

## · 译 文 ·

## 多晶型的测定及其对溶出的影响

多晶型是化学物质可以晶型或无定型的物理形态存在，它们具有各自的热力学和物理特性。所以对药物的溶解度，溶出速率和生物利用度都可能有影响。

## 一、多晶型的鉴别

某一药物的不同晶型具有各自的光学、热学、电学和机械学特性。这些特性对制剂的影响尤为突出。为了搞好药品的生产，我们希望制剂质量稳定，因此必须保证不同批号原辅料的物理性质稳定、一致。

鉴别晶型的最佳方法有红外光谱、差热分析和X射线衍射。它们各有其特点及局限性。

1. 红外光谱法具有易掌握的特点。它能精确反映出产品的结构，特别是分子通过氢键连接的结构。某些情况还可以测出混合在一起的各种晶型的比例。如药典对无味氯霉素规定以红外光谱法测算出A型的含量有多少。但是在受到紧压时，不能排除非晶型，晶型或假晶型固态转换的可能性。就存在晶型以红外光谱法测定雄烷二酮的结果证明有部份I型转换成II型。眠尔通也有多种晶型，要加入稳定剂后才能得到II型的红外光谱。甲基哌啶醇受到紧压时，非晶型会变成晶型。

2. 差热分析法也是一种常用于鉴别晶型的有效方法。它可以测定晶型转化的能量或潜在热能。但是，部份熔点太高或不耐热的有机物质就不适用。熔点非常相近的晶型也较难鉴别区分。对于温度自记曲线也常会判断失误。例如，硫霉素在100℃左右呈现轻度放热，可能被当成晶型转化的标志，但是实

际上仅仅是晶格直径的增长。又如，甲基哌啶醇在90℃左右从I型转化成II型，但是在温度自记曲线上反映不出来，因为这种转型很慢，峰相当平缓。

3. X射线衍射法当然是鉴别晶型的最常用方法，能鉴定出无定型，多晶型或假晶型。它还能成功地测定出各种晶型的相对含量。

为了得到较全面的数据，可以把这几种方法联合使用，同时注意取样的条件和样品的保存。

## 二、晶型的溶解度

在每种晶型的特有热力学常数中，溶解度对药物来说更重要。一般地说，溶解度取决于固相中占支配地位的吸引力和排斥力，并与颗粒的自由能有关。同一物质不同晶型之间的溶解度差异，有大有小。了解晶型的溶解度便可以测出它的热力学参数。下面列出几种药物不同晶型的溶解度。

药物名	溶剂	温度	溶解度(mg/ml)
乙酰苯磺酰环己脒	乙醇-水 20-80(v/v)	20℃	I型 0.03
			II型 0.04
氯霉素	水	37℃	无水型 10
			三水型 8
丁巴比妥	水	25℃	I型 3.8
			II型 3.8
			III型 3.2
无味氯霉素	叔丁醇-水 35%(v/v)	30℃	A型 0.1
			B型 0.4
可待因	水	25℃	I型 8.13
			II型 11.16
			III型 80.70
二氟苯水杨酸	水	25℃	I型 0.014
			II型 0.026

药物名	溶剂	温度	溶解度(mg/ml)
甲苯咪唑	水	25℃	I型 0.0098
			II型 0.0713
			III型 0.0354
甲基强的松龙	水	30℃	I型 0.08
			II型 0.18
磺胺噻唑	乙醇95°	20℃	I型 7.1
			II型 13.1
		40℃	I型 14.0
			II型 21.4
四环素	水	37℃	I型 27.5
			II型 35.0

### 三、溶出速度

颗粒的晶型特征对溶出速度有显著影响。溶出速度一般符合 Noyes 模式。这一模式假设样品在浸没颗粒的溶剂中迅速溶出，溶质分子向溶液转移。因而，从样品的扩散完全可以测出溶出速度。

$$\frac{dc}{dt} = SK_t(C_s - C)$$

其中 S—样品颗粒表面积

$K_t$ —扩散速度常数，等于  $D/h$

D—厚度为 h 的饱和层中的溶质扩散系数

$C_s$ —样品饱和浓度（在颗粒周围非流动层中）

C—时间为 t 时，溶液中样品浓度  
当固—液界面溶出极其迅速时，只要比表面积和扩散条件大致相似，同一样品不同晶型的溶出速度与它们的溶解度成正比。要对它们的溶出速度得出可靠的结论，就必须测定样品的比表面积或者至少测出样品晶形的粒径。如果要比较它们的溶出速度，就要考虑对扩散速度常数有影响的搅拌速度、温度等因素。

还有一种情况，溶出速度不是由扩散状况决定，而是由固—液界面样品溶解状况决定。非流动层的浓度  $C_i$  低于饱和浓度  $C_s$ ；溶出速度常数  $K_r$  低于扩散速度常数  $K_t$ 。在这种情况下，晶体溶出时的各向异性以及多晶

型的晶面状况就起着主导作用。

除了立方晶系和各向同性情况外，各向异性是所有晶系的基本特性。它是由于晶面的溶出速度不同所造成。研究工作者对此作了解释，认为这种现象实际上就是晶体生长的非向异性的互逆过程。溶出速度的差异与各晶面的自由能大小相一致。这是由于各晶面的原子结构和官能团的不同而引起。不管溶出度差别如何，在多晶型现象中，晶体的晶面同样也存在各向异性现象。

多晶型现象往往会改变晶体的形态。一旦晶面变化也会影响晶型的溶出速度。但是，就作者所知，对于这个问题还没有得到令人信服的定量研究结果。

在讨论影响多晶型溶出速度的各种因素时，不能回避晶型的缺陷和杂质现象。众所周知，晶型缺陷和杂质能显著改变溶出速度。在结晶过程中，先得到的晶型有时往往会有很少量杂质存在。这种杂质能阻碍或加快晶型溶出。例如，戊巴比妥溶出速度最快的晶型，其杂质含量最高。以磺胺噻唑为例，从固相转换得到的 I 型晶体具有更大的不透光性，在显微镜下有很明显的裂缝，由于晶体缺陷使 I 型的溶出速度显著不同。

自从 Aguiar 等人指出了无味氯霉素因两种晶型的溶出差异而造成它们活性的不同，人们对大量药物的多晶型溶出速度进行了测定和比较。有些晶型溶出速度很接近，然而也有一些溶出速度差别很大。一般说来，非晶型比结晶型溶出速度更快。当然，即使知道了每种晶型的详细结构，还是无法推测何种晶型最易溶解以及溶出速度最快。只有经过实验，才能回答这个问题。

### 四、生物利用度

由于口服药的溶出速度可确定人体对药物的吸收，所以药物多晶型的溶解度及溶出速度的差异对它的生物利用度有重要影响。无味氯霉素和狄戈辛的实验结果确切地表明

了多晶型对生物利用度的影响。但是有些例子值得商榷：有的在进行生物利用度比较时没有测定比表面积或者各种晶型的粒径；有的溶出速度相当接近，却还把生物利用度的许多差异归因于多晶型。

不少药物的多晶型对生物利用度的显著差异已在人或动物体内得到确证。如四环素碱、四环素盐酸盐、异戊巴比妥、戊巴比妥、新生霉素、氟强的松龙、甲基强的松龙、灰黄霉素、nabilone (催眠镇静剂)等。但是也有另几种药物未能证实生物利用度有明显差别，例如二氟苯水杨酸的二种晶型溶解度差异虽达50%，而生物利用度的差别仅5%。乙酰苯磺酰环己脒也是同样情况。

由于多晶型可能会影响药物的治疗作用和毒性，所以体外试验证实了多晶型有不同的溶解度和溶出速度时，就必须掌握它们的生物和用度。

## 五、目前趋势

对于溶解度与生物利用度之间的一般联系及有关稳定性问题作了重点研究之后，其它更具体的问题已被提上议事日程。研究工作者开始对多晶型与药物处方关系进行更详细的研究。当前对多晶型与处方关系的研究主要有四个方面：

1. 压片能把一种晶型转换成另一种晶型。1976—1983年共报道了12例。Chan和Doelker最近指出，在32种具有多晶型的药物中，有11种在研磨或压片时发生转型。这种转型使通过更易溶解晶型来增加生物利用度的做法造成困难。它使药物的固体形态完全改变，因此，压片后必须验证和控制其晶型。

2. 在不造成晶体变化的情况下，剂型能改变晶型生物利用度。如6—巯基嘌呤的Ⅲ型比Ⅰ型易溶6倍。做成口服胶囊，Ⅲ型比Ⅰ型血浓度低；做成泡腾片，Ⅲ型比Ⅰ型血浓度高1.5倍。因为制备泡腾片时，可Ⅲ型压片时形成的结块破碎。又如磺胺噻唑，Ⅰ型比Ⅲ型易溶1.7倍，而压片后，Ⅰ型比Ⅲ型释放慢。

3. 有选择地用一些赋形剂组成适当的处方，能够使不稳定的晶型变得稳定，呈现出更好的生物利用度。有人已指出过甘露醇可使眠尔通的不稳定晶型变得稳定。nabilone最近将在法国和比利时上市，它使用PVP辅料，也为了确保药物晶型的稳定。

4. 赋形剂也有多晶型现象。不同的晶型对制粒、压片和贮存有不同的特点，因此最终会深刻影响药物制剂的理化性质和机械性质。

总之，尽管我们已拥有多种分析手段，但是药物的多晶型现象仍然没有全部弄清楚。单从一个化学分子式还不能判断出多晶型的存在，只有经过准确、严密的实验才能证实。但是可以说，有关溶解和生物利用度方面大部份未解决的问题应该从固体结构上来研究。甚至，在制药工业中发生的一些问题，也可以从这方面寻找原因。对固体结构的研究，首先要考虑的问题就是多晶型的存在。这些晶型的特性可能涉及药物生产的各个步骤，如：合成中带入的杂质，结晶的溶剂和方式，赋形剂的质量和性质，制粒和压片以及成品的贮存。