

· 药物研究 ·

甲钴胺的引湿性探讨

张娜, 黄海伟, 熊婧, 宁保明* (中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

摘要 目的: 了解甲钴胺的引湿特性, 探讨化学对照品使用和贮存中应注意的问题。方法: 采用动态水分吸附分析技术(DVS)研究甲钴胺在不同湿度条件下吸收水分的趋势和程度, 以容量滴定法测定其水分的均匀性。结果: 甲钴胺具有引湿性, 且在一定湿度条件下吸水后仍具有较强的引湿性。结论: 本研究为确定甲钴胺适宜的分装条件、包装用瓶和使用方式等提供了数据支持和参考依据。

关键词: 钴胺素; 维生素 B₁₂; 甲钴胺; 引湿性; 卡式水分; 动态水分吸附

中图分类号: R971; R927 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2017)10-1181-05
doi:10.16153/j.1002-7777.2017.10.015

Discussion on Hygroscopicity of Mecobalamin

Zhang Na, Huang Haiwei, Xiong Jing, Ning Baoming* (National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

Abstract Objective: To understand the hygroscopicity of mecobalamin and to discuss the problems that should be paid attention to in the use and storage of chemical reference substances. **Methods:** Dynamic vapor absorption analysis (DVS) was used to evaluate the moisture sorption trend and capacities of mecobalamin under different humidities. The water uniformity was measured using the method of volumetric titration. **Results:** Mecobalamin had hygroscopicity and still had strong hygroscopicity after being wetted in a certain humidity conditions. **Conclusion:** This study provided data support and references for the determination of the suitable packaging conditions, packaging bottles and using methods, etc.

Keywords: cobalamine; vitamin B₁₂; mecobalamin; hygroscopicity; Karl Fischer moisture; dynamic vapor absorption

药物的引湿性是指在一定温度及湿度条件下该物质吸收水分能力或程度的特性^[1]。药物的引湿性会直接影响药物的稳定性、有效性和安全性^[2], 因此, 引湿性的研究对于更好地了解药物的物理性质、确定合适的包装及贮存条件、改进生产制剂工艺等方面都是非常重要的。

维生素B₁₂, 即钴胺素, 是一类含有咕啉环的

类咕啉化合物, 俗称的维生素B₁₂指的是氰钴胺^[3]。钴胺素的主要存在形式有羟基钴胺素、氰基钴胺素、脱氧腺苷钴胺素和甲基钴胺素^[4]。维生素B₁₂从发现至今经历了4代, 从20世纪30年代开始的氰钴胺、羟钴胺及腺苷钴胺, 到20世纪60年代的第4代甲钴胺, 其中腺苷钴胺和甲钴胺是维生素B₁₂的活性辅酶形式^[5-6]。

基金项目: “重大新药创制”科技重大专项(编号 2015ZX09303001)

作者简介: 张娜, 主管药师; Tel: (010) 67095342; E-mail: zhangn@nifdc.org.cn

通信作者: 宁保明, E-mail: ningbm@nifdc.org.cn

甲钴胺 (Mecobalamin), 又称甲基维生素 B₁₂, 分子式为 C₆₃H₉₁CoN₁₃O₁₄P, 化学名 Co α-[α-(5,6-二甲基苯并咪唑基)]-Coβ-甲基钴酰胺^[7]。甲钴胺为维生素 B₁₂ 在体内的活性代谢产物, 是一种糖酶型维生素, 其对神经组织具有良好的传递性, 可促进核酸-蛋白-脂肪的代谢, 临床上主要用于治疗周围神经疾病及缺乏维生素 B₁₂ 引起的巨幼红细胞性贫血^[8-10]。

文献中大多涉及的是钴胺素类药物的合成、药理活性、光降解等报道, 而对其引湿性的相关研究未见报道。由于钴胺素类化合物均具有一定的引湿性, 会影响药物的稳定性, 本试验以甲钴胺为例对此类化合物的引湿性进行初步探讨。

1 仪器与试药

1.1 仪器

Metrohm 852 卡氏水分测定仪 (瑞士); METTLER TOLEDO HPP260 恒温恒湿箱 (瑞士); SMS DVS-2 动态水分吸附仪 (英国)。

1.2 试药

甲钴胺对照品 (样品 A: 中国食品药品检定研究院, 批号 100692-201202; 样品 B: 中国食品药品检定研究院, 批号 100692-201403; 样品 C: 日本卫材, 批号 13012801); 甲醇为色谱纯, 购自 Fisher 公司; 卡氏试剂 AQUARANAL Composite 2, 购自 CNW 公司。

2 方法与结果

2.1 引湿性

本试验选择样品 B 采用动态水分吸附分析法 (DVS) 研究甲钴胺在不同湿度下吸附水分的动力学变化, 再将样品 B 在一定湿度条件下放置 24 h 后继续测定其引湿性, 并以水分为考察项对甲钴胺进行了水分含量测定, 观察甲钴胺是否能吸水达到饱和从而使引湿性降低。

2.1.1 试验条件

温度 25 °C, 氮气流 500 mL · min⁻¹, 相对湿度以 10% 的湿度变化递进, 从 20% 逐渐增加到 80%, 之后再逐渐降低到 20%, 每个湿度固定平衡时间为 60 min。设定自动测定样品质量时间间隔为 5 s, 自动记录样品质量时间间隔为 1 min。

2.1.2 样品 B 的 DVS 考察结果

当相对湿度 (RH) 20% 时, 甲钴胺的相对质量几乎没有变化; 当相对湿度不小于 35% 时, 水分吸附量明显增加, 样品迅速引湿, RH 20% ~ 80%, 9 h 重量增加约 8.1%, 根据《中国药典》2015 版四部通则 9103 药物引湿性试验指导原则, 引湿增重小于 15% 但不小于 2%, 属于有引湿性。随着相对湿度的下降, 相对质量不断减少, 样品吸附的水开始解吸, RH 80% ~ 20%, 6 h 重量减失约 6.4%, 说明本品与水分一直在发生相互作用, 与水分的交换能力较强 (见图 1)。

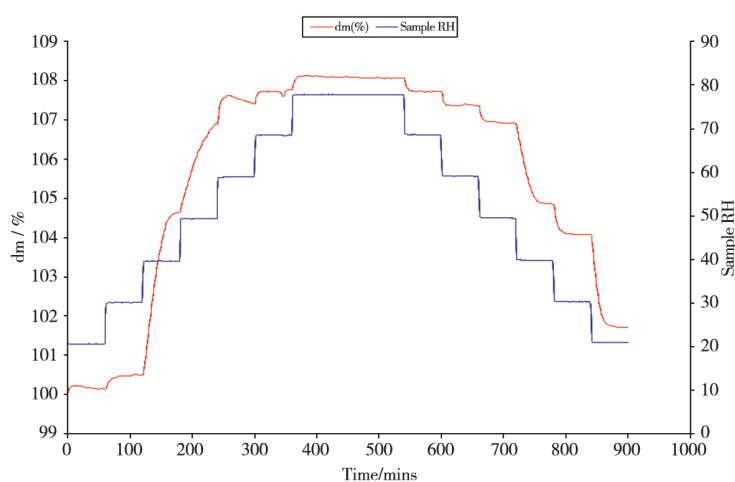
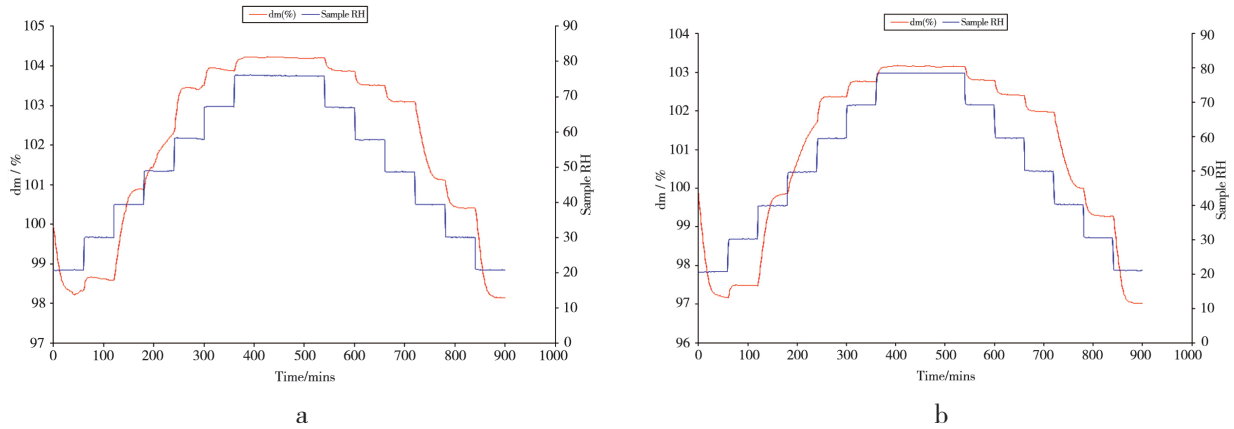


图 1 样品 B 的水分吸附动力学曲线

样品B在一定湿度下引湿后的DVS考察结果(见图2):甲钴胺的水分含量为4.8%,当在恒温恒湿箱RH 40%条件下放置24 h后,测定水分含量为8.6%,再进行DVS测定RH30%~80%,8 h重量增加约5.9%;在RH80%条件下放置24 h后,测定水

分含量为11.2%,再进行DVS测定RH 30%~80%,8 h重量增加约6.0%;说明本品在不同湿度条件下引湿后,仍然具有较强的引湿性,并不能达到引湿后的饱和。



a. 样品 B 在 RH40% 下放置 24 h; b. 样品 B 在 RH80% 下放置 24 h.

图 2 样品 B 的水分吸附动力学曲线

2.2 水分均匀性测定

作为药品标准物质使用,量值是关注的重点,而水分又会直接影响到量值的准确,尤其对于有引湿性的药物,水分含量和均匀性均需考察。

2.2.1 瓶间和瓶内水分含量测定

选择样品B,采用容量滴定法,以无水甲醇为

溶剂,用卡氏水分测定仪直接测定其瓶间和瓶内水分含量情况。

瓶间均匀性:取样品B 10支,100 mg/支,每次整支测定,共10份(见表1)。

瓶内均匀性:取样品 B 10 支,30 mg/份,每支取 2 份测定(见表 2)。

表 1 样品 B 瓶间水分测定结果

样品编号	水分 /%	平均 /%	RSD /%
1	4.77		
2	4.76		
3	4.76		
4	4.76		
5	4.83		
6	4.79	4.8	0.73
7	4.79		
8	4.83		
9	4.80		
10	4.86		

表2 样品B瓶内水分测定结果

样品编号	水分 /%	样品编号	水分 /%
1	4.90	13	5.07
2	4.84	14	4.88
3	4.97	15	5.06
4	5.07	16	4.77
5	5.05	17	4.90
6	4.95	18	4.76
7	4.85	19	4.80
8	4.92	20	4.96
9	4.97	平均 /%	4.91
10	4.77	RSD/%	2.0
11	4.90	F 因子	0.70
12	4.87		

分析瓶间和瓶内水分测定结果：样品B水分含量均匀性良好，瓶内均匀性采用单因子方差分析（即 F 检验）进行评价， $F > 0.05$ ，说明样品之间无显著性差异，结果表明在0.05显著水平时，甲钴胺的水分含量是均匀的。

2.2.2 考察不同贮存时间下样品的水分含量

水分吸附动力学曲线（图1）提示甲钴胺对水分较敏感，从表3的数据可以看到，样品A、B、C在西林瓶中保存也会不同程度地引湿，说明西林瓶不完全密封，贮存一段时间后环境中的水分有可能进入瓶内与甲钴胺发生相互作用，因此，不适合西林瓶包装，采用棕色安瓿瓶装更加稳妥。

表3 不同贮存时间下3个样品的水分变化结果

名称	样品 A	样品 B	样品 C
批号	100692-201202	100692-201403	13012801
第一次	5.1%	4.8%	9.2%
第二次	6.0%	5.5%	11.8%
增重	0.9%	0.7%	2.6%
两次间隔时间	3年	8个月	2年
包装	西林瓶装	西林瓶装	西林瓶装

3 讨论

动态水分吸附分析技术是研究物料吸湿或解湿动力学的主要手段,其基本原理是在设定相对湿度环境、程序升温或恒温过程中研究被测物质质量随时间的变化规律。动态水分吸附分析技术能够实时记录水分吸附数据,直观观察到化合物在不同环境湿度条件下与水分相互作用的程度,从而判断其引湿性。

水分含量对药物的稳定性是非常重要的参数。尤其是作为药品标准物质,水分的存在直接影响到量值的准确,水分含量影响到贮藏性能和用户的可接受程度。研究药物的引湿性和水分的均匀性,指导药品标准物质的妥善贮存和正确使用,以保证测定结果准确、可靠。

甲钴胺是一个大环金属络合物,中心离子—钴离子与4个吡咯环上的4个氮原子相连组成一个平面^[11],甲钴胺的结构中含有一定数量的羧基、氨基等亲水性基团,使其更容易与水结合,这可能是其引湿性强的一个原因。从上述研究结果看,尽管甲钴胺具有引湿性,但当相对湿度不大于35%时,甲钴胺的质量变化随相对湿度变化幅度不大,这对于确定合适的使用方式及称量条件也是非常必要的。

对于引湿性强的药物,由于包装与贮存条件不当引起的外观变化(潮解、变形、发霉等),进而发生内在质量的改变是常见现象。因此,研究探讨甲钴胺在不同环境湿度条件下与水分相互作用的程度,对确定甲钴胺的分装条件、包装用瓶以及使用方式都起到了重要的指导作用。

钴胺素类化合物的母环结构一样,不同点即

是与钴原子相连的取代基团不同,因此,甲钴胺的研究可以“以点带面”,有效地说明这类化合物的引湿特性。

参考文献:

- [1] 中国药典:四部[S]. 2015: 378-379.
- [2] 熊婧,石岩,吴建敏,等.基于非参数检验分析化学药品引湿性与水溶解性的关系[J].中国药理学杂志, 2016, 51(20): 1786-1789.
- [3] 吕颖坚,黄俊明.维生素B₁₂的研究进展[J].中国食品卫生杂志, 2012, 24(4): 394-397.
- [4] 王雷.腺苷钴胺素的发酵与羟基钴胺素的制备研究[D].河北:河北大学, 2006.
- [5] 朱雅静.维生素B₁₂治疗周围神经病变的临床疗效比较[J].现代药物与临床, 2013, 3(28): 355-357.
- [6] 尚学军,胡卫国,姚福鑫,等.腺苷钴胺的药理及临床应用[J].临床合理用药, 2013, 6(8): 80-82.
- [7] 中国药典:二部[S]. 2015: 203-204.
- [8] 徐蓓,邵健.甲钴胺的临床应用[J].现代中西医结合杂志, 2006, 15(7): 972-973.
- [9] 胡楚楚,黄巧巧,俞雄杰,等.HPLC测定甲钴胺的含量及其有关物质[J].华西药理学杂志, 2015, 30(3): 370-372.
- [10] 赵春山.甲钴胺的合成研究[J].哈尔滨理工大学学报, 2004, 9(5): 104-105.
- [11] 李菊,刘军旗.甲钴胺注射液的光稳定研究及其对临床用药的指导意义[J].黑龙江医药, 2006, 19(2): 127-130.

(收稿日期 2017年2月8日 编辑 邹宇玲)