

制药工程智能化工艺与设备创新研究

秦 毓

重庆科瑞南海制药有限责任公司 重庆 409000

摘要: 本文概述制药工程智能化工艺与设备发展。首先阐述制药工程智能化概念、内涵及变革意义;接着分析传统制药工艺与设备在工艺控制、设备自动化、质量控制等方面的局限性;然后研究制药工程智能化工艺创新,包括数字化建模、智能控制算法等;最后探讨智能设备创新,如智能传感器、模块化设备、制药机器人等的应用及优势。

关键词: 制药工程;智能化工艺;设备创新;智能制造;工艺优化

引言:在制药行业迈向高质量发展的进程中,传统制药工艺与设备在工艺控制、生产柔性、质量控制等方面暴露出诸多局限性,难以满足市场对药品快速迭代、个性化生产及高质量标准的需求。制药工程智能化作为现代制药技术与先进信息技术深度融合的产物,正引领行业变革。通过数字化工艺建模、智能控制算法、智能设备创新等手段,制药工程智能化旨在实现生产的高效性、一致性与合规性,推动制药行业向智能化、数字化方向转型升级,为提升药品生产质量与效率带来新的契机。

1 制药工程智能化工艺与设备发展概述

1.1 制药工程智能化的概念与内涵

制药工程智能化是现代制药技术与先进信息技术深度融合的产物,它代表着制药行业向智能化、数字化方向转型升级的重要趋势。具体而言,制药工程智能化是指将信息技术、自动化技术、人工智能等前沿科技与制药工艺有机结合,构建出一个具备自感知、自决策、自执行、自优化功能的智能生产系统。在工艺层面,通过建立数字化模型,实现对工艺参数的实时监测与动态优化,确保生产过程的稳定性和高效性;在设备层面,借助智能装备和自动化技术,实现对生产过程的精准控制,减少人为干预,提高产品质量;在管理层面,利用数据互联技术,实现全流程质量追溯与决策支持,确保药品生产的合规性和可追溯性。最终,制药工程智能化旨在达成药品生产的高效性、一致性与合规性,推动制药行业的可持续发展。

1.2 智能化对制药工程的变革意义

智能化技术正深刻变革着制药工程,其影响体现在多个关键维度。在生产效率提升方面,智能化系统借助智能排产算法与设备间的高效协同运作,优化生产流程,减少设备闲置与等待时间,可将生产周期缩短 30% 以上,极大提高了制药企业的产能与资源利用率。在质量保障上,智能控制系统凭借精准的数据采集与分析能

力,对关键工艺参数进行实时、精细调控,将其波动范围严格控制在 $\pm 5\%$ 以内,有效降低了批次间的质量差异,确保药品质量的稳定性和一致性。在柔性生产能力增强方面,模块化智能设备的应用,使多品种生产切换更为便捷,切换时间大幅缩短至传统工艺的 1/3,能够灵活应对个性化用药的小批量生产需求。此外,智能化还能通过能耗优化算法,精准调控生产过程中的能源消耗,降低生产能耗 15% - 20%,契合绿色制造的发展趋势^[1]。

2 传统制药工艺与设备的局限性分析

2.1 工艺控制的滞后性与经验依赖性

在传统制药工艺领域,工艺控制的滞后性与经验依赖性问题较为突出,严重影响了制药生产的效率与质量。(1)传统制药工艺多以 PID 控制为主的反馈调节模式来把控生产过程。这种模式在应对线性、相对稳定的反应过程时,尚能维持一定的控制效果。然而,对于非线性、时变性强的反应过程,如发酵和结晶,其局限性便暴露无遗。在这些复杂反应中,反应条件不断变化, PID 控制难以实时、精准地做出调整,导致关键参数波动范围达到 $\pm 10\%$ - 15%。如此大的波动,无疑会对药品的质量稳定性产生负面影响。(2)在工艺优化方面,传统制药工艺高度依赖工程师的经验。以冻干工艺为例,升温曲线的设定至今仍主要依靠试错法。工程师凭借自身经验不断尝试不同的参数组合,经过漫长的时间才能摸索出相对合适的曲线。这种依赖经验的方式使得新产品开发周期长达 12 - 18 个月,难以满足市场对药品快速迭代的需求。

2.2 设备自动化与柔性生产能力不足

在传统制药生产场景中,设备自动化与柔性生产能力的欠缺,严重影响了制药生产的效率与灵活性。(1)传统制药设备大多处于单机自动化水平,设备间的数据交互能力极为有限,数据交互率低于 30%。各设备独立运行,缺乏有效的信息共享与协同机制。以制粒机与干

燥设备为例,二者之间的联动控制并非依靠先进的自动化系统,而是依赖人工设定参数。这种人工干预的方式使得物料在设备间的传递出现明显延迟,时间长达 15 - 30 分钟,导致生产流程不够顺畅,降低了整体生产效率。(2)在柔性生产方面,传统制药设备表现不佳。传统压片机在更换模具时,必须停机操作,且停机时间长达 4 - 6 小时。在市场需求日益多样化、个性化,对多品种、小批量药品生产需求不断增加的背景下,这种设备显然无法快速适应生产变化,难以满足生产需求。由于柔性生产能力不足,传统制药设备的利用率普遍较低,仅为 40% - 50%,造成了设备资源的闲置与浪费^[2]。

2.3 质量控制与合规性管理的挑战

在制药领域,质量控制与合规性管理面临着诸多严峻挑战。(1)在质量控制方面,传统模式主要依赖离线检测手段。以高效液相色谱(HPLC)检测为例,其检测周期长达 1 - 2 小时,这种检测方式无法对生产过程进行实时监控。一旦在检测周期内出现质量问题,难以及时发现并纠正,可能导致大量不合格产品流入后续工序,增加生产成本和风险。(2)在合规性管理上,传统方式高度依赖人工记录。人工记录不仅效率低下,而且存在数据追溯困难的问题,难以快速准确地获取所需信息。更为严重的是,人工记录存在被篡改的风险,这使得数据的真实性和可靠性大打折扣,难以满足 FDA 电子数据规范(21 CFR Part 11)的严格要求。(3)设备清洁验证过程也较为复杂。人工清洁方式存在局限性,设备清洁后的残留检测合格率仅为 85% - 90%,这无疑增加了交叉污染的风险,对药品质量构成潜在威胁,给制药企业的质量控制与合规性管理带来了巨大挑战。

3 制药工程智能化工艺创新研究

3.1 数字化工艺建模与仿真技术

数字化工艺建模与仿真技术为制药工艺的优化与升级提供了强大助力。该技术采用基于第一性原理与数据驱动的混合建模方法,构建全面且精准的数字化工艺模型,涵盖反应动力学、传热传质等关键领域。(1)以发酵工艺为例,借助计算流体动力学(CFD)模拟技术,对发酵罐内的流体流动、溶氧分布等状况进行深入分析。通过模拟不同搅拌桨构型下的发酵环境,能够精准优化搅拌桨的设计,使溶氧效率提升 20%,同时有效降低能耗 15%,显著提高发酵工艺的效率和经济性。(2)在结晶过程中,利用机器学习算法,如长短期记忆网络(LSTM 神经网络),对大量历史生产数据进行深度训练。这些数据包含了丰富的工艺参数与质量属性信息,通过训练建立起工艺参数 - 质量属性的预测模型。该模型

能够准确预测结晶过程中的晶型,预测准确率高达 92% 以上,为工艺人员优化结晶工艺提供了可靠的数据支撑,有助于提升药品的质量和生产效率。

3.2 智能控制算法与实时优化

在制药工程领域,智能控制算法与实时优化技术为提升生产质量与效率发挥了关键作用。(1)针对多变量耦合的制药过程,如连续流化学合成,开发了模型预测控制(MPC)算法。该算法能够综合考虑温度、压力、流量等多个参数之间的相互影响,实现这些参数的协同优化。通过精确的模型预测和实时调整,将控制精度提升至 $\pm 2\%$,有效减少了因参数波动对产品质量和生产稳定性造成的影响。(2)引入强化学习算法对生物反应器的补料策略进行优化。在生物反应过程中,智能体通过与环境的不断交互学习,逐步探索出最优的补料策略。这种智能化的补料方式使得产物浓度提升了 18%,同时减少了 12%的底物浪费,提高了原料的利用率和生产效益。(3)实时优化系统结合在线近红外(NIRS)检测数据,能够对工艺参数进行动态调整。通过实时监测生产过程中的关键指标,系统及时做出响应,将批次间质量差异系数从 15% 降至 5% 以下,大幅提高了药品质量的一致性和稳定性。

3.3 工艺分析技术(PAT)与过程分析

在制药工艺中,工艺分析技术(PAT)与过程分析的应用为提升生产质量和效率带来了显著成效。(1)通过部署拉曼光谱、聚焦光束反射测量(FBRM)等在线分析技术,制药企业能够实现对结晶过程的精准把控。这些技术可实时监测结晶过程中的晶核形成与生长动力学,为工艺人员提供关键数据。基于这些数据,工艺人员能够及时调整工艺参数,优化结晶条件,使结晶收率提高 10% - 15%,有效提升了原料的利用率和产品的产量。(2)基于机器视觉的片剂外观检测系统也是 PAT 技术的重要应用。该系统利用卷积神经网络(CNN)对片剂外观进行智能识别,能够准确检测出裂片、色斑等缺陷,检测准确率高达 99.2%。与人工检测相比,其检测效率提升了 20 倍,大大缩短了检测时间,提高了生产效率。(3)PAT 技术的应用不仅提升了工艺的监测和检测能力,还加深了对工艺的理解深度,为质量源于设计(QbD)理念的落地提供了坚实的技术支撑,有助于制药企业生产出更高质量的药品。

4 制药工程智能设备创新研究

4.1 智能传感器与物联网技术应用

在制药生产领域,智能传感器与物联网技术的应用为提升生产过程的监测与控制水平发挥了重要作用。

(1) 针对生物制药对微环境精准监测的严格要求, 研发出了高灵敏度的 pH、溶氧复合传感器。该传感器具备出色的性能, 其响应时间大幅缩短至 10 秒以内, 能够快速捕捉微环境中的参数变化。同时, 稳定性提升了 30%, 确保了测量数据的准确性和可靠性, 为生物制药过程的稳定运行提供了有力保障。(2) 基于 5G + 边缘计算的设备互联方案, 为生产线的数据采集和传输带来了质的飞跃。通过该方案, 生产线数据采集频率从原来的 1 次/分钟大幅提升至 1 次/秒, 能够更及时地获取生产过程中的各种信息。而且, 数据传输延迟降低至 50ms 以下, 实现了数据的实时传输, 为实时控制提供了坚实的数据支撑。(3) 智能传感器还具备自诊断功能。它能够实时监测自身的工作状态, 提前预警可能出现的故障, 使设备非计划停机率降低了 40%, 有效提高了生产线的运行效率和稳定性^[3]。

4.2 模块化与柔性制造设备

在制药生产中, 模块化与柔性制造设备的应用极大地提升了生产的灵活性和效率。(1) 可拆卸式微反应模块的设计是柔性制造的一大创新。该模块配备快速接口, 能够轻松实现不同反应类型的切换。在创新药的临床前小试与中试生产阶段, 这种特性尤为重要。以往更换反应类型需要耗费大量时间和精力, 而现在模块更换时间大幅缩短至 30 分钟, 显著提高了生产效率, 能够快速响应不同创新药研发和生产的需求。(2) 自适应压片系统的开发也为制药生产带来了便利。该系统借助伺服电机与智能算法, 可自动切换不同规格的片剂生产。模具更换时间从传统方式的长耗时降至 1 小时, 设备利用率提升至 75%以上, 有效减少了设备闲置时间, 提高了生产效益。(3) 模块化设备的标准化接口设计是一大亮点。它使得生产线改造变得更加便捷高效, 改造周期从原来的 6 个月大幅缩短至 2 个月, 降低了企业的改造成本和时间成本, 有助于企业快速适应市场变化和更新需求。

4.3 制药机器人与智能运维系统

在制药生产中, 制药机器人与智能运维系统的应用为提升生产质量、保障设备稳定运行发挥了关键作用。

(1) 在无菌制剂生产环节, 隔离器机器人展现出卓越性能。它采用力反馈控制技术, 能够精准感知安瓿瓶的抓取力度, 实现安瓿瓶的精准抓取, 将破损率控制在极低水平, 低于 0.1%, 有效减少了生产过程中的物料损耗, 提高了产品质量和生产效率。(2) 智能巡检机器人是设备健康监测的得力助手。它搭载红外热像仪与超声检测装置, 可对冻干机等关键设备进行全生命周期健康监测。通过实时采集设备的温度、振动等数据, 并进行分析处理, 能够及时发现设备潜在故障, 故障预警准确率达 90%以上, 为设备的及时维护提供了有力依据。

(3) 基于数字孪生的设备运维系统则进一步提升了设备运维水平。该系统通过建立虚拟模型与物理设备的实时映射, 能够实时模拟设备的运行状态, 提前预测设备故障, 使预防性维护效率提升 50%, 同时维护成本降低 30%, 有效保障了制药生产的连续性和稳定性。

结束语

综上所述, 制药工程智能化工艺与设备创新是推动制药行业转型升级的关键力量。数字化工艺建模、智能控制算法、PAT 技术等创新研究, 以及智能传感器、模块化设备、制药机器人等智能设备的应用, 有效解决了传统制药工艺与设备的诸多局限, 显著提升了生产效率、质量保障能力与柔性生产水平, 降低了生产成本与风险, 契合绿色制造与合规性要求, 为制药行业的高质量、可持续发展奠定了坚实基础。

参考文献

- [1] 顾真. 探究化工制药工艺过程的新型优化方式[J]. 科技风, 2024, (13): 95-97.
- [2] 尚志民. 化工制药工艺中存在的问题及优化措施[J]. 化工设计通讯, 2023, 49(11): 220-222.
- [3] 章留留, 陈佳业, 金亮. 化工制药工艺现状及优化措施[J]. 化学工程与装备, 2023, (04): 62-63+48.