

果胶疏水化改性及其应用的探讨

余杰, 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: 采用不同方法制备了两种疏水果胶及其与壳聚糖的水凝胶, 研究了疏水果胶与水凝胶的性能及其在硝苯地平缓释中的应用. 两种疏水果胶水溶性均低于果胶; 疏水果胶 I 不能与壳聚糖形成很好的水凝胶; 疏水果胶 II 与壳聚糖水凝胶成胶良好, 水凝胶饱和溶胀度大大降低, 将其用于硝苯地平缓释, 缓释片呈缓慢释放趋势, 12 h 释放度 83.6%, 24 h 释放度 98.1%.

关键词: 疏水果胶; 水凝胶; 硝苯地平; 壳聚糖; 缓释

中图分类号: O69 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-6510(2012)05-0043-04

Hydrophobic Modification of Pectin and its Application

YU Jie, WU Wenjie

(College of Material Science and Chemical Engineering, Tianjin University of Science & Technology, Tianjin 300457, China)

Abstract: Two different kinds of hydrophobic pectin and its hydrophilic pectin-chitosan hydrogel were prepared in this research. Performance of hydrophobic pectin and hydrophobic pectin-chitosan hydrogel, which were used as the sustained-release tablets of nifedipine in vitro dissolution, were studied. The water solubility of the two kinds of hydrophobic pectin is lower than that of pectin. With chitosan, hydrophobic pectin I could not form hydrogel well, but with chitosan hydrogel, hydrophobic II could form hydrogel well, and the saturation swelling degree of the gel is greatly reduced, which can be used for slow release of nifedipine. The tablets with hydrophobic, pectin II-chitosan hydrogel showed a tendency of slow release. The 12-hour dissolution rate was 83.6%, and the 24-hour dissolution rate was 98.1%.

Key words: hydrophobic pectin; hydrogel; nifedipine; chitosan; slow-release

果胶是一种天然多糖, 常见于蔬菜和水果中(例如苹果或柑橘类的植物渣). 天然多糖的改性研究一直为学者们所关注, 定向地对果胶进行化学结构上的改变可以获得人们所需要的性能优异的产品^[1-2], 丰富果胶的应用^[3]. 缓释制剂中控制药物释放的高分子载体至关重要, 要求能使片剂不崩解, 有良好的可降解性. 近年来, 一些研究者将果胶应用于药物的缓控释放^[4-5]. 具有部分疏水作用性质的果胶可作为缓释制剂的高分子载体, 也可与壳聚糖聚合形成水凝胶用于药物的缓释^[6]. 本文对果胶进行疏水化改性, 研究疏水化果胶以及其与壳聚糖形成的水凝胶与药物硝苯地平制得压片的体外释放^[7-8]作用.

1 材料与方法

1.1 原料与仪器

硝苯地平片, 天津太平洋制药有限公司; 戊二醛(质量分数 50%), 分析纯, 北京化工厂; 聚乙二醇 6000, 分析纯, 福晨化学试剂厂; 果胶, 高脂果胶, 三门峡富元果胶工业有限公司; 壳聚糖, 脱乙酰度 85%, 北化福瑞化工有限公司; 四丁基溴化铵、溴代十二烷、溴代辛烷、四丁基氢氧化铵, 分析纯, 北化福瑞化工有限公司; 十二烷基硫酸钠(化学纯)、二甲亚砜(分析纯), 北方天医化学试剂厂.

DK-98-1 型恒温水浴锅,泰斯特仪器有限公司; SP-752 型紫外分光光度计,上海光谱仪器有限公司; 769YP-15A 型粉末压片机,天津市科普高新技术公司; RE-52A 型旋转蒸发仪,上海亚荣生化仪器厂; 透析袋,截留相对分子质量为 8 000 ~ 14 000.

1.2 实验方法

1.2.1 疏水果胶的制备

疏水果胶 I: 将一定量的果胶加入到含 1 g NaOH 的异丙醇中,待其充分溶胀后放入冰箱中 0 °C 下碱化. 将碱化的产物冷冻干燥后加入蒸馏水使其充分溶胀,将溶胀物与四丁基溴化铵加入异丙醇中,室温下搅拌,缓慢加入适量溶于异丙醇中的溴代烷在 80 °C 下反应 8 h. 然后将反应产物透析 96 h,截留相对分子质量 14 000 以上产物,正己烷洗涤浸泡,除去残余反应物,利用稀盐酸调节 pH 至 7 ~ 8,过滤,60 °C 下干燥,得到疏水果胶 I.

疏水果胶 II: 配制质量浓度 20 g/L 的果胶溶液,加入四丁基氢氧化铵调节 pH 至 7,冷冻干燥,将所得果胶-四丁基铵盐溶解于二甲基亚砷溶液中,引入适当浓度的溴代烷,室温下搅拌 24 h. 将反应产物透析 96 h,截留相对分子质量 14 000 以上产物. 冷冻干燥,将得到的产物放入 1 mol/L 的氯化钠乙醇水溶液(将氯化钠溶于体积分数 70% 的乙醇水溶液)中室温下放置过夜,过滤,用乙醇洗涤产品直至氯离子洗净为止,室温下干燥.

1.2.2 水凝胶的制备

将一定量改性果胶加入适量蒸馏水完全溶解,加入少量的质量分数 36% 的乙酸,搅拌均匀,再加入一定量的壳聚糖,超声振荡至完全溶解. 最后加入一定量的戊二醛,超声振荡 30 min,常温下放置 24 h. 将产物切块,用蒸馏水重复清洗,并在蒸馏水中浸泡 24 h,每隔 12 h 换水一次,干燥后得到疏水果胶-壳聚糖水凝胶.

1.2.3 缓释片的制备

制备硝苯地平与聚乙二醇 6000 质量比为 1 : 6 的固体分散体. 将硝苯地平固体分散体、水凝胶或疏水果胶粉末、氯化钠以质量比 6 : 6 : 1 混合均匀后,再加入硬脂酸镁(占总质量的 1%),混匀,用压片机压片(压力 8 MPa,时间 8 min),得到硝苯地平缓释片.

1.2.4 水凝胶溶胀度的测定

测定凝胶初始质量,然后将其浸入水中,每隔一定时间取出测定质量,利用式(1)计算溶胀度.

$$\text{溶胀度} = \frac{m_t - m_0}{m_0} \quad (1)$$

式中: m_t 为 t 时刻水凝胶的质量; m_0 为水凝胶的初始质量.

1.2.5 硝苯地平释放度的测定

将硝苯地平骨架片(6 片)置于 900 mL 模拟胃液(含少量十二烷基硫酸钠的 0.1 mol/L 的盐酸溶液)中,于 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ 、转速为 100 r/min 的条件下避光操作,每隔 1 h 分别吸取溶液 5 mL,同时补充等温等体积的溶剂 5 mL,测定取出溶液在所选取波长下的吸光度,计算不同时间的释放度^[9].

2 结果与讨论

2.1 果胶-壳聚糖水凝胶的溶胀性能

2.1.1 果胶-壳聚糖比对水凝胶溶胀性能的影响

制备果胶-壳聚糖水凝胶,果胶与壳聚糖质量比分别为 6 : 1、4 : 1、3 : 1、2.5 : 1、2 : 1,测定水凝胶溶胀度,不同样品的饱和溶胀度见表 1.

表 1 果胶与壳聚糖质量比对水凝胶溶胀性能的影响

Tab. 1 Effects of different ratio of pectin to chitosan on gel swelling properties

$m(\text{果胶}) : m(\text{壳聚糖})$	饱和溶胀度/%
6 : 1	610
4 : 1	380
3 : 1	270
2.5 : 1	310
2 : 1	320

由表 1 可知,当果胶与壳聚糖质量比为 3 : 1 时饱和溶胀度最小.

2.1.2 交联剂用量对水凝胶溶胀性能的影响

取不同量交联剂戊二醛(质量分数 2.5%)制得凝胶(果胶与壳聚糖的质量比为 3 : 1)并测定凝胶的饱和溶胀度.

表 2 交联剂用量对水凝胶溶胀性能的影响

Tab. 2 Effects of concentration of crosslinker on gel swelling properties

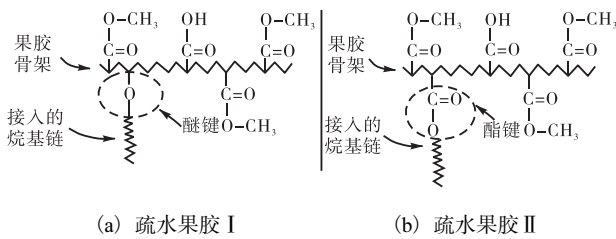
交联剂用量/%	饱和溶胀度/%
1	未凝胶
3	270
7	260

由表 2 可知,当交联剂用量较小时体系不能形成凝胶,交联剂用量大于 3% 时体系可以形成凝胶. 原因可能是增加交联剂的用量可以增加分子链之间的交联密度,减小网络,减小溶胀率. 交联剂用量为 3%

和7%时水凝胶的饱和溶胀度相差不大,可以认为戊二醛适宜用量为3%,故后续实验的样品中戊二醛用量为3%。

2.2 疏水果胶的水溶性

两种改性果胶的结构图如图1所示。疏水果胶I为果胶中羟基的氢被烷基取代,将长链烷基接入果胶分子中。疏水果胶II为果胶中的羧基与溴代烷中烷基生成带有长链烷基的酯键,进而将长链烷基接入果胶分子中。



(a) 疏水果胶 I (b) 疏水果胶 II

图1 改性果胶结构图

Fig.1 Structure of modified pectin

溴代烷碳链的长短对疏水果胶水溶性的影响见表3。由表3可以看出,两种疏水果胶的水溶性均弱于果胶;疏水果胶I比疏水果胶II疏水;当取代基不同时疏水果胶I具有不同的水溶性,而疏水果胶II水溶性相差不多。

表3 溴代烷碳链对疏水果胶水溶性的影响

Tab.3 Effects of different C-chains of alkyl bromide on water-solubility of hydrophobic pectin

果胶类型	溴代烷	溶解状况
果胶	—	完全溶解
疏水果胶 I	溴代十二烷	大量不溶
	溴代正辛烷	少量不溶
疏水果胶 II	溴代十二烷	微量不溶
	溴代正辛烷	微量不溶

2.3 疏水果胶-壳聚糖水凝胶溶胀性能

疏水果胶I不能与壳聚糖形成很好的水凝胶。疏水果胶II与壳聚糖可以成胶。因此考察了不同条件下的疏水果胶II-壳聚糖水凝胶溶胀性能。

2.3.1 果胶与溴代烷比例对水凝胶溶胀性能的影响

在果胶与溴代十二烷的比例(g:mmol)分别为20:1、25:1的实验条件下,制备疏水果胶II,并将制备出的疏水果胶II与壳聚糖制成凝胶,所得凝胶的溶胀曲线如图2所示。

由图2可知,果胶经疏水化改性后,由于分子内接入烷基链,使水凝胶饱和溶胀度降低(由果胶-壳聚糖的270%降到62%)。

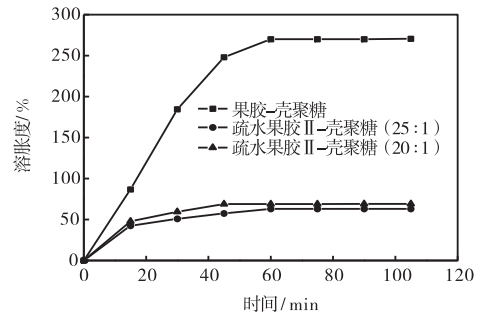


图2 果胶与溴代烷不同比例下疏水果胶II-壳聚糖水凝胶的溶胀曲线

Fig.2 Swelling curve of pectin II-chitosan hydrogel at different ratios of pectin to alkyl bromide

2.3.2 溴代烷基链长度对水凝胶溶胀性能的影响

分别取溴代正辛烷(C₈),溴代十二烷(C₁₂)为反应物,果胶与溴代烷的比例(g:mmol)为25:1,在制备50%二甲基亚砷水溶液中,制备疏水果胶II.并与壳聚糖制成水凝胶,溶胀曲线如图3所示。

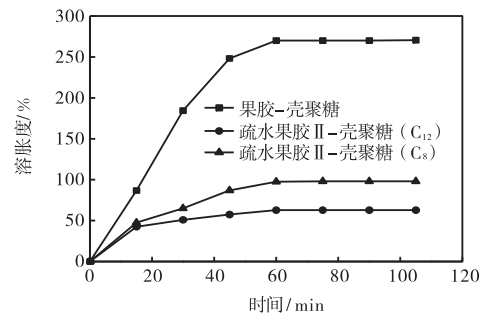


图3 不同溴代烷C链长短的疏水果胶II-壳聚糖水凝胶溶胀曲线

Fig.3 Swelling curve of pectin II-chitosan hydrogel with different C-chain length

由图3可知,由溴代十二烷制成的疏水果胶-壳聚糖水凝胶饱和溶胀度小于溴代辛烷。烷基链越长,疏水性能越好。

2.4 硝苯地平缓释片的体外释放度

以疏水果胶I、疏水果胶II、果胶-壳聚糖水凝胶、疏水果胶II-壳聚糖水凝胶为药物基质制备了4种缓释片并进行了体外释放度研究,实验结果见图4。

由图4可知,疏水果胶II、果胶-壳聚糖水凝胶、疏水果胶II-壳聚糖水凝胶为药物基质的缓释片相对于疏水果胶I具有较好的缓释效果;以疏水果胶I为药物基质的缓释片在溶解后大约2h就基本释放完全;以果胶-壳聚糖水凝胶为骨架的缓释片硝苯地平的释放度在1h内迅速升至55.7%后,缓慢释放,在

12 h 后释放度达到 92.3%，具有一定的缓释效果；疏水果胶Ⅱ为骨架的缓释片，快速释放时间为 3 h，且 3 h 时释放度为 67.2%，12 h 后释放度达 95.2%；以疏水果胶Ⅱ-壳聚糖水凝胶为骨架的缓释片呈缓慢释放趋势，12 h 释放度为 83.6%，24 h 的释放度达到 98.1%。

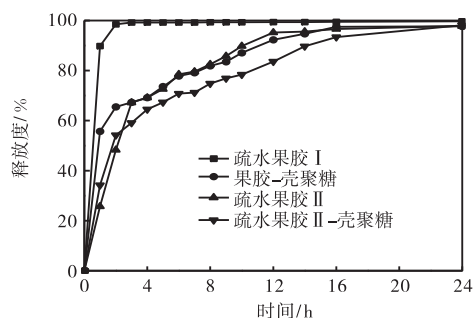


图4 硝苯地平释片体外释放度
Fig. 4 Vitro release of nifedipine

3 结论

采用不同方法在果胶分子中接入疏水链，获得两种疏水果胶，其水溶性均低于果胶；疏水果胶Ⅰ不能与壳聚糖形成很好的水凝胶；疏水果胶Ⅱ与壳聚糖水凝胶成胶良好，水凝胶饱和溶胀度大大降低。将其用于硝苯地平缓释，缓释片呈缓慢释放趋势，12 h 释放度 83.6%，24 h 释放度 98.1%。

参考文献：

[1] Miralles-Houzelle M C, Hubert P, Dellacherie E. Hydro-

phobic alkyl chains-pectin conjugates. Comparative study of some physicochemical properties in relation to covalent coupling vs ionic association [J]. *Langmuir*, 2001, 17(5): 1384-1391.

- [2] Synytsya A, Čopíková J, Marounek M, et al. *N*-octadecylpectinamide, a hydrophobic sorbent based on modification of highly methoxylated citrus pectin [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2004, 56(2): 169-179.
- [3] Morris G A, Hromádková Z, Ebringerová A, et al. Modification of pectin with UV-absorbing substituents and its effect on the structural and hydrodynamic properties of the water-soluble derivatives [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2002, 48(4): 351-359.
- [4] 吴嘉怡, 张钧寿, 胡林森. 果胶及果胶钙的缓、控释剂中的应用[J]. *药学进展*, 2001, 25(2): 90-92.
- [5] 胡文静, 张良珂, 刘静, 等. 含果胶盖塞型脉冲胶囊的制备及体外释放研究[J]. *中国药学杂志*, 2009, 44(9): 685-687.
- [6] 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.
- [7] 张信中, 吴娟, 张洪. 基于粉末直接压片工艺的硝苯地平缓释片: 制备、体外释放度及比格犬体内药动学评价[J]. *国际药学研究杂志*, 2009, 36(3): 210-213.
- [8] 李红卫, 李平, 焦海胜, 等. 硝苯地平缓释凝胶的制备工艺及其释药性能研究[J]. *中国药房*, 2008, 19(4): 281-283.
- [9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 第二部[M]. 北京: 化学工业出版社, 2005: 附录 179-180.

责任编辑: 周建军