

药物晶型研究策略

关书会¹ 刘华² 赵思涵^{2*}

1 河北省食品安全重点实验室, 河北石家庄, 050227;

2 四川科伦药业股份有限公司邛崃分公司, 四川省成都市, 611534;

摘要: 药物晶型是药物重点研究项目, 其深刻影响着药品的安全性、有效性和质量可控性。药物晶型表征晶体内部特定排列方式, 不同的晶型可能会影响制剂工艺和药物性能, 进而影响药品在体内的溶解和吸收、生物利用度、疗效和副作用, 受到了越来越多的重视和关注。本文将从晶型研究难点进行阐述, 解析其研究策略。

关键词: 药物; 晶型; 研究策略

DOI: 10. 69979/3029-2808. 25. 09. 042

1 背景介绍

晶型是明确的对药品质量存在影响的指标, 是药品研发的重点项目, 许多药物存在多晶型。ICH-Q6A 要求: 当某个检测项目对原料药和制剂批间质量控制有影响时, 质量标准应包括该检测项目^[1]。

药物分子在三维空间周期性的有序排列称为药物晶型, 具有不同排列规律的药物称为药物的多晶型, 多晶型药物的理化性质可能不同, 如: 熔点、溶解度、稳定性等, 影响药品的溶出、暴露量和制剂工艺^[2]。各种晶型之间可能会发生转化, 固体药物中普遍存在多晶型现象, 多数化学药中存在晶型问题, 而临床药品中约 80% 以固体形式给药^[3]。

晶癖和粒径会对晶型研究检测技术造成影响, 进而影响技术人员对药物晶型的判断。药物晶癖是指药物分子在生长进程中晶体外观表现出来的结晶习性或惯态, 又称之为晶习。受溶剂、温度、过饱和度、冷却速度、搅拌速度等影响, 药物可能表现出不同晶癖, 例如: 针状、柱状、片状等。不同晶癖可能对粉体学性质有显著影响, 例如可压性, 流动性等^[4]。粒径是一项重要测量参数, 用于研究药物的形态结构、粒子大小分布等, 药物晶体粒径越大, 溶解度越小; 粒径越小, 溶解度越大。同时, 同等重量的药物不同粒径存在比表面积有差异, 进而影响药物的溶出、暴露量和生物利用度等^[5], 药物的粒径缩小到一定细度(如普通粉), 可增加药物的表面积, 促进药物的溶解; 有利于制备各种药物剂型; 便于药物的调配、服用和发挥药效; 有利于中药有效成分的溶解, 便于新鲜药材的干燥和贮存等^[6]。以上三者均可能会不同程度影响晶型检测方法和药品性能, 各国药典

中对晶型研究也相对概括, 晶型研究是药品质量控制的重点也是难点。

2 研究难点

《中国药典》2020 版中《9015 药品晶型研究及晶型质量控制指导原则》章节收录了 10 种晶型鉴别方法: ①单晶 X 射线衍射法(SXRD)、②粉末 X 射线衍射法(PXRD)、③红外光谱法(IR)、④拉曼光谱法(RM)、⑤差示扫描量热法(DSC)、⑥热重法(TG)、⑦毛细管熔点法(MP)、⑧光学显微法(LM)、⑨偏光显微法(PM)、⑩固体核磁共振波谱法(ssNMR)。这些检测方法受晶癖/粒径等因素的影响, 检测结果变异程度较高, 增加了晶型研究的难度。

能够明确的对晶型进行判别的是方法①单晶 X 射线衍射法(SXRD), 通过供试品的成分组成、晶胞参数、分子对称性、分子键合方式、分子构象等参量变化实现对固体晶型物质状态鉴别。对于多晶型药物, 制备所需研究的不同单晶样品常有难度。方法②-⑨是相对鉴别方法, 需要借助已知晶型信息完成晶型鉴别的方法, 适用于不同晶型物质的图谱数据间存在差异晶型种类鉴别。

②粉末 X 射线衍射法(PXRD)是药物晶型研究中使用最为普遍的方法, 2θ 值是判断晶型最重要的参数。USP、EP 和 JP 都规定一般扫描超过在单相 PXRD 图谱中的 10 个最强衍射峰就已足够, 一般在美国工业界都是采用对比 10 个最强峰的峰位置的办法并观察整体图谱的方法来判断晶型。

《中国药典》15 版和 20 版中将“相同位置衍射峰强度误差在 $\pm 5\%$ 内”和“峰的强弱顺序”作为参考标准。

2017 年,杭州领业医药科技有限公司和浙江省药品化妆品审评中心研究人员详细研究 X 射线衍射法(PXRD)检测氯化钠、布洛芬和利福平不同粒度药用晶体时的衍射峰峰强度、峰个数及其强弱顺序变化,数据表明:同一个化合物同一种晶型、粒径不同,PXRD 谱图在衍射峰的峰强、峰个数及其峰强弱顺序变化均存在较大差异。不同粒径的 PXRD 谱图中的衍射峰峰强度和峰强弱顺序会因择优取向问题而发生较大变化,鉴别晶型时以衍射峰的峰强度和峰强弱顺序为主要依据的方法是不科学的^[7],可见专业人士对于该法晶型判断的标准是存在争议的。

③红外光谱法(IR)、④拉曼光谱法(RM)是利用不同晶型物质分子在谱图吸收峰的位置、强度、峰形几何拓扑等差异实现对晶型物质状态的鉴别,但是并非所有的多晶型能通过红外光谱(IR)和拉曼光谱(RM)鉴别。例如:甲磺酸卡索匹坦存在多晶型现象,Form1 和 Form3 的红外光谱(IR)和拉曼光谱(RM)无差异^[8]。

由于药物分子间的排列方式不同,可能导致不同晶型自由能存在能量差异,进而影响多晶型的熔点和热分析检测,若不同晶型能量差距较小,熔点等性质便可能无明显差异,所以热分析法(⑤DSC/⑥TG/⑦溶点法)同样存在无法区分多晶型的可能。

受结晶条件的影响,导致某些晶面的优先生长或者对不同的晶面生长的抑制,使结晶的分子不能均匀到达不同的结晶面,产生不同的外观形状,因此会出现不同的晶型具有相同的晶癖或相同的晶型具有不同的晶癖,同一化合物的同种晶型可能存在不同的晶癖,不同晶癖可能是同一种晶型。因此通过显微法(⑧光学显微法(LM)/⑨偏光显微法(PM))观测晶体形态也不能绝对鉴别多晶型。

除了《中国药典 2020》收录的晶型研究方法以外,还报道的有动态蒸汽吸附(DVS)技术^[9]等其它方法。理论上讲几乎没有一种方法可以单独绝对解决晶体研究中的所有问题。

3 研究策略解析

药物晶型研究首先要明确质量控制的逻辑,抓住晶型研究核心目的-药品的安全性、有效性和质量可控性-服务于药品质量。Q6A 附件决策树 4:《是否需在原料药和制剂中制订多晶型可接受标准》提供了晶型研究的思路。对于原料药进行多晶型筛选,重点考虑溶剂、温度、结晶速率对晶型的影响^[11]。决策树 4-多晶型研究第

二步-需判断“这些晶型是否有不同的性质?(溶解性、稳定性、熔点)”,溶解性、稳定、熔点等理化特性相同则不需要对多晶型进行控制。理解制剂的需求,如:片剂、胶囊剂需考虑溶解度、溶出速率、溶出度、生物体内的暴露量等。如果晶型对原料药稳定性存在影响,也需要进行控制。

再次多晶型的讨论一定是基于同一物质。同一物质是晶型研究的基础,不是同一物质的晶型比较没有意义。例如吡罗昔康一水合物和吡罗昔康无水合物,两者的晶体学参数完全相同,其空间群、晶胞参数完全一致,衍射峰数量和位置也一致,但它们是吡罗昔康的两种晶型^[10]。

晶型研究还需要了解各种检测方法的原理、特点。比如:PXRD 是药物晶型最主要的研究手段,分为反射模式和透射模式。相较于透射模式,反射模式更易于受晶体外形、粒径影响,导致衍射峰强度相差较大。各国药典、晶型研究指导原则并未明确指定使用哪个模式进行测试,透射模式受到晶癖、粒径带来的变异性较小,适用于晶型确认;反射模式更能直观体现晶癖、粒径带来的影响,有利于质量控制研究。现行《中国药典》将峰强度差异作为其一个考量,其更多的考虑峰强度差异和顺序变化对于存在多晶型的可能性(may),而并非一个绝对的依据;并且峰强度的差异的关注也更有利于药品的质量控制研究,提高药品安全、有效和质量可控性。DSC、TGA 可以作为重要的辅助手段,DSC 若存在差异,存在多晶型的可能较高,TGA 可以用来判断结晶溶剂的状态。红外、固态核磁、拉曼光谱都可以作为晶型的鉴定方法,但无差异并不能代表一定不存在多晶型。虽然单一检测方法可能无法确证药物晶型,但多种方法印证可减少晶型不被识别的风险。

4 总结

综上所述,晶型是药物的关键质量属性,在药学研究占有举足轻重的地位。受晶癖、粒径等因素的影响,单一检测方法往往难以解决晶型研究过程中所遇到的全部问题。研究时需明确研究目标,深刻掌握检测技术的特点,充分理解法规要求,做好质量风险评估,才能综合评估制定具有充分科学性的药物晶型研究策略。

参考文献

[1] ICH 三方协调指导原则—Q6A,质量标准:新原料药

和新药制剂的检测方法和可接受标准：化学药物。

[2]ZHENG L L.Effect of drug polycrystalline on drug quality[J].china Pharm(中国药师),2008,(3):347-349.

[3]YANG S Y,ZHOU J,ZHANG L,et al.Present situation and progress of the research for polymorphic chemical drugs in China [J].Her Med(医药导报),2019,38(2):177-182.

[4]刘崇悫.药物的晶型改变与晶癖以及它们对药品质量及临床药效的重要影响.《医药卫生科技》药学.2008.17-24.

[5]章勇,闫秋丽,杨文川,严海英,胡春晖.分子间相互作用对结晶固体分散体药物粒径及其溶出行为的影响.中国药学杂志.2024.

[6]ZHANG G X,PENG A T,ZHAO Y B,WU W B.The Method and Significance of the Medicine Particle Size Diminution.Pharmaceutical Monographs,2013,22(3):1-2.

[7]章中华,徐银荣,盛晓霞*,盛晓红,陶巧凤.不同药典指导原则下 X 射线衍射法检测结果对药物晶型判定的影响.中国药学杂志.2017.

[8]Zadeo Cimarosti*,†Carlo Castagnoli,†Marco Rossetti,‡Mirka Scarati,‡Caroline Day,§Brendan Johnson,⊥ and Pieter Westerduin†.Development of Drug Substances as Mixture of Polymorphs: Studies to Control Form 3 in Casopitant Mesylate.Organic Process Research & Development 2010,14,1337 - 1346.

[9]SHI X J,CHEN Q F,DENG Y,et al. New case of pharmaceutical solid-state forms: several novel solvates/polymorphs of nilotinib and their phase transformation controls[J].Cryst Growth Des,2022,22(8):4794-4812.

[10]吕扬,杜冠华.晶型药物的表征及评价方法.晶型药物.第二版.209-212.

[11]宁黎丽.对药物研究中晶型问题的几点思考.药品评价,2007,4(4):304-306.

作者简介：关书会，硕士，工程师，研究方向：事食品安全质量检验技术研究。95196305@qq.com

通讯作者：赵思涵，博士，研究方向：化药合成工艺研究。