

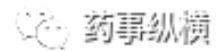
药物中的杂质分析——杂质的来源和分类

Alias 药事纵横 2022-04-07 06:00

Evaluating Impurities in Drugs (Part I of III)

In Part I of a three-part article, the authors discuss what constitutes an impurity and the potential sources of impurities in APIs and finished drug products.

Feb 02, 2012 By Pharmaceutical Technology Editors
Pharmaceutical Technology
Volume 36, Issue 2



为了保证APIs及制剂的质量，必须在工艺开发、优化和工艺转化中必须仔细监控杂质。法规和国际指导原则更加关注原料药中杂质的分离、鉴定和控制。在本文的第一节，作者以具体实例列举了不同类型杂质和不同来源杂质的情况。

Definition and sources of impurities 杂质的定义和来源

不纯物可定义为目标成分与外来物的混合物或本身劣质的物质。往往是最终的制备工艺对原料药的成本具有重大影响。产量、物理特性、化学纯度是API生产、制剂处方、制剂生产中需要重点考虑的地方。作为新药申请的一部分，申请人必须向FDA提交原料药和制剂的生产和过程控制。如果生产批次不符合纯度和杂质质量标准要求，制造商必须进行返工，这不但会消耗原料药和其他资源，还会耽误其他批次原料药的生产，代价很高。杂质的来源和类型可以通过原料药的生产工艺流程图来进行分析。杂质的形成与生产工艺的每个阶段相互关联，如图1所示。

简而言之，任何影响原料药或成品纯度的物质都被可认为是杂质。杂质有各种来源，通常包括：起始原料（S）、中间体，倒数第二步中间体、副产物、转化产品、相互作用产物，有关物质、降解产物和互变异构体。

Starting material(s) 起始物料

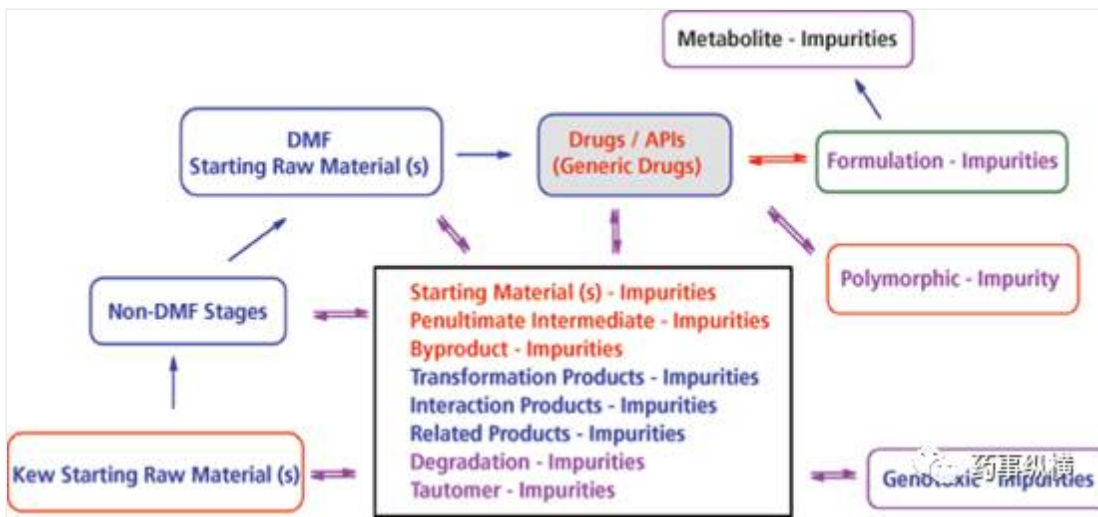


图1： APIs和成品杂质形成路径的示意图

监管机构一直期望对用于生产APIs的起始物料中的杂质进行控制(1)。API的起始物料可以是原料、中间体、或用于生产API及作为API重要结构部分的API。API的起始物料通常有确定的化学性质和结构(2)。FDA指南草案：原料药—化学和生产控制信息反映出了对起始原料的关注，认为起始原料应进行良好的选择和控制，因为起始原料将来的任何变化都会原料药物的安全性、同一性、纯度和质量造成影响（3）。FDA指导原则草案和ICH指导原则为起始物料的选择提供了依据：

- 用适宜的、有区分力的方法检测起始物料的质量。
- 制定恰当的质量标准来保证API的质量。
- 起始物料质量对API质量的影响应该被理解和控制。
- 起始原料应是商业可供的，并被作为一种重要的结构纳入到新的药物中。
- 起始物料可表征，稳定性被充分理解。
- 起始物料是一种化合物，在化学文献中已明确定义了其名字、化学结构、化学和物理特点和性质及杂质概况(4)。

由于起始物料对API质量的潜在影响，所以起始物料越在API的合成工艺中接近最终API，越应该对其进行严格的控制。

例如，氟硝基苯是API奥氮平的关键起始物料。如果关键起始物料中存在2-4-二氟硝基苯杂质，根据文献条件，将转化为8-氟奥氮平，一种非药典杂质(美国药典[USP]方法，相对保留时间[rrt] 1.07)。2-4-二氟硝基苯与氟硝基苯一起进入下一阶段，在最终阶段会生成类似化合物。

另一个例子中，N-[6-(4-苯基丁氧)己基]苯甲胺(见图2)为选择性长效-2-肾上腺素受体激动剂沙美特罗药物主文件(DMF)中的起始物料。该药物在临床上作为吸入支气管扩张剂使用，用于治疗哮喘和慢性支气管炎(5, 6)。

在沙美特罗的例子中，4-苯基丁醇与1,6-二溴己烷反应产生中间体1，在二甲亚砜和三乙胺存在的情况下，该中间体反过来与苄胺反应产生N-[6-(4-苯基丁氧)己基]苯甲胺，是沙美特罗DMF中的起始物料(见图2)。化合物4-苯基丁醇为市售商业可得，从苯和琥珀酸酐中制备(7-11)。如果苯中含有微量的甲苯，则甲苯转化为4-(4-甲基苄基)-1-丁醇。化合物4-(4-甲基苄基)-1-丁醇作为起始物料杂质存在于4-苯基丁醇中，经过进一步反应，类似于4-苯基丁醇，产生甲基沙美特罗杂质(见图2)。同样，4-苯基丁醇中存在苯乙醇，3-苯基-1-羟基丙烷和4-苯基-2-羟基丁烷将分别产生已知的杂质B, C和E。

同样的，6-羟基和二氯杂质，如果存在于环丙沙星DMF的起始物料中，将转化为欧洲药典杂质F和非药典杂质(氯环丙沙星) RRT2.1。

Intermediates中间体

APIs合成中形成的有机化合物称为中间体。合成工艺中，在生产出最终预期化合物前的化合物无称为倒数第二步中间体。

Impurities due to rearrangement由于重排产生的杂质

在较短的合成路线或通过一个或两个锅反应产生高收率的产品，通常涉及到重排中间体的生成。

例如，API罗匹尼罗 (ropinirole) 中的溴硝基苯乙烯环化涉及中间环离子重排以产生吲哚环并形成异羟肟酯和氯肟醋酸盐杂质。

Impurities due to in situ reactions由于原位反应产生的杂质

合成化学的进步已经使得多步法反应只需一步或两步法进行，而无需分离中间体。此类反应的缺点是形成数量众多的预期外的杂质，这是因为没有对中间体和试剂进行分离。

例如，在四丁基溴化铵存在的情况下，使用氢氧化钾使API左乙拉西坦的关键起始物料(S)-2-氨基丁酰胺与氯丁酰氯烷化，产生中间体并最终环化为左乙拉西坦。但是，该中间体作为USP杂质A存在于终产品中。

Nonreactive intermediates无反应活性中间体

无反应活性中间体是由于残留而与随后阶段使用的试剂发生反应形成的某中间阶段的杂质。此类杂质在随后阶段中保持无反应活性。

例如，4-苯基丁醇是合成沙美特罗中间体1和2的关键起始物料(见图2)。中间体1在氯化钠和甲苯存在的情况下，与4-苯基丁醇反应生成化合物1，该化合物1在随后步骤中为无反应活性杂质。中间体2与微量中间体1反应，在相同条件下，反应形成化合物2(见图2)。

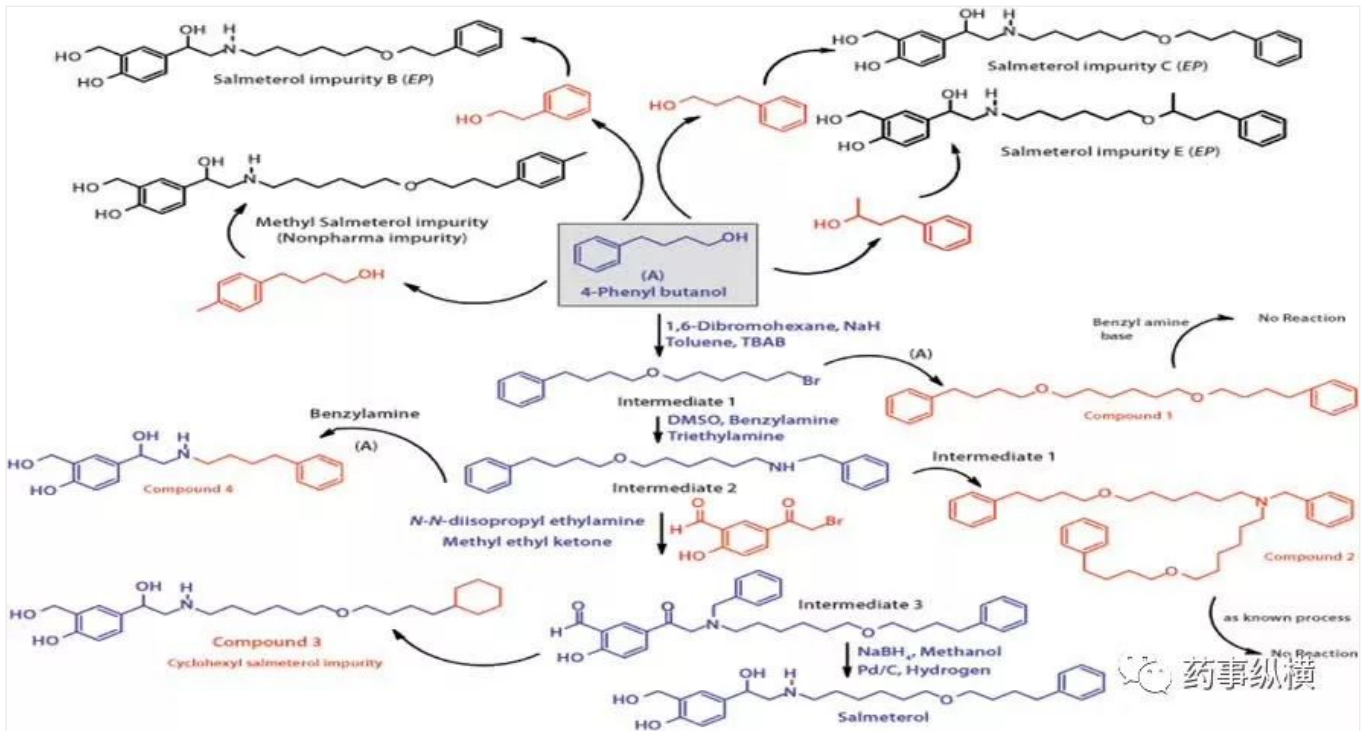


图2：沙美特罗和杂质的反应图

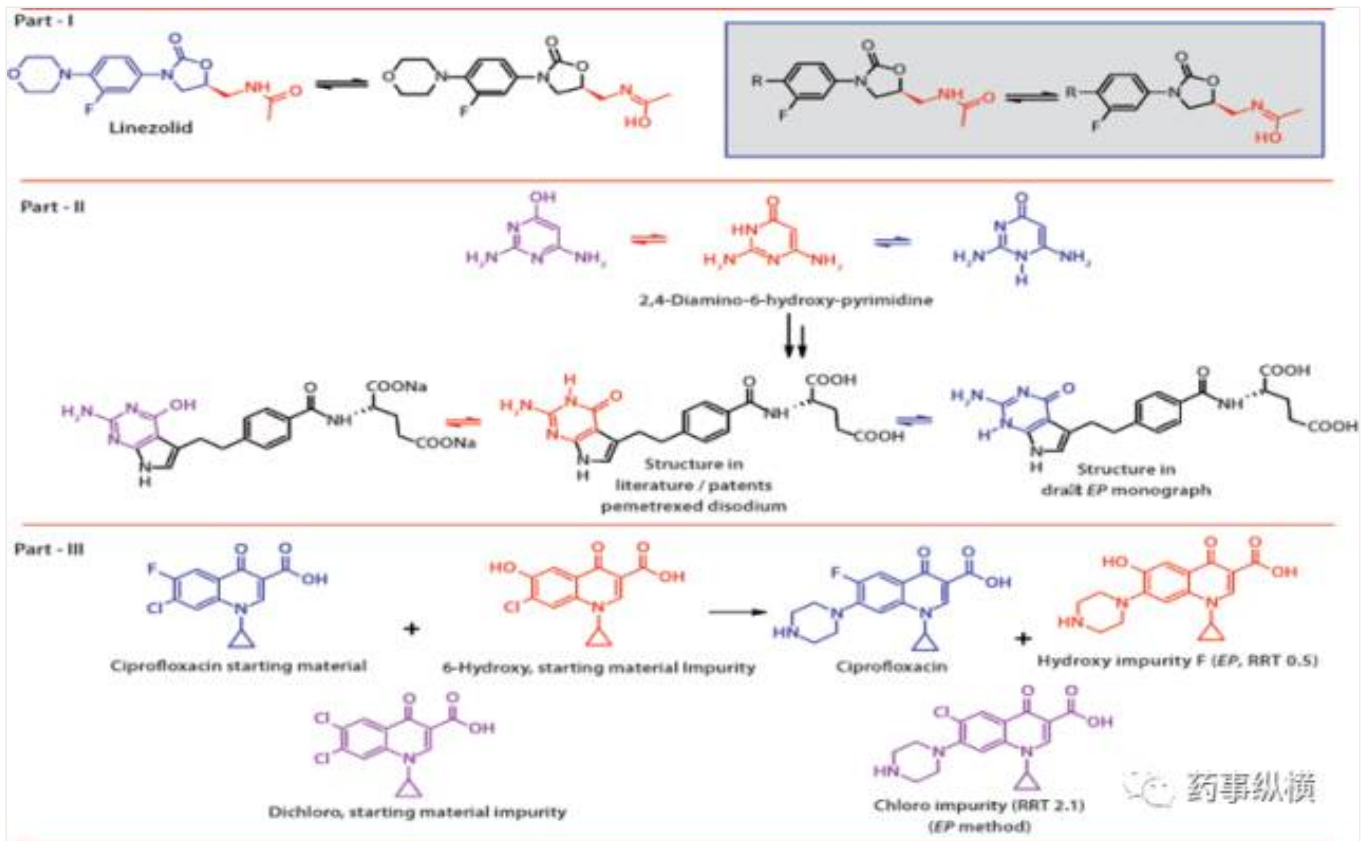


图3：利奈唑胺(如恶唑烷酮类)和培美曲塞二钠异构体对映体杂质

Reactive intermediates反应活性中间体

反应活性中间体，顾名思义，是由于反应的中间步骤而产生的副产物或杂质，有可能与随后阶段中使用的试剂或催化剂发生反应。它们作为反应活性中间体进入每一阶段直至最终API中。

在沙美特罗工艺开发中，在2.08 RRT检测出一种未知杂质，其浓度为0.11%，经分离后确定为化合物3(见图2)。由于中间体2中存在的N-苄基-6-(4-环己丁氧基)己烷-1-胺使得最终API中形成的杂质，生成沙美特罗环己基杂质(12)。

反应活性中间体，N-苄基-4-苯基丁烷-1-胺存在于中间体2中(见图2)。通过4-苯基丁醇与苄胺反应形成，并在所有反应步骤中与中间体2竞争形成化合物4(见图2)。

开发API阿瑞吡坦烯化路线主要面临的挑战是随后乙烯醚中间体与双环戊二烯基二甲基钛的反应形成乙基杂质(13)。

Bis-compound impurities双化合物杂质

即使在较小规模下成功了，但当工艺放大时，可能会形成新杂质或未知杂质。检查此类杂质的分子量，经常显示出该化合物的重量正好是该反应步骤中形成的化合物重量的2倍。此类二聚衍生物称为双化合物杂质。本文的第3节中将讨论在利奈唑胺合成的中间体和最终阶段中形成的双化合物杂质。

Byproducts副产物

在有机合成化学中，很少能得到100%纯度的单一的最终产物，因为转化为副产物，这可通过多种副反应形成，如不完整反应、过度反应、异构化、或起始物料、中间体、化学试剂或催化剂间的无用反应。例如，在批量生产对乙酰氨基酚时，可形成副产物二乙酰乙酰氨基酚(14)。

高温下二乙苯胺中的芳炔醚Claisen重排，形成预期的chroman product并伴随连续生成越来越多的呋喃副产物(15)。

在罗匹尼罗合成中，在最后步骤中观察到了有点类似的情况。罗匹尼罗前体4-(2-溴乙基)-13-二氢-2H-吲哚-2-酮和二丙胺水溶液间的反应，产生的罗匹尼罗收率一般为57%，而作为副产物的苯乙烯为38% (16)。

另一个实例中，噻吩是重要的杂环化合物，广泛作为许多农用化学品和药品的基础材料(17)。2-氨基-5-甲基噻吩-3-腈的合成是通过使用三乙胺与硫，丙醛，丙二腈，二甲基甲酰胺的混合物来实现的(18-26)。

丙醛和丙二腈及硫的反应导致生成两种未知杂质，多达7%，通过¹H NMR(核磁共振光谱)，相关光谱，核欧佛豪瑟效应光谱和单晶X-射线结晶分离并确认为杂质1(见图4和5)。发现这些杂质进一步与2-氟硝基苯反应生成下一步的杂质，通过各个步骤的纯化来进行控制。

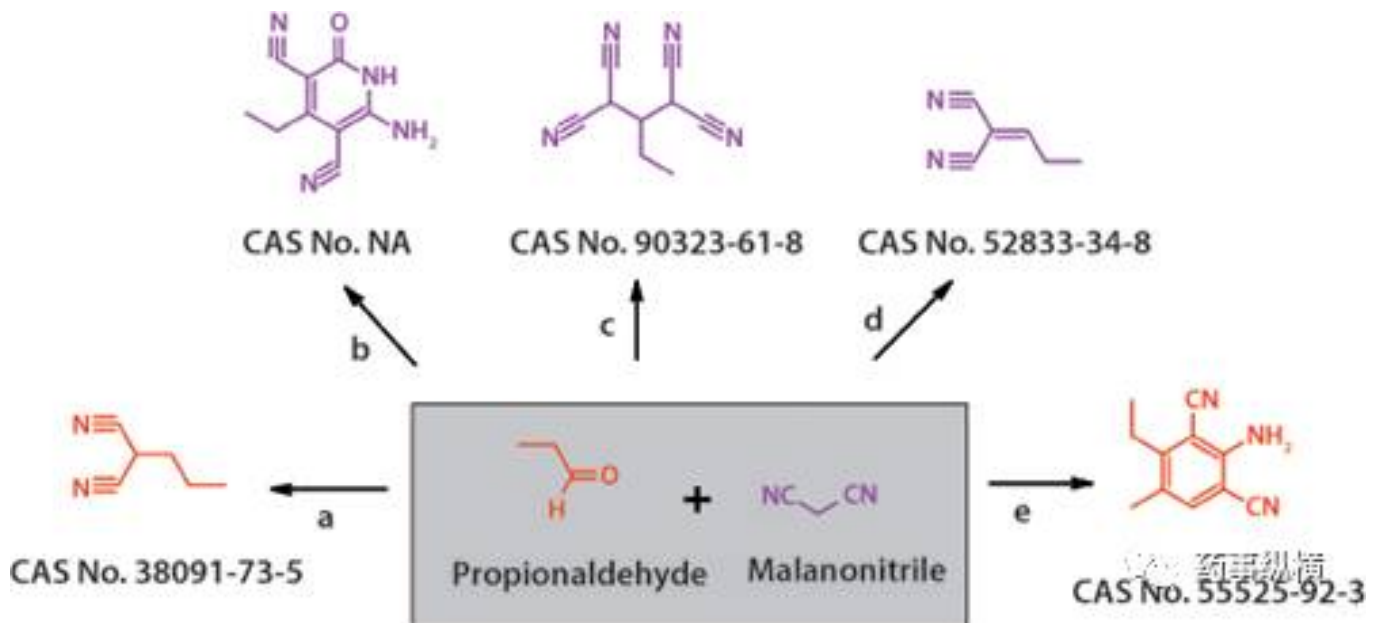


图4：丙醛和丙二腈反应

杂质1(见图5)是一种新型的三氰基双环化合物，截至写本文时，文献中还未知。通过用于计算化学结构的各种药物相关性的OSIRISProperty Explorer软件测定，预测LogP为0.65，类药性为4.04，药物分为0.45。结构-活性关系，定量构效关系，用其他修饰的有机/无机杂环基来设计药物可能产生某种生物活性。

杂质1用于特定和非特定目的(如DNA结合，酶抑制，抗癌疗效)的分子设计是基于分子特性的了解，如官能团活性、分子几何构型、电子结构，及基于类似分子的分类信息。化合物2,6-二氨基-7-乙基-8-甲基二环[2.2.2]-2,5-辛二烯-1,3,5-三氰基可与活性或无活性肽耦合来检查作为前体药物或药物的生物活性。也可进行抗疟药，抗有丝分裂药和抗肿瘤药的潜在治疗和预防活性。该双环化合物经体内外试验后，可单独作为单一药物使用，或在化疗中与任何有机或无机盐一起使用，或其他化疗药一起使用。

Transformation products 转化产物

转化产物涉及反应中产生的理论产物和非理论产物。可能是副产物的合成衍生物，与副产物密切相关。

存在转化产物的反应是使用二氯甲烷(MDC)和氯化铝(AlCl₃)的水杨醛与溴乙酰溴的酰化反应中形成水杨醛氯乙酰衍生物。机制上，使用溴乙酰溴可能未预期会形成氯乙酰衍生物，但假设，由于卤素

交换, 可能发生转化反应。在二氯甲烷中使用路易斯酸 $AlCl_3$ 的Friedel-Craft酰化反应中, 路易斯酸形成离子复合物 $[Cl-AlCl_2-Br]^-$, 最终经卤素与溴酰基离子交换而产生氯乙酰衍生物。反应中该杂质的形成高达7-20%, 是生产工艺中未进行控制的杂质。然而, 该杂质不影响最终原料药的纯度, 因为转化杂质与2(见图6, 第1节)反应形成预期的产物, 沙美特罗。氯杂质的存在也已通过试验得到了证明(见图6, 第2节)。

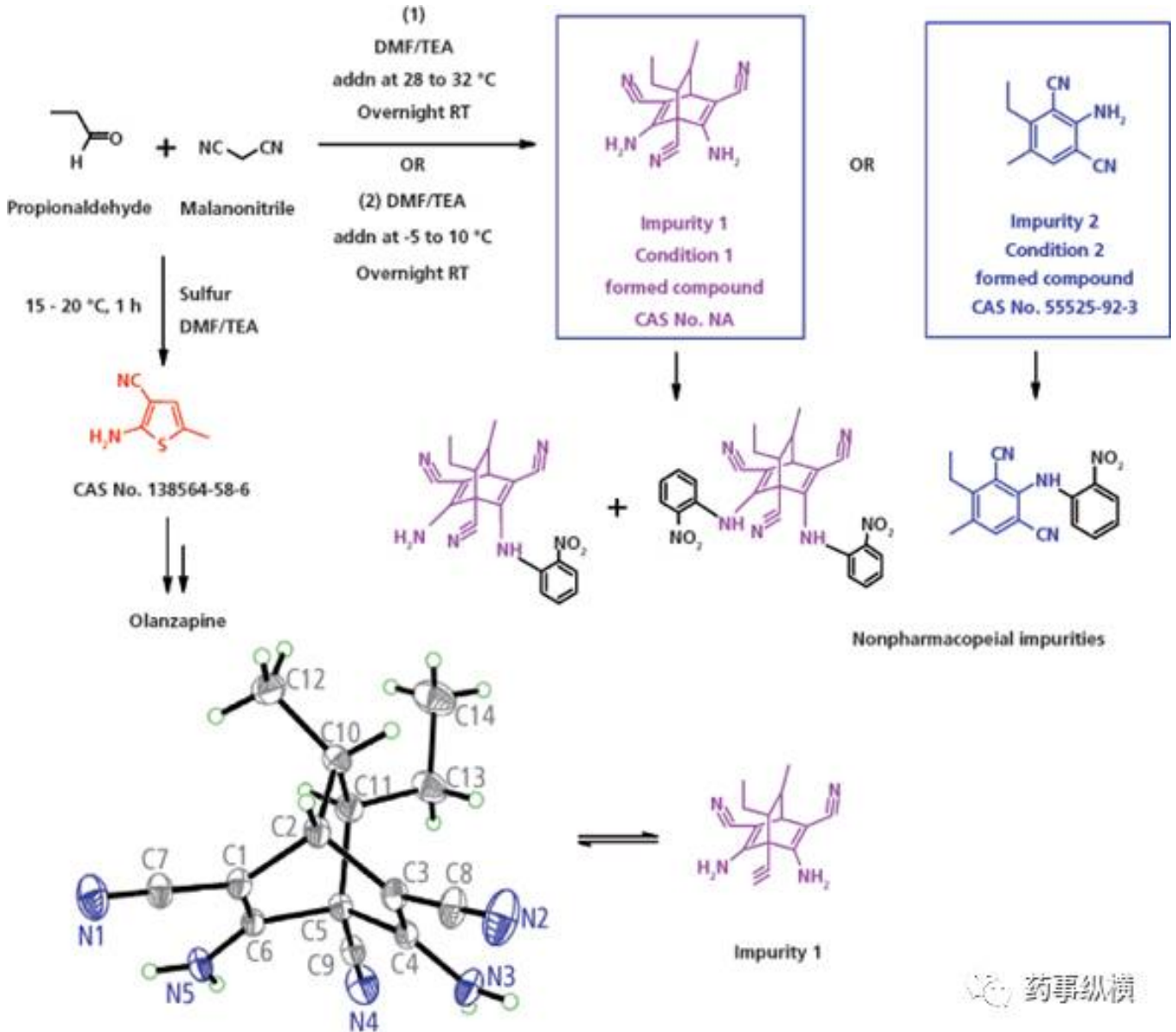


图5: 奥氮平杂质的反应流程图

Interaction products 相互作用产物

相互作用产物涉及两种或以上中间体/化合物与各种化学物质有意或无意的相互作用。相互作用产物比副产物和转化产物稍微复杂些。常见的两种类型的相互作用产物是原料药-辅料相互作用产物和原料药-容器/密封组件相互作用产物。

Related products 有关物质

有关物质指的是与原料药具有类似结构的杂质，可显示类似生物活性。但是，该结构类似性本身不提供任何类似活性的保证。有关物质的实例是8-氟奥氮平。

Degradation products 降解产物

在原料药生产中，通过最终产物分解或降解而形成的杂质称为降解产物。该术语也包括由于贮存、制剂或老化而产生的降解产物。本文的第2和第3节将进一步详细地讨论降解产物的类型和来源。

Tautomer impurities 互变异构体杂质

互变异构体是易于相互转化的结构异构体，在平衡时可共存。对于存在互变异构现象的APIs或药物分子，在识别两种互变异构型时易于混淆。如果一种互变异构体热力学稳定，是主要形式，则另一种互变异构体应视为杂质或称为API或药物分子的互变异构体。据作者所知，文献还未涉及最终API互变异构体杂质的分离、合成或表征。

利奈唑胺是治疗革兰氏阳性菌院内感染的药物。恶唑烷酮类具有独特的菌体蛋白的合成抑制机制(38-39)。利奈唑胺由于该内酰胺-内酰亚胺互变异构现象而具有N-乙酰基(-NH-CO-CH₃)，这可能发生在合成过程中，而且可能保持稳定。需开发有效的分析方法来识别两种互变异构体。

培美曲塞二钠2,4-二氨基-6-羟基嘧啶的关键起始物料显示，酮-烯醇形式存在于不同的比例中，使用已知的合成路线可转换为最终药物(见图3)。

不同互变异构体的动力学和热力学稳定性不同，所以很难确定是否能进行分离或分析。在API/药物中使用术语“互变异构体杂质”在不久的将来会是一个重要的讨论点。

Conclusion 结论

本文的第一节突出了杂质的来源和分类，对原料药和制剂中的杂质提供了一种观点。原料药的杂质概况对保证制剂质量正变得日益重要。无论哪类杂质，对于工艺开发化学家来说，进行识别和充分的控制是一项巨大的挑战。因为没有相同的两种药物，所以也没有相同的两种开发路径。每个候选药物在杂质方面造成的挑战不同，建立一个有效方法对杂质进行分离和控制是一项关键任务。

END

药事纵横投稿须知：稿费已上调，欢迎投稿



推广合作/整合营销联系:

张经理15057280775 (微信同号)

周经理15858667450 (微信同号)

药事纵横

技术分享, 信息传递



药融圈

全球前沿即时医药资讯
医药大数据平台



各位朋友好, 觉得本文对您有帮助, 请随手点一下下方的在看, 以便让你的朋友也能看到哦

喜欢此内容的人还喜欢

诺华: 辞退高管, 发出裁员信号

药事纵横