·实验研究·

化合物 CP0119 的多晶型研究

艾笑羽[1],刘曚晗[1,2],王路锋[3],高晶晶[1],杨　光[1],周红刚[1],杨　诚[1]
(1 南开大学药学院,天津 300350; 2 天津国际生物医药联合研究院,天津市分子药物研究重点实验室,天津 300450; 3 中国医药研究开发中心有限公司,北京 102206)

[摘要] **目的**:系统研究化合物 CP0119 的多晶型现象。**方法**:采用挥发结晶、晶浆结晶、抗溶剂结晶、冷却结晶、扩散结晶和水汽应激结晶等 100 个条件对晶型进行筛选;采用 X 射线粉末衍射分析法(XRPD)、差示扫描量热法(DSC)、热重分析(TGA)和傅里叶红外光谱法(FT-IR)对不同晶型进行表征;动态水吸附实验(DVS)用于测定无水物晶型的引湿性;通过影响因素实验研究晶型样品的稳定性和转晶规律;通过晶型竞争实验确定室温下相应溶剂中的最稳晶型,并考察其稳定性。**结果**:除原研药晶型(晶型 1)外,筛选并制备出 9 种新晶型;多种检测方法均可有效鉴别不同物质状态的晶型样品;竞争性实验表明,晶型 1 是最稳定的晶型,稳定性考察实验表明,晶型 1 在长期和加速条件下放置 10 d,晶型和熔点不发生改变。**结论**:通过对化合物 CP0119 的多晶型进行系统性研究,阐明了其 10 种晶型的制备方法、物质组成、晶型稳定性及晶型转变规律,为之后的制备工艺和制剂研究提供了科学依据。

[关键词] 化合物 CP0119;多晶型;晶型鉴别;晶型转变;晶型稳定性
[中图分类号] R914　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003－3734(2021)11－1022－09

Polycrystalline study of compound CP0119

AI Xiao-yu[1], LIU Meng-han[1,2], WANG Lu-feng[3], GAO Jing-jing[1], YANG Guang[1], ZHOU Hong-gang[1], YANG Cheng[1]
(1 *College of Pharmacy, Nankai University, Tianjin* 300350, *China*; 2 *Tianjin International Biomedical Research Institute, Tianjin Key Laboratory of Molecular Drug Research, Tianjin* 300450, *China*; 3 *China Pharmaceutical Research and Development Center Co., Ltd., Beijing* 102206, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To systematically study the polymorphism of compound CP0119. **Methods**: Totally 100 conditions such as volatile crystallization, slurry crystallization, anti-solvent crystallization, cooling crystallization, diffusion crystallization and water vapor stress crystallization were used to select the crystal types. Different crystal types were characterized by X-ray powder diffraction analysis (XRPD), differential scanning thermal analysis (DSC), thermogravimetric analysis (TGA) and Fourier infrared spectroscopy (FT-IR). Dynamic water adsorption test (DVS) was used to determine the wettability of anhydrous crystal. The stability and translatability of the crystal samples were studied by stress testing. The most stable crystal in the corresponding solvent at room temperature was determined by crystal competition test and its stability was investigated. **Results**: In addition to the original crystal type (crystal type 1), 9 new crystal types were screened and prepared. Many kinds of methods could be used to identify the crystal samples in different material states. The competitive test showed that the crystal type 1 was the most stable crystal type, and the stability test showed that the crystal form and melting point crystal of type 1 were not changed when it was placed in long-term and accelerated conditions for 10 d. **Conclusion**: By systematically studying the polycrystalline form of compound CP0119, the preparation method, material composition, crystal form

[作者简介] 艾笑羽,女,博士,副教授,主要研究方向为新药研发。联系电话:(022)85358566,E-mail:aixioayu@nankai.edu.cn。
[通讯作者] 杨诚,男,博士,教授,主要研究方向为新药研发。联系电话:(022)85358566,E-mail:cheng.yang@nankai.edu.cn。周红刚,男,博士,副教授,主要研究方向为开发器官纤维化、肿瘤和炎症相关适应证等的创新药物。联系电话:(022)85358566,E-mail:honggang.zhou@nankai.edu.cn。杨光,男,博士,副研究员,主要研究方向为药物化学、有机合成和化学生物学。联系电话:(022)85358566,E-mail:guang.yang@nankai.edu.cn。

stability and crystal form transformation rule of the 9 crystal forms were clarified, which provided scientific basis for the subsequent preparation process and preparation research.

[**Key words**] CP0119; polycrystalline; crystalline differentiation; crystalline transformation; crystalline stability

药物的多晶型是指药物在不同的结晶条件下，药物分子与溶剂分子之间会形成不同的相互作用和结合方式，从而导致药物形成 2 种或 2 种以上的晶型[1]。研究表明，多晶型现象会影响药物的生物利用度、稳定性、溶解度及溶出速率等[2-3]，因此，晶型的判定对药物研发来说至关重要。CP0119 是本实验室在阿奇霉素基础上改构得到的一种治疗功能性便秘的新型候选化合物，化学结构式见图 1。研究表明 CP0119 可以选择性地激动肠道肠肌细胞上的胶转蛋白(transgelin)，使其与肌动蛋白(actin)作用增强，进而使肠平滑肌细胞收缩能力增加，达到增强肠道蠕动的效果，进而对便秘症状起到良好的治疗作用。本实验采用多种结晶方式，对化合物 CP0119 进行 100 个条件晶型筛选，并对筛选出的新晶型进行 X 射线粉末衍射分析法(XRPD)、差示扫描量热法(DSC)、热重分析(TGA)、傅里叶红外光谱法(FT-IR)等表征，考察化合物 CP0119 各晶型的稳定性及转变规律，并对化合物 CP0119 各晶型进行系统性研究，为后续的工艺和制剂研究提供参考。

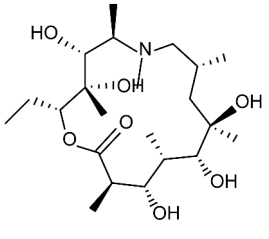


图 1 CP0119 化学结构式

材料与方法

1 仪器

Bruker D8 Adavance 型 X 射线粉末衍射仪(德国布鲁克光谱仪器公司)；变温热台(上海微图仪器科技发展有限公司)；Bruker Tensor 27 型傅里叶红外光谱仪(德国布鲁克光谱仪器公司)；TA Q200 型差热分析扫描仪(梅特勒-托利多国际贸易有限公司)；TA Q500 型热重分析仪(梅特勒-托利多国际贸易有限公司)；TA Q5000 型动态水分吸附仪(梅特勒-托利多国际贸易有限公司)；BT125D 分析天平(赛多利斯科学仪器有限公司)；SHH－250SD 恒温恒湿箱(重庆市永生试验仪器厂)。

2 试药和试剂

化合物 CP0119 由本实验室制备获得，含量 99.4%，其他试剂均为分析纯。乙酸乙酯、乙腈、丙酮、四氢呋喃、二甲基亚砜、三氟乙醇、二氯甲烷、乙醇、乙酸异丙酯、丁酮、甲醇、异丙醇、正丙醇、仲丁醇、正丁醇、异丙醚、乙醚、甲基叔丁基醚、乙酸异丙酯、1,4-二氧六环、氯仿、甲苯、正庚烷、甲基环己烷、乙酸丁酯等均购自 Aladdin 公司，分析纯；水为蒸馏水。

3 晶型筛选

采用目测法，在 25 ℃ 条件下，研究了化合物 CP0119 样品在 25 种常用溶剂的溶解性，具体操作方法为：称取已知量的样品，分次添加溶剂于样品中，搅拌或者超声助溶，直至样品目测溶清，记录消耗的溶剂量。依据溶解性质，本实验采用挥发结晶、晶浆结晶、抗溶剂结晶、冷却结晶、扩散结晶、水汽应激结晶等方式，通过改变溶剂种类、数量、配比设计，完成了 100 个条件晶型筛选实验，最终筛选并制备出 9 种新晶型，分别为不稳定晶型 2、二甲基亚砜溶剂化合物晶型 3、三氟乙醇溶剂化物晶型 4a、二氯甲烷溶剂化物晶型 4b、乙醇溶剂化合物晶型 5、水合物晶型 6、未能成功重复放大的晶型 7(疑似水合物)、无水物晶型 8 和无水物晶型 9。

4 各晶型的制备

4.1 晶型 1 晶型 1 由本实验室通过乙酸乙酯重结晶的方式制备。

4.2 晶型 2 晶型 2 典型制备方法有 3 种，分别为：① 取约 200 mg 晶型 1 样品，加入 2.8 mL 乙腈和 4.0 mL 水，60 ℃ 水浴加热搅拌溶清，过滤，转至 4 ℃ 搅拌约 60 min，析出固体，离心，室温鼓风干燥过夜，得到晶型 2(样品未干)。② 取约 50 mg 晶型 1 样品，依次加入 2.0 mL 水和 0.2 mL 丙酮，室温晶浆 3 d，离心，室温真空干燥过夜，得到晶型 2(样品未干)。③ 取约 30 mg 晶型 1 样品，加入 0.4 mL 四氢呋喃溶清，过滤，室温搅拌滴加 2.0 mL 水，立即析出固体，继续搅拌约 60 min，离心，室温真空干燥过夜，得到晶型 2(样品未干)。

4.3 晶型 3 晶型 3 典型制备方法有 3 种,分别为:① 取约 210 mg 晶型 1 样品,加入 1.6 mL 二甲基亚砜,溶清过滤,置于室温下敞口挥发 3 d,析出固体,得到晶型 3。② 取约 30 mg 晶型 1 装于离心管中,加入 0.1 mL 二甲基亚砜溶清,置于水溶剂气氛中室温静置扩散 2 d,析出固体,离心室温真空干燥过夜,得到晶型 3。③ 取约 50 mg 晶型 1,加入 0.4 mL 二甲基亚砜和 0.08 mL 水,60 ℃搅拌溶清,过滤,转至 4 ℃搅拌约 60 min,析出固体,室温鼓风干燥过夜,得到晶型 3。

4.4 晶型 4a 取约 30 mg 晶型 1 样品,加入 0.4 mL 三氟乙醇,溶清,过滤,置于室温下敞口挥发干,析出白色固体,得到晶型 4a。

4.5 晶型 4b 晶型 4b 典型制备方法有 4 种,分别为:① 取约 50 mg 晶型 1 样品,加入 1.0 mL 二氯甲烷和 1.0 mL 四氢呋喃,溶清,过滤,40 ℃水浴加热快速减压挥发干,得到晶型 4b。② 取约 200 mg 晶型 1 样品,加入 2.0 mL 二氯甲烷和 2.0 mL 四氢呋喃,溶清,过滤,40 ℃水浴加热快速减压挥发干,得到晶型 4b。③ 取约 50 mg 晶型 1 样品,加入 16.0 mL 二氯甲烷,溶清,过滤,40 ℃水浴加热快速减压挥发干,得到晶型 4b。④ 取约 50 mg 晶型 1 样品,加入 5.0 mL 二氯甲烷,60 ℃水浴加热搅拌溶清,过滤,转至 4 ℃搅拌过夜,析出白色固体,离心,室温鼓风干燥过夜,得到晶型 4b。

4.6 晶型 5 晶型 5 典型制备方法有 2 种,分别为:① 取约 300 mg 晶型 1 样品,加入 1.0 mL 乙醇和 1.0 mL 乙酸乙酯,60 ℃水浴加热搅拌溶清,过滤,转至 4 ℃搅拌约 60 min,析出固体,离心,室温鼓风干燥过夜,得到晶型 5。② 取约 150 mg 晶型 1 样品,依次加入 0.7 mL 乙醇和 0.7 mL 乙酸异丙酯,60 ℃水浴加热搅拌溶清,过滤,转至 4 ℃搅拌约 60 min,析出固体,离心,室温鼓风干燥过夜,得到晶型 5。

4.7 晶型 6 晶型 6 典型制备方法有 2 种,分别为:① 取约 50 mg 晶型 1 样品,依次加入 0.7 mL 乙腈和 1.0 mL 水,60 ℃水浴加热搅拌溶清,过滤,转至 4 ℃搅拌约 60 min,析出白色固体,离心,室温鼓风干燥过夜,得到晶型 6。② 由晶型 2 室温鼓风干燥过夜制得。

4.8 晶型 7 取约 30 mg 晶型 1 样品,加入 0.6 mL 乙醇和 0.2 mL 水,溶清,过滤,置于室温下敞口挥发干,析出白色固体,得到晶型 7。

4.9 晶型 8 晶型 8 典型制备方法有 2 种,分别为:① 取适量晶型 6 样品,置于热台铜板上,升温至 80 ℃,保温约 5 min,降回室温,得到晶型 8。② 取约 200 mg 晶型 1 样品,加入 8.0 mL 乙酸乙酯饱和的水,室温晶浆 3 d,减压抽滤干,得到晶型 2 和晶型 6 的混晶,再室温真空干燥过夜后,得到晶型 8。

4.10 晶型 9 取约 30 mg 晶型 1 样品,加入 3.0 mL 丁酮,溶清,过滤,置于 40 ℃下敞口挥发干,析出固体,得到晶型 9;也可由晶型 3、晶型 5、晶型 6、晶型 8 升温转晶得到。

5 晶型的表征

采用 XRPD,TGA,DSC 和 FT-IR 等分析技术,对晶型 1 及实验发现的 8 种新晶型进行了分析表征,由于晶型 2 为不稳定晶型,只对其进行了 XRPD 表征分析。

5.1 XRPD 实验条件:CuKα 辐射,石墨单色器,管压 40 kV,管流 150 mA,2θ 扫描范围 3° ~ 80°,步长 0.02°,扫描速度 8°·min^{-1},检测样本量 > 2 mg,除非特别说明,样品在检测前未经研磨。

5.2 DSC 实验条件:升温范围 20 ℃ ~ 230 ℃,升温速率设置为 10 ℃·min^{-1},使用标准铝坩埚,样品检测量为 0.5 ~ 5 mg。

5.3 TGA TGA 法可以测定样品重量随温度升高的变化,分析各晶型的成分和含量,对结晶溶剂的种类和数量进行定性、定量的判断[4]。实验条件:氮气作为保护气,升温范围 20 ℃ ~ 250 ℃,升温速率为 10 ℃·min^{-1},样品检测量为 1 ~ 10 mg。

5.4 FT-IR 溶剂不同,分子间作用力也有所区别,从而导致不同晶型的红外图谱存在差异[5]。采用 ATR 法进行检测,扫描范围为 600 ~ 4 000 cm^{-1}。

6 DVS

本实验通过 DVS 研究了化合物 CP0119 无水物(晶型 1、晶型 8、晶型 9)和水合物(晶型 6)的引湿性,实验条件:氮气作为保护气,气体流速为 10 mL·min^{-1},样品检测量为 1 ~ 10 mg,25 ℃平衡,等温 90 min,无水物检测湿度 0%,水合物检测湿度 40%。

7 晶型稳定性实验与晶型转变

将化合物 CP0119 各晶型样品平铺于表面皿中,通过热台 XRPD 检测,对化合物 CP0119 各晶型的稳定性及晶型物质状态的转变进行了研究。

8 晶型竞争实验

为了检测室温下化合物 CP0119 最稳定的晶型,进行了晶型竞争实验。实验条件为室温,乙酸乙

酯、乙酸异丙酯为溶剂，具体实验操作为：① 起始混合样配制：晶型 1，晶型 8，晶型 9 样品各取 30 mg，混合均匀，取样进行 XRPD 检测。② 将混合样品平均分成 2 份，一份加入 1.0 mL 乙酸乙酯，另一份加入 1.0 mL 乙酸异丙酯，室温下搅拌，不同时间离心取样进行 XRPD 检测。

9 晶型 1 的稳定性考察

本研究对筛选出的稳定晶型进行了进一步的稳定性考察。称取晶型 1 样品 30 mg，平铺于样品瓶中，分别进行了长期实验[(25 ± 2) ℃，(65% ± 10%) RH，敞口避光]和加速实验[(40 ± 2) ℃，(75% ± 10%) RH，敞口避光]。在实验的 d 0 和 d 10，分别检测了两组实验的晶型(XRPD)和熔点(DSC)。

结　果

1 晶型的表征

1.1 XRPD 10 种化合物 CP0119 晶型的 XRPD 图谱见图 2，具体数据见表 1。对比化合物 CP0119 各种晶型的 XRPD 图谱，结果表明其衍射峰的数量、位置、强度均存在较明显的差异，粉末衍射图谱具有专属性，可以有效鉴别化合物 CP0119 的 10 种晶型。

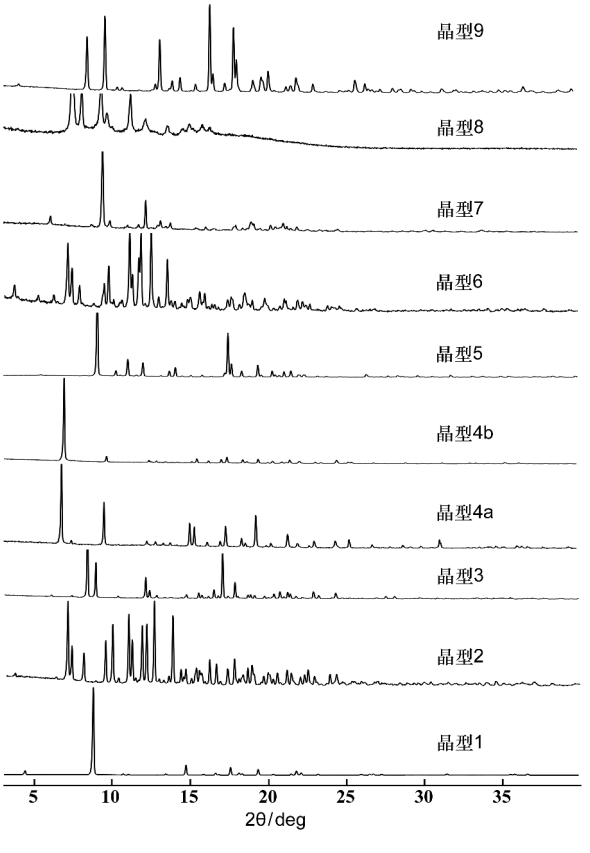


图 2 化合物 CP0119 各晶型的 XRPD 图

表 1 化合物 CP0119 各晶型的 XRPD 数据

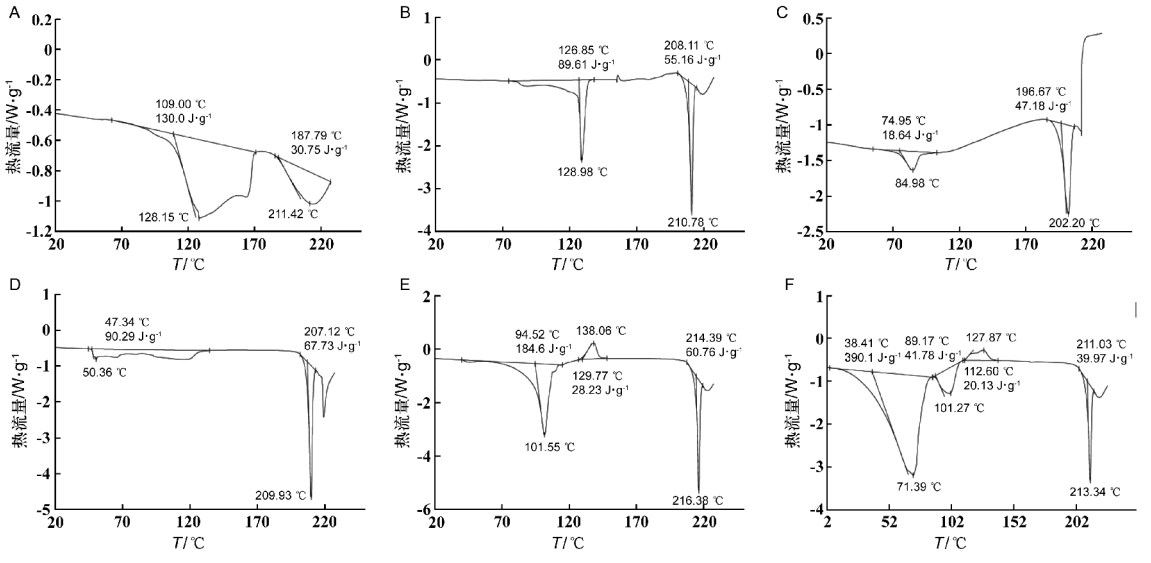
晶型	各晶型 XRPD 图谱中的 2θ/°
晶型 1	8.78，14.72，17.58
晶型 2	7.04，7.30，8.06，9.46，9.92，10.94，11.16，11.10，12.1，12.58，13.76
晶型 3	8.38，8.91，12.11，12.36，17.04，17.83
晶型 4a	6.92，9.42，15.13，15.42，17.43，19.35，21.39
晶型 4b	6.93，7.53
晶型 5	9.2，11.15，12.12，14.18，17.54，17.77
晶型 6	7.12，7.38，7.87，9.46，9.76，11.10，11.82，12.48，13.50
晶型 7	9.44，12.20
晶型 8	7.54，8.16，9.38，9.76，11.26，12.24，13.6
晶型 9	8.8，9.94，13.44，16.64，16.84，18.16，18.34

1.2 DSC 检测 化合物 CP0119 溶剂合物晶型的 DSC 检测图见图 3，不含溶剂晶型的 DSC 检测图见图 4，实验数据见表 2。检测结果表明，8 种化合物 CP0119 晶型的 DSC 曲线存在很大的区别，非溶剂合物中，晶型 1 和晶型 9 无脱溶剂峰，而晶型 8 在 75 ℃ ~90 ℃之间有 1 个小脱溶剂峰，在 95 ℃ ~110 ℃之间有 1 个转晶峰。溶剂合物除晶型 3 外，均在不同温度有脱溶剂峰，这与溶剂的沸点有关，同时也反映了化合物 CP0119 与溶剂分子之间作用力的强弱；晶型 6 和晶型 7 存在转晶放热峰，分别在 125 ℃ ~145 ℃和 110 ℃ ~140 ℃，表明晶型 6 和晶型 7 在高温下会发生晶型的转变；晶型 3 有 2 个宽大的吸热峰，分别在 60 ℃ ~170 ℃和 180 ℃ ~230 ℃，未见明显熔点。

表 2 化合物 CP0119 各晶型 DSC 检测数据

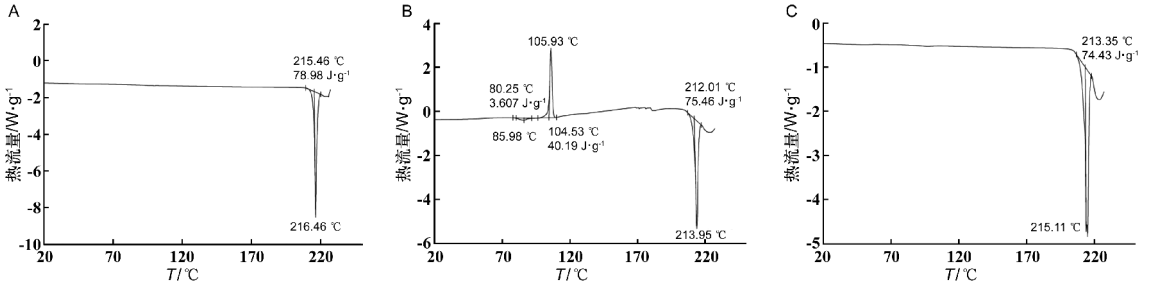
℃

序号	晶型	吸热峰 1	吸热峰 2	吸热峰 3	放热峰
1	晶型 1	—	—	216.46	—
2	晶型 3	—	128.15	211.42	—
3	晶型 4a	—	128.98	210.78	—
4	晶型 4b	84.98	—	202.20	—
5	晶型 5	50.36	—	209.93	—
6	晶型 6	—	101.55	216.38	138.06
7	晶型 7	71.39	101.27	213.34	127.87
8	晶型 8	85.98	—	213.95	105.93
9	晶型 9	—	—	215.11	—



A:晶型 3;B:晶型 4a;C:晶型 4b;D:晶型 5;E:晶型 6;F:晶型 7

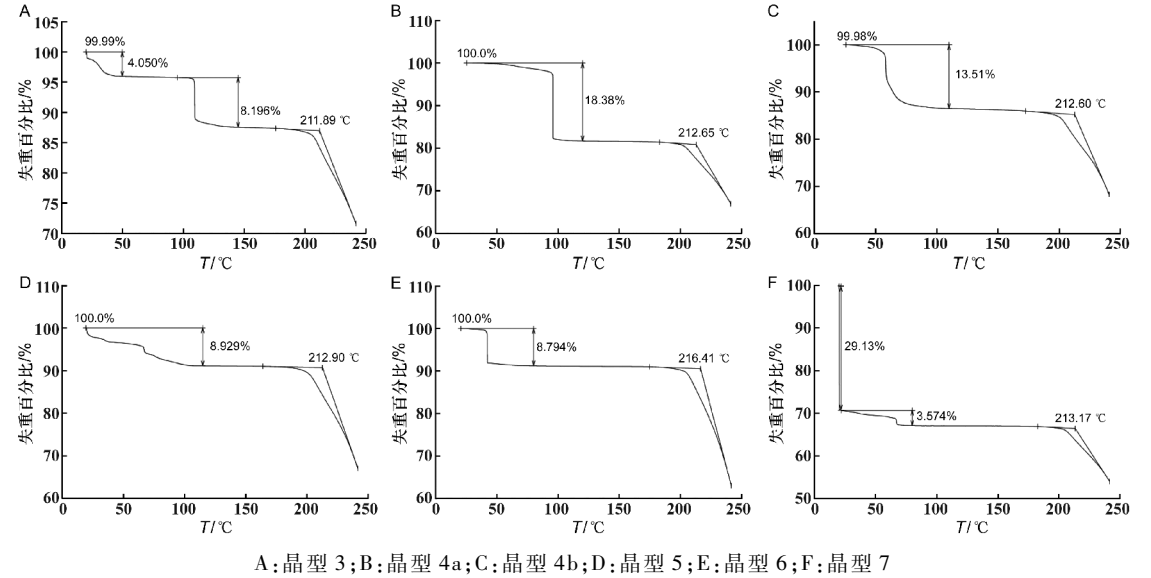
图 3 化合物 CP0119 溶剂合物晶型 DSC 检测图谱



A:晶型 1;B:晶型 8;C:晶型 9

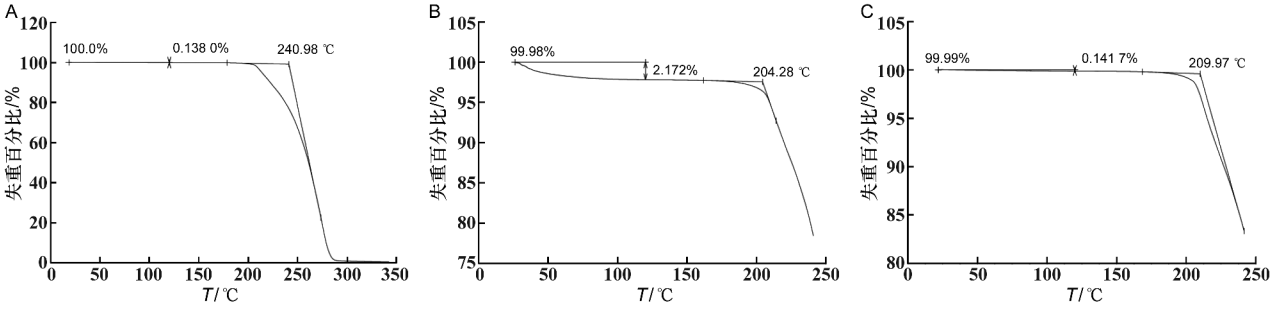
图 4 化合物 CP0119 不含溶剂晶型的 DSC 检测图

1.3 TGA 化合物 CP0119 溶剂合物晶型的 TGA 检测图见图 5,不含溶剂晶型的 TGA 检测图见图 6,实验数据见表 3。由 TG 图可以看出,化合物晶型中的 6 个溶剂合物,均存在明显的失重台阶,通过计算分析可以得到每种溶剂合物所含溶剂的数量。



A:晶型 3;B:晶型 4a;C:晶型 4b;D:晶型 5;E:晶型 6;F:晶型 7

图 5 化合物 CP0119 溶剂合物晶型的 TGA 图



A:晶型 1;B:晶型 8;C:晶型 9

图 6 化合物 CP0119 不含溶剂晶型的 TGA 图

表 3 化合物 CP019 各晶型的 TGA 数据

晶型	失重温度/℃	失重百分比/%	溶剂	溶剂数量/个	分解温度/℃
晶型 3	95 ~ 145	8.2	二甲基亚砜	0.5	212
晶型 4a	130	18.4	三氟乙醇	1	213
晶型 4b	110	13.5	二氯甲烷	0.5 ~ 1	213
晶型 5	115	8.9	乙醇	1	213
晶型 6	80	8.8	水	2	216
晶型 7	20 ~ 80	3.6	水	1	213

1.4 FT-IR 化合物 CP0119 各晶型的 FT-IR 图见图 7。由实验结果可以看出,化合物 CP0119 各晶型的 FT-IR 图在吸收峰位置、数量、强度等方面存在明显差异,表明红外光谱法可以实现对化合物 CP0119 各晶型的有效鉴别。

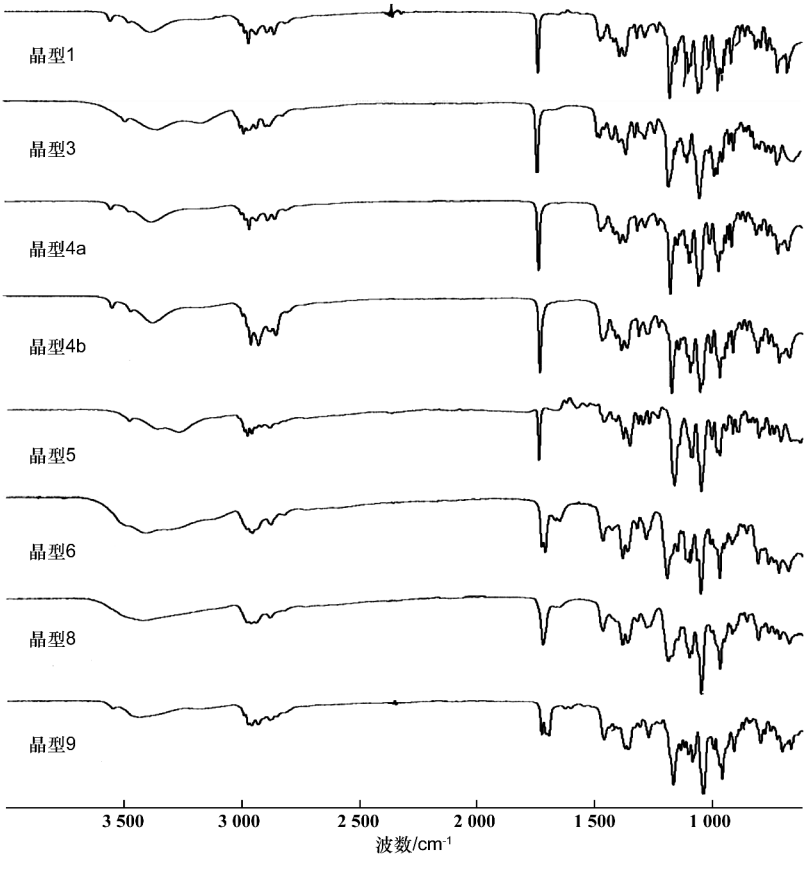
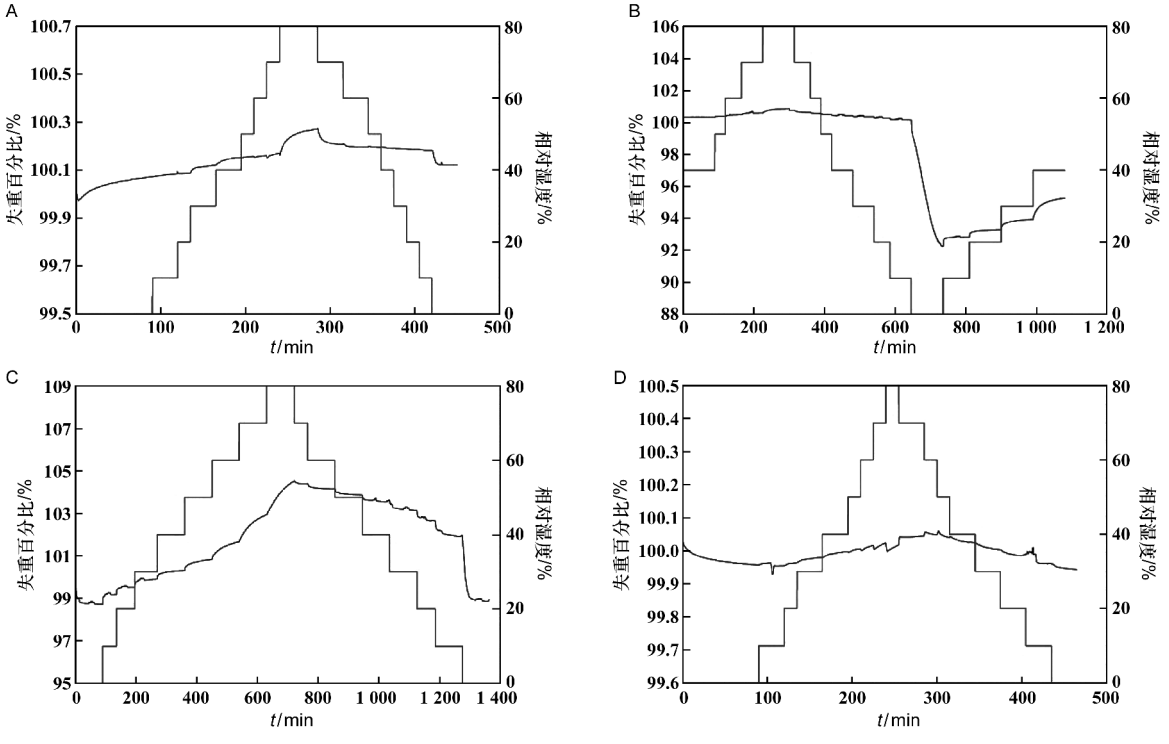


图 7 化合物 CP0119 各晶型的 FT-IR 图

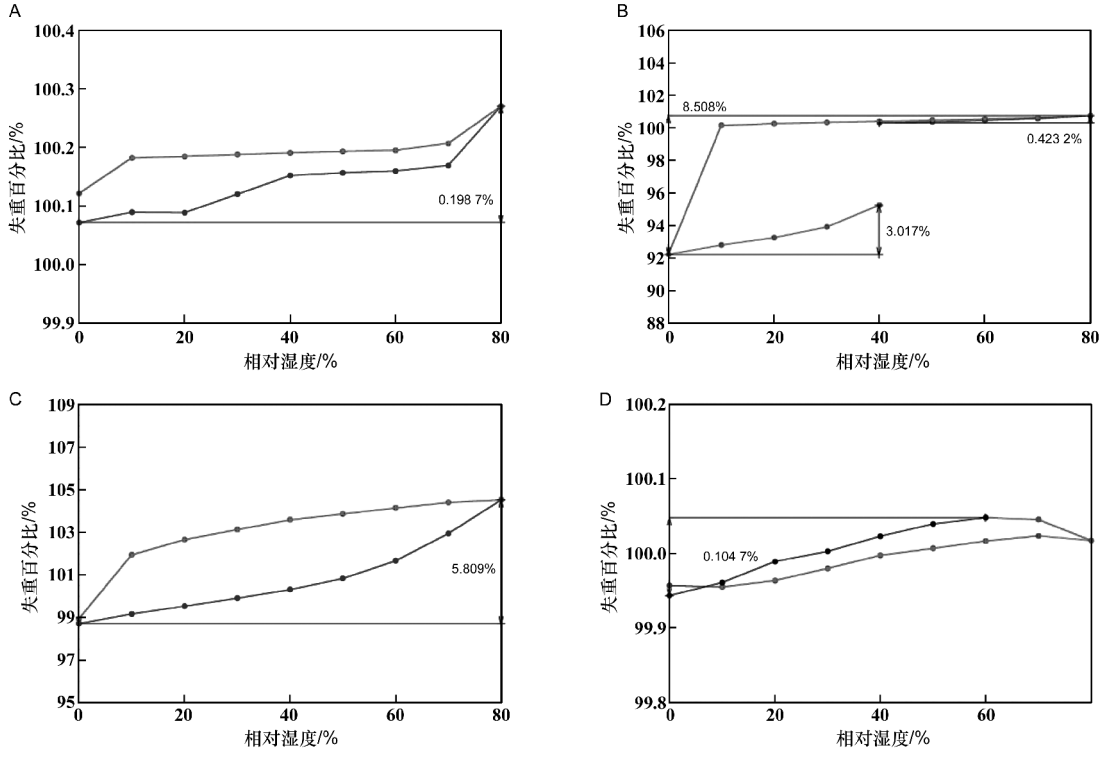
2 DVS 检测

DVS 检测图见图 8,等温吸附曲线见图 9。由实验结果可知,无水晶型 8 有吸湿性,在 0% ~80% RH 范围内重量变化约 5.8%。



A:晶型 1;B:晶型 6;C:晶型 8;D:晶型 9

图 8 化合物 CP0119 各晶型的 DVS 图



A:晶型 1;B:晶型 6;C:晶型 8;D:晶型 9

图 9 化合物 CP0119 各晶型等温吸附曲线

3 晶型稳定性实验与晶型转变

晶型 1 的室温密封放置 XRPD 图见图 10。晶型 1 在室温密封放置 28 d，晶型未变，表明晶型 1 是稳定性晶型。晶型 2 的室温鼓风干燥过夜 XRPD 图见图 11，晶型 2 为不稳定晶型，经室温鼓风干燥过夜，转变为晶型 6。各晶型的热台 XRPD 图见图 12，含有溶剂的晶型稳定性都比较差，在升温条件下均能发生晶型转变，且容易向不含溶剂的晶型 1 和晶型 9 转变，不含溶剂的晶型 8 在 150 ℃时向晶型 9 转变。由此可知，晶型 1 和晶型 9 较稳定。

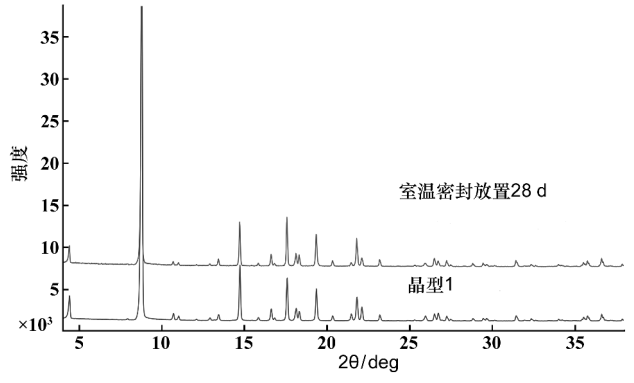


图 10 晶型 1 的室温密封放置 XRPD 图

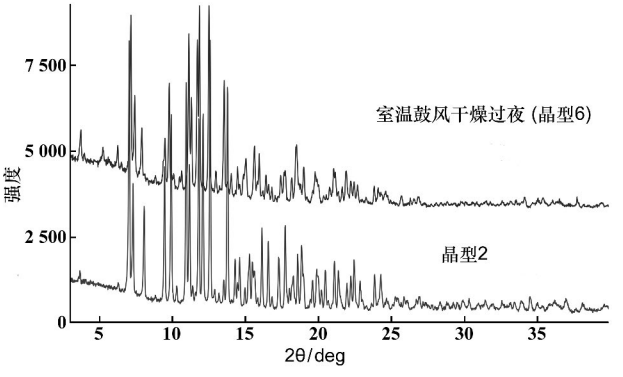
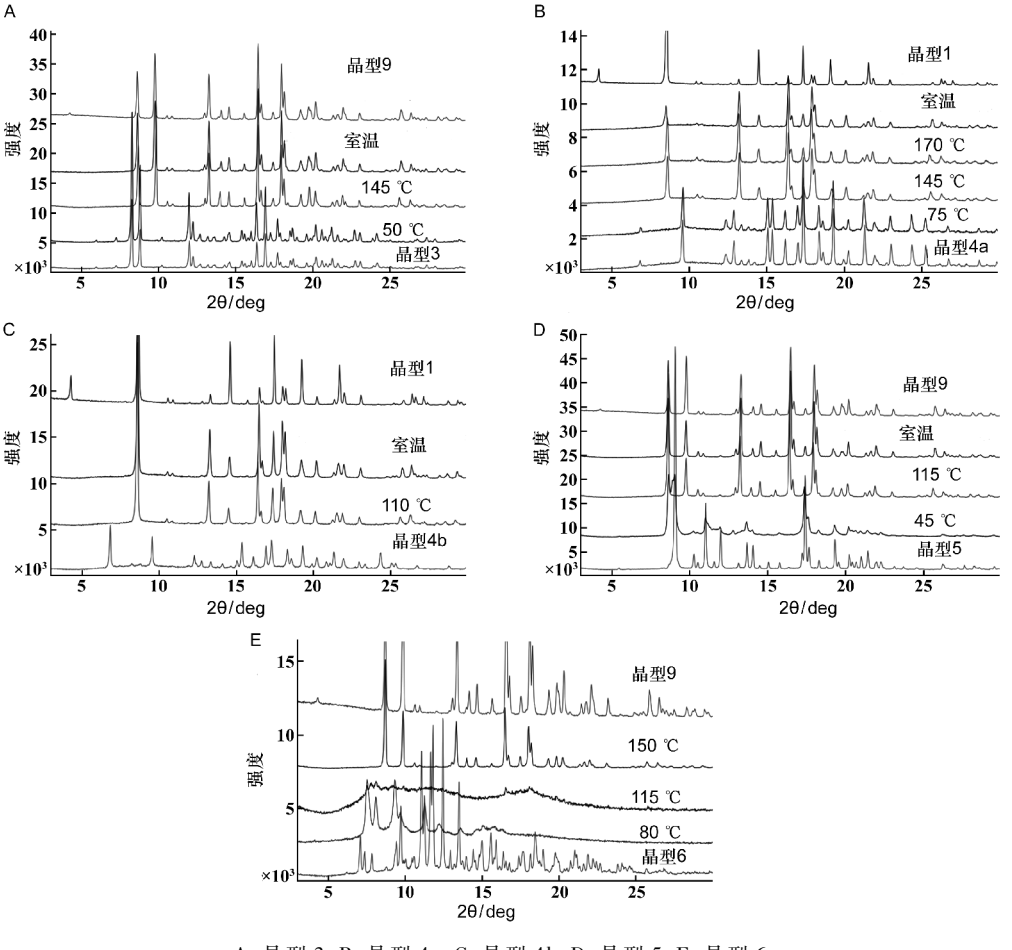


图 11 晶型 2 室温鼓风干燥过夜的 XRPD 图

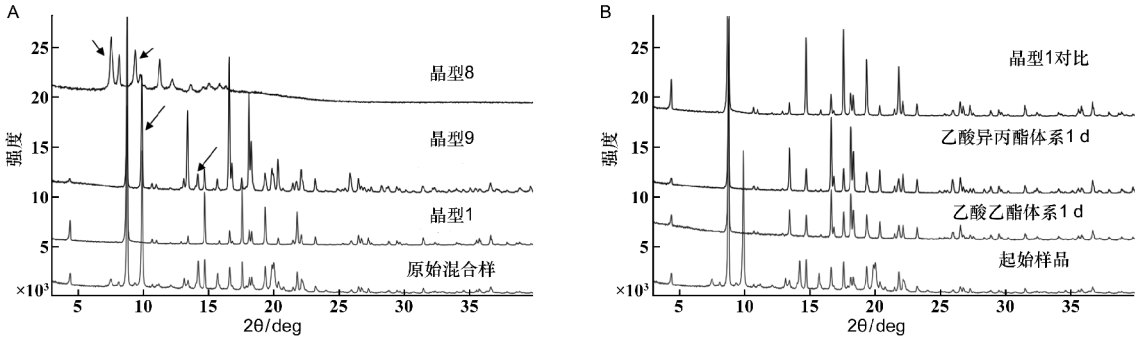


A：晶型 3；B：晶型 4a；C：晶型 4b；D：晶型 5；E：晶型 6

图 12 化合物 CP0119 各晶型的热台 XRPD 图

4 晶型竞争实验

实验结果见图 13。由实验结果可以看出，室温下，在乙酸乙酯和乙酸异丙酯中晶型 1 最稳定。

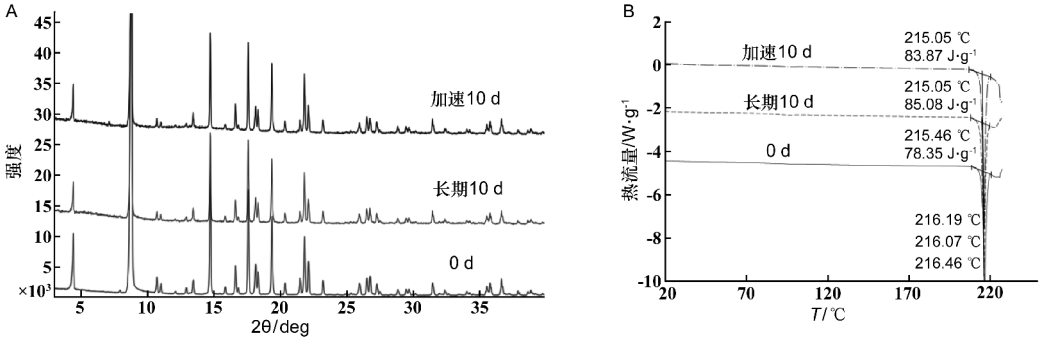


A:竞争起始混合样与单一晶型的 XRPD 对比图;B:乙酸乙酯和乙酸异丙酯中竞争实验的 XRPD 图

图 13 化合物 CP0119 晶型竞争实验结果

5 晶型 1 的稳定性考察

实验结果见图 14。结果表明晶型 1 在长期和加速 2 个条件下,晶型均未变,熔点均没有明显变化。



A:晶型 1 稳定性放置 XRPD 图;B:晶型 1 稳定性放置 DSC 图

图 14 晶型 1 稳定性实验结果

讨 论

本研究对化合物 CP0119 开展了 100 个条件的晶筛实验,结果发现了晶型 1 之外的 8 种新晶型,分别为不稳定晶型 2、二甲基亚砜溶剂化合物晶型 3、三氟乙醇溶剂化物晶型 4a、二氯甲烷溶剂化物晶型 4b、乙醇溶剂化合物晶型 5、水合物晶型 6、未能成功重复放大的晶型 7(疑似水合物)、无水物晶型 8 和无水物晶型 9。

由于晶型 2 为不稳定晶型,室温鼓风干燥过夜后,转变为晶型 6,未对其进行系统性研究。对化合物 CP0119 的 8 种晶型采用了 XRPD,DSC,TGA,FT-IR 等不同方法进行了表征研究,结果表明这些分析技术均可以有效地鉴别化合物 CP0119 的不同晶型状态;对晶型 1、晶型 6、晶型 8、晶型 9 进行的动态水吸附实验表明,晶型 8 具有引湿性。

综合晶型稳定性实验、晶型竞争实验以及晶型 1 稳定性考察实验结果分析,晶型 1 为化合物 CP0119 的最稳定晶型。晶型稳定性实验表明,化合物 CP0119 的晶型 1 室温密封放置 28 d,晶型未变,而 9 种新晶型在高温条件下均可发生晶型转变。晶型竞争实验中,晶型 8 和晶型 9 在乙酸乙酯和乙酸异丙酯中均转为晶型 1,说明室温下晶型 1 为相应溶剂体系中的最稳定晶型。对晶型 1 在长期实验[(25 ± 2) ℃,(65% ± 10%) RH,敞口避光]和加速实验[(40 ± 2) ℃,(75% ± 10%) RH,敞口避光]条件下放置 10 d,晶型未发生改变,稳定性较好。本实验为后续的制备工艺及制剂研究提供了科学依据。

[参 考 文 献]

[1] HIGASHI K, UEDA K, MORIBE K. Recent progress of structural study of polymorphic pharmaceutical drugs[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 117: 71 - 85.
[2] 徐婷,王彦,朱美兰,等. 盐酸文拉法辛多晶型 X-射线粉末衍射定量分析[J]. 中国新药杂志,2017,26(21):2614 - 2619.
[3] 夏婉莹, 郝英魁, 唐辉,等. 粉末 X 射线衍射法在药物多晶型研究中的应用[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(1):44 - 47.
[4] 傅琳,雷勇胜,郝英魁,等. 热分析法在药物多晶型研究中的应用[J]. 中国新药杂志,2017,26(2):174 - 178.
[5] 李永亮,杨世颖,胡堃,等. 吲哚美辛溶剂合物多晶型现象与表征方法[J]. 医药导报,2015,34(6):785 - 790.

编辑:刘卓越/接受日期:2021 - 01 - 14