

甲氧氯普胺多晶型特性研究

徐 坚 平其能 刘国杰

(中国药科大学药剂学教研室, 南京 210009)

摘 要 通过控制加热温度, 将甲氧氯普胺 I 型转变为 II 型。对 I 型和 II 型晶体进行了差热分析、红外光谱、X-射线粉末衍射测定和偏光显微镜观察, 测定了两种晶型在水中和在 0.1 mol/L 盐酸溶液中的溶解度, 并计算了两种晶型在水中溶解时的热力学参数。结果表明在不同的温度下可引起两种晶型的互变, 有机溶剂重结晶可使甲氧氯普胺 II 型转变为 I 型, 研磨不能引起晶型的转变。在实验温度下, 甲氧氯普胺 II 型在水中和在盐酸溶液中的溶解度均比 I 型的溶解度稍大, 甲氧氯普胺 I 型和 II 型在水中的溶解热分别为 11.50 和 9.99 kJ/mol。

关键词 甲氧氯普胺; 多晶型; 溶解度; 互变性; 溶解热

药物多晶型现象与药剂学关系极为密切^[1], 药物的晶型不同, 其理化性质、溶出速率及生物效应等均可能发生变化, 因而研究药物晶型在医药学上具有重要价值, 该项研究一直受到药学工作者的极大重视。尤其是本世纪六十年代以后一些新的检测方法, 如红外光谱、X-射线衍射分析等^[2~4]被应用于晶型研究, 使该方面研究发展更为迅速。国内外有关多晶型的研究报道很多^[5~8], 相信更多的药物多晶型将会被发现和深入研究。

甲氧氯普胺(Metoclopramide, 简称 MCP) 是中枢性镇吐药, 在临床上应用十分广泛。其碱基及盐酸盐均有效, 以口服或肌注形式给药。中国药典收载的是其碱基, 叙述其熔点为 147~151℃^[9]。国外多使用其盐酸盐及其水合物^[10, 11]。文献报道 MCP 是多晶型药物^[12], 但对多晶型的转型条件及多晶型特性未作详细研究, 本文在这些方面作了较为系统的研究。

1 材料与方法

1.1 药品与试剂

甲氧氯普胺原料, I 型(河南开封制药

厂); 甲氧氯普胺 II 型(自制); 甲醇、无水乙醇、丙酮、乙酸乙酯、正丁醇、氯仿、盐酸均为分析纯。

1.2 仪器及测试条件

电热恒温箱(南京实验仪器厂); ZFQ-85A 型旋转蒸发器(上海医械专机厂); XPT-7A 型偏光显微镜(江南光学仪器厂); THZ82 型恒温振荡器(深圳), 振荡频率 120 r/min; 752C 型紫外可见分光光度计(上海第三分析仪器厂), 测定波长为 $\lambda_{309\text{ nm}}$; Mettler 25 型差动热分析仪(瑞士), 测定条件为室温: 25℃, 气流: 空气, 参比物: $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$, 升温速度: 10℃/min; Perkin-Elmer 983 红外光谱仪(美国), 试样制备采用 KBr 压片法; D/mar-rC 型转靶 X 射线衍射仪(日本理学公司), 测定条件为: 石墨弯晶单色器使衍射束单色化, 高压 40 kV, 管流 50mA, 扫描速度 5°/min。

1.3 重结晶

取甲氧氯普胺 I 型和 II 型晶体适量, 于 50℃ 下分别溶于不同溶剂中, 在相同温度下减压旋转蒸发除去部分溶剂, 置室温下析晶, 抽滤。重结晶样品置干燥器中一定时间后进行差热分析及偏光显微镜观察。

1.4 溶解度曲线的测定

1.4.1 水中溶解度测定 将甲氧氯普胺 I 型、II 型各 60 mg 溶于 50 ml 恒温水中,温度范围 25℃~40℃(共 6 份样品),振荡频率 120 次/分,定时取样,0.8 μm 滤膜过滤,稀释到线性范围内,于 309 nm 处测定吸收值,得吸收值随时间上升曲线,待吸收值恒定后,代入标准曲线方程,得最大浓度,以此计算出多晶型在水中的溶解度。

1.4.2 0.1 mol/L 盐酸溶液中溶解度测定 将甲氧氯普胺 I 型、II 型各 2 g 溶于 50 ml 恒温 0.1 mol/L 盐酸溶液中,温度范围 20~60℃(共 5 份样品),其余操作同前,求算多晶型在盐酸溶液中的溶解度。

2 结果与讨论

2.1 甲氧氯普胺多晶型的种类及晶型互变性

在差热试验中(图 1),MCP 原料(I 型)有两个吸热峰,分别在 125~129℃和 147~151℃,其中第一个峰为固-固转变峰,即 MCP I 型转变为 II 型的吸热峰,第二个峰为固-液转变,即 MCP II 型的熔点峰,MCP I 型的熔点峰即使在升温速度很快时也不能测出。将 MCP 原料在 135℃恒温下加热 15 min 后再做 DSC,图谱上只出现第二个峰,第一个峰完全消失,此时 I 型已全部转化为 II 型。在固-固转变下所得到的 II 型,置室温下一个月后可全部转变为 I 型;将甲氧氯普胺在熔融后冷却,则完全以 II 型析出(升温→降温→再升温时,只可见第二个峰),但 3 d 后 II 型即转变为 I 型。I 型转变为 II 型速度很快,但只有在大于 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,故市售 MCP 原料总是 I 型。

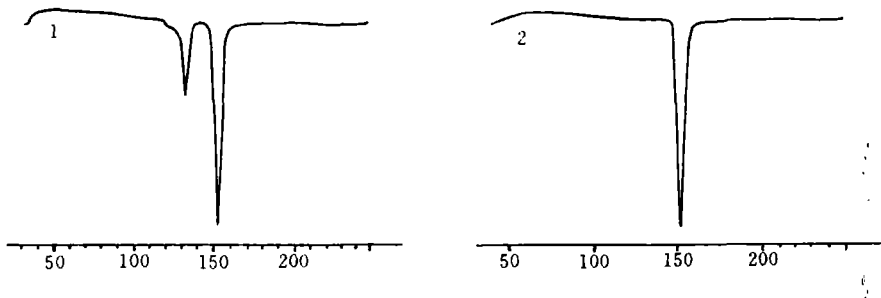


Fig 1. DSC curves of polymorphs of metoclopramide

1)Form I; 2)Form II

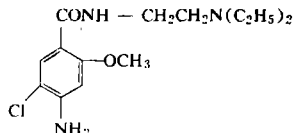
用甲醇、无水乙醇、丙酮、乙酸乙酯、正丁醇、氯仿和水分别对甲氧氯普胺 I 型和 II 型进行了重结晶(水中重结晶样品较少,仅进行了偏光显微镜观察,未做 DSC),结果表明原来为 I 型的重结晶后仍为 I 型,原来为 II 型的重结晶后却转变为 I 型,即重结晶引起了 II 型向 I 型的转变。此外研磨不会引起两种

晶型的互变或单变。

2.2 元素测定

为了确定甲氧氯普胺粉末是多晶型还是假多晶型物,对甲氧氯普胺进行了元素测定。所谓假多晶型是指晶体物质与溶媒按不同比例化合所形成的多晶型,假多晶型物也称为溶媒加成物或溶剂化物。

甲氧氯普胺结构式为:



$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2$, MW = 299.80, 其 C、H、N 三种元素的理论值为 C = 56.09%, H = 7.40%, N = 14.02%。元素测定实验结果表明,元素分析的实验值只与甲氧氯普胺的理论值相符,即甲氧氯普胺不含结晶溶剂,也不含结晶水,由此可见,甲氧氯普胺粉末不属于假多晶型物,而属于多晶型物。

2.3 红外光谱及 X-射线衍射分析

MCP 多晶型的红外光谱略。

两晶型的红外光谱有微细差别,这是因为晶型不同,分子间氢键和范德华引力作用方式和作用强度不同所致。

从 MCP 多晶型的 X-射线衍射分析(XRD)图谱(略)可见, MCP I 型和 II 型均有很强的晶体衍射峰, I 型 8 个强衍射峰对应的 2θ 角和 d 值分别为: 6.72、13.14、26.26、3.39、22.00、4.04、27.34、3.25、13.98、6.33、11.22、7.88、20.40、4.35、20.70、4.28。II 型 8 个强衍射峰对应的 2θ 角和 d 值分别为: 7.06、12.51、6.74、13.10、24.56、3.62、19.80、4.48、25.82、3.45、17.38、5.10、17.10、5.18、20.38、4.35。两晶型间具有明显的差异,可见 XRD 是多晶型研究的有效手段。

2.4 多晶型的偏光显微镜观察

先调节起偏振镜使其振动方向与水平方向垂直,然后将甲氧氯普胺多晶型粉末分别置显微镜下观察,放大倍数:物镜 63×目镜 10 倍。镜下可见 I 型结构极为致密并呈现彩色, II 型结构较为松散呈暗灰色(显微照相图片略)。

2.5 溶解度测定

甲氧氯普胺多晶型在水中及 0.1 mol/L HCl 溶液中溶解度测定结果见表 1、表 2。

Tab 1. Solubilities of polymorphs of metoclopramide ($\mu\text{g}/\text{ml}$) in water

Sample	$t, ^\circ\text{C}$					
	25	28	31	34	37	40
Form I	132.71	139.14	145.91	151.33	159.79	165.54
Form II	138.12	143.88	149.97	154.71	162.48	167.24

Tab 2. Solubilities of polymorphs of metoclopramide (mg/ml) in 0.1 mol/L HCl solution

Sample	$t, ^\circ\text{C}$				
	20	30	40	50	60
Form I	29.49	30.25	30.93	31.76	32.28
Form II	29.57	30.70	31.53	32.21	32.74

在水中: $S_1 = 2.205t + 77.409$ ($r = 0.9988$), $S_2 = 1.963t + 88.928$ ($r = 0.9985$); 在盐酸溶液中: $S_1 = 0.071t + 28.106$ ($r = 0.9980$), $S_2 = 0.078t + 28.210$ ($r = 0.9894$)。式中 S_1 、 S_2 分别为甲氧氯普胺 I 型和 II 型的溶解度, t 为操作温度($^\circ\text{C}$)。结果表明,甲氧氯普胺多晶型在水中和在盐酸溶液中的溶解度均随温度上升而增大,说明其溶解为吸热过程,在一定温度范围内溶解度与温度间呈良好的线性关系;在两种溶解介质中,甲氧氯普胺 II 型的溶解度均比 I 型的溶解度稍大。由于甲氧氯普胺在水中的溶解度很小,在实验温度下,其溶解度约为 0.44~0.58 mmol/L,故认为该溶液遵守亨利定律,因此可按文献方法^[7]计算其热力学参数。

亨利定律:

$$\frac{\partial \ln S_1}{\partial (1/T)} = \frac{-\Delta H_1}{R}$$

$$\frac{\partial \ln S_2}{\partial (1/T)} = \frac{-\Delta H_2}{R}$$

式中 S_1 、 S_2 分别为 MCP I 型和 II 型在水中的溶解度($\mu\text{g}/\text{ml}$), T 为绝对温度($T = t + 273$, K°), R 为气体常数,按 $R = 8.3143 \text{ J}/\text{kmol} \cdot \text{K}$ 计算^[13], ΔH_1 、 ΔH_2 分别为 I 型和 II 型的溶解热。

将表 1 数据处理后,以 $\ln S$ 对 $1/T \times 10^3$ 回归得:

$$\ln S_1 = -1.383 \frac{1}{T} \times 10^3 + 9.530 (r = -0.9990)$$

$$\ln S_2 = -1.202 \frac{1}{T} \times 10^3 + 8.961 (r = -0.9986)$$

根据两直线的斜率可求得 MCP I 型和 II 型的溶解热分别为 11.50 和 9.99 kJ/mol。

一般认为,高熔点晶型的溶解度小于低熔点晶型,而本文实验结果为低熔点 I 型的溶解热大于高熔点 II 型,即 I 型溶解度低于 II 型,也即在相对低温的情况下, I 型的稳定性大于 II 型,此结果与前述在室温下 II 型可转变为 I 型是一致的,同时由于多晶型重结晶后均为 I 型,因此可将 I 型称为低温稳定型, II 型称为高温稳定型。

3 结 论

1) 甲氧氯普胺存在 I 型和 II 型两种晶型,在不同的温度下两种晶型间存在互变性,在低温下, II 型可缓慢转变为 I 型,在高温下(但小于熔点), I 型可瞬间转变为 II 型, I 型为低温稳定型, II 型为高温稳定型。在所考察的条件下,温度是引起互变的唯一原因,重结晶只能引起 II 型向 I 型的转变,研磨不能引起晶型间的互变或单变。

2) 在偏光显微镜下观察可见,甲氧氯普胺 I 型的晶体结构较为致密, II 型的晶体结

构较为松散。在一定温度范围内 I 型的溶解度低于 II 型,在水中 I 型的溶解热大于 II 型。

参 考 文 献

- 1 冉懋雄.一些药物的晶型与疗效关系.药学通报.1983,18(8):4
- 2 袁锡炳.红外光谱用于药物的晶型分析.药物分析杂志.1982,2(2):119
- 3 汪昭武.药物多晶型与 X-射线衍射法.药物分析杂志.1982,2(6):361
- 4 袁锡炳,姜德如,沈海葆等.红外光谱和 X-射线粉末衍射法研究棉酚的多晶型.药学学报.1991,26(2):152
- 5 马建华,倪维晔,刘植蔚.盐酸硫胺两种结晶变体及其稳定性研究.药学学报.1983,18(12):938
- 6 何浩明,朱奎礼.疏甲丙脯酸的多晶型现象.药学学报.1985,20(8):623
- 7 Higuchi W1, Lau PK, Higuchi T, et al. Polymorphism and Drug Availability——Solubility relationships in the Methylprednisolone System. J Pharm Sci, 1963, 52:150
- 8 王 晋,张汝华,孙淑英.尼莫地平多晶型的研究.药学学报.1995,30(6):443
- 9 中华人民共和国卫生部药典委员会编.中华人民共和国药典,二部.北京:化学工业出版社,1995:144~145
- 10 British Pharmacopoeia: Vol 1. 1993. 429
- 11 USP: 23th, National Formulary 18. Vol 1. 1995. 1011~1013
- 12 Mitchell AG. Polymorphism in metoclopramide hydrochloride and metoclopramide. J Pharm Pharmacol. 1985,37:601
- 13 Jerrard HG, McNeill DB. 赵民初,何明高译.科学单位词典.北京:科学出版社.1983:224

Studies on the Characteristics of Polymorphs of Metoclopramide

Xu Jian, Ping Qineng, Liu Guojie

Department of Pharmaceutics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009

Abstract Form I of metoclopramide was transformed into form II by heating it at the temperature higher than 125 °C, but lower than melting point. The characteristics of polymorphic forms of metoclopramide were studied by means of differential scanning calorimetry, infrared spectrum analysis, X-ray powder diffraction and polarizing microscope. The solubilities of polymorphs of metoclopramide in water and 0.1 mol/L HCl solution were measured. Thermodynamic parameters were calculated based on solubilities in water. The results showed that metoclopramide had two enantiotropic polymorphs. The enantiotropy happened only at some special temperatures. Recrystallization caused the monotropy of form II into form I. Abrasion could not result in the conversion of crystal forms of metoclopramide. The solubilities of Form I were slightly greater than that of form II both in water and in 0.1mol/L HCl solution. The heats of solution of form I and form II were 11.50 and 9.99 kJ/mol respectively.

Key words Metoclopramide; Polymorphs; Solubility; Enantiotropy; The heats of solution