

## 拉曼在制药及药检中的应用

• HORIBA 科学仪器事业部应用工程师 刘仕锋

拉曼光谱技术是一种非接触，无损的快速检测技术，能方便地给出物质的结构、组分等指纹信息，并且能从分子层面上识别各类物质及晶型结构，非常适合用于制药过程及药品检测。

虽然红外吸收光谱技术已经广泛地应用于制药行业，但其具有一定的局限性。与红外吸收光谱相比，拉曼光谱具有如下明显的技术优势：

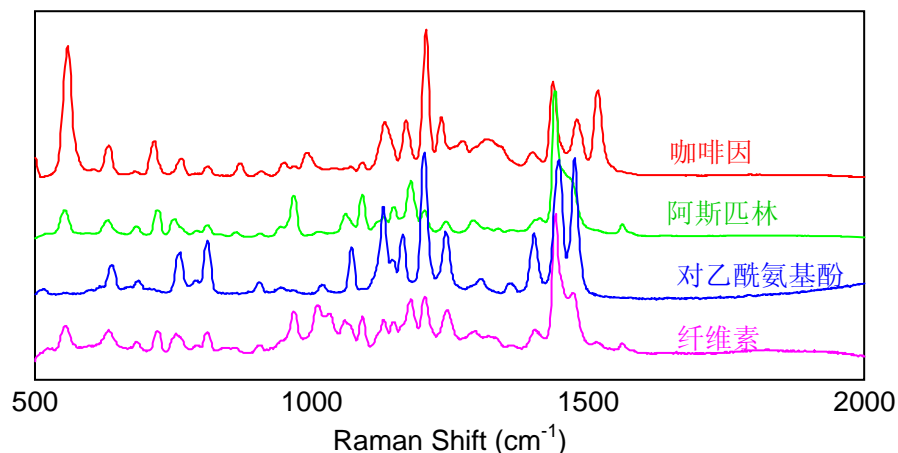
- 光谱分辨率更高，能给出更多的光谱细节，信息更加丰富；
- 拉曼测试简单，不需要制样。红外需要制样，对于某些硬度高的样品，制样尤其困难；
- 具有更好的共焦显微性能，空间分辨率达到亚微米级，可给出样品的精细化学组分分布图像；
- 可在线原位分析；
- 可更加直接的与多变量校正、回归分析结合，从而进行定量分析。

以上特点决定了拉曼光谱在制药的各个环节中都具有巨大的应用潜力，如：原料筛查；过程监控，包括反应、晶化、配药、干燥、混合等；晶型识别；有效成分和赋形剂的表征等。以下列出几个拉曼在药物中的典型应用：

### 成份鉴别

拉曼光谱给出物质的结构、组分及官能团等信息，是物质的指纹图谱，可方便地鉴别、区分各类药物的成分。

下图为咖啡因、阿斯匹林、对乙酰氨基酚、纤维素等药物组分的拉曼光谱。由指纹图谱可清晰地对各物质进行识别和指认。



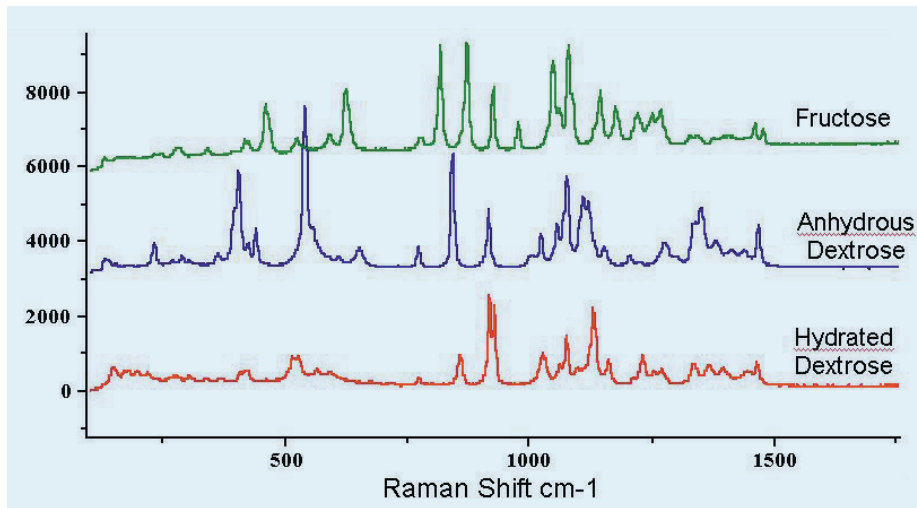
## 晶型研究：多晶型、伪多晶现象识别

多晶型是药物中非常常见的重要现象，它直接影响到药物的生物利用度、药效、毒副作用、制剂工艺及稳定性等。晶型的控制是衡量药品质量和效果的一个重要标准。

目前常用来研究晶型的方法有：X 射线衍射、红外光谱及热台显微方法等；这些方法都有各自的限制：X 射线衍射通常样品量要求较大，不利于分析混合物中各组分，操作复杂且整机价格昂贵。红外光谱方法需要样品制备，尤其是在研磨过程中可能导致晶型转换，而且光谱分辨率不高。

与这些方法相比，拉曼光谱技术有以下优点：对样品的要求量比较少、无损、无接触、不需要样品制备、可进行 1~2 μm 的微区分析，且精度和光谱分辨率高，适合于药物的快速分析。

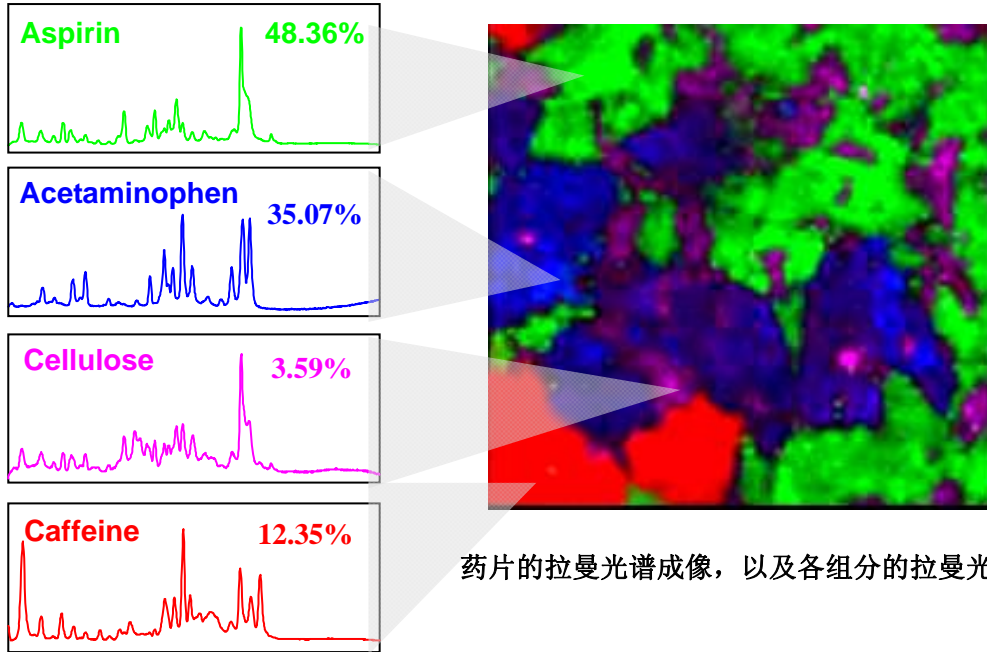
果糖和无水右旋糖具有相同的化学式，但结构不同，是同分异构体；无水右旋糖和含水右旋糖是伪多晶型结构。下图中，拉曼光谱技术能清晰地分辨出这三种物质状态。



## 药片上的成分分布

药品有效成分的分布是衡量药物质量的重要指标之一。有效成分含量不均匀，不仅会直接影响到药品剂量的准确性，同时也会直接影响治病的疗效，严重的还会危及生命安全。

下图为药片表面的拉曼光谱成像。由于样品是多元混合物，拉曼光谱成像利用不同的颜色表示各成分在样品表面的位置分布。这对于研究和改进制药的工艺过程，有效成分的生物利用等起到重要作用。



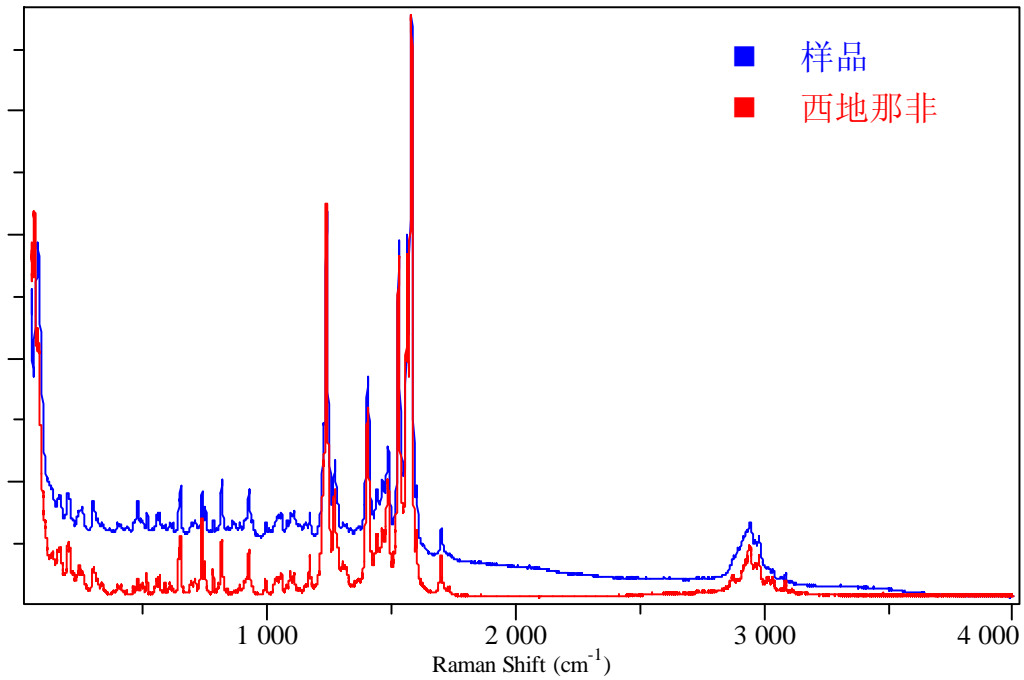
药片的拉曼光谱成像，以及各组分的拉曼光谱

## 假药的甄别

假药给社会及患者带来巨大危害。随着技术的发展，药物造假的手段越来越高，传统检测技术很难进行甄别。作为物质的指纹光谱技术，拉曼光谱是一种先进的甄别药物真伪的技术手段。

### 1) 纯中药中加入化学成分作为有效成份

药物处方中规定纯中药制品中不能加入化学组分作为有效成分。下例中，是市场上的一种壮阳药品，其处方说明其为纯中药制品，但使用拉曼光谱检测，并与标准物质拉曼光谱对比发现，样品中含有西地那非这种西药有效成分，表明该样品并非纯中药制品。



图中红色光谱为西地那非标准样品光谱，蓝色光谱为市场上流通的某样品中检测到的化学成分光谱，两者能很好吻合。

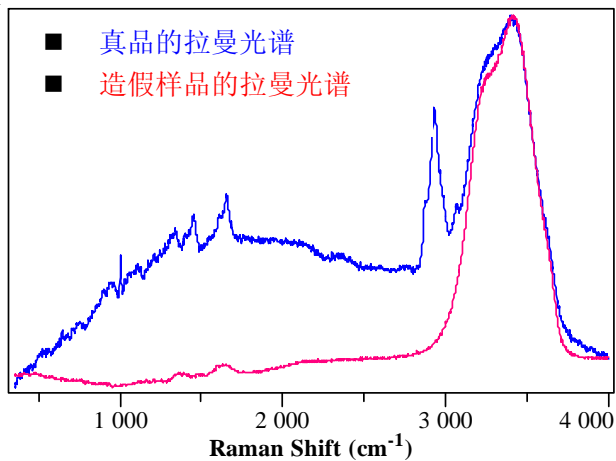
## 2) 仿造

人血白蛋白 (Human Albumin) 为人血液制品，通常用于失血创伤、脑水肿、肝硬化等重症病人，其价格昂贵。造假者利用其性状呈略粘稠黄棕色液体这一特点，在水中加入相应着色剂冒充此药。此类假药在使用中没有明显的副作用，具有隐蔽性，难以被患者发现。

拉曼光谱技术可以快速地区别真假人血白蛋白，这对于检验检疫环节有重要的意义。以往使用化学方法快速检查此类药物的原理是利用人血白蛋白中含有氨基酸的特性，向样品中加入水氨酸或硫酸等，反应生成沉淀，因此，可以通过有无沉淀判断真伪。这种方法给造假者以可趁之机——造假时如果加入氨基酸，则可以顺利通过检查。使用拉曼指纹图谱可进行快速检测人血白蛋白，并彻底排除类似检测中的漏洞。



真假人血白蛋白



### 3) 成分分布

拉曼成像给出的有效成分及赋形剂等药片上的分布也可作为药物真伪的判据：厂家在同一成熟生产工艺条件生产的药片，其有效成分及赋形剂等药片上有相对稳定的分布形式；假药在粗糙、简陋的生产工艺下进行，药片上各成份的分布形式完全不同，因而可将其作为甄别真假药品的重要判据。

总之，作为一种功能强大的新型快速分析手段，拉曼光谱正逐渐成为药物制造和检验行业中必不可少的工具之一。《中国药典》作为中国生产、供应、使用和管理部门检验药品的权威法典，已经在 2010 年版的附录中增加了拉曼光谱法的指导原则，今后势必会有越来越多的研究单位和企业关注拉曼在制药和药检方面的应用，我们也会不断拓展拉曼在该领域的表征方法，提供拉曼在药物成分定量研究、相态测定、药物结晶过程研究、生产过程实时监测以及药理研究等方面的信息。