重结晶溶剂对格列吡嗪原料药与片剂质量的影响

于明艳，王　松，刘文坤，赵海云，陈德俊*
（山东省食品药品检验研究院，山东省仿制药一致性评价工程技术研究中心，
国家药品监督管理局仿制药研究与评价重点实验室，山东济南 250101）

摘要：该研究首先考察了不同来源格列吡嗪片剂中的有关物质含量，结果显示不同来源的原料药对其存在影响。原料药制备工艺中使用的重结晶溶剂（甲醇或乙醇）不同，会导致原料药中杂质 G 和 J 含量不同，进而影响片剂质量。进一步研究表明，重结晶溶剂对原料药晶型、粒度分布、微观形态，以及其与片剂辅料的相容性都存在一定的影响。根据差示扫描量热法结果，部分企业使用的片剂辅料与原料药不相容，建议相关企业在格列吡嗪片生产过程中避免使用存在配伍风险的辅料。

关键词：格列吡嗪；片剂；重结晶；有关物质；粒度分布；晶型；相容性
中图分类号：R944.4　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)03-0417-07
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.03.016

Effect of Recrystallization Solvent on the Quality of Glipizide API and Its Tablets

YU Mingyan, WANG Song, LIU Wenkun, ZHAO Haiyun, CHEN Dejun*
(*NMPA Key Lab. for Research and Evaluation of Generic Drugs, Shandong Research Center of Engineering and Technology for Consistency Evaluation of Generic Drugs, Shandong Institute for Food and Drug Control, Jinan 250101*)

ABSTRACT: The contents of related substances in glipizide tablets from different manufacturers were determined in this paper. And the results showed that active pharmaceutical ingredient (API) from different sources in the tablets would significantly affect the related substance contents. Different recrystallization solvents (methanol or ethanol) used in the API preparation process would lead to the differences in contents of impurities G and J in the API, which in turn affected the tablet quality. Further studies showed that the recrystallization solvent had a certain influence on the crystal form, particle size distribution and micromorphology of the API, as well as the compatibility with the tablet excipients. The tablet excipients used by some companies were incompatible with APIs according the results of differential scanning calorimetry, and it was recommended that relevant enterprises should avoid using excipients with compatibility risks in the production process of glipizide tablets.

Key Words: glipizide; tablet; recrystallization; related substance; particle size distribution; crystal form; compatibility

格列吡嗪（glipizide，**1**）为第二代磺酰脲类口服降血糖药，对非胰岛素依赖型（2 型）糖尿病有效，主要用于单用饮食控制治疗未能达到良好效果的轻至中度非胰岛素依赖型患者[1]，可使空腹及餐后血糖降低、糖化血红蛋白（HbA1c）下降 1%～2%。此类药物主要作用机制为刺激胰岛 B 细胞分泌胰岛素，但先决条件是胰岛 B 细胞还有一定的合成和分泌胰岛素的功能[2—3]；不良反应主要为恶心、头痛、头晕、皮疹、瘙痒、心悸等[4]。在美国 FDA 网站数据库检索，**1** 片（原研企业为美国辉瑞公司）于 1984 年 5 月 8 日上市，商品名 Glucotrol，规格为 5

收稿日期：2022-03-18
作者简介：于明艳(1984—)，女，副主任药师，从事药物和辅料的检验及质量分析研究工作。
通信作者：陈德俊(1976—)，男，主任药师，从事药物和辅料的检验及质量分析研究工作。
E-mail：sdyjcdj@sina.com

和 10 mg；1993 年 5 月增加了 2.5 mg 规格，但该规格现已撤市。在国家药品监督管理局网站数据库中检索得到，**1** 片的国内生产企业共 50 家，批准文号 54 个，其中 1 个是原研地产化片剂（辉瑞制药有限公司）；**1** 原料药国内有 4 家企业生产，有 4 个批准文号。

2020 年的国家评价性抽验共抽取 197 批次 **1** 片，涉及厂家 24 家，旨在客观评价国内该药品的质量现状，分析主要质量问题，进而明确产品质量提高的方向。该抽验中的样品涉及 2 家原料药生产厂家。原料药质量对制剂产品至关重要。原料药生产工艺的不同会导致原料药质量存在差异。原料药中的有关物质与制剂产品中的有关物质息息相关；粒度分布、晶型、形态的不同会进一步影响制剂产品的溶出度和渗透性。本研究依据现行药品质量标准的检验结果，结合探索性研究，从 **1** 原料药的有关物质、生产工艺、晶型、粒度分布、形态等各方面评估其对制剂产品的影响。

1　仪器与试药

LC-20AT 型高效液相色谱仪（包括二极管阵列检测器，日本 Shimadzu 公司）；MS105DU 型电子天平和 DSC1 STAR system 型差示扫描量热仪（瑞士 Mettler Toledo 公司）；D8 ADVANCE 型 X 射线衍射仪（德国 Bruker 公司）；Sigma 300 型热场扫描电镜（德国 ZEISS 公司）；Mastersizer 3000 型激光散射粒度分布仪（英国 Malvern Panalytical 公司）。

1 片（197 批次均为 2020 年国家计划抽验样品，来源于 24 家生产企业，其中 **1** 原料药来自 2 家原料药生产厂家 A 和 B，处方中的空白辅料为 **1** 片剂生产企业提供）；**1** 对照品（含量 99.9%，批号 100281-201905）、**1** 杂质 A 对照品（含量 100%，批号 100282-201904，对应的是中国食品药品检定研究院中的 **1** 杂质 I）（中国食品药品检定研究院）；**1** 杂质 C 对照品（含量 99.0%，批号 GLQ-Ⅱ-C-2820-21-01-C）、杂质 D 对照品（含量 99.9%，批号 BQZZ-D-01-2820-973-48-R）、杂质 E 对照品（含量 99.1%，批号 GLQ-Ⅱ-E-2759-15-01-C）、杂质 F 对照品（含量 99.4%，批号 GLQ-Ⅱ-F-2759-01-01-C）、杂质 G 对照品（含量 96.3%，批号 BQZZ-G-01-966-29）、杂质 H 对照品（含量 99.7%，批号 GLQ-Ⅱ-H-2762-05-01-C）、杂质 I 对照品（含量 99.2%，批号 GLQ-Ⅱ-I-2762-11-02-J）和杂质 J 对照品（含量 96.4%，批号 181219A5W）（迪嘉药业集团股份有限公司）；聚乙二醇辛基苯基醚［Triton X-100，生工生物工程（上海）股份有限公司，批号 E612BA0009］；乙腈、乙醇均为色谱纯；乙酸（天津市科密欧化学试剂有限公司，含量≥ 99.8%，批号 20190409）。

2　方法与结果

2.1　有关物质测定

2.1.1　有关物质的测定方法

参照《欧洲药典》（EP）10.0 中 **1** 有关物质检查方法[5]，对 24 家企业 **1** 片中的有关物质进行检测。色谱条件：色谱柱　Inertsil ODS-SP C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相　A 为水（用乙酸调至 pH 3.6±0.1），B 为乙腈，线性梯度洗脱（洗脱程序如表 1 所示）；检测波长　225 nm；流速　1.0 mL/min；柱温　30 ℃；进样量　50 μL。

表 1　流动相梯度洗脱表

Tab.1　Mobile Phase Gradient Elution Graph

t/min	A/%	B/%
0	75	25
5	75	25
12	65	35
20	65	35
25	50	50
30	50	50
32	75	25
45	75	25

2.1.2　有关物质测定结果及分析

1 收载于《中华人民共和国药典》（ChP）《美国药典》（USP）、EP。**1** 片收载于 ChP、USP、《英国药典》（BP）。ChP 含量项下采用 HPLC 等度洗脱法检查 **1** 中的有关物质，主峰出峰时间快，但不能有效分离各杂质，且杂质易与辅料和溶剂峰混淆。因此，本研究参照 EP 10.0 中 **1** 原料药的有关物质检查方法，建立了梯度洗脱程序，能排除辅料对杂质的干扰，并有效分离各杂质，典型色谱图如图 1 所示。

经分析表明，使用 2 家来源原料药生产的 **1** 片杂质谱中，杂质 A、E、C 含量差异不大，但杂质 G、J 含量差异显著。采用 SPSS 19.0 软件对使用厂家

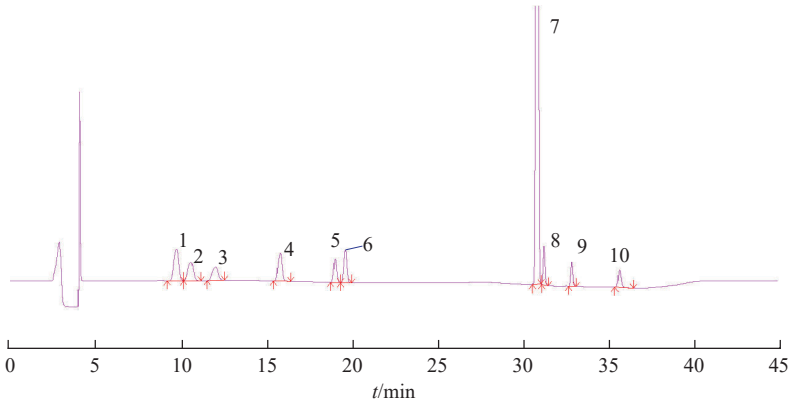
A 的原料药生产的片剂和厂家 B 的原料药生产的片剂，共计 121 批次进行箱形图分析，不同产品中杂质 G、J 含量差异如图 2 所示。121 批次片剂杂质 G 含量介于 0 ～ 0.11%，杂质 J 含量介于 0 ～ 0.30%。按照部分仿制药一致性评价过评厂家制定的 **1** 片标准，有关物质单杂不得超过 0.2% 的限度，部分企业产品杂质 J 含量超过了限度要求。

如图 2 所示，使用厂家 A 的原料药生产的片剂中杂质 G 含量远高于使用厂家 B 的原料药所生产的片剂；而使用厂家 B 的原料药生产的片剂中，杂质 J 含量远高于使用厂家 A 原料药生产的片剂。经调研分析，这 2 家原料药企业采用的合成工艺基本一致，但精制过程中选用的重结晶溶剂存在差异：厂家 A 使用甲醇、乙酸；厂家 B 使用乙醇、乙酸。推测精制工序中使用的溶剂会导致原料药中的有关物质不同，产生不同的工艺杂质 G、J，继而影响制剂中有关物质杂质 G、J 的含量[6—7]。厂家 A 使用甲醇作重结晶溶剂，**1** 在酸性条件加热时会与甲醇反应，失去环己胺，降解生成甲酯类化合物，即杂质 G。厂家 B 使用乙醇作重结晶溶剂，**1** 在酸性条件加热时，也可与乙醇反应，失去环己胺，降解生成乙酯类化合物，即杂质 J。杂质 G 和 J 的生成路线如图 3 所示。根据 **1** 片生产企业提供的处方工艺，部分企业使用大量乙醇作黏合剂，也可能加剧了 **1** 乙酯化的副产物（杂质 J）的增加。

2.2 原料药的粉末 X 射线衍射（PXRD）分析

2.2.1 测定方法

检测条件：Cu K_α 辐射，管压 40 kV，管流



1—杂质 A；2—杂质 D；3—杂质 F；4—杂质 G；5—杂质 H；6—杂质 J；7—**1**；8—杂质 E；9—杂质 C；10—杂质 I。

图 1 典型色谱图

Fig.1 Typical Chromatogram

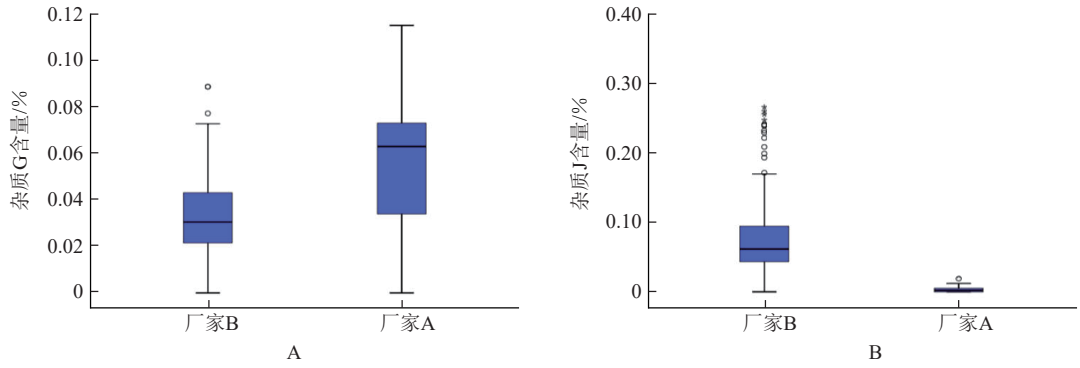


图 2 2 种来源原料药生产的 1 片剂中杂质 G（A）、J（B）含量的差异

Fig.2 Differences in Impurities G（A）and J（B）in **1** Tablets Prepared with API from Two Sources

30 mA，石墨弯晶单色器，扫描速度 2(°)/min，步间隔 0.02°，在衍射角（2θ）2° ～ 90° 的范围内扫描。

样品制备：分别取不同来源的 **1** 原料药适量，用研钵研细。称取适量，置样品载物片中央圆孔，用工具压平，试样铺板高度与板面平行，除去多余样品，即可用于测试。

2.2.2　测定结果及分析

厂家 A 和厂家 B 生产的原料药的 PXRD 图谱如图 4 所示，可见 2 种来源的原料药均有晶型结构，但两者晶型存在差异。2 种产品在 2θ 为 3.6°、7.3°、9.8°、10.8°、15.5°、16.8°、17.9°、18.5°、19.1°、20.4°、21.6°、23.5°、24.2°、25.2°、26.6°、28.6° 处均有特征衍射峰，但有 3 个较强的特征衍射峰（10.8°、15.5°、21.6° 处）的峰高比值存在差异。此外，在 2θ 为 16.8° ～ 19.1° 范围内的特征峰也存在差异：厂家 A 产品在 18.4° 存在明显的特征峰，而厂家 B 产品此处的特征峰不明显；前者在 17.9°、18.6° 处的特征峰吸收值基本一致，而后者在 17.9° 处的特征峰峰高值为 18.5° 处的一半。

2.3　原料药的形态

为探究使用不同重结晶溶剂对所得原料药形态和粒度分布的影响，使用扫描电镜（SEM）进行形态分析。

2.3.1　测定方法

检测条件：加速电压 5 kV；喷金靶材　Pt；电流 5 mA；时间 180 s；测试倍数 500 ～ 10 000 倍。

样品制备：取不同来源的 **1** 原料药适量，均匀铺布于导电胶带上，对其进行喷金处理，用 SEM 观察原料药的形貌及粒径。

2.3.2　测定结果及分析

所得 SEM 照片如图 5 所示，可见厂家 A 产品形态为针状，大小、长短、粗细均匀，形态分布均匀一致；厂家 B 产品为扁平块状，且大小不一，较大块状的体积为小块状的数 10 倍。**1** 为难溶性物质，形态均匀的针状结构能使其在制剂制备的粉碎环节中不断微粒化，并能高度分散于适宜的辅料中，所得微粒的表面性质良好，能大幅提高难溶性药物的润湿性和辅料相容性，从而显著提高片剂中难溶性药物的溶出速率[7]。

2.4　原料药的粒度分布

2.4.1　粒度分布测定方法

检测条件：颗粒类型 通用 - 非球形；分析模式 通用 - 细干粉模型；分散剂（水）折射率 1.330；遮光度界限 10 %～ 20 %；样品及背景测量时间 10 s；颗粒折射率 1.597；颗粒吸收率 0.010；搅拌速度 25 00 r/min。

供试品混悬液的制备：取 **1** 原料药约 15 mg，加 Triton X-100 溶液（1→1 000）5 mL，混匀，作为供试品混悬液。

测试过程：向进样器中加入水作为分散剂，加入供试品混悬液适量，使检测器的遮光率为 10%～20%。

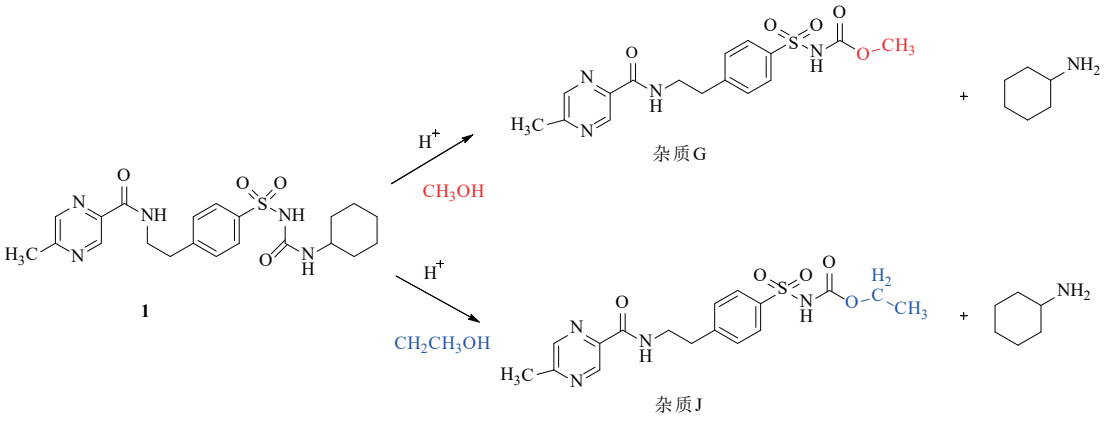


图 3　杂质 G、J 的生成路线

Fig.3　Formation Routes of Impurities G and J

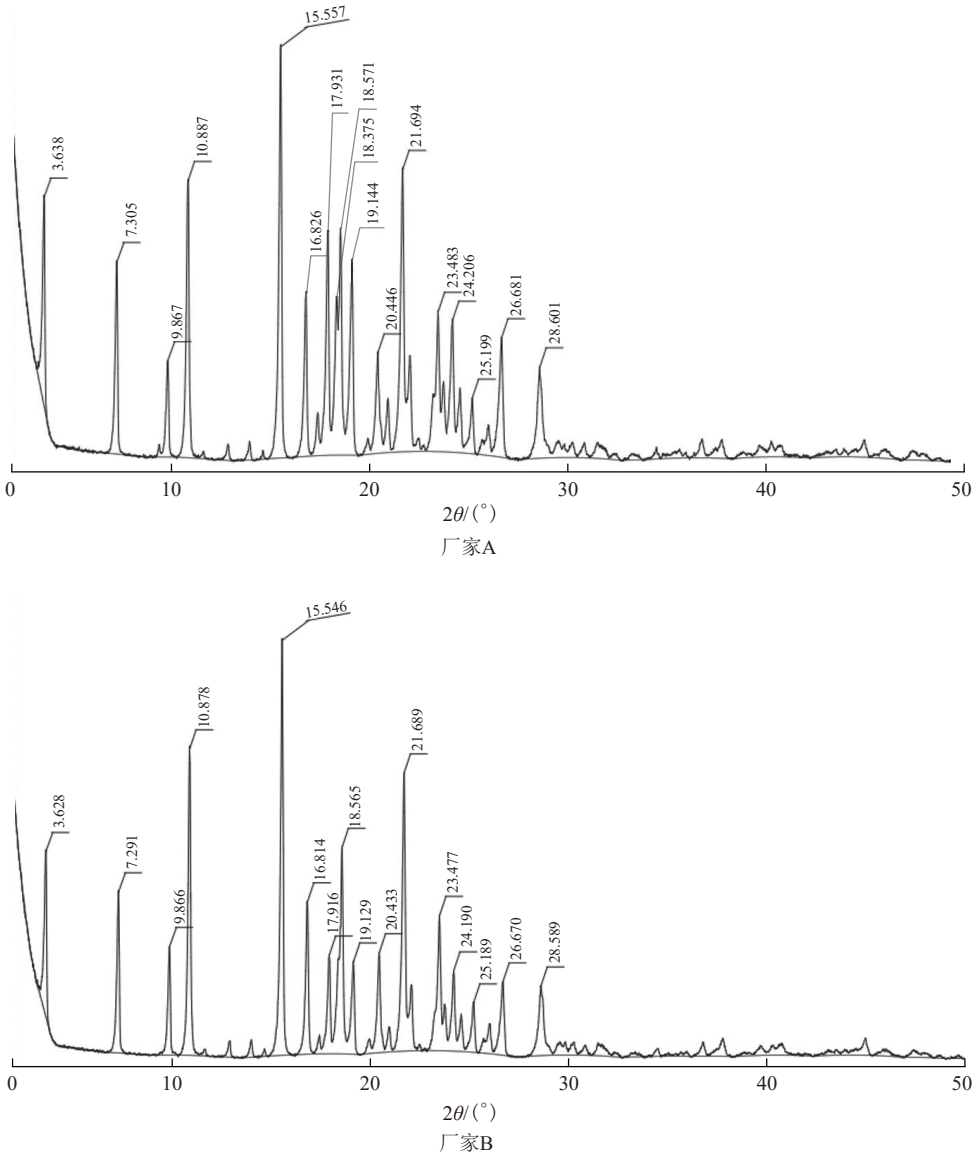


图 4 2 种来源原料药的 PXRD 图谱

Fig.4 PXRD Patterns of APIs from Two Sources

2.4.2 测定结果及分析

2 家企业生产的原料药粒径及其分布结果如表 2 和图 6 所示。可见，厂家 B 产品的粒径略大于厂家 A 产品，厂家 A 产品的粒度分布更窄、更均匀。

表 2 原料药粒度分布测定结果

Tab.2 Results of Particle Size Distribution of APIs

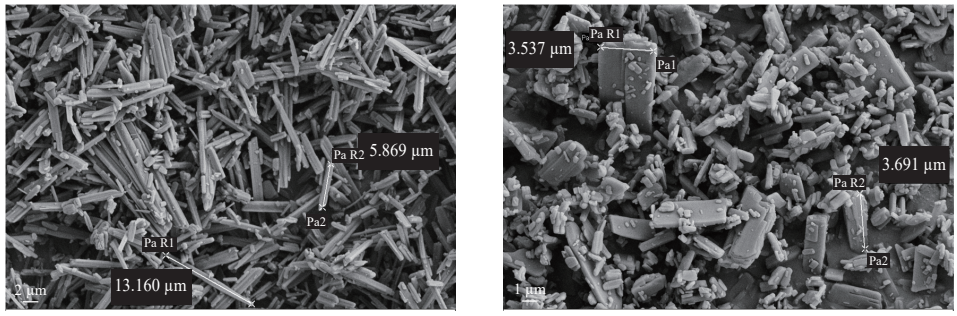
企业	$D_{[3,2]}$/μm	$D_{[4,3]}$/μm	$d(0.1)$/μm	$d(0.5)$/μm	$d(0.9)$/μm
厂家A	2.317	3.608	1.241	3.031	6.712
厂家B	3.121	5.359	1.559	3.883	11.492

2.5 原辅料相容性考察

2.5.1 测定方法

DSC 测试条件：气氛 氮气；流速 50 mL/min；升温范围 30 ～ 240 ℃；升温速率 10 ℃/min；样品量 约 5 mg。

样品的制备：将 **1** 原料药充分研细，备用；各辅料按生产工艺配比，研细，备用；将上述 2 种细粉按处方配比进行混合，作为分析用供试品。取适量，平铺于 Tzero 铝盘（5.4 mm×2.6 mm）底部，将



A　　B

A—厂家 A 的原料药（×5 000）；B—厂家 B 的原料药（×10 000）。

图 5　2 种来源原料药的 SEM 照片

Fig.5　SEM Images of APIs from Two Sources

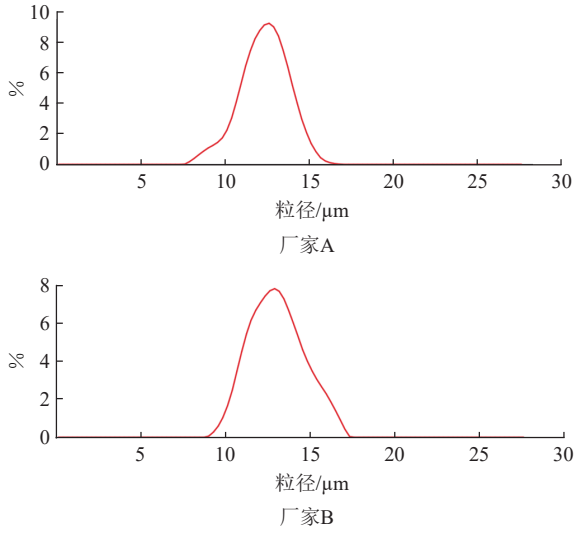


图 6　2 种来源原料药的粒度分布

Fig.6　Particle Size Distributions of APIs from Two Sources

Tzero 铝盘置 Tzero 压样器中，拉动压样器把手将 Tzero 铝盖压制于铝盘上方，铝盖与铝盘密封后，制成铝密封盘，待用。

2.5.2　测定结果及分析

绘制原料药及其与各辅料等比例混合的 DSC 图谱，以考察相容性。若原料药与辅料混合后，原料峰无变化，则表明原料与辅料相容性较好[8]。原料药与不同辅料的相容性测定结果如表 3 所示。

结果显示，参比制剂中所用的辅料二氧化硅、微晶纤维素、乳糖、淀粉、硬脂酸与 **1** 原料药相容性良好；而个别国内企业选择的辅料，如硬脂酸镁、羧甲淀粉钠、聚山梨酯 80、蔗糖、聚维酮 K30、羧甲纤维素钠和甘露醇等存在不相容的风险。建议企业在制剂处方开发中关注原辅料的相容性，同时关注参比制剂处方的组成，避免使用存在不相容风险的辅料。

表 3　原辅料相容性测定结果

Tab.3　Results of Drug-excipients Compatibility

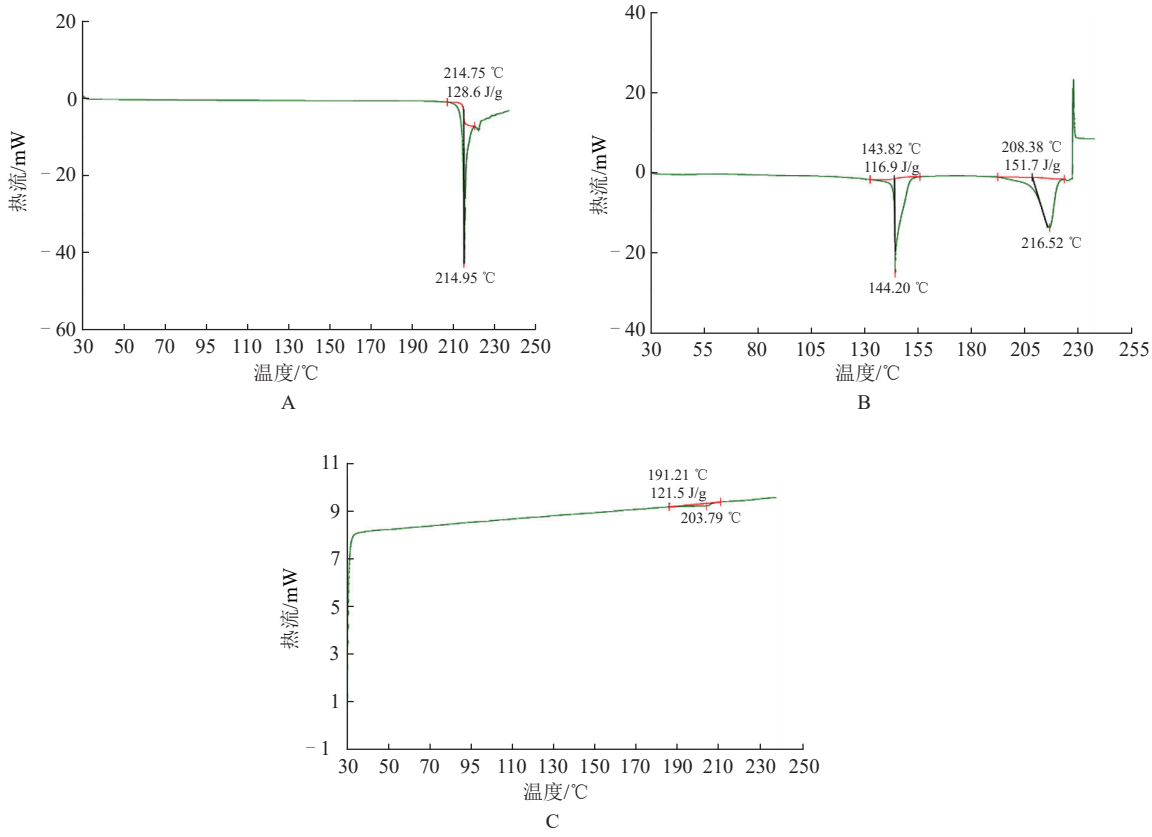
辅料	与 **1** 的相容性[2)]	辅料	与 **1** 的相容性[2)]
乳糖[1)]	√	羟丙纤维素	√
微晶纤维素[1)]	√	聚山梨酯 80	×
玉米淀粉、淀粉[1)]	√	木薯淀粉	√
硬脂酸镁	×	蔗糖	×
羧甲淀粉钠	×	滑石粉	√
糊精	√	聚维酮 K30	×
二氧化硅[1)]	√	硫酸钙	√
羟丙基甲基纤维素	√	羧甲纤维素钠	×
硬脂酸[1)]	√	甘露醇	×

注：[1)] 表示参比制剂处方中使用的辅料（来源为 FDA）；[2)] “√”表示相容，“×”表示不相容。

原辅料相容性试验的典型图谱如图 7 所示。

3　结论

本研究显示，**1** 原料药的重结晶工艺使用甲醇和乙醇时，对应产生了甲酯化（杂质 G）和乙酯化（杂质 J）副产物。部分企业在制剂生产工艺中又使用大量乙醇作黏合剂，进一步导致杂质 J 增加。部分企业产品中杂质 J 的含量 0.2％以上，已超过 **1** 片仿制药一致性评价过评品种标准中的有关物质单杂不得超过 0.2％的限度。因此，在 **1** 原料药的生产中应注意重结晶溶剂的使用；在 **1** 片的制粒环节应注意乙醇作黏合剂使用时对温度的控制，以避免杂质 J 含量超限。进一步的表征结果显示，重结晶溶剂对原料药的粒度分布和形态有影响。采用甲醇



A—API；B—API+ 乳糖（相容）；C—API+ 聚山梨酯 80（不相容）。

图 7 原辅料相容性试验的典型 DSC 图谱

Fig.7 Typical DSC Curves of Drug-excipients Compatibility

作为重结晶溶剂，得到形态均匀的针状结构的原料药，能高度分散于适宜的辅料中，优于乙醇作为重结晶溶剂得到的大小不一的块状结构的原料药。采用甲醇作为重结晶溶剂所得微粒的表面性质良好，能大幅提高难溶性药物的润湿性和辅料相容性，显著提高片剂中难溶性药物的溶出速率，进而改善其溶出行为。对片剂处方中涉及的辅料与原料药进行相容性考察，观察到参比制剂涉及的辅料与 **1** 相容性好；国内生产企业选用的一些辅料则存在与 **1** 不相容的风险。因此，建议在 **1** 片的生产过程中，应避免使用不相容的辅料，降低配伍风险。

参考文献：

[1] 王 薇. 浅谈降糖药的合理应用[J]. 中国现代药物应用, 2010, **4**(9): 124-125.

[2] 李海燕, 郝光涛, 曲恒燕, 等. 格列吡嗪在健康人体的生物等效性[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, **30**(6): 528-530.

[3] 孙红生, 王本杰, 魏春敏, 等. 二甲双胍格列吡嗪片人体药动学研究[J]. 中国现代药物应用, 2007, **1**(6): 12-14.

[4] 王建平, 姜丽丽, 蔡 捷. 不同剂型格列吡嗪治疗2型糖尿病的药物经济学评价[J]. 中国医院药学杂志, 2005, **25**(9): 866-867.

[5] 杜冠华, 吕 扬. 药品质量的影响因素——化学固体药物的晶型研究[J]. 药学研究, 2017, **36**(6): 311-314.

[6] 刘炳朋, 王兆杰, 闵庆祥. 格列吡嗪的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2015, **46**(10): 1053-1055.

[7] 郑斯骥, 傅麟勇, 谭 波, 等. 酸-碱溶析分散技术及在格列吡嗪制剂中的应用[J]. 上海医药, 2012, **33**(11): 48-51.

[8] 曹筱琛, 贾 飞, 陶巧凤. 药物与辅料相容性研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2013, **30**(2): 223-228.