

蛻螂壳聚糖游离膜的制备工艺优选

谭承佳^{1,2}, 辛超³, 易胜兰³, 马家骅^{3*}, 曾敏¹, 杨明⁴

(1. 成都中医药大学, 成都 611137; 2. 绵阳师范学院, 四川 绵阳 621006;
3. 西南科技大学, 四川 绵阳 621010; 4. 江西中医药大学, 南昌 330004)

[摘要] 目的: 优选蛻螂壳聚糖膜的制备工艺。方法: 以力学性能、透湿性、溶胀性、耐酸性为指标, 采用单因素试验考察溶剂(乙酸)、脱膜剂(氢氧化钠)、增塑剂(甘油)、壳聚糖质量分数及干燥条件等因素对壳聚糖成膜的影响。结果: 优选的制备工艺为2%乙酸, 2%壳聚糖, 2%氢氧化钠, 脱膜时间2 h, 5%甘油, 成膜干燥温度40℃; 制成的壳聚糖膜外观透明, 厚薄均匀, 透湿性小, 具备一定的耐酸性, 机械性能及综合性能良好。结论: 该工艺稳定可行, 为壳聚糖的药用包衣及工业化成膜提供参考。

[关键词] 蛻螂; 壳聚糖; 游离膜; 结肠定位给药系统

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)09-0040-03

[doi] 10.11653/syfy2014090040

Preparation of Chitosan Film from *Catharsius molossus*

TAN Cheng-jia^{1,2}, XIN Chao³, YI Sheng-lan³, MA Jia-hua^{3*}, ZENG Min¹, YANG Ming⁴

(1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Chengdu 611137, China;
2. Mianyang Normal University, Mianyang 621006, China;
3. Southwest University of Science and Technology, Mianyang 621010, China;
4. Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China)

[Abstract] **Objective:** To prepare chitosan film as a carrier of colon-specific drug delivery system from *Catharsius molossus*. **Method:** Taking mechanical properties, moisture penetrability, swelling and acid resistance as indexes, single factor tests were adopted to optimize preparation technology with concentrations of acetic acid, glycerol and sodium hydroxide, drying conditions as factors. **Result:** The best process of film-forming were as follows: 2% acetic acid as solvent, the concentration of chitosan 2%, 2% sodium hydroxide as de-film agent, immersion time of 2 h, 5% glycerol as plasticizer; Chitosan solution on glass plate was heated for 3 h at 40℃

[收稿日期] 20140108(008)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(30902005); 四川省教育厅项目(13ZB0274)

[第一作者] 谭承佳, 在读博士, 讲师, 从事中药新制剂与天然产物开发研究, Tel: 0816-6089531, E-mail: meditanjia@126.com

[通讯作者] * 马家骅, 博士, 副教授, 从事中药药剂学研究, Tel: 0816-6089531, E-mail: jiahuama@163.com

- [2] 张玉琴. 龙须藤抗类风湿关节炎的药效物质基础研究及作用机制研究[D]. 福州: 福建中医药大学, 2013.
- [3] 易荆丽, 张嘉家, 周毅生, 等. 龙须藤提取物的镇痛抗炎作用[J]. 广东药学院学报, 2012, 28(6): 647.
- [4] 张玉琴, 徐伟, 李煌, 等. 龙须藤研究进展[J]. 亚太传统医药, 2012, 8(8): 207.
- [5] 吴伟, 崔光华, 陆彬. 实验设计中多指标的优化: 星点设计和总评“归一值”的应用[J]. 中国药学杂志, 2000, 35(8): 530.
- [6] 赵明琴, 尹蓉莉, 白兰, 等. 星点设计-效应面法优化地锦草总黄酮结肠定位片处方[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(8): 42.
- [7] 陈国留, 刘东辉, 张琼丹, 等. 关黄柏提取纯化过程中生物碱转移率的考察[J]. 中药新药与临床药理, 2009, 20(6): 573.
- [8] 鲍爱娜, 沈敏, 吴丹丹, 等. 广藿香油-β-环糊精包合物胶囊的制备及稳定性研究[J]. 湖北农业科学, 2012, 51(11): 2318.

[责任编辑 刘德文]

firstly in process of film-forming, these prepared chitosan film had transparent appearance, uniform thickness, small moisture permeability and some resistance to acid with good mechanical properties and overall performance.

Conclusion: This technology was stable and reliable, it could be used as a coating excipient in colon-specific tablets and may have wide application in other fields as a new material.

[**Key words**] *Catharsius molossus*; chitosan; free film; colon-specific drug delivery system

壳聚糖为甲壳素脱乙酰基的产物,具有良好的生物相容性、生物降解性、成膜性等,其糖苷键能被结肠中酶降解,故可作为结肠定位给药系统的辅料^[1-2]。但常规虾蟹来源壳聚糖耐酸性差,亲水性强,易溶蚀,难以单独作为结肠定位给药载体使用,一般要对其进行结构修饰或与其他肠溶材料共用,通过包衣、制胶囊等手段实现结肠定位,其中包衣手段具有很大的发展前景。将壳聚糖作为包衣材料,一般要和肠溶材料合用,采用多层包衣,才能达到结肠释药的目的。前期研究发现,蛻螂壳聚糖在脱乙酰度、黏度、分子量、成膜性、耐酸性、重金属残留量等方面均优于市售虾蟹壳聚糖,更适合作为结肠定位给药载体。曾对市售壳聚糖膜的酶降解性能进行初步研究^[3],明确了壳聚糖的敏感酶类。本实验以蛻螂壳聚糖(将蛻螂粉碎成粗粉,采用85%乙醇渗漉提取^[4],药渣按前期研究筛选的方法^[5]进行酸处理、碱处理)为原料,采用平面铸膜试验,以力学性能、透湿性、溶胀性、耐酸性为评价指标,通过单因素试验考察溶剂、脱膜剂、增塑剂浓度及干燥条件等对壳聚糖成膜效果的影响,为昆虫壳聚糖的开发应用提供参考。

1 材料

BS 124S 型电子天平(德国 Sartorius 公司), GZX-GF101 型电热恒温鼓风干燥箱(上海跃进医疗器械有限公司),210A 型电子万能试验机(上海倾技仪器仪表科技有限公司)。蛻螂药材购于成都荷花池中药材市场,经西南科技大学马家骅副教授鉴定为金龟子科昆虫蛻螂 *Catharsius molossus* L. 的干燥全虫;试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 评价指标的选择与检测^[6-9] 采用延流制膜工艺,取蛻螂壳聚糖适量溶于乙酸,在平板上铸膜,于一定温度下干燥成膜,用氢氧化钠溶液脱膜,加去离子水将膜洗涤至中性,干燥,得蛻螂壳聚糖膜。以膜的力学性能、溶胀性、透湿性、耐酸性及成膜情况作为评价指标。

2.1.1 力学性能 分别剪取 3 cm × 12 cm 蛻螂壳聚糖膜,用电子万能试验机按 10 mm · min⁻¹ 测试,计

算最大拉伸强度及伸长率。

$$S = F/L$$

$$A = X/L \times 100\%$$

式中 S 为断裂时拉伸强度, F 为断裂时承受的力, L 为样品宽度, A 为断裂时伸长率, X 为断裂时膜的伸长度, L 为有效测试长度。

2.1.2 溶胀性 取 2 cm × 2 cm 蛻螂壳聚糖膜恒重后置 37 °C 模拟结肠液(250 mL, 无酶)中,分别于 1, 2, 3 h 时取出游离膜,迅速用滤纸吸除多余溶剂,计算溶胀系数。

$$I_s = (W_s - W_d) / W_d \times 100\%$$

式中 I_s 为溶胀系数, W_s 为溶胀后膜质量, W_d 为溶胀前膜质量。

2.1.3 透湿性 取粉针剂小瓶,将蛻螂壳聚糖膜用强力胶水固定在装满变色硅胶的小瓶口处,使瓶内形成密封环境,精密称定每个小瓶质量后,置于 25 °C,相对湿度 75% 环境中,每 24 h 称重 1 次,直至 72 h,计算单位时间小瓶透湿质量。

$$B_t = (M_t - M_1) / t$$

式中 B_t 为 t 单位时间透湿量, M_t 为 t 时间后小瓶质量, M_1 为小瓶初始质量。

2.1.4 耐酸性测试 取 2 cm × 2 cm 蛻螂壳聚糖膜置于 37 °C 模拟胃液(250 mL, 无酶)中,记录膜完全破碎时间。

2.2 溶剂浓度考察 取适量壳聚糖,分别溶于 1%, 1.5%, 2% 的稀乙酸中进行溶解试验,观察壳聚糖溶解的难易度,溶解完全为无团块的时间,记录现象和数据,结果发现乙酸 1% ~ 2% 时,随乙酸质量分数的增加,壳聚糖溶解加快且完全,结合壳聚糖中碱性氨基含量和乙酸浓度的相关性考虑,选择 2% 乙酸作为溶剂。

2.3 壳聚糖浓度考察 固定乙酸、氢氧化钠质量分数均为 2% 的条件下,考察不同壳聚糖质量分数对成膜性能的影响,肉眼观察膜表面平整性并检测溶胀性与透湿性,见表 1。结果显示随壳聚糖质量分数增加,成膜性增加;但作为结肠定位包衣用壳聚糖膜,透湿性不能太大,同时溶胀性不能太小,故确定壳聚糖质量分数 2% 为宜。

表 1 壳聚糖质量分数对成膜性能、溶胀性及透湿性的影响

壳聚糖 /%	溶解情况	成膜性能	平整性	溶胀性/%			透湿量/mg·h ⁻¹		
				1 h	2 h	3 h	24 h	48 h	72 h
1	易溶	成膜均一性较好	平整	38.01	43.78	109.94	3.11	2.73	2.69
2	有团块,搅拌不易溶散	成膜均一性好	平整	69.36	79.98	87.31	3.08	2.71	2.51
3	有团块,搅拌不易溶散	成膜均一性好	粗糙	55.12	72.28	77.14	2.60	2.24	1.90

注:脱膜难易均为易脱。

2.4 甘油浓度考察 选择甘油为增塑剂,固定乙酸、壳聚糖及氢氧化钠质量分数均为 2% 的条件下,考察不同质量分数甘油对成膜性能的影响,见表 2。

结果表明在壳聚糖溶液中加入甘油能增加膜的柔韧性并改善膜的降解特性,综合制备的复合膜检测结果,确定添加 5% 甘油作为增塑剂。

表 2 不同甘油质量分数对壳聚糖膜制备工艺的影响

甘油 /%	溶解情况	脱泡	脱膜难易	平整性	柔韧性和机械强度	拉伸强度 /MPa	伸长率 /%	破碎时间 /s	降解时间 /s	溶胀性/%		
										1 h	2 h	3 h
0	易溶	易	易脱,不易碎	平整	柔韧性较好,机械强度高	33.33	2.22	84.57	123.93	-	-	-
5	波棒搅拌不易溶	难	易脱,不易碎	平整	柔韧性好,机械强度高	29.47	4.50	72.23	118.03	77.18	83.37	100.20
10	波棒搅拌难溶	难	易脱,易碎	平整	柔韧性好,机械强度较好	26.37	6.38	48.17	91.17	87.91	102.40	110.71
15	波棒搅拌难溶	难	易脱,易碎	平整	柔韧性好,机械强度较差	23.75	8.87	76.13	37.8	103.54	110.08	111.87

注:平整性均为平整。

2.5 氢氧化钠浓度考察 为使壳聚糖膜易于从玻璃板上脱膜,一般采用氢氧化钠处理,故考察不同质量分数氢氧化钠对成膜性能的影响并观察脱膜后游离膜的平整性。结果发现选择 1% 氢氧化钠时,脱膜稍难且膜表面不平整,而 2%, 3% 氢氧化钠均易脱膜且膜表面平整,故选择 2% 氢氧化钠。

给药黏附片的包衣材料,或许可以打破现阶段双层包衣的局限,达到 pH 敏感层与酶触层合二为一的构想。

2.6 干燥条件筛选 取蛭螂壳聚糖适量,在平板上铸膜,用 2% 氢氧化钠溶液脱膜,加去离子水将膜洗涤至中性,分别于 30, 40, 50, 60 °C 干燥,考察壳聚糖膜的力学性能,计算拉伸强度分别为 27.91, 32.71, 25.58, 22.92 MPa, 断裂伸长率依次为 3.98%, 4.75%, 4.37%, 3.64%。结果表明随着干燥温度的增加,拉伸强度逐渐增大,于 40 °C 时达最大值,继续提高干燥温度,拉伸强度逐渐减小,断裂伸长率亦呈现相似趋势,故选择干燥温度 40 °C。

[参考文献]

3 讨论

按优选的工艺制备的壳聚糖膜外观透明,厚薄均匀,透湿性小,具有一定的耐酸性,机械性能与综合性能良好。结合前期研究结果,蛭螂壳聚糖在脱乙酰度、黏度、成膜性、耐酸性等方面均优于市售虾蟹源壳聚糖,且得率较高,可拓展到其他昆虫类。通过对蛭螂壳聚糖的结构研究发现,其可能是以壳聚糖/甲壳素与真黑色素构成的复合物形式存在,故呈现出普通壳聚糖难以具备的耐酶性、耐酸性、成膜性等,更宜于作为结肠定位给药载体,若作为结肠定位

[1] 陈建海,陈清元,沈家瑞,等. 结肠定位给药系统载体的设计、合成及降解性能的研究[J]. 药学报,2004, 39(3):223.
 [2] 卢晓慧,周毅生. 壳聚糖在口服结肠定位给药系统中的应用[J]. 广东药学院学报,2011,27(1):99.
 [3] 曾敏,谢兴亮,杨明,等. 壳聚糖游离膜在不同溶出介质中的降解性能研究[J]. 中草药,2009,40(7):1050.
 [4] 马家骅,谭承佳,衣文娇,等. 基于有效组分检测与理化表征相结合的蛭螂有效部位制备工艺研究[J]. 中国中药杂志,2010,35(9):1123.
 [5] 马家骅,谭承佳,邓霞,等. 蛭螂药渣中壳聚糖的回收与初步表征[J]. 中药材,2012,35(7):1029.
 [6] 廉波,傅桂芹,郑炜. 壳聚糖膜的制备及表征[J]. 牡丹江师范学院学报:自然科学版,2005(4):21.
 [7] 岳晓华,沈月新. 可食性壳聚糖膜性能的研究[J]. 食品科学,2012,23(8):62.
 [8] 许勇,洪华,钱颖,等. 医用壳聚糖膜的制备和性能研究[J]. 功能高分子学报,2004,17(1):55.
 [9] 郑化,杜予民,余家会,等. 交联壳聚糖膜的制备及其性能的研究[J]. 高等学校化学学报,2000, 21(5):809.

[责任编辑 刘德文]