

水杨酸微胶囊的制备及其评价

黄一清^{1, 2} 李龔^{1, 2} 范恒锋^{1, 2} 夏强^{1, 2, 3}

(¹东南大学生物电子国家重点实验室, 江苏 南京 210096; ²东南大学苏州市生物医用材料与技术重点实验室, 江苏 苏州 215123; ³苏州纳康生物科技有限公司, 江苏 苏州 215123)

摘要: 利用阿拉伯胶和麦芽糊精作为微胶囊壁材, 喷雾干燥法制备水杨酸微胶囊。以微胶囊化产率及效率为考察指标, 在单因素分析基础上进行正交实验, 确定最佳制备工艺参数并对水杨酸微胶囊进行体外释放考察。实验结果表明: 水杨酸微胶囊最佳制备条件为乳化时间 1 h, 乳化温度 60℃, 进风温度 180℃, 出风温度为 90℃。水杨酸微胶囊具有一定的缓释性, 在生理盐水中初始 60 min 内释放较快, 随后呈现缓慢释放, 并且其释放规律遵从 Ritger-Peppas 模型方程。

关键词: 水杨酸; 微胶囊; 正交实验; 体外释放;

Preparation and Evaluation of Salicylic Acid Microcapsules

HUANG Yi-qing^{1,2} LI Yan^{1,2} FANG Heng-feng^{1,2} XIA Qiang^{1,2,3}

(¹ School of Biological Science and Medical Engineering, Southeast University, Nanjing, 210096, P.R. China; ² Suzhou Key Laboratory of Biomedical Materials and Technology, Suzhou, 215123, P.R. China; ³ Suzhou Nanohealth Biotech. Corp. Limited, Suzhou, 215123, P.R. China)

ABSTRACT: The present work reports on microcapsulation of salicylic acid by spray drying using maltodextrin, gum arabic as wall materials. Based on a five-level factor design, the optimal preparation parameters were determined by orthogonal experiments with encapsulation yield and efficiency as response variables. Evaluation of salicylic acid microcapsules mainly included in-vitro release. The results showed that optimal microencapsulation parameters were emulsifying time of 1 h, emulsifying temperature of 60℃, inlet and outlet air temperature of 180℃ and 90℃ respectively. In vitro release studies in 0.9% NaCl solution evidenced a burst release in the first 1 h, followed by a sustained release in the residual time and the release mechanism was obeyed by Ritger-Peppas release model. The release of salicylic acid microcapsules was slower than that of pure salicylic acid.

KEY WORDS: salicylic acid; microcapsules; orthogonal experiments; in-vitro release

引言

水杨酸 (Salicylic acid, BHA) 又称邻羟基苯甲酸, 为白色结晶性粉末, 广泛存在于自然界柳树皮、白珠树叶及甜桦树中。水杨酸外用具抗菌性, 5%-10%浓度可使角质层脱落并抑制真菌生长, 在临床上常用于治疗痤疮、脂溢性皮炎、浅部真菌感染等。同时其兼具溶解角质、祛痘、清理毛孔等美容功效而广泛添加于化妆品中^[1-3]。但水杨酸本身水溶性较差, 对皮肤粘膜有刺激性, 并且渗透性强, 易渗透至真皮层及皮下组织而在角质层作用时间较短利用度较低^[4]。

微胶囊起源于 20 世纪 30 年代, 是指利用天然或合成的高分子成膜材料对具有反应活性、敏感性或挥发性的液体或固体进行包埋, 形成粒径范围在 5-200μm 呈囊泡状结构的微小胶囊^[5]。根据微胶囊囊壁形成机制及成膜条件, 微胶囊制备方法大致分为物理法、化学法、物理化学法三种, 而物理法中又以喷雾干燥法在工业中应用最为广泛。阿拉伯胶、麦芽糊精为常见的微胶囊壁材, 其价格低廉、并且货源充足。利用阿拉伯胶良好的乳化成膜能力及麦芽糊精作为壁材填充物, 能够很好的实现芯材的包

埋^[6-7]。微胶囊产品具有良好的水溶性,能够延长和控制释放囊内活性成分,提高储存稳定性,屏蔽不良气味及有效降低刺激性,故在食品、医药、化妆品、纺织等行业均有着广泛应用^[8-9]。基于微胶囊特性,利用微胶囊技术实现水杨酸包埋能够解决水杨酸现存问题。

1 材料与amp;方法

1.1 材料

改性阿拉伯胶(美国 TIC GUM); 麦芽糊精(山东保龄宝生物技术有限公司); 水杨酸(化学纯, 国药集团化学试剂有限公司); 其余试剂均为分析纯。反渗透去离子纯水机 RO/DI Digital(上海和泰); Purist 超纯水系统(苏州阿尔法生物实验器材有限公司); BS124S 型电子分析天平(北京赛多利斯有限公司); YC-015 实验型喷雾干燥机(上海雅程仪器设备有限公司); 85-1 数显恒速顶置式搅拌器(江苏金坛仪器设备有限公司); DKB-501A 型超级恒温水浴锅(上海精宏实验设备有限公司); UV-755B 型紫外可见分光光度计(上海菁华科技仪器有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 水杨酸微胶囊的制备

称取一定量阿拉伯胶、麦芽糊精溶于适量去离子水中得到壁材溶液。将水杨酸溶于少量乙醇后缓慢加入到壁材溶液,在一定水浴温度下搅拌一段时间,得到微胶囊溶液。将上述溶液进行喷雾干燥后即可获得水杨酸微胶囊粉末。

1.2.2 单因素影响实验

以微胶囊化产率及效率为指标,分别考察乳化温度(30-70℃)、乳化时间(1-5 h)、喷雾干燥进风温度(170-210℃)及出风温度(70-110℃)对水杨酸微胶囊化效果影响。

1.2.3 正交试验

在单因素考察基础上,选择适宜的水平对乳化温度、乳化时间、进出风温度该四因素进行 L₉(3⁴) 正交试验设计,以微胶囊化产率及效率为综合指标,确定最佳制备参数工艺。正交试验因素水平表如表 1 所示:

1.2.4 水杨酸含量测定

(1) 检测波长选择

分别将水杨酸、阿拉伯胶、麦芽糊精及水杨酸

表 1 正交试验因素水平表

Table 1 Factor and level design of orthogonal experiment

水平	因素			
	A	B	C	D
	乳化温度 /°C	乳化时间 /h	进风温度 /°C	出风温度 /°C
1	40	3	180	80
2	50	2	190	90
3	60	1	200	100

微胶囊溶液在 200-400 nm 波长范围内进行扫描,水杨酸溶液最大吸收波长在 296 nm 处,水杨酸微胶囊与水杨酸最大吸收波长一致,而阿拉伯胶和麦芽糊精无明显吸收峰,故检测波长选择 296 nm。

(2) 标准曲线绘制

精密称取 30 mg 水杨酸,采用无水乙醇定容于 100 mL 容量瓶中;取该溶液 12.5 mL 于 50 mL 容量瓶中,乙醇定容至刻度得到 75 μg/mL 母液。分别精密移取母液 1、1.5、2、2.5、3、3.5、4 mL 于 10 mL 容量瓶中,乙醇定容后得到一系列标准液。以乙醇为空白,于 296 nm 波长处检测吸光度值,并以吸光度值(A)为横坐标,水杨酸的浓度(C)为纵坐标进行线性回归。水杨酸线性回归方程: $C = 0.02526 A + 0.0058$ ($R^2 = 0.99992$),线性范围: 7.5~30 μg/mL。

1.2.5 微胶囊化产率(MY)及效率(ME)的测定

微胶囊表面芯材含量测定:称取一定量水杨酸微胶囊产品,加入 4 mL 无水乙醇进行震荡,洗脱完全后,采用 0.45 μm 有机系膜进行过滤,取滤液 2 mL,并用超纯水定容于 5 mL 容量瓶中,于 296 nm 处测吸光度值。

微胶囊产品中芯材含量测定:称取一定量水杨酸微胶囊产品,超纯水定容于 25 mL 容量瓶中,于 296 nm 处测吸光度值。

$$\text{微胶囊化产率} = \frac{\text{产品中芯材总量}}{\text{投入芯材总量}} \times 100\%$$

$$\text{微胶囊化效率} = \left(1 - \frac{\text{产品表面芯材含量}}{\text{产品中芯材总量}}\right) \times 100\%$$

1.2.6 体外释放考察

采用透析袋-恒温水浴法进行释放考察^[10],精密量取水杨酸微胶囊 0.05 g 于 5 ml 释放介质中,置于预处理过透析袋中,将透析袋置于 500 ml 释放介质中,选择转速 100 r/min,温度为 37℃,分别于 0

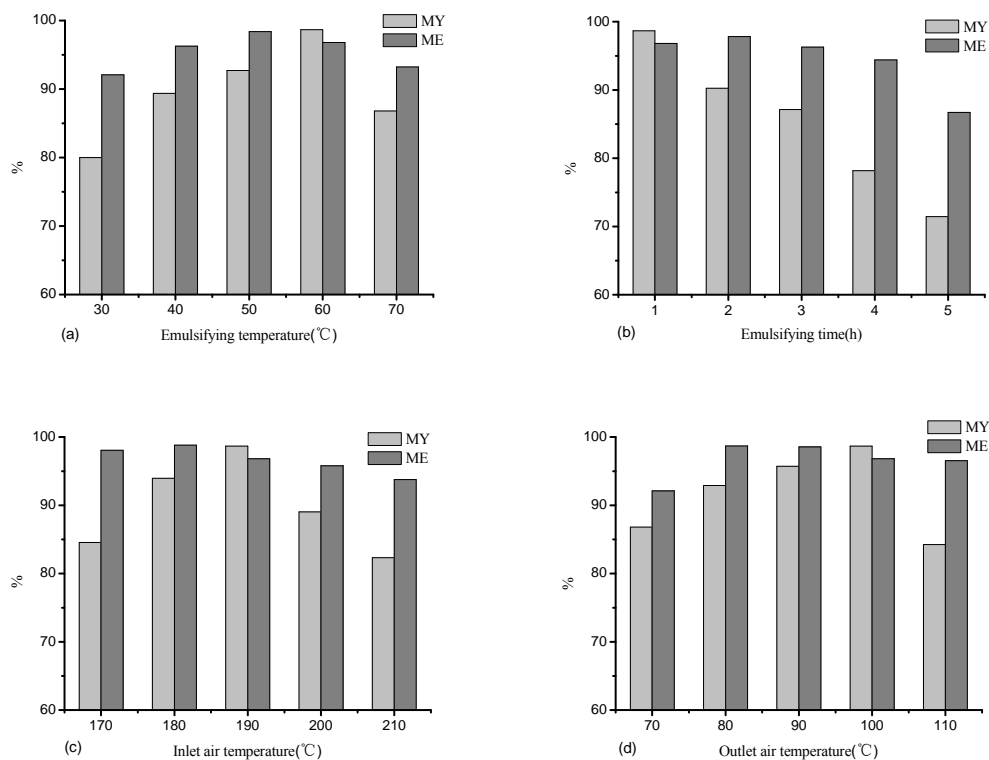


图1 不同制备条件对微胶囊产率及效率影响：乳化温度（a），乳化时间（b），进风温度（c），出风温度（d）

Fig.1. Influence of different experimental conditions on encapsulation yield and efficiency of encapsulated BHA: emulsifying temperature (a), emulsifying time (b), inlet air temperature (c), outlet air temperature (d)

min, 20 min, 40 min, 60 min, 80 min, 100 min, 120 min, 150 min, 180 min, 210 min, 240 min, 300 min 取样 5 ml, 同时补充等量空白释放介质。分别在 296 nm 处测定吸光度, 计算水杨酸微胶囊在不同释放时间的累积释放率, 绘制累积释放曲线。

2 结果与讨论

2.1 单因素实验结果

2.1.1 乳化温度对水杨酸微胶囊化影响

如图 1(a)所示, 在 30-60℃ 范围内, 随着微胶囊化温度的升高, 微胶囊化产率及效率基本呈递增趋势, 这是因为微胶囊化温度的升高有利于加剧壁材与芯材分子的运动, 使其能够充分接触, 有助于芯材的微胶囊化。但过高的温度又会影响乳液的稳定性进而影响微胶囊化产率及效率。

2.1.2 乳化时间对水杨酸微胶囊化影响

由图 1(b)可以看出乳化时间的增加不利于水杨酸的微胶囊化。随着乳化时间的增加, 较强的剪切力会降低乳液的粒径, 造成表面能得增大, 造成严

重聚集现象而乳液稳定性下降, 甚至会破坏已成型的乳滴, 造成芯材的泄露^[11], 故较长的乳化时间会直接造成微胶囊化产率的大幅度下降。

2.1.3 进风温度对水杨酸微胶囊化影响

进风温度直接影响喷雾干燥速度及微胶囊产品颗粒微细结构。较低的进风温度会造成成膜时间过长, 芯材随水份蒸发而损耗较多, 并且在生产过程中, 会因物料干燥不充分, 含水量较高出现严重的粘壁现象。而进风温度较高时, 能减短成囊时间, 并且形成致密的微胶囊壁, 但水分散失速度过快会造成微胶囊产品表面凹陷甚至破裂影响微胶囊化效果^[12]。图 1(c)显示随着进风温度的升高, 微胶囊化产率先呈现递增趋势, 在 190℃ 时, 产率达到最大值, 再进一步升高进风温度, 产率反而呈递减趋势, 而微胶囊化效率受进风温度影响较小。

2.1.4 出风温度对水杨酸微胶囊化影响

喷雾干燥时, 雾化后物料水分瞬时吸热蒸发, 造成干燥塔的温度远低于进风口温度。出风温度衡量干燥塔整体温度, 需与适当的进风温度相匹配。

出风温度过低,会造成微胶囊水分含量较高,影响产品的储存性及流动性。而出风温度过高,虽能够减少成囊时间使微胶囊制品迅速干燥,但会使微胶囊过热而出现破裂降低产品质量。由图 1(d)所示,当出风温度控制为 100℃时,能得到比较高的微胶囊化产率及效率。继续升高出风温度,会使微胶囊表面产生凹陷甚至破裂致使微胶囊化产率及效率值大大下降。

2.2 正交实验优化

正交实验结果以及方差分析如表 2、3 所示,由上述直观分析中综合评分的极差值判断各因素影响由大到小顺序为 A>B>D>C,即为胶囊化温度>微胶囊化时间>出风温度>进风温度,最佳水平组合为 A₃B₃C₁D₂,即微胶囊化温度为 60℃,微胶囊化时间为 1 h,进风温度为 180℃,出风温度为 90℃。根据方差分析结果各因素 P 值均>0.05,说明该正交实验的四因素所选的三水平中差异无统计学意义。按照最佳制备工艺条件平行制备 3 批样品,以同样方法测定微胶囊化产率及效率,来验证该制备工艺的重现性及合理性,测得样品的微胶囊化产率为 97.64±1.28%、微胶囊化效率为 98.83±0.87%,综合评分均高于其他制备工艺,微胶囊化温度 60℃,微胶囊化时间 1 h,进风温度 180℃,出风温度 90℃证明为最佳制备工艺。

表 2 正交试验结果

Table 2 Results of orthogonal experiment

样品	A	B	C	D	MY /%	ME /%	评分
1	1	1	1	1	77.64	92.70	85.17
2	1	2	2	2	83.89	94.98	89.44
3	1	3	3	3	81.89	94.54	88.22
4	2	1	2	3	79.18	90.87	85.03
5	2	2	3	1	82.67	93.49	88.08
6	2	3	1	2	94.33	98.23	96.28
7	3	1	3	2	91.03	95.83	93.43
8	3	2	1	3	88.28	94.59	91.44
9	3	3	2	1	92.90	98.69	95.80
K1	87.61	87.87	90.96	89.68			
K2	89.79	89.65	90.09	93.05			
K3	93.55	93.43	89.91	88.23			
R	5.94	5.55	1.05	4.82			

综合评分=微胶囊化产率×0.5+微胶囊化效率×0.5

表 3 方差分析结果

Table 3 Results of variance analysis

方差来源	偏差平方和	自由度	均方	F 比	P 值
A	54.28	2	27.14	1.54	P>0.05
B	48.32	2	24.16	1.37	P>0.05
C	1.92	2	0.96	0.05	P>0.05
D	36.68	2	18.34	1.04	P>0.05
误差	141.19	8	17.65		

2.3 体外释放结果

水杨酸微胶囊累积释放曲线如图 2 所示,从图中可以看出水杨酸在前 60 min 内释放比较快,之后释放比较缓慢,到 120 min 时累积释放率基本保持不变,300 min 后累积释放量达到 84.85%。在释放初期,壁材快速溶解,水进入微胶囊内,囊芯从高浓度溶液中透过囊壁至低浓度水中,故释放较快。随着释放时间的增加,外部介质中水杨酸浓度不断增加,与囊芯浓度相差越小,释放逐渐减慢。与未包埋的水杨酸相比,水杨酸微胶囊的释放速度相对较慢,150 min 后,水杨酸微胶囊累积释放量达到 79.85%,而纯水杨酸基本已经释放完毕,由此可见,水杨酸经过微胶囊化后具有一定缓释效果。利用其缓释特性可更好的控制水杨酸在皮肤表面浓度,降低水杨酸的刺激性,同时延长水杨酸在皮肤表面角质层作用时间,提高其利用效率^[13]。

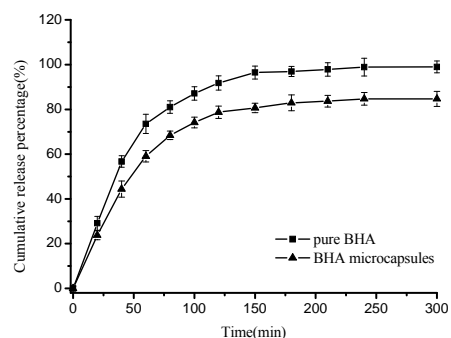


图 2 水杨酸及其微胶囊体外释放曲线

Fig.2. In-vitro release curves of pure salicylic acid and its microcapsules

对水杨酸微胶囊在生理盐水中释放数据分别以零级动力学、一级动力学、Higuchi 方程和 Ritger-Peppas 方程进行拟合处理(Q 为累积释放率, t 为时间),拟合结果如图 3 及表 4 所示。根据线性

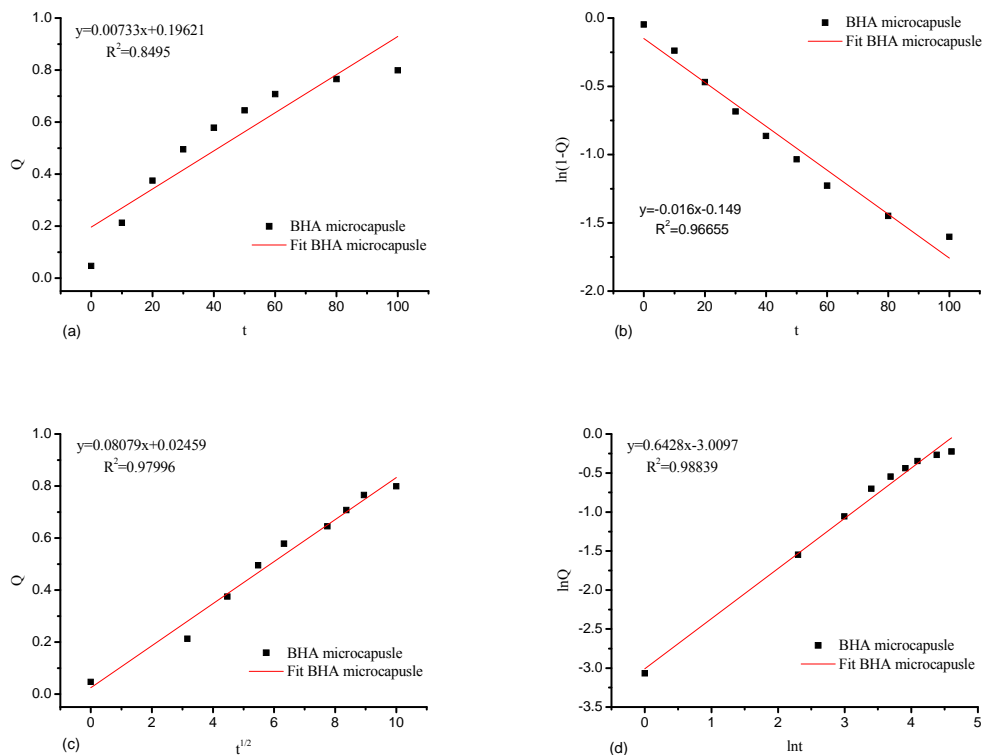


图3 不同动力学模型拟合曲线: 零级 (a), 一级 (b), Higuchi (c), Ritger-Peppas (d)

Fig.3. The fitting curves of various kinetics models: Zero order (a), First order (b), Higuchi (c), Ritger-Peppas (d)

相关系数加以判断, 水杨酸微胶囊体外累积释放符合 Ritger-Peppas 动力学方程, 方程为 $\ln Q = 0.6428 \ln t - 3.0097$ ($R^2 = 0.98839$)。

表4 各动力学方程拟合结果

Table 4 The fitting results of various kinetics equations

Release kinetics	Fitting equations	Correlation coefficient (R^2)
Zero order	$Q = 0.00733t + 0.19621$	0.84950
First order	$\ln(1-Q) = -0.016t - 0.149$	0.96655
Higuchi	$Q = 0.08079t^{1/2} + 0.02459$	0.97996
Ritger-Peppas	$\ln Q = 0.6428 \ln t - 3.0097$	0.98839

3 结论

水杨酸微胶囊以阿拉伯胶、麦芽糊精为壁材采用喷雾干燥法制备而成, 其制备工艺简单、成本低廉、重复性好, 适用于工业化批量生产。通过单因素分析及正交实验优化, 最佳微胶囊化水杨酸工艺条件为乳化时间 1 h, 乳化温度 60℃, 进风温度 180℃ 及出风温度 90℃。体外释放实验显示水杨酸微胶囊

在前 60 min 内释放较快, 而后缓慢释放, 300 min 后累积释放量达到 84.85%。与纯水杨酸相比, 水杨酸经过微胶囊化后具有一定缓释效果可延长其在皮肤表面角质层作用时间并降低刺激性。水杨酸微胶囊水溶性好, 可直接添加于洗面奶、爽肤水、祛痘膏等护肤品及医药产品中, 具有良好的经济效益。

参考文献
[1] Pearl E. Grimes MD. The safety and efficacy of salicylic acid chemicals peels in darker racial-ethnic groups[J]. Dermatologic surgery. 1999.25(1):18-22

[2] Ho-sup Lee MD, H-Hwan Kim MD. Salicylic acid peels for the treatment of acne vulgaris in Asian patients[J]. Dermatologic surgery. 2003.29(12):1196-1199

[3] Cheryl M. Burgess. Cosmetic Dermatology[M]. Springer-Verlag Berlin and Heidelberg GmbH & Co. K, 2005.

[4] 常思思, 董银卯, 祝钧等. 壳聚糖改性水杨酸的刺激性和美白功效研究[J]. 香料香精化妆品. 2010.(4):30-33

[5] 许实婴, 张晓鸣, 夏书芹等. 微胶囊技术原理与应用[M]. 北京. 化学工业出版社. 2006

[6] Dattanand Kanakdande, Rajesh Bhosale, Rekha S. Singhal.

Stability of cumin oleoresin microencapsulated in different combination of gum arabic, maltodextrin and modified starch[J]. *Carbohydrate Polymers*. 2007. 67(4):536-541

[7]Cristhiane Caroline Ferrari, Silvia Pimentel Marconi Germer, Izabela Dutra Alvim. Storage Stability of Spray-Dried Blackberry Powder Produced with Maltodextrin or Gum Arabic[J]. *Drying Technology: An International Journal* 2013. 31(4):470-478

[8]球建山,周钢,吴宇雄.微胶囊制备技术及其应用[J]. *精细化工中间体*. 2003. 33(6):17-19

[9]刘红,杜喜平.微胶囊的应用及发展前景[J]. *北京日化*. 2009.(2):27-28

[10]Jingou Ji, Shilei Hao, Jin Dong. Preparation. Evaluation and in vitro release study of O-Carboxymethyl chitosan nanoparticles loaded with gentamicin and salicylic acid[J]. *Journal of applied polymer science*. 2012. 123:1684-1689

[11]胡楠. 刺葡萄籽油微胶囊化的研究[D]. 2009. 湖南农业大学

[12]Fereidoon Shahidi, Xiao-Qing Han. Encapsulation of Food Ingredients[J]. *Critical review in food science and nutrition*. 1993. 33(6):501-547

[13]何小丹,许崇晟,丁传凡.一种环糊精水杨酸包合物水溶液及其制备方法和应用:中国, CN 102697666.A[P]. 2012-05-30.