

晶云药物第二届晶型专题技术培训

水合物晶型的研发

主讲人：匡善明博士, 技术开发副总裁

Crystal Pharmatech

苏州晶云药物科技有限公司

Email: sales@crystalpharmatech.com

电话: 0512-69561921



Crystal Pharmatech

您的药物晶型研究和固态研发专家

提纲

- 水合物简介
- 为什么要研究水合物
- 水合物的分类
- 形成水合物的方法
- 如何表征水合物
- 水合物稳定性和水活度之间的关系
- 管道水合物的脱水/吸水特性
- 水合物的生产和保持



Crystal Pharmatech

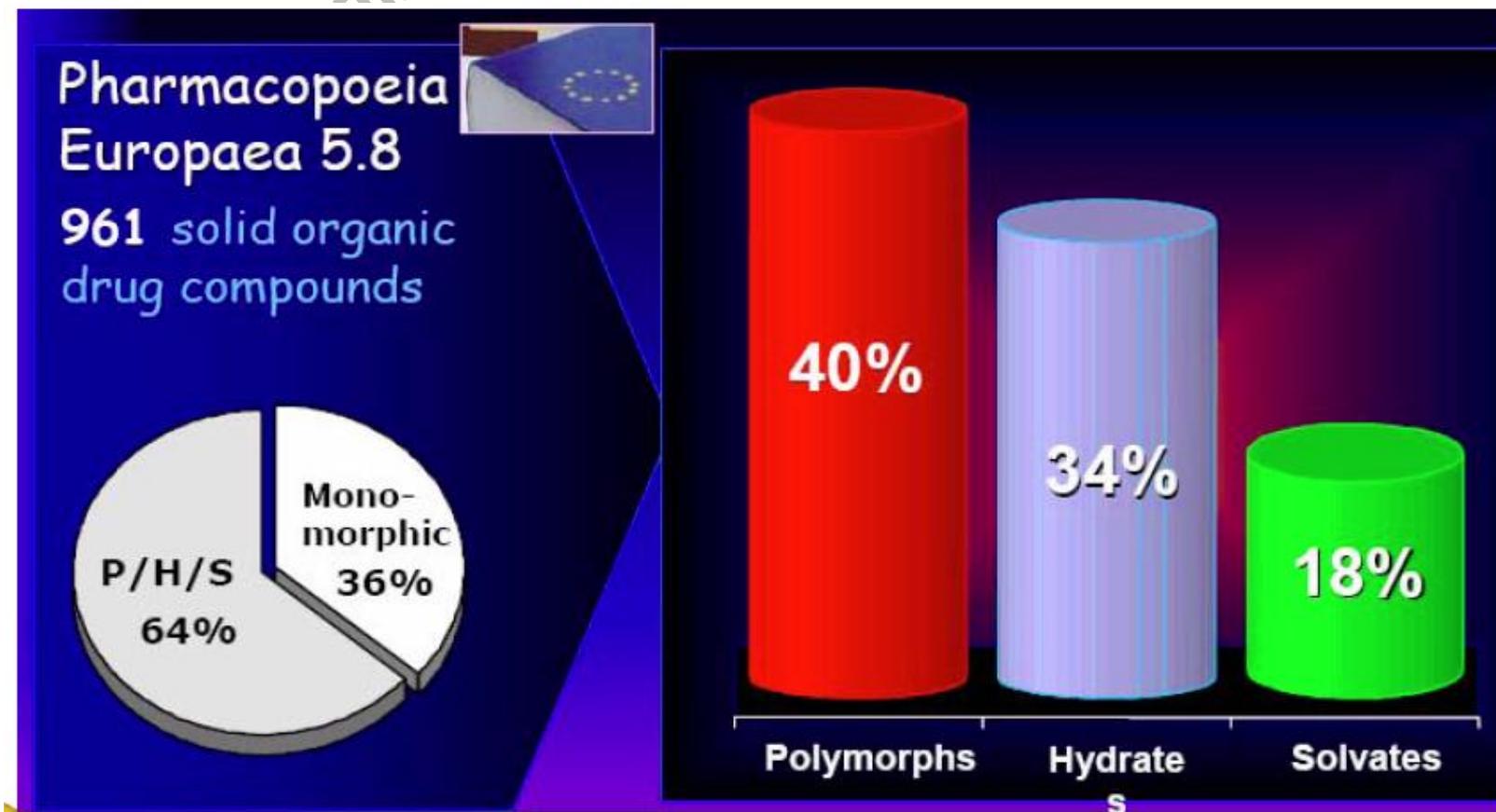
水合物简介

Crystal Pharmatech



Crystal Pharmatech
您的药物晶型研究和固态研发专家

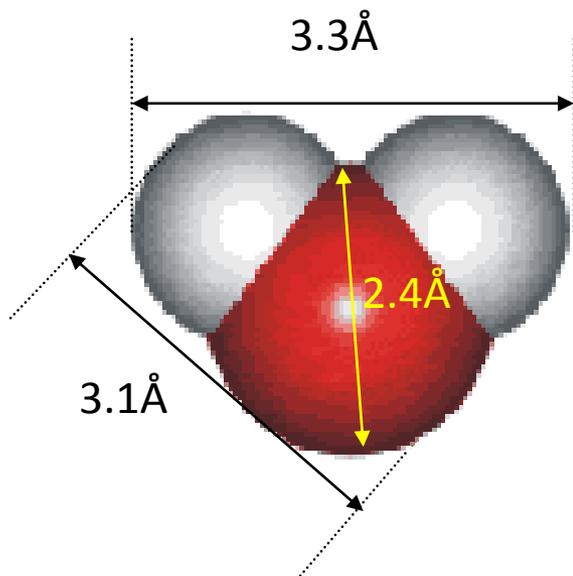
水合物晶型在药物晶型中的比例



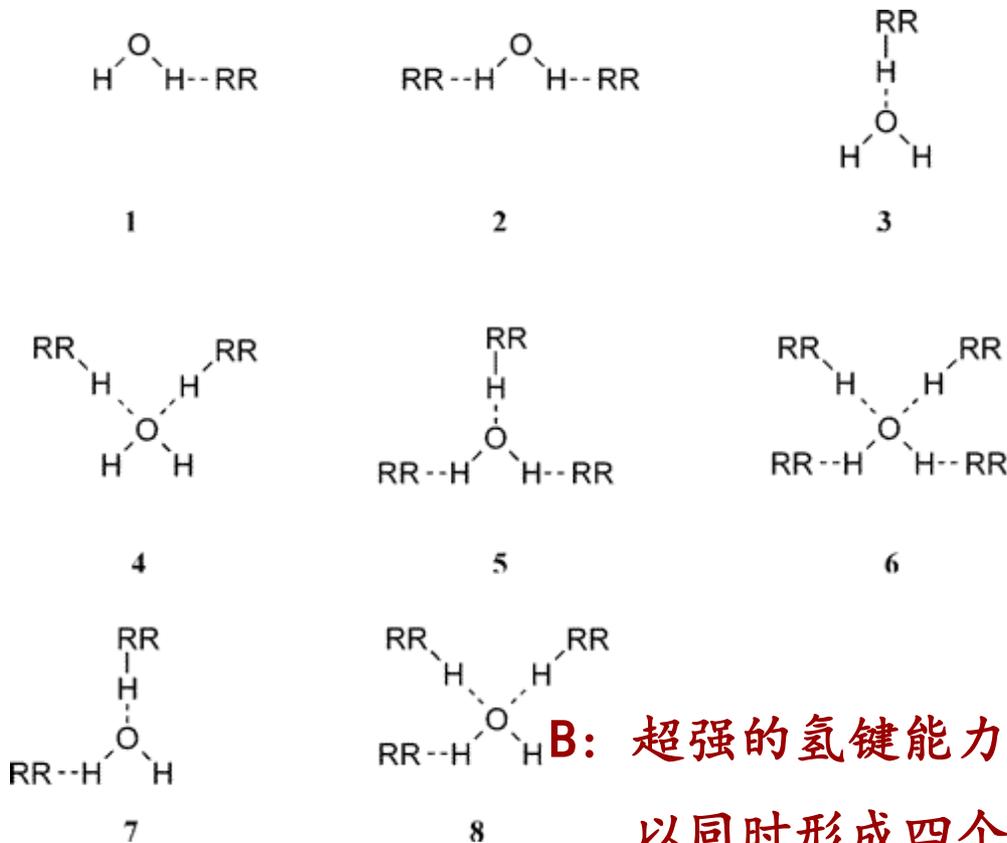
U. Griesser, "The Importance of Solvates" in "Polymorphism in the Pharmaceutical Industry", R. Hilfiker, ed., 2006, 211



药物分子为什么容易形成水合物？



A: 水分子体积小，容易填充到晶体结构空隙中

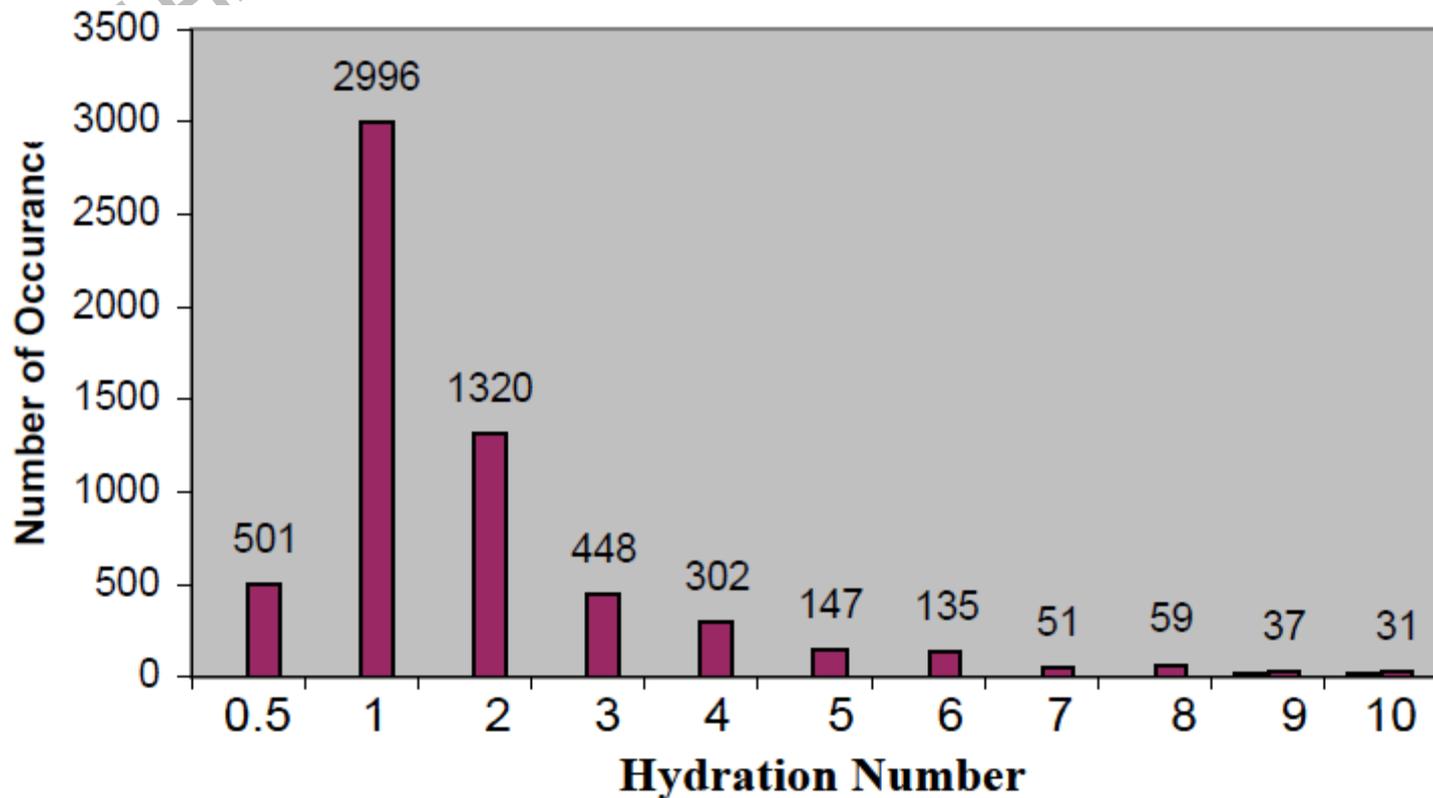


B: 超强的氢键能力，可以同时形成四个氢键



水合物按结晶水含量进行分类

Stoichiometric Hydrates



K. R. Morris, “*Structural Aspects of Hydrate and Solvates*”, in “*Polymorphism in Pharmaceutical Solids*”, H. G. Brittain, ed., 1999, 125, 211



为什么要研究水合物？

- 水在药物生产和保存中普遍存在。
- 水合物的形成可以改变药物的晶体结构，导致性能的变化，比如稳定性和溶解度。
- 水合物是除了无水晶型外最重要的晶型，有时水合物比无水晶型更具优势（如结晶度和可生产性），此时生产和保持水合物就尤其重要。



Crystal Pharmatech

水合物的分类

Crystal Pharmatech



Crystal Pharmatech
您的药物晶型研究和固态研发专家

水合物按结构进行分类

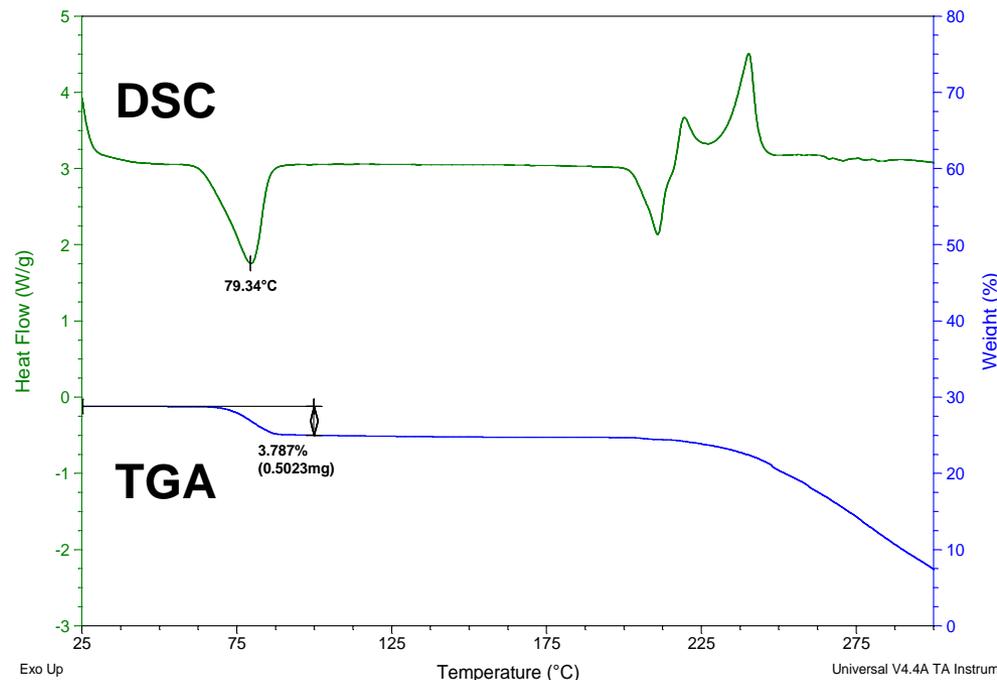
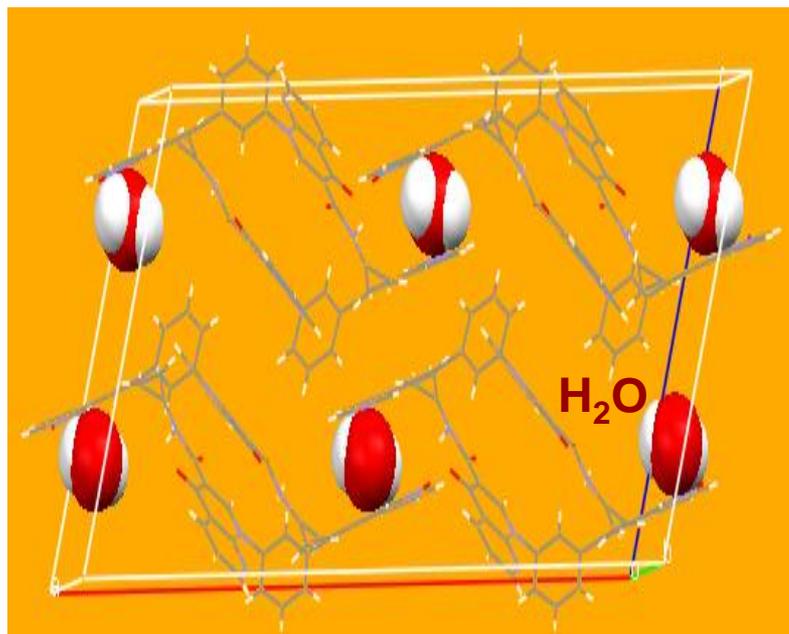
1: 隔离水合物

2: 管道水合物

3: 离子相关水合物



第一类：隔离水合物



水分子被药物分子隔离；
水分子之间没有相互作用

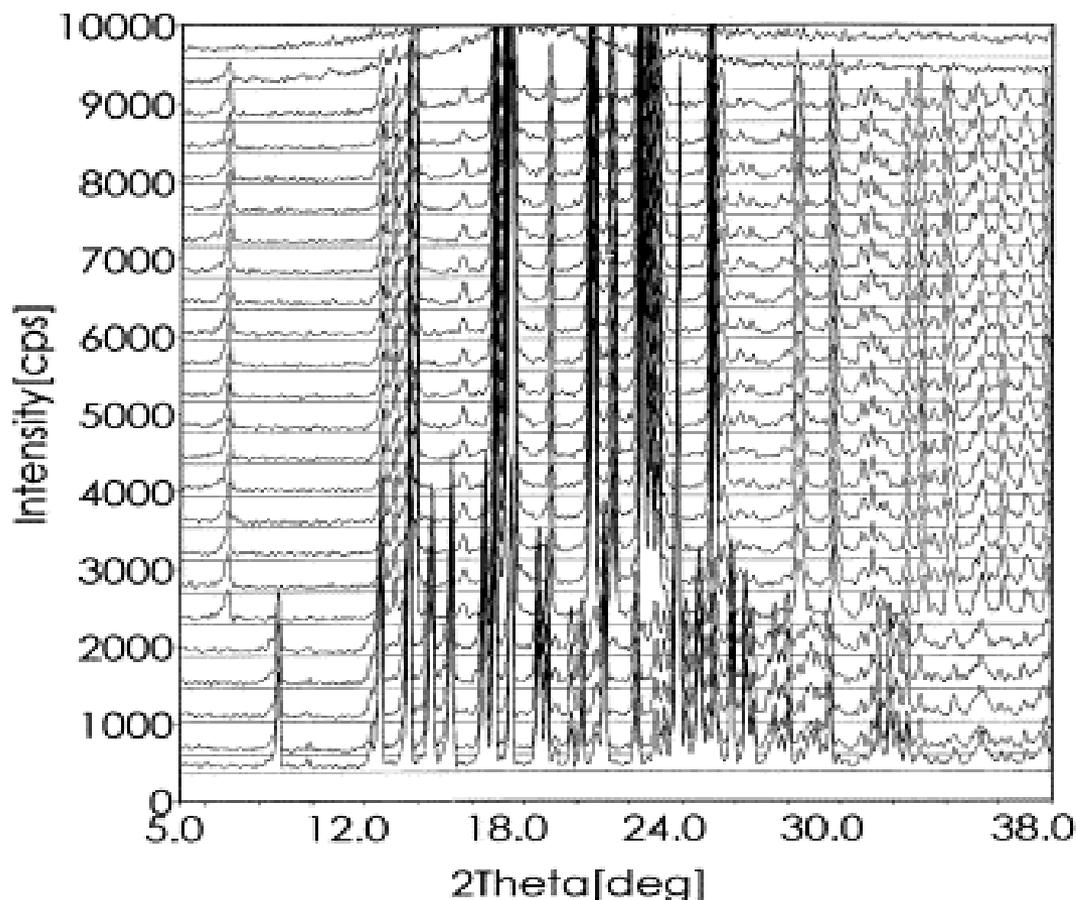
隔离水合物特性

- 1: DSC上有明显的脱水吸热峰
- 2: TGA上比较快速的脱水过程
- 3: 脱水后晶体结构发生变化



隔离水合物脱水结构变化

XRD



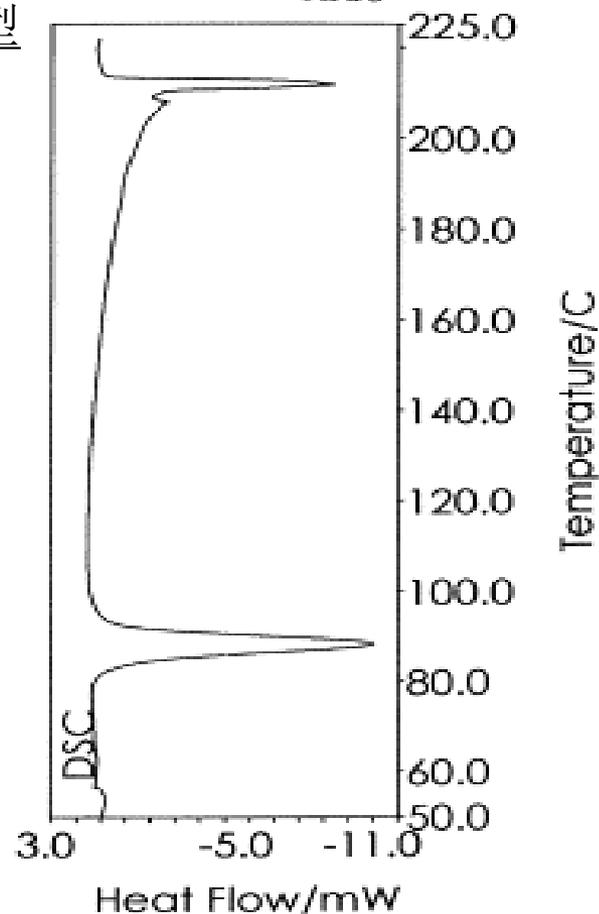
DSC

无定型

→ endo

T_{β}

T_h

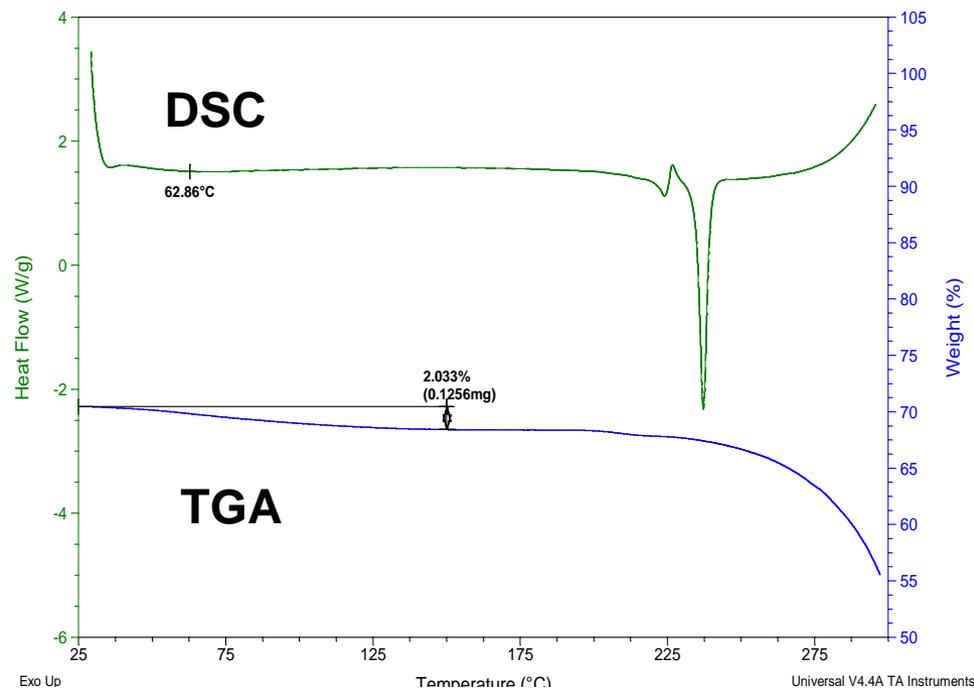
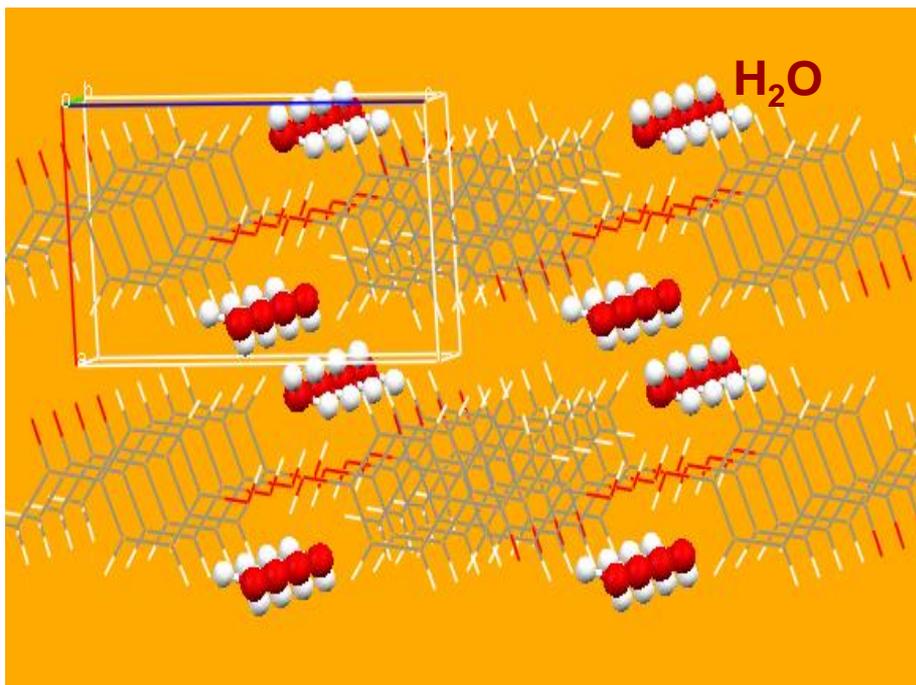


海藻糖二水合物



Crystal Pharmatech
您的药物晶型研究和固态研发专家

第二类：管道水合物



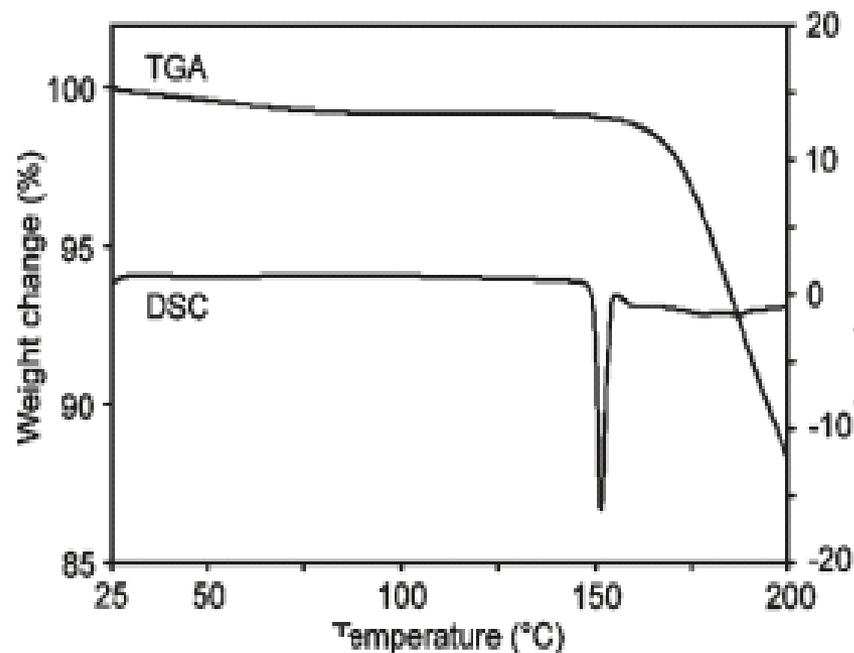
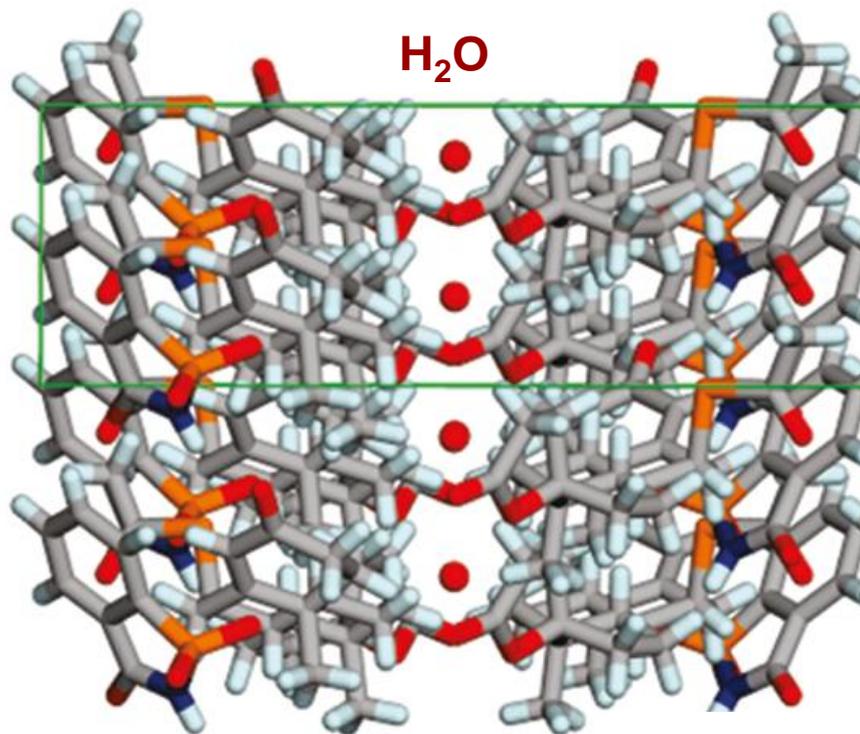
水分子存在晶体结构固有的管道中

管道水合物特性

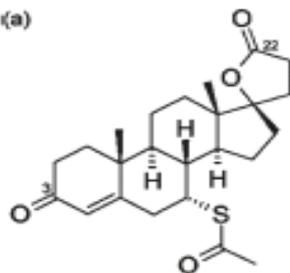
- 1: DSC上脱水吸热峰可能不明显
- 2: TGA上有较漫长的脱水过程, 通常从室温就开始脱水
- 3: 脱水后晶体结构很可能保持, 也可能发生变化



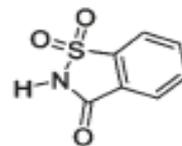
管道水合物实例



(a)



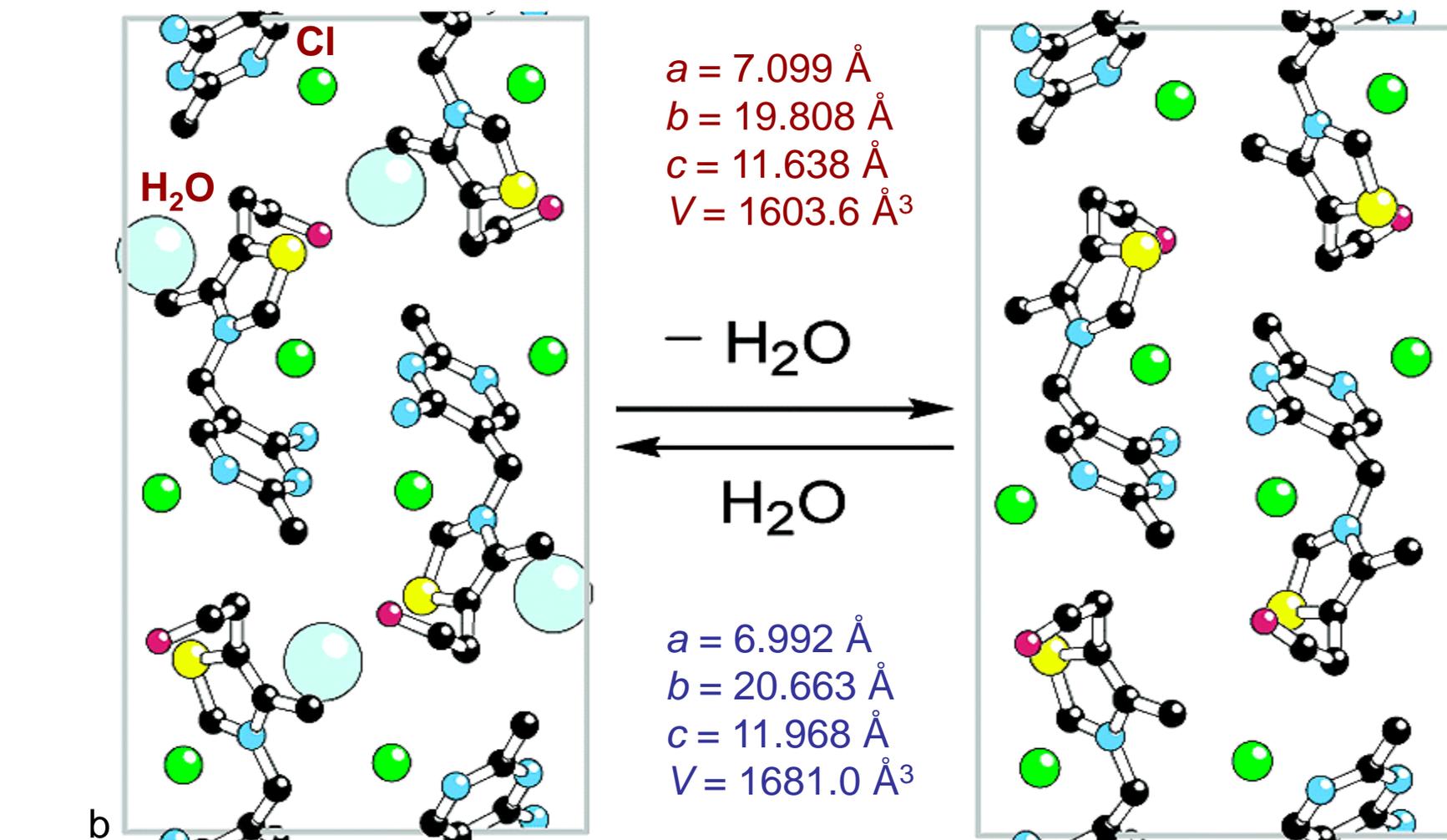
(b)



安体舒通和糖精共晶



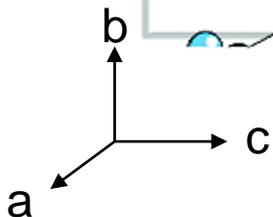
管道水合物脱水结构变化



脱水前

维生素B1盐酸盐单水合物

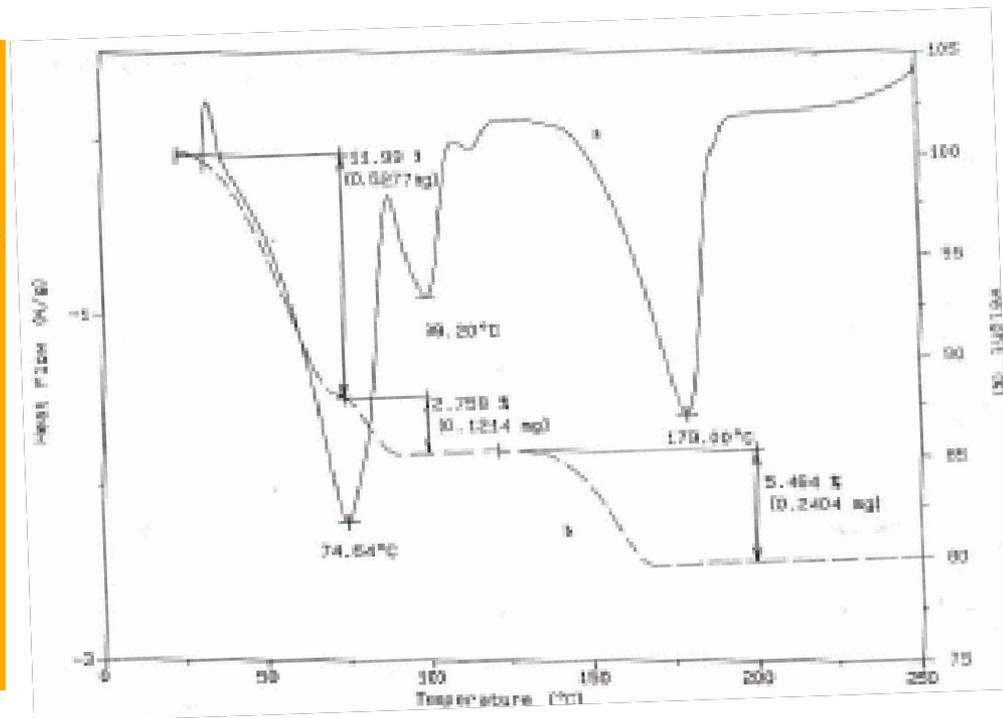
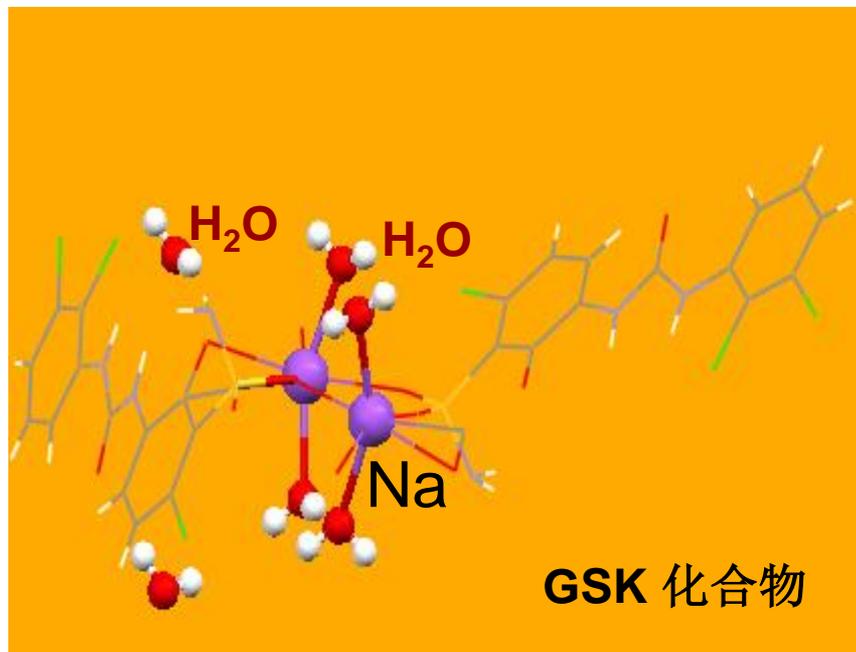
脱水后



Crystal Pharmatech
您的药物晶型研究和固态研发专家

R. L. Te et al. Crystal Growth & Design
2003, 3, 997-1004

第三类：离子相关水合物



水分子和金属离子配位

离子相关水合物特性

- 1: DSC上脱水吸热峰明显，可能发生在较高温度
- 2: TGA上有较窄的脱水温度范围
- 3: 脱水后晶体结构发生变化



水合物脱水后结构变化

- 1: 水合物脱水变成无水晶型，晶体结构发生变化
- 2: 水合物脱水变成无水晶型，晶体结构保持不变
- 3: 水合物脱水变成无定形



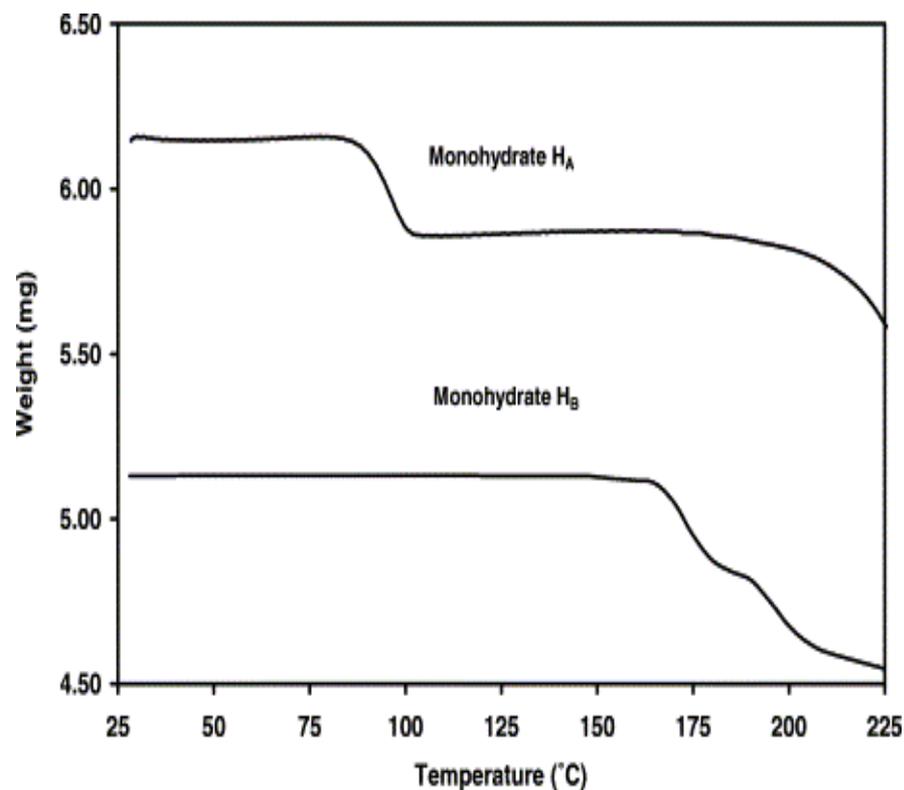
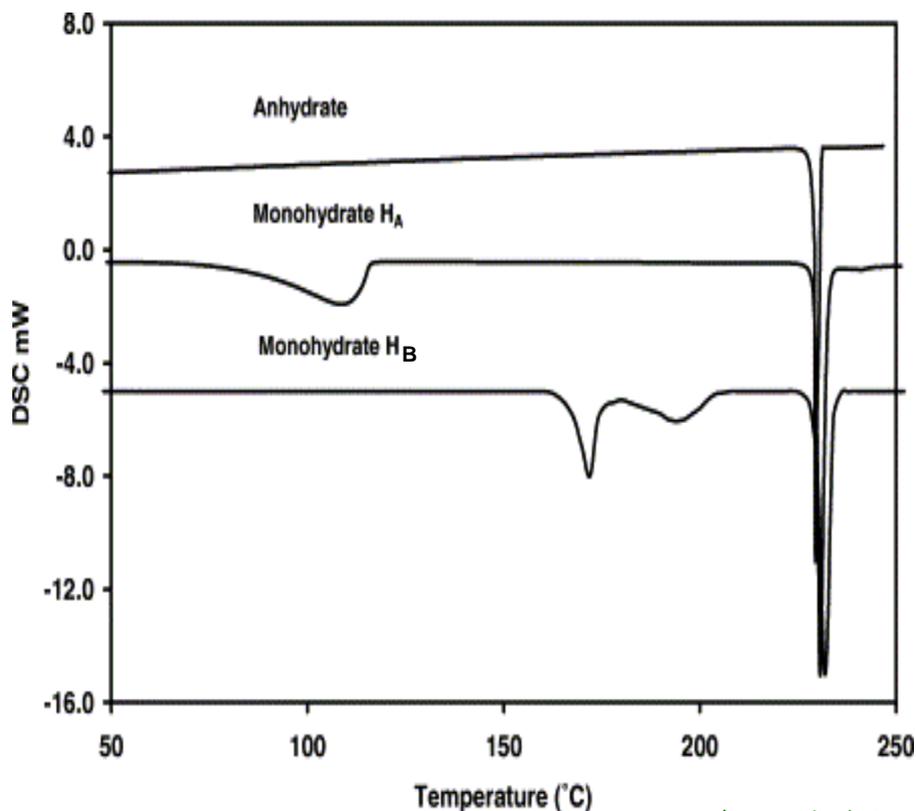
水合物脱水过程

1. 结合水分子活化变成自由水分子
2. 自由水分子渗透的晶体表面
3. 水分子离开晶体表面

脱水温度取决于结构中水分子和药物分子的相互作用强度和水分子向晶体外渗透的容易程度



隔离水合物脱水温度



氯硝柳胺单水合物

水分子和药物分子有强氢键作用，而且水分子紧密的结合在分子空隙中，脱水过程发生在173°C，部分脱水后，分子结构重组形成过度晶型，剩余的水在大约200度才完全失去。



Crystal Pharmatech

水合物的形成方法

Crystal Pharmatech



Crystal Pharmatech
您的药物晶型研究和固态研发专家

形成水合物的方法

- 1: 在含水溶剂中结晶
- 2: 在含水溶剂中进行溶剂辅助相变
- 3: 水蒸气诱发相变



Crystal Pharmatech

水合物的表征

Crystal Pharmatech



Crystal Pharmatech
您的药物晶型研究和固态研发专家

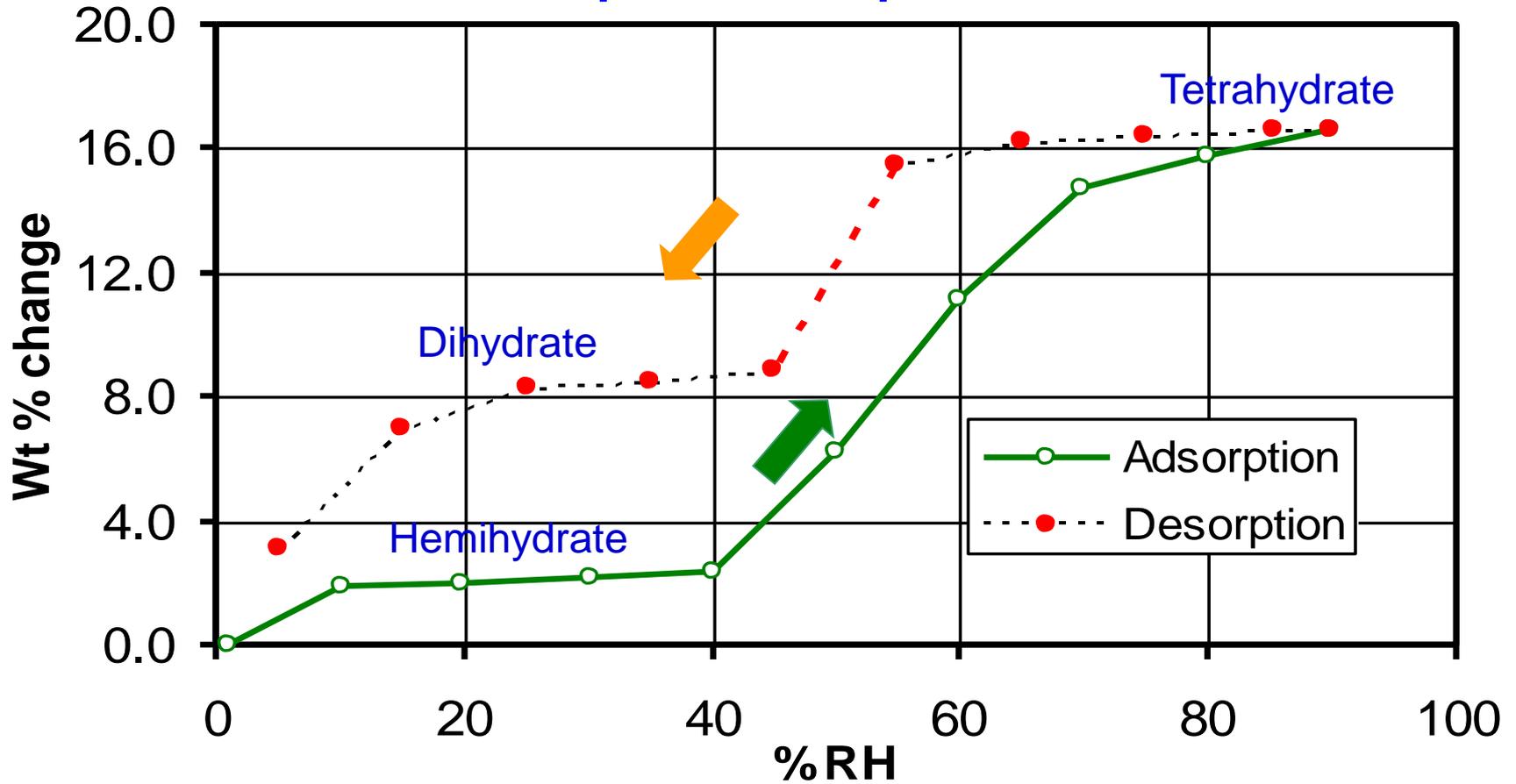
水合物的表征方法

- 动态气相吸收 (DVS)
- 热分析 (DSC, TGA/TGA-MS)
- X-射线衍射 (单晶和粉末)
- 固态核磁
- 振动光谱 (FT-IR, Raman)

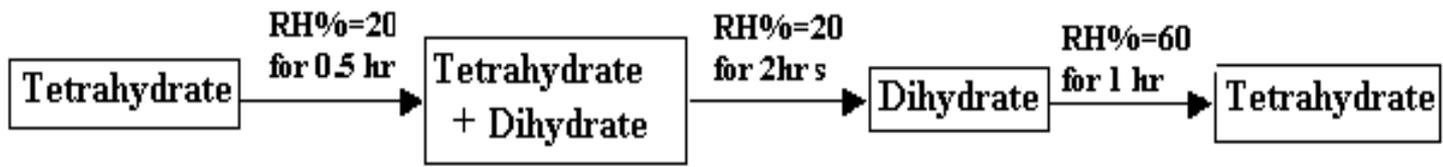
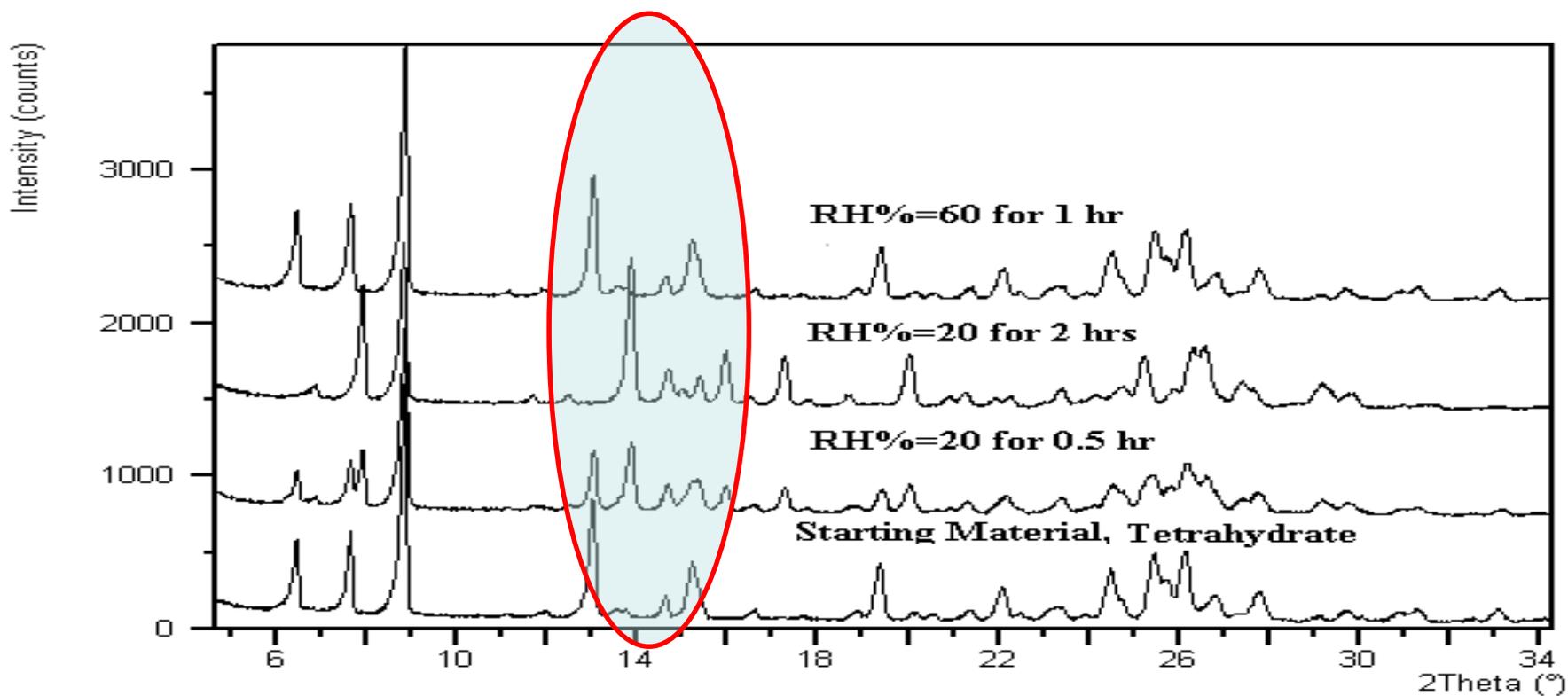


动态气相吸附

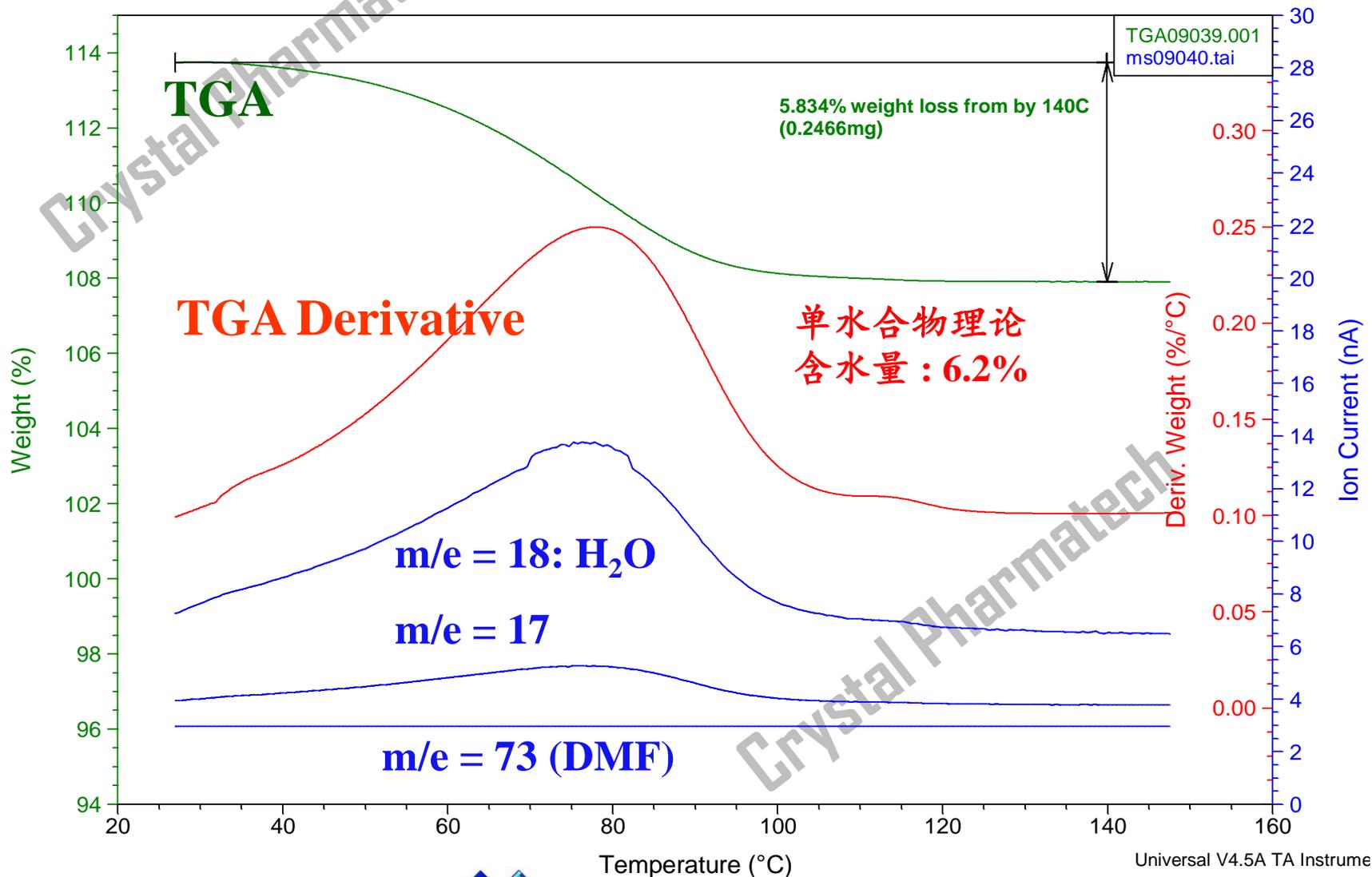
Adsorption/Desorption Isotherm



X-射线衍射



利用TG-MS 检测单水合物中的溶剂



Crystal Pharmatech

水合物的稳定性

Crystal Pharmatech



Crystal Pharmatech
您的药物晶型研究和固态研发专家

水活度

定义： $a_w = P/P_o$

P：样品中水的蒸气压； **P_o**：纯水蒸汽压。

该范围界于0.0-1.0之间，0.0是全干状态的水活度，1.0是纯水的水活度。

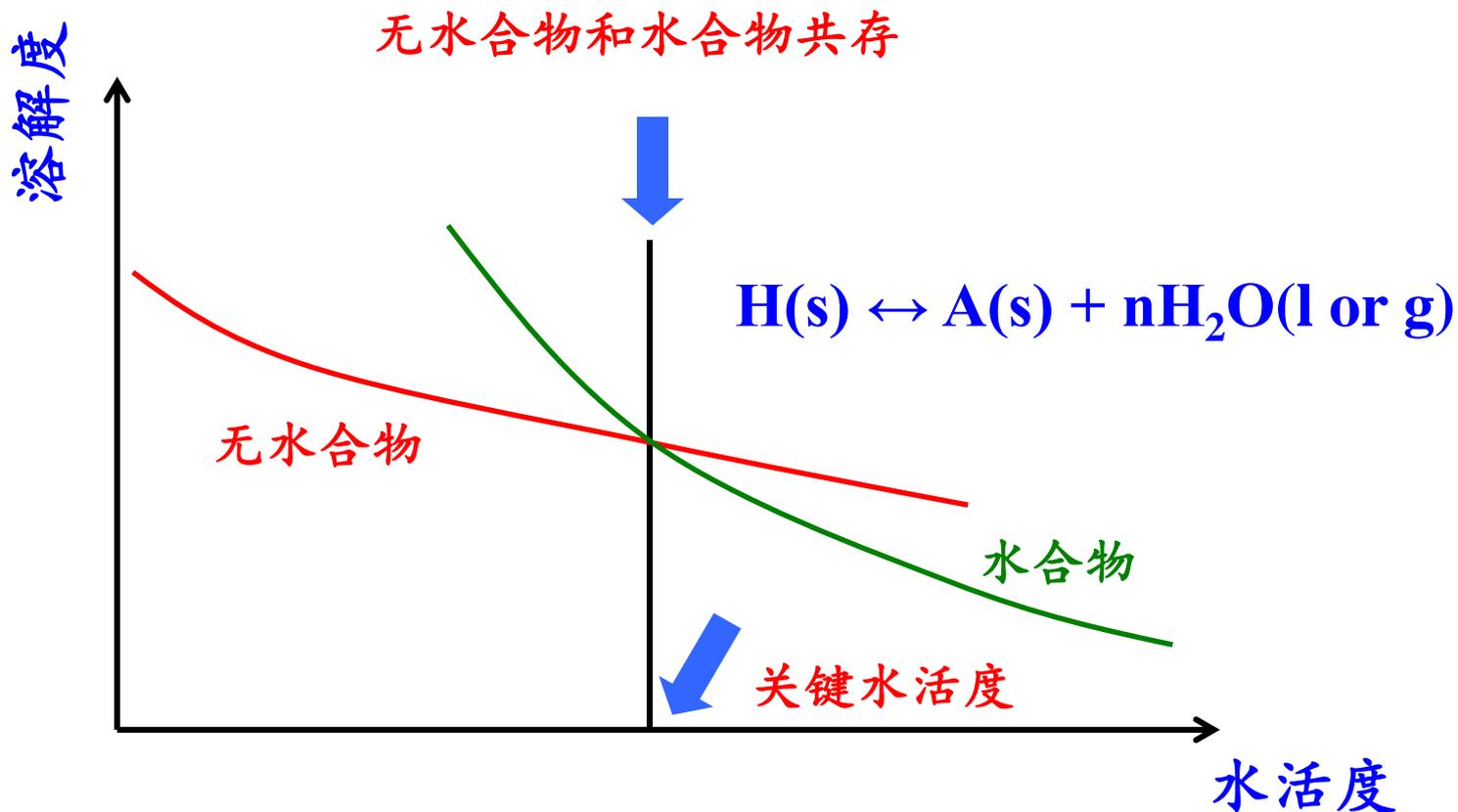
获得水活度方法

1：测量法：瑞士Rotronic水分活度仪

2：计算法：利用热力学模型（e. g. , NRTL, UNIFAC等）



水合物和无水晶型的稳定性关系

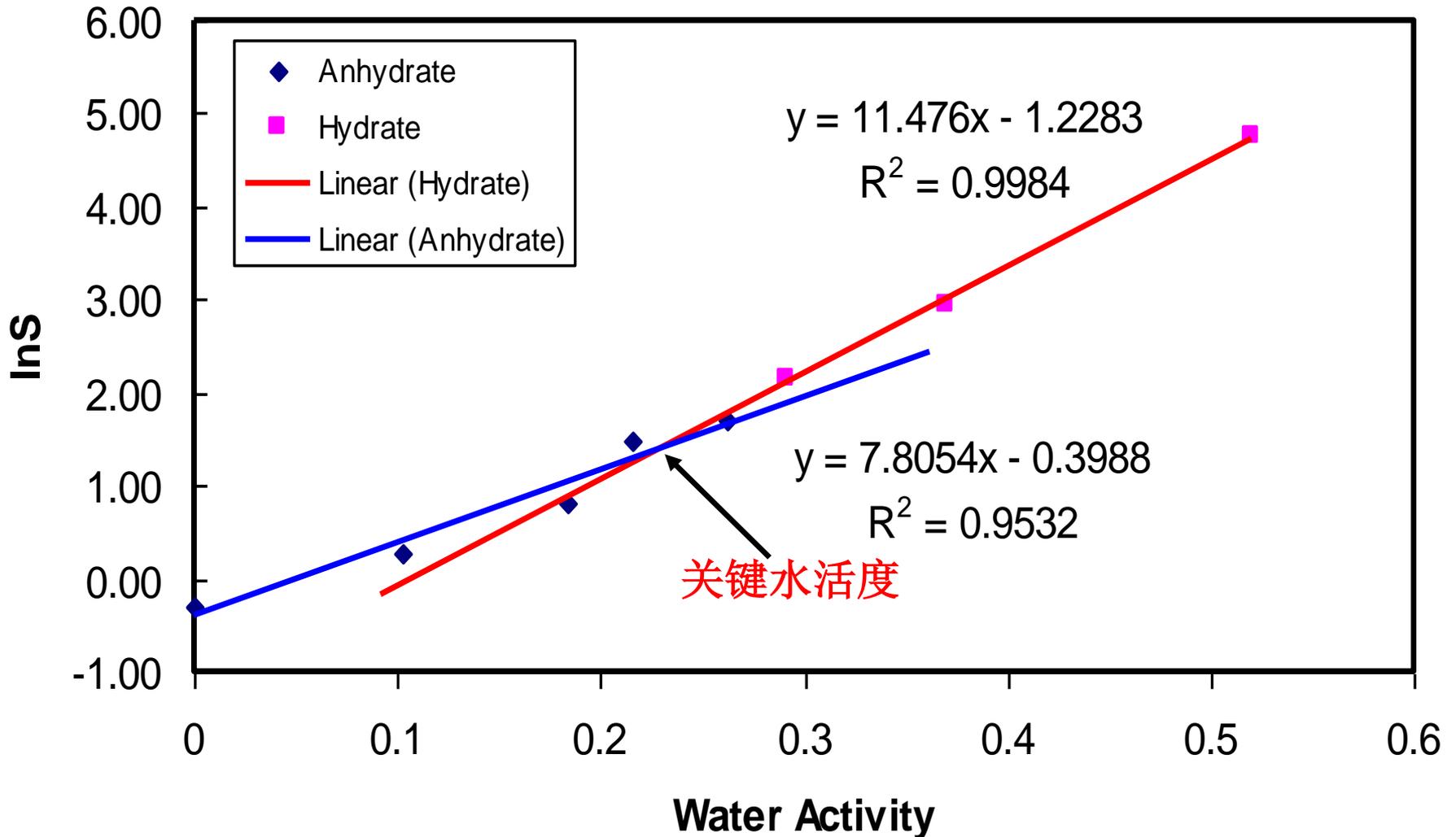


溶解度数据

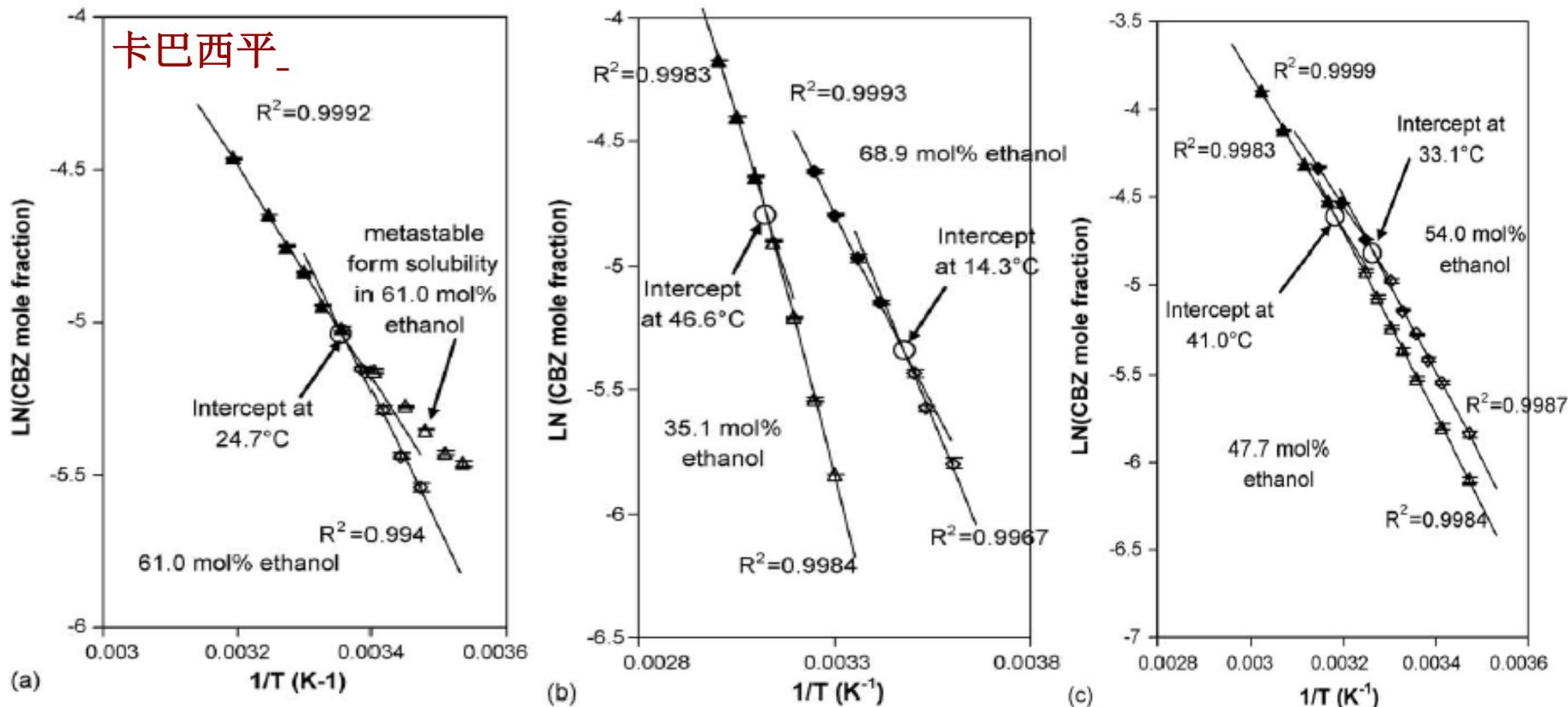
水活度	无水晶型溶解度 (mg/ml)	lnS (无水晶型)	水合物溶解度 (mg/ml)	lnS (水合物)
0.784	N/A	N/A	298.59	5.70
0.520	N/A	N/A	116.73	4.76
0.370	N/A	N/A	19.25	2.96
0.292	N/A	N/A	8.69	2.16
0.262	5.45	1.70	N/A	N/A
0.215	4.40	1.48	N/A	N/A
0.184	2.23	0.80	N/A	N/A
0.103	1.32	0.28	N/A	N/A
0	0.75	-0.29	N/A	N/A



关键水活度的确定



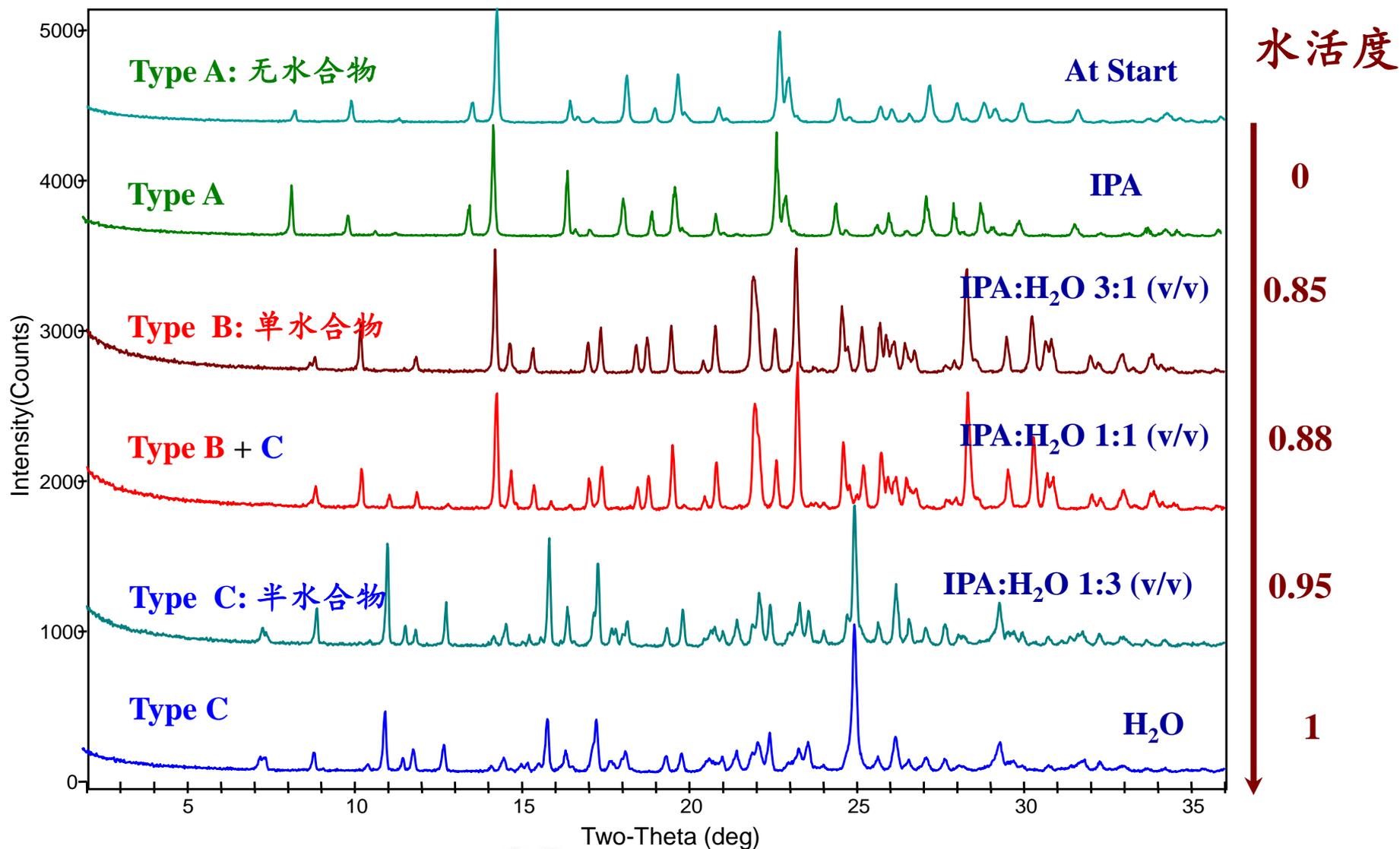
关键水活度和温度关系



平衡温度 (°C)	14.3	24.7	33.1	41.0	46.6
乙醇含量 (mol%)	68.9	61.0	54.0	47.7	35.1
水活度	0.55	0.65	0.72	0.77	0.84

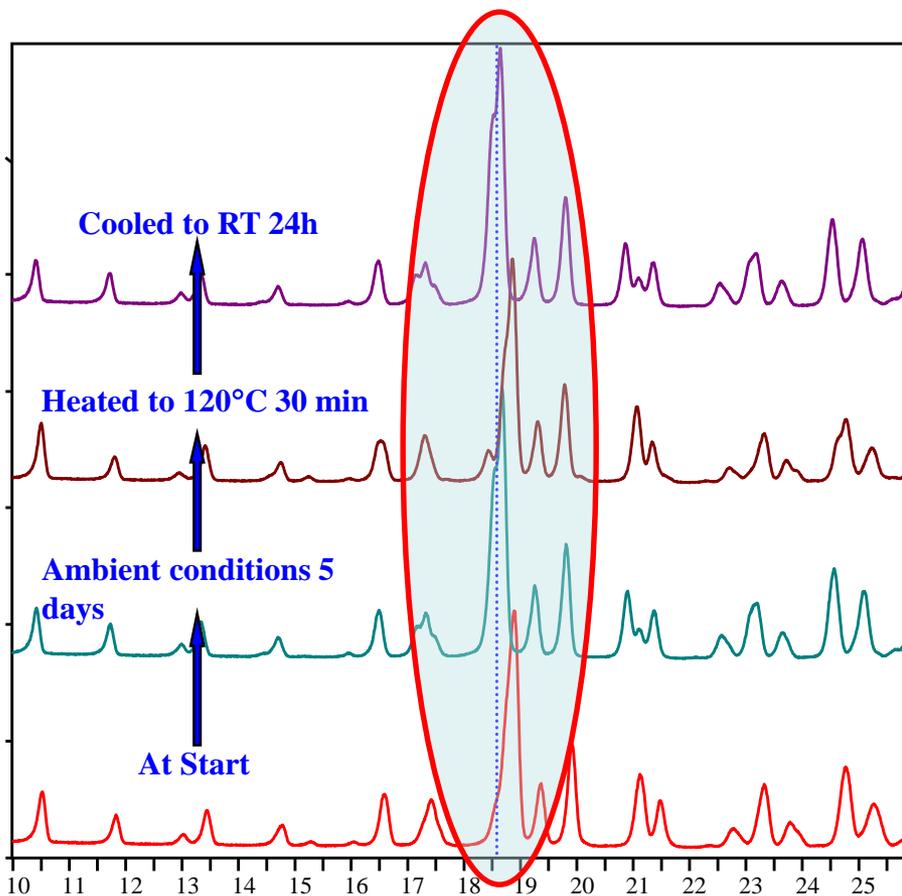


案例：水合物稳定性和水活度的关系

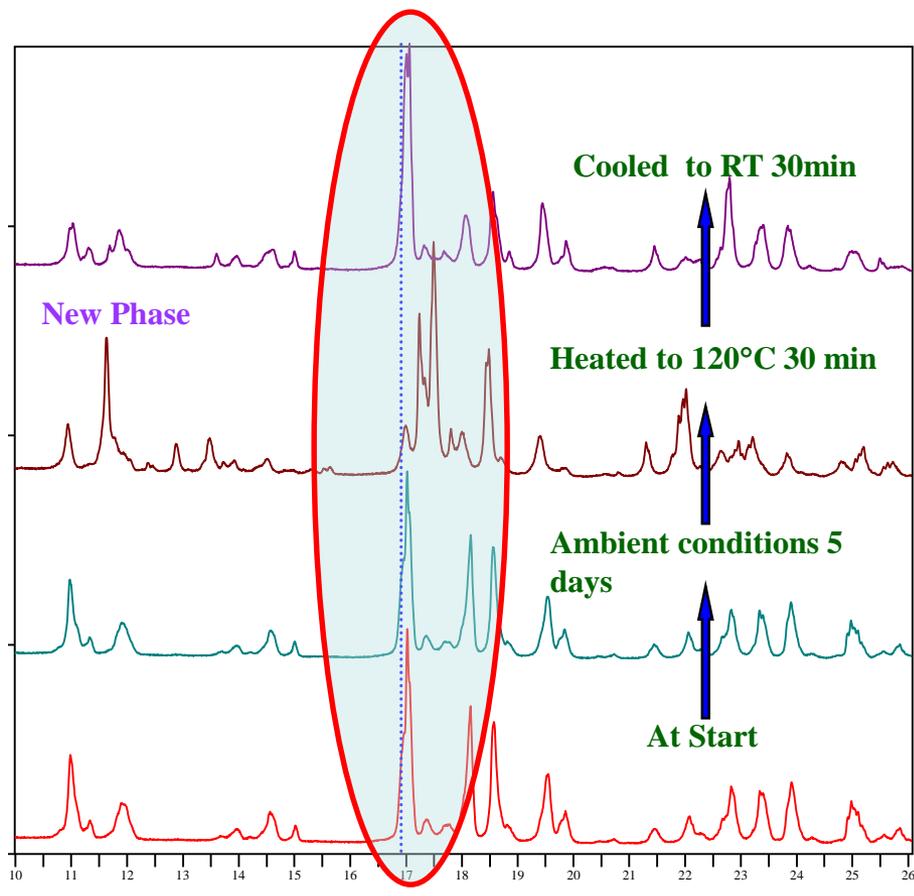


案例分析：管道水合物的脱水/吸水特性

水合物 A ← Acetone/H₂O 水合物 → Acetone 水合物 B



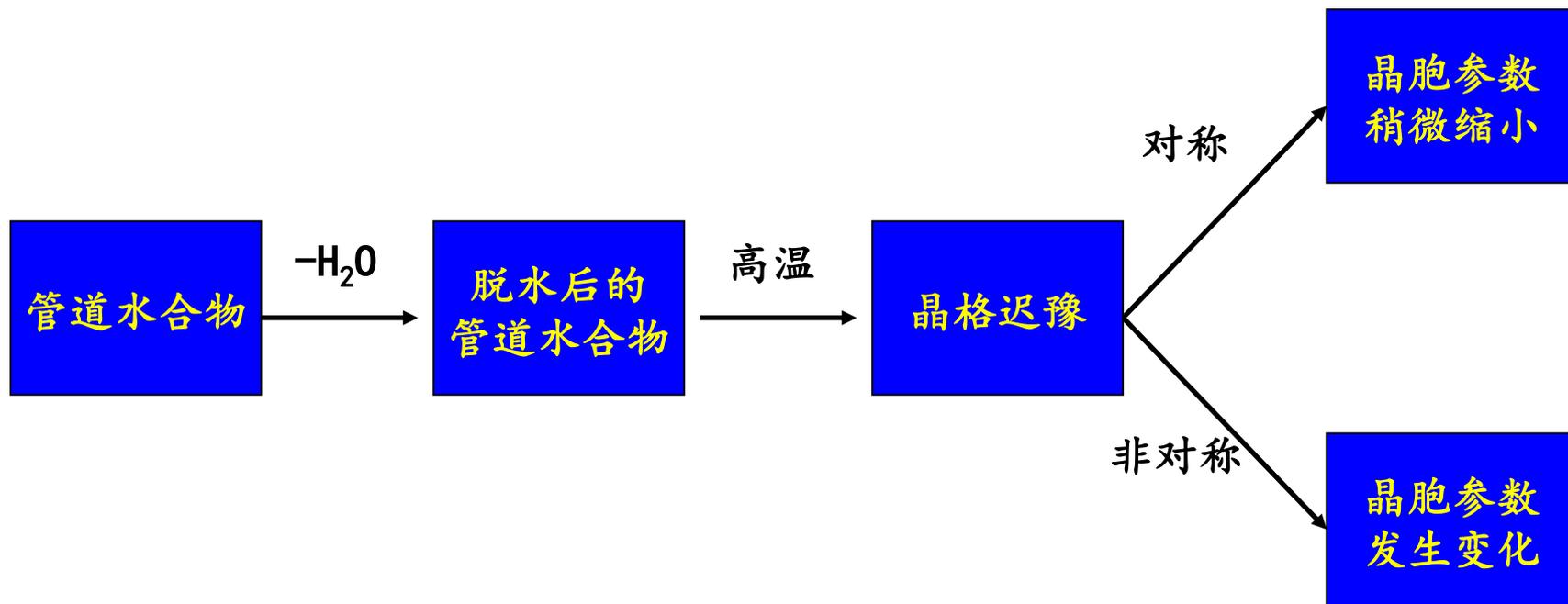
水合物 A



水合物 B



管道水合物脱水后结构变化



Crystal Pharmatech

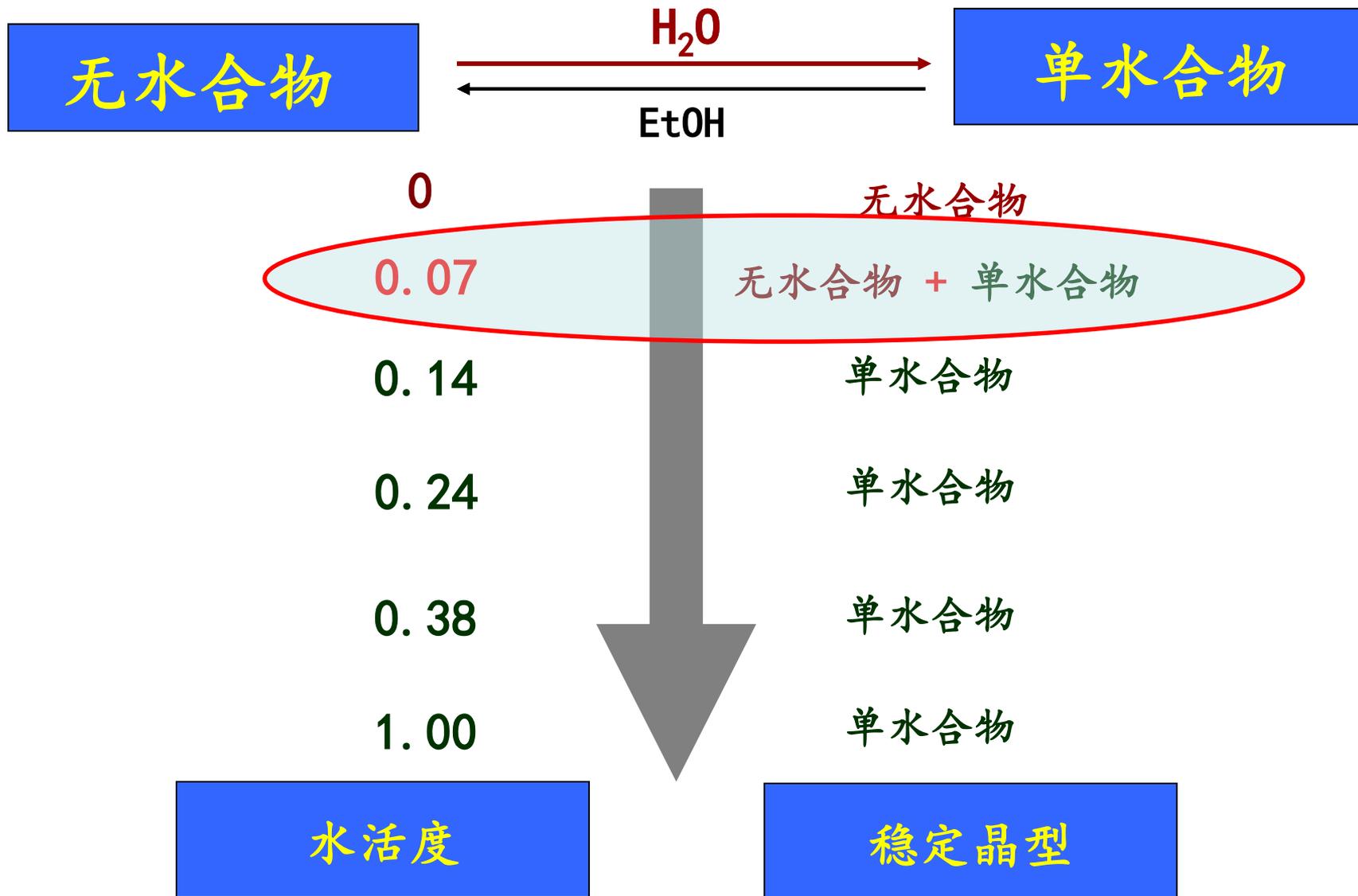
水合物的生产和保持

Crystal Pharmatech



Crystal Pharmatech
您的药物晶型研究和固态研发专家

案例分析：水合物的生产和保持



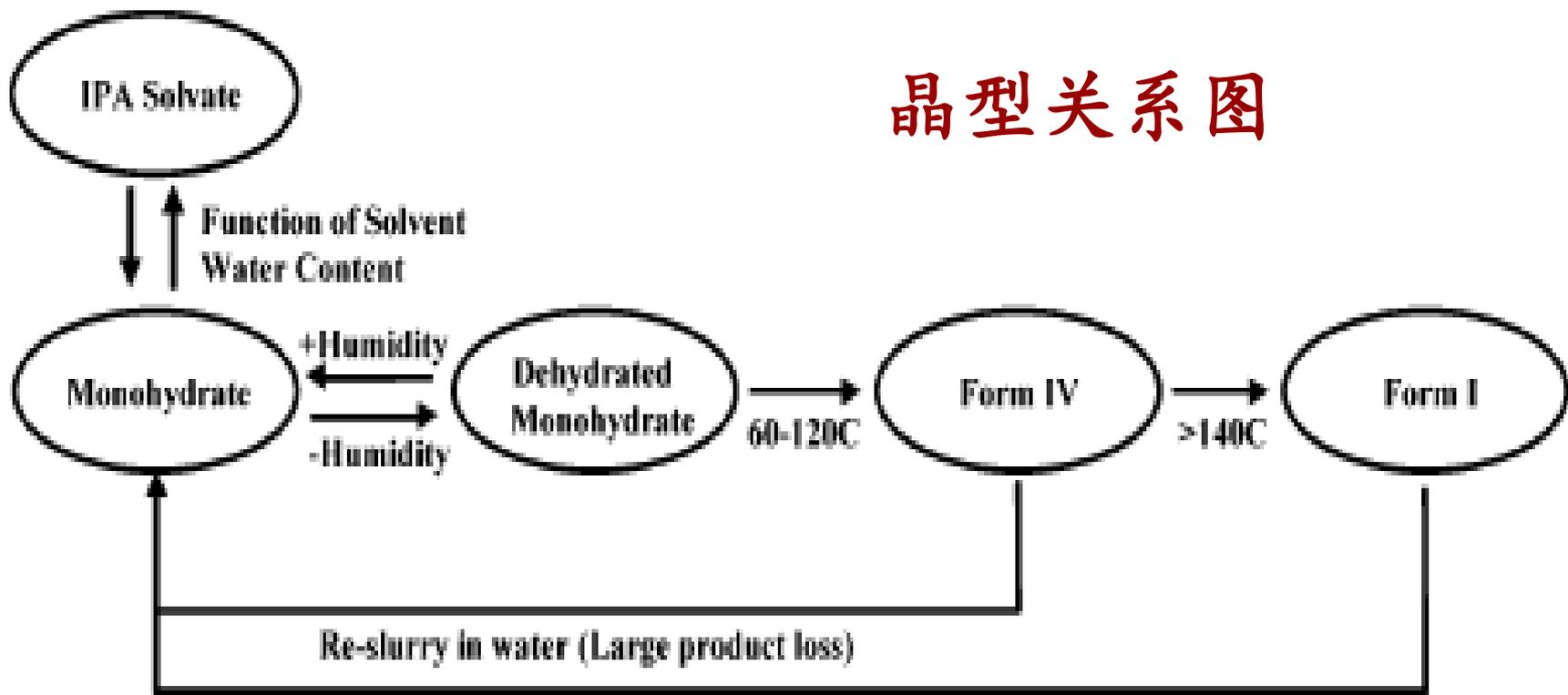
干燥温度的选择

干燥温度	30°C	65°C	85°C	100°C	理论含水量
Water Content	5.2	4.8	3.0	1.1	5.3%

控制水活度在0.2，干燥温度在30 °C
生产了30Kg单水合物



案例分析：水合物的生产和保持



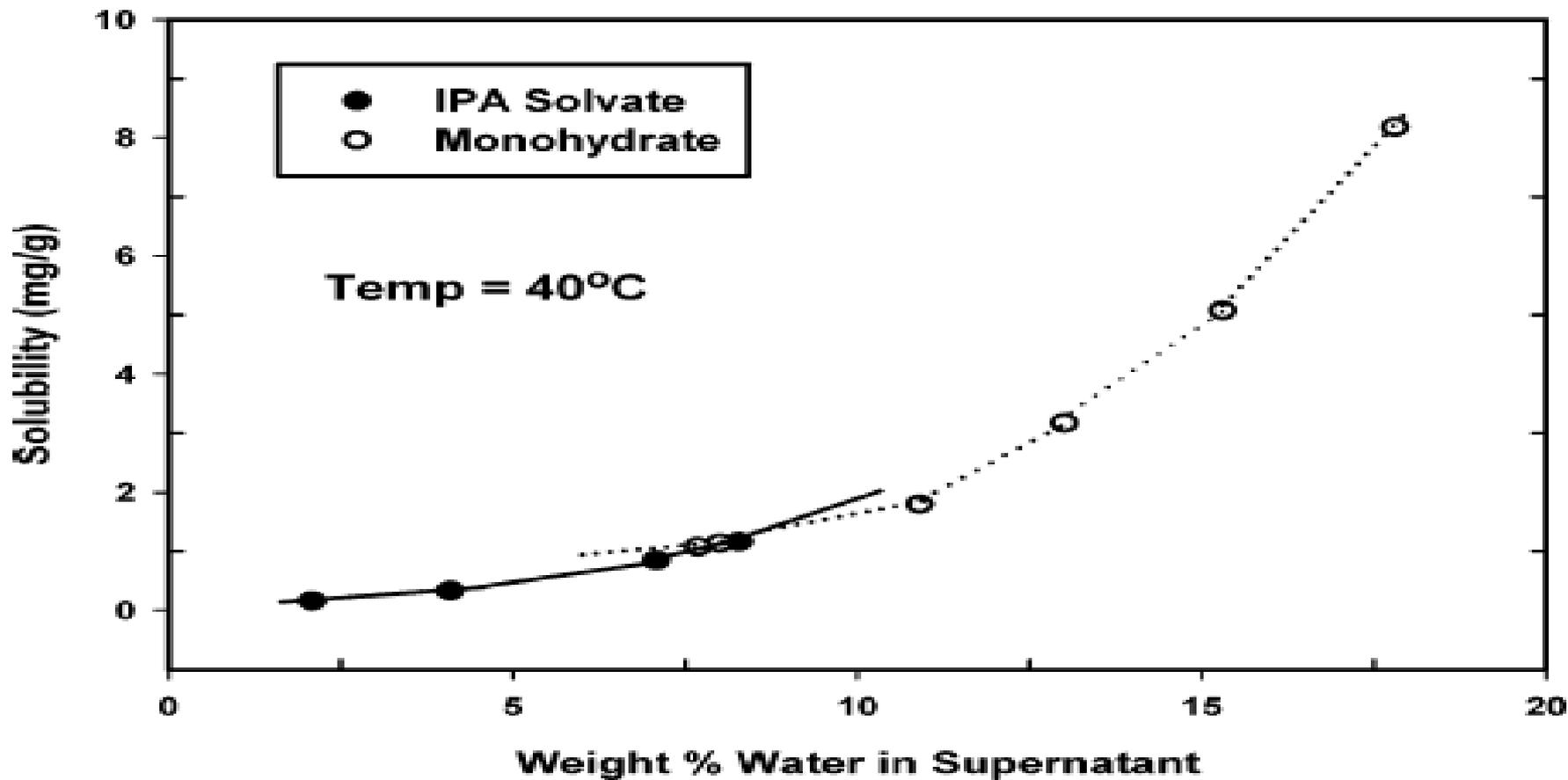
问题：

1. 如何控制IPA/H₂O比例使得水合物不至于转化为IPA溶剂合物？
2. 如何控制干燥条件使水合物不至于转发为无水晶型？

S. H. Cypes, R.H. Wenslow, S.C. Thomas, A. M. Chen, et al, Org. Pro. Res. Dev.2004, 8, 576-582

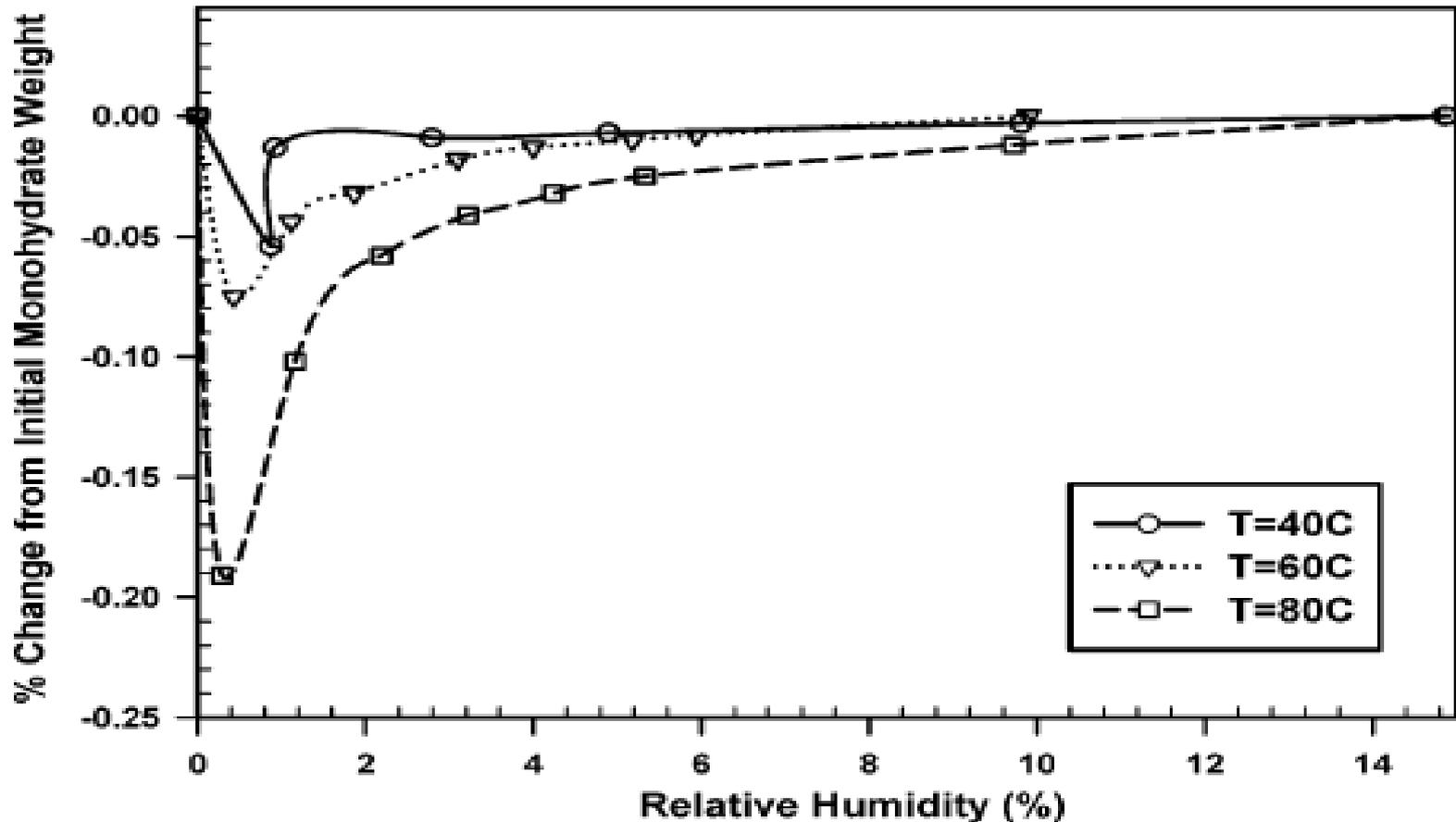


水合物和IPA溶剂合物的稳定性



1. 水含量<8%， IPA溶剂合物更稳定； >8%，水合物更稳定。
2. API的清洗溶剂IPA/H₂O的含量控制为IPA/H₂O为80/20。

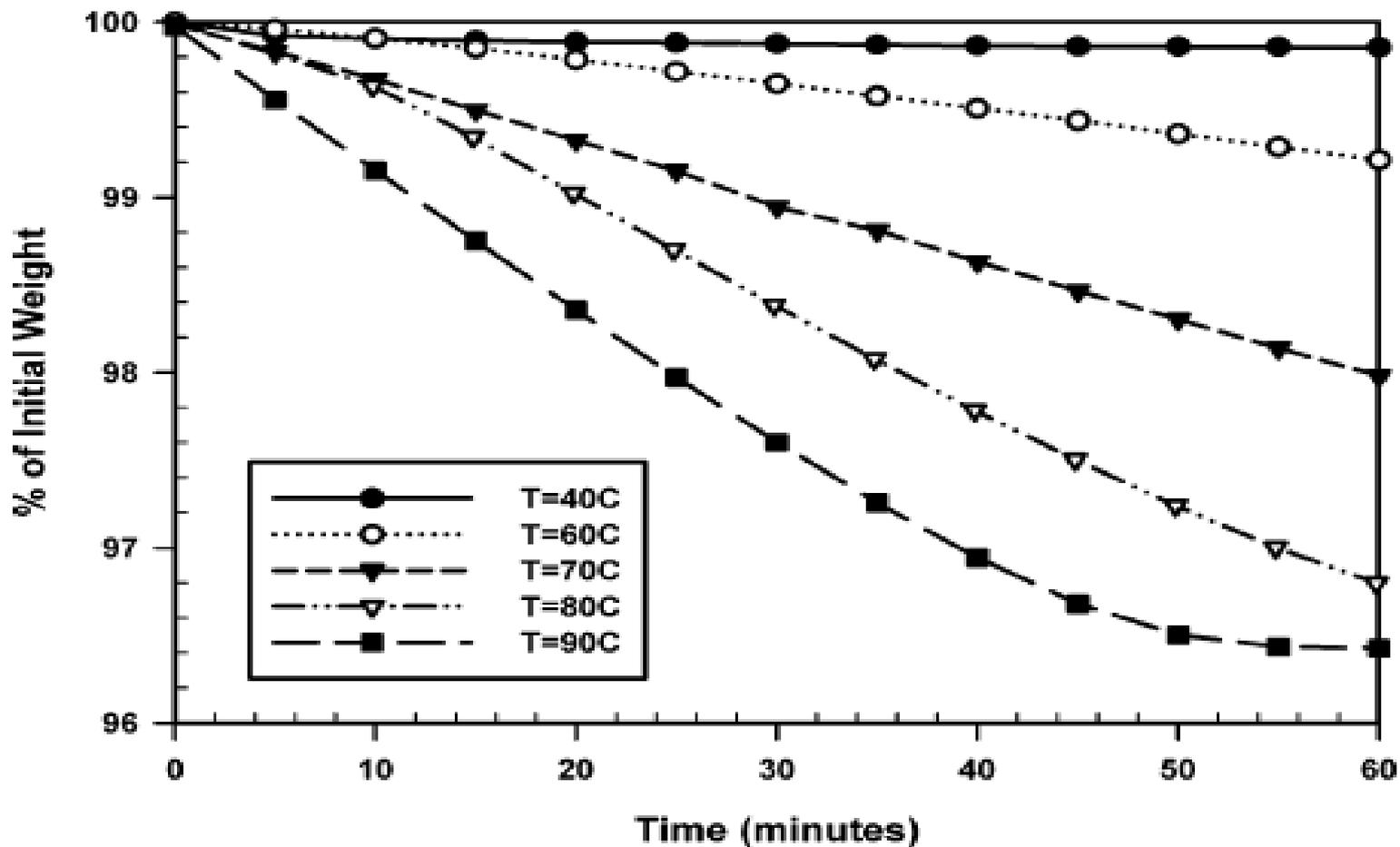
水合物干燥过程湿度控制



1. 40°C, 控制RH>1%; 60°C, 控制RH>4%; 80°C, 控制RH>6%。
2. 干燥过程中吹带湿气的氮气可以防止水合物脱水。

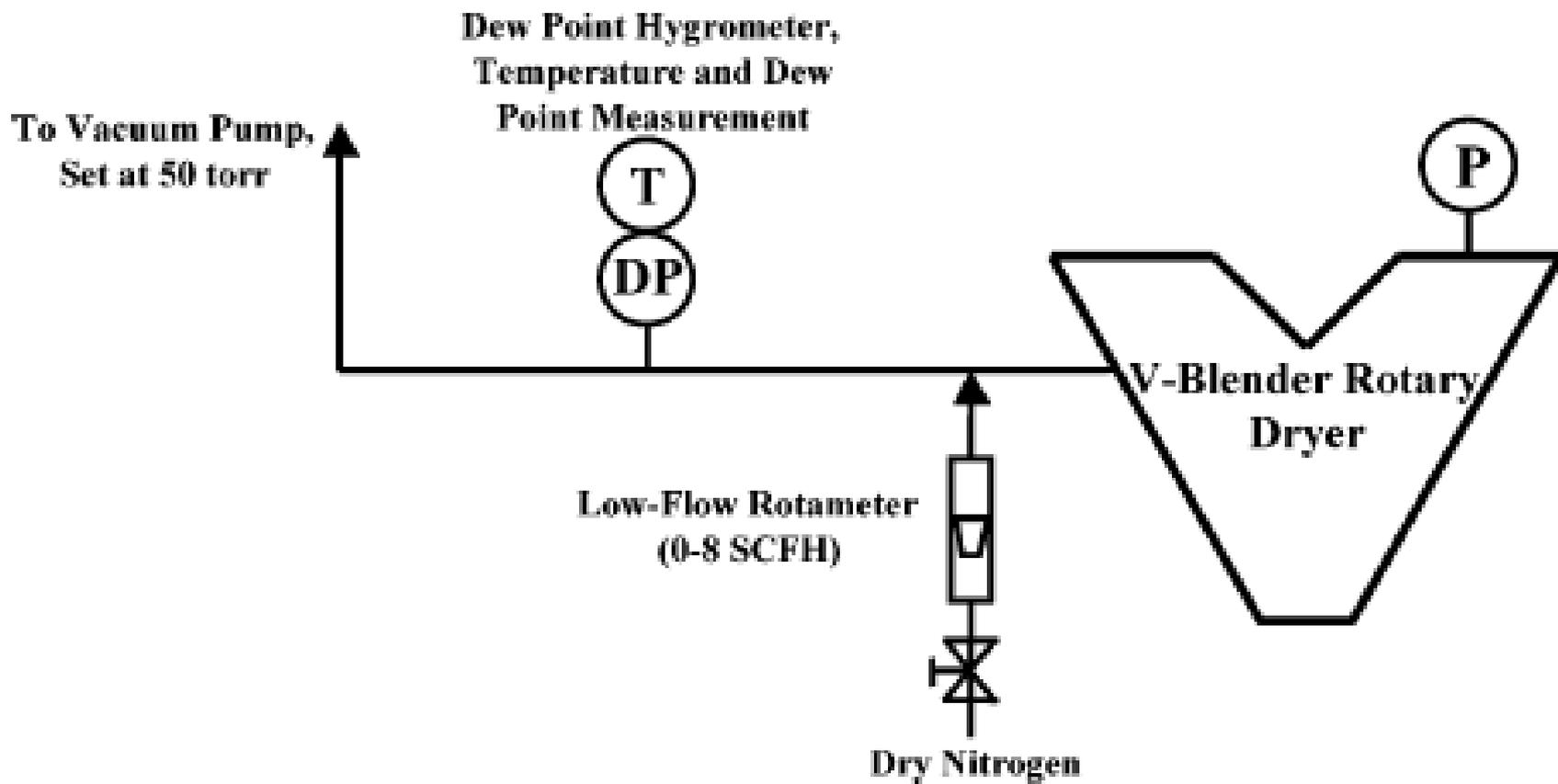


水合物干燥过程温度控制



1. 失水速率是线性的，温度降低，失水速率明显变慢。
2. 干燥温度选择在40C^o，在60分钟仅有~0.1%失重。

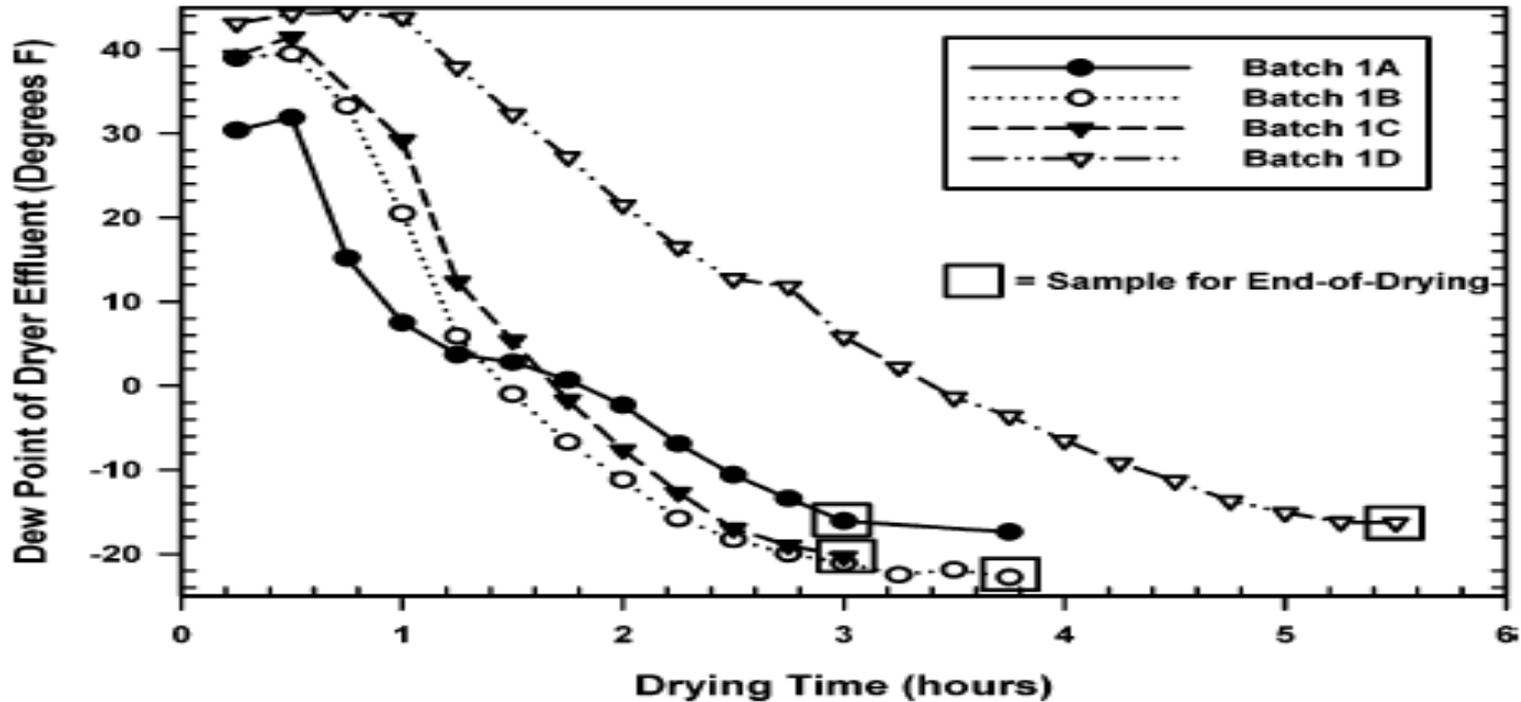
水合物干燥装置



1. 失水终点是通过露点湿度计来检测的。
2. 当露点湿度达到稳定时即是干燥终点。



水合物干燥时间控制



batch number	sample time (h)	IPA content (wt %)	water content (wt %)	XRD crystal form confirmation
batch 1A	3.0	<0.01	3.50	100% monohydrate
batch 1B	3.75	<0.01	3.47	100% monohydrate
batch 1C	3.0	<0.01	3.51	100% monohydrate
batch 1D	5.5	<0.01	3.50	100% monohydrate



总结

- 水合物的研究在药物研发中非常重要，因为水分在药物生产和保存中普遍存在
- 利用各种固态表征方法对水合物研究并得到相关晶型的深刻理解是水合物晶型开发和生产的关键
- 水合物和相应无水晶型的相对稳定性中最关键的是水的活度



Crystal Pharmatech

谢谢大家！

Crystal Pharmatech



Crystal Pharmatech
您的药物晶型研究和固态研发专家