

球磨法制备茶碱-对乙酰氨基酚共晶

厉爱凤, 刘海芬, 刘晓敏*

(南京工业大学材料科学与工程学院, 江苏 南京 210009)

摘要:利用球磨法制备茶碱-对乙酰氨基酚共晶, 通过粉末 X 射线衍射 (PXRD)、差示扫描量热仪 (DSC)、扫描电子显微镜 (SEM)、傅里叶红外光谱仪 (FTIR) 来定性分析茶碱 (THEO)、对乙酰氨基酚 (APAP)、茶碱-对乙酰氨基酚共晶 (THEO-APAP), 研究了溶剂加入量、球磨时间对药物共晶过程及结果的影响。结果表明加入溶剂的量与球磨时间要对应才能制备出纯度较高的共晶, 茶碱通过共晶降低了熔点。

关键词:茶碱; 对乙酰氨基酚; 共晶; 球磨

中图分类号: TQ469

文献标志码: A

文章编号: 0253-4320(2015)02-0057-04

Preparation of theophylline-paracetamol co-crystal by ball-milling method

LI Ai-feng, LIU Hai-fen, LIU Xiao-min*

(School of Materials Science and Engineering, Nanjing Tech University, Nanjing 210009, China)

Abstract: Theophylline-paracetamol co-crystal is prepared by ball-milling method. Powder X-ray diffraction (PXRD), differential scanning calorimeter (DSC), scanning electron microscope (SEM) and Fourier transform infrared spectrometer (FTIR) are used to study the effects of the amount of solvent and milling time on the co-crystal process and the final quality. The results show that the co-crystal with higher purity can be achieved with appropriate amount of solvent and milling time. The melting point of theophylline is decreased by co-crystal with paracetamol.

Key words: theophylline; paracetamol; co-crystal; ball-milling

药物共晶是 2 种或 2 种以上的固体药物, 通过氢键或其他非共价键的相互作用而形成的一种新的药物固体形态。通过共晶可以改变药物的熔点和药物活性成分的溶解度^[1-2], 提高药物的稳定性^[3]、生物利用度及其机械性能^[4]等, 还可以使药物获得更多的知识产权保护, 延长原药物的市场周期^[5-6]。已经引起越来越多的科研工作者的广泛关注。

茶碱 (THEO) 是一种典型的甲基嘌呤类药物^[7], 主要用于治疗呼吸道疾病, 其单晶结构有 Form I、Form II、Form III。Form I 为单斜晶体^[8]; Form II 为正交晶体^[9]; Form III 为亚稳态结构^[10], 能迅速转化为 Form II, 晶体结构目前未知。本实验中所用 THEO 的单晶结构为 Form II。对乙酰氨基酚 (APAP) 作为一种解热镇痛药物, 存在 Form I (单斜晶体)、Form II (正交晶体)^[11-12] 和不稳定态 Form III 3 种晶体类型。Form II 晶体中, 分子之间通过氢键作用形成滑动平面, 使其更适合压片成剂^[13], 但是 Form II 在 -120℃ 以下稳定存在, 在常温下是亚稳态, 加工过程中易转变成 Form I^[14], 限制了 Form II

的使用。因此, 笔者选用 Form I 晶型的 APAP。

Childs 等通过溶液法制备出的茶碱-对乙酰氨基酚共晶 (THEO-APAP) 已被剑桥晶体结构数据库 (CCDC) 收录^[15], 这为笔者制备出的共晶是否为目标物质提供确认依据。Jones 发现 4 个适合压片的 APAP 共晶, 其中 THEO-APAP 压片性能最好^[4], THEO-APAP 的溶出速率大于 APAP 和 THEO 物理混合物的溶出速率^[16]。

固体球磨包括干法球磨和湿法球磨。干法球磨即不加溶剂球磨, 湿法球磨为加入一定量的溶液后球磨。笔者运用 THEO-APAP 共晶系统模型, 比较湿法球磨和干法球磨以及球磨时间的长短, 分析讨论溶液和球磨时间对共晶制备的影响以及 THEO-APAP 共晶的物理性质。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器设备

实验药品: 茶碱 (CAS 号: 58-55-9, 纯度 >99%, sigma 公司生产); 对乙酰氨基酚 (CAS 号:

收稿日期: 2014-08-18

基金项目: 国家自然科学基金 (21206069)

作者简介: 厉爱凤 (1989-), 女, 硕士生, 研究方向为高分子物理化学, li853358562@163.com; 刘晓敏 (1975-), 女, 博士, 助理研究员, 主要从事药物固体形态选择与药物结晶研究, 通讯联系人, liuxm@njut.edu.cn。

103-90-2, 纯度 > 98%, sigma 公司生产); 乙醇(纯度 > 99.7%, 无锡市亚盛化工有限公司生产)。

将摩尔比为 1:1 的 THEO 和 APAP 加入至球磨罐, 加入不定量的乙醇, 在 QM-3SP2 行星式球磨机中以 400 r/min 的转速球磨。采用 D8 Advance X 射线衍射仪(德国 Bruker 公司生产, XRPD, Cu-K α , 管电压为 40 kV, 管电流为 15 mA, 扫描范围为 5 ~ 50°, 扫描速度为 5°/min) 对样品进行物相分析。使用 Netzsch DSC200F3 型差示扫描量热仪(保护气体为 Ar, 升温速度一般为 10°C/min, 温度范围为 35 ~ 500°C) 对 THEO、APAP 和 THEO-APAP 等物质进行差示扫描量热分析, 研究其在加热过程中熔融、结晶、晶型转变、升华、分解等过程。采用 JSM-6700F 扫描电子显微镜(日本 JEOL 公司生产) 观察和研究药品的显微结构、颗粒形貌、晶体结构等。利用 FT-IR360 傅里叶红外光谱仪(美国 Nicolet 公司生产) 绘制红外吸收光谱, 验证物质是否发生化学反应, 分子官能团是否发生变化。

1.2 共晶制备方法

干法球磨: 将 THEO 1.80 g 和 APAP 1.51 g (摩尔比为 1:1) 加入到球磨机中, 以 400 r/min 的转速共同球磨 5 h。**湿法球磨:** 在球磨前加入不同量的乙醇(0.1、0.2、0.5 mL), 球磨不同时间(2、5 h), 再做烘干处理。

2 结果与讨论

2.1 粉末 X 射线衍射分析

THEO、APAP、THEO-APAP、参比 THEO-APAP (CCDC) 的 XRPD 图如图 1 所示。

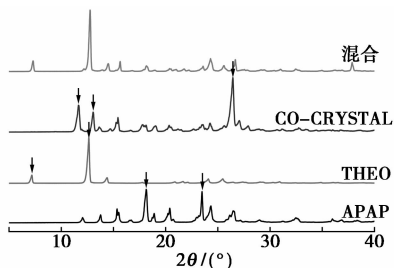
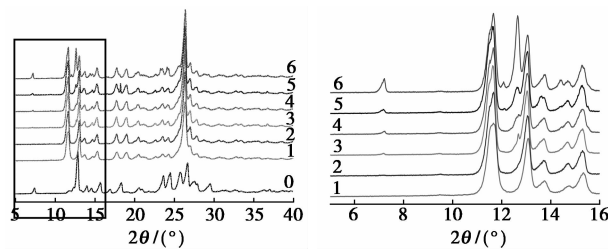


图 1 APAP、THEO、共晶、共混的 XRPD 图

从图 1 中可以看出, APAP 的特征峰分别在 18.076、23.437°处, THEO 的特征峰分别在 7.122、12.658°处。共混药品的峰值和 THEO 的相近, 而 THEO-APAP 共晶的特征峰分别在 11.551、12.949、26.350°处, 与 Childs 生成的共晶图谱基本相似。由此说明生成的产物为 THEO-APAP 共晶, 而非简单

的混合物。不同条件下球磨产物的 XRPD 图如图 2 所示。在不加乙醇球磨 5 h 所得产物中有明显的 THEO 特征峰, 而共晶特征峰不明显。而加入 0.1 ~ 0.5 mL 的乙醇, 球磨 2、5 h 所得产物均有共晶特征峰。说明在球磨过程中, 溶剂乙醇起到介导作用。图 2(b) 是图 2(a) 的放大, 比较谱图 4 ~ 谱图 6 可知, 以相同转速球磨 2 h, 加入乙醇的量越多, 产物中共晶的生成量越少。乙醇的加入提高了茶碱和对乙酰氨基酚分子间的相互作用几率, 同时也使共晶之间的氢键断裂变得更容易。



(a) 不同条件下球磨

(b) 加乙醇球磨

0—无乙醇; 1—0.1 mL 乙醇; 2—0.2 mL 乙醇; 3—0.5 mL;
4—0.1 mL 乙醇; 5—0.2 mL 乙醇; 6—0.5 mL 乙醇

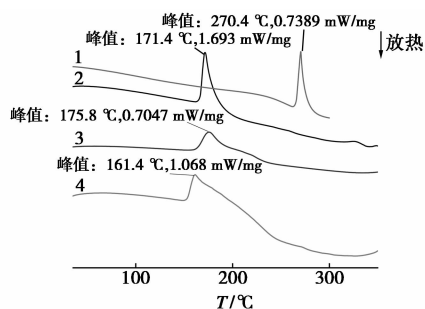
其中, 1, 2, 3 为球磨 5 h; 4, 5, 6 为球磨 2 h

图 2 不同条件下球磨产物的 XRPD 图

比较谱线 1 和谱线 4、谱线 2 和谱线 5、谱线 3 和谱线 6 可知, 加入相同量的乙醇, 球磨时间越长, 生成产物中共晶生成量越多。

2.2 差热分析(DSC)

THEO、APAP、THEO-APAP 的 DSC 图如图 3 所示。由图 3 可知, THEO 熔融吸热峰在 270.4°C, 吸热峰为 0.738 9 mW/mg; APAP 的熔融吸热峰在 171°C 左右, 吸热峰为 1.693 mW/mg; THEO-APAP 共晶的熔融吸热峰在 175.8°C, 吸热峰为 0.704 7 mW/mg; THEO 和 APAP 共混的熔融吸热峰在 161.4°C, 吸热峰为 1.068 mW/mg。结果表明: THEO-APAP 共晶和共混都能降低其熔点, 但是共混吸热峰比共晶的要高, 而且吸热温度范围更大。



1—THEO; 2—APAP; 3—THEO-APAP; 4—THEO 和 APAP 共混

图 3 各药品的 DSC 图

在共晶中, APAP 和 THEO 之间达到分子尺寸的混合相连, 当加热温度达到 171℃ 时, APAP 分子间作用力被破坏而熔化吸热。而在共混中, 当温度达到 160℃ 左右时, APAP 熔融, 形成 APAP 溶液包裹的 THEO 固体粉末, 所以共混和共晶都能降低药品的熔融温度。

2.3 扫描电子显微镜 (SEM) 分析

在氮气保护下加热 THEO、APAP、共晶至 180℃ 后冷却至常温, 确定高温对物质理化性质的影响。180℃ 高温处理前后物质 SEM 图如图 4 所示。通过比较可以看出, 高温前后, THEO 和 APAP 均为粉末

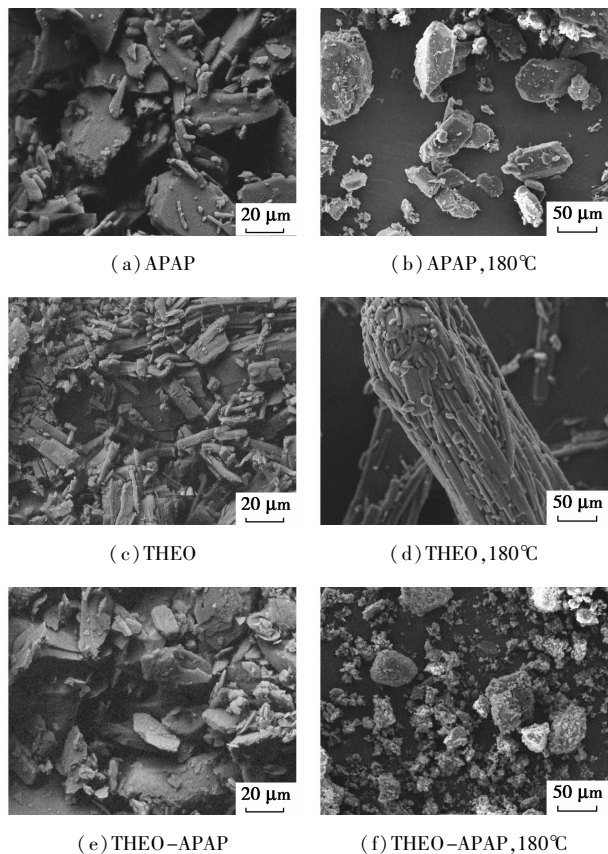
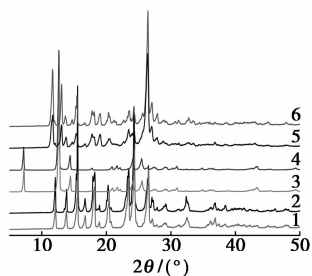


图 4 各物质的 SEM 图



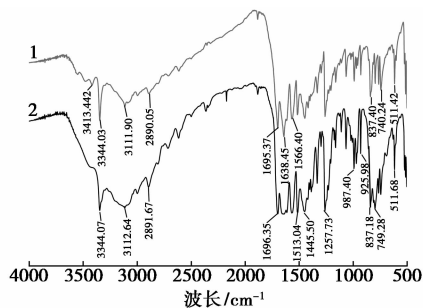
1—APAP; 2—APAP 180℃; 3—THEO; 4—THEO 180℃;
5—THEO-APAP; 6—THEO-APAP 180℃

图 5 样品 180℃ 处理前后的 XRPD 图

状, APAP 未熔融的晶体由层状变成颗粒状, THEO 由分散状变成长柱状聚集在一起, 而共晶则变成熔融状, 冷却后成一整块硬质固体, 研磨后拍 SEM 可以看出, 共晶表面形成松散的粉末, 且颜色由白色变成粉色。THEO、APAP、THEO-APAP 共晶常温 and 氮气保护下, 180℃ 处理冷却至室温后固体物质的 XRPD 图如图 5 所示。各物质经过 180℃ 高温处理前后 XRPD 图基本一致。说明高温处理后冷却至常温对各物质的晶型没有明显的影响。

2.4 傅里叶红外光谱

APAP 和 THEO 二聚体通过 N—H...O 氢键连接, N—H 为 APAP 中的酰胺基, O 为 THEO 酰亚胺 C=O 中的氧。此外 THEO-APAP 中, APAP 之间通过 O—H...O 氢键连接, THEO 二聚体之间通过 N—H...O 氢键连接^[4]。共晶高温处理前后的红外光谱图如图 6 所示。



1—共晶; 2—180℃ 处理后共晶

图 6 共晶及 180℃ 处理后共晶的红外光谱

由于氢键 O—H...O、C=O...H—N 的作用, 在 3 500 ~ 2 500 cm⁻¹ 形成强的宽峰, 使 ν_{OH} 频率降低到 3 200 ~ 2 500 cm⁻¹, 3 344 cm⁻¹ 为 THEO 中 ν_{N—H}, 3 112.64 cm⁻¹ 为酚羟基中 ν_{O—H}, 1 696 cm⁻¹ 为 THEO 酰胺基中 ν_{C=O}, 1 500 ~ 1 600 cm⁻¹ 为 ν_{C—NH}^[20]。共晶 180℃ 处理前后的峰值基本一致, 说明高温没有破坏共晶的分子结构。

3 结论

通过比较球磨法制备共晶的不同条件发现, 在制备共晶的过程中, 溶剂具有介导作用, 但是加入的量过多将导致生成速率降低。在加入相同乙醇条件下, 球磨时间越长, 越有利于共晶生成。所以, 在球磨制备共晶时, 加入少量溶剂有利于提高生产速率。

通过分析晶体高温处理前后的 SEM 图、XRPD 图以及红外图可以看出, 高温处理使固体颗粒大小形状发生变化, 但其内部晶体结构没有构成影响,

高温处理没有导致 THEO 和 APAP 之间发生化学变化。共晶降低了药物的熔融温度,但没有破坏药物的分子结构,为药物的加工处理过程提供更多的途径。

参考文献

- [1] Childs S L, Chyall L J, Dunlap J T, *et al.* Crystal engineering approach to forming cocrystals of amine hydrochlorides with organic acids. Molecular complexes of fluoxetine hydrochloride with benzoic, succinic, and fumaric acids[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2004, 126: 13335 – 13342.
- [2] Good D J. Rodriguez-Hornedo nair, solubility advantage of pharmaceutical cocrystals [J]. *Crystal Growth & Design*, 2009, 9 (5): 2252 – 2264.
- [3] Trask A V, Motherwell W D S, Jones W. Physical stability enhancement of theophylline via cocrystallization[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2006, 320 (1/2): 114 – 123.
- [4] Karki S, Friscie T, Fabian L, *et al.* Improving mechanical properties of crystalline solids by cocrystal formation: New compressible forms of paracetamol[J]. *Advanced Materials*, 2009, 21 (38/39): 3905 – 3909.
- [5] Vishweshwar P, McMahon J A, Peterson M L, *et al.* Crystal engineering of pharmaceutical co-crystals from polymorphic active pharmaceutical ingredients [J]. *Chemical Communications (Cambridge, England)*, 2005, (36): 4601 – 4603.
- [6] Trask A V. An Overview of pharmaceutical cocrystals as intellectual property[J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2007, 4 (3): 301 – 309.
- [7] Fucke K, McIntyre G J, Wilkinson C, *et al.* New insights into an old molecule; Interaction energies of theophylline crystal forms [J]. *Crystal Growth & Design*, 2012, 12 (3): 1395 – 1401.
- [8] Khamar D, Pritchard R G, Bradshaw I J, *et al.* Polymorphs of anhydrous theophylline: Stable form IV consists of dimer pairs and metastable form I consists of hydrogen-bonded chains[J]. *Acta Crystallographica Section C, Crystal Structure Communications*, 2011, 67: 496 – 499.
- [9] Ebisuzaki Y, Boyle P D, Smith J A. Methylxanthines. I. Anhydrous theophylline[J]. *Acta Crystallographica. Section B, Structural Science*, 1997, 53: 777 – 779.
- [10] Matsuo K, Matsuoka M. Solid-state polymorphic transition of theophylline anhydrate and humidity effect[J]. *Crystal Growth & Design*, 2007, 7 (2): 411 – 415.
- [11] Wilson C C. Variable temperature study of the crystal structure of paracetamol (*p*-hydroxyacetanilide), by single crystal neutron diffraction [J]. *Zeitschrift Fur Kristallographie*, 2000, 215 (11): 693 – 701.
- [12] Drebuschak T N, Boldyreva E V. Variable temperature (100 – 360 K) single-crystal X-ray diffraction study of the orthorhombic polymorph of paracetamol (*p*-hydroxyacetanilide) [J]. *Zeitschrift Fur Kristallographie*, 2004, 219 (8): 506 – 512.
- [13] DiMartino P, GuyotHermann A, Conflant P, *et al.* A new pure paracetamol for direct compression: The orthorhombic form[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 1996, 128 (1/2): 1 – 8.
- [14] Nichols G, Frampton C S. Physicochemical characterization of the orthorhombic polymorph of paracetamol crystallized from solution [J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1998, 87 (6): 684 – 693.
- [15] Childs S L, Stahly G P, Park A. The salt-cocrystal continuum: The influence of crystal structure on ionization state [J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2007, 4 (3): 323 – 338.
- [16] Lee H G, Zhang G G, Flanagan D. Cocrystal intrinsic dissolution behavior using a rotating disk [J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2011, 100 (5): 1736 – 1744.
- [17] Stahly G P. Diversity in single- and multiple-component crystals. The search for and prevalence of polymorphs and cocrystals[J]. *Crystal Growth & Design*, 2007, 7 (6): 1007 – 1026.
- [18] Karki S, Frišcie T, Jones W, *et al.* Screening for pharmaceutical cocrystal hydrates via neat and liquid-assisted grinding[J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2007, 4 (3): 347 – 354.
- [19] Zhang G G, Henry R F, Borchardt T B, *et al.* Efficient co-crystal screening using solution-mediated phase transformation[J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2007, 96 (5): 990 – 995.
- [20] 卢湧泉, 邓振华. 实用红外光谱解析[M]. 北京: 电子工业出版社, 1989. ■

第八届石化行业报刊评选启动

为总结过去 4 年石油和化工行业报刊工作成就、经验, 树立先进典型, 交流成功经验, 推进行业精品期刊方阵建设, 由中国石油和化学工业联合会主办、中国化工情报信息协会承办的第八届全国石油和化工行业优秀报刊评选活动于近日启动。

该项评选创办于 1992 年, 每 3 ~ 4 年举行一届。化学工业部、国家石化局撤销后, 中国石化联合会、中国化信协会延续传统工作, 先后于 2002 年、2006 年、2011 年开展了第 5、6、7 届评选。作为石油和化工行业报刊的权威评选, 由于程序规范、标准科学、评选严格, 被行业内外广泛认可, 形成了品牌效应和较大影响, 较好地发挥了弘扬先进思想、规范市场行为、促进事业发展的作用。于 2011 年开展的第 7 届评选有 124 家报刊参评, 其中优秀报刊一等奖 41 家, 列入了“十一五”全国石油和化工信息事业

系列评选表彰活动。

本届评选与上届相比有所改进的, 一是针对学术、科技、综合等类别报刊的不同定位, 改进评审方法, 调整引用权重, 鼓励差异化发展; 二是针对传媒市场化、数字化、网络化趋势, 新增改革创新、经济效益、可持续发展能力等评选内容, 以强化评选的引导性; 三是与业内相关部门协调, 动员更多石油、石化及相关专业报刊参与, 以扩大参评覆盖面; 四是以本届评选数据为基础, 首次试评石油和化工核心期刊, 推进行业期刊方阵建设, 为读者提供更为权威的信息渠道。

查询本届报刊评选的具体规定、要求, 可登录中国石化联合会网 (www.cpcif.org.cn) 或中国化工情报信息网 (www.cciiia.org.cn) 亦可电询中国化信协会秘书处 (010-64437120)。