

中药质量源于设计方法和应用:连续制造

王芬¹ 徐冰^{2,3} 刘雨⁴ 李建宇¹ 史新元^{1,2,3} 乔延江^{1,2,3}

(1 北京中医药大学中药信息学系,北京,102400; 2 北京市科委中药生产过程控制与质量评价北京市重点实验室,北京,100029;
3 教育部中药制药与新药开发关键技术工程研究中心,北京,100029; 4 江苏仪一联合智造有限公司,丹阳,212300)

摘要 药品质量源于设计(Quality by Design, QbD)鼓励采用创新制药工艺、技术和装备提高药品质量和生产效率。连续制造(Continuous Manufacturing)指在一段时间内不间断提供原料并生产出终产品的过程。与间歇(Batch)生产相比,连续制造具有占地面积少、生产周期缩短、智能化程度高、工艺易放大、产品质量一致性高等特点,符合未来药品生产发展趋势和需求。本文总结了连续制药过程关键技术和方法,包括连续喂料、连续混合、连续制粒等单元型连续制药过程,以及口服固体制剂、化学药合成和生物制品的全程型连续生产过程,介绍了停留时间分布分布(RTD)模型和过程分析技术(PAT)等先进控制方法在连续制药过程中的应用,以期对我国药品和中药生产的发展提供借鉴。

关键词 质量源于设计;中药;连续制造;停留时间分布模型;过程分析技术

Chinese Medicine Quality Derived From Design Methods and Applications for-(VI):Continuous Manufacturing

Wang Fen¹, Xu Bing^{1,2,3}, Liu Yu⁴, Li Jianyu¹, Shi Xinyuan^{1,2,3}, Qiao Yanjiang^{1,2,3}

(1 Department of Chinese Medicine Information Science, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102400, China; 2 Beijing Key Laboratory for Production Process Control and Quality Evaluation of Traditional Chinese Medicine, Beijing Municipal Science & Technology Commission, Beijing 100029, China; 3 Engineering Research Center of Key Technologies for Chinese Medicine Production and New Drug Development, Ministry of Education of People's Republic of China, Beijing 100029, China; 4 Joyea Co., LTD., Danyang 212300, China)

Abstract The pharmaceutical quality by design (QbD) encourages the use of innovative pharmaceutical technologies and equipment to improve drug quality and production efficiency. Continuous manufacturing refers to the process of supplying raw materials and producing the final product without interruption over a period of time. Compared with batch production, continuous manufacturing has the characteristics of less floor space, shorter production cycle, higher intelligence, easier process scale-up and higher product quality consistency, and meets the development trend and demand of drug production in the future. This paper summarizes the key technologies and methods of continuous pharmaceutical processes, including continuous feeding, continuous mixing, continuous wet granulation, and full-scale continuous production process of oral solid dosage preparations, chemical products and biological products. The applications of residence time distribution (RTD) model and process analytical technology (PAT) and other advanced control methods to the continuous pharmaceutical processes were also reviewed to provide references for the development and manufacturing of Chinese medicine preparations.

Key Words Quality by design; Chinese medicine; Continuous manufacturing; Residence time distribution model; Process analytical technology

中图分类号:R283.3 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.03.007

目前药品生产主要以间歇方式进行,间歇式生产指产品在每个单元操作后收集,至实验室中检验合格后,转至下一单元操作。间歇生产操作灵活性较强,便于根据市场需求调整生产计划;设备费用较低,企业投入较少,风险较小;可以根据原料的性质调整各个操作单元的工艺参数,以应对来自于原材料的变异。然而间歇生产也存在诸多劣势^[1],如:生

产过程为阶段式生产,投料和出料不同步,耗时长;中间品的存储占用空间大;质量控制采用中间体和终产品抽样检测,检测速度慢且具有滞后性;当样品检测完成后,该批次生产已经结束,若检验不合格,将造成损失;产品质量在批与批之间存在变异或波动;实验室研究至工业生产的规模放大中存在一系列的困难等。

基金项目:国家中药标准化项目(ZYBZH-C-QIN-45);国家自然科学基金项目(81403112);国家自然科学基金重点项目(81430094)

作者简介:王芬(1996.11—),女,在读硕士研究生,研究方向:中药先进制药技术,E-mail:1970717469@qq.com

通信作者:徐冰(1985.02—),男,博士,副教授,硕士研究生导师,研究方向:中药质量和先进工艺控制,E-mail:xubing@bucm.edu.cn;乔延江(1956.11—),男,博士,教授,博士研究生导师,研究方向:中药信息学研究,E-mail:yjqiao@263.net

为克服间歇生产存在的诸多问题和缺陷,国外高校、科研机构 and 大型制药企业纷纷开展连续型制药设备及工艺的研究和应用。目前,连续制造(Continuous Manufacturing, CM)过程没有确切统一的定义,其概念更多是相对于间歇过程而言。美国药品生产先进技术联盟(Consortium for the Advancement of Manufacturing of Pharmaceuticals, CAMP)对连续制造过程的定义是:在一段时间内连续提供原料,不间断的生产出最终产品的过程。与间歇生产相比,连续生产的优势主要表现在^[2,3]:生产周期缩短,生产效率极大提高;生产设备自动化、封闭化程度高,人工干预少;设备体积小,占地面积少;物料损耗少,生产成本低;整个药品生产过程实施高强度过程分析和先进工艺控制,产品质量一致性较高。

根据是否形成最终产品,连续生产过程可以分为单元型和全程型2种。单元型连续型生产过程主要有连续干燥、连续混合、连续制粒、连续压片等。全程连续指由多个工艺单元组成的整个生产过程中,原料和产品以相同的速率连续的流入和流出。鉴于连续型生产过程的诸多优势,本文围绕国外连续型制药生产过程研究动态、单元型连续生产过程、全程型连续生产过程和连续生产过程中在线质量控制技术的应用四方面内容进行系统介绍,以期对国内中药制药过程研究发展提供借鉴。

1 分类综述

1.1 连续型制药过程研究动态

2004年,美国食品药品监督管理局(USA Food and Drug Administration, FDA)颁布了过程分析技术(PAT)工业指南,鼓励在生产过程中引进更多的自动化控制技术和手段,以此提高药物产品的质量和安全性。相对于间歇生产过程而言,连续生产过程更加适合自动化控制技术和在线分析技术的使用,符合PAT实时控制的理念。此后,美国有机粒子结构系统工程研究中心(Engineering Research Center for Structured Organic Particulate Systems, C-SOPS)建立了连续制药先进制造实验室(Continuous Pharmaceutical Advanced Manufacturing Laboratory, CPAML)对连续生产过程进行研究。

2007年,诺华制药公司投资6500万美元,与麻省理工大学开展为期十年的合作,建立连续型生产过程研究中心,开发连续生产过程新技术,以此替代原来的间歇生产方式。该项目由7到10位成员组成,包括麻省理工学院的学生、博士后、科学家和诺华公司的工程师和科学家。前期研究将主要依托麻

省理工学院博士计划进行,后续工作将转移至诺华公司进行工业化研究及应用^[4]。

2009年,欧盟与包括拜耳、阿斯利康等公司在内的25个合作伙伴投资3900万美元,在德国勒沃库森建立灵活(Flexible),快速(Fast),面向未来(Future)的(F3)工程,对制药和化工的连续型生产过程进行研究。除此以外,还有其他小规模研究计划,如位于法国图卢兹的梅森欧洲过程创新项目(The Maison Europeenne des Procédés Innovants, ME-PI)研究连续生产过程^[5]。

2011年,美国FDA资助国家医药技术和教育研究所(National Institute for Pharmaceutical Technology and Education, NIPTE)3500万美元,部分经费将用于连续型生产过程的研究。与此同时,英国工程和物理科学研究委员会(The UK Engineering and Physical Sciences Research Council, EPSRC),主要由斯特拉克莱德大学领导,包括:巴斯大学、剑桥大学、爱丁堡大学、格拉斯哥大学、赫瑞瓦特大学、拉夫堡大学等大学以及葛兰素史克、辉瑞、阿斯利康等制药公司,致力于在连续生产和结晶过程方面的创新^[6]。

2015年,由美国FDA批准了由鲁玛卡托(Lumacaftor)和依伐卡托(Ivacaftor)组成的用于治疗囊性纤维化的复方药物。该药由Vertex制药公司研发,商品名为Orkambi,是第一个获批采用连续制造技术生产的药物。2016年,美国FDA批准了强生公司申报采用连续制造工艺生产的抗HIV药物地瑞纳韦。

2017年,美国罗格斯大学C-SOPS监管工作组响应美国FDA的政策起草了连续制造工业指南草案,以鼓励连续制造技术的应用^[7],该指南比较了间歇式生产与连续生产的不同,阐述了口服固体制剂的系统规模,单元操作规模,散装物料规模3种制造过程,以及PAT等先进控制技术在连续制造过程中的应用。美国FDA就这份文件向公众征求意见,希望就已经发布的其他连续生产相关建议征求意见,找到用于选择,指定,实施,控制和优化口服固体制剂的连续药品生产系统的科学方法和政策法规。

有效的工艺控制,必须了解单元操作之间的相互作用,支出反馈/前馈控制,药品连续制造表征通过系统变化和障碍,了解不同批次的原料之间的相互作用,能从障碍中隔离坏料,在所有的操作单元有综合的数据采集系统,并管理来自于所有的上线/在线测量系统的数据,保证药品最终质量。弥补了间歇式生产这方面存在的不足。

1.2 单元型连续生产过程 液体制剂可实施管道化生产,因此其内在固有的连续化程度较高。固体粉末制剂可以通过真空抽送或螺杆输送、振动输送进行管道化生产,但需要专门的气动设备,能耗大,连续化程度较低。本文以下主要围绕固体制剂连续型生产过程研究现状,介绍连续喂料过程、连续混合过程、连续制粒过程等单元型连续生产过程。

1.2.1 连续喂料 在进行连续制药生产时,最常以失重式给料机(LIW)和称重式给料机进行喂料。失重式喂料机主要由3个部分组成^[8]:1)喂料料斗;2)称重系统;3)调节器组成,如下图1。当喂料发生时,物料和喂料器共同连续的进行称重,随着物料送到下一个操作单元后,得到真实的失重速率,将它与预先设定好的失重速率进行比较,通过在线调节喂料速率来自动修正偏离设定点的偏值,提高了给料的准确度和精度,失重式给料机中常常配置搅拌式螺杆,常用的螺杆结构为单螺杆和双螺杆结构,螺杆与物料之间的相互作用关系给料能力,而物料本身的性质,给料机的性能包括料斗,螺杆的螺间距,螺头数,螺槽深度,PLC(可编程序控制器),工艺参数也产生影响。不同螺杆结构可以解决由于粉体性质所引起的鼠洞,架桥,坍塌等问题^[9]。

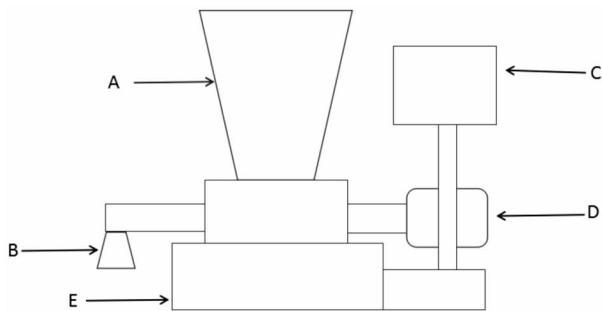


图1 失重式给料机示意图

注:A:料斗;B:出料口;C:控制面板;D:电机;E:称重系统

实际应用时,可根据不同粉体的不同物料属性来选择不同的喂料机,目前应用较为成熟的是K-Tron LIW 系列^[10],失重式粉末给料机有K-Tron, K-ML-D5-KT20 型号;失重式颗粒喂料机有K-Tron, K-CL-24-KT24;还有一种微量的失重式给料机K-Tron, K-CL-SFS-MT12,可以达到0~500 g/h的微量给料;改进的失重式给料机K-Tron, K-CL-24-KT24 modified,用于润滑剂和低剂量的API(活性药物有效成分)的给料,喂料量为0~150 g/h。

1.2.2 连续混合 混合过程在制药生产中应用广泛,混合效果对药品的均一性和稳定性具有重要影响。传统药物粉末混合主要采用间歇式操作设备,

如V型混合机、Bin料斗混合机、双锥混合机、三维混合机等。间歇式混合构成终点判断需要离线取样分析,工艺周期较长。若组分粒径、形状、密度不同,已混合均匀的物料在储料器中或传输过程中还会发生分离或分层从而影响后续工艺质量^[11]。

连续混合的概念最早由Williams提出^[12]。后来,Pernenkil和Cooney发表了关于连续粉末混合的综述^[13],指出如果能够以连续混合替代间歇混合,产品质量和生产效率将得到极大的提高^[14]。最常见的连续搅拌机类型被称为管式搅拌机,管状搅拌器由一个水平的(或接近水平的)管和一个带叶片的叶轮组成,材料通常在稳定状态下进入一端,管内的叶片不断旋转,物料在管内混合并随着叶片向前移动,到达另一端出料口,在重力的作用下流出,进入下一操作单元。例如瑞士Gericke公司开发的GCM系列连续混合机。见图2。RalfWeinekotter等^[15]设计了一个典型的连续混合方案。见图3。API和赋形剂分别由失重式喂料机送入连续混合机中,使API和赋形剂分布均匀,混合均匀后的粉末流入下游工艺;通过控制不同的物料的加入时间,通过电脑记录成分的浓度,产品生产能够达到300 kg/h。影响连续混合机的参数有搅拌器角度,搅拌速度、叶片数量、叶片角度对物料通过量的影响;罗格斯大学的Portillo等^[16]设计采用连续流“高剪切”混合器对对乙酰氨基酚进行混合,在出料口端用近红外光谱分析物料成分含量;发现向上的叶片加工角度和低的叶轮旋转速度会延长物料在设备内的驻留时间,并且物料驻留时间变异性随着叶片加工角度降低和叶轮旋转速度增高而增大。

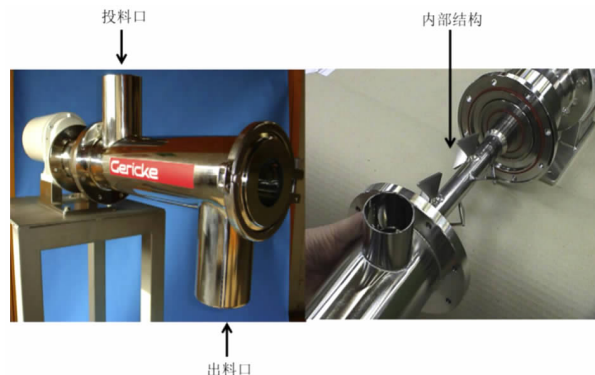


图2 Gericke公司的连续混合装置图

1.3 连续制粒

制粒是药物生产中非常重要的过程,胶囊剂、片剂、颗粒剂(如中药的配方颗粒等)等都涉及到制粒工艺。制粒操作包括干法制粒和湿法制粒,其中湿法制粒是固体制剂中最重要的制粒方式之一。据统

计,全球有超过70%的颗粒是以湿法制成^[17]。本部分主要介绍可以进行连续湿法制粒的技术,包括连续双螺杆挤出湿法制粒和连续高速剪切湿法制粒。

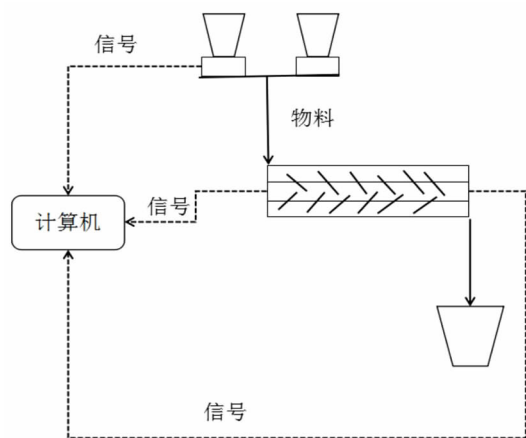


图3 一种连续混合实验装置

1.3.1 连续双螺杆湿法制粒 双螺杆湿法制粒(Twin-screw Set Granulation, TSG)通过饲料器将粉状固体和粘合剂(非热熔方式)连续地传递到料桶,料筒内有互相啮合的两根螺杆,通过特定螺牙设计和双螺杆同向共旋转推动产生必要的能量,将物料沿着螺杆长度方向连续地混合,使粘合剂均匀分散在物料中并进行研磨挤压,在料筒末端将湿颗粒破碎。TSG将传统的湿法制粒工序集成一体,可极大的缩短制造周期,减小中转物料存储空间。

影响挤出制粒效果的参数主要有:螺杆转速、粉末和液体的给料速度、螺杆设计方式、长度、筒管温度、混合类型、粘合剂浓度、出口形式和加入方式等^[18]。1986年, Gamlen等^[19]在生产扑尔息痛时使用了(TSG)双螺杆制粒,是制药领域使用湿法制粒的第一个成功案例。Schroeder等^[20]研究了螺旋挤出制粒过程变量对颗粒性能的影响,发现3个过程变量(螺杆速度、送粉速度和液固比)对颗粒的粒径分布、强度、形状和颗粒结构有影响,通过改变所有3个过程变量可以改变平均粒度分布。根特大学的Margot Fonteyne等^[21]用拉曼和近红外光谱,粒度分布仪对对无水茶碱-乳糖混合物的连续湿团聚过程中的关键参数的进行了实时监测评估,实时对颗粒的固态特征和颗粒大小进行了分析,发现给料速度和筒的温度对颗粒的影响很大,在升高温度的条件下制粒能力明显增强,温度升高降低物料了吸水能力,留下更多的添加水用于粒子桥接,升高温度减少了最终产品的粗颗粒,增加了球形颗粒的生产。

1.3.2 连续高速剪切湿法制粒 德国的Lödige CoriMix1 CM5连续高速剪切混合制粒机^[22]由一个

水平腔(38 cm长,直径12 cm)与旋转轴组成,旋转轴上不同的刀片配置使其具有不同的功能:加速/预混合,制粒和颗粒成型,旋转轴的转速可以高达4 000转,在离心力和重力的作用下,制粒机里保留的物料在容器壁上形成环状层,液体组分通过蠕动泵从单相的喷嘴以液滴形式从环状物料层的顶端滴入,环形层里面的粉末和液滴在制粒单元中混合,在静态的腔壁和旋转轴之间存在高的速度差,颗粒不断形成,颗粒的生产量可以达到10~80 kg/h。

Wei Meng等人^[23]研究了一种安慰剂配方的连续高速剪切湿法制粒过程,配方中包含70%的 α -半乳糖和30%的微晶纤维素(Avicel® PH101),然后在连续高剪切混合造粒机Glatt GCG 70中进行造粒,如图3,运用Ioptimal设计对制粒过程中的2个变量(旋转速度,液固比)和设计参数(叶片的配置,嘴的位置)进行了分析,多因素方差分析发现旋转速度和液固比对制粒过程起主导作用,并对颗粒的粒径分布(Granule Size Distribution, GSD)有显著影响。

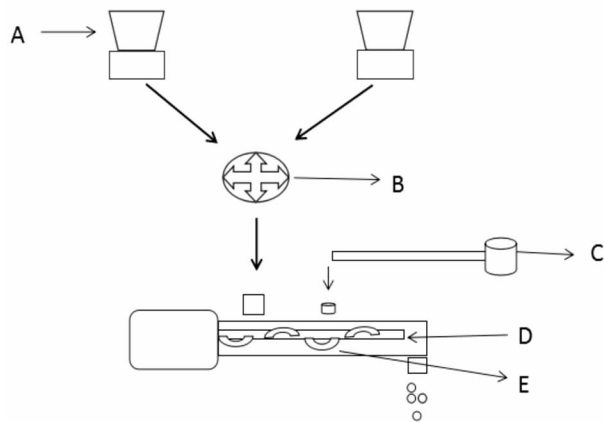


图4 Glatt GCG 70连续高剪切混合制粒机
注:A:喂料机;B:筛分机;C:液相;D:旋转轴;E:叶片



图5 制粒轴和叶片设计

1.4 连续流化床干燥 流化床干燥是将散粒状的固体物料由加料器加入流化床干燥器中,热空气由

流化床底部经分布板与固体物料接触,进行物料与气体之间的热传递与水分传递,物料干燥后由排料口排出^[24]。流化床干燥是一种有效的固体干燥类型,每一单个颗粒的整个表面都可以在飞行阶段进行干燥,具有传热性能优异,干燥时间理想的优点。传统的间歇式流化床干燥是将潮湿的起始产品逐批加入干燥器的材料容器中进行干燥,热量伴随空气进入,干燥过程中空气的温度可以变化,影响最终产品的含水量。连续流化床干燥中含水分的初产品连续不断地输入,并通过过程室,有效的干燥是由不同的空气温度保证的,如果最后一个空气室是用冷空气操作的,干燥的产品可以在离开过程室前冷却。FonteyneMargot 等^[25]研究了连续式粉末-片剂生产线的六室流化床干燥器中对基于近红外的在线湿度定量方法的全面验证,开发了水分定量偏最小二乘法(PLS)模型,并且在此期间通过在线收集光谱进行了20次校准实验。

1.5 全程型连续生产过程

组成全程生产过程系统的各工艺单元,在结构上密不可分,在功能上相互协调影响,共同完成中药生产任务。一个单元的输出是与之相连的单元的输入,下游单元受上游单元的影响,最终的产品则是各单元累积作用的结果,本部分介绍了口服固体制剂,化学原料药,生物制品,中药的连续制造生产线。

1.5.1 口服固体制剂连续生产线 目前国外已建立的连续药品生产线主要以口服固体制剂为主。瑞士巴塞尔大学医药技术研究所与 Glatt 公司、Hoffmann 公司提出半连续化生产概念,同时考虑间歇式和连续生产的优势,并建立了准连续化的生产线。见图6。主要由称量系统、制粒系统、干燥系统、筛分系统、传输系统、存储系统组成^[26]。该系统将专门设计的小批次半连续生产高剪切混合器与 Glatt 公司的多单元流化床干燥器相连。物料由投料器吸入,经过称量系统称量,进入制粒系统制粒,然后将湿颗粒过筛,经过三单元的流化床干燥器干燥,干燥后的颗粒过筛后,细粉返回重新制粒,成型颗粒进入存储系统备用。该连续生产线可以开展小规模批次供临床试验用的药品生产,也可以进行大规模生产。

美国罗格斯大学建立了连续粉末直接压片中试工厂^[27],该生产线由三层组成,顶层设置了粉末喂料器,中间层为连续混合,底层用于压片,利用重力进行物料输送。东芬兰大学建立了 PROMIS 连续干法制粒-压片生产线^[28],采用模块化设计,片剂可以

通过干法制粒或直接生产压缩。德国 GEA 公司开发了 ConsiGmaTM 连续压片多功能平台^[29], ConsiGmaTM 系统专为插入式流程,先进先出生产(避免回混)而设计,提供一致的质量并允许对关键质量属性进行在线控制。该系统可配置为进行原料配料和混合,湿法或熔融造粒(使用相同的同向旋转双螺杆造粒装置),干燥(冷却造粒),压片,包衣和质量控制,全部在一条生产线上。ConsiGmaTM 以节能的方式提供最大的产量,已经使用超过 120 种不同的配方进行了测试,并已被若干大型制药公司和研究制造中心使用。

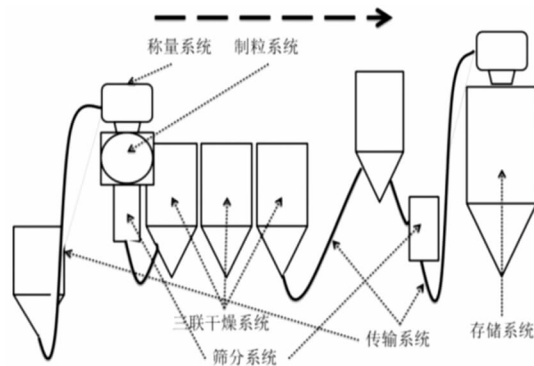


图6 一种连续制粒干燥生产线

1.5.2 化学原料药连续合成工艺线 在化学药品合成工艺中,连续流体化学合成的成功案例越来越多,包括萘丁美酮^[30],青蒿素^[31],伊马替尼^[32],鲁非酰胺^[33],普瑞巴林^[34],依法韦仑^[35],阿利吉仑^[36];英国爱丁堡大学的 Samir Diab 等人^[37]开发了抗组胺药苯海拉明的连续上游加工的工艺模型,在线合成和纯化载体溶剂和纯净混合物实现了实验室规模的苯海拉明的连续流动合成,麻省理工(MIT) Timothy Jamison 教授团队和 MIT 的 Klavs Jensen 教授的实验室合作开发环丙沙星全连续合成^[38],运用连续流动合成技术成功实现抗生素-环丙沙星连续全合成,全合成过程需要 6 步,包括过滤和结晶,总共需 9 min(传统釜式工艺共需要 100 h 以上),全连续工艺总收率和传统工艺相当(60%左右)。是至今取得的最长的全连续流动全合成案例。David Acevedo 等人^[39]正在研究连续结晶体系,结晶过程用 PAT 工具(在线拉曼显微镜和聚焦束反射显微镜,FBRM)进行实时监测,是第一个开始卡马西平连续结晶的多晶型转变的研究。麻省理工大学 Andrea Adamo 等人^[40]构造了一个连续流动合成和配制活性药物成分(API)的可重构制造平台,由连续的端到端综合系统组成,整个系统平台 1.0 米(宽) × 0.7 米(长) × 1.8 米(高),系统每天从原料产生足够的数

量以供应数百到数千的口服或口服局部液体剂量,例如盐酸苯海拉明,盐酸利多卡因,地西洋,和符合美国药典标准的盐酸氟西汀等。

1.5.3 生物制品连续生产线 连续生物加工的概念曾主要用于分子生物制剂的制造中,如蛋白质,生长因子和生物制药用途的次级代谢产物,目前连续生物加工已经探索到了细胞水平,Martina Miotto 等人^[41]开发了一种多功能的智能表面涂层,能够控制人角膜基质细胞的吸附,增值和自我脱落,细胞在稳态的生长条件下培养,吸附着的细胞不断增值以补充不断自我分离的细胞,形成了一个封闭的,连续的生物处理平台,每小时大约可以恢复总贴壁细胞的1%,产率可以维持一个月。药明生物与颇尔公司(Pall Corporation)创建联合实验室,以期开发完整的单克隆抗体连续生产工艺,计划从单个工艺点的生物制药连续工艺运行,逐渐过渡到全工艺连续生产;新成立的联合实验室将采用颇尔生命科学平台独特的 Cadenc 集成式连续流生物处理系统,通过连续生产工艺与一次性使用平台的整合,将确保工艺的灵活性,避免交叉污染,帮助企业在更少的厂房空间内实现产品生产,有效降低生产成本。目前越来越多的学术研究人员和工厂开始加入到持续生物制品的加工研究中。

1.5.4 中药连续制造关键技术 近年来,我国中药生产自动化建设方面有了较快的发展,实现了若干中药过程单元工艺参数的精确控制,改变了以人工操作为主的落后生产方式,实现了部分工段和单元的操作自动化。基于设备集成的中药制造系统运行模式的实现,极大提高了中药制剂生产过程的效率。伴随我国经济体制的转变,积极开发并应用先进的过程控制和在线优化技术,改善过程控制性能,减小过程变量的波动幅度,保证最终药品质量的均一稳定具有重要作用,同时对于增强中药制剂产品竞争力,提高企业经济效益具有重要意义。北京同仁堂已安装了一个全封闭,自动化中药粉碎,混合,计量分装系统,经过3年的研发和生产实践,实现了人员节约40%以上,场地节约30%以上,能耗节约20%以上,物料收率提升,环保节约生产量。

1.6 连续制药过程实时控制

连续型药品生产持续时间较长,从原料投入到最终产品产出的全过程需要实施在线监测和控制,以及及时发现质量变异并保证产品质量稳定可控。

1.6.1 停留时间分布模型 停留时间分布(Residence Time Distribution, RTD)定义为:在一个连续

生产系统中,固体或者液体停留在一个或者多个操作单元中的时间概率分布。连续单元操作的性能是由间歇和轴向流叠加的反应2个子过程所决定的。因此,对不同连续单元操作进行停留时间分布描述,是运行连续生产工艺或理解并提高连续生产线性能的关键步骤。通过对制粒操作单元进行示踪响应实验,可获得连续制粒过程中的停留时间分布。示踪物质可以使用离线取样进行分析测量。RTD 高度依赖于设备内材料的流动行为,因此示踪剂的存在不应影响物料流动的性质。如果脉冲技术不可靠或不准确,可采用阶跃变化方法。由停留时间分布可分别计算平均停留时间和方差(平方的标准偏差)。平均停留时间用来量化停留时间分布长短,而标准偏差是用来确定其停留时间分布宽度。此外,RTD可以对制粒工艺参数变化较为敏感,需要研究并建立单元操作设计空间。

1.6.2 在线质量监控技术 目前,用于连续生产过程的在线监控的技术主要包括近红外(Near Infra-red, NIR)光谱技术、拉曼(Raman)光谱技术、紫外(UV)光谱技术等,其中近红外光应用最为广泛。NIRS 测量样品不需要预处理实时信息从过程中获得。与传统的方法不同分析,近红外光谱非常快速,无创,提供样品有关的物理和化学信息,可以在线使用测量,用于定性分析和定量分析。Burgbacher 等^[42]采用近红外光谱技术对干燥过程进行监测,表明其可以作为判断干燥效果的一种有效方法。Chablani 等^[43]采用在线近红外光谱技术对双螺旋挤出制粒后的流化床干燥过程中水分的含量进行监测。Vanarase 等^[44]使用近红外光谱技术对微晶纤维素、对乙酰氨基酚、硬脂酸镁和胶质二氧化硅的连续混合过程中对乙酰氨基酚的浓度进行监测。使用在线监测可以确保最终产品质量。

2 讨论

连续药品生产(CPM)是一种新的生产模式,具有显著的工艺效益,包括节约成本和提高材料效率,提高产品质量和提高生产安全性等方面有着巨大的应用价值。连续处理为减少成本提供了重要的机会,通过大幅度减少由于小型生物反应器导致的设备占地面积而降低成本,省占地空间;取消中间储存罐和非增值的单元操作,提高了生产力,设备利用率。连续型生产过程采用更多的在线检测和控制设备,从原料投入到最终产品产出的过程的全面监控,提高了生产过程的透明性,利于实现产品质量追溯。但并不是所有产品或工艺都适用连续制造方法生

产,每种原料药将必须对其成为连续制粒的候选产品和为其开发相关的工艺的能力进行评价。当连续生产过程中其中一环节或设备出现问题时,对下一环节操作将会产生影响,间歇式生产在这方面有弹性;另外,连续生产需要的设备费用高,技术人员要求高。综上所述,连续制造在药品现代化发展中既是机遇也是挑战。

参考文献

- [1] Treffer D, Wahl P, Markl D, et al. Hot Melt Extrusion as a Continuous P-harmaceutical Manufacturing Process[M]. New York; Springer New York, 2013:363-396.
- [2] Lemperle R. Advantages And Requirements of Continuous Production Processes[J]. Pharma Magazine, 2011.
- [3] Dhenge RM, Fyles RS, Cartwright JJ, et al. Twin screw wet granulation: Granule properties[J]. Chemical Engineering Journal, 2010, 164(2):322-329.
- [4] Arnun PV, Whitworth R. Continuous progress in continuous manufacturing[J]. Pharmaceutical Technology, 2011, 9(35):44-47.
- [5] Milmo S. The European Union market takes steps toward continuous processing and modular facilities [DB/OL] [J]. Pharmaceutical Technology, 2012, 36(1):18-20.
- [6] Van Arnun P. Advancing Unit Operations for Continuous Processing in Solid Dosage Manufacturing [DB/OL] [J]. Pharmaceutical Technology, 2012, 36(3):s18-s20.
- [7] U. S. Food and Drug Administration. Submission of Proposed Recommendations for Industry on Developing Continuous Manufacturing of Solid Dosage Drug Products in Pharmaceutical Manufacturing; Establishment of a Public Docket[S]. Federal Register, 2017, 82(120):28664-28665.
- [8] Blackshields CA, Crean AM. Continuous powder feeding for pharmaceutical solid dosage form manufacture: a short review[J]. Pharmaceutical Development and Technology, 2017, <https://doi.org/10.1080/10837450.2017.1339197>.
- [9] William E. Engisch FJM. Method for characterization of loss-in-weight feeder equipment[J]. Powder Technology, 2012(228):395-403.
- [10] Byrn S, Futran M, Thomas H, et al. Achieving Continuous Manufacturing for Final Dosage Formation: Challenges and How to Meet Them. May 20-21, 2014 Continuous Manufacturing Symposium[J]. Journal of pharmaceutical sciences, 2015, 104(3):792-802.
- [11] Berthiaux H, Marikh K, Gatumel C. Continuous mixing of powder mixtures with pharmaceutical process constraints[J]. Chemical Engineering & Processing Process Intensification, 2008, 47(12):2315-2322.
- [12] Williams JC. Continuous mixing of solids. A review[J]. Powder Technology, 1975, 15(2):237-243.
- [13] Permenkil L, Cooney CL. A review on the continuous blending of powders[J]. Chemical Engineering Science, 2006, 61(2):720-742.
- [14] Weinekötter R, Reh L. Continuous Mixing of Fine Particles[J]. Particle&Particle Systems Characterization, 1995, 12(1):46-53.
- [15] Weinekötter R. Compact and efficient continuous mixing processes for production of food and pharmaceutical powders[J]. Trends in Food Science&Technology, 2009, 20(S1):48-50.
- [16] Portillo PM, Ierapetritou MG, Muzzio FJ. Characterization of continuous convective powder mixing processes[J]. Powder Technol, 2008(182):368-378.
- [17] Perry R H, Green D W, Perry R H, et al. Perry's chemical engineer's handbook[M]. New York; McGraw-Hill international editions, 1984.
- [18] Keleb E. Continuous agglomeration processes using a twin screw extruder[D]. Ghent University Academic Bibliography, 2004.
- [19] Gamlen MJ. Continuous Extrusion Using A Rake7 Perkins MP50 (Multi-purpose) Extruder [J]. Drug Development And Industrial Pharmacy, 1986, 12(11-13):1710-1713.
- [20] Schroeder R, Steffens KJ. A new system for continuous wet granulation[J]. Die Pharmazeutische Industrie, 2002, 64(3):283-288.
- [21] Fonteyne M, Vercruyse J, Diaz D C, et al. Real-time assessment of critical quality attributes of a continuous granulation process[J]. Pharmaceutical Development and Technology, 2012, 18(1):85-97.
- [22] Meng W, Kotamarthy L, Panikar S, et al. Statistical analysis and comparison of a continuous high shear granulator with a twin screw granulator: Effect of process parameters on critical granule attributes and granulation mechanisms[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2016, 513(1-2):357-375.
- [23] Meng W, Oka S, Liu X, et al. Effects of Process and Design Parameters on Granule Size Distribution in a Continuous High Shear Granulation Process[J]. Journal of Pharmaceutical Innovation, 2017, 12(4):283-295.
- [24] Silva AF, Sarraguça MC, Fonteyne M, et al. Multivariate statistical process control of a continuous pharmaceutical twin-screw granulation and fluid bed drying process[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2017, 528(1-2):242.
- [25] Fonteyne M, Arruabarrena J, De BJ, et al. NIR spectroscopic method for the in-line moisture assessment during drying in a six-segmented fluid bed dryer of a continuous tablet production line: Validation of quantifying abilities and uncertainty assessment[J]. Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis, 2014, 100C(21):21.
- [26] Betz G, Junker-Bürgin P, Leuenberger H. Batch and continuous processing in the production of pharmaceutical granules[J]. Pharmaceutical Development&Technology, 2003, 8(3):289.
- [27] Singh R, Roman-Ospino AD, Romanach RJ, et al. Real time monitoring of powder blend bulk density for coupled feed-forward/feedback control of a continuous direct compaction tablet manufacturing process[J]. Journal of Pharmaceutics, 2015, 495(1):612-625.
- [28] Simonaho S, Ketolainen J, Ervasti T, et al. Continuous manufacturing of tablets with promis line Introduction and case studies from continuous feeding, blending and tableting[J]. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2016(90):38-46.
- [29] Vanhoorne V, Bekaert B, Peeters E, et al. Improved tabletability after a polymorphic transition of deltamannitol during twin screw granulation[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2016, 506(1-2):13-24.
- [30] Viviano M, Glasnov TN, Reichart B, et al. A Scalable Two-Step Continuous Flow Synthesis of Nabumetone and Related 4-Aryl-2-butanones[J]. Organic Process Research & Development, 2011, 15(4):

858-870.

- [31] Lévesque F, Seeberger PH. Continuous-flow synthesis of the antimalaria drug artemisinin[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2012, 51(7):1706.
- [32] Deadman BJ, Hopkin MD, Baxendale IR, et al. ChemInform Abstract: The Synthesis of BcrAbl Inhibiting Anticancer Pharmaceutical Agents Imatinib, Nilotinib and Dasatinib[J]. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2013, 11(11):1766-1800.
- [33] Zhang P, Russell MG, Jamison TF. Continuous Flow Total Synthesis of Rufinamide[J]. *Organic Process Research & Development*, 2014, 18(11):1567-1570.
- [34] Ghislieri D, Gilmore K, Seeberger PH. Chemical assembly systems: layered control for divergent, continuous, multistep syntheses of active pharmaceutical ingredients[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2015, 54(2):678-682.
- [35] Correia CA, Gilmore K, Mcquade DT, et al. A Concise Flow Synthesis of Efavirenz[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2015, 54(16):4945-4948.
- [36] Heider PL, Born SC, Basak S, et al. Development of a Multi-Step Synthesis and Workup Sequence for an Integrated, Continuous Manufacturing Process of a Pharmaceutical [J]. *Organic Process Research & Development*, 2014(41):762-765.
- [37] Jolliffe HG, Gerogiorgis DI. Process modelling, simulation and techno-economic evaluation of separation solvents for the Continuous Pharmaceutical Manufacturing (CPM) of diphenhydramine [J]. *Chemical Engineering Research and Design*, 2016(112):310-325.
- [38] Lin H, Dai C, Jamison TF, et al. A Rapid Total Synthesis of Ciprofloxacin Hydrochloride in Continuous Flow[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2017, 56(30):8870-8873.
- [39] Yang X, Acevedo D, Mohammad A, et al. Risk Considerations on Developing a Continuous Crystallization System for Carbamazepine [J]. *Organic Process Research & Development*, 2017, 21(7):1021-1033.
- [40] Jain I H, Zazzaron L, Goli R, et al. Hypoxia as a therapy for mitochondrial disease[J]. *Science*, 2016, 352(6281):54-61.
- [41] Miotto M, Gouveia R, Abidin F Z, et al. Developing a Continuous Bioprocessing Approach to Stromal Cell Manufacture[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2017, 9(47):41131-41142.
- [42] Burgbacher J, Wiss J. Industrial Applications of Online Monitoring of Drying Processes of Drug Substances Using NIR [J]. *Organic Process Research & Development*, 2008, 12(2):235-242.
- [43] Chablani L, Taylor MK, Mehrotra A, et al. Inline real-time near-infrared granule moisture measurements of a continuous granulation-drying-milling process [J]. *Appl PharmSci*, 2011, 12(4):1050-1055.
- [44] Vanarase A U, Alcalà M, Roza J I J, et al. Real-time monitoring of drug concentration in a continuous powder mixing process using NIR spectroscopy[J]. *Chemical Engineering Science*, 2010, 65(21):5728-5733.

(2017-12-13 收稿 责任编辑:张文婷)

(上接第565页)

- [10] Bhatia, Read E, Agarabi C, et al. A design space exploration for control of Critical Quality Attributes of mAb[J]. *International journal of pharmaceuticals*, 2016, 512(1):242-252.
- [11] 徐冰, 吴志生, 林兆洲. 中药制剂生产工艺设计空间的建立[J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(6):924-929.
- [12] 徐冰, 崔向龙, 杨婵, 等. 质量源于设计在银杏叶片制剂工艺中的应用(II): 颗粒关键质量属性辨识[J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(6):1043-7.
- [13] 罗赣, 徐冰, 刘倩, 等. 基于 QbD 理念的丹参醇提工艺设计空间的建立与验证[J]. *世界中医药*, 2013, 8(11):1283-1286.
- [14] 刘倩. 中药粉末混合过程分析和中试放大效应研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [15] 戴胜云. 中药 HPLC 分析设计空间的建立与可靠性研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [16] 徐冰. 中药制剂生产过程全程优化方法学研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
- [17] Yang Yang, Kanjakh Pal, Andy Koswara, et al. Application of feedback control and in situ milling to improve particle size and shape in the crystallization of a slow growing needle-like active pharmaceutical ingredient [J]. *International journal of pharmaceuticals*, 2017, 533(1):49.
- [18] 周海燕, 徐冰, 史新元, 等. 统计过程控制在栀子前处理生产工艺中的应用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(11):16-20.
- [19] 徐冰, 周海燕, 史新元, 等. 清开灵注射液生产过程性能指数研究[J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(10):1930-1934.
- [20] 徐冰, 罗赣, 林兆洲, 等. 基于过程分析技术和设计空间的金银花醇沉加醇过程终点检测[J]. *高等学校化学学报*, 2013, 34(10):2284-2289.
- [21] 徐冰, 史新元, 乔延江, 等. 金银花醇沉多阶段多变量统计过程控制研究[J]. *中华中医药杂志*, 2012, 27(4):784-788.
- [22] Berridge JC. PQLI®: Current Status and Future Plans[J]. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 2009, 4(1):1-3.

(2017-12-13 收稿 责任编辑:张文婷)