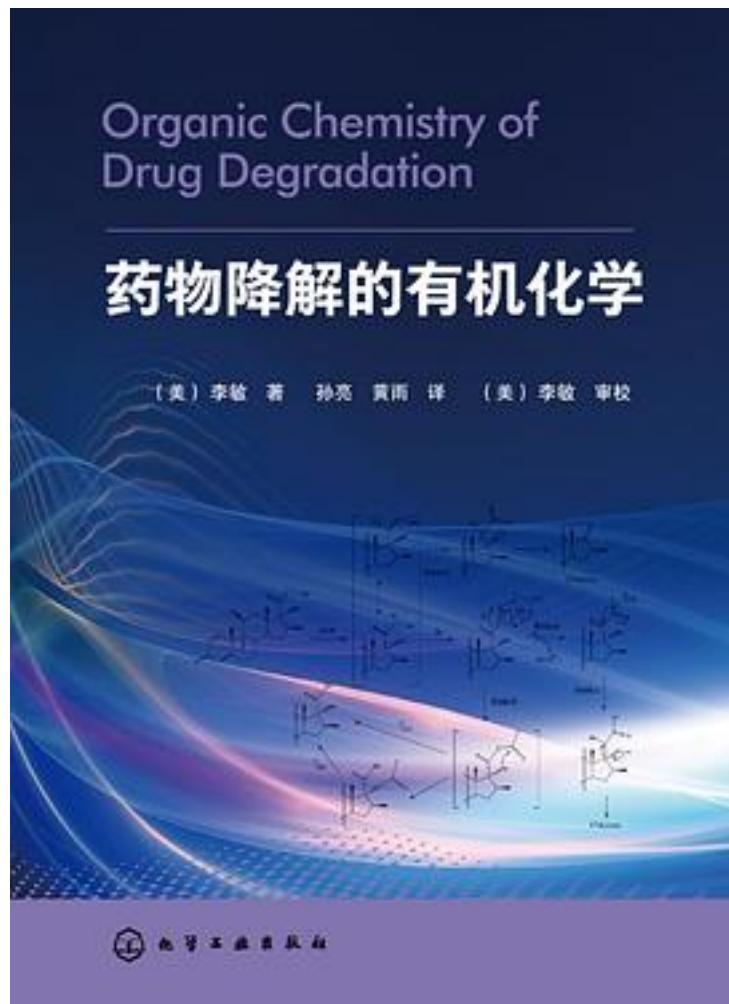


药物降解的有机化学



[药物降解的有机化学 下载链接1](#)

著者:[美] 李敏

出版者:化学工业出版社

出版时间:2019-10

装帧:精装

isbn:9787122347022

《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。

作者介绍：

李敏

博士，毕业于复旦大学化学系，1991年获得美国约翰霍普金斯大学有机化学博士。同年赴伊利诺大学药物化学系进行博士后研究，从事计算机辅助药物设计与合成。1995年加入罗氏公司的诊断试剂研发部担任首席科学家，从事小分子与大分子加合物化学的研究。从1998至2014的16年中，李博士分别在美国默克公司、先灵葆雅/默克带领他的研究团队从事药物分析、药物稳定性与降解机理的研究、以及药物生产中产生的各种疑难杂症的解决、并支持新药申报等方面的工作。从2014年9月起李博士担任华海药业副总经理，指导整个公司范围内的药物分析研发，并建立了高等分析技术中心(CEMAT; Center of Excellence for Modern Analytical Technologies)，将华海的分析研发水平提高到了一个新的高度。

在过去的20多年中，李博士在多个跨国制药公司从事药物研发领域内跨学科的科研工作，他熟悉药物开发的整个过程，在有机化学，药物化学，药物分析化学以及质谱学均有建树，在相应的国际领先刊物发表论文50多篇，绝大部分为第一或通讯作者，专利或专利申请近20件。

李敏博士尤其在药物降解化学领域取得了重大成就，2012年他出版了专著，Organic Chemistry of Drug Degradation(由英国皇家化学会，Royal Society of Chemistry, 出版)，该书收到了同行的广泛好评，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，该书的中文版也预计在2019年出版。李博士曾担任SAPA

2003-2004年度会长，现担任美国药典化学药专家委员会2015-2020年度委员。

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章水解讲解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)、亚砜、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原理	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
4.5.5N,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

5.1.5API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

6.2.31,4-二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

6.3.1I型光敏氧化：涉及自由基的形成和电子转移的降解过程170

6.3.2II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

7.2.6β-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

7.4DNA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-MSn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-MSn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-MSn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-MSn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-MSn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MSn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MSn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

9.9pH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

· · · · · (收起)

[药物降解的有机化学 下载链接1](#)

标签

降解

药物杂质

药物化学

药物

杂质

机理

定性

评论

CMC领域药物降解杂质研究专著。以化学转化和反应机理为主线，结合大量现实案例，探讨降解杂质和药物稳定性，且对制剂开发有指导意义。杂质定性研究者必读书目。译本翻译腔没能打磨干净，小有遗憾。幸得原作者勘校，也算是保持了原貌。方正排版软件不尽如意，标点压缩和行内特殊符号略显丑陋。比较可惜的是略去了原著书尾的索引页。

[药物降解的有机化学 下载链接1](#)

书评

格式说明：Page182 para2 Line2 182页第2段第2行 ----- P31 L-3 “酸条件”
应为“碱条件” P31 L-2 “碱条件” 应为“酸条件” P168p3L1 “norris” 应为
“Norrish”，正文多处此typo P169p2L4
“Φ” 应为“Φ”，光通量符号一般使用大写的Phi，方正字体...

[药物降解的有机化学 下载链接1](#)