

化药口服固体制剂连续制造技术指导原则 (征求意见稿)

一、概述

连续制造作为一种先进生产工艺，在生产过程中，输入物料持续进料、持续转化，同时伴随输出物料的持续产出。不同于传统的批生产工艺，连续制造工艺具有生产步骤连续无间歇、生产效率高、设备占地面积小、产品质量实时监控、生产批量易于调节等诸多特点，有助于改善并提高药品质量。

为鼓励创新和制药现代化，助力 ICH Q13 指导原则在国内的实施，参考相关标准和指南，制定本指导原则，阐明了化药口服固体制剂连续制造的基本考虑，为化药口服固体制剂连续制造技术的研究和评价提供指导。

本指导原则适用于化药口服固体制剂的连续制造。本指导原则所述的连续制造工艺通常适用于两个或两个以上固体单元操作直接相连组成的整合工艺。

本指导原则的起草是基于对该问题的当前认知，随着相关法规的不断完善以及药物研究技术要求的提高，本指导原则将不断修订并完善。

二、总体考虑

本指导原则阐述了化药口服固体制剂连续制造批定义、控制策略制定、工艺验证和稳定性研究、批量变更等的基本思路和监管考虑，相关要求与 ICH Q13 的基本原则和理念保

23 持一致。申请人在研究过程中，可一并参照 ICH Q13 及其他
24 相关指导原则，加强对连续制造相关概念的理解，基于科学
25 的研究方法，建立有效的控制策略，保证在连续运行期间工
26 艺始终维持受控状态，及时发现瞬时扰动并剔除不合格物料，
27 确保输出物料符合预期质量。在产品生命周期中，包括商业
28 化生产阶段，应持续监控和评价工艺性能，对产品质量进行
29 监控和趋势分析，以促进持续工艺确认和工艺改进。

30 三、连续制造的相关概念

31 (一)、连续制造不同模式

32 连续制造工艺可应用于生产过程中的部分或全部单元
33 操作，化药口服固体制剂连续制造模式可分为：（1）部分连
34 续的生产模式。该生产模式下，部分单元操作为批生产模式，
35 其他两个或两个以上单元操作直接相连为连续模式。（2）全
36 过程连续的生产模式。该生产模式下，生产过程的所有单元
37 操作均为连续模式。

38 (二)、批定义

39 ICHQ7 和现行 GMP 关于批的定义仍然适用。申请人可
40 参照如下方式拟定生产批量：

- 41 • 输出物料量
- 42 • 输入物料量
- 43 • 规定的质量流量下的运行时间

44 也可以考虑采用其它基于连续制造工艺特征的科学合

45 理的方法来定义批量。申请人应在申报资料中说明定义生产
46 批量的方法以及拟定的商业批量或范围。

47 四、控制策略

48 连续制造工艺正常运行期间，输入物料的属性、工艺条
49 件或环境因素等均可能导致系统出现瞬时扰动，申请人应制
50 定有效的控制策略，维持工艺处于受控状态，发现瞬时工艺
51 扰动，将可能产生的不合格物料从系统中分流，降低潜在扰
52 动对产品质量的风险。下面介绍了化药口服固体制剂连续制
53 造工艺中一些重要的控制策略要素以及应用建议。

54 (一)、过程动态

55 与传统批生产工艺不同，连续制造工艺是动态的系统，
56 在正常运行期间，一组关键工艺参数和/或关键质量属性维持
57 在目标值左右，即工艺过程处于受控状态。然而，正常运行
58 时可能会发生瞬时扰动，这些扰动通常小到可以控制（即保
59 持在规定范围内），但当工艺处于过渡状态时，例如生产系统
60 开始与结束、操作条件的切换、设备故障或物料属性意外改
61 变导致的重大偏差，工艺参数和质量属性会发生较大变化。

62 过程动态（process dynamics）知识对于维持连续制造中
63 的受控状态很重要。过程动态可以理解为输入物料属性（例
64 如物料流动特性）、工艺条件（例如质量流量）或设备设计要
65 素（例如连续式混合机的桨叶类型）的函数，在此基础上可
66 实现整个生产过程的物料可追溯性，这对于识别和降低产品

67 质量风险至关重要。因此，基于连续制造的动态特性，连续
68 制造工艺的风险评估不仅需考虑每个单元操作，还应考虑对
69 整合系统的工艺理解。

70 应使用科学合理的方法来表征工艺过程中的物料流动。
71 一种常见方法是各单元操作和/或整合系统的停留时间分布
72 （residence time distribution, RTD）表征。RTD 是描述物料在
73 工艺中停留时间的概率分布，其取决于多个因素（例如输入
74 物料属性、质量流量、工艺参数、设备设计和操作等），可通
75 过示踪实验、产品质量属性的在线测量和/或工艺模型来确定。
76 RTD 可用于确定物料的可追溯性以及分流策略。

77 （二）、物料特性研究和控制

78 连续制造工艺通过进料系统（例如，固体粉末的失重式
79 饲料机或液体的计量泵）连续不断地输入物料，不同批次的
80 输入物料可以在生产运行期间的不同时间点引入系统。输入
81 物料属性的变化会影响进料工艺、RTD 模式，并可能进一步
82 影响成品质量。此外，整合系统中的输送工艺可能导致物料
83 属性某种程度的转化（例如，粉末的分层或聚集）。因此，连
84 续制造可能需要对输入物料的部分物料属性进行额外评价
85 和控制。

86 在药物开发过程及整个生命周期内，应考虑采用适当的
87 风险分析、实验研究和/或建模与模拟，以评估预定生产运行
88 期间物料属性（例如，粒度分布、密度、吸湿性、比表面积

89 等)对物料流动、过程动态和最终产品质量的潜在影响,并
90 在制定输入物料质量标准时说明拟定物料属性可接受范围
91 的合理性。

92 (三)、过程监测和控制

93 对于连续制造工艺,过程监测及过程分析技术(process
94 analytical technology, PAT)的应用可以获取生产运行期间工
95 艺参数及物料(包括输入物料、中间过程物料、输出物料)
96 质量属性的实时信息,用于实现瞬时扰动和工艺偏差的灵敏
97 检出、主动工艺控制、物料分流以及实时放行检验。过程监
98 测方法应至少包括以下内容:

- 99 • 工艺过程中进行监测的变量,例如:工艺参数,输入物
100 料、中间过程物料及输出物料的属性;
- 101 • 采样计划,包括采样位置、采样或测量频次、采集和测
102 量的样本量、适用于评估过程监测数据的统计标准;
- 103 • 过程监测数据的分析模式,例如:基于控制限度的单变
104 量分析、多变量分析或工艺模型、批间和批内趋势分析(如
105 移动平均线和方差分析);
- 106 • 过程监测数据的预期用途,例如:支持其他控制策略要
107 素(如主动工艺控制、物料分流、实时放行检验、批放行);
108 作为工艺开发的一部分在生产过程中评估工艺和设备性能;
109 工艺的持续监控以确认其处于受控状态;制药质量体系的其
110 他要素。

111 过程监测的测量系统及采样计划的开发中，应关注以下
112 内容：确定监测变量时应了解物料属性和工艺参数与产品关
113 键质量属性之间的关系；建立采样计划应考虑过程监测数据
114 的预期用途以及过程动态对测量频次的影响；应对测量设备
115 （例如，传感器的位置）进行评估以获得有代表性的采样并
116 避免干扰工艺过程。

117 过程监测方法的开发需包括风险评估，其中应考虑过程
118 监测数据采集时的中断情形（例如，重新校准近红外（NIR）
119 探针或重新填装饲料机）如何影响产品质量。选择的过程监
120 测方法应包括替代或额外的质量控制措施，以降低这些情形
121 带来的产品质量风险。

122 主动工艺控制要求系统中的一些工艺参数能够实时调
123 整以降低产出不合格物料的风险。实施主动工艺控制的方法
124 包括操作人员的行动措施、增加采样频次、前馈控制/反馈控
125 制以及其他策略。设定适当的限度（例如，警戒限或行动限）
126 对于维持工艺的稳健性也很重要，其可确保被监测的关键工
127 艺参数和关键物料属性保持在规定范围内。

128 （四）、物料可追溯性和分流

129 连续制造工艺应维持受控状态并生产出质量合格的药
130 品，其运行过程还可能包括产出不合格物料的时间段，例如
131 生产系统开始、结束或其他未被适当管理和解决的扰动发生
132 时。在不合格物料产生期间，分流的物料量取决于扰动持续

133 时间和严重程度、系统过程动态以及分流点的位置。过程动
134 态研究,包括 RTD 和扰动传播研究,是确定分流物料量的基
135 础。

136 申请人应合理制定分流策略,考虑因素包括采样频率、
137 RTD 以及扰动的程度、持续时间和传播等。为了防止在收集
138 到的合格物料中混入不合格物料,建议对分流物料量设定安
139 全阈值,确保不合格物料可以被分流并移除。

140 (五)、工艺模型

141 工艺模型 (process model) 可以增强对工艺的理解,并可
142 能预测在一系列条件下系统的行为。在连续制造中,工艺模
143 型可用于工艺开发(如通过建立输入和输出之间的关系来支
144 持设计空间的确立)或作为商业生产控制策略的一部分(如
145 通过 RTD 模型来确定物料可追溯性和分流策略),也可用于
146 实时预测质量属性,从而能够及时调整工艺以维持受控状态。

147 申报资料中应提供模型开发、验证和维护信息,其详细
148 程度应与模型类型和影响类别相适应,具体可参考 ICH 相关
149 技术要求。

150 (六)、实时放行检验

151 连续制造工艺中,采用 PAT 技术可以生成大量的实时工
152 艺数据和质量数据,用来支持实时放行检验 (real time release
153 testing, RTRT)。对于采用连续制造技术生产的药品,RTRT 不
154 是必需要求。RTRT 可应用于输出物料部分或全部的质量属

155 性。拟采用 RTRT 时，应说明相应的检测方法并进行验证。

156 采用 RTRT 作为控制策略的一部分时，应特别关注采样
157 策略。RTRT 的实施包括工艺过程中的在线（in-line）、近线
158 （at-line）和/或线上（online）采样。选择的采样量或采样频
159 次应可以反映该批次质量，并应使用适合的统计学方法进行
160 论证。

161 （七）、质量标准

162 对于采用连续制造工艺生产的化药口服固体制剂，其质
163 量标准的建立方法仍应遵循 ICH Q6A，并需对采样方法进行
164 风险评估和科学研究。如果采用 RTRT 代替离线成品放行检
165 验，质量标准还应提供离线分析方法和可接受限度，用于评
166 估稳定性期间的药品质量。

167 （八）、设备设计与系统整合

168 设备设计及其整合对过程动态、物料输送及转化、输出
169 物料质量等均有影响。申请人需合理设计或选择单元操作设
170 备和系统组件来减轻扰动对最终产品质量的影响，例如设备
171 组件的兼容性和完整性、组成部件的几何形状、设备的空间
172 布置、设备之间的连接、物料分流和采样点的位置等。

173 采用连续制造工艺时，可能需要长时间运行设备才能达
174 到预定的批量。由于结垢或正常磨损，设备性能在同一次运
175 行期间或多次重复运行之后会逐渐下降，这种性能下降在短
176 期开发运行中可能不会被观察到。因此，连续制造的设备在

177 确认、维护和清洁时需有额外的考虑因素。连续制造的设备
178 确认应包括单个操作单元和整合系统。确认方案应能代表预
179 定的操作条件，包括流速、压力、速度和连续运行的持续时
180 间等。质量部门应建立设备性能和稳健性的可接受标准，以
181 支持连续制造工艺的开发和运行。

182 五、工艺验证

183 传统批生产工艺验证和连续制造工艺验证总体要求基
184 本一致。采用传统工艺验证以及按照 ICH Q8 采用持续工艺
185 确认的方法都是可以接受的。应根据对产品和工艺的理解、
186 系统设计和总体控制策略来证明使用持续工艺确认方法的
187 合理性。

188 在使用持续工艺确认时，应持续监测连续制造系统的性
189 能和物料属性，用收集的实时数据证明在运行时间内受控状
190 态的维持和输出物料的质量与预期相符。申报资料应提供持
191 续工艺确认拟定的控制策略的充分性依据。

192 六、稳定性研究

193 采用连续制造生产的样品和批生产制备的样品稳定性
194 研究总体要求均遵循 ICH Q1。用于稳定性研究的批次应使用
195 代表商业化的生产工艺和设备进行生产。基于连续制造工艺
196 特点，如能证明在较长的运行时间内，该工艺运行时已建立
197 并保持了受控状态，则可以在相同的质量流量下，从相对较
198 短的运行过程中获得稳定性批次。

199 **七、批量变更**

200 连续制造生产工艺批量的变更可通过以下方式实现：

201 （一）、不改变质量流量

202 不改变质量流量和设备的情况下变更运行时间；

203 通过增加相同设备（即平行放大）来增加产量，包括生

204 产线复制和同一生产线上并行单元操作；

205 （二）、可能改变质量流量

206 在不改变整体运行时间和设备的情况下增加质量流量；

207 通过增加设备生产容量来放大规模。

208 批量变更前要评估所选方法的合理性，了解其对整体控

209 制策略和工艺性能的影响，并根据需要更新控制策略。尤其

210 当工艺变更会引起 RTD、过程动态和系统整合等要素的变化

211 时，应评估原始控制策略的适用性，并在需要时调整。

212 当变更可能改变质量流量时，应非常慎重。

213 **八、药品质量体系**

214 传统批工艺和连续制造工艺药品质量体系

215 （pharmaceutical quality system, PQS）的要求基本一致。连续

216 制造的一个重要方面是当建立良好的物料可追溯性、过程监

217 测、质量预测和物料分流策略时，不合格物料可以从批次中

218 分流出来。必要时应根据药品质量体系建立物料分流的程序。

219 在事件符合既定的工艺性能标准时，由计划事件（例如，生

220 产系统开始与结束）导致的物料分流通常不需要调查。在发

221 生意外扰动时，应根据扰动情况进行适当调查、分析根本原
222 因并实施纠正和预防措施。在药品质量体系下，应建立一个
223 管理各种物料分流扰动的总体计划或决策树。

224 九、申报资料要求

225 采用连续制造生产的药品注册申请申报资料适用 CTD
226 格式，应在申报资料相关章节整理提供连续制造相关内容。
227 例如，在“3.2.P.2 产品开发”章节提供生产工艺开发、模型开
228 发等内容，在“3.2.P.3 生产”章节提供批定义、生产工艺和工
229 艺控制描述、生产设备性能、关键步骤和中间体的控制、工
230 艺验证等内容，在“3.2.P.5 质量控制”章节提供 RTRT 方法(如
231 有)、药品注册标准等内容。

232 十、参考文献

233 [1] 《中共中央办公厅国务院办公厅关于深化审评审批
234 制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》(厅字〔2017〕42号)。

235 [2] 《关于印发“十四五”智能制造发展规划的通知》(工
236 信部联规〔2021〕207号)。

237 [3] ICH Q13: Continuous Manufacturing of Drug
238 Substances and Drug Products (step2). July 2021.

239 [4] FDA: Guidance for Industry: Quality Considerations for
240 Continuous Manufacturing (draft). February 2019.

241 [5] ICH Q8: Pharmaceutical Development. August 2009.

242 [6] PMDA: Views on Applying Continuous Manufacturing

243 to Pharmaceutical Products for Industry (provisional draft).
244 March 2018.

245 [7] USP: Stimuli to the Revision Process: Perspective for
246 Pharmaceutical Continuous Manufacturing. November 2018.

247 [8] ICH: Quality Implementation Working Group Points To
248 Consider: Endorsed Guide for ICH Q8/Q9/Q10 Implementation.
249 December 2011.