

鉴伪 — 使用拉曼成像技术鉴别假冒伪劣药品

化学科学

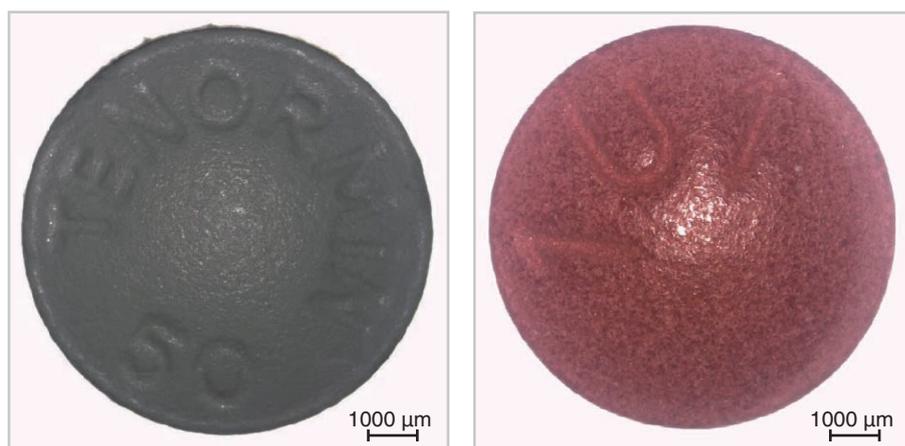
打击假冒伪劣药品

市场上的假冒伪劣药品越来越多。

以前，人们以为假冒伪劣药品只在发展中国家猖獗。然而，随着网上药店越来越多以及公众对平价药品的需求日益增长，假冒伪劣药品现在也成为发达国家的一个威胁。

假冒伪劣药品基本无从溯源，也没有安全性、有效性或等效性的保证。这些假冒伪劣药品充其量不过是毫无治疗效果的安慰剂，给毫不设防的患者带来虚假的希望；更可怕的是，假冒伪劣药品存在严重的健康风险，可能会危及患者健康甚至造成死亡。

制药公司深受假冒伪劣药品的侵害，不仅品牌形象和声誉被玷污，而且利润和利益也严重受损，因此监管当局以及制药公司愈来愈关注如何鉴别假冒伪劣药品。



真Tenormin (左) 和假Tenormin (右)

为什么使用拉曼成像技术鉴别假冒伪劣药品？

拉曼光谱具有高度特异性，能够区分赋形剂、盐型等化学结构相似的材料，即使含量很低也能检测出来。而使用诸如红外显微镜等常规技术是无法做到这一点的。拉曼光谱的特异性使它更适用于识别假冒伪劣药品，因为假冒伪劣药品通常与参照品成分相似。在这一方面，拉曼光谱的准确区分能力是关键。

拉曼成像具有高灵敏度，可以得到片剂等复杂化学成分混合物的高分辨率（像元尺寸为 $1\ \mu\text{m}^2$ ）拉曼化学图像。使用者不仅可以利用这些图像研究不同片剂的化学成分差异，还可以研究微观结构差别 — 这是鉴别假冒伪劣药品的一个重要方面。

鉴别假冒伪劣Tenormin片剂

简介

雷尼绍与英国德蒙福特大学的莱斯特药学院 (Leicester School of Pharmacy, De Montfort University) 合作, 对来自英国、沙特阿拉伯、尼泊尔和巴基斯坦的四种Tenormin (天诺敏) 片剂进行了研究。

Tenormin是一种治疗心脏病的药物, 它的API为atenolol (阿替洛尔), 一种 β 受体阻滞剂。与大多数药物一样, Tenormin服用过量会对人体造成危害。Tenormin是作用于人体心血管系统的药物, 正确给药对患者安全至关重要, 给药过量会引起低血压休克或急性心力衰竭。

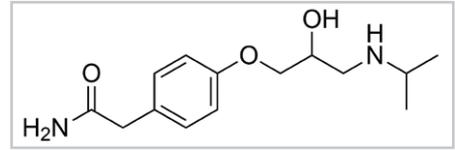
在制药行业, 必须在整个研发和生产过程中对药物进行广泛而细致的测试, 以确保每个批次中每粒药片的给药剂量都是一样的。然而假冒伪劣药品并没有这些安全性和有效性保证。

结果

我们使用雷尼绍RA802药物分析仪分析了这四种片剂。RA802首先快速采集了药片横截面的数千张拉曼光谱。

然后, 通过软件对采集到的拉曼光谱进行了统计分析, 将整个采样区域内重复出现的各种光谱单独分离出来, 这些光谱可能分别代表不同的化学物种。之后将单独分离出来的每种光谱与拉曼光谱数据库进行比对, 以识别片剂中的不同成分。

识别出药物成分后, 软件即可生成拉曼图像, 对片剂中的不同成分采用不同的颜色进行标记, 每个颜色对应一种成分。软件还可以根据拉曼成像对成分进行颗粒统计, 以及利用参考光谱的贡献对成分含量进行半定量分析。

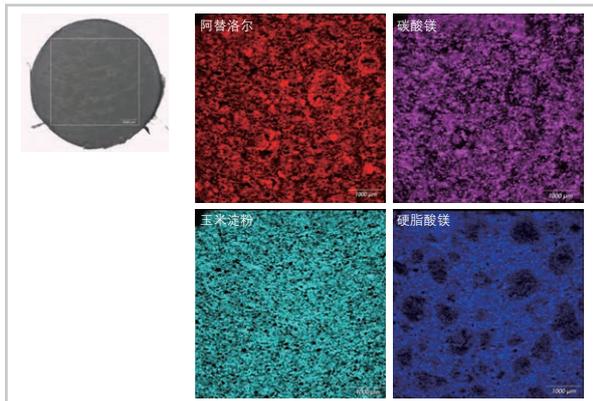


阿替洛尔 (Tenormin) 的分子结构

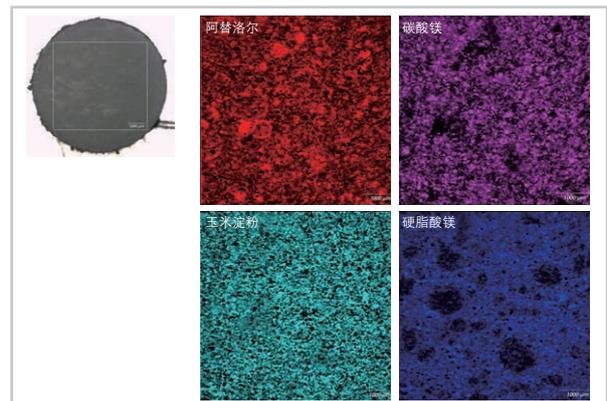


雷尼绍RA802药物分析仪

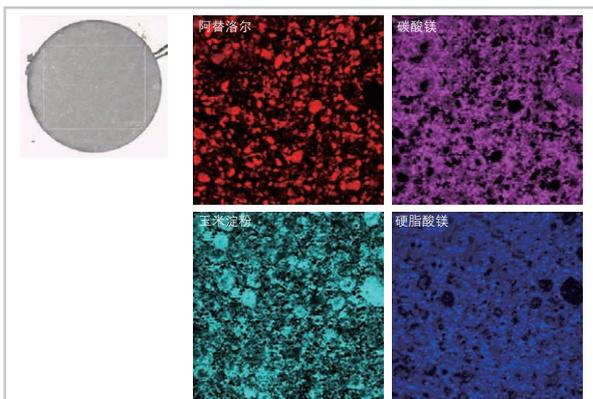
片芯



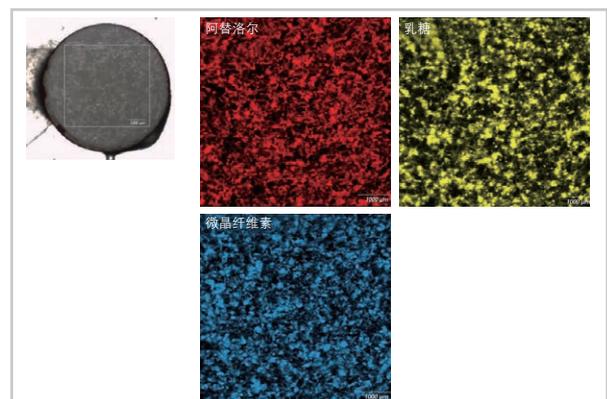
沙特阿拉伯Tenormin



英国Tenormin



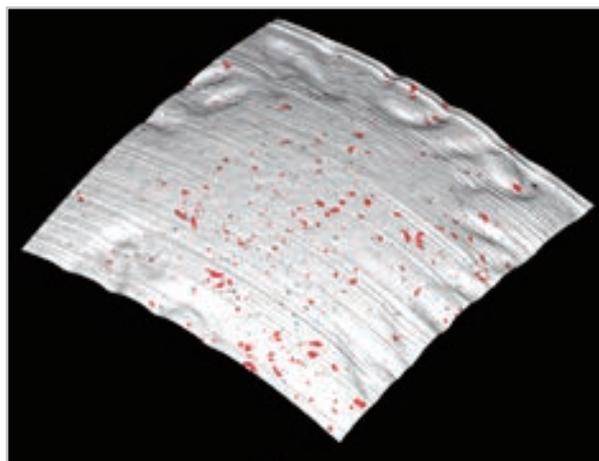
尼泊尔Tenormin



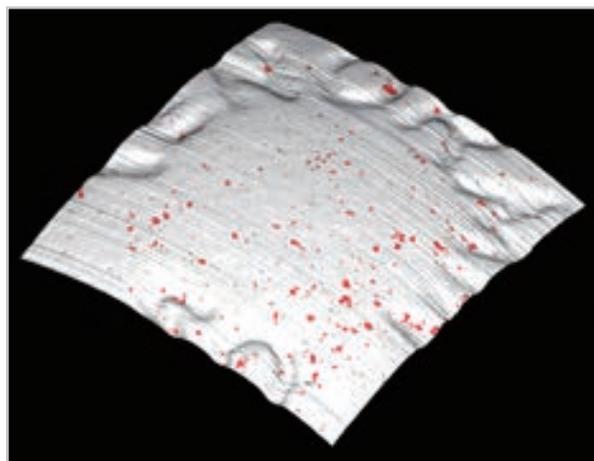
巴基斯坦Tenormin

片剂产地	成分	相对百分含量 (%)
沙特阿拉伯	阿替洛尔	77.20
	碳酸镁	15.43
	硬脂酸镁	2.98
	玉米淀粉	4.38
英国	阿替洛尔	76.47
	碳酸镁	15.40
	硬脂酸镁	3.33
	玉米淀粉	4.80
尼泊尔	阿替洛尔	70.34
	碳酸镁	19.51
	硬脂酸镁	4.50
	玉米淀粉	5.65
巴基斯坦	阿替洛尔	82.39
	乳糖	2.40
	微晶纤维素	15.21

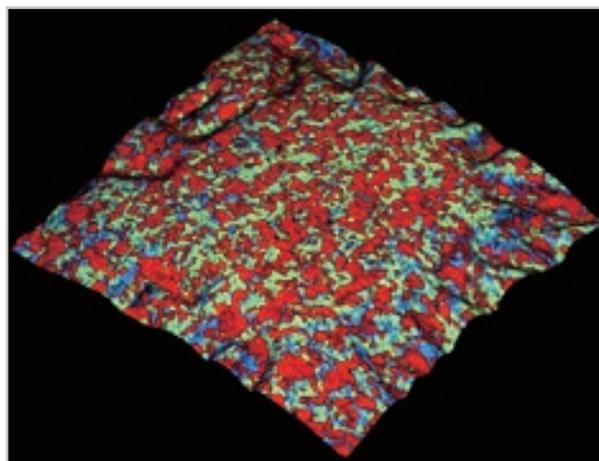
药片包衣



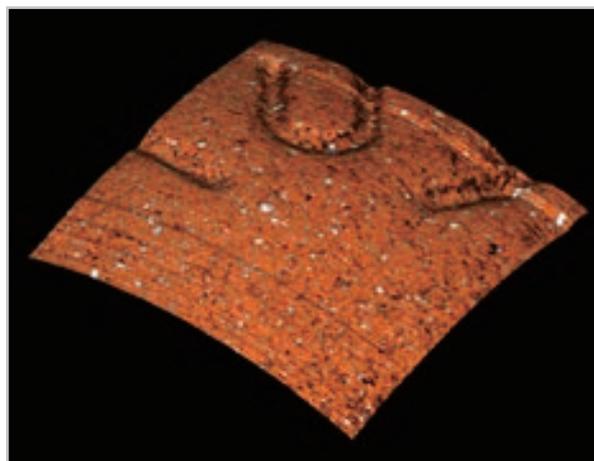
沙特阿拉伯Tenormin



英国Tenormin



尼泊尔Tenormin



巴基斯坦Tenormin

主要成分：锐钛矿—白色，阿替洛尔—红色，玉米淀粉—蓝色，MgCO₂—浅绿色，橙黄II—橙色

识别出的成分			
沙特阿拉伯	英国	尼泊尔	巴基斯坦
锐钛矿（二氧化钛）	锐钛矿（二氧化钛）	阿替洛尔	锐钛矿
阿替洛尔	阿替洛尔	碳酸镁	橙黄II
		玉米淀粉	

讨论

英国和沙特阿拉伯

四种Tenormin片剂中，无论是从定性还是定量角度分析，英国和沙特阿拉伯片剂的相似度都最高。从拉曼数据分析，两者的成分相同，都包含阿替洛尔、碳酸镁、玉米淀粉和硬脂酸镁，而且这四种成分的相对百分含量也很接近（表1）。从拉曼图像分析，这两种片剂中各种化学成分的拉曼图像十分相似——二者的微观结构具有高度相似性。包衣中包含的成分也相同：二氧化钛和阿替洛尔。由此我们可以推断：虽然这两种Tenormin片剂分别来自英国和沙特阿拉伯，生产商可能不同，但是它们的生产工艺相同。这两种片剂应为真药。

尼泊尔

虽然尼泊尔的Tenormin片剂与英国和沙特阿拉伯的片剂成分相同，但是从表1中可见，其API的相对百分含量约低7%，而三种赋形剂（碳酸镁、玉米淀粉和硬脂酸镁）的相对百分含量相应地较高。不仅如此，其微观结构与英国和沙特阿拉伯的片剂也明显不同。除硬脂酸镁大体上相似外，阿替洛尔、碳酸镁和玉米淀粉分布的均匀性都较差，存在较大的块状聚集体。与之相反，英国和沙特阿拉伯的片剂中各种成分的颗粒尺寸都较小，而且分布更均匀。

不过，从药片的包衣或者有没有包衣可以最直接地看出这种片剂是不是假药。尼泊尔片剂的包衣与片芯成分一致，只是没有硬脂酸镁，也可能是因为包衣表面上的硬脂酸镁含量过低，未检测到拉曼信号。尼泊尔片剂的制备工艺似乎是将混合粉末直接压片，省略了包衣工艺。如果这种片剂的包衣会影响药物的释放或分解，那么缺少包衣就会影响药物在患者体内的释放或分解，进而影响给药剂量。

巴基斯坦

巴基斯坦Tenormin片剂的假冒伪劣特征最明显。此片剂中只包含两种赋形剂（乳糖和微晶纤维素），却没有英国、沙特阿拉伯和尼泊尔Tenormin片剂的三种赋形剂（碳酸镁、玉米淀粉和硬脂酸镁）中任何一种。从表1中可见，巴基斯坦的Tenormin中阿替洛尔的相对百分含量大约比英国/沙特阿拉伯的片剂高5%；崩解剂的相对百分含量（约15%的微晶纤维素）更是远远超过后者（约5%的玉米淀粉）。此外，它的包衣的主要成分是橙黄II（一种偶氮染料），以及极少量的二氧化钛。

据此可以推测，巴基斯坦片剂的溶出度及其生物利用度曲线可能与参照品不一致，而这可能会导致给药剂量错误。巴基斯坦Tenormin片剂的包装也很有问题。包装盒上印有阿斯利康和ICI的标识，让人更加怀疑此片剂是否是真品。

结论

英国和沙特阿拉伯的片剂应该是真品。尼泊尔和巴基斯坦的片剂可以认定是假冒伪劣产品。结合从拉曼成像得出的定性及半定量分析结果，可以证明英国和沙特阿拉伯的Tenormin片剂具有高度的一致性，而尼泊尔和巴基斯坦的Tenormin片剂分别在微观结构和成分上与参照品存在差异。这份白皮书展示了拉曼成像技术在鉴别假冒伪劣药物方面的能力。

致谢

诚挚感谢英国德蒙福特大学莱斯特药学院的Rachel Armitage提供样品和相关信息。

雷尼绍拉曼领域的创新者

雷尼绍生产一系列高性能光谱产品，包括采用高速化学成像技术的共焦显微拉曼光谱仪、专用拉曼分析仪、扫描电镜和原子力显微镜接口、光谱仪用固体激光器、以及先进的冷却式CCD探测器。这些产品为不同的领域和应用提供最高水平的性能、灵敏度和可靠性，满足用户的需求，帮助用户轻松自信地应对最具挑战性的分析难题。

遍布世界各地的子公司及经销商为用户提供优质服务和技术支持。

更多信息请访问 www.renishaw.com.cn/chemicals。

雷尼绍提供各种相关资料。更多信息，请咨询当地的雷尼绍业务代表。



扫描关注雷尼绍官方微信

RENISHAW已尽力确保发布之日此文档的内容准确无误，但对其内容不做任何担保或陈述。RENISHAW不承担任何由本文档中的不准确之处以及无论什么原因所引发的问题的相关责任。

© 2019 Renishaw plc. 版权所有。

Renishaw保留更改产品规格的权利，恕不另行通知。

RENISHAW标识中使用的**RENISHAW**和测头图案为Renishaw plc在英国及其他国家或地区的注册商标。

apply innovation及Renishaw其他产品和技术的名称与标识为Renishaw plc或其子公司的商标。

本文档中使用的所有其他品牌名称和产品名称均为其各自所有者的商品名、商标或注册商标。



WP001-01-A

文档编号：WP001(ZH)-01-A

发布：2019.03