药学管理与信息

药品先进制造数字孪生技术要点思考

Key Points of Digital Twins in Advanced Pharmaceutical Manufacturing

朱琪磊[1,2]，陈庄田逸[3]，曹　萌[1,2]*

（1. 上海药品审评核查中心，上海 201210；2. 上海市标准化创新中心（生物医药），上海 201210；
3. 中国医药工业研究总院医药先进制造国家工程研究中心，上海 201203）

ZHU Qilei[1,2], CHEN-ZHUANG Tianyi[3], CAO Meng[1,2]*

(*1. Shanghai Center for Drug Evaluation and Inspection, Shanghai 201210; 2. Shanghai Standardization Innovation Center (Biomedicine), Shanghai 201210; 3. National Advanced Medical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203*)

摘要：随着人工智能、集成电路、生物医药等前沿研究的持续进步，药品先进制造数字孪生愈发受到关注。目前，数字孪生技术已在制药行业实现了某些场景应用，并在优化布局、提升产品质量、降低成本等方面发挥积极作用，但其技术要求以及合规考量仍需深入分析。文章围绕药品先进制造数字孪生的挑战和关注要点进行探讨，就进一步推动生物医药产业高质量发展以及国际化进行了展望，并在技术设计和实践方面提出建议，以期为药品先进制造的科学监管以及新质生产力的发展提供一定参考。

关键词：数字孪生；生物医药；先进制造；技术要求

中图分类号：R95　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2025)09-1220-05

引用：朱琪磊, 陈庄田逸, 曹　萌. 药品先进制造数字孪生技术要点思考[J]. 中国医药工业杂志, 2025, **56**(9): 1220-1224.

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.09.015

近年来，数字孪生（digital twins）作为先进制造的重要支撑技术，为制造业提供了全新的设计、测试、生产和优化手段，有助于制造工厂精准映射工艺参数与属性，实现过程管控和有效检测控制。通过与数字孪生的交互，虚拟模型能够实时反映物理实体的真实状态，并根据需要进行调整和优化[1—3]。目前，工业机器人、自动导引运输车（automated guided vehicle，AGV）、“黑灯工厂”等前瞻性技术已广泛应用于化工、汽车等高精尖制造行业[4]。而生物医药领域的数字孪生技术已在新药开发的性质预测[5]、生物制药质量管理方案的有效形成[6]方面得到运用，且临床领域也开发了数字孪生血糖仪[7—8]、虚拟人体孪生模型[9]、医学教育培训软件[10]等。区别于上述行业，药品先进制造因应用场景合规要求高，尚未全面普及数字孪生技术[11—13]。

数字孪生应用于生物医药先进制造时应特别关注所模拟对象的需求、期望和挑战。利用该技术构建合理的数学过程模型，可高保真地描述和预测生产过程[3]、实验结果以及生产线的潜在风险，并为监管机构提供便利[14]。因此，有必要探讨数字孪生在药品先进制造业实施的技术要点，尤其是在提升制药工艺控制、保证运维稳定性、降低生产成本等方面的应用，这些都是目前生物医药制造业所面临的技术挑战。

2024年，上海药品审评核查中心“数智实验室”，着眼于药品先进制造过程中使用数字孪生技术的相关要求，联合行业协会、高校、化工、通信、信息技术企业，发布了《药品先进制造数字孪生技术要求》[3]团体标准，并与业界共同起草了英文版本。该标准

收稿日期：2024-12-14

作者简介：朱琪磊，数智实验室技术专员，从事药品检查的研究。

通信作者：曹　萌，高级工程师，从事药品检查的研究。

对药品先进制造领域的发展有较重要的参考作用，并有助于推动国际化交流与合作。

本文基于《药品先进制造数字孪生技术要求》[3]，围绕药品先进制造数字孪生技术要点，对生物医药制造业存在的挑战和发展要点进行思考，并给出参考性建议，以期推动生物制药产业的高质量发展。

1 药品先进制造数字孪生技术要点

1.1 传感器要求

感知互动是数字孪生技术的核心特征之一，体现了虚拟模型与物理实体之间的双向交互过程。模型通过传感器获取物理实体的实时数据，进行仿真和分析，同时根据结果向物理实体发送控制信号，实时驱动并进行优化。

感知互动机制赋予生产企业全面监测、精准预测和智能控制的能力，为制造业的智能化转型提供了有力支持[3—4]。在采用数字孪生的生产线中，作为重要介质的传感器，其处理算法需要结合生产工艺进行定制化调整，并需配合专业安装和调试，从而避免出现偏差，确保生产线数据采集的受控和统一。

药品制造行业作为受到严格监管的工业领域之一，对生产过程数据有极高的要求。而前瞻性技术的应用，不仅是基于成本效益的考量，还是监管科学在生命科学、传感器技术和人工智能等领域不断提升的合规性要求，因此受到业界高度关注[15]。

实际数据是构造生物医药数字孪生的基础，是实现数字孪生与物理世界实时互动的前提[3]。传感器是药品先进制造中实现数字孪生与真实世界相连接的关键通道，可实时收集并处理信息。传感器所捕获的数据包含极多的底层工艺知识、质量源于设计（quality by design，QbD）的理念以及工艺验证的大量经验，因此只有传感器满足建模需求，才能以此为基础推动生物医药制造智能化。为避免在收集数据的过程中出现虚拟模型复现等内在障碍（如发酵等复杂生物化学反应）[16]，需提前确定传感器的收集目标与域。

1.2 数据集要求

目前，采用数字孪生技术的药企，主要通过集成仿真计算、实测位点、计算位点等实现数据获取，再通过列管式换热器模型或气液分离器模型，在需要计算的数学空间范围内构建机制模型[17—18]。在采用数字孪生的生产线中，传感器的测量数据类型在 10 种以上；若生产流程长、条线多，传感器之间还要相互串联，因此对传感器数量和精度的要求均较高。

兼容性是不同源数据集之间无缝连接和整合的属性，会影响后续数据集处理与分析的准确性、可靠性、可重复性。数据集的来源不同可能会导致文件格式或数据结构差异。因此，在进行兼容性评估时需统一格式以及结构转换的原则，校准变量名称、数据类型、单位等，并对重复或缺失的变量进行查漏补缺。不同时间区间的数据集也应进行兼容性评估，以确保跨时间段数据集的可靠性[3]。

可比性代表了不同源数据集处理与分析的指标和原则。在评估可比性时，不同数据集的相似性、偏差度、完整性、一致性和时效性等均是关键因素，必须确保其来源、采集方法、处理过程等信息得到有效控制[3]。

在数字孪生的构建过程中，可通过数模转换的方式处理传统传感器采集的模拟信号。当传感器由可编程逻辑控制器（programmable logic controller，PLC）管理时，PLC 可赋予传感器调用数据的能力，避免传感器数据被锁定在本地，同时也使 PLC 与真实数据产生交互，实现同一系统中不同数据集的采集标准一致、处理算法同步[19]。

采用过程分析技术（process analytical technology，PAT）对物料进行在线监测时，建议使用采样频率足够高、误差水平符合药典或《国家智能制造标准体系建设指南（2024 版）》[20] 中要求的传感器，并覆盖所有关键质量属性的控制点，从而分辨生产线中的不合格产品并加以标识，以有效防止被标识产品与合格品发生混淆[15]。

1.3 运维要求

数字孪生技术涉及计算机科学、数据科学、工程仿真等多个领域。因此，维护管理人员需要具备深厚的计算机知识储备，以及强大的研发能力。同时，还需对制药工艺流程有深刻理解，以便构建出准确、

有效的虚拟模型[3]。

上述要求，一方面拔高了生物医药数字孪生虚拟模型构架的技术门槛，限制了生物医药制造业应用数字孪生技术的普及程度；另一方面对跨学科人才的培养提出了要求。因此，需对生物医药生产线的维护管理人员开展系统培训与资质审核，建立科学的人员管理制度，要求相关人员掌握数字化思维方式、数字建模与编程能力、协作沟通技巧，并深入理解生产工艺、具备网络安全与隐私保护素养，从而能有效协调数字孪生生产线的运行，推动药品生产流程优化，全面提升生产效率与药品质量。

由于制药行业的特殊性和复杂性，以及数字孪生技术本身的高门槛，该技术在医药领域的推广进程相对较慢，显著增加了生物医药制造业进行先进制造转型的难度[21]。区别于其他数字孪生应用领域，制药企业在智能制造的要求上更为严格，法律法规的约束更为细致，因此在数字孪生系统构建、相关人员培训、生产线设计方面必须更加严谨、审慎[22]。此外，需要构建适配的运维体系以降低推行数字孪生的难度与风险。

数字孪生技术的实施并非一次性投入，需要依赖持续的运营与维护。随着制药企业规模扩大与生产复杂程度增加，虚拟模型需不断进行更新和优化，同时也需投入更多资源保障数字孪生系统的稳定运行。这些都会持续推高数字孪生技术的成本。数字孪生技术与高要求、高投入直接关联，然而中小企业资源有限，亟须对自身资源架构进行优化。

2　对药品先进制造数字孪生要点的思考

2.1　形成匹配实际需求的数字孪生体系

药品先进制造数字孪生系统需从生产、运输、加工等环节收集数据，形成多维度模型。数字孪生的虚拟模型与传统的信息技术解决方案并不相同，除了在逻辑层面捕获关于工艺过程的数据外，还应对实际的物理工厂和制造设备实施虚拟表示。另外，药品先进制造数字孪生的虚拟建模数据，也可结合一般工艺过程的研究目的和实际需要，以不同领域的数据作为基础，从不同维度同时构建，从而降低时间和成本的消耗[3]。

标准3D模型通常采用特定计算机辅助设计（computer aided design，CAD）进行构建[4]。在生物制品原液生产等领域，当3D建模不是最有效的方式时，应根据合适的化学计量机制（如全细胞模拟、反应器物理行为、传质因素等），建立虚拟模型[23]。这也意味着在虚拟模型的构建过程中，可在确定架构框架的情况下，分派不同的专业人员负责不同生物反应过程的建模架构。

目前，国外已有生物医药企业构建了覆盖全生命周期的数字孪生体系，实现了从被动响应风险向主动防控风险的转变，显著降低了风险事件的发生率及其危害程度。① AIDDISON是德国默克公司开发的人工智能（artificial intelligence，AI）驱动数字孪生药物发现平台[24]，集成了分子设计、合成规划和化学构建模块，通过对新分子的可制造性分析和类药特性的早期预测，能快速识别有前景的候选药物并降低后期失败的风险。②美国BIOVIA公司开发的ONELab系统[25]连通了实验室的电子实验记录本（electronic lab notebook，ELN）、实验室信息管理系统（laboratory information management system，LIMS）、实验室执行系统，以及设备继承和库存管理体系，涵盖了实验室关键信息，消除了数据孤岛。③德国西门子公司开发了AI驱动的生物制药质量管理系统[26]，利用虚拟孪生技术形成端到端解决方案，基于ICH《Q8（R2）：药品研发》融入了QbD理念，并根据生产批次、质量控制、GMP培训、第三方管理、工艺验证、药品指标等建立了生产线数字孪生模型，同时结合审计纠正和预防措施，能精准洞察质量事件（监管当局通知、审计发现问题、超标、偏差、产品合规、批次召回等）并做出判断和预警。

2.2　优化数据集的采集处理模式

制药企业在面对数字孪生技术的挑战（如数据集成、计算能力等问题）时，可采用以下解决方案。①采用真实世界的高质量数据以保证准确性和可靠性，提高研究成果的可信度；②采用多维度数据集（包括早期开发过程积累的数据，以及供应商提供的数据），使数字孪生泛用性更广、兼容性更强[17]；③在实际生产过程中，数据集不可避免地会发生失

真、错漏等问题，应在不侵犯模型专利权的情况下集成来自设备供应商的可编程模型，从而确保编程开发标准、规范透明，实现各数字孪生系统间的高兼容性；④避免捕获数据中的人为干预或偏差，按照《药品生产数字化质量保证技术要求：T/SHPPA 010—2021》[27] 中 4.1.2 项的规定，并在遵循 GMP 要求的基础上充分整合数字化质量保证要素（如电子化的偏差管理、变更管理、质量回顾等），从而保证数据的可追溯性 [3]。

2.3 协调构建 GMP 合规的运维架构

现实中，同一企业的多个部门可能存在多个独立系统，而后续构建的数字孪生又以先前数字孪生为基础，信息系统的相对独立会导致制药生产过程形成数据孤岛 [20]。因此，多个现实生产车间之间的数字孪生需进行统一规划。

数字孪生的运用与解决方案的建立，一定程度上为企业的合规性建设做出了贡献。数字孪生系统合规与否主要与标准化及流程有关，体现在流程和系统的协同性和一致性上 [15]。不同的制药企业有不同的精度和广度，并不存在某个系统更合规的说法。

制药企业在通用标准化软件的基础上可能需要开发或者补充特殊配置，这使得前期的充分沟通以及后期的评审、测试、验证尤为重要，需要企业主体在项目集管理中发挥整体协调作用 [18]。例如，电子批记录系统在制药行业中有以下应用特点：①按操作步骤记录；②实时记录；③实时审查；④便捷、安全的电子签名；⑤详细的权限控制；⑥完善的移动前端；⑦多批同时生产；⑦批记录查询功能等。当验证要求或生产工艺、流程发生变化时，信息系统必须随之改变。信息系统的合规是建立在生产工艺、流程合规之上的，这也是监管部门推进过程信息化的原因 [19]。

另外，信息系统的规范性和灵活性在一定程度上是相悖的，所以在设计之初就应考虑二者之间的平衡。每个关键节点的评审和质量控制均是重要内容。此外，必须保证信息系统能持续、稳定、可靠地运行，需满足《信息安全等级保护管理办法》的合规性要求 [17]。

3 总结与讨论

数字孪生作为先进制造的重要支撑技术，能够全面感知物理世界并实现智能推演，为生物医药先进制造的发展注入强劲动力。生物医药制造领域中处理关键流程的方式已发生了根本性变革，涵盖药品生命周期管理的多个维度，实现了对药品先进制造的深度分析，成为新兴想法的试验场以及潜在问题的预警器，提升了真实环境风险的可控性。

数字孪生技术在制药行业生产中的应用展现出显著优势和广阔前景，但也亟待解决相关挑战。通过持续的技术创新与战略调整，不断打造优秀药品先进制造标杆案例，有助于彰显数字孪生技术对实际生产的改进效能，助推该技术成为提升生产效率、优化管理、实现智能化发展的核心驱动力。这需要深入剖析整个生产流程，实现精细化数字建模、知识驱动的过程设计与精准控制。

生物医药领域在拥抱数字孪生技术的同时也应做到审时度势、循序渐进，不可过度专注数字孪生的构建，导致影响现有生产线的管理。应充分评估可能发生的风险，在生产中兼顾稳健性和成本，根据实际需求合理分配资源架构，在不影响生产的情况下稳步发展数字孪生技术。

在推进先进制造的大趋势下，数字孪生技术在监管领域展现出广阔应用前景；同时，得益于算法与算力的持续提升，其对药品先进制造的关键质量属性也产生积极影响。在未来的药品生产监管中，需建立相应的法律法规，规范数字孪生等前瞻性技术的应用，明确企业生产信息化、数字化的具体要求，有效提高监管精度。同时，由于近年发现的药品生产企业质量体系、记录和计算机化系统缺陷相对较多，电子记录也受到高度关注，数字孪生为监管机构进行远程检查监管、快速了解企业生产情况提供了可行方案。

本文探讨的药品先进制造数字孪生技术要点仅着眼于数字孪生构建中传感器、数据集、资源架构以及系统合规性的部分，未涉及建模、系统的配置和调控，以及全生命周期管理等要求，希望能有更多专家参与这部分内容的研究和探讨，形成行业共识，引导药品先进制造数字孪生的快速发展。同时，

希望业界关注数字孪生技术在生物医药领域中复杂生理过程的应用研究，逐步解决数据集成、计算能力、数据隐私性、安全性、稳定性等问题，从而实现模拟、预测生产结果的目标。

参考文献：

[1] 龙绪明，黄　昊，闫　明，等．数字孪生电子智造工厂的实现［C］．2021 中国高端 SMT 学术会议论文集．重庆：中国电子学会，四川省电子学会，2021．

[2] 范　洵，程瞻远．数字孪生技术在制药行业生产中的应用［J］．中国战略新兴产业，2024，(26)：62-64．

[3] 上海医药行业协会．药品先进制造数字孪生技术要求［EB/OL］．［2024-11-21］．https://www．ttbz．org．cn/StandardManage/Detail/113849/．

[4] 中国医药企业管理协会．中国制药工业智能制造白皮书（2020 版）［EB/OL］．［2024-11-21］．https://cpema．org/index．php?m=content&c=index&a=show&catid=27&id=7545．

[5] MEIJER C, UH H W, BOUHADDANI S E．Digital twins in healthcare: methodological challenges and opportunities［J］．*J Pers Med*, 2023, **13**(10)：1522．

[6] HEMDAN E E D, EL-SHAFAI W, SAYED A．Integrating digital twins with iot-based blockchain: concept, architecture, challenges, and future scope［J］．*Wirel Pers Commun*, 2023, **131**: 2193-2216．

[7] MACHADO T M, BERSSANETI F T．Literature review of digital twin in healthcare［J］．*Heliyon*, 2023, **9**(9)：e19390．

[8] BORDUKOVA M, MAKAROV N, RODRIGUEZ-ESTEBAN R, *et al*．Generative artificial intelligence empowers digital twins in drug discovery and clinical trials［J］．*Expert Opin Drug Discov*, 2024, **19**(1)：33-42．

[9] SAGER S．Digital twins in oncology［J］．*J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, **149**(9)：5475-5477．

[10] MOZTARZADEH O, JAMSHIDI M B, SARGOLZAEI S, *et al*．Metaverse and healthcare: machine learning-enabled digital twins of cancer［J］．*Bioengineering*(Basel)，2023, **10**(4)：455．

[11] HERWIG C, PÖRTNER R, MÖLLER J．Digital twins-tools and concepts for smart biomanufacturing［M］．VII．Cham: Springer International Publishing, 2021: 262．

[12] ZOBEL-ROOS S, SCHMIDT A, UHLENBROCK L, *et al*．Digital twins in biomanufacturing［J］．*Adv Biochem Eng Biotechnol*, 2021, **176**: 181-262．

[13] RAHMIM A, BROSCH-LENZ J, FELE-PARANJ A, *et al*．Theranostic digital twins for personalized radiopharmaceutical therapies: reimagining theranostics via computational nuclear oncology［J］．*Front Oncol*, 2022, **12**: 1062592．

[14] 于　洋，苗坤宏，李　正．基于数字孪生的中药智能制药关键技术［J］．中国中药杂志，2021, **46**(9)：2350-2355．

[15] 董正龙，曹　萌．信息技术在生物制药工业中的应用［J］．中国医药工业杂志，2019, **50**(11)：1262-1267．

[16] FU L, JIA G, LIU Z, *et al*．The applications and advances of artificial intelligence in drug regulation: a global perspective［J］．*Acta Pharm Sin B*, 2024, **15**(1)：1-14．

[17] 吴　丹．产业智能化转型下的质量管理策略研究［J］．产业创新研究，2024, (18)：25-27．

[18] 欧　洋，邵艳梅．医疗数字孪生技术中的异化问题与消解策略［J］．昆明理工大学学报（社会科学版），2024, **24**(4)：40-47．

[19] 赵　琦，王丽花，滕　华，等．从制药企业智能制造项目集复盘谈 IT 治理关键点［J］．中国医药工业杂志，2023, **54**(12)：1799-1808．

[20] 工业和信息化部，国家标准化管理委员会．国家智能制造标准体系建设指南（2024 版）［EB/OL］．［2025-03-07］．https://www．gov．cn/zhengce/zhengceku/202504/content_7020558．htm．

[21] WOHLSCHLAGER T, SCHEFFLER K, FORSTENLEHNER I C, *et al*．Native mass spectrometry combined with enzymatic dissection unravels glycoform heterogeneity of biopharmaceuticals［J］．*Nat Commun*, 2018, **9**(1)：1713．

[22] 朱　馨，陈桂良，曹　萌．药品生产的数字化质量保证探索与实践［J］．中国医药工业杂志，2022, **53**(3)：395-398．

[23] Anon．The increasing potential and challenges of digital twins［J］．*Nat Comput Sci*, 2024, **4**(3)：145-146．

[24] Nature Research Custom．Merck: innovation powered by digital and data［EB/OL］．［2024-11-21］．https://www．nature．com/articles/d42473-024-00195-z．

[25] Medidata．Improve lab productivity with the Lab of the Future［EB/OL］．https://www．medidata．com/en/biovia/improve-lab-productivity/#:~:text=ONE％20Lab％20is％20the％20only％20solution％20that％20is,step％20of％20the％20process％2C％20speeding％20time％20to％20market．

[26] 西门子（中国）有限公司．西门子携手 Atos 助力 GSK 实现疫苗领域首个工艺数字孪生［J］．自动化博览，2022, **39**(5)：38-39．

[27] 上海药品审评核查中心，上海医药行业协会．药品生产数字化质量保证技术要求［EB/OL］．［2024-11-21］．https://www．ttbz．org．cn/StandardManage/Detail/49822/．