

• 综述 •

心血管系统治疗药物的晶型研究进展

张娜^{1,2}, 黄海伟¹, 林兰¹, 何兰^{1*}, 吕扬^{2*}

1. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050

2. 中国医学科学院 北京协和医学院 药物研究所, 北京 100050

摘要: 药物晶型问题直接关系到药物的质量和疗效, 且众多固体药物的专利纠纷都涉及到晶型问题, 药物的多晶型成为药物研发中备受关注的课题。我国目前在药物晶型鉴别和检查的技术与方法方面与发达国家存在较大的差距, 检验标准和检验方法的缺失成为了晶型药物发展的一个瓶颈。以心血管系统药物为切入点, 对目前临床常用且文献报道较多的几类心血管系统治疗药物的晶型研究现状进行综述, 为建立晶型标准检测方法提供依据, 以保证其临床用药安全、有效。

关键词: 心血管系统治疗药物; 晶型; 质量标准

中图分类号: R972

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2014)06-0690-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.06.026

Research progress on polymorphism of cardiovascular drugs

ZHANG Na^{1,2}, HUANG Hai-wei¹, LIN Lan¹, HE Lan¹, LÜ Yang²

1. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China

2. Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China

Abstract: Polymorphism is essential to the quality and effect of drugs and is involved in many patent disputes of solid dosage medicines. Polymorphism of drugs has drawn lots of attentions in drug research and development areas. It is important to improve the techniques and methods to characterize drug polymorphism. Meanwhile, the development of drug polymorphism is restricted by the lack of characterizing standards and methods. This paper reviewed the current polymorphism development of several cardiovascular drugs which are widely used in clinic and widely reported, so as to support the generation of standard polymorphism characterizing methods and ensure the safety and effectiveness of these drugs in clinic.

Key words: cardiovascular drugs; polymorphism; quality standards

心血管疾病是危害人类健康的严重疾病, 是造成人类死亡的主要原因之一。本病种类繁多, 病因复杂。因此, 心血管系统治疗药物的研究受到极大的重视, 发展很快, 临床应用药物众多。心血管系统治疗药物主要作用于心脏或血管系统, 改进心脏的功能, 调节心脏血液的总输出量, 或改变循环系统各部分的血液分配。根据用于治疗疾病的类型, 心血管系统治疗药物主要分为降血脂药、抗心绞痛药、抗高血压药、强心药和抗心律失常药。有关多

晶型的研究自然是其研究热点之一, 文献报道较多。研究药物的多晶型及其性质, 具有多方面的意义和价值。通过多晶型研究, 可以保证药物晶型的稳定性, 改善药物的溶出速率和生物利用度, 提高药物的治疗效果, 减小毒性, 有效保证药物生产的批间等效性等。针对存在多晶型的心血管系统治疗药物, 对其晶型文献报道情况进行详细总结与分析。为标准制修订和规范性文件发布提供科学依据, 对不同晶型药物进行准确、快速的鉴别, 以确保药品质量、

收稿日期: 2014-03-12

基金项目: 国家质量监督检验检疫总局公益性行业科研专项 (2012104008-1-14)

作者简介: 张娜, 研究方向为药物分析。Tel: (010)67095342 E-mail: zhangn@nifdc.org.cn

*通信作者 何兰 E-mail: helan1961@aliyun.com

吕扬 E-mail: luy@imm.ac.cn

推动新药的开发及知识产权的保护。

1 他汀类降血脂药物

3-羟基-3-甲基戊二酰辅 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂简称他汀类药物。自 1976 年第一个他汀类药物美伐他汀问世以来, 他汀类药物已发展至第三代。目前已用于临床的有洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀等, 较新的还有瑞舒伐他汀^[1]。它们的出现使治疗血脂异常有了重大进展, 是国际上治疗高胆固醇血症的理想首选药物, 也是心脑血管病一级和二级预防的最重要药物之一^[2]。他汀类化合物大多都有晶型研究报道。

1.1 洛伐他汀

洛伐他汀分离自霉菌培养物, 孙华^[3]对洛伐他汀的结晶形态学进行了系统研究以及不同结晶方式对药物中杂质的影响。

1.2 普伐他汀钠

普伐他汀是通过对洛伐他汀的化学结构进行改进而得的半成品, 普伐他汀钠已报道的晶型有 A、B、C、D、E、F、G、H、H₁、I、J、K、L、M、U、T 16 种晶型, 尤以晶型 A 为主。1996 年默克索引收录的普伐他汀钠为无定型态, 有关普伐他汀钠制备的专利也多为无定型态^[4]。2007 年 Keri 等^[5]首次制备得到了 A、B、C、D、E、F、G、H、H₁、I、J、K、L 晶型化合物, 并采用多晶粉末 X 射线衍射仪 (PXRD)、IR、差示扫描量热仪 (DSC) 等方法进行了表征, 同时还指出这些多晶型化合物均适合作为药用制剂的活性成分来降低血液中胆固醇的水平。Martin-Islan 等^[6]对普伐他汀钠不同的结晶过程进行了研究并得到一种新晶型 M 型, 利用 PXRD 和 DSC 方法分析 M 晶型, 结果显示其晶体结构、热力学行为和熔点等理化性质不同于其他晶型, 并首次采用固态 ¹³C-NMR 法进行了晶型测定。Jia 等^[7]利用在线聚焦光束反射测量 (FBRM) 和颗粒录影显微镜 (PVM) 技术研究普伐他汀钠的多晶型转变过程, 结果显示高比例的水与异丙醇的混合溶剂系统、高温以及快速搅拌可以加速其从 A 晶型转变为稳定的 B 晶型。尹秋响等^[8]获得了普伐他汀钠的 U 型晶体, 其可作为药物组合物用于治疗动脉粥样硬化。文献中大多涉及的是晶型的制备方法和表征分析, 对不同晶型的有效鉴别方法和稳定性的研究几乎未见报道, 由于普伐他汀钠具有较强的引湿性, 在一定湿度条件下, 其晶型会发生转变, 如何确保药物晶型的稳定, 是需要进一步解决的问题。在普伐他汀/

钠非诺贝特复方胶囊 (Pravafenix) 的评估报告中提到由于普伐他汀钠具有良好的水溶性, 晶型对其稳定性以及药动学影响有限^[9], 但有关其不同晶型的活性研究没有详细报道。

1.3 氟伐他汀钠

氟伐他汀是第一个全合成的 HMG-CoA 还原酶抑制剂, 晶型专利的申请始于 1997 年 6 月, 此后晶型得到广泛的研究, 到目前为止, 氟伐他汀钠的晶型已发现近 100 多种, 包括 A、B₁、B₂、C、D、E、F 结晶水合物^[10-11]; I~VII、IV-1、IX、IX-1、XI~XIII、XI-2、XIV、XVI~XX、XIX-1、XXII~XXIV、XXVI、XXVII、XXIX、XXX、XXXI、XXXIII~XXXIX、XLI~XLIX、L、LI~LX、LXIV~L、XX、LXXI、LXXII、LXXIV~LXXXVIII、XC、XCI~XCIII、XCIV~XCIX、C、CI~CV^[12-13]; 无定型^[14]和晶型 B^[15]。虽然无定型态较晶体更好溶解, 但其更易吸湿, 这给药物的封装和贮藏带来一定的影响, 结晶型水合物则不易受空气湿度的影响并表现出很好的稳定性, 便于实验称量操作。

1.4 阿托伐他汀钙

阿托伐他汀与氟伐他汀一样都含有氟苯环和氮杂环, 是全人工合成的第二个他汀类药物。阿托伐他汀钙多晶型包括 A、B₁、B₂、C、D、E、KY、I~XIX 等 26 种^[16-21]。有报道认为该药物无定形粉末与晶体相比具有更好的生物溶出度和利用度^[22]。

1.5 瑞舒伐他汀钙

瑞舒伐他汀是较新的他汀类药物, 调脂作用强且用量小, 耐受性与安全性好, 优于已上市的其他他汀类药物, 被誉为“超级他汀”。有关其晶型报道较少, 黄欣等^[23]将瑞舒伐他汀钙溶解于甲醇-水 (1:1) 溶液中, 加热回流, 冷却结晶获得稳定的晶 I 型化合物, 药效更佳。

2 地平类抗心绞痛药物

地平类药物是二氢吡啶类 (DHP) 钙拮抗剂, 属于抗心绞痛药, 此外还有抗心律失常和抗高血压的作用, 目前上市的已不下 30 种。近 20 年国内外先后出现大量的文献和专利报道了 DHP 药物存在的多晶型现象。

2.1 硝苯地平

硝苯地平是第一代 DHP 的代表, 其血管扩张作用强烈, 特别适用于冠脉痉挛所致心绞痛。文献中报道了硝苯地平有 3 种不同的晶型, 即晶型 A、B、C, 室温下晶型 A 为稳定型, 晶型 B、C 为亚稳定型^[24]。

聚合物添加剂对结晶速率的影响,同步辐射 X 射线粉末衍射法测定硝苯地平的晶体结构等相关研究是近年来的热点^[25-28]。王小营等^[29]研究表明采用硅晶反射显示(SXRD)、PXRD、DSC 和 IR 4 种方法可实现对硝苯地平 3 种晶型样品的鉴别分析,并揭示了其多晶型形成原因主要包括物质存在状态差异、分子排列规律差异以及结晶溶剂介入等因素。

2.2 尼群地平

尼群地平作为第二代 DHP,具有显著而持久的血管扩张及降压作用,降压疗效稳定且副作用小,适用于各种类型的高血压与高血压急症,对老年性低肾素型高血压尤为适用。文献报道尼群地平有 3 种晶型,分别为 I、II、III^[30]。袁恒杰等^[31-33]对尼群地平多晶型化学稳定性影响因素、晶型转变条件及其影响因素的确定、药动学及生物利用度进行了系统研究,结果显示 3 种晶型稳定性 I>II>III、光稳定性 III>I>II、活化能 II>I>III、热稳定性最好为晶型 II,而湿度对 3 种晶型的化学稳定性几乎没有影响,晶型 III 的生物利用度最高,是晶型 I 的 1.7 倍。杜冠华等^[34]发现了尼群地平上述 3 种晶型之外的被命名为晶型 IV 的一种新晶型,晶型 IV 较其他晶型具有给药后吸收快,最大血药浓度高、保持平台期时间长等优势特性。晶体大小可显著影响尼群地平的溶出速率和口服生物利用度,可通过制备纳米晶体加以改善,有关尼群地平纳米晶体的相关生物活性评价研究近年文献报道较多^[35-38]。

2.3 尼莫地平

尼莫地平也是第二代 DHP 药物,已报道的晶型包括 H、L^[39]; I、II^[40]; A、B^[41]; 1、2、3^[42]。袁恒杰等^[40,43]研究结果显示尼莫地平 2 种晶型 I、II 对热、湿度稳定,对光线不稳定(晶 I>晶 II),生物等效。邢逞等^[41]对国产尼莫地平固体制剂的晶型现状进行了研究,发现制剂过程会导致原料晶型的转变,从而影响其生物活性,说明现有标准的晶型质量不可控。

较新的地平类药物如阿折地平,它是一种新型的第三代长效的 DHP 钙通道阻滞剂,报道了 α 、 β 、NF 3 种晶型^[44]; 间尼索地平有 A 和 B 两种晶型^[45]。

3 抗高血压药物

高血压是常见的心血管疾病,按作用部位分为作用于自主神经系统、RAS 系统和离子通道的药物。目前,影响 RAS 系统的血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI,普利类)和血管紧张素 II 受体拮抗剂(主

要是 AT1 受体拮抗剂,沙坦类)发展较快,是抗高血压的一线药物。普利和沙坦类药物,在多晶型研究方面也有较多报道。

3.1 卡托普利

卡托普利,又名巯甲丙脯酸,是人工合成的非肽类血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂,主要用于治疗高血压及充血性心衰。作为第一代 ACE 类药的代表,目前其仍是治疗高血压的首选药物。该化合物存在同质多结晶现象,一种为低熔点(84~86 °C)的亚稳态晶型,另一种为高熔点(103~105 °C)的稳态晶型^[46]。王震红等^[47]利用 DSC 对进口及国内卡托普利原料的晶型进行了考察,结果均为高熔点的晶 B 型。

3.2 厄贝沙坦

厄贝沙坦是新一代口服强效降压药,属于非肽类血管紧张素 II 受体阻断剂,主要在高血压、充血性心力衰竭、糖尿病和肾病的治疗中发挥重要作用。厄贝沙坦有 4 种多晶型,包括 A、B、C 和无定型,其原料与市售片剂的晶型是晶型 A^[48]。田静等^[49]报道厄贝沙坦存在 A 和 B 两种晶型,通过聚焦光束反射测量(FBRM)观察到这两种晶型的转化是一种互变异构转化,即从介稳相 A 的溶解到热力学稳定相 B 的成核和生长。

3.3 乌拉地尔

乌拉地尔为新型的抗高血压药物,属于 α -受体阻滞药、5-羟色胺受体拮抗剂,具有外周和中枢双重降压作用,主要用于治疗重症高血压和高血压危象。乌拉地尔存在 7 种组成形式即 I、II、III 型结晶,单、三、五水合物和甲醇溶剂化物。乌拉地尔的药理活性与晶型有关,以晶 II 型最为稳定,生物利用度最高,最适合药用,是工业化生产的最佳晶型^[50]。代秀梅等^[51]对乌拉地尔红外光谱与多晶型的研究表明,由于乌拉地尔存在多晶现象,不同晶型的红外图谱不同,在药品日常检验中,若按原药品质量标准的操作方法,容易导致结果误判,样品需经前处理才能与对照图谱一致,这更加证明了加强晶型标准控制的重要性。

3.4 缬沙坦

缬沙坦是一种作用于 AT1 受体亚型的特异性血管紧张素 II 拮抗剂,临床广泛用于治疗高血压。缬沙坦具有多晶型现象,至今报道有无定型和 20 种晶型^[52-56]。梅雪锋等^[57]又制备得到了缬沙坦的两种新晶型晶 E、F 型,新晶型结晶度高、吸湿性小,成

药性能更好。

3.5 盐酸贝那普利

贝那普利是一种长效的 ACE 抑制剂,主要用于治疗高血压,通常以盐酸盐的形式用于治疗。据文献报道,贝那普利有 α 、 β 、 γ 3 种晶型,盐酸贝那普利有 A、B 晶型和无定型,未见晶型与药效关系的研究^[58-59]。胡秀荣等^[60]制备得到了盐酸贝那普利晶 I、II 型,新晶型的水溶性、分散性好,有利于制剂的制备。

4 其他类

4.1 硫酸氢氯吡格雷

抗心梗硫酸氯吡格雷属于抗血小板聚集药物,临床上用于治疗 and 预防心肌梗死。氯吡格雷硫酸氢盐有多种晶型存在,包括无定型和晶型 I~VI,其中只有晶 I、II 型可药用,尤以晶 I 型疗效更佳^[61-62]。由于晶型 I 的热力学稳定性较晶型 II 差,实际合成过程中,很难得到稳定的晶 I 型,因此大多专利都涉及如何开发新的制备方法来获得晶型 I。王古平^[63]分别采用傅里叶转换红外线光谱(FTIR)、DSC、热重分析(TGA)、X 射线衍射(XRD)对样品进行晶型测定,比较各检测手段的优劣,表明 XRD 技术在氯吡格雷晶型的鉴定和分析上有独特优势,并通过全谱拟合得到晶胞参数。潘仙华等^[64]实验证明晶 II 型的稳定性高于晶 I 型,但溶解度和生物利用度不如晶 I 型。王竹等^[65]实验结果显示硫酸氢氯吡格雷晶 I、II 型在红外光谱 568、590 cm^{-1} 处表现出明显的差异,在粉末 X 衍射的晶面间距中存在多处差异,另外,晶 I 型熔点比晶 II 型高 8 $^{\circ}\text{C}$ 。宋辉^[66]以反应得到的氯吡格雷硫酸氢盐(晶型 I)为原料,制备了氯吡格雷晶型 II、III、IV、V、VI,对晶型 IV 制备的单晶进行 SXRD 分析,证实晶型 IV 的本质是氯吡格雷碱和硫酸异丙酯的复合物,推翻了已有的关于晶型 IV 是溶剂化物的文献报道,并解释了氯吡格雷晶型 IV 不能入药的原因(硫酸酯类化合物属于剧毒化合物)。

4.2 托伐普坦

托伐普坦为 FDA 批准的第一个口服非肽类加压素 V2 受体拮抗剂,用于治疗由充血性心衰、肝硬化以及抗利尿激素分泌异常综合征导致的低钠血症。孙学伟等^[67]发现了 3 种新形态的托伐普坦,无定型、晶型 B、C,以此 3 种晶型托伐普坦为原料制备的制剂,其溶出度效果更佳。吕丽娟等^[68-69]利用 SXRD 测定了内消旋托伐普坦的空间结构,并通过单晶结构数据模拟获得该化合物的粉末 X 射线衍

射理论图谱,可用于定性或定量鉴别托伐普坦的不同晶型。

5 结语

固体药物的多晶型现象是普遍存在的,化学药中约有 50%以上存在多晶型问题,临床药品 80%以固体制剂形式给药,多晶型问题不可忽视。本文仅选取了心血管系统治疗药物作为切入点,对这些临床上大量使用又倍受关注品种的晶型研究现状进行综述,可以看到几大类心血管系统治疗药物中大多数品种都存在多晶型问题,文献报道大多集中在晶型制备和表征,以及其多晶型的存在形式上,而对不同晶型间生物利用度的差异研究则较少涉及,这就需要进一步掌握各种固体药物的晶型种类,发现其优势晶型,摸索防止和控制引起晶型变化的各种条件。

我国自 20 世纪 70 年代开始关注固体化合物的多晶型现象,尤其是在药物研究方面,但在绝大多数药物晶型研究仍没有系统化,仿制药疗效低于原研产品的主要原因之一就是晶型问题,因此,如何探究药物多晶型产生的机制,保障原料和制剂在生产与贮藏过程中的晶型一致,如何更好地控制多晶型,提高药品的稳定性,从而确保药品的安全、有效,将显得尤为重要。

我国已开始重视药物多晶型问题的研究,但对药典上已经收录的各类固体药物的晶型问题尚缺少必要的、有效的、定量的检测数据支持,在固体晶型药物方面与国际水平仍存在着较大的差距。

参考文献

- [1] 李玉鸣. 他汀类药物的研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2007, 5(10): 987-989.
- [2] 杜海燕, 林 阳. 他汀类药物的研究进展与临床应用评价 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2011, 11(6): 488-493.
- [3] 孙 华. 洛伐他汀结晶过程研究 [D]. 天津: 天津大学, 2006.
- [4] Zlatko Pflaum. Crystals of the sodium salt of pravastatin [P]. AU: 200060109B2, 2001-03-05.
- [5] Keri V, Szabo C, Arvai E N, *et al.* Novel forms of pravastatin sodium [P]. WO: 0197633 A1, 2007-08-23.
- [6] Martin-Islan A P, Cruzado M C, Asensio R, *et al.* Crystalline polymorphism and molecular structure of sodium pravastatin [J]. *J Phys Chem B*, 2006, 110(51), 26148-26159.
- [7] Jia C Y, Yin Q X, Zhang M J, *et al.* Polymorphic

- transformation of pravastatin sodium monitored using combined online FBRM and PVM [J]. *Org Process Res Dev*, 2008, 12(6): 1223-1228.
- [8] 尹秋响, 贾海燕, 高霄梁, 等. 一种普伐他汀钠晶型及其制备方法和应用 [P]. 中国: 101648867, 2010-02-17.
- [9] European Medicines Agency. Assessment report for Pravafenix. [OL]. [2014-03-10]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001243/WC500106376.pdf.
- [10] P·A·范德沙尔夫, H·沃莱布, A·沃莱布, 等. 氟伐他汀钠的晶形 [P]. 中国: 1473151A, 2004-02-04.
- [11] P·A·范德沙亚夫, C·马科利, M·谢拉吉维茨, 等. 氟伐他汀钠的晶形 [P]. 中国: 102516150A, 2012-06-27.
- [12] G·弗伦克尔, E·吉尔博亚. 氟伐他汀钠多晶型物的制备方法 [P]. 中国: 1886371A, 2006-12-27.
- [13] R·利夫什茨-利伦, T·科尔泰, 等. 氟伐他汀钠晶形、制备它们的方法、包含它们的组合物及它们的使用方法 [P]. 中国: 1849304A, 2006-10-18.
- [14] 陈正许, 陈志荣, 林洁, 等. 一种无定型氟伐他汀钠的制备方法 [P]. 中国: 1876630A, 2006-12-13.
- [15] 付鑫祥, 李孝仁, 黄群辉. 一种制备氟伐他汀钠晶型的工艺 [P]. 中国: 101250153A, 2008-08-27.
- [16] Paul Adriaan Van D S, Fritz Blatter, Martin Szelagiewicz, *et al.* Crystalline forms of atorvastatin [P]. US: 7538136B2, 2009-05-26.
- [17] 杨光新, 盛金火, 陈小红, 等. 阿托伐他汀钙的 KY 晶型及制备方法 [P]. 中国: 102249978A, 2011-11-23.
- [18] M·S·雷迪, C·那加拉觉, G·斯里尼瓦苏卢, 等. 托伐他汀钙晶型 VI 和 VII [P]. 中国: 1537098A, 2004-10-13.
- [19] Briggs C A., Jennings R A., Wade R, *et al.* Crystalline [*R*-(*R**,*R**)]-2-(4-difluorophenyl)- β , δ -dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrole-1-heptanoic acid hemicalcium salt (Atorvastatin) [P]. US: 5969156 A, 1999-10-19.
- [20] McKenzie A T. Form III crystalline [*R*-(*R**,*R**)]-2-(4-difluorophenyl)- β , δ -dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrole-1-heptanoic acid calcium salt (2:1) [P]. US: 6121461, 2000-09-19.
- [21] Aronhime J, Lidor-Hadas R, Niddam V, *et al.* Crystal forms of Atorvastatin hemi-calcium and processes for their preparation as well as novel processes for preparing other forms [P]. US: 7144916 B2, 2006-12-05.
- [22] Arunkumar N, Deccaraman M, Rani C, *et al.* Preparation and solid state characterization of atorvastatin nanosuspensions for enhanced solubility and dissolution [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 69: 454-465.
- [23] 黄欣, 严洁. 一种稳定晶型的瑞舒伐他汀钙化合物 [P]. 中国: 102010375A, 2011-04-13.
- [24] Caira M R, Robbertse Y, Bergh J J, *et al.* Structural characterization, physicochemical properties, and thermal stability of three crystal forms of nifedipine [J]. *J Pharm Sci*, 2003, 92(12): 2519-2533.
- [25] Bortolotti M, Lonardelli I, Pepponi G. Determination of the crystal structure of nifedipine form C by synchrotron powder diffraction [J]. *Acta Crystallogr B*, 2011, 67(Pt4): 357-364.
- [26] Cai T, Zhu L, Yu L. Crystallization of organic glasses: effects of polymer additives on bulk and surface crystal growth in amorphous Nifedipine [J]. *Pharm Res*, 2011, 28(10): 2458-2466.
- [27] Miyazaki T, Aso Y, Kawanishi T. Feasibility of atomic force microscopy for determining crystal growth rates of nifedipine at the surface of amorphous solids with and without polymers [J]. *J Pharm Sci*, 2011, 100(10): 4413-4420.
- [28] Zhu L, Wong L, Yu L. Surface-enhanced crystallization of amorphous nifedipine [J]. *Mol Pharm*, 2008, 5(6): 921-926.
- [29] 王小营, 吕扬. 硝苯地平多晶型表征研究 [C]. 西安: 第四届全国晶型药物研发技术学术研讨会, 2012.
- [30] Burger A, Rollinger J M, Bruggeller P. Binary system of (*R*)- and (*S*)-nitrendipine-polymorphism and structure [J]. *J Pharm Sci*, 1997, 86(6): 674-679.
- [31] 袁恒杰, 陈大为, 范立君. 尼群地平多晶型化学稳定性影响因素考察 [J]. 中国医院药学杂志, 2004, 24(11): 691-693.
- [32] 袁恒杰, 陈大为, 任耘, 等. 尼群地平晶型转变条件及其影响因素的确定 [J]. 化学学报, 2008, 66(21): 2429-2433.
- [33] 袁恒杰, 陈大为, 任耘, 等. 尼群地平多晶型家兔体内药动学及生物利用度的研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(1): 29-32.
- [34] 杜冠华, 吕扬, 赵艳, 等. 尼群地平的一种优势晶型、其制法和其药物组合物与用途 [P]. 中国: 101544596A, 2009-09-30.
- [35] Xia D, Cui F, Piao H, *et al.* Effect of crystal size on the *in vitro* dissolution and oral absorption of nitrendipine in rats [J]. *Pharm Res*, 2010, 27(9): 1965-1976.
- [36] Quan P, Xia D, Piao H, *et al.* Nitrendipine nanocrystals: its preparation, characterization, and *in vitro-in vivo* evaluation [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2011, 12(4): 1136-1143.
- [37] Quan P, Shi K, Piao H, *et al.* A novel surface modified nitrendipine nanocrystals with enhancement of bioavailability and stability [J]. *Int J Pharm*, 2012, 430(1/2): 366-371.
- [38] Xia D, Quan P, Piao H, *et al.* Preparation of stable nitrendipine nanosuspensions using the precipitation-

- ultrasonication method for enhancement of dissolution and oral bioavailability [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2010, 40(4): 325-334.
- [39] 王 晋, 张汝华, 孙淑英. 尼莫地平多晶型的研究 [J]. *药学报*, 1995, 30(6): 443-448.
- [40] 袁恒杰, 陈大为, 范立君, 等. 尼莫地平多晶型化学稳定性影响因素的考察 [J]. *中国药理学杂志*, 2005, 39(24): 1871-873.
- [41] 邢 逞, 孙加琳, 杨世颖, 等. 国产尼莫地平固体制剂的晶型现状研究 [C]. 枣庄: 第三届中国晶型药物研发技术学术研讨会, 2011.
- [42] Riekes M K, Pereira R N, Rauber G S, *et al.* Polymorphism in nimodipine raw materials: development and validation of a quantitative method through differential scanning calorimetry [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2012, 70: 188-193.
- [43] 袁恒杰, 陈大为, 刘艳丽, 等. 尼莫地平多晶型家兔体内药动学研究 [J]. *中国药理学杂志*, 2005, 40(8): 609-612.
- [44] 王 敏. 阿折地平多晶型的研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2013.
- [45] 王海荣, 王 巧, 袁志芳, 等. RP-HPLC 法研究间尼索地平 2 种晶型在大鼠体内的组织分布特征 [J]. *药物分析杂志*, 2007, 27(3): 319-324.
- [46] 何浩明. 疏甲丙脯酸的晶型转换 [J]. *医药工业*, 1987, 18(2): 75.
- [47] 王震红, 杨永刚. 热分析法对卡托普利晶型的研究 [J]. *中国药事*, 2011, 25(12): 1195-1196.
- [48] Zhang Z L, Le Y, Wang J X, *et al.* Preparation of stable micron-sized crystalline irbesartan particles for the enhancement of dissolution rate [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2011, 37(11): 1357-1364.
- [49] 田 静, 龚俊波. 聚焦光束反射测量(FBRM)在厄贝沙坦晶型转化中的应用 [C]. 西安: 第五届全国化学工程与生物化工年会, 2008.
- [50] 周军红. 乌拉地尔的合成及多晶型分析 [D]. 天津: 天津大学, 2006.
- [51] 代秀梅, 刘继华, 庚莉菊, 等. 乌拉地尔红外光谱与多晶型的研究 [J]. *中国药事*, 2008, 22(4): 323-325.
- [52] Reguri B R, Sunkari S. Novel crystalline forms of (S)-N-(1-carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-yl methyl] amine (valsartan) [P]. WO: 2003089417 A1, 2003-10-30.
- [53] Igor R, Evgeni F, Tamas K, *et al.* Polymorphis of valsartan [P]. WO: 2004/083192 A1, 2004-09-30.
- [54] Ashok K. Novel crystalline forms of (S)-N-(1-carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl) bi-phenyl-4-ylmethyl]-amine [P]. WO: 2007017897 A2, 2007-02-15.
- [55] 王友虎, 周明华, 胡功允, 等. 缬沙坦新晶型 [P]. 中国: 1763017A, 2006-04-26.
- [56] I·鲁克曼, E·弗尔亚克斯, T·科尔泰, 等. 缬沙坦的多晶型 [P]. 中国: 1788004A, 2006-06-14.
- [57] 梅雪锋, 王建荣. 缬沙坦的多晶型及其制备方法 [P]. 中国: 102603663A, 2012-07-25.
- [58] Paul Adriaan Van D S, Marcolli C, Blatter F, *et al.* Crystalline polymorphic and amorphous forms of benazepril hydrochloride [P]. US: 200510107359A1, 2005-05-19.
- [59] 方 红, 胡秀荣, 顾建明, 等. 盐酸贝那普利多晶型的制备和表征 [J]. *浙江大学学报: 医学版*, 2012, 41(6): 639-646.
- [60] 胡秀荣, 方 红, 冯建跃, 等. 盐酸贝那普利新的结晶型物及其制备方法 [P]. 中国: 103012267A, 2013-04-03.
- [61] Andre B, Bertrand C. Polymorphic clopidogrel hydrogensulphate form [P]. WO: 9965915 A1, 1999-12-23.
- [62] R·利夫施茨-利伦, E·科瓦勒夫斯基-伊赛, S·维泽尔, 等. 氯吡格雷硫酸氢盐的多晶型 [P]. 中国: 1923835A, 2007-03-07.
- [63] 王古平. 硫酸氢盐氯吡格雷药物晶型测定 [J]. *化学工程师*, 2011(10): 28-30.
- [64] 潘仙华, 毛海舫, 郎希红. I 型氯吡格雷硫酸氢盐的合成及晶型转换 [J]. *精细化工*, 2006, 23(12): 1221-1226.
- [65] 王 竹, 徐小平, 王 莉, 等. 硫酸氢氯吡格雷的手性及多晶型结构剖析 [J]. *华西药理学杂志*, 2012, 27(4): 359-361.
- [66] 宋 辉. 氯吡格雷及其杂质 A 和 C 的合成与晶型制备和非对映异构体的性质研究 [D]. 上海: 华东理工大学, 2012.
- [67] 孙学伟, 顾 群, 徐春霞, 等. 托伐普坦晶体或无定形物及其制备方法 [P]. 中国: 102020609A, 2011-04-20.
- [68] 吕丽娟, 赵 健, 陈 华, 等. 托伐普坦的结构确证和晶型探讨 [J]. *现代药物与临床*, 2012, 27(3): 192-195.
- [69] 陈 滔, 张村子, 韩建萍, 等. 一种托伐普坦晶体及其药物组合物 [P]. 中国: 102558051A, 2012-07-11.