

# 药物杂质及其对安全性的影响

The effect of the impurity on drug safety

李真 龚培力 曾繁典

(华中科技大学同济医学院临床药理研究所, 武汉 430030)

**摘要** 药物杂质与药品质量、安全性及效能密切相关, 杂质控制在药物开发研究中的重要性越来越受到重视。本文综述了药品杂质的来源、杂质对药品安全性的影响及杂质的控制方法, 阐明了加强杂质作用研究的意义。

**关键词** 药物杂质; 安全性

*中国临床药理学杂志, 2001, 17(6):451~453*

**Abstract** The impurity is related to the quality, safety and efficacy. The control of the impurity has become more and more important in drug development and research. This article reviewed the resource, the effect on drug safety and the control method of the impurity, clarified the sense of the impurity studying.

**Key Word** impurity, safety

*Chin J Clin Pharmacol, 2001, 17(6):451~453*

随着时代的进步、科技水平的提高, 人们对药品上市前必须进行质量、安全性和效能科学评价的重要性有了更加充分的认识。与药品质量密切相关的是药物所含杂质的控制。杂质往往与药品安全性有关, 且在少数情况下与效能也有关。因此控制杂质水平在药物开发研究过程中越来越受到医药工作者的重视。

## 1. 杂质的来源

一般而言, 杂质是指在生产及贮存过程中引进或产生的药物以外的其他化学物质。这些物质一般与特定药物相关, 可分为有机杂质和无机杂质。源于以下几个方面:

### 1.1 源于药品生产过程中普遍使用的溶媒、催化剂等

如氨苄青霉素钠在提纯过程中, 有机溶媒因结合情况和干燥条件的不同, 存在不同程度的残留, 如二氯甲烷、异丙醇、丙酮等<sup>[1]</sup>; 丁胺卡那霉素在生产过程中需用乙醇进行多次重结晶精制, 原料药中残留的乙醇等。

### 1.2 反应不完全而存在的反应原料、反应初始复合物、合成中间产物、副产品等与合成过程相关的物质

如对乙酰氨基酚生产中乙酰化反应为可逆反应, 终产物中必然会残留

收稿: 2001-08-12

修回: 2001-10-27

对氨基酚。

### 1.3 贮存过程中的氧化、分解、水解产物

如麻醉乙醚在贮存过程中遇空气易氧化成有毒的过氧化物；甘汞放置较久或保存不好，能分解生成剧毒的升汞与汞；对乙酰氨基酚有一定稳定性，但在潮湿情况下，长期受热，能自行分解，生成对氨基酚，也能进一步氧化及缩合，产生新的杂质。硫酸奈替米星注射剂对热不稳定，药液本身的pH值、安瓿氮气的充量及稳定剂用量配比（在处方允许范围内）对注射剂在贮存期内的变色影响很大，可带来杂质。

### 1.4 手性化合物中的光学异构体

随着立体化学和对映体选择性在药物开发和评价中的重要性逐渐被人们认识，在手性化合物合成过程中，由于差向异构化作用或立体化学互变，会产生光学异构体。对光学活性体的药物而言，其消旋体和手性对映体都是杂质。

### 1.5 药物的多种晶型

一些药物由于晶型不同在药效及其它方面产生的差异已经逐步得到证实。如广谱驱虫药甲苯咪唑有A、B、C三种晶型，其中C为有效晶型，B型未经药理试验证实其作用，而A则为无效晶型。中国药典1990年版及1995年版均规定用红外分光光度法检查A型杂质不得超过10%。

### 1.6 动、植物药物提取物中除有效成分生物碱挥发油、有机酸等小分子外，还存在分子量较大的蛋白质、鞣质、淀粉、树脂等杂质。

### 1.7 放射药品中的衰减物质<sup>[2]</sup>

### 1.8 生物工程制品中异常表达的蛋白质

### 1.9 重金属及无机盐

如使用金属工具、或用不耐酸、不耐碱的器皿等会引入重金属；中成药中残留农药；原生于自然界的多种矿物药一般有同族矿物、共生矿物及泥土（多为粘土）共生；因此夹杂多种杂质甚至含有毒性成分如砷等重金属。

## 2. 杂质对药品安全性的影响

药物中的杂质多数具有潜在生物活性。有的与药品相互作用，能影响药物安全性及效能，甚至产生毒性作用。如β-内酰胺类抗生素终产品中残留微量的蛋白多肽类杂质及其与β-内酰胺环作用生成的青霉噻唑蛋白具有免疫原性，是其外源性过敏原；贮存过程中β-内酰胺环开环自身聚合生成的高分子聚合物是内源性

过敏原，均是β-内酰胺类抗生素容易引发过敏反应的原因。此外，杂环药物中最常见的合成杂质N-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶（MPTP）能选择性破坏黑质和苍白球的多巴能神经元，诱发帕金森氏症类似的症状<sup>[3]</sup>；四环素中的降解产物引起范科尼综合症；甲氨蝶呤的副产物产生发热反应；1989年美国引起的流行性嗜酸性细胞增多引起的肌痛综合征（EMS）也是因为左-色氨酸（L-tryptophan）生产过程中的杂质引起的<sup>[4]</sup>。更为严重的是有些杂质（ETU）是Ethylenebisdithiocarbamate（EBDC）中的杂质，其有基因毒性，可导致啮齿动物产生甲状腺肿瘤和肝脏肿瘤<sup>[5]</sup>。此外糖精的合成中间产物有致畸作用，肼屈嗪的初始物有致突变作用等。

杂质与药品安全性之间的关系是很复杂的，手性化合物的光学异构体对药物安全性的影响尤为复杂。有的对映体药理作用相同但有程度差异，有的作用具有互补性，但不少光学异构体药物的不同光学异构体的存在可影响药效，甚至引起严重的不良反应。主要表现形式如下<sup>[6]</sup>：①使药效降低，如用于治疗感染的氧氟沙星，外消旋体的作用仅为左旋体的一半。②药理作用相反，如扎考必利的R-对映体为5-HT<sub>1</sub>受体拮抗剂，而S-对映体为5-HT<sub>1</sub>受体激动剂。③产生严重的不良反应，如沙利度胺（Thalidomide）R-异构体安全有效，而S-异构体及其体内的两个代谢产物均有很强的胚胎毒性和致畸作用。

中草药制剂中的杂质如重金属砷、残留农药；放射药品中的衰减物；基因工程产品中异常表达的蛋白质等达到一定水平也会产生毒副作用，影响药物的安全性。

## 3. 杂质的控制

药物中的杂质影响了药物的稳定性及用药安全性，因此有必要在药品生产和贮存过程中控制杂质的含量。

杂质检查是控制药品质量的一项重要指标。常用的杂质检测方法有化学分析方法，如HPLC、气相色谱、紫外和红外光谱、薄层色谱分析以及毛细管区带电泳（CZE）、高效毛细管电泳（HPCE）、胶囊电动力学色谱法（MEKC）等，这些分析方法灵敏度高，可靠性好，广泛应用于药品含量和杂质检测。如人们采用HPLC法，可以将盐酸西替利嗪与杂质[（4-氯苯基）苯基甲基]哌嗪完全分离；用相色谱法可测定甲硝唑中环氧乙烷的残留量；毛细管气相色谱法测定吡唑酮中5种有机溶剂乙醇、丙酮、二氯甲烷、乙酸乙酯、苯的残留量<sup>[7]</sup>；离子色谱法（IC）可分离BMS-181866-02中的amylamine和BMS-188494-04中的二丁胺。高效毛细管电泳（HPCE）成功分离测定了枸橼酸托瑞米芬的Z、E异构体及四环素中的杂质脱水四环素、4-差向四环素、脱水差向四环素等

<sup>[8]</sup>。目前还常采用多法联用(如液相色谱-质谱联用技术),可更有效地提高方法的灵敏度。

随着分析手段的不断提高,杂质的检测方法不断得以改进,能较好的进行分离、鉴定药品中的杂质,从而能进一步评价其毒、副作用。同时,弄清杂质的性质对改进生产工艺也有指导作用,利于产品质量的提高。如采用CZE可检测分析吡喹酮中不同有机溶剂的残留量,对有机溶剂的选用就具有指导作用。

保证药物的质量,除了提高检测手段,控制杂质水平外,最重要的是采取适当方法降低杂质含量。常采用的方法有:①控制合成路线及生产条件,提高产品质量;②通过物理或化学方法,精制处理去除杂质;③对消旋物进行拆分;④改善贮存条件,添加稳定剂、缓冲剂或防腐剂,避免空气中的氧或二氧化碳的影响等。

杂质控制程度,受清除杂质技术水平的影响;另外,如果除去杂质方法较复杂,操作困难,导致生产成本增高,就会阻碍生产的发展。因此,在不影响疗效、制剂、贮存和人体健康的原则下,对可能存在的杂质允许有一定限量。

#### 4. 加强杂质作用研究的意义

药物化学家不可能完全消除药品中存在的杂质,当杂质达一定水平就会产生毒副作用,因此有必要加强研究,对存在的杂质作出确切评价。

对杂质进行研究,弄清杂质的结构及产生毒副反应的最小量,可对单个杂质制定限量提供理论依据。如MPTP,当浓度低于5.0ppm时不会引起神经毒性;口服 fosphenytoin,其中杂质DHPA的浓度小于3.0%时也不会产生副反应<sup>[9]</sup>。因此应确定相应药品中该杂质存在的最大限度,有利于药政部门制定法规。

对杂质进行研究,弄清毒副反应产生的物质基础,可以正确评价药物的作用。如对carbendazim进行研究发现<sup>[10]</sup>,当分别含有5ppm和10ppm的DAP和AHP时,沙门氏菌/艾姆氏试验(Salmonella/Ames试验)呈阳性,但用纯化的carbendazim时,试验呈阴性,表明其致突变作用是药品中的杂质引起的,而不是药品本身。

对于已确定结构和含量的杂质可对其进行研究,以明确其作用。但现在的分析技术只可检测出大约0.1%含量水平的物质,而在此水平以下还可能存在许多未知物质,他们在不同生产工艺、不同批号、不同产地药品中会存在很大差异;此外物质中的成分还可相互作用,增强或降低毒副反应。因此,毒理学家对毒副反应的评估应基于终产物本身,对可能出现的杂质在总体水平上进行研究,明确其作用和限量,为药政部门制定法规提供理

论依据。而生产厂家应严格控制原料与辅料质量、生产工艺、存储条件等,确保杂质的质和量基本恒定,从而保证药物的效能和安全性。对于那些具基因毒性的物质因其在很低水平也会有危险,故应尽量减少杂质含量,并对该杂质按两步法进行毒理评价<sup>[11]</sup>。这也要求药理学工作者尽快研究出快速、简便的安全性评价方法,对每批产品进行常规的安全性检查。对于剧毒物质,应有更严的限量控制,如砷一般不超过10 ppm,重金属不超过50 ppm。

药品是特殊商品,药品杂质是影响药品质量的重要因素,故我们应弄清杂质的来源、性质、检测方法及其限量,同时改善工艺条件,降低杂质的产生,并制定相应法规,从多方面保证和提高药物质量,减少药物的药物不良反应。

#### 参考文献

- 窦爱兰、钟化人、郝丽晓.氨基青霉素钠中有机溶媒残留量的测定与考察.药物分析杂志,1996;6:382~384.
- Marzin D. Preclinical evaluation of radiopharmaceutical toxicological prerequisites. Nucl Med Biol, 1998; 25:733~736.
- Kramer PJ, Caldwell J, Hofmann A, et al. Neurotoxicity risk assessment of MPTP (N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) as a synthetic impurity of drugs. Hum Exp Toxicol, 1998;17:283~293.
- Mayeno AN, Gleich GJ. Eosinophilia-myalgia syndrome and tryptophan production: a cautionary tale. Trends Biotechnol, 1994; 12:346~352.
- Elia MC, Arce G, Hurt SS, et al. The genetic toxicology of etylenethiourea: a case study concerning the evaluation of a chemical's genotoxic potential. Mutat Res, 1995; 341:141~149.
- 芮建中、周永刚、凌树森.外消旋药物对映体选择性与生物等效性.中国临床药理学杂志,1999;15:68~72.
- 徐新元、胡建国.毛细管气相色谱法测定吡喹酮中5种有机溶剂残留量.药物分析杂志,1998;18:114~115.
- 祝仕清、牛长群、张惠敏.高效毛细管电泳分离测定四环素类抗生素及测定四环素中杂质.药物分析杂志,1998;18:248~250.
- Manca D, Walker RM, Krishna G, et al. Probabilistic approach to the establishment of maximal content limits of impurities in drug formulations: the case of parenteral diphenylhydantoic acid. Regul Toxicol Pharmacol, 1999;29:1~14.
- Sarraf AM, Arce GT, Krahn DF, et al. Evaluation of carbendazim for gene mutations in the Salmonella/Ames plate-incorporation assay: the role of aminophenazine impurities. Mutat Res, 1994; 321:43~56.
- K. Mahoney, M.D.C. Scales, M.L. Tucker. Impurities in organic synthetic drugs: a review of regulatory and toxicological considerations. Adverse Drug React. Toxicol Rev, 1993;12:129~138.