

药物多晶型

卢来春 葛 勤 普艳芳¹ 蒋学华² 张 蓉(重庆市 400037 第三军医大学新桥医院药局;¹ 昆明市 652701 云南省第一人民医院药剂科;² 成都市 610041 四川大学华西药学院临药教研室)

不同晶型的同一药物,由于其分子在各自晶型晶胞里的排列数目和位置及点阵形式不一样,导致药物分子之间、药物分子与溶剂分子之间的相互作用和结合方式不同,这必将影响各晶型的熔点、溶解度、溶出速率等理化性质,进而表现出稳定性、生物利用度及药效上的差异。七十年代以来,药物多晶型的问题已越来越多的引起了人们的关注,并成为控制药品生产及新药剂型研制前设计所不可缺少的重要组成部分。了解药物多晶型并熟悉其在药剂中的一些应用,将有助于我们进行新药新制剂的开发,以实现提高药物临床疗效、减轻或避免药物的毒副作用的目的。

1 药物多晶型与原料药的选择

多数固体药物存在不同的晶型,分为无定形、多晶型、假多晶型(也称溶剂化物或溶媒加成物)。固体药物的晶型不同,分子间架各异,因而影响其溶解速率、溶解度及稳定性等。因此,在药物制剂研制开发前,我们应尽可能地检测药物的晶型及各自的理化性质,选择最合适的一种晶型,并设计出稳定、有效、生物利用度高的药物。在新药制剂研究设计中,原料药物晶型的控制及选择比较重要。如果不注意药物的多晶型现象,将可能出现许多预想不到的质量问题。例如无味氯霉素,至少存在 A、B 两种晶型,A 型在水中溶解度

小,难为肠中酯酶水解,为“非活性型”;而 B 型在水中的溶出比 A 型快得多,易为肠中酯酶水解而吸收,为“活性型”。晶型不同,疗效有显著差异。再者,陈梅娟^[1]等人对头孢呋新酯胶囊处方工艺及晶型进行研究后指出,头孢呋新酯原料的不同晶型对头孢呋新酯胶囊的溶出有一定的影响,溶出度提高与主药的晶型密切相关。西咪替丁是 70 年代后期开发的药物,为组胺 H₂ 受体拮抗剂,临床上广泛用于治疗消化道溃疡。中国药典 2000 年版、美国药典 24 版以及英国药典 1998 版均收录了该品种,但国内不同厂家的产品疗效存在较大差异。尹华、杨腊虎^[2]等对其深入研究后发现西咪替丁存在多种晶型,其中 A 晶型生物有效性最佳。国内各厂家生产工艺不同,导致西咪替丁原料药的晶型不同,作者认为此为不同厂家产品临床疗效不同的原因。

此外,合理利用各种晶型也能为临床解决很多难题。例如,胰岛素锌混悬液是将结晶型和无定形组合而研制出来的系列持续性制剂^[3]。结晶型胰岛素锌发生作用较慢,持续时间较长,而无定形胰岛素锌则相反(其作用见表 1),调整结晶型和非结晶型的配比,将能顺利制得临床治疗需要的长、中、速效制剂。

表 1 胰岛素制剂皮下注射后的作用时间

制剂名称	发生作用时间	峰值	持续时间
无定形胰岛素锌混悬液	1~5hr	4~12hr	18~22hr
结晶型胰岛素锌混悬液	4~8hr	16~18hr	36hr

因此,在选择原料药物或对原料药物进行提取、纯化等工艺时,应充分考虑是否存在晶型差异。

2 多晶型与药物的制备工艺

在药物的生产制备过程中,有许多因素,例如温度、湿度、研磨、溶剂条件等可能会对药物产生影响,致使其晶型发生转化。盐酸丁螺环酮存在三种晶型,A晶型、B晶型、C晶型。A晶型为无水乙醇结晶物,B晶型为氯仿结晶物,C晶型为A、B的加热产物。三种晶型存在如下图所示转化^[4]:

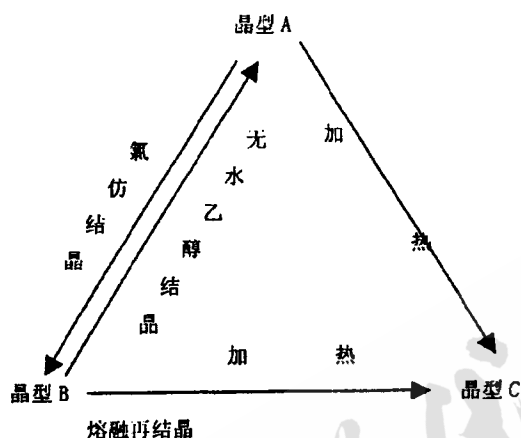


图1 盐酸丁螺环酮晶型转变

了解和掌握这些影响因素,将有利于合理设计处方、优化制剂方案,以避免有效晶型向无效晶型转变,甚至更进一步,促使无效晶型转变为有效晶型,从而保证药品质量和临床疗效,并减轻毒副作用。

2.1 温度

多晶型药物在一定温度下可能发生分子重排而引起晶型转变。Sustar. B等人^[5]研究后发现诺氟沙星的两种晶型(稳定型和不稳定型)在176℃和196.5℃时,不稳定型均会经历不可逆过程发生晶型转变而转变为稳定型。徐坚、平其能等^[6]在研究甲氧氯普胺多晶型特性时指出,甲氧氯普胺原料在135℃恒温下加热15min后I型晶体全部变为II型,而固-固转变下所得的II型,置室温下一个月后可全部变为I型。实验证明,I型转变为II型速度很快,但只在高于125℃时才可能发生,而II型转变为I型速度虽慢,但在一定时间内肯定能完全转变为I型。在一定的温度范围内I型的溶解度低于II型,但其生物利用度和药效差异尚待进一步研究。

2.2 溶剂条件

药物的溶剂条件对晶型产生影响最大。金光洙、林以宁等^[7]将吡拉唑新分别溶于乙醇、苯、无水乙醚中,室温下挥发溶剂,析出晶体分别为 α 、 β 、 γ 型。三种晶型的溶解度、溶出度不同,可以预测其生物利用度和药效亦应有区别。朱宝琬等人^[8]发现采用不同浓度的乙醇在不同温度下对卡马西平重结晶,可获得粉状A晶和粒状B晶。A晶和B晶溶出度

不同(A优于B),可预测其药效也应有差异。宫崎正三等^[9]研究发现:盐酸金霉素由水再结晶得到的 α 晶型和由无水乙醇再结晶得到的 β 晶型相比较,溶解速度存在明显差异,后者约为前者的7.5倍。实验结果表明 β 型比 α 型有更优越的吸收。

2.3 湿度

对于极易吸湿的晶体,微量水分可引起晶型的转变。Kenya Kimura等人^[9]研究后发现甲苯磺丁脲在75%的相对湿度下晶型IV会向晶型II转化,但两种晶型体内生物利用度相似,可以不予考虑晶型转变造成的影响。还有人发现咖啡因I型和II型置100%相对湿度环境中,先快速吸附水份,再缓慢转变成水合物假晶型^[10]。

2.4 熔融

药物熔融后,可能会析出多晶型物。析出物因冷却温度、速度等因素不同可能导致晶型转变。例如无味氯霉素无效晶型A在87~89℃熔融后快速冷却可转变为活性的B晶型。无水甲氧氯普胺盐酸盐的溶剂化物(含一分子结晶水)在120℃脱去结晶水后继续加热至150℃熔融,将熔融物缓慢冷却可得到稳定的I型结晶,如果急剧冷却则得到亚稳定的II型晶体。同样,将II型晶体熔融并缓慢冷却也将得到稳定的I型结晶^[11]。

2.4 研磨

药物在研磨时可能发生晶型转变,例如地高辛、红霉素等在研磨条件下会转型,两性霉素更为特殊,它在制备IR测定样品时发生转型,人工研磨得到I晶型,机械研磨得到II晶型。由于不同研磨方法导致的转型可以人为加以控制,因此,可以通过研磨而制备易溶解晶型来增加生物利用度,如对于甾体化合物、磺胺类、水杨酸类、灰黄霉素等药物而言,则可经研磨微粉化引起晶型转变而增加药物溶解度、溶出速率和提高生物利用度。

2.5 其他

在药物的制剂生产过程中加入一些附加剂,如痕量金属等或改变PH值也有可能造成药物晶型转变,另外,加入甲基纤维素、PVP、阿拉伯胶等高分子化合物或加入吐温类、季铵盐类等表面活性剂,可延缓或阻止药物由亚稳定型向稳定型转变,从而保证亚稳定型较高的溶解度,以获得更高的生物利用度和较好的药效。还有,为了改善有些难溶性药物的溶出度,提高生物利用度,也可以改变其晶型,将其作成固体分散体。例如晶体尼莫地平与PVP在二氯甲烷中共沉淀得到无定形物,X-衍射光谱的晶体峰全部消失,溶出度提高5倍^[12],晶体马洛替酯用胶态二氧化硅共熔也可制得无定形固体分散体^[13]。

3 药物多晶型与生物利用度

药物晶型不同,可能会影响其溶解度和溶出速率,进而显示出药效与生物利用度的差异。

3.1 多晶型显著影响药物的生物利用度

不少药物的多晶型对生物利用度产生显著影响已在人或动物体内得到确证。1966年美国曾对3000种市售药品进

行晶型检测,证明不同的晶型将直接影响体内血药浓度高低及毒副反应的大小。故70年代以后许多国家陆续将药物的药用晶型纳入法定标准,如卡马西平,中、美、英三国药典都通过IR标准图谱对其晶型做了限定^[14-16],有些较好的医院药房还采用偏光显微镜等检验方法来检测药物晶型,以图获取更好的疗效。

多晶型使药效产生显著差异最典型的例子便是无味氯霉素。无味氯霉素水溶性极低,在体内受胃肠内的酯酶水解释放出氯霉素而发挥疗效。许多研究表明,影响无味氯霉素生物活性的最主要因素是晶型。活性的B型较A型易吸收,其血药浓度几乎为A型的7倍。究其原因,较一致的看法是二者几何构型不同,且B型比A型具有更高的自由能,因而溶解度、溶出度均大于A型,口服后体内血清浓度自然存在较大差异^[17]。给予不同晶型无味氯霉素混悬液后血药浓度见图2^[18],由图可知只含B型结晶的混悬液血清浓度最高,只含A型结晶的血清浓度最低。

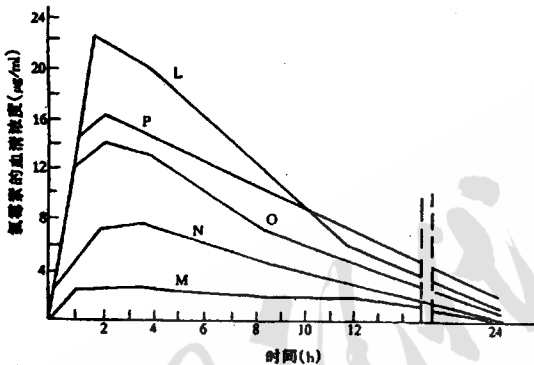


图2 给予不同晶型无味氯霉素混悬液后血药浓度
(A型:B型)M;100:0 N;75:25 O;50:50 P;25:75 L;0:100

官崎正三等人^[3]对盐酸金霉素的多晶型研究后指出,盐酸金霉素存在 α 、 β 两种晶型。将二者分别直接于家兔十二指肠给药后发现 β 型的血药浓度明显高于 α 型。人直接口服 α 型、 β 型时,尿排泄量的累积曲线和家兔实验得到的结果一样(图3、图4),此提示服用 β 型比 α 型吸收要优越得多。

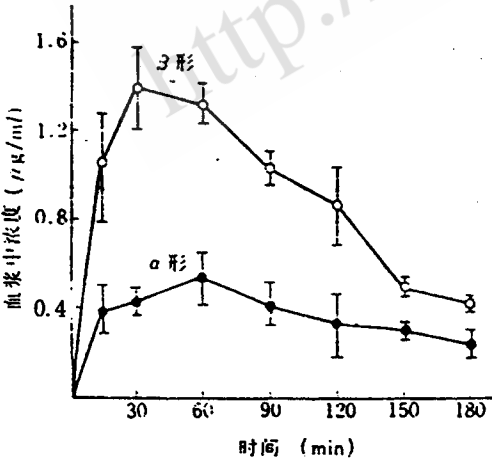


图3 α 、 β 型投入家兔十二指肠时的血浆浓度(投入量200mg)

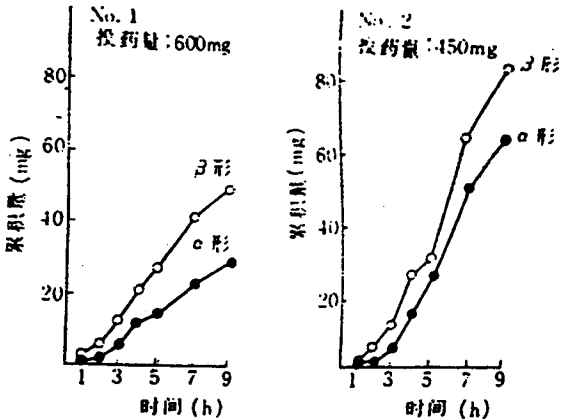


图4 人口服 α 及 β 型后的尿中排泄累积曲线

高崇凯等人^[19]对皮质激素类药物的多晶型及溶出度进行研究后发现,对难溶于水的这类药物的片剂,多晶型对溶出度有显著影响:2min内泼尼龙(PL)晶型A片剂溶出 $55.5 \pm 9.2\%$ 。B晶型片剂溶出 $73.9 \pm 12.6\%$;20min内醋酸泼尼龙(PNA)晶型A晶型片剂溶出 $54.9 \pm 2\%$,B晶型片剂为 $47.3 \pm 3.1\%$;30min内氢化可的松(HC)A晶型片剂溶出 $89.7 \pm 1.4\%$,CHCL₃溶剂化物片溶出 $87.8 \pm 6.3\%$ (图5)。由于口服药物,尤其难溶性药物的溶出速度可限制人体对药物的吸收,所以药物多晶型的溶出度差异将对生物利用度产生较大影响。

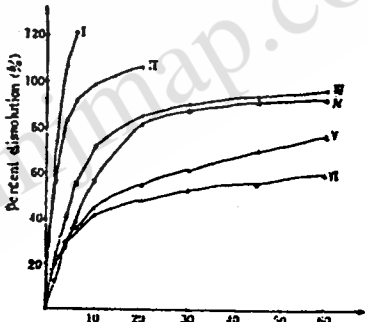


图5 PL、PNA和HC多晶型片剂的溶出度
(I,PL晶型B,II,PL晶型A,III,HC晶型A,IV,HC的CHCL₃溶剂化物,V,PNA晶型A,VI,PNA晶型B)

3.2 多晶型对生物利用度无显著影响

当然,并非所有药物的不同晶型都会影响药物的生物利用度。有些药物尽管晶型不同,但生物利用度并无显著性差异。Kenya Kimura等人^[9]对甲苯磺丁脲进行动物(狗)研究后指出,药物的两种晶型I、II的溶解速率、溶出度几乎相等,它们的血药浓度及降血糖作用无显著差异。程卯生等^[20]研究了法莫替丁两种晶型(IA、IB)在健康人体的生物利用度后发现二者生物利用度分别为46.82%、49.10%,在统计学上无显著性差异($P>0.05$)。浦培英等^[21]对法莫替丁两种晶型的抗实验性胃溃疡作用作了比较,结果发现二者均具有比较明显的抗溃疡作用,作用强度基本相同。盐酸班布特罗是一种治疗支气管疾病的常用药物,存在I、II两种晶型,华丹宇等人^[22]研究后发现两种晶型均为盐酸盐,水溶性好,故未见关于两种晶型疗效差异的报道。磺胺噻唑有晶型I和晶

型 II 两种,晶型 II 在各种溶媒中的溶解度都比晶型 I 大,并有较快的溶解速度,但在胃的酸性溶液中晶型 II 很快的转化为晶型 I,待到达吸收的十二指肠部位时,晶型 II 几乎全部转化为晶型 I,故他们在血中的浓度差别不大^[19]。

3.3 多晶型与生物利用度的关系与药物剂量有关

Yumiko Kobayshi 等^[23]通过给予狗口服卡马西平后研究了卡马西平两种晶体 I、III 和二水化合物三者的生物利用度。结果发现予狗 40mg/只的剂量时,三者的 AUC 无明显区别,与卡马西平 PEG400 溶液的 AUC 几乎相等;而给予 200mg/只的剂量时,三者的血浆药物浓度-时间曲线有很大的区别,其 AUC 的顺序为 I>III>二水化合物。究其原因,给予低剂量不同晶型药物时,它们能较快的溶于胃肠液中,则生物利用度几乎无明显差异,而给予高剂量药物时,由于溶解快速达平衡后,尚未溶解的药物在胃肠液中发生晶型转化(晶型 III 转变为水合物),而使溶出变慢,生物利用度降低。在此研究中发现,不同剂量给药时三种物质在狗体内的生物利用度评价结果不同。因此,对于水不溶性药物,生物利用度的评价应结合不同给药剂量具体分析。

4 药物多晶型与药物储存

不同晶型的药物,其理化性质不同,故稳定性有差异。亚稳定型有较高的溶出度及溶出速率,但亚稳定型易转变为稳定型而影响疗效,故宜采取有效贮存措施,促使亚稳定型不发生转变而保证药物的质量和临床疗效。

在研究尼莫地平多晶型的过程中发现尼莫地平粉末用乙醚、乙酸乙酯在一定条件下分别重结晶可得晶型 H、L。在一定温度范围内,晶型 L 的溶解度高于晶型 H 的溶解度,两种晶型转化温度较高(为 48.5℃)。此提示尼莫地平高能态亚稳定型 L 在室温贮存条件下较稳定,且研究中由计算得到的吉布斯自由能可推知高能亚稳定型 L 生物利用度高于低能稳定型 H,此种特点对有效晶型的贮存极有利^[24]。氮苄青霉素钠存在结晶型(A、B、C)和无定形四种晶型,研究中发现结晶型比无定形具有更好的抗湿性,其中 C 型最佳。在为期一个月的吸湿实验中,无定形增重较大,为 16~17%,C 型仅为 2%,A 型和 B 型均在 3%以上。吸湿后无定形含量下降到 35%,C 型降至 92.2%,而 A 型和 B 型降至 86~87%(注:初始含量均以相对 100%计)。而同时,结晶型比无定形有较好的热稳定性,其中 C 型最佳。通过计算,C 型室温下贮存期为 8 年,无定形为 2~3 年,而 A、B 型为 3~4 年^[25]。此为贮存、防潮等提供了很多有用的依据。

此外,在贮存中还应考虑加入附加剂、光照、酸碱等可能造成的晶型转变。

综上所述,药物晶型不同,其熔点、溶解度、溶出速率等理化性质可能存在差异,并最终表现为生物利用度和疗效、毒副作用等的不同,因此在原料药的选择、处方筛选、剂型设计、工艺优化、质量控制等各个过程中,应充分注意药物多晶型可能存在的影响。对多晶型药物的研究及应用有待进一步深入。

参考文献

- 1 陈梅娟,陈鸣,徐美香. 头孢呋新酯胶囊处方工艺及晶型研究[J]. 上海医药,2000,21(4):35.
- 2 尹华,杨腊虎等. 西咪替丁的晶型研究[J]. 药物分析杂志,2001. 21(1):39~42.
- 3 图解药剂学,(日)宫崎正三等编著,徐麟等译. 中国医药科技出版社[M]. 1989 年 12 月第一版,P:13~16.
- 4 杜青,平其能. 盐酸丁螺环酮的多晶型研究[J]. 中国药科大学学报,2000,31(2):102~104.
- 5 Toscani S, Thoren S, Agafonov V, et al. Thermodynamic study of sulfanilamide Polymorphism: (I) monotorpy of the α -variety [J]. Pharm Res, 1995, 12(10):1453.
- 6 徐坚,平其能,刘国杰. 甲氧氯普胺多晶型研究[J]. 中国药科大学学报,1996,27(12):723.
- 7 金光洙,林以宁等. 吡啶拉新药物的多晶型研究(2)多晶型的溶解度与溶出度研究[J]. 沈阳药科大学学报,1995. 12(1):1.
- 8 朱宝琬,袁国平等. 卡马西平多晶型的研究[J]. 中国医药工业杂志,1996,27(12):545~546.
- 9 Kenya Kimura, Fumitoshi Hirayama, AND Kaneto Uekama. Charaterization of Tolbutamide Polymorphs(Burger's Forms II and IV)and Polymorphic Transition Behavior[J]. J-pharm-sic, 1999,88(4):385~390.
- 10 Pirttimaki Jukka, Laine Ensio. The transformation of anhydrate forms of caffeine at 100%RH and 0%RH[J]. Eur J Pharm Sci, 1994,1(4):203.
- 11 平其能等编著. 现代药剂学. 中国医药科技出版社[M]. 1998 年 10 月第一版:P29.
- 12 逢秀娟,孙淑华,张汝华,等. 尼莫地平固体分散体的研究[J]. 沈阳药科大学学报,1997,14(1):5.
- 13 武凤兰,孟晓莉,王学清. 马洛普酯无晶化合物的制备[J]. 沈阳药科大学学报,1999,16(2):87.
- 14 中国药典,二部[S],2000:127.
- 15 The United States Pharmacopoeia[S]. Vol I. 1995:265.
- 16 British Pharmacopoeia[S]. Vol I. 1998:242.
- 17 陈国满. 无味氯霉素的多晶型物[J]. 药学通报,1982,17(2):30~31.
- 18 生物药剂学与药物动力学[M]. 梁文权主编. 人民卫生出版社(2000 版),P:25.
- 19 高崇凯,张汝华. 皮质激素类药物的多晶型及其片剂溶出度研究[J]. 医药工业,1987,18(7):304.
- 20 程卯生,王敏伟等. 法莫替丁的多晶型与生物利用度[J]. 中国药物化学杂志,1994,4(2):117.
- 21 蒲培英,李帮柱等. 法莫替丁不同晶型抗胃溃疡作用的比较[J]. 中国药理学通报,1992,8(1):56~59.
- 22 华丹宇,杨良衍,周英兰. 盐酸班布特罗多晶型的鉴别[J]. 中国医药工业杂志,1999,30(7):315~317.
- 23 Yumiko Kobayashi, Shusei Ito, et al. Physicochemical properties and bioavailability of carbamazepine polymorphs and dihydrate. Int-J-pharm,2000,193:137~146.
- 24 王晋,张汝华,孙淑英. 尼莫地平多晶型研究[J]. 药学报,1995,30(6):443~448.

- 25 倪维骅,顾毓玲,邓泽民. 氨苄青霉素钠的多晶型与稳定型研究
[J]. 药学学报, 1987, 22(2): 130—135.

收稿日期: 2001—12—18