

文章编号: 2095-4980(2021)03-0375-07

## 盐酸吗啡的太赫兹光谱和理论仿真分析

吴玫晓<sup>1</sup>, 彭越<sup>2</sup>, 蒋猛<sup>2</sup>, 梁静<sup>3,4</sup>, 徐登<sup>3,4</sup>, 杨雨健<sup>1</sup>,  
沈春光<sup>1</sup>, 杨旻蔚<sup>1</sup>, 曾令高<sup>\*3,4</sup>

(1.华太极光电技术有限公司, 上海 200093; 2.西南药业股份有限公司, 重庆 400038;  
3.重庆市食品药品检验检测研究院, 重庆 401121; 4.国家药品监督管理局麻醉精神药品质量监测重点实验室, 重庆 401121)

**摘要:** 采用太赫兹时域光谱(THz-TDS)技术测量了盐酸吗啡原料药、4种辅料、中间体、成药在0.2~2 THz波段的光谱。盐酸吗啡原料药特征吸收峰为0.75 THz, 1.17 THz, 1.76 THz, 原料药到成药的THz光谱发生了改变, 中间体和成药的吸收谱有非常高的一致性, 说明包衣对成药的THz光谱没有显著影响。采用密度泛函理论(DFT)对盐酸吗啡分子进行理论计算, 理论吸收峰为0.84 THz, 1.10 THz, 1.50 THz, 理论光谱与实测光谱有较好的一致性。这为太赫兹技术用于药物的快速鉴别提供了理论和实验基础, 在建立太赫兹指纹光谱、盐酸吗啡的快速鉴别方面有好的应用前景。

**关键词:** 太赫兹时域光谱; 盐酸吗啡; 密度泛函理论; 理论光谱

中图分类号: O433.5

文献标志码: A

doi: 10.11805/TKYDA2020722

## Terahertz spectra and theoretical simulation analysis of morphine hydrochloride

WU Meixiao<sup>1</sup>, PENG Yue<sup>2</sup>, JIANG Meng<sup>2</sup>, LIANG Jing<sup>3,4</sup>, XU Deng<sup>3,4</sup>, YANG Yujian<sup>1</sup>,  
SHEN Chunguang<sup>1</sup>, YANG Minwei<sup>1</sup>, ZENG Linggao<sup>\*3,4</sup>

(1.Tera Aurora Electro-Optics Technology Co., Ltd, Shanghai 200093, China; 2.Southwest Pharmacological Limited Company, Chongqing 400038, China; 3.Chongqing Institute for Food and Drug Control, Chongqing 401121, China; 4.NMPA Key Laboratory of Quality Monitoring of Anesthetic and Psychotropic Substances, Chongqing 401121, China)

**Abstract:** Terahertz Time-Domain Spectroscopy(THz-TDS) technology is utilized to measure the spectra of morphine hydrochloride raw material, four excipients, intermediate and pharmaceutical in 0.2–2 THz. The characteristic absorption peaks of morphine hydrochloride raw material appear at 0.75 THz, 1.17 THz and 1.76 THz, and the THz spectra change from raw material to pharmaceutical. The absorption spectra of intermediates and pharmaceuticals are highly consistent, indicating that the coating has no significant effect on the THz spectra of pharmaceutical. Morphine hydrochloride molecules are calculated by Density Functional Theory(DFT), whose theoretical absorption peaks are at 0.84 THz, 1.10 THz and 1.50 THz. The theoretical spectra are in good agreement with the measured spectra. This work provides a theoretical and experimental basis for the rapid identification of drugs by terahertz technology, and has good application prospects in the establishment of terahertz fingerprint spectroscopy and rapid identification of morphine hydrochloride.

**Keywords:** Terahertz Time-Domain Spectroscopy; morphine hydrochloride; Density Functional Theory; theoretical spectrum

盐酸吗啡是一种强效镇痛药, 具有镇静、镇咳、镇痛作用, 广泛用于临床治疗。但它也是一种极易成瘾的阿片生物碱, 用量过高时会产生中毒甚至死亡, 因此盐酸吗啡为国家特殊管理的麻醉药品。开发一种快速、有效定性检测盐酸吗啡的方法, 对海关、出入境、医院等机构对药品实时检测可提供有效参考。

目前, 盐酸吗啡的检测方法有紫外分光光度法<sup>[1]</sup>、高效液相色谱法<sup>[2]</sup>、石墨烯/纳米金复合修饰玻碳电极差示

收稿日期: 2020-12-22; 修回日期: 2021-01-28

基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目(2017ZX09101001); 重庆市科研机构绩效激励引导专项资助项目(cstc2019jxjl130035)

作者简介: 吴玫晓(1990-), 女, 硕士, 工程师, 主要研究方向为太赫兹时域光谱技术。email:wmxbuua@126.com

\*通信作者: 曾令高 zlg5126@126.com

脉冲伏安法<sup>[3]</sup>和表面增强拉曼光谱法<sup>[4]</sup>等, 这些检测方法灵敏度较高, 但样品预处理较为繁琐, 检测周期长。因此, 开发一种快速有效、简便准确的鉴定方法对盐酸吗啡药品的实时检测非常重要。太赫兹时域光谱(THz-TDS)技术是近些年发展起来的新型测量技术, 它的特征频段为 0.1~10 THz, THz 光谱包含物质丰富的物理和化学信息<sup>[5]</sup>。太赫兹光谱技术因其测定快速、有独特的特征吸收峰等优势, 已在药品、火炸药、毒品、食品等领域有了初步应用, 如肖春阳等<sup>[6]</sup>利用太赫兹时域光谱技术测量了奶粉、山梨酸钾及其混合物在 0.2~2.0 THz 波段的光谱特性, 得到了样品在室温氮气环境下的吸收谱和折射率谱, 结果表明山梨酸钾在 0.98 THz 处存在明显的特征吸收峰; 蔚旋<sup>[7]</sup>采用太赫兹波谱仪测量了多种火工药剂 TNT(2,4,6-三硝基甲苯)、LLM-105(2,6-二氨基-3,5-二硝基吡嗪-1-氧化物)、PETN(季戊四醇四硝酸酯)以及不同比例(10%~100%)的 HMX(环四亚甲基四硝胺)在 0.5~3.5 THz 波段的吸收系数光谱, 结果显示炸药吸光度随含量的升高而增大, 同时对炸药 RDX(环三次甲基三硝胺)、DNAN(2,4-二硝基苯甲醚)、LLM-105 等进行建模仿真, 结果表明二聚体模型的仿真结果与实验结果吻合很好; 张志远<sup>[8]</sup>采用 THz-TDS 检测了 5 种毒品(可卡因、盐酸氯胺酮、大麻酚、海洛因和吗啡), 并对其进行了理论模拟, 实验结果与模拟计算结果大致相符, 因此, 模拟计算结果可为探索分子振动模式归属提供参考。

本文利用 THz-TDS 技术对盐酸吗啡原料药、辅料、中间体和成药在 0.2~2 THz 波段进行测量, 得到特征吸收光谱, 利用密度泛函理论(DFT)计算了单个盐酸吗啡分子的理论光谱, 并对实验光谱和理论光谱进行分析。

## 1 仪器与试剂

### 1.1 样品

实验所用盐酸吗啡原料药、辅料、中间体、成药均来自西南药业股份有限公司。原料药、中间体、成药、辅料 2、辅料 3、辅料 4 均为粉末状, 辅料 1 为块状晶体, 使用前未进一步纯化。中间体和成药均为混合物。盐酸吗啡分子式为  $C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HCl \cdot 3H_2O$ , 分子结构见图 1。

### 1.2 实验装置

测试仪器为便携式太赫兹波谱仪 TA-CT200(华太极光电技术有限公司), 为透射型波谱仪, 图 2 为其工作原理图。由飞秒激光器分束后得到的两束光束, 一束作为激发光入射至发射光电导天线; 发射光电导天线是在半导体材料两端加载高压电场驱动的器件, 受激发光泵浦产生的光生载流子被高压电场激发出太赫兹信号, 并由天线前端的硅透镜所整形后形成宽谱太赫兹辐射; 辐射出的太赫兹波经过由离轴抛物面镜准直和太赫兹透镜聚焦的太赫兹光路后, 入射至样品; 透射过样品的太赫兹波, 被对称的太赫兹光路汇聚至接收端光电导天线; 接收端的光电导天线由飞秒激光器的另一光束照射后同样形成光生载流子, 并被接收到的太赫兹波电场所调制形成微弱的电流信号; 在接收光路中, 通过使用光程扫描延迟线, 将接收端的飞秒激光脉冲作为采样门, 从而恢复出时域上仅数个皮秒宽度的太赫兹脉冲信号; 由于恢复出的信号是一个微弱电流信号, 因此通常采用锁相放大探测技术, 利用在发射端的周期性调制信号作为锁相放大的参考信号, 从而从强背景噪声中提取出微弱电流信号, 并抑制噪声。由锁相放大得到物质的太赫兹时域信号。

称量装置为 HC1204 电子天平(上海花潮实业有限公司), 压片装置为 3887.4NE0000 压片机(CARVER, INC)。

## 2 实验与数据处理

### 2.1 样品制备与测试

制备: 取原料药 60 mg 置于样品池中, 采用 2 T 压力压制 1 min, 形成片状待检测样, 辅料 1~辅料 4、中间

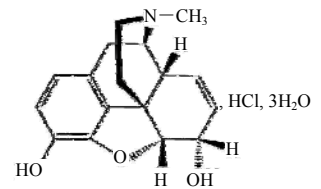


Fig.1 Molecular structure of morphine hydrochloride  
图 1 盐酸吗啡分子结构

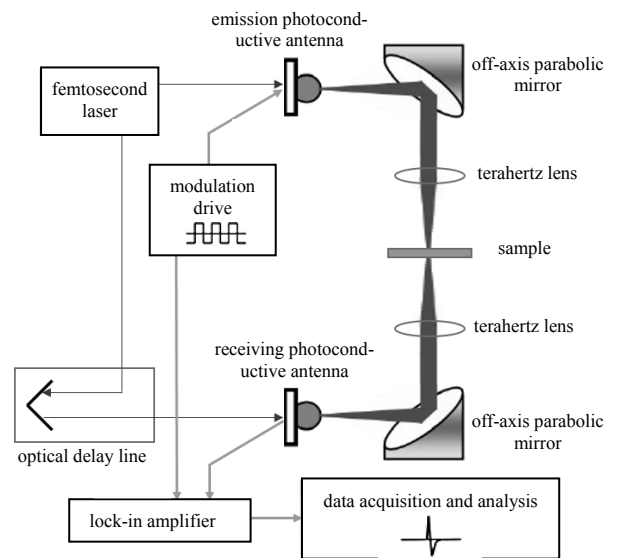


Fig.2 Functional diagram of THz spectrometer  
图 2 太赫兹波谱仪工作原理图

体、成药的待测样制备方法同上。压制的片状样品应保证两平面平行、表面无多余粉末。片状样品厚度约为 1 mm, 直径约 13 mm。

测试: 为减少空气中水分对测定结果的干扰, 对样品仓充高纯氮进行透射测试, 保证样品仓中空气相对湿度小于 1%。室温下进行参考和样品的测试, 参考为高纯氮气氛, 参考采集次数为 8 次, 样品采集次数为 32 次。

## 2.2 数据处理

将参考和样品的时域谱取平均值, 平均值通过傅里叶变换得到频域谱。根据 T D Dorney 和 L DuVillaret 等<sup>[9-11]</sup>提出的材料光学参数的物理模型和菲涅尔法则, 得到样品折射率  $n(\omega)$  和吸收系数  $\alpha(\omega)$  的计算公式为:

$$n(\omega) = \frac{c\varphi(\omega)}{d\omega} + 1 \quad (1)$$

$$\alpha(\omega) = \frac{2}{d} \ln \frac{4n(\omega)}{A(\omega)(n(\omega) + 1)^2} + 1 \quad (2)$$

式中:  $\varphi(\omega)$  为样品和参考信号的相位差;  $A(\omega)$  为样品和参考信号的振幅比, 这两个值可由实验测得;  $\omega$  为 THz 角频率;  $c$  为光速;  $d$  为样品的厚度。

## 2.3 理论计算

采用 Gaussian16 程序对盐酸吗啡分子进行理论 THz 光谱研究, 采用密度泛函理论, B3lyp 泛函, 6-31G(d) 基组进行计算, 对盐酸吗啡中的 Cl 原子加弥散函数。首先进行结构优化, 得到最小能量的构型, 再进行频率计算, 频率计算结构无虚频, 证明确实是分子的最小能量构型。频率计算的结果即为理论光谱。

## 3 结果与讨论

### 3.1 盐酸吗啡原料药、辅料、中间体、成药的 THz 光谱分析

中间体, 是原料药至成药这一生产过程中的一种精细化工产品, 化学药物的合成依赖于高质量的医药中间体。盐酸吗啡原料药加辅料 1~辅料 3 后制得中间体, 中间体加辅料 4 后制得成药。4 种辅料的功能分别为: 辅料 1—蜡质骨架辅料: 形成疏水骨架, 药物从通道中释放; 辅料 2—凝胶性骨架辅料: 亲水凝胶骨架, 吸水膨胀后拓宽释药通道; 辅料 3—滑料: 起润滑作用, 提高物料的流动性; 辅料 4—包衣: 胃溶性包衣粉, 遮光。

盐酸吗啡原料药、4 种辅料、中间体、成药在 0.2~2 THz 波段的吸收谱如图 3~图 9 所示, 相应的吸收峰见表 1。分析可知, 原料药到中间体和成药的 THz 光谱发生了改变, 这可能是由于辅料的加入和制备工艺造成。中间体和成药的吸收谱有非常高的一致性, 证明包衣对成药的 THz 光谱没有显著影响。辅料 1 的特征吸收峰 0.88 THz 与成药的 0.89 THz 接近, 辅料 2 的特征吸收峰 0.52 THz, 1.05 THz 与成药的 0.42 THz, 1.06 THz 接近, 辅料 1 的吸收峰 1.50 THz、辅料 2 的吸收峰 1.35 THz 被成药的强吸收峰 1.61 THz 所掩盖。辅料 3 和辅料 4 对成药的特征吸收峰无明显影响。通过以上分析可知, 通过 THz 时域光谱技术, 可以有效识别盐酸吗啡。

表 1 盐酸吗啡原料药、4 种辅料、中间体、成药的特征吸收峰  
Table 1 Characteristic absorption peaks of morphine hydrochloride raw material, four excipients, intermediate and pharmaceutical

type	characteristic absorption peak/THz
raw material	0.75, 1.17, 1.76
intermediate	0.44, 0.88, 1.06, 1.61, 1.86
pharmaceutical	0.42, 0.89, 1.06, 1.61, 1.84
excipient 1	0.44, 0.88, 1.50, 1.66
excipient 2	0.52, 1.05, 1.35, 1.87
excipient 3	no peak
excipient 4	no peak

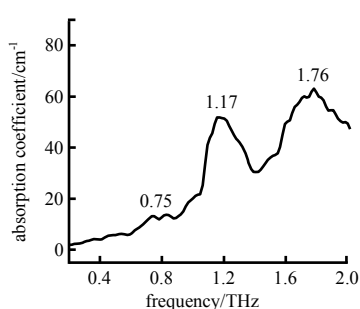


Fig.3 Absorption spectrum of raw material  
图 3 原料药的吸收谱

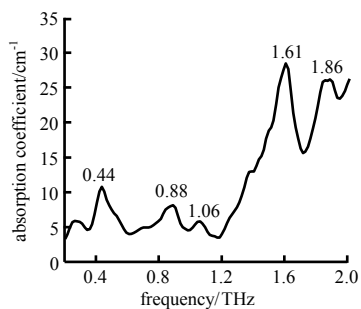


Fig.4 Absorption spectrum of intermediate  
图 4 中间体的吸收谱

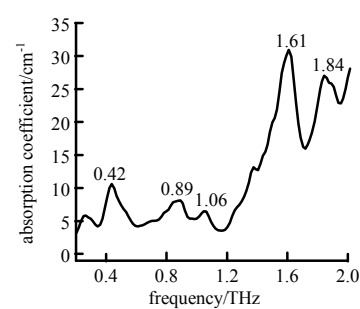


Fig.5 Absorption spectrum of pharmaceutical  
图 5 成药的吸收谱

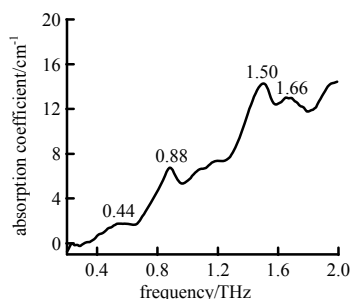


Fig.6 Absorption spectrum of excipient 1  
图 6 辅料 1 的吸收谱

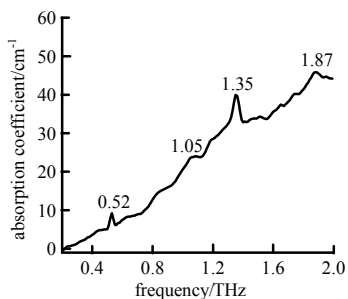


Fig.7 Absorption spectrum of excipient 2  
图 7 辅料 2 的吸收谱

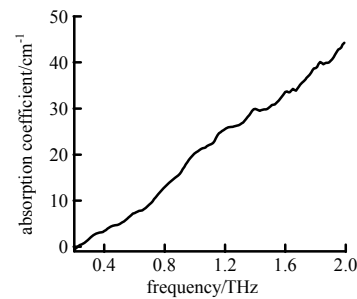


Fig.8 Absorption spectrum of excipient 3  
图 8 辅料 3 的吸收谱

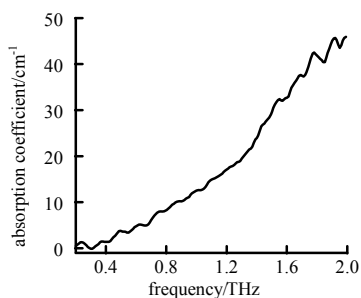


Fig.9 Absorption spectrum of excipient 4  
图 9 辅料 4 的吸收谱

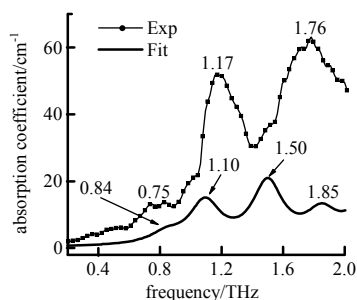


Fig.10 Comparison of experimental(Exp) and theoretical(Fit)  
THz absorption spectra of morphine hydrochloride  
图 10 盐酸吗啡实测光谱(Exp)和理论光谱(Fit)对比

### 3.2 理论模拟结果分析

为更好地理解盐酸吗啡实验光谱的产生机理,采用 DCT 对盐酸吗啡分子进行理论计算,得到盐酸吗啡分子最小能量构型以及对应的理论光谱。Cl 原子在盐酸吗啡分子中以阴离子形式存在,阴离子周围有束缚得不是很紧密的电子,电子分布较为弥散。为表征这些弥散电子的实际分布,对 Cl 原子加入弥散函数。盐酸吗啡原料药的实测光谱和盐酸吗啡分子的理论光谱如图 10 所示。实测光谱与理论光谱在峰形趋势和峰位上均有较好的一致性,实测光谱中 3 个特征吸收峰 0.75 THz,1.17 THz,1.76 THz 分别对应理论光谱的 0.84 THz,1.10 THz,1.50 THz。由于理论光谱是对单个盐酸吗啡分子进行理论仿真,而实测光谱所反映的太赫兹波段的振动除了分子内相互作用引起的振动外,还有分子间的相互作用以及晶格振动等造成,因此,理论光谱与实测光谱有一定偏差。

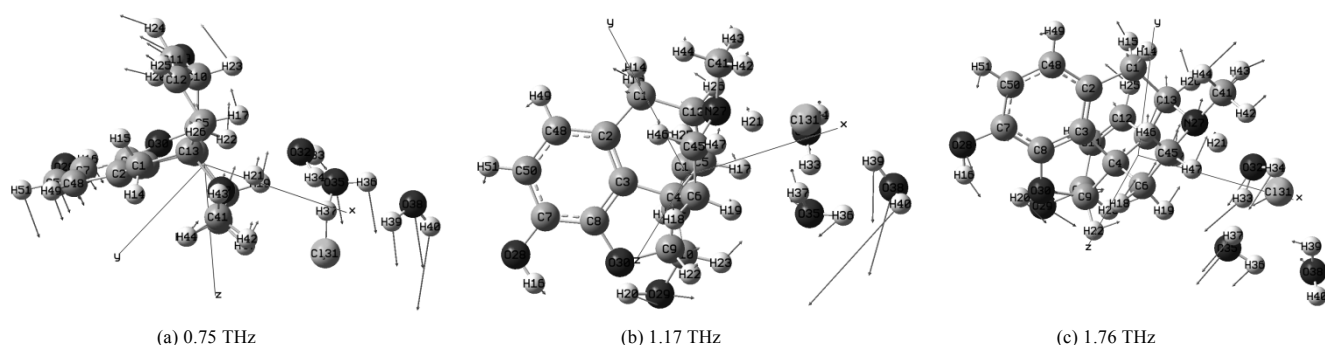


Fig.11 Vibration modes of morphine hydrochloride in terahertz band  
图 11 盐酸吗啡在太赫兹波段的振动模式

太赫兹主要表征分子间或分子内弱相互作用,如分子内的低频集体振动、分子间的弱相互作用氢键和范德华力、大分子的骨架振动和构型弯曲、晶格的低频振动以及声子振动模式等。通过 Gauss View6 对盐酸吗啡分子进行动态观察,对理论光谱不同吸收峰的产生进行归属。观察可知,盐酸吗啡分子 0.75 THz 处的吸收峰主要由以 C13,C9,C4 为中心,3 个原子团(C7-C48-C50-O28,C10-C11-C12-O29,C45-C6-N27)的面外摇摆振动,以及 H<sub>2</sub>O 分子(O38-H39-H40,O35-H36-H37)的面内摇摆振动引起,如图 11(a)所示。其中,面内和面外是由原子团所形成的环状结构或 H<sub>2</sub>O 分子所在的平面定义,平行于平面称为面内,垂直于平面或与平面呈一定角度称为面外。1.17 THz 处的吸收峰是由 4 个原子团(C48-C50-O28,C5-C13-C1,C10-O29-H23,O32-H33-H34)的面内摇摆振动、C9-C10-O29

的面外摇摆、H<sub>2</sub>O分子(O38-H39-H40,O35-H36-H37)的面外摇摆振动所引起,如图11(b)所示。1.76 THz处的吸收峰是由2个六元环(C45-N27-C13-C5-C4-C6,C4-C5-C12-C11-C10-C9)以及它们所带动的原子共同进行的扭曲振动、C7-C50-C48-O28的面外摇摆振动、3个H<sub>2</sub>O分子的扭曲振动引起,如图11(c)所示。这些振动均是盐酸吗啡分子中绝大部分原子都参与的集体振动所引起的。

通过理论模拟,对盐酸吗啡分子在太赫兹波段的吸收峰0.75 THz,1.17 THz,1.76 THz给出了理论的振动模式归属,为盐酸吗啡的分子鉴别提供了理论依据。

## 4 结论

通过太赫兹时域光谱技术得到了盐酸吗啡原料药、4种辅料、中间体、成药在0.2~2 THz波段的吸收谱,结果发现原料药特征吸收峰为0.75 THz,1.17 THz,1.76 THz,原料药到成药的THz光谱发生了改变,中间体和成药的吸收谱有非常高的一致性,说明包衣对于成药的THz光谱没有显著影响。辅料3和4不会对盐酸吗啡的鉴别造成影响,这为药物领域对盐酸吗啡进行快速鉴别提供了参考方法。采用密度泛函理论对盐酸吗啡分子进行了理论计算,理论吸收峰为0.84 THz,1.10 THz,1.50 THz,理论光谱与实测光谱有较好的一致性,太赫兹波段的吸收峰主要都是以原子团为主体进行面内摇摆、面外摇摆、扭曲振动为主要特征,不同吸收峰的振动模式不同,表征的都是盐酸吗啡分子中绝大部分原子参与的集体振动。这为太赫兹技术用于药物的快速鉴别提供了理论和实验基础,在建立太赫兹指纹光谱、盐酸吗啡的快速鉴别方面有良好的应用前景。

### 参考文献:

- [1] 孙素杰. 紫外分光光度法测定盐酸吗啡注射液含量[J]. 药物分析杂志, 1999,19(3):3-5. (SUN Sujie. Determination of the content of morphine hydrochloride injection by ultraviolet spectrophotometry[J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis, 1999,19(3):3-5.)
- [2] 倪京平,陈丽,魏玉梅. 高效液相色谱法测定食品中5种阿片生物碱[J]. 中国公共卫生, 2001,17(3):88. (NI Jingping, CHEN Li, WEI Yumei. Determination of 5 opioid alkaloids in food by high performance liquid chromatography[J]. Chinese Journal of Public Health, 2001,17(3):88.)
- [3] 常艳兵,刘艳玲,杨晓丽,等. 石墨烯/纳米金复合修饰玻碳电极差示脉冲伏安法测定盐酸吗啡[J]. 理化检验(化学分册), 2013,49(8):949-952,956. (CHANG Yanbing, LIU Yanling, YANG Xiaoli, et al. Differential pulse voltammetric determination of morphine hydrochloride with GE/Nano-Au composite modified glassy carbon electrode[J]. Physical Testing and Chemical Analysis(Part B:Chemical Analysis), 2013,49(8):949-952,956.)
- [4] 韩斯琴高娃,包琳,张美玲,等. 利用SERS检测盐酸哌替啶和盐酸吗啡注射液[J]. 分析试验室, 2017,36(2):160-163. (HAN Siqingaowa, BAO Lin, ZHANG Meiling, et al. Research on the detection of pethidine hydrochloride and morphine hydrochloride injection using surface enhanced Raman spectroscopy[J]. Chinese Journal of Analysis Laboratory, 2017, 36(2):160-163.)
- [5] 张同军,蔡晋辉,周泽魁.  $\beta$ -D-吡喃半乳糖的太赫兹光谱研究[J]. 光谱学与光谱分析, 2008(4):721-725. (ZHANG Tongjun, CAI Jinhui, ZHOU Zekui. Terahertz spectroscopic investigation of crystalline  $\beta$ -D-galactopyranose[J]. Spectroscopy and Spectral Analysis, 2008,28(4):721-725.)
- [6] 肖春阳,李鹏鹏,葛宏义. 奶粉中山梨酸钾的太赫兹光谱检测[J]. 太赫兹科学与电子信息学报, 2017,15(5):728-732. (XIAO Chunyang, LI Pengpeng, GE Hongyi. Terahertz spectral detection of potassium sorbate in milk powder[J]. Journal of Terahertz Science and Electronic Information Technology, 2017,15(5):728-732.)
- [7] 蔚旋. 炸药太赫兹光谱的仿真解析与测量应用研究[D]. 太原:中北大学, 2018. (WEI Xuan. Simulation analysis and application of scanning terahertz spectroscopy to explosive[D]. Taiyuan, Shanxi, China:North University of China, 2018.)
- [8] 张志远. 基于太赫兹光谱的毒品检测方法研究与应用[D]. 上海:上海应用技术大学, 2020. (ZHANG Zhiyuan. Research and application of drug detection method based on terahertz spectrum[D]. Shanghai, China:Shanghai Institute of Technology, 2020.)
- [9] DORNEY T D, BARANIUK R G, MITTLEMAN D M. Material parameter estimation with Terahertz Time-Domain Spectroscopy[J]. Journal of the Optical Society of America A:Optics and Image Science, and Vision, 2001,18(7):1562-1571.
- [10] DUVILLARET L, GARET F, COUTAZ J L. A reliable method for extraction of material parameters in Terahertz Time-Domain Spectroscopy[J]. IEEE J. Selected Topics in Quantum Electronics, 1996,2(3):793-746.
- [11] DUVILLARET L, GARET F, COUTAZ J L. Highly precise determination of optical constants and sample thickness in Terahertz Time-Domain Spectroscopy[J]. Applied Optics, 1999,38(2):409-415.