

泊沙康唑晶型制备及甲醇-水体系中相图测定

李宏名¹, 张娇¹, 吴转¹, 马秋爽², 王天明^{1*} (1.四川科伦药物研究院有限公司, 成都 611138; 2.随州市中心医院, 湖北 随州 441300)

摘要: 目的 制备泊沙康唑工艺相关的 Form I、Form III、Form IV、Form S 4 种晶型, 研究上述晶型在甲醇-水体系中相互稳定性关系, 并绘制相图。方法 采用溶液结晶法控制结晶溶剂、温度等析晶条件进行制备, 并采用 XRPD、DSC、TGA 等方法表征 4 种晶型, 采用晶型竞争试验的方法研究晶型在甲醇-水体系中的相对稳定性。结果 在甲醇-水体系中, 泊沙康唑的晶型与水活度及温度密切相关。高水活度和低温更易于形成 Form IV; 高浓度甲醇和低温更易于形成 Form III; 高水活度和高温更易于形成 Form S; 低水活度和高温更易于形成 Form I。结论 泊沙康唑在原料药结晶工艺及制剂处方工艺过程中存在转晶风险, 制剂处方工艺中采用湿法造粒风险较高, 因此在结晶工艺过程中确定析晶和洗涤时的甲醇优选范围对原料药和制剂生产过程中的晶型控制具有较强的指导意义。

关键词: 泊沙康唑; 多晶型; 相图

中图分类号: R917 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2022)14-1863-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.14.011

引用本文: 李宏名, 张娇, 吴转, 等. 泊沙康唑晶型制备及甲醇-水体系中相图测定[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(14): 1863-1867.

Preparation of Polymorphs of Posaconazole and Determination of Phase Diagram in Methanol-water System

LI Hongming¹, ZHANG Jiao¹, WU Zhuan¹, MA Qiushuang², WANG Tianming^{1*} (1.Sichuan Kelun Pharmaceutical Research Institute Co., Ltd., Chengdu 611138, China; 2.Suizhou Central Hospital, Suizhou 441300, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare four polymorphs (Form I, Form III, Form IV and Form S) related in industry process of posaconazole and to study their relative stability and the phase diagram in methanol-water system. **METHODS** Solution crystallization method were chosen to produce the forms through controlling solvents, temperature and other crystallization conditons. XRPD, DSC, TGA were used to characterize polymorphs. Competitive ripening were taken to study the relative stability in methanol-water system. **RESULTS** In methanol-water system, water activity and temperature were both key parameters for crystal controlling. Higher water activity and lower temperature were conducive to Form IV; higher concentration of methanol and lower temperature were conducive to Form III; higher water activity and higher temperature were conducive to Form S; lower water activity and higher temperature were conducive to Form I. **CONCLUSION** Posaconazole has the risk of crystal form transformation in the crystallization process of the raw material drug and the formulation process of the formulation, and the risk of wet granulation in the formulation process is relatively high. Therefore, determining the preferred range of methanol for crystallization and washing during the crystallization process, is useful for the crystal form control in the drug substance and formulation manufactural processes.

KEYWORDS: posaconazole; polymorphs; phase diagram

泊沙康唑是三唑类抗真菌药^[1], 结构式见图 1^[2]。泊沙康唑用于治疗 and 预防侵袭性真菌感染, 近期研究表明, 泊沙康唑也可用于体外膜肺氧合支持治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)^[3]。近年来, 泊沙康唑因其抗菌谱广、抗菌作用强、耐受性好等优点, 临床应用前景广阔^[4]。

文献报道了泊沙康唑 7 种晶型和 1 种无定型^[5-7], 各种晶型的制备方法及 X 射线粉末衍射(X-ray powder diffraction, XRPD)图谱见表 1。其中, Form IV 为水合物, Form M 为异丙醇溶剂合物, 其

他晶型并未明确是否是溶剂合物或水合物。此外, 晶型之间的稳定性及相互转化关系未见报道。

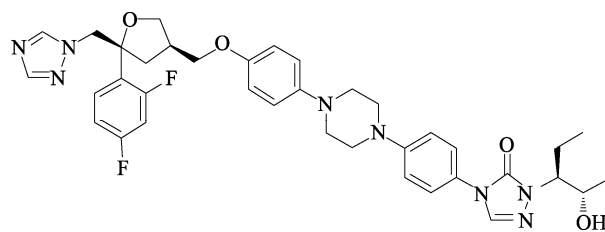


图 1 泊沙康唑的结构式

Fig. 1 Chemical structural of posaconazole

作者简介: 李宏名, 男, 副研究员 E-mail: hongming.li@163.com

*通信作者: 王天明, 男, 硕士, 工程师 E-mail: 282321369@qq.com

表1 文献报道的泊沙康唑晶型^[5-7]Tab. 1 Crystal form of posaconazole reported in literature^[5-7]

晶型	文献报道的制备方法	X 射线粉末衍射图谱
Form I	164 g 粗品溶解于回流的 1.64 L 甲醇, 保持回流温度加水 984 mL, 缓慢冷却到 45 °C 保持 1 h, 冷却到室温 1 h, 过滤干燥得 156.5 g 白色结晶 ^[5]	
Form II	1 g 粗品溶解于回流的 10 mL 丙酮, 保持回流温度加水 3 mL, 不搅拌下冷却到室温, 过滤干燥得 0.63 g 白色结晶 ^[5]	
Form III	2 g 粗品溶解于热的 10 mL 甲醇, 不搅拌下冷却到室温, 过滤干燥 ^[5]	
Form IV	250 mg 无定型混悬于 5 mL 水和 1.25 mL 甲醇的混合溶剂中, 环境温度下搅拌 6 d, 过滤、干燥, 得 240 mg 白色晶体 ^[6]	
Form S	酸性反应液(约含粗品 46 g, 甲醇 630 mL)过滤后加入 100 mL 丙酮, 调节 pH 到 7.0, 25~30 °C 搅拌 2 h 后过滤干燥, 得 30 g ^[7]	
Form N	30 g 粗品溶解于 500 mL 丙酮, 加热回流 30 min, 过滤后滤液中加入纯化水 500 mL, 30 °C 搅拌 1 h, 过滤水洗得 22 g ^[7]	
Form M	30 g 粗品加入 300 mL 异丙醇, 加热回流溶液, 过滤, 滤液冷却到 25~30 °C, 搅拌 2 h 后过滤干燥 ^[7]	
无定型	100 g 粗品溶解于 500 mL 二氯甲烷, 过滤, 滤液于 25~30 °C 滴加到 7 500 mL 正戊烷中, 搅拌 2 h 后过滤干燥 ^[7]	

泊沙康唑制备工艺中选择的溶剂体系为甲醇-水, 因此测定泊沙康唑晶型在甲醇-水体系中的相图, 对泊沙康唑的晶型控制具有较强的指导意义。

本研究通过制备原料和制剂生产过程中工艺相关的 4 种晶型: Form I、Form III、Form IV 和 Form S, 并应用 X 射线粉末衍射(X-ray powder diffraction, XRPD)、差示扫描量热法(differential scanning calorimetry, DSC)、热重分析法(thermogravimetric analysis, TGA)等方法表征上述晶型, 采用晶型竞争试验的方法研究了晶型在甲醇-水体系中的相对稳定性, 并绘制相图, 旨在为生产过程中晶型的控制提供科学依据^[8-9]。

1 仪器与试剂

X' Pert3 Power X 射线粉末衍射仪(PANalytical 公司); DSC2500 差示扫描量热仪(TA 公司); TGA1 热重分析仪(Mettler Toledo 公司)。

泊沙康唑(四川科伦药物研究院有限公司, 批

号: YZ180601-2; 纯度: 99.7%); 甲醇(分析纯)、丙酮(分析纯)均购自成都市科隆化学品有限公司。泊沙康唑 Form IV 晶种自制(批号: 191213; 纯度: 99.8%); 纯化水为自制, 其他试剂均为市售品。

2 方法

2.1 Form I 的制备

取泊沙康唑 8 g, 回流溶解于甲醇 80 mL 中, 缓慢滴加水 40 mL, 冷却至 55 °C 保温 1 h, 继续冷却至室温后过滤, 在 50 °C 真空干燥, 得泊沙康唑 Form I(7.47 g, 收率 93.3%)。

2.2 Form III 的制备

取泊沙康唑 8 g, 加入甲醇 40 mL, 加热至 55 °C 泊沙康唑溶解完全, 快速冷却至室温保温搅拌 1 h, 过滤, 在 50 °C 真空干燥, 得泊沙康唑 Form III (7.12 g, 收率 89.0%)。

2.3 Form IV 的制备

取泊沙康唑 30 g, 加入丙酮 400 mL、纯化水

1 600 mL、Form IV 晶种 0.1 g，于 30 °C 下搅拌悬浮 96 h，过滤，在 50 °C 真空干燥，得泊沙康唑 Form IV (27.43 g，收率 90.1%)。

2.4 Form S 的制备

取泊沙康唑 200 mg，加入纯化水 2 mL，于 95 °C 下搅拌悬浮 72 h，在 50 °C 真空干燥，得泊沙康唑 Form S (162 mg，收率 81.0%)。

2.5 XRPD

Cu K α 石墨单色器，射线管工作电压 40 kV，工作电流 40 mA，扫描范围 3.5~40.0°，步长 0.013 1°，透射式连续扫描方式扫描。

2.6 DSC

精密称取“2.1~2.4”项下方法所得晶型样品 3~5 mg，均匀铺于铝坩埚中，加盖，以空坩埚作空白对照。在氮气保护下升温扫描，温度范围 35~200 °C，升温速率 10 °C·min⁻¹。

2.7 TGA

精密称取“2.1~2.4”项下方法所得晶型样品 3~5 mg，均匀铺于瓷坩埚中，以空坩埚作空白对照。在氮气保护下升温检测，温度范围 35~500 °C，升温速率 10 °C·min⁻¹。

2.8 晶型竞争实验

称取“2.1~2.3”项下方法所制备的泊沙康唑 Form I、Form III、Form IV 样品各 1 g，混合均匀作为初始样品。分别取初始样品约 100 mg，在密闭玻璃瓶中于 25，55，75，95 °C 下分别悬浮搅拌于 5%，10%，20%，30%，50%，60%，70%，75%，90% 的甲醇/水混合溶剂中 72 h。

3 结果与讨论

3.1 泊沙康唑晶型的表征与归属

文献报道^[5-7]的泊沙康唑不同晶型中，主要以 XRPD 和 DSC 作为不同晶型的表征手段。

本研究开发的制备方法得到泊沙康唑 4 种晶型，XRPD 图谱见图 2，DSC 图谱见图 3，吸热峰、放热峰及熔融峰温度见表 2。

分析图 2~3，制备得到泊沙康唑 4 种晶型样品的 XRPD 图谱的衍射峰 2 θ 值及相对峰强度之间均存在明显的差异，因此可用来判断结晶产物的不同晶型。与文献公开的 XRPD 图谱、DSC 图谱对比的结果见表 2。由对比结果可知，本研究开发的方法成功制备得到了生产过程中相关的 4 种晶型：Form I、Form III、Form IV、Form S。

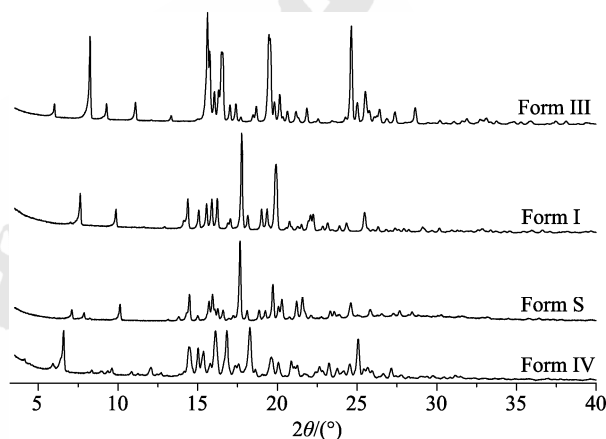


图 2 泊沙康唑 4 种晶型的 XRPD 图谱

Fig. 2 XRPD patterns of four polymorphs of posaconazole

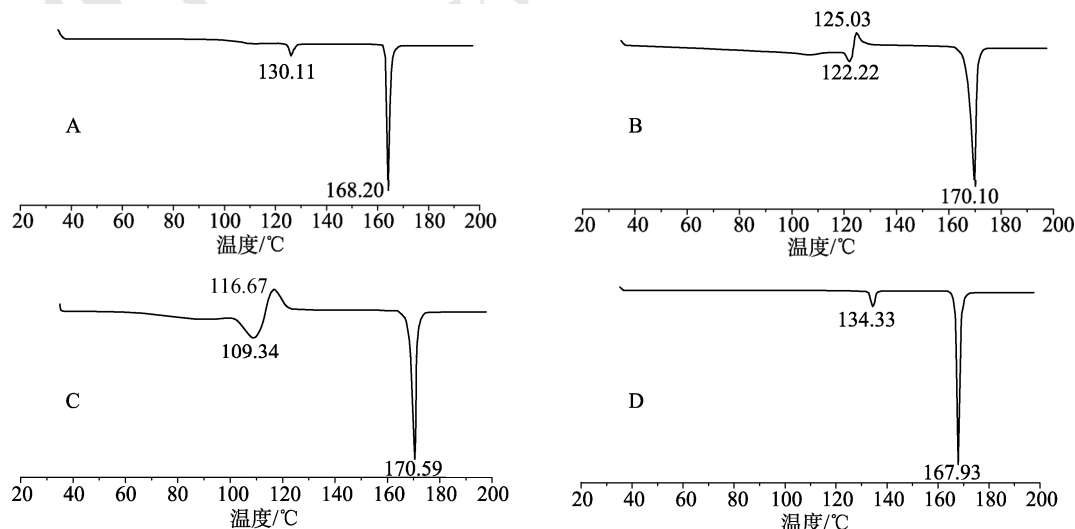


图 3 泊沙康唑晶型的 DSC 图谱

A-Form I; B-Form IV; C-Form III; D-Form S。

Fig. 3 DSC curves of posaconazole polymorphs

A-Form I; B-Form IV; C-Form III; D-Form S。

表 2 不同晶型特征数据与专利对比结果

Tab. 2 Contrast results and type attribution of different crystal characteristics data with patents

晶型	数据来源	XRPD 中的 $2\theta/^\circ$	DSC 吸热峰/ $^\circ\text{C}$	TGA/%
Form I	专利	14.5, 19.2, 21.7, 24.1, 29.3	128.09, 167.58	/
	实验	14.37, 19.33, 21.50, 23.88, 29.11	130.11, 168.20	0
Form III	专利	6.1, 8.3, 12.2, 13.4, 21.4, 24.8, 25.2	110.31, 117.39(放热), 170.58	/
	实验	6.00, 8.24, 12.10, 13.31, 21.33, 24.67, 25.03	109.34, 116.67(放热), 170.59	1.67
Form IV	专利	6.6, 10.9, 16.9, 18.4, 25.1(± 0.2)	116(放热), 171	0~3
	实验	6.56, 10.83, 16.80, 18.25, 25.04	125.03(放热), 170.10	0.96
Form S	专利	7.95, 10.20, 16.05, 16.69, 17.32, 17.77, 18.95, 19.29, 19.83, 21.32, 21.67, 24.70	/	/
	实验	7.84, 10.10, 15.92, 16.58, 17.26, 17.64, 18.84, 19.22, 19.70, 21.19, 21.56, 24.58	134.33, 167.93	0

注: 2θ 由专利中 d 值根据布拉格方程换算得到^[10]。

Note: 2θ was calculated from the d value in the patent according to the Bragg's Law^[10].

不同晶型的 TGA 数据见表 2。综合分析 DSC、TGA 数据可得: Form I 和 Form S 均为无水物晶型, 熔化前无热失重; Form III 为甲醇溶剂合物, TGA 失重 1.67%; Form IV 为水合物晶型, TGA 失重 0.96%。

3.2 泊沙康唑晶型在甲醇-水中的相图分析

不同温度、甲醇-水比例下, 晶型的相互转化结果见表 3, 根据晶型的相互转化关系, 绘制了晶型在甲醇-水体系的相图见图 4。

相图分析可得: 泊沙康唑的晶型与水活度及温度密切相关。高水活度(水体积比 $\geq 50\%$)和低温($\leq 55^\circ\text{C}$)更易于形成水合物(Form IV); 高浓度甲醇和低温更易于形成甲醇溶剂合物(Form III); 高水

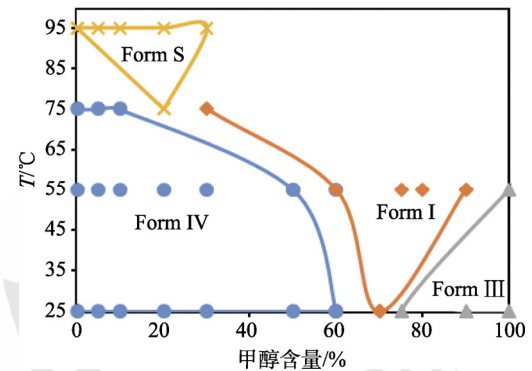


图 4 泊沙康唑在甲醇-水体系中的相图

Fig. 4 Phase diagram of posaconazole in methanol-water system

活度和高温更易于形成 Form S; 低水活度和高温更易于形成 Form I。

4 结论

本研究制备了泊沙康唑 4 种晶型, 采用 XRPD、DSC、TGA 等方法对制备的晶型进行表征和归属。制备的 4 种晶型中, Form I 和 Form S 为无水物晶型, Form III 为甲醇溶剂合物晶型, Form IV 为水合物晶型。本研究测定的相图在原料药和制剂生产中的转晶风险有较强的指导意义。

泊沙康唑采用甲醇-水体系制备无水物 Form I 的结晶工艺中, 应尽量控制甲醇的体积比, 以降低原料药生产中产生甲醇溶剂合物(Form III)和水合物(Form IV)的风险。制备 Form I 时约 55°C 溶液析晶时甲醇的优选浓度为 $60\%\sim 90\%$ 。甲醇浓度低于优选浓度有产生 Form IV 的风险, 甲醇浓度高于优选浓度有产生 Form III 的风险。同样为了降低 Form III 和 Form IV 产生的风险, 25°C 洗涤滤饼时采用甲醇的最佳浓度为 70% 左右。

在制剂处方工艺生产过程中, Form I 在水中

表 3 泊沙康唑晶型的相对稳定性结果

Tab. 3 Relative stability of posaconazole polymorphs

溶剂/(v/v)	温度/ $^\circ\text{C}$	结果	溶剂/(v/v)	温度/ $^\circ\text{C}$	结果
水	25	Form IV	水	55	Form IV
甲醇/水(5/95)	25	Form IV	甲醇/水(5/95)	55	Form IV
甲醇/水(10/90)	25	Form IV	甲醇/水(10/90)	55	Form IV
甲醇/水(20/80)	25	Form IV	甲醇/水(20/80)	55	Form IV
甲醇/水(30/70)	25	Form IV	甲醇/水(30/70)	55	Form IV
甲醇/水(50/50)	25	Form IV	甲醇/水(50/50)	55	Form IV
甲醇/水(60/40)	25	Form IV	甲醇/水(60/40)	55	Form I
甲醇/水(70/30)	25	Form I/III	甲醇/水(70/30)	55	Form I
甲醇/水(75/25)	25	Form III	甲醇/水(75/25)	55	Form I
甲醇/水(90/10)	25	Form III	甲醇/水(90/10)	55	Form I
甲醇	25	Form III	甲醇	55	Form III
水	75	Form IV	水	95	Form S
甲醇/水(5/95)	75	Form IV	甲醇/水(5/95)	95	Form S
甲醇/水(10/90)	75	Form IV	甲醇/水(10/90)	95	Form S
甲醇/水(20/80)	75	Form S	甲醇/水(20/80)	95	Form S
甲醇/水(30/70)	75	Form I	甲醇/水(30/70)	95	Form S

有转化为水合物(Form IV)的风险,所以应尽量避免使用湿法造粒或尽可能缩短湿法造粒的时间,以降低 Form IV 产生的风险。同时,在口服混悬剂等有水存在的固体制剂中,应密切关注此类制剂在长期储存、运输中的转晶风险,避免因药物晶型的转变导致药物溶出、生物利用度、临床疗效、安全性的改变^[11]。

REFERENCES

- [1] XIA L F, LIU L, FU D X. A novel broad-spectrum triazole antifungal, posaconazole[J]. Chin J New Drug(中国新药杂志), 2007(15):1226-1231.
- [2] LU Y L, MA Q, XU M. The process development of key intermediates towards syntheses of the antifungal agent posaconazole[J]. Chin J Antibiot(中国抗生素杂志), 2019, 44(5): 552-557.
- [3] LIN B, CHEN J J. Keypoint of antifungal application for ECMO supported COVID-19 patients[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2020(7): 788-792.
- [4] 郝继红, 陈志忠, 郝婷, 等. 泊沙康唑干混悬剂的制备及稳定性研究[J]. 北方药学, 2014, 11(8): 77-78.
- [5] ANDREWS D R, LEONG W, SUDHAKAR A. Crystalline antifungal polymorph: US6958337[P]. 2005-10-25.
- [6] WIESER J, PICHLER A, HOTTER A, et al. A crystalline form of posaconazole: China, 200980123512.4[P]. 2009-06-25.
- [7] MANNE S R, SRINIVASAN T R, SAJIA E, et al. Process for preparation of triazole antifungal drugs, its intermediates and polymorphs thereof: WO, WO2013042138 [P]. 2013-05-23.
- [8] OUYANG J B, CHEN J, YING X, et al. Research progress on polymorph control of small molecule drugs[J]. Mod Chem Ind(现代化工), 2021, 41(1): 62-66, 71.
- [9] JIANG C J, ZHANG J N, SHEN J, et al. Preparation, characterization and solubility study of ethenzamide-oxalic acid cocrystal[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2020(10): 1177-1181.
- [10] HU J M, WANG R, WANG C T, et al. X ray diffraction model of crystal and general derivation of Bragg equation[J]. Coll Phys(大学物理), 2015, 34(3): 1-2.
- [11] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于公开征求《化学仿制药晶型研究技术指导原则(征求意见稿)》意见的通知[EB/OL]. [2021-09-26]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/e90a7d798f1a2a86e6a5798247c9454e>.

收稿日期: 2021-07-14

(本文责编: 李艳芳)