

微晶纤维素的杂质风险仅仅是氯化铵么？

原创 MCC杂质研究领跑 东辰制药 2023-02-24 16:07 发表于广东

前言

一封FDA于2022年12月发布的警告信（WARNING LETTER）将大家的关注焦点集中在了部分微晶纤维素中存在的氯化铵等杂质可能会形成亚硝胺类致癌物质上，这给从2018年“缬沙坦事件”开始的药品中亚硝酸盐杂质探讨再添热度。

关注这个事件的小伙伴们，也很快会发现欧洲药典委（EPC）同样于近期修订了亚硝胺杂质通论，加强了对药品中亚硝胺杂质的管理。比如，EPC要求API及药品制造商应该评估在整个生产过程和保质期间，N-亚硝胺形成和污染的潜在风险，必须实施控制策略来检测和控制这些杂质等。

继而在搜索国内相关法规制度时，也会发现我国药监局已在2020年出台了《化学药物中亚硝胺类杂质研究技术指导原则（试行）》，为企业对亚硝胺类杂质的研究和控制提供了指导，并要求企业对亚硝胺类杂质的引入和残留进行评估和控制。

这也可以从近年来CDE对受理品种中的亚硝胺类杂质持有非常严格的态度中可以窥见一二，这在我们之前发布的推文“微晶纤维素可能带给制剂的亚硝胺类风险，不容忽视！”中可以看到有客户的申报产品因为亚硝酸盐超标而未通过CDE审批。

所以国内制剂生产企业对药品中的亚硝胺类杂质已经在考察和控制中了，那么作为在药品中占据了很大比例的辅料来说，其是否含有亚硝胺类杂质，是否对其含量进行了考察和监控就显得尤为重要！

在这方面，东辰制药就很有发言权了！我们完全有信心说自己是辅料行业做杂质研究的领跑者！一直以来给客户持续提供的是少黑点、不含铵根离子、低亚硝酸盐、无甲醛、无农残的低杂质、无增白剂、无转基因、低过氧化物的高品质微晶纤维素产品。

下面小编将把东辰制药自2019年开始的微晶纤维素水溶性杂质研究成果分享给大家，为辅料行业杂质研究工作抛砖引玉。

东辰MCC杂质研究成果展示

01 铵盐类杂质

东辰制药早在2019年即开始关注市售微晶纤维素中的铵盐含量，通过中国药典0808所示的铵盐含量检测方法检测了市售常见的微晶纤维素中铵盐含量，得出的结果是：**东辰制药生产的微晶纤维素铵盐含量低于2ppm，其他市售微晶纤维素均含有不同程度的铵根离子，范围约在100~200ppm。**

铵盐检测结果：

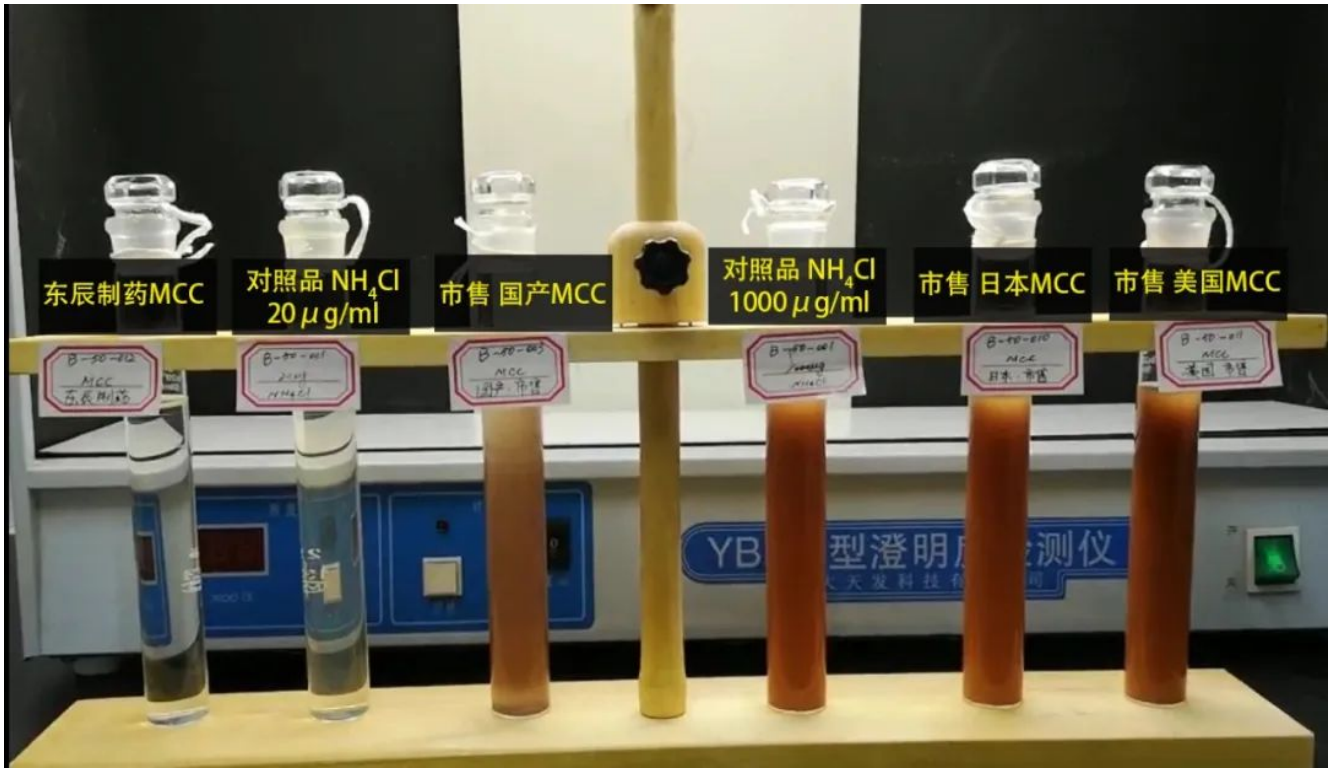


图1.东辰及市售MCC铵根离子对比

铵盐检测视频：

00:32

视频1.东辰及市售MCC的铵根离子对比检测

02 HPLC测甲醛、氯化铵、亚硝酸盐

为节省篇幅，实验方案、色谱条件等这里略过不表，有兴趣的伙伴可以联系东辰销售/客服，或者给公众号后台留言，我们都将联系后提供。

本次检测的样品是东辰制药微晶纤维素、市售其他微晶纤维素，我们这里直接上试验结果：

空白试验结果图：

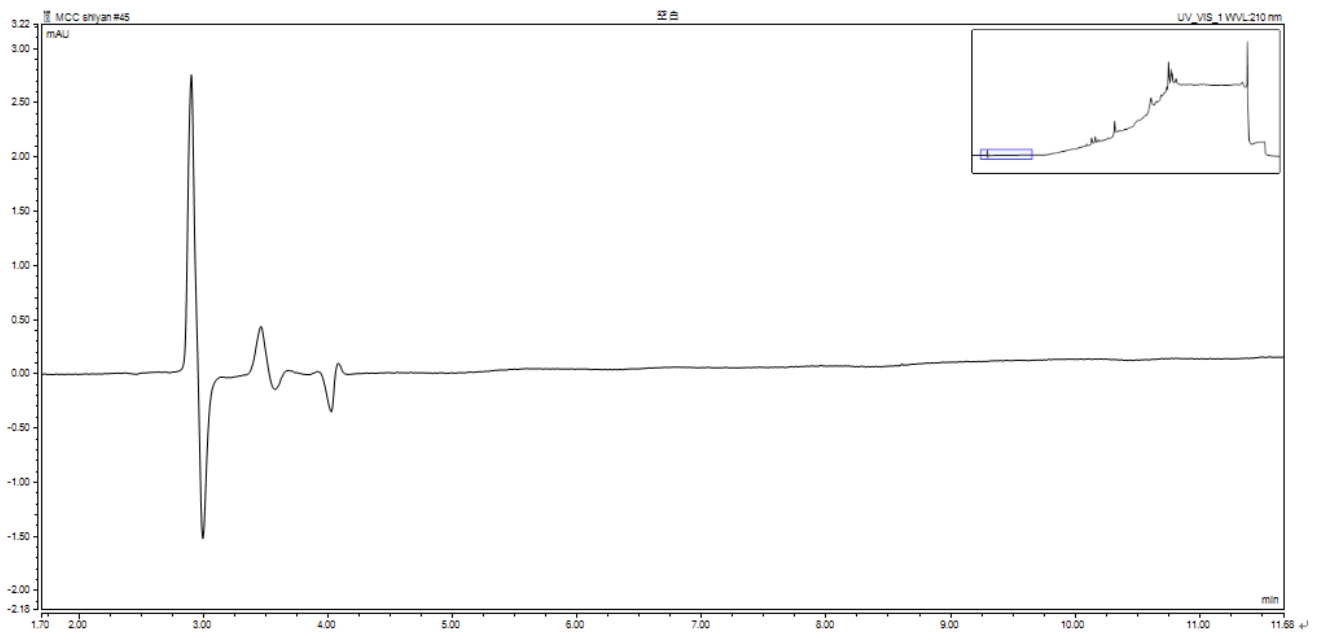


图2.空白对照组色谱图

东辰制药及市售其他微晶纤维素检测结果：

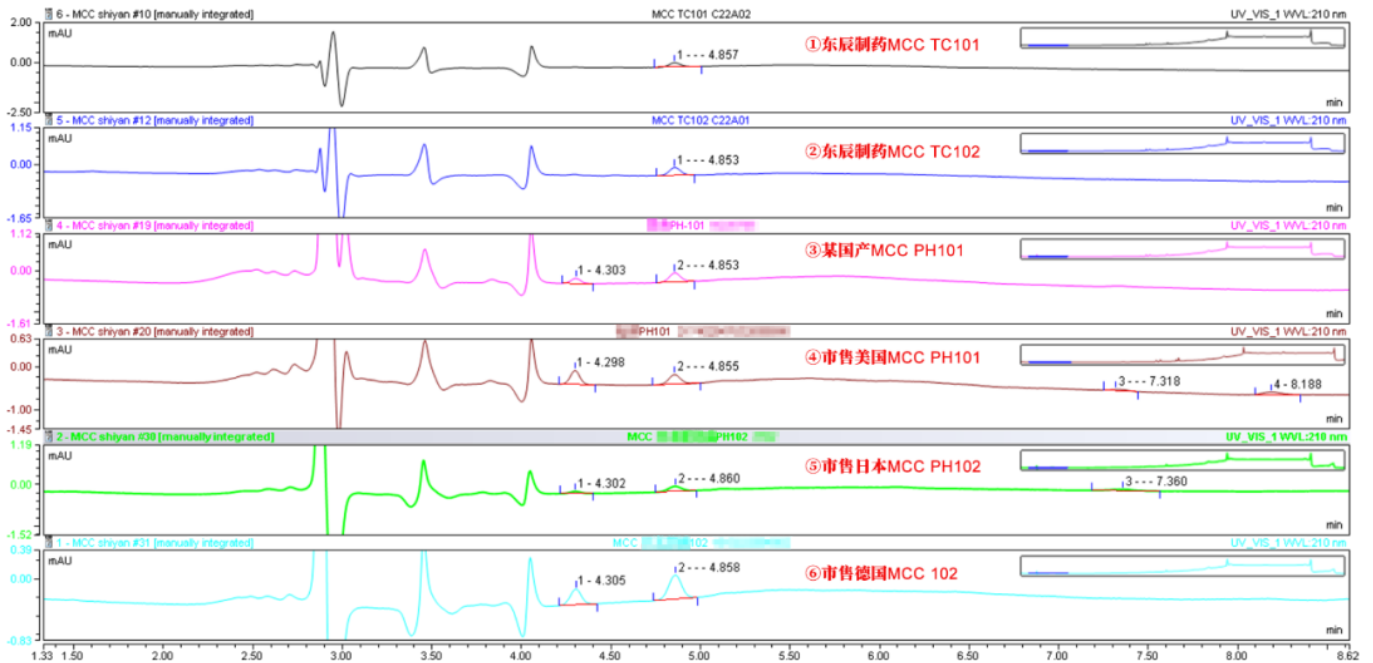


图3. 东辰及市售MCC杂质色谱图拼合版

其中：①东辰制药MCC TC101；②东辰制药MCC TC102；③市售某国产MCC PH101；④市售美国MCC PH101；⑤市售日本MCC PH102；⑥市售德国MCC 102

实验结果表明：

- 从色谱图①②可以看出，东辰制药微晶纤维素仅在4.85min出现杂质峰。
- ③~⑥所示的色谱图表明，其他市售微晶纤维素在4.3min、4.85min均出现杂质峰，个别产品在7.3min、8.2min也有杂质峰出现。
- 仔细观察下，对于2.5~3.0min出现的溶剂峰，各产品的表现也不一致。说明该区间可能存在某些杂质吸收并改变了溶剂峰形。

通过查阅文献进行对比，我们发现甲醛、亚硝酸钠在相同色谱条件下的吸收峰也出现在此区间（2.5~3.0min）。同时我们猜测MCC中是否含有氯化铵，并同样影响了此峰形。

为了验证上述猜测，我们使用相同的方法对甲醛、亚硝酸钠和氯化铵进行了HPLC检测，结果如下：

20%甲醛：

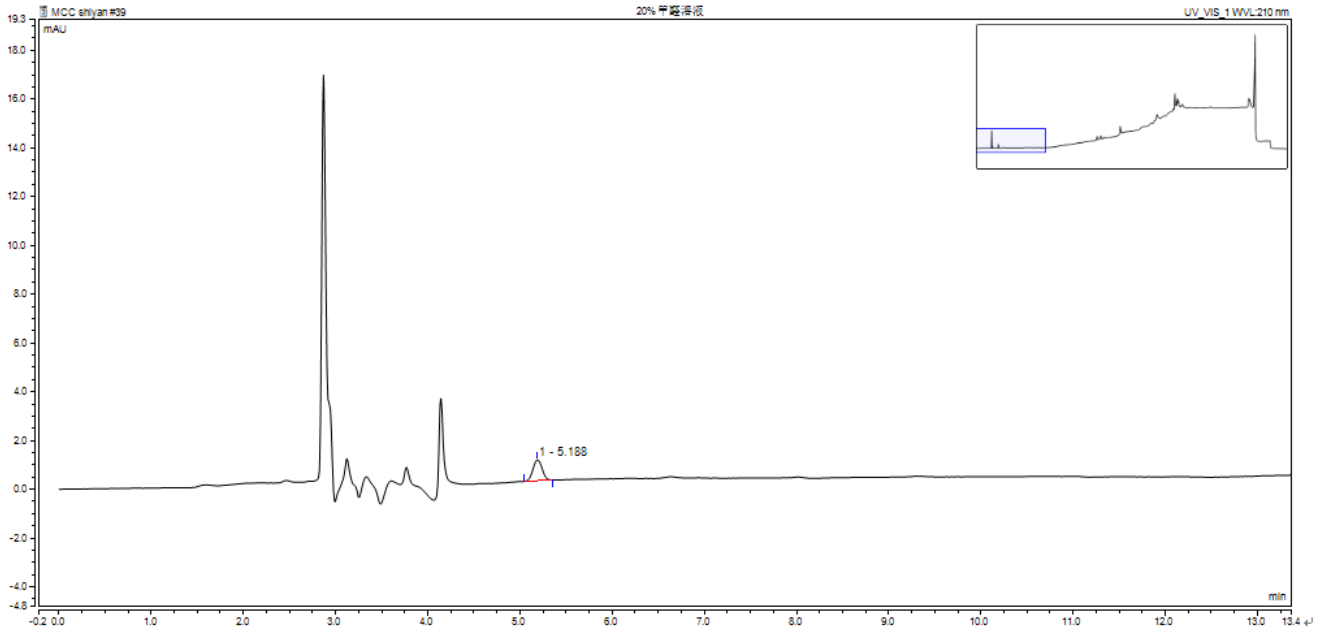


图4. 20%甲醛吸收峰

4.4mg/ml亚硝酸钠

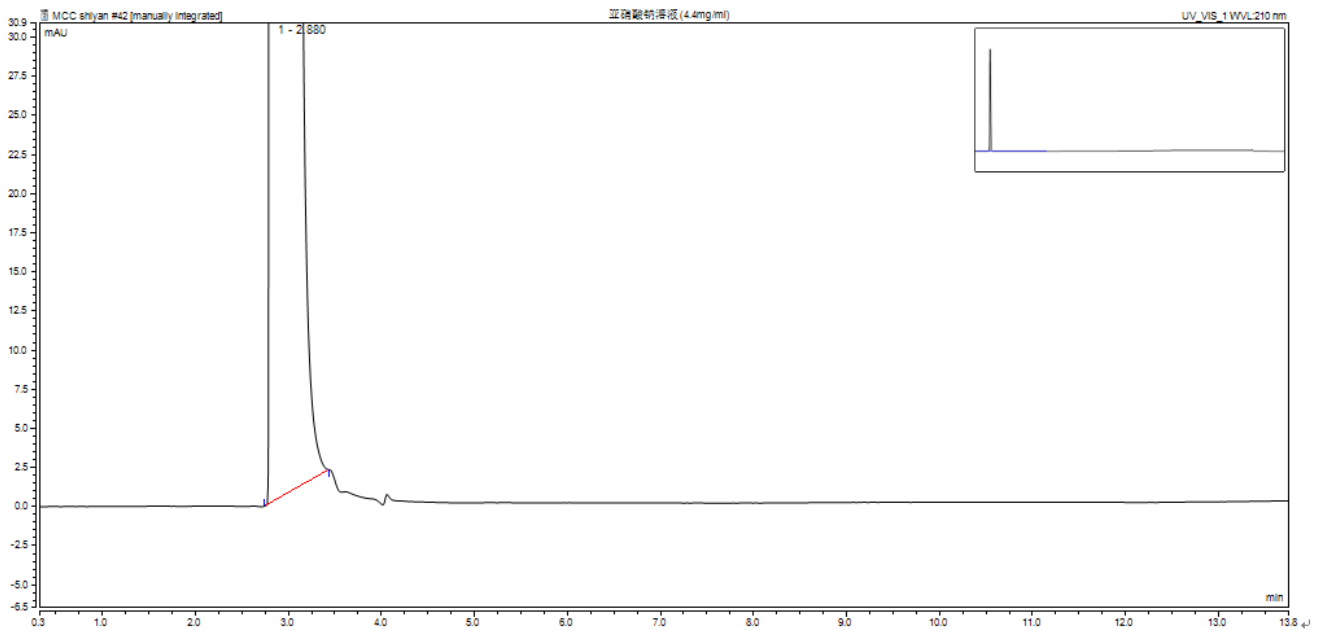


图5. 4.4mg/ml亚硝酸钠吸收峰

3.8mg/ml氯化铵

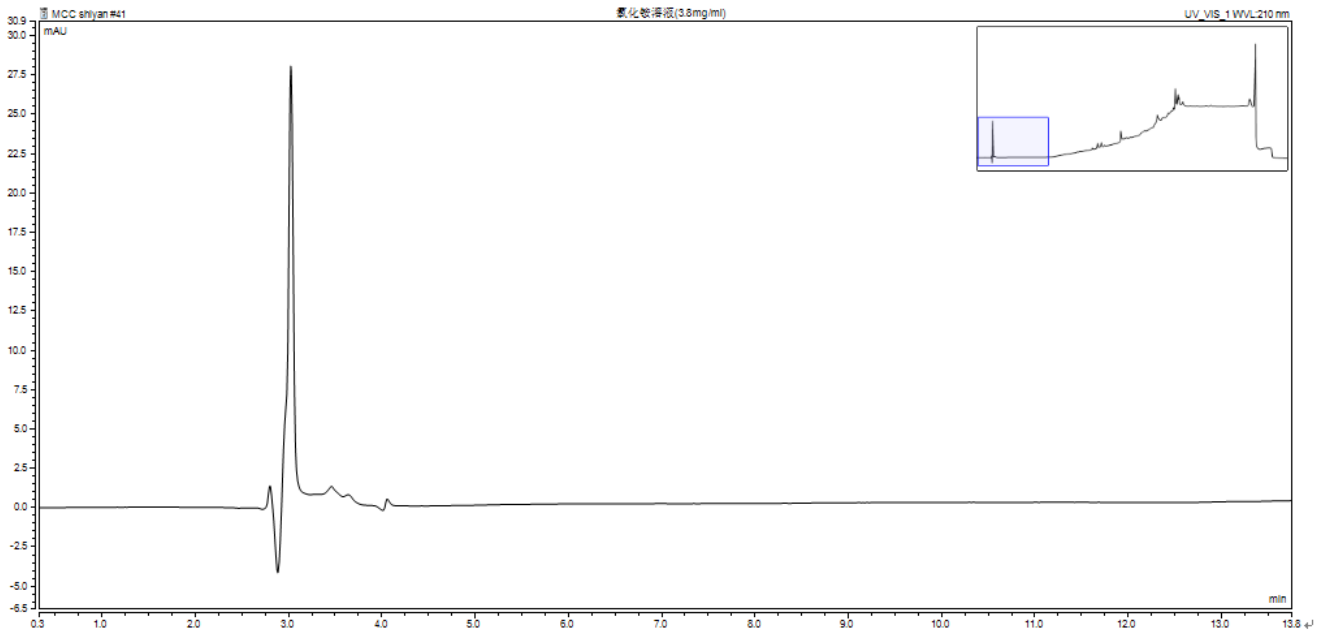


图6. 3.8mg/ml氯化铵吸收峰

上述三个实验结果表明，甲醛、亚硝酸盐、氯化铵均在3.0min左右出峰，其中4.4mg/ml亚硝酸钠吸收最强，峰高达到了5000，与文献研究检出限可达到32pg吻合。氯化铵有吸收也并不意外，与亚硝酸钠吸收原理一样，存在共轭键。

当然需要注意的是，由于微晶纤维素中亚硝酸盐，大概率不会是以亚硝酸钠的形式存在，但也不能排除有其他亚硝酸盐不在该区间出峰，而且当亚硝酸钠的浓度高于0.16ug/g时对吸收峰的影响较大。市售MCC氯化铵的含量最高可达0.6mg/g，对吸收峰也会造成一定影响。而甲醛在20%浓度下时，其吸收峰高较低，因此，可以推测MCC中甲醛的影响有限。

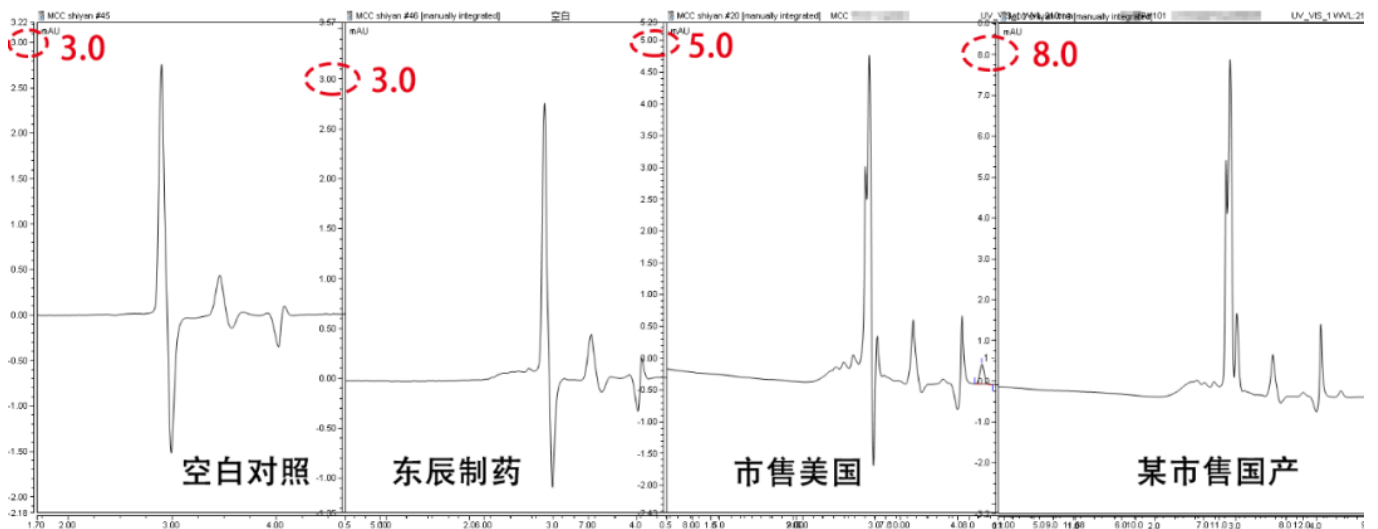


图7. 东辰和其他市售MCC溶剂峰对比

通过观察检测结果峰高，发现东辰制药微晶纤维素溶剂峰高没有变化，而国产另一家，峰高是溶剂峰的约3倍。进口微晶纤维素溶剂峰增加了约1倍。

结 语

综上所述，东辰制药微晶纤维素杂质在同类别产品中是控制最好的，与其他厂家的产品相比具有显著的优势。

东辰制药微晶纤维素杂质低的原因，是由我们对原料的严格把控、对生产工艺进行改进和创新的结果。（后续我们将向各位介绍东辰MCC工艺创新之处以及带来的优势）

上述结论也从东辰收到的很多客户反馈中得到验证。

比如，有的企业直接反馈铵根离子对其API的影响结果，并以此作选择东辰微晶纤维素的理由；有的企业通过对比研究得出相同结论后，非常希望东辰制药给出我司微晶纤维素对制剂杂质影响最小的原因；更有企业分享了其亚硝酸盐研究结果，反馈说东辰制药微晶纤维素约0.05ug/g，而其他市售产品最低0.18ug/g，最高到2ug/g。

又比如，有企业向东辰提出定制pH在6.8-7.0的微晶纤维素产品，实际是因为氯化铵杂质影响了其制剂的稳定性。微晶纤维素中存在的氯化铵会使辅料整体呈弱酸性环境，且铵离子对某些API极不友好。

对于客户的信任和厚爱，东辰制药倍感荣幸和自豪。与此同时，作为微晶纤维素等辅料杂质研究领域的领跑者，东辰更加明白肩上的担子有多重！

东辰将不忘初心，步履不停地继续开展微晶纤维素杂质的研究工作，包括但不限于铵盐、亚硝酸盐、甲醛的更成熟、更灵敏、更精确的检测方法的研究，以期开发出更能体现或规范整个行业的杂质研究方法。欢迎大家和东辰制药一起交流探讨，共同降低辅料杂质风险，提高辅料品质。



做国产自主高品质微晶纤维素我们是认真的！点击下方公众号关注东辰制药，跟随我们了解更多微晶纤维素的大小知识，为您从研发到生产一路保驾护航！

文末别忘点击【在看】鼓励一下，谢谢支持🤗



东辰制药

本公司集研发、生产、销售为一体，以打造国际知名、国内领先现代化高新技术企业...

11篇原创内容

公众号

东辰制药所有产品，原材料均来源于优选优育的进口桉树苗经6年自然培育后采收加工，再经由无氨低温工艺生产出来，种类涵盖了微晶纤维素、微晶纤维素丸芯，以及微晶纤维素共处理物等。

东辰制药生产的产品均具有如下特点：**粒子长度均一、批间质量稳定、少黑点、低杂质；可以与制剂有更好的相容性、更好的素片外观。**

扫码申请样品

