

Traceability analysis and green catalytic conversion of key impurities in drug synthesis process

Bing Li

Shanxi Pharmaceutical Vocational College, Taiyuan, Shanxi, 030000, China

Abstract

Controlling and removing impurities during drug synthesis is crucial for ensuring drug quality and safety. This study traces the formation mechanisms and influencing factors of key impurities generated during pharmaceutical synthesis, proposing the application of green catalytic transformation technology for impurity removal. By analyzing the catalytic activity of different catalysts and their effects on impurity formation during reactions, feasible strategies are developed to optimize reaction conditions for reducing impurities. Furthermore, guided by green chemistry principles, this research explores the selection of environmentally friendly catalysts and optimization of reaction pathways, providing theoretical support for greening drug synthesis processes. The findings demonstrate that rational selection of catalysts and reaction conditions can effectively minimize the generation of critical impurities, thereby enhancing both synthesis efficiency and product quality.

Keywords

drug synthesis; key impurity; traceability analysis; green catalysis; transformation reaction

药物合成过程中关键杂质的溯源分析与绿色催化转化

李冰

山西药科职业学院，中国·山西 太原 030000

摘要

药物合成过程中，杂质的控制与去除是确保药物质量与安全性的重要环节。本文通过对药物合成过程中产生的关键杂质进行溯源分析，探索其形成机制与影响因素，并提出绿色催化转化技术在杂质去除中的应用。通过分析不同催化剂的催化活性及其对反应过程中杂质生成的影响，提出了优化催化反应条件以减少杂质产生的可行方案。此外，结合绿色化学原则，探讨了环境友好型催化剂的选择和催化反应路径的优化，为药物合成过程的绿色化提供理论支持。研究结果表明，通过合理选择催化剂及反应条件，可以有效降低关键杂质的生成，达到提高药物合成效率与质量的目标。

关键词

药物合成；关键杂质；溯源分析；绿色催化；转化反应

1 引言

药物合成作为制药工业的核心环节，其产品质量直接关系到患者的健康和治疗效果。在药物的合成过程中，杂质的控制是一个不可忽视的问题。杂质不仅会影响药物的效能，还可能对人体产生潜在的毒性，因此，如何有效去除合成过程中的杂质，成为了现代制药工业亟待解决的技术难题。随着绿色化学的发展，绿色催化反应在减少污染、提高反应效率方面显示出巨大潜力。通过引入高效且环境友好的催化剂，能够在确保反应高效进行的同时，减少副产物和杂质的生成，实现绿色药物合成。

本文旨在通过分析药物合成过程中产生的关键杂质，探讨其来源和生成机制，并评估绿色催化技术在优化合成过

程中的应用效果。通过对比不同催化剂对反应的影响，结合实验数据，提出减少杂质生成的优化策略。希望能为制药行业提供一种新的绿色合成途径，促进药物合成的可持续发展。

2 药物合成过程中的杂质形成与溯源分析

药物合成中的杂质种类繁多，来源复杂，可能涉及反应物、溶剂、催化剂以及反应条件等多个方面。为了有效控制药物的质量，首先需要识别和分析杂质的形成机制，找出其源头，并采取适当的控制和去除策略。通过深入的溯源分析，可以明确药物合成过程中可能引发杂质生成的关键因素，从而为后续的处理提供理论依据。

2.1 药物合成反应的基本过程

药物的合成通常经历多个步骤，包括反应物的选择、反应条件的设定、催化剂的应用等。在这些环节中，反应物的纯度和溶剂的选择往往直接影响到最终产品的杂质水平。

【作者简介】李冰（1983-），男，中国山西太原人，本科，助理工程师，从事化学制药研究。

若反应物中含有杂质，可能在反应过程中未完全转化，形成中间产物或副产物，进而影响产品的纯度。此外，催化反应中催化剂的选择与应用也至关重要。催化剂不仅影响反应的选择性和转化率，若使用不当，还可能引发副反应，生成不需要的杂质。因此，反应条件的精细调控，特别是在催化反应中的温度、压力等因素，对于控制杂质的形成至关重要。

2.2 杂质的主要来源

在药物合成过程中，杂质的来源主要包括多个环节。首先，原料的不纯可能引入未反应的物质或不稳定的中间体，这些物质在反应过程中无法完全转化，从而成为最终药物中的杂质。例如，某些反应物中的异构体、溶剂残留和反应残渣常常会成为重要的杂质来源。其次，合成过程中使用的溶剂和辅料也可能成为杂质源，尤其是溶剂中可能含有挥发性成分或杂质，这些成分通过回流、蒸发等过程混入产物中，尤其在溶剂回收时，复杂的杂质可能被带入。催化剂的残留同样是一个重要因素，尽管催化剂在反应中起到促进作用，但如果催化剂未完全反应或处理不当，其残留物可能成为药物中的杂质，影响药物纯度并对人体健康产生潜在危害。最后，药物合成过程中常伴随副产物的生成，这些副产物可能在反应过程中有一定作用，但如果未及时去除，可能会残留在最终产物中，影响药物的质量和安全性。因此，控制杂质的来源和及时去除不必要的物质，对于确保药物的纯度和安全性至关重要。

2.3 杂质形成的机制

药物合成中杂质的生成与多种因素密切相关。首先，反应条件的设定，如温度、压力等，直接影响反应物的转化效率。在高温、高压条件下，某些反应物可能发生热分解或化学变异，生成不必要的副产物。其次，催化剂的选择和使用条件也对杂质的生成起着决定性作用。不同催化剂的选择性和催化性能差异可能导致反应的不完全性，从而生成不需要的中间产物或副产物。再者，反应时间的长短也会影响杂质的形成。如果反应过度进行，可能导致副反应的发生，从而增加杂质的数量和种类。因此，药物合成过程中，必须通过精确的条件控制，以减少杂质的形成，并提高反应的选择性和效率。

通过对药物合成中杂质形成的溯源分析，明确其来源与形成机制，为后续的杂质控制与去除提供了科学依据。

3 绿色催化在杂质控制中的应用

绿色催化是一种致力于提高反应效率、减少副产物生成并降低环境负担的技术。其核心优势在于通过采用环保、可持续的催化剂和反应条件，优化药物合成过程中的杂质控制。通过绿色催化技术，能够在药物合成过程中有效降低有害副产物的生成，提高药物的质量和纯度。近年来，绿色催化技术的应用不断拓展，成为制药领域的重要研究方向。

3.1 绿色催化剂的选择

选择合适的绿色催化剂是实现杂质控制和提高反应效率的关键。绿色催化剂的基本要求是具备高效性、选择性、可回收性和环境友好性。常见的绿色催化剂包括酸性催化剂、酶催化剂以及金属有机框架（MOFs）等。酸性催化剂在许多有机合成反应中具有优异的催化效果，能够促进反应速率，同时减少不必要的副反应。酶催化剂作为生物催化的一种形式，具有高选择性和温和的反应条件，能够在较低温度下实现反应，减少能量消耗并避免副产物的生成。金属有机框架（MOFs）催化剂则因其优异的表面活性和多孔结构，展现出在药物合成反应中高效、可持续的应用前景。通过选择适合的催化剂，可以显著提高药物合成的选择性，并有效减少杂质的生成。

3.2 催化反应的优化

绿色催化的优化不仅仅局限于催化剂的选择，还涉及对反应条件的细致调整。温度、压力、溶剂的选择以及反应时间等因素都会直接影响催化反应的效果。通过精确控制这些条件，能够大幅度提高反应的选择性，减少副产物的生成，从而控制杂质的含量。例如，通过降低反应温度和压力，可以减少高温高压下可能发生的副反应；同时，选择绿色溶剂代替传统溶剂，也能减少环境污染和副产物的生成。在酶催化反应中，温度和 pH 值的调整同样是影响酶活性和反应产物纯度的重要因素。通过优化反应条件，可以大大降低杂质的生成，提高药物合成过程的绿色化水平。

3.3 绿色催化技术的挑战与前景

尽管绿色催化技术在药物合成中的应用取得了显著的进展，但仍然面临一些挑战。首先，绿色催化剂的催化活性和稳定性有待进一步提高。许多绿色催化剂在实际应用中容易失去活性，或在高温、高压等极端条件下表现出较差的稳定性，这限制了其在工业化生产中的广泛应用。其次，催化剂的回收与再利用也是当前研究的重要难题。绿色催化剂的高效回收和再利用不仅能减少成本，还能减少环境污染。然而，在实际操作中，由于催化剂的结构复杂性和反应条件的变化，催化剂的回收往往面临较大挑战。未来，随着催化剂设计与制备技术的不断进步，绿色催化剂的催化活性、稳定性以及回收性能有望得到提升。此外，催化反应机理的深入研究将有助于优化催化剂的选择和反应条件，推动绿色催化技术在药物合成中的应用前景。绿色催化技术不仅可以提升药物合成的效率，减少杂质，还能为制药行业提供一种更加可持续和环保的解决方案。

4 关键杂质的去除技术

在药物合成过程中，除了减少杂质的生成外，去除关键杂质也是提高药物纯度和质量的一个重要环节。有效的杂质去除方法不仅能够确保最终产品的安全性和有效性，还能

提升生产效率，降低生产成本。当前的杂质去除技术已发展出多种方法，包括传统技术和新兴技术，两者结合可实现更高效、更绿色的药物合成过程。

4.1 传统的杂质去除方法

在药物合成过程中，杂质的去除常用几种方法，包括萃取法、结晶法和色谱法。萃取法是一种通过选择性溶剂分离杂质的技术，广泛应用于杂质和药物溶解度差异较大的情况。通过合理选择溶剂，可以有效分离溶解度较低的药物和溶解度较高的杂质。虽然萃取法操作简单且分离效果较好，但其局限性在于需要大量溶剂，这可能带来环境负担。

结晶法则通过调整溶液的温度、浓度或溶剂的选择，使药物和杂质的溶解度差异达到最大，从而实现分离。这种方法通常用于高纯度药物的合成，能够有效去除溶解杂质、部分水分和挥发性物质。尽管结晶法分离效果较好，但对操作条件要求较高，且在某些情况下，杂质和药物的结晶形态相似，可能影响分离效果。

色谱法则是一种通过固体与液体的分配差异对混合物进行分离的技术，适用于杂质含量较低的情况下。该方法分离精度高，能够高效分离复杂混合物中的杂质，但操作复杂且成本较高，通常用于小规模的药物合成与纯化过程中。

4.2 先进的杂质去除技术

膜分离技术和催化转化法是两种有效的杂质去除技术，广泛应用于药物合成过程中。膜分离技术利用半透膜的选择性过滤原理，通过对溶液中低分子杂质、溶剂和水分进行分离，达到去除杂质的目的。这项技术的优势在于其较高的分离效率和低操作成本，可以在不影响药物有效成分的情况下，去除不需要的杂质。然而，膜材料的污染问题是其主要缺点，污染会导致分离效率下降，因此需要定期清洗或更换膜。

催化转化法通过使用催化剂将反应中的杂质转化为无害物质，尤其适用于去除毒性较大的杂质或副产物。与传统方法相比，催化转化法不需要大量溶剂，能更高效、快速地进行杂质去除，且有助于减少环境污染。随着绿色催化技术的发展，这种方法在药物合成中的应用前景广阔，尤其是在提高反应选择性和环保性方面具有重要意义。催化转化法不仅有效去除杂质，还推动了药物合成过程的绿色化发展。

4.3 去除技术的挑战与发展

尽管传统和先进的杂质去除技术在药物合成中取得了一定进展，但仍存在一定的局限性。首先，传统的萃取法和结晶法虽然操作简单，但对于复杂杂质体系的分离效率较低，且常常需要大量的溶剂，带来额外的成本和环境负担。其次，色谱法虽然分离效果较好，但其高成本和复杂操作过程使其在大规模生产中受到限制。

随着技术的发展，膜分离技术和催化转化法逐渐展现出较大的潜力。膜分离技术能够有效减少溶剂的使用，但其在膜材料的选择和维护方面仍面临挑战。催化转化法则通过绿色催化的结合，实现了杂质的高效去除，但催化剂的选择

性和稳定性仍需进一步优化。未来，随着新型催化剂的研发和膜分离技术的改进，杂质去除技术将趋向更加高效、环保、经济的方向，为药物合成提供更为可持续的解决方案。

5 绿色催化转化的实验研究与应用

为了验证绿色催化转化技术在药物合成中减少杂质生成的有效性，本研究以某类抗生素的合成为例，进行了一系列催化反应的优化实验。

5.1 实验设计

本实验选用了常见的绿色催化剂，并通过不同反应条件的调整，探讨催化剂类型及其参数对反应过程中的杂质生成的影响。重点考察催化剂的选择性、反应温度、溶剂环境及反应时间对副产物生成的作用。实验采用绿色催化剂，以减少反应过程中有害物质的产生，同时提高合成的选择性和效率。

5.2 实验结果与分析

实验结果表明，通过选择绿色催化剂和优化反应条件，可以显著提高反应的转化率和选择性。绿色催化剂不仅在提高产物收率方面表现良好，还有效减少了副产物和杂质的生成。具体而言，在优化反应条件下，杂质的含量明显降低，药物的纯度得到了有效提高。

5.3 实验结论

绿色催化技术在药物合成中的应用能够显著提高合成效率，降低杂质生成率，确保药物的质量和安全性。实验表明，绿色催化不仅有助于实现高效和高纯度的药物合成，同时也是实现可持续发展的关键技术。

6 结语

药物合成过程中杂质的控制是提高药物质量的重要环节。通过对关键杂质的溯源分析，明确其形成机制，并结合绿色催化技术优化反应条件，不仅能够有效减少杂质生成，还能实现环境友好的药物合成过程。绿色催化技术在药物合成中的应用，展现了广阔的前景，并为制药行业的绿色发展提供了有效途径。未来，随着催化剂的不断优化和新技术的发展，药物合成过程中的杂质控制将更加高效、绿色、可持续。

参考文献

- [1] 慕玲玲.绿色催化CO₂合成喹唑啉-2,4-(1H,3H)-二酮的研究[D].郑州大学,2016.
- [2] 初文毅,王漫,李新民,等.钯/碳高效绿色催化Suzuki交叉偶联反应[J].有机化学,2012,32(09):1666-1672.
- [3] 李晚谊.几种重要医药中间体的绿色催化合成研究[D].昆明理工大学,2009.
- [4] 吕剑.基于绿色催化体系的羟基选择性酰基化研究[D].华中科技大学,2021.
- [5] 龙敏.新型有机光催化-吸附剂降解苯环类药物污染物的研究[D].广西大学,2025.