

Study on the Polymorph and Properties of Pyrimethamine

Jing Lan, Xiaozhen Feng*, Guocheng Han

School of Life and Environmental Sciences, Guilin University of Electronic Technology, Guilin Guangxi
Email: fxz97118@guet.edu.cn

Received: Jul. 7th, 2018; accepted: Jul. 26th, 2018; published: Aug. 2nd, 2018

Abstract

In this paper, polymorph of pyrimethamine was studied by using the sublimation and recrystallization of the drug to prepare form A, B and C three types of crystal, which were characterized by SEM, XRD and IR spectra. At the same time, the tablets of three crystals were prepared according to "Chinese Pharmacopoeia" 2015 version for testing, and focused on whether the tablets of the dissolution profile similarity. Form A converted to Form B after sublimation at 280°C, Form B recrystallized in ethanol to give crystal Form C. The solubility results show that A crystalline has slightly hygroscopic; B polymorph has hygroscopic. The prepared tablets of Form A and Form B pyrimethamine about content, content uniformity, dissolution test results are in line with the scope of the 2015 edition of Chinese Pharmacopoeia standards. The dissolution curves of Form A and Form B pyrimethamine are similar to each other.

Keywords

Pyrimethamine, Drug Polycrystalline, Quality, Dissolution

乙胺嘧啶药物的多晶型及性质研究

兰 晶, 冯小珍*, 韩国成

桂林电子科技大学生命与环境科学学院, 广西 桂林
Email: fxz97118@guet.edu.cn

收稿日期: 2018年7月7日; 录用日期: 2018年7月26日; 发布日期: 2018年8月2日

摘 要

采用升华法和重结晶法制备乙胺嘧啶药物的A、B、C三种晶型, 通过扫描电镜, XRD和红外光谱对三种多晶型进行表征, 采用粉末直接压片法分别制得A、B晶型乙胺嘧啶片剂, 对制备的片剂按《中国药典》

*通讯作者。

2015版乙胺嘧啶片中规定的主要项目进行检测。结果表明,乙胺嘧啶药物存在ABC三种晶型。A晶型在280℃时升华转化成B晶型,B晶型乙醇重结晶得到C晶型,证实A和C为同一种晶型,B晶型为另一种晶型。AB晶型的溶解性是有差异的,A晶型略有引湿性,B晶型有引湿性,所制备片剂的重量差异、含量、含量均匀度、溶出度检测结果均符合《中国药典》2015版乙胺嘧啶片标准规定的范围。乙胺嘧啶药物AB两种晶型片剂的溶出曲线相似。

关键词

乙胺嘧啶, 药物多晶型, 片剂, 溶出度

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

自18世纪20年代磷酸钠多晶型现象被发现后,药物多晶型这一研究得到了生化科学界广泛的关注。特别是20世纪60年代之后,很多相干技术的进步和科学表征方法的提高,如X-射线衍射、扫描电镜、红外光谱法等表征方法,药物晶型的研究得到了长足的发展。多晶型现象在有机药物中广泛存在。多晶型在固体有机物质,尤其在具有多种官能团的有机物质中的常见现象[1][2],如多晶型药物巴比妥类中(38种),有63%多晶型[3]。据统计,美国药典38版片剂药物中,约40%的药品具有多晶型。药物多晶型问题已成为药物开发过程中的重要项目以及药剂品质控制中不可缺失的研究内容。

对于固体化学药物,由于其质点的排列形式及空间对称性的差异,同一种物质可以形成不同的外观形态、晶体结构、药理性质多晶型药物。药物在重结晶因素的改变下。可以产生空间的差异,使药物质点之间作用力或结合形式的差异,和一些化合物的化学键位置变换、部分空间构象改变等等,导致药物晶体形成2种或2种以上的空间构象和晶胞数据[4]。药物的多晶型,有相同的分子式和分子量,但有不同的空间结构[5]。随后多晶型的类别也逐渐被人们所区分,药物多晶型主要分为6种类型:构象型多晶型、构型型多晶型、堆叠型多晶型、氧键型多晶型、假多晶型、药物成盐产生的多晶型。有的情况下,同一药物的不同晶体中某一晶型甚至是有毒的[6][7][8][9]。因此,药物的多晶型研究在生产制造时和贮存过程中,研究药物的多晶型特征以及了解其理化性质是非常重要的。

生物利用度是药物或代谢物被吸收的速度和分量,进而能让药物或代谢物通过血液到达作用部位。固体药物由于空间结构的不同以及质点之间的作用力不同而导致晶型不同,从而影响药物的形态和颗粒表面积,进而导致药物在体内时吸收的不同,继而使药物疗效存在差别[10][11]。药物的多晶型可以分为不稳定型和亚稳定型以及稳定型。从亚稳定型转化为稳定型一般是很缓慢的过程,所以亚稳定型也能在一定环境下稳定的保存。亚稳定型位于两者之间。亚稳定型和不稳定型会在一些的环境下渐渐向稳定型转化。药物的晶型在温度、湿度、放置时间等一定条件下可以相互转化。为确保每批次药物的等效性,从而研究不同晶型的稳定性,针对不同晶型制订相关保证制药和存储过程中的措施[12][13][14]。

药物多晶型表征,通过比较熔点、溶解度、外观等药理性质的差异,并且借助红外、X衍射等谱图,来判断区分是何种晶型,确定药物的稳定性、生物利用度以及疗效,从而影响药物稳定性、生物利用度等疗效的发挥[15]。

乙胺嘧啶(结构如图1所示)主要用于预防疟疾,其机制是影响疟原虫的核酸合成,阻碍疟原虫叶酸代

谢过程,影响疟原虫的二氢叶酸还原酶,致使疟原虫的生长繁殖受到抑制,存在多晶型现象。本文采用升华法和重结晶法制备乙胺嘧啶药物的晶型,通过光学显微镜,扫描电镜,红外分光光度法对多晶型进行表征,采用粉末直接压片法分别制得晶型乙胺嘧啶片剂,对制备的片剂按《中国药典》2015版中规定的主要项目进行考察。

2. 实验部分

2.1. 实验试剂

实验所用试剂均为分析纯,乙胺嘧啶(原料药,常熟市联创化学有限公司),水为二次蒸馏水。

2.2. 实验仪器及过程

2.2.1. 药物晶体制备及性质测试

1) 乙胺嘧啶转晶试验。取乙胺嘧啶原料药适量,分别用乙醇、丙酮、乙酸乙酯等有机溶剂溶解,在一定条件下重结晶得到乙胺嘧啶(分别自然放置重结晶和加速蒸发重结晶)。经显微镜初步表征得出以上重结晶均为同一种,并未发生晶型转变,即同为晶型 A。取乙胺嘧啶原料药(A 晶型)约 0.5 g,置于白色磁蒸发皿中,放入电热套中使之平稳,上面盖一块无色透明表面皿,以便观察,加热直到药品开始熔化,随后看见蒸发皿内药品熔融升华,直到药品刚好彻底熔融,并且沉积在蒸发皿的边沿,继续加热 4 min,关掉电热套,冷却至室温,取下并小心刮至药品盒,得到针状结晶(B 晶型)。再取晶型 B 少许,再用乙醇重结晶,得颗粒状晶体(C)。

2) 溶解性实验。分别称取 0.02 g 晶型 A、B 乙胺嘧啶样品置试管中,各 6 份,依次加入磷酸盐缓冲液(pH 6.8)、醋酸-醋酸钠缓冲液(pH 4.5)、pH 1.2 盐酸溶液(0.1 mol/L)、三氯甲烷、乙醇、丙酮 6 种介质,记录 30 min 内观察溶解情况,直到彻底溶解,记录数据。

3) 引湿性测定。取烘干的具塞玻璃称量瓶,在试验前一天放置在装有硫酸铵饱和溶液的干燥器内,置于 $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ 恒温培养箱中,放置 24 小时取出精密称定具塞玻璃称量瓶重量 $m_1 = 31.8123 \text{ g}$, $m_2 = 31.8123 \text{ g}$ 。取 A 晶型和 B 晶型乙胺嘧啶原料药,分别均匀铺在已恒重烘干的上述两个称量瓶中,平铺厚度约为 1 mm,准确称量装有药物一起的具塞称量瓶 $m_3 = 32.0307 \text{ g}$, $m_4 = 31.8840 \text{ g}$ 。将称量瓶打开,和瓶盖一起放到恒温干燥器中,在 $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ 环境下恒温恒湿放置 24 小时。取出,准确称量具塞玻璃称量瓶和药品重量 $m_5 = 32.0339$, $m_6 = 31.8857$ 。计算 A 晶型增重百分率 $= (m_5 - m_3)/(m_3 - m_1) \times 100\% = (32.0339 \text{ g} - 32.0307 \text{ g})/(32.0307 \text{ g} - 31.8123 \text{ g}) \times 100\% = 0.0032/0.2184 \times 100\% = 1.47\%$ 、B 晶型增重百分率 $= (m_6 - m_4)/(m_4 - m_2) \times 100\% = (31.0339 \text{ g} - 31.8840 \text{ g})/(31.8840 \text{ g} - 31.8123 \text{ g}) \times 100\% = 2.37\%$ 。

4) 乙胺嘧啶晶型片剂的制备。分别取 A 晶型乙胺嘧啶和 B 晶型乙胺嘧啶约 35 g 用研钵研细,用显微镜放大倍数 100 倍时观察粒径为 0.001 mm 时,停止研磨,干燥后装入药瓶中。采用粉末直接压片法使用处方(1000 片用量:乙胺嘧啶 6.25 g、干淀粉 15 g、聚维酮 3.95 g、微晶纤维素 42 g、羧甲淀粉钠 8 g、

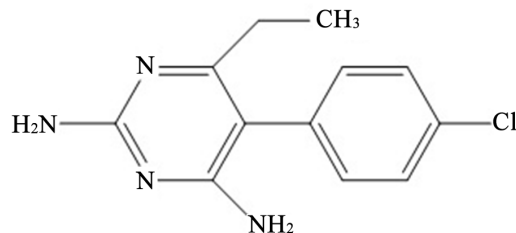


Figure 1. Structure of pyrimethamine
图 1. 乙胺嘧啶结构

硬脂酸镁 1.8 g)制备片剂, 分别制得 A、B 晶型乙胺嘧啶片各 2000 片。

5) 重量差异。分别称取 A 晶型制作的片剂和 B 晶型制作的片剂 20 片总重量为 $M_A = 1.5203$ g, $M_B = 1.5698$ 。并分别称取 A 晶型片剂和 B 晶型片剂的每片重量(mg), 记录数据, 计算片重差异。

2.2.2. 光学显微镜

将适量的 A 晶型、B1 晶型、B2 晶型放在 BH200 生物显微镜(上海长方光学仪器有限公司)下观察并拍照。

2.2.3. 红外光谱分析

分别用溴化钾在红外灯下置于玛瑙研钵中研细, 压片, 在岛津 FTIR-8400 红外分光光度计上绘制红外光吸收图谱。

2.2.4. 扫描电镜

采用 JCM-600 扫描电子显微镜扫描不同晶型的电子显微镜图。

2.2.5. X-射线衍射

将适量 A、B 晶型乙胺嘧啶制样后, 置于 Rigaku D/Max-2550v/pc 粉末衍射仪(日本理学公司)上测定。测试条件为: Cu 靶($\lambda = 1.54059$ Å), 扫描范围是 $5.0^\circ \sim 40.0^\circ 2\theta$, 步长 sampling: 0.02° , 扫描速度 $5^\circ/\text{min}$, 电流 150 mA, 电压 40 kV。

3. 结果与讨论

3.1. 晶型表征与确定

图 2 是乙胺嘧啶原料药(A 晶型)根据加热时间的不同, 分别加热 3 分钟、4 分钟得出了外观不一样的 B1、B2 晶型。

如图 2 可见, B1 为针状晶体, B2 为片状晶体, 其外观差别明显。计算 B1 晶型产率 = $(0.12/0.5) \times 100\% = 24\%$, B2 晶型产率 = $(0.2/0.5) \times 100\% = 40\%$ 。下文的 B 晶型都为 B2。将适量的 A 晶型、B1 晶型、B2 晶型放在 BH200 生物显微镜下观察并拍照, 如图 3。

从图 3 可知 A 晶型为块状晶型, 大小较 B1、B2 晶型的小, B1 晶型为针状晶型, B2 为片状晶型, 较 A 晶型明显不同。

取适量上述 4 种结晶 A、B1、B2、C, 分别扫描红外光吸收图谱, 结果见图 4。

由图 4 可见 A 和 C 为同一晶型, 其红外光图谱与中国药典(2015 年版)标准图谱一致。B1、B2 为另一晶型(以下都称为 B), 其红外光图谱与英国药典(2012 年版)标准图谱一致。两种晶体红外光吸收图谱的差异为, 在 1650 cm^{-1} 处 A 显双峰: 1627 cm^{-1} 、 1650 cm^{-1} ; B 显单峰: 1645 cm^{-1} 。在约 1470 cm^{-1} 处 A

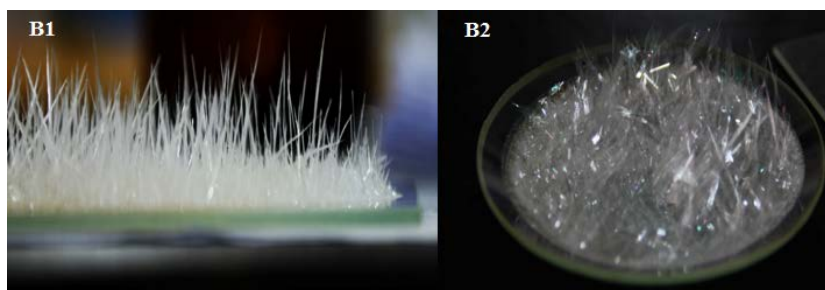


Figure 2. Two crystals of pyrimethamine after heated A crystal
图 2. A 晶型经加热后的两种晶型

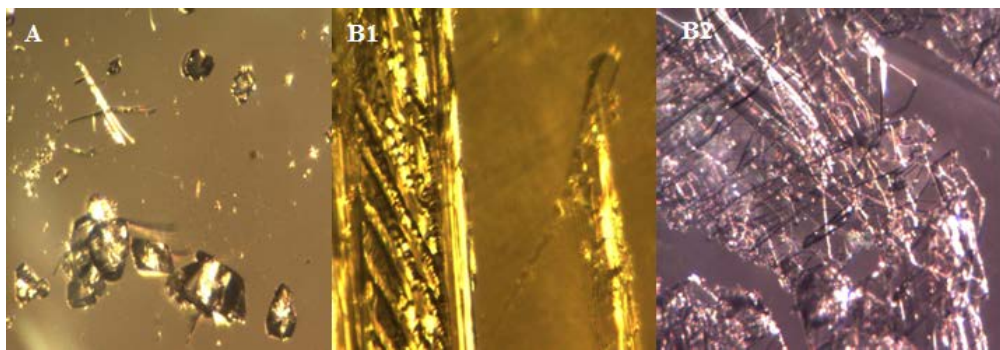


Figure 3. Optical micrographs of A, B1 and B2 crystal

图 3. A 晶型和 B1、B2 晶型的光学显微镜图

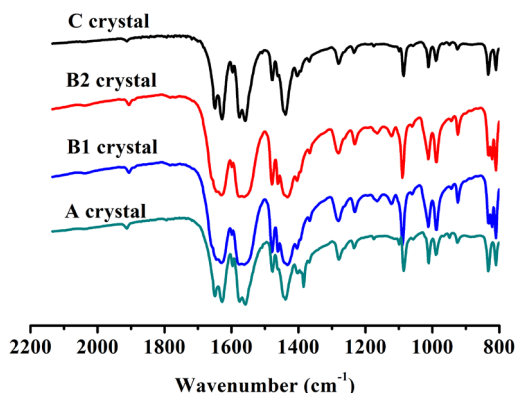


Figure 4. IR spectra of A, B1, B2 and C crystal

图 4. A 晶型和 B1、B2 晶型及 C 晶型的红外光谱图

为单峰： 1478 cm^{-1} ；B 为双峰： 1461 cm^{-1} 、 1479 cm^{-1} 。在约 830 cm^{-1} 处 A 为单峰： 833 cm^{-1} ；B 为双峰： 823 cm^{-1} 、 833 cm^{-1} 。两种晶型可以相互转换得出结论为：A、C 为同一种晶型，B 为另一种晶型。

分别取适量乙胺嘧啶晶型 B 及 A，由于乙胺嘧啶的晶型都为不导电，为了防止样品电荷，减少试样表面的热损伤，以便提高试样电子的发射率，需要增加导电、导热性。我们的处理方法是在真空镀膜仪、离子溅射仪中喷镀一层金属铂。再放入扫描电子显微镜中进行观察，得图 5。

由图 5 可知，A 晶型放大倍数 500 倍时可见为块状晶体，B 晶型放大 200 倍时明显可见为片状或针状晶型。二者明显不同。

将适量 A、B 晶型乙胺嘧啶制样后测定 XRD 如图 6。

由图 6 可知乙胺嘧啶 A 晶型的特征衍射峰($2\theta/^\circ$)有： 10.5 、 12.94 、 14.42 、 15.24 、 16.74 、 17.40 、 18.61 、 19.40 、 20.06 、 21.08 、 21.44 、 21.98 、 23.4 、 24.24 、 25.30 、 25.98 、 26.68 、 26.84 、 27.80 、 28.06 、 28.90 、 29.16 、 29.44 、 31.60 。乙胺嘧啶 B 晶型的特征峰有： 9.24 、 11.94 、 18.61 、 20.6 、 21.14 、 21.36 、 22.02 、 23.34 、 28.12 、 28.90 、 29.16 、 31.40 、 31.90 、 37.80 、 38.12 、 38.64 ，可见 A 晶型和 B 晶型除了存在四个重叠峰以外，二者其他峰明显不同，特别是在 A 晶型 24.24 、 25.30 、 25.98 、 26.68 、 26.84 区段和 B 晶型 9.24 、 37.80 、 38.12 、 38.64 更有直观上的差别，可知 A 晶型和 B 晶型为不同的晶型。

3.2. 晶型性质研究

3.2.1. 晶体的溶解性

晶型 A、B 乙胺嘧啶样品在不同溶液中的溶解情况如表 1。

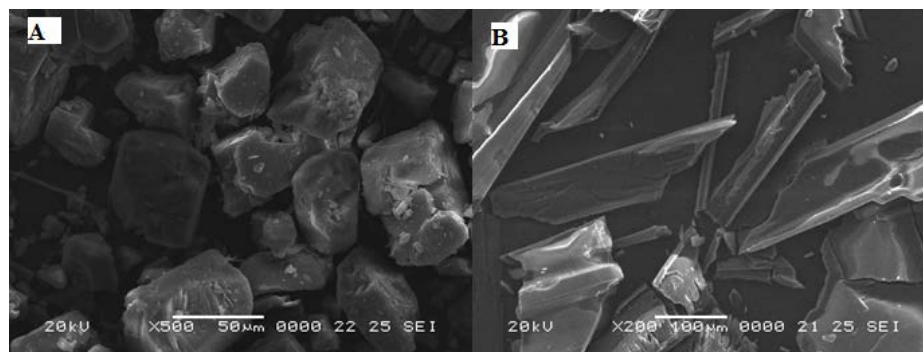


Figure 5. SEM of A and B crystal
图 5. 晶型 A 和晶型 B 的扫描电镜图

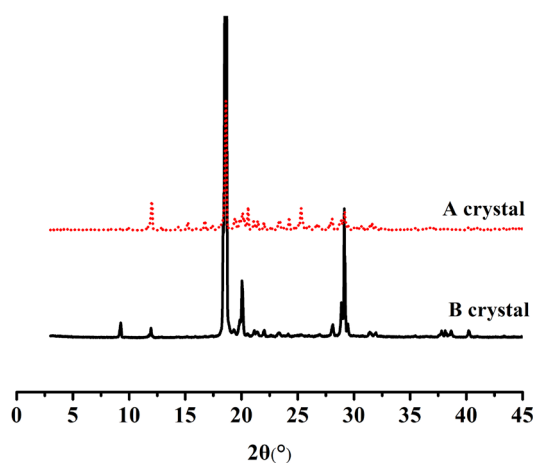


Figure 6. XRD of A and B crystal
图 6. A 晶型和 B 晶型的 XRD 图谱

Table 1. Dissolution of 1 gram of A and B crystal in different solution

表 1. 溶解 1 g A、B 晶型所需要的溶剂量及溶解性

晶型	pH 1.2 盐酸	pH 6.8 磷酸盐缓冲液	醋酸 - pH 4.5 醋酸钠缓冲液	乙醇	丙酮	三氯甲烷
A	6300 mL	12,500 mL	700 mL	350 mL	600 mL	500 mL
B	11,800 mL	12,500 mL	450 mL	300 mL	600 mL	500 mL
溶解性	A: 极微溶解 B: 几乎不溶	几乎不溶	微溶	微溶	微溶	微溶

从表 1 可知在 pH 1.2 的盐酸溶液中, A 晶型的溶解度要大于 B 晶型。在 pH 6.8 磷酸盐缓冲液、丙酮、三氯甲烷三种介质中 A 晶型与 B 晶型溶解性一样。在 pH 4.5 醋酸-醋酸钠缓冲液、乙醇介质中 A 晶型的溶解度小于 B 晶型的溶解度。可见不同晶型的乙胺嘧啶溶解性是有差异的。

3.2.2. 晶体的引湿性

根据药典引湿性原则: 潮解: 吸收足量水分形成液体。极具引湿性: 引湿增重大于 15%。有引湿性: 引湿增重大于 2%但小于 15%。略有引湿性: 引湿增重小于 2%但不小于 0.2%。无或几乎无引湿性: 引湿增重小于 0.2% [14]。

由实验结果可知 A 增重百分比为 1.47%, 引湿增重在 0.2%到 2%之间, 则略有引湿性。B 增重百分

比为 2.37%，引湿增重在 2%到 15%之间，则有引湿性。

3.2.3. 重量差异

20 片片剂 A 晶型和 B 晶型重差异结果如表 2 所示。

从表 2 可知，晶型 A、B 制作的片剂均符合小于 $\pm 7.5\%$ 规定。

3.2.4. 紫外 - 可见分光光度法

分光光度法是通过测定被测物质在特定波长处或一定波长范围内的吸光度或发光强度，对该物质进行定性和定量分析的方法。

对照品比较法：根据药典乙胺嘧啶片，分别配制乙胺嘧啶 A 晶型、B 晶型片剂溶液和对照品溶液，对照品溶液中所含被测成分的量应为供试品溶液中被测成分规定量的 $100\% \pm 10\%$ ，所用溶剂也应完全一致[14]，按下式计算供试品中被测溶液的浓度：

$$cX = (AX/AR)cR \quad (1)$$

式中 cX 为供试品溶液的浓度；AX 为供试品溶液的吸光度；CR 为对照品溶液的浓度；

AR 为对照品溶液的吸光度。

3.2.5. 标准曲线的绘制

分别称取乙胺嘧啶对照品 10.2 mg、15.0 mg、20.4 mg、24.9 mg、29.6 mg，置于 100 mL 容量瓶中，用 0.1 mol/L 盐酸溶解并稀释至刻度，分别精密量取 5 mL 上述溶液至 100 mL 容量瓶中，用 0.1 mol/L 盐酸稀释至刻度，得到浓度分别为 0.0051 mg/mL、0.0075 mg/mL、0.0102 mg/mL、0.01245 mg/mL、0.0148 mg/mL 的溶液，在波长为 272 nm 下，以 0.1 mol/L 盐酸空白，测定吸光度，见表 3。

由图 7 可知，以浓度为横坐标，吸光度为纵坐标，用最小二乘法绘制标准曲线，得到线性方程 $Y = 29.251X + 0.0144$ ，相关系数 $R^2 = 0.9991$ ，表明线性关系好。

3.2.6. 回收率

取 9 个 100 mL 容量瓶，按处方 3 配比分别加入各种辅料制备 9 份空白辅料，以中国药典 2015 版中乙胺嘧啶片含量测定浓度 0.0125 mg/mL 为 100%，按高(120%)、中(100%)、低(80%)三个浓度依次加入乙胺嘧啶对照品 30 mg、25 mg、20 mg 至上述 9 份空白辅料中，每个浓度点做三个平行样，分别测定回收率，结果见表 4。

Table 2. Weight difference of 20 pieces A and B crystal

表 2. 20 片 A 晶型片剂和 B 晶型重量差异

20 片 A 晶型片剂和 B 晶型片剂的每片重量(mg)										平均	X (1% \pm 7.5%)	
A	73.8	74.4	76.3	78.2	76.2	77.7	78.0	74.0	75.9	76.0	76.015	70.314~81.716
	70.7	71.7	73.2	78.0	77.5	76.1	77.7	77.8	77.3	79.8		
B	76.9	74.7	75.9	80.2	76.9	79.7	79.3	79.8	77.7	82.2	78.49	72.603~84.377
	77.3	82.2	78.5	77.6	80.7	79.7	76.8	80.8	80.8	77.5		

Table 3. The absorbance and concentration results of pyrimethamine

表 3. 乙胺嘧啶线性测定结果表

浓度(mg/mL)	0.0051	0.0075	0.0102	0.01245	0.0148
吸光度 A	0.161	0.235	0.314	0.383	0.443

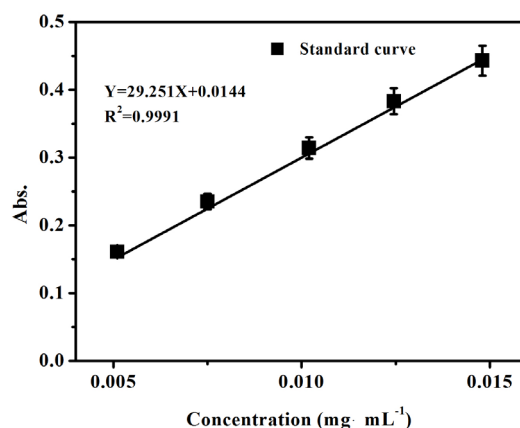


Figure 7. The standard curve of pyrimethamine
图 7. 乙胺嘧啶标准曲线

Table 4. The recovery results of pyrimethamine
表 4. 乙胺嘧啶回收率结果

加入浓度	加入量(mg)	测得量(mg)	回收率(%)	平均回收率(%)
80%	20	19.8	99	99.17
	20	19.8	99	
	20	19.9	99.5	
100%	25	24.8	99.2	99.46
	25	24.9	99.6	
	25	24.9	99.6	
	30	29.7	99	
120%	30	29.9	99.7	99.3
	30	29.8	99.3	

由表 4 可知, 三个浓度的平均回收率在 98%~102%之间, 说明本法准确度好。含量测定、含量均匀度、溶出度均采用单点对照法进行计算。

3.2.7. 溶出度

1) 实验前对 ZRS-8G 智能溶出仪晶型(天津天河分析仪器有限公司)进行调试, 用中心盖对溶出杯中中心校对, 使每个溶出杯的内底部与浆底部之间的距离都一样, 即 $25\text{ mm} \pm 2\text{ mm}$ 。分别量取经脱气处理的以 0.1 mol/L 盐酸溶液 500 mL 溶出介质, 置各溶出杯内, 实际量取的体积与规定体积的偏差应不超过 $\pm 1\%$, 启动仪器使溶出介质预热, 设置温度 37°C , 当仪器显示温度 37°C 并且恒定时。取 A 晶型制备的片剂 6 片, 分别投入 6 个溶出杯中, 投下药片时表面不能存在气泡, 转速启动仪器, 转速为每分钟 75 转, 计时; 至 10 min、20 min、30 min、45 min、60 min 时, 按顺序在 1~6 号杯中吸取溶出液 5 mL, 取样位置用刻度尺 500 mL 处取液, 离溶出杯距离大于 10 mm, 每次取样点应一致; 本品为多次取样, 所量取溶出介质的体积之和超过总体积的 1% 时, 必须及时补充相同体积的温度为 $37^\circ\text{C} \pm 0.5^\circ\text{C}$ 的溶出介质, 取液后立即用适当的微孔滤膜滤过, 自取样至滤过在 30 秒钟内完成[14]。取澄清滤液, 用紫外-可见分光光度计测出数据并记录, 计算每片的溶出量。进行两次实验, 测定 12 片的溶出度。

2) 取 B 晶型制备的片剂 12 片, 同上操作, 测出数据并记录。并制作溶出曲线。

3) 对照品的制备: 取乙胺嘧啶对照品 25 mg , 精密称定, 置 100 mL 量瓶中, 加 0.1 mol/L 盐酸溶液

70 mL, 微温并时时振摇使乙胺嘧啶溶解, 放冷, 用 0.1 mol/L 盐酸溶液稀释至刻度, 摇匀; 滤过, 精密量取续滤液 5 mL 置另一 100 mL 量瓶中, 加 0.1 mol/L 盐酸溶液稀释至刻度, 摇匀, 在波长为 272 nm 下, 以为 0.1 mol/L 盐酸空白, 测定吸光度。

4) 计算公式及判断标准

$$\text{溶出度}\% = \left(A_{\text{样}} \times V_{\text{样}} \times g_{\text{对}} \right) / \left(A_{\text{对}} \times V_{\text{对}} \times \text{规格} \right) \times 100\% \quad (2)$$

式中: $A_{\text{样}}$ 、 $A_{\text{对}}$ 分别为供试品和对照品溶液的吸光度, $V_{\text{样}}$ 、 $V_{\text{对}}$ 分别为样品和对照品的稀释倍数, $g_{\text{对}}$ 为对照品的称样量。

溶出度补液计算公式: 最初介质体积 500 mL, 每次取样 5 mL, 补液 5 mL, 则:

$$5 \times (\text{1st 溶出度}/500 + \text{2st 溶出度}/500 + \text{3st 溶出度}/500 + \text{4st 溶出度}/500 + \text{5st 溶出度}/500)$$

溶出曲线判断标准:

若两者在 15 分钟内显示大于 85% 的溶出度, 分布图被认为是相似的。如果小于 85%, 则计算 f_2 值, 如 $f_2 \geq 50$, 分布图被认为是相似的。

$$f_2 = 50 \times \log \left[\left(1 + Q/n \right)^{-0.5} \times 100 \right], Q = \Sigma (wR - wT)^2 \quad (3)$$

式中 f_2 是相似因素, n 是时间点数字; wR 是对照品平均溶出百分比; wT 是供试品平均溶出百分比。

5) 结论及分析: A 晶型、B 晶型乙胺嘧啶片各取样时间点平均累积溶出度见表 5、表 6, A 晶型和 B 晶型片剂溶出曲线测定结果如表 7, 绘制溶出曲线如图 8。

由图 8 可知, A 晶型和 B 晶型片剂溶出基本可以达到 90% 以上, 二者溶出曲线相似因子 $f_2=69.04$, 相似性良好。

3.2.8. 含量测定

取乙胺嘧啶 A 晶型、B 晶型片剂各 20 片, 置于研钵中研细, 精密称取药粉 600 mg, 用 0.1 mol/L 盐酸溶液适量溶解于 200 mL 量瓶中。微温并时时振摇使乙胺嘧啶溶解, 放冷, 用 0.1 mol/L 盐酸溶液稀释至

Table 5. The dissolution of A crystal pyrimethamine

表 5. A 晶型乙胺嘧啶片溶出度

A 晶型	各取样时间点平均累积溶出度(%)				
	10 min	20 min	30 min	45 min	60 min
1	95.06	96.26	96.88	96.58	97.24
2	92.17	93.35	92.92	94.12	94.23
3	94.80	96.00	96.63	97.62	97.77
4	97.69	98.92	99.03	100.07	100.24
5	92.44	92.83	92.39	93.06	93.17
6	96.64	98.12	98.75	99.52	99.95
7	93.23	93.67	94.56	94.11	94.67
8	94.86	95.25	95.78	96.28	97.74
9	92.34	93.78	94.56	94.23	96.82
10	96.28	95.33	96.57	97.68	97.68
11	98.01	98.73	99.36	100.21	100.36
12	95.31	95.67	96.11	96.52	96.66
平均	94.89	95.68	96.12	96.68	97.20

Table 6. The dissolution of B crystal pyrimethamine
表 6. B 晶型乙胺嘧啶片溶出度

B 晶型	各取样时间点平均累积溶出度(%)				
	10 min	20 min	30 min	45 min	60 min
1	83.72	91.99	98.55	101.82	98.43
2	80.64	99.67	105.27	110.15	111.72
3	86.29	92.79	96.01	97.72	98.91
4	89.62	98.73	101.75	103.77	105.03
5	92.45	95.68	97.90	98.59	99.03
6	96.56	99.57	101.32	101.79	102.51
7	89.28	94.376	96.87	100.17	100.88
8	92.17	98.34	100.09	101.32	101.77
9	81.93	95.08	98.12	100.65	101.62
10	87.46	93.80	97.09	99.60	100.56
11	85.08	94.09	96.85	100.15	102.43
12	91.91	97.02	97.97	99.45	100.41
平均	88.09	95.93	98.98	101.26	101.94

Table 7. The dissolution results of A and B crystal pyrimethamine
表 7. A 晶型和 B 晶型片剂溶出曲线测定结果

取样时间	10 min	20 min	30 min	45 min	60 min	f_2 因子
A 晶型	94.89%	95.68%	96.12%	96.68%	97.2%	
B 晶型	88.09%	95.93%	98.98%	101.26%	101.94%	69.04
$wR - wT$	-6.8	0.25	2.86	4.58	4.74	
$(wR - wT)^2$	46.24	0.0625	8.1796	20.9764	22.4676	

刻度, 摇匀; 滤过, 精密量取续滤液 10 mL 置另一 200 mL 量瓶中, 加 0.1 mol/L 盐酸溶液稀释至刻度[14], 摇匀, 在波长为 272 nm 下, 以为 0.1 mol/L 盐酸空白, 测定吸光度。

分别取 A、B 晶型乙胺嘧啶制备的片剂采用上述方法检测含量。以及对照品的制备(方法同溶出度对照品的制备)。

$$\text{含量}\% = \left(A_{\text{样}} \times V_{\text{样}} \times g_{\text{对}} \times \text{平均片重} \right) / \left(A_{\text{对}} \times V_{\text{对}} \times g_{\text{样}} \times \text{规格} \right) \times 100\% \quad (4)$$

检测结果及结论: A 为 97.20%, B 为 100.12%, A、B 晶型乙胺嘧啶制备的片剂含量在中国药典 2015 版乙胺嘧啶片含量应在 90.0%~110.0%范围内的规定。

3.2.9. 含量均匀度

1) 对照品的制备: 方法同溶出度对照品的制备。

2) 取 A 晶型制备的片剂 10 片, 分别置 10 个 100 mL 量瓶中, 加 0.1 mol/L 盐酸溶液适量, 超声处理使乙胺嘧啶溶解, 放冷, 用 0.1 mol/L 盐酸溶液稀释至刻度, 摇匀, 滤过, 各精密量取续滤液 5 mL 置 25 mL 量瓶中, 加 0.1 mol/L 盐酸溶液稀释至刻度[14], 摇匀, 在波长为 272 nm 下, 以为 0.1 mol/L 盐酸空白, 测定吸光度。

3) 取 B 晶型制备的片剂 10 片, 分别置 10 个 100 mL 量瓶中, 操作同上。

4) 记录数据 $A_{\text{对}}$ 、 $A_{\text{样}}$ 、 $V_{\text{对}}$ 、 $V_{\text{样}}$ 、 $g_{\text{对}}$ 。根据公式求其均值 X 和标准差 S 以及标示量与均值之差的绝对值 $A(A = |100 - X|)$; 计算结果见表 8。

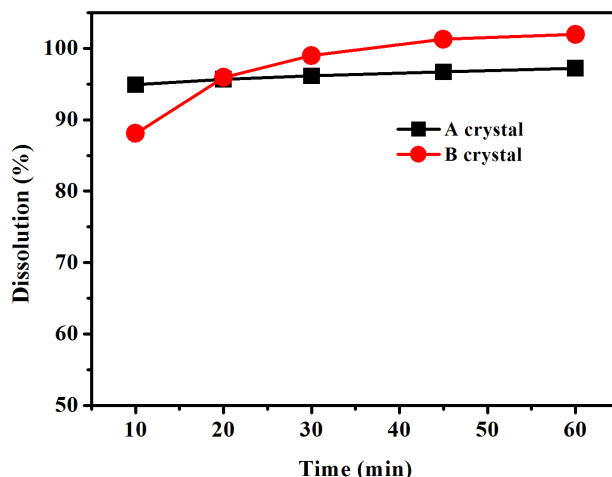


Figure 8. The dissolution curve of A and B crystal

图 8. A 晶型和 B 晶型片剂溶出曲线

Table 8. The content results of A and B crystal pyrimethamine

表 8. A 晶型与 B 晶型片剂含量均匀度

序号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
晶型 A 含量	102.92	101.89	96.7	103.7	98.78	99.96	99.04	96.97	99.81	101.11
晶型 B 含量	98.78	96.44	98.2	103.7	95.92	98.78	98.26	100.85	100.07	98
A = 100-X		A 晶型: 0.088						B 晶型: 1.1		
S		A 晶型: 2.344						B 晶型: 2.233		
A + 1.8 * S		A 晶型: 4.307						B 晶型: 5.120		
A + S		A 晶型: 2.432						B 晶型: 3.333		
结果判定	A + 1.80 * S ≤ 15.0, A + S ≤ 15.0 符合规定					A + 1.80 * S ≤ 15.0, A + S ≤ 15.0 符合规定				

结论: A 晶型与 B 晶型片剂含量均匀度均符合规定。

4. 结论

本文采用光学显微镜法、扫描电子显微镜法、粉末 X 射线衍射法、红外光谱法对乙胺嘧啶的不同晶型进行表征, A、B、C 晶型均是因构型不同而引起的多晶型, 并且 A 晶型、C 晶型为同一种晶型, B 晶型为另一种不同的晶型, A 晶型为冰块状, B 晶型为针状和片状。将 A 晶型在 280℃ 加热处理, 完全转变成 B 晶型。两种晶型制备的片剂各项质量指标(重量差异、鉴别、含量均匀度、溶出度、含量)均符合中国药典 2015 版规定的范围。溶出曲线表明两种片剂溶出曲线相似因子 $f_2 = 69.04$, 相似性良好, 测定其溶出度 B 晶型大于 A 晶型。

基金项目

大学生创新创业计划项目: 抗微生物药物的多晶型研究(201510595206), 广西中青年教师基础能力提升项目: 乙胺嘧啶和甲氧苄啶药物多晶型研究(2017KY0189)。

参考文献

- [1] 刘嘉, 郑明. 药物多晶型的研究进展[J]. 西北药学杂志, 2017, 32(3): 394-396.
- [2] Brittain, H.G. (2006) Polymorphism in Pharmaceutical Solids. New York: Marcel Dekker, Inc., 1999. *Crystal Growth*

& Design, 6, 2333-2354.

- [3] 陈莉敏, 林友文, 蔡荣祥. 重视对固体口服药物多晶型的研究[J]. 中国药业, 2008, 17(4): 59-60.
- [4] 罗毅. 药物多晶型的稳定性研究进展[J]. 中国医药导报, 2009, 6(28): 5-6.
- [5] Threlfall, T.L. (1995) Analysis of Organic Polymorphs: A Review. *Analyst*, **120**, 2435-2460. <https://doi.org/10.1039/an9952002435>
- [6] Ye, D.Y. (1992) Study of the Polymorph of Etoposidum. *Acta Pharmacologica Sinica*, **27**, 609-612.
- [7] 王海纳, 庞华, 董蓬, 等. 替莫唑胺多晶型的制备及其热稳定性[J]. 中国医药工业杂志, 2003, 34(4): 178-180.
- [8] Hansen, H.H., Feigh, M., Veidal, S.S., *et al.* (2017) Mouse Models of Nonalcoholic Steatohepatitis in Preclinical Drug Development. *Drug Discovery Today*, **22**, 1707-1718. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.06.007>
- [9] 魏树社, 张强. 生物药剂学与药物动力学 [M]. 第二版. 北京: 北京大学医学出版社, 2004.
- [10] 陈国满. 无味氯霉素的多晶形物[J]. 药学通报, 1982, 17(2): 29.
- [11] Kristl, A., Srcic, S., Vrecer, F., *et al.* (1996) Polymorphism and Pseudopolymorphism: Influencing the Dissolution Properties of the Guanine Derivative Acyclovir. *International Journal of Pharmaceutics*, **139**, 231.
- [12] (2015) The United States Pharmacopoeia. 265.
- [13] 高晶, 滕再进, 束俭辉, 等. 固体制剂生产过程中的药物晶型转变[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(9): 1000-1005.
- [14] 中国药典. 二部[S]. 2015: 3.
- [15] 郑丽莉. 药物多晶型对药物质量的影响[J]. 中国药师, 2008, 11(3): 347-349.

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2163-1557, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: aac@hanspub.org