

## 药物多晶型的研究现状

殷 萌<sup>1</sup>,杨 峰<sup>2</sup>,张欣荣<sup>2</sup> (1. 长春中医药大学药学院 07届毕业生,吉林 长春 130117; 2 第二军医大学药学院无机化学教研室,上海 200433)

**摘要** 多晶型是影响药物质量和药物疗效的重要因素之一。在药物的早期研究与开发阶段对药物多晶型进行研究具有十分重要的意义。本文归纳总结了有关药物晶型研究进展,讨论了药物多晶型对药物的理化性质、生物利用度以及制剂方法和生产工艺控制等的影响,并介绍了固体药物晶型的研究的主要技术手段和进展。

**关键词** 药物多晶型;理化性质;生物利用度;研究方法

**中图分类号**: R914.3 **文献标识码**: A **文章编号**: 1006-0111(2008)03-0163-03

药物的多晶型现象是指同一药物的不同晶型在其外观、熔点、密度、硬度、溶解度、溶出速率以及生物有效性等方面有显著的差异,从而影响药物的稳定性、生物利用度等药学特性。多晶型是近年来新药研究的热点之一,已成为药物研发过程中的重要内容以及药品质量控制中不可或缺的项目。

### 1 药物多晶型的概念

多晶型现象的实质是由于同一种元素或化合物在不同的生成条件下质点(原子、离子或分子)排列的空间对称性不同,质点间的相互作用力和结合能量存在差异,而导致其在外观形态、理化性质和生物活性上的差异<sup>[1]</sup>。近些年来,其含义又有所扩展,如互变异构多晶型、构象多晶型和手性系统等,还包括了有些药物分子与溶剂分子共同形成的结晶状态如水合物,也称之为假多晶型<sup>[2,3]</sup>。值得注意的是,晶癖现象与多晶型现象要有所区分,晶癖是指在晶体生成过程中由于结晶条件的微小差异,导致晶体生长的择优取向不同而仅仅使晶体的外观形状有所变化,二者有本质的区别。

### 2 药物多晶型现象与药物性质

**2.1 多晶型与药物的理化稳定性** 同一药物的多晶型由于晶格不同,质点间的相互作用力和结合能量也不同,其理化性质如溶解度、溶出速率、熔点、密度、硬度和光学性质等也会有所改变,因此不同多晶型状态的理化稳定性不同。药物多晶型按其稳定性不同可分为稳定型、亚稳型和不稳定型 3类:一般来讲稳定型熔点较高、化学稳定性较好,但溶出速率和溶解度往往较小,生物利用度可能较差;不稳定型理

化稳定性与稳定型相反;亚稳型往往介于二者之间,但通常条件下不稳定型和亚稳型易向稳定型转变。例如常用的抗菌药物利福平,最初用无定形状态制成的药物稳定性差,有效期无法保证。后来改变工艺条件制得的亚稳晶型,其药物的理化稳定性得到改善<sup>[4]</sup>。不同理化稳定性的多晶型之间可以相互转变,常见的情况有:改变溶剂、加热、研磨、混悬、熔融和压力改变等。

**2.2 多晶型与药物的生物利用度** 多晶型的存在会改变药物的理化性质,包括其溶出速率和溶解度的变化, Kristl A 等人发现无环鸟苷的两种无水多晶型物(不稳定型和稳定型)溶解度有很大差异<sup>[5]</sup>。从而导致不同晶型药物在体内生物利用度的差异。亚稳态的非极性表面自由能与稳态晶型基本相同,但极性表面自由能大于稳态,因而总的单位表面自由能较大,更易被水润湿。在固体制剂崩解后形成的混悬液中,由于亚稳态粒子表面易水化,较厚的水化膜的反絮凝作用优于稳态晶型物,因此亚稳态的晶体粒子更易分散,从而提高了溶出度。例如,吡拉新 4 种晶型中的 晶型,其生物利用度为最高<sup>[5]</sup>。当然有的药物其多晶型的生物利用度并无显著性变化。如有两种晶型的组胺 H<sub>2</sub> 受体阻滞药法莫替丁,其高熔点 A 型与低熔点 B 型的生物利用度就无显著性差异<sup>[6]</sup>。

### 3 药物多晶型的产生条件与药物生产

多晶型现象的产生源自于外界条件的变化,如溶剂改变、受热、研磨、混悬、熔融以及压力的改变,而固体或半固体制剂在分散、研磨、制粒、喷雾干燥等工艺过程中,均存在受热和溶剂变化的过程,容易产生晶型的变化。因此,在药物制剂过程中必须严格控制会影响晶型转化的生产条件,减少无效晶型的产生,以得到所需的晶型,提高生产效率,降低

作者简介:殷萌(1983-),男,长春中医药大学药学院 03 级实习生。  
通讯作者:杨峰, Tel: (021) 25070380, E-mail: yangfeng1008@sohu.com.

生产成本。

**3.1 加热或熔融** 当药物被加热处理达到特定的温度或熔融后再冷却时,可能会引起晶型转变,产生多晶型现象。例如扎来普隆的晶型、在 75~80 时会转变为晶型<sup>[7]</sup>,卡马西平在熔融后生成的晶型就与其、晶型不同。

**3.2 研磨或加压** 研磨和压片是固体药物制剂过程中的重要环节,这些过程中的压力变化也可能引起晶型的转变。如咖啡因、巴比妥、吡哆美辛和保泰松在研磨受压后晶型均可发生转换<sup>[8]</sup>。

**3.3 溶剂性质的影响** 溶剂的改变常常是药物多晶型现象产生的重要原因:一些固体药物晶型有较强的吸湿性,当吸收微量的水分后晶型就可能发生转变;而混悬型药剂在贮存过程中也会产生晶型转变。例如甲基氢化泼尼松混悬液就会转变晶型。又如盐酸金霉素的晶型在一定湿度条件下就可向生物利用度低的晶型转变<sup>[9]</sup>。

**3.4 其他制剂条件的影响** 制剂过程中 pH 值的改变、其它物质的加入等也可能影响固体药物的晶型,例如在对抗疟药盐酸甲氟喹的研究中发现,附加剂可加速 E 型向 D 型的转变<sup>[10]</sup>。

#### 4 药物多晶型的常用研究方法

可以通过多种化学分析方法对药物多晶型的存在和性质进行研究,不同药物的多晶型之间的理化性质差异各有不同,而不同的分析测试方法又各有其特点和局限性,所以必须采用多种分析手段联用的策略对多晶型进行研究,以确保研究结果的可靠性。

根据可能存在的理化性质差异的特点,多晶型研究的常用方法有:外部形态观察法,包括显微镜片、晶体蚀刻法、扫描隧道显微镜法、电子显微镜法等;热性质分析法,包括热载台显微镜检查法、差热分析法、差示扫描量热法以及热重分析法等;电磁能谱法,包括红外分光光度法、拉曼(Raman)分光光度法、X 射线粉末衍射法、X 射线单晶衍射法和固态核磁共振法(SS-NMR)等;其他方法,如溶解度法等。在制药生产中广为使用的方法主要有显微镜法、热分析法、红外分光光度法、拉曼光谱法以及 X 射线衍射法等。固态核磁共振法是近年来发展起来的一种研究固态药物的新方法<sup>[11]</sup>。

**4.1 热载台显微镜法** 热载台显微镜法不仅可以观察待测晶体的外形而且还可测定其熔点。此法仅需少量样品便可进行相变点的测定,是测定多晶型熔点的常用方法之一。但热载台显微镜法存在主观性较强,对实验者的操作经验要求高,适合对热稳定的化合物,不易准确观测各向同性晶体的熔化等缺

点。近年来随着显微摄像技术在此方法中的应用,对样品的熔点的观测更为准确,还可记录不同晶体热熔行为的差异并进行进一步分析。另外,将差示扫描量热法与热载台显微镜法联用也是近年发展的新型分析方法。

**4.2 热分析法** 热分析法是根据待测物质理化性与温度和时间之间存有关系的性质进行测定的,主要包括热重分析法(TGA),差热分析法(DTA)以及差示扫描量热法(DSC)<sup>[12]</sup>。TGA 是测定样品在程序升温条件下质量的变化,适用于监测晶体中溶剂的丧失或样品升华、分解的过程。DTA 和 DSC 较为相似,二者所不同的是,DTA 是同步测量样品与参比物的温差,而 DSC 则是测量输入给样品和参比物的功率差,即热量差,较之测量温差更精确,因此 DSC 比 DTA 法更为优越。由于同种药物的不同晶型在升温(或冷却)过程中的吸、放热峰也会有差异,从而可根据曲线的不同来确定不同的晶型。热分析法测定同时也可以得到化合物熔融过程的有关数据,有助于提高化合物熔点测定的准确性。此法具有所需样品量少,方法简便灵敏,重现性好的优点,是药物多晶型研究中极为常用的一种手段。例如盐酸阿替卡因的 DSC 图谱就有显著差异,晶型较晶型的熔点低,且晶型有较强的吸湿性,晶型就没有此特性<sup>[13]</sup>。

**4.3 红外分光光度法** 本法的原理是基于同一物质的不同晶型由于其内部空间排列和相互间作用有差异,使分子的振动-转动能级发生变化,导致红外吸收光谱出现变化。红外光谱法较为简便、快速,然而可引起图谱的变化的因素比较复杂,同系物的错标,样品纯度不够,晶体的大小,晶癖的影响等,都可能导致分析结果的偏差。还有可能不同晶型的 R 值相同,如苯乙阿托品的、晶型的 R 值就一致。现在较常用的红外样品分析方法有石蜡糊法、KBr 压片法、漫反射法以及衰减全反射法(ATR)等。因为液状石蜡油更易分散样品研磨过程中产生的热量,在制备过程中引起样品发生晶型转变的可能性更小,KBr 压片法更为方便,因此这两种方法也更为常用。但需要注意的是,固体 KBr 压片过程中的压力变化,尤其是丙酮作为粉碎或分散促进剂情况下,往往会加速晶型转变,故使用时需加以注意。相对而言,漫反射光谱法在多数情况下可以最低限度地减少晶型转变,适用于样品的预分析。此外,红外分光光度法与热载台显微镜的数据联合分析研究较多,可通过直接对单个小晶体的显微观测,减少多晶型转变的对结果的影响,实现对微量样品的检测。药物倍他米松醋酸酯的多晶型检测就可用 KBr 压

片红外分光光度法,其三种晶型和水合物的光谱有较大差别,主要表现在羟基和羰基有较明显的变化,从而形成多晶型<sup>[14]</sup>。

**4.4 拉曼光谱** 拉曼光谱是以拉曼效应为基础研究分子振动的一种方法。一般红外吸收不明显的非极性基团在拉曼光谱中吸收很明显,因此一些在红外光谱中难以反映的振动在拉曼光谱中会很强。它对分子水平的环境变化很敏感,所以固体药物若存在不同晶型或晶态与非晶态之间的差异很容易在拉曼光谱中看出。另外由于拉曼光谱测定中的样品用量非常少,而且不需特殊的处理就可直接测定,因此拉曼光谱成为理想的多晶型定性分析方法之一。多晶型六硝基六氮杂异伍兹烷其 4 个晶体的红外图谱区分不是很明显,通过拉曼光谱可比较明显鉴别其四者的差异<sup>[15]</sup>。

**4.5 X射线衍射法** X射线衍射法可分为 X射线粉末衍射法、X射线单晶衍射法,若分子在晶格中的排列方式不同,则分子在空间有规律的重复形式不同,从而产生不同的 X射线衍射图谱。许多样品在使用热分析法、显微镜检查法或红外光谱法无法分辨出差别的情况下,用 X射线衍射方法却能得到满意的结果。多晶型物的晶格参数不同,因此可相应得到不同特征峰的 X-射线衍射图。其中粉末衍射的样品制备方便,故较为常用。而单晶衍射虽然从理论上讲,可获得较多的更确切的数据,便于测定晶胞的大小和形状,进而确定结晶构型和分子排列方式,但由于较难得到足够大小和纯度的单晶,因此在实际操作中仍有一定困难。近年来发展的小分子衍射区域检测器为分析较小晶体或纯度不够的晶体样品提供了可能。比如尼群地平 3 个晶型(、)、的 X-粉末衍射图谱就有明显差异<sup>[16]</sup>。

**4.6 固态核磁共振法(SS-NMR)** 固态核磁共振是研究固态药物的新方法,其可反映不同晶体结构中分子中的原子所处的化学环境的微小变化,为固体晶型药物研究提供了方便,特别是由于化合物的构象变化而引起的多晶型问题。在药物研发的初级阶段,当难以得到确切的不同固态的单晶结构数据时,SS-NMR技术可提供极有价值的信息。它也是研究固体药物多晶型分子运动和相转移的有利工具,特别是为多晶型或溶剂化物的分子环境差异提供信息。

实践证明,研究和掌握药物多晶型性质,对于新药开发、新剂型确定前设计、生产工艺的优化、药品质量控制以及临床药效的发挥都有着极为重要的作用。目前对药物的多晶型与化学结构、多晶型与稳定性、多晶型与疗效之间的关系仍有待进一步研究。虽然国家有关管理部门与研究机构非常重视药

物多晶型问题的研究,但对药典上早已收录的各类固体药物的晶型问题尚缺少必要的、有效的、定量的检测数据支持,国内在固体晶型药物研究方面与国际水平仍存在着较大的差距。

#### 参考文献:

- [1] Reutzel-Edens SM. Achieving polymorph selectivity in the crystallization of pharmaceutical solids: basic considerations and recent advances [J]. *Curr Opin Drug Discov Devel*, 2006, 9(6): 806
- [2] Vranic E. Recent advances in the identification and prediction of polymorphs [J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2003, 3(3): 32
- [3] Young PH, Ando HY. Analysis of known crystals to design polymorph prediction strategies [J]. *Pharm Sci*, 2007, 96(5): 1203
- [4] Othman A, Evans JS, Evans R, *et al* Structural study of polymorphs and solvates of finasteride [J]. *Pharm Sci*, 2007, 96(5): 1380
- [5] Hickey MB, Peterson ML, Scoppettuolo LA, *et al* Performance comparison of a co-crystal of carbamazepine with marketed product [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2007, 67(1): 112
- [6] 程卯生,王敏伟,缪锦来,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, (2): 111
- [7] Reutzel-Edens SM. Achieving polymorph selectivity in the crystallization of pharmaceutical solids: basic considerations and recent advances [J]. *Curr Opin Drug Discov Devel*, 2006, 9(6): 806
- [8] Heng JY, Bismarck A, Williams DR. Anisotropic surface chemistry of crystalline pharmaceutical solids [J]. *AAPS Pharm SciTech*, 2006, 7(4): 84
- [9] Reddy VR, Rajmohan MA, Shilpa RL, *et al* A novel quantification method of pantaprazole sodium monohydrate in sesquihydrate by thermogravimetric analyzer [J]. *Pharm Biomed Anal*, 2007, 43(5): 1836
- [10] Tian F, Saville DJ, Gordon KC, *et al* The influence of various excipients on the conversion kinetics of carbamazepine polymorphs in aqueous suspension [J]. *Pharm Pharmacol*, 2007, 59(2): 193
- [11] Jerry Y, Alexander B, Dary RW. Anisotropic Surface Chemistry of Crystalline Pharmaceutical Solids [J]. *AA PSPPharm SciTech*, 2006, 7(4): 84
- [12] Martín-Islan AP, Cruzado MC, A sensio R, *et al* Crystalline polymorphism and molecular structure of sodium pravastatin [J]. *Phys Chem B*, 2006, 110(51): 26148
- [13] 张国宏,段亚波,李翼,等.盐酸阿替卡因的多晶型研究 [J]. *中国新药杂志*, 2004, 13(9): 813
- [14] 柯学,平其能,施华.不同晶型倍他米松醋酸酯形成机理研究 [J]. *中国药科大学学报*, 2003, 34(5): 430
- [15] Henson MJ, Zhang L. Drug characterization in low dosage pharmaceutical tablets using Raman microscopic mapping [J]. *Appl Spectrosc*, 2006, 60(11): 1247
- [16] Manisha T, Garima C, Arvind KB. Quantification of olanzapine polymorphs using powder X-ray diffraction technique [J]. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2007, 43(7): 865
- [17] Harris RK. Applications of solid-state NMR to pharmaceutical polymorphism and related matters [J]. *Pharm Pharmacol*, 2007, 59(2): 225

收稿日期: 2007-05-25