

高性能喂料机助力礼来 实现制药连续生产

礼来公司 (Lilly) 已经成为制药行业连续生产和连续直接压片领域重要的领导者之一——礼来开发了3条连续直接压片 (CDC, Continuous Direct Compression) 生产线，其核心是科倍隆楷创 (Coperion K-Tron) 的失重式 (LIW) 喂料机。通过与科倍隆楷创等设备厂商合作，礼来开发了第一批 FDA 批准的连续工艺生产的药物，同时促进了系统和工艺设计的创新。

文 / Sharon Nowak

连续制药具有显著的优势

连续直接压片的出现提供了几个关键的技术和工艺优势。首先非常重要的一点就是可以在同一产品驱动链上进行药物产品的开发和量产。连续直接压片还能提供更高的质量保证，同时只需要更少的生产空间，并且能够降低公用和劳力成本。

连续直接压片生产线通常都包含单独喂料机，主要用于将 API 和赋形剂直接进料到搅拌机中。每个喂料机可以通过自动化系统连续补料，以确保连续生产过程中物料流动的一致性。各个药物成分的适当配比对于混合产品的整体质量和药物化合物的后续功效至关重要。因此，进料流的准确性以及喂料机的一致补料对于保持系统质量来说举足轻重。当需要计量流动性极差的成分和非常低的流速时，重力喂料机是理

想的解决方案。

选择正确的喂料机技术

在连续制药系统中，原料和活性成分必须以精确控制的速度

进行连续输送。这意味着在连续生产中，喂料机的性能是一个关键因素。原则上，设计者可以在体积式喂料机和重量式喂料机之间进行选择，体积式喂料机在单



连续直接压片系统，包括定制升降组件上的科倍隆楷创失重式喂料机

本文作者系科倍隆楷创 (Coperion K-Tron) 食品和制药业务发展经理。



上层的科倍隆楷创失重式喂料机位于专门的旋转轨道上，以获得更好的可接触性

位时间内排出指定体积的物料，而重量式喂料机在单位时间内排出指定重量的物料。体积式喂料机比重力式喂料机更简单，成本更低，可用于非关键应用。然而，它们无法检测或响应所处理物料的体积密度变化，因此不适合需要高精度的应用，如连续直接压片系统。

面对这类应用，重力喂料机的表现更为优异，它能够有效保持最终产品质量的稳定性。重力喂料机由料斗和进料螺杆组成，安装在称重传感器（称台）上。进料时，系统会连续监控喂料机及其料斗内物料的重量，输送速度的任何变化——无论是由堆密度的变化还是其他因素引起的——都会被立即检测到，然后喂料机会自动调整进料螺杆速度，几乎可以立即将输送速度恢复到正确水平。这种闭环操作模式使得重力喂料机能够保证输送速率始终一致且高度精确，而这正是连续直接压片系统所需的。此外，喂料机的控制系统可以实时访问有

关真实输送率的信息，并可以将这些信息提供给外部系统，以帮助提高可追溯性和质量控制水平。

喂料机性能是产品质量的关键

然而，并不是市面上所有的重力式喂料机都能够达到连续直接压片应用所需的性能。诸如称重传感器的分辨率、长期稳定性、控制算法以及将进料螺杆速度与测量流速联系起来的系统线性度等特性对于喂料机的整体性能都有着不小的影响。它们也是礼来公司在选择连续直接压片系统的喂料机时考虑的重要因素。在该系统中，喂料机的操作控制是质量控制策略的主要元素，用于确保实现药物关键质量（DQA）属性。

虽然可靠的进料速度控制是连续直接压片系统的一项关键要求，但实现这一点可能特别具有挑战性，因为经常会出现物料流变化和低流速等情况。虽然确实

可以使用喂料机下游的混合器等设备来补偿进料变化，但这会降低生产效率，并且只适用于短期变化，因为长时间的系统性进料误差是无法消除的。因此，在实践中，连续直接压片系统的成功实施非常依赖于经过验证的高性能喂料机。

“有很多因素促使我们最终选择了科倍隆楷创的喂料机。”礼来公司的顾问工程师 Joshua Hanson 说，“我们知道该公司的产品在精确性方面享有盛誉，他们的产品结构坚固，在生产环境中有着长期可靠的工作寿命。这些产品的模块化设计对我们来说也很重要，因为它允许灵活的系统配置和重新组合。”

礼来公司的高级顾问工程师 Tim Pletcher 表示：“同样重要的还有科倍隆楷创的控制架构，它不仅可以与我们的 Delta V 分布式控制系统（DCS）轻松集成，还支持比率控制，各个喂料机互连，副喂料机能够快速响应主喂料机质量流量的变化，从而保持配料比率恒定。我们发现这一功能非常有助于减少因加料斗补料等原因造成的干扰影响。”

项目开发和执行过程中配合默契

在礼来 3 个连续直接压片系统的开发和实施过程中，礼来的工程师与科倍隆楷创的工程师密切合作，共同应对过程中的挑战，这些挑战包括经常需要在非常低的流速下处理流动性差的物料，因此非常复杂。科倍隆楷创提供了一种灵活且响应迅速的方法来定制软件和控制包，使礼来开发团队有了更广阔的空间来探索优化连续直接压片系统的喂料操作。

事实证明，这种紧密合作在其中2条连续直接压片生产线的开发过程中特别重要，比如在空间受到严重限制的现有设施上，成功地改造并增加垂直集群式喂料系统。在项目执行阶段，科倍隆楷创工程师也会在现场提供支持，确保生产线顺利地安装、调试和验证。

同样需要注意的是，在任何制造环境中，干扰都有可能发生。为了解决这些干扰，需要稳定的抗干扰系统和策略。而礼来公司的 Joshua Hanson 反映道：“面对这些挑战，科倍隆楷创改进了其技术，并提供了一系列选项，如抗振动干扰、机械和电子压力补偿、丰富的数据输出，以便进行过程监控，包括监控信噪比以及诊断喂料机性能。”

更高的运营效率和灵活性

礼来公司现已运行其连续直接压片系统足够长的时间，对其所展现的优势已形成了清晰的认识，包括质量保证的提高、成本的节约、运营效率的提高以及更大的灵活性。正如该公司所实施的，连续直接压片系统使用先进的自动化和过程分析技术（PAT）锚定的渐进控制方案，以确保一致的控制、低过程可变性和高质量保证。在所有3条生产线上复制连续直接压片设施，减少了礼来在商业生产项目早期所需的开发和技术转移时间。因此，在2017年9月，礼来获得了在连续直接压片生产线上生产 Verzenio® 的FDA批准。Verzenio 是转移性乳腺癌的一种新的靶向突破性治疗选择，已被证明可以减缓癌细胞的生长和分裂，从而使癌细胞失活甚至死亡。



多台科倍隆楷创喂料机同时按照组份配比进行精确喂料

正如礼来公司的顾问工程师 Joshua Hanson 所说：“事实证明，采用连续直接压片系统可以有更快的实施速度，因为所有3家工厂的工艺规模、设备设计和自动化基础设施实际上都是相同的。这意味着不需要工艺放大，降低了技术转移风险，并且开发成本远低于传统生产。最终结果是，我们不仅可以更快地提供新的疗法，而且还可以专注于开发更具成本效益的疗法，从而进一步改善患者的生活。连续直接压片同时也支持灵活的批量生产，这提高了供应链的灵活性，使得用于满足临床试验需求的小批量产品更容易过渡到大规模商业供应所需的大批量产品。”

礼来公司设计和运营的连续直接压片系统为制药行业的效率、经济和性能设定了新的标准。礼来通过和科倍隆楷创的项目和工艺工程师在设计和安装阶段展开密切合作，开发了一套独特、创新的提升系统，该系统可支撑主工艺设备和科倍隆楷创喂

料机，使接触、清洁和切换更为方便。由于致力于工艺创新，礼来公司赢得了著名的2017年国际制药工程协会（ISPE）年度设施奖（FOYA），表彰其在美国印第安纳州和波多黎各卡罗莱纳州的设施中应用该系统。在2017年的评奖中，这一系统赢得了两个类别的奖项：未来设施（Facility of the Future）和流程创新（Process Innovation）奖。颁奖理由基于连续直接压片系统的设计和性能，充分认可了礼来公司采取的前瞻性立场以及该公司对创新的积极态度。礼来公司在连续直接压片方面的成功实践表明，口服固体制剂的连续生产能对药品生产的质量和效率产生真正的影响。更重要的是，这一创新兑现了礼来公司对加快患者治疗的承诺，以及他们“秉承关爱与探索的信念，致力于研发创新的药物，让全世界人民生活得更美好”的宗旨。