综述

原料药生产中应用连续流动化学的质量考量

陈　蔚[1,2]，冯明杰[2]，许　波[2]，潘　毅[1,2]，陈　华[1]，汤立达[1,3]*
（1. 天津药物研究院有限公司，天津 300301；2. 天津泰普制药有限公司，天津 300462；
3. 释药技术与药代动力学国家重点实验室，天津 300301）

摘要：连续流动化学是一项很有前景的新兴制药技术，具有可缩短生产周期、自动化程度较高、环境友好、节能减排等优点，尤其有利于批次模式难以进行的反应，是原料药（即活性药物成分，API）技术革新的趋势。但由于质量控制和监管的原因，长期以来连续流技术在制药行业推广缓慢。ICH 指导原则《Q13：原料药和制剂的连续制造》的颁布，提出了原料药工艺开发要点和控制策略，监管期望逐渐明晰。该文结合新颁布的 ICH Q13，综述连续流动化学的特点、应用场景和质量考量，通过文献案例分享，进一步说明连续流动化学开发要点和控制策略，以期推动连续流动化学在国内制药企业的应用，提升行业制造水平，努力实现国家的“双碳”目标。

关键词：连续流动化学；微反应器；质量控制；原料药；控制策略
中图分类号：TQ460.6　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)10-1386-08
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.10.002

Quality Considerations for Application of Continuous Flow Chemistry in API Manufacturing

CHEN Wei[1,2], FENG Mingjie[2], XU Bo[2], PAN Yi[1,2], CHEN Hua[1], TANG Lida[1,3]*
(*1. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research Co., Ltd., Tianjin 300301; 2. Tianjin TaiPu Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300462; 3. State Key Lab. of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin 300301*)

ABSTRACT: Continuous flow chemistry is a promising new pharmaceutical technology, which has the advantages of reducing production cycle, higher automation, more environmentally friendly, energy-saving and emission reduction, and it also has the ability to perform chemical reactions that are difficult or impossible to do in batch manufacturing. It is the trend of active pharmaceutical ingredient (API) technology innovation. However, it has been slowly popularized in the pharmaceutical industry for a long time. With publication of ICH guideline Q13 on continuous manufacturing of drug substances and drug products, the key points of process development and control strategies have been put forward, and the regulatory expectation will gradually become clear. The characteristics, application scenarios and quality considerations of continuous flow chemistry are reviewed in this paper based on ICH Q13. Through literature research, the research points and control strategies of continuous flow chemistry are discussed, so as to promote the application of continuous flow chemistry in domestic pharmaceutical enterprises, improve the manufacturing level of the industry, strive to achieve carbon peaking and carbon neutrality goals.

Key Words: continuous flow chemistry; microreactor; quality control; active pharmaceutical ingredient; control strategy

原料药［即活性药物成分（active pharmaceutical ingredient，API）］供应是确保广大患者药品可及性的前提，在集采背景下尤为重要。随着国家“双碳”目标的制定，国家发展和改革委员会、工业和信息

收稿日期：2022-06-11
作者简介：陈　蔚（1975—），男，研究员，从事原料药工艺开发和药学研究。
通信作者：汤立达（1963—），男，博士，研究员，从事药理学研究和新药研究。
E-mail：tangld@tipr.com.cn

化部于 2021 年 11 月初颁布了关于推动原料药产业高质量发展实施方案的通知，原料药生产技术的创新升级朝着绿色化、低碳化转型已是必然的趋势[1]。连续流动化学是一种化工过程强化技术，应用微通道反应、固定床、连续搅拌釜等微反应器实现连续生产，具有本质安全、可迅速扩大产能的特点，是工信部、生态环境部、国家卫健委、国家药监局等四部委重点推荐的绿色制药技术[2]，也是保证原料药供应链安全的关键技术。

连续流技术在大化工领域已大规模使用，体现出许多明显的优势，但该技术在原料药生产中的应用进展缓慢，尤其是多步整合连续生产的原料药品种更少，近年来只有 1 个品种在 FDA 获批[3]。FDA 药品评价和研究中心原主任 WOODCOCK 认为连续制造技术应用的主要障碍是进入的成本较高和审评周期长[4]。为了帮助制药公司了解连续制造的监管考虑和设施检查、增强投资信心，FDA 于 2019 年发布了《工业连续制造的质量考量》草案[5]，并征求意见，但该指南只针对小分子药物的口服制剂。2021 年，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）终于发布了首个涉及原料药连续制造的监管文件 Q13[6]，即《原料药和制剂的连续制造》，囊括了原料药和制剂的连续制造，为连续制造提供了研究指南。

ICH Q13 草案对连续制造及其批次进行了定义，指导控制策略建立，讨论了工艺确证和工艺变更的研究方法。该指南草案结合实际提出了对连续制造产品的监管考量，并且在附件中以案例的形式帮助申请者理解，撰写水平较高且不教条。本研究梳理了 Q13 草案和相关文献，并结合课题组近年在连续流合成工艺方面的研究体会作一综述，以期将这一技术应用于中间体和原料药的生产，降低制造成本和节能减排，以推动这一先进制备技术在化学原料药生产上的应用。

1 连续流技术的特点

连续流技术给原料药生产带来的最明显优势就是可以显著缩短生产周期，尤其是多步整合连续生产的模式。与传统批次生产不同，不间断的连续生产一般要求采用过程分析技术（process analysis technology，PAT）和设备对质量进行在线监测，由于无需等每步中间体检测合格后才能进入下一步，可减少大量等待时间。其他的一些特点具体如下。①自动化程度高，全程涉及生产人员较少，可降低人为错误风险，保障产品质量[7]。②连续流反应器持液量小，传热、传质快，可安全地使用在釜式反应中需要避免的工艺条件，如高温（高压）下的反应和超快速放热反应。此外，连续流反应中还可以安全使用危险性较大、不适于釜式反应的试剂，如一些高毒和高活试剂[8]。③微反应器的流体基本是平推流[9]，“三传一反”调控容易，放大效应小，从实验室开发到生产放大周期短，可快速形成产能，尤其适合那些服务创新药公司的合同定制研发生产机构及合同定制生产机构，缩短工艺开发和供样周期[10]。④连续流设施占地面积小，可减少宝贵的药品生产质量管理规范（Good Manufacturing Practice of Medical Products，GMP）设施空间，大大减少工厂固定资产投入和运营成本。美国 CONTINUUS Pharmaceuticals 公司的案例显示，采用集成的连续制造，固定资产投入可减少 90%，API 生产运营成本降低 33.6%，片剂生产降低 29.4%[11]。

2 连续流技术的应用

对于医药行业，应用新的制造技术的目的是期望加强药品供应链稳定性，使其更加高效和适应性更强，最终为患者带来好处。将连续流技术应用于原料药生产不仅要考虑具体品种情况，如工艺是否适合、是否要求专线、创新药还是仿制药等因素，还要平衡产能与市场需求，不是简单地在批次生产和连续生产之间做“二元”选择。一般认为，连续流技术更适合批量小的特色原料药或者需求很大的基础原料药[12]。

3 连续流生产的质量考量

3.1 批量范围

传统间歇式生产工艺的注册批量与起始原料的投料量相关，根据注册批的投料量和收率范围确定

商业化批量，批量范围一般较窄。而 Q13 草案对连续制造的批量要求相对灵活，不仅可以根据输入物料量和输出物料量制定，还可以规定运行时间（限定质量流量），通过定义最小和最大运行时间来确定批量范围。甚至还允许其他基于连续制造工艺特征的科学合理的方法来定义批量，批量的范围将更加灵活，更有利于制造商根据需求安排产能，减少仓储成本。

3.2 设备的设计和整合

生产设备情况是原料药申报资料里需要提供的内容。传统间歇釜只需提供每个设备型号及技术参数，但是连续流设备大多是定制化设备，需要提供更多的内容。ICH Q13 草案中要求对设备设计或配置以及系统整合的任何方面都要进行详细描述，其附件Ⅰ提供了原料药连续生产的示例，包括了由 2 步连续反应和 1 步批次反应组成的混合工艺连续生产案例。该示例从控制策略、工艺稳健性、长期性能、工艺验证和监管考虑几个方面进行了详细描述和讨论，易于理解，此处不再赘述，但需要指出的是，质量保证（quality assurance，QA）部门应建立适合连续流设备性能和稳定性的验收标准（例如包括参数差异和偏移，以及瞬时干扰的发生），以支持连续生产工艺的开发和运行。连续生产方式需要通过长时间运行来达到预定批量大小，因此设备的稳健性对质量的影响至关重要。

3.3 工艺过程控制

连续流技术是一个动态的过程，在过程的每个时点，微通道的前后各个位点料液的组分比例均不同，对于多步整合的连续流反应，不同位点的组分可能都不同。前一个位点的反应程度如果由于干扰发生变化，必将影响下一个位点的质量，经过连续叠加，将导致终产品质量产生较大偏差，因此在连续流反应中，轻微的扰动就可能导致产品质量发生较大偏差。Q13 草案中明确要求建立工艺监测和维持受控状态的稳健方法，在附件中进行了重点描述，要求增加多个 PAT 装置，精确控制进料的浓度和流速，监测每一步的质量，根据上一步中间体的质量水平，反馈控制下一步物料添加流速，达到控制反应、维持受控状态的目的。

对于扰动的管理是不同于传统批次工艺的重要内容。Q13 草案要求基于设备的停留时间分布（remain time distribution，RTD）开发合适的扰动检测、纠正措施以及物料分流策略。对干扰的研究一般处于工艺开发的后期，通过动态模拟的方法，了解反应过程动力学与输入物料属性、工艺参数和设备参数的关系，这些知识可以帮助识别和评估风险。Q13 草案的附件Ⅴ提供的案例可供参考，通过一系列基于 RTD 的干扰幅度和持续时间的分析，采用漏斗图工具，评估工艺对扰动的大小或持续时间的容忍度，再根据评估结果制定物料分流点和分流决策，还给出了物料分流决策树。这方面研究结果是注册资料中工艺开发章节须重点提供的内容。

3.4 清洁验证

现有 GMP 体系带来最大的挑战之一是连续流设备的清洁验证。连续流动化学应用最多的是微通道反应器，反应模块通道直径为毫米级；为了保持密封性，一般都采用一体成型，通道无法打开清洗。商业化的微通道反应器往往会根据工艺的混合要求，定制特殊设计的通道，这使得反应器里可能残留的组分种类更多，尤其是多步连续的设施内组分更加复杂，如何清洗、如何取样都给生产商和监管机构带来了困惑。Q13 草案中没有提供清洁方法开发指南，建议申请人可以参考 FDA 于 2019 年发布的“连续制造的质量考量征求意见稿”[13]。该指南建议首先应从开发和工艺放大（例如增加生产运行时间）研究中获得的知识来开发和定义清洁方法，然后定期验证以确认持续的有效性。清洁程序应基于在操作期间和拆卸后密切监控物料的结果而建立，方案的制定应考虑以下几点：①检查物料在设备、管道、过滤器和仪器上的滞留和积聚，包括在线分析仪和传感器；②在运行过程中关注生产线上的物料降解、形成的化学膜和微生物生长；③清洁验证期间的评估条件应考虑在预期最差条件（例如延长生产时间）下的潜在故障模式（例如结垢和磨损）。

3.5 质量标准制定

对于多步整合连续生产的品种，过程中不分离

中间体，连续反应时需要制定过程中监测或控制的可接受标准和采样计划，成品的实时检测放行的方法和标准，这些方法和标准的建立不同于传统生产方式，需要基于 PAT 设备进行全新开发。如应用在线液相色谱法对中间体质量进行监控，检测结果用于前馈和反馈控制。在线液相色谱的方法开发不同于传统离线液相色谱的方法开发，首先要求结果尽快响应，其次除了要开发液相色谱方法以外还需要开发样品在线处理方法，如样品淬灭、稀释、过滤方法，并通过方法学验证，这些工作给质量分析人员提出了新的挑战。

总之，连续流生产的质量控制策略的制定对于国内制造商和监管机构都是新的挑战，需要双方加强沟通，共同努力，逐渐完善法规和指南。

4 原料药连续生产案例

连续流技术应用于原料药生产的优势和挑战并存。连续制造目前在国内尚处于起步状态，国外虽然发展多年，但目前获批上市的连续制造产品主要是制剂产品[14]，公开报道的只有葛兰素公司的丙酸氟替卡松作为连续制造的原料药获批[15]。为了进一步理解连续流工艺的开发和质量考量，本研究介绍 2 个 GMP 阶段的原料药文献典型案例，供同仁参考。

4.1 单步连续流生产[16]

Vaborbactam 是美国 Rempex 公司开发的一种环硼酸 β- 内酰胺酶抑制剂。2017 年 FDA 批准 vaborbactam 与美罗培南合用，用于治疗复杂的尿路感染和肾盂肾炎，商品名为 Vabomere。Vaborbactam 的制备工艺见图 1。

其中关键中间体 α- 氯代烷基硼酸酯（**4**）的制备需要在超低温（－100 ～ －95 ℃）条件下进行，商业化生产很困难，制造商决定将该步反应由批次反应变更为连续生产，小试反应设备流程图见图 2。

采用连续化生产，收率可由 75%提高到 90%，但是在放大过程中发现氯化锌淬灭反应时会产生固体，堵塞通道，而且放热明显，导致非对映异构体含量增加。制造商重新设计了淬灭工序的设备，改成连续循环淬灭设备，见图 3。

优化后的连续反应设备经过长时间运行，证明了装置的稳健性，转化率超过 90%，选择性超过 95%，产能达到百公斤级。随后制造商又定制一套相同设备，将中间体 **4** 的 cGMP 商业化产能提高到吨级，这些连续化生产设施于 2017 年通过了 FDA 的审核。

4.2 多步连续流生产[17]

Merestinib 由美国礼来公司开发，用于治疗晚期实体瘤，目前将进入Ⅲ期临床试验。Ⅲ期临床试验前样品由礼来公司采用连续流技术制备，为了降低成本、缩短周期，Ⅲ期临床试验样品转移给合同加工外包公司合全药业负责，在 cGMP 条件下生产 183 kg 产品的生产周期为 25 d，工艺路线见图 4。

Ⅲ期临床试验前，礼来公司采用全连续的方

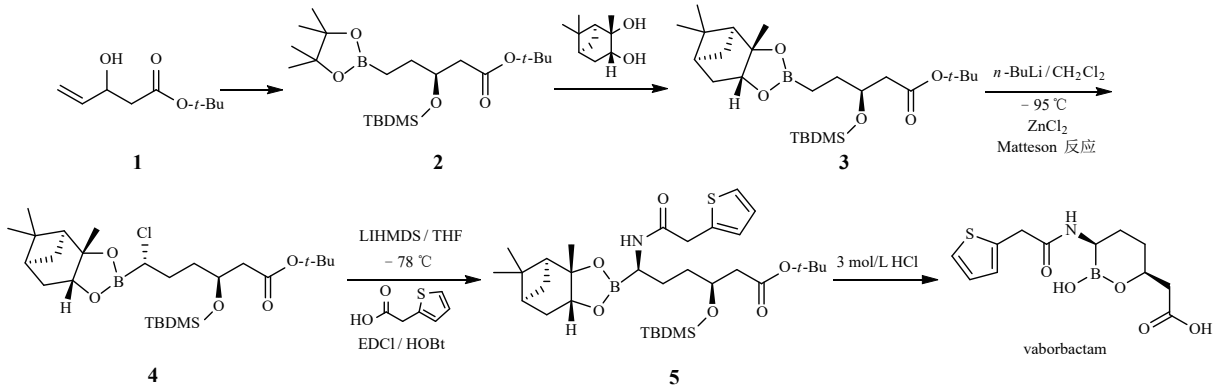
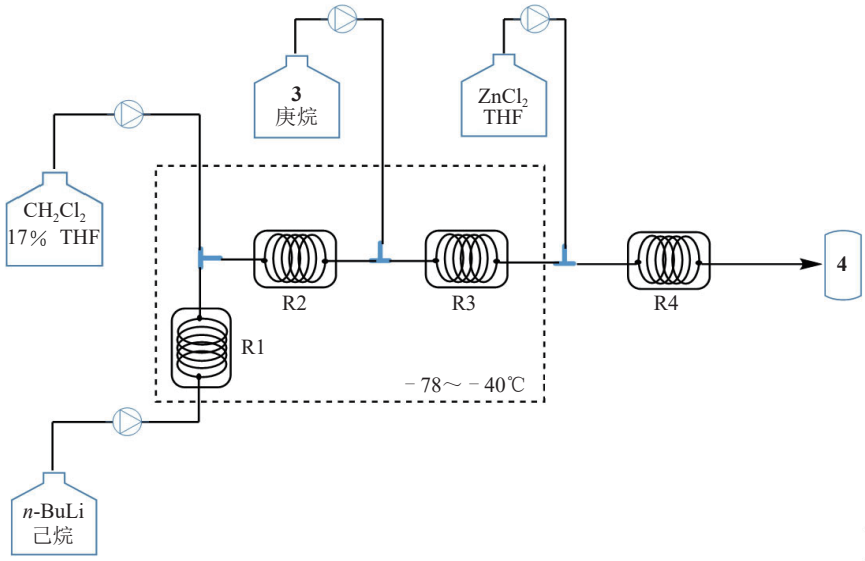


图 1 Vaborbactam 的制备工艺

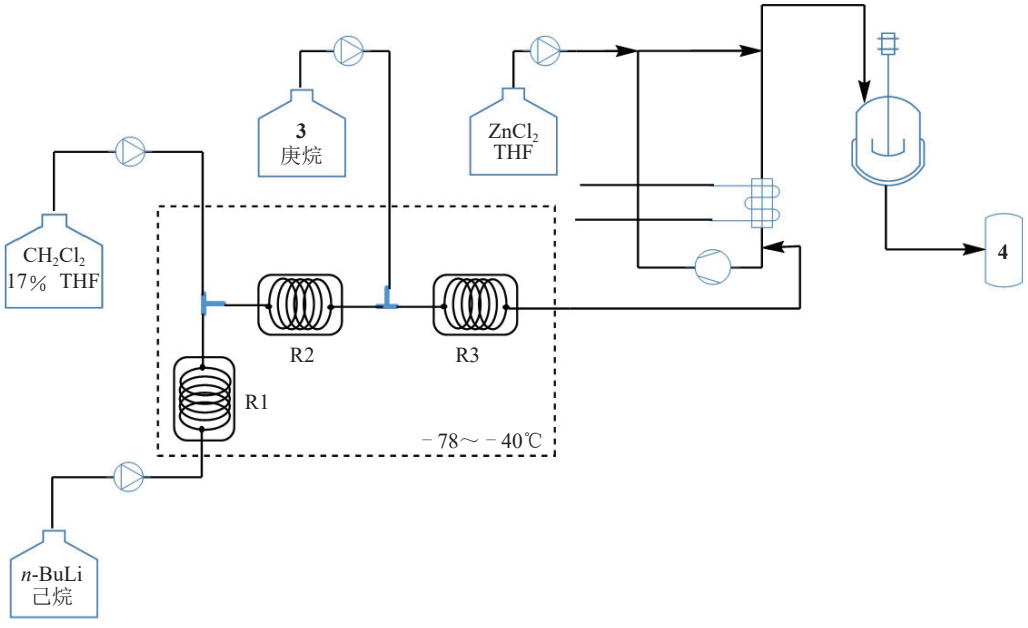
Fig.1 Preparation Process of Vaborbactam



R1 ～ R4—反应器 1 ～ 4。

图 2　Vaborbactam 中间体 4 的小试连续反应流程图

Fig.2　Flow Chart of Small-scale Continuous Reaction of the Intermediate **4** of Vaborbactam



R1 ～ R3—反应器 1 ～ 3。

图 3　Vaborbactam 中间体 4 的连续生产流程图

Fig.3　Flow Chart of Continuous Production of the Intermediate **4** of Vaborbactam

式制备样品，而制备Ⅲ期临床试验样品时为了适应 cGMP 的生产和进度要求，变更为批次和连续混合工艺，具体变化见表 1。

由表 1 可见，虽然该产品的最初工艺是全连续制造工艺，但到了 cGMP 生产阶段，为了满足监管要求且考虑到时间成本，最终只是将步骤 3 和步骤

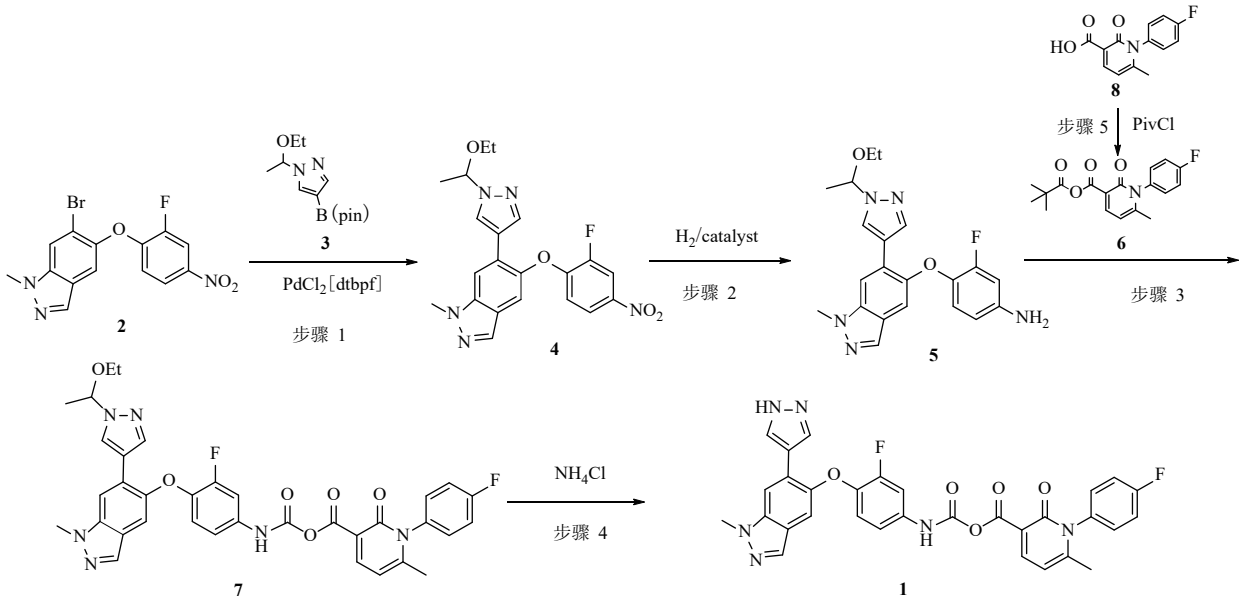


图 4 Merestinib 的合成工艺路线

Fig.4 Synthetic Process of Merestinib

表 1 Ⅲ期临床试验前后的工艺变化

Tab.1 Process Changes before and after Phase Ⅲ Clinical Trial

反应步骤	Ⅲ期临床试验前	Ⅲ期临床试验(cGMP)	备注
步骤1	连续(连续搅拌釜)	批次(间歇釜)	批次生产模式易于实施
步骤2	连续(固定床)	批次(固定床)	考虑到连续反应转移的复杂性(放大可能需要延长时间)
步骤3	连续生产(盘管反应器+连续搅拌釜+连续结晶)		cGMP条件下杂质可控
步骤4	连续反应(盘管反应器)		反应需要高温(高压)
	连续结晶，连续过滤(连续结晶釜+过滤釜)	批次结晶，过滤(间歇釜)	合同加工外包公司连续结晶产能不足

4 进行了连续生产（反应设备流程图见图 5），其他都改成传统批次生产，可见采用连续流方式进行原料药的合规生产还存在较大挑战。为了研究连续反应过程，对于杂质的产生和清除情况，礼来公司在步骤 3 应用了在线 HPLC 监控反应，每 30 min 检测 1 次，根据结果反馈调整工艺操作，包括：①继续反应；②调整原料 **5** 和 **6** 的进料比；③如超出标准范围，切换阀门，进入废液管线排走。经过连续 17 d 的连续运行监控，结果显示，未转化的中间体 **5** 控制在 0.05%，产物中间体 **7** 的纯度不小于 99%，剩余杂质是中间体 **6** 和 **8**，均在可接受范围内。步骤 4 可能产生 2 个基因毒性杂质 **5** 和 **15**（结构见图 6），cGMP 生产过程采用 LC-MS 离线检测，每 8 h 检测放行，连续运行 17 d，粗品中 2 个基因毒性杂质均不超过 80×10^{-6}，精制后不超过 10×10^{-6}（Ⅱ期临床样品控制 70×10^{-6}），确保了成品质量。

5 结语

连续流技术是制药工业很有前景的新技术，可以减少药品的质量问题，降低生产成本，提高患者对优质药品的可及性[18]。在明确的监管指南发布以前，连续流工艺开发和监管要点对于申请人和监管者都是全新的挑战，采用连续制造工艺申请注册获批上市的投入可能会超过获益。ICH Q13 草案的颁布，为行业和监管机构在制药中应用连续生产技术提供了指导，但是该文件目前还只能作为一个纲领性指导，还需要各国药品监管机构针对本国国情制定操作性更强的指导原则。作为原料药研究人员，笔者建议国内的药品监管机构也成立类似美国 FDA 的新技术小组，加大 ICH Q13 草案的宣传，组织学术界和业界专家制定细则，指导工艺开发工作，实

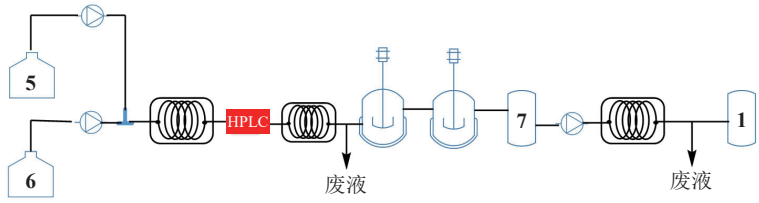


图 5　Merestinib 合成过程中步骤 3 和步骤 4 的连续生产流程图

Fig.5　Flow Chart of Continuous Production of Step 3 and Step 4 in the Synthesis Process of Merestinib

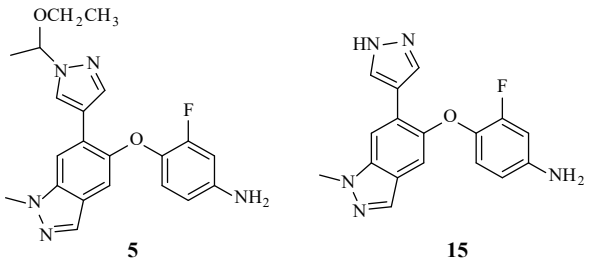


图 6　Merestinib 杂质 5 和 15 的结构式

Fig.6　Structures of Impurities **5** and **15** of Merestinib

施过程监控方法和标准的建立以及监管考量，制定实时检测放行标准等。在生产体系方面应明确那些与传统批次生产差别较大的文件和规范的制定原则和监管期望，如连续设备确认和维护、干扰管理和清洁验证等，并且在实践中不断更新和完善。希望有更多原料药生产企业应用连续流技术，共同推动该技术的发展，提升行业制造水平，尽早实现国家的“双碳”目标。

参考文献：

[1]　国家发展和改革委员会．关于推动原料药产业高质量发展实施方案的通知[EB/OL]．[2022-04-21]．https://www．ndrc．gov．cn/xwdt/tzgg/202111/t20211109_1303462．html?code=&state=123．

[2]　工业和信息化部, 生态环境部, 国家卫生健康委, 等．关于印发《推动原料药产业绿色发展的指导意见》的通知[EB/OL]．[2022-04-21]．https://wap．miit．gov．cn/jgsj/xfpgys/wjfb/art/2020/art_95a430a0a0bf40ab82dca23e84efc185．html．

[3]　FDA．2020 OPQ Annual Report [EB/OL]．[2022-04-21]．https://www．fda．gov/media/145830/download．

[4]　FDA．August 2018: FDA's comprehensive effort to advance new innovations: initiatives to modernize for innovation [EB/OL]．(2015-04-30)[2022-04-21]．https://www．outsourcing-pharma．com/Article/2015/05/01/FDA-calls-on-manufacturers-to-begin-switch-from-batch-to-continuous-production．

[5]　FDA．FDA statement on FDA’s modern approach to advanced pharmaceutical manufacturing [EB/OL]．(2015-04-30)[2022-04-21]．https://www．fda．gov/news-events/press-announcements/fda-statement-fdas-modern-approach-advanced-pharmaceutical-manufacturing．

[6]　国家药品监督管理局药品审评中心．关于公开征求ICH指导原则《Q13: 原料药和制剂的连续制造》意见的通知[EB/OL]．(2021-10-18)[2022-04-21]．https://www．cde．org．cn/main/news/viewInfoCommon/d30747763265e07fae058d565519070e．

[7]　FDA．Advancement of emerging technology applications for pharmaceutical innovation and modernization: guidance for industry [EB/OL]．[2022-04-21]．https://www．fda．gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/advancement-emerging-technology-applications-pharmaceutical-innovation-and-modernization-guidance．

[8]　DALLINGER D, GUTMANN B, KAPPE C O．The concept of chemical generators: on-site on-demand production of hazardous reagents in continuous flow [J]．*Acc Chem Res*, 2020, **53**(7): 1330-1341．

[9]　骆广生, 王　凯．微反应器研究最新进展[J]．现代化工, 2009, **29**(5): 27-31．

[10]　REIZMAN B J, COLE K P, HESS M, *et al*．Small-volume continuous manufacturing of merestinib．　Part 2．Technology transfer and cGMP manufacturing [J]．*Org Process Res Dev*, 2019, **23**(5): 870-881．

[11]　TESTA C J, HU C, SHVEDOVAE K, *et al*．Design and commercialization of an end-to-end continuous pharmaceutical production process: a pilot plant case study

［J］. *Org Process Res Dev*, 2020, **24**(12): 2874-2889.

［12］ SRAI J S, SETTANNI E, AULAKH P K. Evaluating the business case for continuous manufacturing of pharmaceuticals: a supply network perspective, in continuous pharmaceutical processing［M］. Berlin: Springer International Publishing, 2020: 477-512.

［13］ FDA. Quality considerations for continuous manufacturing［EB/OL］.［2022-04-21］. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/quality-considerations-continuous-manufacturing.

［14］ 曹 辉, 丁力承. 国外已上市连续制造药品的注册审评情况及其启示[J]. 中国药事, 2022, **36**(4): 377-383.

［15］ BERRY M B. Filing a multistage continuous process for API［J/OL］.（2020-03-24）[2022-04-21]. https://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/562258-Filing-a-Multistage-Continuous-Process-for-API/.

［16］ STUECKLER C, HERMSEN P, RITZEN B, *et al*. Development of a continuous flow process for a Matteson reaction: from lab scale to full-scale production of a pharmaceutical intermediate［J］. *Org Process Res Dev*, 2019, **23**(5): 1069-1077.

［17］ REIZMAN B J, COLE K P, HESS M, *et al*. Small-volume continuous manufacturing of merestinib. Part 2. Technology transfer and cGMP manufacturing［J］. *Org Process Res Dev*, 2019, **23**(5): 870-881.

［18］ 曹 萌, 丁力承, 胡延臣, 等. 药品连续制造全球监管发展现状与思考[J]. 中国药事, 2022, **36**(4): 364-376.