·综述·

熊去氧胆酸的杂质控制研究进展Δ

孙雪林[1,2,3]*，徐文峰[1,2,3]，胡　欣[1,2,3]#[1.北京医院药学部，北京　100730；2.国家老年医学中心/中国医学科学院老年医学研究院，北京　100730；3.北京市药物临床风险与个体化应用评价重点实验室（北京医院），北京　100730]

中图分类号　R917　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2022）21-2681-04
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2022.21.22

摘　要　熊去氧胆酸（UDCA）是由胆固醇衍生而来的天然亲水性胆汁酸，在人体中含量较低，可用于治疗胆结石、胆汁淤积性肝病、脂肪肝等。由于国内外UDCA的合成工艺、原料药来源及杂质控制标准存在差异，因此，笔者通过查询相关文献总结UDCA在国内外的合成工艺，分析其原料药杂质来源及杂质控制标准。结果发现，美国、英国和欧洲的药典对UDCA的合成路线和杂质控制提出了明确的要求，并且制定了相应杂质控制标准；但是国内关于UDCA的合成工艺和杂质控制标准均较为简单。建议国内研究机构不断完善UDCA杂质谱，改进其合成工艺，提高其质量标准，为其进一步的药学研究和临床合理应用提供参考。

关键词　熊去氧胆酸；化学合成；杂质；质量控制

Research progress in impurity control of ursodeoxycholic acid

SUN Xuelin[1,2,3], XU Wenfeng[1,2,3], HU Xin[1,2,3][1. Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital, Beijing 100730, China; 2. National Center of Gerontology/Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; 3. Beijing Key Laboratory of Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application (Beijing Hospital), Beijing 100730, China]

ABSTRACT　Ursodeoxycholic acid (UDCA) is a natural hydrophilic bile acid derived from cholesterol, which has a low content in human body, and can be used for the treatment of gallstones, cholestatic liver disease, fatty liver and so on. Due to the differences in the synthesis process, source of active pharmaceutical ingredients (API) and impurity control standards of UDCA at home and abroad, the author summarized the synthesis process of UDCA at home and abroad by searching relevant literature, and analyzed the impurity sources and impurity control standards of API. The results showed that the pharmacopoeia of the United States, the United Kingdom and Europe put forward clear requirements on the synthesis route and impurity control of UDCA, and formulated corresponding impurity control standards. However, synthesis process and impurity detection standards of UDCA were relatively simple in China. It is suggested that domestic research institutions constantly improve impurity spectrum, promote the synthesis process, and improve the quality detection standards of UDCA, so as to provide a reference for pharmaceutical study and reasonable clinical application of UDCA.

KEYWORDS　ursodeoxycholic acid; chemical synthesis; impurities; quality control

熊去氧胆酸（ursodeoxycholic acid，UDCA）的化学名为3α，7β-二羟基-5β-胆甾烷-24-酸，分子式为$C_{24}H_{40}O_4$，分子量为392.56。UDCA可抑制胆固醇在肠道内的重吸收，并降低胆汁中胆固醇的饱和度，从而使胆固醇结石逐渐溶解；还可剂量依赖性地增加总胆汁酸中UDCA的含量，使其成为主要的胆汁酸成分，从而替代聚集的、有毒害作用的内源性疏水性胆汁酸，最终发挥保肝利胆和免疫调节等作用[1]。UDCA是由胆固醇衍生而来的天然亲水性胆汁酸，在人体中含量较低，目前国内外已通过人工合成工艺获得UDCA的成品。UDCA主流的合成方法是以动物的胆酸为原料进行化学合成，该方法技术成熟，但收率较低且对环境有害，因此在一定程度上限制了UDCA的广泛使用[2]。

目前，国内外UDCA的合成工艺、原料药来源及杂质控制标准均存在差异，基于此，笔者通过查询相关文

Δ **基金项目**　国家重点研发计划项目（No.2020YFC2009000，No.2020YFC2009001）

＊**第一作者**　副主任药师，博士。研究方向：临床合理用药。E-mail：sxl1220@163.com

通信作者　主任药师，博士。研究方向：医院药学。E-mail：huxinbjyy@126.com

献总结UDCA在国内外的合成工艺，分析其原料药杂质来源及杂质控制标准，以期为UDCA的质量控制提供参考。

1 UDCA的合成工艺

UDCA由含2个氧取代的环戊烷骈多氢菲碳骨架（甾核）与短链脂肪酸构成，该结构高度保守且稳定，在高温、高湿、酸性、碱性、氧气或光照的条件下都难以降解。天然的UDCA主要来源于熊胆，但是天然熊胆来源有限，因此常以从牛、羊胆中提取的胆酸或从鸡、鸭胆中提取的鹅去氧胆酸为起始原料，采用半合成工艺提取UDCA原料药，具体途径见图1A、图1B[3－7]。这2种生产工艺由于起始原料所使用的动物胆的来源不同，且合成工艺存在差异，从而使得UDCA杂质谱及其药学质控策略也存在一定差异。欧美国家由于牛、羊胆供应充足，其UDCA原料药的生产工艺均以牛、羊胆膏为起始原料，经提取、纯化后得到胆酸，再经甲酯化、选择性羟基保护、12位羟基氧化、黄鸣龙还原反应、7位羟基选择性氧化及立体选择性还原等步骤制得UDCA原料药；而国内由于鸡、鸭等禽类资源丰富，多以鸡、鸭胆膏为起始原料，经提取、纯化得到鹅去氧胆酸，然后经7位羟基选择性氧化、7位酮基立体选择性还原、成盐和脱盐等步骤制得UDCA原料药。另外，除了上述2种化学合成工艺，通过酶法生产UDCA原料药的工艺也在逐步商业化，具体途径见图1C[8]。

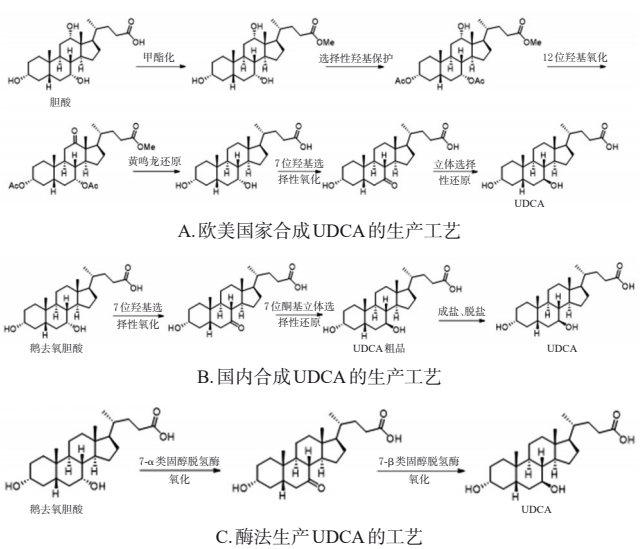


图1 国内外UDCA的主要生产工艺

无论是牛、羊胆来源，还是鸡、鸭胆来源，动物胆汁中的主要成分均为游离型胆汁酸、结合型胆汁酸、胆红素、卵磷脂和残留蛋白等（文献报道的牛、羊胆[9－12]或鸡、鸭胆[13－15]中的主要胆汁酸成分见表1）。动物胆汁能经皂化、萃取、析晶等工艺制得相应胆膏，在高温、强碱的皂化条件下，胆膏中胆红素、卵磷脂和残留蛋白等可以被去除，同时结合型胆汁酸可水解为游离型胆汁酸，后者经进一步萃取、析晶等工序进行有效富集，作为后续合成的起始原料[16]。由此可知，由起始原料胆酸或者鹅去氧胆酸引入的潜在杂质主要为相应胆膏在提取、纯化过程中未能完全去除的非目标游离型胆汁酸。

表1 牛、羊胆和鸡、鸭胆中的主要胆汁酸成分

主要胆汁酸成分	牛、羊胆汁（国外工艺）	鸡、鸭胆汁（国内工艺）
游离型胆汁酸	胆酸（主要成分）、脱氧胆酸、鹅去氧胆酸、胆石酸	鹅去氧胆酸（主要成分）、胆酸、胆石酸、熊去氧胆酸、别鹅去氧胆酸、别胆酸、鸭胆酸、22-烯-鹅去氧胆酸
结合型胆汁酸（牛磺酸结合物）	牛磺胆酸、牛磺脱氧胆酸	牛磺胆酸、牛磺鹅去氧胆酸、牛磺石胆酸
结合型胆汁酸（甘氨酸结合物）	甘氨胆酸、甘氨脱氧胆酸	甘氨胆石酸

2 UDCA的杂质来源及控制要求

UDCA除由起始原料引入的杂质以外，其合成过程中也可引入工艺杂质，主要是氧化副产物和还原异构体杂质，前者是由氧化反应的区域选择性或氧化程度差异而产生，后者是由酮羰基还原时的立体选择性导致。基于此，笔者结合UDCA的起始原料、中间体及成品涉及的合成副反应产物（尤其是异构体）、降解产物等，对各国药典已收录的UDCA原料药杂质来源进行了分析，结果见表2。

表2 UDCA原料药杂质来源及不同国家药典对杂质控制要求的比较

杂质名称	杂质来源		不同国家药典对杂质控制的要求			
	国外工艺	国内工艺	2020年版《中国药典》	《美国药典》	《英国药典》	《欧洲药典》
杂质A（鹅去氧胆酸）	中间体	起始原料鹅去氧胆酸	≤1.0%	≤1.5%	≤1.0%*	≤1.0%*
杂质B（胆酸）	起始原料胆酸	起始原料鹅去氧胆酸	≤0.5%	N/A	≤0.10%#	≤0.10%#
杂质C（胆石酸）	起始原料胆酸	起始原料鹅去氧胆酸	≤0.1%	≤0.05%	≤0.10%#	≤0.10%#
杂质D（熊胆酸）	合成工艺		N/A	N/A	≤0.10%#	≤0.10%#
杂质E（脱氧胆酸）	起始原料胆酸	起始原料鹅去氧胆酸	N/A	N/A	≤0.10%#	≤0.10%#
杂质F（7-酮基胆石酸）	氧化步骤的中间体	起始原料鹅去氧胆酸或氧化步骤的中间体	N/A	N/A	≤0.10%#	≤0.10%#
杂质G（熊去氧胆酸甲酯）	熊去氧胆酸与甲醇（氧化步骤的溶剂）反应产生的杂质		N/A	N/A	≤0.10%#	≤0.10%#
杂质H（异熊去氧胆酸）	鹅去氧胆酸合成过程产生的还原异构体杂质		N/A	N/A	≤0.10%#	≤0.10%#
杂质I（5B-胆烷-3A,7B,24三醇）	熊去氧胆酸过度还原的副产物		N/A	N/A	≤0.10%#	≤0.10%#
杂质J（脱氢胆酸）	胆酸3,7,12位全氧化的副产物		N/A	N/A	≤0.10%#	≤0.10%#
其他单一杂质	－		≤0.10%	≤0.10%	≤0.10%	≤0.10%
总杂质	－		N/A	N/A	≤1.5%	≤1.5%

注：杂质A～I的编号与《欧洲药典》一致，杂质J收入《英国药典》但未收入《欧洲药典》；*：特定杂质；#：非特定杂质；N/A：不适用；－：无相关记录

3 UDCA杂质的质量控制

通过上述对UDCA杂质谱的分析以及对各国药典杂质控制要求的比较不难看出：《欧洲药典》和《英国药典》对UDCA的杂质控制最为严格，而2020年版《中国药典》对UDCA的杂质控制则较为薄弱。但是国内外均缺少针对UDCA某些特定杂质（如别鹅去氧胆酸、别胆酸、鸭胆酸、22-烯-鹅去氧胆酸等杂质，以及这些杂质经氧化、还原工艺产生的相应氧化副产物及还原异构体杂质）的检测标准[13,15,18]。目前，国内已有研发机构检测了

2020年版《中国药典》未收录的UDCA潜在杂质，并对其进行了结构鉴定和研究，结果见表3、图2。

表3　国内研发机构对2020年版《中国药典》未收录的UDCA潜在杂质的研究结果

序号	杂质名称(杂质编号为企业自行拟定)	杂质来源	杂质性质	原料药控制限度
1	杂质K(3β,7α-二羟基-5β-胆烷酸)	起始原料鹅去氧胆酸或鹅去氧胆酸经合成工艺的还原异构体杂质	工艺杂质	≤0.10%
2	杂质K1(3α,7α-二羟基-5α-胆烷酸)	起始原料鹅去氧胆酸	工艺杂质	≤0.10%
3	杂质K2(3α,7α,12α-三羟基-5α-胆烷酸别胆酸)	起始原料鹅去氧胆酸	工艺杂质	≤0.10%
4	杂质K3(22-烯-鹅去氧胆酸)	起始原料鹅去氧胆酸	工艺杂质	≤0.10%
5	杂质K4(7α-羟基-3-酮基-5β-胆烷酸)	鹅去氧胆酸的3位羟基氧化杂质	工艺杂质	≤0.10%
6	杂质K5(3,7-双酮基-5β-胆烷酸)	鹅去氧胆酸的7位羟基和3位羟基双氧化杂质	工艺杂质	≤0.10%
7	杂质K6(3α-羟基-7-酮基-5β-胆烷酸)	杂质F与甲醇发生甲酯化反应的副产物	工艺杂质	≤0.10%
8	杂质K7(3α,12α-二羟基-7-酮基-5β-胆烷酸)	杂质B的7位羟基氧化杂质	工艺杂质	≤0.10%
9	杂质K8(7α,12α-二羟基-3-酮基-5β-胆烷酸)	杂质B的3位羟基氧化杂质	工艺杂质	≤0.10%
10	杂质K9(3α,7α-二羟基-12-酮基-5β-胆酸)	杂质B的12位羟基氧化杂质	工艺杂质	≤0.10%
11	杂质K10(12α-羟基-3,7-二酮基-5β-胆烷酸)	杂质B的3位和7位羟基双氧化杂质	工艺杂质	≤0.10%
12	杂质K11(3α-羟基-7,12-二酮基-5β-胆烷酸)	杂质B的7位和12位羟基双氧化杂质	工艺杂质	≤0.10%
13	杂质K12(7α-羟基-3,12-二酮基-5β-胆烷酸)	杂质B的3位和12位羟基双氧化杂质	工艺杂质	≤0.10%
14	杂质K13(3α-羟基-7-酮基-5α-胆烷酸)	杂质K1的7位羟基氧化杂质	工艺杂质	≤0.10%
15	杂质K14(7α-羟基-3-酮基-5α-胆烷酸)	杂质K1的3位羟基氧化杂质	工艺杂质	≤0.10%
16	杂质K15(3,7-二酮基-5α-胆烷酸)	杂质K1的3位和7位羟基双氧化杂质	工艺杂质	≤0.10%
17	杂质K16(3β-羟基-7-酮基-5β-胆烷酸)	杂质K的氧化杂质	工艺杂质	N/A
18	杂质K17(3α,12α-二羟基-7-酮基-5α-胆烷酸)	杂质K2的7位羟基氧化杂质	工艺杂质	N/A
19	杂质K18(7α,12α-二羟基-3-酮基-5α-胆烷酸)	杂质K2的3位羟基氧化杂质	工艺杂质	N/A
20	杂质K19(3β,7α,12α-三羟基-5β-胆烷酸)	杂质B的氧化副产物经还原引入的还原异构体杂质	工艺杂质	N/A
21	杂质K20(3α,7β-双羟基-5α-胆烷酸)	杂质K1的主要还原异构体杂质	工艺杂质	≤0.10%
22	杂质K21(3β,7β-双羟基-5α-胆烷酸)	杂质K1的次要还原异构体杂质	工艺杂质	N/A
23	杂质K22(3β,7α-双羟基-5α-胆烷酸)	杂质K1的次要还原异构体杂质	工艺杂质	N/A
24	杂质K23(3α,7β,12α-三羟基-5α-胆烷酸)	杂质K2的氧化副产物的还原异构体杂质	工艺杂质	N/A
25	杂质K24(3β,7α,12α-三羟基-5α-胆烷酸)	杂质K2的氧化副产物的还原异构体杂质	工艺杂质	N/A
26	杂质K25(22-烯-熊去氧胆酸)	杂质K3的还原异构体杂质	工艺杂质	N/A

N/A：暂无控制限度要求

4　结语

UDCA国内外合成工艺存在一定区别，原料药杂质来源也不同，且不同国家药典对UDCA杂质的控制要求也存在差异。在我国，UDCA的合成工艺和杂质检测标准较为简单，与国外药典标准相比，仍存在一定不足。因此，建议我国药典应加强对UDCA杂质的控制要求，不断完善其杂质谱，改进其合成工艺，提高其质量标准，为其进一步的药学研究和临床合理应用提供参考。

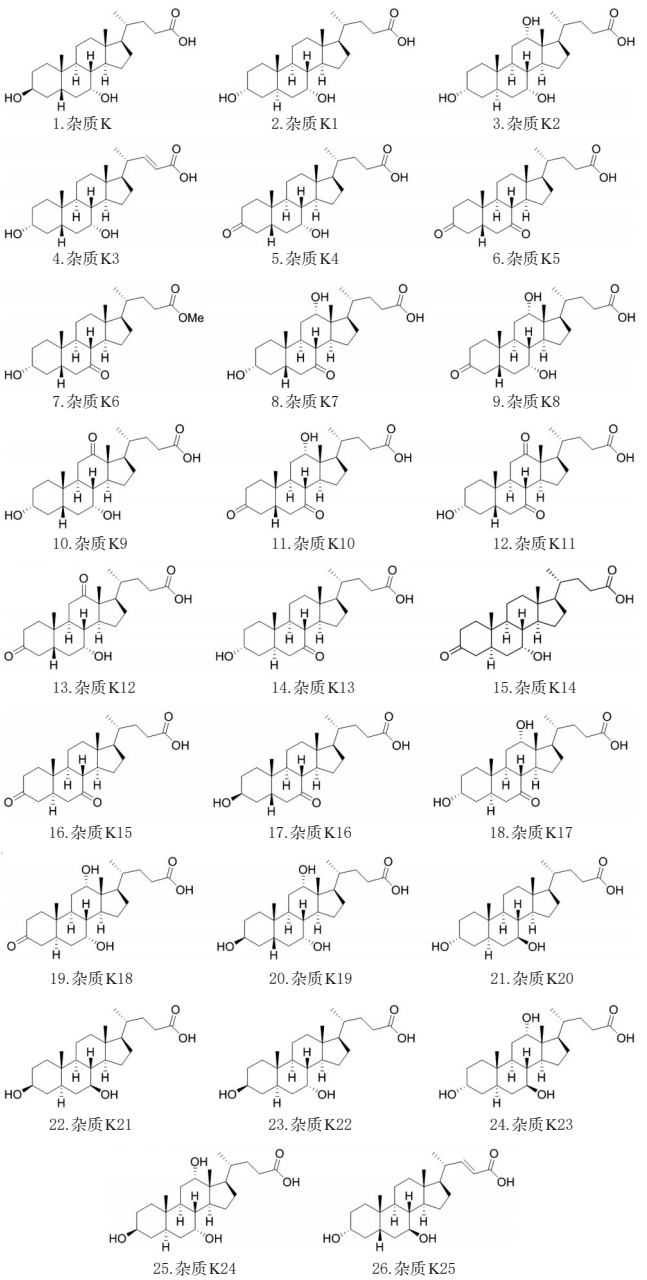


图2　《中国药典》未收录的UDCA潜在杂质的化学结构式

参考文献

[1] 尤梅桂. 熊去氧胆酸的研究概况[J]. 药学研究，2021，40(3)：199-202.

[2] 张宗磊，付丙月，孔祥雨，等. 熊去氧胆酸合成工艺研究[J]. 中国药物化学杂志，2021，31(8)：593-596.

[3] 刘直. 熊去氧胆酸制备方法的进展[J]. 中国药学杂志，1988，23(10)：583-586.

[4] 郭梦芹，张艺铭，王洪璐，等. 鹅去氧胆酸合成熊去氧胆酸的研究进展[J]. 中国新药杂志，2020，29(20)：2358-

2363.
[5] 冯娜. 鸭胆膏中鹅去氧胆酸提取及熊去氧胆酸合成[D]. 天津：天津科技大学，2018.
[6] MASIHIKO H，KAZUHIRO M，TOMIO S. Selective reduction of 7-keto bile acids：JP6532692 [P]. 1993-02-10.
[7] 张国明，余晓岚，严崇萍. NBS氧化制备熊去氧胆酸中间体7-氧代石胆酸[J]. 中国医药工业杂志，1996，27(5)：234.
[8] 秦和平，张和平，钟义华，等. 一种酶促法合成熊去氧胆酸的方法：CN108251491A[P]. 2018-07-06.
[9] 刘红. 牛羊胆汁(膏)的质量控制[J]. 中药通报，1984，9(1)：24-25.
[10] 张启明，吴健敏，严克东，等. 牛胆粉和羊胆粉中胆汁酸的含量测定[J]. 中国生化药物杂志，1993，13(2)：44-46.
[11] 张启明. 牛胆粉的化学研究[J]. 药物生物技术，1997，4(1)：58-60.
[12] 王刚，操复川，李玲. 人工培育羊胆结石主要化学成分的研究[J]. 现代中药研究与实践，2007，21(2)：28-30.
[13] YEH Y H，HWANG D F. High-performance liquid chromatographic determination for bile components in fish，chicken and duck[J]. J Chromatogr B Biomed Sci Appl，2001，751(1)：1-8.
[14] KLINOT J，JIRSA M，KLINOTOVÁ E，et al. Isolation of (23R) 3α，7α，23-trihydroxy-5β-cholan-24-oic (β-phocaecholic) acid from duck bile. ^{1}H NMR spectra of its derivatives[J]. Collect Czech Chem Commun，1986，51(8)：1722-1730.
[15] ELKIN R G，WOOD K V，HAGEY L R. Biliary bile acid profiles of domestic fowl as determined by high performance liquid chromatography and fast atom bombardment mass spectrometry[J]. Comp Biochem Physiol B，1990，96(1)：157-161.
[16] 臧臻臻. 鸡胆汁中鹅去氧胆酸的提取及熊去氧胆酸合成[D]. 天津：天津科技大学，2017.
[17] JIRSA M，KLINOT J，KLINOTOVÁ E，et al. Classical bile acids in animals，beta-phocaecholic acid in ducks[J]. Comp Biochem Physiol B，1989，92(2)：357-360.
（收稿日期：2022-04-19　修回日期：2022-09-22）
（编辑：唐晓莲）

（上接第2680页）
[19] KUKHANOVA M K，KOROVINA A N，KOCHETKOV S N. Human herpes simplex virus：life cycle and development of inhibitors[J].Biochemistry(Mosc)，2014，79(13)：1635-1652.
[20] BIRKMANN A，ZIMMERMANN H. HSV antivirals：current and future treatment options[J]. Curr Opin Virol，2016，18：9-13.
[21] WANG Y，SMITH K P. Safety of alternative antiviral agents for neonatal herpes simplex virus encephalitis and disseminated infection[J].J Pediatr Pharmacol Ther，2014，19(2)：72-82.
[22] 杨荷丹，蒋娟. 单纯疱疹病毒感染的复发机制与治疗的研究进展[J]. 中国麻风皮肤病杂志，2018，34(11)：694-697.
[23] YARLAGADDA S G，PERAZELLA M A. Drug-induced crystal nephropathy：an update[J]. Expert Opin Drug Saf，2008，7(2)：147-158.
[24] SUGIMOTO K，KENZAKA T，SUGIMOTO R，et al. Encephalopathy induced by preventive administration of acyclovir in a man with symptomatic multiple myeloma and renal dysfunction[J].Int J Gen Med，2021，14：413-417.
[25] 陈美钦. 阿昔洛韦群体药动学研究进展[J]. 海峡药学，2015，27(12)：7-9.
[26] KIMBERLIN D W，JACOBS R F，WELLER S，et al. Pharmacokinetics and safety of extemporaneously compounded valacyclovir oral suspension in pediatric patients from 1 month through 11 years of age[J]. Clin Infect Dis，2010，50(2)：221-228.
[27] 杨华，魏晶，王嘉仡，等. 药品不良反应/事件报告评价方法研究[J]. 中国药物警戒，2009，6(10)：581-584.
[28] 温宁绥. 临床药师参与妊娠期泛发性脓疱型银屑病会诊1例[J]. 中国现代应用药学，2020，37(23)：2907-2912.
[29] 陈银清，吴玮哲，何艳玲，等. 临床药师参与1例声门下区马尔尼菲蓝状菌感染患儿的药学监护[J]. 中国药房，2020，31(12)：1511-1515.
[30] 张淑兰，吴燕子，甘永祥. 循证医学思想对临床药学工作的启示[J]. 中国医院药学杂志，2011，31(4)：329-331.
（收稿日期：2022-07-28　修回日期：2022-09-27）
（编辑：孙　冰）