

聚合物异相成核对加巴喷丁晶型的控制和选择

杨 柳, 茹敏良, 郎美东*

(华东理工大学材料科学与工程学院, 上海市先进聚合物材料重点实验室,
超细材料制备与应用教育部重点实验室, 上海 200237)

摘要: 药物晶型对药物的物理、化学和生物利用度等诸多性能具有重要的影响。本文通过聚合物异相成核研究了加巴喷丁晶型的培养方法, 以 X-射线粉末衍射、红外光谱、DSC 分析等方法对培养的加巴喷丁晶型进行了分析和表征。结果表明, 聚合物异相成核是一种对加巴喷丁进行晶型选择和控制的 effective 方法, 本文不但培养了加巴喷丁所有已知的晶型, 而且还发现了一种新的加巴喷丁晶型。

关键词: 加巴喷丁; 多晶型; 异相成核; 晶型的选择和控制

中图分类号: R943

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2010) 01-0109-05

The crystalline polymorph control and selection of gabapentin with polymer heteronuclei

YANG Liu, RU Min-liang, LANG Mei-dong*

(Shanghai Key Laboratory of Advanced Polymeric Materials, Key Laboratory for Ultrafine Materials of Ministry of Education, School of Materials Science and Engineering, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China)

Abstract: The pharmaceutical properties, including the physical and chemical properties, and the bioavailability are greatly influenced by their polymorphism. In this paper the polymer heteronuclei were used to produce the gabapentin polymorphs that were characterized by X-ray powder diffraction, FT-IR and DSC. The results indicated that the polymer heteronuclei are an effective method to control and select the gabapentin polymorphism. One new polymorph of gabapentin was found besides all known gabapentin polymorphs.

Key words: gabapentin; polymorph; polymer heteronuclei; crystalline polymorph control and selection

同一种药物不同的晶型有不同的晶体堆积 (crystal packing) 和分子构象 (molecular conformation), 不同的晶型之间其晶格能和熵也有明显的不同, 这些因素导致了同一种药物不同晶体之间的密度、硬度、折射率、熔点、热容、熔融焓、自由能、表面能、化学活性和化学势、蒸汽压、吸湿性、溶解性、溶解速度等物理、化学及热力学和动力学等诸多性质的显著差异^[1-3]。例如, 晶型之间不同的物理性质对药物的加工性能影响很大^[4], 而其溶解度的不同则可造成

生物活性药物吸收性能上的差异^[5]。美国食品和药物管理局 (FDA) 对一个固体新药的上市批准, 一般需给出其无定型、晶态及其水合物的检测报告, 同时 FDA 还特别强调在药物合成、加工及成型的各环节中对药物晶态控制的重要性^[6]。晶型的控制和选择无论是对药物的合成、加工甚或临床应用都具有非常重要的现实意义。

药物晶型选择和控制的常用方法有改变结晶条件^[7]或加入特定的添加剂^[8], 也有通过印记聚合物对特定的晶体进行培养的^[9]。晶体培养方法虽然很多, 但还不完善, 有些药物晶型用现有的方法很难培养出来。例如, 对乙酰氨基酚 (acetaminophen, AMP) 作为常用的止痛药和退热药, 有单斜 (Form I) 和正

收稿日期: 2009-07-14.

基金项目: 上海市重点学科和重点实验室项目资助 (B502、08DZ2230500).

*通讯作者 Tel / Fax: 86-21-64253916,

E-mail: mdlang@ecust.edu.cn; mdlang@fudan.edu.cn

交 (Form II) 两种稳定的晶型。其中单斜晶型是稳定态, 以商品形式存在; 正交晶型虽为亚稳定态, 但由于其可直接压片成丸和较好的溶解性而具有更好的商业及临床价值^[10]。1974 年日本的 Haisa 等^[11]通过蒸发首次得到对乙酰氨基酚的乙醇溶液正交 AMP 晶体, 但在其后近 30 年内世界各地的许多学者, 包括本课题组, 做了大量的研究工作试图重复这一实验结果均告失败, 从溶剂中只能培养出单斜的 AMP 晶体^[12]。这种晶型“失踪”现象在其他化合物的晶体培养过程中也时有发生^[13, 14]。如何建立一种有效的晶体培养新方法以找回这些失踪的晶体具有非常重要的意义。

在晶体生长过程中, 晶核的形成是晶型控制的关键和决定因素, 其形成方式有均相成核 (homogeneous nucleation) 和异相成核 (heterogeneous nucleation) 两种类型, 其中绝大部分结晶过程是通过异相成核完成的^[8]。最近本实验室提出了一种培养药物晶体的新思路: 用聚合物表面不同的官能团来控制药物的异相成核, 从而控制和选择药物的晶型^[15-18]。

本文以加巴喷丁 (gabapentin) 为研究对象, 希望通过聚合物异相成核的研究从而实现对其晶型的控制和选择。加巴喷丁分子式为 $C_9H_{17}NO_2$, 相对分子质量 171.24, 化学名称为 1-(氨甲基) 环己烷乙酸, 其结构如图 1 所示。加巴喷丁是新一代抗癫痫药物, 是 γ -氨基丁酸 (gaba) 的衍生物, 其药理作用与现有的抗癫痫药不同, 与其他抗惊厥药相比, 加巴喷丁具有较小的行为和心血管副作用, 较好的安全性和治疗效果。加巴喷丁有多晶型, 包括水合物已知的晶型共有 5 种 (表 1)。本文用聚合物异相成核的方法培养了加巴喷丁所有已知的 5 种晶型, 并发现了一种新的加巴喷丁晶型, 即第 6 种晶型, 暂称为 form VI。

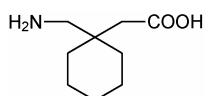


Figure 1 Chemical structure of gabapentin

材料与方法

药品与试剂 加巴喷丁原料药由杭州手心医药化学品有限公司提供, 100 种聚合物由美国 Scientific Polymer Products Inc. 公司提供, 溴化钾为优级纯。甲醇、乙醇、异丙醇均为中国医药集团化学试剂公司产品 (分析纯)。

晶型的制备方法 分别以水、甲醇、乙醇、乙醇和异丙醇 (1:1, v/v) 混合液为溶剂, 配制质量浓度为 $12\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的溶液, 取 0.25 mL 加入含聚合物 10 mg 的 96 孔板中, 盖上盖子, 室温下溶剂自然挥发, 即得到晶体。

X-射线粉末衍射表征 采用日本 Rigaku D/MAX2550VB/PC 粉末 X 射线衍射仪 (XRD), 测定条件: Cu K α 辐射, 管压 40 kV, 管流 100 mA, 石墨单色器, 2θ 扫描范围为 $3^\circ\sim 60^\circ$, 扫描速度 $9^\circ\cdot\text{min}^{-1}$, 步长 0.02° 。取 6 种加巴喷丁样品, 分别测定 X-射线粉末衍射分析图谱。

红外光谱表征 采用美国 NICOLET 5700 傅立叶变换红外测试仪, 用 KBr 压片, 样品扫描次数为 32 次, 分辨率为 4.00, 检测器是 DTGS KBr, 分束器是 KBr。取上述 6 种制备的样品, 以溴化钾压片法测定红外吸收光谱。

DSC 测试 采用美国 MDSC 2910 型调制式差热扫描量热仪, 测定条件: 升温范围为 $25\sim 250^\circ\text{C}$, 升温速率为 $10^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, 气氛为氮气, 速率为 $50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 。本文测试了文献中未报道 DSC 数据的 3 种晶型, 即晶型 IV、晶型 V、晶型 VI (表 1)。

结果与讨论

1 X-射线粉末衍射分析

6 种加巴喷丁晶型的 X-射线粉末衍射图如图 2 所示。从图 2 可以看出, 从晶型 I 到晶型 V, 5 种晶型的 XRD 衍射图与文献报道的 5 种已知晶型一致, 以此判断晶型归属。图 2 和表 2 表明, 晶型 VI 在 2θ 为 6.24° 时衍射强度最大, 8.24° 和 12.50° 时有中等强度

Table 1 Gabapentin crystalline polymorphs that studied

Crystalline polymorph	Form I	Form II ^[20]	Form III ^[21]	Form IV ^[23]	Form V ^[19]
Other name	Anhydrate ^[19]	Dehydrate A ^[19]	Monohydrate ^[22] ($C_9H_{17}NO_2\cdot H_2O$)	—	Dehydrate B
Crystallographic data ^[24]	Monoclinic, P21/c $a = 5.875\ 9\ (6)\ \text{\AA}$ $b = 6.919\ 8\ (7)\ \text{\AA}$ $c = 22.262\ (2)\ \text{\AA}$ $\beta = 90.080\ (2)^\circ$	—	Monoclinic, P21/c $a = 14.567\ (3)\ \text{\AA}$ $b = 9.215\ 3\ (18)\ \text{\AA}$ $c = 7.650\ 3\ (15)\ \text{\AA}$ $\beta = 93.375\ (3)^\circ$	—	—

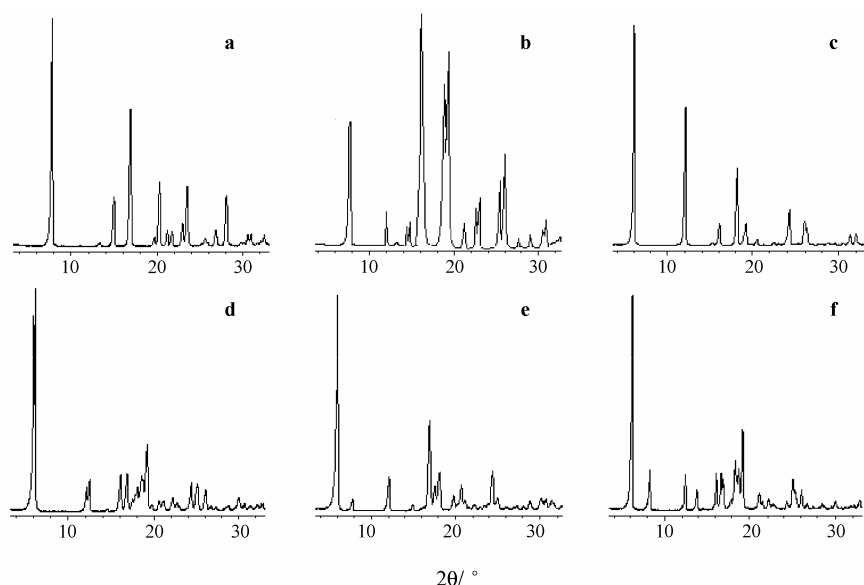


Figure 2 X-ray diffractogram of gabapentin Form I (a), Form II (b), Form III (c), Form IV (d), Form V (e) and Form VI (f)

Table 2 XRD data of all gabapentin polymorphs

Polymorph	XRD data							
Form I	2-Theta	7.83	14.94	16.88	20.28	23.02	23.52	28.12
	d (Å)	11.27	5.92	5.25	4.37	3.86	3.78	3.17
	Intensity	100.0	20.3	55.0	25.3	11.6	24.7	23.5
Form II	2-Theta	6.21	12.55	16.13	18.82	19.26	25.10	26.17
	d (Å)	14.23	7.12	5.52	4.76	4.68	3.52	3.48
	Intensity	100.0	18.8	18.3	21.7	22.4	21.3	11.2
Form III	2-Theta	6.06	12.12	16.12	18.22	19.26	24.38	26.18
	d (Å)	14.57	7.29	5.49	4.86	4.60	3.64	3.40
	Intensity	100.0	66.8	11.3	35.2	13.7	19.1	26.2
Form IV	2-Theta	6.08	6.24	12.16	16.92	18.12	18.78	19.26
	d (Å)	14.53	14.15	7.27	5.23	4.89	4.72	4.60
	Intensity	100.0	62.0	19.7	21.1	32.9	78.3	39.6
Form V	2-Theta	6.04	12.12	16.88	17.52	18.08	20.68	24.44
	d (Å)	14.62	7.29	5.25	5.06	4.90	4.29	3.64
	Intensity	100.0	17.7	51.5	18.2	26.6	12.3	23.4
Form VI	2-Theta	6.24	16.96	18.40	18.80	19.26	25.18	25.46
	d (Å)	14.15	5.22	4.82	4.72	4.60	3.53	3.49
	Intensity	100.0	24.9	43.0	25.0	34.8	28.1	42.6

的衍射峰, 而其他晶型此处没有峰, 区别明显。因此, 通过 XRD 数据可以有效确认加巴喷丁的各个晶型。

2 红外光谱分析

6 种加巴喷丁晶型的红外光谱如图 3 所示。在波数 $3\ 000\sim 2\ 000\ \text{cm}^{-1}$ 的区域内, 它们的差别比较小, $2\ 920\ \text{cm}^{-1}$ 和 $2\ 857\ \text{cm}^{-1}$ 的尖峰是亚甲基饱和 C-H 的伸缩振动峰; 由于加巴喷丁是两性物质, 其分子中既有羧基, 又有氨基, 分子内羧基与氨基能发生反应形成铵盐。成盐后 $\nu_{\text{N-H}}$ 向低频即高波数移动, 于是在 $2\ 200\ \text{cm}^{-1}$ 处出现吸收峰; 各晶型在波数小于 $2\ 000$

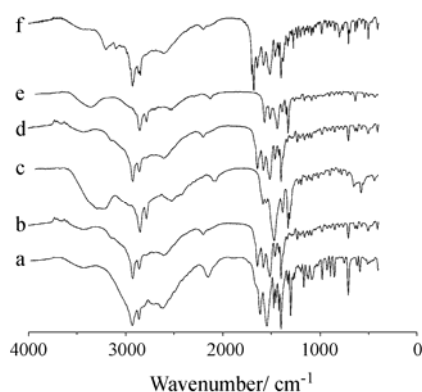


Figure 3 IR spectra of gabapentin Form I (a), Form II (b), Form III (c), Form IV (d), Form V (e) and Form VI (f)

cm^{-1} 的区域内差异较大。

3 DSC 分析

由 DSC 谱图 (图 4) 可看出, 加巴喷丁熔融后伴随着分解过程, 熔点范围为 $154\sim 175\ ^\circ\text{C}$ 。由表 3 可知, 加巴喷丁各晶型中熔点最高的为晶型 IV, 为 $175.50\ ^\circ\text{C}$, 其次晶型 V 为 $170.72\ ^\circ\text{C}$, 它们都在 $170\ ^\circ\text{C}$ 以上, 然后是晶型 II、晶型 VI、晶型 I, 熔点最低的是晶型 III, 在 $160\ ^\circ\text{C}$ 以下。

加巴喷丁各晶型的熔融焓不同, 决定了各种晶型的稳定性不同。这对研究各种晶型药物的热稳定性具有潜在的指导作用。例如, 在一定的条件下加巴喷丁各晶型之间可相互转化, 晶型 II 在室温下放置 1 个月约有 20% 的晶体转化为晶型 IV。也有文献^[25]报道, 晶型 III 碾磨 10 min 即可转化为晶型 IV。由于加巴喷丁药物在熔融后伴随着分解的过程, 熔融焓的计算误差较大, 只能作为一定的参考。

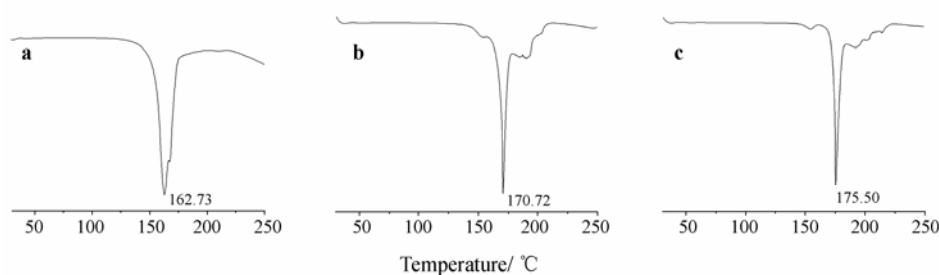


Figure 4 DSC curves of gabapentin Form IV (a), V (b) and VI (c)

Table 3 Melting point and fusion enthalpy difference of gabapentin crystal forms

Crystalline polymorph	Melting point /°C	Enthalpy of melting/kJ·mol ⁻¹
Form I	161.7–162.6 ^[22]	–
Form II (Dehydrate A)	164–165 ^[20]	–
Form III	156–156.7 ^[22]	–
Form IV	175.50	96.61
Form V (Dehydrate B)	170.72	114.30
Form VI	162.73	50.60

Table 4 Polymers that gabapentin Form VI grown from

No.	Polymer
A5	Cellulose acetate butyrate, butylate 17 wt%, acetyl 29.5 wt%
A12	Ethylene / vinyl acetate copolymer, vinyl acetate 14 wt%
B3	Ethylene / vinyl acetate copolymer, vinyl acetate 28 wt%
B12	Nylon 6
D9	Poly(diallyl phthalate)
E2	Polyethylene, chlorinated, chlorine content 25 wt%
E5	Polyethylene, chlorinated, chlorine content 48 wt%
E12	Polyisoprene, chlorinated, chlorine content 65 wt%
F3	Poly(alpha-methylstyrene)
F5	Poly(phenylene sulfide)
F6	Polypropylene, isotactic, chlorinated, chlorine content 26 wt%
G5	Poly(vinyl chloride), carboxylated, carboxyl content 8 wt%
H2	Styrene / butyl methacrylate copolymer, butyl methacrylate 50 wt%
H3	Styrene / ethylene-butylene, ABA block copolymer, styrene content 29 wt%

4 加巴喷丁晶型与聚合物的对应关系

在相同条件下, 不加聚合物时基本上得到加巴喷丁的晶型 I 和晶型 III, 这表明晶型 I 和晶型 III 是加巴喷丁的动力学优先晶型。通过大量相同条件下用不同聚合物异相成核制备加巴喷丁晶体的实验, 得到聚合物与加巴喷丁晶型 VI 的对应关系, 如表 4 所示。得到加巴喷丁晶型 VI 的聚合物所含有的官能团包括: 氯原子 Cl⁻, 乙酰基-CH₂CO-和单体中有乙烯、苯乙烯或乙酸乙烯酯的一些共聚物。在晶体生长过程中, 晶核的形成是晶型控制的关键和决定因素, 其形成方式有均相成核和异相成核两种类型, 其中绝大

部分结晶过程是通过异相成核完成的。因此, 聚合物对药物结晶过程的影响主要有两种方式: 一种是聚合物表面官能团与药物官能团之间的相互作用而形成的异相成核; 另一种则是聚合物表面的拓扑结构对晶核形成造成的影响。其中又以第一种影响为主。相关的实验还在进行中。

结论

加巴喷丁现有晶型 5 种, 分别为晶型 I (anhydrate), 晶型 II (dehydrate A), 晶型 III (monohydrate), 晶型 IV 和晶型 V (dehydrate B), 通过热重结晶及加巴喷丁水合物脱水的方法获得。使用聚合物异相成核的方法在常温下即可得到加巴喷丁晶型 I 和晶型 III, 在加热条件下得到其余 3 种晶型。通过 X-射线粉末衍射和红外吸收光谱表征了加巴喷丁已知的晶型。并且用这种方法制备有别于其他晶型的加巴喷丁新晶型, 命名为晶型 VI。分别用 X-射线粉末衍射、红外吸收光谱和热分析方法 (包括 DSC 和 TGA) 表征了这一晶型, 它的特征谱图和已知晶型有明显区别。本文研究发现 14 种聚合物能诱导产生这种晶型。通过 DSC 分析表明晶型 IV 是热力学最稳定的晶型, 而晶型 I、晶型 III 是热力学较不稳定的晶型。

通过对加巴喷丁晶型的研究, 说明聚合物异相成核方法在对药物晶型进行选择和控制方面是成功而有效的, 能用这种方法制备此药物的全部已知晶型, 并且能发现新的晶型。通过加入特定的聚合物来选择性地生产药物的单一晶型, 使其具有良好的稳定性和疗效。

References

- [1] Grant DJW. Theory and origin of polymorphism [C]//Brittain HG. Polymorphism in Pharmaceutical Solids: Vol. 95, New York: Marcel Dekker, 1999: 1–33.
- [2] Hu CQ, Yin LH, LiangYN. Physical and chemical characteristics of a new cefazolin sodium hydrate crystal [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2008, 43: 868–872.

- [3] Hu CQ, Cheng SH, Lu L. Approach to the crystalline characteristics of ceftezole sodium [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2002, 37: 275–279.
- [4] Haleblan JK, McCrone WC. Pharmaceutical applications of polymorphism [J]. *J Pharm Sci*, 1969, 58: 911–929.
- [5] Higuchi WI, Lau PK, Higuchi T, et al. Polymorphism and drug availability. Solubility relationships in the methylprednisolone system [J]. *J Pharm Sci*, 1963, 52: 150–153.
- [6] Byrn S, Pfeiffer R, Ganey M, et al. Pharmaceutical solids: a strategic approach to regulatory considerations [J]. *Pharm Res*, 1995, 12: 945–954.
- [7] Vippagunta SR, Brittain HG, Grant DJW. Crystalline solids [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 48: 3–26.
- [8] Mitchell CA, Yu L, Ward MD. Selective nucleation and discovery of organic polymorphs through epitaxy with single crystal substrates [J]. *J Am Chem Soc*, 2001, 123: 10830–10839.
- [9] D'Souza SM, Alexander C, Carr SW, et al. Directed nucleation of calcite at a crystal-imprinted polymer surface [J]. *Nature*, 1999, 398: 312–316.
- [10] Di Martino P, Guyot-Hermann AM, Conflant P, et al. A new pure paracetamol for direct compression: the orthorhombic form [J]. *Int J Pharm*, 1996, 128: 1–8.
- [11] Haisa M, Kashino S, Maeda H. Orthorhombic form of parahydroxyacetanilide [J]. *Acta Crystallogr B*, 1974, 30: 2510–2512.
- [12] Nichols G, Frampton CS. Physicochemical characterization of the orthorhombic polymorph of paracetamol crystallized from solution [J]. *J Pharm Sci*, 1998, 87: 684–693.
- [13] Dunitz JD, Bernstein J. Disappearing polymorphs [J]. *Acc Chem Res*, 1995, 28: 193–200.
- [14] Rodríguez-Hornedo N, Murphy D. Significance of controlling crystallization mechanisms and kinetics in pharmaceutical systems [J]. *J Pharm Sci*, 1999, 88: 651–660.
- [15] Lang MD, Grzesiak AL, Matzger AJ. The use of polymer heteronuclei for crystalline polymorph selection [J]. *J Am Chem Soc*, 2002, 124: 14834–14835.
- [16] Lang MD, Kampf JW, Matzger AJ. Form IV of carbamazepine [J]. *J Pharm Sci*, 2002, 91: 1186–1190.
- [17] Grzesiak AL, Lang MD, Kim K, et al. Comparison of the four anhydrous polymorphs of carbamazepine and the crystal structure of Form I [J]. *J Pharm Sci*, 2003, 92: 2260–2271.
- [18] Price CP, Grzesiak AL, Lang MD, et al. Polymorphism of nabumetone [J]. *Crystal Growth Des*, 2002, 2: 501–503.
- [19] Chen LR, Babu SR, Carvitt CJ, et al. New anhydrous crystalline forms of gabapentin: WO, 03/031391[P]. 2003-04-17.
- [20] Jordi BL, Rafael GC, Grauelias EM, et al. Non-hydrated gabapentine polymorph, production process and utilization for producing pharmaceutical grade gabapentine: US, 6521787[P]. 2003-02-18.
- [21] Michael P, Claude S, Gideon P. Preparation of gabapentin: US, 6255526 [P]. 2001-07-03.
- [22] Butler DE, Greenman BJ. Gabapentin monohydrate and a process for producing the same: US, 4960931 [P]. 1990-10-02.
- [23] Yatendra K, Chandra K, Kumar GK, et al. Crystalline gabapentin: WO, 2004/106281[P]. 2004-12-09.
- [24] Ibers J. Gabapentin and gabapentin monohydrate [J]. *Acta Cryst*, 2001, C57: 641–643.
- [25] Braga D, Grepioni F, Maini L, et al. Polymorphic gabapentin: thermal behaviour, reactivity and interconversion of forms in solution and solid-state [J]. *New J Chem*, 2008, 32, 1788–1795.