

果胶-甲基丙烯酸丁酯接枝共聚 结肠靶向骨架片的制备与研究

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

摘要:果胶-甲基丙烯酸丁酯在引发剂 KPS 的作用下接枝共聚, 疏水性提高, 为研究和开发新型结肠靶向载体材料开辟了新的途径。考察了共聚物的制备条件、物化特性和结构特征, 制备了结肠靶向骨架片, 评价了其释药性能。结果表明, 果胶在 KPS 浓度为 0.008 mol/L, BMA 浓度为 0.14 mol/L, 温度为 50°C 和反应时间为 4 h 条件下的接枝率最高, 可达 284.87%。DSC 表明, 果胶与 BMA 接枝共聚后热稳定性降低, 热焓增大; 不同 pH 缓冲液的水溶性和溶液黏度随接枝率的增大而减小。SEM 表明, PT-BMA 颗粒表面呈现凹凸不平的蜂窝状结构, 同时有颗粒连接的突起。FT-IR、¹HNMR 结果表明, 疏水单体 BMA 成功接枝到果胶分子。PT-BMA 骨架片的制备条件为: PT-BMA3 为 0.025 g, BSA 为 0.006 g, 甲基纤维素为 0.025 g, 硬脂酸镁为 0.001 g, 压片压力为 8 kg/mm²。此时骨架片的结肠释药性较好。

关键词:果胶; 甲基丙烯酸丁酯; 接枝共聚物; 骨架片; 结肠; 释药性能

中图分类号: TS242.9

文献标志码: A

文章编号: 0253-4320(2016)01-0065-06

DOI: 10.16606/j.cnki.issn 0253-4320.2016.01.016

Preparation of colon targeting matrix tablets by using pectin-butyl methacrylate graft copolymer

LI Chen, LI Jian-bin*, YANG Yong, LIU Jian, HANG Fang-xue

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

Abstract: The graft polymerization of butyl methacrylate on pectin is conducted with KPS as initiator to improve the hydrophobicity of pectin, which is then used to prepare a new colon targeting vector material. The effect of reaction conditions on the physical and chemical properties of pectin-butyl methacrylate copolymer (PT-BMA) is studied. The drug release behavior of the corresponding colon targeting vector is also investigated. The results show that PT-BMA is successfully synthesized and the highest graft rate can reach up to 284.87% under the following conditions: 50°C of graft temperature, 0.008 mol·L⁻¹ of KPS, 0.14 mol·L⁻¹ of BMA. Its thermal stability is decreased but the corresponding enthalpy is increased. The solubility and viscosity of PT-BMA dissolved in different buffer solutions are decreased with the increase of graft rate. The SEM results exhibit that there is a honeycomb structure and some projection of particle connections on the surface of PT-BMA particles. Better drug release effect can be achieved when the PT-BMA matrix tablets are prepared with 0.025 g of PT-BMA3, 0.006 g of BSA, 0.025 g of methyl cellulose and 0.001 g of magnesium stearate under 8 kg·mm⁻² of tableting pressure.

Key words: pectin; butyl methacrylate; graft copolymers; matrix tablets; colon; drug release performance

果胶是一种天然多糖, 主要由半乳糖聚糖(光滑区)和鼠李-I(多毛区)组成, 无毒, 生物降解性和相容性优良, 可控制血糖浓度, 降低胆固醇, 生产的伤口护理产品有抑菌和促使伤口愈合的效果^[1], 成为医药学领域研究的热点。在食品工业中常用作胶凝剂、乳化剂、稳定剂和增稠剂, 也可制作可食的活性包装材料^[2]。

果胶也是一种酸性多糖, 天然易得, 可循环利用, 且能被结肠细菌群所产生的β-葡萄糖苷酶酶解, 显示出结肠定位释放的功能, 可作为结肠靶向药

物载体材料。但水溶性差, 不稳定, 不能单独作为结肠药物载体材料, 为提高果胶的性能, 让果胶和其他物质如乙基纤维素^[3]、羟丙基甲基纤维素^[4]、白明胶^[5]、玉米蛋白^[6-7]、乳清蛋白^[8]、壳聚糖^[9]等聚合, 或与二价或三价阳离子结合来提高果胶性能。Surajit Das 等^[10]以 Zn-果胶-壳聚糖复合微球为载体制备了白藜芦醇结肠靶向给药系统。张立彦等^[11]研究了离子对壳聚糖/果胶聚电解质复合物溶胀性及微观结构的影响, 结果表明, 离子价态对 PEC 得率的影响为: 三价离子 > 二价离子 > 一价离子。

收稿日期: 2015-07-31

基金项目: 国家自然科学基金项目(20864001, 31160326); 广西科学研究与技术开发项目(桂科能 10100025)

作者简介: 李辰(1991-), 女, 硕士生, 研究方向为糖类物质生物利用及其污染控制; 李坚斌(1970-), 女, 博士, 教授, 研究方向为糖类物质生物利用及其污染控制, 通讯联系人, lij0771@126.com。

张立彦等研究了氯化钠、硫酸钠、氯化铁制备壳聚糖/果胶聚电解质复合物(PEC)对牛血清蛋白(BSA)的负载能力及模拟释放行为,结果表明,含有 3 种离子物质的壳聚糖/果胶 PEC 均具有良好的 pH 敏感性和定点释放特性^[12]。

在引发剂 KPS 作用下,通过果胶和甲基丙烯酸丁酯接枝共聚^[13],笔者研究了其物理化学性、结构特征,并以其为原料,制备结肠靶向骨架片,考察了给药体系的体外释药性能。

1 材料与方法

1.1 原料

甲基丙烯酸丁酯(BMA);乙醇溶液(配制),浓度为 2.0 mol/L;过硫酸钾(KPS)水溶液(配制),浓度为 0.2 mol/L;人工模拟结肠溶液;甲基纤维素;硬脂酸镁。

1.2 主要仪器设备

QM-3SP04 行星式球磨机,南京大学仪器厂生产;TDP-120 型单冲压片机,泰州市第三制药机械厂生产;Nexus 470 傅里叶红外光谱仪,美国尼高立仪器公司生产;Bruker AV 600 核磁共振仪,瑞士布鲁克拜厄斯宾有限公司生产;Netzsch DSC200PC 差式扫描量热仪,德国耐驰仪器公司生产;Hitachi S-3400N 扫描电子显微镜,日本日立公司生产;NDJ-79 旋转粘度仪,上海平轩科学仪器有限公司生产;溶出度测定仪,上海黄海药检仪器有限公司生产。

1.3 实验方法

1.3.1 PT-BMA 接枝共聚物的制备

在引发剂 KPS 作用下制备 PT-BMA 接枝共聚物。配制浓度为 0.2 mol/L 的 KPS 水溶液和浓度为 2 mol/L 的 BMA 乙醇溶液。称取 0.5 g 果胶于反应器中,加入去离子水使其充分溶胀。然后在反应器中加入等体积的乙醇并搅拌至反应体系均一。在 N₂ 保护下边搅拌边加入 KPS(1、2、3、4、5 mL)和 BMA(1、2、3、4、5、6、7、8 mL)。在恒温(40、50、60、70、80℃)介质中密闭反应一段时间(1、2、3、4、5 h)后停止反应,冷却至室温后加入无水乙醇进行沉淀。沉淀一段时间后对聚合物进行抽滤分离,干燥后得粗接枝聚合物。再以丙酮抽提 12 h 除均聚物,50℃ 真空干燥至恒重得到产物 PT-BMA,PT-BMA 接枝率(*G*%)为:

$$G\% = [(m_2 - m_1)/m_1] \times 100 \quad (1)$$

式中,*m*₁、*m*₂ 分别是改性前与改性好果胶的质量, g。

1.3.2 表面形貌观察(SEM)

利用 SEM 观察 PT-BMA 接枝共聚物的表面形

貌。称取等量的不同样品,分别在放大率为 200 × 和 15 000 × 下拍摄显微照片,操作步骤与 Meneguín 等^[14]所述方法相似并稍加修改,将样品用双面胶粘在平板上,在样品表面镀金,然后,在加速电压为 10 kV 下进行观察,记录。

1.3.3 红外光谱检测

用傅里叶红外变换光谱检测果胶与甲基丙烯酸丁酯(BMA)的聚合作用。方法与 Prezotti 等^[15]所述方法相似,将不同样品与溴化钾粉末充分混合(质量比为 1:100),置于玛瑙研钵中 2~5 min,再灌注于单冲压片机中压片,将样品薄片置于傅里叶红外光谱仪上测试。扫描波数范围为 4 000~650 cm⁻¹,分辨率为 4 cm⁻¹。

1.3.4 核磁共振分析

取等量 PT-BMA0 和 PT-BMA4 的样品,分别用水溶解,用超导核磁共振谱仪进行核磁共振氢谱(¹HNMR)的测定。高分辨率的¹HNMR 光谱被记录在超导核磁共振谱仪上,被测样品的制备按照 Zheng 等^[16]所述方法并加以修改,原果胶和接枝过的共聚物溶解在去离子水中,为了改变与重氢结合的不稳定质子,将溶液冷冻和解冻 3 次,在 330 K 记录他们的谱图。

1.3.5 PT-BMA 接枝共聚物的物理化学性能

(1) DSC 分析

选取 PT-BMA0、PT-BMA2、PT-BMA4 样品,用差示分析仪(Netzsch DSC200PC,德国)测定其热力学参数,以空白铝坩埚作参比,温度范围为 20~350℃,升温速率为 10 K/min,差示扫描量热曲线在氮气流量为 50 mL/min 下测定。此方法在 Prezotti F G^[15]基础上加以修改。

(2) 水溶性、黏度的测定

溶解性以溶于水的质量分数来考察,*SM* 计算式为:

$$SM(\%) = [(W + W_1 - W_3)/W] \times 100 \quad (2)$$

式中,*W* 为测试样品的质量, g; *W*₁ 为离心管的质量, g; *W*₂ 为离心后的湿基沉淀和离心管的质量, g; *W*₃ 为 *W*₂ 干燥后的质量, g。

取 BMA 乙醇溶液 1、2、3、4 mL 所制备 PT-BMA 共聚物(1 号样品 PT-BMA 1、2 号样品 PT-BMA 2、3 号样品 PT-BMA 3、4 号样品 PT-BMA 4)各 0.5 g,测定其在不同 pH 中的水溶性、黏度。不同的样品置于 100 mL 带盖离心管中混匀,加入 50 mL 人工模拟结肠液,置于 37℃ 的摇床中,2 h 后离心(4 000 r/min, 15 min),上清液保留测黏度^[17],离心

管和湿基残留物置于 60℃ 烘箱中烘干,称重,按式(2)测其溶解性,取样时间分别为 4 h 和 12 h。

1.3.6 骨架片的制备

骨架片的制备与 Newton^[18]所述方法相似并加以修改。取果胶、粘合剂(MC、EC、CMC、PVP 总质量一定,果胶与粘合剂的质量比为 5:1、4:2、3:3、2:4)、钙盐(CaCl₂、CaSO₄)和 BSA(固定骨架片中其他成分,BSA 质量分别为 0.004、0.008、0.012 g)按处方共混后,用 2% 羟丙基甲基纤维素乙醇溶液制成软材,过 40 目筛,于 50℃ 干燥 2 h,再过 40 目筛,与适量硬脂酸镁(总质量的 1%~2%)混匀后压片(压片压力为 6、8 kg/mm² 和 10 kg/mm²),制备成果胶载药骨架片。

1.3.7 骨架片中 BSA 的体外释放研究

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测定。将不同处方制备的果胶基骨架片置于 500 mL 的人工模拟缓冲液中,温度为(37.5±0.5)℃^[19],调节转速为 100 r/min。每小时取样 1 次,30 s 内完成取样和补充等体积同温释放溶液。样液经 0.8 μm 微孔滤膜过滤,以释放溶液作参比溶液,用最大吸收波长 279 nm 测定吸光度^[20]。各时间点校正后的累积溶出 BSA 百分数为:

$$c(\%) = A_n + [(A_{n-1} + \dots + A_2 + A_1) \times V_1] / V_2 \quad (3)$$

式中, A_n 为各时间采样点的药物溶出度; V_1 为各时间点的固定采样体积, mL; V_2 为溶出介质的体积, mL。

2 结果与讨论

2.1 PT-BMA 接枝共聚物的制备

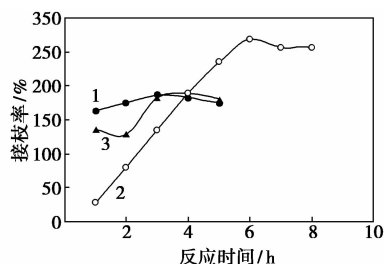
反应温度对接枝率的影响如表 1 所示。由表 1 可知,50℃ 时,果胶-甲基丙烯酸丁酯的接枝率最高,因此,以下操作均在 50℃ 下进行。

表 1 反应温度对接枝率的影响

反应温度/℃	40	50	60	70	80
接枝率/%	155.56	189.63	185.68	161.99	101.02

在果胶原样质量为 0.5 g,乙醇与水的体积各 50 mL,反应温度为 50℃ 的条件下,考察了 BMA 乙醇溶液体积、KPS 溶液体积、反应时间对接枝率的影响,结果如图 1 所示。从图 1 可知,PT-BMA 共聚物接枝率随反应时间增大而增加,反应 4 h 后接枝率下降。遵循一般的自由基反应规律,在 1~4 h 内,引发剂 KPS 使分子共价键断裂而产生自由基,自由

基与反应体系中的 BMA 作用生成新的分子和自由基,呈链式反应。反应一段时间,体系中的 BMA 单体和果胶骨架接枝位点减少,增大了自由基之间的相互结合,降低了体系的反应速度,当链终止速度等于链引发速度时,聚合物质量无明显变化。反应 4 h 后接枝率降低是因为部分果胶分子逐步降解,果胶接枝链增长对活性位点有位阻效应,BMA 单体不能顺利接枝。故选择反应时间为 4 h。



1—反应时间, h; 2— $V(\text{MBA})/\text{mL}$; 3— $V(\text{KPS})/\text{mL}$

图 1 各因素对接枝率的影响

从图 1 可知,KPS 体积在 2 mL 前,PT-BMA 共聚物接枝率随 KPS 体积的增加而减小;当 KPS 体积在 2~4 mL 时,共聚物接枝率随 KPS 体积的增大迅速增大;当 KPS 体积超过 4 mL 时,PT-BMA 共聚物接枝率逐渐减小。这是因为,起始低浓度的引发剂只能引发少量的共价键均裂。KPS 体积超过 4 mL 时,果胶分子上的活性位点数不再增加,而新的活性位点从 BMA 单体上产生,增强了 BMA 单体的均聚反应,PT-BMA 共聚物接枝率降低。因此选择 KPS 体积为 4 mL。

从图 1 可知,PT-BMA 共聚物接枝率随 BMA 体积的增大而增大,4 mL 时增大速度最快,当体积大于 6 mL 时,接枝率降低。这是因为,一定范围内 BMA 单体浓度增加,增大了 PT-BMA 共聚物接枝反应速率和 BMA 单体之间的均聚反应速率,共聚速率大于均聚速率。当 BMA 单体浓度过高时,BMA 单体均聚反应速度大于共聚速度,故 BMA 单体体积采用 4 mL。综上所述,最佳条件为,温度为 50℃,BMA 乙醇溶液体积为 4 mL,KPS 体积为 4 mL。

2.2 SEM 分析

选取 PT-BMA 0、PT-BMA 2、PT-BMA 4 的果胶进行扫描电镜分析,结果如图 2 所示。

从图 2(b)、图 2(e)中可知,PT-BMA 分子表面有大量尺寸较均一的孔洞,部分孔洞黏附有条棍状颗粒,这是由于在干燥过程中,聚合分子收缩的缘故^[10]。BMA 均聚形成 BMA 长侧链相互交联,表观上形成大量大小不均一的孔隙,原因是分子之间发

生了相互作用,多糖聚合反应,分子之间的相互作用能够改变他们的机械性能和表面形态^[20]。与图2(b)、图2(e)相比,图2(f)中看到大量的孔隙,孔隙上面附着大量的由条状颗粒连接的突起。这是由于BMA接枝度的增大,破坏了果胶分子的空间构型,使PT-BMA更为松散,与文献[15]中所观察到的结果相一致,且BMA单体浓度的增大能产生大量自由基,更易发生共聚和均聚反应,从而形成分子质量大的长链,表观上为条状颗粒连接的突起出现^[14]。

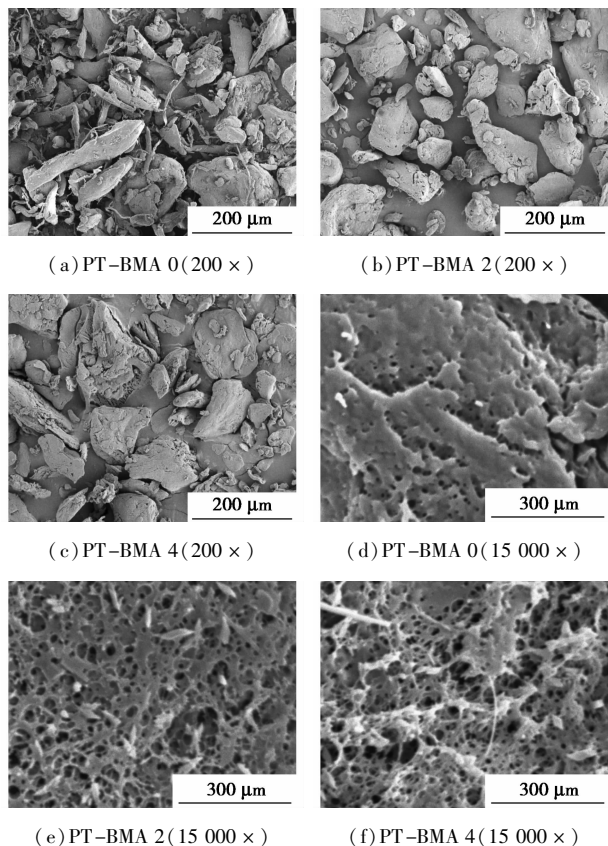


图2 PT-BMA 扫描电镜图

2.3 红外光谱检测

对PT-BMA 0、PT-BMA 2、PT-BMA 4的果胶进行红外光谱分析,结果如图3所示。

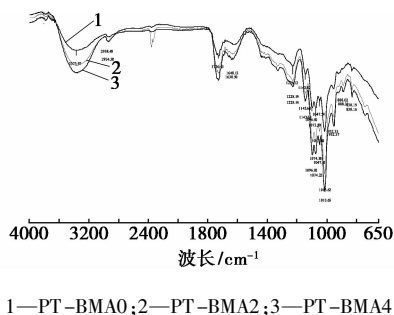


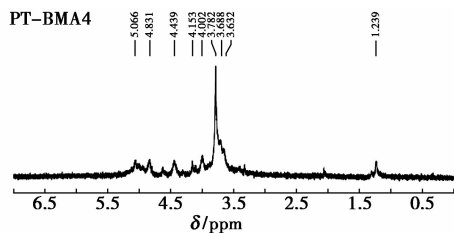
图3 PT-BMA 的红外图谱

从图3可知,3种PT-BMA分子的红外吸收峰

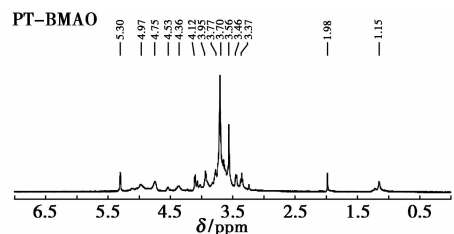
包含多糖类分子在 $3\ 800 \sim 3\ 200\ \text{cm}^{-1}$ 处的O—H键的伸缩振动强宽峰和 $1\ 200 \sim 1\ 000\ \text{cm}^{-1}$ 处的C—O键的伸缩振动特征吸收宽峰^[15]。PT-BMA是果胶分子接枝甲基丙烯酸丁酯的产物,因此PT-BMA有甲基丙烯酸丁酯的特征红外吸收峰。甲基丙烯酸丁酯为不饱和酯,其特征红外吸收峰有酯基中的C=O伸缩振动($\nu_{\text{C=O}}$)和C—O单键伸缩振动峰($\nu_{\text{C-O}}$)。酯基中 $\nu_{\text{C=O}}$ 峰位于 $1\ 740\ \text{cm}^{-1}$ 附近,而不饱和酯分子中的 $\Delta\nu$ 在 $1\ 725\ \text{cm}^{-1}$ 左右,且酯基中 $\nu_{\text{C-O}}$ 峰在 $1\ 300 \sim 1\ 000\ \text{cm}^{-1}$ 呈宽而强的双吸收峰,峰强度略强于酯中的 $\nu_{\text{C=O}}$ 峰。由于不饱和酯分子中 $\nu_{\text{C=O}}$ 峰分别出现在 $1\ 726.82\ \text{cm}^{-1}$ (PT-BMA 2)和 $1\ 727.50\ \text{cm}^{-1}$ (PT-BMA 4)处,酯基中 $\nu_{\text{C-O}}$ 双峰与 $1\ 146 \sim 1\ 100\ \text{cm}^{-1}$ 处的糖苷键C—O—C非对称伸缩振动的吸收峰合频,所以在图谱中没有新的吸收峰,以上说明,BMA接枝上果胶分子。与文献[21]中的报道相似。

2.4 核磁共振分析

选取PT-BMA 0和PT-BMA 4的果胶进行核磁共振氢谱(¹HNMR)研究,结果如图4所示。



(a) PT-BMA 的¹HNMR图



(b) 果胶原样的¹HNMR图

图4 果胶的核磁氢谱

由图4可以看出,在 $4.8 \sim 4.9\ \text{ppm}$ 处的峰为半乳糖醛酸的H-1, $4.0 \sim 4.1\ \text{ppm}$ 处的峰为残余半乳糖醛酸H-2,H-3和H-4分别在 $3.7\ \text{ppm}$ 和 $3.6\ \text{ppm}$ 的位置, $4.5 \sim 4.6\ \text{ppm}$ 处是残余半乳糖醛酸的H-5^[16]。由图4(a)、图4(b)的对比可知,PT-BMA中的氢均向低场发生化学位移。果胶多糖中的杂多糖种类多,单糖之间的连接顺序和连接位置以及侧链的不同,使果胶多糖结构复杂,鉴定困难。

BMA 单体分子中的 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{OCH}_2-$ 的质子吸收峰与果胶多糖分子中大量的 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{OCH}_3$ 质子吸收峰重合。果胶原样在化学位移为 3.56 ppm 处的质子振动峰在 PT-BMA 氢谱中消失,这说明果胶分子骨架 C_2 处的 H 受 BMA 侧链接入的影响。由此可知,BMA 成功接枝上果胶分子^[22]。

2.5 热稳定性(DSC)

选取 PT-BMA 0、PT-BMA 2、PT-BMA 4 的果胶进行 DSC 测试,结果如图 5、图 6 所示。

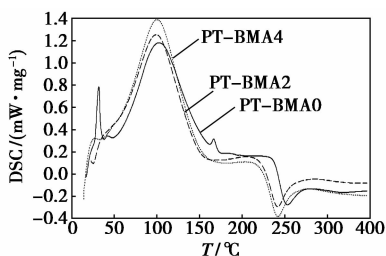


图 5 PT-BMA 的差热图谱(0~350℃)

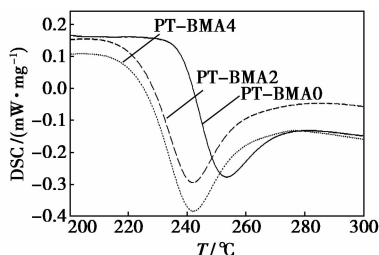


图 6 PT-BMA 的差热图谱(200~300℃)

表 2 PT-BMA 的热分析参数表

样品	T_{on} DSC/°C	T_{p} DSC/°C	T_{off} DSC/°C	E_{max} /(mW·mg ⁻¹)
PT-BMA 0	237.8	253.7	269.6	-0.2779
PT-BMA 2	226.4	242.1	257.4	-0.2955
PT-BMA 4	226.5	242.4	259.0	-0.3848

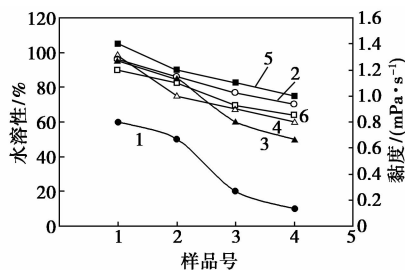
注: T_{on} 和 T_{off} 分别是外推始点和外推终点温度; T_{p} 是信号峰值温度; E_{max} 是最大热流。

从图 5 中可以看出,果胶经 BMA 接枝处理后峰面积变化不明显,PT-BMA 0 在 32.4℃ 和 160~170℃ 出现了热吸收峰,而 PT-BMA 2、PT-BMA 4 均没出现,这说明 BMA 接枝处理后,由于聚合作用使果胶的物理化学性质发生了变化,Newton^[4]指出,热力学特征的变化表示聚合物之间的相互作用。在 100℃ 吸热主要是果胶链的聚合作用^[23],242℃ 放热因为聚合物的降解^[24]。从图 6 中可以看出,PT-BMA 样品的 T_{on} 、 T_{p} 和 T_{off} 均小于果胶原样,反应热焓大于果胶原样,其具体热力学参数如表 2 所示。这是因为 PT-BMA 的热稳定性取决于键能,BMA 中含有较多能形成自由基的叔碳,增加了聚合物的

稳定性,组装成了新的网状结构^[16],但当 PT-BMA 中 BMA 质量分数很高时,PT-BMA 的大分子键容易断裂,热稳定性降低。

2.6 BMA 质量分数对 PT-BMA 共聚物水溶性、黏度的影响

不同 pH 条件下,不同样品对水溶性、黏度的影响如图 7 所示。



1—pH 1;2—pH 6.8;3—pH 7.4;4—pH 1;5—pH 6.8;6—pH 7.4。其中 1、2、3 为 pH 对水溶性的影响;4、5、6 为 pH 对黏度的影响。

图 7 不同 pH 条件下不同样品对水溶性、黏度的影响

由图 7 可以看出,样品在不同 pH 缓冲液的水溶性和溶液黏度随接枝率的增大而减小。PT-BMA 聚合物在 pH 6.8 缓冲液的水溶性高于 pH 7.4 缓冲液中的水溶性,且 pH 6.8 缓冲溶液中的黏度大于 pH 7.4 缓冲液中的黏度。这是因为在 pH 6.8 接近中性的缓冲溶液中,游离羧酸成盐而增大了颗粒的水溶性,PT-BMA 颗粒表面结构呈蜂窝状,PT-BMA 聚合物能充分地伸展。在 pH 7.4 弱碱性缓冲溶液中,游离羧酸浓度降低,PT-BMA 聚合物疏水性增强而降低了水溶性,因而水溶性低于 pH 6.8 的缓冲溶液。

2.7 骨架片的制备

制备的骨架片如图 8 所示。



图 8 PT-BMA 骨架片

3 结论

制备果胶与甲基丙烯酸丁酯接枝共聚物的最佳条件为:KPS 浓度为 0.008 mol/L,BMA 的浓度为

0.14 mol/L, 温度为 50℃, 时间为 4 h, 接枝率可达 284.87%。共聚物的疏水性提高, 热焓增大, 为果胶作为结肠靶向载体材料提供依据。释药性能结果表明, 0.025 g PT-BMA 3、0.006 g BSA、0.025 g 甲基纤维素与 0.001 g 硬脂酸镁在 8 kg/mm² 的压片压力下制备的骨架片有良好的结肠靶向性和生物降解性。

参考文献

- [1] Munarin F, Tanzi M C, Perini P. Advances in biomedical applications of pectin gels[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2012, 51: 681 - 689.
- [2] Paula Judith Pérez Espitia, Wen-Xian Du, Roberto de Jesús Avena-Bustillos, *et al.* Edible films from pectin: Physical-mechanical and antimicrobial properties: A review [J]. *Food Hydrocolloids*, 2014, 35: 287 - 296.
- [3] Elyagoby A, Layas N, Wong T W. Colon-specific delivery of 5-fluorouracil from zinc pectinate pellets through In Situ intracapsular ethylcellulose-pectin plug formation [J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2013, 102(2): 604 - 616.
- [4] Newton A M J, Prabakaran L, Jayaveera K N. Pectin-HPMC E15LV Vs pH sensitive polymer coating films for delayed drug delivery to colon: A comparison of two dissolution models to assess colonic targeting performance in-vitro [J]. *International Journal of Applied Research in Natural Products*, 2012, 5(3): 1 - 16.
- [5] Gupta B, Tummalapalli M, Deopura B L, *et al.* Preparation and characterization of in-situ crosslinked pectin-gelatin hydrogels [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2014, 106: 312 - 318.
- [6] Tang W W, Dong F, Wong K H, *et al.* Preparation, characterization and in vitro release of zein-pectin capsules for target delivery [J]. *Current Drug Delivery*, 2015, 12(4): 397 - 405.
- [7] Hu K, Huang X, Gao Y, *et al.* Core-shell biopolymer nanoparticle delivery systems: Synthesis and characterization of curcumin fortified zein-pectin nanoparticles [J]. *Food Chemistry*, 2015, 182: 275 - 281.
- [8] Xu D, Yuan F, Gao Y, *et al.* Influence of whey protein-beet pectin conjugate on the properties and digestibility of β -carotene emulsion during in vitro digestion [J]. *Food Chemistry*, 2014, 156: 374 - 379.
- [9] Lígia N M Ribeiro, Ana C S Alcântara, Margarita Darder, *et al.* Pectin-coated chitosan-LDH bionanocomposite beads as potential systems for colon-targeted drug delivery [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2014, 463: 1 - 9.
- [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(1): 11 - 20.
- [11] 张立彦, 包丽坤. 离子对壳聚糖/果胶聚电解质复合物溶胀性及微观结构的影响研究 [J]. *现代食品科技*, 2013, 29(10): 2353 - 2357.
- [12] 张立彦, 焦文娟, 包丽坤. 三种离子物质对壳聚糖/果胶聚电解质复合物牛血清蛋白释放特性的影响 [J]. *现代食品科技*, 2015, 31(1): 37 - 42.
- [13] 饶小波, 陈建勇, 唐红艳, 等. 单体比对甲基丙烯酸丁酯/丙烯酸酰胺共聚物结构和性能的影响 [J]. *高分子材料科学与工程*, 2013, 29(9): 86 - 90.
- [14] Meneguín A B, Cury B S F, Evangelista R C. Films from resistant starch-pectin dispersions intended for colonic drug delivery [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2014, 99: 140 - 149.
- [15] Prezotti F G, Cury B S F, Evangelista R C. Mucoadhesive beads of gellan gum/pectin intended for controlled delivery of drugs [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2014, 113: 286 - 295.
- [16] Zheng X F, Lian Q, Yang H, *et al.* Alkyl pectin: Hydrophobic matrices for controlled drug release [J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2015, 132(3).
- [17] Sengkhampan N, Sagis L M C, De Vries R, *et al.* Physicochemical properties of pectins from okra (*Abelmoschus esculentus* (L.) Moench) [J]. *Food Hydrocolloids*, 2010, 24(1): 35 - 41.
- [18] Newton A M J, Prabakaran Lakshmanan. Effect of HPMC-E15 LV premium Polymer on release profile and compression characteristics of chitosan/pectin colon targeted mesalamine matrix tablets and in vitro study on effect of pH impact on the drug release profile [J]. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*, 2014, 8: 46 - 62.
- [19] Varshosaz J, Emami J, Tavakoli N, *et al.* Pectin film coated pellets for colon-targeted delivery of budesonide: In-vitro/in-vivo evaluation in induced ulcerative colitis in rat [J]. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research; IJPR*, 2012, 11(3): 733 - 745.
- [20] Vieira M G A, da Silva M A, dos Santos L O, *et al.* Natural-based plasticizers and biopolymer films: A review [J]. *European Polymer Journal*, 2011, 47(3): 254 - 263.
- [21] Lee M W, Tsai H F, Wen S M, *et al.* Photocrosslinkable gellan gum film as an anti-adhesion barrier [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2012, 90(2): 1132 - 1138.
- [22] Coutinho D F, Sant S V, Shin H, *et al.* Modified Gellan Gum hydrogels with tunable physical and mechanical properties [J]. *Biomaterials*, 2010, 31(29): 7494 - 7502.
- [23] Soares G A, de Castro A D, Cury B S F, *et al.* Blends of cross-linked high amylose starch/pectin loaded with diclofenac [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2013, 91(1): 135 - 142.
- [24] Verma A, Ramesh C N, Sharma S D, *et al.* Preparation and characterization of floating gellan-chitosan polyelectrolyte complex beads [J]. *Latin American Journal of Pharmacy*, 2012, 31(1): 138 - 46. ■