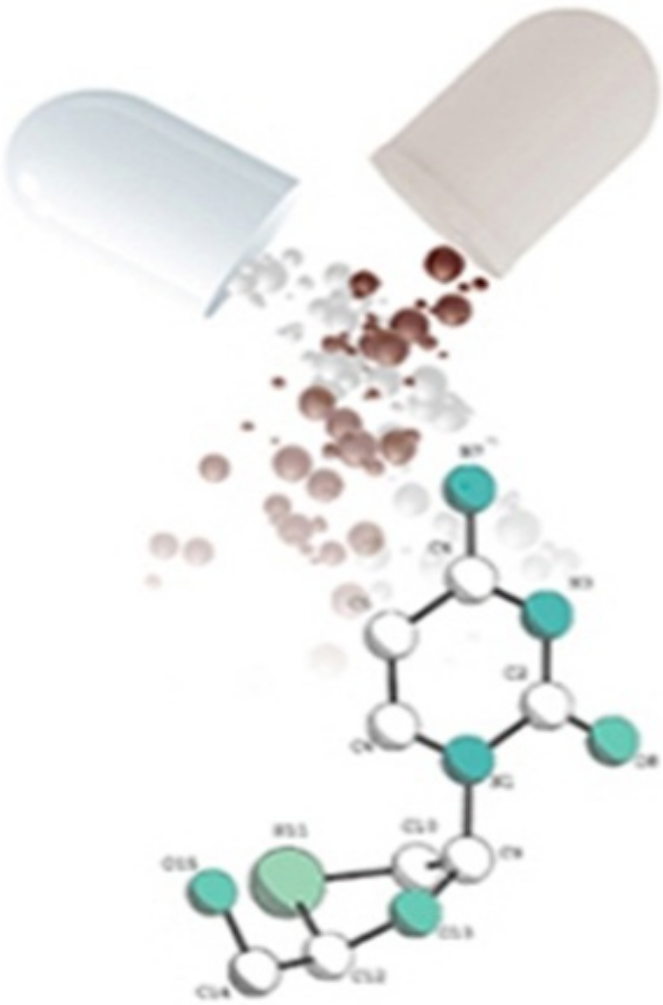


晶型药物

第2版

主编 吕 扬 杜冠华



人民卫生出版社

需要全本请访问 www.ertongbook.com



晶型药物

第2版

主编 吕 扬 杜冠华



人民卫生出版社

晶型药物

第2版

主编　吕　扬　杜冠华

编者（按姓氏笔画排序）：
吕　扬　中国医学科学院药物研究所
吕丽娟　天津农学院
邢　逞　中国医学科学院药物研究所
杜立达　香港中文大学医学院
杜冠华　中国医学科学院药物研究所
杨世颖　中国医学科学院药物研究所
杨德智　中国医学科学院药物研究所
应　剑　中国粮食集团健康研究院
宋俊科　中国医学科学院药物研究所
张羽男　佳木斯大学药学院
张　丽　中国医学科学院药物研究所
张海禄　中国科学院苏州纳米技术与纳米仿生研究所
陈嘉媚　天津理工大学化学化工学院
周政政　南方医科大学公共卫生学院
胡秀荣　浙江大学化学系
郭　放　辽宁大学化学院
龚宁波　中国医学科学院药物研究所
鲁统部　天津理工大学材料科学与工程学院
强桂芬　中国医学科学院药物研究所
蔡　挺　中国药科大学药学院

人民卫生出版社

版权页

图书在版编目（CIP）数据

晶型药物 / 吕扬，杜冠华主编．—2版．—北京：人民卫生出版社，2019

ISBN 978-7-117-28034-1

Ⅰ．①晶…　Ⅱ．①吕…②杜…　Ⅲ．①晶体-药物-研究　Ⅳ．①R944.2

中国版本图书馆CIP数据核字（2019）第023211号

人卫智网　www.ipmph.com　医学教育、学术、考试、健康，购书智慧智能综合服务平台

人卫官网　www.pmph.com　人卫官方资讯发布平台

版权所有，侵权必究！

晶型药物

第2版

主　　编：吕　扬　杜冠华

出版发行：人民卫生出版社有限公司　　人民卫生电子音像出版社有限公司

地　　址：北京市朝阳区潘家园南里19号

邮　　编：100021

E - mail：ipmph@pmph.com

制作单位：人民卫生电子音像出版社有限公司

排　　版：人民卫生电子音像出版社有限公司

制作时间：2019年7月

版 本 号：V1.0

格　　式：mobi

标准书号：ISBN 978-7-117-28034-1

策划编辑：曹锦花

责任编辑：程怡

打击盗版举报电话：010-59787491 E-mail：WQ@pmph.com

注：本电子书不包含增值服务内容，如需阅览，可购买正版纸质图书。

序（第2版）

十年前，我们开始讨论仿制药的质量问题，探讨影响化学药物质量的因素和技术，我国第一部关于药物晶型的学术专著《晶型药物》应运而出。从那时起，新药研发、仿制药开发、技术审评、药品管理，甚至药物应用等各方面都开始重视药物的晶型问题。《晶型药物》一书推动了我国晶型药物的研究进程，传播了晶型药物研究的知识，在化学药物研发和生产中发挥了积极作用。

经过10年的实践和探索，药学研究人员对晶型药物的认识逐渐深入，积累了大量实践经验和研究资料，取得了重大进展，晶型药物的科学基础和技术方法都有了长足进步。特别是我国仿制药一致性评价的规划，极大促进了对晶型药物研究，一批药物通过晶型的研究实现了仿制药质量与原研产品的一致，达到了相同的治疗效果，使我国医药研发和生产技术水平有了巨大进步。在此基础上，《晶型药物》一书的作者更新了专著的内容，增补了新的知识，使这本专著的内容更加丰富，更加实用。

新药研发是人类追求健康的必然选择，研发疗效更显著、使用更安全的理想药物是人类的永恒追求。当前，我国正处于药物研发和生产从仿制向创制转变的关键时期，对新技术、新方法、新理论的需求日益迫切，《晶型药物》（第2版）的出版一定能够在我国新药研发中发挥积极的支撑

需要全本请访问 www.ertongbook.com

作用。

科学是无止境的，晶型药物的研究也无止境，发现更好的晶型，研发和生产出更好的药物，将有益于人民健康，有益于提高医疗水平，对于建设健康中国具有重要的意义。希望《晶型药物》（第2版）的出版为我国医药科学进步和医药产业的跨越式发展做出新的贡献。

特为序。



2019年1月于北京

序（第1版）

物质的晶型是物质存在状态的形式，药物作为治疗疾病的物质，必然会存在不同的晶型。物质的晶型可以影响物质的理化性质，而对于药物而言，这种理化性质的变化也就必然影响药物的作用。因此，从药物质量监管的角度看，药物晶型必然是药物研究、检测和监管的重要内容，也是药物质量控制的重要内容。

在我国，对药物晶型的研究起步较晚，在20世纪七、八十年代，我国仿制了大批在国外已经上市的化学药物，这些药物在化学结构、纯度、制剂、质量标准方面均达到了几乎与国外品种一致的水平，但是，临床应用结果与进口产品仍存在明显差异，甚至同一种药物不同厂家生产或同一厂家生产的不同批号药物间也存在临床疗效的显著差异。研究证明，这种临床疗效差异多数是由不同晶型的药物原料而导致。如果通过晶型的研究提高这些药物的临床疗效，将是一件有益于公众用药安全有效的工作。

实际上，药物晶型直接关系到药物的作用和用药安全，无论对于创新

药物研究还是仿制药物的研究，都具有重要意义。但是，长期以来，我们对于药物晶型的认识还不足，对药物晶型状态还缺乏必要的控制。《晶型药物》全面介绍了晶型药物的概念、基础理论、基本方法、国内外研究现状和发展趋势，是我国第一部药物晶型研究方面的专著。该书的出版，将有利于提高我们对晶型药物的认识，提高药物的研发、生产、监控和使用的水平，促进药物的科学、合理、安全应用。对于保障人民群众用药安全有效具有重要意义。



2009年8月于北京

前言（第2版）

《晶型药物》第1版出版时，晶型药物的概念还没有形成，药物晶型的研究也少为人知，虽有人了解药物晶型的存在，也简单认为与药物质量没有直接关系。尽管在当时中国医药企业已经有了利用晶型的特性仿制有效药物并取得知识产权保护的先例，但是晶型药物研究依然没有得到重视。正是这种现状提醒了我们，促使我们编著了第1版《晶型药物》。

《晶型药物》出版以来，中国医药领域对药物晶型的认识有了长足进步，有力促进了药物晶型的研究。中国晶体学会药物晶型研究专业委员会成立，标志着学科的进步；国家科技重大专项“重大新药创制”关键技术“药物晶型关键技术”课题实施，在新药研发中发挥了重要作用；针对药物晶型的专利审查方法也在修订，药物晶型专利与日俱增，药物晶型的知识产权保护受到广泛重视；新药注册加强了对药物晶型研究结果的关注，尤其是在仿制药物研究中，进一步关注了药物晶型状态；《中华人民共和国药典》（2015年版）收录了药物晶型研究技术指导原则，为企业提供了参考

的依据。晶型药物研究逐渐在我国医药产业发展中发挥出积极的作用。

基于《晶型药物》的内容和药物研发的实际需求，我们在国内围绕晶型药物研发的相关理论和技术问题，召开了六届“全国晶型药物研发技术学术研讨会”，参会人数不断增加，晶型药物成为药学领域的研究热点之一。近年来，围绕晶型药物的基础研究也在不断加强，大批科研人员通过积极探索，发现了一批新的药物晶型，创造了多种技术方法，在药物晶型的形成理论、检测方法、技术工艺等方面都有了明显的进展。

共晶现象是晶型研究的重要内容，在药物研发中具有独特的优势。近年来，通过共晶技术研发的新药已有上市，进一步促进了药物共晶的研究，发现了新型的药物。共无定型复合物（Co-amorphous）在药物研发中应用逐渐增多，成为新的研究热点。

在第1版的前言中，我们首先介绍了晶型药物（polymorphic drugs）的概念，解释了晶型药物的研究内容，阐释了药物多晶型（drug polymorphism）中不同晶型的物质状态和形成原因，特别介绍了药物多晶型对药物质量的影响。正是这些基本的概念，在化学药物晶型研究方面发挥了一定的指导作用，一批仿制药物也通过晶型研究达到了与原研药一致的标准，同时提高了成药性，推动了研发的进程；相关仿制药物的产权纠纷也在科学证据支撑下得到解决。晶型药物的概念和技术在实际工作中得到了广泛的应用并取得了突出成效。特别值得提及的是，开展晶型药物研究的科研团队以其创新技术和突出成效，获得“2016年度国家科技进步二等奖”。

然而，我们需要认识到，晶型药物的研究才刚刚起步，很多技术我们还没有掌握，需要我们进一步解决。提高药物晶型研究的技术水平和理论水平，是我们面临的重要任务。

从2012年国家就提出进行仿制药物的质量标准一致性评价，到2016年进一步提出开展仿制药物的“质量与疗效一致性评价”，这说明我们国家药物存在质量和疗效不一致的现象，这种不一致的现象已经严重影响了药物

发挥治疗疾病的作用。尽管我们竭尽全力推动药物质量一致性评价的工作，但药物质量不一致的原因却很少有人认真思考。如果我们认识了药物质量不一致的原因，再进行一致性评价就会水到渠成。

要解决实际问题，就不能停留在概念的层面，药物质量一致性评价更是如此。我们希望通过科学研究，进一步认识药物质量不一致的原因，通过更多思维碰撞，研究其中的技术问题，达到一致性评价的预期目标。研究结果表明，在药物质量不一致的影响因素中，药物活性成分在制剂中的晶型状态是重要的影响因素，晶型药物的研究面临艰巨的任务。

面对目前开展的药物质量一致性评价，我们必然还会思考另外的问题，这就是我们的仿制药达不到原研药水平，那么，我们在研发的创新药物是否已经达到了最佳的质量呢？或者说我们的原研药是否具有最高水平呢？我们的原研药物将来是否能够在别人仿制的时候有需要深入研究的内涵呢？这不仅是关系到创新药物质量的问题，更是药物研究体系整体水平的体现。

《晶型药物》第1版至今已经应用了10年时间，一些新的技术不断出现，新的方法不断更新，新的药物研发成功，研究人员对晶型药物研究相关资料的需求也更加迫切。为了进一步促进我国生物医药产业的发展，提高药物晶型研究的技术水平，我们根据晶型药物研究的需要和进展，在第一版的基础上进行了修订和补充，期望能够为读者提供更多新的晶型药物的相关信息。

《晶型药物》第2版虽然对近年来药物晶型研究的进展进行了总结，但由于研究内容十分复杂，除了药物原料（active pharmaceutical ingredient，API）的晶型问题需要解决，制剂的晶型问题也需要研究。尽管近年来药物晶型研究的技术和理论均有显著的进步，但仍然有大量的科学问题还没有认识，在研究和生产过程中还有许多技术问题需要攻克。因此，药物的晶型研究依然是艰巨而重要的任务。

《晶型药物》第2版的编撰首先得到北京协和医学院研究生教材出版专

项的支持，推动了第2版《晶型药物》修订。由衷感谢人民卫生出版社对本书第2版的出版给予的大力支持；同时，我们还要感谢在本书修订和编写过程中付出辛勤劳动的作者，是他们的丰富经验和研究成果使本书的内容更加丰富。在本书即将付梓之际，我们要特别感谢在《晶型药物》应用过程中提出宝贵意见和建议的专家学者，他们无私的建议使《晶型药物》一书得以修订和提高。经过本次修订，书中依然会存在缺点错误和不足之处，我们恳请广大读者、医药工作者和药物研发、生产、管理界的专家学者对本书提出宝贵意见和建议。

杜冠华　吕　扬

2018年9月于北京先农坛

前言（第1版）

晶型药物（polymorphic　drugs）是指药效成分以特定晶型状态存在的固体药物，尤其是固体化学药物。对于每一种化学药物而言，都具有特定的存在形式，严格的讲，这些药物都是以特定的晶型物质状态存在的。但是，由于一些药物只有一种存在状态，或仅仅被发现了一种存在状态，或其虽有多种晶型物质存在状态，但其不同晶型物质之间在吸收与药效方面并没有明显的临床作用差异，或毒副作用间不存在差异性，这些药物一般不需要对其晶型物质进行鉴定和加以晶型质量控制要求。当然，确定一种药物是否存在不同晶型现象及不同晶型药物间是否具有同样的药效强度，也需要对其进行晶型物质的系统性研究工作。

药物晶型（drug　polymorphism）是指药物存在有两种或两种以上的不同晶型物质状态。对于固体化学药物，由于其分子的排列形式及对称规律不同，同一种药物可以形成多种不同的晶型固体物质状态，这种同一物质的不同晶型固体状态通常被称之为“多晶型现象”（Polymorphism）或“同质异晶现象”。由于药物的不同晶型物质可以严重影响一些药物的临床治疗效果、药物的毒副作用、药品质量等，所以研究固体化学药物的晶型及其与

临床疗效之间的关系就成为药物研发过程中不可忽视的重要研究内容之一。

对于药物晶型的研究，与药物研究历史相比，起步时间晚，研究时间短。随着人类科学技术的进步，各种研究方法的不断发展，人们逐渐认识到了药物的晶型状态与药物的临床疗效相关，由于药物质量标准和质量控制目的是要保障药品的最佳临床治疗效果，所以对固体化学药物的晶型状态控制和晶型质量标准研究亦引起国内外科学家们的广泛关注。

由于人类对晶型药物的认识较晚，晶型研究的专业与技术条件要求相对较高，因而晶型药物的研究还没有受到应有的重视。近年来，国际先进的药物研发机构和大型制药企业都对晶型药物研究投入了巨大的人力和财力，使许多研发的创新药物产品在晶型质量上得到了充分的保证。

我国对晶型药物认识是从仿制药物的研究中开始的。在20世纪七八十年代，我国仿制了大批在国外已经上市的化学药物，并在化学结构和纯度、制剂形式和质量标准方面均达到了几乎与国外品种一致的水平。但是，临床应用结果显示，一些国产仿制药物与国外生产的同一种药物在临床疗效作用中存在明显差异，甚至同一种药物在同一个标准条件下，由不同厂家生产或同一厂家生产的不同批号药物间也存在有显著的临床疗效作用差异。经过认真分析和大量的科学研究工作证明，造成这些药物临床疗效作用差异，多数是由于使用了不同晶型的药物原料而导致。

目前，我国对创新药物研究给予了极大重视，为了提高创新药物的研发质量，晶型研究也成为不可或缺的重要研究内容之一。通过晶型研究，可以有效提高晶型药物的质量标准和产品控制水平，保证药物的临床疗效，而且可以更好地发挥药物的临床治疗效果。在我国“重大新药创制”科技重大专项“十一五”计划中，将“药物晶型研究技术”列为化学药物研究关键技术，表明我国对晶型药物的科学实质和技术含量有了一定的认识。

为了使更多的医药工作者和药物研发人员掌握晶型药物的基本知识和研究技术，我们组织在晶型药物研究领域一线工作的研究人员和研究生，

需要全本请访问 www.ertongbook.com

通过总结长期的实际工作经验，综合国内外晶型药物研究的资料，编著了这本《晶型药物》，希望能够对我国的新药研究发挥积极的技术保障作用，使我国的晶型药物研究达到国际先进水平。

在本书即将付梓之际，我们感谢在本书编写过程中付出辛勤劳动的同事们，感谢提供资料的原作者，特别感谢中国医学科学院药物研究所国家药物及代谢产物分析中心和国家药物筛选中心的全体同仁在晶型药物研究过程中为本书积累的大量资料，还要感谢人民卫生出版社为本书的出版给予的大力支持。编写《晶型药物》一书是一次新的尝试，肯定存在缺点错误和不足之处，我们恳请广大读者、医药工作者和药物研发、生产、管理界的专家学者对本书提出宝贵意见，共同为提高我国晶型药物研发和生产水平做出贡献。

杜冠华　吕　扬

2009年5月于北京

第一章　概论

晶型药物（polymorphic　drugs）是指具有多种晶型状态的化学药物原料，经过系统研究选择具有优良药用特性的晶型物质状态，由优势药物晶型制成的药物，尤其是固体化学药物。

自然界中的固体化学物质，都是特定的物质分子以特定的形式堆积而成的。由于分子结构的构型、构象、分子排列、分子作用力、共晶物质等各种因素影响，同一种物质的分子，可以存在两种或两种以上的分子排列形式，形成不同的物质存在状态，这种相同物质分子以不同形式存在而形成固体物质多种状态的现象被称为“固体化学物质的多晶型现象”，也被称为“同质异晶现象”。

物质的多晶型现象是物质存在的自然现象，在不同的条件下或在不同的物质加工或制备过程中，物质可以表现为不同的晶型状态。药物作为特

定的化学物质，同一药物存在多种晶型状态也是一种自然现象。一般来讲，因固体状态药物中化学成分的存在形式有多种，从而形成药物的多晶型现象。但是人类对自然界物质存在状态的认识具有局限性，自然界中的许多物质存在状态尚未被人类发现，特别是药物存在的不同晶型状态，也还没有被人们充分认识。

由于有机化学药物或无机化学药物均属于化学物质范畴，所以这些药物必然符合自然界的一般规律，即存在固体化学药物的多晶型现象。由于固体化学药物的不同晶型状态可以引起药物自身的各种理化性质改变，而这种理化性质的不同又可以导致药物在体内发挥防治疾病作用的差异，也就可以引起药物的质量改变。因此，对固体化学药物进行系统的晶型状态研究就显得十分重要。

在过去的几十年中，我国的化学药物主要是以仿制国外化学药物为主。在这些仿制药的原研国家，约有70%以上的化学药物是以固体口服制剂形式应用的，这是因为固体口服制剂剂型具有较好的普适性与便捷性特点，给药方式易于被各个年龄阶段的患者接受。这种固体药物剂型决定了对晶型状态的要求。

随着大量的国际药品进入中国市场，人们逐渐发现了一个普遍而又奇怪的现象，即国产药物与进口药物除了在价格这一人为的指标上具有差异外，在临床疗效上亦存在明显差异性。对于多数药物而言，即使其化合物的结构、纯度、手性等方面是完全一致的，在药物的质量标准和含量方面也没有很大差别，但医生和病人对药物疗效的差异却都有直接的感受。那么，国产药的疗效的确不如进口药吗？这不只是认识上的问题，肯定存在着科学的原因。

不仅仿制药物与进口药相比常表现出疗效的波动和差异，即使同一种药物，不同制药企业的产品也存在临床疗效的较大差异性，甚至在同一企业，不同时间不同批次生产的药品，也会存在临床疗效的差异性。

那么，导致药物疗效存在差异的原因是什么呢？我国化学药品的质量

究竟存在什么问题？是什么因素影响药品在临床疗效上的差异呢？这不仅成为仿制药物研究的重要科学问题之一，更是我国创新药物研究的重要科学问题之一。

研究发现，造成国产药物与进口药物、不同企业生产的同种药物、同一企业的不同生产批号药物临床疗效差异的原因，多数是来自于固体化学药物的晶型物质状态的变化。发达国家在药物研究、生产和管理方面，对晶型药物的晶型种类及晶型纯度有严格的质量控制标准和质量控制方法，而我国对晶型药物尚缺乏必要的认识，更缺乏质量控制要求，因而导致了国产药物与进口药物产品的质量差异和药物质量的波动。

当然，药物作为保证人类身体健康、防治疾病的特殊物质，保证其稳定的临床疗效，是药物研究者、生产者、管理者以及所有相关人员的重要责任，研究和探索控制药物治疗效果的药物质量标准，深入认识药物的科学规律，是我们面临的重要科学问题。

第一节　现代化学药物发展历程

固体药物的存在状态是药物研究中的一项重要内容。近年来，随着我国对创新药物研究的关注，对药物研究的要求也不断提高。在药物作用物质基础的研究过程中，对药物物质的研究也发生了显著的变化，经历了由基本物质到单体化合物的研究历程。

从关注药物发挥作用的基础物质开始，通过对有效成分的研究，认识了药物作用的基本物质，由此促进了现代药物的研究；在有效物质研究的基础上，人们开始追求更高的药物活性成分纯度，实现了现代药物化学的快速发展；随着对药物化学物质的纯化技术和研究的深入，研究热点逐渐转向对药物分子结构、立体构象、立体构型的全面研究，通过对物质立体结构的研究，发现了手性药物的作用特点和规律，将化学药物研究提高到一个新水平；随着人类对化学药物研究进程的推进，科学家们发现无论是高纯度的药物还是手性药物，尽管其纯度已经达到了几乎可以让人们满意

的程度，但化学药物的作用仍然存在明显的波动，尤其是在固体口服药物中更是如此。为了解决这一问题，药学科研工作者对药物中微量杂质成分、组成药物固体制剂的各种辅料和溶剂等进行了一系列的研究工作，探讨药物制备方法对提高药物疗效稳定性的影响，这种研究极大地促进了药物制剂学科的发展。

尽管如此，人们发现在临床上药物仍然存在一定的质量和疗效不稳定的现象，而且这一现象在同一国产和进口药物中十分普遍；此外，不同制药企业生产的同一药物间、同一制药企业的不同批号药品间的质量和临床疗效存在差异的现象也非常普遍。这引起了我国和世界药学家们的关注，通过在物质层面上对化学药物的研究发现，影响药物产品质量的重要因素是固体化学药物存在多晶型现象。科学家们通过生物学和化学试验证明，化学药物的不同晶型状态可以造成生物体吸收的几倍甚至数十倍以上的作用差异。同时不同晶型物质状态的稳定性亦不相同，从而认识到化学药物研究必须包含固体物质状态研究的内容。目前，对化学药物晶型研究，已使化学固体药物研究达到了新的认识高度和研究水平。现代化学药物基本物质研究过程可以分为如下阶段（图1-1）：

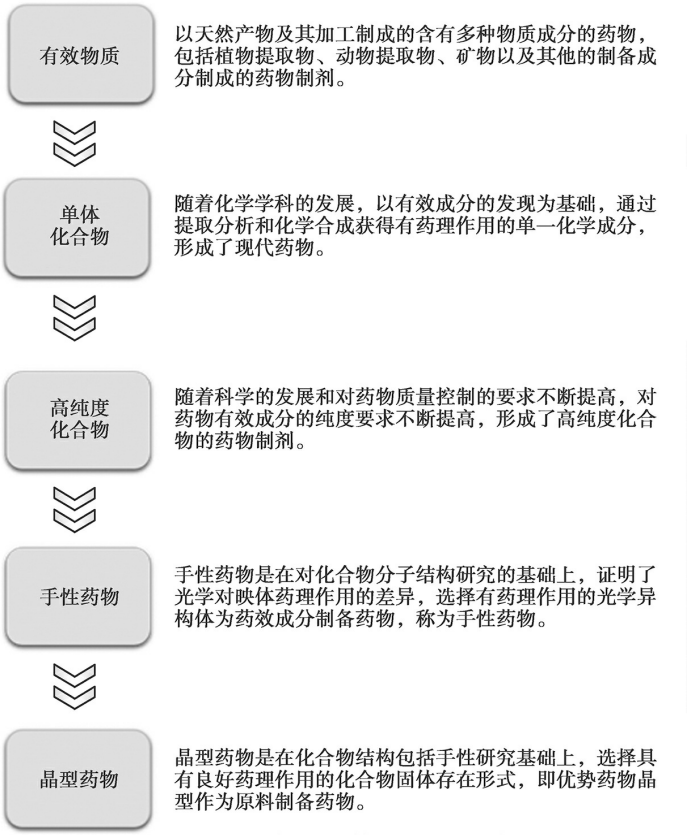


图1-1　现代化学药物基本物质研究发展历程

一、有效物质

在此介绍的有效物质是指用于治疗疾病的天然产物粗品，是制备药物的混合成分，如植物部位的粉末、煎煮的汤液以及提取物等。这不仅在中国传统医疗中是主要的、广泛的一种用药形式，全世界各民族也同样经历了使用天然产物的医疗过程，即使没有完整医药学体系的民族，也在大量使用天然产物作为治疗疾病的药物。

中药是我国的医学瑰宝，凝聚了我国人民五千年的智慧与经验。在远古时期，我们的祖先在采集食物时发现有些植物可以治疗疾病和缓解病痛，通过长期的实践，逐渐总结出了一些可作为药材使用的植物，对植物的根、茎、叶、花和果实进行研究并找到了治疗疾病的最佳部位（有效部位）。例如：黄柏以树皮入药，黄芩以根入药，三七和人参以根茎入药，麻黄以草质茎入药，五味子和栀子以果实入药，罗布麻以叶入药，金银花

以花入药等。随着中药基本用药理论的逐步完善，中药的炮制方式也更加系统全面，建立了多种不同的炮制方法。中药经过炮制，不仅可以减少杂质成分、增加疗效或降低毒性，还可以矫味矫臭便于服用，利于贮存方便调剂，故而炮制品用药逐渐取代了药材有效部位直接用药。

这种传统的用药方式，实际上是使用其中存在的有效成分发挥治疗疾病的作用。人们对药物研究的深入，对其中的有效成分有了愈来愈深刻的认识，逐渐从这些天然产物中发现和找到了发挥药效作用的物质基础，如喹宁、吗啡、强心苷、麻黄碱等，就是人类较早证明的活性物质。

二、单体化合物

科技水平的不断进步，促进了药物从混合组分物质向单体物质发展。十八至十九世纪，随着西方化学工业的发展，人们开始尝试从单味草药中提取、纯化其中的主要活性物质，使药物研究开始向着单体化合物的方向发展。

在从天然产物中获得单体化合物的同时，研究人员开始尝试用化学合成的方法来获得大量廉价的单体化合物，阿司匹林（aspirin）就是这一时期的代表药物。十九世纪末，欧洲化学家从柳树中提取得到了单一的有效化学成分水杨酸，德国拜尔化学制药公司的研究人员霍夫曼（Felix Hoffmann）等用化学方法合成了“乙酰水杨酸”，命名为阿司匹林，并用它成功地治疗了风湿性关节炎，成为临床上应用了一个多世纪的药物。

与阿司匹林类似，目前临床上广泛应用的多数药物都来自于植物，均经过了提取、纯化、合成步骤，实现了临床应用药物从“植物药物”到“组分药物”再到“单体药物”的发展过程。例如，具有平喘作用的麻黄与高纯度单体化学成分麻黄碱、具有良好止痛作用的中药延胡与高纯度单体化学成分延胡索乙素等。

三、高纯度化合物

随着化学药物在临床的广泛应用，提高化学药物产品质量就成为重要

需要全本请访问 www.ertongbook.com