

连续流动化学在制药工艺中的应用与市场效益提升

郭少卿 韩 峰 张 腾 李小宋 王会凡

(石药创新制药股份有限公司(河北省黄嘌呤技术创新中心),河北 石家庄 051430)

摘要:连续流动化学作为一种化工过程强化技术,在制药工艺中展现出巨大潜力。它通过微通道反应、固定床、连续搅拌釜等微反应器实现连续生产,具有本质安全、产能易扩大、绿色制药等特点。在原料药生产、药物合成及生物制药领域,连续流动化学显著缩短生产周期,提高生产效率,降低能耗和排放,优化产品质量。设备设计的稳健性、工艺监测的实时性及扰动管理的有效性是确保连续流动化学在制药工艺中质量的关键。连续流动化学通过降低制造成本、提高产品质量和增强市场竞争力,为制药企业带来显著市场效益。

关键词:连续流动化学;制药工艺;原料药;节能减排;市场效益

随着医药行业的快速发展,制药工艺对生产效率、产品质量和环保要求越来越高。传统批次生产模式存在生产周期长、能耗高、环境污染严重等问题,已难以满足现代制药企业的需求。连续流动化学作为一种高效、绿色、智能的制药技术,逐渐受到业界关注和广泛应用。本文旨在探讨连续流动化学在制药工艺中的应用现状、优势及市场效益提升途径,为制药企业提供技术参考和决策支持。

1 连续流动化学概述

连续流动化学是一种化工过程强化技术,通过微通道反应、固定床、连续搅拌釜等微反应器实现连续生产。它具有本质安全、可迅速扩大产能的特点,是工信部、生态环境部、国家卫健委、国家药监局等四部委重点推荐的绿色制药技术。连续流动化学在制药工艺中的应用,能够显著缩短生产周期,提高生产效率,降低能耗和排放,实现绿色生产。

2 连续流动化学在制药工艺中的应用

2.1 原料药生产

原料药(Active Pharmaceutical Ingredients,简称API)的生产是确保全球广大患者能够获得必需药品的基础和前提,特别是在当前药品集中采购(集采)政策的大背景下,其重要性愈发凸显。连续流动化学作为一种先进的生产技术在原料药生产中的应用,正逐步展现出其巨大的潜力和优势,能够大幅度提升生产效率并确保产品质量的持续优化。

具体而言,通过连续流反应器进行的多步整合连续生产模式,能够显著地缩短整个原料药的生产周期,极大地减少了传统生产方式中各个步骤之间的等待时间,从而加快了产品上市的速度。此外,连续流反应

器相较于传统的釜式反应器,其持液量较小,这意味着在反应过程中传热和传质的速度更快,反应更为高效。这一特性使得连续流反应器能够安全地应用于那些在釜式反应中需要特别小心以避免的工艺条件,例如高温(甚至高压)下的反应以及超快速放热反应等。

更为重要的是,连续流反应技术还允许在反应过程中安全地使用一些危险性较大、在传统釜式反应中可能不适用的试剂。这些试剂往往具有高毒性或高活性,对于生产环境和操作人员的安全构成了极大的挑战。然而,在连续流反应系统中,由于反应条件的精确控制和高效的物质传递,这些高风险的试剂可以得到更为安全、有效的利用,从而进一步拓宽了原料药生产的原料选择范围,提高了生产的灵活性和适应性。

2.2 药物合成

药物合成作为制药工业的核心环节,其效率与质量直接关系到最终药品的疗效与安全性。连续流动化学在这一领域的应用,为药物合成带来了革命性的改变,特别是在提升合成药物的活性方面,其潜力与价值不容忽视。

通过采用多步连续化生产方式,连续流动化学能够显著提升化学反应的收率,这意味着在相同的原料投入下,能够获得更多的目标产物,从而直接降低了生产成本,提高了生产效率。这一优势在酰胺类化合物、杂环类化合物、拟肽类化合物、环丙烷类化合物以及各类活性药物的制备工艺中尤为明显。这些化合物往往具有复杂的结构,传统的合成方法往往步骤繁琐,收率低,而连续流动化学技术则能够通过优化反应条件,实现更高效、更精准的合成。

微通道反应器作为连续流动化学技术的核心设

备，其独特的结构特点使得反应过程能够实现连续的升温、降温、升压、泄压等操作，这些操作对于精确控制反应条件至关重要。通过微通道反应器，可以确保反应物在极短的时间内达到最佳反应状态，从而提高反应效率，减少副产物的生成，进一步提升产品质量。此外，微通道反应器的小尺寸效应还使得反应过程中的传质和传热速率大大加快，进一步提升了反应速度和选择性。连续流动化学在药物合成中的应用，不仅显著提高了合成药物的活性，还通过优化生产流程，降低了生产成本，提高了生产效率。

2.3 生物制药

生物制药领域作为现代医药科技的重要组成部分，其生产效率与成本控制对于保障药品供应、提升患者福祉具有重大意义。近年来，连续生物制造作为一种前沿的生产模式，正逐渐受到业界的广泛关注与认可，被视为加强生物制药生产、优化资源配置、降低制造成本的有效途径。

在生物制药的生产流程中，连续流动化学的应用为下游处理环节带来了革命性的变革。通过连续色谱、连续过滤以及连续沉淀等一系列单元操作的巧妙结合，连续流动化学技术能够实现下游处理步骤的无缝集成，从而极大地提高了设备的利用率和整体生产效率。这种无缝集成不仅减少了物料在不同处理单元之间的转移时间，还降低了物料损失和污染的风险，进一步确保了生物制药产品的质量和安全性。

此外，连续流动化学在生物制药中的应用还带来了设施和设备占地面积的大幅减少。传统的生物制药生产往往需要大量的生产设备和宽敞的厂房来支持各个生产环节，而连续生物制造则通过优化生产流程、提高生产密度，使得在相同产量下所需的设施和设备占地面积大大减小。这不仅节省了宝贵的土地资源，还降低了企业的运营成本，提升了市场竞争力。

更重要的是，连续流动化学的应用显著缩短了生物制药的生产周期。通过优化生产流程、提高生产效率，连续生物制造能够在更短的时间内完成从原料到成品的转化，从而加快了新产品的上市速度，满足了市场对生物制药产品的迫切需求。同时，这种高效的生产模式还有助于降低商品成本，使得更多的患者能够享受到高质量的生物制药产品，为社会的健康事业贡献力量。

3 连续流动化学在制药工艺中的质量考量

3.1 设备设计

在生物制药及化学合成领域，连续流设备已成为

提升生产效率、确保产品质量和降低制造成本的重要工具。由于连续流设备往往是根据特定的生产工艺和流程进行定制化设计的，因此，在设备的设计与制造过程中，需要提供详尽的内容以满足生产需求及监管要求。

ICH（国际人用药品注册技术协调会）Q13 草案的出台，对连续生产设备的设计与配置提出了更为严格和具体的要求。该草案强调，对于设备设计或配置的任何方面，以及系统整合的各个环节，都必须进行详尽的描述和记录。这不仅包括设备的物理结构、材料选择、工艺流程参数等基本信息，还应涵盖设备的运行原理、安全性能、清洁与消毒程序等关键要素。通过这些详细的描述，可以确保设备的设计符合预定的生产工艺要求，同时也为设备的验证、维护和故障排除提供了有力的支持。

设备设计的稳健性对于保证连续生产过程中的产品质量至关重要。由于连续生产方式需要通过长时间的连续运行来达到预定的批量大小，因此设备必须能够承受长时间的运行压力，并保持稳定的性能输出。这就要求设备在设计时，必须充分考虑材料的耐久性、结构的合理性以及运行机制的可靠性。通过采用先进的设计理念和技术手段，如冗余设计、故障预警系统等，可以进一步提升设备的稳健性，确保连续生产过程中的产品质量和安全。

3.2 工艺监测

在连续流技术的实施过程中，微通道内的料液组分比例会随着反应的进行而不断变化，特别是在多步整合的连续流反应中，不同位点的组分差异可能更为显著。为了确保连续流反应过程的稳定性和可控性，必须建立有效的工艺监测方法，以实时掌握反应过程中各个关键位点的组分比例和质量状况。Q13 草案中明确提出了增加多个 PAT（过程分析技术）装置的要求，这些装置能够精确控制进料的浓度和流速，从而实现对反应过程的精确调控。

通过 PAT 装置，可以实时监测每一步反应的质量，包括反应物的转化率、中间体的纯度以及副产物的生成情况等。这些信息对于评估反应进程、预测产品质量以及及时调整工艺参数至关重要。基于实时监测的数据，可以进一步采用反馈控制策略，根据上一步中间体的质量水平，动态调整下一步物料的添加流速，从而实现对整个反应过程的精确控制。

3.3 扰动管理

在连续流技术的工艺实施过程中，扰动的管理成

为了一个不可忽视的重要方面，它与传统的批次工艺有着显著的区别。为了应对这一挑战，ICH（国际人用药品注册技术协调会）Q13 草案提出了基于设备的停留时间分布（RTD）来开发合适的扰动检测、纠正措施以及物料分流策略的要求。

扰动管理之所以重要，是因为在连续流工艺中，任何微小的扰动都可能对整个生产流程产生连锁反应，进而影响最终产品的质量和安全性。因此，必须建立一套完善的扰动管理体系，以确保生产过程的稳定性和可控性。

对扰动的研究通常是在工艺开发的后期进行的。通过运用动态模拟的方法，可以深入了解反应过程的动力学特性，以及输入物料属性、工艺参数和设备参数对反应过程的影响。这些知识不仅有助于识别和评估潜在的风险，还能为制定有效的扰动检测、纠正措施和物料分流策略提供科学依据。

在扰动检测方面，可以利用传感器和监测装置实时监测生产过程中的关键参数，如温度、压力、流量等，以及反应物料的组分和浓度变化。一旦发现异常，应立即启动纠正措施，如调整物料流速、改变反应条件或进行物料分流等，以迅速恢复生产过程的稳定状态。

物料分流策略是扰动管理中的重要一环。通过合理设计物料分流系统，可以在扰动发生时及时将受影响的物料从主流中分离出来，避免其对后续生产流程造成更大的影响。同时，还可以利用分流出的物料进行进一步的分析和研究，以深入了解扰动的产生原因和传播机制，为未来的工艺优化提供宝贵的数据支持。

4 连续流动化学在制药工艺中的市场效益提升

4.1 降低制造成本

连续流动化学在制药工艺中的应用，无疑为降低制造成本提供了全新的途径和显著的效益。这一技术的引入，不仅优化了生产流程，还极大地提升了生产效率，从而实现了制造成本的显著降低。

①连续流动化学通过连续生产的方式，极大地减少了传统批次生产中大量的等待时间。在传统的批次生产中，每个生产步骤之间往往需要等待前一步骤的完成，这不仅降低了生产效率，还增加了生产成本。而连续流动化学则通过连续的生产流程，使得各个步骤能够无缝衔接，从而显著提高了生产效率，降低了生产成本。②连续流反应器的小持液量和快速的传热、传质特性，使得反应过程更加高效，同时也节约了大量的能源。传统的反应器往往需要大量的能源来维持反应所需的温度和压力条件，而连续流反应器则通过

其独特的设计，使得反应过程能够在更低的能耗下完成，从而进一步降低了制造成本。③连续流设施占地面积小，这一特点也为制药企业节省了大量的GMP设施空间。GMP设施的建设和运营往往需要大量的投入，而连续流设施的小巧设计则使得企业能够在有限的空间内实现高效的生产，从而大大减少了工厂固定资产的投入和运营成本。

4.2 提高产品质量

连续流动化学技术在制药工艺中的应用，能够显著提升产品质量至新的高度。这一技术通过精确控制进料的浓度和流速，确保了每一步反应物料的质量和稳定性，从而为最终产品的优质提供了坚实的基础。与此同时，连续流反应器中的微通道设计赋予了其快速分析的能力，使得反应动力学得以实时监测。这一特性使得工艺人员能够及时发现并调整工艺参数中的偏差，确保整个生产过程中产品质量的持续稳定。

4.3 增强市场竞争力

连续流动化学技术在制药工艺中的广泛应用，极大地增强了企业的市场竞争力。①通过提高生产效率、降低制造成本，企业能够以更低的成本生产出高质量的产品，从而在价格上获得优势。这不仅满足了市场对高性价比药品的需求，还为企业带来了更大的利润空间。②连续流动化学技术所带来的产品质量提升，使得企业能够生产出更具竞争力的产品，满足甚至超越消费者的期望。③连续流动化学技术还倡导绿色生产理念，通过减少废弃物排放和能源消耗，符合国家的环保政策，提升了企业的社会责任感和形象。这些优势共同作用于市场，使得采用连续流动化学技术的制药企业在激烈的市场竞争中脱颖而出，占据了有利地位。

5 结束语

连续流动化学作为一项新兴制药技术，在制药工艺中展现出显著的优势和市场效益。通过缩短生产周期、提高生产效率、降低能耗和排放，连续流动化学能够显著提高产品质量和市场竞争力。未来，随着技术的不断发展和完善，连续流动化学将在制药工艺中发挥更加重要的作用，为实现国家“双碳”目标和推动制药行业的高质量发展做出更大贡献。

参考文献：

- [1] 陈蔚, 冯明杰, 许波, 等. 原料药生产中应用连续流动化学的质量考量 [J]. 中国医药工业杂志, 2022, 53(10):1386-1393.
- [2] 王春超, 李政, 王兰欣, 等. 流动化学在药物合成中的应用进展 [J]. 中南药学, 2019, 17(08):1179-1187.