

# 化学原料药连续制造检查指南

# 目录

## 第一部分：化学原料药连续制造检查指南

1 目的.....	5
2 适用范围.....	5
3 原料药连续制造概述.....	5
3.1 连续制造的概念.....	5
3.1.1 连续制造的模式.....	5
3.1.2 批定义.....	6
3.1.3 连续制造的特点.....	7
3.2 工艺设计及工艺模型.....	7
3.2.1 工艺设计.....	7
3.2.2 工艺模型.....	8
3.2.3 关键质量属性.....	9
3.2.4 设备设计与系统整合.....	10
3.2.5 工艺监测与控制.....	11
4 风险因素分类.....	12
4.1 扰动控制.....	12
4.2 异常停机.....	12
4.3 从传统工艺到连续制造.....	13
4.4 技术转移风险.....	13
4.5 共线、清洁风险.....	13
5 注册研制现场核查要点.....	14
5.1 生产工艺.....	14
5.2 样品试制.....	15
5.3 原辅料与直接接触药品的包装材料和容器.....	16
5.4 质量控制.....	16
5.5 技术转移.....	17
5.6 稳定性研究.....	18
6 注册生产现场核查要点.....	18

6.1 厂房与设施、设备.....	18
6.2 物料.....	19
6.3 批量生产.....	19
6.4 质量控制.....	20
7 GMP 符合性检查要点.....	20
7.1 质量系统.....	20
7.1.1 人员培训 .....	20
7.1.2 质量风险管理 .....	20
7.1.3 偏差管理和纠正预防措施 .....	21
7.1.4 变更管理 .....	21
7.1.5 持续改进 .....	21
7.2 设备和设施系统.....	21
7.2.1 设施设备设计和整合 .....	21
7.2.2 自动化与数据记录 .....	22
7.2.3 共线生产 .....	22
7.2.4 维护保养和校准 .....	22
7.3 物料系统.....	23
7.3.1 物料和供应链管理 .....	23
7.3.2 包装和标签管理 .....	23
7.3.3 物料特性研究和控制 .....	23
7.3.4 物料可追溯性 .....	23
7.4 生产系统.....	24
7.4.1 工艺模型及过程动态验证 .....	24
7.4.2 过程监测和控制 .....	24
7.4.3 批次、批量管理 .....	25
7.4.4 工艺验证 .....	26
7.4.5 系统启动、停车和暂停的控制（或管理） .....	26
7.4.6 扰动管理 .....	27
7.4.7 采样及分流、产品收集标准和控制（或规程） .....	27
7.4.8 清洁与交叉污染控制 .....	27
7.5 质量控制系统.....	28

7.5.1 分析控制策略（包括 PAT 技术的建立与验证） .....	28
7.5.2 质量标准及检验操作规程，使用 RTRT 方法和标准 .....	28
7.5.3 检验方法学验证 .....	29
7.5.4 物料、中间体、成品检验与放行 .....	29
7.5.5 实时放行检验 .....	29
7.6 稳定性研究 .....	29
7.7 数据完整性和记录管理 .....	30
8 术语 .....	30
9 参考法规、指南和文献 .....	32
第二部分：化学原料药连续制造示例	
1 仅涉及单步反应的连续制造 .....	34
1.1 设备的设计与整合 .....	34
1.2 工艺控制与监测 .....	35
1.3 对其它控制的考量 .....	36
1.4 工艺验证 .....	37
2 涉及三步反应的连续制造 .....	37
2.1 设备的设计与整合 .....	38
2.2 工艺监控控制、在线分析和分流策略 .....	39
2.3 连续制造的其它考量 .....	40

# 1 第一部分：化学原料药连续制造检查指南

## 4 1 目的

5 化学原料药连续制造作为一种先进生产技术，工艺技术、生产方  
6 式、生产和质量控制等有其特殊性，本指南围绕化学原料药连续制造  
7 工艺技术，对在药品研发、技术转移、商业化生产等不同阶段的特殊  
8 技术要求以及生产质量控制要求进行提示，指导检查员对化学原料药  
9 连续制造进行注册现场核查、药品 GMP 符合性检查，提升化学原料  
10 药连续制造现场检查能力。

## 11 2 适用范围

12 基于我国现有法律框架，本指南作为化学原料药（以下简称原料  
13 药）连续制造注册现场核查及药品 GMP 符合性检查的技术指导文件，  
14 概述了原料药连续制造的特点，提示研发、技术转移及商业化生产过  
15 程中的特殊风险点，并结合可能影响药品安全性和有效性的关键质量  
16 属性，对工艺设计、质量控制策略、设备设计与整合、设备表征、生  
17 产工艺过程控制与监测等各方面阐述不同于常规原料药生产的检查  
18 重点，指导检查员开展现场检查工作。

## 19 3 原料药连续制造概述

### 20 3.1 连续制造的概念

#### 21 3.1.1 连续制造的模式

22 连续制造工艺可应用于原料药生产过程中的部分或全部单元操  
23 作，原料药连续制造模式可分为：（1）部分连续的生产模式。该生产  
24 模式下，部分单元操作为批生产模式，其他两个或两个以上单元操作

25 直接相连为连续模式。(2) 全过程连续的生产模式。该生产模式下，  
26 生产过程的所有单元操作均为连续模式。

27 各生产模式中可以包含缓冲管线或储罐，以在上述任何连续制造  
28 模式下维持恒定的物料输入和输出。

29 原料药生产过程中，仅一个单元操作采用连续制造工艺时，其风  
30 险点与原料药连续制造工艺类似，参考本指南的检查要求。

### 31 **3.1.2 批定义**

32 ICH Q7 和现行 GMP 关于批的定义仍然适用于原料药连续制  
33 造。在一个工艺或工艺系列中，所生产的一定的量在特定限度内具有  
34 均一性的物料。在连续生产的情况下，批量的大小既可以由一个固定  
35 的量来确定，也可以由一个固定时间间隔内所生产的量来确定。

36 连续制造批量定义的三种方式：

- 37 • 基于进料量（以固定投料量生产的原料药为一个批次）；
- 38 • 基于产出的物料量（以固定生产出的原料药为一个批次）；
- 39 • 基于设定流量的总运行时间（以固定时间内生产的原料药为一  
40 个批次）。

41 也可以考虑通过其他基于连续制造工艺特征和 GMP 的科学合  
42 理的方法来定义批量，定义生产批量的方法以及拟定的商业批量或范  
43 围，应经过科学评估，以最大限度避免对产品质量的影响。批量定义  
44 为一个范围时，可通过定义最小和最大运行时间来确定批量范围，批  
45 量范围不宜过宽。

### 46 **3.1.3 连续制造的特点**

47 相比传统批生产模式，连续制造在设备设施、物料特性、质量控  
48 制等方面主要有以下特点：

49           • 连续制造的设备设计、控制策略、以及生产操作与批生产模式  
50 存在显著差异，对人员的知识体系有不同的要求，需要开展区别于批  
51 生产模式的针对性培训。

52           • 连续制造的设备设计要求物料在各单元设备中顺畅流动，设备  
53 在长时间运行过程中需保持性能稳定、可靠，并在设备出现故障时需  
54 能快速识别并响应，设备的内部尺寸、体积等直接影响其性能，需要  
55 辅以合适的方法进行标定、确证。

56           • 连续制造的在线物料量小，且批生产模式的清洁确认/验证方  
57 法无法直接复制，不同产品共线生产需结合工艺以及设备的特点开展  
58 交叉污染风险评估并制定相应的设备清洁确认/验证方法。

59           • 连续制造中物料的某些属性会对其溶解度、流动性产生影响，  
60 需要在制定质量指标中予以关注。连续制造涉及物料生产过程中的储  
61 存稳定性，需结合计划的生产情况（例如，系统启动、停车和暂停）  
62 或非计划的（例如，扰动）生产情况进行评估。质量控制方面连续制  
63 造的主要特点在于可及时的将工艺参数超出设计空间或者在线检测  
64 到不合格的产品及时进行分流，因此过程动态的监控非常关键，并且  
65 需要制定清晰的分流触发与停止的条件，并制定可靠的执行方法。

## 66           3.2 工艺设计及工艺模型

### 67           3.2.1 工艺设计

68           连续制造工艺设计中包括所涉及的具体单元操作，例如反应、淬  
69 灭、萃取、蒸馏、结晶、过滤、干燥等。

70           连续制造进料策略（如：不同进料的组分分配）应当根据各物料  
71 的化学稳定性和兼容性进行分配，组成单股或多股物料，选择相应的  
72 暂存温度和储存时间。基于物理性质和相容性选择相应的进料方法及

73 合适材质的设备。同时依据反应特点类型选择合适的反应器以及淬灭  
74 反应器。

75 连续后处理（例如萃取、蒸馏、结晶、过滤、干燥等精制纯化工  
76 序）的工艺设计和设备的选择需根据相应单元操作的特点和要求。

77 工艺设计需要考虑物料进入系统的位置、分流点、缓冲点、采样  
78 点、分流触发条件及重新进行产品收集的条件（分流策略），不同单  
79 元操作间的连接等。其中需要将停留时间分布（Residence Time  
80 Distribution, RTD）的研究和建立工艺参数设计空间相结合制定出控  
81 制策略。

82 工艺设计中需确定影响工艺结果的主要工艺参数并建立设计空  
83 间，结合工艺稳健性研究评估工艺抗扰动能力，同时考量连续制造中  
84 产物关键质量属性（Critical Quality Attribute, CQA）是否有随时间发  
85 生变化的情况。

### 86 **3.2.2 工艺模型**

87 工艺模型可用于开发连续制造工艺或作为商业化生产控制策略  
88 的一部分，包括分流策略。在开发过程中，工艺模型通过建立产品关  
89 键质量属性（CQA）与关键物料质量属性（Critical Material Attribute,  
90 CMA）和关键工艺参数（Critical Process Parameter, CPP）的定量关系，  
91 支撑设计空间的建立。由于连续制造在实际生产时具有过程动态的属  
92 性，同时需研究工艺参数出现扰动波动时，工艺稳健性是否符合放大  
93 到商业化生产规模时的产品质量要求。在工艺开发阶段需研究单元操  
94 作的放大效应，比如混合传质、传热和停留时间分布对工艺结果的影  
95 响。与此同时，需要在工艺验证阶段确认模型的假设前提是否仍然成  
96 立，如确认生产设备的停留时间分布，确认活塞流假设反应条件是否

97 成立。

98 工艺模型生命周期管理是指一种结构化的方法, 用于开发、验证、  
99 维护和退役在制药生产中使用的数学或计算模型。这些模型支持质量  
100 源于设计 (Quality by Design, QbD)、工艺理解、工艺验证、工艺控制  
101 策略, 并遵循科学和基于风险管理的框架, 贯穿整个产品生命周期。  
102 工艺模型生命周期管理的核心内容包括工艺模型的开发、验证、维护  
103 和退役。

104 3.2.2.1 模型开发

105 • 明确目的 (例如优化、预测、控制) 和范围 (例如单元操作 或  
106 整个工艺)。总的来说在模型范围内改变属于正常操作范畴, 超出范  
107 围的属于变更管理。

108 • 基于科学原理选择建模方法类型: 机理模型、经验模型或混合  
109 模型。

110 • 根据模型使用目的 (例如工艺开发、工艺优化、工艺放大、工  
111 艺设计、工艺监控) 和相应的风险管理评估风险等级, 收集实验数据  
112 或历史运行数据或模拟数据, 确定关键质量属性 (CQAs) 和关键工  
113 艺参数 (CPPs)。

114 • 记录模型假设前提、限制条件及预期用途。

115 3.2.2.2 模型验证

116 • 使用独立数据集进行验证模型预测能力、稳健性和不确定性。  
117 • 根据监管指南进行基于风险的评估。确保符合 ICH  
118 Q8/Q9/Q10/Q13 原则。

119 3.2.2.3 模型维护

120 • 在正常生产中监控模型性能 (如统计过程控制 (Statistical

121 Process Control)、持续工艺确认)。

122 • 当出现工艺发生变化(例如, 放大、技术转移), 需收集新的数  
123 据, 更新模型。

124 3.2.2.4 退役

125 • 当模型过时或被替换时进行退役。存档文件以满足合规性和知  
126 识保留要求。

127 3.2.3 关键质量属性

128 3.2.3.1 关键工艺参数/关键物料属性识别

129 结合达到药物安全性和有效性而制定的目标产品质量概况  
130 ( Quality Target Product Profile, Q TPP ) 和工艺知识, 应用质量风险评  
131 估 ( Quality Risk Assessment, QRA ), 确定关键质量属性 ( CQA )。采  
132 用质量源于设计 ( QbD ) 的开发策略, 通过例如统计学设计实验方法  
133 ( Design of Experiments, DOE ), 确定关键工艺参数 ( CPP ) 以及各工  
134 艺可接受范围 ( Proven Acceptable Range, PAR )。通过起始原料的杂质  
135 来源及去向分析研究以及杂质添加实验确定起始原料的关键属性以  
136 及质量标准。

137 3.2.3.2 控制策略

138 连续制造工艺的控制策略旨在确保运行时间内产出的输出物料(反应  
139 物、中间产品等)达到预期的质量。基于预先定义的关键质量属性和  
140 工艺知识, 结合质量风险评估 ( QRA ), 建立的工艺设计空间基础,  
141 结合设备性能, 定义出满足商业化生产规模的符合产品质量要求的控  
142 制策略。其中包括分流点、缓冲点、采样点、分流触发条件及何时切  
143 换回产品收集罐(分流策略)等的建立, 通过关键工艺参数及关键起  
144 始原料质量属性的控制来提前判断是否触发分流及何时切换到产品

145 收集罐的策略。也包括关键工艺参数的监控和过程分析技术（Process  
146 Analysis Technology, PAT）的实时监控。

147 **3.2.4 设备设计与系统整合**

148 **3.2.4.1 设备选型**

149 根据物料的化学、物理稳定性和腐蚀性，选择合适的配制方法、  
150 管道材质和储存设备（如材质兼容性，过程是否需要控温，配制的时  
151 间等）；根据工艺参数控制精度要求，选择适用的进料泵、压力监控、  
152 流量计等。

153 基于工艺需求，结合工艺物料的物理化学性质，以及各单元操作  
154 的工作原理选择合适的连续设备的类型，如微通道反应器、活塞流反  
155 应器（管式反应器）、连续搅拌釜式反应器、固定床反应器、动态混合  
156 器、静态混合器、混合澄清槽、连续结晶、连续分离设备等。

157 基于工艺的设计空间和控制策略，工艺稳健性研究，选择各单元  
158 操作设备的尺寸、参数范围、量程、进料以及其他工艺参数的控制精  
159 度。

160 根据停留时间分布和工艺设计空间，确定取样、分流以及产品收  
161 集相关设备的选择，包括尺寸、功能、性能要求等。

162 **3.2.4.2 设备整合**

163 设备整合基于整体流程进行设备搭建安装，设备搭建安装应建立  
164 工艺设备流程图，需详细描述工艺中物料的进口与出口，每个单元操  
165 作所涉及的工艺设备的类型，主要物料的流向、采样点、分流点、缓  
166 冲设备以及产品收集设备的位置。

167 **3.2.4.3 整合系统确认**

168 设备搭建安装后，通过采用具有代表性的模拟物料（例如工艺溶

169 剂)在设定的工艺参数条件下进行生产线的性能确认,包括进料流量  
170 的精度、温度与压力控制的精度、报警/联锁等功能确认等,使其满足  
171 开发过程中设计的要求。

172 3.2.4.4 停留时间分布确认

173 停留时间分布(RTD)是一种表征工艺过程中的物料流动的常见  
174 方法。基于停留时间分布研究,对设备及其整合设计是否合理进行确  
175 认。确认连续生产物料流中是否存在死角,如存在死角,需要改变设  
176 计和管线,以满足清洁的需求。

177 采用模拟工艺物料属性的物料,在对应的连续制造生产线进行停  
178 留时间分布研究,并汇总研究结果指导后续开机/停机策略、采样位置  
179 和时间及频率、工艺扰动阶段的物料分流策略等。

180 3.2.5 工艺监测与控制

181 3.2.5.1 输入物料的质量控制

182 根据质量风险评估(QRA)确定的影响关键质量属性的起始原料  
183 质量属性,对输入物料质量进行控制,建立与连续制造工艺需求相适  
184 用的物料(包括起始原料、工艺助剂(如助滤剂、活性炭)、试剂、溶  
185 剂、催化剂等)的质量标准。

186 3.2.5.2 采样策略

187 根据停留时间分布、设备的响应时间、分析的方法和工具、可接  
188 受标准等,确认采样位置、采样物料的数量和频率等策略。

189 3.2.5.3 过程控制

190 根据关键工艺参数结合工艺模型确定相应的监测与控制方式。

191 工艺扰动条件下控制的具体策略,例如通过前馈控制或反馈控制  
192 的方式对工艺扰动进行及时的纠正,出现超出产品质量定义的工艺范

193 围时采用分流的策略,避免工艺扰动阶段的产品对整体收集产品质量  
194 的影响。

195 3.2.5.4 物料的收集和分流

196 根据停留时间分布的研究和扰动的严重程度,设置相关的控制逻  
197 辑与方法,确认物料分流的时间、物料分流点、分流阶段物料的收集  
198 与评估以及触发产品收集重新开始的标准。

199 3.2.5.5 不合格物料和产品管理

200 连续制造过程中产生的不合格物料和产品(如超出设计空间范围  
201 和 PAT 检测不合格的反应物、中间产品和产品)应根据分流策略进入  
202 专用的收集罐。根据质量风险评估或工艺知识确认其是否可以进入返  
203 工或重新加工程序,或作为不合格品处理。相关控制策略应在产品注  
204 册申报时予以说明。

205 4 风险因素分类

206 4.1 扰动控制

207 由于管路存在气体,或者反应生成气体或固体,或者计量泵本身  
208 部件损坏等情形导致工艺参数超出正常操作范围的情形。

209 需制定监测及控制流速波动的措施,明确允许流速波动的幅度、  
210 时间和频率等规定,比如增加阻尼器或背压阀的设置,增加过滤器、  
211 计量泵的失效模式测试等。短时扰动造成设备联锁停机,可根据工艺  
212 研究数据设置延迟报警,在批生产记录中予以记录。

213 4.2 异常停机

214 当超过阈值的扰动发生或者断电等导致设备停机,需制定后续处  
215 理措施,比如残留在管路中的物料处置、额外的测试、管路的冲洗、  
216 重新开机、安装不间断电源(Uninterrupted Power Supply, UPS)系统

217 等。

218 异常停机造成设备联锁停机，应根据分流策略收集相关物料，开  
219 展偏差处理。

#### 220 **4.3 从传统工艺到连续制造**

221 传统批生产模式向连续制造模式的转变涉及到生产工艺流程、设  
222 备配置、质量控制和监管策略的根本变化。这要求对现有工艺进行深  
223 入分析，并设计出能够实现连续操作的新工艺。在转换过程中，企业  
224 需要考虑到现有设备的兼容性、新设备的集成以及员工对新工艺的适  
225 应性。在工艺开发过程中建立工艺设计空间，完善控制策略，提高工  
226 艺稳健性。通过逐步实施和持续改进，平稳地过渡到连续制造。相关  
227 变更研究需遵循药品变更指导原则的相关要求。

#### 228 **4.4 技术转移风险**

229 技术转移风险包括生产工艺从一个地点转移到另一个地点，或者  
230 从一个规模扩大到另一个规模时可能出现的风险。主要包括人员能力、  
231 技术知识的有效传递、设备以及生产条件差异性等风险。

232 为了降低技术转移风险，需建立转移策略，建立详细的技术转移  
233 方案，包括工艺验证、设备确认和人员培训等。通过适当规模试验生  
234 产来验证工艺的可转移性。

#### 235 **4.5 共线、清洁风险**

236 共线生产是指在同一生产线上生产不同的产品，这要求对生产线  
237 进行彻底的清洁，以防止交叉污染。清洁风险管理包括制定有效的清  
238 洁程序、验证清洁效果以及监控潜在的污染源。

239 基于连续制造设备的特点（结构复杂性、密闭性等），清洁风险  
240 明显高于传统批生产模式，清洁程序的开发、清洁验证以及取样研究

241 更加重要。此外，采用先进的分析技术持续监测清洁效果，以及对员  
242 工进行污染控制的培训，都是确保共线生产安全性的有效措施。

243 共线风险评估可参考国家局核查中心《药品共线生产质量风险管理  
244 指南》。

## 245 5 注册研制现场核查要点

246 通用的核查要点参见《药品注册核查要点与判定原则（药学研制  
247 和生产现场）（试行）》。基于原料药连续制造可能存在的风险，在生  
248 产工艺、样品试制、原辅料与直接接触药品的包装材料和容器、质量  
249 控制、技术转移、稳定性研究等方面核查时需关注如下内容：

### 250 5.1 生产工艺

251 基于质量源于设计（QbD）的开发策略，原料药连续制造生产工  
252 艺开发，应更精准的摸索影响产品质量的关键参数及范围，并设计制  
253 造与其相适应的设备和控制系统。

254 工艺设计具备完整的记录，记录描述连续制造工艺的进料组成、  
255 涉及的单元操作以及相应的设备、各工艺参数的设定值以及范围、工  
256 艺质量控制的方法以及收集产品的质量要求等。

257 • 原料药和中间体连续制造工艺主要包括物料的配制，物料向连  
258 续设备的定量输送，停留时间、温度、压力等工艺条件的控制，以及  
259 流出产品（反应物/中间产品/成品）的储存等。研制需要使用的设备  
260 通常包括物料配制设备、连续进料装置、连续反应装置、连续后处理  
261 装置（如有）、温度和压力控制设备、在线分析设备以及产品收集设  
262 备等。

263 • 连续制造工艺研究过程应当科学完整、合理设计，相关研究记  
264 录应当真实完整。工艺筛选、优化应有具体试验过程的描述与分析结

265 果的记录。通过研究确定最终工艺路线、工艺流程图、工艺描述等。  
266 工艺设计需要包含分流点、缓冲点、采样点、分流触发条件及何时切  
267 换回产品收集罐（分流策略），不同单元操作间的连接等。其中需要  
268 结合停留时间的研究和工艺模型制定出控制策略。实验数据应当能支  
269 持申报资料。

270 • 工艺模型基于风险评估、合理的科学依据和相关数据来选择，  
271 依据实验设计（Design Of Experiments, DOE）建立各工艺参数与产品  
272 质量属性相对应的关系，包括所采用模型的适配性，结果确认的办法。

273 • 需要通过质量风险分析对影响产品关键质量属性的主要因素  
274 进行充分的研究。连续制造关键工艺参数和传统批生产模式类似，但  
275 对质量属性可能产生影响的因素有不同，常见影响因素主要包括进料  
276 配制的浓度、存储温度和时间、进料的流量、连续设备的内部体积、  
277 温度和压力、流出产品的存储温度和时间等。此外，针对具有腐蚀性的  
278 工艺及配方，还需要重点考察所用设备是否与药品发生化学反应、  
279 吸附药品或向药品中释放物质。

280 • 研制过程中对配方、工艺参数进行测试、计量的设备需校准并  
281 记录。

## 282 5.2 样品试制

283 • 研制样品试制记录，特别是关键批次样品的试制记录以及分析  
284 测试数据应当完整保存。

285 • 关键批次样品的生产工艺、使用的主要设备选型、设备整合及  
286 系统确认，过程控制（包括停留时间分布确认）、采样策略、物料的收  
287 集和分流、试制场地、工艺参数及原始记录等应当与申报资料一致。

288 • 需关注各关键工艺参数的确认和变化、控制策略。如生产工艺

289 中的配料、设备清洗、产品收集、生产时限等过程控制，以及进料流  
290 量、温度、压力等关键工艺参数控制。

291 • 关注扰动控制和异常停机的控制策略。

### 292 5.3 原辅料与直接接触药品的包装材料和容器

293 • 起始原料、试剂、溶剂、直接接触药品的包装材料和容器，应  
294 当结合原料药特性或供应商出具的相关证明资料制定内控标准。

295 • 关键批次样品试制所用的起始原料、试剂、溶剂、直接接触药  
296 品的包装材料和容器等具有合法来源（如供货协议、采购凭证等）、  
297 检验报告、使用记录等，相关信息应当与申报资料一致。

### 298 5.4 质量控制

299 • 关键批次研究使用的连续制造设备应当经必要的确认，有使用  
300 记录和检定校准记录，与研究时间对应一致，记录内容与申报资料一  
301 致。

302 • 对于多功能的设备，需要有清洁记录，以及清洁确认结果，避  
303 免交叉污染。

304 • 连续制造过程的操作步骤、主要工艺参数、中控监测结果应进  
305 行记录，如使用 PAT 技术，应当进行必要的确认或验证，最终的产品  
306 需要综合生产过程和质量标准进行放行。

307 • 质量研究各项目，如产品的纯度、含量、溶剂残留、晶型、粒  
308 径，已知和未知杂质要求等关键质量属性研究及实验方法学考察的原  
309 始记录、实验图谱数据应当完整可靠、可溯源，数据格式应当与所用  
310 的仪器设备匹配。

311 • 连续制造试制的原料药需评估质量均一性。

### 312 5.5 技术转移

313 从药品研制到生产阶段的技术转移是一个系统工程,其目的是将  
314 在研制过程中所获取的连续制造工艺和产品知识,以及经验转移给生  
315 产企业。接受技术转移的生产企业应当有能力接收并实施被转移的技  
316 术,生产出符合注册要求的药品。

317 • 技术转移应当有技术转移方案,并根据方案开展技术转移工作,  
318 在完成技术转移后形成报告。完成包括技术文件的转移,并有相应关  
319 键文件和记录,样品试制的工艺描述、工艺与设备流程图、分析测试  
320 方法、在线分析模型(若适用)、连续制造和工艺参数的操作范围和  
321 可接受范围、以及关键工艺参数等。

322 • 应当对技术转移过程涉及的人员、设备、工艺、物料等因素进  
323 行系统评估和差距分析,识别出潜在风险,并在技术转移过程中采取  
324 相应措施,降低风险。

325 • 技术转移或工艺放大后应当完成商业规模生产批量工艺验证,  
326 验证数据应当能支持商业化批量生产的关键工艺参数。

327 • 分析方法的转移应当经过确认,并有记录和报告。

## 328 5.6 稳定性研究

329 连续制造的原料药稳定性研究需要确认所取样品能够代表整个  
330 批次。企业应当制定稳定性研究方案,并根据稳定性研究方案开展研  
331 究工作。稳定性研究的批次、结果应当与申报资料一致。

332 • 稳定性研究样品所用直接接触药品的包装材料和容器应当与  
333 申报资料一致。

334 • 稳定性研究样品放置条件等,应当与申报资料一致。

335 • 稳定性研究过程中各时间点原始检验记录数据应当与申报资  
336 料一致。

337 • 稳定性研究所涉及的数据应当能溯源，并完整可靠。

## 338 6 注册生产现场核查要点

339 通用的核查要点参见《药品注册核查要点与判定原则（药学研制  
340 和生产现场）（试行）》，基于原料药连续制造的可能存在的风险，从  
341 厂房与设施、设备、物料、批量（连续）生产、质量控制等方面核查  
342 需关注如下内容：

### 343 6.1 厂房与设施、设备

344 原料药及其中间体的连续制造生产线通常根据工艺需求，搭配、  
345 组合、连接一系列的连续制造设备单元组成，包括但不限于：给料单  
346 元、物料输送单元、预处理和反应器单元、后处理单元（如有）、接收  
347 单元、在线检测仪器设备（如有）。

348 设备布局应该基于物料的基本流向；针对高度易燃易爆溶剂或剧  
349 毒类物料，应做好相应的隔离或防护措施；设备的空间布置应利于物  
350 料流动和转移，并避免堆积。

351 由于连续制造设备设计更复杂、加工精度更高、仪器仪表精度更  
352 高的特点，应重点关注设备确认（包括设计确认、安装确认、运行确  
353 认、性能确认）等工作，能满足预定用途，例如 PAT 与分流策略的联  
354 动功能确认，泵流量精确度与稳定性确认等。

### 355 6.2 物料

356 生产用起始原料、试剂、溶剂、工艺助剂、催化剂等应当已建立  
357 与工艺要求相适用的质量标准，并具有相应的取样、放行流程，且储  
358 存条件和期限满足要求。产出物料包括中间产品已建立相应的质量控  
359 制，并具备与储存条件相应的研究数据；应当按照其物料属性选择合  
360 适的储存条件。

361       **6.3 批量（连续）生产**

362       验证批次的生产工艺、使用的主要设备类型、过程控制、工艺参  
363       数及原始记录等应当与申报资料一致。

364       关键批次样品的生产工艺、使用的主要设备选型、设备整合及系  
365       统确认、过程控制（包括停留时间分布确认）、采样策略、物料的收集  
366       和分流、生产场地（生产线）、工艺参数及原始记录等应当与申报资  
367       料一致。

368       和传统批生产模式类似，需关注各关键工艺参数的确认和变化、  
369       控制策略，如生产工艺中的配料、设备清洗、产品收集、生产时限等  
370       过程控制，以及进料流量、温度、压力等关键工艺参数控制。

371       用于确证性临床试验、生物等效性研究等临床试验药物制备的相  
372       关批次样品的生产应当符合 GMP 的相关要求。

373       关注扰动控制和异常停机的控制策略和产品放行策略。

374       具备相应的风险评估确保有必要的控制措施支持设定的连续运  
375       行时间，包含对清洁和质量的影响。

376       **6.4 质量控制**

377       质量控制参照 GMP 符合性检查要点“质量控制系统”章节

378                   **7 GMP 符合性检查要点**

379       基于原料药连续制造可能存在的风险，在质量系统、设备和设施  
380       系统、物料系统、生产系统、质量控制系统、稳定性研究、数据完整  
381       性等方面 GMP 符合性检查需关注以下内容：

382                   **7.1 质量系统**

383                   **7.1.1 人员培训**

384       人员培训的体系，包括相关标准操作规程（Standard Operation

385 Procedure, SOP ) 的建立、培训机制、培训以及人员考核记录等。针对  
386 连续制造工艺，应当完成相关的培训，包括但不限于：连续制造关键  
387 工艺及工艺参数、单元操作、管理程序的培训。

### 388       **7.1.2 质量风险管理**

389        应当通过关键性分析识别关键工艺参数、关键物料属性、工艺参  
390        数的操作范围以及可接受范围等，并制定对应的控制策略；应当评估  
391        设备确认输出与工艺要求的适配性。

392        如果共线生产，还需要针对新引入的产品进行共线风险评估，识  
393        别交叉污染风险，并制定相应的清洁策略。

### 394       **7.1.3 偏差管理和纠正预防措施**

395        针对连续生产，常见偏差种类如物料堵塞管路、计量泵流速偏离、  
396        异常停机等，应当进行适当的调查，确认根本原因并制定相应的纠正  
397        预防措施。

### 398       **7.1.4 变更管理**

399        在传统批生产模式变更为连续制造模式时，应重点关注在连续制  
400        造设备的兼容性、连续制造设备各单元的集成、配套计算机系统控制  
401        策略等方面是否与关键质量属性相匹配，操作人员对连续制造工艺控  
402        制，特别是关键控制参数的适应性。

403        如连续制造关键设备变更应评估材质兼容性，并将工艺运行参数  
404        和设备确认输出核对，确定是否需要补充验证。

405        如变更连续生产的批量可通过调整设备运行时间或者调整流速，  
406        需关注物料的积聚、设备组件的运行时限等额外的风险，在调整流速  
407        后需要重新进行停留时间分布研究，并相应调整采样和分流策略，确  
408        认是否需要再验证。

- 409       **7.1.5 持续改进**
- 410       针对商业化生产批次应当进行持续的趋势分析，对关键工艺参数
- 411       和关键质量属性（适用时）建立趋势的控制限度，并针对异常趋势进
- 412       行调查，建立持续改进措施。
- 413       **7.2 设备和设施系统**
- 414       **7.2.1 设施设备设计和整合**
- 415       针对单元设备，建立相应的用户需求，完成适当的设备确认，并
- 416       确认其性能参数（范围、精度、反应器材质和管线长度等）满足用户
- 417       需求和工艺要求。
- 418       设备搭建应具有记录，能够有效重现，比如管线的直径、壁厚、
- 419       长度，避光的设计，管材的型号等。
- 420       连接整合各个单元设备后，整个连续制造生产线性能参数满足工
- 421       艺要求，包括搭建后连续制造生产线的 RTD 满足工艺要求、各工艺
- 422       参数控制的精度、报警、联锁功能的有效性等。
- 423       **7.2.2 自动化与数据记录**
- 424       设备仪表参数可选择接入经过验证的计算机化系统，如 DCS 系
- 425       统或者 PLC 系统等，实现数据传输和记录。
- 426       在线检测系统（如有）应完成相应的验证，确认其储存和备份策
- 427       略等。
- 428       根据工艺需求，针对生产线中控制参数进行报警、联锁设置，并
- 429       确认其过程中可有效反馈参数偏离。针对分流系统和扰动调整功能的
- 430       自动控制系统应完成验证。
- 431       **7.2.3 共线生产**
- 432       根据产品的毒性、药理活性、适用人群、给药途径等数据和清洁

433 后残留物质可接受标准, 进行共线生产的可行性风险评估。  
434 共线生产用设备需要完成清洁验证。  
435 共线评估可参考国家局核查中心《药品共线生产质量风险管理指  
436 南》。

#### 437 7.2.4 维护保养和校准

438 根据不同类型的连续制造设备, 结合供应商的推荐(如有)和历  
439 史设备使用的经验制定不同的维护保养计划, 设定合理的预防性维护  
440 周期和校准周期。

### 441 7.3 物料系统

#### 442 7.3.1 物料和供应链管理

443 所有物料应当依据工艺研究建立适当的质量标准, 设定合理的储  
444 存条件和储存期限, 并确认现场储存条件是否与规定一致。

445 物料需要完成供应商的确认, 针对关键物料, 应当对供应商进行  
446 现场审计, 并建立相应的质量协议以约束管理关键物料的相关变更。

447 关键物料生产工艺、质量标准、供应商的变更需参考《已上市化  
448 学药品药学变更研究技术指导原则(试行)》相关要求, 评估对于连  
449 续制造工艺的影响。

#### 450 7.3.2 包装和标签管理

451 依据连续制造生产出的产品稳定性数据, 设置定期包装入库暂存,  
452 分批入库需标识清晰、防止混淆。

#### 453 7.3.3 物料特性研究和控制

454 针对原料药的输入物料, 除进行质量标准相应的控制外, 还应研  
455 究是否有其他属性影响其溶液的流动性, 例如浓度或者黏度。非均一  
456 性体系, 还应考虑制定额外的控制策略保证其流动性和体系均一性。

457 物料属性变化时应评估对于工艺参数的影响，并根据需要重新进  
458 行停留时间分布（RTD）参数的研究，更新相应的控制策略。

459 **7.3.4 物料可追溯性**

460 物料可追溯性是追踪物料在整个生产过程中流动的能力。例如，  
461 在原料药连续制造中，物料可追溯性能力建立与 RTD 的研究相关联，  
462 输出分流策略；根据分流策略，对批次运行过程中的各个分流的物料  
463 予以唯一编号，以便在问题发生时追溯到具体生产时间、对应输入物  
464 料、相应工艺参数执行情况。

465 **7.4 生产系统**

466 **7.4.1 工艺模型及验证**

467 工艺模型可作为商业化规模生产控制策略的一部分，可用于生产  
468 过程中实时预测质量属性，及时调整工艺以维持受控状态，工艺模型  
469 若在生产中应用其验证和维护应与申报资料一致。

470 工艺模型验证是采用统计学方法基于预先确定的可接受标准评  
471 估模型对其预期用途的适用性。工艺模型验证应证明基本模型假设的  
472 适当性，以及对模型和参考方法的灵敏度和不确定性。

473 商业化生产时，考虑到可能影响模型的变化和/或实施工艺变更  
474（例如，输入材料、工艺参数变更），应定期持续进行模型维护并监  
475 测模型性能。通过对模型变更影响（例如，模型性能的优化、模型预  
476 期用途的变更、基础模型假设的变更）的风险评估，关注模型开发范  
477 围和模型验证标准、模型生命周期管理。关注变更的程度及其对模型  
478 性能的影响，根据影响程度评估是否进行重新开发和模型验证。

479 **7.4.2 过程监测和控制**

480 工艺参数应维持在规定范围内或者输入物料在预期的变化范围

481 内, 持续监控过程中参数的漂移和趋势, 关注偏离的根本原因; 关注  
482 生产过程中可能发生的瞬时事件(计划内的扰动, 如工艺的启动、关  
483 闭和暂停, 或者非计划的扰动, 例如管道内产生的气泡等), 以及瞬  
484 时事件对于物料传输和转化的影响, 并根据其对物料质量的风险建立  
485 适当的控制策略, 例如建立相应的采样和分流策略。

486 7.4.2.1 工艺参数通过传感器等进行的控制

487 各工艺参数需要根据工艺研究设定操作范围 (Normal Operating  
488 Range, NOR), 可接受范围 (PAR) 等范围。

489 7.4.2.2 实时监测放行可以有效提升生产效率, 该方式需在质量控  
490 制策略完善的条件下, 结合对工艺的理解、控制策略(工艺参数监测)  
491 以及对产品质量的关键属性分析进行。

492 关注在线检测仪器, 如在线 IR、HPLC 的仪器管理、方法确认、  
493 采样频率、采样方式、样品处理方式、数据处理及储存、定期备份、  
494 仪器维护等是否满足 GMP 要求。

495 涉及在线分析技术需包括模型的开发、模型的验证、探头的校准、  
496 维护、以及特殊情况下因为探头出现问题需采用的预备响应方法和质  
497 量控制策略。

498 7.4.2.3 关注可能产生不合格物料、成品的时间段, 对不合格的物  
499 料和成品进行剔除的方法。

500 7.4.3 批次、批量管理

501 批次/批量定义需考虑 GMP 对批质量均一的原则和制造的连续  
502 性。以生产时间或物料质量来定义, 批量可以是固定数量或固定时间  
503 段内生产的产品量。在输入/输出物料质量均一且连续工艺参数不变  
504 的前提下, 批量可以是一个范围, 如以输出物料量、输入物料量、规

505 定的质量流量下的运行时间, 定义最小和最大运行时间来确定批量范  
506 围。

507 **7.4.4 工艺验证**

508 连续制造工艺验证与批生产工艺验证总体要求基本一致。对连续  
509 制造工艺进行质量风险评估, 包括确认各工艺参数的设定值、操作范  
510 围 (NOR) 和可接受范围 (PAR), 若工艺验证时参数与工艺设计阶段  
511 存在差异, 需要有相关的说明证明等效, 并在质量风险评估报告中体  
512 现。

513 在连续制造中, 可以通过使用工艺参数、PAT 工具如在线/线上/  
514 近线监测和控制、软传感器和工艺模型等来实现频繁的过程监测和控  
515 制。上述工具允许实时收集与过程动态和物料质量相关的参数数据,  
516 从而确保每批次的受控状态。

517 可以采用传统工艺验证、连续工艺确证 (Continuous Process  
518 Verification) 以及混合型工艺验证的方法进行工艺验证。如采用连续  
519 工艺确证的方法, 应当根据对产品和工艺的理解、系统设计和总体控  
520 制策略来证明该方法的合理性, 应持续监测连续制造系统的性能和物  
521 料属性, 用收集的实时数据证明在运行时间内受控状态的维持和输出  
522 物料的质量与预期相符。

523 **7.4.5 系统启动、停车和暂停的控制 (或管理)**

524 需定义计划性的系统启动、停车或暂停的情形(不做偏差处理),  
525 以及非计划性的系统停机或暂停情形。

526 需基于工艺风险的评估确定开机/停机阶段物料的收集策略, 开  
527 机/停机阶段产品若与稳态得到的产品混合收集需要经过详细的评估  
528 并有充分的数据支持。

529 系统启动时,各物料开机顺序需要控制,确保原料的转化符合工  
530 艺要求。根据停留时间分布,确定启动后经历多长时间达到稳态,设  
531 置合适的采样策略和物料分流方案。稳定后可选择进行测试,确认设  
532 备参数控制满足工艺要求。

533 主动停机时,应控制各物料的关机顺序。停机后,应评估管路中  
534 残留物料的处理及是否需要管路清洗。暂停阶段(例如批次间或者切  
535 换原料),应保证设备处于稳态,例如用溶剂维持设备运行以降低开  
536 机/停机导致的波动。

#### 537 **7.4.6 扰动管理**

538 评估系统中潜在的工艺扰动情况并制定应对措施。需采取相应的  
539 措施避免工艺扰动导致设备停机或者对整体产品质量造成风险,例如  
540 背压阀设置、增加管道过滤器、计量泵定期预防性维护、报警延时设  
541 置、分流策略的设定、预先设置的管路冲洗等。

#### 542 **7.4.7 采样及分流、产品收集标准和控制(或规程)**

543 根据停留时间分布(RTD)和批量确认合适的采样点、采样时间  
544 和频率。

545 根据工艺研究或关键性分析建立适当的产品质量接收标准和中  
546 间控制标准。

547 参数出现异常或者波动时,单独收集的产品如需合并进行下游操  
548 作需要经过详细的风险评估,通过风险评估确定不合格物料分流的场  
549 景(启动或停止过程,扰动的持续时间和分流时间的关系),并基于  
550 离线分析得到数据进行评估。

#### 551 **7.4.8 清洁与交叉污染控制**

552 原料药连续制造设备一般由反应单元、后处理单元等设备搭配连

553 接成一个整体设备链。设备链搭建后，完成停留时间分布（RTD）测  
554 试，确认设备链无物料残留死角风险后，基于风险评估确定设备拆卸  
555 频次，定期清洁。同时，原料药连续制造设备链具有其不同于间歇式  
556 生产设备的一些特点，如管道反应设备内部无法目视、特殊单元设备  
557 无法完全拆卸等，应建立与产品单元设备链特性和/或产品线特性相  
558 适宜的清洁规程，选择代表性单元设备和/或生产线进行清洁验证。

559 用于连续制造生产相关的设备应具有对应的清洁规程，应采用验  
560 证过的清洁规程进行日常清洁。如原料药连续制造设备链便于拆卸成  
561 单元设备，可采用传统设备清洁验证和清洁确认的方法。擦拭取样不  
562 适用时，可仅采用淋洗方式对连续流设备进行残留样采集。

## 563 7.5 质量控制系统

### 564 7.5.1 分析控制策略（包括 PAT 技术的建立与验证）

565 基于工艺的特点和要求制定相应的质量控制策略，包括采样点、  
566 采样量、分析工具与方法、分析方法的转移与验证；如采用在线分析  
567 技术，需评估在线分析方法的适用性，验证分析的模型与方法，并对  
568 长时间运行条件下采样以及传感器稳定性进行风险评估。此外，需制  
569 定在线测试方法测试异常时的替代质量控制方法。

570 PAT 技术与分流进行联动时，应验证 PAT 输出，RTD 和分流反  
571 馈之间的自动控制能力。PAT 作为生产过程控制，及工艺参数的调整  
572 输入，一般还应采用离线检测数据予以确认。

### 573 7.5.2 质量标准及检验操作规程，使用实时放行检验（Real Time 574 Release Testing, RTRT）方法和标准

575 质量控制策略完善的条件下采用实时放行检验（RTRT）时，需经  
576 注册批准。该方式可以有效提升生产及放行的效率，在条件具备时，

577 推荐实施实时放行检验，但实时放行检验尚不作为强制要求。需对拟  
578 实施的实时放行检验应进行风险评估，评估包括如数据收集中可能的  
579 中断对产品处置的影响，经评估批准后实施。应具备替代或额外的质  
580 量控制策略，以降低此类风险。

581 针对在线检测仪器，应关注如在线 IR、HPLC 的仪器管理、方法  
582 确认、包括采样频率在内的实时放行检验操作规程、数据处理及储存、  
583 定期备份等。

584 涉及在线分析技术应关注必要的模型的开发及其验证，仪器探头  
585 的校准、维护、以及特殊情况下因为探头出现问题需采用的预备响应  
586 方法和质量控制策略。

### 587 **7.5.3 检验方法学验证**

588 符合 ICH Q2 等指南的要求，具备单独的验证方案和报告。

### 589 **7.5.4 物料、中间体、成品检验与放行**

590 生产过程中使用的物料（包括起始原料、试剂、溶剂、催化剂、  
591 包装材料等）建立质量标准，所有批次需进行入厂检验，经批准后放  
592 行，按照先进先出原则使用。

593 中间体和产品按照预先建立的质量标准，采用验证过的方法进行  
594 检验，经批准后放行。

### 595 **7.6 稳定性研究**

596 关注工艺验证批次的稳定性数据，以及相关变更、偏差是否对产  
597 品稳定性有影响。

598 关注中间产品的稳定数据，以及对中间产品的管理要求。

### 599 **7.7 数据可靠性**

600 关注连续制造生产过程和质量控制初始生成的记录、处理（包括

601 分析、转化或迁移）、结果/使用、保存、检索、归档和最终销毁。

602 工艺研究过程、设备搭建过程、批次生产过程、测试过程均需进

603 行完整记录，PAT 和 RTRT 等电子数据（适用时）应有备份策略、恢

604 复测试和审计跟踪系统以确保数据可靠性，从而确保工艺可有效重现，

605 并对数据进行定期回顾，连续制造过程中监控的工艺参数结果应在批

606 次记录中予以记录，或利用计算机系统等进行在线记录，电子数据进

607 行适当审核，作为批次放行审核的一部分，用于工艺监控的工艺参数

608 执行电子数据应有备份策略和恢复测试以确保数据可靠性。

609 应基于风险制定审计追踪审核的策略包括相应的审核频率，审核

610 内容包括异常登陆、关键工艺参数管理、数据异常删除等，并进行适

611 当的记录。

## 612 8 术语

### 613 1、连续制造（Continuous Manufacturing）

614 连续制造是一种在生产过程中往单元设备（例如反应器，结晶设

615 备，分离设备等）持续输入物料，在单元设备中持续转化（物理或化

616 学转化），以及同步持续输出物料的生产模式。

### 617 2、单元操作（Unit Operation）

618 工艺中的一个基本步骤。单元操作涉及物理或化学转化，如反应、

619 结晶、混合、纯化、制粒、过滤和病毒灭活。

### 620 3、工艺模型（Process Model）

621 在制药生产领域，工艺模型是对物理/生物过程或系统的数学描

622 述。该工艺模型用于建立输入参数与输出参数之间的关系，输出参数

623 通常涉及工艺效率或被系统转化物料的质量属性。

624 其作用在于建立输入参数与输出参数之间的定量关系，输出参数  
625 通常涉及工艺效率或产品关键质量属性（Critical Quality Attributes,  
626 CQAs）。通过模型，可以实现对工艺性能的预测、优化及控制，从而  
627 确保生产过程的稳定性和产品质量的一致性。

628 **4、控制策略（Control Strategy）**

629 控制策略是指根据当前对产品和工艺的了解，为确保工艺性能和  
630 产品质量而计划进行的一系列控制。这些控制可包括与原料药相关的  
631 参数和属性、设施和设备运行条件、过程控制、成品质量标准以及相  
632 关的检测和控制方法与频率。

633 **5、停留时间（Residence Time, RT）**

634 停留时间指物料流体分子在反应器或工艺操作单元中停留的时  
635 间。

636 **6、停留时间分布（Residence Time Distribution, RTD）**

637 停留时间分布指对通过特定工艺环境/容器/单元操作的物料所经  
638 历的停留时间范围的衡量。

639 **7、扰动（Disturbance）**

640 扰动是指引入某系统的超出正常操作范围或条件（例如，工艺参  
641 数、物料属性、设备条件或环境）的非计划性工艺输入变化。

642 **8、实时放行检测（Real Time Release Testing, RTRT）**

643 实时放行检测是基于过程数据评估和确保工艺和/或最终产品质  
644 量的能力，这些数据通常包括测量的物料属性和过程控制的有效组合。

645 **9、分流（Diversion）**

646 分流是将不合格物料从产品流中分离的操作。

647 **10、瞬时事件（Transient Event）**

648 瞬时事件是指工艺经历动态变化的短暂状态。该变化可能是因扰  
649 动所导致或由所选运行状态（例如，启动、关闭、从一个运行状态变  
650 为另一个运行状态）的有意改变造成。

651 **11、运行时间（Run Time）**

652 运行时间指生产一定量的输出物料的时间区间。

653 **12、稳态（Steady State）**

654 一种不随时间变化的稳定条件。

655 **13、受控状态（Controlled State）**

656 受控状态是指能够持续保证工艺性能和产品质量的控制所处的  
657 状态。

658 **9 参考法规、指南和文献**

659 [1] 《药品生产质量管理规范(2010年修订)》(中华人民共和国  
660 卫生部令第79号, 2011年)

661 [2] 2025年版《中华人民共和国药典》四部(国家药监局2025年  
662 第29号)

663 [3] 《药品注册核查工作程序(试行)》(国家药监局核查中心2021  
664 年第30号)

665 [4] 《药品注册核查要点与判定原则(药学研制和生产现场)(试  
666 行)》(国家药监局核查中心2021年第30号)

667 [5] 《药品生产监督管理办法》(国家市场监督管理总局令第28  
668号, 2020年)

669 [6] Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and  
670 Research (CDER). Quality Considerations for Continuous Manufacturing  
671 Guidance for Industry. February, 2019.

672 [7] Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and  
673 Research (CDER). CDER's Perspective on the Continuous Manufacturing  
674 Journey. 2023 NanoDay Symposium: Continuous Manufacturing of  
675 Nanomaterials. October, 2023

676 [8] An audit of pharmaceutical continuous manufacturing regulatory  
677 submissions and outcomes in the US. International Journal of  
678 Pharmaceutics 622 (2022) 121778.

679 [9] ICH Harmonised Guideline Continuous Manufacturing of Drug  
680 Substances and Drug Products Q13. November, 2022

681 [10] Preliminary QIG Considerations Regarding Pharmaceutical  
682 Process Models. February, 2024

683

684

685

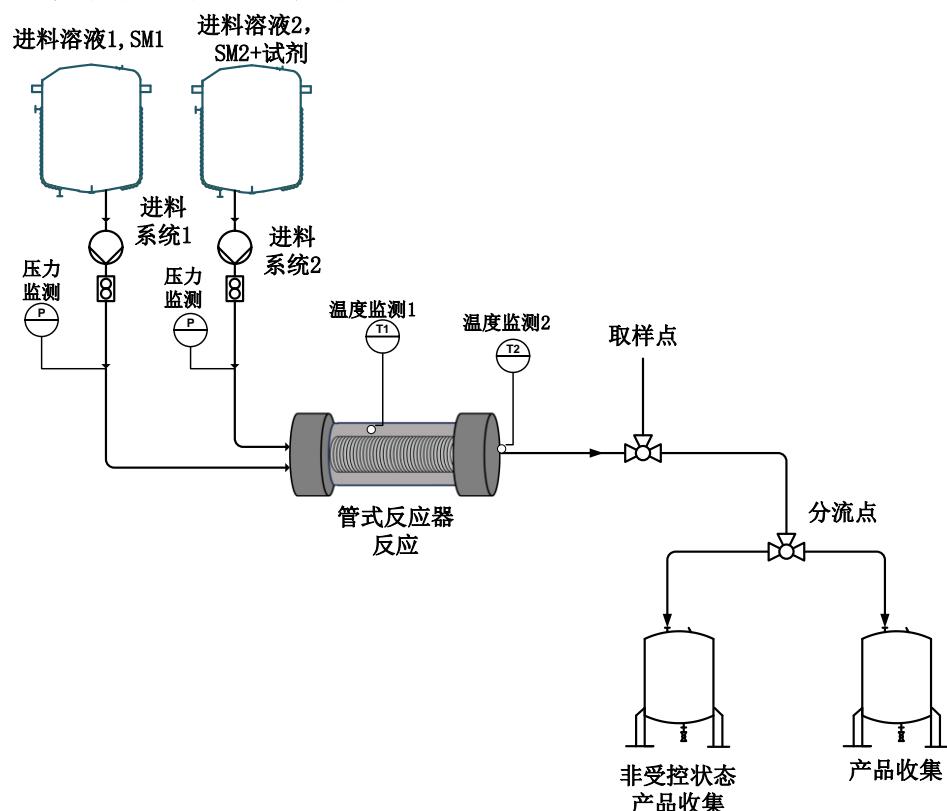
686

## 687 第二部分：附件 化学原料药连续制造示例

### 688 1 仅涉及单步反应的连续制造

689 本示例举例说明了一种基于本指南正文中所述的质量控制策略，实施原料药连续制造的方法。本案例提出的讨论要点，以及所  
690 采用的设备整合、设备表征、过程监控以及质量控制方法仅做参考，也可以使用其他替代方法。

693 图 1 展示了仅包含连续反应的原料药制造工艺，下游后处理单元操作采用批次生产模式。



695  
696 图 1：单步反应原料药连续制造系统的示例

#### 697 1.1 设备的设计与整合

698 图1所示的连续工艺主要包括以下过程：

699 起始原料 SM1 配制成进料溶液 1, 原料 SM2 和试剂配制成进料  
700 溶液 2。进料溶液 1 和进料溶液 2 通过进料系统以特定流量输送至连  
701 续管式反应器完成反应。在进料系统后的管线上设有压力传感器对压  
702 力进行实时监测, 反应温度采用夹套控制, 夹套温度以及管式反应器  
703 出口温度采用温度探头进行实时监测。管式反应器出口设有取样口以  
704 及分流点, 并采用单独的容器对非受控状态产生的产品(例如开机/停  
705 机阶段以及分流阶段的产品)进行单独收集。受控状态的产品进行装  
706 桶最终混合进行批次后处理过程。

707 **1.2 工艺控制与监测**

708 反应的化学计量通过控制进料的浓度和流量进行精确控制。通过  
709 控制反应温度, 以及在连续管式反应器中的停留时间确保起始原料转  
710 化为目标产品, 并将工艺过程中形成的杂质降至最低。根据取样点采  
711 集样品的分析结果与中控指标的对比(在线或者离线分析)确定进料流  
712 量、反应温度的设定值可以满足工艺要求。根据工艺研究(单点实验或  
713 基于模型的 DOE 研究)确定进料流量以及反应温度的正常运行范围以  
714 及工艺可接受范围, 并通过 DCS 对这些参数进行实时监控, 并在系  
715 统中设定相应的报警与联锁分流触发条件。进料管线上的压力监控用  
716 于判断系统的潜在堵塞或者固体在管道中的积聚, 并相应触发响应措  
717 施。收集装桶的产品在混合进行批次后处理前采样进行 IPC 测试作为  
718 产品质量的第二层控制。

719 通过对搭建好的实际生产设备示踪研究(例如采用电导率、密度、  
720 红外或紫外相应存在显著差异, 且与进料溶液性质类似的溶剂)来确  
721 认 RTD, 以确定开机/停机的策略(例如设备开机后的取样时间, 以及  
722 停机后的冲洗时间)以及工艺非受控条件下的物料分流触发的时间以

723 及持续时间。

### 724 1.3 对其他控制的考量

725 针对连续制造，工艺以及设备性能的稳健性是重要的考虑因素。  
726 通过风险评估来确保有足够的控制措施来支持拟定运行时间（可能长  
727 达数月）。表 1 中对一些分享评估中需要考虑的因素以及相应的控制  
728 措施进行了总结。

729 表 1：对其他控制的考量示例

考虑因素	控制/措施
交叉污染可能性	<ul style="list-style-type: none"><li>制定基于风险的清洁策略，包括了解积聚对原料药质量的影响</li><li>用于评估污染和清洁的额外监测（例如，进料泵出口处的压力传感器，设备冲洗采集样品的分析）</li><li>减少其他风险因素（例如，过滤进料流，采用项目专有设备以进一步降低污染风险）</li></ul>
过程中物料的稳定性	<ul style="list-style-type: none"><li>通过批记录管理工艺中关键点的保持时间与温度（例如，进料溶液，产品溶液，反应器中累积的物料）</li><li>微生物生长的风险评估</li></ul>
仪器/传感器的校准和变化/漂移的可能性	<ul style="list-style-type: none"><li>在选定点进行定期检查（例如，温度、压力传感器、质量流量计等）</li><li>在选定位置设立双传感器（例如PFR的温度探头），以便采取适当的纠正措施</li></ul>
设备维护	<ul style="list-style-type: none"><li>目标运行时间的预防性维护要求（例如设备性能的定期检测、易损部件的备库等）</li><li>在关键位置使用冗余设备（例如备用泵），以实现连续操作</li></ul>

### 730 1.4 工艺验证

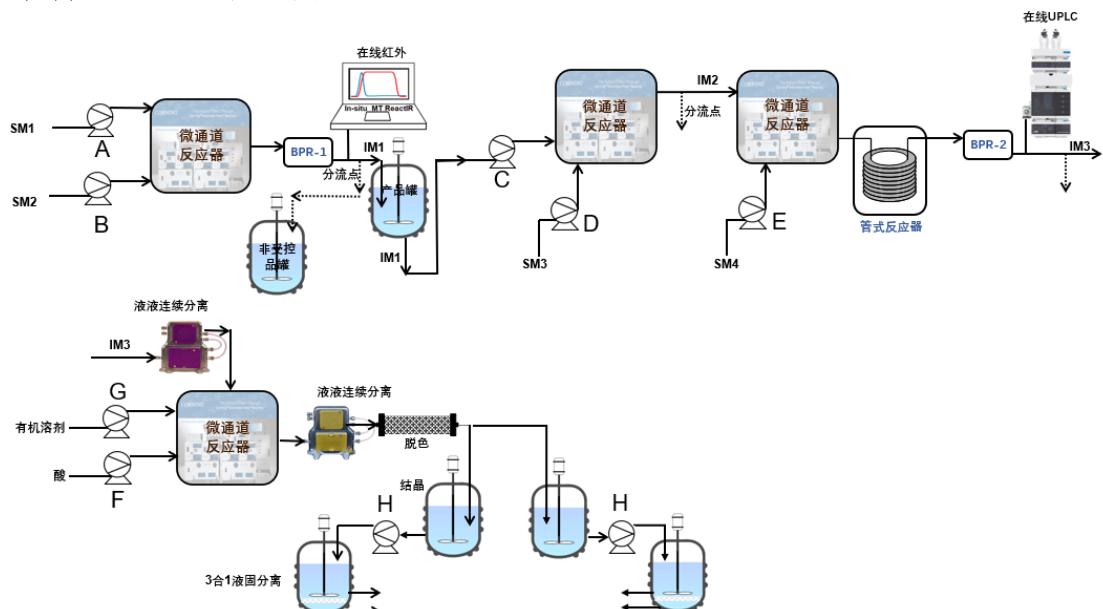
731 过程控制、样品离线IPC测试、工艺参数和物料属性的全面监测  
732 以及最终产品测试相结合，使得该工艺产生了丰富的数据。

733 本示例批量范围是下游批次后处理所需的物料数量确定。工艺使  
734 用固定数量的批次进行验证。工艺验证批中每一批内都包括系统的开  
735 机和停机。收集的产品混合后采用批次工艺验证的策略进行。

## 736 2 涉及四步反应的连续制造

737 本示例举例说明了一种基于本指南正文中所述的实施原料药连  
738 续制造的工艺、质量控制策略。本示例提出的讨论要点，以及所采用  
739 的设备整合、设备表征、过程监控以及质量控制策略仅做参考。

740 图 2 展示了包含 4 步连续化学反应和 2 步下游后处理连续操作，  
741 实现原料药连续生产的模式。



742  
743 图 2：原料药连续制造系统示例——四步连续反应和下游连续分  
744 离

### 745 2.1 设备的设计与整合

746 图2所示的连续工艺主要包括以下过程：

747 两种起始原料 SM1 和 SM2 分别通过进料系统 A 和进料系统 B  
748 以特定流速输送至微通道反应器完成第一步反应。进料系统上装有压

749 力传感器对反应器前端压力进行实时监测,进料系统上还配有流量计  
750 对两股物料的流速进行实时监控,且流量计通过控制系统与进料泵形  
751 成闭环控制回路,让物料的实际流速被控制在合适的范围。反应器连  
752 有温度制器单元,温度控制单元将合适温度的导热介质(例如导热油)  
753 送入微通道反应器换热夹层,通过热交换,实现对微通道反应器内的  
754 物料温度的控制,流入和流出反应器导热介质的温度,以及反应物料  
755 的温度,采用温度探头进行实时监测。在反应器反应物料出口管线上  
756 连有流通池和红外光谱探测器,对反应器出口的物料进行在线红外检  
757 测,在线红外光谱仪与控制系统连接,实现数据的采集、分析和判断,  
758 反应品控合格的物料,通过反应器出料管线分流点上的切换阀进入产  
759 品收集罐(获得中间体 IM1),非受控下的物料(或者判断不合格的  
760 物料)被自动切换进入废液罐或非受控品收集罐。

761 第一步产品中间体 IM1 通过进料系统 C 输送到第二套微通道反  
762 应器,原料 SM3 通过进料系统 D 输送到反应器与 IM1 进行工艺的第  
763 二步反应,反应器出口设置分流点,受控产品为中间体 IM2。IM2 直  
764 接流入第三套反应器,与进料系统 E 输送进来的料 SM4 混合反应,  
765 第三套反应器由微通道反应器和管道反应器组成。第三套反应器出口  
766 设置三通取样口,取样口与超高效液相色谱 (UPLC) 相连,每间隔  
767 一段时间自动取样进行 UPLC 分析,并实时给出分析判断,对受控产  
768 品通过分流点的切换阀后,进入下游分离步骤;非受控下的物料(或  
769 者判断不合格的物料)被自动切换进入废液罐。

770 第三步反应合格的反应混合液流入下游第一套连续液-液分离装  
771 置,实现有机相和水相的在线液-液分离,第三步反应所得产品是溶解  
772 在水相的羧酸盐(中间体 IM3),所以这一部分分离会去掉有机相(除

773   去杂质), 保留水相进入下一工段。水相流入第 4 套反应器, 并与进  
774   料泵 F 输送进来的酸以及进料系统 G 输送进来的有机溶剂进行第四  
775   步反应, 实现酸化和产品的萃取, 并获得羧酸类产品, 产品被萃取溶  
776   解在有机相中, 混合液进入第二套液-液分离装置, 实现有机相与水相  
777   的在线分离。分离出来有机相经过脱色, 脱色罐流出的物料通过切换  
778   阀, 进入与切换阀相连的连续结晶罐进行结晶, 结晶后的混合液被进  
779   料系统 H 输送至过滤-洗涤-干燥三合一设备内, 实现固体产品的过滤、  
780   洗涤和干燥, 最终得到最终产品 (API)。

## 781           2.2 工艺监控控制、在线分析和分流策略

782       通过工艺研发时期的 DOE 实验研究, 筛选出关键工艺参数, 建  
783   立工艺模型, 确认设计空间及控制策略。对关键工艺参数进行监控,  
784   并通过 DCS 形成反馈控制回路, 让其关键工艺参数(如物料的流速、  
785   流速比例、反应温度、压力等)控制在合适操作区间内。通过研究关  
786   键品控指标, 建立在线分析手段, 根据在线分析来确认物料是进入产  
787   品罐或直接进入下一步反应, 还是进入废料收集罐。在 DCS 系统中  
788   设定相应的报警与联锁值, 根据设计空间及在线分析形成分流触发条  
789   件。进料管线上的压力监控可以用于判断系统的潜在堵塞或者固体在  
790   管道中的积聚, 并根据情况, 进行联锁, 启动紧急停车流程和措施。

791       对于连续制药系统, 需要对搭建好的实际生产系统进行停留时间  
792   分布测试(可以采用电导率、密度、红外光谱、紫外光谱或拉曼光谱进  
793   行监控分析), 以确定开机/停机的策略(例如设备开机后的取样时间,  
794   以及停机后的冲洗时间)以及工艺非受控条件下的物料分流触发的时  
795   间以及分流持续时间。

## 796           2.3 连续制造的其他考量

797 由于连续制造的特殊性，需对设备的连续运行性能进行监控，建  
798 立统计过程控制( SPC )。在研发阶段需要对工艺稳定性和设计空间进  
799 行研究和充分的验证，确保药品生产的质量一致性。  
800