

# 微晶纤维素可能带给制剂的亚硝胺类风险，不容忽视！

原创

东辰制药

## 起 因

6月底的一个周二，正分析试验数据的技术部杨经理接到了一个电话，一个来自江苏某客户的表扬电话，电话里客户多次感叹：“了不起！东辰微晶纤维素了不起！”

这位客户何以这么激动呢？原来，客户早前向CDE申报了一产品，近期审批结果出来了，却是没通过，理由是亚硝酸盐超标。客户从制剂处方中发现微晶纤维素用量高达60%，于是优先对它进行了亚硝酸盐含量检测（痕量分析）。

他们分别对比检测了市售的同性能的美国市售、德国市售、东辰制药微晶纤维素，以及其他几款国产微晶纤维素，结果是不测不知道，一测吓一跳。

就微晶纤维素中亚硝酸盐含量来说，美国市售比东辰制药高约5倍、德国市售比东辰制药高约15倍，其他国产产品则是远超检测范围。

得到这样一个检测结果，是他们之前没想到的。因为长期以来的惯性思维都觉得进口辅料会全方位优于国产辅料，但这检测结果让他们大吃一惊，让他们看得国产辅料品牌崛起的可能和希望。尤其是在如今这样疫情反复、原材料涨价、运输成本激增，以及国际局势紧张等因素影响下，一个优秀的真正意义上可实现进口替换的国产辅料品牌，对他们来说太重要了！

所以客户毫不犹豫地致电了东辰制药，不吝啬地提出了表扬和期许，并表达了长期深度合作的意愿。

## 原因分析

在与客户后续的交流中，双方明确了东辰制药生产的微晶纤维在功能指标和特性上与进口品牌高度一致，因而在此基础上，双方探讨了东辰微晶纤维素亚硝酸盐含量低的可能原因：

**首先**，东辰制药生产的微晶纤维素**全是采用无氨低温水解和喷雾干燥工艺生产的**，在整个工艺过程中绝不使用氨水中和水解反应中多余的酸，也不会在其他任何环节引入铵根离子，所以东辰生产的微晶纤维素不存在铵根离子的残留问题，而市售其他产品均有不同程度的铵根残留，见图1所示。

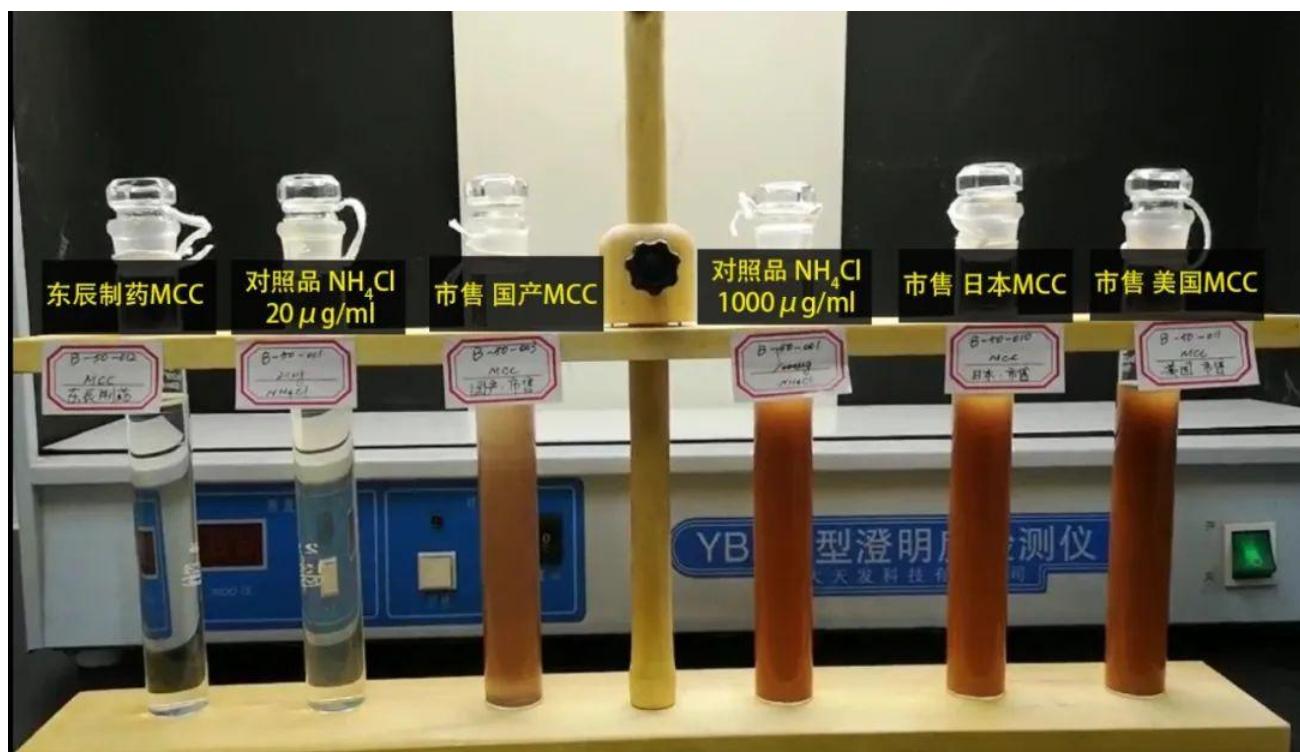


图1.市售不同品牌铵盐含量对比

**其次**，从原材料上来说，东辰制药采用的进口木浆，是专用于生产药用级醋酸纤维素、微晶纤维素的木浆，其对亚硝酸盐、基因杂质、农残等有相当严格的限制。某些微晶纤维素采用黏胶木浆（主要用于制衣）、纸浆等作为原料，则其磺化剂、硝酸盐、亚硝酸盐、增白剂、荧光粉等杂质含量将难以保证，更无法保障微晶纤维素成品中这些杂质的含量。

**最后**，东辰制药水解步骤中采用的酸是食品级的，生产用纯化水、饮用水等都均按药品生产等级要求，严格限制了亚硝酸盐含量。比如按2020版《中国药典》的要求，纯化水中亚硝酸盐含量应小于0.02ppm。

## 氨转化为亚硝酸盐的机理猜想

因东辰制药生产的微晶纤维素与进口品牌在性能指标和应用上保持高度一致，目前发现的唯一不同就是产品中残留的铵根离子含量不一，所以我们推测铵根离子很可能在某些条件下转化成了亚硝酸根。

为此，东辰制药查询了相关文献资料、请教了一些高校专家，大家提出了一个可供深入研究探讨的方向：氨氧化细菌参与的硝化作用。

### 什么是氨氧化细菌？

氨氧化细菌（Ammonia Oxidizing Bacteria，简称AOB）即亚硝化细菌，属革兰氏阴性菌，喜欢微偏碱性的环境，生长最适pH为7.0-8.5，最适温度为24~28°C，普遍分布在自然界的土壤、海洋及淡水中，是一类能够将氨转化为亚硝酸盐的化能无机自养型细菌，在硝化作用中起着重要作用。

### 氨氧化菌作用机理？

氨氧化菌的硝化作用分为2个阶段：第一个阶段为亚硝化阶段，由氨氧化细菌把 $\text{NH}_4^+ - \text{N}$ 氧化为 $\text{NO}_2^- - \text{N}$ ；第二阶段由硝化细菌把 $\text{NO}_2^- - \text{N}$ 氧化为 $\text{NO}_3^- - \text{N}^{[2-4]}$ 。

### 微晶纤维素生产过程中可能存在的硝化反应？

氨氧化细菌普遍分布在土壤中、水中，而微晶纤维素原材料来源、成品生产过程等都离不开水的参与，难保里面不含有氨氧化细菌。一旦存在氨氧化细菌和 $\text{NH}_4^+$ ，在适宜条件下发生了硝化反应，最终生成的亚硝酸盐在整个生产过程中一直存在，并残留到成品中，从而影响制剂的亚硝酸盐含量。

## 结语

2018年的“华海缬沙坦事件”，就是在缬沙坦原料药中检测出含有一种N-亚硝基甲胺的致癌杂质，迅速引起FDA和欧洲EMA的密切关注，后持续发酵，品种拓展到所有沙坦类药物遭审查，产地还涉及印度等，导致了辉瑞、诺华等企业对沙坦类药品进行了召回。



图2.辉瑞的ACCURETIC

缬沙坦事件给华海造成了多大损失呢？可以从2018年财报中看到，因缬沙坦事件，华海计提了约4.13亿元损失，公司股价和市值遭受重创，孙公司普霖强生物放弃美国上市计划等，代价可谓惨重！

此事件也加速了国家药监局于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）》，该指导原则为注册申请上市以及已上市化学药品中亚硝胺类杂质的研究和控制提供了指导，并指明由药品上市许可持有人/药品生产企业切实履行药品质量管理的主体责任，对药品的安全和质量进行生命周期管理，对亚硝胺类杂质的引入和残留等进行评估与控制。

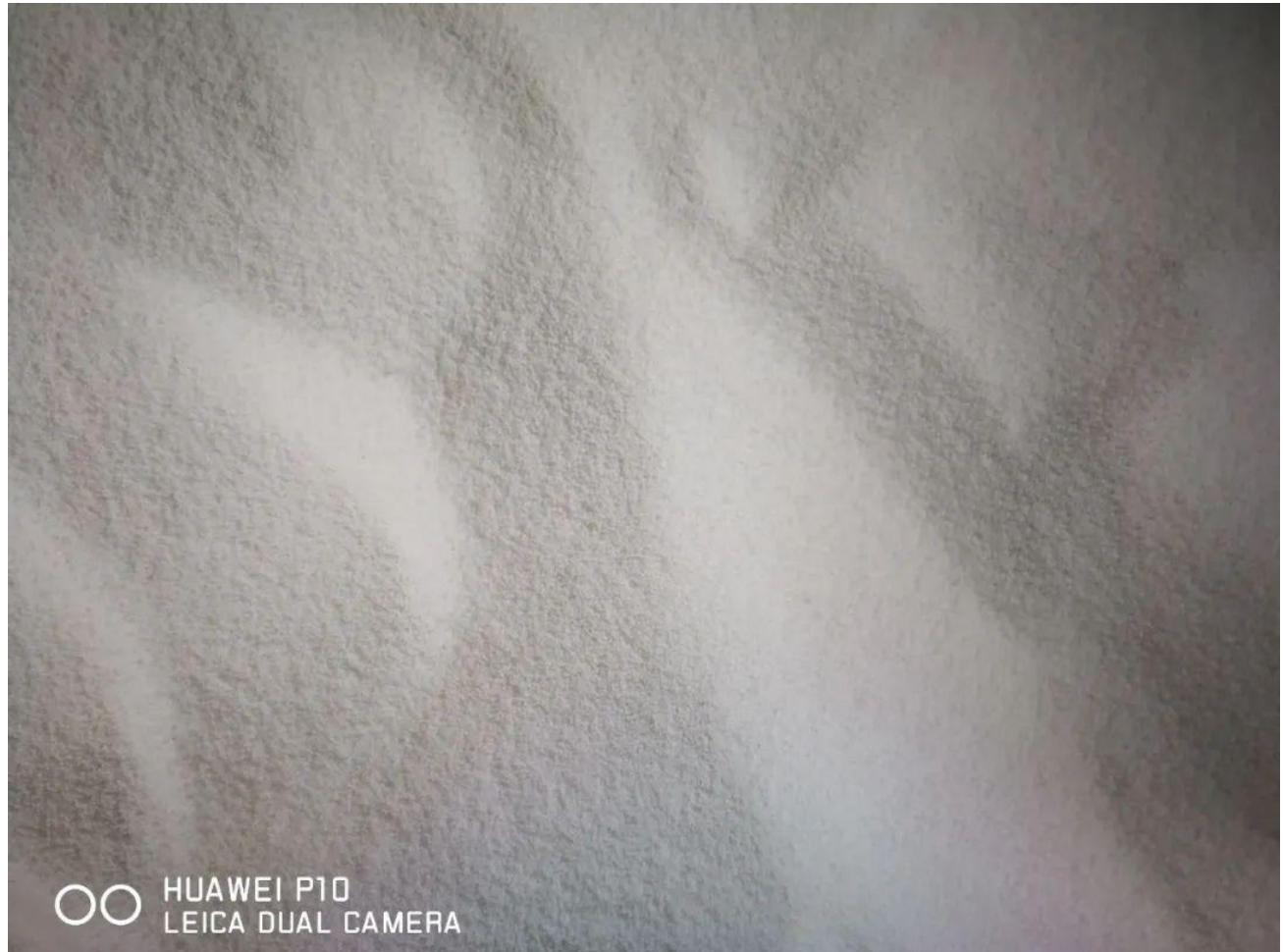


图3.东辰制药微晶纤维素

辅料是药品中必不可少，甚至是占比较大的组成成分，比如作为稀释剂的微晶纤维素，在处方中的占比可高至90%，所以更应该对其亚硝胺类杂质引入和残留进行严格的评估与控制。

而且作为有担当有良心的辅料企业，我们应该主动把这个工作和责任承担起来，给制剂客户减轻负担、降低风险，提供安全可靠、品质有保障的辅料产品。

作为辅料使用单位，客户们应对此问题引起足够重视，提高风险意识，在选择辅料时，除了重视指标、性能、价格外，更应关注各种杂质可能带来的巨大风险，选择可让自己放心、安心的品牌，为企业发展、为国民健康承担自身责任，做出应有的贡献。

喜欢此内容的人还喜欢

对比了30款主流饮料，超五成使用化学防腐剂，可口可乐还在配方上区别  
消费者报道



NO：6I走进食品添加剂之反式脂肪酸  
雪糕刺客队



氮自由基产生及反应转化汇总  
化学深耕堂

