

连续生产该何去何从？

制药公司的专家团队一直热衷于研究连续生产：这项技术的哪些方面已经成熟？又有哪些方面还存在问题呢？——制药行业正在面临着生产模式的转变，连续生产已逐渐成为未来生产的新模式。由 Vertex 制药公司连续生产的复方药 Orkambi 自 2015 年首次获批以来，经历了许多阶段。距离连续生产取得成功还为时尚早。

文 / Anke Geipel-Kern

PROCESS-Tip

* 更多信息请登录：
pharm.vogel.com.cn
* 反馈编码：210920

石油、天然气、化工——在这些行业中，连续生产已应用了数十年之久，生产力也得到了空前释放。在原材料价格上涨和亚洲市场竞争激烈的大环境下，产量和效率决定着企业是否能够生存下

去。因此，即使是它们看似不起眼的小幅增长也尤为重要。相比之下，制药行业长期以来面临的问题是产量相对较低，但利润却很高。

制药行业一直在是否使用连续生产这个问题上犹豫不决。技术尚不成熟、存在监管障碍、缺乏验证过程以及无法像批次生产那样确保产品的可追溯性，这些

都是需要考虑的问题。

制药行业的发展趋势正在逐渐发生转变，在生产经济性的推动下，制药行业将不得不采用更加经济的生产方式进行药品生产。根据 Pro Generika 行业协会的说法，2015 年全球使用的药物中，仿制药占比 77%，并呈逐年上升之势。这是因为与原研药相比，仿制药的价格更低。但这是在降

——本文作者系本刊德文版杂志副主编。



在固体制剂药物的生产中，传统的批次生产仍然盛行

图片来源：I-Viewfinder

低头部药企利润的前提下出现的，因为他们已无法再提高药价。

此时，连续生产的优势便得到了充分体现。格拉特 (Glatt) 公司的核心技术商务拓展部专家 Andreas Gottschalk 解释说道：“以投入更少的材料换取更快的研发工艺流程，是 Glatt 目前能够做到的。这意味着制药企业可以真正地做到节省成本，尤其是在活性药物成分 (API) 紧缺的早期阶段。”

德国 Boehringer-Ingelheim 公司固体剂型药物的后期研发负责人 Martin Maus 强调：“借助于 1 : 1 迁移，可以更快、更高效地将药品原料转移到启动站点。”这一优势在该公司位于英格海姆和比伯拉赫工厂的连续生产设备上得到了体现。新的工艺流程所配备的设备更小也更紧凑，从而节省了生产介质，例如，用于制备溶液的空气储罐，每单位生产面积的产量会增加。

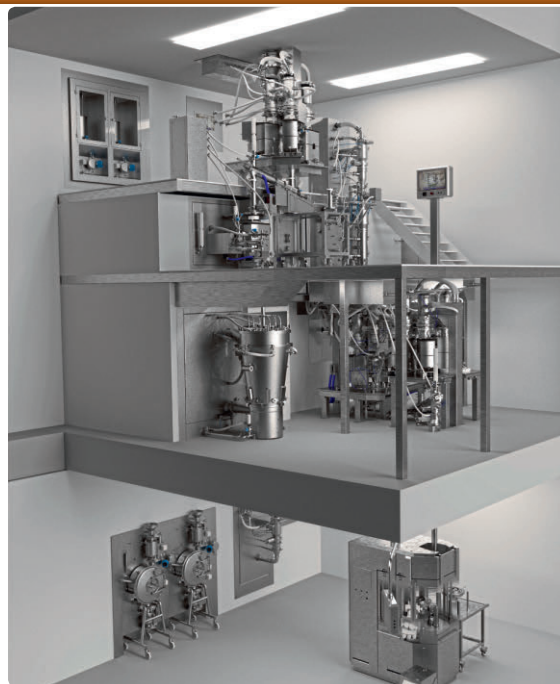
踏平障碍

无论是干法制粒、湿法制粒还是直接压片，都可在连续生产设备和系统中得到应用。但多年以来，制药机械设备制造商 Gea、Glatt、Bohle 和 Bosch 仍处于起步阶段。2015 年，Vertex 公司旗下的复方药品 Orkambi 获得了美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准，成为了第一个使用连续湿法制粒生产的药物。自此，制药行业发现 FDA 并没有墨守成规，而是在推广新技术。在这一成功案例的鼓舞下，越来越多的制药公司开始走出“舒适圈”。2017 年，LLY 公司的 Verzenio 获得了 FDA 批准。这是使用连续直接压片生产的第二种药物。

技术在于推动，而并非达成目的

早在 2016 年，用于治疗 HIV 的药物 Prezista 便获得了美国审批部门的批准。制造商 Janssen Pharmaceutica 公司是第一家将批次生产转换为连续直接压片生产的公司。Janssen Pharmaceutica 旗下的 Advanced Technology 有限公司的副总裁 Mauricio Futran 曾经宣布过一项战略决策：在 8 年内实现连续生产。截至目前，该公司已建有两个完备的连续生产系统车间，其中一个位于安特卫普附近的比尔斯。

“一段时间以来，大家一直在位于英格海姆的工厂致力于研究连续生产，以务实的态度求索，而没有进行大肆宣传。” Martin Maus 强调，“连续生产对于 Boehringer-Ingelheim 公司而言，并非出于达成不间断工作的目的在进行，而是为了给产品带来真正的好处。”目前，在化学和药物研发领域中，虽然只是采用了部分连续生产的方式进行试验，但这些试验的试验品都有经典化学定义的有效药物成分。有专家称，GlaxoSmithKline 公司也有试点设备。位于彭茨伯格的 Roche 和 Bayer 也正在积极研发连续发酵和下游工艺，相关负责人在 2019 年 Concept Heidelberg 公司的制药大会上分别介绍了其成果。德国最著名的连续生产工厂位于弗莱堡，隶属于 Pfizer 公司。该工厂于 2017 年启用，并设有大型火车站，其核心技术是内部研发的连续混合技术 (CMT)。2018 年，该公司凭借弗莱堡工厂的 PCMM (门户、连续、微型、模块化) 系统再进一步完善了价值链，生产出了完整的药片。Pfizer 公司与



图片来源：Gea

Janssen Pharmaceutica 在比尔斯的新连续生产系统获得了国际制药工程协会 (ISPE) 年度设备奖

GlaxoSmithKline、Gea 和 G-CON 共同研发的项目还包括包装单元，这些包装单元可安装在可运输的集装箱中，能够迅速转移至世界任何地方并开始快速生产。

2020 年秋，制药设备制造商 Bohle 公司在报道中提到，一家德国仿制药制造商在完成了一个为期 11 个月的项目以后，在 2020 年 10 月中旬成功验收了 Qbcon WG 的连续湿法制粒机和干燥机 (FAT)，其产能为 25 kg/h。

从药物有效成分到成品药物

由 Novartis 公司的 Markus Krumme 领导的专家团队正在砥砺前行。他们认识到，只有实现从药物有效成分到成品药物的连续生产才能创造出真正的附加值。自 2007 年以来，该团队一直与麻省理工学院合作开发“端到端”流程。该流程整合了 API 生产并且能够连续进行，没有采用常见的将 API 干燥成有效成分粉末的中间步骤。近几年，一座连续生产工厂在巴塞尔的诺华园区 42 号楼巍然而立。该工厂于 2017 年夏天获得了瑞士审批部门 Swissmedic 颁发的生产

对 Glatt 公司核心技术业务开发部 Andreas Gottschalk 先生的采访报道

目前仍然缺乏信任

？Gottschalk 先生，对于贵公司现阶段的连续生产系统，您认为这项技术的最大优点是什么？

Andreas Gottschalk：首先，我们可以节省大量的时间，尤其是在工艺过程研发和更换产品方面。我们的连续生产系统覆盖了 10 种产品，从开机算起，生产进行到 2 min 内即可达到稳定状态——即各个工艺过程均处于平衡状态，并且能够确保最终生产出的产品符合相关的质量要求。与批次生产相比，这不仅意味着速度的极大提升，而且还意味着减少了启动过程中产生的废料。对于高价值的产品而言，这可以节省出大量的资金。



图片来源：Glatt

？如果将过程分析技术 (PAT) 集成于现有的产线中，会遇到哪些阻碍？

Andreas Gottschalk：在工艺过程中集成更高级别的控件本身就是最大的难题。我们必须安装合适数量的 PAT 系统，不能太多也不能太少，否则生产过程会变得很快且非常复杂。每次测量时，操作员必须清楚如何使用这些数据。如果将 PAT 安置在工艺过程中的关键位置，不仅能够检测出不合格产品，还能将其剔除，而不必丢弃整批物料。出现在不合格品前后的产品仍然可以进一步加工成最终产品。

？据说，连续生产系统还能够加速扩大生产规模，并且许多制造商都希望能够延长系统的运行时间。Glatt 更倾向于采用哪种生产模式？

Andreas Gottschalk：我们正在走一条与众不同的路。与批次生产相比，我们在采用连续生产后，能力实现了几何式的增长。从节省材料这样的小事做起，直至开始扩大生产规模。Glatt 的技术水平在湿法和干法制粒以及直接压片方面呈几何式增长。这些都已通过各项研究得到了证实。

？FDA 设定的目标之一是参数发布，但到目前为止，还没有出现经过验证的实时发布。问题出在哪里？

Andreas Gottschalk：尽管许多公司在工艺过程中采用了 PAT，现在却仍将自己创建的工艺过程控制作为发布的基础。用于实时发布的测量技术已经就位，并且是可靠的。当前的限制因素是各公司对数据的信任程度。此外，这些公司目前在集成、清洁和工艺过程稳定性方面仍有较大的发展。解决这些问题后，参数发布的问题自然会迎刃而解。

许可，开始生产实验性糖尿病药物 LIK006。目前，LIK006 已进入临床研究阶段。

AstraZeneca 公司的目标与 Novartis 公司殊途同归，同样是实现从药物有效成分到成品药物的连续生产。

什么已经实现？什么尚未成功？

公司之间喜欢交流成功的讯息，对于失败却闭口不言。人们通常只会在一个小圈子里谈论挫折。Glatt 专家 Andreas Gottschalk 解释说：“连续生产还不是一项成熟的技术。制药公司大都处于积累经验，摸索工艺流程的阶段。”自 2015 年

德国阿赫玛展会举办至今，来自瑞士宾岑的设备制造商凭借 Modcos 系统迈入了连续生产市场，Glatt 认为他们走出的这一步是成功的。市场营销负责人 Axel Friese 谈到了正在使用 Modcos 系统的知名制药公司。当然，这些公司的名字在行业中是保密的。一家不愿透露名字的中国公司于 2020 年购买了一套多功能系统——产能为每小时 10 ~ 30kg/h，能够生产 3 种不同配方的药物。Glatt 仅透露了该公司使用到的两种技术，即湿法制粒和粉末直接压片。

Andreas Gottschalk 在报告里称，能够用于投产的 FAT 已于 2020 年 10 月中旬顺利完成验收，

他自豪地说道：“系统正在运行。”硕果来之不易，在新系统投入运行和进行首批销售之前，还有许多障碍需要克服。每一种药物有效成分都是独一无二的，自动化技术、测量技术和组件之间也必须进行磨合调试，就好比乐队正式上台前的排练。Glatt 的专家说道：“工艺过程的平稳运行需要时间。”能够连续进行数月的生产活动，然后进入调整周，这是制药行业企业家们的期待，他们只希望与石油和化学原料领域的生产能力保持一致。Andreas Gottschalk 解释说道：“连续生产的时间通常为 3 ~ 4 天，之后会对生产线进行为期一周的清洗操作，以便为

更换产品做好准备。”

与批次生产相结合

长期以来，大家一直都在讨论如何确保连续生产的可追溯性。食品药品监督管理局对此只给出了一些提示，让制造商从产品、各个批次大小和批次说明这几个方面进行考虑。在批次生产中，批号主导着这一切。然而，在连续生产中没有结束的子过程，因此停产就只有一种可能，那就是在完成整批药物的生产之后。Martin Maus 解释说道：“Boehringer-Ingelheim 目前通过使用“bin to bin”方法，成功避开了完全连续生产这一挑战。”目前，最适合产品生产的工艺步骤是连续进行的，除此之外的其他



Glatt 的 Modcos 生产线的产能为 4 ~ 15 kg/h

步骤则以经典的批次生产方式进行。在 Boehringer-Ingelheim 公司，这种生产理念被称之为“融入了批次生产的连续生产过程”。

最初与新技术相关的宏伟设想，即通过集成 PAT 技术实现实时发布，还尚未实现。Andreas Gottschalk 解释说道：“目前，传统的审批过程仍然占据主导地位。”

因此，从传统的批次生产到连续生产，制药公司还有很长的路要走。但是，从长远来看，行业专家们对此持乐观的态度。业界对连续生产的接受度正在提高。一旦“早期使用者”成功实施了药品的连续生产，那么这项技术在未来将会被业内人士更为广泛地接受。

图片来源：Glatt

www.ehovalve.com

- 采用全不锈钢材质制造，壳体材料严格控制铁素体含量，洁净、无腐蚀；
- 隔膜采用 EPDM 和 PTFE 材质，符合 FDA 21 CFR 177.2600 要求，安全，无污染，使用寿命长；
- 阀体采用堰式结构，流线型流道设计，无死角，自排尽，易清洗，可最大限度避免积液；
- 采用线密封技术，密封严密可靠；
- 气动执行机构采用钢球连接，构造简洁、无死角、可抛光，阀门安装占用空间小，并可现场 360° 随机调整，安装方便；
- 阀体内表面采用机械抛光加电解抛光，表面粗糙度可达到 0.4 微米（或按客户指定抛光要求）；
- 阀门设计符合 ASME BPE 无菌隔膜阀设计标准，满足 3A 卫生认证；
- 提供多种接口配置，包括焊接式、卡箍式，同时提供 ASME BPE、ISO、DIN、BS、JIS、HG 等标准的所有管道尺寸。

EHO[®] 一核阀门

专注于阀门解决方案的提供

A[®]
3



上海一核阀门股份有限公司

上海市嘉定区宝钱公路 5888 弄 8 号

电话：021-66696668

eho@ehovalve.com www.ehovalve.com

广告