**荧光药物晶体形态的快速分析**

许多固体药物可以以不同的物理形式存在。多晶型是药物晶格内部分子依不同方式排列或堆积产生的同质多晶现象。由于分子间力的差异可能引起药物各种理化性质的变化：由于其内部分子排列不同，很可能有不同的表观溶解度和溶解速率；内部晶格排列不一样，或是不定形态，对外界环境条件的反应是不一样的，所以稳定性也很可能不一样，例如不定形态由于结构松散，比较容易吸湿，所以稳定性较晶体形态要差，但相反，不定形态溶解度较好，通常会有更好的生物利用度；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，伴随地，药物体内代谢也会受到影响；不同表观溶解度、溶出速率、生物利用度和稳定性，导致其生物活性可能会有不同。

因此，深入分析研究药物多晶型对药物质量和疗效的影响，对我们严格控制药物生产过程，提高药物稳定性、安全性和疗效是非常有帮助的。晶体形态的变化不仅会在固体原料药药物制剂制备和贮运过程中发生，在药品的配方和制造过程中，以及在药品的储存和使用过程中，转晶的问题仍然存在。这就是为什么必须有快速和易于使用的方法来识别和监测药物晶型及各晶型成分的变化。

不需样品的专门制备以及对固体药物晶型变化的灵敏性使得拉曼光谱成为理想的晶型分析方法之一。然而荧光干扰的问题的存在阻碍了拉曼光谱在制药行业的广泛应用。在这里我为大家介绍一款时间门控拉曼光谱仪，可从技术原理上解决拉曼测试中荧光干扰问题，获得物质真正的拉曼信号，从而实现易于使用和快速的进行药物晶型的检测。

**时间门控拉曼光谱仪排除荧光干扰原理：**拉曼光谱是激发光光子与作为散射中心的分子相互作用时发生的方向及频率改变散射光，因此拉曼信号发射的很快，几乎在激发光照射到样品的同时产生；荧光信号则产生时间较晚，荧光寿命通常在10-8～10-12s范围内，持续时间较长，使得荧光背景信号的积分面积远大于拉曼信号的面积，即荧光湮没了拉曼信号。基于以上理论基础可以采用时间分辨技术，从测量的时间上避开对荧光信号的接收采集。时间门控制技术方法的核心在于使用皮秒脉冲激光，并利用一个时间很短的门开关，仅在拉曼信号产生的时间窗口内门开关打开，收集拉曼信号；在适当时间门开关关闭，将大多数荧光挡在门之外。



图1.利用拉曼信号较荧光信号在时间维度上发生的快而将其区分

**时间门控拉曼光谱仪检测药物应用案例**

**一、吲哚美辛**

吲哚美辛是一种非甾体抗炎药，通常作为处方药使用，以减轻炎症引起的发热、疼痛、僵硬和肿胀，并且以12种不同的商品名销售。众所周知的晶体形态包括α、β、γ和δ，最近发现了新的ε、ζ和η形态。



图2.使用（a）CW和（b）时间门控拉曼仪器测量的非晶态吲哚美辛

使用非时间分辨CW 785 nm装置，由于荧光，无法检测任何拉曼光谱带，而时间门控拉曼系统能够检测清晰的拉曼光谱带。

**二、吡罗昔康**

吡罗昔康页是一种非甾体抗炎药，用于缓解疼痛和炎症症状，如关节炎。吡罗昔康可以以至少四种无水晶体形态以及一水合物和无定形形态存在。

在CW拉曼光谱和时间门控光谱中均观察到荧光，时间门控光谱是整个时间尺度上记录的原始信号的总和。β型比α2型和MH型荧光更强。对于所有三种固态形式，基线随着拉曼位移的增加而增加。



图3.使用（a）连续拉曼设备，（b）时间门控拉曼荧光抑制后的光谱。拉曼强度标度对于每种固态形式都是相同的，但为了清晰三列各不相同。



图4.时间门控拉曼光谱数据，包括一水吡罗昔康的原始谱图、3D时间分辨荧光光谱、3D时间分辨拉曼光谱以及基线校正拉曼光谱

在制药工业中，多态性和固态变化通常既带来机遇，也带来巨大挑战。对不同形式的商业药物的性质进行研究，可以开发出起效时间更长、生物利用度更高、缓释性质更好或其他治疗增强的新产品。这项研究表明，时间门控拉曼光谱方法显示了在药物开发和制造过程中对光致发光药物进行分析的潜力。

**时间门控拉曼光谱在药物和药物的晶体形态研究应用中的优势：**

* 不需要任何样品预处理
* 提供有关药用物质的晶体形态结构和化学组成的信息
* 提供了易于使用的有效排除荧光干扰的设备
* 可以很容易地适应各种不同的测量和监测需求，例如药物开发、原料药合成、制剂和生产、溶出度和生物利用度研究，以及验证药物在存储中的稳定性