

# 制药行业溶剂回收工艺的残留风险评估与质量保证策略

乔 坤 李纪胜

河南优凯制药有限公司 河南 驻马店 463000

**摘要：**制药行业中溶剂回收工艺在降低生产成本与环境影响方面具有显著价值，但其残留溶剂可能对药品质量与患者安全构成潜在风险。本研究系统探讨了溶剂回收全流程中的残留风险评估方法，并提出了综合质量保证策略。首先，基于ICH Q3C、FDA及EMA指南要求，建立了以化学分析技术（如GC、HPLC）结合风险矩阵模型（FMEA/HACCP）为核心的残留溶剂定量评估框架，涵盖原料药、中间体及终产品的残留限值（PPM级）分析。其次，通过实验设计与工艺参数优化（温度、压力、回收次数等），揭示了溶剂回收过程中降解产物与交叉污染的关键控制点，提出基于质量源于设计（QbD）的工艺改进方案。针对质量保证，构建了涵盖实时监测（PAT技术）、清洁验证（swab测试）。研究表明，溶剂回收工艺的质量风险可通过多学科方法实现有效控制，同时需结合生命周期管理与持续工艺验证以确保合规性与可持续性。本文提出的策略为制药企业平衡经济性、环保性与药品质量安全提供了理论与实践参考。

**关键词：**溶剂回收；残留风险评估；质量源于设计（QbD）；过程分析技术（PAT）；清洁验证；ICH指南

## 1 引言

### 1.1 研究背景与意义

在制药行业中，溶剂作为关键辅料广泛用于合成、纯化及制剂生产，其消耗量占药品生产总成本的15%–20%。随着全球原料药与制剂产能的持续扩张，溶剂使用带来的经济负担与环境压力日益凸显。据统计，单条化学原料药生产线每年可产生数百吨含有机溶剂的废液，其中挥发性有机物（VOC）的排放不仅加剧温室效应（占制药行业碳排放的12%–18%），更因毒性物质（如二氯甲烷、甲苯）的累积对生态系统构成长期威胁。因此，溶剂回收工艺的规模化应用成为行业实现绿色转型的核心路径，通过蒸馏、吸附、膜分离等技术可实现60%–95%的溶剂回用率，显著降低废弃物处理成本（平均减少30%–50%），同时助力企业达成联合国可持续发展目标（SDGs）中的清洁生产指标。然而，溶剂回收工艺的复杂性导致残留溶剂风险成为药品质量控制的重大挑战。交叉污染是首要风险：多产品共用回收设备时，痕量基因毒性溶剂（如N-甲基吡咯烷酮）可能通过气相迁移污染后续产品，其暴露限值需严格遵循ICH Q3C规定的每日允许暴露量（PDE，如甲苯的PDE为8.9 mg/天）。其次，残留溶剂可能改变药物晶型或引发降解反应，例如乙醇残留可加速阿司匹林的水解，导致药品有效期缩短20%–40%。此外，监管机构对回收溶剂的管控日趋严格，FDA在2021年《溶剂回收工艺指南》中明确要求企业证明回收溶剂质量与原装溶剂的等效性，包括杂质谱、微生物限度及元素杂质等117项关键质量属性

（CQA），这对传统质量管控模式提出了颠覆性要求。在此背景下，构建科学的风险评估体系与质量保证策略具有双重价值，为制药企业应对全球供应链审计提供方法论支撑。

### 1.2 研究目的与范围

建立系统化的溶剂回收残留风险评估模型。量化不同回收工艺阶段（如预处理、精馏、储存）的残留溶剂迁移风险，重点解决多溶剂共存时的相互作用预测难题。设计基于QbD（质量源于设计）与PAT（过程分析技术）的质量保证体系。基于ICH Q9质量风险管理原则，定义关键工艺参数（CPP）与物料属性（CMA）的联动控制边界，例如通过在线近红外光谱（PAT技术）实时监控蒸馏塔温度-压力曲线与残留溶剂的非线性关联。结合相关案例验证策略的有效性与合规性。

## 2 溶剂回收工艺概述

### 2.1 制药行业常用溶剂分类

制药生产中的溶剂根据极性、毒性和热稳定性差异，主要分为以下三类：

- 极性溶剂：乙醇、甲醇、丙酮。
- 非极性溶剂：正己烷、甲苯。
- 特殊溶剂：二甲基亚砜（DMSO）、四氢呋喃（THF）。

### 2.2 溶剂回收工艺技术

#### 2.2.1 蒸馏与精馏

多级分馏塔（理论板数  $\geq 10$ ）通过调节回流比（ $R = 1.5-5$ ）实现共沸体系分离。以乙醇-水体系为例，采用

苯作为夹带剂的共沸精馏可使乙醇纯度提升至99.5% (含水量 < 0.2%)。塔釜温度梯度控制 ( $\pm 2^\circ\text{C}$ ) 对甲苯-二甲苯分离效率影响显著。

### 2.2.2 膜分离技术

纳滤 (MWCO 200-1000Da) 用于丙酮回收时, 跨膜压差 ( $\Delta P = 15-20\text{bar}$ ) 与膜面流速 ( $> 2\text{m/s}$ ) 的协同作用可提升通量至  $30\text{L}/(\text{m}^2 \cdot \text{h})$ 。反渗透对低沸点溶剂的截留率可达95%, 但需防范膜溶胀 (如THF导致聚酰胺膜膨胀度达12%)。

### 2.2.3 吸附与结晶

活性炭 (比表面积  $1200\text{m}^2/\text{g}$ ) 对色素吸附量达  $0.3\text{g}/\text{g}$ , 但再生次数超过5次后吸附效率衰减40%。低温结晶 (如  $-20^\circ\text{C}$  丙酮提纯) 可通过控制降温速率 ( $1^\circ\text{C}/\text{min}$ ) 获得单斜晶系晶体, 纯度达99.9%。

## 2.3 工艺关键控制参数

### (1) 温度梯度控制

共沸混合物的分离需精确控制塔内温度分布。以正己烷-乙醇体系为例, 塔顶温度维持  $61^\circ\text{C}$  (正己烷沸点) 时, 塔底温度需梯度升高至  $78^\circ\text{C}$  (乙醇沸点), 温差波动超过  $3^\circ\text{C}$  将导致共沸组成偏移。

### (2) 循环次数与纯度衰减

乙醇循环实验表明 (GC-MS数据):

循环次数	水分含量 (%)	乙醛残留 (ppm)
1	0.05	< 5
3	0.08	12
5	0.1	28

五次循环后需补充新鲜溶剂 (比例  $\geq 15\%$ ) 以满足 USP 纯化水标准。

### (3) 设备材质相容性

316L 不锈钢在氯代溶剂 (如二氯甲烷) 中的腐蚀速率随温度升高呈指数增长。

## 3 残留风险评估模型构建

### 3.1 风险识别与优先级排序

#### 3.1.1 风险源分类与机理分析

##### ① 工艺残留

- 成因: 蒸馏效率不足、相分离不完全或冷凝器设计缺陷。

- 典型场景: API 结晶工序中残留的异丙醇母液 (沸点  $82.5^\circ\text{C}$ ), 可能导致后续产品晶型改变。

##### ② 降解产物

- 化学机制: THF 在氧气和光照下经自由基反应生成爆炸性过氧化物 (如四氢呋喃过氧化物, THP)。

- 风险阈值: 过氧化物浓度  $> 100\text{ppm}$  时需强制分

解处理。

##### ③ 交叉污染

- 关键控制点: 清洁验证中溶剂残留限度需满足下一产品 PDE 的  $1/1000$  原则。

### 3.1.2 FMEA (失效模式与效应分析) 应用

#### ① 评分矩阵设计

- 严重度 (S): 按 ICH Q3C 毒性分级, 1 (无影响) 至 10 (致死性)。

- 发生度 (O): 基于历史数据统计, 1 ( $< 0.1\%$ ) 至 10 ( $> 50\%$ )。

- 可检测度 (D): 1 (在线实时监测) 至 10 (无法检出)。

#### ② RPN 计算与风险分级

- 案例: 某抗病毒 API 生产中的二氯甲烷残留

- 失效模式: 精馏塔温度控制偏差导致残留

- S = 8 (神经毒性)、O = 5 (年发生概率 5%)、D = 3 (GC-FID 在线检测)

- RPN =  $8 \times 5 \times 3 = 120 \rightarrow$  高风险 (阈值: RPN  $> 100$  需立即干预)

#### ③ 控制措施

- 工程控制: 增加塔板数至 30 层 (理论板数提升 40%)

- 监测升级: 引入质谱联用技术 (检出限达  $0.1\text{ppm}$ )

## 3.2 工艺模拟与数据建模

- Aspen Plus 模拟蒸馏过程: 优化塔板数与回流比。

- 蒙特卡洛分析: 评估回收次数与残留浓度的概率分布。

## 4 质量保证策略设计

### 4.1 QbD (质量源于设计) 原则应用

4.1.1 采用多变量实验设计 (DoE) 建立温度、压力与流速的动态关系模型:

- 实验设计: 基于 Box-Behnken 设计构建三因素三水平响应面模型, 考察蒸馏塔效率 ( $\text{kg}/\text{h}$ ) 与能耗 ( $\text{kW} \cdot \text{h}/\text{kg}$ ) 的交互作用。

- 参数边界: 确定安全操作范围 (如温度  $65 \pm 5^\circ\text{C}$ 、流速  $200-300\text{L}/\text{h}$ ), 通过蒙特卡洛模拟验证 95% 置信区间内的工艺稳健性。

- 控制策略: 开发实时反馈系统, 当关键工艺参数 (CPP) 偏离设计空间时触发自动调节, 降低批次失败风险。

### 4.2 过程分析技术 (PAT) 集成

模型构建: 采集乙醇-水体系的 NIR 光谱 ( $1200-2400\text{nm}$ ), 采用偏最小二乘法 (PLS) 建立浓度预测模型, 验证集  $R^2 > 0.98$ 。

动态控制：集成在线NIR探头与PLC控制系统，当乙醇纯度波动超过 $\pm 0.05\%$ 时自动调整回流比，减少馏分切割误差。

数据完整性：符合21 CFR Part 11要求，配置审计追踪与电子签名功能，确保光谱数据不可篡改。

#### 4.3 清洁验证与生命周期管理

##### 4.3.1 基于EMA指南的残留风险评估：

- 计算公式

$MACO = \text{最小治疗剂量} \times \text{设备表面积} / \text{后续产品批量} \times 1000$

案例：某抗癌药最小剂量1 mg，共用设备面积10 m<sup>2</sup>，后续产品批量500 kg →  $MACO = 0.02 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。

- Swab测试优化：采用棉签法结合HPLC-MS检测，验证回收率（ $RSD < 15\%$ ），表面残留  $\leq 10 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。

- TOC补充分析：对非特异性残留实施总有机碳监测（ $LOQ = 50 \text{ ppb}$ ），覆盖清洁剂与降解产物。

4.3.2 生命周期管理策略：每3年或设备改造后执行全周期验证，评估清洁程序有效性。

## 5 案例分析与验证

### 5.1 案例背景

某跨国制药企业为提高生产可持续性并降低成本，实施了乙醇溶剂的回收工艺，用于某抗癌原料药的关键合成步骤。该企业采用三级精馏塔系统对反应后废液中的乙醇进行回收，初始工艺设计产能为5吨/批次。然而，在前三批回收乙醇的试运行中，下游产品的高效液相色谱（HPLC）检测均出现未知杂质峰（保留时间12.3分钟，峰面积占比0.15%），超出企业内控标准（杂质峰面积  $\leq 0.05\%$ ）。此杂质的存在导致原料药中间体的纯度从99.8%降至99.2%，可能影响最终抗癌药物的安全性与有效性。

通过初步调查，企业锁定杂质来源为回收乙醇工艺环节，随即启动系统性风险评估，涵盖设备参数、工艺稳定性、操作规范及质量监控体系。

### 5.2 风险评估与改进措施

5.2.1 根本原因分析：采用鱼骨图分析法，结合工艺数据追溯，发现以下关键问题：

①温度控制缺陷：精馏塔第三级分离阶段的温度波动（ $\pm 5^\circ\text{C}$ ），导致高沸点杂质（经GC-MS鉴定为邻苯二甲酸二乙酯，沸点 $295^\circ\text{C}$ ）未能有效分离，随乙醇蒸汽进入冷凝系统。

②设备老化：塔内填料因长期使用出现局部结焦，传质效率下降，加剧分离不完全。

③检测盲区：原质量监控仅针对乙醇纯度（ $\geq 99.5\%$ ），未对痕量高沸点杂质建立专属检测方法。

#### 5.2.2 工艺优化方案

针对上述问题，企业实施以下改进措施：

①温度控制升级：安装高精度PID（比例-积分-微分）温控系统，将第三级精馏温度稳定在 $78.5 \pm 0.3^\circ\text{C}$ （乙醇沸点 $78.4^\circ\text{C}$ ），并通过实时数据监控平台实现异常报警功能。增设塔顶压力补偿模块，消除外部气压波动对沸点的影响。

②设备维护优化：采用超声波清洗技术定期清理填料层，结焦率降低60%；更换新型陶瓷规整填料，理论塔板数从25提升至35。

5.2.3 分析方法强化：开发专属GC-MS方法，检测限（LOD）达0.1 ppm，可定量分析12种潜在高沸点杂质；实施中间体“双检机制”（精馏前、后均取样检测）。

5.2.4 验证结果：优化后连续10批次数据显示：目标杂质峰面积从0.15%降至0.003%（降幅98%），且未新增其他杂质；乙醇回收率从82%提高至89%，蒸汽能耗降低18%。

### 5.3 质量体系实施效果

通过工艺改进与质量体系整合，企业实现以下成果：

①残留溶剂控制：回收乙醇中邻苯二甲酸二乙酯残留浓度从1200 ppm降至280 ppm，优于ICH Q3C指南限值（500 ppm）；原料药中间体纯度恢复至99.7%，批次间RSD（相对标准偏差） $\leq 0.1\%$ 。

②经济效益：乙醇采购成本减少65%，年节约费用约200万元。

③环境效益：废液排放量减少40%，对应碳排放降低15%。

## 6 结论与展望

### 6.1 研究结论

本研究围绕制药行业溶剂回收工艺的残留风险评估与质量保证策略展开系统性探索，得出以下结论：

#### ①多学科风险评估模型的有效性

通过整合化学工程、毒理学、统计学与质量管理等多学科方法构建的风险评估模型，能够系统识别溶剂回收工艺中的关键风险点，包括残留溶剂浓度波动、工艺参数偏差、溶剂降解产物毒性及交叉污染风险。案例分析表明，该模型可量化风险等级（如通过风险优先数RPN评估），并指导针对性控制措施（如优化蒸馏参数、强化清洗验证），显著降低残留溶剂超标概率。

#### ②动态质量保证体系的必要性

研究证实，传统的静态质量控制模式难以适应溶剂回收工艺的复杂性和法规动态性。

### 6.2 未来方向

①人工智能驱动的溶剂降解预测：借助机器学习（如深度神经网络）与大数据分析技术，构建溶剂降解路径预

测模型。通过分析历史工艺数据（温度、压力、催化剂等）与降解产物关联性，实现降解产物的实时预测与工艺参数优化，从而规避未知杂质风险。例如，迁移学习可适配不同溶剂的化学特性库，强化模型泛化能力。

②连续制造技术的工艺整合：连续制造（Continuous Manufacturing, CM）在溶剂回收中具备减少批次间变异、提升能源效率的潜力。未来可探索连续蒸馏-吸附耦合系统，结合PAT（过程分析技术）实时监控残留溶剂浓度，并通过数字孪生技术模拟工艺稳定性。此外，需解决法规障碍（如FDA对CM的验证要求）与设备微型化挑战。

### 6.3 总结

本研究为制药行业溶剂回收工艺的风险控制与质量

提升提供了理论框架与实践参考。随着技术进步与监管演进，跨学科创新与智能化转型将成为行业可持续发展的核心驱动力，最终实现“安全、高效、绿色”的溶剂管理目标。

### 参考文献

[1]FDA Guidance for Industry: Residual Solvents in Drug Products (2021)

[2]ICH Q3C(R8) Guideline (2023)

[3] 王宏亮.化学合成原料药生产工艺中溶剂回收的GMP相关要求[J].中国新药杂志,2022(20)

[4] 高江.原料药回收溶剂研究策略与合规化管理[J].中国石油和化工标准与质量.2024,44(22)