

生物制品连续制造技术应用质量控制的相关思考

赵欣, 韦薇

国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022

关键词: 生物制品; 连续制造; 质量控制

中图分类号: R979.9 文献标识码: A 文章编号: 1004-5503(2023)07-0892-05

DOI: 10.13200/j.cnki.cjb.003940

药品连续制造(continuous manufacturing, CM)是制药工业的先进技术体系应用,是制药技术的不断创新,有助于改进药品设计和生产工艺,提高药品质量,形成更加稳定、成本更低的供应链。药品CM有助于确保产品具有良好的均一性,使生产企业能快速扩大生产规模以满足市场需求;药品CM中的新技术可以采用较小的生产设施和设备即可完成生产,这些高科技属性可以促进药品生产行业的发展;通过使用步骤少、加工时间短、能耗低、环境污染小的智能化集成工艺来进行药品生产,降低厂家的生产成本。

CM在药品生产尤其是生物制品领域的开发及应用受到了广泛关注。生物制品涵盖种类繁多,生产工艺各具特色。与传统生产技术比较,生物制品的CM是一种较为新兴的生产技术,两种生产技术具有各自的技术优势及挑战。目前,生物制品CM技术仍处于研发、优化阶段,许多关键技术监管机构与业界尚处于讨论过程中^[1],缺乏相关技术指导原则等,基于以上情况,本文对2021年7月国际人用药品注册技术协调会(The International Council for Harmonisation of Technical for Pharmaceuticals for Human Use, ICH)官网发布《Q13:原料药和制剂的连续制造》指导原则草案^[2]、生物制品CM技术的应用及相关审评思考进行阐述,以探讨该草案的意义及其给产业和监管带来的机遇和挑战。

1 Q13:原料药和制剂的连续制造

1.1 发布背景 美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)于2019年2月发布了《连续制造的质量考虑:行业指南(草案)》^[3],对口服固体小分子化药(包括新药和仿制药)的CM出台技术指导原则;欧洲药品管理局(European Medicines Agency,

通信作者: 韦薇, E-mail: weiw@cde.org.cn

EMA)目前尚未明确关于药品CM技术的指导原则;日本独立行政法人医药品医疗器械综合机构(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)也在积极促进CM技术的引进与发展,于2017—2018年发布了《关于连续制造需要考虑的要点》《PMDA对在工业制药产品中应用连续生产的看法》《连续制药生产中的控制状态》,相关指导原则内容涉及控制策略、批次定义、验证和稳定性试验等多方面^[4-7]。

为促进国际范围的监管协调,ICH于2018年6月在日本神户召开的会议上推荐将CM作为新的ICH议题(ICH Q13),并于2018年11月在美国夏洛特召开的会议上确定了ICH Q13议题的正式题目为《原料药和制剂的连续制造》,于2021年7月ICH官网发布《Q13:原料药和制剂的连续制造》指导原则草案,目前该草案的实施已进入第四阶段。国家药品监督管理局药品审评中心(Center for Drug Evaluation NMPA, CDE)于2023年5月10日发布“关于公开征求ICH《Q13:原料药和制剂的连续制造》实施建议和中文版意见的通知”,提供实施意见、中文版、英文版,就该指导原则及中文翻译稿向社会公开征求意见^[8]。

1.2 主要内容 《Q13:原料药和制剂的连续制造》明确了CM的概念,对CM的不同模式、批次定义、控制策略、生产输出变更、持续工艺确认、监管考虑等内容进行阐述。其中控制策略部分对受控状态、过程动态、物料特性研究和控制、设备设计与系统整合、过程监测和控制、物料可追溯性和分流、工艺模型相关内容进行进一步阐述;监管考虑部分对工艺描述和过程控制、控制策略、批次描述和批量、工艺模型、原料药和制剂稳定性、批工艺到连续制造的转变、工艺验证、制药质量体系(Pharmaceutical Quality System, PQS)、生命周期管理、申报材料提交的CM相关信息内容进行进一步阐述。CM可应用于生产过程中的部分或全部单元操作,CM模式包括组合及整合生

产模式,组合生产模式指其中一些单元操作以批量制造模式运行,其他单元操作则整合并以连续模式运行;整合生产模式指原料药或制剂生产过程的所有单元操作均被整合并以连续模式运行,或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 CM 过程(即原料药通过整合单元操作连续形成和加工,从而产生最终制剂)。

《Q13:原料药和制剂的连续制造》对 CM 特有的相关技术考量进行了阐述,一般性技术考量及要求可参考 ICH 其他相关指导原则。作为指导原则正文的补充,附录提供了化学实体原料药、制剂、治疗性蛋白原液、整合原料药和制剂 CM 的示例,相关案例仅作为说明性事例进行分享说明,企业可以使用未例举的其他替代方法。与《Q13:原料药和制剂的连续制造》相关可参照的其他 ICH 指导原则如下:控制策略及连续工艺验证方面 ICH Q8(R2);风险评估与控制方面 ICH Q9;连续工艺性能及产品质量改进方面 ICH Q10;原料药连续工艺开发、关键质量属性及其控制策略方面 ICH Q11;产品生命周期管理方面 ICH Q12。《Q13:原料药和制剂的连续制造》指导原则适用于化学药物和生物制品的 CM,其全文以原料药和制剂的 CM 进行表述,其中原料药为化学药物的表述对应生物制品中的原液表达。

2 生物制品 CM 技术的应用

化工、石化、食品和机械行业等许多行业已从批量生产转变为 CM^[9-11]。药品 CM 是对现有制药方式的提升和创新,通过应用实验设计(design of experiment, DOE)、质量源于设计(quality by design, QbD)和过程分析技术(process analytical technology, PAT)等现代科学制造理念,实现高效、可靠、安全、集约的强大组合,是当代制药工业的先进技术体系。截止 2020 年,全球已有多家跨国药业(Vertex、Janssen、Pfizer、Eli Lilly 等)采用 CM 生产工艺制备的多种产品获得美国 FDA、EMA 等监管机构批准,获批上市的药物均为小分子口服固体制剂,目前还有多家公司正在与美国 FDA 等开展合作,努力开发和实施连续生产技术和工艺流程^[12-14]。

目前,生物制品尚无采用全 CM 工艺的产品上市,CM 技术在生物制品中的应用仍处于起步阶段。生物制品制备工艺流程主要包括上游培养、下游纯化、病毒灭活等步骤。目的产物上游培养工艺采用的连续灌注生物反应器是 CM 阶段性上游工艺的典型代表,其已广泛应用于生物制品目的产物培养,生

产设备及质量研究等均较为明确,技术较为成熟。生物制品下游纯化、病毒灭活等工艺的 CM 仍处于发展阶段,相应技术处于研发状态,对生产设备、快速检测技术、软件开发及应用、数据建模和自动化处理、专业技术人才等方面提出了挑战^[15]。目前,尚无生物制品 CM 工艺开发、质量研究等相关经验可供借鉴参考,相关技术仍处于研发、优化阶段。批量制造模式与 CM 模式的技术优势及挑战相关内容汇总见表 1^[16-23]。

表 1 批量生产及 CM 生物制品生产模式的比较

项目	批量生产	CM
定义	多个不连续步骤;中间产品保存;着重于生产结束后产品检验	生产过程中的部分或全部单元操作的连续生产;生产部分无生产工艺停顿;着重于在线或旁线检测
成本	使用现有商业化设施;较高的长期人工和设备成本;如建设新生产场地,其占地面积大,成本高,启动时间长	设备和工艺研发需更多资金;较低的长期人工和设备成本;如建设新生产场地,其占地面积中等,成本较低,启动时间更短
灵活性	较易实施规模放大,但成本较高;需大量库存;生产过程需较长停留时间/生产时间	较难适应不同产品对工艺的需求,规模放大具有成本效益;按需生产,减少库存;较短的停留/生产时间,较少产品降解
生产	不同生产单元批量生产;不同生产单元转换使产品具有较长的生产周期;存在较多人为干预	生产过程中部分或全部单元操作的 CM 生产;缩短生产周期;较小的设施占地面积;高度自动化,较少的人为干预;提高生产效率;需要对生产工艺有深入的研究和理解
质量	对生产单元质量问题较易处理;具有相对明确的质量研究内容;可能无 PAT	CM 过程中存在潜在的扰动传播,瞬时工艺干扰的管理/控制更复杂;PAT 及其验证是整体控制策略的关键;质量研究、在线/快速的旁线检测、工艺开发及验证等存在挑战;需足够且及时的自动化控制策略,对产品进行实时控制,确保产品的均一性

3 生物制品 CM 模式质量控制的相关思考

ICH 在《Q8:药物开发》中提出 QbD 的药品质量管理理念,生物制品 CM 工艺的开发也应遵循 QbD,在产品 CM 工艺开发过程中,对关键工艺参数(critical process parameter, CPP)优化进行充分的质量研究及工艺验证,识别产品关键质量属性(critical qual-

ity attribute, CQA), 运用 PAT 等技术手段, 使产品生产始终处于受控状态下, 确保产品批间的一致性^[24-25]。

目前, 尚无从原液至终产品端对端的全 CM 工艺生物制品上市, 大多研发产品采用《Q13: 原料药和制剂的连续制造》中描述的部分工艺整合连续生产模式, 除上游发酵产物连续灌流培养工艺较为成熟外, 其他生产步骤的整合连续生产通常是定制化生产设备, 随不同产品 CQA 及 CPP 不同, 相应生产设备差异大, 均处于研发、优化阶段, 因此不同种类生物制品的 CM 工艺均具有各自产品特点, 相关药学研究重点和难点不同, 以下仅对相关共性问题进行讨论。

3.1 关于批次定义 《Q13: 原料药和制剂的连续制造》建议可参照 ICH 的《Q7: 原料药的药品生产质量管理规范指南》, 也可基于 CM 工艺特征的科学合理的方法来定义批量。《中国药典》三部(2020 版)生物制品术语中明确批的定义为: 在同一生产周期中, 用同一批原料, 同一方法生产所得的一定数量、均一的一批制品^[26]。由于目前尚无采用全 CM 工艺生产的生物制品上市, 产品 CM 工艺的研发均可参考实际生产工艺情况, 结合相关指导原则进行讨论及确定。

3.2 关于设备及技术 药品 CM 工艺开发中需使用新生产设备、新检测技术等, 工艺开发应能确保药品生产符合《药品生产质量管理规范》(Good Manufacturing Practices, GMP)的相关要求。

3.3 关于控制策略 应对生产用原材料进行充分质量研究, 采用适宜的检测控制手段[如 PAT、实时放行检验(real-time release testing, RTRT)], 通过质量研究、工艺开发优化研究确保生产处于受控状态下, 还应应对在线监控、统计模型等进行充分质量研究^[27-30]。CM 中更长时间的生产、多个生产单元同时连续生产等情况下, 对监控和设备正常运转带来的挑战是工艺开发研究中需重点考察部分, 应对不同条件下的 CPP、CQA 进行研究, 依据质量研究结果及历史统计批次数据等合理设定相关输入参数和输出参数。当 CM 生产过程中出现计划内(如工艺启动、关闭和暂停)或计划外(如扰动)的瞬态事件时, 应能依据相关研究及控制策略对干扰情况做出判断, 及时、准确地做出处理。相应控制策略与检测技术的开发、建立、验证、应用及产品的关键质量属性、拓展质量研究、关键工艺参数研究、在线/旁线检测验证等将是生物制品 CM 工艺开发的重点和难点。

在生物制品 CM 过程中, 如何实时并及时检测关键质量属性是重要挑战之一。考虑到整个生产工艺处于动态连续的生产过程, 为避免在工艺出现扰动后将不合格产品与合格产品混淆, 应设计合理的采

样点和物料分流位置, 并预先对产品生产过程中的停留时间分布(residence time distribution, RTD)进行充分的质量研究, 支持建立适合的产品转向流控制策略; 当工艺参数超出正常范围或 PAT 检测结果超出可接受标准时, 产品应及时转向, 并结合 RTD 获得分流时间和持续时间, 以确保未分流的产品不受影响。因此, 有必要进行充分的工艺研发以获得对生产工艺及工艺动态的深入了解, 并将质量属性与工艺参数和物料属性关联起来, 通过工艺参数控制、在线检测、快速旁线检测及在线工艺指标监控, 确保生物制品 CM 工艺的可控性。

3.4 关于工艺验证 应结合质量研究及生产工艺 CQA、CPP 进行工艺验证设计, 验证批次生产规模应具有代表性, 关注生产最大产量的限定, 保证生产出具有批间一致性良好、质量可控的产品。对非全 CM 工艺产品可参照批生产进行传统工艺验证, 也可考虑持续工艺确认相关研究, 应保证批间工艺的稳定性及质量可控性。生产过程中一次性产品的验证和相容性研究(如过滤膜、纳滤膜等), 应关注更换及使用后膜完整性验证的规范性; 病毒清除/灭活工艺的研究及验证的充分性等方面需要在生物制品 CM 生产工艺验证中予以关注^[31-32]。

3.5 关于工艺稳定性研究 应考虑选择研究样品、数量、取样点、检测项目、考察时间等因素, 对生产过程中及终产品的存在状态、停留时间分布等方面进行充分研究。生物制品 CQA 主要有理化检项、生物活性等检测项目, 目前, CM 工艺中的在线实施检测产品 CQA 在技术上仍有巨大挑战, 一般采用在线/离线质量控制相结合的策略, 针对生物制品 CM 中 PAT 的开发将是重点及难点^[33-35]。

3.6 关于批量生产至 CM 工艺的转变 《Q13: 原料药和制剂的连续制造》中阐述了批工艺至 CM 的转变, 对此类变更应使用基于科学和风险的方法来确立产品可比性研究, 通过收集和评估相关数据, 确定生产工艺的变更对产品无任何不良影响, 以确保生产工艺变更后产品的质量、安全性和有效性。可比性应基于过程中控制、放行检测、扩展特性和稳定性研究的数据, 并评估是否需要额外的生物等效性、非临床或临床研究^[36-39]。CDE 于 2021 年 6 月发布了《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则(试行)》, 用于指导我国已上市生物制品药学的变更研究, 提供可参考的技术标准, 对于生物制品批生产工艺变更为采用部分 CM 生产工艺的变更研究、全 CM 工艺的变更研究等是适用的, 建议依据指导原则中相应原液、制剂工艺变更相应内容开展质量研究^[40]。

监督机构进行沟通、交流、讨论。

4 小结与展望

随着新技术的不断发展,制药技术的不断创新,将有利于包括CM在内的新生产方式的变革发展,有利于改进生产工艺,提高生产灵活性、生产效率、药品质量、批间一致性,降低生产成本等。CM技术在生物制品中的应用,势必会伴随着新生产设备、在线实时监测等新技术的发展,同时也会对新领域的质量控制、质量拓展研究提出更高的要求。

综上所述,CM在生物制品中的应用对企业及监管机构均提出了新的挑战,监管机构、科研机构、研发企业等应不断交流讨论,对新技术、新检测方法等不断深入学习了解,有助于ICH指导原则后续的转化和实施,促进药品监管国际化接轨,同时也将有助于生物制品CM技术的应用发展。

参考文献

- [1] CAO H, DING L C, HU Y C, *et al.* On registration review of continuous manufacturing drugs in foreign markets and its implications [J]. *Chin Pharmaceutical Affairs*, 2022, 36 (4): 377-383. (in Chinese)
曹辉, 丁力承, 胡延臣, 等. 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.
- [2] ICH. Q13 continuous manufacturing of drug substances and drug products, step 2 document - to be released for comments [EB/OL]. (2021-08-12)[2023-07-03]. https://database.ich.org/sites/default/files/Q13_Step2_Presentation_2021_1004.pdf.
- [3] FDA. Quality considerations for continuous manufacturing: guidance for industry [EB/OL]. (2019-02-01) [2023-07-03]. <https://www.fda.gov/media/121314/download>.
- [4] PMDA. Points to consider regarding continuous manufacturing [EB/OL]. (2017-05-01) [2023-07-03]. https://www.nih.gov/drug/section3/AMED_CM_PtC.pdf.
- [5] PMDA. PMDA views on applying continuous manufacturing to pharmaceutical products for industry [EB/OL]. (2018-03-30) [2023-07-03]. <https://www.pmda.go.jp/files/000223712.pdf>.
- [6] PMDA. State of control in continuous pharmaceutical manufacturing [EB/OL]. (2018-05-01) [2023-07-03]. https://www.nih.gov/drug/section3/AMED_CM_CONTROLST.pdf.
- [7] CAO M, DING L C, HU Y C, *et al.* Current situation and considerations on global regulations for continuous pharmaceutical manufacturing [J]. *Chin Pharmaceutical Affairs*, 2022, 36 (4): 364-376. (in Chinese)
曹萌, 丁力承, 胡延臣, 等. 药品连续制造全球监管发展现状
- [8] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于公开征求 ICH《Q13:原料药和制剂的连续制造》实施建议和中文版意见的通知 [EB/OL]. (2023-05-10) [2023-07-03]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/83dee954de92618d336ba306772bf773>
- [9] BADMAN C, COONEY C L, FLORENCE A, *et al.* Why we need continuous pharmaceutical manufacturing and how to make it happen [J]. *J Pharmaceutical Sci*, 2019, 108 (11): 3521-3523.
- [10] KENT T R, BOTT C B, WANG Z W. State of the art of aerobic granulation in continuous flow bioreactors [J]. *Biotechnol Advances*, 2018, 36 (4): 1139-1166.
- [11] ZYDEY A L. Continuous downstream processing for high value biological products: A review [J]. *Biotechnol Bioengineering*, 2016, 113 (3): 465-475.
- [12] HU Y C. Pharmaceutical continuous manufacturing and recent regulatory status [J]. *Chin J New Drugs*, 2020, 29 (13): 1464-1468. (in Chinese)
胡延臣. 药品连续生产及全球监管趋势 [J]. *中国新药杂志*, 2020, 29 (13): 1464-1468.
- [13] ROGERS L, JENSEN K F. Continuous manufacturing-the Green Chemistry promise [J]. *Green Chemistry*, 2019, 21 (13): 3481-3498.
- [14] WAHLICH J. Review: continuous manufacturing of small molecule solid oral dosage forms [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13 (8): 1311.
- [15] GE Y Y, CAO H, HU Y C, *et al.* Regulatory strategies and challenges for continuous manufacturing technology [J]. *Chin J Pharmaceutical*, 2022, 53 (6): 904-911. (in Chinese)
葛渊源, 曹辉, 胡延臣, 等. 连续制造技术的监管策略及挑战 [J]. *中国医药工业杂志*, 2022, 53 (6): 904-911.
- [16] ROSSI C V. A comparative investment analysis of batch versus continuous pharmaceutical manufacturing technologies [J]. *Pharm Innov*, 2022, 17 (4): 1373-1391.
- [17] KHANAL O, LENHOFF A M. Developments and opportunities in continuous biopharmaceutical manufacturing [J]. *mAbs*, 2021, 13 (1): 1903664. DOI: 10.1080/19420862.2021.1903664.
- [18] HUMMEL J, PAGKALIWANGAN M, GHOKA X, *et al.* Modeling the downstream processing of monoclonal antibodies reveals cost advantages for continuous methods for a broad range of manufacturing scales [J]. *Biotechnol J*, 2018, 14 (2): e1700665. DOI: 10.1002/biot.201700665.
- [19] FISHER A C, KAMGA M H, AGARABI C, *et al.* The current scientific and regulatory landscape in advancing integrated continuous biopharmaceutical manufacturing [J]. *Trends Biotechnol*, 2019, 37 (3): 253-267.
- [20] SRAI J S, BADMAN C, KRUMME M, *et al.* Future supply chains enabled by continuous processing-opportunities challenges May 20-21 2014 continuous manufacturing symposium [J]. *J Pharmaceutical Sci*, 2015, 104 (3): 840-849.

- [21] VANHOORNE V, VERVAET C. Recent progress in continuous manufacturing of oral solid dosage forms [J]. *Int J Pharm*, 2020, 579: 119194. DOI:10.1016/j.ijpharm.2020.119194.
- [22] BURCHAM C L, FLORENCE A J, JOHNSON M D. Continuous manufacturing in pharmaceutical process development and manufacturing [J]. *Annu Rev Chem Biomol Eng*, 2018, 9: 253-281.
- [23] ZOU W B, ZHOU G Q, LUO S Q, *et al.* The quality control strategy based on process analytical technology in continuous manufacturing of solid dosage forms [J]. *Chin J New Drugs*, 2021, 30 (10): 937-946. (in Chinese)
邹文博, 周桂勤, 罗苏秦, 等. 过程分析技术在制药连续制造的质量控制策略 [J]. *中国新药杂志*, 2021, 30 (10): 937-946.
- [24] NASR M M, KRUMME M, MATSUDA Y, *et al.* Regulatory perspectives on continuous pharmaceutical manufacturing: moving from theory to practice: September 26-27, 2016, international symposium on the continuous manufacturing of pharmaceuticals [J]. *J Pharm Sci*, 2017, 106 (11): 3199-3206.
- [25] MAZUMDER S, PAVURAL A N, MANDA P, *et al.* Quality by design approach for studying the impact of formulation and process variables on product quality of oral disintegrating film [J]. *Int J Pharm*, 2017, 527: 151-160.
- [26] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(三部) [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 701.
- [27] MARKL D, WARMAN M, DUMAREY M, *et al.* Review of real-time release testing of pharmaceutical tablets: State-of-the art, challenges and future perspective [J]. *Int J Pharm*, 2020, 30 (5): 582.
- [28] JIANG M, SEVERSON K A, LOVE J C, *et al.* Opportunities and challenges of real-time release testing in biopharmaceutical manufacturing [J]. *Biotechnol Bioeng*, 2017, 11 (11): 2445-2456.
- [29] ZHONG L, GAO L, LI L, *et al.* Trends-process analytical technology in solid oral dosage manufacturing [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2020, 153: 187-199.
- [30] KHANAL O. Mathematical modeling and process analytical technology for continuous chromatography of biopharmaceutical products [J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2022, 78: 102796. DOI: 10.1016/j.copbio.2022.102796.
- [31] SAI W B, HU Y Y, WEI W. General considerations for viral safety control in continuous manufacturing of recombinant biotechnology products [J]. *Chin J New Drugs*, 2023, 32 (2): 134-137. (in Chinese).
赛文博, 胡莹莹, 韦薇. 重组生物技术产品连续制造中病毒安全控制的一般考量 [J]. *中国新药杂志*, 2023, 32 (2): 134-137.
- [32] VIVTORIA J G, WANG C, JONES M S, *et al.* Viral nucleic acids in live-attenuated vaccines: detection of minority variants and an adventitious virus [J]. *J Virol*, 2010, 84 (12): 6033-6040.
- [33] KOMECKI M, SCHMIDT A, STRUBE J. PAT as key-enabling technology for QbD in pharmaceutical manufacturing-A conceptual review on upstream and downstream processing [J]. *Chim Oggi*, 2018, 36 (6): 44-48.
- [34] KIM E J, KIM J H, KIM M S, *et al.* Process analytical technology tools for monitoring pharmaceutical unit operations: A control strategy for continuous process verification [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13 (6): 919-967.
- [35] GUOVEIA F F, RAHBK J P, MORTENSEN A R, *et al.* Using PAT to accelerate the transition to continuous API manufacturing [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2017, 409 (3): 821-832.
- [36] ZHAO X, LI M, LUO J H. Consideration of DNA residue control in human rabies vaccine (Vero cells) [J]. *Chin J Biologicals*, 2019, 32 (10): 1164-1168. (in Chinese)
赵欣, 李敏, 罗建辉. 人用狂犬病疫苗(Vero细胞)DNA残留控制的相关探讨 [J]. *中国生物制品学杂志*, 2019, 32 (10): 1164-1168.
- [37] ZHAO X, YANG D, LI M, *et al.* Reflections on preclinical pharmaceutical development and evaluation of novel coronavirus mRNA vaccine [J]. *Chin J Biologicals*, 2021, 34 (1): 116-120. (in Chinese)
赵欣, 杨丹, 李敏, 等. 关于新型冠状病毒mRNA疫苗临床前药学研发和评价的思考 [J]. *中国生物制品学杂志*, 2021, 34 (1): 116-120.
- [38] GUO S Y, QIU X, JIN S, *et al.* Discussion on issues related to research on production change of marketed vaccines [J]. *Chin J Biologicals*, 2021, 34 (8): 1013-1016. (in Chinese)
郭舒杨, 邱晓, 金苏, 等. 已上市疫苗生产变更研究相关问题探讨 [J]. *中国生物制品学杂志*, 2021, 34 (8): 1013-1016.
- [39] KOTAMARTHY L, FENG X, ALAYOUBI A, *et al.* Switching from batch to continuous granulation: A case study of metoprolol succinate ER tablets [J]. *Int J Pharm*, 2022, 617: 121598. DOI:10.1016/j.ijpharm.2022.121598.
- [40] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则(试行)》的通告(2021年第31号) [EB/OL]. (2021-06-25)[2023-07-03]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/7ef3a0d630aea8a49186f49f31a6fd3c>.