

反溶剂重结晶法制备多晶型比卡鲁胺

季 华 乐 园 沈志刚 陈建峰*

(北京化工大学纳米材料先进制备技术与应用科学教育部重点实验室, 北京 100029)

摘 要: 采用反溶剂重结晶法制备多晶型比卡鲁胺, 通过改变重结晶过程中所使用的溶剂, 对比单一溶剂和共溶剂对所制得晶体的晶型和颗粒形貌差别, 探索最优化的共溶剂类型和体积比参数, 以达到将比卡鲁胺原料药进行晶型纯化的目的。在反溶剂重结晶过程中采用共溶剂制备比卡鲁胺晶体发现: 共溶剂(二甲基亚砜 + 乙醇)以及(丙酮 + 乙醇)可制备比卡鲁胺晶型 I, 并通过调节共溶剂中乙醇的用量可得到粒度均一, 分散性好的 I 型比卡鲁胺。

关键词: 比卡鲁胺; 多晶型; 反溶剂重结晶; 单一溶剂; 共溶剂

中图分类号: R917

引 言

反溶剂重结晶法^[1]是制备药物晶体的一种重要方法, 在反溶剂重结晶方法中采用不同溶剂是获得不同晶型样品及晶型转化的最主要方法, 如尼莫地平、法莫替丁、棉酚等^[2]。目前对药物的重结晶一般采用单一溶剂反溶剂, 而对共溶剂反溶剂重结晶法制备药物晶体的研究还未见任何相关文献报道。

比卡鲁胺主要用于治疗早期前列腺癌^[3], 分结晶型和无定型^[4], 结晶型分为 I 型和 II 型, 市售具有药理作用的为 I 型。市售比卡鲁胺原料药为晶型 I 和 II 的混合, 有报道采用减压蒸发法^[5]制备出 I 型, 采用熔融-冷却法^[6]制备出 II 型, 但这两种方法不适宜工业化。目前还未有研究报道一种制备单一晶型 I 的比卡鲁胺的方法, 因此通过可控制备过程得到稳定的 I 型比卡鲁胺具有重要意义。

本文采用反溶剂重结晶法制备比卡鲁胺晶体, 与比卡鲁胺两种晶型的 XRD 标准谱图^[5]比较确定其晶型, 通过比较重结晶过程中单一溶剂和共溶剂所制备的产品晶型及其形貌, 以及共溶剂中改变不同溶剂的体积比所得产品晶型及其形貌, 确定了一种制备粒度分布均匀的 I 型比卡鲁胺的方法。

1 实验部分

1.1 实验原料及仪器

比卡鲁胺原料药, 北京国联诚辉医药公司; 二甲基亚砜, 乙醇, 甲醇, 丙酮, 四氢呋喃, 分析纯, 北京化学试剂公司。

XRD-6000 型 X-射线衍射仪, 日本岛津; JSM-6360LV 型扫描电镜, 日本岛津; 79-1 型磁力加热搅拌器, 江苏金坛荣华仪器制造有限公司; ZK-35 电热真空干燥器, 上海新苗仪器厂。

1.2 反溶剂重结晶法制备比卡鲁胺晶体

比卡鲁胺原料药为白色晶体, 几乎不溶于水(5 mg/1000 mL, 37℃), 实验采用蒸馏水为反溶剂, 采用二甲基亚砜、丙酮、四氢呋喃和乙醇为溶剂。

反溶剂重结晶法制备比卡鲁胺, 单一溶剂制备方法: 选取上述 4 种溶剂中一种, 称取一定质量原料药, 使其完全溶解; 将此溶液倒入反溶剂中搅拌, 得到白色浆料, 此过程控制体系温度在 20~30℃、磁力搅拌速度为 2500 r/min, 反应时间为 3~5 min。浆料抽滤、洗涤、真空干燥后得到产品。

共溶剂制备方法: 4 种溶剂在一定体积比例下两两混合作为共溶剂, 称取一定质量原料药使其完全溶解, 加入反溶剂, 重复以上重结晶操作, 得到产品。

1.3 比卡鲁胺晶体的表征

采用 SEM 对所得比卡鲁胺晶体形貌进行观察, 样品的喷金参数为: 电流 3 mA、时间 6 min。

采用粉末 X-射线衍射考察所得比卡鲁胺的晶型。测试条件为: CuK α 为 X 射线管阴极, 扫描速度

收稿日期: 2007-12-11

基金项目: 国家“863”计划(2006AA030202)

第一作者: 女, 1983 年生, 硕士生

* 通讯联系人

E-mail: chenjf@mail.buct.edu.cn

为 $10(^{\circ})/\text{min}$, 扫描范围为 $5^{\circ} \sim 60^{\circ}$, 扫描步长为 0.02° , 电压为 40 kV , 电流为 30 mA 。

2 结果与讨论

2.1 采用单一溶剂制备多晶型比卡鲁胺

图1为采用单一溶剂制备比卡鲁胺晶体的XRD图谱分析结果,其中对照品的XRD谱图为晶型I, II的XRD标准谱图^[5-6]。

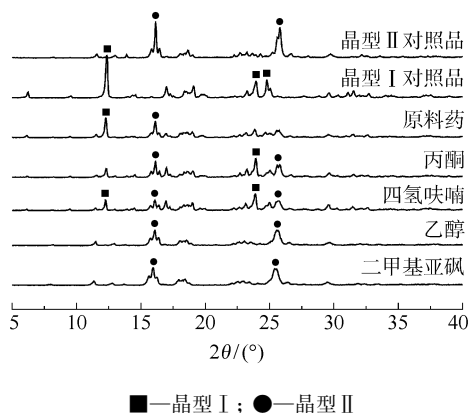


图1 单一溶剂制备比卡鲁胺晶体的X-射线衍射图谱

Fig. 1 XRD patterns of bicalutamide prepared from single solvents

可看出晶型I和晶型II均有很强的晶体衍射峰, I型3个强衍射峰对应的 2θ 值分别为 12.42° ,

24.84° , 23.95° , II型3个强衍射峰对应为 16.21° , 25.85° , 25.60° 。将原料药的XRD图谱与标准图谱对比, 可发现原料药为晶型I和晶型II的混合晶体。将1.2节表述的四种单一溶剂二甲基亚砜、乙醇、丙酮、四氢呋喃制备的比卡鲁胺粉体XRD图谱与对照品XRD图谱进行比较可看出, 采用二甲基亚砜和乙醇制备出的比卡鲁胺呈现晶型II, 四氢呋喃和丙酮制备的产品则出现晶型I和晶型II的混合情况。以上结果说明, 采用以上4种单一溶剂制备出的比卡鲁胺晶体均不能满足制备I型比卡鲁胺的要求。

图2为比卡鲁胺原料药的扫描电镜照片, 图3为采用单一溶剂的反溶剂重结晶法制备出的比卡鲁胺晶体形貌照片。从图2可看出比卡鲁胺的原料药

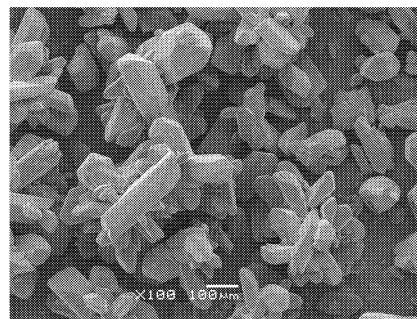
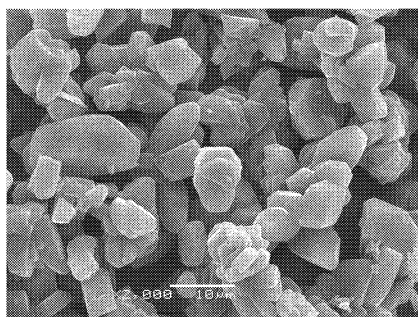
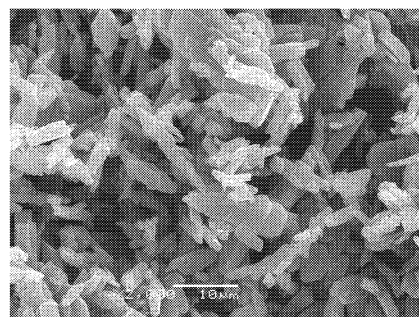


图2 比卡鲁胺原料药的扫描电镜照片

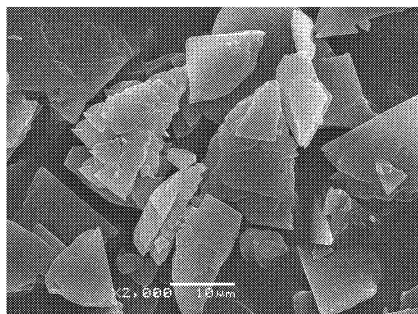
Fig. 2 SEM micrographs of crude bicalutamide



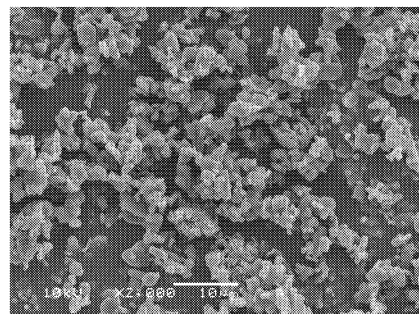
(a) 二甲基亚砜



(b) 乙醇



(c) 丙酮



(d) 四氢呋喃

图3 单一溶剂制备比卡鲁胺晶体的扫描电镜照片

Fig. 3 SEM micrographs of bicalutamide products prepared from sole solvents

颗粒粒径约为 200~300 μm , 颗粒粒度分布不均匀, 团聚现象较严重。

从图 3 可看出四种单一溶剂制备的比卡鲁胺晶体形貌较原料药有所改善, 颗粒粒度明显减小, 分散性好, 但丙酮和四氢呋喃制备的粉体团聚仍较严重。实验过程中还发现, 采用乙醇作为单一溶剂所得浆料混悬性较好、不粘结但颗粒大小不均匀; 采用二甲基亚砜为单一溶剂颗粒大小均匀但溶液粘度较高, 所得晶体颗粒团聚严重。从对单一溶剂制备的研究中, 针对二甲基亚砜和乙醇两种溶剂可制备出单一晶型, 而且在所得粉体形貌上各有优势, 因此尝试采用将二甲基亚砜和乙醇混合组成共溶剂, 同时对比其它共溶剂, 以考察采用共溶剂进行重结晶制备比卡鲁胺晶体的晶型和形貌。

2.2 采用共溶剂制备多晶型比卡鲁胺

2.2.1 共溶剂类型对晶型的影响

采用二甲基亚砜、乙醇、丙酮、四氢呋喃为候选溶剂, 将其中两两组合成共溶剂考察制备的晶体结果。实验中, 考虑到单独采用乙醇作为溶剂情况下, 所得药物粉体分散均匀, 浆料混悬性好, 而其他 3 种溶剂制备的比卡鲁胺原料药溶液粘度较大, 所得的粉体团聚较严重, 故将其他 3 种溶剂与乙醇分别搭配成为共溶剂, 同时为了比较更多不同共溶剂差别, 实验中还考察了其他 3 种共溶剂的组合, 实验条件如表 1。

表 1 采用共溶剂制备比卡鲁胺多晶型结果比较

Table 1 Solvent mixtures used prepare different polymorphs of bicalutamide

溶剂种类	溶剂体积比	溶液质量浓度/ $\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$
二甲基亚砜 + 乙醇	1:2	0.06
丙酮 + 乙醇	4:1	0.05
四氢呋喃 + 乙醇	1:4	0.05
二甲基亚砜 + 丙酮	1:4	0.05
丙酮 + 四氢呋喃	1:4	0.04
二甲基亚砜 + 四氢呋喃	1:4	0.05

采用共溶剂重结晶的比卡鲁胺晶型结果如图 4 所示, 发现在表 1 所列实验条件下, 采用(二甲基亚砜 + 乙醇)以及(丙酮 + 乙醇)制备出的产品呈晶型 I, 而其他为晶型 II, 基于制备晶型 I 的前提, 选择(二甲基亚砜 + 乙醇)和(丙酮 + 乙醇)作为候选共溶剂做进一步研究。

2.2.2 共溶剂中不同溶剂的体积比对晶型的影响

在所有共溶剂体系中, 采用体系(丙酮 + 乙醇)

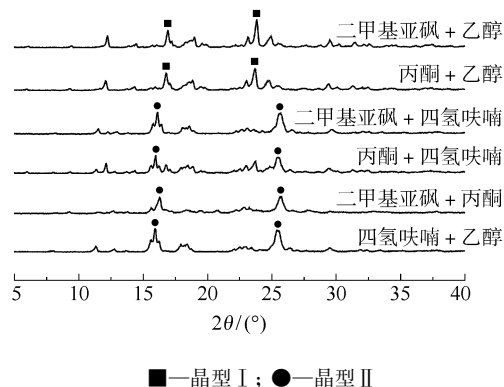


图 4 共溶剂制备比卡鲁胺晶体的 X-射线衍射图谱

Fig. 4 XRD patterns of bicalutamide prepared from mixed solvents

以及(二甲基亚砜 + 乙醇)可得到 I 型产品, 故采用为试验体系, 反溶剂为蒸馏水。实验条件和结果如表 2 所示, 分别改变体系中 $V_{\text{二甲基亚砜}}/V_{\text{乙醇}}$ 以及 $V_{\text{丙酮}}/V_{\text{乙醇}}$, 通过调节相应溶液浓度, 所得晶型结果可看出, 随着乙醇量逐渐增加, 当 $V_{\text{丙酮}}/V_{\text{乙醇}} = 1:2$, $V_{\text{二甲基亚砜}}/V_{\text{乙醇}} = 1:5$ 时, 所得比卡鲁胺的晶型由晶型 I 转变为晶型 II。在所有 I 型比卡鲁胺产品中, 当 $V_{\text{丙酮}}/V_{\text{乙醇}} = 1:1$, $V_{\text{二甲基亚砜}}/V_{\text{乙醇}} = 1:3$ 时, 如图 5 所示, 可得到颗粒粒度分布均匀, 颗粒分散性好的产品。

表 2 采用不同共溶剂所得比卡鲁胺多晶型结果

Table 2 Effect of different solvent mixtures on bicalutamide polymorphism

溶剂种类	$V_{\text{溶剂}}:$ $V_{\text{反溶剂}}$	溶剂 体积比	溶液质量浓度/ $\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	晶型
丙酮 + 乙醇	1:20	6:1	0.15	I
		4:1	0.12	I
		1:1	0.11	I
		1:2	0.06	II
		1:3	0.06	II
		1:4	0.05	II
二甲基亚砜 + 乙醇	1:20	5:1	0.25	I
		2:1	0.15	I
		1:1	0.06	I
		1:2	0.06	I
		1:3	0.06	I
		1:5	0.06	II
		1:8	0.06	II
		1:10	0.06	II

实验结果中还发现, 采用共溶剂可以制备出平均粒径约为 500~700 nm 的颗粒, 因为药物粒度的减小对疗效时间内加速人体生物利用度的提高非常

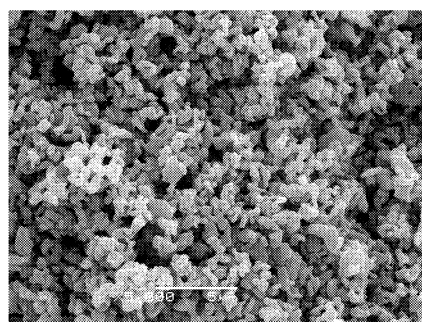
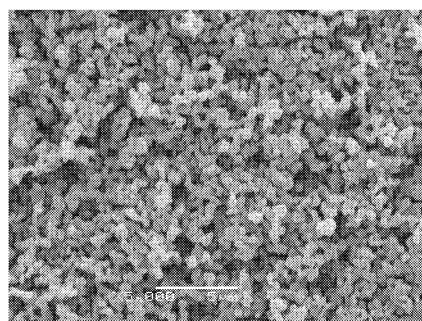
(a) $V_{\text{丙酮}}:V_{\text{乙醇}} = 1:1$ (b) $V_{\text{二甲基亚砜}}:V_{\text{乙醇}} = 1:3$

图5 两种共溶剂体系的最优比例所得晶体形貌

Fig.5 SEM micrographs of bicalutamide crystallized from mixed solvents with optimized volume ratio

有益,故该法制备的比卡鲁胺晶体具有较高应用价值,留待进一步研究。

3 结论

(1)选取不同溶剂,考察了不同溶剂对比卡鲁胺晶型和形貌的影响,发现采用共溶剂(二甲基亚砜 +

乙醇)和(丙酮 + 乙醇)可制备出 I 型比卡鲁胺。

(2)通过调节共溶剂中两种溶剂的体积比,可以对共溶剂所制备比卡鲁胺的晶型进行控制。实验中所采用(二甲基亚砜 + 乙醇)以及(丙酮 + 乙醇)体系中制备的比卡鲁胺晶型出现转折的体积比分别为 1:5 和 1:2,并且在体积比分别为 1:3 及 1:1 时,所制备的 I 型比卡鲁胺的粉体颗粒平均粒径小,分散性好,粒度分布比单一溶剂制备的晶体更均匀。

参考文献:

- [1] Yu Z Q, Tan R H B, Chow P S. Effect of operating conditions on agglomeration and habit of paracetamol crystals in anti-solvent crystallization[J]. Journal of Crystal Growth, 2005, 279(3-4): 477-488.
- [2] Vippagunta S R, Brittain H G, Grant D J W. Crystalline solids[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2001, 48: 3-26.
- [3] Wirth M P, Hakenberg O W, Froehner M. Antiandrogens in the treatment of prostate cancer[J]. European Urology, 2006, 51(2): 306-314.
- [4] Vega D R, Polla G, Martinez A, et al. Conformational polymorphism in bicalutamide[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2006, 328(2): 112-118.
- [5] Westheim R J H, Nijmegen. Bicalutamide forms; US, 0063782 A1[P], 2004-04-01.
- [6] Jenkins S, Liversidge G. Nanoparticulate bicalutamide formulations; US, 0159767 A1[P], 2006-06-20.

Preparation of bicalutamide polymorphs by mixed solvents induced precipitation

JI Hua LE Yuan SHEN ZhiGang CHEN JianFeng

(Key Laboratory for Nanomaterials, Ministry of Education, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029)

Abstract: The polymorphism of bicalutamide and the factors affecting its crystal formation have been studied. The standard forms of bicalutamide were prepared by evaporation and melting-cooling processes. Two crystalline forms of bicalutamide were obtained by anti-solvent precipitation and their structures were determined by comparing their X-ray powder diffraction patterns with those of the standard forms. A range of mixed solvents were screened in order to determine the optimum system. It was shown that changing the volume ratio of two solvents can induce crystallization of different polymorphs.

Key words: bicalutamide; polymorphs; precipitation; single solvents; mixed solvents