



球形厄贝沙坦晶型 A 的制备及其性能

余春暖¹, 张 帅¹, 徐新良², 徐江洋², 代 帅¹, 张朝霞¹, 张国庆¹

(1. 浙江理工大学材料科学与工程学院, 杭州 310018; 2. 浙江普洛家园药业有限公司, 浙江东阳 322118)

摘 要: 针状或棒状厄贝沙坦晶粒比表面积大、易产生静电, 针对该问题, 优化了厄贝沙坦晶型 A 的结晶工艺, 得到可避免电荷转移的球形大颗粒晶型 A 产品。利用粉末 X 射线衍射仪(PXRD)、热台显微镜(HSM)、差示扫描量热仪(DSC)、扫描电子显微镜(SEM)和高效液相色谱(HPLC)表征了不同形貌和颗粒度的晶型 A 的性能。结果表明: 重结晶温度的降低能够有效改善厄贝沙坦晶型 A 的生长方式, 在 0 °C 的结晶条件下, 可得到直径为 60~100 μm 的球形大颗粒产品; DSC 测试发现, 熔点和起始分解温度基本一致, 但熔程变宽并且热焓值变小; HSM 测试揭示了晶型 A 厄贝沙坦由针状颗粒到球形大颗粒的生长过程, 急速降温析晶工艺可使最初形成的针状厄贝沙坦晶体快速聚集; HPLC 测试表明, 厄贝沙坦的溶解度与团聚效果成反比, 团聚效果越弱, 溶解度越大。上述研究结果表明, 所得的球形大颗粒产品表面活性降低, 避免了静电现象, 并且流动性好, 有利于后续的厄贝沙坦制剂生产。

关键词: 厄贝沙坦; 晶体生长; 静电现象; 重结晶; 微观形貌

中图分类号: R917

文献标志码: A

文章编号: 1673-3851(2021)03-0290-05

Preparation and properties of spherical Irbesartan crystal form A

YU Chunmuan¹, ZHANG Shuai¹, XU Xinliang², XU Jiangyang², DAI Shuai¹, ZHANG Zhaoxia¹, ZHANG Guoqing¹

(1. School of Materials Science & Engineering, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China;
2. Zhejiang Apeloa Jiayuan Pharmaceutical Co., Ltd., Dongyang 322118, China)

Abstract: Needle-shaped or rod-shaped Irbesartan grains have a large specific surface area, which is prone to static electricity. In view of this problem, this paper optimizes the crystallization process of Irbesartan crystal form A, and obtains spherical large-particle form A product which can avoid charge transfer. And the performance of form A products with different morphologies and granularities were characterized by powder X-ray diffractometer (PXRD), hot stage microscope (HSM), differential scanning calorimeter (DSC), scanning electron microscope (SEM) and high performance liquid chromatography (HPLC). The results show that the growth mode of form A can be effectively improved with the decrease of the recrystallization temperature. Spherical large-particle products with a diameter of 60~100 μm can be obtained at a recrystallization condition of 0 °C. DSC test shows that compared with those needle-shaped samples, the melting point and the initial decomposition temperature of the large particles are basically the same, but the melting range becomes wider and the enthalpy value becomes smaller. HSM test reveals the growing process of Irbesartan crystal form A from needle-like particles to spherical large particles, that is, the needle-like Irbesartan crystals aggregated quickly through the rapid cooling and crystallization process. HPLC test shows that the solubility of Irbesartan is inversely proportional to agglomeration effect, the weaker agglomeration effect, the greater solubility. Based on the

收稿日期: 2020-06-29 网络出版日期: 2021-01-09

基金项目: 浙江省国际产业联合研发计划项目(2019C54003)

作者简介: 余春暖(1995-), 女, 浙江平阳县人, 硕士研究生, 主要从事药物晶型方面研究。

通信作者: 张国庆, E-mail: zgq@zstu.edu.cn

above research results, the spherical large-particle products obtained have lower surface activity, which avoids the phenomenon of static electricity, and have good fluidity, which is beneficial to the subsequent production of Irbesartan preparation.

Key words: Irbesartan; crystal growth; phenomenon of static electricity; recrystallization; micro morphology

0 引言

高血压是最常见的心血管疾病之一,可分为原发性高血压(又称高血压病)和继发性高血压两大类,其临床综合征的主要表现是体循环动脉压增高,它有三个特点:患病率高、致残率高和致死率高^[1-2]。厄贝沙坦是一种血管紧张素Ⅱ的受体拮抗剂,血管紧张素是肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)中重要的参与者^[3-5],对血压有很强的影响,因此有很好的治疗高血压和降血压的作用^[6]。

厄贝沙坦的化学名为 2-丁基-3-[4-[2-(1H-四唑-5-基)苄基]苄基]-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1-烯-4-酮,分子式为 $C_{25}H_{28}N_6O$, 分子量为 428.5, 是一种白色或类白色的结晶或结晶性粉末,在乙酸中易溶,在甲醇、乙醇或三氯甲烷中微溶,在水中几乎不溶。由于厄贝沙坦具有显著的抗高血压效果、良好的耐受性和较少的药物相互作用,适用于伴有糖尿病及肾病的患者^[7]。该药已经获欧盟批准,用于治疗高血压、心脏功能不全、心律不齐等心血管疾病,也是欧盟批准的首个用于预防糖尿病早期及晚期肾脏疾病的抗高血压药^[8]。

厄贝沙坦主要包括晶型 A 和晶型 B 两种晶型,是典型的多晶型药物。中国专利 CN1061656C 公开了晶型 A 和晶型 B 的制备方法,并给出了两种晶型的特征衍射峰谱图以及晶型 B 厄贝沙坦单晶 X 射线衍射数据^[9-10]。中国专利 CN1127499C 公开了一种新的晶型 A 厄贝沙坦的制备方法,并提出了砖型厄贝沙坦及其制备方法,同时给出了其特征衍射峰谱图^[10]。在原料药生产中,所得产品的晶型纯度、表观形貌和颗粒度等基本取决于晶体的形核及长大过程中的生长控制。不同晶体形貌会影响药物粉体的流动性、填充性和可压缩性,粉体性质对于药物制剂的研发、稳定性和体内活性,具有决定性影响^[11-12]。文献^[13]报道晶体形貌改变对布洛芬粉体的机械性能(压缩性、流动性和堆积密度)有很大影响。晶型 A 厄贝沙坦是用于制剂的晶型产品,它在析晶时,大多生长成针状或棒状,流动性差,产品表现出较强的静电现象,这不利于后续的制剂过程。因此,研究厄贝沙坦的晶体形貌,通过控制重结晶温

度,来调控厄贝沙坦的生长方式,改善晶体形貌,对药物生产有一定的研究价值。

本文通过重结晶温度的控制,研究了厄贝沙坦的晶体生长和微观形貌。通过在晶体生长过程中改进晶体产品形貌,得到晶型 A 厄贝沙坦球形大颗粒,解决了其产品易产生静电的问题,又增加了产品的稳定性和流动性,有利于制剂。

1 实验部分

1.1 实验试剂及仪器

1.1.1 主要试剂

厄贝沙坦(浙江普洛家园药业有限公司),无水乙醇(化学纯度 99.5%,天津永大化学试剂有限责任公司),超纯水(电阻率 18 MΩ·cm,实验室自制)。

1.1.2 主要仪器

DFY-5 L 低温恒温反应浴(上海羌强仪器设备有限公司),SHB-III 循环水式多用真空泵(杭州明远仪器有限公司),DF-101S 集热式恒温加热磁力搅拌器(郑州市亚荣仪器有限公司),DZF-6020 真空干燥箱(上海精宏实验设备有限公司),A8 Advance 粉末 X 射线衍射仪(德国布鲁克(Bruker)公司),Diamond DSC 差示扫描量热仪(美国 PE 公司),Pyris 1 TGA 热重分析仪(美国 PE 公司),JFC-1600 离子溅射仪(日本 JEOL 公司),JSM-5610LV 扫描电子显微镜(日本 JEOL 公司),Milli-Q 超纯水仪(德国默克密理博(Millipore)公司),Agilent 1100 高效液相色谱(安捷伦科技有限公司)。

1.2 实验方法

传统的厄贝沙坦制备方法是将原料药溶解在一定比例的无水乙醇和去离子水的混合溶剂体系中(厄贝沙坦、无水乙醇、去离子水的质量比为 10:95:5),搅拌升温至 80℃,待完全溶解后,静置在 40℃左右自然冷却结晶,后抽滤干燥得到的产品。该工艺得到的产品呈针状或棒状,显示出很强的静电现象。

为了消除上述静电现象,本文探索了晶型 A 的新制备工艺,方法是将厄贝沙坦原料药溶解在一定比例的去离子水与无水乙醇混合溶剂体系中(厄贝沙坦、无水乙醇、去离子水的质量比为 1:9:1),搅拌升温至 70℃,待完全溶清后分别降温至 40、25℃和

0℃下保温2 h 结晶,将析出的晶体粉末抽虑干燥后得到的产品。

1.3 测试与表征

1.3.1 X射线衍射(PXRD)

粉末X射线多晶衍射仪测定晶型,测试条件:Cu-K α 光源,管电压为40 kV,管电流为40 mA,扫描范围角度范围为3°~40°,扫描速度为2(°)/min,扫描步长为0.02°。

1.3.2 热载台显微镜(HSM)

热载台显微镜观察结晶过程,用毛细管取完全溶清液若干滴,滴于载玻片上后,再盖上盖玻片,将其置于热载台上,分别控制温度在40、25℃和0℃,观察其结晶过程。

1.3.3 扫描电子显微镜(SEM)

扫描电子显微镜观测表面形貌,将粉末样品均匀分散在导电胶上,利用离子溅射仪镀金,设置参数电流为10 mA,时间为40 s,将镀金完成后的样品置于扫描电子显微镜中进行观察,设置加速电压为5 kV,电子束斑为30 nm。

1.3.4 差示扫描量热仪(DSC)

差示扫描量热仪测定热性能。测试条件:N₂保护,流速为20 mL/min,升温速率为10℃/min,升温范围为40~290℃。称取质量3~8 mg样品,置于铝坩埚中,盖上铝片,将其置于样品炉中进行测定。

1.3.5 高效液相色谱(HPLC)

高效液相色谱测定溶解度。测试条件:色谱柱为十八烷基色谱柱,色谱柱温度为25℃,磷酸水溶液和乙腈比例为62:38作为流动相,进样量为10 μ L,时间为11 min,检测波长为227 nm。

2 结果与讨论

分别对传统和优化工艺后制备所得到的厄贝沙坦样品进行XRD、SEM、HPLC测试分析。发现厄贝沙坦在低于0℃下重结晶时,得到的产品微观形貌为团聚的球状,无静电现象,且溶解度较高。

2.1 粉末X射线衍射(XRD)分析

图1为厄贝沙坦样品的X射线衍射图谱,从中可知:在-10~40℃的温度范围内重结晶,制备得到的厄贝沙坦产品XRD图谱基本一致,其特征衍射峰均出现在4.621°、12.381°、12.977°、19.997°等处,这与文献[10]报道的一致。这表明优化工艺不会改变产品的晶型,得到的产品都是晶型A厄贝沙坦。

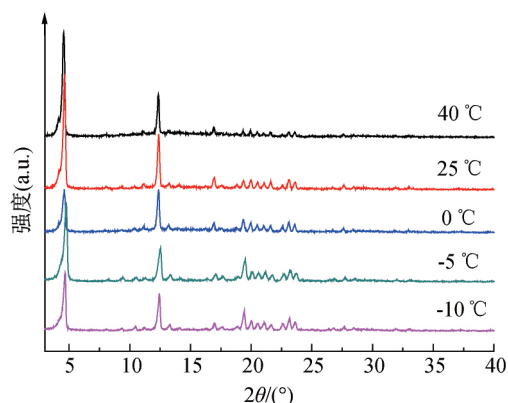


图1 厄贝沙坦的X射线衍射图谱

2.2 热台显微镜(HSM)分析

利用热台显微镜重点分析了厄贝沙坦在40℃和0℃温度下的重结晶过程,通过对比更直观的了解晶体在不同温度下的生长过程。图2展示了厄贝沙坦在40℃下不同时间重结晶状态的显微镜图。由图2可知,厄贝沙坦在40℃下重结晶迅速,30 s内就能观察到明显的针状晶体出现,随后针状晶体逐渐长大并增多,得到的产品呈棒状带有静电,有明显的粘壁现象。

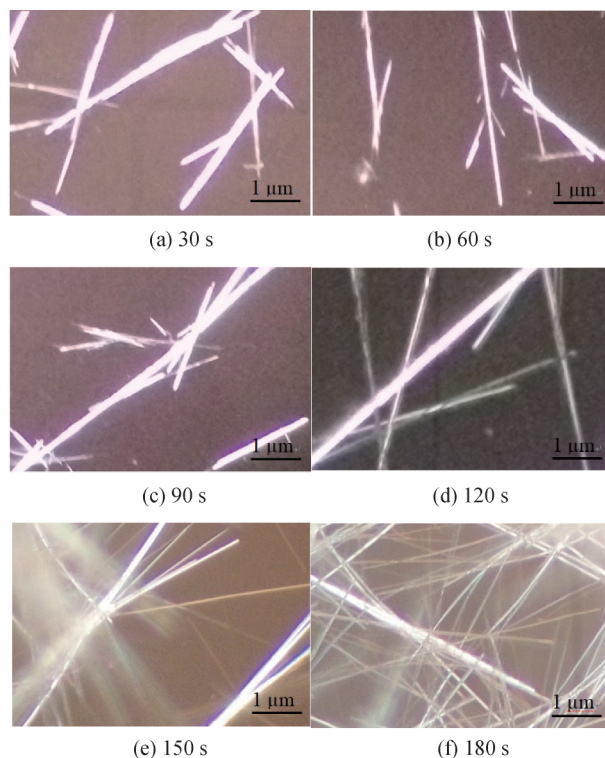


图2 厄贝沙坦在40℃时不同时间重结晶状态的显微镜图

图3显示了厄贝沙坦在0℃下重结晶过程:初始阶段同样析出针状晶粒,随后针状晶粒逐渐增多,并向某一点集中,最后针状晶粒聚集成球状^[14-15]并稳定存在。得到的球状厄贝沙坦粒度均匀、流动性好且无静电现象,有利于后续的制剂生产,避免了制剂时粉尘污染和粉尘爆炸的危险^[16]。

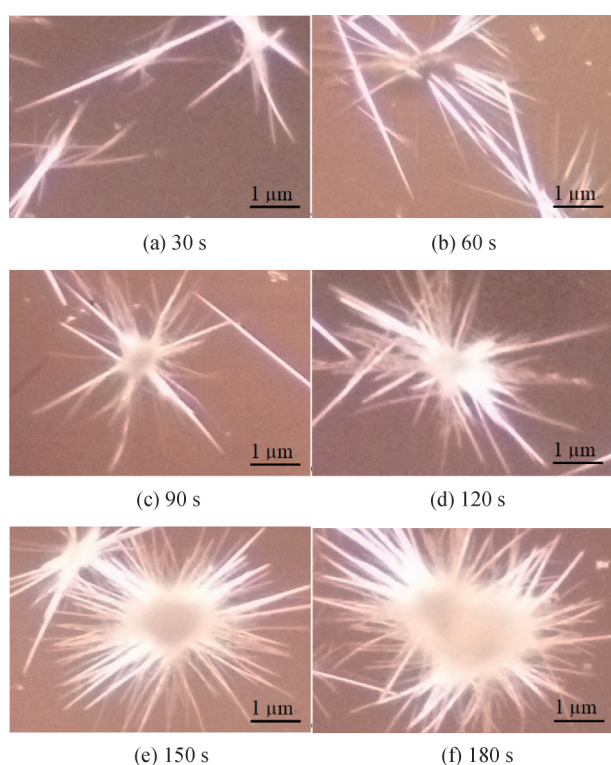


图 3 厄贝沙坦在 0 °C 时不同时间重结晶状态的显微镜图

2.3 扫描电子显微镜(SEM)分析

厄贝沙坦在 40、25 °C 和 0 °C 下重结晶产品的微观形貌经电子显微镜观察,如图 4 所示。由图 4(a)可知 40 °C 下结晶形成的产品,呈现棒状晶体,无规散落分布,长度为 30~60 μm,直径在 1 μm 左右;由图 4(b)可知 25 °C 下重结晶的产品为较小的棒状,并且有堆积成团的趋势;图 4(c)则显示出微晶粒已经团聚成球状^[12],最终得到了尺寸为 30~50 μm 的球形颗粒。由此可见,随着重结晶温度的不断降低,晶体的生长发生了明显的变化,较高温度下晶体会充分自由生长,形成一维棒状晶粒;降低温度后分子活性降低,只能形成细小的晶粒;进一步降低析晶温度,晶粒变得更细小并且团聚到一起成球簇。

由上述结果可推断厄贝沙坦晶型 A 的晶体生长跟析晶温度的关系,在低温下析晶能够得到微细晶粒的团簇球体。大尺寸球形团簇大大减少了比表面积,因而表面活性点降低,基本消除了静电。

2.4 差示扫描量热仪(DSC)分析

利用差示扫描量热仪检测了不同析晶温度下厄贝沙坦晶型 A 的热学参数如图 5 所示。图 5 中曲线表示析晶温度在 40、25 °C 和 0 °C 下得到产品的升温曲线。图中看出,在 40、25 °C 和 0 °C 下得到的晶型产品热行为基本一致,均在 185 °C 左右出现明显

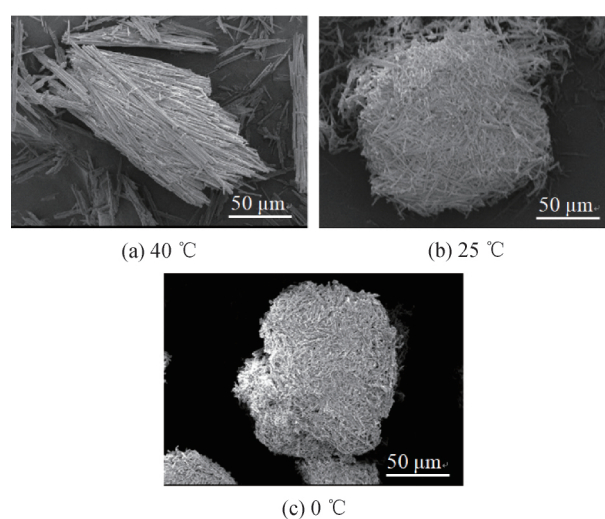


图 4 厄贝沙坦在不同重结晶温度下得到产品的 SEM 图的熔融吸热过程,而在 220 °C 左右开始分解放热。相关热力学参数被计算并列在表 1。

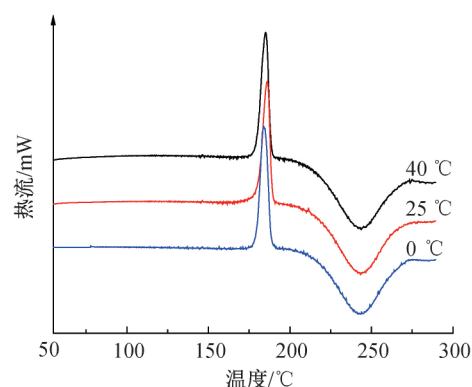


图 5 不同温度下结晶所得厄贝沙坦的差示扫描量热图谱

表 1 给出了不同析晶温度下厄贝沙坦晶型 A 的热力学数据。从表 1 中可见,三个温度下析晶得到的晶型产品,其熔点和起始分解温度基本一致,但熔程变宽并且热焓值变小。宽的熔程说明晶粒变小,结晶完善度变差。热焓值则代表了结晶度的大小,随着析晶温度的降低,热焓值明显减小,说明结晶度降低。

表 1 不同析晶温度下厄贝沙坦的热力学数据

温度/°C	熔点/°C	熔程/°C	热焓值/(J·g ⁻¹)	开始分解温度/°C
40	185	8	90.531	220
25	186	8	84.432	222
0	185	11	80.920	219

2.5 高效液相色谱(HPLC)分析

厄贝沙坦不同析晶温度下晶型 A 产品的 HPLC 检测结果如图 6 和表 2。从图 4 和表 2 中可以发现:厄贝沙坦的溶解度与团聚效果成反比,团聚效果越弱,产品溶解度越大;团聚效果越强,产品溶

解度越小。比表面积不同,会使溶剂与溶液的接触面积不同,进而导致溶解度的不同。所有产品的保留时间差异极小,表明改善工艺后的产品同为晶型A 厄贝沙坦^[9-10]。

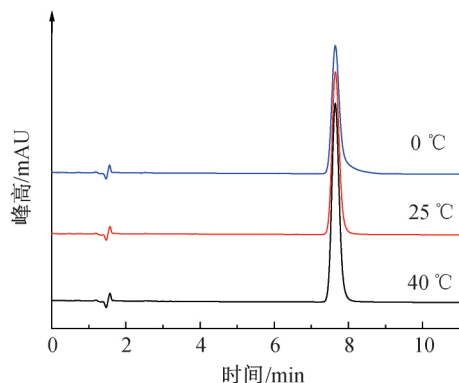


图6 在不同重结晶温度下厄贝沙坦的液相色谱图

表2 在不同重结晶温度下厄贝沙坦的 HPLC 数据

温度/ °C	峰面积/ (mAU·min)	溶解度/ (g·L ⁻¹)	保留时 间/min
40	1988.1	6.873	7.648
25	1625.3	5.618	7.651
0	1477.2	5.107	7.647

3 结 论

在晶型A 厄贝沙坦的晶体生长过程中,通过调整析晶温度控制晶体的微观聚集状态,研究析晶温度与晶体生长的关系,以得到可避免电荷转移的球形大颗粒晶型A 产品,从而消除静电现象。所得主要结论如下:

a)通过实验可知,40、25 °C 和 0 °C 下重结晶得到的均为晶型A 厄贝沙坦,但其理化性能不同,在 0 °C 下重结晶得到的晶型A 厄贝沙坦没有静电现象,随着重结晶温度降低,得到的晶体逐渐变得细小,呈现出团聚的形态;不同微观聚集状态对其溶解度有较大的影响,比表面积越大,溶解度也就越大;

b)在 0 °C 下重结晶得到的晶型A 厄贝沙坦,其团聚尺寸为 60~100 μm,颗粒分布均匀无静电现象,熔点较低,能很好的满足制剂生产,药用效果等条件,有利于后续投入实际生产。

参考文献:

- [1] 于海霞, 赵兴胜. 高血压治疗进展[J]. 医学综述, 2009, 15(12): 1824-1826.
- [2] 徐新娟. 高血压专科管理的现状和发展[J]. 心血管病学进展, 2011, 32(1): 31-34.
- [3] 陈宇琼, 李国祥, 黄火强. 肾素-血管紧张素-醛固酮系统检测研究进展[J]. 标记免疫分析与临床, 2013, 20(3): 195-197.
- [4] 朱凌侗, 周京敏. 肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂的作用机制[J]. 上海医药, 2013, 34(17): 3-5.
- [5] 符春晖, 严华, 陆永光, 等. 肾素-血管紧张素-醛固酮系统与原发性高血压病的关系[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(5): 948-950.
- [6] 李方安. 厄贝沙坦治疗高血压心脏病疗效观察[J]. 中国社区医师(医学专业), 2011, 13(35): 22.
- [7] 向琳. 厄贝沙坦治疗高血压心脏病疗效观察[J]. 心血管病防治知识(学术版), 2014, 9(9): 32-33.
- [8] 赵敏军, 韦永强. 抗高血压药的研究进展[J]. 医学综述, 2010, 16(24): 3790-3792.
- [9] A·卡龙, D·乾特鲁克斯, C·保罗密. 制备具有两种晶形的四唑衍生物的方法及所述衍生物的新晶形, 95118711.2 [P]. 2001-02-07.
- [10] B·弗兰克, C·霍夫, S·基昂, 等. 新型伊意沙丹, 制备所述晶型的方法和含有它的药物组合物, 99807707.0 [P]. 2003-11-12.
- [11] Nitsure A, Patel D, Wairkar S. Improved processability of ethambutol hydrochloride by spherical agglomeration[J]. Pharmaceutical Development and Technology, 2019, 25(3): 1-26.
- [12] Tiwary A K. Modification of Crystal Habit and Its Role in Dosage Form Performance[J]. Drug Development and Industrial Pharmacy, 2001, 27(7): 699-709.
- [13] Garekani H A, Sadeghi F, Badiie A, et al. Crystal habit modifications of ibuprofen and their physicochemical characteristics [J]. Drug Development & Industrial Pharmacy, 2001, 27(8): 803.
- [14] 张天巍. 阿托伐他汀钙多晶型及球形结晶研究[D]. 天津: 天津大学, 2014: 43-45.
- [15] 裴小玲, 嵇扬. 药物的球形结晶技术[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(12): 210-216.
- [16] 范懋源. 静电现象及其危害[J]. 物理通报, 1965(1): 36-42.

(责任编辑:唐志荣)