药学管理与信息

化学合成原料药起始物料的选择原则

Principles for Selection of Starting Materials for Chemical Synthetic API

王　云，朱建伟*

（上海交通大学药学院，细胞工程及抗体药物教育部工程研究中心，上海 200240）

WANG Yun, ZHU Jianwei*

(*Engineering Research Center of Cell and Therapeutic Antibody, Ministry of Education, School of Pharmacy, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200240*)

摘要：介绍了化学合成原料药起始物料在相关法规和指南中的选择原则，分析实际工作中常见的典型问题及产生这些问题的原因，探讨在注册申报过程中避免相关问题的方法以确保申报及时获批。起始物料作为 GMP 管理的起点和法规文件中工艺描述的起点，是近 10 年来欧美药品监管机构关注的重点，也是注册申报文件中最常见的缺陷之一。随着 ICH 相关指南在我国的全面实施和沙坦类药物中基因毒性杂质事件的发生，医药企业应加强对起始物料选择的重视，建立适当的起始物料选择策略，确保申报的法规合规性。

关键词：原料药；化学合成；起始物料选择；注册申报；杂质控制

中图分类号：TQ460.4；R95　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)05-0728-07

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.020

原料药起始物料的选择是近 10 年来许多药品审评机构始终关注的问题之一。在欧美官方药品监管机构提出的文件审评缺陷当中，与起始物料有关的缺陷一直是常见问题，其中欧盟地区对此尤为重视。欧洲药品质量管理局（European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care，EDQM）在 2012 年和 2016 年发布的两份欧洲药典适应性证书（certificate of suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia，CEP）新申请十大缺陷中[1—2]，跟起始物料相关的缺陷均占 30％以上。对于 2007—2012 年递交给世界卫生组织（World Health Organization，WHO）的非无菌活性药物成分（active pharmaceutical ingredient，API）申报文件的缺陷分析也显示起始物料选择的问题最为突出[3]。2018 年的缬沙坦中 *N*- 亚硝基二甲胺基因毒性杂质事件之后，杂质含量控制再度成为各主要审评机构的关注重点。在欧洲药品管理局（European Medicines Agency，EMA）对该事件的教训总结相关培训中[4]，提出需要加强对起始物料的管理，特别是对杂质的控制和评估。

2017 年 6 月 19 日，原国家食品药品监督管理总局成为人用药品技术要求国际协调理事会（The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use，ICH）正式成员，这要求我国药品审评审批制度与国际标准接轨，我国的药品生产及质量控制的法规正在更加广泛和深入地借鉴和采用 ICH 指南。因此对医药企业而言，无论是为了在进入欧美市场过程中尽可能避免审评机构对所递交的申报文件提出缺陷，还是为应对国家药品监督管理局（以下简称“国家药监局”）今后的注册要求，亦或是为了预防缬沙坦毒性杂质类似事件的发生以确保用药安全，都

收稿日期：2021-10-22

作者简介：王　云(1980—)，男，本科，从事药品国际化工作。

通信作者：朱建伟(1956—)，男，教授，博士生导师，从事生物技术制药研究与开发。

E-mail：jianweiz@sjtu.edu.cn

应该对起始物料的选择予以高度的重视。

1 起始物料的选择要点解读

自 1987 年美国 FDA 首次提及起始物料的概念之后[5]，全球药品监督管理部门一直在改进和完善这一概念和选择原则，但各国的相关规定又有所不同。随着欧盟、美国和日本为协调三方在药品研发和审批相关规定而成立 ICH 之后，该机构已发布众多行业指导文件，其中就包括与起始物料选择相关的指导文件 ICH Q11[6]，并已被广泛采用。我国在医药管理法规方面起步较晚，2005 年才首次颁布涉及起始物料的指导文件。后来根据执行情况，国家药监局陆续对一些具体规定进行了详细阐述[7—8]，现已与 ICH Q11 接轨。起始物料选择原则包括以下要点。

1.1 是原料药结构的重要组成单元

起始物料应该是原料药的重要结构片段，是原料药分子结构的重要组成部分。这一原则用以区别起始物料与试剂、催化剂、溶剂或其他原材料，申请人不应将其解释为起始物料在结构上应与原料药结构相似，特别以此为理由将工艺路线中靠后的化合物选择为起始物料，从而导致审评机构不予以接受。

1.2 具有明确的化学属性和完善的质量控制标准

起始物料应该具有明确的化学特性和化学结构，混合物和没有分离纯化的化合物一般不能作为起始物料。申请人应基于起始物料属性对后续生产工艺和原料药关键质量属性的影响而制定合适的质量控制标准。

1.3 到原料药成品之间有多步反应

各国药政审评机构对于起始物料至原料药成品之间的反应步数未做出明确规定，但极少批准只有 1 ～ 2 步反应的合成路线的申报资料，除非所选择的起始物料已经是原料药并已注册获批。这一规定的考量因素是合成路线的长短与风险之间的相关性。合成路线过短，生产工艺的稳定性特别是对杂质的清除能力难以得到论证，物料属性和工艺参数的变动将给原料药关键质量属性带来很大风险，而较长的合成路线则能有效降低这一风险，因为通过控制中间体质量，可以及时发现物料属性和工艺参数变动对后续中间体及最终原料药成品的影响。因此，申报文件中的合成路线不应过短，通常所选择的起始物料跟原料药之间应有多个化学合成反应步骤，且生产过程中有分离纯化的中间体。中间体未进行分离纯化的反应以及简单的成酯、皂化、成盐、重结晶、拆分或纯化步骤都不视为反应步骤。有效的反应步骤必须涉及共价键的形成或断裂。

1.4 杂质的影响和控制策略的充分性

起始物料及其杂质不应是原料药杂质的重要来源，申请人应建立充分的杂质控制策略，能够追踪后续工艺步骤中这些杂质及其衍生物的转化和消除，研究这些杂质对杂质概况的影响，确定相关的工艺参数和中间体及原料药的质量控制标准，最终做到对杂质和产品质量的充分控制。

1.5 多个起始物料的适用性

对于包含多条支链的汇聚式生产合成路线，每条支链应有一个或多个起始物料。ICH Q7 中的药品生产质量管理规范（Good Manufacturing Practice，GMP）条款应适用于每条支链自起始物料开始之后的生产步骤。在 GMP 条件下进行生产并结合适当的控制策略可为原料药的质量提供保证。

1.6 起始物料供应商应有完善的生产与质量控制体系

这一点是中国法规特别明确的一条原则，欧美和 ICH 对此在法规中均未提出要求。然而，在实际审评过程中，欧美对此并非完全不关注，特别对于一些质量风险较高的生物制品或者动物源产品，如肝素钠，欧美官方审评机构也曾提出要求对其起始物料肠衣厂进行审计。因此，无论是对于国内还是国外的注册申报，实际工作中都应考虑这一要求。

申请人应综合评估所选择的化合物是否符合上述原则，而不应根据其中某一两个原则进行评估而做出决定，比如申请人不能因为某个化合物的化学结构是原料药结构的组成部分就将其定义为起始物料，而忽略其结构的复杂性、对质量风险的影响程度和杂质控制等。在起始物料是原料药结构组成部分和多个起始物料选择方面，审评机构和申请人都有比较统一和明确的理解，相关缺陷较少。缺陷较为集中的是起始物料质量控制标准、起始物料的结

构和合成路线长短及杂质控制策略。

2　起始物料选择的常见问题

起始物料选择相关缺陷的产生，除了因申请人对于相关法规的理解不全面以外，对于生产工艺的研究不够充分和因成本控制压力过大而策略性缩短申报路线也是重要原因。起始物料选择不当最常见的问题或者原因主要有以下几种：一是起始物料结构过于复杂，原料药主结构已形成；二是所选择的起始物料至原料药成品的合成路线过短；三是起始物料质量控制标准不完善及杂质控制不充分，包括起始物料本身的杂质研究以及起始物料到原料药生产过程的杂质控制不充分。这些都是导致审评机构对起始物料选择提出缺陷的重要原因。

2.1　起始物料结构过于复杂

起始物料应作为重要的结构片段并入原料药的结构中，但同时应避免起始物料已包括原料药的主结构。起始物料结构过于复杂主要表现在相对大小、结构中环的个数和手性结构的个数等跟原料药结构过于接近。尽管这也跟原料药本身结构的复杂性有关，具有复杂结构的原料药通常起始物料也相应更为复杂，但不应在起始物料中已形成原料药的主结构。起始物料既要是原料药的结构片段，同时也不应与原料药在结构上过于接近，申请人应找到两者之间的最佳平衡点[9]。图 1 所示为降血脂药物依折麦布的合成路线[10]，申请人最初将化合物 **7** 定义为起始物料，但被欧盟审评机构以结构过于复杂为由拒绝。对 **7** 进行分析可以看出，该化合物已具备原料药的主结构，原料药具备 4 个环状结构和 3 个手性中心，**7** 结构中已包含 3 个环和 2 个手性中心，其相对分子质量已占原料药的近 70%。因此，以 **7** 作为起始物料很难被审评机构所接受。

2.2　所选择的起始物料至原料药的合成路线过短

审评机构都希望申报资料中的合成路线尽量长，以便其评估工艺路线对杂质的清除能力和申请人所采用的杂质控制策略的充分性。与之相反的是，申请人都倾向于采用较短的合成路线，原因主要是技术保密、降低成本及规避法规和环保风险等。申报路线越长意味着申报资料中提供的技术信息越多，泄密风险越高；同时也意味着 GMP 条件下的生产步骤越长，GMP 管理成本越高。另外，国家

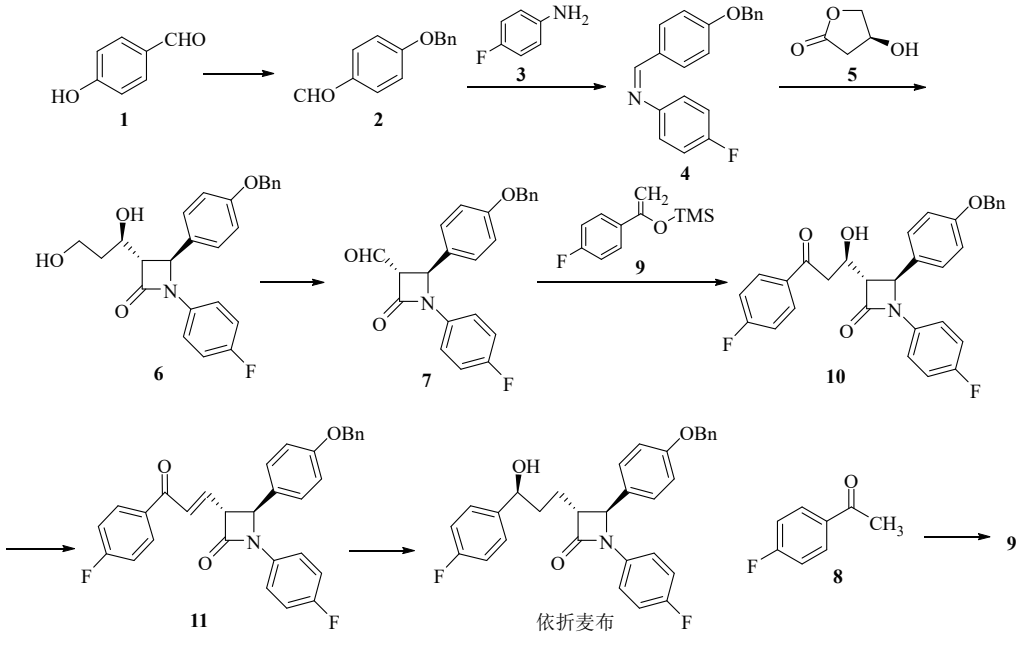


图 1　依折麦布的合成路线[10]

Fig.1　Synthetic Route of Ezetimibe[10]

对环保的关注度持续上升，为确保排放达标，生产商或者投资改造环保设施，又或者将高危高污染的合成步骤外包，而外包明显可降低原料药厂商的环境、健康、安全（environment，health，safety，EHS）成本和风险。起始物料选择越靠后，外包步骤越多，EHS 成本和风险越低。因此，以前很多申报资料中出现了一步反应、无分离纯化中间体、将成盐成酯视为反应步骤甚至采购粗品进行精制等问题[11]。尽管目前如此明显的问题已较为少见，但合成路线过短一直都是起始物料选择的一个重要缺陷，即使该选择符合 ICH Q11 的部分要求。图 2 所示为氨基酸衍生物羧甲司坦的一条合成路线[12]，其生产工艺步骤较为简单，由胱氨酸电解得到半胱氨酸盐酸盐，再羧合得到羧甲司坦原料药。申请人首次申请时以半胱氨酸盐酸盐为起始物料，因为根据 ICH Q11 起始物料选择原则之一，有非药用市场的化合物可选择为起始物料，但尽管如此仍被欧洲审评机构以合成路线过短为由拒绝。

2.3 起始物料质量控制标准不完善，杂质控制不充分

在实际的药品审评工作中常常会遇到申报资料质量标准不完善的情况，其中也包括起始物料质量控制标准不完善、杂质控制策略不够充分的问题，这都可能导致审评机构要求补充资料，也可能导致重新选择起始物料。

起始物料质量标准不完善是常见问题之一，尤其是杂质和残留溶剂的限度设定不合理或者论证不充分[13]。对起始物料本身及其所含杂质、工艺中可能生成的潜在杂质，特别是起始物料的异构体或者具有基因毒性警示结构的杂质，在后续工艺中的转移和消除的研究不够深入，从而导致相应的杂质控制策略不合理，这也是审评机构提出缺陷较为集中的方面。以图 1 中的化合物 **7** 为起始物料的合成路线在首次申请过程中未被审评机构接受，后将起始物料前移至 **4**，同时详细描述 **4** 的原料残留及合成过程中的潜在杂质，如 2- 氟苯胺和 3- 氟苯胺，以及 3- 羟基苯甲醛和 2- 羟基苯甲醛之间的相互反应可能会形成 **4** 的各种异构体杂质（图 3）。由于这些杂质不仅跟起始物料结构类似且都带有警示结构，因此应该根据 ICH M7 要求进行评估，根据评估结果在 **4** 的质量控制标准中设定合适的限度加以控制，否则将被审评机构就此提出缺陷。

3 起始物料选择的实践

3.1 基于工艺长短的风险评估选择起始物料

ICH Q7 对起始物料之前的生产步骤未提出 GMP 要求，换言之，GMP 的强制要求只适用于起始物料开始往后的步骤。另外，ICH Q11 要求在申请资料中充分描述原料药的生产过程，但并未明确规定具体反应步数，只是建议包括“多个化学转化步骤”。具体应在申请文件中包括多少步骤应基于风险控制[14]，即这些 GMP 条件下的步骤足以降低潜在的污染风险和起始物料工艺参数变动或供应商变更可能带来的新杂质风险。起始物料选择过于靠后时，GMP 条件下的步骤过少必将增加污染风险。同时，如果起始物料上游的生产工艺发生变更而带来新的杂质时，过少的步骤可能难以将其清除，从而增加安全性风险。

起始物料结构过于复杂也关系到生产工艺的杂质清除能力和相关风险。一般包含多个手性中心的化合物都有着较为复杂的合成路线，其异构体或类似物也较多，以此作为起始物料则意味着其合成不需在 GMP 条件下进行，不需要在申请文件中加以详细描述，其生产过程也无充分的杂质控制策略，这无疑将增加后期工艺对杂质控制的风险。因此，选择起始物料时，申请人无须过多考虑申请文件中

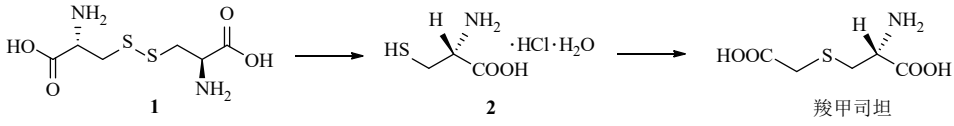


图 2 羧甲司坦合成路线[12]

Fig.2 Synthetic Route of Carbocysteine[12]

的反应路线应包括具体多少步骤，而是应该根据工艺的杂质清除能力，将影响杂质谱的生产步骤及其上一步放入申请文件中，确保申请文件中的工艺描述包含充分的风险控制能力。

3.2　制定合理的起始物料质量标准和充分的杂质控制策略

杂质研究是原料药质量研究的重点，关系着申请文件能否及时获批，也切实影响着药品的安全性。杂质控制策略实际是分析从起始物料开始的杂质的产生、转化和消除，研究生产工艺对杂质的消除能力，从而确定关键工艺参数范围及起始物料、中间体和原料药的质量控制标准。作为杂质研究起点的起始物料，申请文件中应提供其本身的合成路线，研究其中包含的杂质及往后的生产步骤中这些杂质的转化和消除，从而给起始物料确定合适的质量控制标准。起始物料所含杂质不应对原料药杂质谱有影响，除非是持续存在的杂质。

图 4 是杂质控制策略的建立流程。杂质研究不能只是研究原料药中的实际杂质来进行控制，而是应该从杂质来源开始进行分析，根据合成路线的化学原理讨论所有实际和潜在的杂质，研究生产工艺对这些杂质的去除情况，必要时通过掺杂试验对工艺的基因毒性杂质去除能力进行确认，从而确定工艺的关键控制参数，并根据相关指南文件要求确定各杂质是否需要在起始物料、中间体或者原料药中设定相关限度加以控制以及如何设定限度[15]。

3.3　做好起始物料供应商评估

国家药监局要求起始物料供应商应有完善的生产与质量控制体系。尽管 ICH Q11 并未对起始物料供应商的生产或质量系统提出要求，但根据 ICH

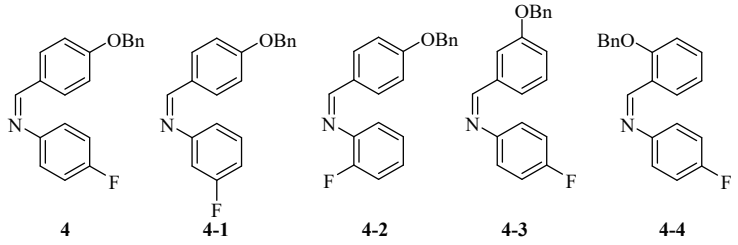


图 3　化合物 4 的异构体杂质

Fig.3　Isomeric Impurities of Compound **4**

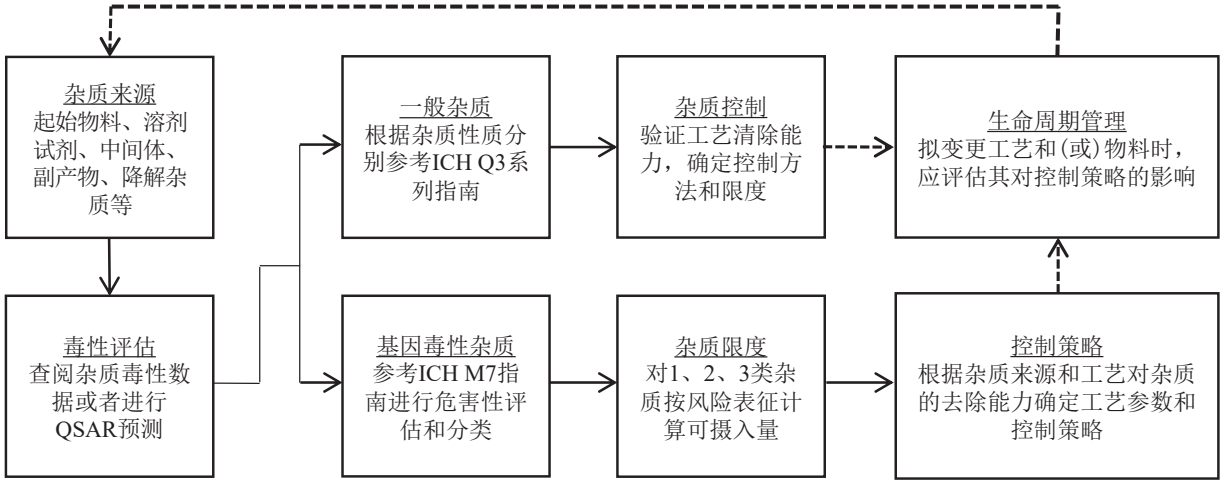


图 4　杂质控制策略的建立[15]

Fig.4　Establishment of Impurity Control Strategy[15]

Q7 的要求，供应商评估应作为 GMP 管理的基本要求之一。这是因为对原料药生产商而言，起始物料供应商评估是风险管理的重要方面之一，因其既与产品的质量风险有关，也对供应链风险有很大影响。

起始物料供应商的评估不像原料药那般，有 ICH Q7 指南文件作为依据，但我们仍可参照 ICH Q7 对起始物料的六大系统进行评估，即质量系统、设施与设备系统、物料系统、生产系统、包装与标签系统、实验室控制系统。欧盟原料药协会（The Active Pharmaceutical Ingredients Committee，APIC）于 2018 年发布过一份针对起始物料生产商审计的指导性文件[16]，可为原料药企业提供参考。起始物料供应商的评估核心在于确保其建立合适的质量管理系统，特别是生产环节和变更管理，以保证起始物料质量的均一性和稳定性，避免给原料药产品带来质量风险[17—18]。

然而，对起始物料供应商的评估应不止于质量系统，产品的稳定供应也应是原料药生产厂商必须考虑的一个重要因素。近年来国家环保政策的收紧造成整个医药行业的供应紧张，已经突显出 EHS 风险管理及供应链安全性评估的重要性。实际工作中，相关评估应关注起始物料生产工艺的环保性、供应商的三废处理能力及其所处工业园区的环保政策和风险。对于重要产品，原料药厂商还可考虑批准处于不同地区的多家起始物料供应商，分散和降低单个供应商因环保、质量或者合规而带来的供应链风险。起始物料供应商的 EHS 风险管理和供应链安全性评估要点详见表 1。

4 结语

近年来，我国对药品生产从原辅料、生产设备、场地及设备清洗、生产过程变更，到整个质量管理体系的整体水平正在与国际规范的质量体系接轨[19—20]，作为生产控制起点的起始物料是生产出高质量药品的首要关键。起始物料的选择不仅关系到原料药的质量，也是审评机构对申报文件进行审评的基础。在我国仿制药一致性评价和审评监管制度加速国际化的背景下，国内的审评要求已非常严格和科学，基本跟国际接轨。药品注册的目的是检查和确保药品的安全性、有效性和质量可控性。因此，起始物料的选择始终会是国内外官方审评机构关注的重点。申请人为了保证产品质量、快速通过评审及合理管理产品的生命周期，应该对产品及其生产工艺进行深入研究，基于风险评估，结合法规合规性和供应链安全性评估因素选择合适的起始物料，并制定充分的杂质控制策略，从而在保证合规性的同时，尽量兼顾产品的供应链安全，延长产品的生命周期。

表 1 起始物料供应商 EHS 风险管理和供应链安全评估要点

Tab.1 Assessment Points on EHS Risk Management and Supply Chain Security of Starting Material Suppliers

评估项目	评估方向
公司管理运营状况	管理团队是否稳定高效，财务状况是否良好
所在地的搬迁风险	是否靠近重要环保项目（如重要水源）或居民区
所在地类别	综合园区/化工园区/非化工园区
所处园区规格	国家级园区/省级园区/地方园区
供应商三废处理能力	园区处理或自行处理/处理设备投资/日处理能力
有无危险化学反应步骤	厂区或本品有无硝化、加氢等危险反应步骤
该产品对供应商的重要性	主要产品/非主要产品但有固定客户/零星接单生产
供应链自控程度	产品在本厂（集团）生产步数，起始物料是否自产
原材料的易获得性	起始物料和主要原材料是否为管控产品
原材料的供应稳定性	起始物料和主要原材料的供应商数量

参考文献：

[1] EDQM. Top ten deficiencies - new applications for certificates of suitability(2011)[EB/OL]. (2012-06-01)[2021-08-30]. https://www.edqm.eu/medias/fichiers/paphcep_12_15.pdf.

[2] EDQM. Top ten deficiencies - new applications for certificates of suitability for chemical purity(2015-2016)[EB/OL]. (2016-12-01)[2021-08-30]. https://www.edqm.eu/sites/default/files/cep_to_monographs_of_pheur_march2017.pdf.

[3] ORTEGA DIEGO I, FAKE A, STAHL M, *et al*. Review of quality deficiencies found in active pharmaceutical ingredient master files submitted to the WHO prequalification of medicines programme[J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2014, **17**(2): 169-186.

[4] EMA. Regulatory, manufacturing and supply chain aspects - lessons learnt exercise-interested parties meeting[EB/OL]. (2019-08-04)[2021-08-30]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-regulatory-manufacturing-supply-chain-aspects-m-senis-j-m-de-ciura_en.pdf.

[5] FDA. Guideline for submitting supporting documentation in drug applications for the manufacture of drug substances[EB/OL]. (1987-02-01)[2021-09-01]. https://www.fda.gov/media/76121/download.

[6] ICH. Development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities) Q11[EB/OL]. (2012-05-01)[2021-09-03]. https://database.ich.org/sites/default/files/Q11%20Guideline.pdf.

[7] 国家食品药品监督管理局. 化学药物原料药制备和结构确证研究的技术指导原则[EB/OL]. (2005-03-05)[2021-09-01]. https://www.nmpa.gov.cn/wwwroot/gsz05106/02.pdf.

[8] 国家食品药品监督管理局. 化学药品技术标准[EB/OL]. (2008-06-03)[2021-09-01]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20080603121101204_1.html.

[9] FAUL M M, BUSACCA C A, ERIKSSON M C, *et al*. Designation and justification of API starting materials: current practices across member companies of the IQ consortium[J]. *Org Process Res Dev*, 2014, **18**(5): 594-600.

[10] 高中强, 张海峰, 秦　龙, 等. 依折麦布的合成研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2020, **51**(8): 956-973.

[11] 龚　青, 仲宣惟, 田　洁, 等. 探讨化学合成原料药中起始原料的相关要求[J]. 中国药事, 2019, **33**(8): 864-870.

[12] 江　兵, 邓　强, 胡　燕, 等. 一种羧甲司坦的合成方法: 中国, 105418471[P]. 2016-03-23.

[13] JURKAUSKAS V, CHEN M. Transition from clinical to commercial supply chain - regulatory starting materials[J]. *Pharma Technol*, 2018, **42**(3): S12-S22.

[14] WATSON T J N, NOSAL R, LAPORE J, *et al*. The selection and control of starting materials should be governed by science and risk-based approaches[J]. *AAPS J*, 2017, **19**(1): 1-3.

[15] 杜　爽, 梁　毅. 化学合成原料药申报过程中起始物料的选择与控制[J]. 中国医药工业杂志, 2018, **49**(8): 1172-1176.

[16] APIC. Guide for auditing registered starting material manufacturers[EB/OL]. (2018-02-05)[2021-12-20]. https://apic.cefic.org/pub/APICRSMauditing_201802.pdf.

[17] 杨雅静, 路慧丽, 朱建伟. GMP环境下基于风险的供应商现场审计[J]. 中国医药工业杂志, 2016, **47**(2): 241-245.

[18] 代　虎, 丁满生, 朱建伟. 制药行业基于风险管理的变更控制[J]. 中国医药工业杂志, 2016, **51**(3): 416-420.

[19] 王　庆, 朱建伟. 化学合成原料药生产设备清洗的关键因素探讨[J]. 中国医药工业杂志, 2019, **50**(3): 260-269.

[20] 王　霞, 陈恒青, 朱建伟. 质量管理体系中实施质量量度对制药工业的意义[J]. 中国医药工业杂志, 2020, **51**(4): 545-550.