

## 9015 药品晶型研究及晶型质量控制指导原则

当固体药物存在多晶型现象，且不同晶型状态对药品的有效性、安全性或质量可产生影响时，应对**药品原料药物**、固体制剂、半固体制剂、混悬剂等中的药用晶型物质状态进行定性或定量控制。药品的药用晶型应选择优势晶型，并保持制剂中晶型状态为优势晶型，以保证药品的有效性、安全性与质量可控。

优势晶型系指当药物存在有多种晶型状态时，晶型物质状态的临床疗效佳、安全、稳定性高等，且适合药品开发的晶型。

由两种或两种以上的化学物质共同形成的晶态物质被称为**共晶物**，**共晶物**属晶型物质范畴。

### 1. 药物多晶型的基本概念

用于描述固体化学药物物质状态，可由一组参量（晶胞参数、分子对称性、分析排列规律、分子作用力、分子构象、结晶水或结晶溶剂等）组成。当**其中这些参量中**的一种或几种**参量**发生变化而使其存在有两种或两种以上的不同固体物质状态时，称为多晶型现象（polymorphism）或称同质异晶现象。通常，难溶性药物易存在多晶型现象。

固体物质是由分子堆积而成。由于分子堆积方式不同，在固体物质中包含有晶态物质状态（又称晶体）和非晶态物质状态（又称无定型态、玻璃体）。晶态物质中分子间堆积呈有序性、对称性与周期性；非晶态物质中分子间堆积呈无序性。晶型物质范畴涵盖了固体物质中的晶态物质状态（分子有序）和无定型态物质状态（分子无序）。

优势药物晶型物质状态可以是一种或多种，故可选择一种晶型作为药用晶型物质，亦可按一定比例选择两种或多种晶型物质的混合状态作为药用晶型物质使用。

### 2. 晶型样品的制备

采用化学或物理方法，通过改变结晶条件参数可获得不同的固体晶型样品。常用化学方法主要**包括有**：重结晶法、快速溶剂去除法、沉淀法、种晶法等；常用物理方法主要**包括有**：熔融结晶法、晶格物理破坏法、物理转晶法等。晶型样品制备方法可以采用直接方法或间接方法。**各种方法**影响晶型物质形成的重要技术参数包括：溶剂（类型、组成、配比等）、浓度、成核速率、生长速

淡橙色底纹标注的部分为第二次征求意见稿内容

率、温度、湿度、光度、压力、粒度等~~一~~，但随所采用的方法不同而不同，且由于各~~鉴于~~每种药物的化学结构不同，故形成各种晶型物质状态的技术参数（或条件）亦不同，需要根据样品自身性质合理选择晶型样品的制备方法和条件。

### 3. 晶型物质状态的稳定性

自然界中的固体物质可处于稳定态、亚稳定态、不稳定态三种状态，晶型物质亦如此。化合物晶型物质状态会随着环境条件变化（如：温度、湿度、光照、压力等）而从某种晶型物质状态转变为另外一种晶型物质状态，称为转晶现象。共晶物的转晶可以由两种化学物质中的任意一种或两种发生固体物质状态的晶型转变。

由于药用晶型物质的稳定性会影响到药品的临床有效性与安全性，故需要对多晶型药物~~制剂进行~~晶型物质状态的稳定性~~进行~~研究。研究内容包括：原料药成分的晶型物质状态的稳定性，原料药晶型物质与制剂处方中各种辅料的相容性，制剂的制粒、成型、干燥等工艺对原料药晶型物质状态的影响等。

通过晶型物质状态的稳定性研究，可为优势药物晶型物质状态选择、药物制剂处方、制备工艺过程控制、药品贮存条件等提供科学依据。~~稳定或亚稳定（有条件的稳定）的晶型物质具有成药性，不稳定晶型物质不具有成药性。~~

根据稳定性试验项下的影响因素试验方法和条件，考察晶型物质状态对高温、高湿、光照条件的稳定性；采用压力方法考察晶型物质状态对压力的稳定性，观察晶型物质状态是否发生转晶现象。

### 4. 晶型药物的生物学评价

需要采用符合晶型物质的生物学评价的科学方法。溶液状态下的体外细胞评价方法、已发生转晶的悬浮液体内给药等评价方法无法反映固体晶型物质真实的生物学~~活性~~特征。故应采用动物体内试验并~~采使~~用固体给药方式，可获得晶型物质真实的生物学评价数据。

### 5. 晶型药物的溶解性或溶出度评价

本法为体外晶型物质评价的辅助方法。

当原料晶型物质状态不同时，晶型原料或固体制剂的溶解或溶出性质可能存在较大差异，所以需要进行晶型物质与溶解或溶出性质的关系研究。以溶解

度或溶出度、溶解速率或溶出速率作为评价指标。原料药采用溶解曲线法，固体制剂采用溶出曲线法。

## 6. 药品晶型质量控制方法

不同药物的不同晶型物质状态对定性鉴别方法或成分含量定量分析方法的特异性可以相同或不同，方法包含绝对法和相对方法，可选择有效的质量控制方法。

### (1) 晶型种类鉴别——定性方法

**绝对鉴别方法：**可独立完成晶型物质状态鉴别的方法。方法仅适用于晶型原料药。

**单晶 X 射线衍射法 (SXRD)：**属绝对晶型鉴别方法，可通过供试品的成分组成（化合物、结晶水或溶剂）、晶胞参数（ $a, b, c, \alpha, \beta, \gamma, V$ ）、分子对称性（晶系，空间群）、分子键合方式（氢键、盐键、配位键）、分子构象等参量变化实现对固体晶型物质状态鉴别。方法适用于晶态晶型物质的鉴别。

**相对鉴别方法：**为需要借助已知晶型信息完成晶型种鉴别的方法，适用于不同晶型物质的图谱数据间存在差异的晶型种类鉴别。利用相对晶型鉴别方法确定供试品晶型需要与已知晶型样品的图谱数据进行比对。方法仅适用于晶型原料药。

共晶物的鉴别方法与晶型鉴别方法相同，但需对共晶物进行物质状态的鉴别，包括化学物质的结合方式、组成比例、固体晶型状态等参数。

### 方法 1 粉末 X 射线衍射法 (PXRD)

晶态物质粉末 X 射线图谱呈锐峰，无定型态物质粉末 X 射线图谱呈弥散峰。晶型鉴别时利用供试品衍射峰的数量、位置（ $d$  或  $2\theta$ ）、强度（相对或绝对）、各峰强度之比等参量变化实现对晶型物质状态的鉴别。方法适用于晶态与晶态、晶态与无定型态、无定型态与无定型态等各种晶型物质的鉴别。若判断两个晶态样品的晶型物质状态一致时，应平行进行粉末 X 射线衍射试验，并满足衍射峰数量相同、二者  $2\theta$  值衍射峰位置误差范围在  $\pm 0.2^\circ$  内、相同位置衍射峰的相对峰强度误差在  $\pm 5\%$  内，衍射峰的强弱顺序应一致；若判断两个无定型态样品的晶型物质状态一致时，应满足弥散衍射峰几何拓扑形状完全一致。

固体制剂中的原料药晶型状态鉴别，一般可使用与其制备工艺相同的不含原料药的处方制备获得空白固体制剂，精密称取药品制剂和空白制剂，通过定量扣除法获得制剂中原料药图谱，实现固体制剂中原料药晶型状态定性鉴别目的。

#### 方法2 红外光谱法（IR）

利用供试品不同晶型物质分子~~振动时特有的偶极矩变化~~，引起指定波长在一定波数范围的红外光谱吸收峰的位置、强度、峰形几何拓扑等~~参量变化差异~~实现对晶型物质状态的鉴别。方法适用于~~分子作用力变化的药物~~晶型物质状态的鉴别，~~对晶型物质状态鉴别~~推荐采用衰减全反射~~进样法~~。如需制样时，应注意避免研磨、压片等可能造成的转晶现象。

#### 方法3 拉曼光谱法（Raman）

利用供试品不同晶型物质~~特有的分子极化率变化~~，引起指定波长在一定波数范围的拉曼~~光谱吸收散射峰的数量~~、位置、强度、峰形几何拓扑等~~参量变化差异~~实现对晶型物质状态的鉴别。拉曼光谱法用于晶型鉴别时，由于一般不需制样，可减少或避免研磨、压片等可能造成的转晶现象。波数低至太赫兹光区的特征光谱也可提供用于多晶型研究和晶型鉴别重要信息。

#### 方法4 差示扫描量热法（DSC）

利用供试品不同晶型物质特有的热力学性质，通过供试品吸热峰或放热峰的数量、位置、形状、吸热量（或吸热焓）等参量变化实现对晶型物质状态的鉴别。方法适用于不同晶型物质的熔融吸热峰值存在较大差异或供试品中含有不同数量和种类结晶溶剂（或水）的晶型物质的鉴别。

#### 方法5 热重法（TG）

利用供试品不同晶型物质特有的质量-失重百分率与温度关系参量的变化实现对晶型物质状态的鉴别。方法适用于供试品中含有不同数量和种类结晶溶剂（或水）的晶型物质的鉴别。

利用热重与质谱联用技术（TG-MS），可实现对供试品在持续加热过程中的失重量与失重成分进行分析。本方法可用于供试品中结晶溶剂（含水）或其他可挥发性成分的定性、定量分析。

#### 方法6 毛细管熔点法（MP）

利用供试品不同晶型物质在加热时产生的相变过程、透光率等参量变化实现对晶型物质状态的鉴别。方法适用于熔点值差异大的晶型物质的鉴别。熔距可反映晶型纯度，熔距小于 1℃时表明供试品的晶型纯度较高。制样时应注意避免研磨可能造成的转晶现象。

#### 方法 7 光学显微法 (LM)

当供试品不同晶型具有不同的固体外形特征时，可通过不同晶型物质特有的固体外形实现对晶型物质状态的鉴别。

#### 方法 8 偏光显微法 (PM)

通过供试品呈晶态与无定型态时的偏光效应参量变化，实现晶型物质状态的鉴别。

#### 方法 9 固体核磁共振波谱法 (ssNMR)

利用供试品不同晶型物质的同一原子核局部的化学环境差异，引起相应原子核磁共振吸收峰的化学位移、偶合常数、积分值等差异实现对晶型物质状态的鉴别。

#### 不同晶型判断

当供试品原料药化学物质确定且鉴别方法一致时，鉴别获得的图谱或数据若发生变化，说明样品中的晶型物质种类或成分发生了改变，可能由一种晶型变为另外一种晶型、或混晶物质种类或比例发生了改变。

#### (2) 晶型含量分析——定量方法

晶型物质含量是表征供试品中所包含的某种特定晶型物质分量值，用百分数表示晶型含量。晶型含量分析方法指进行供试品晶型成分的定量或限量分析。

晶型药品质量控制应优先选择定量分析方法。常用的定量分析方法有单晶 X 射线衍射法 (SXRD)、粉末 X 射线衍射法 (PXRD)、差示扫描量热法 (DSC)、红外光谱法 (IR) 等。

#### 方法学研究

采用的晶型定量或限量分析方法应符合 ~~《通则 (9101) 药品质量标准》~~ 分析方法验证指导原则 ~~《通则 9101》~~ 的准确度、重复性、专属性、定量限、线性、范围、耐用性等 ~~内容相应要求~~。

鉴于不同定量或限量分析技术和方法的基本原理不同，应选择能够表征晶型物质成分与含量呈线性关系的 1~3 个参数作为定量或限量分析的特征性参量。

### 晶型含量分析方法

**方法 1 单晶 X 射线衍射法 (SXR D) ~~定量分析方法，获得原料药 100% 晶型纯品数据。~~**

SXR D 分析对象仅为一颗单晶体，原理是利用 X 射线对晶体产生的衍射效应，其分析数据代表了某种晶型纯品的结果。SXR D 法可以揭示供试品晶型成因，给出晶型物质的晶体学各种定量数据。采用 SXR D 分析数据，通过理论计算获得 100% 晶型纯品的 PXRD 图谱和数据，作为晶型物质标准图谱。

**方法 2 粉末 X 射线衍射法 (PXRD) ~~定量分析方法，获得供试品晶型含量数据。~~**

PXRD 是表征供试品对 X 射线的衍射效应，即衍射峰位置 ( $d$  或  $2\theta$  值) 与衍射强度关系的图谱。晶型供试品的衍射峰数量与对称性和周期性相关，各个衍射峰位置用  $d$  (Å) 或  $2\theta$  (°) 表示；衍射峰强度可用峰高度或峰面积表示，其绝对强度值 ~~等手用~~ 每秒的计数点 CPS ~~单位表示~~，相对强度值等于 (其他峰绝对值 ÷ 最强峰绝对值) × 100%；衍射峰强比例表示了供试品中各衍射峰间的相对强度关系和衍射峰形几何拓扑变化。

(a) 晶型原料药分析：为实现对原料药晶型物质的定量控制目的，需要①选取能够反映原料药晶型物质含量变化的 1~3 个特征衍射峰，特征衍射峰的强度应与晶型含量 (或晶型质量) 呈线性关系；②建立混晶原料药样品标准曲线：通过配制两种或多种晶型比例的混晶样品，建立混晶样品中的各种晶型含量与特征峰衍射强度关系的标准曲线，可以实现对原料药的混晶晶型种类和比例的含量测定；③为保证不同时间点的晶型检测，可通过建立随行标准曲线法或标准曲线加外标法进行原料药晶型含量测定，以实现不同时间点供试品的晶型成分含量测定。

(b) 制剂中晶型原料药分析：为实现对制剂中晶型原料药的定量控制目的，①需要固体制剂、晶型原料药、空白辅料；②选取能够反映固体制剂中晶型原料药成分含量变化特征的 1~3 个衍射峰，特征衍射峰的强度应与晶型含量呈线性关系；③建立制剂中原料药晶型含量标准曲线：利用空白辅料与晶型原料药

配制成不同比例的混合样品，建立固体制剂中晶型原料药含量与特征峰衍射强度关系的标准曲线，利用标准曲线可实现对固体制剂中原料药的晶型含量测定目的；④为保证不同时间点的晶型检测，可通过建立随行标准曲线法或标准曲线加外标法进行原料药晶型含量测定，对不同时间点供试品的晶型成分进行含量测定。

(c) 方法说明 ①定量方法需要借助 SXRD 数据通过理论计算获得 100% 晶型纯品的 PXRD 图谱和数据作为晶型物质标准或使用晶型标准品获得标准图谱作为晶型物质标准。②实验用样品需经前处理步骤，一般有机供试品应过 100 目筛，无机供试品过 200 目筛；定量检测时应精密称定实验用样品量。③应注意固体制剂的晶型原料药含量应在标准曲线的线性范围内。④应使用外标标准物质  $\text{Al}_2\text{O}_3$  对仪器及数据进行校正。

**方法 3 差示扫描量热法 (DSC) 定量分析方法，获得供试品晶型含量数据。**

采用 DSC 定量分析的晶型物质一般应具有不同的熔融吸热峰值，且晶型样品质量与吸热量呈正比关系。

(a) 晶型原料药分析：精密称量不同质量晶型样品，建立质量与热量的热焓值的线性关系，绘制标准曲线，定量测定样品的晶型含量。

(b) 混晶原料药分析：当不同晶型含量与热焓呈正比关系，采用精密称量配制不同晶型含量的混晶样品，建立晶型含量与热焓值的线性关系，绘制标准曲线，定量测定混晶样品中的晶型含量。

(c) 方法说明：①仅适用于晶型原料药定量分析。②对熔融吸热峰值相差大的混晶原料供试品，建立标准曲线时线性范围较宽；熔融吸热峰值相差小的混晶样品，建立标准曲线时线性范围较窄。③有时 DSC 法仅能作为限量检测方法。

**方法 4 红外光谱 (IR) 定量分析方法，获得供试品晶型含量数据。**

采用 IR 法可以对晶型原料药或固体制剂进行定量分析，常用的方法为相对峰强度法。

晶型特征峰选取原则：①分别选取 2 种晶型特有的红外光谱吸收峰作为特征峰。②2 种晶型的特征峰应独立而互不干扰。③特征峰强度应与晶型成分含量呈对应线性关系。

对压力可致晶型状态发生转变的晶型供试品，制样时应避免压片法。

(a) 晶型原料药分析：采用相对峰强度法时分别选择 2 种晶型成分的特征吸收峰位置  $b_1$  与  $b_2$ ，在同一红外光谱图上读取 2 种晶型成分的特征吸收峰的吸光度值  $A_1$  与  $A_2$ ，计算二者特征吸收峰的吸光度比值  $r$ 。通过配制一系列不同晶型比例的混晶样品，建立特征吸收峰的吸光度比值的对数值与晶型含量间的线性关系，绘制标准曲线，实现对混晶样品的晶型含量的定量分析。

(b) 制剂中晶型原料药成分分析：采用相对峰强度法时分别选择晶型原料药特征吸收峰位置  $b_1$  与空白辅料的特征吸收峰位置  $b_2$ ，在同一红外光谱图上读取 2 种晶型成分的特征吸收峰的吸光度值  $A_1$  与  $A_2$ ，计算二者特征吸收峰的吸光度比值  $r$ 。通过配制一系列含有不同质量晶型原料与空白辅料比例混合样品，建立特征吸收峰的吸光度比值的对数值与晶型原料药含量间的线性关系，绘制标准曲线，实现对固体制剂中晶型原料药含量进行定量分析。

**备注：—【附注】** 其他国际公认用于物相分析的方法也可对多晶型进行定性或定量分析。