药学管理与信息

连续制造技术的监管策略及挑战

Regulatory Strategies and Challenges for Continuous Manufacturing Technology

葛渊源[1]，曹　辉[1]，胡彦臣[2]，王亚敏[2]，胡　迪[1]*

（1. 上海药品审评核查中心，上海 201203；2. 国家药品监督管理局药品审评中心，北京 100022）

GE Yuanyuan[1], CAO Hui[1], HU Yanchen[2], WANG Yamin[2], HU Di[1]*

（*1. Shanghai Center for Drug Evaluation and Inspection, Shanghai 201203;*
2. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022）

摘要：近些年来，以连续制造技术为代表的新兴技术在制药行业迅猛发展，得到各方面极大关注，并将可能改变传统药品生产模式。目前，全球已有多个采用连续制造技术生产的药品获批上市，其中连续直接压片技术已相对成熟。尽管如此，连续制造在国内仍处于起步阶段，且面临资金、技术、设施设备、人才、品种注册等多方面的限制。该文对比分析了美国 FDA、欧盟 EMA 和日本 PMDA 关于新兴制药技术特别是连续制造技术相关的监管策略，介绍了美国 FDA 对新兴技术项目的生命周期管理模式，并阐述了国内连续制造的实施现状及目前存在的挑战，以期更好地推进连续制造在中国的落地实施。

关键词：连续制造；绿色制药；新兴技术；监管科学；制药工业

中图分类号：TQ460.6；R95　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)06-0904-08

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.06.021

近些年来，作为新兴制药技术的典型代表，连续制造（continuous manufacturing，CM）技术得到了极大关注及迅猛发展，并将可能改变药品制造模式[1—4]。连续制造是指将原料连续地输入和转换，而加工后的产品连续地从系统中移出的过程。早在 2004 年，美国食品药品监督管理局（FDA）在“药品生产中的创新和持续改进的报道”中已开始了相关讨论[5]，认为连续制造符合 21 世纪药品生产的“理想状态”。相比于传统的批制造工艺，连续制造具有生产效率更高、生产方式更灵活、占地面积更小、供应链更短、质量更优等优势[6]。

2019 年 2 月，美国 FDA 发布了《连续制造的质量考量行业指南草案》（Quality Considerations for Continuous Manufacturing: Guidance for Industry Draft），阐述小分子口服固体制剂的连续制造质量考量[7]。2021 年 7 月，人用药品技术要求国际协调理事会（The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use，ICH）发布了《Q13：原料药和制剂的连续制造》（Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products）指南征求意见稿，适用于化学实体和治疗性蛋白的原料药和制剂的连续制造[8]。同年 10 月，国家药品监督管理局药品审评中心官网（https://www.cde.org.cn/）也发布了关于公开征求 ICH Q13 意见的通知，拉开了连续制造技术在中国落地实施的序幕。

经过 10 余年的行业讨论和实践，截至 2022 年 1 月 1 日，美国 FDA、欧洲药品管理局（European Medicines Agency，EMA）、日本药品及医疗器械管理局（Pharmaceutical and Medical Device Act，

收稿日期：2022-02-12

基金项目：中国药品监督管理研究会研究课题《药品连续制造监管研究》（2022-Y-Y-005）

作者简介：葛渊源（1987—），男，药品审评员、GMP检查员/执业药师，从事药品审评、核查及监管科学研究。

通信作者：胡　迪（1987—），女，一级主任科员，博士，从事药品监管科学及检查队伍建设研究。

E-mail：hudi@smda.sh.en

PMDA)、英国药品和医疗产品管理局（Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency，MHRA）等药品监管机构已经先后批准 9 个采用连续制造技术生产的药品，涉及 17 个已知批准文号（表 1，其中 J&J 的 Tramacet、Pfizer 的 Lorbrena 有部分信息无法获取）。药品连续制造已经进入了新的时代，可以预见，药品连续制造将迎来更快速、更全面的发展。

最近的批准信息为辉瑞的阿布昔替尼片（商品名：Cibinqo），其先后于 2021 年 9 月、10 月及 12 月获得英国 MHRA、日本 PMDA 及欧洲 EMA 批准，用于治疗适合全身治疗的 12 岁及以上青少年和成人的中度至重度特应性皮炎（atopic dermatitis，AD），规格为 50、100 和 200 mg。阿布昔替尼片采用辉瑞的连续制造平台连续直接压片，包含 3 个连续工序（连续进料、连续混合及连续压片），包衣工序采用传统批生产工艺[9]。

从获批企业的角度看，目前全球仅 4 家集团公司的相关产品获批，分别为福泰公司、辉瑞公司、强生（杨森）公司和礼来公司，显示出国际制药巨头在先进制造上的领先优势；从获批品种和工艺的角度看，目前获批的品种均为化学药品口服固体制剂，涉及 3 种工艺，分别为连续直接压片、连续干法制粒和连续湿法制粒；从申报注册的类别上看，多数品种均为新注册申报，杨森公司的地瑞那韦片（商品名：Prezista）为全球首个也是目前唯一由批生产工艺转变为连续制造工艺的品种。

本研究对比分析了美国 FDA、欧盟 EMA 和日本 PMDA 关于新兴制药技术特别是连续制造技术相关的监管策略，重点介绍美国 FDA 新兴技术项目的生命周期管理模式，阐述了国内连续制造的实施现状及其在资金、技术、设施设备、人才、品种注册方面面临的挑战，以期更好地推进药品连续制造在国内实施。

1 国外主要监管机构及监管策略

1.1 美国 FDA

2018 年，美国发布的《美国先进制造领先战略》中指出，要建立起美国在先进制造领域的领先地位。政府要加大对制造相关基础研究与早期应用研究的资助，组建以制造为基础的技术体系和有效利用技术的平台，让基础研究的成果顺利地通过科技转化的“死亡之谷”，尽早实现产业化[10]。2019 年，美国通过了《2019 国家连续药物制造卓越中心》法案，该法案授权 FDA 作为国家连续制造卓越中心的认定机构，通过实施这样一种研究机构与 FDA 和工业界合作的模式，美国为连续制造的发展创建了国家层面的运行机制。

美国 FDA 基于科学和风险，采取了多种措施推动新兴制药技术特别是连续制造技术的应用，包括启动“新兴技术项目”（Emerging Technology Program，ETP）[11]，组建新兴技术小组（Emerging Technology Team，ETT）和生物制品评价与研究中心（Center for Biologics Evaluation and Research，CBER）先进技术小组（CBER Advanced

表 1 已获批上市的连续制造技术产品

Tab.1 Approved Products Produced by Continuous Manufacturing Technology

商品名	公司	生产工艺	批准机构	年份（首次获批）	备注
Orkambi	Vertex（福泰制药）	连续湿法制粒	FDA, EMA	2015	新药申请
Prezista	Janssen（杨森）	连续直接压片	EMA, FDA	2016	补充申请，批工艺改连续生产
Verzenio	Eli Lily（礼来）	连续直接压片	FDA, EMA, PMDA	2017	新药申请
Daurismo	Pfizer（辉瑞）	连续直接压片	FDA, EMA	2018	新药申请
Symdeko/Symkevi	Vertex（福泰制药）	连续干法制粒	FDA, EMA	2018	新药申请
Lorbrena	Pfizer（辉瑞）	信息无法获取	信息无法获取	2018	是否为连续生产工艺存在争议
Trikafta	Vertex（福泰制药）	连续干法制粒	FDA, EMA	2019	新药申请
Tramacet	J&J（强生）	信息无法获取	PMDA	信息无法获取	信息无法获取
Cibinqo	Pfizer（辉瑞）	连续直接压片	MHRA, PMDA, EMA	2021	新药申请

Technologies Team，CATT)[12—13]。

1.1.1 ETP 1.0

FDA 药品审评与研究中心（Center for Drug Evaluation and Research，CDER）制定多项措施，包括制定研究计划以更好地了解先进制造科学，于 2014 年组建 ETT，并于 2015 年底启动 ETP 计划，旨在帮助和鼓励医药行业尽早实施能够提高产品质量的创新技术。FDA 期望在药物开发和生产过程中使用新兴技术的制药企业从早期就开始参与该项目，通过与 FDA 的 ETT 召开会议和进行交流，共同研究新兴技术中的关键问题，帮助加深 FDA 审评人员对这些新兴技术的认知，从而加快这些应用新兴技术生产的产品的审评流程。连续制造技术是新兴制药技术的重要代表，从 2014 年至 2019 年 11 月，全球仅约有 50 个项目获准加入 FDA 的 ETP，其中 1/3 与连续制造相关[14]。

目前，ETT 团队由 Sau（Larry）Lee 博士担任负责人，由 20 多名来自药品质量办公室（Office of Pharmaceutical Quality，OPQ）、合规办公室（Office of Compliance，OC）以及监管事务办公室（Office of Ratepayers Advocates，ORA）的相关有经验的审评及核查人员构成，还可以根据需要从 OPQ 办公室和其他 FDA 办公室招聘特定主题的专家。

ETT 作为所有与新技术有关的外部咨询集中联络点，为申办人提供了一个从新兴技术团队以及相关审评或核查小组获得早期反馈的机会。ETT 的存在，有效促进了基于科学的质量评估和审评核查的一致性、连续性和可预测性；ETT 还主动识别和评估与现有指南、政策或实践相关的潜在障碍，以及帮助建立新兴技术所需的科学标准和政策[13]。其主要职能包括：①回答申办人或申请人关于 FDA 在其提交材料的信息中所发现的问题；②根据现有质量评估的相关法律、监管标准、行业指南和机构政策，确定和帮助促进新兴技术的监管评估；③作为质量评估团队（即参与审评 CMC 部分申请和评估制造设施的职员）的领导或共同领导者，与有关 OPQ，包括 OC 和 ORA 酌情进行审查、现场评估，并就可能批准提交的计划提出最终质量建议；④确定和解决政策问题，以通知申办人未来提交 FDA 的涉及相同技术的方法和建议[15—16]。

ETT 成员将参与新兴技术产品整个质量评估过程，从监管提交前的早期接触开始，到根据需要进行现场考察，再到综合质量评估，以及批准前现场核查。FDA 尽可能地保持整个过程中人员的稳定性和一致性，以避免出现审评、核查过程中意见不一致的情况。

FDA 于 2017 年 9 月 28 日发布《行业指南：促进新兴技术用于制药创新和现代化》（Advancement of Emerging Technology Applications for Pharmaceutical Innovation and Modernization－Guidance for Industry)[17]，该计划不包含由 CBER 审评的产品，对新兴技术项目的范围和申报要求、制药企业如何参与，以及 ETT 的工作机制做了详细解读。

ETP 不仅涵盖连续制造，还涵盖无菌技术、模块化制造、建模、人工智能 / 机器学习和智能制造等其他领域。该计划被业界和 FDA 认为是成功的，从 2014 年至 2019 年，全球仅有 50 个左右项目获准加入 FDA 新兴技术项目，该项目前已协助 12 件申请获得监管部门批准。

1.1.2 ETP 2.0

随着 ETP 的不断推进，FDA 收到的申请越来越多，业界也要求 FDA 提供更多的支持。为应对工作量的增加，FDA 在项目的广度和深度上继续完善，将该计划更新至“ETP 2.0”[18—20]。

①成立 CATT。2019 年 6 月，为了给生物制品先进制造提供具有针对性的专业技术支持，FDA 成立了 CATT，该小组将就基因疗法平台技术的技术考量等问题与潜在的开发机构合作，该小组的成立有效弥补了“ETP 1.0”的不足（不含生物制品）。仅 2020 年度，CATT 就收到 18 项生物制品相关的会议和答复申请。

②引入“技术毕业”概念。在 ETP 2.0 中，“技术毕业”将分 3 个步骤进行。第 1 步，行业在准备监管申报时，申请对新兴技术进行审评并得到意见和反馈；第 2 步，新兴技术团队随后将与行业合作，

讨论、确定和解决与新技术开发和实施相关的技术和监管问题；第 3 步，当新兴技术变得成熟或者监管队伍获得足够的知识和经验时，该技术将不再被视为“新兴”技术，而是能通过常规审评路径审评，称之为“毕业”（graduation）[19]。详见图 1。



图 1 ETP 项目的生命周期管理

Fig.1 Lifecycle of the ETP Technology

“技术毕业”实现了 3 个好处，使 FDA 能够：(1) 获得足够的技术经验，并相信行业将提交成功的未来申请；(2) 有能力接受未来的新兴技术，跟上行业创新的步伐；(3) 能够在继续满足“处方药使用者付费法案”（Prescription Drug User Fee Act，PDUFA）规定期限的同时审评更多申请。

“技术毕业”不会自动发生，ETP 必须接收至少来自 3 个不同企业采用同一技术递交的 3 个以上不同申请，才会考虑同意该技术毕业。只有当 ETT 团队认为已经积累足够的如何审评该新兴技术的经验时，ETP 才会考虑技术毕业。

2021 年 10 月，ETP 迎来里程碑 [20]，同意第 1 个技术毕业——连续直接压片（continuous direct compression，CDC）。该技术由连续进料、混合和压片工序组成，使用互相连接的设备生产片剂，整个过程没有中断。FDA 还公布了可以从 ETP 技术毕业的连续直接压片技术的经验标准（CDC experience bands），指标涵盖制剂类别、批次定义、工艺特点、先进控制策略、物料分流、实时放行检测（real time release testing，RTRT）等。满足经验标准的申请可以通过常规审评路径提交，不符合所有经验标准要求的申请继续与 ETP 合作。

“技术毕业”是 ETP 技术生命周期管理的重要步骤，这表明 FDA 已经准备好如何评估该技术，并对行业使用该技术成功开发产品、提交申请充满信心。

③除引进“技术毕业”外，ETP 2.0 还将在其他方面优化流程：知识管理和转移、管治、使用、企业参与、沟通、技术和工具、技能和培训、工作量、管理、控制策略以及人员意识。

④ FDA 的 OPQ 人员计划通过战略性人员增加来加强对现场核查员的先进制造培训。在增强的 ETP 下，更多 FDA 员工将接受新技术培训，以提高 FDA 评估新技术的能力 [18]。

1.2 欧洲 EMA 及英国 MHRA

欧洲 EMA 先后设立了与连续制造审评（检查）相关的 2 个团队，即过程分析技术（process analytical technology，PAT）小组和创新技术（innovative task force，ITF）小组。

PAT 是一个通过实时测量来设计、分析和控制生产的系统，通过在工艺过程中测量原料、中间体及工艺的关键质量属性及工艺的性能，来保证最终产品的质量。通过 PAT 可实时控制产品质量，促进制造的持续改进和创新，从而实现先进过程控制和产品的实时放行，最终实现连续制造 [21]。

PAT 的发展是实现连续制造的重要基础，也是实现连续制造的必备条件 [22]。欧洲 EMA 于 2003 年成立了 PAT 小组 [23]，负责解决 PAT 实施和监管相关问题，如指南起草和修订、通用技术文件（common technical document，CTD）资料审评等。PAT 小组成员包括有经验的 GMP 检查员和审评员，为质量工作组（Quality Working Party，QWP）、生物制品工作组（Biologics Working Party，BWP）、GMP 检查员工作组提供了一个互相对话的平台。

EMA 于 2006 年成立了 ITF 小组 [24]，以聚焦新兴疗法、技术及边缘产品。主要成员来自于来自药品质量保证、安全、药物警戒等部门，线上专家根据需要出席并讨论特定问题。与其他监管机构类似，ITF 小组也鼓励连续制造方面的早期沟通。

英国 MHRA 也在积极推动包括连续制造在内的制药创新技术。MHRA 通过“准入联盟”与澳

大利亚、加拿大、新加坡和瑞士的监管机构建立联系，共同促进更大的监管协作和监管要求的一致性，也是更广泛的药品检查合作（PIC/S）的一部分。该组织是由54个监管机构建立的非约束性机构，旨在协调GMP检查要求。相关的交流互动应该有助于确保连续制造申报资料审评的要求更加一致。MHRA创新办公室是其联络点[25]，而制造过程的创新是该组织最感兴趣的领域之一。

欧盟EMA及英国MHRA目前尚未发布连续制造方面的特定指南，但欧盟现有的指南框架支持连续制造技术的实施和监管。具体表现为：①EMA现有工艺验证指南[26]、实时放行检测指南[27]、近红外光谱（NIR）应用及申报指南[28]，均支持连续制造工艺的监管，如现有工艺验证指南中已引入了连续工艺确认（continuous process verification，CPV），当产品通过质量源于设计（quality by design，QbD）方法开发并已经科学地建立了能高度保证产品质量的工艺控制的同时，也可以采用连续工艺确认方法替代传统工艺验证；②欧洲药典已经修订或新增NIR光谱、拉曼光谱、PAT等技术标准，以支持连续制造的实施。与美国一样，欧盟也有多个连续制造的产品获批上市[29]。

1.3 日本PMDA

日本监管机构对药品连续制造技术也采取了系列举措，日本PMDA官员经常参与国际性的制药会议，发表他们对于连续制造监管的考虑。

PMDA于2016年7月成立了先进生产技术（innovative manufacturing technology，IMT）工作组，主要目标是探讨与质量和GMP检查有关的监管问题，以便推进先进生产技术的应用，并将连续制造技术作为主要的目标[30]。该工作组的主要工作涉及与欧美药监机构进行面对面会议、参观连续生产的工厂、参与PMDA组织的与连续生产相关的沟通交流会议、发布相关指南等。IMT工作组于2018年3月起草并发布“PMDA关于制药产业应用连续制造的考虑要点”指南草稿[31]，阐述PMDA对化学合成小分子的口服固体制剂连续生产技术的当下观点，该草案就连续生产有关的控制策略制定、批定义、工艺验证、稳定性研究4个方面进行了阐述。同时，PMDA也鼓励申请人就单个产品与PMDA审评部门召开面对面咨询会。日本医疗研究开发机构（Agency for Medical Research and Development，AMED）也资助成立了专项研究小组，成员来自工业界、监管机构（审评员和GMP检查员）、学术界，通过解决连续生产问题以及知识分享来推动连续生产在日本的实施，该小组也已经发布了“连续制造的考虑要点”“连续制造的受控状态”等2个文件[32—33]，阐述了连续制造的关注要点和受控状态，与IMT工作组发布的指南内容和关注点基本一致[24,32]。

综上所述，美国FDA、欧盟EMA和日本PMDA都设有专门的与连续制造相关的监管组织和团队，详见表2。

2 国内现状与挑战

连续制造作为制药领域的新兴技术，国内发展连续制造在资金、技术、设施设备、人才、品种注册方面都面临巨大的挑战，目前国内尚无以连续制造生产的产品获批。具体面临的挑战如下。

2.1 资金方面

连续制造的初始投资巨大，从目前全球获批企业来看，仍然以原研企业或资金雄厚的国际制药巨头参与和推动为主，对于大部分以低成本获利的国内企业来说，发展连续制造的动力不足，参与度和积极性并不高。

2.2 技术方面

连续制造实施层面还面临诸多技术难点，例如，国内企业目前PAT的实施基础还很薄弱[21]；连续进样的实时性、连续混合的均匀性难以保证[1]；动态采样的频率、位置、取样量和代表性如何确定[22]；连续制造中清洁验证的实施[2]；工艺模型的建立和验证等[6]。

2.3 设施设备方面

连续制造的成功实施离不开自动化、信息化的制药装备及监测系统设计。目前国内能实现自主设计和集成的制药装备企业寥寥无几。

2.4 人才方面

人才是新兴技术发展的重要保障。连续制药需要多学科联合攻关才能够实现，主要涉及药学、化

表 2 国外与连续制造相关的监管队伍情况对比

Tab.2 Comparison of Continuous Manufacturing Related Overseas Supervisory Teams

项目	FDA		EMA		PMDA
	ETT	CATT	PAT 小组	ITF 小组	IMT 工作组
组建年份	2014 年	2020 年	2003 年	2006 年	2016 年
组建目的	旨在帮助和鼓励医药行业尽早实施能够提高产品质量的创新技术	为希望采用先进制造技术开发人用药的申请人提供申报前支持	负责解决 PAT 实施和监管相关问题，如指南起草和修订、CTD 资料审评等	聚焦新兴疗法、技术及边缘产品	讨论与质量评估和 GMP 检查相关的监管问题，并促进创新制造技术的引入，同时确保适当的质量
主要成员	来自 FDA 审评、核查相关部门（OPQ/CDER，OC/CDER，ORA）的专家组成的跨部门团队	CBER 审评员、核查员	①资深审评员，来自 QWP 和 BWP；② GMP 检查员，来自 EMA 质量办公室及生产合规办公室	跨部门团队，来自质量、安全、药物警戒等部门，线上专家根据需要出席并讨论特定问题	审评员，来自新药办公室、仿制药办公室及细胞和组织产品办公室；GMP 检查员；研究推广办公室的官员
联系方式	CDER-ETT@fda.hhs.gov	Industry.Biologics@fda.hhs.gov	pat@ema.europa.eu	www.ema.europa.eu/contact	IMT 工作组作为 PMDA 的内部工作小组，企业无法直接与之联系；但通过 PMDA 的咨询服务，小组成员可以参与讨论
连续制造相关活动	①目前已批准 6 个连续制造工艺品种，批准全球首个连续制造及全球首个由批生产工艺转变为连续制造的产品；② 2019 年 2 月发布连续制造的质量考量征求意见；③至 2021 年底，已发起 158 个 ETP 会议；④ 1 个从 ETP 毕业的技术——连续直接压片技术；⑤与其他监管机构的合作（EMA、PMDA 等）		①目前已批准 7 个连续制造工艺品种；②现有工艺验证指南、实时放行检测指南、近红外光谱（NIR）应用及申报指南均支持连续生产工艺的监管；③与其他监管机构的合作（FDA、PMDA 等）		①目前已批准 3 个连续制造工艺品种；②发布“PMDA 关于制药产业应用连续制造的考虑要点”“连续制造考虑要点”“连续制造的控制状态”等文件；③与其他监管机构的合作（FDA、EMA 等）

学、工程学、统计学、机电、设备、自动化控制、计算机建模等各专业人才。

2.5 监管层面

需要建立跨部门、跨专业、多元化的监管队伍，由有经验的审评员、GMP 检查员及合规人员构成，并需要定期开展形式多样、内容丰富的相关培训和实战练习，从而不断促进知识更新和技能提升。

2.6 注册合规方面

已上市产品批生产变更为连续制造或已获批连续制造产品的上市后变更管理的机制和渠道目前尚不明晰。注册审批时间较长，没有全球认可的协调连续制造的批准流程。部分企业担心监管机构会对连续制造过程持谨慎态度。除 FDA、EMA、MHRA、PMDA 以外的监管机构，在连续制造方面的专业知识相对比较有限。

另外，连续制造并非适用于所有产品和工艺。一般而言，对于高需求、高产量的产品，可以利用连续制造高效快捷的优点提高产量、降低成本，其焦点在于如何保证高质量和高效率，以及消除批生产过程中的启动和停止；对于部分需求波动大的产品，可以根据需求变化，利用连续制造工艺快速响应以避免产品短缺。

当然，国内部分企业已开展连续制造相关的探索和实践[34—35]，如齐鲁天和惠世制药有限公司开发的“连续流技术多步合成卡格列净（canagliflozin）”，相比于传统间歇釜工艺，可以实现连续化操作，大大缩短反应时间，提高了整个过程的效率；凯莱英集团等企业已成立连续制造技术中心；上海碳酸钙厂等企业已初步具备商业化规模连续生产原料药或制剂的基本设施设备和技术条件[36]。因此迫切需要监管机构与行业加强沟通和指导，强化监管机制，以进一步推动连续制造在国内的落地实施。

3 结语

目前，连续制造技术在国际上得到了极大关注及迅猛发展，已有多个产品获批上市；其中 CDC 技术已相对成熟，已经从 ETP 中获得“技术毕业”。

连续制造技术的进一步推广与应用，既需要科研院所和业界持续的投入和创新，也离不开监管部门营造健康发展的环境、清晰的政策支撑和专业化的监管队伍[37]。为顺利推进连续制造在国内的落地实施，国家相关部门应加强对共性关键领域的研发和资助，鼓励新技术的开发、应用；积极参与国际监管标准或指南（如 ICH Q13）的制定和征求意

见，并结合中国行业实际，细化关于连续制造的监管考量；建立透明开放的沟通交流机制，开展提前介入，加强与行业协作；借鉴FDA采用的ETP项目生命周期管理模式，结合中国实际，组建跨部门、跨专业、多元化的监管队伍并不断促进知识更新和技能提升，明确项目进入标准、工作机制和退出机制，以帮助和鼓励行业尽早实施能够提高产品质量的创新技术。监管人员也应开放思维、持包容审慎的态度，拥抱新技术，接受新变化。

总之，连续制造在国内仍处于起步阶段，但国内部分企业已开展连续制造相关的探索和实践，相信通过政府、行业及科研院所的共同努力，必将促进连续制造技术在中国制药行业中的发展，推进中国向“制药强国”战略目标不断迈进。

参考文献：

[1] BURCHAM C L, FLORENCE A J, JOHNSON M D. Continuous manufacturing in pharmaceutical process development and manufacturing [J]. *Annu Rev Chem Biomol Eng*, 2018, **9**: 253-281.

[2] Contract Pharma. Continuous manufacturing and its regulatory challenge [EB/OL]. (2019-09-16) [2021-10-08]. https://www. contractpharma. com/issues/2019-09-01/view_fda-watch/continuous-manufacturing-and-its-regulatory-challenge/.

[3] BADMAN C, COONEY C L, FLORENCE A, *et al*. Why we need continuous pharmaceutical manufacturing and how to make it happen [J]. *J Pharm Sci*, 2019, **108**(11): 3521-3523.

[4] NASR M M, KRUMME M, MATSUDA Y, *et al*. Regulatory perspectives on continuous pharmaceutical manufacturing: moving from theory to practice: September 26-27, 2016, international symposium on the continuous manufacturing of pharmaceuticals [J]. *J Pharm Sci*, 2017, **106**(11): 3199-3206.

[5] FDA. Innovation and continuous improvement in pharmaceutical manufacturing [EB/OL]. (2004-01-01) [2021-10-08]. https://www. pharmaceuticalonline. com/doc/innovation-and-continuous-improvement-in-phar-0004.

[6] WAHLICH J. Review: continuous manufacturing of small molecule solid oral dosage forms [J]. *Pharmaceutics*, 2021, **13**(8): 1311.

[7] FDA. Quality considerations for continuous manufacturing: guidance for industry [EB/OL]. (2019-02-01) [2021-10-08]. https://www. fda. gov/media/121314/download.

[8] ICH. Final concept paper ICH Q13: continuous manufacturing of drug substances and drug products [EB/OL]. (2018-11-14) [2021-12-05]. https://database. ich. org/sites/default/files/Q13_EWG_Concept_Paper. pdf.

[9] EMA. Cibinqo: EPAR-public assessment report [EB/OL]. (2021-12-17) [2022-01-17]. https://www. ema. europa. eu/en/medicines/human/EPAR/cibinqo.

[10] NSTC. Strategy for American leadership in advanced manufacturing [EB/OL]. [2022-01-17]. https://trumpwhitehouse. archives. gov/wp-content/uploads/2018/10/Advanced-Manufacturing-Strategic-Plan-2018. pdf.

[11] FDA. About the emerging technology program [EB/OL]. (2021-11-01) [2021-12-06]. https://www. fda. gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/emerging-technology-program.

[12] 李香玉, 梅　妮, 陈桂良. 美国食品药品监督管理局关于“新兴制药技术”的监管理念与实践[J]. 中国药事, 2020, **34**(7): 836-839.

[13] FDA. CBER advanced technologies team(CATT) [EB/OL]. (2019-06-27) [2021-12-06]. https://www. fda. gov/vaccines-blood-biologics/industry-biologics/cber-advanced-technologies-team-catt.

[14] ROGERS L, JENSEN K F. Continuous manufacturing - the green chemistry promise? [J]. *Green Chem*, 2019, **21**(13): 3481-3498.

[15] FDA. Process for evaluating emerging technologies related to quality [EB/OL]. (2020-05-01) [2021-12-06]. https://www. fda. gov/media/107714/download.

[16] FDA. Advancement of emerging technology applications for pharmaceutical innovation and modernization guidance for industry [EB/OL]. (2017-09-01) [2021-12-05]. https://www. fda. gov/media/95444/download.

[17] 识　林. FDA继续大力推进先进制造计划[EB/OL]. (2021-07-01) [2021-12-06]. https://med. sina. com/article_detail_103_2_107044. html.

[18] FDA. News from ETP [EB/OL]. (2022-02-22) [2022-03-15]. https://www. fda. gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/news-etp.

[19] FDA. Lifecycle of an ETP technology [EB/OL]. (2022-02-22) [2022-03-15]. https://www. fda. gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/lifecycle-etp-technology.

[20] FDA. Office of pharmaceutical quality 2021 annual report [EB/OL]. (2022-02-23) [2022-02-28]. https://www. fda. gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/office-pharmaceutical-quality.

[21] 仝永涛, 高春红, 高春生. 口服固体制剂连续生产与过程控制技术研究进展[J]. 中国新药杂志, 2017, **26**(23): 2780-2787.

[22] 邹文博, 周桂勤, 罗苏秦, 等. 过程分析技术在制药连续制造的质量控制策略[J]. 中国新药杂志, 2021, **30**(10): 937-946.

[23] EMA. Mandate for process analytical technology team [EB/OL]. (2006-12-08) [2021-12-06]. https://www. ema. europa. eu/en/documents/other/mandate-process-analytical-technology-team_en. pdf.

[24] EMA. Mandate of the EMA innovation task force (ITF) [EB/OL]. (2014-08-06) [2021-12-06]. https://www. ema. europa. eu/en/documents/other/mandate-european-medcines-agency-innovation-task-force-itf_en. pdf.

[25] MHRA. MHRA innovation office [EB/OL]. (2017-04-08) [2021-12-06]. https://www. gov. uk/government/groups/mhra-innovation-office.

[26] EMA. Guideline on process validation for finished products—information and data to be provided in regulatory submissions; EMA: Amsterdam, The Netherlands [EB/OL]. [2021-12-06]. https://www. ema. europa. eu/en/documents/scientifific-guideline/ guideline-process-validation-fifinished-products-information-data-be-provided-regulatory-submissions_en. pdf.

[27] EMA. Guideline on real time release testing (formerly guideline on parametric release); EMA: Amsterdam, The Netherlands [EB/OL]. (2021-07-02) [2021-12-06]. https://www. ema. europa. eu/en/documents/scientifific-guideline/guideline-real-time-release-testingformerly-guideline-parametric-release-revision-1_en. pdf.

[28] EMA. Guideline on the use of near infrared spectroscopy by the pharmaceutical industry and the data requirements for new submissions and variations [EB/OL]. [2021-12-06]. https://www. ema. europa. eu/en/documents/scientifific-guideline/guideline-use-near-infrared-spectroscopy-pharmaceutical-industry-data-requirements-newsubmissions_en. pdf.

[29] 胡延臣. 药品连续生产及全球监管趋势[J]. 中国新药杂志, 2020, **29**(13): 1464-1468.

[30] MATSUDA Y. Global regulatory landscape [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2018, **20**(1): 2.

[31] PMDA. PMDA views on applying continuous manufacturing to pharmaceutical products for industry [EB/OL]. (2018-03-30) [2021-10-08]. https://www. pmda. go. jp/files/000223712. pdf.

[32] PMDA. Points to consider regarding continuous manufacturing [EB/OL]. (2017-05-01) [2021-12-06]. https://www. nihs. go. jp/drug/section3/AMED_CM_PtC. pdf.

[33] PMDA. State of control in continuous pharmaceutical manufacturing [EB/OL]. (2018-05-01) [2021-12-06]. https://www. nihs. go. jp/drug/section3/AMED_CM_CONTROLST. pdf.

[34] 袁春平, 时 晔, 王 健, 等. 口服固体制剂连续制造的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2016, **47**(11): 1457-1463.

[35] HUGHES D L. Applications of flow chemistry in the pharmaceutical industry—highlights of the recent patent literature [J]. *Org Process Res Dev*, 2020, **24**(10): 1850-1860.

[36] 曹 辉, 葛渊源, 王亚敏, 等. 基于ICH Q13的碳酸钙原料药连续制造监督探析[J]. 中国药事, 2022, **36**(4): 384-390.

[37] 陈 园, 董江萍. 美国FDA对新兴技术监管理念与促进措施简评[J]. 中国医药工业杂志, 2022, **53**(2): 272-276.