

• 实验研究 •

甲泼尼龙的晶型研究

王福军¹, 刘柳², 周立飞^{2*}

1. 天津天药药业股份有限公司, 天津 300462

2. 天津药业研究院有限公司, 天津 300457

摘要:目的 对甲泼尼龙的晶型进行分析研究。方法 参考文献方法制备甲泼尼龙的两种晶型(晶型 I、II), 分别采用粉末 X 射线衍射分析(PXRD)、差示扫描量热分析(DSC)、红外光谱分析(IR)和热重-差热分析(TG-DTA)等方法对甲泼尼龙晶型样品和微粉化样品进行表征。结果 文献报道的晶型 II 实为叔丁醇溶剂化物, 可通过加热脱溶剂过程得到真正的晶型 II, 微粉化过程会导致晶型 I 发生部分转晶。结论 甲泼尼龙存在 3 种晶型: 晶型 I、II 和叔丁醇溶剂化物。

关键词: 甲泼尼龙; 晶型; 表征; 叔丁醇溶剂化合物

中图分类号: R914 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)05-0757-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.05.001

Polymorphs of methylprednisolone

WANG Fu-jun¹, LIU Liu², ZHOU Li-fei²

1. Tianjin Tianyao Pharmaceuticals Co., Ltd., Tianjin 300462, China

2. Tianjin Pharmaceuticals Research Institute Co., Ltd., Tianjin 300457, China

Abstract: Objective To investigate the crystal form of methylprednisolone. **Methods** The two crystal forms (form I and form II) of methylprednisolone were prepared according to the reference method. The polymorphs and micronized methylprednisolone were characterized by powder X ray diffraction (PXRD), differential scanning calorimetry (DSC), infrared spectrometry (IR), and thermogravimetric analysis coupled with differential thermal analysis (TG-DTA). **Results** The form II said in the reference was tert-butanol solvate indeed which could transfer to the true form II by desolvation. In addition, the micronization could make the structure of form I change. **Conclusion** The methylprednisolone exists in three crystal forms which are form I, form II and tert-butanol solvate.

Key words: methylprednisolone; polymorph; characterization; tert-butanol solvate

多数甾体类药物具有多晶型现象, 包括无水化合物晶型、水合物晶型和溶剂化合物晶型^[1-2]。不同晶型具有不同的物理和化学性质, 如堆积性(密度、折射率、电导率和吸湿性等)、热力学性质(熔点、内能、焓、熵、熔融、自由能和溶解度等)、动力学性质(表面自由能、界面张力和晶癖等)、机械性质(硬度、抗张强度、可压性和流动性等), 进而影响药物的稳定性、溶出度、生物利用度和加工工艺, 有关多晶型的研究也越来越受到广泛关注^[3-5]。对于多晶型物质, 在一定的条件下只有一种为稳定晶型,

其他为亚稳晶型, 可自发地转为稳定晶型。为了能够确定所需的稳定晶型, 往往需要获得全部晶型, 对其进行分析表征, 并在特定条件下研究其稳定性关系。为了提高药物溶解速率、压缩性和堆密度等性质, 满足制剂对粒径的特殊要求, 如混悬注射剂和干粉吸入制剂, 微粉化常常是制药过程中极为重要处理步骤。但是对有些多晶型或是具有较弱的弹性常数的药物来说, 在粉碎过程中可能发生转晶现象, 尤其转为亚稳晶型如无定型, 影响后续制剂产品的质量。所以, 对粉碎后药物的晶型分析是制剂

收稿日期: 2017-01-11

作者简介: 王福军, 男, 主要从事甾体类药物研究工作。E-mail: wangfj@tjpc.com.cn

*通信作者 周立飞, 工作于天津药业研究院有限公司。E-mail: talang09@163.com

过程中重要的内容。

甲泼尼龙是一种常用的半合成糖皮质激素类药物,具有抗炎和免疫抑制作用,常用作片剂给药,结构式见图 1。文献报道甲泼尼龙存在两种晶型,分别为无水形式的晶型 I 和晶型 II,在丙酮中重结晶得到晶型 I。晶型 II 由晶型 I 在 190 °C 升华或是在叔丁醇重结晶得到,在水中或高湿条件下,晶型 II 会转为晶型 I,其溶解速率是晶型 I 的 1.8 倍以上^[6-8]。甲泼尼龙极难溶于水,生产中通过微粉化减小粒度来提高制剂产品的溶出速率,所以微粉化过程中晶型是否稳定对制剂产品质量至关重要。本课题组考察了甲泼尼龙两种晶型的制备方法,发现了文献报道晶型 II 的制备方法有误,经验证实为叔丁醇溶剂化物,在此基础上优化了制备晶型 II 的方法;除此之外,又研究了晶型 I 在微粉化过程中的稳定性,并根据研究结果为制剂工艺的确定提出了合理建议。

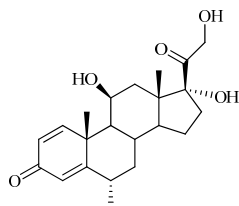


图 1 甲泼尼龙的化学结构

Fig. 1 Structure of methylprednisolone

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Rigaku D/max 2500 粉末衍射仪; PE Spectrum One 型红外光谱仪, DSC 1/500 型热分析仪、TG/DTA6200 型热分析仪(梅特勒-托利多); GQF-100 型气流粉碎机(南京理工大学粉体中心); DF-101S 集热式恒温加热油浴(天津市予华仪器有限公司); Binder VD23 型真空干燥箱。

1.2 试剂

甲泼尼龙(天津天药药业股份有限公司,质量分数>99.5%);丙酮、叔丁醇为分析纯(天津光复化学试剂有限公司),水为纯化水。

2 方法与结果

2.1 晶型的制备

晶型 I: 在 56 °C 下配制甲泼尼龙饱和丙酮溶液,以 1 °C/min 冷却到 0 °C,滤过,滤饼在 40 °C 红外烤箱干燥^[6],得到样品 MP1。

叔丁醇溶剂化物: 在 80 °C 下配制甲泼尼龙饱和叔丁醇溶液,以 1 °C/min 冷却到 0 °C,滤过,滤

饼在 40 °C 红外烤箱干燥,得到样品 MP2。

晶型 II: 将样品 MP2 在 60 °C 真空干燥 48 h,得到样品 MP3。

晶型 I 微粉化: 用气流粉碎机将样品 MP1 粉碎到 $D_{90} \leq 10 \mu\text{m}$,得到样品 MP4。

晶型 I 微粉化样品热处理: 将适量微粉化样品真空干燥箱 114 °C 热处理 30 min,得到样品 MP5。

2.2 晶型的表征

2.2.1 粉末 X 射线衍射分析(PXRD) 采用 Rigaku D/max 2500 粉末衍射仪,以 Cu K α 为辐射源,扫描步长 0.02 °/min,扫描范围 2~45°,管压 40 kV,管流 100 mA,数据处理软件 MDI-Jade version 5.0。

样品 MP1、MP2 和 MP3 的实验 PXRD 图谱见图 2。其中,样品 MP1 所得 PXRD 实验图谱与文献报道的晶型 I 单晶的 PXRD 理论图谱^[9]一致,二者特征衍射峰数量及位置均相同,见图 3。

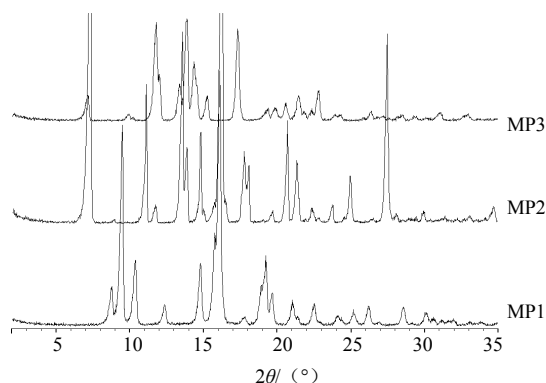


图 2 样品 MP1~MP3 的 PXRD 实验图谱

Fig. 2 PXRD experimental pattern of samples MP1 — MP3

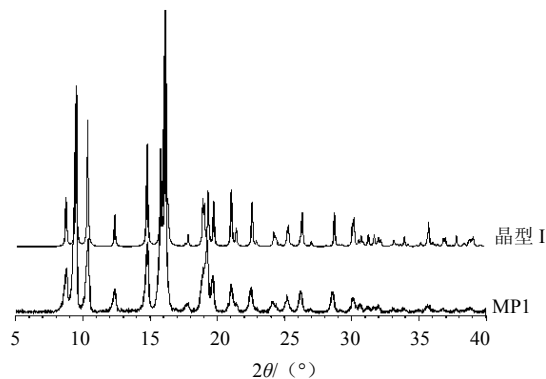


图 3 晶型 I 单晶的 PXRD 理论图谱及样品 MP1 的实验 PXRD 图谱

Fig. 3 PXRD theoretical pattern of form I and PXRD experimental pattern of sample MP1

2.2.2 差示扫描量热分析(DSC) 采用 DSC 1/500 型热分析仪, 铝坩埚, 以氮气为保护气(70 mL/min), 装样量 5~6 mg, 测定温度范围 30~350 °C, 升温速率 10 °C/min。

DSC 图谱显示 MP1 在整个测试温度范围内出现两个吸热峰, 即 200~230 °C 宽峰和 256 °C 处窄峰。结合文献^[10]推测, 第 1 个宽峰为晶型 I 转为晶型 II 的吸热峰, 第 2 个窄峰为晶型 II 的熔融吸热峰。MP2 在约 110 °C 处有明显吸热峰, 在 257 °C 处有尖

锐的熔融吸热峰, 与晶型 II 的熔点一致, 表明样品 MP2 在约 110 °C 时脱除溶剂转为晶型 II。MP3 只在 257 °C 处有 1 个熔融吸热峰, 在熔融前后均无转晶或热分解现象。样品 MP1~MP3 的 DSC 图谱见图 4。

2.2.3 红外光谱分析(IR) 采用 PE Spectrum One 型红外光谱仪, KBr 压片法测定晶型样品, 记录 4 000~400 cm⁻¹, 数据处理软件 OMNIC 32。样品 MP1~MP3 的 IR 图谱见图 5。

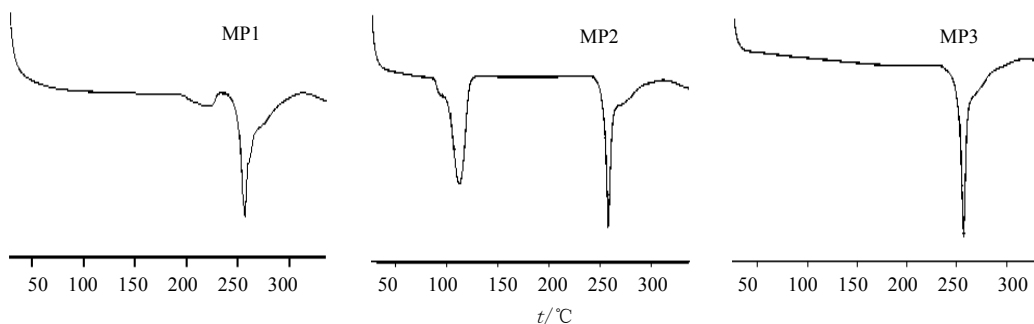


图 4 样品 MP1~MP3 的 DSC 图谱
Fig. 4 DSC pattern of samples MP1 — MP3

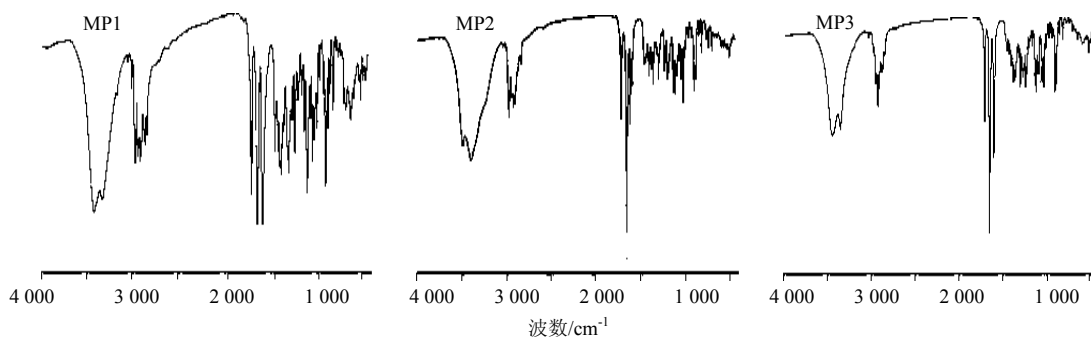


图 5 样品 MP1~MP3 的 IR 图谱
Fig. 5 IR spectrum of samples MP1 — MP3

2.2.4 热重 - 差热分析 (TG-DTA) 采用 TG/DTA6200 型热分析仪, 铝坩埚, 以氮气为保护气 (20 mL/min), 装样量 5~6 mg, 测定温度范围 30~350 °C, 升温速率 10 °C/min。

样品 MP2 在约 110 °C 最大失重 16.7%, 与 1 分子的叔丁醇溶剂化物中溶剂理论量 (16.6%) 基本一致, 结合样品是在叔丁醇中重结晶, 可以确定样品 MP2 实为叔丁醇溶剂化物, 与前述 DSC 分析结果一致。见图 6。

2.2.5 微粉化样品晶型分析 晶型 I 微粉化样品 MP4 与文献报道晶型 I 单晶衍射数据拟合的 PXRD

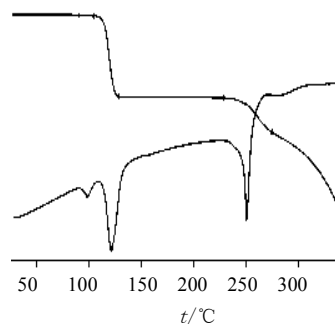


图 6 样品 MP2 的 TGA 图谱
Fig. 6 TGA pattern of sample MP2

图谱一致^[9], 见图 7。但 DSC 显示样品 MP4 在约 114 °C 处有一小放热峰, 并且在 200~230 °C 的吸热转晶峰变弱, 见图 8, TGA 显示在约 114 °C 处无明显失重, 见图 9, 排除热分解放热。粉碎前后样品热分析的差异表明二者的晶型成分不同, 推测微粉化样品 MP4 存在无定型或是亚稳晶型, 将其加热到约 114 °C 可直接转为晶型 II。

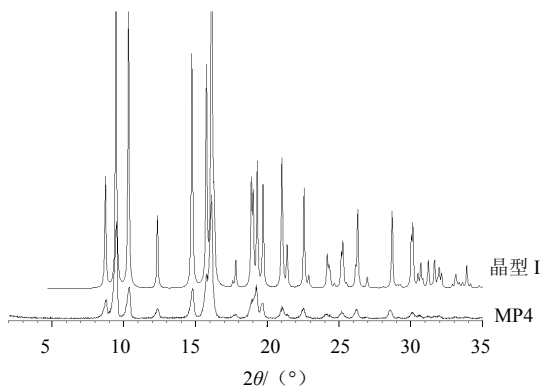


图 7 晶型 I 的 PXRD 理论图谱及样品 MP4 的实验 PXRD 图谱
Fig. 7 PXRD theoretical pattern of form I and PXRD experimental pattern of sample MP4

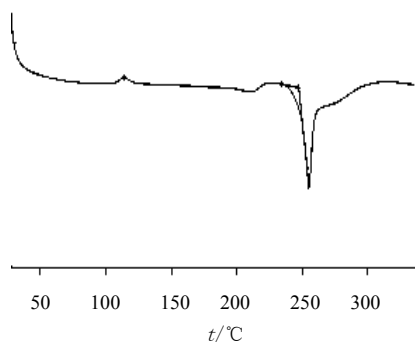


图 8 微粉化样品 MP4 的 DSC 图谱
Fig. 8 DSC pattern of the micronized sample MP4

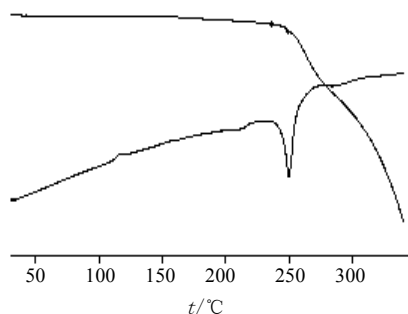


图 9 样品 MP4 的 TGA 图谱
Fig. 9 TGA pattern of sample MP4

为验证上述推测, 将微粉化样品 MP4 在 114 °C 下真空处理 30 min 得样品 MP5, 对其进行 PXRD 分析。可以看出, 样品经处理后明显出现了新的衍射峰, 其新增衍射峰位置与晶型 II 样品基本一致, 见图 10, 证明了晶型 I 在微粉化过程中产生了一定量的无定型或亚稳晶型, 加热到 114 °C 直接转为晶型 II。

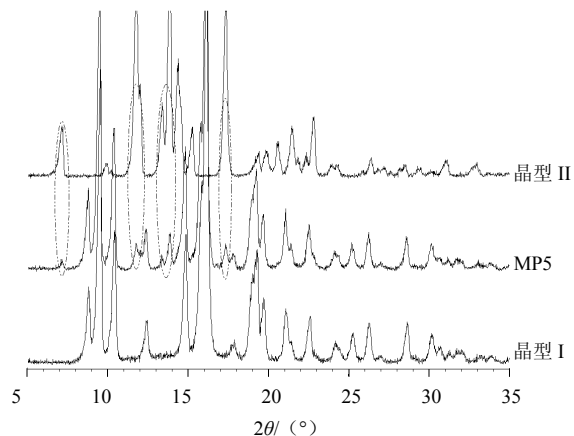


图 10 晶型 I、II 的 PXRD 理论图谱及样品 MP5 的实验 PXRD 图谱
Fig. 10 PXRD theoretical pattern of form I and II and PXRD experimental pattern of sample MP5

3 讨论

制备晶型 II 样品时, 根据参考文献^[6], 将适量甲泼尼龙晶型 I 样品加入到带玻璃盖的烧杯中, 油浴 190 °C 加热 5 min, 使其升华以期得到晶型 II, 但在实际操作中发现样品高温分解变质, 由白色粉末转为棕褐色油状物。按文献^[7-8]方法制备的样品 MP2 为针状结晶, PXRD 谱图表明其与晶型 I 不同, 红外光谱图显示其主要官能团区和指纹区吸收峰与文献报道的晶型 II 谱图一致^[7]。而 DSC 谱图显示样品 MP2 除了在 257 °C 有尖锐的吸热峰外(晶型 II 的熔点), 在约 110 °C 处也有明显吸热峰, 表明样品在约 110 °C 时发生了转晶, 结合晶型 I 的 DSC 推论, 样品初始状态不是晶型 II, 结合前述 TGA 分析结果, 证实文献研究^[7]有误, 其所得晶型 II 实为叔丁醇溶剂化合物。

研究表明, 文献报道的两种制备晶型 II 的方法有明显不足或结论有误, 通过叔丁醇溶剂化物真空干燥脱溶剂是制备晶型 II 方便有效的方法; 晶型 I 在微粉化过程会产生无定型或亚稳晶型, 仅通过 PXRD 不能有效鉴别, 尤其是无特征衍射峰 of 无定型成分, 这时热分析等辅助手段是非常有效的检测

方法。不同晶型的稳定性、溶解度和溶解速率不同。微粉化的甲泼尼龙存在的无定型或亚稳晶型,一方面可以提高制剂产品的溶出速率和溶出度,进而提高生物利用度,但是也可能在储存和制备过程中不稳定,化学降解使有关物质增多或转晶为稳定晶型,造成生物利用度降低。所以,在使用含有无定型或亚稳晶型原料药时应全面考察其稳定性,保障制剂产品的安全有效。

参考文献

- [1] Vippagunta S R, Brittain H G, Grant D J. Crystalline solids [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 48(1): 3-26.
- [2] Singhal D, Curatolo W. Drug polymorphism and dosage form design: a practical perspective [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2004, 56(3): 335-347.
- [3] 张娜, 黄海伟, 林兰, 等. 心血管系统治疗药物的晶型研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2014, 29(6): 690-695.
- [4] 汪文锦, 谢亚非, 刘钰强, 等. 4-(6-脱氧- β -D-吡喃葡萄糖基)-1-甲氧基-2-[(反式-4-正丙基环己基)甲基]苯的合成及其晶型研究 [J]. *现代药物与临床*, 2014, 29(1): 1-5.
- [5] 郝甜媛, 刘欢, 陈常青. 晶型转化对药物稳定性的影响研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2013, 28(3): 457-460.
- [6] Higuchi W I, Lau P K, Higuchi T, *et al.* Polymorphism and drug availability. Solubility relationships in the methylprednisolone system [J]. *J Pharm Sci*, 1963, 52(2): 150-153.
- [7] Higuchi W I, Hamlin W E, Mehta S C. Infrared attenuated total reflectance (ATR) method for observing the water-mediated surface phase reversion of methylprednisolone II to I during dissolution [J]. *J Pharm Sci*, 1969, 58(9): 1145-1146.
- [8] Higuchi W I, Bernardo P D, Mehta S C. Polymorphism and drug availability. II. Dissolution rate behavior of the polymorphic forms of sulfathiazole and methylprednisolone [J]. *J Pharm Sci*, 1967, 56(2): 200-207.
- [9] Declercq J P, Germain G M. [J]. *Cryst Struct Commun*, 1972, 1: 5.
- [10] Guillory J K. Heats of transition of methylprednisolone and sulfathiazole by a differential thermal analysis method [J]. *J Pharm Sci*, 1967, 56(1): 72-76.