

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.02.019

羧甲淀粉钠中氯乙酸残留对马来酸氯苯那敏稳定性的影响*

伍伟聪,王 淼,陈 英,王彩媚[△]

(广东省药品检验所·国家药品监督管理局药用辅料质量控制与评价重点实验室,广东 广州 510663)

摘要:目的 探讨羧甲淀粉钠中残留的氯乙酸对马来酸氯苯那敏稳定性的影响。方法 测定不同存放条件下羧甲淀粉钠中氯乙酸残留量,以及以此制备的马来酸氯苯那敏制剂中主成分、最大杂质、总杂质含量,考察羧甲淀粉钠中氯乙酸残留与马来酸氯苯那敏降解程度间的相关性。结果 各批样品均有不同程度的氯乙酸残留,近20%的样品氯乙酸残留超过0.2%,最高达1.68%。马来酸氯苯那敏对照品在20℃与40℃条件下存放均稳定,无明显杂质产生;相同存放条件下,马来酸氯苯那敏的降解速率随羧甲淀粉钠中氯乙酸含量的增大而提高;氯乙酸含量相同的羧甲淀粉钠样品的放置温度越高,马来酸氯苯那敏的降解速率越快。结论 羧甲淀粉钠中氯乙酸对马来酸氯苯那敏的稳定性存在影响,提示在制剂开发中,需关注辅料中氯乙酸对带负电荷或未共享电子对等易发生亲核反应原料药质量的影响。

关键词:羧甲淀粉钠;氯乙酸;马来酸氯苯那敏;稳定性

中图分类号:R917

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)02-0071-04

Effect of Chloroacetic Acid Residue in Sodium Starch Glycolate on the Stability of Chlorphenamine Maleate

WU Weicong, WANG Miao, CHEN Ying, WANG Caimei

(Guangdong Institute for Drug Control · NMPA Key Laboratory of Quality Control and Evaluation of Pharmaceutical Excipients, Guangzhou, Guangdong, China 510663)

Abstract: Objective To investigate the effect of chloroacetic acid residue in sodium starch glycolate on the stability of chlorphenamine maleate. **Methods** The residue of chloroacetic acid in sodium starch glycolate under different storage conditions was determined, the content of main components, maximum impurities and total impurities in chlorphenamine maleate preparation prepared by the above sodium starch glycolate, and the correlation between chloroacetic acid in sodium starch glycolate and the degradation degree of chlorphenamine maleate was investigated. **Results** Chloroacetic acid residues were found in various batches of samples. Chloroacetic acid residues in nearly 20% of samples exceeded 0.2%, and the highest was 1.68%. Chlorphenamine maleate reference substance was stable at 20℃ and 40℃ without obvious impurities. Under the same storage conditions, the degradation rate of chlorphenamine maleate increased with the increase of chloroacetic acid content in sodium starch glycolate. The higher the storage temperature of sodium starch glycolate samples with the same content of chloroacetic acid, the faster the degradation rate of chlorphenamine maleate. **Conclusion** Chloroacetic acid in sodium starch glycolate has an effect on the stability of chlorphenamine maleate, which suggests that attention should be paid to the effect of chloroacetic acid in excipients on the quality of active pharmaceutical ingredients prone to nucleophilic reaction with negative charge or unshared electron equivalence during the development of preparations.

Key words: sodium starch glycolate; chloroacetic acid; chlorphenamine maleate; stability

羧甲淀粉钠具有良好的吸水性和膨胀性,在口服固体制剂中主要作为崩解剂^[1-2]。羧甲淀粉钠的生产工艺国内多采用有机溶剂法,常以乙醇为溶剂,马铃薯淀粉或玉米淀粉作为原料,经氢氧化钠碱化后加入氯乙酸醚化生成羧甲淀粉钠,然后经离心、中和、干燥、粉碎与过筛等步骤制得成品^[3]。其中,氯乙酸属受管制的危险化学品。欧盟《物质和混合物分类、标签和包装法规》(CLP)将其列为急性毒性类,吸入、皮肤接触及口服均会引起中毒,出现呼吸功能、循环系统或肝肾功能受损等情况^[4-5]。世界卫生组织(WHO)和美国饮用水法规

中均对饮用水中氯乙酸的最高允许浓度作了限定^[6]。氯乙酸作为羧甲淀粉钠生产的起始物料,在成品中存在残留风险。本研究采用离子色谱法^[7]测定羧甲淀粉钠中氯乙酸的残留量,并以马来酸氯苯那敏为模型药物,考察羧甲淀粉钠中氯乙酸残留对其稳定性的影响。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

ICS-5000型离子色谱仪(美国Dionex公司);KF115型恒温恒湿培养箱(德国Binder公司);1100型高

*基金项目:广东省科技计划项目[2017B020221002];广东省医学科学技术研究基金[A2020495]。

第一作者:伍伟聪,男,大学本科,主管药师,研究方向为药品、药用辅料的检验检测,(电子信箱)276274325@qq.com。

[△]通信作者:王彩媚,女,硕士,副主任药师,研究方向为药品、药用辅料的检验检测,(电子信箱)691262952@qq.com。

效液相色谱仪(美国 Agilent 公司);CP225D 型电子分析天平(德国 Sartorius 公司,精度为十万分之一);M8800H-C 型超声波清洗仪(美国 Branson 公司)。

1.2 试药

羧甲淀粉钠 65 批(生产企业 18 家),其中国产 48 批(生产企业 13 家),进口 17 批(生产企业 5 家);氯乙酸对照品(上海麦克林生化科技有限公司,批号为 C10105800,含量为 98.0%);马来酸氯苯那敏对照品(中国食品药品检定研究院,批号为 100047-201507,含量为 99.7%);磷酸二氢铵、磷酸均为分析纯,乙腈为色谱纯,水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 氯乙酸含量测定

2.1.1 色谱条件

色谱柱:AS11-HC 阴离子交换树脂柱(150 mm × 4.6 mm, 5 μm);流动相:10 mmol/L 氢氧化钾溶液;流速:1.0 mL/min;柱温:30 ℃;进样量:25 μL;电导检测器^[7]。

2.1.2 溶液制备

取氯乙酸对照品适量,精密称定,用水溶解并稀释制成每 1 mL 含氯乙酸 40 μg 的对照品溶液。取样品约 0.5 g,精密称定,置 50 mL 烧杯中,加水适量使其分散,滤过,残渣用水洗涤,合并滤液与洗涤液,置 25 mL 容量瓶中,用水定容,摇匀,滤过,即得供试品溶液。

2.1.3 方法学考察

系统适用性试验:取 2.1.2 项下 2 种溶液各适量,按 2.1.1 项下色谱条件进样测定,记录色谱图。供试品溶液色谱中,在与对照品溶液色谱相应位置有吸收峰。理论板数按氯乙酸峰计应不低于 3 000,分离度大于 1.5,基线分离良好。详见图 1。

精密度、重复性试验:按要求进行,结果的 RSD 均小于 2.0%,表明仪器精密度、方法重复性均良好。

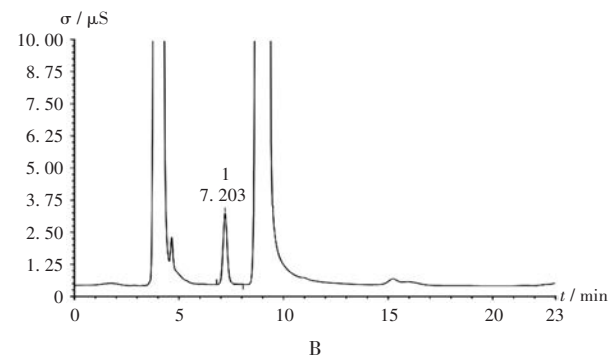
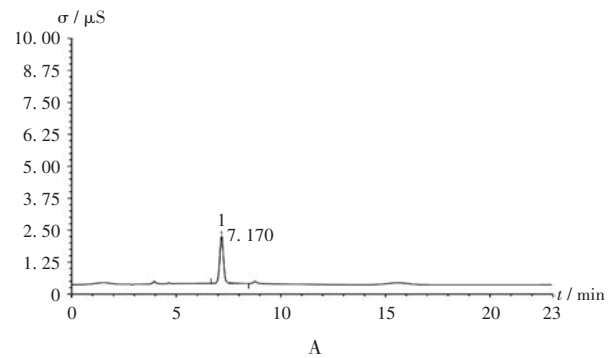
2.1.4 含量测定

取 61 批样品,按 2.1.2 项下方法制备供试品溶液,按 2.1.1 项下色谱条件进样测定,计算样品中氯乙酸含量。结果均有氯乙酸残留,近 20% 的样品氯乙酸残留超过 0.2%,最高达 1.68%。根据测定结果,选取 8 批(批号 A-H)含不同氯乙酸残留量的羧甲淀粉钠样品,与马来酸氯苯那敏进行试验。

2.2 有关物质测定

2.2.1 色谱条件

色谱柱:Fernigen C₁₈ 柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm);流动相:磷酸盐缓冲液(取磷酸二氢铵 11.5 g,加水适量使溶解,加磷酸 1 mL,用水稀释至 1 000 mL)-乙腈(80:20, V/V);流速:1.0 mL/min;检测波长:225 nm;



1. 氯乙酸

A. 对照品溶液 B. 供试品溶液(6#)

图1 离子色谱图

1. Chloroacetic acid

A. Test solution B. Reference solution(6#)

Fig. 1 Ion chromatograms

柱温:30 ℃;进样量:10 μL^[8]。

2.2.2 供试品制备

取羧甲淀粉钠样品(批号 A),定量加入氯乙酸,混合后使供试品含氯乙酸 14.0%。分别取马来酸氯苯那敏对照品约 8 mg、上述羧甲淀粉钠供试品约 0.6 g^[9],精密称定,研磨均匀,置称量瓶中,作为试验用供试品,自编号为 1#~9#;另取 2.1.4 项下 A-H 供试品各约 0.6 g,作为空白对照品,自编号为 10#~17#。取上述 1#~17# 供试品,分别按不同条件(见表 1)存放。

2.2.3 溶液制备

称取表 1 中对照品适量,精密称定,置 100 mL 容量瓶中,用流动相溶解并定容,摇匀,滤过,即得对照品溶

表1 存放条件

Tab. 1 Storage conditions

编号	存放条件	进样品信息
a	0 d	对照品
b	温度:20 ℃	(1)对照品
	相对湿度:75%	(2)1#~9# 供试品
	时间:60 d	(3)10#~17# 空白对照品
c	温度:40 ℃	(1)对照品
	相对湿度:75%	(2)1#~9# 供试品
	时间:60 d	(3)10#~17# 空白对照品

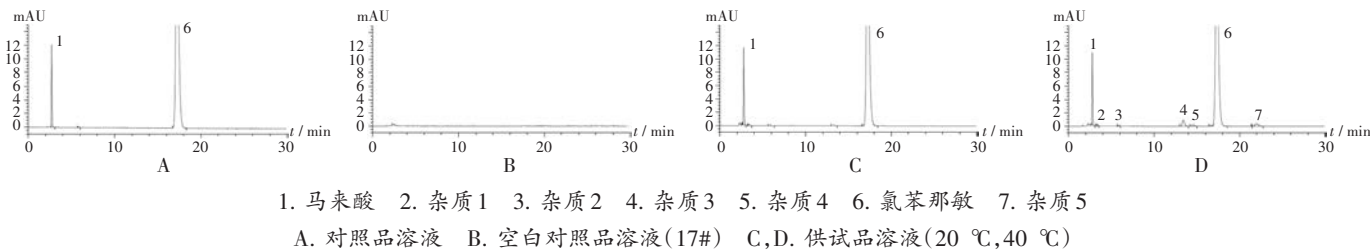


图2 高效液相色谱图

1. Maleic acid 2. Impurity 1 3. Impurity 2 4. Impurity 3 5. Impurity 4 6. Chlorphenamine 7. Impurity 5
A. Reference solution B. Blank reference solution (17#) C,D. Test solution (20 °C, 40 °C)

Fig. 2 HPLC chromatograms

液。取2.2.2项下各放置条件下的供试品,加流动相溶解,移至100 mL容量瓶中,超声(功率250 W,频率40 kHz)20 min,用流动相定容,摇匀,滤过,即得供试品溶液;取2.2.2项下各放置条件下的空白对照品,加流动相溶解,移至100 mL容量瓶中,超声20 min,用流动相定容,摇匀,滤过,即得空白对照品溶液。

2.2.4 方法学考察

系统适用性试验:取2.2.3项下3种溶液,按2.2.1项下色谱条件进样测定,记录色谱图。结果供试品溶液色谱中,在与对照品溶液色谱相应位置有吸收峰。理论板数按马来酸氯苯那敏峰计应不低于3 000,分离度大于1.5,基线分离良好。详见图2。

精密度、重复性试验:按要求进行,结果上述试验的RSD均小于2.0%,表明仪器精密度、方法重复性均良好。

2.2.5 有关物质含量测定

取2.2.3项下3种溶液,按2.2.1项下色谱条件进样,分别测定对照品及1#~17#供试品中有关物质含量。结果见表2。可见,马来酸氯苯那敏对照品在20 °C与40 °C条件下存放均较稳定;相同存放条件下,马来酸氯苯那敏的降解速率随羧甲淀粉钠中氯乙酸含量的增大而提高;氯乙酸含量相同的羧甲淀粉钠供试品,其放置温度越高,马来酸氯苯那敏的降解速率越快。

3 讨论

3.1 羧甲淀粉钠中氯乙酸的残留原因

氯乙酸多在强碱条件和一定温度下与淀粉反应,生成羧甲淀粉钠与氯化钠,同时有少量氯乙酸与氢氧化钠发生副反应,生成乙醇酸钠与氯化钠。当反应不完全时可能残留起始物料氯乙酸,反应是否完全,一方面与碱液的体积分数相关,另一方面也与反应时间相关,通过工艺参数优化控制,可减少氯乙酸的残留。

3.2 氯乙酸对马来酸氯苯那敏稳定性的影响

由结果可见,马来酸氯苯那敏本身对热稳定,但与羧甲淀粉钠混合并按一定条件放置后,在相同放置条件下,随着羧甲淀粉钠中氯乙酸含量的增大,马来酸氯苯那敏的降解速率加快;当羧甲淀粉钠中氯乙酸含量

表2 有关物质含量测定结果(%)

Tab. 2 Results of content determination of related substances (%)

存放条件	样品编号	羧甲淀粉钠中 氯乙酸含量	马来酸氯苯那敏		
			主成分含量	最大杂质	总杂质
a	对照品		99.8	0.2	0.2
b	对照品		99.8	0.2	0.2
	1#	0.001	99.8	0.2	0.2
	2#	0.10	99.6	0.2	0.3
	3#	0.15	99.4	0.2	0.5
	4#	0.20	99.6	0.2	0.3
	5#	0.22	99.4	0.2	0.6
	6#	0.33	99.7	0.2	0.3
	7#	0.50	98.7	0.6	1.2
	8#	1.68	98.5	0.8	1.5
	9#	14.00	95.9	3.5	4.1
c	对照品		99.8	0.2	0.2
	1#	0.001	99.1	0.3	0.7
	2#	0.10	98.5	0.6	1.4
	3#	0.15	98.2	0.6	1.8
	4#	0.20	98.1	1.0	1.8
	5#	0.22	97.9	0.8	2.1
	6#	0.33	96.7	1.5	3.3
	7#	0.50	96.4	2.1	3.6
	8#	1.68	93.4	4.5	6.6
	9#	14.00	92.0	7.2	8.0

相当时,放置温度越高,马来酸氯苯那敏的降解速率越快,即在氯乙酸存在的情况下,羧甲淀粉钠中氯乙酸的量及两者相容时的放置温度均与马来酸氯苯那敏的降解速率呈正相关。提示羧甲淀粉钠中氯乙酸的残留量影响马来酸氯苯那敏的稳定性。

3.3 氯乙酸影响马来酸氯苯那敏稳定性的原因

氯乙酸结构中,由于氯原子的电负性较碳原子大,导致C-Cl键中碳原子带部分正电荷,易被带负电荷或未共享电子对等试剂进攻发生亲核反应^[10-11],而马来酸氯苯那敏为常用抗组胺类药,其分子结构中胺基基团的2个N正好可提供未共享电子对,作为亲核试剂对