

## 晶型转化对药物稳定性的影响研究进展

郝甜媛<sup>1</sup>, 刘欢<sup>2</sup>, 陈常青<sup>2\*</sup>

1. 天津中医药大学 研究生院, 天津 300193

2. 天津药物研究院, 天津 300193

**摘要:** 在我国绝大多数药物晶型研究仍处于随意和偶然的自发研究状态。仿制药物疗效低于原研产品, 创新药物质量不稳定的主要原因之一就是晶型问题。因此, 更好地控制多晶型、利用多晶型, 提高药品的稳定性, 从而确保药品的安全有效性。综述了晶型对药物稳定性的影响因素、抑制转晶、亚稳定型稳定化方法等的研究进展。

**关键词:** 多晶型; 转晶; 稳定性; 亚稳定型

**中图分类号:** R913 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2013)03 - 0457 - 04

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2013.03.049

## Advances in study on influence of crystal transformation on drug stability

HAO Tian-yuan<sup>1</sup>, LIU Huan<sup>2</sup>, CHEN Chang-qing<sup>2</sup>

1. The Graduate School, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

**Abstract:** The majority of drug crystal research in China is still in the casually and occasionally spontaneous status. The curative effect of generic drug is lower than that of original one and the instability of innovative drug is mainly due to the form of crystalline. Therefore, in order to control the polymorphs, use polymorph better, and improve the stability of drugs, so that the safety and effectiveness of drugs are ensured. This paper reviewed the issues affecting crystal on the drug stability factors, inhibiting the crystallization and metastable type stabilization method and so on.

**Keywords:** polymorphs; crystal transformation; stability; metastable type

有机药物在结晶时受各种因素影响, 使分子内或分子间键合方式发生改变, 致使分子或原子在晶格空间排列不同, 形成不同的晶体结构。同一物质具有两种或两种以上的空间排列和晶胞参数, 这种同一物质的分子形成多种晶型的药物, 称为药物多晶型<sup>[1]</sup>。药物晶型不同, 可能会影响其在体内的溶出和吸收, 进而影响药物的生物利用度、临床疗效和安全性。因此, 了解影响药物晶型稳定性的因素, 掌握提高药物晶型稳定性的方法是十分必要的。

### 1 转晶及其影响因素

为了提高药物的生物利用度, 减少毒性, 增进治疗效果就要更加重视药物晶型稳定性。保证在制备和贮存过程中药物剂型的物理化学稳定性, 保证每批药物间的等效性, 防止在制备或贮存过程中转晶产生不良晶型而影响制剂质量和外观。雅培公司

的利托那韦就因在制剂过程沉淀形成更稳定的晶型 II 使溶解度和生物利用度大大降低而撤出市场造成损失<sup>[2]</sup>。程永科等<sup>[3]</sup>对那格列奈的多晶型及相互转化进行了研究, 发现那格列奈存在 B、H、X2、S 共 4 种晶型。H 型可转变为 X2 型, X2 逐渐加热可转变为 B 型, B 型、H 型、S 型在恒温干燥箱中升温分别达到熔点, 熔化后取出室温快速冷却可转为无定型, B 型、H 型可转为 S 型。动物药效实验表明, 对于葡萄糖引起的高血糖, S 型降血糖的作用优于 H 型。但对于四氧嘧啶引起的糖尿病, S 型和 H 型都没有降糖作用<sup>[4]</sup>。

多晶型的转晶是相变化和平衡的物理过程。从微观看, 一些情况下仅仅是小范围内的晶格部分弱键断裂引起少量分子重排或形状变化产生的新晶格结构, 转变过程中固体物理状态不发生改变; 也有

收稿日期: 2012-11-03

作者简介: 郝甜媛 (1987—), 女, 天津人, 天津中医药大学药物分析专业硕士研究生。E-mail: xiaochi0629@sina.com

\*通信作者 陈常青 Tel: (022)23006829 E-mail: chencq@tjipr.com

可能是原晶格完全破裂并重组成新的晶格结构, 这种变化往往伴随着固体物理状态的变化。因此, 为了保证药品物理化学性质的稳定性, 在此对引起转晶现象的主要影响因素进行概括。

### 1.1 辅料种类

通过辅料技术实现原料药转晶是固体制剂中常用手段。辅料的某些基团会与原料药极性或部分极性的晶面形成氢键, 从而抑制结晶在该方向的生长, 使附聚主要发生在未形成氢键的晶面上。Cano 等<sup>[5]</sup>发现布洛芬晶体 100 面和 002 面分别为极性和部分极性面, 故加入葡萄糖或聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 会形成不同的晶型结构。葡萄糖的 5 个羟基有很强的成氢键能力, 强烈抑制 100 面、002 面, 故晶体生长为较长的微晶结构; PVP 的大量羰基能与溶剂形成氢键, 降低溶剂与布洛芬的成氢键能力, 故晶体生长为较厚的盘状结构。

张智亮<sup>[6]</sup>等以泊洛沙姆 407 即 F127 为添加剂, 可将难溶性药物伊曲康唑无定形粒子转化为结晶型颗粒, 可有效控制颗粒的粒径得到超细晶体颗粒, 从而达到提高溶出、改善生物利用度的目的。这是因为 F127 易吸附在晶体颗粒表面, 因此可有效地控制晶体颗粒的生长。

### 1.2 溶媒种类

有时晶型转变与溶剂偶极矩有关。 $\epsilon$ -型六硝基六氮杂异伍兹烷 ( $\epsilon$ -HNIW) 在水、甲苯和正丁醚等有偶极矩的溶剂中加热 4 h, 晶型发生转变; 而在环己烷和正庚烷等没有偶极矩的溶剂中加热 4 h, 晶型不发生改变<sup>[7]</sup>。托拉塞米有水溶性不同的 I、II 两种晶型, I 型更稳定, 因此有必要进行晶型转化。50~55 °C 以主药-丙酮 (1:5)、加 3% 的晶种, 转晶可得到质量较高产品; 室温下以主药-纯化水 (1:8)、加 3% 的晶种, 转晶收率较高但产品质量略差<sup>[8]</sup>。

### 1.3 结晶模式

大部分固体原料药的生产都是通过溶液结晶完成的, 不同的结晶模式可能产生不同的药物晶型。蒋德华等<sup>[9]</sup>利用不同结晶条件对阿奇霉素晶体进行制备, 将原料药完全溶解于适量乙醇并加入 7 倍体积的水, 3 000 r/min 离心 15 min, 弃上清液常温真空干燥得样品 A。将原料药用乙醇溶解并加入适量水, 且保证无沉淀产生后分成 3 份, 1 份 50 °C 常压蒸发析晶, 得样品 B; 1 份 25 °C 真空蒸发析晶, 得样品 C; 另 1 份 25 °C 常压蒸发析晶, 得样品 D。通过各样品的差热分析法 (differential thermal

analysis, DTA) 及 X 射线衍射 (X-ray diffraction, XRD) 图谱分析表明, 以同一种溶剂体系和不同结晶条件得到的阿奇霉素晶体图谱之间存在差异, 晶型也不同。

在各种结晶模式中, 工艺条件与过程控制都可能影响最终产品的晶型。赖氨匹林的稳定性与生产工艺有关, 早期文献方法制备的赖氨匹林一般为不定型结晶, 颗粒较大且不稳定, 朱昌烈等<sup>[10]</sup>对传统生产工艺进行改进, 得到完整的细微结晶且稳定性好。

### 1.4 熔融

冷却熔融物时析出的多晶型物因冷却温度而异。如我国某厂的一种无味氯霉素混悬剂, 用无效晶型 A 做原料, 但在生产工艺中, 原料经过熔融 (87~89 °C) 和冷却转变成有效晶型 B<sup>[11]</sup>。

### 1.5 温度

环境温度改变导致固体药物分子晶格能变化引发晶型转变, 如甲氧氯普胺<sup>[12]</sup>和巯基嘌呤<sup>[13]</sup>。晶型转变分为可逆和单向两种方式。甲磺灭脲 II 型在 200 °C 转变成 IV 型, 而 IV 型于室温即可转变成 II 型, 这种可逆转化则称为互变性转化; 甲磺灭脲 III 型单向性地于 180 °C 转变成 IV 型, 这种从亚稳定型转变为稳定型的单向转化则称为单变性变化。根据动力学理论, 药物的这种转变只有在具有足以越过阻抗能阈热能的特定温度下才能发生。理论推导尼群地平 I 与 II, 尼群地平 I 与 III, 尼群地平 II 与 III 的转化温度分别为 158.88、160.50、158.65 °C, 三者均为单变性变化。在高温条件下尼群地平 II、III 都能转变为尼群地平 I; 在高压条件下, II 易转变为 I。尼群地平 3 种晶型室温稳定性顺序为 I>II>III<sup>[14]</sup>。Toscani 等<sup>[15]</sup>对诺氟沙星样品进行循环差示扫描量热分析发现, 在 176.5 °C 和 195.6 °C 时, 均会经历由固相到固相、从亚稳定型转变为稳定型的单变性变化。

### 1.6 研磨

通过对 30 种多晶型药物进行研磨发现甾体类、磺胺类和水杨酸类等 11 种药物会发生晶型转变; 值得注意的是在制备 IR 测定样品时, 两性霉素发生转晶, 人工研磨得到 I 晶型, 机械研磨得到 II 晶型<sup>[16]</sup>。

### 1.7 湿度

湿度变化会使药物样品因失去或得到结晶水而发生晶型转变, 晶型不同, 其蒸气压不同, 吸湿性不同。高湿环境下氟氯西林钠各晶型易发生分解, 结晶型易向无定形转变, 晶型 III 和无定形具有很强

的吸湿性,这与无定形无晶格能保护和晶型Ⅲ具有很薄的片状结构这一特殊晶型有关<sup>[17]</sup>。

### 1.8 混悬

混悬型液体药剂固-液分散体系中常发生晶型转变,这是因为多晶型物间可通过溶媒作媒介进行相转变。如甲基氢泼尼松、巴比妥等混悬液在贮存过程中均可产生晶型转变现象。磺胺-5-甲氧嘧啶是多晶型物,亚稳定晶型Ⅱ生物利用度较好,但在混悬液中可转变成生物利用度差的稳定晶型Ⅲ型,不仅破坏了剂型稳定性,同时也降低了药效<sup>[18]</sup>。

### 1.9 加入其他物质

Olives<sup>[19]</sup>等研究发现  $Fe^{3+}$ 、 $Mn^{2+}$ 、 $Cd^{2+}$ 、 $Ni^{2+}$ 、 $Ca^{2+}$  等痕量 ( $5 \times 10^{-6} \sim 5 \times 10^{-4}$ ) 金属离子对降糖药甲磺丁脲多晶型的转变有影响。其晶型 A 具有药理活性,将痕量金属阳离子加入到其乙醇-水溶液中结晶后,经红外光谱法研究发现金属阳离子能有效阻碍甲磺丁脲晶型 A 向晶型 B 的转变;而  $Ca^{2+}$  的加入则可引起另一种不同于 A、B 晶型的新多晶型物出现。

### 1.10 制备过程

压片过程中,原料药压缩产生的热量使药物多晶型的能量发生变化引起晶型转变。这种转变可能使药物的有效晶型或无效晶型增多。不同晶型会在不同压力下达到稳定,如苯的多晶型,在压力小于 114 GPa 时低压型 I 型稳定,压力为 0 时高压 II 型呈亚稳型,但压力大于 114 GPa 时,呈现稳定型<sup>[20]</sup>。

### 1.11 体内代谢

磺胺噻唑亚稳定晶型Ⅱ在水中会转变成稳定晶型Ⅰ,其转变速率随溶媒酸度的增加而加快。因此,口服给药后,从胃转运至吸收部位小肠上部时已经发生了晶型转变,故在兔子体内表现为,不论给予 I 型或 II 型药物其血药浓度均无差异<sup>[18]</sup>。

## 2 抑制转晶、亚稳定型的稳定化

为了防止产生不希望的多晶型就要在药品生产和贮存过程中注意控制其有关条件。为了避免晶型转变则更应对多晶型药物的物理化学稳定性加以重视、必要时进行亚稳定型的稳定化。晶型物质的稳定性包括:原料药存放期间的稳定性;在温度、光线、压力、湿度等条件下的晶型稳定性;药品在制备、运输、贮藏及保存过程中的稳定性。在制剂过程中要求原料药与固体制剂晶型的一致性、保证固体制剂中的原料药晶型不发生转晶现象。

有些情况下亚稳态的药物晶型晶体粒子更易分散、溶出度更好,这可以从下面两方面加以解释。

(1) 药物多晶型可分为稳定型、亚稳型和不稳型。一般情况下晶粒越大熔点越高,加热融解所需的能量越多,药物晶型越稳定,但溶解度和溶出速率却较低,因此生物利用度也差;不稳定型则相反;亚稳型介于稳定型和不稳型之间,但贮存过久晶型会向稳定型转变。(2) 亚稳态晶型极性表面自由能大于稳态晶型,而非极性表面自由能基本相同。多晶型药物表面自由能不同可导致药物的溶解度和溶出速率不同。因此,由于亚稳定型总的单位表面自由能较大,更易被水润湿且有较厚的水化膜。故在崩解后形成的混悬液中具有更好的反絮凝作用。另外,优势药物晶型对稳定性的要求是相对的。所谓优势药物晶型,就是指一种固体化学药物的多种晶型中有一种或一种以上晶型最适合作为药物原料,用于制备适合临床应用的药品,且能达到药物使用要求的稳定性,但并不一定是最稳定晶型,这种药物所使用的晶型就被称为该药物的优势药物晶型<sup>[21]</sup>。由此足见,亚稳态药物晶型的溶出特性有其自身利用价值,其在提高某些难溶性药物生物利用度、保证药品质量及临床药效方面有着不可忽视的重要性。生产中,有时由于某些特殊原因所选药物多晶型稳定性居于次要,如前文提到的磺胺-5-甲氧嘧啶混悬剂。因此,需要合理控制工艺,利用反应副产物或添加剂使亚稳定型稳定化获得有效的晶型。

### 2.1 加入反应副产物

通过引入添加剂或在结晶实验中加入反应副产物可以使亚稳定型在动力学上更稳定,达到控制和抑制分子晶体生长的目的。如抗艾滋病药 Retonavir II 型在一般的条件下很难生成,但加入它的降解产物,并用异相成核法重结晶,晶型 II 就可大量生成<sup>[22]</sup>。

### 2.2 加入高分子材料、表面活性剂

PVP、甲基纤维素 (MC)、明胶、CMC-Na、果胶和阿拉伯胶等高分子物质可有效地延缓晶型转变。PVP 等高分子物质能阻止一些药物再结晶的原因,一方面是由于其黏度大可阻碍药物分子的扩散,从而影响晶核的生成,另一方面也与 PVP 和药物间作用力的强度有关。PVP 能阻止磺胺异噻唑、磺胺甲噻二唑的结晶,对磺胺甲嘧啶则仅有延缓作用,而由于与咖啡因的作用力微弱故对其结晶无作用。季按盐、三甲基溴、丁二酸二辛基磺酸钠、十六烷、聚山梨醇 80 等表面活性剂也可延缓晶型转变,原因可能是表面活性剂吸附于界面而起干扰作用,或者新生的晶核被胶团溶解<sup>[23]</sup>。对磺胺甲噻唑 (SMZ)

的 I 晶型在水混悬剂中易转变为 II 晶型, MC、PVP、明胶等高分子助悬剂和聚山梨醇 80 的加入可抑制其晶型转型<sup>[24]</sup>。

### 2.3 其他

Kossovsky 等<sup>[25]</sup>研究了一种可控制药物分子多晶型的纳米级微膜载体。此载体是由纳米级碳陶瓷微粒和二水碳酸钙微粒形成胶体后, 表面再吸附玻璃状糖类形成的。载体以共价键将药物的活性表面固定, 既防脱水, 又控制药物多晶型, 增强药物稳定性。此研究已经过体外和动物体内验证, 效果良好。

### 3 结语

由于多晶型对药物稳定性的影响不利于保证药物制剂的安全有效性, 可能导致药物具有不同的溶出度, 进而影响其生物利用度。因此, 除了了解各种引起药物转晶的因素外掌握添加剂法、反应副产物法等使亚稳定型稳定化的手段也是必不可少的。研究和控制药物在结晶化学方面的特征和性质, 便于运用更高效的条件与方法有目的制备作用更显著、可控性更强的药物晶型。为提高药物生物利用度和确保药物安全有效性提供了依据, 相信随着对晶型问题的不断认识, 我国的药物研究将取得更辉煌的成就。

### 参考文献

[1] 郑丽莉. 药物多晶型对药物质量的影响 [J]. 中国药师, 2008, 11(3): 347-349.

[2] 龚俊波. 药物晶型在溶液中的转化 [R]. 北京: 第二届中国晶型药物研发技术研讨会, 2010.

[3] 程永科, 李 钢, 黄长高. 那格列奈的多晶型及转化 [J]. 药物分析杂志, 2008, 28(6): 949-951.

[4] 李 钢, 吕光烈, 陈家英. 餐时降血糖药物那格列奈多晶型的结构测定与药效比较 [J]. 常熟理工学院学报, 2006, 20(2): 73-77.

[5] Cano H, Gabas N, Canselier J P. Experimental study on the ibuprofen crystal growth morphology in solution [J]. *J Cryst Growth*, 2001, 224(3-4): 335-341.

[6] 张智亮, 陈艳雅, 乐 园, 等. 超细药物晶体颗粒的制备及其溶出性能 [J]. 高校化学工程学报, 2011, 25(4): 656-661.

[7] 刘进全, 欧育湘, 孟 征, 等.  $\epsilon$ -HNIW 在不同溶剂中的晶型稳定性 [J]. 含能材料, 2006, 14(2): 108-110.

[8] 吕志东, 庄建芬, 林秀慧. 托拉塞米转晶工艺的研究 [J]. 中国医药指南, 2011, 9(20): 241-242.

[9] 蒋德华, 林锦明, 陈建明, 等. 乙醇-水溶剂体系结晶阿奇霉素的晶体差异分析 [J]. 药学实践杂志, 2011,

29(5): 356-357.

[10] 朱昌烈, 李敬爱, 金宝渊. DL-赖氨酸阿司匹林的晶型稳定性研究 [J]. 延边医学院学报, 1993, 16(4): 274-276.

[11] 陈国满. 无味氯霉素的多晶型物 [J]. 药学通报, 1982, 17(2): 29.

[12] 徐 坚, 平其能, 刘国杰. 甲氧氯普胺多晶型特性研究 [J]. 中国药科大学学报, 1996, 27(12): 722-725.

[13] 逢秀娟, 张汝华, 孙淑英, 等. 尼莫地平晶型转变的研究 [J]. 沈阳药科大学学报, 1997, 14(1): 11-15.

[14] 袁恒杰, 陈大为, 任 耘, 等. 尼群地平晶型转变条件及其影响因素的确定 [J]. 化学学报, 2008, 66(21): 2429-2433.

[15] Toscani S, Thorén S, Agafonov V, *et al.* Thermodynamic study of sulfanilamide polymorphism: (I). Monotropy of the alpha-variety [J]. *Pharm Res*, 1995, 12(10): 1453-1456.

[16] 袁锡炳. 红外吸收光谱用于药物的晶型分析 [J]. 药物分析杂志, 1982, 2(2): 119.

[17] 周肖寅, 刘 峥, 王苗苗, 等. 氟氯西林钠多晶型药物稳定性考察 [J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31(16): 1386-1388.

[18] 刘崇悌. 药物的晶型改变与晶癖以及它们对药品质量及临床药效的重要影响 [J]. 国外医学: 药学分册, 1980(4): 207-214.

[19] Olives A I, Martin M A, del Castillo B, *et al.* Influence of the presence of trace amounts of metals on the polymorphism of tolbutamide [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 1996, 14(8/10): 1069-1076.

[20] Ibrahim H G, Pisano F, Bruno A. Polymorphism of phenylbutazone: properties and compressional behavior of crystals [J]. *J Pharm Sci*, 1997, 66(5): 669-673.

[21] 杜冠华. 优势药物晶型 [R]. 北京: 首届中国晶型药物研发技术学术研讨会, 2009.

[22] Chemburkar S R, Bauer J, Deming K, *et al.* Dealing with the impact of ritonavir polymorphs on the late stages of bulk drug process development [J]. *Org Proc Res Dev*, 2000, 4(5): 413-417.

[23] 周宇宇. 氟吡汀的制备和其晶型转变及三氨基吡啶化合物的合成的研究 [D]. 大连: 大连理工大学, 2006.

[24] Ogawa K, Yui T, Miya M, *et al.* Dependence on the preparation procedure of the polymorphism and crystallinity of chitosan membranes [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 1992, 56(6): 858-862.

[25] Kossovsky N, Gelman A, Rajguru S, *et al.* Control of molecular polymorphisms by a structured carbohydrate/ceramic delivery vehicle—aquasomes [J]. *J Controlled Release*, 1996, 39(2/3): 383-388.