

热分析技术在中药及其制剂质控中的应用

湖北中医学院物化教研室(武汉430061) 陈振江* 许腊英 毛维伦

湖北钟祥市人民医院药剂科

李泽琴

摘要 概述热重量分析(TG)、差示热分析(DTA)、差示扫描量热法(DSC)、热微量转移法(TAS)等热分析技术在中药质量控制和中成药制剂及中药材鉴别等方面的应用,以及DTA、DSC的方法原理和仪器设备配置。

自1887年Lechatelier提出差热分析以来,随着化工、冶金、纺织、颜料,尤其是近代高分子化学的迅猛发展,使得热分析技术的应用范围不断扩大。本世纪60年代以来,该技术已逐渐推广于药剂学科研和生产技术领域。由于样品用量少(0.1~10mg),不用溶剂,测定速度快(通常1d内完成),数据精确,图形易懂等优点,使得热分析技术在中药活性成分的研究,中药材真伪品鉴别、中药制剂的质量分析诸方面有良好的应用前景。现就该技术在药剂学中某些应用概述如下。

1 应用概况

1.1 药物纯度的测定:药物纯度的测定是药品质量控制的重要内容之一。热分析技术用于中药纯度的测定有其独特的优点,如样品用量少且一般不需预处理等。但也有一定的要求,即样品的纯度>97%。然而在具体的操作方法上,可采用相应的措施使该技术能用于成分复杂的中药及制剂纯度的测定。a)如果不要 求试样纯度的具体数据,可用标准品与试样分别进行DTA或DSC测定,比较所得DTA或DSC曲线的峰形,便可迅速判别其纯度概况。b)如果样品纯度较差,且需要具体的纯度数据,可用高纯度样品来稀释样品,调节混合物的最终纯度>97%,再测DSC或DTA曲线,最后根据混合物的组成推算出试样的实际纯度。由于试样量极少,故只需用少量标准品便可完成纯度测定。例如,粉防己甲素和熊果酸这些从中药材提得的药品,目前尚无其它合适的定量分析方式。杨腊虎用DSC法成功地进行了纯度分析,并在测得药品总杂质含量的同时,还可获得各药物的准确熔点[1]。

1.2 药物赋形剂筛选和组分分析:赋形剂的正确选择,对提高药物稳定性、安全性、有效性及生物利用度有重要的意义。热分析技术可用于检查药物与赋形剂有无化学反应,有无化学吸附、共熔、晶型转变等物理化学作用发生。从而为药物赋形剂的筛选提供有价值的参数。例如,大蒜及其制剂是常用的中药。其有效成分为大蒜素。为提高大蒜素的稳定性并减少大蒜的刺激性,掩盖不良臭味,常用改变药物剂型的方法来实现,例如:使液体制剂固体化。这就需要 用适当的赋形剂制成相应的固体制剂。杨玮等用国产 β -环糊精为材料,制成大蒜素包合物,并用热分析技术精确地考察了温度对包合物中挥发性物质的影响;检验了包合物的形成。结果从热重分析图谱可知:包合物的抗分解性、热稳定性均较大蒜素 β -CD混合物有所提高,挥发性降低。包合物的稳定性与大蒜微囊制剂近似,但制备工艺和成本要比大蒜微囊大为简便和降低[2]。此外,倪维骅用DSC法成功地作出了淀粉、乳糖、PVP等几十种常用辅料的DSC谱,并将原始数据存入微机,编制了一套检索程序[3]。从而为中药制剂生产工艺中赋形剂筛选及配方中未知成分剖析,带来了极大的方便。

1.3 药物结晶水和游离表面水的测定:由于含水量对药物的有效成分、赋形剂及最终产品

*Address: Chen Zhenjiang, Department of Physical Chemistry, Hube College of Traditional Chinese Medicine, Wuhan

的稳定性有显著的影响,故应严格控制药物的含水量。药物中含有的结晶水与表面水有时难以区分,对中药材及其制剂情况更是如此。应用热分析技术可方便地解决这个问题。一般药物的表面水要比其内部的结晶水易于失去,将DTA与TG联用既可测得药物总的含水量,也能将其表面水和结晶水含量准确测定出来。中药固体制剂如片剂、丸剂、粉剂、栓剂、胶囊剂等均可用此法测定其含水量,并可同时测得药物干燥的最高安全温度。例如:中药鹤草 *Agrimonia pilosa* Ledeb.根芽的提取物鹤草酚和中药大叶唐松草 *Thalictrum faberi* Ulbr.中分离出的唐松草新碱均为抗癌的有效成分。郑俊民等采用油酸制成多脂质(139),并分别与鹤草酚、唐松草新碱配伍,以增强这2种药物的抗癌作用。他们用DSC技术考察了这种多脂质体的热致相变,并用TG测定。结果表明:在40~108℃之间的失重系脂质体表面自由水逸散,其失水率在80℃时近最大;温度达108℃时开始出现一尖锐的吸热相变峰,由于其间无失重,故108℃即为该药物体系最高安全干燥温度^[4]。

1.4 中药材真伪品鉴别:药物都具有自己特有的DTA或DSC曲线。应用热分析技术鉴别中药材的种类及真伪是很方便的。例如:药用乳香在我国属紧俏药物全部靠进口。最主要的是索马里乳香和埃塞俄比亚乳香,两者质量差异很大,但性状却十分相似彼此很难辨认。倪锡荣用DSC鉴别法直接用固体乳香作试样,成功鉴别出这2种乳香^[5];林锦明用DTA法对天然牛黄和人工牛黄进行了鉴别。发现天然牛黄在305℃、449.5℃、527.5℃处有放热峰,在397℃、474.5℃处有吸热峰。而人工牛黄在上述温度下没有这些特征峰^[6];陈栋华等用热分析技术进行了阿胶真伪品鉴别。他们用DSC法系统地研究了驴、黄牛、水牛和猪皮胶。根据这4种胶在不同的温度段出现的各自的特征部分,成功地鉴别出这4种胶^[7]。

1.5 其它方面的应用:热分析技术在药剂学中的应用还包括:绘制药物体系的相图^[8],借以求得共熔点用于指导药物配伍;药物稳定性预测^[9];药物晶型的研究^[10];中药成方制剂的鉴定研究等。例如:曾美怡等用热微量转移法(TAS)配合薄层色谱技术成功地进行了成分复杂的中药成方制剂如七厘散、冠心苏合丸、复方丹参片、银翘解毒片、六味地黄丸等的鉴定研究^[10],不但得出了各药物的配方组成,而且区别出了不同生产厂家出品的同一种药物,如银翘解毒片、六味地黄丸等。此外,辛夷及混淆品的鉴别也获成功^[12]。

2 DTA、DSC方法原理及测定仪器

当药物发生化学变化或物理变化时,常伴随有吸热或放热现象。如中药材及其制剂在生产、贮藏和使用过程中会出现失水、还原、分解等吸热现象,同时也会出现水化、氧化、化合等放热现象。热分析就是利用这一特点,通过差热分析仪测定药物样品与参比物($\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ 或MgO等)的温差对时间的函数关系而得到的热分析图谱。DTA与DSC谱线形状相似,只是DTA以样品与参比物材料的温差为纵坐标,而DSC纵坐标是以J/S为单位表示放热或吸热的速率。在具体分析中图谱中峰的方向表示吸热或放热(通常峰表示放热,谷表示吸热);峰的数目表示在测定温度范围内待测药物样品发生变化的次数;峰的位置表示发生转化的温度范围;峰的面积反映热效应数值的大小;峰高峰宽及对称性与测定条件有关外,往往还与样品变化过程的动力学因素有关。这样从差热图谱中我们既可由峰的方向和面积测得药物变化过程的热效应,还可通过图谱特征鉴别药物的真伪、纯度、晶型和计算药物反应的活化能及反应级数并推算出药物在室温下的有效期等。目前,较先进的差热分析仪如DSC-7等可与电子计算机组成数据处理系统,使分析过程更为简捷,测定过程完全程序化,自动化,且不受外界干扰。但由于价格方面的原因,上述设备难于在基层单位普及。国内可推广使用的是

毛黑壳楠树皮中荷包牡丹碱的提取

云南省玉溪地区药品检验所(653100) 张树云

毛黑壳楠 *Lindera megaphylla* Hemsl 系樟科山胡椒属植物。药用部位为树皮,民间取其树皮水煎服用于治疗头痛、腰痛、牙痛以及外伤性疼痛等疗效较好。该植物的化学成分至今未见报道,为此对毛黑壳楠树皮的化学成分进行了研究,并从中提取分离得到了荷包牡丹碱,其化学结构式见图。

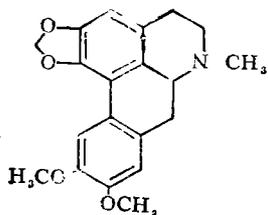


图 荷包牡丹碱的化学结构式

1 提取和分离

取云南通海产自然阴干的毛黑壳楠树皮干粉(100目筛)600g,用氯仿冷浸提取3次后,回收氯仿,残渣用含乳酸的水溶液尽量使溶解,用氨试液调至碱性,析出的沉淀用氯仿萃取,挥去氯仿,得黄色结晶状物,经无水乙醇重结晶,得白色结晶14.9g。该品极易溶于氯仿,溶于无水乙醇,在乙醇中遇盐酸呈白色胶状沉淀;遇生物碱试剂产生沉

淀,加硝酸产生棕色;经TLC检识为一个斑点, R_f 值为0.49〔吸附剂:硅胶G(上海荧光化工厂);展开剂:四氯化碳-丙酮-氨试液(40:32:1)〕。

2 鉴定

mp168.5~169.5°C, $[\alpha]_D^{25} + 57.9^\circ$ (c, 1.0, 氯仿)。UV λ_{max}^{EtOH} nm: 220, 281 (log ϵ 4.20), 305 (log ϵ 4.24), 311.5。MS m/z: 339.14 (M^+), 338 (基峰), 307; 分子式 $C_{20}H_{21}O_4N$ 。IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1266, 1043 (醚键), 925 ($CH_2 < \overset{O}{\parallel}$), 1600和1580 (芳环); 1H NMR ($CDCl_3$, TMS) δ ppm: 2.54 (3H, s, >N-CH₃), 3.92 (6H, s, 2 \times O-CH₃), 5.91和6.06 (2H, d, J=1.5Hz, $CH_2 < \overset{O}{\parallel}$), 6.77 (1H, s, C₈-H), 7.67 (1H, s, C₁₁-H)。与L-dicentrine行混合测熔点不下降,其紫外光谱与红外光谱与L-dicentrine完全一致。根据上述数据,该化合物鉴定为荷包牡丹碱,与文献〔2,3〕一致。

致谢:原植物由中科院昆明植物所陈介研究员鉴定;质谱和核磁共振谱由中科院昆明植物所测定,木全章研究员解析;左旋荷包牡丹碱由云南中医学院王方才教授提供。

参 考 文 献

- 1 中国医学科学院药物研究所. 中草药有效成分的研究. 第一册. 北京: 人民卫生出版社, 1972.
- 2 Helene G, et al. The Journal of Nature

Products, 1975, 38(4): 462

- 3 国家医药管理局中草药情报中心站. 植物有效成分手册. 北京: 人民卫生出版社, 1986. 339 (1993-03-09收稿)

CDR-1型差动热分析仪(上海天平仪器厂),其主要技术性能及操作方法可参见文献〔13〕。

综上所述,热分析技术在药剂学中的应用前景是广阔的。由于种种原因该技术在基层单位的应用不够普及,尤其是在中药质量分析,中药材真伪品鉴别等方面的应用,远没有其用于化学药品这样普及和深入〔14〕。这是值得中药学工作者重视的。可以相信,热分析技术在中药学中的充分应用,必将对中药事业的进步起到推动和促进作用。

参 考 文 献

- 1 杨腊虎. 药物分析杂志, 1988, 8(6): 345
- 2 杨 玮, 等. 中国药科大学学报, 1987, 18(4): 293
- 3 倪维骅. 药物分析杂志, 1989, 9(1): 41
- 4 郑俊民, 等. 药学报, 1982, 17(12): 942
- 5 倪锡荣. 药物分析杂志, 1987, 7(5): 271
- 6 林锦明. 药学情报通讯, 1990, 8(4): 37
- 7 陈栋华, 等. 中草药, 1993, 24(6): 314
- 8 郑 硕. 国外医学—药学分册, 1983(6): 361
- 9 赵长文, 等. 药学情报通讯, 1990, 8(3): 73
- 10 王仲山. 国外医药参考资料—药学分册, 1978(4): 200
- 11 曾美怡, 等. 药物分析杂志, 1988, 8(4): 196
- 12 赵中振. 中药材, 1990, 13(8): 19
- 13 王仲山, 等. 药学通报, 1979, 14(7): 320
- 14 郑 颖. 药学报, 1987, 22(4): 278 (1994-01-17收稿1994-06-14修回)