

粉末 X 射线衍射用于药物晶型鉴定

XRD-005

摘要： 固体药物的晶型是影响药物临床疗效、稳定性与质量可控性的重要因素。本文使用岛津 X 射线衍射仪，按照中国药典要求，通过谱图定性比较和定量的峰位计算，给出了药物晶型鉴定的范例，类似的步骤可以拓展用于很多仿制药和创新药涉及晶型药物研发和质量控制的工作。

关键词： 晶型药物 中国药典 岛津 X 射线衍射仪

药物多晶型是指同一化学结构式药物存在两种或以上的不同晶型物质状态，其分子在空间的排列形式不同。同一药物的不同晶型在外观、溶解度、熔点、溶出度、生物有效性等方面可能会有显著不同，从而影响到药物的稳定性、生物利用度及疗效。中国药典明确指出，应选取优势晶型作为药物原料和制剂晶型。

X 射线衍射是各国药典指定用来研究药物晶型的主要手段，该方法可用于区别晶态和非晶态，鉴别晶体类型，区别混晶和单一晶型，测定药物晶型结构，测定晶胞参数，还可用于纯度检查及物相定量检测等。

X 射线衍射法又分为粉末（多晶）衍射和单晶衍射两种。单晶衍射主要用于晶体结构参数的测定，不过大量的晶型药物样品只能以细小晶粒出现，无法培养出可供单晶分析尺寸要求的单晶；因此，粉末衍射是研究药物多晶型最常用的方法，作为无损检测技术的粉末衍射，

对样品无特殊要求，绝大部分固体制剂可直接进行测定。

各种晶体物质都有自己特定的结构参数，如点阵类型、晶胞大小、晶胞中原子或分子的数目、位置等，结构参数不同则 X 射线衍射花样也就不同。当多种物相同时衍射时，其衍射花样也是各种物相自身衍射花样的机械叠加。通过比较 X 射线衍射花样可区分出不同的物相。图 1 给出了某药物的两种晶型及其混合物的衍射谱图，从图中可以清晰的看到，混晶的衍射谱图就是两种晶型的衍射谱图的机械叠加。

本文以某药厂送检的一种关节炎抗炎镇痛药为例，展示如何进行药物晶型的鉴定和比对。类似的步骤可以拓展用于很多晶型药物的研发和质量控制工作，如仿制药一致性评价、药物生产工艺参数的选择、晶型药物稳定性检查、晶型药物在制剂样品中的存在状态、是否存在杂质晶型等等。

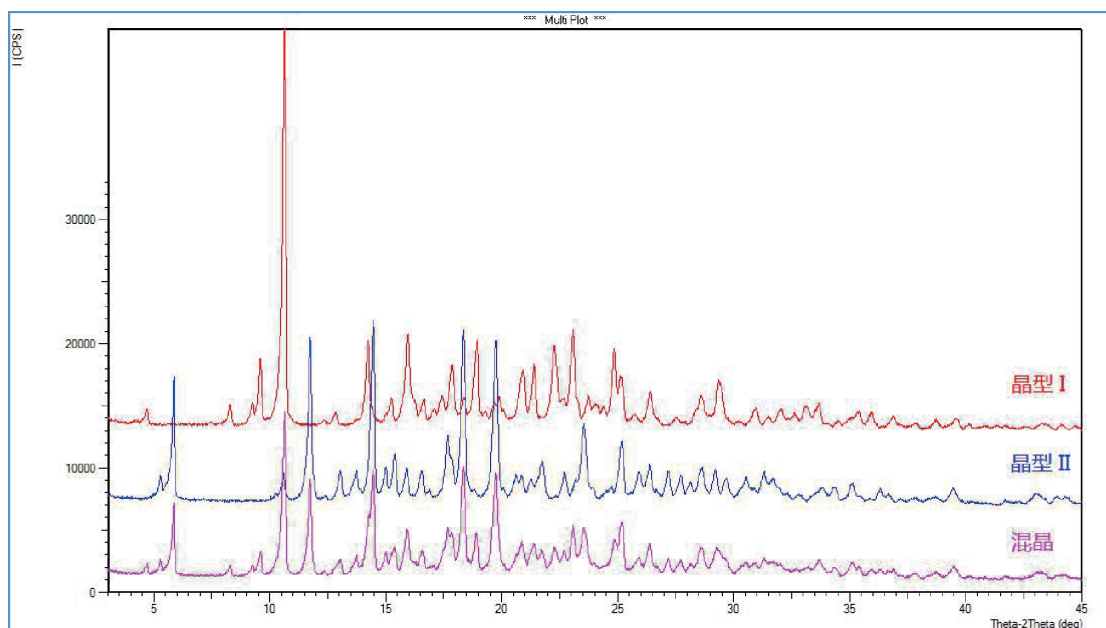


图1 混晶的衍射谱图就是两种晶型的衍射谱图的机械叠加

■ 实验部分

1.1 仪器

岛津 X 射线衍射仪 XRD7000



1.2 分析条件

测试参数

X 光管电压 (XG Voltage): 40 kV

X 光管管流 (XG Current): 30 mA

扫描模式 Scan mode: 步进扫描 θ -2 θ (fixed time)

角度范围 Scan Range: 3 - 60°

步长 step: 0.02°

停留时间 Preset time: 0.5 s

狭缝 (Slit condition): DS -1°, SS -1°, RS -0.3 mm

样品旋转 Rotation speed: 45 rpm

强度单位 (Unit): Counts

样品处理: 过 100 目筛后取适量放于玻璃样品池, 使用玻璃板轻轻压平, 直接测试。

制样时未研磨以避免可能造成的转晶现象, 样品测试时加上旋转以改善可能存在的择优取向。

■ 结果讨论

2015 版中国药典四部《9015 药品晶型研究及晶型质量控制指导原则》中, 明确规定判断两个晶态药物晶型状态是否一致时, 应满足四个条件:

- (1) 衍射峰数量相同;
- (2) 二者 2 θ 值衍射峰位置误差范围在 $\pm 0.2^\circ$ 内;
- (3) 相同位置衍射峰的相对峰强度误差在 $\pm 5\%$ 内;
- (4) 衍射峰的强弱顺序应一致;

为此我们将衍射谱图叠加, 并进行基本谱图处理, 得到峰位和相对强度。

2.1 定性比对——XRD 谱图叠加

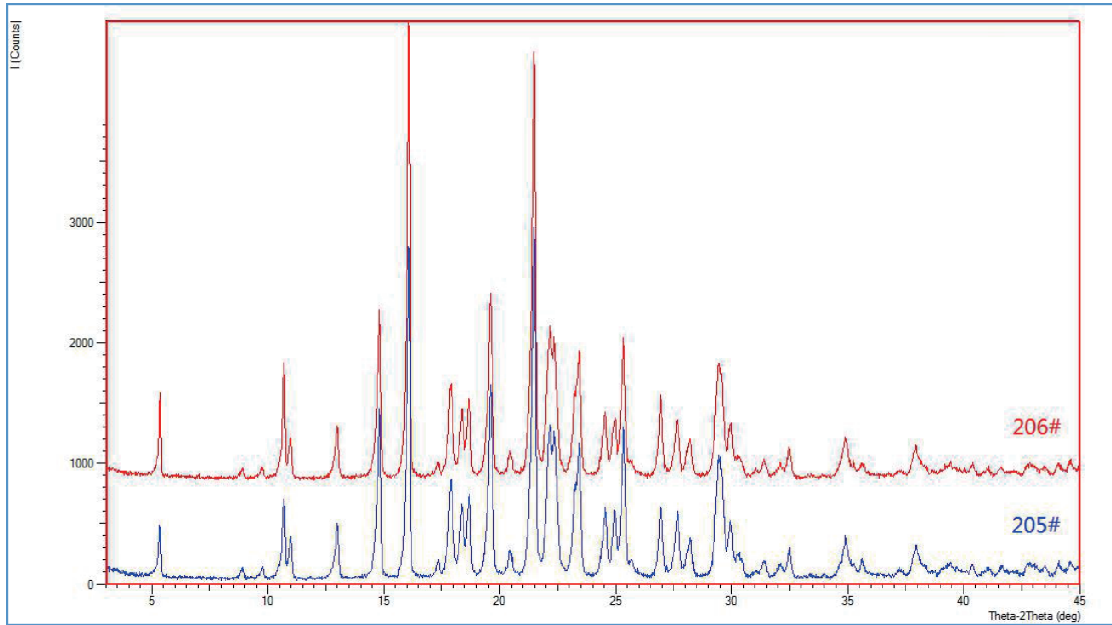


图2 两个药物粉末衍射谱图叠加

从谱图叠加可知，两个样品基本满足“(1) 衍射峰数量相同；(4) 衍射峰的强弱顺序应一致”这两个条件。

2.2 定量比对——峰位与强度

将两个样品衍射图谱进行 Basic Process 处理，求出峰位 2θ 和归一化的相对强度，列于表 1。表中只列出了相对强度在 10% 以上的峰。

表1 峰位2θ与相对强度

205#-2θ (°)	相对强度	206#-2θ (°)	相对强度
5.32	13.22	5.34	16.00
10.67	22.10	10.68	23.81
12.97	15.57	12.97	11.07
14.78	48.69	14.78	35.63
16.04	91.65	16.05	100.00
17.87	28.09	17.87	19.33
18.35	20.33	18.34	13.80
18.64	23.06	18.64	16.64
19.58	55.75	19.58	38.55
21.45	100.00	21.46	91.96
22.12	43.12	22.16	30.33
22.32	39.91	22.34	27.79
23.10	10.27	23.22	17.70
23.33	38.58	23.40	25.78
24.51	19.64	24.50	13.80
24.93	18.83	24.93	11.26
25.31	45.00	25.30	29.38
26.92	20.44	26.92	17.44
27.64	19.42	27.63	12.47
29.45	35.85	29.42	24.37
29.92	16.37	29.92	10.46
34.88	11.56	34.90	10.01

简单的计算可以发现：

1. 两个样品峰位基本一致，最大差异不超过 0.13° ，多数峰位差异在 0.03° 以内，显示这两个药物的晶型是一致的；符合条件“(2) 衍射峰位置误差范围在 $\pm 0.2^{\circ}$ 内”；
2. 两个样品相同峰位的相对强度差异较大，相对差异大都超出了 30%，不符合“(3) 相同位置衍射峰的相对峰强度误差在 $\pm 5\%$ 内”；这说明两个样品虽然晶型一致，但是晶粒生长方向差异较大。

■ 结论

本文根据中国药典四部的要求，使用岛津 X 射线衍射仪测试了某种抗炎镇痛药物，展示如何进行药物晶型的鉴定和比对，为挑选优势药物晶型和优化药物生产工艺参数提供帮助。简单的谱图叠加可以快速判断是否符合中国药典提出的四条要求，对于谱图差异不大，软件可以定量计算峰位和相对强度，从而可以定量比对。类似的步骤可以拓展用于很多仿制药和创新药的涉及晶型药物研发和质量控制的工作。