

Malcolm B. Berry博士根據他多年從事連續流技術的經驗，於2020年3月24日在American Pharmaceutical Review發表文章總結他在GSK領導的世界上第一個多步連續製造平臺的體會。

[關於作者]

Malcolm在帝國理工學院（1993）攻讀博士學位，他在製藥行業有28年的有機化學家工作經驗；在GSK工作了26年，從事工藝研發。在GSK工作期間，他一直致力於開發新的化學品和新藥分子的合成新工藝。他有著研發試驗工廠工作的經驗，並領導從研發到製造的新批量和連續工藝的技術轉讓。

Malcolm職業生涯的亮點是在GSK成功領導了一個由50多人組成的大型多功能團隊，跨越研發和多個製造地點，將GSK現有丙酸氟替卡松（FP）產品從批量生產過程重新開發為連續生產過程。這是GSK全球生產API的第一個多級連續過程。工廠於2015年在新加坡安裝，2016年調車，2017年驗證。新工藝分別於2018年第3和第4季度提交給歐洲和美國的監管機構。這是監管機構批准的第一個多步連續原料藥工藝。以下是此篇文章的摘要

[革命]

近幾十年來，製藥行業新藥生產的審批重點正在經歷一個革命性的轉變。由以最終產品測試的質量控制模式，正在向以製藥過程參數控制模式(QbD)轉變。只要確保過程參數被控制在規定的範圍內即可保證藥品的高質量以及質量一致性。

[連續工藝和QbD]

製藥行業試圖弄清楚這一變化對他們以及他們的工作方式意味著什麼，它激發了人們對使用新的製造工藝和過程分析技術（PAT）的興趣。這表明，人們越來越希望轉向一種新的質量模式，即實時控制質量。在我看來，連續工藝是融合QbD的理想的技術和工藝夥伴。



圖1為最近批准的多步合成工藝生產原料藥丙酸氟替卡松的連續生產裝置

連續地運行一個工藝過程意味著每一個單元操作都在不同的設備中運行，每個設備都可為各自的目標而專門設計。每一個連續的單元操作都按照一組專門設計的參數進行運行。在化學反應為例，連續反應器為每個分子提供一個穩定的環境，具有一致的混合、加熱和反應時間。這種情況被稱為穩定狀態，所有工藝參數都處於受控和穩定狀態；這在FDA的連續製造指南中被進一步定義為“控制狀態”。

[連續和批次操作]

與連續工藝技術相比，間歇釜在過去的100多年裡沒有太大的發展；它仍然是一個帶有加熱或冷卻功能的攪拌罐。然而，間歇釜有許多優點，因為它是一種通用設備，是各行各業的“萬用工具”。間歇釜可用於溶解起始化工原料、用於進行反應化學、用於反應淬火、用於進行液相-液相分離、用於進行蒸餾、結晶。然而，一個用途多樣的釜，不可能在所有的單元操作中都表現傑出。

間歇釜工藝是以動態方式運行；溫度分佈通常在整個過程中變化，混合特性隨著物料填充程度的變化或攪拌器轉速的升高或降低而變化。以這種動態方式操作大型反應器釜（>10000升容積）不能像小反應器釜（<1升容積）一樣將反應條件控制在穩定的範圍。

[實施的障礙]

考慮到連續工藝的諸多優勢，為什麼我們的行業對其的接受如此緩慢？原因是複雜的；除了在該行業有過多的傳統設備資產正在折舊的情況下投資新工廠增加成本外，對使用新的、未經驗證的製造技術生產潛在新分子藥品的興趣就更不高了。

[監管風險]

製藥行業面臨著諸多不確定的風險，所以在採納新想法時非常謹慎。我們花了很多時間來分析風險所在以及如何分散，而不是想辦法加快連續流工藝的採用。2019年12月，我們提交的多步連續工藝製程，得到了兩大監管機構的批准。而且在實施方面沒有額外的監管障礙。

[與外部監管溝通]

2013年9月，作為新技術匯報會的一部分，我在FDA總部給一群高級別領導作了匯報。到了2015年，這個工藝過程基本上開發好了，我們在9月份與歐洲醫療機構（EMA）的PAT小組，在12月與FDA的新興技術小組進行了交流。在此期間，工廠（見圖1）的設備安裝、調試和運行已經開始運行。

團隊和我開了幾次具有里程碑意義的會議；我們邀請FDA的ETT在2016年8月到生產現場進行為期5天的運營前考察。2017年3月，我們與PMDA代表舉行了一次為期4天的類似會議。其餘的監管問題，無論是事前還是事後，基本上都是和操作有關的，以確保通常的檢查、調整措施到位。舉例來說，該工藝使用兩個分流至廢物閥（DTW），如果工藝參數值超過設計範圍，則觸發該閥。在工藝過程波動情況下，閥門不會自動打開；相反，會根據工藝序列的停留時間分佈（RTD）啟動計時器。當定時器到期時，控制系統在過程擾動中產生的物料到達之前打開DTW閥。因此，收集罐中的材料質量得以保持，並將轉移到廢物中的材料量降至最低。

[下一步]

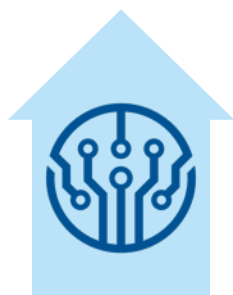
既然一個多步合成的原料藥連續生產申請已經在製藥行業內獲得批准，那麼有必要再次思考為什麼變革的步伐如此緩慢。我有幸與這個行業的許多主要參與者合作。從我的角度來看，大多數公司都希望自己的研發部門能起到帶頭作用，並選擇在哪裡、在什麼時間節點、以及如何將新技術應用到新車間的新合成路線中。雖然研發部門選擇最佳路線和評估合適的技術是值得做的，但是，由於研發項目的開展有太多不確定性，這種做法無法在原料藥行業內帶來任何顯著的推進速度。

我們接受連續流工廠比相對的傳統間歇工藝工廠建造成本更低、佔地面積更小、能耗更低，但是，這將對實際生產有什麼關鍵好處？大多數大公司在內部都考慮過藥品質量事故的代價。從批次工藝到連續製造，連續製造過程提供了精準的工藝控制和實時質量管理能力，這是一個“跳躍性”提升。實現這一目標需要一個由製造流程驅動而非研發驅動的戰略。也許，對原料藥製造商來說，一個現實的第一步，是將現有生產中有雜質麻煩的步驟，重新開發，改用連續工藝製成。



Advanced-Flow® Reactors : Disrupting the Industry, Changing Lives

康寧反應器在具有天然的安全優勢，質傳與熱傳效率相較傳統反應器有百倍到千倍的提升，在許多製程上也有很好的應用案例，歡迎感興趣的客戶電話或郵件諮詢。



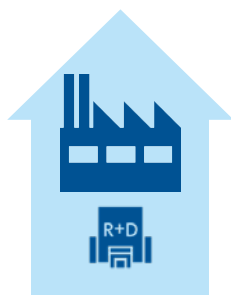
製程強化

- ✓ 質傳效率 ↑ 100X
- ✓ 熱傳效率 ↑ 1000X
- ✓ 達到反應極限而非設備限制



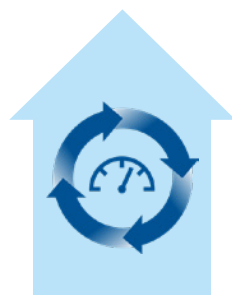
減少佔地

- ✓ 減少反應器佔地 1/1000
- ✓ 實現未來工廠的可能



無縫放大

- ✓ 減少50%時間於工業化放大製程的開發



連續生產

- ✓ 在中國與其他區域已經有整合完成年產萬噸之工廠連續生產中(>500天)



本質安全

- ✓ 各國制定的安全規範引領產業朝向使用更安全有效率的生產技術

