

化学药品创新药晶型研究技术指导原则

(征求意见稿)

国家药品监督管理局药品审评中心

2025年09月

目 录

一、概述	1
二、总体考虑.....	1
三、晶型的选择与表征	2
(一) 晶型的选择	2
(二) 晶型的表征	3
四、原料药的晶型控制.....	3
(一) 生产工艺对晶型的影响.....	3
(二) 晶型质量控制	4
(三) 晶型稳定性	5
五、制剂中的药物晶型控制	5
(一) 处方工艺对晶型的影响.....	5
(二) 晶型质量控制	6
(三) 晶型稳定性	6
六、参考文献.....	6

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22

一、概述

晶型是指固体物质在分子、离子层面的排列堆积形式。多晶型现象是指同一化合物因存在多种不同的排列形式和分子构象而形成不同晶型的现象。药物的不同晶型可具有不同的物理和化学性质，可能对原料药和/或制剂的生产工艺、稳定性、溶出度及生物利用度等产生影响，进而影响药物的安全性、有效性和质量可控性。化学药品创新药晶型研究贯穿于研发和申报的全过程，对创新药的开发具有重要意义。

本指导原则结合创新药的特点和晶型研究的现状，并参考国内外晶型研究相关指导原则起草，旨在明确创新药晶型研究过程中的关注点及一般原则，涉及的晶型包括无水物、水合物、溶剂合物和无定型等。

本指导原则适用于化学药品创新药的晶型研究。改良型新药品晶型的研究可参考本指导原则进行。

应用本指导原则时，建议申请人同时参考药学研究相关技术要求，按照创新药研发一般规律开展研究。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认知，不具有强制性的法律约束力。随着科学研究的进展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。

二、总体考虑

申请人应重视药物晶型的研究，参照 ICH Q6A、Q8、Q9、Q11 等指导原则，通过运用科学方法和质量风险管理理念进

23 行产品开发，对药物可能存在的多晶型进行筛选，选择优势
24 晶型，加强生产过程控制，合理制定原料药和制剂的晶型控
25 制策略。通常采用热力学稳定的单一晶型进行药物开发，避
26 免采用混晶或在生产、贮藏期间形成混晶。如选择亚稳态晶
27 型作为开发晶型，需特别关注药物晶型的稳定性，并采取适
28 当的措施避免贮藏期间的晶型转变。

29 如临床试验期间发生变更，申请人应参照《创新药（化
30 学药）临床试验期间药学变更技术指导原则（试行）》评估原
31 料药生产工艺、制剂处方和生产工艺、贮藏条件、包装系统
32 等变更对药物晶型的影响，根据风险评估开展相关研究。

33 申请人可根据需要，在创新药不同研发阶段就晶型研究
34 的相关问题与药品审评机构进行沟通交流。

35 三、晶型的选择与表征

36 （一）晶型的选择

37 影响晶型物质形成的重要因素包括溶剂（类型、组成、
38 配比等）、浓度、成核速率、生长速率、温度、湿度、光度、
39 压力等。在晶型筛选阶段，可根据研究需要采用适宜的制备
40 方法（通常包括重结晶法、溶剂去除法、沉淀法、种晶法、
41 熔融结晶法等）获得不同晶型的样品，考察不同晶型的溶解
42 度与溶解速率、引湿性、稳定性等理化性质，初步确定适宜
43 的晶型；结合原料药生产工艺、制剂处方工艺、贮藏条件等
44 开展晶型稳定性研究。

45 根据拟定的药物临床用途与剂型特点，结合药物结构与
46 理化特性、不同晶型的溶解度与溶解速率、稳定性等研究，
47 选择药物的优势晶型。

48 (二) 晶型的表征

49 应结合药物的化学结构、晶型特点、制备工艺等，选择
50 代表原料药生产工艺、制剂处方工艺的样品，采用适宜的方法
51 进行晶型表征。常见的晶型表征方法包括单晶 X 射线衍射
52 法、粉末 X 射线衍射法、红外光谱法、拉曼光谱法、差示扫
53 描量热法、热重分析法、固体核磁共振波谱法、熔点法、光
54 学显微法、偏光显微法、微晶电子衍射法等。

55 四、原料药的晶型控制

56 (一) 生产工艺对晶型的影响

57 原料药的晶型通常受结晶、干燥、粉碎等工艺的影响。
58 应根据目标晶型的理化特性与稳定性，参考 ICH Q11 等指导
59 原则开展工艺研究，制定合理的工艺控制策略，保证原料药
60 的生产工艺可稳健获得目标晶型。

61 1、结晶工艺

62 需重点关注结晶工艺的溶剂种类/比例、加料顺序、料液
63 浓度、结晶参数(如温度、时间、压力、搅拌强度、pH 值等)、
64 结晶设备(形状、材质等)等对晶型的影响，根据结晶工艺
65 特点，考察结晶工艺条件与原料药晶型之间的关联，建立合
66 理的结晶工艺控制策略。

67 若采用晶种诱导结晶工艺，需开展晶种研究并制定晶种
68 的质量控制要求。

69 2、干燥工艺

70 需重点关注干燥工艺的方式（包括鼓风干燥、真空干燥
71 等）和参数（包括温度、湿度、时间、真空度等）对晶型的
72 影响，根据干燥工艺特点，考察干燥工艺条件与原料药晶型
73 之间的关联，建立合理的干燥工艺控制策略。如采用喷雾干
74 燥或冷冻干燥等工艺，也需关注相关工艺参数的考察。

75 对于含有结晶水或结晶溶剂的原料药，需关注干燥工艺
76 参数对晶型的影响，建立合理的干燥工艺控制策略。

77 3、粉碎工艺

78 如对原料药进行粉碎处理，需关注粉碎方式（如锤式、
79 针式、气流、球磨、湿法研磨等）和粉碎参数（如进料速率、
80 压力、转速、温度等）对原料药晶型的影响，研究确定合理
81 的粉碎方式与粉碎参数。

82 对于上述结晶、干燥、粉碎等工艺过程中的晶型考察，
83 需结合各工艺的特点，选择合适的方式、时间、位点等进行
84 取样，并注意取样的代表性。

85 （二）晶型质量控制

86 应参照 ICH Q6A 进行晶型控制的评估，制定合理的晶型
87 控制策略。如需在质量标准中制订原料药晶型的鉴别和/或检
88 查项，可参照现行《中国药典》相关通则或采用其他国际公

89 认用于物相分析的方法进行定性和/或定量分析并进行必要的
90 的验证。对于晶型的定性研究，结合目标晶型在特定表征方
91 法下的特征（如粉末 X 射线衍射法特征衍射峰等），进行方
92 法学研究，重点考察方法对目标晶型的专属性，制定晶型的
93 定性控制要求。对于晶型的定量或限量研究，还应结合晶型
94 的控制限度进行必要的方法学研究。

95 （三）晶型稳定性

96 关注原料药晶型的稳定性，结合晶型转变风险选择合适的
97 的贮藏条件和包材。

98 五、制剂中的药物晶型控制

99 制剂若涉及存在固体形式的原料药，应根据剂型特点，
100 研究晶型对制剂的溶解和/或溶出行为、稳定性、生物利用度
101 的影响，参照 ICH Q8 等指导原则，结合制剂处方和生产工艺
102 艺、原辅料和包装系统、贮藏条件等，制定制剂中的原料药
103 晶型控制策略。

104 （一）处方工艺对晶型的影响

105 根据剂型特点和临床治疗需求，结合辅料特性和在制剂
106 中的作用，参照 ICH Q8 等指导原则，合理设计试验，选择
107 适宜的辅料种类和用量，避免引起制剂中的原料药转晶，对
108 可能影响原料药晶型的辅料相关指标进行控制。

109 参照 ICH Q8 等指导原则，结合剂型和制剂工艺特点、
110 晶型稳定性，根据晶型控制的需要，重点考察温度、湿度、

111 压力等因素对晶型的影响，确定影响晶型的关键工艺步骤与
112 关键工艺参数，制定合理的控制策略，保证制剂中原料药晶
113 型的稳定。

114 (二) 晶型质量控制

115 应参照 ICH Q6A 进行制剂中原料药晶型控制的评估，制
116 定合理的晶型控制策略。如需在质量标准中制订晶型的鉴别
117 和/或检查项，可参照现行《中国药典》相关通则或采用其他
118 国际公认用于物相分析的方法进行定性和/或定量分析及验
119 证。对于晶型的定性研究，结合制剂中的原料药晶型在特定
120 表征方法下的特征（如粉末 X 射线衍射法特征衍射峰等），
121 进行方法学研究，重点考察方法对原料药晶型的专属性，同
122 时排除辅料对晶型检测的干扰，制定晶型的定性控制要求。
123 对于晶型的定量或限量研究，还应结合晶型的控制限度进行
124 必要的方法学研究。控制限度应有充分的研究（包括必要的
125 体内桥接研究等）支持依据。

126 (三) 晶型稳定性

127 关注制剂稳定性研究中原料药晶型的稳定性，结合晶型
128 转变风险选择合适的贮藏条件和包装系统。

129 结合包装形式和拟定的临床使用方法，关注制剂使用中
130 原料药晶型的稳定性。

131 六、参考文献

132 [1] ICH Q6A: Specifications: Test Procedures and

133 Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug
134 Products: Chemical Substances. 1999.

135 [2] ICH Q8(R2): Pharmaceutical Development. 2009.

136 [3] ICH Q11: Development Manufacture of Drug
137 Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological
138 Entities). 2012.

139 [4] ICH Q1A(R2): Stability Testing of New Drug
140 Substances and Products. 2003.

141 [5] US Food and Drug Administration. Guidance for
142 Industry: IND Meetings for Human Drugs and Biologics,
143 Chemistry, Manufacturing, and Controls Information. 2001.

144 [6] US Food and Drug Administration. Guidance for
145 Industry: INDs for Phase 2 and Phase 3 Studies. 2003.

146 [7] European Medicines Agency. Guideline on the
147 Requirements to the Chemical and Pharmaceutical Quality
148 Documentation Concerning Investigational Medicinal Products
149 in Clinical Trials, EMA/CHMP/QWP/545525/2017 Rev. 2. 2022.

150 [8] 国家药品监督管理局.《新药 I 期临床试验申请技术
151 指南》.2018 年 1 月.

152 [9] 国家药品监督管理局.《化学药品创新药 I 期临床试
153 验申请药学共性问题相关技术要求》.2020 年 11 月.

154 [10] 国家药品监督管理局.《化学药品创新药 III 期临床试

155 验前会议药学共性问题及相关技术要求（试行）》.2023年3
156 月.

157 [11] 国家药品监督管理局.《创新药（化学药）III期临床
158 试验药学研究信息指南》.2018年4月.

159 [12] 国家药品监督管理局.《创新药（化学药）临床试验
160 期间药学变更技术指导原则（试行）》.2021年3月.

161 [13] 国家药品监督管理局.《化学药品创新药上市申请前
162 会议药学共性问题及相关技术要求》.2021年11月.

163 [14] 国家药品监督管理局.《化学药物（原料药和制剂）
164 稳定性研究技术指导原则（修订）》.2015年2月.

165 [15] 国家药品监督管理局.《化学仿制药晶型研究技术指
166 导原则（试行）》.2022年1月.

167 [16] 《中国药典》(2025年版).中国医药科技出版社.2025
168 年.