

质量月刊

质量直通车——亚硝酸评估分享会
药典中室温的规定

EHS月刊

废水处理工艺
废水排放标准

工艺安全月刊

工艺安全 | 燃爆风险控制——化工过程的燃爆
风险评估与控制

创新故事

法律法规速递

案例解析



质量

EHS

工艺安全

创新故事

法律法规速递

依托公司集团化管理的理念，2023年各场地间加强相互沟通，推进知识和资源共享。为充分落地集团质量管理的要求，不断提高质量专业知识，QA部门推进以终为始，打通研发与工厂的质量管理理念，进一步发起由后端到前端的质量知识宣贯，这一想法和行动计划获得多部门的高度支持。特别是PRD部门申程博士积极响应，并在封雷和南京QA同事共同协调组织下，于2023.11.17，首场尝试由晖石工厂至研发现场质量专题知识-“亚硝酸评估”的分享和交流。从历史的“亚硝酸事件”到今天，从药石在与客户持续深入合作以及结合现有业务形态，从客户需求到产品需求，我们都必要学习和了解该项知识。



5. 亚硝酸的风险识别 PharmaBlock

工艺研究时候需要做的事情:

1. RSM筛选, 供应商的合成路线, 使用物料是否涉及亚硝酸风险物质。
2. 工艺研究时候, 是否可以避免使用亚硝酸试剂和胺类物质。
3. 无法避免使用时, 是否可以分段使用, 避免亚硝酸试剂和胺类物质共存以及是否可以降低接触时间。
4. 是否需要使用回收物料 (尤其是胺类溶剂)。

目的:

源头控制, 从工艺端口降低生成风险或者降低转化量;
确定产品中存在或者可能存在的亚硝酸物质的结构和种类—给分析开发部门争取时间

5. 亚硝酸的风险识别 PharmaBlock

工艺研究时候需要做的事情:

1. RSM筛选, 供应商的合成路线, 使用物料是否涉及亚硝酸风险物质。
2. 工艺研究时候, 是否可以避免使用亚硝酸试剂和胺类物质。
3. 无法避免使用时, 是否可以分段使用, 避免亚硝酸试剂和胺类物质共存以及是否可以降低接触时间。
4. 是否需要使用回收物料 (尤其是胺类溶剂)。

目的:

源头控制, 从工艺端口降低生成风险或者降低转化量;
确定产品中存在或者可能存在的亚硝酸物质的结构和种类—给分析开发部门争取时间

从本次现场分享由来自浙江晖石的产品QA经理-龚福权为大家做开详细论述和讲解, PRD部门两百多名同事踊跃参与其中。龚福权从“亚硝酸事件→相关指南→形成亚硝酸的代表性反应→亚硝酸的结构→亚硝酸的风险识别→亚硝酸的允许摄入量(AI)评估→亚硝酸的残留计算和控制→亚硝酸残留检测案例”等多角度进行讲解, 从法规到实际案例, 干货十足, 转“授之以鱼”为“授之以渔”, 从作用机理到控制策略, 均表达了“质量源于设计”核心理念。恰巧现场的研发同事正面临着自己的客户提出的“亚硝酸评估”的问题, 通过现场提问和解答, 研发同事从困惑到知晓, 无不展现了质量知识传递的重要性。通过本次分享, 期望对知识的理解, 我们不仅做到“知其然”, 更能做到“知其所以然”。

《质量直通车》首发: 晖石站→南京站, 圆满完成。期待后续质量直通车, 可以连接至药石的各个角落。同时在接下来的质量知识分享工作中, 可以将更多的热门话题、重点质量知识由终为始, 长期互通有无, 落实到日常工作, 并植入日常管理, 形成基本意识, 支持公司及各项业务的持续发展。

质量

EHS

工艺安全

创新故事

法律法规速递

仓储区应当能够满足物料或产品的贮存条件（如温湿度、避光）和安全贮存的要求，并进行检查和监控。（GMP 2010版 第五十八条）

The storage area should be able to meet the storage conditions (e.g., temperature, humidity, protected from light) and safety storage requirements of materials or products, and be inspected and monitored. (2010 GMP 58)

应当拥有适合所有物料存放条件（比如，必要的温度和湿度控制）的设施，应当记录对保持物料特性至关重要的贮存条件。（ICH Q7 2000版 10.10）

Facilities should be available for the storage of all materials under appropriate conditions (e.g. controlled temperature and humidity when necessary). Records should be maintained of these conditions if they are critical for the maintenance of material characteristics.

室温 Room temperature

中国药典2020版四部凡例 第二十条

2020 Chinese pharmacopeia Part 4, General notices, 20

常温(室温): 系指10°C ~30°C

Normal temperature(Room temperature): means 10°C~30°C.

欧洲药典11版凡例 第1.2.3条

The 11th edition of the European Pharmacopoeia General notices,1.2.3

室温: 15°C ~25°C

Room temperature: 15°C~25°C.

美国药典 现行版

USP<659>

1- 室温(也称环境温度): 工作环境中的普遍温度。
2- 受控的室温: 通过恒温器保持恒定的温度, 该温度涵盖了通常的工作场所20°C~25°C (68°~77°F)

日本药局方18版凡例 第16条

The 18th edition of the Japanese Pharmacopoeia General notices,16

室温: 1°C ~30°C

Room temperature: 1°C to 30°C

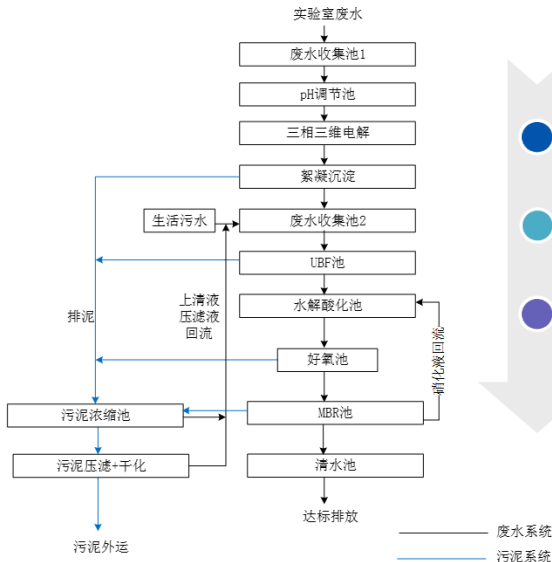
质量

EHS

工艺安全

创新故事

法律法规速递



实验废水预处理

实验室废水经“pH调节+三相三维电解+絮凝沉淀”后进入低浓池，与生活污水在低浓池充分混合。

生化处理

混合废水经UBF池、水解酸化池、好氧池、MBR池4个生化工序处理后达标排放。

污泥处理

絮凝沉淀污泥、UBF池和MBR池产生的生化污泥进入污泥浓缩池消化，之后进入污泥压滤系统压滤和干化。

质量

EHS

工艺安全

创新故事

法律法规速递

污染因子	废水排放标准	
	污水处理厂接管标准	污水处理厂外排标准
PH值	6~9	6~9
COD (mg/L) ≤	500	50
BOD5 (mg/L) ≤	300	10
SS (mg/L) ≤	400	10
氨氮 (mg/L) ≤	45	5(8)*
总氮 (mg/L) ≤	70	15
总磷 (mg/L) ≤	8	0.5
石油类 (mg/L) ≤	5	1.0
二氯甲烷 (mg/L) ≤	1	1
甲苯 (mg/L) ≤	0.1	0.1
盐分 (mg/L) ≤	5000	/
氟化物 (mg/L) ≤	20	/

化学需氧量 (COD)：用化学氧化剂氧化水中污染物时所消耗的氧化剂量。

氨氮(NH₃-N)：指水中溶解的氨或以铵离子形式存在的氮。

总氮(TN)：水中各种形态无机和有机氮的总量。包括NO₃⁻、NO₂⁻和NH₄⁺等无机氮和蛋白质、氨基酸和有机胺等有机氮。

总磷 (TP)：水中磷元素的含量。

公司废水经厂区污水处理站预处理后排放至江北新区盘城污水处理厂，因此实际执行污水处理厂接管标准。

质量

化工过程使用的易燃易爆物质种类多、装置设备复杂、工艺参数切换频繁，导致燃爆风险较高，因此在工艺研发阶段辨识燃爆风险类型并进行风险控制则尤为重要。

EHS

工艺安全

创新故事

法律法规速递

1. 高能化合物爆炸

高能化合物是指在受到一定外界刺激方式激发后会快速地释放大能量导致较高温度和超压的材料，刺激的方式有温度、撞击、摩擦、爆轰波等。这类物质释放能量方式通常为自分解反应，即不需要外界提供氧气或者反应物就能自发地分解放热。

针对高能化合物燃爆风险我们通常采用热稳定性测试进行辨识，通过稳定性测试（DSC、ARC、RSC、C80等）获得分解特性，如起始温度、放热量等。如果化合物存在爆炸风险则需要继续评估是否对撞击、摩擦刺激敏感。根据测试结果可针对性地设置建议安全操作温度、规范工艺操作等方式控制爆炸风险。

2. 可燃气体易燃液体蒸汽爆炸

可燃气体或易燃液体蒸气与助燃气（通常为空气）充分混合后遇足够能量的点火源会发生爆燃甚至爆轰，点火源的类型有明火、静电火花、电路火花、高温等。这类爆炸通常发生在密闭或半密闭空间内，如反应装置内部、厂房间内等。

针对可燃气体或易燃液体蒸气的燃爆风险我们首先判断在正常工况以及异常工况下的可燃物、助燃物浓度是否满足爆炸条件。如果存在燃爆风险，则需要根据惰化要求计算允许的最大可燃物或氧气的浓度，使体系处于不可燃状态。同时，还需要根据工艺类型确定点火源控制的措施，使燃烧反应无法引发。

质量

化工过程使用的易燃易爆物质种类多、装置设备复杂、工艺参数切换频繁，导致燃爆风险较高，因此在工艺研发阶段辨识燃爆风险类型并进行风险控制则尤为重要。

EHS

工艺安全

创新故事

法律法规速递

3. 可燃粉尘爆炸

可燃粉尘在受限空间内与助燃气充分混合形成粉尘云后遇到足够能量的点火源会快速燃烧形成爆燃，与可燃气体爆炸相比，粉尘爆炸发生的条件相对较多，但是它的危害同样较高。

针对粉尘的燃爆风险，我们首先根据粉尘成分、粒径、含水量判断是否属于可燃性粉尘。同时根据其出现的场所判断在工艺条件下是否能够形成稳定悬浮的粉尘云并进行危险性分区，针对不同的分区设定最小点火能的评估标准从而判断是否存在粉尘爆炸风险。对于存在粉尘爆炸风险的工艺过程则应采取惰化、除尘或者增加含水量等方式进行控制。

4. 物理爆炸

与化学爆炸不同，化工过程的物理爆炸通常是由压力快速释放或物质相态的改变导致压力快速升高，常见的爆炸有压力容器超压爆炸、液化气体或沸腾液体扩展蒸气云爆炸。

针对工艺过程的物理爆炸风险辨识主要是通过分析在工艺条件下是否会形成较大超压或者过热液体。通过对耐压设备进行定期检查、增加超压泄放装置、设置爆炸防护屏障等措施进行控制。

质量

EHS

工艺安全

创新故事

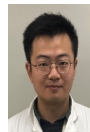
法律法规速递

08

创新工艺，降本增效—成功攻克高难度挑战，实现API质量控制与高效生产

曹泽混、毕蓉、俞向阳、葛凯、陈琳、龙后相、金通、田运、朱锐、李想、张建芳、程浩

本项目团队从零开始，开发出了两个关键building block的创新工艺，大大降低成本的同时，成功实现了对原料质量的控制，赢得了后续GLP以及GMP订单。对于该API的各个批次生产，客户提出了非常高的要求：线性步骤为15步的API的GLP生产时间不到两个月，即便是RSM，其单杂要求在0.15%以下。团队在短时间开发出可以放大的工艺，质量研究与工艺提升并行，最终API总收率提升了60%。其复杂结构也决定了此化合物进行结晶工艺开发的难度，在初期大量尝试中发现难以在结晶中实现对于杂质和溶残的控制，并最后大大提升了纯度。钯催化偶联步骤，降低了钯催化剂使用量。API最后两步脱保护基产生的杂质无法控制，团队在进行研究后筛选了大量条件，另辟蹊径，最终确定了分步脱保护的策略，使质量得到了满足，实现了这个高难度KRAS API的成功交付。



质量

EHS

工艺安全

紧密合作实现工艺优化，为客户节省大量成本

陈华铮、郑芳、张磊、孙嘉政、崔超杰、毕蓉

本项目为某API的RSM，整个项目步骤较长（18步），涉及深冷反应，锌试剂制备，叠氮化钠的使用等步骤，有三个手性中心，且中间体基本都为油状物，原始路线多步柱层析，且经过SFC拆分，核算成本非常高。团队接手后，开展工艺优化，期间和分析，结晶部门紧密配合，团结协作，奔波于外协、晖石和南京三个产地生产，最终成功交付，避免了所有的柱层析和SFC拆分，单步平均收率80%以上，最新核算成本已降低14.3%。这部分工作的执行也为团队赢得了后续API订单。

创新故事

法律法规速递



质量

EHS

工艺安全

创新故事

法律法规速递

竞争成功夺得大单，杂质控制获得客户信任

黄天化、芮瑛、陈宗泽、郑震、吴立

本项目原本在内其他公司进行生产，是与竞争对手的PK中赢得的。主路线使用到的三个主要原料均由公司内部研发生产，均在百公斤级。客户对于主路线中出现的所有杂质提出特别关切，因此在研发和生产过程中，黄天化团队与分析团队紧密合作，开发杂质检测和控制方案，将全部杂质控制在0.15%以下。在产品顺利交付后，客户非常满意并口头承诺两个月后进行下一批的生产订单。



质量

EHS

工艺安全

创新故事

法律法规速递

谱图解密：探寻新方法解决痕量副产物难题，项目收率翻三倍

BB504部 张翔



在本项目中，通过对谱图的精细分析，张翔发现并推测出一个痕量的副产物的生成。深入剖析副产物形成原因，并通过多次尝试，他最终创新出一种新方法，可以简便地进行富电氮杂环的卤素交换。基于这一发现，重新设计了合成路线，极大地降低了项目难度，使得产率瞬间提高了三倍。尽管这一方法看似简单，却在类似的环系中属于先例之举，为项目注入了崭新的活力。

质量

EHS

工艺安全

创新故事

法律法规速递

步步为营：领导团队逐步突破实现提纯创收，并成功拿下急单

CDMO-1 黄瑞琦

该项目是一个9步反应：

1.项目原工艺采用苯甲醛类似物为起始原料，导致难以除去的结构类似的杂质。在倒数第三步，黄瑞琦经过后处理工艺控制该杂质到1.5%，终产品控制到1.0%。经进一步优化，成功将该杂质降至0.4%，完成两批次共2 kg的交付。客户后续下单20 kg，面临不可控的放大生产风险，瑞琦选用苯基类似物为起始物料，总收率提高了15%，纯度从74%提升到94%，彻底避免了顽固杂质。

2.该项目放弃采用Pd(OAc)₂和PPh₃催化heck反应，通过针对性选用PPh₃络合的Pd催化剂，最终优选Pd(PPh₃)Cl₂，钯用量降低60%，中控纯度由82%提升到92%，实际收率也提高10%，并成功完成50 L放大验证。

3.原工艺采用 N-甲基-2-硝基苯磺酰胺与羟基进行 Mitsunobu 反应，然后脱去2-硝基苯磺酸。产物ee值较低，需要手性酸提纯。黄瑞琦开发新工艺，将羟基做成OMs，后与甲胺反应，避免了消旋，无需手性酸提纯，提升成品纯度至99.6%，手性纯度100%。



质量

EHS

工艺安全

创新故事

法律法规速递

行业动态（部分）

1. 国家市场监督管理总局发布《药品经营和使用质量监督管理办法》
[国家药品监督管理局] [2023.09.27 发布]
2. 科技部、国家卫健委等十部门联合发布《关于加强药品上市许可持有人委托生产监督管理工作的公告》（国科发监〔2023〕167号）
[十部门联合] [2023. 10.08 发布]
3. 国家药监局药审中心发布《药物临床试验方案提交与审评工作规范》的通告（2023年第51号）
[国家药品监督管理局药品审评中心] [2023. 10.13 发布]
4. 国家药监局发布《药品监督管理行政处罚裁量适用规则（征求意见稿）》
[国家药品监督管理局] [2023.10.19 发布]

质量

EHS

工艺安全

创新故事

法律法规速递



” 案件结果

被当地市场监督管理局罚没违法所得及罚款近三十万元，并责令立即改正违法行为。

” 基本案情：

近日，广东某医疗器械公司为推广其公司产品，通过召开虚假产品研讨会的名义宴请医生并赠送礼物价值共计八千余元，因此获利六千余元，构成商业贿赂行为。

质量

EHS

工艺安全

创新故事

法律法规速递

子公司业绩承诺惊现“罗生门”：中国医药陷股权转让纠纷，涉诉5.1亿元

每日经济新闻 2023-09-27 22:15:10

每经记者 林姿辰 每经编辑 杨夏

9月26日晚间，中国医药（SH600056，股价12.40元，市值185.5亿元）发布公告称，近日收到河北省石家庄市中级人民法院的传票，因股权转让纠纷，王一兵作为原告向河北省石家庄市中级人民法院提交《民事起诉状》，对公司提起诉讼。根据公告，本次诉讼案件将于2023年11月3日开庭。

2018年6月，中国医药与王一兵及王子琛曾签订《股权转让协议》，以货币形式出资7.50亿元购买其持有的金仑医药（2020年4月1日，金仑医药正式更名河北通用）合计70%股权，双方还约定在业绩承诺期满且王一兵及王子琛完成相应业绩承诺的前提下，中国医药将收购王一兵所持有的河北通用剩余30%股权。值得注意的是，与几年前王一兵前妻、中国医药子公司河北通用对借款性质各执一词、对簿公堂类似，这次官司的源头在于双方对业绩承诺是否完成的分歧。

”

基本案情：

据悉，该知名上市药企曾与王某二人签订《股权转让协议》，约定收购王某所持B药企70%的股份，同时，在未来三年内王某完成B药企的业绩要求后，该上市药企将继续收购剩余30% B药企的股份。三年期届满，双方就是否完成业绩要求发生争议，随后王某将该上市药企告上法庭，要求其收购剩余30%的B药企股权。