



国际人用药品注册技术协调会（ICH）

ICH

原料药和制剂的连续制造

Q13

2022 11 16

Q13



Q13	ICH 2	2021 7 27
Q13	ICH 4	2022 11 16

ICH

原料药和制剂的连续制造

Q13

ICH

第一部分：原料药和制剂的连续制造

1. 引言

1.1 目的

CM

ICH

1.2 范围

/

ICH

2. 连续制造的概念

2.1 连续制造

2.2 批次定义

ICH Q7

GMP

3. 科学方式

3.1 科学方式

ICH Q7,Q8,Q10 Q11

Q9

3.1.1. 受控状态

ICH Q10

3.1.2. 过程动态

3.1.5

RTD

RTD

3.1.3. 物料特性研究和控制

3.1.4. 设备设计与系统整合

RTD

3.1.5. 过程监测和控制

PAT ICH Q8

UV

HPLC PAT

ICH Q8 ICH Q11

RTRT ICH Q8

PAT

3.1.6. 物料可追溯性和分流

RTD

PAT

RTD

3.1.7. 工艺模型

ICH Q13

ICH-

ICH Q8/Q9/Q10

/

3.2 生产输出的变更

age

RTD

○

○

/

RTD

3.3 持续工艺确认

PAT

/

/

4. 监管考虑

ICH M4Q

4.1 工艺描述

	ICH M4Q	CTD	3.2.S.2.2
3.2.P.3.3			CTD
3.2.S.2.6	3.2.P.2		
3.2.S.2.2	3.2.P.3.3		

ICH Q13

○

○

○

○

PAT

RTD

•

V

•

RTD

RTD

ICH Q13

PQS ICH Q10

•

RTRT ICHQ8 RTRT

RTRT

RTRT

RTRT

NIR

RTRT

ICH-

ICH Q8/Q9/Q10

•

CTD 3.2.S.2.6

3.2.P.2.3

CTD

4.3 批次描述和批量

2.2

2.2

PQS

ICH



/



1

2

ICH Q1A



3.2

4.6 ~~批工艺到连续制造~~的转变

3

/

Q5E

4.7 工艺验证

1

4.8 制药质量体系 (PQS)

PQS

ICH Q13

ICH

PQS

4.2

PQS

V

/

CAPA

4.9 生命周期管理

ICH Q12

4.10 CTD 提交的连续制造相关信息

ICH M4Q

1

CTD 3.2.P

3.2.S

IV

ICH Q13

1 CTD

CTD	
3.2.S.2.6 3.2.P.2.3	<ul style="list-style-type: none"> • • <li style="margin-left: 40px;">○ <li style="margin-left: 40px;">○ RTD <li style="margin-left: 40px;">○ <li style="margin-left: 40px;">○ <li style="margin-left: 40px;">○ <li style="margin-left: 40px;">○ <li style="margin-left: 40px;">○ <li style="margin-left: 40px;">○ <li style="margin-left: 40px;">○ <div style="text-align: right; margin-top: 20px;"> CTD / PAT </div>
3.2.S.2.2 3.2.P.3.2	<ul style="list-style-type: none"> •
3.2.S.2.2 3.2.P.3.3	<ul style="list-style-type: none"> • ICH M4Q • <li style="margin-left: 40px;">○ <li style="margin-left: 40px;">○ <li style="margin-left: 40px;">○ <li style="margin-left: 40px;">○ <div style="text-align: right; margin-top: 20px;">/</div>
3.2.S.2.4 3.2.P.3.4	<ul style="list-style-type: none"> • • •

ICH Q13

CTD	
	•
3.2.S.4 3.2.P.5	<ul style="list-style-type: none"> • <li style="margin-left: 100px;">○ <li style="margin-left: 100px;">○ <li style="margin-left: 100px;">○ <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 20px;"> PAT PAT </div>
	<ul style="list-style-type: none"> • <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;"> 3.2.S.2.6 3.2.P.2.3 </div>
3.2.R	<ul style="list-style-type: none"> • •

#

ICH

M4Q

CTD

- 3.2.S.4
- 3.2.S.2.4 3.2.P.3.4
- 3.2.S.4 3.2.P.5

- 3.2.S.2.6 3.2.P.2.3

5. 术语表

RTD

/ /

6. 参考文件

ICH Q13

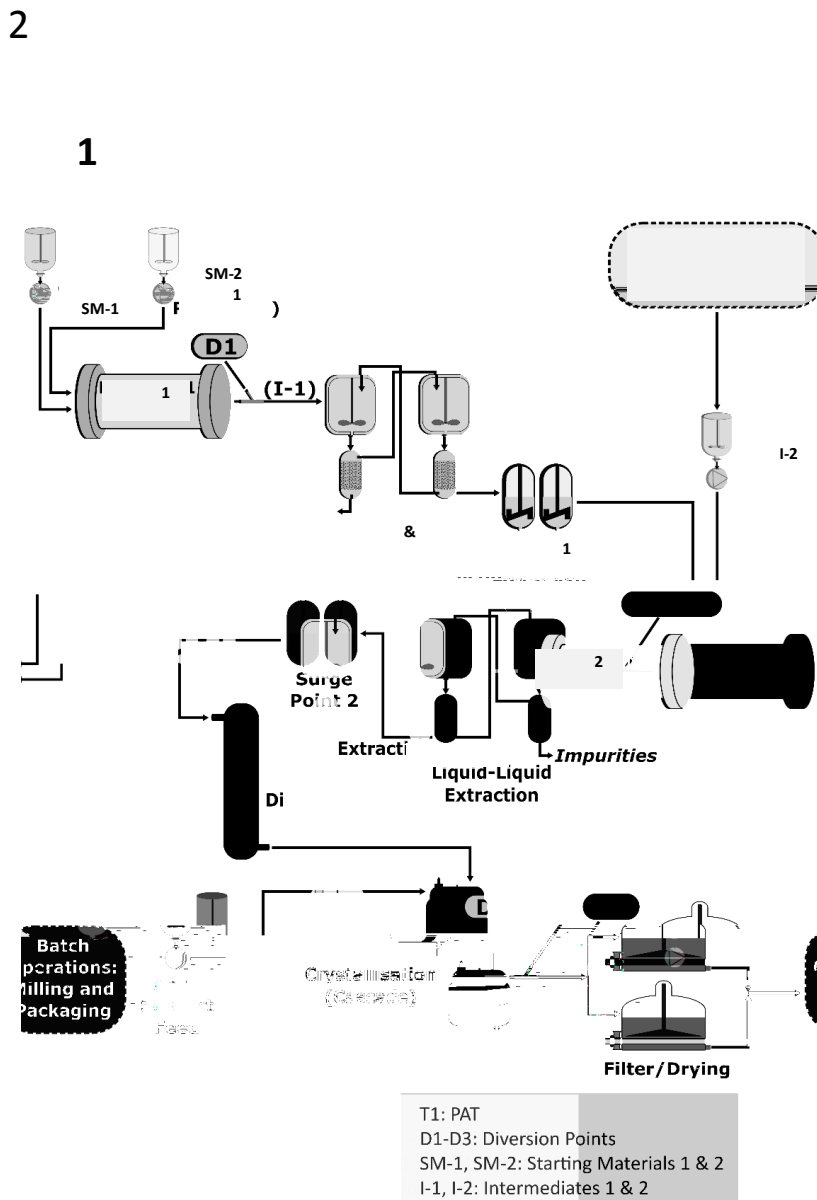
第二部分：附件

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

1

PFR



2. 控制策略及其他技术考虑

ICH Q7-Q11

2.1 设备设计和整合

	1		1		
•	<u>1</u>		1	2	PFR
	1	D1	PFR		PFR

2

PFR

2.2 工艺控制和监测

1

2

1

1

PAT

1

2

2

1

PAT

/

2

RTD

RTD

RTD

PAT

RTD

ICH Q13

RTD

1

2

1

1

2

RTD

2

PAT

2

PAT

RTD

D3 D4

2.3

/ 2

2

	/
	<ul style="list-style-type: none">•••
	<ul style="list-style-type: none">••
/	<ul style="list-style-type: none">• PFR PAT• PFR

ICH Q13

	/
	<ul style="list-style-type: none">••

2.4 工艺验证

PAT

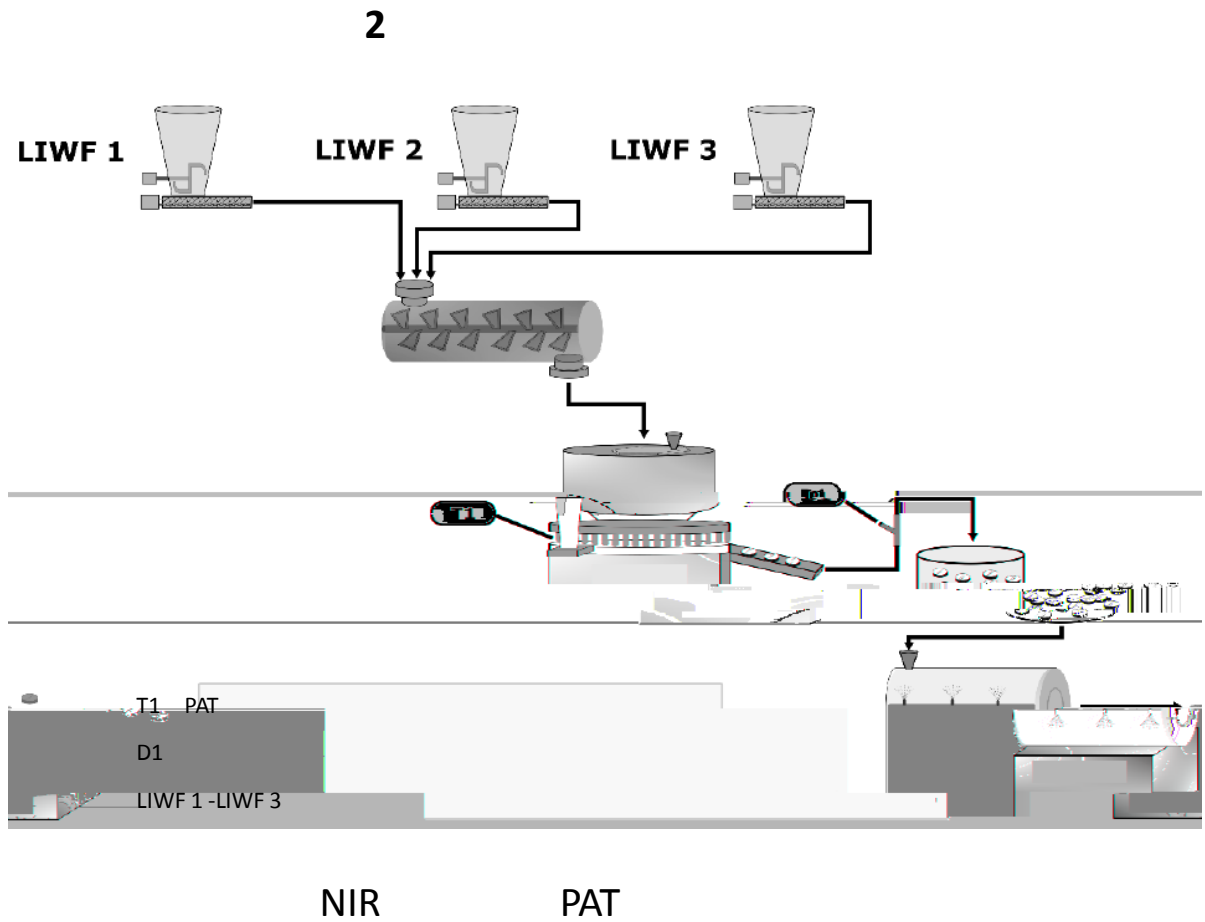
3. 监管考虑

4

附件 II：制剂（化学实体）的连续制造

1. 简介和示例系统描述：

2



2. 控制策略及其他技术考虑

ICH Q8-Q10

2.1 物料特性和控制

LIWF

CQA

PSD

d10 d50 d90 PSD

2.2 设备设计和整合

(NIR)

RTD

RTD

RTD

RTDs

ICH Q13

- LIWF

LIWF

DOE

LIWF

- _____

RTD

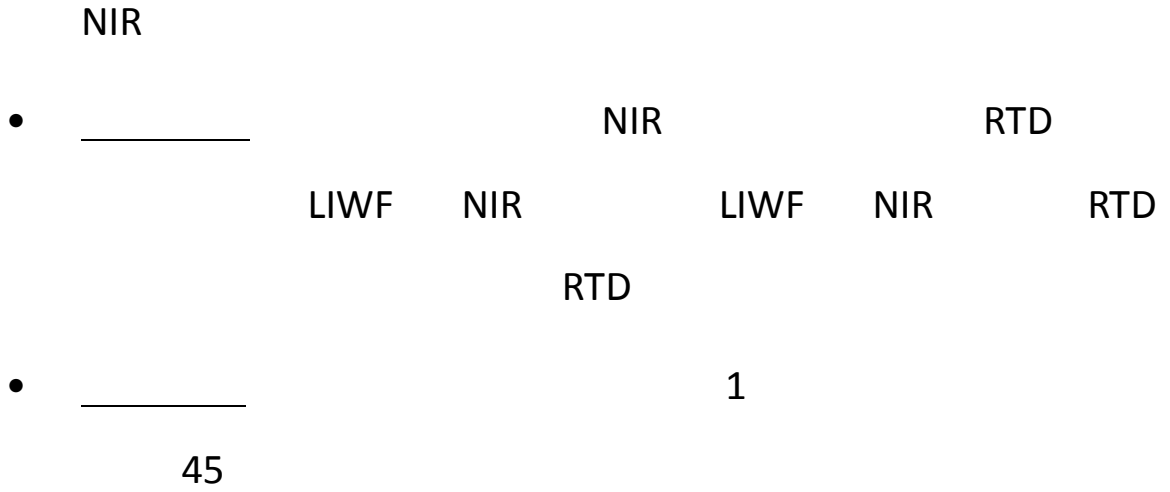
RTD

- NIR _____ NIR

NIR

PAT

ICH Q13



2.3 工艺控制与监测

LIWF

NIR

3 / /

3 / /

/	
/	

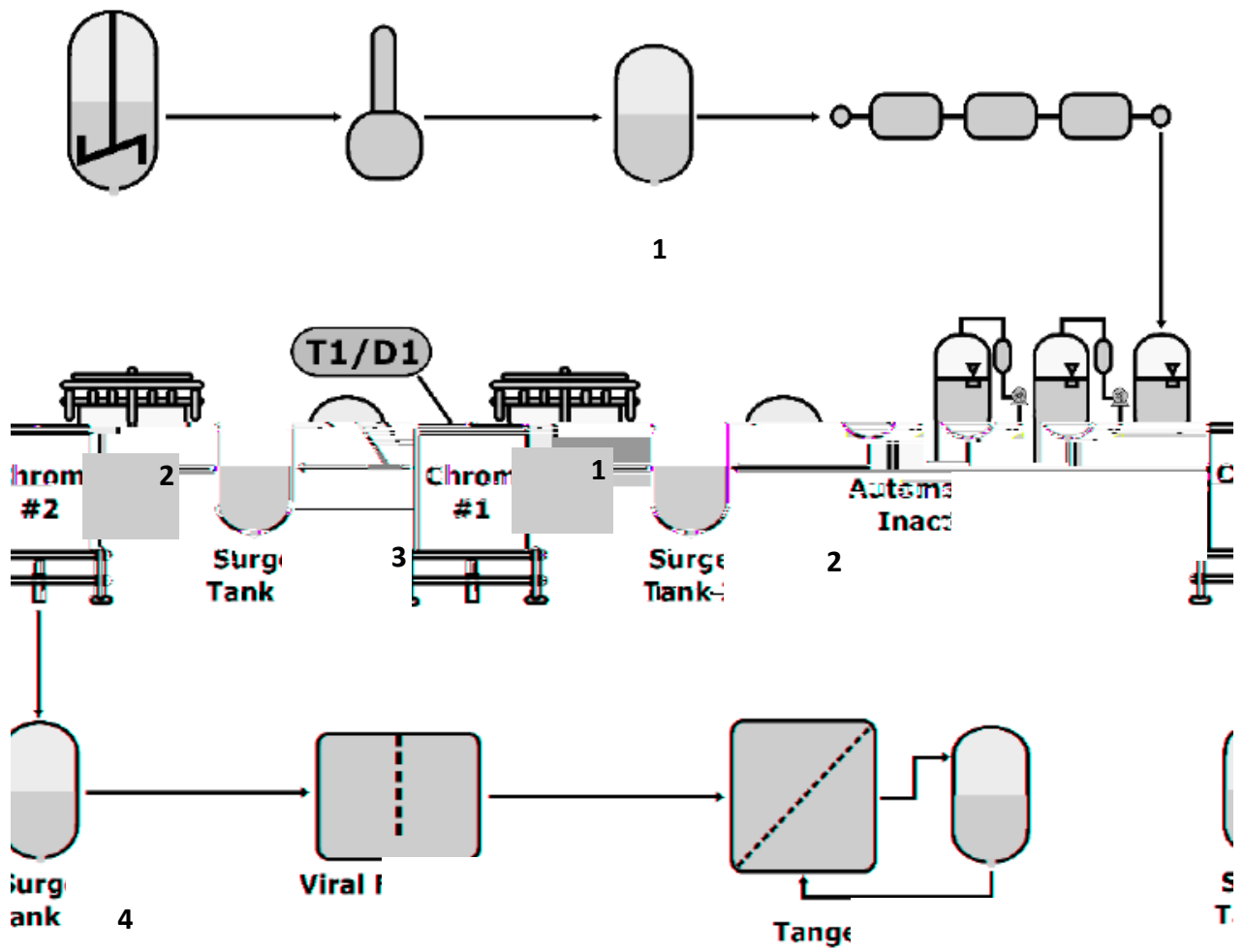
2.4 工艺验证

NIR

LIWF

3. 监管考虑

3



T1	PAT
D1	

2. 2.1 外源因子控制

2.1 外源因子控制

2.2 设备设计与系统整合

ICH Q13

3.2 

ICH

Q5A Q5B Q5D

Q5A

3.3 病毒清除验证

ICH Q5A

附件 IV: 整合原料药和制剂连续制造

1. 引言

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

RTD

2.2 整合工艺示例

4

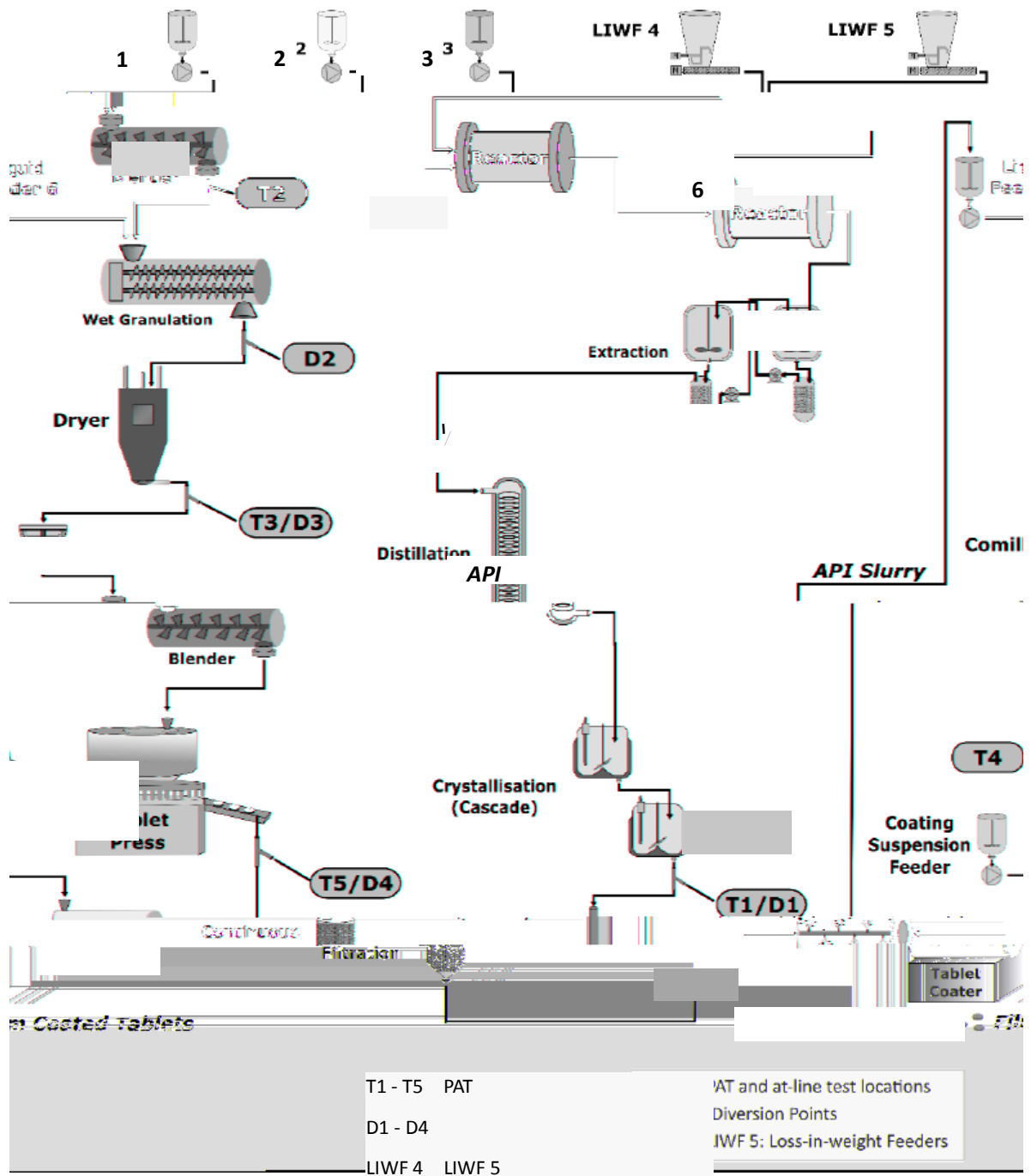
•

•

ICH Q13

-
- / /
PAT T1 T5
- D1 D4

4



2.3

4

T1 T1 T2

RTD

RTD

T1/D1

RTD

DOE

RTD

1

2

LIWFs

2.4 启动和关闭

2.5 ~~系统动态和物料可追溯性的~~RTD 特性

RTD

3. 质量标准和批数据

3.1 ~~原料药质量标准~~

ICH Q6A

ICH

/

ICH Q13

5

ICH

Q6A

4

T1

3.2 制剂质量标准

ICH Q6A

3.3 原料药和制剂 质量标准示例

4

4

ICH Q13

4

1				
	N/A	N/A	✓	
	✓		✓	PAT T4
2	✓	T1	N/A	
3	✓	T1	N/A	
	✓	T1	N/A	
	✓	T1	N/A	
	N/A	N/A	✓	T4 T5
	✓	T1	✓	T1 HPLC ⁴
	✓		✓	
	✓		✓	
		HPLC ⁴		

ICH Q13

	√		√	HPLC
	N/A	N/A	√	
	N/A	N/A	√	
	N/A	N/A	√	
	N/A	N/A	√	

1 ICH Q6A

2

3

4

3.4 批数据

4. 稳定性要求

4.1 原料药稳定性

4.2 制剂稳定性

ICH

4.5

5. CTD 原料药和制剂信息的位置

CTD

3.2.S

3.2.P

CTD 3.2.S

CTD

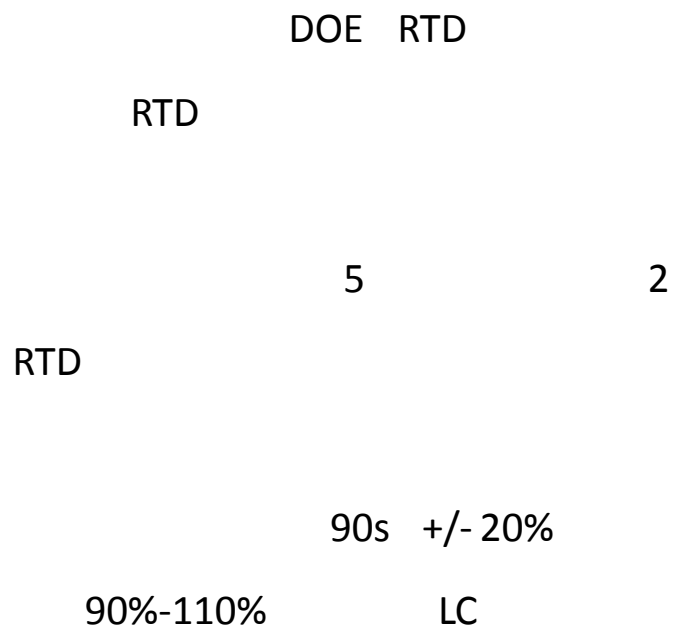
3.2.P

3.2.S

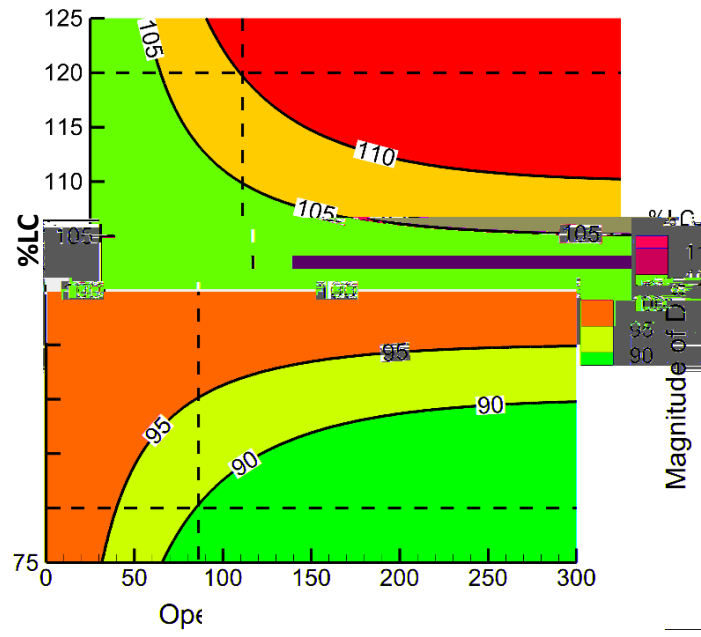
附件 v: 关于管理扰动的观点

1. 引言

2. 背景



5



3. 扰动管理

- 1
- 2
- 3

LIWF

II

5

LIWF

+/-20%

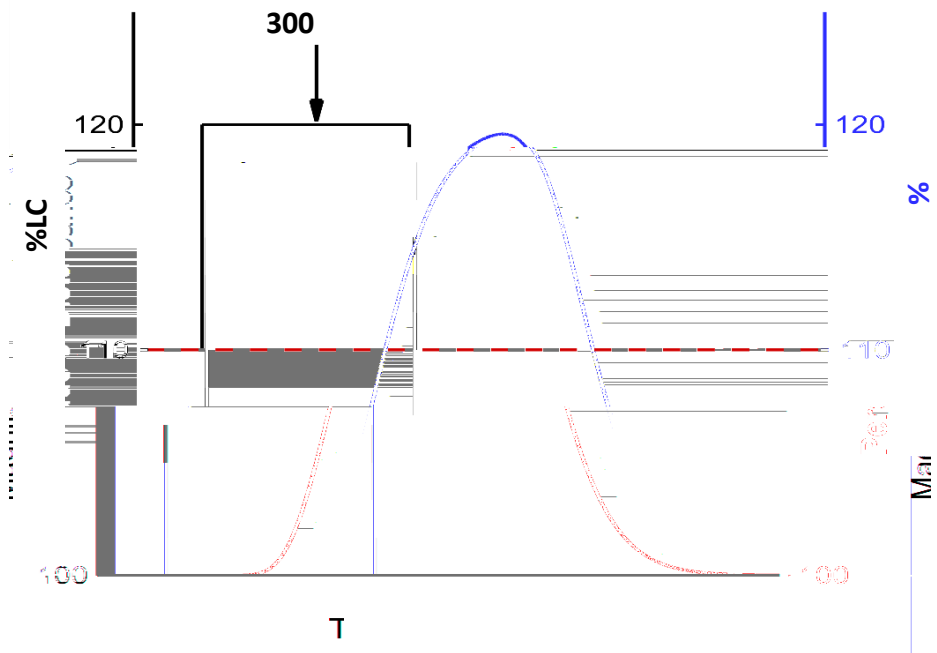
80

3.1



3.2 扰动示例 2

7



+20% 300 LIWF

ICH Q13

5

90%-110%

NIR

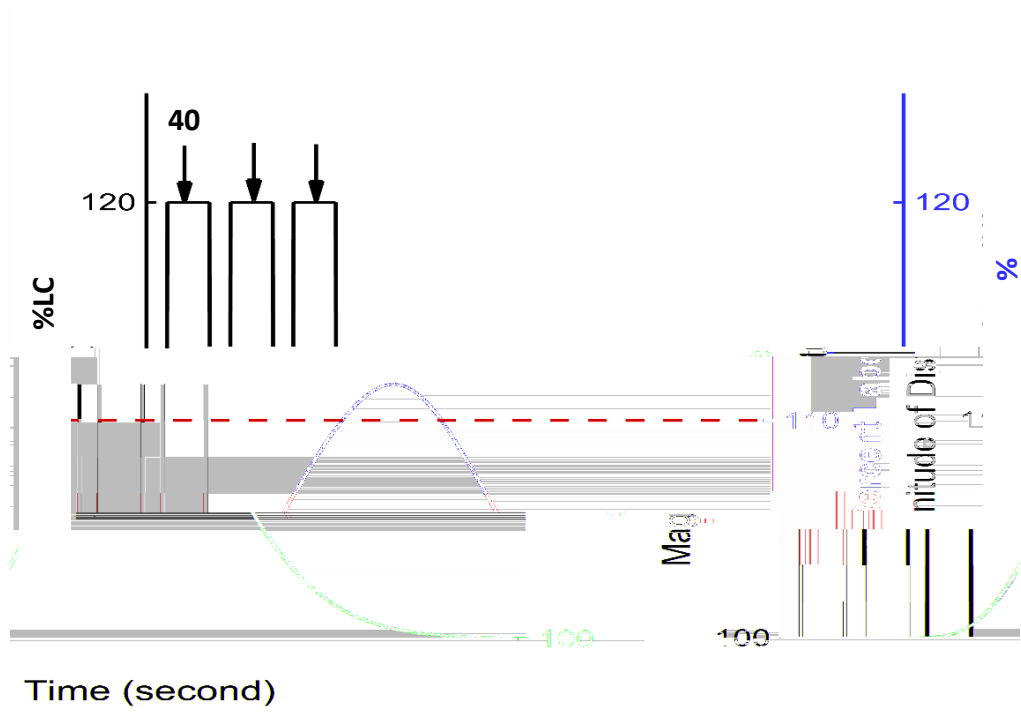
110%

RTD

3.3 扰动示例 3

8

ICH Q13



8 LIWF
+20% 40
NIR

3.2
