

PIAC

中国化学制药工业协会团体标准

T/PIAC

原料药及中间体连续制造指导原则

Guidelines for Continuous Manufacturing of Drug Substances and
Intermediates

(意见征集稿)

2023-xx-xx 发布

2023-xx-xx 实施

中国化学制药工业协会

发布

目 录

1. 范围	1
2. 规范性引用文件	1
3. 术语和定义	2
4. 连续制造概念	3
5. 工艺开发	4
6. 工业装置	5
7. 质量控制	9



前 言

近年来，美国 FDA、欧盟、ICH 和 CDE 等药审监管机构相继发布原料药及中间体开发与制造相关的指导原则，其具体要求对我国的药品申报和监管领域起到重要影响。

为贯彻并落实《“十四五”医药工业发展规划》、《工业和信息化部关于推动原料药产业高质量发展实施方案》和《精细化工反应安全风险评估规范要求》，推进制造业高端化、智能化、绿色化发展，提高产业化技术水平、质量安全水平及安全风险管控能力，促进医药制造能力系统升级，制定原料药及中间体连续制造指导原则（以下简称“导则”）。

本导则针对连续制造本质安全水平高、自动化程度高、绿色低碳环保和生产效率高等技术特点，基于 GMP 与化学原料药制造业清洁生产评价指标体系，建立原料药及中间体连续制造技术开发及生产的流程引导，旨在为企业采用连续制造进行原料药及中间体的合成起到指导作用。

本标准适用于原料药及中间体的连续制造。

本标准按照 GB/T 1.1-2020 标准化工作导则第 1 部分：标准化文件的结构和起草规则起草。

本标准由中国化学制药工业协会绿色制药专业委员会提出。

本标准由中国化学制药工业协会归口。

本标准起草单位：凯莱英医药集团（天津）股份有限公司。

本标准主要起草人：雷英、潘广成、胡新辉、陶建、洪亮、吉重瑞、李洪健、冯淑娟、王鑫、刘希禹、王波辉、霍立春、刘丹、钟志成、周洪如、王桂英、陈富荣

原料药及中间体连续制造指导原则

1. 范围

本导则规定了原料药及中间体连续制造过程中各阶段涉及的控制要素及管理要求。

本导则涵盖各类原料药及中间体的连续制造合成应用,包括但不限于化学合成类原料药、生物类原料药、天然药物提取产物等原料药及中间体。

本导则适用于原料药及中间体不同规模的连续制造,包括中试级别及工业化生产级别应用;适用于连续制造工艺的多个单元过程和单元操作,包括但不限于合成反应、分离和干燥等。

2. 规范性引用文件

凡是注明日期的引用文件,仅注明日期版本适用于本导则。凡是不注明日期的引用文件,其最新版本适用于本导则,包括但不限于:

药品生产质量管理规范 (Good Manufacturing Practice for Medicinal Products, GMP)

化学原料药制造业清洁生产评价指标体系

化药口服固体制剂连续制造技术指导原则 (试行)

ICH Q13: 原料药和制剂的连续制造

ICH Q8 (R2): 药品研发

HG 20231-2014 化学工业建设项目试车规范

HG/T 20507-2014 自动化仪表选型设计规范

HG/T 20511-2014 信号报警及联锁系统设计规范

HG/T 20636-2017 化工装置自控专业设计管理规范

SPMP-STD-EM2001-2016 石油化工装置工艺设计包(成套技术工艺包)内容规定

TSG 21-2016 固定式压力容器安全技术监察规程

GB/T 42300-2022 精细化工反应安全风险评估规范要求

GB/T 24001-2016 环境管理体系要求及使用指南

GB/T 20801-2020 压力管道规范 工业管道

3. 术语和定义

GMP 及 ICH Q13 原料药和制剂的连续制造中所确立的以及下列术语和定义均适用于本
导则。

3.1

原料药 Active Pharmaceutical Ingredient, API (or Drug Substance)

用于生产药品或医药产品的物质或物质的混合物，若用于药品生产，就成为药品中的活
性物质。该物质在诊断、治疗、缓解、处理、预防疾病时具有药理活性或其他直接作用，或
者影响人体的结构或功能。

3.2

中间体 Intermediate

原料药生产过程中产生的、必须经过进一步分子变化或者精制才能成为原料药的物料。
中间体可以是单一物质或多种物质的混合物。

3.3

转化率 Conversion

化学反应过程中，某反应物转化为生成物的百分数。

3.4

副产物 By-Products

在生产过程中伴随目标产物产生的非目标物质。

3.5

选择性 Selectivity

生成目标产物所消耗的某组分量占已转化该组分量的百分含量。

3.6

过程控制 Process Control

制造过程中对产品质量进行监测和评估的过程，以确保产品符合规定的质量标准 and 规范
要求。

3.7

工艺验证 Process Validation

为证明工艺在设定参数范围内能有效稳定地运行并生产出符合预定质量标准和质量特性的产品的验证活动。

3.8

过程分析技术 Process Analytical Technology, PAT

一个通过即时测量原料、过程中物料变化和过程本身的关键质量指标来实现设计、分析和生产控制的技术。目的是确保最终产品的质量。

3.9

清洁验证 Cleaning Verification

清洁验证是为了确认和记录与产品直接接触的设备/系统的标准清洁程序，保证残留物或潜在微生物污染在预先所规定的可接受范围内，避免对下一次生产产品的安全性和质量带来不利影响。

4. 连续制造概念

4.1 连续制造模式

在原料药及中间体连续制造不同阶段，按照不同的单元操作可细分出多种概念，比如连续反应、连续分离和连续干燥等。

根据生产模式又可分为部分连续制造和全过程连续制造。部分连续制造是指部分单元操作作为间歇生产模式，其余单元操作为连续生产模式。全过程连续制造是指生产过程的所有单元操作均为连续生产模式。

4.2 连续制造批次定义

可按照如下方式拟定生产批次：

- 1) 以固定时间内生产的产品为一个批次；
- 2) 以固定数量的原料或产品为一个批次；
- 3) 以关键物料的批次划分产品批次；

ICH Q13 和现行的 GMP 规范中关于批次的定义仍然适用，也可以考虑采用其他基于连续制造工艺特征或根据生产批次方法及拟定的商业批次或范围进行定义和说明。

5. 工艺开发

5.1 工艺条件和参数确定

连续制造工艺开发阶段应进行系统的实验与研究，确定最佳工艺条件和工艺参数，包括但不限于以下内容：

- 1) 确定连续工艺路线，包括主要反应步骤和可能发生的副反应；
- 2) 确定连续工艺中每个反应步骤的反应条件，包括物料配比、温度、压力、pH 值和反应时间等；
- 3) 确定反应产物或关键中间产物的分析方法。

5.2 动力学评估

原料药及中间体连续制造工艺开发应通过动力学评估反应进程，控制反应条件，提高主反应速率，抑制副反应速率，提高反应转化率和选择性。评估应包括但不限于建立停留时间分布模型，配合过程分析技术来预测产品出口浓度和质量，并制定连续化生产中不合格物料转移策略。

5.3 热力学评估

原料药及中间体连续制造工艺开发应通过热力学评估进行热量衡算，建立相应的热风险评估模型。评估应包括但不限于所有与热风险相关联的参数，静态参数（如反应焓、热容和绝热温升等）和动态参数（如放热速率和温升速率等），体现各参数波动对热平衡的动态影响，提供热平衡的控制策略和控制方案。从源头上优化设计，主动避免热失控风险，实现连续制造的本质安全。

5.4 工艺设计

原料药及中间体的连续制造应通过工艺设计了解装置物料与能量平衡，制定方案以降低原料和能量消耗、提高产品质量。

5.4.1 工艺设计文件

工艺设计相关文件应包括文字说明（工艺说明）、图纸、表格和补充说明等；

5.4.2 工艺设计方法

工艺设计方法应包括但不限于以下内容：

- 1) 工艺路线选择与优化，如反应流程、分离流程、干燥流程的选择与优化等；

- 2) 工艺设备选择，如对反应设备、换热设备及辅助设备选择（泵、容器、储罐等）；
- 3) 过程控制方案制定和选择，如对温度、压力、控制仪表、典型化工单元以及应对波动的控制方案制定和选择。

5.4.3 能耗设计

连续制造工艺设计与开发需要按照“合理使用能源、节约能源消耗”的原则，应满足并不限于如下要求：

- 1) 选择合适的反应压力或温度，提高反应转化率，减少副反应发生；
- 2) 选取适宜高效的设备，优化操作条件，实现能源综合利用，降低分离过程的能耗；
- 3) 选用新型绝热材料，实现能量的逐级利用及回收。

5.5 中试验证

中试验证应为工业化放大生产收集数据、验证工艺稳定性，中试阶段还应重点进行连续制造工艺的危险识别与控制，对连续制造工艺的全过程、配套公辅设施的使用和生产过程以及产出的物质、主要设备和操作条件进行分析，明确危险因素和有害因素产生的方式、种类、位置及其产生的原因，提出合理可行的消除、预防或降低装置危险性，提高装置安全运行的对策、措施及建议。连续制造应在实验室工艺开发与工业化放大之间，根据产能扩大比例进行必要的中试验证生产，并从设计和工艺上采取安全防护措施。

6. 工业装置

6.1 连续反应设备

原料药及中间体连续制造所用设备主要包括连续进料设备、连续反应设备、连续分离设备和连续控制系统等，设备的设计及选用应满足工艺要求、生产规模要求、设备适用性要求以及维护与清洁要求等。

GMP 法规中关于设备的设计、安装、维护和维修、使用和清洁等原则依旧适用。

6.1.1 连续反应器种类

连续反应器是连续制造的核心设备，常见的连续反应器种类包括连续平推流管式反应器、连续釜式反应器、连续微通道反应器、连续塔式、连续固定床（流化床、移动床、滴流床）等，其主要差别在于长径比、内部结构、混合效果以及功能用途的不同，应根据不同反应类型和反应参数等进行设计。

6.1.2 连续反应器特点

连续反应器可通过强化传质与传热大幅缩短反应的停留时间，减少反应器的持液量或者反应物料在线量，从而达到本质安全。连续反应器具有放大效应小、占地空间小等优点，可应用于连续液液、连续气液、连续固液、连续气液固等均相或多相反应体系及反应过程，对实现原料药及中间体的连续制造过程强化起到关键作用。

连续反应器较间歇釜式反应器在工艺适应性和通用性方面存在差距，部分连续反应器因受内部结构影响，无法处理超出设计应用条件以外的工况，例如微通道反应器在进行连续固液、气液、气液固等两相或三相反应中容易产生混合传质效果差、反应体系流动性差、反应器管路堵塞、设备清洗困难等问题。

6.1.3 连续反应器应用范围

依据不同工艺反应类型的特点，连续反应器可应用于氧化、硝化、加氢、过氧化、锂化、氟化、氯化、聚合和光化学等各类反应过程。

例如，以固定床、流化床为代表的连续加氢反应器，较传统批次制造设备具有体积小、处理量大、本质安全程度高等优点，显著降低加氢工艺的风险与隐患；连续固液反应器因具有独特的传热、传质及物料传送结构，表现出更强的换热能力和传质能力，可实现固体连续加料和固液反应过程，在应用于固液非均相反应时（如部分硝化反应）可显著提升生产效率与安全。

在实际连续制造应用中，企业应根据具体的工艺类型、工况条件和反应过程等因素，选择适用的连续反应器或连续反应装置。

6.2 连续分离设备

连续分离设备根据后处理工艺类型，可分为连续萃取洗涤、连续蒸馏浓缩、连续结晶、连续固液分离、连续干燥及连续精馏等不同类型设备。

例如，通过具有全自动化操作功能的连续萃取塔、连续离心萃取机和连续碟片离心机等设备进行多次萃取分液操作；通过连续薄膜蒸发器系统和连续精馏塔可实现蒸发浓缩操作；通过连续结晶器、连续混合悬浮混合出料结晶器以及连续管式结晶器等实现进、出料连续化的结晶过程，待结晶物料的不断加入和结晶产品的连续取出。

6.3 连续设备设计原则和要求

连续设备设计应根据工艺的操作范围和操作特性综合分析和确定，包括反应条件、反应动力学及热力学计算、安全控制措施、物料输送方式、分离和纯化求等，以确保连续制造设备能够安全有效地实现工艺步骤。

设计时应考虑化学兼容性、温度范围、压力要求以及其他启动反应所需的条件，如热、微波、超声、光能或电能等；同时应考虑反应过程指标的维护，如传质、传热、反应时间和停留时间分布等。

连续制造设备设计时应保证安全性、高效性、稳定性与经济性，应满足以下基本要求：

- 1) 能够满足物料转化率、反应时间、换热、物料流动和混合等要求；
- 2) 设备材质能够满足防腐和机械加工要求；
- 3) 有利于提高化学反应收率、降低能量消耗、便于反应操作条件控制，能在较小的反应器体积下实现较高的生产能力；
- 4) 设备生产能力与水、电、气、冷等公用工程系统相配套。

6.4 自动化控制系统

6.4.1 控制系统选型

企业应采用自动化技术实现设备和生产过程的自动控制系统，提高生产效率，减少人为误差，并提供更加灵活的生产调整能力。控制系统选型应在安全、节能、高效的前提下结合连续化工艺特性进行科学选型。具体选型原则包括但不限于：

- 1) 单功能模块化控制设备应主要采用功能单一的小型控制系统，如 PLC 和触摸屏相结合；
- 2) 多功能工作站连续化控制系统应主要采用功能较为复杂的中型控制系统，如 PLC 和上位软件相结合组成的 SCADA 系统；
- 3) 流程化的全连续工艺控制系统应主要采用安全可靠的大型复杂控制系统，如 DCS 系统和 SIS 系统相结合；
- 4) 智能化系统应主要以 AI 算法和连续化工艺相结合，利用先进控制系统实现对创新连续化工艺的精准计算与推演。

6.4.2 硬件选型

连续制造控制系统的硬件选型应以硬件性能指标为主，包括但不限于：

- 1) 控制器选型应主要考虑控制器的程序响应周期、模块带载能力、模块扩展能力、网络通讯能力；
- 2) 通讯网络能力应主要考虑系统网络冗余能力及通讯速率；
- 3) 电源设计应主要考虑系统电源冗余需求，电源过载能力，电源抗干扰隔离能力等；
- 4) IO 模块选型应主要考虑 I/O 模块点数、分辨率、冗余能力及抗干扰能力等。

6.4.3 仪表及执行机构选型

连续化生产设备的硬件选型还应包括现场监测仪表及执行机构的选型，包括但不限于：

- 1) 仪表阀门选型应满足防爆生产区域的防爆要求及生产工艺的使用需求。
- 2) 连续化生产设备仪表选型的精度、量程具有较高的要求，如流量测量，因测量连续化生产设备的工艺管路口径更小，对仪表的精度要求更高。
- 3) 模块化的连续生产设备需要考虑设备整体组装完成后的尺寸，对仪表的选型具有较高的要求，仪表的安装方式和防爆等级等均会影响仪表阀门的尺寸，单台模块化的设备需要使用较多仪表阀门，仪表的尺寸进而影响整体设备的尺寸。

6.4.4 软件选型

连续制造控制系统软件选型应主要以软件功能实现为主，包括但不限于：

- 1) 组态管理软件选型应适用于程序开发人员，该软件应符合 IEC 61131-3 的控制算法编程软件，应具备完善的符合 GMP 审计及其他监管要求的功能，如数据记录、报警记录、操作记录、权限管理以及报表打印等功能；
- 2) 在线运行软件选型应适用于现场操作人员，重点考虑操作便捷性及功能完整性，确保操作者可以稳定连续的监视及控制现场仪表和设备的整套流程；
- 3) 控制器软件选型应适用于程序开发人员，重点考虑逻辑程序编辑，现场信号实时采集、安全连锁控制、连续流控制算法、控制输出及网络通讯等；
- 4) 辅助软件选型应主要考虑其用于完成控制系统的一些辅助组态和系统查询、管理功能，包括协助满足审计追踪，OPC 通讯软件、历史离线查询工具、系统升级工具、软件版本管理工具、系统仿真、授权管理工具等。

6.4.5 数据采集与记录

数据记录应具备数值信息归档、报警信息归档、操作记录归档等功能；应具备以表格和趋势曲线的形式对历史数据进行查阅的功能；应具备数据报表格式编辑与打印的功能；应满足备份的数据不可进行二次修改与编辑的功能。

6.5 安装调试与开车

企业在原料药及中间体连续制造合成前应完成装置的安装调试、单机试车、系统清洗、吹扫、气密、试压、联动试车和生产考核等环节。

连续制造装置安装调试与开车过程均应遵循以下规定，包括但不限于：**GMP**、危险化学品安全管理条例、精细化工企业工程设计防火标准、化学工业建设项目试车规范、设备图纸、安装图纸、系统布局图纸等图纸确认规范、控制系统运行环境中温湿度及防雷、防静电等要求、电源配置标准技术要求等。

6.6 维护与清洁

连续制造设备设计时应考虑其维护和清洁的便利性，保证与物料接触表面平整、光滑，便于操作、维护和清洁，降低产生交叉污染、物料混淆的风险，降低维护成本和确保设备的正常运行。同时，连续制造设备应按照 **GMP** 对清洁验证的相关要求。

6.7 安全环保

企业应配备报警系统，及时发现异常情况，并采取必要的措施来防止潜在问题的扩大。报警提示系统应具备报警信息准确、信息内容精简、报警提示及窗口醒目等特点。应具备报警信息可查、报警信息和记录时间不可更改，报警消除与确认操作应具体仅在双人复核情况下可完成等特性。

对连续制造过程中产生的废物，应根据国家及地方法规，采取有效的废物管理措施，包括废物分类、储存、处理和处置，以减少对环境的污染。对产生的废物进行分类，按照不同性质和特征进行区分。对废物进行安全储存，确保废物容器密封可靠，避免泄漏。

7. 质量控制

7.1 规范要求

GMP 及 **ICH Q13** 中对合成原料药及中间体的药品质量控制规范要求及原则在连续制造中仍然适用，不在本导则范围内的须按照其他现行的 **ICH** 指导原则及其他监管要求。

7.2 过程监控

企业应尽可能在原料药及中间体连续制造过程中应用 PAT 进行快速检测并反馈控制。

应按照“QbD”原则确保生产过程结束时的产品质量，在提高效率的同时减少质量降低以及操作人员安全风险。

应根据 PAT 工具自身特性和应用环境灵活合理采用不同设备联接形式，实时监测关键工艺参数和质量属性，收集并分析产品在连续制造过程中的生产趋势和过程数据，制定过程监控规程，采用适宜的检测控制手段，及时发现和纠正潜在问题，通过工艺开发优化和质量研究确保生产处于受控状态，保持过程的稳定性和一致性。

过程监控应满足在多个生产单元同时长时间连续生产情况下的正常运转。

7.3 产品样品抽样和检验

企业应对生产过程中获得的产品样品或中间体进行抽样和检验，以验证产品样品或中间体的质量是否符合规定标准。

质检部门应对连续制造过程中的产品样品或中间体做好质量判定及标识工作，按照“质检合格转入下道工序”的原则，消除其对最终产品质量的影响因素。

7.4 质量数据记录和追溯

企业应记录连续制造过程中所有的质量控制数据，建立完整的质量档案，确保质量数据的追溯性和可靠性。应当关注因工艺参数、输入物料的质量属性、设备条件，甚至环境因素等产生的波动和变异对产品质量的影响，并对受影响的产品进行区分、追踪并记录。

7.5 校准和维护

企业应定期校准和维护使用于质量控制的仪器和设备，以确保其精确度和可靠性。应按照 GMP 进行校准，制定检定和校准标准操作规程并实施。维护可以分为预防性维护和非计划性维护（维修），对于实验室分析仪器的性能测试，如 HPLC 定性、定量的重现性，UV-Vis 波长、透射比准确度和重现性的测试，水分测定仪的重现性测试等也应包含在仪器校准和维护的范畴内。

7.6 合规性验证

企业应确保产品生产过程符合 GMP 法规标准及其他监管要求，以保障产品的合规性和安全性，通过合规管理避免和防控质量违规风险。