

XRD 定量测试原料药杂质晶型药物的含量

XRD-032

摘要： 固体化学药物的晶型对临床疗效有较大影响。X 射线衍射仪不仅可用于定性判断药物晶型的种类，还可进一步依据衍射峰强度测定特定药物晶型的含量。本文参考 2020 版《中国药典》要求，使用岛津 X 射线衍射仪对某原料药两种不同晶型进行了鉴定，并配制了不同杂质晶型含量的样品，对杂质晶型建立了定量曲线并进行了定量分析，该方法可供相关药企和药物检测机构参考用于晶型药物的研发和质量控制工作。

关键词： 药物晶型 定量曲线 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，从而影响到药物的疗效。2020 版《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，并对药用晶型物质状态进行定性或定量控制，以保证药品的有效性与质量可控。

粉末 X 射线衍射技术是各国药典指定作为固体化学药物晶型研究的主要手段。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。当样品中同时存在多种物相时，其衍射花样是各种物相自身衍射花样的机械叠加，且其衍射峰强度将随混合相比比例而改变，因此可以建立适当的方法对物相的含量进行测定。

晶型药物的定量测定对于判定晶型在药物中的存

在状态有重要意义，如杂质晶型含量、晶型稳定性检查、制粒干燥等制剂工艺流程中是否有转晶等等都会涉及到晶型药物定量的问题。

对于 XRD 定量来说，通常有 K 值法、工作曲线法、Rietveld 精修等方法。K 值法往往用于物相含量的半定量分析，Rietveld 精修采用全谱拟合，对使用者要求较高，而且由于相当多的药物结构参数未知，无法提供晶胞内各原子的坐标，导致 Rietveld 精修在晶型药物的定量中使用不多。在药物晶型定量中，我们推荐优先使用工作曲线法，即使用某个衍射峰或某几个衍射峰对相对含量建立工作曲线。

本文使用岛津 X 射线衍射仪，对某原料药两种晶型进行了鉴定，并配制了不同杂质晶型含量的样品，对杂质晶型建立了定量曲线，对于晶型药物的定量给出了范例，该方法可供相关药企和药物检测机构参考用于晶型药物的研发和质量控制工作。

■ 实验部分

1.1 仪器

岛津 X 射线衍射仪 XRD-6100

1.2 分析条件

表 1 XRD 测试参数

仪器	: XRD-6100	发散狭缝	: 1°
激发源	: CuK α , $\lambda=0.15406$ nm	防散射狭缝	: 1°
单色化	: 石墨单色器	接收狭缝	: 0.3 mm
管压 / 管流	: 40 kV / 30 mA	步长 / 时间	: 0.02° / 全谱 0.6 s
样品转速	: 45 RPM		: 0.02° / 精细扫描 5s
扫描模式	: 步进扫描 $\theta/2\theta$ (Step-scan)	角度范围	: 5 - 80°

1.3 样品处理

研磨至无颗粒感，取适量放于玻璃样品池，轻轻压平，直接放入 XRD 仪器中测试。

■ 结果讨论

2.1 衍射谱图

该药物存在多种晶型，其中 B 型为药用晶型，生产过程中易出现 C 型杂质。分别测试该药物的纯相 B 型和 C 型两种晶型的粉末，其衍射谱图叠加后见图 1。两种晶型的衍射峰尖锐，没有明显的非晶峰存在，说明结晶良好，但是出峰位置和强弱顺序有明显差异，这正是两种晶型的原子在空间排列不同的体现。为降低检出限，选取低角度的最强峰为杂质晶型定量测试的目标峰。

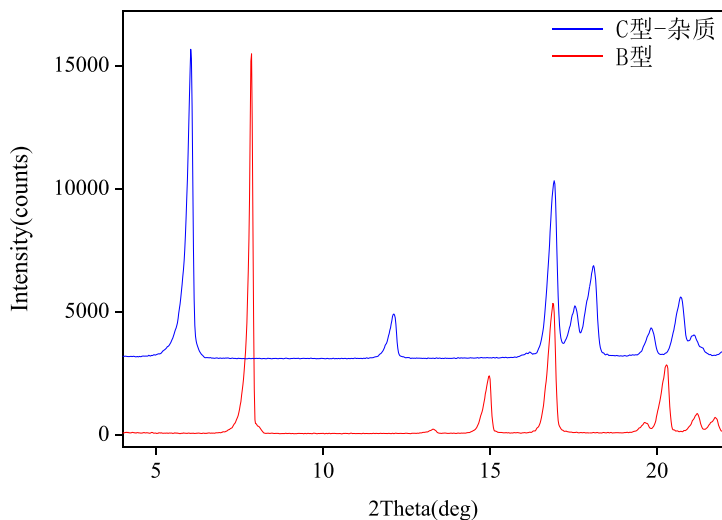


图 1 某药物两种晶型的粉末衍射谱图叠加

2.2 定量工作曲线的建立

将两种晶型的粉末分别研磨，过 100 目筛，称取不同质量的粉末混合均匀，配制 5 个不同杂质晶型含量的混合样品，含量比例见表 2。使用天平称取 0.056g 混合样，测试 C 型杂质在 6°附近的衍射峰，获得的谱图叠加后见图 2。使用 Basic Process 模块处理这些谱图后，再用 Profile Fitting 模块拟合获取积分强度，制作的定量曲线见图 3。由图可见，线性关系良好，拟合关系式为 $I = 8626.8 C - 897.4$ ，相关系数为 $R^2 = 0.9981$ 。

表 2 不同含量杂质晶型和积分强度

标准样品	1#	2#	3#	4#	5#
杂质含量 C (%)	0.556	1.235	2.447	5.0	8.015
积分强度 I (counts)	3611	9660	19909	44194	67230

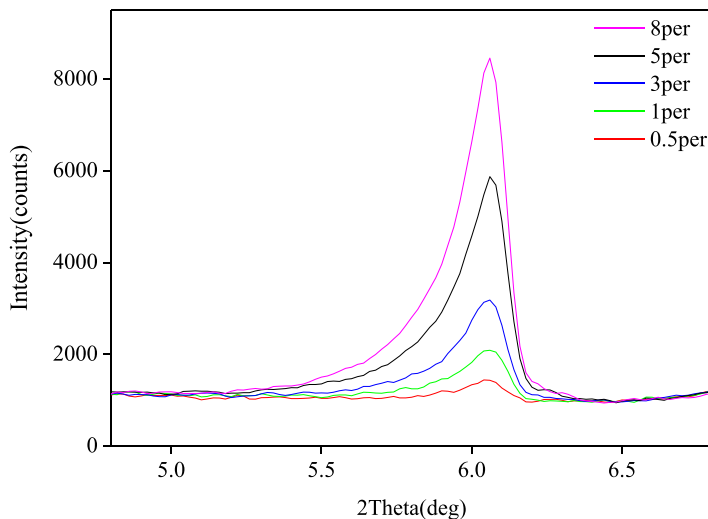


图 2 不同含量杂质晶型的 6°衍射峰叠加

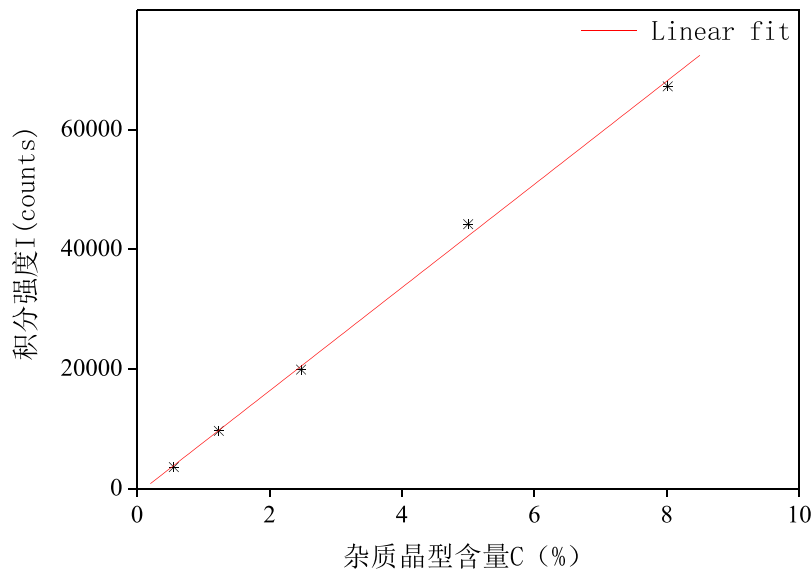


图3 杂质晶型定量曲线

2.3 进一步的讨论

- (1) 对于 Bragg-Brentano 衍射几何，衍射峰在低角度区拖尾严重，要特别注意谱峰拟合效果；
- (2) 粉末混合均匀的难度较大，配制不同含量的标准样品时要特别注意，混匀与否对于工作曲线线性影响较大；
- (3) 大量晶型药物样品只能以细小晶体出现，在外形上各向异性严重，制样时容易产生择优取向，从而会影响衍射峰的强度，制样和测试时要注意消除择优取向的影响；

■ 结论

固体化学药物的晶型对临床疗效有较大影响，X 射线衍射仪依据衍射峰强度可以测定特定晶型药物的含量。本文参考 2020 版《中国药典》要求，使用岛津 X 射线衍射仪，对某原料药两种不同晶型进行了鉴定，配制了不同杂质晶型含量的样品，对杂质晶型建立了定量曲线并进行了定量分析，对于晶型药物的定量给出了范例。该方法可供相关药企和药物检测机构参考用于晶型药物的研发和质量控制工作。

岛津应用云

