

红外吸收光谱在药物生产及质量考察上的应用研究

第一报 胆酸的生产工艺与质量考察

董 善 士

Application of Infra-red Spectrophotometry in Drug Manufacture and Drug Quality Control

I. Investigation on Different Manufacturing Processes and Quality of Cholic Acid

Dong Shanshi

提 要

本文利用元素分析、核磁共振、红外吸收光谱以及X射线衍射等分析手段,对胆酸的同质多晶体作了较深入的质量考察,并提出了相互转化方法。

胆酸(Cholic acid)是一种天然的甾体化合物。它常与甘氨酸(glycine)或牛磺酸(taurine)结合成胆汁酸的形式存在于动物的胆汁中,是贵重药材牛黄的主要成份之一,具有健胃、镇痉、镇痛和促进胆汁分泌作用^[1]。

目前国内胆酸的制备系采用从牛、羊胆汁中直接提取的方法,有两种工艺,即老工艺和新工艺。如将新、老两种不同工艺的产品,进行红外光谱分析,发现图谱存在着明

显的差异。经与国家标准品胆酸(卫生部药品检定所提供,批号:740706、761107)、进口品胆酸(B、D、H、)对照比较,发现新工艺产品与进口品的红外光谱一致,亦与Sadtler标准图谱一致^[2],而老工艺产品与国家标准品一致。不言而喻,国家标准品与进口品也存在着同样的差异。两种产品的红外图谱及其主要谱带的解析参见图Ⅰ. 1~3及表1。

表1 两种胆酸红外图谱主要谱带的解析

主要带的位置与强弱 (cm^{-1})		解 析
A 型	B 型	
3520		游离 ν OH, 存在于A型中, 这是由于晶 体内部位阻现象的关系
3310尖	3310宽	氢键 ν OH, 缔合程度不同
2925	2925	甲基和次甲基的 C—H 伸展振动吸收
2860	2860	
1705	1705	ν C=O
1460	1460	甲基和次甲基的 C—H 对称弯曲振动吸收
1440强	1440弱	
1370	1370	甲基的 C—H 不对称弯曲振动吸收
1280	1270	羧酸的 ν C—O
1250	1250	
1080强	1080弱	醇 OH 的 ν C—O
1050强	1050强	

A型: 胆酸的国家标准品或老工艺产品

B型: 胆酸的进口品或新工艺产品

由上述图、表可见, 两者存在着明显的差异。

本文的目的就是探讨造成这种差异的内在质量的原因和相互之间的关系。为此, 我

们进行了三方面的探讨: 样品中是否含有结晶溶剂^[3]; 样品是否存在光学异构体或几何异构体; 样品是否属于同质多晶体。

实 验 结 果 和 讨 论

一、元素分析测定

胆酸 ($\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_5$)理论值: $\text{C}_{70.55}$; $\text{H}_{9.87}$ 实验值: 国家标准品: $\text{C}_{70.28}$; $\text{H}_{9.94}$ 进口品: $\text{C}_{70.15}$; $\text{H}_{9.71}$ 绝对误差为 $\pm 0.5\%$ 以内

如果胆酸含有一分子水 ($\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$) 则理论值应为 $\text{C}_{67.57}$; $\text{H}_{9.93}$, 若含

有一分子乙醇 ($\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_5 \cdot \text{C}_2\text{H}_6\text{O}$), 理论值应为 $\text{C}_{68.68}$; $\text{H}_{10.20}$, 若含有一分子醋酸乙酯 ($\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_5 \cdot \text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$), 理论值应为 $\text{C}_{67.71}$; $\text{H}_{9.74}$ 。但是, 实验结果表明, 元素分析的实验值只与胆酸的理论值相符, 而与含有一分子结晶溶剂的胆酸理论值均不相符, 由此可见胆酸不含有结晶溶剂。这样就排除了结晶溶剂造成红外图谱差异的

因素。

二、比旋度测定

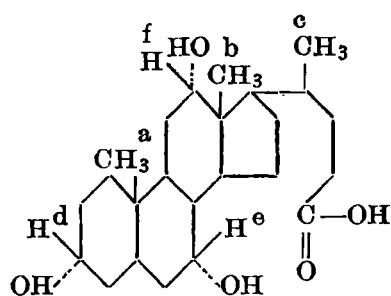
将国家标准品与进口品分别配制成0.6%乙醇溶液,用国产WXG-6自动旋光仪测定^[4];

国家标准品 $[\alpha]_D^{33} + 36.8$ (C=0.6%乙醇)。

进口品 $[\alpha]_D^{33} + 36.9$ (C=0.6%乙醇)。

两者比旋度相同,说明两者不是光学异构体。

三、核磁共振谱分析



化学位移(δ 值)

a	0.71	(3H)
b	0.91	(3H)
c	1.07	(3H)
d	3.36	(1H)
e	3.92	(1H)
f	4.06	(1H)

溶剂:丙酮-D₆, 参考:TMS

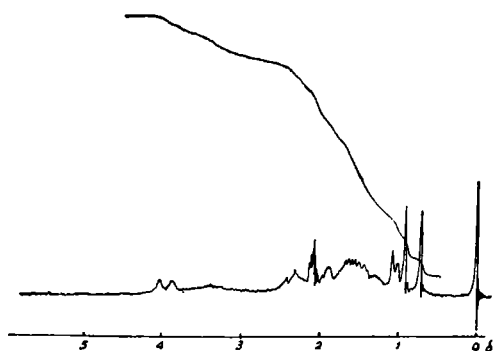


图 I 国家标准品(NMR)
(进口品的NMR图谱与之全同)

核磁共振谱表明国家标准品与进口品的化学位移(δ 值)完全相同,那末,它们的构型也应相同。据此,可以判断胆酸红外图谱的差异并不是由于结构的不同所引起的。

四、红外光谱分析

为了进一步研究考察胆酸的新、老工艺产品、国家标准品、进口品的红外光谱,我们利用了三种方法(溴化钾压片法、石蜡糊法、溶液法)进行了测定。同时还对不同溶剂重结晶、热处理、残留溶剂等产品进行了红外光谱的比较^[5]。现分述如下:

仪器:岛津IR-400型红外分光光度计。

1. 溴化钾压片法

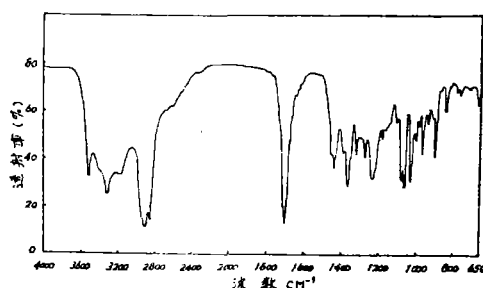


图 I-1 胆酸(国家标准品)1%KBr Cell-0.5mm(老工艺产品的IR图谱与之全同)

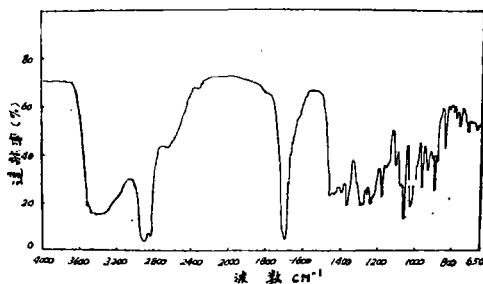


图 I-2 胆酸(进口品)1%KBr Cell-0.5mm(新工艺产品的IR图谱与之全同)

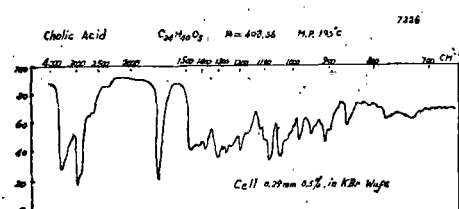


图 II—3 胆酸(Sadtler 标准图谱)

2. 石蜡糊法

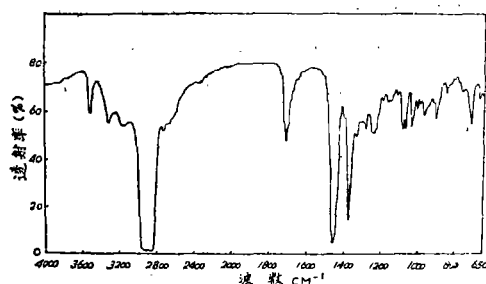


图 III—1 胆酸(国家标准品)

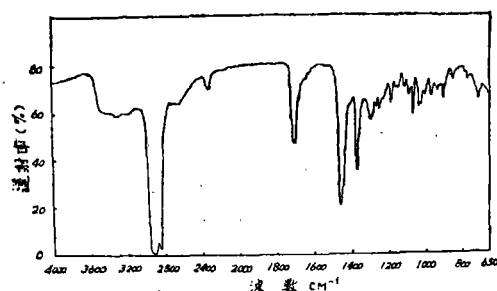
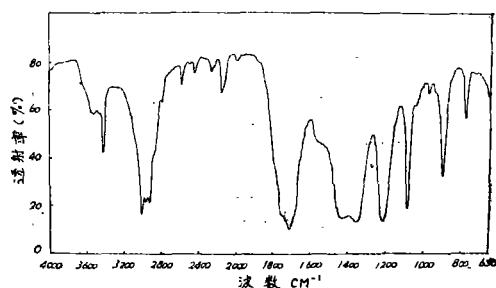


图 III—2 胆酸(进口品)

注：新、老工艺产品的石蜡糊法光谱图省略

3. 溶液法

溶剂丙酮(胆酸在 CCl_4 、 CHCl_3 中溶解度比较小)

图 IV 胆酸(老工艺产品) 20mg/2ml
Cell-0.1mm (新工艺产品的 IR 图谱与之全同)

4. 将胆酸的老工艺产品在室温条件下用醋酸乙酯重结晶, 新工艺产品用95%乙醇重结晶, 然后测定红外光谱, 结果互相转化, 参见图 V。

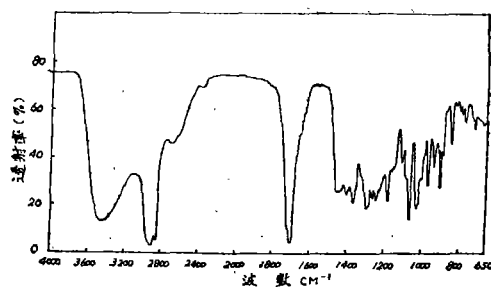


图 V—1 胆酸(老工艺产品用醋酸乙酯重结晶) 1%KBr Cell-0.5mm

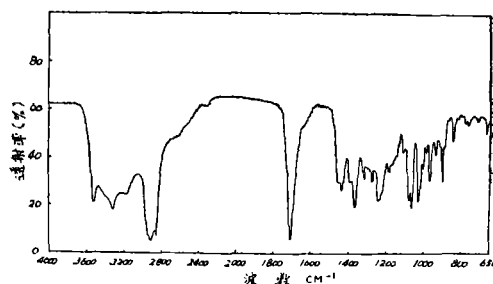
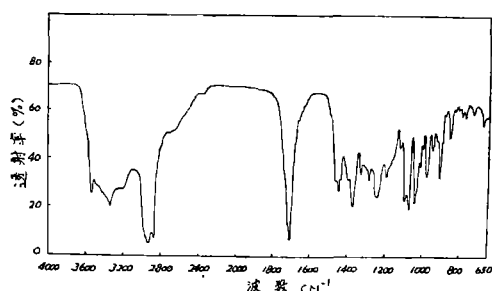


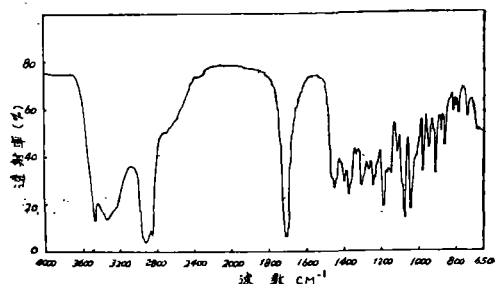
图 V—2 胆酸(新工艺产品用95%乙醇重结晶) 1% KBr Cell-0.5mm

5. 将胆酸的进口品和新工艺产品在 140°C 热处理4小时,再测定红外光谱,它们都转化为国家标准品和老工艺产品。红外图谱参见图Ⅶ。

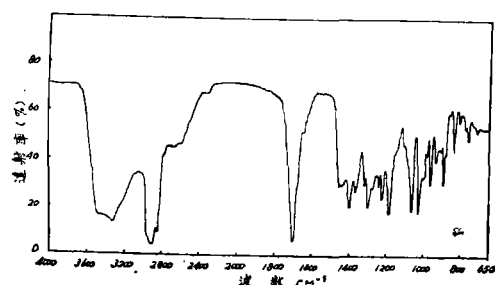


图Ⅶ 胆酸(新工艺产品经热处理)
1% KBr Cell-0.5mm

6. 胆酸中残留少量溶剂的红外图谱,参见图Ⅶ。



图Ⅶ—1 胆酸中残留少量乙醇
1% KBr Cell-0.5mm



图Ⅶ—2 胆酸中残留少量醋酸乙酯
1% KBr Cell-0.5mm

综合以上红外图谱进行分析,可以得出如下结论:

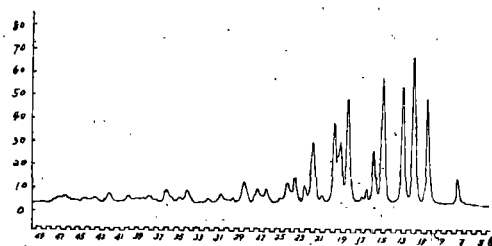
1. 用溴化钾压片法和石蜡糊法测定,胆酸的红外图谱存在着差异,而且这种差异敏感地表现在羟基伸展振动和弯曲振动区域。但是,一旦配成溶液后测定,它们的红外图谱就完全一致,这就表明有同质多晶体存在的可能。

2. 不同工艺产品用不同溶剂重结晶,它们的红外光谱可以互相转化。这就说明用不同的溶剂就可以得到不同的晶型。

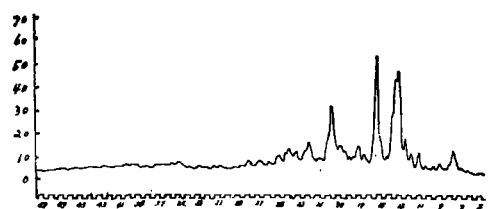
3. 胆酸的新工艺产品和进口品经热处理后就转化为老工艺产品和国家标准品。这也是同质多晶体的一种现象〔6〕。

以上三点是从红外光谱的分析角度初步阐明了同质多晶体是造成胆酸红外光谱差异的原因。

五、为了进一步确证胆酸同质多晶体的存在,我们又进行了X—射线衍射分析,参见图Ⅷ。



图Ⅷ—1 国家标准品的X—射线衍射图谱



图Ⅷ—2 进口品的X—射线衍射图谱

以上X—射线衍射图谱表明国家标准品和老工艺产品与进口品和新工艺产品的晶型是完全不同的,前者属于A型,后者属于B型。这就充分确证了胆酸同质多晶体的存在,同时为利用红外光谱检识同质多晶体的

存在, 提供了本质上的依据。

小 结

1. 本文利用元素分析、比旋度测定、核磁共振谱分析、各种条件下的红外光谱分析以及X—射线衍射分析等确证了新、老工艺胆酸产品的红外光谱差异是由于同质多晶体的存在造成的。

2. 利用红外光谱分析可以鉴别胆酸的新工艺产品和老工艺产品, 可以检查胆酸中是否存在少量溶剂。

3. 胆酸的红外光谱表明: 新、老工艺产品经过一定处理, 可以互相转化。

4. 通过红外光谱分析, 对胆酸的工艺路线革新提供了客观的依据, 对新、老工艺的生产具有一定的指导意义。

本工作是与南京生化制药厂协作进行的, 所有检品均蒙该厂提供, 特致谢意。

参 考 文 献

- [1] 林启寿编著: 中草药成分化学 61页, 1977
- [2] The Sadtler Standard Spectra IR Prism 722b
- [3] Heilbron I et al: Dictionary of Organic Compounds, Volume5 Phlor-Zym 1965, 3137 (London)
- [4] Charles J Pouchert: The Aldrich Library of Infrared Spectra, 1970, 1073B
- [5] Jeanette G Grasselli, William M Ritchey: Atlas of Spectral Data and Physical Constants for Organic Compounds, 2nd Edition, Vol.III, 1975, C⁴⁹⁴, 52, ibid. C⁴⁵⁵, 47.
- [6] Koji Nakanishi: Infrared Absorption Spectroscopy-Practical, 1962, 144. (Tokyo)