

甲钴胺标准物质原料的引湿性研究

刘毅, 郭贤辉, 覃玲, 严菁, 陈华* (中国食品药品检定研究院, 北京 102629)

摘要 目的: 探讨强引湿性标准物质甲钴胺研发过程中需要注意的应用性问题, 为解决相似标准物质研发难题提供思路和借鉴。方法: 采用动态水分吸附分析法(DVS)开展甲钴胺标准物质原料的引湿性研究, DVS设定温度为25 °C, 载气N₂流速200 mL·min⁻¹。结果: 推荐选用水分含量5%的标准物质原料, 并建议在环境湿度RH40%~RH50%的质控实验室快速完成称量工作。结论: 本研究为确定合适水分含量的标准物质原料以及合理的应用条件等提供了数据支持和参考依据。

关键词: 甲钴胺; 引湿性; 动态水分吸附; 标准物质

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2023)08-0961-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2023.08.014

Study on Hygroscopicity of Raw Material for Mecobalamin Reference Substance

Liu Yi, Guo Xianhui, Qin Ling, Yan Jing, Chen Hua* (National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China)

Abstract Objective: To study the application issues that need to be paid attention to in the research and development of strong hygroscopic mecobalamin reference substance, and to provide ideas and information for solving the similar research and development difficulties. **Methods:** Dynamic vapor absorption analysis (DVS) was applied to study on hygroscopicity of raw material for mecobalamin reference substance. During the analysis with DVS, the temperature was set at 25 °C, and the carrier gas flow rate of N₂ was 200 mL·min⁻¹. **Results:** Raw material of mecobalamin reference substance with 5% water content was recommended, and it was suggested to quickly complete the weighing work in the quality control laboratory with the ambient humidity of RH40%-RH50%. **Conclusion:** The study provided data support and reference basis for the determination of raw material of mecobalamin reference substance with appropriate water content and reasonable application conditions.

Keywords: mecobalamin; hygroscopicity; dynamic vapor absorption analysis; reference substance

基金项目: 中国食品药品检定研究院化学药品检定所重点实验室学科建设项目(编号 2023HYZX25)

作者简介: 刘毅 Tel: (010) 53851579; E-mail: liuyi@nifdc.org.cn

通信作者: 陈华 Tel: (010) 53851622; E-mail: chenhu@nifdc.org.cn

甲钴胺 (Mecobalamin) 又称甲基维生素B₁₂, 可促进核酸-蛋白-脂肪的代谢, 临床上治疗巨幼红细胞性贫血、突发性耳聋等^[1], 在我国、美国、日本等国家销量巨大。因为大环金属络合物且含羧基、氨基等亲水性基团的结构特点, 甲钴胺有强引湿性并且见光易分解^[2]。

标准物质在药品研发和药品监管领域举足轻重, 自首批甲钴胺标准物质研发开始, 就因为其强引湿性的特点深受困扰, 已经开展了标准物质原料相关的前期研究^[3]。水分吸附的影响几乎无处不在, 从源头原料含水量的科学选择, 到应用环境相对湿度的控制, 乃至包装保障长期存放等等, 都需要考虑到引湿性可能引入的问题^[4-6]。动态水分吸附分析技术 (DVS) 能够实时记录水分吸附数据, 直观样品在不同环境湿度条件下与水分相互作用的程度, 是目前标准物质研发时首选的引湿性分析方法。在原料生产工艺稳定的前提下, 本文关于水分吸附的甲钴胺标准物质原料引湿性研究, 旨在解决不同水分含量 (吸附水) 原料的科学取材以及称量环境湿度范围的合理选择等应用性难题。

1 仪器与试剂

SMS DVS-2动态水分吸附仪 (英国)。

试验用样品来自中国食品药品检定研究院的甲钴胺标准物质原料 (批号: M191121-1、M191121-2、M191121-3、M191121-4), 水分含量依次为3%、5%、6%和7%。

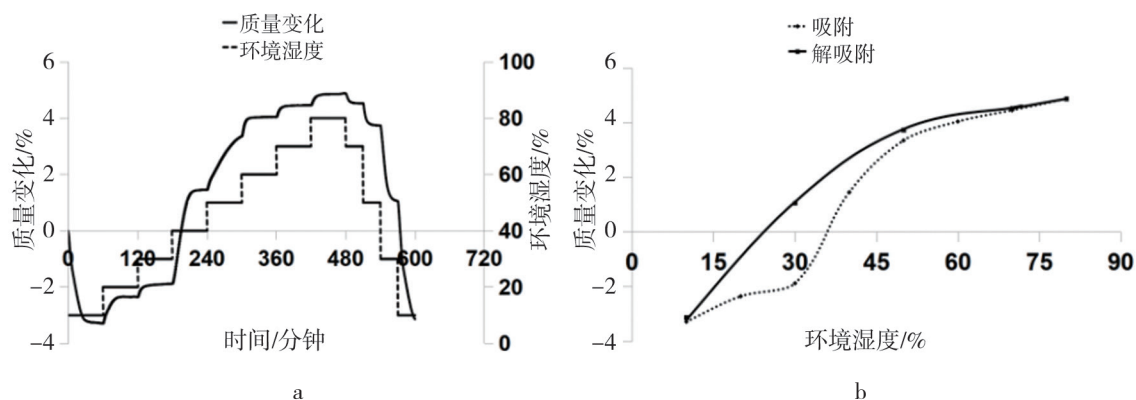


图1 甲钴胺标准物质 (水分含量 5%) 的水分吸附动力学曲线 (a) 和吸附/解吸附等温线 (b)

3.2 区域范围环境湿度的DVS对比分析

基于上述引湿性的初步考察情况, 进一步研究相同原料来源 (工艺条件相同) 水分含量分别为

2 试验方法

称取试验样品放入动态水分吸附仪的天平托盘上, 设定试验温度为室温25℃, 载气为氮气, 总气体流量为 200 mL · min⁻¹, 设定自动测定样品质量时间间隔为0.02 s, 自动记录样品质量时间间隔为0.02 s; 然后按照需求分别设置相对湿度变化的步进程序 (例如以10%的湿度变化步进, 从RH40%逐渐增加到RH80%等), 同时设定实际湿度的固定平衡时间 (例如15 min、60 min、240 min等)。一般认为定量用途的标准物质依据法定标准应用时, 15 min内完成称量工作可行, 样品质量的波动 (增重或减重) 控制在0.5%内视为可接受。

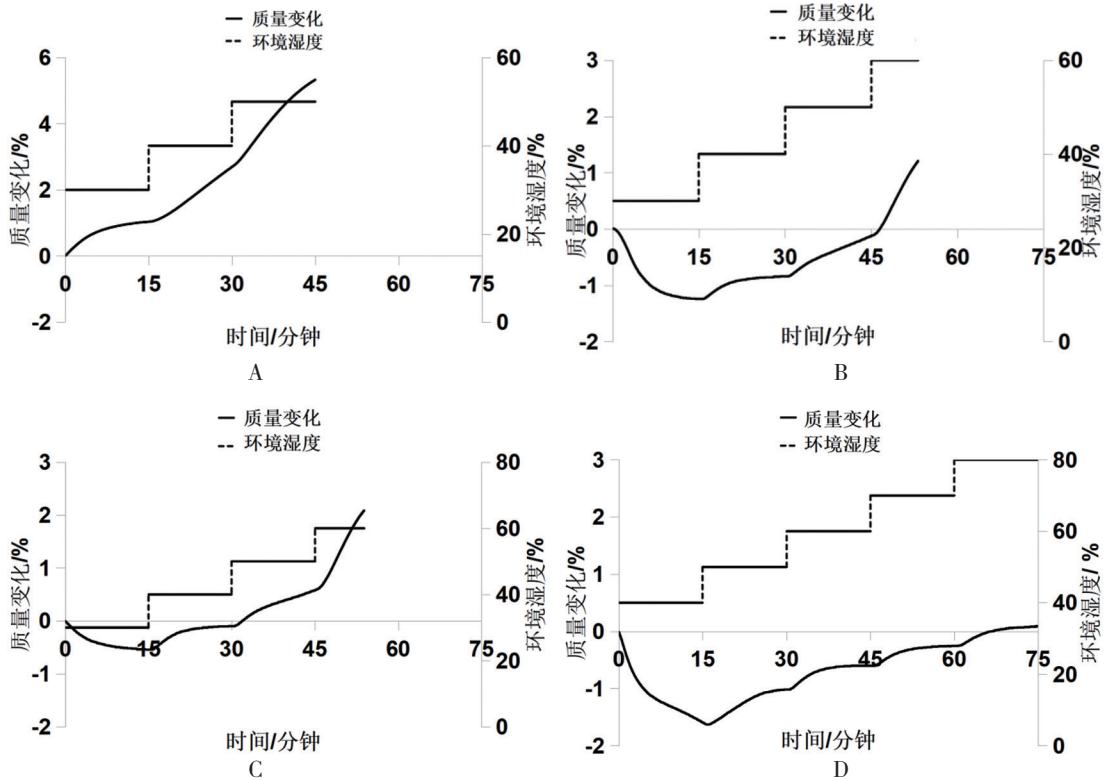
3 结果与分析

3.1 全范围环境湿度的水分吸附动力学表征

相对湿度以10%的湿度变化步进, 从RH10%逐渐增加到RH80%, RH10%~RH80%设置固定平衡时间为60 min; 之后降低到RH70%, 再以20%的湿度变化步进, 逐渐降低至RH10%, 设置固定平衡时间为30 min, 甲钴胺的水分吸附动力学分析图谱表征如图1。

可见环境湿度较低 (RH10%~RH30%) 时, 水分含量5%的样品也会解吸附水分而失重, 无益于存放和使用。随着环境湿度的增加, 样品的水分吸附也是直线上升, 极具引湿性, 而且其吸附和解吸附过程并不能完全重合 (如图1)。

3%、5%、6%和7%的甲钴胺标准物质原料。环境湿度RH30%~RH80%范围, 设置固定平衡时间为15 min, 水分吸附动力学分析结果如图2。



编号 A~D 的水分含量依次为 3%、5%、6% 和 7%。

图 2 相同工艺 4 种水分含量甲钴胺标准物质原料的 DVS 数据分析

数据显示（见表1），水分含量3%的样品引湿性过大，较低环境湿度RH30%时，15 min增重也高达1%；环境湿度步进到RH50%时，15 min增重大幅度超过5%，显然实验室若使用该标准物质时无法正常完成称量。随着样品水分含量的增加，DVS曲线反映试样的水分吸附能力逐渐降低。水分含量7%的样品，在环境湿度步进到RH80%时，15 min

增重仍然小于0.5%；但其在较低环境湿度RH40%起步时的水分解吸附明显，2 min开始失重超过0.5%，15 min时样品质量已经下降了1.4%；环境湿度步进到RH50%后，15 min样品质量的下降依然大于0.5%，推测湿度小于RH50%的称量环境不利于该甲钴胺样品的准确使用。

表 1 相同工艺 4 种水分含量的甲钴胺标准物质原料 DVS 数据分析对比

环境湿度	质量变化 /%			
	原料 A	原料 B	原料 C	原料 D
RH30%	+1.0	-0.9	/	/
RH40%	+2.7	-0.5	-0.8	-1.4
RH50%	+5.3	+0.2	+0.1	-0.8
RH60%	/	+0.5	+0.7	-0.4
RH70%	/	/	/	<0.05
RH80%	/	/	/	+0.3

注：+ 即增重，- 即失重；原料编号与图 2 一致，水分含量依次为 3%、5%、6% 和 7%。

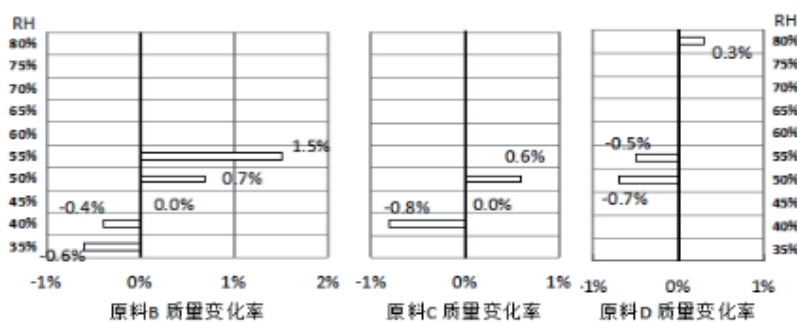
考虑到这些分析数据是基于动态水分吸附分析(DVS)模拟程序变化的环境湿度,为了更准确地观测实际环境湿度时,因为水分吸附或者解吸附造成的样品质量波动情况,进一步开展了以下关于水分吸附的实际环境湿度应用标准物质的研究。

3.3 实际环境湿度下关于水分吸附的标准物质应用性研究

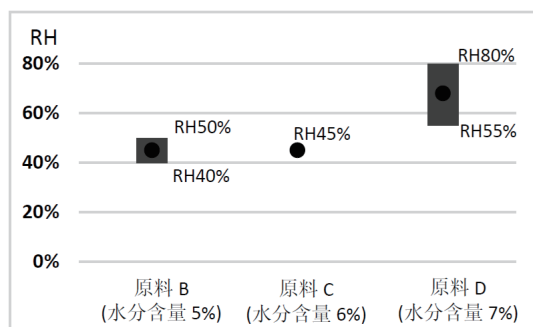
依照法定标准应用标准物质,特别是定量用途的使用中,一般认为可以在15 min内完成称量工作,本次研究以样品质量的波动(增重或减重)控制在0.5%内视为可接受。相关水分吸附的实际环境湿度条件下引湿性考察(如图3)显示:

(1)水分含量5%的样品在实际环境湿度RH40%

和RH45%时称量,15 min时分别失重了0.4%和0.03%;RH50%称量不超过11 min时的增重小于0.5%;(2)水分含量6%的样品仅仅在实际环境湿度RH45%下实时称量,15 min时实现质量波动小于0.5%;环境湿度RH40%和RH50%条件下分别失重0.8%和增重0.6%,都不满足质量相对稳定的要求;(3)水分含量7%的样品在实际环境湿度RH55%和RH80%时称量,15 min时样品分别失重0.5%和增重0.3%,在质量波动不大于0.5%的可接受范围内;但其在实际环境湿度RH50%下实时称量,15 min时样品失重0.7%,低环境湿度的失重更加严重,这也印证了之前湿度小于RH50%的称量环境不利于该甲钴胺样品准确使用的推论。



a



b

图3 实际环境湿度下的原料引湿性考察(a)和质量变化可接受的环境湿度对比分析(b)

4 讨论

本次研究着重考察了甲钴胺标准物质原料的水分含量依次为3%、5%、6%和7%的引湿性情况,从环境湿度全范围的动态水分吸附分析(DVS)表征,到环境湿度应用区域的DVS对比,并进一步验证了实际环境湿度下的水分吸附情况。较低水分含量3%的原料引湿性太强,难以保

证稳定称量;较高水分含量7%的原料经过验证,环境湿度小于RH50%时不利于准确称量;水分含量6%的原料实现稳定称量的实际环境湿度仅限于RH45%,可控窗口狭窄。相比之下,水分含量5%的原料经研究可能是更好的推荐,环境湿度RH40%~RH50%应用区域内,可以保证样品质量相对稳定的称量要求,该区域范围也是质控实验室

易于控制的环境湿度。研发过程中有效地应用DVS技术开展研究分析,有助于确定标准物质合理应用的实验室环境湿度条件。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] 中华人民共和国药典: 二部[S]. 2020: 243.
- [3] 张娜, 黄海伟, 熊婧, 等. 甲钴胺的引湿性探讨[J]. 中国药事, 2017, 31(10): 1181-1185.
- [4] 刘毅, 吴建敏, 严菁, 等. 化学药品标准物质维生素B₁₂的引湿性研究[J]. 中国药理学杂志, 2019, 54(10): 880-881.
- [5] 薛勇, 胡秀绒. 对药品生产过程中物料质量控制的探讨[J]. 中国药事, 2008, 22(10): 1181-1185.
- [6] 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.

(收稿日期 2023年3月13日 编辑 王雅雯)