

辣椒碱在不同介质中的平衡溶解度

李宏树^{1,2}, 张岭¹, 张莉^{1*}, 陈莉¹, 申去非¹

(1. 武警医学院药剂学教研室, 天津 300162; 2. 武警河北总队医院药剂科, 石家庄 050081)

[摘要] 目的: 测定辣椒碱在不同介质中的平衡溶解度。方法: 采用 HPLC 测定辣椒碱在生理盐水、油酸、肉豆蔻酸异丙酯、不同体积分数乙醇、乙醇-磷酸盐缓冲液、聚乙二醇 400 水溶液中的溶解度。结果: 随着所选用溶剂极性的降低, 辣椒碱的溶解度逐渐增大; 混合溶剂中半极性溶剂的比例增加, 辣椒碱溶解度逐渐增大; 当乙醇体积分数为 40% 时, 辣椒碱的溶解度增加到 $30.4 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。结论: 辣椒碱的平衡溶解度与介质的极性有关, 可通过调节介质的极性, 增加辣椒碱的溶解度。

[关键词] 辣椒碱; 平衡溶解度; 油酸; 肉豆蔻酸异丙酯; 乙醇; 介质

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)18-0040-03

Determination of Equilibrium Solubility of Capsaicin in Various Medium

LI Hong-shu^{1,2}, ZHANG Ling¹, ZHANG Li^{1*}, CHEN Li¹, SHEN Qu-fei¹

(1. Department of Pharmacy, Medical College of Chinese People's Armed Police Force, Tianjin 300162, China;
2. Department of Pharmacy, Hebei Peoples Armed Police Corps Hospital, Shijiazhuang 050081, China)

[Abstract] **Objective:** To determine the equilibrium solubility of capsaicin in various medium. **Method:** To determine the solubility of capsaicin in physiological saline, oleic acid, isopropyl myristate, different concentration of ethanol, ethanol-phosphate buffer solution and polyethylene glycol 400 by HPLC. **Result:** The solubility of capsaicin increases with the decreasing polarity of solvent and the increasing percentage of semi-polarity solvent. When the concentration of ethanol was 40%, the solubility of capsaicin increased to $30.4 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$. **Conclusion:** The equilibrium solubility of capsaicin depends on the polarity of the medium. We can regulate the polarity of the medium

[收稿日期] 20110106(002)

[第一作者] 李宏树, 药师, 硕士, 从事药剂学研究, Tel: 022-60578196

[通讯作者] * 张莉, 教授, 硕士, 从事药物新剂型等研究, Tel: 022-60578196, E-mail: zhli62tianjin@yahoo.com.cn

选择 50 ℃ 的脱色温度为最佳。

3 讨论

本试验主要研究了活性炭粉末脱除麦冬多糖色素的工艺, 初步考察了麦冬多糖脱色的基本工艺条件。活性炭的表面具有未被化学键饱和的碳原子, 而大多数色素具有共轭双键结构, 很容易被吸附, 但同时活性炭也会吸附部分多糖, 造成损失。因此, 对多糖的损失率和脱色率进行综合考虑是很有必要的。在脱色试验中优选出来的最佳条件, 较大程度地除掉了多糖中的色素成分, 尽可能地降低了多糖的损失。由于单因素试验只是局部优化结果, 不能够综合反映各种因素、水平间的交互作用, 可再进一

步应用正交设计、响应面分析法等对脱色工艺进行优化, 提高麦冬多糖的脱色率。

[参考文献]

- [1] 中国药典. 一部[S]. 2010:145.
- [2] 范俊, 张旭. 麦冬多糖药理研究进展[J]. 中医药学, 2006, 24(4): 626.
- [3] 赵龙, 阮美娟, 秦学会, 等. 萘酮-硫酸法测定慈姑中多糖的含量[J]. 食品研究与开发, 2009, 30(12): 118.
- [4] 黄纯, 马驰, 宋慧智, 等. 亮菌多糖提取中脱蛋白和脱色素方法比较[J]. 药学与临床研究, 2007, 15(1): 45.

[责任编辑 全燕]

to increase the solubility of capsaicin.

[**Key words**] capsaicin; equilibrium solubility; oleic acid; isopropyl myristate; ethanol; medium

药物的溶解度与制剂、剂型的选择以及处方、工艺、质量控制等具有密切的相关性,对药物在体外的溶出和体内的吸收至关重要,难溶性药物在水中溶解度小,难以被机体吸收,体内消除速度较快,生物利用度低^[1-2]。辣椒碱为芳草酰胺类生物碱,水中溶解度很小,因而限制了辣椒碱新剂型的研究,致使辣椒碱临床使用的剂型较为单一;同时低溶解度对于制剂处方筛选也极为不便。因此,为了考察辣椒碱在常用溶剂中的溶解性,本研究采用 HPLC 考察了不同介质中辣椒碱的平衡溶解度,为辣椒碱相关制剂的处方设计和成型工艺研究提供理论依据,为研制改善辣椒碱生物利用度和药效的新剂型奠定试验基础。

1 材料

LC-10AT VP 泵、SPD-10A 检测器、CTO-10AS 柱温箱(日本岛津),METTLER AE100 型电子天平(瑞士梅特勒),mLli-QLa-Bo 小型纯水机(美国 Millipore 公司),PHS-25 型酸度计(上海雷磁仪器厂),HZS-H 型水浴振荡器(哈尔滨市东联电子技术开发有限公司)。

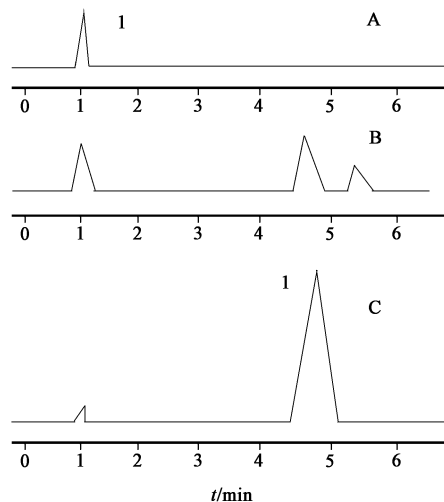
辣椒碱对照品(中国药品生物制品检定所,批号 0839-200102),辣椒碱(纯度 95%,南京天舒食品添加剂有限公司,批号 TS060315),磷酸(分析纯,天津化学试剂三厂),甲醇为色谱醇,其他试剂和试药均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 HPLC 测定辣椒碱的含量

2.1.1 色谱条件 本研究参照文献[3-4]方法。Shim-dazuC₁₈ 色谱柱(4.6 mm × 150 mm, 5 μm),流动相甲醇-水-磷酸(15:85:0.2),流速 0.7 mL·min⁻¹,柱温 30 °C,检测波长 280 nm,进样 15 μL。在上述色谱条件下,辣椒碱的保留时间为 4.965 min,辣椒碱与杂质分离度 > 1.5(见图 1)。

2.1.2 标准曲线的制备 取辣椒碱对照品约 6 mg,精密称定,置 25 mL 量瓶中,加甲醇溶解至刻度,即得辣椒碱贮备溶液。精密取辣椒碱对照品贮备溶液 0.2, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0 mL, 分别置于 10 mL 量瓶中,加甲醇至刻度,混匀,分别吸取 15 μL 进样,按上述色谱条件测定峰面积,以峰面积积分值(A)为



A. 空白溶液; B. 样品溶液; C. 对照品; 1. 辣椒碱

图 1 辣椒碱的 HPLC

纵坐标,辣椒碱对照品溶液质量浓度(C)为横坐标,绘制标准曲线,得回归方程为 $A = 5\,459.1C + 439.4$ ($r = 0.999\,9$),表明辣椒碱在 $4.93 \sim 148.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 线性关系良好。

2.1.3 稳定性及回收率试验 按 2.1.2 项下方法,分别配制低($4.93 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$)、中($49.3 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$)、高($148.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$)3 个质量浓度的辣椒碱对照品溶液,连续进样 3 次,按 2.1.2 项下方法测定,得日内精密度 RSD 分别为 2.17%, 1.79%, 1.55%;以上样品每天进样 1 次,连续进样 3 天,得日间精密度 RSD 分别为 2.04%, 1.20%, 1.54%。辣椒碱溶解度的样品稳定性研究结果表说明溶液中辣椒碱在 24 h 内稳定。加样回收率试验低、中、高 3 个质量浓度的平均回收率为 99.7%, RSD 1.81%。

2.2 平衡溶解度法测定辣椒碱的溶解度

2.2.1 不同体积分数乙醇中辣椒碱的溶解度 试验中选择的溶媒体系分别为含乙醇 5%, 10%, 20%, 40% 的水溶液。取适量辣椒碱于具塞试管中,加适量上述溶液。将试管置于 $(36 \pm 1) \text{ } ^\circ\text{C}$ 的恒温水浴摇床中振摇,并保持试管溶液中始终有固体药物存在。平衡 72 h 后,将上清液用 $0.45 \text{ } \mu\text{m}$ 微孔滤膜保温过滤后,取样 $15 \text{ } \mu\text{L}$,进行 HPLC 检测,计算辣椒碱的质量浓度。结果显示,辣椒碱溶解度随乙醇体积分数的增加而增大;当乙醇体积分数为 40% 时,

辣椒碱的溶解度增加到 $30.4 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, 见图 2。

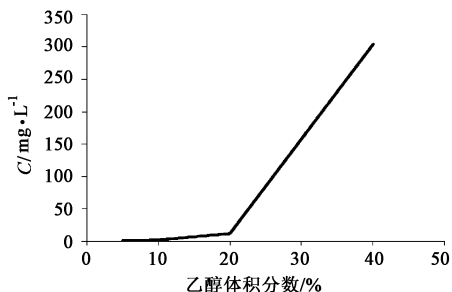


图 2 辣椒碱在不同体积分数乙醇中的溶解度

2.2.2 不同体积分数乙醇-磷酸盐缓冲液 (PBS) 中辣椒碱的溶解度 分别取乙醇和 PBS 按配制混合溶媒体系, 按 2.2.1 项下方法, 测定辣椒碱的溶解度。结果显示 20% 乙醇-PBS 中辣椒碱的溶解度为 $0.0364 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, 当乙醇体积分数达到 50% 时, 其溶解度增大至 $7.61 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, 见表 1。

表 1 不同溶剂中辣椒碱的溶解度 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

溶剂	溶解度/ $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	RSD/%
0.9% NaCl	0.0127 ± 0.0006	4.72
OA	63.5 ± 4.705	7.41
IPM	65.1 ± 4.245	6.52
20% EtOH-PBS	0.036 ± 0.0027	7.58
50% EtOH-PBS	7.61 ± 0.419	5.51
20% PEG400	0.162 ± 0.0097	5.99
50% PEG400	11.3 ± 0.372	3.29

2.2.3 不同体积分数聚乙二醇 400 (PEG) 中辣椒碱的溶解度 分别配制 20%, 50% PEG 400 水溶液, 按 2.2.1 项下方法, 测定辣椒碱的溶解度。结果显示 20% PEG 400 时, 溶解度为 $0.162 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$; 而当 PEG 400 的含量达到 50% 时, 其溶解度增大 $11.3 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ (表 1)。

2.2.4 单一溶剂体系中辣椒碱的溶解度 分别选择生理盐水、油酸 (oleic acid, OA)、肉豆蔻酸异丙酯 (isopropyl myristate, IPM) 的溶媒体系, 按 2.2.1 项下

方法, 测定辣椒碱的溶解度。结果显示, 辣椒碱在生理盐水中溶解度仅为 $0.0127 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, 随着选用溶剂极性的降低, 辣椒碱的溶解度逐渐增大, OA 和 IPM 中均达到 $60 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 以上 (表 1)。

3 讨论

由于辣椒碱在水中的溶解度较差, 为了提高辣椒碱的溶解度, 本实验考察了辣椒碱在制剂工艺过程中一系列常用溶剂介质中的溶解度。结果显示, 单一溶剂中, 随着溶剂极性降低, 辣椒碱的溶解度增大; 而混合溶剂中, 随半极性溶剂的比例增加, 辣椒碱溶解度逐渐增大, 辣椒碱在聚乙二醇 400 中的溶解度随 PEG400 用量增大而增加, 辣椒碱在乙醇中的溶解度显著高于水中的溶解度, 但是 PEG400 与乙醇用量一样时, 辣椒碱在 PEG400 混合溶剂中的溶解度高于乙醇。所以, 体外释放研究时的释放介质可选用 PEG400 水混合溶剂; 另外, 由于 PEG400 毒性和刺激性小于乙醇, 则以 PEG400 水混合溶剂溶解辣椒碱制备液体制剂更好, 本研究为辣椒碱的制剂研究奠定了基础^[5]。

[参考文献]

- [1] 沈松, 徐希明, 余江南. 难溶性药物的增溶及其缓/控释制剂研究进展[J]. 中国药事, 2007, 21(3): 196.
- [2] 张淑芸. 难溶性药物布洛芬的药剂学研究进展[J]. 海峡药学, 2007, 19(12): 10.
- [3] 张枚, 张莉, 陈莉, 等. 离体透皮接受液中辣椒碱的测定及体外透皮性能研究[J]. 武警医学院学报, 2009, 18(4): 300.
- [4] 张鹏威, 张莉, 徐贵华, 等. 促渗剂对辣椒碱经皮渗透的影响[J]. 海南医学院学报, 2010, 16(8): 964.
- [5] 张立军, 潘岳峰, 张多婷. 高效液相色谱法测定去氧氟尿苷在不同介质中的平衡溶解度和表观油水分配系数[J]. 中南药学, 2009, 7(12): 923.

[责任编辑 全燕]