

南极磷虾油软胶囊囊皮配方的设计与优化*

刘建君 冯迪娜 苏学锋 李宣延 刘洋

(辽宁省大连海洋渔业集团公司 大连 116113)

摘要 南极磷虾油不仅含有丰富的 ω -3 脂肪酸(如 EPA、DHA), 而且富含虾青素, 可以开发成高附加值的保健食品南极磷虾油软胶囊。软胶囊囊皮配方的设计与优化, 是软胶囊研制过程中的重要环节。本研究利用正交设计的实验方法, 以柠檬黄为指示剂, 考察了不同配方胶囊囊皮的溶出速率, 筛选出最佳的囊皮配方。结果表明, 当水:甘油:明胶为 0.8:1:0.5、山梨醇用量为 3%、富马酸用量为 0.7%时, 胶皮的溶解速率最大。该研究结果对南极磷虾油等油性软胶囊类产品的开发具有指导意义。

关键词 南极磷虾油;软胶囊;囊皮配方;溶出速率

中图分类号 S986 文献标识码 A 文章编号 1000-7075(2014)04-0141-04

南极磷虾资源由于其本身巨大的生物量和潜在的商业开发价值(苏学锋等, 2012; 张吉昌等, 2012), 日益受到世界各国的关注。南极磷虾属于寒带海洋生物, 具有较为特殊的营养学特征(孔凡华等, 2012), 其体内 ω -3 脂肪酸(如 EPA 和 DHA)的含量很高, 并富含虾青素。因此, 可以将南极磷虾油加工成高附加值的南极磷虾油软胶囊保健食品。目前, 软胶囊剂型是油脂类保健产品普遍使用的剂型。在软胶囊产品的开发过程中, 软胶囊囊皮配方的设计与优化是十分关键的, 不仅影响软胶囊的外观形状, 而且胶囊囊皮的崩解时限或溶出度要达到药典所规定的要求(齐惠敏等, 1997)。

本研究以柠檬黄为指示剂, 以胶皮的溶解速率为考察指标, 针对南极磷虾油磷脂含量高、黏度较大、易吸水、囊皮不易崩解的特点, 利用正交设计的实验方法筛选出适合南极磷虾油的最佳囊皮配方, 即明胶、甘油、水的比例以及山梨醇、富马酸的添加量, 使得软胶囊质量符合相关规定。本研究不仅可以为南极磷虾油等油性产品的软胶囊研制提供科学的原始数据, 而且也可为其他软胶囊剂型的保健食品开发提供参考。

1 材料与方法

1.1 仪器

UV1800 紫外可见分光光度计、BS110S 型电子天平、HH-6 数字恒温水浴锅、ZRS-8G 智能溶出仪和 HU1026B 超声波清洗器。

1.2 试剂

明胶(药用级)、甘油(分析纯)、柠檬黄(食用级)、山梨醇(食用级)、富马酸(食用级)、超纯水。

1.3 标准曲线的绘制

1.3.1 柠檬黄最大吸收波长的确定 称取柠檬黄 0.05 g 于 100 ml 容量瓶中, 加水至刻度线, 吸取 1 ml 于 50 ml 容量瓶中, 加水至刻度, 在 200-700 nm 波长范围内扫描吸收光谱。另称取明胶 1.2 g、甘油 0.6 g、山梨醇 0.09 g 于 1000 ml 容量瓶中, 加水约 800 ml, 75℃水浴溶解, 冷却后加水至刻度, 吸取 10 ml 于 500 ml 容量瓶中, 加水至刻度, 在 200-700 nm 波长范围内扫描吸收光谱(刘建平等, 2005)。

1.3.2 线性回归方程的确定 以柠檬黄溶液的浓

* 国家 863 高技术研究发展计划项目“南极磷虾快速分离与深加工关键技术”(2011AA090800)资助。刘建君, E-mail: ljjs@vip.sina.com

通讯作者: 冯迪娜, 工程师, E-mail: fengdn@dicp.ac.cn

收稿日期: 2014-06-25, 收修改稿日期: 2014-07-10

度(mg/ml)为横坐标,以柠檬黄吸光度为纵坐标进行线性回归,确定二者之间的线性回归方程。

1.4 明胶胶片的制备工艺

称取 0.8 g 柠檬黄,将其溶解在 120 ml 的水中,待柠檬黄充分溶解后放入 100 g 明胶浸泡 24 h,然后将其置于 60℃ 水浴锅中充分搅拌溶解,再按正交试验中的各试验比例加入甘油、水、山梨醇和富马酸,搅拌均匀,超声波排尽气泡,趁热制成厚度为 0.50–0.65 mm 的胶皮,将所得胶皮置于温度为 25℃、相对湿度为 30% 的房间中干燥。然后将胶皮用刀片切制成 2 cm×2 cm 的胶皮片,保存待测定(马昆等,2005)。

1.5 明胶胶皮溶解速率的测定

胶皮的溶出速率是通过胶皮中含有的柠檬黄的溶出速率来进行测定的。明胶胶皮的溶出过程符合 Noyes-Whitney 方程,根据 Noyes-Whitney 方程计算溶解速率常数 K。具体测定方法参见白阳等(2011)。

1.6 胶囊皮最佳配方的筛选

通过单因素试验,根据不同配方所制得的胶皮的溶解速率,初步确定甘油与明胶之比、水与明胶之比,山梨醇、富马酸的添加量的范围后,进一步用 L9 (3⁴) 正交试验设计(表 1)进行优化,以确定囊皮的最佳配方,并对最优配方进行验证。

表 1 胶囊皮配方四因素三水平考察
Tab.1 Factors and levels of the orthogonal test

水平 Level	因素 Factors			
	A 甘油/明胶 Water/gelatin (g/g)	B 水/明胶 Water/gelatin (g/g)	C 山梨醇 Sorbitol (%)	D 富马酸 Fumaric acid (%)
1	0.4	0.7	2	0.5
2	0.5	0.8	3	0.6
3	0.6	0.9	4	0.7

2 结果

2.1 柠檬黄的最大吸收波长

由扫描光谱可知(图 1),柠檬黄在 241 nm 与 424 nm 下有最大吸收,胶液在 241 nm 下有最大吸收,而在 424 nm 下无吸收。从二者的吸收图谱上看,柠檬黄与胶液均无干扰,柠檬黄的吸收光谱在 424 nm 处出现的吸收峰平稳,因此选择 424 nm 为柠檬黄测定吸收波长。

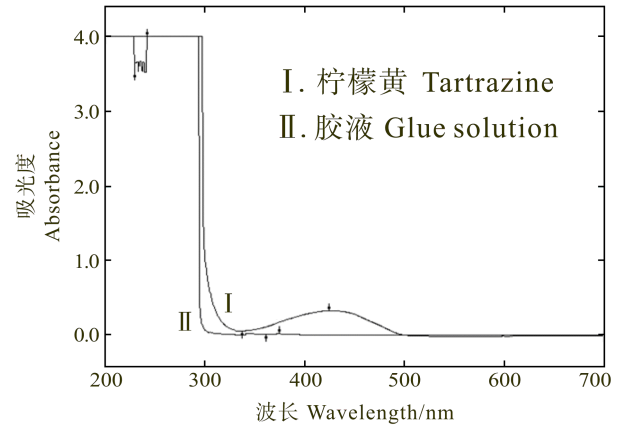


图 1 柠檬黄与胶液吸收光谱的比较

Fig.1 Comparison of the absorption spectrum of tartrazine and glue solution

2.2 线性回归方程

以柠檬黄浓度(mg/ml)为横坐标、以吸光度为纵坐标得到线性回归方程,结果表明,柠檬黄浓度在 0.01–0.05 mg/ml 范围内线性关系良好,线性回归方程为:

$$y = 39.42x - 0.041, \quad R^2 = 0.9963$$

2.3 囊皮配方的最佳比例

从表 2 中的正交试验结果和极差分析可以得出,影响胶皮溶解速率的因素依次为甘油/明胶>水/明胶>山梨醇的添加量>富马酸的添加量,软胶囊囊皮的最佳配方为 A₂B₂C₂D₃。

表 2 正交试验结果
Tab.2 Results of the orthogonal test

试验号 Number	A	B	C	D	K[mg/(min·cm ²)]
1	1	1	1	1	3.835
2	1	2	2	2	4.847
3	1	3	3	3	3.918
4	2	1	2	3	6.120
5	2	2	3	1	5.993
6	2	3	1	2	5.279
7	3	1	3	2	4.488
8	3	2	1	3	5.617
9	3	3	2	1	4.693
K ₁	4.200	4.813	4.910	4.840	
K ₂	5.797	5.486	5.220	4.871	
K ₃	4.933	4.630	4.800	5.218	
R	1.597	0.856	0.420	0.378	

由于 A₂B₃C₃ 组合在正交试验中没有,所以需要验证试验。按照配方 A₂B₃C₃ 制成胶皮,测定后得到胶皮的溶解速率,结果见表 3。

表3 验证实验结果
Tab.3 The results of the validation experiment

试验号 Number	因素 Factors				K[mg/(min·cm ²)]
	A	B	C	D	
1	2	2	2	3	6.025
2	2	2	2	3	6.018

从表3可以看出,验证试验与预测结果比较接近,这说明试验拟合情况较好,实验误差小。因此,配方A₂B₂C₂D₃即甘油:明胶为0.5:1;水:明胶为0.8:1;山梨醇用量为3%;富马酸用量为0.7%,是软胶囊囊皮的最佳配方。

3 讨论

目前大多数软胶囊制剂的囊皮均采用明胶为主要材料,水作为溶剂,甘油为增溶剂(乔雷等,2007)。软胶囊壳较硬、较厚,且弹性大、可塑性强。软胶囊的弹性大小取决于囊壳中明胶、甘油及水三者之间的重量比(周银龙,1993)。甘油:明胶之比为0.3:1.0时胶壳发硬;若为1.8:1.0时胶壳变软;当水与明胶的比例大于1.6时,形成的胶液稀薄,胶皮弹性差,一触即破。小于0.9时囊皮浸泡后,明胶易膨胀(Bigi *et al.*, 2004)。本研究优化配方中甘油与明胶的比例为0.5:1,正介于0.3-1.8之间,而水与明胶的比例为0.8:1,小于0.9,这可能是由于配方中添加了一定量的山梨醇,山梨醇可以起到保水作用,代替一部分水。

在囊壳中使用少量崩解剂可以提高软胶囊的溶出速度(李亚冰等,2010)。据报道,软胶囊的崩解迟缓与明胶中氨基酸残基的含量有关,加入丙二醇或山

梨醇可使明胶中氨基酸残基的含量显著下降。若加入适量有机酸,如富马酸,可以缩短胶片的崩解时间(刘建平等,2005)。本研究通过正交试验方法优化了囊皮配方中甘油与明胶、水与明胶的配比,以及山梨醇、富马酸的最适添加量,提高了软胶囊剂型的质量,为南极磷虾油软胶囊保健食品的开发提供了技术支持。

参 考 文 献

- 马昆, 赵文惠, 高晓黎. 均匀实验设计优选软胶囊胶皮处方. 医药导报, 2005, 24(11): 1046-1047
- 孔凡华, 梁萌青, 吴立新, 等. 南极磷虾粉对大菱鲆生长、非特异性免疫及氟残留的影响. 渔业科学进展, 2012, 33(1): 54-60
- 白阳, 吴红棉, 范秀萍, 等. 软胶囊囊壳配方的研制. 现代食品科技, 2011, 27(9): 1113-1115
- 李亚冰, 周本杰. 中药软胶囊制剂处方筛选与稳定性研究进展. 中国药师, 2010, 13(5): 731-733
- 刘建平, 马旭, 翁凌骥. 软胶囊崩解迟缓现象机理的初步研究. 中国医药工业杂志, 2005, 36(2): 81-83
- 齐惠敏, 赵晓东, 李静. 软胶囊剂的工艺研究现状. 天津药学, 1997, 9(4): 32-33
- 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. 解放军药学报, 2007, 23(4): 284-286
- 苏学锋, 冯迪娜. 南极磷虾产业开发特点及发展趋势. 食品研究与开发, 2012, 33(12): 214-217
- 张吉昌, 赵宪勇, 王新良, 等. 商用探鱼仪南极磷虾声学图像的数字化处理. 渔业科学进展, 2012, 33(4): 64-71
- 周银龙. 软胶丸的生物利用度和崩解. 中国药学杂志, 1993, 28(7): 427-430
- Bigi A, Panzavolta S, Rubini K, *et al.* Relationship between triple-helix content and mechanical properties of gelatin films. *Biomaterials*, 2004, 25(25): 5675-5680

(编辑 冯小花)

Optimization of Formula for Antarctic Krill Oil Soft Capsules Shell

LIU Jianjun, FENG Dina , SU Xuefeng, LI Xuanyan, LIU Yang
(Liaoning Province Dalian Ocean Fishery Group Corporation, Dalian 116113)

Abstract Antarctic krill oil is rich in astaxanthin and Omega-3 fatty acids such as EPA and DHA therefore can be used as highly profitable diet supplements. Recently soft capsules have been commonly used to contain oil-soluble health-care food, and the optimization of the formula for soft capsule shell is one of the key factors in the product development. In this study we measured the dissolution rate as a parameter to determine the optimal formula for the soft-gelatin capsule shell. We used tartrazine as the indicator and selected 424 nm as the absorption wavelength. We then established a linear regression equation between the concentration of tartrazine and its absorbance. The orthogonal method was employed to test four factors in the formula of soft capsule shell: the ratio of gelatin to glycerol, the ratio of water to gelatin, the percentage of sorbitol, and the percentage of fumaric acid. In each factor three levels were set up and tested. The dissolution rates of various soft-gelatin capsule shells were obtained according to the Noyes-Whitney equation. The results showed that the dissolution rate reached the maximum value when the ratio of water, glycerol and gelatin was 0.8 : 1 : 0.5 and the percentages of sorbitol and fumaric acid were 3% and 0.7% respectively. The verification test also revealed that the dissolution rate of this formula was very close to the maximum dissolution rate in the orthogonal experiment. Our optimized formula will provide important scientific data for the design of Antarctic krill oil soft capsules and other oil-soluble soft capsules.

Key words Antarctic krill oil; Soft gel; Formula of capsule shell; Dissolution rate