匹莫范色林晶型 C 的结晶工艺研究

郝晓锋，侯　权，曾　霞，严　峻，柯　潇*
（成都康弘药业集团股份有限公司，四川成都 610036）

摘要：开发了一种无需添加晶种的匹莫范色林晶型 C 放大制备方法。通过溶解度的考察、结晶方式的筛选，结合生产设备的选型，研究了工业结晶条件；利用在线 - 离线监控相结合的方式探索了其结晶过程及原理；并采用 X 射线粉末衍射（PXRD）法、差示扫描量热（DSC）法、热重分析（TGA）法对成品晶型质量进行了研究与控制。结果表明，在丁酮中通过悬浮转晶的方法制备晶型 C 的工艺操作简单，晶型质量稳定且可控，适合工业化生产。

关键词：匹莫范色林；晶型 C；结晶工艺；晶型质量
中图分类号：$O782^{+}.1$；$R971^{+}.4$　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)12-1788-08
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.12.016

Crystallization Process Study of Crystal Form C of Pimavanserin

HAO Xiaofeng, HOU Quan, ZENG Xia, YAN Jun, KE Xiao*
(*Chengdu Kanghong Pharmaceutical Group Co., Ltd., Chengdu 610036*)

ABSTRACT: A crystallization process of crystal form C of pimavanserin is developed without adding crystal seeds. The industrial crystallization conditions were studied through the investigation of solubility, the selection of crystallization methods and production equipment. The crystallization process and mechanism were explored by combination of in-line and off-line monitoring. X-Ray powder diffraction(PXRD), differential scanning calorimetry(DSC) and thermogravimetric analysis(TGA) were used to investigate and control the crystal quality of the final product. The results showed that the process(suspension crystallization in butanone) was suitable for industrial production with a simple operation procedure, and the obtained crystal form C was stable and controllable.

Key Words: pimavanserin; crystal form C; crystallization process; crystal form quality

大多数化学药物存在多晶型现象，不同晶型可能会导致药物表现出不同的溶解度、溶出速率、稳定性和粉体学性质，进而影响药物的生物利用度和临床药效[1]。随着药物一致性评价的深入开展，可能影响药物质量的多晶型现象也成为药物开发和研究者的关注重点，作为药物晶型研究重要一环的原料药晶型控制也逐渐成为研究热点[2—3]。

匹莫范色林（pimavanserin，**1**，结构如图 1 所示）是一种选择性 5- 羟色胺 $_{2A}$（5-HT_{2A}）受体反向激动药，能拮抗受体内在活性，同时降低受体信号的基本水平[4—5]，其胶囊剂（美国 Acadia 制药公司，商品名 Nuplazid）于 2016 年被 FDA 批准用于治疗存在幻视、幻听和偏执妄想的帕金森性精神病。专利报道了 **1** 的 6 种晶型：2 种水合物晶型 A 和 B，无溶剂晶型 C，异丙醇溶剂化物晶型 D，甲基叔丁基醚溶剂化物晶型 E 和四氢呋喃溶剂化物晶型 F[6]；其中无溶剂晶型 C 在晶型 A、B 和 C 中具有最好的稳定性，为药用晶型。为保证药品质量，需对原料药的晶型制备和控制方式进行研究。

目前，市售的 **1** 多为晶型 B 或晶型 B 与 C 的混晶，存在晶型质量控制难的问题。原研专利报道了添加晶种制备晶型 C 的方法[6]，该法在制药企业

收稿日期：2022-04-02
作者简介：郝晓锋(1964—)，男，工程师，从事药物结晶与过程研究。
通信作者：柯　潇(1983—)，男，硕士，工程师，从事药物结晶与过程研究。
E-mail：kexiao@cnkh.com

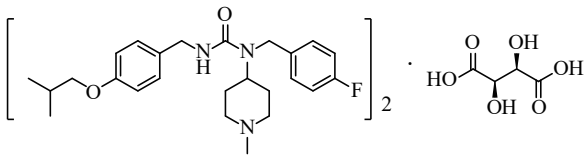


图 1 1 酒石酸盐的化学结构

Fig.1 Chemical Structure of **1** Tartrate

商业化生产中存在一定难度，相关的晶种管理也会为企业带来额外成本。本研究通过考察不同晶型溶解度、筛选结晶溶剂体系、监控结晶过程、调控生产放大和建立晶型质量标准等方式，实现了对 **1** 原料药的晶型控制，为晶型 C 的结晶生产和控制提供了试验参考。

1 仪器与试药

Empyrean 型粉末 X 射线衍射（PXRD）仪（英国马尔文帕纳科公司）；G600 型在线颗粒聚焦光束反射测量（focused beam reflectance measurement，FBRM）仪和 TGA 2 型热重分析（TGA）仪［梅特勒 - 托利多科技（中国）有限公司］；BX53 型偏光显微镜［奥林巴斯（中国）公司］；1260 Ⅱ型高效液相色谱（HPLC）仪［安捷伦科技（中国）有限公司］；214 Nevio 型差示扫描量热（DSC）仪（德国耐驰公司）；CF41 型 2 L 玻璃反应釜［优莱博技术（北京）有限公司］；50 L 玻璃反应釜（上海申胜生物技术有限公司）；200 L 搪玻璃反应釜（苏州协力化工设备有限公司）。

1 晶型样品（晶型 A、晶型 B、晶型 C，照原研专利自制[6]，含量 >99%，经 PXRD 分析确认其图谱与原研专利中晶型 A、晶型 B、晶型 C 的图谱基本一致[6]）；**1** 游离碱（自制[7]，纯度 >99%）；酒石酸、乙醇、二氯甲烷、四氢呋喃、异丙醇、乙腈、乙酸乙酯、丁酮和丙酮均购于成都科隆化学品有限公司。如无特别说明，所用试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 溶解度测试

色谱条件：色谱柱 十八烷基硅烷键合硅胶柱［YMC-Triart C_{18} 柱（4.6 mm×150 mm，3 μm）或效能相当的色谱柱］；流动相 辛烷磺酸钠溶液（磷酸二氢钾 1.36 g、辛烷磺酸钠 2.0 g，加水 1 000 ml 溶解，用磷酸调至 pH 2.5）∶乙腈（55 ∶ 45）；流速 1.0 ml/min；柱温 25 ℃；检测波长 210 nm；进样量 10 μl。

取过量的晶型 A、B 和 C 样品，分别加入 4 ml 的乙醇、二氯甲烷、四氢呋喃、异丙醇、乙腈、乙酸乙酯、丙酮、丁酮，使每个体系保持混悬状态，在 25 ℃下搅拌 4 h，过滤，滤液用 HPLC 法测定浓度。结果见表 1。

表 1 晶型 A、B 和 C 在不同溶剂的溶解度数据 /（mg·ml^{-1}）（*n*=3）

Tab.1 Solubility Data of Crystal Forms A, B and C in Different Solvents/（mg·ml^{-1}）（*n*=3）

溶剂	晶型A	晶型B	晶型C
乙醇	1.3±1.5	11.1±3.2	35.2±1.5
二氯甲烷	9.1±3.5	64.7±3.1	106.8±1.5
四氢呋喃	3.0±3.2	13.5±3.5	10.5±2.5
异丙醇	0.2±0.6	2.1±2.5	18.8±2.7
乙腈	1.0±2.0	1.7±3.6	2.8±1.5
乙酸乙酯	0.2±0.6	0.6±1.5	0.8±2.0
丁酮	0.4±1.0	1.9±3.1	2.4±4.0
丙酮	0.7±1.2	2.8±3.5	3.6±3.1

从表 1 的数据可知，晶型 C 的溶解度在四氢呋喃中略低于晶型 B，在上述其余溶剂中都高于晶型 A 和 B。在结晶过程中，根据结晶热力学和动力学特性[8]，溶解度低的晶型 A 或 B 在大多数结晶体系中易析出，从而导致晶型 C 制备困难。

2.2 溶剂体系筛选

晶型 C 只有在体系产生较大的过饱和度，才可能制备得到；而能够产生较大过饱和度的结晶方式主要包括：快速冷却、溶析结晶、冷冻干燥和喷雾干燥等，考虑到放大生产的可实现性和生产成本，本研究主要对快速冷却、溶析结晶和悬浮转晶方式进行考察。

2.2.1 快速冷却和溶析结晶

快速冷却：称取 **1** 游离碱 1.0 g，加入一定量溶剂（如表 2 所示），升温溶解，加入酒石酸 0.18 g，保温反应 30 min。在 25 ℃水中降温结晶，过滤，滤饼于 50 ℃干燥 4 h，取干燥品进行 PXRD 分析，检测所得产物晶型。

溶析结晶：称取 **1** 游离碱 1.0 g，加入一定量溶剂（如表 2 所示），升温溶解，加入酒石酸 0.18 g，保温反应 30 min。一次性加入一定量乙酸乙酯，保

温反应 30 min，降温至 25 ℃，过滤，滤饼于 50 ℃干燥 4 h，取干燥品进行 PXRD 分析，检测所得产物晶型。

研究结果如表 2 所示。可见，在各种溶剂体系中通过快速冷却和溶析结晶都未制得晶型 C，说明通过溶液直接结晶得到晶型 C 较为困难。

表 2　不同溶剂中快速冷却、溶析结晶和悬浮转晶结果

Tab.2　Results of Rapid Cooling Crystallization, Antisolvent Crystallization and Suspension Crystallization in Different Solvents

结晶方式	溶剂	溶剂体积/ml	产物晶型
快速冷却	乙腈	12	B
	乙醇	8	A
	四氢呋喃	5	A
	异丙醇	15	D
	丁酮	10	B
溶析结晶	乙醇：乙酸乙酯(3：20)	31	B
	四氢呋喃：乙酸乙酯(3：20)	38	B
	乙腈：乙酸乙酯(1：3)	24	B
	二氯甲烷：乙酸乙酯(8：15)	23	B
悬浮转晶	乙腈	12	C
	乙醇	4	A
	四氢呋喃	4	C
	丁酮	10	C

2.2.2　悬浮转晶

相关专利有添加晶种冷却结晶和添加晶种悬浮转晶制备晶型 C 的实施案例[6]。如前文所述，添加晶种在工业生产上存在一定难度，因此尝试在不同溶剂体系中不添加晶种以悬浮转晶方式制备晶型 C。

悬浮转晶：称取 **1** 游离碱 1.0 g，加入一定量溶剂（如表 2 所示），升温溶解，加入酒石酸 0.18 g，保温反应 30 min。缓慢降温至析出固体，保温搅拌 8 h，降温至 25 ℃，过滤，滤饼于 50 ℃干燥 4 h，取干燥品进行 PXRD 分析，检测所得产物晶型。

由表 2 可知，在乙醇体系中未制得晶型 C，可能原因是晶型 C 在乙醇中的溶解度与其他晶型的溶解度差异过大；而在乙腈、四氢呋喃和丁酮体系中可以通过悬浮转晶的方式制备晶型 C，考虑到乙腈和四氢呋喃为二类溶剂，丁酮为三类溶剂，因此选择使用丁酮体系制备晶型 C。

2.3　结晶试验

称取 **1** 游离碱 100 g，加入丁酮 900 ml，于 70 ℃溶解，加入酒石酸 18 g，保温反应 10.0 h，在不同时间点取样，降温至 25 ℃，过滤，滤饼于 50 ℃干燥 4 h，待测。整个过程将 FBRM 探头插入反应釜中进行实时监测，选取保温 1.5、2.5、3.0 和 10.0 h 时的样品进行 PXRD 和显微镜离线分析。

2.3.1　FBRM 在线分析

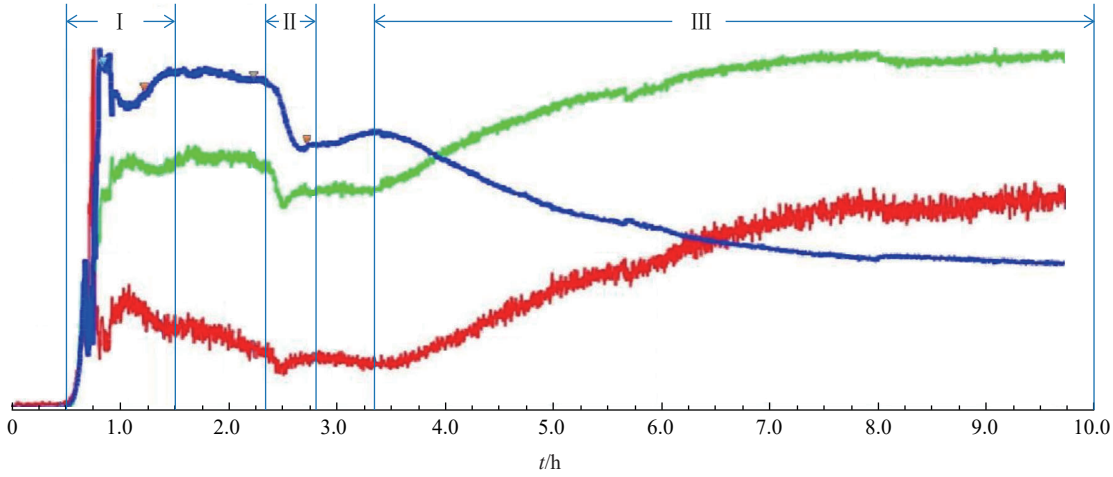
从结晶过程中颗粒粒径变化可知，整个结晶过程可分为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ 3 个阶段（图 2）。阶段Ⅰ（0.5 ～ 1.5 h），加入酒石酸 0.5 h 后，体系出现析晶现象，各种大小粒子的数量快速增加；结合 1.5 h 时样品的 PXRD 图谱和显微照片可知，该段主要为晶型 B 的成核与生长过程（图 3、4）。在阶段Ⅱ（2.3 ～ 2.8 h），各种大小粒子的数量明显减少，原因可能是晶型 C 在丁酮中溶解度高于晶型 B，随着晶型 C 的增多，体系中的固体部分溶解，在 FBRM 监控下表现为各种大小的粒子数都出现了一定程度下降；同时结合 2.5 h 时样品 PXRD 图谱和显微照片可知，该阶段可能为晶型 B 转变为晶型 C 的过程（图 3、4）。在阶段Ⅲ（3.3 ～ 10.0 h），体系中的小颗粒（<20 μm）数量逐渐减小，大颗粒（20 ～ 100 μm）数量逐渐增加，表明体系中的粒子在逐渐生长；结合 10.0 h 时样品的 PXRD 图谱和显微照片可知，该段主要为晶型 C 颗粒的生长过程（图 3、4）。

2.3.2　离线分析

PXRD 检测：扫描模式　反射；扫描范围　3° ～ 30°；每步扫描时间　60 s；索拉狭缝　0.02 rad；电源　45 kV；电流　40 mA。取适量晶型样品，研磨 3 min，过筛（孔径 150 μm），进行检测。结果见图 3。

从图 3 可知，结晶 1.5 h 时样品为晶型 B，结晶 3.0 和 10.0 h 时样品为晶型 C，结晶 2.5 h 时样品 PXRD 图谱上同时检出了晶型 B 的特征衍射峰（黑色虚线标注）和晶型 C 的特征衍射峰（粉色虚线标注），即结晶 2.5 h 时样品为晶型 B 和晶型 C 的混晶。

由图 4 可见，晶型 B（结晶 1.5 h 时样品）和晶型 C（结晶 3.0 和 10.0 h 时样品）的形貌具有显著差异，晶型 B 为长针状固体，晶型 C 为长块状固体。结晶 2.5 h 时样品中有大量长针状固体和少量长块状固体，即结晶 2.5 h 样品为晶型 B 和晶型 C 的混晶。整个结晶过程随着时间的延长，长针状固体逐渐减



蓝色—粒径 <20 μm 的粒子；绿色—粒径 20 ～ 50 μm 的粒子；红色—粒径 50 ～ 100 μm 的粒子。

Ⅰ—0.5 ～ 1.5 h；Ⅱ—2.3 ～ 2.8 h；Ⅲ—3.3 ～ 10.0 h。

图 2　结晶过程的 FBRM 监控图

Fig.2　FBRM Monitoring Diagram of Crystallization Process

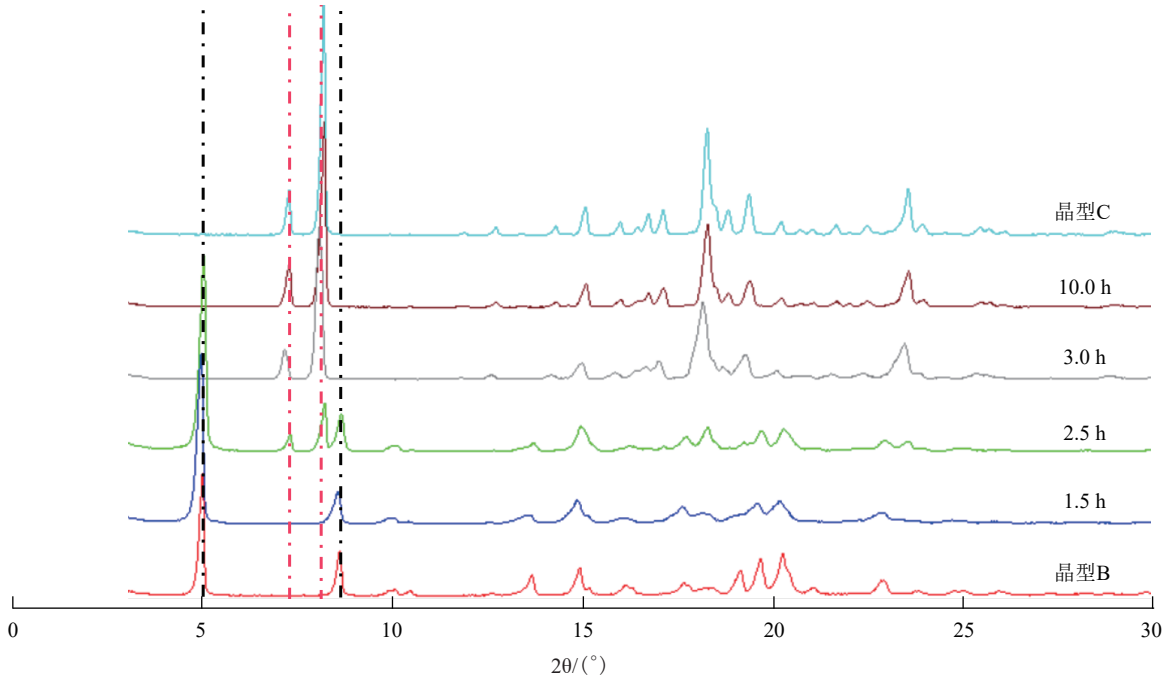


图 3　结晶 1.5、2.5、3.0 和 10.0 h 时样品 PXRD 图谱

Fig.3　PXRD Patterns of Samples Crystallized for 1.5, 2.5, 3.0 and 10.0 h

少，直至结晶 3.0 h 基本完全消失，且长块状固体逐渐生成并长大。这现象表明，在结晶过程中首先生成晶型 B，然后晶型 B 逐渐转化成晶型 C，最后是晶型 C 颗粒的生长。

结合 FBRM 在线分析和离线分析，证明整个结晶过程可以分为 3 步，即晶型 B 的成核与生长、晶型 B 逐渐转化成晶型 C、晶型 C 的生长；此分析结果与 FBRM 在线分析结果一致。

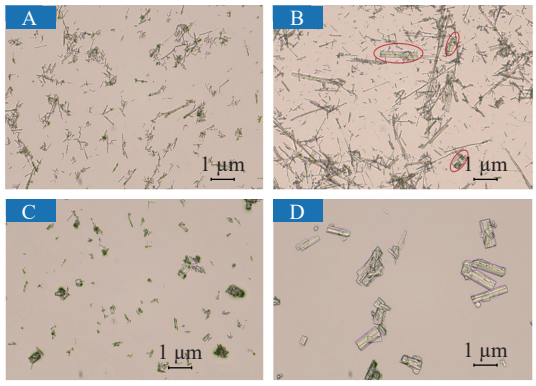


图 4　结晶 1.5 h(A)、**2.5 h**(B)、**3.0 h**(C)**和 10.0 h**(D)**时样品显微照片**(×100)

Fig.4　Micrographs of Samples Crystallized for 1.5 h(A), 2.5 h(B), 3.0 h(C) and 10.0 h(D) (×100)

2.4　搅拌桨类型的影响

小试工艺放大研究时，发现不同反应釜的搅拌桨类型对晶型 B 转变为晶型 C 的过程具有显著影响，具体情况如表 3 所示。

从表 3 可知，当使用推进式搅拌桨时，体系的转晶时间较短，水解杂质少；使用锚式搅拌桨时，体系的转晶时间较长，水解杂质多。导致该现象的原因可能是由于锚式搅拌桨的流体力学以周向流为主，体系混合效果较差；而推进式搅拌桨的流体力学同时包括径向流和轴向流，体系循环量很大，有利于加快转晶过程。因此，工艺放大过程中选择推进式搅拌桨，能在减少操作时间、节约生产成本的同时，降低体系的水解杂质，提高产品质量。

表 3　搅拌桨对结晶时间和晶型 C 质量的影响

Tab.3　Influence of Agitator on Crystallization Time and Quality of Crystal Form C

反应釜容量/L	搅拌桨	转晶时间/h	水解杂质/% (n=3)
2	锚式	3	0.06±0.58
50	锚式	12	0.65±1.00
200	推进式	1	0.01±0.58

2.5　晶型 C 的质量研究

丁酮体系中的结晶产品是通过晶型 B 转变为晶型 C 得到的，存在产品含有晶型 B 的风险。因此，本研究对晶型 B 和 C 进行 PXRD、DSC 和 TGA 表征；并利用 PXRD 法对产品中晶型 B 的检测限度进行研究，期望能有效地控制产品的晶型质量。

2.5.1　固态表征

照“**2.3.2**”项下 PXRD 检测条件进行试验。本研究自制的晶型 B 和 C 与原研晶型的对比结果见图 5。

由图 5 可知，自制的晶型 B、晶型 C 与原研专利中晶型 B、晶型 C 的图谱基本一致。晶型 B 在 2θ 值为 5.1° 和 8.7° 处有特征衍射峰，晶型 C 在 2θ

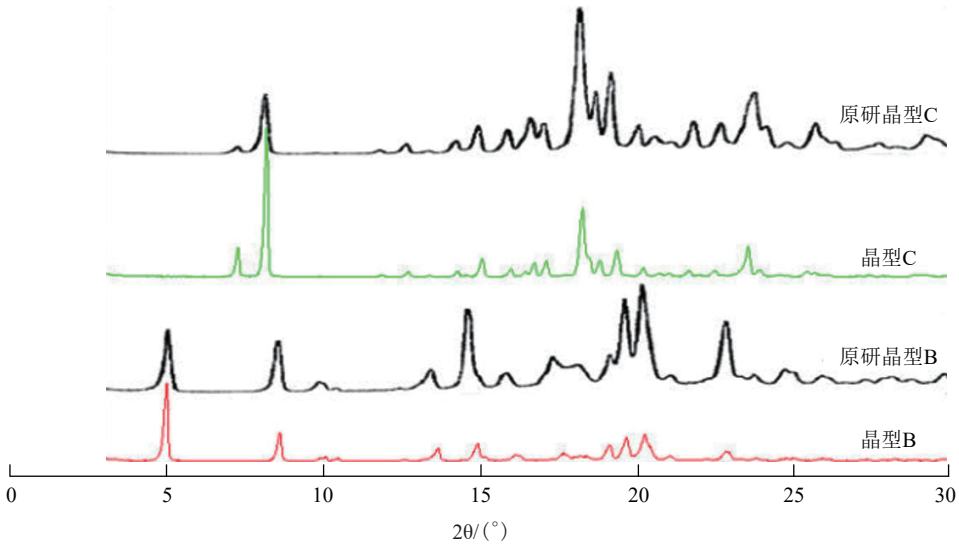


图 5　晶型 B 和 C 的 PXRD 对比图

Fig.5　Comparison of PXRD Patterns of Crystal Forms B and C

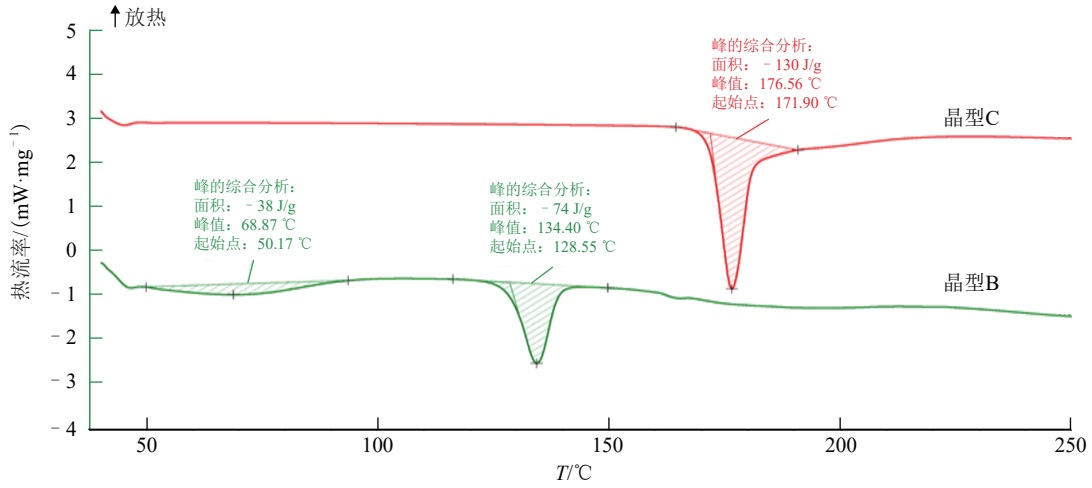
值为 7.3° 和 8.2° 处有特征衍射峰。

DSC 检测：精密称取晶型 B 和 C 样品各 5 mg，在氮气保护下（氮气流速 40 ml/min）以 10 ℃ /min 的升温速率升温，温度范围为 40 ～ 250 ℃。本研究自制晶型 B 和 C 的测定结果见图 6a。

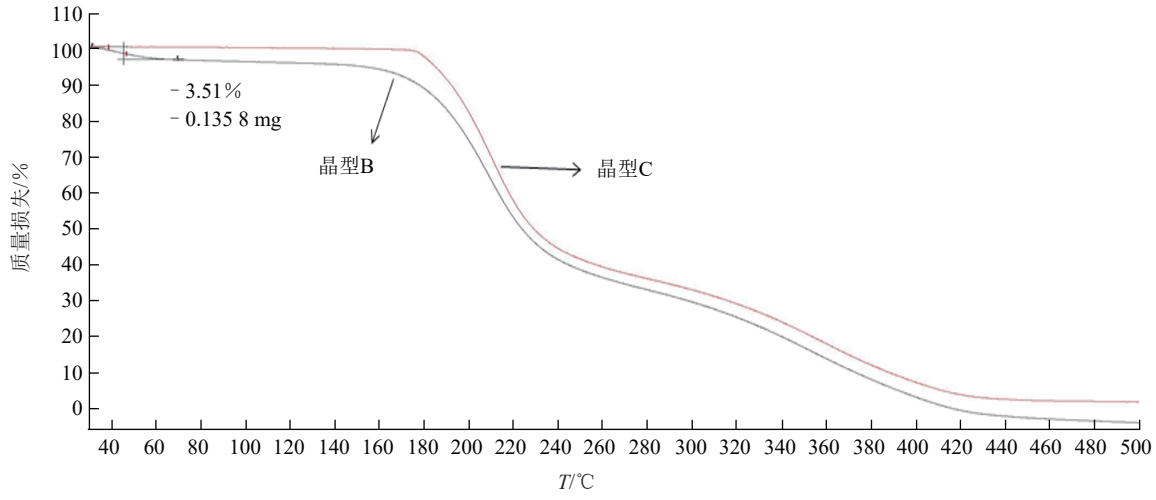
TGA 检测：自动精密称取适量晶型 B 和 C 样品，在氮气保护下（氮气流速 50 ml/min），以 10 ℃ /min 的升温速率升温，温度范围为 30 ～ 500 ℃。本研究自制晶型 B 和 C 的测定结果见图 6b。

从图 6a 可知，晶型 B 出现了 2 个吸热峰，分别位于 68.87 和 134.40 ℃，第一个峰为脱水的吸热峰，第二个峰为特征熔融峰；晶型 C 在 176.56 ℃出现了 1 个特征熔融吸热峰。从图 6b 可知，晶型 B 在 100 ℃前失重率为 3.51%，与失去一分子水的理论失重率（3.46%）基本一致，故晶型 B 为一水合物（与原研专利报道中晶型 B 为一水合物的结论一致[6]）；晶型 C 在降解温度前无明显失重，为非溶剂化物或者水合物。

综上所述，晶型 B 和晶型 C 属于不同的固态形式。



a



b

图 6 晶型 B 和 C 的 DSC 曲线（a）和 TGA 曲线（b）

Fig.6 DSC Curves (a) and TGA Curves (b) of Crystal Form B and C

2.5.2　检测限度研究

取适量晶型 B 和 C 样品，研磨 3 min，过筛（孔径 150 μm）；称取对应量样品，配制成晶型 B 质量分数分别为 0.1%、0.5%、1%、2%、5%和 10%的混晶样品，进行 PXRD 检测。各样品的 PXRD 图谱如图 7 所示，检出的晶型 B 特征衍射峰数据见表 4。

表 4　样品中检出的晶型 B 的特征衍射峰数据

Tab.4　Data for Characteristic Peaks of Crystal Form B Detected in Samples

样品中晶型 B 的质量分数 /%	能检出 B 晶型的特征衍射峰 /(°)	结果
0.1	—	未检出
0.5	5.06	检出
1	5.06	检出
2	5.08、8.71	检出
5	5.08、8.71	检出
10	5.13、8.76	检出

从图 7 和表 4 可知，B 晶型质量分数≥ 0.5% 时能检出至少 1 个晶型 B 的特征衍射峰（图 7 中“▲”标注）。而当晶型 B 质量分数≤ 0.1%时，样品中未检出晶型 B 的特征衍射峰。由此可见，PXRD 法检测本品晶型的灵敏度良好，可有效控制晶型质量。

2.5.3　晶型质量及稳定性研究

本研究对制得的晶型 C 产品进行晶型稳定性考察。取 3 批样品（放大生产规模均为 5 kg，采用推进式搅拌桨），分别采用 PXRD 法考察了产品在加速试验条件［(40±2)℃，相对湿度 (RH) (75±5)%］放置 1 个月的晶型变化。结果显示，各批样品的 PXRD 图谱中均未检出晶型 B。取其中 1 批进行影响因素试验，即分别在高温 (60 ℃)、高湿 (25 ℃，RH 75%) 和光照［(4 500±500) lx］条件放置 30 d，分别于 0、5、10 和 30 d 时取样进行 PXRD 分析，结果显示该批次样品在加速试验条件下放置 1 个月晶型都保持稳定，均未检出晶型 B。

综上所述，本研究开发的晶型 C 制备工艺稳定可靠，成品的晶型质量可控且稳定性良好，适合工业化生产。

3　结论

不同晶型的溶解度数据表明，晶型 C 的溶解度普遍高于晶型 A 和 B，采用溶液结晶法直接制备晶

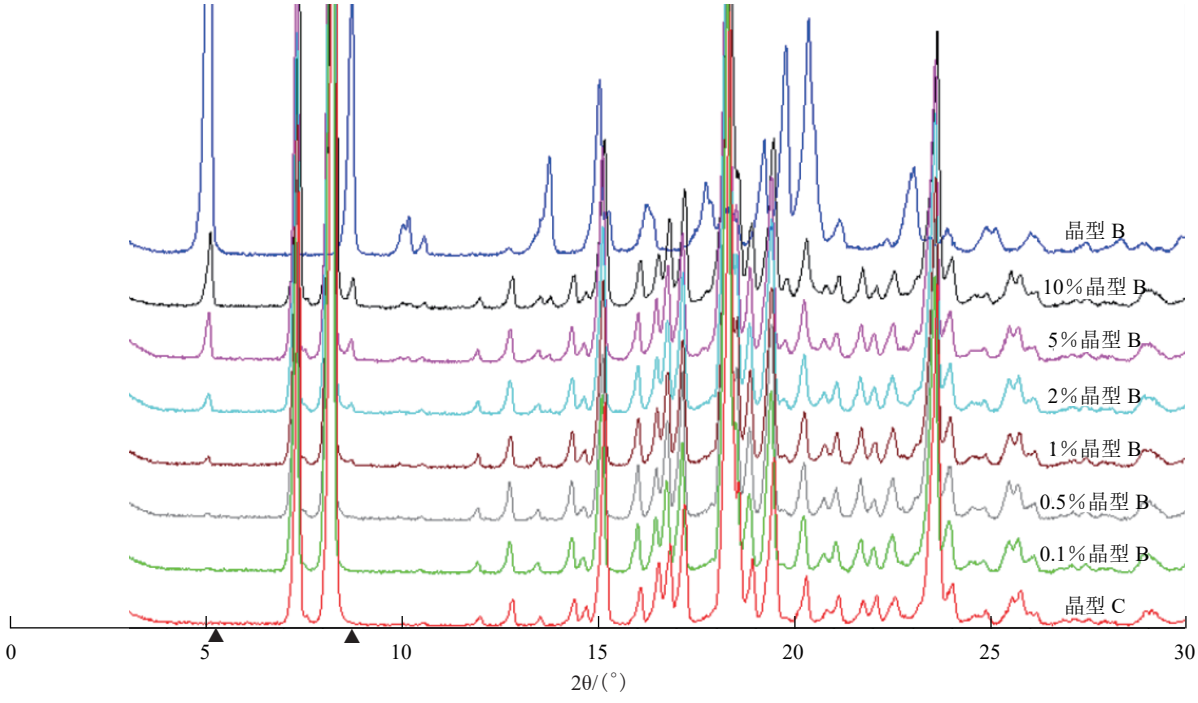


图 7　晶型 B 含量不同样品的 PXRD 图谱

Fig.7　PXRD Patterns of Samples with Different Contents of Crystal Form B

型 C 存在一定困难，导致生产及销售的 **1** 多为晶型 B 或晶型 B 与 C 混晶的现象。而本试验开发了一种 **1** 晶型 C 的新结晶工艺（在丁酮体系中通过悬浮转晶法制备纯晶型 C），该工艺摒弃了原研添加晶种的制备方法。

通过在线监测和离线监测手段对丁酮体系的结晶过程进行了研究。结果表明，整个结晶过程可分为 3 步，即晶型 B 的成核与生长、晶型 B 逐渐转化成晶型 C 和晶型 C 的生长。在工艺放大过程中发现，搅拌桨类型对转晶过程和产品质量存在影响，选择推进式搅拌桨在减少操作时间、节约生产成本的同时，能降低体系的水解杂质，提高产品质量。

开发了 PXRD 法检测产品中晶型 C 的纯度，灵敏度良好，可有效控制晶型质量。稳定性研究结果显示，该工艺操作简单，晶型质量稳定且可控，适合工业化生产。

由图 5 可见，本工艺制备的晶型 B 和 C 的特征衍射峰强度与专利报道不一致[6]，原因可能在于制备工艺不一致，获得的样品的结晶性、形貌或粒径也不一致，造成图谱上峰形的差异。但是，2 种工艺得到的晶型 B 均在 5.1° 和 8.7° 处有特征衍射峰，晶型 C 均在 7.3° 和 8.2° 处有特征衍射峰。因此，推测本工艺所得的晶型 B 和 C 与原研晶型存在织构现象。

参考文献：

[1] 吕 扬, 杜冠华. 晶型药物[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009.

[2] MEKURIA T G, 蒋成君. 卡马西平结晶工艺研究[J]. 浙江科技学院学报, 2020, **32**(4): 272-276.

[3] 杨朝惠, 张 龙, 汪建明, 等. 达卡他韦二盐酸盐晶型A结晶工艺研究[J]. 广东化工, 2019, **46**(12): 4-6.

[4] 王艳芝, 杨君义, 徐 飞. 匹莫范色林: 治疗帕金森精神病的5羟色胺2A反向激动剂[J]. 中国新药与临床杂志, 2016, **35**(12): 874-877.

[5] 钱欣怡, 肖世富. 匹莫范色林治疗精神症状相关临床研究进展[J]. 药物流行病学杂志, 2020, **29**(4): 276-279.

[6] 米克尔·蒂格森, 纳塔利·施林格, 博-拉格纳·托尔夫, 等. *N*-(4-氟苄基)-*N*-(1-甲基哌啶-4-基)-*N*'-(4-(2-甲基丙氧基)苯基甲基)脲及其酒石酸盐的合成和晶形: 中国, 1101035759B [P]. 2011-06-15.

[7] HUANG C W, TSENG C W. Method for preparing pimavanserin: EP 3351532A1 [P]. 2018-07-25.

[8] CHEN K, GUO J, WU Y, *et al*. Study on dissolution thermodynamics and cooling crystallization of rifamycin S [J]. *ACS Omega*, 2021, **6**(5): 3752-3762.