

改性果胶/淀粉制备小肠靶向载体材料研究

李坚斌*, 李辰, 杨勇, 何中伟, 杭方学
(广西大学轻工与食品工程学院, 广西南宁 530004)

摘要:以果胶和淀粉为原料,采用干热共混处理的方法制备小肠靶向载体材料,用现代分析方法对干热共混物结构和性能进行表征。并以胰酶为模型药物,干热后的共混物为骨架材料进行压片,考察给药系统在人工小肠液中的体外释药性能。FT-IR 分析结果表明,果胶分子与淀粉分子发生了交联反应;DSC 分析结果表明,干热后共混物的 T_{on} 、 T_p 、 T_{off} 的温度升高,反应热焓值减小,热稳定性增强;SEM 分析结果表明,干热后,淀粉颗粒被果胶包裹或与果胶紧密相连。体外模拟试验表明,淀粉质量分数为 20%,制备的骨架片释放度较高,控释效果较好。因此,干热共混法是制备小肠靶向载体材料的较好的方法,有较好的应用前景。

关键词:果胶/淀粉;干热共混;小肠;靶向载体材料;体外释药

中图分类号:TS249.9

文献标志码:A

文章编号:0253-4320(2015)09-0097-04

DOI:10.16606/j.cnki.issn 0253-4320.2015.09.023

Preparation of intestinal targeted drug carrier by modified pectin/starch

LI Jian-bin*, LI Chen, YANG Yong, HE Zhong-wei, HANG Fang-xue

(Light Industry and Food Engineering Institute, Guangxi University, Nanning 530004, China)

Abstract: An intestinal targeted drug carrier is prepared *via* dry-heating treatment by using pectin and starch as raw materials. The chemical structure and morphology of the obtained drug carrier are characterized by FTIR, DSC and SEM. With trypsin as a model drug, the *in vitro* drug release behavior in the simulated small intestine fluid is studied. The results show that the crosslinking reaction between pectin and starch takes place. After dry heating, the starch granules are found closely linked to the pectin package or with pectin. At the same time, the enhancement of thermal stability is also achieved. When the content of starch is 20%, the resulting drug carrier exhibits higher releasing degree and good controlled release behavior.

Key words: pectin / starch; dry-heating; small intestine; targeted drug carrier; *in vitro* drug release

口服小肠靶向给药控释系统是指运用制剂手段使药物在胃内保持完整,进入小肠后再按照设定的要求(速释或缓释)释放药物,从而发挥局部或全身治疗作用。该给药系统应具备以下特征:给药系统在胃内保持完整,避免有些药物对胃黏膜的刺激,防止蛋白质类、多肽类等对酸不稳定性药物在胃内降解。制备口服小肠靶向载体材料较新的方法是干热共混法。干热共混处理是将被处理物于干燥条件下,在 120.0~200.0℃ 之间加热处理。集合了干法反应和物理改性的优点,具有不使用化学试剂,无污染,工艺简单,安全且收率较高等特点,有较好的发展前景。淀粉经过干热处理,黏度增加,崩解值减小。有研究发现,淀粉中加入能与之反应的其他成分,经干热处理可发生化学反应。Wing 等^[11] 研究发现淀粉与柠檬酸盐混合后干热处理,能够使淀粉的羟基和柠檬酸的羧基交联,形成新的化学键。将玉米淀粉与黄原胶共混干热处理,黄原胶的羧基能够和淀粉的羟基发生酯化反应,此方法改性效果类似于化学交联复合改性^[12]。近几年研究发现这类

给药系统可用于小肠末端的局部治疗,能使药物在小肠末端释放。陈斌等^[6] 研究了通脉复方微丸多元释药系统中葛根黄酮速释单元的制备工艺并对其释药性进行了探讨。笔者主要采用干热共混的方法处理果胶/淀粉混合物,制备出了小肠靶向载体材料,探讨了其结构表征等性能,并以胰酶为模拟药物,探究了给药系统在体外模拟实验中的缓释性能,为进一步研究小肠靶向载体材料的制备和研究提供了较好的理论基础。

1 材料与方 法

1.1 材料与试剂

高酯果胶:衢州果胶有限公司生产;木薯淀粉:明阳淀粉厂生产;胰酶(称取标准胰酶 1.000 0 g,溶于 1 000 mL 的容量瓶中,分别用人工胃液和人工小肠液定容至刻度,得到胰酶标准溶液)。

1.2 仪器与设备

HJ-3 数显恒温磁力搅拌器:上海鸿都电子科技有限公司生产;DHG-9070A 电热恒温鼓风干燥

箱:上海精宏实验设备有限公司生产;Zetasizer Nano 电热恒温水浴锅:上海博讯事业有限公司医疗设备厂生产;GM-0.33 II 隔膜真空泵:天津市津腾实验设备有限公司生产;D40-2F 电动搅拌机:杭州仪表电机厂生产;SHY-100 恒温振荡器:湖南湘仪实验室仪器开发有限公司生产;SP-752 紫外可见分光光度计:上海光谱仪器有限公司生产;868 酸度计:美国 Orion 公司生产。

1.3 方法

1.3.1 果胶/淀粉干热共混物的制备

将淀粉加入去离子水中,加入果胶,混匀。用 1.00 mol/L 的 NaOH 调 pH 为 11.00,搅拌 1 h。40.00℃ 下干燥至水分质量分数 < 10%。研磨,过 80 目筛,得果胶与淀粉的共混物。将共混物置于烘箱中干热处理,得果胶/淀粉的共混干热产物。

1.3.2 骨架片的制备

取适量的果胶/淀粉干热共混物、黏合剂和胰酶,混合均匀。用 4% 羟丙基甲基纤维素(HPMC)乙醇溶液制成软材,再通过 18 目筛整形成为均匀颗粒,在 45.00℃ 的条件下干燥一段时间,再次通过 18 目筛整形,加入适量的硬脂酸镁(约占总质量的 1%),混匀,用单冲压片机压片,制备成果胶/淀粉载药骨架片。流程如图 1 所示。

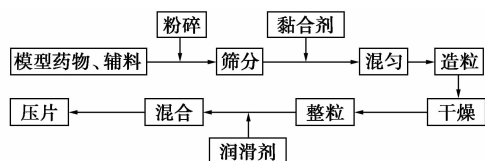


图 1 片剂湿法造粒流程图

1.3.3 结构表征

为对果胶/淀粉干热共混物的结构进行表征,分别选取果胶、干热时间 1.5 h 和干热时间 4 h 的果胶/淀粉干热共混物(记作样品 1、样品 2 和样品 3) 3 个样品进行红外光谱、差示量热扫描(DSC)和表面形貌观察(SEM)。

(1) 红外光谱检测

将样品与干燥的溴化钾按质量比 1:100 混合,研磨至粉末状,混匀,压片。将得到的样品薄片置于美国 Nexus 470 傅里叶红外光谱仪上检测。扫描波数范围为 4 000 ~ 650 cm^{-1} ,分辨率为 4 cm^{-1} 。

(2) DSC 测试

取干燥样品,以空白铝坩埚做参比,用德国 NETZSCH DSC200PC 型差热分析仪测定其热力学参数。测试条件:测试范围从 20.00 ~ 450.00℃,升

温速率为 10.00 K/min,氮气流量为 40.00 mL/min。

(3) 表面形貌观察

在红外灯照射下,将干燥的样品固定在双面导电胶上。在真空下,对样品进行离子溅射喷金处理,用日本 HITACHI S-3400N 型扫描电子显微镜观察样品表面形貌。

1.3.4 骨架片中胰酶的体外释放度测定

采用《中华人民共和国药典》2010 年版二部体外释放度试验方法第一法进行测定,将不同处方制备的骨架片置于 500.00 mL 的溶出介质中,温度为 (37.50 ± 0.50)℃,调节转速为 100 r/min。每 0.50 h 取样 1 次,在 30 s 内完成取样和补充等体积同温释放溶液。样液经 0.5 μm 微孔滤膜过滤后,以释放溶液作参比溶液,测定其在波长为 279 nm 时的吸光度。

各时间点校正后的累积溶出百分数为:

$$AR(\%) = (M_t/M_\infty) \times 100\% \quad (1)$$

式中:AR 为药物在 t 时间内的累积释放率; M_t 为 t 时间内药物在缓冲液中的累积质量浓度, $\mu\text{g/mL}$; M_∞ 为药物 100% 释放时缓冲液中的质量浓度, $\mu\text{g/mL}$ 。

2 结果与分析

2.1 结构的表征

2.1.1 果胶的红外光谱

选取样品 1、样品 2 和样品 3 进行红外光谱分析,结果如图 2 所示。

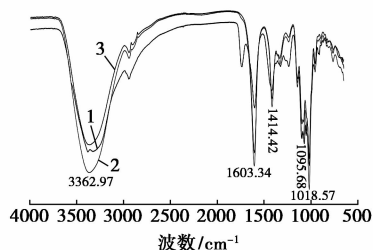


图 2 果胶、果胶/淀粉的红外光谱图

从图 2 可知,样品 1、样品 2 和样品 3 分子的红外吸收峰均具有多糖类分子在 3 800 ~ 3 200 cm^{-1} 区的 O—H 键的伸缩振动强宽峰和 1 200 ~ 1 000 cm^{-1} 区的 C—O 键的伸缩振动特征吸收宽峰。1 603 cm^{-1} 处的吸收峰为羧酸盐(—COO—)的不对称伸缩振动;1 146 ~ 1 100 cm^{-1} 处的吸收峰为糖苷键的 C—O—C 非对称伸缩振动;1 015 cm^{-1} 处的吸收峰为吡喃环上的 C—O—H 的振动;923 cm^{-1} 附近的微弱吸收峰为 D-型吡喃环的非对称伸缩振动,可推断果胶

分子中有大量的 α -糖苷键。在样品2和样品3中,在 1376 cm^{-1} 和 1251 cm^{-1} 出现的新峰为酯的特征吸收峰,分别为 $\text{C}=\text{O}$ 的对称伸缩振动吸收峰和 $\text{C}-\text{O}$ 键的伸缩振动吸收峰,表明果胶分子与淀粉交联出现了酯基。

2.1.2 差示量热扫描(DSC)

选取样品1、样品2和样品3进行差示量热扫描分析,结果如图3所示。

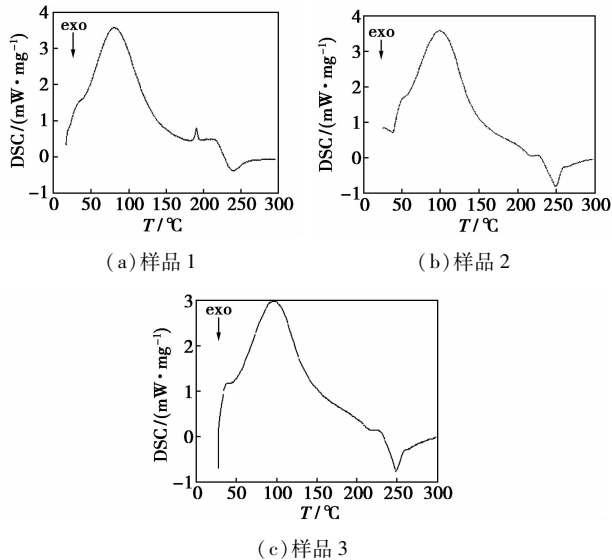


图3 果胶及果胶/淀粉的DSC扫描

表1 PEC, PEC/CS 共混物的热分析参数表

| 样品 | $T_{\text{on}} \text{ DSC}/$ $^{\circ}\text{C}$ | $T_{\text{p}} \text{ DSC}/$ $^{\circ}\text{C}$ | $T_{\text{off}} \text{ DSC}/$ $^{\circ}\text{C}$ | $\Delta H/$ $(\text{J}\cdot\text{g}^{-1})$ | $E_{\text{max}}/$ $(\text{mW}\cdot\text{mg}^{-1})$ |
|-----|--|---|---|---|---|
| 样品1 | 218.2 | 239.9 | 253.1 | -156.5 | 0.8640 |
| 样品2 | 229.8 | 249.8 | 260.4 | -120.6 | 0.8982 |
| 样品3 | 232.2 | 249.7 | 258.4 | -123.5 | 0.9607 |

由图3可知,果胶/淀粉干热共混后的峰面积均小于果胶,果胶在 190.5°C 的热吸收峰经过共混干热处理后均未出现,说明果胶/淀粉干热共混干热处理后物理化学性质发生了变化。共混干热后的样品的 T_{on} 、 T_{p} 、 T_{off} 均大于果胶,反应热焓值小于果胶,这是因为果胶与淀粉干热改性后,果胶的羧基与淀粉的羟基发生交联,消耗了活泼的反应基团羧基和羟基,对热较不敏感。因此,干热共混改性改变了果胶分子的物理状态和动能特性,从而改变其热力学行为。

2.1.3 表面形貌观察(SEM)

为观察果胶/淀粉干热共混物的表面形貌,选取样品1、样品2和样品3进行电镜扫描(SEM),结果如图4所示。

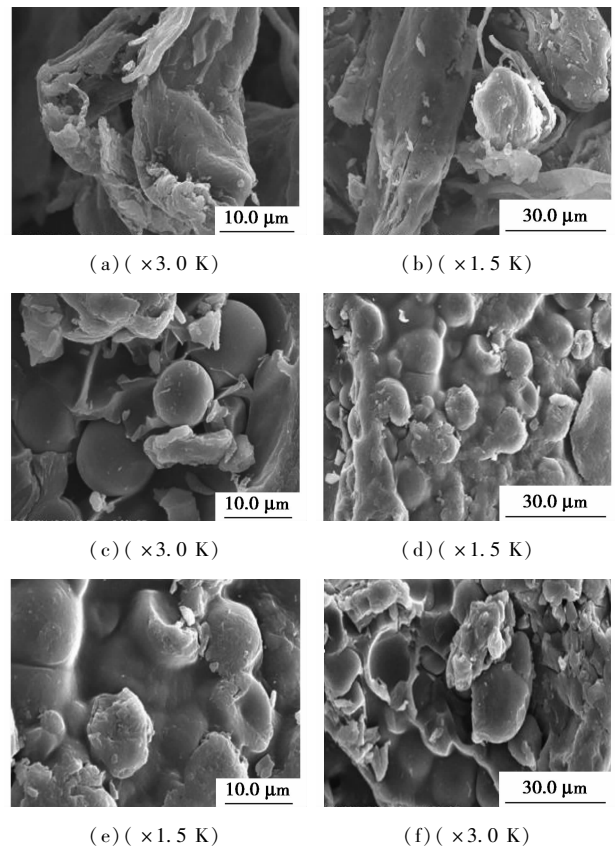


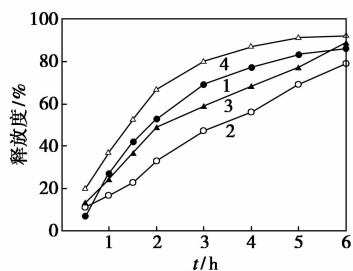
图4 果胶及果胶/淀粉共混物的扫描电镜

由图(a)、图(c)、图(e)对比可知,淀粉颗粒呈球状,表面光滑,没有裂纹。经过干热处理,淀粉颗粒被果胶包裹或与果胶紧密相连,这是因为淀粉的羟基与果胶中的羧基发生了交联反应,生成了化学交联酯键。对比图(c)、图(e)可知,随着干热时间的延长,淀粉颗粒表面出现裂纹、凹坑和果胶的碎片。这是因为高温使淀粉颗粒受到一定程度的破坏,从而使颗粒表面发生了变化。

2.2 淀粉质量分数对胰酶的体外释放的影响

固定骨架片中模型药物胰酶和其他组分的质量分数,将共混物在烘箱中 150°C 干热4 h,制备淀粉质量分数分别为10%、20%、30%、40%的果胶/淀粉骨架片,不同淀粉质量分数的骨架片的释放度如图5所示。

由图5可知,果胶/淀粉干热混合物骨架片中淀粉的质量分数对骨架片中模型药物胰酶的释放度有较大的影响。淀粉质量分数为20%的骨架片,初始释放度较小,在整个释药过程中,控释效果最好,释药时间较长。这是因为该骨架片中淀粉与果胶交联形成化学酯键,降低了骨架材料的水溶性和溶胀度,减缓了骨架材料的溶蚀和模型药物的渗出。淀粉质量分数为40%的骨架片初始释放度最大,并且释放



1—10% ; 2—20% ; 3—30% ; 4—40%

图 5 果胶/淀粉中淀粉的质量分数对骨架片释放度的影响

迅速,在 3 h 左右释放度即达到了 80% 左右,控释时间最短。这是因为该骨架片中淀粉质量分数较多,有剩余淀粉未与果胶发生交联,导致在水中不能够形成致密的凝胶层,水分渗入较快,故初始释放度最大且释放迅速。淀粉质量分数为 10% 的骨架片,初始释放度较低,这是因为该骨架片中淀粉质量分数较少,果胶在水中形成凝胶层阻止了骨架材料的溶蚀与药物的渗出,但其缓释效果不好,这是因为 10% 的骨架片水溶性与溶胀度较大,药物释放也较为迅速。因此,综合考虑选择淀粉质量分数为 20% 的共混物制备骨架片材料。

3 结论

对果胶/淀粉干热共混制备小肠靶向载体材料进行了研究。体外模拟释放结果表明,当淀粉质量分数为 20%,制备的骨架片释放度较高,控释效果较好。FT-IR 结果表明,干热后,果胶分子与淀粉分子发生了交联反应;DSC 分析结果表明,干热后共混物的 T_{on} 、 T_p 、 T_{off} 的温度升高,反应热焓值减小,热稳定性增强;SEM 分析显示,干热后,淀粉颗粒被果胶包裹或与果胶紧密相连。

参考文献

[1] Ruei-Yi Tsai, Pin-Wen Chen, Ting-Yun Kuo, *et al.* Chitosan/pectin/gum Arabic polyelectrolyte complex; Process-dependent appearance, microstructure analysis and its application [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2014, 101(1): 752–759.

[2] Teresa Witeczak, Mariusz Witeczak, Rafał Ziobro. Effect of inulin and pectin on rheological and thermal properties of potato starch paste and gel [J]. *Journal of Food Engineering*, 2014, 124: 72–79.

[3] Grazielle Arantes Soares, Ana Dóris de Castro, Beatriz S F Cury, *et al.* Chitosan/pectin/gum Arabic polyelectrolyte complex; Process-dependent appearance, microstructure analysis and its application [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2013, 91(1): 135–142.

[4] Dorota Gałkowska, Magda Długosz, Lesław Juszcak. Effect of high methoxy pectin and sucrose on pasting, rheological, and textural

properties of modified starch systems [J]. *Starch/Staerke*, 2013, 65 (5/6): 499–508.

[5] Zhang L M, Xie W G, Zhao X, *et al.* Study on the morphology, crystalline structure and thermal properties of yellow ginger starch acetates with different degrees of substitution [J]. *Thermochim Acta*, 2009, 495: 57–62.

[6] 陈斌, 萧伟, 黄洋, 等. 通脉复方微丸多元释药系统中葛根黄酮速释单元的制备工艺研究 [J]. *中国医院药学杂志*, 2012, 36 (12): 1243–1248.

[7] 梅兴国. 把握创新制剂推动我国药业发展新机遇 [J]. *国际药学研究杂志*, 2010, 37(02): 89–91.

[8] Hodges L A, Connolly S M, Band J, *et al.* Scintigraphic evaluation of colon targeting pectin-HPMC tablets in healthy volunteers [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2009, 370(1/2): 144–150.

[9] 郁丹红. 丹参二萜醌组分整体药剂学性质表征及其固体分散体微丸的研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2013.

[10] Das S, Chaudhury A, Ng K Y. Preparation and evaluation of zinc-pectin-chitosan composite particles for drug delivery to the colon: Role of chitosan in modifying in vitro and in vivo drug release [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2011, 406: 11–20.

[11] Wing R E. Starch citrate: Preparation and ion exchange properties [J]. *Starch-Starke*, 1996, 48(7/8): 275–279.

[12] Lim S T, Han J A, Lim H S, *et al.* Modification of starch by dry heating with ionic gums [J]. *Cereal Chemistry*, 2002, 79(5): 601–606.

[13] 刘洪英, 皮喜田, 郑小林, 等. 基于定位释药电子胶囊的氨茶碱近端小肠释放药动学研究 [J]. *中国药学杂志*, 2007, 42(23): 1807–1809.

[14] 王新春, 侯世祥, 李文, 等. 白藜芦醇纳米脂质体体外释药和大鼠小肠吸收特性的研究 [J]. *中国中药杂志*, 2007, 32(11): 1084–1088.

[15] Wu B J, Deng D Y, Lu Y, *et al.* Biphasic release of indomethacin from HPMC/pectin/calcium matrix tablet: II. Influencing variables, stability and pharmacokinetics in dogs [J]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2008, 69: 294–302.

[16] 唐星. 口服缓释控制剂 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 33–36.

[17] Sriamornsak P, Thirawong N, Puttipipatkachorn S. Emulsion gel beads of calcium pectinate capable of floating on the gastric fluid: Effect of some additives, hardening agent or coating on release behavior of metronidazole [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2005, 24(4): 363–373.

[18] Pomsak S, Srisagul S, Saït P. Use of pectin as a carrier for intragastric floating drug delivery: Carbonate salt contained beads [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2007, (67): 436–445.

[19] 郑学芳, 杨华, 王立升. 壳聚糖/果胶及其衍生物水凝胶的制备与在药物控制释放中的应用 [J]. *高分子材料科学与工程*, 2009, 25(4): 105–108.

[20] Chen J H, Chen Q Y, Shen J R. Synthesis and bacterial degradation of novel azo-polymer for colon-specific drug delivery [J]. *Acta Scientiarum Naturalium Universitatis Sunyatseni*, 2003, 42 (Suppl): 91–94.

[21] Gibaly I E. Oral delayed-release system based on Zn-pectinate gel (ZPG) microparticles as an alternative carrier to calcium pectinate beads for colonic drug delivery [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2002, 232: 199–211. ■