

淀粉基胃漂浮控释载体的制备及其控释特性

张辉¹, 黄晓仪², 黄嫣然², 陈玲²

(1. 中国农村技术开发中心, 北京 100045) (2. 淀粉与植物蛋白深加工教育部工程研究中心, 广东省天然产物绿色加工与产品安全重点实验室, 华南理工大学轻工与食品学院, 广东广州 510640)

摘要: 通过在淀粉分子中引入羧甲基基团, 制备了淀粉基胃漂浮控释系统载体材料。系统考察了不同羧甲基取代度对淀粉基胃漂浮控释系统载体结构和性能的影响规律。结果显示, 随着取代度的提高, 羧甲基淀粉的结晶程度降低, 溶胀性能先增大后降低, 当取代度为 0.08 时, 其溶胀性能比原淀粉提高了 10 倍。在此基础上, 选择维生素 B₁ 作为模型功能活性物质, 羧甲基淀粉作为胃漂浮控释系统载体材料, 制备了胃靶向漂浮控释系统, 并考察了其对于维生素 B₁ 在体外模拟胃液中的释放性能。结果表明, 羧甲基淀粉胃漂浮控释系统具有良好的漂浮性能和控释性能。以取代度为 0.08 的羧甲基淀粉为载体, 所制得的淀粉基胃漂浮控释系统起漂时间小于 2 min, 持续漂浮时间可达 8 h。体外释放动力学研究显示, 此羧甲基淀粉胃漂浮控释系统可使维生素 B₁ 释放时间延长至 6 h, 释放行为符合零级动力学。

关键词: 羧甲基淀粉; 胃漂浮; 控制释放; 体外释放; 动力学模型

文章编号: 1673-9078(2016)1-159-163

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2016.1.025

Preparation of a Starch-based Carrier for a Gastric Floating Controlled-release Delivery System and Its *in vitro* Release Behavior

ZHANG Hui¹, HUANG Xiao-yi², HUANG Yan-ran², CHEN Ling²

(1.China Rural Technology Development Center, Beijing 100045, China) (2.Ministry of Education Engineering Research Center of Starch & Protein Processing, Guangdong Province Key Laboratory for Green Processing of Natural Products and Product Safety, College of Light Industry and Food Sciences, South China University of Technology, Guangzhou 510640, China)

Abstract: Carboxymethyl groups were introduced into starch molecules to obtain a starch-based gastric floating drug carrier. The influence of degree of substitution (DS) of the carboxymethyl group on the structure and performance of the starch-based gastric floating drug carrier was investigated systematically. The results showed that, with increasing DS of the carboxymethyl group and decreasing crystallinity of carboxymethyl starch, the swelling property decreased after the initial increase; when the DS was 0.8, the swelling index of carboxymethyl starch increased by ten times compared with that of the native starch. Based on this result, a gastric floating drug delivery system was prepared with vitamin B₁ as a functionally active substance and carboxymethyl starch as the carrier material. The *in vitro* release behavior of vitamin B₁ gastric floating tablets was evaluated in simulated gastric fluid. The results revealed that the carboxymethyl starch based gastric floating tablets had good floating and sustained-release properties. When the carboxymethyl starch with a DS of 0.08 was used as the carrier, the tablets could maintain floating in gastric fluid for 8 h with a floating lag time of less than 2 min. The *in vitro* drug release kinetics suggest that the carboxymethyl starch based gastric floating system can extend the vitamin B₁ release time to 6 h, and the release behavior follows zero order kinetics.

Key words: carboxymethyl starch; gastric floating; controlled-release delivery; *in vitro* release; kinetic model

收稿日期: 2015-08-19

基金项目: 国家自然科学基金项目 (31271824); 国家科技支撑计划项目 (2012BAD33B04); 高等学校博士学科点专项科研基金 (20120172110014); 教育部新世纪优秀人才支持计划项目 (NCET-12-0193)

作者简介: 张辉 (1981-), 副研究员, 研究方向为食品功能组分活性保持及稳态化

通讯作者: 陈玲 (1961-), 女, 教授

胃漂浮控释系统是根据流体动力学平衡控制系统原理设计的口服后可以漂浮于胃液上并持续释放功能活性物质的控释传输系统, 通常由功能活性物质、一种或多种亲水凝胶载体材料和辅料组成^[1-3]。当该控释系统与胃液接触时, 亲水凝胶由于发生水化作用, 维持该控释系统骨架的密度小于胃内容物密度而漂浮于胃液之上, 使其不受胃排空的影响, 成为长时同驻

留于胃中的功能活性物质贮库, 功能活性物质从控释系统凝胶骨架中缓慢向胃液中迁移, 直到所负载的功能活性物质释放完全为止^[4,5]。凝胶骨架载体材料的选择是制约胃漂浮控释系统成败的关键因素, 它影响了控释系统在胃中的漂浮效果和滞留时间^[4]。目前常用的凝胶骨架材料为能形成凝胶或溶胀性能较好的纤维素类亲水胶体^[6,7]和天然多糖^[8-10]等。为提高控释系统在胃内的漂浮性能和控释能力, 通常选择多种载体材料按合适配比混合使用。

淀粉及其衍生物具有可生物降解、生物相容性好等优点, 国内外大量研究表明, 淀粉及变性淀粉已成为很有发展潜力的控缓释载体材料^[11-12]。本课题组前期研究表明, 通过在淀粉分子中引入羧甲基亲水性阴离子基团, 淀粉的溶胀性能发生极大改变, 可改变控释系统在胃内的漂浮性能。因此, 本文通过对淀粉分子进行羧甲基醚化制备的羧甲基淀粉基载体的结构特征以及体外模拟胃内漂浮滞留性能进行系统研究, 在此基础上, 选择维生素类功能活性物质维生素 B₁ 作为模型功能活性物质, 建立适合的淀粉基维生素 B₁ 胃漂浮控释系统, 通过体外模拟, 探讨淀粉基载体对模型功能活性物质的胃内靶向控释特性。

1 材料与方法

1.1 主要材料与设备

玉米淀粉(长春黄龙食品工业有限公司, 食品级); 氯乙酸(天津市福晨化学试剂厂, 分析纯); 硬脂酸镁(天津科密欧化学试剂开发公司, 分析纯); 紫脲酸铵(天津市福晨化学试剂厂, 分析纯); 维生素 B₁(上海伯奥生物科技有限公司, 药用级); 羟丙基甲基纤维素(广东西陇化工厂, 药用级); 硫酸铜, EDTA(广州化学试剂厂, 分析纯)

ZP7 多冲头旋转压片机(广州康诺医药机械厂); D-800LS 智能药物溶出仪(天津大学无线电厂); YD-20 智能片剂硬度仪(天大天发科技有限公司); UV-2102PC 型紫外可见分光光度计(尤尼柯(上海)仪器公司); Axioskop 40 Pol 偏光显微镜(德国 Zeiss 公司); Tensor 37 红外光谱仪(德国 Bruker 公司)

1.2 主要材料与设备

1.2.1 羧甲基淀粉的制备

控制淀粉乳浓度为 15%, 氢氧化钠与淀粉摩尔比为 0.4, 氯乙酸与淀粉的摩尔比为 0.1~0.5, 水分含量 20~30%, 将物料混合 55 °C 搅拌反应 4 h 后, 用冰醋酸中和到 pH 6.5~7.0。过滤, 用乙醇洗涤, 室温下干

燥, 得到粉末状的羧甲基淀粉产品。采用硫酸铜沉淀—络合滴定法^[13]测定羧甲基淀粉的取代度。

1.2.2 羧甲基淀粉分子链结构分析

采用 KBr 压片法对不同取代度的羧甲基淀粉进行红外光谱分析。扫描波数范围为 4000~400 cm⁻¹, 分辨率为 4 cm⁻¹, 采用 DTGS 检测器, 以空气为空白, 扫描 64 次后取平均值得到样品的红外光谱图, 考察淀粉分子中羧甲基基团取代情况。

1.2.3 羧甲基淀粉结晶结构分析

偏光显微镜分析: 制样后放入显微镜载物台上, 选择适当的放大倍数及光亮度, 观察和拍摄淀粉颗粒的偏光十字, 并与原淀粉进行比较, 观察不同取代度的淀粉载体的结晶结构的变化情况。

红外光谱分析: 通过对不同取代度的羧甲基淀粉在 1300~800 cm⁻¹ 波数段的红外光谱峰进行分峰处理, 得到不同取代度羧甲基淀粉在 980、1022 和 1047 cm⁻¹ 处的峰面积, 通过计算 980/1022、980/1047、(980+1047)/1022 和 980/(1022+1047) 的比值^[14], 考察淀粉经过羧甲基醚化改性后结晶程度的变化情况。

1.2.4 羧甲基淀粉溶胀性能测试

取质量羧甲基淀粉 W_d 克(干基)于离心管中, 然后加入 20 mL 人工胃液。摇匀后置于 100 rpm 的摇床中, 37 °C 震荡 2 h 后在 3000 g 离心力下离心 15 min, 将上清液轻轻吸出测得溶胀的羧甲基淀粉质量为 W_s 克, 羧甲基淀粉在人工胃液的溶胀指数(SI)为 = W_s/W_d。

1.2.5 羧甲基淀粉胃漂浮控释系统的制备

以维生素 B₁ 为模型药物, 采用干法直接压片法, 选择不同取代度的羧甲基淀粉以及控制载体材料的量、压片压力、片剂大小等工艺条件, 得到不同的羧甲基淀粉胃漂浮控释系统。

1.2.6 羧甲基淀粉胃漂浮控释系统漂浮性能测定

采用中华人民共和国药典 2010 年版规定的转篮法测定。在溶出仪中将淀粉基胃漂浮控释系统置于 37 °C 人工胃液中, 以转篮转动模拟胃的蠕动, 观察并记录起漂和持漂时间。

1.2.7 羧甲基淀粉胃漂浮控释系统对功能活性物质的控制释放性能

采用中华人民共和国药典 2010 年版规定的转篮法测定。精密称取 6 片维生素 B₁ 淀粉基胃漂浮控释系统, 分别置于人工胃液中, 在温度 37 °C, 调节转速为 100 r/min, 于规定时间取样, 并用 0.8 μm 微孔滤膜过滤后, 在波长 246 nm 下采用紫外法测定维生素 B₁ 的

累计释放量。通过测定不同时间下释放介质中 VB₁ 的量可获得维生素 B₁ 在体外模拟胃环境中的释放动力学。

1.2.8 数据分析

实验结果为三次平行实验的平均值，用平均值和标准偏差表示。

2 结果与讨论

2.1 羧甲基淀粉的制备与结构表征

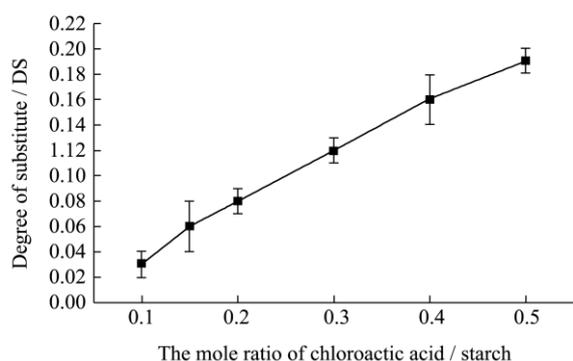


图1 氯乙酸用量对羧甲基淀粉取代度的影响

Fig.1 Effect of amount of chloroacetic acid on DS of carboxymethyl starch

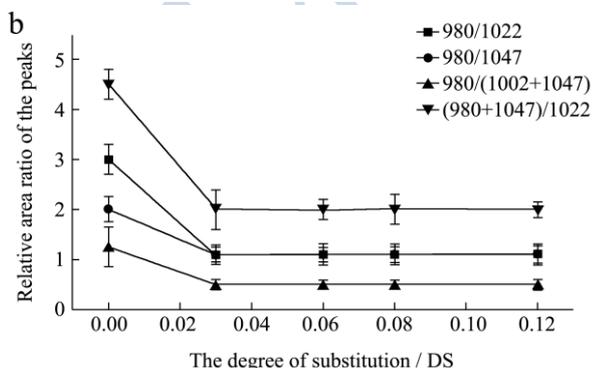
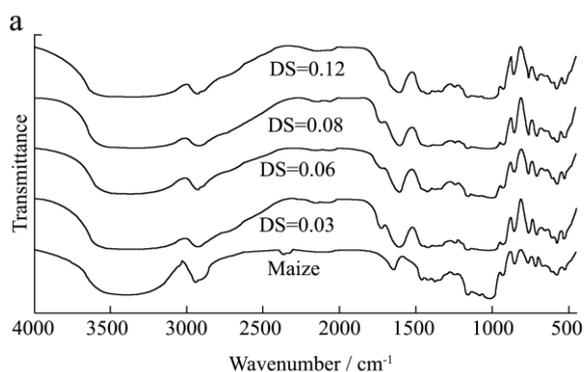


图2 不同取代度羧甲基淀粉的红外光谱图 (a) 和特征吸收峰相对峰面积与取代度的关系 (b)

Fig.2 (a) FT-IR spectra of carboxymethyl starch with different DS and (b) the relationship between relative peak area ratio of characteristic peaks and DS of the carboxymethyl starch

羧甲基阴离子基团的引入能够调节淀粉分子的溶胀、崩解性能从而达到对其漂浮滞留性能的调控。通过改变氯乙酸的用量，分别得到不同取代度的羧甲基淀粉 (图 1)。氯乙酸与淀粉的摩尔比为 0.1~0.5 时，随着氯乙酸用量增加，产品的取代度也相应增加。经红外光谱分析，淀粉经过羧甲基醚化后，在波数 1750 cm⁻¹ 处出现了新的吸收峰，表明氯乙酸与淀粉分子反应后在淀粉分子上引入了羧甲基阴离子基团 (图 2a)。

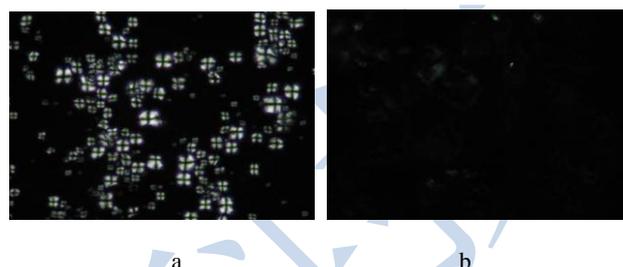


图3 玉米淀粉及羧甲基淀粉的偏光显微结构

Fig.3 Microstructures of corn starch and carboxymethyl starch using polarized light imaging

注: a, 玉米淀粉; b, 羧甲基淀粉 (DS=0.08)。

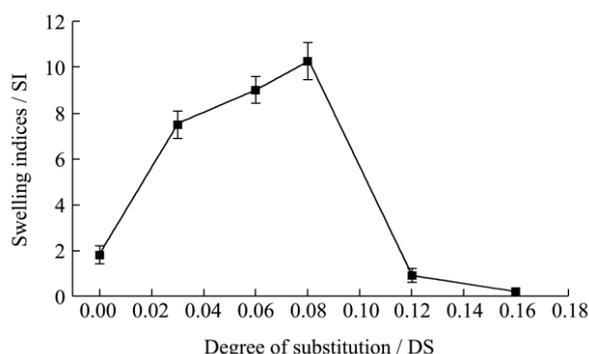


图4 羧甲基淀粉取代度对其在人工胃液中溶胀性能的影响

Fig.4 Effect of DS on the swelling property of carboxymethyl starch in simulated gastric fluid

经偏光显微镜观察，与原淀粉相比，羧甲基淀粉颗粒的偏光十字都基本消失，表明淀粉经过羧甲基醚化后淀粉原有的结晶结构发生了显著改变 (图 3)。在此基础上，通过对不同取代度的羧甲基淀粉在 1300~800 cm⁻¹ 波数段的红外光谱峰进行分峰处理，得到不同取代度羧甲基淀粉在 980、1022 和 1047 cm⁻¹ 处的峰面积。图 2b 为 980/1022、980/1047、(980+1047)/1022 和 980/(1022+1047) 的比值与羧甲基取代度之间的变化情况。由图 2b 可知，随着羧甲基取代度的增大，980/1022、980/1047、(980+1047)/1022 和 980/(1022+1047) 的相对峰面积的比值均呈现下降趋势。表明玉米淀粉在羧甲基化改性过程中，随着取代度的提高，结晶程度降低，说明羧甲基醚化改性对淀粉的结晶结构有较大的影响，这与羧甲基淀粉的偏光十字

分析结果一致。

2.2 羧甲基淀粉的溶胀性能

羧甲基改性后的淀粉分子结构更加松散，且羧甲基基团为阴离子极性基团具有强的亲水性，因此羧甲基淀粉具有强的吸水溶胀性能。由图 4 可知，当取代度为 0.08 时，其溶胀性能比原淀粉提高了 10 倍。但

随着取代度的进一步提高，其溶胀性能反而下降。这是因为随着取代度的进一步增大羧甲基淀粉而溶于冷水。故取代度小于 0.1 的羧甲基淀粉适合作为胃漂浮控释系统的载体材料。

2.3 羧甲基淀粉漂浮控释系统的漂浮性能

表 1 不同淀粉基胃漂浮片的漂浮性能

Table 1 Floating properties of gastric floating tablets based on the different starches

Sample	Carrier material	Tablet hardness/N	Floating lag time/min	Total floating duration time/h
1#	Maize starch	20.00	-	-
2#	Maize starch	40.00	-	-
3#	carboxymethyl starch (DS = 0.03)	20.00	> 40.00±2.31	> 8.00±0.34
4#	carboxymethyl starch (DS = 0.06)	20.00	> 30.00±1.56	> 8.00±0.27
5#	carboxymethyl starch (DS = 0.08)	20.00	< 2.00±0.52	> 8.00±0.26
6#	carboxymethyl starch (DS = 0.08)	40.00	> 30.00±3.01	> 8.00±0.51

分别考察了原淀粉和不同取代度的羧甲基淀粉在一定压力下压片获得的羧甲基淀粉漂浮控释系统的漂浮性能。研究表明，采用原淀粉为载体而制备的片剂投入人工胃液中即刻沉底，15 min 内崩解。采用取代度为 0.03 和 0.06 的羧甲基淀粉为载体而制备的片剂投入人工胃液中起漂时间均大于 30 min。以取代度 0.08 的羧甲基淀粉为载体，片剂硬度为 20 N 的漂浮控释系统投入在 37 °C 的人工胃液中后立即上浮，并且持续漂浮 8 h 以上。而当片剂硬度为 40 N 时，30 min 内没有上浮。说明硬度变大会影响漂浮控释系统中水分子向羧甲基淀粉分子中的扩散，从而在一定程度上抑制了羧甲基淀粉的溶胀和水化，延长了起漂时间。

由图 5 可知，采用原淀粉为载体的维生素 B1 漂浮片控释系统在 2 h 内，可使维生素 B1 释放完全。随着羧甲基醚化程度的提高，羧甲基淀粉对维生素 B1 的控释时间逐渐延长。这是由于羧甲基醚化程度越高，羧甲基淀粉越易与水作用发生溶胀在骨架片的表面形成一层凝胶层，阻止维生素 B1 的快速释放，故释放缓慢。当羧甲基取代度达到 0.08 时，羧甲基淀粉载体可使维生素 B1 释放时间延长至 6 h。若再提高取代度，淀粉亲水性太强而易溶于释放介质中导致释放增快。

2.4 羧甲基淀粉对 VB1 的控制释放

2.4.1 羧甲基淀粉取代度对释放度的影响

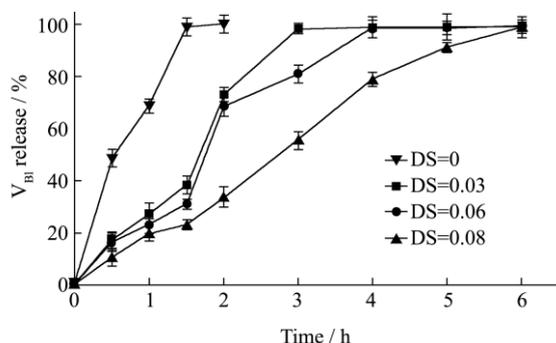


图 5 羧甲基淀粉取代度对淀粉基胃内漂浮控释系统在人工胃液中维生素 B1 释放的影响

Fig.5 Effect of DS in carboxymethyl starch on the release of vitamin B1 from starch based gastric floating tablets in simulated gastric fluid

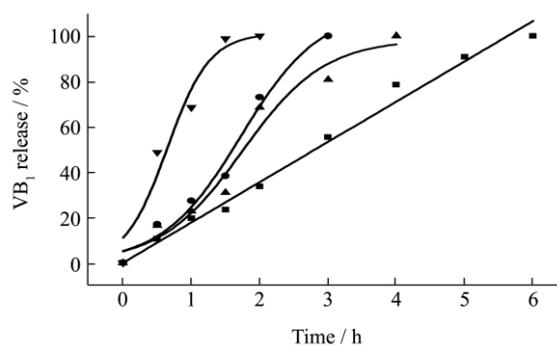


图 6 淀粉基胃内漂浮控释系统对维生素 B1 的释放动力学模型拟合

Fig.6 Release kinetic model fittings for vitamin B1 released from gastric floating system

注：(a) 零级动力学模型；(b) 一级动力学模型；(c) Higuchi 模型；(d) Logistic 模型；(●)DS=0；(■)DS=0.03；(○)DS=0.06；(▲)DS=0.08。

2.4.2 释放动力学模型的拟合

对各种取代度下 VB1 的释放曲线进行非线性拟合回归得到该模型功能活性物质在淀粉基胃漂浮控释系统中释放的动力学方程。由图 6 和表 2 可见，当取

代度为 0-0.06 时, Logistic 模型能较好地拟合维生素 B1 从羧甲基淀粉基胃内漂浮控释体系中释放的情况。而当取代度增至 0.08 时, 零级动力学方程的相关系数 R² 最大, 此时羧甲基淀粉基胃漂浮控释系统的释放行

为符合零级动力学。由释放速率常数 K 可看出, 取代度为 0 时释放速度最快, 随着取代度的提高, 功能性物质的释放速度明显下降。

表 2 维生素 B1 的释放动力学回归方程

Table 2 Regression equation of VB₁ release kinetics from starch based gastric floating tablets

Carrier material	Kinetic model	Regression equation	R ²	Rate constant K
Maize starch	Logistic	$Q_t = \frac{101.19}{1 + e^{-3.24(t-0.649)}}$	0.912	K _L =3.24
Carboxymethyl starch (DS = 0.03)	Logistic	$Q_t = \frac{111.66}{1 + e^{-1.75(t-1.73)}}$	0.970	K _L =1.75
Carboxymethyl starch (DS = 0.06)	Logistic	$Q_t = \frac{98.58}{1 + e^{-1.67(t-1.75)}}$	0.952	K _L =1.67
Carboxymethyl starch (DS = 0.08)	Zero order	$Q_t = 17.77t$	0.995	K ₀ =0.178

3 结论

原淀粉经羧甲基醚化后结晶度明显下降, 当取代度为 0.08 时溶胀性能最好。以羧甲基淀粉为载体材料制备的羧甲基淀粉骨架片具有良好的漂浮性能和缓释性能。当片剂硬度为 20 N、羧甲基取代度为 0.08 时, 所制得的羧甲基淀粉骨架片可在 6 h 内不崩解, 且具有很好的胃内靶向漂浮性, 其起漂时间小于 2 min, 持续漂浮时间可达 8 h。体外释药研究显示, 在 DS≤0.08 的范围内, 随着羧甲基醚化程度的提高, 羧甲基淀粉对药物的释放速率变慢。当 DS 达到 0.08 时, 维生素 B1 释放时间达到 6 h。释药动力学研究发现, 羧甲基淀粉基胃漂浮控释系统的释药行为符合零级动力学。由此可见, 利用羧甲基淀粉制备的胃漂浮片剂具有良好的胃内漂浮性能和药物控制释放的能力, 在胃靶向漂浮给药系统中具有广泛的应用前景。

参考文献

- [1] Arunachalam A, Karthikeyan M, Konam K, et al. Floating drug delivery systems: A review [J]. Int. J. Res. Pharm. Sci., 2011, 2(1): 76-83
- [2] Mayavanshi A V, Gajjar S S. Floating drug delivery systems to increase gastric retention of drugs: A Review [J]. Research J Pharm and Tech, 2008, 1(4): 345-348
- [3] Nayak A K, Maji R, Das B. Gastroretentive drug delivery systems: a review [J]. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, 2010, 3(1): 2-10
- [4] Xueyu Wang, Xiaoxi Li, Ling Chen, et al. Preparation and characterisation of octenyl succinate starch as a delivery carrier for bioactive food components [J]. Food Chemistry, 2011, 126(3): 1218-1225
- [5] Has g e k C, Y u k s e l - T i l k a n G, T u r k m e n B, et al. Effect of formulation parameters on the drug release and floating properties of gastric floating two-layer tablets with acetylsalicylic acid [J]. Acta. Pharm., 2011, 61: 303-312
- [6] Jacob S, Nair A B, Patil P N. Design and evaluation of hydrophobic coated buoyant core as loading drug delivery system for sustained release of cisapride [J]. J. B. Clin. Pharm., 2011, 2(1): 11-19
- [7] Kumar R, Patil M B, Patil S R, et al. Formulation and evaluation of effervescent floating tablet of famotidine [J]. Int. J. Pharm. Tech. Res., 2009, 1(3): 754-763
- [8] Nayak A, Jain S K, Pandey R S. Controlling release of metformin HCl through incorporation into stomach specific floating alginate beads [J]. Mol. Pharmaceutics, 2011, 8: 2273-2281
- [9] Ruiz-Caro R, Veiga M D. In vitro Evaluation of Acyclovir/Chitosan Floating Systems [J]. Materials, 2010, 3: 5195-5211
- [10] Goindi S, Mann K, Aggarwal N. Gastro-retentive floating beads of curcumin β-cyclodextrin complex to treat stomach tumors [J]. Alternative Medicine Studies, 2011, 1: 49-53
- [11] Fathi M, Martin A, McClements D J. Nanoencapsulation of food ingredients using carbohydrate based delivery systems [J]. Trends in Food Science & Technology, 2014, 39: 18-39
- [12] Rodrigues A, Emeje M. Recent applications of starch derivatives in nanodrug delivery [J]. Carbohydrate Polymers, 2012, 87: 987-994
- [13] Situ W, Chen L, Wang X Y, et al. Resistant starch film-coated microparticles for an oral colon-specific polypeptide delivery

- system and its release behaviors [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2014, 62: 3599-3609
- [14] 陈玲,黄嫣然,李晓玺,等.红外光谱在研究改性淀粉结晶结构中的应用[J].中国农业科学,2007,40(12):2821-2826
- CHEN Lin, HUANG Yan-ran, LI Xiao-xi, et al. Infrared spectroscopy study on the crystal structure of modified starch [J]. Scientia Agricultura Sinica, 2007, 40(12): 2821-2826

