

药物杂质研究首要考虑安全性

温丽燕 吴国强

篇首语：

杂质研究是药物质量研究的重要方面，是产品的关键质量属性。

前言

杂质在药学中是指药物中存在的、无治疗作用、影响药物的稳定性或疗效，甚至对人体健康有害的物质。杂质研究是药物质量研究的重要方面，ICH Q3 被分成了 4 个指导原则：

- ICH Q3A 新原料药中的杂质
- ICH Q3B 新药制剂中的杂质
- ICH Q3C 残留溶剂指导原则
- ICH Q3D 元素杂质指导原则

该系列指导原则对药物中的杂质（或降解产物）对药物本身的安全性和有效性影响的认识是不断深入的过程。

杂质的分类

ICH Q3 系列指导原则对杂质的分类是依照理化性质的不同，分为有机杂质、无机杂质、残留溶剂。其中，有机杂质是与工艺和药物的结构相关，是后产生的，在生产、储存和加速试验（稳定性试验）过程中会有所增加，一般表现为药品质量标准中常见的特异性杂质或有关物质，包括：起始物、副产物、中间体、降解产物。无机杂质通常是结构已鉴定的或已知的，在生产完成后，不会随贮存条件的变化而变。残留溶剂为有机挥发性化合物，是在原料药或辅料的生产中以及制剂制备过程中使用或产生的，这些溶剂在实际生产技术中不能完全除去。基于残留溶剂对人体健康的潜在危害，残留溶剂又分为避免使用的、限制使用的、和低潜在毒性的溶剂三类。此外，在 ICH Q3D 为元素杂质指导原则，适用于新制剂，元素杂质在一定范围内符合无机杂质的特性。

对于异构体，ICH Q3A 在新原料药的杂质中不包含对映异构体，而在 USP 的杂质分类中的有机杂质包含了几何和立体异构体。

安全性评估

在新原料药的杂质中，杂质的界定数据用于确保其生物安全性，因此，申请人应对所确定的杂质限度提供包括安全性研究在内的依据。有些杂质在药物中已证明与病人的不良反应有关，

则该杂质的界定非常重要，应尽量制定较低的限度；反之，限度可以稍高一点。另外，合理的界定一个杂质取决于多种因素，包括用药人群、每日剂量、给药途径、治疗疗程等。对于降解产物的界定数据，除了考虑在贮存和加速试验外，作为动物或人体中重要的代谢产物，也应考虑安全性界定。在药物残留溶剂的指导原则中，引入新术语“每日允许暴露量(PDE)”。对限制使用的溶剂，用 PDE 值和浓度限度确定特定残留溶剂的界定值。对于无 PDE 值溶剂的使用，申请者应论证这些溶剂在制剂中的残留量的合理性。元素杂质的安全性评估遵从残留溶剂的指导原则，根据各元素的 PDE 值计算限度。

元素杂质的风险评估应充分考虑元素杂质的潜在来源：有意添加的催化剂和无机试剂引入的潜在元素杂质，应在风险评估中予以考虑；原料或辅料中潜在的元素杂质，尽管不是有意添加，在入厂检测时加以控制，这些元素被引入到药品中的可能性也应在风险评估中反映；由生产设备或容器密闭系统引入的潜在元素杂质虽然贡献量有限，但也应根据与药品组分接触的设备组件的认知，对特定元素杂质进行评估；通过对特定药品与包装材料之间相互作用的科学理解，识别包装材料引入的潜在元素杂质；此外，生产过程中使用符合药典要求的纯化水或注射用水，可以降低从水中引入元素杂质的风险。

分析方法

分析方法应是经过验证的并适用于杂质或降解产物的检测或定量。分析方法的定量限度应不大于报告限度。用于杂质检测的分析方法一般常见于高效液相色谱法 (HPLC)、气相色谱法 (GC)、超高压液相色谱 (UPLC)、干燥失重法 (常用于残留溶剂检测中的 3 类溶剂)。对于元素杂质的检测，目前 USP 推荐使用的是电感耦合等离子体—原子 (光学) 发射光谱法 (ICP-A(O)ES) 或电感耦合等离子体—质谱法 (ICP-MS)。

报告

注册申请应提供用于临床、安全性研究、稳定性试验的所有批次药品以及采用拟上市工艺生产的代表性批次产品的分析结果。测定结果应数字化，不能用“符合规定”、“符合限度”等术语。应报告检测到的大于报告限度的任何杂质和总杂质的量；所有大于鉴定限度的杂质都应进行结构确证；如果该杂质在实验测试中的实际观测水平高于鉴定限度，则确定为特定杂质，其控制限度必须设置为不高于论证限度。见下表：

表：有机杂质限度

每日最大剂量	报告限度	鉴定限度	论证限度
≤2 克/天	0.05%	0.10% 或每天摄入 1.0mg (取限度低者)	0.15% 或每天摄入 1.0mg (取限度低者)

>2 克/天	0.03%	0.05%	0.05%
--------	-------	-------	-------

如果没有安全性问题，降解产物限度的制定需要留有足够的余地以适应常规的生产、分析方法和稳定性方面的正常变异。

报告的测试结果应标明所用的分析方法，提供相应分析方法学验证资料。方法学验证中应提供能显示杂质分离度和检测灵敏度的、具有代表性的色谱图和常规杂质检测得到的色谱图，可以反映出有代表性的杂质谱，如需要可提供每个批次产品的完整的杂质谱。

总结

开展杂质研究的首要考虑应是患者安全，因此对于药品的杂质研究和控制，从 ICH Q3 系列指导原则中体现出来的是“相较于结果，过程更加重要”。理解指导原则中对杂质研究和控制的方法、策略、思路是最重要的。

参考资料：

1. ICH Impurities in new drug substances Q3A (R2); Step 4 Version; (Dated 25 October 2006)
2. ICH Impurities in new drug products Q3B (R2); Step 4 Version; (Dated 2 Jun 2006)
3. ICH Impurities: Guideline for residual solvents Q3C (R7); Step 4 Version; (Dated 15 October 2018)
4. ICH Guideline for elemental impurities Q3D (R1); Draft Version; (Endorsed on 18 May 2018)
5. USP 41 <232> and <233>