

研究论文

DOI: 10.11949/j.issn.0438-1157.20170774

二元混合溶剂对盐酸硫胺溶剂化物稳定性及晶习的影响

杨洋^{1,2}, 王海生³, 刘玉敏^{1,2}, 韩丹丹^{1,2}, 王静康^{1,2}, 龚俊波^{1,2}

(1 化学工程联合国家重点实验室, 天津大学化工学院, 天津 300072; 2 天津化学工程协同创新中心, 天津 300072;

3 武汉经济技术开发区(汉南区)安监局, 湖北 武汉 430090)

摘要: 维生素 B₁ 是人体必需的营养物质之一, 盐酸硫胺作为维生素 B₁ 的存在形式, 因其空间结构不同有着不同稳定性的 4 种溶剂化物: 盐酸硫胺半水合物(HH)、盐酸硫胺甲醇溶剂化物(MM)、非化学计量比的盐酸硫胺水合物(NSH)、无水盐酸硫胺(AH)。制药行业致力于寻找一种相对稳定的盐酸硫胺, 以便于生产、储存和运输。采用悬浮转晶的方法制备了 4 种盐酸硫胺溶剂化物, 从分子层次探究 4 种溶剂化物的稳定性, 得出盐酸硫胺半水合物因其内部强氢键作用力而最稳定的结论。同时, 探讨了二元混合溶剂对盐酸硫胺 4 种溶剂化物稳定性的影响, 确定了不同溶剂化物稳定存在的适宜条件。采用 BFDH 模型模拟了盐酸硫胺甲醇溶剂化物的晶习, 发现 BFDH 模型的模拟结果与实际晶习一致, 为工业溶剂筛选以获得目标产品提供理论指导。

关键词: 盐酸硫胺; 溶剂化物; 稳定性; 溶剂; 转化; 分子模拟

中图分类号: TQ 201.2

文献标志码: A

文章编号: 0438—1157 (2018) 02—0570—08

Effect of binary solvent mixtures on stability and morphology of thiamine hydrochloride solvate

YANG Yang^{1,2}, WANG Haisheng³, LIU Yumin^{1,2}, HAN Dandan^{1,2}, WANG Jingkang^{1,2}, GONG Junbo^{1,2}

(¹State Key Laboratory of Chemical Engineering, School of Chemical Engineering and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China; ²The Co-Innovation Center of Chemistry and Chemical Engineering of Tianjin, Tianjin 300072, China; ³Wuhan Economic and Technological Development Zone (Hannan District) Safety Supervision Bureau, Wuhan 430090, Hubei, China)

Abstract: Vitamin B₁ is one of the most essential nutrients in human bodies. Thiamine hydrochloride, a form of vitamin B₁, has four solvates, hemihydrate (HH), methanol solvates (MM), nonstoichiometric hydrate (NSH), and anhydrous form (AH). These four solvates have different stabilities because of different space structures. In that way, a stable solvate which has better properties of production, storage and transportation is investigated by drug industry. In this paper, X-ray diffraction and thermal analysis were measured and crystal form transformation experiments in methanol-water and methanol-ethyl acetate were investigated. It can be seen that hydrate hemihydrate is more stable because of hydrogen bonds. Moreover, molecular dynamics simulation by using BFDH and AE model of MM in methanol-ethyl acetate binary solvent mixtures was calculated. The result shows that BFDH model matches real crystal habit, which could guide industrial production.

Key words: thiamine hydrochloride; polymorphs; stability; solvent; transformation; molecular simulation

引 言

溶剂化物是指药物活性分子与一种或多种溶

剂分子以一定的结合形式共同形成的晶体物质, 它是原料药的一种比较普遍的存在形式^[1]。在原料药生产过程中, 有各种溶剂参与的单元操作必不可少,

2017-06-15 收到初稿, 2017-09-29 收到修改稿。

联系人: 龚俊波。第一作者: 杨洋 (1993—), 男, 硕士研究生。

基金项目: 国家高技术研究发展计划项目 (2015AA021002)。

Received date: 2017-06-15.

Corresponding author: Prof. GONG Junbo, junbo_gong@tju.edu.cn

Foundation item: supported by the National High Technology Research and Development Program of China(2015AA021002).

如溶液结晶过程、溶剂蒸发过程、喷雾干燥过程、冷冻干燥过程等。在这些过程中,原料药都会与溶剂发生紧密接触,在一定的条件下,可能形成相应的溶剂化物。对某些药物来说,通过溶剂化可以改变物理化学性能,提高药物稳定性;同时将药物转变为亲水性的溶剂化物,有助于提高水溶性,促进药物在体内的吸收^[2]。

溶剂分子与活性分子以氢键强作用力或范德华弱作用力等不同的作用力结合,结合方式有表面结合、缺陷吸附、溶剂包含及进入晶格4种^[3],具体结合形式见图1。溶剂化物中,溶剂分子参与晶体晶格构建或者溶剂分子与药物活性分子之间有较强的相互作用力时,溶剂化物可以稳定地存在;相反,如果溶剂分子仅是填充在晶胞中,没有参与晶体结构的构建或与药物活性分子以较弱的范德华作用力结合时,溶剂化物则不能稳定存在,容易发生脱溶剂。

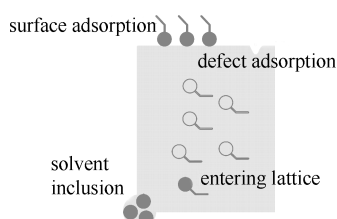


图1 溶剂化物中溶剂分子与活性分子的4种结合方式

Fig.1 Four combination modes between solvent molecules and active pharmaceutical ingredient

晶体的晶习对于工业生产具有十分重要的意义。晶习指的是晶体的外观形态,在晶体生长中,由于不同晶面的生长速率不同,生长快的晶面最终消失,生长慢的晶面最终得以保留,从而产生不同的晶体形态。评价晶体产品好坏的重要指标之一就是晶习,其对产品的流动性、堆密度、纯度甚至生物利用率都有较大的影响。在结晶工艺方面,晶习还影响着干燥、研磨、储存和运输,因此,研究优化产品的晶习对工艺开发具有重要意义。

随着计算机技术的提高,利用软件进行晶习预测发展迅速,晶习预测有助于理解晶体结构特征和晶体生长过程的关系。通过晶习预测可以进行溶剂筛选,模拟溶剂分子对每个晶面的作用力和吸附能,从而计算出晶体在此溶剂中的晶习。通过晶习预测省去了筛选溶剂的实验,节省了大量时间与费用,对工艺生产具有指导意义。

盐酸硫胺是维生素B₁盐酸盐,是最早被发现的B族维生素之一,广泛存在于蔬菜、水果中,是人

体必需的营养物质。人体内缺乏维生素B₁,会引发神经炎、心肌代谢失调等症状。盐酸硫胺的分子式为C₁₂H₁₇ClN₄OS·HCl,具体结构见图2。可以看出,盐酸硫胺分子中含有1个噻唑环和1个嘧啶环,分子中存在着 π - π 共轭、 p - π 共轭、 σ - π 共轭等多种共轭体系,结构稳定。盐酸硫胺存在4种溶剂化物:盐酸硫胺甲醇溶剂化物(C₁₂H₁₈Cl₂N₄OS·CH₃OH, MM)、盐酸硫胺半水合物(C₁₂H₁₈Cl₂N₄OS·0.5H₂O, HH)、非化学计量比的盐酸硫胺(C₁₂H₁₈Cl₂N₄OS· n H₂O, NSH, n 的范围取0~1)及无水盐酸硫胺(C₁₂H₁₈Cl₂N₄OS, AH)。稳定性对于药物的结晶、干燥、脱水、储存及运输等步骤都有很大影响,因此寻找一种稳定性较高的盐酸硫胺溶剂化物是制药行业的重点关注问题。盐酸硫胺4种溶剂化物因其结构不同,稳定性差别较大。Chakravarty等^[4]研究发现,MM暴露于空气中,会生成AH;暴露于水蒸气中,由于湿度的不同,会生成NSH和HH。Ruth等^[5]通过实验表明,HH在室温状态下不发生变化,甚至在380 K保持5 h也没有任何的质量变化。Watanabe等^[6]发现,将HH加热到400 K以上,HH才开始脱水,但此时会伴随着分解^[4,7-15]。

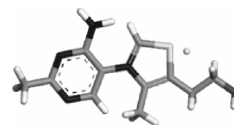


图2 盐酸硫胺空间结构式

Fig.2 Space structure of thiamine hydrochloride

工业上一般采用硝酸硫胺在甲醇中与氯化氢反应结晶制取盐酸硫胺。但是,得到的盐酸硫胺产品为片状,易结块,给下游操作带来不便,并使生产成本大大提高。因此,寻找一种合适的溶剂体系,以获得晶习良好的盐酸硫胺产品是目前亟需解决的问题之一。本文制备了4种盐酸硫胺溶剂化物,分别对其进行表征,并从分子内部氢键结合的方式分析了不同溶剂化物的稳定性。同时,研究了二元混合溶剂甲醇-水、甲醇-乙酸乙酯中盐酸硫胺溶剂化物的稳定性,确定了不同溶剂化物稳定存在的适宜条件,并分析其稳定性的原因。最后通过Materials Studio模拟的方法,探究了乙酸乙酯-甲醇混合溶剂对于盐酸硫胺甲醇溶剂化物晶习的影响。

1 实验材料和方法

1.1 实验试剂与仪器

试剂:盐酸硫胺非化学计量比水合物(NSH),

购于天津希恩思奥普德科技有限公司, 纯度大于 99%; 分析纯 (AR) 甲醇、乙酸乙酯, 购于天津市元立化工有限公司, 纯度大于 99%; 去离子水, 实验室自制。

仪器: X 射线衍射仪, D/MAX-2500, 日本理学株式会社; 热分析仪, TGA/DSC 1, 瑞士梅特勒-托利多公司; 恒温培养振荡器, HNY-211B, 天津欧诺仪器设备有限公司; 分析天平, AB204, 瑞士梅特勒-托利多公司; 恒温水浴槽, CHY1015, 上海舜宇恒平科学仪器有限公司; 光学显微镜, BX51, OLYMPUS 公司生产; 搅拌器, 上海思乐仪器有限公司; 循环水真空泵, SHB-3, 郑州长城科工贸有限公司。

玻璃仪器: 10 ml 锥形瓶若干; 100 ml 结晶器; 100 ml 量筒。

1.2 盐酸硫胺溶剂化物的制备

MM 的制备: 量取 50 ml 甲醇加入到结晶器中, 加入过量的 NSH, 在 40℃ 下进行悬浮 10 h, 搅拌速率为 250 r·min⁻¹, 过滤后得到 MM。

HH 的制备: 量取 30 ml 去离子水加入到结晶器中, 加入过量的 NSH, 在常温下进行悬浮 10 h, 搅拌速率为 250 r·min⁻¹, 过滤后得到 HH。

AH 的制备: 量取 80 ml 乙酸乙酯加入到结晶器中, 加入过量的 NSH, 在常温下进行悬浮 12 h, 搅拌速率为 250 r·min⁻¹, 过滤干燥后得到 AH。

NSH 不再需要重结晶。

1.3 X 射线衍射 (XRD) 表征

XRD 用于根据物质衍射特征峰的位置确定产品的晶型。将制备得到的 MM、HH、AH 以及原料 NSH 分别进行表征。放射源, CuK α , $\lambda=0.15406$ nm; 衍射条件, 100 mA, 40 kV; 衍射角度 2θ , 2°~35°; 扫描速率, 8 (°)·min⁻¹。

1.4 热分析 (TGA/DSC)

通过 TGA 和 DSC 的测定, 可以判断溶剂化物的热行为 (脱溶剂、熔化及分解)。称取约 5 mg 的样品, 放入坩埚中, 在 N₂ 环境下, 以 10 K·min⁻¹ 的升温速率从 298.15 K 升高到 553.15 K。

1.5 悬浮转晶实验

配制甲醇体积分数分别为 100%、99%、95%、93%、90%、80%、70%、60%、50%、10%、0 的甲醇-水二元混合溶剂, 以及甲醇体积分数为 99%、95%、93%、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10%、0 的甲醇-乙酸乙酯二元混合溶剂各 50 ml, 分别装入 100 ml 锥形瓶内。

在锥形瓶内加入过量的 NSH 原料, 至体系内含有悬浮物且不再溶解为止, 密封。

放入恒温摇床中, 温度设置为 10℃, 搅拌 5 h (工业反应结晶制取盐酸硫胺冷却温度为 10℃)。

过滤、干燥, 获得 4 种盐酸硫胺溶剂化物。

1.6 分子模拟

分子模拟中, 最常用的是 BFDH (Bravais-Friedel and Donnay-Harker) 模型和 AE (Attachment Energy) 模型^[16-30]。BFDH 模型是预测晶习最简单的一种方式, 模型的关系式为

$$M.I._{hkl} \propto \frac{1}{A_{hkl}} \propto d_{hkl} \propto \frac{1}{R_{hkl}} \quad (1)$$

式中, $M.I._{hkl}$ 代表了晶面的重要程度, d_{hkl} 是晶面间距, R_{hkl} 是 hkl 方向的晶面生长速率, A_{hkl} 代表了晶面的网状面积。从式 (1) 中可以看出越重要的晶面, 生长速率越慢。

本文从 BFDH 模型出发, 对 MM 晶习进行模拟。

2 实验结果与讨论

2.1 盐酸硫胺溶剂化物的表征

盐酸硫胺 4 种溶剂化物的 XRD 谱图如图 3 所示。MM 的特征峰 2θ 在 8.0° 和 9.8°; HH 的特征峰在 8.1° 和 10.3°; NSH 的特征峰是一个范围, 在 8.5°~8.9° 与 11.4°~11.9° 之间; AH 的特征峰位于 8.9° 和 11.9°。

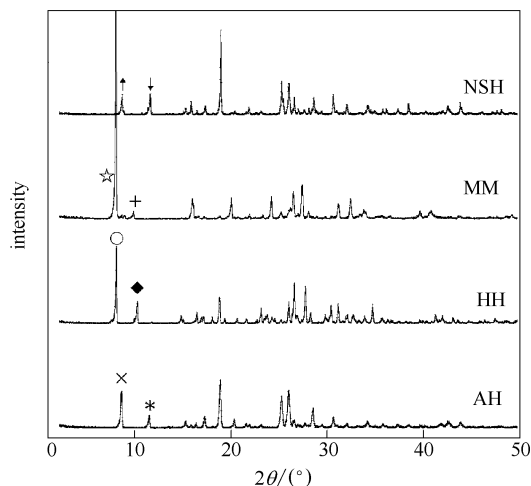


图 3 盐酸硫胺的 XRD 谱图

Fig.3 XRD pattern of thiamine hydrochloride

2.1.1 MM 的稳定性 盐酸硫胺甲醇溶剂化物 MM, 1 分子盐酸硫胺结合 1 分子的甲醇, 如果完全将甲醇脱溶剂, 那么体系的质量就会减少, 质量减少为: $a=32.04/(32.04+337.27)=8.5\%$ 。相应地, 图

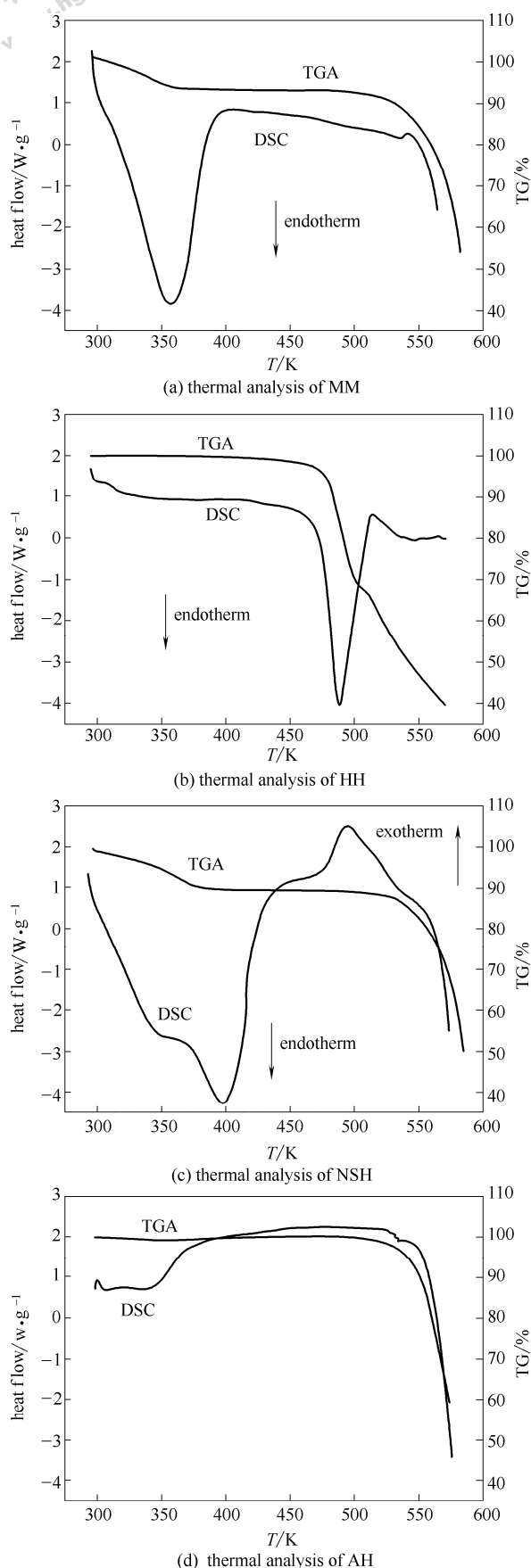


图4 盐酸硫胺溶剂化物热分析

Fig.4 Thermal analysis of thiamine hydrochloride solvates

4(a)中的 TGA 曲线中 400 K 前的体系失重,是由于 MM 脱除甲醇造成的。

MM 只存在于含有甲醇体系的溶剂中,但不如 HH 稳定性好,容易失去溶剂吸收水分,导致形成 NSH,进一步形成 HH。MM 的空间结构示意图可以用图 5 表示。由此可知,两个盐酸硫胺分子和两个游离的 Cl^- 通过氢键相间连接形成一个闭塞环。同时,甲醇分子通过与 Cl^- 形成的氢键固定, Cl^- 又通过氢键与盐酸硫胺分子中的一 NH 基团相连。这样,甲醇分子就被固定在盐酸硫胺分子周围。然而,甲醇分子与 Cl^- 形成的氢键作用不强,因此,遇到极性溶剂或者加热至 360 K 左右时,氢键断裂,MM 脱溶剂。在 500 K, DSC 曲线显示有放热峰,但 TGA 曲线显示物质没有质量变化,考虑到发生转晶,因此对在 500 K 下的物质进行 XRD 检测。结果发现,在此温度下,盐酸硫胺甲醇溶剂化物发生转晶,生成无水盐酸硫胺 (AH)。因此在 500 K 左右, DSC 谱图[图 4(a)]显示有 1 个放热的转晶峰。溶剂化物

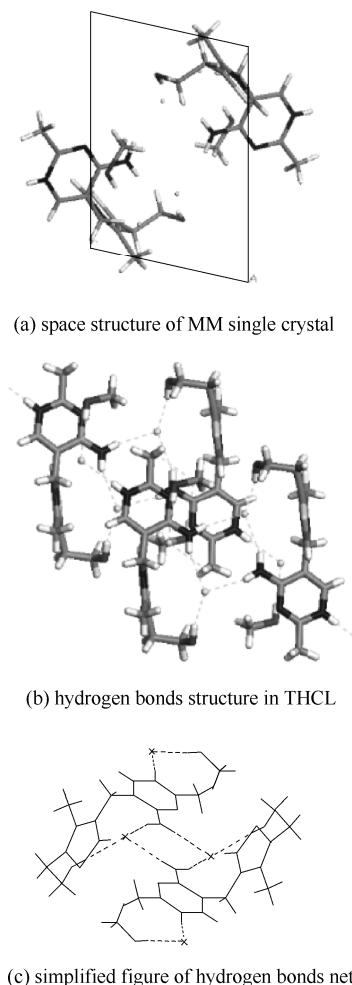


图5 MM 的空间结构

Fig.5 Space structure of MM

脱溶剂会有 3 种情况^[7-10]: 晶体结构并未发生变化; 晶体结构改变成另外一种状态; 直接坍塌。出现前两种情况, 是由于晶格内脱溶剂而空虚, 晶体会变得极度不稳定。第 3 种情况的结果是由于坍塌导致晶体变得活跃, 也就是说当脱溶剂导致晶体结构发生变化时, 就意味着晶体的物理、化学等性能发生了变化, 尤其是会造成稳定性的变化。

MM 暴露于极性蒸气中, 会生成 AH^[4], 暴露于水蒸气中, 根据湿度的不同会生成 NSH 或者 HH, 当 MM 缓慢转化为 NSH 时, 晶格不会发生崩塌。在非极性蒸气中, MM 就会比较稳定, 可以在极性较差的苯中存在 48 h 以上。

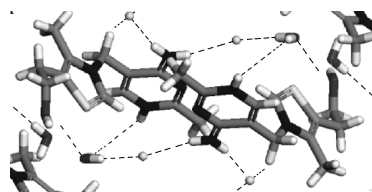
工业制备盐酸硫胺的方法是将硝酸硫胺分散到甲醇溶剂中进行反应, 之后冷却结晶, 得到 MM 的甲醇悬浮液, 过滤后可以采用加热干燥或者暴露于空气中的方式脱除过量的甲醇, 再进行下一步加工。

2.1.2 HH 的稳定性 对于盐酸硫胺 HH, 理论上应该在分解之前失去 0.5 个水分子, $\alpha=9/(9+337.27)=2.59\%$ 。实际上图 4(b)的 TGA 并未显示失去水分子, 这是由于半水化物内部的氢键作用力强, 使得水分子不容易失去, 有机物的水合物根据不同的结构可以分为不同的类别, 这取决于水分子与活性分子在晶格内缔合作用^[11-15, 31-33]。如果水合物中的水分子仅是填充在晶格内, 而非参与了晶格的构成, 那么此水合物脱水就会相对容易; 如果水分子参与了晶格的构建, 脱水就会十分困难。Ruth 等^[5]的研究表明, HH 在室温状态下不发生变化, 甚至在 380 K 保持 5 h 不发生任何质量变化。直到将 HH 常压加热到 400 K 以上, 才会实现脱水。通过 Watanabe 等^[6]的实验证实, 将 HH 在常压下加热到 400 K 之后, 脱水的同时还伴随着盐酸硫胺的分解。这是由于 HH 中水分子与盐酸硫胺分子的氢键作用力较强, 想让氢键断裂就必须要有很高的温度, 但是在此温度下, HH 的晶格结构也会受到破坏。如果将 HH 在低温下减压加热 $[60\sim 90\text{ }^{\circ}\text{C}, 20\sim 760\text{ mTorr}(1\text{ mTorr}=0.133\text{ Pa})]$, 就会得到部分失水的 HH, 复吸后可以再次得到 HH, 具有可逆性, 这说明低温减压加热并没有严重破坏 HH 的晶格结构。

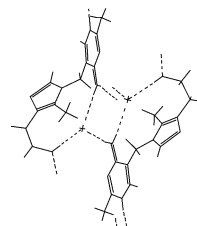
HH 的氢键示意图见图 6。游离的 Cl^- 与盐酸硫胺分子的 $-\text{NH}$ 形成氢键, 又与同一个盐酸硫胺分子的 $-\text{OH}$ 形成氢键, 但是两个盐酸硫胺分子与两个 Cl^- 并没有像 MM 一样通过氢键形成一个闭塞环, 而是通过氢键继续与其他盐酸硫胺分子连接, 形成

一个整体框架, 这也间接表明了 HH 的稳定性。水分子并没有与盐酸硫胺分子直接相连, 而是通过与 Cl^- 相连, 再间接通过氢键与盐酸硫胺分子相连。

2.1.3 AH 与 NSH 的稳定性 热分析中 NSH, $\alpha=18n/(18n+337.27)$ 。体系的失重会根据含水量 n 取值 0~1 的不同在 0~5.06% 波动, 如图 4(c) 所示。



(a) partial hydrogen bonds structure



(b) simplified figure of hydrogen bonds net

图 6 HH 空间结构

Fig.6 Space structure of MM

对于无水盐酸硫胺 AH, 分子内没有结合水分子, 所以在到达分解温度之前, 不会有明显的失重, DSC 也不会有吸热或者放热峰的出现, 如图 4(d) 所示。

在 NSH 中, 水可以以任意 0~1 的摩尔比存在于盐酸硫胺的晶格中, AH 可以看作是 $n=0$ 的特例, 并且 AH 与 NSH 在某些方面有相似之处, 所以将这两种物质合并加以研究。

盐酸硫胺的水合物根据空间结构可以分为两种^[11-15, 31-34], HH 和 NSH。HH 极度稳定, 一旦形成后, 要想脱水必须加压加热或者常压加热至 400 K 以上才能实现。NSH 由于水分子与盐酸硫胺分子之间的氢键不强而不稳定, 发生吸水或脱水, 进而导致晶格轻微收缩, 在特定的晶面上出现裂缝, 水分子脱出。脱水后的 NSH 晶格只发生轻微变化, 导致了 NSH 和 AH 之间性质的相似性。如 MM 在水蒸气环境中, 既可以转化为 AH 又可以转化为 NSH; 将 AH 与 NSH (0.7 mol H_2O) 在 25 $^{\circ}\text{C}$ 以质量比 1:1 混合, 平衡 72 h 后, 湿度在 11%, 生成 AH, 在高湿度 33%~69% 生成 NSH^[4]。NSH 与 HH 晶体内部氢键连接方式类似, 但没有 HH 氢键强, 易断裂脱水。

2.2 转晶实验与稳定性分析

甲醇-水体系中(表1), AH 因为晶格内不含水分子, 水含量至少要到 40%以上, 才会生成稳定的 HH; 而对于水合物 HH, 水分子与盐酸硫胺分子之间的强氢键作用力, 使得 HH 极难转化, 只有在纯甲醇溶剂中, 才会转化为 MM; MM 在极性溶剂中不稳定, 导致水含量含有 5%以上时就会转晶生成 HH; NSH 因晶格内含有水分子, 在水含量 7%以上时也会转化为 HH。甲醇-乙酸乙酯体系中(表2), 由于体系乙酸乙酯的极性比水小, 因此乙酸乙酯的含量较多时, 才能使 MM 转化为其他溶剂化物。以 AH、HH、MM、NSH 为原料时, 乙酸乙酯的含量分别要达到 80%、20%、5%、70%以上时, 才会使 MM 转化为其他溶剂化物。

表1 盐酸硫胺在甲醇-水混合溶剂中的转化

Table 1 Transformation of thiamine hydrochloride in methanol-water binary mixed solvents

Volume ratio of methanol/%	Materials			
	AH	HH	MM	NSH
100	MM	MM	MM	MM
99	MM	HH	MM	MM
95	MM	HH	HH	MM
93	MM	HH	HH	HH
90	MM	HH	HH	HH
80	MM	HH	HH	HH
70	MM	HH	HH	HH
60	MM	HH	HH	HH
50	HH	HH	HH	HH
10	HH	HH	HH	HH
0	HH	HH	HH	HH

表2 盐酸硫胺在甲醇-乙酸乙酯混合溶剂中的转化

Table 2 Transformation of thiamine hydrochloride in methanol-ethyl acetate binary mixed solvents

Volume ratio of methanol/%	Materials			
	AH	HH	MM	NSH
99	MM	MM	MM	MM
95	MM	MM	MM	MM
93	MM	MM	AH	MM
90	MM	MM	AH	MM
80	MM	MM	AH	MM
70	MM	HH	AH	MM
60	MM	HH	AH	MM
50	MM	HH	AH	MM
40	MM	HH	AH	MM
30	MM	HH	AH	MM
20	MM	HH	AH	AH
10	AH	HH	AH	AH
0	AH	HH	AH	AH

2.3 分子模拟

由于工业上一般采用甲醇作溶剂制取盐酸硫胺, 得到的产物为 MM。由此, 本文以盐酸硫胺 MM 为模型物质, 探究了甲醇-乙酸乙酯二元混合溶剂对其晶习的影响。根据剑桥晶体结构数据库(CCDC)的单晶结构, 分别采用 Universal、COMPASS 及 COMPASS II 力场对盐酸硫胺 MM 单晶结构进行几何优化, 得到优化后的晶胞参数, 列在表3中。

表3 优化前后的晶胞参数值

Table 3 Cell parameters before and after optimization

Item	a/Å	b/Å	c/Å	$\alpha(^{\circ})$	$\beta(^{\circ})$	$\gamma(^{\circ})$
experimental	7.3	11.1	11.4	105.6	90.8	101.8
universal	10.1	8.6	11.9	107.1	75.8	106.8
relative error	38.3	22.0	4.7	1.4	16.6	4.9
COMPASS	7.9	10.7	12.3	108.4	81.5	102.6
relative error	7.6	3.5	8.3	2.7	10.3	0.8
COMPASS II	7.7	11.4	11.9	106.6	93.6	100.9
relative error	5.6	2.8	4.0	1.0	3.1	0.9

Note: 1 Å=0.1 nm.

从表3可以发现, 经过 COMPASS II 力场优化后 MM 的晶胞参数与原单晶的参数相差不超过 6%, 低于其他两个力场, 因此, COMPASS II 可以作为 MM 的动力学力场。运用 MS 软件中的 Morphology 模块模拟 MM 的晶习, 如图7所示, 计算结果列于表4。

表4 BFDH 模型模拟结果

Table 4 Simulation result by BFDH model

hkl	Interplanar spacing d_{hkl}	Crystal face area	Percentage of crystal face area/%
(0 0 1)	11.278	694.068	30.307
(0 1 0)	10.659	585.733	25.577
(0 1 -1)	9.277	330.940	14.451
(1 0 0)	7.506	392.107	17.122
(1 -1 0)	6.879	184.030	8.036
(1 0 -1)	6.640	86.441	3.774
(1 -1 1)	6.099	16.735	0.730

表4列出了盐酸硫胺 MM 的 7 个重要晶面, 可以看出, (0 0 1) 的晶面间距 d_{hkl} 最大, 其晶面面积占晶面总面积的百分比也是最大, 占 30.307%, 与图7相符。各晶面的晶面间距大小顺序排列为 (0 0 1) > (0 1 0) > (0 1 -1) > (1 0 0) > (1 -1 0) > (1 0 -1) > (1 -1 1), 各晶面的面积百分比大小排序为 (0 0 1) > (0 1 0) > (1 0 0) > (0 1 -1) > (1 -1 0) > (1 0 -1) > (1 -1 1), 除(1 0 0) 和 (0 1 -1)的数据稍有差别, 其余晶

面的 d_{hkl} 大小与晶面面积百分比呈反比关系,这也符合 BFDH 的关系式: $M.I._{hkl} \propto d_{hkl}$, 越重要的晶面,其晶面间距越大。

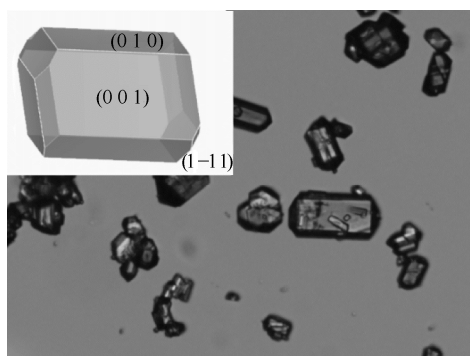


图 7 MM 通过 BFDH 模型模拟的晶习与 100 倍光学显微镜下的晶习

Fig.7 Crystal habit simulated by BFDH model of MM and crystal habit figure observed by 100 times microscope

同时,分别对 7 个晶面进行切割,得到如图 8 的晶面结构。(0 1 -1)、(1 0 0)、(1 -1 0)、(1 0 -1) 这 4 个晶面比较粗糙,却不是晶面面积比例最大的。这是由于这 4 个晶面显露的化学基团含有—OH 和—NH,这两个基团都会与其他 MM 分子形成氢键,从而使其增长速率加快,剩余 3 个晶面显露的基团主要含有 C—H 键,并不会形成氢键,因此可以直接根据粗糙程度判断生长速率和晶面面积大小。

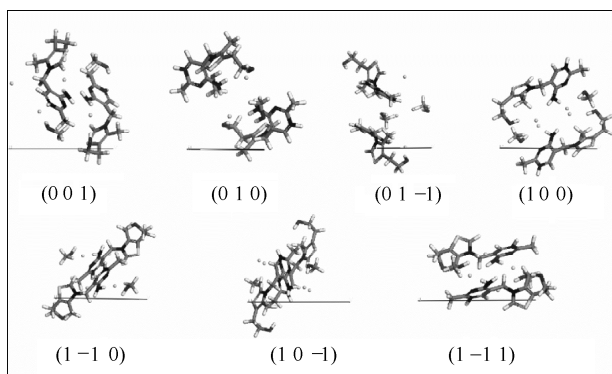


图 8 7 个重要晶面的切面结构

Fig.8 Sectional structure of 7 important crystal faces

将 1:1 甲醇-乙酸乙酯混合溶剂下得到的 MM 产品于显微镜下观察,与模拟的晶习作对比,发现 BFDH 模型能较好地模拟出甲醇-乙酸乙酯二元混合溶剂下盐酸硫胺 MM 的晶习形状,如图 7 所示。

3 结 论

本文制备了 4 种盐酸硫胺溶剂化物,从分子内部氢键结合的方式分析了不同溶剂化物的稳定性。

HH 内部具有氢键强作用力,而成为最稳定的溶剂化物,因此在热重分析时不会看到脱水的吸热峰。甲醇分子与 Cl⁻形成的氢键作用不强,遇到极性溶剂或者加热会导致氢键断裂,MM 脱溶剂,在 TGA 热分析图中显示 8.5%的失重。同样,NSH 中的水分子与盐酸硫胺分子之间的氢键不强,导致 NSH 不稳定,容易脱水, TGA 分析会有 0~5.06%的失重。AH 是 NSH 的特殊情况,晶格内不含水分子。同时研究了二元混合溶剂甲醇-水和甲醇-乙酸乙酯中盐酸硫胺溶剂化物的稳定性,确定了不同溶剂化物稳定存在的适宜条件,并发现 NSH、MM、AH 均会向最稳定的盐酸硫胺 HH 转化。最后,本文通过 Materials Studio 模拟的方法,探究了甲醇-乙酸乙酯混合溶剂对于盐酸硫胺晶习的影响,发现 BFDH 模型下的晶习与实际晶习具有较高的一致性,(0 0 1) 晶面具有最大的晶面间距,因此具有最大的晶面面积百分比。(1 -1 1)晶面有最小的晶面间距,从而晶面面积的百分比也最小。并且实验发现在甲醇-乙酸乙酯中能得到流动性好、堆密度高的盐酸硫胺产品。这为工业生产性能优良的盐酸硫胺产品提供一定的理论指导。

符 号 说 明

- A_{hkl} ——晶面的网状面积, $\text{\AA}^2$
 d_{hkl} ——晶面间距, $\text{\AA}$
 $M.I._{hkl}$ ——晶面的重要程度
 R_{hkl} —— hkl 方向的晶面生长速率, $\mu\text{m}\cdot\text{h}^{-1}$

References

- [1] KHANKARI R K, GRANT D J W. Pharmaceutical hydrates[J]. *Thermochimica Acta*, 1995, **248**(1): 61-79.
- [2] CHAKRAVARTY P, SURYANARAYANAN R. Characterization and structure analysis of thiamine hydrochloride methanol solvate[J]. *Crystal Growth & Design*, 2010, **10**(10): 4414-4420.
- [3] GRIESSER U J. Chapter 8. The importance of solvate[M]// *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry*, 2006: 211-233.
- [4] CHAKRAVARTY P, BERENDT R T, MUNSON E J, *et al.* Insights into the dehydration behavior of thiamine hydrochloride (vitamin B₁) hydrates[J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2010, **99**(2): 816-827.
- [5] RUTH L T, ULRICH J G, KENNETH R M, *et al.* X-ray diffraction and solid-state nmr investigation of the single-crystal to single-crystal dehydration of thiamine hydrochloride monohydrate[J]. *Crystal Growth & Design*, 2003, **3**(6): 997-1004.
- [6] WATANABE A, NAKAMACHI H. Polymorphism of thiamine hydrochloride (author's transl)[J]. *Yakugaku Zasshi Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*, 1976, **96**(10): 1236-1240.
- [7] RODRÍGUEZ-HORNEDO N, LECHUGA-BALLESTEROS D, WU

- H J. Phase transition and heterogeneous/epitaxial nucleation of hydrated and anhydrous theophylline crystals[J]. International Journal of Pharmaceutics, 1992, **85**(1/2/3): 149-162.
- [8] RANI M, GOVINDARAJAN R, SURANA R, *et al.* Structure in dehydrated trehalose dihydrate-evaluation of the concept of partial crystallinity[J]. Pharmaceutical Research, 2006, **23**(10): 2356-2367.
- [9] EYRING H. Chemistry of the Solid State[M]. Butterworths Scientific Publications, 1955.
- [10] BRENNER G, ROBERTS F E, HOINOWSKI A, *et al.* Effect of crystalline form on the air-oxidation of steroidal 11 β -ols to 11-ones[J]. Angewandte Chemie International Edition, 1969, **8**(12): 975-976.
- [11] GIORDANO F. Polymorphism in pharmaceutical solids: edited by Harry G. Brittain, Marcel Dekker, New York, 1999, 427 pp[J]. Journal of Controlled Release, 2001, **71**(3): 354-355.
- [12] ZHU H J, YOUNG V G JR, GRANT D J. Crystal structure and thermal behavior of nedocromil nickel octahydrate[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2002, **232**(1/2): 23-33.
- [13] ZHU H J, YOUNG V G JR, GRANT D J. Crystal structures and thermal analysis of nedocromil bivalent metal salt hydrates[J]. Journal of Chemical Crystallography, 2001, **31**(9): 421-434.
- [14] SHETH A R, ZHOU D, MULLER F X, *et al.* Dehydration kinetics of piroxicam monohydrate and relationship to lattice energy and structure[J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2004, **93**(12): 3013-3026.
- [15] REUTZEL S M, RUSSELL V A. Origins of the unusual hygroscopicity observed in LY297802 tartrate[J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1998, **87**(12): 1568-1571.
- [16] KLIMAKOW M, LEITERER J, KNEIPP J, *et al.* Combined synchrotron XRD/Raman measurements: *in situ*, identification of polymorphic transitions during crystallization processes[J]. Langmuir the ACS Journal of Surfaces & Colloids, 2010, **26**(13): 11233-11237.
- [17] SCHMIDT C, ULRICH J. Morphology prediction of crystals grown in the presence of impurities and solvents-an evaluation of the state of the art[J]. Journal of Crystal Growth, 2012, **353**(1): 168-173.
- [18] SCHMIDT C, YÜRÜDÜ C, WACHSMUTH A, *et al.* Modeling the morphology of benzoic acid crystals grown from aqueous solution[J]. Crystengcomm, 2011, **13**(4): 1159-1169.
- [19] LAHAV M, LEISEROWITZ L. The effect of solvent on crystal growth and morphology[J]. Chemical Engineering Science, 2001, **56**(7): 2245-2253.
- [20] NIEHÖRSTER S, ULRICH J. Designing crystal morphology by a simple approach[J]. Crystal Research & Technology, 2010, **30**(3): 389-395.
- [21] MATTOS M, NIEHOERSTER S, WANGNICK K, *et al.* Comparison between theoretical and experimental results of habit modification of crystalline stabilizers for foods[J]. Journal of Mechanical Engineering, 2011, **41**(2): 4169-4177.
- [22] LIU N, LI Y N, ZEMAN S, *et al.* Crystal morphology of 3,4-bis(3-nitrofurazan-4-yl)furoxan (DNTEF) in a solvent system: molecular dynamics simulation and sensitivity study[J]. Crystengcomm, 2016, **18**(16): 2843-2851.
- [23] ZHANG C, PENG Q, WANG L, *et al.* Thermal sensitivity of HMX crystals and HMX-based explosives treated under various conditions[J]. Propellants Explosives Pyrotechnics, 2010, **35**(6): 561-566.
- [24] MANNER V W, TAPPAN B C, SCOTT B L, *et al.* Crystal structure, packing analysis, and structural-sensitivity correlations of erythritol tetranitrate[J]. Crystal Growth & Design, 2014, **14**(11): 6154-6160.
- [25] CZERSKI H, PROUD W G. Relationship between the morphology of granular cyclotrimethylene-trinitramine and its shock sensitivity[J]. Journal of Applied Physics, 2007, **102**(11): 837-840.
- [26] ZHOU Q, CHEN Z Q, ZHENG C M, *et al.* Effect of morphology of FOX-7 crystals on its sensitivity[J]. Chinese Journal of Explosives & Propellants, 2014, **37**(5): 67-69, 76.
- [27] HOD I, MASTAI Y, MEDINA D D. Effect of solvents on the growth morphology of DL-alanine crystals[J]. Crystengcomm, 2010, **13**(2): 502-509.
- [28] SINGH M K, BANERJEE A, GUPTA P K. Role of molecular orientation and surface relaxation on vapor growth shape of molecular crystals[J]. Crystal Growth & Design, 2012, **12**(2): 732-741.
- [29] URBELIS J H, SWIFT J A. Solvent effects on the growth morphology and phase purity of CL-20[J]. Crystal Growth & Design, 2014, **14**(4): 1642-1649.
- [30] DUAN X, WEI C, LIU Y, *et al.* A molecular dynamics simulation of solvent effects on the crystal morphology of HMX[J]. Journal of Hazardous Materials, 2010, **174**(1/2/3): 175-180.
- [31] MIROSHNYK I, KHRIACHTCHEV L, MIRZA S, *et al.* Insight into thermally induced phase transformations of erythromycin A dihydrate[J]. Crystal Growth & Design, 2006, **6**(2): 369-374.
- [32] LESTER C, LUBEY G, DICKS M G, *et al.* Dehydration of risedronate hemi-pentahydrate: analytical and physical characterization[J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2006, **95**(12): 2631-2644.
- [33] CHEN L R, YOUNG V G J, LECHUGA-BALLESTEROS D, *et al.* Solid-state behavior of cromolyn sodium hydrates[J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1999, **88**(11): 1191-1200.
- [34] WATANABE A, TASAKI S, WADA Y, *et al.* Polymorphism of thiamine hydrochloride (II): Crystal structure of thiamine hydrochloride hemihydrate and its stability[J]. Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1979, **27**(11): 2751-2759.