

原料药杂质分析及其对产品质量的影响

马飞飞 徐俊柯

浙江普洛得邦制药有限公司 322118

【摘要】 本论文旨在深入探讨原料药杂质分析的相关内容及其对产品质量产生的多方面影响。首先介绍了原料药杂质的定义、来源与分类，详细阐述了不同来源杂质的形成机制。接着重点论述了多种杂质分析方法，包括高效液相色谱法、气相色谱法、质谱联用技术等，分析其原理、适用范围及优缺点。随后从安全性、有效性和稳定性三个关键维度，全面剖析了杂质对原料药产品质量的影响，并结合实际案例进行说明。最后，针对杂质控制提出了一系列策略与措施，以确保原料药的高质量生产。通过本研究，期望为原料药杂质分析领域提供系统的理论参考，助力制药行业提升产品质量与安全性。

【关键词】 原料药杂质分析；产品质量；影响

Analysis of drug substance impurities and its impact on product quality

Ma Feifei Xu Junke

Zhejiang ProProbang Pharmaceutical Co., Ltd. 322118

【Abstract】 The purpose of this paper is to explore the relevant content of drug substance impurity analysis and its impact on product quality. Firstly, the definition, source and classification of API impurities are introduced, and the formation mechanism of different sources is described in detail. Then the paper discusses a variety of impurity analysis methods, including high performance liquid chromatography, gas chromatography, mass spectrometry technology, etc., and analyzes its principle, application scope and advantages and disadvantages. Then, the influence of impurities on the quality of API was comprehensively analyzed from the three key dimensions of safety, effectiveness and stability, and explained combined with actual cases. Finally, a series of strategies and measures for impurity control to ensure high quality production of drug substance. Through this study, it is expected to provide a systematic theoretical reference for the field of API impurity analysis, and help the pharmaceutical industry to improve product quality and safety.

【Key words】 API impurity analysis; product quality; influence

引言

原料药作为药物制剂的活性成分，其质量直接关系到药品的安全性、有效性和稳定性。然而，在原料药的生产、储存和运输过程中，不可避免地会引入各种杂质。这些杂质不仅可能影响原料药的理化性质，还可能对人体健康产生潜在危害，进而影响整个药品的质量和临床疗效。因此，准确分析原料药中的杂质，并深入了解其对产品质量的影响，对于保障药品质量和患者安全具有至关重要的意义。随着制药技术的不断发展和对药品质量要求的日益提高，原料药杂质分析已成为制药行业关注的焦点之一。

1 原料药杂质的定义、来源与分类

1.1 定义

原料药杂质是指存在于原料药中，除主成分以外的其他化学物质。这些物质并非有意添加，而是在原料药的生产、精制或储存过程中引入的。

1.2 来源

生产过程引入

起始原料不纯：起始原料本身可能含有杂质，这些杂质在后续的合成反应中可能无法完全去除，从而带入到最终的原料药产品中。例如，某些天然提取物作为起始原料时，可

能含有共存的其他化学成分。

反应副产物：在化学反应中，除了生成目标产物外，往往还会发生一些副反应，产生副产物。如有机合成中的氧化、还原、取代等反应，都可能伴随副反应的发生。

催化剂残留：为了加速反应进程，常使用各种催化剂。反应结束后，如果催化剂去除不完全，就会残留在原料药中成为杂质。例如，金属催化剂在一些氢化反应中使用后，可能有微量残留。

溶剂残留：在原料药的合成、结晶等过程中，常使用各种有机溶剂。如果溶剂回收不彻底，就会有残留溶剂存在于原料药中。

储存和运输过程产生

降解产物：原料药在储存过程中，受到温度、湿度、光照、氧气等环境因素的影响，可能发生化学降解反应，产生降解产物。例如，一些对热不稳定的药物在高温环境下可能发生分解，对光敏感的药物在光照下可能发生异构化等反应。

包装材料引入：包装材料与原料药之间可能存在相互作用，导致杂质的引入。如塑料包装材料中的添加剂可能迁移到原料药中，玻璃包装材料中的某些成分在特定条件下也可能溶出进入原料药。

1.3 分类

按化学结构分类

有机杂质：包括反应副产物、降解产物等有机化合物。

例如,在抗生素的生产中,可能产生的异构体、聚合物等杂质都属于有机杂质。

无机杂质:主要来源于生产过程中使用的试剂、催化剂等,如重金属(铅、汞、镉等)、无机盐(氯化钠、硫酸钠等)。

残留溶剂:指在原料药生产过程中使用过但未完全除去的有机溶剂,如乙醇、丙酮、二氯甲烷等。

按毒性分类

毒性杂质:对人体具有明显毒性的杂质,如某些具有致癌、致畸、致突变作用的杂质。例如,黄曲霉毒素是一种强致癌性的杂质,可能存在于一些天然来源的原料药中。

一般杂质:对人体毒性较小或在限量内对人体无明显不良影响的杂质,如常见的无机盐杂质等。

2 原料药杂质分析方法

2.1 高效液相色谱法(HPLC)

原理:基于不同物质在固定相和流动相之间的分配系数差异,实现对混合物的分离。样品注入流动相后,随流动相通过装有固定相的色谱柱,由于各组分在两相间的分配系数不同,在柱中的保留时间也不同,从而先后流出色谱柱,达到分离目的。通过检测器对流出物进行检测,根据峰面积或峰高进行定量分析。

适用范围:广泛应用于可溶或微溶于水及有机溶剂的有机化合物的分离和分析,尤其适用于热不稳定、难挥发或大分子的有机杂质分析。在抗生素、甾体激素类原料药的杂质分析中应用十分普遍。

优点:分离效率高、分析速度快、灵敏度高、可同时分离多种杂质、能与多种检测器联用。

缺点:仪器设备价格较高,对样品前处理要求较严格,流动相消耗较大。

2.2 气相色谱法(GC)

原理:以气体作为流动相的一种分离分析方法。样品在气室被气化后,随载气进入填充有固定相的色谱柱,由于不同物质在固定相上的吸附和解吸能力不同,在柱中运行的速度也不同,从而实现分离。通过检测器检测并记录色谱峰,进行定性和定量分析。

适用范围:主要用于易挥发有机化合物的分析,特别是残留溶剂的测定。例如,在原料药生产中常用的甲醇、乙醇、乙醚等有机溶剂的残留量分析。

优点:分离效能高、分析速度快、灵敏度高、对气体样品分析简便。

缺点:对样品的挥发性要求较高,不适用于热不稳定、难挥发的化合物分析,样品前处理相对复杂。

2.3 质谱联用技术

液质联用(LC-MS)

原理:将高效液相色谱的分离能力与质谱的检测和结构分析能力相结合。HPLC先将混合物分离成单个组分,然后这些组分依次进入质谱仪,在质谱仪中被离子化,通过对离子的质量和相对丰度的测定,获得化合物的分子量和结构信息。

适用范围:适用于分析高沸点、大分子、强极性和热不

稳定的化合物,能够对复杂体系中的杂质进行准确的定性和定量分析。在新药研发中,常用于对未知杂质的结构鉴定。

优点:集分离与鉴定功能于一体,能够提供丰富的结构信息,灵敏度高,可检测到低含量的杂质。

缺点:仪器价格昂贵,维护成本高,对操作人员要求较高,样品前处理需要考虑与质谱的兼容性。

气质联用(GC-MS)

原理:将气相色谱的分离能力与质谱的检测能力相结合。GC先将样品分离,然后进入质谱仪进行离子化和检测。通过质谱图可以确定化合物的分子量和结构信息。

适用范围:主要用于挥发性有机化合物的分析,在环境污染、食品添加剂以及原料药残留溶剂和挥发性杂质分析中应用广泛。

优点:分离和鉴定能力强,能够快速准确地对挥发性杂质进行定性和定量分析,具有较高的灵敏度和选择性。

缺点:对样品的挥发性和热稳定性要求较高,质谱图解析需要一定的专业知识。

2.4 核磁共振波谱法(NMR)

原理:利用原子核的磁共振现象,测定原子核及其周围电子的相互作用,从而确定分子结构。不同化学环境的原子核在磁场中吸收特定频率的电磁波,产生不同的共振信号,通过对这些信号的分析,可以推断分子的结构。

适用范围:用于确定杂质的分子结构,尤其是对新发现的杂质或结构复杂的杂质进行结构解析。在药物研发过程中,对于阐明杂质的化学结构具有重要作用。

优点:能够提供分子结构的详细信息,是确定分子结构的重要手段,无需标准品即可进行结构分析。

缺点:仪器设备昂贵,分析时间较长,灵敏度相对较低,对样品纯度要求较高。

2.5 紫外可见分光光度法(UV-Vis)

原理:基于物质对紫外光和可见光的吸收特性。当一束特定波长的光通过含有吸光物质的溶液时,部分光被吸收,根据朗伯-比尔定律,吸光度与溶液中吸光物质的浓度成正比,通过测量吸光度可以对物质进行定量分析。

适用范围:可用于某些具有特定吸收光谱的杂质的定量分析,尤其是在杂质与主成分吸收光谱有明显差异时较为适用。例如,一些具有共轭双键结构的杂质可以用该方法进行检测。

优点:仪器设备简单、操作方便、分析速度快、成本较低。

缺点:专属性较差,通常只能对已知结构且具有特征吸收的杂质进行定量,难以对复杂体系中的多种杂质进行分离和准确测定。

3 杂质对原料药产品质量的影响

3.1 对安全性的影响

毒性作用:毒性杂质可能对人体产生各种毒性反应,如致癌、致畸、致突变等。例如,某些芳香胺类杂质具有致癌性,长期接触可能引发癌症。在一些抗肿瘤药物的生产中,如果存在微量的具有遗传毒性的杂质,可能会增加患者患其他癌症的风险。

过敏反应:杂质可能作为过敏原,引起人体的过敏反应。一些蛋白质类杂质或多糖类杂质在某些个体中可能引发过敏反应,如皮疹、瘙痒、呼吸困难等。例如,在生物制品的生产中,若存在宿主细胞蛋白等杂质,可能导致过敏反应。

3.2 对有效性的影响

影响药物的吸收:杂质可能改变原料药的物理性质,如溶解度、粒度等,从而影响药物的吸收。例如,原料药中的杂质可能降低其在胃肠道中的溶解度,导致药物吸收不完全,进而影响药效。一些难溶性杂质可能附着在药物颗粒表面,阻碍药物的溶解和释放。

干扰药物的作用机制:某些杂质可能与药物的作用靶点相互作用,干扰药物的正常作用机制。例如,杂质可能与药物竞争受体结合位点,降低药物的亲和力和活性,使药物无法发挥应有的治疗效果。

3.3 对稳定性的影响

加速药物的降解:杂质可能作为催化剂或反应物,加速原料药的降解反应。例如,一些金属离子杂质可以催化氧化反应,使药物更容易发生氧化降解,缩短药物的有效期。在维生素类原料药中,微量的金属离子可能加速其氧化变色,降低产品质量。

影响药物的晶型:杂质可能影响原料药的晶型,而不同晶型的药物在溶解度、稳定性等方面存在差异。例如,某些杂质可能诱导药物形成不稳定的晶型,导致药物在储存过程中发生晶型转变,影响药物的质量和疗效。

4 杂质对产品质量影响的实际案例分析

4.1 案例一:某抗生素原料药中的杂质导致不良反应

某药厂生产的一种抗生素原料药,在临床使用过程中出现了部分患者严重过敏反应的情况。经过深入调查发现,该原料药在生产过程中由于工艺控制不当,引入了一种蛋白质类杂质。这种杂质作为过敏原,引发了患者的过敏症状。进一步分析表明,该杂质来源于生产过程中使用的一种酶制剂,由于酶制剂的纯化不彻底,导致其残留并混入了最终的原料药产品中。这一案例说明杂质的存在可能严重影响原料药的安全性,导致严重的临床不良反应。

4.2 案例二:杂质影响降压药的有效性

一种降压药在临床应用中发现部分患者血压控制效果不佳。经研究发现,原料药中存在一种杂质,该杂质与药物的活性成分结构相似,能够竞争性地结合血管紧张素受体,从而干扰了药物的正常作用机制,降低了药物的降压效果。通过优化生产工艺,去除该杂质后,药物的降压效果得到显著改善。此案例表明杂质可能干扰药物的作用机制,对药物的有效性产生负面影响。

4.3 案例三:杂质加速解热镇痛药的降解

某解热镇痛药在储存过程中出现了颜色加深、含量下降的现象,导致产品质量不合格。分析发现,原料药中含有微

量的金属离子杂质,这些金属离子催化了药物的氧化降解反应,加速了药物的变质过程。通过改进生产工艺,加强对金属离子杂质的去除,提高了产品的稳定性,延长了药物的有效期。这一案例体现了杂质对原料药稳定性的不良影响。

5 原料药杂质控制策略与措施

5.1 优化生产工艺

选择高质量的起始原料:对起始原料进行严格的质量控制,确保其纯度和杂质含量符合要求。建立完善的供应商评估和审计体系,从源头减少杂质的引入。

改进反应条件:通过优化反应温度、压力、反应时间、催化剂用量等反应条件,减少副反应的发生,降低反应副产物的生成。例如,采用绿色化学合成方法,提高反应的选择性和原子利用率,减少杂质的产生。

加强精制过程:选择合适的精制方法,如重结晶、萃取、柱层析等,有效地去除杂质。对精制工艺进行严格的验证和监控,确保杂质去除的效果和重现性。

5.2 建立严格的质量控制体系

制定合理的杂质限度标准:根据杂质的毒性、对产品质量的影响以及生产工艺的可行性等因素,制定科学合理的杂质限度标准。杂质限度应既能保证产品的安全性和有效性,又能满足生产实际的要求。

加强检验检测:采用先进的分析技术和方法,对原料药中的杂质进行全面、准确的检测。建立完善的质量检验操作规程,加强对检验人员的培训,确保检验结果的准确性和可靠性。

实施稳定性研究:通过加速试验、长期试验等稳定性研究方法,考察杂质在不同条件下的变化情况,为确定产品的有效期和储存条件提供依据。及时发现可能影响产品质量的潜在杂质问题,并采取相应的措施加以解决。

结语

原料药杂质分析是确保原料药质量的关键环节,杂质的存在对产品质量的安全性、有效性和稳定性均可能产生重大影响。通过深入了解杂质的来源、分类和分析方法,并结合实际案例认识杂质对产品质量的具体影响,我们能够更加清晰地认识到杂质控制的重要性。在原料药的生产过程中,通过优化生产工艺、建立严格的质量控制体系以及规范储存和运输条件等一系列措施,可以有效地减少杂质的引入,控制杂质的含量,从而保障原料药的高质量生产,为药品的安全有效使用提供坚实的基础。未来,随着分析技术的不断进步和对药品质量要求的持续提高,原料药杂质分析和控制将不断完善和发展,为制药行业的发展和人类健康事业做出更大的贡献。

参考文献

- [1]ICP-MS法测定原料药(沙库巴曲缬沙坦钠)中6种有害元素含量研究[J].张羽;周凯;苏振华.分析仪器,2021(04)
- [2]药物中有关物质检测方法研究进展及应用[J].张敏.广东化工,2021(04)
- [3]化学药品杂质控制的现状与展望[J].冯旌;于辉;付重敏;沈飞.当代化工研究,2020(23)