

中图分类号: R917 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)18-0072-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.18.015



盐酸氨基葡萄糖片中吡嗪类杂质含量测定及成因分析*

王琼芬, 倪东宇, 张梦奇, 李彬, 石婧, 徐虹

(浙江省舟山市食品药品检验检测研究院, 浙江 舟山 316000)

摘要:目的 建立测定盐酸氨基葡萄糖片中吡嗪类杂质含量的高效液相色谱法,并探讨杂质形成的影响因素。方法 色谱柱为 Shim-pack GIST C₁₈ 柱(150 mm × 4.6 mm, 3 μm),流动相为 0.05% 庚烷磺酸钠溶液-乙腈(20:1, V/V),流速为 0.8 mL/min,检测波长为 195 nm,柱温为 35 °C,进样量为 10 μL。考察果糖嗪及脱氧果糖嗪在不同温度(50, 60, 70, 80 °C)及相对湿度(RH, 60%, 75%, 92%)条件下的含量变化规律。结果 果糖嗪、脱氧果糖嗪质量浓度分别在 0.18~9.23 μg/mL 和 0.98~49.26 μg/mL 范围内与峰面积线性关系良好($r > 0.9997$);定量限分别为 0.92 ng 和 0.99 ng,检测限分别为 0.37 ng 和 0.33 ng;精密度、稳定性、重复性试验结果的 RSD 均小于 2.0%;平均回收率分别为 98.77% 和 99.43%,RSD 分别为 0.77% 和 0.27%($n = 9$)。2 种杂质含量均与加热温度及 RH 呈显著正相关,且脱氧果糖嗪含量变化规律符合零级动力学;80 °C 条件下最高含量分别为加热前含量的 1.5 倍、3.7 倍;40 °C 时,92%RH 条件下最高含量分别为 60%RH 条件下的 10 倍、1.6 倍。结论 所建立的方法操作简便、结果准确,精密度、稳定性、重复性均较好,可用于盐酸氨基葡萄糖片中吡嗪类杂质的含量测定。高温、高湿条件分别对制剂中脱氧果糖嗪、果糖嗪含量影响较大。

关键词: 盐酸氨基葡萄糖片;吡嗪类杂质;脱氧果糖嗪;果糖嗪;高效液相色谱法;影响因素;含量测定;温度;湿度

Content Determination and Cause Analysis of Pyrazine Impurities in Glucosamine Hydrochloride Tablets

WANG Qiongfeng, NI Dongyu, ZHANG Mengqi, LI Bin, SHI Jing, XU Hong
(Zhoushan Institute for Food and Drug Control, Zhoushan, Zhejiang, China 316000)

Abstract: Objective To establish a high-performance liquid chromatography (HPLC) method for the determination of pyrazine impurities in Glucosamine Hydrochloride Tablets, and to investigate the influencing factors of impurity formation. **Methods** The chromatographic column was Shim-pack GIST C₁₈ column (150 mm × 4.6 mm, 3 μm), the mobile phase was 0.05% sodium heptanesulfonate solution-acetonitrile (20:1, V/V), the flow rate was 0.8 mL/min, the detection wavelength was 195 nm, the column temperature was 35 °C, and the injection volume was 10 μL. The change rules of contents of fructosazine and deoxyfructosazine at different temperatures (50, 60, 70, 80 °C) and relative humidity (RH, 60%, 75%, 92%) were investigated. **Results** The linear ranges of fructosazine and deoxyfructosazine were 0.18 - 9.23 μg/mL and 0.98 - 49.26 μg/mL ($r > 0.9997$) respectively. The limits of quantitation of fructosazine and deoxyfructosazine were 0.92 ng and 0.99 ng respectively, and their limits of detection were 0.37 ng and 0.33 ng respectively. The RSDs of precision, stability and repeatability tests were all lower than 2.0%. The average recovery rates of fructosazine and deoxyfructosazine were 98.77% and 99.43% with RSDs of 0.77% and 0.27% respectively ($n = 9$). The content of the above two impurities was significantly positively correlated with the temperature and RH, and the change rule of deoxyfructosazine content versus time was fitted to zero order kinetics. The highest content of fructosazine and deoxyfructosazine at 80 °C was 1.5 times and 3.7 times higher than that before heating respectively, and the highest content of the above two impurities at 40 °C and 92% RH was 10 times and 1.6 times higher than that at 60% RH respectively. **Conclusion** The established method is simple, accurate, precise, stable and repeatable, which can be used for the determination of pyrazine impurities in Glucosamine Hydrochloride Tablets. High-temperature and high-humidity are important factors affecting the content of fructosazine and deoxyfructosazine in the formulation respectively.

Key words: Glucosamine Hydrochloride Tablets; pyrazine impurities; deoxyfructosazine; fructosazine; HPLC; influencing factor; content determination; temperature; humidity

氨基葡萄糖是从甲壳类动物的壳聚糖和甲壳素外骨骼中提取的氨基单糖,经盐酸化和硫酸化后,变成稳定的可供口服的盐酸盐和硫酸盐^[1]。该糖是人体关节软骨基质中合成蛋白聚糖所必需的物质,能有效促进人体黏多糖的合成,提高关节滑液的黏性,有助于软骨细

胞的修复^[2-4]。由于氨基葡萄糖结构中含有氨基和羰基,导致在生产、储存过程中很易发生由美拉德反应引起的非酶褐变,产生多种褐变产物,其中主要褐变产物为多羟基烷基吡嗪类化合物^[5]。目前,该类化合物主要包括果糖嗪和脱氧果糖嗪,在欧洲药典(EP)10.0版氨

* 基金项目:浙江省药品监督系统科技计划项目[2021004]。

第一作者:王琼芬,女,大学本科,主任药师,研究方向为药品质量控制和分析评价,(电子信箱)wqf6512@aliyun.com。

基葡萄糖盐酸盐和硫酸复盐原料药有关物质检查项下,果糖嗪和脱氧果糖嗪已作为非特定杂质进行控制^[6]。国内原料药尚未收载该检查项^[7],少数企业制剂注册标准(YBH03592014, YBH05342020)中已有收载。

目前,有关氨基葡萄糖原料和制剂有关物质测定方法及其生产工艺相关研究已有文献报道^[8-11],但尚未见有关吡嗪类杂质形成影响因素及相关动力学分析的报道。前期研究中,项目组对多批次不同厂家盐酸氨基葡萄糖原料和制剂中2种吡嗪类杂质进行了含量测定,结果原料和胶囊中均未检出,但片剂和颗粒中有不同程度检出。由于片剂工艺较复杂,生产厂家相对较多,临床使用更广,不同厂家间采用的工艺特征和工艺参数不同,对该类杂质的形成影响较大^[12]。本研究中以盐酸氨基葡萄糖片为研究对象,采用高效液相色谱(HPLC)法测定制剂中果糖嗪、脱氧果糖嗪含量,并通过考察不同温度及相对湿度(RH)下2种杂质的含量变化,探讨制剂中该类杂质的形成影响因素和含量变化规律,旨在为制剂工艺参数优化和过程控制提供参考。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

1260型高效液相色谱仪,配DAD检测器(美国Agilent公司);XSE205DU型电子天平(精度为0.01 mg)、V30S型卡尔费休水分测定仪(瑞士Mettler Toledo公司);DHG-9071A型电热恒温干燥箱(上海精宏实验设备有限公司);KBF 240型恒温恒湿箱(德国Binder公司);KQ-250DV型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);Milli-Q型超纯水机(美国Millipore公司)。

1.2 试药

果糖嗪对照品(批号为140853-202101,含量98.0%),脱氧果糖嗪对照品(批号为140859-202101,含量95.1%),D-盐酸氨基葡萄糖对照品(批号为140649-202007,含量100.0%),均购自中国食品药品检定研究院;盐酸氨基葡萄糖片(A企业,批号分别为210503, 210914, 211102, 220137, 220326, 220622,规格均为每片0.75 g);盐酸氨基葡萄糖原料(B企业,批号为211101);乙腈、庚烷磺酸钠均为色谱纯,其余试剂均为分析纯,水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱:Shim-pack GIST C₁₈柱(150 mm × 4.6 mm, 3 μm);流动相:0.05%庚烷磺酸钠溶液(取庚烷磺酸钠0.5 g,加水溶解,加磷酸0.5 mL和1 mol/L氢氧化钾4 mL,加水至1 000 mL)-乙腈(20:1, V/V);流速:0.8 mL/min;检测波长:195 nm;柱温:35 ℃;进样量:10 μL。

2.2 溶液制备

系统适用性溶液:取果糖嗪、脱氧果糖嗪、D-盐酸氨基葡萄糖对照品各适量,加水溶解并稀释制成每1 mL中约含果糖嗪、脱氧果糖嗪各10 μg和D-盐酸氨基葡萄糖10 mg的混合溶液。

混合对照品溶液:取果糖嗪、脱氧果糖嗪对照品各适量,精密称定,分别加水溶解并稀释,制成每1 mL中分别含0.461 6 mg, 0.492 6 mg的单一对照品溶液。分别精密量取适量,用水稀释制成每1 mL中分别含2.308 μg和9.852 μg的混合对照品溶液。

供试品溶液:取样品10片,除去包衣,研细,取适量(约相当于盐酸氨基葡萄糖500 mg),置50 mL容量瓶中,加水约40 mL,超声(功率250 W,频率40 kHz)处理10 min,加水定容,摇匀,静置5 min,取上清液,经0.22 μm滤膜滤过,取续滤液,即得。

空白辅料溶液:分别称取片剂处方量的混合辅料(微晶纤维素、低取代羟丙纤维素、羟丙甲纤维素、玉米淀粉、硬脂酸镁)适量,置50 mL容量瓶中,再按供试品溶液制备方法制备,即得。

氯离子(Cl⁻)溶液:取氯化钠20 mg,精密称定,置20 mL容量瓶中,加水溶解并定容,摇匀,即得。

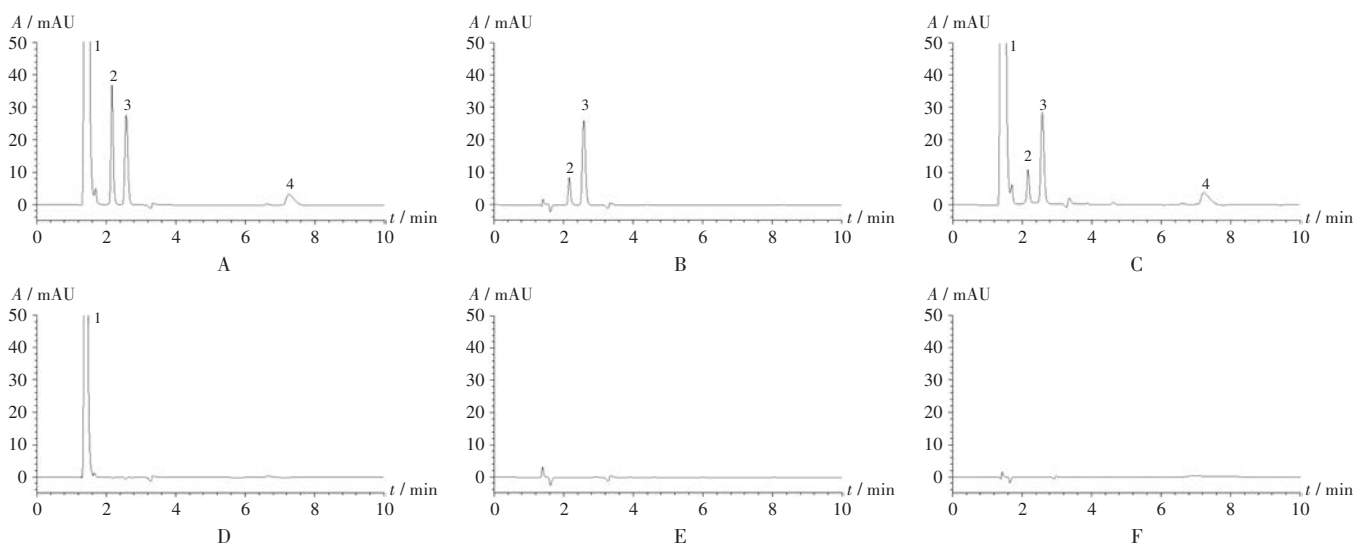
空白溶剂:以水为空白溶剂。

2.3 方法学考察

系统适用性与专属性试验:取上述系统适用性溶液、混合对照品溶液、供试品溶液、Cl⁻溶液、空白辅料溶液、空白溶剂各10 μL,按2.1项下色谱条件进样测定,记录色谱图。结果系统适用性溶液中各色谱峰间均分离良好,供试品溶液中果糖嗪、脱氧果糖嗪与相邻峰之间分离度均大于2.0, Cl⁻溶液、空白辅料溶液和空白溶剂在与混合对照品溶液保留时间相同处均无干扰峰,表明方法专属性良好。详见图1。

线性关系考察:分别精密量取2.2项下单一对照品溶液适量,用水稀释制成每1 mL分别含果糖嗪9.232, 4.616, 1.846, 0.923, 0.462, 0.185 μg及脱氧果糖嗪49.262, 24.631, 9.852, 4.926, 2.463, 0.985 μg的系列混合对照品溶液。取适量,按2.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积。以待测成分质量浓度(X, μg/mL)为横坐标、峰面积(Y)为纵坐标进行线性回归,得果糖嗪回归方程 $Y_1 = 14.126X_1 + 0.1136$ ($r = 0.9998$),脱氧果糖嗪回归方程 $Y_2 = 14.181X_2 + 1.4704$ ($r = 0.9999$)。结果表明,果糖嗪及脱氧果糖嗪质量浓度分别在0.18~9.23 μg/mL及0.98~49.26 μg/mL范围内与峰面积线性关系良好。

定量限和检测限考察:取线性关系考察项下最低质量浓度混合对照品溶液适量,倍比稀释,按2.1项下



1. Cl⁻ 2. 果糖嗪 3. 脱氧果糖嗪 4. 氨基葡萄糖

A. 系统适用性溶液 B. 混合对照品溶液 C. 供试品溶液 D. Cl⁻ 溶液 E. 空白辅料溶液 F. 空白溶剂

图1 高效液相色谱图

1. Cl⁻ 2. Fructosazine 3. Deoxyfructosazine 4. Glucosamine

A. System suitability solution B. Mixed reference solution C. Test solution D. Cl⁻ solution E. Blank excipient solution F. Blank solvent

Fig. 1 HPLC chromatograms

色谱条件进样测定,以信噪比为10:1,3:1时的待测成分进样量分别记作定量限、检测限。结果果糖嗪、脱氧果糖嗪的定量限分别为0.92,0.99 ng,检测限分别为0.37,0.33 ng。

精密度试验:取2.2项下混合对照品溶液适量,按2.1项下色谱条件连续进样测定6次,记录峰面积。结果果糖嗪、脱氧果糖嗪峰面积的RSD分别为0.53%及0.17%(n=6),表明仪器精密度良好。

稳定性试验:取供试品溶液(样品批号为210503)适量,分别于室温下放置0,4,8,12,18,24 h时按2.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果果糖嗪、脱氧果糖嗪峰面积的RSD分别为0.64%,0.21%(n=6),表明供试品溶液在室温下放置24 h内基本稳定。

重复性试验:取样品(批号为210503)细粉适量,各6份,精密称定,分别按2.2项下方法制备供试品溶液,再按2.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积并计算含量。结果果糖嗪、脱氧果糖嗪平均含量分别为238.01,796.28 μg/g,RSD分别为1.33%,0.83%(n=6),表明方法重复性良好。

回收试验:按处方比例称取盐酸氨基葡萄糖原料和混合辅料各适量,共9份,分别置50 mL容量瓶中,各精密加入果糖嗪单一对照品溶液0.4,0.5,0.6 mL和脱氧果糖嗪单一对照品溶液0.8,1.0,1.2 mL,平行3份,制成模拟样品,按2.2项下方法制备供试品溶液,再按2.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积并计算回收率。结果见表1。

表1 回收试验结果(n=9)

Tab. 1 Results of the recovery test (n=9)

加入量(μg)		测得量(μg)		回收率(%)		\bar{X} (%)		RSD(%)	
A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
184.64	394.08	179.89	390.10	97.43	98.99				
184.64	394.08	181.94	391.93	98.54	99.45				
184.64	394.08	183.61	391.54	99.44	99.36				
230.80	492.60	227.40	489.28	98.53	99.33				
230.80	492.60	226.12	488.61	97.97	99.19	98.77	99.43	0.77	0.27
230.80	492.60	229.41	490.76	99.40	99.63				
276.96	591.12	276.56	587.33	99.85	99.36				
276.96	591.12	274.16	589.34	98.99	99.70				
276.96	591.12	273.50	590.37	98.75	99.87				

注:A为果糖嗪,B为脱氧果糖嗪。

Note:A refers to fructosazine,and B refers to deoxyfructosazine.

2.4 样品杂质含量测定

取6批样品各适量,按2.2项下方法制备供试品溶液,再按2.1项下色谱条件进样测定,平行测定3次,记录峰面积并计算样品中果糖嗪、脱氧果糖嗪含量及相对盐酸氨基葡萄糖标示量的百分含量,结果见表2。

2.5 吡嗪类杂质形成影响因素考察

温度影响试验:取样品(批号为220622)细粉适量,各4份,置称量瓶中平铺,加盖密封后,分别置50,60,70,80℃恒温箱中放置9 h,每隔1 h取细粉适量(约相当于盐酸氨基葡萄糖500 mg),精密称定,按2.2项下方法制备供试品溶液,按2.1项下色谱条件进样测定,记录色谱图并计算含量。4种温度下2种杂质的含量-时

表2 样品中2种杂质含量测定结果(n=3)

Tab. 2 Results of content determination of two impurities in the samples (n=3)

批号	果糖嗪		脱氧果糖嗪	
	含量(μg/g)	百分含量(%)	含量(μg/g)	百分含量(%)
210503	238.43	0.03	796.94	0.09
210914	137.54	0.02	578.00	0.07
211102	83.35	0.01	557.91	0.07
220137	134.58	0.02	535.60	0.07
220326	90.88	0.01	451.18	0.06
220622	177.52	0.02	308.13	0.04

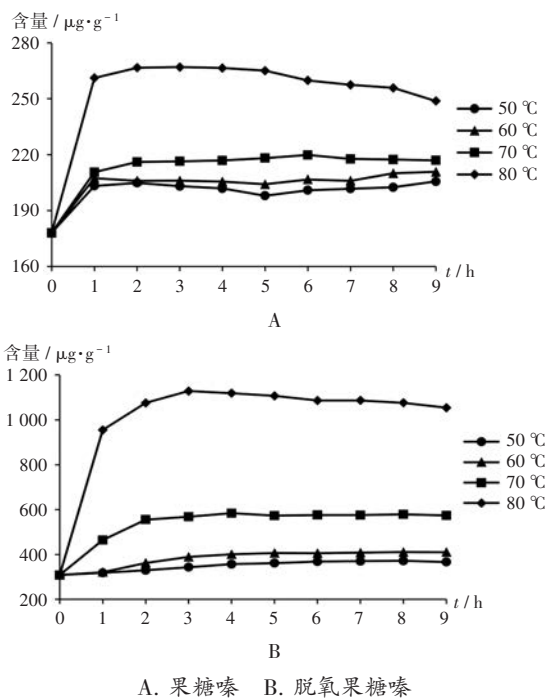


图2 不同温度下2种杂质的含量-时间曲线
A. Fructosazine B. Deoxyfructosazine

Fig. 2 Content-time curves of two impurities at different temperatures

间曲线见图2。结果显示,随着加热温度的升高,2种杂质含量均逐渐增加,其中80℃时果糖嗪、脱氧果糖嗪最高含量分别为起始含量(0h)的1.5倍、3.7倍,表明脱氧果糖嗪形成对温度的依赖性明显高于果糖嗪。

湿度影响试验:取样品(批号为220622)细粉适量,各3份,置培养皿中,于40℃,相对湿度(RH)分别为60%,75%,92%的恒温恒湿条件下放置7d,每隔1d取细粉适量(约相当于盐酸氨基葡萄糖500mg),精密称定,按2.2项下方法制备供试品溶液,按2.1项下色谱条件进样测定,记录色谱图并计算含量。3种RH条件下2种杂质的含量(按扣除水分后的干燥品计)-时间曲线见图3。结果显示,随着RH的升高,2种杂质含量均逐渐增加,且高RH对果糖嗪形成的影响远大于脱氧果糖嗪。不同RH下,2种杂质的形成量与时间均呈正相关,其变化规律采用零级动力学模型进行分析,计算公式

为: $C_t = C_0 + k_0 \cdot t$ 。式中, C_t 为杂质在时间 t 的含量(μg/g); C_0 为杂质的起始含量(μg/g); t 为反应时间(d); k_0 为反应速率常数。用Excel 2016软件对2种杂质第1~7天的含量数据进行拟合,得到不同RH下杂质含量-时间曲线拟合方程,详见表3。结果显示,除92%RH下果糖嗪形成初始反应较剧烈,线性拟合得到的 R^2 较小外,其余 R^2 均超过0.98,数据线性拟合度较高,符合零级动力学模型要求,拟合结果能很好地描述不同RH下2种杂质含量随时间变化的规律,显示RH和时间是影响盐酸氨基葡萄糖片中果糖嗪、脱氧果糖嗪形成的重要因素。尤其是果糖嗪,在92%RH时的最高含量约为60%RH、75%RH条件下的10倍,而脱氧果糖嗪仅约1.6倍,表明果糖嗪的形成对湿度的依赖性明显高于后者。

3 讨论

3.1 溶剂选择

盐酸氨基葡萄糖制剂有关物质检查方法中供试品

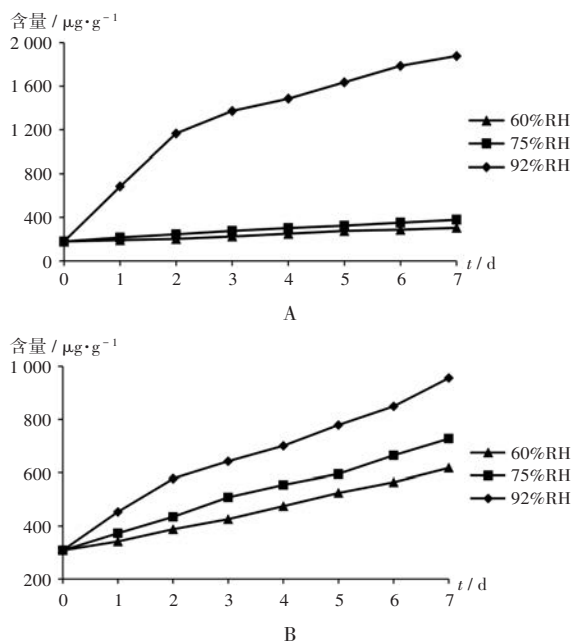


图3 不同相对湿度下2种杂质的含量-时间曲线
A. Fructosazine B. Deoxyfructosazine

Fig. 3 Content-time curves of two impurities at different RH
表3 不同相对湿度下2种杂质的含量-时间曲线拟合方程

Tab. 3 Fitting equation of content-time curves of two impurities at different RH

待测成分	RH(%)	拟合方程	k_0	R^2
果糖嗪	60	$C_{11} = 172.02 + 19.18t_1$	19.18	0.987 6
	75	$C_{12} = 185.44 + 27.92t_2$	27.92	0.996 1
	92	$C_{13} = 482.54 + 225.01t_3$	225.01	0.900 2
脱氧果糖嗪	60	$C_{14} = 299.90 + 44.53t_4$	44.53	0.997 6
	75	$C_{15} = 315.65 + 58.60t_5$	58.60	0.996 2
	92	$C_{16} = 359.35 + 85.44t_6$	85.44	0.980 1

溶液制备溶剂的选择,现有标准及相关文献报道的有乙腈-水(1:1, V/V)、本研究中的流动相、纯水。预试验中2种对照品在3种溶剂中均有良好的稳定性,24 h内峰面积的RSD均小于0.70%;样品中脱氧果糖嗪在3种溶剂中稳定性均较好,RSD均小于0.78%,而果糖嗪在纯水中峰面积的RSD为0.82%,在流动相中为1.50%,在乙腈-水(1:1, V/V)中峰面积则逐渐增大,RSD达到5.54%,显示供试液中果糖嗪在纯水中最稳定,而在乙腈-水(1:1, V/V)溶剂中则呈动态变化趋势,稳定性较差。考虑到果糖嗪和脱氧果糖嗪均具有高水溶性,且在本研究中色谱条件下,超纯水峰与目标峰分离良好,故选择超纯水作为供试品溶液制备溶剂。

3.2 不同制剂工艺的影响

项目组调研、收集了国内其他片剂厂家的生产工艺及样品,发现厂家间生产工艺差异较大,检测结果也表明不同厂家产品中果糖嗪、脱氧果糖嗪含量差异明显。本研究中所用样品制粒工艺采用湿法制粒,另外1家厂家采用干法制粒,测定4批次干法制粒样品中2种杂质含量,结果果糖嗪均未检出,脱氧果糖嗪平均含量仅为86.33 $\mu\text{g/g}$,可见,不同制剂工艺对2种杂质形成影响较大,表明果糖嗪、脱氧果糖嗪作为氨基葡萄糖美拉德反应产物,其形成量与制剂工艺密切相关。

在湿法制粒工艺过程中,涉及颗粒水分、制粒时间、干燥温度、干燥时间等参数控制,项目组对不同湿度条件下2种杂质含量与时间相关性考察时,同步测定了全部时间点样品水分,结果显示,在60%或75% RH条件下,水分含量变化不明显,均在1.57%~2.38%之间;而在92% RH条件下,样品水分则从1.63%(第0天)升至11.82%(第7天),扣除水分后的果糖嗪含量也随之从178.14 $\mu\text{g/g}$ 增至1 876.20 $\mu\text{g/g}$,脱氧果糖嗪从308.45 $\mu\text{g/g}$ 增至956.21 $\mu\text{g/g}$,从2种杂质含量增幅可见,果糖嗪形成速率与RH的相关性远大于脱氧果糖嗪。同时,湿法制粒后,需对药物颗粒进行干燥处理,因此干燥温度、干燥时间也可直接影响产品中2种杂质含量。本研究中,果糖嗪含量在加热第1 h时呈快速上升趋势,显示不同温度下均存在快速形成诱导期。脱氧果糖嗪则仅在70 $^{\circ}\text{C}$ 及80 $^{\circ}\text{C}$ 时存在快速形成诱导期,2种杂质形成规律略有区别。在80 $^{\circ}\text{C}$ 高温条件下,2种杂质含量在3 h左右达到峰值,而后随着时间的延长均呈逐渐下降的趋势,这与文献[13]报道的加热时间对食品美拉德反应中吡嗪类产物影响具有的普遍性规律相吻合。另外,从2种杂质含量增幅可见,脱氧果糖嗪的形成与温度相关性大于果糖嗪。综上,仅从盐酸氨基葡萄糖片有关物质控制角度分析,干法制粒工艺优于湿法制粒,但作为治疗药物还应兼顾其临床有效性,故为减少湿法制粒工艺中产生的吡嗪类杂质,生产厂家有必

要对工艺条件开展更科学、合理的设计,建议厂家在湿法制粒环节中,对颗粒水分、制粒时间、干燥温度、干燥时间等关键工艺参数进行综合优选,以期在不影响疗效的前提下,有效降低出厂产品中吡嗪类杂质含量。此外,影响氨基葡萄糖美拉德反应的因素较复杂,不同厂家产品使用的辅料不同,氨基葡萄糖和辅料间化学特性的相容性也可能影响吡嗪类杂质形成速率,对辅料的优选有待进一步探索和研究。

3.3 不同剂型的影响

项目组采用本研究中建立的吡嗪类杂质测定方法分别测定某企业3批次颗粒样品中果糖嗪和脱氧果糖嗪含量,结果果糖嗪含量(按盐酸氨基葡萄糖标示量的百分含量计)平均值为0.26%,明显高于片剂,已超国内已有标准中规定的单个杂质不得过0.1%的限度要求,而脱氧果糖嗪则均未检出,表明不同剂型2种杂质的形成影响因素及规律有显著差异。分析原因可能与颗粒生产流程中制软材工艺相较于片剂,其水分含量更高、加工时间更长有密切关系,氨基葡萄糖在高RH条件下长时间暴露加速了果糖嗪的形成,这也进一步验证了本研究中的湿度影响试验中阐述的果糖嗪形成对湿度具有更高依赖性的结论。目前,盐酸氨基葡萄糖颗粒质量标准中尚未收载有关物质检查项,基于颗粒工艺特性所致的果糖嗪含量较高的问题,生产厂家有必要对相关生产工艺进行优化和改进,并在质量标准中增订有关物质检查项。

3.4 方法评价

本研究所建立的方法操作简便、结果准确,精密度、稳定性、重复性均较好,可用于盐酸氨基葡萄糖片中吡嗪类杂质的含量测定。高温、高湿条件分别对制剂中脱氧果糖嗪、果糖嗪形成影响较大。表明对于包含湿法制粒工艺步骤的氨基葡萄糖制剂,对吡嗪类杂质的控制是其整体质量控制中不可忽视的一部分,生产厂家有必要通过制粒和干燥工艺参数的多因素综合优化,寻求最优工艺条件,最大限度地抑制该类杂质的形成。

参考文献

- [1] 喻斌,刘卓群,柴川,等. 给予盐酸氨基葡萄糖和硫酸氨基葡萄糖后的氨基葡萄糖药动学和生物利用度研究[J]. 中国药理学通报,2019,35(2):278-282.
- [2] 韩丽华. 盐酸氨基葡萄糖胶囊治疗骨关节炎的现状及进展研究[J]. 中国现代药物应用,2020,14(8):232-233.
- [3] LIU N, WANG BG. Comprehensive Rehabilitation Therapy Plus Glucosamine Hydrochloride for Exercise - Induced Knee Injuries and the Effect on Knee Function of Patients [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 1: 8120458.
- [4] 肖庄,唐涛,孙先润,等. 骨关节炎治疗药物的研究进展[J]. 中国药房,2016,27(35):5037-5040.
- [5] 步芬,李博,徐光富,等. 壳寡糖/氨基葡萄糖非酶褐变研究进展[J]. 食品工业,2013,34(5):181-185.