含 VE 微胶囊的制备及其控制释放性能研究*

包德才^{1,2}张琼钢¹刘袖洞¹马小军¹袁 权¹(中国科学院大连化学物理研究所, 大连 116023; ² 渤海大学化学与食品科学学院, 锦州 121000)

摘要 以天然维生素 E (VE) 为芯材, 利用 Shirasu porous glass (SPG) 膜乳化结合液中干燥法, 制备了粒径单分散的聚苯乙烯 (PS) 微胶囊. 微胶囊的粒径为膜孔径的 4 倍, 粒径单分散系数 CV 小于 0.2. 考察了改变 PS 和 VE 的比例及微胶囊的粒径对控制释放性能的影响.

关键词: 膜乳化, 液中干燥法, 维生素 E, 微胶囊, 控制释放

中图分类号: O648

环境污染及紫外线照射会产生自由基而加速人体老化过程^[1]. VE(维生素 E)作为脂溶性抗氧化剂, 可以清除自由基, 阻断脂质过氧化链式反应, 保护细胞膜免受自由基损伤. 同时 VE 作为抗氧化剂还可以延长美容用品的使用时间^[2]. 近年来越来越多的防晒品、护肤品、唇膏等美容化妆品的配方中加入一定量的 VE, 能够促进皮肤的新陈代谢, 防止色素沉积, 改善皮肤弹性, 具有美容、护肤、抗衰老的功能, 已成为目前国际市场营养性系列化妆品的主流^[3-4]. 然而, 游离的 VE 遇到氧时颜色极不稳定, 过量的 VE 又加速了化妆品中油性物质的氧化速率^[5]. 因此, 长时间保持 VE 在化妆品中的有效浓度是解决这一问题的关键. 本文利用微胶囊膜对其芯材同时具有保护和控制释放作用的特点^[6], 以生物介质中不容、无毒的 PS(聚苯乙烯)为膜材^[7], 采用膜乳化^[8-9]结合液中干燥法^[10]制备了粒径呈单分散的含 VE 的 PS 微胶囊. 弥补了传统的液中干燥法无法制备粒径单分散的微胶囊, 且制备后必须进行筛分, 导致成本昂贵的不足^[11]. 在制得单分散 PS 微胶囊的基础上, 考察了 VE 的控制释放特性, 为实际应用提供理论与技术支持.

1 实验部分

1.1 试剂和仪器

聚苯乙烯 (PS): 上海高桥化工厂; 天然维生素 E (VE): Eisai 公司; 聚乙烯醇 (PVA-217): 聚合度 1700, 醇解度 88.5% (Kurarey 公司); 十二烷基硫酸

钠 (SDS): 分析纯 (Merck 公司); 氯仿: 分析纯 (天津市津东天正精细化学试剂厂). 所用仪器有外压式微型膜组件 (日本伊势化学工业公司), Shirasu porous glass (SPG) 膜 (日本 SPG Technology 公司), 超级恒温槽 (上海市实验仪器厂), 数显搅拌机 (德国 IKA 公司), 可见-紫外分光光度计 U-3210 (日立公司), 微分尺 (SUGITOH CO., LTD.), 扫描电子显微镜 JSM-5310LV (JEOL 公司).

1.2 实验方法

1.2.1 膜乳化-液中干燥法制备微胶囊

将一定量的 VE 和 PS 按质量比为 1/5、1/10、1/20 和 1/40 溶于 20 mL CHCl_3 中, 搅拌至完全溶解, 作为分散相. 通过膜乳化法, 在外加压力的作用下, 将分散相分散到 300 mL 十二烷基硫酸钠 ($1.00 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$) 的 PVA-217 ($10.00 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$) 水溶液中, 制备出粒径单分散的 O/W(oil/water) 型乳状液. 将膜乳化法制得的 O/W 型乳状液, 迅速转移至恒温槽中, 40°C 低速搅拌并减压 (0.09 MPa) 干燥 4~6 h. CHCl_3 在水中具有一定的溶解度, 随着分散相溶剂 CHCl_3 不断向连续相扩散并逐渐挥发除去, PS 逐渐在乳状液滴表面析出, 最终固化成含 VE 的 PS 微胶囊. 过滤收集微胶囊, 用 40°C 的蒸馏水洗涤 4~5 次, 转入干燥器中干燥备用.

1.2.2 微胶囊的表面形态及粒径分布

用扫描电子显微镜观察微胶囊的大小、形状、表面状态, 并从 SEM 照片上随机选取 200 个以上的微胶囊, 用微分尺准确读取每个微胶囊的尺寸

图1 不同 m_{VE}/m_{PS} 的膜乳化压力与粒径分布

Fig. 1 The pressure of membrane emulsification and the size distribution of microcapsules at different m_{VE}/m_{PS}

m_{VE}/m_{PS} : ■ 1/5, ● 1/10, ▲ 1/20, ▼ 1/40;

PS: polystyrene, VE: vitamin E

后,按式(1)计算微胶囊的数均粒径 d (μm).

$$d = \sum d_i / n \quad (1)$$

式中, d_i (μm) 为第 i 个微胶囊的粒径, n 为微胶囊的总数.

对微胶囊的粒径分散状态,用标准偏差 σ 来描述:

$$\sigma = \left[\sum (d_i - d)^2 \right]^{1/2} / n \quad (2)$$

用标准偏差 σ 与平均粒径 d 的比值定量描述微胶囊粒径的单分散性 (CV 值).

$$CV = (\sigma / d) \times 100\% \quad (3)$$

1.2.3 VE 的控制释放实验

在色谱分析中正十二烷作为内标液已经得到广泛的应用,考虑到 VE 难溶于水的特性,从掌握实验条件出发,为使在释放液中的 VE 浓度准确定量,本文以正十二烷作为释放液.量取一定体积的微胶囊加入到 200 mL 恒温 37 °C 的正十二烷释放液中,同时开动搅拌器低速搅拌并计时.每隔一定时

间,用带有过滤器的注射器,抽取正十二烷释放液 1 mL,利用紫外-可见分光光度计测定释放液中 VE 的含量,测定完毕后样品送回释放液体系.

2 结果与讨论

2.1 微胶囊的平均粒径及其分布

SPG 膜是由主成分为 $\text{B}_2\text{O}_3\text{-CaO-Al}_2\text{O}_3\text{-SiO}_2$ 的玻璃经高温相分离,酸洗脱出 $\text{B}_2\text{O}_3\text{-CaO}$ 相后形成的均一孔径 (0.1 ~ 10 μm) 的无机膜^[8].实验发现,当分散相中的 VE 量一定而提高 PS 的质量时,分散相粘度有所升高,因而膜乳化压力 (p) 也随之升高,但是对粒径影响不大 (图 1),说明制备条件易于控制;当用 SPG 膜制备 PS 微胶囊时,平均粒径 d 的大小取决于 SPG 膜孔径 d_m 的大小,且二者间满足关系式 $d \approx 4d_m$;经液中干燥后制得的微胶囊粒径的 CV 值均小于 20%,说明所制备微胶囊粒径的单分散性非常好.

2.2 微胶囊的形态

将微胶囊进行喷金处理后,用扫描电子显微镜 (SEM) 观察微胶囊的整体形态和单个微球的表面状态 (图 2),由图 2A 可见,膜乳化-液中干燥法制备的微胶囊为形态规整的球体.与常规的乳化-液中干燥法相比优势明显:无需进一步筛分即可获得单分散的所需粒径的微胶囊,简化了制备工艺并降低了制备成本.同时,理想的微胶囊粒径的单分散性对实现控制释放性能也非常重要.再一方面,微胶囊膜的结构可通过分散相中的 PS 与 VE 的比例进行调控,以适应实际应用中芯材控制释放的要求.随着分散相中的 PS 对 VE 的比例增加,微胶囊膜的结构变得逐渐致密,但局部放大后仍然能观察到微孔存在,说明微胶囊膜具有相对均匀的多孔结

图2 PS 微胶囊的 SEM 照片

Fig. 2 SEM photographs of the PS microcapsules

$m_{PS}/m_{VE} = 40/1$, $d_m = 5.25 \mu\text{m}$, $\sigma = 1.89 \mu\text{m}$, $CV = 8.86\%$; right: single microcapsule

图3 微胶囊控制释放模拟图

Fig. 3 Controlled releasing of microcapsules

构(图2B)。

2.3 微胶囊的控制释放性能

微胶囊的控制释放性能受多种因素的影响,其中以微胶囊的膜厚、平均粒径及囊膜孔隙的影响较为重要。微胶囊膜对VE的控制释放性能可用单位时间内通过囊膜孔隙渗透的距离(图3),即渗透系数 $f(\text{m} \cdot \text{s}^{-1})$ 来表征,由Ficks第一定律可以导出渗透过程动力学方程(4)和渗透系数 f 的计算式^[12]:

$$\ln(c_f - c_t) = -fAt/V + \ln c_f \quad (4)$$

$$f = -VS/A \quad (5)$$

式中 c_f 和 c_t 分别表示平衡时刻、任意时刻VE在释放液中的浓度, A 和 V 分别表示微胶囊的表面积和体积, S 为 $\ln(c_f - c_t)$ 对 t 的直线斜率。若微胶囊是粒径为 d 的球体,释放体系中有 N 个微胶囊,则

$$A = N\pi d^2 \quad (6)$$

$$V = N\pi d^3/6 \quad (7)$$

将(6)、(7)式代入到(5)式中,得到

$$f = -dS/6 \quad (8)$$

所以只要测定任意时刻释放液中VE的浓度 c_t ,就

图4 不同 $m_{\text{PS}}/m_{\text{VE}}$ 的 c_t 与 t 的关系曲线Fig. 4 Relation between c_t and t at different ratio of $m_{\text{PS}}/m_{\text{VE}}$

$m_{\text{PS}}/m_{\text{VE}}$: 1)5/1; 2)10/1; 3)20/1; 4)40/1

表1 不同 $m_{\text{PS}}/m_{\text{VE}}$ 时的微胶囊的渗透系数Table 1 Penetration coefficient (f) of the microcapsules at different $m_{\text{PS}}/m_{\text{VE}}$ ($d = 21.32 \mu\text{m}$)

$m_{\text{PS}}/m_{\text{VE}}$	$10^3 S$	$10^9 f/\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$
5/1	-0.68	2.37
10/1	-0.51	1.77
20/1	-0.34	1.21
40/1	-0.20	0.71

S : the slope of $\ln(c_f - c_t)$ to t

可由式(8)计算出渗透系数 f 。

实验表明,分散相中的VE量一定而改变膜材PS的比例时,粒径相当的微胶囊膜对VE的渗透性不同(图4)。根据图4计算出的 $\ln(c_f - c_t)$ 对 t 的直线斜率 S 和渗透系数 f 见表1。可见,粒径相当的微胶囊膜对VE的渗透系数 f ,随着分散相中的PS的比例增加而减小,即VE渗透出微胶囊膜的趋势明显减缓。这是由于在粒径相当的微胶囊中,作为膜材料的PS在分散相中的比例增加,微胶囊膜的孔径及孔隙率减小而微胶囊的膜厚增加,VE通过膜渗透的移动距离增加,因此扩散阻力增加。

图5为分散相中的PS和VE比例相同(40/1)而粒径不同时微胶囊膜对VE的渗透曲线。当微胶囊粒径为21.32和11.45 μm 时,所对应的 S 和 f ($\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$)值分别为 -0.20×10^{-3} 、 0.71×10^{-9} 及 -0.37×10^{-3} 、 0.74×10^{-9} 。对于总体积相同的微胶囊,粒径小则比表面积增大,有利于提高渗透速率,但同时膜的单位体积孔隙率和孔径减小,又使渗透系数减小,其综合作用的结果是渗透系数随粒径的增大而减小^[13]。实际应用体系中,VE的含量为 $10 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时效果最佳^[3-4]。而本文的结果表明,当分散相中的PS和VE比例相同(40:1)而微胶囊

图5 不同粒径微胶囊的 c_t 与 t 的关系曲线Fig. 5 Relation between c_t and t of different size microcapsules

$d/\mu\text{m}$: 1)11.45, 2)21.32; $m_{\text{PS}}/m_{\text{VE}} = 40/1$

粒径分别为 21.32 及 11.45 μm 时, 释放体系中 VE 的含量分别为 8 和 12 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$. 因此通过改变分散相中的 PS 与 VE 的比例及微胶囊粒径的调控, 得到适宜渗透系数的微胶囊, 以适应实际应用中对芯材控制释放的要求.

3 结 论

用膜乳化结合液中干燥法制备含 VE 的 PS 微胶囊时, (1) 微胶囊的粒径可通过 SPG 膜微孔径进行定量调控, 微胶囊粒径为所用 SPG 膜孔径的 4 倍; (2) 可以制备粒径单分散的微胶囊, 单分散系数 CV 值小于 0.2, 无需进一步筛分等分级操作, 降低了制备成本; (3) 改变分散相中的 PS 与 VE 的比例及平均粒径大小, 可以调控 VE 的释放速度, 以适应实际应用的要求.

致谢 实验用膜组件及 SPG 膜管均由东京农工大学尾见信三(Shinzo Omi)教授惠赠, 在此谨致诚挚谢意!

References

- He, D.; Wang, Z. Z.; Mo, F. K. *Chinese Journal of Medicinal Chemistry*, **1996**, *6*(3): 157 [何 东, 王志中, 莫凤奎. 中国药物化学杂志(*Zhongguo Yaowu Huaxue Zazhi*), **1996**, *6*(3): 157]
- Zhao, B. L. Oxygen free radicals and natural antioxidant. Beijing: Science Press, 1999: 279 [赵保路. 氧自由基和天然抗氧化剂. 北京: 科学出版社, 1999: 279]
- Koide, C.; Sasaki, I. *Cosmetics for Rough Skin*. J. P. Patent, 04321616. 1992
- Suzuki, T.; Sasaki, I. *Cosmetic Skin Preparations Containing Ginkgo Extracts and Vitamins*. J. P. Patent, 06128138. 1994
- Nagaoka, S.; Okauchi, Y.; Urano, S.; Nagashima, U.; Mukai, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*: 8921
- Liu, X. D.; He, Y.; Liu, Q.; Xiong, Y.; Fu, Y. L.; Ma, X. J.; Yu, X. J.; Yuan, Q. *China Sci. Bull.*, **2000**, *45* (12): 2476 [刘袖洞, 何 洋, 刘 群, 雄 鹰, 付颖丽, 马小军, 虞星炬, 袁 权. 科学通报(*Kexue Tongbao*), **2000**, *45* (12): 2476]
- Chang, J.; Mao, J. S.; Chang, Q.; Chen, Y. R.; Zhu, M. G. *Chinese Journal of Biomedical Engineering*, **1999**, *18* (2): 222 [常 津, 毛津淑, 常 青, 陈贻瑞, 朱楣光. 中国生物医学工程学报(*Zhongguo Shengwu Yixue Gongcheng Xuebao*), **1999**, *18* (2): 222]
- Omi, S.; Katami, K.; Yamamoto, A.; Iso M. *J. Appl. Polym. Sci.*, **1994**, *51*: 1
- Liu, X. D.; Bao, D. C.; Xue, W. M.; Xiong, Y.; Yu, W. T.; Yu, X. J.; Ma, X. J.; Yuan, Q. *J. Appl. Polym. Sci.*, **2003**, *87*: 848
- Tanaka, M. *Journal of the Japan Society of Colour Material*, **1998**, *71*(9): 595 [田中真人. 色材协会志(*Shikizai Kyokashishi*), **1998**, *71*(9): 595]
- Zhang, H. Z.; Sekine, T.; Hanai, T.; Koizumi, N. *Colloid and Polymer Sci.*, **1983**, *261*: 381
- Zhang, H. Z.; Wang, Y. J.; Bai, G. Y. *Acta Phys.-Chim. Sin.*, **1993**, *9*(1): 86 [张河哲, 王玉洁, 白光月. 物理化学学报(*Wuli Huaxue Xuebao*), **1993**, *9*(1): 86]
- Yokoda, K.; Arakawa, M.; Kondo, T. *J. Membr. Sci.*, **1982**, *10*: 49

Preparation of VE Microcapsules and Its Controlled Release Characteristics*

Bao De-Cai^{1,2}

Zhang Qiong-Gang¹

Liu Xiu-Dong¹

Ma Xiao-Jun¹

Yuan Quan¹

(¹Laboratory of Biomedical Material Engineering, Dalian Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Dalian 116023; ²School of Science of Chemistry and Food, Bohai University, Jinzhou 121000)

Abstract Monodisperse polystyrene(PS) microcapsules containing vitamin E(VE) were prepared by membrane emulsification-drying in liquid technique. The diameter of microcapsules was about 4 times the size of the pore diameter of Shirasu porous glass(SPG) membrane, and the coefficient of variation(CV) of the microcapsule size was less than 0.2, showing a good monodispersity. Furthermore, the effects of the ratio of PS to VE (m/m) and the diameter of microcapsules on the release characteristics were investigated. When the ratio of PS to VE (m/m) is 40/1, the permeability coefficients were 0.71×10^{-9} and $0.74 \times 10^{-9} \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$ corresponding to the microcapsule diameters of 21.32 and 11.45 μm , and the concentrations of VE released were 8 and 12 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ respectively, which conform to the optimal concentration in applications.

Keywords: Membrane emulsification, Drying in liquid, Vitamin E, Microcapsule, Controlled release

Received: August 4, 2003; Revised: October 27, 2003. Correspondent: Ma Xiao-Jun(E-mail: maxj@dicp.ac.cn; Tel: 0411-4379139).

* The Project Supported by NSFC(20176056)