药学管理与信息

多晶型药物的监管要求及其药学研究思考

Opinions on Regulatory Requirements and Pharmaceutical Research of Polymorphic Drugs

徐晓宏，李　飞，杨　柳，司咏霭，龚　青*
（国家药品监督管理局药品审评中心，北京 100022）

XU Xiaohong, LI Fei, YANG Liu, SI Yongai, GONG Qing*
(*Center for Drug Evaluation*, *NMPA, Bejing 100022*)

摘要：药物晶型是影响药物疗效的重要因素，关系到药物的安全性、有效性和质量可控性。近年来，药物晶型研究已成为国内外研究的热点。该研究结合国内外药品监管机构的指导原则、技术要求以及当前国内审评技术要求，分析药物晶型研究的关注点、表征方法及典型案例，旨在为多晶型药物的开发和仿制药注册申报提供参考。

关键词：多晶型药物；监管；技术要求；表征方法

中图分类号：R914；R95　　**文献标志码**：C　　**文章编号**：1001-8255(2023)05-0791-06

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.05.021

晶型是指结晶物质晶格内分子、原子或离子的某种排列形式[1]。固体药物由于内部的粒子排列规律不同，可分为结晶型和非结晶型（无定形）两大类。多晶型现象是指同一化合物因存在多种不同的排列形式和分子构象而形成不同晶型的现象[2]。原料药的不同晶型可能存在物理和化学特性的差异，包括熔点、密度、光学和机械性质、表观溶解度、溶解速率等[3]，这些特性可能会对原料药及制剂的稳定性、制剂的生产工艺、药物的溶出度及生物利用度等产生影响[4]，从而可能影响药品的安全性、有效性和质量可控性。因此药物多晶型在药物开发、生产和监管的各个阶段均受到了广泛关注。寻找和发现优势药物晶型、制定合适的工艺路线、采用有效的质量控制手段，可达到提高药物制剂性能、改善药物溶出速度和生物利用度、提高治疗效果、保证稳定性、减轻不良反应的目的。

本研究将基于各国药品监管机构对晶型药物研究的要求，结合日常工作实践中对多晶型药物审评时的关注点展开讨论，旨在为多晶型药物的开发和仿制药研究提供参考。

1　国内外药品监管机构的技术要求

1.1　国外药品监管机构的技术评价要求

随着对药物晶型研究的不断深入，国际组织和各国药品监管机构也逐步关注药物的晶型研究和控制。人用药品技术要求国际协调理事会（ICH）在 Q6A 规范《新原料药和新药制剂的测试方法和认可标准：化学物质》[5] 中提出，多晶型原料药要指定合适的晶型，并提供监测和控制多晶型的决策树。美国 FDA 对不同固体晶型药物按照简化新药申请的程序进行管理，要求根据已有的科学研究成果确定可以简化的申请办法（https://www.fda.gov/media/71375/download），另外还发布了共晶药物的指导原则，其中对共晶的形成原理、注册申报要求等进行了详细阐述（https://www.fda.gov/media/81824/download）。欧洲药品管理局（EMA）对原料药和药品的共晶研究制定了相应的规范文件（https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-use-cocrystals-active-

收稿日期：2022-08-09
作者简介：徐晓宏(1980—)，女，工程师，从事化学药物审评研究。
通信作者：龚　青(1983—)，男，主任药师，从事化学药物审评研究。
E-mail：gongq@cde.org.cn

substances-medicinal-products_en.pdf_)。这些技术文件的出台，大幅提升和加强了对药物晶型的研究和监管。

1.2 我国药品监管机构技术审评的发展

2005 年发布的《化学药物制剂研究基本技术指导原则》[6] 提出，对制剂质量、生产以及生物利用度有影响的原料药晶型应进行研究；《化学药物原料药制备和结构确证研究的技术指导原则》[7] 中提出应对新化学实体药物（1 类新药）开展晶型研究。《中华人民共和国药典》（ChP）2015 年版首次收载了《药品晶型研究及晶型质量控制指导原则》，规定了药物晶型分析检测和质量控制中方法选择的基本原则和要求，为药物晶型的检测和质量标准的制定提供了参考，ChP 2020 年版增加了对共晶物的描述。2022 年 1 月，国家药品监督管理局（NMPA）药品审评中心发布了《化学仿制药晶型研究技术指导原则（试行）》[2]，明确了仿制药晶型研究思路、关注点及药物晶型的表征和控制。新技术规范的出台，为我国药物晶型研究提供了技术支撑，我国对晶型药物开发的监管也逐渐完善。

1.3 国内外指导原则或技术文件对比

国内外指导原则或技术文件的对比如表 1 所示。

2 晶型的表征方法

晶型的表征方法分为定性和定量分析方法，定性分析用于识别和鉴定药物的晶型，定量分析可以作为药物晶型纯度和含量的质量控制手段。目前，

表 1 各监管机构对多晶型的要求对比

Tab.1 Comparison of Requirements of Regulators on Polymorphism

项目	监管机构		
	FDA	ICH	NMPA
发文时间	2007 年 7 月	1999 年 10 月	2021 年 12 月
指导原则或技术文件	《仿制药晶型研究的技术指导原则》	ICH Q6A规范《新原料药和新药制剂的测试方法和认可标准：化学物质》	化学仿制药晶型研究技术指导原则(试行)
多晶型定义	在晶格内具有不同排列或组合的分子的单组分晶体形态，包括晶体状态或者无定形状态，也包括溶剂化物和水合物	同一药物以不同晶型存在。它包括溶剂化物、水合物(也被称为伪多晶型物)和无定形物	多晶型现象是指同一化合物因存在多种不同的排列形式和分子构象而形成不同晶型的现象。涉及的晶型包括无水物、水合物、溶剂合物和无定形等
多晶型主要关注点	如为多晶型药物，通常使用热动力学最稳定的多晶型或与已批准的同一剂型使用相同结构的多晶型，如选择亚稳态则需要证明仿制药有足够的稳定性	如果已证明存在不同晶型且不同晶型会影响制剂的功效、生物利用度或稳定性，就应规定合适的晶型	通常选择热力学最稳定的晶型，在某些情况下如选择亚稳态或者无定形作为开发晶型，应证明在生产和贮存过程中有足够稳定性。特别关注药物晶型的稳定性，并采取适当的措施(如，适当的处方、生产工艺、包装等)避免在贮存期间亚稳态晶型向稳定晶型转变
替代检测方法	溶出度试验等	测定制剂中多晶型的变化，在技术上通常很困难，一般可用替代方法(如溶出度)来监测产品性能，在无其他替代办法的情况下，才可将多晶型的含量测定作为一个检测项目	如果晶型变化对生物利用度或生物等效性的影响可通过制剂的性能检测(如溶出度)进行控制时，可采用替代方法，但应提供研究资料论证所用的溶出方法能反映上述变化
注册申报要求与关注点	不同晶型的药物被认为是同一活性成分。仿制药中原料药晶型不需要与原研药中的多晶型相同。当有证据证明药物制剂足够稳定，并且与原研制剂生物等效，可不需要过多关注晶型	/	对于仿制药，通常情况下应选择与参比制剂(RLD)一致的晶型，如有足够的稳定性研究数据支持且其他晶型制备的仿制药与RLD生物等效，也可选择与RLD不同的晶型。无论选择何种晶型，均应对所选择晶型进行充分的理化性质和稳定性研究
质量标准的制定	原料药：按照生物药剂学分类系统(BCS)，当原料药至少有1种晶型属于低溶解性时，应制订晶型检查项。制剂：选择热力学最稳定的多晶型或与已批准的同一剂型使用的晶型相同，则无需在质量标准中控制多晶型。因生产工艺可能影响多晶型，需谨慎使用亚稳态结构。对于溶解性差的药物，使用替代检测通常可以控制晶型变化，在极少数情况下，建议为药物制剂中的多晶型建立质量标准	主要依据决策树来判断。原料药：如多晶型具有不同的性质且影响制剂的安全性、性能或有效性，则需在质量标准中控制晶型的含量限度。制剂：在技术可行的前提下，如果多晶型的比例改变，制剂的性能检测(如溶出度)能控制制剂质量，则首选替代方法。如果性能检测不能控制制剂质量，在晶型比例改变影响安全性或有效性时，需制定符合安全性或者有效性的认可限度	原料药：按照 BCS 分类系统，当原料药的至少 1 种晶型属于低溶解性时，应制订晶型检查项。制剂：如果选择的是亚稳态晶型，需要进行相关研究并依据研究情况决定是否进行晶型控制。对于难溶性药物，如果晶型变化对生物利用度或生物等效性的影响可通过制剂的性能检测（如溶出度）进行控制时，可通过溶出度等性能检测替代晶型控制。如果难以建立制剂其他质控指标与晶型之间的关系时，应在制剂质量标准中制订反映晶型变化的其他检测项（如固态表征等）。其他情况则无需控制

有多种不同的晶型表征技术，如X射线衍射（XRD）、热分析（差示扫描量热法、热重分析法等）、光谱分析（红外光谱法、拉曼光谱法）、波谱分析（固态核磁共振法）和显微分析等。由于不同检测方法的原理各异，并各有局限性，因此在晶型研究时，常采用多种方法联用，从不同角度对药物晶型进行研究。上述表征方法主要用于药物晶型的质量控制，其成药性评价则还要通过检测溶解度和溶出曲线、生物利用度和药代动力学特性等方法进行。需要注意的是，在进行制剂晶型研究时，对于主药含量低或辅料衍射峰较强的制剂，应特别关注检测方法的灵敏度。可考虑增大处方中原料药的用量，使用相同的制剂工艺制备样品，以增大原料药特征衍射峰强度[8]。

3 药学审评关注点

对于仿制药，通常情况下应选择与RLD一致的晶型，应进行自制制剂与RLD晶型的比较研究。目前国内外均没有相关指导原则要求仿制药必须使用与RLD相同的晶型，只要申请人能够证明采用不同药物晶型制备的仿制药与RLD生物等效，同时产品可以稳健生产并且具有足够的稳定性即可；但无论选择何种晶型，均应对所选择的晶型进行充分的理化性质和稳定性研究。据文献[9]报道，在FDA已批准的许多仿制药中，原料药的晶型与RLD的晶型并不相同（如华法林钠、法莫替丁、雷尼替丁）。此外，许多原料药的溶剂化物或水合物与相应RLD中的原料药不同，但均已获批（如盐酸特拉唑嗪、氨苄西林、头孢羟氨苄）。上述已批准药品中均没有出现安全性和有效性问题。

对药物晶型的控制需要视情况而定，需要制定晶型质量标准的情形如《化学仿制药晶型研究技术指导原则（试行）》中所述[2]，详见表1中的“质量标准的制定”项目。

4 案例分析

4.1 单一晶型药品

塞来昔布为非甾体抗炎药，最早于1998年在美国获批上市，2003年在欧盟上市。由文献[10]可知，不同的生产工艺可制备出多种晶型，而晶型Ⅲ是其稳定晶型。欧盟对辉瑞产品Onsenal®的Scientific Discussion中明确提到[11]，用粉末X射线衍射法观察到Onsenal®中塞来昔布为晶型Ⅲ，在低温条件未观察到晶型转换，在研磨之后也仅存在热力学稳定的晶型Ⅲ。建议在该类产品的研究中，需要对原料、制剂、效期末的制剂进行定性研究，可同时与RLD进行对比，确认自制制剂是否为热稳定的晶型即可。

氯沙坦钾是一种血管紧张素Ⅱ受体拮抗药，主要用于治疗原发性高血压，上市产品主要为片剂、胶囊以及与其他药物组成的固体口服复方制剂。有专利[12−15]报道氯沙坦钾有无定形、晶型Ⅰ（在低温条件下稳定）、晶型Ⅱ、晶型Ⅲ、晶型Ⅳ、晶型Ⅴ共6种晶型，且晶型Ⅰ在相对湿度（RH）80%的条件下放置1 d后会转变为晶型Ⅲ。原研审评报告显示，氯沙坦钾在室温下，晶型Ⅰ是热力学稳定晶型[16]。曾有国内企业申报的含氯沙坦钾的口服固体制剂在稳定性期间晶型发生改变，经分析是因为吸湿后水分增加引起的。如使用氯沙坦钾晶型Ⅰ制备仿制药制剂，为保证产品质量，在不能排除不同晶型对于体内吸收行为的潜在影响时，建议申请人从质控角度加强控制，以单一晶型进行仿制药注册申报。申请人在生产过程中应重点关注原料药的晶型变化，密切关注含水量（如辅料、环境、包材等引入）对晶型的影响，应对临界湿度进行考察，控制好辅料的含水量、生产环境的相对湿度以及包材的材质等因素，必要时在中间体和成品的质量标准中增加水分检测和晶型质量控制项目，以避免转晶风险。

4.2 混晶药物

在已上市的药品中，有很多药物以混晶形式存在，在这种情况下，需要特别关注不同晶型的性质差异，尤其关注生物利用度是否存在差异。

布立西坦是一种2-吡咯烷酮类衍生物，为比利时优时比公司研发的一种钠离子通道抑制剂，是BCS Ⅰ类（高溶解性、高渗透性）药物，已经在美国、欧洲和中国上市，用于辅助治疗16岁以上患者的顽固性部分性癫痫发作。已知原料药在生产过程中会产生晶型Ⅰ和晶型Ⅱ[17]，其中晶型Ⅰ属于非溶

剂化物，是热力学稳定晶型，晶型Ⅱ为同构的溶剂化物；在稳定性试验期间，原料药晶型未发生相互转化，但在片剂的生产过程中以及加速试验条件下，会部分形成晶型Ⅱ（推测可能由于温度、湿度等条件变化引起晶型转变）。临床研究表明，2 种晶型间的转化并没有影响制剂溶出特性和生物利用度 [18]。另外，已知雷尼替丁有晶型 1 和晶型 2[19]，其熔点和水溶性不同，但由于盐酸雷尼替丁极易溶于水，药物吸收不受溶出速率的影响，试验显示这 2 种晶型的体内生物利用度没有差别 [20]。因此，在研究此类多晶型药物时，如果各多晶型药物的表观溶解度足够大，药物的溶出速度快于胃排空速度时，各晶型之间表观溶解度的差异对生物利用度或生物等效性的影响并不明显，则无需对药物多晶型进行额外关注。

来氟米特用于治疗类风湿性关节炎。参考原研公司法国赛诺菲提供给 FDA 的文件 [21]，其活性成分存在 2 种晶型，即晶型Ⅰ和晶型Ⅱ，上市片剂中原料药为 2 种晶型的混合物，且在贮存期间，晶型Ⅱ会部分转为晶型Ⅰ，并且不同批次的转换比例不同。赛诺菲对采用 2 种不同晶型制备的 10 mg 片剂进行了生物等效性研究。结果表明，基于参数检验分析时，来氟米特的不同晶型不具有生物等效性，c_{max} 的 90%等效区间虽然在 80%～ 125%置信区间内，但 AUC 对应 90%置信区间的下限值均 <80%；当使用非参数检验计算时，c_{max} 和 AUC 的置信区间均在 80%～ 125%。针对上述结果，FDA 认为从生物药剂学的角度来看，非参数检验是不能接受的。申请人对此的解释为某一批次中晶型Ⅱ的含量 < 10%，但晶型Ⅱ的含量在贮存过程中有增加趋势；FDA 要求申请人提供临床和药代动力学研究来确定产品的多晶型组成，以及 1 批制剂中晶型Ⅱ的稳定性信息。申请人后续提供的资料显示，3 批样品在 25 ℃ /RH 60%条件放置 12 个月，晶型Ⅱ的含量分别由 3 个月时 2%、27%和 11%增长至 3%、34%和 15%，最大增幅达 7%。由此所得结论为：单纯含有晶型Ⅱ或晶型Ⅰ的制剂不具有生物等效性，但尚不了解制剂中晶型Ⅱ的占比达到多少时会影响药品的生物利用度。因此，FDA 建议申请人提供证据证明产品中晶型Ⅱ的比例不会影响药品的生物利用度，并要求对制剂中晶型Ⅱ的百分比进行控制，拟定限度；或者提供由晶型Ⅰ和Ⅱ（比例为 70 ∶ 30）混合物制备的制剂与由晶型Ⅰ制备的制剂生物等效的研究数据；或者对制剂中晶型Ⅰ和Ⅱ比例的最大值进行规定；或者通过临床试验，提供证据证明特定批次制剂中晶型Ⅱ的百分比不会影响药品的安全性和有效性。

2018 年 12 月 WHO 发布《国际药典：多晶型草案》[22]，指出当一个化合物表现出多晶型时，应通过限制不需要的成分来控制晶型，例如氯霉素棕榈酸酯原料药（应含有至少 90%的 B 晶型）。因为有文献 [23] 显示，单次口服氯霉素棕榈酸酯，其多晶型可显著影响药物的体内血药浓度。

对于混晶药物 [7]，应测试其晶型组成（种类、比例），并与文献数据比较。对于仿制药来说，当多晶型药物的不同晶型之间可以相互转化，且晶型变化可能影响体内行为时，研究中需关注不同生产阶段（如微粉化、制粒、压片等）以及贮存条件对晶型的影响，尤其是在稳定性研究期间，应采用经验证可行的定量分析手段，确认不同晶型的占比，以确保药品的安全性和有效性，必要时对自制制剂与多批 RLD 进行对比研究，RLD 的选择要有代表性，应涵盖放置不同时间段的样品（如有效期末样品等）。如能证明各晶型均为优势晶型时，可选择一种晶型作为药用晶型物质，也可以按一定比例选择 2 种或者多种晶型物质的混合状态作为药用晶型物质使用（ChP 2020 年版四部通则 9015）。

5　结语

药物晶型研究是近年来的研究热点，研究者要正确定位药物晶型的研究策略，明确研发方向，在研发早期对药物晶型进行详细研究和分析，降低开发风险，采用适当的表征技术和质量控制手段，筛选最佳优势药用晶型，然后通过体外药学研究和体内生物利用度研究等进行综合评价。另外，研究过程还应充分运用 ICH Q8、ICH Q9、ICH Q12 等指南 [24—26] 中的理念，关注在整个生命周期内产品晶

型的稳定性。本研究概述了国内外药品监管机构对晶型研究的技术要求、常用的晶型表征方法，并分析了典型案例，旨在为研究者提供技术参考。随着监管框架的完善，我国药品监管机构将逐步对晶型研究的技术要求和监管力度进行调整，争取早日实现与国际接轨。目前，我国的药物晶型研发面临新机遇、新挑战，相信在研发机构、制药企业、监管部门等的共同努力下，我国药物晶型的研究水平将会不断提升。

参考文献：

[1] 王允雨, 杨玉军, 杨 灿, 等. 固体药物的多晶型现象及研究进展[J]. 山东化工, 2021, **50**(3): 79-80.

[2] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学仿制药晶型研究技术指导原则(试行)[EB/OL]. (2021-12-23). [2022-05-01]. https://www. cde. org. cn/main/news/viewInfoCommon/0865981f43397249e373ee6d6e5bd66b.

[3] 高 晶, 滕再进, 束俭辉, 等. 固体制剂生产过程中的药物晶型转变[J]. 中国新药杂志, 2018, **27**(9): 1000-1005.

[4] 陆成晖, 陈智林, 孙兴华, 等. 浅谈新药研发中的晶型研究[J]. 中国药师, 2022, **25**(7): 1245-1248.

[5] ICH. Q6A: Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances [EB/OL]. (2019-10-06). [2022-05-01]. https://database. ich. org/sites/default/files/Q6A%20Guideline. pdf.

[6] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药物制剂研究基本技术指导原则[EB/OL]. (2005-03-18). [2022-05-01]. https://www. cde. org. cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=d1eca1ff7bff465d77f8048b8d270b5b.

[7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药物原料药制备和结构确证研究技术指导原则[EB/OL]. (2005-03-18). [2022-05-01]. https://www. cde. org. cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=93b9f98168d771be1cb5b590e1f2e715.

[8] 杨文智, 宁黎丽, 许真玉. 晶型研究在口服固体制剂仿制药药学研发中的几点关注[J]. 中国药学杂志, 2022, **57**(15): 1302-1304.

[9] RAW A S, FURNESS M S, GILL D S, *et al*. Regulatory considerations of pharmaceutical solid polymorphism in Abbreviated New Drug Applications (ANDAs) [J]. *Adv Drug Delivery Rev*, 2004, **56**: 397-414.

[10] 姚世宁, 徐 畅, 张青青, 等. 塞来昔布的合成、药理作用和临床应用研究进展[J]. 中国医药指南, 2013, **11**(28): 51-55.

[11] EMA. Onsenal® EMEA scientific discussion [EB/OL]. [2022-05-01]. https://www. ema. europa. eu/en/documents/scientific-discussion/onsenal-epar-scientific-discussion_en. pdf.

[12] ZION D B, SHLOMIT W, GENNADY N, *et al*. Amorphous and crystalline forms of losartan potassium and process for their preparation: EP, 02795637 [P]. 2005-02-09.

[13] RAMA S, Aurobindo Pharma Ltd., REDDY R V, *et al*. Process for the crystallization of losartan potassium: EP, 1294712A1 [P]. 2003-03-26.

[14] ZION D B, SHLOMIT W, GENNADY N, *et al*. Amorphous and crystalline forms of losartan potassium and process for their preparation: EP, 02795637 [P]. 2005-02-09.

[15] KUMAR Y, SHARMA T K, BOSE P, *et al*. Amorphous form of losartan potassium: US, 10532887 [P]. 2006-10-26.

[16] MERCK S, DOHME B V. Public assessment report of the medicines evaluation board in the Netherlands [EB/OL]. [2022-05-01]. https://www. docin. com/p-1446448313. html.

[17] 闫 森, 张国丽. 抗癫痫药布立西坦制剂研究进展[J]. 广东药科大学学报, 2022, **38**(2): 146-150.

[18] EMA. Briviact EMEA public assessment report [EB/OL]. [2022-05-01]. https://www. ema. europa. eu/en/documents/assessment-report/briviact-epar-public-assessment-report_en. pdf.

[19] EIICHI Y A, YOSHIHIRO T, DAISUKE A, *et al*. Discrimination of ranitidine hydrochloride crystals using X-ray micro-computed tomography for the evaluation of three-dimensional spatial distribution in solid dosage forms [J]. *Int J Pharm*, 2021, **605**: 120834.

[20] BAWAZIR S A, GOUDA M W, EL-SAYED Y M, *et al*. Comparative bioavailability of two tablet formulations of ranitidine hydrochloride in healthy volunteers [J]. *Int J Pharm*, 1998, **36**: 270-274.

[21] ARAVA. Clinical pharmacology/biopharmaceutics review. Application number: NDA 20905 [EB/OL]. [2022-05-01]. https://www. accessdata. fda. gov/drugsatfda_docs/nda/2003/020905_S007_ARAVA. pdf.

[22] WHO. Polymorphism draft chapter for the international

pharmacopoeia［EB/OL］.［2022-05-01］. https://digicollections. net/phint/2020/index. html#d/b. 10. 3. 5.

［23］ AGUIAR A J, KRC J J, KINKEL A W, *et al*. Effect of polymorphism on the absorption of chloramphenicol from chloramphenicol palmitate［J］. *J Pharm Sci*, 1967, **56**(7): 847-853.

［24］ ICH. ICH Q8 pharmaceutical development［EB/OL］.(2003-10-08)［2022-05-01］. https://database. ich. org/sites/default/files/Q8%28R2%29%20Concept%20Paper. pdf.

［25］ ICH. ICH Q9 quality risk management［EB/OL］.(2021-10-26)［2022-05-01］. https://database. ich. org/sites/default/files/ICH_Q9%28R1%29_Step_2_Presentation_2021_1126. pdf.

［26］ ICH. ICH Q12 technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management［EB/OL］.(2020-03-30)［2022-05-01］. http://www. cfdi. org. cn/resource/attachment/ueFile/2018/01/TW9uIEphbiAwOCAwOToyNjo1MyAyMDE4NzgzMDc=. pdf.

