

卡马西平结晶工艺研究

Taso Gezahegn Mekuria, 蒋成君

(浙江科技学院 生物与化学工程学院,杭州 310023)

摘要: 为了研究卡马西平的结晶工艺,以甲醇为溶剂,正己烷为反溶剂,采用溶析结晶制备卡马西平晶体。利用 X 射线粉末衍射、红外光谱、拉曼光谱、光学显微镜等对卡马西平的晶型进行筛选和表征,考察卡马西平质量浓度、结晶温度、溶剂与反溶剂的体积比等参数对结晶得率和晶型的影响。研究表明,甲醇与正己烷溶析结晶得到两种晶型的卡马西平,分别为针状的晶型 II 和棱镜状的晶型 III;结晶温度是影响晶体得率的主要因素,在 0 °C 时,结晶得率可达 98.5%,在 40 °C 时,结晶得率仅为 15.2%;溶剂与反溶剂的体积比是影响晶型的主要因素,体积比越大越利于晶型 III 的生成。研究结果可为卡马西平晶型 III 的生产提供参考。

关键词: 卡马西平;结晶;工艺

中图分类号: TQ460.6 文献标志码: A 文章编号: 1671-8798(2020)04-0272-05

Study on crystallization process of carbamazepine

Taso Gezahegn Mekuria, JIANG Chengjun

(School of Biological and Chemical Engineering, Zhejiang University of
Science and Technology, Hangzhou 310023, Zhejiang, China)

Abstract: To study the crystallization process of carbamazepine, carbamazepine was crystallized from organic solutions using an antisolvent crystallization technique, with methanol used as a solvent and hexane as an antisolvent. Carbamazepine crystalline forms were screened and represented by virtue of X-ray powder diffraction, infrared spectroscopy, raman spectroscopy and optical microscopy, investigating the effects of process parameters, such as solution concentration, temperature and solvent to antisolvent ratio, on the crystallization yield and crystalline forms. Analysis of the produced particles shows needle-like crystalline form II and prismatic crystalline form III coexist. The crystallization temperature is the major factor affecting the crystallization yield. At the temperature of 0 °C, the crystallization yield can reach 98.5%, however, at 40 °C, the crystallization yield was only 15.2%. The ratio of solvent to

收稿日期: 2020-02-28

基金项目: 浙江省基础公益研究计划项目(LGJ20B060001)

通信作者: 蒋成君(1981—),男,浙江省杭州人,高级工程师,博士,主要从事制药工程研究。E-mail: jcj312@163.com。

antisolvent is the main factor affecting the crystalline form. The larger the ratio is, the more conducive to formation of crystalline form III. This study provides scientific basis for stable production of carbamazepine crystalline form III.

Keywords: carbamazepine; crystallization; process

卡马西平是一种抗惊厥药物,主要用于治疗癫痫和神经性疼痛^[1],是典型的多晶型药物^[2-4],有晶型 I、II、III、IV、V 5 种晶型^[5],其中晶型 III 是目前药品中的晶型^[6]。如何稳定地制备特定的卡马西平晶型 III 是卡马西平生产所面临的难题。不同的溶剂、不同的制备方法直接影响卡马西平晶型。Florence 等^[7]研究了 66 种溶剂、5 种结晶方法,制备了卡马西平的 3 种晶型 I、II、III 及 1 种二水物、8 种溶剂化合物。Lang 等^[2]通过羟丙基纤维素诱导结晶制备了卡马西平晶型 IV。Arlin 等^[5]通过模板化方法,在二氢卡马西平晶型 II 的表面得到了卡马西平晶型 V。Parambil 等^[8]研究了过饱和度及溶剂对卡马西平晶型的影响,控制过饱和度在 1.3~4.0,用甲醇、乙醇或乙腈为溶剂得到晶型 II、III 和两者的混合物。蒸发结晶一般得到卡马西平晶型 II,难以得到卡马西平晶型 III^[9]。于红琴等^[10]以乙醇为溶剂,冷却结晶析出针状的亚稳晶型 II 和棱镜状的稳定晶型 III。结晶方法直接影响产品最终的质量,因此溶析结晶代替冷却、蒸发结晶等技术受到了广泛的关注^[11-12]。目前卡马西平的生产工艺研究及报道尚较多^[13],但关于卡马西平溶析结晶技术的报道尚不多,基于此,本文在考虑产品得率及晶型纯度的基础上,研究在卡马西平结晶过程中质量浓度、结晶温度、溶剂与反溶剂的体积比等对晶型的影响,欲为卡马西平晶型 III 的生产提供一定的参考。

1 试验部分

1.1 试剂与仪器

卡马西平,CAS号:298-46-4,纯度大于98%,萨恩化学技术(上海)有限公司;甲醇、正己烷,化学纯,国药集团化学试剂有限公司;Nicolet™IS™5 傅里叶变换红外光谱仪,美国 Thermo 公司;帕纳科 X 射线粉末衍射分析仪,荷兰帕纳科公司;In Via 型激光共焦拉曼光谱仪,英国雷尼绍公司。

1.2 试验过程

以甲醇为溶剂,配制质量浓度为 0.01、0.02、0.04、0.08 g/mL 的卡马西平甲醇溶液各 1 mL,分别将上述溶液以一定的速度滴加到反溶剂正己烷中,控制结晶温度为 0~40 °C,溶剂与反溶剂的体积比为 0.1~10,过滤、烘干得到的晶体,计算卡马西平晶体的得率(y)并进行表征。得率计算公式如下:

$$y = \frac{\text{卡马西平晶体质量}}{\text{加入到甲醇中的卡马西平质量}} \times 100\%$$

1.3 分析方法

用帕纳科 X 射线粉末衍射仪分析采集卡马西平的 X 射线粉末数据,光源为 Cu K α 射线($\lambda = 1.541 \text{ \AA}$, $1 \text{ \AA} = 10^{-10} \text{ m}$),温度为室温。用 Nicolet™IS™5 傅里叶变换红外光谱仪采集红外光谱数据,测试波数范围为 4 000~500 cm^{-1} 。用 In Via 型激光共焦拉曼光谱仪采集 4 000~100 cm^{-1} 的激光拉曼数据。

2 结果与讨论

2.1 卡马西平晶型的 X 射线粉末衍射表征

用 X 射线粉末衍射法测定卡马西平晶型 II 和晶型 III,其 X 射线粉末衍射图如图 1 所示。由图 1 可知,卡马西平晶型 II 特征衍射峰的位置 2θ 值为 8.68°、13.26°、18.56°和 24.54°,而晶型 III 特征衍射峰的位置 2θ 值为 15.36°、19.56°、25.00°和 27.47°。晶型 II 和晶型 III 的 X 射线粉末衍射有非常明显的区别。

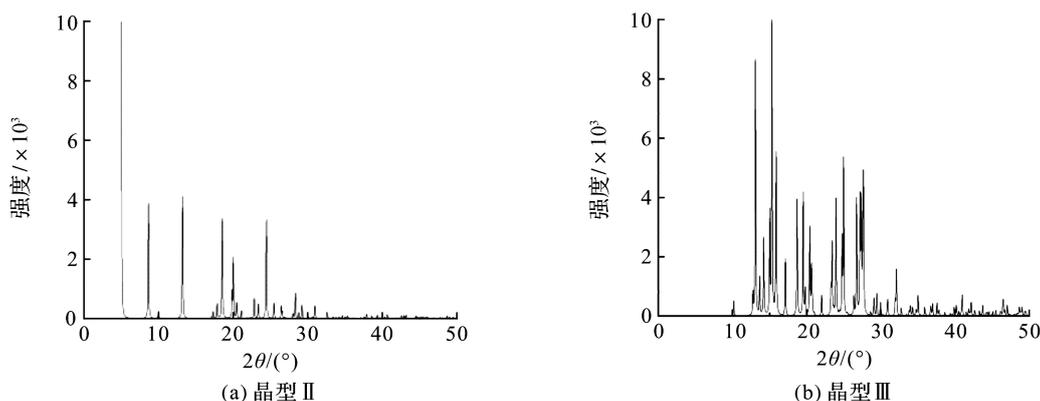


图 1 卡马西平晶型 II 和晶型 III 的 X 射线粉末衍射图

Fig. 1 X-ray powder diffraction patterns of carbamazepine crystalline form II and III

2.2 卡马西平晶型的红外光谱分析

卡马西平在甲醇/正己烷中溶析结晶时,得到针状的晶型 II 及棱镜状的晶型 III,两种晶型的红外光谱图比较如图 2 所示。

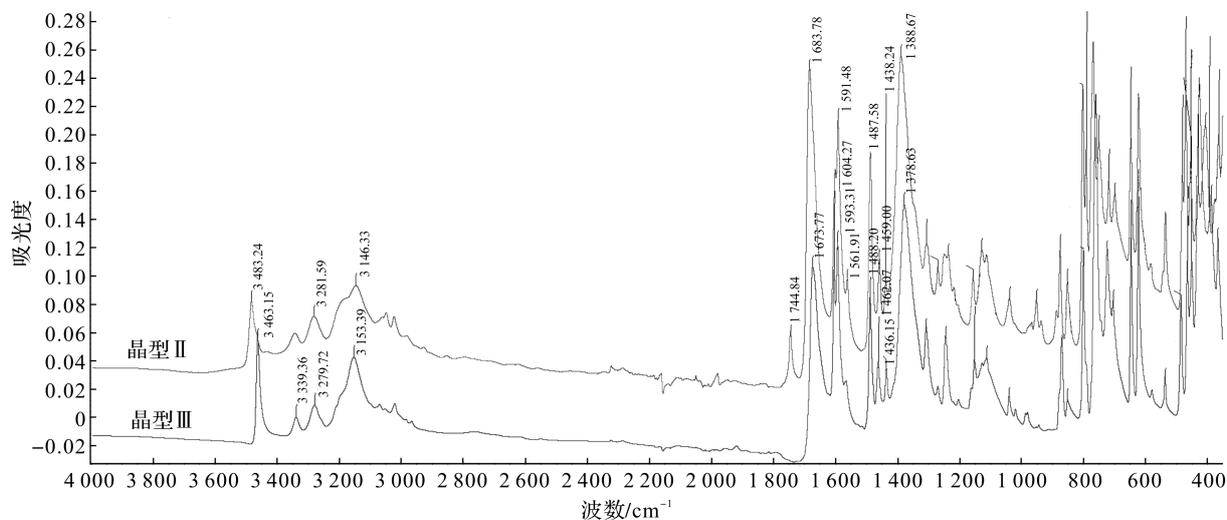


图 2 卡马西平晶型 II 和晶型 III 的红外光谱图比较

Fig. 2 Comparison of infrared spectra of two carbamazepine crystalline form II and III

由图 2 可知,卡马西平晶型 II、III 在红外光谱中表现出较大的区别。用于识别和区分卡马西平晶型的 3 个主要区域是 $3\ 500\sim 2\ 800\ \text{cm}^{-1}$ 、 $1\ 800\sim 1\ 550\ \text{cm}^{-1}$ 、 $1\ 500\sim 1\ 340\ \text{cm}^{-1}$,其中 $3\ 500\ \text{cm}^{-1}$ 左右为 N—H 伸缩振动,多重谱带的产生是由于酰胺基之间的氢键,最大的区别在 $1\ 744.82\ \text{cm}^{-1}$ 处,为酰胺的 C=O 的吸收峰,酰胺 I 谱带、N—H 的弯曲振动(酰胺 II 谱带)则体现在 $1\ 500\sim 1\ 340\ \text{cm}^{-1}$ 。晶型 II 和晶型 III 的红外光谱特征吸收峰比较见表 1。

表 1 晶型 II 和晶型 III 的红外光谱特征吸收峰比较

Table 1 Comparison of characteristic absorption peaks in infrared spectra between form II and III

晶型	特征吸收峰值/ cm^{-1}		
	$3\ 500\sim 2\ 800$	$1\ 800\sim 1\ 550$	$1\ 500\sim 1\ 340$
II	3 483.24	1 744.84, 1 683.78, 1 591.48	1 487.58, 1 438.24, 1 388.67
III	3 463.15	1 673.77, 1 591.48	1 488.20, 1 462.07, 1 378.63

卡马西平晶型 II 为三方晶系, R-3 点阵, 晶型 III 为单斜晶系, $P2_1/n$ 点阵^[3]。由于两种晶胞内部分子之间存在不同的较弱的相互作用, 导致了两种晶型红外光谱的差异, 因此通过红外光谱即可判断两种晶型。

2.3 卡马西平晶型的激光拉曼表征

卡马西平晶型Ⅱ和晶型Ⅲ的激光拉曼光谱图如图3所示。

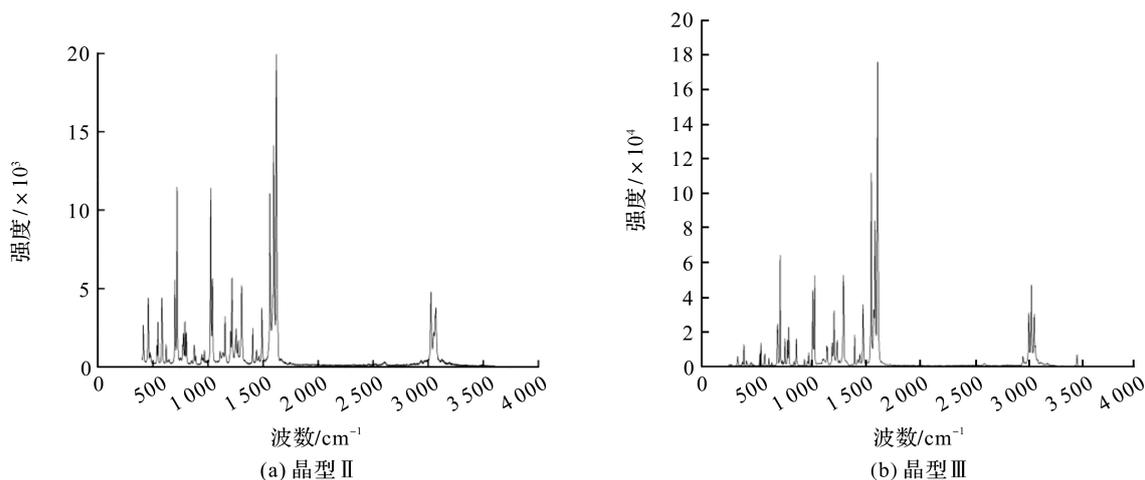


图3 卡马西平晶型Ⅱ和晶型Ⅲ的激光拉曼光谱图

Fig. 3 Raman spectra of carbamazepine crystalline form II and III

由图3可知,卡马西平晶型Ⅱ与晶型Ⅲ的激光拉曼在 $3\ 000\ \text{cm}^{-1}$ 处有较大的差别,酰胺基之间的氢键在此处表现出强谱带。晶型Ⅱ的特征吸收峰在 $3\ 025$ 、 $3\ 050$ 、 $3\ 069\ \text{cm}^{-1}$ 处,而晶型Ⅲ的特征吸收峰在于 $2\ 968$ 、 $3\ 022$ 、 $3\ 045$ 、 $3\ 072$ 、 $3\ 468\ \text{cm}^{-1}$ 处,因此通过激光拉曼能够有效地鉴别卡马西平晶型Ⅱ与晶型Ⅲ样品。

2.4 卡马西平晶型的光学显微表征

卡马西平晶型Ⅱ和晶型Ⅲ的光学显微镜图如图4所示。由图4可知,卡马西平晶型Ⅱ和晶型Ⅲ的形貌存在显著差别,晶型Ⅱ呈针状,而晶型Ⅲ呈棱镜状,因此晶体的形貌可用于区分卡马西平的这两种晶型。

2.5 卡马西平的质量浓度对晶型的影响

过饱和度是晶体生长过程中的主要推动力,溶液的过饱和度越大,在结晶过程中产生的推动力就越大,晶体的成核速度和生长速度也更快。将不同质量浓度的卡马西平溶液加入到正己烷中,这直接影响到体系的过饱和度。以甲醇作为溶剂, $25\ ^\circ\text{C}$ 下分别将 $1\ \text{mL}$ 质量浓度为 0.01 、 0.02 、 0.03 、 $0.04\ \text{g/mL}$ 的卡马西平甲醇溶液以 $1\ \text{mL/min}$ 的速度注入 $1\ \text{mL}$ 正己烷反溶剂中,卡马西平的质量浓度对晶型和得率的影响见表2。由表2可知,卡马西平的质量浓度越高,得率越高。这是由于较高质量浓度的药物溶液在与反溶剂混合时产生较高的过饱和度,使成核速度加快,从而形成大量核并导致晶体数量的增加。当卡马西平溶液的质量浓度从 $0.01\ \text{g/mL}$ 增加到 $0.04\ \text{g/mL}$ 时,试验得到的晶型始终是晶型Ⅱ与晶型Ⅲ的混合物,且改变质量浓度也不能制备纯度高的晶型,这可能是因为两种晶型的成核速度较为接近。

2.6 卡马西平的结晶温度对晶型的影响

温度是影响晶型的关键因素之一。当温度发生变化时,晶型的稳定性变化,同时温度的变化还会对溶液的过饱和度产生一定的影响,这些都会使析出的晶型发生变化。将甲醇作为溶剂,以 $1\ \text{mL/min}$ 的

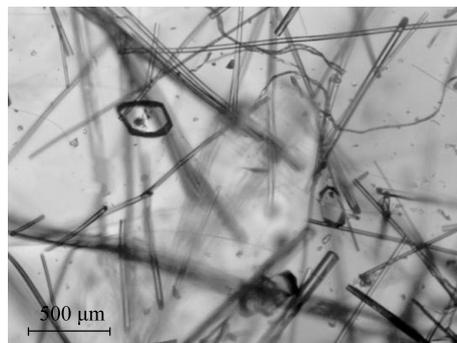


图4 卡马西平晶型Ⅱ和晶型Ⅲ的光学显微镜图

Fig. 4 Optical microscope photo of carbamazepine crystalline form II and III

表2 卡马西平的质量浓度对晶型和得率的影响
Table 2 Effect of concentration of carbamazepine on crystalline form and crystallization yield

卡马西平质量浓度/ $(\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$	晶型	得率/%
0.01	Ⅱ + Ⅲ	90.5
0.02	Ⅱ + Ⅲ	92.3
0.03	Ⅱ + Ⅲ	93.7
0.04	Ⅱ + Ⅲ	97.8

速度将 1 mL 质量浓度为 0.04 g/mL 的卡马西平甲醇溶液注入 1 mL 设定温度的正己烷反溶剂中, 结晶温度对晶型和得率的影响见表 3。由表 3 可知, 在不同温度条件下, 试验得到的始终是晶型 II 与晶 III 的混合物。根据经典的成核理论可知, 温度升高可以促进成核, 但随着过饱和度的降低, 成核速度急剧下降。试验中温度升高对过饱和度降低的影响远大于促进成核的作用, 因此温度升高导致得到的晶体数量明显减少, 40 °C 条件下卡马西平晶体得率仅为 15.2%。

2.7 溶剂与反溶剂体积比对晶型的影响

在 25 °C 条件下, 以 1 mL/min 的速度将 1 mL 质量浓度为 0.04 g/mL 的卡马西平溶液注入 1 mL 正己烷反溶剂中, 溶剂与反溶剂体积比对卡马西平晶型和得率的影响见表 4。由表 4 可知, 当溶剂甲醇与反溶剂正己烷的体积比为 10 时, 得到高纯度的晶型 III; 当溶剂与反溶剂的体积比为 0.1 时, 得到高纯度的晶型 II。由于甲醇对卡马西平有较大的溶解度^[14], 导致在溶剂与反溶剂高体积比时, 晶体的得率明显下降, 仅为 58.5%。

3 结 语

综上所述, X 射线粉末衍射、红外光谱、拉曼光谱等方法, 均能有效地鉴别卡马西平晶型 II、III 两种不同的晶型, 且两种晶型的形貌存在显著的差异。卡马西平晶型 II X 射线粉末衍特征衍射峰的位置 2θ 值为 8.68°、13.26°、18.56° 和 24.54°, 而晶型 III 特征衍射峰的位置 2θ 值为 15.36°、19.56°、25.00° 和 27.47°。卡马西平晶型 II、III 在红外光谱中表现出较大的区别, 用于识别和区分卡马西平晶型的 3 个主要区域是 3 500~2 800 cm^{-1} 、1 800~1 550 cm^{-1} 、1 500~1 340 cm^{-1} 。晶型 II 的拉曼光谱特征吸收峰在 3 025、3 050、3 069 cm^{-1} 处, 而晶型 III 的特征吸收峰在 2 968、3 022、3 045、3 072、3 468 cm^{-1} 处。晶型 II 呈针状, 而晶型 III 呈棱镜状。我们还研究了工艺参数对晶型的影响, 如卡马西平的质量浓度、结晶温度、溶剂与反溶剂的体积比。卡马西平质量浓度与温度的变化对晶型的影响较小, 得到的均为晶型 II 和晶型 III 的混合物。溶剂与反溶剂的体积比为 10 时, 得到高纯度的晶型 III; 溶剂与反溶剂的体积比为 0.1 时, 得到高纯度的晶型 II。对以上各参数的考察及所得结果可为工业上制备卡马西平晶型 III 提供参考。

参考文献:

- [1] PHILLIPS E J, SUKASEM C, WHIRL-CARRILLO M, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for HLA genotype and use of carbamazepine and oxcarbazepine: 2017 update[J]. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2018, 103(4): 574.
- [2] LANG M, KAMPF J W, MATZGER A J. Form IV of carbamazepine[J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2002, 91(4): 1186.
- [3] GRZESIAK A L, LANG M, KIM K, et al. Comparison of the four anhydrous polymorphs of carbamazepine and the crystal structure of form I [J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2003, 92(11): 2260.
- [4] FLICKER F, EBERLE V A, BETZ G. Recrystallization of commercial carbamazepine samples: a strategy to control dissolution variability[J]. *Pharmaceutics*, 2012, 4(1): 58.
- [5] ARLIN J B, PRICE L S, PRICE S L, et al. A strategy for producing predicted polymorphs: catemeric carbamazepine form V [J]. *Chemical Communications*, 2011, 47(25): 7074.

(下转第 312 页)

表 3 结晶温度对卡马西平晶型和得率的影响

Table 3 Effect of crystallization temperature on crystalline form and crystallization yield

结晶温度/°C	晶型	得率/%
0	II + III	98.5
10	II + III	98.3
20	II + III	97.8
30	II + III	87.5
40	II + III	15.2

表 4 溶剂与反溶剂体积比对卡马西平晶型和得率的影响

Table 4 Effect of solvent to antisolvent ratio on crystalline form and crystallization yield of carbamazepine

溶剂与反溶剂体积比	晶型	得率/%
10	III	58.5
5	II + III	68.3
1	II + III	87.8
0.5	II + III	95.5
0.1	II	97.2