

中药研究

响应面法优化辛烯基琥珀酸淀粉酯-莪术油乳液的乳化工艺研究

王亮^{1,2} 吕国军¹ 廖翰¹ 赵珊¹ 吕岩^{1,2} 刘袖洞¹ 马小军¹

(1 中国科学院大连化学物理研究所,大连,116023; 2 中国科学院研究生院,北京,100049)

摘要 目的:采用响应面法优化高取代度的辛烯基琥珀酸淀粉酯(SSOS)-莪术油乳液的乳化工艺。方法:采用高效液相色谱法测定不同取代度、糊液浓度、芯壁比对SSOS-莪术油乳液中莪术醇和 β -榄香烯包封率的影响,并在单因素试验的基础上,利用响应面法对乳化条件进行优化。正交试验考察乳液稳定性。结果:响应面法分析结果表明:最优乳化条件为SSOS取代度0.07,乳液浓度0.05,芯壁比0.17。在此工艺条件下,莪术醇的包封率为100.00%, β -榄香烯的包封率为34.891%。结论:响应面法对辛烯基琥珀酸淀粉酯-莪术油乳液的乳化工艺具有实际指导意义。

关键词 辛烯基琥珀酸淀粉酯;响应面法;莪术油;乳化;包封率

Research on Response Surface Analysis Optimizing Emulsification of Starch Sodium Octenyl Succinate (SSOS) -Zedoary Oil

Wang Liang^{1,2}, Lv Guojun¹, Liao Han¹, Zhao Shan¹, Lv Yan^{1,2}, Liu Xiudong¹, Ma Xiaojun¹

(1Dalian Institute of Chemical Physics, CAS, Dalian 116023, China; 2Graduate University of CAS, Beijing 100049, China)

Abstract Objective: To optimize emulsification of starch sodium octenyl succinate (SSOS) -Zedoary oil by application of response surface analysis. **Methods:** High performance liquid chromatography (HPLC) was used to measure and compare how different substituted ratio, concentration and wall-core ratio affect the microencapsulation efficiency of curcumol and β -elemene in starch sodium octenyl succinate (SSOS) -Zedoary oil, and response surface analysis was used to optimize the emulsification condition. **Results:** Response surface analysis showed that the most optimized emulsification condition of SSOS was 0.07 substituted ratio, 0.05 wall-core ratio and 0.17 wall-core ratio. The microencapsulation efficiency of curcumol was 100.00%, and that of β -elemene was 34.891%. **Conclusion:** Response surface analysis is practically instruction for optimizing emulsification of SSOS-zedoary oil.

Key Words Starch sodium octenyl succinate (SSOS); Response surface analysis; Zedoary oil; Emulsification; Microencapsulation efficiency

doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2013.03.029

莪术油为莪术经水蒸气蒸馏提取的挥发油,其有效成分多为莪术醇、莪术二酮、吉马酮、 β -榄香烯等倍半萜和倍半萜烯类化合物^[1-3]。莪术油用于病毒性感染及癌症的治疗,因其疗效确切已广泛应用于临床^[4-5]。近年来,很多报道将莪术油制备成微球、乳剂等口服剂型,从而有效防止莪术油的挥发,增加稳定性,同时能掩盖其异味,提高生物利用度与患者顺应性^[6-8]。辛烯基琥珀酸淀粉酯商品名为纯胶,英文缩写为SSOS,是一种改性淀粉,主要用于纺织、造纸、香料、制药等轻工业。在制药领域,辛烯基琥珀酸淀粉酯钠主要应用于乳液、微囊的制备^[9]。研究表明,高取代度的辛烯基琥珀酸淀粉酯钠有更好的乳化性和稳定性,有利于乳液的制备和保存^[10-11]。本文在单因素试

验的基础上,利用响应面分析法^[12-13]的Box-Behnken (BBD)设计原理,优化高取代度的辛烯基琥珀酸淀粉酯(SSOS)-莪术油乳液的乳化工艺。本文的实验设计、数据处理及模型建立均使用Design-Expert 8.0.6软件。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 主要实验试剂 高取代度辛烯基琥珀酸淀粉酯SSOS(自制),莪术油(江西省吉安市振兴香料油提炼厂),莪术醇对照品(中国药品生物制品检定所), β -榄香烯对照品(中国药品生物制品检定所)。

1.1.2 实验仪器 IKA调速电动搅拌器(德国IKA有限公司),调速磁力搅拌器(巩义市予华仪器厂),液相

色谱仪 (waters e2695), 色谱柱 (依利特 BDS, C_{18} , $4.6\text{mm} \times 250\text{mm}$, $5\mu\text{m}$)。

1.2 方法

1.2.1 SSOS-莪术油乳液的制备 室温 (约为 25°C) 下按照不同的芯壁比向一定量冷却后的 SSOS 糊液中加入一定量的莪术醇, 在 800 r/min 的强机械搅下搅拌 15 min , 即可获得莪术油为油相, SSOS 糊液为水相的乳液。同时使用原淀粉糊液同等条件下乳化进行对比。

1.2.2 乳液中莪术醇和 β -榄香稀包封率的考察

选取莪术油的主要有效成分莪术醇和 β -榄香稀作为考察对象, 通过液相色谱法^[14]考察不同取代度不同浓度的 SSOS 糊液在不同的芯壁比条件下对莪术醇和 β -榄香稀的包封率。按如下色谱条件并考察线性关系: 流动相甲醇 (A) - 水 (B), 梯度洗脱: $0 \sim 3\text{ min}$, $75\% \text{ A}$, $3 \sim 14\text{ min}$ $80\% \text{ A}$, $14 \sim 18\text{ min}$ $90\% \text{ A}$; 流速 0.8 mL/min ; 柱温 30°C ; 检测波长 210 nm ; 进样量 $20\text{ }\mu\text{L}$ 。

1.2.3 响应曲面法考察最优乳化条件 以 SSOS 的取代度、乳液浓度和芯壁比作为考察因素^[15], 以稳定性时间、莪术醇的包封率和 β -榄香稀的包封率作为考察对象, 设计三因素三水平正交试验, 并使用 Design-Expert 软件, 采用 BBD (Box Behnken Design) 试验设计方案, 以响应面分析法 RSA (Response Surface Analysis) 来考察莪术醇的 SSOS 乳液的最优乳化条件。

2 结果

2.1 线性关系的考察 莪术醇的线性回归方程为: $y = 17\,768x + 26\,256$, $r = 0.999\,5$; β -榄香稀的线性回归方程为: $y = 59\,888x + 61\,584$, $r = 0.999\,5$ 。结果表明, 莪术醇和 β -榄香稀分别在 $63.6 \sim 445.2\mu\text{g/mL}$ 和 $9.342 \sim 93.420\mu\text{g/mL}$ 线性关系良好。

2.2 响应面法对莪术醇的 SSOS 乳液乳化条件优化

2.2.1 响应面分析因素水平的选取 根据 BBD 试验设计原理, 选取 SSOS 的取代度 A、糊液浓度 B 和芯壁比 C 等三项对莪术油乳液影响显著的 3 个因素, 采用三因素三水平的响应面分析方法。试验因素与水平设计见表 1。

表 1 Box-Behnken 试验因素及水平

水平	因素		
	SSOS 取代度 A/%	糊液浓度 B/%	芯壁比 C/%
-1	0.044	0.04	0.13
0	0.063	0.06	0.19
1	0.083	0.08	0.25

2.2.2 响应面分析结果 根据相应的方案进行试验, 方案及结果见表 2。

表 2 设计方案及响应值结果

编号	SSOS 取代度 A	糊液浓度 B	芯壁比 C	莪术醇包封率 Y1	β -榄香稀包封率 Y2
1	0.063	0.04	0.13	0.95	0.334
2	0.063	0.06	0.19	1.004	0.347
3	0.063	0.06	0.19	0.996	0.343
4	0.063	0.04	0.25	0.892	0.256
5	0.044	0.06	0.25	0.609	0.208
6	0.083	0.06	0.25	0.777	0.211
7	0.083	0.06	0.13	0.982	0.266
8	0.044	0.06	0.13	0.807	0.296
9	0.063	0.08	0.13	0.685	0.345
10	0.063	0.06	0.19	1.002	0.346
11	0.063	0.06	0.19	1.001	0.349
12	0.083	0.08	0.19	0.754	0.375
13	0.063	0.08	0.25	0.797	0.301
14	0.044	0.08	0.19	0.676	0.206
15	0.063	0.06	0.19	0.998	0.347
16	0.083	0.04	0.19	0.83	0.336
17	0.044	0.04	0.19	0.705	0.311

将实验数据进行多元回归拟合, 得到莪术醇 Y1 为目标函数的二次回归方程模型为 $Y1 = 1.00 + 0.068A - 0.058B - 0.044C - 0.012AB - 1.750 \times 10^{-3}AC + 0.042BC - 0.15A^2 - 0.11B^2 - 0.058C^2$ 。

β -榄香稀为目标函数的二次回归方程模型为 $Y2 = 0.35 + 0.021A - 1.250 \times 10^{-3}B - 0.033C + 0.036AB + 8.250 \times 10^{-3}AC + 8.500 \times 10^{-3}BC - 0.052A^2 + 0.012B^2 - 0.050C^2$ 。

式中: SSOS 取代度 A、糊液浓度 B、芯壁比 C 在设计中均经量纲线性编码处理, 故方程中系数绝对值的大小直接反应了各因素对指标值的影响程度, 系数的正负反映了影响的方向。

表 3 优化后的莪术醇包封率的方差分析表

	Sum of Source	Df	Mean Squares	F Value	P-value	Prob > F
Model	0.26	7	0.037	9.00	0.0019	Significant
A - ssos 取代度	0.037	1	0.037	8.99	0.0150	
B - 糊液浓度	0.027	1	0.027	6.52	0.0310	
C - 芯壁比	0.015	1	0.015	3.67	0.0875	
BC	7.225E-3	1	7.225E-3	1.74	0.2193	
A ²	0.092	1	0.092	22.29	0.0011	
B ²	0.052	1	0.052	12.49	0.0064	
C ²	0.014	1	0.014	3.46	0.0958	
Residual	0.037	9	0.01221			
Lack of Fit	0.037	5	0.021973	730.37	<0.0001	significant
Pure Error	4.080E-05	4	5.8E-06			
Cor Total	0.30	16				

对莪术油的 SSOS 乳液对莪术醇和 β -榄香稀的包封率数学模型进行方差分析, 以检验方程的有效性和各因子的偏回归系数。分析结果表明, 该模型回归

显著。依据 Design Expert 软件中 Modified 方法将数学模型进行优化:即将莪术醇包封率影响不显著的 AB, AC 项,将 β -榄香稀的包封率影响不显著的 AC, BC 项不作为考察因素进行优化^[16]。优化结果如表 3、4 所示。

表 4 优化后的 β -榄香稀包封率的方差分析表

	Sum of Source	df	Mean Squares	F Value	P Prob > F	
Model	0.040	7	0.00577	6.04	0.0078	significant
A-ssos 取代度	3.486E-3	1	3.486E-3	3.65	0.0885	
B-糊液浓度	1.250E-05	1	1.250E-05	0.013	0.9115	
C-芯壁比	8.778E-3	1	8.778E-3	9.19	0.0142	
AB	5.184E-3	1	5.184E-3	5.42	0.0448	
A ²	0.011	1	0.011	11.72	0.0076	
B ²	6.241E-4	1	6.241E-4	0.65	0.4399	
C ²	0.010	1	0.010	10.83	0.0094	
Residual	8.601E-3	9	9.557E-4			
Lack of Fit	8.582E-3	5	1.716E-3	357.5833	<0.0001	significant
Pure Error	1.920E-05	4	4.800E-06			
Cor Total	0.049	16				

优化后的回归方程为: $Y1 = 1.00 + 0.068 A - 0.058 B - 0.044 C + 0.042 BC - 0.15 A^2 - 0.11 B^2 - 0.058 C^2$

$Y2 = 0.35 + 0.021 A - 1.250 \times 10^{-3} B - 0.033 C + 0.036 AB - 0.052 A^2 + 0.012 B^2 - 0.050 C^2$

从表 3、表 4 中看出应用 Modified 方法将数学模型进行优化后,模型回归高度显著,显著性较优化前有明显提升,认为模型是适合的。用此模型对莪术醇的 SSOS 乳液的包封率进行分析和预测。在所选取的因素水平范围内,各因素对结果的影响排序为:对莪术醇包封率的影响 $A > B > C$,对 β -榄香稀包封率的影响 $C > A > B$ 。

2.3 最佳乳化条件的预测和验证 通过 Design Expert 8.0.6 软件对经优化后的回归方程求解,在试验的因素水平范围内预测莪术油的最佳乳化条件为:SSOS 取代度 0.07,乳液浓度 0.05,芯壁比 0.17。在此条件下,莪术醇的包封率可达到 102.36%, β -榄香稀的包封率可达到 35.363%。按最优条件进行 3 次验证性试验,测得莪术醇的包封率为 100.00%, β -榄香稀的包封率为 34.891%。与理论值的相对误差较小,说明优化后的回归方程对确定莪术油的 SSOS 乳液的最优乳化条件具有实际指导意义。

3 结论

以莪术醇和 β -榄香稀的包封率为指标,考察 SSOS-莪术油的乳化效果。响应面法预测 SSOS 取代度 0.07,乳液浓度 0.05,芯壁比 0.17 条件下,最优结

果为莪术醇的包封率可达到 102.36%, β -榄香稀的包封率可达到 35.363%。在此条件下进行 3 次验证性试验,测得莪术醇的包封率为 100.00%, β -榄香稀的包封率为 34.891%。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 北京:化学工业出版社,2005:194.
- [2] 刘星,程岚,吕国军,等. 气相色谱法同时检测莪术油中的莪术醇和 β -榄香稀[J]. 中成药,2010,32(3):426-429.
- [3] 展晓日,曾昭武,孟凡莉,等. 莪术油药学研究进展[J]. 杭州师范大学学报,2011,10(5):454-457.
- [4] 曹丽娟,刘华钢,刘丽敏,等. 莪术油近五年的研究进展[J]. 医学综述,2010,16(3):447-450.
- [5] 钟章锋,陈修平,吴铁,等. 莪术醇的研究进展[J]. 中国药房,2010,21(31):2959-2960.
- [6] 张德兴,郁红礼,周玲玲,等. 正交法筛选莪术油微球制备工艺[J]. 南京中医药大学学报,2007,23(5):304-306.
- [7] Yi Zhaoa, Changguang Wang, Albert H. L. Chowb, et al. Self-emulsifying drug delivery system (SNEDDS) for oral delivery of Zedoary essential oil: Formulation and bioavailability studies [J]. Int. J. Pharm,2010,383(1-2):170-177.
- [8] 王艳,张铁军. 莪术油环糊精包合物的制备工艺研究[J]. 天津中医药大学学报,2012,31(2):101-104.
- [9] Zhaoli Liu, Yafeng Cao, Xiaojun Ma, et al. A Technology of Self-Emulsification Coacervation to Prepare Starch Sodium Octenyl Succinate (SSOS) Microcapsules Consisting of Evening Primrose Oil (EPO)[J]. Advanced Materials Research,2011,335-336:1293-1298.
- [10] Lawal, Olayide S., Succinyl and acetyl starch derivatives of a hybrid maize: physicochemical characteristics and retrogradation properties monitored by differential scanning calorimetry [J]. Carbohydr. Res.,2004,339(16):2673-2682.
- [11] Riitta Partanen, Piia Hakala. Effect of Relative Humidity on the Oxidative Stability of Microencapsulated Sea Buckthorn Seed Oil[J]. 2005,70(1):37-43.
- [12] 余小翠,刘高峰. 响应面分析法在中药提取和制备工艺中的应用[J]. 中药材,2010,33(10):1651-1655.
- [13] 李云燕,胡传荣. 试验设计与数据处理[M]. 2版. 北京:化学工业出版社,2008:199-201.
- [14] 何欢,马双成,山颂九,等. HPLC 测定莪术油及其注射液 6 种成分的含量[J]. 中国中药杂志,2010,35(5):593-597.
- [15] 刘兆丽,曹亚锋,谢威扬,等. 辛烯基琥珀酸淀粉酯的应用性能[J]. 化工进展,2009,28(7):1252-1256.
- [16] 王灵昭,邓家权. 微波法提取雨声红球藻中虾青素的工艺研究[J]. 食品研究与开发,2007,128(12):96-100.

(2012-08-24 收稿)