

• 研究论文 •

尼群地平晶型转变条件及其影响因素的确定

袁恒杰^{a,b} 陈大为^{*c} 任耘^a 娄建石^b

(^a天津医科大学总医院药剂科 天津 300052)

(^b天津医科大学药理教研室 天津 300070)

(^c沈阳药科大学药学院 沈阳 110015)

摘要 根据熔化数据推算相变稳定性理论计算了尼群地平不同晶型之间的相变温度, 并分别考察了高温、高温和高湿及高压条件下的晶型转变. 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 和 158.65 °C, 三者均为单变关系, 且在高温条件下尼群地平 II, III 都转变为尼群地平 I, 在高压条件下, II 易转变为 I. 试验结果表明室温下尼群地平 I 为稳定型, II 和 III 为亚稳定型, 3 种晶型稳定性顺序为尼群地平 I>II>III.

关键词 尼群地平; 多晶型; 晶型转变; X 射线衍射法

Conversion Conditions and Influence Factors of Nitrendipine Crystal Polymorphism

YUAN, Heng-Jie^{a,b} CHEN, Da-Wei^{*c} REN, Yun^a LOU, Jian-Shi^b

(^a Department of Pharmacy, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052)

(^b Department of Pharmacology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070)

(^c Pharmacy College, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110015)

Abstract Theoretical conversion temperature was calculated between different crystal forms of nitrendipine from melting data. The different conversion conditions were investigated, such as high temperature, high temperature and humidity and high pressure. The theoretical conversion temperature between nitrendipine I and II is 158.88 °C, that between nitrendipine I and III is 160.50 °C and that between nitrendipine II and III is 158.65 °C, indicating nitrendipine polymorphs belong to a monotropic system. At high temperature, nitrendipine II and III both converted to I. Under high pressure, II converted to I. The results indicate that nitrendipine I was a stable form, while II and III were metastable form. The stability ranked as I>II>III.

Keywords nitrendipine; crystal polymorph; conversion; X-ray diffraction

高血压是一种严重威胁人类身体健康, 影响人们生活质量的常见疾病. 尼群地平(nitrendipine, NTD)作为第二代二氢吡啶类化合物, 是血管平滑肌中钙离子通道高度有效阻滞剂, 具有显著而持久的血管扩张及降压作用. 降压疗效稳定且副作用小, 适用于各种类型的高血压与高血压急症, 对老年性低肾素型高血压尤为适用.

近年来, 药物的晶型转变对药品质量与临床疗效的

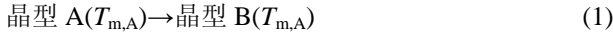
影响日益受到人们的重视, 药物晶型稳定性已成为决定药品的质量和药效的一项重要指标^[1~6]. 尼群地平具有 3 种晶型, 分别为尼群地平 I (NTDI)、尼群地平 II (NTDII)和尼群地平 III (NTDIII). 有关该药多晶型制备与鉴定已有文献报道^[7]. 笔者曾就尼群地平不同晶型生物利用度进行深入研究, 研究结果表明 NTDIII 的生物利用度最高, 其生物利用度是 NTDI 的 1.7 倍. 为更好地

* E-mail: hengjieyuan@163.com

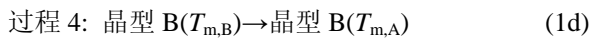
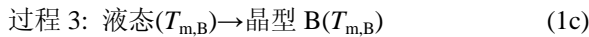
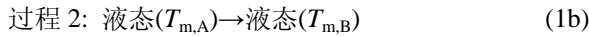
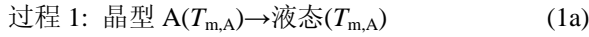
Received April 10, 2007; revised June 12, 2008; accepted July 28, 2008.

2.3 尼群地平多晶型相变稳定性的计算^[8]

利用熔化数据推算晶型稳定性, 推算出转变温度 (T_t), 若 $T_t < T_{m,A} < T_{m,B}$ ($T_{m,A}$, $T_{m,B}$ 为两种晶型的熔点), 则两种晶型为双变关系; 若 $T_t > T_{m,B} > T_{m,A}$, 则两种晶型为单变关系. 晶型转变过程可由下式表示:



此过程也可以分解为下列过程:



令过程 1~4 的焓变为 ΔH_a , ΔH_b , ΔH_c , ΔH_d , Eq. 1 中的焓变为 ΔH_0 (表示在 $T = T_{m,A}$ 时的热力学函数值), 则:

$$\begin{aligned} \Delta H_0 &= \Delta H_a + \Delta H_b + \Delta H_c + \Delta H_d \\ &= \Delta H_{m,A} + \int_{T_{m,A}}^{T_{m,B}} dTC_{P,L} + (-\Delta H_{m,B}) + \int_{T_{m,B}}^{T_{m,A}} dTC_{P,B} \quad (2) \\ &= \Delta H_{m,A} - \Delta H_{m,B} + \int_{T_{m,A}}^{T_{m,B}} (C_{P,L} - C_{P,B}) dT \end{aligned}$$

$$\Delta S_0 = \Delta H_{m,A}/T_{m,A} - (\Delta H_{m,B}/T_{m,B}) + \int_{T_{m,A}}^{T_{m,B}} (C_{P,L} - C_{P,B}) dT/T \quad (3)$$

由于 $T_{m,B}$, $T_{m,A}$ 的差值通常低于 20 K, 所以认为 $C_{P,L} - C_{P,B}$ 为常数, 则 Eq. 2 和 Eq. 3 变为:

$$\Delta H_0 = \Delta H_{m,A} - \Delta H_{m,B} + (C_{P,L} - C_{P,B})(T_{m,B} - T_{m,A}) \quad (4)$$

$$\Delta S_0 = \Delta H_{m,A}/T_{m,A} - \Delta H_{m,B}/T_{m,B} + (C_{P,L} - C_{P,B}) \ln(T_{m,B}/T_{m,A}) \quad (5)$$

由 Eq. 4 和 Eq. 5 以及 $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$, 可得:

$$\Delta G_0 = \Delta H_{m,B}(T_{m,A}/T_{m,B} - 1) + (C_{P,L} - C_{P,B})[T_{m,B} - T_{m,A} - T_{m,A} \ln(T_{m,B}/T_{m,A})] \quad (6)$$

令: $X = (T_{m,B} - T_{m,A})/T_{m,A}$, 则 $X \rightarrow 0$, 根据 Taylor 公式, 可得:

$$\begin{aligned} &(C_{P,L} - C_{P,B})[T_{m,B} - T_{m,A} - T_{m,A} \ln(T_{m,B}/T_{m,A})] \\ &= (C_{P,L} - C_{P,B})T_{m,A}[X - \ln(1+X)] \\ &= (C_{P,L} - C_{P,B})T_{m,A}X^2/2 \end{aligned}$$

在 $T < T_{m,A}$ 时, 若 ΔG 与 T 成线性, 可得:

$$\Delta G(T) = \Delta G_0 - \Delta S_0(T - T_{m,A})$$

当 $T = T_t$ 时, $\Delta G(T) = 0$, 则:

$$\Delta G_0 = \Delta S_0(T_t - T_{m,A})$$

$$T_t = \frac{\Delta G_0 + T_{m,A} \cdot \Delta S_0}{\Delta S_0} \quad (7)$$

利用 Eq. 7 式求算 T_t 时, 若 $C_{P,L} - C_{P,S}$ 无法测量, 其求法可根据 $k_{m,S} = (C_{P,L} - C_{P,S})/\Delta H_{m,S}$ ($K_{m,S} = 0.003 \text{ K}$) 求算 $C_{P,L} - C_{P,S}$, 从而计算 $C_{P,L} - C_{P,B}$ 和 T_t . 当 $T = 0 \text{ K}$ 时, $G = H$; $T = T_t$ 时, $\Delta G = 0$. 多晶型能量/温度曲线见图 1.

根据晶型稳定性理论和尼群地平 3 种晶型的熔化数据可以推算不同晶型之间转化的热力学函数以及转换温度 (T_t), 结果见表 4. 尼群地平多晶型能量/温度曲线符合图 1 中 B 图.

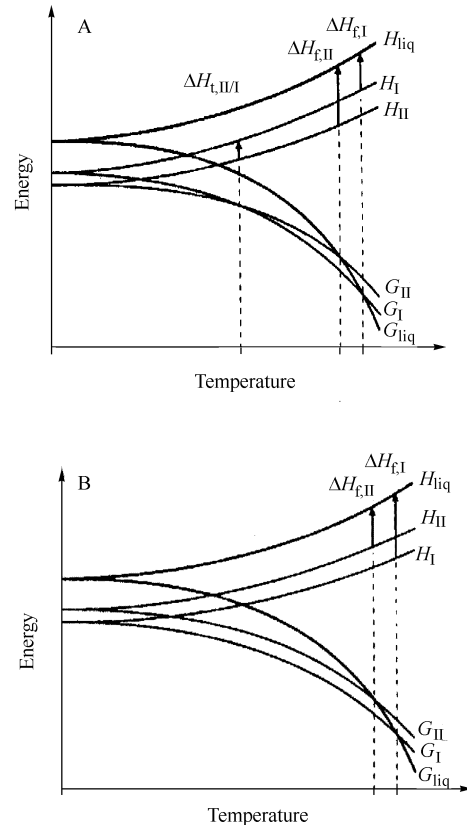


图 1 多晶型能量/温度曲线

(A) 双变系统; (B) 单变系统

Figure 1 Energy/temperature diagrams

(A) a dimorphic enantiotropic system; (B) a dimorphic monotropic system

不同晶型尼群地平之间的相变温度均大于尼群地平的熔点, 为单变关系. 其相变顺序为: NTDIII 转变为 NTDII 再转变为 NTDI. 稳定性顺序为 $\text{NTDI} > \text{NTDII} > \text{NTDIII}$. NTDI 为稳定型, NTDII, NTDIII 为亚稳型.

2.4 温度对多晶型转化的影响

将 NTDI, NTDII 和 NTDIII 3 种晶型避光敞开放置于 40, 60 °C 烘箱中 30 d, 放在 90 °C 烘箱中 10 d, 测定 X 射线衍射图谱, 在 40 °C 下 II 型转化为 I 型, III 型未发生晶型转变, 60, 90 °C 下 II 型、III 型均转化为 I 型, 结果见图 2, 3 和 4.

表 4 利用尼群地平多晶型的熔化数据计算其热力学函数

Table 4 Thermodynamic stability relationship of nitrendipine crystal polymorphs from melting data

Crystal form	$\Delta H_0/(\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1})$	$\Delta G_0/(\text{J}\cdot\text{mol}^{-1})$	$\Delta S_0/(\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1})$	T_f/K	Stability relation
Between I and II	-25.09	-171.0	-58.08	432.03	M
Between I and III	-26.16	-2085	-60.33	433.65	M
Between II and III	-3.350	-253.7	-7.756	431.80	M

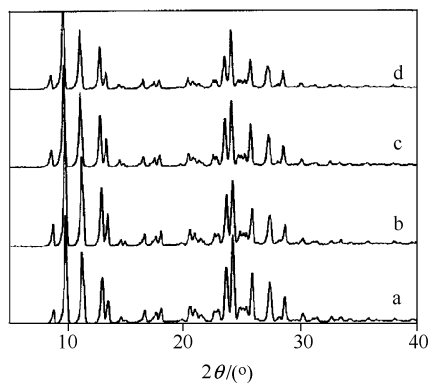


图 2 NTDI 在不同温度下的 X 衍射图谱

Figure 2 X-ray diffraction pattern of NTDI at different temperatures

a: NTDI, b: NTDI at 40 °C for 30 d, c: NTDI at 60 °C for 30 d, d: NTDI at 90 °C for 10 d

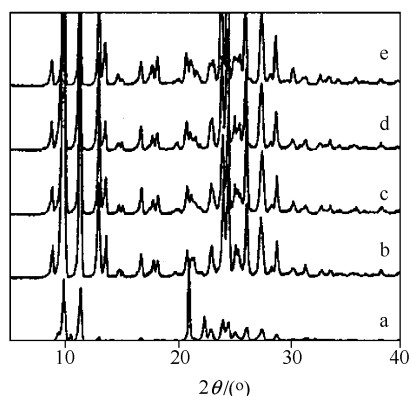


图 3 NTDII 在不同温度下的 X 衍射图谱

Figure 3 X-ray diffraction pattern of NTDII at different temperatures

a: NTDII, b: NTDII at 40 °C for 30 d, c: NTDII at 60 °C for 30 d, d: NTDII at 90 °C for 10 d, e: NTDI

2.5 高温和高湿条件下晶型的转变

将不同晶型尼群地平分别避光置相对湿度为 92.5%, 90 °C 烘箱中放置 10 d, 测定 X 射线图谱, 结果表明, NTDII, NTDIII 皆转变为 NTDI. 结果见图 5.

2.6 高压条件下晶型的转变

将不同晶型尼群地平在 9.8×10^4 N 压力下压片(直径=12 mm), 粉碎后测定 X 射线图谱, NTDI, NTDIII 未发生转型, NTDII 转化为 NTDI, 结果见图 6.

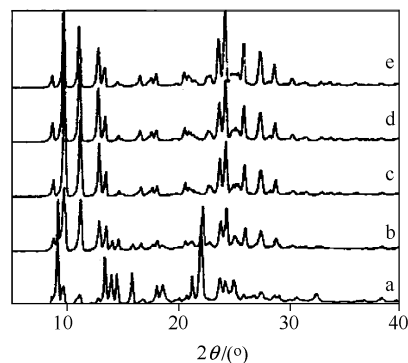


图 4 NTDIII 在不同温度下的 X 衍射图谱

Figure 4 X-ray diffraction pattern of NTDIII at different temperatures

a: NTDIII, b: NTDIII at 40 °C for 30 d, c: NTDIII at 60 °C for 30 d, d: NTDIII at 90 °C for 10 d, e: NTDI

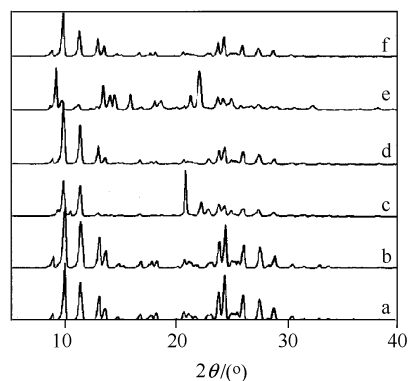


图 5 尼群地平多晶型高温高湿下的 X 衍射图谱

Figure 5 X-ray diffraction pattern of nitrendipine polymorphs at 90 °C and RH 92.5%

a: NTDI, b: NTDI at RH 92.5% and 90 °C for 10 d, c: NTDII, d: NTDII at RH 92.5% and 90 °C for 10 d, e: NTDIII, f: NTDIII at RH 92.5% and 90 °C for 10 d

将 NTDII 分别在 4.9×10^4 , 9.8×10^3 , 4.9×10^3 , 2.45×10^3 N 压力下压片(直径=12 mm), 粉碎后测定 X 射线衍射图谱, 结果表明 NTDII 在 2.45×10^3 N 压力下晶型不发生相变, 在其它压力下 NTDII 都转化为 NTDI. 结果见图 7.

3 讨论

晶体结构的改变会引起红外吸收光谱的改变. 采用

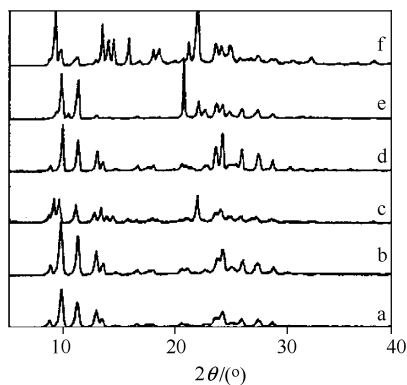


图 6 尼群地平多晶型高压下的 X 衍射图谱

Figure 6 X-ray diffraction pattern of nitrendipine polymorphs under high pressure

a: NTDI under high pressure of 9.8×10^4 N; b: NTDII under high pressure of 9.8×10^4 N; c: NTDIII under high pressure of 9.8×10^4 N; d: NTDI; e: NTDII; f: NTDIII

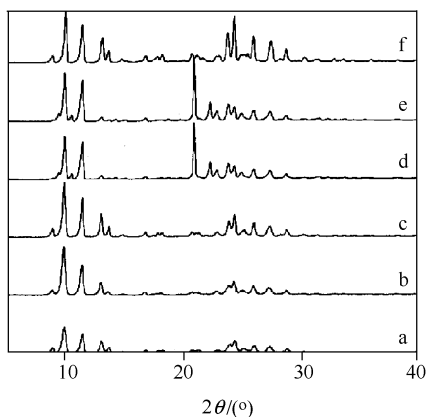


图 7 NTDII 高压下的 X 衍射图谱

Figure 7 X-ray diffraction pattern of NTDII under different pressure

a: NTDII under high pressure of 4.9×10^4 N; b: NTDII under high pressure of 9.8×10^3 N; c: NTDII under high pressure of 4.9×10^3 N; d: NTDII under high pressure of 2.45×10^3 N; e: NTDII; f: NTDI

石蜡糊制备红外样品, 可以避免 KBr 压片过程中发生晶型转化. 石蜡的红外吸收峰在 2925, 1462, 1377 cm^{-1} 处不影响尼群地平的红外吸收光谱. 二氢吡啶环上 N—H 伸缩振动峰在 3300~3400 cm^{-1} 处. NTDII 的红外光谱中的各峰均比较弱, 推测其原因是检测样品量过少. NTDI 的 N—H 伸缩振动峰(3295 cm^{-1}) 较 NTDII, NTDIII 的 N—H 伸缩峰波数低, 提示 NTDI 晶体结构中可能有氢键存在. 立体优势构象分析结果表明尼群地平均具有分子间氢键, 其氢键存在于二氢吡啶环上的 N—H 与侧链的 C=O 之间. 推测氢键是尼群地平具有多晶型现象的原因之一. 二氢吡啶环与苯环呈垂直状态, 各侧链相对于两环的位置不同, 易与二氢吡啶环的 N 原子形成氢键; 另外苯环与二氢吡啶环相连 C 原子上的 H 原子可以具有不同的构象, 也是形成氢键从而存在多晶型的原

因. 确切的结论还需进一步研究此类药物的不同晶型立体构型才能证实.

本研究利用熔化数据推算出尼群地平 3 种晶型之间均为单变关系, 其熔化焓顺序为 $\text{NTDI} > \text{NTDII} > \text{NTDIII}$, 其相变方向为 NTDIII 转变为 NTDII, 进而转变为 NTDI. 由经验规则中的熔化热规则(高熔点晶型具有较高的熔化热两种晶型为单变关系)也可以推论出同样的结论. 但利用熔化数据推算晶型转变的相变温度(T_i), 具有更大的指导意义. NTDII 和 NTDIII 熔点相差 3 $^{\circ}\text{C}$ 且熔化焓不同, 可说明二者为不同晶型, DSC 图谱表明了 NTDIII 在熔化后立刻转变成 NTDII, 从另一角度验证了熔化数据推算出尼群地平 3 种晶型之间关系可行性. 结合高温、高湿和高湿以及高压试验条件下的试验结果, 可知 NTDI 为稳定型, NTDII 和 NTDIII 为亚稳型.

高温和高湿条件下 NTDII, NTDIII 皆转变为 NTDI, 与 90 $^{\circ}\text{C}$ 下 II 型、III 型均转化为 I 型是一致的, 但无法说明湿度对尼群地平 3 种晶型转变的影响规律, 有关湿度是如何影响晶型转变的还有待进一步研究.

压力能使 NTDII 晶型转化, 说明用石蜡糊作尼群地平多晶型的红外图谱是正确的. 不同晶型尼群地平高压下, 其 X 射线衍射峰峰强度弱, 峰宽变宽, 其原因是高压使晶体内晶格缺陷增加. 可以预测在无限压力下不同晶型尼群地平可以转化为无定形.

References

- 1 Kojima, T.; Kato, F.; Teraoka, R.; Matsuda, Y.; Kitagawa, S.; Tsuchioka, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 407.
- 2 Wong, S. M.; Kellaway, I. W.; Murdan, S. *J. Pharm. Pharmacol.* **2006**, *58*, 1319.
- 3 Yuan, H.-J.; Chen, D.-W.; Liu, Y.-L.; Fan, L.-J. *Chin. Pharm. J.* **2005**, *40*, 609 (in Chinese).
(袁恒杰, 陈大为, 刘艳丽, 范立君, 中国药学杂志, **2005**, *40*, 609.)
- 4 Wang, H.-N.; Zhang, J.-L.; Pang, H.; Ji, J.-B. *J. Shandong Univ. (Health Sci.)* **2006**, *44*, 942 (in Chinese).
(王海钠, 张君仁, 庞华, 纪建波, 山东大学学报(医学版), **2006**, *44*, 942.)
- 5 Wang, Z.-Q. *Chin. J. Pharma.* **2005**, *36*, 442 (in Chinese).
(王哲清, 中国医药工业杂志, **2005**, *36*, 442.)
- 6 Li, G.; Xu, Q.-W.; Mo, X.-Y.; Chen, J.-Y.; Su, G.-Q. *Acta Chim. Sinica* **2003**, *61*, 291 (in Chinese).
(李钢, 徐群为, 莫祥银, 陈家英, 苏国强, 化学学报, **2003**, *61*, 291.)
- 7 Burger, A.; Rollinger, J. M.; Bruggeller, P. *J. Pharm. Sci.* **1997**, *86*, 674.
- 8 Lian, Y. *J. Pharm. Sci.* **1995**, *84*, 966.