

文章编号:1671-6833(2020)06-0092-05

盐酸丁卡因多晶型制备和溶解度测定与关联

李莎莎¹, 常英杰², 赵洁¹, 丁远民¹, 李瑞鹏², 李雯^{2,3,4,5}

(1.郑州大学 化工学院,河南 郑州 450001; 2.郑州大学 药学院,河南 郑州 450001; 3.药物关键制备技术教育部重点实验室,河南 郑州 450001; 4.新药创制与药物安全性评价河南省协同创新中心,河南 郑州 450001; 5.河南省药品质量控制与评价重点实验室,河南 郑州 450001)

摘 要: 盐酸丁卡因具有多晶型现象,晶型药物溶解度的测定是目前药物质量控制研究领域的热点问题,商品化盐酸丁卡因溶解度的测定未见文献报道,故对其溶解度进行测定与关联研究。在定性定量分析盐酸丁卡因多晶型现象的基础上,采用平衡法测定了商品化盐酸丁卡因原料药在纯溶剂及混合溶剂中的溶解度。研究表明,盐酸丁卡因在甲醇-乙酸乙酯混合溶剂中存在着潜溶现象,当甲醇摩尔分数为 0.849 2 时,溶解度达到最大值。在纯溶剂中,盐酸丁卡因的溶解度数据符合 Apelblat 方程;在混合溶剂中,盐酸丁卡因的溶解度数据符合 CNIBS/R-K 方程,拟合结果与实验数据的相关系数 R^2 大于 0.99。利用 van't Hoff 方程计算得到盐酸丁卡因在溶解过程中的溶解焓和溶解焓,证实其溶解过程是吸热和熵驱动的。

关键词: 盐酸丁卡因;多晶型;溶解度;测定;关联

中图分类号: O645.12 **文献标志码:** A **doi:**10.13705/j.issn.1671-6833.2020.06.008

0 引言

盐酸丁卡因是一种局部麻醉药,广泛用于硬膜外阻滞、蛛网膜下腔阻滞、神经传导阻滞和黏膜表面麻醉^[1]。

盐酸丁卡因的多晶型在欧洲药典(9.0 版)和 Giron 等发表的文献中均有描述^[2-3],晶型 A(熔点 421.15 K)或晶型 B(熔点 407.15~412.15 K)室温可以长期保存。进一步研究发现,盐酸丁卡因原料药市售品多为晶型 A 和晶型 B 的混晶。按照中国药典 2015 版“药品晶型研究及晶型质量控制指导原则”的要求,对盐酸丁卡因进行多晶型的定量分析发现,溶液中晶型 A 与晶型 B 的体积比为 4:1 时,达到动态平衡。盐酸丁卡因的溶解度的测定未见公开报道。本文报道盐酸丁卡因晶型制备及在常压下,在 273.15~323.15 K 温度内,采用平衡法测定的商业形式的盐酸丁卡因在甲醇、乙醇、等纯溶剂和甲醇-乙酸乙酯混合溶剂中的溶解度测定结果。本研究为盐酸丁卡因工业结晶和精制工艺提供了重要依据。

1 实验

1.1 实验材料和仪器

盐酸丁卡因购自北京燕京药业有限公司;乙醇、甲醇、三氯甲烷、异丙醇和乙酸乙酯均购自天津科密欧化学试剂有限公司,均为分析纯;BT-125D 型分析天平;SYC 型超级恒温水槽;DT-Q600 型同步热分析仪;D8 ADVANCE 型 X 射线粉末衍射仪;JEOL JSM-7500F 型扫描电子显微镜。

1.2 晶型 A 和晶型 B 的制备

(1) 晶型 A 的制备:室温下,将商品化盐酸丁卡因溶于水,8℃冷却 12 h,过滤、真空干燥后得到白色针状的晶型 A 产物,高效液相色谱法测得质量分数≥99.9%。

(2) 晶型 B 的制备:将商品化盐酸丁卡因溶于水,用质量分数为 10%的 NaOH 溶液调 pH 值为 8~9,静置 3~4 h 后过滤得到丁卡因。丁卡因用乙醇溶解,然后通入干燥的 HCl 气体成盐,得到晶型 B 产物,高效液相色谱法测得质量分数≥99.9%。

1.3 热重-差示扫描量热分析(TG-DSC)

氮气环境,流速 100 mL/min,取样 5~10 mg

收稿日期:2020-03-13;修订日期:2020-06-19

基金项目:河南省科技厅产学研项目(15210700041)

通信作者:李雯(1970—),女,河南浚县人,郑州大学教授,博士,主要从事药物合成与质量标准研究,E-mail: liwen@zzu.edu.cn。

放入氧化铝坩埚中,加热速率为 5 K/min,测定两种晶型的 DSC 图,测量结果如图 1 所示。晶型 A 的熔点峰值对应为 422.9 K,晶型 B 的熔点峰值对应为 411.79 K,与文献[3-4]一致。

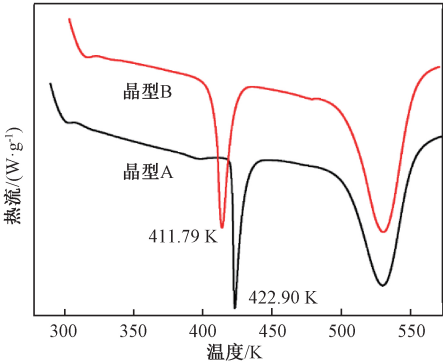


图 1 晶型 A 和晶型 B 的 DSC 图

Figure 1 DSC curve of form A and form B

1.4 X 射线粉末衍射 (XRD)

Cu 靶,发射波长 0.15 418 nm 的 Cu-K α 射线,在管电压 40 kV,管电流 40 mA 的条件下扫描,扫描衍射角为 5°~60°,扫描步长为 0.02°,扫描速率为 0.1 s/步。扫描衍射角在 5°~40°内差异较明显,XRD 图谱如图 2 所示。

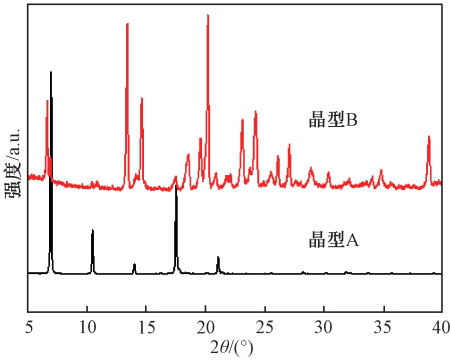


图 2 晶型 A 和晶型 B 的 XRD 图

Figure 2 XRD curve of form A and form B

从图 2 可以看出,晶型 A 在 $2\theta = 6.9^\circ \pm 0.1^\circ$, $15.7^\circ \pm 0.1^\circ$ 处有特征峰,晶型 B 在 $2\theta = 13.4^\circ \pm 0.1^\circ$, $19.5^\circ \pm 0.1^\circ$ 处有特征峰。与文献[2]一致。

1.5 晶型 A 和晶型 B 的溶剂介导转晶现象

在研究晶型 A 和晶型 B 在甲醇、乙醇、异丙醇、乙酸乙酯、三氯甲烷溶剂中的溶解度时,通过 DSC 检测盐酸丁卡因晶型 A 和晶型 B 达到固液平衡后剩余的固体,定量分析发现其晶型 A 与晶型 B 质量比为 4:1 时达到动态平衡。说明晶型 A 和晶型 B 在所测有机溶剂中易发生溶剂介导转晶型现象,转化为两种晶型的混合物。这也说明了商业化的盐酸丁卡因是稳

定的,因此只对商业化的丁卡因溶解度的数据进行分析。

1.6 溶解度测量方法

采用平衡法^[5]测定了盐酸丁卡因的溶解度。将过量的盐酸丁卡因加入到含有溶剂的双层玻璃反应釜中,用精度为 0.1 K 的温度计监测釜中溶液的温度。将混合物在恒定温度下通过磁力搅拌 12 h 或更长时间,达到固-液平衡后,停止搅拌并将溶液在相同温度下静置 12 h,沉淀盐酸丁卡因颗粒。吸出适量的上清液,并通过注射器 (0.45 μm) 过滤,将滤液倒入预热的玻璃皿中。测量总质量。将称重后的容器置于温度为 323.15 K 真空烘箱中,然后蒸发溶液并定期记录托盘的质量,直至恒重。所有设备在转移过程中都必须经过预热和迅速操作,以防止产生误差。所有实验数据在相同条件下重复 3 次,取平均值。采用 DSC 对原料及平衡后的盐酸丁卡因进行晶型分析。

采用式(1)^[6]计算盐酸丁卡因在纯溶剂中的溶解度,采用式(2)^[7]计算盐酸丁卡因在甲醇-乙酸乙酯混合溶剂中的溶解度,甲醇在混合溶剂中的摩尔分数为 x ,用式(3)计算。

$$x_i = \frac{m_1/M_1}{m_1/M_1 + m/M}; \tag{1}$$

$$x_i = \frac{m_1/M_1}{m_1/M_1 + m_2/M_2 + m_3/M_3}; \tag{2}$$

$$x = \frac{m_2/M_2}{m_2/M_2 + m_3/M_3}。 \tag{3}$$

式中: m_1 、 m_2 、 m_3 、 m 分别为盐酸丁卡因、甲醇、乙酸乙酯、纯溶剂的质量; M_1 、 M_2 、 M_3 、 M 分别为盐酸丁卡因、甲醇、乙酸乙酯、纯溶剂的相对分子质量。

1.7 热力学方程

采用 Apelblat 方程拟合盐酸丁卡因在纯溶剂中的溶解度,其方程为:

$$\ln x_i = A + \frac{B}{T} + C \ln T。 \tag{4}$$

式中: A 、 B 、 C 为该方程的经验参数。 A 和 B 主要揭示了溶液非理想性对样品溶解度的影响; C 主要体现温度与样品的熔融焓之间的关系。

Zhang 等^[8]提出 CNIBS/R-K 方程。该模型用于模拟盐酸丁卡因在甲醇-乙酸乙酯中的溶解度数据。方程的简化形式为:

$$\ln x_i = B_1 + B_2 \cdot x_A + B_3 \cdot x_A^2 + B_4 \cdot x_A^3 + B_5 \cdot x_A^4。 \tag{5}$$

式中： $B_1、B_2、B_3、B_4、B_5$ 为该等式的经验参数。

上述两个模型用相对偏差 RD 和平均相对偏差 ARD 来检验结果的一致性，

$$RD = \frac{|x_{cl} - x_i|}{x_i}; \tag{6}$$

$$ARD = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left| \frac{x_{cl} - x_i}{x_i} \right|。 \tag{7}$$

式中： x_{cl} 为指溶解度的理论值； x_i 为溶解度的测量值。

2 结果与讨论

2.1 盐酸丁卡因在纯溶剂中的溶解度

图 3 显示了商品盐酸丁卡因在纯溶剂中的 x_i 值。通过 DSC 检测盐酸丁卡因达到固液平衡后剩余的固体，其 DSC 数据与测定前没有变化，可以认为盐酸丁卡因在溶解过程中没有发生晶型转变。从图 3 可以看出，在纯溶剂中盐酸丁卡因的溶解度随温度的升高而增加，且在相同温度下纯溶剂中的溶解度顺序为：甲醇>乙醇>异丙醇>乙酸乙酯。当温度低于 304 K 时，在三氯甲烷中的溶解度大于在乙醇中的，而温度大于 304 K 时情况相反。盐酸丁卡因具有极性基团—NH—，其导致盐酸丁卡因在醇类中的溶解度更高，该现象可以用“相似相溶”的原理来解释。

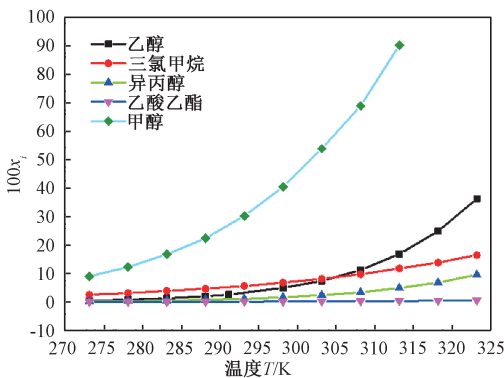


图 3 盐酸丁卡因在纯溶剂中的溶解度
Figure 3 Solubility of tetracaine hydrochloride in pure solvents

用 Origin8 软件对溶解度数据关于修正的 Apelblat 方程拟合，结果表明有很好的相关性，并且 $R^2 \geq 0.99$ ， $AD \leq 5\%$ ， $ARD \leq 5\%$ 。表 1 列出了通过拟合获得的无量纲参数 $A、B、C$ 的值。结果证明，修正的 Apelblat 方程适用于盐酸丁卡因所研究的温度和溶剂范围内的溶解度。

表 1 盐酸丁卡因通过 Apelblat 方程拟合获得的无量纲参数

Table 1 Parameters of modified Apelblat equation for tetracaine hydrochloride solubility fitting in pure solvents

溶剂	A	B	C	R ²	ARD/%
甲醇	16.07	-6 716.42	5.95	0.999	1.057
乙醇	-69.31	-3 282.11	14.37	0.997	0.621
异丙醇	-136.76	617.66	23.73	0.994	0.641
三氯甲烷	-45.58	-665.48	8.73	0.992	0.630
乙酸乙酯	-71.24	-234.64	12.36	0.995	0.578

2.2 盐酸丁卡因在甲醇-乙酸乙酯混合溶剂中的溶解度

盐酸丁卡因在甲醇-乙酸乙酯混合溶剂中的溶解度拟合值如图 4 所示。根据盐酸丁卡因在纯溶剂中的溶解度数据，选择甲醇作为易溶溶剂，乙酸乙酯作为不易溶溶剂，研究盐酸丁卡因在混合溶剂中的溶解行为。从图 4 可以看出，盐酸丁卡因出现潜溶现象，当甲醇的摩尔分数为 0.849 2 时溶解度达到最大值。这个规律可以用溶剂化效应解释。Apelblat 和 CNIBS/R-K 方程的实验结果由 Origin8.0 软件拟合，可以看出，存在良好的相关性。测定系数 $R^2 \geq 0.99$ ， $ARD \leq 0.03\%$ ，拟合得到的参数列于表 2 和表 3。

表 2 盐酸丁卡因在混合溶剂中关于 Apelblat 方程拟合得到的无量纲参数

Table 2 Parameters of modified Apelblat equation for tetracaine hydrochloride solubility fitting in mixed solvents

x_A	A	B	C	R ²	ARD/%
0.956	-71.99	-692.84	13.65	0.999	0.695
0.906	-81.71	-1 682.49	15.07	0.999	0.743
0.849	-76.87	-301.97	14.31	0.999	1.019
0.784	-64.19	-774.87	12.34	0.994	0.777
0.707	-58.83	-675.74	11.30	0.993	1.012
0.617	-75.78	437.01	13.55	0.996	0.875
0.509	21.97	-3 573.33	-1.35	0.996	0.802
0.376	-68.14	286.42	12.01	0.999	0.657
0.212	-139.11	2 293.34	22.98	0.998	0.608

2.3 溶液的热力学性质

对于理想溶液，溶解过程的热力学参数的计算采用 van't Hoff 方程来计算：

$$\ln x_i = -\frac{\Delta H_f}{RT} + \frac{\Delta S_f}{R}。 \tag{8}$$

式中： R 为气体摩尔常数， $8.314 \text{ J}/(\text{mol} \cdot \text{K})$ ； x_i 为溶质的溶解度； ΔH_f 为熔化焓； ΔS_f 为融化熵。

事实上，几乎所有的溶液都是非理想的，溶质与溶剂之间存在一定的作用。因此，对于真实

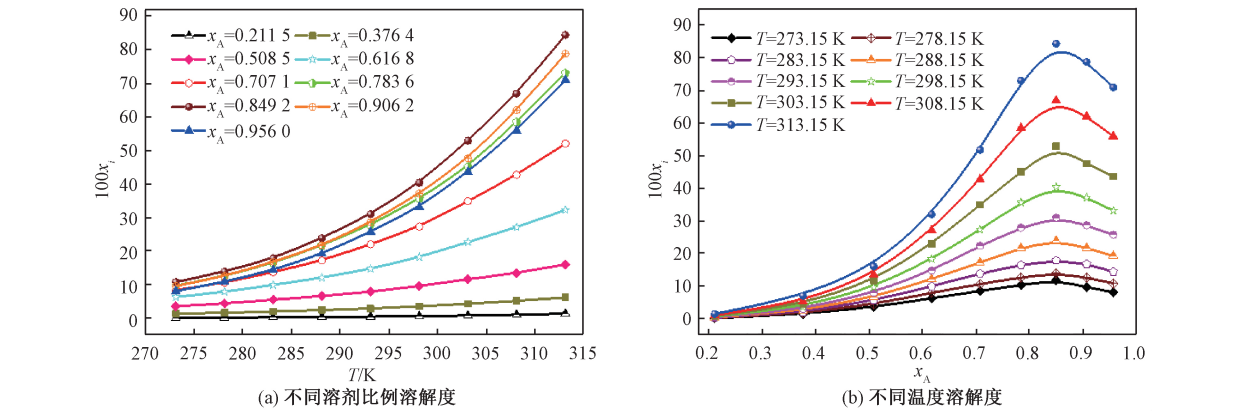


图 4 盐酸丁卡因在混合溶剂中的溶解度

Figure 4 The solubility of tetracaine hydrochloride in mixed solvents

表 3 盐酸丁卡因在混合溶剂中关于 CNIBS/R-K 方程拟合得到的无量纲参数

Table 3 Parameters of CNIBS/R-K equation for tetracaine hydrochloride solubility fitting in mixed solvents

T/K	B_1	B_2	B_3	B_4	B_5	R^2	ARD/%
273.15	-2.930	15.469	-29.296	40.749	-22.282	0.996	2.768
278.15	-5.686	29.687	-50.443	49.673	-21.081	0.996	1.764
283.15	-5.758	30.244	-49.120	46.471	-19.410	0.997	2.645
288.15	-4.332	23.511	-37.413	39.033	-18.089	0.997	1.594
293.15	-4.424	17.932	-12.642	6.237	-4.045	0.993	1.272
298.15	-3.237	19.477	-30.277	34.806	-17.518	0.997	1.761
303.15	-3.274	20.300	-30.258	33.139	-16.366	0.994	1.805
308.15	-1.525	10.552	-10.681	17.614	-12.188	0.997	1.706
313.15	-1.636	17.112	-34.821	48.435	-25.104	0.993	2.733

物系,用溶解焓 ΔH_d 代表熔化焓 ΔH_f ,用溶解熵 ΔS_d 代表溶解熵 ΔS_f ,则:

$$\ln x_i = -\frac{\Delta H_d}{RT} + \frac{\Delta S_d}{R} \quad (9)$$

以 $\ln x_i$ 为纵坐标,以 $1/T$ 为横坐标作图,根据直线的斜率和截距计算 ΔS_d 和 ΔH_f 。

溶液的 Gibbs 自由能为:

$$\Delta G_d = \Delta H_d - T_{\text{mean}} \Delta S_d; \quad (10)$$

$$T_{\text{mean}} = \frac{n}{\sum_{i=1}^n 1/T} \quad (11)$$

式中: T_{mean} 为平均热力学温度。

为了比较溶质在溶解过程中溶解焓和溶解熵

对吉布斯自由能的贡献大小,采用式(12)、(13)进行计算:

$$\zeta_H = 100 \times \frac{|\Delta H_d|}{|\Delta H_d| + |T_{\text{mean}} \Delta S_d|}; \quad (12)$$

$$\zeta_{TS} = 100 \times \frac{|T_{\text{mean}} \Delta S_d|}{|\Delta H_d| + |T_{\text{mean}} \Delta S_d|} \quad (13)$$

盐酸丁卡因的溶解焓和溶解熵如表 4 所示,从表中数据可以看出盐酸丁卡因的 ΔH_d 、 ΔG_d 、 ΔS_d 都为正值,这表明其溶解过程为非自发的吸热过程,为熵驱动过程。 ζ_H 都是大于 50% 的,这表明盐酸丁卡因在溶解过程中 ΔH_d 、 ΔS_d 、 ΔG_d 的贡献较大。

表 4 盐酸丁卡因在单溶剂中溶解过程中的热力学参数

Table 4 Thermodynamic parameters for dissolution of tetracaine hydrochloride in pure solvents

溶剂	斜率	截距	R^2	$\Delta H_d/$ (KJ·mol ⁻¹)	$\Delta G_d/$ (KJ·mol ⁻¹)	$\Delta S_d/$ (J·mol ⁻¹)	$\zeta_H/\%$	$\zeta_{TS}/\%$
乙醇	-7 528.19	22.25	0.999	62.58	7.62	184.98	53.24	46.76
三氯甲烷	-3 237.20	8.19	0.998	26.91	6.68	68.09	57.09	42.91
异丙醇	-6 408.39	17.45	0.998	53.27	10.17	145.07	55.28	44.72
乙酸乙酯	-3 880.21	6.87	0.998	32.26	15.29	57.11	65.53	34.47
甲醇	-4 925.13	15.62	0.997	40.94	2.98	129.86	51.89	48.11

3 结论

(1)在明确了盐酸丁卡因多晶型转化规律的基础上,测定了商业化盐酸丁卡因的溶解度数据。在甲醇-乙酸乙酯混合溶液中,盐酸丁卡因存在潜溶现象,当甲醇摩尔分数为 0.849 2 时,溶解度达到最大值。

(2)Apelblat 方程能较好地描述盐酸丁卡因在纯溶剂中的溶解度。CNIBS/R-K 方程能准确地关联混合溶剂中甲醇的摩尔分数与盐酸丁卡因摩尔溶解度的关系。

(3)热力学分析显示,盐酸丁卡因在所测纯溶剂中的溶解过程为熵驱动非自发吸热过程。

参考文献:

- [1] RODGERS H, CRAVEN R. Local anaesthesia for ocular surgery[J]. Anaesthesia & intensive care medicine, 2017, 18 (1): 41-43.
- [2] GIRON D, DRAGHI M, GOLDBRONN C, et al. Study of the polymorphic behaviour of some local anesthetic drugs[J]. Journal of thermal analysis, 1997, 49 (2): 913-927.

- [3] 何浩明,韩进.盐酸丁卡因的同质异晶现象[J].中国药学杂志,1993,28(1):33-34,61.
- [4] 刘艳萍,魏航航,李倩.聚乳酸立构复合晶体的表面形貌及其力学性能[J]. 郑州大学学报(工学版), 2018, 39(6): 83-87.
- [5] 于玉振,张晓慧,李鹏坤,等.普瑞巴林晶型 I 在纯溶剂及丙酮-水混合溶剂中的溶解度测定与关联[J]. 高校化学工程学报, 2017, 31 (1): 7-12.
- [6] SHAKEEL F, HAQ N, ALANAZI F K, et al. Solubility and thermodynamic function of apremilast in different (transcutol+water) cosolvent mixtures: measurement, correlation and molecular interactions[J]. Journal of industrial and engineering chemistry, 2017, 56: 99-107.
- [7] LIU L, LI H Z, CHEN D, et al. Solubility of 1, 1-diamino-2, 2-dinitroethylene in different pure solvents and binary mixtures (dimethyl sulfoxide+water) and (N, N-dimethyl formamide+water) at different temperatures[J]. Fluid phase equilibria, 2018, 460: 95-104.
- [8] ZHANG P S, ZHANG C, ZHAO R, et al. Measurement and correlation of the solubility of florfenicol form A in several pure and binary solvents[J]. Journal of chemical & engineering data, 2018, 63 (6): 2046-2055.

Preparation of Polymorphism of Tetracaine Hydrochloride and Measurement and Correlation of the Solubility

LI Shasha¹, CHANG Yingjie², ZHAO Jie¹, DING Yuanmin¹, LI Ruipeng², LI Wen^{2,3,4,5}

(1.School of Chemical Engineering, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China; 2.School of Pharmaceutical Sciences, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China; 3.Henan Province Key Laboratory of Technology of Drug Preparation, Zhengzhou 450001, China; 4.Collaborative Innovation Center of New Drug Research, Zhengzhou 450001, China; 5.Safety Evaluation and Ministry of Education Key Laboratory of Henan Province for Drug Quality and Evaluation, Zhengzhou 450001, China)

Abstract: Tetracaine hydrochloride has polymorphic phenomena. The measurement of the solubility of crystalline drugs was a hot topic in the field of drug quality control. The solubility of commercial tetracaine hydrochloride was reported in the literature. The solubility of tetracaine hydrochloride was determined and correlated. On the basis of qualitative and quantitative analysis of polymorphic phenomena of tetracaine hydrochloride, balance method was selected to determine the solubility of commercial tetracaine hydrochloride in pure and mixed solvents. The results showed that tetracaine hydrochloride had the latent dissolution phenomenon in methanol-ethyl acetate mixed solvents. When the molar fraction of methanol was 0.849 2, the solubility reached the maximum. In pure solvents, the solubility data of tetracaine hydrochloride coincided with the Apelblat equation. While in mixed solvents, the solubility data of tetracaine hydrochloride coincided with the CNIBS/R-K equation. The correlation coefficients R^2 between fitting results and experimental data was greater than 0.99. The dissolution entropy and enthalpy of tetracaine hydrochloride in the dissolution process were calculated by the van't Hoff equation, which proved that the dissolution process of tetracaine hydrochloride was endothermic and entropy-driving.

Key words: tetracaine hydrochloride; polymorphism; solubility; measurement; correlation