

详解原料药的工艺验证

一、相关法规及术语

相关法规：

药品生产质量管理规范（2010 年修订）原料药附录

ICHQ7A：原料药 GMP 指南

相关术语：

非无菌原料药：法定药品标准中未列有无菌检查项目的原料药。

关键质量属性（CQA）定义：指某种物理、化学、生物学、或微生物学的性质，应当有适当限度、范围或分布，保证预期的产品质量。（2010 版 GMP 附录 2 原料药）

关键工艺参数（CPP）定义：凡是对工艺安全及其对产品质量直接造成影响的参数。可能对产品质量造成影响的关键工艺参数。（药品 GMP 指南原料药）。此工艺参数的变化会影响关键质量属性，因此需要被监控及控制，确保生产产品的质量。

溶剂：中间体或原料药中用作制备溶液或悬浮液的载体的无机或有机液体。（ICH Q7A）

杂质：存在于中间体或原料药中，任何不希望得到的成分。（ICH Q7A）

工艺助剂：在原料药或中间产品生产起辅助作用、本身不参与化学或生物学反应的物料（如助滤剂、活性炭，但不包括溶剂）。（2010 版 GMP 附录 2 原料药）

母液：结晶或分离后剩下的残留液。（2010 版 GMP 附录 2 原料药）

二、验证前的准备

1、确认关键质量属性（CQA）

CQA 举例：性状、鉴别、含量、物化性质（PH、熔点、折光率等）、纯度、粒度、晶型，微生物纯度等

2、确认关键工艺参数及其控制范围（CPP）

可能对产品质量造成影响的典型“关键工艺参数”，包括如下几个方面：温度、压力（真空）、重量、质量、体积、浓度、pH 值、时间（持续时间）、尺寸、数量、滴加速度、加热或冷却速率、搅拌转速等。

在对“关键工艺参数”进行鉴别之前，有必要将整个工艺分解成不同的多个定义的工艺步骤。这样做的目的是，可以通过检测每个工艺步骤的结果，分别评估每个关键参数对产品质量和收率的影响。

3、关键工艺步骤

通过风险评估确定关键工艺步骤，因为，并不是所有工艺步骤都需要验证，要将验证的重点放在关键工艺步骤上。关键步骤包括：任何改变产品形状的步骤；所有影响产品均一性的步骤；所有影响鉴定、纯度或规格的步骤；延长储存期的步骤。

例如：

- 有相变的步骤（溶解、结晶、离心、过滤等）
- 引起化学反应的步骤
- 改变温度或 PH 值的步骤
- 多批原料的混合及引起表面积、粒度、堆密度或均匀性变化的步骤
- 除去关键杂质的步骤
- 引入关键杂质的步骤

4、关于原料药外包装工艺的验证

对于制剂产品，所有的操作都属于工艺验证范围。对于原料药一般控制关键工艺和工序，外包装一般不属于工艺验证范围，但是如果外包装中有自动化系统参与包装，应该纳入工艺验证范围。

三、验证过程

工艺验证方案应该包括哪些内容，在这里我就不再详细说明了，在此重点强调工艺验证方案中的验证过程要写明每一工艺步骤的目的和关键参数；取样计划（计划中应包括取样位置、取样时间、取样量、取样方式等）；测试计划（需要测试的项目；可接受标准及结果记录）

例如：离心工艺

目的：验证离心、洗涤的效能，以证明每机离心滤饼中残留溶剂、有机杂质、无机杂质等达到要求；

关键参数：离心洗涤所用溶剂的浓度及用量，洗涤的顺序，离心、洗涤、甩干的时间；

取样计划：离心后，一般固液分离每机湿料至少取一个样品；

测试计划及可接受标准：色谱纯度（HPLC/GC）、PH 值、干燥失重等项目。

四、杂质的研究

法规要求

第二十三条：工艺验证应当证明每种原料药的杂质都在规定的限度内，并与工艺研发阶段确定的杂质限度或者关键的临床和毒理研究批次的杂质数量相当。

第四十条：按受控的常规生产工艺生产的每种原料药应当有杂质档案。杂质档案应当描述产品中存在的已知和未知的杂质情况注明观察到的每一杂质的鉴别或定性分析指标（如保留时间）、杂质含量范围，以及已确认杂质的类别（如有机杂质、无机杂质、溶剂）。杂质分布一般与原料药的生产工艺和所用起始原料有关，从植物或动物组织制得的原料药、发酵生产的原料药的杂质档案通常不一定有杂质分布图。

第四十一条：应当定期将产品的杂质分析资料与注册申报资料中的杂质档案，或与以往的杂质数据相比较，查明原料、设备运行参数和生产工艺的变更所致原料药质量的变化。

杂质可能的来源：起始原料的残留、中间体的残留、起始物料带来的杂质、试剂、溶剂、催化剂、反应副产物、降解产物

杂质一般包括：无机杂质（重金属（催化剂）、硫酸盐、氯化物等）、有机杂质、残留溶剂。

对于新的生产工艺，应该对杂质的分布情况（定性、定量）进行研究，进行不同批次之间的比较，杂质含量应该一致并且符合标准。如果某批产品杂质有剧烈波动，必须调查。

对于成熟的生产工艺，如果进行工艺革新和生产地址的变化，应该进行工艺再验证；除验证批次以外，还要和以前的工艺验证结果进行比较，质量应该相当或者更好。

对于已生产多年但无杂质档案的产品，也应按照要求建立杂质档案，可收集一定数量批次的产品，从无机杂质、有机杂质及残留溶剂三个方面进行汇总分析。

五、物料和溶剂的回收

法规要求：

第三十八条物料和溶剂的回收：

（一）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。

（二）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。

（三）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。

（四）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。

溶剂和母液回收的意义：减少污染排放；降低成本。

回收工艺属于正规生产工艺的一部分，所以不应回避和隐瞒。

溶剂回收的基本原则：

溶剂可以回收，进行套用，但是不能带入超过标准的杂质，造成交叉污染。套用的溶媒会进入不同的工艺阶段，如果控制不当，会造成严重后果；

回收的溶剂业界常见的做法是使用在相同的工艺中。一般不用于其他原料药的生产，也不用于最终的精制步骤，最好用于同一原料药的同一合成步骤；

随着物料的多次套用，微量杂质会积累，导致最后无法除掉，所以回收溶剂的使用和套用比例、套用次数应该进行验证，证明此限度之内不会影响下一批次的杂质含量。如果无限套用，需要证明回收溶剂具有与新鲜溶剂等同的质量标准；

将回收的溶剂用在不同的工艺中，ICHQ7 并没有反对这种行为，但这种情况显然存在交叉污染风险则需要格外慎重。这时企业需要说明回收溶剂共用的合理性和适用性，以及制定科学合理的检验方法和残留限度加以控制；

注意：ICHQ7 第 14.4 章节对回收溶剂的要求是控制和监测，并未强制进行验证。因此企业可以根据自己的情况选择制订合理的控制和监测方式。

母液回收的基本原则：

对结晶工序产生的母液进行回收时，回收的物料一般要返回到上一步脱色工艺；

要有验证确认回收中间体或原料药的最大套用比例，在此比例内不会影响下一批次产品的杂质含量。

六、生产工艺的再验证

生产工艺的再验证主要针对以下两种情况：

当发生可能影响产品质量的变更或出现异常情况时，应通过风险评估确定是否需进行再验证以及确定再验证的范围和程度。可能需要进行再验证的情况包括但不限于：

—关键起始物料的变更（可能影响产品质量的物理性质如密度、粘度或粒度分布）；

—关键起始物料生产商的变更；

—包装材料的变更（例如塑料代替玻璃）；

—扩大或减小生产批量；

—技术、工艺或工艺参数的变更（例如混合时间的变化或干燥温度的变化）；设备的变更（例如增加了自动检查系统）；设备上相同部件的替换通常不需要进行再验证，但可能影响产品质量的情况除外；

- 生产工艺从一个公司、工厂或建筑转移到其它公司、工厂或建筑；
- 反复出现的不良工艺趋势或 IPC 偏差、产品质量问题、或超标结果（这些情况下应先确定并消除引起质量问题的原因，之后再进行再验证）；
- 异常情况（例如，在自检过程中或工艺数据趋势分析中发现的）。

常见疑问解答：

Q：如何确认回收溶剂的套用比例、套用次数？

答：一般收集 10 批—30 批的数据来分析残留溶剂的积累。除对回收溶剂做质量标准检测，还需对回收溶剂的成品全检，并与套用之前批次的成品全检数据进行对比，对该批的成品全检数据进行评估。

Q：对于原料药生产过程中回收溶剂的质量标准是否必须与新购进的溶剂一致，还是可以宽于新的溶剂？

答：对于回收的溶剂而言，药品 GMP 并不要求其必须与初始物料质量标准相一致。相反，大多数情况下，其质量标准要求比初始物料更为宽松。但是这种宽松的情形并非总是“恰当”。有时候，尤其是为了防止在生产过程中所产生的杂质难以清除，质量标准可能需要更加严格。企业应当通过科学研究确定回收溶剂与产品质量，尤其是与产品有机杂质和残留溶剂之间的关系，并根据对产品质量的影响科学设定回收溶剂的质量标准。

免责声明：编辑对上述内容，对文中陈述、观点判断保持中立，不对所包含内容的准确性、可靠性或完整性提供任何明示或暗示的保证。仅作参考，请各位自行承担全部责任。