

具有不同微结构的壳聚糖/淀粉复合材料的性能及其应用

司徒文贝, 李珊珊, 李佳莹, 姚艳婷
(华南农业大学食品学院, 广东广州 510640)

摘要: 本文选择 4 种具有不同微结构的壳聚糖, 与淀粉形成复合材料, 并对复合溶液的流变、粘弹性能以及复合薄膜的机械性能进行探讨, 利用复合材料对含药片剂进行薄膜包衣, 考察其控释性能。实验结果发现, 壳聚糖/淀粉复合溶液具有假塑性流体特征, 壳聚糖粘均分子量越大, 剪切稀化现象越明显。同时, 在复合薄膜制备过程中, 壳聚糖可促进淀粉分子链的排布, 提升复合薄膜的抗拉强度、断裂伸长率, 调控壳聚糖微观结构可改善复合薄膜的机械性能。当包衣片剂运转至模拟肠液, 借助壳聚糖上的 $-NH_3^+$ 与淀粉的 $-OH$ 间的氢键作用, 片剂外可形成凝胶层, 阻碍药物的释放, 壳聚糖分子量越大, 药物从复合薄膜包衣片剂中释放的累积量越小。以粘均分子量 2.543×10^5 g/mol 的壳聚糖 CTS60 与玉米淀粉制备的复合薄膜包衣片剂, 约有 70.59% 药物可递送至肠道, 其中有 21.83% 释放于模拟小肠, 48.77% 释放于模拟结肠, 表现出一定的控释性能。

关键词: 壳聚糖; 淀粉; 复合材料; 流变性能; 粘弹性能

文章编号: 1673-9078(2019)09-140-146

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2019.9.017

The Property of Chitosan with Different Microstructure/Starch Composite Material and Its Application

SITU Wen-bei, LI Shan-shan, LI Jia-ying, YAO Yan-ting

(College of Food Sciences, South China Agricultural University, Guangzhou 510640, China)

Abstract: In this study, four kinds of chitosan with different microstructures were chosen, and blended with starch to form the composite material. The rheological behavior, viscoelastic property and tensile property of composite material were investigated. Moreover, the releasing property of tablet coated with chitosan/starch composite material was analyzed by *in vitro* test. The results showed that chitosan/starch solution presented pseudoplastic behavior. The fluid shear-thinning behavior was enhanced as the viscosity average molecular weight of chitosan increasing. The tensile strength and elongation of composite film were improved due to the rearrangement of chitosan and starch chains during the preparation. In the *in vitro* releasing test, while transported to simulated intestinal fluid, a chitosan/starch gel-like layer was formed outside the coating tablet by the hydrogen bond between $-NH_3^+$ of chitosan and $-OH$ of starch, which restricted the drug releasing. As viscosity average molecular weight of chitosan increasing, less drug released. The tablet coated by composite material with 2.543×10^5 g/mol molecular weight chitosan showed a well-controlled releasing property, with 70.59% drug releasing in simulated small intestine fluid (21.83%) and simulated colon fluid (48.77%).

Key words: chitosan; starch; composite material; rheological behavior; viscoelastic property

安全无毒的天然大分子材料由于具有良好的成膜性能, 常用于可食用薄膜、生物可降解材料的制作^[1]。同时, 为了避免天然大分子材料自身结构上的不足, 可采用多种材料共混的方式来提升复合材料的整体性

收稿日期: 2019-04-30

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (31601422); 广州市科技计划项目珠江新星专题 (201806010184); 华南农业大学大学生创新创业训练计划 (201810564116)

作者简介: 司徒文贝 (1987-), 女, 博士, 副教授, 研究方向: 天然多糖载体材料

能^[2]。一般而言, 复合材料的性能受其组分的微观结构、分布等影响, 而组分在共混过程中的界面张力、流变性能等也影响着复合材料最终的性能^[3,4]。

壳聚糖、淀粉都是重要的天然多糖, 可用作药物传递的载体材料, 壳聚糖与淀粉共混形成复合材料, 但复合材料性能受壳聚糖、淀粉微观结构及性能的影响。淀粉是 D-葡萄糖组成的多糖, 可形成良好的薄膜, 当淀粉老化回生, 其内部会产生结晶区和非晶区, 进而影响淀粉膜的使用性能, 这与淀粉的链结构、聚集态结构变化有关^[5]。而壳聚糖是甲壳素的 N-脱乙酰基

产物, N-乙酰-2-氨基-2-脱氧-D-葡萄糖以 β -1,4 糖苷键形式连接而成, 天然带有阳离子, 其性能受脱乙酰度、分子量和粘度等影响, 脱乙酰度和聚合度又与壳聚糖的分子量之间相互影响^[6]。壳聚糖薄膜在 pH 3.5 的溶液在 0.5 h 内变成絮状, 在 pH 4.0 的缓冲液中 1 h 能溶解 10%~70%, 在 pH>5 的介质中, 壳聚糖薄膜的溶解缓慢^[7]。利用壳聚糖这一特性, 可对药物进行胃肠道靶向传输^[8]。针对壳聚糖/淀粉复合材料, 前人也有进行研究, Shen 等^[9]向淀粉薄膜中添加壳聚糖、磷酸盐等, 当壳聚糖浓度大于 5% 时可抑制大肠杆菌的生长, 浓度大于 10% 时, 可抑制金黄色葡萄球菌的生长。Mirna 等人将壳聚糖与 Hylon VII 玉米淀粉共混制膜, 储藏条件和增塑剂的种类对复合薄膜的结晶度、稳定性等有影响, 添加甘油的复合薄膜有利于后续的包衣^[10]。Ren 等^[11]通过调整壳聚糖与淀粉比例制得不同的复合薄膜, 复合薄膜借助壳聚糖上的 -NH_3^+ 与淀粉的 -OH 之间的氢键作用, 提升了复合薄膜的抗拉强度与断裂伸长率, 但薄膜的阻湿性能有所下降。

如前所述, 复合材料的性能与其组成成分的结构以及组分在共混过程中的变化有关。目前研究多从淀粉角度, 对复合薄膜的性能及作用机理进行分析, 而作为复合材料的组成, 壳聚糖的微观结构及性能也起重要作用, 而相关研究较少。因此, 本文选择 4 种具有不同微观结构的壳聚糖, 对壳聚糖/淀粉复合溶液的流变、粘弹等性能进行研究, 探讨壳聚糖微观结构的调控对壳聚糖/淀粉复合材料的影响, 为壳聚糖/淀粉复合薄膜的应用提供依据。

1 实验原料及方法

1.1 实验原料

壳聚糖, 上海楷洋生物技术有限公司; 玉米淀粉, 河北古松农副产品有限公司; 乙酸, 天津市大茂化学试剂厂, 分析纯; 盐酸, 广州化学试剂厂, 分析纯; 5-氨基水杨酸 (5-ASA), 山东西亚化学工业有限公司, 药用级; 微晶纤维素, 山东西亚化学工业有限公司, 药用级; 药用淀粉, 曲阜市天利药用辅料有限公司, 药用级。

1.2 主要仪器设备

磁力搅拌器, 金坛市城东新瑞仪器厂, HJ-6; 恒温水浴振荡器, 常州澳华仪器有限公司, SHA-BA; 紫外分光光度仪, 上海美谱达仪器有限公司; 模块化智能流变仪, 奥地利, 安东帕, MCR502; 拉伸仪, 济南兰光机电技术有限公司, Labthink, MED-01。

1.3 实验方法

1.3.1 壳聚糖链结构测定

采用乌氏粘度计测定不同壳聚糖的粘均分子量^[12]; 同时, 利用流变仪, 在 60 r/min 下测定 1% 壳聚糖-乙酸溶液的表现粘度。

壳聚糖红外光谱测定通过溴化钾压片法, 将壳聚糖粉末与一定量溴化钾混合, 研磨, 压片, 以空气为背景, 扫描 600 cm^{-1} 到 4000 cm^{-1} , 分辨率为 4 cm^{-1} , 扫描 16 次, 所得谱图进行基线校正处理。通过对红外光谱 1655 cm^{-1} 和 3450 cm^{-1} 处的吸收峰进行计算, 得到壳聚糖脱乙酰度^[13]。

1.3.2 壳聚糖/淀粉复合液及薄膜的制备

称取一定量壳聚糖粉末, 溶于 1% (W/W) 乙酸溶液中, 磁力搅拌 6 h, 直至壳聚糖溶液呈透明均匀状; 另称取一定量淀粉, 配制成 4% (W/W) 淀粉溶液, 加热, 搅拌, 直至淀粉完全糊化。待淀粉溶液冷却至室温后, 以质量比 1:1 混合两种多糖溶液, 配制成壳聚糖/淀粉质量分别为 1:2、3:4 的复合溶液。

将上述壳聚糖/淀粉复合溶液倒于 $13\text{ cm} \times 13\text{ cm}$ 的塑料平皿, $45\text{ }^\circ\text{C}$ 下烘干 12 h。

1.3.3 复合液的流变性能、粘弹性能测试

参考文献中提及的方法^[3], 运用流变仪 Viscosity Curve 模式, 在 $25\text{ }^\circ\text{C}$ 下, 测定壳聚糖/淀粉复合液粘度随剪切力、剪切速率的变化, 剪切速率在 1 min 内从 0 上升至 1000 (1/s), 然后再从 1000 (1/s) 下降至 0。

选择流变仪 oscillatory shear 模式, 测定壳聚糖/淀粉复合液的凝胶特性, 采用直径 25 mm、角度 2° 的锥板, 空隙和形变量分别为 1 mm 和 1.0%, 频率为 1 Hz。经校正后, 取 1 mL 样品滴于平板中央, 同时用硅油密封平板边缘以防水分蒸发。复合溶液先在 $25\text{ }^\circ\text{C}$ 下维持 5 min, 然后开始以 $6\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$ 进行温度扫描, 从 $25\text{ }^\circ\text{C}$ 升温至 $90\text{ }^\circ\text{C}$, 并在 $90\text{ }^\circ\text{C}$ 下保温 5 min, 随后温度以 $6\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$ 从 $90\text{ }^\circ\text{C}$ 降温至 $25\text{ }^\circ\text{C}$, 记录储存模量 (G')、损耗模量 (G'') 和损耗因子 $\tan\alpha$ 。

1.3.4 壳聚糖/淀粉复合薄膜的拉伸性能测定

参考文献中提及的方法^[14], 根据 ASTM 标准方法 D882, 将 1.3.2 中制备的薄膜置于 $23\text{ }^\circ\text{C}$ 、相对湿度 50% 环境中平衡 48 h, 取宽 30 mm、长 80 mm 的平整复合薄膜, 以 $10\text{ mm}/\text{min}$ 的速度进行拉伸, 记录薄膜的抗拉强度 (MPa)、断裂伸长率 (%) 以及弹性模量 (MPa)。

1.3.5 壳聚糖/淀粉溶液薄膜包衣片剂的释放性能

综合文献中提及的方法^[15,16], 采用湿法造粒制备

含有模型药物 5-ASA 的片芯(直径 10 mm), 通过水悬浮溶液包衣对片芯进行包裹, 后借助体外模拟释放系统, 测定壳聚糖/淀粉溶液薄膜包衣片剂的释放情况。

1.3.6 数据统计

采用 SPSS 21.0 软件分析实验数据, 数据差异性采用单因素方差分析处理, $p < 0.05$ 表示具有显著差异, 实验重复 3 次。

2 分析与讨论

2.1 不同壳聚糖的微观结构差异

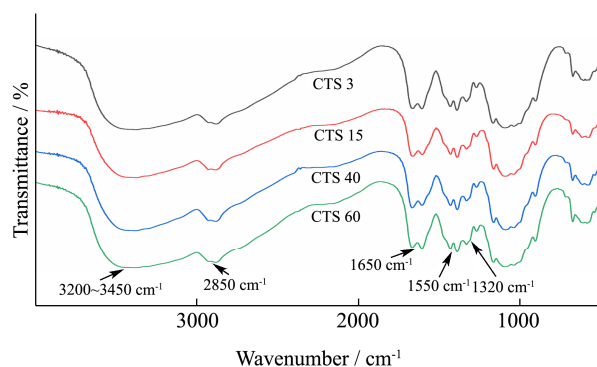


图 1 4 种不同壳聚糖的红外光谱图

Fig.1 FT-IR spectra of different chitosan

表 1 壳聚糖的粘均分子量、脱乙酰度及表观粘度比较

Table 1 Viscosity average molecular weight, degree of deacetylation and apparent viscosity of different chitosan

壳聚糖	脱乙酰度 (A_{1650}/A_{3450})	粘均分子 量/(g/mol)	表观粘度 (MPa·s)
CTS 3	62.46	8.369×10^4	29.72 ± 0.0681
CTS 15	64.32	2.343×10^5	37.95 ± 0.2049
CTS 40	63.28	2.303×10^5	65.02 ± 0.5491
CTS 60	58.83	2.543×10^5	143.6 ± 3.893

图 1 是 4 种具有不同微观结构壳聚糖的红外光谱图, 表 1 列有 4 种壳聚糖粘均分子量、表观粘度及脱乙酰度等参数。由图 1 可知, $3200 \sim 3450 \text{ cm}^{-1}$ 为壳聚糖的 N-H 伸缩和 O-H 伸缩, 2850 cm^{-1} 处为 C-H 伸缩, 在 1650 cm^{-1} 附近的吸收带为酰胺 I 谱带, 1550 cm^{-1} 附近的吸收带为酰胺 II 谱带, 1320 cm^{-1} 附近的吸收带为酰胺 III 谱带和 CH_2 摇摆振动^[17,18]。此外, 参考文献中提及的方法^[19], 通过对红外光谱中 1650 cm^{-1} 和 3450 cm^{-1} 的吸收峰进行比较, 计算得到壳聚糖的脱乙酰度。其中, 壳聚糖 CTS60 的脱乙酰度明显小于另外 3 种壳聚糖。对壳聚糖的粘均分子量和表观粘度进行测定, 结果发现壳聚糖 CTS60 的粘均分子量和表观粘度都明显大于其他 3 种壳聚糖。同时, 壳聚糖 CTS3 的粘均分子量最小, 而壳聚糖 CTS15 和 CTS40 的粘

均分子量虽然相近, 但壳聚糖 CTS40 的表观粘附明显大于 CTS15 的。

由以上结果可知, 本文选用的 4 种壳聚糖在脱乙酰度、粘均分子量以及表观粘度等微观结构上均有区别, 后续的壳聚糖/淀粉复合材料的相关性能差异也与此相关。

2.2 不同壳聚糖/淀粉溶液的流变性能变化

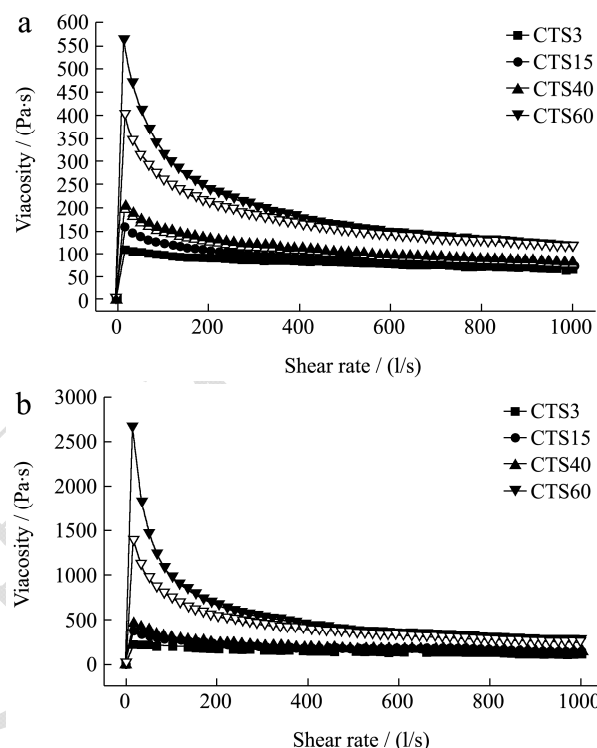


图 2 不同壳聚糖/淀粉溶液的粘度随剪切速率的变化

Fig.2 Viscosities vs. shear rate of different chitosan/starch solution

注: a、b: 壳聚糖/淀粉质量分别为 1:2、3:4 的复合溶液; 实心标记为升速过程, 空心标记为降速过程。

通过对 4 种壳聚糖/淀粉溶液的流变性能进行考察(如图 2), 在室温下, 复合溶液表现出假塑性流体的特征, 溶液粘度随着剪切速率的上升而降低, 淀粉及壳聚糖的分子链在剪切过程中逐渐变成有序的结构^[20]。但不同复合溶液具有不同的剪切稀化现象。随着壳聚糖浓度的增加, 复合溶液的粘度明显上升。同时, 在相同的壳聚糖浓度下, 复合溶液的粘度, 随壳聚糖粘均分子量、表观粘度的增加, 剪切稀化现象更为突出。并且, 添加壳聚糖 CTS60 的复合溶液, 可以明显观察到触变环。

表 2 为各复合溶液在剪切速率升高及降低过程中的稠度系数(K)、流动特性系数(n)和触变环面积等参数。其中稠度系数 K、流动特性系数 n 与溶液的剪切力 τ 、剪切速率 $\dot{\gamma}$ 存在幂函数关系($\tau = K\dot{\gamma}^n$)。当

$n=1$ 时, 流体为牛顿流体, 假塑性流体的 n 值小于 1, 当 $n>1$ 时, 流体为膨胀性流体。根据溶液的 K 值、 n 值, 当壳聚糖处于较低浓度时, 复合溶液趋于假塑性流体, 随着壳聚糖粘均分子量的提高, 溶液的 n 值增加^[2]。经过高速剪切, 壳聚糖、淀粉分子链相互作用,

溶液粘度降低, 在降速过程中, 溶液的 n 值轻微减小。在壳聚糖浓度相同的情况下, 复合溶液的触变环面积随壳聚糖粘均分子量的增大而增大, 此外, 壳聚糖 CTS15 与 CTS40 的粘均分子量相近, 但表观粘度相差较大, 进而影响复合溶液的触变性^[2]。

表 2 不同壳聚糖/淀粉溶液在流变过程中稠度系数、流动特性系数及触变环面积

Table 2 Flow behavior index, fluid consistency index and thixotropy loop area of different chitosan/starch solution

复合溶液	比例	增速过程		降速过程		触变环面积
		K	n	K	n	
CTS3/	1:2	133±7.66	0.148±0.01	127±5.6	0.14±0.11	5400.155
玉米	3:4	341±5.88	0.216±0.09	336±12.8	0.212±0.07	16872.41
CTS15/	1:2	229±9.30	0.26±0.03	226±13.9	0.257±0.08	6680.453
玉米	3:4	1101±13.5	0.399±0.04	859±13.2	0.355±0.02	30143.47
CTS40/	1:2	397±6.76	0.342±0.06	336±8.67	0.309±0.10	9590.36
玉米	3:4	1847±16.5	0.489±0.07	1271±14.3	0.42±0.03	35835.22
CTS60/	1:2	3506±23.6	0.704±0.04	1279±23.4	0.496±0.09	25395.79
玉米	3:4	43652±26.64	1.323±0.05	21431±32.4	0.792±0.08	171267.5

2.3 不同壳聚糖/淀粉溶液的粘弹性能变化

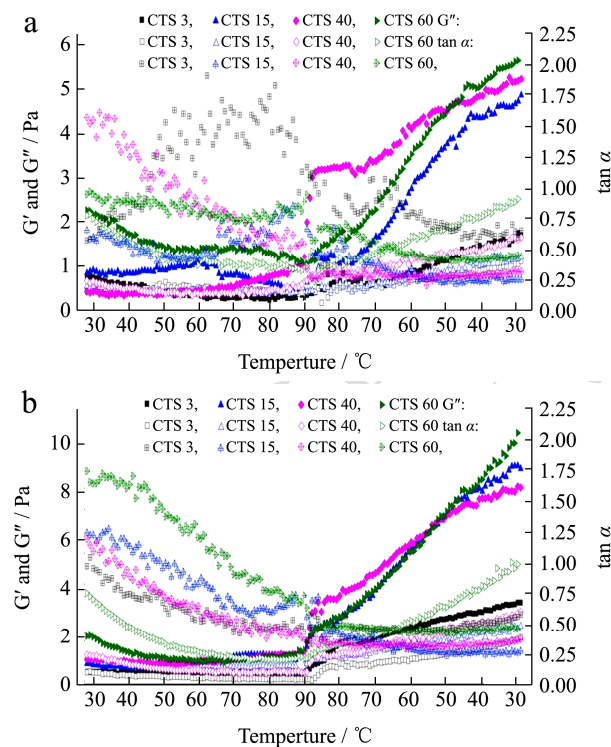


图 3 不同壳聚糖/淀粉溶液的储存模量、损耗模量及耗损因子随温度变化

Fig.3 Storage module (G'), loss module (G'') and $\tan \alpha$ of different chitosan/starch solution at different temperature

注: a、b: 壳聚糖/淀粉质量分别为 1:2、3:4 的复合溶液。

在粘弹性能测定中, 储存模量 (G') 和损耗模量 (G'') 的变化与复合溶液内部微观结构的改变、各分子链之间的相互作用有关。其中, G' 与复合溶液中的

凝胶体、有效分子链的硬度、交联结构的数量及强度等有关, 而 G'' 则与复合溶液在液体状态下的分子链移动、小分子间的摩擦以及化学基团的旋转改变等引起的摩擦消化有关^[2]。

图 3 展现不同壳聚糖/淀粉溶液的储存模量、损耗模量和损耗因子随温度变化。在壳聚糖/淀粉复合溶液体系中, 随着温度的上升, 体系会吸收能量, 淀粉开始糊化, 在此过程中, 淀粉分子开始局部溶胀, 形成类似三维网状的结构, 但随着温度继续上升, 水分子、壳聚糖分子链不断侵入, 促使淀粉分子链游离, 在此过程中复合溶液的储存模量缓慢下降。当温度开始下降, 壳聚糖、淀粉分子链间通过氢键形成的微结构被破坏, 分子链的移动、淀粉分子链回生相互缠绕, 使得储存模量和损耗模量逐渐升高。

与其他复合溶液相比, 当添加小分子量的壳聚糖 CTS3 时, 由于 CTS3 的分子链较短, 分子链容易发生移动, 并与淀粉分子形成复合结构, 因此壳聚糖 CTS3/淀粉溶液的储存模量和损耗模量较低。随着分子量的增加, 壳聚糖分子链在溶液中移动难度逐渐增大。当添加分子量较大的壳聚糖 CTS60 时, 由于脱乙酰度的下降, 壳聚糖分子链段的亲水性能有所下降, 且壳聚糖上大量的 $-NH_3^+$ 与淀粉的 $-OH$ 通过氢键作用, 复合溶液分子链段的强度及移动难度增大, 进而增加储存模量和损耗模量。但在升温过程中, 壳聚糖/淀粉溶液并未形成凝胶体 (即 $G' < G''$)^[3], 呈现溶液流体状态。在降温过程中, 由于淀粉回生, 壳聚糖/淀粉溶液中形成无规则的交联区域, 提升了复合溶液的储藏模量 (G'), 使储藏模量大于耗损模量, 具类似凝胶状态^[21]。

2.4 壳聚糖/淀粉复合薄膜的拉伸性能

表 3 是不同壳聚糖/淀粉复合薄膜的机械性能。由于未添加增塑剂,纯玉米淀粉薄膜具有一定脆性,经拉伸仪作用后即可断裂。而添加壳聚糖后,壳聚糖/淀粉复合薄膜的机械性能明显改善,其中添加小分子量壳聚糖 CTS3 的复合薄膜,其抗拉强度为 23.80 ± 2.96 MPa,断裂伸长率为 $3.38\%\pm1.32\%$,弹性模量为 11724.32 MPa,当壳聚糖分子量增加,其抗拉强度、断裂伸长率等呈现先减小后增加的趋势。同时,增大壳聚糖的添加比例,复合薄膜的机械性能下降。对于这一现象,有如下的原因:(1)当添加小分子量壳聚糖时,由于分子链段较小,在混合过程中,壳聚糖分子链可缠绕进溶胀、游离的淀粉分子链中,壳聚糖上的 -NH_3^+ 与淀粉的 -OH 通过氢键作用,在拉伸过程中提升薄膜的抗拉强度^[11];(2)当壳聚糖分子量增加,分子链段移动难度增大,壳聚糖与淀粉分子较难形成规整的复合结构,所以添加壳聚糖 CTS15 的复合薄膜,抗拉强度明显下降;(3)随着壳聚糖分子量进一步增大,未与淀粉分子链作用的壳聚糖链段通过氢键相互连接,同时薄膜中又包含有壳聚糖-淀粉的复合结构,依靠这两部分结构的作用力,提升复合薄膜的机械性能,如壳聚糖 CTS60/淀粉复合薄膜;(4)当壳聚糖的用量增加时(如壳聚糖/淀粉质量比为 3:4),壳聚糖与淀粉间的相容性下降,复合薄膜的机械性降低^[22]。

图 4 为不同壳聚糖/淀粉复合薄膜的扫描电镜图,也为上述解释提供支持。未添加壳聚糖的薄膜,表面不规则,有突起,断面中颗粒明显;但添加小分子量壳聚糖 CTS3 后,复合薄膜表面平整,断面中只有少量微小颗粒,而随着壳聚糖微结构的改变,复合薄膜虽保持表面平整,但其断面中突起颗粒不断增加。当添加壳聚糖 CTS6 时,断面中的团聚物呈带状分布其

中。因此,小分子量壳聚糖促进淀粉分子链的规则分布,随着壳聚糖分子量的增加,壳聚糖链段不能完全与淀粉融合,降低复合薄膜的连续性。当壳聚糖分子量进一步增大,未结合进复合结构的壳聚糖链段相互结合,形成包含有壳聚糖/淀粉复合结构的薄膜。

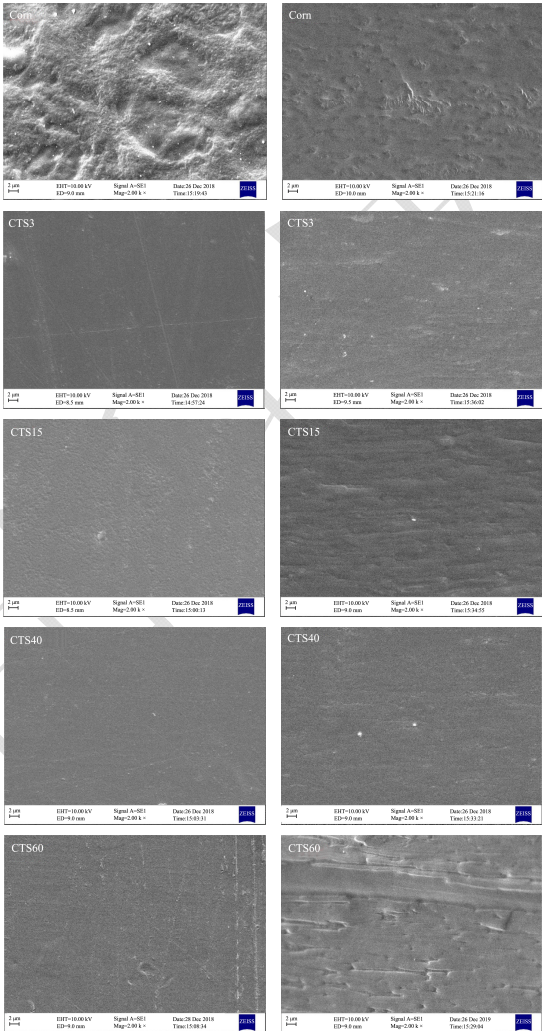


图 4 不同壳聚糖/淀粉复合薄膜的扫描电镜图
Fig.4 SEM images of different chitosan-starch blending films

注:左:平面;右:断面。

表 3 不同壳聚糖/淀粉复合薄膜的机械性能*

Table 3 Tensile properties of different chitosan-starch blending films				
复合溶液	抗拉强度 MPa	断裂伸长率/%	弹性模量/MPa	
CTS/淀粉 (1:2)	CTS3	23.80 ± 2.96^b	3.38 ± 1.32^a	11724.32 ± 2745.91^a
	CTS15	5.67 ± 1.20^a	2.30 ± 0.57^a	5583.07 ± 416.21^a
	CTS40	16.16 ± 5.30^b	3.87 ± 0.98^a	6936.04 ± 6910.38^a
	CTS60	20.66 ± 7.89^b	3.80 ± 1.19^a	7378.11 ± 7313.38^a
CTS/淀粉 (3:4)	CTS3	19.12 ± 4.41^b	7.55 ± 2.95^a	11257.15 ± 2141.72^b
	CTS15	4.97 ± 0.31^a	4.05 ± 1.91^a	4897.37 ± 1461.41^a
	CTS40	11.49 ± 5.95^{ab}	4.45 ± 1.55^a	2647.43 ± 1288.03^a
	CTS60	14.29 ± 3.28^b	6.83 ± 2.28^a	2307.35 ± 788.93^a

注: *表中数据采用 Duncan 法对同一列数据进行两两相互比较,不同字母间表示在 $p<0.05$ 水平下有显著差异。

2.5 壳聚糖/淀粉复合薄膜包衣片剂的释放性

能

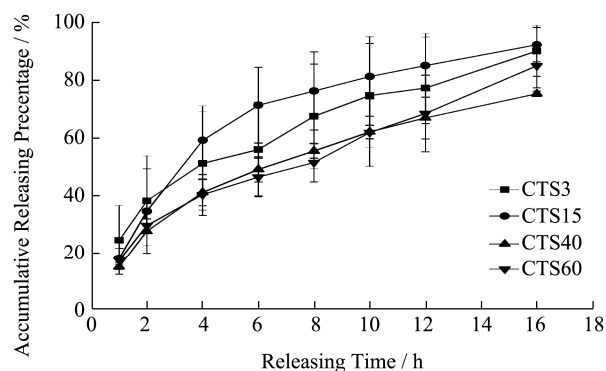


图5 壳聚糖/淀粉复合薄膜包衣片剂在体外模拟环境的释放情况

Fig.5 *In vitro* releasing of film coating tablet with different chitosan/starch

注：片剂包衣液为壳聚糖/淀粉质量为1:2的复合溶液

图5为不同壳聚糖/淀粉复合薄膜包衣片剂在模拟胃肠道的释放情况。从图中可以看到，在模拟胃液的运转过程中（0~2 h, pH 1.2），有37.96%药物从壳聚糖 CTS3/淀粉复合包衣片剂中释放，而壳聚糖 CTS40/淀粉复合包衣片剂中有27.38%的药物在此阶段释放。当片剂进一步在模拟小肠液中运转时（2~8 h, pH 6.8），分别有29.31%、41.74%、27.89%和21.83%的药物在此阶段有壳聚糖 CTS3、CTS15、CTS40 和 CTS60 的复合包衣片剂中释放。当片剂运转至模拟结肠时（8 h 后, pH 7.0），各片剂分别剩余32.72%、23.90%、44.73%和48.77%的药物。

在模拟胃液中，4种复合薄膜包衣片剂的药物累积释放率在30%~40%之间，这与壳聚糖溶于低pH的胃酸溶液有关。而后续的模拟中，随着模拟胃肠道环境pH的上升，壳聚糖的溶解性下降，在片芯外剩余的壳聚糖与淀粉形成凝胶层，如2.3所述，壳聚糖、淀粉溶液共混后，在37℃下，由于淀粉分子链发生重排以及壳聚糖链段长短、脱乙酰度等影响，壳聚糖/淀粉凝胶的储藏模量增大，提高了两种天然多糖分子间的作用力，药物经凝胶层从片芯中释放的难度增加，因此，片剂在进入模拟小肠液后，药物释放速率降低。在相同的释放时间下，受壳聚糖分子量、脱乙酰度的影响，以壳聚糖 CTS40/淀粉溶液和壳聚糖 CTS60/淀粉溶液包覆的片剂，其药物的累积释放率较另外两种复合溶液的小，因此在片剂抵达结肠部位时，其中仍保留有大量的药物。与壳聚糖 CTS3 相比，药物从壳聚糖 CTS15/淀粉复合薄膜包衣的片剂中快速释放，这

与复合薄膜较低的机械性能有关。如2.4所述，壳聚糖 CTS15/淀粉复合薄膜中，由于壳聚糖链长增加，薄膜中规则的壳聚糖/淀粉复合结构减少，而壳聚糖 CTS15 的表观粘度较低，薄膜微观结构不连续，以此作为包衣材料，片芯外的衣膜不连续，进入模拟胃肠道后，受水分的渗透影响，使包衣膜破损，而释放药物。

3 结论

为探讨壳聚糖微观结构对壳聚糖/淀粉复合材料的性能影响，本文选择4种具有不同微观结构的壳聚糖，壳聚糖/淀粉复合溶液是假塑性流体，呈现剪切稀化现象，同时壳聚糖粘均分子量越大，复合溶液的粘度越高。以壳聚糖/淀粉复合溶液进行薄膜包衣，在模拟胃液中运转2 h后，药物的累积释放率在30%~40%间，随后由于释放介质pH的升高，壳聚糖不溶于水，壳聚糖上的 $-NH_3^+$ 与淀粉的 $-OH$ 通过氢键作用，在片剂表面形成复合凝胶层，阻碍了药物的释放。同时，在粘弹性测定过程中，随着壳聚糖粘均分子量的增加，壳聚糖/淀粉凝胶的储藏模量增大，凝胶层中分子间的作用力增强，从而降低药物释放速率。因此，以粘均分子量 2.543×10^5 g/mol的壳聚糖 CTS60 与玉米淀粉形成的复合薄膜，机械性能较佳，以此制备的薄膜包衣片剂，呈现一定的控释性能，约有70.59%药物可递送至肠道（21.83%释放于模拟小肠，48.77%释放于模拟结肠）。

参考文献

- [1] Cazon P, Velazquez G, Ramirez J A, et al. Polysaccharide-based films and coatings for food packaging: A review [J]. Food Hydrocolloids, 2017, 68: 136-148
- [2] 张良.羟丙基甲基纤维素/羟丙基淀粉共混体系的微观结构与性能的关系研究[D].广州:华南理工大学,2015
ZHANG Liang. Research on the relation between microstructure and properties of hydroxypropylmethyl cellulose/ hydroxypropyl starch blends [D]. Guangzhou: South China University of Technology, 2015
- [3] Wang Y, Yu L, Xie F, et al. On the investigation of thermal/cooling-gel biphasic systems based on hydroxypropyl methylcellulose and hydroxypropyl starch [J]. Industrial Crops and Products, 2018, 124: 418-428
- [4] Wang Y, Yu L, Xie F, et al. Morphology and properties of thermal/cooling-gel bi-phasic systems based on hydroxypropyl methylcellulose and hydroxypropyl starch [J]. Composites Part B: Engineering, 2016, 101: 46-52

- [5] Jane J L. Current understanding on starch granule structures [J]. *J Appl Glycosci*, 2006, 53(3): 205-213
- [6] 谢宇.壳聚糖及其衍生物制备与应用[M].北京:中国水利水电出版社,2010
- XIE Yu. Preparation and Application of Chitosan and Its Derivatives [M]. Beijing: China Water Power Press, 2010
- [7] 蒋挺大.壳聚糖[M].北京:化学工业出版社,2006
- JIANG Ting-da. Chitosan [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2006
- [8] Zanjani Mak, Tarzi BG, Sharifan A, et al. Microencapsulation of probiotics by calcium alginate-gelatinized starch with chitosan coating and evaluation of survival in simulated human gastro-intestinal condition [J]. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 2014, 13(3): 843-852
- [9] Shen XL, Wu JM, Chen Y, et al. Antimicrobial and physical properties of sweet potato starch films incorporated with potassium sorbate or chitosan [J]. *Food Hydrocolloids*, 2010, 24(4): 285-290
- [10] Cervera M F, Karjalainen M, Airaksinen S, et al. Physical stability and moisture sorption of aqueous chitosan-amylose starch films plasticized with polyols [J]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2004, 58(1): 69-76
- [11] Ren L, Yan X, Zhou J, et al. Influence of chitosan concentration on mechanical and barrier properties of corn starch/chitosan films [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2017, 105: 1636-1643
- [12] Luo W B, Han Z, Zeng X A, et al. Study on the degradation of chitosan by pulsed electric fields treatment [J]. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, 2010, 11(4): 587-591
- [13] Kasaai M R. Various methods for determination of the degree of N-acetylation of chitin and chitosan: A review [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2009, 57(5): 1667-1676
- [14] Liu Q-R, Wang W, Qi J, et al. Oregano essential oil loaded soybean polysaccharide films: effect of pickering type immobilization on physical and antimicrobial properties [J]. *Food Hydrocolloids*, 2019, 87: 165-172
- [15] Wang X, Li X, Chen L, 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
- [16] Chen J, Li X, Chen L, et al. Starch film-coated microparticles for oral colon-specific drug delivery [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2018, 191: 242-254
- [17] Mazancová P, Némethová V, Treľová D, et al. Dissociation of chitosan/tripolyphosphate complexes into separate components upon pH elevation [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2018, 192: 104-110
- [18] Buschmann M D, Merzouki A, Lavertu M, et al. Chitosans for delivery of nucleic acids [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2013, 65(9): 1234-1270
- [19] Kasaai M R. A review of several reported procedures to determine the degree of N-acetylation for chitin and chitosan using infrared spectroscopy [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2008, 71(4): 497-508
- [20] Zhang L, Wang Y, Yu L et al. Rheological and gel properties of hydroxypropyl methylcellulose/hydroxypropyl starch blends [J]. *Colloid and Polymer Science*, 2015, 293(1): 229-237
- [21] Jiménez Saelices C, Capron I. Design of pickering micro- and nanoemulsions based on the structural characteristics of nanocelluloses [J]. *Biomacromolecules*, 2018, 19(2): 460-469
- [22] Sakkara S, Nataraj D, Venkatesh K, et al. Influence of alkali treatment on the physicochemical and mechanical properties of starch chitosan films [J]. *Starch-Stärke*, 2019, 71(3-4): 1800084

(上接第 66 页)

- [25] 岳晓莉,李萍,刘欣,等.黄芪多糖对过氧化氢刺激皮肤成纤维细胞中线粒体和溶酶体的保护作用[J].*中国病理生理杂志*,2008,4:777-782
- YUE Xiao-li, LI Ping, LIU Xin, et al. Protective effect of astragalus polysaccharide on mitochondria and lysosomes in skin fibroblasts stimulated by hydrogen peroxide [J]. *Chinese Journal of Pathophysiology*, 2008, 4: 777-782
- [26] 陈高敏,王璐,杜沛,等.麦冬多糖对波紫外线损伤人皮肤成纤维细胞的保护作用[J].*中国组织工程研究*,2017,32: 5183-5188
- CHEN Gao-min, WANG Lu, DU Pei, et al. Protective effect of *Ophiopogon Japonicus* polysaccharide on human skin fibroblasts damaged by UVB [J]. *Journal of Chinese Society of Engineering Research*, 2017, 32: 5183-5188