

# 利格列汀多晶型研究

刘奇<sup>1</sup>, 刘沫毅<sup>2</sup>, 董思雨<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. 华润双鹤药业股份有限公司, 北京 100124; 3. 北京石油化工学院信息工程学院, 北京 102617)

**摘要** 研究了利格列汀复杂的晶型现象及其晶格中的构象变化. 通过培养利格列汀的单晶并进行X射线单晶衍射分析, 首次得到了包括晶型A在内的3种晶体结构; 结合文献已报道的2种晶体结构, 分析了各晶体结构的特点及其晶格中的分子构象. 研究表明, 5种晶体里存在晶型A和晶型F两种晶型, 其中晶型F为准多晶型, 可以包含多种溶剂, 形成通道型溶剂合物, 其晶格参数随包含的溶剂略有变化. 晶型A的构象与晶型F的构象存在较高能垒, 导致2种晶型难以互相转化. 晶型F不同溶剂合物之间的分子构象并不完全相同, 在粉末X射线衍射(PXRD)谱图上也有显著差异. 最后, 通过混悬转晶和热分析等方法研究了晶型之间的转化关系.

**关键词** 利格列汀; 多晶型; 构象; 通道型溶剂合物

中图分类号 O621 文献标志码 A doi: 10.7503/cjcu20230400

## Study on the Polymorphism of Linagliptin

LIU Qi<sup>1</sup>, LIU Moyi<sup>2</sup>, DONG Siyu<sup>3</sup>, WANG Xuezhong<sup>1</sup>, HE Yunliang<sup>1\*</sup>

(1. Beijing Key Laboratory of Enze Biomass Fine Chemicals, College of New Materials and Chemical Engineering, Beijing Institute of Petrochemical Technology, Beijing 102617, China;  
2. China Resources Double-crane Pharmaceutical Co., Ltd., Beijing 100124, China;  
3. College of Information Engineering, Beijing Institute of Petrochemical Technology, Beijing 102617, China)

**Abstract** In this paper, the complicated polymorphism of linagliptin was investigated along with conformational changes in the lattice. Three crystal structures including form A were obtained for the first time by the growth of single crystals and X-ray single-crystal diffraction analysis. The structure and molecular conformation of each crystal were analyzed in combination with two crystal structures reported in the literature. Two crystal forms, form A and form F, are found among the five crystals. Form F can exist as a variety of channel solvates, with lattice parameters varying slightly with the included solvent. There is a high energy barrier between the conformers in form A lattice and those in form F, which probably accounts for the difficult conversion from form F to form A. The molecular conformations are not identical in the varieties of form F, and their powder X-ray traditional diffraction (PXRD) patterns are also distinctly different. Finally, the conversion between form A and form F was revealed by common methods, such as suspension conversion and thermal analysis.

**Keywords** Linagliptin; Polymorphism; Conformer; Channel solvate

多晶型是指相同化学组成形成多种晶体结构的现象, 原料药(API, Active pharmaceutical ingredients)的溶剂合物和水合物一般也归类为多晶型<sup>[1]</sup>. 据统计, 50%以上的API存在多晶型现象, 如果把准多晶型包括在内, 则有85%的API存在多晶型<sup>[2]</sup>. 准多晶型是指通道型的溶剂(水)合物在脱去溶剂(水)或者更换溶剂后晶体结构不会发生变化, 因此认为脱溶剂或者更换溶剂前后是同一种晶体结构<sup>[3]</sup>. 药物活性成分的不同晶型在稳定性、溶解度和溶出速率上通常存在显著差异, 因而在药物开发

收稿日期: 2023-09-07. 网络首发日期: 2023-11-10.

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@bipt.edu.cn

过程中必须对 API 的晶型进行筛选和深入研究, 以比较晶型之间的优劣, 选择合适的晶型<sup>[4]</sup>. 多晶型的鉴定一般采用粉末 X 射线衍射 (PXRD) 分析<sup>[5]</sup>. 但是对于一些化合物 PXRD 谱图很难重复, 给多晶型分析带来了巨大挑战, 如利格列汀 (LN). 仅凭 PXRD 谱图难以确定是单一晶型还是混合晶型, 谱图的细微变化可能是准多晶型中溶剂分子进出晶格引起的变化, 也可能是混入了少量其它晶型. 通过培养单晶并解出晶体结构分析和判断晶型, 在这种晶型研究中具有重要意义. 历史上, 有些药物因为多晶型研究不充分, 导致产品质量不稳定甚至被撤市. 比如, 抗艾滋病药物利托那韦在上市两年后, 一些批次的产品中出现了溶解度更低、更稳定的晶型, 显著降低了药物的生物利用度, 导致该药物在 1998 年被迫撤市, 开发新的制剂产品后才得以重新上市<sup>[6]</sup>.

利格列汀是勃林格殷格翰和礼来共同开发的用于治疗糖尿病的药物, 结合饮食和运动, 可以改善 II 型糖尿病人对血糖水平的控制. 利格列汀通过抑制二肽基肽酶-4 (DPP-4) 来改善患者的血糖控制, 与其它 DPP-4 抑制剂相比, 利格列汀具有优异的肾脏安全性, 并能有效降低糖化血红蛋白的优势<sup>[7]</sup>. 利格列汀存在多种晶型<sup>[8]</sup>, 专利 WO2007128721 报道了利格列汀 5 种无水多晶型<sup>[9]</sup>, 专利 WO2013074817 报道从不同溶剂中得到了有差异的 PXRD 谱图<sup>[10]</sup>, 国内也有多项利格列汀的晶型专利申请<sup>[11-14]</sup>, 表明其存在复杂的晶型现象. 但是专利报道的这些晶型的 PXRD 谱图在许多衍射峰上有重合之处, 难以判断是新晶型还是混合晶型. 专利报道的晶体结构数据并未给出各个原子的坐标, 推测认为是通过粉末衍射数据拟合得到, 并非实验测定. 目前只有一篇文献公开报道了利格列汀水合物和甲醇乙醇溶剂合物的晶体结构, 利格列汀的无水晶型和其它溶剂合物尚未见文献报道<sup>[15]</sup>. 本文尝试通过 X 射线单晶衍射分析得到无水晶型的晶体结构, 拟合出 PXRD 标准谱图, 以分析专利中报道的晶型是真正的多晶型还是准多晶型, 探讨造成 PXRD 谱图变化的原因.

多晶型根据分子构象是否变化可以分为堆积多晶型和构象多晶型<sup>[16]</sup>. 堆积多晶型指形成晶体时堆积方式不同, 而分子构象没有变化, 或者只有微小调整, 一般在刚性分子中比较常见. 而在构象多晶型中, 分子的构象明显不同. 构象是键旋转产生的不同排列, 可以用二面角来描述. 分子任意一个可旋转键的任何变化都会提供一个新的排列, 但只有当排列变化跨过能垒, 进入一个不同的势能阱时才会得到一个新的构象<sup>[17]</sup>. 大部分分子是柔性的, 存在可以旋转的键. 柔性分子在发生晶型转变时, 常常会伴随构象的变化. 如氯磺丙脲的  $\epsilon$  晶型在冷却到 200 K 以下时, 会转变成新晶型  $\epsilon'$ , 分子构象发生了可逆的变换, 而分子的堆积方式、氢键模式和空间群都保持不变. 在新晶型中, 分子堆积得更紧密, 氢键反而变得 longer. 在 PXRD 和红外 (IR) 谱图上能观察到这两种晶型的显著差别<sup>[18]</sup>.

有些 API 分子形状不规则, 在堆积成晶体时会在晶格内形成较大的空洞, 能容纳溶剂分子, 从而形成溶剂合物和水合物, 而且通常会形成一系列相同晶型的溶剂合物. 如曲美替尼在进行共晶筛选时没有得到一种共晶, 却得到了 6 种同构的溶剂合物 (丙酮、甲醇、乙醇、硝基甲烷、异丙醇和苯的溶剂合物)<sup>[19]</sup>. 溶剂合物或水合物脱水后, 通常会保留原来的三维有序结构, 从而产生分子真空环境. 与脱溶剂前的结构相比, 新结构能量比较高, 会通过吸收溶剂分子或者弛豫结构来降低内能, 或者转变成新的晶型. Stephenson 等<sup>[20]</sup>研究了头孢氨苄和头孢克洛等 4 种 API 水合物的脱水, 发现其脱水后置于高湿环境中会迅速吸潮变成水合物, 而在干燥环境中, 会通过减少晶胞体积来降低晶格能.

利格列汀存在 4 个可以旋转的键, 因而存在多种分子构象 (图 1). 本文试图通过培养单晶并解出利

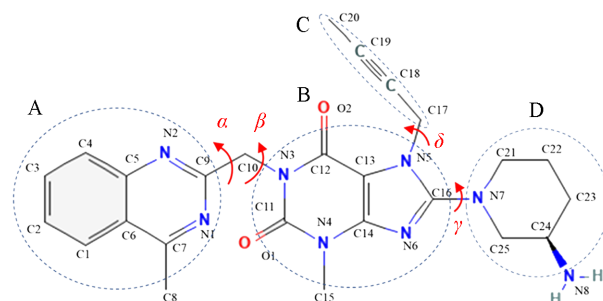


Fig. 1 Molecular structure of linagliptin

格列汀的晶体结构,以探索多晶型中的构象变化,分析晶型的稳定性和相互转化关系.利格列汀的水合物和甲醇、乙醇溶剂合物已有报道,可能还存在其它溶剂合物,这些溶剂合物及其脱溶剂后的稳定性也是本文研究的焦点之一.

## 1 实验部分

### 1.1 试剂与仪器

利格列汀,纯度99%,北京华润双鹤药业股份有限公司;二氯甲烷,A.R.级,汕头西陇化工股份有限公司;四氢呋喃,A.R.级,上海麦克林生化科技公司;甲醇、乙醇、叔丁醇、乙酸乙酯、异丙醚、丙酮和丁酮,分析纯,北京化工厂;甲基叔丁基醚,分析纯,天津市福晨化学试剂厂;去离子水采用DBW-UP纯水系统(中国)通过对自来水超滤和离子交换进行纯化制备.

Aeris Research型粉末X射线衍射仪(PRXD),荷兰Panalytical公司;D8 VENTURE型单晶X射线衍射仪(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.

### 1.2 实验过程

1.2.1 单晶培养 将利格列汀样品用溶剂在40~50 °C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,室温下静置约2~10 d后析出大颗粒晶体.挑选质量好的单晶用于单晶分析.将二氯甲烷中培养的单晶置于鼓风干燥箱中,于45 °C干燥48 h,脱去溶剂后用于单晶分析.

1.2.2 结晶 将利格列汀样品用溶剂加热溶解后,常温下磁力搅拌,析出固体后过滤、干燥.

1.2.3 利格列汀的晶型转化实验 将几十到几百毫克利格列汀固体加入溶剂中于室温下混悬搅拌12~120 h.

1.2.4 X射线粉末衍射(PXRD)分析 将几毫克到十几毫克的利格列汀样品手动研磨约1 min后,放入单晶硅片制成的PXRD零背景样品盘中,利用Aeris台式X射线衍射仪扫描样品,步长为0.011°(2 $\theta$ ).测量时样品架盘以1/4 r/s的转速旋转.

1.2.5 X射线单晶衍射(SC-XRD)分析 选择一个高质量单晶,在X射线衍射仪上(200 K)收集衍射数据,选用低温Mo辐射光源( $\lambda=0.071073$  nm),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>[23]</sup>进行精修.

1.2.6 差示扫描量热分析(DSC) 在测量前将利格列汀样品用玛瑙研钵手工研磨,取几毫克装入扎孔的铝坩埚中,在20 mL/min的氮气流中以10 °C/min的速率从25 °C升温至230 °C.

## 2 结果与讨论

### 2.1 利格列汀的晶体结构

迄今虽然已报道了利格列汀的多种晶型,但其晶体结构却鲜有报道,只有Ramakrishnan等<sup>[15]</sup>报道了水合物和甲醇乙醇溶剂合物的晶体结构.这两种晶体结构为同一种晶型,属于通道型溶剂合物,其中的溶剂分子可以是甲醇、乙醇或者水.甲醇乙醇溶剂合物可以从含有相应的溶剂中结晶得到,而水合物无法从含水溶剂中结晶得到,只能通过甲醇乙醇溶剂合物用水汽置换得到.本文利用四氢呋喃等不形成溶剂合物的良溶剂蒸发结晶得到了晶型A及其单晶.从二氯甲烷溶液中蒸发结晶,得到了二氯甲烷溶剂合物及其单晶.将二氯甲烷溶剂合物单晶置于45 °C鼓风干燥箱中缓慢脱溶剂24 h后,得到了一种无水晶型(脱溶剂合物)的单晶.通过单晶X射线衍射分析解出了3种单晶的晶体结构,其结构均为首次报道.由表1中晶体结构数据可以看出,5种晶体结构可以分为两类:晶型A为一类,属于 $P2_1/c$ 空间群,另外4种为一类,均属于 $P2_12_12$ 空间群.4种晶体结构其实是一种晶型(即晶型F),由于所包含的溶剂分子不同,晶胞参数也略有变化.这种多晶型又称为准多晶型或者假多晶型(Pseudopolymorph),在药物多晶型中比较常见<sup>[4]</sup>.如,Shruti等<sup>[19]</sup>报道了曲美替尼的5种溶剂合物,具有相似的晶胞参数和分子间作用力.

Table 1 Comparison of five crystal structures of linagliptin

Compound	A	F-W <sup>[15]</sup>	F-OH <sup>[15]</sup>	F-DCM	F-DS
Form	Anhydrate	Dihydrate	MeOH EtOH solvate	DCM solvate	Anhydrate
Empirical formula	C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O	C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> · (C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> O) <sub>0.5</sub> ·(CH <sub>4</sub> O) <sub>0.5</sub>	C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> ·CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub>
Space group	P2 <sub>1</sub> /c	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2
a/nm	1.60004(5)	2.16488(10)	2.1663(2)	2.14400(5)	2.17458(9)
b/nm	1.70056(6)	2.47873(12)	2.4777(2)	2.44430(5)	2.46922(12)
c/nm	1.80549(7)	0.96891(4)	0.97428(7)	1.00323(2)	0.97015(4)
α/(°)	90	90	90	90	90
β/(°)	100.46	90	90	90	90
γ/(°)	90	90	90	90	90
Volume/nm <sup>3</sup>	4.83103	5.19932	5.22939	5.25751	5.20924
Z, Z'	8, 2	8, 2	4, 1	8, 2	8, 2

通过晶体学软件Platon<sup>[24]</sup>分析了晶胞内的空腔体积,发现其与溶剂分子的大小相关联,但是变化不大(0.680~0.791 nm<sup>3</sup>,表2)。晶型F的晶胞体积比晶型A大7%~9%,而其中空穴占晶胞体积比为13%~15%。通过DCM溶剂合物脱溶剂得到的无水晶型的空穴体积略有缩小;与曲美替尼明显不同,曲美替尼可容纳溶剂空穴的体积可以占到晶格总体积的1.4%~16.5%,变化很大<sup>[19]</sup>。图2对比了晶型F含有不同溶剂分子(包括水分子)的晶胞。在晶型F中溶剂分子沿着c轴排布,形成一维溶剂通道(图3)。图3中虚线表示分子间的氢键,利格列汀分子间无氢键,但是与溶剂分子间存在氢键。这些氢键有助于降低晶格能,促进溶剂合物的形成。在溶剂合物中,溶剂分子通过与溶质形成氢键和支撑,得到更稳定的晶体结构,是API溶剂合物比较常见的重要原因。许多API,尤其是成盐后的API已有水合物报道,如富马酸福莫特罗<sup>[25]</sup>和没食子酸<sup>[26]</sup>。

Table 2 Comparison of cell volume and void in five crystal structures

Form	A	F-W	F-OH	F-DCM	F-DS
Relative volume of lattice(%)	100	107.6	108.2	108.8	107.8
Void volume/nm <sup>3</sup>	0	0.6956	0.7541	0.7910	0.6804
Void percentage(%)	0	13.4	14.4	15.0	13.1

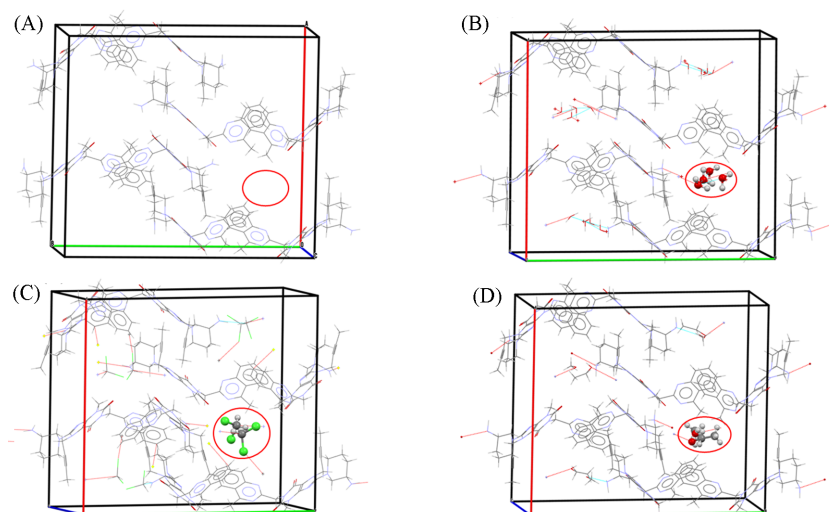


Fig. 2 Form F lattice with different solvent molecules

(A) F-DS; (B) F-W, (C) F-DCM; (D) F-OH.

在获得晶体结构数据后,利用Mercury<sup>[27]</sup>等晶体学软件拟合出了PXRD谱图(图4),相应的特征峰数据列于表3中。其中,晶型A和晶型F的PXRD谱图存在明显区别。晶型A较强的特征峰(2θ)位于7.2°, 7.6°, 8.6°, 11.7°和12.4°处,而晶型F较强的特征峰位于7.2°, 8.1°, 8.9°, 10.6°和13.5°处。当晶型F的晶格空穴中含有水、甲醇和乙醇等分子或者不含有这些分子时,PXRD谱图仅在个别衍射峰

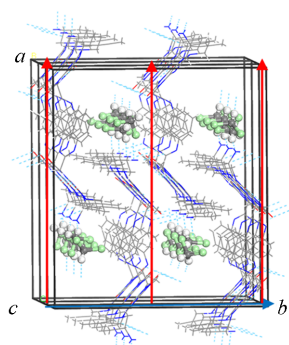


Fig. 3 Solvent channels and intermolecular hydrogen bonds in DCM solvate lattice (along *c* axis)

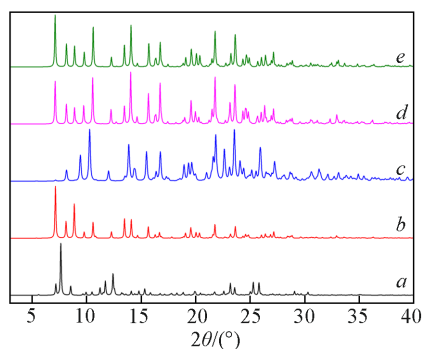


Fig. 4 Overlay of simulated PXRD pattern of form A(a), form F(b), F-DCM(c), F-OH(d) and F-W(e)

Table 3 Comparison of characteristic peaks and relative intensities of each crystal

A		F-DS		F-DCM		F-W		F-OH	
$2\theta/(\circ)$	<i>I</i> (%)	$2\theta/(\circ)$	<i>I</i> (%)	$2\theta/(\circ)$	<i>I</i> (%)	$2\theta/(\circ)$	<i>I</i> (%)	$2\theta/(\circ)$	<i>I</i> (%)
7.2	26.4	7.2	100	7.2	1.5	7.1	100	7.1	75.7
7.6	100	8.1	24.9	8.2	20.9	8.2	37.6	8.2	29.5
8.6	17.8	8.9	67.7	9.4	49.6	8.9	36.0	8.9	26.5
11.7	30.3	9.8	15.7	10.3	100	9.8	24.4	9.7	27.9
12.4	46.7	10.6	32.9	15.5	79.5	10.6	76.5	10.6	79.2
23.2	28.8	13.5	36.8	16.8	51.0	14.1	54.4	14.0	94.1
25.3	26.9	14.1	35.3	21.8	97.0	21.8	81.6	16.7	79.4
25.8	27.0	21.8	20.0	23.5	88.7	23.6	67.7	21.8	100

的位置和部分衍射峰的强度上有变化. 如F-W的最强峰位于 $7.1^\circ$ 处, 而F-OH的最强峰在 $21.8^\circ$ 处. 当晶型F的晶格中含有二氯甲烷时, 特征峰的相对强度有明显变化, 但是衍射峰的位置基本一致. 这可能是因为Cl原子属于重原子, 其X射线散射能力明显强于其它原子, 从而导致PXRD谱图的明显变化<sup>[28]</sup>. 因此, 在利用PXRD表征溶剂合物时, 需要考虑到不同溶剂对衍射峰强度的影响. 对拟合的PXRD谱图和实验谱图进行了对比(图5), 实验样品的主要特征峰与由晶体结构拟合的PXRD谱图基本

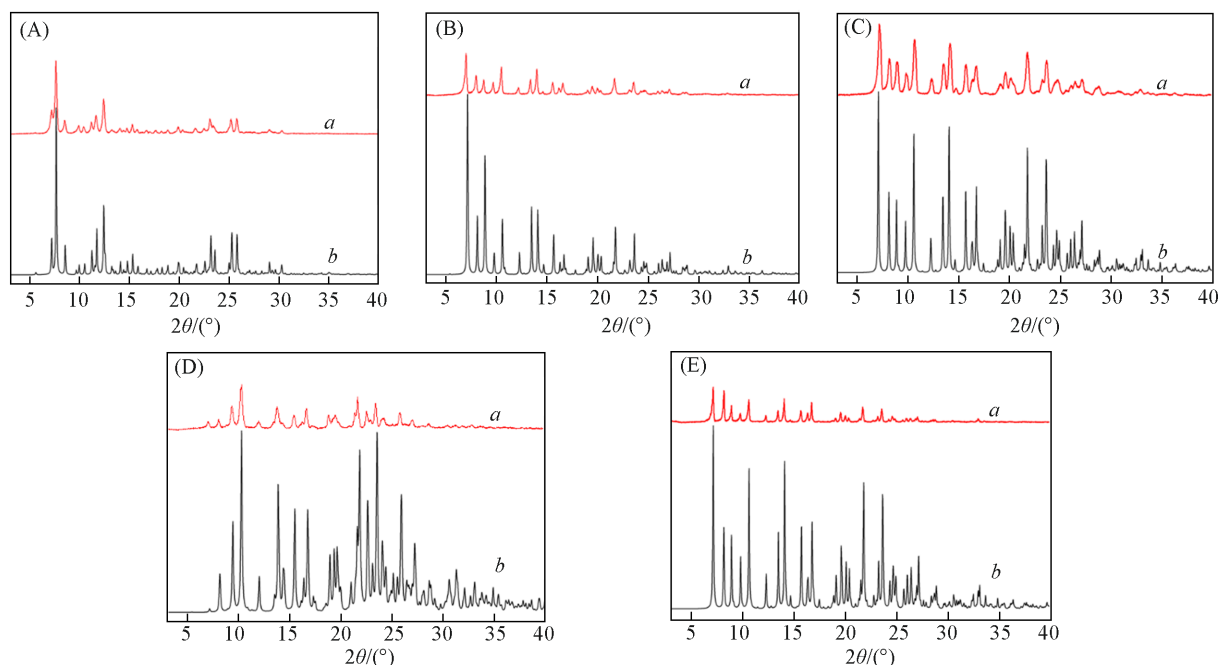


Fig. 5 Overlay of experiment(a) and simulated(b) PXRD patterns of form A(A), F-DS(B), F-W(C), F-DCM(D) and F-OH(E)

一致, 而且所有特征峰均能对应上, 表明实验得到的样品是单一晶型, 且与单晶的晶型一致.

## 2.2 利格列汀晶体中的构象分析

利格列汀的分子结构含有4个可旋转的键(末端原子除外), 可能存在多种分子构象. 由图6可见, 每个晶胞的不对称结构单元含有两个分子, 拥有明显不同的二面角, 说明其由两个不同构象的分子组成. 将刚性基团A调整至前下方, 从前到后依次为基团B和D, 基团C在右边为R构象, 在左边为L构象(图7). 多晶型中通常伴随着构象的变化, Cruz-Cabeza等<sup>[17]</sup>提出用结构数据或者能量计算来分析是构象变化还是构象调整. 如果两个构象有一个或多个二面角的差值在 $95^\circ$ 以上, 那么它们为不同构象. 在利格列汀的晶体结构中, 可以观察到构象的明显变化.

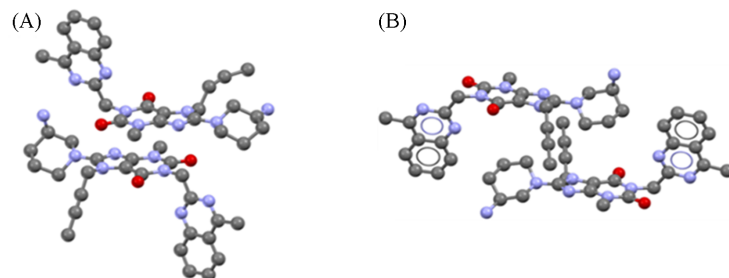


Fig. 6 Asymmetric units in the lattice of form A(A) and form F(B)

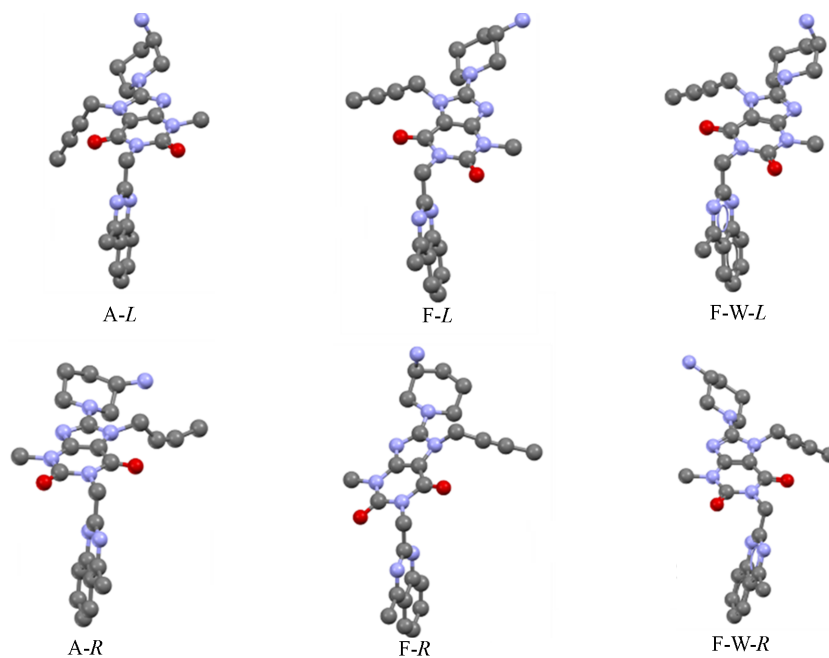


Fig. 7 Molecular conformers in linagliptin lattice

表4列出了5种晶体所有分子构象的二面角. 在5种晶体中, 构象L和R的二面角 $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ 的差值均

Table 4 Comparison of torsion angles of conformers in five crystal lattices

Molecular conformer	$\alpha/^\circ$	$\beta/^\circ$	$\gamma/^\circ$	$\delta/^\circ$	$\Delta E/(kJ \cdot mol^{-1})$
A-R	-6.3	89.1	-58.2	-95.8	895.0
A-L	-7.0	-76.3	176.3	-113.2	292.8
F-DCM-L	-17.5	-67.1	-56.5	-96.7	0
F-DCM-R	22.0	68.5	63.7	97.2	4.3
F-DS-L	-26.6	-66.0	-63.9	-98.2	337.6
F-DS-R	23.7	66.1	55.9	100.7	338.8
F-OH-L	-21.8	-67.0	-57.0	-101.1	776.2
F-OH-R	26.6	65.4	63.5	97.4	783.6
F-W-L	158.3	-66.2	-56.5	-100.7	285.8
F-W-R	26.7	65.4	62.8	97.6	260.3

大于 $95^\circ$ 。构象A-L的二面角 $\gamma$ 与其它L构象的差值均大于 $95^\circ$ ，构象A-R的二面角 $\gamma$ ， $\delta$ 与其它R构象差值均大于 $95^\circ$ ，构象F-W-L的二面角 $\alpha$ 与其它构象的差值均大于 $95^\circ$ 。根据二面角的差值标准推测认为5种晶体结构中存在5种构象。

二面角是比较粗略的判断不同构象的方法。本文通过计算二面角旋转时的能量变化考察了晶胞中构象之间的关系。选择A-L构象作为模板，通过Molclus软件<sup>[29]</sup>中的Gentor模块系统的结构扫描来产生构象。使用半经验的量子力学方法GFN2-xTB<sup>[30]</sup>计算构象的单点能，得到分子势能相对于二面角的变化图。由图8可见，4个二面角中只有二面角 $\beta$ 中有2个较大能垒。二面角 $\beta$ 在 $-50^\circ \sim 50^\circ$ 存在1个约440 kJ/mol的对称的能垒，在 $-125^\circ \sim 125^\circ$ 存在1个约355 kJ/mol的对称的能垒。在 $-125^\circ \sim -50^\circ$ 和 $50^\circ \sim 125^\circ$ 区间内，势能变化接近 $0^\circ$ 。构象L与R分布在两处势能阱中，不容易相互转化。二面角 $\alpha$ 有两处势能阱，L和R构象大部分在 $0^\circ$ 附近的势能阱，只有F-W-L单独在 $175^\circ$ 附近的势能阱中，能垒约为41 kJ/mol。二面角 $\gamma$ 有三处势能阱，能垒为10~45 kJ/mol。A-L单独在一处势能阱中，A-R与所有其它L构象在同一个势能阱中。二面角 $\delta$ 在 $100^\circ \sim 275^\circ$ 有200 kJ/mol的能垒，但在 $270^\circ \sim 350^\circ$ 处的能垒只有16 kJ/mol，只有F-DCM-L和F-DS-R处在同一个势能阱中。根据构象所处的势能阱，可以认为F-W-L，A-L和A-R分别为一种构象，其它L构象和R构象分别为两种构象，共有5种构象。A-L和A-R构象与其它构象存在较高能垒，这意味着晶型F与A之间的转化需要较高能量，不容易相互转化。通常认为，多晶型可分为构象多晶型和堆积多晶型，相同晶型的构象应该是一致的。由LN的构象分析可以看到，F-W-L构象与其它晶型F中的构象都不一样。在伪多晶型中，分子构象可能也不相同，这点在之前的晶型研究中从未见过报道。当分子存在比较多的构象，而且构象间难以转化时，不利于新晶型成核<sup>[31]</sup>。

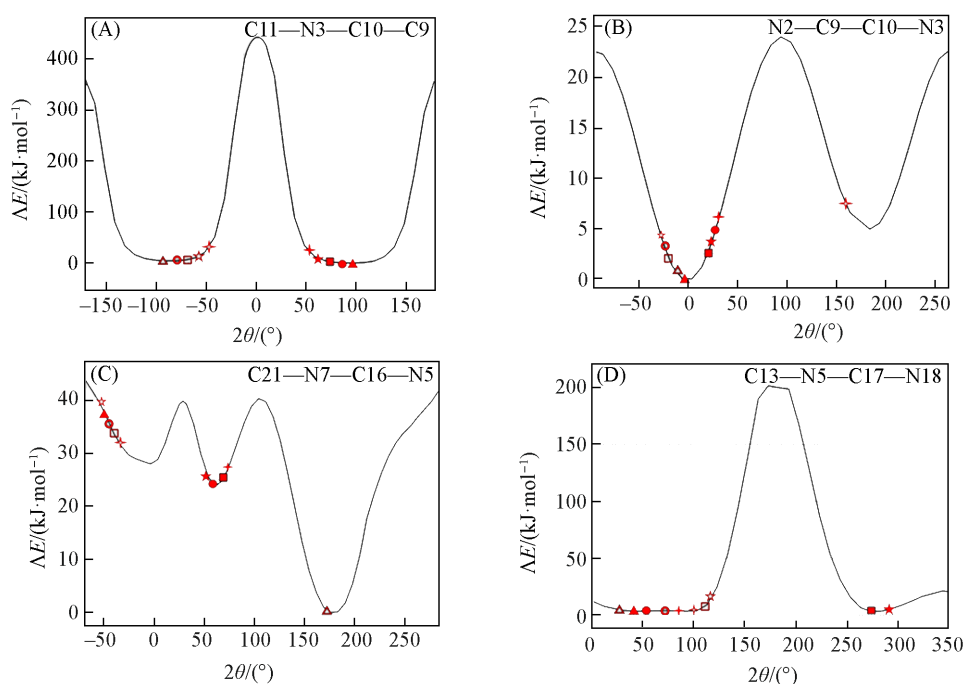


Fig. 8 Potential energy surface of linagliptin as a function of torsion angle  $\beta$ (A),  $\alpha$ (B),  $\gamma$ (C) and  $\delta$ (D)

▲ A-R; ■ F-DCM; ★ F-DS-R; ● F-OH-R; + F-W-R; ▲ A-L; □ F-DCM-L; ☆ F-DS-L; ○ F-OH-L; ✦ F-W-L

### 2.3 LN晶型的制备和转化

实验考察了利格列汀在醇、醚等常见十几种溶剂中的结晶，发现在甲醇(MeOH)、乙醇(EtOH)和二氯甲烷(DCM)中形成溶剂合物F，在含水的溶剂中，如丙酮-水、THF-水会形成凝胶，其它不形成溶剂合物的溶剂中能得到了晶型A，如THF-乙酸乙酯(EA)和THF-叔丁醇(TBA)等。将晶型A在乙醇、二氯甲烷或者甲醇中于室温混悬8 h以上，也可得到晶型F。各种晶型的制备方法列于表5中。图9对比了样品的PXRD谱图和通过晶体结构模拟的PXRD谱图，样品的特征峰在模拟图谱中均能找到，因此样品和对应单晶的晶型是一致的。

Table 5 Preparation of forms A and F

No.	Solvent	Experimental detail	Form
1	2 v <sup>*</sup> DCM and 3 v EA	Stirring at room temperature (r.t.) for 24 h after dissolved clearly	F-DCM
2	0.5 v DCM and 5 v EA	Suspend Form A in solution for 48 h at room temperature.	F-DCM
3	1 v MeOH and 7.5 v TBA	Suspend Form A in solution for 72 h at room temperature	F-OH
4	7.5 v EtOH	Suspend Form A in solution for 12 h at room temperature	F-OH
5	2.5 v THF and 3 v EA	Add EA to clear THF solution and stirring for 10 h at room temperature	A

\* v: (mL solvent)/(mg LN).

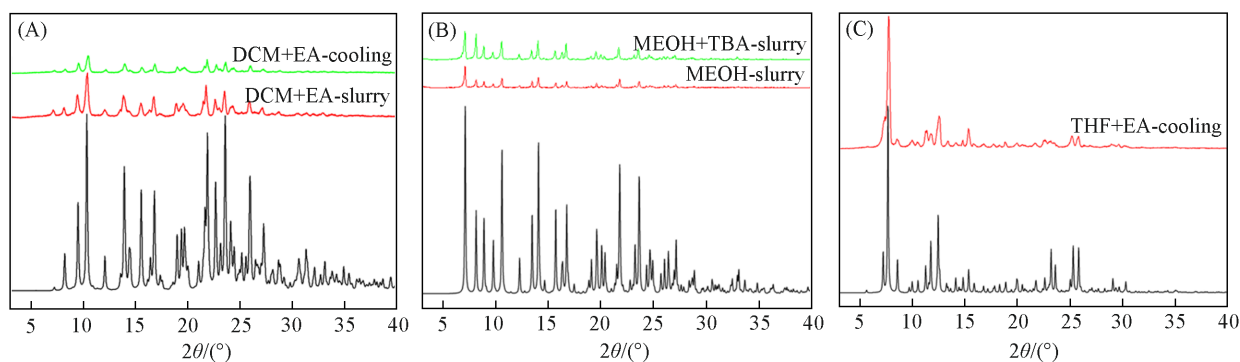


Fig. 9 Overlay of measured and simulated PXRD pattern of linagliptin as prepared in Table 5

(A) F-DCM; (B) F-OH; (C) form A.

利用DSC考察了溶剂合物F-DCM和晶型A. 由图10可见, F-DCM在97 °C出现一个吸热峰, 可能是脱溶剂峰, 峰焓值为94 J/g. 吸热峰后紧接着一个放热峰(峰值112 °C, 焓值17 J/g), 可能是重结晶峰. 位于约204 °C处的尖锐吸热峰与晶型A的熔化峰一致, 应该是转化成晶型A后的熔化峰. 将F-DCM于130 °C加热30 min后再测定PXRD, 谱图与晶型A一致(图11), 说明晶型F在约120 °C时转化为晶型A, 与DSC分析结果一致. 在常温下未观察到晶型A转变成F-DS晶型, 推测认为利格列汀的无水晶型中晶型A为稳定晶型, F-DS为亚稳晶型. 各晶型之间的转化关系如图12所示.

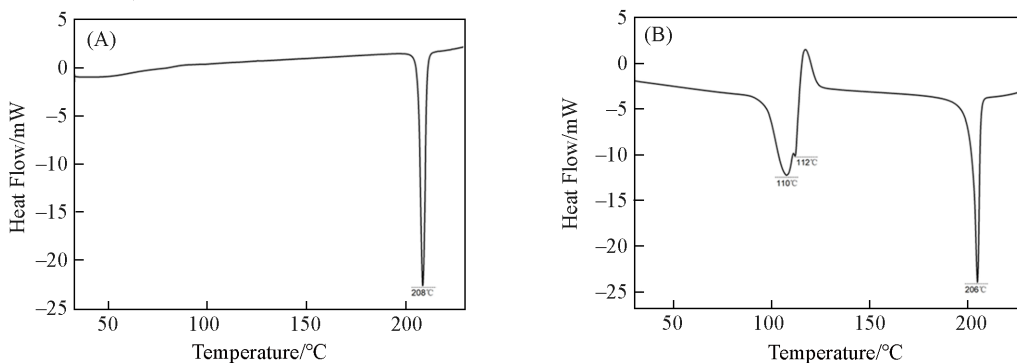


Fig. 10 Comparison of DSC diagram of F-DCM(A) and form A(B)

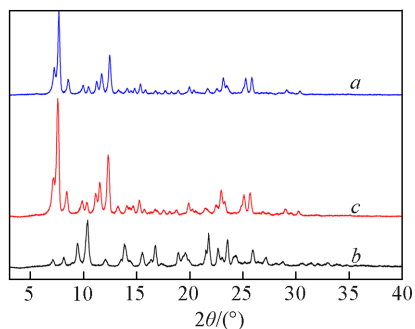


Fig. 11 PXRD pattern overlay of form A(a), F-DCM before(b) and after(c) heating at 130 °C for 30 min

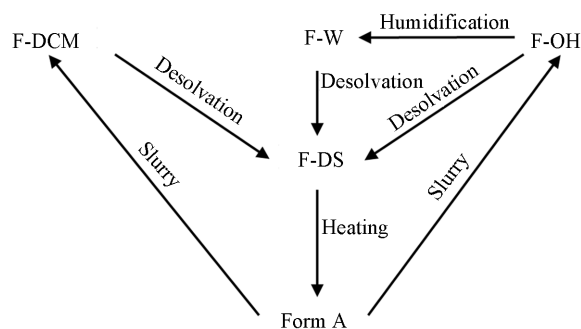


Fig. 12 Conversion of forms A and F of linagliptin

### 3 结 论

通过分析利格列汀的5种晶体结构,发现其中只有晶型A和晶型F两种晶型.其中晶型F的晶胞中存在较大的空腔,可以包含2个水分子、0.5个甲醇和0.5个乙醇分子或1个二氯甲烷溶剂合物,也可以在脱去溶剂分子后稳定存在.晶型F的晶胞参数和内部空腔体积随着溶剂分子的不同而变化,对应的PXRD特征峰在强度上也可能发生显著变化,但峰位置基本不变.实验测得的PXRD谱图与通过晶体结构拟合的PXRD谱图一致.

每种晶体的最小非对称结构单元中包含两种显著不同的分子构象(*R*和*L*),而且不同晶型的*R*和*L*构象也存在显著差异.通过计算二面角旋转时的构象势能变化,发现晶型F的*R*(*L*)构象在转化成晶型A的*R*(*L*)构象时存在较高能垒,这可能是晶型F难以转化成晶型A的原因.另外,还首次发现在准多晶型F的一系列晶体结构中,各晶胞内的分子构象可能并不相同,存在转化能垒.

本文考察了晶型A与其它溶剂之间的转化关系.晶型A可以通过在二氯甲烷、甲醇、乙醇中混悬转晶,得到相应溶剂的晶型F.晶型F的稳定性与其所包含的溶剂有关,二氯甲烷溶剂合物在常温下即可脱去溶剂转变成无水晶型,而水合物则需要加热.晶型F在常温下比较稳定,只有在加热到110 °C以上时才会转变成晶型A.

### 参 考 文 献

- [1] Bernstein J., *Polymorphism In Molecular Crystals*, Oxford University Press, New York, 2002, 29—65
- [2] Karpinski P. H., *Chem. Eng. Technol.*, 2006, 29(2), 233—237
- [3] Healy A. M., Worku Z. A., Kumar D., Madi A. M., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2017, 117, 25—46
- [4] Hilfiker R., *Polymorphism: in the Pharmaceutical Industry*, Wiley-VCH, New Jersey, 2006, 1—30
- [5] Chemburkar S. R., Bauer J., Deming K., Spiwek H., Patel K., Morris J., Henry R., Spanton S., Dziki W., Porter W., Quick J., Bauer P., Donaubaue J., Narayanan B. A., Soldani M., Riley D., McFarland K., *Org. Process Res. Dev.*, 2000, 4(5), 413—417
- [6] Fawcett T. G., Gates-Rector S., Gindhart A. M., Rost M., Kabekkodu S. N., Blanton J. R., Blanton T. N., *Powder Diffr.*, 2019, 34(2), 164—183
- [7] Neumiller J. J., Setter S. M., *Clin. Ther.*, 2012, 34(5), 993—1005
- [8] Feng M. M., *Study on Synthesis and Quality Standards of Linagliptin*, Jilin University, Changchun, 2019(封明明.利格列汀的合成工艺及质量标准研究,长春:吉林大学,2019)
- [9] Sieger P., Kemmer D., Kohlbauer P., Nicola T., Renz M., Thomas N., Cole B. P., Rentz M., Dekker K., Lenze M., *New Anhydrous Polymorphic forms of 1-((4-Methyl-quinazolin-2-yl)methyl)-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthine, Useful for Treating e.g. Diabetes Mellitus, Rheumatoid arthritis*, WO2007128721-A1, 2007-11-15
- [10] Metsger L., Burstein R., Mittelman A., Erlich M., Yurkovsky S., *Solid State Forms of Linagliptin*, WO2013074817-A1, 2013-05-23
- [11] Leng C. X., Wang Y. B., Zhu H. D., Bao H. Z., Liu P. Y., Fan C. W., Lin D., *New Crystal Form of Ligagliptin and Its Preparation Method*, CN105272982B, 2016-01-27(冷传新,王玉兵,朱纪东,鲍海忠,刘培元,范传文,林栋.利格列汀新晶型及其制备方法, CN105272982B, 2016-01-27)
- [12] Chen L., Lu P., Liu Y., Wu X., Gao C., *A Kind of Preparation Method of Linagliptin Crystal Form*, CN108017638A, 2018-05-11(陈磊,陆平波,刘玉先,吴心宇,高超.一种利格列汀晶型的制备方法, CN108017638A, 2018-05-11)
- [13] Wang J., Wang Z., Wang X., *New Crystal Form of Ligagliptin and Its Preparation Method*, CN110305131A, 2019-10-08(王金远,王振华,王秀文.利格列汀新晶型及其制备方法, CN110305131A, 2019-10-08)
- [14] Li J. L., Zhao N., Li Z., Hu W. J., Yang X. L., Hua S. K., *The Novel Crystal Forms and Preparation Method of DPP-IV Inhibitor Hypoglycemic Drug*, CN109111443A, 2019-01-01(李金亮,赵楠,李祯,胡文军,杨小利,华嗣恺. DPP-IV 抑制剂类降糖药的新晶型及其制备方法, CN109111443A, 2019-01-01)
- [15] Ramakrishnan S., Yarraguntla S. R., Peddiredy S. R., Kanniah S. L., Mudapaka V. K., Shekhawat L. K., Mahapatra S., Mohammad A. B., Vishweshwar P., Stephens P. W., *Org. Process Res. Dev.*, 2017, 21(10), 1478—1487
- [16] Nogueira B. A., Castiglioni C., Fausto R., *Commun. Chem.*, 2020, 3(1), 34
- [17] Cruz-Cabeza A. J., Bernstein J., *Chem. Rev.*, 2014, 114(4), 2170—2191
- [18] Drebuschak T. N., Chesalov Y. A., Boldyreva E. V., *Acta Crystallogr. B*, 2009, 65(Part 6), 770—781
- [19] Shruti I., Almehrabi M., Saeed Z. M., Alkhidir T., Ali W. A., Vishwakarma R., Mohamed S., Chopra D., *Cryst. Growth Des.*, 2022, 22(10), 5861—5871
- [20] Stephenson G. A., Groleau E. G., Kleemann R. L., Xu W., Rigsbee D. R., *J. Pharm. Sci.*, 1998, 87(5), 536—542

- [21] Dolomanov O. V., Bourhis L. J., Gildea R. J., Howard J. A. K., Puschmann H., *J. Appl. Crystallogr.*, **2009**, *42*(2), 339—341
- [22] Sheldrick G., *Acta Crystallogr. A*, **2014**, *70*, C1437—C1437
- [23] Sheldrick G. M., *Acta Crystallogr. C*, **2015**, *71*(Part 1), 3—8
- [24] Spek A., *Acta Crystallogr. D*, **2009**, *65*(Part 2), 148—155
- [25] Jarring K., Larsson T., Stensland B., Ymen I., *J. Pharm. Sci.*, **2006**, *95*(5), 1144—1161
- [26] Braun D. E., Bhardwaj R. M., Florence A. J., Tocher D. A., Price S. L., *Cryst. Growth Des.*, **2013**, *13*(1), 19—23
- [27] 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*(Part 2), 466—470
- [28] Chen X. M., Cai J. W., *Principles and Practice of Single Crystal Structure Analysis*, Science Press, Beijing, **2007**, 107—118(陈小明, 蔡继文. 单晶结构分析原理与实践, 北京: 科学出版社: **2007**, 107—118)
- [29] Lu T., *Molclus Program, Version 1.11*, Beijing Kein Research Center for Natural Science, Beijing, **2023**
- [30] Bannwarth C., Ehlert S., Grimme S., *J. Chem. Theory Comput.*, **2019**, *15*(3), 1652—1671
- [31] Derdour L., Skliar D., *Chem. Eng. Sci.*, **2014**, *106*, 275—292

(Ed.: L, W, K)