

铂抗肿瘤药米铂的热稳定性与晶型研究

盛 玥,邱晶波,李 钢,周 丹,朱慕荣

(南京师范大学分析测试中心,江苏 南京 210023)

[摘要] 对铂类抗肿瘤药物米铂的热稳定性和晶型进行了分析与研究. 通过热分析(DSC-TG)法测定药物的熔点及结晶水的含量,并结合X射线粉末衍射仪(XPRD)及其原位高温(*in-situ* high temperature)附件测定了样品米铂的晶型结构及在加热过程中的晶型热稳定性. 结果表明,试样米铂含有一个结晶水,加热到51.64 °C时开始失去结晶水,在74.18 °C发生微小的晶相转变,从亚稳态晶型转变为稳态晶型,210 °C时转变为非晶态,221.81 °C发生熔融变化,开始分解.

[关键词] 米铂,热分析,X射线粉末衍射,晶型

[中图分类号]R917 [文献标志码]A [文章编号]1001-4616(2015)03-0076-04

Thermostability and Crystal Structure of Miriplatin, a Novel Platinum-Based Antitumor Drug

Sheng Yue, Qiu Jingbo, Li Gang, Zhou Dan, Zhu Murong

(Test & Analysis Center, Nanjing Normal University, Nanjing 210023, China)

Abstract: The purpose of this study is to investigate the thermostability and the crystal structure of a novel antitumor drug miriplatin. The thermostability of miriplatin was analyzed using thermal analysis (DSC-TG), and crystal structure was determined using the X-ray powder diffraction (XPRD) with *in-situ* high temperature accessories. The results showed that miriplatin contains one mole water of crystallization. When heated to 51.64 °C, miriplatin would lose the water of crystallization. And a slight polymorphic phase transition happened at 74.18 °C, from metastable state to stable state. Miriplatin would transform into amorphous phase at 210 °C, and fuse at 221.81 °C. This study provides a comprehensive reference for the quality evaluation of miriplatin.

Key words: miriplatin, thermal analysis, X-ray powder diffraction, polymorph

米铂(miriplatin, 商品名 Miripla[®])化学名为顺式-[双十四烷酸-(1R,2R)-1,2-环己二胺合铂(II)]单水合物(图1),是日本住友制药株式会社开发的溶于专用混悬液碘化油、肝动脉内给药的新型铂类抗肿瘤药物,于2009年在日本获批上市,临床上用于肝癌的治疗^[1,2]. 研究表明,米铂与碘化油的亲和性高,且肝动脉内给药后滞留于肿瘤部位,混悬液中的铂成分可长时间缓慢释放进入血液或组织中,铂二价化合物与DNA结合,能阻止DNA合成,抑制癌细胞增殖,提高了抗癌效果^[3].

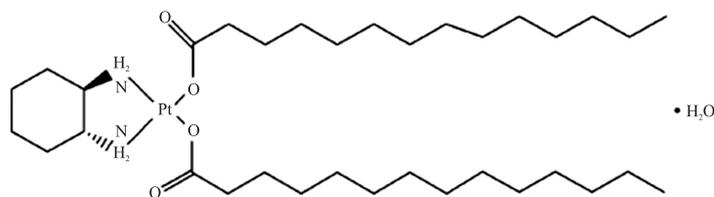


图1 米铂的结构

Fig.1 Structure of miriplatin

收稿日期:2015-03-16.

基金项目:江苏省自然科学基金资助项目(BK2001111).

通讯联系人:李钢,教授,研究方向:药物晶型结构的分析与研究. E-mail:ligang1@njnu.edu.cn

已有较多文献^[4-7]报道,对药物的晶型和热稳定性研究主要是借助于X射线粉末衍射法(XPRD)和热分析法(DSC-TG),目前对于米铂的研究主要集中在合成工艺并使其产业化、临床药理等方面^[3,8-10],而对于它的热稳定性及在加热过程中晶型的变化尚未见报道.本文采用热分析法(DSC-TG)并结合X射线粉末衍射分析技术对其晶型的热稳定性进行了研究.

1 材料与方法

1.1 药品与仪器

米铂样品由正大天晴药业集团股份有限公司提供. Analysis Diamond 差示扫描量热仪(Perkin Elmer, 美国); Pyris 1 热重分析仪(Perkin Elmer, 美国); D/max 2500 VL/PC 型阳极转靶 X 射线衍射仪及其原位高温附件(Rigaku, 日本).

1.2 热分析法

测定条件:以氮气为保护气,升温速率为 10 °C/min,升温范围为 25 °C ~ 250 °C,进行 DSC 分析;以氮气为保护气,升温速率为 10 °C/min,升温范围为 25 °C ~ 500 °C,进行热重分析(TG).

1.3 X 射线粉末衍射法

测定条件:管压:40 kV;管流:100 mA. Cu K α 辐射,石墨弯晶单色器,DS=SS=1°,RS=0.3mm. 扫描速度:10 °/min. 步进间隔:0.02°. 用 X 射线粉末衍射仪及原位高温(*in-situ* high temperature)附件,在真空条件下程序升温,测定了米铂在不同温度下晶型结构的变化. 根据热分析的结果,设定 25 °C、30 °C、40 °C、50 °C、60 °C、70 °C、80 °C、100 °C、120 °C、150 °C、180 °C、210 °C 这 12 个温度点,每个点恒温 1 min,检测其结构变化.

2 结果与分析

2.1 热分析法

从 DSC 曲线(图 2)上看,米铂有 3 个向上的吸热峰,第一个峰和第三个峰的温度间距比较窄,峰形尖锐,是两个明显的吸热峰;第二个峰温度间距比较宽,峰高较低,是一个类似馒头包状的吸热峰.

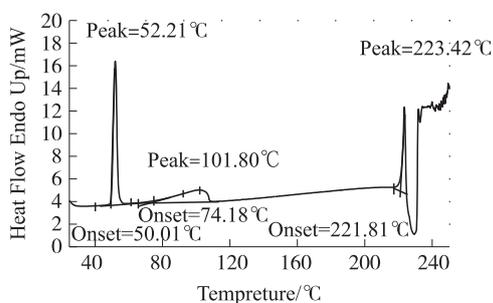


图 2 米铂的 DSC 图

Fig.2 DSC curve of miriplatin

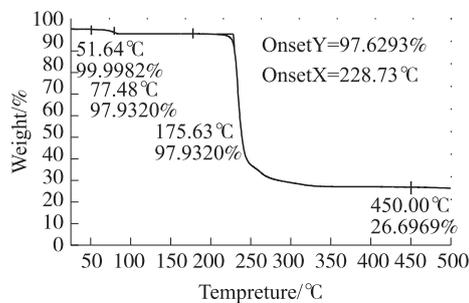


图 3 米铂的 TG 图

Fig.3 TG curve of miriplatin

从 TG 曲线(图 3)上看,米铂在 200 °C 之前有一个明显的失重台阶,说明该试样含有结晶水,米铂失去结晶水从 51.64 °C 开始,到 175.63 °C 左右时重量不再变化,总失重量为 2.0718%,与米铂结构中所含 1 个结晶水的理论值 2.3018% 接近,说明结晶水已全部失去. 在 228.73 °C 之后重量急剧下降,说明这时试样开始进行全面分解.

综合 DSC 曲线和 TG 曲线进行分析,米铂试样在 50 °C 左右开始失去结晶水,熔融变化发生在 221.81 °C (Onset 温度),这是试样的熔点. 在 DSC 曲线上,脱水峰与分解峰之间出现了一个馒头包状的吸热峰,Onset 温度为 74.18 °C,这可能为米铂试样的晶相转变峰,推测米铂试样在脱水过程中发生了晶相转变.

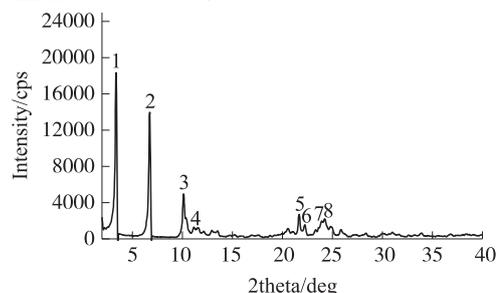


图 4 米铂的 XPRD 图

Fig.4 XPRD pattern of miriplatin

2.2 X射线粉末衍射法

根据XPRD图谱(图4),该米铂样品以结晶状态存在.结合其X射线粉末衍射数据(表1)可用于原料药米铂的晶型结构鉴定,为临床用药提供质量保障.

从图5可以看出,米铂在加热到50℃时,晶型结构开始发生微小的变化,2 θ 在2.90°和5.82°处分别多出了一个小峰,到60℃时,晶型结构开始发生明显的变化,米铂的2个明显的特征峰(2 θ 为3.40°和6.76°)消失了,2 θ 在2.90°和5.82°处的2个峰强度增强.加热到80℃时,晶型结构又发生微小的变化,2 θ 在24.26°时的峰消失,这与热分析中DSC图中74.18℃左右时出现的馒头包状的吸热峰结果相符.当温度继续升高到180℃时晶型相对于80℃时没有明显的变化,说明在180℃时结晶水已全部失去,当继续加热到210℃时,无水米铂转变为无定型结构,这与前面的热分析结论相同.

表1 米铂的X射线粉末衍射数据

Table 1 X-ray powder diffraction data of miriplatin

Peak No.	2 θ /°	d/Å	Intensity
1	3.400	25.9649	100
2	6.760	13.0649	77
3	10.140	8.7163	28
4	11.180	7.9077	8
5	21.680	4.0958	15
6	22.260	3.9904	9
7	23.940	3.7140	11
8	24.260	3.6657	13

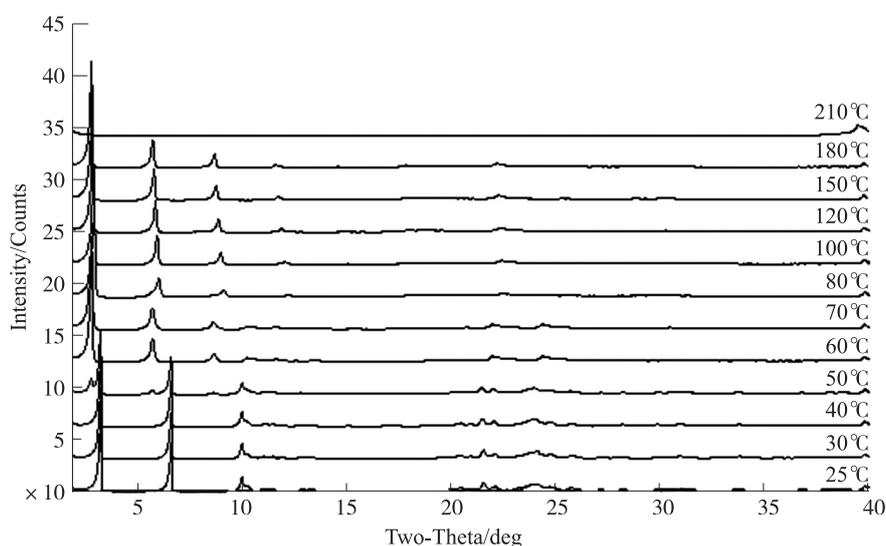


图5 米铂在不同温度下的XPRD图

Fig.5 XPRD patterns of miriplatin at different temperatures

3 结论

热分析法是在程序控制温度的条件下,精确记录待测物质的理化性质与温度的关系,研究其受热(或冷却)过程中发生的物理变化和化学变化(如晶型转变、熔融、冷凝、升华、沸腾、吸附、脱水、热分解、氧化、还原等),可用于药物的理化性质及其热力学参数等方面的研究.热分析技术在多晶型的研究中主要用于确定晶体的表面吸附水含量,结晶水分子数以及分解温度.X射线粉末衍射多用于结晶物质的鉴别,不同晶型具有不同的衍射图谱,特征性强,对晶型的鉴别具有重大作用,而X射线衍射仪的高温附件主要是用于药物在加热过程中晶型变化的测定,能够捕捉药物在受热过程中晶型的改变.

本文采用热分析法和X射线粉末衍射及其高温附件对米铂的热稳定性进行了测定与分析.从热分析结果来看,首先,米铂从51.64℃开始失重,脱去结晶水,并有对应的吸热峰产生;其次,在74.18℃发生微小的晶相转变,从亚稳态晶型转变为稳态晶型;然后,试样发生熔融变化,熔点为221.81℃,随即试样结构就全面破坏,发生分解反应.从X射线衍射的结果来看,米铂在失重过程中出现的晶型变化现象与热分析结果是一致的,在加热过程中,随着失水的过程在80℃时,晶型结构发生微小的变化,加热到210℃时,无水米铂转变为无定型结构.米铂的热稳定性分析结果为米铂的鉴定、研究、生产、质量控制等方面提供了参考,同时为其他药物寻找新晶型提供了方法.

[参考文献]

- [1] Tomozawa Y, Nitta N, Ohta S, et al. Antitumor effect of miriplatin-lipiodol suspension/emulsion using a VX2 liver tumor model[J]. *Jpn J Radiol*, 2013, 31:662-667.
- [2] Oguro S, Hashimoto S, Tanaka T, et al. Short-term therapeutic effects of transcatheter arterial chemoembolization using miriplatin-lipiodol suspension for hepatocellular carcinoma[J]. *Jpn J Radiol*, 2012, 30:735-742.
- [3] Zhao J, Ma J J. Progress in pharmacological and clinical studies of miriplatin on interventional therapy of hepatocellular carcinoma[J]. *Chin J of New Drugs*, 2012, 21:2 097-2 099.
- [4] Zhao Y N, Chen X Q, Zhu K, et al. Thermostability and crystal structure of anticancer drug dasatinib [J]. *Acta Pharm Sin*, 2011, 46:1 104-1 107.
- [5] Zhang H, Zhao Y N, Li G. Study on polymorphism and thermostability of minodronic acid[J]. *Chin J Pharm Anal*, 2012, 32:1 771-1 773.
- [6] Petruševski G, Zbačnik M, Kajdžanoska M, et al. Pholcodine monohydrate: crystal structure and polymorphism [J]. *J Cryst Growth*, 2013, 375:119-124.
- [7] Li G, Qin T, Huang C G, et al. Composition and thermal stability of the mineral traditional Chinese medicine pyrite (Zirantong)[J]. *Acta Chim Sin*, 2009, 27:466-470.
- [8] Wang Q K, Zhou L M, Pu S P, et al. Synthesis of miriplatin, a novel platinum-based antitumor drug[J]. *Chin Pharm J*, 2013, 48:1 594-1 595.
- [9] Wang Q K, Pu S P, Zhu Z B, et al. Improved synthesis of miriplatin, an antitumor drug[J]. *Chin J of Med Chem*, 2012, 22:36-37.
- [10] Wang Q K, Pu S P, Zhu Z B, et al. A new synthetic method and characterization of miriplatin, an antitumor drug[J]. *Chin J of Med Chem*, 2011, 21:213-215.

[责任编辑:黄 敏]

(上接第70页)

- [13] Ng P, Parks R J, Cummings D T, et al. A high efficiency Cre/loxP based system for construction of adenoviral vectors [J]. *Hum Gene Ther*, 1999, 10(16):2 667-2 672.
- [14] Lin J Q, Lin C Z, Lin X Z, et al. Construction of a bicistronic recombinant adenoviral vector for human interleukin-10 and enhanced green fluorescent protein expression in bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2012, 125(1): 102-108.
- [15] Kelemen S E, Autieri M V. Expression of Allograft Inflammatory Factor-1 in T-Lymphocytes a role in T-Lymphocyte activation and proliferative arteriopathies[J]. *Am J Pathol*, 2005, 167(2):619-626.
- [16] Tian Y, Kelemen S E, Autieri M V. Autieri Inhibition of AIF-1 expression by constitutive siRNA expression reduces macrophage migration, proliferation, and signal transduction initiated by atherogenic stimuli[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2006, 290(4):C1 083-C1 091.
- [17] Autieri M V, Carbone C M. Overexpression of Allograft Inflammatory Factor-1 promotes proliferation of vascular smooth muscle cells by cell cycle deregulation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21(9): 1 421-1 426.
- [18] Autieri M V, Kelemen S E, Wendt K W. Smooth muscle cell migration AIF-1 is an actin-polymerizing and Rac1-activating protein that promotes vascular[J]. *Circ Res*, 2003, 92(10):1 107-1 114.

[责任编辑:黄 敏]