

制药工业过程检测和智能化控制技术

1 背景及意义

医药健康是国民经济的重要支柱性产业，也是北京市重点发展的高精尖产业之一。中国医药产业规模从2006年5000家药企产值不及美国的一家辉瑞制药，到2013年12月跃居世界第二，经历了快速的发展历程。“十三五”规划年均增长10%，市场规模将达到4万亿。但是，我国医药企业研发技术实力和欧美传统制药强国相比还有差距。这既因为创新原研药的缺乏，还体现在没有掌握药物研发和生产制造的一些关键核心技术。国务院2016年和2018年两度发文，提出“仿制药药效一致性评价”的要求和“高质量仿制药研发的意见”。另一方面，随着制药工业中心向中国等发展中国家转移，欧美制药发达国家为了重塑其制造业，在政府的大力支持下，加强了对药物制造技术的研发投入。制药工业在三个技术领域的发展尤其引人注目：**创新制药工艺和设备（例如连续制药工艺和设备研发），制药工艺模拟技术的发展，以及基于过程分析技术(Process Analytical Technology, PAT)的过程监测控制和智能制造。**这些领域的发展有可能对未来药物生产制造技术带来深刻变化，从而对企业的竞争力产生巨大影响。掌握新的先进工艺技术的企业将能够生产出高质量的产品（例如极高纯度和极高稳定性），否则就会在产品定价、销售、出口等诸多方面处于劣势。先进的制造技术还可以成为保护知识产权的重要手段：竞争企业即使获得了产品配方，也可能因为落后的生产制造技术而无法生产出同样高质量的产品。此外，掌握了先进制造技术的企业还可以推动国家和地区建立更苛刻的进口技术壁垒，保护市场。

2 技术方案与创新

研究和集成在线测量PAT仪器、先进闭环控制技术、过程模拟和优化、人工智能数据挖掘和深度学习技术，将其应用于制药（化学药、中药和生物药）的产品和工艺开发，以及生产制造工艺的智能优化控制（图1）。

研发新的在线过程分析技术（PAT），并应用于制药工艺过程的优化和智能控制是近年来的研究重点之一。近年来开发了在线显微镜和基于小波分析图像处理的在线成像分析仪器以及实时在线三维过程成像技术，成功用于药物结晶工艺晶体形貌和粒度分布的研究和生产监控；还成功研发了基于超声波衰减原理的微纳米颗粒粒度仪（图2），用于悬浮液和乳状液中纳米和微米级固体和液滴颗粒粒径分布的实时在线测量，可直接插入反应器而无需对样品进行采样稀释。

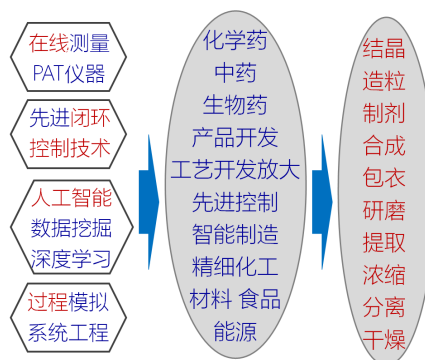


图1 技术方案

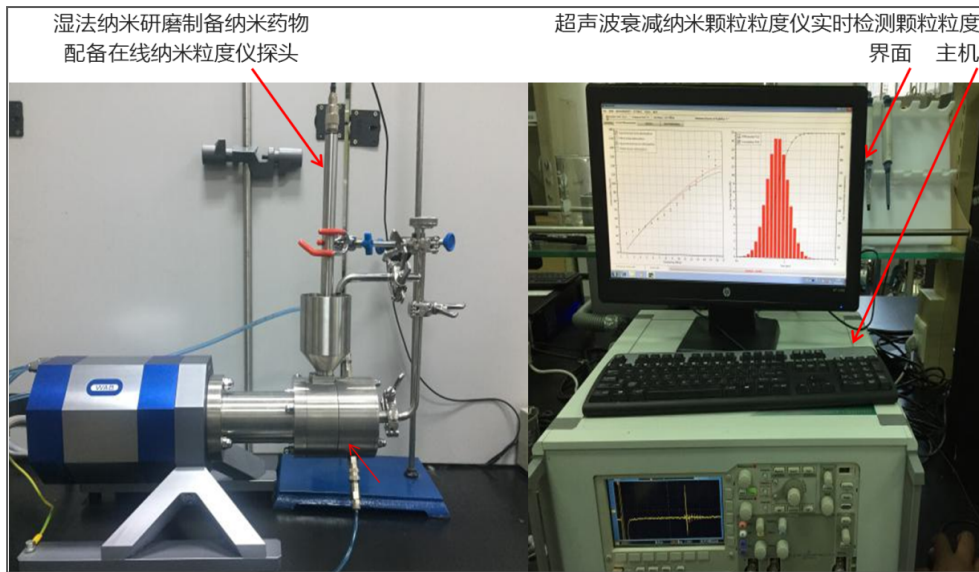


图 2 基于超声波衰减原理的微纳米颗粒粒度仪用于晶体纳米药物湿法研磨制备

系统深入地研究了近红外、红外、拉曼光谱仪等 PAT 仪器应用于药物生产制造过程的在线检测和控制。基于实时在线获得的大数据，还开发出了基于多变量统计控制、决策树自动生成、神经网络、深度学习、自动聚类分析、多维数据显示和模糊逻辑的过程监测和控制新技术。

3 应用案例

研究工作得到了企业的大力支持，先后与广药集团白云山制药、万华化学、齐鲁制药、中华国际圣奥化学、无限极（中国）、珠海润都制药、华海药业、国邦药业、北京中科生物、东阳光药业、瑞阳制药、百会药业、贝达药业、北京盛诺基医药科技等企业建立了合作关系，完成企业项目五十余项（示例见图 3）。

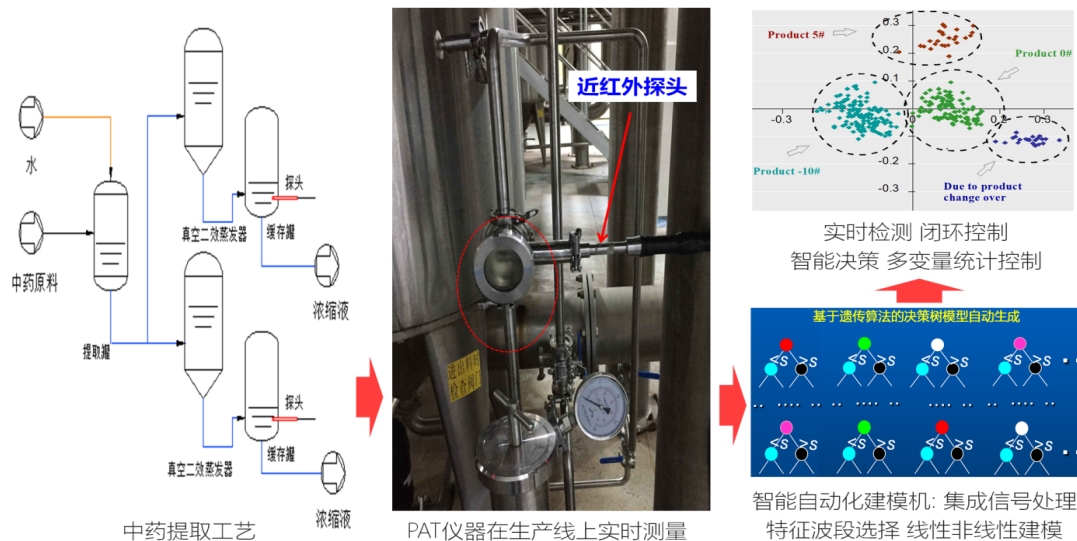


图 3 近红外光谱仪结合智能自动化建模实现中药企业六个产品三十二个质量指标的实时在线监控

4 对接联系

联系人：王学重（新材料与化工学院教授）

邮箱：wangxuezhong@bipt.edu.cn