

利用高分辨率 1064nm 色散拉曼光谱分析多晶体和成分

1064nm 波长下的卓越荧光抑制能力

Copyright BaySpec, Inc., June 2013, Jack Qian, Lin Chandler and William Yang

背景

多晶体是同一种纯物质的不同结晶形式，其中的分子具有不同的排列和/或不同的分子构象。多晶型在制药业中至关重要，因为不同的多晶型具有不同的物理和化学特性，如化学反应性、溶解性、稳定性、溶出率和药物配方中辅料的相容性。毕竟，多晶型不同性质会影响药物中活性药物成分（API）的生物利用度和储存。由于多晶型的重要性，以及许多药物只有一种晶体形态或多晶型获得监管部门的批准，多晶型的筛选成为药物研发的必要条件。

由于过去十年中电信业的蓬勃发展推动了技术的进步，拉曼光谱已变得更容易为各个领域的用户所使用。技术的改进与该技术的分子灵敏度相结合，导致拉曼技术在制药、生物医学和法医等众多应用领域的使用激增。然而在所有这些应用中，从荧光和发光样品中提取有用的拉曼光谱仍是一个难题。

荧光是一种比拉曼效应强数千倍的宽发射类型，在原料药和最终药物等制药样品中非常常见。在短波长的照射下，荧光更容易发生也更强烈。对于需要长波长（如 1064 纳米）作为避免荧光的基本方法的用户来说，唯一可用的选择就是傅立叶变换拉曼，而这种方法通常比色散拉曼系统更加复杂和缓慢。但是现在 BaySpec 的新型色散 1064nm 拉曼光谱仪系列仪器为用户提供了一种交钥匙解决方案，它将色散拉曼仪器的速度、灵敏度和坚固耐用的设计与传统傅立叶变换拉曼的荧光避免功能相结合。此外，色散式几何结构允许衍射限制光学性能，从而可以在 1064nm 波长下进行共焦显微拉曼配置。

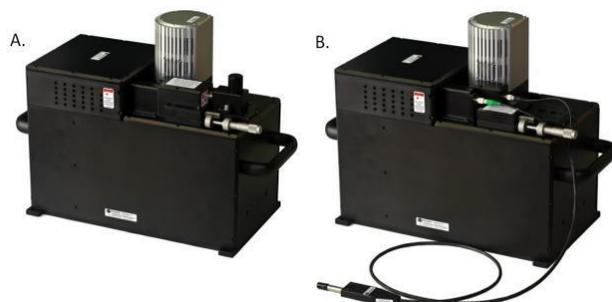


图1: BaySpec的RamSpec™-HR 高分辨率1064nm拉曼光谱仪提供两个可交换的样品接口: (A) 直接采样, 提高光学效率; (B) 光纤探头, 提高灵活性

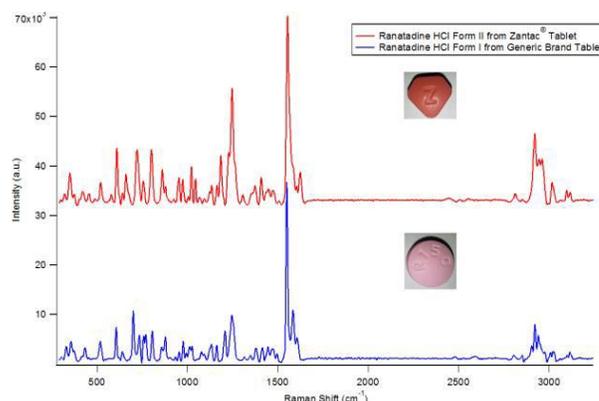


图2: Zantac®片剂和普通品牌片剂中不同形式盐酸雷那他定的1064nm拉曼光谱

结果和讨论

盐酸雷那他定是Zantac®的主要原料药，通常有两种不同的多晶型和几种假多晶型。专利限制到期后，市场上出现了许多基于盐酸雷那他定的仿制药，用于治疗消化性溃疡。

从当地药店购买了Zantac 150®片剂和一种非专利品牌片剂，并使用BaySpec的RamSpec™-HR高分辨率1064nm拉曼光谱仪采集了Zantac®片剂和非专利品牌片剂的拉曼光谱（如图1所示）。RamSpec™-HR 1064nm拉曼光谱仪可替代笨重、缓慢和昂贵的傅立叶变换拉曼系统，覆盖全光谱范围（100-3200 cm^{-1} ），分辨率高达4 cm^{-1} ，为进一步分析提供更多拉曼光谱细节。如图2所示，获得了两片药芯的拉曼光谱，根据拉曼特征可以得出结论，Zantac 150®的原料药为II型，而普通品牌的原料药为I型。

与其他分析方法相比，拉曼技术的主要优势之一是非破坏性测量，只需进行最少的样品制备，就能快速获取光谱。与许多其他药物一样，Zantac®药片的药心也有彩色包衣。1064nm拉曼光谱提供了一种快速、非接触式的方法，可透过涂层甚至包装材料（通常是玻璃或薄聚合物）测量原料药，从而实现质量保证或假冒检测。图3显示了532nm、785nm和1064nm拉曼光谱仪通过涂层采集的 Zantac®药片的拉曼光谱。即使在785nm波长下，涂层中颜料的荧光也占据了整个光谱，找不到明显的拉曼特征。但在1064nm色散拉曼光谱仪上，由于涂层具有优异的荧光规避能力和最小的信号损耗，因此能产生清晰的拉曼光谱。

比较从无涂层药片的片芯和通过涂层采集的拉曼光谱（图4中的蓝色和红色光谱），整个光谱范围内的大部分拉曼特征都相互吻合。不过，通过药片上的涂层采集的拉曼光谱中出现了三个不同的拉曼峰，分别位于405、515 和 637 cm^{-1} 处。参考纯二氧化钛的拉曼光谱，可以断定这些峰值来自二氧化钛涂层。

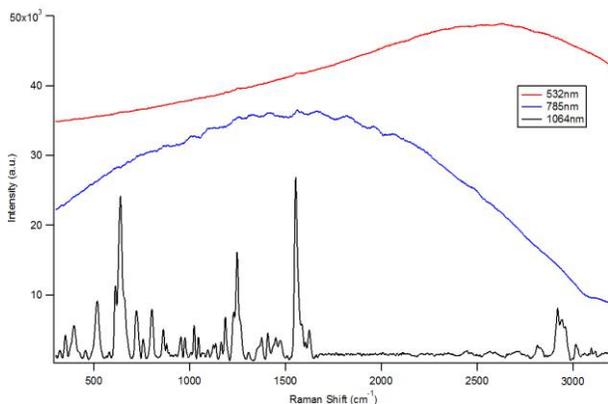


图3: 532nm、785nm和1064nm拉曼光谱仪通过涂层采集的 Zantac®药片的拉曼光谱

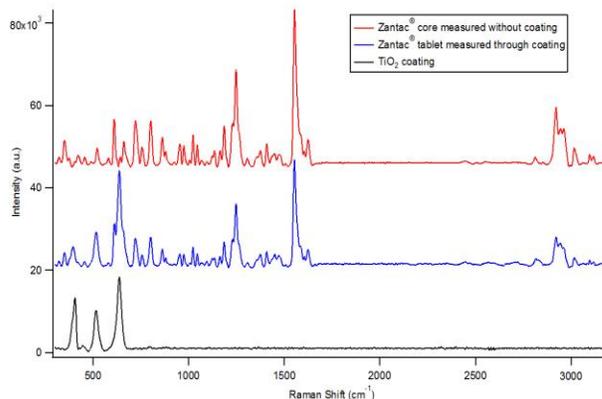


图4: 直接从药片核心和通过涂层获取的1064nm拉曼光谱对比



图5: 用于自动拉曼采集的96孔微孔板取样附件；插图：开启识别模式进行自动测量时的软件界面

结论

在这些实验的基础上，1064nm 色散拉曼光谱被证明是一种可行的新选择和非破坏性方法，可用于识别多晶型，并对药片进行进一步的成分分析。有了自动测量附件，以 96 孔微孔板拉曼阅读器为例（图 5），全自动拉曼光谱测量和识别可轻松应用于研发或质量保证目的。此外，基于 BaySpec 的 RamSpec™-HR 1064nm 拉曼光谱采集的高分辨率拉曼光谱的化学计量学工具，如主成分分析 (PCA) 和偏最小二乘法回归 (PLS)，可提供准确和精确的化学成分自动识别和定量方法。此外，该仪器和方法还可轻松应用于制药行业的许多其他研发领域。

References

- 1) Pratiwi, D., et al., Eur J Pharm Biopharm, 2002, 54, 337-341.
- 2) Chieng, N., et al., J Pharmaceut Biomed Anal, 2009, 49, 18-25.