

小分子合成技术——连续性反应专题

生物制药行业的新革命

西南证券研究发展中心
2023年3月

分析师：杜向阳
执业证号：S1250520030002
电话：021-68416017
邮箱：duxu@swsc.com.cn

核 心 观 点

一、什么是连续性反应？——关键字：流动化学、连续性反应、连续化生产

- **什么是连续性反应？**指通过泵输送物料并以连续流动模式进行化学反应的技术。微反应器（Microreactor，利用精密加工技术制造的特征尺寸为10~300um的微型反应器）通常作为连续流反应器（Continuous Flow Reactor）使用（相对于间歇式反应器即Batch Reactor）。
- **发展历史：**化学领域十大新兴技术连续流反应技术起源于20世纪90年代，是在化工、能源、环境、材料等诸多过程工程领域发展出的新型技术装备系统，具有小体积、低能耗、高收率等性能。在深化微尺度基本规律认识推动下，21世纪初的十年连续流系统得到了快速发展，至今已被广泛地应用于化学、生物、材料、能源、环境等诸多相关领域的研究和生产中，发展前景广阔。
- **连续性反应是合成化学家的工具箱：**用于合成反应的典型连续流装置可分为八个基本区域：流体和试剂递送、混合、反应器、淬灭、压力调节、收集、分析和纯化。**流体和试剂递送：**相应进料通过流体和试剂递送系统准确进入流动系统；**混合过程、反应器单元：**进料在进入发生化学反应的反应器单元前通过专用装置进行混合；**淬灭模块：**该核心单元直接连接到淬灭模块，从而精确控制停留时间；**压力调节、收集过程：**压力调节器用于实现高压状态，该模块通常位于产品流的最终收集前；**分析和纯化：**可以应用多种分析工具以及连续纯化模块。
- **连续性反应相较于传统釜式反应优势明显：**微反应器具有与大反应器完全不同的几何特性：狭窄规整的微通道、非常小的反应空间和非常大的比表面积，适用于放热剧烈、反应物或产物不稳定、反应物配比要求很严的快速反应、纳米材料和需要产物颗粒均匀分布的固体生成反应等。**1）高温高压条件下的更优反应窗口；2）大幅缩短批次单元操作所需时长；3）大幅提升药品生产效率、降低生产成本；4）绿色合成路线，极大减少“三废”生成；5）在单抗（mAb）生产环节具备显著成本优势。**

二、连续性技术：生物制品工业化生产的未来

- **连续性技术：生物制品工业化生产的未来。**集成化连续化生产成为工艺发展轨迹上的重大变革，朝着高集约化、更小设备、最大产能利用率和更小加工批次方向发展。
- **全球连续性技术市场持续扩张，微化工设备供应商多分布在欧洲。**根据QYResearch数据，2019年全球流动化学市场规模约为1.03亿美元，预计2025年将达2.18亿美元，2019-2025年该市场规模年复合增长率高达13.3%，其中制药行业或将成为市场规模增速最快的细分领域。1990s以来，美、德、英、法、日等发达国家相继开展了微化学工程与技术研究，目前全世界已有超过50家微化工技术与设备供应商，其中欧洲企业占约60%。

核 心 观 点

二、连续性技术：生物制品工业化生产的未来

- **使用连续化生产工艺的药品加速获批上市。**近年来，连续性制造技术在制药行业受到极大关注和发展，药品生产将从传统批次生产模式向前瞻性的连续化生产模式发生转变。自2015年FDA首次批准连续化生产工艺申请以来，多项使用连续化生产工艺的口服固体制剂获批上市，截至2021年底共有获批上市品种9个，生产工艺包括连续湿法制粒、连续干法制粒、连续直接压片等。
- **使用连续化生产工艺的药品全球监管趋于完善。**国际人用药品注册技术协调会（ICH）2018年起逐步推进指南制定工作，2021年7月27日签署Q13指南第2阶段文件并由ICH监管成员发布以征求公众意见，对于药品连续化生产发展具有里程碑意义；此外，FDA、EMA、MHRA、PMDA等均出台相关监管政策以鼓励药品生产方式的持续创新。2021年，《“十四五”医药工业发展规划》指出围绕原料药生产中应用面广的绿色生产技术，如微反应连续合成、生物转化、手性合成、贵金属催化剂替代、电化学反应、合成生物技术、低VOCs排放工艺设备等开展绿色生产技术应用示范项目，为连续性反应的大规模推广打开长期空间。
- **技术壁垒：由自主研发能力+解决工艺难点+难度反应场景等决定。**1) **自主研发能力：**据凯莱英官网披露，全球目前已有60余家医药企业涉足连续反应生产，其中近80%企业将该技术运用于化学小分子领域。2019年近400项在美递交申请或被批的相关专利中，多项来自AbbVie和Eli Lilly等大型药企，我国亟需具有自主研发实力的CDMO公司开创更绿色、安全、可靠的绿色制药技术。2) **工艺开发难点：**连续性反应能否真正成为药物合成的通用方法仍面临巨大挑战；3) **难度反应场景：**连续性反应拓展了传统反应器的性能，尤其增强了传质和换热效率，即使在极端处理条件和涉及有害试剂时也可进行安全操作，能否在难度反应场景中成功应用连续性技术，也是相关企业关键技术壁垒之一。

三、他山之石：从美国康宁看我国连续性反应技术发展现状

- **相关标的：**1) **美国康宁：**材料科学领军者，先发优势显著；2) **凯莱英：**连续反应体系开发、工艺优化及开发、放大生产实施、设备加工安装全流程服务商；3) **合全药业：**行业领先的连续化生产（流动化学）平台；4) **博腾股份：**拥有结晶、酶催化、连续反应等多种技术能力；5) **九洲药业：**连续流合成技术获省级认定，拥有一整套连续化生产体系；6) **药石科技：**自主研发搭建反应器，提升连续流化学应用灵活性；7) **诺泰生物：**连续流硝化和高温裂解技术处于行业先进水平

风险提示：专利诉讼风险、汇率风险、新签订单数量不及预期、产品放量不及预期风险。

目 录

◆ 定义：什么是连续性反应？

- 1.1 什么是连续性反应？——关键字：流动化学、连续性反应、连续化生产
- 1.2 连续性反应发展历史：化学领域十大新兴技术
- 1.3 连续性反应基本模块：合成化学家的工具箱
- 1.4 连续性反应相较于传统釜式反应优势明显

◆ 连续性技术：生物制品工业化生产的未来

◆ 他山之石：从美国康宁看我国连续性反应技术发展现状

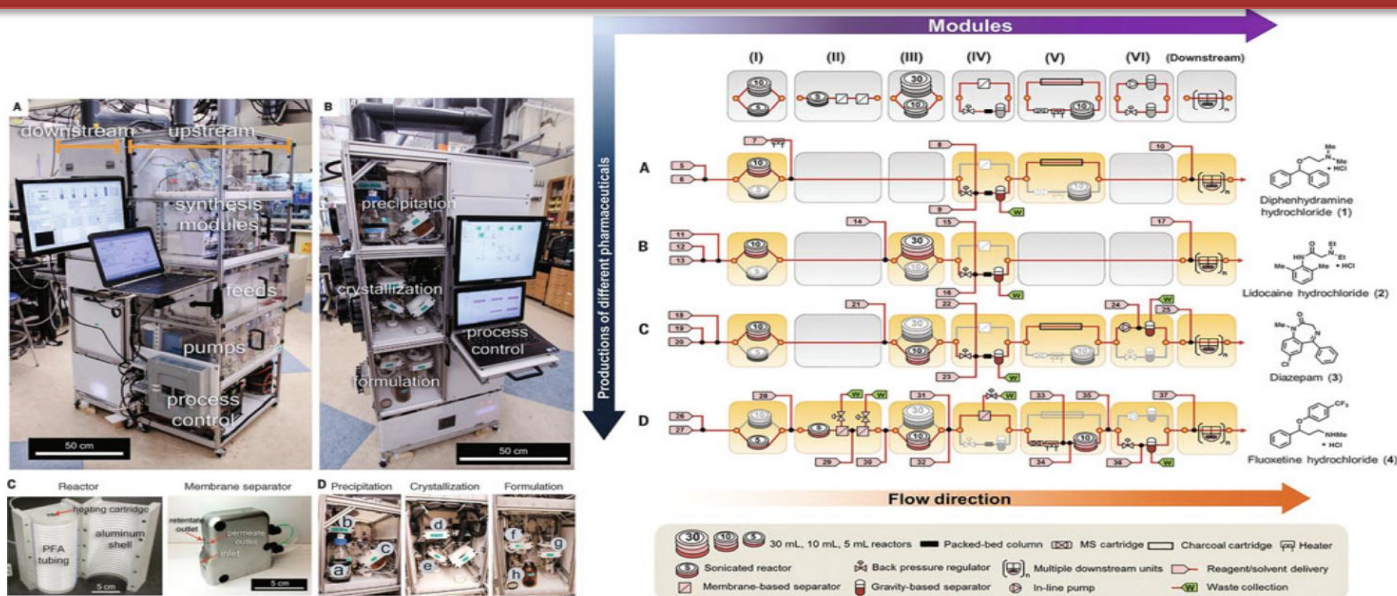
◆ 风险提示

一、定义：什么是连续性反应？

1.1 什么是连续性反应？——关键字：流动化学、连续性反应、连续化生产

- **连续性反应 (Continuous Process)**，又称为“**流动化学**” (Flow Chemistry)：指通过泵输送物料并以连续流动模式进行化学反应的技术。微反应器 (Microreactor，利用精密加工技术制造的特征尺寸为10~300um的微型反应器) 通常作为连续流反应器 (Continuous Flow Reactor) 使用 (相对于间歇式反应器即Batch Reactor)。流动化学在石油化工行业的大宗化学品生产中已是非常成熟的技术，但在药物合成等精细化工行业尤其是实验室研发阶段还是相对较新的概念。
- **将原料药+制剂 (DS+DP) 生产流程进行有机结合，或将真正利用连续化生产按需生产药物。** MIT和Novartis研究人员在阿利克仑半富马酸盐合成和配方方面取得重要进展，MIT进一步研发出小型冰箱大小的可重构系统，用于连续性合成和配制盐酸苯海拉明、盐酸利多卡因、地西泮和盐酸氟西汀等多种药物。

冰箱大小的连续流药物生产系统



一、发展历程：化学领域十大新兴技术

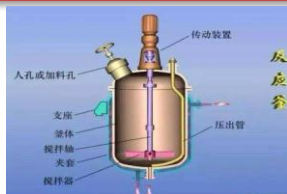
1.2 连续性反应发展历史：化学领域十大新兴技术

- 连续流反应技术起源于20世纪90年代，是在化工、能源、环境、材料等诸多过程工程领域发展出的新型技术装备系统，具有小体积、低能耗、高收率等性能。2000年后得以快速发展，关于微尺度下基本流动规律的研究特别是多相微流动规律的研究，是认识微化工基本原理、发展微化工技术的关键。在深化微尺度基本规律认识推动下，21世纪初的十年连续流系统得到了快速发展，至今已被广泛地应用于化学、生物、材料、能源、环境等诸多相关领域的研究和生产中，发展前景广阔。

微通道反应与连续流工艺发展历史

技术发展史

全间歇反应釜



1990s，德国卡尔斯鲁厄研究中心极限微加工技术制造的微反应器初始是制造铀浓缩分离喷嘴的副产品

多釜串联



2002年美国世界500强企业康宁研发出更符合流体力学的新设备，并在中国市场推广

管式反应器



微通道反应技术



2018年辉瑞连续流化学系统，一天可以筛选1500个反应条件

1980s初，Tukeman和Pease率先提出“微通道散热器”概念”

1997年在微通道尺度90um深，190um宽的莱克斯反应器可进行偶氮反应

2017年国家安监局首次指出危险度为4级和5级的工艺应通过微反应、连续流完成

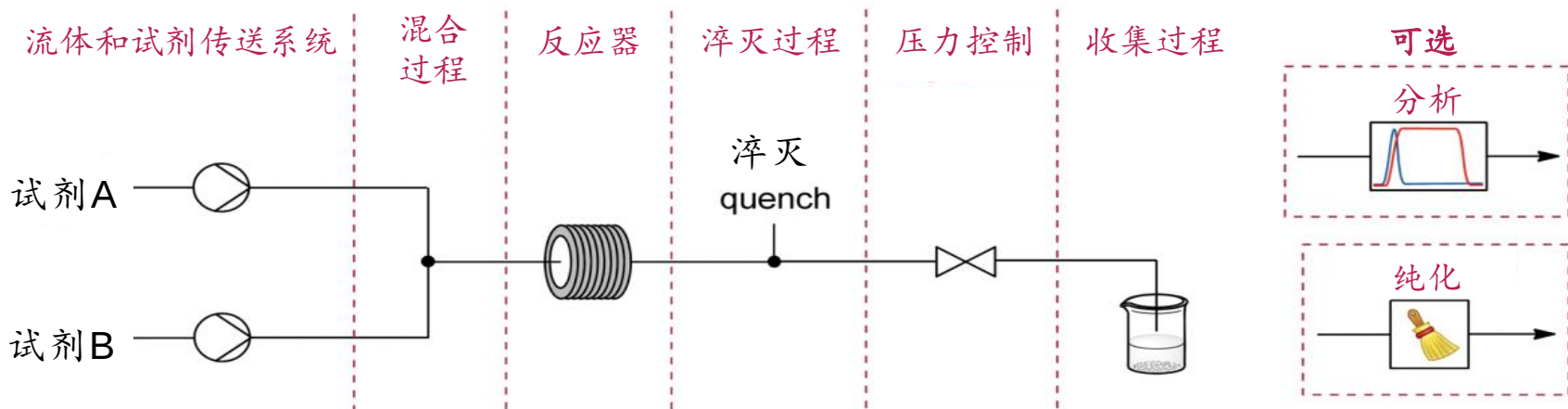
2019年，MIT连续流和AI融合；FDA出台制药指南鼓励采用连续流；IUPAC化学领域十大新兴技术；“连续性反应”

一、连续性反应：合成化学家的工具箱

1.3 连续性反应基本模块：合成化学家的工具箱

- **连续性反应作为一种模块化技术，为合成化学家提供了工具箱。**用于合成反应的典型连续流装置可分为八个基本区域：流体和试剂递送、混合、反应器、淬灭、压力调节、收集、分析和纯化。
- **流体和试剂递送：**相应进料通过流体和试剂递送系统准确进入流动系统；**混合过程、反应器单元：**进料在进入发生化学反应的反应器单元前通过专用装置进行混合；**淬灭模块：**该核心单元直接连接到淬灭模块，从而精确控制停留时间；**压力调节、收集过程：**压力调节器用于实现高压状态，该模块通常位于产品流的最终收集前；**分析和纯化：**可以应用多种分析工具以及连续纯化模块。
- 重要的是，上述所有单独的模块都可以互换和重复排列，从而产生无限次的修改可能。高度复杂的多步序列可应用于天然产物的合成或药物的按需生产。且由于反应在微通道中发生，具有良好传热和传质性能，同时反应进行时间短，可以实现快速探索一系列反应条件，使流动化学具有比传统化学更多的优势。

标准双进料连续流反应过程

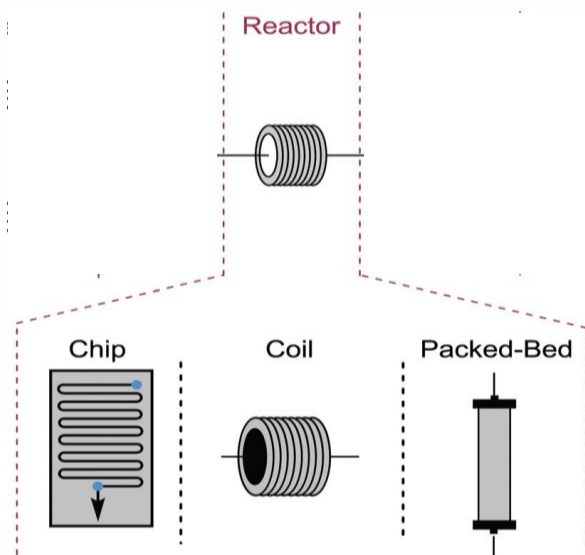


一、连续性反应相较于传统釜式反应优势明显

1.4 连续性反应相较于传统釜式反应优势明显

- 微反应器具有与大反应器完全不同的几何特性：狭窄规整的微通道、非常小的反应空间和非常大的比表面积。传统混合过程依赖层流混合和湍流混合；微化工系统中，微反应器及其他微通道设备通道特征尺寸（当量直径）是微米级，雷诺数 $\ll 2000$ ，流动多呈层流，因此微流体混合很大程度上基于扩散混合而不借助于湍流。传输现象主要由扩散决定，对于扩散限制的反应，其反应时间与限速距离的平方成正比，因此，将一个在直径10cm烧瓶中的反应改为直径100 μm 微反应器中进行，其反应耗时可以缩短至百万分之一。
- 微通道反应器适用于放热剧烈、反应物或产物不稳定、反应物配比要求很严的快速反应、纳米材料和需要产物颗粒均匀分布的固体生成反应等。微化工特别在危险工艺上相较传统釜式反应器优势突出，常规反应器易因散热不及时导致喷料甚至爆炸；微反应技术则会使化学反应变得温和、绿色、高效、环保和安全。

流动化学反应器模块不同类型



微通道反应器相较传统釜式反应器优势突出

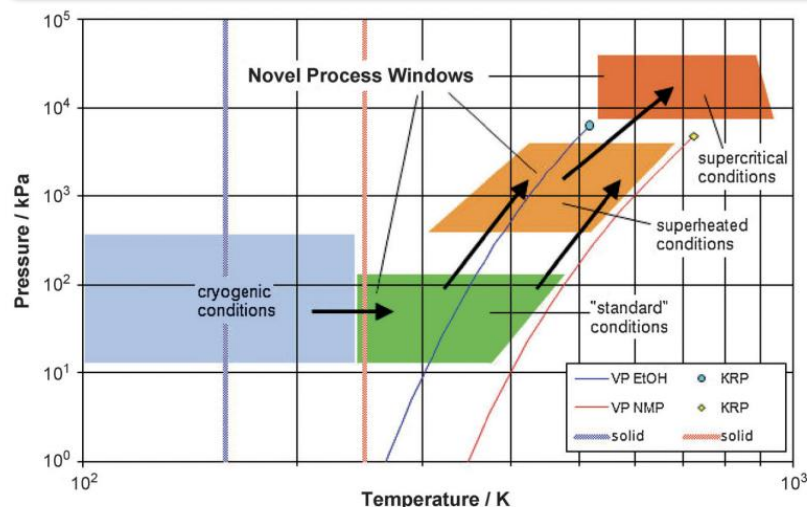
项目	传统釜式反应器	微通道反应器
安全性（反应持液量）/L	4000	1-3
高效性（反应时间）	3-20h	30-300s
单位体积换热面积， $S/V(\text{m}^2/\text{m}^3)$	2.5-10	2500
总化热系数， $U \times (S/V)$ ($\text{kW}/\text{m}^3\text{K}$)	1-10	1700
放大效应	有	无，等效放大
装置使用	专釜专用	一机多用
生产模式	固定场地生产	现地生产
设备占地面积/ m^2	>100	25-40

一、连续性反应相较于传统釜式反应优势明显

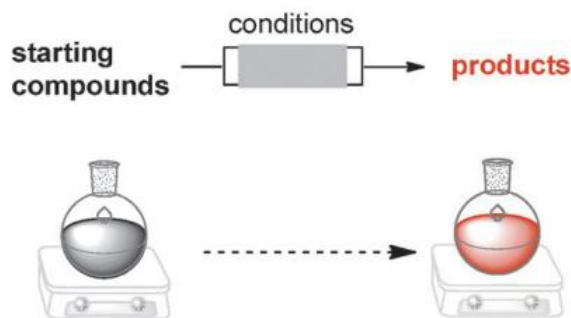
1.4 连续性反应优势一：高温高压条件下的更优反应窗口

- 微通道反应器具优异的强化传送性能，可以安全达到更苛刻的反应条件，以实现高温高压下的新型反应窗口（Novel Process Windows, NPWs）。2005年NPWs的概念首次提出，Hessel等人注意到传统批次化学（反应时间，reaction time）和微通道反应器技术（停留时间，residence time）典型时间尺度之间的明显差异。实现NPWs的工艺条件与传统反应差异明显，其中包括在高温、高压、高浓度（无溶剂）、新的化学转化、爆炸条件以及工艺简化和集成下实现实验室和生产级别的合成化学。
- 连续性反应具有改善反应时间、精确的温度控制、多步合成、提高选择性等优势。化学反应中，温度是实现反应所需活化能最重要的物理参数。根据阿伦尼乌斯方程，温度每升高10°C反应速率就会加倍，微通道反应器能够精确控制反应温度，从而更好控制反应进程；背压调节阀对反应混合物的流动产生阻力，从而产生高压，结合快速传热可将低沸点溶剂快速加热，避免使用难以去除且昂贵的高沸点溶剂。

连续性反应以实现高温高压条件下更优反应窗口



连续性反应与批次化学反应的关键参数对比



关键参数：

反应器体积

停留时间/流量

运行时间

⇒ d 决定产量

体积（釜式反应器）

浓度

反应时间

⇒ d 决定产量

一、连续性反应相较于传统釜式反应优势明显

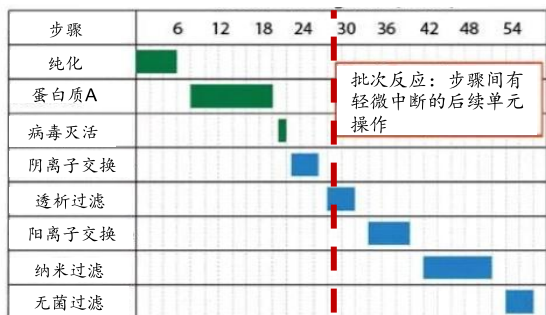
1.4 连续性反应优势二：大幅缩短批次单元操作所需时长

- 连续性工艺将大幅缩短生物制药下游工艺时长。Howard Levine (BPTC 创始人兼总裁) 指出，连续性反应将大幅缩短生物制药下游工艺（单独或与上游系统耦合，如细胞灌注培养）净反应时长。在使用蛋白A柱介质对1kg单抗进行纯化操作时，连续下游工艺可将从蛋白质纯化-病毒灭活-过滤的净反应时长从批次反应的近60h缩短至约24h，提供细胞灌注培养和连续下游处理的创新型CDMO或将提供与众不同的服务。

下游批次反应和连续性反应时间线比较

康宁Advanced-Flow™连续流反应器大幅降低反应及研发时间

批次反应净反应时长（小时）



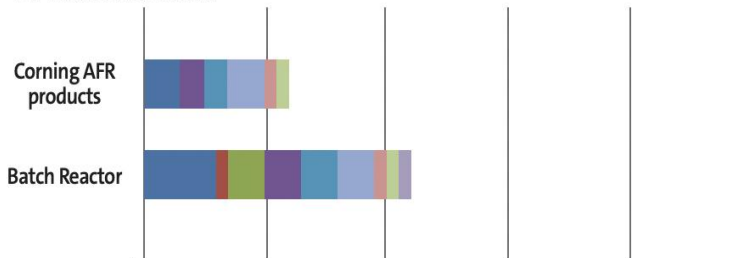
■ 病毒灭活前的单元操作

连续性反应净反应时长（小时）

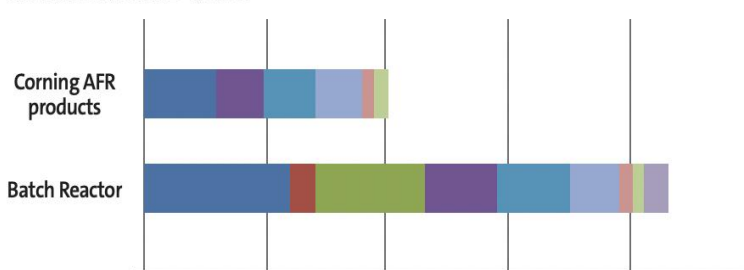


■ 病毒灭活后的单元操作

TYPICAL TIMEFRAME



MAXIMUM TIMEFRAME



MONTHS

www.swsc.com.cn

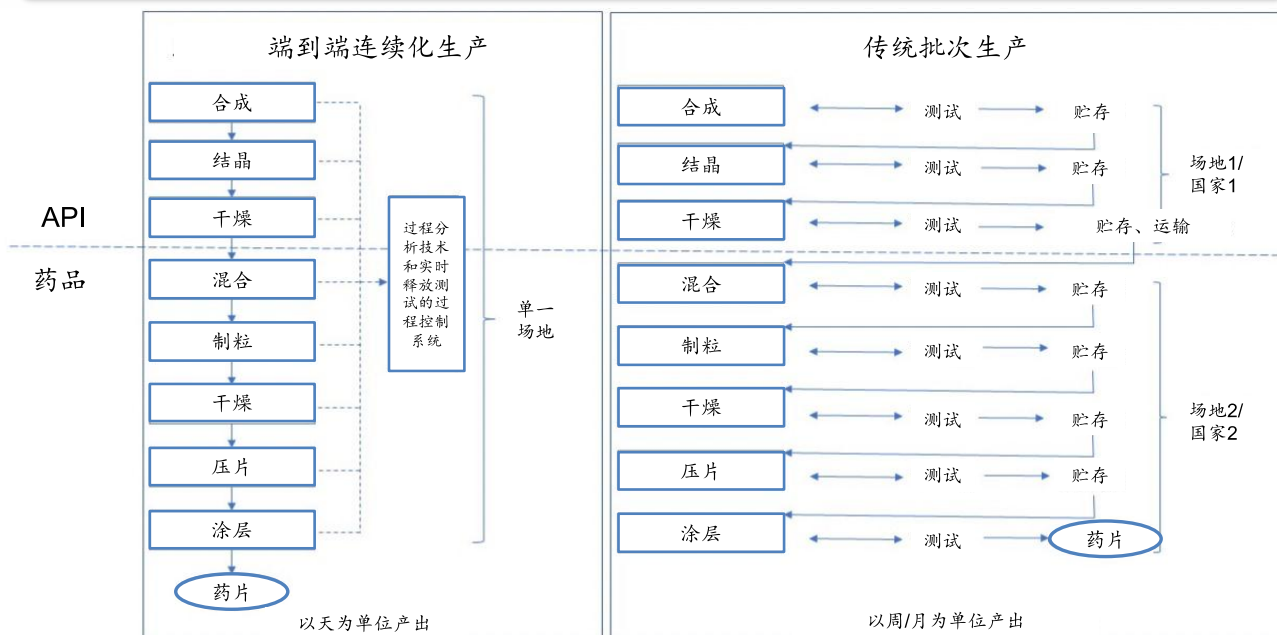
数据来源：《From CMO to CDMO: Opportunities for Specializing and Innovation》，Corning公司技术手册，西南证券整理

一、连续性反应相较于传统釜式反应优势明显

1.4 连续性反应优势三：大幅提升药品生产效率、降低生产成本

- 连续性生产（CM）过程中，进料不断送入并在加工中转化，加工后的出料持续从系统中被移除，其中“系统”定义为由两个/多个单元操作组成的集成过程。传统批次生产中，原料药常与药品生产基地分开且常在另一（低税）国家进行，药品生产周期长，贮存、运输成本高；两个CM间的联结被称为端到端（End-to-end, E2E）生产，该过程可同时用于原料药和药品生产，其生产过程可在单一场地进行，药品生产周期也将大幅缩短至以天为单位。根据Roots Analysis数据，传统反应釜批次反应的综合设备效率大约是30%，而通过应用连续反应，效率可大幅提升至75%以上。与此同时，较传统批次反应而言，连续反应可节省大约70%的设备占地面积及人力，并减少一半左右的生产成本及质检时长。

连续化端到端（E2E）生产与传统批次生产对比

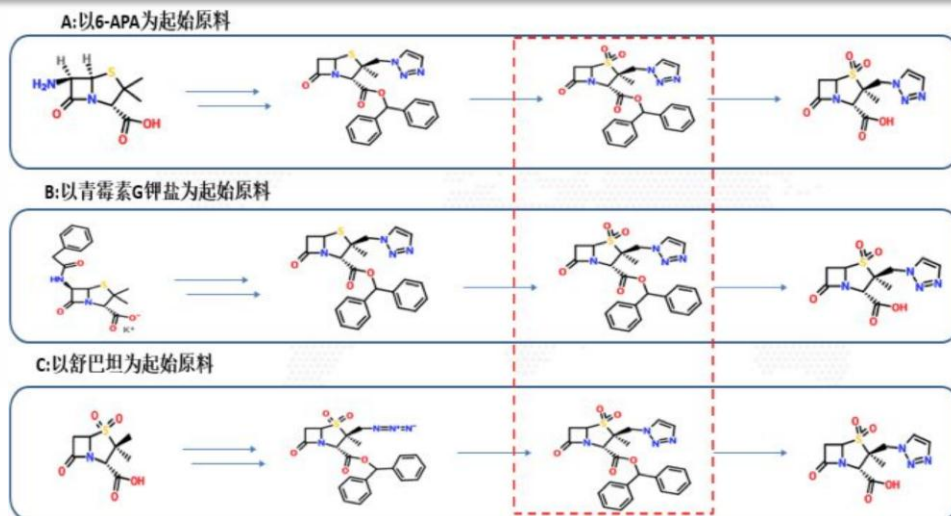


一、连续性反应相较于传统釜式反应优势明显

1.4 连续性反应优势四：绿色合成路线，极大减少“三废”生成

- 连续反应技术有助于实现企业可持续发展目标，如：新的合成策略特别是无溶剂反应条件下，可减少废物产生；连续性反应可提高不稳定中间体或产物的收率；连续萃取技术：在提高萃取效率的同时，也可减少萃取溶剂和水溶液使用；连续蒸馏技术：通过溶剂原位回收系统减少新鲜溶剂的使用。
- 以他唑巴坦为例，他唑巴坦属于 β -内酰胺酶抑制剂，是第三代抗菌增效剂，具有稳定性好、毒性低、抑酶活性强等特点。其传统合成路线冗长复杂，关键环节存在易燃易爆安全隐患；此外，原料成本高、收率低、污染高等因素也一直限制其商业应用。凯莱英创新研发出应用于他唑巴坦前步反应重要中间体他唑巴坦二苯甲酯（红色虚线框内）合成的连续氧化新工艺，采用双氧水氧化替代传统高锰酸钾氧化，减少三废生成量，尤其避免了含锰废固产生。粗略估算每生产1吨他唑巴坦可减少约40吨固废产生，且反应副产物仅为水，他唑巴坦二苯甲酯产品以固体形式析出，反应完毕后仅经过滤即可得到产品，后处理简单，分离收率高达95.7%，产品纯度可达98%。

凯莱英连续氧化新工艺用于他唑巴坦二苯甲酯合成



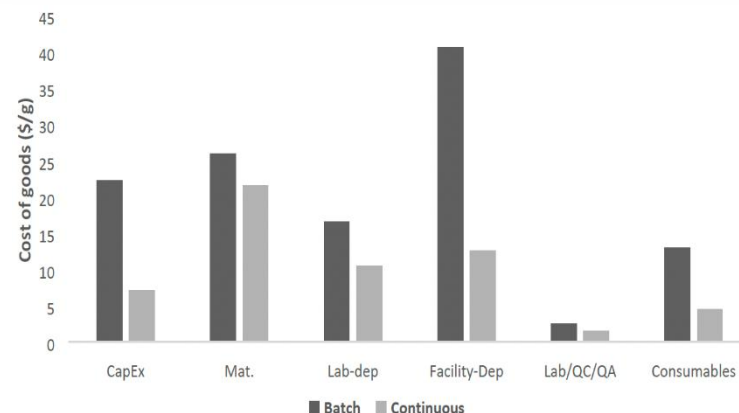
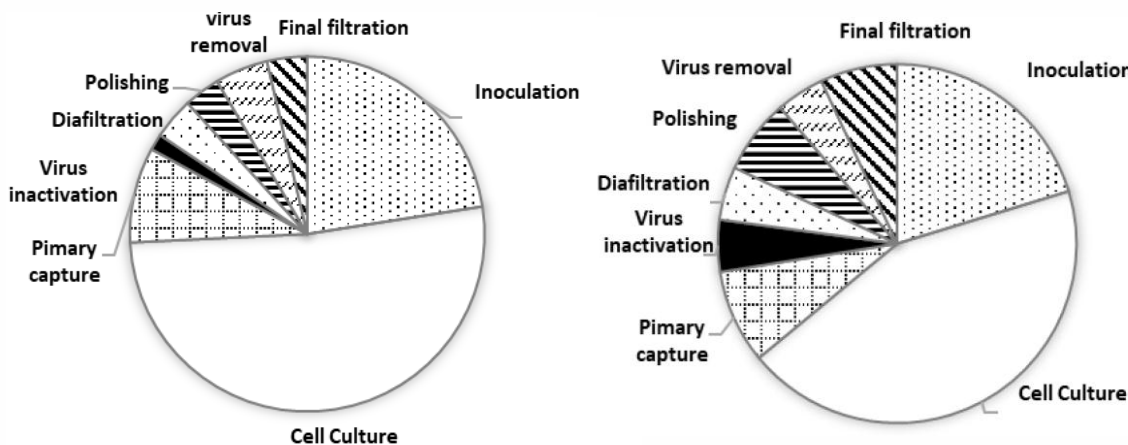
一、连续性反应相较于传统釜式反应优势明显

1.4 连续性反应优势五：在单抗（mAb）生产环节具备显著成本优势

- 连续性反应在mAb生物制药中成本优势显著。Ou Yang等人指出，在基于商品成本（COG/g）对mAb生产成本进行计算时，批次补料反应所需的总COG/g为99美元/g，而连续性工艺的成本为51美元/g。与批次补料相比，由于连续性工艺所需占地面积更小、储罐更少，其设施成本降低了66%、耗材成本降低了68%；敏感性分析用于评估不同制造规模（50-1200kg/yr）、上游滴度（1.5-5.5g/L）和下游产量（70%-80%）的两种反应方式，结果表明，连续性工艺在所有评估范围内均可观察到成本节约。

批次补料（左）、连续性工艺（右）单元操作成本构成

批次补料、连续性工艺成本对比



数据来源：《A Comparison Between Batch and Continuous Monoclonal Antibody Production and Economic Analysis》，西南证券整理

目 录

◆ 定义：什么是连续性反应？

◆ 连续性技术：生物制品工业化生产的未来

2.1 连续性技术：生物制品工业化生产的未来

2.2 全球连续性技术市场持续扩张，微化工设备供应商多分布在欧洲

2.3 使用连续化生产工艺的药品加速获批上市

2.4 使用连续化生产工艺的药品全球监管趋于完善

2.5 我国连续制造工艺迎来政策风口

2.6 技术壁垒：自主研发能力+解决工艺难点+难度反应场景等共同决定

◆ 他山之石：从美国康宁看我国连续性反应技术发展现状

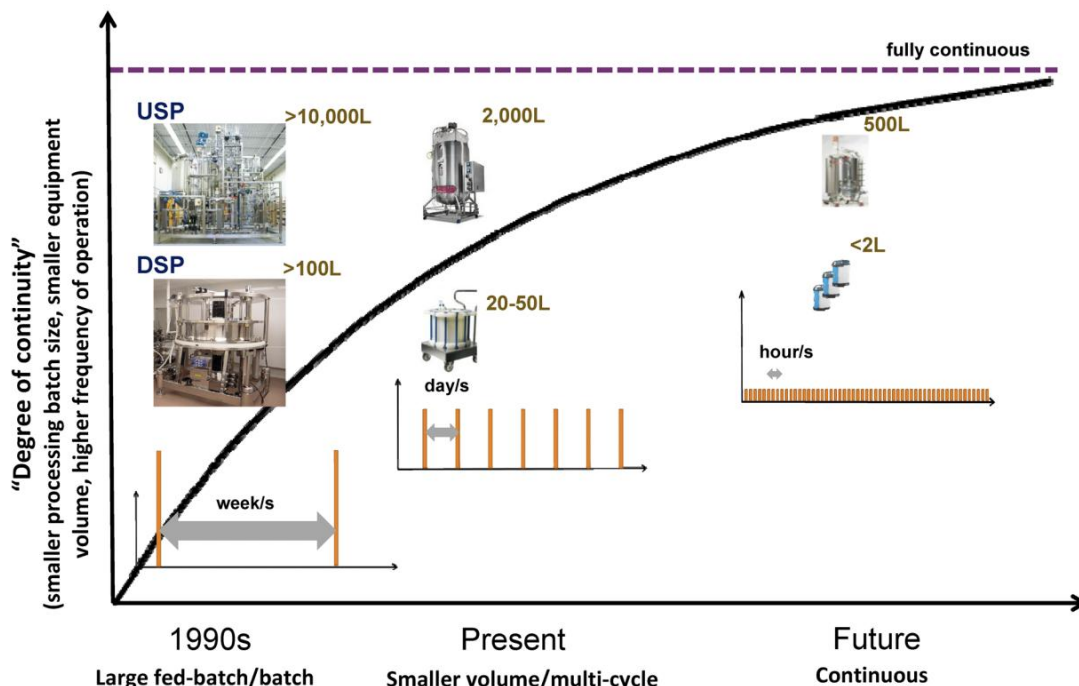
◆ 风险提示

二、连续性技术：生物制品工业化生产的未来

2.1 连续性技术：生物制品工业化生产的未来

- 集成化连续化生产成为工艺发展轨迹上的重大变革，朝着高集约化、更小设备、最大产能利用率和更小加工批次方向发展。20世纪90年代，稳定蛋白质生产的主导设计主要基于10-20kL不锈钢生物反应器和大容量纯化柱；十年后，生物技术公司开始转向更小（如2kL）的生物反应器和更高频率、更小加工批次的色谱柱。近年来，产品滴度和细胞生产力不断提高，设备和批次规模趋于减少，而加工频率不断增加，呈现出集成化连续性加工的渐进趋势；在未来，工厂的新设施设计或将围绕完全连续化生物制造展开。

单抗生产平台的演变



二、全球连续性技术市场持续扩张，微化工设备供应商多分布在欧洲

2.2 连续性技术市场规模预计2025年将超2亿美元

- 连续性技术市场受日益增长的对可持续设备、节能设备及安全灵活的工艺需求的持续推动，根据QYResearch数据，2019年全球流动化学市场规模约为1.03亿美元，预计2025年将达2.18亿美元，2019-2025年该市场规模年复合增长率高达13.3%，其中制药行业或将成为市场规模增速最快的细分领域。
- 1990s以来，美、德、英、法、日等发达国家相继开展了微化学工程与技术研究。根据杭州沈氏官网数据，目前全世界已有超过50家微化工技术与设备供应商，其中欧洲企业占约60%。德国Ehrfeld公司的微通道反应器模块便于拆装和清洗；美国康宁公司的Mini-lab微反应系统是高度集成的模块化装置，包括混合、反应、换热等功能模块，所有模块均由玻璃制造；西门子的Siprocess微反应器系统是集成的模块化系统，每个模块都安装了用于测量和控制的电子系统，使反应过程控制更加简易、精确。国内开展微反应器研究已经有十余年时间，在微反应器设计制造、微混合原理探索、气相/液相反应、纳米颗粒制备等领域成果显著，目前主要研究机构有大连理工大学、中国科学技术大学、华东理工大学、北京化工大学等。

国内外微通道反应器主要供应商

供应商	国籍	微反应系统
Ehrfeld Mikro Technik BTS公司	德国	模块化微反应系统
ICT-IMM	德国	SIMM微反应器
西门子	德国	Siprocess微工艺系统
康宁	美国	G1-G4、lab-reactor系统
Syrris	英国	Africa、Asia、Titan系统
Chemtris	荷兰	Lab trix、Kilo flow、Plan trix系统
豪迈	中国	微反应器系统
凯莱英	中国	拥有自主知识产权的连续反应器、连续光化学反应器
微井科技	中国	固态连续化反应器系统、微反应器
杭州沈氏	中国	军工级别微反应器系统

二、药品连续化生产：品种加速获批上市

2.3 使用连续化生产工艺的药品加速获批上市

- **FDA定义的新兴制药技术包含原料药（活性成分）、药物制剂的连续性制造，基于模型的连续性制造控制策略、连续无菌喷雾干燥、生物制品小型连续性制造平台等多项技术。**近年来，连续性制造技术在制药行业受到极大关注和发展，药品生产将从传统批次生产模式向前瞻性的连续化生产模式发生转变。随着质量源于设计（QbD）理念在制药研发和生产中深入应用，以及过程分析技术（Process Analysis Technique，PAT）的进步，药品连续化生产具备了实现的基础。
- **自2015年FDA首次批准连续化生产工艺申请以来，其在制药行业实施频率一直稳步上升，尤其口服固体制剂产品，已有多项使用连续化生产工艺的品种获批上市。**截至2021年底，共有获批上市品种9个，涉及4家集团公司，包括Vertex的3个品种、Janssen（J&J）的2个品种、Eli Lilly的1个品种、Pfizer的3个品种；生产工艺包括连续湿法制粒、连续干法制粒、连续直接压片等。

连续化生产工艺已上市口服固体制剂药品

药品（商品名）	适应症	生产企业	连续性生产工艺	首次获批年份	注册方式	批准机构
Orkambi [®]	囊性纤维化	Vertex	连续湿法制粒	2015.7	新药申报	FDA、EMA
Prezista [®]	艾滋病	Janssen（J&J）	连续直接压片	2016.9	补充申请 ^①	FDA、EMA
Verzenio [®]	乳腺癌	Eli Lilly	连续直接压片	2017.9	新药申报	FDA、EMA、PMDA
Lorbrena [®]	ALK+非小细胞肺癌	Pfizer	连续直接压片	2018.11	新药申报	FDA ^②
Daurismo [®]	髓样白血病	Pfizer	连续直接压片	2018.11	新药申报	FDA、EMA
Symdeko [®] /Symkevi [®]	囊性纤维化	Vertex	连续干法制粒	2018.2	新药申报	FDA、EMA
Tramacet [®]	疼痛	J&J	①	NA	新药申报	PMDA
Trikafta [®] /Kaftrio [®]	囊性纤维化	Vertex	连续干法制粒	2019.1	新药申报	FDA、EMA
Cibinqo [®]	特应性皮炎	Pfizer	连续直接压片	2021.9	新药申报	MHRA、MHLW、EMA、FDA、NMPA

二、药品连续化生产：全球监管趋于完善

2.4 使用连续化生产工艺的药品全球监管趋于完善

- **国际人用药品注册技术协调会（ICH）**：ICH较早前即倡导秉持QbD原则的连续化生产技术，已发布的系列指南如Q8、Q9、Q10、Q11及Quality-IWG均为制药行业QbD的范围和定义提出了要求。连续化生产工艺的开发过程基于对产品和工艺过程更深入的理解，且需要更先进的生产控制手段以提升药品质量，因此ICH认为，连续化生产是QbD理念的完整体现。2018年，ICH开始逐步推进指南制定工作，目前已有11家监管机构和行业组织加入该工作组。2021年7月27日，ICH签署Q13指南第2阶段文件，并由ICH监管成员发布以征求公众意见，对于药品连续化生产的发展具有里程碑意义。
- **ICH预期Q13指南通过协调连续化生产原料药和制剂的监管期望，以增加相关活动在全球实施的可行性。**2021年10月18日，我国药监局药审中心官网也发布了关于公开征求ICH指导原则《Q13：原料药和制剂的连续制造》意见的通知。

ICH连续化生产相关指南

指南名称	年份	与连续制造相关内容
Q8 (R2): Pharmaceutical Development	2009	控制策略，连续工艺验证
Q9: Quality Risk Management	2005	风险评估与控制
Q10: Pharmaceutical Quality System	2008	连续工艺性能以及产品质量改进
Qualit-IWG: ICH Quality Implementation Working Group Points to consider (R2)	2011	QbD 模型，连续工艺验证
Q11: Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities)	2012	原料药连续工艺开发，关键质量属性及其控制策略
Q12: Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management	2017	产品生命周期管理
Q13: Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products	2021	原料药和制剂连续制造概念、科学方法和监管考量

二、药品连续化生产：全球监管趋于完善

2.4 使用连续化生产工艺的药品全球监管趋于完善

- **美国食品药品监督管理局（FDA）**：自2002年《21世纪药品cGMP》发布以来一直鼓励行业对药品生产进行持续改进，促进供应链现代化、增强制造过程稳健性，创建敏捷、灵活的制药工业体系，在不扩大监管水平的情况下仍能生产高质量药物。FDA认为连续化生产制造与上述目标非常契合，符合QbD理念，且可以在现有的监管框架内实施。
- **欧洲药品管理局（EMA）**：2017年一次公开会议上指出监管机构支持药品创新制造技术，虽然EMA暂未提供具体指南，但目前监管框架足以支持连续化生产。EMA已通过集中审批程序审评了2个连续化生产应用，其中一个为EMA-FDA QbD 试点。此外，EMA成立PAT、创新专责小组为推进药品创新技术提供支持，后者涵盖了新兴疗法和技术，汇集了质量、安全性、有效性、药物警戒等事务方面专家。
- **英国药品和保健品管理局（MHRA）**：通过“准入联盟”与澳大利亚、加拿大、新加坡和瑞士监管机构建立联系，共同促进更大的监管协作和监管要求的一致性，MHRA创新办公室是其联络点，制造过程创新是该组织最感兴趣的领域之一。
- **日本独立行政法人医药品医疗器械综合机构（PMDA）**：2016年成立创新制造技术工作组（Innovative Manufacturing Technology Working Group，IMT-WG）以促进创新制造技术的引进，并于2018年批准了1个连续化生产片剂产品的上市申请。PMDA对于将该技术应用于药品生产的相关考量包括对控制策略、批次定义、验证和稳定性实验等多方面。

二、药品连续化生产：全球监管趋于完善

2.4 使用连续化生产工艺的药品全球监管趋于完善

区域性连续化生产相关指南

制订机构	指南名称	年份	与连续制造相关内容
FDA	FDA's Quality Considerations for Continuous Manufacturing: Guidance for Industry(draft)	2019	小分子连续制造的质量考量
	SUPAC-IR: Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms. Scale-Up and Post-Approval Changes: Chemistry, Manufacturing and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation	1995	口服固体常释制剂连续工艺商业化和上市后变更的药学、溶出和生物等效性考量
	Development and Submission of Near Infrared Analytical Procedures: Guidance for Industry	2015	使用近红外技术对连续工艺进行过程检测
	Guidance for Industry: PAT—A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance	2004	连续工艺中的过程分析技术（PAT）
	Guidance To Industry: Process Validation: General Principles and Practices	2011	连续工艺验证
EMA	Guideline on Manufacture of the Finished Dosage Form	2017	连续工艺开发
	Guideline on the Use of Near Infrared Spectroscopy by the Pharmaceutical Industry and the Data Requirements for New Submissions and Variations	2014	近红外技术用于连续工艺过程检测
	Addendum to EMA/CHMP/CVMP/QWP/17760/2009 Rev 2: Defining the Scope of an NIRS Procedure	2014	近红外技术
	Guideline on Real Time Release Testing (formerly Guideline on Parametric Release)	2012	连续制造中的实时放行检验
	Guideline on process validation for finished products - information and data to be provided in regulatory submissions	2016	连续工艺验证
PMDA	PMDA Views on Applying Continuous Manufacturing to Pharmaceutical Products for Industry (Provisional Draft)	2018	连续制造控制策略、批次定义、验证和稳定性的监管建议
	Points to Consider Regarding Continuous Manufacturing	2017	连续制造考量要点
	State of Control in Continuous Pharmaceutical Manufacturing	2018	连续制造工艺控制

二、药品连续化生产：全球监管趋于完善

2.5 我国连续制造工艺迎来政策风口

- **连续性制造国产替代步伐正在加速。**工业和信息化部、生态环境部、国家卫生健康委员会、国家药品监督管理局等多部门纷纷发布政策，提出加快技术创新和应用，推广微通道、连续反应等绿色工艺，突破一批关键核心绿色技术，为医药行业健康高质量发展提供了政策保障。
- **我国制药行业逐步进入智能制造时代，部分高端制药装备仍涉及“卡脖子”关键技术。**我国近年陆续出台一系列智能制造相关政策来支持制药装备行业的发展与转型。2022年1月30日，工信部等九部门联合印发的《“十四五”医药工业发展规划》在推动医药制造能力系统升级相关章节指出，要深入实施智能制造、绿色制造和质量提升行动，提高药品、医疗器械全生命周期质量管理水平和产品品质，推动医药工业高端化、智能化和绿色化发展。未来随着制药设备不断优化、国产替代持续加速，未来制药设备龙头企业的盈利能力有望持续保持在较好水平。
- **部分国内生物制药企业已在全球范围内形成领先优势。**以凯莱英为例，公司小分子药物从临床到商业化大订单的研发及供应能力已在全球范围形成领先竞争优势。公司在疫情期间承担两个小分子抗病毒创新药物研发生产工作，通过应用连续性反应，其中一个药物关键片段由4步缩短为1步，仅用6个月将仅有克级工艺的分子实现了吨级放大生产，显著缩短临床研发时间的同时大大降低生产成本；另一药物由项目CoreTeam积极调动CEPS、CFCT、CED、原料协调生产、分析检测及质量控制团队，某个关键步骤用连续低温反应技术替代传统使用液氮批次低温反应，快速解决众多技术难题，从接到客户RSM工艺优化到吨级API验证生产仅用8个月时间完成，在18个月内完成药物从开发到审批上市，为客户顺利提供全球新工艺路线下首批API产品。

二、药品连续化生产：全球监管趋于完善

2.5 我国连续制造工艺迎来政策风口

我国连续性技术相关政策文件

制订机构	年份	政策名称	连续性技术相关内容
工业和信息化部	2021	《“十四五”医药工业发展规划》	实施绿色生产技术应用示范项目。围绕原料药生产中应用面广的绿色生产技术，如微反应连续合成、生物转化、手性合成、贵金属催化剂替代、电化学反应、合成生物技术、低 VOCs 排放工艺设备等，组织实施一批应用示范项目。
国家发改委	2021	《国家发展改革委 工业和信息化部关于推动原料药产业高质量发展实施方案的通知》	推动生产技术创新升级。顺应原料药技术革新趋势，加快合成生物技术、连续流微反应、连续结晶和晶型控制等先进技术开发与应用，利用现代技术改造传统生产过程。
国家药监局	2021	《国家药监局关于实施中国药品监管科学行动计划第二批重点项目的通知》	将“针对恶性肿瘤等常见病、多发病，开展早期诊断及筛查产品临床评价、模型引导的药物审评技术和标准、以患者为中心的药物临床试验评价体系、连续制造技术实施和技术要求、伴随诊断体外诊断试剂监管标准和方法等新工具、新标准和新方法研究，形成临床评价、药物研发等相关技术指导原则和审评路径”列为重点研究项目。
石化联合会	2019	《石化绿色工艺名录（2019年版）》	将“微通道自动化生产工艺”列入2019年石化绿色工艺名录，鼓励各部门大力支持相关产业，推进石化产业转型升级和绿色发展。
中国工程院	2019	《全球工程前沿2019》	“微反应系统开发”入选2019年全球工程开发前沿
国家发改委	2019	《产业结构调整指导目录（2019年本）》	鼓励医药行业“高端制药设备开发与生产，透皮吸收、粉雾剂等新型制剂生产设备，大规模生物反应器及附属系统，蛋白质高效分离和纯化设备，中药高效提取设备，药品连续化生产技术及装备”的发展。
山东省科技厅	2019	《重大科技创新工程第二批项目申报指南》	开发连续流微反应器及大型化化工装备；研究化工生产全过程自动化精准控制技术，开发数据化、信息化、智能化化工生产过程安全保障集成系统并推广应用。
工业和信息化部	2017	《产业关键共性技术发展指南（2017年）》	提出优先发展的产业关键共性技术174项，包括促进剂M（2-巯基苯并噻唑）微反应管道连续法工艺技术。其中的主要技术内容为“新型二硫化碳和硫磺缩合反应催化剂；高压微通道器和反应工艺；高效纯化和分离M的萃取剂和萃取工艺等”。

二、技术壁垒：由自主研发+工艺难点+难度反应场景共同决定

2.6 技术壁垒：由自主研发能力+解决工艺难点+难度反应场景等共同决定

- **自主研发能力**：基于连续流技术的自主反应开发和优化平台改变了化学工艺的开发，据凯莱英官网披露，全球目前已有60余家医药企业涉足连续反应生产，其中近80%企业将该技术运用于化学小分子领域。2019年近400项在美递交申请或被批的相关专利中，多项来自AbbVie和Eli Lilly等大型药企，我国亟需具有自主研发实力的CDMO公司开创更绿色、安全、可靠的绿色制药技术。
- **工艺开发难点**：连续性反应能否真正成为药物合成的通用方法仍面临巨大挑战：1) 相对于系统性间歇工艺过程，流动化学工艺处于起步阶段，能提供参考的成功案例有限；2) 工艺过程如可操作性和经济性来看，流动化学目前并无绝对优势；3) 许多已知间歇工艺转换为流动工艺必须进行较大调整，如有固体物料参与或产生的工艺过程，涉及高粘度物料或中间体的反应等；4) 连续性反应仍需不断创新的理念和设备才能实现进一步突破。
- **难度反应场景**：连续性反应拓展了传统反应器的性能，尤其增强了传质和换热效率，即使在极端处理条件和涉及有害试剂时也可进行安全操作，能否在难度反应场景中成功应用连续性技术，也是相关企业的关键技术壁垒之一。以光化学为例，光化学反应由于反应过程中有非常活泼的自由基中间体存在，属于强放热或有潜在爆炸风险的反应类型，按比例放大光化学反应时需考虑光源、热和质量传递测量、安全问题等。凯莱英是全球范围内成功实现光化学环加成反应工业化生产的先驱之一，公司技术团队将光化学和连续反应技术相结合，自主设计开发了绿色连续光化学反应生产设备，可有效应用于[2+2]合环、脱羰基偶联、烷基化、Photo-Favorskii重排等多种反应类型，以合成多个具有高附加值的药物中间体。

目 录

◆ 定义：什么是连续性反应？

◆ 连续性技术：生物制品工业化生产的未来

◆ 他山之石：从美国康宁看我国连续性反应技术发展现状

3.1 美国康宁（Corning）：材料科学领军者，先发优势显著

3.2 凯莱英：连续反应体系开发、工艺优化及开发、放大生产实施、设备加工安装全流程服务商

3.3 合全药业：行业领先的连续化生产（流动化学）平台

3.4 博腾股份：拥有结晶、酶催化、连续反应等多种技术能力

3.5 九洲药业：连续流合成技术获省级认定，拥有一整套连续化生产体系

3.6 药石科技：自主研发搭建反应器，提升连续流化学应用灵活性

3.7 诺泰生物：连续流硝化和高温裂解技术处于行业先进水平

◆ 风险提示

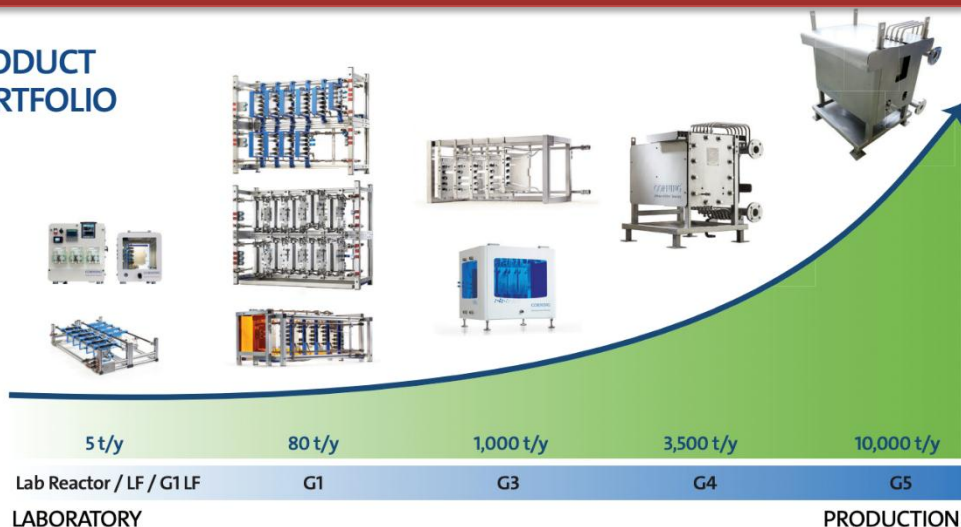
三、他山之石：从美国康宁看我国连续性反应技术发展现状

3.1 美国康宁（Corning）：材料科学领军者，先发优势显著

- 美国康宁公司（Corning）是材料科学领域全球领先的创新者之一，其产品涉及光通信、移动消费电子、显示科技、汽车应用和生命科学等领域。21世纪初，康宁公司抓住机遇，利用其在玻璃科学的专业积累为制药应用构建更好的微反应器。康宁的科学家意识到更坚固的材料、更好的反应堆设计、更高的吞吐量和更容易扩大的反应规模的必要性，开始开发集成射流模块，并持续通过创新产品扩展产品组合，包括光反应器、低流量反应器、实验室反应器系统、辅助设备等。自2006年第一台G1反应器首次亮相以来，康宁反应器已安装超过500台，并且该技术的采用率继续稳步增长。
- 康宁反应器提高了多种规模产品的一致性、转化率和选择性，并实现了更高产量。康宁反应器工艺的高选择性主要由射流模块的独特设计驱动，大大改善传热和传质。与此过程的连续性相关的窄停留时间分布（RTD）通过限制副反应、促进塞流和易于系统清理进一步提高选择性，从而实现更高纯度的输出。

康宁连续流反应器类型

PRODUCT PORTFOLIO



康宁连续流反应器优势明显

100x Better Mass Transfer*

1000x Better Heat Transfer*

1000x Lower Reaction Volume*

50x Better Residence Time Distribution*

* compared to traditional batch reactors

三、他山之石：从美国康宁看我国连续性反应技术发展现状

3.2 凯莱英：连续反应体系开发、工艺优化及开发、放大生产实施、设备加工安装全流程服务商

- **建立包括连续科学技术中心（CFCT）的新工艺技术开发平台：**CFCT涵盖“连续技术服务与输出、连续技术创新与储备、连续反应设备设计制备、连续技术应用与升级和新领域连续技术开发应用”五大板块，截至2021年底，应用连续反应生产的原料药或中间体产品已超过75mt。随着ICH Q13颁布，必将实现连续性反应技术在API生产中的广泛应用，进一步释放连续反应的优势及经验，带来更大的经济和社会效益。
- **凯莱英实际生产数据显示：**在规模化生产中应用连续反应可降低生产成本，能源消耗减少50%，占地面积平均降低70%，三废减少30-60%，收率提升0-300%，人员成本降低50-70%。以公司为某重磅抗病毒类药物原料开发的连续工艺（包括连续后处理）为例，生产收率从批次的36%提升到75%，日产能翻了4倍，占地面积不足批次生产的五分之一；在另一培南类药物关键中间体项目中，应用连续化生产的前六步反应总收率提升90%，单步反应收率均在80%以上，占地面积仅为批次反应的三分之一。

凯莱英CFCT研发平台



凯莱英连续性反应技术反应类型典型案例

	序号	反应类型	技术难点	应用规模（单套）
液液反应	1	柯提斯重排反应	放气、强放热	200kg/d
	2	硝化反应	强放热、高危	200kg/d
	3	Dibal-H 还原反应	高危	500kg/d
	4	过氧化物氧化反应	高危	100-200kg/d
	5	缩合反应	强腐蚀、高温高压	100kg/d
	6	连续酯化反应	强放热	100kg/d
	7	锂化-上醛基反应	强放热、强腐蚀	100kg/d
	8	锂化/碘代反应	低温、碘易挥发	100kg/d
	9	低温锂化反应	低温	500kg/d
	10	高温反应	高温高压	240kg/d
	11	重氮化/碘代反应	强腐蚀	150kg/d
	12	低温正丁基锂反应	强放热、高危	90kg/d
气液反应	1	臭氧化反应	高能、高爆	100kg/d
	2	高温氧气氧化反应	高危	100kg/d
	3	Negishi 偶联-环丙烷化	重氮甲烷剧毒、高爆炸	150kg/d
液固反应	1	催化氢化反应	高压，高危、高爆	100kg/d
	2	格氏试剂商业化制备	强放热、高危	5t/d

WWW.SWSC.COM.CN

数据来源：凯莱英公司官网，凯莱英药闻公众号，西南证券整理

三、他山之石：从美国康宁看我国连续性反应技术发展现状

3.3 合全药业：行业领先的连续化生产（流动化学）平台

- 合全药业建立了行业领先的连续化生产平台，可为临床前到商业化阶段的项目提供工艺研发、non-GMP和cGMP生产服务。连续化生产平台支持低温金属有机反应、高温高压反应、连续化臭氧反应、运用空气/氧气或过氧化物的氧化反应、叠氮/重氮反应、连续化光化学反应等多种反应类型，其中低温金属有机反应、高温高压反应、光化学、氧化反应、酰胺化反应等均拥有大规模（1吨以上）连续化生产经验。
- 2022年7月15日，合全药业宣布其位于常州原料药研发及生产基地又一全新大规模连续化生产车间正式投产运行。该车间配置了11条多功能流动化学生产线，可全面支持低温金属有机反应、光化学反应、高温高压反应、硝化反应、叠氮反应、氧化反应等近20类反应。随着该车间启用，合全药业在上海外高桥基地、上海金山基地及常州基地拥有多个流动化学研发实验室，连续化生产线将达25条。截至目前，合全药业已累计完成超过500个流动化学项目，其中包括20多个后期及商业化项目。

合全药业常州基地全新流动化学连续制造生产线



三、他山之石：从美国康宁看我国连续性反应技术发展现状

3.4 博腾股份：拥有结晶、酶催化、连续反应等多种技术能力

- 博腾股份自2018年起投入资源系统地建立连续反应能力，提高药品制造过程的安全性和效率，拓宽反应种类，为设计原料药合成路线提供更多选择。研发：2019年9月博腾股份上海研发中心连续反应专属实验室投入服务，可承接不同种类反应由间歇模式改为连续模式的研发工作、筛选及优化连续反应工艺参数，以及公斤级规模生产；生产：重庆长寿工厂可承接连续反应工艺的技术转移、中试验证和商业化吨位生产。2019年，公司承接连续反应研发及生产项目约10个，涉及硝化反应、臭氧反应、叠氮反应、丁基锂反应、重氮甲烷反应等。除反应外，博腾股份也已成功建立了连续萃取、淬灭及液液分离等的连续后处理能力。
- 2019年11月，博腾股份首个吨级连续生产项目完成交付，且合成所用试剂基本已是硝化反应中活性最高，标志着博腾股份连续硝化反应生产能力正式实现吨级突破。目前，博腾技术平台已经拥有结晶、酶催化、连续反应、高活、SFC等多种技术能力。

博腾股份连续反应技术平台

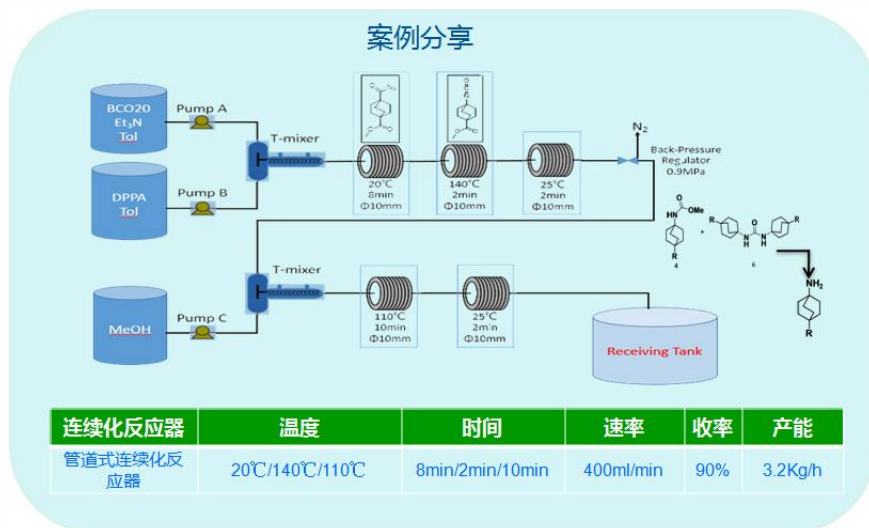


三、他山之石：从美国康宁看我国连续性反应技术发展现状

3.5 九州药业：连续流合成技术获省级认定，拥有一整套连续化生产体系

- 九州药业是国内较早研究和应用连续化反应技术的制药企业，形成了自主知识产权。在连续化技术应用研究平台建设方面，公司引进了微通道反应器，自主设计了多种适用于不同项目的管道反应器、光反应器和其它连续化反应设备，在格氏交换工艺、锂试剂低温反应、重氮化反应、连续化光催化反应的连续化工艺开发方面积累了丰富的经验，并应用到了培南类产品和多个CDMO商业化生产项目中，现已实现多个产品的吨位级生产，并具备百吨级连续化生产的能力。
- 拥有从研发到中试放大再到商业化生产一整套连续化体系：在浙江台州建有连续化反应技术研发实验室及中试车间，每年可实现5000吨以上液液双相反应能力，反应效率较传统间歇反应提升5倍以上，反应过程全连续无人操作自动化控制，提升了工艺稳定性，保证产品质量和产量稳定；在江苏苏州建有国内先进的创新药原料药生产基地，拥有连续化反应设备，单套设备年生产能力超过100吨。

九州药业连续反应案例分享



九州药业连续反应设备



三、他山之石：从美国康宁看我国连续性反应技术发展现状

3.6 药石科技：自主研发搭建反应器，提升连续流化学应用灵活性

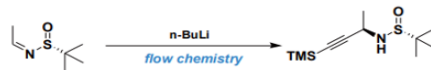
- 药石科技拥有丰富的连续流化学应用经验。公司在浙江晖石生产基地配备了连续化生产GMP车间，将该技术成功应用于低温反应、重氮化反应、高能化学反应、深冷反应、硝化反应等30余种反应类型，并成功在210+项目中进行应用，具备公斤级至吨级的生产能力。
- 拥有专业的机械、电子和自动化工程团队，可自主研发设计、组装连续流反应器，灵活应用于不同反应类型。药石科技拥有不同类型的连续流反应器，包括单管、多管、静态混合器、固定床、连续串联釜式搅拌反应器、电化学反应器、连续光化学反应器及其他材质反应器。此外，公司已配备多种不同体积（1ml-15L）、不同材质(PFA、SiC、SS316等)的连续流反应器，以及部分特殊设备，例如微填充床和光催化反应器等，应用于从实验室到规模化生产中的各种反应类型。

微填充床反应器(A)及数字自动控制系统(B)



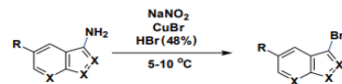
药石科技部分反应下连续化生产案例

深冷反应



编号	对比类型	间歇	连续
1	放大可行性	×	√
2	反应温度	-70 to -60°C	-40 to 10 °C
3	收率	N/A	84%
4	放大安全风险	高	低
结果	应用240 mL连续反应设备, 于30 h内完成产出260 kg产品		

重氮化反应



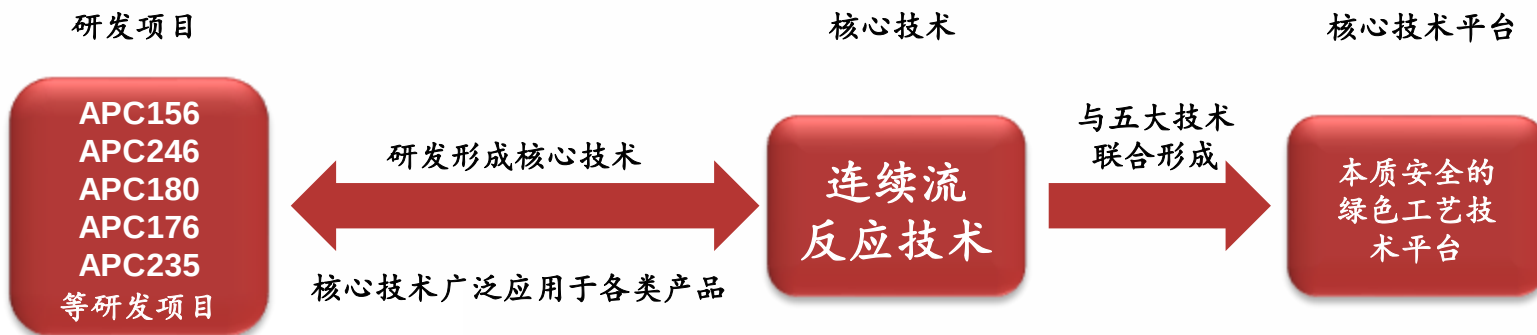
编号	对比类型	间歇	连续
1	放大可行性	×	√
2	反应温度	N/A	5 to 10 °C
3	收率	N/A	80 - 85%
4	放大安全风险	高	低
结果	应用1套100 mL连续反应设备, 2-3天内完成产出200 kg产品		

三、他山之石：从美国康宁看我国连续性反应技术发展现状

3.7 诺泰生物：连续流硝化和高温裂解技术处于行业先进水平

- **连续流反应技术成为公司的核心技术之一。**连续流技术本身具有一定的通用性，但在具体产品的生产工艺应用上，具有专属性；非行业必要技术。公司已对传统条件下较难控制的一系列反应进行了深入的研究，开发出了连续性硝化反应、连续低温反应、连续高温裂解/环合反应、连续萃取等中试和放大工艺；同时将该技术应用于公司多个项目中，如APC046、APC050、APC180、APC156、D100。
- **连续流反应技术与基于叠缩合成技术的原料药绿色工艺技术、规模化生产中高选择性金属化反应的应用技术、利用分子蒸馏和精馏的大规模分离纯化技术、高压氨化反应技术、有机炔类化合物大规模合成技术五大技术联合形成“本质安全的绿色工艺技术平台”。**公司依托于该平台和精准控制的手性药物技术平台两大核心技术平台及一系列核心技术及其他非核心通用技术大力发展CDMO业务。目前，公司已经取得专利13项，包括发明专利7项、实用新型专利6项。公司将进一步拓展技术平台，加强小分子连续流反应技术、酶催化技术等行业先进技术的研究和应用，以更好地服务国内外制药企业的药品研发生产。

诺泰生物连续流反应核心技术



四、风险提示

- 专利诉讼风险
- 汇率风险
- 新签订单数量不及预期
- 产品放量不及预期风险

西南证券投资评级说明

报告中投资建议所涉及的评级分为公司评级和行业评级（另有说明的除外）。评级标准为报告发布日后6个月内的相对市场表现，即：以报告发布日后6个月内公司股价（或行业指数）相对同期相关证券市场代表性指数的涨跌幅作为基准。其中：A股市场以沪深300指数为基准，新三板市场以三板成指（针对协议转让标的）或三板做市指数（针对做市转让标的）为基准；香港市场以恒生指数为基准；美国市场以纳斯达克综合指数或标普500指数为基准。

公司 评级

买入：未来6个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅在20%以上
持有：未来6个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于10%与20%之间
中性：未来6个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于-10%与10%之间
回避：未来6个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于-20%与-10%之间
卖出：未来6个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅在-20%以下

行业 评级

强于大市：未来6个月内，行业整体回报高于同期相关证券市场代表性指数5%以上
跟随大市：未来6个月内，行业整体回报介于同期相关证券市场代表性指数-5%与5%之间
弱于大市：未来6个月内，行业整体回报低于同期相关证券市场代表性指数-5%以下

分析师承诺

报告署名分析师具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格并注册为证券分析师，报告所采用的数据均来自合法合规渠道，分析逻辑基于分析师的职业理解，通过合理判断得出结论，独立、客观地出具本报告。分析师承诺不曾因，不因，也将不会因本报告中的具体推荐意见或观点而直接或间接获取任何形式的补偿。

重要声明

西南证券股份有限公司（以下简称“本公司”）具有中国证券监督管理委员会核准的证券投资咨询业务资格。

本公司与作者在自身所知情范围内，与本报告中所评价或推荐的证券不存在法律法规要求披露或采取限制、静默措施的利益冲突。

《证券期货投资者适当性管理办法》于2017年7月1日起正式实施，本报告仅供本公司签约客户使用，若您并非本公司签约客户，为控制投资风险，请取消接收、订阅或使用本报告中的任何信息。本公司也不会因接收人收到、阅读或关注自媒体推送本报告中的内容而视其为客户。本公司或关联机构可能会持有报告中提到的公司所发行的证券并进行交易，还可能为这些公司提供或争取提供投资银行或财务顾问服务。

本报告中的信息均来源于公开资料，本公司对这些信息的准确性、完整性或可靠性不作任何保证。本报告所载的资料、意见及推测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，本报告所指的证券或投资标的的价格、价值及投资收入可升可跌，过往表现不应作为日后的表现依据。在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告，本公司不保证本报告所含信息保持在最新状态。同时，本公司对本报告所含信息可在不发出通知的情形下做出修改，投资者应当自行关注相应的更新或修改。

本报告仅供参考之用，不构成出售或购买证券或其他投资标的的要约或邀请。在任何情况下，本报告中的信息和意见均不构成对任何个人的投资建议。投资者应结合自己的投资目标和财务状况自行判断是否采用本报告所载内容和信息并自行承担风险，本公司及雇员对投资者使用本报告及其内容而造成的一切后果不承担任何法律责任。

本报告及附录版权为西南证券所有，未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制和发布。如引用须注明出处为“西南证券”，且不得对本报告及附录进行有悖原意的引用、删节和修改。未经授权刊载或者转发本报告及附录的，本公司将保留向其追究法律责任的权利。



西南证券研究发展中心

西南证券研究发展中心

上海

地址：上海市浦东新区陆家嘴东路166号中国保险大厦20楼

邮编：200120

北京

地址：北京市西城区金融大街35号国际企业大厦A座8楼

邮编：100033

深圳

地址：深圳市福田区深南大道6023号创建大厦4楼

邮编：518040

重庆

地址：重庆市江北区金沙门路32号西南证券总部大楼

邮编：400025

西南证券机构销售团队

区域	姓名	职务	座机	手机	邮箱
上海	蒋诗烽	总经理助理、销售总监	021-68415309	18621310081	jsf@swsc.com.cn
	崔露文	销售经理	15642960315	15642960315	clw@swsc.com.cn
	王昕宇	销售经理	17751018376	17751018376	wangxy@swsc.com.cn
	薛世宇	销售经理	18502146429	18502146429	xsy@swsc.com.cn
	汪艺	销售经理	13127920536	13127920536	wyyf@swsc.com.cn
	岑宇婷	销售经理	18616243268	18616243268	cyrif@swsc.com.cn
	张玉梅	销售经理	18957157330	18957157330	zmyf@swsc.com.cn
	陈阳阳	销售经理	17863111858	17863111858	cyyf@swsc.com.cn
	李煜	销售经理	18801732511	18801732511	yfliyu@swsc.com.cn
	谭世泽	销售经理	13122900886	13122900886	tsz@swsc.com.cn
	卞黎旸	销售经理	13262983309	13262983309	bly@swsc.com.cn
北京	李杨	销售总监	18601139362	18601139362	yfly@swsc.com.cn
	张岚	销售副总监	18601241803	18601241803	zhanglan@swsc.com.cn
	杜小双	高级销售经理	18810922935	18810922935	dxsyf@swsc.com.cn
	杨薇	高级销售经理	15652285702	15652285702	yangwei@swsc.com.cn
	胡青璇	销售经理	18800123955	18800123955	hqx@swsc.com.cn
	王一菲	销售经理	18040060359	18040060359	wyf@swsc.com.cn
	王宇飞	销售经理	18500981866	18500981866	wangyuf@swsc.com.cn
	巢语欢	销售经理	13667084989	13667084989	cyh@swsc.com.cn
广深	郑龔	广深销售负责人	18825189744	18825189744	zhengyan@swsc.com.cn
	杨新意	销售经理	17628609919	17628609919	yxy@swsc.com.cn
	张文锋	销售经理	13642639789	13642639789	zwf@swsc.com.cn
	陈韵然	销售经理	18208801355	18208801355	cyrif@swsc.com.cn
	龚之涵	销售经理	15808001926	15808001926	gongzh@swsc.com.cn
	丁凡	销售经理	15559989681	15559989681	dingfyf@swsc.com.cn