

普鲁兰多糖软胶囊胶皮配方优化研究

连正淦¹, 童群义^{2,*}

(1. 江南大学食品科学与技术国家重点实验室, 江苏无锡 214122;

2. 江南大学食品学院, 江苏无锡 214122)

摘要:对普鲁兰多糖软胶囊胶皮配方进行了优化研究, 考察了普鲁兰多糖与黄原胶的配比、水与复配胶的比例以及甘油与复配胶的比例对胶皮的溶出速率的影响, 并用均匀设计实验优化胶皮配方。结果表明, 当普鲁兰多糖与黄原胶之比为24.03:1, 甘油用量为复配胶的0.9倍, 水用量为复配胶的7.56倍时, 胶皮有最大溶出速率。

关键词:软胶囊胶皮, 普鲁兰多糖, 黄原胶, 溶出速率, 均匀设计实验

Study on formula optimization of pullulan-based soft capsule shell

LIAN Zheng-gan¹, TONG Qun-yi^{2,*}

(1.State Key Laboratory of Food Science and Technology, Jiangnan University, Wuxi 214122, China;

2.School of Food Science and Technology, Jiangnan University, Wuxi 214122, China)

Abstract:The optimum research was investigated on the formula of pullulan-based soft capsule shell, and the effects of the mass ratio of pullulan to xanthan gum, water to complex gum and glycerin to complex gum on capsule shell dissolution rate were investigated. At last, uniform design experimentation was designed to optimize capsule shell formula. The result indicated that the dissolution rate of capsule shell was the maximum when the mass ratio of pullulan to xanthan gum was 24.03:1, glycerin to complex gum was 0.9:1, water to complex gum was 7.56:1.

Key words:soft capsule shell; pullulan; xanthan gum; dissolution rate; uniform design experiment

中图分类号: TS201.1

文献标识码: B

文章编号: 1002-0306(2012)11-0283-04

据统计, 在当前的新药研发过程中, 有超过40%的新化学体系表现出较差的药剂学性质, 如低溶解度或通透性差。这些缺陷对口服吸收型化合物和口服制剂的发展是一个严峻的挑战。软胶囊制剂的发展在一定程度上弥补了部分口服型化合物具有较差水溶性的缺陷。软胶囊系指将药材提取物、液体药物或与适宜辅料混合均匀后用滴制法或压制法密封于软质囊材中的胶囊剂^[1]。软胶囊制剂相对其它口服型制剂来说, 不仅能提供一种液体基质而使得药物易于溶解, 还可以提高具有较差水溶性化合物的生物药效性, 而且可以将药物生产过程中的粉尘量降到最少, 从而保证了生产人员的安全^[2]。但是由于传统软胶囊特有的动力学性质, 使得软胶囊的稳定性在储藏过程中面临了一些挑战。如明胶分子间的交联作用会导致软胶囊崩解不合格, 且明胶软胶囊具有易出现粘连、渗油、内容物因长时间存放易氧化的缺点。另外, 由于疯牛病和口蹄疫的出现, 以及素食主义者、伊斯兰教和佛教等群体的需求, 近几年来, 国外对非动物性软胶囊的研究逐步增多。然而, 国内对此剂型的研发相对迟缓, 品种也很单一。新胶材研究领域几乎空白, 没有成功的案例用于实践。普鲁兰

多糖 (Pullulan, Pu) 是一种微生物多糖, 具有极好的溶解性、成膜性、热封性和隔氧性等特性。刘谋泉^[3]等人已将普鲁兰多糖制成软胶囊制品, 并且在崩解时限、内容物的氧化情况、粘连情况、渗油情况均优于传统的明胶软胶囊。另外, 基于黄原胶 (Xanthan gum, Xan) 良好的性质^[4], 因此本实验选用黄原胶作为辅料, 以胶皮溶出速率为指标, 采用均匀设计实验, 研究普鲁兰多糖软胶囊胶皮的配方, 为非明胶软胶囊的研究提供了参考依据。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器

普鲁兰多糖 食品级, 日本林原株式会社; 黄原胶 食品级, 郑州凯利化工有限公司; 甘油 分析纯, 国药集团化学试剂有限公司; 柠檬黄 食品级, 上海欣歌实业有限公司。

电子天平 梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司; HH-2K8型二列八孔恒温水浴锅 巩义市予华仪器有限公司; DZF-2B型真空干燥箱、101-3EBS型电热恒温鼓风干燥箱 上海科恒实业发展有限公司; RCZ-1A型溶出实验仪 上海黄海药检仪器有限公司; UV-2000型紫外可见分光光度计 尤尼柯仪器有限公司; 千分尺 成都量具刃具厂。

1.2 实验方法

1.2.1 胶皮溶解速率测定依据 根据Hom^[5]等人文献记载, 本实验利用Noyes-Whitney方程来测定胶皮

收稿日期: 2011-10-12 * 通讯联系人

作者简介: 连正淦(1987-), 男, 硕士在读, 研究方向: 碳水化合物科学与工。

溶出速率: $\frac{dW}{dt} = KS(C_s - C)$, 其中W为已溶解的溶质的质量, t为时间, K为溶解速率常量, S为固体溶质的表面积, C_s 为固体表面形成的溶质饱和层浓度, C为溶液中固体溶质的浓度, 漏槽状态下 $C_s \gg C$, 则 $C_s - C \approx C_s$, 即: $\frac{dW}{dt} = KSC_s$, 经积分: $W = tKSC_s$ 。

令 $KSC_s = k$, 则: $W/S = kt$ 式(1)

以柠檬黄作指示剂^[6], 通过胶皮中柠檬黄的释放速率, 衡量胶皮的溶解速率, 则:

$W = \frac{MCt}{C_\infty}$ 式(2)

其中M为胶皮质量, Ct为t时柠檬黄的浓度, C_∞ 为柠檬黄的最大浓度, 将式(2)代入式(1), 得:

$\frac{MCt}{SC_\infty} = kt$ 式(3)

由此可见, 以 $\frac{MCt}{SC_\infty}$ 对t作图即得溶出速率k, 单位为: $\text{mg}/(\text{min} \cdot \text{cm}^2)$, 表示胶皮每分钟在单位 cm^2 面积上溶解的mg质量数, 即胶皮的溶解速率。

1.2.1.1 柠檬黄吸收波长的确定^[6] 精密称取柠檬黄0.05g置于100mL容量瓶中, 加水至刻度, 吸取1mL置于50mL容量瓶中, 加水至刻度在350~500nm 波长范围内扫描。另称取复配胶1.1g (Pul:Xan=22:1, 质量比), 甘油0.6g置于100mL容量瓶中, 加水约80mL, 70℃水浴溶解, 冷却后加水至刻度, 吸取1mL置于50mL容量瓶中, 加水至刻度, 在350~500nm波长范围内扫描, 测定吸光度。

1.2.1.2 制备柠檬黄吸收标准曲线^[6] 精密称取柠檬黄0.0501g, 加水溶解, 转移至100mL容量瓶中, 加水至刻度定容。摇匀后精密量取溶液0.5、1.0、1.5、2.0、2.5mL分别置于50mL容量瓶中, 加去离子水至刻度, 定容摇匀。以柠檬黄吸光度为纵坐标, 浓度($\mu\text{g}/\text{mL}$)为横坐标, 选择426nm为测定波长, 作图得回归方程。

1.2.2 溶解速率的测定

1.2.2.1 胶皮制备 将普鲁兰多糖、黄原胶、柠檬黄、甘油、水于70℃水浴锅中搅拌至溶解, 保温20~30min, 采用间歇式抽真空法除去胶液中气泡, 经60℃数小时干燥后, 装于自封袋冷却, 置于空气相对湿度为23%的干燥器中室温保存, 备用。

1.2.2.2 胶皮溶解速率测定 在已制成的厚度为1mm的膜上剪取2cm×2cm的正方形胶皮, 精密称重, 使用智能溶出仪采用转篮法加以测定, 以250mL蒸馏水为溶出介质, 温度37.5℃, 转速150r/min, 每隔3min取5mL溶出液至50mL容量瓶中并及时补充等体积的水, 每组配方取11次, 将溶液定容, 并在胶皮完全溶解时, 测定柠檬黄的最大浓度, 按文献方法计算柠檬黄的释放速率, 获得胶皮的溶出速率^[7]。

1.2.3 单因素实验 软胶囊产品的质量一般表现为崩解不合格, 溶出度不好, 主要原因是胶皮配方问题^[8], 因此我们主要对所添加的原料比例进行研究, 以胶皮溶出速率为指标, 在确定的最佳制备条件、柠檬黄添加量和最大波长的条件下, 维持其它条件相同, 根据制备条件分别变化普鲁兰多糖和黄原胶的配比、水与复配胶的配比、甘油与复配胶的配比, 测

定它们在不同水平时对胶皮溶出速率的影响, 并依据实验结果取最佳值。

1.2.4 均匀设计实验^[9] 根据胶皮溶出速率的影响因素与水平, 按照 $U_5(5^3)$ 均匀设计表, 以胶皮溶出速率 $k(\text{mg}/(\text{min} \cdot \text{cm}^2))$ 为指标, 进行均匀设计实验。如表1所示。

表1 实验方案

Table 1 Experiment scheme

因素水平	X_1 复配胶比例	X_2 甘油与复配胶比例	X_3 水与复配胶比例
1	1(31:1)	2(0.6:1)	4(10:1)
2	2(28:1)	4(0.8:1)	3(9:1)
3	3(25:1)	1(0.5:1)	2(8:1)
4	4(22:1)	3(0.7:1)	1(7:1)
5	5(19:1)	5(0.9:1)	5(11:1)

2 结果与分析

2.1 柠檬黄最大吸收波长和标准曲线

由图1可知, 柠檬黄的吸收峰有较大变化, 且在350~500nm处有最大值, 而胶液在此区间内的吸收值基本为零, 在柠檬黄吸收峰值处对柠檬黄吸收没有干扰, 因此以柠檬黄作为指示剂。

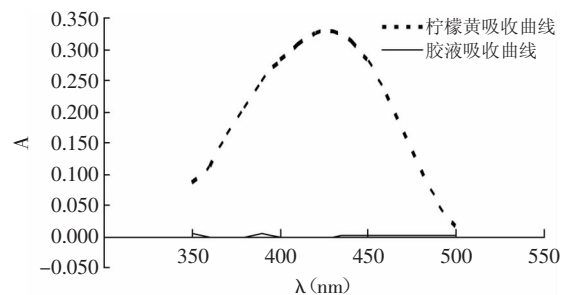


图1 胶液与柠檬黄吸收光谱的比较

Fig.1 Comparison of absorption spectrum of gum-solution and tartrazine

最后选取420~430nm区间测定吸光值, 在426nm处测得最大值, 因此, 柠檬黄吸收波长为426nm。

柠檬黄标准曲线由作图得回归方程为:

$$Y = 0.0346X - 0.0044, R = 0.9997$$

2.2 单因素实验

2.2.1 不同比例的普鲁兰多糖与黄原胶对胶皮溶出速率的影响 普鲁兰多糖具有很好的成膜性, 黄原胶由于不具备热胶凝作用, 因此常作为辅助成膜剂起到增稠、改善囊材性质的作用等。另外, 根据黄原胶性质以及实验现象, 随着黄原胶比例的不断增大, 胶液的脱气时间增加, 因此, 普鲁兰多糖:黄原胶比值取值范围是31:1~16:1, 共6个水平。

由图2可知, 在复配胶总质量不变的情况下, 改变普鲁兰多糖与黄原胶的配比, 随着普鲁兰多糖的比例增大, 胶皮的溶出速率也随之增大, 而当普鲁兰多糖与黄原胶的配比大于25:1时, 胶皮的溶出速率又开始下降。这可能是由于普鲁兰多糖与黄原胶分子间的作用引起的。另外, 普鲁兰多糖的增加不利于胶皮从玻璃板上揭下, 且提高了生产成本, 因此, 选择25:1为普鲁兰多糖与黄原胶的最佳配比。

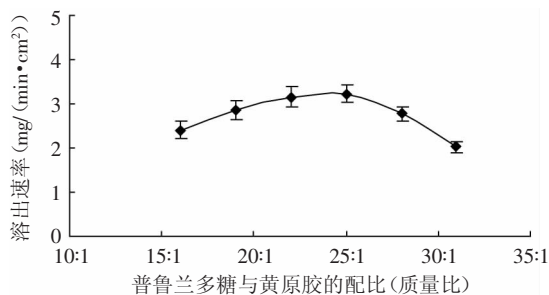


图2 不同普鲁兰多糖与黄原胶的配比(质量比)对胶皮溶出速率的影响

Fig.2 Effect of different mass ratio of pullulan to xanthan gum on dissolution rate of the soft capsule shell

2.2.2 不同比例的水与复配胶对胶皮溶出速率的影响 当水:复配胶<6:1时,形成的胶液粘度过大,流动性差,不利于倒平板;而水:复配胶>12:1时,胶液稀薄,且干燥时间过长,提高了生产成本。因此,选择7:1~12:1为取值范围,共6个水平。

由图3可知,在这个取值区间内,水分添加量对胶皮溶出速率的影响不显著,在3.08左右波动。这是因为普鲁兰多糖具有良好的水溶性,没有溶胀性,而黄原胶虽有一定的溶胀性,但是用量极少,所以,溶胀性效果不够显著,导致添加水量的影响效果不显著。因此,考虑到实验误差和能源耗损以及胶皮的烘干时间问题,这里选择8:1为水分与复配胶的最佳配比。

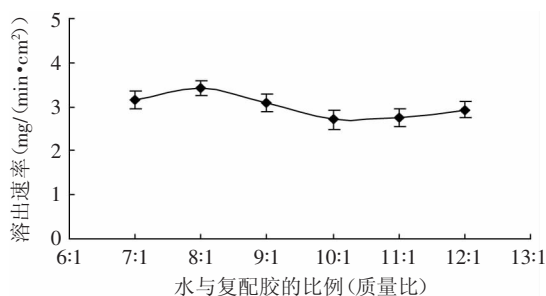


图3 不同水与复配胶的比例(质量比)对胶皮溶出速率的影响

2.2.3 不同比例的甘油与复配胶对胶皮溶出速率的影响 甘油与复配胶的比例为0.3:1时,胶皮发硬,比例为1.8:1时,胶皮变软^[8],另外当甘油量超过复配胶的含量时,胶皮发软发粘,不易揭下,且干燥时间增加,提高了生产成本,因此,选择取值范围为0.4:1~1.0:1,共7个水平。

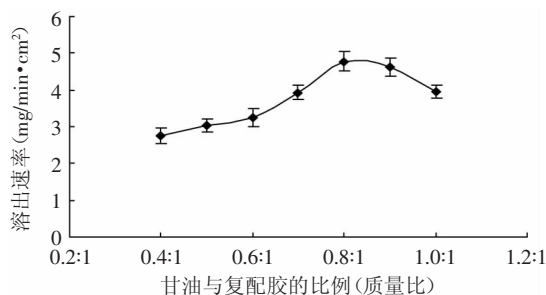


图4 不同甘油与复配胶的比例(质量比)对溶出速率的影响

Fig 4 Effect of different mass ratio of glycerin to complex gum on dissolution rate of the soft capsule shell

由图4可知,随着甘油比例的不断加,胶皮的溶出速率也在不断上升,当比例达到0.8:1时,溶出速率有最大值,这可能是由于在甘油比例较小时,甘油有一定的保湿性,并且能够与水任意比互溶,所以随着比例的增加,胶皮溶解速率增大;而当甘油比例进一步增大时,溶出速率又开始下降。另外,考虑胶皮成型问题以及干燥时间,所以,选取0.8:1为甘油与复配胶的最佳比例。

2.3 均匀设计实验

2.3.1 均匀设计实验结果 按表1的实验计划,所得的实验结果如表2所示。

表2 均匀设计实验表及结果

实验号	X ₁	X ₂	X ₃	k
1	31:1	0.6:1	10:1	2.7178
2	28:1	0.8:1	9:1	3.7395
3	25:1	0.5:1	8:1	3.2203
4	22:1	0.7:1	7:1	3.8892
5	19:1	0.9:1	11:1	3.8687

2.3.2 均匀设计实验结果分析 本实验采用DPS数据处理系统对均匀设计实验结果进行二次多项式逐步回归,回归分析结果见表3所示。得回归方程:

$$Y=393534424-0005398116288X_1^2-3713276165X_2^2+0.28584391712X_1X_2$$

相关系数R=0.9997,调整后的相关系数R_a=0.9987, F=529.7828, 剩余标准差S=0.0255, 显著水平P=0.0319。由于P<0.05, F>F_{0.05(3,1)}=215.7, 因此该回归方程显著,有统计学意义。经计算得优选值为: X₁=24.03, X₂=0.9, X₃=7.56, k的优选结果为3.9924。

表3 回归分析结果

因素	偏相关	t检验值	p值
r(y, X ₁ ²)	-0.9992	24.6676	0.0016
r(y, X ₂ ²)	-0.9978	15.1936	0.0043
r(y, X ₁ X ₂)	0.9988	20.0403	0.0025

另外,通过通径系数表明, X₁²(2.5244)>X₁X₂(2.0722)>X₂²(1.6244),即在配方中,复配胶的比例对胶皮的溶出速率影响起决定性作用,且复配胶比例和甘油与复配胶的比例之间有交互作用,而水与复配胶的比例对胶皮溶出速率几乎没有影响,这也与上述单因素实验相符,再一次验证了回归方程的有效性。

2.3.3 验证实验 根据回归方程得出的最优值进行3次重现性实验,测得实际平均胶皮溶出速率为4.0633mg/(min·cm²),误差为1.7%,在误差范围内,且该值大于均匀设计实验中所有实验值,说明优化成功。

3 结论

据文献报道^[10],由于软胶囊胶皮成分多,不宜直接测定其溶出速率,因此以Hom的胶皮法为依据,采用柠檬黄为指示剂,其在426nm处有最大吸收波长。在整个胶皮配方优化过程中,各配方中的柠檬黄百分含量均一致,各实验保持平行。

胶皮溶出速率的影响因素很多,在研究普鲁兰

(下转第288页)

图2结果显示,加入茶粉对蛋糕的过氧化值增加有较明显的减缓效果,在第20d时,未加茶粉的蛋糕油脂过氧化值增加值急剧升高,而加茶粉的蛋糕油脂过氧化值增加值升高不显著。在加入6%的茶粉条件下,蛋糕油脂过氧化值增加值与加入8%、10%的茶粉的蛋糕油脂过氧化值增加值差别不明显,故加入6%的茶粉为较佳方案。在茶粉加入量为6%的情况下,经过30d的储藏,绿茶蛋糕过氧化值增加量低于普通蛋糕过氧化值增加量0.32g/100g。

3 结论

3.1 绿茶粉添加量为面粉质量6%时,绿茶粉蛋糕的感官评分达到最高。

3.2 蛋液在高速搅打的情况下,蛋液的打擦度随着搅打时间的增加而增加,在10min时,蛋液的打擦度达到最高值,随着搅打时间继续增加,蛋液的打擦度略有减少。

3.3 蛋液搅打时间8min时,蛋糕的比容达到最高值,且蛋糕质地较细腻,故8min的搅打时间为最佳搅打时间。

3.4 与普通蛋糕相比,绿茶蛋糕的粗纤维和茶多酚含量分别比普通蛋糕高1.9g/100g和349.8mg/100g。

3.5 加入茶粉对蛋糕的过氧化值增加有明显抑制效果。在茶粉加入量为6%的情况下,经过30d的储藏,蛋糕油脂过氧化值增加量低于普通蛋糕油脂过氧化值增加量0.32g/100g,对防止蛋糕氧化变质效果较好。

参考文献

[1] 张月玲. 绿茶品质相关成分的近红外定标模型的初步建立[D]. 杭州:浙江大学,2006.

[2] 韩立新,李冉. ICP-AES法测定茶叶、茶水中的矿物质和微量元素[J]. 光谱学与光谱分析,2002(2):304-306.

[3] Tsong-Ming Lu, Ching-Ching Lee. Quality and antioxidant property of green tea sponge cake[J]. Food Chemistry, 2010(3): 1090-1095.

[4] 陆宁,谢安顺. 茶叶蛋糕制作工艺[J]. 食品工业,2003(2): 38-40.

[5] 李圣峰. 茶多酚提取工艺以及在蛋糕食品中的应用[D]. 扬州:扬州大学,2010:28-29.

[6] 王丽滨. 超微绿茶粉贮藏性能研究及其在蛋糕食品中的应用[D]. 武汉:华中农业大学,2008:64-66.

[7] 覃思,吴小丽,伍旭,等. 茶多酚在戚风蛋糕中的应用[J]. 食品工业科技,2008,29(5):67-69.

[8] 杨晓萍,周立亭,崔建国,等. 超微绿茶粉蛋糕加工工艺研究[J]. 食品工业,2006(6):16-18.

[9] 陆宁,褚翠翠. “米邦塔”仙人掌面包、蛋糕的研制[J]. 食品研究与开发,2005(5):119-122.

[10] GB/T 5512-2008. 粮油检验粮食中粗脂肪含量测定[S]. 北京:中国标准出版社,2008.

[11] GB/T 5515-2008. 粮油检验粮食中粗纤维素含量测定[S]. 北京:中国标准出版社,2008.

[12] SB/T 10142-1993. 蛋糕用小麦粉附录制品(蛋糕)实验方法和评分标准[S]. 北京:中国质检出版社,1993.

[13] GB/T 5538-2005. 动物油脂过氧化值测定[S]. 北京:中国标准出版社,2005.

[14] GB 5009.3-2010. 食品安全国家标准食品中水分的测定[S]. 北京:中国标准出版社,2010.

[15] GB/T 23490-2009. 食品水分活度的测定[S]. 北京:中国标准出版社,2009.

[16] GB/T 8313-2002. 茶多酚测定[S]. 北京:中国标准出版社,2002.

(上接第285页)

多糖植物软胶囊中,由于普鲁兰多糖的独特性质,在该基础配方上,笔者仅对普鲁兰多糖与黄原胶的配比、水与复配胶的比例、甘油与复配胶的比例分别进行了考察。结果表明,水与复配胶的比例在取值区间内对胶皮溶出速率影响不显著,在3.08左右波动,其它2种因素在不同水平时对胶皮溶出速率影响较大,因而综合考虑 X_1 、 X_2 、 X_3 ,通过均匀设计实验优化了三因素的用量。所得回归方程显著, X_1 (复配胶比例)以及 X_2 (甘油与复配胶的比例)有交互作用,且当普鲁兰多糖与黄原胶之比为24.03:1,甘油用量为复配胶的0.9倍,水用量为复配胶7.56倍时,胶皮有最大溶出速率。验证实验所得值与优选结果相近,并优于实验设计表中的实验k值,所以优化成功。

该实验方法只研究了普鲁兰多糖软胶囊胶皮配方配比对软胶囊囊材溶出速率的影响,未能评价工艺条件变化对其带来的影响。因此,关于其在工艺方面的成型性以及软胶囊压制过程中该配比是否可行,还有待于进一步的研究论证。

参考文献

[1] 国家药典委员会. 中国药典[M]. 北京:化学工业出版社,

2005.

[2] Gullapalli RP. Soft Gelatin Capsules (Softgels)[J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2010, 99(10): 4107-4148.

[3] 刘谋泉,孔美兰. 普鲁兰多糖软胶囊囊壳生产工艺及稳定性研究[J]. 食品科学,2009(6):57-59.

[4] 蔡楠,涂家生. 非明胶软胶囊研究进展[J]. 药学与临床研究, 2008(3):208-212.

[5] Hom FS, Veresh SA, and Miskel JJ. Soft Gelatin Capsules I: Factors Affecting Capsule Shell Dissolution Rate[J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1973, 62(6): 1001-1006.

[6] 马昆,赵文惠,高晓黎. 均匀实验设计优选软胶囊胶皮配方[J]. 医药导报,2005(11):1046-1047.

[7] 赵翡翠,邵晓霞,高晓黎. 结合雌激素阴道软胶囊囊皮配方的筛选[J]. 中国药房,2006(21):1611-1613.

[8] 乔雷,王剑波,王四旺. 软胶囊囊材的配比与胶皮溶解速率关系的研究[J]. 解放军药学报,2007(4):284-286.

[9] 吴有炜. 实验设计与数据处理[M]. 苏州:苏州大学出版社, 2002:197-201.

[10] Digenis GA, Gold TB, Shah VP. Crosslinking of gelatin within capsules and its relevance to their in vitro-in vivo performance [J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1994, 83(7): 915-921.