

盐酸头孢吡肟与精氨酸共沉淀行为研究

马金菊,王振强,刘 伟

(黄河水利职业技术学院,河南 开封 475004)

摘 要:通过改变盐酸头孢吡肟和 L-精氨酸的摩尔比,采用共沉淀的方法制备出了一系列组合物,利用高效液相色谱(HPLC)、红外光谱(IR)和 X 射线粉末衍射(XRPD)等技术对产品的组成及结晶情况进行了研究,结果显示:在采用共沉淀方法制备的组合物中,盐酸头孢吡肟和精氨酸的摩尔比与投料的摩尔比基本相同,即得到的共沉淀产品为固体溶液,而不是共晶。均一度测试表明,以各种投料比制备的产品均匀性均优于市售物理混合产品。

关键词:盐酸头孢吡肟;精氨酸;共沉淀;溶剂体系

中图分类号:TQ465.1

文献标识码:A

doi:10.13681/j.cnki.cn41-1282/tv.2017.03.013

0 引言

共沉淀是指将两种以上的固体通过结晶的方法制备成复合颗粒粉体或多组分晶体,旨在以期待的方式获取满足特定需要的固体形式。因其制备过程简单,且环境友好,这一技术在很多领域都得到应用^[1-4]。采用共沉淀方法得到的固体形式不仅仅局限于共晶,还有离子液体、共熔物、固体溶液和超分子凝胶等。而最终得到哪一种固体形式,不仅取决于所涉固体的固有性质,还与其所处的溶剂环境之间的相互作用有关^[5-7]。

头孢吡肟是半合成的第四代注射用头孢菌素类抗生素,可有效对抗由革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌所造成的感染。由于该化合物以两性离子形式存在,不够稳定,所以必须以加酸成盐或与其他盐物理混合的形式制药^[8-11]。前者易对胃造成伤害,而后者容因堆密度不同而造成成分混合不均匀。专利 WO2005094800A2 提出,用盐酸头孢吡肟与 L-精氨酸合成无定型共沉淀组合物^[12],既解决了注射头孢吡肟 pH 值过低的问题,也不会形成不均匀的物理混合物。由于是无定型产品,故无法判断其为共晶或固体溶液,这对后期工艺放大也不利。另外,无定型产品在储存过程中存在不稳定性,故一般不适用于制剂开发。

笔者通过改变工艺条件,采用共沉淀方法制备盐酸头孢吡肟和 L-精氨酸组合物,并确定了最终产物的形态,为制备头孢吡肟与精氨酸的一系列组合

物提供了理论依据和优化工艺。

1 实验部分

1.1 实验材料

实验所用药品有:盐酸头孢吡肟(YU140714),广东华润顺峰药业有限公司生产;L-精氨酸(C011404007),石家庄春信生物科技有限公司生产;盐酸头孢吡肟/L-精氨酸(YS140407),深圳信立泰药业股份有限公司生产;甲醇(AR),郑州万福化工产品有限公司生产;异丙醇(AR),郑州万福化工产品有限公司生产;乙腈(AR),郑州万福化工产品有限公司生产;纯水,实验室自制。

1.2 实验步骤

(1)溶析法。称取一定质量的盐酸头孢吡肟和 L-精氨酸,置于恒温水浴的反应器中,加入甲醇或水溶解。将上述溶液滴加或直接倒入反溶剂中,搅拌一段时间,得到悬浮液。将悬浮液加以过滤,并使固体干燥,观察其样品性状。

(2)反溶析法。称取一定质量的盐酸头孢吡肟和 L-精氨酸,置于恒温水浴反应器中,加入甲醇或水搅拌溶解。将反溶剂滴加或直接倒入上述溶液中,搅拌一段时间后,得到悬浮液。将悬浮液过滤,并使固体干燥,观察其样品性状。

1.3 高效液相色谱 (High Performance Liquid Chromatography,简称 HPLC)的测定

采用美国 Waters 1525 高效液相色谱分析仪,以

收稿日期:2017-03-21

作者简介:马金菊(1985-),女,河南南阳人,助教,硕士,主要从事高校生物化工专业的教学与研究工作,研究方向为药物稳定性技术。

十八烷基硅烷键合胶为填充剂,以乙腈-0.26%戊烷磺酸钠溶液(取戊烷磺酸钠 2.61g,加水1 000 ml 溶解,先用磷酸调 pH 值为 3.4±0.1,再用氢氧化钾溶液(65→100)将 pH 值调至 4.0±0.1)(8:92)为流动相,进行检测。流动相流速为 1.0 ml/min,检测波长为 259 nm,进样量为 10 ul,色谱柱规格为 1.6 mm×250 mm。取盐酸头孢吡肟对照品溶液 20 ul 注入色谱仪,记录色谱图,分析盐酸头孢吡肟与相邻杂质峰的分度是否符合规定。精密称取适量产品(约相当于头孢吡肟 17.5 mg),加流动相,制成浓度为 0.07 mg/ml 的孢吡肟溶液,摇匀,取盐酸头孢吡肟对照品溶液 20 ul 注入色谱仪,记录色谱图。另取相同质量的盐酸头孢吡肟对照品溶液,用同法测定。按外标法计算盐酸头孢吡肟含量。

1.4 X 射线粉末衍射(XRD)测试

对所有粉末样品均用 D8 ADVANCE 型 X-射线粉末衍射仪进行分析,用 Cu-K α 射线($\lambda=1.54056 \text{ \AA}$)进行粉末衍射。工作电压和电流分别为 40 kV、40 mA,样品扫描步长为 0.0194°,扫描速度为 20°/min,扫描范围为(3~45°)。

1.5 红外光谱(IR)测试

盐酸头孢吡肟和 L-精氨酸共沉淀的产品也用科尔帕默 (Cole-Parmer)83000-00 型红外光谱仪进

行分析,以 KBr 为分散剂,扫描光谱范围为 4 000~500 cm^{-1} 。

2 结果与讨论

2.1 溶剂体系的选择

实验分别选取水和甲醇作为良溶剂,不良溶剂选用异丙醇、乙腈、乙醇。实验结果显示,以水为良溶剂、以乙醇、乙腈和异丙醇为反溶剂时,采用溶析结晶法,体系极易出油而无法析出固体。而采用反溶析结晶法时,虽然能得到固体,但产品性状较差,易出胶,或粉末颜色发黄。在甲醇异丙醇溶析体系中,反溶析结晶法得到的产品性状良好,为分散性较好的类白色固体粉末。而采用溶析结晶法虽然也能得到性状良好的固体粉末,但其结晶过程中易出胶。故结晶体系可采用甲醇和异丙醇为良溶剂和不良溶剂。同时,由于盐酸头孢吡肟会随温度升高而含量减少,而低温会使生产过程能耗加大,故实验选取的温度范围为(25~30 $^{\circ}\text{C}$)。

2.2 HPLC 测定结果

测定的盐酸头孢吡肟/L-精氨酸高效液相色谱图如图 1 所示。

$$\text{分离度 } R=2(t_{R2}-t_{R1})/(W_1+W_2)=2\times(13.154-5.733)\div(0.1978+0.3800)=25.69$$

实验观察了一系列不同投料比的产品组成,

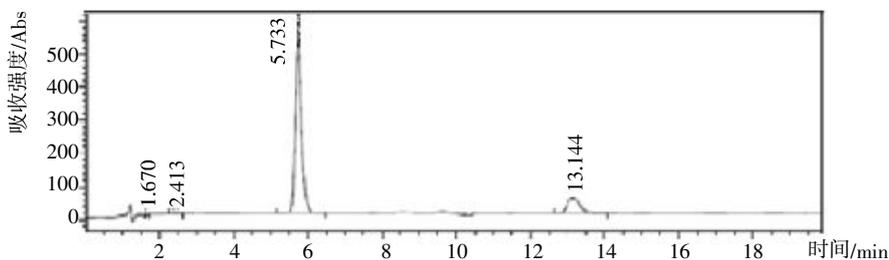


图 1 盐酸头孢吡肟/L-精氨酸高效液相色谱图

Fig.1 HPLC of Cefepime hydrochloride/L-arginine

不同盐酸头孢吡肟和 L-精氨酸投料比 (摩尔比) 对应的共沉淀产物的摩尔比如图 2 所示。由图 2 可以看出,产品的摩尔比基本接近于投料的摩尔比。这说明盐酸头孢吡肟与 L-精氨酸形成的共沉淀产品并非共晶,否则只会形成单一成分的产品。这也说明,得到的共沉淀组合物之间没有固定的化学计量比,共沉淀产物中盐酸头孢吡肟和精氨酸的摩尔配比可通过控制投料比而精确控制。

2.3 X 射线粉末衍射(XRD)

对盐酸头孢吡肟原料药、L-精氨酸原料药、市售盐酸头孢吡肟/L-精氨酸混合物及以水为良溶剂制备得到的共沉淀组合物做 X 射线粉末衍射,结果如图 3 所示。由图 3 可知,盐酸头孢吡肟

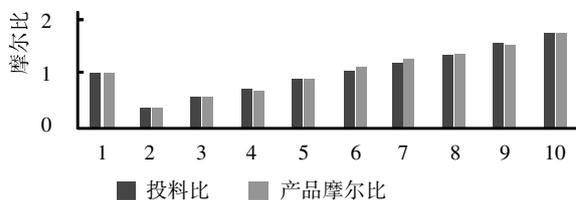
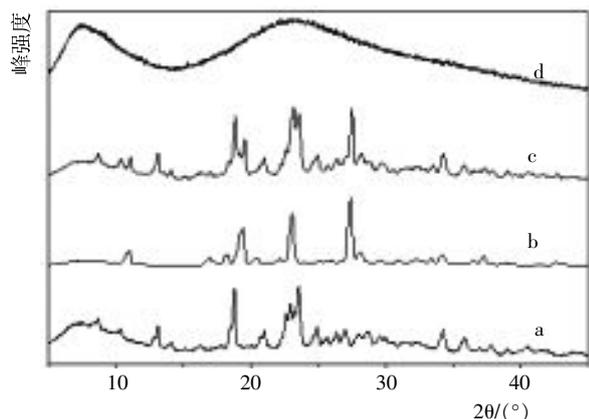


图 2 不同投料比制得的共沉淀产品的成分

Fig.2 Coprecipitation product composition of different feed molar ratios

和 L-精氨酸及其两者的物理混合物均有明显的衍射峰,为晶体,而共沉淀产品无明显衍射峰,为无定型产品。实验并未得到衍射峰比较明显的共沉淀产品。

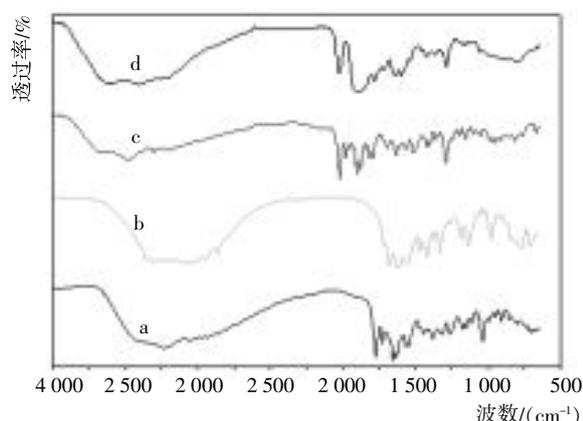


(a) 盐酸头孢吡肟; (b) 精氨酸; (c) 市售混合物; (d) 共沉淀组合物
图3 盐酸头孢吡肟、精氨酸、市售混合物及共沉淀组合物 XRPD 图

Fig.3 XRPD patterns of Cefepime hydrochloride, L-arginine, commercial product and coprecipitation combination

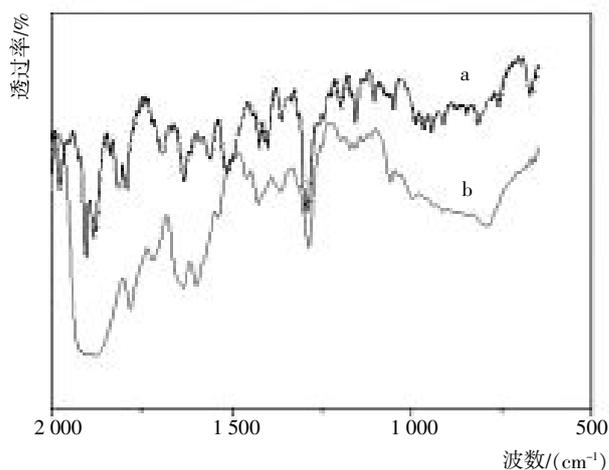
2.4 红外光谱法 (IR)

对盐酸头孢吡肟原料药、L-精氨酸原料药、市售盐酸头孢吡肟/精氨酸混合物及得到的共沉淀组合物做红外光谱测试,得到的结果如图4和图5所示。由图4和图5可知,共沉淀组合物红外光谱吸收与物理混合趋势基本一致,但峰强度发生了改变,某些特征峰发生了红移和蓝移。而且,物理混合物红外图谱上 1729 cm^{-1} 的吸收峰在共沉淀产品上没有出现,该吸收峰由 $\text{C}=\text{O}$ 的伸缩振动引起,推测是由于组合物中的盐酸头孢吡肟和精氨酸之间存在作用,使该峰红移到与其他峰重合的位置或者消失。这也说明,共沉淀产品为盐酸头孢吡肟和 L-精氨酸的固体溶液。



(a) 盐酸头孢吡肟; (b) 精氨酸; (c) 市售混合物; (d) 共沉淀组合物
图4 盐酸头孢吡肟、精氨酸、市售混合物及共沉淀组合物红外光谱图

Fig.4 IR patterns of Cefepime hydrochloride, L-arginine, commercial product and coprecipitation combination.



(a) 市售混合物; (b) 共沉淀组合物

图5 市售混合物与共沉淀产物的红外光谱图

Fig.5 Comparison of IR patterns of commercial product and coprecipitation combination

2.5 共沉淀组合物与市售混合物均一性比较

从市售盐酸头孢吡肟/L-精氨酸混合物和投料比为 0.5 的甲醇异丙醇体系共沉淀产品中各取 3 个样,进行溶残测定和比例验证,并比较它们的均一性,结果如表 1 所示。

表 1 HPLC 法测定共沉淀组合物与市售混合物的比例

Tab.1 Mole ratios of commercial product and coprecipitation combination by HPLC

方法	组别	比例 R	溶残/%
市售物理混合	Mix-1	0.533	4.9
市售物理混合	Mix-2	0.526	4.9
市售物理混合	Mix-3	0.484	4.9
共沉淀产品	12-1	0.505	5.647
共沉淀产品	12-2	0.498	5.647
共沉淀产品	12-3	0.500	5.647

由表 1 可知,在投料摩尔比(盐酸头孢吡肟:精氨酸)为 0.5 的条件下,共沉淀组合物比例均在 0.5 左右,且同市售混合物相比,比例更加均匀。这从侧面反映了共沉淀产品为固体溶液,而非共晶与某种单一组分的物理混合。

3 结语

采用共沉淀方法制备了与市售混合物相同比例的盐酸头孢吡肟和 L-精氨酸组合物,并对其进行测试,结果表明,由共沉淀方法制备出的组合物,盐酸头孢吡肟和精氨酸的摩尔比与投料摩尔比基本相同。均一度测试表明,各种投料比下的该类产品均匀性优于市售物理混合物。结合红外图谱可以说明,得到的共沉淀产品为固体溶液,而不是共晶。因此,在

一定程度上,利用盐酸头孢吡肟和L-精氨酸共沉淀可替代两者的简单物理混合,从而解决两者物理混合所产生的物料含量不均一的问题。

参考文献:

- [1] 戈东旭,洪鸣凰,徐军,等.药物共晶研究进展及应用[J].中国抗生素杂志,2011,36(8):561-565.
- [2] 易涵,尹亚妹,赵秀丽,等.伊曲康唑共晶的制备与表征[J].沈阳药科大学学报,2014(3):161-168.
- [3] 王义成,冯成亮,杨素勤,等.药物共晶的最新研究进展[J].药学进展,2013,37(3):120-130.
- [4] Stahly G P. Diversity in single-and multiple-component crystals. The search for and prevalence of polymorphs and cocrystals [J].Cryst Growth Des,2007,7(6):1007-1026.
- [5] Son S F, A say B, Busse J R, et al. Reaction propagation of Al/MoO₃ nanocomposite thermites[A]. Proceedings of the International Pyrotechnics Seminar [C].28th.2001,833-843.
- [6] 杨永明,张建国.IAN系共沉淀起爆药的制备工艺与性能研究[J].含能材料,2001,9(3):107-110.
- [7] Aisawa S, Takahashi S, Ogasawara WYNarita E. Direct intercalation of amino acids into layered double hydroxides by coprecipitation [J].Solid State Chem., 2001,162(1):52-62.
- [8] Bristol-Myers Company. Cefepime cephalosporin salts: U.S.Patent ,4,910,301[P].1990-03-20.
- [9] Bristol -Myers Company.Cephalosporin salts and injectable compositions, U.S.Patent,4,994,451 [P].1991-02-19.
- [10] Bristol-Myers Squibb Company.Injectable compositions of cefepime dihydrochloride hydrate:U.S.Patent, 5,244,891[P].1993-09-14.
- [11] Bristol -Myers Company. Lyophilized or precipitated cephalosporin zwitterion and salt combination:U.S. Patent, 4,808,617[P].1989-02-28.
- [12] Lupin Ltd(IN), Tyagi OM Dutt(IN), Chauhan Yogendra Kumar(IN), Srivastava Tushar Kumar(IN). A co-precipitated cefepime composition and process for preparation thereof. WO2005IN00095[P].2005-10-13.

[责任编辑 杨明庆]

Study on Coprecipitation of Cefepime hydrochloride and Arginine

Ma Jinju, Wang Zhenqiang, Liu Wei

(Yellow River Conservancy Technical Institute, Kaifeng 475004, Henan, China)

Abstract: By changing the mole ratios of Cefepime hydrochloride and L-Arginine, using the coprecipitation method, it prepares a series of compositions. The composition and the crystal morphology of were studied by High Performance Liquid Chromatography (HPLC), Infrared spectroscopy (IR), X-Ray Power Diffraction (XRPD). The results showed that mole ratios of Cefepime hydrochloride and L-arginine in the coprecipitation product were the same as the feeding molar ratio, which declared that coprecipitation product were solid solution, rather than cocrystal. It turned out that the uniformity of the coprecipitation product was higher than that of the commercial product.

Key Words: Cefepime hydrochloride; L-arginine; coprecipitation; solvent system