

## • 实验研究 •

## 阿普斯特的单晶制备及其表征

李振武<sup>1,2</sup>, 张亮<sup>2</sup>, 王利杰<sup>1</sup>, 朱奕潼<sup>1</sup>, 张相洋<sup>1,2\*</sup>

1. 华东理工大学, 上海 200237

2. 浙江海正药业股份有限公司, 浙江 台州 318000

**摘要:** **目的** 制备阿普斯特 E 晶型的单晶, 并对其进行结构表征和稳定性研究。**方法** 通过溶剂挥发法制备出阿普斯特 E 晶型的单晶, 采用差式扫描量热仪 (DSC)、粉末 X 射线 (PXRD) 及单晶 X 射线仪 (SXRD) 对其进行表征, 利用均浆实验对其晶型稳定性进行考察。**结果** 乙腈溶剂挥发法可制备得到阿普斯特 E 晶型的单晶, 其 DSC 和 PXRD 图谱与文献报道一致。SXRD 结果表明阿普斯特 E 晶型的单位化学计量式为  $C_{22}H_{24}N_2O_7S$ , 相对分子质量为 460.49, 晶体密度为  $1.262\text{ g/cm}^3$ , 该晶胞属于正方晶系, 空间群为  $P4_12_12$ 。均浆稳定性实验结果表明, 不同极性溶剂中得到的晶体 DSC 图谱发生变化。**结论** 实验确证了阿普斯特 E 晶型的立体构型, 不同溶剂中晶型发生变化。

**关键词:** 阿普斯特; 单晶; 单晶 X 射线衍射; 晶体结构; 稳定性

中图分类号: R913 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)02-0209-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.02.001

## Single crystal preparation and structure confirmation of apremilast

LI Zhen-wu<sup>1,2</sup>, ZHANG Liang<sup>2</sup>, WANG Li-jie<sup>1</sup>, ZHU Yi-tong<sup>1</sup>, ZHANG Xiang-yang<sup>1,2</sup>

1. East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China

2. Zhejiang Hisun Pharmaceutical Co., Ltd., Taizhou 318000, China

**Abstract: Objective** To prepare single crystals of apremilast form E, and to investigate the corresponding structure and thermodynamic stability. **Methods** Evaporation method was used to grow single crystals of apremilast form E, which were then characterized using differential scanning calorimetry (DSC), powder X-ray diffraction (PXRD), and single X-ray diffraction (SXRD). **Results** Single crystals of apremilast form E could be obtained through acetonitrile evaporation. DSC graph and PXRD spectrum was in good agreement with data reported in literatures. SXRD results showed that the unit stoichiometric of apremilast form E was  $C_{22}H_{24}N_2O_7S$ , and the relative molecular mass was 460.49, and crystal density was  $1.262\text{ g/cm}^3$ . The unit cell belonged to a tetragonal system, and the space group was  $P4_12_12$ . The slurry experiment results showed that DSC graphs of apremilast samples suspended in different polar solvents were different. **Conclusion** Crystal structure of apremilast form E is characterized, and the crystallization changes in different solvents.

**Key words:** apremilast; single crystal; SXRD; crystal structure; stability

阿普斯特化学名为(S)-2-[1-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-甲磺酰基乙基]-4-乙酰基氨基异吲哚啉-1,3-二酮, 是美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的首个也是唯一一个用于治疗斑状型银屑病的选择性磷酸二酯酶 4 (PDE4) 抑制剂, 由美国 Celgene 公

司研发, 于 2014 年 3 月 21 日上市, 结构式见图 1。

阿普斯特是典型的多晶型药物, 目前已报道晶型包括 A、B、C、D、E、F、G、半乙醇半水溶剂化物、醋酸乙酯溶剂化物、二氯甲烷溶剂化物、甲苯溶剂化物及无定型, 共 12 种<sup>[1-3]</sup>。其中, 晶型 E

收稿日期: 2017-11-20

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (21406071); 中央高校基本科研业务费资助项目 (22A201514006)

作者简介: 李振武 (1979—), 工程师, 硕士, 主要从事药物分析及药物晶型研究。Tel: (0576)88827709 E-mail: zwli@hisunpharm.com

\*通信作者 张相洋, 男, 博士, 研究方向为药物晶体工程学。Tel: (021)64253624 E-mail: zxydcom@ecust.edu.cn

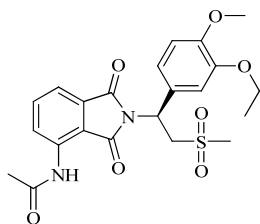


图1 阿普斯特的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of apremilast

稳定性良好,是具有药用价值的晶型之一。目前关于阿普斯特 E 晶型的文献报道主要集中在临床研究方面<sup>[4]</sup>,尚无其单晶制备及结构确证方面的报道。自然界中的固体化学物质,由于分子结构的构型、构象、分子作用力等各因素的影响而存在多种固体状态<sup>[5]</sup>。物质的结构决定物质的物理化学性质和性能。对同一种药物的不同晶型,其溶解性、稳定性及生物利用度等性质均存在差异,进而影响药物的疗效,甚至产生不良影响<sup>[6]</sup>。因此,原料药的结构确证是药物研发的重要组成部分,是保证药学其他方面研究、药理毒理研究和临床研究能否顺利进行的前提条件。

为了深入研究阿普斯特的性质与结构,本文结合预实验结果,通过溶剂挥发法制备了阿普斯特 E 晶型单晶,并通过差示扫描量热仪(DSC)及粉末 X 射线衍射仪(PXRD)和单晶 X 射线衍射仪(SXRD)分别对其晶体空间结构进行了解析。此外,通过均浆实验对其晶型稳定性进行了考察。

## 1 仪器与试剂

Bruker Smart-apex-2 APEX-II 单晶衍射仪; NETZSCH DSC214 Polyma DSC 检测仪; Rigaku D/max-2500 PXRD 衍射仪;阿普斯特原料药(晶型 B)由浙江海正药业股份有限公司提供,样品经 HPLC 测定(按《美国药典》检测),质量分数大于 99.2%。所用试剂包括乙腈、甲醇、乙酸乙酯等(上海市试剂有限公司)均为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 单晶制备

基于阿普斯特的理化性质,参考预实验结果,本研究选取乙腈体系通过溶剂挥发法进行单晶培养。平行实验 3 组,分别称取 100 mg 阿普斯特样品,室温条件下用 10 mL 乙腈溶解并滤过,滤液注入样品瓶中。然后将样品瓶密封,顶部扎小孔,室温下恒温挥发培养 4 d。滤过并在 30 °C 下真空干燥

24 h 后得到透明片状晶体。挑选外形规整、大小合适的单晶用于 SXR D 分析,其余晶体粉末用于 DSC 和 PXRD 分析。

### 2.2 DSC 分析

对上述晶体粉末采用 DSC 进行热稳定性分析,确定其脱溶剂及熔融温度,并与专利报道 DSC 熔点对比,确证晶型。DSC 用 Al 坩埚,升温范围为 25~200 °C,升温速率为 10 °C/min,气氛为 N<sub>2</sub>。DSC 结果见图 2,样品在 25~200 °C 只有 1 个吸热峰,为无溶剂化合物。外推起始点和峰值分别为 95.78、100.25 °C,对比专利报道的阿普斯特 E 晶型的 DSC 图谱(95.45、100.06 °C)<sup>[3]</sup>,结果一致。

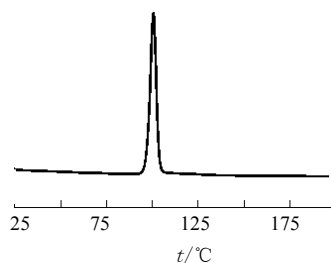


图2 阿普斯特 E 晶型的 DSC 图谱

Fig. 2 DSC graph of apremilast form E

### 2.3 PXRD 分析

对晶体粉末采用 PXRD 测量二维衍射图谱,并与专利报道晶型 PXRD 特征峰对比,确证晶型。PXRD 用经过石墨单色器的 Cu K $\alpha$  辐射( $\lambda=1.541\ 78\ \text{nm}$ )为光源,管压 40 kV,管流 100 mA,  $2\theta$  扫描范围 5°~45°,扫描速率 8 °/min,步长 0.02°。结果显示其特征峰分别位于 7.6°、9.2°、11.4°、15.5°、16.5°、17.9°、19.6°、20.5°、21.6°、22.8°、23.8°、26.6°,见图 3。对比专利报道晶型 E 的特征峰<sup>[3]</sup>,并结合上述 DSC 结果,确定制备得到的阿普斯特晶体为晶型 E。

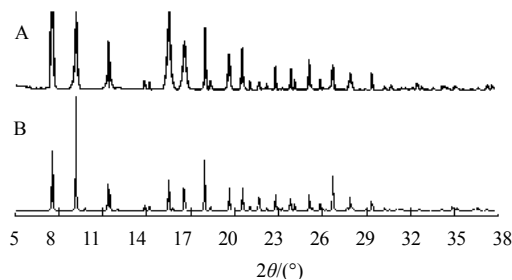


图3 阿普斯特 E 晶型的 PXRD 实验图谱(A)和理论图谱(B)

Fig. 3 PXRD experimental pattern (A) and theoretical pattern (B) for apremilast form E

## 2.4 SXRD 分析

将获得的单晶切割至  $0.25\text{ mm} \times 0.22\text{ mm} \times 0.20\text{ mm}$  大小, 进行 SXRD 分析, 确定其分子空间结构及晶胞参数。单晶衍射仪用 CCD 面探测器收集衍射强度数据, 用经过石墨单色器的  $\text{Cu K}\alpha$  ( $\lambda=1.541\ 78\text{ nm}$ ) 辐射为光源, 在  $296\text{ K}$  温度下进行衍射数据收集。晶体结构用 Olex-2 软件中的 ShelXT 程序计算得到, 并采用 XL 程序通过最小二乘法修正结构参数和判别原子种类, 使用几何计算法和差值 Fourier 法获得全部氢原子位置。

SXRD 结果显示, 检测到衍射点为 32 499 个, 独立衍射点为 4 532 个, 最终的  $R_1=0.030\ 2$ ,  $wR_2=0.076\ 4$ , Flack 参数为  $0.020\ (3)$ , 结构可靠因子  $S=1.032$ , 接近于 1.0, 表明权重方案合适、结构准确。最终确定制备得到的阿普斯特 E 晶型属于正方晶系, 空间群为  $P4_12_12$ , 晶胞参数:  $a=1.2802\ (7)\text{ nm}$ ,  $b=1.280\ 2\ (2)\text{ nm}$ ,  $c=29.572\ (3)\text{ nm}$ ,  $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$ , 晶胞体积  $V=4.846\ 28\ (4)\text{ nm}^3$ , 晶胞内分子数  $Z=8$ 。单位化学计量式为  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ , 为无溶剂化物, 与 DSC 结论一致。相对分子质量为 460.49, 理论密度为  $1.262\text{ g/cm}^3$ 。此外, 单晶结构的分析结果表明  $\text{C}_{11}$  为 *S* 构型手性中心 C 原子, 分子内及分子间不存在氢键联系。

此外, 经 Material Studio 5.0 软件中的 Reflex 程序对上述单晶结构数据进行拟合, 获得了其相应

的 PXRD 理论图谱 (图 3)。对比图中理论与实验结果的特征峰位置、强度及峰形, 均表现一致, 即上述方法制备得到的晶体样品为单一晶型。

分子立体结构见图 4, 分子晶胞堆积图见图 5, 单晶原子坐标和等价各向同性位移参数见表 1, 键长数据见表 2, 扭转角数据见表 3。

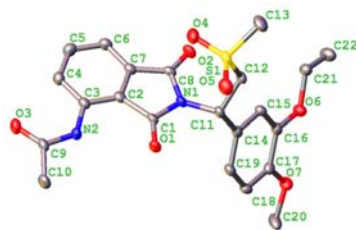


图4 阿普斯特 E 晶型的立体结构

Fig. 4 Stereostructure of apremilast form E

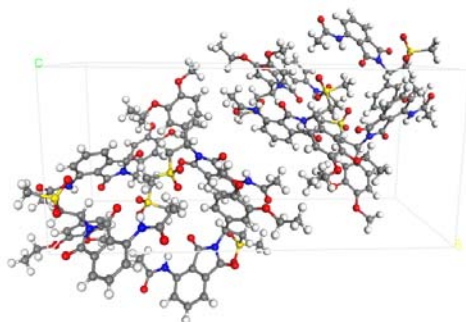


图5 阿普斯特 E 晶型的晶胞结构

Fig. 5 Cell structure of apremilast form E

表1 原子坐标参数和等价各向同性位移参数

Table 1 Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{nm}^2 \times 10$ )

原子	$x \times 10^4$	$y \times 10^4$	$z \times 10^4$	$U(\text{eq})/(\text{nm}^2 \times 10)$	原子	$x \times 10^4$	$y \times 10^4$	$z \times 10^4$	$U(\text{eq})/(\text{nm}^2 \times 10)$
S(1)	5 932(1)	1 618(1)	2 866(1)	22(1)	C(7)	6 776(2)	4 416(2)	3 773(1)	20(1)
O(1)	5 154(1)	2 414(1)	4 172(1)	24(1)	C(8)	6 018(2)	4 259(2)	3 400(1)	19(1)
O(2)	5 961(1)	4 712(1)	3 040(1)	24(1)	C(9)	7 205(2)	2 774(2)	5 263(1)	22(1)
O(3)	8 015(1)	3 175(1)	5 390(1)	27(1)	C(10)	6 573(2)	2 049(2)	5 552(1)	29(1)
O(4)	6 891(1)	2 092(1)	3 024(1)	31(1)	C(11)	4 519(2)	2 993(2)	3 258(1)	20(1)
O(5)	5 517(1)	755(1)	3 123(1)	31(1)	C(12)	4 959(2)	2 595(2)	2 808(1)	20(1)
O(6)	2 414(1)	5 470(1)	2 318(1)	24(1)	C(13)	6 107(2)	1 228(2)	2 300(1)	35(1)
O(7)	1 047(1)	5 684(1)	2 964(1)	29(1)	C(14)	3 595(2)	3 725(2)	3 180(1)	20(1)
N(1)	5 342(1)	3 467(1)	3 539(1)	19(1)	C(15)	3 451(2)	4 258(2)	2 770(1)	20(1)
N(2)	6 772(2)	2 956(1)	4 844(1)	21(1)	C(16)	2 603(2)	4 909(2)	2 705(1)	21(1)
C(1)	5 612(2)	3 101(2)	3 966(1)	18(1)	C(17)	1 866(2)	5 031(2)	3 054(1)	22(1)
C(2)	6 536(2)	3 712(2)	4 111(1)	20(1)	C(18)	2 003(2)	4 496(2)	3 459(1)	25(1)
C(3)	7 090(2)	3 675(2)	4 516(1)	20(1)	C(19)	2 867(2)	3 847(2)	3 518(1)	24(1)
C(4)	7 925(2)	4 382(2)	4 559(1)	23(1)	C(20)	374(2)	5 921(3)	3 335(1)	41(1)
C(5)	8 164(2)	5 074(2)	4 211(1)	26(1)	C(21)	3 198(2)	5 403(2)	1 970(1)	25(1)
C(6)	7 596(2)	5 117(2)	3 809(1)	24(1)	C(22)	2 913(2)	6 166(2)	1 602(1)	35(1)

表2 成键原子的键长数据

Table 2 Bond lengths of bonded atoms

原子键	键长/nm	原子键	键长/nm	原子键	键长/nm	原子键	键长/nm
S(1)-O(4)	1.447 5(18)	N(2)-C(3)	1.399(3)	C(10)-H(10B)	0.98	C(17)-C(18)	1.389(3)
S(1)-O(5)	1.441 0(18)	N(2)-C(9)	1.375(3)	C(10)-H(10C)	0.98	C(18)-H(18)	0.95
S(1)-C(12)	1.773(2)	C(1)-C(2)	1.482(3)	C(11)-H(11)	1	C(18)-C(19)	1.394(3)
S(1)-C(13)	1.761(2)	C(2)-C(3)	1.392(3)	C(11)-C(12)	1.531(3)	C(19)-H(19)	0.95
O(1)-C(1)	1.219(3)	C(2)-C(7)	1.382(3)	C(11)-C(14)	1.526(3)	C(20)-H(20A)	0.98
O(2)-C(8)	1.215(3)	C(3)-C(4)	1.407(3)	C(12)-H(12A)	0.99	C(20)-H(20B)	0.98
O(3)-C(9)	1.217(3)	C(4)-H(4)	0.95	C(12)-H(12B)	0.99	C(20)-H(20C)	0.98
O(6)-C(16)	1.371(3)	C(4)-C(5)	1.392(3)	C(13)-H(13A)	0.98	C(21)-H(21A)	0.99
O(6)-C(21)	1.442(3)	C(5)-H(5)	0.95	C(13)-H(13B)	0.98	C(21)-H(21B)	0.99
O(7)-C(17)	1.369(3)	C(5)-C(6)	1.394(3)	C(13)-H(13C)	0.98	C(21)-C(22)	1.507(3)
O(7)-C(20)	1.427(3)	C(6)-H(6)	0.95	C(14)-C(15)	1.403(3)	C(22)-H(22A)	0.98
N(1)-C(1)	1.392(3)	C(6)-C(7)	1.385(3)	C(14)-C(19)	1.376(3)	C(22)-H(22B)	0.98
N(1)-C(8)	1.395(3)	C(7)-C(8)	1.483(3)	C(15)-H(15)	0.95	C(22)-H(22C)	0.98
N(1)-C(11)	1.472(3)	C(9)-C(10)	1.501(3)	C(15)-C(16)	1.382(3)		
N(2)-H(2)	0.88	C(10)-H(10A)	0.98	C(16)-C(17)	1.408(3)		

表3 成键原子的扭转角数据

Table 3 Torsion angles of bonded atoms

原子角	扭转角/(°)	原子角	扭转角/(°)	原子角	扭转角/(°)
O(4)-S(1)-C(12)	109.36(11)	C(6)-C(7)-C(8)	129.93(19)	C(14)-C(15)-H(15)	119.4
O(4)-S(1)-C(13)	108.49(12)	O(2)-C(8)-N(1)	124.6(2)	C(16)-C(15)-C(14)	121.12(19)
O(5)-S(1)-O(4)	117.64(10)	O(2)-C(8)-C(7)	128.8(2)	C(16)-C(15)-H(15)	119.4
O(5)-S(1)-C(12)	109.42(10)	N(1)-C(8)-C(7)	106.61(17)	O(6)-C(16)-C(15)	124.78(19)
O(5)-S(1)-C(13)	109.26(12)	O(3)-C(9)-N(2)	123.5(2)	O(6)-C(16)-C(17)	115.85(19)
C(13)-S(1)-C(12)	101.45(11)	O(3)-C(9)-C(10)	122.9(2)	C(15)-C(16)-C(17)	119.36(19)
C(16)-O(6)-C(21)	116.25(17)	N(2)-C(9)-C(10)	113.6(2)	O(7)-C(17)-C(16)	115.93(19)
C(17)-O(7)-C(20)	116.21(19)	C(9)-C(10)-H(10A)	109.5	O(7)-C(17)-C(18)	124.5(2)
C(1)-N(1)-C(8)	110.98(17)	C(9)-C(10)-H(10B)	109.5	C(18)-C(17)-C(16)	119.6(2)
C(1)-N(1)-C(11)	123.45(17)	C(9)-C(10)-H(10C)	109.5	C(17)-C(18)-H(18)	119.9
C(8)-N(1)-C(11)	125.29(17)	H(10A)-C(10)-H(10B)	109.5	C(17)-C(18)-C(19)	120.1(2)
C(3)-N(2)-H(2)	115.9	H(10A)-C(10)-H(10C)	109.5	C(19)-C(18)-H(18)	119.9
C(9)-N(2)-H(2)	115.9	H(10B)-C(10)-H(10C)	109.5	C(14)-C(19)-C(18)	120.9(2)
C(9)-N(2)-C(3)	128.17(19)	N(1)-C(11)-H(11)	107.2	C(14)-C(19)-H(19)	119.6
O(1)-C(1)-N(1)	125.2(2)	N(1)-C(11)-C(12)	111.25(17)	C(18)-C(19)-H(19)	119.6
O(1)-C(1)-C(2)	128.31(19)	N(1)-C(11)-C(14)	112.80(17)	O(7)-C(20)-H(20A)	109.5
N(1)-C(1)-C(2)	106.47(17)	C(12)-C(11)-H(11)	107.2	O(7)-C(20)-H(20B)	109.5
C(3)-C(2)-C(1)	129.66(19)	C(14)-C(11)-H(11)	107.2	O(7)-C(20)-H(20C)	109.5
C(7)-C(2)-C(1)	108.19(19)	C(14)-C(11)-C(12)	110.99(16)	H(20A)-C(20)-H(20B)	109.5
C(7)-C(2)-C(3)	122.1(2)	S(1)-C(12)-H(12A)	108.7	H(20A)-C(20)-H(20C)	109.5
N(2)-C(3)-C(4)	125.6(2)	S(1)-C(12)-H(12B)	108.7	H(20B)-C(20)-H(20C)	109.5
C(2)-C(3)-N(2)	118.07(19)	C(11)-C(12)-S(1)	114.22(14)	O(6)-C(21)-H(21A)	110.1
C(2)-C(3)-C(4)	116.3(2)	C(11)-C(12)-H(12A)	108.7	O(6)-C(21)-H(21B)	110.1
C(3)-C(4)-H(4)	119.6	C(11)-C(12)-H(12B)	108.7	O(6)-C(21)-C(22)	108.00(19)
C(5)-C(4)-C(3)	120.7(2)	H(12A)-C(12)-H(12B)	107.6	H(21A)-C(21)-H(21B)	108.4
C(5)-C(4)-H(4)	119.6	S(1)-C(13)-H(13A)	109.5	C(22)-C(21)-H(21A)	110.1
C(4)-C(5)-H(5)	118.7	S(1)-C(13)-H(13B)	109.5	C(22)-C(21)-H(21B)	110.1
C(4)-C(5)-C(6)	122.7(2)	S(1)-C(13)-H(13C)	109.5	C(21)-C(22)-H(22A)	109.5
C(6)-C(5)-H(5)	118.7	H(13A)-C(13)-H(13B)	109.5	C(21)-C(22)-H(22B)	109.5
C(5)-C(6)-H(6)	122	H(13A)-C(13)-H(13C)	109.5	C(21)-C(22)-H(22C)	109.5
C(7)-C(6)-C(5)	115.9(2)	H(13B)-C(13)-H(13C)	109.5	H(22A)-C(22)-H(22B)	109.5
C(7)-C(6)-H(6)	122	C(15)-C(14)-C(11)	122.09(19)	H(22A)-C(22)-H(22C)	109.5
C(2)-C(7)-C(6)	122.3(2)	C(19)-C(14)-C(11)	118.94(19)	H(22B)-C(22)-H(22C)	109.5
C(2)-C(7)-C(8)	107.74(19)	C(19)-C(14)-C(15)	118.9(2)		

### 2.5 均浆稳定性试验

将乙腈体系溶剂挥发法得到的晶体样品分别置于乙腈、醋酸乙酯和甲醇溶剂中, 室温条件下搅拌2 d, 滤过并在30℃下真空干燥24 h后进行DSC分析, 结果见图6。上述溶剂中得到晶体的熔点峰值温度分别为100.31、109.98、157.21℃, 对应专利报道分别为晶型E、晶型G和晶型B<sup>[3]</sup>, 即阿普斯特E晶型在不同极性溶剂中会发生转晶。

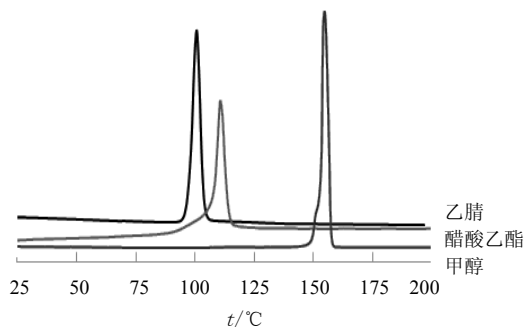


图6 阿普斯特E晶型在不同极性溶剂中打浆后的DSC图谱  
Fig. 6 DSC graphs of apremilast form E after suspension in different polar solvents

### 3 讨论

阿普斯特是典型的多晶型药物, 其中E晶型热力学稳定性良好, 为具有药用价值的晶型之一。该晶型的结构确证是进行相关药品研发和质量研究的关键和难点。本研究通过乙腈体系溶剂挥发法制备了阿普斯特单晶。由于阿普斯特在乙腈溶剂中成核与生长速率较快, 为获得外观完整, 大小合适的单晶, 实验中需控制体系中溶剂的挥发速率, 使其缓慢析晶。

单晶制备得到的晶体经DSC和PXRD分析, 并与专利报道结果进行对比, 确证为E晶型。通过Material Studio软件对阿普斯特单晶结构数据进行模拟计算, 获得了该化合物的理论PXRD图谱, 与实验图谱对照, 结果一致, 表明本研究制备得到的阿普斯特晶体结构为单一晶型。

均浆稳定性实验结果表明, 在不同极性溶剂中得到的晶体DSC图谱发生变化, 即晶型发生改变, 说明不同极性溶剂中稳定晶型不同, 这对后续原料药及制剂生产过程中的晶型稳定性研究具有重要意义。

#### 参考文献

- [1] Wu Y D, Zhang X L, Liu X H, *et al.* The preparation, characterization, structure and dissolution analysis of apremilast solvatomorphs [J]. *Acta Crystallogr C Struct Chem*, 2017, 73(Pt 4): 305-313.
- [2] Wu Y D, Liu X H, Xu J, *et al.* Crystal structure of an apremilast ethanol hemisolvate hemihydrate solvatomorph [J]. *Acta Crystallogr E Crystallogr Commun*, 2017, 73(Pt 6): 821-824.
- [3] George W M, Peter H S, Man H W, *et al.* Solid forms comprising (+)-2-[1-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-methylsulfonyl-ethyl]-4-acetylaminoisindoline-1,3-dione, compositions thereof, and uses thereof [P]. US: 7893101, 2011-02-22.
- [4] 赵倩, 孙悦, 石玉, 等. 磷酸二酯酶-4抑制剂阿普斯特[J]. *现代药物与临床*, 2014, 29(4): 428-433.
- [5] Llinà A, Goodman J M. Polymorph control: past, present and future [J]. *Drug Discov Today*, 2008, 13(5/6): 198-210.
- [6] Censi R, Di Martino P. Polymorph impact on the bioavailability and stability of poorly soluble drugs [J]. *Molecules*, 2015, 20(10): 18759-18776.