

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2017.10.10

晶型药物在兽药领域中的应用前景

赵琪,朱馨乐*,徐士新*,沈昕,黄耀凌

(中国兽医药品监察所,北京 100081)

[收稿日期] 2017-02-27 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2017) 10-0068-06 [中图分类号] S859.79

[摘要] 综述晶型药物研究的效应、研究方法,并对晶型药物在兽药中的应用前景进行综合分析和讨论,以为晶型兽药的研究和管理提供有价值的参考。药物晶型不仅影响药物稳定性和生产、制剂工艺的可操作性以及药物的溶解度、溶出速率,并进而影响药物的生物利用度和有效性。

[关键词] 晶型药物;兽药;多晶型

The Application Prospect of Polymorphic Veterinary Drugs

ZHAO Qi, ZHU Xin-le*, XU Shi-xin*, SHEN Xin, HUANG Yao-ling

(China Institute of Veterinary Drug Control, Beijing 100081, China)

Corresponding author: ZHU Xin-le, E-mail: zhuxinle@ivdc.org.cn; XU Shi-xin, E-mail: xushixin@ivdc.org.cn

Abstract: In this review, we comprehensively analyze and discuss the effect, research methods and application of polymorphic study in veterinary drugs in order to provide meaningful reference for the research and management of polymorphic veterinary drugs. Drug polymorphism can affect not only stability, operability of production and preparation process, but also solubility and dissolution rate, which will further influence bioavailability and effectiveness of drugs. Therefore, the research about quality control and management of polymorphic drugs is one of the most important topic in veterinary drug fields.

Key words: polymorphic drugs; veterinary drugs; polymorphism

晶型药物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^[1]。我国自 20 世纪 70 年代开始关注固体化学药物的多晶型现象,2015 版《中国兽药典》新增“晶型研究指导原则”(一部,附录 9015),目前有关晶型兽药的研究和管理却很少。鉴于我国对晶型兽药研究的欠缺,根据晶型药物研究的现状和发展趋势,探讨晶型药

物研究的效应、研究方法,并对晶型药物在兽药中的应用前景进行综合分析和探讨,以为晶型兽药的标准制定和管理方法的建立提供有益参考。

1 晶型药物研究的效应

一种药物可以有多种晶型,同一种药物的不同晶型,在体内的溶解和吸收可能不同,也会影响其制剂的溶出和释放,进而影响临床疗效和安全性。

基金项目: 国家重点研发计划(2016yFD0501306)

作者简介: 赵琪,硕士,从事新兽药研发和残留检验检测工作。

通讯作者: 朱馨乐, E-mail: zhuxinle@ivdc.org.cn; 徐士新, E-mail: xushixin@ivdc.org.cn

因此,药物晶型问题直接关系到药物的质量和疗效^[2]。

1.1 晶型对药物理化性质的影响 晶型不同,药物分子在晶格上排列方式不同,从而造成晶格内部分子间作用力的差异,并引起多晶型药物不同晶型间各种理化性质的变化。目前对药物多晶型现象引起的理化性质的变化研究,主要集中在稳定性、熔点、溶解度和溶出速率等方面。AshwiniNangia 等^[3]报道了甲氧苄氨嘧啶两种新的多晶型以及目前已知的四种多晶型之间的稳定性关系,四种多晶型之间的稳定性有明显差异,Form I 具有最好的稳定性。周肖等^[4]发现氟氯西林钠各晶型在水中的溶解度皆随温度的升高而增大,其中晶型 III 和不定形的溶解度明显优于晶型 I 和晶型 II,具有较高的药用潜力。陈格等^[5]测定 3 个企业阿莫西林原料药的晶型与体外的溶出度,在用同一配方制备胶囊的条件下,虽然 45 min 的溶出累积量均符合药品标准要求,但溶出行为有较大的差异。

1.2 晶型对药物生物利用度的影响 多晶型药物分子空间构象与排列规律不同,处于不同能量状态,在体内的溶解、吸收会有差异,很可能影响到药物的生物利用度,使药物体内代谢发生改变。李朋朋等^[6]通过比较新晶型恩诺沙星注射液与普通恩诺沙星注射液在猪体内的药物动力学的实验表明,新晶型恩诺沙星注射液的达峰浓度、AUC 及体内存留时间显著提高,其生物利用度是普通恩诺沙星的 105.72%,具有较大的优越性。曹航^[7]制备的氟苯尼考微晶体在家兔体内的药物动力学的实验表明,相对于原药,其最大血药浓度增加了 29.76%,药时曲线下面积增加了 58.57%,生物利用度显著增加。

1.3 晶型对药物生物活性的影响 甲苯咪唑具有 A、B、C 3 种晶型。其中, A 型为无效晶型, B 型会造成原料中有毒有害物质超标,只有 C 型可以作为药用晶型。由于 A 型和 C 型的混合晶型物质很难纯化分离,当 A 型物质超过 30% 时,其药物临床疗效会急剧下降,因此,我国兽药典就 A 型物质量进行了限制,即原料药中 A 型物质不得超过 10%^[8]。

研究药物的多晶型及其性质,具有多方面的意

义和价值。从生产管理的角度看,可以保证药物在制备、贮存中晶型的稳定性^[9]、生产批间药物的等效性;在临床应用上,开发药用优势晶型制备药物,可以改善药物的溶出速度和生物利用度,提高药物的治疗效果。这些研究对于提高仿制药的生物利用度、临床药效,缩小仿制药与原研药的差距,提升国内仿制药产业的竞争力具有重要意义,同时,也为新药研发生产、质量控制体系的建立与完善提供充实的实验基础。

2 晶型药物的研究

2.1 晶型药物的样品制备 采用物理或化学的方法,通过改变结晶条件参数(溶剂、浓度、成核速率、生长速率、温度、湿度、光度、压力、粒度等)获得不同的固体晶型样品。化学方法主要包括:重结晶法、快速溶剂去除法、沉淀法、种晶法等;物理方法主要包括:熔融结晶法、晶格物理破坏法、物理转晶法等。鉴于每种药物的化学结构不同,故形成各种晶型物质状态的技术参数条件亦不同,需要根据样品自身性质合理选择晶型样品的制备方法和条件^[10]。

2.2 晶型药物的制剂 对于晶型药物来说,大部分是以固体制剂的形式存在。但它不仅要满足常规固体制剂的一般要求,还需要保证在固体制剂中晶型物质状态的稳定性,防止发生转晶现象。研究内容包括原药成分的晶型物质状态的稳定性,原料药晶形物质与制剂处方中各种辅料的相容性,制剂的制粒、成型、干燥等工艺对原料药晶型物质状态的影响等。郝甜媛等^[11]综述了辅料种类、溶媒种类、结晶模式等影响晶型药物稳定性的因素,并提出了抑制转晶、亚稳定型稳定化方法。杜冠华等^[12]就固体制剂中影响原料药晶型发生变化的因素来源进行了简述,如辅料种类、化学试剂或溶剂、制备工艺。

2.3 晶型药物的测定方法 晶型的检测方法很多,包括 X-射线衍射^[13] [X-ray diffraction, XRD, 包括单晶衍射(X-ray single crystal diffraction, SXRD)、粉末衍射(X-ray powder diffraction, XRPD)]、热分析^[14] (差热扫描分析, differential scanning calorime-

ter, DSC)、热重分析(thermogravimetric analyzer, TGA)、红外光谱^[15](infrared spectroscopy, IR)、拉曼光谱^[16](raman spectra, RM)等(表 1)。

表 1 几种常见晶型药物检测方法的比较^[1,17]

Tab 1 Comparison of detection methods in polymorphic drug^[1,17]

检测方法	原理	用途 ^[10]	优点	缺点
SXRD	通过 X 射线衍射分析晶体结构	绝对晶型鉴别方法,晶型含量分析方法	精确计算晶体间原子间距,被广泛用于晶体结构的分析	无定形结构难分析
DSC	通过晶体的吸热、放热反应分析晶体的稳定性和熔点	相对晶型鉴别方法,晶型含量分析方法	观察晶体的属性	无法定义晶体的结构
RM	通过分析受激光辐射产生的散射光来分析化学结构	相对晶型鉴别方法	晶体与无定形结构均可以通过分子振动信息获得;样品制备没有特殊要求	很难通过 Raman 分析晶体的绝对结构
IR	通过分子中共价键运动能级跃迁分析晶体结构	相对晶型鉴别方法,晶型含量分析方法	速度快、不破坏样品、不需试剂和在线测定	只能作为多晶型鉴别的辅助手段使用

2.4 晶型药物的生物学评价技术 对晶型药物开展药效学和毒理学研究,是开发晶型药物的基础。通过对不同晶型药物在机体内吸收过程和血药浓度变化规律的考察,筛选出合适的晶型药物进行安

全性评价,从而寻找到高效低毒的优势晶型药物。目前,晶型药物的生物学评价技术主要分为体外模型技术和体内模型技术(表 2)。

表 2 生物学评价技术的比较

Tab 2 Comparison of biological evaluation technology

生物学评价技术	作用	分类	研究对象	优点	缺点 ^[22]
体外模型技术	预测晶型药物的体内过程	细胞模型技术	Caco-2 细胞	FDA 批准的药物吸收模型,用于了解不同晶型药物的吸收机制及其在小肠的代谢情况 ^[18]	Caco-2 细胞来源于结肠,其胞间结构甚为紧密,经细胞旁路转运的化合物的渗透性将被低估。
			MDCK 细胞	是一种很好的人小肠上皮细胞模型,可用于 P-gp 底物与具有晶型多态性的 P-gp 抑制剂活性的筛选、P-gp 介导的药物(包括多晶型药物)相互作用评价及其吸收情况观察 ^[19]	MDCK 细胞自身转运蛋白表达低
体内模型技术	真实反映晶型药物的生物学特征	动物离体组织器官技术	动物离体肠段	用于考察多晶型促吸收剂作用的部位差异及用于促吸收剂的筛选 ^[20]	不能真实反映晶型药物的生物学特征
		动物在体组织器官模型技术	动物离体肠段和肠道神经以及内分泌	该方法组织活性高,易操控,与人体有良好的相关性 ^[21]	在体循环法由于流速高、时间长,回流液易损伤肠黏膜,导致药物吸收增大,测得值偏离真实值
		动物模型技术	动物	更接近于人体内药物代谢的实际情况	伦理学和实际操作的难度大大限制了其使用

3 晶型药物在兽药中的研究发展方向

从 20 世纪 80 年代起,晶型药物方面的研究报道逐渐增多,成为国际药理学领域中继手性药物研究后的又一个热点。我国也首次从国产的尼莫地平片剂与进口产品的临床疗效相差 3 倍以上的真正原因在于制剂使用了不同晶型的尼莫地平固体药物原料的实例中开始关注固体化学药物晶型的问题^[12],但在 2015 版《中国兽药典》中,仅有甲苯咪唑等极少数几个品种有关于晶型的标准要求。相对于 2004 年出版的《欧洲药典》(Europe Pharmacopoeia, EP) EP5.0 中收录的 103 种晶型药物品种和 2006 年出版的《美国药典》(U.S. Pharmacopoeia, USP) USP29-NF24 中收录的 74 种晶型药物品种^[2],尤其在兽药领域方面还处于非常落后的阶段。而且,兽药典中收录的常用抗菌药物阿莫西林、氨苄西林、氟苯尼考等,在欧美国家药典上均标注了对晶型的要求,而我国兽药典却没有指出这些药品有多晶型现象,也没有相关的晶型质量控制要求与标准。对于晶型纯度和质量控制的检测方法,我国兽药典仅停留在红外光谱的晶型定性或半定量的检测方法。借鉴欧美成熟规范的管理经验,结合我国国情,提高兽药晶型的研究和管理水平将是未来晶型兽药的发展方向。

3.1 重视已上市兽药和兽用新药的晶型研究 绝大多数的兽药用于抗菌,在其使用过程中,如果最大血药浓度没有达到最小抑菌浓度,非但不能杀菌,且在长时间低剂量的使用中会造成耐药现象。

一方面,针对已上市的不同企业生产的兽药、同一企业生产的不同批次兽药由于晶型的原因而导致的临床差异现象,应当重视药物的晶型研究,控制晶型物质的种类和纯度质量,保证药物疗效的稳定。对兽用口服固体制剂所用的难溶性原料药更应加强重视,防止出现上市后类似利托那韦因转晶使有效剂量降低而被迫从市场撤出现象发生^[23]。

另一方面,重视兽用新药的晶型开发,寻找到稳定性好、临床疗效佳、安全性高、最适合用于制备药品的优势晶型。目前,我国兽药产品高度同质化,如果没有新的兽药产品做支撑,大量的兽药企

业、兽医将面临无药可用、无药可制的尴尬局面。与新药研发相比,优势晶型药物研发的难度和成本均较小,且开发的产品较一般晶型药物具有使用剂量小、作用时间长,毒副作用低的显著优势。这项研究不仅减少了对畜禽的正常生产性能影响和养殖企业的用药成本,也降低了耐药现象的出现,减少兽药残留,进而保障动物源食品的安全。

3.2 建立和完善晶型兽药质量管理体系 科学规范的晶型兽药质量管理体系是保证药物质量的重要措施。国际药物管理机构经过长期探索,形成了相对成熟的晶型药物质量管理规范,如欧洲药典适用性证书(Certificate of Suitability, COS 或 CEP)^[24],美国食品药品监督管理局给制药企业的指导意见中单独编制了关于晶型药物的一个章节。我国也应加快晶型兽药质量管理体系的建立,加强对药物研发、生产评价和管理各个阶段的监控,从而起到统一认识、规范管理的目的。

一是要制定科学合理的质量控制标准。除了要求有一般的化学兽药纯度质量标准外,应该添加对晶型特征(种类、比例)、晶型含量等质量控制要求^[12],应用最有效晶型,控制无效晶型^[25];二是制定和规范晶型兽药研究的有效方法、定量检测分析技术。三是制定专门的晶型兽药审批管理办法。目前出台的关于兽用化学药物的指导原则对于晶型药物均未有具体的实施指导,实际审评过程中遇到的晶型问题也超出指导原则的范畴。对于晶型兽药的审批管理,应实行分类管理^[26]:①对于新化合物的晶型,对晶型的研究应参照新药申请的要求;②对于管理办法中所谓“仿制药”的晶型,如上市药以外的晶型,对晶型的研究参照新药申请的要求;③对于仿制药的晶型(前提是上市晶型专利到期),对晶型的研究应参照仿制药申请的要求^[27]。

3.3 重视晶型兽药专利保护 兽药晶型专利是兽药的次级专利。对于原研兽药企业,通过申请药物晶型专利能够获得技术保护,在延长基础专利保护期的同时可形成对仿制药企业的专利障碍;对于仿制兽药企业,通过研发不同的药物晶型并请求专利保护,能够绕开原研兽药企业的专利屏障,在竞争中另辟蹊径,在市场中博取一席之地^[28]。在实际

研发工作中,对药物晶型的专利保护包括但不限于单晶、多晶、共晶、结晶水合物、溶剂化物、无定形固体、颗粒的粒度等。另外,在撰写过程中注意“新颖性”、“创造性”和“公开充分”的技术要点^[29],从而更大程度的享受兽药晶型专利独占权。

对于兽药晶型的保护仍有许多未知领域需要解决,一方面兽药企业需要积累兽药晶型研发过程中的国内外经验,提升研发水平、鉴定水平,积极地对相关研究成果申请多项专利保护,在重点研发产品上逐步形成专利网络布局,以构架高质量的专利资产^[30];另一方面,也应当进一步统一、完善国内审查基准,以使兽药晶型的创新获得有效的专利保护,从而为通用名药物的发展提供有力的法律保障^[1]。

近 30 年来,作为畜牧业三大支柱之一的兽药产业迅猛发展起来,据《兽药产业发展报告(2015 年度)》统计,截至 2015 年年底,全国共有兽用化药生产企业 1720 家,年产值已达 298.6 亿元人民币,获发化学药品新兽药证书 40 个。药物晶型的研究,无论是新兽药的研发,还是对原仿兽药的仿制及再研究,都是必不可少的环节和重要趋势。重点加强和完善药物晶型的质量控制标准,逐渐形成规范化的晶型兽药的管理模式,从而建立完整的技术体系和数据库,使药物晶型的创新获得有效的专利保护,进而全面提高我国兽药的制药水平和药物质量,保障我国畜牧业良性的健康、稳定、可持续发展和大众的食品安全。

参考文献:

[1] 张辉,马秋娟,邓声菊. 药物晶型专利的新颖性探讨晶型药物[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(5): 490-494.
Zhang H, Ma Q J, Deng S J. Novelty of polymorphic drug patents[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2016, 25(5): 490-494.

[2] 强桂芬,应剑,杜冠华. 欧美晶型药物管理述评[J]. 中国药理学杂志, 2010, 45(5): 325-329.
Qiang G F, Ying J, DU G H. The management review of polymorphic drugs in Europe and America[J]. Chin Pharm J, 2010, 45(5): 325-329.

[3] Maddileti D, Swapna B, Nangia A. Tetramorphs of the antibiotic drug trimethoprim; characterization and Stability [J]. Cryst.

Growth Des., 2015, 15: 1745-1756.

[4] 周肖,刘峥,冯小珍,等. 不同晶型氟氯西林钠在水中溶解度的测定和关联[J]. 中国抗生素杂志, 2011, 36(9): 685-688.
Zhou X, Liu Z, Feng X Z, et al. Determination and correlation of the solubility of different forms of flucloxacillin sodium in water [J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2011, 36(9): 685-688.

[5] 陈格,余琼娥. 不同晶型阿莫西林原料对制剂溶出行为的影响[J]. 中外医学研究, 2013, 11(13): 136-137.
Cheng G, Yu Q E. Effect of different crystal type of amoxicillin raw material on the stripping behavior of preparation [J]. Chinese and Foreign Medical Research, 2013, 11(13): 136-137.

[6] 李朋朋,周德刚,付旭东,等. 新晶型恩诺沙星注射液在猪体内的药物动力学研究[J]. 中国兽医杂志, 2013, 49(8): 81-83.
Li P P, Zhou D G, Fu X D, et al. The research of pharmacokinetics of enrofloxacin injection in the body of Swine [J]. Chinese Journal of Veterinary Medicine, 2013, 49(8): 81-83.

[7] 曹航. HPMC 修饰的氟苯尼考微晶体的制备、表征及其药理学研究[D]. 雅安: 四川农业大学, 2014.
Cao H. Preparation, Characterization and pharmacokinetics of florfenicol microcrystal modified by HPMC [D]. Yaan: Sichuan Agricultural University, 2014.

[8] 陈桂良,李君婵,彭兴盛. 药物晶型及其质量控制[J]. 药物分析杂志, 2012, 32(8): 1503-1509.
Chen G L, Li J C, Peng X S. Drug polymorphism and related quality control [J]. Chin J Pharm Anal, 2012, 32(8): 1503-1509.

[9] Sarkar A, Ragab D, Rohani S. Polymorphism of progesterone: a new approach for the formation of Form II and the Relative Stabilities of Form I and Form II [J]. Cryst. Growth Des., 2014, 14: 4574-4582.

[10] 中国兽药典委员会. 中国兽药典(2015 版,一部) [M]. 北京: 中国农业出版社, 2015: 附录 311-315.
Chinese Veterinary Pharmacopoeia Commission. Chinese Veterinary Pharmacopoeia (2015 edition, NO.1) [M]. Beijing: China Agriculture Press, 2015: appendix 311-315.

[11] 郝甜媛,刘欢,陈常青. 晶型转化对药物稳定性的影响研究进展[J]. 现代药物与临床, 2013, 28(3): 457-460.
Hao T Y, Liu H, Advances in study on influence of crystal transformation on drug stability [J]. Drugs & Clinic, 2013, 28(3): 457-460.

[12] 杜冠华,吕扬. 固体化学药物的优势药物晶型[J]. 中国药理学杂志, 2010, 45: 5-10.
Du G H, Lv Y. The dominant polymorphism of solid chemical drugs [J]. Chin Pharm J, 2010, 45: 5-10.

[13] 赵玉梅. X 射线粉末衍射法在药物晶型研究中的应用 [A]. 第三届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论文集 [C]. 中国药理学会、中国晶体学会, 2011:2.

Zhao Y M. The application of X-ray powder diffraction transmission methods in drug polymorphisms [A]. The third seminar of research and development in Chinese polymorphic drugs and foundation memoir of Chinese crystal society and crystallography committee [C]. Chinese pharmacological society, Chinese crystal society, 2011:2.

[14] 傅琳, 雷勇胜, 郝英魁, 等. 热分析法在药物多晶型研究中的应用 [J]. 中国新药杂志, 2017, 26(2): 174-178.

Fu L, Lei Y S, Hao Y K, *et al.* Application of thermal analysis in the research of pharmaceutical polymorphs [J]. Chinese Journal of New Drugs, 2017, 26(2): 174-178.

[15] 赵沁元, 吴洁莹, 沈志滨, 等. 红外光谱技术在药物多晶型分析中的应用 [J]. 广州化工, 2013, 41(10): 34-35.

Zhao Q Y, Wu J Y, Shen Z B, *et al.* Application of Infrared Spectroscopy in Pharmaceutical Polycrystalline Analysis [J]. Guangzhou Chemical Industry, 2013, 41(10): 34-35.

[16] 杜威. 普拉格雷盐酸盐伴随多晶型和托芬那酸构象多晶型行为研究 [D]. 天津: 天津大学, 2015.

Du W. A study on concomitant polymorphism of prasugrel hydrochloride and conformational polymorphism of tolfenamic acid [D]. Tianjin: Tianjin University, 2015.

[17] 肖燕, 王静康, 尹秋响, 等. 固体药物晶型定量分析方法 [J]. 石油化工, 2015, 44: 11-18.

Xiao Y, Wang J K, Yin Q X, *et al.* Quantitative analyzing methods for polymorphism of pharmaceuticals [J]. Petrochemical Technology, 2015, 44: 11-18.

[18] Ding R, Jian Y, Kan H, *et al.* Studies on the intestinal absorption of the alkaloids in the Gancaofuzi decoction in aCaco-2 cell culture system by UPLC-MS/MS analysis [J]. Chinese Chemical Letters, 2016, 27(6): 915-919.

[19] Hu P Y, Liu D, Zheng Q, *et al.* Elucidation of transport mechanism of paeoniflorin and the influence of ligustilide, senkyunolide I and senkyunolide A on paeoniflorin transport through Mdrk-Mdr1 cells as blood-brain barrier in vitro model [J]. Molecules, 2016, 21(3): 300-313.

[20] Fortuna A, Alves G, Falcão A, *et al.* Evaluation of the permeability and P-glycoprotein efflux of carbamazepine and several derivatives across mouse small intestine by the Ussing chamber technique [J]. Epilepsia, 2012, 53(3): 529-538.

[21] Tan W, Wang B L, Hu J P, *et al.* Establishment of liquid chromatography/mass spectrometry for determination of bicyclol in rat single-pass intestinal perfusion [J]. Biomed Chromatogr, 2009, 23(10): 1059-1063.

[22] 黄中麟. 晶型药物的吸收与生物利用度研究概况 [A]. 第三届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论文集 [C]. 中国药理学会、中国晶体学会, 2011:6.

Huang Z L. The review of absorption and bioavailability of polymorphic drugs [A]. The third seminar of research and development in Chinese polymorphic drugs and foundation memoir of Chinese crystal society and crystallography committee [C]. Chinese pharmacological society, Chinese crystal society, 2011:6.

[23] Chemburkar S R, Bauer J, Deming K, *et al.* Dealing with the impact of ritonavir polymorphs on the late stages of bulk drug process development [J]. Org, Proc, Res, Dev, 2000, 4(5): 413-417.

[24] 翟铁伟, 顾海. 欧洲药典适用性证书 (COS) 的申请 [J]. 中国药业, 2005, 14(2): 21-23.

Zhai T W, Gu H. The application of certificate of suitability [J]. China Pharmaceuticals, 2005, 14(2): 21-23.

[25] 徐福亮, 张发军. 影响兽用原料药质量的原因分析 [J]. 中国兽药杂志, 2012, 46(2): 48-49.

Xu F L, Zhang F J. The reasons of affecting the quality of veterinary raw medicines [J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2012, 46(2): 48-49.

[26] 农业部评审中心. 兽用化学原料药结构确证研究技术指导原则 [S].

Ministry of agriculture review center. Technical guidelines for the structure confirmation of veterinary chemical raw materials [S].

[27] 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.

Qiang G F, Lv Y, Du G H. The present situation and development direction of the research for polymorphic drugs in China [J]. Chinese Journal of New Drugs, 2009, 18(13): 1196-1200.

[28] 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, (2): 110-115.

Lao F, Zhao J. The creativity of polymorphic drugs from the case of patent invalidation and administrative litigation [J]. China Invention & Patent, 2016, (2): 110-115.

[29] 马啸天, 檀爱民, 明志会, 等. 从专利无效案件中探讨药物晶型专利文件的撰写 [J]. 中国新药杂志, 2016, 25(18): 2120-2123.

Ma X T, Tan A M, Ming Z H, *et al.* Writing patent documents of drug polymorph learnt from patent invalidation cases [J]. Chinese Journal of New Drugs, 2016, 25(18): 2120-2123.

[30] 黄璐, 钱丽娜, 张晓瑜, 等. 医药领域的专利保护与专利布局策略 [J]. 中国新药杂志, 2017, 26(2): 139-144.

Huang L, Qian L N, Zhang X Y, *et al.* Patent protection and layout strategy in the field of medicine [J]. Chinese Journal of New Drugs, 2017, 26(2): 139-144.