阿魏酸和 4,4– 联吡啶药物共晶的合成及表征

牛慧慧（西北师范大学，甘肃　兰州　730000）

摘　要：阿魏酸是一种酚类抗氧化剂，溶解性差。通过溶剂缓慢蒸发法制备阿魏酸和 4,4- 联吡啶的药物共晶体，利用粉末 - X 射线衍射、红外光谱、差热分析对药物共晶进行表征以及溶解性测试。

关键词：药物共晶；溶解性；缓慢蒸发法

1 引言

药物共晶是由两种或两种以上不同分子或离子化合物按一定的化学计量比组成的单相物质。在过去的二十年里，共结晶可以改善原料药的物理化学性质，而无需对药物分子本身进行改变，通过共晶的形成，原料药物的化学稳定性、吸湿性、机械性能和流动性能等也会得到相应的改善[1–3]。

2 阿魏酸和 4, 4– 联吡啶药物共晶的制备

将阿魏酸（1.9mg，0.01mmol）和 4,4– 联吡啶（1.6mg，0.01mmol）按 1:1 的比例称取混合溶解在 4mL 乙腈溶剂中，使用磁力搅拌器在 70℃的条件下搅拌 30min 左右直至溶质完全溶解，然后使用透明塑料膜封口扎洞最后在室温下缓慢挥发，约 3 周左右的时间获得白色粉末状晶体。

3 阿魏酸和 4, 4– 联吡啶药物共晶的表征

3.1 药物共晶的红外光谱表征

阿魏酸分子和 4，4 联吡啶分子以及共晶的红外谱图特征吸收峰如图 1 所示，共晶对应的官能团羰基（C=O）相较于阿魏酸 1663cm^{-1} 和 4,4– 联吡啶 1589cm^{-1} 偏移到 1684cm^{-1} 处，且共晶在指纹区吸收峰较于阿魏酸和 4,4– 联吡啶分子较多，所以从特征吸收峰的位置偏移和指纹区的吸收峰可初步判定共晶的形成。

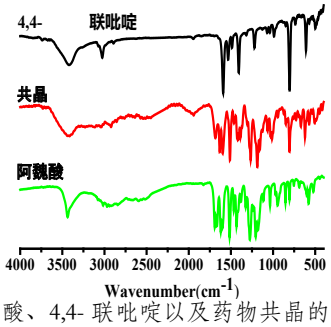


图 1　阿魏酸、4,4- 联吡啶以及药物共晶的红外光谱图

3.2 药物共晶的 PXRD 谱图

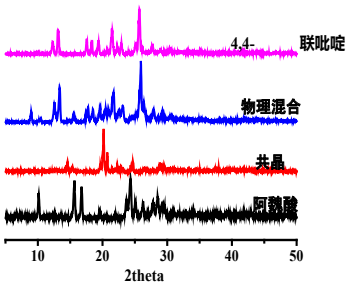


图 2　阿魏酸、4,4- 联吡啶以及共晶的 PXRD 图

图 2 的 PXRD 谱图从下到上依次是阿魏酸、共晶、物理混合以及 4,4– 联吡啶，从图 3–2 中可以观察到共晶的粉末衍射图谱不同于阿魏酸和 4,4– 联吡啶的衍射峰，有新的衍射峰存在，可证明共晶新相的存在。另外，比较阿魏酸和 4,4– 联吡啶的物理混合所呈现出来的衍射峰可知，共晶并非简单的物理混合相。

3.3 药物共晶的 DSC 谱图

从图 3 中所示 DSC 谱图可以观察到阿魏酸、4,4– 联吡啶和共晶的熔点分别为 249.93℃、207.66℃和 219.76℃，共晶的吸热峰不同于阿魏酸和 4,4– 联吡啶的吸热峰，说明共晶新相的形成。

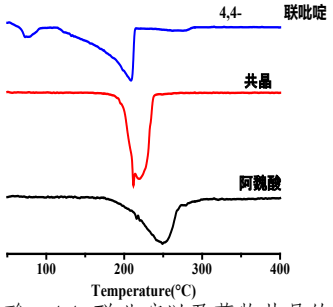
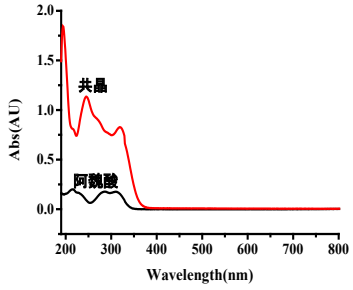


图 3　阿魏酸、4,4- 联吡啶以及药物共晶的 DSC 谱图

3.4 药物共晶的水溶解性测试

溶解性实验：使用紫外分光光度计对活性药物成分阿魏酸和所得共晶在蒸馏水中的吸光度进行实验测试，将所得吸收值绘制成图。具体操作步骤如下：分别用 10 mL 蒸馏水溶解 1 mg 纯的阿魏酸和所得药物共晶，超声 30 min 后静置 1h，从待测样品中取出 4 mL 溶液于石英槽中，使用紫外分光光度计测试其吸光度。

水为溶剂：分别称取 1 mg 的阿魏酸样品、共晶样品置于分别为 1 mg 于 10 mL 试管中，在将所称取的样品中分别加入 10 mL 蒸馏水，超声 30 min，室温环境下静置 1h。分别取静置后溶液的上层清液 4 mL 于蒸馏水润洗的石英槽中，使用紫外分光光度仪分别进行测试，将所得吸光度数据作图做图分析，从吸光度图分析各个样品的溶解性变化情况。结果如图下图所示：



如图所示，阿魏酸在蒸馏水中的主要吸收峰大致在 249 nm 左右，在这个特殊吸收峰处，阿魏酸的吸光度为 0.25 左右，而共晶的吸收度达到了 1.2 左右，共晶的吸收度明显增强，总体上共晶在波长变化范围之类相较于阿魏酸其吸光度整体比较高，这表明，所得共晶在蒸馏水中的溶解性相较于阿魏酸分子而言改善较明显。（下转第 221 页）

5 成矿规律及找矿方向

5.1 成矿规律

区内广泛出露太古界小塔子沟组（ Arjx ）含铁变质岩系，是本区铁矿形成和定位的最主要围岩，构造发育地段是成矿最佳场所。地壳初始阶段强烈的构造运动，产生大规模的断层、褶皱等构造带，伴随次生破碎带及裂隙带发育，为底部岩浆熔岩的上冲侵入创造条件，为含矿溶液的运移和成矿化学组分的沉淀提供场所，使大量含矿溶液赋存成矿，显示出沿构造裂隙沉积矿体。

5.2 找矿方向

上述成矿信息的研究对本区找矿有指导作用。本区太古界建平群小塔子沟组（ Arjx ）变质岩系是铁矿床的主要成矿围岩，加之本区构造运动活跃，岩浆活动频繁，这些因素促使铁组分活化、迁移、聚集，在有利地段沉淀富集成矿。因此，本区古老地层及构造裂隙带是找矿有利地段，并可借助地表标志褐色的山体、具有磁性直接找矿，可根据物探磁异常地段找矿，也可根据地层产状突变处找矿，因铁矿层和地层产状大致相同，可沿薄或贫矿层走向寻找大矿体。

6 结语

下巴沟铁矿归属于我国著名的鞍山式沉积变质型铁矿床，是中朝准地台中部巨型火山岩沉积成矿带的一部分，矿体呈层状及透镜状赋存于太古界建平群小塔子沟组（ Arjx ）含铁变质岩系内，是本区铁矿形成和定位的最主要围岩，岩体中裂隙发育，尽管被后期的花岗岩充填矿体遭到破坏，但大小不等的矿体在本区非常发育，证明具有良好的成矿条件。

本文通过对本区成矿信息综合分析研究，指出太古界建平群小塔子沟组及断裂构造发育地段是本区铁矿成矿最佳地段，矿体呈层状及透镜状出露地表，为找矿指明方向。

参考文献：

[1] 东北煤田地质局一五五勘探队 . 辽宁省北票市下巴沟地区铁矿普查报告 [Z].2011-07.

[2] 梁详济等 . 沉积变质中交代岩和有关铁矿形成机理的实验研究 [C]. 中国地质科学院学报 ,1988.

[3] 李娟 . 西安里铁矿成矿信息研究及找矿方向探讨 [D]. 西安 : 长安大学 ,2007.

[4] 刘宝珺 . 沉积岩石学 [M]. 北京 : 地质出版社 ,1980.

作者简介：

刘悦（1994- ），女，2015 年毕业于辽宁地质工程职业学院金属矿产与地质勘察专业，地质助理工程师，从事矿产地质勘察工程技术工作。

（上接第 219 页）

综上所述，本论文通过溶剂缓慢蒸发法制备了一种新型的药物共晶，通过对其进行表征，表明药物共晶的形成，其相纯度良好。药物共晶的水溶解性测试表明所得共晶的溶解性要好于阿魏酸的溶解性。

参考文献：

[1] 胡益勇 , 徐晓玉 . 阿魏酸的化学和药理研究进展 [J]. 中成药 ,2006,28(002):253-255.

[2]Childs S L, Stahly G P, Park A. The salt- cocrystal continuum: the influence of crystal structure on ionization state[J]. Molecular pharmaceutics,2007,4(3): 323-338.

[3] Friscic T, Jones W. Recent advances in understanding the mechanism of cocrystal formation via grinding[J].Crystal Growth and Design,2009,9(3):1621-1637.

（上接第 218 页）自觉遵守相关流程，并培养自身职业道德素养，实现良好的管控目标。

2.4 完善数据分析流程

在煤质化验工作流程中，数据的分析质量会对煤炭资源的质量管控造成影响。因此，需要重视数据分析的相关工作，确保化验过程中获得的相关数据能够按照相关要求以及规定内容进行处理。在完成数据记录工作后，还应当通过二次去人的方式，保证数据的可靠性。如果数据出现不良问题，则需要通过追溯责任的方式进行处理，确保后续应用效果能够符合标准。在数据分析阶段，工作人员还需要规范基础行为，并按照规定制定报表内容，使化验、制样、采样等流程能够在完善的工作规定框架下进行，实现良好的数据分析目标。

2.5 优化采样工作

煤质化验对样品的需求较为严格，因此需要针对采样流程进行优化，保证样品的可靠性。在这一过程中，如果管理人员发现化验煤质的差异较为明显，则需要进一步增加煤炭样品的数量，并保证其质量处于一致状态 [5]。如果仍然存在差异，则需要通过缩分与破碎处理的方式，使其可以达到良好的化验目标，为后续的煤炭资源利用质量提升打下坚实的基础，实现最佳分析与采样处理流程。

3 结束语

综上所述，煤质化验对煤炭质量管控具有重要的影响意义。因此，需要明确其应用效果，并采取有效的控制措施，使整体煤质化验工作能够达到最佳实施质量，降低煤炭出现问题的概率，实现良好的应用目标，为以后的进一步发展打下坚实基础。

参考文献：

[1] 王维伟 . 基于煤质化验对提高煤炭质量的作用研究 [J]. 山东工业技术 ,2017,000(001):68.

[2] 李璟 . 煤质化验技术及其常见问题解决方案 [J]. 化学工程与装备 ,2021(02):215-216.

[3] 杨玉莲 . 煤质化验在提高煤炭质量中的重要性分析 [J]. 中国高新区 ,2019,000(008):171.

[4] 李晓英 . 煤质化验对煤炭质量的影响及改进措施 [J]. 化工中间体 ,2019,000(002):21-22.

[5] 徐建 . 利用煤质化验工作提高煤炭质量的研究 [J]. 内蒙古煤炭经济 ,2020(17):49-50.

作者简介：

李慧（1992- ），女，汉族，山西大同人，2018 年 7 月毕业于辽宁工程技术大学，机械设计制造及其自动化专业，大学本科，助理工程师，从事煤质化验工作。