连续制造技术应用现状与挑战

崔芳菲

摘要：随着连续制造技术在全球制药领域的深入应用，菲特（中国）制药科技有限公司能力中心技术经理朱正辉在接受本刊专访时，从技术优势、行业接受度、实施挑战及 FE CPS 系统创新等维度，深入解析了该技术为固体制剂生产带来的变革与未来前景。

关键词：连续制造；压片机；FE CPS

朱正辉 菲特（中国）制药科技有限公司能力中心技术经理

PharmaTEC 制药业：与传统批次生产相比，连续制造在固体制剂生产中展现出哪些核心优势？

朱正辉：固体制剂采用连续制造技术进行生产，主要有以下 4 点核心优势：

（1）提高产品质量

采用连续制造工艺可以实现卓越的产品质量。首先，连续制造的工艺过程近乎稳态，物料能够在相同的条件下以恒定的控制状态进行处理。其次，由于在任意给定的时间内仅处理少量的物料，因此可以严格的监控工艺流及物料质量属性，实时监控并且主动控制，以确保最终产品的质量。

（2）加快新产品及工艺开发

固体制剂连续制造技术可以大大减少新药开发的时间和成本。片剂连续制造生产线可以在几分钟内即可达到生产控制运行所需要的稳态，就可以生产出符合目标质量属性的产品。熟练的配方工艺开发人员利用同样的生产线，只要短短几周就可以创建新产品的配方及工艺。因为研发及生产都是在同一条生产线上进行的，不需要进行工艺放大研究，这样就可以大大减少研发的时间及成本。特别是在市场竞争如此激烈的今天，缩短时间也就意味着药企可以尽早获得市场权益，患者就可以早一天用到拯救生命的新药，因此，采用固体制剂连续制造技术，可以创造很大的经济效益和社会效益。

（3）更快应对产品市场短缺

固体制剂的连续化生产线，理论上，它的产能是无限的。只要设备一直在运行，产品就会源源不断的产生，它的产能仅由运行时间决定。因此，它的批次产能可大可小，非常灵活。对于药企来说，就可以更好地响应市场对产品的需求。特别是当紧急情况发生时（比如疫情），对产品的需求量突然增加，可以通过同样的生产线延长设备运行时间，以快速满足市场对产品的需求，同时也不用担心，会出现传统批量生产中批次产量不一样，法规符合性的问题。

此外，该技术作为平台技术，也可以在同一条生产线上实现多个类似产品的生产，这样也可以满足市场某些品类短缺的要求。

（4）降低药品价格

固体制剂的连续制造可以降低药品生产的成本。与批量生产相比，连续制造生产工艺对厂房、空调送风等设施的占用小，直接劳动力少，这部分直接成本可以大大降低；其次，采用过程分析技术，对物料流进行实时监控，减少工艺参数波动，更好的控制产品质量，提高物料的利用率，减少物料损耗，设备运行也更安全。在线检测技术的应用，甚至可以完成产品的关键指标的检测，而不再需要传统的中间体检测控制环节，这样，可以进一步减少运营成本。

最终，产品的生产成本显著降低，惠及药企，也有助于降低患者的经济负担。

PharmaTEC 制药业：目前行业对连续制造的接受度如何？主要推动因素是什么？

朱正辉：制药行业对连续制造的接受度正快速提升，在小分子药物、生物制药以及中药领域，均呈现显著进展。连续制造已经从早期的试点进入规模化应用阶段。2015 年首个采用连续制造技术生产的药物获批，全球范围内采用该技术的企业数量持续增加。

美国 FDA、欧洲 EMEA 等组织通过制定相关指导原则，并成立专项技术小组支持连续制造技术落地。头部企业如辉瑞、默克等公司已经将连续制造纳入核心战略，设立专门部门推动技术落地。合同制造商（CMO）的连续制造能力也在增强。学术与工业界合作紧密，逐步形成人才培养体系，为行业输送专业技术力量。

制药行业采用连续制造技术的主要推动因素有：

（1）成本与效率优势：产品生产成本降低；生产周期缩短；产能灵活性提升；

（2）质量控制与合规性强化、政策支持优势：连续制造多采用实时监控与反馈技术，以实现关键质量属性的实时监测与动态调整，确保产品一致性；全球主要监管机构的法规政策支持，审批加速，降低企业合规风险；

（3）技术创新与可持续发展：连续制造采用最新的技术，更安全环保，减少废弃物排放和能源消耗，满足绿色生产的趋势要求。

PharmaTEC 制药业：实施连续制造面临的最大障碍是什么？

朱正辉：目前，连续制造遇到的挑战主要有：

（1）中国制药行业对药片连续制造技术的认识起步较晚，行业接受程度相对较低。目前，药片连续制造技术在欧美发达国家已有 20 多年的应用历史。无论从学术界、监管机构、制药行业，都有大量的研究及应用，有很高的热度。采用该生产技术方式，已经有多个产品批准上市。而国内该技术的研究、应用才刚开始。同样值得注意的是，连续制造是一项覆盖药学、机械、电气自动化、数学、计算机、化学计量学等多学科的技术，需要从业者具备相应的知识储备。目前，国内在相关人才的培养、储备方面还与国外由较大的差距，这也使得该项技术的推广应用遇到的很大的障碍；

（2）欧美发达国家在药片生产中，粉末直接压片技术非常成熟，应用非常广泛，有一半以上的药片是通过粉末直接压片进行制造的。菲特的 FE CPS 连续化生产线，本质是连续化的粉末直接压片系统。因此，对于上述欧美发达国家的药片产品，可以很容易地过度到药片连续制造，制药行业接受度非常高。在国内，药片产品生产多采用制粒工艺生产，粉末直接压片应用多为外资药厂、本土头部药企使用，应用范围还不广，与欧美发达国家还有差距；

（3）法规监管层面，由于国内刚开始研究应用药片连续制造技术，相关的法规，特别是实施细则、详细的指导原则，还需要有待推出。

目前，菲特 FE CPS 连续化生产线在国外已有客户案例，并且菲特在片剂物料特性数据库研究、常见物料与 FE CPS 的应用适配，制药行业法规监管合规性等方面，有一支专业的研究团队。菲特愿与中国客户携手，术业专攻，强强联合，积极响应国家号召，大力推广 FE CPS 药片连续制造，助力先进技术在中国制药行业的应用，以期推动中国制药行业的发展。

PharmaTEC 制药业：直接压片工艺在药企实际生产中的适用性如何？对原料有哪些特殊要求？

朱正辉：直接压片是将药物原料和辅料混合后直接进行片剂压制，不经过制粒环节的生产工艺。与制粒工艺相比，直接压片省时节能、工艺简便、生产效率高、成本低，特别适用于对湿、热不稳定的药物。目前，各国的直接压片品种不断上升，欧美发达国家已经达到 50% 以上。

直接压片工艺尤其适用于热敏性、易水解药物。如维生素 C，维生素 B1，蛋白质类药物、青霉素抗生素类药物等，因湿法制粒的高温、高湿度环境可能导致药物的降解，采用直接压片就可以避免这些因素对产品质量的影响，是这类药物的首选工艺。

针对既可以用制粒，又可以用直接压片进行生产的一般物料，采用直接压片工艺可以提高产品的质量及生产效率。与制粒工艺相比，直接压片工艺的特点是，药片崩解后产生的颗粒是物料的一级粒子，不是制粒后的二级粒子。一级粒子比表面积大，可以增大与介质接触的表面积，加速药物溶出。

直接压片工艺特别依赖原辅料自身的性质（流动性、可压性和润滑性、稳定性等），因此，物料需要具备如下的性质：

（1）流动性良好。比如休止角不大于 30°，豪斯纳比值不超过 1.25 的原辅料混合物，通常可以顺利进行直接压片生产。同时，原辅料的粒径一般控制在 50 ～ 200 μm 之间，如果粉末特别细，将影响流动性，影响产能；如果粉末特别粗，可能容易分层，影响产品的含量。原辅料粒径可通过微粉化、喷雾干燥造粒等工艺进行改善；

（2）可压性良好。物料的可压性可以通过“抗张强度 - 主压力曲线”进行评估。如果配方中主药可压性差，可以通过添加可压性好的辅料如微晶纤维素，改善配方的整体性能；

（3）一定的润滑性。在实际生产中，物料润滑性差，可出现粘冲，涩冲，排片力大，片剂磕边等问题。可以通过外加润滑剂如硬脂酸镁，来改善物料的粘冲风险，以保证物料的顺利压制。

综上，直接压片工艺对热敏、易水解药物、稳定性差药物的生产适用性强。但也需综合考虑原料的流动性、可压性、润滑性等性质。用户需要充分研究原辅料特性，选择适宜的工艺，以确保产品质量。

PharmaTEC 制药业：FE CPS 连续生产系统如何通过“配料 - 混合 - 压片”

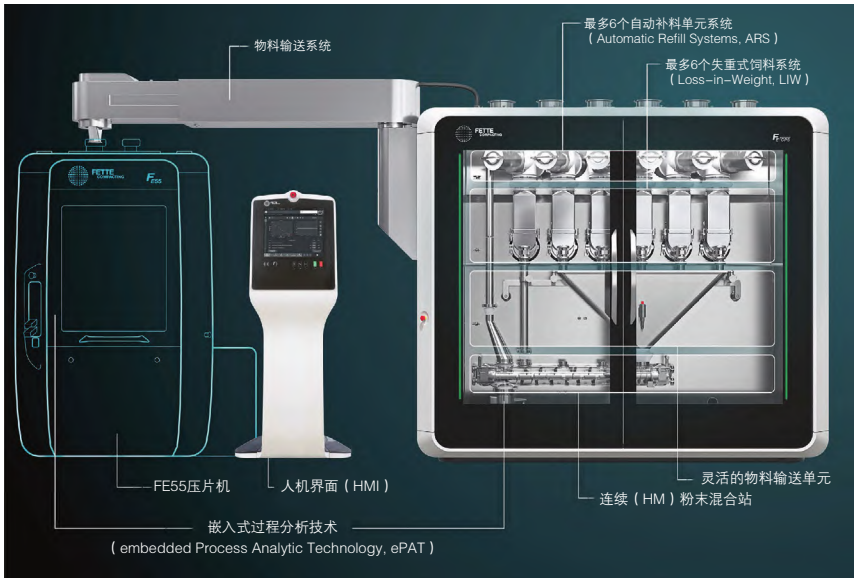

图　FE CPS 实现了连续直接压片，具有精简的设备设计和密闭的工艺单元

一体化实现连续制造？

朱正辉：FE CPS 连续生产系统的核心是基于连续化粉末直接压片生产技术。物料在 FE CPS 上经历配料，在线混合，转运至压片机压片 3 个步骤，从而完成从粉末到片剂的转变。

如图所示，该工艺的第一步是物料定量配料。该步骤的目标是，在整个生产周期，配方中的每一种组分，都能够按照配方的组成比例，精确地进行相应组分的加料。FE CPS 配有 6 个加料口，可以满足市面上 80% 以上粉末直接压片产品配方的需求。若原始产品配方组分超过 6 个，特别是原先采用制粒工艺的品种，可以将配方中用量占比小的物料，如矫味剂、着色剂等进行预混合，然后共用一个加料口进行定量给料。目前，客户使用菲特连续化生产线，有一个在产的产品配方，配方由 9 种物料组成。这 6 个加料口，可通过连接真空上料，重力下料等方式，将物料持续不断加入到 FE CPS 中。加入的物料，通过自动补料系统（Automatic Refill System，ARS）来进行控制。每 1 个自动补料系统都连接 1 个高精度失重喂料器（Loss-In-Weight Feeder，LIW）。当失重喂料器的料位低于补料料位时，自动补料系统被激活，控制物料输出的阀门被快速打开，螺杆转动，对失重喂料器进行加料。失重喂料器达到补料设定料位后，自动补料系统阀门关闭。菲特自动补料系统可以在很短的时间内完成补料操作，以减少对高精度失重喂料器的影响。

高精度失重喂料器的料斗形状也进行了特殊设计，且可配备不同喂料能力的双螺杆、搅拌装置以及分辨率最高达百万分之一的称重传感器，以适应不同流动性能的物料，在很广泛的范围内都能准确喂料（50 g/h ~ 80 Kg/h）。

FE CPS 连续生产工艺的第二步为在线高速混合。精密定量的每一种组分通过预混漏斗进行预混合，以增加物料接触时间，配备的超声波助流装置，有促进物料下料，防止在预混漏斗表面吸附的作用。混料螺杆的桨叶布局也进行了特殊的设计，分为两个可独立调控的区域，在桨叶的高速搅拌作用下（最大转速可达 600 rpm），经历高速剪切，前推，回流，再混合等作用，可以在 1 s 内，物料混合均匀度可达到 1.5% 以下。经菲特德国实验室测试，该装置可适合市售 90% 以上的物料混合。混合好的物料通过菲特密相传输系统，转运至压片机。该技术为菲特的专利技术，可减少物料在转运过程中的分层风险。

FE CPS 连续生产工艺的第三步为高速压片。推荐配置 FE55 压片机。该压片机有 3 组直径 250 mm 压轮，每组压轮可承受的最大压力 100 KN。传统的压片机，一般为 2 组压轮。物料经过 3 次压缩，可显著提高压缩过程中的保压时间，因此特别适合粉末直接压片的品种。压制过程中，还可以配置在线过程监测系统（菲特 ePAT）。该系统基于光谱分析技术，可以对混合好的原辅料，以及压制好的片剂进行 100% 在线含量分析。如有超标的片剂产生，还可以进行单片剔废。对原辅料含量，产品的含量进行实时监控，确保物料处于受控状态，这样可以更好的保证产品质量，同时也极大的提高了生产效率。

通过以上配料 - 混合 - 压片三个步骤，FE CPS 便实现了药物粉末到片剂的连续化生产。

PharmaTEC 制药业：TRI.EASY 人机界面如何降低操作复杂度？

朱正辉：主要有以下 3 点：

首先，FE CPS 连续制造中“配料 - 混合 - 压片”的所有工艺过程参数，都在一个操作终端上完成。实现一个终端实现对所有系统单元的参数设定、结果反馈、生产记录保存等所有功能控制。系统功能结构上，非常简单清晰。

其次，TRI.EASY 的设计理念，图形化的人机交互界面，需要操作哪个工艺单元，只要点击相应的单元图标，相关参数就自动调取出来，设定，取消等操作非常方便，同时还配有详尽的功能、参数说明或指引，使用起来也非常方便。

还有，TRI.EASY 的设计理念，始终贯穿于所有菲特公司的产品之中。熟悉菲特压片机操作参数的操作人员，经过简单的培训，就可以掌握 FE CPS 连续制造生产线的功能操作，而不是像接触一个全新产品一样，需要大量的培训才能上手。这也是另一种形式的简单。