阿立哌唑多晶型的制备及表征

谢东锋，益 兵，高 强，何 军，王哲烽*
（中国医药工业研究总院药物制剂国家工程研究中心，上海 201203）

摘要：本研究共制备了阿立哌唑的 7 种晶型，即药用晶型一水合物和晶型Ⅲ，以及与药用晶型有关的晶型Ⅰ、晶型Ⅱ、晶型Ⅳ、晶型Ⅴ和半乙醇化合物。阿立哌唑的晶体可通过单一溶剂或混合溶剂经重结晶或不同温度加热等方法制备。通过粉末 X 射线衍射（PXRD）、差示扫描量热（DSC）、热重分析（TGA）和偏光显微镜等方法对不同晶型进行表征。本研究开发了 3 种新的晶型制备方法。试验表明，将一水合物和半乙醇化合物加热后会转变为晶型Ⅲ，而当在不同温度下直接加热晶型Ⅲ、晶型Ⅳ和晶型Ⅴ时，则会转变为晶型Ⅰ，且加热转晶过程并未引起有关物质增加。

关键词：阿立哌唑；多晶型；粉末 X 射线衍射；差示扫描量热法
中图分类号：R971^{+}.4　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)09-1333-06
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.09.016

Preparation and Characterization of Polymorphisms of Aripiprazole

XIE Dongfeng, YI Bing, GAO Qiang, HE Jun, WANG Zhefeng*
(*National Pharmaceutical Engineering and Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: Seven crystalline forms of aripiprazole were prepared in this study, namely two medicinal forms (the hydrate and form Ⅲ) and nonmedicinal forms (Ⅰ, Ⅱ, Ⅳ, Ⅴ and hemiethanolate). The polymorphisms of aripiprazole can be obtained by recrystallization from a single solvent or a mixed solvents or heating at different temperatures, and they were characterized by powder X-ray diffractometry (PXRD), differential scanning calorimetry (DSC), thermogravimetric analysis (TGA) and polarizing microscopy. In this paper, three new preparation methods were developed. The experimental results showed that the monohydrate and the hemiethanolate could be transformed into form Ⅲ after heating, while forms Ⅲ, Ⅳ and Ⅴ could be transformed into form Ⅰ by heated directly at different temperatures. In addition, these transformations did not result in the formation of the related substances.

Key Words: aripiprazole; polymorphism; powder X-ray diffractometry; differential scanning calorimetry

阿立哌唑（aripiprazole，**1**）是一种应用广泛的非典型抗精神病药物，主要用于治疗精神分裂症、双相情感障碍和抑郁症，由日本大冢制药（Otsuka Pharmaceutical Co.）与美国百时美施贵宝（Bristol-Myers Squibb Co.）合作开发，并于 2002 年 12 月在美国上市，作用机制为通过对多巴胺 2（D2）受体和 5- 羟色胺 $_{1A}$（5-HT$_{1A}$）受体的部分激动作用及对 5-HT$_{2A}$ 受体的拮抗作用来产生抗精神分裂症作用[1]。目前对于 **1** 晶型的研究仍在继续，已知的 **1** 晶型一共有 16 种，其中包括 12 种无溶剂晶型[2—6]、4 种溶剂化晶型。在溶剂化晶型中包括一水合物、半乙醇合物、甲醇化物和 1,2- 二氯乙烷化物。本研究中晶型命名方式参照国际命名法则[7—9]。**1** 是目前已知晶型数量最多的药物之一，这主要和它的结构有关：**1** 是在一脂肪链的两端分别连接 1-(2,3- 二氯苯基）哌嗪和 7- 羟基 -3,4- 二氢 -2(1*H*) - 喹啉酮构成，在其结构上含有 7 个可以自由旋转的化学键，使其具有多种晶态。在 **1** 的众多晶型中，药用晶型为晶型Ⅲ和一水合物，其中晶型Ⅲ用于制备片

收稿日期：2021-11-17
作者简介：谢东锋(1996—)，男，硕士研究生，专业方向：化学制药工艺与工程技术研究。
通信作者：王哲烽(1975—)，男，研究员，硕士生导师，从事新药及仿制药研发。
E-mail：wangzhefeng168@163.com

剂和口崩片，一水合物用于制备长效注射剂。有文献报道称 **1** 一水合物在失水时会转化为其他 5 种晶型，分别为晶型Ⅰ、晶型Ⅱ、晶型Ⅲ、晶型Ⅳ和晶型Ⅴ[2]。本研究的目的是通过制备有关晶型并进行表征，为 **1** 晶型的质量控制提供有效依据和参考，特别是对 **1** 一水合物的质量控制，使 **1** 能被更有效地开发应用。因为原料药的晶型状态可直接影响药品质量[10]，本研究的另一个目的是研究不同晶型 **1** 在固态状态下向其他晶型转变的情况，并通过粉末 X 射线衍射（PXRD）、差示扫描量热（DSC）和热重分析（TGA）更充分地进行解释说明。

1　仪器与试药

D8 Advance 型多晶 X 射线衍射仪（德国 Bruker 公司）；Q2000 型差示扫描量热仪和 Q500 型热重分析仪（美国 TA 仪器公司）；BX43 型显微镜（日本 Olympus 公司）；Agilent 1260 高效液相色谱仪（美国 Agilent 公司）。

1 原料药（由本实验室自制[11]，并经核磁和质谱确证，HPLC 纯度 99.87%，通过 PXRD 分析证明其为晶型Ⅲ）；无水乙醇、乙腈、异丙醇、丙酮和甲苯均购自国药集团化学试剂有限公司。

2　方法与结果

2.1　1 晶型的制备

取 **1** 原料药 10 g，加入无水乙醇 120 ml 和水 30 ml，85 ℃加热回流至完全溶解，30 min 后停止加热，冷却至 0 ℃析晶，抽滤，所得滤饼于鼓风烘箱 60 ℃干燥 3 h，得白色固体 10 g，收率 96%，按“**2.2**”项下方法证明为一水合物。

取 **1** 一水合物 10 g，120 ℃加热 3 h，得白色固体 9.6 g，收率 100%，按“**2.2**”项下方法证明为晶型Ⅲ。

取 **1** 原料药 10 g，加入无水乙醇 150 ml，加热回流至完全溶解后继续回流 30 min，停止加热，冷却至 0 ℃析晶，抽滤，所得滤饼于鼓风烘箱 50 ℃干燥 3 h，得白色固体 9.7 g，收率 92%，按“**2.2**”项下方法证明为半乙醇化合物。

取 **1** 半乙醇化合物 10 g，110 ℃加热 3 h，得白色固体 9.5 g，收率 100%，按“**2.2**”项下方法证明为晶型Ⅲ。

取 **1** 晶型Ⅲ 10 g，保持真空度 266 Pa（2 mmHg），145 ℃加热 3 h，得白色固体 9.9 g，收率 99%，按“**2.2**”项下方法证明为晶型Ⅰ。

取 **1** 原料药 10 g，加入乙腈 125 ml，加热回流至完全溶解后继续回流 30 min，降温至 70 ℃以下析晶，再升温至 80 ℃以上保持 1 h，冷却至 10 ℃析晶，抽滤得固体，于室温风干过夜，得白色固体 4 g，收率 80%，按“**2.2**”项下方法证明为晶型Ⅱ。

取 **1** 原料药 10 g，加入异丙醇 80 ml，加热回流至完全溶解后继续回流 30 min，冷却至 －20 ℃析晶，抽滤，所得滤饼置鼓风烘箱 60 ℃干燥 3 h，得白色固体 6.3 g，收率 63%，按“**2.2**”项下方法证明为晶型Ⅳ。

取 **1** 原料药 10 g，加入甲苯 150 ml，加热回流至完全溶解后回流 30 min，加入晶型Ⅳ的晶种，冷却至 10 ℃析晶，抽滤，所得滤饼鼓风烘箱 60 ℃干燥 6 h，得白色固体 8.2 g，收率 82%，按“**2.2**”项下方法证明为晶型Ⅳ。

取 **1** 晶型Ⅲ 10 g，加入丙酮 100 ml，加热至回流搅拌 8 h，趁热过滤，鼓风烘箱 45 ℃干燥 3 h，得白色固体 5.7 g，收率 57%，按“**2.2**”项下方法证明为晶型Ⅴ。

取 **1** 一水合物 10 g，135 ℃加热 3 h，得白色固体 9.8 g，收率 98%，按“**2.2**”项下方法证明为晶型Ⅴ。

2.2　1 晶型的表征

2.2.1　PXRD 分析

对上述得到的 7 种晶型样品进行 PXRD 检测（工作参数：铜靶，电压 40 kV，电流 40 mA；在 3 ～ 45 ° 的 2θ 范围内记录 **1** 晶型的 PXRD 图谱），得到的衍射图谱如图 1 所示。不同晶型的特征峰数据如表 1 所示，并与专利数据进行对比。结果显示，本试验所得的每个特征峰数据与专利数据相比，误差均在 ±0.2 之内，可证明其晶型。

2.2.2　DSC 法

对上述得到的 7 种晶型样品进行 DSC 检测（工作参数：在 30.0 ℃平衡，以 10.0 ℃ /min 升温至 300.0 ℃），所得图谱如图 2 所示。

如图 2 所示晶型Ⅰ的熔点为 148.7 ℃，晶型Ⅱ

表 1 不同晶型的特征数据及其与专利数据对比结果

Tab.1 Data for Characteristic Peaks of Different Crystalline Forms and the Comparison Results with Their Patent Data

晶型		特征峰/(°)
一水合物	试验数据	12.8，15.2，17.5，18.3，18.8，24.9，27.6
	专利数据[12]	12.6，15.1，17.4，18.2，18.7，24.8，27.5
半乙醇合物	试验数据	17.3，18.1，19.6，23.3，24.4，27.8
	专利数据[13]	17.4，18.1，19.6，23.3，24.5，27.9
晶型Ⅰ	试验数据	12.8，13.9，15.6，18.2，19.1，20.8，23.7，26.5
	专利数据[14]	12.6，13.7，15.4，18.1，19.0，20.6，23.5，26.4
晶型Ⅱ	试验数据	7.9，13.7，14.5，17.5，22.4，24.0
	专利数据[14]	8.0，13.7，14.6，17.6，22.5，24.0
晶型Ⅲ	试验数据	11.0，16.6，19.3，20.3，22.0
	专利数据[14]	11.0，16.6，19.3，20.3，22.1
晶型Ⅳ	试验数据	8.7，11.8，16.3，17.7，18.6，20.3，23.4，24.9
	专利数据[14]	8.7，11.6，16.3，17.7，18.6，20.3，23.4，25.0
晶型Ⅴ	试验数据	10.0，11.6，15.7，16.3，18.5，21.8，22.3，23.3
	专利数据[14]	10.0，11.6，15.7，16.3，18.5，21.8，22.2，23.3

的熔点为 143.9 ℃、晶型Ⅲ的熔点为 139.1 ℃、晶型Ⅳ的熔点为 135.2 ℃，其中晶型Ⅴ、半乙醇化合物和一水合物的熔点并不能测得，因为此 3 种晶型在加热时会转变为其他晶型，一水合物在 123.8 ℃左右失水转变为晶型Ⅲ；半乙醇合物在 99.7 ℃左右失去乙醇转变为晶型Ⅲ；晶型Ⅴ在 125.6 ℃左右转变为晶型Ⅰ。

2.2.3 TGA 法

如图 3 所示是 **1** 的 2 种溶剂化物晶型的 TGA 图谱（工作参数：以 10.0 ℃/min 升温至 350.0 ℃），实际测得 **1** 半乙醇化物和 **1** 一水合物溶剂含量分别为 4.8%和 3.8%，上述 2 个数据分别与其理论数据 4.89%和 3.86%相符。

2.2.4 偏光显微镜法

显微镜图片如图 4 所示。晶型Ⅰ和晶型Ⅲ的形状是无规则的，这是因为这 2 种晶型均是通过加热其他晶型得到的，此种转变方法并不能形成具有规则形态的晶型。晶型Ⅱ的形态呈细长针状，晶型Ⅳ

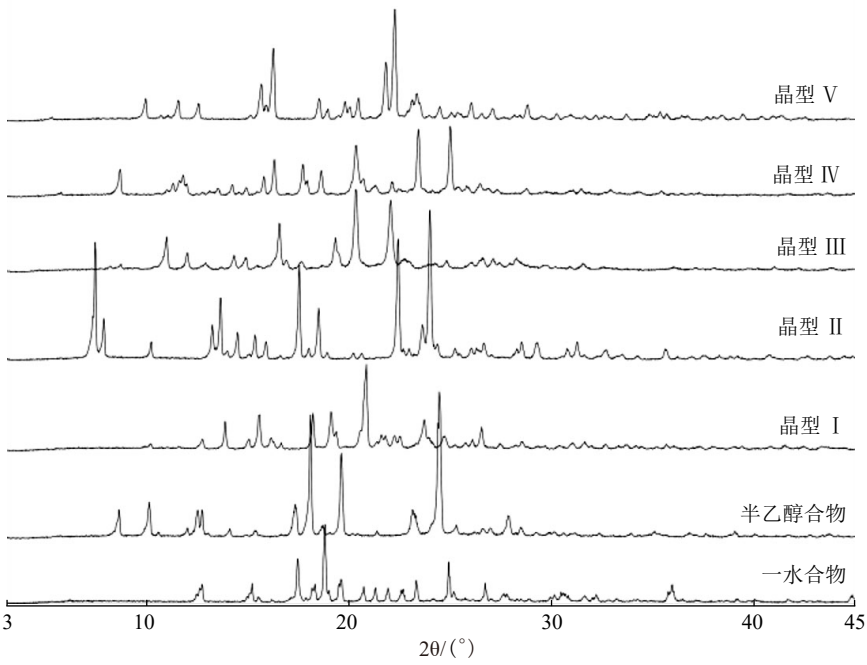
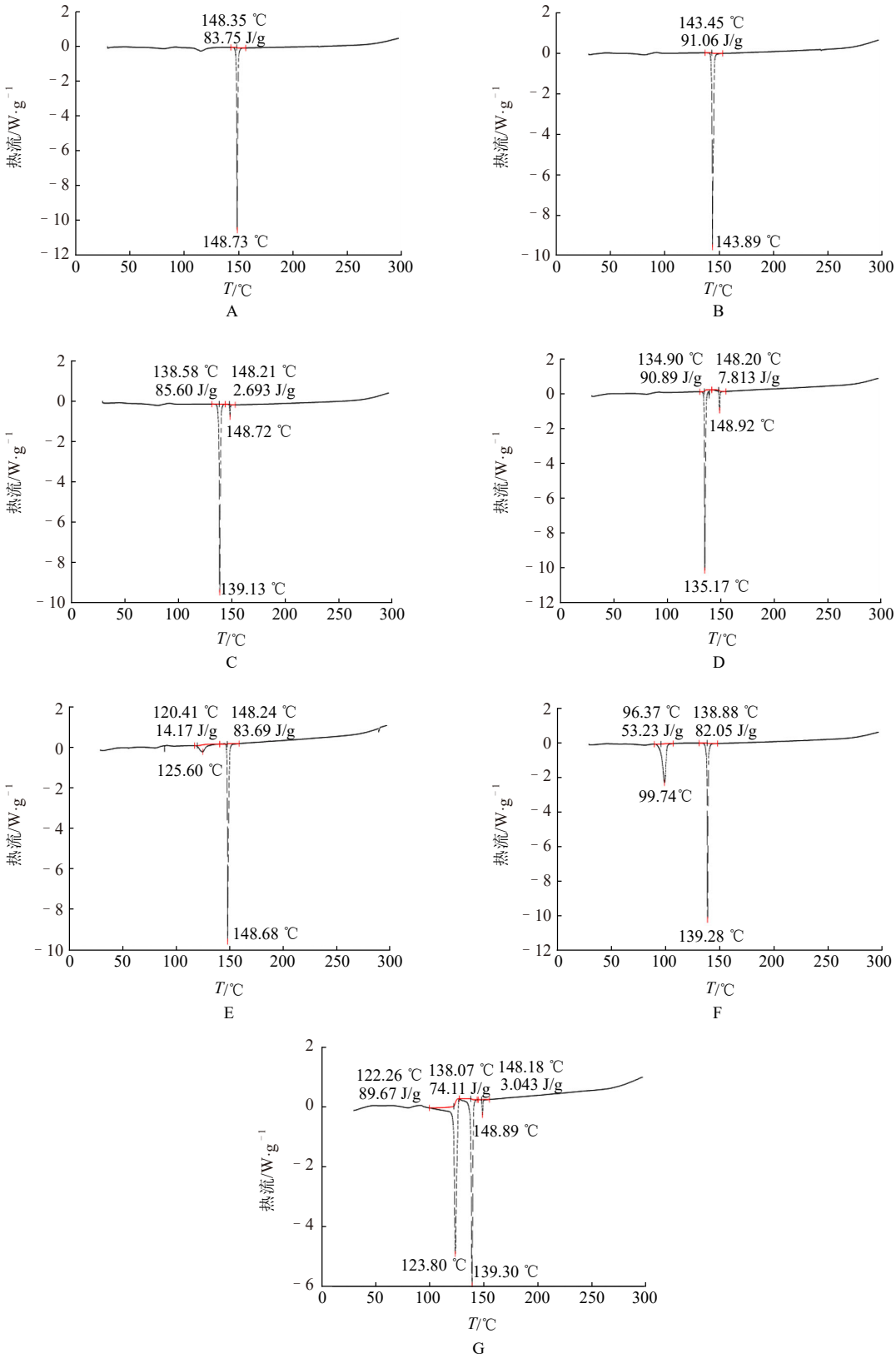


图 1 1 的 PXRD 图谱

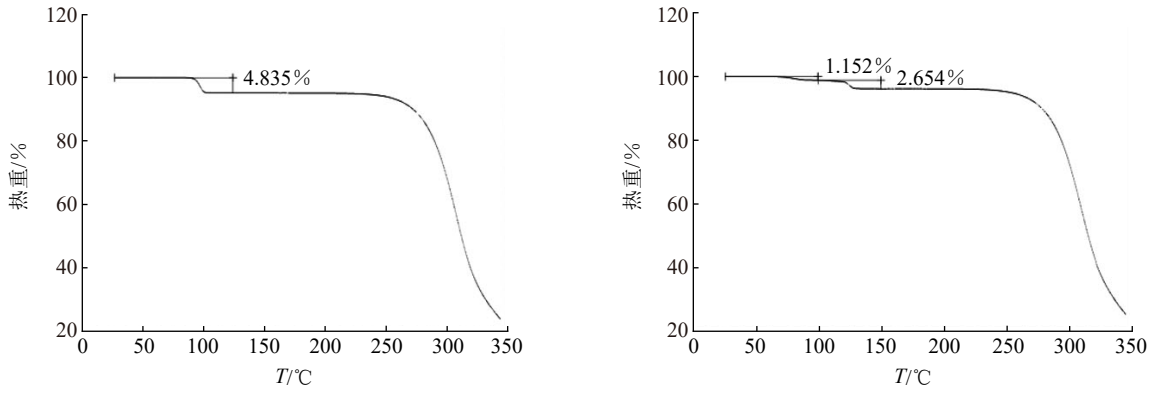
Fig.1 PXRD Patterns of **1**



A：晶型Ⅰ，B：晶型Ⅱ，C：晶型Ⅲ，D：晶型Ⅳ，E：晶型Ⅴ，F：半乙醇化合物，G：一水合物

图 2　1 的 7 种晶型的 DSC 图谱

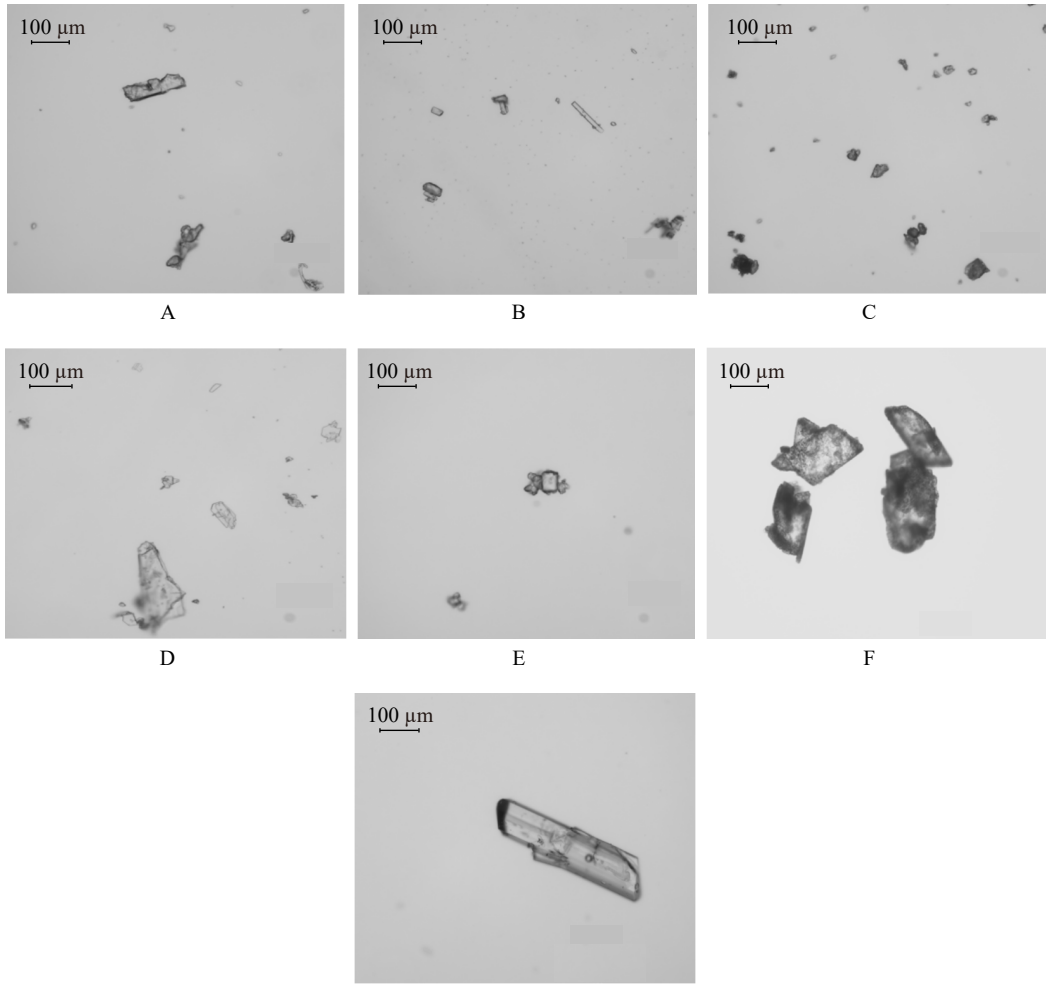
Fig.2　DSC Curves of 7 Crystalline Forms of **1**



A：**1** 半乙醇化物，B：**1** 一水合物

图 3　1 的 TGA 图谱

Fig.3　TGA Curves of **1**



A：晶型Ⅰ，B：晶型Ⅱ，C：晶型Ⅲ，D：晶型Ⅳ，E：晶型Ⅴ，F：半乙醇化合物，G：一水合物

图 4　7 种晶型的 1 的显微镜图片（×40）

Fig.4　Microscopic Images of 7 Crystalline Forms of **1** (×40)

的形态呈无规则片状，晶型Ⅴ的形态呈短粗的矩形，半乙醇化合物的形态类似菱形，一水合物的形态呈长方形。

2.2.5 高效液相色谱（HPLC）分析

参照欧洲药典 9.0 版 **1** 项下收载的液相方法，使用 HPLC 归一化法进行检测。

色谱条件：色谱柱 C_{18} 柱（4.6 mm×100 mm，5 μm）；流动相 A 为 0.05％三氟乙酸水溶液，B 为乙腈（55 ∶ 45）；检测波长 254 nm；流速 1.2 ml/min；进样量 10 μl。

各晶型的纯度测定结果如表 2 所示，可见各晶型的 HPLC 纯度均在 99.89％以上，结果还显示在晶型的制备过程中（包括加热转晶过程）并未引起降解，未形成有关物质。

表 2　7 种晶型的 HPLC 分析结果

Fig.2　HPLC Analysis Results of 7 Crystal Forms of **1**

晶型	HPLC纯度/%
一水合物	99.936 0
半乙醇合物	99.905 5
晶型Ⅰ	99.903 6
晶型Ⅱ	99.895 0
晶型Ⅲ	99.893 2
晶型Ⅳ	99.923 1
晶型Ⅴ	99.935 0

3　结论

本研究共制备了 **1** 的 7 种晶型，其中包括 3 种新的制备方法，分别为：晶型Ⅲ在真空度 266 Pa 下 145 ℃加热得到晶型Ⅰ；所有其他的 **1** 晶型使用异丙醇重结晶得到晶型Ⅳ；一水合物在 135 ℃加热得到晶型Ⅴ。研究表明 **1** 的晶型转变多为固固转变，而且不同温度加热转变的晶型也不相同，一水合物在 120 ～ 130 ℃加热转变为变为晶型Ⅲ，在 130 ～ 135 ℃加热转变为晶型Ⅴ；晶型Ⅲ在真空度 266 Pa 下 145 ～ 150 ℃加热转变为晶型Ⅰ，并通过 HPLC 检测表明在加热转变晶型的过程中 **1** 并未发生降解。**1** 晶型转变的一般规律为一水合物和半乙醇合物加热失去溶剂转变为晶型Ⅲ，再升高温度转变为晶型Ⅴ，继续升高温度转变为晶型Ⅰ。

参考文献：

[1] NAGAI T, MURAI R, MATSUI K, *et al*. Aripiprazole ameliorates phencyclidine induced impairment of recognition memory through dopamine D1 and serotonin 5-HT_{1A} receptors [J]. *Psychopharmacology* (Berl), 2009, **202**(1-3): 315-328.

[2] BRAUN D E, GELBRICH T, KAHLENBERG V, *et al*. Conformational polymorphism in aripiprazole: preparation stability and structure of five modifications [J]. *J Pharm Sci*, 2009, **98**(6): 2010-2026.

[3] BABU N J, SRIDHAR B, RAVIKUMAR K, *et al*. Adaptability of aripiprazole towards forming isostructural hydrogen bonding networks in multi-component salts: a rare case of strong O-H···O- ↔ weak C-H···O mimicry [J]. *CrystEngComm*, 2013, **15**(21): 4677-4685.

[4] DELANEY S P, PAN D H, YIN S X, *et al*. Evaluating the roles of conformational strain and cohesive binding in crystalline polymorphs of aripiprazole [J]. *Cryst Growth Des*, 2013, **13**(7): 2943-2952.

[5] DELANEY S P, SMITH T M, PAN D H, *et al*. Low-temperature phase transition in crystalline aripiprazole leads to an eighth polymorph [J]. *Cryst Growth Des*, 2014, **14**(10): 5004-5010.

[6] ZEIDAN T A, TROTTA J T, TILAK P A, *et al*. An unprecedented case of dodecamorphism: the twelfth polymorph of aripiprazole formed by seeding with its active metabolite [J]. *CrystEngComm*, 2016, **18**(9): 1486-1488.

[7] BRAUN D E, GELBRICH T, KAHLENBERG V, *et al*. Stability of solvates and packing systematics of nine crystal forms of the antipsychotic drug aripiprazole [J]. *Cryst Growth Des*, 2009, **9**(2): 1054-1065.

[8] TESSLER L, GOLDBER I. Crystal Structures of aripiprazole, a new anti-psychotic drug, and of its inclusion compounds with methanol, ethanol and water [J]. *J Inclusion Phenom Macrocyclic Chem*, 2006, **55**(3/4): 255-261.

[9] BRITTAIN H G. Aripiprazole: polymorphs and solvatomorphs [J]. *Profiles Drug Subst Excipients Relat Methodol*, 2012, **37**: 1-29.

[10] 杜冠华, 吕　扬. 药品质量的影响因素——化学固体药物的晶型研究 [J]. 药学研究, 2017, **36**(6): 311-314.

[11] TSUJIMORI H, YAMAGUCHI T. Process for preparing aripiprazole: US, 2004192915A1 [P]. 2004-09-30

（下转第1354页）

sesame oil adulteration by near-infrared spectroscopy and chemometric models [J]. *Vib Spectrosc*, 2018, **99**: 178-183.

[7] 陈玉洁. 基于计算机视觉的外膜厚度测量方法的研究[D]. 南昌: 南昌航空大学硕士学位论文, 2015.

[8] MARKL D, WAHL P, PICHLER H, *et al*. Characterization of the coating and tablet core roughness by means of 3D optical coherence tomography [J]. *Int J Pharm*, 2018, **536**(1): 459-466.

[9] PEI C, LIN H, MARKL D, *et al*. A quantitative comparison of in-line coating thickness distributions obtained from a pharmaceutical tablet mixing process using discrete element method and terahertz pulsed imaging [J]. *Chem Eng Sci*, 2018, **192**: 34-45.

[10] WOLFGANG M, PETER A, WAHL P, *et al*. At-line validation of optical coherence tomography as in-line/at-line coating thickness measurement method [J]. *Int J Pharm*, 2019, **572**: 118766.

[11] 吴建华, 李迟生, 周卫星. 中值滤波与均值滤波的去噪性能比较[J]. 南昌大学学报: 工科版, 1998, **20**(1): 32-35.

[12] 谢勤岚. 图像降噪的自适应高斯平滑滤波器[J]. 计算机工程与应用, 2009, **45**(16): 182-184.

[13] 凌凤彩, 康　牧, 林　晓. 改进的Canny边缘检测算法[J]. 计算机科学, 2016, **43**(8): 309-312.

[14] 杨　琨, 曾立波, 王殿成. 数学形态学腐蚀膨胀运算的快速算法[J]. 计算机工程与应用, 2005, **41**(34): 54-56.

(上接第1338页)

[12] VENKATARAMAN S, REDDY P P, SATYANARAYANA B, *et al*. Process for preparing aripiprazole hydrate: US, 20050277650 [P]. 2005-04-19.

[13] ETTEMA G J, WESTHEIM R, KALMOUA F. Crytalline aripiprazolesolvates: US, 2006142299 [P]. 2006-05-26.

[14] TAKUJI B, SATOSHI A, JUNICHI K, *et al*. Low hygroscopic aripiprazole drug substance and processes for the preparation thereof: US, 9359302 [P]. 2016-06-07.