



DOI:10.13364/j.issn.1672-6510.2014.04.010

载带姜黄素的卵磷脂/果胶锌凝胶球的性能

刘敏, 赵远航, 王丽娟, 谌晨, 吴家全, 武文洁
(天津科技大学材料科学与化学工程学院, 天津 300457)

摘要: 采用滴制法制备载带姜黄素的卵磷脂/果胶锌凝胶球, 以粒径、粒质量、载药量、包封率以及体外释药性能为评价指标, 讨论工艺参数对评价指标的影响. 实验制备的载带姜黄素的卵磷脂/果胶锌凝胶球成球均匀, 平均粒径 1.34~1.59 mm, 平均粒质量 1.74~3.45 mg. 当卵磷脂与果胶的质量比为 5:4、药胶质量比为 16:20、氯化锌质量浓度为 70 g/L、果胶质量浓度 40 g/L、NaOH 质量浓度为 30 g/L 时, 载药量为 18.03%, 包封率为 85.81%, 模拟小肠液中 8 h 累积释药率为 1.64%, 再进入模拟结肠环境 36 h 累积释药率为 68.72%. 结果表明, 卵磷脂的加入改善了果胶锌凝胶球对姜黄素的载带效果以及缓释效果.

关键词: 姜黄素; 果胶; 卵磷脂; 结肠靶向给药; 凝胶球

中图分类号: TB332; O636.1 文献标志码: A 文章编号: 1672-6510(2014)04-0044-04

Performance of Lecithin/Zinc-pectin Composite Microspheres Carrying Curcumin

LIU Min, ZHAO Yuanhang, WANG Lijuan, CHEN Chen, WU Jiaquan, WU Wenjie
(College of Material Science and Chemical Engineering, Tianjin University of Science & Technology,
Tianjin 300457, China)

Abstract: Hydrogel microspheres were prepared with the dripping method, and the effect of parameters on the size, weight, drug loading, encapsulation efficiency and the vitro drug release properties of the microspheres were investigated. It has been found that the formulations were spherical with the average diameter of 1.34-1.59 mm, and the average mass was 1.74-3.45 mg. When the mass ratio of lecithin to pectin was 5:4, the mass ratio of curcumin to pectin 16:20, the mass concentration of $ZnCl_2$ 70 g/L, the mass concentration of pectin 40 g/L, and the mass concentration of NaOH 30 g/L, the encapsulation efficiency was 85.81%, drug loading 18.03%, and drug release in simulated intestines fluid for 8 h was only 1.64%; and then drug release in simulated colonic fluid for 36 h was 68.72%. The addition of lecithin has improved the performance of zinc-pectin-lecithin composite microspheres carrying curcumin.

Key words: curcumin; pectin; lecithin; colon targeted drug delivery; hydrogel microsphere

果胶广泛存在于植物果皮中, 如苹果、柑橘、南瓜等, 是一种天然亲水性高分子胶, 广泛用于食品、药品行业. 果胶生物相容性好, 常用作药物的载体材料^[1]. 由于果胶在结肠定位给药途径中能保持完整的结构, 并被结肠菌群所产生的特异性酶降解, 所以显示出良好的应用前景^[2]. 但是由于果胶在生理环境中易发生溶胀, 致使在生理环境中溶解度高的药物易提前释放出来^[3]. 本课题组曾报道两性小分子物质卵磷

脂对果胶基结肠定位给药系统的影响, 卵磷脂的加入改善了果胶锌凝胶球对吡哆美辛的载药释药性能^[4].

姜黄素是从姜黄中提取的一种植物多酚物质^[5], 具有多种药理作用, 如保肝、抗炎、抗氧化、抗癌等, 且抗癌谱广、几乎无毒副作用, 被认为是理想的天然抗癌先导化合物之一^[6]. 但由于其水溶性差, 在体内吸收少、代谢过快, 生物利用度低, 限制它的应用^[7].

本文以果胶为载体, 氯化锌为交联剂, 加入改性

收稿日期: 2013-11-20; 修回日期: 2014-02-18

作者简介: 刘敏(1988—), 女, 山东潍坊人, 硕士研究生; 通信作者: 武文洁, 教授, wwjie@tust.edu.cn.

剂卵磷脂,采用滴制法制备载带姜黄素的卵磷脂/果胶锌凝胶球,考察卵磷脂/果胶锌凝胶球结肠定位给药体系对姜黄素的载带效果及释药性能。

1 材料与方法

1.1 药品与仪器

果胶(苹果果胶,酯化度 62.14%),三门峡富元果胶工业有限公司;姜黄素(Cur,纯度 95%),三信天然色素有限公司;果胶酶,天津市利华酶制剂技术有限公司;卵磷脂(PC),北京华清美恒天然产物技术开发有限公司;氯化锌(分析纯),天津大学科威新材料科技开发有限公司;其他试剂均为分析纯。

756 PC 型紫外可见分光光度计,上海光谱仪器有限公司;JSM-6380 型扫描电镜,FEI 公司;79 HW-1 型恒温磁力搅拌器,江苏省金坛市荣华仪器制造有限公司;D-8401 型电动搅拌器,天津市华兴科学仪器厂;XYJ-802 型离心沉淀机,江苏医疗仪器厂;DB-2 型数显控温电热板,江苏金坛市环宇科学仪器厂;HH-ZK2 型双孔恒温水浴锅,巩义市予华仪器有限责任公司。

1.2 凝胶球的制备

采用滴制法^[8],以姜黄素为模型药物,高甲氧基苹果果胶为载体。向经过氢氧化钠皂化的 40 g/L 果胶溶液中加入卵磷脂和姜黄素,超声分散,制成悬浊液,滴加到 70 g/L 氯化锌溶液中,形成卵磷脂/果胶凝胶球,继续凝胶反应 10 min 后,洗涤、干燥备用。

1.3 检测方法

1.3.1 平均粒径和平均粒质量的测定

随机取 50 粒样品,测定其长度和质量,并计算平均粒径和平均粒质量。

1.3.2 载药量和包封率的测定^[9]

紫外分光光度法测定姜黄素含量,并计算载药量和包封率。测定波长为 427 nm,标准方程为 $A = 0.1603\rho + 0.0086$ ($r = 0.9997$),其中: A 为吸光度, ρ 为质量浓度, r 为回归系数。

$$\text{载药量} = m_{AQ}/m_{WP} \times 100\%$$

$$\text{包封率} = m_{AQ}/m_{TQ} \times 100\%$$

式中: m_{AQ} 为载入凝胶球的姜黄素质量, g; m_{TQ} 为投入姜黄素质量, g; m_{WP} 为所得姜黄素果胶凝胶球的总质量, g。

1.3.3 体外释药性能的测定^[10]

采用紫外分光光度法对体外释药性能进行测

定,检测波长为 427 nm。pH 6.8 的磷酸盐缓冲溶液(含 0.5%的吐温 80)1 L 模拟小肠液,180 r/min、(37 ± 0.5) °C 恒温水浴搅拌,每隔 1 h 取样 5 mL,过滤后测定吸光度,按标准曲线计算不同时间的累积释药率。标准曲线方程为 $A = 0.1512\rho - 0.0127$ ($r = 0.9997$)。

1.3.4 模拟结肠液实验

在模拟小肠液(pH 6.8 的磷酸盐缓冲溶液,含 0.5%的吐温 80)中加入果胶酶,即模拟结肠液,模拟结肠实验,具体方法同 1.3.2。

2 结果与讨论

2.1 凝胶球的电镜扫描结果

凝胶球的电镜扫描结果如图 1 所示。制备的果胶锌凝胶球和卵磷脂/果胶锌凝胶球呈均匀的球形颗粒,但是加入卵磷脂的凝胶球体积要稍大一些。从切面图可以看到,卵磷脂/果胶锌凝胶球的内部空洞比果胶锌凝胶球少一些。

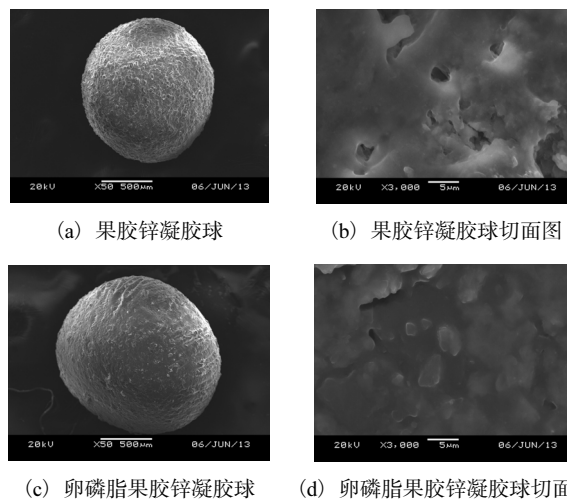


图 1 果胶锌凝胶球和卵磷脂/果胶锌凝胶球及其切面电镜图

Fig. 1 SEM images of the hydrogel microspheres of zinc-pectin and lecithin/zinc-pectin at optimized conditions and its cross-section

2.2 姜黄素与果胶质量比对凝胶球性能的影响

姜黄素与果胶质量比对凝胶球性能的影响结果见表 1。由表 1 可见:随着姜黄素加入量的增加,即姜黄素与果胶质量比增加,凝胶球的平均粒径和平均粒质量均呈现递增的趋势,密度变化不大。凝胶球的成球状况在姜黄素与果胶质量比为 13 : 20 至 16 : 20 范围内时较好,当姜黄素加入量过大时,成球均匀性变差,拖尾逐渐严重。

表1 姜黄素与果胶质量比对凝胶球性能的影响

Tab. 1 Effect of mass ratio of curcumin to pectin on the performance of composite microspheres

姜黄素与果胶质量比	平均粒径/mm	平均粒质量/mg	密度/(g·cm ⁻³)	载药量/%	包封率/%	成球状况	8 h 累积释药率/%
0 : 20	1.36	2.01	0.19			成球好	
5 : 20	1.41	2.37	0.20	4.57	61.92	拖尾	3.41
13 : 20	1.44	2.41	0.19	13.05	76.08	成球好	1.57
16 : 20	1.45	2.66	0.20	18.03	85.81	成球好	0.95
20 : 20	1.49	2.65	0.19	20.65	79.33	拖尾	4.43
30 : 20	1.50	2.64	0.19	25.41	77.15	拖尾	5.91
40 : 20	1.52	2.65	0.18	30.13	73.42	拖尾严重	8.16

随着姜黄素与果胶质量比增加,载药量呈现增加的趋势,包封率随着姜黄素与果胶质量比的增大呈现先升后降的趋势。

不同姜黄素与果胶质量比的 8 h 累计释药率曲线如图 2 所示。

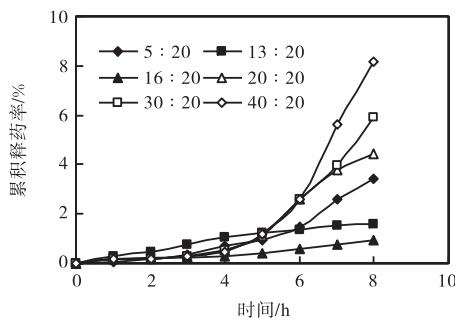


图2 不同姜黄素与果胶质量比的 8 h 累积释药率

Fig. 2 Effect of different mass ratio of curcumin to pectin on drug release in 8 h

随着姜黄素与果胶质量比的增加,8 h 累积释药率总体呈上升趋势;姜黄素与果胶质量比小于 1 : 1 时,8 h 累积释药率小于 5%;姜黄素与果胶质量比大于 1 : 1、小于 2 : 1 时,8 h 累积释药率 5% ~ 10%。

综合考虑,选择姜黄素与果胶质量比为 16 : 20 时为最佳条件。

2.3 卵磷脂与果胶质量比对凝胶球性能的影响

卵磷脂与果胶质量比对凝胶球性能的影响结果见表 2。由表 2 可见,随着卵磷脂与果胶质量比的增加,凝胶球平均粒径和平均粒质量均呈现增大的趋势,密度变化不大。凝胶球的成球状况在卵磷脂与果胶质量比为 1 : 4 至 5 : 4 范围内时较好。

随着卵磷脂与果胶质量比的增大,凝胶球的载药量和包封率呈现先增加后减少的趋势,当卵磷脂加入比例过大时,载药量和包封率出现明显的下降,当卵磷脂与果胶质量比为 5 : 4 时,载药量与包封率均为最佳。

表2 卵磷脂与果胶质量比对凝胶球性能的影响

Tab. 2 Effect of mass ratio of lecithin to pectin on the performance of composite microspheres

卵磷脂与果胶质量比	平均粒径/mm	平均粒质量/mg	密度/(g·cm ⁻³)	载药量/%	包封率/%	成球状况	8 h 累积释药率/%
0 : 4	1.34	1.74	0.17	11.63	38.70	拖尾	98.33
1 : 4	1.38	2.02	0.18	12.05	44.59	成球好	89.34
3 : 4	1.42	2.25	0.19	14.11	62.63	成球好	1.31
5 : 4	1.45	2.66	0.21	18.03	85.81	成球好	0.95
7 : 4	1.48	2.81	0.21	6.94	35.27	拖尾严重	100.00

图 3 为不同卵磷脂与果胶质量比的凝胶球在模拟小肠液中的 8 h 累积释药率曲线。当卵磷脂与果胶质量比为 3 : 4 和 5 : 4 时 8 h 累积释药降低到 1% 以下,比未加卵磷脂的凝胶球表现出了显著的缓释优势,引入卵磷脂后在一定程度上提高了体系疏水性。当卵磷脂添加过量时缓释效果会变差,卵磷脂与果胶质量比为 7 : 4 时,累积释药率高达 100%,这可能是由于过多的卵磷脂会影响锌离子与果胶的交联。

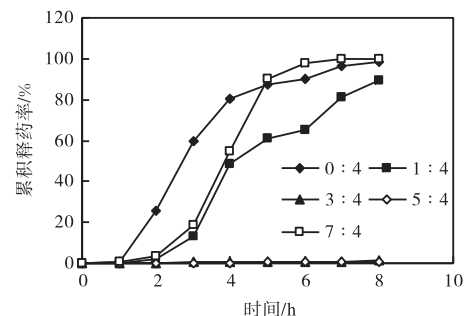


图3 不同卵磷脂与果胶质量比的 8 h 累积释药率

Fig. 3 Effect of different mass ratio of lecithin to pectin on drug release in 8 h

综上,当卵磷脂与果胶质量比5:4为最佳条件.

2.4 氯化锌质量浓度对凝胶球性能的影响

氯化锌质量浓度对凝胶球性能的影响结果见表

表3 氯化锌质量浓度对凝胶球性能的影响

Tab. 3 Effect of ZnCl₂ concentration on the performance of composite microspheres

氯化锌质量浓度/(g·L ⁻¹)	平均粒径/mm	平均粒质量/mg	密度/(g·cm ⁻³)	载药量/%	包封率/%	成球状况	8 h 累积释药率/%
30	1.40	2.57	0.20	10.96	42.99	拖尾	62.09
50	1.41	2.60	0.22	12.32	54.32	拖尾	1.08
70	1.45	2.66	0.21	18.03	85.81	成球好	0.95
90	1.62	3.42	0.19	13.32	65.04	成球好	5.76
110	1.64	3.45	0.18	11.86	64.48	拖尾严重	8.05

凝胶球的载药量和包封率随着交联剂氯化锌质量浓度的增加均呈现先增加后减少的趋势,当氯化锌质量浓度为70 g/L时,载药量与包封率均为最佳.

图4为不同氯化锌交联剂质量浓度下制备的凝胶球在模拟小肠液中的8 h累积释药率曲线.由图4和表3可知:氯化锌质量浓度过低时,凝胶球缓释性能不佳;随着氯化锌质量浓度增加,凝胶球缓释性能明显提高,这可能是由于随着锌离子浓度增大,果胶与锌离子的交联紧密,药物分子不易释放出来.氯化锌质量浓度70 g/L时为最佳氯化锌质量浓度,8 h累积释药率0.95%.因此,氯化锌质量浓度70 g/L为最佳条件.

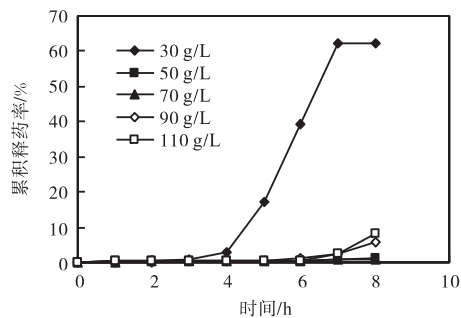


图4 不同 ZnCl₂ 质量浓度的 8 h 累积释药率

Fig. 4 Effect of different ZnCl₂ concentration on drug release in 8 h

2.5 体外模拟结肠液中的释药性能

制备两种凝胶球:(1)载带姜黄素的卵磷脂/果胶锌凝胶球 A(制备条件:姜黄素与果胶质量比 16:20,卵磷脂与果胶质量比 5:4,氯化锌质量浓度 70 g/L,果胶浓度 40 g/L,NaOH 质量浓度 30 g/L);(2)不含卵磷脂的姜黄素果胶锌凝胶球 B(制备条件:姜黄素与果胶质量比 16:20,氯化锌质量浓度 70 g/L,果胶浓度 40 g/L,NaOH 质量浓度 30 g/L).

针对上述两种凝胶球进行模拟结肠液中的体外释药性能实验,结果如图5所示:a曲线为不含卵磷

脂的凝胶球 B 在模拟小肠液中 36 h 释药曲线,8 h 的累积释药率 98.33%,36 h 累积释药率 100%;b 曲线为载带姜黄素的卵磷脂/果胶锌凝胶球 A,先在模拟小肠液中 8 h,再在模拟结肠液中继续到 36 h 的释药曲线,8 h 累积释药率 1.64%,在模拟结肠液介质中 36 h 累积释药率 68.72%;c 曲线为载带姜黄素的卵磷脂/果胶锌凝胶球 A 在模拟小肠液中 36 h 释药曲线,8 h 累积释药率 0.97%,36 h 累积释药率 55.65%.

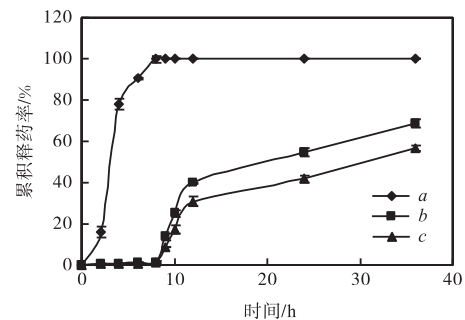


图5 体外模拟结肠环境中累积释药性能
Fig. 5 Drug release in simulated colonic fluid

3 结论

(1)采用滴制法,皂化高甲氧基苹果果胶为骨架材料,氯化锌为交联剂,制成载带姜黄素的卵磷脂/果胶锌凝胶球.

(2)卵磷脂的加入改善了果胶锌凝胶球对姜黄素的载带效果以及缓释效果.当卵磷脂与果胶质量比为 5:4、姜黄素与果胶质量比为 16:20、氯化锌质量浓度为70 g/L时,载药量从 11.63%提高到 18.03%,包封率从 38.70%提高到 85.81%,模拟小肠液中 8 h 累积释药率从 98.33%降低到 0.95%.模拟小肠液中 8 h 累积释药率 1.64%,再进入模拟结肠环境中,36 h 累积释药率为 68.72%.

(下转第 77 页)