

光密度测定结果其吸收系数小于0.02。因此认为,硝酸甘油注射液与8种静脉输液贮装于玻璃和塑料两种容器中,在上述条件下物理上是可配伍的,化学上是稳定的。硝酸甘油的稳定性并无差异。实验用的8种输液是:0.9%氯化钠、0.45%氯化钠、5%葡萄糖、5%葡萄糖和0.9%氯化钠、5%葡萄糖

糖和0.45%氯化钠、5%葡萄糖和乳酸林格氏液、乳酸林格氏液及M/6乳酸钠(均为美国药典规格)。

[Am. J. Hosp. pharm《美国医院药学杂志》, 41(9):1807, 1984(英文)]

白友文摘译 张紫洞校

丝裂霉素混合剂的稳定性

丝裂霉素是一种抗肿瘤、抗菌药物。尽管该药物在冻干形式是稳定的,可它在液体中及临床包装方式的长期稳定性,尚未测定。由于本品的降解产物比母体效力低、毒性大,其稳定性资料就显得更为重要。

作者将丝裂霉素溶解并在装有50ml 5%的葡萄糖或50ml 0.9%氯化钠注射液聚氯乙稀小袋中稀释,使之成为50 μ g/ml浓度;另将丝裂霉素溶解与含有磷酸氢二钾、磷酸二氢钾的缓冲溶液混合,仅用5%葡萄糖注射液稀释。混合后的药物放于室温(27~30 $^{\circ}$ C)和冷藏(5 $^{\circ}$ C)120天。以上混合物均在混合后即用于高压液相色谱仪(HPLC)测含量,

并在贮藏期间隔(12、24、72小时、一周直至120天)测含量,同时测紫外光谱和直观透明度及测pH值。

实验结果表明:丝裂霉素混合物用缓冲液配制使pH为7.8时,在5%葡萄糖注射液中是稳定的,室温可达15天、冷藏(5 $^{\circ}$ C)120天。由于丝裂霉素在非缓冲液中的迅速降解,不应预先配制贮藏或延长注射液输注时间。

[AJHP《美国医院药学杂志》, 42(8):1750, 1985(英文)]

苟奎斌译 周全校

药物的结晶状态及其在药学上的应用(二)

福州军医学校 贺金山

三、多晶型

(一)多晶型的定义、特性及其研究目的

用不同的结晶方法得到的结晶体可能是一个单一实体(Single entity)。如果某单一实体的结晶在内部结构的分子排列上至少存在两种或两种以上的形式时,则称这种结晶体为多晶型(Polymorphism)。多晶

型又称同质多晶体。同一种物质晶型不同,物理性质也不同。如外形,熔点、密度、溶解度、溶解速率、热力学性质、光学性质及电学性质等等均能发生变化。

多晶型这个术语最早是1822年Mitscherlich在研究一些金属元素的晶体时提出来的。从文献报道,绝大部份元素及化合物都有多晶现象。据统计欧洲药典上大约36%的药物

存在多晶型，如果包括溶剂化物，则大约64%的药物存在两种或两种以上的晶型现象。

随着结晶化学、测试手段以及生物药剂学的进展，当前研究药物多晶型现象已成为日常控制药物生产和剂型处方设计前工作不可缺少的重要组成部分。因为，了解某种药物的多晶型现象及其性质，有助于在药物制备和贮存过程中，主动防止产生或转化成不良晶型，从而保证药物的稳定性；此外，选择最佳晶型，可提高药物的生物利用度，减少毒性，增强疗效，保证每批生产的药物间的等效性。

(二) 多晶型现象对药物的溶解速率及生物利用度的影响

1966年美国对3000种商品药物进行晶型鉴定结果发现不少药物因晶型不同而影响药品质量。国内1975年以前生产的氯霉素也大多为无效晶型。有关药物的多晶型与疗效关系研究较多，现归纳几类加以介绍。

1. 磺胺类药物

1938年Zyp首先发现了磺胺在水中结晶并用显微镜观察到几种不同的结晶，1941年Watanobe报道磺胺存在3种多晶型。60年代后，有关磺胺类药物的多晶型文献经常可见。现将常见的磺胺类药物晶型情况列于表4：

如磺胺二甲嘧啶有5种晶型，溶出速率差异显著的有晶型I、II，动物(大鼠灌胃)试验证明：晶型II比晶型I吸收速率为高。又如磺胺-5-甲氧嘧啶(SMD)有3种多晶型物，2种水合物及1种无定形物，将晶型II、III分别测定血药浓度(人口服其混悬剂)，结果晶型II的吸收速率约相当于晶型III的1.4倍(见图2)。而现在市售品经检定主要为晶型III⁽¹⁰⁾，这应加以改变。同时还发现晶型II在水溶媒中可转为晶型III，故本品不宜制成水溶性混悬液。

表4 磺胺类药物的晶型现象

药名	多晶型	无定形	溶剂化物
磺胺	3	/	/
磺胺脒	4	/	1
磺胺吡啶	6	I	/
磺胺噻唑	4	/	/
醋氮酰氨	4	/	/
磺胺二甲嘧啶	2	/	/
磺胺甲氧嘧啶	3	1	2
磺胺异恶唑	2	/	/
新诺明	2	1	/
长效磺胺A	2	1	/
长效磺胺D	3	1	/
琥磺噻唑	5	/	/
肽磺噻唑	2	/	/
磺胺二甲异恶唑	2	/	/
甲氧苄氨嘧啶	3	/	/
磺胺二甲嘧啶钠	7	/	/

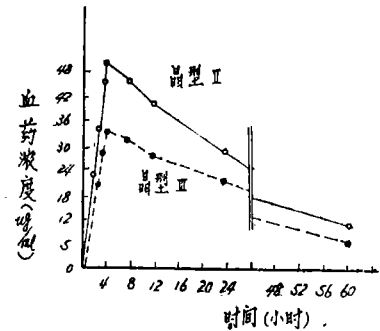


图2 磺胺-5-甲氧嘧啶晶型II及晶型III的血药浓度曲线

2. 巴比妥类药物

Mesley等⁽¹²⁾用IR法测定了13种巴比妥类药物的晶型，其中8种具有多晶型，大约占63%。如巴比妥有4种晶型，异戊巴比妥有2种，苯巴比妥有10种等等。YURIKO. KOTO⁽¹³⁾研究了异戊巴比妥的晶型与溶解速率和生物利用度的关系(见图3)，结果表明晶型II的溶解速率、生物利用度均比晶型I要好。

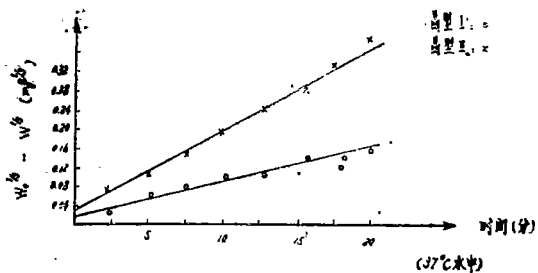


图3 异戊巴比妥多晶型的溶解速率

另外其它一些镇静催眠药如利眠宁、阿达林、氮哌酮、眠尔通等均存在多晶型现象。眠尔通有晶型A（稳定型）、B（亚稳定型），在蒸馏水中（26℃）的溶解结果，发现在溶解最高峰时（30分钟），B晶型的溶解度约为A晶型的2倍⁽¹⁴⁾。

3. 抗生素类药物

(1) 无味氯霉素

无味氯霉素的多晶型的性质、制备、生物有效性及检定方法国内外均进行过较深入地研究⁽¹⁵⁾。

无味氯霉素有3种晶型及1种无定形。晶型A为稳定型，B为亚稳定型，C为不稳定型（易转变成A型）。晶型A熔点为91~93℃，晶型B熔点为86~87℃。经实验及临床证明，晶型A无效，B型有效，在人体中血药浓度的比较见图4、图5。

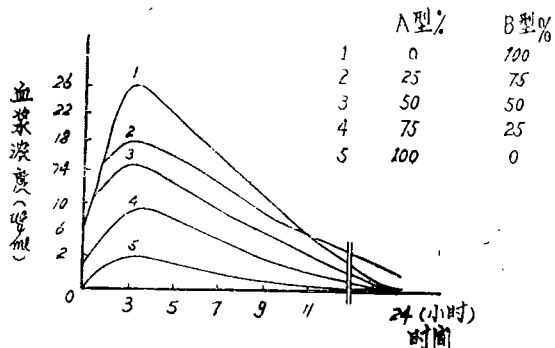


图4 不同晶型无味氯霉素混悬液一次口服1.5g后人体中的血药浓度

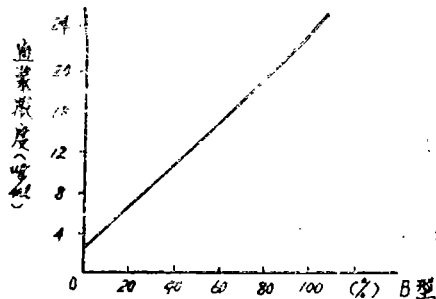


图5 无味氯霉素血浆浓度高峰与晶型百分含量的关系

可以看出无味氯霉素晶型A和B含量比例多少直接影响临床疗效。1965年后国外药典规定无味氯霉素原料晶型，如USP XIX版规定晶型A不得超过10%。

(2) 多烯类抗生素

Birachi⁽¹⁶⁾分别用不同方法处理得到不同批号的制霉菌素Mepartricin样品，然后进行了微生物活性，溶解度和毒性试验。结果表明不同方法处理得到的样品，溶解度不同，毒性也有区别。一般是溶解度低，毒性亦低。分析结果的原因也是归于它们的多晶型现象。

(3) 甲哌利复霉素（利福平）

利福霉素由于其结构的复杂性及存在较多的-OH, CO·NH等基团，甚易形成多种氢键的结合方式和构型。意大利Pellizza等报道，利福平存在7种晶型或溶媒化物。国内现已发现有10多种晶型或溶媒化物。主要是三种晶型物：晶型A（丙酮中结晶）mp: 183~188℃，晶型B（丁醇中结晶）mp: 240℃（分解），晶型S（含水乙醇中结晶）mp: 180~184℃。不同晶型其溶解度和生物有效性有所区别，实验结果见表5⁽¹⁷⁾。

利福平除以上三种晶型外，常见的还有一种无定形物，稳定性差，室温放置半年，含量明显下降，而三种晶型体同条件下放置三年仍还稳定。国产利福平1976年以前均为无定形产品，无法保证有效期，1977年开始改为晶型产品后，质量显著提高。据报道新利

晶型	人工胃液中溶解度 ($\mu\text{g/ml}$)	人工肠液中溶解度 ($\mu\text{g/ml}$)	血浆峰浓度 ($\mu\text{g/ml}$)	峰时间 (hr)	血液-时间曲线下面积 ($\text{u/ml}\cdot\text{hr}$)	半衰期 (hr)
A	1.08×10^5	2600~2700	21.20	2.92	133.50	4.13
B	7.6×10^4	2200~2450	19.83	2.91	120.37	4.18
S	3.0×10^4	200~250	8.65	4.00	47.63	2.80

福霉素类药物如苯噻唑利福霉素、利福定等, 亦存在多晶型及溶媒化物。

此外抗生素中如红霉素、灰黄霉素、四环素类的四环素、土霉素、金霉素等等的多晶型现象也有不少报道。

4. 甾体化合物

甾体化合物的多晶型现象有人做过较系统的研究⁽¹⁸⁾。估计约有67%的甾体激素类药物具有多晶型或溶媒化物。如醋酸可的松有7种晶型, 强的松龙有 α 、 β 、 γ 三种晶型; 黄体酮有2种; 睾丸酮有6种; 炔雌醇有3种晶型和3种溶媒化物。有些做过溶解速率试验或生物利用度试验, 发现如甲基氢化泼尼松有2种晶型, 体内试验结果是II型的血药浓度比I型大1.2倍; 氟氢泼尼松有一种无定形和6种多晶型, 其中I型的溶解速率是II型的2.24倍; 不同晶型的氢化可的松叔丁醋酸酯和不同晶型的氢化泼尼松叔丁醋酸酯其溶解速率也不同, 前者II型的溶解速率是I型的4倍; 后者II型的溶解速率是I型的4.7倍。

5. 降血糖药物

横山照由等⁽¹⁹⁾用偏光显微镜法测定甲苯磺丁脲(D_{800})、醋磺环己脲、氯磺丙脲的多晶型, 发现 D_{800} 、醋磺环己脲各存在2种晶型, 氯磺丙脲存在3种晶型。另据报道 D_{800} 具有5种晶型和1种溶媒化物, 降糖噻啉钠有2种晶型和1种水合物。溶解度试验表明: 醋磺环己脲晶型II约为晶型I的1.2倍。NAOKI NAMBU等⁽²⁰⁾用不同方法制备了6种不同晶型的醋磺环己脲, 并测定了它们的溶解速率和一些热力学数据, 发现

晶型II溶解速率最大, 晶型C次之, 而晶型A·B·III·V的溶解速率基本相似。

另外据报道6-巯基嘌呤⁽²¹⁾有3种晶型, 溶解度试验表明: 晶型III约为晶型I的6~7倍, 兔子口服给药, 其血药浓度也有明显的差别(图6)。

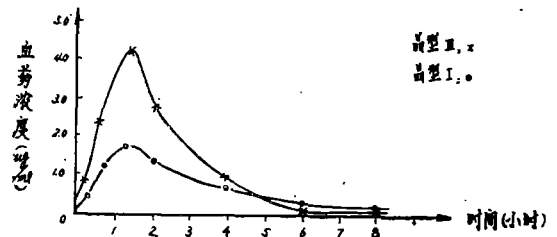


图6 两种6-MP晶型(口服蒸馏水混悬液 25mg/Kg) 兔子体内血药浓度曲线

合成鱼腥草素⁽²²⁾从不同溶剂中得到了3种不同的晶型, 溶解度和溶解速率测定结果(见表6), 可以看出3种晶型是有所差异的。

阿司匹林的多晶型问题在国外仍有争议, 报道的文献也较多。1983年上海医学院对国内外8个厂家的样品进行了晶型和晶态的测定⁽²³⁾, 经过分析表明, 尽管各样品的晶体颗粒大小, 晶态存在差别, 但晶体内部结构均相同, 即属同一种晶型。同一种化合物, 用不同方法结晶和测定分析, 可能得到不同的结果, 这种现象也是可见的。

但应指出, 并不是所有药物的多晶型物就必定在生物利用度上有所差异。如抗病毒药三氮唑核苷酸有3种晶型, 但动物实验证实它们的抗病毒效应无显著差异。苯妥英的两种晶型在狗体内试验, 生物利用度相似, 但

表 6

合成鱼腥草素三种晶型的溶解度及溶出速率(37°C g/100ml)

晶 型	溶 解 度	溶 出 速 率					
		5 分钟	10分钟	15分钟	20分钟	30分钟	40分钟
结 晶 I	0.460	0.435	0.440	0.460	0.460	0.465	0.460
结 晶 II	0.390	0.390	0.390	0.390	0.390	0.396	0.390
结 晶 III	0.486	0.452	0.459	0.462	0.479	0.486	0.486

其晶体的颗粒大小会有所影响。此外如 D_{800} 、心律不齐治疗药双异丙吡胺等也有过类似报道。因此,对于药物晶型与其生物效应的关系应具体分析研究,并通过科学实验及临床实验来加以证实。

(三) 多晶型现象对药物稳定性的影响

多晶型现象可以影响药物的稳定性。

1965年Kuhnert-Brandsfötter研究和报道了低于210°C的48种甾体化合物,其中67%具有多晶型;40种磺胺药物,40%存在多晶型;38种巴比妥类药物63%具有多晶型。在选择药品生产时他又发现,甾体中的17%、磺胺类的23%、巴比妥类的11%存在不稳定型,能够发生晶型的转变。如在混悬液针剂中,由于两种晶型之间自由能的差异,亚稳定型易溶解,而稳定型反而在贮存过程中慢慢长大,这将导致药物生物效应的降低和通针性的困难。醋酸考的松混悬液由于晶型的转变易产生沉淀和结块。

在软膏中的药物的晶型、粒子的大小以及软膏基质本身的稳定性均对药物的经皮吸收有影响。基质中的药物,由于贮存条件和基质性质改变等原因使溶解或分散在其中的药物析出或结晶长大,如氢化泼尼松乳化软膏就存在这种现象。另外栓剂基质的多晶型的变化也能引起栓剂药物的熔化点的改变。假如某栓剂依赖体温来熔化后释放药物,则基质熔化点的微小变化必然影响药物的吸收。如用可可油作基质,因为可可油像许多甘油三酸酯类化合物相似存在多晶型,其3种不同晶型具有3个不同的熔点,用不同晶型的可可油或通过不同的栓剂制法得到的产品,有些会造成临床应用上的不便或影响药

物的释放。

另外,药物的多晶型也能影响药物的吸湿性,如醋丁酰心安(β -受体阻断剂)有3种晶型,Ⅲ型较Ⅰ、Ⅱ型易受湿度的影响,吸湿后经过溶解析晶而转型,故为亚稳定型。在一般条件下保存,以Ⅰ型最为稳定⁽²⁴⁾。

同一化合物的不同晶型具有不同的化学稳定性。如皮质类固醇(类皮质(甾)酮)天然品有2种晶型,其中之一对光敏感,随着时间慢慢被光分解,含量降低。甲基泼尼松,其Ⅱ型暴露于一定的温度和湿度时则降解,而Ⅰ型相对稳定。甲氧头孢菌素钠具有结晶型和无定形两种,经过热分解速度和稳定性观察,结果均表明,无论物理或化学方面的稳定性,结晶型的均比无定形的好。在 β -内酰胺抗生素中,无定形的青霉素G钾或钠盐,环烯氧苄青霉素及头孢菌素均不如结晶型的稳定。

(四) 多晶型现象对压片成型的影响

前面已经提到药物的晶态不同能够影响其压片成型的性能。同一化合物的多晶型也可能呈现不同的晶态,势必也影响其压片性能。一般认为,压制成片型的抗拉强度,取决于其中粒子间的接触面积和结合强度。由于亚稳定型多晶型物能量高,压制成片后不如稳定型的稳定。Simmons等报道 D_{800} 的两种多晶型物A和B,分别呈棱形结晶和片状结晶,B型为亚稳定型,高于110°C时迅速转变成A型,如用旋转式压片机压片,则B型的片剂极易碎裂且压片时粉末在加料斗流动不畅,而A型不产生这种现象。(待续)