数据集,之后结合径向基或前馈神经网络建立温度等输入与PSD输出之间的映射关系<sup>[59-61]</sup>。此外,也有研究直接使用图像分析软件完成图像数据的分析,并采用LSTM或ESN完成建模,但该方法对高晶体颗粒浓度下特定形状晶体颗粒的PSD数据提取能力有限<sup>[62-63]</sup>。因此,对于多晶型或高晶浆密度等复杂结晶体系,建议采用Mask R-CNN模型从图像数据中有效提取PSD数据,而对于单一晶型且形状恒定的结晶过程,选择使用图像分析软件处理图像数据可大大减小建模过程的复杂程度。

综上所述,时间序列预测模型尤其适用于结晶动力学机理不明的体系,在结晶数据充足条件下即可实现高精度预测。然而,已有研究多集中于提高ML模型的预测精度,对模型物理约束和泛化性能关注不足。时间序列预测模型的预测能力高度依赖训练数据对操作空间的覆盖程度。一旦结晶过程进入未见工况,模型输出往往缺乏物理约束,可能给出数值上平滑但物理上不可实现的预测结果。

## 2.2 数据驱动的动力学方程辨识

前述ML模型具有“黑盒”性质,可解释性较差,在结晶过程出现异常或事故时难以诊断原因,增加工业运行风险。针对这一问题,基于Schmidt等<sup>[64-66]</sup>研究开发的数据驱动的动力学方程辨识,借助自动函数搜索和稀疏回归方法,能够直接从数据中提取结晶动力学方程,显著提高模型的可解释性和泛化性能。数据驱动的动力学方程辨识主要包括符号回归(symbolic regression, SR)和非线性动力学的稀疏识别(sparse identification of nonlinear dynamics, SINDy)。SR通过查找所有可能函数和运算符组合,结合数据回归求解得到最优函数表达式,通常需要借助遗传算法实现。Lima等<sup>[67]</sup>比较了SR和ANN在硫酸钾冷却结晶过程预测建模中的表现,结果表明,SR与ANN预测性能相当,但SR能够得到与PBM结构一致的动力学方程,可用以解释结晶过程机理。在过饱和度明显高于训练集的三组模拟结晶数据上,SR预测性能明显优于ANN,展现出更强大的泛化性能。SINDy需要先根据先验知识建立候选函数字典以提高计算效率,再通过稀疏回归筛选出少数关键函数,最终得到更为简洁的动力学方程表达形式。Nyande等<sup>[68]</sup>采用SINDy成功识别了混合悬浮混合排料结晶器与间歇式搅拌釜中溶菌酶等温结晶和扑热息痛冷却结晶过程中的动力学方程,模型预测结果与实验数据一致性高且对噪声具有鲁棒性。

然而,庞大的函数搜索空间使得SR即使结合遗传算法仍然面临计算效率低下的问题,SINDy在缺乏足够先验知识的情况下,可能无法筛选得到正确的候选函数字典,辨识得到的动力学方程缺乏物理一致性<sup>[9,64]</sup>。因此,高效构建函数字典,即在保持字典足够表达能力的同时提高算法求解效率,对于数据驱动的动力学方程辨识在结晶过程预测建模中的应用至关重要。此外,为确保模型输出结晶动力学方程的可靠性,数据驱动的动力学方程辨识通常依赖于高质量、低噪声且覆盖典型动力学行为的数据集。在实际结晶过程中,成核瞬态和多时间尺度耦合行为使得满足该条件的数据获取难度较大,这限制了数据驱动的动力学方程辨识的工程推广价值。

## 2.3 混合模型

将数据驱动模型(data-driven model, DDM)与第一性原理模型(first-principle model, FPM)相结合

的混合模型引起研究人员广泛关注。FPM基于结晶动力学机理构建,在工况变化或超出实验数据范围时具有较强的外推能力,且对数据依赖程度较低。DDM具备较强的非线性逼近能力,能够有效补偿结晶机理模型中参数不确定或简化假设带来的预测误差。二者结合能够在保持机理一致性的同时,降低数据依赖并提高模型预测精度,为结晶过程提供一种可行的高效建模策略。Georgieva等<sup>[69]</sup>将ANN与PBM机理模型相结合用于蔗糖结晶过程中PSD的预测建模,发现混合模型的预测性能优于纯机理模型和纯ANN。混合模型常见结构包括一种并联结构和两种串联结构(图4),其中,从DDM到FPM串联混合模型在关键动力学参数缺失的结晶体系中表现更佳。在葡萄糖间歇结晶过程预测建模中,TST与FPM的串联混合比并联混合建模更能准确描述结晶过程中的PSD<sup>[10,70]</sup>。尽管混合模型能够兼顾物理一致性与非线性拟合能力,其结构复杂、训练与参数标定困难,且损失权重和误差尺度需合理设计,否则可能影响收敛性与整体可解释性。

与以上混合模型中DDM和FPM的简单结合不

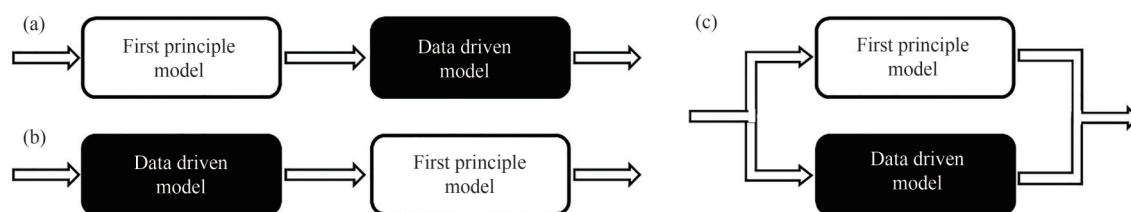


图4 三种基本混合模型示意图:(a) FPM→DDM串联结构;(b) DDM→FPM串联结构;(c) FPM与DDM并联结构<sup>[10]</sup>

Fig.4 Schematic diagrams of three basic hybrid models: (a) serial structure of FPM→DDM; (b) serial structure of DDM→FPM; (c) parallel structure of FPM and DDM<sup>[10]</sup>

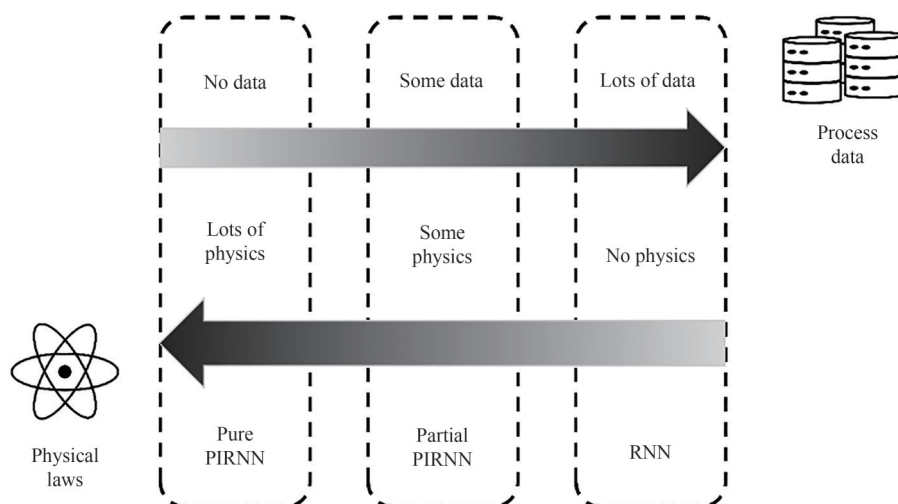


图5 集成物理定律和过程数据开发的PIRNN<sup>[72]</sup>

Fig.5 PIRNN developed by the integration of physical laws and process data<sup>[72]</sup>

同,物理信息神经网络(physics-informed neural network, PINN)通过将微分方程嵌入损失函数以确保预测结果符合物理规律,使得模型在小数据集上也能够解决偏微分方程的正逆问题<sup>[10,71]</sup>。对于数据获取成本高昂的结晶过程,加入先验物理规律的PINN能够有效减少模型训练对数据量的需求。如图5所示,Wu等<sup>[72-73]</sup>通过将PBM嵌入到RNN中开发了一种用于间歇结晶过程控制和优化的物理信息循环神经网络(physics-informed recurrent neural network, PIRNN),实验结果表明,使用数据量更少的PIRNN在预测精度和闭环控制方面与纯数据驱动模型RNN相当。然而,PINN在结晶过程预测建模中的应用仍面临一定挑战。引入物理约束损失项后,PINN的损失函数中同时包含数据项和多项物理约束项,需人为设定各项权重系数。不同物理约束的权重对模型训练结果高度敏感,从而增加了模型调参的不确定性。此外,对于复杂结晶体系,结晶动力学模型中不同子过程对应的速率尺度可能存在显著差异,所构建的微分方程在数值求解时往往表现出刚性问题,导致PINN的训练效率和预测精度显著降低<sup>[74]</sup>。尽管早已开发出能够高效解决刚

性问题的数值微分算法,但训练 PINN 本质上是一个大型的优化问题,无法与现有数值微分算法相结合。为克服该问题,通用微分方程(universal differential equation, UDE)被提出。UDE 通过保留先验知识的微分形式并使用神经网络表达未知部分,整体上仍然保持微分方程形式,因此能够充分利用已有高效数值微分求解器进行训练<sup>[75]</sup>。在硫酸钾冷却结晶过程建模中,UDE 通过与 SciPy 库中的 odeint 求解器结合,不仅无须定义过饱和项,而且在小数据集上比原有开发的 ESN 预测精度更高且泛化能力更强<sup>[62,76]</sup>。

以上述及的结晶领域中已有应用的模型均为结构固定的静态混合模型,其应用过程中无法根据监测到的新数据进行实时优化调整参数或结构。近年来已经提出了具有动态更新能力的混合建模方法,包括自适应和演化模型。其中,自适应模型通过在固定结构下实时更新参数来适应系统变化,而演化模型则进一步允许模型结构随数据不断修正与扩展<sup>[9]</sup>。对于结晶过程预测建模领域来说,自适应和演化模型的应用是一个仍未探索但极具潜力的研究方向。

表 2 总结了结晶过程预测建模中应用的主要 ML 方法及其适用条件和局限性。对于数据量充足而机理信息缺乏的体系,时间序列预测模型能够直接建立输入-输出映射,适用于粒度分布、晶体生长速率或晶浆密度等连续时间演化变量。当数据量有限但质量高,且希望获得可解释的动力学关系时,数据驱动的动力学方程辨识方法能够从数据中提取物理一致的动力学表达式,提高模型可解释性和泛化能力,但要求数据覆盖典型操作区间且噪声水平较低。对于机理信息部分可获取但数据量有限的情况,混合模型通过结合物理约束与数据驱动的非线性逼近能力,可在小数据条件下保持物理一致性并提升预测精度。结晶过程预测建模不应追求单一通用方法,而应根据数据量和机理信息可获取性匹配最适合的建模范式,从而兼顾预测精度、物理一致性和模型可解释性。现有结晶过程预测建模研究仍以特定方法在有限条件下的性能验证为主,对不同 ML 模型在数据规模、噪声水平及机理信息可获取性差异下的适用边界缺乏系统比较。未来亟需在统一框架下开展方法评估,并推动模型向工程可用性方向发展。

表 2 结晶过程预测建模中主要 ML 方法及其适用条件和局限性

Table 2 Major ML for predictive modeling of crystallization processes: applicability and limitations

方法类别	具体方法	核心原理	适用条件	局限性	文献
时间序列预测模型	RNN	通过保留隐藏状态捕捉短期动态依赖关系	时间分辨率高、序列长度较短;不依赖已知机理	长序列训练易梯度消失或爆炸;训练收敛慢;无法并行训练	[40-42]
	LSTM	门控机制增强长期依赖建模能力	数据量中等至较大;不依赖已知机理	参数量大;训练成本高;小样本敏感;无法并行训练	[46-48]
	GRU	结构简化的门控循环网络	数据量有限或中等;不依赖已知机理	长序列建模能力有限;无法并行训练	[48]
	ESN	固定储备池,仅训练输出层	数据量有限;不依赖已知机理	储备池参数依赖经验设置,缺乏统一选取准则;随机初始化导致性能波动;无法并行训练	[46-47]
Transformer	Mask	基于自注意力机制建模全局时间依赖	大规模、多变量时间序列数据;不依赖已知机理	对数据规模与计算资源要求高	[50-51]
	R-CNN	实例分割模型,可提取每个晶体像素级掩膜	原位晶体图像数据;不依赖已知机理	对晶浆密度和光学条件敏感;需高质量标注数据;仅提取特征,不预测序列	[59-63]
数据驱动的动力学方程辨识	SR	自动搜索显式动力学表达式	数据覆盖典型工况,噪声小;不依赖已知机理	搜索空间大;计算成本高;对噪声较敏感	[67]
	SINDy	基于稀疏回归筛选关键动力学项	数据质量较高;时间分辨率足够;需先验知识构建候选函数库	对候选函数库依赖较强;先验知识不足时可能导致模型偏差	[64, 68]
混合模型	基本混合模型	数据驱动模型补偿机理模型未知动力学	数据量中等,覆盖主要操作区间;机理模型已知但参数或局部动力学缺失	结构复杂,训练和参数标定困难;损失权重和误差尺度需合理设计,否则可能影响收敛性和整体可解释性	[69-70]
	PINN	将物理方程作为约束嵌入损失函数	数据量有限;需完整微分方程	刚性问题训练困难;模型性能对损失权重设置高度敏感	[73-74]
	UDE	保留微分结构,神经网络表示未知动力学项	数据量有限或中等;微分方程结构部分已知	训练与求解依赖数值求解器选择;计算实现复杂	[75-76]

### 3 机器学习在结晶过程控制中的应用

结晶过程控制通过实时监测或预测 CPPs 和 CQAs, 动态调整操作参数, 从而精确调控晶体 PSD、晶型及溶液过饱和度, 以达到高效稳定生产高质量晶体的目的。结晶过程控制策略可以分为无模型控制和基于模型控制。无模型控制通过简单结合 PAT 实时监测和 PI/PID 反馈控制即可实现, 不依赖精确的动力学模型, 易于工业放大。目前, 主流的无模型控制策略包括过饱和度控制 (supersaturation control, SSC) 和直接成核控制 (direct nucleation control, DNC)<sup>[77-78]</sup>。SSC 通过 ATR-FTIR、ATR-UV/vis 等液相原位监测手段实时获取溶液浓度信息, 再根据已有平衡溶解度和介稳区宽度数据调节体系温度或进料流量等, 将整个结晶过程控制在最佳目标过饱和度下。DNC 则通过 FBRM、PVM 等固相原位监测技术直接获取结晶产品的 CQAs, 并根据测得的 CLD、粒数或晶体形状等信息实时调控搅拌速率或结晶时间等 CPPs, 以获取所需平均粒度或晶型。由于 PAT 几乎可适用于各类结晶体系, 且 PI/PID 反馈控制无须针对特定体系进行复杂调整, 无模型控制在工业放大及复杂结晶过程中具有较高的便利性<sup>[8,77]</sup>。但无模型控制无法通过实时获取的固液数据有效预测产品质量, 导致控制存在一定的响应滞后<sup>[78-79]</sup>。此外, 在面对复杂非线性体系时, 由于 PI/PID 调控能力有限, 系统控制稳定性较差, 难以达到预设的最优轨迹<sup>[11]</sup>。

#### 3.1 基于模型控制

与无模型控制相比, 基于模型的控制策略加入

了动态预测数学模型, 能够更快地响应给定参数变化并实时更新最佳控制轨迹。在基于模型的控制策略中, 非线性模型预测控制 (nonlinear model predictive control, NMPC) 可以处理高度复杂的非线性体系, 展现出比普通控制策略更强的控制精度和稳健性<sup>[77]</sup>。NMPC 整体框架如图 6 所示。NMPC 的开发首先需构建非线性预测模型, 其预测的 CQAs 作为输入传递至优化器以求解事先设定的最优优化问题, 进而根据所得最优控制序列调整操作参数, 获得目标产物<sup>[81]</sup>。近年来, ANN 凭借优异的非线性逼近能力, 被广泛用于构建 NMPC 的核心预测模型<sup>[41,47,62,82-84]</sup>。然而, 构建 NMPC 不仅需要单独训练并验证一个具有高保真度的预测模型, 而且其最优控制轨迹的优化求解面临较高的计算负担, 限制了 NMPC 的实时响应能力。针对上述局限性, 神经网络逆模型控制 (neural network inverse model controller, NNIMC) 通过直接建立系统输出与控制输入之间的非线性映射关系, 无须预测模型和在线优化, 显著提升了控制策略的实时性<sup>[7]</sup>。Öner 等<sup>[85]</sup>开发了基于径向基函数的直接控制模型, 成功预测了八种不同条件下乙醇体系中布洛芬的冷却结晶过程。Sitapure 等<sup>[86]</sup>受 LSTM 在时序任务中的独特性能所启发提出了 LSTM 控制器, 该控制策略在施加 10%~15% 传感器噪声的葡萄糖间歇结晶过程中仍能保持稳健性。Lima 等<sup>[83,87]</sup>研究发现 NNIMC 所需计算成本和控制动作比 NMPC 更少, 并且比较了扑热息痛间歇结晶过程中基于 MLP、RNN、GRU 和 LSTM 所建立的四种 NNIMC, 结果表明基于 MLP 的 NNIMC 控制性能最为高效。然而, 由于结晶系统非线性和多参数耦合, 同一目标状态可能对应多种操作条件组

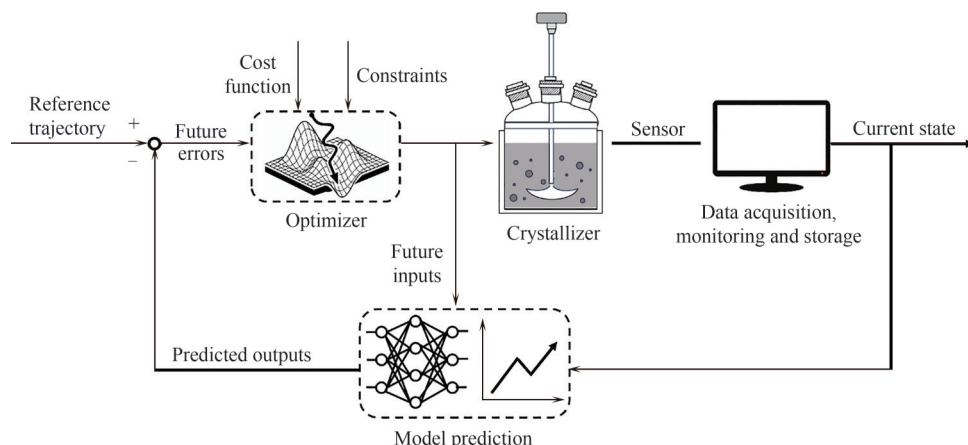


图 6 基于 ML 预测模型的 NMPC 框架<sup>[80]</sup>

Fig.6 NMPC framework based on the ML predictive model<sup>[80]</sup>

合,导致NNIMC逆映射不唯一,引起控制动作振荡。此外,NNIMC对模型误差和外部扰动较为敏感,当系统动力学发生漂移时,控制性能显著下降。

### 3.2 强化学习

强化学习(reinforcement learning, RL)通过与环境的试错交互来优化决策,具备高鲁棒性控制,能够有效应对模型不确定性和系统扰动,受到研究者广泛关注。RL通过环境对智能体在不同状态下所做动作进行评价,返回正反馈或负反馈的奖励信号,智能体据此不断调整自身决策策略,以最大化长期累积奖励(图7)。目前,RL在结晶过程控制方面的可行性已经在扑热息痛冷却结晶和氯化钠反溶剂结晶中得到证明<sup>[89-91]</sup>。除此之外,为增强结晶过程控制的精确性和稳定性并降低训练成本,RL与CNN或PINN结合建模、逆强化学习、多智能体强化学习等模型不断被提出<sup>[88,92-94]</sup>。Torraca等<sup>[11]</sup>研究表明带有软约束的课程学习训练方法可以增强RL对参数不确定性和测量噪声的鲁棒性,同时还比较了四种学习策略,其中,近端策略优化表现出最低的平均绝对百分比误差、违反概率和控制变异指数,被认为是最为可靠的算法。然而,RL中智能体以最大化长期累积奖励为目标的决策机制,导致其在动态调整过程中收敛速度较慢,难以有效平衡长期优化与短期响应。将RL与基于模型的校正相结合的混合建模策略,有望提高其在高精度预测与快速响应任务中的适应能力,但其实际有效性仍需进一步验证。

此外,针对高维复杂过程的控制任务,深度强化学习(deep reinforcement learning, DRL)成为RL的重要拓展,但其工业应用仍面临挑战。一方面,工业现场数据通常样本量有限且噪声干扰显著,DRL在策略学习过程中表现出较低的样本效率和较高的数据需求,这限制了训练收敛性与性能稳定

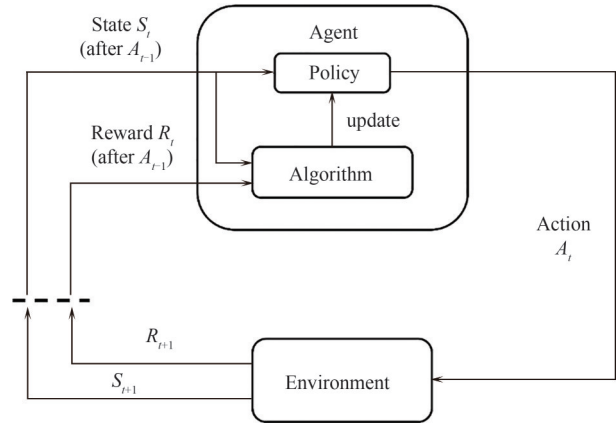


图7 RL框架<sup>[88]</sup>

Fig.7 RL framework<sup>[88]</sup>

性<sup>[95-96]</sup>。另一方面,DRL在策略学习阶段通常需要通过探索-利用机制进行优化,可能在执行阶段产生超出操作边界或违反工艺约束的动作,对设备安全和产品质量构成潜在风险<sup>[97-98]</sup>。针对上述问题,可采用离线强化学习利用历史操作数据训练控制策略,或采用基于模型的方法借助高保真仿真环境生成模拟数据以优化策略,从而提高样本利用率并降低在线探索风险。同时,可在策略设计中引入操作约束或安全惩罚机制,保证执行阶段的安全性<sup>[98-99]</sup>。上述方法在有限数据条件下能够实现控制策略的高效训练和安全执行,为DRL在工业结晶过程中的实际应用提供可行路径。

表3总结了结晶过程控制中主要ML方法及其优势和局限性。相比传统无模型控制,NMPC通过核心非线性预测模型和优化器实现操作参数实时优化,可提高控制精度。得益于预测模型切换的灵活性,NMPC几乎可适用于大部分结晶体系。对于控制目标相对单一、参数维度较低且对实时响应要求较高的结晶体系,NNIMC通过直接建立系统输出与操作输入的非线性映射,无须预测模型和在线优化,可显著提升控制实时性。对于机理不确定性

表3 结晶过程控制中主要ML方法及其优势和局限性

Table 3 Major ML for crystallization process control: advantages and limitations

控制方法	核心原理	主要优势	局限性	文献
NMPC	构建非线性预测模型,通过优化器求解最优控制序列	可处理非线性体系,控制精度高	需训练高保真预测模型;在线优化计算负担较大	[37, 54, 74]
NNIMC	直接学习系统输出到控制输入的逆映射关系	无须在线优化,控制实时性强	逆映射可能不唯一;对模型误差和扰动敏感	[75-77]
RL	通过与结晶过程环境交互,基于奖励机制学习最优控制策略	可处理模型不确定性和扰动,具有较强的鲁棒性控制	收敛速度较慢;长期优化和短期响应难以平衡	[11]
DRL	RL结合深度神经网络,实现高维状态下控制策略优化	可处理高维复杂结晶体系	需要大量训练数据;可能产生超出操作边界动作	[99]

强、过程扰动频繁,且状态维度和操作变量较多、难以建立精确模型的结晶体系,RL/DRL方法可通过与过程环境的交互学习获得具有较强鲁棒性的控制策略,其中DRL更适用于高维复杂状态空间。ML方法为结晶过程提供了从非线性预测到动态优化的有效工具,不同方法在控制鲁棒性、实时响应和计算负担之间存在权衡,其选择应结合体系复杂度和工业应用条件。同时,未来研究可关注提升结晶过程ML控制策略在扰动、约束和噪声条件下的鲁棒性与工业适用性,以推动智能控制方法向实际工程应用转化。

## 4 结论与展望

结晶作为化工、制药及功能材料制备中的关键环节,对晶体性质、产品质量及生产效率具有决定性影响。然而,在预测复杂体系时,由于过程复杂且机理尚不完全明确,传统机理模型仍存在局限。相比之下,数据驱动的ML通过对多维数据的特征提取和关联建模,能够更准确模拟结晶过程并稳健调控关键参数,无须深入探究过程机理。当前,ML在结晶过程监测、预测建模和控制优化等方面均取得了积极进展,对提高生产效率与产品质量、降低能耗与运行成本、深化结晶机理理解发挥了重要作用。未来,为推动ML在复杂、多变的工业场景中进一步应用,仍面临若干挑战与发展需求。

(1)数据可用性。ML模型的性能高度依赖于大量且高质量的数据。但结晶过程数据的获取成本高昂,且现有公开数据主要来源于学术研究,缺乏具有代表性的工业数据,限制了模型的实际应用。此外,结晶过程受多因素耦合影响,体系复杂,进一步增加了高质量数据获取难度。对于这一难题,可通过调整模型构建方法以适应小样本数据集。非线性主成分分析、数据增强和特征提取等数据预处理方法,结合迁移学习和主动学习等ML算法或混合建模策略是在数据有限情况下构建预测模型的有效手段。

(2)图像分析模型适用性。基于Mask R-CNN的IA在多维信息同步监测方面展现出巨大潜力,但有效检测小尺寸晶体、精准分割重叠晶体和处理复杂背景的能力仍有待加强。未来可通过加强特征提取能力、改进空间对齐精度、优化特征融合等,提高模型在复杂结晶体系中的检测精度和鲁棒性。

针对图像质量差、噪声高及成像范围受限等问题,新型成像设备的研发与数据增强技术的应用有望有效改善图像特征质量,从而提高模型晶体识别与分割能力。

(3)混合模型的不确定性量化。结合DDM与FPM的混合建模策略有效融合了两类模型的优势,兼顾预测精度、泛化性能和可解释性,并降低了对数据的依赖性,被认为是一种极具潜力的建模方法。同时,在复杂且敏感的结晶体系中,混合建模的不确定性量化对于确保模型的可靠应用至关重要。通过将贝叶斯推断和Monte Carlo方法集成到混合模型中,可对模型预测的不确定性进行系统评估,从而提高模型预测的可信度,为结晶过程优化和决策提供可靠支持。

(4)推动自适应和演化模型构建。结晶过程具有强非线性和时变特征,操作条件的波动使静态模型难以长期保持预测精度与控制鲁棒性。自适应和演化模型具备从新数据中学习以不断进行参数和结构更新的能力,可确保复杂操作条件下结晶过程预测和控制的稳定性,利于结晶过程的长期稳定运行与优化控制。

(5)强化学习的安全性。RL通常需要充分探索状态-动作空间以获得最优控制策略。但在实际工业结晶过程中,极端操作条件的尝试可能带来潜在的安全风险。因此,将RL与数学规划相结合,通过引入约束条件以限制策略空间,是一种有效提高RL安全性的途径。此外,基于历史数据训练的离线RL开发能够避免直接与环境交互,在确保模型性能的同时进一步提高RL的安全性,有助于其在工业场景中的安全部署与应用。

## 参考文献

- [1] Lu J, Rohani S. Polymorphism and crystallization of active pharmaceutical ingredients (APIs) [J]. *Current Medicinal Chemistry*, 2009, **16**(7): 884–905.
- [2] Chen J, Sarma B, Evans J M B, et al. Pharmaceutical crystallization[J]. *Crystal Growth & Design*, 2011, **11**(4): 887–895.
- [3] Kandaswamy A, Schwaminger S P. Machine learning methods to improve crystallization through the prediction of solute-solvent interactions[J]. *Crystals*, 2024, **14**(6): 501.
- [4] Ulrich J, Froberg P. Problems, potentials and future of industrial crystallization[J]. *Frontiers of Chemical Science and Engineering*, 2013, **7**(1): 1–8.
- [5] Xiouras C, Cameli F, Quilló G L, et al. Applications of artificial intelligence and machine learning algorithms to crystallization[J]. *Chemical Reviews*, 2022, **122**(15): 13006–13042.
- [6] Lu M J, Rao S L, Yue H, et al. Recent advances in the application

- of machine learning to crystal behavior and crystallization process control[J]. *Crystal Growth & Design*, 2024, **24**(12): 5374–5396.
- [7] Lima F A R D, de Moraes M G F, Barreto A G, et al. Applications of machine learning for modeling and advanced control of crystallization processes: developments and perspectives[J]. *Digital Chemical Engineering*, 2025, **14**: 100208.
- [8] Gao Y, Zhang T, Ma Y M, et al. Application of PAT-based feedback control approaches in pharmaceutical crystallization[J]. *Crystals*, 2021, **11**(3): 221.
- [9] Schweidtmann A M, Zhang D D, Von Stosch M. A review and perspective on hybrid modeling methodologies[J]. *Digital Chemical Engineering*, 2024, **10**: 100136.
- [10] Esposito F, Di Caprio U, Buzzi S, et al. Hybrid modelling approaches in process intensification: a thorough review[J]. *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification*, 2025, **217**: 110496.
- [11] Torraca J R, Capron B D O, Secchi A R. A robust deep reinforcement learning approach for the control of crystallization processes[J]. *Computers & Chemical Engineering*, 2025, **199**: 109114.
- [12] Su Q L, Ganesh S, Moreno M, et al. A perspective on quality-by-control (QbC) in pharmaceutical continuous manufacturing[J]. *Computers & Chemical Engineering*, 2019, **125**: 216–231.
- [13] Zhang F K, Du K, Guo L Y, et al. Progress, problems, and potential of technology for measuring solution concentration in crystallization processes[J]. *Measurement*, 2022, **187**: 110328.
- [14] Jong C Y, Tristan G, Felix L J J, et al. Systematic assessment of calibration strategies in spectroscopic analysis: a case study of paracetamol crystallization[J]. *Organic Process Research & Development*, 2025, **29**(2): 503–520.
- [15] Griffin D J, Grover M A, Kawajiri Y, et al. Robust multicomponent IR-to-concentration model regression[J]. *Chemical Engineering Science*, 2014, **116**: 77–90.
- [16] Saleemi A N, Rielly C D, Nagy Z K. Monitoring of the combined cooling and antisolvent crystallisation of mixtures of aminobenzoic acid isomers using ATR-UV/Vis spectroscopy and FBRM[J]. *Chemical Engineering Science*, 2012, **77**: 122–129.
- [17] Agimelen O S, Hamilton P, Haley I, et al. Estimation of particle size distribution and aspect ratio of non-spherical particles from chord length distribution[J]. *Chemical Engineering Science*, 2015, **123**: 629–640.
- [18] Li M Z, Wilkinson D. Determination of non-spherical particle size distribution from chord length measurements (Part 1): Theoretical analysis[J]. *Chemical Engineering Science*, 2005, **60**(12): 3251–3265.
- [19] Szilágyi B, Nagy Z K. Aspect ratio distribution and chord length distribution driven modeling of crystallization of two-dimensional crystals for real-time model-based applications[J]. *Crystal Growth & Design*, 2018, **18**(9): 5311–5321.
- [20] Irizarry R, Chen A T, Crawford R, et al. Data-driven model and model paradigm to predict 1D and 2D particle size distribution from measured chord-length distribution[J]. *Chemical Engineering Science*, 2017, **164**: 202–218.
- [21] Neuendorf L, Höving S, Bennemann L, et al. Detecting crystals in suspensions: convolutional neural networks vs. gravity-based approach for size distribution detection[J]. *Chemie Ingenieur Technik*, 2023, **95**(7): 1146–1153.
- [22] He K M, Gkioxari G, Dollar P, et al. Mask R-CNN[J]. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 2020, **42**(2): 386–397.
- [23] Zong S L, Zhou G Z, Li M, et al. Deep learning-based on-line image analysis for continuous industrial crystallization processes[J]. *Particuology*, 2023, **74**: 173–183.
- [24] Gao Z G, Wu Y Y, Bao Y, et al. Image analysis for in-line measurement of multidimensional size, shape, and polymorphic transformation of l-glutamic acid using deep learning-based image segmentation and classification[J]. *Crystal Growth & Design*, 2018, **18**(8): 4275–4281.
- [25] Mangin D, Puel F, Veessler S. Polymorphism in processes of crystallization in solution: a practical review[J]. *Organic Process Research & Development*, 2009, **13**(6): 1241–1253.
- [26] Pindelska E, Sokal A, Kolodziejcki W. Pharmaceutical cocrystals, salts and polymorphs: advanced characterization techniques[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2017, **117**: 111–146.
- [27] Févotte G. In situ Raman spectroscopy for in-line control of pharmaceutical crystallization and solids elaboration processes: a review[J]. *Chemical Engineering Research and Design*, 2007, **85**(7): 906–920.
- [28] Braun D E, Maas S G, Zencirci N, et al. Simultaneous quantitative analysis of ternary mixtures of d-mannitol polymorphs by FT-Raman spectroscopy and multivariate calibration models[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2010, **385**(1/2): 29–36.
- [29] Barmplexis P, Karagianni A, Nikolakakis I, et al. Artificial neural networks (ANNs) and partial least squares (PLS) regression in the quantitative analysis of cocrystal formulations by Raman and ATR-FTIR spectroscopy[J]. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2018, **158**: 214–224.
- [30] Salami H, McDonald M A, Bommaris A S, et al. *In situ* imaging combined with deep learning for crystallization process monitoring: application to cephalixin production[J]. *Organic Process Research & Development*, 2021, **25**(7): 1670–1679.
- [31] Yao T, Liu J, Wan X X, et al. Deep-learning based *in situ* image monitoring crystal polymorph and size distribution: modeling and validation[J]. *AIChE Journal*, 2024, **70**(2): e18279.
- [32] Jiao T Z, Guo C P, Feng X Y, et al. A comprehensive survey on deep learning multi-modal fusion: methods, technologies and applications[J]. *Computers, Materials & Continua*, 2024, **80**(1).
- [33] Tang Q, Liang J, Zhu F Q. A comparative review on multi-modal sensors fusion based on deep learning[J]. *Signal Processing*, 2023, **213**: 109165.
- [34] Strelet E, Castillo I, Peng Y, et al. Data fusion: integrating heterogeneous information sources in the chemical processing industry[J]. *Journal of Chemometrics*, 2025, **39**(11): e70075.
- [35] Ali H, Safdar R, Liu J F, et al. Hybrid fusion paradigm in advanced process monitoring: a panoramic review and future perspectives[J]. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 2025, **64**(47): 22465–22514.
- [36] Woinaroschy A, Isopescu R, Filipescu L. Crystallization process optimization using artificial neural networks[J]. *Chemical Engineering & Technology*, 1994, **17**(4): 269–272.
- [37] Vasanth Kumar K, Martins P, Rocha F. Modelling of the batch sucrose crystallization kinetics using artificial neural networks: comparison with conventional regression analysis[J]. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 2008, **47**(14): 4917–4923.

- [38] Ma S Y, Li C, Gao J, et al. Artificial neural network prediction of metastable zone widths in reactive crystallization of lithium carbonate[J]. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 2020, **59**(16): 7765–7776.
- [39] Ma Y M, Li W, Yang H Y, et al. Digital design of cooling crystallization processes using a machine learning-based strategy [J]. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 2024, **63**(46): 20236–20251.
- [40] Zheng Y Z, Wang X N, Wu Z. Machine learning modeling and predictive control of the batch crystallization process[J]. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 2022, **61**(16): 5578–5592.
- [41] Zheng Y Z, Zhao T Y, Wang X N, et al. Online learning-based predictive control of crystallization processes under batch-to-batch parametric drift[J]. *AIChE Journal*, 2022, **68**(11): e17815.
- [42] 郝建华. 基于深度学习的时间序列预测算法研究[D]. 济南: 山东师范大学, 2024.
- Hao J H. Research on time series forecasting algorithms based on deep learning[D]. Jinan: Shandong Normal University, 2024.
- [43] Wu Z, Christofides P D, Wu W L, et al. A tutorial review of machine learning-based model predictive control methods[J]. *Reviews in Chemical Engineering*, 2025, **41**(4): 359–400.
- [44] Zhu Y Q, Zhang C, Zhang R D, et al. Design of model fusion learning method based on deep bidirectional GRU neural network in fault diagnosis of industrial processes[J]. *Chemical Engineering Science*, 2025, **302**: 120884.
- [45] Boskabadi M R, Murugaiah M, Nielsen T R, et al. Virtual sensor for sustainable large-scale process monitoring[J]. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 2025, **64**(7): 3902–3917.
- [46] Lima F A R D, de Miranda G F M, de Moraes M G F, et al. A recurrent neural networks-based approach for modeling and control of a crystallization process[J]. *Computer Aided Chemical Engineering*, 2022, **51**: 1423–1428.
- [47] Lima F A R D, de Moraes M G F, Secchi A R, et al. Development of a recurrent neural networks-based NMPC for controlling the concentration of a crystallization process[J]. *Digital Chemical Engineering*, 2022, **5**: 100052.
- [48] An N, Kwon H, Cho H, et al. Data-driven modeling for magma density in the continuous crystallization process[J]. *Computer Aided Chemical Engineering*, 2022, **49**: 1813–1818.
- [49] Lim B, Zohren S. Time-series forecasting with deep learning: a survey[J]. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 2021, **379** (2194): 20200209.
- [50] Sitapure N, Kwon J S I. Exploring the potential of time-series transformers for process modeling and control in chemical systems: an inevitable paradigm shift [J]. *Chemical Engineering Research and Design*, 2023, **194**: 461–477.
- [51] Sitapure N, Kwon J S I. CrystalGPT: enhancing system-to-system transferability in crystallization prediction and control using time-series-transformers[J]. *Computers & Chemical Engineering*, 2023, **177**: 108339.
- [52] Cabral T O, Bagheri A, Pourkargar D B. Learning-based model reduction and predictive control of an ammonia synthesis process [J]. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 2024, **63**(23): 10325–10342.
- [53] Lin T Y, Wang Y X, Liu X Y, et al. A survey of transformers[J]. *AI Open*, 2022, **3**: 111–132.
- [54] Flanagan A R, Dalal D, Glavin F G. Exploring generative artificial intelligence and data augmentation techniques for spectroscopy analysis[J]. *Chemical Reviews*, 2025, **125**(13): 6130–6155.
- [55] Li M Y, Yao T, Liu J, et al. Deep learning-based in situ micrograph synthesis and augmentation for crystallization process image analysis[J]. *Mathematics*, 2024, **12**(22): 3448.
- [56] Zeng W. Image data augmentation techniques based on deep learning: a survey[J]. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 2024, **21**(6): 6190–6224.
- [57] Arce Munoz S, Pershing J, Hedengren J D. Physics-informed transfer learning for process control applications[J]. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 2024, **63**(49): 21432–21443.
- [58] Zhao S Y, Yang H Y, Kareck T L, et al. Data-driven fault detection and diagnosis in industrial process systems: a systematic review and perspective[J]. *Reliability Engineering & System Safety*, 2025: 112159.
- [59] Gan C Y, Wang L Y, Xiao S K, et al. Feedback control of crystal size distribution for cooling batch crystallization using deep learning-based image analysis[J]. *Crystals*, 2022, **12**(5): 570.
- [60] Wang L Y, Zhu Y L, Gan C Y. Predictive control of particle size distribution of crystallization process using deep learning based image analysis[J]. *AIChE Journal*, 2022, **68**(11): e17817.
- [61] Wang L Y, Zhu Y L. Neural-network-based nonlinear model predictive control of multiscale crystallization process[J]. *Processes*, 2022, **10**(11): 2374.
- [62] de Moraes M G F, Lima F A R D, Lage P L D C, et al. Modeling and predictive control of cooling crystallization of potassium sulfate by dynamic image analysis: exploring phenomenological and machine learning approaches[J]. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 2023, **62**(24): 9515–9532.
- [63] Vrbani I, Bolf N, Sacher J B. Data-driven prediction of crystal size metrics using LSTM networks and *in situ* microscopy in seeded cooling crystallization[J]. *Processes*, 2025, **13**(6): 1860.
- [64] 吴毓强. 数据驱动的物理动力学方程辨识方法与应用研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2025.
- Wu Y Q. Research on Data-driven identification of dynamical equations in physics: methods and applications[D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2025.
- [65] Schmidt M, Lipson H. Distilling free-form natural laws from experimental data[J]. *Science*, 2009, **324**(5923): 81–85.
- [66] Brunton S L, Proctor J L, Kutz J N. Discovering governing equations from data by sparse identification of nonlinear dynamical systems[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2016, **113**(15): 3932–3937.
- [67] Lima F A R D, de Moraes M G F, Rebello C M, et al. Interpretable and uncertainty-aware machine learning for trustworthy prediction in batch crystallization[J]. *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification*, 2025, **215**: 110350.
- [68] Nyande B W, Nagy Z K, Lakerveld R. Data-driven identification of crystallization kinetics[J]. *AIChE Journal*, 2024, **70**(5): e18333.
- [69] Georgieva P, Meireles M J, de Azevedo S F. Knowledge-based hybrid modelling of a batch crystallisation when accounting for nucleation, growth and agglomeration phenomena[J]. *Chemical Engineering Science*, 2003, **58**(16): 3699–3713.
- [70] Sitapure N, Kwon J S I. Introducing hybrid modeling with time-series-transformers: a comparative study of series and parallel

- approach in batch crystallization[J]. Industrial & Engineering Chemistry Research, 2023, **62**(49): 21278–21291.
- [71] Raissi M, Perdikaris P, Karniadakis G E. Physics-informed neural networks: a deep learning framework for solving forward and inverse problems involving nonlinear partial differential equations[J]. Journal of Computational Physics, 2019, **378**: 686–707.
- [72] Wu G Q, Yion W T G, Dang K L N Q, et al. Physics-informed machine learning for MPC: application to a batch crystallization process[J]. Chemical Engineering Research and Design, 2023, **192**: 556–569.
- [73] Wu G Q, Wu Z. Machine learning-based MPC of batch crystallization process using physics-informed RNNs[J]. IFAC-PapersOnLine, 2023, **56**(2): 2846–2851.
- [74] Wang S F, Teng Y J, Perdikaris P. Understanding and mitigating gradient pathologies in physics-informed neural networks[J]. SIAM Journal on Scientific Computing, 2021, **43**(5): A3055–A3081.
- [75] Rackauckas C, Ma Y B, Martensen J, et al. Universal differential equations for scientific machine learning[J]. arXiv preprint arXiv: 2001.04385, 2020.
- [76] Lima F A R D, Rebello C M, Costa E A, et al. Improved modeling of crystallization processes by universal differential equations[J]. Chemical Engineering Research and Design, 2023, **200**: 538–549.
- [77] Ma Y M, Wu S G, Macaringue E G J, et al. Recent progress in continuous crystallization of pharmaceutical products: precise preparation and control[J]. Organic Process Research & Development, 2020, **24**(10): 1785–1801.
- [78] Budimir Sacher J, Bolf N, Sejdin M. Batch cooling crystallization of a model system using direct nucleation control and high-performance *in situ* microscopy[J]. Crystals, 2024, **14**(12): 1079.
- [79] Nagy Z K, Braatz R D. Advances and new directions in crystallization control[J]. Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering, 2012, **3**(1): 55–75.
- [80] Chowdhury I J, Yusoff S H, Gunawan T S, et al. Analysis of model predictive control-based energy management system performance to enhance energy transmission[J]. Energies, 2024, **17**(11): 2595.
- [81] Orehek J, Teslić D, Likozar B. Continuous crystallization processes in pharmaceutical manufacturing: a review[J]. Organic Process Research & Development, 2021, **25**(1): 16–42.
- [82] Zheng Y Z, Wu Z. Predictive control of batch crystallization process using machine learning[J]. IFAC-PapersOnLine, 2022, **55**(7): 798–803.
- [83] Lima F A R D, de Moraes M G F, Grover M A, et al. Neural network inverse model controllers for paracetamol unseeded batch cooling crystallization[J]. Industrial & Engineering Chemistry Research, 2024, **63**(45): 19613–19627.
- [84] Wang L Y, Zhu Y L, Gan C Y. Nonlinear model predictive control of crystal size in batch cooling crystallization processes[J]. Journal of Process Control, 2023, **128**: 103020.
- [85] Öner M, Montes F C C, Ståhlberg T, et al. Comprehensive evaluation of a data driven control strategy: experimental application to a pharmaceutical crystallization process[J]. Chemical Engineering Research and Design, 2020, **163**: 248–261.
- [86] Sitapure N, Kwon J S I. Machine learning meets process control: unveiling the potential of LSTMc[J]. AIChE Journal, 2024, **70**(7): e18356.
- [87] Lima F A R D, de Moraes M G F, Grover M A, et al. Controlling paracetamol unseeded batch crystallization with NMPC and inverse model[J]. IFAC-PapersOnLine, 2024, **58**(14): 31–36.
- [88] Faria R R, Capron B D O, Secchi A R, et al. A data-driven tracking control framework using physics-informed neural networks and deep reinforcement learning for dynamical systems[J]. Engineering Applications of Artificial Intelligence, 2024, **127**: 107256.
- [89] Manee V, Baratti R, Romagnoli J A. Optimal strategies to control particle size and variance in antisolvent crystallization operations using deep RL[J]. Chemical Engineering Transactions, 2021, **86**: 943–948.
- [90] Benyahia B, Anandan P D, Rielly C. Control of batch and continuous crystallization processes using reinforcement learning [M]//Computer Aided Chemical Engineering. Amsterdam: Elsevier, 2021, **50**: 1371–1376.
- [91] Benyahia B, Anandan P D, Rielly C. Robust model-based reinforcement learning control of a batch crystallization process [C]//2021 9th International Conference on Systems and Control (ICSC). IEEE, 2021: 89–94.
- [92] Manee V, Baratti R, Romagnoli J A. Learning to navigate a crystallization model with deep reinforcement learning[J]. Chemical Engineering Research and Design, 2022, **178**: 111–123.
- [93] Anandan P D, Rielly C D, Benyahia B. Optimal control policies of a crystallization process using inverse reinforcement learning[M]//Computer Aided Chemical Engineering. Amsterdam: Elsevier, 2022, **51**: 1093–1098.
- [94] Meng Q B, Anandan P D, Rielly C D, et al. Multi-agent reinforcement learning and RL-based adaptive PID control of crystallization processes[M]//Computer Aided Chemical Engineering. Amsterdam: Elsevier, 2023, **52**: 1667–1672.
- [95] Nievas N, Pages-Bernaus A, Bonada F, et al. Reinforcement learning for autonomous process control in industry 4.0: advantages and challenges[J]. Applied Artificial Intelligence, 2024, **38**(1): 2383101.
- [96] Dogru O, Xie J Y, Prakash O, et al. Reinforcement learning in process industries: review and perspective[J]. IEEE/CAA Journal of Automatica Sinica, 2024, **11**(2): 283–300.
- [97] Alginahi Y M, Sabri O, Said W. Reinforcement learning for industrial automation: a comprehensive review of adaptive control and decision-making in smart factories[J]. Machines, 2025, **13**(12): 1140.
- [98] Devarakonda V S, Sun W, Tang X, et al. Recent advances in reinforcement learning for chemical process control[J]. Processes, 2025, **13**(6): 1791.
- [99] Park J, Jung H, Kim J W, et al. Reinforcement learning for process control: review and benchmark problems[J]. International Journal of Control, Automation and Systems, 2025, **23**(1): 1–40.