

化学制药过程中杂质控制与分析方法研究

谢再法

浙江拓普药业股份有限公司

DOI: 10.32629/jpm.v7i4.8864

[摘要] 化学制药作为药品生产制造的核心环节，杂质控制的精准性直接决定药品质量安全、疗效稳定性与合规性水平。精益管理以“消除浪费、持续改进、价值最大化”为核心要义，为化学制药过程杂质控制与分析方法优化提供了系统性改进思路。本文剖析当前化学制药杂质控制在源头预防、过程管控、分析检测、闭环优化等环节存在的核心问题，结合精益管理的核心原则，从流程重构、机制完善、技术赋能、人员培育四个维度，提出针对性优化策略，旨在提升杂质控制效率、降低质量风险、保障药品生产精益化水平，为化学制药企业高质量发展提供理论支撑与实践参考。

[关键词] 化学制药；杂质控制；分析方法

Research on Impurity Control and Analytical Methods in Chemical Pharmaceutical Processes

Xie Zaifa

Zhejiang Top Pharmaceutical Co., Ltd.

[Abstract] As the core stage of pharmaceutical production, the precision of impurity control directly determines drug quality, safety, therapeutic stability, and regulatory compliance. Lean management, centered on the principles of "eliminating waste, continuous improvement, and maximizing value," provides a systematic framework for optimizing impurity control and analytical methods in chemical pharmaceutical processes. This paper identifies key challenges in current impurity control practices—including source prevention, process monitoring, analytical testing, and closed-loop optimization—and proposes targeted strategies based on lean management principles across four dimensions: process reengineering, mechanism enhancement, technological empowerment, and personnel development. The aim is to improve impurity control efficiency, reduce quality risks, and ensure lean production standards, thereby offering theoretical support and practical guidance for the high-quality development of chemical pharmaceutical enterprises.

[Key words] Chemical pharmaceuticals; Impurity control; Analytical methods

随着医药行业向标准化、精细化、国际化方向转型，化学制药作为保障临床用药安全有效的关键环节，其杂质管控精细化水平成为企业核心竞争力的重要体现。杂质作为化学制药过程的关键风险源，其控制贯穿原料采购、合成反应、精制纯化、制剂加工、成品检验等全流程，杂质控制不合理不仅会导致药品质量不达标、合规风险攀升，还可能引发生产返工、成本增加、市场召回等一系列问题。精益管理源于制造业，其核心逻辑在于通过梳理价值流、消除无效浪费、优化资源配置，实现管理效率与质量价值的双重提升，将其应用于化学制药杂质控

制与分析方法优化，能够有效破解传统管控模式的弊端。当前，我国化学制药企业在杂质控制中仍存在源头把控不足、过程管控粗放、分析方法滞后、闭环改进缺失等问题，亟需引入精益管理理念进行系统性优化，因此，深入研究精益管理视角下化学制药杂质控制与分析方法的优化路径，具有重要的理论价值与现实意义。

1 化学制药杂质控制与分析方法内涵

化学制药杂质控制与分析方法是指制药企业围绕化学药品生产全过程，从原料杂质筛查、反应过程监控、中间体杂质

控制、成品杂质检测到分析方法验证与优化的全链条管理活动，其核心目标是保障杂质水平符合药典标准与质量规范，确保药品安全有效、质量均一，降低杂质相关质量风险。化学制药杂质具有种类多样、来源复杂、限量要求严苛、检测灵敏度高等特点，部分杂质具有潜在毒性、遗传毒性，对分析方法与控制策略提出了极高要求^[1]。

2 当前化学制药杂质控制与分析方法存在的问题

2.1 杂质控制计划缺乏科学性与前瞻性

作为化学制药杂质控制的核心前置环节，杂质控制策略的科学性与前瞻性直接决定整个质量管控体系的运行效能与风险防控效果。当前化学制药领域，部分企业在杂质控制方案编制中，未能建立与生产全流程的深度联动机制，对原料杂质谱、反应副反应、工艺波动等因素解读不够透彻，对生产过程的动态变化缺乏预判，对工艺关键参数与杂质生成关联度考量不足，导致控制方案流于表面形式，难以适配实际生产的动态需求。传统经验主导的管控模式仍被广泛应用，精益管理中的价值流理念未得到有效融入，杂质风险梳理缺乏系统性与精准性，进而引发杂质控制与质量需求失衡，既可能因杂质超标导致批次报废、返工，也可能因过度控制导致资源浪费、成本增加，形成质量与成本失衡的恶性循环，制约药品整体效益提升^[2]。

2.2 原料与采购环节管控粗放，杂质风险突出

原料采购作为化学制药杂质控制的源头枢纽，不仅直接影响杂质基线水平，更对药品质量安全具有决定性作用。从当前行业实践来看，诸多化学制药企业在原料管控环节普遍存在管控体系不完善、流程不规范的问题，粗放式管理模式直接导致各类杂质风险频发。部分企业尚未构建完善的原料供应商管理体系，对供应商的资质、杂质控制能力、生产工艺、质量稳定性等核心维度缺乏系统性评估与长效管理，采购决策存在盲目性与随意性，原料杂质超标、批次波动等问题屡见不鲜，既推高生产管控成本，也造成源头杂质不可控、质量风险传导等隐患。在原料验收环节，杂质检测机制存在明显短板，全项筛查工作不够深入全面，缺乏多维度杂质对比与分析，部分检测环节存在简化操作行为，导致原料杂质水平偏离质量标准，进一步加剧生产过程杂质控制负担，影响药品合规水平。

2.3 过程管控不规范，杂质生成与累积严重

过程管控是化学制药杂质控制的核心环节，其管控规范化程度直接关系杂质生成量、累积水平与药品最终质量。当前，我国部分化学制药企业的生产过程杂质管控仍存在诸多不规范之处，成为杂质超标的主要诱因，进而形成大量无效返工与资源浪费。生产工艺参数控制缺乏精准性，未结合反应机理与

杂质生成路径制定合理的工艺窗口，温度、pH、反应时间、物料配比等关键参数波动过大，易引发副反应、中间体降解等问题。同时，过程监控设施配置不完善，针对关键反应节点、中间体杂质变化未采取实时监控、在线检测等措施，加之生产与质量人员专业素养不足，缺乏精益管控意识与操作规范，导致杂质在生产过程中持续累积，降低药品合格率，增加企业合规与经济成本^[3]。

2.4 分析方法滞后，检测与改进效率偏低

杂质分析方法是落实精益管控理念、精准识别杂质、保障质量合规的关键支撑，其方法适用性与检测效率直接关联化学制药的质量管控水平。当前，化学制药杂质分析方法存在诸多短板，方法滞后导致检测效率低、风险识别不全，浪费现象极为突出。受传统检测理念影响，部分企业缺乏精益质量意识与方法优化意识，在方法建立、验证、使用等关键环节，未严格遵循药典要求与质量规范开展操作，粗放式方法开发导致检测灵敏度不足、分离度差、杂质定位不准等问题，造成大量检测资源浪费。同时，分析方法缺乏持续优化机制，未结合工艺改进、杂质谱变化及时更新方法，导致检测结果不可靠、周期过长，制约杂质管控闭环改进。

3 精益管理视角下化学制药杂质控制与分析方法的优化原则

3.1 价值导向原则

精益管理的核心是围绕质量价值创造开展管控活动，因此，化学制药杂质控制与分析方法优化必须坚持价值导向原则。在杂质管控全流程中，始终聚焦药品安全有效的核心价值，即符合质量标准、消除安全风险，剔除各类无效检测与冗余操作，优化杂质控制流程与资源配置，实现质量价值最大化。在杂质风险评估、过程控制、分析检测、方法优化等环节，均以质量价值创造为核心，优先选择精准高效、合规可靠的控制策略与分析方法，避免过度管控与无效检测，确保杂质管控的每一项活动都能为药品质量创造价值。

3.2 风险与浪费消除原则

消除杂质风险与管控浪费是精益管理的核心抓手，也是化学制药杂质控制优化的关键原则。针对当前杂质控制中存在的批次返工、过度检测、流程冗余、资源闲置等各类浪费现象，通过梳理杂质管控全流程的价值流，识别风险类型与根源，采取针对性措施予以消除。在源头控制环节，精准筛查原料杂质，避免源头风险传导；在过程管控环节，优化工艺参数，减少副反应与杂质生成；在分析检测环节，提升方法效率，避免无效检测；在闭环改进环节，快速响应偏差，降低返工浪费。

3.3 持续改进原则

精益管理是一个持续改进、不断优化的过程, 化学制药杂质控制与分析方法优化并非一蹴而就, 需要坚持持续改进原则。结合生产工艺实际与质量管控现状, 定期梳理杂质管控过程中存在的问题与不足, 分析问题产生的根源, 制定针对性的改进措施, 不断优化控制流程与分析方法。建立常态化的改进机制, 加强对管控优化效果的跟踪与评估, 根据评估结果及时调整策略, 持续提升杂质管控精细化水平, 实现杂质控制与分析方法的持续优化与升级。

4 化学制药杂质控制与分析方法的优化策略

4.1 重构杂质管控体系, 提升源头精准度

按照精益管理价值流梳理理念, 重新构建化学制药杂质管控体系, 提高源头把控的科学性、前瞻性, 从源头消除杂质超标与资源浪费。首先建立完善的杂质风险评估流程, 根据原料特性、反应机理、工艺路线、药典标准, 全面梳理杂质谱, 确定杂质来源、关键控制点、控制限度等核心信息, 避免经验式管控。其次, 采用动态管控调整机制, 对工艺波动、原料变化、杂质累积等因素进行跟踪分析, 及时对管控方案进行调整, 保证控制策略与生产实际一致。另外建立管控方案审核机制, 组建专业的质量与技术团队, 对杂质控制方案的科学性、合规性进行严格审核, 剔除冗余措施, 优化资源配置, 为过程控制、分析检测、闭环改进等环节的精益管理打下基础。

4.2 优化原料与采购管控流程, 降低源头杂质风险

以精益管理消除浪费为根本, 对原料采购与验收流程进行优化, 规范供应商管理, 降低源头杂质风险, 提高原料质量稳定性。首先建立完善的供应商管理体系, 对供应商进行系统评价, 从资质、杂质控制能力、产品质量、供货稳定性、质量保障等各方面进行全方位考核, 选择优质供应商, 建立长期稳定的合作伙伴关系, 实现源头质量资源合理配置。其次规范采购与验收流程, 明确采购审批权限和原料验收标准, 建立原料杂质筛查、对比、复核机制, 加强原料质量管控, 保证杂质水平符合标准, 防止源头风险与质量偏差。另外, 对采购时机、采购批量进行优化, 根据生产计划与原料稳定性确定合理采购策略, 避免过量库存导致原料降解、杂质升高, 避免延迟采购造成生产中断, 实现采购环节精益化管控。

4.3 规范过程管控流程, 减少杂质生成与累积

根据精益管理的精细化理念, 规范生产过程管控流程, 优化工艺参数, 完善过程监控措施, 减少杂质生成, 提高过程管控效率。首先对生产工序进行优化, 根据反应机理与杂质生成路径, 精准控制关键工艺参数, 设置稳定的工艺操作窗口, 防止参数波动引发副反应。其次完善过程监控设施, 对关键反应

节点、中间体质量、杂质变化趋势配备在线检测、实时监控设备, 稳定生产环境条件, 保证杂质生成可控。加强人员培训, 提高生产与质量人员的专业水平和精益管理意识, 规范投料、反应、监控、取样等环节操作, 建立完善的过程记录、偏差处理、中间体放行制度, 保证过程可控、数据可追溯, 及时发现并处理杂质异常问题, 减少杂质累积。

4.4 强化分析方法优化, 提升检测与改进效率

聚焦分析方法低效与检测浪费问题, 加强杂质分析方法开发与优化, 规范检测操作, 提高检测精准度与效率, 实现分析方法精益化。首先建立严格的方法开发与验证制度, 根据杂质特性、检测需求、合规要求, 科学选择检测原理与色谱条件, 完成方法准确度、精密性、灵敏度、专属性等验证, 保证方法适用可靠。其次加强检测人员培训和管理, 规范检测操作行为, 要求严格按照质量规范与方法标准开展试验, 优化样品处理、色谱运行、数据处理等工序, 减少检测误差与重复试验。另外, 建立分析方法持续改进机制, 安排专人对方法适用性进行跟踪评估, 对检测效率低、分离效果差的方法及时优化, 加强偏差数据与杂质趋势分析, 用于反哺工艺改进, 提高整体管控水平, 消除检测与管控浪费^[4]。

5 结论

精益管理为化学制药过程杂质控制与分析方法优化提供了科学的理论框架与实践路径, 能够有效消除杂质管控中的各类风险与浪费, 提升质量管控效率与药品合规水平。当前化学制药杂质控制在源头、过程、检测、改进等环节仍存在诸多问题, 制约了药品质量与企业效益的提升。基于精益管理重构管控体系、优化采购流程、规范过程管控、强化方法优化, 可实现杂质控制全链条精益化, 推动化学制药行业高质量、可持续发展。

[参考文献]

- [1]王冬冬,王晶晶,宋新力,等. 有机化学实验过程性评价体系的设计与实践 [J]. 化工管理, 2025, (13): 31-36.
- [2]郑文红,王家利. 基于工作过程导向构建高职制药专业课程的实践研究——以分析化学课程为例[J]. 现代商贸工业, 2025, (02): 230-232.
- [3]王永香,郭立玮,钟文蔚,等. 基于“中药溶液环境”学说剖析若干中药制药浓缩过程难题 [J]. 中草药, 2023, 54 (23): 7907-7917.
- [4]谢升谷,黄艳,孙道,等. 过程分析技术的相关法规与工具在制药行业中的应用进展 [J]. 中国药学杂志, 2022, 57 (19): 1589-1595.