

## 伊马替尼草酸盐多晶型的制备、表征、转化规律及溶解性能研究

房政钰, 邢 逞, 邢文慧, 王 雪, 龚宁波\*, 吕 扬

(北京协和医学院、中国医学科学院药物研究所, 晶型药物研究北京市重点实验室, 北京 100050)

**摘要:** 制备获得伊马替尼-草酸盐新盐型的3种晶型(I、II和III)和1种无定形(IV), 利用粉末X射线衍射法、差示扫描量热法、热重分析法和红外光谱法对新盐多晶型进行表征, 研究4种盐型间的转化规律, 使用高效液相色谱法考察晶型II的溶解性。结果表明, 在室温下晶型II稳定而晶型I、III及无定形IV不稳定。在室温下晶型I可向晶型II转化; 在相对湿度90%时晶型I、II及无定形IV均可转化为晶型III, 在70 °C下晶型III可转化为无定形IV。伊马替尼与草酸成盐后可显著提高伊马替尼的溶解度, 在pH 6.8缓冲溶液和纯水中晶型II的平衡溶解度相较于伊马替尼原料药分别提高4.1和21.2倍。该研究为伊马替尼新盐型的开发和质量控制提供指导。

**关键词:** 伊马替尼; 盐; 表征; 转化规律; 溶解度

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2021)11-3153-06

## Preparation, characterization, transformation and solubility of imatinib-oxalate salt polymorphs

FANG Zheng-yu, XING Cheng, XING Wen-hui, WANG Xue, GONG Ning-bo\*, LÜ Yang

(Beijing Key Laboratory of Polymorphic Drugs, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

**Abstract:** The three polymorphs (I, II, III) and one amorphous (IV) form of imatinib-oxalate new salt were prepared and characterized by powder X-ray diffraction, differential scanning calorimetry, thermogravimetric analysis and infrared spectroscopy, and transformation rules among the four salts were analyzed. The solubility of polymorph II was investigated by high performance liquid chromatography. The results show that polymorph II was stable but polymorph I, III and amorphous IV were unstable at room temperature. Polymorph I transformed into polymorph II at room temperature. At relative humidity 90%, polymorph I, II and amorphous IV transformed into polymorph III, but polymorph III transformed into amorphous IV at 70 °C. The solubility of imatinib was significantly improved after being salted with oxalic acid, and the equilibrium solubility of polymorph II in pH 6.8 buffer solution and pure water was increased by 4.1 and 21.2 fold, respectively, as compared to bulk drug. This research provides guidance for the development and quality control of a new salt form of imatinib.

**Key words:** imatinib; salt; characterization; transformation; solubility

固体药物通常有多种固体存在形式, 被称为药物

多晶型, 根据其组成、构型构象、排列规律的不同可将多晶型分为单组分多晶型、溶剂合物(水合物)、共晶和盐等。药物的不同晶型在理化性质(溶解性、稳定性、吸湿性)和生物活性(有效性、安全性、不良反应)上存在一定差异, 且药物的不同晶型间可以相互转化, 因此为确保药物安全有效, 需寻找药物的多晶型物质, 探索晶型间转化规律, 防止晶型转变对药物质量造成影响,

收稿日期: 2021-07-10; 修回日期: 2021-08-13.

基金项目: 国家重点研发计划(2016YFC1000901); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2017-I2M-1-010, 2020-I2M-1-003); 天然/有效活性小分子高效获取鉴定的技术集成体系构建及应用(2018ZX09711001-001); 国家科技重大专项-重大新药创制(2018ZX09711001-010, 2018ZX09711001-003-022).

\*通讯作者 Tel: 86-10-63030566, E-mail: gnb@imm.ac.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2021-1026

从而对药物晶型质量进行有效控制<sup>[1-3]</sup>。

伊马替尼 (imatinib, IM, 图 1a) 化学结构为 4-[(4-甲基-1-哌嗪基)甲基]-N-[4-甲基-3-[[4-(3-吡啶基)-2-嘧啶基]氨基]苯基]苯甲酰胺, 是一种强效酪氨酸激酶抑制剂, 因其水溶性较差, 不易被人体吸收, 临床常以其甲磺酸盐的方式销售, 商品名为“格列卫”, 2001 年获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准, 用于治疗慢性粒细胞白血病和急性淋巴细胞白血病<sup>[4,5]</sup>, 同时还可治疗侵袭性全身肥大细胞增多症<sup>[6,7]</sup>、纤维化疾病<sup>[8]</sup>、肺动脉高压等多种疾病<sup>[9-11]</sup>, 近期研究表明, 伊马替尼对 COVID-19 有潜在药用价值<sup>[12-14]</sup>。文献调研可知, 伊马替尼甲磺酸盐现已有  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\epsilon$ 、 $\delta$ 、 $F$ 、 $G$ 、 $H$ 、 $I$  和  $K$  等多种晶型报道且均已申请专利保护, 其中  $\alpha$  型和  $\beta$  型主要用于临床治疗<sup>[15]</sup>。Veverka 等<sup>[16]</sup>采用共晶技术制备了伊马替尼甲磺酸盐与 5-氟尿嘧啶、羟基脲等共晶, 希望通过构建药物-药物共晶改善其理化性质, 增强抗肿瘤作用。近年来研究发现, 伊马替尼也可与  $D$ -酒石酸、 $L$ -酒石酸, 琥珀酸和丙二酸成盐改善其水溶性、稳定性和生物利用度<sup>[17]</sup>。此外, 伊马替尼还可与丁香酸形成共晶提升溶解性<sup>[18]</sup>。

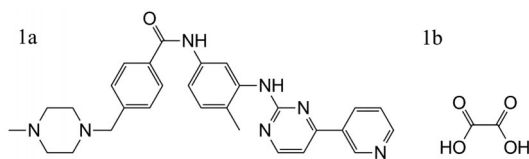


Figure 1 Molecular structures of imatinib (IM, 1a), oxalic acid (OA, 1b)

本研究采用加液研磨法、高温转晶法及高湿转晶法制备获得了伊马替尼与草酸 (oxalic acid, OA, 图 1b) 盐的 3 种新晶型和 1 种无定形, 利用粉末 X 射线衍射法 (PXRD)、差示扫描量热法 (DSC)、热重分析法 (TG)、红外光谱法 (IR) 对其进行表征并研究其晶型转化规律, 分析各分子间氢键、盐键等作用力, 探索新盐型多晶型的形成机制。通过晶型转化研究发现, 晶型 II 在室温下稳定, 晶型 I 和 III 及无定形 IV 在室温下不稳定; 晶型 I 在室温下可向晶型 II 转化; 晶型 I、II 和无定形 IV 在相对湿度 90% 下均可转化为晶型 III, 晶型 III 在 70 °C 下可转化为无定形 IV。选择室温下稳定晶型 II 进行溶解度测定, 结果表明伊马替尼-草酸盐晶型 II 在纯水和 pH 6.8 缓冲液中可显著提高伊马替尼原料药的溶解度。该研究采用成盐技术制备了 4 种新型伊马替尼草酸盐, 为打破伊马替尼甲磺酸盐专利壁垒提供了物质基础, 同时研究了 4 种固体物质间的转化规律, 为伊马替尼新盐型的开发和晶型质量控制提供指导。

## 材料与方法

**仪器** 粉末 X 射线衍射仪 (Rigaku D/max-2550), 日本理学 Rigaku 公司; 差示扫描量热仪 (DSC1 型), 瑞士 Mettler Toledo 公司; 热重分析仪 (TGA/DSC1), 瑞士 Mettler Toledo 公司; 傅里叶变换红外光谱仪 (Spectrum 400 型), 美国 PerkinElmer 公司; 分析天平 (XS105 Dual Range 型), 瑞士 Mettler Toledo 公司; 集热式恒温加热磁力搅拌器 (DF-101S 型), 郑州长城科工贸有限公司; 真空干燥箱 (DZF-6020 型), 上海一恒科技有限公司; 药品稳定性试验箱 (TEMI880 型), 上海迈捷实验设备有限公司; 溶出试验仪 (RC12AD 型), TDTF 天大天发有限公司; 高效液相色谱仪 (Agilent 1200 型), 美国 Agilent 公司。

**试剂** 伊马替尼 (批号: 20190614, 纯度 > 98.0%), 武汉远成科技发展有限公司; 二水合草酸 (OA, 批号: 20130718, 分析纯), 国药集团化学试剂有限公司; 实验中使用的溶剂均为分析纯, 实验用水为纯净水。

**样品制备** 称取伊马替尼 493.6 mg 和二水合草酸 126.0 mg, 置于研钵中, 加 3 mL 乙醇, 室温下研磨 30 min 后可得伊马替尼-草酸盐晶型 I; 晶型 I 在 140 °C 下放置 30 min 可获得晶型 II; 晶型 I、II 在相对湿度 90% 的环境下放置 6 天可制备晶型 III; 晶型 III 在 70 °C 下放置 5 天可制备无定形 IV。

**粉末 X-射线衍射法** 取等量 IM、OA 原料和 IM-OA I、II、III 和 IV 盐型样品, 研磨过筛后上机测试。测试条件为:  $CuK\alpha$  靶, 电压 40 kV、电流 150 mA,  $2\theta$  扫描范围在 3°~40°, 步长 0.02°, 扫描速度为 8°·min<sup>-1</sup>。

**差示扫描量热法** 分别称取 IM、OA 原料和 IM-OA I、II、III 和 IV 盐型样品约 3 mg, 在 30~250 °C 内测试差示扫描量热曲线, N<sub>2</sub> 保护, 升温速率设为 10 °C·min<sup>-1</sup>。

**热重分析法** 称取 IM-OA I、II、III 和 IV 盐型样品约 10 mg, 扫描范围 30~250 °C 测试失重曲线, N<sub>2</sub> 保护, 升温速率设为 10 °C·min<sup>-1</sup>。

**红外光谱分析法** 分别称取等量的 IM、OA 原料和 IM-OA I、II、III 和 IV 盐型样品适量, 采用衰减全反射法记录光谱数据, 扫描范围 4 000~650 cm<sup>-1</sup>, 扫描次数 16 次, 分辨率为 4 cm<sup>-1</sup>。

**溶解度实验** 分别称取过 100 目筛的 30 mg 的 IM-OA II (以 IM 计), 分别加入 450 mL 溶出介质 (pH 6.8 缓冲溶液, 纯水) 于溶出仪, 在 37 °C、转速 100 r·min<sup>-1</sup> 条件下进行溶解度实验, 分别于 5、15、30、45、60、90、120、180、240 和 360 min 取样, 用 0.22  $\mu$ m 滤膜过滤, 续滤液用高效液相色谱法分析测定样品的溶解性能。测试条件<sup>[19]</sup>: XB-C18 色谱柱 (250 mm × 4.6 mm, 5  $\mu$ m); 流动相: 0.05 mol·L<sup>-1</sup> KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>-乙腈 (77:23, v/v); 检测

波长: 272 nm; 流速: 1.0 mL·min<sup>-1</sup>; 柱温: 30 °C; 进样量: 10 μL。

## 结果与讨论

### 1 粉末X-射线衍射分析

粉末X射线衍射分析是研究多晶粉末的有效手段, 衍射图谱具有特征性, 可通过分析衍射峰位置、强度、形状的变化鉴别物相, 研究晶型转化过程<sup>[20]</sup>。伊马替尼草酸盐的4种盐型及其原料的PXRD图谱见图2。对比发现, IM-OA I、II、III和IV的PXRD图谱各异且与原料PXRD图谱明显不同, 表明形成了4种伊马替尼草酸盐新固体物质。与原料比较可知, 在IM-OA的4种盐中, 归属于IM的 $2\theta$ 为6.02°、9.58°、12.88°、17.18°和24.30°的特征峰均消失, 归属于OA的 $2\theta$ 为14.92°、18.87°和29.10°特征峰消失, 同时在4种盐型中形成新的衍射峰, 晶型I中 $2\theta$ 为4.52°、8.34°、8.98°、10.13°、20.34°和21.06°形成新衍射峰, 晶型II中 $2\theta$ 为6.14°、10.40°和17.27°形成新衍射峰, 晶型III中 $2\theta$ 为3.99°、6.21°、7.76°、16.25°、22.98°和25.33°形成新衍射峰, 盐IV为无定形, 没有明显衍射峰。在研究4种物质转化时, 上述特征衍射峰峰强不断变化, 可依据它们的形成与消失判断晶型转化过程的进度与方向。

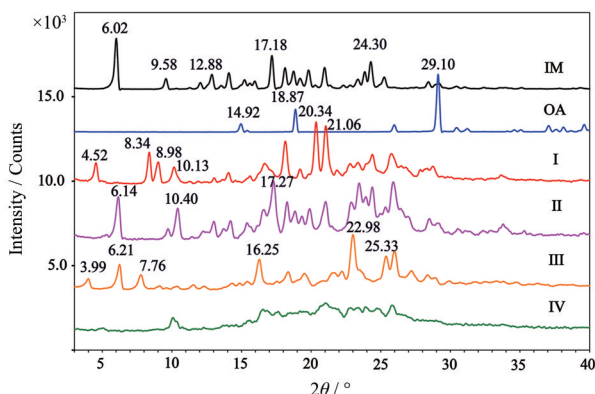


Figure 2 PXRD of IM, OA, IM-OA salt polymorphs I, II, III and IV

### 2 差示扫描量热分析

差示扫描量热法是晶型物质鉴别的方法之一, 它通过研究样品在程序控温下的热力学行为, 测定待测物熔点, 判断样品有无结晶溶剂, 研究样品的相变过程<sup>[21]</sup>。伊马替尼草酸盐的4种盐型及其原料的DSC图谱见图3。由DSC可知, IM的熔点为210.28 °C, OA为二水合草酸, 可在101.23和191.17 °C下产生两个吸热峰。IM和OA形成的4种新盐型均产生了不同于原料的吸热峰, 其中晶型I可在75.37、116.40和197.66 °C下产生3个吸热峰, 表明晶型I含有结晶溶剂; 晶型II在

196.53 °C处有一个尖锐的吸热峰, 表明晶型II不含溶剂且其熔点位于196.53 °C; 晶型III在60~130 °C内吸热, 表明晶型III含有溶剂, 且在该范围内晶型III发生失水及熔融等多个热反应; 盐型IV为无定形, DSC图谱中无明显吸热峰, 玻璃化转变温度( $T_g$ )为140.00 °C。四种盐型DSC图谱不同, 表明在程序升温过程中样品热力学行为不同, 这与4种盐型的组成、分子间作用力及分子排列不同有关。

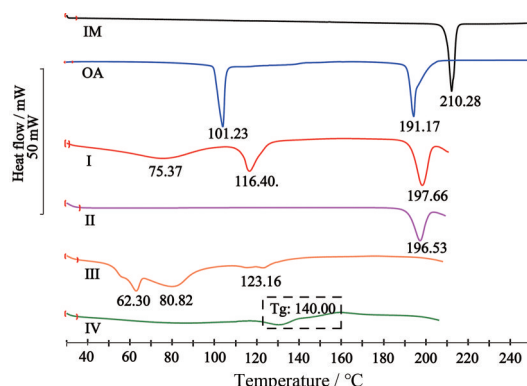


Figure 3 DSC of IM, OA, IM-OA salt polymorphs I, II, III and IV

### 3 热重分析法

热重分析法是一种研究在程序控温下待测样品质量与温度变化关系的热分析技术, 它通过分析失重温度和失重百分比, 判断样品稳定性, 确定样品组成<sup>[22,23]</sup>。伊马替尼草酸盐4种盐型的TG图谱及失重信息见图4。由TG图谱可知, 在该程序升温下4种盐型样品在190~250 °C下均有失重台阶, 表明4种盐型在该温度下分解, 晶型I在40~105 °C和105~150 °C内仍有两个失重台阶, 通过计算确定晶型I中可能含有2分子水(实验值1.90)和0.5分子乙醇(实验值0.43); 晶型III在40~120 °C内有一个失重台阶, 通过计算确定晶型III可能含有5.0分子水(实验值5.0); 晶型II和盐型IV在30~200 °C内没有失重台阶, 表明二者不含有溶剂。

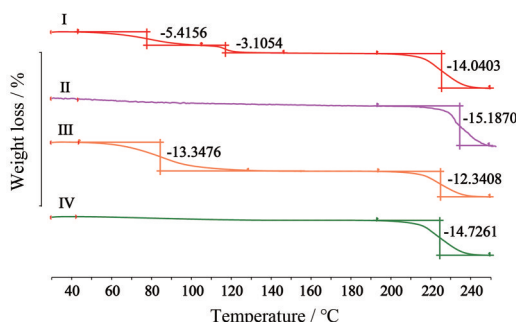


Figure 4 TG of IM-OA salt polymorphs I, II, III and IV

#### 4 红外光谱分析

红外吸收光谱是晶型物质鉴别与分析的辅助手段,不同晶型物质分子间作用力不同,共价键弯曲与伸缩振动存在差异,因此可利用红外吸收峰的移动与改变推断未知物结构,分析不同晶型物质的氢键等分子间作用力<sup>[24-26]</sup>。由图5可知,IM-OA-I、II、III和IV样品IR谱图相似,均在3440、3263、1725和1645 cm<sup>-1</sup>等产生吸收峰,其中3440~3216 cm<sup>-1</sup>归属于ν<sub>O-H</sub>,与OA相比,IM与OA成盐后O-H吸收峰红移且峰强减小,可能与氢键的形成及O-H质子转移有关;3263 cm<sup>-1</sup>归属于ν<sub>N-H</sub>,相较于IM,IM与OA成盐后N-H吸收峰红移变宽,可能与氢键的形成有关;1725和1645 cm<sup>-1</sup>归属于ν<sub>C=O</sub>,其中1645 cm<sup>-1</sup>归属于IM中C=O的伸缩振动,与IM相比未发生移动,1725 cm<sup>-1</sup>归属于OA中C=O的伸缩振动,与OA相比发生蓝移。IM-OA-I、II、III和IV四种盐型相比,晶型I和III可在3623~3015 cm<sup>-1</sup>处形成更宽更强的O-H伸缩振动吸收峰,这是由于晶型I和III可能含有乙醇和水,结晶溶剂可与IM和OA形成更多的氢键从而使ν<sub>O-H</sub>变宽变强。

#### 5 晶型转化分析

不同药物晶型间的转化普遍存在,根据转化过程是否可逆又将晶型转化过程分为单变型和互变型<sup>[27,28]</sup>。

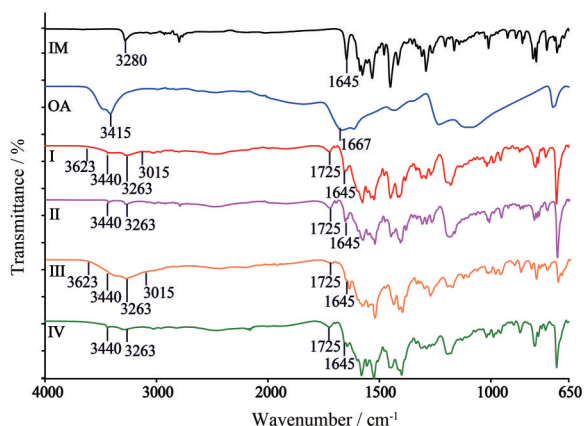


Figure 5 IR of IM, OA, IM-OA salt polymorphs I, II, III and IV

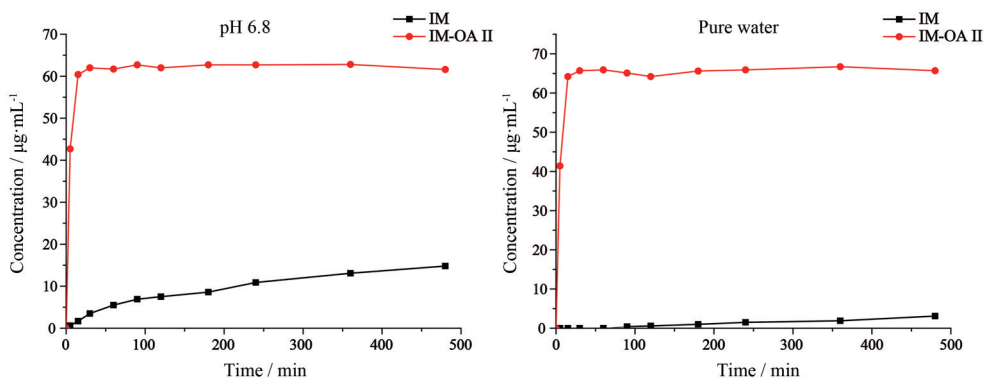


Figure 7 *In vitro* dissolution studies of IM and IM-OA II in phosphate buffer pH 6.8 and pure water

本研究中通过PXRD图谱判断晶型转化过程的进度与方向,当PXRD图谱中原晶型衍射峰完全消失,新生成的衍射峰的位置和强度不再变化稳定重现时认为转化过程完全。伊马替尼草酸盐4种盐型的转化关系见图6,由图可知晶型I、II、III之间的转化为单变型,晶型I室温下不稳定,在室温下(24 °C、39% RH)放置18 h晶型I可完全转变为晶型II,也可采用高温转晶法加速转化过程,如将晶型I置于140 °C下放置30 min就可完全转为晶型II;晶型I、II在相对湿度90%的环境下放置6天可转为晶型III。而晶型III、无定形IV间的转化为互变型,晶型III在70 °C下放置5天可转化为无定形IV,无定形IV在相对湿度90%的环境下放置4天又可转化为晶型III,但晶型III和无定形IV在室温下均不稳定,在室温下二者会相互转化最终得到二者的混晶。

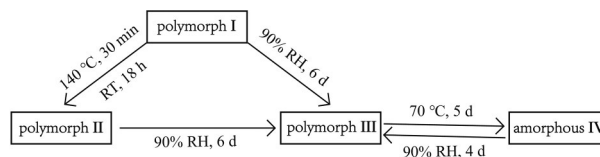


Figure 6 Transformation rules among IM-OA salt polymorphs I, II, III and IV

#### 6 平衡溶解度

IM原料药和IM-OA II在pH 6.8缓冲液和纯水中的溶解度结果见图7。在pH 6.8缓冲液中,IM原料药的平衡溶解度为14.8 μg·mL<sup>-1</sup>,IM-OA II的平衡溶解度为61.1 μg·mL<sup>-1</sup>,IM-OA II相比于IM原料药溶解度提高了4.1倍。在纯水中,IM原料药的平衡溶解度为3.1 μg·mL<sup>-1</sup>,IM-OA II的平衡溶解度为65.7 μg·mL<sup>-1</sup>,IM-OA II相比于IM原料药溶解度提高了21.2倍。

#### 结论

伊马替尼甲磺酸盐是治疗慢性粒细胞白血病和急性淋巴细胞白血病的一线药物,已有多个专利保护,其

游离碱水溶性差,为突破专利壁垒,本研究通过成盐技术制备了伊马替尼草酸盐,并获得新盐的3种新晶型和1种无定形,表明伊马替尼草酸盐存在多晶型现象。PXRD、DSC、TG、IR技术可用于表征和区分4种不同盐型。伊马替尼草酸盐晶型II在室温下稳定,晶型I、III和无定形IV在室温下不稳定;晶型I在室温下可向晶型II转化;晶型I、II和无定形IV在相对湿度90%下均可转化为晶型III,晶型III在高温(70 °C)可转化为无定形IV。研究室温下稳定晶型II的溶解度,结果表明伊马替尼-草酸盐晶型II在纯水和pH 6.8缓冲溶液中可显著提高IM原料药溶解度,因此该晶型可进一步作为伊马替尼新物质进行开发,但样品应注意干燥保存。本研究制备的伊马替尼草酸盐为打破伊马替尼甲磺酸盐专利壁垒提供了物质基础和研究数据,也为伊马替尼新盐型的开发和晶型质量控制提供指导。

**作者贡献:** 房政钰负责样品制备、表征和论文撰写;邢逞负责热分析实验,邢文慧负责红外光谱实验,王雪负责粉末衍射实验;龚宁波和吕扬负责实验设计和论文修改审阅。

**利益冲突:** 所有作者声明本文无任何利益冲突。

## References

- [1] Ma K, Gao J, Ma L. Pharmaceutical cocrystals and salts [J]. *China Pharm Univ (中国药科大学学报)*, 2012, 43: 475-480.
- [2] Zhang YX, Wang LY, Dai JK, et al. The comparative study of cocrystal/salt in simultaneously improving solubility and permeability of acetazolamide [J]. *J Mol Struct*, 2019, 1184: 225-232.
- [3] Gong NB, Yu HM, Wang Y, et al. Crystal structures, stability, and solubility evaluation of a 2 : 1 diosgenin-piperazine cocrystal [J]. *Nat Prod Bioprospect*, 2020, 10: 261-267.
- [4] Xu XM, Xing HY, Han LY. Research progress on the drug resistance mechanism of imatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia [J]. *Chin J Conval Med (中国疗养医学)*, 2019, 28: 804-807.
- [5] Liu L. The pharmacological actions and clinical application of imatinib [J]. *World Latest Med Inf (世界最新医学信息文摘)*, 2014, 14: 156, 163.
- [6] Helga JD, Hanneke JCK, Jaap JD, et al. Imatinib mesylate in the treatment of systemic mastocytosis [J]. *Cancer*, 2006, 107: 345-351.
- [7] Savchuk A, Cabrera W, Sola E, et al. Chronic myeloid leukemia developing after systemic mastocytosis: fast and complete molecular response induced by imatinib [J]. *HemaSphere*, 2019, 3: 890-891.
- [8] Wu T, Goodarzi H, Wang J, et al. Imatinib as a potentially effective therapeutic alternative in corticosteroid-resistant eosinophilic fasciitis [J]. *Ped Dermatol*, 2020, 37: 1171-1172.
- [9] Hoepfer MM, Opitz C, Olschewski H, et al. Imatinib for pulmonary arterial hypertension [J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2014, 139: 151-154.
- [10] Leong ZP, Arita S, Hikasa Y, et al. Long-term effect of low-dose imatinib therapy for pulmonary hypertension due to chronic degenerative mitral valve disease in six dogs [J]. *Thai J Vet Med*, 2018, 48: 499-505.
- [11] Douschan P, Kovacs G, Foris V, et al. Imatinib for right heart failure in COPD [J]. *Pulm Circ*, 2018, 9: 1-3.
- [12] Mikhaylova IN, Treshalina NM, Shubina IZ, et al. Antitumor protein kinase inhibitor imatinib may be regarded as a potential correcting agent for COVID-19 associated pulmonary fibrosis [J]. *Adv Mol Onc*, 2021, 7: 20-28.
- [13] Assaad HS, Assaad-Khalil S. Imatinib a tyrosine kinase inhibitor: a potential treatment for SARS- COV-2 induced pneumonia [J]. *Alex J Med*, 2020, 56: 68-72.
- [14] Nejat R, Sadr AS. Are losartan and imatinib effective against SARS-CoV2 pathogenesis? A pathophysiologic-based in silico study [J]. *Silico Pharmacol*, 2021, 9: 1-22.
- [15] Wang Q, Xia YX. Patent review of imatinib mesilate's crystal form [J]. *Guangdong Chem Ind (广东化工)*, 2019, 46: 114.
- [16] Veverka M, Šimon P, Gallovič J, et al. Imatinib mesylate cocrystals: synthesis, screening, and preliminary characterization [J]. *Monatsh Chem*, 2012, 143: 1405-1415.
- [17] Birger HM, Manley PW, Marz M. 4-[(4-Methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino-phenyl]-the salt form of benzamide: CN, 100558723C [P]. 2009-11-11.
- [18] Reggane M, Wiest J, Saedtler M, et al. Bioinspired co-crystals of imatinib providing enhanced kinetic solubility [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2018, 128: 290-299.
- [19] Luo XX, Huang L, Li TF, et al. Simultaneous determination of concentrations of imatinib and *N*-desmethyl imatinib in human plasma by HPLC [J]. *Chin J New Drugs (中国新药杂志)*, 2018, 27: 1159-1164.
- [20] Thayyil AR, Juturu T, Nayak S, et al. Pharmaceutical co-crystallization: regulatory aspects, design, characterization, and applications [J]. *Adv Pharm Bull*, 2020, 10: 203-212.
- [21] Li QY, Sun T, Wang DK. Preparation, characterization and properties of ginkgolide B polymorph [J]. *Chin J Pharm (中国药剂学杂志)*, 2019, 17: 100-106.
- [22] Sarkar A, Rohani S. Cocrystals of acyclovir with promising physicochemical properties [J]. *J Pharm Sci*, 2015, 104: 98-105.
- [23] Lin L, Ning BM, Yang LH, et al. Application of thermal analysis for drug control [J]. *Chin J New Drugs (中国新药杂志)*, 2014, 23: 1734-1737.
- [24] Chen X, Wu S, Zhang JL, et al. Polymorphic study and pharmacokinetic evaluation of hypolipidemic candidate IMM-H007 [J]. *Chin J Pharm (中国医药工业杂志)*, 2020, 51: 1029-1035.
- [25] Zhao QY, Wu JY, Shen ZB. Application of infrared spectroscopy in pharmaceutical polycrystalline analysis [J]. *Guangdong Chem*

- Ind (广州化工), 2013, 41: 34-35, 54.
- [26] Xu P, Cao ZN, Qian ZH, et al. Infrared spectrum analysis of heroin and its salt form [J]. Chin J Drug Depend (中国药物依赖性杂志), 2010, 19: 493-496.
- [27] Perlovich G, Surov A. Polymorphism of monotropic forms: relationships between thermochemical and structural characteristics [J]. Acta Crystallogr B Struct Sci Cryst Eng Mater, 2020, 76: 65-75.
- [28] Simões RG, Cátia SD, Lopes M, et al. Conformational and nonconformational polymorphism in 4'-hydroxyvalerophenone: a structure-energetics-dynamics perspective [J]. Cryst Growth Des, 2020, 20: 2321-2336.