

化学合成原料药生产工艺中溶剂回收的 GMP 相关要求

王宏亮

(国家药品监督管理局药品审评中心,北京 100022)

[摘要] 溶剂回收是原料药生产工艺中常见的步骤之一,为了保证原料药的质量,回收溶剂应符合相应的要求。基于此,本文对 ICH,WHO,美国 FDA,欧洲 EMA 及国内溶剂回收的相关要求进行深入的剖析,为业界提供参考和借鉴。

[关键词] 原料药;溶剂回收;回收溶剂;指导原则

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2022)20-1997-04

The GMP requirements of solvent recovery in synthetic drug substances production

WANG Hong-liang

(Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China)

[Abstract] Solvent recovery is one of the common steps in manufacturing process of drug substance. In order to guarantee the quality of drug substance, solvent recovery should meet the related GMP requirements. Based on this, aiming to provide a reference for the industry development, this article summarizes ICH, WHO, FDA, EMA and related domestic requirements of solvent recovery.

[Key words] drug substance; solvent recovery; recovered solvent; technical requirements

溶剂一般是指一大类在生活和生产中广泛应用的有机化合物,即有机溶剂。有机溶剂能溶解一些不溶于水的物质(如油脂、蜡、树脂、橡胶、染料等),其特点是在常温常压下呈液态,具有较大的挥发性,在溶解过程中,溶质与溶剂的性质均无改变。有机溶剂广泛应用于制药、油漆、造纸、印刷、纺织等领域中^[1]。

在制药行业中,溶剂的作用尤为突出。首先,其可以将反应物充分溶解,形成均一相的溶液保证受热均匀,保持反应体系温度恒定,有利于反应的进行;其次,溶剂可以进行产物的纯化。反应结束后,常通过萃取操作初步完成产物纯化。对于固体产物可以利用溶剂通过重结晶实现产品纯化以满足原料药质量要求;最后,溶剂可以保证反应的安全。对于一些强烈释放能量的反应,需要通过溶剂稀释反应

物浓度,以实现反应体系温度的控制。综上所述,溶剂在化学合成原料药生产工艺中具有十分重要的作用^[2]。

为了降低成本,提升自身竞争力,业界逐渐将注意力转向于原料药生产工艺优化、起始物料供应链以及溶剂回收等环节。与此同时,随着工业化速度的提升,国内的生态环境面临着前所未有的压力。在原料药生产中既能降低成本,又能兼顾环境保护是一个既有意义又具有挑战的课题。

原料药生产过程中,生产工艺及起始物料的变更均应符合 GMP 等相关法规和指导原则的要求,因此通过变更生产工艺及起始物料达到降低成本的目的受到一定限制。与之相比,回收溶剂的影响则较低。生产中能够合理地重复使用回收溶剂,无论从降低成本还是解决环保问题方面都具有较大优势。鉴于溶剂回收在原料药生产中所处的重要位置,ICH,WHO 和美国 FDA、欧洲 EMA 及国内对溶剂回收都发布了 GMP 相关指南。本文将对国内外溶剂

[作者简介] 王宏亮,男,博士,副主任药师,主要从事药品技术审评工作。联系电话:(010)85242628,E-mail:wanghl@cde.org.cn。

回收的要求进行综述。同时,从回收溶剂的控制和监测、回收溶剂的质量标准以及管理等方面进行了探讨,旨在对溶剂回收方面提供参考。

1 国内外对溶剂回收的要求

1.1 ICH,WHO,美国FDA对溶剂回收的要求

ICH Q7^[3]在溶剂回收方面指出,如果回收规程已获得批准,并且回收的物料符合适用于其预期用途的规范,则对反应物、中间体或原料药的回收(例如从母液或滤液中回收)被认为是可接受的。溶剂可在同一工序或不同工序中回收和再利用,但其回收过程必须受到控制和监测,以确保溶剂在再利用或与其他批准的材料混合使用之前,符合适当的标准。如果经过充分的测试表明回收的溶剂适用于所有可能被使用的生产过程,则可以将新鲜和回收的溶剂和试剂混合使用。应全面记录回收溶剂、母液和其他回收材料的使用情况。

WHO^[4]和美国FDA^[5]的要求与ICH Q7基本一致。

1.2 欧洲EMA^[6]对溶剂回收的要求

欧洲EMA将溶剂回收作为产品或中间体回收的组成部分提出了相关要求。即:在规定的生产阶段,将符合质量要求的全部或部分早期批次产品引入同一批产品中,应事先获得授权。在评估风险(包括对货架期的任何可能影响)后,应按照规定的程序进行回收。应记录回收情况。质量控制部门应考虑对任何经重加工,再返工或已纳入回收产品的成品进行额外测试的必要性。从市场上退回并脱离制造商控制的产品,除非其质量令人满意,则应予以销毁;只有在质量控制部门根据书面文件对其进行严格评估后,才可考虑在后续批次产品中再销售、重新贴标签或回收。本次评估应考虑产品的性质、所需的任何特殊储存条件、它的状况和历史以及自产品发布以来经过的时间。如果对产品质量有任何疑问,则不应认为该产品适合再发行或再使用,尽管可以进行基本的化学再处理以回收活性成分。应适当记录所采取的任何措施。

虽然欧洲EMA指导原则的要求更为具体详细,但核心的内容与ICH Q7也较为相似。

1.3 国内对溶剂回收的要求

药品生产质量管理规范(GMP,2010修订版)^[7]附录2对物料和溶剂回收方面进行了要求。回收反应物、中间产品或原料药(如从母液或滤液中回收),应当有经批准的回收操作规程,且回收的物料

或产品符合与预定用途相适应的质量标准。溶剂可以回收,回收的溶剂在同品种相同或不同的工艺步骤中重新使用的,应当对回收过程进行控制和监测,确保回收的溶剂符合适当的质量标准。回收的溶剂用于其他品种的,应当证明不会对产品质量有不利影响。未使用过和回收的溶剂混合时,应当有足够的证据表明其对生产工艺的适用性。回收的母液和溶剂以及其他回收物料的回收与使用,应当有完整、可追溯的记录,并定期检测杂质。

国内外对于溶剂回收的要求不尽相同,其中,WHO,美国FDA和欧洲EMA的要求与ICH Q7基本一致。我国GMP管理规范对于回收溶剂的关注点与ICH Q7指导原则较为类似,对于回收过程的监控,回收溶剂的质量,以及回收过程的完整记录和定期检测均给予了明确的说明。

综上所述,对于溶剂回收的关键要点总结为“回收过程必须受到控制和监测”、“符合适当的标准”和“应全面记录回收溶剂、母液和其他回收材料的使用情况”等几个方面。

2 回收溶剂的控制和监测

2.1 回收溶剂的来源

对于溶剂回收首先要明确的是回收溶剂的来源。从原料药生产不同环节可以将溶剂分为如下几类:①反应溶剂:这也是回收溶剂质量控制挑战最大的一种类型。众所周知,有机合成反应千差万别,随着反应中间体的不同,引入到溶剂中的杂质的种类和质量也有明显差别。②萃取用溶剂:此类溶剂主要用于反应结束后产品的处理。尤其对于酸或碱参与的反应,萃取操作可以较好地实现无机杂质的分离。此外,如中间体中含有羧基或者氨基,也可以通过调节体系的pH值提升中间体纯度。此类需要回收的溶剂需要注意的问题集中到了溶剂的pH和水分的控制。③结晶(纯化)溶剂:此类需回收的溶剂按照所处反应步骤的不同,也会有不同的杂质含量。一般来说,作为终产品的重结晶溶剂所含杂质种类较为明确,且含量可控,此类溶剂回收的控制相对容易。而中间体的重结晶溶剂则与反应溶剂中的杂质控制相似,所含杂质较为复杂,相对来说较难控制。此外,有些重结晶需要2种混合溶剂,这增加了后续溶剂回收纯化的操作。④设备清洗溶剂:当不同工序或者反应类型的制备环节,需要使用同一设备的时候,就需要对该设备进行清洗。而此类溶剂中所含有的杂质与相对应的单元反应步骤有较好的

匹配,且杂质含量较低,此类溶剂中还可能会含有一定量的产物,对于此类的溶剂控制可能也会与上述几种类型有所不同^[2]。

2.2 回收溶剂的控制和监测

溶剂回收常用的方法为蒸馏。因此在进行溶剂回收前,《溶剂参数表》是制定溶剂处理方法的重要参考。常规回收溶剂控制策略为先计算模拟蒸馏过程,实验室小试,小试套用回收溶剂,制定回收溶剂质量标准和对使用溶剂套用后的产品进行评估。基于累积数据,如果需要则进行工艺的变更。到生产验证阶段,完成等效性报告,如果工艺稳定,则关闭变更。后续持续关注产品的质量,核心是关注杂质是否有上升的趋势。

对于反应溶剂和此步骤的重结晶溶剂的回收首先要明确该步骤的反应类型。基于反应机制和反应物料详细分析主反应特点,以及发生副反应的可能性及副产物的种类。萃取溶剂的回收中,除了要考虑反应溶剂回收中可能出现的情况之外,萃取溶剂常常需要关注其中的水分以及体系的 pH 值。一些对 pH 值较为敏感的溶剂,如:乙酸乙酯等酯类溶剂与其他类型的溶剂相比,可能在酸性或碱性环境下在高温蒸馏回收过程中出现分解的问题,进而引入酸或者醇类的杂质。因此,在回收蒸馏前要制定回收溶剂 pH 值的合理安全的范围。对于设备清洗溶剂和终产品重结晶回收溶剂,这 2 类回收溶剂中所含杂质的种类和含量相对于上述几种情况较为明确。尤其杂质中不含有低沸点和潜在致突变杂质的情况下,控制策略较易制定^[8]。

3 回收溶剂的质量标准

孤立的进行溶剂回收是无实际意义的。回收溶剂的最终目的是要投入生产之中,因此溶剂的回收一定是要结合生产工艺,并以生产工艺的质量要求为导向来进行。一般来说,先使用非回收溶剂进行生产,确定生产批次,并对每批次所使用的溶剂单独回收,检验,再使用回收溶剂进行生产,将所得中间体继续进行下一步工序生产,直至获得最终产品。并与使用非回收溶剂所得产品进行检测数据对比(包括进行稳定性考察)。以此为基础建立回收溶剂的质量标准,并进行相关方法验证^[9]。

3.1 回收溶剂检测项目的制定

对于溶剂的常规参数,如:外观、水分、含量、酸度等可以借鉴新鲜溶剂,并以新鲜溶剂的相关参数作为参照,明确回收溶剂相应的标准。对于诸如甲

苯或丙酮等含有苯的溶剂,苯残留也应纳入检测项目中。此类溶剂随着回收次数的增加,其中苯的累积量可能伴随增长。因此,制定合理的质量标准对于控制成品中苯残留,以及确定溶剂回收次数都是十分重要的。

3.2 回收溶剂中杂质标准的制定

回收溶剂和生产工艺密切相关,在反应、萃取以及重结晶纯化等诸多环节均会有杂质混入溶剂之中,而且不同的生产工艺所包含的杂质也千差万别,这也为回收溶剂质量控制带来了较大的挑战。总的来说,这些杂质主要包括挥发性杂质、非挥发性杂质,非挥发性杂质又可进一步分为固体有机杂质和元素杂质。

3.2.1 挥发性杂质 挥发性杂质也就是常见的液态有机杂质。在原料药的合成工艺中常有液体有机原料或液体有机产物和副产物混入溶剂中,上述的挥发性杂质如果其沸点与所使用溶剂的沸点比较接近,或者挥发性杂质与所使用溶剂存在共沸的可能性,那么在溶剂回收中会大概率地混入上述的挥发性杂质。对于原料合成步骤中挥发性杂质,可以结合单元反应步骤的反应特点,反应机制以及反应条件综合分析反应物料的反应走向,以及可能发生的副反应类型,在调整参数的同时,也可较好地对相关杂质进行控制。如果确定了某些杂质对于后续的反应确有影响,那么就必须要控制相关杂质的限度。此时,通过常规蒸馏较难实现回收溶剂中杂质的去除。

3.2.2 非挥发性杂质 此类杂质主要指的是固体有机杂质。与挥发性杂质相比,由于固体杂质沸点高,与溶剂之间相互作用弱,因此固体杂质并不会在回收过程中混入回收溶剂。但是对于非挥发性杂质要注意的一个问题是此类杂质的结构中可能含有类似于酯键这类较为“脆弱”的官能团结构,那么如果回收溶剂的沸点较高,含水量较高,或者回收溶剂是醇类型的溶剂那么可能会引入新的杂质。这种情况下,就需要结合实际情况进行全面的分析,并制定合理的回收溶剂的质量标准。

其次,需要关注的就是元素杂质在回收溶剂中的累积。随着原料药对元素杂质关注度的提升,对于可能引入元素杂质的各个环节均应该进行合理的控制。最直接的途径就是回收设备可能引入元素杂质^[10]。此外,某些反应,如:付-克反应、格氏反应、钯催化偶联反应等类型的反应均会有金属离子参

与,也提升了元素杂质引入的风险,在回收溶剂(尤其是萃取溶剂)中混入元素杂质的可能性也大大提高。因此,在原料药合成工艺中如果有金属参与的反应,在对应步骤的回收溶剂中也应制定元素杂质的质量限度标准。或者在终产品一并进行控制,并结合终产品的质量制定合理的溶剂回收次数。

另外,还应关注回收溶剂中可能存在的亚硝胺类杂质。亚硝胺类杂质属于 ICH M7^[11]中提及的“关注队列”物质。*N*-亚硝基二甲胺(NDMA)和*N*-亚硝基二乙胺(NDEA)均属于 2A 类致癌物质,部分亚硝胺类杂质已有公开的致癌性数据,如 NDMA、NDEA、NMBA(*N*-亚硝基-*N*-甲基-4-氨基丁酸)、*N*-亚硝基二丁胺(NDBA)等^[12]。目前,ICH^[11]、美国 FDA^[13]、欧洲 EMA^[14]以及国内^[12]等均公布了亚硝胺类杂质的相关指南。这也为制定合理的亚硝胺类杂质控制策略提供了相应的参考。

4 回收溶剂的管理和使用

回收溶剂要建立回收操作规程,需要精馏回收还是在反应釜简单蒸馏回收、待回收溶剂的量、控制蒸馏的温度、回流比、流量等参数,以及可能回收的溶剂收率范围等方面均应给予关注。回收岗位操作人员应按照不同类型溶剂的标准操作规程进行操作,准确记录,并根据回收流程及时更换标识。质量控制部制定回收溶剂的检验规程和记录,需定期对产品的杂质含量及杂质分布情况进行检验和分析,以合理制定溶剂回收策略^[11]。

回收溶剂在重新使用或与其他物料混合前应当进行检验。此外,混合溶剂的质量也应该进行定期的监测,以明确其对生产工艺步骤的影响。鉴于最后一批使用的回收溶剂所生产的产品中杂质累积较高,一般来说需对此批次的产品进行检测。并根据检测结果数据确定初始的检测周期。随着检测批次增加,相应的检测数据更能客观地反映实际情况,再经评估后可以适当调整检测频率。

从降低生产成本、解决环保问题等方面考虑,溶剂回收已成为原料药生产中的重要策略和手段。本文对国内外溶剂回收的相关要求进行汇总,同时,通过对回收溶剂的控制和监测、回收溶剂的质量标准以及管理等需重点关注的方面进行了探讨,为业界提供相应的参考。

[参 考 文 献]

- [1] 程能林. 溶剂手册(第五版)[M]. 北京: 化学工业出版社, 2015.
- [2] WYPYCH G. 溶剂手册[M]. 北京: 中国石化出版社, 2002.
- [3] ICH. ICH Q7 Guideline: Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients[EB/OL]. (2000-11-10) [2022-02-28]. https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q7/Step4/Q7_Guideline.pdf.
- [4] World Health Organization. Technical Report Series No. 957, Annex 2; WHO good manufacturing practices for active pharmaceutical ingredients[EB/OL]. (2010-10-01) [2022-02-28]. https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/GMPActivePharmaceuticalIngredientsTRS957Annex2.pdf.
- [5] U. S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Q7 Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients Guidance for Industry[EB/OL]. (2016-09) [2022-02-28]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/q7-good-manufacturing-practice-guidance-active-pharmaceutical-ingredients-guidance-industry>.
- [6] EMA. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. EU Guidelines Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use[EB/OL]. (2014-08-13) [2022-02-28]. https://ec.europa.eu/health/system/files/2016-11/chapter_5_0.pdf.
- [7] 原国家食品药品监督管理总局药品认证管理中心. 药品 GMP 指南: 原料药[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011.
- [8] 原国家食品药品监督管理总局药品认证管理中心. 国内外药品 GMP 对比调研报告(四)[J]. 中国药事, 2009, 23(1): 76-88.
- [9] 韩源. 药品生产中回收溶剂的管理[J]. 法规验证与装备, 2016, 3: 16-19.
- [10] ICH Q3D (R1): Guideline for Elemental Impurities. (2019-03-22) [2022-02-28]. https://database.ich.org/sites/default/files/Q3D-R1EWG_Document_Step4_Guideline_2019_0322.pdf.
- [11] ICH M7 (R1): Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals of limit potential carcinogenic risk[EB/OL]. (2017-03-31). [2022-02-28]. https://database.ich.org/sites/default/files/M7_R1_Guideline.pdf.
- [12] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药物中亚硝胺类杂质研究技术指导原则(试行)(2020年第1号)[EB/OL]. [2022-02-28]. <https://www.cde.org.cn/zdylz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=33d2dd6c1dd4b7b0c3771dbc23d0f4b6>.
- [13] FDA. Control of Nitrosamine Impurities in Human Drugs Guidance for Industry[EB/OL]. (2021-02) [2022-02-28]. <https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/guidances-drugs>.
- [14] EMA. EMA Questions and answers for marketing authorisation holders/applicants on the CHMP Opinion for the Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 referral on nitrosamine impurities in human medicinal product[EB/OL]. (2021-10) [2022-02-28]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-questions-answers-information-nitrosamines-marketing-authorisation_en.pdf.
- [15] 徐行亮. 药企回收溶剂使用流程与工艺技术[J]. 工艺技术, 2019, 11(22): 54.

编辑:王宇梅/接受日期:2022-06-18

