

· 技术研究 ·

应用粉末 X 射线衍射法测定地氯雷他定中晶型和晶型的比例

邹文博, 尹利辉*, 胡昌勤 (中国食品药品检定研究院, 北京 102629)

摘要 目的: 用粉末 X 射线衍射法测定地氯雷他定原料中晶型 I 和晶型 II 所占重量百分比。方法: 将晶型 I 和晶型 II 对照品按照 5 种不同比例混合后测定, 以二者特征峰面积比对重量比绘制标准曲线, 采用内标法和标准加入法相结合的方法计算两种晶型所占重量百分比。结果: 线性方程为 $y=2.3205x-1.5641$, $r=0.9986$, 3 批样品中晶型 I 和晶型 II 的百分比分别为 94.8%, 5.2%; 94.5%, 5.5%; 92.8%, 7.2%。结论: 粉末 X 衍射法可以用于地氯雷他定中晶型 I 和晶型 II 的定量分析。

关键词: 粉末 X 射线衍射法; 地氯雷他定; 晶型

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2018)05-0637-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2018.05.011

Quantitative Analysis of Weight Ratio of the Polymorphic Form I and Form II in Desloratadine by X-ray Powder Diffraction

Zou Wenbo, Yin Lihui*, Hu Changqin (National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China)

Abstract Objective: To determine the weight ratio of the polymorphic form I and form II of desloratadine by using X-ray powder diffraction. **Methods:** The polymorphic form I and form II reference were mixed according to five different ratios before the quantitative analysis. A standard curve was drawn by using the ratio of characteristic peak area to weight ratio of the two polymorphic forms. Internal standard method and standard addition method were combined to calculate the weight ratio of polymorphic form I and form II. **Results:** The linear equation was $y=2.3205x-1.5641$, $r=0.9986$. The weight percentages of polymorphic form I and form II of three batches of samples were 94.8%, 5.2%; 94.5%, 5.5%; 92.8%, 7.2% respectively. **Conclusion:** X-ray powder diffraction can be used for quantitative analysis of the polymorphic form I and form II of desloratadine.

Keywords: X-ray powder diffraction; desloratadine; polymorphic form

作为第三代抗组胺药, 地氯雷他定是氯雷他定在体内的活性代谢产物, 其抗组胺作用比氯雷他定强, 具有起效快、作用持久、无中枢系统镇静作用、无心脏毒性及药物相互作用少等优点^[1], 已广泛应用于治疗过敏性鼻炎、荨麻疹等症。据文献报道, 地氯雷他定存在无定形和四种结晶型^[2-4], 分别为晶型 I、II、III 和 V。目前制剂用地氯雷他定

原料多为晶型 I 和晶型 II 的混合物, 虽然制备纯度较高的晶型 I 或晶型 II 原料的方法较成熟, 但是其一种晶型的纯品易发生转晶现象, 而两种晶型按一定比例混合后稳定性较好, 不易转晶, 可保证制剂过程的稳定^[5], 常用的生产工艺得到的原料以晶型 I 为主, 晶型 II 所占比例不超过 15%。

粉末 X 射线衍射法 (X-ray Powder Diffraction,

XRPD)是药物晶型分析的常用方法,在多种晶型混合物的衍射图谱中,衍射线的位置(2θ)是由晶体的周期性决定的,而衍射线的强度是由一定结构的原子团与点阵共同决定的。不同物相的结构不同,也就是在周期性或原子团组成与结构上总有这样或那样的不同,因而它们的衍射谱总是有区别的,具有特征性,且由于其中各相的结构并不变化,它们各自的衍射谱也不会变化^[6],因此该方法可用于多相混合物的定性、定量分析。欧洲药典、美国药典和中国药典2015年版均收录了该方法,常用的定量分析方法有外标法、内标法和标准加入法^[7],通过选取1~3个特征衍射峰,建立混晶样品的标准曲线测定原料药中晶型的比例^[8]。本文将参照文献报道的方法,以内标法和标准加入法相结合的方法测定地氯雷他定中晶型 I 和晶型 II 的比例。

1 材料与方法

1.1 仪器

Rigaku D/Max 2200型粉末X射线衍射仪(日本理学公司)。

1.2 试剂

地氯雷他定原料(批号:DS03327, DS03328, DS03329)为国外企业的产品;地氯雷他定晶型 I 对照品(批号:DS/RS/1/1301,纯度>99.0%) and 晶型 II 对照品(批号:DS/RS/2/1312,纯度>99.0%)由企业提供。

1.3 试验条件

阳极靶Cu,配Ni滤光片,射线管电压40 kV,电流40 mA,接收狭缝0.15 mm,发散狭缝1°,防散射狭缝1°,扫描范围 $2\theta = 5^\circ$ 至 35° ,扫描速度每分钟0.5°,扫描间隔0.02°。分别取测定标准曲线用混合对照品,混合样品及混合对照品500 mg,过100目筛,取50 mg,置载样玻璃片凹槽中,用玻璃片正压法制片。

1.4 样品的制备

测定标准曲线用混合对照品,由地氯雷他定晶型 I 对照品和晶型 II 对照品以重量比60:40,70:30,80:20,90:10,95:5混合制成,每份约500 mg。混合样品由450 mg样品和50 mg晶型 II 对照品混合制成。测定用混合对照品由晶型 I 对照品450 mg和晶型 II 对照品50 mg混合制成。所有样

品和对照品称取后置西林瓶中,经涡旋振荡5分钟使混合均匀。

1.5 选择特征衍射峰

在地氯雷他定的粉末X射线衍射图谱中,晶型 I 在 $2\theta = 13.2^\circ$ 、 18.7° 、 20.2° 、 21.1° 、 25.3° 、 26.3° 和 29.4° 有强特征峰;晶型 II 在 $2\theta = 13.1^\circ$ 、 18.7° 、 20.2° 、 22.4° 、 27.4° 和 29.0° 有强特征峰。根据欧洲药典的规定, 2θ 误差范围为 $\pm 0.2^\circ$,为避免两种晶型的特征峰相互干扰,晶型 I 可选择的特征峰在 $2\theta = 21.1^\circ$ 、 25.3° 、 26.3° 和 29.4° ,晶型 II 可选择的特征峰在 $2\theta = 22.4^\circ$ 和 27.4° ;而晶型 I 在 $2\theta = 27.6^\circ$ 有衍射峰,晶型 II 在 $2\theta = 21.2^\circ$ 、 25.3° 和 26.3° 有衍射峰,因此,为尽量减少弱衍射峰对计算结果的影响,选取 $2\theta = 29.4^\circ$ 为晶型 I 的特征峰, $2\theta = 22.4^\circ$ 为晶型 II 的特征峰,以特征峰的面积进行计算。

1.6 试验方法

由于地氯雷他定原料中以晶型 I 为主,晶型 II 比例小于15.0%,为降低系统误差,且不引入外源性内标物,因此用晶型 II 为内标,以晶型 I 和晶型 II 的特征峰面积比对重量比线性回归,得到线性方程。测定混合样品与混合对照品后,以混合样品图谱中晶型 II 的特征峰($2\theta = 22.4^\circ$)面积减去混合对照品中晶型 II 的特征峰面积,所得结果为样品中晶型 II 的特征峰面积;以样品中晶型 I 和晶型 II 的特征峰面积比计算晶型 I 和晶型 II 的重量比,因为样品主要由晶型 I 和晶型 II 组成,即100%,从而可以计算晶型 I 和晶型 II 的比例。

2 结果与讨论

2.1 专属性

粉末X射线衍射法能够鉴别特定物质的不同晶型,地氯雷他定样品的衍射图谱中可见晶型 I 和晶型 II 的特征衍射峰(图1),该方法专属性较好。

2.2 重复性试验

取晶型 I 和晶型 II 对照品,分别以重量比9:1混合制成6份各约500 mg的混合对照品,测定XRPD图谱,以图谱中晶型 I 的特征峰($2\theta = 29.4^\circ$)与晶型 II 的特征峰($2\theta = 22.4^\circ$)面积比计算重复性,RSD为1.1%(表1)。

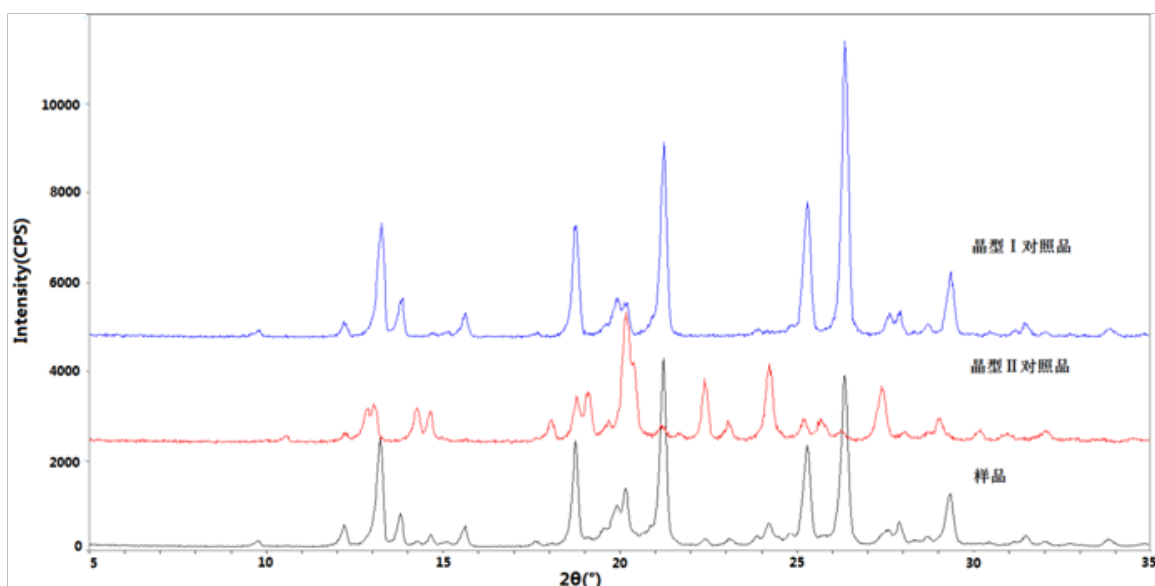


图 1 地氯雷他定各晶型对照品及样品的 XRPD 图谱

表 1 重复性试验结果

晶型 I 重量	晶型 II 重量	晶型 I 峰面积	晶型 II 峰面积	峰面积比	RSD
450.5	49.8	18759	1008	18.61	1.1%
450.3	50.1	18953	1012	18.73	
450.5	49.9	16993	900	18.88	
450.1	50.2	19486	1030	18.92	
449.7	50.0	18067	960	18.82	
450.0	50.1	18033	937	19.25	

2.3 线性和范围

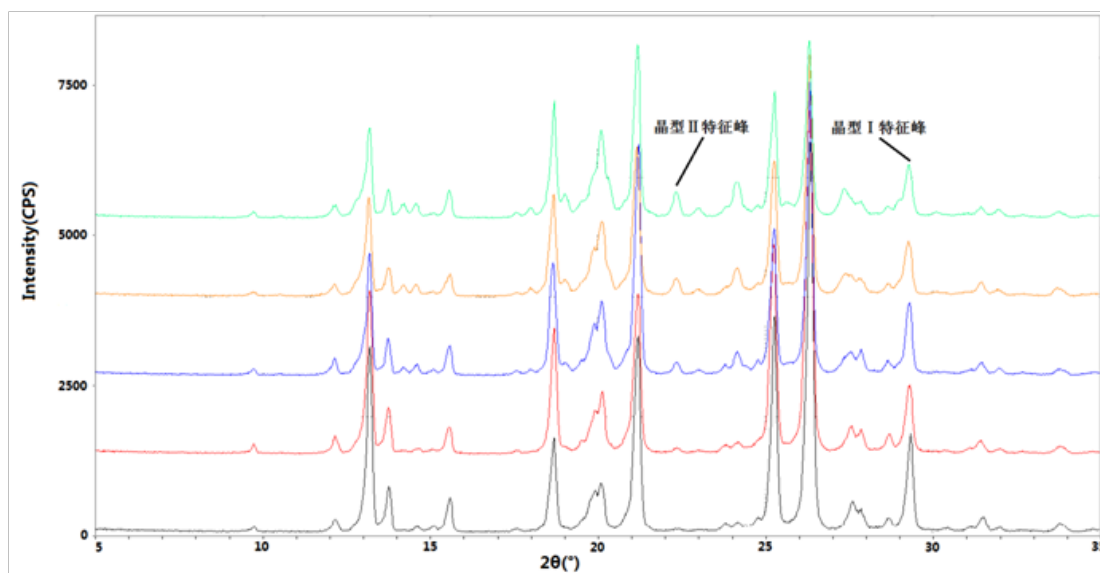
以 5 份晶型 I 和晶型 II 的混合对照品 XRPD 图谱中晶型 I 的特征峰与晶型 II 的特征峰面积比对

重量比进行线性回归(表 2、图 2), 得到线性方程:

$$y=2.3205x-1.5641 \quad (r=0.9986)。$$

表 2 线性和范围测定结果

晶型 I 重量	晶型 II 重量	晶型 I 峰面积	晶型 II 峰面积	重量比 (x)	峰面积比 (y)
475.3	25.2	22500	528	18.8611	46.4337
450.5	49.8	18759	1008	9.0462	18.6101
400.1	100.7	19523	2703	3.9732	7.2227
349.2	150.5	17614	4466	2.3203	3.9440
300.9	200.6	16469	6258	1.5000	2.6317



注：晶型 I 和晶型 II 重量比从上至下分别为 60 : 40、70 : 30、80 : 20、90 : 10、95 : 5。

图 2 测定标准曲线用混合对照品 XRPD 图谱

2.4 加样回收试验

采用加样回收试验，取地氯雷他定样品450 mg与晶型 II 对照品50 mg混合均匀，分别制成6份混合样品，测定回收率为93.7%，RSD为1.4%。

2.5 检测限

将晶型 I 和晶型 II 的对照品以不同比例混合，以晶型 I 的特征峰强度计，当信噪比为3 : 1时，测定检测限为8.5 mg · g⁻¹。

2.6 定量限

将晶型 I 和晶型 II 的对照品以不同比例混合，以晶型 I 的特征峰（2θ = 29.4°）强度计，当信噪比为10 : 1时，测定定量限为25.9 mg · g⁻¹。

2.7 样品测定

按照“1.4”节方法制备混合样品与混合对照品，每批样品制备6份，各测定1次，混合对照品制备1份，重复测定6次，样品中晶型 II 的特征峰面积，以混合样品中晶型 II 的特征峰面积减去混合对照品中晶型 II 的特征峰面积平均值计，通过线性方程计算3批样品中晶型 I 的含量（表3）。

表 3 地氯雷他定样品中晶型 I 和晶型 II 的比例

样品批号	晶型 I 比例 /%	晶型 II 比例 /%
	94.25	5.75
DS03327	94.25	5.75
	95.88	4.12
平均值	94.8	5.2
	95.34	4.66
DS03328	93.58	6.42
	94.60	5.40
平均值	94.5	5.5
	92.23	7.77
DS03329	92.45	7.55
	93.78	6.22
平均值	92.8	7.2

3 讨论

在标准曲线测定时,将晶型 I 和晶型 II 对照品混合后,晶型 I 的特征峰与晶型 II 在 $2\theta = 28.7^\circ$ 的衍射峰较接近,随着晶型 II 对照品的重量比增大, $2\theta = 28.7^\circ$ 衍射峰的峰面积增大,可能影响到晶型 I 特征峰的寻峰和峰面积结果(图2),由于样品中晶型 II 的比例不到10.0%,该衍射峰的峰面积很小(图1),对样品中晶型 I 特征峰的寻峰和峰面积结果影响不大。在样品的衍射图谱中,晶型 II 的特征峰面积较小,因此直接用其面积值进行计算易导致较大误差,采用标准加入法可减少系统误差对结果的影响。XRPD法定量分析受仪器精度和检测灵敏度影响较大,随着衍射仪的技术更新,可得到更好的灵敏度和重复性。对于其他化学药物的晶型分析,尤其是2种以上晶型的混合物的定量分析,有待进一步研究。

参考文献:

- [1] 徐道华. 第三代抗组胺药地氯雷他定[J]. 中国新药杂志, 2005, 14(12): 1486-1488.
- [2] Murpani D, Rafeeq M, Raheja P, et al. Process for the Preparation of Desloratadine: US Patent, US2007/024414 A1[P]. 2007-10-18 [2017-10-25]. <http://appft.uspto.gov/netacgi/nph-Parser?Sect1=PTO2&Sect2=HITOFF&u=%2Fnethtml%2FPTO%2Fsearch-adv.html&r=1&f=G&l=50&d=PG01&p=1&S1=20070135472>.
- [3] Kumar RVSK, Kale SA, Choudhari RB, et al. Novel Crystalline Forms of Desloratadine and Processes for Their Preparation: US Patent, US 2007/0135472 A1[P]. 2007-6-14 [2017-10-25]. <http://appft.uspto.gov/netacgi/nph-Parser?Sect1=PTO2&Sect2=HITOFF&u=%2Fnethtml%2FPTO%2Fsearch-adv.html&r=1&f=G&l=50&d=PG01&p=1&S1=20070135472>.
- [4] Bhatt PM, Desiraju GR. Form I of Desloratadine, a Tricyclic Antihistamine[J]. Acta Cryst, 2006, C62: 362-363. Doi: 10.1107/S0108270106012571.
- [5] Khunt MD, Madduri SR. Process for the Preparation of Desloratadine Polymorph Mixtures: US Patent, US 2008/0287481 A1[P]. 2008-11-20 [2017-10-25]. <http://appft.uspto.gov/netacgi/nph-Parser?Sect1=PTO2&Sect2=HITOFF&u=%2Fnethtml%2FPTO%2Fsearch-adv.html&r=1&f=G&l=50&d=PG01&p=1&S1=20080287481>.
- [6] 马礼敦. 高等结构分析[M]. 第一版. 上海: 复旦大学出版社, 2002: 369-378.
- [7] European Pharmacopeia 8.0[M]. Strasbourg EDQM, 2015: 301-303.
- [8] 国家药典委员会. 中国药典: 四部[S]. 2015: 371-374.

(收稿日期 2017年11月1日 编辑 邹宇玲)