



## 无定型阿齐沙坦的结构及溶出性能

余春暖<sup>1</sup>, 徐新良<sup>2</sup>, 代 帅<sup>1</sup>, 徐江洋<sup>2</sup>, 张朝霞<sup>1</sup>, 张国庆<sup>1</sup>

(1. 浙江理工大学材料科学与工程学院, 杭州 310018; 2. 浙江普洛家园药业有限公司, 浙江东阳 322118)

**摘 要:** 为提高无定型阿齐沙坦的溶解度和溶出速率, 开发了一套制备新工艺。采用低压旋转蒸发结晶和低温析晶的结晶方法制备无定型和晶型 I 阿齐沙坦产品, 利用粉末 X 射线衍射图(PXRD)、红外光谱(IR)、热重曲线(TGA)、高效液相色谱(HPLC)、扫描电子显微镜图(SEM)及紫外光谱(UV)等对所得无定型和晶型 I 阿齐沙坦进行表征, 并通过溶出度实验比较不同晶型的溶出差异。结果表明: 无定型阿齐沙坦与目前药用的晶型 I 相比, 没有明显的 X 射线特征峰, 热稳定性较差, 比表面积较大; 无定型的表观溶解度可达  $2.26 \times 10^{-3}$  mg/mL, 接近晶型 I 的两倍; 制成片剂后无定型片剂较晶型 I 的硬度高, 崩解时限短, 溶出时间达 40 min 后, 无定型和晶型 I 的溶出度分别达到 94% 和 86%, 无定型显示出较高的溶解度和溶出度。该研究通过阿齐沙坦的无定型化改善了该原料药制剂的溶出性能, 同时阐释了其溶出性能提高的机理, 为进一步制剂生产提供了理论依据。

**关键词:** 阿齐沙坦; 无定型; 晶型 I; 溶出性能; 表观溶解度; 溶出度

中图分类号: R927

文献标志码: A

文章编号: 1673-3851 (2021) 03-0284-06

## Structure and dissolution performance of amorphous Azilsartan

YU Chunnuan<sup>1</sup>, XU Xinliang<sup>2</sup>, DAI Shuai<sup>1</sup>, XU Jiangyang<sup>2</sup>, ZHANG Zhaoxia<sup>1</sup>, ZHANG Guoqing<sup>1</sup>

(1. School of Materials Science & Engineering, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China;

2. Zhejiang Apeloa Jiayuan Pharmaceutical Co., Ltd., Dongyang 322118, China)

**Abstract:** A new preparation process is developed for amorphous Azilsartan to improve its solubility and dissolution rate. Amorphous and form I Azisartan products were prepared by rotary evaporation crystallization at low pressure and devitrification at low temperature, respectively. The resulting amorphous and form I Azisartan products were characterized by powder X-ray diffraction (PXRD), infrared spectroscopy (IR), thermogravimetric curve (TGA), high performance liquid chromatography (HPLC), scanning electron microscopy (SEM) and ultraviolet spectroscopy (UV), etc. A dissolution test was used to compare the dissolution of different crystal forms. The results showed that compared with form I Azilsartan for medicinal purpose currently and amorphous Azilsartan, the resulting Azilsartan had no any obvious X-ray characteristic peak, and showed poorer thermal stability and larger specific surface area, while its apparent solubility reached  $2.26 \times 10^{-3}$  mg/mL, which was nearly twice that of form I. The dissolution curves of the two crystal forms also exhibited significant difference. Amorphous Azilsartan tablets had higher hardness and shorter disintegration time. After a dissolution time of 40 min, the dissolution rates of the amorphous form and form I reached 94% and 86%, respectively, and the amorphous form showed higher solubility and dissolution. The above results indicate that the amorphization of Azilsartan improves the dissolution performance of this bulk pharmaceutical chemical, and provide a theoretical basis for further formulation production.

**Key words:** Azilsartan; amorphous; form I; dissolution performance; apparent solubility; dissolution

收稿日期: 2020-06-29 网络出版日期: 2021-01-05

基金项目: 浙江省国际产业联合研发计划项目(2019C54003)

作者简介: 余春暖(1995-), 女, 浙江平湖人, 硕士研究生, 主要从事药物晶型方面研究。

通信作者: 张国庆, E-mail: zgq@zstu.edu.cn

## 0 引言

阿齐沙坦酯是由日本武田公司开发的新一代选择性 AT<sub>1</sub> 亚型血管紧张素 II 受体拮抗剂,为阿齐沙坦(Azilsartan)的前药,临床研究证实其有平稳持久的抗高血压作用<sup>[1]</sup>。阿齐沙坦是一种白色结晶粉末,其化学名为 2-乙氧基-1-[[2'-(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-联苯基-4-基]甲基]-1H-苯并咪唑-7-羧酸,分子式是 C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>,分子量为 456.45。

多晶型现象在固体化学药物中普遍存在,在药物研发领域已受到广泛关注<sup>[2]</sup>。多晶型化合物具有相同的分子结构,但由于晶体的生长条件不同,所得晶体的结构不同,从而使得化合物物理、化学性质有所差异,其中包括热稳定性、溶解度和溶出度等,进而影响药物的生物利用度、治疗效果以及产品质量<sup>[3-7]</sup>。阿齐沙坦呈弱酸性,难溶于水,因此阿齐沙坦片的溶出度直接影响其体内生物利用度<sup>[8]</sup>。同时,晶体生长条件差异会导致不同晶型药物分子空间构象与排列规律不同,处于不同能量状态,从而导致在体外溶出和体内吸收差异,会影响药物的生物利用度<sup>[9-11]</sup>。目前,阿齐沙坦公开的主要晶型有晶型 A、晶型 B 和晶型 C,另外还有无定型、晶型 I 和晶型 II 等晶型<sup>[12-15]</sup>,其中晶型 I 因其良好的稳定性成为普遍应用的药用晶型。然而,研究发现阿齐沙坦晶型 I 产品在水中的溶解度较低,致使其溶出速率和溶出度较低。因此,研究阿齐沙坦晶型 I 产品的溶出性能,通过无定型化进而提高药物的溶解度和溶出度,对药物制剂生产具有一定的指导意义。

本文采用新的溶剂重结晶方法制备了阿齐沙坦无定型产品,研究了无定型化阿齐沙坦的热性能和溶出性能,探索无定型化影响阿齐沙坦溶出性能的内在机制,为进一步制剂生产提供了理论依据。

## 1 实验部分

### 1.1 仪器与试剂

仪器:AG135 型电子分析天平(上海梅特勒-托利多仪器有限公司);Milli-Q 超纯水仪(德国默克密理博公司);R-200 型旋蒸仪(瑞士步琦有限公司);SHZ-DIII 型循环水式真空泵(杭州明远仪器有限公司);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);TDP-0 型单冲压片机(上海有建有限公司)。

试剂:磷酸二氢钾、磷酸、乙腈,均为分析纯,购自成都市科龙化工试剂厂;无水乙醇,分析纯,购自

上海麦克林生化科技有限公司;乙酸乙酯,分析纯,购于上海麦克林生化科技有限公司;磷酸二氢钾,分析纯,购自浙江临平化工试剂厂;氢氧化钠,分析纯,购自杭州大方化学试剂厂;乳糖、微晶纤维素、低取代羟丙基纤维素、二氧化硅,均为工业级,购于德国三颗星公司;硬脂富马酸钠,分析纯,酷尔化学科技有限公司;去离子水,电导率 1  $\mu$ S/cm,实验室自制;阿齐沙坦晶型化合物粗品,浙江普洛家园药业有限公司提供。

### 1.2 无定型阿齐沙坦和片剂的制备

无定型制备:阿齐沙坦粗品溶于不同的有机溶剂体系(乙醇、乙酸乙酯混合溶剂)。其中  $V_{\text{粗品}}:V_{\text{溶剂}}=1:70$ ,混合溶剂  $V_{\text{乙酸乙酯}}:V_{\text{乙醇}}=1:(0.4\sim 0.6)$ 。将料液置于恒温加热磁力搅拌器中,使阿齐沙坦粗品在反应溶剂的回流温度下溶清。待溶清后,利用旋转蒸发仪制备,在水浴温度 55~75  $^{\circ}\text{C}$  以及真空度 (0.08~0.09 MPa) 条件下,使溶剂在 15 min 内完全挥发,获得阿齐沙坦无定型。

晶型 I 制备:阿齐沙坦粗品溶于上述溶剂,在反应溶剂的回流温度下溶清,将所得清液置于 0  $^{\circ}\text{C}$  的低温浴中析晶,获得阿齐沙坦晶型 I。

片剂制备:分别将上述实验制备所得的无定型与晶型 I 阿齐沙坦放入研钵中,研磨数分钟后过 60 目筛得到样品粉末。1.00 g 阿齐沙坦的处方量的辅料需要 6.00 g 乳糖、3.00 g 微晶纤维素、0.20 g 低取代羟丙基纤维素、0.03 g 二氧化硅、0.10 g 硬脂富马酸钠。将无定型与晶型 I 阿齐沙坦样品粉末分别加入配制好的辅料中,充分混匀。将粉末直接压片,制得片剂各 100 片。

### 1.3 测试与表征

#### 1.3.1 晶型测试

利用 X 射线粉末衍射(PXRD)分析测试晶型。将取适量样品置于载玻片上,施加压力使样品表面平整,放入仪器(ARL'XTRA XRD)中进行测试。设置参数:阳极靶 Cu 靶,管电压为 40 kV,管电流为 40 mA,扫描速度为 2 ( $^{\circ}$ )/min 和扫描步长为 0.02 $^{\circ}$ ,扫描范围为 3 $^{\circ}$ ~40 $^{\circ}$ 。

#### 1.3.2 分子结构测试

利用傅立叶变换红外光谱(FTIR)进行测试。将样品与溴化钾按照  $V_{\text{样品}}:V_{\text{KBr}}=1:100$  的比例研磨至粉末,再在压片机上压片,然后将其放置于傅立叶变换红外光谱分析仪(Nicolet 5700 FTIR)中进行测试。测试参数为扫描次数 32,波数范围 500~4000  $\text{cm}^{-1}$ ,分辨率 4  $\text{cm}^{-1}$ 。

### 1.3.3 热性能测试

利用热重分析(TGA)进行测试。称取适量样品置于铂金坩埚中,在热重分析仪(Pyris1 TGA)中升温。测试条件:在 $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的升温速率下,温度范围从 $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 升至 $600\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,保护气氛为 $\text{N}_2$ ,流速 $20\text{ mL}/\text{min}$ 。

### 1.3.4 表观溶解度测试

利用高效液相色谱(HPLC)进行测试。使用孔径为 $10\text{ nm}$ 的十八烷基硅烷键合硅胶色谱柱,以水(用磷酸调至 $\text{pH}$ 值至 $3.0$ )-乙腈( $55:45$ )作为流动相,线性梯度洗脱: $0\sim 10\text{ min}$ ,检测波长为 $210\text{ nm}$ ,流速为 $1.0\text{ mL}/\text{min}$ ,柱温为 $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。标准曲线的制备:精确称取不同质量阿齐沙坦无定型和阿齐沙坦晶型 I,在超声的条件下完全溶解于 $100\text{ mL}$ 超纯水中,所得的溶液为标准溶液。然后分别将阿齐沙坦无定型溶液和阿齐沙坦晶型 I 溶液用过滤膜过滤,再放入高效液相色谱仪(Agilent 1100 HPLC)中进行测试,将所得数据进行整理,绘制标准浓度曲线。

### 1.3.5 表观形貌测试

利用扫描电子显微镜(SEM)进行测试。裁剪适当大小的导电胶带粘贴在样品台上,用药匙取少量样品均匀地分散在导电胶带上,再利用洗耳球除去多余样品,然后将样品台放入离子溅射仪内仓进行镀金,设置参数电流为 $10\text{ mA}$ ,时间为 $40\text{ s}$ 。在样品镀金完成后,将样品台放置于扫描电子显微镜(JSM 5610LV SEM)中进行观察,其参数设置为电子束斑尺寸为 $30\text{ nm}$ ,加速电压为 $5\text{ kV}$ 。

### 1.3.6 硬度和崩解时限测试

片剂硬度仪测试:启动片剂硬度仪(YPD-30 A 硬度仪),使窗口显示为零,转动圆盘手柄固定药片后,按下开关<sup>[16]</sup>。当被测药片被挤压破碎时,窗口显示为压力最大值,通过测试选出合格片剂。

崩解时限仪测试:在金属支架上悬挂吊篮,将其浸入于 $1000\text{ mL}$ 烧杯中(烧杯内盛有温度为 $(37\pm 1)\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的水),再调整吊篮的位置,使筛网到烧杯底部的距离为 $25\text{ mm}$ ,并且调整水位高度,使吊篮上升时,筛网在水面下 $15\text{ mm}$ 处<sup>[16]</sup>。取6片阿齐沙坦片,分别放入上述吊篮的玻璃管中,加挡板,启动崩解仪(LB-812 A 崩解时限仪)<sup>[17]</sup>。

### 1.3.7 溶出实验

取阿齐沙坦片,选用 $\text{pH}$ 值为 $6.8$ 的磷酸盐溶液(磷酸二氢钾 $6.80\text{ g}$ 、氢氧化钠 $0.90\text{ g}$ )用水稀释至 $1000\text{ mL}$ 摇匀,取 $900\text{ mL}$ 作为溶出介质,按照溶出度测定法(中国药典2015版二部附录XC第二

法),转速为 $50\text{ r}/\text{min}$ ,分别在 $5、10、15、20、30、40、55、70\text{ min}$ ,取溶液 $10\text{ mL}$ (立即补充 $10\text{ mL}$ 空白介质),用滤膜滤过,在 $245\text{ nm}$ 处测定吸光度,比较阿齐沙坦晶型 I 和无定型的溶出效果。

利用紫外分光光度计(UV)分析溶出溶液的阿齐沙坦浓度,绘制溶出曲线。测试方法:先消除基线,取适量的 $\text{pH}$ 值为 $6.8$ 的磷酸盐溶液倒入比色皿中作为参比,再将 $\text{pH}$ 值为 $6.8$ 的磷酸盐溶液倒入另一个比色皿中,用拭镜纸擦拭干净比色皿,放入样品池中,盖上盖子,点击基线图标。消除基线后,取出参比溶液的比色皿,用超纯水清洗干净,再用待测溶液润洗后,加入待测溶液,擦拭干净比色皿,放入紫外分光光度计(Lambda 900 UV)中进行测试。

## 2 结果与分析

### 2.1 X射线粉末衍射分析

对无定型和晶型 I 样品进行粉末 X 射线衍射测试,所得图谱如图1所示。经过 Jade 软件分析计算,无定型图谱上没有明显的特征衍射峰,而晶型 I 的特征衍射峰分别在 $9.3^{\circ}$ 、 $12.9^{\circ}$ 、 $18.5^{\circ}$ 、 $19.6^{\circ}$ 、 $20.6^{\circ}$ 、 $21.7^{\circ}$ 、 $22.0^{\circ}$ 、 $23.8^{\circ}$ ,与文献<sup>[14]</sup>报道的晶型 I 的特征衍射峰一致。

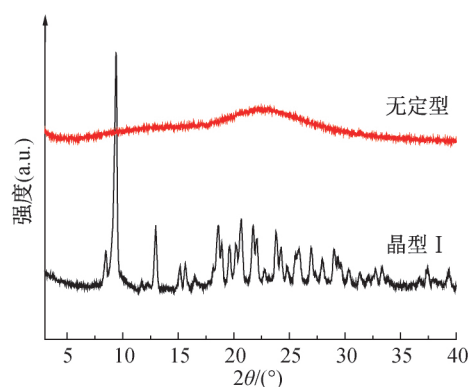


图1 无定型和晶型 I 阿齐沙坦的粉末 X 射线衍射图

上述结果说明,通过旋蒸快速除去溶剂重结晶工艺可制得无定型态阿齐沙坦。粉末衍射图谱中未发现任何晶型的特征衍射峰,表明这一方法可得纯的无定型态。文献<sup>[7]</sup>中报道无定型的制备是在室温下使阿齐沙坦样品溶解于溶剂亚甲基氯化物(四氢呋喃,乙酸乙酯,1,4-二氧杂环乙烷)与甲醇的混合溶剂,然后在高流量床上过滤,最后在 $55\text{ }^{\circ}\text{C}$ 以下真空蒸馏,得到阿齐沙坦无定型态。与之相比,本文这一方法更加安全高效便捷。同时,通过冷却析晶制备的晶型 I 样品特征峰明显,且不含其他晶型的特征峰,为纯的晶型 I。

## 2.2 傅里叶变换红外光谱法分析

对无定型和晶型 I 样品进行红外光谱检测,其红外光谱结果如图 2 和表 1 所示。

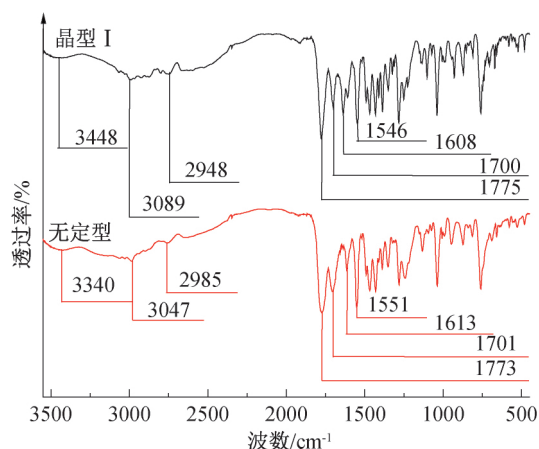


图 2 无定型和晶型 I 阿齐沙坦的红外吸收光谱

表 1 阿齐沙坦的红外吸收光谱数据及对应的基团

波数/cm <sup>-1</sup>		振动模式	对应基团
无定型	晶型 I		
3340	3448	$\nu_{\text{NH}}$	仲胺
3047	3089	$\nu_{\text{C-H}}$	苯环
2985	2948	$\nu_{\text{C-H}}$	甲基、亚甲基
1773	1775	$\nu_{\text{C=O}}$	羧基
1701	1700	$\nu_{\text{C=O}}$	内酰胺羰基
1613	1608	$\nu_{\text{C=C}}$	苯环
1551	1546	$\nu_{\text{C=C}}$	苯环

由图 2 结果可见,无定型和晶型 I 两种晶型的红外吸收峰基本一致,其中 3340、3448  $\text{cm}^{-1}$  为仲胺的伸缩振动吸收峰;3047、3089  $\text{cm}^{-1}$  为苯环 C—H 的伸缩振动吸收峰;2985、2948  $\text{cm}^{-1}$  为甲基、亚甲基 C—H 的伸缩振动吸收峰;1773、1775  $\text{cm}^{-1}$  为羧基 C=O 的伸缩振动吸收峰;1701、1700  $\text{cm}^{-1}$  为内酰胺羰基 C=O 的伸缩振动吸收峰;1613~1467  $\text{cm}^{-1}$  为苯环 C=C 的伸缩振动吸收峰。由样品的 IR 光谱可知样品结构中存在仲胺、甲基、亚甲基、羧基、内酰胺羰基、苯环。红外检测的结果与文献<sup>[18]</sup>所报道的阿齐沙坦所含的官能团相符。由于无序状态,无定型晶型的红外吸收峰相比晶型 I 呈现较低的强度和较宽的峰形。

## 2.3 热重分析

经过 70  $^{\circ}\text{C}$  恒温烘干后阿齐沙坦无定型和晶型 I 分别通过热重分析检测,热失重曲线如图 3 所示。由图中可看出热重曲线在 25~250  $^{\circ}\text{C}$  温度区间内没有的明显失重阶段,在分解之前的温度范围内,不存在溶剂蒸发,得出阿齐沙坦两种晶体形式均为无水

多晶型产品。此外,随着温度的进一步升高,在热失重阶段,可明显看出无定型在较低温度下开始分解。通过计算可知无定型初始热失重温度为 278.0  $^{\circ}\text{C}$ ,晶型 I 初始热失重温度为 337.6  $^{\circ}\text{C}$ ,因而晶型 I 的较无定型热稳定性更高。无定型是在空间无序杂乱的排列堆积,分子间距较大;而结晶态分子间规律排列,堆积紧密易形成分子间氢键,分子间作用力更强,因而更加稳定。

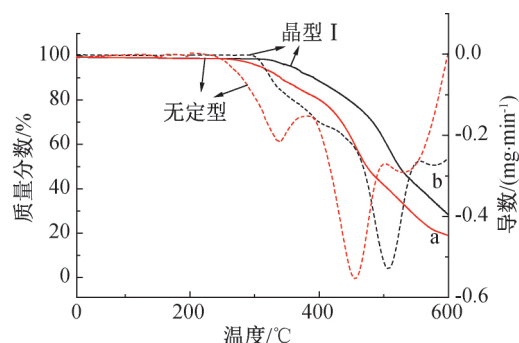


图 3 无定型和晶型 I 阿齐沙坦的 TGA 和 DTG 图

## 2.4 高效液相色谱分析

经 HPLC 测试数据所得阿齐沙坦无定型和晶型 I 表观溶解度的标准曲线如图 4 所示。

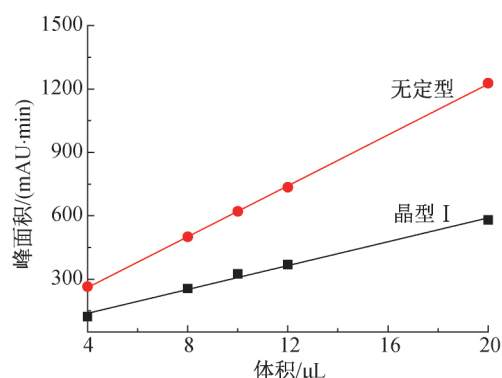


图 4 无定型和晶型 I 阿齐沙坦表观溶解度的标准曲线

将标准溶液所测得的峰面积及其对应的浓度进行线性回归计算,得到的阿齐沙坦表观溶解度的标准曲线,无定型的拟合线性回归方程为:  $y = 18.94316 + 60.22928x$  ( $R^2 = 0.999$ );晶型 I 的拟合线性回归方程为:  $y = 25.15028 + 28.24203x$  ( $R^2 = 0.999$ )。

无定型阿齐沙坦和晶型 C 的色谱图和数据分别如图 5 和表 2 所示。由图 5 可知,无定型的保留时间在 6.464 min,晶型 I 的保留时间在 6.458 min,均在 6.5 min 左右,证明该无定型和晶型 I 同属于阿齐沙坦化合物。由表 2 所示,无定型与晶型 I 比较,无定型拥有较好的表观溶解度 ( $2.26 \times 10^{-3} \text{ mg/mL}$ )。这是由于无定型长程无序,短程有序的结构



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<sup>[19]</sup>。而晶型 I 具有固定的晶体结构,并且具有较好的稳定性,因此溶解度较小。

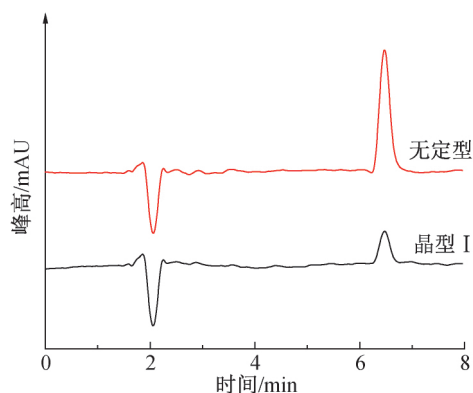


图5 无定型和晶型 I 阿齐沙坦的液相色谱图

表2 无定型和晶型 I 在水中的溶解参数

晶型	保留时间/ min	峰高/ mau	表观溶解度/ (mg·mL <sup>-1</sup> )
晶型 I	6.458	10.091	$1.26 \times 10^{-3}$
无定型	6.464	35.050	$2.26 \times 10^{-3}$

## 2.5 扫描电子显微镜分析

阿齐沙坦无定型和晶型 I 的表观形貌如图 6 所示,由图可看出无定型颗粒形貌呈现为不规则的片状,颗粒尺寸在 100~200 μm 之间。晶型 I 颗粒形貌呈现块状,颗粒尺寸在 100 μm 左右。显然与晶型 I 相较,片状无定型的比表面积较大,这有助于无定型的溶解。

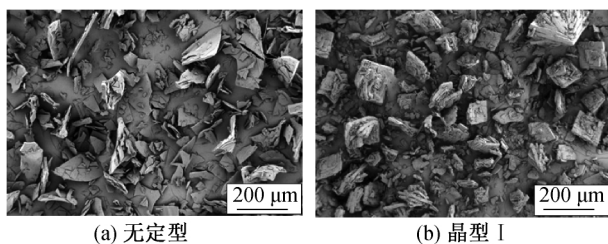


图6 无定型和晶型 I 阿齐沙坦的扫描电镜图

## 2.6 崩解时限和硬度分析

利用单冲压片机压出的片剂直径为 8 mm,厚度为 3 mm。取两种晶型的阿齐沙坦片各 6 片依次经片剂硬度仪测试,每片的硬度如图 7 所示。得到无定型阿齐沙坦片的破碎平均压力为 2.5 kg,晶型 I 阿齐沙坦片的破碎平均压力为 2.3 kg。从图 7 可看出所测试阿齐沙坦片剂的破碎压力均在 2.0~3.0 kg,符合制剂工艺要求<sup>[16]</sup>。同时从数据得出,用无定型阿齐沙坦制备的片剂比用晶型 I 阿齐沙坦制备的片剂,表现出更高的硬度。

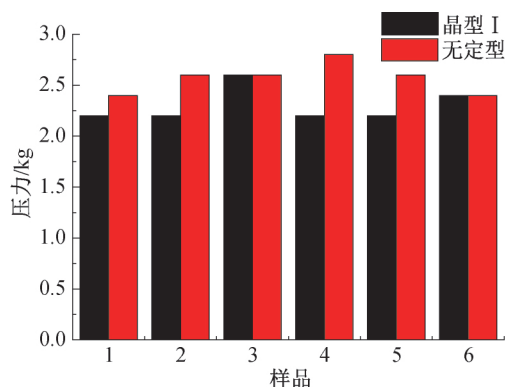


图7 阿齐沙坦片硬度压力

取两种晶型的阿齐沙坦片剂各 6 片进行崩解实验,每片的崩解时限如图 8 所示。药典中规定片剂需在 15 min 内完全崩解,从图 8 可看出所测试的阿齐沙坦片剂均在 15 min 内完全崩解,符合要求。同时从数据得出,与晶型 I 阿齐沙坦制备的片剂比较,无定型阿齐沙坦制备的片剂崩解时限较短。

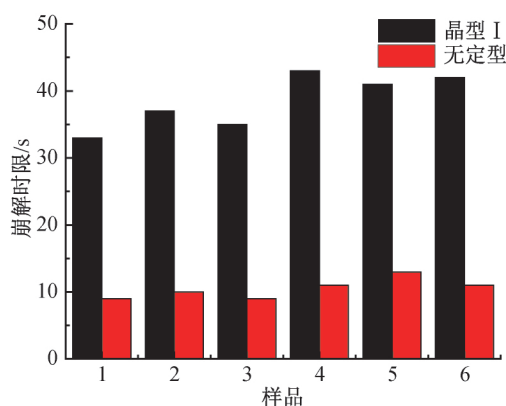


图8 阿齐沙坦片崩解时限

## 2.7 溶出性能分析

阿齐沙坦磷酸盐溶液的 UV 光谱如图 9 所示,在 212 nm 和 245 nm 处有强吸收峰,空白辅料的 200~220 nm 区间内有个馒头峰,该处吸收峰与阿齐沙坦的最大吸收峰 212 nm 处有重叠,这可能会影响后续的数据分析结果,因此选取 245 nm 处的吸收强度计算阿齐沙坦样品的溶出度。

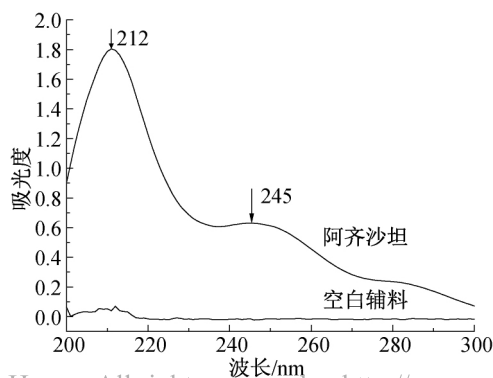


图9 阿齐沙坦的紫外光谱图

阿齐沙坦无定型和晶型 I 的溶出曲线如图 10 所示,从图中可以看出阿齐沙坦晶型 I 在 5 min 后的累积溶出度为 54%,溶出时间在 50 min 后溶出曲线持平,说明再无药物活性成分溶出<sup>[16]</sup>,累积溶出度为 86%。阿齐沙坦无定型在 5 min 后的累积溶出度为 73%,在 30 min 后溶出度为 93%,溶出时间在 40 min 后再无药物活性成分溶出,累积溶出度为 94%。

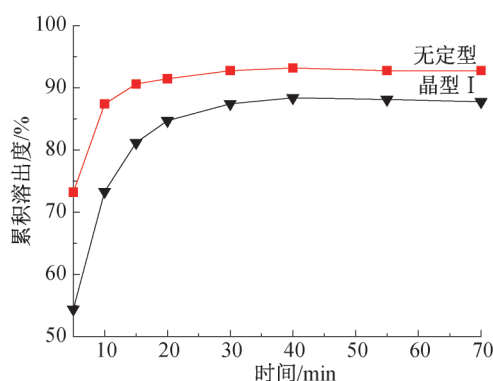


图 10 无定型和晶型 I 阿齐沙坦溶出曲线

由于无定型的溶解度是晶型 I 的将近两倍,因而与晶型 I 比较,无定型的溶出度和溶出速率较高。从上述结果可知,晶型 I 溶出速率较慢,溶出度较低,无定型溶出速率较快,溶出度较高。

### 3 结 论

本文为了提高阿齐沙坦水溶性,开发了无定型阿齐沙坦制备新工艺,并测试了其热性能和溶出性能,结果发现阿齐沙坦无定型化后,相较晶型 I 显示出更高的溶解度和溶出度。主要结论如下:

a)在低压旋转蒸发的条件下,通过使用乙酸乙酯和乙醇的混合溶剂,快速去除溶剂后制备得到了完全的无定型态阿齐沙坦。

b)与晶型 I 相比,无定型在 XRD 图谱上无明显的特征峰,热稳定性较差,但具有较大的粒度和比表面积,处于无序的状态且分子间距大,表现出良好的表观溶解度( $2.26 \times 10^{-3}$  mg/mL),且无定型片剂硬度更高,崩解时间更短。

c)无定型溶解速率更快,溶出度较高(94%),这有助于改善该药物的生物利用度,有望作为药用晶型用于制剂。

### 参考文献:

- [1] US Food and Drug Administration: Highlights of prescribing information [DB/OL]. (2011-02-28) [2020-06-29]. [http://www.accessdata.fda.gov/drug\\_satfdadocs/label/2011/200796s0001bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drug_satfdadocs/label/2011/200796s0001bl.pdf).
- [2] 张蕾,雷勇胜,李晓娜,等. 药物多晶型的分析技术及应用[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(21): 2510-2515.
- [3] Rolf H. Polymorphism; In the Pharmaceutical Industry [M]. Wiley Verlag GmbH & Co. KGaA; 2006: 1-19.
- [4] 张毅,惠先,王汝涛. 美托拉宗片剂中药物多晶现象的研究[J]. 西北药学杂志, 2014, 29(5): 514-516.
- [5] 吕扬,杜冠华. 晶型药物[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 46.
- [6] 居文政,陶开春,胡津丽. 药物多晶型与临床药效[J]. 中国药师, 2000(6): 369-370.
- [7] 刘嘉,郑明. 药物多晶型的研究进展[J]. 西北药学杂志, 2017, 32(3): 394-396.
- [8] 唐了平,产运霞,马贵红,等. 阿齐沙坦片国产产品溶出度试验方法的建立及与原研品体外溶出行为比较[J]. 中国药房, 2014, 25(17): 1609-1611.
- [9] 张鹏,杨春华,刘静涵,等. 药物多晶型研究进展[J]. 海峡药学, 2013, 25(12): 5-8.
- [10] 王晶,黄荣清,肖炳坤,等. 药物多晶型研究中的分析技术[J]. 药物分析杂志, 2007, 27(3): 464-469.
- [11] 陈华,赵文,毛睿,等. 2 种晶型利福平制剂之间溶出曲线的差异[J]. 药物分析杂志, 2013, 33(5): 881-884.
- [12] Reddy B P, Reddy K R, Reddy D M, et al. Polymorphs of Azilsartan medoxil: US 9624207B2[P]. 2017-04-18.
- [13] 陈琪,朱玉成,张连第,等. 阿齐沙坦的多晶型物及其制备方法: 201210288384. 2[P]. 2014-09-17.
- [14] 张孝清,包金远,蒋玉伟,等. 阿齐沙坦多晶型的制备方法: 201210306488. 1[P]. 2015-11-18.
- [15] 徐云根,周海平,刘伟,等. 阿齐沙坦的多晶型及其制备方法: 201310275745. 4[P]. 2013-09-25.
- [16] 赖姝彦. 降血糖药物恩格列净的晶型研究[D]. 杭州: 浙江理工大学, 2020: 43-48.
- [17] 刘慧敏. 银杏叶提取物四种制剂溶出度和 Beagle 犬药动学及体内外相关性研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2014: 37.
- [18] 王亚兰,王晓静,王志伟. 阿齐沙坦的波谱学数据及结构确证[J]. 波谱学杂志, 2019, 36(3): 350-358.
- [19] 郑美琪,金辉,汪海波,等. 无定型贝曲沙班马来酸盐的制备及表征[J]. 浙江理工大学学报(自然科学版), 2019, 41(2): 148-153.

(责任编辑:唐志荣)