

振动光谱法研究灯盏花素固体分散体的分散特性

王玮 李晓曼 席欣欣 曹凯 程黎

(河南大学药学院 河南 开封 475004)

摘要 目的: 用拉曼和红外光谱法研究灯盏花素固体分散体的分散性, 以期获得一种新的简单易行的检查固体分散体分散性的方法。方法: 用溶剂法制备灯盏花素固体分散体, 用显微共焦拉曼光谱仪、傅里叶变换红外光谱仪和 X 射线衍射仪分别采集灯盏花素、乙基纤维素(EC)、灯盏花素: EC(1: 3) 的物理混合物(PM) 以及灯盏花素固体分散体(SD_{bre}) 的拉曼图谱、红外图谱和 X 射线衍射图谱并进行对比分析。结果: 灯盏花素以分子状态包埋在 EC 的网状骨架中, 三种方法得到一致的结果。结论: 拉曼光谱法快速、直接、对样品无损伤, 是一种新的理想的检查固体分散体分散性的方法。

关键词: 心血管用药; 缓释制剂; 黄酮类灯盏花素; 固体分散体; 拉曼光谱法; 红外光谱法; 分散机制; 包埋状态

中图分类号: R917

文献标识码: A

文章编号: 0254 - 1793(2011) 11 - 2118 - 03

Study on the dispersivity of breviscapine solid dispersion by vibrational spectrometry

WANG Wei ,LI Xiao - man ,XI Xin - xin ,TIAN Jing - hui ,CHENG Li

(Pharmaceutical College of Henan University ,Kaifeng Henan 475004 ,China)

Abstract Objective: To study the dispersivity of breviscapine solid dispersion by Raman spectrometry and infrared spectrometry in order to obtain a new and simple method in examining the dispersivity of solid dispersion. **Methods:** Breviscapine solid dispersion was prepared by solvent method. The Raman spectra ,infrared spectra and XRD spectra of breviscapine ,ethyl cellulose(EC) ,physical mixture ,solid dispersion were acquired by Raman and Fourier transform infrared spectrometers and X - ray powder diffractometry. And the spectra were compared with each other in order to find out the differences between breviscapine solid dispersion and other materials. **Results:** The three methods obtained the same result - breviscapine was dispersed in the reticular framework of EC in the state of molecule. **Conclusions:** Raman spectrometry which is fast ,direct and non - destructive is an ideal method in examining the dispersivity of solid dispersion.

Key words: cardiovascular drugs; sustained release preparation; flavonoid; breviscapine; solid dispersion; Raman spectrometry; infrared spectrometry; dispersion mechanism; embedding state

灯盏花素(breviscapine) 是从菊科植物短亭飞蓬 *Erigeron breviscapus* (Vant.) Hard. - Mazz. 中提取的黄酮类成分, 以灯盏乙素为主, 含少量灯盏甲素, 灯盏乙素的结构式如图 1 所示。灯盏花素主要用于治疗心血管疾病, 其口服制剂给药次数多, 生物利用度低, 研究显示, 用水不溶性的 EC 为载体制备灯盏花素缓释固体分散体, 可起到很好的缓释效果^[1]。

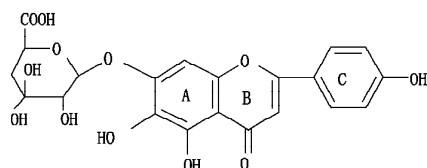


图 1 灯盏乙素的结构式

Fig 1 The structural formula of scutellarin

固体分散体(solid dispersion ,SD) 中药物分散状态的鉴别是质量检查的首要项目。常用的鉴别方法: 热力学分析法、X 晶体衍射、显微镜法、光谱法以及溶出度测定等。由于灵敏度的关系, 单独采用差示扫描量热法(DSC)、X 晶体衍射(XRD) 或者热台显微镜(HSM) 等方法通常不能直接准确地判断药物的物理状态, 其结果还有可能是相互矛盾的^[2]。因此需要联合多种手段来确证固体分散体中药物的理化状态, 并需通过傅里叶变换红外光谱(FTIR) 等分析手段研究药物和载体分子之间是否发生相互作用。近几年, 随着分析技术的进步, 一些新的方法, 如拉曼光谱法^[3], 也逐步应用于固体分散体分散机制的研究中。

1 仪器与试剂

1.1 仪器 CL-3 型恒温加热磁力搅拌器(郑州长城科工贸有限公司), RM-1000 型共焦显微激光拉曼光谱仪(英国 Renishaw 公司), 58BLD-301 固体激光器(美国 Melles Griot 公司), Leica DMLM 显微镜(英国 Renishaw 公司), AVATAR 360 傅里叶变换红外光谱仪(美国 Nicolet 公司), X Pert Pro 型 X 射线衍射仪(荷兰 Philips 公司)。

1.2 试剂 灯盏花素原料药(冕宁杰象药物原料有限公司, 20100612), EC(上海赫力思特化工有限公司, 20100321), 无水乙醇(分析纯, 20091223, 开封市芳晶化学试剂有限公司)。

2 方法

2.1 灯盏花素固体分散体(SD_{bre})的制备 采用溶剂法制备 SD_{bre} 。将灯盏花素和 EC 按质量比 1:3 混合均匀, 用无水乙醇溶解, 在 60~70℃ 水浴中蒸去溶剂, 并不断搅拌直至无醇味, 50℃ 干燥箱中干燥 12 h, 进一步除去溶剂, 粉碎, 过 80 目筛, 即得, 记为 SD_{bre} 。

2.2 物理混合物(PM)的制备 按质量比 1:3 称取灯盏花素与 EC, 混合, 研磨, 过 80 目筛, 即得, 记为 PM。

2.3 拉曼图谱的测定 分别取灯盏花素、EC、PM、 SD_{bre} 少许于载玻片上压平, 置于显微镜的载物台上, 调好样品测试点, 使激光通过物镜聚焦到样品测试点上, 进行测定。测定条件: 激发波长 457.5 nm, 物镜 50×/0.75, 目镜 10×/0.4, 50% 功率时照射到样品表面的激光功率为 50 mW, 分辨率 1 cm^{-1} 。

2.4 红外图谱的测定 采用 KBr 压片法, 分别测定灯盏花素粉末、EC、PM、 SD_{bre} 的红外光谱。

2.5 X 射线衍射图谱的测定 分别测定 EC、PM、 SD_{bre} 的 X 射线衍射图谱。测定条件: 高压强度 40 kV, CuK α , 管流 40 mA, 扫描步长 0.04°/0.5 s。

3 结果

3.1 拉曼图谱

EC 无明显的拉曼散射峰。PM 与灯盏花素的拉曼图谱在峰形、峰位、峰强上基本一致, 见图 2。

将 PM 的拉曼图谱与 SD_{bre} 的拉曼图谱互相对照, 可以看出形成固体分散体后拉曼图谱发生了明显的变化。最为明显的是在 SD_{bre} 的拉曼图谱中, 灯盏花素在 1661 cm^{-1} 的峰(C=O 伸缩振动^[4]) 向高

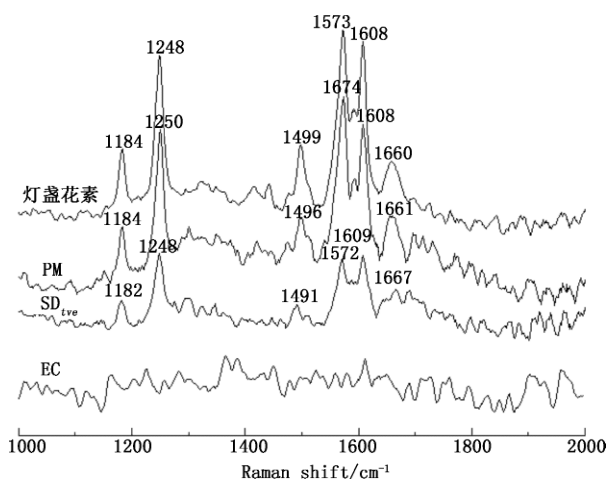


图2 灯盏花素、PM、 SD_{bre} 和 EC 的拉曼图谱

Fig 2 Raman spectra of breviscapine, PM, SD_{bre} and EC

波数位移到 1667 cm^{-1} , 且强度均明显减弱甚至消失; 1608 cm^{-1} 和 1574 cm^{-1} 的峰(C 环 CC 伸缩振动^[5]) 强度明显减弱; 1499 cm^{-1} 的峰(C 环 HCC 弯曲振动^[6]) 向低波数移动, 移动到 1491 cm^{-1} , 且强度均明显减弱; 1250 cm^{-1} 的峰(A 环 HCC 弯曲振动, HOC 弯曲振动) 和 1184 cm^{-1} 的峰(A 环 HOC 弯曲振动^[6]) 强度明显减弱。说明由于灯盏花素与 EC 分子间的相互作用, 使灯盏花素以分子状态包埋在 EC 的网状骨架中^[7]。

3.2 红外图谱

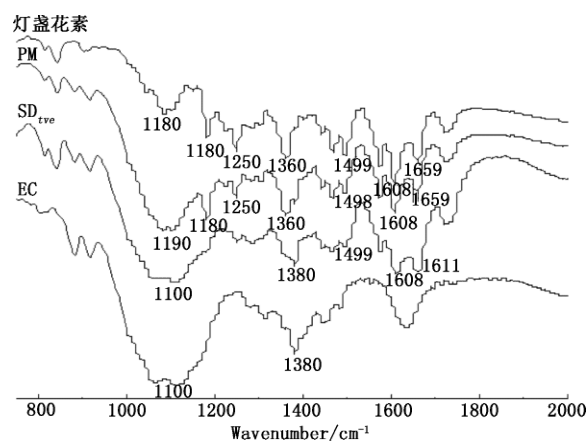


图3 灯盏花素、PM、 SD_{bre} 和 EC 的红外图谱

Fig 3 Infrared spectra of breviscapine, PM, SD_{bre} and EC

PM 与灯盏花素的红外图谱基本一致。仅灯盏花素 1080 cm^{-1} 处的峰向高波数位移到 1090 cm^{-1} 处, 可能因为载体在该处的峰较强, 将灯盏花素在该处的峰掩盖。

将 PM 的红外光谱与 SD_{bre} 的红外光谱互相对照, 图 3 可以看出形成固体分散体后红外光谱发生了明显的变化。在 SD_{bre} 的红外图谱中, 灯盏花素在

1659 cm^{-1} 的峰(C=O 伸缩振动)和 1608 cm^{-1} 的峰(C 环 CC 伸缩振动)峰明显变钝; 1499 cm^{-1} 的峰(C 环 HCC 弯曲振动)减弱甚至消失; 1360 cm^{-1} 的峰(A 环 CC 伸缩振动, HOC 弯曲振动^[4])消失, 同时出现了载体 1380 cm^{-1} 的峰; 1250 cm^{-1} 的峰(A 环 HCC 弯曲振动, HOC 弯曲振动)和 1180 cm^{-1} 的峰(A 环 HOC 弯曲振动)峰消失; B 环 C—O 伸缩振动峰向高波数位移, 1080 cm^{-1} → 1100 cm^{-1} , 且谱带变宽。说明灯盏花素可能包埋于 EC 网状骨架中, 使 SD_{bre} 中灯盏花素的结构发生变化, 对应图谱中特征谱带的位移或减弱甚至消失。

3.3 X 射线衍射图谱

X 射线衍射法不属于振动光谱法的范畴, 在本实验中仅起辅助佐证的作用。

由图 4 看出, SD_{bre} 图谱与 PM 图谱存在明显差别, 而与 EC 图谱相似, 没出现药物晶体的衍射特征峰, 表明药物晶体的消失, 药物以分子状态分散在 SD_{bre} 中。

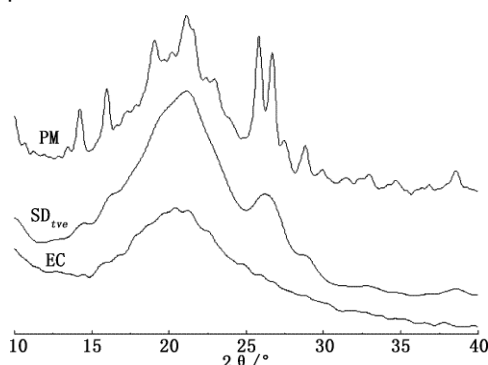


图 4 PM SD_{bre} 和 EC 的 X 射线衍射图

Fig 4 XRD spectra of PM SD_{bre} and EC

4 讨论

本实验根据药物和载体的性质选取溶剂法制备 SD_{bre} , EC 用无水乙醇溶解后, 在溶液中呈网状结构, 灯盏花素同时溶于溶液, 以分子状态进入网状结构, 将溶剂蒸发出去后, 灯盏花素通过与 EC 的相互作用, 以分子状态包埋在 EC 的网状骨架中。

由本实验看出, 拉曼光谱法不需要复杂的样品制备, 粉末固体样品可以直接测量, 不必研磨也不必压成溴化钾片; 谱峰清楚, 能提供分子骨架结构和分子间相互作用等信息; 快速, 对样品无损伤。因此, 拉曼光谱法是对固体分散体进行物相鉴别的理想工具。2010 年版《中国药典》已收录了拉曼光谱法指导原则, 相信拉曼光谱法以其独特的优势, 在药学中的应用会逐步得到推广, 有望成为药物分析中一种有效的鉴别手段。

参考文献

- 1 CHEN Guo-guang(陈国广), ZHANG Ke-ping(张柯萍), LI Xue-ming(李学明) *et al.* Preparation and dissolution of Breviscapine sustained release solid dispersions(灯盏花素缓释固体分散体的制备及溶出度的研究). *West China J Pharm Sci*(华西药学杂志), 2007 22(2): 169
- 2 CHEN Liang(陈亮), ZHOU Jian-ping(周建平), LV Hui-xia(吕慧侠). Application of physicochemical characterization methods and release Model in the release mechanism and stability of solid dispersion(物相鉴别及释药模型在固体分散体释药机制与稳定性研究中的应用). *Prog Pharm Sci*(药学进展) 2007 31(5): 204
- 3 ZHANG Yanl(张雁), YIN Li-hui(尹利辉), FENG Fang(冯芳). Introduce the application of Raman scattering method(拉曼光谱分析法的应用介绍). *Chin J Pharm Anal*(药物分析杂志). 2009 29(7): 1236
- 4 ZHOU Dian-feng(周殿凤). The abecedarian application of Raman spectrum on injections' appraisal of Chinese traditional medicine(拉曼光谱在中药注射剂鉴定中的应用初探). *Optical Instrum*(光学仪器) 2008 30(6): 42
- 5 Teslova T, Corredor C, Livingstone R *et al.* Raman and surface-enhanced Raman spectra of flavone and several hydroxy derivatives. *J Raman Spectrosc* 2007 38: 802
- 6 Unsalan O, Erdogdu Y, Gulluoglu M T. FT-Raman and FT-IR spectral and quantum chemical studies on some flavonoid derivatives: Baicalein and Naringenin. *J Raman Spectrosc* 2009 40: 562
- 7 LU Bin(陆斌). *New Techniques And New Dosage Forms of Drugs*(药物新剂型与新技术). Beijing(北京): People's Medical Publishing House(人民卫生出版社), 1998. 11

(本文于 2010 年 11 月 20 日收到)