



溶度参数表征中药复方溶解性能的研究

吴德智, 陈丽华, 王森, 朱卫丰*, 管咏梅

(江西中医学院 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004)

[摘要] 目的:探讨用溶度参数表征中药复方的溶解性能。方法:通过基团贡献法和反相气相色谱法(IGC)测定良肤处方有效成分及全方混合物的 Hansen 三维溶度参数,利用 Hansen solubility parameter in practice (HSPiP) 软件绘制 Hansen 溶解球,考察良肤处方有效成分及全方混合物在不同溶剂中的溶解情况,并采用近似溶解度试验进行验证。结果:在 Hansen 溶解球中,良肤有效成分与全方混合物能溶解在正辛醇、丙酮、醋酸乙酯、三氯甲烷、乙醚中,微溶于甘油、丙二醇、甲醇、乙醇,在水中难溶,都属于脂溶性物质,这与近似溶解度试验的结果吻合。结论:可利用溶度参数对中药有效成分及复方的溶解性能进行表征,该法与传统方法相比准确、方便、直观。

[关键词] 溶度参数;溶解性能;Hansen 溶解球;中药复方

近年来,运用中药提取物直接制成制剂越来越广泛,中药提取物的溶解性能直接影响制剂的制备工艺、稳定性及药效,但有关中药提取物溶解性能的研究报道较少,而对溶解性能考察也主要是测定混合物的饱和溶解度。

溶度参数(solubility parameters)是内聚能密度的平方根,是“相似相溶”原理的定量表达,亦即有“相似的溶度参数有相似的溶解规律,有相似的扩散、渗透、释放、吸收特性”^[1]。因此,掌握药物的溶度参数对于解释不同物质之间的可溶性、相容性问题,表征药物的溶解性能,进而进行处方筛选,预测制剂的稳定性等方面都具有重要的意义^[2]。本实验以良肤处方的有效成分以及全方混合物为研究对象,测定其三维溶度参数,通过 Hansen 球评价物质在不同溶剂中的溶解性能,为中药的提取、处方筛选、稳定性等的考察提供依据。

1 材料

BP211D Sartorius 电子天平(北京赛多利斯科学仪器有限公司); Agilent 6890 气相色谱仪(美国安捷伦仪器科技有限公司,配 GABA 1/8 2mm 不锈钢填充柱); Agilent 1200 液相色谱仪(美国安捷伦科

技有限公司); SZ-93 自动双重纯水蒸馏器(上海亚荣生化仪器厂)。

白鲜皮提取物、良肤复方(自制); GDX101 担体(80~100目)(兰州中科安泰分析科技有限责任公司); 正己烷、环己烷、正庚烷、正辛烷、壬烷、苯、甲苯、2-丁酮、2-戊酮、1,2-二氯乙烷、乙醇、1-丙醇、1-丁醇、氯仿、异丙醇、丙酮(上海国药集团试剂有限公司); 水为双蒸水,其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 IGC 法测定白鲜皮提取物与良肤复方 Hansen 三维溶度参数

根据正规溶液理论和晶格模型理论,物质 1 和物质 2 的 Flory-Huggins 相互作用参数 $\chi_{1,2}^\infty$ 包括焓和熵的贡献 χ_h^∞ 和 χ_s^∞ , 与其溶度参数 δ_1 和 δ_2 有关^[1]:

$$\chi_{1,2}^\infty = \chi_h^\infty + \chi_s^\infty = \frac{V_1}{RT}(\delta_1 - \delta_2)^2 + \chi_s^\infty \quad (1)$$

式中 V_1 为物质 1 摩尔体积, δ_1 为物质 1 的溶度参数, δ_2 为物质 2 的溶度参数。Guillet 将式(1)重排后得^[3]:

$$\frac{\delta_2^2}{RT} = \frac{\chi_{1,2}^\infty}{V_i} = \frac{2\delta_2}{RT}\delta_1 - \left(\frac{\delta_2^2}{RT} + \frac{\chi_s^\infty}{V_i} \right) \quad (2)$$

故可以通过 $\left[\left(\frac{\delta_2^2}{RT} - \frac{\chi_{1,2}^\infty}{V_i} \right) \right]$ 线性方程的斜率或截距求得物质 2 的溶度参数 δ_2 。

IGC 法即是利用上述原理测定化合物的总溶度参数(δ_i)和各分量的溶度参数(HSP)。将待测物均匀地涂布在惰性担体表面上,然后将其填装在色谱柱内,以不同已知溶度参数的化合物作为探针分子,

[收稿日期] 2009-08-11

[基金项目] 国家“十一五”支撑计划项目(2008BAI53B07)

[通信作者] * 朱卫丰,教授, Tel: (0791) 7119011, E-mail: zwflady@163.com

[作者简介] 吴德智,助教,主要从事中药药剂学方面的研究, Tel: (0791) 7119011, E-mail: wudez@tom.com



测试不同温度下探针分子在色谱柱内的比保留体积 (V_g), 由气相色谱理论和 Flory-Huggins 理论, 可以求得探针分子和待测物的相互作用参数 ($\chi_{1,2}^\infty$)^[4]。

但是, Hildebrand 溶度参数只适用于非极性溶剂, 对于分子间的极性和特殊交互作用, 使用受到限制。Hansen 在此基础上, 将溶度参数定义为由色散力 (E_d), 极性力 (E_p), 氢键 (E_h) 三者共同构成, 三维溶度参数及各分量 HSP 见式 (3) ~ (6)^[5]。

$$\delta_r^2 = \delta_d^2 + \delta_p^2 + \delta_h^2 \quad (3)$$

$$\delta_d = \frac{m_{n-alkanes} \times RT}{2} \quad (4)$$

$$\delta_p = \frac{m_1 - m_{n-alkanes} \times RT}{2} \quad (5)$$

$$\delta_h = \frac{m_2 - m_{n-alkanes} \times RT}{2} \quad (6)$$

$\delta_d, m_{n-alkanes}$ 分别是色散力系列的溶度参数值和斜率值, δ_p, m_1 分别是极性力系列的溶度参数值和斜率值, δ_h, m_2 分别是氢键系列的溶度参数值和斜率值。通过公式 (3) 求得三维总体溶度参数值 δ_i 。

2.1.1 色谱柱的填充 用丙酮溶解待测物质后, 将 GDX-101 担体与其充分混合, 在不断搅拌下缓慢蒸

发丙酮。待 60 °C 中静态老化 3 h 后, 将其填充于不锈钢填充柱。

2.1.2 色谱条件 Agilent 6890N 型气相色谱仪, FID 检测器, N_2 作载气 (流速 2 mL · min⁻¹), 进样口温度 230 °C, 检测器温度 280 °C。

2.1.3 探针分子的选择 根据探针分子与待测物分子间作用力的不同, 选择了色散力 (庚烷、辛烷、壬烷、己烷)、极性力 (2-丁酮、2-戊酮、1,2-二氯乙烷、1-丁醇)、氢键力 (乙醇、丙醇、氯仿、异丙醇) 三类探针分子。

2.1.4 测试 采用顶空进样法, 每个探针分子进样 5 次, 测定探针分子不同柱温下在色谱柱中的保留时间。

2.1.5 数据处理 计算出各系列探针分子与待测物的相互作用参数 $\chi_{1,2}^\infty$; 然后由最小二乘法求出 $\chi_{1,2}^\infty$ 和 $1/RT$ 的线性关系式, 从而外推出求得探针分子在 25 °C 下的 $\chi_{1,2}^\infty$; 以 $\left(\frac{\delta_i^2}{RT} - \frac{\chi_{1,2}^\infty}{V_i}\right)$ 进行线性回归, 其斜率为 $\frac{2\delta_i^2}{RT}$, 再由式 (4) ~ (6) 计算待测物的 HSP。见表 1, 2, 图 1。

表 1 探针分子与待测物的相互作用参数 χ_{12}^∞ (25 °C)

分子间作用力	探针分子	δ_i	白鲜皮提取物		良肤全方混合物	
			$\chi_{1,2}^\infty$	$\delta_i^2/RT - \chi_{1,2}^\infty$	$\chi_{1,2}^\infty$	$\delta_i^2/RT - \chi_{1,2}^\infty$
色散力	庚烷	15.1	-0.963 3	0.098 8	-1.38	0.101 7
	辛烷	15.5	-1.153 4	0.104 2	-1.82	0.109 4
	壬烷	16.8	-1.828 1	0.124 3	-2.10	0.1259
	己烷	14.8	-0.504 4	0.092 4	-0.76	0.094 4
极性力	2-丁酮	19.0	0.568 0	0.139 6	-0.21	0.148 1
	2-戊酮	18.3	0.022 0	0.135 0	-0.57	0.140 6
	1,2-二氯乙烷	20.1	0.655 9	0.155 4	0.46	0.157 7
氢键力	1-丁醇	23.3	2.348 9	0.193 7	1.57	0.202 1
	乙醇	26.5	4.386 1	0.209 2	3.92	0.217 2
	丙醇	24.3	3.416 1	0.193 2	2.60	0.204 1
	氯仿	19	0.049 9	0.145 2	-0.19	0.148 2
	异丙醇	23.6	2.941 2	0.186 2	2.10	0.197 2

表 2 白鲜皮提取物与良肤全方混合物的 HSP

待测物	δ_d	δ_p	δ_h	δ_i
白鲜皮提取物	19.35	4.45	8.65	21.66
良肤全方混合物	18.78	3.38	7.05	20.34

2.2 基团贡献法计算良肤有效成分的三维溶度参数

参照 Constantinou-Gani 法^[6]的基团贡献原则对良肤有效成分进行基团划分, 见表 3, 采用 HSPiP 软件对三维溶度参数进行估算, 见表 4。

2.3 利用溶度参数表征物质的溶解性能

根据热力学与 Hildebrand-Scott 正规溶液理论, 两种液体相互溶解是一个混合的过程, 即:

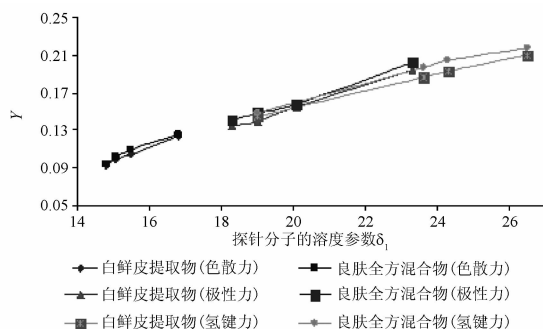


图 1 探针分子与待测物的 $\frac{\delta_1^2}{RT} - \chi_{1,2}^\infty (Y)$ 与 δ_1 关系

$$\Delta G_M = \Delta H_M - T\Delta S_M \quad (7)$$

体系混合过程要能自发进行, ΔG_M 必须是负值, 因为混合总是熵增的过程, 故 $\Delta S_M > 0$, 则有:

$$\Delta G_M < 0 \begin{cases} \Delta H_N = 0, \delta_1 = \delta_2 \\ \Delta H_M \rightarrow 0, \delta_1 \rightarrow \delta_2 \\ |T\Delta S_M| > |\Delta H_M| \end{cases} \quad (8)$$

这即是溶度参数表征溶解性能的依据^[7]。

Hansen 提出 1 个 Hansen 球的方法来处理溶解问题。由于色散力差别较小, 以色散参数的 2 倍值 $\Delta\delta_d$, 与极性参数 $\Delta\delta_p$ 和氢键参数 $\Delta\delta_h$ 作三维图, 对

表 3 良肤有效成分基团划分

成分	一级基团	二级基团
丹皮酚	$3 \times \text{AcH-}, 1 \times \text{Ac-}, 1 \times \text{CH}_3\text{CO-}, 1 \times \text{AcOH-}, 1 \times \text{CH}_3\text{O-}$	$1 \times \text{ACHO}$
白鲜碱	$1 \times \text{CH}_2 = \text{CH-}, 1 \times \text{-CH} = \text{C} <, 3 \times \text{AcH}, 3 \times \text{Ac}, 1 \times \text{CH}_3\text{O-}, 1 \times > \text{O}, 1 \times \text{-CH} = \text{N-}$	无二级基团贡献值
桉酮	$3 \times \text{CH}_3-, 3 \times \text{-CH}_2-, 1 \times \text{-CH} <, 1 \times > \text{C} <, 1 \times \text{-CH} = \text{CH-}, 1 \times \text{-COO-},$	$1 \times > \text{O} 1 \times \text{C-O-C} = \text{C}$
薄荷脑	$3 \times \text{CH}_3-, 3 \times \text{-CH}_2-, 4 \times \text{-CH} <, 1 \times \text{-OH}$	无

表 4 良肤处方有效成分 δ_i 和 HSP 估算

成分	δ_d	δ_p	δ_h	δ_t
丹皮酚	19.1	8.8	11.4	24.2
白鲜碱	20.0	11.3	4.2	21.5
桉酮	16.9	11.3	6.4	17.5
薄荷脑	16.4	5.2	10.8	19.7

于每一种物质存在 1 个三维球体, 其 HSP 值定位为 Hansen 球中心, 半径 R_0 表示溶解区域的范围, 可溶溶剂对应的点在球内或离球较近, 微溶或不可溶的离球较远, 可用溶剂与溶质的 HSP 差值 R_a 、相对内聚能 RED 来判断^[6]。

$$R_a = [4(\delta_{ds} - \delta_{dp})^2 + (\delta_{ps} - \delta_{pp})^2 + (\delta_{hs} - \delta_{hp})^2]^{1/2} \quad (9)$$

$$\text{RED} = R_a / m_0 \quad (10)$$

采用 HSPiP 软件按上述原理分析良肤有效成分、全方混合物和常用溶剂的 $\Delta\delta_i$, RED, 结果见图 2, 表 5。

由图 2 可知良肤有效成分及良肤复方混合物在同种溶剂中的溶解性能相似, 都是属于脂溶性物质。在图 2 中, 正辛醇、丙酮、醋酸乙酯、三氯甲烷、乙醚落在 Hansen 球内或离球较近, 说明良肤有效成分及全方混合物在这些溶剂中溶解性能良好; 甘油、丙二醇、甲醇、乙醇离 Hansen 球较远, 说明药物在其中的溶解性能较差; 而水离球较远, 说明药物在其中难

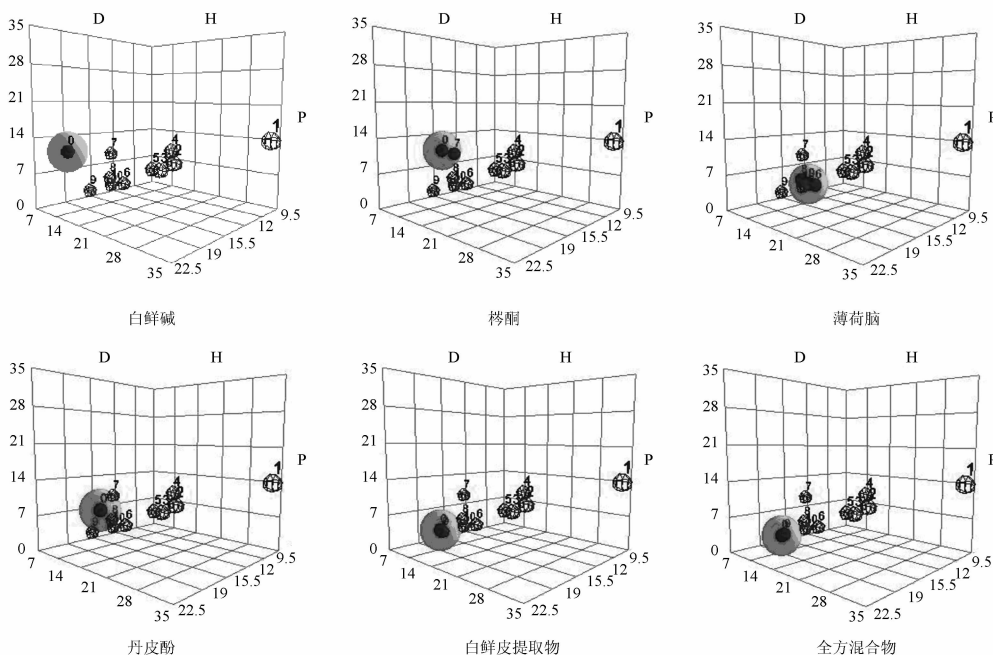
溶。从表 5 中溶质与溶剂的相对内聚能 RED 的结果可以初步界定, RED 大于 6, 为不溶或难溶; RED 小于 3, 表现为易溶或溶解; 而 RED 介于 3 ~ 6, 则表现为微溶。

2.4 近似溶解度对物质溶解性能的验证

参照《中国药典》2005 年版一部凡例中近似溶解度测定方法: 精密称取研成细粉的良肤有效成分及良肤全方混合物 2 ~ 100 mg, 分别按药物质量 (g) 与溶液体积 (mL) 1:1, 1:10, 1:100, 1:1000, 1:10000 的比例分别加入不同的溶剂。样品瓶置于 $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ 水浴中, 每隔 5 min 强力震荡 30 s, 观察 30 min 内的溶解情况。加入的溶剂包括水、甘油、丙二醇、甲醇、乙醇、正辛醇、丙酮、醋酸乙酯、三氯甲烷、乙醚。结果良肤处方中各有效成分与复方混合物具有相似的溶解性能, 在水中为不溶; 在甘油、丙二醇、甲醇、乙醇中表现为微溶; 在正辛醇、丙酮中表现为溶解; 在醋酸乙酯、三氯甲烷、乙醚中表现为易溶。

3 讨论

溶度参数目前已经在化工、高分子材料、化妆品加工、塑料加工、药用辅料及控释制剂研究等方面有广泛的应用, 但在中药中的应用极少。由于 Hansen 溶度参数考虑到色散力、偶极力和氢键的作用, 将溶度参数推广到包括极性物质在内的所有物质。因此, 对于中药有效成分来说, 可将物质的化学结构分



1. 水; 2. 甘油; 3. 丙二醇; 4. 甲醇; 5. 乙醇; 6. 正辛醇; 7. 丙酮; 8. 醋酸乙酯; 9. 三氯甲烷; 10. 乙醚。

图 2 良肤组分与常用溶剂的 Hansen 球三维图

表 5 白鲜皮提取物、良肤处方组分与常用溶剂的相对内聚能 RED

溶剂	丹皮酚	白鲜碱	桉酮	薄荷脑	白鲜皮提取物	全方混合物
水	8.13	9.86	9.08	8.34	9.10	9.50
甘油	4.09	5.90	5.21	4.40	5.04	5.46
丙二醇	3.18	5.04	3.97	3.31	4.06	4.43
甲醇	3.61	5.25	4.13	3.48	4.57	4.87
乙醇	2.59	4.39	3.35	2.35	3.40	3.69
正辛醇	1.82	3.19	2.14	0.34	1.87	1.89
丙酮	2.15	2.37	0.75	1.67	2.47	2.40
醋酸乙酯	2.14	2.69	1.61	0.95	1.82	1.57
三氯甲烷	2.10	2.33	2.12	1.57	1.09	0.56
乙醚	3.22	3.46	2.46	1.91	2.66	2.23

割成适当的原子或基因,采用基团贡献法进行加合计算溶度参数。本实验采用 HSPiP 软件对良肤处方有效成分的溶度参数进行估算。但对于结构复杂或结构未知的中药成分以及中药复方多成分来说,不同的估算方法和基团划分方式对估算精度影响很大。本实验采用 IGC 法进行测定白鲜皮提取物和良肤复方的溶度参数,选用了不同作用类别的溶剂作为探针分子,通过文献查阅^[2,8]以及预实验,初步选定各自分量的探针分子,为溶解性能的考察奠定基础。

目前对于中药粗提物或复方,除了少数分子结

构已知的成分外,其他成分的结构和理化性质获得较为困难,也只能粗略反应提取物或复方的溶解性能。溶度参数能定量反映多成分分子在不同化学环境的内聚能,可以用来判断一个化合物在另一个化合物(溶剂)中的溶解和分散能力。同时溶度参数不仅可描述单个成分在某一溶剂中的特征溶解规律,亦能表达多成分总量的表现溶解特性。但 2 种物质相溶必须是 HSP 的 3 个分量都接近,仅通过溶质与溶剂的总溶度参数之差 $\Delta\delta$, 进行分析,是造成很多情况下用溶度参数预测溶解性能不够准确的原因。Hansen 溶解球将 3 个 HSP 分量均考虑在内,



比较各分量间的差距,由图2的结果与2.4中通过近似溶解度试验所得的结果相似来看,Hansen溶解球能较准确地预测物质的溶解性能。

因此,2种物质的溶度参数是否相等或相近就成了判断两种物质能否互溶的原则,是“相似相溶”规则的量化表达,可以通过药物溶度参数表征其溶解性能,Hansen球的绘制以及RED的结果比传统方法不仅能够量化,而且更方便、直观,对中药,尤其是中药复方提取物的溶解性进行定量评价,对于中药复方制剂的处方设计、制备工艺的选择、优化和生物学评价具有一定的指导意义。

[致谢] 本实验研究过程中受到湖南中医药大学罗杰英教授、贺福元教授、刘文龙老师在溶度参数测定方面的帮助。

[参考文献]

- [1] Hildebrand J H, Scott R L. The solubility of nonelectrolytes[M]. 3rd ed. New York: Reinhold, 1936:223.
- [2] Adamska K, Voelkel A. Inverse gas chromatographic determination

of solubility parameters of excipients[J]. Int J Pharm, 2005, 304(1/2):11.

- [3] DiPaola Baranyi G, Guillet J E. Estimation of polymer solubility parameters by gas chromatography[J]. Macromolecules, 1978, 11(1):228.
- [4] Voelkel A, Strzemiecka B, Adamska K, et al. Inverse gas chromatography as a source of physicochemical data[J]. J Chromatogr A, 2009, 1216(10):1551.
- [5] Adamska K, Bellinghausen R, Voelkel A. New procedure for the determination of Hansen solubility parameters by means of inverse gas chromatography[J]. J Chromatogr A, 2008, 1195(1/2):146.
- [6] Stefanis E, Constantinou L, Panayiotou C. A Group-Contribution method for predicting pure component properties of biochemical and safety interest[J]. Ind Eng Chem Res, 2004, 43(19):6253.
- [7] 刘大壮,王兆勤. 溶度参数及其在涂料工业中的应用[M]. 北京:海洋出版社, 2008:42.
- [8] Voelkel A, Janas J. Solubility parameters of broad and narrow range distributed oxyethylates of fatty alcohols[J]. J Chromatogr, 1993, 645(1):141.

Study on solubility of Chinese herbal compound by solubility parameter

WU Dezhi, CHEN Lihua, WANG Sen, ZHU Weifeng*, GUAN Yongmei

(Key Laboratory for Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

[Abstract] **Objective:** To demonstrate the solubility of Chinese herbal compound with solubility parameters. **Method:** The solubility parameters of Liangfu effective components and Liangfu compound were determined by inverse gas chromatograph (IGC) and group contribution. Hansen ball was plotting by HSPiP, which could be used to investigate the solubility of Liangfu effective components and Liangfu compound in different solvents. And the results were verified by approximate solubility. **Result:** Liangfu effective components and Liangfu compound could be dissolved in chloroform, ethyl acetate, acetone, octanol and ether, and were slightly soluble in glycerol, methanol, ethanol and propanediol, but could not be dissolved in water. They were all liposoluble, and the results were the same as the test results of the approximate solubility. **Conclusion:** The solubility of Chinese herbal compound can be expressed by solubility parameters, and it is accurate, convenient and visual.

[Key words] solubility parameters; solubility; hansen ball; Chinese herbal compound

doi: 10.4268/cjcm20100410

[责任编辑 周驰]