



国际人用药品注册技术协调会（ICH）

ICH 协调指导原则

## 原料药和制剂的连续制造

Q13

最终版

2022 年 11 月 16 日通过

根据 ICH 进程，本指导原则由相应的 ICH 专家工作组提出，并提交给监管机构征求过意见。在 ICH 进程第 4 阶段，最终草案推荐给 ICH 监管机构采用。

## Q13

### 文件历史

代码	历史	日期
Q13	ICH 大会成员在第 2 阶段签署，并发布以公开征求意见。	2021 年 7 月 27 日
Q13	ICH 大会监管成员在第 4 阶段批准	2022 年 11 月 16 日

**法律声明：** 本文受版权保护，除了 ICH 标志外，在始终承认 ICH 版权的前提下，基于公共许可可以使用、复制、在其他作品中引用、改编、修改、翻译或传播。如对本文件进行改编、修正或翻译，必须采取合理措施来清晰地标明、标定或以其他方式标记对文件进行的修改。必须避免任何对原始文件的改编、调整或翻译是由 ICH 认可或发起的印象。

本文件根据现有内容提供，不附带任何保证。ICH 或本文件的作者在任何情况下均不对使用本文件产生的任何索赔、损失或其他责任负责。

上述许可不适用于由第三方提供的内容。因此，对第三方拥有版权的文件，必须获得版权所有人的复制许可。

# ICH 协调指导原则

## 原料药和制剂的连续制造

### Q13

#### ICH 共识指导原则

#### 目录

第一部分：原料药和制剂的连续制造 .....	1
1. 引言 .....	1
1.1 目的 .....	1
1.2 范围 .....	1
2. 连续制造的概念 .....	2
2.1 连续制造的不同模式 .....	2
2.2 批次定义 .....	2
3. 科学方式 .....	3
3.1 控制策略 .....	3
3.2 生产输出的变更 .....	10
3.3 持续工艺确认 .....	11
4. 监管考虑 .....	12
4.1 工艺描述和过程控制 .....	12
4.2 控制策略 .....	13
4.3 批次描述和批量 .....	15
4.4 工艺模型 .....	16
4.5 原料药和制剂稳定性 .....	16
4.6 批工艺到连续制造的转变 .....	17
4.7 工艺验证 .....	18
4.8 制药质量体系 (PQS) .....	18

4.9 生命周期管理 .....	19
4.10CTD 提交的连续制造相关信息 .....	19
5. 术语表 .....	21
6. 参考文件 .....	23
第二部分: 附件 .....	25
附件 I: 化学实体原料药的连续制造 .....	25
1. 简介和示例系统综述 .....	25
2. 控制策略及其他技术考虑 .....	26
2.1 设备设计和整合 .....	26
2.2 工艺控制和监测 .....	27
2.3 对其他控制的考虑 .....	29
2.4 工艺验证 .....	30
3. 监管考虑 .....	31
附件 II: 制剂 (化学实体) 的连续制造 .....	32
1. 简介和示例系统综述 .....	32
2. 控制策略及其他技术考虑 .....	33
2.1 物料特性和控制 .....	33
2.2 设备设计和整合 .....	33
2.3 工艺控制与监测 .....	35
2.4 工艺验证 .....	36
3. 监管考虑 .....	36
附件 III: 原料药的连续制造 (治疗蛋白) .....	38
1. 简介和示例系统综述 .....	38
2. 控制策略 .....	39
2.1 外源因子控制 .....	39
2.2 设备设计与系统整合 .....	40
2.3 工艺监测和实时放行检验 .....	41
3. 工艺验证 .....	41

3.1 工艺验证方法 .....	41
3.2 运行时间考虑 .....	42
3.3 病毒清除验证 .....	43
附件 IV: 整合原料药和制剂连续制造 .....	44
1. 引言 .....	44
2. 整合小分子原料药/制剂工艺 .....	44
2.1 原料药和制剂工艺步骤的特征 .....	44
2.2 整合工艺示例 .....	44
2.3 工艺设计、监测和控制 .....	46
2.4 启动和关闭 .....	47
2.5 系统动态和物料可追溯性的 RTD 特性 .....	48
3. 质量标准和批数据 .....	48
3.1 原料药质量标准 .....	48
3.2 制剂质量标准 .....	49
3.3 原料药和制剂 质量标准示例 .....	50
3.4 批数据 .....	52
4. 稳定性要求 .....	52
4.1 原料药稳定性 .....	52
4.2 制剂稳定性 .....	53
5. CTD 中原料药和制剂信息的位置 .....	53
附件 V: 关于管理扰动的观点 .....	54
1. 引言 .....	54
2. 背景 .....	54
3. 扰动管理 .....	55
3.1 扰动示例 1 .....	56
3.2 扰动示例 2 .....	57
3.3 扰动示例 3 .....	58

## 第一部分：原料药和制剂的连续制造

### 1. 引言

#### 1.1 目的

本指导原则描述了连续制造（CM）的开发、实施、操作和生命周期管理的科学及监管考虑。本指导原则以现有的 ICH 质量指导原则为基础，阐明了连续制造的概念，描述了针对原料药和制剂连续制造的科学方式和监管考虑。

#### 1.2 范围

本指导原则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，适用于新产品（如新药、仿制药、生物类似物）的连续制造以及现有产品批生产工艺向连续制造工艺的转化。本指导原则中描述的原则也适用于其他生物制品/生物技术产品。

连续制造涉及生产过程中输入物料的持续进料，工艺中物料的持续转化，以及输出物料的同步产出。虽然上述描述可能适用于单个单元操作（例如工艺色谱、压片、灌注细胞培养），但本指导原则聚焦于两个或多个单元操作直接相连的连续制造系统的整合方面。在该情况下，连续制造一个单元操作的任何变更均可能对下游和上游单元操作（例如，背压导致前向混合）和输出物料质量产生影响。

本指导原则的正文部分包括连续制造的基本信息，这些信息通

## ICH Q13 指导原则

常不针对某特定技术、剂型或分子类型。附件提供了特定于某些形态（例如，化学实体、治疗性蛋白）、技术和生产方法（例如，原料药和制剂制造的整合）的说明性示例和考虑因素，用以补充指导原则正文。这些附件中描述的示例和方法仅供参考，也可以使用替代方法。广泛适用于连续制造和批生产工艺的主题不在本指导原则范围内，请酌情参考其他现有的 ICH 指导原则。

## 2. 连续制造的概念

### 2.1 连续制造的不同模式

连续制造可应用于生产过程中的部分或全部单元操作。连续制造模式的示例包括：

- 一些单元操作以批生产模式运行，而其他单元操作整合以连续模式运行
- 原料药或制剂生产过程的所有单元操作均整合以连续模式运行
- 原料药和制剂单元操作跨越原料药和制剂之间的边界被整合以形成单个连续制造过程（即原料药通过整合单元操作连续形成和加工得到制剂成品）

生产模式中可以包含缓冲管线或储罐，以在上述任何连续制造模式下维持恒定的输入和输出物料流。

### 2.2 批次定义

## ICH Q13 指导原则

ICH Q7 的批次定义适用于所有连续制造模式，包括原料药和制剂。基于此定义，连续制造的生产批量可定义为以下之一：

- 输出物料量
- 输入物料量
- 规定的质量流量下的运行时间

也可以考虑通过其它基于连续制造工艺特征和 GMP 的科学合理的方法来定义批量。

批量也可以定义为一个范围。例如，可以通过定义最小和最大运行时间来确定批量范围。

### 3. 科学方式

#### 3.1 控制策略

连续制造控制策略的制定应采用整体方法，综合考虑连续制造的特殊方面（如下所讨论），ICH Q7, Q8, Q10 和 Q11 中所述的原则，以及 Q9 所述的质量风险管理。

##### 3.1.1. 受控状态

受控状态（ICH Q10）是指能够持续保证工艺性能和产品质量的控制所处的状态。该状态可能会有所不同，具体取决于连续制造的模式和特定工艺步骤。例如，当一组参数（例如，工艺参数、质量属性）在规定范围内变化时，可以证明某些连续制造工艺过程处于受



## ICH Q13 指导原则

控状态，但工艺不一定处于稳态。控制策略的要素监测受控状态，并在必要时采取适当的措施来维持对工艺的控制。重要的是，建立相关机制来评估单元操作和系统的一致性，并识别参数在规定范围内的漂移或趋势。应找出漂移或趋势的根本原因，如输入变化，设备疲劳，物料老化。例如，在治疗蛋白工艺中，洗脱曲线的变化可能是由于树脂老化引起。

### 3.1.2. 过程动态

过程动态知识对于维持连续制造中的受控状态很重要。具体而言，了解瞬时事件的影响有助于识别物料质量风险并制定适当的控制策略（有关过程监测和控制考虑，请参见第 3.1.5 节）。连续制造生产期间发生的瞬时事件可能为计划的（例如，工艺启动、关闭和暂停）或计划外的（例如，扰动），可以通过时间、工艺参数和质量属性数值来描述。

过程动态应进行表征以了解输出物料质量如何受瞬时事件的影响。表征可以通过测定相关性来实现，如停留时间分布（RTD）。RTD 可描述物料传输和转化的可用时间特征，其特定于工艺、成分/处方、物料特性、设备设计和配置等。了解 RTD 和过程动态可以实现对物料的跟踪并在适用的情况下支持采样和分流策略的制定。此外，从工艺性能的角度来看，获悉此类知识很重要。例如，过程动态或 RTD 可能会影响工艺特性，例如原料药生产中的转化率/收率和杂质形成。

应使用科学合理的方法在计划的操作范围和预期的输入物料变

## ICH Q13 指导原则

化范围内描述过程动态的特征。应使用适当的方法（例如，RTD 研究、计算机模拟并使用实验进行确认）来了解过程动态及其变化对物料传输和转化的影响。此类方法不应干扰系统的过程动态，并且表征需要与商业化工工艺相关。例如，在开展 RTD 研究时，用于替换固体或液体流成分的标示物应具有与被替换成分高度相似的流动特性。标示物也应对工艺中使用的其他组分呈惰性，并且应不影响工艺物料与设备表面的相互作用。通过轻微改变工艺流的定量组分（例如，组分的增加）来进行分步测试是确定 RTD 并避免在工艺中添加外部示踪物料的另一实用技术。也可以使用其它经过论证的方法。

### **3.1.3. 物料特性研究和控制**

物料属性会影响连续制造运行和性能的各个方面，例如，进料、过程动态和输出物料质量。了解物料属性及其变化对工艺性能和产品质量的影响对于控制策略的制定非常重要。输入物料可能需要对批生产中所用物料质量标准之外的属性方面进行评价和控制。示例：

- 对于固体制剂工艺，原料药和辅料的粒度、粘结性、粘附性、吸湿性、电荷、或比表面积可能会影响粉末的进料和通过系统的物料流。
- 对于化学合成的原料药工艺，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。
- 对于治疗性蛋白（例如，单克隆抗体）工艺，细胞培养介质

## ICH Q13 指导原则

或进料组分的批间变异可能会影响细胞培养性能，工艺性能，或工艺一致性。

### 3.1.4. 设备设计与系统整合

连续制造系统的设备设计及其整合会影响过程动态、物料输送和转化、输出物料质量等。在开发连续制造工艺及其控制策略时，不仅需要考虑单个设备还需要考虑那些可能影响工艺性能的整合系统的特性。这些包括系统维持整合流动，管理连续制造操作的潜在中断，以及在设备的相应计划操作范围内完成物料流的预期转化。另外，物料传输步骤也应当进行评估，包括 RTD，以达到整合目标。设计考虑因素的示例如下所示：

- 设备的设计和配置（例如，设备组件在最长运行时间或最大循环次数条件下的兼容性和完整性；促进所需转化的组成部件的几何形状；辅助物料流动、设备维护并避免积聚或结垢的设备空间布置）
- 设备之间的物理连接和电子控制界面（例如，在两个单元操作之间使用缓冲罐以减轻质量流量的临时差异）
- 物料分流和采样点的位置（例如，在不影响物料流动和转化的情况下选择分流阀和采样探头的位置）

此外，连续制造工艺设备的适当设计或选择可以简化工艺（如，通过减少单元操作数量），促进工艺监测和物料分流，并提高工艺能力和性能。例如，在原料药工艺中，反应器设计可以有效减少杂质的

形成和积聚，从而减少纯化步骤。同样，对于治疗性蛋白原液生产，系统设计可以实现工艺强化并缩短周期时间。

### 3.1.5. 过程监测和控制

过程监测和控制有助于维持生产过程中的受控状态，并允许实时评估系统性能。过程监测和控制的常用方法——包括目标设定点和控制限值的建立、设计空间和被测量属性的质量标准——均适用于连续制造。

过程分析技术（PAT）（ICH Q8）非常适用于连续制造。示例应用包括用于监测治疗性蛋白浓度信息的在线 UV 流通池、用于评估混合物均匀性或水分的在线近红外光谱，以及用于监测化学反应转化的在线 HPLC。使用 PAT 可以实现对扰动的实时检测。因此，连续制造很适合应用基于例如前馈或反馈控制等主动控制的自动化工艺控制策略。ICH Q8 和 ICH Q11 中描述的控制策略原则可以应用于连续制造工艺。

适当的采样策略是过程监测和控制的一个重要方面。监测的变量、监测方法和频率、采样物料的数量（物理采样或使用在线测量的数据采样）、采样位置、统计方法和可接受标准取决于数据的预期用途和过程动态。数据的预期用途可以包括检测快速变化（如扰动）、使用实时放行检验（RTRT）（ICH Q8）时的批次质量评估以及过程趋势或漂移的分析。另一个重要的考虑是避免测量对工艺的扰动以及物理采样对物料流的影响进而影响受控状态。与数据空缺相关的风险评估（例如，PAT 重新校准、进料系统重新填充、系统组件失

效) 应告知是否需要应急方法。

### **3.1.6. 物料可追溯性和分流**

连续制造工艺可能包括产出不合格物料的阶段, 例如, 在系统启动和关闭期间, 以及当扰动没有得到适当的管理和缓减时。在生产过程中从产品流中检测到并分离潜在不合格物料的能力, 是连续制造的一个重要特征, 应在制定控制策略时予以考虑。

了解计划操作条件下单个单元操作和整合系统的 **RTD** 和过程动态有助于跟踪物料随时间的分布。这允许在整个生产过程中对输入物料进行跟踪。物料可追溯性、了解扰动如何影响物料质量以及使用适当的检测 (例如 **PAT**) 可以实时确定何时开始和停止物料收集或分流。分流的物料量会受到多种因素的影响, 例如过程动态、**RTD**、控制策略、扰动的严重程度 (例如, 幅度、持续时间、频率) 以及采样和分流点的位置。此外, 重要的是, 分流策略关乎到物料分流时对物料流和过程动态的影响。应确立标准以触发分流阶段的开始和结束以及产品收集的重新开始。

### **3.1.7. 工艺模型**

工艺模型可用于开发连续制造工艺或作为商业化生产控制策略的一部分, 包括分流策略。工艺模型还可用于实时预测质量属性, 从而能够及时调整工艺以保持受控状态。在开发过程中, 工艺模型可以通过建立输入 (例如, 工艺参数、物料属性) 和输出 (例如, 产品质量属性) 之间的关系来支持设计空间的确立。工艺模型还可以增

## ICH Q13 指导原则

强对工艺的理解，减少实验性研究的数量。

有关模型的一般考虑因素(包括模型对验证要求的可能影响)，请参考《考虑要点：ICH-已发布的 ICH Q8/Q9/Q10 实施指导原则》。

对于连续制造应用情况，以下讨论了其他考虑因素。

- 工艺模型特定于系统设计和配置以及相关物料属性。
- 模型开发需要理解基础的模型假设(例如，活塞流系统与混合流系统)以及此类假设仍然成立的情况。因此，需要基于风险评估、合理的科学依据和相关数据来选择模型输入和模型方程。基于灵敏度分析等适当的方法对影响模型性能的相关输入进行确定很重要。
- 模型性能取决于数学结构和模型输入质量(例如噪声、数据波动性)等因素。在针对模型性能设置可接受标准时，应考虑到模型的预期用途以及统计方法可能导致实验测量和模型预测中的不确定性。
- 模型验证是采用统计学角度合理的方法基于预先确定的可接受标准评估模型对其预期用途的适用性。模型验证活动主要涉及证明基本模型假设的适当性，以及对模型和参考方法的灵敏度和不确定性的理解程度。
- 商业化生产时，考虑到可能影响模型的变化和/或实施工艺变更(例如，输入材料、工艺参数变更)，应定期持续进行模型维护并监测模型性能。通过对模型变更影响(例如，模型性能的优化、模型预期用途的变更、基础模型假设的变更)

## ICH Q13 指导原则

的风险评估，同时考虑模型开发范围和模型验证标准，可实现有效和高效的模型生命周期管理。根据变更的程度及其对模型性能的影响，可能需要重新开发和验证模型。

### 3.2 生产输出的变更

生产输出变更的几个方法讨论如下，采用其他方法也是可以的。对于已经批准的产品，重要的是证明所选方法的合理性，评估风险并了解其对整体控制策略和工艺性能的影响，根据需要更新控制策略来确保风险控制。某些变更可能需要调整工艺和工艺验证。

- **在不改变质量流量和设备的情况下变更运行时间:** 短运行时间内无法观察到的问题随着运行时间的增加可能观察到。应考虑额外风险和限制，可能包括，例如，工艺漂移、设备温度增加、物料积聚、超过组件的性能极限（例如，经验证的体外细胞年龄 age、树脂循环次数）、物料降解、膜或传感器结垢以及微生物污染。如果使用了相同的设备、工艺和控制策略，减少生产输出（低于先前验证的最长运行时间）通常不意味着额外风险。
- **在未变更整体运行时间和设备的情况下增加质量流量:** 与该方法相关的风险在于可能会影响输出物料的质量，并与过程动态的变化和系统处理质量流量增加的能力相关。因此，该方法可能需要重新评估以及调整控制策略，包括工艺参数和控制、物料可追溯性、RTD、采样和分流策略。

## ICH Q13 指导原则

- **通过复制设备（即平行放大）来增加产量：**两种常用平行放大的方法的考虑如下所示。
  - **生产线复制（同类生产线扩展）：**复制整合的连续制造生产线（即，与原连续制造系统相同的设备和设置）可以用于增加产量。复制生产线遵循相同的控制策略。
  - **同一生产线上的并行单元操作：**当在同一条生产线上只复制某些单元操作时，风险与维持对并行操作单元的控制有关。所需要考虑的内容包括在并行操作之间维持均匀的流量分布、合并行流的同步与重新汇合、增加其他单元操作的流速来增加处理能力，过程动态变更，以及物料可追溯性。
- **通过增加设备尺寸/能力来放大规模：**根据工艺和设备设计，可以通过增加设备尺寸来增加产量。批生产的设备和工艺放大的基本原理也同样适用于连续制造的设备 and 工艺放大。由于 RTD、过程动态和系统整合等要素可能发生变化，控制策略的各个方面都可能受到影响。应在新规模条件下评估放大风险以及原始控制策略的适用性，并在需要时调整控制策略。

### 3.3 持续工艺确认

在连续制造中，可以通过使用工艺参数、PAT 工具如在线/线上/近线监测和控制、软传感器和工艺模型等来实现频繁的过程监测和控制。上述工具允许实时收集与过程动态和物料质量相关的参数数



## ICH Q13 指导原则

据，从而确保每批次的受控状态。此外，由于连续制造可以在不增加设备尺寸的情况下改变生产输出量，因此有机会通过预期商业生产相同的规模得到开发认知。上述工具与系统设计和控制策略共同促进了工艺验证活动的早期执行，以及采用持续工艺确认（ICH Q8）作为传统工艺验证的替代方案。

### 4. 监管考虑

连续制造工艺申报资料应与 ICH M4Q 保持一致。一些连续制造特殊考虑如下。

#### 4.1 工艺描述和过程控制

与 ICH M4Q 一致，通用技术文档（CTD）第 3.2.S.2.2 节和第 3.2.P.3.3 节应包括对生产工艺和过程控制的顺序叙述，并得到 CTD 第 3.2.S.2.6 节或第 3.2.P.2 节药品开发数据的支持。对于连续制造，第 3.2.S.2.2 节和第 3.2.P.3.3 节提供的信息应补充以下内容，如适用：

- 启动、停止、暂停和重启程序的总结，如适用，来描述整合连续制造工艺如何工作
- 物料收集和物料分流策略，包括常规生产过程中产品收集应达到的标准
- 与连续流（如质量流速或范围）相关的工艺参数
- 描述物料如何从一台设备输送到另一台设备，如适用（如固体物料的移动）
- 流程图应识别如下方面，如适用：

## ICH Q13 指导原则

- 工艺步骤中物料进入和离开的位置(包括物料收集和分流点)
- 单元操作顺序, 包括所用的缓冲管线或缓冲罐
- 物料流经各工艺步骤的顺序
- 连续和分批工艺步骤的清晰标示
- 实施工艺控制、中间产品检测或最终产品控制(例如 PAT 测量、前馈或反馈控制)的关键步骤和关键点
- 针对开发过程中显示出的对于过程控制或对产品质量有影响的设备设计或配置以及系统整合的任何方面, 均要进行适当的详细描述

### 4.2 控制策略

连续制造工艺的控制策略旨在确保运行时间内产出的物料达到预期的质量。控制策略应考虑指导原则第 3 节中讨论的要素。申报资料中应描述在生产过程中所用的相关控制和操作方面(如物料分流)。控制策略某些方面的内容讨论如下。

- **输入物料属性:** 应评估输入物料属性及其变化(如批间、不同供应商)对连续工艺和产品质量的影响, 并在制定物料质量标准时说明拟定物料属性可接受范围的合理性。对于存在药典标准的输入物料, 其特性研究和控制可能超出药典要求。
- **过程监测和控制:** 应在申报资料中提供适当的描述, 以呈现出一个工艺监测和维持受控状态的稳健方法。应说明控制系

## ICH Q13 指导原则

统如何使用工艺参数和过程中物料属性的测量等，来做出与工艺和质量有关的决策（例如，暂停工艺过程或分流物料）的方法。应对其他重要方面进行规定，如采样策略（如位置、样本量、频率、统计方法和标准，以及与预期用途的相关性），使用的模型的总结（如模型类型、模型评价和性能监测的策略），以及使用数据做出过程中控制决策（如触发物料分流）。所用数据分析方法应适当的检测出连续制造工艺中的扰动或变异。例如使用数据平均值时，应考虑在适当的时间间隔内取平均值，而不是在整个连续制造运行的时间内取数据平均值。时间间隔应考虑 PAT 策略频率和 RTD 及过程动态（如工艺响应时间）相关性。因此，应对统计采样计划和数据分析进行描述和论证。

- **系统操作：**应在生产现场建立和维护管理系统启动、关闭、暂停以及处理扰动的程序（参见附件 V）。这些操作的相关方法（例如，处理扰动）应在申报资料中适当地详细描述。对于受瞬时和暂停事件影响的物料的处置应证明合理性，考虑到其对输出物料质量的潜在风险（例如，扰动在向下游传播时的影响）。
- **物料分流和收集：**应总结和论证物料的分流和收集策略。所述策略应包括触发物料分流的标准、确定分流物料数量的依据、恢复物料收集的条件等。在制定分流策略时，应考虑采样频率、RTD 以及扰动的程度、持续时间和传播等因素。考虑到 RTD 和其他测量的不确定性，分流物料的数量应适当地

## ICH Q13 指导原则

纳入合理的安全性阈值。管理物料收集、分流和处置（如待验、离线检测、调查）的程序不需要包含在文档中，但应保留在制药质量体系中（PQS）（ICH Q10）。

- **实时放行检验（RTRT）：**ICHQ8 中的 RTRT 可应用于输出物料的质量属性。RTRT 并非实施连续制造工艺的监管要求。拟定采用 RTRT 时，应说明相关的参考测试方法。为实施 RTRT 制定的数据收集方法应包含一项风险评估，即数据收集中任何中断（如重新校准近红外（NIR）探头）如何影响产品质量相关决策。拟定控制策略应包括替代或额外的质量控制，以减轻这些情况对产品质量造成的风险。如果 RTRT 的结果不合格或趋近于不合格，则应进行适当的调查。请参考《考虑要点：ICH-已发布的 ICH Q8/Q9/Q10 实施指导原则》关于作为传统放行检测方法的替代模型。
- **设备和系统整合：**在总体控制策略的范围内，应描述和说明设备设计和系统整合中对输出物料质量及其控制至关重要的方面。

应在 CTD 第 3.2.S.2.6 节或第 3.2.P.2.3 节中提供控制策略的总结，并附包含详细信息的 CTD 章节的链接或参考文献，以了解和评价生产工艺及其控制。

### 4.3 批次描述和批量

应在申报资料中说明定义批量的方法（参见第 2.2 节中的示例）

## ICH Q13 指导原则

以及拟定商业批量或范围。

如果拟定了一个范围，则应证明其合理性，并应描述实现该范围的方法(第 2.2 节)。批准批量范围内的批量变更可在 PQS 内管理。任何超出批准范围的批准后生产输出的变更，均应有数据支持(第 3.2 节)，并对其进行适当管理(即事先批准或备案)。

应确定一个 PQS 下合适的量化指标及可接受标准，以确定批次间的一致性和系统的稳健性。例如，当批量由收集的物料数量确定时，应考虑各批次中分流物料相对于收集物料的数量。

应在生产开始之前确定给定批次的实际预期批量。

### 4.4 工艺模型

申报资料中提供的模型开发、验证和生命周期的维护详略程度应与模型类型和影响类别相适应。工艺模型应特定于所确定的系统(例如，设备、布局、连接)。支持模型商业化生产中使用的信息应在现场检查时可用，并在生产场地维护或可用。请参考《考虑要点：ICH-已发布的 ICH Q8/Q9/Q10 实施指导原则》关于工艺模型的监管期望。

### 4.5 原料药和制剂稳定性

连续制造和批工艺之间对稳定性数据包的监管期望总体上无差异(参见，例如，ICH Q1A、ICH Q5C)。对于生成主要稳定性数据的批次，应使用代表商业化的生产工艺和设备进行生产。主要稳定性

## ICH Q13 指导原则

批次应纳入 ICH 稳定性指导原则中描述的可变性（例如，不同的原料药批次）。

另外，对于化学原料药和制剂：

- 稳定性批次可以使用单个启动/关闭程序来获得，如果将上述变异纳入批次（例如，通过以顺序方式引入不同批次原料药）。
- 稳定性批次可以在较短的生产运行中获得，如果：（1）用来生成稳定性批次的控制策略、质量流速和设备可以代表商业化生产工艺；以及（2）：证明在更长商业化运行时间内工艺运行时建立并维持了受控状态。在这种情况下，其他指导原则（如 ICH Q1A）中规定的使用中试规模批次（如至少为全部生产规模的十分之一）进行稳定性研究的概念，可能不适用。
- 如果采用 3.2 节中增加生产输出方法不是增加运行时间的模式（如增加设备尺寸），申请人应该证明其确定稳定性批次方法的合理性。鼓励申请人就批量放大和稳定性批次问题与监管机构沟通。

### 4.6 批工艺到连续制造的转变

考虑到第 3 节中确定的因素，将生产模式从批生产变更为连续制造需要制定适当的控制策略。批生产与连续制造的输出物料应质量相当。应使用基于科学和风险的方法来确立产品可比性，并评估是否需要额外的生物等效性、非临床和/或临床研究以及稳定性数据。

## ICH Q13 指导原则

有关如何建立治疗性蛋白产品可比性的其他详细信息，请参见 ICH Q5E。

生产商在将已批准的批生产工艺转换为连续制造工艺前，应寻求监管部门的批准。生产商可以向监管机构寻求建议以阐明监管期望，以及对其策略和拟定变更数据包的可接受性（例如，为实现向连续制造转变所必需的处方的潜在变更以及此类变更对产品注册的影响）。

### 4.7 工艺验证

地区法规的工艺验证要求对于批生产和连续制造工艺是相似的。可以使用固定数量验证批次的传统工艺验证方法或者持续工艺确认的方法。

在使用持续工艺确认时，连续制造系统的性能和输出物料的质量得到持续监测，从而所收集的实时数据可证明在运行持续时间内系统维持了受控状态并产出预期质量的输出物料。应根据对产品和工艺的理解、系统设计和总体控制策略来证明使用持续工艺确认方法的合理性。合理性依据应在申报资料中提供（见表 1）。

使用持续工艺确认方法来支持初始产品上市时，申请人应证明验证活动的适宜性，以为商业化生产工艺提供信心。

### 4.8 制药质量体系（PQS）

制药质量体系（PQS）对批生产和连续制造工艺的期望相同，应

## ICH Q13 指导原则

遵循相关 ICH 指导原则。连续制造的一个重要操作特性是，当建立良好的物料可追溯性、工艺监测和物料分流策略时，不合格物料可以从批次的其余部分分流。根据需要，应在 PQS 下建立物料分流的程序（参见第 4.2 节）。应在 PQS 下维持一个总体计划或决策树，对如何管理各种类别物料分流的扰动进行说明。在事件符合既定的工艺性能标准时，由计划事件（例如，系统启动和关闭）导致的物料分流通常不需要调查。管理扰动的方法示例如附件 V 所示。如本文所述，在发生非预期和/或频繁扰动发生时，应进行适当调查、分析根本原因并采取纠正措施和预防措施（CAPA）。

### 4.9 生命周期管理

ICH Q12 中描述的原则和方法适用于连续制造的生命周期管理。

### 4.10 CTD 提交的连续制造相关信息

申报资料应包括 ICH M4Q 中所述的信息。在适用的情况下，还应提供与连续制造相关的额外要素。这些要素示例列于表 1。在整合原料药和制剂连续制造工艺的情况下，一些信息和数据，如整合流程图，可参见 CTD 第 3.2.P 节，并在第 3.2.S 节中交叉引用（更多详情，参见附件 IV）。



## ICH Q13 指导原则

**表 1: CTD 中推荐的连续制造相关信息**

CTD 章节	信息和数据
<b>3.2.S.2.6</b> <b>3.2.P.2.3</b>	<b>生产工艺开发</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 整体工艺开发的总结</li> <li>● 控制策略总结和依据，附有包含控制策略要素详细信息的 CTD 章节的链接或参考，例如：               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 系统启动、关闭以及暂停的策略</li> <li>○ RTD 和物料可追溯性信息</li> <li>○ 扰动管理（如，物料分流和收集策略）</li> <li>○ 采样策略，包括采样频率</li> <li>○ 对输出物料质量至关重要的设备设计和系统集成方面</li> <li>○ 工艺控制，如基于测量属性的前馈和反馈工艺控制，如用到</li> <li>○ 控制策略用到的模型的开发及依据（如，用于前馈控制的工艺模型，用于过程测试和/或实时放行的 PAT 分析方法相关的模型）</li> <li>○ 批量范围依据，如提出</li> </ul> </li> </ul>
<b>3.2.S.2.2</b> <b>3.2.P.3.2</b>	<b>批次定义</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 批量或范围，以及实现预期批量或范围的方法</li> </ul>
<b>3.2.S.2.2</b> <b>3.2.P.3.3</b>	<b>生产工艺和工艺控制描述</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● ICH M4Q 规定的商业化生产工艺描述和流程图，清晰指示生产工艺中的连续生产部分</li> <li>● 商业化生产工艺连续制造方面的示例描述如下：               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 对输出物料质量至关重要的设备设计和系统集成方面</li> <li>○ 连续制造相关的工艺参数、控制和限度（例如，输入速率/质量流量、相关进料器操作范围）、工艺控制或测试的位置点</li> <li>○ 主动工艺控制的位置点，如用到</li> <li>○ 产品收集标准，包括分流策略</li> </ul> </li> </ul>
<b>3.2.S.2.4</b> <b>3.2.P.3.4</b>	<b>关键步骤和中间体的控制</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 关键工艺参数</li> <li>● 过程测试（如，采样频率、采样量、分析方法）</li> <li>● 确保正确应用工艺模型作为控制策略相关的信息、参数和限度，包括模型不可用的应急计划</li> </ul>

## ICH Q13 指导原则

CTD 章节	信息和数据
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 主动工艺控制相关信息，如适用（如，控制的可接受限度，以确保监测的关键工艺参数和关键质量属性保持在预期范围内）</li> </ul>
<b>3.2.S.4</b> <b>3.2.P.5</b>	<b>原料药或制剂的质量控制</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 当模型与原料药或制剂放行测试分析方法有关（如 NIR 模型，溶出模型）：                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 模型和采样策略的总结和依据</li> <li>○ 当模型不可用时的替代的应急测试和监控计划（如，当 PAT 数据缺失或 PAT 设备失效时）</li> <li>○ 分析模型验证信息</li> </ul> </li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 整体控制策略的制定依据，以及适用 CTD 章节中的详细信息链接（如未包含在第 3.2.S.2.6 节或第 3.2.P.2.3 节中）。</li> </ul>
<b>3.2.R</b>	<b>区域信息</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 高影响模型的验证数据，如用到</li> <li>● 持续工艺确认框架，如使用</li> </ul>

#模型的目的是可能会有差异（如，测试过程中物料的质量，原料药中间体，原料药或，实时检测放行，工艺控制）。表格中并未涵盖所有分类；与模型相关的信息应该在 ICH M4Q 指导原则 CTD 适当位置予以提交。举例：

- 3.2.S.4 关于原料药放行检测的模型
- 3.2.S.2.4 或 3.2.P.3.4 关于过程检测的模型
- 3.2.S.4 或 3.2.P.5 同时用于过程检测和实时放行测试的模型，以及纳入引用关键步骤和中间体控制章节
- 3.2.S.2.6 或 3.2.P.2.3 用于工艺开发的模型

## 5. 术语表

### 主动工艺控制：

一种由硬件和软件的架构、机制和算法组成的系统，可自动对工艺进行调整使工艺输出维持在预期范围内。例如前馈控制和反馈工艺控制。

## ICH Q13 指导原则

### **扰动:**

引入某系统的超出正常操作范围或条件（例如，工艺参数、物料属性、设备条件或环境）的非计划性工艺输入变化。

### **分流:**

将物料从生产工艺的产品流中分离出来的过程。

### **物料可追溯性:**

在整个生产过程中跟踪物料分布的能力。

### **模型维护:**

跨产品生命周期中的一系列有计划的活动，用于监测和维持模型的性能，以确保其模型始终适用于预期和批准用途。

### **多变量统计工艺控制:**

应用多变量统计技术分析具有潜在相关变量的复杂工艺数据。（欧洲药典）

### **过程动态:**

生产工艺对不断变化的条件或瞬时效应的反应。

### **停留时间分布（RTD）:**

对通过特定工艺环境/容器/单元操作的物料所经历的停留时间范围的衡量。

### **运行时间:**

生产一定量的输出物料的时间区间。

## ICH Q13 指导原则

### **软传感器:**

用于代替物理测量的模型，其基于测量数据（例如工艺数据）对变量或属性（例如，物料的质量属性）进行估算。模型开发，包括这些数据变量的选择，是由对产品和工艺的全面了解所驱动的。

### **稳态:**

一种不随时间变化的稳定条件。

### **系统:**

在连续制造背景下，由单个设备、设备间连接、监测和控制系统以及空间布局组成的制造体系结构。

### **瞬时事件:**

工艺经历动态变化的短暂状态。该变化可能是因扰动所导致或由所选运行状态（例如，启动、关闭、从一个运行状态变为另一个运行状态）的有意改变造成。

### **单元操作:**

工艺中的一个基本步骤。单元操作涉及物理、化学或生物转化，如反应、结晶、过滤、混合、制粒、压片、细胞培养、纯化或病毒灭活。

## **6. 参考文件**

ICH M4Q: The Common Technical Document for The Registration of

## ICH Q13 指导原则

Pharmaceuticals for Human Use: Quality

ICH Q1A: Stability Testing of New Drug Substances and Products

ICH Q5C: Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/ Biological Products

ICH Q5E: Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process

ICH Q6A: Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances

ICH Q7: Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients

ICH Q8: Pharmaceutical Development

ICH Q9: Quality Risk Management

ICH Q10: Pharmaceutical Quality System

ICH Q11: Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities)

ICH Q12: Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management

Ph. Eur.: European Pharmacopoeia

Points to Consider: ICH-Endorsed Guide for ICH Q8/Q9/Q10 Implementation

## 第二部分：附件

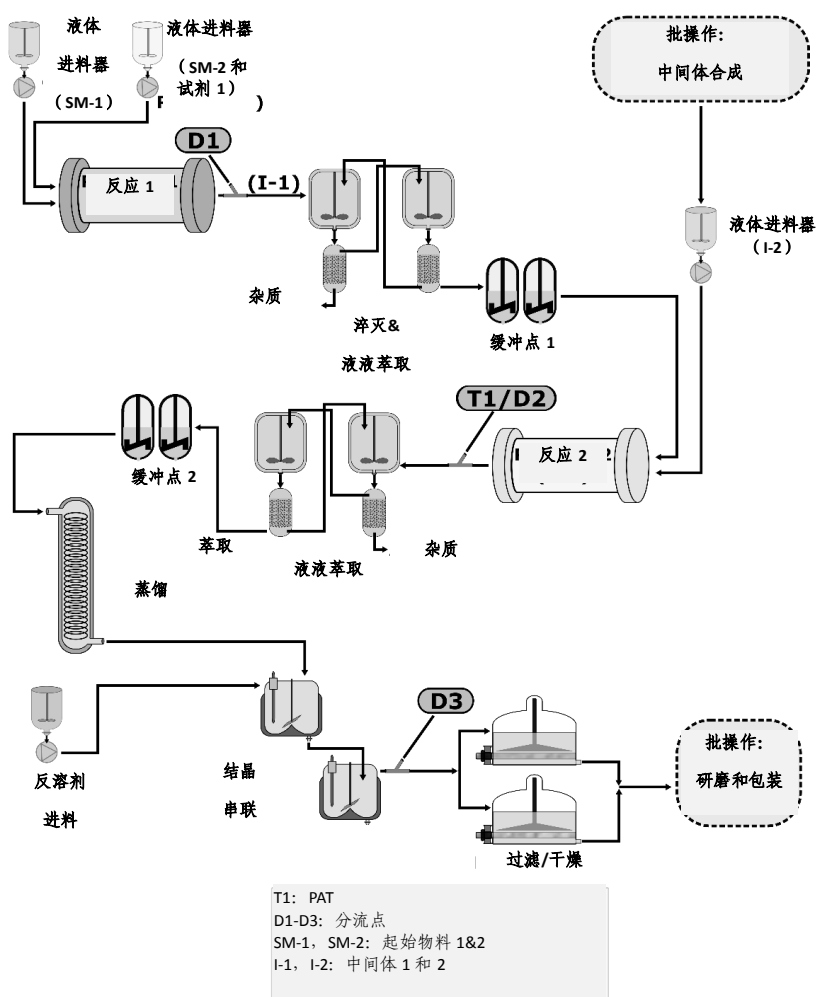
### 附件 I：化学实体原料药的连续制造

#### 1. 简介和示例系统综述

本附件举例说明了一种基于指导原则正文中所述的科学原理，实施化学实体原料药连续制造的方法。本附件提出的案例和方法仅供参考，可以使用其他替代方法。

图 1 展示了同时包含连续制造和批生产操作的原料药制造工艺。这并不代表监管流程图。连续工艺部分由两个活塞流反应器 (PFR)、两个液相萃取操作、连续结晶和两个搅动过滤干燥器的单元操作组成。中间体 2 的生产以批生产方式进行，最终工艺包括研磨和包装。本附件侧重于此工艺连续制造部分。

图 1：化学实体原料药连续制造系统的示例



## 2. 控制策略及其他技术考虑

设计连续制造系统及其控制策略是为了控制影响原料药生产和质量的参数，包括杂质谱和理化性质。总体控制策略根据部本指导原则正文和 ICH Q7-Q11 制定。

### 2.1 设备设计和整合

在图 1 (本附件的第 1 节) 中的连续工艺部分中，有以下过程：

- 反应 1: 起始物料 1 和 2 在一个 PFR 中偶联，以生成中间体 1。分流点 D1 位于 PFR 之后，以在 PFR 条件超出预定的可接受标准时允许物料分流。在 PFR 之后，作为一个整体操作将反应淬灭，并通过液液萃取去除不需要的副产物。所得溶液 (中间体 1) 用作第二个反应的输入物料，无需分离。
- 反应 2: 中间体 1 和中间体 2 (于上游通过单独批单元操作制备) 在第二个 PFR 中偶联，以生成粗品原料药。反应器出口附近的在线 PAT (T1) 监测中间体 1 向粗品原料药的转化。位于 PAT 之后的分流点 D2 用于分流不合格物料。
- 原料药分离: 粗品原料药通过液液萃取和连续两级结晶进行纯化。结晶前的蒸馏操作提供了所需的粗品原料药溶液浓度。分流点 D3 允许物料在结晶器转移。使用两个以交替方式运行的搅拌过滤干燥器来过滤晶体浆液并实现连续操作。然后分离的原料药采用批操作进行包装前的研磨以达到预期的粒度范围。

## ICH Q13 指导原则

设置了两个缓冲点（每个缓冲点包含多个缓冲罐）：一个在反应 2 前，一个在连续结晶前。上述缓冲点为系统设计和控制策略的重要组成部分，因为它们通过解耦上游和下游操作来提高工艺稳健性并减轻质量流量的短暂波动。

通过整个系统、每个单元操作的设计以及控制策略来优化物料质量。例如，PFR 设计要素（即尺寸和配置）可控制温度、热量和质量交换速率。在开发过程中已证明这些参数对原料药杂质谱很重要。

### 2.2 工艺控制和监测

反应 1 和反应 2 中使用的整体控制可确保所得粗品原料药的操作和质量一致。反应 1 的化学计量通过控制进料的浓度和流速来控制。通过控制反应温度和流速（如反应时间），确保起始物料转化为中间体 1，并形成最低杂质。根据 PAT 测量的残留的中间体 1 水平，通过中间体 2 添加速率的反馈控制来控制反应 2。这可确保该反应的正确化学计量，并将中间体 1 进料溶液的可变性对原料药纯度的影响降至最低。PAT 还会对粗品原料药和杂质水平进行测量，证实所有先前步骤操作成功且产品质量一致。液/液萃取保证了反应 2 后适宜的纯度控制。

RTD 用于开发合适的扰动检测、纠正措施以及物料分流策略。RTD 的特性是基于在预计的物料流速下贯穿整个连续制造工艺的所有单元操作和缓冲点的数学建模。然后，通过对商业化设备的适当部分进行实验性示踪研究来确认 RTD。将工艺参数和 PAT 测量值与预定的可接受标准进行比较，并由 RTD 得知分流的时间和持续时间，



## ICH Q13 指导原则

以此来决定触发物料分流。重要的是，RTD 还用于物料可追溯性目的。

对于过程动态及其对整个工艺流程中生产的物料质量属性的影响的理解也被用于指导启动和关闭策略。例如，在反应 1 和反应 2 的启动过程中，少量的中间体 1 或粗品原料药分别在分流点 1 或分流点 2 进行分流，以使此类物料在后续操作处理之前达到目标浓度。分流标准的建立时基于考虑 RTD 的时间。该方法得到了开发研究的支持，并在商业化工艺设备中得到确认。反应 2 之后的 PAT 监测提供了在启动期间已满足适当标准的额外确认。如下文所述，物料收集一直进行到工艺结束。

考虑到相关因素，如停留时间（如缓冲点、过程动态以及监测的类型和目的等），对采样和工艺监测需求进行了评估。反应 2 中 PAT 的测量频率足以检测扰动、通知工艺调整并确保根据预定标准及时分流物料。物料分流的标准，是基于扰动的程度和持续时间、对 RTD 和下游单元操作和缓冲点的过程动态的理解，以及结晶操作的杂质清除能力。基于该控制策略，所有进入连续结晶的粗品原料药溶液均符合可接受的质量标准，并且可以通过结晶器进一步处理。

对连续结晶的适当控制和监测要求，在开发过程中的类似但规模较小的设备进行了广泛研究，并使用商业化设备进行了确认。工艺开发包括使用富含杂质的进料溶液进行添加研究，以及工艺参数（即进料流量、比例和温度）的有意扰乱。在延时运行的结晶器中对结壳固体的评估表明，这些固体与自由流动的原料药浆液的组成和

## ICH Q13 指导原则

纯度相同。由这些研究确定的一组工艺参数和范围被适当放大。此类控制措施的实施以及结晶后的物料检测（如晶型、纯度），确保了在整个连续结晶和过滤过程中所产生的原料药质量具有一致性。

所得物料通过批操作进行研磨，以提供适当粒径大小的原料药用于制剂生产。制定了规程以便在不符合预期的工艺条件或物料属性的情况下在分流点 D3 或 D4 分流物料。无论是在启动还是关闭期间，均没有必要从结晶器中分流原料药。

### 2.3 对其他控制的考虑

工艺稳健性和长期性能是重要的考虑因素。进行了风险评估来确保有足够的控制措施来支持拟定运行时间（可能长达数月）。确定了一些考虑因素和相应的控制/措施。表 2 中总结了一些示例。

表 2: 对其他控制的考虑示例

考虑因素	控制/措施
清洁和污染可能性	<ul style="list-style-type: none"><li>● 制定基于风险的清洁策略，包括了解积聚对原料药质量的影响</li><li>● 用于评估污染和清洁的额外监测（例如，进料泵出口处的压力传感器，连续结晶器的定期目视检查）</li><li>● 减少其他风险因素（例如，过滤进料流以进一步降低污染风险）</li></ul>
过程中物料的稳定性的	<ul style="list-style-type: none"><li>● 工艺中关键点的保持时间（例如，进料流；在缓冲点、反应器和结晶器处累积的物料），通过批记录和工艺自动化来管理</li><li>● 微生物生长的风险评估（即，因工艺物料和条件的性质产生的可忽略风险）</li></ul>
仪器的校准和变化/漂移的可能性	<ul style="list-style-type: none"><li>● 在选定点进行定期检查（例如，PFR 的工艺参数测量、PAT 分析仪的系统适用性）</li><li>● 在选定位置设立双传感器（例如 PFR 的温度探头），以便采取适当的纠正措施</li></ul>

## ICH Q13 指导原则

考虑因素	控制/措施
设备维护	<ul style="list-style-type: none"><li>● 目标运行时间的维护要求</li><li>● 在关键位置使用冗余设备（例如备用泵），以实现连续操作</li></ul>

此外，在工艺开发过程中评估了输入物料的质量标准。对于此示例，批生产和连续制造之间没有区别。

总之，随着所述各种控制措施的实施而形成的工艺理解，提供了稳健可靠的控制策略。这确保了所得原料药的质量一致，包括杂质谱、理化特性以及系统识别意外事件并作出适当反应的能力。

### 2.4 工艺验证

基于过程控制、在线 PAT 测量、工艺参数和物料属性的全面监测以及最终产品测试的结合，使得该工艺产生丰富的数据。结合开发过程中产生的系统理解，可实现使用传统工艺验证进行商业化产品上市，并使用持续工艺确认来验证产品生命周期中的工艺变化。

批量范围最初是根据物料需求和配合最终批单元操作的输入需求所需的物料数量确定的。工艺使用固定数量的批次进行验证。工艺验证批是通过单个计划的商业连续制造系统的启动和关闭生产的。该方法得到了证明系统启动和关闭能力的全部证据的支持。这包括更小设备（技术依据具有代表性）的开发工作、商业设备和系统的确认数据、预验证展示运行的结果，以及可以实时确认连续制造系统每次启动和关闭成功与否的广泛工艺监测。

随后，在产品批准后采用了持续工艺确认方法，以支持随着运

## ICH Q13 指导原则

行时间延长增加批量。批量增加是可能的，而且不影响下游批操作设备规模。该方法对更长的运行时间进行了风险评估，认为工艺性能和物料质量不会受到影响。在持续工艺确认方法下，每个批次生产所产生的数据会用于支持该批次延长运行时间情况下的成功验证。这包括诸如系统性能监测和数据日志等信息，以及采用适当的检测和纠正措施来确保物料质量的其他控制。此外，还采取了适当的监管措施，以沟通这种生产变更和持续工艺确认方法的使用。

### 3. 监管考虑

请参阅本指导原则正文的第 4 节。考虑到特定的连续制造工艺设计，可能需要在申报资料中包含其他要素。例如，在本示例中，描述了缓冲点对物料分流和收集策略的影响，包括物料的去向。

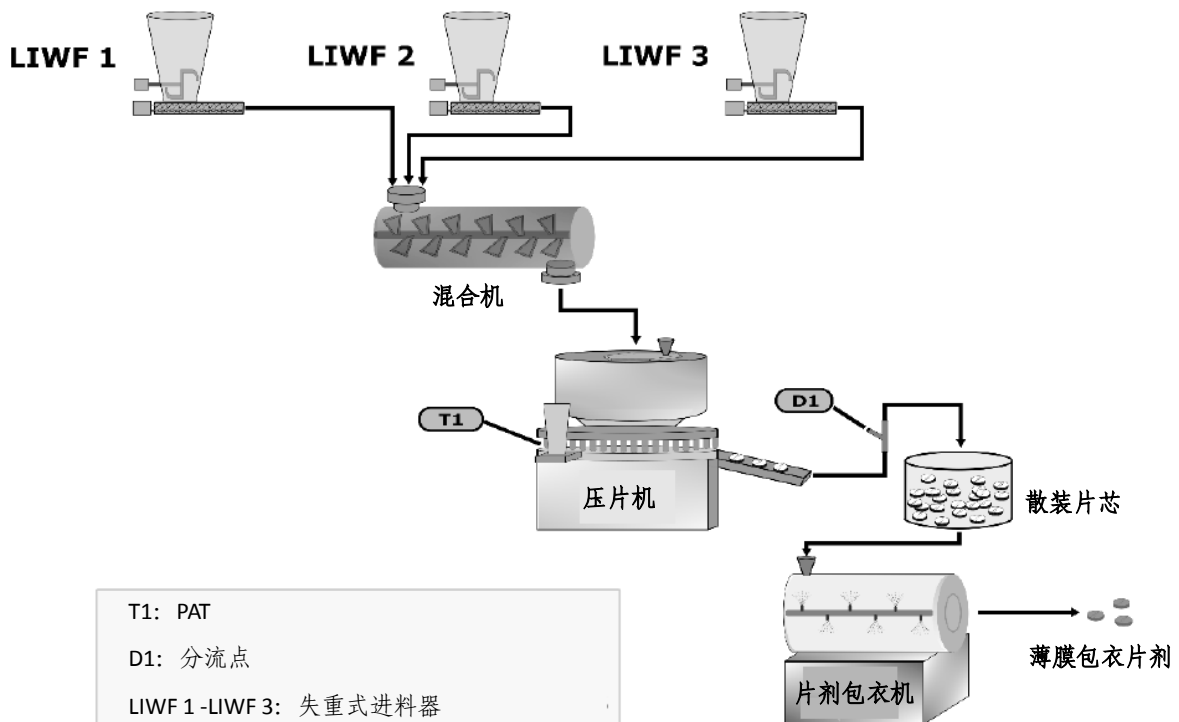
## 附件 II：制剂（化学实体）的连续制造

### 1. 简介和示例系统综述

本附件举例说明了一种基于本指导原则正文中所述的科学原理，实施固体制剂连续制造的方法。本文提出的案例和方法仅供参考，也可以使用其他替代方法。本文介绍了化学实体实施连续直接压片工艺的具体考虑。

图 2 展示了一种连续直接压片工艺，包括连续进料、混合和压片单元操作，采用批处理模式薄膜包衣。这并不代表监管流程图。

图 2：片剂连续制造系统的示例



使用近红外（NIR）技术的 PAT 工具监测混合物的均匀性以及触发片剂分流。预定质量流量下的运行时间用于确定批量范围；在该情况下，整体市场要求制剂批量为 360 至 1080 kg。

## 2. 控制策略及其他技术考虑

连续制造系统及其控制策略旨在减轻扰动的影响，以确保输出物料的质量。总体控制策略根据本指导原则正文和 ICH Q8-Q10 制定。

### 2.1 物料特性和控制

在工艺开发和设计过程中，采用了质量源于设计的方法，确定了对工艺控制至关重要的设备和工艺参数。此外，还评估了物料质量属性及其对单元操作（特别是失重式进料器（LIWF）和混合机）和产品关键质量属性（CQA）的影响之间的关系。主要辅料的松密度和原料药的粒度分布（PSD）确认对混合和含量均匀度非常重要。分别针对辅料和原料药制定松密度范围和三级（d10、d50、d90）PSD 质量标准。

### 2.2 设备设计和整合

设计或选择单元操作和系统组件（如近红外(NIR)探头）来减轻扰动对最终产品质量的影响。总体设计原则为，如适用，利用重力来传输物料。在系统整合期间，需要协调不同单元操作中的物料流量，以避免物料蓄积或排空。通过了解每个单元操作在预期操作条件下的物料流（即 RTD）来获得系统质量平衡。设备设计和操作对过程动态的影响表现为各个单元操作的 RTD，以及各个单元操作和分流点之间工艺段的 RTD 特性。通过使用流动特性与原料药高度相似的标示物代替制剂中的原料药，来确定 RTDs。

## ICH Q13 指导原则

重点强调了设备设计和整合以下几个方面：

- **LIWF**：对进料器质量流量及其变异进行表征。控制 LIWF 用于根据处方提供理论量的每种输入物料；事实证明，混合机混合能力降低了产品组分微小变化的风险。使用实验设计（DOE）研究评价进料器质量流量，并确定了已证明的可接受目标流量范围。建模和统计方法用于帮助确定质量流量中的扰动程度和持续时间的限值，为此需要分流物料、调查操作员或停止工艺过程。这些限值被形象化（如漏斗图）来帮助理解。LIWF 以重力模式运行，除非再填充（体积模式）。对再填充（如再填充的持续时间和质量）进行了评价，以尽量减少对进料的影响。
- **混合机**：为连续制造系统选择了一台卧式混合机，并评价了混合机的设计（例如，桨与带、混合机中桨的数量和方向、转速）。经确定，桨式混合机对确保所需的混合均匀性非常重要。在研究范围内评价了桨叶的转速、数量和方向对混合均匀性的影响，并确定了混合工艺的相应设计空间。RTD 的特征提供了关于物料的前向和后向混合程度以及扰动传播的信息，并且 RTD 被用来确定物料可追溯性和分流策略。
- **NIR 探头**：NIR 探头放置在压片机进料器中。所选的 NIR 设备满足 PAT 应用要求（例如，分析速度、采样方法、质量流量）。探头位置和高度固定；评价了物料积聚的影响，发现其影响并不显著。使用预期用于商业化的生产系统来生成

## ICH Q13 指导原则

NIR 方法开发、校准和验证的数据。

- 分流点: 使用标示物来确定 NIR 和分流点之间的 RTD。物料分流策略将 LIWF 和 NIR 的限值与 LIWF 和 NIR 之间的 RTD, 以及探头和分流点之间的 RTD 分别联系起来。
- 包衣机: 包衣机中的物料量相当于 1 小时的产量。包衣设计为在 45 分钟内完成; 在包衣的同时, 将下一批片芯装入片剂料斗。

### 2.3 工艺控制与监测

在该系统中, LIWF 可能会引入快速动态扰动。这些也可能发生在操作条件的变化期间(例如, 在启动或工艺暂停期间)。因此, 对此类事件的监测和控制是控制策略的重要内容。控制策略包括 NIR 测量、过程中控制(例如, 单个和总流量)、包括关键工艺参数(例如混合机转速)在内的工艺参数和主动工艺控制(例如, 片剂重量的反馈控制)。用来监测和控制的采样策略反映观察到的过程动态, 因此确保了所有相关扰动有充分的可检测性。将这些方面结合在一起, 可以实现对系统的主动控制, 确保在受控状态下连续运行, 并根据预定的标准准确地将物料分流到不合格品区中。将独有的代码分配给预定批次段, 以确保物料的可追溯性, 并识别符合要求和不符合要求的物料。表 3 明确了启动/重启、暂停/停止和关闭策略。

**表 3: 启动/重启、暂停/停止和关闭策略**



## ICH Q13 指导原则

措施	活动
启动/重启	开始物料跟踪和数据收集；分流生产的物料，直至满足物料收集的预定可接受标准。
暂停/停止	根据预定标准手动或自动暂停或停止工艺过程。
关闭	物料收集一直持续到制造的物料不符合预定可接受标准，然后停止工艺过程。

### 2.4 工艺验证

在该示例中，采用了持续工艺确认方法，考虑了一些因素，例如在实施类似的连续制造工艺和控制系统（即平台方法）方面的先前设施经验、使用商业设备的后期产品开发中产生的产品特定数据的可用性、商业工艺的规模独立性（即批量因运行时间而异）、具有高频数据收集的综合控制策略，以及使用来自每个制造运行的实时数据来进一步支持持续工艺确认。该控制策略通过 NIR 测量、LIWF 数据以及监测工艺参数（如混合机扭矩）产生的其他数据源，提供实时监测、趋势和预测分析，从而为实时连续制造系统的稳定性和性能以及输出物料质量提供高度保证。持续工艺确认方法以及报告生产变更的适当监管措施的有机结合，可用于验证超出目前经验的运行时间延长。

### 3. 监管考虑

请参阅本指导原则正文的第 4 节。考虑到特定的连续制造工艺

## ICH Q13 指导原则

设计，可能需要在申报资料中包含其他要素。例如，在该示例中，描述了可以显著影响过程动态和均一性的要素（例如，设计空间、桨叶数量及其在卧式桨式混合机中的方向）。

## 附件 III：原料药的连续制造（治疗蛋白）

### 1. 简介和示例系统综述

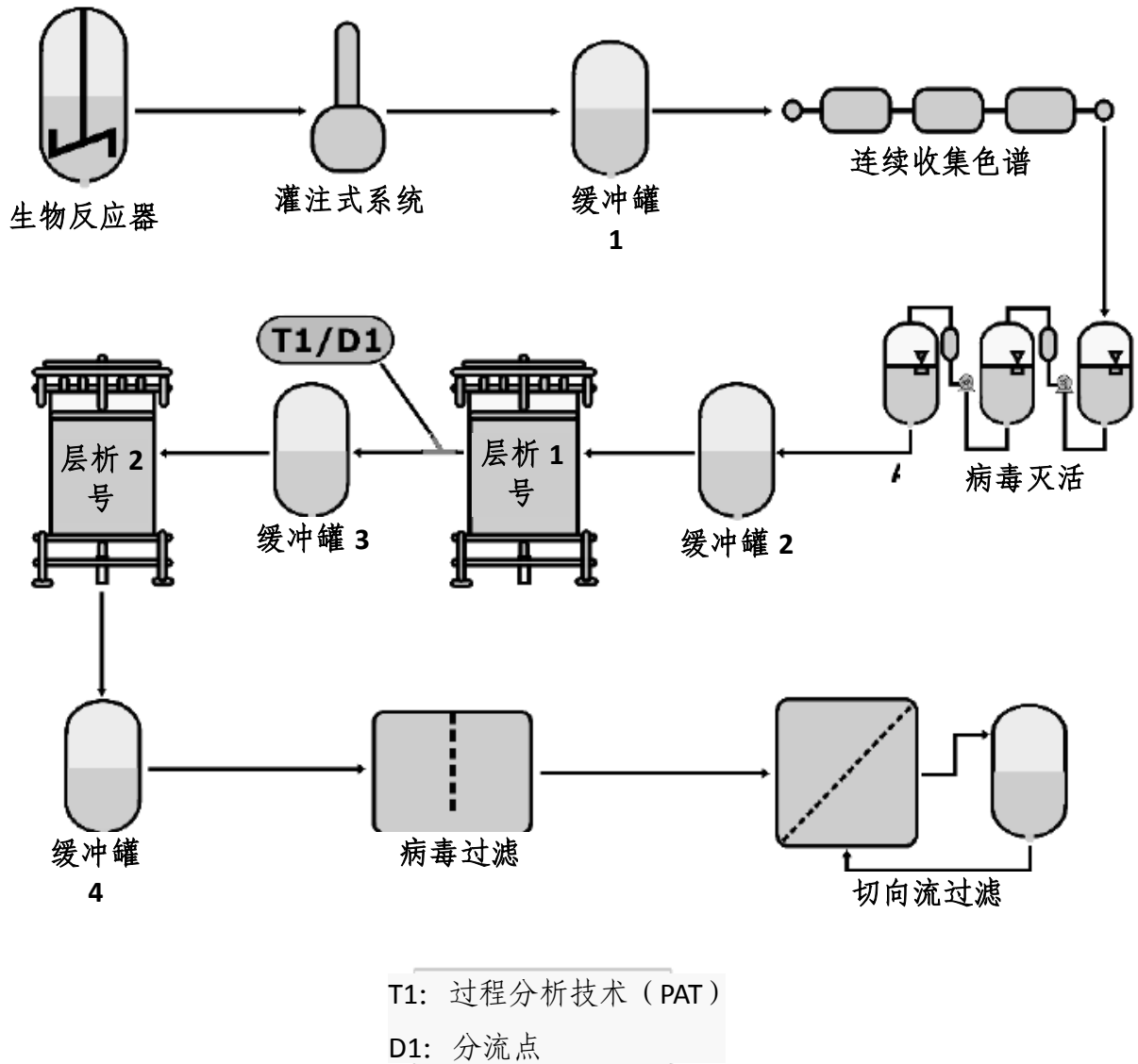
本附件是对指导原则正文的补充，提供了针对治疗性蛋白原液及用作后续结合中间体的重组蛋白的连续制造工艺的额外监管和科学考虑。本附件描述的方法适用于局部或全部整合的连续制造系统。附件中的讨论要点和示例仅供参考，也可以使用其他替代方法。

图 3 提供了一个示例展示了治疗性蛋白原液连续制造工艺，由与灌流式培养系统相容的生物反应器、连续捕获层析、病毒灭活、抛光纯化层析柱、病毒过滤、通过切向流过滤的缓冲液交换和富集系列单元操作组成。它并非一个监管流程图。

该工艺将灌流式细胞培养生物反应器与连续下游层析和其他纯化步骤相结合，以连续捕获和纯化目标蛋白。每个独立的单元操作均与相邻的单元操作整合，或在单元操作间的连接处使用一个缓冲罐。分流点 D1 和 PAT (T1) 位于层析（柱）#1 后。使用缓冲罐或缓冲管线来实现连续操作，以适应质量流量或过程动态的差异。其他连续制造系统的示例中可能针对选定步骤使用整合单元操作。

在连续制造工艺中，同一细胞库中的单个或多个小瓶进行解冻后，可单次收获或多次收获。应确认用来获取指定数量原液批次的细胞库小瓶的数量或范围。细胞库小瓶应对输出原液批次应可追溯。

图 3: 治疗性蛋白原液连续制造系统的示例



## 2. 控制策略

### 2.1 外源因子控制

一般而言，用于确保批生产安全性的所有原则均适用于连续制造。根据 ICH Q5A 中概述的采用三重原则来证明安全性。对外源因子（如细菌、病毒、真菌、支原体）的控制应基于对所有潜在污染源来源（如起始物料和原材料、生产操作）的风险评估、工艺去除和灭

## ICH Q13 指导原则

活外源因子的能力，以及确保无外源因子的检测能力。基于该评估，应制定一个策略，包括所开展的外源因子检测的类型和频率，以证明确保该工艺在细胞培养及其下游工艺步骤中保持不受污染。连续制造独有的特点是扩展细胞培养过程时间，并连续加工所收获的细胞培养物料以获得原液。这意味着应有措施来证明用于制造特定原液批次的所有细胞培养物料具有可接受性。用于实时决策的新技术，如外源因子的快速检测，可以通过早期检测及适当反应用于减轻连续操作期间污染事件的影响。

### 2.2 设备设计与系统整合

一次性设备在使用期间应确保其完整性以防止污染。单次使用（如焊缝、连接器）以及组件可能经历长时间或高更换频率，应作为潜在污染源进行评价。与批生产的过滤步骤相比，连续制造的过滤步骤可能需要更长的过滤时间，并可能会导致单位面积产量增加或过滤器更换次数增加。考虑到上述因素，应制定控制策略和明确的计划，以在不中断工艺过程的情况下，适当进行过滤器更换和使用后完整性检测。若过滤器失效，则应确定一个明确的物料分流和再过滤（返工）策略。

连续制造系统应包含基于风险评估确定的适当采样位置，以检测外来污染，同时避免在采样过程中引入不必要的污染风险。采样位置和频率可以根据产品和工艺理解的改进来调整。

整合系统可以使用缓冲罐在步骤之间进行流量调整，或用于其他用途。使用缓冲罐时，应提前对此类缓冲罐中产品的相关 RTD、均

匀度和微生物风险进行评价和定义。

### 2.3 工艺监测和实时放行检验

连续制造适用于各种不同自动化水平的监测方案。示例包括直接放置在工艺容器或流动物流中的在线传感器和进行自动采样的在线分析仪。无论使用哪种监测方法，对连续制造工艺的适当阶段进行适当监测可以及时进行数据分析，以确保操作过程处于受控状态。在某些情况下，可以调整相关工艺参数，以保证过程中物料或输出物料的质量。加强在线/线上 PAT 能力和开发用于工艺监测的自动化系统，可以实现连续监测，以支持可能包括某些质量属性的 RTRT 的放行检测策略。比如，原料药在线 pH、渗透压、蛋白浓度测试，以及纯度、电荷异质性、聚集、低分子量杂质的在线放行测试，可以在原料药生产工艺特定点进行，并对控制产品质量属性是关键的。

过程测试如果证明对于输出物料的放行检测具有代表性，则可能用于传统放行检测方法的替代。对于无法使用线上或在线测定分析技术的质量属性（如效价），有必要进行常规产品放行离线检测。同样，可能还需要进行监测和控制的常规检测（例如，微生物分析方法和其他需要长时间处理的检测）。

## 3. 工艺验证

### 3.1 工艺验证方法

批生产模式下运行的工艺验证方法同样适用于连续制造工艺，

## ICH Q13 指导原则

需额外考虑长时间运行后设备性能、自动化系统整合、物料中连续系统的流动。因此，验证范围仍然是证明连续制造具有持续生产所需质量属性产品的能力。

对于治疗性蛋白连续制造，选择任何方法来证明工艺性能和产品质量的一致性，均应考虑所有可能影响产品质量的潜在可变性因素。这可能包括单一细胞库解冻达到体外细胞传代周期限度的收获物料中纯化批次间的差异性，以及多个细胞库解冻的收获物中不同纯化批次间的潜在差异性。如果经过论证，可将差异研究作为工艺验证的一部分或通过替代研究进行评价。

如果进行了论证，可以考虑使用替代的工艺验证方法（如持续工艺确认）。此外，在确定替代方法的适用性时，可以考虑诸如风险评估、开发数据适用性、控制策略以及先前经验等要素。

### 3.2 运行时间考虑

连续制造中生物反应器的运行时间可能比批生产中生物反应器的运行时间显著增长。无论生物反应器的操作模式如何，生产细胞确立体外细胞传代周期限度的方法并无不同。对于之前在批量生产模式运行下针对生物反应器操作确立的体外细胞传代限度，可能不适用于在不同培养条件下连续制造模式运行的生物反应器。如 ICH Q5A、Q5B 和 Q5D 中所述，生产中使用的体外细胞传代限度应根据在试生产或商业化生产条件下达到或超过设定的体外细胞传代限度的生产细胞的数据而定。

## ICH Q13 指导原则

运行时间考虑应包括各种因素，如对所有外源因子（如病毒、细菌、真菌、支原体）以及填料和膜寿命的控制。病毒检测应按照 ICH Q5A 中的规定进行，并应建立适当的微生物控制策略。

### **3.3 病毒清除验证**

ICH Q5A 中对于病毒安全和清除的一般建议同样适用于连续制造。对于不适用于连续制造系统的建议，可以使用其他经过科学论证的方法。



## 附件 IV：整合原料药和制剂连续制造

### 1. 引言

本附件是对本指导原则正文的补充，提供了有关开发和实施整合原料药和制剂连续制造工艺（以下称整合工艺）的额外考虑。

本附件也以小分子片剂的整合工艺为例进行说明。说明示例及本附件中描述的方法仅供参考，也可以使用其他替代方法。

### 2. 整合小分子原料药/制剂工艺

#### 2.1 原料药和制剂工艺步骤的特征

考虑到原料药和制剂工艺步骤间的差异，能帮助设计适当的整合工艺。例如，原料药和制剂生产工艺步骤可能有不同的 RTD，以及添加液体或固体输入物料的惯例可能导致过程测量频率的不同。上述差异可能影响设备选择、设备连接、缓冲管线或缓冲罐、过程中测量和物料分流的位置。

#### 2.2 整合工艺示例

一个完整的整合原料药和制剂工艺如图 4 所示，但并不代表监管流程图。该图显示了以下要素：

- 液体和固体物料的添加点
- 原料药和制剂生产的各工艺步骤

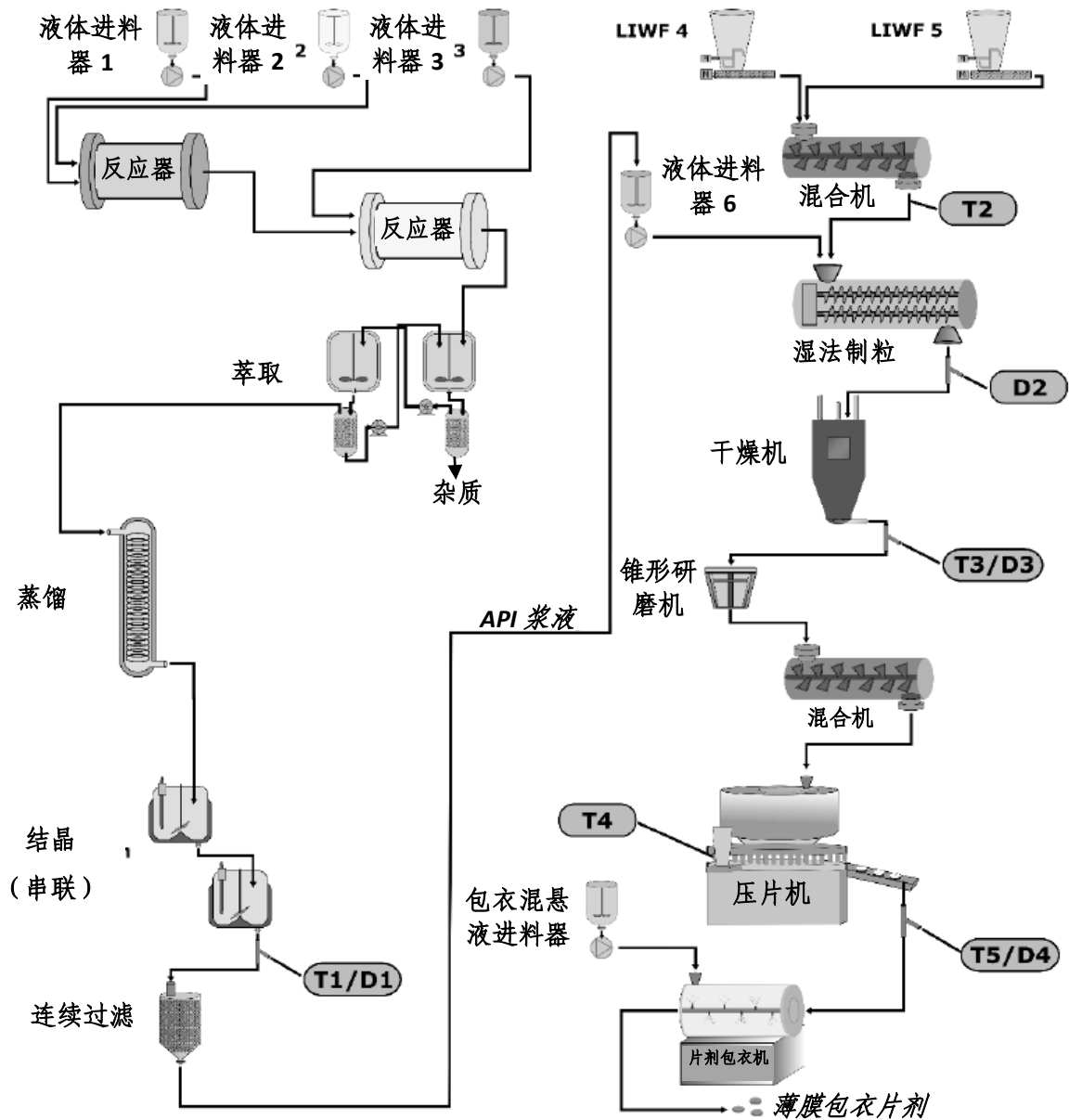
## ICH Q13 指导原则

- 原料药和制剂连接处的工艺设计
- 所有在线/近线/离线测量的采样位置，包括过程分析技术 PAT（如 T1 至 T5 所示）
- 所有分流点（如 D1 至 D4 所示）

该示例中，通过化学反应（使用流式反应器）、连续结晶和横流过滤获得高浓度原料药结晶浆液。采用湿法制粒工艺来生产片剂制剂，包含混合、制粒、干燥、研磨、压片和包衣单元操作。选择湿法制粒工艺可以通过连续过滤线将原料药和制剂工艺整合在一起。高浓度的原料药结晶浆液可同时作为原料药来源和制粒液体，未使用缓冲管线或缓冲罐。

其他工艺方案（包括不同的纯化方法、缓冲罐、批次混合和连续单元操作等）也可用于整合工艺设计。应提供关于如何保证原料药纯度的详情描述。

图 4: 整合原料药和制剂连续制造系统的示例



T1 - T5: PAT 和近线采样检测位置  
 D1 - D4: 分流点  
 LIWF 4、LIWF 5: 失重式进料器

## 2.3 工艺设计、监测和控制

图 4 所示依据监测点划分几个工艺阶段（即从第一个原料药反应器一直到位置 T1，从 T1 到 T2 的工艺步骤等）。采样策略可以根据单个步骤、工艺阶段或整个工艺的 RTD 特征制定。该示例中，考虑

## ICH Q13 指导原则

到合适的采样频率、检测方法、测定所需时间和仪器能力，原料药工艺阶段的 RTD 提供了合适的时间框架，以实时监测原料药的质量。必要时，在位置 T1/D1 对原料药采样以进行离线检测，或用于原料药分流。物料分流会影响质量流量，可能需要在下游操作中考虑 RTD 的补偿策略。

通过 DOE 或其他合适的研究识别的可允许波动(包括轻微扰动)被纳入工艺控制策略。本示例中，物料添加和反应器的工艺参数范围，以及允许扰动的强度和持续时间，是基于结晶步骤纯化能力范围内的变化确定，因此不会对原料药纯度和杂质谱产生不良影响。既定阈值还包括一个额外的基于风险的安全性阈值，以确保所有不合格的物料会被分流。超出此类阈值的变化会导致使用适当的物料追溯方法（例如，RTD 模型）进行物料分流。

对设备性能进行持续评估有助于预测和预防潜在问题，并确保连续制造工艺能够长期按预期运行。两个示例如下：（1）在连续过滤过程中，监测过滤器的压差，以评估过滤器的完整性(最大压力)，以防止过滤失效；（2）在使用失重式进料器（LIWFs）进料时，监测进料器的螺杆速度与其最大能力的关系，可反映进料器的低填充水平。特别是在长时间运行过程中，监测设备性能可辅助确保工艺控制。

## 2.4 启动和关闭

由于转化类型（如化学转化与物理转化）和设备中停留时间的差异，整合原料药和制剂工艺的各个单元操作可能在不同的时间完

成其预期操作。当存在此类差异时，对启动和关闭顺序的合理安排可以减少浪费。

### 2.5 系统动态和物料可追溯性的 RTD 特性

RTD 特性请参考本指导原则正文。考虑到整合工艺存在液体和固体工艺流，可能会使用不同的方法或标示物来表征不同工艺阶段，基于流体中物料的物理状态（如溶液、浆液、固体）。

## 3. 质量标准 and 批数据

### 3.1 原料药质量标准

整合原料药和制剂工艺中即使未分离原料药，也应根据 ICH Q6A 和其他 ICH 相关指导原则制定原料药质量标准，并论证其合理性。原料药质量标准的制定定义了原料药的质量，同时也有利于管理生命周期活动（如设施变更），不良事件调查和产品召回，开发药典各论，建立参考标准。

虽然应制定原料药质量标准，但在整合工艺得到了合适的控制时，可能不需要常规原料药检测。可以定义一套工艺性能标准，若符合工艺性能标准，则可以判定原料药“如果进行检测，符合质量标准”。为确保在产品的生命周期内对原料药的质量进行全面监测，应在定期和事件驱动的基础上，使用相关采样计划在适当位置对纯化的原料药进行检测，以验证其是否符合原料药质量标准。需要定义和论证周期确认的频率。可以根据预选批次和/或在预定时间间隔

## ICH Q13 指导原则

（如，每 5 个批次或，每年，如生产不频繁）进行原料药的定期确认。基于事件的确认可由供应商、起始物料、合成条件或其他考虑风险的因素的变更来触发。关于周期检测的更多详细描述可参见 ICH Q6A。

工艺设计中应包括适当的采样位置，以对原料药进行检测（例如，图 4 中的位置 T1）。为了能够进行检测而对样品进行的任何处理（例如，为检测晶型而对结晶浆液进行干燥处理）均可以纳入检测方法中。原料药质量标准应确定采样位置。

虽然原料药未进行分离，但申报资料中应提供对潜在杂质（如有关物质、残留溶剂、催化剂）的来源和去向、杂质去除的稳健性以及原料药中杂质在制剂中的残留情况。整体控制策略中应包括杂质形成和去除的控制。

### 3.2 制剂质量标准

除非根据 ICH Q6A 证明是合理的，在整合工艺中，与原料药质量相关的属性通常包括在制剂质量标准中。因此，整合工艺中的制剂质量标准在适当的情况下应包括原料药有关物质、残留溶剂（用于原料药合成）、元素杂质等。制剂质量标准中规定的杂质可能与原料药质量标准中规定的杂质不同。

应在制剂质量标准表中适当确定采样位置，原因是可能需要在原料药纯化步骤之后（制剂形成之前）进行一些检测（如上述原料药定期确认检测）。

### 3.3 原料药和制剂 质量标准示例

图 4 所述整合工艺的原料药和制剂检测方法如表 4 所示。所列检测属性均与本示例相关。在选择适当的检测属性和检测计划时，应考虑各整合工艺的具体详情。

## ICH Q13 指导原则

### 表 4: 整合连续制造检测方法的示例

检测属性 <sup>1</sup>	原料药质量标准		制剂质量标准	
	定期检测		每批常规检测	
	检测	采样位置	检测	采样位置
性状	N/A	N/A	√	包衣片剂
鉴别	√	使用制剂检测结果	√	片剂进料器 PAT (T4)
晶型 <sup>2</sup>	√	采样位置 T1	N/A	若经论证, 不需检测
手性 <sup>3</sup>	√	采样位置 T1	N/A	若经论证, 不需检测
粒度	√	采样位置 T1	N/A	不检测
纯度	√	采样位置 T1	N/A	不检测
含量	N/A	N/A	√	片芯, 采样位置结合了 T4 (混合均匀度) 和 T5 (片重)
杂质	<i>原料药和制剂的杂质质量标准可能存在差异</i>			
有关物质	√	采样位置 T1 (近线高效液相色谱法 (HPLC)) <sup>4</sup>	√	采样位置 T1 (近线 HPLC) <sup>4</sup> 或
残留溶剂	√		√	
元素杂质	√		√	



## ICH Q13 指导原则

致突变杂质	√		√	包衣片剂 ( 离线 HPLC 检测 ), 如适用
溶出度	N/A	N/A	√	包衣片剂
剂量单位均匀度	N/A	N/A	√	未包衣片剂
水分	N/A	N/A	√	包衣片剂
微生物限度	N/A	N/A	√	包衣片剂

- <sup>1</sup> 包括根据 ICH Q6A 规定, 为确保原料药的鉴别、规格、质量和纯度以及制剂的生物利用度而进行的必要检测。
- <sup>2</sup> 该示例中, 晶型视为原料药的一个关键质量属性, 因此需要定期检测。制剂不检测晶型, 原因是经证明, 制剂加工过程中无晶型变化。
- <sup>3</sup> 该示例中, 手性视为原料药的一个关键质量属性。
- <sup>4</sup> 对于原料药和制剂质量标准的通用检测项目只需在一个位置测试; 原料药和制剂可使用同一检测结果。

### 3.4 批数据

虽然未分离原料药, 但在工艺开发过程中, 可以使用小的、有计划的分流来获得代表商业原料药的批数据。

## 4. 稳定性要求

### 4.1 原料药稳定性

因为原料药在一个整合工艺中未分离和储存, 所以原料药稳定

## ICH Q13 指导原则

性数据不适用于定义复检期。原料药稳定性数据可能适用于其他方面，如支持内部标准品的储存和了解产品的稳定性概况。在生产中断期间设置保持时间可以临时储存原料药。

### 4.2 制剂稳定性

ICH 稳定性指导原则和本指导原则正文的第 4.5 节适用。

## 5. CTD 中原料药和制剂信息的位置

原料药和制剂信息分别参见申报资料中 CTD 第 3.2.S 节和第 3.2.P 节。整合原料药和制剂的工艺步骤的描述，可以基于与相应章节的相关性。例如，在本附件提供的工艺示例中，连续过滤工艺应在 CTD 第 3.2.S 节提供，因其与原料药浓度相关。整合流程图可在 CTD 第 3.2.P 节中提供，并在第 3.2.S 节中引用。

## 附件 v：关于管理扰动的观点

### 1. 引言

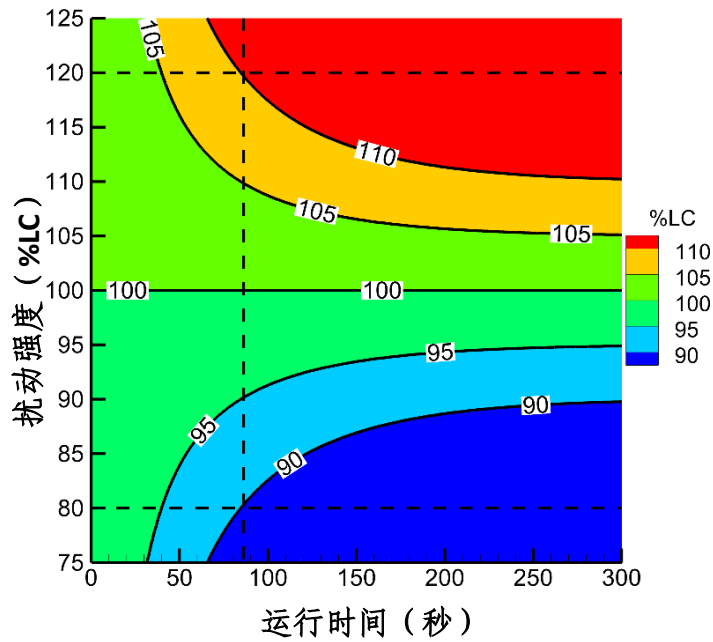
本附件介绍了管理连续制造过程中可能出现的瞬时扰动（本附件中以下简称为扰动）方法的示例。本附件中所讨论要点仅供参考，也可以使用其他替代方法。

### 2. 背景

扰动可能会导致产品质量出现变化。前期工艺步骤中的某些产品质量变化可通过下游工艺步骤解决。变化的程度和在后续步骤中解决此类变化的能力受到扰动的幅度、持续时间和频率的影响。确定此类参数的可允许范围并建立适当的可接受标准，将有助于制定管理扰动的有效策略。

生产商可以使用不同方法（如 DOE、RTD 研究或两者的结合）来了解扰动的影响。以基于 RTD 模型的漏斗图预测为工具，可以有效了解扰动的幅度和持续时间对物料质量的定性和定量影响。制剂连续制造工艺中原料药进料漏斗图如图 5 所示（与附件 2 中的示例相似）。漏斗图特定于 RTD 模型开发中使用的处方，工艺条件和系统配置。漏斗图提供的信息有助于选择适当的扰动可接受标准。例如，以下漏斗图中虚线显示，持续时间少于 90s， $\pm 20\%$  的扰动不会导致混合物中的药物浓度超过 90%-110% 标示量（LC）。

图 5: 原料药进料漏斗图的示例



### 3. 扰动管理

考虑到连续制造系统的具体细节和扰动对物料质量的风险，生产商可以开发不同方法来管理扰动。考虑到不同的扰动风险，三个示例如下：

- 例 1: 扰动幅度和持续时间符合预先定义的扰动可接受标准，且发生不频繁。
- 例 2: 扰动幅度或持续时间超过预先定义的扰动可接受标准，且发生不频繁。
- 例 3: 各扰动幅度和持续时间符合预先定义的扰动可接受标准，但观察到多个、频繁的扰动。

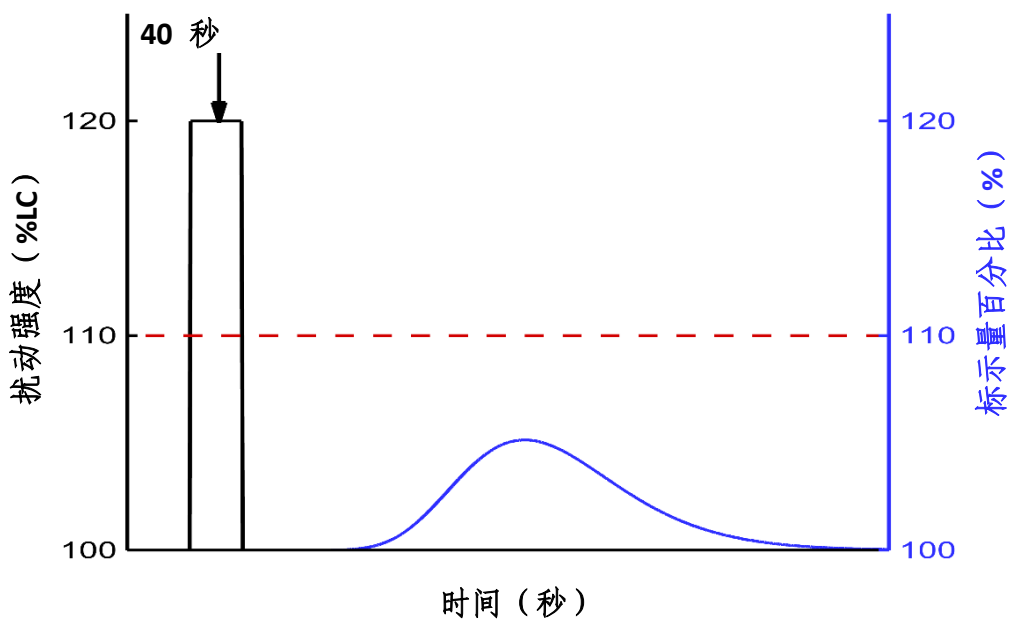
此类示例集中于展示来自 LIWF 的扰动对连续制造工艺混合物中药物浓度的影响（类似于附件 II 中所述），考虑到所有其他被监测

## ICH Q13 指导原则

的参数均符合预先定义的可接受标准。此类示例使用了漏斗图（图 5）中的信息，出于讨论的目的，假设 LIWF 扰动的强度和持续时间的可接受标准为 $\pm 20\%$ ，持续 80 分钟。此类示例有助于说明在选定情况下，管理扰动的重要考虑因素，这也可能适用于原料药和其他连续制造工艺。

### 3.1 扰动示例 1

图 6：在扰动可接受标准内的罕见扰动示例



说明：图 6 显示了一个原料药 LIWF，其中包括一个非预期的瞬时+20%流量峰值，持续时间 40 秒，在预先定义的扰动可接受标准范围内。该扰动会导致进入混合机的原料药数量有所增加，直到恢复到正常运行状态。漏斗图（图 5）显示，在该扰动发生之后，由于进行返混，混合物中的原料药浓度仍在 90%-110%的可接受标准范围之内。通过额外的质量检查，如在合适的位置测量原料药浓度（即，在

## ICH Q13 指导原则

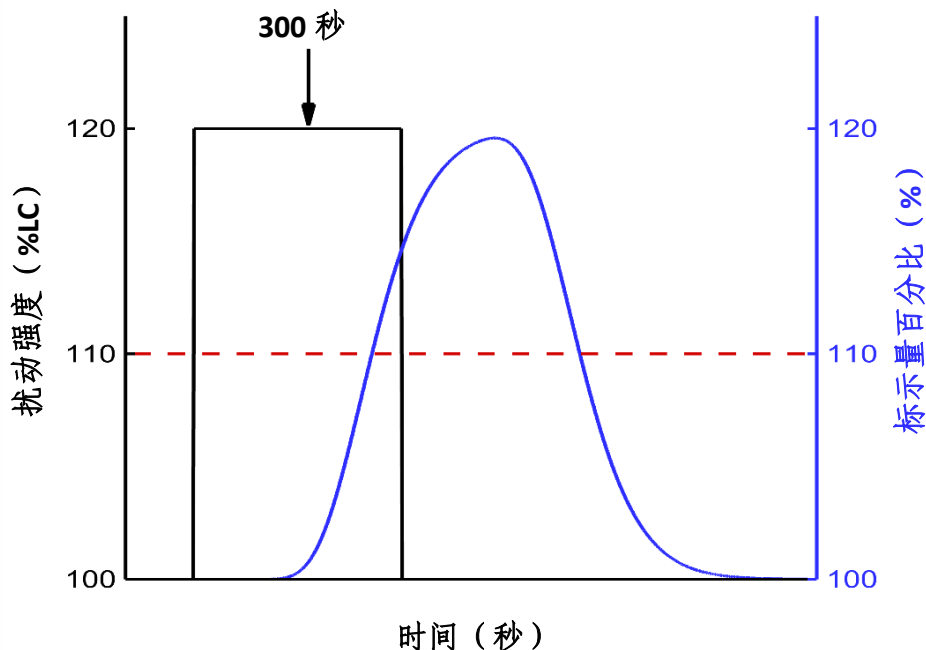
压片进料框架处进行 NIR 测量), 确认混合物浓度在 90%-110% 以内。

影响: 尽管该扰动表示相对正常操作的偏离, 但输出物料的质量并没有受到影响, 原因是扰动的强度/幅度和产品质量符合其预先定义的可接受标准。

措施: 无物料被分流。继续收集输出物料, 继续运行工艺。不需要进行调查, 原因是已在开发过程中对这种扰动进行了评价, 并且已了解其来源和其对物料质量的影响。

### 3.2 扰动示例 2

图 7: 在扰动可接受标准外的非预期扰动示例



说明: 图 7 显示了一个原料药 LIWF, 其中包括一个非预期的瞬时+20%的流量峰值, 持续 300 秒。该扰动在预先定义的扰动可接受标准之外。该扰动会导致进入混合机的原料药数量有所增加, 直到

## ICH Q13 指导原则

恢复到正常运行状态。漏斗图（图 5）显示，在该扰动发生之后，混合物中的原料药浓度超过了 90%-110%的可接受标准。通过额外的质量检查，如在合适的位置测量原料药浓度（即，在压片进料器处进行 NIR 测量），确认混合物浓度超过了 110%。

影响：输出物料的质量受到不良影响，原因是扰动持续时间超过了预先定义的可接受标准。

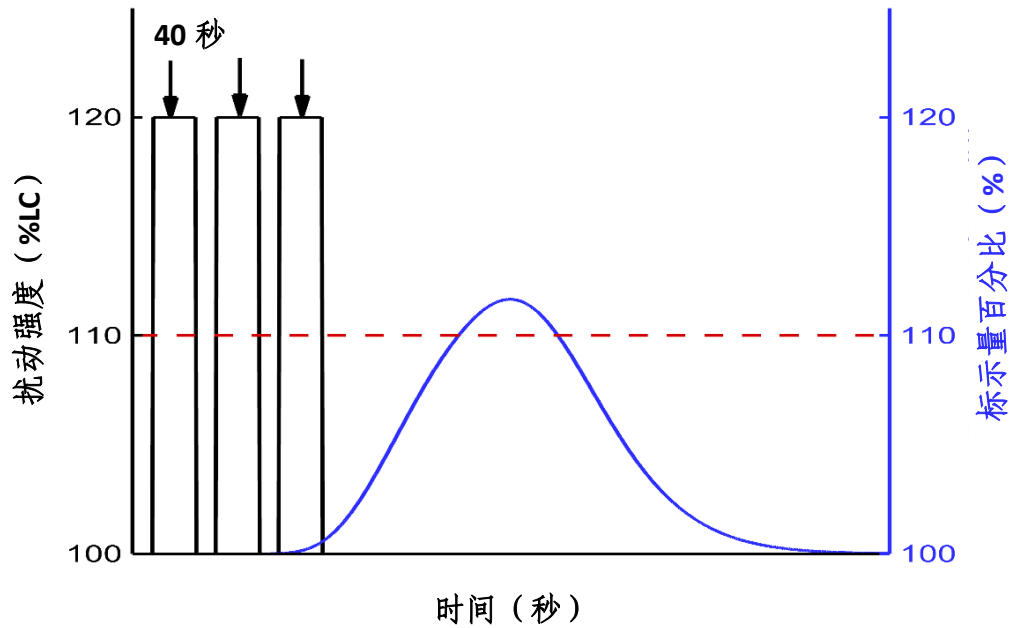
措施：不合格的物料按照预先设定的程序分流，同时，继续运行工艺程序，并由自动化系统控制开始和结束分流的时间。在不合格的物料完全分流后，系统会恢复至正常的物料收集模式。如需要，应同时进行调查，以确定根本原因。

分流量：物料分流量取决于所用的控制策略（包括物料分流的具体触发机制），以及从扰动检测点到物料分流结束点的过程动态。将置信区间纳入 RTD 中，可以提供安全性阈值，以确保所有不合格的物料均从批次中分流。确立物料分流标准还考虑了其他因素，如采样策略、追溯和去除物料的能力。

### 3.3 扰动示例 3

图 8：在扰动可接受标准之内但频繁发生的扰动示例

## ICH Q13 指导原则



说明: 图 8 显示了一个原料药 LIWF, 其中包括多个频繁的瞬时 +20% 的流量峰值, 各持续时间 40 秒, 导致进入混合机的物料量出现波动。

影响: 虽然各扰动符合预先定义的扰动可接受标准, 但这些扰动在短时期内频繁发生。该示例中, 系统不能充分抑制多个扰动的影响, 因此出现了不合格的物料。

措施: 密切监测此类扰动对系统性能和输出物料质量的影响(如 NIR 方法, 控制策略的其他要素)。继续运行工艺和收集产品, 直到控制策略中有一个或多个要素不符合预先定义的可接受标准。一旦不符合标准, 则根据预先建立的程序进行物料分流。如果频繁发生的扰动持续存在, 则可以暂停工艺运行。开展调查, 以了解此类频繁发生的扰动出现的根本原因。基于此类调查, 可以采取预防措施, 以避免出现设备故障和对关键质量属性的不良影响, 确保工艺性能(如



## ICH Q13 指导原则

稳健性)等。此外,也可能需要对过程能力进行评估或其他评价。可以考虑针对扰动发生频率设定可接受标准,以辅助扰动管理。

分流量:分流量与本附件第 3.2 节中所述一致。调查完成后,将基于调查对分流物料和整个批次的处置进行评估。