

果胶-壳聚糖聚合物在药物释放系统中的应用进展

吴丽,王皓,朱小花,周洁静,刘旺旺,杨公明*
(华南农业大学食品学院,广东广州510642)

摘要:介绍了果胶-壳聚糖聚合物的研究情况,以及果胶-壳聚糖聚合物在口服药物释放系统中的应用研究,主要研究形态为水凝胶、复合膜、微粒、包衣和片剂,最后提出新的研究方向。

关键词:聚合物;缓释;靶向给药;应用

中图分类号:TQ464.1

文献标志码:A

文章编号:0253-4320(2014)11-0037-04

Application progress of pectin-chitosan polymer in drug delivery system

WU Li, WANG Hao, ZHU Xiao-hua, ZHOU Jie-jing, YIU Wang-wang, YANG Gong-ming*

(College of Food Science, South China Agricultural University, Guangzhou 510642, China)

Abstract: The research of pectin-chitosan polymer and its application in oral drug delivery systems is introduced. The main forms of researched pectin-chitosan polymer for loading drug are hydrogel, complex film, microparticle, coating and tablet at present. The new research directions are proposed as well.

Key words: polymer; extended release; targeted delivery; application

随着科学技术的发展,药物剂型已从传统的膏丹丸散发展到缓释、控释给药系统及前体给药,再到如今的第四代靶向给药系统^[1]。靶向给药能显著增加药物的生物利用度,同时减少对胃肠吸收引起的全身性毒副作用,是较为理想的给药方式。近20年来随着细胞生物学、分子生物学和材料学的飞速发展,结肠靶向给药制剂已成为国内外研究的热点之一^[2]。早期开发的缓释和结肠靶向制剂主要是pH依赖性和时间依赖性,定位不够准确。随着研究的深入,研究者根据结肠具有庞大的菌群和与之对应的酶活性的独有特性,不断进行开发菌群触发性结肠靶向给药系统。用于菌群触发型结肠靶向给药的聚合物主要有2种——偶氮化合物和多糖类化合物,但是很多偶氮型化合物具有毒性,致使在临床推广上存在一定的困难;而以多糖作为载体,具有毒性低、生物降解性好及稳定性高的优点,越来越受关注^[3]。

在多糖类化合物中研究最多的是果胶和壳聚糖,它们属于天然生物多糖物质,来源丰富,性能优良,安全可靠,且具有多种功能性。但是果胶易溶于水,壳聚糖易溶于酸,二者均不能单独应用于结肠靶向给药制剂,而将二者进行聚合反应,生成的果胶-壳聚糖聚合物具有良好的缓释和控制效果,不断被应用于结肠靶向给药系统的研究中。

1 果胶-壳聚糖聚合物的研究

1.1 早期研究

国外对果胶-壳聚糖聚合物的系统研究相对较早,1997年英国曼切斯特大学的Munjeri等^[4]对壳聚糖在酰胺化果胶胶粒用于结肠靶向给药的作用进行了研究,将2种药物吡哆美辛或磺胺与果胶溶于蒸馏水中,搅拌均匀,制成胶粒后加入含有壳聚糖的氯化钙溶液中,得到具有壳聚糖涂层的凝胶粒,进行体外模拟试验,与不具有壳聚糖涂层的凝胶粒进行对比,结果证明,壳聚糖的添加能减缓药物的释放。Fernández-Hervás等^[5]进一步对果胶-壳聚糖聚合物作为结肠靶向释放药物的涂层进行了体外评价的研究,得出同样的结论,果胶-壳聚糖聚合物能够减缓药物的释放,其保护效果比单一果胶好,而且它们同样可被结肠中的酶分解,将药物释放出去。Macleod等^[6]使用果胶、壳聚糖和羟丙基甲基纤维素膜对药片进行包衣,该药片可以通过胃和小肠而不被溶解,用于结肠靶向给药,被肠道菌群分解。以上研究说明,果胶-壳聚糖聚合物具有药物缓释和结肠靶向给药的效果。

1.2 性质研究

伴随着以上的研究现象,研究者也开始了对聚合物的研究。Chang等^[7]对壳聚糖-果胶复合粒子

收稿日期:2014-05-07;修回日期:2014-09-02

作者简介:吴丽(1981-),女,博士生,工程师;杨公明(1950-),男,教授,博士生导师,研究方向为农产品加工新工艺及装备,通讯联系人,020-85283592, ygm@scau.edu.cn。

的溶胀特征进行研究,说明壳聚糖的浓度对凝胶粒的溶胀度具有显著影响;Hiorth 等^[8]进一步对果胶-壳聚糖水合物的结构和动力学特征进行了研究;Jindal 等^[9]选用孟加拉果胶与壳聚糖进行交联,对交联膜的特征进行了研究,认为果胶和壳聚糖以相同比例反应形成的膜溶胀指数最低,且通过电镜扫描发现果胶-壳聚糖复合膜具有抵抗酸碱的特性,用途广泛。

1.3 反应机理研究

很快果胶-壳聚糖聚合物反应的机理被揭示出来,王筱平等^[10]对壳聚糖-果胶聚电解质配合物的制备及其性能进行研究,将果胶和壳聚糖混合均匀,洗涤干燥得壳聚糖果胶聚合物;然后将壳聚糖聚合物溶于甲酸中,喷涂制膜,干燥得到壳聚糖果胶聚合物膜。通过分析,揭示其反应机理为,壳聚糖是一种含有一 NH_2 的弱碱性聚电解质,果胶是一种带有一 COOH 的弱酸性聚电解质,当二者混合时,壳聚糖中质子化的氨基和果胶中电离的羧基通过静电引力结合成次价键,形成聚电解质配合物。进而对该聚合物膜的性质进行分析,发现壳聚糖-果胶聚电解质膜具有显著的溶胀特性,在酸性条件下比在中性和碱性条件下溶胀显著,其载药膜药物释放性能相对也好。张立彦等^[11]通过红外光谱测定了果胶壳聚糖聚合物的结构,进一步证实了它们之间的聚合反应,并认为壳聚糖与果胶形成聚合物的最佳比例以及临界转变 pH 与壳聚糖的分子质量和脱乙酰度密切相关。

2 果胶-壳聚糖聚合物在口服药物释放系统中的应用研究

2.1 水凝胶

郑学芳等^[12]以戊二醛为交联剂,将壳聚糖和果胶进行交联制备壳聚糖-果胶水凝胶,置于不同 pH 的溶液,对水凝胶溶胀度进行测定,同时以牛血清蛋白为模拟药物,研究其在水凝胶中的药物释放行为,结果表明,该水凝胶的溶胀度在酸性条件下强于其在碱性条件下,且可以作为药物缓释载体。

Marudova 等^[13]进一步对果胶-壳聚糖的相互作用过程和凝胶形成进行了研究,认为在 pH 为 5.6 时壳聚糖可以作为果胶网络形成有效交联剂,而且果胶的酯化度对胶凝效果影响较大,低酯果胶更易形成凝胶。

2.2 复合膜

Hiorth 等^[14]对作为结肠靶向药物包衣的果胶

壳聚糖游离膜的制作和药物释放性进行研究,分析了果胶来源、等级,壳聚糖脱乙酰度和果胶与壳聚糖的反应比例对膜制备的影响,并指出当二者进行反应,壳聚糖含量高,制备的膜药物渗透性好,利用高乙酰基的壳聚糖和低甲氧基的果胶进行反应,制备的膜包覆的药物释放度最低,在 0.1 mol/L 盐酸溶液中反应 1 h 并在 pH 6.8 的磷酸缓冲溶液中反应 4 h 的总释放度仅为 0.046%,说明果胶壳聚糖作为药物缓释材料具有很好的效果。

靳镛等^[15]通过加入钙制备果胶-钙-壳聚糖游离膜,并对特性进行研究,认为果胶:壳聚糖:氯化钙为 40:1:40 时,制备的游离膜在 pH 1.0 稀盐酸中溶胀度最小,在不加酶的 pH 7.4 缓冲液中渗透系数最小,该复合膜对胃肠道上段药物释放起到屏蔽效果,可以作为结肠靶向释药材料。

李作为等^[16]对壳聚糖-果胶聚合物进行研究,并以牛血清蛋白为模拟药物,分析聚合物对其的负载及缓释效果,结果表明,pH 处于 6~8,壳聚糖果胶复合膜的溶胀度较大;壳聚糖的分子质量小,脱乙酰度高,聚合物的溶胀度也大,且载药凝胶的体外控制效果也越来越好。

2.3 微粒

Kim 等^[17]将壳聚糖涂覆在载有蛋白的果胶微粒上,并对蛋白的释放进行了体外试验,讨论了壳聚糖的分子质量、壳聚糖溶液的 pH、释放介质的 pH 等因素对释放效果的影响,认为通过在果胶微球外面涂覆壳聚糖可减缓蛋白的释放。Hiorth 等^[18]也对浸涂果胶的颗粒用壳聚糖作为交联剂后药物的释放效果进行研究,指出该果胶壳聚糖交联后具有减缓药物释放的效果,而且由此涂覆的丸粒可能用于结肠特异性药物的传递。杨飞等^[19]通过将离子移变交联和聚电解质络合相结合,制备载有牛血清白蛋白的壳聚糖-果胶钙微球,具有很好的缓释效果,有望成结肠靶向给药的载体。宋燕等^[20]以壳聚糖与果胶为载体制备载胰岛素的壳聚糖-果胶微球,并对微球的基本性质、载药性能及成型机制进行考察,虽然包封率不够理想,但是该微球具有明显的缓释效果。

2.4 包衣/片剂

Macleod 等^[6]使用果胶、壳聚糖和羟丙基甲基纤维素膜对药片进行包衣,该片剂可以通过胃和小肠不被溶解,用于结肠靶向给药,被肠道菌群分解。Bigucci 等^[21]采用红外光谱和热重分析法对壳聚糖-果胶聚电解质聚合物进行分析,并以万古霉素

为模拟药物进行体外模拟试验,结果表明,壳聚糖-果胶聚电解质聚合物的形成是在果胶和壳聚糖 2 种物质的 pK_a 值之间,当壳聚糖-果胶聚合物制备的摩尔比 1:9 时显示出最高的黏膜黏附特性和 pH 依赖性溶胀性,适合用于结肠靶向给药。Hiorth 等^[22]在药丸中加入钙和壳聚糖,然后用果胶进行包衣,通过界面络合反应后进行体外模拟实验,指出包覆果胶涂层的药物具有缓释的效果,可用于结肠靶向给药。

3 结论

3.1 果胶-壳聚糖聚合物的研究内容

通过 20 多年的研究,人们对天然多糖果胶和壳聚糖在药物方面的应用取得了重大进展,研究证明,果胶-壳聚糖聚合物具有很好的缓释或结肠靶向效果。目前的研究主要集中在 3 个方面:①制备一种果胶-壳聚糖的载药剂型,载药,测定药物释放效果及制备工艺;②果胶-壳聚糖聚合物机理和性质的研究;③果胶-壳聚糖聚合物反应条件的研究。其中药物释放效果的研究最多,结果一致,毋庸置疑,该聚合物具有缓释或靶向释放的作用;但是在性质研究方面,大家都认为果胶-壳聚糖聚合物具有溶胀性,但是有的研究者认为在酸性条件下溶胀效果好^[12],而有的认为在中性条件下溶胀效果好^[16],该方面还需进一步探讨;聚合物反应的条件集中在壳聚糖的分子质量、脱乙酰度、浓度,果胶的酯化度、浓度,壳聚糖和果胶的质量比,反应条件下的 pH 等方面的研究,在不同反应条件下得到的聚合物的性质也相对存在差异。

3.2 果胶-壳聚糖聚合物性能的改善

进而,在果胶-壳聚糖聚合物的应用研究中,不仅仅只是果胶和壳聚糖聚合物的反应,还会加入钙、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠等物质,它们的作用是改善聚合物性能。研究较多的是加入钙进行交联^[23-27],原因是果胶和壳聚糖形成的聚电解质为大分子配合物,形成的网络结构疏松,溶胀度较大,加入钙小分子可与凝胶网络内游离的基团结合,形成更致密的网络结构。现在该方面的研究还在扩大,如 Das 等^[28]用锌离子来代替钙离子,制成锌-果胶-壳聚糖复合粒子,用于结肠靶向给药,效果显著。除此之外,Yu 等^[29]用果胶、藻酸盐和壳聚糖进行络合、载药,制备的复合微粒药物具有提高 pH 敏感性的缓释效果;Tsai 等^[30]加入阿拉伯胶来降低果胶壳聚糖聚合物的黏度,增加机械强度,应用于药物控释

中潜力巨大。

3.3 研究存在的不足之处

目前对于果胶-壳聚糖聚合物在药物方面的应用还处于研究阶段,技术不够成熟,如很多研究是将聚合物干燥后用甲酸溶解,再进行载药,不但工艺繁杂,而且降低了药物的安全性。聚合物反应的条件也没有统一的标准,如何控制聚合物反应的条件,如何建立聚合物用于药物中性能的判定指标也需进一步研究。

另一方面,研究主要集中在用不同的模拟药物来测定缓释效果方面,药物释放机理没有深入研究,这也是下一步应该研究的方向。

4 展望

果胶-壳聚糖聚合物具有抗菌性、溶胀性、多孔性、不溶于酸碱性等优良性能,广泛应用于药物释放等领域,越来越多的研究表明,果胶-壳聚糖聚合物是具有缓/控释和靶向给药药物的优良载体,发展前景广阔。目前果胶-壳聚糖聚合物应用形式主要是水凝胶、复合膜、微粒、包衣或者片剂,除了包衣和片剂,凝胶、微粒、复合膜都不是常规口服药物的终端产品,以后片剂将是其应用的发展方向。胶囊制剂市场需求量大,也是果胶-聚合物应用的一个重要研究方向,将为解决胶囊危机起到良好的推动作用。相信再过 20 年左右将会成功应用于生产,被广大消费者所接受。

参考文献

- [1] 王明君. 纤维素硫酸钠用于药用植物胶囊及结肠靶向给药胶囊的研究[D]. 杭州:浙江大学,2010:1-2.
- [2] 李春霞,周元丽,孟凡胜. 靶向制剂研究进展[J]. 齐鲁药事,2012,31(7):423-425.
- [3] Sinha V R, Kumria R. Polysaccharides in colon-specific drug delivery[J]. International Journal of Pharmaceutics,2001,224(1/2):19-38.
- [4] Munjeri O, Collett J H, Fell J T. Hydrogel beads based on amidated pectins for colon-specific drug delivery: The role of chitosan in modifying drug release[J]. Journal of Controlled Release,1997,46:273-278.
- [5] Fernández-Hervás M J, Fell J T. Pectin; Chitosan mixtures as coatings for colon-specific drug delivery: An in vitro evaluation[J]. International Journal of Pharmaceutics,1998,169:115-119.
- [6] Macleod G S, Fell J T, John H. An in vitro investigation into the potential for bimodal drug release from pectin; Chitosan; HPMC-coated tablets[J]. International Journal of Pharmaceutics,1999,188:11-18.
- [7] Chang K L B, Lin J. Swelling behavior and the release of protein

- from chitosan-pectin composite particles [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2000, 43: 163 - 169.
- [8] Hiorth Marianne, Kjoniksen Anna-Lena, Knudsen Kenneth D, *et al.* Structural and dynamical properties of aqueous mixtures of pectin and chitosan [J]. *European Polymer Journal*, 2005, 41: 1718 - 1728.
- [9] Jindal Manish, Kumar Vineet, Rana Vikas, *et al.* An insight into the properties of Aegle marmelos pectin-chitosan cross-linked films [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2013, 52: 77 - 84.
- [10] 王筱平, 余兆祥. 壳聚糖/果胶聚电解质配合物的制备及其性能研究[J]. *化学世界*, 2002, (5): 261 - 263, 235.
- [11] 张立彦, 李作为, 曾庆孝. 壳聚糖/果胶复合作用研究[J]. *食品工业科技*, 2009, 30(8): 85 - 87.
- [12] 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.
- [13] Marudova Mariya, MacDougall Alistair J, Ring Stephen G. Pectin-chitosan interactions and gel formation[J]. *Carbohydrate Research*, 2004, (339): 1933 - 1939.
- [14] Hiorth Marianne, Tho Ingunn, Sande Sverre Arne. The formation and permeability of drugs across free pectin and chitosan films prepared by a spraying method[J]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2003, (56): 175 - 182.
- [15] 靳镭, 梁桂贤, 丁红, 等. 果胶-钙-壳聚糖游离膜的制备及特性研究[J]. *中国现代医生*, 2010, 48(18): 8 - 10.
- [16] 李作为, 张立彦. pH 敏感性壳聚糖/果胶聚合物对牛血清蛋白的负载及缓释[J]. *食品科技*, 2011, 36(6): 92 - 95.
- [17] Kim Tae Hee, Park Young Hwan, Kim Kap Jin, *et al.* Release of albumin from chitosan-coated pectin beads in vitro[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2003, 250: 371 - 383.
- [18] Hiorth Marianne, Versland Therese, Heikkila Juha, *et al.* Immersion coating of pellets with calcium pectinate and chitosan[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2006, 308: 25 - 32.
- [19] 杨飞, 周华, 夏书芹, 等. 壳聚糖-果胶钙微球的制备及其体外溶胀释放性的研究[J]. *食品工业科技*, 2013, 34(12): 137 - 140, 144.
- [20] 宋燕, 王开裕, 温少红, 等. 载胰岛素壳聚糖-果胶微球的制备及性能研究[J]. *中南药学*, 2013, 11(6): 435 - 441.
- [21] Bigucci F, Luppi B, Cerchiara T. Chitosan/pectin polyelectrolyte complexes; Selection of suitable preparative conditions for colon-specific delivery of vancomycin[J]. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2008, 35: 435 - 441.
- [22] Hiorth Marianne, Skoien Terje, Sande Sverre Arne. Immersion coating of pellet cores consisting of chitosan and calcium intended for colon drug delivery[J]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2010, 75: 245 - 253.
- [23] Oliveira Giselle F, Ferrari Priscileila C, Carvalho Livia Q, *et al.* Chitosan-pectin multiparticulate systems associated with enteric polymers for colonic drug delivery[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2010, 82: 1004 - 1009.
- [24] Li Junjie, Zhu Dunwan, Yin Jianwei, *et al.* Formation of nano-hydroxyapatite crystal in situ in chitosan-pectin polyelectrolyte complex network[J]. *Materials Science and Engineering C*, 2010, 30: 795 - 803.
- [25] Chena Po-Hui, Kuoa Ting-Yun, Kuo Jen-Yuan, *et al.* Novel chitosan-pectin composite membranes with enhanced strength, hydrophilicity and controllable disintegration[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2010, 82: 1236 - 1242.
- [26] 王卉, 邵东旭, 赵由之, 等. 茶多酚在钙交联果胶/壳聚糖复合膜中的缓释性研究[J]. *现代食品科技*, 2013, 29(4): 719 - 721, 744.
- [27] Puga Ana M, Lima Ana Catarina, Mano Joao F, *et al.* Pectin-coated chitosan microgels crosslinked on superhydrophobic surfaces for 5-fluorouracil encapsulation[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2013, 98: 331 - 340.
- [28] Das Surajit, Chaudhury Anumita, Ng Ka-Yun. 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.
- [29] Yu Cui-Yun, Yin Bo-Cheng, Zhang Wei, *et al.* Composite microparticle drug delivery systems based on chitosan, alginate and pectin with improved pH-sensitive drug release property[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2009, 187: 251 - 257.
- [30] Tsai Ruei-Yi, Chen Pin-Wen, Kuo Ting-Yun, *et al.* Chitosan/pectin/gum Arabic polyelectrolyte complex: Process-dependent appearance, microstructure analysis and its application[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2014, 101: 752 - 759. ■

黑色素材料高效去除水体污染

中科院长春应用化学研究所科研人员日前开发出用于电化学分析、水体中有害物质富集去除的黑色素吸附材料。水体中有害物质的富集、分析和去除对于环境的治理和生态修复具有非常重要的意义。而基于生物兼容性的物质设计和相关材料的构建,可以避免在合成材料过程中有害物质的释放以及在后续的富集、分析和去除过程中造成的二次污染。黑色素是人和动物体内广泛分布的生物兼容性材

料,科研人员在前期研究工作中,首次合成了尺寸均一、粒径可调的黑色素纳米材料。在后续工作中,他们利用黑色素材料独特的物理化学性质,成功地将黑色素用于电化学分析领域,以及水体中石油泄漏的富集去除,所得到的材料具有优秀的吸附性能且良好的阻燃效果。这种基于黑色素的材料不仅可吸附高达自身重量 50 倍的石油,更重要的是能有效地遏制和消除因石油泄漏而起火爆炸的危险。(张力)