

辣椒碱在不同介质中的平衡溶解度及 TPU 膜载药性能分析

张美娜, 朴香花, 黎哲, 张永太, 赵继会, 冯年平*
(上海中医药大学, 上海 201203)

[摘要] **目的:**测定辣椒碱在供热塑性聚氨酯弹性体(TPU)吸载的不同介质中的平衡溶解度,考察不同型号 TPU 膜的载药性能。**方法:**采用 UV 测定辣椒碱在乙醇、甘油、丙二醇和水中的平衡溶解度,考察其不同温度和 pH 条件下的平衡溶解度变化。在此基础上,评价不同型号 TPU 膜在不同介质中的载药行为,并考察温度与溶液 pH 对膜载药性能的影响。**结果:**辣椒碱在 50% 丙二醇中平衡溶解度最大,在水中最小;随着温度的升高,与有机溶剂体积分数的增大,辣椒碱的平衡溶解度均呈现上升趋势。pH 变化对辣椒碱在 30% 乙醇和 50% 丙二醇中的平衡溶解度有较大影响,而对其他介质中辣椒碱的平衡溶解度影响较小。TPU 膜载药性能受溶液种类、温度及 pH 的影响,溶液中辣椒碱浓度对 TPU 膜载药能力影响最大。**结论:**辣椒碱在 50% 丙二醇溶剂中溶解度最大,其与温度呈正相关,pH 会影响辣椒碱在不同溶剂中的溶解度;选择对药物有较大溶解度的溶剂,有助于 TPU 膜的载药。

[关键词] 辣椒碱;平衡溶解度;热塑性聚氨酯;甘油;丙二醇;载药性能

[中图分类号] R283.6;R284.1;O645.12 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)17-0023-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016170023

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160705.1430.006.html>

[网络出版时间] 2016-07-05 14:30

Equilibrium Solubility of Capsaicin in Various Menstruums and Drug Loading Property of Thermoplastic Polyurethanes

ZHANG Mei-na, PIAO Xiang-hua, LI Zhe, ZHANG Yong-tai, ZHAO Ji-hui, FENG Nian-ping*
(Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

[Abstract] **Objective:** To determine equilibrium solubility of capsaicin in different menstruums and investigate drug loading property of thermoplastic polyurethanes (TPU). **Method:** Excess capsaicin was mixed in pure water, ethanol solution, glycerol solution and propylene glycol solution, respectively, and was shaken for 24 h. UV was employed for determination of capsaicin dissolved in these solvents and the equilibrium solubility was calculated. What's more, the equilibrium solubility of capsaicin in these tested menstruums under the conditions of different temperatures and pH values was also assayed. After that, drug loading behavior of TPU in various menstruums containing capsaicin with different liquid temperature as well as pH values were evaluated. **Result:** At room temperature, the largest equilibrium solubility of capsaicin was achieved in 50% propylene glycol solution. As temperature increased, the equilibrium solubility was risen. The acidity of solvent impacted the equilibrium solubility, especially pH value of capsaicin in the high concentration of short-chain alcohols. The drug loading capacity of TPU was effected by the liquid temperature and pH values of the tested menstruums. **Conclusion:** The 50% propylene glycol solution holds the largest equilibrium solubility of capsaicin, which positively correlates with temperature. In addition, pH values of these tested solvents should be noticed in evaluation of this alkaloid in

[收稿日期] 20151013(023)

[第一作者] 张美娜,在读硕士,从事中药新型给药系统研究,Tel:021-51322684,E-mail: Amy.Zhang@Lubrizol.com

[通讯作者] *冯年平,教授,从事中药新型给药系统研究,Tel:021-51322198,E-mail: npfeng@hotmail.com

these tested menstruums. Increasing drug concentration in menstruum will contribute to improve TPU loading with capsaicin.

[Key words] capsaicin; equilibrium solubility; thermoplastic polyurethanes; glycerol; propylene glycol; drug loading property

辣椒碱(*N*-香草基-8-甲基-6-壬烯酰胺)是一种含酚羟基的生物碱,主要存在于辣椒中,为水难溶性成分。该成分具有消炎镇痛、活血化瘀的功效,已广泛应用于治疗关节炎及关节痛、肌肉酸痛、带状疱疹后遗神经痛等,还可减轻术后疼痛^[1-4]。现代研究认为辣椒碱可通过作用于 C 型感觉神经元上的 P 物质,对因神经传导 P 物质而引起的疼痛或瘙痒为主要症状的皮肤疾病起到一定治疗作用,且能促进外用药物的吸收^[5],可诱发肿瘤细胞凋亡而具有抗肿瘤效果^[6]。近年来,针对辣椒碱经皮给药制剂的研究报道较多,主要有软膏、凝胶、凝胶膏剂等,但这些制剂均需要较为复杂的制备工艺^[7]。聚氨酯全称为聚氨基甲酸酯,具备良好的生物相容性,无致畸、致癌和过敏作用,力学强度高,弹性好,已被广泛用于人造器官、人造血管、人造骨骼、人造透析膜等领域中^[8]。其中,热塑性聚氨酯弹性体(thermoplastic polyurethane,TPU)为一种良好的成膜材料,优点在于其稳定的药物扩散速率、良好的药物吸收性和较好的吸水膨胀性能,可望作为新型透皮载体。以 TPU 作为辣椒碱经皮给药载体,可有效简化制备工艺,便于贮存和使用,且可节省成本。本实验测定了辣椒碱在水、乙醇、甘油和丙二醇等不同介质中的平衡溶解度,并考察了 pH 对药物平衡溶解度的影响,在此基础上,系统评价不同型号 TPU 膜在各种介质中的载药性能,以及介质温度与 pH 对膜载药的影响。

1 材料

UV-765 型紫外-可见分光光度计(上海精科仪器有限公司),BSA224S 型电子天平(德国 Sartorius 公司)。聚合物热塑性聚氨酯(美国 Lubrizol 公司),辣椒碱(郑州荔诺生物技术有限公司,纯度 98%),水为纯水,试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 辣椒碱的含量测定

2.1.1 溶液的配制 精密称取辣椒碱适量,加甲醇制成 $0.501 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的辣椒碱贮备液。

2.1.2 检测波长的选择 以甲醇作空白对照,对辣椒碱进行全波长扫描,结果表明辣椒碱在 280 nm 处有最大吸收峰。

2.1.3 标准曲线的绘制 精密吸取辣椒碱贮备液 0.5,0.75,0.9,1.0,1.25,1.5,2.0 mL,分别加甲醇定容至 10 mL 量瓶中,摇匀,以甲醇作为空白对照,于 280 nm 处测定吸光度 A ,以 A 为纵坐标,质量浓度为横坐标,得回归方程 $Y = 9.802X - 0.032$ ($R^2 = 0.994$),线性范围 $0.025 \sim 0.100 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

2.1.4 精密度试验 取 $0.05 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 辣椒碱溶液,以甲醇做空白对照,于 280 nm 处连续测定 6 次 A ,计算 RSD 1.9%;连续 6 d 测定 A ,每天 1 次,计算 RSD 2.8%,说明仪器日内与日间精密度均符合要求。

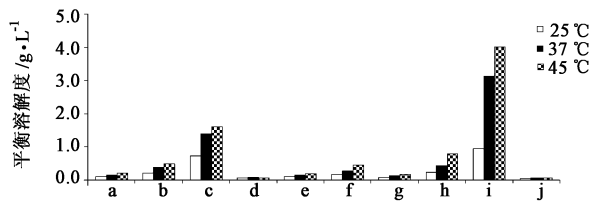
2.1.5 稳定性试验 精密吸取 6 份同批样品溶液,每隔 20 min 测定 1 次 A ,计算 RSD 1.9%,说明辣椒碱在 2 h 内稳定。

2.1.6 加样回收率试验 精密移取 $0.501 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 辣椒碱溶液 6 份,每份 1 mL,分别精密加入适量辣椒碱,分别精密加入甲醇溶解并稀释,计算回收率 98.04%,RSD 3.2%。

2.2 辣椒碱平衡溶解度的测定

2.2.1 温度和溶剂对平衡溶解度的影响 分别加水配制 10% 乙醇,20% 乙醇,30% 乙醇,10% 甘油,30% 甘油,50% 甘油,10% 丙二醇,30% 丙二醇,50% 丙二醇。取以上溶剂各 4 mL,置 10 mL 离心管中,分别加入过量辣椒碱,密封,横放于摇床中,振摇 24 h,10 000 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min,小心吸取上清,于 280 nm 处测定 A ($n = 3$)。分别考察室温(25 $^{\circ}\text{C}$),37 $^{\circ}\text{C}$ 和 45 $^{\circ}\text{C}$ 平衡溶解度,见图 1。辣椒碱平衡溶解度随乙醇、甘油、丙二醇体积分数的增加而增大,且随温度升高而增大;相同温度下,在 50% 丙二醇中的平衡溶解度最大,其在 45 $^{\circ}\text{C}$ 的平衡溶解度最大($4.02 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$)。

2.2.2 pH 对辣椒碱平衡溶解度的影响 分别以 Na_2HPO_4 与 KH_2PO_4 配制 pH 为 4.92,6.47,7.17 的磷酸盐缓冲液(PBS),并用 PBS 配制 10% 乙醇(pH 5.37,6.73,7.43),20% 乙醇(pH 5.63,6.95,7.61),30% 乙醇(pH 5.84,7.18,7.83),10% 甘油(pH 5.15,6.51,7.18),30% 甘油(pH 5.42,6.51,7.17),50% 甘油(pH 5.34,6.62,7.26),10% 丙二醇(pH 5.37,6.63,7.32),30% 丙二醇(pH 5.65,6.93,7.60),50% 丙二醇(pH 6.14,7.28,7.95)。



a. 10% 乙醇; b. 20% 乙醇; c. 30% 乙醇; d. 10% 甘油; e. 30% 甘油; f. 50% 甘油; g. 10% 丙二醇; h. 30% 丙二醇; i. 50% 丙二醇; j. 水 (图 2 同)

图 1 温度对辣椒碱在不同介质中平衡溶解度的影响 (n = 3)

Fig. 1 Equilibrium solubility of capsaicin in various menstruums under different liquid temperatures (n = 3)

考察室温下辣椒碱的平衡溶解度,方法同 2.2.1 项,见图 2。结果显示 pH 的变化对辣椒碱在不同介质中的平衡溶解度有一定影响。总体分析,介质酸度越大,辣椒碱平衡溶解度越大。

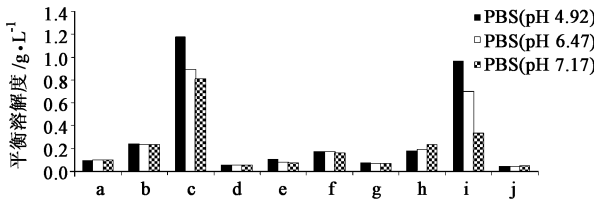


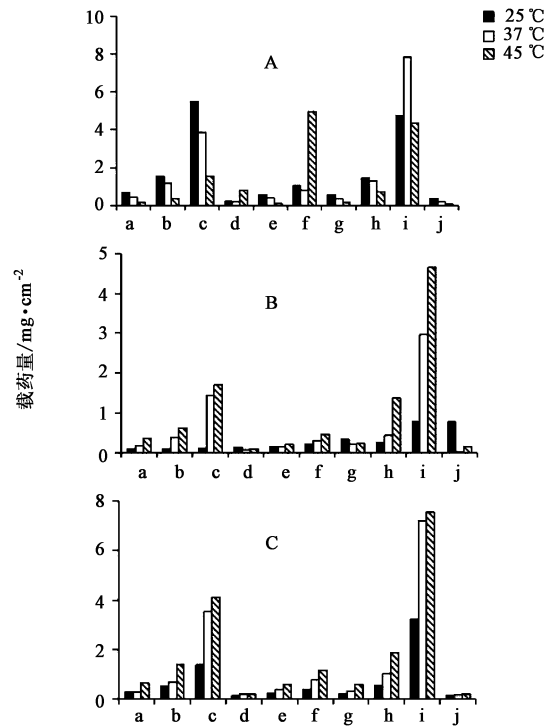
图 2 pH 对辣椒碱在不同介质中平衡溶解度的影响 (n = 3)

Fig. 2 Equilibrium solubility of capsaicin in various menstruums with different pH values (n = 3)

2.3 TPU 膜在不同辣椒碱溶液中的载药性能

2.3.1 温度 称取适量辣椒碱,分别加入水配制的不同溶剂,使辣椒碱质量浓度为平衡溶解度 (25, 37, 45 °C) 的 80%,置恒温振荡器中 (25, 37, 45 °C) 振荡 24 h。分别剪取膜约 0.1 g,置于 10 mL 上述制备的辣椒碱溶液中,浸泡 24 h,小心倒出剩余溶液,量取其体积,测定药物浓度,以减量法计算膜载药量,以游标卡尺量取、计算膜表面积 (n = 3),见图 3。结果发现随着介质温度的升高,500 型水凝胶性热塑性聚氨酯-0.381 mm (TG500-15 mil) 膜在不同体积分数乙醇与水中的载药量均呈下降趋势,而在不同体积分数甘油与丙二醇中的载药量变化呈现多样性。在乙醇及较高体积分数的甘油与丙二醇中,2000 型水凝胶性热塑性聚氨酯-0.254 mm (TG2000-10 mil) 膜的载药能力随介质温度升高而增强;TG2000-15 mil 膜在不同温度介质中的载药量变化呈现一致性,即随介质温度升高,载药量呈增大趋势。另外,随着介质中辣椒碱浓度的增大,TPU 膜的载药量越大;结合平衡溶解度的研究结果,推测药物浓度最高的介质组中,各型号 TPU 膜载药量均达到所考察的同种介质组中的最高值。

2.3.2 pH 称取适量辣椒碱,分别加入用不同 pH



a. 10% 乙醇; b. 20% 乙醇; c. 30% 乙醇; d. 10% 甘油; e. 30% 甘油; f. 50% 甘油; g. 10% 丙二醇; h. 30% 丙二醇; i. 50% 丙二醇; j. 水; A. TG500-15 mil; B. TG2000-10 mil; C. TG2000-15 mil (图 4 同)

图 3 TPU 膜在各种不同温度介质中的载药行为 (n = 3)

Fig. 3 Effect of liquid temperature on capsaicin-loading of TPU in various tested menstruums (n = 3)

PBS 配制的不同溶剂,使辣椒碱质量浓度为平衡溶解度 (25 °C) 的 80%,其余操作同 2.3.1 项,见图 4。结果显示在含有高体积分数有机溶剂的介质中,各型号 TPU 膜载药量基本随介质 pH 的升高而呈下降趋势;而水溶液组则随 pH 升高,膜载药量略有上升。在含有最高体积分数有机溶剂的介质中,不同型号 TPU 膜载药量均达到同类介质组中的最高值,表明溶液中辣椒碱浓度越大,TPU 膜的载药越大。含高体积分数有机溶剂的介质中,TPU 膜载药量在较小 pH 下有较高的载药性能,这与平衡溶解度的测定结果呈一致趋势,即低 pH 有利于辣椒碱的溶解,从而获得较高药物浓度,经 TPU 膜吸收后,达到较高载药量。

3 讨论

特殊 TPU 材料已广泛用于伤口护理、心脏病学、泌尿学等领域。基于该 TPU 材料良好的吸水性与生物相容性,以及辣椒碱较好的局部镇痛作用,开发基于 TPU 的辣椒碱新型局部给药系统具有较好的应用前景。本文选择水和常用醇类为溶解介质,且甘油和丙二醇具有较好的保湿作用,可防止 TPU 材料在局部应用时因失水过快而收缩。预试验表明

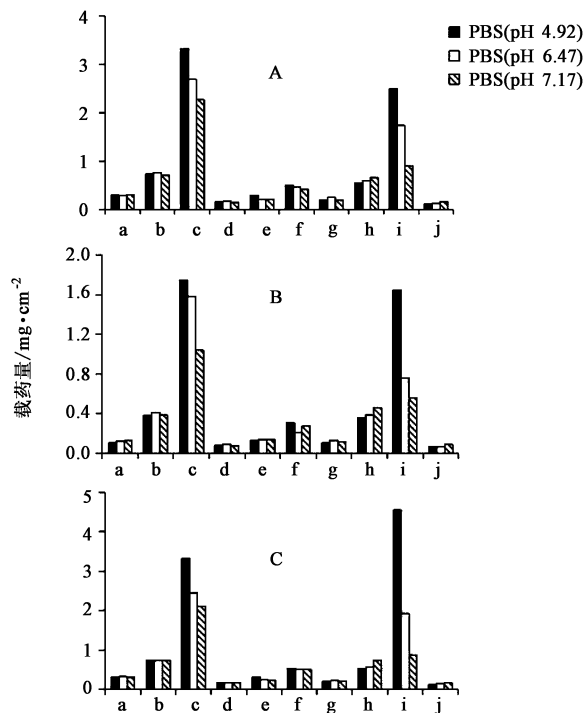


图 4 TPU 膜在各种不同 pH 介质中的载药行为 ($n=3$)
Fig. 4 Effect of pH on capsaicin-loading of TPU in various tested menstruums ($n=3$)

在较高体积分数 ($>50\%$) 的甘油与丙二醇水溶液中, TPU 材料易变脆而成碎片, 因此, 研究中将体积分数上限设为 50% 。考虑到辣椒碱为生物碱类化合物, 本研究考察了溶解介质 pH 对溶解度的影响, 而 pH 的设置仍以实际应用为参考, 设置在 $5\sim7$ 。

研究结果显示辣椒碱难溶于水, 在 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 水中的溶解度 $0.06\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$, 表明在人体温度下, 辣椒碱在水中的溶解性能很差^[9-11]。随着温度的升高, 辣椒碱的平衡溶解度均呈现上升趋势, 这符合多数化合物随温度升高而溶解度增加的规律。由于辣椒碱是一种游离生物碱, 故较低 pH 的溶解介质有助于增加其溶解度。在所考察的不同条件下, 各型号 TPU 膜对不同介质中辣椒碱的载药性能表现出多样化, 这

可能与不同型号 TPU 膜的内在结构与吸收不同溶液的性能有关, 另外, 各型号 TPU 膜表面对辣椒碱的吸附性能不同, 以及不同温度和 pH 下的介质对 TPU 膜吸附性能的干预, 也可能使 TPU 膜的载药行为发生变化。

[参考文献]

- [1] Smith H, Brooks J R. Capsaicin-based therapies for pain control [J]. Prog Drug Res, 2014, 68 : 129-146.
- [2] Singh U, Bernstein J A. Intranasal capsaicin in management of nonallergic (vasomotor) rhinitis [J]. Prog Drug Res, 2014, 68 : 147-170.
- [3] Thyagarajan B, Potian J G, Baskaran P, et al. Capsaicin modulates acetylcholine release at the myoneural junction [J]. Eur J Pharmacol, 2014, doi: 10. 1016/j. ejphar. 2014. 09. 044.
- [4] Rollyson W D, Stover C A, Brown K C, et al. Bioavailability of capsaicin and its implications for drug delivery [J]. J Control Release, 2014, doi: 10. 1016/j. jconrel. 2014. 09. 027.
- [5] Boyd K, Shea S M, Patterson J W. The role of capsaicin in dermatology [J]. Prog Drug Res, 2014, 68 : 293-306.
- [6] Díaz- Laviada I, Rodríguez-Henche N. The potential antitumor effects of capsaicin [J]. Prog Drug Res, 2014, 68 : 181-208.
- [7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 二部 [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 凡例 1.
- [8] 康平平, 宋文生, 韩冰冰, 等. 聚氨酯弹性体在医药领域中的应用 [J]. 化工新型材料, 2008, 36 (6) : 4-5.
- [9] 毕建云, 刘善新, 苏酪. 辣椒碱经皮给药的研究进展 [J]. 中国药房, 2013, 24 (43) : 4115-4118.
- [10] 卢秀霞, 滕希峰, 卢玉梅, 等. 辣椒碱亚微乳注射剂在家兔体内的药动学评价 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20 (6) : 114-117.
- [11] 李宏树, 张岭, 张莉, 等. 辣椒碱在不同介质中的平衡溶解度 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17 (18) : 40-42.

[责任编辑 刘德文]