抗痛风候选药 TD3 的合成及多晶型研究

王文艺，潘海波，刘甲甲，刘金乃，张福利，赵传猛 *
（中国医药工业研究总院有限公司，上海医药工业研究院有限公司，上海 201203）

摘要：咪唑并吡啶衍生物，2-[[1-[(4- 溴萘 -1- 基）甲基］咪唑并［5,4-*b*］吡啶 -2- 基］硫基］-2- 甲基丙酸甲酯，是一种作用于尿酸盐转运蛋白 1（URAT1）受体且具有降尿酸作用的抗痛风候选药。该候选药物存在多晶型现象。通过调节结晶过程中的溶剂和温度，得到 4 种具有工业化潜力的晶型。经粉末 X 射线衍射、热重分析、差示扫描量热等方法表征，建立了各晶型的鉴别方法。另外，加速稳定性研究表明，4 种晶型在 40 ℃ / 相对湿度 75％条件下均能保持晶型稳定。光稳定性试验表明，晶型Ⅰ和Ⅲ对光照不敏感，而晶型Ⅱ和Ⅳ则会发生显著的晶型转变。溶解度试验表明，晶型Ⅲ在水性介质（25 ℃纯水及 pH 1.2 盐酸）中的溶解度显著优于其他晶型。综合分析，晶型Ⅲ具有优势药物晶型的开发潜力。

关键词：痛风；尿酸；抗痛风；候选药物；多晶型；表征；稳定性；溶解度
中图分类号：TQ460.6；R971^{+}.1　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2025)06-0751-09
引用：王文艺，潘海波，刘甲甲，等．抗痛风候选药 TD3 的合成及多晶型研究［J］．中国医药工业杂志，2025, 56(6): 751-759．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.06.007

Synthesis and Polymorphism Study of Antigout Candidate TD3

WANG Wenyi, PAN Haibo, LIU Jiajia, LIU Jinnai, ZHANG Fuli, ZHAO Chuanmeng*
(*Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Co., Ltd., China State Institute of Pharmaceutical Industry Co., Ltd., Shanghai 201203*)

ABSTRACT: 2-[[1-[(4-Bromo-1-naphthyl)methyl]imidazo[5,4-*b*]pyridin-2-yl]sulfanyl]-2-methylpropanoate methyl ester, an imidazopyridine derivative, is an antigout drug candidate targeting urate transporter (URAT1 receptor) with uric acid-lowering effects. This candidate drug exhibits polymorphism. Four crystalline forms with industrial potential were yielded by adjusting solvents and temperatures during the crystallization process in this study. Identification methods for each crystalline form were established through characterization using powder X-ray diffraction, thermogravimetric analysis, and differential scanning calorimetry (DSC). Furthermore, accelerated stability studies confirmed that all four crystalline forms remained stable under 40 ℃ and relative humidity of 75% conditions. Photostability tests showed that crystalline forms Ⅰ and Ⅲ were insensitive to light, while crystalline forms Ⅱ and Ⅳ exhibited significant crystalline form transformation. Solubility tests demonstrated that crystalline form Ⅲ had significantly better solubility than the other crystalline forms in aqueous media (25 ℃ pure water and hydrochloric acid of pH 1.2). Comprehensive analysis suggested that crystalline form Ⅲ has the potential for development as a superior drug polymorph.

Key Words: gout; uric acid; antigout agent; candidate drug; polymorphism; characterization; stability; solubility

痛风是一种因尿酸盐在关节或周围组织沉积而引起的代谢类疾病[1—2]。调查数据[3—4]显示，我国痛风的发病率为 1％～ 3％，其中成人发病率高达 14.0％，并呈上升和年轻化的趋势。山东大学刘新泳教授课题组以雷西纳德（lesinurad）为先导化合物，开发了药理活性更高的候选药化合物 TD3［**1**，化学名为 2-[[1-[(4- 溴萘 -1- 基）甲基］咪唑并［5,4-*b*］吡啶 -2- 基］硫基］-2- 甲基丙酸，结构如图 1 所示］，在动物试验中显示出更优的半数抑制浓度（half

收稿日期：2025-03-09
作者简介：王文艺（1997—），男，硕士研究生，专业方向：药物化学。
通信作者：赵传猛（1982—），男，研究员，博士生导师，从事心脑血管疾病、感染、哮喘、肿瘤等治疗药物的工艺研究，手性药物的合成及拆分，多肽大环内酯类药物的半合成、分离和纯化的研究。
E-mail：hotcmeng@163.com

maximal inhibitory concentration，IC_{50}）、降血尿酸效果、安全性。目前，**1** 仍处于临床前研究阶段[5]，尚无有关晶型研究的报道。

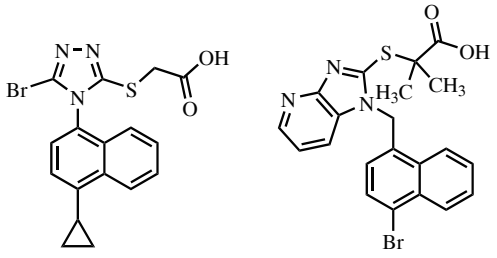


图 1　雷西纳德和 1 的化学结构

Fig.1　Chemical Structures of Lesinurad and **1**

多晶型现象是指同一化合物在固态时因分子排列方式或堆积模式不同，形成不同晶体结构的现象[6—8]。研究[9—10]表明，固体药物的晶型差异可显著影响其关键理化性质，如热力学性质（熔点、蒸气压）、动力学性质（溶出速率、平衡溶解度）、机械性质（硬度、可压性）等。这些差异与原料药的稳定性、制剂的溶出度以及工业化生产的可行性直接关联，可引起制剂工艺参数的调整，甚至引发生物等效性的差异[11—12]。故在药物研发阶段，需通过系统固态筛选策略确定优势晶型，以满足质量源于设计（quality by design，QbD）的监管要求。

本文对化合物 **1** 的多晶型进行研究。①通过溶解性研究，筛选出可工业化的结晶溶剂体系；②通过控制结晶温度、搅拌速度和结晶时间，成功制备出 4 种晶型样品，并进行了表征；③研究晶型Ⅰ～Ⅳ在高温、高湿、光照条件下的稳定性，以及水中溶解度，从而筛选优势晶型。

1　晶体的制备

1.1　1 的合成

本课题组以 3- 氯 -2- 硝基吡啶（**2**）与（4- 溴萘 -1- 基）甲烷胺（**3**）为起始原料，经亲核取代、硝基还原得到 2-[[（4- 溴萘 -1- 基）甲基］氨基］吡啶 -3- 胺（**4**）。**4** 与 *N*,*N*- 硫羰基二咪唑环合后，经 2- 溴异丁酸甲酯侧链取代，得 2-[[1-[（4- 溴萘 -1- 基）甲基］咪唑并［5,4-*b*］吡啶 -2- 基］硫基］-2- 甲基丙酸甲酯（**6**）。**6** 经氢氧化钠水解、盐酸调至 pH 1～2，得目标产物 **1**。总收率 30.68%（以 **3** 计），纯度 99.45%。该路线（图 2）为首次报道。

2-[[（4- 溴萘 -1- 基）甲基］氨基］吡啶 -3- 胺（4）

将化合物 **2**（5.00 g，31.64 mmol，上海泰坦科技

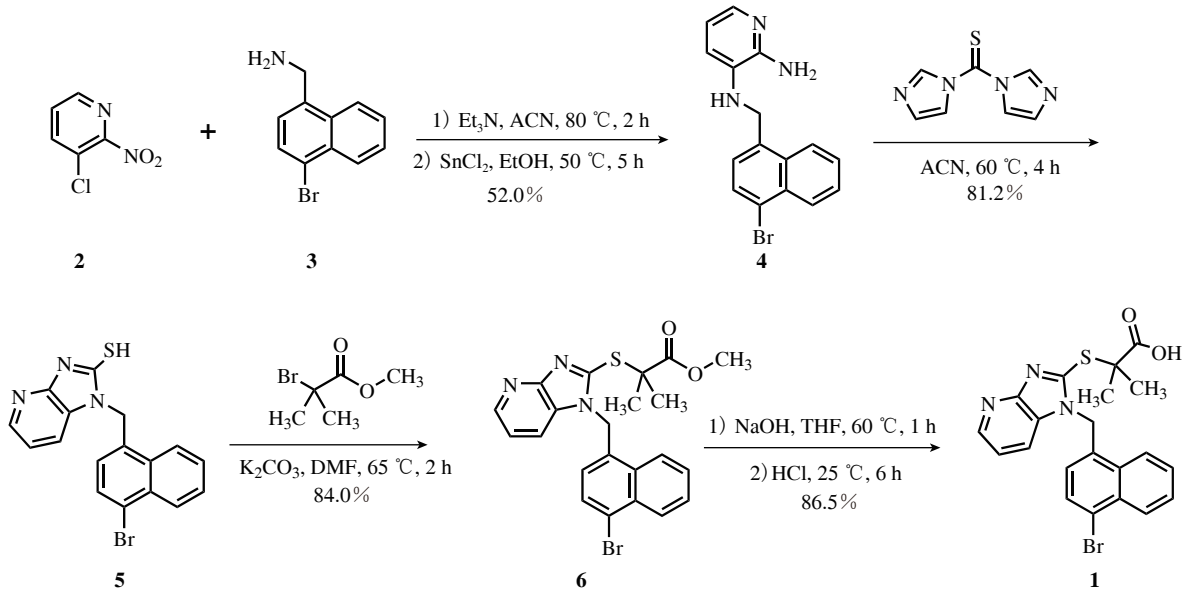


图 2　1 的合成路线

Fig.2　The Synthetic Route of **1**

股份有限公司）、**3**（7.43 g，31.64 mmol，上海泰坦科技股份有限公司）、三乙胺（3.83 g，37.97 mmol）和乙腈（50 mL）加至 100 mL 三口瓶中，于 80 ℃反应 2 h，LC-MS［色谱柱：Kromasil C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，3.5 μm）；流动相 A 为 0.1 % 甲酸水溶液，B 为乙腈，梯度洗脱（0—1 min，A 95 %；1—12 min，A 95%—10%；12—13 min，A 10%—95%；13—15 min，A 95 %）；柱温 30 ℃；检测波长 226 nm；流速 1.0 mL/min］跟踪反应。反应液降至 20 ～ 25 ℃，减压浓缩后得黄色固体，向剩余物中加入乙醇（50 mL）和氯化亚锡（24.05 g，126.56 mmol），于 50 ℃反应 5 h，LC-MS（条件同上）跟踪反应。反应液降至 20 ～ 25 ℃，用 1 mol/L 氢氧化钠水溶液调至 pH 9 ～ 10，减压过滤，滤液用乙酸乙酯（100 mL）萃取，静置分层；有机相经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩，得灰褐色固体 **4**（5.39 g，96.5 %）。mp 190.5 ～ 193.6 ℃（文献[5]：192 ～ 193 ℃）。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 8.16 ～ 8.35（m, 2H），7.85（d, *J*=7.7 Hz, 1H），7.62 ～ 7.78（m, 2H），7.41（d, *J*=7.7 Hz, 1H），7.30（dd, *J*=5.0、1.5 Hz, 1H），6.54（dd, *J*=7.7、1.5 Hz, 1H），6.39（dd, *J*=7.6、5.0 Hz, 1H），5.55（s, 2H），5.45（s, 1H），4.72（d, *J*=5.3 Hz, 2H）；^{13}C NMR（100 MHz, DMSO-d_6）δ: 148.96, 135.60, 134.97, 132.94, 131.69, 130.69, 130.06, 128.08, 127.61, 127.45, 126.22, 124.92, 121.49, 114.51, 113.50, 44.75；HR-MS（*m*/*z*）: 328.04［M+H］$^+$。

1-［（4- 溴萘 -1- 基）甲基］咪唑并［5,4-*b*］吡啶 -2- 硫酚（5）

将化合物 **4**（5.00 g，15.24 mmol）、*N*,*N*- 硫羰基二咪唑（4.07 g，22.86 mmol）和乙腈（50 mL）加至 200 mL 三口瓶中，于 60 ℃反应 4 h，LC-MS（条件同化合物 **4**）跟踪反应。反应液降至 20 ～ 25 ℃。加纯化水（60 mL），灰褐色固体析出，过滤，滤饼用乙酸乙酯（10 mL）淋洗，于 50 ℃鼓风干燥，得灰褐色固体 **5**（4.57 g，95.0 %）。mp 244.2 ～ 246.6 ℃（文献[5]：246 ～ 248 ℃）。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 13.65（s, 1H），8.34 ～ 8.42（m, 1H），8.14 ～ 8.26（m, 2H），7.71 ～ 7.85（m, 3H），7.48（dd, *J*=8.0、1.4 Hz, 1H），7.11（dd, *J*=8.0、5.0 Hz, 1H），6.85（d, *J*=7.7 Hz, 1H），6.01（s, 2H），2.54（s, 1H）；^{13}C NMR（100 MHz, DMSO-d_6）δ: 170.96, 145.70, 143.59, 132.14, 132.02, 131.68, 130.06, 128.51, 128.08, 127.67, 126.41, 125.09, 124.63, 122.10, 118.56, 117.35, 45.05；HR-MS（*m*/*z*）: 370.00［M+H］$^+$。

2-［［1-［（4- 溴萘 -1- 基）甲基］咪唑并［5,4-*b*］吡啶 -2- 基］硫基］-2- 甲基丙酸甲酯（6）

将化合物 **5**（4.50 g，12.16 mmol）、碳酸钾（3.35 g，24.32 mmol）、2- 溴代异丁酸甲酯（3.30 g，18.24 mmol）和 *N*,*N*- 二甲基甲酰胺（25 mL）加至 100 mL 三口瓶中，于 65 ℃反应 2 h，LC-MS（条件同化合物 **4**）跟踪反应。反应液降至 20 ～ 25 ℃，加纯化水（50 mL），灰褐色固体析出，过滤，滤饼用乙酸乙酯（10 mL）淋洗，于 50 ℃鼓风干燥，得灰褐色固体 **6**（4.80 g，97.2 %）。mp 130.2 ～ 132.4 ℃（文献[5]：130 ～ 132 ℃）。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 8.41（dd, *J*=4.7、1.5 Hz, 1H），8.21 ～ 8.33（m, 2H），7.71 ～ 7.89（m, 4H），7.20（dd, *J*=8.1、4.7 Hz, 1H），6.37（d, *J*=7.8 Hz, 1H），6.00（s, 2H），3.66（s, 3H），1.71（s, 6H）；^{13}C NMR（100 MHz, DMSO-d_6）δ: 173.35, 144.61, 132.52, 131.66, 131.60, 130.12, 128.69, 128.57, 128.20, 127.68, 124.39, 123.70, 122.21, 118.77, 118.44, 53.77, 53.31, 45.49, 40.45, 26.69；HR-MS（*m*/*z*）: 470.05［M+H］$^+$。

2-［［1-［（4- 溴萘 -1- 基）甲基］咪唑并［5,4-*b*］吡啶 -2- 基］硫基］-2- 甲基丙酸（1）

将化合物 **6**（4.70 g，10.00 mmol）和四氢呋喃（25 mL）加至 100 mL 三口瓶中，升至 60 ℃，滴加 1 mol/L 的氢氧化钠水溶液（11 mL），约 0.5 h 滴毕，于 60 ℃反应 1 h，LC-MS（条件同化合物 **4**）跟踪反应。反应液降至 20 ～ 25 ℃，滴加 1 mol/L 盐酸（12 mL），约 0.5 h 滴毕，类白色固体析出，过滤；滤饼用四氢呋喃和水（体积比 1 ∶ 1）的混合溶液（10 mL）淋洗，于 50 ℃鼓风干燥，得类白色固体 **1**（3.90 g，99.45 %）。mp 135.4 ～ 137.8 ℃（文献[5]：135 ～ 138 ℃）。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 13.07（s,

1H), 8.41(dd, *J*=4.8、1.5 Hz, 1H), 8.20 ～ 8.35(m, 2H), 7.85(dd, *J*=8.1、1.5 Hz, 1H), 7.71 ～ 7.85(m, 3H), 7.20(dd, *J*=8.1、4.8 Hz, 1H), 6.40(d, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.02(s, 2H), 1.72(s, 6H)；^{13}C NMR(100 MHz, DMSO-d_6) δ: 174.35, 155.65, 153.27, 144.51, 132.58, 131.67, 131.60, 130.10, 128.67, 128.57, 128.19, 127.68, 124.40, 123.76, 122.19, 118.78, 118.38, 54.30, 45.53, 26.78；HR-MS(*m/z*): 456.03[M+H]$^+$。

1.2　不同晶型的制备

晶型Ⅰ：取 **1** 原料药（10.0 g），加入四氢呋喃（400 mL），于 60 ℃搅拌溶清，降至 25 ℃析晶，过滤，滤饼于 40 ℃鼓风干燥，得类白色晶体Ⅰ（9.05 g，90.5%）。

晶型Ⅱ：取 **1** 原料药（10.0 g），加入氢氧化钠（0.92 g）和纯化水（100 mL），于 25 ℃搅拌溶清，滴加 1 mol/L 盐酸（24.1 mL）至晶体析出，继续搅拌 12 h 后过滤，滤饼于 40 ℃鼓风干燥，得类白色晶体Ⅱ（9.10 g，91.0%）。

晶型Ⅲ：取 **1** 原料药（10.0 g），加入氢氧化钠（0.92 g）和纯化水（100 mL），于 40 ℃搅拌溶清，滴加 1 mol/L 盐酸 24.1 mL 至结晶析出，继续搅拌 12 h 后过滤，滤饼于 40 ℃鼓风干燥，得类白色晶体Ⅲ（9.25 g，92.5%）。

晶型Ⅳ：取 **1** 原料药（10.0 g），加入氢氧化钠（0.92 g）和纯化水（100 mL），于 25 ℃搅拌溶清，加入乙酸异丙酯（100 mL），搅拌 1 h 后，滴加 1 mol/L 盐酸（24.0 mL）至晶体析出，搅拌 12 h 后过滤，滤饼于40 ℃鼓风干燥，得类白色晶体Ⅳ（8.93 g，89.3%）。

2　晶型表征

药物结晶受诸多因素影响，如溶剂、温度、湿度、搅拌速度、结晶时间等[10]。本文主要考察溶剂、温度、搅拌速度和结晶时间。

在晶型筛选过程中，首先考察溶剂对结晶的影响。结果表明，甲醇、乙醇、乙腈、四氢呋喃作为重结晶溶剂时，均得到晶型Ⅰ；丙酮作为重结晶溶剂时得到晶型Ⅳ。

由于重结晶需消耗大量溶剂，工业化生产成本较高。本研究采用基于水相体系碱溶 - 酸析的结晶工艺，即先将 TD3 制成钠盐，再用盐酸调 pH 析出晶体。试验过程中观察到，温度对该结晶过程有显著影响，0 ～ 30 ℃条件下可得晶型Ⅱ，40 ～ 60 ℃条件下可得晶型Ⅲ。

继续对结晶过程中搅拌速度（50 ～ 500 r/min）和结晶时间（8 ～ 72 h）进行考察，结果显示二者均对晶型无显著影响。

2.1　PXRD 法

1 的多晶型粉末制样后，置粉末 X 射线衍射仪（D8 Advance 型多晶 X 射线衍射仪，德国 Bruker 公司）上测定。测试条件：射线源 $^{\#}$Cu Kα 靶；电压 40 kV；电流 40 mA；扫描范围 3.0° ～ 45.0°；步宽 0.02°；扫描速度 5.0 (°)/min。**1** 4 种晶型（Ⅰ～Ⅳ）的 PXRD 图谱如图 3 所示。可见，4 种晶型的 PXRD 特征峰有显著差异（表 1），衍射特征峰可用于晶型的鉴别。

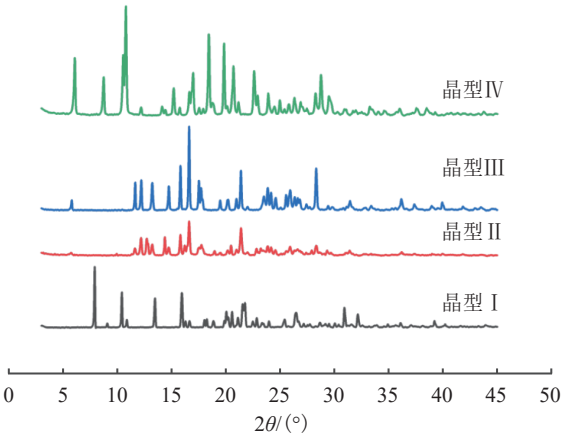


图 3　1 的 4 种晶型的 PXRD 图谱

Fig.3　PXRD Patterns of Four Crystalline Forms of **1**

表 1　不同晶型的特征峰数据

Tab.1　Data for Characteristic Peaks of Different Crystalline Forms

晶型	特征峰 /(°)
晶型Ⅰ	7.95，10.44，13.50，15.97，20.25，21.56，22.86，32.17
晶型Ⅱ	12.19，12.72，13.22，14.39，15.82，16.61，21.38，23.85，28.32
晶型Ⅲ	11.66，12.22，13.23，14.75，15.84，16.63，17.53，21.39，23.87，28.33，36.17
晶型Ⅳ	6.08，8.74，10.54，10.78，15.20，16.98，18.43，19.83，20.70，22.60，28.76

2.2 DSC 法

对 4 种晶型样品进行 DSC（Q2000 型差示扫描量热仪，美国 TA 仪器公司）检测（工作参数：50.0 ℃平衡，以 10.0 ℃ /min 升温至 250.0 ℃），结果如图 4 所示。

从 DSC 曲线可知，4 种晶型均只有唯一熔融吸热峰，说明在热失重过程中均无转晶现象。结合 TGA 曲线（图 5）可知，晶型熔融过程伴随着分解，且呈现分解速率不同的多段分解情况。不同点在于 4 种晶型具有不同的起熔点和熔融峰值，晶型Ⅰ～Ⅳ的起熔点分别为 192.54、160.96、169.54 和 186.23 ℃；熔融峰值别为 201.06、173.89、177.34 和 197.86 ℃。根据 4 种晶型起熔点和熔融峰值的差异，可区别不同晶型。

2.3 TGA

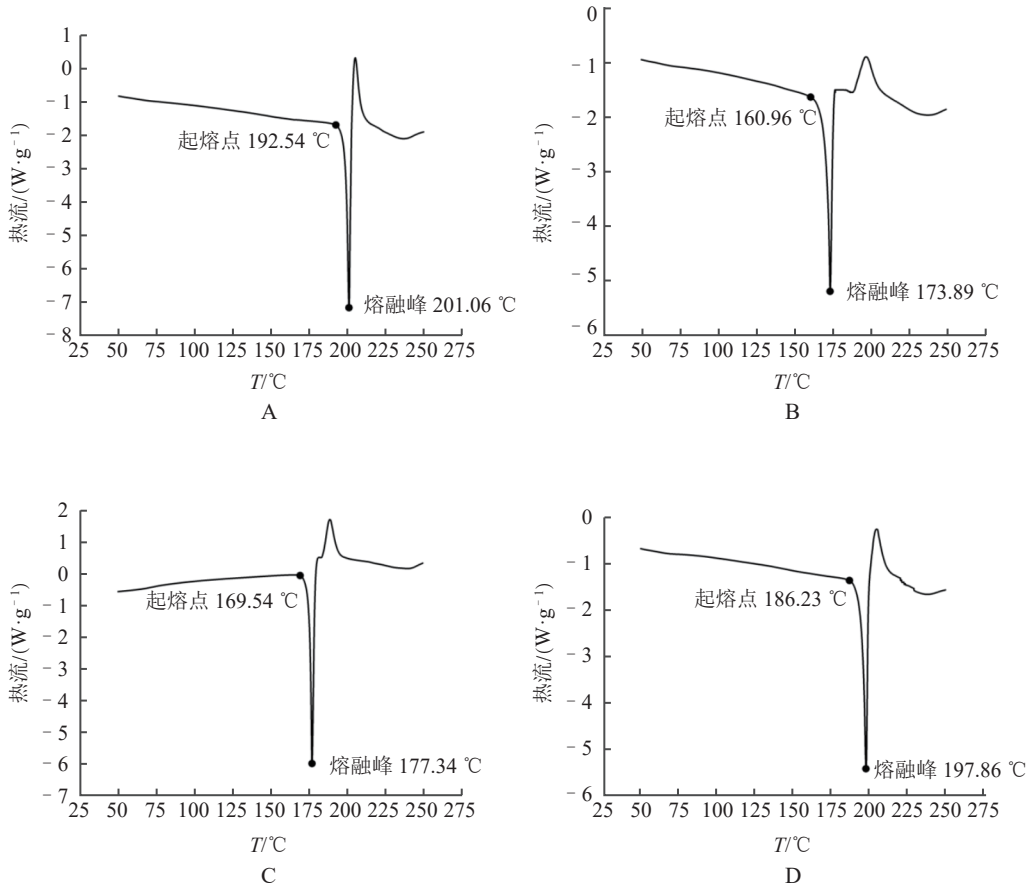
TGA（Q500 型热重分析仪，美国 TA 仪器公司）检测的工作参数为：氮气保护下从 30 ℃快速升至 100 ℃，升温速度 30 ℃ /min；再从 100 ℃升至 350 ℃，升温速度 10 ℃ /min），结果如图 5 所示。

从 TGA 曲线可知，4 种晶型在 100 ℃前未见明显质量损失，说明结构中不含溶剂分子（包括结晶水）。4 种晶型在第 1 阶段分解的质量损失相近，范围在 14.80%～ 14.97%，其中晶型Ⅱ质量损失最多。根据晶型热分解温度和失重率的不同，再结合 DSC 曲线，可用于不同晶型的鉴别。

3 各晶型的稳定性研究

3.1 加速稳定性考察

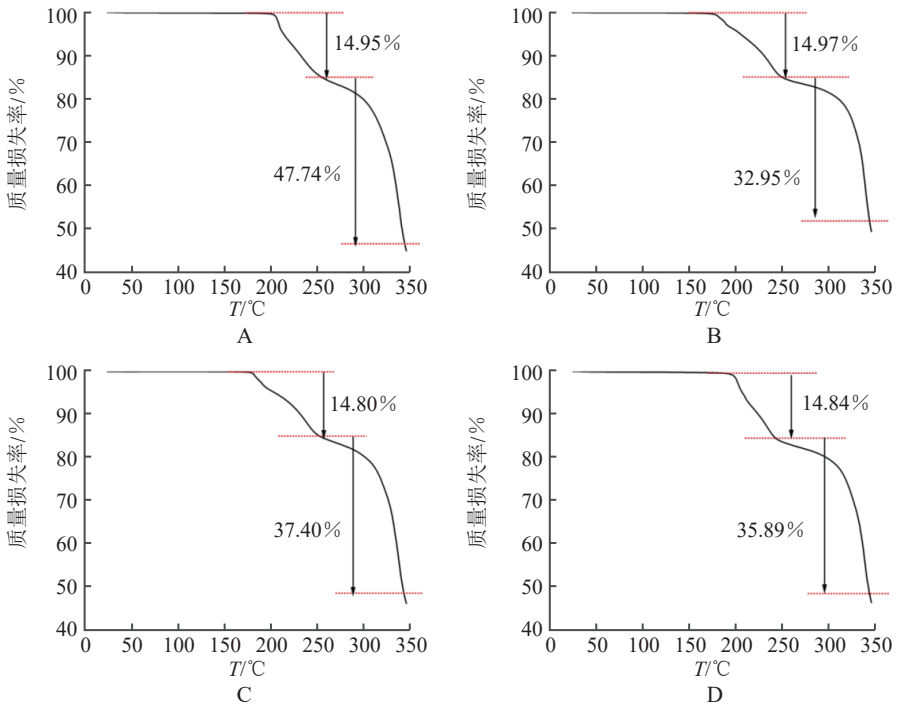
将 4 种晶型置（40±2）℃、相对湿度（Relative Humidity，RH）（75±5）%的条件下进行加速稳定性考察，持续 6 个月，并用 PXRD 分析试验前后的样品，结果如图 6 所示。



A—晶型Ⅰ；B—晶型Ⅱ；C—晶型Ⅲ；D—晶型Ⅳ。

图 4 1 的 4 种晶型的 DSC 图谱

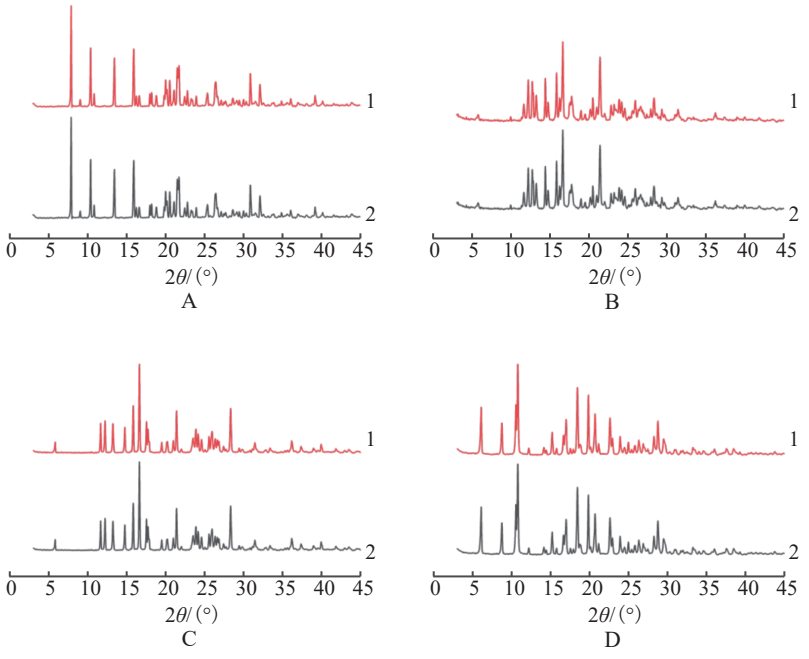
Fig.4 DSC Curves of Four Crystalline Forms of **1**



A—晶型Ⅰ；B—晶型Ⅱ；C—晶型Ⅲ；D—晶型Ⅳ。

图 5　1 的 4 种晶型的 TGA 图谱

Fig.5　TGA Diagrams of Four Forms of **1**



A—晶型Ⅰ；B—晶型Ⅱ；C—晶型Ⅲ；D—晶型Ⅳ。

1—加速试验后；2—加速试验前。

图 6　1 的 4 种晶型稳定性试验前后的 PXRD 比较

Fig.6　Comparisons of the PXRD Patterns of Four Forms of **1** before and after the Stability Testing

研究结果表明，各晶型的 PXRD 谱图在加速试验前后未表现出明显改变，证明 4 种晶型在上述条件下均表现出良好的稳定性。

3.2 光照稳定性考察

将 4 种晶型在照度 1 000 lx 的条件下贮存 6 个月。分别使用 PXRD 和 DSC 对贮存前后的 4 种晶型进行检测，通过比较 PXRD 和 DSC 谱图的一致性来评估晶型是否发生转变，结果如图 7 和图 8 所示。

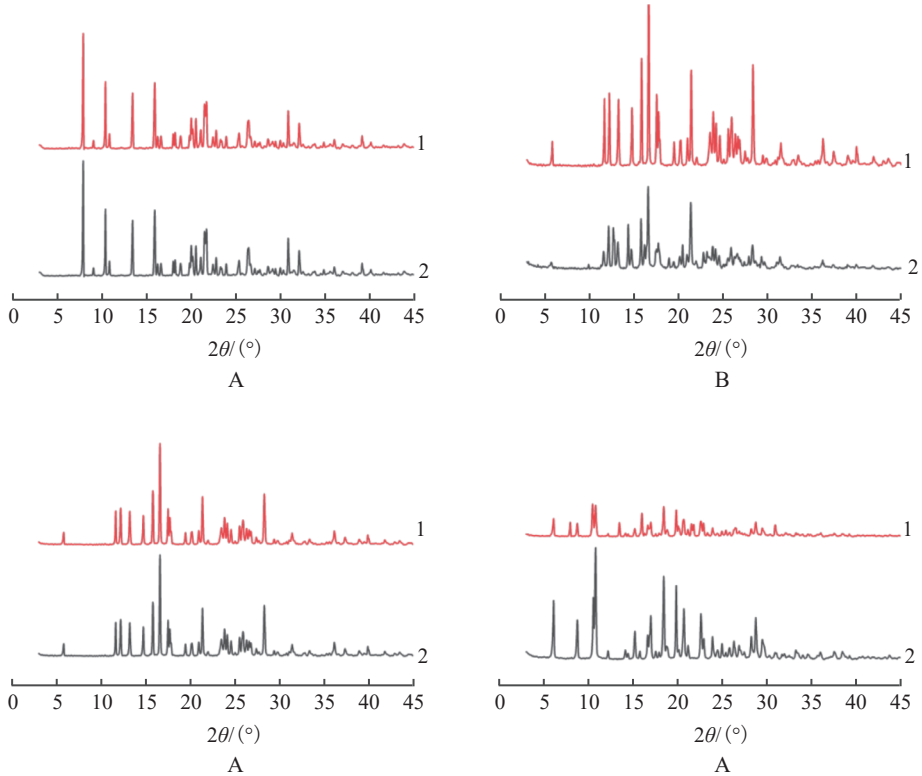
结果表明，晶型Ⅰ和晶型Ⅲ的 PXRD 谱图与初始晶型一致，且 DSC 谱图中起始熔融温度和熔融峰值在光照试验前后未见显著变化，表明晶型Ⅰ和晶型Ⅲ具有良好的光稳定性。晶型Ⅱ和晶型Ⅳ的 PXRD 谱图中出现了新的衍射峰，DSC 谱图中出现新的吸热熔融峰。HPLC（1260 型高效液相色谱仪，美国 Agilent 公司）法［色谱柱 Xbridge Shield RP18（4.6 mm×250 mm，3.5 um）；流动相 A 为 0.1 % 磷酸水溶液，B 为乙腈，梯度洗脱（0—5 min，A 80 %—60 %；5—15 min，A 60 %；15—55 min，A 60 %—10 %；55—67 min，A 10 %—80 %）；柱温 30 ℃；检测波长 226 nm；流速 0.7 mL/min］检测结果（表 2）显示光照试验前后各晶型样品的化学纯度未有明显变化，表明晶型Ⅱ和晶型Ⅳ在光照条件下未产生化合物降解，而发生了晶型转变。

综上所述，4 种晶型的光稳定性存在差异，晶型Ⅰ和Ⅲ的稳定性优于晶型Ⅱ和Ⅳ。

表 2 1 的 4 种晶型光稳定性试验前后的 HPLC 纯度（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Tab.2 HPLC Purities for Four Crystalline Forms of **1** before and after the Photostability Testing（$\bar{x}\pm s$，n=3）

组别	HPLC 纯度 /%			
	晶型Ⅰ	晶型Ⅱ	晶型Ⅲ	晶型Ⅳ
对照组	99.47±0.04	99.59±0.03	99.54±0.02	99.69±0.03
试验组	99.43±0.03	99.57±0.02	99.49±0.03	99.67±0.02

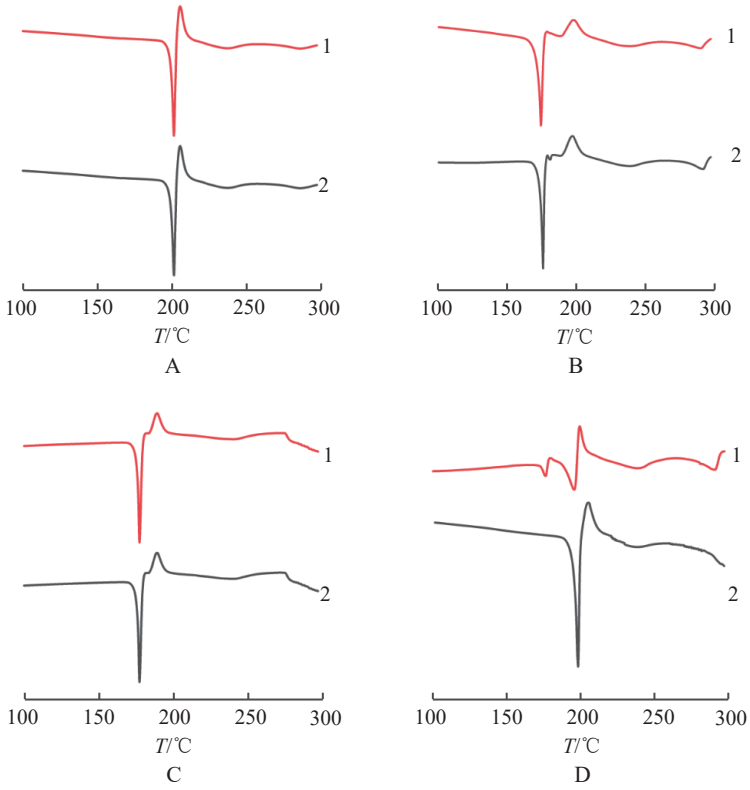


A—晶型Ⅰ；B—晶型Ⅱ；C—晶型Ⅲ；D—晶型Ⅳ。

1—光稳定性试验后；2—光稳定性试验前。

图 7 光稳定性试验前后 1 的 4 种晶型 PXRD 比较

Fig.7 Comparison of the PXRD Patterns of Four Crystalline Forms of **1** before and after the Photostability Testing



A—晶型Ⅰ；B—晶型Ⅱ；C—晶型Ⅲ；D—晶型Ⅳ。

1—光稳定性试验后；2—光稳定性试验前。

图 8　1 的 4 种晶型光稳定性试验前后的 DSC 比较

Fig.8　Comparisons of the DSC Curves of Four Crystalline Forms of **1** before and after the Photostability Testing

4　溶解度研究

药物溶解度是影响药效的关键参数。由于晶型的差异可显著改变药物的溶出动力学行为（如溶解速率、平衡溶解度等），因此需通过系统研究阐明药物多晶型现象与溶解特性间的关联。

本研究依据ChP 2020年版通则，采用重量法[13—14]、HPLC 法对 **1** 的 4 种晶型进行溶解度测定，所有样品均独立平行测定 3 次，取均值作为最终溶解度。

4.1　在纯水中的溶解度

将过量的 4 种晶型样品分别置装有纯水 10 mL 的玻璃瓶中，于 (25.0±0.5) ℃水浴中，以 100 r/min 的恒定转速搅拌 48 h，使体系达溶解平衡。静置后取 3 mL 上层清液，经 0.22 μm 滤膜过滤，滤液减压蒸除溶剂，于 40 ℃鼓风干燥至恒重，精密称定残余固体质量。计算得晶型Ⅰ～Ⅳ晶型在 25.0 ℃水中的溶解度分别为 1.56、2.59、4.24 和 2.25 mg/mL（n=3），其中晶型Ⅲ的溶解度为晶型Ⅰ的 2.7 倍。

4.2　在 pH 1.2 盐酸溶液中的溶解度

为模拟胃部生理溶解环境，参考 ChP 2020 年版溶解度测定法，用 pH 1.2 盐酸（模拟胃液）进行溶解度试验。

将过量的 4 种晶型样品分别加至模拟胃液 50 mL 中，于 (37.0±0.5) ℃水浴中以 100 r/min 的恒定转速搅拌，分别在 10、20、30、50、70、90、120、150、180、200、240 min 时取样，采用 HPLC 法测定药物浓度，结合外标曲线计算溶解度，并绘制溶解度曲线，结果如图 9 所示。

4 种晶型在 pH 1.2 盐酸中的平衡溶解度存在显著差异，大小排序为晶型Ⅲ > 晶型Ⅱ > 晶型Ⅳ > 晶型Ⅰ，其中晶型Ⅲ的溶解度值约为晶型Ⅰ的 2.5 倍。

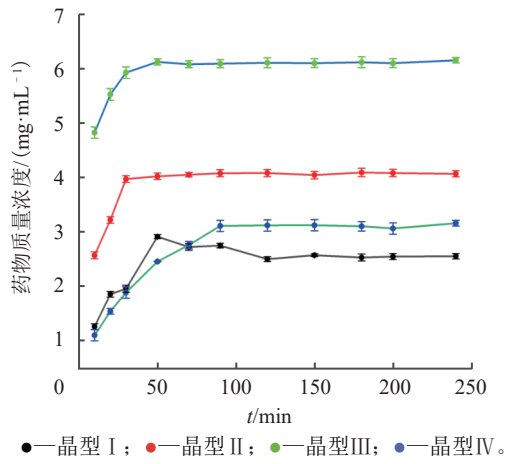


图 9　1 的 4 种晶型在 pH 值 1.2 的盐酸水溶液中的溶解曲线（*n*=3）

Fig.9　Dissolution Curves of Four Crystalline Forms of **1** in pH 1.2 Hydrochloric Acid (*n*=3)

5　小结

本研究考察了一种作用于尿酸盐转运蛋白 1(urate transporter，URAT1)URAT1 受体的抗痛风候选药 TD3(**1**) 的多晶型，将制得的 4 种晶型分别命名为晶型Ⅰ～Ⅳ，并进行了表征。结果表明，晶型Ⅰ～Ⅳ在 PXRD 特征峰位置、强度、峰形，以及熔融和分解温度等方面存在显著差异。

晶型稳定性研究表明，在加速稳定性试验条件下，4 种晶型均具有良好的稳定性；在照度 1 000 lx 条件下，晶型Ⅰ和Ⅲ表现出相似的晶型稳定性，显著优于晶型Ⅱ和Ⅳ。进一步通过平衡溶解度测试发现，晶型Ⅲ在纯水和模拟胃液中的溶解度高于其他晶型。基于高热力学稳定性与优异溶出特性，晶型Ⅲ有望作为工业化生产的优势晶型，为后续的制剂工艺研发和药物的质量控制提供一定的参考。

参考文献：

[1] NAWAZ M Z, AIN Q, ZAHID S, *et al*. Physicochemical features and structural analysis of xanthine oxidase as a potential therapeutic target to prevent gout [J]. *J Radiat Res Appl Sci*, 2020, **13**(1): 616-628.

[2] RODDY E, DOHERTY M. Epidemiology of gout [J]. *Arthritis Res Ther*, 2010, **12**(6): 223.

[3] ZHANG M, ZHU X X, WU J, *et al*. Prevalence of hyperuricemia among Chinese adults: findings from two nationally representative cross-sectional surveys in 2015-16 and 2018-19 [J]. *Front Immunol*, 2022, **12**: 791983.

[4] 高小娟，陈仁利，宋一凡. 原发性痛风的临床特点和流行病学研究 [J]. 中国卫生标准管理，2018, **9**(14): 15-17.

[5] ZHAO T, ZHANG J, TAO Y, *et al*. Discovery of novel bicyclic imidazolopyridine-containing human urate transporter 1 inhibitors as hypouricemic drug candidates with improved efficacy and favorable druggability [J]. *J Med Chem*, 2022, **65**(5): 4218-4237.

[6] 王允雨，杨玉军，刘苗苗，等. 固体药物的多晶型现象及研究进展 [J]. 山东化工，2021, **50**(3): 79-80.

[7] FOX D, LABES M M, WEISSBERGER A, *et al*. Physics and chemistry of the organic solid state. Volume 2 [J]. *Phys Today*, 1965, **18**(4): 54-59.

[8] 陈桂良，李慧义. 药物多晶型研究技术与应用 [M]. 北京：中国医药科技出版社，2019.

[9] SHAN N, PERRY M L, WEYNA D R, *et al*. Impact of pharmaceutical cocrystals: the effects on drug pharmacokinetics [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2014, **10**(9): 1255-1271.

[10] CAI J W, QIN X Y, LI J H, *et al*. Enhancement of particle properties of cefuroxime sodium by simultaneous control of polymorph and uniform spherulites [J]. *Powder Technol*, 2024, **434**: 129257.

[11] SUROV A O, DROZD K V, RAMAZANOVA A G, *et al*. Polymorphism of carbamazepine pharmaceutical cocrystal: structural analysis and solubility performance [J]. *Pharmaceutics*, 2023, **15**(6): 1747.

[12] SANTOS O M M, REIS M E D, JACON J T, *et al*. Polymorphism: an evaluation of the potential risk to the quality of drug products from the Farmácia Popular Rede Própria [J]. *Braz J Pharm*, 2014, **50**(1): 1-24.

[13] ZHAO K, LIU P, LI K, *et al*. Effect of polyethylene glycol additives on the polymorph and crystal habit of carbamazepine [J]. *J Cryst Growth*, 2022, **588**.

[14] DONG Y, WANG Y, HUANG X, *et al*. Solubility measurement and thermodynamic properties of labetalol hydro-chloride in different solvents [J]. *J Chem Eng Data*, 2021, **66**(9): 3565-3575.