

GSK公司是如何建立一個連續的生產試驗工廠的，他們從中學到了什麼？

Guest Column | July 10, 2017 Pharmaceutical Online

2016年11月，醫藥線上的記者很榮幸參觀了在賓西法利亞州Upper Providence的GSK美國研發孵化中心。140萬平方英尺的設施裡將擁有公司美國研發關於愛滋病毒和傳染病，腫瘤學，免疫炎症，代謝途徑和心血管疾病及皮膚科等領域的研發活動。至2018年，這個研發中心將容納超過3200名員工，將在靶標識別、安全性研究、藥物活性成分(API)的生產製造以及許多其他研發相關活動展開合作研究。

在 Scott Cheeseman 帶領下的連續生產 (CM) 中試裝置的參觀是這次行程中的最大亮點。Scott 是GSK的平臺與技術科學組高級工藝工程師。2014年加入GSK前，他已在Merck的API生產工廠及和API開發部工作了23年。目前 Scott 負責 GSK Upper Providence 連續化工廠的設計，安裝，調試。

醫藥線上最近隨訪了 Scott Cheeseman，並深入瞭解GSK的連續生產的狀況、面臨的試驗廠線上的問題以及從中吸取的經驗教訓，並且瞭解該技術下一步發展計畫。



■ [記者]：請提供GSK連續生產計畫的背景資料

[Scott]：根據我對GSK公司的理解，在GSK內部已前前後後花了10至15年時間來進行流動化學和連續流工藝的探索。在10年前公司花了很多精力開發出了首個安裝在英國Stevenage的連續流工廠(Stevenage現在是GSK另一個全球研發孵化中心)。我們的首個商業化連續生產線就是從那個工廠出來的-通過這個工廠建立，在那兒我們積累了大量的關於這方面的經驗。

自從我加入GSK以來，公司就致力於不斷推進連續流工藝的專案開發進程，以期盡可能多地應用連續流工藝來進行新藥申報。

此外，在過去三年中，GSK在新加坡的全球製造與供應（GMS）工廠安裝了一個連續的生產過程，該工廠現已投產。

目前我負責的是一個有機小分子化合物的連續流過程實驗工廠的安裝，我們最近進行了操作、工程師、研發人員和其他工作人員一起對設備進行每天24小時八周的運行。該項目將有助於支援可能成為由連續流技術開發的第一個藥物申請。

（編者注：GSK已把連續流融合到新藥的研發中，這將大大推進連續流的生產應用）

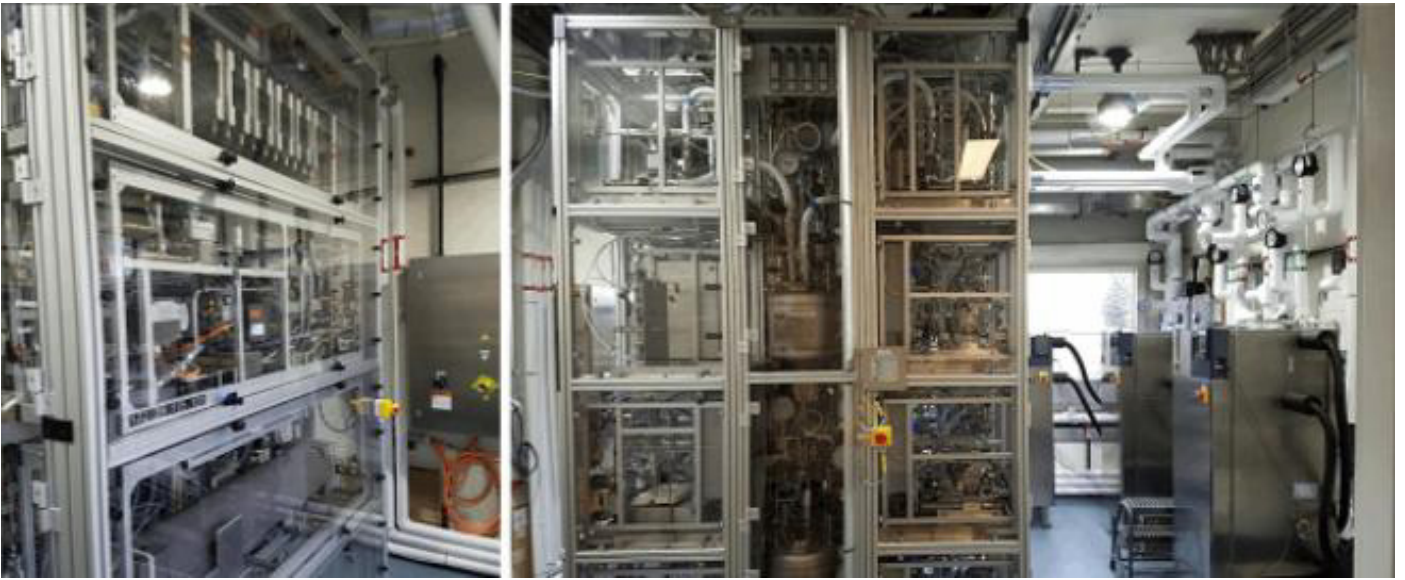
■ [記者]：告訴我們更多關於 Upper Providence 流動裝置的情況

[Scott]：這是GSK在技術轉化前的首要的技術確認平臺。

該實驗平臺被設計得非常靈活 - 能處理今後的任何未知的小分子化合物的連續化工藝開發。因此，隨著技術的革新，工廠將能夠在不進行任何重大修改的情況下進行調整。它不同于傳統的間歇式API生產設施 - 規模巨大，且相對固定，當需要進行專案轉換時而不得不需要把牆壁推倒，把地板撕下來而重建。

這個試驗廠的設計是模組化的。它沒有包含任何特定的設備，但允許我們安裝所需的設備。例如，我們在工廠運行的第一個過程需要許多微型環形齒輪泵；基於這個工廠的模組化設計，我們可以很輕易地將這些設施組裝進去；工藝最後需要進行分離裝置，我們能夠快速安裝一台薄膜蒸發器納入系統；同時我們可以安裝設備來控制系統背壓；我們也可以添加多種類型的連續流反應器。（編者注：康寧碳化矽反應器在該工廠中被使用）。在過去的八個星期的工藝改造過程中，我們至少有四次對工廠進行了重新配置，但每一次配置時間都在不到八小時。（編者注：靈活多變，這樣的平臺可滿足公司多品種的需求）

目前，該工廠安裝調試已完成，並可以隨時開展所有工藝開發專案。我們有目的的運行了我們的第一個項目做為試車，以期從首次試車過程中掌握標準操作程式（SOP），急救操作規程（EOP），指令等。



[記者]：說到這裡，你在最初的八周運行中學到了什麼？

[Scott]：在八周的連續運行中，我們學到的最大的一點是你必須非常小心的注重安全和工業上的一些規範。你需要確保你清楚地瞭解如何為每一個特定工藝把不同的設備進行拆分或組裝，這是你只能通過實踐中學到的東西。我想我們已經學會了如何在不同的情況下做得更好。

另一個重要的經驗是如何運行設施 — 起初對於人力和工時的要求，都高於我們原本的預期。但從長遠來看，這家工廠運作起來會比傳統裝置要容易的多。例如，在同樣的時間內，我們可以的產量大大高於與間隙處理設備的產量。

最後一點是，我們可以很快地為如此多不同的條件收集資料。在幾周之內，我們就可以進行大約48組的反應條件的測試。我們有兩個反應，反應完成後進行蒸發操作，都是連續過程。在八周運行的前兩周中，我們能夠收集到40組不同的操作條件資訊，這對於在以往的工廠獲得這種經驗是前所未有的。

[記者]：除了能夠快速收集過程資料之外，GSK還實現了哪些其他好處？

最大的好處是能夠展示這項技術是可行的，現在在這裡已經做到了。

另一個好處是過程連續產生大量資料。其中一步反應我們使用紅外流動檢測，另一步反應我們使用收集線上電導率資料，針對其中一種單元操作我們使用線上HPLC用於檢測，等等。這些過程分析技術（PAT）收集了大量的即時資料，可以通過某些條件變化快速識別趨勢。你幾乎立刻知道工廠裡發生了什麼，產品是否可以接受，流速是否是在按設計的在運行。

該工廠提供了靈活的快速測試廣泛的工藝條件，使我們能夠制定更好的控制策略轉移到供應商組織生產。我們能夠快速地擴展所有潛在的關鍵處理參數，以瞭解整個過程是如何運行的。所以我們對最佳工藝條件有一個很好的瞭解，以便於我們在生產產品時我們能控制好工藝參數。

[記者]：在連續生產上，GSK下一步會做什麼？

[Scott]：

我們的工廠處於GSK進行連續小分子流動化學的前沿。從實驗室到工廠的任何東西都會通過我們的車間，所以我們基本上可以試著打破這個過程——瞭解控制策略，瞭解操作性，消除風險，改進過程，然後轉化到相關的合作供應機構，很可能在GSK內部。隨著有機流動化學的發展，GSK將在這裡使用這種連續化生產工廠。

下一步將是對工廠的合規化，使它也可以在GMP環境下運行。然而，現在的目標是把我們剛剛獲得成功經驗傳達給研發部門，幫助他們改變研發思路、樹立信心。工藝過程可以依靠連續加工技術，而不是固守傳統的習慣的間隙工藝。

[記者]：從行業的角度來看，你認為連續生產將從這裡將會如何發展？

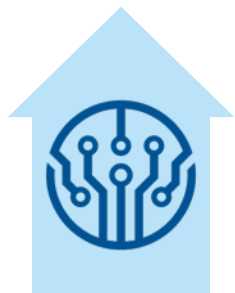
[Scott]：我認為業內人士都在等著看監管機構對該技術的回饋與指導。這些機構對持續生產非常開放，但有許多問題他們沒有回答。例如，用控制策略，做到什麼程度才意味控制？你需要生產多少產品才能證明該生產線是沒問題的？我能用預測成功的方式操作設備嗎？

不過，我也認為，更多的公司將必須利用這個機遇，與監管機構合作共同推進實施連續生產。我們只有繼續拿出更多的成功案例來接受監管機構的審查，否則我們將一事無成。

（編者注：機遇已擺在面前，接受並積極參與和推動，你將跟上時代的步伐。）

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。



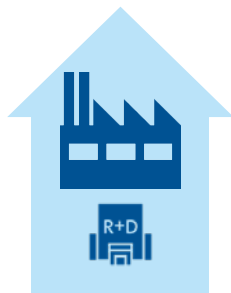
製程強化

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



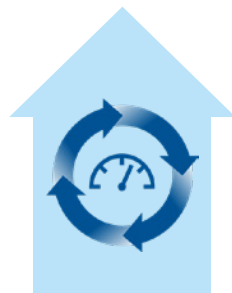
減少佔地

- ✓ 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



進階生物科技股份有限公司
Level Biotechnology Inc. www.level.com.tw

台北總公司 (02) 2695-9935
免付費專線 0800-251-302