不同药典 X 射线衍射技术应用体系的比较

刘广桢[1],张雷[1],刘琦[1],肖镜[2]

(1.山东省食品药品检验研究院,山东省中药标准创新与质量评价工程实验室,工业和信息化部产业技术基础公共服务平台,山东 济南 250101;2.中国药品检定研究院,北京 102629)

摘要:本文通过比较中美欧药典 X 射线衍射(XRD)技术应用体系,系统揭示了该技术在药品质量控制中的核心价值与标准发展逻辑。中美欧药典均收载粉末 X 射线衍射法,且均明确其在晶态物质定性与定量分析中的核心应用,形成了 XRD 法在药品质控中应用的统一基础规范,在晶型药物鉴别、矿物药石棉检查、药用辅料功能性质控等领域形成国际共识,体现了 XRD 法在药品质控中的核心价值。建议药典持续强化单晶法的理论引领作用,提升粉末法的工业适用性,推动技术融合与数据赋能,加快成熟场景的通则化、各论品种的精准化布局,完善数字化、智能化、全程化的 X 射线衍射标准体系。

关键词:X 射线衍射;《中国药典》;《美国药典》;《欧洲药典》

中图分类号:R917 **文献标志码**:A **文章编号**:2095-5375(2026)09-1047-05

doi:10.13506/j.cnki.jpr.2026.09.013

Comparison of the application systems of X-ray diffraction technology in different pharmacopoeias

LIU Guangzhen[1], *ZHANG Lei*[1], *LIU Qi*[1], *XIAO Jing*[2]

(*1.Shandong Engineering Laboratory for Standard Innovation and Quality Evaluation of TCM, Ministry of Industry and Information Technology Industrial Technology Infrastructure Public Service Platform, Shandong Institute for Food and Drug Control, Jinan 250101, China; 2.National Institutes for Drug Control, Beijing 102629, China*)

Abstract: This paper systematically reveals the core value and standard development logic of X-ray diffraction technology in pharmaceutical quality control by comparing the application systems of the Chinese, U.S., and European pharmacopoeias. All three pharmacopoeias include the powder X-ray diffraction method and explicitly define its fundamental role in qualitative and quantitative analysis of crystalline substances, establishing unified foundational norms for XRD applications in pharmaceutical quality control. International consensus has been formed in areas such as crystal form identification of drugs, asbestos testing in mineral medicines, and functional property control of pharmaceutical excipients, demonstrating the core value of XRD in pharmaceutical quality control. It is recommended that pharmacopoeias continue to strengthen the theoretical leadership of the single-crystal method, enhance the industrial applicability of the powder method, promote technological integration and data empowerment, accelerate the standardization of mature applications and the precise layout of monograph varieties, and improve the digitalized, intelligent, and comprehensive X-ray diffraction standard system.

Key words: X-ray diffraction; Chinese Pharmacopoeia; United States Pharmacopeia; European Pharmacopoeia

X 射线衍射(X-ray diffraction,XRD)技术是一种基于晶体对 X 射线的相干散射效应进行物质微观结构表征的无损物理分析方法。其理论基础源于 1912 年冯·劳厄发现的晶体 X 射线衍射现象,以及 1913 年布拉格父子建立的布拉格方程($n\lambda = 2d\sin\theta$)[1-2]。X 射线衍射技术发展经历了 4 个阶

基金项目:国家重点研发计划项目(No.2023YFC3504102)

作者简介:刘广桢,男,硕士,主任药师,研究方向:药物分析,E-mail:lgzsfda@163.com

通信作者:肖镜,女,硕士,副主任技师,研究方向:药物分析,E-mail:xiaojing@nifdc.org.cn

段:①照相底片记录阶段;②计数器探测的衍射仪阶段;③计算机集成的衍射仪阶段;④多功能集成化的衍射仪阶段。该技术采用单色 X 射线入射晶体样品,利用晶面反射产生的相干干涉效应,实现对晶体相组成、参数、含量等的测定[3-4]。在制药领域,《美国药典》在 20 世纪 70 年代时开始将 X 射线衍射技术应用于药典中,《中国药典》是在 20 世纪末将 X 射线衍射技术列入药典中,《欧洲药典》在 21 世纪初才将 X 射线衍射技术收入药典中[5-7]。

1　比较分析

1.1　方法收载　X 射线衍射法包含单晶 X 射线衍射法和粉末 X 射线衍射法。单晶 X 射线衍射法能够提供晶胞参数、空间群、原子坐标等完整晶体学信息,是晶型确证的“绝对鉴别方法”,粉末 X 射线衍射法通过特征衍射图谱的比对实现晶型识别,是晶型确证的“相对鉴别方法”。X 射线衍射法在《中国药典》、《美国药典》和《欧洲药典》的收载情况见表 1。《美国药典》和《欧洲药典》收载的是粉末 X 射线衍射法。《中国药典》最初只收载了粉末 X 射线衍射法,后来随着国内药物晶型研究的发展成熟,又补充收载了单晶 X 射线衍射法,形成了“单晶-粉末”双轨并行的技术体系[8]。这一体系既保留了新药研究中晶型确证的“金标准”,又提供了工业生产中质控应用的“实用工具”。

表 1　X 射线衍射法收载情况

Tab.1　Compendial status of X-ray diffraction methods

药典	通则	方法
《中国药典》2025 年版	0451 X 射线衍射法	①单晶 X 射线衍射法 ②粉末 X 射线衍射法
《美国药典》在线版	(941) X 射线粉末衍射法表征结晶和部分结晶固体	粉末 X 射线衍射法
《欧洲药典》第 12 版	2.9.33 X 射线粉末衍射法表征结晶和部分结晶固体	粉末 X 射线衍射法

1.2　通则应用　《中国药典》在 3 个核心通则中明确了 XRD 法的具体应用要求,构建了以晶型质控为核心、覆盖多场景的通则应用体系[8],具体应用如下:在结晶性检查法中,将粉末 X 射线衍射法列为结晶性检查的可选方法,丰富了结晶性质控的技术方法。在药品晶型研究及晶型质量控制指导原则中,明确将单晶与粉末 X 射线衍射法作为晶型质控的核心方法,晶型种类鉴别(定性)中,单晶 X 射线衍射法为唯一的绝对鉴别方法,粉末 X 射线衍射法为相对鉴别的可选方法;晶型含量分析(定量)中,单晶 X 射线衍射法和粉末 X 射线衍射法均为可选方法,形成了系统的晶型质控体系。在药用辅料功能性相关指标指导原则中,将粉末 X 射线衍射法应用于 7 类核心药用辅料的功能性指标检查,包括稀释剂、黏合剂、润滑剂、包衣剂、冻干保护剂、释放调节剂、吸入粉雾剂载体材料,通过测定辅料的物理形态,评估其对制剂成型性、药物释放度等关键性能的影响,从辅料源头保障制剂质量(见表 2)。

《美国药典》在 5 个核心通则中明确了其应用要求,构建了覆盖“鉴别-杂质检查-稳定性评估-辅料性能”的全流程质控场景,部分质控场景的方法与理论均实现通则化,具体应用如下:在光谱鉴别试验中,将粉末 X 射线衍射法列为光谱鉴别方法之一,适配结晶性药物的鉴别需求。在药用滑石中石棉检测和药用滑石中石棉检测的理论与实践中,将粉末 X 射线衍射法列为石棉检测方法之一,阐述检测理论与实践要点,通过筛选衍射图谱中角闪石或蛇纹石石棉的特征峰,进行药用滑石中石棉杂质的专属筛查,实现了石棉检测的方法+理论双重通则化。在化学和生物药原料、中间体和制剂物理稳定性评估和控制指南中,将粉末 X 射线衍射法列为药品物理稳定性评估的常用测定方法之一,通过监测晶相变化评估药品物理稳定性,为药品工艺优化与贮藏条件确定提供依据。在辅料性能中,将粉末 X 射线衍射法应用于 6 类药用辅料的性能评估,包括填充剂、润滑剂、干黏合剂、释放调节剂、物理形态稳定剂、吸入粉雾剂载体材料,通过测定辅料的物理形态,评估辅料的功能性指标,保障辅料与制剂的适配性(见表 2)。

《欧洲药典》在 2 个核心通则中明确了其应用要求,聚焦多晶型和结晶度两大场景,具体应用如下:在结晶度通则中,将 X 射线粉末衍射法列为药品结晶度的常用测定方法之一,丰富了结晶度质控的技术方法。在多晶型通则中,明确粉末 X 射线衍射法可作为研究多晶型的核心技术,同时将通则未收载的单晶 X 射线衍射法也作为可用技术列出(见表 2)。

中美欧药典均将 X 射线衍射法应用于通则中,呈现多元拓展趋势,实现了从“方法收载”到“通则应用”的落地。中美药典将粉末 X 射线衍射法纳入药用辅料功能性评价体系,体现了对辅料微观结构影响制剂性能的共识。

表 2 X 射线衍射法在通则中的应用

Tab.2 Application of X-ray diffraction in the general chapter

药典	通则名称	具体应用
《中国药典》2025 年版	0981 结晶性检查法	方法 2 粉末 X 射线衍射法
	9015 药品晶型研究及晶型质量控制指导原则	①晶型种类鉴别-定性方法 绝对鉴别方法:单晶 X 射线衍射法 相对鉴别方法:方法 1 粉末 X 射线衍射法 ②晶型含量分析-定量方法 方法 1 单晶 X 射线衍射法 方法 2 粉末 X 射线衍射法
	9601 药用辅料功能性相关指标指导原则	①稀释剂的功能性相关指标检查法 ②黏合剂的功能性相关指标检查法 ③润滑剂的功能性相关指标检查法 ④包衣剂的功能性相关指标检查法 ⑤冻干保护剂的功能性相关指标检查法 ⑥吸入粉雾剂载体材料的功能性相关指标检查法 ⑦释放调节剂的功能性相关指标检查法
《美国药典》在线版	(197)光谱鉴别试验	光谱鉴别方法:X 射线粉末衍射法
	(901)药用滑石中石棉检测 (1901)药用滑石中石棉检测的理论与实践	药用滑石中石棉检测方法 1:X 射线粉末衍射法
	(1149)化学和生物药原料、中间体和制剂物理稳定性评估和控制指南	物理稳定性检查方法:X 射线粉末衍射法
	(1059)辅料性能	①吸入粉雾剂载体材料的功能性相关指标检查法 ②干黏合剂的功能性相关指标检查法 ③填充剂的功能性相关指标检查法 ④润滑剂的功能性相关指标检查法 ⑤物理形态稳定剂的功能性相关指标检查法 ⑥释放调节剂的功能性相关指标检查法
《欧洲药典》第 12 版	5.9 多晶型	①粉末 X 射线衍射法 ②单晶 X 射线衍射法
	5.16 结晶度	粉末 X 射线衍射法

1.3 各论应用 《中国药典》各论中,X 射线衍射法的应用围绕药品专属鉴别、晶型控制、杂质检查需求展开,覆盖晶型药物和矿物药共计 41 个品种(见表 3),应用场景丰富[8],具体应用如下:在结晶性检查方面,32 个化学药品种采用 X 射线衍射法进行结晶性检查,控制其为结晶状态或无定型状态,保障药物临床疗效一致性。在矿物药鉴别与杂质检查方面,硅酸镁铝采用 X 射线衍射法进行专属鉴别。蒙脱石、蒙脱石散和蒙脱石分散片采用 X 射线衍射法进行专属鉴别,其中蒙脱石和蒙脱石散同步采用该方法开展杂质检查,实现“鉴别-杂质检查”一体化质控。滑石粉品种采用 X 射线衍射法开展石棉检查,筛查角闪石、蛇纹石石棉,从原料端保障矿物药的药用安全性。在晶型鉴别方面,那格列奈和阿立哌唑采用 X 射线衍射法开展晶型专属鉴别,保证其为药用晶型,从源头控制晶型差异对药物有效性、稳定性及生物利用度的影响。

《美国药典》各论中,X 射线衍射法的应用聚焦矿物药专属鉴别、晶型控制、杂质检查等场景,覆盖晶型药物和矿物药共计 9 个品种(见表 3)。6 个化学药品种采用 X 射线衍射法开展晶型专属鉴别,通过晶型控制保障药品的临床疗效一致性。活性凹凸棒石和胶态活性凹凸棒石,采用 X 射线粉末衍射法进行专属鉴别,滑石粉品种采用 X 射线粉末衍射法开展石棉检查,筛查角闪石、蛇纹石石棉。

《欧洲药典》各论中,X 射线衍射法的应用也聚焦矿物药专属鉴别、晶型控制、杂质检查场景,覆盖晶型药物和矿物药共计 4 个品种(见表 3)。双羟萘酸奥氮平、泮托拉唑钠 2 个品种,采用 X 射线衍射法对生产过程进行监控,保证生产出规定的水合物晶型。硅酸镁铝采用 X 射线粉末衍射法采用定向片和非定向片方式进行专属鉴别。滑石粉采用 X 射线粉末衍射法对生产过程进行监控,控制滑石粉中不含角闪石、蛇纹石石棉。

中美欧药典在各论中均将 X 射线衍射法应用于矿物药、化学药的质控,体现了矿物药在特殊杂质质控与晶型药物鉴别的国际共识。值得关注的是,中美欧药典在矿物药应用上呈现共同趋势,即均采用粉末 X 射线衍射法进行矿物药鉴别与有害杂质检查。这反映出粉末 X 射线衍射法在矿物药质量控制中的独特价值:矿物药的化学组成相似而晶体结构各异,但是采用传统理化鉴别方法难以区分,粉

末 X 射线衍射图谱则能提供专属性较强的指纹鉴别信息;矿物药伴生的有害杂质(如石棉、方英石)多为特定晶体结构矿物,粉末 X 射线衍射法可实现专属检测。

表 3　X 射线衍射法在各论中的应用

Tab.3　Application of X-ray diffraction methods in monographs

药典	各论名称		具体应用
	晶型药物	矿物药	
《中国药典》2025 年版	那格列奈、阿立哌唑	硅酸镁铝、蒙脱石分散片	鉴别
			晶型鉴别
		蒙脱石、蒙脱石散	鉴别+杂质检查
		滑石粉	石棉检查
	头孢丙烯、头孢地尼、头孢曲松、头孢拉定、头孢唑肟钠、头孢羟氨苄、头孢硫脒、注射用头孢硫脒、丝裂霉素、伏立康唑、那他霉素、克拉霉素、克林霉素磷酸酯、利福平、阿奇霉素、环丙沙星、青霉素 V 钾、青霉素钠、青霉素钾、放线菌素 D、氟氯西林钠、美罗培南、盐酸大观霉素、盐酸伊达比星、盐酸多柔比星、盐酸米诺环素、盐酸克林霉素、盐酸林可霉素、盐酸柔红霉素、氯霉素、磷霉素钙、磷霉素氨丁三醇		结晶性检查
《美国药典》在线版	卡麦角林、奥比沙星、麦考酚钠、注射用氨磷汀、卡马西平、琥乙红霉素	活性凹凸棒石、胶态活性凹凸棒石	鉴别
			晶型鉴别
		滑石粉	石棉检查
《欧洲药典》第 12 版	双羟萘酸奥氮平、泮托拉唑钠	硅酸镁铝	鉴别
			晶型鉴别
		滑石粉	石棉检查

2　讨论

2.1　理论研究进展　传统的 XRD 是根据布拉格定律表达式:$n\lambda = 2d\sin\theta$,使用角度色散方法实现其中单色入射束被样品散射,衍射强度作为散射角的函数被记录。将布拉格定律表达式结合光子波长与能量之间的关系($\lambda = hc/E$),可以写成以下形式:$d_{hkl} = hc/2E\sin\theta$,这就是能量色散方法的原理,意味着在固定的衍射角 θ 下,光子能量的变化可以直接映射到不同的 d 间距。它将传统的角度扫描测量转变为光谱测量,从而能够在固定几何形状下同时采集衍射信息,能够在较宽的 d 间距范围内快速采集衍射数据,无需机械扫描散射角[9]。

2.2　技术发展方向　X 射线衍射仪的发展方向包括 X 射线源的改进、光束光学的改进和探测器的改进。X 射线源的改进方面,传统的 X 射线管 X 射线能量的转换效率低,限制了 X 射线的亮度。旋转阳极系统允许阳极上的电子束功率密度提高,产生的 X 射线束比传统阳极更强。由于边缘速度和热限制,旋转阳极技术已达到其最大潜力,几乎没有改进空间。液态金属射流阳极,由于阳极已经处于熔融状态,因此不需要将靶温度保持在其熔点以下,金属射流阳极的有效 X 射线亮度可以比旋转阳极高 2 个数量级。同步辐射是比从旋转或液态金属射流阳极获得的辐射强度更大的光源。X 射线自由电子激光产生的 X 射线束比同步加速器光源可用的亮度高多个数量级。光束光学的改进方面,传统的 Bragg-Brentano 聚焦几何采用索勒狭缝和发散狭缝将 X 射线从光源聚焦到样品表面,再用防散射狭缝、索勒狭缝和接收狭缝将衍射 X 射线从样品照射区域对准到探测器,不准确的样品位置、部分透明的样品或粗糙的样品可能导致样品位移误差。而 Göbel 镜是一种多层镜,可将来自光源的发散初级光束转换为平行光束,对与样品位移相关的误差不敏感。探测器的改进方面,传统的探测器是零维或点探测器,逐步发展出一维线探测器,更新的是面积探测器,也称为二维探测器。面探测器可以移动到更远的距离以获得更高的分辨率,或移动到更短的距离以获得大的角度覆盖范围。随着单光子计数技术的发展,混合光子计数探测器快速成功,显著提高了各种基于 X 射线应用的时间分辨率和数据质量,不仅可以在同步辐射光源上获得,也可以在实验室衍射仪中获得。X 射线衍射技术在制药工业中应用的进展主要归因于探测器技术的快速改进[9-10]。

2.3　标准体系优化　随着 X 射线衍射技术的发展,不断完善技术标准体系,强化技术方法的可操作性,细化样品制备、仪器参数及数据解析的标准化流程,尤其注重矿物药鉴别中常用的定向片技术的收载和

应用。优化通则应用布局,提升成熟应用的通则化水平,逐步将矿物药 X 射线衍射鉴别与石棉检测等成熟应用提升至通则级别,逐步建立矿物药鉴别与物理稳定性指导原则。拓展各论应用场景,基于风险原则优化布局,对已知存在多晶型且晶型影响生物利用度的品种,优先进行晶型控制;对矿物药品种,探索采用更专属的 X 射线衍射方法鉴别真伪[11-13]。

3 结语

本文通过比较中美欧药典 X 射线衍射技术应用体系,系统揭示了该技术在药品质量控制中的核心价值与标准发展逻辑。中美欧药典均收载了 X 射线衍射法,并在通则和品种中有一定程度的应用,在品种应用方面,《中国药典》数量最多,在通则应用方面,《美国药典》数量最多(见图 1)。

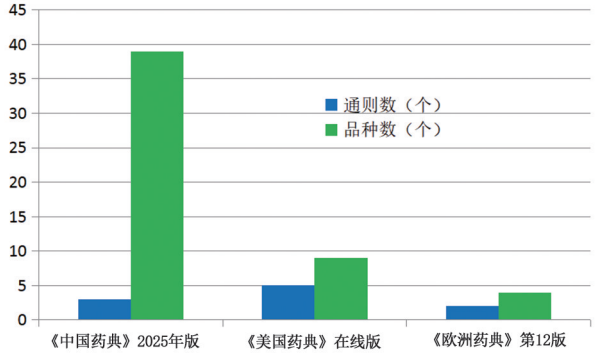

图 1 X 射线衍射法应用综合比较

Fig.1 Comprehensive comparison of X-ray diffraction applications

中美欧药典均基于药品有效性、安全性的核心质控需求构建 XRD 法应用框架,以粉末 X 射线衍射法为核心技术,在晶型药物鉴别、矿物药石棉检查、药用辅料功能性质控等领域形成国际共识,体现了 XRD 法在药品质控中的核心价值。中美欧药典均收载粉末 X 射线衍射法,且均明确其在晶态物质定性与定量分析中的核心应用,方法的基本原理、仪器要求均遵循布拉格方程,实验技术均强调重复性与适用性,形成了 XRD 法在药品质控中应用的统一基础规范。中美欧药典均将粉末 XRD 法应用于滑石粉中石棉检查,体现了滑石粉中石棉杂质质控的国际共识。中美药典将粉末 XRD 法应用于药用辅料功能性指标检查,体现了辅料物理形态对制剂质量关键影响的共识。建议药典持续强化单晶法的理论引领作用,提升粉末法的工业适用性,推动技术融合与数据赋能,加快成熟场景的通则化、各论品种的精准化布局,完善数字化、智能化、全程化的 X 射线衍射标准体系[14-16]。

参考文献:

[1] 廖立兵,李国武.X 射线衍射方法与应用[M].北京:地质出版社,2008.

[2] 吕扬,杜冠华.晶型药物[M].2 版.北京:人民卫生出版社,2019.

[3] 马礼敦.X 射线晶体学的百年辉煌[J].物理学进展,2014,34(2):47-117.

[4] 马礼敦.X 射线粉末衍射的发展与应用-纪念 X 射线粉末衍射发现一百年(续前)[J].理化检验(物理分册),2017,53(7):496-499.

[5] 国家药典委员会.中国药典分析检测技术指南[M].北京:中国医药科技出版社,2017:142-158.

[6] 国家药典委员会.国家药品标准工作手册[M].4 版.北京:中国医药科技出版社,2013:155.

[7] 中国食品药品检定研究院.中国药品标准操作规范[M].北京:中国医药科技出版社,2019:157.

[8] 国家药典委员会.中华人民共和国药典 2025 年版(四部)[S].北京:中国医药科技出版社,2025.

[9] Thakral N K,Zanon R L,Kelly R C,et al.Applications of powder X - Ray diffraction in small molecule pharmaceuticals:achievements and aspirations[J].J Pharm Sci.2018,107(12):2969-2982.

[10] Chauhan A,Chauhan P.Powder XRD technique and its applications in science and technology[J].J Anal Bioanal Techn,2014(5):1-5.

[11] 林林,刘广桢,任小英,等.矿物类中药的研究进展和思考[J].中国药学杂志,2025,60(9):923-932.

[12] 卢闵,王晓飞,王程程,等.含铁矿物药赭石和禹余粮的矿物学研究[J].中国中药杂志,2025,50(5):1179-1186.

[13] 钱喜龙,章芊芊,朱星宇,等.X 射线技术在矿物药研究中的应用[J].中国现代中药,2025,27(4):779-784.

[14] Greasley J,Hosein P.Exploring supervised machine learning for multi-phase identification and quantification from powder X-ray diffraction spectra[J].J Mater Sci,2022(58):5334-5348.

[15] Kabekkodu S N,Dosen A V,Blanton T N.PDF-5^{+}:a comprehensive Powder Diffraction File™ for materials characterization[J].Powder Diffr,2024(39):47-59.

[16] 任小英,李佳薇,董钰宁,等.基于 X-衍射数字化图谱的大青盐药效成分含量准确预测[J].中国药品标准,2025,26(3):304-311.

(收稿日期:2026-06-05)