

## 溶剂对普拉格雷硫酸氢盐多晶型形成的影响规律

赵佳敏,程鹏高,杜威,唐娜,王栋  
(天津科技大学化工与材料学院,天津 300457)

**[摘要]** **目的:**为确定普拉格雷游离碱和浓硫酸反应结晶过程中普拉格雷硫酸氢盐多晶型形成的关键影响因素,阐明溶剂和过饱和度等对其多晶型形成的影响规律,揭示普拉格雷硫酸氢盐的反应结晶机制。**方法:**本文以普拉格雷硫酸氢盐为研究对象,聚焦其结晶热力学和反应结晶过程,基于X-射线衍射光谱(PXRD)、差示扫描量热(DSC)和热重分析(TGA)的联合应用,探究普拉格雷硫酸氢盐多晶型间的稳定性关系和反应结晶过程多晶型形成的影响规律。**结果:**通过多晶型热力学性质和反应结晶过程分析,结果表明溶剂和过饱和度是影响多晶型形成过程的关键因素。**结论:**普拉格雷硫酸氢盐晶型I和晶型II是单变体系,且晶型II是稳定晶型,溶剂在其多晶型形成过程中起主导作用,在仲丁醇中其多晶型的形成符合Ostwald规则。

**[关键词]** 普拉格雷硫酸氢盐;多晶型;溶剂;X-射线衍射分析;热重分析

**[中图分类号]** R914 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)08-0847-06

## Effect of solvent on polymorph formation of prasugrel hydrogen sulfate

ZHAO Jia-min, CHENG Peng-gao, DU Wei, TANG Na, WANG Dong

(School of Chemical Engineering and Materials, Tianjin University of Science and Technology, Tianjin 300457, China)

**[Abstract]** **Objective:** To determine the key influencing factors on formation of prasugrel hydrogen sulfate polymorph during the reactive crystallization of prasugrel free alkali and sulfuric acid, clarify the rule of the influences of solvent, temperature, and supersaturation, and reveal the mechanism of prasugrel hydrogen sulfate polymorph formation. **Methods:** Based on combined application of X-ray diffraction spectroscopy (PXRD), differential scanning calorimetry (DSC) and thermogravimetric analysis (TGA), this study focused on the crystallization thermodynamics and reactive crystallization process of prasugrel hydrogen sulfate. The stability relationship between the polymorphs of prasugrel hydrogen sulfate and the influencing rule of polymorph formation during reaction crystallization were investigated. **Results:** It was shown that solvent and supersaturation were the key factors affecting the formation of prasugrel hydrogen sulfate polymorphs. **Conclusion:** Prasugrel hydrogen sulfate form I and form II are monotropically related systems, and form II is a stable form. Solvent plays a leading role in the formation of prasugrel hydrogen sulfate polymorphs, and the formation of polymorphs in butanol obeys to the Ostwald's rule.

**[Key words]** prasugrel hydrogen sulfate; polycrystalline; solvent; X-ray diffraction analysis; thermogravimetric analysis

**[基金项目]** 国家自然科学基金青年基金资助项目(21506162);天津市自然科学基金青年基金资助项目(17JQNJC13200)

**[作者简介]** 赵佳敏,女,硕士研究生,研究方向:盐化工及晶体形貌。E-mail:1308916321@qq.com。

**[通讯作者]** 杜威,男,博士,硕士生导师,研究方向:药物结晶及晶体形态学研究。E-mail:duwei@tust.edu.cn。

普拉格雷是一种血小板 ADP 受体阻断剂<sup>[1]</sup>,但其溶解度小、生物利用度低,而普拉格雷硫酸氢盐具有比普拉格雷更稳定、不良反应更低的特点<sup>[2]</sup>,是用于预防和治疗血栓或栓塞引起疾病的有前景的药物<sup>[3]</sup>,其分子结构式见图 1。多晶型是指同一药物具有多种不同晶体结构形式的性质,目前文献已经报道的普拉格雷硫酸氢盐主要有 2 种多晶型,同时普拉格雷硫酸氢盐的无定型也有报道<sup>[4-6]</sup>。

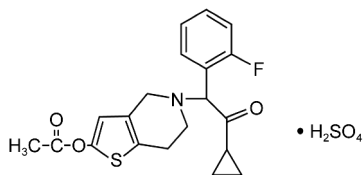


图 1 普拉格雷硫酸氢盐分子结构式

多晶型可以理解为某一化合物分子在两相或多晶相晶格中以不同的分子排列或者构型结晶成核能力。Matsuda 等<sup>[7]</sup>指出每种物质都有存在多晶型的潜力,唯一的问题在于该物质是否能够达到某种多晶型态所存在的物化条件。多晶型的筛选<sup>[8-9]</sup>充满了诸多未知影响因素,很多已知理论影响因素如温度、浓度、搅拌速率、溶剂等又会相互交叉影响。多晶型的调控<sup>[10-11]</sup>在探究晶型结构彻底改变晶物理化性质方面获得了越来越多的应用和长足的进步,同时,因多晶型的知识产权问题而衍生出的多种发现新晶型的结晶工艺和方法促进了多晶型调控的发展。

## 材料与方法

### 1 药品

实验药品:普拉格雷未知晶型(实验室制备,纯度 >99.0%);浓硫酸、甲基异丁基甲酮、异丙醇、仲丁醇、乙腈、二氯甲烷、乙醇、甲醇、冰乙酸、二甲基乙酰胺(国药化学试剂有限公司,分析纯);乙酸甲酯、丁酮(天津科威有限公司,分析纯);丙酮、乙酸乙酯(天津光复试剂有限公司,分析纯)。

### 2 仪器

XRD-6100 型 X-射线衍射仪(日本岛津公司);XPT-320 型偏光显微镜(上海炳宇光学仪器有限公司);TGA 1/SF 型热重分析仪(瑞士梅特勒-托利多仪器有限公司);DSC-1/500 型差示扫描量热仪(瑞士梅特勒-托利多仪器有限公司)。

### 3 表征方法

采用 X-射线衍射(PXRD)分析方法测定:称取一定量的普拉格雷硫酸氢盐晶体,压片制样,扫描范围为  $5^{\circ} \sim 40^{\circ}$ ,扫描速度  $1^{\circ} \cdot \text{min}^{-1}$ ,电压 40 KV,管电流 40 mA。

差示扫描量热仪测定普拉格雷硫酸氢盐多晶型在温度变化时热量的变化趋势。称量 5 ~ 10 mg 的普拉格雷硫酸氢盐样品,置于铝坩埚中,密封、打孔。以干燥的氮气为保护气,流量为  $100 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ,升温速率为  $10 \text{ K} \cdot \text{min}^{-1}$ 。

热重分析仪测定普拉格雷硫酸氢盐质量随温度的变化趋势。称量 5 ~ 10 mg 的普拉格雷硫酸氢盐放入坩埚中,升温速率  $10 \text{ K} \cdot \text{min}^{-1}$ ,干燥的氮气为吹扫气,流量为  $20 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。

### 4 普拉格雷硫酸氢盐的反应结晶过程

普拉格雷硫酸氢盐由普拉格雷和浓硫酸的反应结晶制备,反应方程式见图 2。

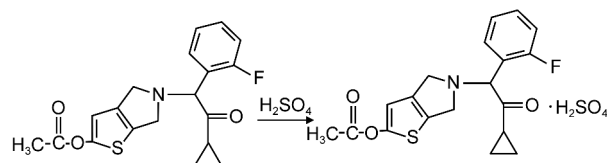


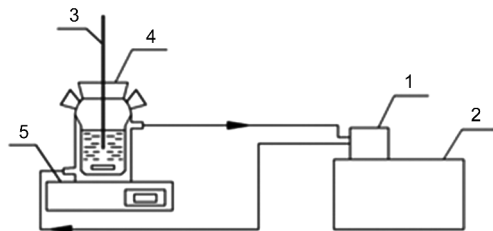
图 2 普拉格雷和浓硫酸的反应方程式

将 5 g 普拉格雷溶解在 30 mL 有机溶剂中,室温条件下连续搅拌,以  $1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$  的速率向体系中滴加 2.25 g 浓硫酸,滴加反应完毕后升温直至反应完成溶液澄清,然后以  $1^{\circ} \text{C} \cdot \text{min}^{-1}$  降温至  $5^{\circ} \text{C}$ ,然后继续搅拌到因爆发成核导致的大量晶体析出时立即抽滤析出的晶体,并放置在  $40^{\circ} \text{C}$  下真空干燥,得到普拉格雷硫酸氢盐晶体,采用 PXRD 表征所得晶体的晶型。

### 5 普拉格雷硫酸氢盐晶型 I 和晶型 II 溶解度的测定

本文为了利用溶解度规则进一步确定晶型 I 和晶型 II 的热力学稳定性关系,选用介稳晶型向稳定晶型转晶速率较慢的异丙醇、仲丁醇和丙酮 3 种溶剂,以确保介稳晶型溶解度测定的准确性。采用如图 3 所示的静态法,分别将过量普拉格雷硫酸氢盐晶型 I 和晶型 II 与 30 mL 有机溶剂混合,使用恒温水浴控制结晶器内反应温度,温度选取  $10^{\circ} \text{C}$ ,  $25^{\circ} \text{C}$ ,  $30^{\circ} \text{C}$ ,  $40^{\circ} \text{C}$ ,  $50^{\circ} \text{C}$  这 5 个测量温度,在不同温度下进行磁力搅拌。每隔 2 h 取出 5 mL 溶剂,放在表面皿中置于电热恒温干燥箱进行干燥蒸发掉水分,称量溶质质量,反复多次,直至溶质质量不再发生变化后

确保达到溶解平衡。静置 30 min 后用注射器取上层清液,通过  $0.45\ \mu\text{m}$  针膜注入表面皿中,并于鼓风干燥箱中  $45\ ^\circ\text{C}$  下干燥 24 h,采用 PXRD 表征平衡固相晶型。因晶型 I 为介稳晶型,其溶解度测定过程中会由于介稳晶型向稳定晶型转晶导致的溶解度测定偏低,所以晶型 I 溶解度测定过程中持续不断地向体系中加入晶型 I 以避免转晶过程的发生。通过测定空表面皿质量 ( $m_0$ )、表面皿和澄清液质量 ( $m_1$ ) 以及表面皿和干样质量 ( $m_2$ ),差值法计算普拉格雷硫酸氢盐溶解度,每次实验重复 3 次。



1:控温仪;2:恒温水浴;3:搅拌器;4:结晶器;  
5:磁力搅拌器

图3 溶解度测定实验装置

## 结果

### 1 普拉格雷硫酸氢盐的 PXRD 图谱

通过对比专利<sup>[12]</sup>报道的普拉格雷硫酸氢盐 PXRD 图谱发现,本文通过反应结晶制备普拉格雷硫酸氢盐晶型 I、晶型 II 以及无定型均与专利中的 PXRD 图谱一致,见图 4 和图 5,其中晶型 I 的特征峰分别出现在衍射角为  $8.32^\circ$ ,  $12.04^\circ$  和  $22.6^\circ$  处,晶型 II 在衍射角为  $7.44^\circ$ ,  $12.86^\circ$ ,  $15.38^\circ$  和  $24.2^\circ$  处有特征峰,而无定型没有特征峰。

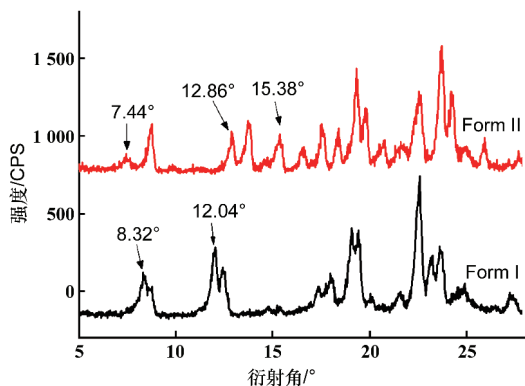


图4 普拉格雷硫酸氢盐晶型 I、晶型 II 的 X 射线衍射图谱

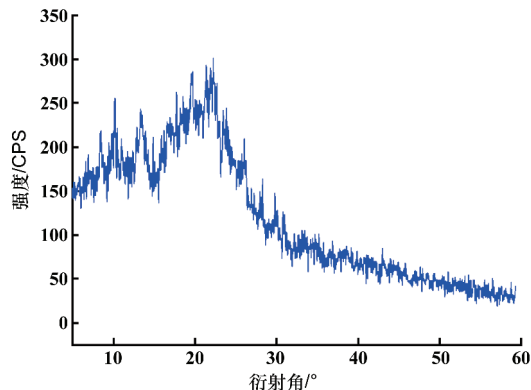


图5 普拉格雷硫酸氢盐无定型的 X 射线衍射图谱

### 2 普拉格雷硫酸氢盐的热分析

在  $10\ \text{K}\cdot\text{min}^{-1}$  的升温速率下得到晶型 I 和晶型 II 的普拉格雷硫酸氢盐的 TG 曲线和差示扫描量热 (DSC) 曲线分别见图 6 和图 7。通过 TG 曲线可以发现当温度大于  $125\ ^\circ\text{C}$  时晶型 I 开始失重,即开始分解;由图 6 可知,晶型 II 的 TG 曲线表明其在  $127\ ^\circ\text{C}$  并无吸热峰,并且从晶型 II 的 PXRD 图谱与其他文献<sup>[12]</sup>对比来看,均认为其为非溶剂化合物,故  $127\ ^\circ\text{C}$  并非为溶剂的吸热峰。当温度为  $150\ ^\circ\text{C} \sim 160\ ^\circ\text{C}$  晶型 II 有失重峰,当温度约为  $150\ ^\circ\text{C}$  时晶型 II 开始失重,也同样开始分解。通过 DSC 曲线与其他文献对比可以发现晶型 I 的熔点约为  $100\ ^\circ\text{C}$ ,晶型 II 的熔点约为  $127\ ^\circ\text{C}$ ,通过熔化热规则可以判断,晶型 I 和晶型 II 为单变体系,且晶型 II 为稳定晶型。

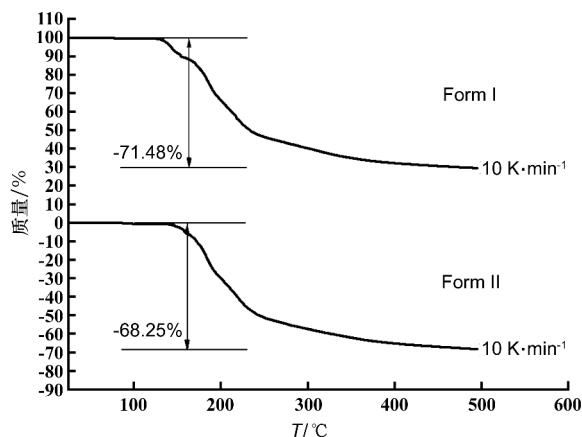


图6 普拉格雷硫酸氢盐晶型 I 和晶型 II 在升温速率  $10\ \text{K}\cdot\text{min}^{-1}$  时的 TG 曲线

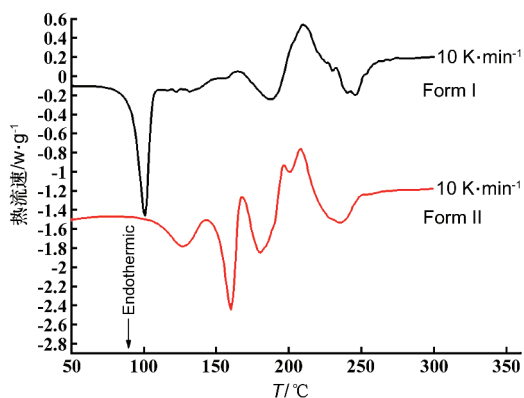


图7 普拉格雷硫酸氢盐晶型 I 和晶型 II 在升温速率  $10\text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$  时的 DSC 曲线

### 3 普拉格雷硫酸氢盐晶型 I 和晶型 II 的溶解度分析

本文通过静态法分别测定了  $283.15\text{ K} \sim 323.15\text{ K}$  温度范围内,普拉格雷硫酸氢盐晶型 I 和晶型 II 在异丙醇、仲丁醇和丙酮 3 种溶剂中的溶解度,结果见图 8。从图中可以看出,测试温度范围内普拉格雷硫酸氢盐晶型 I 和晶型 II 的溶解度随着温度的升高而增大,在相同温度和溶剂下,晶型 I 的溶解度始终大于晶型 II 的溶解度,根据结晶热力学理论可知晶型 II 是稳定晶型,晶型 I 是介稳晶型。晶型 I 在 3 种溶剂中溶解度由大到小的顺序为:异丙醇 > 丙酮 > 仲丁醇,而晶型 II 在 3 种溶剂中溶解度由大到小的顺序为:异丙醇 > 仲丁醇 > 丙酮,说明普拉格雷硫酸氢盐溶液体系为非理想溶液,溶剂分子与溶质分子之间的相互作用力不可忽略。

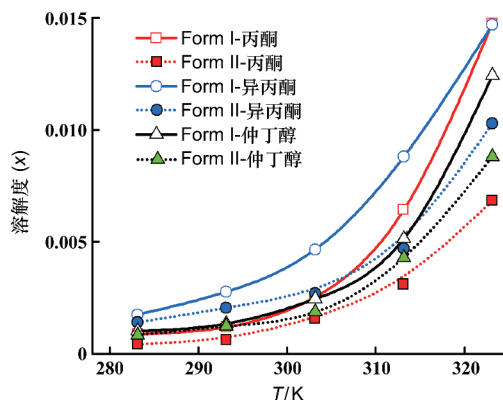


图8 普拉格雷硫酸氢盐晶型 I 和晶型 II 在不同溶剂中的溶解度

采用 Van't-Hoff 方程预测实际溶液的溶解度需考虑溶剂-溶质分子之间的作用力,用溶解焓 ( $\Delta H_d$ ) 代替熔化焓 ( $\Delta H_f$ ),用溶解熵 ( $\Delta S_d$ ) 代替熔化熵 ( $\Delta S_f$ ),于是 Van't-Hoff 方程可变为:

$$\ln x = \frac{\Delta H_d}{RT} + \frac{\Delta S_d}{B} \quad \text{公式(1)}$$

溶解热是在一定温度压力条件下,1 mol 溶质溶解在溶剂中所放出或者吸收的热量,在等压条件下,溶解热等于焓的变化,也可称为溶解焓。溶解热和结晶热在工业结晶器设计和操作中的重要参数,通过它们可以计算系统所需能量。根据公式(1),温度 ( $T$ ) 和  $\ln x$  是以  $-\Delta H_d/R$  为斜率,以  $\Delta S_d/R$  为截距的一条直线,于是用  $\ln x$  对  $1/T$  作图可以计算溶解焓和溶解熵,计算结果见表 1。

表 1 普拉格雷硫酸氢盐多晶型的溶解焓和溶解熵

溶剂	晶型 I		溶剂	晶型 II	
	$\Delta H_f/\text{KJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\Delta S_f/\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$		$\Delta H_f/\text{KJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\Delta S_f/\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$
异丙醇	41.068	91.602	异丙醇	52.556	124.292
仲丁醇	46.388	105.175	仲丁醇	46.820	99.126
丙酮	55.390	134.869	丙酮	55.956	142.283

通过表 1 可以看出,晶型 II 的溶解焓和溶解熵均大于晶型 I 的溶解焓和溶解熵,说明晶型 II 比晶型 I 在同种溶剂中溶解要困难,即晶型 I 的溶解度比晶型 II 的溶解度大,这也证明了晶型 II 是稳定晶型,晶型 I 是介稳晶型,同时实验结果表示普拉格雷硫酸氢盐晶型 I 和晶型 II 在溶剂中的溶解过程是吸热过程。

### 4 反应结晶过程普拉格雷硫酸氢盐多晶型的形成

本文系统考察了溶剂和浓度对普拉格雷游离碱和浓硫酸  $25\text{ }^\circ\text{C}$  反应结晶过程的影响,通过调控反应物普拉格雷的浓度,其单位为  $\text{g 普拉格雷}\cdot\text{g 溶剂}^{-1}$ 。对 13 种有机溶剂(丙酮、乙酸乙酯、甲基异丁基甲酮、异丙醇、仲丁醇、乙酸甲酯、乙腈、二氯甲烷、乙醇、甲醇、冰乙酸、二甲基乙酰胺、丁酮)中不同浓

度下所得普拉格雷硫酸氢盐的晶型进行 PXRD 鉴

定,结果见图 9。

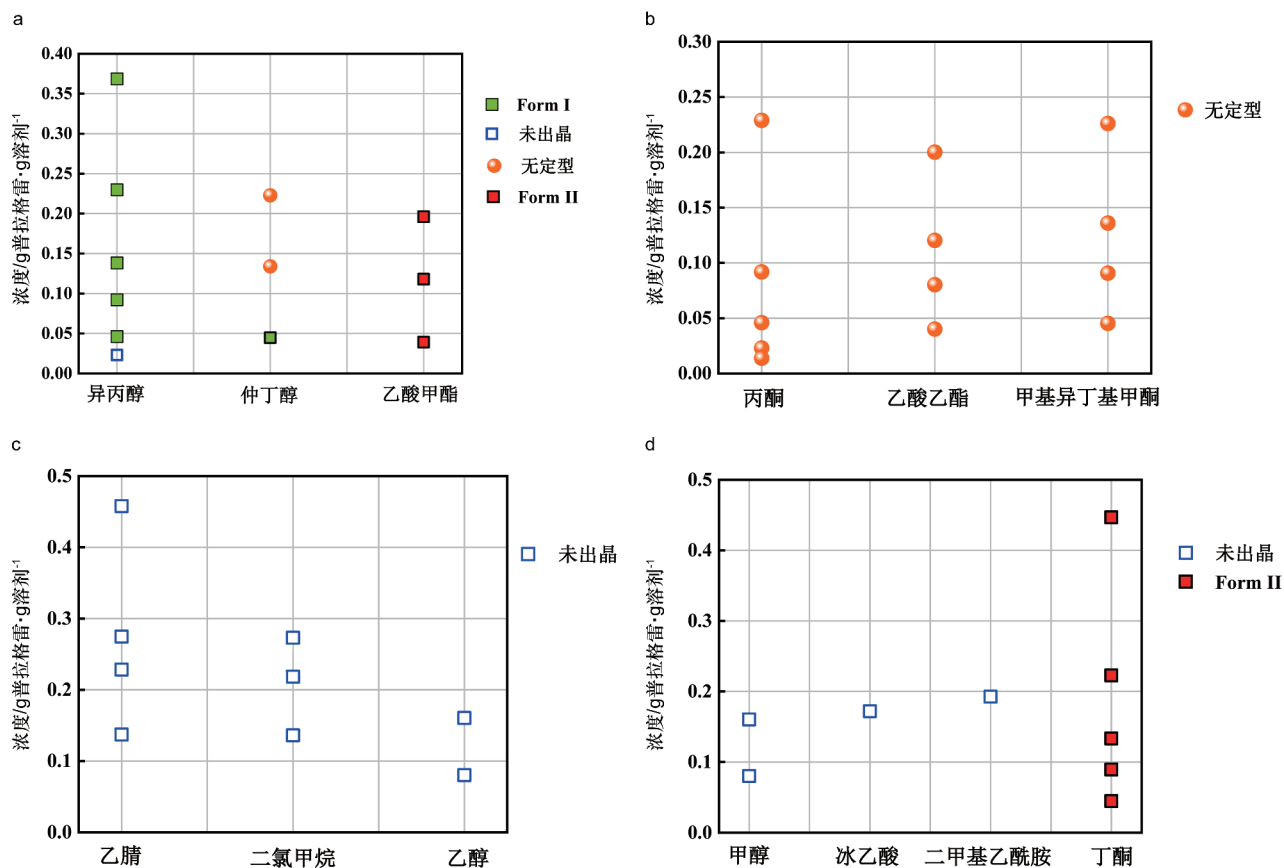


图 9 普拉格雷硫酸氢盐反应结晶筛选结果

实验结果表明,普拉格雷和浓硫酸在丙酮、乙酸乙酯和甲基异丁基甲酮溶剂中反应均得到普拉格雷硫酸氢盐的无定型态,在测试反应浓度范围内未得到普拉格雷硫酸氢盐的晶体;普拉格雷和浓硫酸在异丙醇和仲丁醇中得到普拉格雷硫酸氢盐晶型 I,但是在异丙醇中当浓度较低时没能析出晶体,可能是由于该条件下体系处于介稳区,成核诱导期时间过长所导致的;在仲丁醇中当浓度较低时得到普拉格雷硫酸氢盐晶型 I,当浓度较高时得到普拉格雷硫酸氢盐无定型,说明仲丁醇中多晶型的形成符合 Ostwald 规则,当普拉格雷和浓硫酸反应形成的过饱和度较高时,体系处于不稳定区并快速爆发成核<sup>[13]</sup>,不稳定型优先形成,当过饱和度相对较小时介稳态的晶型 I 开始形成;普拉格雷和浓硫酸在乙酸甲酯和丁酮中反应结晶产品在测试浓度范围内没有受到过饱和度的影响,在较高和较低的浓度范围内均得到晶型 II;在乙腈、二氯甲烷、乙醇、甲醇、冰乙酸和二甲基乙酰胺 6 种溶剂中反应结晶 6 d 后均

未得到晶体产品,溶解度测试结果(未提供)表明测试浓度下在上述 6 种溶剂中均已形成普拉格雷硫酸氢盐过饱和度,说明普拉格雷硫酸氢盐在这 6 种溶剂中的诱导期较长(> 6 d)。

## 讨 论

本文探究了不同溶剂和过饱和度下普拉格雷硫酸氢盐的反应结晶过程,并对晶型 I 和晶型 II 分别进行了 PXRD, DSC 和 TG 分析,同时结合 2 种晶型的溶解度数据拟合分析,确定了晶型 I 和晶型 II 为单变体系且晶型 II 为稳定晶型。

普拉格雷和浓硫酸的反应速率很快,结晶过程是反应结晶的速率控制步骤,对 13 种有机溶剂中的反应结晶过程进行了系统研究,结果表明溶剂是影响普拉格雷硫酸氢盐多晶型形成的关键因素,在丙酮、乙酸乙酯和甲基异丁基丙酮等溶剂中得到无定型,在异丙醇中得到晶型 I,在乙酸甲酯和丁酮等溶剂中得到晶型 II;在仲丁醇中多晶型的形成符合

Ostwald 规则,当过饱和度较低时得到介稳晶型,当过饱和度较高时得到无定型。

### [ 参 考 文 献 ]

- [1] 周云松,王平保,刘颖,等. 噻吩并四氢吡啶衍生物的合成及其抗血小板聚集活性研究[J]. 药学报, 2011, 46(1): 70-74.
- [2] 荆亚萍,申东升,熊维,等. 新一代血小板抑制剂: 普拉格雷[J]. 国际药学研究杂志, 2008, 35(5): 373-376.
- [3] 宁亚玲. 冠心病治疗中口服普拉格雷、氯吡格雷两种抗血小板药物的临床分析[J]. 中国农村卫生, 2016(12): 22.
- [4] ZHAO ZQ. The hydrosulfate of prasugrel, its pharmaceutical combination and use thereof; US20110124675[P]. 2011-05-26.
- [6] 尹秋响,杜威,龚俊波,等. 一种无定形普拉格雷硫酸氢盐及其制备方法: CN102977116A[P]. 2013-03-20.
- [7] MATSUDA Y, KAWAGUCHI S, KOBAYASHI H, *et al.* Physicochemical characterization of spray-dried phenylbutazone polymorphs[J]. *J Pharm Sci*, 1984, 73(2): 173-179.
- [8] 莫佳贤,石炜,钱海. 硫酸西格列汀的晶型筛选及表征[J]. 中国处方药, 2021, 19(7): 35-36.
- [9] SAMOHVALOV D, LUNGAN MA, SHOVA S, *et al.* Isomorphous channel-type pseudopolymorphs of azathioprine: from structural confirmations to a rational polymorph screening approach[J]. *Cryst Growth Des*, 2021, 21(9): 4837-4846.
- [10] SONG S, WANG L, YAO CL, *et al.* Crystallization of sulfathiazole in gel: polymorph selectivity and cross-nucleation[J]. *Cryst Growth Des*, 2020, 20(1): 9-16.
- [11] 张艳,朱亮,刘团坤,等. 晶型调控与计算模拟在药物多晶型研究中的应用进展[J]. 中国医药工业杂志, 2021, 52(10): 1297-1303.
- [12] 图克萨 M, 比尔詹 T, 泽加拉克 M. 普拉格雷盐的晶形: 以色列, CN102656175B[P]. 2015-08-26.
- [13] WHITEHEAD CB, WATZKY MA, FINKE RG. "burst nucleation" vs autocatalytic, "burst" growth in near-monodisperse particle-formation reactions[J]. *J Phys Chem C*, 2020, 124(45): 24543-24554.

编辑: 毕晓帆/接受日期: 2022-06-30