



# 无定型贝曲沙班马来酸盐的制备及表征

郑美琪<sup>1</sup>, 金 辉<sup>2</sup>, 汪海波<sup>2</sup>, 梅光耀<sup>2</sup>, 赖姝彦<sup>1</sup>,  
徐林洁<sup>1</sup>, 张朝霞<sup>1</sup>, 张国庆<sup>1</sup>

(1. 浙江理工大学材料与纺织学院、丝绸学院, 杭州 310018;

2. 浙江宏元药业股份有限公司, 浙江临海 317016)

**摘要:** 固体药物的多晶型现象对药物的理化性质、稳定性、体外溶解和体内溶出等具有重要影响, 在原料药的开发和制剂阶段有重要的研究意义。采用低温析晶、蒸发结晶、减压蒸馏结晶和冷冻干燥结晶等多种结晶方法对贝曲沙班马来酸盐的晶型进行研究, 然后经冷冻干燥结晶后得到热稳定性及溶解度良好的一水无定型产品, 再经粉末 X 射线衍射分析法(XRD)、差示扫描热分析法(DSC)、热重分析法(TGA)、红外光谱分析法(IR)、高效液相色谱法(HPLC)及扫描电子显微镜法(SEM)等方法对所得无定型贝曲沙班马来酸盐进行表征。结果表明: 所得无定型贝曲沙班马来酸盐是一种通道水合物, 且贝曲沙班马来酸盐与水的摩尔比为 1 : 1; 该无定型具有良好的热稳定性, 颗粒尺寸在 50  $\mu\text{m}$  以内, 溶解度高于药用晶型, 将有望作为原料药用于制剂生产。

**关键词:** 贝曲沙班; X 射线衍射; 热稳定性; 表观溶解度

中图分类号: TQ460.4

文献标志码: A

文章编号: 1673-3851 (2019) 03-0148-06

## Preparation and characterization of amorphous betrixaban salt

ZHENG Meiqi<sup>1</sup>, JIN Hui<sup>2</sup>, WANG Haibo<sup>2</sup>, MEI Guangyao<sup>2</sup>, LAI Shuyan<sup>1</sup>,

XU Linjie<sup>1</sup>, ZHANG Zhaoxia<sup>1</sup>, ZHANG Guoqing<sup>1</sup>

(1. Silk Institute, College of Materials and Textiles, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China; 2. Zhejiang Hongyuan Pharmaceutical Co., Ltd., Linhai 317016, China)

**Abstract:** The polymorphism of solid drugs has important effects on the physicochemical properties, stability, in-vitro dissolution and in-vivo dissolution of drugs, and has important research significance in the development and preparation stage of bulk drugs. In this paper, the polymorphism of betrixaban maleate was studied by various crystallization methods such as cryogenic crystallization, evaporation crystallization, reduced pressure distillation distillation and freeze-drying crystallization. Finally, the monohydrate amorphous product with good thermal stability and solubility was obtained after freeze-drying crystallization. The monohydrate form of betrixaban maleate was then characterized by powder X-ray diffraction analysis (XRD), differential scanning calorimetry (DSC) and thermogravimetric analysis (TGA), infrared spectrometry (IR), high performance liquid chromatography (HPLC) and scanning electron microscopy (SEM). The results indicated that the amorphous form of betrixaban maleate was a channel hydrate, and the molar ratio of betrixaban maleate to water was 1 : 1. The amorphous form has good thermal stability, the particle size is within 50 microns and the solubility is higher than that of medicinal crystal form. Therefore, it is very promising to be used as bulk drug in preparation production.

**Key words:** betrixaban; X-ray diffraction; thermal stability; apparent solubility

收稿日期: 2018-07-05 网络出版日期: 2018-11-01

基金项目: 浙江省自然科学基金项目(LY16B010002)

作者简介: 郑美琪(1994-), 女, 安徽淮北人, 硕士研究生, 主要从事药物晶型方面的研究。

通信作者: 张国庆, E-mail: zgq@zstu.edu.cn

## 0 引言

贝曲沙班是由 Portola 制药公司生产研发的抗凝血药物,属于沙班类抗凝血药物中新一代的口服凝血 Xa 因子抑制剂<sup>[1-2]</sup>。贝曲沙班通过抑制 Xa 因子活性,阻碍凝血酶的形成,继而阻碍纤维蛋白的形成,最终抑制血栓的形成和扩大<sup>[3-6]</sup>。同类型的沙班类抗凝血药物包括已上市的利伐沙班(Rivaroxaban)、阿哌沙班(Apixaban)和依度沙班(Edoxaban)<sup>[7-8]</sup>。贝曲沙班药物是以顺丁烯二酸(即马来酸盐)的形式存在,是一种浅黄色结晶粉末<sup>[9]</sup>,其中文名称为 N-(5-氯-2-吡啶基)-2-(4-(N,N-二甲基甲脒基苯甲酰氨基)-5-甲氧基苯甲酰胺顺丁烯二酸盐(1:1),分子式是  $C_{23}H_{22}ClN_5O_3 \cdot C_4H_4O_4$ ,结构式如图 1 所示,分子量为 567.98。

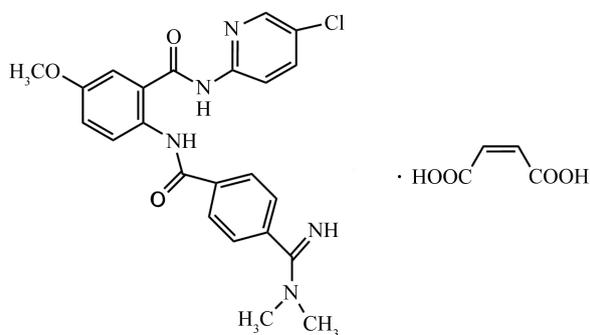


图1 贝曲沙班马来酸盐的分子结构式

多晶型现象在各类固体化合物中均是普遍存在的,而在有机药物中更是广泛存在<sup>[10-11]</sup>。由于多晶型之间的晶格能不同,不同晶型的固体化学药物在物理化学性质上表现出明显差异,从而对原料药及制剂的制备、稳定性、溶出度及生物利用度等产生影响<sup>[12-13]</sup>。贝曲沙班马来酸盐是一类复杂的多晶型药物,目前公开的晶型有无水晶型 I、晶型 II、半水合物晶型 III 和无定型。其中 Grant 等的专利<sup>[14]</sup>公开了晶型 I 的粉末多晶 X 射线衍射图谱在  $4.9^\circ$ 、 $9.7^\circ$ 、 $13.8^\circ$ 、 $14.1^\circ$ 、 $15.2^\circ$ 、 $17.6^\circ$ 、 $18.5^\circ$ 、 $20.8^\circ$ 、 $21.6^\circ$ 、 $22.7^\circ$ 、 $24.1^\circ$ 、 $26.3^\circ$ 、 $26.8^\circ$  和  $30.3^\circ$  的  $2\theta$  处有特征衍射峰。Capodanno 等的专利<sup>[15]</sup>公开了晶型 II 和晶型 III 的制备方法及其特征衍射数据。晶型 II 的粉末多晶 X 射线衍射图谱在  $5.0^\circ$ 、 $9.7^\circ$ 、 $10.1^\circ$ 、 $14.6^\circ$ 、 $15.3^\circ$ 、 $17.5^\circ$ 、 $18.0^\circ$ 、 $18.7^\circ$ 、 $19.2^\circ$ 、 $19.6^\circ$ 、 $22.0^\circ$ 、 $22.6^\circ$ 、 $23.0^\circ$ 、 $23.7^\circ$ 、 $24.5^\circ$ 、 $26.5^\circ$ 、 $26.9^\circ$ 、 $29.2^\circ$ 、 $29.5^\circ$ 、 $30.4^\circ$  和  $35.0^\circ$  的  $2\theta$  处有特征衍射峰;半水合物的晶型 III 的粉末多晶 X 射线衍射图谱在  $2.2^\circ$ 、 $2.9^\circ$ 、 $4.9^\circ$ 、 $10.0^\circ$ 、 $15.1^\circ$ 、 $17.4^\circ$ 、 $19.4^\circ$ 、 $22.4^\circ$ 、 $24.6^\circ$  和  $26.5^\circ$  的  $2\theta$  处有特征衍射

峰。Subba Reddy 等的专利<sup>[16]</sup>公开了一种无水的贝曲沙班马来酸盐无定型物。不同结晶工艺得到的晶体在理化性质和形貌上都会有较大差异,因此研究具有良好理化性质的贝曲沙班晶型对药物制剂生产有重要的研究价值<sup>[17-18]</sup>。

原料药的无定型因其良好的溶解性在制剂生产中应用广泛,因而开发原料药的无定型产品具有好的应用价值。本文对贝曲沙班马来酸盐的晶型进行探索,主要开发了该药物的一水无定型产品,优化了制备工艺并且分析了其热性能和溶解性能。

## 1 制备和性能表征

### 1.1 药品与试剂

贝曲沙班马来酸盐化合物由浙江宏元药业有限公司提供;无水乙醇(分析纯,杭州高晶精细化工有限公司);异丙醇(分析纯,无锡展望化工试剂有限公司);去离子水(电导率  $1 \mu\text{s}/\text{cm}$ ,实验室自制);甲醇(分析纯,无锡展望化工试剂有限公司);磷酸二氢钠(分析纯,成都市科龙化工试剂厂)。

### 1.2 仪器与设备

AG135 型电子分析天平(上海梅特勒-托利多仪器有限公司);DF-101S 型集热式恒温加热磁力搅拌器(郑州亚荣仪器有限公司);Milli-Q 超纯水仪(德国默克密理博公司);EL-85 冷冻干燥机(美国 SP SCIENTIFIC 公司);ARL'XTRA 型粉末 X 射线衍射仪(瑞士 Thermo ARL 公司);Pyris 1 型热重分析仪(美国 PE 公司);Diamond 型差示扫描量热仪(美国 PE 公司);Agilent 1100 型高效液相色谱仪(安捷伦科技有限公司);Nicolet 5700 型傅立叶变换红外光谱分析仪(美国热电公司);JFC-1600 型离子溅射仪(日本 JEOL 公司);JSM-5610LV 型扫描电子显微镜(日本 JEOL 公司)。

### 1.3 晶型的制备

药物的多晶型现象对其溶解度、稳定性等有着极大影响,从而对其生物利用度产生影响,因此全面地研究药物的晶型,寻找优势晶型至关重要。本文采用一些常见的结晶工艺制备贝曲沙班马来酸盐的结晶体,具体操作方法如下。

#### 1.3.1 低温析晶

贝曲沙班马来酸盐粗品溶于不同的有机溶剂体系(甲醇、乙醇、异丙醇、乙腈和四氢呋喃等的单一溶剂或混合溶剂)中,其中  $V_{\text{粗品}} : V_{\text{溶剂}} = 1 : (10 \sim 100)$ ,混合溶剂中不同溶剂的摩尔比是 1:1。在反应溶剂的回流温度下溶清,恒温数小时保持溶清液

不变,再转移至 $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的低温浴中搅拌析晶。实验所得晶体为贝曲沙班马来酸盐晶型 I。

### 1.3.2 蒸发结晶

按 1.3.1 实验步骤制备贝曲沙班马来酸盐的澄清液,其中溶媒体系包括醇类、酮类、苯环类单一体系或与水的混合体系,将所得澄清液置于 $50\sim 80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的恒温环境下静置析晶。实验所得晶体为贝曲沙班马来酸盐晶型 I。

### 1.3.3 冷冻干燥

按 1.3.1 实验步骤制备贝曲沙班马来酸盐的澄清液,选用小分子有机溶剂与去离子水的混合溶媒体系( $V_{\text{有机溶剂}}:V_{\text{水}}=1:(1\sim 10)$ ),将澄清液缓慢冷却到室温,再逐步加入剩余量的去离子水;再将溶液置于冷冻干燥机,在 $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 快速冻结,然后在真空环境下升华溶剂,得到结晶体。除醇类的反应溶剂外,其他溶媒体系中获得的实验产物均为晶型 I。

其中将粗品加入到无水乙醇与去离子水的混合溶剂中形成悬浮液,其中 $V_{\text{粗品}}:V_{\text{混合溶剂}}=1:(40\sim 80)$ , $V_{\text{乙醇}}:V_{\text{去离子水}}=1:(5\sim 15)$ 。所得产物为贝曲沙班马来酸盐一水无定型。

## 1.4 性能表征

### 1.4.1 晶型测试

粉末多晶 X 射线衍射技术可定性分析样品的晶态或非晶态。具体测试方法为:将适量的实验所得贝曲沙班粉末置于样品台上,用载玻片压制表面平整;制好样后在 Thermal ARL X'TRA 多晶粉末 X 射线衍射仪上进行测定。衍射仪参数设置为:采用 Cu-K $\alpha$  靶,管电压 40 kV,管电流 40 mA,扫描角度  $2\theta$  的范围为 $3^{\circ}\sim 40^{\circ}$ ,扫描速度为 $2^{\circ}/\text{min}$ ,扫描步长 $0.02^{\circ}$ 。

### 1.4.2 热性能分析

热性能可以通过热重分析仪和差示扫描量热仪进行测试分析。

采用热重分析方法测试样品的失重率,具体操作条件为:在铂金坩埚中称取 $3\sim 8\text{ mg}$ 的样品,在热重分析仪(Pyris1 TGA)中升温,范围是 $30\sim 300\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,升温速率 $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$ ,保护气氛为 $\text{N}_2$ ,流速为 $20\text{ mL}/\text{min}$ 。

差示扫描量热仪可以分析判断样品的吸热峰、结晶峰及熔融峰。测试方法为:称取约 $3\sim 8\text{ mg}$ 的贝曲沙班样品,置于铝坩埚中,盖上铝片在差示扫描量热仪(Diamond DSC)中进行测定。测试条件为:保护气氛为 $\text{N}_2$ ,流速为 $20\text{ mL}/\text{min}$ ,升温速率为 $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$ ,升温范围为 $30\sim 250\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。

### 1.4.3 分子结构分析

无定型贝曲沙班马来酸盐的分子结构由傅立叶变换红外光谱分析仪进行测定。具体测试条件是:将无定型样品与 KBr 按照 $1:100$ 的体积比进行充分混合研磨后在压片机上进行压片,再置于傅立叶变换红外光谱分析仪中测试。测试设置的波数范围是 $500\sim 4000\text{ cm}^{-1}$ ,分辨率为 $4\text{ cm}^{-1}$ ,扫描次数为 32。

### 1.4.4 表观溶解度测试

贝曲沙班马来酸盐一水无定型的表观溶解度由高效液相色谱仪测试表征。检测条件为:色谱柱为十八烷基色谱柱;柱温是 $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;流动相为甲醇:0.05 M 磷酸二氢钠缓冲液( $50:50$ );流速为 $1.0\text{ mL}/\text{min}$ ;检测波长为 $235\text{ nm}$ 。

标准曲线的制备:精确称取 $7、14、28、56、112\text{ mg}$ 和 $224\text{ mg}$ 贝曲沙班一水无定型溶于 $10\text{ mL}$ 超纯水中,然后恒温振荡,配制成浓度为 $0.7、1.4、2.8、5.6、11.2\text{ mg}/\text{mL}$ 和 $22.4\text{ mg}/\text{mL}$ 的标准溶液,用 $0.45\text{ }\mu\text{m}$ 的注射式过滤器过滤后进行 HPLC 测试,绘制标准曲线。

### 1.4.5 表观形貌测试

扫描电子显微镜可以直观分析样品的表观形貌及尺寸。扫描电镜的制样方法为:将样品均匀分散并固定在导电胶上,利用离子溅射仪镀金( $10\text{ mA}$ , $40\text{ s}$ ),镀金完成后样品盘置于扫描电子显微镜中进行观察,设置加速电压为 $5\text{ kV}$ 、电子束斑尺寸为 $30\text{ nm}$ 。

## 2 结果与讨论

### 2.1 粉末 X 射线衍射分析

对样品进行粉末 X 射线衍射测试,所得图谱如图 2 所示。其中:图 2(a)是原料晶型 I 的 X 射线衍射图,图 2(b)是实验所得无定型贝曲沙班马来酸盐的粉末衍射图。经 Jade 软件分析计算,晶型 I 的特征衍射峰分别为 $4.9^{\circ}、9.7^{\circ}、13.8^{\circ}、18.5^{\circ}、20.8^{\circ}、26.3^{\circ}、26.9^{\circ}$ 和 $29.7^{\circ}$ ,而无定型无较为明显的特征衍射峰。

### 2.2 热重分析

无定型贝曲沙班马来酸盐在不同温度下恒温后的热重曲线如图 3 所示,由图中可看到热重曲线在 $30\sim 80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 有明显的失水阶段,经 Pyris 计算出室温下无定型的失水率为 $4.003\%$ ,结合贝曲沙班马来酸盐的相对分子质量( $567.98$ )计算得一分子无定型中含 1 个水分子。而由图 4 可知,经 $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 恒温后的无

定型仍存在失水现象,计算得失水率为 3.544%,失水率有所降低,说明实验所得无定型中含有 0.459% 的游离水。其余水分子与无定型则是形成通道水合物,即使是在超过环境温度的条件下,该无定型结构中仍包含一定量的水分子,从而充分说明本实验制备的一水无定型具有良好的热稳定性。

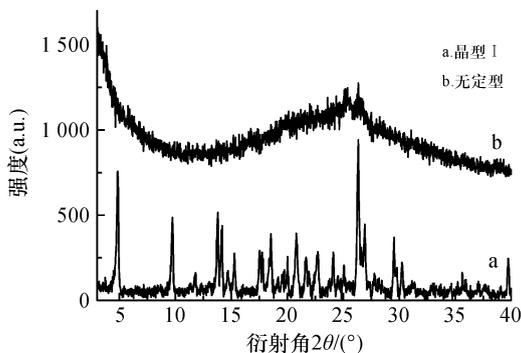


图 2 贝曲沙班马来酸盐两种晶型的粉末 X 射线衍射图

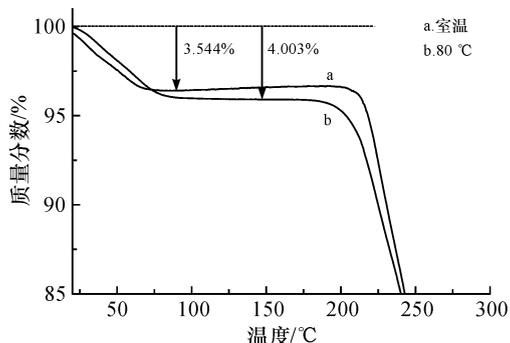


图 3 不同温度下的无定型贝曲沙班马来酸盐的热重分析图

### 2.3 差示扫描量热分析

无定型贝曲沙班马来酸盐在不同温度下恒温后的 DSC 曲线如图 4,图 4(a)是室温下的无定型 DSC 曲线,无明显的熔点峰,仅有三个吸热峰存在,热焓值分别为:7.5 J/g 和 244 J/g;图 4(b)为无定型在 80 °C 恒温后的 DSC 曲线,从 b 曲线可以看出,无定型在 80 °C 恒温后,仍存在 60 °C 和 120 °C 左右的吸热峰,即 80 °C 恒温后仍有无定型形式存在,但 b 曲线在 166 °C 有一个冷结晶峰存在,热焓值为 -10 J/g,说明有少部分无定型在 166 °C 发生转晶,转晶后的 PXRD 如图 5 所示。经 Jade 计算得主要特征衍射峰为:4.8°、13.7°、20.8°和 26.3°,与晶型 I 的特征峰一致,再结合 188 °C 的熔融峰与晶型 I 的熔点一致,说明该部分无定型转至晶型 I。

### 2.4 傅立叶变换红外光谱分析

图 6 是贝曲沙班马来酸盐两种晶型的 FTIR 对比图,其中,一水无定型的红外吸收峰与晶型 I 的吸收峰基本一致,二者区别在于一水无定型在 3500  $\text{cm}^{-1}$

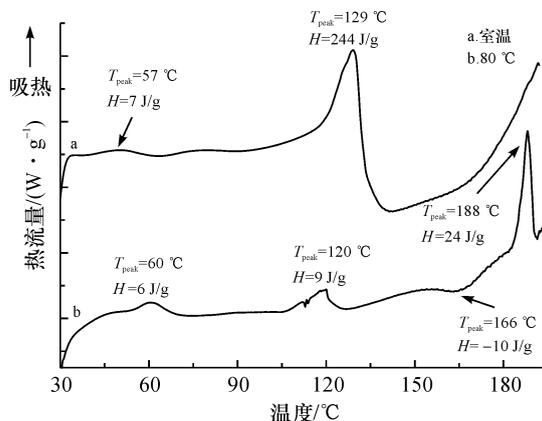


图 4 不同温度下的无定型贝曲沙班马来酸盐的 DSC 图

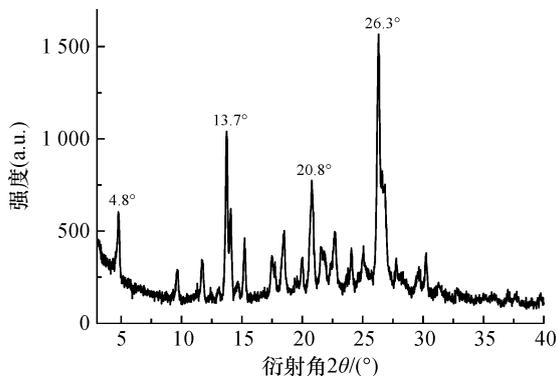


图 5 无定型贝曲沙班马来酸盐在 166 °C 转晶后的粉末 X 射线衍射图

左右有一个较弱且宽的吸收峰。与水分子的红外吸收峰在 3400~3600  $\text{cm}^{-1}$  和 1630  $\text{cm}^{-1}$  一致,证明无定型中通道水的存在。其中:3550~3230  $\text{cm}^{-1}$  为氢键缔合的 O—H 峰;3300~3000  $\text{cm}^{-1}$  吸收峰是 N—H 的振动峰,表明有酰胺基团的存在;1667  $\text{cm}^{-1}$  是亚胺中 C=N 的特征峰;1464  $\text{cm}^{-1}$  处的吸收峰是苯环上的 C—C 弯曲振动,且 936  $\text{cm}^{-1}$  的振动峰是苯环 C—H 的伸缩振动,820  $\text{cm}^{-1}$  的吸收峰为苯环邻位氢的 C—H 振动峰;1419  $\text{cm}^{-1}$  和 1074  $\text{cm}^{-1}$  的振动峰为 C—O—C 的伸缩振动,表明芳基烷基醚中的甲氧基的存在;1112  $\text{cm}^{-1}$  是苯环 C—C 弯曲振动峰。结合上述分析,一水无定型的红外光谱数据与贝曲沙班马来酸盐的结构一致,且存在特征的通道水吸收峰。

### 2.5 表观溶解度分析

经 HPLC 测试数据所得无定型贝曲沙班马来酸盐表观溶解度的标准曲线如图 7 所示。以峰面积对质量浓度进行线性回归计算,根据色谱数据计算得到贝曲沙班马来酸盐一水无定型表观溶解度的标准曲线的线性回归方程为: $y = 47.75 + 1407.96x$  ( $R^2 = 0.999$ );晶型 I 的标准曲线的线性回归方程为: $y = 24.72 + 1548.06x$  ( $R^2 = 0.999$ )。

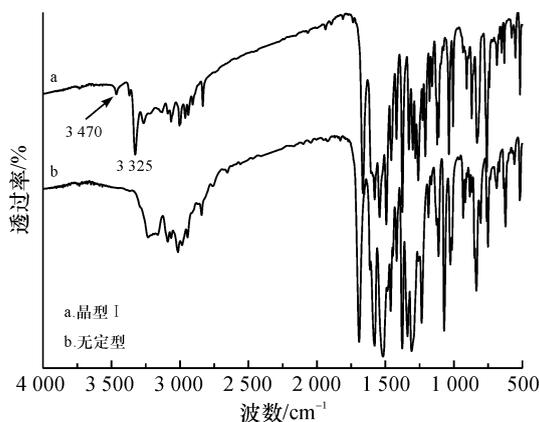


图6 贝曲沙班马来酸盐两种晶型的 FTIR 对比图

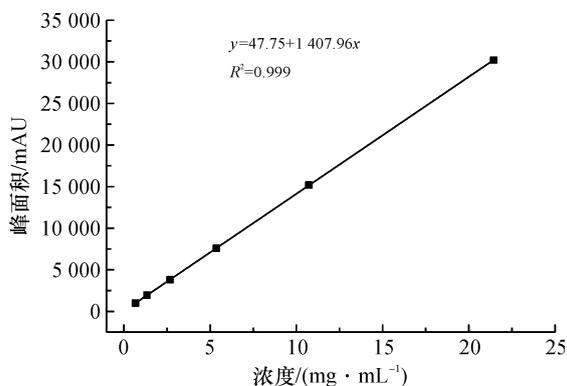


图7 无定型贝曲沙班马来酸盐表观溶解度的标准曲线

无定型贝曲沙班马来酸盐和晶型 I 的溶解度数据分别如图 8 和表 1 所示。由图谱 8 可知,无定型与晶型 I 的保留时间一致:马来酸的保留时间在 1.5 min,贝曲沙班的保留时间在 10.3 min,同时可证明该无定型与晶型 I 同属于贝曲沙班马来酸盐。HPLC 测试过程中,两个样品采用同一进样量随着流动性进入色谱柱中,经过多次吸附洗脱,最终得到具有相同保留时间的色谱图。基于贝曲沙班马来酸盐晶型 I 与无定型在水溶剂中的溶解度不同,色谱峰的峰面积有所差异,根据上述表观溶解度测试所得标准曲线计算得到二者的溶解度数据。由表 1 所示,无定型相较于晶型 I 有着较好的表观溶解度 (6.10 mg/mL),这是由于无定型特有的长程无序短程有序结构导致其表面自由能较小,易于在水溶剂中分散,从而达到较好的溶解度。而晶型 I 具有固定的晶体结构,且具有较高的稳定性,因而其溶解度较小。

### 2.6 扫描电子显微镜分析

贝曲沙班马来酸盐晶型 I 与无定型的表观形貌如图 9 所示,从中可看出无定型颗粒尺寸在 50  $\mu\text{m}$  以下,且颗粒表面形貌不规则,与晶型 I 规整的块体形状相比较而言,无定型的比表面积有所增大,这表明无定型具有良好的表观溶解度。

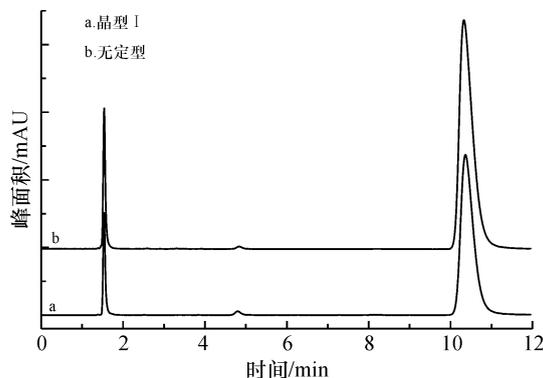
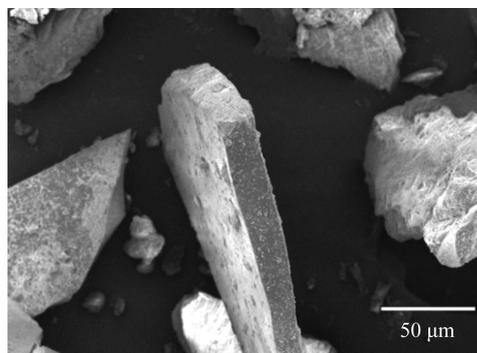


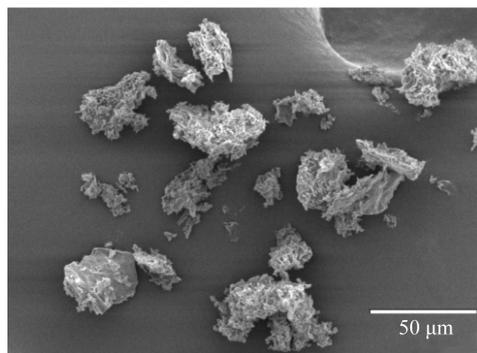
图8 贝曲沙班两种晶型的色谱图

表1 两种晶型的贝曲沙班在水中的溶解度参数

晶型	保留时间/ min	峰面积/ mAu	表观溶解度/ ( $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ )
晶型 I	1.536	593.04	3.76
	10.364	5200.32	
无定型	1.538	824.72	6.10
	10.326	7773.65	



(a) 贝曲沙班马来酸盐晶型 I



(b) 无定型贝曲沙班马来酸盐

图9 贝曲沙班马来酸盐晶型 I 与无定型的扫描电子显微镜图

### 3 结论

本文采用冷冻干燥结晶的方法成功制备出含有一个结晶水的无定型贝曲沙班马来酸盐,主要研究结论如下:

a) 冷冻干燥所得无定型贝曲沙班马来酸盐失

水率是4.003%,计算得到该无定型中含有一个结晶水,且在80℃无定型中的结晶水仍存在,说明贝曲沙班马来酸盐一水无定型具有良好的热稳定性。

b) 贝曲沙班马来酸盐一水无定型具有较好的表观溶解度(6.10 mg/mL),贝曲沙班马来酸的一水无定型由于具有良好较小的颗粒尺寸以及长程无序结构,表现出较好的表观溶解度。

c) 实验所得贝曲沙班马来酸盐一水无定型,既改善了无定型药物的稳定性,又增强了药物的体外溶出和体内溶解,有望提高其生物利用度。因此,贝曲沙班马来酸盐的一水无定型作为药用晶型具有明显的优势。

### 参考文献:

- [1] 周肖寅,刘峥,冯小珍.药物多晶型现象研究进展[J].化学与生物工程,2010,27(10):1-5.
- [2] 李建业.贝曲西班牙合成新工艺研究[D].天津:天津大学,2016:9-10.
- [3] 罗西.沙班类抗凝血药物研究进展[J].天津药学,2015,27(1):51-54.
- [4] 赵荣乐,李保卫.抗凝血药物研究进展[J].喀什师范学院学报,2005(3):45-48.
- [5] 乔彦,吕晓川.抗凝血药物研究进展[J].中国心血管病研究杂志,2005(8):631-634.
- [6] Haft JI. Edoxaban versus warfarin for venous thromboembolism[J]. The New England Journal of Medicine, 2014,370(1):80-81.
- [7] 郭欣,夏瑞丰,卜颖,等.新型口服抗凝剂利伐沙班在心房颤动抗凝治疗中的研究进展[J],临床医药实践,2013(9):688-707.

- [8] 冉向军.预防深静脉血栓形成新药:阿哌沙班[J].心血管病防治知识(科普版),2012(1):58-59.
- [9] 贺玉林.抗凝新药贝曲沙班研究进展[J].生物技术世界,2014(4):116.
- [10] 赵绍磊,王灵宇,吴送姑.药物多晶型的研究进展[J].化学工业与工程,2018,35(3):12-21.
- [11] 卢来春,葛勤,普艳芳,等.药物多晶型[J].中国现代应用药学,2002,19(S1):108-112.
- [12] 王钰莹,刘晓谦,王智民,等.药物多晶型分析方法的研究进展[C]//中国晶体学会.第三届中国晶型药物研发技术研讨会暨中国晶体学会药物晶体学专业委员会成立大会论文集.山东滕州,2011:149-155.
- [13] 杜冠华,吕扬,龚宁波,等.国内外晶型药物发展现状和趋势[C]//中国晶体学会.第三届中国晶型药物研发技术研讨会暨中国晶体学会药物晶体学专业委员会成立大会论文集.山东滕州,2011:7-8.
- [14] Grant C, Kanter J P, Langlands G. Pharmaceutical [salts and polymorphs of N-(5-chloro-2-pyridinyl)-2-[[4-(dimethylamino) iminomethyl] benzoyl] amino]-5-methoxy-benzamide, a factor xa inhibitor: WO, WO/2007/056517[P]. 2007-05-18.
- [15] Capodanno V R, Corcoran L, Mcnevin M, et al. Crystalline forms of a factor Xa inhibitor: US, US8946269[P]. 2015-02-03.
- [16] Subba Reddy VN, Vishweshwar, Satarupa. Polymorphs of betrixaban & its maleate salt: WO, WO/2017/208169[P]. 2017-12-07.
- [17] 胡红伟,王绍杰.贝曲沙班[J].中国药物化学杂志,2018,28(1):83.
- [18] 龚俊波,王琦,董伟兵,等.药物晶型转化与控制的研究进展[J].化工学报,2013,64(2):385-392.

(责任编辑:唐志荣)