



Research

Smart Process Manufacturing: Deep Integration of AI and Process Manufacturing—Perspective

配方产品的智能流程制造

James Litster^a, Ian David L. Bogle^{b,*}^a Department of Chemical and Biological Engineering, University of Sheffield, Sheffield S10 2TN, UK^b Centre for Process Systems Engineering, Department of Chemical Engineering, University College London, London WC1E 6BT, UK

ARTICLE INFO

Article history:

Received 1 November 2018

Revised 25 January 2019

Accepted 12 February 2019

Available online 7 November 2019

关键词

智能制造

配方产品

药品

建模

供应链集成

不确定性

摘要

文中概述了配方产品智能制造的挑战，这些产品通常是多组分、结构化和多相的。这些挑战主要存在于食品、制药、农用和专用化学品、能源储存和含能材料以及消费品行业，并且由快速变化的客户需求以及在某些情况下严格的监管框架所推动。本文论述了智能制造方面的进展，即数字化及使用含有预测模型和求解算法的大型数据集。虽然已经取得了一些进展，但仍然迫切需要对现实问题进行更多基于模型的工具演示，以证明其优势并突出系统性缺陷。

© 2019 THE AUTHORS. Published by Elsevier LTD on behalf of Chinese Academy of Engineering and Higher Education Press Limited Company This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. 引言

1.1. 本行业及其产品的特点

食品、药品、农用和专用化学品、能源储存和含能材料以及消费品等配方产品行业是英国制造业中规模最大、最具活力的行业，每年为英国经济带来超过1680亿英镑的销售和出口。仅英国食品行业就雇佣了380多万名员工[1]，英国制药行业在英国制造业中也占有很大的份额，雇佣了大约73 000名员工[2]。在欧洲5070亿欧元的化学品贸易（不包括药品）中，13.6%（680亿欧元）是消费化学品贸易额[3]。另外还有2580亿欧元是制药行业贸易额[4]，所以化工和制药行业是英国和欧盟经济的主要部分。这种工业构成是发达经济体的特征，我

们可以预期，为了应对日益增长的需求，这些产品的产量将在发展的经济体中不断增长。

与大宗化学品相比，配方产品通常含有多种成分。它们是结构化的、多相的产品（即颗粒剂、片剂、乳剂和悬浮液），它们的性能特征，即关键质量参数（critical quality attribute, CQA）既取决于化学成分，也取决于产品结构。例如，药物片剂的控释外形设计使这些产品具有复杂的性能。该产品的结构使明显不相容的CQA能够实现，如一种水分散性除草剂颗粒，其强度足以在处理过程中抵抗磨损和灰尘形成，但在农场中与水混合时会“瞬间”达到稳定的分散状态。在处理、运输和储存过程中，物理和化学稳定性之间的张力，以及交付过程中的“不稳定性”（如分散、溶解、反应等）是配方产

* Corresponding author.

E-mail address: d.bogle@ucl.ac.uk (I.D.L. Bogle).

品的共同特征。为了满足日益严苛的性能标准，产品在本质上变得更加复杂，常常与交付设备一起被设计和销售，如咖啡包和浓缩咖啡机（图1）[5]。

配方产品制造也可以与工业工程中更传统的产品相比较。由复合材料制成的飞机机翼非常复杂，具有许多长度尺度上的重要结构。一家制造厂每年可能生产几十个机翼，它们的寿命是几十年。洗涤剂颗粒也是一种复杂的结构。一家制造厂每天生产数十亿粒，使用寿命从几秒到几分钟不等。因此，配方产品在设计和制造中需要结合过程工程和产品工程中最复杂的工具（图2）。

1.2. 智能流程制造

智能制造是指在产品的生产过程中，利用数据、模型、算法和计算机控制来优化整个供应链的目标。智能制造是包括美国、中国和欧盟在内的大多数主要经济体的优先发展方向。智能流程制造就是将这种方法应用于过程制造[6,7]。它也经常被称为工业4.0。即时数据和大规模的连接系统很重要，但是为了充分利用数据，必须有模型和算法。

智能制造革命被认为有三个阶段：①工厂和企业集成及全厂优化工作；②智能制造的开发；③颠覆性商业

模式的创建。

Bogle提出了智能流程制造的挑战[6]。这些都是为以下需求特别制定的：①灵活性和不确定性；②响应性和敏捷性；③稳定性和安全性；④销售分子、结构性产品或功能；⑤建模和数学。

在许多生产配方产品的流程部门尤其需要智能制造的能力。消费品需要对顾客的需求做出积极反应（就像食品工业一样），因此它们的生产必须迅速调整以适应产品和数量的变化，而这些变化很大程度上取决于消费者需求的变化。历史上，由于医疗保健需求具有规律，因此制药业不得不降低响应速度，但医疗保健供应商面临许多压力，药品采购预算通常由国家机构提供，因此要求提高效率、减少库存。未来，随着个性化医疗的前景变得更加现实，将需要为特定的患者或患者群体（通常是小群体）提供更加有求必应的制造。制药行业也希望更快地将新产品推向市场，以使它们具有竞争优势，并在生产疫情/流行病疫苗方面迅速做出反应。可能还会有一个更多变的监管环境，对不断改变的产品质量要求以及更严格的生产操作监管做出更快的反应。

本文针对配方产品的智能流程制造所面临的挑战，依次围绕上述5个方面展开论述。我们首先概述了研究界的现状和一些新的发展。

2. 现状

在化工和石油行业，已经出现大量的工厂、企业整合和全厂优化，但是对于配方产品，这种趋势似乎不那么明显。对更快响应能力的需求推动技术战略向更好的供应链优化发展。然而，工厂控制和优化更具挑战性[8]，因为产品（通常是固相）更复杂，且由于产品种类繁多，单元操作的特点不太明显。

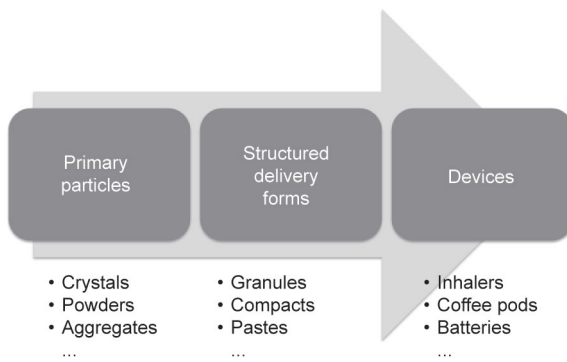


图1. 提高配方产品的复杂程度。

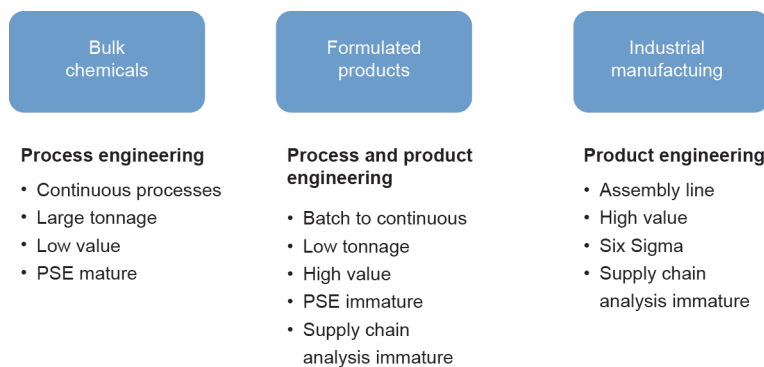


图2. 生产配方产品——过程工程和产品工程之间的联系。PSE为过程系统工程（process system engineering）。

在对基于消费者需求的更紧密集成供应链的需求推动下，流程工业正在经历一场拥抱智能制造的重大变革。配方产品尤其如此。

2017年，Maier [9]向英国政府提交了一份报告，提出了“一系列使英国能够全面迎接下一次工业革命的建议”。他特别提出“采用最先进的数字仿真工具”“从‘制造和测试’转向更具预测性的数字框架的产品范式”，以及实现这些目标所需的新基础设施和技能。他强调了高效和具有响应性的集成制造能力的必要性。

Maier强调了在制药行业引入数字化的一些障碍，即监管环境；数字设计和数学流程模型方面技能的缺乏；数字技术技能的缺乏；做出改变所需的资本、发展和监管成本。

引入颠覆性的技术，如由高质量模型辅助的集成、持续的端到端制造，可以支持制药企业的外包业务[10]。新的和现有的生产设施的数字技术使得制药企业效率提高了30%~35%。智能包装使具有适应性的供应链模型得以投入使用，可以减少45%~55%的交货时间。

将基于模型的过程系统工程（process systems engineering, PSE）方法论和工具应用于制药工业的数字化机会包括：加速新制造流程的扩展、设计和建模；通过自动化和预测过程控制提高生产效率；智能包装和优化供应链；新型诊断、患者监测和建模。

对于新药，需要既能供应临床需求，又能供应商业需求的灵活生产设施（例如，在同一工厂内，按比例增减生产速度）。

工业4.0和智能制造范式采用了人工智能、机器学习和大数据方法，尽管这些领域的研究相对较新。Ning和You [11]最近提出了一种利用机器学习进行数据驱动的随机鲁棒优化的新方法。已经发表了许多介绍流程系统优化的数据驱动方法的著作[12-15]。Jordan和Mitchell [16]展示了机器学习更普遍的趋势和前景。

智能制造的最后一个要素是颠覆性商业模式的发展。从历史的角度来看，制药行业已经从发现驱动型的公司转向了非专利药和消费品的制造商，公司和制造商都在努力寻找新的畅销药物。个性化医疗的出现对商业模式和监管模式的许多方面都提出了挑战，出现了针对小群体患者的小批量药物，而这些药物没有经过对大群体的安全性和有效性测试。

许多这些障碍和机会也与更广泛的配方产品有关。例如，农用化学品行业也在发生变化，环境和安全方面的限制更加严格，对生物学的了解也更加深入，从而使

产品的用量和交付更具针对性。这种转变可能带来对接近消费者需求的小型本地制造业的需要。发展中国家有不同的需求：生物需求不同，环境挑战严峻，经济压力使之必须削减成本、减少浪费。

在下面的小节中，我们将讨论Bogle [6]概述的智能流程制造的5个方面。我们讨论配方产品行业变化的驱动因素，使用PSE等技术的检验进展，并重点关注潜在的挑战和机会。

3. “谁知道呢？”——灵活性和不确定性

3.1. 变革的驱动力

虽然化学工业主要生产化学原料，这些原料是建筑、运输、航空航天、能源和其他关键工业中产品制造的基础，但许多配方产品几乎都是生产出来后直接投入使用的，尤其是消费品和药品。顾客的需求一定会推动消费品的生产。制药行业目前受即时需求的驱动较少，但个性化医疗可能会在未来改变这种情况。

全球市场比以往任何时候都更加紧密地联系在一起；然而，不同的行政辖区有不同的监管规定。这要求制造商要么确保其产品符合其服务的所有市场的法规，要么能够调整其制造过程，使其制造达到适当的标准。当然，这也意味着，如果监管发生任何变化，制造商必须迅速做出反应。同样，能够对消费者的质量顾虑和需求变化做出迅速和有效的反应也越来越重要。

在新药和制剂的开发和注册过程中，制造药物剂型的第一、第二和第三阶段临床试验需要非常少量的材料。然后将这个制剂扩展到开发和生产规模，并且必须经常在世界各地的不同生产地点进行转移和验证。在此过程中维护产品的CQA是一个真正的挑战。虽然化学相对容易标度，但结构（从纳米到毫米的长度尺度）用传统的化学工程方法不好标度。能够在开发过程按比例伸缩是至关重要的。

对新药品而言，上市速度也至关重要，一旦它们失去专利，其价值就会大幅下降。如果在开发和扩大生产过程中因出现问题而推迟6个月，可能会损失数百万英镑的收入[9]。

为了延长药品的专利寿命，可以引进新的剂型（即释、控释等）。生产设备兼容不同的剂型，或具有不同性能特征的剂型，这种灵活性是非常必要的。

未来的一个重要需求是个性化药物的前景。特定情况下的个体和小群体患者的基因和代谢信息的爆炸性增

长，正在使为小群体患者甚至个人量身定制药物成为可能。显然，在这一努力中存在着非常大的挑战。制造费用只是一小部分，更重要的是确保一种尚未进行大规模试验的药物的安全性和有效性的费用。这将对新药物监管框架的重大挑战，尽管相关技术正在开发中，但仍需要具有及时生产和交付能力的技术。

3.2. 智能制造的进展与挑战

制药工业在产品和工艺设计的创新方面有特别严格的限制[17]。监管限制使灵活的制造业受到了限制，除非是在严格限制的操作窗口内。这些窗口已经被努力定义并扩展了，但仍然保留监管许可[18]。为了获得更一般化和更稳定的操作条件，确定最合适的操作条件集，在更全面的实验设计方面已经取得了进展[19]。可重新配置的制造能力为更灵活的制造提供了空间，尽管其中很大一部分受到人工操作更改范围的限制。最后，在专业领域已经出现了从批量操作到连续操作的转变，这提高了效率，一定程度上增强了灵活性，尽管存在转换周期的限制。

需求、原材料供应和监管条件的变化都导致了生产计划的不确定性，从而带来了相当大的挑战。针对这一问题的系统工程方法已经得到了很好的研究。可以在参考文献[15,20-22]中找到一些最新的成果，这些成果证明了这些方法的强大功能和适用范围。

在口服剂型的医药产品中，有一个主要的趋势即连续制造。在许多情况下，这使得在时间上向外扩展成为可能，而不是在容量上向上扩展，从而克服上述向上扩展的问题。开发批次可以在运行设备几分钟到几小时的情况下生产。全尺寸生产可以通过使用相同的设备连续运行数十至数百小时实现。这种方法是可行的，因为所需的生产能力很小，一般只有几十至几百千克。这种奢侈情况在其他形式的产品工业部门是不存在的，在那些部门，全尺寸生产每天需要几百千克到好几吨的产量[23,24]。

4. “我现在就想要！”——响应能力和敏捷性

4.1. 变革驱动力

与预测未来市场的不确定性相一致的是，商家一旦了解到变化，就需要对变化做出快速反应。消费品的需求变化非常快，因为它们是由质量、时尚，当然还有价格驱动的。食品行业通过跟踪客户的偏好来预测常客的期望和需

求的变化。尤其是连锁超市，他们保留着大量的客户信息数据集，从而挖掘这些数据集来检测变化和变化速度，以便他们可以调整采购和分销策略以响应需求。消费品必须对顾客的需求做出响应，而且要能够在没有重大监管限制的情况下做到这一点。较富裕国家的需求已经越来越大，并且随着发展中国家经济的增长，我们可以预期会有更大的需求。

4.2. 智能制造的进步和挑战

过去解决这种情况的一种方法是与产品零部件的替代供应商建立全球供应链，以确保无论当地情况如何都能生产产品。有限的扩展是将制造业的所有方面进行外包来管控风险，尽管这意味着完全依赖第三方。

许多行业已经转向即时制造。这种制造方式在零件制造行业（如计算机和汽车）中很常见。有些配方产品只是混合物，这时这种制造方式就具有应用价值。但是，当产品具有复杂的制造要求时，即时制造将很难实现。

在开发针对高价值小批量产品行业[25-28]和以消费者为中心的产品[29]的供应链优化方法方面，已有大量研究。这些技术具有改善供应链响应能力的巨大潜力。Maier [9]概述了一些必要的支撑技术：智能工厂设备、传感器网络、高吞吐量测试、虚拟现实仿真和建模工具、无线连接、人工智能等。其中一些技术已经成熟，而其他一些则需要进一步的开发和测试。但是，集成这些技术以实现产品交付仍然需要通过大量的仿真和中试规模测试来进一步开发，然后才能应用并实现其全部收益。

5. “你能保证吗？”——稳定性和安全性

5.1. 变革驱动力

质量及可靠的交付方式是推动变革的主要动力。药品和食品在处理 and 存储期间必须在物理、化学和生物学方面保持稳定。稳定性和保质期是至关重要的因素。这方面产生问题的后果可能是灾难性的，最坏的情况下可能导致客户/患者患病或死亡。由于稳定性问题而造成的产品召回对任何公司都会造成极大损害。尽管问题的后果不会那么严重，许多消费品仍依赖较高的稳定性和较长的保存期限。例如，粉状产品的结块和乳化液体产品的分离都会使这些产品失去价值。

产品稳定性的破坏会持续很长时间（从几天到几个月到几年不等），并且通常与材料特性分布的尾部有关。也就是说，最大的单个缺陷可能导致紧凑型件的脆性破坏，

或者单个成核位置可能使得无定形药品产生结晶。这些影响使得通过在产品制造和发布期间进行的简单测量来预测稳定性变得十分困难。产品质量和稳定性的预测模型的逼真度的提升将使得它们在整个供应链的集成监视和控制中得到应用。

预测产品质量的点或平均值仍然很普遍。度量和模型必须能够适应不同的分布，以确保单个单元内以及批次或连续生产线中产品的质量始终如一。长期以来，建模方法已经能够使用总体平衡方法来满足产品分布。但是，当与大规模模型集成时，它们需要更复杂的解决方案技术，并且将需要更多数据以确保准确性。然后，我们将能够使用这些模型来预测动态性能，并将它们纳入整个供应链的优化中，以确保在受到干扰后依然能够可靠地交付高质量的产品。

对这种响应能力的需求正在增加。消费者希望即使在重大健康恐慌和消费品短缺期间商家也能及时交付高质量的产品，而这些都可能受到外包制造和途经国际运输故障点的影响。

5.2. 智能制造的进步与挑战

如今，先进的控制和稳健的调度在这些行业（参见文献[30]）都是司空见惯的。然而，这两个层面之间却很少有联系。在监管不那么严格的消费品行业，这种联系往往很紧密。VanVactor [31]探讨了医疗系统对危机的响应，这是一个日益关注的问题（见文献[32,33]）。供应链优化可以带来真正的好处。

在制药行业，产品在发布前进行测试是一项基本的法规要求。传统方法是对产品进行逐批抽样测试。基于连续过程分析技术（process analytical technology, PAT）的测量，现代连续处理正朝着实时发布迈进。这提高了稳健性，因为更大的样本，甚至所有的药片都可以被检测。对于实时发布来说，高质量的在线测量技术、稳健的测量和产品模型都是必需的[8]。

6. “你想要什么？”——销售分子、结构化产品或功能

6.1. 变革驱动力

尽管化学工业（在很大程度上是制药工业）正在销售分子，但消费品产业的一个重要特征是产品功能要求模糊并且取决于客户。其中某些要求（如手感、味道和保质期）可以直接或间接与特定的可测量特性（如溶解度、密度、

蒸气压和不透明度）关联。但是许多要求要么无法测量，要么由可测量和不可测量特性的组合决定；或者在某些情况下，是主观的并且依赖于消费者的选择和看法。随着社会经济的发展，消费者的要求也越来越高。

6.2. 智能制造的进步与挑战

我们需要产品模型和过程模型才能将功能与产品结构和化学性质联系起来（图3）。虽然制造过程模型的开发仍然是重点研究领域，但对产品模型的研究却更少。在某些情况下，这些模型可以是定量的，并且可以在对配制产品物理原理的深刻理解的基础上构建，例如损耗和破裂，分散和溶解或胶体悬浮液稳定性的模型[5]。在其他情况下，模型必须是模糊的或定性的，尤其是围绕消费者反应或需求建立的模型。

理想情况下，需要一种逆向工程方法，首先是对所需功能（性能特征、CQA）进行明确说明，然后再进行产品结构、过程和配方选择。通常，很难明确说明所需的功能，尤其是在与消费者的感知有关时。

即时生产消费品不仅需要产品、过程和供应链模型，还需要满足客户需求模型。客户需求模型将由经济学和心理学决定，并且需要将经济学和心理学更紧密融合起来才能从智能制造中获益。

7. “请帮助！”——推动因素——建模和数学

与大宗化学品相比，为配方产品开发过程设计和产品设计模型更具挑战性。对于大宗化学品来说，分子模型通常可用来预测可靠的体热力学性质（溶解度）和动力学性质（黏度），这些可以用于建立良好的工艺设计模型。在配方产品中，功能性（性能特征）取决于许多中间长度尺度的结构，从单个颗粒的纳米尺度粗糙度到微米和毫米尺度的特性（如分散相的大小分布和形状分布、孔径大小和形状分布以及连接性），并在所有这些尺度上覆盖组件分布。因此，很少有针对配方产品的先验设计模型。

流程和产品模型的其他挑战包括以下三个方面。

(1) 模型需要对产品属性的完整分布进行建模，因为产品失效通常与分布的尾部相关，而不与点值（均值）相关，例如，导致紧凑型件脆性失效的最大缺陷，单个成核位点会导致无定形产物产生结晶，或者仅存在一种片剂，其活性成分的剂量过高。

(2) 制定过程的流程和处理困难，需要将材料转移建模并作为单位操作本身来对待，虽然隔离很常见，而混合

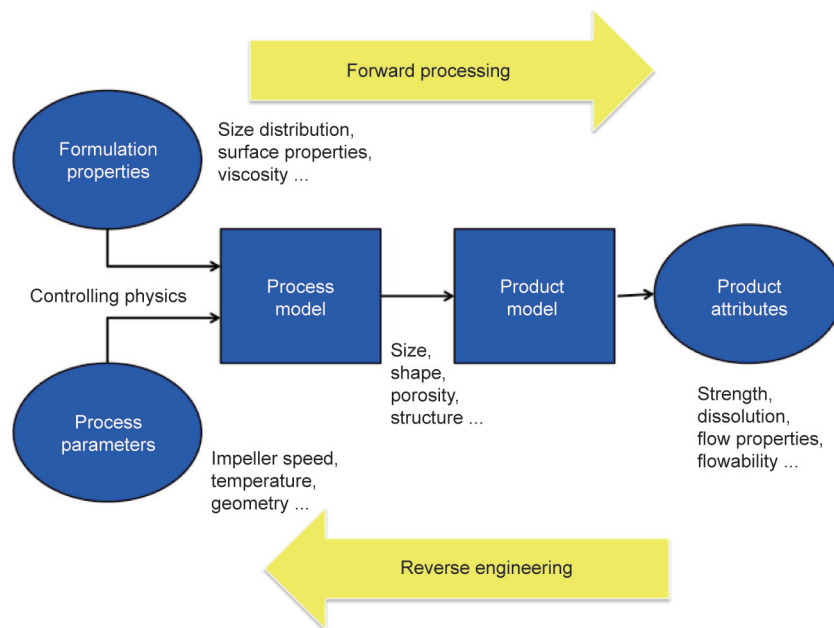


图3. 配方产品的逆向工程，过程模型和产品模型都很重要。

却很困难。成分、应力和温度的空间变化不太可能被忽略。集总参数模型不够充分。

(3) 产品周转率高。新产品和工艺设计通常必须使用很少量的材料进行测试，但是设计在很大程度上取决于配方材料的性能。在流程开发过程中，我们经常缺乏数据，这与大数据挑战相反。

Kayrak-Talay和Litster [34]提出了用于配制产品的宏观过程模型的两个建模层次(图4)。第一层次，当缺乏或几乎没有机械信息时，需要统计实验设计，其中要涵盖所有规模的实验。在对控制机制有一定定量了解的情况下，模型是建立在较少的实验基础上，使用无量纲群进行放大。最后，最好建立覆盖所有物理现象的完全预测数学模型，这样验证模型和估计参数所需的实验次数很少，而且通常具有良好的特征。

预测模型需要能够跟踪属性分布的演变。因此，在产品是离散的情况下，尽管通常使用诸如蒙特卡罗(Monte Carlo)模拟的其他方法，但它们通常会在总量平衡模型框架中显示。这些模型可以耦合到连续相[有限元模型(finite element model, FEM)和计算流体动力学(computational fluid dynamic, CFD)]或颗粒尺度模拟的连续介质模型。

如果该过程涉及处理和交付单颗粒过程(如结晶、研磨)，则可以很好地建立预测模型。对于构建结构化产品的过程(如制粒、压实)，过去15年一直使用2级模型。

但是，目前鲁棒预测模型正在被关注[35,36]。现在没有可以说“我们什么都不知道，但是我们可以改变参数”的过程。但是，许多工业实践都依赖基于统计实验设计的数据驱动(第1级)模型。

这些模型框架和预测模型现在可以在强大的商业软件包中使用，如gFormulate(英国Process Systems Enterprise Ltd.)和ASPEN(美国Aspen Technology, Inc.)。从实验的统计设计过渡到配方驱动的配方产品和工艺设计(model-driven design of formulated product and process, MoDD FoPP)的时机已经成熟[37,38]。在这种范例中，开发过程中进行的实验旨在为设计模型提供必要的输入并提供模型验证。随着过程的扩大，模型将用于建立设计和操作空间，目标实验将用于过程和模型验证。在MoDD FoPP中，模型驱动实验设计，而不是相反。

通常，这些模型并不是先验的完全预测性模型。获取关键参数和验证模型的工作流程是关键。重要的是要知道：①独立测量哪些参数；②如何从文献中获取；③从颗粒或分子尺度的仿真中进行估计；④猜测(估计)或⑤从过程实验中进行拟合。目前，这些决策通常是启发式的，并且严重依赖于建模专家/从业者，就像过去工业中这些过程的操作严重依赖于专业操作员一样。用于MoDD FoPP工作流的强大通用框架仍然需要。

用于支持模型预测控制和整个工厂的实时优化的操作模型将更加简单，并且最好从捕获关键物理的设计模

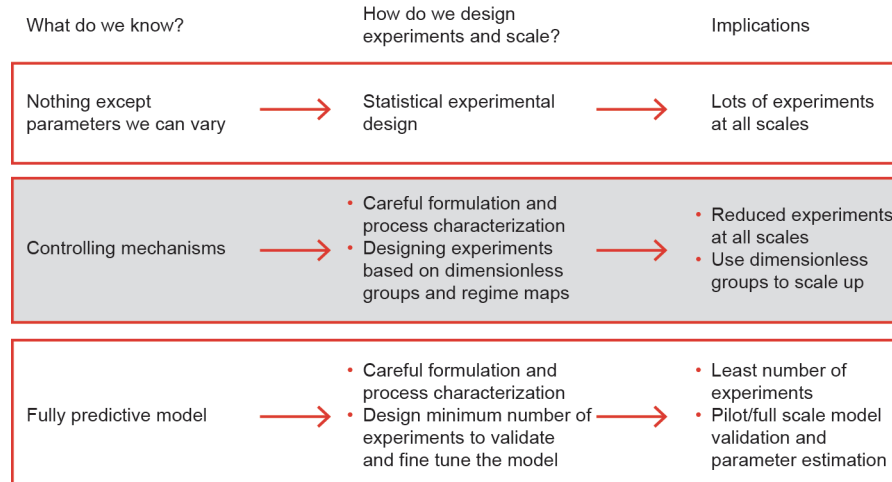


图4. 配制产品工艺的设计和规模的复杂程度。

型中精简。许多设计模型是高度非线性的，异常事件的风险比流体处理高得多。虽然PSE社区开发的大宗化学品处理（石油和天然气）的方法可能是可迁移的，但在实际加工厂测试和验证这些方法的尝试很少[39]。基于模型的控制策略和风险分析可能需要新的方法[8]。

支持自适应供应链的模型也是一个主要挑战，因为它们必须对适当的精度需求进行权衡，以在复杂的供应链动态下反映质量和安全的稳健操作，从而产生可计算的问题。传统上，供应链模型基于关乎规模和性能的非常粗略的假设，通常仅基于批处理操作的固定时间跨度。质量度量的灵活性要求模型能够适应自适应时序和运行条件。需要使用适当的解决方案技术将动态模型全面纳入供应链模型中（有关综述请参见参考文献[40]）。

8. 结论

基于石油和化学领域的进展，用于配方产品的智能过程制造的概念、方法和工具已经取得了许多研究进展。配方产品部门的不同之处在于，产品更复杂；供应链需要更具响应性，因为它们更加接近消费者，而产品数量往往更小，会产生更大的单位成本。我们认为，在大量采用之前，确实需要更多地使用成熟的基于模型的工具来证明概念。

要做到这一点，还必须在产品模型、更完善的消费者需求模型，以及所有这些都与基于模型的设计、控制和优化的整合方面取得进展，以推动行业文化变革。配方产品的制造商非常注重消费者，因此敏锐地意识到优化供应链的必要性。然而，在这个阶段，他们对智能制造

实现这些需求的能力表示怀疑。当然，制药、疫苗、肥皂和化肥行业及其客户之间存在差异；尽管如此，所有这些都将受益于一体化和数字化，使他们能够更好地响应客户，从而及时生产出可靠的高质量产品。

Compliance with ethics guidelines

James Litster and Ian David L Bogle declare that they have no conflict of interest or financial conflicts to disclose. Funding was not received for this study.

References

- [1] Igd.com [Internet]. Watford: The Institute of Grocery Distribution and IGD Services; c2004–2019 [cited 2019 June 13]. Available from: <http://www.igd.com/About-us/Media/Key-industry-facts/>.
- [2] Abpi.org [Internet]. London: The Association of the British Pharmaceutical Industry; c2019 [cited 2019 June 13]. Available from: www.abpi.org.uk.
- [3] Cefic.org [Internet]. Brussels: The European Chemical Industry Council; [cited 2019 June 13]. Available from: www.cefic.org.
- [4] Efpia.eu [Internet]. Brussels: The European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations; c2019 [cited 2019 June 13]. Available from: www.efpia.eu.
- [5] Litster J. Design and processing of particulate products. Cambridge: Cambridge University Press; 2016.
- [6] Bogle IDL. A perspective on smart process manufacturing research challenges for process systems engineers. *Engineering* 2017;3(2):161–5.
- [7] Davis J, Edgar T, Porter J, Bernaden J, Sarli M. Smart manufacturing, manufacturing intelligence and demand-dynamic performance. *Comput Chem Eng* 2012;47:145–56.
- [8] Su Q, Moreno M, Giridhar A, Reklaitis GV, Nagy ZK. A systematic framework for process control design and risk analysis in continuous pharmaceutical solid dosage manufacturing. *J Pharm Innov* 2017;12:327–46.
- [9] Maier J. Made smarter, review 2017 [Internet]. London: Department for Business, Energy & Industrial Strategy; 2017 [cited 2019 June 13]. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/655570/20171027_MadeSmarter_FINAL_DIGITAL.pdf.
- [10] Lee SL, O'Connor TF, Yang X, Cruz CN, Chatterjee S, Madurawe RD, et al. Modernizing pharmaceutical manufacturing: from batch to continuous production. *J Pharm Innov* 2015;10(3):191–9.
- [11] Ning C, You F. Data-driven stochastic robust optimization: general computational framework and algorithm leveraging machine learning

- for optimization under uncertainty in the big data era. *Comput Chem Eng* 2018;111:115–33.
- [12] Shang C, You F. Robust optimization in high-dimensional space with support vector clustering. In: *Proceedings of the 10th IFAC International Symposium on Advanced Control of Chemical Processes*; 2018 July 25–27. Shenyang, China. Laxenburg: International Federation of Automatic Control; 2018.
- [13] Zhao L, Ning C, You F. Operational optimization of industrial steam systems under uncertainty using data-driven adaptive robust optimization. *AIChE J* 2019;65(7):e16500.
- [14] Zhao S, You F. Resilient supply chain design and operations with decision-dependent uncertainty using a data-driven robust optimization approach. *AIChE J* 2019;65(3):1006–21.
- [15] Peng X, Root TW, Maravelias CT. Optimization-based process synthesis under seasonal and daily variability: application to concentrating solar power. *AIChE J* 2019;65(7):e16458.
- [16] Jordan MI, Mitchell TM. Machine learning: trends, perspectives, and prospects. *Science* 2015;349(6245):255–60.
- [17] Lim SY, Suh M. Product and process innovation in the development cycle of biopharmaceuticals. *J Pharm Innov* 2015;10(2):156–65.
- [18] Boushaba R, Baldascini H, Gerontas S, Titchener-Hooker NJ, Bracewell DG. Demonstration of the use of windows of operation to visualize the effects of fouling on the performance of a chromatographic step. *Biotechnol Prog* 2011;27(4):1009–17.
- [19] Quaglio M, Fraga E, Galvanin F. Model-based design of experiments in the presence of structural model uncertainty: an extended information matrix approach. *Chem Eng Res Des* 2018;136:129–43.
- [20] Gao J, Ning C, You F. Data-driven distributionally robust optimization of shale gas supply chains under uncertainty. *AIChE J* 2019;65(3):947–63.
- [21] Avraamidou S, Pistikopoulos EN. Multi-parametric global optimization approach for tri-level mixed-integer linear optimization problems. *J Glob Optim* 2019;74(3):443–65.
- [22] Ning C, You F. Adaptive robust optimization with minimax regret criterion: multiobjective optimization framework and computational algorithm for planning and scheduling under uncertainty. *Comput Chem Eng* 2018;108:425–47.
- [23] Baxendale IR, Braatz RD, Hodnett BK, Jensen KF, Johnson MD, Sharratt P, et al. Achieving continuous manufacturing: technologies and approaches for synthesis, workup, and isolation of drug substance. May 20–21, 2014 Continuous Manufacturing Symposium. *J Pharm Sci* 2015;104(3):781–91.
- [24] Byrns S, Futran M, Thomas H, Jayjock E, Maron N, Meyer RF, et al. Achieving continuous manufacturing for final dosage formation: challenges and how to meet them. May 20–21, 2014 Continuous Manufacturing Symposium. *J Pharm Sci* 2015;104(3):792–802.
- [25] Sousa RT, Liu S, Papageorgiou LG, Shah NS. Global supply chain planning for pharmaceuticals. *Chem Eng Res Des* 2011;89(11):2396–409.
- [26] Sousa RT, Shah N, Papageorgiou LG. Supply chains of high-value low-volume products. In: Pistikopoulos EN, Georgiadis MC, Dua V, Papageorgiou LG, editors. *Process systems engineering: volume 4: supply chain optimization*. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2008. p. 1–27.
- [27] Papageorgiou LG. Supply chain optimisation for the process industries: advances and opportunities. *Comput Chem Eng* 2009;33(12):1931–8.
- [28] Srai JS, Badman C, Krumme M, Futran M, Johnston C. Future supply chains enabled by continuous processing—opportunities and challenges. May 20–21, 2014 Continuous Manufacturing Symposium. *J Pharm Sci* 2015;104(3):840–9.
- [29] Bogers M, Hadar R, Bilberg A. Additive manufacturing for consumer-centric business models: implications for supply chains in consumer goods manufacturing. *Technol Forecast Soc Change* 2016;102:225–39.
- [30] Gong J, You F. Resilient design and operations of process systems: nonlinear adaptive robust optimization model and algorithm for resilience analysis and enhancement. *Comp Chem Eng* 2018;116:231–52.
- [31] VanVactor JD. Strategic health care logistics planning in emergency management. *Disaster Prev Manage Int J* 2012;21(3):299–309.
- [32] Yuan X. China's vaccine production scare. *Lancet* 2018;392(10145):371.
- [33] Ventola CL. The drug shortage crisis in the United States: causes, impact, and management strategies. *PT* 2011;36(11):740–9.
- [34] Kayrak-Talay D, Litster JD. A priori performance prediction in pharmaceutical wet granulation: testing the applicability of the nucleation regime map to a formulation with a broad size distribution and dry binder addition. *Int J Pharm* 2011;418(2):254–64.
- [35] Gavi E, Reynolds GK. System model of a tablet manufacturing process. *Comput Chem Eng* 2014;71:130–40.
- [36] Barrasso D, El Hagrasy A, Litster JD, Ramachandran R. Multi-dimensional population balance model development and validation for a twin screw granulation process. *Powder Technol* 2015;270(Pt B):612–21.
- [37] Conte E, Gani R, Ng KM. Design of formulated products: a systematic methodology. *AIChE J* 2011;57(9):2431–49.
- [38] Kayrak-Talay DK, Dale S, Wassgren C, Litster J. Quality by design for wet granulation in pharmaceutical processing: assessing models for a priori design and scaling. *Powder Technol* 2013;240:7–18.
- [39] Singh R, Sen M, Ierapetritou M, Ramachandran R. Integrated moving horizon-based dynamic real-time optimization and hybrid MPC-PID control of a direct compaction continuous tablet manufacturing process. *J Pharm Innov* 2015;10(3):233–53.
- [40] Sarimveis H, Patrinos P, Tarantilis CD, Kiranoudis CT. Dynamic modeling and control of supply chain systems: a review. *Comput Oper Res* 2008;35(11):3530–61.