

反应。相比之下, 碳二亚胺缩合酯化法(使用 DCC 或 EDCI / DMAP)相对简单, 反应条件温和, 后处理简单, 是在位阻较大的薄荷醇羟基上引入较大体积羧酸的有效方法。

本研究以 EDCI 为脱水剂, DMAP 为催化剂, 将化合物 **2** 与 *l*-薄荷醇酯化反应合成了双氯芬酸钠凝胶中的杂质——化合物 **3**, 并确证了结构, 可作为双氯芬酸钠凝胶产品的杂质对照品, 为该药的质量控制提供方便。

REFERENCES

- [1] 宾驰. 双氯芬酸制剂研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(23): 2983-2985.
- [2] WANG J, LIU K K, LI Y G, et al. Determining the content and related substances of diclofenac sodium gel by HPLC [J]. Qilu Pharm Aff(齐鲁药事), 2008, 27(10): 593-595.
- [3] HUANG H, DENG R. Determination of menthol in diclofenac sodium gel by GC [C]. Jiangsu: The conference proceedings 10th Pharmacists Week Jiangsu Province(第十届江苏省药师周大会论文集), 2010: 73-74.
- [4] YE R H, PENG L, SUN J H, et al. Determination of relative substances in diclofenac sodium gel by HPLC [J]. J Instrum Anal(分析测试学报), 2013, 32(5): 634-638.

- [5] XU B L, WANG Z R, HE K, et al. Effect of *l*-menthol on transdermal absorption of diclofenac sodium [J]. J Guangdong Med Coll(广东医学院学报), 1998, 16(4): 320-321.
- [6] MAITANI Y, SHIMADA K, NAGAI T. *L*-menthol, oleic acid and lauridin in absorption enhancement of free and sodium salt of diclofenac using ethanol treated silicone membrane as model for skin [J]. Chem Pharm Bull, 1996, 44(2): 403-408.
- [7] 尼普洛外用药品株式会社. 外用药物组合物及贴剂: 中国, 201210104339.7 [P]. 2012-10-03.
- [8] GHOSH P, LEE D, KIM K B, et al. Optimization of naltrexone diclofenac codrugs for sustained drug delivery across microneedle-treated skin [J]. Pharm Res, 2014, 31(1): 148-159.
- [9] GAO P, ZHU L, WANG J L, et al. Synthesis and antitumor activities of 20(*S*)-*O*-linked substituted benzoic acid-7-ethyl camptothecin ester compounds [J]. Chin J Synth Chem(合成化学), 2012, 20(2): 137-142.
- [10] GUO T, MOU P, DING L X, et al. Synthesis of diclofenac acid-lysine [J]. Chin Pharm J(中国药学杂志), 1996, 31(7): 421-423.
- [11] O'NEIL M J. The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals [M]. 14th ed. New Jersey: Merck & Co, Inc, 2006: 3081.
- [12] HASAN S A, ELIAS A N. Synthesis of new diclofenac derivatives by coupling with chalcone derivatives as possible mutual prodrugs [J]. Int J Pharm Sci, 2014, 6(1): 239-245.

收稿日期: 2015-03-04

盐酸普拉克索 B 晶型的制备和表征

胡秀荣¹, 沈金^{1,2}, 吴素香², 吴佳佳^{1,2}(1.浙江大学化学系, 杭州 310028; 2.浙江中医药大学药学院, 杭州 310053)

摘要: 目的 制备盐酸普拉克索的 B 晶型并优化制备工艺, 同时进行结构表征和稳定性研究。方法 制备盐酸普拉克索的 B 晶型, 采用热重法(TGA)、差示扫描量热法(DSC)、X 射线粉末衍射(PXRD)、X 射线单晶衍射(SXRD)等分析手段, 对盐酸普拉克索 B 晶型进行表征研究。结果 制备得到了盐酸普拉克索 B 晶型, 其晶型属正交晶系, 空间群 P2₁2₁2₁, 结构中不含溶剂(包括水)。盐酸普拉克索 B 晶型热处理后晶型不发生转变。结论 盐酸普拉克索 B 晶型为无水晶型, 热稳定性优于一水合物晶型, 具有高温稳定性。

关键词: 盐酸普拉克索; B 晶型; 晶体结构; 稳定性

中图分类号: R913 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2015)09-1086-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.09.014

Preparation and Characterization of Form B of Pramipexole Dihydrochloride

HU Xiurong¹, SHEN Jin^{1,2}, WU Suxiang², WU Jiajia^{1,2}(1. Chemistry Department of Zhejiang University, Hangzhou 310028, China; 2. College of Pharmaceutical Science, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To obtain the new preparation method of polymorphic form B of pramipexole dihydrochloride and discuss its thermodynamics stability and crystal structure. **METHODS** Polymorphic form B of pramipexole dihydrochloride was characterized by thermal gravimetric analysis(TGA), differential scanning calorimetry(DSC), powder X-ray diffraction(PXRD) and single crystal X-ray diffraction(SXRD). **RESULTS** Preparation method, crystal structure and

作者简介: 胡秀荣, 女, 博士, 高级工程师 Tel: (0571)88273491 E-mail: huxiurong@zju.edu.cn

polymorphic stability of polymorphic form B of pramipexole dihydrochloride was obtained. The results showed that form B was in the orthorhombic space group $P2_12_12_1$ with formula $C_{10}H_{19}Cl_2N_3S$ as the anhydrous form. Pramipexole dihydrochloride form B was more stable than pramipexole dihydrochloride monohydrate form in high temperature condition. **CONCLUSION** Form B of pramipexole dihydrochloride is anhydrous which is more stable at high temperature. Form B has good stability at high temperature.

KEY WORDS: pramipexole dihydrochloride; polymorphic form B; crystal structure; stability

自然界中的固体化学物质，由于分子结构的构型、构象、分子排列、分子作用力、共晶物质等各种因素影响，存在 2 种或多种分子排列状态，形成不同的物质存在状态，这种现象被称为“固体化学物质的多晶型现象”，也被称为“同质异晶现象”^[1]。各类固体化合物的多晶型问题是普遍存在的，在有机化合物中大约 1/3 的样品存在多晶型问题^[2]。多晶型在固体有机药物，特别是含 -OH，-C=O，-NH 等官能团的药物中更是普遍。

不同晶型的同一药物在溶解度、溶出速率、熔点、密度、硬度、外观以及生物有效性等方面有显著差异，从而影响药物的稳定性、生物利用度及疗效的发挥，甚至产生不良反应。特别是一些难溶性口服固体或半固体制剂，晶型的影响会更大。如罗红霉素的 3 种晶型，其溶出度和溶出速率有非常明显的差异^[3]；阿司匹林的 2 种晶型（I 晶型和 II 晶型），II 晶型的溶出速率比 I 晶型快了 50%，且这 2 种晶型体内吸收差异很大，同剂量的 2 种晶型给药后，服用 II 晶型的血药浓度超出 I 晶型达 70%^[4]。再如抗结核药物利福定存在的 4 种晶型，I 晶型和 IV 晶型为有效晶型，而 II 晶型和 III 晶型则为无效晶型^[5]。因此，在固体药物早期研究与开发阶段，药物的生产和质量控制以及新剂型确定前，药物晶型研究是不可缺少的重要组成部分。

盐酸普拉克索，化学名 *S*(-)-2-氨基-6-正丙氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑二盐酸盐，为普拉克索的二盐酸盐，结构见图 1。普拉克索为新一代非麦角类多巴胺受体激动剂，用于治疗原发性帕金森病^[6]和原发性不安腿综合征^[7-8]。文献[9-11]报道了盐酸普拉克索的 3 种晶型：一水合物晶型、无水 A 晶型和 B 晶型，文献[8]报道了盐酸普拉克索一水合物晶型的晶体结构和热稳定性，表明一水合物晶型在热处理条件下会发生转晶，转变成无水的 B 晶型。但 B 晶型等的晶体结构及稳定性等均未见报道。本研究制备得到了盐酸普拉克索的另一个

重要的晶型——B 晶型，优化了制备工艺，并对其晶体结构和稳定性进行了研究。

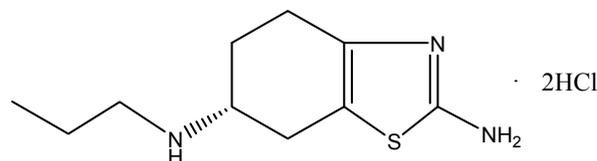


图 1 盐酸普拉克索的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of pramipexole dihydrochloride

1 材料与方法

1.1 材料与仪器

盐酸普拉克索原料药(杭州中美华东制药有限公司，批号：131212)。甲醇，乙腈，N,N-二甲基甲酰胺(DMF)均为分析纯。

SDT Q600 热重分析仪(TA)、Q100 差示扫描量热仪(DSC)均购于美国 TA 公司；D/Max-2550PC X 射线粉末衍射仪、R-AXIS-RAPID 单晶衍射仪均购于日本 Rigaku 公司。

1.2 方法

1.2.1 盐酸普拉克索 B 晶型的制备 称取 2 g 盐酸普拉克索原料药加入 57 mL 甲醇-乙腈-DMF 混合溶剂(10:10:1)中，搅拌，加热回流溶解。缓慢降至常温，搅拌 3 h 使析出完全，抽滤，产物 60~80 °C 烘干，即得盐酸普拉克索 B 晶型。

称取 1 g 盐酸普拉克索原料药加入 31 mL 甲醇-乙腈-DMF 混合溶剂(10:10:1)中，搅拌，加热回流溶解。溶液常温静置，控制溶剂挥发速度，数天后即得盐酸普拉克索 B 晶型单晶。

1.2.2 热分析 13.733 0 mg 盐酸普拉克索 B 晶型样品在氮气流(流速 120 mL·min⁻¹)中，从 30 °C 以 10 °C·min⁻¹ 升到 300 °C，在热重分析仪上测定。

1.400 0 mg 盐酸普拉克索 B 晶型样品在氮气流(流速 50 mL·min⁻¹)中，从 30 °C 以 10 °C·min⁻¹ 升到 350 °C，在差示扫描量热仪上测定。

1.2.3 X 射线粉末衍射(PXRD) 取适量的盐酸普拉克索 B 晶型样品研磨后，放入玻璃样品板上制样，在 X 射线粉末衍射仪上测定。测试条件：CuK α 射线($\lambda=1.54059 \text{ \AA}$)，电压 40 kV，电流 250 mA，

扫描范围 $3^{\circ}\sim 50^{\circ}(2\theta)$, 步宽 0.02° , 扫描速度 $5^{\circ}\cdot\text{min}^{-1}$ 。所得数据用 MDI-Jade version 7.5.1 软件处理。

1.2.4 X 射线单晶衍射(SXRD) 取尺寸大小为 $0.48\text{ mm}\times 0.46\text{ mm}\times 0.11\text{ mm}$ 的盐酸普拉克索 B 晶型的单晶, 置于单晶衍射仪上, 在室温下用 $\text{MoK}\alpha$ 射线($\lambda=0.71073\text{ \AA}$)测定。并分别用 SHELXS 97(Sheldrick, 2008)和 SHELXL97(Sheldrick, 2008)进行结构解析和修正。使用 ORTEP 获得结构图。

2 结果与讨论

2.1 热分析

盐酸普拉克索 B 晶型的 TG 图和 DSC 图见图 2。由 TG 图可知, 在室温至 150°C 范围, 没有热失重, 表明结构中没有溶剂(包括结晶水)。由 DSC 图可知, 其熔融分解起始温度为 261.3°C , 熔融分解峰顶值为 270.5°C 。

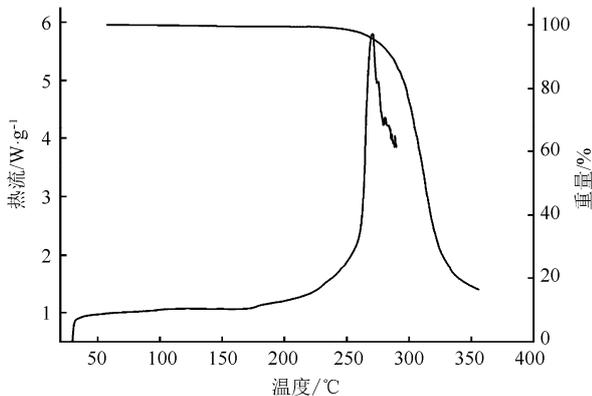


图 2 盐酸普拉克索 B 晶型的 TG 和 DSC 图
Fig. 2 TG and DSC diagram of form B of pramipexole dihydrochloride

2.2 SXRD 分析

晶体结构分析结果表明, 盐酸普拉克索 B 晶型与一水合物晶型^[6]一样, 均属正交晶系, $P2_12_12_1$ 空间群, 1 份普拉克索分子与 2 份盐酸生成普拉克索二盐酸盐, HCl 上的 H^+ 分别转移到了普拉克索分子中的噻唑环上的胺基氮(N2)和丙胺基上的氮原子(N3)上, Cl^- 和胺基通过分子内氢键相连接, 形成离子对。盐酸普拉克索一水合物晶型的最小不对称单元中含有 2 个普拉克索正离子、4 个 Cl^- 和 1 个水分子, 而盐酸普拉克索 B 晶型的最小不对称单元中含有 1 个普拉克索正离子和 2 个 Cl^- , 结构中没有水, 即为无水晶型。盐酸普拉克索 B 晶型的结晶学参数见表 1, 分子结构见图 3。

盐酸普拉克索 B 晶型的构象分析表明, 结构中的噻唑环(C1-N2-C2-C7-S1)与它相邻的四氢苯环上的碳原子(C3-C6)成共平面(组成平面 1), 丙胺基(C10-C9-C8-N3)与四氢苯环上的碳原子(C5)共平面(组成平面 2), 这与盐酸普拉克索一水合物晶型一样, 这从它们的扭角(表 2)得以说明。但不同的是这 2 个平面之间的二面角, 在 B 晶型中, 平面 1 和平面 2 的二面角为 $81.71(2)^{\circ}$, 而在一水合物晶型中, 这个二面角分别为 $47.01(2)^{\circ}$ 和 $40.27(2)^{\circ}$, 说明 B 晶型的构象与一水合物晶型有明显的不同, 见图 4。

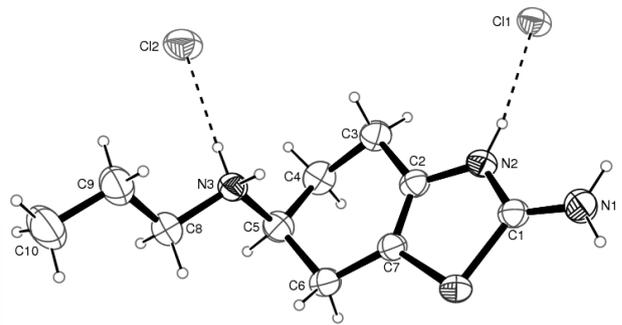


图 3 盐酸普拉克索 B 晶型的分子结构图
Fig. 3 Molecular structure of polymorphic form B of pramipexole dihydrochloride

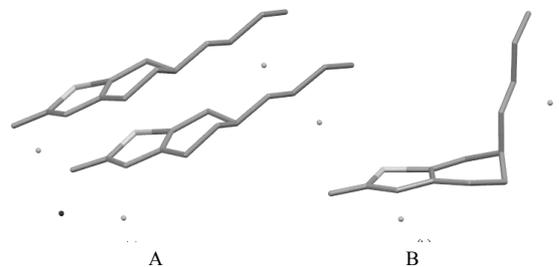


图 4 盐酸普拉克索一水合物晶型与 B 晶型的构象图
A—水合物晶型; B—B 晶型。

Fig. 4 Conformation of pramipexole dihydrochloride
A—hydrate; B—polymorphic form B.

在盐酸普拉克索 B 晶型中, 分子内氢键 $\text{N2-H21}\cdots\text{Cl1}$ 和分子间氢键 $\text{N1-H12}\cdots\text{Cl1}^i$ [Symmetric code: (i)x, 1+y, z] 将普拉克索分子连接成一分子链, 并沿 b 轴方向无限延伸, 此分子链又通过分子间的氢键 $\text{N3-H32}\cdots\text{Cl1}^{ii}$ [Symmetric code: (ii)-0.5+x, 1.5-y, 1-z] 和 $\text{N1-H11}\cdots\text{Cl1}^{iii}$ [Symmetric code: (iii)0.5+x, 1.5-y, 1-z] 沿 a 方向无限堆叠, 形成稳定的氢键连接网络, 见图 5。

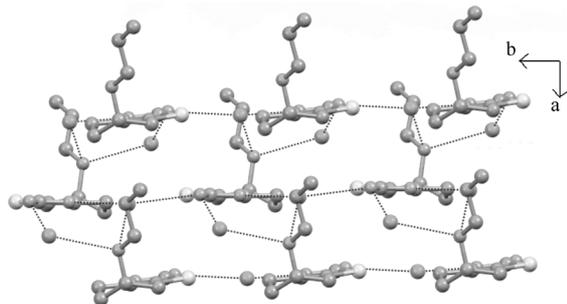


图5 盐酸普拉克索 B 晶型的分子间堆叠图
Fig. 5 Packing of pramipexole dihydrochloride in the polymorphic form B

表1 盐酸普拉克索 B 晶型的结晶学参数
Tab. 1 Crystal data of pramipexole dihydrochloride in the polymorphic form B

CCDC 号	973503
晶系	正交晶系
空间群	P 212121(19 [#])
a/Å	7.157 9(3)
b/Å	7.440 1(2)
c/Å	26.595 5(8)
V/Å ³	1 416.36(8)
Z	4
分子式	C ₁₀ H ₁₇ N ₃ S·2HCl
d _{calcd.} /mg·m ⁻³	1.333
μ/mm ⁻¹	0.586
F(000)	600
数据采集	13 935
Unique reflections	3 237
Observed reflections	2 644(I>2σ)
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data/restraints/parameters	3 237/0/146
Goodness of fit on F ²	1.002
Final R indices [I>2σ(I)]	R ₁ =0.040 1 wR ₂ =0.090 0
R indices(all data)	R ₁ =0.052 0 wR ₂ =0.110 4
Largest peak and hole/e·Å ⁻³	0.205, -0.270

表2 盐酸普拉克索 B 晶型的扭角
Tab. 2 The torsion angle of pramipexole dihydrochloride in polymorphic form B

扭角/°		扭角/°	
C10-C9-C8-N3	177.74(1)	C6-C7-S1-C1	177.11(1)
C9-C8-N3-C5	-177.65(1)	C7-S1-C1-N2	0.94(1)
C6-C7-C2-C3	4.28(1)	S1-C1-N2-C2	-0.79(1)
C3-C2-N2-C1	178.58	C1-N2-C2-C7	0.11(1)

表3 盐酸普拉克索 B 晶型的氢键表
Tab. 3 Hydrogen bonds of pramipexole dihydrochloride in polymorphic form B

D-H...A	d (D-H)/Å	d (D-A)/Å	∠DHA/(°)
N1-H11-Cl2(i)	0.86	3.172(3)	132
N3-H32-Cl1(ii)	0.90	3.162(2)	164
N1-H12-Cl1(iii)	0.86	3.158(2)	159
N2-H21-Cl1	0.86	3.069(2)	168
N3-H31-Cl2	0.90	3.097(2)	171

对称代码: (i)0.5+x, 1.5-y, 1-z; (ii)-0.5+x, 1.5-y, 1.z; (iii)x, -1+y, z。
Symmetric code: (i)0.5+x, 1.5-y, 1-z; (ii)-0.5+x, 1.5-y, 1.z; (iii)x, -1+y, z.

2.3 盐酸普拉克索 B 晶型的 PXRD 分析
盐酸普拉克索 B 晶型的 PXRD 特征谱线与文献[12]报道的特征衍射谱线相同, 以衍射角(2θ/°)表示为 6.63°, 12.78°, 13.63°, 15.55°, 17.89°, 18.20°, 18.43°, 20.02°, 20.79°, 23.60°, 24.14°, 24.86°, 25.07°, 25.75°, 26.53°, 26.83°, 27.21°, 27.84°, 28.48°, 29.43°, 29.63°, 33.70°, 36.02°。盐酸普拉克索 B 晶型 XRD 实验图与由单晶衍射结果计算得到的模拟图见图 6。结果表明, 实验图与计算图完全一致, 说明在本实验条件下制备得到的 B 晶型是单一晶型。

2.4 盐酸普拉克索 B 晶型的稳定性研究
对盐酸普拉克索 B 晶型的热稳定性研究表明, B 晶型在 50, 100, 120 °C 条件下烘 1~2 h, 晶型保持不变, 说明其具有良好的热稳定性, 与热分析的结果一致。其热稳定性明显优于盐酸普拉克索一水合物晶型^[6], 盐酸普拉克索一水合物晶型热处理后, 失去结晶水转变为无水 B 晶型, 即 B 晶型具有高温稳定性。

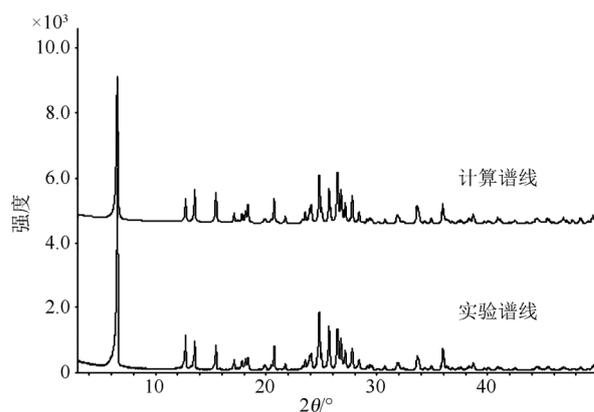


图6 盐酸普拉克索 B 晶型的 XRD 实验图和计算模拟图
Fig. 6 Comparison of calculated and experimental X-ray powder diffraction pattern for polymorphic form B and hydrate of pramipexole dihydrochloride

3 结论

本实验采用重结晶的方法制备得到了盐酸普拉克索 B 晶型, 并成功获得了在室温析晶制备 B 晶型的工艺, 与文献报道的 B 晶型的制备工艺相比, 无需高温析晶或高热条件下转晶。用现有方法制备得到的 B 晶型具有结晶性好、得率高等特点。通过 TG、DSC、PXRD、SXR D 等分析手段对 B 晶型的化学和晶体结构进行了表征研究。结果表明, B 晶型分子中不含溶剂, 属无水晶型。稳定性研究表明, B 晶型具有高温稳定性。热分析结果进一步证实了晶体结构的研究结果。

REFERENCES

- [1] LYU Y, DU G H. Polymorphic Drugs(晶型药物) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2009.
- [2] ZHANG X Y, LIU W. Transformation of polymorphism in the process of rubbing [J]. Shangdong Pharm Ind(山东医药工业), 2001, 20(1): 29-30.
- [3] WANG J, ZENG H Y, CHEN Y. Relationship of roxithromycin crystal types, dissolution rates and dissolution [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2013,

- 30(10): 1094-1097.
- [4] TAWASHI R. Aspirin: dissolution rates of two polymorphic forms [J]. Science, 1968, 160(823): 76.
- [5] ZOU Y G, LI Y S, BI X F. Different polymorphic forms of rfanidin [J]. Chin J Med Chem(中国药物化学杂志), 1992, 2(3): 68-72.
- [6] WANG L N, ZOU Y M, LIU L X. Pramipexole: a new choice of Parkinson's disease treatment [J]. Chin J Drug Appl Monitor(中国药物应用与监测), 2013, 10(1): 1-4
- [7] PARTINEN M, HIRVONEN K, JAMA L, et al. Efficacy and safety of pramipexole in idiopathic restless legs syndrome: A polysomnographic dose-finding study-The PRELUDE study [J]. Sleep Med, 2006, 7(5): 407-417.
- [8] YU K, HU T T, WANG J, et al. Clinical efficacy of pramipexole in the treatment of primary restless legs syndrome [J]. Chin J Pract Nervous Dis(中国实用神经疾病杂志), 2012, 15(10): 19-21.
- [9] ŁASZCZ M, TRZCIŃSKA K, KUBISZEWSKI M, et al. Stability studies and structural characterization of pramipexole [J]. J Pharm Biomed Anal, 2010, 53(4): 1033-1036.
- [10] PATEL D A, KUMAR R, DWIVEDI S D. Process for preparing (S)-pramipexole and its intermediates [P]. WO2008/041240A1, 2008.
- [11] KANWAR S, PATEL K, DEO K, et al. Process for the preparation of pramipexole and new anhydrous forms of its dihydrochloride [P]. WO2006/117614A1, 2006.

收稿日期: 2015-04-21

达比加群酯降解杂质的合成

李振中, 武铮, 宋波*, 刘沫毅(北京市口服固体制剂产业化工程技术研究中心, 华润赛科药业有限责任公司, 北京 101111)

摘要: 目的 为了更好的控制甲磺酸达比加群酯的质量, 合成达比加群酯的 5 个降解杂质。方法 以 *N*-[2-[[[(4-氨基苯基)氨基]甲基]-1 甲基-1*H*-5-苯并咪唑]羰基]-*N*-2-吡啶基- β -氨基丙酸乙酯为原料, 经过成脒反应、酰胺反应、水解反应制备了杂质 A~E。结果 所得产物经 $^1\text{H-NMR}$, LC-MS 和 $^{13}\text{C-NMR}$ 初步确证了结构, 收率 $\geq 65\%$ 。结论 该合成路线反应条件温和, 产品纯度高。

关键词: 甲磺酸达比加群酯; 降解杂质; 合成

中图分类号: R914.5

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2015)09-1090-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.09.015

Synthesis of the Degradation Impurities of Dabigatran Etexilate Mesylate

LI Zhenzhong, WU Zheng, SONG Bo*, LIU Moyi(Industrial Engineering Technology Research Center for Oral Solid Preparation of Beijing, China Resources Saike Pharmaceutical Co., Ltd., Beijing 101111, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To perform the quality control of dabigatran etexilate mesylate, five degradation impurities recorded in quality specifications are prepared. **METHODS** Five degradation impurities A-E were synthesized from *N*-[[2-[[[(4-cyanophenyl)amino]methyl]-1-methyl-1*H*-benzimidazol-5-yl]carbonyl]-*N*-2-pyridinyl- β -alanine ethyl ester, via amidine reaction, amidation reaction and hydrolytic reaction. **RESULTS** The structures of five degradation impurities were established

作者简介: 李振中, 男, 硕士, 工程师 Tel: (010)57532614
Tel: (010)57532558 E-mail: songbo_saike@163.com

E-mail: lizhenzhong221@163.com *通信作者: 宋波, 男, 博士, 工程师