

药物晶体形式筛选和结晶研究

1 背景及意义

药物晶体形式（包括晶型、盐型和共晶）的筛选过程是化学药物开发中的关键一环。不同的晶体形式在溶解度、稳定性、吸湿性和可结晶性等物理化学性质和生物利用度等药学性质上有显著差别，不合适的晶体形式常常导致制剂开发的失败。晶体形式专利与化合物专利一样，是创新药知识产权保护的重要组成部分，也是国内仿制药开发的一大挑战。

结晶是制药过程中必不可少的操作，因为绝大部分 API 是以固体的形式生产的。结晶可以控制 API 的晶体形式、提高纯度、控制晶体大小和形貌，改善药物粉体的流动性等，对后续制剂生产至关重要。

2 技术优势

(1) 晶体形式筛选

传统的药物晶体形式筛选由实验人员根据经验，采用试错法进行，效率低，有时难以重复。在盐型和共晶筛选时，可以选择的配体很多，传统的方法难以穷尽潜在的配体。我们采用分子模拟、人工智能、高通量筛选和在线分析相结合的方法，大幅度提高了筛选的效率和成功率。高精度量子化学方法计算分子的表面静电势，推测分子间可能作用的作用位点，计算分子间相互作用能，结合人工智能可以快速找到合适的配体。利用高通量设备进行干法或者湿法研磨筛选，可以同时高达 192 个筛选实验，结晶时间可以由几天缩短到几个小时，大大提高了筛选效率。通过偏光显微镜或者荧光显微镜，利用热台技术，可以实时观察到共晶的形成过程。

(2) 结晶制备药物微粒用于吸入剂开发

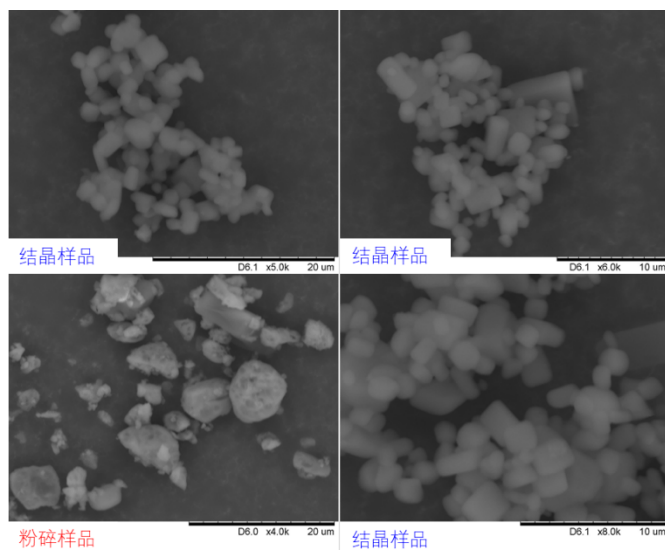


图 1 通过结晶制备的微粒与气流粉碎制备的样品对比图

吸入剂原料药一般通过气流粉碎制备，存在大小不均匀、表面粗糙、静电强、难以分散等缺点。其它新颖的技术可直接制备吸入剂微粒，比如喷雾干燥法、超临界流体法等，但是

存在放大困难，结晶度差等问题。我们在传统溶液结晶方法，精确控制传热、混合和晶体成核成长过程，可以将晶体粒径控制在 10 微米（D90）以下，晶体大小均匀，形状规则。用于制备吸入剂时，静电少，容易与乳糖混合，与气流粉碎产品相比，产品沉积率和均一性更高。

3 应用案例

利用新型的晶体形式筛选技术，对法匹拉韦的共晶进行了筛选，得到了两种共晶，目前均已提交专利申请。曾参与了二十余个国内外药企的晶体形式筛选工作，部分成果列于下表。通过溶液结晶直接制备的微粒，在实验室放大到 500g 规模，用于了某干粉吸入剂的制备研究。

专利名称	专利号
GABAA positive allosteric modulator compounds, methods of making, and uses thereof	W02021081147A1
一种复合物晶体、制备方法及应用	CN112624985A
一种醋酸甲泼尼龙新晶型（授权）	CN2013106980206
一种双氟可龙戊酸酯新晶型及其制备的局部外用制剂（授权）	CN2011103921014
二氟泼尼酯晶型 I 及其制备方法（授权）	CN2011103920581
一种醋丙甲泼尼龙新晶型与制备方法（授权）	CN2010101503870
泼尼松龙水合物的制备方法（授权）	CN2009102287838
醋丙甲泼尼龙一水合物及其晶型与制备方法（授权）	CN2008101528762

4 对接联系

联系人：何运良（新材料与化工学院、恩泽生物质和精细化工北京市重点实验室副研究员）

邮 箱：heyunliang@bipt.edu.cn