

• 化学药物晶型研究专栏 •

我国化学药物晶型研究现状与进展*

杨世颖¹ 周健¹ 张丽¹ 吕扬¹ 杜冠华²

(中国医学科学院北京协和医学院药物研究所 1. 晶型药物研究北京市重点实验室; 2. 药物靶点研究与新药筛选北京市重点实验室 北京 100050)

摘要 化学药物的晶型研究已经成为国内外药学研究的热点问题。该文简要介绍药物的多晶型现象、晶型成因及研究意义,分析国际药物研发历程以及我国晶型药物发展特点,并从基础理论、技术方法、知识产权、研发监管等四个方面综述了我国化学药物晶型研究的现状与进展,为正确定位我国晶型药物研究水平以及明确晶型药物研究方向提供参考。

关键词 化学药物; 晶型; 知识产权; 监管

中图分类号 R913

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2019)02-0177-06

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2019.02.008

开放科学(资源服务)标识码(OSID)

**Present Situation and Progress of the Research for Polymorphic Chemical Drugs in China**YANG Shiying¹, ZHOU Jian¹, ZHANG Li¹, LYU Yang¹, DU Guanhua² (1. Beijing Key Laboratory of Polymorphic Drug; 2. Beijing Key Laboratory of Drug Targets Identification and Screening Research, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

ABSTRACT Polymorphism of chemical drugs has become a hot topic in pharmaceutical research at home and abroad. In this review, the phenomena, causes and significance of polymorphism were introduced briefly. The international drug development process and characteristics of the polymorphic drug development in our country were analyzed. Finally, the present situation and development in China was summarized from four aspects including the basic theory, technical methods, intellectual property rights and supervision. This paper can provide a reference for correct understanding the research level of polymorphic drugs in China and clarifying the direction of polymorphic drug research.

KEY WORDS Chemical drugs; Polymorphism; Intellectual property rights; Supervision

一种物质存在两种或两种以上的固体物质状态称为多晶型现象,也称“同质异晶现象”^[1]。固体物质的多晶型现象在自然界中普遍存在,这一现象的发现可追溯到 1832 年,由前俄国科学家乌勒和列别克在研究苯甲酰胺化合物时首次发现^[2]。这种现象普遍存在于有机物和无机物中,金刚石、石墨、富勒烯是多晶型在无机物中的典型代表。金刚石、石墨、富勒烯均由碳

元素组成,但是三者的原子排列方式不同,石墨呈六边形层状排列,金刚石形成正四面体刚性骨架,富勒烯则呈足球状笼型排列,这一结构上的差异直接导致三者物理化学性质和用途的巨大差异。同样,多晶型现象也普遍存在于固体药物中,据统计,化学药中 50% 以上品种存在晶型问题,而临床药品中约 80% 以固体形式给药,因此药物的多晶型问题更加不容忽视。

1 药物的多晶型

1.1 药物多晶型的研究意义 药物不同晶型物质如无机物一样,也会存在迥然不同的性质差异。至今已有很多报道表明药物不同晶型间差异可以表现在外观、熔点、密度、硬度、折光度等物理性质方面,也可以表现在溶解度、溶解速率等化学性质上,更重要的是常常体现在生物利用度、毒副作用等生物学性质上。此外,还可能具有稳定、亚稳定、不稳定等不同的热力学稳定性^[3-5]。药物的多晶型会直接影响药品的有效性、安全性和药品质量,这已经成为国际制药领域的共识。除了对药品本身的直接影响,药物多晶型还会对

收稿日期 2018-08-03 修回日期 2018-09-25

基金项目 * 国家重点研发计划(2016YFC1000900); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2016-I2M-3-007)

作者简介 杨世颖(1982-),女,河北张家口人,副研究员,博士,研究方向:药物分析。ORCID: 0000-0001-5525-169X。电话: 010-63031258, E-mail: ysy@imm.ac.cn。

通信作者 吕扬(1959-),女,北京人,研究员,博士生导师,从事药物分析研究。电话: 010-63165212, E-mail: luy@imm.ac.cn。

通信作者 杜冠华(1956-),男,山东滕州人,研究员,博士生导师,从事药物发现、高通量药物筛选、神经药理学和心脑血管药理学研究。电话: 010-63165184, E-mail: dugh@imm.ac.cn。

药物研发者带来收益:一个药物的新晶型可以形成继化合物结构之后的物质层面的专利保护,从而有效延长药物的自主知识产权。

1.2 药物多晶型的形成原因 了解药物多晶型的形成原因对认识晶型物质本质、制定晶型研发策略、实现晶型质量控制等都具有重要的理论指导意义。对于药物的多晶型而言,其形成的根本原因是分子结构与分子排列的变化,归纳起来,包括物质状态差异、分子排列、分子构象、结晶溶剂结晶水、分子作用力等方面。但通常情况下,一个药物的多晶型成因往往是多种因素共同作用的。除了这些根本原因使其从内在发生变化,不同环境参数的改变则是促使并诱导药物产生不同晶型物质的外部因素。具体而言,样品制备过程中的结晶溶剂系统,如单一溶剂的种类、混合溶剂的数量、种类与比例、溶液的过饱和度等化学参数,以及温度、湿度、压力、时间、速度等物理参数的改变,都可能诱导不同晶型的产生。

1.3 多晶型在药物研发中的意义 药物晶型研究对于创新药物和仿制药物都具有重要意义。对于创新药物而言,晶型研究意义首先在于可以改善原料药(active pharmaceutical ingredient, API)成药性。数据统计显示,在确定了具有生物开发价值的药物候选物中仅有不足40%能成功上市,这其中药物候选物自身的理化性质,尤其是溶解性缺陷是导致其难以成药的首要因素^[6-7]。因此,通过晶型筛查寻找并确定具有有效性优势的药用晶型成为改善候选药物成药性的重要手段。其次,晶型研究能够增加药物的创新附加值,降低开发风险。众所周知,对于原研企业而言,新药的开发意味着投入大、周期长、风险高,许多候选药物都夭折在临床前研究阶段,最终能够成功上市的新药寥寥可数。但倘若因临床前研究的不够完整、全面、深入,而导致其上市后退市,这种损失无疑更为惨痛。利托那韦就是典型案例^[8]。利托那韦是雅培公司研发的抗艾滋病药物,在研发期时认为只有一种晶型,于是开发半固体制剂并上市,但2年后发现半固体制剂中原料药发生晶型转变,转化为一种溶解度很小,但更加稳定的新晶型,而这种晶型转变严重影响该药物的临床疗效,从而最终迫使利托那韦半固体制剂的生产停止并退出市场,原研公司也因此损失巨大。目前,我国原国家食品药品监督管理总局(CFDA)在《化学药物原料药制备和结构确证研究的技术指导原则》等新药申报指南中也指出,新化学实体药物(1类新药)必须开展晶型研究,这样的要求与措施将在一定程度上降低由于晶型研究欠缺而导致的新药研发失败率。再次,

晶型研究可以为创新药物提供继分子结构之后的第二次物质层面的保护,有效延长市场占有期。如英国葛兰素公司研发的抗溃疡药雷尼替丁,晶I型专利过期后又发现晶II型,并以晶II型作为药用晶型,通过申请新晶II型的专利保护,有效延长了药物的专利效期,为制药企业带来丰厚利润^[9]。

对于仿制药物而言,一方面,晶型技术往往是原研企业的核心技术机密,是原研产品的内控指标。要实现有效仿制必须攻克晶型专利技术壁垒,保证原料及固体制剂中原料晶型与原研产品一致,否则就会出现仿制药质量疗效不如原研药的现象。在这方面,我国早在20世纪70年代就经历过教训。棕榈氯霉素,也称无味氯霉素,是一种水溶性极差的抗菌药物,在体外无活性,在体内受胃肠道酯酶水解,释出氯霉素而发挥疗效。棕榈氯霉素存在多晶型,其中B型为亚稳定晶型,具有较高的溶解度和生物利用度;A型稳定,但其血药浓度仅为B型的1/7;C型为不稳定晶型,极易转变为A型,所以应当以B型为药用晶型。但我国1975年以前生产的棕榈氯霉素的原料与制剂都无效的A型,后来通过对晶型研究才发现问题症结,改进工艺,生产出具有生物活性的B型,并在《中华人民共和国药典》品种项下质量标准中增加“晶A型含量不得大于10%”的晶型控制要求,这才保证国产棕榈氯霉素的临床疗效^[10]。另一方面,晶型专利常常可以成为仿制药生产企业突破原研企业垄断的有力武器。

2 晶型药物的发展

2.1 药学发展进入晶型药物研究时代 药学家在不断提高药物疗效与质量时经历了漫长的过程。纵观制药领域的发展历程,药物的研发经历了从关注药物有效成分[复杂组分(中药)→单一组分(化药)],到分子结构(平面结构→立体结构),从化学纯度(主成分纯度→杂质控制)再到药物手性(消旋体→单一手性)的进程,药学家一步一步发现影响药物疗效与质量的关键因素。然而,当化学药物在保证了药物成分、结构、纯度与手性之后,仍然存在着药品质量与临床疗效不稳定现象,药学家经过大量的科学实验发现了另一个影响药品质量与疗效的关键因素——晶型(图1)。发展至今,晶型药物的研究已经成为继手性药物之后的又一研发热点,可以说国际化学药物的发展已经进入了晶型药物研究时代。

2.2 我国晶型药物发展特点 结合我国的国情,我国目前的现代化学药开发仍然是以仿制药为主,创新为辅,我国市场应用的化学药物95%是仿制药。因此随着国际制药企业对药物晶型的重视与利用,我国也随

之进入晶型药物开发阶段。目前市场上热门的仿制药品种,很大比例都存在多晶型问题,如抗血小板聚集药物硫酸氢氯吡格雷^[11]、自由基清除剂依达拉奉^[12]、抗真菌药伏立康唑^[13]、抗痛风新药非布司他^[14]、治疗粒细胞白血病新药伊马替尼^[15]、抗乙型肝炎病毒新药恩替卡韦^[16]等。



图1 化学药物研究的发展历程

Fig.1 Development of chemical drug research

我国是一个仿制药大国,在我国药品市场上,同时存在原研药、进口仿制药、国产仿制药等,而国产仿制药往往是多家生产,有的热门品种甚至几百个批文。但医生与患者普遍的印象是“国产药不如进口药”“仿制药不如原研药”。实际上,我国不同厂家生产的同一药品,同一厂家生产的不同批号药品疗效也不相同。在这种情况下,国家出重拳,重点开展仿制药质量和疗效一致性评价。那么我国生产仿制药的疗效与质量问题到底出在哪里?药品也都是符合《中华人民共和国药典》标准、检验合格的,为什么还会有质量疗效不一致的现象?究其原因,是有一些影响疗效与质量的关键参数没有控制。目前,对于影响药品疗效与质量的重要技术参数已经有普遍共识,主要集中在杂质、晶型、制剂三个方面。其中,杂质与制剂的影响已经不同程度地被重视,而晶型参数的控制则一直被忽略,因此晶型研究也成为仿制药一致性评价工作中关键环节。

3 我国化学药物晶型研究现状与进展

我国的化学药物晶型研究起步较晚,与国际发达国家存在一定差距。但是进入21世纪以来,随着国内制药领域对晶型的不断重视以及药学工作者的不懈努力,我国的化学药物晶型研究取得长足进步。笔者将从基础理论、技术方法、知识产权、研发监管这四个方面浅谈我国晶型研究的现状和进展。

3.1 基础理论 药物晶型研究本质是研究药物分子在空间的不同排列方式,属于药物晶体学研究范畴。药物晶体学属交叉学科,涵盖药学和晶体学的研究内容。在2009年前,我国尚无系统介绍晶型药物研究理论的专业书籍。2009年由人民卫生出版社出版我国首部《晶型药物》学术专著,该书系统地介绍相关基础

知识、技术方法与实践应用,提出了许多经过实践检验的新理论、新概念、新标准。例如,该书系统归纳阐明化学药物引起多晶型现象的主要成因,揭示晶型物质状态对成药性的影响,创新性提出“优势药物晶型”新概念,阐述药物的晶型研究策略与方法,提出晶型物质、溶解性、生物活性三者关系的新观点,以及对无定型态晶型药物的新认识等。截至目前,该书已成为国内研究生教材和药学专业参考书,也被司法机构作为晶型专利纠纷的“司法鉴定”技术判断依据。

在吕扬、杜冠华主编的组织下,《晶型药物》第2版即将问世。在新版著作中,增加近年来的新发现、新发展与新认识,内容更加全面、丰富、先进。

3.2 技术方法 系统的药物晶型研究可以依次分为晶型的筛查制备、表征分析、成药性评价和质量控制等不同阶段。每个研究阶段都有明确的研究目的与技术方法。

晶型的筛查制备技术其实涵盖两方面内容,一是晶型筛查,二是晶型制备,二者一理相通,所不同的是需要根据研究目的制定相应研究策略,晶型筛查目的是尽可能发现不同晶型物质状态,为后续晶型评价,获得优势药物晶型提供全面的物质基础;而晶型制备则是更多关注产品的质量,即通过条件参数的优化,获得尽可能纯的晶型纯品。在晶型的筛查制备技术中,可以采用化学方法、物理方法、化学物理联合等多种方法。其中化学方法的核心是用不同溶剂将固体样品完全溶解,通过不同的重结晶技术将溶剂去除,再次获得固体样品。化学方法涵盖的技术多样,可控因素较多,是晶型药物研究中最常用的方法,相较而言,其重要性比物理方法更胜一筹。按照重结晶技术种类划分,常用的化学方法包括溶剂挥发法、旋转蒸发法、回流重结晶法、快速沉淀法、喷雾干燥法、悬浮搅拌法、pH变化法等^[17]。我国早期的晶型研究局限在使用几种单一溶剂系统对样品进行重结晶,以此来说明样品是否存在多晶型问题。这显然是不全面、不充分且远远不够的。现在,对于一个药物的系统晶型研究,应当对可能引起多晶型的化学因素(包括溶剂种类、数量、比例、饱和度等)和物理因素(温度、压力、速度、湿度等)进行全面考察,设计多因素、多水平、多参数联动的筛查方案。通常完成一个药物的系统晶型筛查研究要开展300~500次不同条件下筛查实验,是一项工作量庞大的研究。在国外,人力成本高,晶型筛查的研究更多地应用自动化程度较高的高通量筛查方法,这种方法省时、省力、省样品,但也存在可靠性低、再现性差的缺点;而在国内,人力成本相对较低,仍然以人工手动筛

查为主,相对而言,手动筛查虽然费时、费力,对样品需求量也较多,但当方案设计合理时该方法更加可靠,工艺易于重现放大,因此更适合目前的中国国情。

晶型的检测分析技术是药学家阐释晶型成因、认识晶型本质的“眼睛”,定性方法可以实现药物不同晶型的识别与鉴定,定量方法可以完成原料药晶型纯度与制剂晶型含量的质量控制。在药物晶型的研究中,晶型的检测分析技术一向是备受关注的领域,许多文献综述都是围绕这一方面展开^[18-20]。目前应用于晶型领域的检测方法,根据其技术原理可以大体分为以下几种。①衍射分析:包括单晶X射线衍射分析、粉末X射线衍射分析,属药物晶型研究的权威技术方法;②热分析:主要包括差示扫描量热分析、热重分析、熔点分析等,适用于热力学性质差异较大或含有结晶溶剂、结晶水的晶型物质;③光谱分析:主要包括红外光谱、近红外光谱、拉曼光谱等;④波谱分析:如固态磁共振波谱法;⑤显微分析:包括光学显微镜、扫描电子显微镜、热载台显微镜、偏光显微镜等;⑥其他方法:如近年来兴起的太赫兹、动态水吸附等。这些不同原理的技术方法从不同角度指征晶型物质间的差异,对于不同药物具有不同的有效性与特征性。对药物不同晶型物质具有特征性的有效检测分析方法,即可以用于药物的晶型质量控制。在进行晶型质量控制时,原料药的质量控制相对来说较为简单,上述涉及的各种方法,只要是对这个药物不同晶型物质有特征性的都可以用于其定性控制,在定量质量控制方面,粉末X射线衍射方法最为常用,也可应用差示扫描量热、红外光谱、拉曼光谱、固态磁共振波谱法等。但是对于复杂多成分组成的药物制剂而言,其制剂中原料药晶型的定性与定量检测通常只能依赖于粉末X射线衍射分析,其分析优势是由粉末X射线衍射为物相鉴别方法的原理所决定的^[21]。此外,在晶型质量控制技术方面,我国仍然以常规的离线检测为主,但随着在线检测技术的迅速发展及推广,近年来许多制药企业引进在线分析技术。目前应用较多就是在线粉末衍射分析与在线拉曼光谱分析,可实现生产线上动态质量控制^[22]。

晶型成药性评价的目的是确定“优势药物晶型”,其内涵已不仅仅局限于单纯的溶解性测定,而是逐渐形成涵盖药物晶型物质的安全性、有效性(包括体外溶解性、体内生物活性等)、质量稳定性、生产可行性等多方面内容的系统评价技术。但不可否认地,晶型物质的有效性评价仍然是决定其成药性的最关键要素。新晶型是否具有有效性优势,人体评价当然是最佳模式,但却不能用于进行早期评价。鉴于药物溶解

性与生物活性的密切关系,体外的溶解性(溶出度)评价一度成为判断晶型物质活性优劣的主要手段,事实上这种方法也确实能够在一定程度上反映问题,但是由于生物体和药物吸收过程的复杂性,体外实验难以完全模拟体内环境,故条件单一的溶解性(溶出度)检测无法完全反映晶型物质的吸收差异,仅具有一定的参考价值。因此,建立动物模型体内活性评价对于晶型药物来说十分必要,其研究结果更具科学性,更能反映药物晶型活性的真实差异。在进行体内活性评价时,选择适当的给药方式以保持晶型物质的固体状态是实验成功的关键所在^[23]。目前,行业内进行晶型的体内活性评价时经常以小鼠或大鼠为研究对象建立整体动物模型,但鉴于这些小动物无法定量吞咽固体,故动物给药方式常采用悬浮液给药,一方面这种给药方式不能反映临床用药的特点,更重要的是晶型物质在配制悬浮液时容易发生转晶,使给药后无法真实反映出晶型物质的体内吸收实际情况。为此,杜冠华^[24]发明一种小动物固体给药装置,可以直接将固体药物打到小动物胃中实现固体给药,为准确表征晶型药物在生物体内的吸收与代谢过程提供关键技术,使科学研究数据更加准确并接近人体口服固体制剂的真实状态。

综上所述,在技术方法方面,我国已经突破国外技术封锁,建成完整的化学药物晶型关键技术体系^[25]。

3.3 知识产权 药物晶型研究已然成为21世纪制药领域的热点研究问题,随着药学家对于药物晶型认识的逐渐深入,药物晶型相关的知识产权保护也成为制药商家的必争之地。从我国的晶型相关专利申请量来看,2000年以后晶型专利申请量逐年增加,其中来源于国内申请量增加更显著,间接说明国内制药领域对于药物晶型重视程度的增加^[26]。

与此同时,我国的晶型专利审查标准也随着对晶型认识的深入而逐渐提高。尤其体现在“创造性”的判定上。在早期的晶型专利实审过程中,一般认为虽然本领域技术人员可以预料到晶型物质的改变可能改善药物的性质,但是晶型的获得并非是显而易见的,因此,“当某一晶型物质具备新颖性时,自然而然地具备创造性”这一观点是被认可的。但随着对药物晶型认识的不断深入,专利审查中对创造性判定标准也逐步提高,目前对晶型物质创造性的评判标准已基本达成共识,即:化合物晶型属化学结构相似的产品,因此只有在其相对于已知化合物产生预料不到的用途或效果的前提下,该晶型物质才具备创造性,反之,则不具备创造性。目前专利实质性审查在评价药物晶型创造性

时,已经形成了“三步法”的整体评价思路,即:①确定最接近的现有技术;②确定发明的区别特征和发明实际解决的技术问题;③判断要求保护的发明对本领域的技术人员来说是否显而易见^[27-28]。

此外,近年来基于药物晶型问题的专利诉讼纠纷呈增长态势。专利权人与诉讼请求人之间展开“侵权”与“无效”的技术博弈。可喜的是,在国内晶型研究技术实力提升的支持下,国内制药企业在与国际大型制药企业的专利纠纷中也逐渐扭转劣势并最终赢得胜利,例如阿托伐他汀钙的晶型专利无效案就经历 8 年抗辩的波折过程,此案件被最高人民法院评为“2015 年中国法院十大知识产权案件”之一^[29]。

3.4 研发监管 客观上讲,进入 21 世纪后,我国的药物晶型研究才迎来快速发展时期。我国制药领域从制药企业,到药品研发机构,再到药品评审和监管部门都经历一个从对晶型“不清楚、不关注”到“知道、了解”再到“十分重视”的过程。

强桂芬等^[30]2009 年曾对我国的晶型药物管理情况进行综述,指出我国当时实施的《药品管理法》和《药品注册管理办法》中还没有针对晶型药物晶型分类管理的具体规定,但在药品审评过程中,针对申请注册的晶型药物逐渐形成了不成文的评审技术要点,新药评审也参照原国家食品药品监督管理局(SFDA)在 2007 年制定的《化学药物原料药制备和结构确证研究的技术指导原则》和《化学药物制剂研究基本技术指导原则》,这两份文件中对化学药物原料药和制剂研究中涉及的晶型问题进行相关规定,但其内容并不全面。作者在文末还指出,为更好地保证药品的质量和疗效,应重点加强和完善《中华人民共和国药典》中关于药物晶型的检测技术和标准。

目前,我国关于晶型药物的研发监管已经有了显著的变化,主要体现在两个方面。第一,在新修订的《药品注册管理办法》中对化学药品的注册分类修改为:创新药、改良型新药、仿制药,其中改良型新药范畴涵盖以已知化合物的新晶型物质作为药用原料而开发的创新药物,这解决旧版化药注册分类方法对晶型药物而言没有合理归属类别的尴尬,使晶型相关的新药注册申请管理更加科学、合理、规范。第二,《中华人民共和国药典》作为我国药品研究的基本法典,在药物晶型方面取得了巨大进步。1985 年版《中华人民共和国药典》中收录了第一个晶型药物品种,1990 年版增加第二个品种,历经 30 年,现行《中华人民共和国药典》中仍然只有棕榈氯霉素、甲苯咪唑两个品种明确多晶型现象,并进行了晶型质量控制,这与发达国家

和地区的药典相比相差甚远。虽然在晶型药物品种方面,我国药典的标准相对落后,但《中华人民共和国药典》2015 年版四部首次收录了“药品晶型研究及晶型质量控制指导原则”^[31],并于 2015 年 12 月实施,其内容涉及药物多晶型的基本概念、晶型样品的制备、晶型物质状态的稳定性、晶型药物的生物学评价、晶型药物的溶解性或溶出度评价、药品晶型质量控制方法(晶型种类鉴别与晶型含量分析)等晶型药物研究的各个方面,实现我国晶型药物的国家技术规范从无到有,到国际领先的历史性跨越,为我国晶型药物开发、高效仿制、质量监管,提供了技术与标准支撑。由这些变化可以看出,我国的晶型药物研发监管正在日趋完善并逐渐与国际接轨。

4 结束语

近十余年中,我国的晶型药物研究经历飞速发展时期,行业整体认识已经有了质的提升,但是有些问题仍然值得强调,例如:在新药的研发过程中,晶型研究介入的时间越早越好;晶型筛查研究力求全面,避免漏筛,降低风险;晶型物质的有效性评价建议采用固体给药下的体内生物利用度评价方式,更加准确、真实;晶型质量控制的终极目标是保证晶型固体制剂中的原料药为综合评价最佳的优势药用晶型。

面对国际化学药物晶型发展的新趋势,我国的制药行业已经随之进入了晶型药物研究时代;随着我国仿制药质量疗效一致性评价工作的持续推动与开展,晶型标准已经逐渐成为标志药品质量的新高度^[32];在如此的国际国内环境下,我国的晶型药物研发正在面临新的机遇与挑战,相信我国的晶型药物研究水平在研发机构、制药企业、监管部门等各方的共同努力下会不断提升,持续缩小与国际的差距,为我国人民用上质优价廉的药物保驾护航。

参考文献

- [1] 吕扬,杜冠华.晶型药物[M].北京:人民卫生出版社,2009:6-7.
- [2] 冒莉,郑启泰,吕扬.固体药物多晶型的研究进展[J].天然产物研究与开发,2005,17(3):371-375.
- [3] 殷萌,杨峰,张欣荣.药物多晶型的研究现状[J].药学实践杂志,2008,26(3):163-165.
- [4] 吴霞,易学文.药物多晶型对药效及其理化性质影响的研究[J].四川理工学院学报(自然科学版),2007,20(3):48-50.
- [5] 金朝辉,顾锦建,郑明琳,等.药物晶型多态性及其测定、评价方法[J].中国药房,2016,27(30):4318-4320.
- [6] PERLOVICH G L, MANIN A N. Design of pharmaceutical cocrystals for drug solubility improvement [J]. Russ J

- General Chem 2014 ,84(2) : 408-416.
- [7] CENSI R ,MARTINO P D.Polymorph impact on the bioavailability and stability of poorly soluble drugs [J]. Molecules 2015 ,20: 18759-18776.
- [8] BAUER J ,SPANTON S ,HENRY R et al. Ritonavir: an extraordinary example of conformational polymorphism [J]. Pharm Res 2001 ,18(6) : 859-866.
- [9] BLAGDEN N ,DAVEY R.Polymorphs take shape [J].Chem Br ,1999 ,35 (3) : 44-45.
- [10] 庞怡诺 ,殷恭宽.药物多晶型[J].华西药学杂志 2000 ,15 (3) : 197-199.
- [11] A·布斯奎特 ,B·卡斯特罗 ,J·圣-格尔麦恩.氯吡格雷硫酸氢盐的多晶型物: CN1128805C [P].2003-11-26.
- [12] 胡秀荣 ,钱晶晶 ,顾建明 ,等.依达拉奉多晶型物及其制备方法: CN102643234A [P].2012-04-02.
- [13] 储刚 ,黄海燕 ,李战 ,等.一种依达拉奉晶型及其制备方法: CN102060771A [P].2009-11-18.
- [14] 郑家晴 ,刘淑桂 ,张建礼 ,等.非布司他 A 晶型的制备方法: CN102267957B [P].2011-08-24.
- [15] SRIVASTAVA A ,JOSHI B D ,TANDON P et al. Study of polymorphism in imatinibmesylate: A quantum chemical approach using electronic and vibrational spectra [J]. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc 2013 ,103(4) : 325-332.
- [16] 何茂群 ,李伟 ,王洛玉 ,等.甲磺酸伊马替尼 β 晶型的制备方法: CN102617549A [P].2012-03-02.
- [17] HILFIKER R.Polymorphism: in the pharmaceutical industry [M].John Wiley & Sons ,Inc. 2006.
- [18] 吕扬 ,张丽 ,杨世颖 ,等.多晶型药品的质量控制技术与方法应用要求 [J].中国新药杂志 ,2014 ,23(7) : 759-763.
- [19] 吕扬.晶型药物检测分析技术 [C].北京: 首届中国晶型药物研发技术学术研讨会 2009.
- [20] 谢元超 ,刘广桢 ,王杰.晶型检测在药品检验中的应用 [C].滕州: 中国晶型药物研发技术研讨会暨中国晶体学会药物晶体学专业委员会成立大会 2011.
- [21] 杨世颖 ,邢逞 ,张丽 ,等.基于粉末 X 射线衍射技术的固体制剂晶型定性分析 [J].医药导报 2015 ,34(7) : 930-934.
- [22] 底辉锋.过程分析技术在多晶型原料药结晶工艺开发中的应用 [D].北京: 北京大学 2013.
- [23] 杜冠华.晶型药物的生物学研究 [C].北京: 首届中国晶型药物研发技术学术研讨会会议学术资料 2009.
- [24] 杜冠华.灌胃器: CN101926691B [P].2012-01-11.
- [25] 吴彪 ,吴浩.药物晶型关键技术体系: 助力从“跟跑”到“领跑”——2016 年度国家科技进步奖二等奖项目“化学药物晶型关键技术体系的建立与应用” [J].中国科技奖励 2017 ,1: 48-52.
- [26] 杜冠华 ,吕扬 ,龚宁波 ,等.国内外晶型药物发展现状和趋势 [C].滕州: 中国晶型药物研发技术研讨会暨中国晶体学会药物晶体学专业委员会成立大会 2011.
- [27] 劳芳 ,赵菁.从专利无效、行政诉讼的案例看药物晶型的创造性 [J].中国发明与专利 2016 ,13(2) : 110-115.
- [28] 梁宝龙.药物晶型专利的创造性判断探讨 ——从溴化替托品结晶性单水合物的专利无效诉讼案谈起 [J].中国发明与专利 2017 ,14(5) : 79-82.
- [29] 专利复审委员会第 13582 号无效宣告请求审查决定 (2009) [DB].中华人民共和国最高人民法院 (2014) 行提字第 8 号判决书 2015.
- [30] 强桂芬 ,吕扬 ,杜冠华.我国晶型药物研究现状与发展方向 [J].中国新药杂志 2009 ,18(13) : 1196-1200.
- [31] 国家药典委员会.中华人民共和国药典 (四部) [M].北京: 中国医药科技出版社 2015: 371-374.
- [32] 杜冠华 ,吕扬.仿制药一致性评价相关药物晶型的问题分析 [J].医药导报 2017 ,36(6) : 593-596.