

盐酸绿卡色林多晶型与稳定性研究

刘松¹,陈晓丽²,吴淑阳²,周梦青¹,皋海涛²,顾佳丽¹,张朝霞¹,张国庆¹

(1. 浙江理工大学先进纺织材料与制备技术教育部重点实验室,杭州 310018;

2. 浙江普洛家园药业有限公司,浙江金华 322118)

摘要: 研究盐酸绿卡色林在不同条件下3种晶型间的相互转化关系及其机理,及其优势药物晶型Ⅲ的稳定性。运用粉末X射线衍射仪、差示扫描量热仪、热重分析仪和扫描电子显微镜对药物进行测试分析。盐酸绿卡色林存在2种亚稳态晶型(晶型Ⅰ和Ⅱ)和1种稳定晶型(晶型Ⅲ);晶型Ⅱ在433.15K左右存在一转晶吸热峰;晶型Ⅰ、晶型Ⅱ和晶型Ⅲ的熔点皆为473.15K,另外,晶型Ⅲ在368.22K处有一失结晶水的吸热峰,热焓值为64.57J/g;优势药物晶型Ⅲ在高温高湿条件下晶型保持不变,稳定性好。在不同的实验条件下,盐酸绿卡色林的3种晶型间可以相互转化,通过热分析技术分析了药物的多晶型以及热稳定性,再结合其他分析技术可以有效和准确地表征药物的晶型、形貌和稳定性。

关键词: 盐酸绿卡色林;多晶型;热分析;X射线粉末衍射;电镜

中图分类号: TQ460.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-3851(2016)04-0625-05 **引用页码:** 070702

0 引言

绿卡色林盐酸盐^[1-2] (Lorcaserin Hydrochloride) 是一类R构型的环胺盐酸盐,其化学名称为(R)-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓盐酸盐,分子式为 $C_{11}H_{15}Cl_2N \cdot 0.5H_2O$ 结构如图1所示。

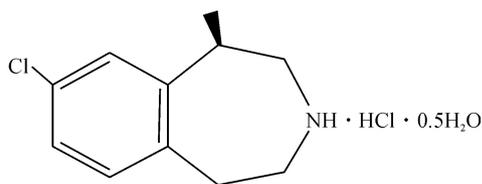


图1 盐酸绿卡色林的结构式

绿卡色林是作用于中枢神经系统抑制食欲的药物,于2005年由美国艾尼纳制药公司研制,其特异性靶点是5-HT_{2C},对于控制食欲有很强作用,而对于5-HT_{2A}或者5-HT_{2B}受体则没有作用,这两个受体分别与心血管疾病和引起幻觉相关^[3]。众所周知,药物的晶型差异不仅会影响药物的热稳定性、溶出速率

和生物利用度^[4-5],甚至会在特殊条件下产生毒副反应^[6-7]。目前专利报道^[8-9]绿卡色林盐酸盐具有3种晶型,分别为晶型Ⅰ、晶型Ⅱ和晶型Ⅲ。临床上应用的盐酸绿卡色林制剂,其原料药为晶型Ⅲ。为保证药品质量,在原料药生产时需控制晶型质量,明晰盐酸绿卡色林3种晶型间的相互转化关系和优势药物晶型的稳定性显得很重要。

1 实验

1.1 材料与仪器

盐酸绿卡色林原料药由浙江普洛医药科技有限公司提供(为晶型Ⅲ,纯度>99.5%),四氢呋喃和乙醇等(皆为分析纯)溶剂购自杭州汇普化工有限公司。实验仪器:Pyris Diamond DSC 差示扫描量热仪(美国Perkin Elmer公司);Pyris1TGA 热重分析仪(美国Perkin Elmer公司);ARL XTRAX 射线粉末衍射仪(瑞士ARL公司);JSM-5610LV 扫描电子显微镜(JEOL,日本);JFC-1600 溅射仪(JEOL,日本)。

收稿日期:2015-08-19

基金项目:国家自然科学基金项目(51073142)

作者简介:刘松(1989-),男,安徽合肥人,硕士研究生,主要从事药物结晶方面的研究。

通信作者:张国庆,E-mail:zgq@zstu.edu.cn

1.2 实验方法

1.2.1 晶型的制备及转化方法

盐酸绿卡色林晶型 I 的制备过程如下:称取一定量盐酸绿卡色林粗品,在 40~60℃ 下溶解于四氢呋喃中,保持温度恒定减压蒸干后的样品即为盐酸绿卡色林晶型 I,工艺流程如图 2 所示。盐酸绿卡色林晶型 II 的制备过程如下:称取一定量盐酸绿卡色林粗品,室温下在乙醇中溶清,快速降温至 0℃,抽滤,减压烘干后的样品为盐酸绿卡色林晶型 II,工艺流程如图 3 所示。盐酸绿卡色林 3 个晶型之间的转化关系如图 4。

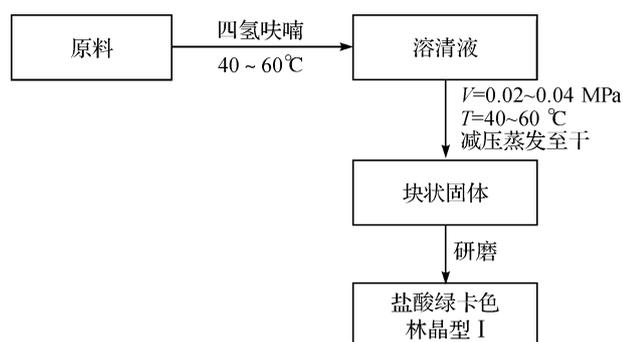


图 2 盐酸绿卡色林晶型 I 制备工艺流程

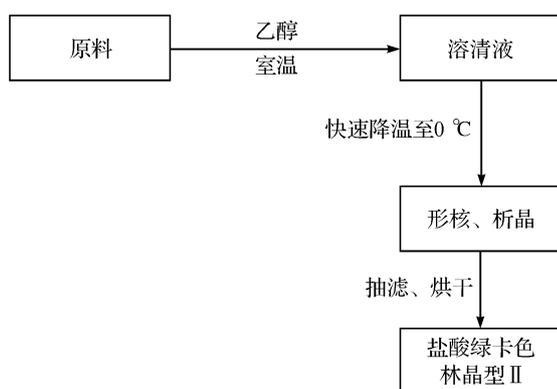


图 3 盐酸绿卡色林晶型 II 制备工艺流程

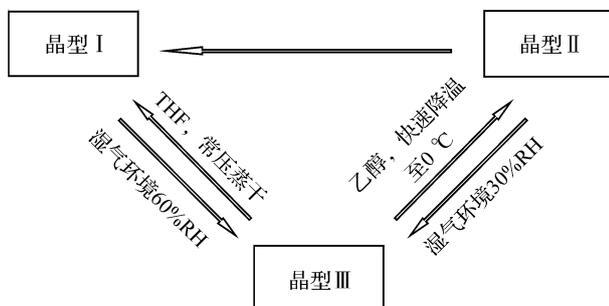


图 4 盐酸绿卡色林 3 种晶型间相互转化的关系

1.2.2 DSC 分析

称取 5 mg 左右的样品,将其置于铝坩锅中,盖上铝片进行测定。氮气气氛保护,流速为 20 mL/min,升温速率为 10 K/min,升温范围为 313.15~493.15 K。

1.2.3 TGA 分析

称取 6 mg 左右的样品置于铂金坩锅中进行测定。氮气气氛保护,流速为 20 mL/min,升温速率为 10 K/min,升温范围为 313.15~623.15 K。

1.2.4 XRD 分析

实验条件为 $\text{CuK}\alpha$ 辐射,管压为 40kV,管电流为 40mA, 2θ 扫描范围为 $3^\circ\sim 40^\circ$,扫描速度 $1^\circ/\text{min}$,步长 0.02° 。

1.2.5 SEM 分析

将试样放入溅射仪中镀金,电流大小为 30 mA,试样每次镀膜 30s,停 10min,重复镀 3 次,然后用 SEM 观察样品的表面形貌。

2 结果与讨论

2.1 盐酸绿卡色林的 XRD 分析

图 5 是盐酸绿卡色林三种晶型在布拉格 2θ 角为 $3^\circ\sim 40^\circ$ 范围内的粉末衍射图特征 (2θ , 角度, $\text{CuK}\alpha, \lambda=1.5418\text{\AA}$):

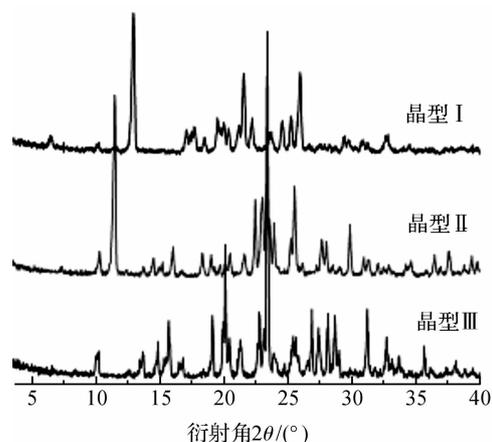


图 5 盐酸绿卡色林 3 种晶型的 X 射线粉末衍射谱图

据图 5 可知,晶型 I 的特征衍射峰从强到弱依次为 $12.9^\circ, 21.6^\circ, 24.6^\circ, 26.9^\circ, 20.1^\circ, 21.3^\circ$ 和 17.8° ;晶型 II 的特征衍射峰从强到弱依次为 $11.3^\circ, 20.9^\circ, 26.9^\circ, 24.7^\circ, 12.5^\circ, 23.0^\circ$ 和 10.2° ;晶型 III 的特征衍射峰从强到弱依次为 $23.2^\circ, 19.2^\circ, 20.9^\circ, 12.5^\circ, 13.7^\circ, 26.9^\circ$ 和 10.2° 。根据数据可以判断,晶型 I、晶型 II 的样品均含有晶型 III,但是可以明确区别出 3 种晶型的峰位差异。由于晶型 I 和晶型

II 的样品制样测试过程中吸水并部分向晶型 III 转变,因而实际测得的数据包含晶型 II 和晶型 III 的特征峰。晶型 II 的衍射数据中 2θ 值 10.2° 、 14.9° 、 16.7° 、 18.5° 、 18.9° 、 19.2° 、 20.9° 、 23.9° 、 24.7° 和 31.2° 实质上为晶型 III 的衍射峰。由于多次尝试培养晶型 I 和晶型 II 的单晶均告失败,所以无法提供晶型 I 和晶型 II 的单晶结构数据,晶型 III 的单晶结构数据如表 1 所示。

专利文献 US 8168624132 在描述中没有说明晶型 II 易吸水转晶的特点,仍然认为其 XRD 图谱中的所有衍射峰均为其特征峰。

表 1 盐酸绿卡色林晶型 III 的晶体结构数据

参数	晶型 III
分子式	$C_{11}H_{15}Cl_2N \cdot 1/2H_2O$
分子量	241.15
空间群	$P2_12_12_1$
晶系	正交晶系
a	$8.2396(4)\text{\AA}$
b	$11.5169(7)\text{\AA}$
c	$26.5462(13)\text{\AA}$
α	90°
β	90°
γ	90°
晶胞体积	$2519.1(2)\text{\AA}^3$
晶胞分子数	4
密度	1.272 g/cm^3
扫描角度(最大)	25.350°
R 因子	$R_1=0.0434, WR_2=0.1024$

2.2 盐酸绿卡色林的 DSC 分析

通过溶液重结晶的方法制备出 3 种晶型,烘干后进行测试分析,晶型 I 和晶型 III 常温常压下能稳定存在,但晶型 II 具有极强的吸水性,在制样测试过程中就开始吸附水分,并且部分发生吸水后晶型转变。图 6 是盐酸绿卡色林 3 种晶型的 DSC 曲线,3 种晶型显示出不同的热行为。

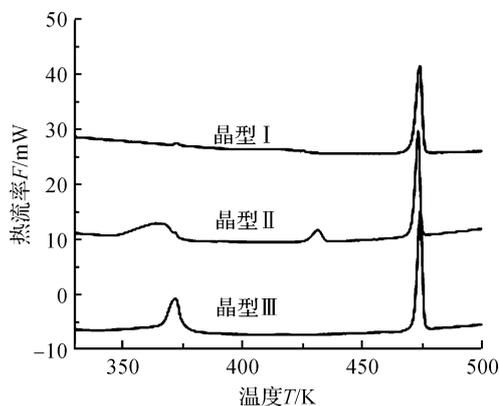


图 6 盐酸绿卡色林 3 种晶型的差示扫描量热曲线

从图 6 可以看出,晶型 I 是不含水的晶型,没有明显的水分挥发吸热峰,只在 474.01 K 处有一强的熔融吸热峰;晶型 II 分别在 365.94 K 、 431.37 K 和 473.45 K 处有 3 个明显的吸热峰。 365.94 K 处是失水峰,宽的吸热峰表现为游离吸附水的挥发; 431.37 K 处较弱的吸热峰是晶型转变吸热所致,亚稳态晶型 II 在这一过程中转变为稳定的晶型 III; 473.45 K 处强的吸热峰是其熔融过程。晶型 III 在 370.87 K 处有一失结晶水吸热峰,在 474.10 K 处同样有一强的熔融吸热峰(具体热力学数值见表 2)。

表 2 绿卡色林 3 种晶型的热力学数据

晶型	峰 1			峰 2			峰 3		
	$T_{\text{onset}}/\text{K}$	T_p/K	$\Delta H/(\text{J} \cdot \text{g}^{-1})$	$T_{\text{onset}}/\text{K}$	T_p/K	$\Delta H/(\text{J} \cdot \text{g}^{-1})$	$T_{\text{onset}}/\text{K}$	T_p/K	$\Delta H/(\text{J} \cdot \text{g}^{-1})$
I	470.89	474.01	69.77	—	—	—	—	—	—
II	348.64	365.94	58.91	427.06	431.37	14.22	470.78	473.45	67.31
III	367.76	370.87	73.23	471.89	474.10	70.52	—	—	—

2.3 盐酸绿卡色林的 TGA 分析

由盐酸绿卡色林 3 种晶型的 TGA 分析曲线(如图 7 所示)可得,在 $363.15\sim 423.15\text{ K}$ 温度范围内,晶型 I 失重率为 0.34% ,为少量的吸附水,证明其为无水晶型;晶型 II 和晶型 III 的失重率分别达到 3.2% 和 3.8% ,按照分子式计算 3.7% 的水含量说明分子中结晶水含量为 0.5 个,在相关专利中也报道了含半个结晶水的晶型 III 的失重率为 3.7% ,因而晶型 III 为含半个结晶水的水合物;晶型 II 样品比较复杂,对应于 DSC 的分析结果,其 3.2% 的失水

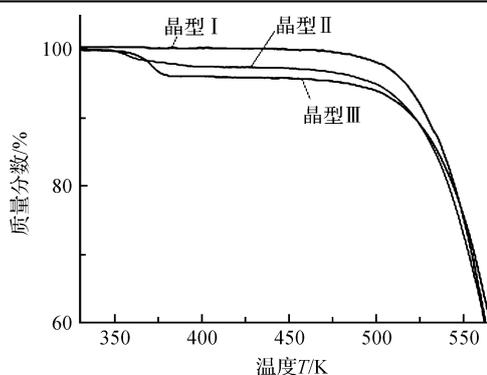


图 7 盐酸绿卡色林 3 种晶型的 TGA 曲线

为相应的吸附水,并且在 433.15K 没有明显的失重过程,因而进一步确认相应 DSC 上弱的吸热峰为晶型转变(晶型 I 向 II 转变)吸热导致。

2.4 盐酸绿卡色林的 SEM 分析

利用 SEM 观察了盐酸绿卡色林 3 种晶型的形貌,由图 8 可知,晶型 I 结晶完整、棱角分明、表面

平滑的正方形片状团聚体,尺寸为 20 μm 左右;晶型 II 虽然也为片状团聚体,但是室温下放置后吸水风化,晶体棱角钝化;晶型 III 为晶体完整、棱角分明、表面平滑的正方形片状团聚体,尺寸为 20 $\mu\text{m} \times 20 \mu\text{m}$,但是团聚的致密度明显小于晶型 I 和晶型 II。

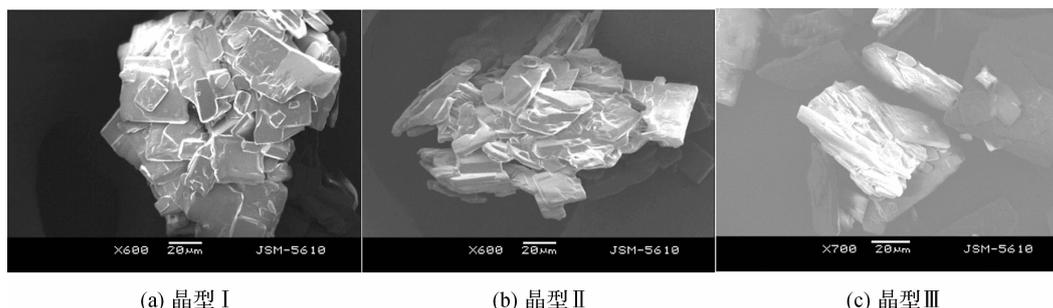


图 8 盐酸绿卡色林 3 种晶型的 SEM 照片

2.5 盐酸绿卡色林优势药物晶型 III 的稳定性分析

优势药物晶型是指在固体化学药物存在多种晶型状态的情况下,其中稳定性符合药用要求、临床疗效最佳、安全性最高和最适用于制备药品的晶型状态^[10-11]。盐酸绿卡色林的优势药物晶型为晶型 III,对其稳定性进行研究,结果显示,无论是在高温、高湿、高压还是高温高湿等苛刻条件下,晶型 III 不发生失结晶水,转晶等转变,其具有极佳的稳定性。

2.6 盐酸绿卡色林 3 种晶型间相互转化关系的讨论

盐酸绿卡色林的 3 种晶型之间存在着转化的关系,其中晶型 I 和晶型 II 能够吸收空气中的水分在很短的时间内转化为晶型 III,晶型 III 在 THF 中常压蒸干可转化为晶型 I,而晶型 III 转化为晶型 II 极其困难,即使得到,也是晶型 II 含量极少的混晶,晶型 II 在 160 $^{\circ}\text{C}$ 条件下加热 15min 即可转化为晶型 I,但是晶型 I 不能转化为晶型 II。

晶型 III 向晶型 II、晶型 I 的转化为水分子从晶格中脱除的过程,其中晶型 III 向晶型 II 的转化需将样品溶清于 THF 中,通过常压蒸干脱除晶格中的水分子;晶型 III 和晶型 I 间的相互转化在固相条件下即可实现,说明晶型 III 和晶型 I 虽然属于不同的晶型,但随着水分子的引入晶格,在 N-H-O 氢键作用下,晶型 I 通过 σ 单键的内旋转转晶为更加稳定的晶型 III。同时,从晶型 I 和晶型 II 向晶型 III 转化的难易程度可以发现晶型 I 较晶型 II 更加稳定;晶型 II 向晶型 I 的转化在 160 $^{\circ}\text{C}$ 下,由于晶型 II 中分子产生 σ 单键的内旋转导致分子构象的变化,继

而晶格发生变形,转晶为高温下更加稳定的晶型 I。由此可知,盐酸绿卡色林 3 种晶型间的相互转化,伴随着晶型的根本改变,从而造成稳定性的不同。盐酸绿卡色林 3 种晶型的稳定性大小顺序是晶型 III > 晶型 I > 晶型 II。

3 结论

a) 盐酸绿卡色林的 3 种晶型之间存在相互转化关系,其中晶型 I 和晶型 II 能够吸收空气中的水分在很短的时间内转化为晶型 III,晶型 III 在 THF 中常压蒸干可转化为晶型 I,而晶型 III 转化为晶型 II 极其困难,即使得到,也是晶型 II 跟 III 的混晶,晶型 II 在 160 $^{\circ}\text{C}$ 条件下加热 15min 即可转化为晶型 I,晶型稳定性高低顺序是晶型 III > 晶型 I > 晶型 II。

b) 对盐酸绿卡色林晶型 III 的稳定性进行研究表明,其在高压、高温和高湿等苛刻条件下保持晶型不变。

c) 盐酸绿卡色林的 3 种晶型之间转化关系及晶型稳定性的研究可以为原料药生产提供技术指导,对提高生产效率具有重要意义。

参考文献:

- [1] HOPKINS C R. ACS chemical neuroscience molecule spotlight on Lorcaserin JACS Chem [J]. Neurosci, 2010, 10(1): 718-719.
- [2] SMITH B M, SMITH J M, TSAI J H, et al. Discovery and SAR of new benzazepines as potent and selective 5-HT_{2c} receptor agonists for the treatment of obesity [J]. Bio-organic Medicinal Chemistry Letters, 2004, 15

- (2):1467-1470.
- [3] 黄敏. 氯卡色林的合成及生产工艺研究[D]. 杭州:杭州师范大学,2012.
- [4] 陈桂良,李君婵,彭兴盛,等. 药物晶型及其质量控制[J]. 药物分析杂志,2012,32(8):1503-1507.
- [5] 王震红,杨永刚. 热分析法对联苯双酯晶型的研究[J]. 药物分析杂志,2010,30(11):2101-2104.
- [6] 杨涛,吕扬,杜冠华. 影响仿制药物临床疗效的因素分析[J]. 中国药学杂志,2010,45(19):1446-1450.
- [7] 吕扬,杜冠华. 晶型药物[M]. 北京:人民卫生出版社,2009:13-14.
- [8] AGARWAL R K, BETTS W L, HENSHILWOOD J A, et al. Crystalline forms of (R)-8-chloro-1-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-ben-Zazepine hydrochloride: US 8168624132[P]. 2012-05-01.
- [9] BLACKBURN A C, BETTS W L, RUETER J K et al. Salts of Lorcaserin with optically active acids: US 20130310369A1[P]. 2013-11-21.
- [10] 杜冠华,吕扬. 固体化学药物的优势药物晶型[J]. 中国药学杂志,2010,45(1):5-10.
- [11] 张国伟,刘孝昌. 多晶型药物的生物利用度研究概况[J]. 天津药学,2007,19(2):59-61.

Research on Polymorphic Form and Stability of Lorcaserin Hydrochloride

LIU Song¹, CHEN Xiali², WU Shuyang², ZHOU Mengqing¹, GAO Haitao²,
GU Jiali¹, ZHANG Zhaoxia¹, ZHANG Guoqing¹

- (1. Key Laboratory of Advanced Textile Materials and Manufacturing Technology, Ministry of Education, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China;
2. Zhejiang Apeloia Jiayuan Pharmaceutical Co., Ltd., Jinhua 322118, China)

Abstract: This paper aims to study mutual transformation relations of lorcaserin hydrochloride among three polymorphic forms under different conditions, the mechanism and the stability of the dominant Form III. The drugs had been analyzed by using powder X-ray diffraction (PXRD), differential scanning calorimetry (DSC), thermal gravimetric analysis (TGA), and scanning electron microscopy (SEM). The lorcaserin hydrochloride has two metastable state forms (Form I and Form II) and one stable form (Form III). There is a crystal transformation endothermic peak at 433.15K for Form II; Form I, Form II and Form III show the same melt point, i. e. 473.15K and there is endothermic peak at 368.22K and the enthalpy value is 64.57J/g; Form III can keep the form stabilization at high temperature and high humidity. Under different experimental conditions, the three forms of lorcaserin hydrochloride can inter-convert. The polymorphic form of drugs and their thermal stability are analyzed by using thermal analysis technology. By combining other analysis technologies, crystal form, morphology and stability of drugs can be effectively and accurately characterized.

Key words: lorcaserin hydrochloride; polymorphic form; thermal analysis; powder X-ray diffraction; scanning electron microscopy

(责任编辑:许惠儿)