药学管理与信息

连续制造在化学原料药生产应用中的质量考虑

Quality Considerations for Continuous Manufacturing of APIs

胡小娟[1]，占金宝[1]，钱生稳[2]，张薇薇[2]，王立新[2*]

（1. 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心，北京 100163；2. 江苏省药品监督管理局审核查验中心，江苏南京 210019）

HU Xiaojuan[1], ZHAN Jinbao[1], QIAN Shengwen[2], ZHANG Weiwei[2], WANG Lixin[2*]

（*1. Center for Food and Drug Inspection of NMPA, Beijing 100163; 2. Center for Inspection of JSMPA, Nanjing 210019*）

摘要：连续制造具有区别于传统批量生产的工艺特殊性及合规要求。该研究梳理了国内外连续制造的典型案例及产业应用现状，并结合现行的法规与技术指导原则，剖析了该技术在设备、物料、工艺及质量控制等方面的关键考量。建议依据连续生产工艺的特点，强化对原料药及中间体生产全过程的质量管理，重点加强对关键工艺参数的实时监控与质量风险管理。文章厘清了连续制造的质量控制难点，以期助力连续制造技术在我国原料药生产中的规范化应用，进而促进原料药制造水平的整体提升。

关键词：原料药；连续制造；质量考量；社会管理与药学

中图分类号：R95　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2026)07-0867-05

引用：胡小娟，占金宝，钱生稳, 等. 连续制造在化学原料药生产应用中的质量考虑[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(7): 867-871. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.07.018

化学原料药是药物制剂的核心有效成分，其生产和质量的可靠性将直接影响药品质量、疗效和可及性。多数原料药通过化学合成方法制备。其生产过程常涉及不同级别的安全风险，若风险控制不足则易造成人员伤亡、财产损失和环境污染[1-2]。2017 年 1 月，原国家安全生产监督管理总局发布了《精细化工反应安全风险评估导则（试行）》，其中要求危险度为 4 级和 5 级的工艺过程，尤其是风险高但必须实施产业化的项目，应优先开展工艺优化或改变工艺方法以降低风险。例如，通过微反应、连续流完成反应。2021 年 11 月发布的《推动原料药产业绿色发展的指导意见》提出，原料药应向安全化、绿色化、高端化发展。

连续制造（continuous manufacturing，CM）是一种先进的生产工艺。与传统批量制造相比，CM 具有生产步骤连续无间歇、生产效率高、单元操作少、工艺放大变异性小、质量控制精密、废物排放少、能耗低等特点。CM 可有效提高药品的质量和安全[3-6]，是促进原料药高质量生产、提升产业核心竞争力的重要手段。CM 在我国仍处于起步阶段。近年来，部分制药企业已先行先试，并取得了一些应用经验。然而，制药企业由批量生产模式向 CM 生产模式转型的过程中，仍面临许多落地实施和理论认知上的阻碍。

本文梳理了近几年国内外连续流技术商业化规模应用的典型案例，结合 ICH Q13 指导原则《原料药和制剂的连续制造》《化学原料药连续制造检查指南（征求意见稿）》等，基于 CM 在生产和质量控制层面的特殊性，提出了区别于批量生产的质量考量，以期推动 CM 在我国原料药生产中的应用，促进原料药制造水平的提升。

1　CM 应用于原料药生产的典型案例

1.1　国外制药公司的应用案例

CM 是对传统化学工业的变革与创新，国外大型制药企业已纷纷开展产业化布局。2020 年，FDA 批准了首个以连续工艺生产的原料药上市；2023 年，

收稿日期：2026-02-02

基金项目：盖茨基金项目（化学原料药连续制造检查指南课题研究）

作者简介：胡小娟，工程师，从事药品检查与质量管理的研究。

通信作者：王立新，主任中药师，从事药品检查与质量管理的研究。

又批准了首个采用复杂连续工艺的原料药上市[6]，有力推动了化学品制造的可持续化和绿色化进程。在放热量较大、反应条件苛刻、中间产品不稳定、环境污染大的反应中，CM 工艺的应用优势明显。吉瑞医药团队采用连续流技术制备氟班色林，在缩短反应周期、提高总收率的同时，摒弃了有毒的烷基化试剂，省去了对终产品遗传毒性杂质的管控环节[7]。阿斯利康公司采用 CM 工艺成功放大 Curtius 重排反应，实现了抗肿瘤候选药物 AZD7648（一种可口服的选择性 DNA 依赖性蛋白激酶）中间体的公斤级制备，为危险反应的工业化提供了可靠路径[8]。礼来公司开发了包含格氏试剂 / 锌酸盐形成、Negishi 偶联和 TMS 脱保护等多步反应的 CM 工艺，将多类不稳定反应转化为符合 GMP 要求的连续生产工艺，为制药领域高活性 API 的小批量生产提供了重要实践范例[9]。

1.2　国内制药公司的应用案例

近年来，国内部分原料药生产企业开展了 CM 工艺的探索与工业化试点，相关实践充分显现出 CM 的应用优势。华北制药股份有限公司采用微反应器连续合成哌拉西林，大幅缩短了反应时间、提高了产品收率，从而有效降低了生产成本。这最终使得该企业生产的相关制剂产品在第十批国家集中采购竞标中成功中标[10]。山东新华制药股份有限公司的连续化生产线显著提高了生产效率，有力保障了新型冠状病毒感染疫情期间布洛芬的供应。上海中西三维药业有限公司用微通道反应器降低了氢化反应的安全风险，大幅提升了反应收率和产品纯度。浙江医药股份有限公司利用 CM 工艺改造了某烷基化工序，使年产量达到 100 吨、每年的原辅料成本节省 1 500 万元以上，操作人员缩减 80%，溶剂种类减少 60%。合全药业、凯莱英、博腾股份等合同研发生产组织（contract development and manufacturing organization，CDMO）公司也均有应用 CM 技术的商业化规模产品，主要包括不稳定中间体和高危反应（如重氮化、硝化、臭氧化、叠氮化等反应）产物。这些 CM 工艺不仅减少了在线物料量、降低了反应风险，还提高了所得产品的质量控制水平。吉林凯莱英医药化学有限公司的盐酸二甲双胍原料药的生产采用了多个 CM 工序，并实现了实时、在线 HPLC 检测与自动分流技术的联动，提高了产品质量和生产效率。瑞阳制药股份有限公司的阿维巴坦钠原料药采用微通道反应器进行连续加氢反应，提高了反应的安全性。该工艺已通过了 GMP 符合性检查。

随着《精细化工反应安全风险评估导则（试行）》和《推动原料药产业绿色发展的指导意见》的实施，部分已实施 CM 生产的企业在体验到该技术的优势后，逐渐加大投入，扩大运用范围。然而，仍有部分企业在由批量生产向 CM 生产的转型过程中，面临认知和实施上的困难，包括产品或工艺需求评估、设备选择与清洁验证、物料属性与追溯、工艺路线设计、过程控制等。

2　原料药生产中的应用质量考量

相较于传统批量生产，化学原料药 CM 生产在工艺技术、生产方式、生产过程和质量控制等方面均存在特殊性。研究[11]表明，某些结晶动力学速度过慢的原料药可能更适宜采用传统的批量生产方式。因此，在新生产路线开发阶段，需综合评估批量生产和 CM 工艺的相对优势，以实现成本最优且可持续发展。本文结合调研情况与 CM 技术特点，对企业普遍关注的关键环节提出了质量考量点。

2.1　设备选择与清洁

原料药 CM 系统的构建通常涉及给料、输送、反应、后处理、在线检测及接收等多个单元，其设备选型应基于产品工艺特性、物料性质及各单元操作原理进行综合考量。设备、管道及组件的材质应与起始原料、试剂、溶剂、催化剂、中间体等工艺物料具有良好的兼容性，避免发生化学反应、吸附或向物料中释放物质，且内表面应平整、光滑，以降低残留风险。设备的尺寸、性能参数及控制精度应与工艺设计空间及控制策略相匹配，以确保其长期运行的持续稳定性和可靠性，并能在故障时快速做出识别与响应。连续反应器作为 CM 的核心设备，其选择通常取决于化学转化的加工特性，应重点考量物料物理状态、反应热力学与动力学、传热和传质效率、所需停留时间等因素[12]。通常，罐式反应

器适用于均相反应，并易于放大，管式反应器适用于活塞流过程，微反应器适用于快速混合、传热和高选择性合成等。

与传统生产线相比，CM 更强调系统集成、空间布局与自动化控制的协同，以确保连续流程无缝运行[13]。在系统搭建时，应基于整体工艺建立详细的工艺设备流程图，明确物料的流向、采样点、分流点、缓冲设备、产品收集设备的位置，并将设备和相关自动化或计算机化系统、仪器和仪表传感器以及安全阀等作为一个整体进行确认。此外，数据管理的集成也是保障生产过程可追溯的关键。

设备的清洁和维护是防止污染及保障长期可靠运行的核心环节。GMP 的相关要求同样适用于 CM 工艺，但需针对其连续性特点定制相应策略[14]。清洁验证应考虑经历最长运行时间或最大物料量后的清洁效果，评估结垢、物料滞留、降解及微生物生长等潜在失效模式。鉴于连续流反应器通道细小、设备内部无法目视、特殊单元设备无法完全拆卸等特点，当擦拭取样不适用时，可采用淋洗方式进行残留样品采集，以确定残留水平；若涉及多产品共线生产，还应根据《药品共线生产质量风险管理指南》等要求进行专项风险评估。在维护方面，应制定有针对性的预防性维护计划，对泵、密封件、传感器等易损部件建立备份并定期更换，并在关键位置配置冗余设备以支持连续操作。任何关键设备或零部件发生变更时，均须评估其对工艺的影响，若影响停留时间分布（residence time distribution，RTD），则需重新开展 RTD 研究并调整相应的采样与分流策略。

2.2 物料属性与追溯

CM 强调动态流程、实时监控和集成控制[15-16]，在物料属性和追溯方面有特殊的质量考量。物料属性会影响 CM 系统的运行稳定性及终产品质量，如在化学合成的原料药工艺中，进料溶液的黏度、浓度或多相性质可能会影响流动特性或转化[4]。建议根据质量风险评估（quality risk assessment，QRA）识别物料质量属性，并据此建立适用于 CM 工艺的起始原料、工艺助剂、试剂、溶剂、催化剂等的质量标准，并对输入物料质量进行监测。此外，应深入研究物料颗粒度、黏度等物理属性对流动性的影响；针对非均一性体系，应制定额外的控制策略以保障流动性和体系均一性。物料属性发生变化时，须评估其对工艺参数的影响，必要时重新进行 RTD 研究，并更新控制策略。

物料可追溯性能力的构建与 RTD 研究紧密相关，其核心在于基于 RTD 特征制定动态分流策略。为各分流物料赋予唯一批次编号，可实现生产异常发生时，精准追溯对应生产时段、物料批次及配套工艺参数，快速划定受影响产品区间，为质量管控与产品召回决策提供可靠支撑。

2.3 工艺设计和工艺模型

CM 工艺设计涵盖反应、淬灭、萃取、蒸馏、结晶、过滤、干燥等步骤，应基于物理性质及相容性选择相应的进料方法与设备[14]。在工艺设计阶段，应综合规划物料进入系统的位置、分流点、缓冲点、采样点、分流触发条件，明确不同单元操作间的连接逻辑与产品重新收集的标准。其中，RTD 研究与工艺参数的空间设计是制定控制策略的关键环节。应确定影响工艺结果的主要工艺参数，构建设计空间，结合工艺稳健性的研究结果评估工艺抗扰动能力，并考量 CM 中产物关键质量属性（critical quality attribute，CQA）随时间变化的趋势。

在开发过程中，可通过工艺模型建立产品 CQA 与关键物料属性（critical material attribute，CMA）及关键工艺参数（critical process parameter，CPP）的定量关系，为设计空间的建立提供科学支持[16]。鉴于 CM 工艺的动态属性，应重点研究在工艺参数出现扰动时，工艺稳健性是否满足商业化生产的质量要求。此外，还应深入研究单元操作的放大效应，特别是混合传质、传热和 RTD 对工艺结果的影响。在工艺验证阶段，应确认模型的假设前提（如活塞流假设）在实际生产设备中的适用性，并核实生产设备的 RTD 特征。作为商业化生产控制策略的一部分，工艺模型的验证和维护应与申报资料一致，并定期维护和监测模型性能。若输入材料、工艺参数等发生变更，应关注变更程度及影响，根据影响程度评估是否需要进行重新开发和模型验证。

2.4 过程控制

过程控制旨在通过 CPP 与工艺模型，明确相应的监测与控制策略。在 CM 中需要建立合适的策略对加工过程中发生的异常进行控制，如对不合格物料（包括中间产品和成品）进行分流，避免非预期质量的产品进入终产品。针对开机、停机、扰动等非稳态阶段产生的物料，应执行独立的分流策略，以保障产品质量。为确保生产全过程受控，应深入理解单元操作内部（如反应过程）或单元间（如反应与后处理衔接）的过程动态属性[14]。通过引入前馈控制或反馈控制机制，结合 RTD 研究和扰动程度评估结果，设置精准的控制逻辑。例如，针对超过阈值的扰动或断电等导致设备停机的情况，应制定明确的后续处理措施。

稳健的控制策略应全面覆盖整个制造过程，以证明系统处于“受控状态”。这包括明确定义分流触发条件、停止条件，并通过验证确保执行可靠；定义计划性启动、停车、暂停、非计划性停机的处理流程、开机顺序，以确保原料转化符合工艺要求。基于 RTD 来确定达到稳态的时间，设置采样与分流方案；针对潜在的工艺扰动（如气泡、固体堵塞、计量泵故障），须制定相应的应对措施，如背压阀、过滤器、报警延时、分流等处理策略。异常停机时，应根据分流策略收集相关物料，开展偏差调查。

质量控制策略通常包括采样点、采样量、分析工具与方法、分析方法的转移及验证等。若采用在线分析技术，应评估在线分析方法的适用性，验证分析的模型与方法，并对长时间运行条件下采集的样品及传感器稳定性进行风险评估，以及确定在线测试方法测试异常时的替代质量控制方法。当过程分析技术（process analytical technology，PAT）与分流工序进行联动时，应验证 PAT 的输出结果、RTD 和分流反馈之间的自动控制能力。调研过程中观察到，在中试和工艺验证期间，企业常通过进料泵变频调节与调节阀等组合，实现对进料流速流量的精准控制。

鉴于成本与设计的复杂性，目前连续流技术多与传统处理方式混合使用，在线监测主要针对温度、pH 值、流速等基础参数，并常配合传统的离线检验，在线光谱、色谱等高阶技术的应用相对较少。

2.5 其他

人员作为药品研发与生产活动的主体，其知识结构与专业能力直接决定风险识别和产品质量控制水平。CM 生产过程中可能存在物料流动中断、过量灌装、过压、溢出、设备故障及倒流等特殊风险，因此在设计、实施和监管环节均须配备训练有素的专业人员[4]。企业应确保人员的能力与岗位需求相匹配，在常规关键工艺、参数、操作及管理程序培训的基础上，还应强化数学建模、设备原理与故障处理、计算机化系统、数据管理等专项能力的培训。

目前，“全连续”的原料药生产工艺应用尚有限，多数企业采用连续工艺与传统批量生产相结合的“半连续”模式，该模式可能带来新的技术和管理风险，应予以高度关注。2025 年公布的《关于山东友道化学有限公司“5·27”重大爆炸事故的通报》[17] 显示，该事故原因除生产工艺缺陷及原料质量问题外，还暴露出多重管理与连续流工艺应用层面的突出问题：企业对硝化工艺的风险认识不足，仅在实验室开展反应安全风险评估，忽视了工业化装置的热风险；连续流技术仅用局部工序，但在线物料却大量堆积，现场人员密集；同时存在安全总监岗位空缺、人员定位系统闲置等管理漏洞。该案例的教训对化学原料药生产具有同样的警示意义：勿将局部工序的连续生产优势简单等同于整体设施的安全性，企业应基于整体工艺、设施设备、在线物料存储、自动化水平及人员配置，进行综合的安全评估和控制。

3 结语

原料药作为医药产业链的核心上游环节，其质量直接决定了药品的临床效益。CM 技术通过减少质量波动，降低生产成本及提升工艺安全性，显著提高了患者对优质药品的可及性，是《“十四五”医药工业发展规划》《医药工业数智化转型实施方案（2025—2030 年）》明确鼓励发展的创新方向。

当前，CM 监管框架正加速完善。国际层面，ICH Q13 确立了连续生产的技术指导原则；国内层面，中国化学制药工业协会发布了《原料药及中间

体连续制造指导原则》，NMPA 食品药品审核查验中心亦在积极推进《化学原料药连续制造检查指南》的制定，旨在构建与国际接轨且符合国情的监管实施路径。建议原料药生产企业坚持“风险可控、稳步提升”的原则，结合自身产品特性与工艺基础，科学评估技术适用性，通过数字化与连续化技术的深度融合，实现产品质量提升与绿色安全生产的双重目标，从而推动我国原料药产业向高端化、智能化迈进。

参考文献：

[1] 中华人民共和国应急管理部．历史上一月发生的危险化学品事故[EB/OL]．(2025-12-31)[2026-05-25]．https://www.mem.gov.cn/fw/jsxx/202512/t20251231_590488.shtml.

[2] 宋元清, 保景程, 李京桐．印度“6·30”化工厂爆炸事故应对与启示[J]．中国应急管理, 2025(7): 34-37.

[3] Kardile K P, sanjay L R, ashokbhai M A, *et al*．Continuous manufacturing based paradigm shift in pharmaceuticals production and current regulatory framework [J]．*Chem Eng Res Des*, 2025, **215**: 1-22.

[4] WHO．WHO Points to consider in continuous manufacturing of pharmaceutical products[EB/OL]．(2025-01-07)[2026-5-25]．https://who.pleasereview.net/Main/Default.aspx?action=loaddocument&reviewid=307.

[5] 陈蔚, 冯明杰, 许波, 等．原料药生产中应用连续流动化学的质量考量[J]．中国医药工业杂志, 2022, **53**(10): 1386-1393.

[6] FDA．CDER’s perspective on the continuous manufacturing journey: past, present, and future[EB/OL]．(2023-10-11)[2026-5-25]．https://www.fda.gov/media/173811/download.

[7] Greiner I, Bana P．Process for the multistep continuous-flow preparation of flibanserin: IB2019/056526 [P]．2020-02-06.

[8] Mallia C J, Mccreanor N G, Legg D H, *et al*．Development and manufacture of a curtius rearrangement using continuous flow towards the large-scale manufacture of AZD7648 [J]．*Org Process Res Dev*, 2022, **26**: 3312-3322.

[9] Calvin J R, Boyse R, Braden T M, *et al*．Continuous GMP manufacturing for Grignard reagent/zincate synthesis and Negishi coupling reaction [J]．*Org Process Res Dev*, 2024, **28**(5): 1734-1751.

[10] 国家医疗保障局．人民日报健康客户端：注射剂里的“科技”与“狠活儿”[EB/OL]．(2025-01-22)[2026-5-25]．https://www.nhsa.gov.cn/art/2025/1/22/art_14_15540.html.

[11] Blair M, Tzanakopoulou V, Jones W, *et al*．Process modelling, simulation and technoeconomic evaluation of batch vs. continuous pharmaceutical manufacturing (CPM) of cephalexin [J]．*Comput Chem Eng*, 2025, **205**: 109439.

[12] T/PIAC 00001—2023原料药及中间体连续制造指导原则[S]．

[13] FDA．Quality considerations for continuous manufacturing guidance for industry [EB/OL]．(2019-02-26)[2026-5-25]．https://lib.shilinx.com/reader/filedownload?name=FDA_Quality_Considerations_for_Continuous_Manufacturing_Draft_201902.pdf&mode=view.

[14] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心．关于公开征求《化学原料药连续制造检查指南(征求意见稿)》意见的通知[EB/OL]．(2025-12-18)[2025-12-28]．https://www.cfdi.org.cn/cfdi/resource/news/16609.html.

[15] ICH．Continuous manufacturing of drug substances and drug products Q13 [EB/OL]．(2022-11-16)[2026-5-25]．https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q13_Step4_Guideline_2022_1116.pdf.

[16] PMDA．PMDA views on applying continuous manufacturing to pharmaceutical products for industry [EB/OL]．(2018-03-30)[2026-5-25]．https://www.pmda.go.jp/files/000223712.pdf.

[17] 国务院安全生产委员会办公室．国务院安委会办公室关于山东友道化学有限公司“5·27”重大爆炸事故的通报[EB/OL]．(2025-07-07)[2026-5-25]．http://www.chinapesticide.org.cn/zwb/detail/30563.