

化学原料药中晶型及粒度检测方案(激光拉曼光谱)

方案摘要

化学原料药 (API, active pharmaceutical ingredient) 的多晶型现象和粒度影响着药物的理化稳定性、制剂中药物的溶解度、溶出率、生物利用度以及生产工艺的可开发性。在新药研发和药物一致性评价中, API 的晶型鉴别和粒度评价是其中关键一环。对于固体原料药和制剂中原料药的晶型分析, 常用的方法为 X 射线粉末衍射法, 其对粉末 API 样品的颗粒度有一定的要求, 通常需要研磨处理。对于制剂中的 API 晶型分析时, 由于某些常用辅料如甘露醇、乳糖、蔗糖等也存在多个晶型, 可能会存在一定干扰, 增加测试和分析难度。拉曼光谱技术是一种无需样品制备、非接触的快速分析技术, 对于低频振动的检测具有明显的优越性, 甚至可检测到分子的晶格振动, 其谱带强度与待测物浓度的关系遵守比尔定律, 也可用于化合物定量分析。与 X 射线粉末衍射法相比, 制样简单, 非接触检测, 避免了制样过程对晶型的影响, 从分子结构水平上识别物质及其晶型结构。赛默飞 DXR2 系列显微拉曼光谱仪具有先进的自动化光学控制系统、高灵敏度、智能化检测方式、优异的光谱分辨率和空间分辨率, 轻松进行晶型鉴别、共晶分析、混晶定量等。此外, 赛默飞 DXR2xi 显微拉曼成像光谱仪因其优异的空间分辨和高速的数据处理能力, 不但可以满足晶型的常规鉴别分析, 混晶、共晶分析, 也可快速实现粒度统计及分布分析, 提供更丰富的信息, 助力仿制药一致性评价和新药研发。

方案详情

1、API 晶型的鉴别

某待测片剂中的 API 含量较低且晶型未知。首先使用 DXR2xi 显微拉曼成像光谱仪采集 API 三种晶型纯品 (由某用户提供) 的拉曼光谱, 每张光谱采集时间 10 秒。如图 1 所示, 三种晶型结构的拉曼光谱表现出明显的差异性, 主要表现在蓝色标记范围的特征峰,

出现了相对峰强、峰位和峰型的明显不同。其表现出来的这些差异可以用于不同晶型的鉴别及原研片中 API 结构的确认。

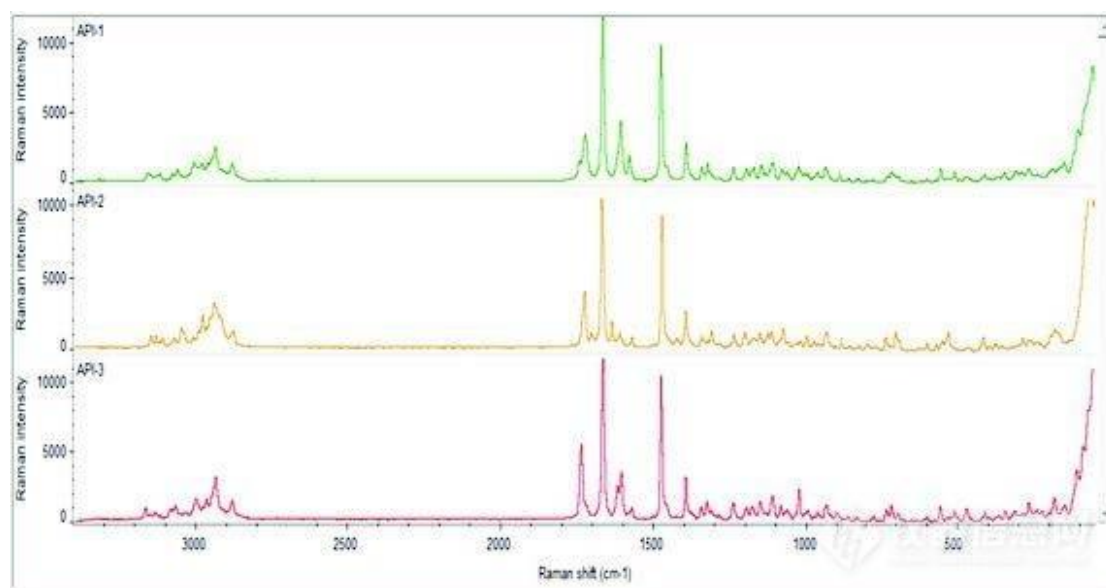


图 1. API 三种晶型结构的拉曼光谱

2、某待测片剂中 API 的晶型确认及分布将已获得的三种晶型纯品的拉曼光谱作为标准光谱导入 OMNIC 谱库中。除去片剂的包衣，然后选取 400umx400um 区域，采用 DXR2xi 显微拉曼成像光谱仪快速获取大面积区域的拉曼成像，分析 API 及辅料的成分和分布（在本文中我们仅对 API 分析）。如图 2.成像图中，绿色区域为 API 的分布，表现为颗粒尺寸大小不同的分布。将成像中 API 的光谱提取出 API 的拉曼光谱，与三种纯品的拉曼光谱进行对比分析，发现与标记为 3 的晶型拉曼光谱完全相同，可以确认片剂中采用的晶型为 3 结构。

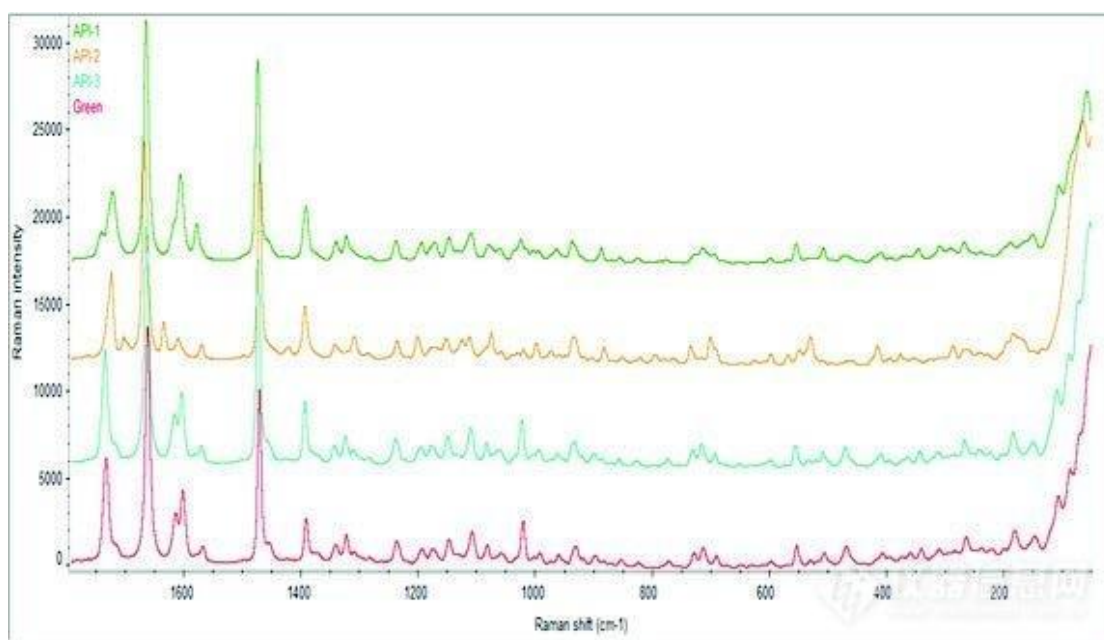


图 2.三种晶型纯品和原研中 API 的拉曼光谱

3、该片剂中 API 的粒度大小及分布根据获得成像数据，采用 OMNIC 软件的图像分析功能，针对 API 进行粒度统计。分别统计每个 API 微观特征分布区域在坐标上的长（如图 4）和宽（如图 5）。其中 API 特征分布区域的长度主要集中在 2um-7um 之间，较大尺寸主要集中在 7um-17um 范围，而少数大于 23um。相应的，微观特征分布区域的宽度统计结果表明，主要集中在 2um-8um 范围，较大尺寸在 8um-12um 之间。再结合拉曼成像中 API 的分布图，推测片剂中 API 的粒度主要集中在 2um-8um 范围，较大的粒子集中在 8um-17um 范围，少数分布大于 23um。

小结

本文利用 DXR2xi 显微拉曼成像光谱仪，根据不同晶型的光谱差异性，快速确认了某待测药物片剂中 API 的晶型及其在片剂中的分布，通过 OMNIC 软件中图像分析功能初步进行了 API 颗粒统计。该法实现了片剂的原位分析，为仿制药一致性评价和新药研发提供了一种快速、无损的评价和分析手段。