

# 抗过敏药物氯雷他定的拉曼光谱研究

翁慧兰<sup>1</sup>, 黄宁<sup>1\*</sup>, 李巧红<sup>2</sup>, 陈瑞平<sup>2</sup>

<sup>1</sup>福建省中医药大学附属第二人民医院, 中西医结合皮肤病福建省高校重点实验室, 福建 福州

<sup>2</sup>中国科学院福建物质结构研究所, 结构化学国家重点实验室, 福建 福州

Email: \*spyywk@126.com

收稿日期: 2021年3月15日; 录用日期: 2021年5月18日; 发布日期: 2021年5月25日

## 摘要

本文运用拉曼光谱技术测试并获得市售抗过敏药物氯雷他定的光谱, 并结合理论计算归属了药物中氯雷他定原料药和辅料的拉曼位移, 确定拉曼光谱可以用于准确快速测定氯雷他定原料药及市售口服制剂的主要成份。明确不同组分的特征拉曼位移并比较它们的相对强度: 氯雷他定中位于 $1084\text{ cm}^{-1}$ 处归属于芳环上C-Cl伸缩振动的拉曼位移, 辅料中多糖或者淀粉的特征拉曼位移(位于 $478\text{ cm}^{-1}$ 处)以及辅料硬脂酸镁的特征拉曼位移(位于 $128\text{ cm}^{-1}$ 处)。实验采用拉曼成像技术对药品中各个组份含量分别进行初步研究, 实验数据表明市售氯雷他定药品主要分为两类: 有的药品(I类药品)所得的拉曼成像中, 不同区域对应的光谱变化趋势类似, 它们之间相对强度对比变化差异不大, 说明该类药品中原料药和辅料混合比较均匀, 药品中各个组份的相对含量随位置变化不明显; 而有的药品(II类药品)拉曼成像中光谱之间差异较大, 特别是辅料-硬脂酸镁对应的特征拉曼位移峰与氯雷他定的特征峰在不同区域中变化趋势差异明显, 而且它们的相对强度差异变化大, 说明辅料-硬脂酸镁在药品中的相对含量变化较大, 侧面反应II类药品中主要成分氯雷他定与辅料硬脂酸镁的混合不均匀。实验结果显示, 拉曼成像技术能够非常形象的表现市售口服制剂中原料药和辅料混合的均匀程度, 可以初步反应口服制剂生产的工艺水平。此外, 本文还结合市售不同种类氯雷他定药品在临床应用中的效果, 讨论了它们和药物中成份分布的关系。

## 关键词

拉曼光谱, 抗过敏药物, 光谱分析, 氯雷他定, 拉曼成像

# Study on Raman Spectroscopy of an Antiallergic Medicine Loratadine

Huilan Weng<sup>1</sup>, Ning Huang<sup>1\*</sup>, Qiaohong Li<sup>2</sup>, Ruiping Chen<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Key Laboratory of Fujian Universities for Dermatology of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, The Second Affiliated Hospital of Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou Fujian

<sup>2</sup>The State Key Laboratory of Structural Chemistry, Fujian Institute of Research on the Structure of Matters,

\*通讯作者。

Chinese Academy of Science, Fuzhou Fujian  
Email: \*spyywk@126.com

Received: Mar. 15<sup>th</sup>, 2021; accepted: May 18<sup>th</sup>, 2021; published: May 25<sup>th</sup>, 2021

## Abstract

In this paper, Raman spectroscopy was applied to investigate and obtain the spectra of loratadine, an antiallergic medicine commonly available on the market. The Raman shifts of loratadine API and excipients in the medicine were theoretically calculated and arranged as well. It was concluded that the Raman spectroscopy could be used to determine the main components of loratadine API and oral preparations quickly and accurately. The characteristic Raman shifts of different components were defined and their relative intensity was compared: the Raman shift of loratadine at 1084  $\text{cm}^{-1}$  was attributed to the C-Cl stretching vibration on the aromatic ring, the characteristic Raman shift of polysaccharide or starch in excipients located at 478  $\text{cm}^{-1}$ , and the characteristic Raman shift of magnesium stearate could be found at 128  $\text{cm}^{-1}$ . Raman imaging technology was employed to study the each component content of the medicine in experiments. The data showed that the commonly available commercial loratadine medicine could mainly be divided into two categories: the Raman imaging of some medicine (class I) showed similar change trend to the different regions of medicine, and only little difference existed in the relative intensity contrast between them. It indicated that the mixture of API and excipients was fairly uniform, and the relative content of each component in the medicine did not change significantly with the location. However, the Raman imaging of some medicine (class II) showed obvious differences; especially, the characteristic Raman shifts of excipients-magnesium stearate and Loratadine according to different regions of medicine displayed significantly different change trend. And their relative intensity difference varied widely, showing that the relative content of excipient-magnesium stearate in medicine changed obviously. It indicated that the API loratadine mixed with excipients magnesium stearate was not uniform in class II medicine on the other hand. The experimental results showed that Raman imaging technology could vividly characterize the uniformity of the mixture of API and excipients in commercial oral preparations, which revealed the technological level of oral preparations production. In addition, the relationship between different kinds of loratadine and the distribution of components in the medicine was discussed in this paper as well.

## Keywords

Raman Spectroscopy, Antiallergic Medicine, Spectral Analysis, Loratadine, Raman Imaging

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 前言

拉曼光谱技术是一种非接触、无损的快速检测技术,可广泛应用于生物制药、食品安全、环境污染、公安法检、珠宝鉴定等诸多领域的检测工作。其中在生物制药领域的研究中发现,药物中许多有效成分因化学官能团、构型等的不同而具有不同的药理作用,利用拉曼光谱具有的选择性高、不破坏样品、无需对样品进行前处理、分析混合物时不需分离等特点,将拉曼光谱应用于药物有效成分的鉴定及结构分

析中。林文硕[1]等人采用共聚焦拉曼研究并归属了地榆基团振动的特征峰，使之成为快速准确检测的依据；张锐[2]等人用红外和拉曼光谱技术研究了阿昔洛韦及相关抗病毒化合物的光谱与结构之间的关系，并建立了可鉴别这些化合物的光谱分析方法；窦文虎[3]等人利用傅立叶变换拉曼和表面增强拉曼等光谱技术对药物进行分析，解析并归属了地塞米松磷酸钠和倍他米松磷酸钠两种差向异构体中各基团的振动模式；Kang [4]等人运用 X-射线粉末衍射和拉曼光谱对药物进行晶型分析，定量研究了恩替卡韦多晶混合物中的多晶杂质；林琳[5]等人使用 X-射线粉末衍射、红外光谱、拉曼光谱、热分析等多种技术手段研究了氟康唑的晶型，并用拉曼成像技术确认了药物中辅料的种类。

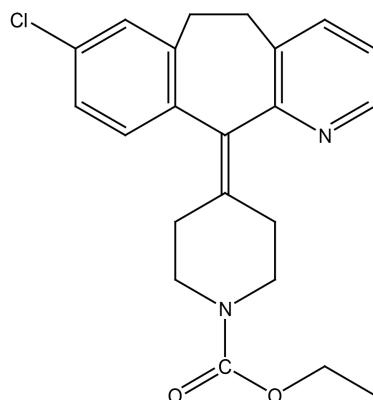


Figure 1. The molecular formula of Loratadine  
图 1. 氯雷他定分子结构式

一些常见的抗组织胺药物，如氯雷他定、盐酸西替利嗪等，能够有效缓解一些季节性或者常年性过敏引起的瘙痒或者荨麻疹等症状。纯品的氯雷他定(样品分子结构如图 1 所示，盐酸西替利嗪片说明书)在美国国家标准与技术局(National Institute of Standards and Technology, NIST)有质谱的标准谱图，《中国药典》中对氯雷他定的性状、鉴别检查、含量测定等做出了详细的规定，也列出了使用色谱法进行含量测定的具体条件与系统适用性试验的方法。Lin [6] [7]等人也利用质谱、红外、核磁等技术手段对纯品的氯雷他定进行分子结构的研究。但是还未见对市售常见氯雷他定药品进行剖析研究及临床应用效果讨论的公开报道。这些市售常见药物除了主要成份氯雷他定之外，往往还含有辅料乳糖、可溶性淀粉、硬脂酸镁等物质。不同厂家生产的药物由于生产工艺的不同，其主要成份和辅料的比例、分布情况等等都会有差异，这些差异可能导致对它们在临床应用效果的不同。本文利用拉曼光谱对药物的成份、分布等进行结构特征分析研究，并结合这些市售常见抗组织胺药物的临床效果进行讨论，该研究不仅有助于我们分析鉴别药物成份，而且能够更好的理解这些药物的分布情况及其临床作用效果之间的关系等。

本文在对氯雷他定药物拉曼光谱进行详细分析和总结的基础上，利用拉曼成像技术对该常见的抗过敏类药物(氯雷他定片剂或者胶囊)进行了详细的拉曼光谱分析，并结合其临床应用效果进行讨论，具体研究内容如下。

## 2. 实验部分

### 2.1. 仪器及测试参数

采用 JY Horiba 公司的 LabRam HR800 Evolution 共聚焦拉曼光谱仪，拉曼光谱仪采用半导体致冷型 CCD 检测器；测试所用激光光源波长：785 nm；光斑直径：1  $\mu\text{m}$ ；物镜  $\times 50$ ，采用 600 刻线光栅，光谱分辨率：1.6  $\text{cm}^{-1}$ ；光谱范围：50~3300  $\text{cm}^{-1}$ ；相关化合物的拉曼位移的理论计算在高斯 09 软件上完成，

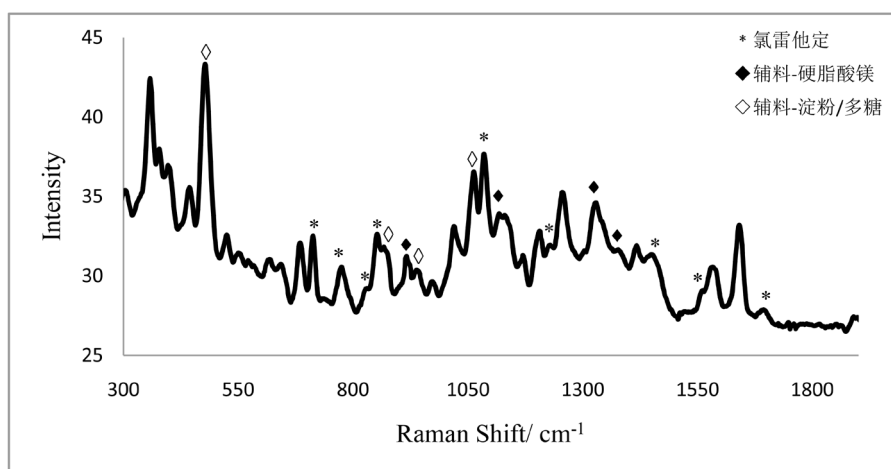
采用 M062X/6-311++g(d,p)基组优化结构。

## 2.2. 样品

所有药品全部为来自不同厂家的常见市售氯雷他定和西替利嗪片剂或者胶囊，厂家及批次信息略。片剂样品采样前需做刮片处理以除去包衣，胶囊样品直接测试里面的粉末。

## 3. 结果与讨论

实验对常见市售不同厂家生产的 6 个氯雷他定药品进行了拉曼光谱测试并分别标注为 A、B、C、D、E 和 F。截取谱图波数为 300~2000  $\text{cm}^{-1}$  的波段进行分析归属和比较讨论(如图 2 所示)，因为此波段范围包含了丰富的光谱指纹及基团信息。本文在归属上述谱峰时参考了药品中各个组份拉曼位移的理论计算结果。

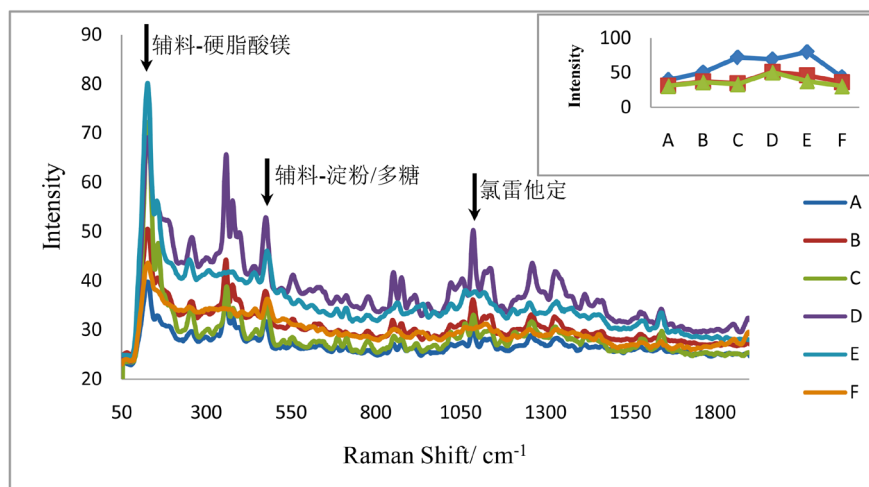


**Figure 2.** The Raman spectrum and attributions of commonly available Loratadine medicine  
**图 2.** 常见市售氯雷他定药品的拉曼光谱图及归属

图 2 所示常见市售氯雷他定药品的拉曼光谱中，1695  $\text{cm}^{-1}$  处的拉曼位移可归属为药品中氯雷他定的酯基 C=O 伸缩振动，它比通常的酯基 C=O 伸缩振动(1740  $\text{cm}^{-1}$ )低，这是因为氯雷他定中的酯基与叔氮氮上的孤对电子形成共轭，使得酯基 C=O 伸缩振动频率降低。光谱图中处于 1561  $\text{cm}^{-1}$  和 1464  $\text{cm}^{-1}$  的拉曼位移可归属为氯雷他定中苯环的骨架振动，由于该苯环与相邻的吡啶环共轭，使其拉曼位移向低波数移动。上图位于 1084  $\text{cm}^{-1}$  的拉曼位移可归属为氯雷他定中芳环上 C-Cl 的伸缩振动；1230  $\text{cm}^{-1}$  为 C-O 的伸缩振动；852  $\text{cm}^{-1}$ 、831  $\text{cm}^{-1}$  分别为取代苯环上孤立氢和两个相邻氢的面外 C-H 变角振动；713  $\text{cm}^{-1}$  为取代吡啶的环变形振动。

拉曼光谱图中位于 1378、1330  $\text{cm}^{-1}$  的拉曼位移可能是辅料硬脂酸镁中的 C-C 骨架伸缩振动；1118  $\text{cm}^{-1}$  处的拉曼位移可归属为 C-O 骨架伸缩振动。另外，处于 1063  $\text{cm}^{-1}$  可归属为辅料淀粉糊精类多糖中 C-O 的伸缩振动；而 939、868  $\text{cm}^{-1}$  可能是它们环的振动。

测试并获得市售不同厂家生产的氯雷他定药品的拉曼光谱图，在分析它们的拉曼光谱图发现，存在一些显著差异，如图 3 所示。这些差异主要表现在氯雷他定中特征拉曼位移(芳环上 C-Cl 的伸缩振动，1084  $\text{cm}^{-1}$ )和辅料中多糖或者淀粉中特征拉曼位移(位于 478  $\text{cm}^{-1}$  [5])以及辅料硬脂酸镁特征拉曼位移(位于 128  $\text{cm}^{-1}$ )，它们之间相对强度的不同之上。其中，辅料-硬脂酸镁特征峰同氯雷他定特征峰的相对强度变化明显。

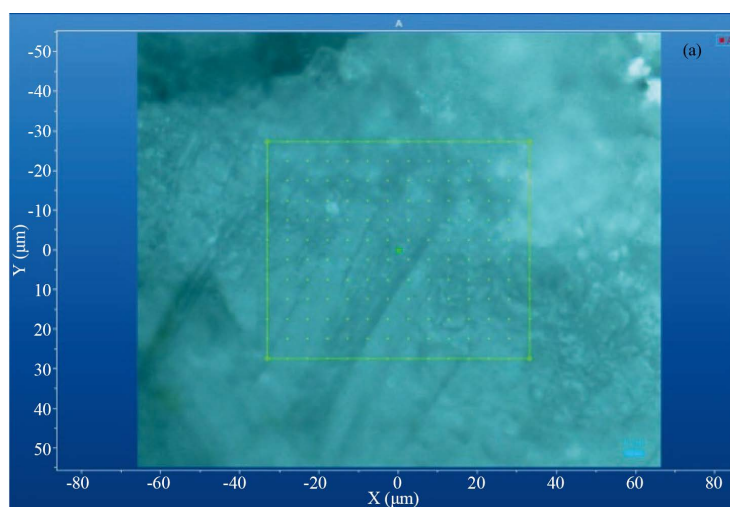


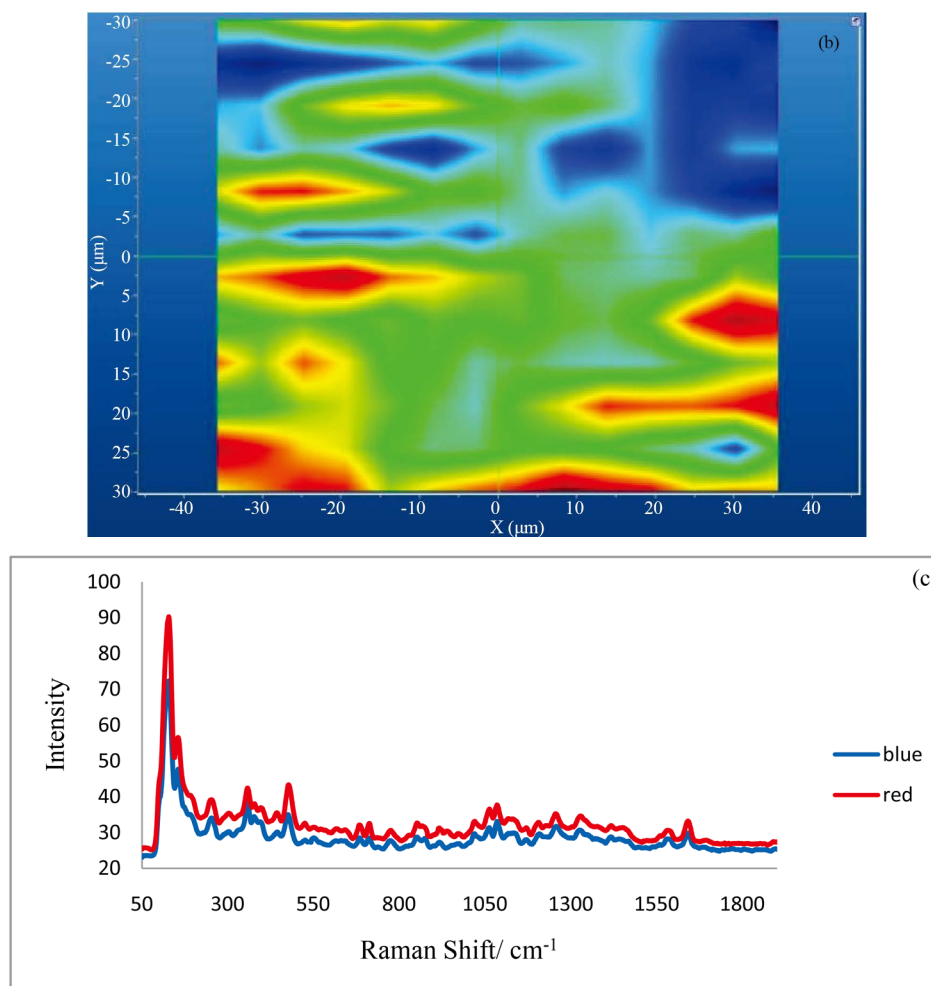
**Figure 3.** The Raman spectra of commonly available Loratadine medicine from different producers, and the relative intensities of characteristic Raman shifts for each components. Therein triangles corresponded to loratadine, squares corresponded to excipients-starch/polysaccharide, and diamonds corresponded to excipients-magnesium stearate

**图 3.** 常见市售不同厂家的氯雷他定药品拉曼光谱图，及它们中各组份特征拉曼位移的相对强度，其中三角形对应的是氯雷他定，正方形对应辅料 - 淀粉/多糖，菱形对应辅料-硬脂酸镁

文中采用 JY Horiba 公司的 LabRam HR800 Evolution 共聚焦拉曼光谱仪对氯雷他定药品进行成像分析。光谱扫描范围  $50\sim 2000\text{ cm}^{-1}$ ，分别采用物镜  $\times 50$ ，扫描区域  $68 \times 48\ \mu\text{m}$ ，扫描步长  $5\ \mu\text{m}$ ；以及物镜  $\times 10$ ，扫描区域  $340 \times 240\ \mu\text{m}$ ，扫描步长  $25\ \mu\text{m}$  对药品进行拉曼成像。研究发现有的药品中各个组份分布比较均匀，所得的拉曼成像中光谱之间差异不大(I 类药品)；而有的拉曼成像中光谱之间差异较大，由此可知该药品中各组份分布可能不均匀(II 类)。

图 4 是 I 类药品显微镜下观察到的图像(a)与其拉曼成像(b)及相应的拉曼光谱图(c)。其中(c)中的拉曼光谱图是选取自拉曼成像图中差异最大区域，分别是红色和蓝色区域对应的拉曼光谱图。由图 4(c)可见，红色和蓝色区域对应的拉曼光谱，无论是归属于氯雷他定的，或者是归属于辅料硬脂酸镁及淀粉/多糖等的拉曼位移，它们相互之间强度的对比差异不大，即任何位置都是主要成分与辅料均匀混合的光谱，这说明此类药品中各个组份的相对含量随位置变化不明显，分布比较均匀。

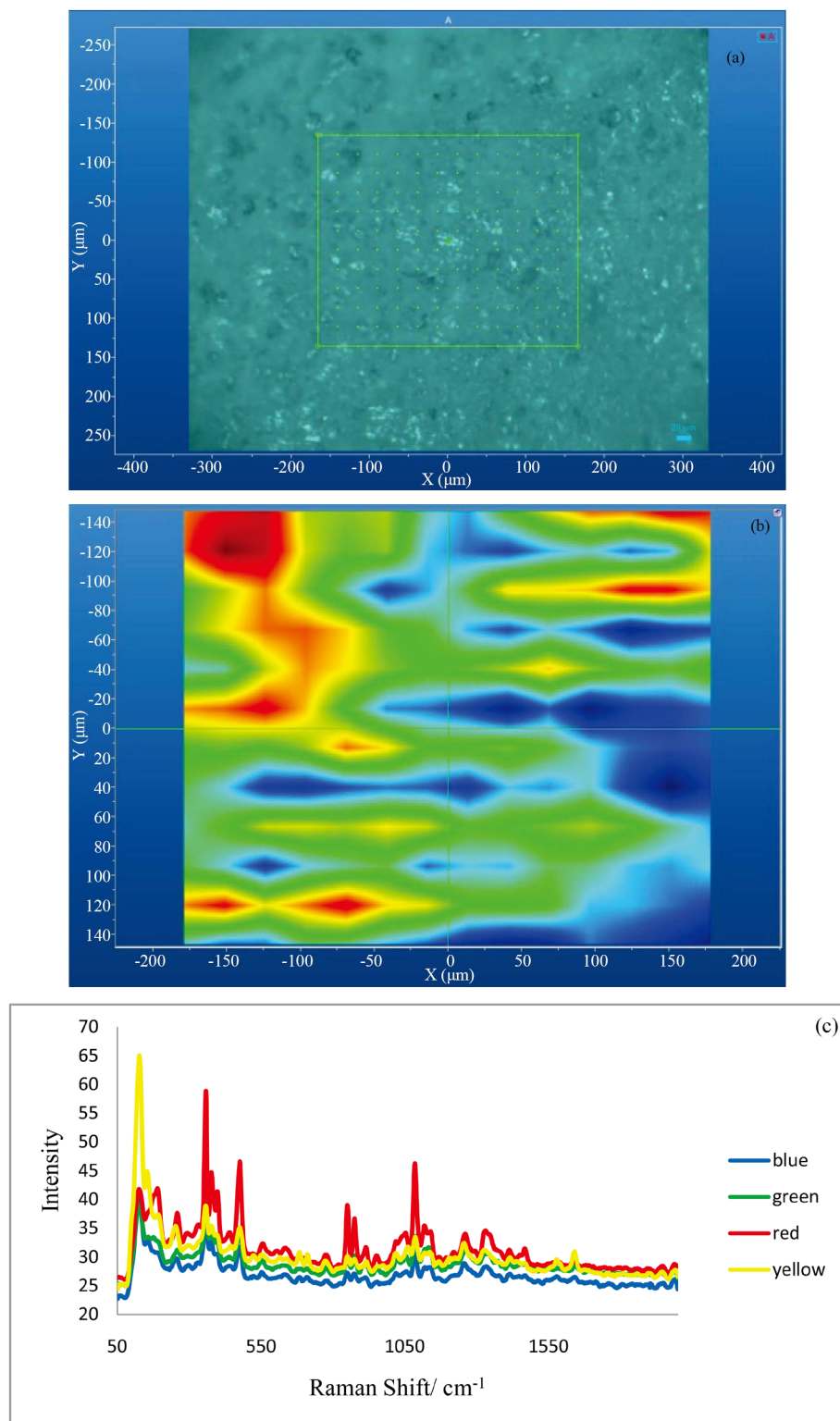




**Figure 4.** The Raman imaging of class I Loratadine medicine (a) image of medicine via microscopy (b) Raman imaging (c) Raman spectra, where blue spectrum line corresponded to the blue region in Raman imaging and red spectrum line corresponded to the red region  
**图 4.** I 类药品的拉曼成像(a)显微镜下药品图像(b)拉曼成像图(c)拉曼光谱图, 蓝色谱图对应于拉曼成像图中蓝色区域, 红色谱图对应于拉曼成像中红色区域

II 类药品在显微镜下观察到的图像(a)与其拉曼成像(b)及相应的拉曼光谱图(c)分别列在图 5 中, 其中(c)中的拉曼光谱图是选取自拉曼成像图中用不同颜色表现的区域, 分别是红色、蓝色、黄色和绿色区域对应的拉曼光谱图。由拉曼成像图(b)中可以看出几种颜色比较均匀的分布在图中, 然而不同颜色区域对应的拉曼光谱却有明显差异。不同颜色区域的光谱图显示, 辅料 - 淀粉/多糖对应的特征拉曼位移同氯雷他定的特征拉曼位移在不同颜色区域内变化趋势相似, 它们相对强度的对比, 其结果相差不大, 说明药品中氯雷他定和辅料 - 淀粉/多糖的比例保持较好; 但是辅料 - 硬脂酸镁对应的特征拉曼位移峰与氯雷他定的特征峰在不同颜色区域中变化趋势差异明显, 而且它们的相对强度差异变化大, 光谱图显示辅料 - 硬脂酸镁特征峰的相对强度在红色区域内是最弱的, 而在黄色区域内是最强的, 两者相对强度差别明显。这说明, 辅料 - 硬脂酸镁在药品中的相对含量变化较大, 侧面反应 II 类药品中主要成分氯雷他定与辅料硬脂酸镁的混合不均匀。

临床应用反应, 使用 I 类药品患者在缓解过敏症状时体验比较好, 效果明显; 然而使用 II 类药品时, 患者反应有额外的副作用出现。这可能是药品中辅料硬脂酸镁混合不均匀导致的。



**Figure 5.** The Raman imaging of class II Loratadine medicine (a) image of medicine via microscopy (b) Raman imaging (c) Raman spectra, where blue line, green line, red line and yellow line according to the corresponding regions in Raman imaging

**图 5.** II 类药品的拉曼成像(a)显微镜下药品图像(b)拉曼成像图(c)拉曼光谱图, blue, green, red 和 yellow 对应拉曼成像中相应蓝色、绿色、红色和黄色区域

## 4. 结论

以上实验数据表明, 拉曼光谱可以用于准确快速测定氯雷他定原料药及市售口服制剂的主要成份。此外, 本文中的实验结果显示, 拉曼成像技术能够非常形象的表征市售口服制剂中原料药和辅料混合的均匀程度, 可以初步反应口服制剂生产的工艺水平。

## 基金项目

福建省教育厅中青年教师教育科研项目(JT180229)。

## 参考文献

- [1] 林文硕, 陈荣, 陈巧玲, 等. 近红外拉曼光谱快速检测地榆[J]. 光谱实验室, 2011, 28(2): 543-545.
- [2] 张锐, 王玉, 姚丹丹. 阿昔洛韦及相关抗病毒化合物的振动光谱分析[J]. 药物分析杂志, 2015(4): 710-714.
- [3] 竇文虎, 周光明, 康倩倩. 地塞米松磷酸钠和倍他米松磷酸钠两种差向异构体的 FTIR, FT-Raman 和 SERS 光谱研究[J]. 光谱学与光谱分析, 2012, 32(10): 2664.
- [4] Kang, Y.L., Shao, Z.Y., Wang, Q., Hu, X.R. and Yu, D.D. (2018) Quantitation of Polymorphic Impurity in Entecavir Polymorphic Mixtures Using Powder X-Ray Diffractometry and Raman Spectroscopy. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **158**, 28-37. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.05.026>
- [5] 林琳, 李晓东, 丁丽霞, 等. 拉曼光谱测定氟康唑晶型的应用研究[J]. 中国药学杂志, 2012, 47(11): 915-918.
- [6] Lin, S.-Y., Hsu, C.-H. and Sheu, M.-T. (2010) Curve-Fitting FTIR Studies of Loratadine/Hydroxypropyl- $\beta$ -Cyclodextrin Inclusion Complex Induced by Co-Grinding Process. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **53**, 799-803. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2010.06.010>
- [7] Areen, A., Gabor, K., Ildiko, C., *et al.* (2018) Design and Characterization of Loratadine Nanosuspension Prepared by Ultrasonic-Assisted Precipitation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **122**, 94-104. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.06.010>