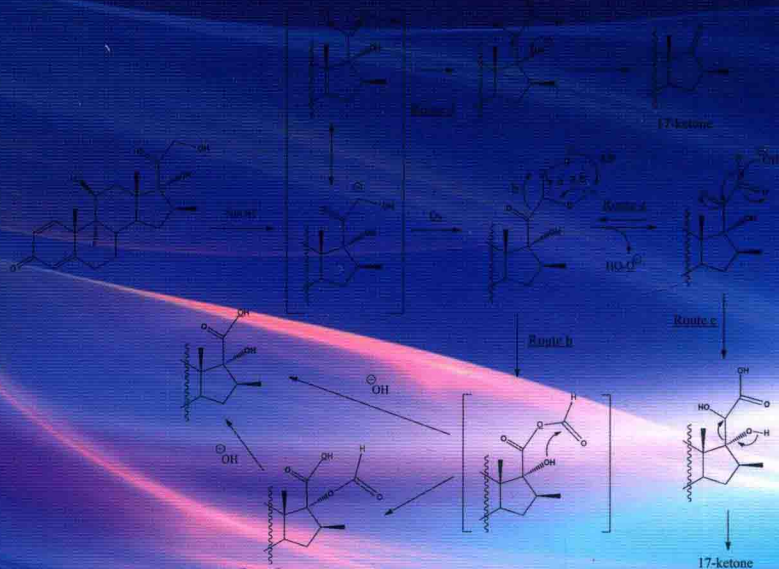


Organic Chemistry of Drug Degradation

药物降解的有机化学

(美) 李敏 著 孙亮 黄雨 译 (美) 李敏 审校



化学工业出版社

Organic Chemistry of Drug Degradation

药物降解的有机化学

(美) 李敏 著 孙亮 黄雨 译 (美) 李敏 审校



 化学工业出版社

· 北京 ·

《药物降解的有机化学》系统论述了药物的各种降解机理与途径,包括水解降解、氧化降解、光化学降解、药物与辅料间相互作用及生物药的化学降解等,尤其是在 ICH 与 WHO 指导原则下,接近“真实”条件下的药物强降解机理以及长期储存条件下(稳定性试验中)药物的各种降解机理。本书讨论了在药物降解中具有重要意义的有机反应,并用从商业化药物产品到处于各个不同开发阶段,从制剂开发到制造工艺开发的候选药物的降解实例来加以说明。本译著共九章,包括:引言、水解降解、氧化降解、各种类型的降解反应及其机理、药物与辅料的相互作用以及加合物的形成、光化学降解、生物药的化学降解、解析降解产物结构及其降解途径的策略、药物降解的控制等。

《药物降解的有机化学》可供从事药物研究开发、药物分析、制剂生产、临床药学、药理学等药学工作者阅读,也可供高等医药院校药学、临床药学、药物制剂、制药工程等专业师生参考。

图书在版编目(CIP)数据

药物降解的有机化学/(美)李敏著;孙亮,黄雨译.

—北京:化学工业出版社,2019.8

书名原文:Organic Chemistry of Drug

Degradation

ISBN 978-7-122-34702-2

I. ①药… II. ①李…②孙…③黄… III. ①有机化学-药物化学-降解-研究 IV. ①R914.4

中国版本图书馆CIP数据核字(2019)第120292号

Organic Chemistry of Drug Degradation, first edition/by Min Li

ISBN 978-1-84973-421-9

Copyright © 2012 by Royal Society of Chemistry. All rights reserved.

Authorized translation from the English language edition published by Royal Society of Chemistry

本书中文简体字版由 Royal Society of Chemistry 授权化学工业出版社独家出版发行。

未经许可,不得以任何方式复制或抄袭本书的任何部分,违者必究。

北京市版权局著作权合同登记号:01-2018-8581

责任编辑:杜进祥

文字编辑:向东

责任校对:宋玮

装帧设计:韩飞

出版发行:化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街13号 邮政编码100011)

印装:中煤(北京)印务有限公司

710mm×1000mm 1/16 印张16½ 字数311千字 2019年10月北京第1版第1次印刷

购书咨询:010-64518888 售后服务:010-64518899

网址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

定 价:128.00元

版权所有 违者必究

中文版自序

我写作本书原英文版的起因有几项，其一是在从事了药物杂质研究，尤其是药物降解杂质及降解机理研究多年之后，在这个领域积累了不少经验、心得和体会；其二是在药物降解研究领域当时也缺乏一本完整、系统的关于药物降解化学的专著；其三是为了在我五十岁生日到来之前自己能取得一项突破性的成果并将这项成果作为缅怀我父、母亲李少华先生和杨瑞英女士的一份纪念。从 2010 年年初起，我花费了 2 年多时间中几乎所有的晚上和周末的大部分时间，在交稿的最后半年左右的时间里，在和家人度假的空隙时间也在写作，最终在 2012 年的 5 月完成了手稿。

本书的英文原版自从由英国皇家化学学会于 2012 年 9 月出版以来收到了从事药物研发同行们的好评，至今已经被世界上 500 多所著名大学、研究所、国家图书馆（包括中国国家图书馆）收录。本书的直接受益者是从事药物降解与稳定性研究的药物分析科技人员，但事实上本书阐述的药物降解的有机化学对从事制剂研发、新药开发的科技人员以及从事药物申报的人员也有借鉴作用。

在我 2014 年回国工作后不久，关注到一位在药企从事药物杂质研究的青年才俊孙亮，他已经将我这本书的部分章节翻译成了中文初稿，我随后也在很多场合听到不少国内同行的反馈，希望将本书翻译成中文。孙亮在不久之后回到了原来的学校继续攻读博士学位，并表示会继续完成本书的全部翻译。从那时起也有不少热心人向我推荐国内的出版社，包括我复旦的老同学和老朋友俞雄，我华海药业的同事朱尧，以及后来结识的另一位从事药物研究的青年才俊、药渡的李大为等人，所有这一切让我下定决心去推进中文版的翻译和出版。在经过一番努力之后，经热心朋友的介绍，最终决定由化学工业出版社来出版本书的中文

版。在之后的筹划出版过程中，本书的中文版得到了美中医药开发协会中国分会(SAPA-China)以及中国药学会制药工程专委会的大力支持。

我 2014 年在华海美国公司总裁杜军先生的推荐下回到华海药业工作之后不久，在公司总裁陈保华先生的建议和大力支持之下创建了高等分析技术中心 (Center of Excellence for Modern Analytical Technologies, CEMAT)，中心的使命是解决华海公司范围内、从药物研发、中试放大到商业化大生产过程中遇到的各项疑难杂症，其重点在于开展药物杂质形成机理研究与根本原因调查，给原料药、制剂研发以及生产技术部门提供解决方案或解决方案的技术原理。在中心的筹建和建立之后的运行过程中得到了华海公司各个方面和人员的大力支持，尤其值得一提的是担任中心副主任的朱文泉，在整个过程之中做出了很大贡献。中心自 2016 年年初正式成立以来每年开展多达几百项的各类研究，在药物降解研究领域也取得了很多新的研究成果。由于本书自 2012 年出版之后得到了同行积极的反馈，英国皇家化学学会出版社从 2018 年开始征询我是否愿意修订、更新本书之后出第二版，经过仔细考虑之后我认为出第二版的时机已经成熟，故于 2019 年 4 月同英国皇家化学学会出版社签订了出第二版的合同。我希望能够尽可能多地将高等分析技术中心 (CEMAT) 取得的新成果写入本书的第二版中，在取得的这些新的成果之中，尤其要提一下以下各位做出相当贡献的 CEMAT 成员：林金生博士、陈文斌、王吉超博士、陈思强、金建阳、李丹、黄天培、时秋艳、吕倩倩、邝梓健、郑乐伟博士、马键博士和汪弼岚。

本书中文版的初稿绝大部分由孙亮完成，黄雨博士也参与了初稿的一小部分翻译工作。在初稿的修改与完善过程中，耿鑫博士做出了很大的贡献，完善后的中文第二稿再由我全面地进行校对与修改，最终交付化学工业出版社，在此我要特别感谢化学工业出版社编辑在此过程中对最终中文版的定稿所付出的巨大努力。

李敏

2019 年 2 月 8 日初稿于美国新泽西州灵格斯镇、

5 月 16 日定稿于中国浙江省临海市

minli88@yahoo.com

前 言

一段时间以来，我一直希望写一本关于药物降解化学领域的书，部分原因是业界需要一本有深度的有关“真实”药物降解机理和途径的书，在这本书中我将“真实”的药物降解定义为药物在长期储存和稳定性条件下发生的药物降解。2010年在奥兰多举行的匹兹堡分析化学和应用光谱学大会(Pittcon)上，我在参观英国皇家化学会(RSC)出版社的展台时，遇到了该出版社在美国的区域业务经理Roohana Khan女士，并表达了我对这样一本书的想法。她对这个想法很感兴趣，并迅速把我最初的建议转发给了英国皇家化学会出版社当时正在筹划并发行的《RSC 药物研发系列丛书》的编辑们，特别是 David Rotella 博士和 Gwen Jones 夫人，这最终促成了本书出版合同的签订。

绝大多数药物是有机分子实体，并越来越多的是生物分子实体。如何控制或尽量减少药物的降解，这需要清晰地了解药物降解内在的有机化学，这不仅对于开发候选药物至关重要，而且对于保持已批准的药物产品在其产品生命周期内的质量、安全性和有效性也至关重要。具体而言，药物降解的知识不仅对于开发一个合适的剂型至关重要，以使其能在注册的产品货架期内表现出良好的稳定性行为，而且对于评估哪些杂质最有可能成为显著或有意义的降解物也至关重要，从而使它们能够得到合理的控制和监控。本书讨论各种药物降解途径，着重讨论在现实生活场景下容易发生的药物降解的内在机理。所谓“现实生活场景”指的是由《人用药物注册技术要求国际协调会议》(ICH)和

世界卫生组织(WHO)建议的稳定性条件所代表的长期储存条件。本书中清楚地讨论了使用药物强降解研究来“预测”真实药物降解化学的用处和其局限性，并提醒读者关注那些倾向于产生人为降解产物的强降解条件。本书讨论了在药物降解中具有重要意义的有机反应，并用从商业化药物产品到处于各个不同开发阶段，从制剂开发到制造工艺开发候选药物的降解实例来加以说明。本书由九章组成，其中第2章和第3章专门讨论水解和氧化降解，这是两种最常见的药物降解类型，其中第3章可能是本书所有篇章中最复杂的一章。第3章详细地讨论了尤顿佛兰德(Udenfriend)反应在药物自氧化降解中的重要作用，但目前人们对这个反应所知甚少。第4章和第5章涵盖了除光化学降解之外的绝大多数药物降解反应，而光化学降解将在第6章中讨论。第7章介绍了生物药的化学降解。本书的最后两章分别阐述快速解析药物降解物结构的策略，以及根据当前的监管要求和指导方针，如何控制药物降解的策略。随着对药品质量和安全性监管要求的不断提升，我希望这本书能成为制剂和分析科学家以及药物化学家手头上的一本工具书，对药物降解化学的良好理解还会促进对先导化合物的优化，并有助于避免候选药物产生可能导致潜在毒性降解物的降解途径。

完成本书的写作是一段很费力但颇具成就感的经历，正如本书的一位评审者在其评语中所提到的：“这是一项异常艰巨的任务”。值得庆幸的是，我基本上能够按时完成这本书的写作，部分原因在于两位评审者的鼓励和建设性的评语。药物降解化学这门学科涉及多个学科，它需要有机化学、药物化学、分离科学、质谱和核磁共振波谱学等方面的知识和经验。在我整个职业生涯中，我很幸运地获得了以上学科的知识和经验，在我职业生涯的早期阶段，我导师们的忠告，他们对科学的激情、努力工作的品质和正直的榜样对我影响巨大，对此我永怀感激之情。我的本科专业是复旦大学的高分子化学，随后两年的硕士课程在同一科目。在此期间，我有机会在李善君教授的指导下研究聚合物的光化学和光物理，这一经历激发了我对光化学的兴趣，这使得我能够撰写第6章“光化学降

解”。在约翰·霍普金斯大学埃米尔·H·怀特教授的实验室进行博士研究期间，我学习了有机化学、蛋白质和多肽化学的原理，并具备了广泛的实际操作能力。在此期间，我也开始学习质谱学的基础，特别是快原子轰击电离质谱(FAB-MS)，这在当时是对生物分子进行质谱分析的首选技术之一。FAB-MS的使用对于确定在一个蛋白酶活性位点肽链上结合的化学探针的确切位置是至关重要的，这是我当时的主要研究项目之一。在伊利诺伊大学芝加哥分校药物生物技术中心迈克尔·E·约翰逊教授实验室中进行博士后研究期间，我有机会学习了药物化学的基本原理，特别是在计算机辅助药物设计领域。我也对许多生物技术和制药公司的同事或同行深表感激，尤其是美国默克公司和先灵葆雅的员工，感谢他们的鼓励和支持，在这两个公司里我度过了我职业生涯的大部分时间。我要特别感谢顾自强博士、阿布·M·鲁斯滕(Abu M. Rustum)博士和我在不同时期的研究小组的成员。在10多年的时间里，我的研究小组开展了数百项与各种药物降解机理和降解途径有关的研究，但只有其中的少数研究成果得以公开发表，这些发表的研究成果许多被引用在本书中。如果没有我的研究小组成员的贡献，尤其是陈斌博士、王欣博士、余鑫(杰克)博士、林明祥博士和罗素·莫斯博士的贡献，这些具有挑战性的研究不可能获得圆满的解决。

特别感谢罗素·莫斯博士，他审阅了第2章的手稿，以及加里·马丁博士就二维核磁共振波谱学的主题与我进行了建设性的讨论，并特别感谢英国皇家化学会出版社的编辑们，他们在该书的出版过程中做了出色的工作。最后，我要感谢我的家人，尤其是我的妻子蓓红，感谢她在过去20年中对我的爱、支持和坚定不移的信任。

李敏

2012年5月27日于新泽西州灵格斯镇

minli88@yahoo.com

目 录

| | |
|------------------------------|-----------|
| 第1章 引言 | 1 |
| 1.1 药物杂质、降解物与理解药物降解化学的重要性 | 1 |
| 1.2 药物降解化学的特点及本书涉及的范围 | 2 |
| 1.3 本书主要范围之外的若干议题简介 | 4 |
| 1.3.1 化学反应的热力学和动力学 | 4 |
| 1.3.2 反应级数、半衰期和对药品货架期的预测 | 6 |
| 1.3.3 固态降解中的关键因素 | 8 |
| 1.3.4 湿度以及微环境的 pH 值在固态降解中的作用 | 9 |
| 1.4 本书的结构 | 9 |
| 参考文献 | 11 |
| | |
| 第2章 水解降解 | 14 |
| 2.1 水解降解概述 | 14 |
| 2.2 含可水解基团/结构单元的药物 | 18 |
| 2.2.1 含酯结构的药物 | 18 |
| 2.2.2 含内酯结构的药物 | 20 |
| 2.2.3 含酰胺结构的药物 | 21 |
| 2.2.4 β -内酰胺类抗生素 | 22 |
| 2.2.5 氨基甲酸酯类药物 | 27 |
| 2.2.6 磷酸酯与磷酰胺类药物 | 28 |
| 2.2.7 磺胺类药物 | 30 |
| 2.2.8 酰亚胺和磺酰脲类药物 | 32 |
| 2.2.9 亚胺(希夫碱)和脱氨基化 | 33 |
| 2.2.10 缩醛和半缩醛 | 36 |

| | |
|--------------------------|----|
| 2. 2. 11 醚类和环氧化物 | 36 |
| 2. 3 酯化、酯交换及酰胺键的形成 | 39 |
| 参考文献 | 40 |

第3章 氧化降解 44

| | |
|--|----|
| 3. 1 引言 | 44 |
| 3. 2 自由基介导的自氧化 | 45 |
| 3. 2. 1 自由基的来源: 芬顿 (Fenton) 反应和尤顿弗兰德 (Udenfriend) 反应 | 45 |
| 3. 2. 2 自由基的来源: 过氧化物热解均裂和金属离子氧化过氧化物而异裂 | 48 |
| 3. 2. 3 自氧化中的自由基链式反应及其动力学行为 | 49 |
| 3. 2. 4 自由基加成反应 | 52 |
| 3. 3 过氧化物的非自由基反应 | 53 |
| 3. 3. 1 过氧化物的异裂与胺、硫化物及其相关物类的氧化 | 53 |
| 3. 3. 2 过氧化物的异裂与环氧化物的生成 | 54 |
| 3. 4 碳负离子/烯醇负离子介导的自氧化 (碱催化自氧化) | 55 |
| 3. 5 不同结构药物的氧化途径 | 55 |
| 3. 5. 1 易于被自由基夺氢的烯丙位和苄基位 | 56 |
| 3. 5. 2 易于被氢过氧化物加成的双键 | 60 |
| 3. 5. 3 叔胺 | 62 |
| 3. 5. 4 伯胺与仲胺 | 67 |
| 3. 5. 5 烯胺和亚胺 (希夫碱) | 69 |
| 3. 5. 6 硫醚 (有机硫化物)、亚砷、硫醇以及相关物类 | 71 |
| 3. 5. 7 碳负离子/烯醇负离子介导的自氧化实例 | 73 |
| 3. 5. 8 含醇、醛和酮官能团药物的氧化 | 77 |
| 3. 5. 9 芳香环的氧化: 酚、多酚和醌的生成 | 81 |
| 3. 5. 10 芳香杂环的氧化 | 85 |
| 3. 5. 11 其他零星的氧化降解案例 | 87 |
| 参考文献 | 89 |

第4章 各种类型的降解反应及其机理 97

| | |
|-----------------|----|
| 4. 1 消除反应 | 97 |
|-----------------|----|

| | | |
|-------|--------------------------|-----|
| 4.1.1 | 脱水反应 | 97 |
| 4.1.2 | 脱卤化氢反应 | 101 |
| 4.1.3 | 霍夫曼 (Hofmann) 消除 | 103 |
| 4.1.4 | 其他零星的消除反应 | 104 |
| 4.2 | 脱羧反应 | 104 |
| 4.3 | 亲核共轭加成及其逆反应 | 108 |
| 4.4 | 羟醛缩合及其逆反应 | 110 |
| 4.4.1 | 羟醛缩合 | 110 |
| 4.4.2 | 逆羟醛缩合 | 112 |
| 4.5 | 异构化和重排反应 | 113 |
| 4.5.1 | 互变异构 | 113 |
| 4.5.2 | 消旋化 | 113 |
| 4.5.3 | 差向异构化 | 115 |
| 4.5.4 | 顺反异构化 | 115 |
| 4.5.5 | N,O-酰基迁移 | 117 |
| 4.5.6 | 扩环重排 | 119 |
| 4.5.7 | 分子内坎尼扎罗 (Cannizzaro) 重排 | 122 |
| 4.6 | 环化反应 | 123 |
| 4.6.1 | 二酮哌嗪 (DKP) 的形成 | 123 |
| 4.6.2 | 其他环化反应 | 124 |
| 4.7 | 二聚/低聚 | 124 |
| 4.8 | 其他零星降解机理 | 130 |
| 4.8.1 | 狄尔斯-阿尔德 (Diels-Alder) 反应 | 130 |
| 4.8.2 | 还原或歧化反应导致的降解 | 130 |
| | 参考文献 | 131 |

第5章 药物与辅料的相互作用以及加合物的形成 136

| | | |
|-------|-----------------------------------|-----|
| 5.1 | 药物与辅料的直接相互作用引起的降解 | 136 |
| 5.1.1 | 由美拉德 (Maillard) 反应引起的降解 | 136 |
| 5.1.2 | 涉及酯键和酰胺键形成的药物-辅料相互作用 | 139 |
| 5.1.3 | 涉及酯交换反应的药物-辅料相互作用 | 140 |
| 5.1.4 | 硬脂酸镁引起的降解 | 141 |
| 5.1.5 | API 与反离子、两个 API 之间的相互作用 所引起的降解 | 142 |

| | | |
|-------|---------------------|-----|
| 5.1.6 | 其他药物-辅料相互作用 | 143 |
| 5.2 | 辅料中的杂质所引起的降解 | 144 |
| 5.2.1 | 过氧化氢、甲醛和甲酸引起的降解 | 144 |
| 5.2.2 | 高分子辅料中的残留杂质所引起的药物降解 | 145 |
| 5.3 | 由辅料的降解杂质所引起的药物降解 | 146 |
| 5.4 | 包装材料中的杂质引起的降解 | 147 |
| | 参考文献 | 148 |

第6章 光化学降解 151

| | | |
|-------|-------------------------------|-----|
| 6.1 | 概述 | 151 |
| 6.2 | 非氧化型光化学降解 | 152 |
| 6.2.1 | 光化学脱羧：含2-芳基丙酸结构药物的光降解 | 152 |
| 6.2.2 | 光致异构化 | 155 |
| 6.2.3 | 1,4-二氢吡啶类药物的芳构化 | 159 |
| 6.2.4 | 芳香卤化物的脱卤反应 | 160 |
| 6.2.5 | 多环芳烃体系的环化反应 | 163 |
| 6.2.6 | 光化学消除反应 | 165 |
| 6.2.7 | 光致二聚与光致聚合 | 167 |
| 6.2.8 | 酮的光化学：Norris I型和II型光化学反应 | 168 |
| 6.3 | 氧化型光化学降解 | 169 |
| 6.3.1 | I型光敏氧化：涉及自由基的形成和 电子转移的降解过程 | 170 |
| 6.3.2 | II型光敏氧化：单线态氧引起的降解 | 171 |
| 6.3.3 | 与单线态氧反应所导致的降解途径 | 172 |
| | 参考文献 | 174 |

第7章 生物药的化学降解 179

| | | |
|-------|------------------------------|-----|
| 7.1 | 概述 | 179 |
| 7.2 | 蛋白质药物的化学降解 | 179 |
| 7.2.1 | 天冬氨酸残基引起的多肽骨架水解与重排 | 180 |
| 7.2.2 | 脱酰胺和形成琥珀酰亚胺中间体而导 致的多种降解途径 | 182 |
| 7.2.3 | 抗体铰链区域的水解 | 183 |

| | | |
|--------|----------------------------------|-----|
| 7.2.4 | 半胱氨酸、蛋氨酸、组氨酸、色氨酸和酪氨酸侧链的氧化 | 184 |
| 7.2.5 | 精氨酸、脯氨酸和赖氨酸侧链的氧化 | 188 |
| 7.2.6 | β -消除 | 189 |
| 7.2.7 | 交联、二聚和低聚 | 191 |
| 7.2.8 | 美拉德反应 | 192 |
| 7.2.9 | 通过二酮哌嗪 (DKP) 的形成导致的氮末端二肽截尾 | 192 |
| 7.2.10 | 其他零星降解途径 | 193 |
| 7.3 | 糖类生物药的降解 | 193 |
| 7.4 | DNA 和 RNA 药物的降解 | 196 |
| 7.4.1 | 磷酸二酯键的水解降解 | 196 |
| 7.4.2 | 核酸碱基的氧化降解 | 197 |
| | 参考文献 | 198 |

第 8 章 解析降解产物结构及其降解途径的策略 204

| | | |
|-------|---|-----|
| 8.1 | 概述 | 204 |
| 8.2 | 使用 LC-MS ⁿ 分子指纹谱技术对痕量降解产物进行结构鉴定的注意事项 | 206 |
| 8.2.1 | 将不适合质谱的 HPLC 方法转换为 LC-MS 方法 | 206 |
| 8.2.2 | 质谱术语、电离模式和母离子的确定 | 207 |
| 8.2.3 | 离子裂解和 LC-MS ⁿ 分子指纹谱技术的应用 | 209 |
| 8.3 | 浅谈多维 NMR 在痕量杂质结构解析中的应用 | 213 |
| 8.4 | 进行有意义的强降解研究 | 214 |
| 8.4.1 | 产生有相关性的降解杂质谱 | 215 |
| 8.5 | 案例研究：有效运用基于机理的强降解研究并联合 LC-MS ⁿ 分子指纹谱的策略来解析降解产物的结构和降解途径 | 219 |
| 8.5.1 | 总体策略概述 | 219 |
| 8.5.2 | 根据 LC-MS ⁿ 分析结果推测降解类型 | 219 |
| 8.5.3 | 根据推测的降解类型设计强降解实验 | 221 |
| 8.5.4 | 使用 LC-MS ⁿ 分子指纹谱技术跟踪和确认在强降解研究中产生的未知降解产物 | 221 |
| 8.5.5 | 案例 1：含有倍他米松二丙酯及类似皮质类固醇的 17, 21-二酯药物制剂的全新降解途径的解析 | 221 |

| | |
|--|-----|
| 8.5.6 案例 2: 当直接使用 MS ⁿ 指纹谱匹配不可行时, 使用酶催化转化法快速鉴定倍他米松磷酸钠的三个异构降解产物····· | 224 |
| 8.5.7 案例 3: 当确认 MS ⁿ 指纹匹配不可行时, 如何运用结构预测来鉴定倍他米松 17-戊酸酯原料药中的杂质 ··· | 228 |
| 参考文献····· | 231 |

第 9 章 药物降解的控制 234

| | |
|---|-----|
| 9.1 概述····· | 234 |
| 9.2 控制降解的策略与多种降解途径和机理····· | 234 |
| 9.3 设计和选择候选药物时应考虑药物的降解途径和机理····· | 235 |
| 9.4 尤顿弗兰德反应的影响与如何在制剂处方设计时避免落入“尤顿弗兰德陷阱”····· | 236 |
| 9.5 制剂成品中含氧量的控制····· | 238 |
| 9.6 抗氧化剂和防腐剂的使用····· | 239 |
| 9.7 使用螯合剂控制过渡金属离子介导的自氧化····· | 239 |
| 9.8 固体剂型中含水量的控制····· | 240 |
| 9.9 pH 值的控制····· | 241 |
| 9.10 利用颜料、着色剂和添加剂控制光化学降解····· | 241 |
| 9.11 辅料中杂质谱的变量····· | 242 |
| 9.12 使用能屏蔽 API 降解的剂型····· | 242 |
| 9.13 生产工艺对药物降解的影响····· | 243 |
| 9.14 包装材料的选择····· | 243 |
| 9.15 结束语····· | 244 |
| 参考文献····· | 244 |

第 1 章

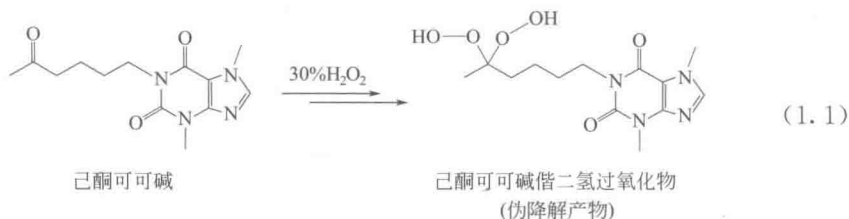
引 言

1.1 药物杂质、降解物与理解药物降解化学的重要性

根据美国食品和药品管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 的定义^[1], 药物的杂质是指药物中除了原料药 (或称活性药物成分, API) 或辅料之外的其他任何成分, 杂质可分为工艺杂质、药物的降解杂质以及与辅料和包装材料相关的杂质。工艺杂质是指药物原料药和制剂生产过程中引入的杂质, 而降解杂质是指原料药或药物制剂在贮藏期间由于化学降解而产生的杂质。典型的贮藏条件可参见国际 (药品注册) 协调会议 (International Conference on Harmonization, ICH) 和世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 所推荐的稳定性条件, 这些条件模拟全球各个气候带的温、湿度^[2,3]。某些工艺杂质如果在贮藏期间仍持续产生, 那它们同时也是降解杂质。与包装材料相关的杂质, 也称为可浸出物, 通常为随时间推移从包装材料中的塑料或橡胶成分以及标签中浸出的增塑剂、抗氧化剂、紫外线熟化剂 (UV curator) 和残留单体。

一方面, 不是降解杂质的工艺杂质可以通过修改或变更工艺过程得到控制或消除; 另一方面, 对药物降解杂质的控制或使其含量减到最低限度, 需要对药物的降解化学有清晰的了解, 这不仅对开发候选新药极其重要, 同时也对保证已上市药物的质量、安全和疗效至关重要。特别需要说明的是, 对药物降解过程的了解不仅对研发合适的剂型以使药品在注册的货架寿命内具有良好的稳定性十分必要, 也在指示稳定性分析方法的开发与验证中评估哪些杂质可能成为显著降解杂质, 从而应该被包含在方法的选择性溶液中起到关键作用。在开发指示稳定性 HPLC 方法时, 采用强降解实验方法时的一个普遍问题是: 缺乏一个合适的评估手段来确定强降解条件下产生的降解物是否是真实的降解物。从实用的观点来看, 真实的降解物是那些能够在长期贮藏条件下, 例如在 ICH 指导原则中的稳定性条件下产生的杂质^[2]。另外, 强降解中有可能产生各类人为降解物 (即非真实降解杂质), 尤其是在实验中常有的过度降解条件下或实验中选择的降解条

件与药物在通常的稳定性研究条件下所呈现的降解途径不一致。例如一个含酮结构的药物，己酮可可碱（pentoxifylline），一个研究小组在其氧化强降解实验中采用了30%过氧化氢溶液作为氧化剂，于室温下反应8d；在该条件下产生的一个降解产物为偕二氢过氧化物，这个产物几乎不可能为该药物的真实降解物^[4]，见反应式（1.1）。



本书致力于增进对药物降解的有机化学的认知，本书内容同样有助于药物代谢物的结构解析和对生物代谢激活机制的理解。大部分药物经历至少某种程度的代谢过程^[5]，即由各类酶催化的化学转换。除了前药，药物的代谢物可被看作在体内产生的降解产物，化学降解和药物代谢可产生同样的降解物，尽管可能是通过不同的反应中间体或机理而产生。一方面，体外化学反应已经被用于模拟酶催化的药物代谢过程以帮助理解生物酶的催化机理^[6]；另一方面，理解药物的代谢机理同样有助于阐明药物的体外降解途径。

无论其来源，某些药物的降解物可能有毒性，这也是药物产生不良反应的主要原因之一^[7]。在药物研发的早期阶段，就需要对候选药物的降解物（包括代谢物）和降解途径（或具有反应活性的代谢物的生物活化途径）进行详细的研究，紧随其后的是对该类降解物的毒理学评估。根据毒理学研究的结果，候选药物的结构可能需要基于对降解化学（或生物活化途径）的理解进行修饰以避免某个特定的毒性结构的产生。若不能在早期研发阶段发现毒性降解物，尤其是低含量的毒性降解物，可能会导致后期花费巨大代价的临床研究的失败，甚至已上市的药品也可能由此原因而撤市。

1.2 药物降解化学的特点及本书涉及的范围

临床上使用的大部分药物，不是有机物就是生物制品，后者包括蛋白质和核酸（RNA 和 DNA）药物，它们都是包含小分子结构单元的生物聚合物。本书侧重于药物降解的有机化学，特别是小分子和生物大分子药物在有效期内的、真实降解情景（通常由长期稳定性条件下所产生的降解为代表）下的化学降解途径和机理。强降解研究能帮助阐明真实降解物的结构和药物的降解途径，然而需要注意的是要区别真实的和人为的降解物，这部分内容将在第8章“解析降解产物结构及其降解途径的策略”中进行详细的探讨。

药物降解化学与典型的有机化学在下面几个方面有所不同：①药物降解反应的产率通常非常低，从大约 0.05% 到最高至多几个百分点的范围。ICH 指导原则要求任何一种药物中当某个杂质或降解物的含量超过某些阈值时需进行结构解析，这些阈值一般规定在相对于主成分的 0.05%~0.5%，其具体数值取决于该药物的载药量和每日最大剂量^[8,9]。对于潜在的基因毒性杂质必须进行评估和控制，若药物需要长期使用，通常其每日最多摄入 1.5 μg 被认为是可接受的水平^[10]。这些如此低的产率对于常规的有机化学是没有什么意义的。②由于产率低以及有限的样品量，尤其是药品做成制剂后的稳定性样品，一个药物降解杂质的量通常极其稀少，因此对其进行分离纯化和鉴定具有相当的挑战。尽管现在许多高灵敏度的分析技术已经出现并不断在改进，如液相色谱-高分辨率质谱联用法 (LC-MS)、高效液相色谱-核磁共振联用法 (HPLC-NMR) 和低温微核磁共振探头等的出现，药物降解杂质的鉴定仍然是药学研究中最具挑战性的工作之一^[11]。③在药物降解反应中典型的反应条件和“试剂”非常有限，例如 ICH 指南规定的不同气候带的、长期稳定性研究的实验条件中限定了温度和湿度：长期实验条件为 25 $^{\circ}\text{C}$ /RH60% 或 30 $^{\circ}\text{C}$ /RH65%，ICH 指南下的加速稳定性实验在 40 $^{\circ}\text{C}$ /RH75% 条件下进行。除湿度外，另一个在药物降解反应中重要的“试剂”是分子氧（即氧气）。鉴于分子氧是无处不在的，而且很难从药物中完全去除，药物的氧化降解是最常见的降解途径之一。分子氧的影响通常是间接的，许多高聚物的药物辅料如聚乙二醇、聚山梨醇酯和聚维酮易于进行自氧化反应，导致多种过氧化物包括过氧化氢的形成^[12-14]。这些过氧化物一旦与含有可氧化基团的原料药制成制剂就可能引起明显的药物降解。相反，还原性降解反应极少在药物降解反应中发生，其原因在于常用药物辅料中缺乏足够强的、能引起有意义的还原降解的还原试剂。其他在药物降解反应中可能的“反应试剂”限于辅料和辅料中相关的杂质，例如末端带有还原基团的低聚糖和多糖类辅料（乳糖和淀粉）经常被用于制剂处方中，这些辅料中的醛基官能团能与药物结构中的伯胺和仲胺发生美拉德 (Maillard) 反应从而导致降解。这部分内容将在第 5 章“药物与辅料的相互作用以及加合物的形成”中讨论。

综上所述，本书专注于药物降解的有机化学，特别是小分子和生物大分子药物在真实降解情景下的化学降解机理和途径。由于药物制剂有不同的剂型，药物的降解可发生在不同的相态中，包括固体制剂（片剂、胶囊剂和粉针剂）、半固体制剂（乳剂、膏剂、贴剂和栓剂）、液体制剂（口服液、眼药水、滴耳液、鼻用喷雾、搽剂和注射液）、混悬剂（注射用混悬剂）、气体制剂（气雾剂）。显然，一个药物分子在不同剂型中会呈现出不同的降解途径和动力学特征，然而，因为本书的重点在于药物降解化学中的通用机理和途径，故本书不会对在特定相态中发生的特定降解途径特别着墨。对药物在固态下的特定降解感兴趣的读者可参阅由 Byrn、Pfeiffer 和 Stowell 编著的“Solid-state Chemistry of Drugs”，该书对