

# 糠酸莫米松的溶剂合物和多晶型研究

王怡璇<sup>1</sup>, 刘奇<sup>2</sup>, 周蕾<sup>1</sup>, 蔡保理<sup>3</sup>, 王学重<sup>1</sup>, 何运良<sup>1</sup>

(1. 北京石油化工学院新材料与化工学院, 恩泽生物质精细化工北京市重点实验室, 北京 102617;

2. 燕山大学材料科学与工程学院, 亚稳材料制备技术与科学国家重点实验室, 秦皇岛 066012;

3. 博诺康源(北京)药业科技有限公司, 北京 100176)

**摘要** 糠酸莫米松(MF)是一种强效的合成皮质类固醇, 广泛应用于哮喘、皮肤炎症及瘙痒性疾病的治疗. 本文发现了MF的6种溶剂合物(乙腈、甲醇、丙酮、二氯甲烷、乙酸乙酯和四氢呋喃溶剂合物), 并利用X射线单晶衍射解析了乙腈溶剂合物和二氯甲烷溶剂合物的晶体结构. 分析结果表明, 乙腈溶剂合物与已知的晶型1同属于 $P2_12_12_1$ 空间群, 但其PXRD谱图存在显著差异, 二氯甲烷溶剂合物则属于一个不同于无水晶型1和水合物的新空间群. MF分子形状不规则, 存在2个较大且可旋转的基团, 在晶体堆积过程中可以形成尺寸可调的较大空腔结构, 使其能够容纳不同尺寸的溶剂分子, 从而形成多种溶剂合物. 通过PXRD研究了溶剂合物在不同环境下的稳定性及其晶型转变, 发现二氯甲烷、乙腈和乙酸乙酯溶剂合物在室温下不稳定, 会自发脱溶剂并转变为一种新的亚稳晶型, 而四氢呋喃、丙酮和甲醇溶剂合物在室温下相对稳定. 这些溶剂合物和新的亚稳晶型在加热后均转化成晶型1.

**关键词** 糠酸莫米松; 多晶型; 溶剂合物

中图分类号 O62

文献标志码 A

doi: 10.7503/cjcu20250186

## Study on Solvates and Polymorphs of Mometasone Furoate

WANG Yixuan<sup>1</sup>, LIU Qi<sup>2</sup>, ZHOU Lei<sup>1</sup>, CAI Baoli<sup>3</sup>, WANG Xuezhong<sup>1</sup>, HE Yunliang<sup>1\*</sup>

(1. Beijing Key Laboratory of Enze Biomass and Fine Chemicals, College of New Materials and Chemical Engineering, Beijing Institute of Petrochemical Technology, Beijing 102617, China;

2. State Key Laboratory of Metastable Materials Science and Technology, School of Materials Science and Engineering, Yanshan University, Qinhuangdao 066012, China;

3. BIONNA (Beijing) Medicine Co., Ltd., Beijing 100176, China)

**Abstract** Mometasone furoate (MF) is a potent synthetic corticosteroid widely used in the treatment of asthma, skin inflammation and pruritic diseases. This study discovered six solvates of MF (acetonitrile, methanol, acetone, dichloromethane, ethyl acetate and tetrahydrofuran solvates), and the crystal structure of the acetonitrile solvate and dichloromethane solvate were successfully resolved using single-crystal X-ray diffraction. Crystal structure analysis showed that the acetonitrile solvate belongs to the same  $P2_12_12_1$  space group as the known Form 1, but its PXRD pattern differs significantly. The dichloromethane solvate belongs to a new space group different from the anhydrous Form 1 and the hydrate. The MF molecule has an irregular shape with two large rotatable groups, which can form large cavity structures with adjustable sizes during crystal packing, enabling it to accommodate solvent molecules of different sizes and thus form various solvates. The stability of the solvates under different environments and their polymorphic transformations were studied by PXRD. The solvates of dichloromethane, acetonitrile, and ethyl acetate

收稿日期: 2025-07-07. 网络首发日期: 2025-08-05.

联系人简介: 何运良, 男, 博士, 副研究员, 主要从事药物晶体和结晶方面的研究. E-mail: heyunliang@bjpt.edu.cn

基金项目: 北京市教育委员会项目(批准号: 2201982100)和北京市自然科学基金(批准号: IS23033)资助.

Supported by the Foundation of Beijing Municipal Education Commission, China(No.22019821001) and the Beijing Natural Science Foundation, China(No.IS23033).

were unstable at room temperature, spontaneously desolvating and converting into a new metastable form, while the solvates of tetrahydrofuran, acetone, and methanol were relatively stable at room temperature. All these solvates and the new metastable forms converted to Form 1 upon heating.

**Keywords** Mometasone furoate; Polymorph; Solvate

在制药领域,多晶型是指化学组成相同但分子堆积方式或构象存在差异的活性药物成分(API)所呈现的不同晶体形态<sup>[1]</sup>. 这些多晶型通常在密度<sup>[2]</sup>、流动性<sup>[3]</sup>、溶解度和渗透性<sup>[4,5]</sup>等理化特性上表现出显著差异,这些性质将直接影响药物制剂的稳定性及体内生物利用度<sup>[6,7]</sup>. 当晶格中含有溶剂分子时,称之为溶剂合物,一般也视为多晶型的一种<sup>[8]</sup>. 在药物生产过程中,API通常采用溶液结晶法进行纯化和制备,在结晶过程中溶剂分子可能进入晶格形成溶剂合物<sup>[9]</sup>. 虽然含有毒性溶剂的溶剂合物因安全问题不用于生产,但对溶剂合物的研究在晶型筛选和结晶工艺开发中具有重要意义<sup>[10]</sup>. 大多数溶剂合物在加热或溶剂置换条件下会脱去溶剂形成无水晶型<sup>[11]</sup>,在溶剂水含量升高或者高湿条件下,水分子可能取代晶格中的溶剂分子,转化成可以利用的水合物<sup>[12]</sup>. 这一相变特性不仅为无水物和水合物的发现提供了有效途径,更重要的是,发现某些特定分子的无水晶型必须通过溶剂合物的脱溶剂化才能获得<sup>[13]</sup>. 溶剂合物的意义不仅限于其结构特殊性,更延伸至制药工艺的实际应用,其存在会显著改变API的溶解度、结晶动力学、制剂加工性能和长期储存稳定性<sup>[8]</sup>. 因此,基于质量源于设计(QbD)理念,必须开展系统的多晶型筛选和晶型转变研究. 这些研究工作具有双重目的,一是确保获得最优化性质的API晶型,二是建立完善的晶型转变风险控制策略<sup>[14]</sup>. 最终,这些基础研究将为保障药品质量的一致性、生产工艺的重现性以及临床疗效的可靠性提供科学依据.

甾体类药物作为重要的API类别,其溶剂合物比较常见. 如,Weiss等<sup>[15]</sup>报道了丙酸倍氯米松的乙醇、正丙醇、异丙醇和丙酮溶剂合物;Jia等<sup>[16]</sup>报道了螺内酯存在2种无水晶型、1种水合物和11种溶剂合物. 糠酸莫米松(MF)是一种合成甾体类药物,具有显著的抗炎、抗增殖和免疫抑制特性<sup>[17]</sup>,已被广泛用于治疗各种炎症和过敏性疾病,如哮喘、鼻炎和皮炎等<sup>[18,19]</sup>. 目前,MF仅报道了2种无水晶型和1种水合物<sup>[20]</sup>,因此,获得更多MF的晶体结构信息对调控生产过程中关键性质具有重要意义. 本文系统筛选了糠酸莫米松的晶型,考察了低温条件对晶型形成的影响,发现并制备了多种溶剂合物. 借助晶体结构解析手段,进一步探讨了溶剂合物的结构特征及其可能的形成机制. 鉴于绝大多数原料药经由溶液结晶工艺制备,结晶过程中溶剂合物的生成可能对无水晶型的成核与生长产生关键影响,进而关系到最终原料药的产品质量与生产稳定性. 因此,本文结果对于研究糠酸莫米松的结晶行为及其工艺优化具有参考意义.

## 1 实验部分

### 1.1 试剂与仪器

糠酸莫米松,纯度99%,博诺康源(北京)药业科技有限公司;二氯甲烷,分析纯,汕头西陇化工股份有限公司;四氢呋喃,分析纯,上海麦克林生化科技公司;甲醇、乙醇、乙酸乙酯、丙酮和乙腈,分析纯,北京化工厂;去离子水(电阻率为18.1 MΩ·cm).

Aeris Research型X射线粉末衍射仪(PXRD),荷兰Panalytical公司;D8 VENTURE型X射线单晶衍射仪(SC-XRD),德国Bruker公司;DSC 3型差示扫描量热仪(DSC),瑞士Mettler Toledo公司;DM2700P型偏光显微镜,德国Leica公司;SDT 650型同步热分析仪(TGA),美国TA公司.

### 1.2 实验过程

1.2.1 晶型筛选 将过量MF溶解在30~40 °C溶剂中,滤去不溶物后,将滤液转移到1.5~4.0 mL小瓶中,拧紧瓶盖后放入冰箱(≤2 °C)中静置.

1.2.2 晶型转化 将样品放在室温通风处或设定温度的鼓风干燥箱中,隔一段时间取样进行XRD测试.

1.2.3 单晶制备 将过量MF用溶剂加热溶解后滤去不溶物,滤液移入1.5 mL小瓶中,拧紧瓶盖密封

后放于冰箱( $\leq 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ )中静置,约2~10 d后析出大颗粒晶体,挑取质量较好的晶体用于样品分析.

1.2.4 PXRD 分析 将几毫克到十几毫克的样品放入单晶硅片制成的零背景样品盘中,进行X射线粉末衍射分析,步长为 $0.011^{\circ}(2\theta)$ ,测量时样品架盘以 $1/4\text{ r/s}$ 的速度旋转.

1.2.5 SC-XRD 分析 挑择质量较高的单晶,用X射线衍射仪收集衍射数据(200 K),采用低温Mo辐射光源( $\lambda=0.71073\text{ nm}$ ),衍射数据使用Olex2<sup>[21]</sup>的SHELXT-2014<sup>[22]</sup>程序解析结构,最后使用SHELXL精修软件包<sup>[22]</sup>进行精修.

1.2.6 TGA 分析 在TGA同步热分析仪上,将约10 mg样品放入 $100\text{ }\mu\text{L}$ 的敞口陶瓷坩埚中,放入炉中,在 $20\text{ mL/min}$ 的氮气流中以 $10\text{ }^{\circ}\text{C/min}$ 的速率从 $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 升温至 $250\text{ }^{\circ}\text{C}$ 进行测定.

1.2.7 DSC 分析 取几毫克样品装入扎孔的铝坩埚中,使用差示扫描量热仪在 $20\text{ mL/min}$ 的氮气流中以 $10\text{ }^{\circ}\text{C/min}$ 的速率从 $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 升温至 $260\text{ }^{\circ}\text{C}$ 进行测定.

## 2 结果与讨论

### 2.1 晶型筛选和XRD分析

据Chen等<sup>[20]</sup>报道, MF存在2种无水晶型(晶型1和晶型2)和1种水合物.当温度升至 $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ 以上时,水合物会脱水变成一种新的无水晶型(晶型2).将晶型2加热到 $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ 以上时会转变成晶型1,在 $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 和75%相对湿度条件下会吸湿重新变成一水合物.本研究中通过控制温度和溶剂进行了晶型筛选实验,筛选结果列于表1.结果表明, MF在乙腈(ACN)、丙酮(BT)、甲醇(MeOH)、二氯甲烷

Table 1 Methods for preparing MF crystal forms

No.	Solvent	Temp./ $^{\circ}\text{C}$	Form
1	Acetone, MeOH, EtOH, THF, EA, DCM	$25\pm 5$	Form 1
2	Acetone, MeOH, EtOH, THF with water	$25\pm 5$	H
3	ACN	$\leq 25$	$S_{\text{ACN}}$
4	Acetone	$\leq 2$	$S_{\text{BT}}$
5	MeOH	$\leq 2$	$S_{\text{MeOH}}$
6	THF	$\leq 2$	$S_{\text{THF}}$
7	EA	$\leq 2$	$S_{\text{EA}}$
8	DCM	$\leq 2$	$S_{\text{DCM}}$

(DCM)、四氢呋喃(THF)和乙酸乙酯(EA)中结晶,得到了6种新晶型,如图1中XRD谱图所示,这些晶型的特征峰与晶型1,2及水合物均不同.根据结晶溶剂不同,6种晶型分别编号为 $S_{\text{DCM}}$ ,  $S_{\text{ACN}}$ ,  $S_{\text{EA}}$ ,  $S_{\text{THF}}$ ,  $S_{\text{BT}}$ 和 $S_{\text{Me}}$ .这些溶剂合物对温度比较敏感,除 $S_{\text{ACN}}$ 外,只能在低温( $\leq 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ )下结晶.在室温以上结晶时,这些溶剂仅能得到无水晶型1,这可能是以往研究中未发现溶剂合物的潜在原因.上述结果表明,在多晶型筛选中需重点关注温度的影响,以避免遗漏在低温下可能存在的晶体形式.

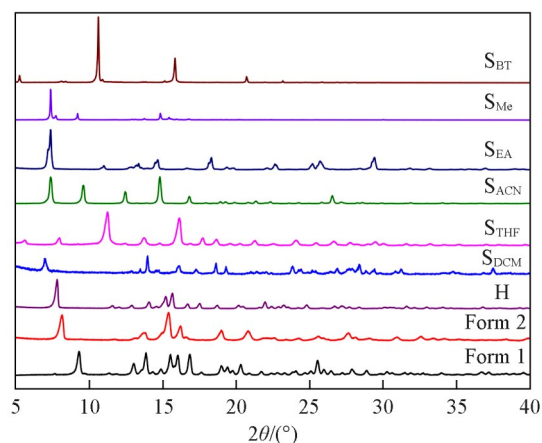


Fig. 1 XRD patterns of crystal forms in Table 1

### 2.2 热分析

利用DSC和TGA对新晶型进行了分析,并将DSC曲线与TGA曲线叠加.由图2所示TGA曲线可见,所有晶型均有较大的失重(表2),对应的DSC曲线出现新的吸热峰,推测均为溶剂合物.大部分溶剂合物在开始时失重较小,但是当温度升高到 $50\sim 150\text{ }^{\circ}\text{C}$ 时,脱去溶剂的速度突然加快,对应的DSC曲线产生一个或多个较小的吸热峰,这与文献<sup>[20]</sup>报道的水合物脱水是相似的(脱水温度

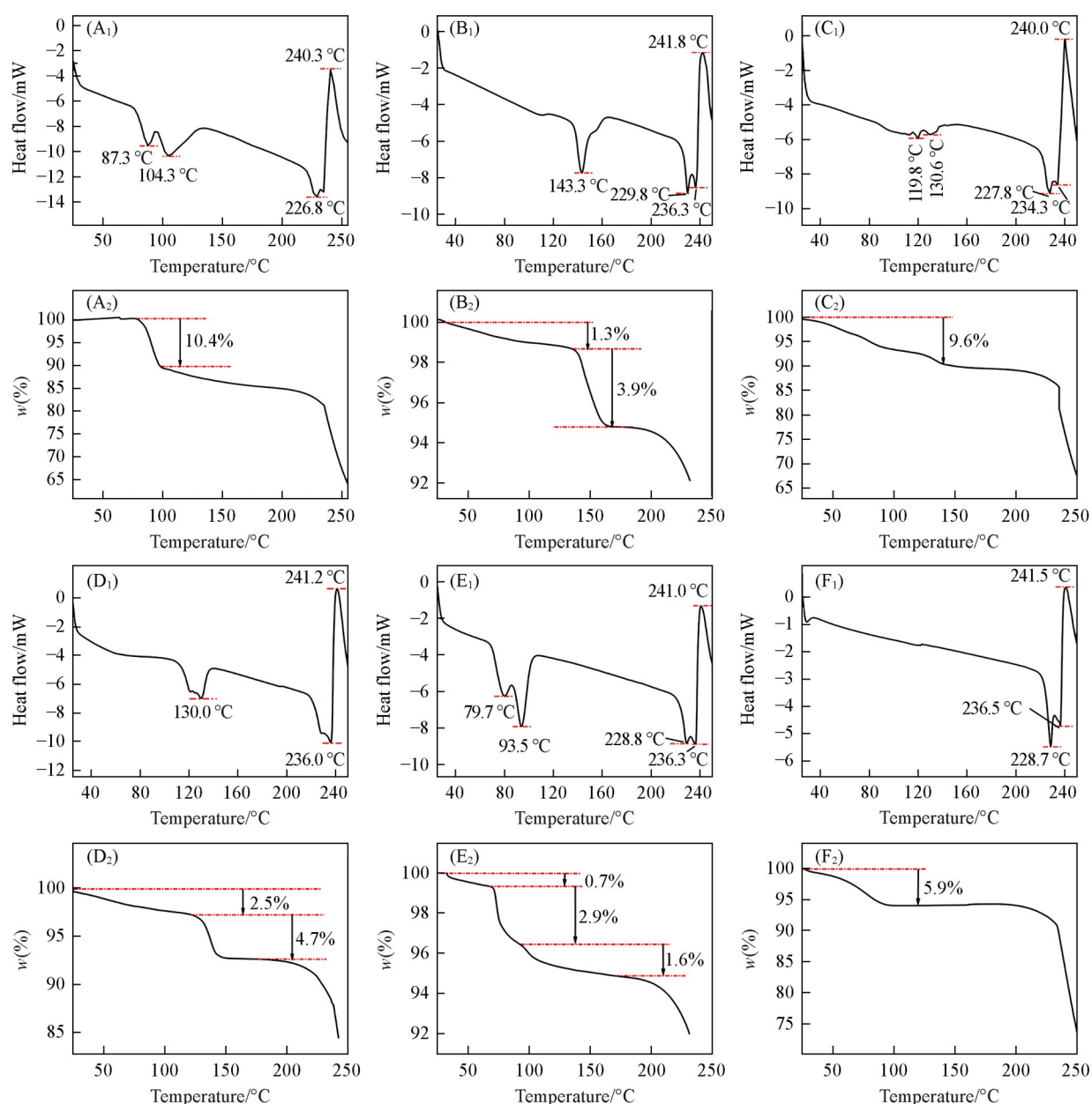


Fig. 2 TGA and DSC curves of new crystal forms

(A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>) S<sub>DCM</sub>; (B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>) S<sub>ACN</sub>; (C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>) S<sub>EA</sub>; (D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>) S<sub>THF</sub>; (E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>) S<sub>BT</sub>; (F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub>) S<sub>Me</sub>.

Table 2 Comparison of theoretical and experimental TGA weight loss for solvates

Solvate	S <sub>DCM</sub>	S <sub>ACN</sub>	S <sub>EA</sub>	S <sub>THF</sub>	S <sub>BT</sub>	S <sub>Me</sub>
$\Delta M_{\text{exp}}$	10.4%	5.2%	9.6%	7.3%	5.2%	6.0%
$\Delta M_{\text{theory}}$	14.0%	7.3%	14.4%	12.1%	18.2%	5.8%

70~120 °C); 50~150 °C之间多个吸热峰可能是样品未经研磨所致, 研磨可能会引起脱溶剂或晶型转变. 所有DSC曲线在225~240 °C范围内普遍有2个吸热峰, 紧接着1个大的放热峰, 同样, 这与文献[20]报道的晶型1和水合物晶型相似, 分别对应晶型的熔化和分解, 陡峭的TGA失重曲线证明了化合物的分解.

MF水合物、S<sub>DCM</sub>和S<sub>ACN</sub>中溶剂分子与MF的摩尔比均为1:1. 由表3可见, MeOH的体积介于水与ACN之间, BT和THF的体积与DCM相差不大, 因此推测S<sub>Me</sub>, S<sub>BT</sub>和S<sub>THF</sub>中溶剂分子与MF的摩尔比也是1:1. 虽然EA的体积比DCM大, 但其TGA失重为9.6%, 超过0.5个分子(7.2%), 因此推测S<sub>EA</sub>也是

1:1. 表3对比了理论失重值(假设均为一分子溶剂合物)和实验测定的失重值. 只有 $S_{Me}$ 与理论值吻合度较高, 这可能是由于甲醇分子与水分子一样, 能与MF形成较强的氢键, 在室温下比较稳定. 相比之下, 其它溶剂合物的实测失重显著低于理论预期, 如 $S_{BT}$ 或 $S_{THF}$ 只有理论值的1/3或1/2, 可能是其它溶剂分子与API缺少较强的分子间相互作用, 样品脱离溶液后即开始脱去溶剂.

Table 3 Molecular size and volume of common solvents

Solvent	Length/nm	Width/nm	Height/nm	Volume/nm <sup>3</sup>	Solvent	Length/nm	Width/nm	Height/nm	Volume/nm <sup>3</sup>
Water	0.304	0.330	0.393	0.0286	DCM	0.420	0.453	0.648	0.0855
MeOH	0.418	0.424	0.468	0.0529	Acetone	0.416	0.538	0.671	0.0884
ACN	0.407	0.415	0.585	0.0642	THF	0.500	0.570	0.630	0.1043
EtOH	0.427	0.457	0.605	0.0769	EA	0.417	0.562	0.892	0.1258

### 2.3 晶体结构分析

2.3.1 晶体结构对比 通过X射线单晶衍射表征解析了 $S_{ACN}$ 和 $S_{DCM}$ 的晶体结构, 结果如表4和图3所示. 通过比较4种晶型的结构发现, 其分属3种空间群, 晶型1和 $S_{ACN}$ 同属正交晶系 $P2_12_12_1$ , 但是在晶轴上有显著差异;  $S_{DCM}$ 为单斜晶系 $P2_1$ 空间群; 水合物则属于三斜晶系 $P_1$ 空间群. 值得注意的是,  $S_{ACN}$ 和水合物均为单分子溶剂合物. 通过Mercury软件拟合出4种晶体的XRD谱图(图4)<sup>[23]</sup>, 尽管晶型1与 $S_{ACN}$ 空间群相同, 但其XRD谱图却存在明显差异. 有些溶剂合物和无水晶型具有高度相同或相似的晶

Table 4 Comparative analysis of four crystal structures

Form	Form 1 <sup>[20]</sup>	$S_{ACN}$	$S_{DCM}$	H <sup>[20]</sup>
Type	Anhydrate	Solvate	Solvate	Hydrate
Formula	$C_{27}H_{30}Cl_2O_6$	$C_{27}H_{30}Cl_2O_6 \cdot (C_2H_3N)$	$C_{28}H_{32}Cl_4O_6$	$C_{27}H_{30}Cl_2O_6 \cdot H_2O$
Space group	$P2_12_12_1$ (19)	$P2_12_12_1$ (19)	$P2_1$	$P_1$ (1)
<i>a</i> /nm	1.23414(7)	0.79963(2)	0.75185(6)	0.73208(7)
<i>b</i> /nm	1.35838(7)	1.35239(3)	2.54367(19)	0.84767(8)
<i>c</i> /nm	1.49376(8)	2.48104(6)	0.79846(5)	1.18136(11)
$\alpha$ /°	90	90	90	73.251(2)
$\beta$ /°	90	90	113.020(2)	85.006(2)
$\gamma$ /°	90	90	90	69.344(2)
Volume/nm <sup>3</sup>	2.50419	2.68303	1.40542(18)	0.65679
<i>Z</i> , <i>Z'</i>	<i>Z</i> : 4, <i>Z'</i> : 1	<i>Z</i> : 4, <i>Z'</i> : 1	<i>Z</i> : 2, <i>Z'</i> : 1	<i>Z</i> : 1, <i>Z'</i> : 1

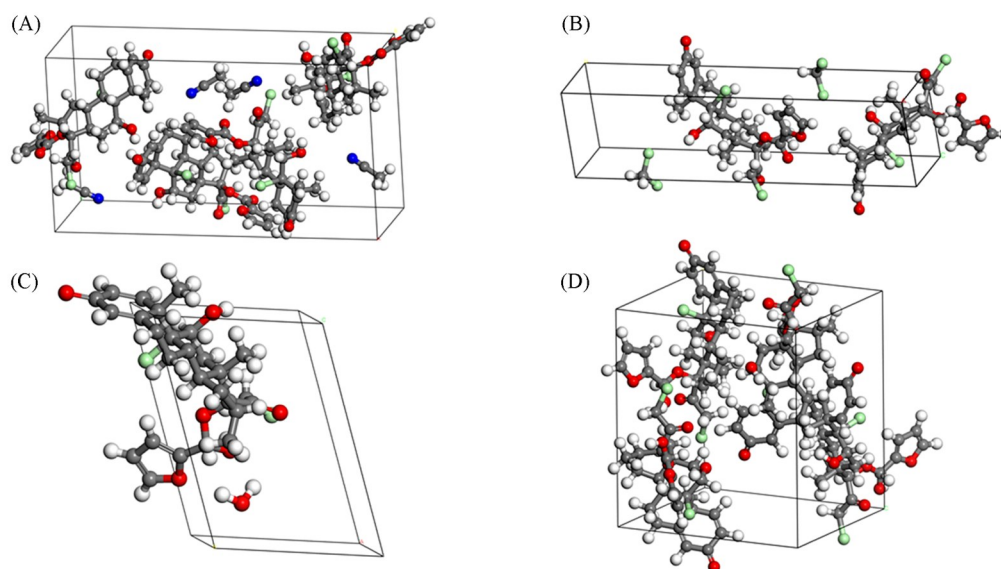


Fig. 3 Unit cell of four forms

(A)  $S_{ACN}$ ; (B)  $S_{DCM}$ ; (C) H; (D) Form 1.

体结构,当溶剂分子脱去或被置换成其它溶剂分子时,晶体堆积方式或晶胞参数几乎不发生改变,如利格列汀<sup>[24]</sup>和噻菌酯<sup>[25]</sup>,这类溶剂合物常被称为假多晶型,而S<sub>ACN</sub>显然不属于此类.

2.3.2 分子构象 分子晶体中的多晶型依据结构差异主要分为构象多晶型和堆积多晶型,构象多晶型

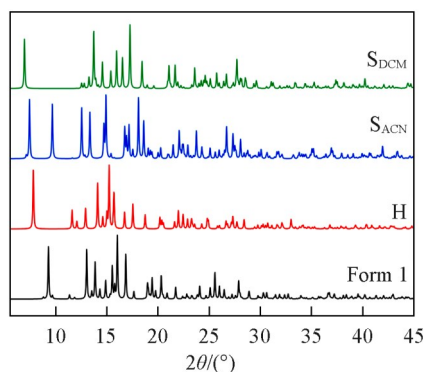


Fig. 4 Simulated XRD patterns of four crystal forms in Table 4

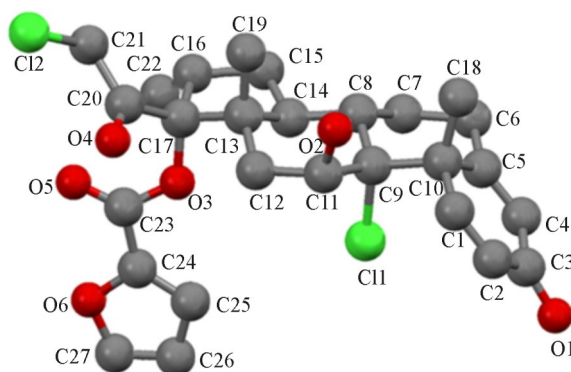


Fig. 5 Molecular structure of MF with atom numbering

指分子内单键旋转导致的不同构象形成的多晶型;堆积多晶型指分子构象相同,堆积方式不同形成的多晶型<sup>[26]</sup>. MF分子结构及原子序号见图5, MF有糠酸酯基和氯代乙酰基2个可旋转的基团,其分子构象可用4个二面角来表征.表5列出了4种晶体分子的二面角,除C23—O3—C17—C13较相近外,其它二面角差异较大,最大接近180°.鉴于糠酸酯基是一个比较大的基团,在晶格中旋转时会产生较大的空间位阻,晶格中的构象变化和分子重排需要较高能量,因此在常温下这些晶型之间不易发生转变.

Table 5 Torsion comparison of conformers in Fig. 6

Form	$\angle O6-C24-C23-O3/(^{\circ})$	$\angle C24-C23-O3-C17/(^{\circ})$	$\angle C23-O3-C17-C13/(^{\circ})$	$\angle O3-C17-C20-C21/(^{\circ})$
Form I	-176.23	171.32	162.99	45.18
S <sub>ACN</sub>	6.88	172.173	161.31	-137.34
S <sub>DCM</sub>	177.70	-177.63	162.03	44.31
H	174.78	178.54	162.99	45.18

晶体堆积分析表明,除了晶型1以外,另外3种是相似的(图6和图7).晶型1的MF分子通过O—H...O=C氢键沿轴形成“Z”字形链;而在其它晶体中, MF分子通过C=O...H—C氢键形成线性阵列,所有分子首尾相连形成一列,相邻两列有些朝向相同,有些朝向不同,溶剂分子或水分子嵌在列与列之间.在MF溶剂合物中,只有水分子与MF骨架形成较强的氢键作用,可能是其结构稳定的重要因素.

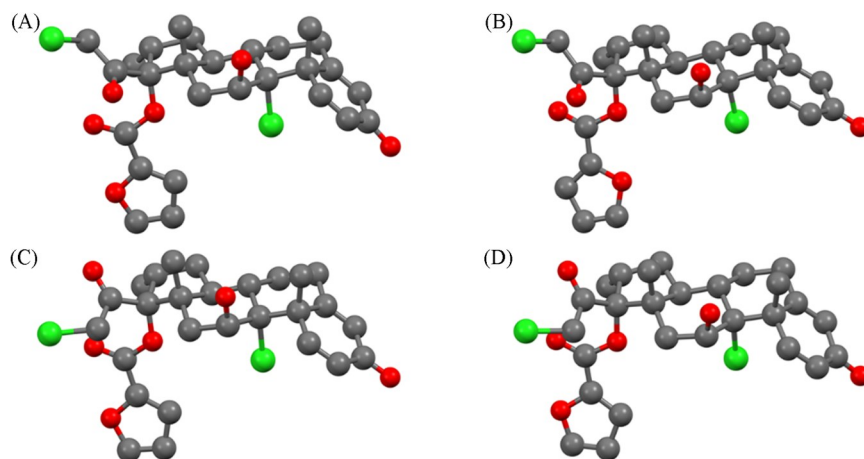


Fig. 6 MF conformer in four crystals  
(A) Form I; (B) S<sub>ACN</sub>; (C) H; (D) S<sub>DCM</sub>.

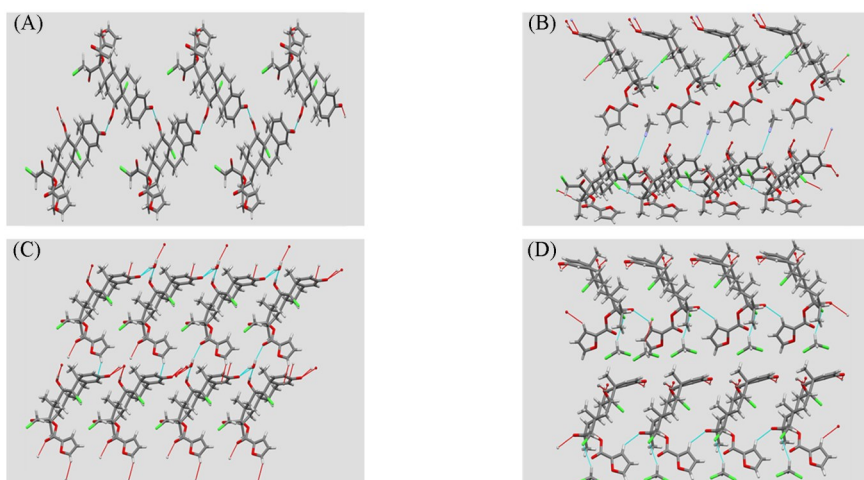


Fig. 7 Molecular packing diagram of four forms

(A) Form 1; (B)  $S_{ACN}$ ; (C) H; (D)  $S_{DCM}$

2.3.3 晶胞空穴 晶胞中的空穴为溶剂分子提供了容纳空间, 只有特定尺寸的分子才能进入空穴, 形成溶剂合物. Shi等<sup>[25]</sup>在研究噬菌酯时, 发现溶剂分子尺寸对于同晶溶剂合物的形成很重要. Multiwfn是波函数分析软件<sup>[27]</sup>, 被广泛应用于理论计算分析<sup>[28]</sup>. 本文使用Multiwfn 3.8(网格扫描法, 网格间距为0.025 nm)分析了晶胞内的空腔体积(表6). 由于不同晶胞的化学式单元数( $Z$ 值)不一致, 数据已通过归一化处理以实现可比性. 当晶胞中含有溶剂分子时, 晶胞体积变化很小, 如 $S_{ACN}$ 的晶胞体积仅增大7.1%, 水合物增大4.9%, 而 $S_{DCM}$ 的增幅最大(12.3%). 4种晶体结构的空穴分率差异较小, 其中水合物中的空穴分率最高达32.09%(0.864 nm<sup>3</sup>), 其次是晶型1的32.05%(0.803 nm<sup>3</sup>), 而 $S_{ACN}$ 的空穴分率最低, 为29.8%(0.801 nm<sup>3</sup>). Boothroyd等<sup>[9]</sup>认为, 强的溶质-溶剂亲和力本身并非形成溶剂化物的充分条件, 即使是疏溶剂分子, 也可通过更高效的堆积形成溶剂合物. MF虽然与大部分溶剂分子缺少强相互作用, 但是溶剂分子进入晶格后, 明显减少了空穴体积分率, 这可能是形成溶剂合物的重要原因. 但由于亲和力弱, 溶剂容易脱去, 这些溶剂合物只能在低温下得到.

Table 6 Volume comparison of unit cell and void of four forms

Form	Form 1	$S_{ACN}$	$S_{DCM}$	H
Relative volume(%)	100.00	107.14	112.25	104.91
Void volume/nm <sup>3</sup>	0.803	0.801	0.881	0.864
Void percentage(%)	32.05	29.84	31.34	32.90

利用ORCA 4.2软件在B3LYP-D3/def2-TZVP水平上优化了常见溶剂分子的结构<sup>[29]</sup>, 并通过Multiwfn软件基于电子密度等值面(0.001 a. u.)和Marching Tetrahedron(MT)算法<sup>[30]</sup>计算了分子的范德华体积( $V$ )和尺寸参数, 结果列于表3. 分子形状使用矩形盒子模型进行描述, 将能容纳分子的最小长方体的长宽高定义为分子尺寸(图8). 由表3可知, 溶剂分子的体积差异显著, 水分子最小(0.0286 nm<sup>3</sup>), 而EA的最大(0.1258 nm<sup>3</sup>). MF的晶格中存在尺寸可调的空穴, 能够容纳多种溶剂分子(如ACN, MeOH等), 这可能是MF能够形成多种溶剂合物的关键. 实验中, MF在乙醇中未形成溶剂合物, 可能因其低温下优先形成凝胶, 得不到晶体.

#### 2.4 溶剂合物的转化

通过XRD分析了各溶剂合物的脱溶剂及晶型转变过程. 由图9和图10可见,  $S_{DCM}$ 和 $S_{ACN}$ 的XRD实验谱图与晶体结构拟合的谱图基本吻合,

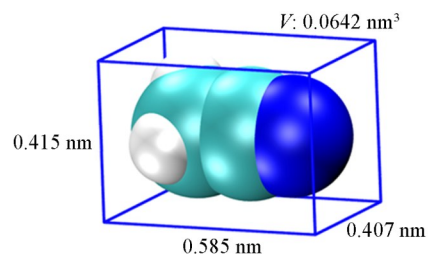


Fig. 8 Rectangular box model of solvent molecule(ACN)

证实样品为纯溶剂合物. 个别峰产生偏差的原因可能是在测试时由于X光的热效应导致样品部分脱溶剂化.  $S_{DCM}$ 在室温下放置15 h(图9曲线d)或研磨(图9曲线c)后出现新的峰特征( $2\theta=8.04^\circ$ ), 可能是溶剂分子脱去后重排形成了新晶型; 在 $45^\circ\text{C}$ 以上脱溶剂时, 主要转变为晶型1, 且新特征峰的强度随温度的升高逐渐变低, 表明该新晶型不稳定, 高温下会向热力学稳定的晶型1转变.  $S_{ACN}$ 和 $S_{EA}$ 也具有类似的不稳定性, 室温下脱去溶剂后转变成为一个亚稳的新晶型, 但是在高温下均转变为晶型1(图10和图11). 相比之下,  $S_{THF}$ ,  $S_{BT}$ 和 $S_{Me}$ 在室温下能稳定存在3 d, 但是在 $45^\circ\text{C}$ 加热12 h后直接转变为晶型1, 未发现转变为亚稳晶型(图12~图14).

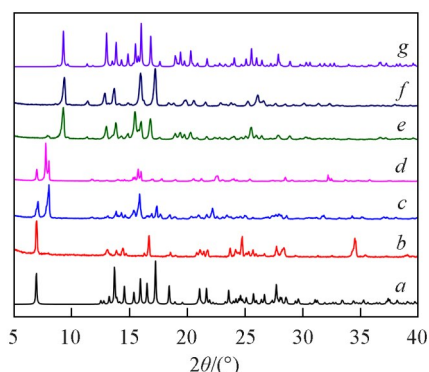


Fig. 9 XRD patterns of  $S_{DCM}$

a. Simulated; b. fresh; c. grinding; d. r. t., 15 h; e.  $45^\circ\text{C}$ , 12 h; f.  $150^\circ\text{C}$ , 2 h; g. form 1(simulated).

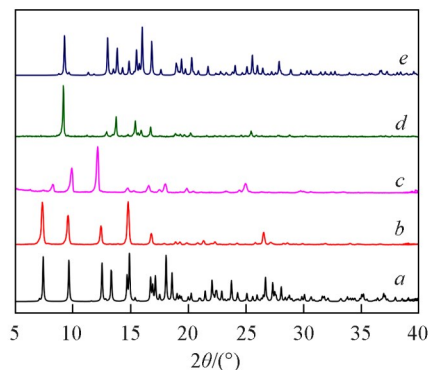


Fig. 10 XRD patterns of  $S_{ACN}$

a. Simulated; b. fresh; c. r. t., 3 d; d.  $140^\circ\text{C}$ , 2 h; e. form 1(simulated).

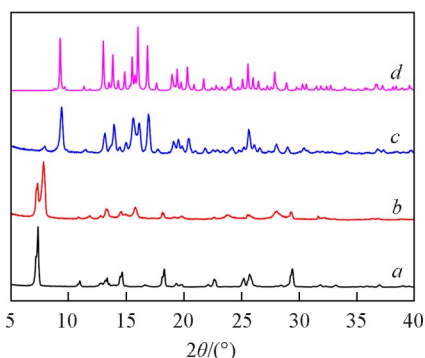


Fig. 11 XRD patterns of  $S_{EA}$

a. Fresh; b. r. t., 3 d; c.  $45^\circ\text{C}$ , 12 h; d. form 1(simulated).

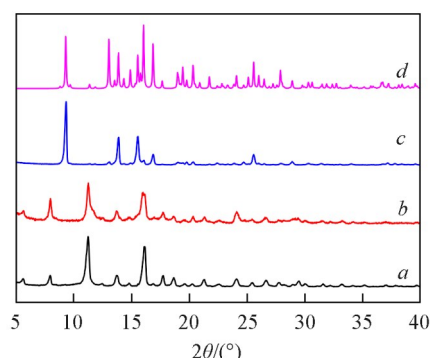


Fig. 12 XRD patterns of  $S_{THF}$

a. Fresh; b. r. t., 3 d; c.  $45^\circ\text{C}$ , 12 h; d. form 1(simulated).

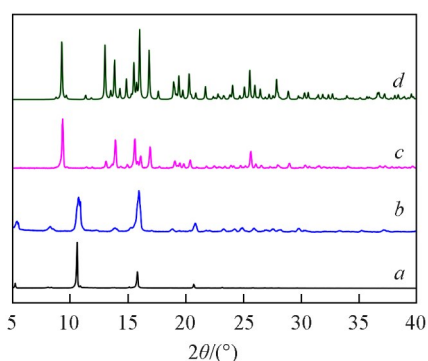


Fig. 13 XRD patterns of  $S_{BT}$

a. Fresh; b. r. t., 3 d; c.  $45^\circ\text{C}$ , 12 h; d. form 1(simulated).

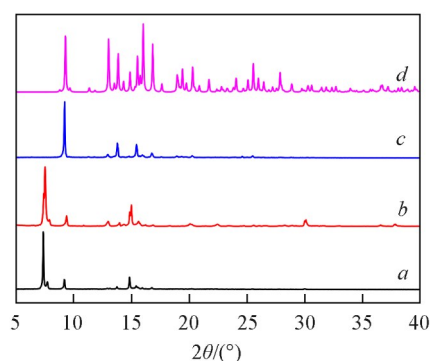


Fig. 14 XRD patterns of  $S_{Me}$

a. Fresh; b. r. t., 3 d; c.  $45^\circ\text{C}$ , 12 h; d. form 1(simulated).

### 3 结 论

通过晶型筛选实验发现了糠酸莫米松的6种新晶型,经TGA和DSC分析证实其均为溶剂合物.除 $S_{ACN}$ 可在常温条件下制备外,其余溶剂合物均需在低温( $\leq 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ )条件下获得,该温度依赖性可能是这些溶剂合物此前未被发现的原因,也表明在晶型筛选过程中温度因素需予以重点关注.通过SC-XRD对 $S_{ACN}$ 和 $S_{DCM}$ 的晶体结构进行了解析,并与已知晶型1及水合物结构进行对比,发现尽管 $S_{ACN}$ 与晶型1同属 $P2_12_12_1$ 空间群,但其XRD谱图存在显著差异;且 $S_{ACN}$ 在脱去溶剂后形成新的亚稳晶型,而非直接转变为晶型1,据此判定 $S_{ACN}$ 并非晶型1的假多晶型.对4种晶体结构的分析表明,MF分子构象及堆积方式存在差异,且晶格中存在尺寸可调的空穴结构,可容纳多种溶剂分子,这可能是MF能形成多种溶剂合物的原因.通过XRD对溶剂合物的转化研究发现, $S_{ACN}$ 、 $S_{DCM}$ 和 $S_{EA}$ 在室温下稳定性较差,会自发脱溶剂并转变为亚稳晶型;而 $S_{THF}$ 、 $S_{BT}$ 和 $S_{Me}$ 在室温下则表现出相对稳定性.在加热条件下,这些晶体最终均转化为晶型1.本文研究结果不仅揭示了API在较低温度下可能存在被忽视的溶剂合物或亚稳晶型,更为晶型筛选和药物生产过程中的晶型控制策略提供了启发.

### 参 考 文 献

- [ 1 ] Rodríguez-Spong B., Price C. P., Jayasankar A., Matzger A. J., Rodríguez-Hornedo N., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2004**, 56(3), 241—274
- [ 2 ] Klitou P., Rosbottom I., Simone E., *Cryst. Growth Des.*, **2019**, 19(8), 4774—4783
- [ 3 ] Yang J. X., Hu C. H. T., Shtukenberg A. G., Yin Q. X., Kahr B., *CrystEngComm*, **2018**, 20(10), 1383—1389
- [ 4 ] Takebayashi Y., Sue K., Furuya T., Yoda S., *Cryst. Growth Des.*, **2021**, 21(5), 2868—2875
- [ 5 ] Allu S., Garai A., Chernyshev V. V., Nangia A. K., *Cryst. Growth Des.*, **2022**, 22(7), 4165—4181
- [ 6 ] Duggirala N. K., Schmidt H. L. F., Lei Z. H., Zaworotko M. J., Krzyzaniak J. F., Arora K. K., *Mol. Pharm.*, **2018**, 15(5), 1901—1908
- [ 7 ] Rekiş T., Berzins A., Dzabijeva D., Nakurte I., Orola L., Actins A., *Cryst. Growth Des.*, **2017**, 17(4), 1814—1823
- [ 8 ] Hilfiker R., *Polymorphism: in the Pharmaceutical Industry*, Wiley-VCH, New Jersey, **2006**, 1—30
- [ 9 ] Boothroyd S., Kerridge A., Broo A., Buttar D., Anwar J., *Cryst., Growth Des.*, **2018**, 18(3), 1903—1908
- [ 10 ] Douillet J., Stevenson N., Lee M., Mallet F., Ward R., Aspin P., Dennehy D. R., Camus L., *J. Cryst. Growth*, **2012**, 342(1), 2—8
- [ 11 ] Petit S., Mallet F., Petit M. N., Coquerel G., *J. Therm. Anal. Calorim.*, **2007**, 90(1), 39—47
- [ 12 ] Zhang G. S., Xiao X. Y., Zhang L. F., Ren G. L., Zhang S. Q., *Cryst. Growth Des.*, **2019**, 19(2), 768—779
- [ 13 ] Liu Y., Wang Y. L., Huang X., Li X., Zong S. Y., Wang N., Hao H. X., *Cryst. Growth Des.*, **2022**, 22(2), 1283—1291
- [ 14 ] Nowak M., Dyba A. J., Janczak J., Morrıt A., Fábıán L., Karolewicz B., Khimyak Y. Z., Braun D. E., Nartowski K. P., *Mol. Pharm.*, **2022**, 19(2), 456—471
- [ 15 ] Weiss C., McLoughlin P., Manesiotis P., Redington W., Cathcart H., *Cryst. Growth Des.*, **2018**, 18(10), 5832—5844
- [ 16 ] Jia L. H., Zhang S. H., Yang W. C., Bao Y., Hou B. H., Zhou L., Yin Q. X., *Cryst. Growth Des.*, **2021**, 21(7), 3677—3688
- [ 17 ] Spada F., Barnes T. M., Greive K. A., *Australas. J. Dermatol.*, **2018**, 59(3), E168—E174
- [ 18 ] Hintschich C. A., Dietz M., Haehner A., Hummel T., *Life-Basel*, **2022**, 12(10), 1483
- [ 19 ] Weinstein C. L. J., Ryan N., Shekar T., Gates D., Lane S. J., Agache I., Nathan R. A., *J. Allergy Clin. Immunol.*, **2019**, 143(4), 1395—1402
- [ 20 ] Chen X. M., Carillo M., Haltiwanger R. C., Bradley P., *J. Pharm. Sci.*, **2005**, 94(11), 2496—2509
- [ 21 ] Dolomanov O. V., Bourhis L. J., Gildea R. J., Howard J. A. K., Puschmann H., *J. Appl. Crystallogr.*, **2009**, 42, 339—341
- [ 22 ] Sheldrick G. M., *Acta Crystallogr. C*, **2015**, 71, 3—8
- [ 23 ] Macrae C. F., Bruno I. J., Chisholm J. A., Edgington P. R., McCabe P., Pidcock E., Rodriguez-Monge L., Taylor R., van de Streek J., Wood P. A., *J. Appl. Crystallogr.*, **2008**, 41, 466—470
- [ 24 ] Liu Q., Liu M. Y., Dong S. Y., Wang X. Z., He Y. L., *Chem. J. Chinese Universities*, **2024**, 45(1), 20230400(刘奇, 刘沫毅, 董思雨, 王学重, 何运良. 高等学校化学学报, **2024**, 45(1), 20230400)
- [ 25 ] Shi Z. P., Ren G. B., Qi M. H., Li Z., Xu X. Y., *CrystEngComm*, **2020**, 22(22), 3863—3870
- [ 26 ] Cruz-Cabeza A. J., Bernstein J., *Chem. Rev.*, **2014**, 114(4), 2170—2192
- [ 27 ] Lu T., Chen F. W., *J. Comput. Chem.*, **2012**, 33(5), 580—592
- [ 28 ] Lu N., Miao C., Lan X. Z., *Chem. Res. Chinese Universities*, **2022**, 39(2), 276—282
- [ 29 ] Neese F., *WIREs Comput. Mol. Sci.*, **2018**, 8(1), e1327
- [ 30 ] Lu T., Chen F. W., *J. Mol. Graph. Model.*, **2012**, 38, 314—323

(Ed.: L, V, K)