

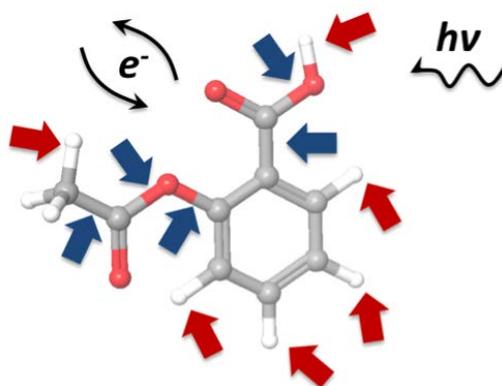
2019 年度 中国药科大学研究生院



研究生国际化公开课程

药物降解的有机化学

Organic Chemistry of Drug Degradation



受邀主讲：Dr. Min Li 李敏 博士

主办院部：理 学 院

2019. 6. 10

目录

Part I 课程基本信息	p. 3
Part II 主讲人简介	p. 4
Part III 专著简介	p. 5-6
Part IV 简要教学大纲及内容	p. 7-12
Part V 学校老师的反馈和建议	p. 13-14
Part VI 报名表	p. 15

Part I 课程基本信息

- 1. 课程名称：** 药物降解的有机化学
Organic Chemistry of Drug Degradation
- 2. 教学大纲：**
详见 Part IV
- 3. 受邀主讲人**
李敏 博士，Dr. Min Li，详细介绍见 Part II
- 4. 授课对象**
药物分析、药物制剂、药物化学、制药工程等药学专业、工业药学（药物合成、分析及制剂方向）、化学专业；硕士、博士研究生
- 5. 授课人数：30 人**
- 6. 授课语言**
以英文为主
- 7. 授课时间**
2019 年 8 月 23 日到 8 月 25 日（首选），集中面授 3 天；
或者：
2019 年 10 月 4 日到 10 月 6 日（备选），集中面授 3 天；
- 8. 申请院部及校内负责人**
理学院，李嘉宾副教授
- 9. 报名方式**
填写报名表（见附件），发送 Email 至：jbli@cpu.edu.cn
（邮件标题请写明：药物降解化学国际公开课+学生姓名+院系）
- 10. 咨询方式**
电话：86185171；
QQ：741087509（曾同学）；1105012714（稂同学）

Part II 课程主讲人简介

Dr. Min Li, 李敏 博士

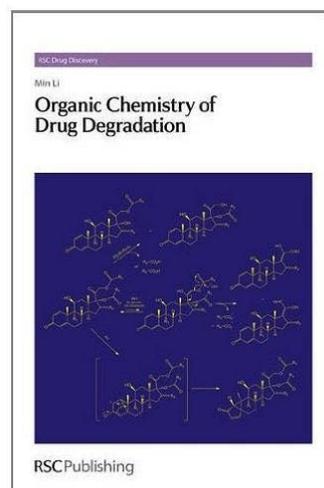
华海药业副总裁，分析领域首席科学家



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；该书的第二版预计在 2020 年底定稿，第一版的中文版预计在 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。



<https://pubs.rsc.org/en/content/ebook/978-1-84973-421-9>

Part III 专著简介

Publishing Journals Books Databases Advanced 

Network access provided by: CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY LIBRARY

 **Organic Chemistry of Drug Degradation**
Author: Min Li

⊕ Preliminary content

CHAPTER 1 Introduction Pages 1 - 15	Download PDF
CHAPTER 2 <u>Hydrolytic Degradation</u> Pages 16 - 47	Download PDF
CHAPTER 3 Oxidative Degradation Pages 48 - 109	Download PDF

Buy hardback
£153.99* 

* Exclusive of taxes
This book contains 306 pages.

Publication details
<http://dx.doi.org/10.1039/9781849735360>
Print publication 25 Sep 2012
date:

Copyright year: 2012

Print ISBN: 978-1-84973-421-9
PDF eISBN: 978-1-84973-536-0
ePub eISBN: 978-1-78262-563-6

About this book

The vast majority of drugs are organic molecular entities. A clear understanding of the organic chemistry of drug degradation is essential to maintaining the stability, efficacy, and safety of a drug product throughout its shelf-life. During analytical method development, stability testing, and pharmaceutical manufacturing troubleshooting activities, one of the frequently occurring and usually challenging events would be the identification of drug degradants and understanding of drug degradation mechanisms and pathways. This book is written by a veteran of the pharmaceutical industry who has first-hand experience in drug design and development, drug degradation mechanism studies, analytical development, and manufacturing process troubleshooting and improvement. The author discusses various degradation pathways with an emphasis on the mechanisms of the underlying organic chemistry, which should aid greatly in the efforts of degradant identification, formulation development, analytical development, and manufacturing process improvement. Organic reactions that are significant in drug degradation will first be reviewed and then illustrated by examples of drug degradation reported in the literature. The author brings the book to a close with a final chapter dedicated to the strategy for rapid elucidation of drug degradants with regard to the current regulatory requirements and guidelines. One chapter that should be given special attention is Chapter 3, Oxidative Degradation. Oxidative degradation is one of the most common degradation pathways but perhaps the most complex one. This chapter employs more than sixty drug degradation case studies with in-depth discussion in regard to their unique degradation pathways. With the increasing regulatory requirements on the quality and safety of pharmaceutical products, in particular with regard to drug impurities and degradants, the book will be an invaluable resource for pharmaceutical and analytical scientists who engage in formulation development, analytical development, stability studies, degradant identification, and support of manufacturing process

improvement. In addition, it will also be helpful to scientists engaged in drug discovery and development as well as in drug metabolism studies.

From the book series: [Drug Discovery](#)

Author information

Dr. Min Li is an Associate Director at Analytical Chemistry in Development and Supply - Supply Analytical Sciences Department of Merck & Co., Inc. He has led technical teams of senior-level scientists (Senior and Principal Scientists) for various analytical and pharmaceutical manufacturing process investigation and troubleshooting, impurity peak identification, study of drug degradation mechanisms, analytical method development, validation, specification setting, and support for new drug filing. He graduated from Fudan University and received his Ph.D. in Organic Chemistry from Johns Hopkins University, followed by a postdoctoral research at University of Illinois at Chicago in medicinal chemistry. Dr. Li was a Principal Scientist at Roche (1995 - 1998), a Scientific Fellow at Merck (1998 - 2005), and a manager at Schering-Plough (2005 - 2010). He was president of Sino-American Pharmaceutical Professionals Association (SAPA) between 2003 and 2004. Dr. Li is the first/primary author of more than 40 publications in a multi-disciplinary arena including organic, medicinal, bioconjugate, and analytical chemistry, as well as mass spectrometry. He has been invited to present in numerous international scientific meetings and conferences.

<https://pubs.rsc.org/en/content/ebook/978-1-84973-421-9>

Part IV 简要教学大纲

1. 教学目的 (Purpose of the Course)

让学生掌握药物降解化学的基本原理，对药物的稳定性可从分子层面予以解释，从而有助于开发出具有良好稳定性的药物。

2. 教学目标 (Course Objectives)

2.1 从药物的结构以及其与辅料的相互作用入手，掌握各类药物降解反应的类型和机理；

2.2 学习药物降解产物的结构解析以及降解机理的研究方法；

2.3 了解药物降解的控制策略。

3. 教学内容 (Course Content)

3.1 绪论

3.1.1 课程的结构

3.1.2 掌握药物降解化学的重要性

3.2 降解反应及机理

3.2.1 水解降解

3.2.2 氧化降解

3.2.3 与辅料相互作用

3.2.4 光化学降解

3.2.5 生物大分子药物的降解

3.3 降解产物

3.3.1 降解产物的结构解析

3.3.2 降解机理的研究方法

3.3.3 降解产物的毒理学评估简介

3.3.4 降解产物对药物稳定性的影响以及质量标准的制定

3.4 药物降解的控制策略

4. 教学日历 (Academic Calendar)

Date / Time	Modules	Sections
23 Aug. 08:30-09:20 09:30-10:20	Introduction	<i>Importance</i> of Drug Degradation <i>Structure</i> of the course
10:30-11:20		Introduction and <i>Hydrolytic</i> Degradation
14:00-14:50 15:00-16:50	Classification & Mechanisms	<i>Hydrolytic</i> Degradation <i>Oxidative</i> Degradation
24 Aug. 08:30-10:20 10:30-11:20		<i>Drug-Excipient Interactions</i> <i>Photochemical</i> Degradation
14:00-14:50		Degradation of <i>Biological Drugs</i>
15:00-16:50	Degradants	Degradant <i>Structures</i>
25 Aug. 08:30-09:20 09:30-10:20 10:30-11:20		Degradation <i>Pathways</i> <i>Toxicological</i> Assessment Drug <i>Stability</i> and <i>Quality Standards</i>
14:00-16:50	Control of Drug Degradation	Strategies of Degradation <i>Controls</i>

5. 考核办法 (Assessment Program)

- 5.1 考试方式：小论文(Term paper)，对老师给出的药物分子从其结构对其降解途径进行评估，并结合文献讨论各种降解途径的可能性。
- 5.2 题目形式：主观题，题面英文，答题中英文均可，英文加分。
- 5.3 考察重点：识别降解反应类型，写出降解反应机理（基本）；推测降解产物结构，剖析降解产物流程（进阶）；规划控制降解的策略（高级）。
- 5.4 通过标准：老师对小论文进行评估，设立优、良、合格与不合格四档。

Part IV 课程内容

1. 绪论

- 1.1 药物杂质、药物降解物及理解药物降解化学的重要性
- 1.2 药物降解化学的特征及课程范围
- 1.3 几个重要但非本课程主要内容的主题
 - 1.3.1 化学反应的热力学和动力学
 - 1.3.2 反应级数、半衰期及药物保质期的预测
 - 1.3.3 固态降解过程中的重要考察因素
 - 1.3.4 湿度和 pH 值对固态降解的影响

2. 水解降解

- 2.1 概述
- 2.2 含水解敏感基团或结构域的药物
 - 2.2.1 含酯基的药物
 - 2.2.2 含内酯的药物
 - 2.2.3 含酰胺的药物
 - 2.2.4 β -内酰胺类抗生素
 - 2.2.5 氨基甲酸酯类药物
 - 2.2.6 磷脂和磷酰胺类药物
 - 2.2.7 磺酰胺类药物
 - 2.2.8 酰亚胺和磺酰脲类药物
 - 2.2.9 亚胺（席夫碱）和脱氨
 - 2.2.10 缩醛和半缩醛
 - 2.2.11 醚类和环氧化物
- 2.3 酯化、酯交换和成酰胺反应

3. 氧化降解

- 3.1 概述
- 3.2 自由基介导的自氧化反应
 - 3.2.1 自由基来源 1：Fenton 反应和 Udenfriend 反应
 - 3.2.2 自由基来源 2：过氧化物热分解导致的均裂和过渡金属离子氧化产生的异裂
 - 3.2.3 自氧化自由基链式反应及其动力学行为
 - 3.2.4 自由基加成反应
- 3.3 过氧化物的非自由基反应
 - 3.3.1 过氧化物的异裂与胺、硫醚等相关化合物的氧化
 - 3.3.2 过氧化物的异裂与环氧化物的形成
- 3.4 碳负离子/烯醇负离子介导的自氧化（碱催化自氧化）
- 3.5 不同结构药物的氧化途径
 - 3.5.1 易于被自由基夺氢的烯丙位和苄位
 - 3.5.2 易于被氢过氧化物加成的双键

- 3.5.3 叔胺
 - 3.5.4 伯胺与仲胺
 - 3.5.5 烯胺与亚胺 (席夫碱)
 - 3.5.6 硫醚 (有机硫化物)、亚砷、硫醇及相关化合物
 - 3.5.7 碳负离子/烯醇负离子介导的自氧化实例
 - 3.5.8 含醇、醛或酮官能团的药物的氧化
 - 3.5.9 芳环的氧化——苯酚、多酚和醌的生成
 - 3.5.10 芳杂环的氧化
 - 3.5.11 其他零星的氧化降解案例
4. 各种类型的降解反应及其机理
- 4.1 消除反应
 - 4.1.1 脱水
 - 4.1.2 脱氢卤酸
 - 4.1.3 霍夫曼(Hoffmann)消除
 - 4.1.4 其他零星的消除反应
 - 4.2 脱羧反应
 - 4.3 亲核共轭加成反应及其逆反应
 - 4.4 羟醛缩合反应及其逆反应
 - 4.5 异构化与重排反应
 - 4.5.1 烯醇互变
 - 4.5.2 外消旋化
 - 4.5.3 差向异构化
 - 4.5.4 顺反异构化
 - 4.5.5 N,O-酰基迁移
 - 4.5.6 扩环重排
 - 4.5.7 分子内坎尼扎罗(Cannizzaro)重排
 - 4.6 环化反应
 - 4.6.1 二酮哌嗪环的生成
 - 4.6.2 其他环化反应
 - 4.7 二聚/齐聚反应
 - 4.8 其他零星降解机理
 - 4.8.1 Diels-Alder 反应
 - 4.8.2 还原或歧化导致的降解
5. 药物-辅料相互作用及加合物的生成
- 5.1 药物-辅料直接相互作用导致的降解
 - 5.1.1 美拉德(Maillard)反应导致的降解
 - 5.1.2 涉及酯键和酰胺键形成的药物-辅料相互作用
 - 5.1.3 涉及酯交换的药物-辅料相互作用
 - 5.1.4 硬脂酸镁引起的降解
 - 5.1.5 API 与抗衡离子以及两个 API 之间的相互作用所导致的降解

- 5.1.6 其他药物-辅料相互作用
- 5.2 辅料杂质引起的降解
 - 5.2.1 过氧化氢、甲醛或甲酸引起的降解
 - 5.2.2 高分子辅料中的残留杂质引起的降解
- 5.3 辅料降解产物引起的降解
- 5.4 包装材料中的杂质引起的降解
- 6. 光化学降解
 - 6.1 概述
 - 6.2 非氧化型光化学降解
 - 6.2.1 光脱羧反应——含 2-芳基丙酸结构域药物的光降解
 - 6.2.2 光异构化作用
 - 6.2.3 1,4-二氢吡啶类药物的芳构化反应
 - 6.2.4 卤代芳烃的脱卤化反应
 - 6.2.5 稠环芳烃体系的环化反应
 - 6.2.6 光化学消除反应
 - 6.2.7 光二聚化反应和光聚和反应
 - 6.2.8 酮的光化学——Norris I 型与 II 型光反应
 - 6.3 氧化型光化学降解
 - 6.3.1 I 型光敏氧化——通过自由基形成与电子转移发生降解
 - 6.3.2 II 型光敏氧化——单线态氧引发的降解
 - 6.3.3 与单线态氧反应的降解途径
- 7. 生物大分子药物的化学降解
 - 7.1 概述
 - 7.2 蛋白药物的化学降解
 - 7.2.1 天冬氨酸残基引起的多肽骨架的水解与重排
 - 7.2.2 脱酰胺和琥珀酰亚胺中间体的形成引起的降解途径
 - 7.2.3 抗体绞链区的水解
 - 7.2.4 半胱氨酸、蛋氨酸、组氨酸、色氨酸及酪氨酸侧链的氧化
 - 7.2.5 精氨酸、脯氨酸及赖氨酸侧链的氧化
 - 7.2.6 β -消除反应
 - 7.2.7 交联、二聚和齐聚反应
 - 7.2.8 美拉德(Maillard)反应
 - 7.2.9 通过二酮哌嗪的生成导致的 N-末端二肽序列截断的降解
 - 7.2.10 其他零星降解途径
 - 7.3 碳水化合物类生物大分子药物的降解
 - 7.4 DNA 与 RNA 药物的降解
 - 7.4.1 磷酸二酯键的水解降解
 - 7.4.2 核酸碱基的氧化降解
- 8. 解析降解物结构及其降解途径的策略

- 8.1 概述
 - 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
 - 8.2.1 将不适合质谱的 HPLC 方法转换为 LC-MS 方法
 - 8.2.2 质谱术语、离子化模式与母离子的确定
 - 8.2.3 离子裂解与 LC-MSⁿ 分子指纹谱技术的应用
 - 8.3 浅谈多维核磁共振技术在痕量杂质结构解析中的应用
 - 8.4 开展有意义的强降解研究
 - 8.4.1 产生有相关性的降解杂质谱
 - 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
 - 8.5.1 总体策略概述
 - 8.5.2 基于 LC-MSⁿ 分析结果推测降解类型
 - 8.5.3 根据推测的降解类型设计强降解实验
 - 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
 - 8.5.5 案例 1：
 - 8.5.6 案例 2：
 - 8.5.7 案例 3：
9. 药物降解的控制
- 9.1 概述
 - 9.2 降解控制策略与多降解途径及机理
 - 9.3 考虑降解途径与机理的候选药物分子的设计与选择
 - 9.4 Udenfriend 反应的影响与如何避免在制剂处方设计时落入“Udenfriend 陷阱”
 - 9.5 药品中氧含量的控制
 - 9.6 抗氧化剂与防腐剂的使用
 - 9.7 运用螯合剂控制过渡金属离子介导的自氧化
 - 9.8 固体剂型中含水量的控制
 - 9.9 pH 值的控制
 - 9.10 运用颜料、着色剂及添加剂抑制光化学降解
 - 9.11 辅料杂质谱的多样性
 - 9.12 运用能屏蔽 API 降解的剂型
 - 9.13 生产工艺对药物降解的影响
 - 9.14 包装材料的选择
 - 9.15 结束语

Part V 学校老师的反馈意见 (更新中.....)

1. 骆雪芳老师 (理学院化学系副教授, 药物质量评价中心主任)

课时有限,从研究生的角度来说,建议以药物降解机理为重点,结合实例进行讲解。我本人对降解产物预测软件、复方制剂的降解反应方面的内容感兴趣,希望有机会能去听课,能向李博士请教学习。

2. 杭太俊老师 (药学院药物分析系教授, 药物分析专业博士生导师)

Organic Chemistry of Drug Degradation 这本书很好,从有机化学角度系统地总结药物的降解与杂质,很全面。我的药分课中也有 1~2 次典型药物杂质谱研究示例。李博士这角度系统成书,很有参考价值,在实际应用中也可借鉴。

建议:国际公开课可依不同类典型药物的有机降解,分次系统介绍。并推荐该书自学。祝成功!

3. 钟文英老师 (理学院化学系教授, 药物分析专业博士生导师)

李敏博士有丰富的药企工作和药物研发经验,尤其在药物降解化学领域取得重大成就,相关专著受到同行广泛好评。有幸邀请到李博士为我校学生授课,将是一次极好的学习机会。

药物杂质的控制和分析,是药物质量研究的重要组成部分。《药物降解有机化学》国际公开课的开设,可以帮助学生系统地学习降解杂质的来源、分析方法以及药物降解的控制,为药物的开发和质量分析打下良好的基础。

考虑到学生英语水平参差不齐,建议以双语授课为主。

4. 薛晓文老师 (药学院药物化学系副教授, 药物化学专业硕士生导师)

李敏博士所著的《药物降解的有机化学》一书全面介绍了药物在储存过程中可能发生的降解反应,内容涉及药物化学、药物分析、药物制剂等专业,是这些相关专业从业人员一本很好的参考书。从本人所熟悉的药物化学角度来看,书中系统介绍各类降解反应,降解物的结构解析以及药物降解的控制等内容,对药物化学(包括制药工程)专业的研究生在今后药物研发过程中进行杂质相关研究会提供很大帮助,因此,非常支持开设由李博士亲自主讲的这一暑期公开课。

鉴于课时有限,建议选择主要章节进行讲授,同时采用双语教学,便于学生理解和掌握。(比如说第一部分可否介绍药物降解化学研究背景和主要降解反应类型,第二部分是否可以分专题或模块,结合案例对不同应用进行讲解,等等,抛砖引玉,仅供参考)

5. 尹丽芳老师 (药学院药物制剂系教授, 药物制剂专业博士生导师)

第五部分建议多花时间讲,关系到药物辅料与 API 的,建议除理论外多讲实例。

6. **蔡挺老师**（药学院药物制剂系教授，药物制剂专业博士生导师）

药物的理化稳定性是药物早期筛选、处方前及处方研究阶段的关键考察因素之一。药物往往在制备过程、结晶工艺、储存环境和制剂工艺等环节中伴随着降解的现象或风险。深入理解药物在降解过程中的有机化学对培养学生在未来药物开发中解决问题的能力至关重要。这门课兼具了理论知识学习和应用实践。同时，也融合了药物化学、药物分析和药物制剂等多门学科的知识，对培养学生灵活运用知识能力，交叉学科的学习能力也有很大的帮助。本课程主讲李敏博士具有丰富的研发经验，在业内具有很大的影响力。本人强烈推荐开设该门课程。

建议：考虑到该课程有一定学习难度，建议事先发英语 ppt 给学生提前预习，授课时必要的地方增加汉语讲解，以便学生更好的消化内容。

7. **徐静宜老师**（药学院药物化学系教授，药物化学专业博士生导师）

在仔细阅读了李敏博士所著的 Organic Chemistry of Drug Degradation 之后，觉得该书的理论内容介绍具有较好的系统性，且较为全面；同时，有关药物的化学降解案例剖析具有代表性，尤其药物降解的控制策略值得学习和借鉴。该书内容将为药物研发过程中相关杂质研究提供理论基础和有价值的参考，相信通过该课程的学习将对药物的稳定性、有效性、安全性达到更深的理解。我积极支持李敏博士前来授课，并将推荐我的硕士生和博士生都参加“药物降解的有机化学”课程的学习。

建议之一：鉴于课时有限，可选择书中主要章节进行讲授，部分章节内容可在上课前预先布置给学生进行自学与预习，以提高授课效率，使学生得到更多收获，达到授课的预期效果。

建议之二：时间放在 7 月 30 号之前或 8 月 15 号之后，避开研究生暑假通常的短暂休息时间。同时为了照顾研究生英语水平差异的群体，建议以双语授课为主，以期让学生最大获益。

8. **孙建国老师**（药物科学研究院副教授，药物代谢动力学专业硕士生导师）

李敏教授是国家千人计划专家，在国外有着长期的学术界和工业界的宝贵经验，理论知识丰富，能在学校开公开课，对学生来说是一个不可多得的与国际药学大咖近距离接触、系统学习的机会。

建议讲座开始前对报名的同学布置一些文献进行研读，可以提高讲课效率。建立学习小组进行讨论，有助于知识的消化。

**中国药科大学 2019 年度
研究生国际化公开课《药物降解的有机化学》报名表**

必填部分

姓名		导师	
博士生		硕士生	
专业		研究方向	
学号		E-mail	
手机		QQ	
你首选上课时间 ¹		你备选上课时间 ¹	

1. 对于拟定的上课时间 8.23~25 和 10.4~6, 请根据个人情况, 填写哪个为首选, 哪个为备选, 只能在这两个时间段选择, 如时间不合适请不填写。

选填部分

英语水平考试成绩 ²		英文文献阅读 ³	
英语听力程度 ⁴		英语口语程度 ⁴	
有机化学 ⁵		高等有机化学 ⁵	
有无与本课程 相关研究经历			
为什么选本课程			
对本课程的 建议和期望			

2. 请提供您参加过的英语水平考试的名称和成绩, 比如 CET-4 (462)、TOFEL (98) 等。
3. 请在以下选项中选择: 需要查阅大量专业词汇、偶尔查阅专业词汇、不查词能熟练阅读。
4. 请尽量具体描述英语听力和口语的程度, 便于老师了解学生基础。
5. 请在以下选项中选择: 没学过、学过、已通过考试、掌握良好、精通。

- ◇ 有兴趣报名研究生国际化公开课《药物降解的有机化学》的同学, 请填上表。
- ◇ 选填部分也请尽可能填写完整信息, 以利于教学规划与实施, 感谢您的理解。
- ◇ 填表完成请发送邮件至 jbli@cpu.edu.cn, 邮件主题: 国际公开课报名+姓名+院系。