

# 魔芋葡甘聚糖/明胶胶囊工艺优化 及其特性分析

龙晓燕, 李光英, 郭小林

(西南科技大学生命科学与工程学院, 四川绵阳 621010)

**摘要:**利用魔芋葡甘聚糖和明胶作为壁材,制备魔芋葡甘聚糖/明胶复合空心胶囊,以魔芋葡甘聚糖/明胶胶囊壳成囊性为指标,探究其最佳的制备工艺。在魔芋葡甘聚糖与明胶的比例、甘油浓度、pH、蘸胶温度四个因素的单因素实验基础上,采用 Box-Behnken 设计,得到最佳制备工艺条件为:魔芋葡甘聚糖/明胶比值为 1.25,甘油浓度为 4.88%,pH 为 10.1 预测魔芋葡甘聚糖/明胶胶囊壳成囊性为  $(10.66 \pm 0.05)$  分。扫描电镜结果显示胶囊表面略显凹凸不平,无空洞。以 5-氨基水杨酸为模型药物,对最优条件制备出的魔芋葡甘聚糖/明胶胶囊,在模拟胃液中进行药物释放性能测试,60 min 累积释放度为  $95.5\% \pm 5.3\%$ ;崩解时限为  $(106.2 \pm 5.3)$  min,胶囊脆碎度为 0;干燥失重为  $13.5\% \pm 0.0$ ;炽灼残渣为  $0.7\% \pm 0.0$ ;研究结果可以为研发胃滞留剂提供技术支持。

**关键词:**魔芋葡甘聚糖,明胶,胶囊,胶囊壳成囊性,响应面试验设计

## Optimized Preparation and Characteristics Analysis of Konjac Glucomannan/Gelatin Capsule Wall

LONG Xiao-yan, LI Guang-ying, GUO Xiao-lin

(School of Life Science and Engineering, Southwest University of Science and Technology, Mianyang 621010, China)

**Abstract:** Hard konjac glucomannan/gelatin capsule wall was prepared by using konjac glucomannan and gelatin. The optimum preparation conditions were explored according to wall-forming in this paper. Box Behnken Design (BBD) based on the single factor experiments such as the ratio of KGM and gelatin, concentration of glycerin, pH and dipping temperature was employed to optimize the preparation technology. The optimized conditions were as follows: ratio of KGM and gelatin 1.25, concentration of glycerin 4.88% and pH 10.1. Under these conditions, the experimental capsule wall forming was  $(10.66 \pm 0.05)$ . No hole on the surface of the capsule was confirmed by SEM. Release studies on optimized konjac glucomannan/gelatin capsule in the simulated gastric fluid showed a percent drug release of  $95.5\% \pm 5.3\%$  after 1 h of incubation. The optimized capsule showed disintegration time of  $(106.2 \pm 5.3)$  min, the crisp degree of the capsule 0, the dry weight loss  $13.5\% \pm 0.0$ , the burning residue  $0.7\% \pm 0.0$ . All these results indicated that konjac glucomannan/gelatin capsule wall could be a potential material for gastroretentive drug delivery.

**Key words:** KGM; gelatin; capsule; wall-forming; Box-Behnken design

中图分类号: TS207.7

文献标识码: B

文章编号: 1002-0306(2018)18-0181-06

doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2018.18.032

**引文格式:** 龙晓燕, 李光英, 郭小林. 魔芋葡甘聚糖/明胶胶囊工艺优化及其特性分析[J]. 食品工业科技, 2018, 39(18): 181-186.

硬胶囊是指药物(或加有辅料)充填于空心硬质胶囊的固体制剂。由于硬胶囊具有掩盖药物的不良臭味、延缓或定位释放药物等特点,已广泛用于药品、保健品和功能食品中<sup>[1]</sup>。根据硬胶囊的溶解和释放特性,可分为普通硬胶囊,缓控释硬胶囊和肠溶硬胶囊<sup>[2]</sup>。目前市场上胶囊产品主要以明胶为主要成囊材料的普通胶囊<sup>[3]</sup>以及一些以植物多糖为主的普通胶囊,如卡拉胶,海藻多糖和黄原胶等已经被用来

研究制备药物制剂胶囊的替代品<sup>[4-6]</sup>以及再生纤维素制备的硬胶囊<sup>[7]</sup>。

由于控缓释剂具有给药次数少、血药浓度平稳、技术含量高、开发周期短的优点<sup>[8]</sup>,越来越被医药行业和制药工业看重。现有口服控缓释剂大多为片剂,利用新的囊壁材料来制备控缓释胶囊也是热门研究方向之一,但是目前用新的囊壁材料来制备控缓释胶囊的研究,多集中在多糖、纤维素及其改性

收稿日期: 2018-01-02

作者简介: 龙晓燕(1974-),女,博士,副教授,研究方向:天然产物的研究与开发, E-mail: longxiaoyan@swust.edu.cn。

基金项目: 绵阳市科技计划项目(17YFN008); 龙山学术人才科研支持计(17LZX547); 西南科技大学博士基金(15zx7119)。

或共混材料方面,且是用来制备肠溶或结肠定位释药胶囊。如:纤维素硫酸钠和壳聚糖共混形成聚电解质来制备结肠定位释药硬胶囊<sup>[9]</sup>以及植物多糖制备的肠溶胶囊,如褐藻胶植物肠溶硬胶囊<sup>[10]</sup>。而蛋白和植物多糖材料之间共混胶囊壳成囊性的研究报道较少,尤其是胃滞留胶囊的研究鲜见报道。

魔芋精粉的主要成分是葡甘聚糖(KGM),葡甘聚糖具有胶体、增稠、成膜等特性,在很多行业中广泛的应用。魔芋葡甘聚糖的吸水性强,在水中的粘度大、溶胀度高,体积溶液可达80~100倍<sup>[11]</sup>;KGM经 $\beta$ -甘露酶可控降解,若能可控降解葡甘聚糖其分子量,则可使魔芋葡甘聚糖的水溶性增加<sup>[12-13]</sup>,扩大了其应用范围。本研究利用降解改性后的魔芋葡甘聚糖具有溶解性好的特点,制备改性魔芋葡甘聚糖复合明胶的新型胶囊材料,以胶囊壳成囊性为指标,探究改性魔芋葡甘聚糖复合明胶的最佳指标工艺,为改性魔芋葡甘聚糖复合明胶胶囊产品的开发和应用奠定基础。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料与仪器

魔芋精粉(葡甘露聚糖含量86%) 绵阳都乐魔芋制品有限公司;  $\beta$ -甘露酶(3200 U/g) 四川禾本生物有限公司;5-氨基水杨酸(98%) 郑州阿尔法化工有限公司;明胶 CP级,国药集团化学试剂有限公司;甘油、氢氧化钠等 分析纯,国药集团化学试剂有限公司。

AR124CN 电子天平 奥豪斯上海有限公司; FE20 pH计 梅特勒;C-MAG HS4 加热恒温磁力搅拌器 IKA;DF-101S 集热式磁力加热搅拌器 金坛市医疗仪器厂;U-3900H 分光光度计 日本日立公司;HH-S4 数显恒温水浴锅 金坛市医疗仪器厂;KQ5200 B 超声波清洗器 昆山市超声仪器有限公司;DH-9030(A) 电热恒温鼓风干燥箱 上海齐欣科学仪器有限公司;HZQ-F160 全温空气恒温摇床 哈尔滨市东联电子技术开发有限公司;胶囊模具 上海红星胶丸有限公司;KXX10-12A 箱式电阻炉 中国上海科析试验仪器厂;ZB-1C 智能崩解仪 天津大学精密仪器厂;EVO 18 钨灯丝扫描电镜 德国卡尔蔡司公司;SBC-12 溅射仪 北京中科科仪股份有限公司。

### 1.2 实验方法

1.2.1 魔芋葡甘聚糖/明胶胶囊壳的制备 取0.03% (w/v)的 $\beta$ -甘露酶水溶液80 mL于烧杯中,100 r/min磁力搅拌下,加入10 g魔芋精粉,室温搅拌10 min后,再重复加入10 g魔芋精粉3次,每次间隔10 min,最后一次加入10 g魔芋精粉后,室温搅拌10 min,立即将烧杯转移至80℃恒温水浴锅中,加热20 min灭活 $\beta$ -甘露酶活性,得改性魔芋葡甘聚糖水溶液。冷却该水溶液至室温。调节溶液至一定pH,取一定量的改性魔芋葡甘聚糖水溶液于70℃水浴的锥形瓶中,在50 r/min搅拌速度下,依次加入一定量甘油和明胶,继续搅拌,直至溶液中明胶完全溶解,得到胶液,冷却胶液至一定温度,将胶囊模具浸

入胶液中,待胶液浸没胶囊模具5~7 s后,将蘸胶后的胶囊模具立即放入-20℃冰箱内,冷冻3~5 min,取出,拔壳,切割后放入干燥箱中干燥,成品置于干燥器中备用。

1.2.2 单因素实验 以魔芋葡甘聚糖/明胶胶囊壳成囊性为评价指标,考察魔芋葡甘聚糖与明胶的比、甘油浓度、pH和蘸胶温度四个因素对成囊性的影响。

1.2.2.1 魔芋葡甘聚糖与明胶的比例对魔芋葡甘聚糖/明胶胶囊壳成囊性的影响 取5份上述魔芋葡甘聚糖降解液20 mL,冷却该水溶液至室温,调节pH至10,在50 r/min搅拌下,置于70℃恒温水浴锅中的50 mL锥形瓶中,加入5%甘油后,分别加入魔芋葡甘聚糖/明胶比例为0.5、1、1.5、2和3(w/w)的明胶,继续搅拌,直至胶液澄清,冷却胶液至27℃,其余操作同1.2.1。

1.2.2.2 甘油浓度对魔芋葡甘聚糖/明胶胶囊壳成囊性的影响 取5份上述魔芋葡甘聚糖降解液20 mL,冷却该水溶液至室温,调节pH至10,在50 r/min搅拌下,置于70℃恒温水浴锅中的50 mL锥形瓶中,分别加入3%、4%、5%、6%和7%的甘油后,加入魔芋葡甘聚糖:明胶比为1的明胶,继续搅拌,直至胶液澄清,冷却胶液至27℃,其余操作同1.2.1。

1.2.2.3 pH对魔芋葡甘聚糖/明胶胶囊壳成囊性的影响 取5份上述魔芋葡甘聚糖降解液20 mL,冷却该水溶液至室温,分别调节pH至8、9、10、11和12,在50 r/min搅拌下,置于70℃恒温水浴锅中的50 mL锥形瓶中,依次加入5%的甘油和魔芋葡甘聚糖:明胶比为1的明胶,继续搅拌,直至胶液澄清,冷却胶液至27℃,其余操作同1.2.1。

1.2.2.4 蘸胶温度对魔芋葡甘聚糖/明胶胶囊壳成囊性的影响 取5份上述魔芋葡甘聚糖降解液20 mL,冷却该水溶液至室温,调节pH至10,在50 r/min搅拌下,置于70℃恒温水浴锅中的50 mL锥形瓶中,依次加入5%的甘油和魔芋葡甘聚糖:明胶比为1的明胶,继续搅拌,直至胶液澄清,直至胶液澄清,冷却胶液至26、27、28、29和30℃,其余同1.2.1项下所述。

1.2.3 响应面试验 在单因素实验的基础上,根据Box-Behnken实验设计原理<sup>[14]</sup>,选取对魔芋葡甘聚糖/明胶胶囊壳成囊性影响显著的因素:魔芋葡甘聚糖:明胶比、甘油浓度和pH,运用Design Expert软件进行3因素3水平的响应设计,设计水平见表1。

表1 Box-Behnken设计因素水平  
Table 1 Factors and Levels of Box-Behnken Design

| 水平 | 因素               |               |      |
|----|------------------|---------------|------|
|    | A 魔芋葡甘聚糖/明胶(w/w) | B 甘油浓度(% w/v) | C pH |
| -1 | 0.50             | 4             | 9    |
| 0  | 1.25             | 5             | 10   |
| 1  | 2.00             | 6             | 11   |

1.2.4 魔芋葡甘聚糖/明胶胶囊壳成囊性测

试 由药学专业人员根据中国药典<sup>[15]</sup>和中国医药包装协会标准<sup>[16]</sup>中对胶囊的要求,确定了六项鉴定指标分别为胶囊壁厚均匀、拔壳难易程度、色泽、插劈、气泡、痘头薄头综合为胶囊壳成囊性,进行胶囊壳的评定,每项各2分,分数分为1~12,分数越高,表明胶囊成囊性越好<sup>[10]</sup>。

### 1.2.5 魔芋葡甘聚糖/明胶胶囊壳的理化指标测定

1.2.5.1 魔芋葡甘聚糖/明胶胶囊释放性能测试 用模式药物5-氨基水杨酸来测试魔芋葡甘聚糖/明胶胶囊释放性能<sup>[17]</sup>。将20 mg 5-氨基水杨酸分别放入准备好的魔芋葡甘聚糖/明胶胶囊中,轻轻按压将胶囊体和胶囊密封好后,将密封好的胶囊置于pH1.5的450 mL人工胃液中后,于恒温摇床中振摇,摇床的温度为37℃,转速为100 r/min;分别在不同的时间点处取适量体积的样液,同时及时补充相同体积的溶出介质,取出的溶出介质用小于0.45 μm微孔滤膜快速过滤。

5-氨基水杨酸的含量测定采用紫外-可见分光光度法<sup>[18]</sup>,于330 nm处测定吸光度(5-氨基水杨酸标准曲线: $C = 0.1281A + 0.0086, R^2 = 0.9977$ )。药物释放百分率计算公式如下:5-氨基水杨酸释放率

(%) =  $\frac{R_t}{L} \times 100$ 。式中, $R_t$ 和L分别指初始载药量和t时刻5-氨基水杨酸累积释放量。

1.2.5.2 魔芋葡甘聚糖/明胶胶囊壳其它理化指标测定 脆碎度测定:取制备好的魔芋葡甘聚糖/明胶胶囊壳50粒,按中国药典2015版<sup>[19]</sup>明胶空心胶囊项下脆碎度方法测定;

干燥失重测定:取制备好的魔芋葡甘聚糖/明胶胶囊壳1g,按中国药典2015版<sup>[19]</sup>明胶空心胶囊项下干燥失重方法测定;

炽灼残渣测定:取制备好的魔芋葡甘聚糖/明胶胶囊壳1g,按中国药典2015版<sup>[19]</sup>明胶空心胶囊项下炽灼残渣方法测定;

崩解时限测定:取制备好的魔芋葡甘聚糖/明胶胶囊壳6粒,按中国药典2015版<sup>[19]</sup>明胶空心胶囊项下崩解时限方法测定;

1.2.5.3 魔芋葡甘聚糖/明胶胶囊扫描电镜分析 魔芋葡甘聚糖/明胶胶囊镀金120 s后进行扫描电镜分析。

1.2.6 数据处理方法 单因素实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, $n = 3$ ,采用Origin 8.0软件作图,SPSS 13.0软件进行方差分析, $p < 0.05$ 表示组间有显著性差异;Box-Behnken实验数据采用Design Expert (Trial Version 8.0.6.1)处理数据和作图。

## 2 结果与分析

### 2.1 单因素实验结果

2.1.1 魔芋葡甘聚糖与明胶的比例对成囊性的影响 从壁厚比较均匀、拔壳比较容易、色泽均匀、无插劈等方面对5组胶囊壳分别进行打分,结果如图1所示,当比例为0.5时,成囊性为7.90分,随着魔芋葡甘聚糖与明胶比例的增加而缓慢上升。在比例为1时,成囊性为10.17分,之后随着魔芋葡甘聚糖与明

胶的比的增加而缓慢下降。明胶与魔芋葡甘聚糖的混合,在一定的浓度范围内时,粘性增加,而有利于成壳,明胶浓度过大时,粘度过大,难蘸胶,难成壳;魔芋葡甘聚糖浓度低,会使蘸胶后难拔壳,魔芋葡甘聚糖浓度过大时,胶液粘度低、壁过厚,成囊效果不好。差异显著性分析结果表面,魔芋葡甘聚糖与明胶的比例为1时的成囊性显著( $p < 0.05$ )大于魔芋葡甘聚糖与明胶的比例为0.5的成囊性;比例为1和2时差异不显著,所以选取魔芋葡甘聚糖与明胶的比例0.5和2进行Box-Behnken实验的低水平和高水平实验。

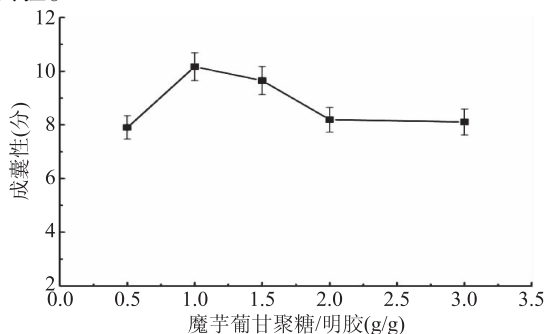


图1 魔芋葡甘聚糖与明胶比例对成囊效果的影响  
Fig.1 Effect of ratio of KGM and gelatin on the wall forming

2.1.2 甘油浓度对成囊性的影响 对5组胶囊壳分别进行打分,实验结果如图2。甘油浓度是影响胶囊壳壁厚、拔壳浓度的最重要的因素,因为甘油是一种亲水性的增塑剂,低浓度增塑剂的加入改善了高聚物分子链间及分子内形成的氢键作用,软化胶囊壳的刚性结构。然而甘油的浓度较高,能够增大分子之间的距离,扩大了分子之间的间隙,导致胶囊壳的致密性下降,从而使制得胶囊壳的弹性降低<sup>[20]</sup>,当甘油浓度3%~5%时,随着甘油浓度的增加,胶囊壳成囊性增加,甘油浓度为5%时,胶囊壳成囊性最大,为10.1分;当甘油浓度5%~7%时,胶囊壳成囊性缓慢降低。差异显著性分析结果表明,当甘油浓度为5%时,成囊性显著( $p < 0.05$ )高于甘油浓度为4%的成囊性。再增加甘油浓度,成囊性趋于平稳降低。故选取提取选取甘油浓度为4%和6%进行Box-Behnken实验的低水平和高水平实验。

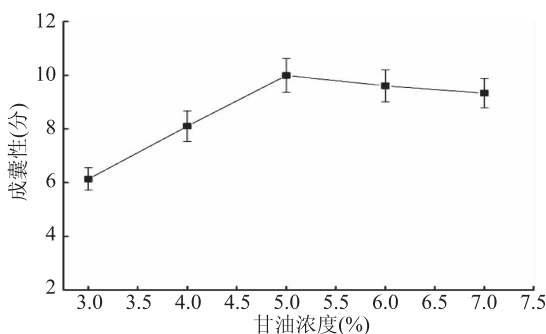


图2 甘油浓度对胶囊壳成囊性的影响  
Fig.2 Effect of glycerin concentration on the wall forming

2.1.3 pH对成囊性的影响 对5组胶囊壳分别进行打分,实验结果见图3。pH在8~10范围内,随着pH

增加,魔芋葡甘聚糖/明胶胶囊壳成囊性增加,pH在10~12范围内,随着pH增加,魔芋葡甘聚糖/明胶胶囊壳成囊性逐渐降低,pH为10时,成囊性最高为10.3分。pH对壁的厚度、拔壳程度影响较大,因为魔芋葡甘聚糖溶胶在酸性条件下可保持良好的性能,而碱性条件下容易发生沉淀,NaOH的添加可促进凝胶的形成,这可能是由于乙酰基的脱除导致魔芋葡甘聚糖分子的自身聚集、分子链的缠绕,从而形成局部和连续的凝胶网络结构<sup>[21]</sup>,所以凝胶在碱性条件下加热,其分子链上的乙酰基脱除,形成的凝胶十分稳定。差异显著性分析结果表明,当pH为10时,成囊性显著( $p < 0.05$ )高于pH为8的成囊性。pH为10和11时的成囊性无显著性差异,继续增加pH,成囊性显著性降低。故选取pH为9和11进行响应面优化实验的低水平和高水平实验。

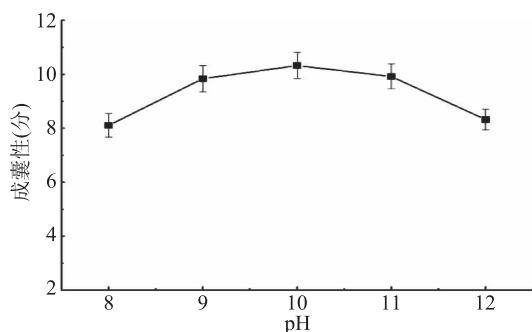


图3 pH对魔芋葡甘聚糖/明胶胶囊壳成囊性的影响

Fig.3 Effect of pH on the wall forming

2.1.4 蘸胶温度对成囊性的影响 由图4可以看出,蘸胶温度为27℃时,魔芋葡甘聚糖/明胶胶囊壳成囊性最佳。对5组胶囊壳分别进行打分,实验结果见图4,蘸胶温度是影响胶囊壳壁厚度、拔壳程度的重要影响因素。在溶胶后,胶液温度可达到25℃左右,而胶液温度过高,流动性强,难蘸胶导致胶囊壳壁过薄、难拔壳易破;胶液温度过低,流动性差,粘度过大,蘸取的胶液不能成型,导致胶囊壳壁过厚,当胶液温度在27℃左右蘸取胶液时,壁厚度最佳拔壳程度最佳、胶囊壳成囊性最佳,而在27℃左右范围外,蘸胶效果极差,所以在制备过程中,必须将温度控制好,否则蘸胶失败。蘸胶温度在27℃时,才能蘸胶,所以不对其进行响应面优化分析。

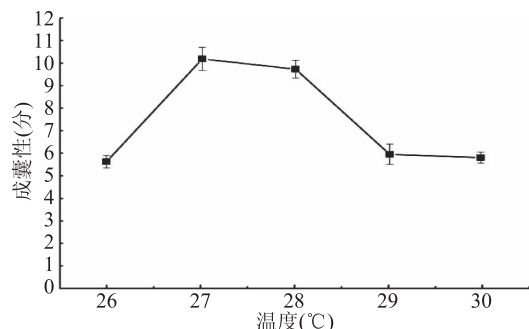


图4 蘸胶温度对的影响

Fig.4 Effect of dipping temperature on the wall forming

## 2.2 响应面试验结果与分析

2.2.1 模型的建立 如表2所示,共计17次实验,其

中12次析因实验,5次零点重复实验,用来估计实验误差。利用Design Expert 8.0.6统计软件对表2实验数据进行回归拟合,得到魔芋葡甘聚糖与明胶比值、甘油浓度和pH 3个因素的二次多项回归模型为:

$$\text{魔芋葡甘聚糖/明胶胶囊壳成囊性} = 10.59 - 0.05A - 0.21B + 0.17C - 0.15AB + 0.29AC - 0.17BC - 0.96A^2 - 0.96B^2 - 1.10C^2$$

对该模型进行方差分析,以进行模型显著性检验和模型系数显著性检验,结果如表3所示,模型 $p < 0.0001$ ,有极显著性差异;决定系数( $R^2$ )为0.9853,失拟项不显著,模型的调整系数 $R^2_{Adj} = 0.9665$ ,表明该模型能解释96.65%实验数据的变异性,故回归方程稳定性高,能够客观预测魔芋葡甘聚糖/明胶胶囊壳成囊性的变化;甘油浓度(B)、pH(C)和AC的影响显著, $A^2$ 、 $B^2$ 和 $C^2$ 的影响极显著( $p < 0.01$ ),其余因子的影响不显著。

表2 Box-Behnken 实验设计及结果  
Table 2 The results and design of Box-Behnken

| 实验号 | A  | B  | C  | 魔芋葡甘聚糖/明胶胶囊壳成囊性(分) |
|-----|----|----|----|--------------------|
| 1   | 0  | 0  | 0  | 10.85              |
| 2   | 0  | 0  | 0  | 10.55              |
| 3   | -1 | 0  | 1  | 8.45               |
| 4   | 0  | 0  | 0  | 10.70              |
| 5   | 1  | 1  | 0  | 8.20               |
| 6   | 0  | -1 | 1  | 9.05               |
| 7   | 0  | -1 | -1 | 8.49               |
| 8   | 0  | 1  | -1 | 8.35               |
| 9   | -1 | 1  | 0  | 8.75               |
| 10  | 0  | 1  | 1  | 8.21               |
| 11  | -1 | 0  | -1 | 8.56               |
| 12  | 0  | 0  | 0  | 10.45              |
| 13  | 0  | 0  | 0  | 10.38              |
| 14  | -1 | -1 | 0  | 8.83               |
| 15  | 1  | 0  | -1 | 8.03               |
| 16  | 1  | 0  | 1  | 9.07               |
| 17  | 1  | -1 | 0  | 8.86               |

2.2.2 魔芋葡甘聚糖/明胶胶囊的响应面分析与优化 响应面分析的图形是特定的响应值对应自变量构成的一个三维空间图,可以直观地反映出各自变量对响应值的影响<sup>[22]</sup>。根据回归模型,选取有显著性交互影响(AC)的响应面,即当甘油浓度为5%时,魔芋葡甘聚糖与明胶比(A)和pH(C)对魔芋葡甘聚糖/明胶胶囊壳成囊性的影响,见图5。由图5可知,当固定pH在9~10范围的一个值,魔芋葡甘聚糖/明胶胶囊壳成囊性在魔芋葡甘聚糖与明胶比(A)的0.50~2.00范围内,先增加后降低;从图5的等高线图可以看出,沿pH(C)因素比沿魔芋葡甘聚糖与明胶比(A)因素的等高线更密,反应出pH对胶囊壳影响效果比魔芋葡甘聚糖与明胶比大。

2.2.3 模型的优化及验证实验 软件分析得到制备魔芋葡甘聚糖/明胶胶囊共最佳工艺条件为:魔芋葡

表3 回归方程模型方差分析  
Table 3 ANOVA of the regression model

| 变异来源           | 平方和   | 自由度 | 均方   | F 值    | p(Prob > F) | 显著性 |
|----------------|-------|-----|------|--------|-------------|-----|
| 模型             | 15.54 | 9   | 1.72 | 52.28  | <0.0001     | **  |
| A              | 0.02  | 1   | 0.02 | 0.67   | 0.4304      |     |
| B              | 0.37  | 1   | 0.37 | 11.20  | 0.0123      | *   |
| C              | 0.23  | 1   | 0.23 | 6.90   | 0.0341      | *   |
| AB             | 0.08  | 1   | 0.08 | 2.55   | 0.1545      |     |
| AC             | 0.33  | 1   | 0.33 | 10.015 | 0.0158      | *   |
| BC             | 0.12  | 1   | 0.12 | 3.71   | 0.0955      |     |
| A <sup>2</sup> | 3.89  | 1   | 3.89 | 117.94 | <0.0001     | **  |
| B <sup>2</sup> | 3.91  | 1   | 3.91 | 118.56 | <0.0001     | **  |
| C <sup>2</sup> | 5.06  | 1   | 5.06 | 153.38 | <0.0001     | **  |
| 残差             | 0.23  | 7   | 0.03 |        |             |     |
| 失拟项            | 0.09  | 3   | 0.03 | 0.79   | 0.56        |     |
| 纯误差项           | 0.14  | 4   | 0.03 |        |             |     |
| 总和             | 15.77 | 16  |      |        |             |     |

注: \*, 显著  $p < 0.05$ ; \*\*, 极显著,  $p < 0.01$ 。

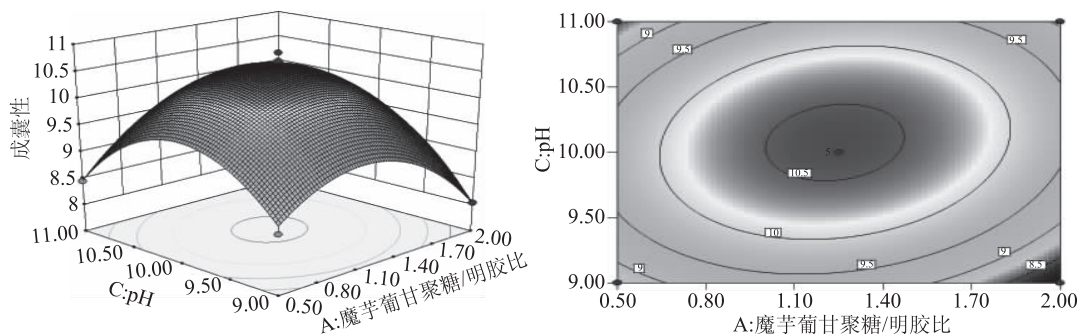


图5 魔芋葡甘聚糖/明胶比和 pH 响应曲面立体图和等高线图

Fig.5 Surface and contour plot showing the effect of the ratio of KGM and gelatin and pH

甘聚糖/明胶比 1.25, 甘油浓度 4.88%, pH10.09。在此条件下, 魔芋葡甘聚糖/明胶胶囊壳的理论成囊性为 10.61。为验证响应面法所得结果的可靠性, 同时考虑到可操作性, 采用魔芋葡甘聚糖/明胶比 1.25, 甘油浓度 4.88%, pH10.1 的工艺进行魔芋葡甘聚糖/明胶胶囊的制备, 实测成囊性为  $(10.66 \pm 0.05)$  分, 与预测值 10.61 分相比, 其相对误差为 0.47%, 因此, 基于 Box-Behnken 法所得的优化制备魔芋葡甘聚糖/明胶胶囊工艺参数可靠, 具有实用价值。

### 2.3 最优条件制备出的胶囊在人工胃液中的药物释放性

为了测试最优条件制备出来的魔芋葡甘聚糖/明胶胶囊的药物释放性能, 我们选择 5-氨基水杨酸作为模式药物, 观察其在人工胃液中的释放性能。从图 6 可知, 5-氨基水杨酸魔芋葡甘聚糖/明胶胶囊在人工胃液中, 4~5 min 时开始释放, 0~17 min 段, 药物释放速率缓慢, 17 min 内累积释放  $(10\% \pm 2.39\%)$ ; 在 17~40 min 段, 药物释放速率显著增加, 40 min 内累积释放  $(80\% \pm 3.44\%)$ 。40 min 后, 药物又开始缓慢释放, 60 min 内累积释放达  $(95.5\% \pm 5.3\%)$ 。一般来讲, 药物从聚合物壳中释放有两种机制: 空洞机制和分配机制<sup>[14]</sup>。当 5-氨基水杨酸魔芋

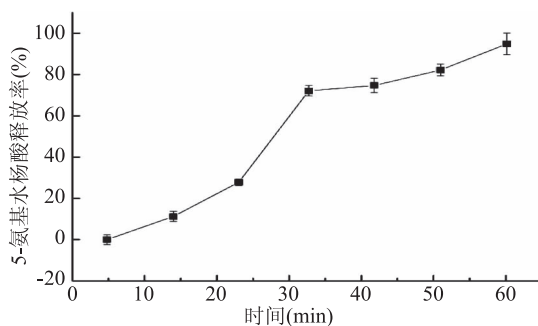


图6 5-氨基水杨酸魔芋葡甘聚糖/明胶胶囊在人工胃液中释放性

Fig.6 5-ASA release from KGM/gelatin capsule in the simulated gastric fluid

葡甘聚糖/明胶胶囊浸入到人工胃液后, 水分子进入魔芋葡甘聚糖/明胶胶囊壳, 开始溶解胶囊壳, 5-氨基水杨酸以空洞机制低速率释放, 17 min 内, 5-氨基水杨酸累积释放  $(10\% \pm 2.39\%)$ , 随着时间的增加 (17~40 min), 魔芋葡甘聚糖/明胶胶囊壳降解明显, 5-氨基水杨酸释放速率加快, 空洞机制和分配机制都产生作用。

### 2.4 胶囊的其它理化指标

按最优条件制备出魔芋葡甘聚糖/明胶胶囊, 进

行脆碎度、干燥失重、炽灼残渣、崩解时限等指标的测定。制备出的胶囊脆碎度为 0;干燥失重为  $(13.5\% \pm 0.0)$ ;炽灼残渣为  $(0.7\% \pm 0.0)$ ;崩解时限为  $(106.2 \pm 5.3)$  min。有望开发为胃滞留胶囊制剂。

## 2.5 胶囊的形貌分析

通过图 7 可以看出,最优条件制备出的魔芋葡甘聚糖/明胶胶囊表面略显凹凸不平,表面无空洞出现,说明水分子不容易渗透入胶囊壳中,也可以为该胶囊用作胃滞留制剂提供形貌学基础。

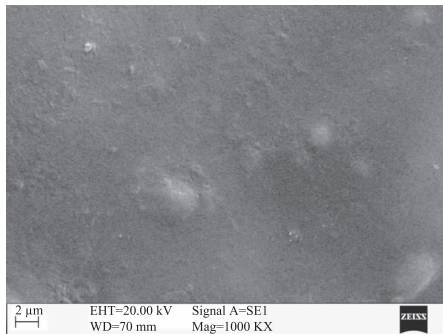


图 7 魔芋葡甘聚糖/明胶胶囊扫描电镜分析

Fig.7 SEM image of KGM/gelatin capsule

## 3 结论

魔芋葡甘聚糖/明胶的最佳工艺条件为:当魔芋葡甘聚糖/明胶为 1.25,甘油浓度为 4.88%,pH 为 10.1 时,魔芋葡甘聚糖/明胶胶囊的成囊性最高,为  $(10.66 \pm 0.05)$  分。其中,甘油浓度、pH 和魔芋葡甘聚糖与明胶的比与 pH 的交互的影响是影响魔芋葡甘聚糖/明胶胶囊成囊性的主要因素。扫描电镜分析显示:最优条件制备的芋葡甘聚糖/明胶胶囊质地致密;对最优条件制备出的魔芋葡甘聚糖/明胶胶囊,在模拟胃液中 60 min 累积释放度为  $(95.5\% \pm 5.3\%)$ ;崩解时限为  $(106.2 \pm 5.3)$  min,远高于中国药典 2015 版对普通明胶空心胶囊对崩解时限的要求。通过本优化工艺制备的魔芋葡甘聚糖/明胶胶囊成囊性好,在人工胃液中的崩解时限长,可望成为一种新的胃滞留制剂。

## 参考文献

- [1] 杨小源,尚佳,詹文强.中药硬胶囊剂制备与质量影响因素研究[J].西部中医药,2013,26(10):27-30.
- [2] 郭燕峰.空心硬胶囊的发展状况[J].明胶科学与技术,2007,27(3):123-125.
- [3] Huang H, Ye J, Zhang XQ, et al. K-Carrageenan/locust bean gum as hard capsule gelling agents[J]. Carbohydrate Polymers, 2017, 175:417-424.
- [4] Li L, Ni R, Shao Y, et al. Carrageenan and its applications in drug delivery[J]. Carbohydrate Polymers, 2014, 103:1-11.
- [5] 贺煌煌,肖美添,张学勤,等.海藻多糖在植物空心硬胶囊

中的应用[J].食品与机械,2016,177(7):219-222.

[6] Messaoud G B, Sanchez-Gonzalez L, Probst L, et al. Influence of internal composition on physicochemical properties of alginate aqueous-core capsules [J]. Journal of Colloid and Interface Science, 2016, 469:120-128.

[7] Bhatt B, Kumar V. Regenerated cellulose capsules for controlled drug delivery: Part IV. *In vitro* evaluation of novel self-pore forming regenerated cellulose capsules. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2017, 97:227-236.

[8] 杨萍,全姬善.口服缓释制剂的研究进展[J].药学研究,2017(1):44-47.

[9] Wang MJ, Xie YL, Zheng QD, et al. A Novel, Potential microflora-activated carrier for a colon-specific drug delivery system and its characteristics [J]. Industrial & Engineering Chemistry Research 2009, 48(11):5276-5284.

[10] 张东.褐藻胶植物肠溶硬胶囊的制备技术[J].食品工业科技,2011(3):321-323.

[11] 张小菊,姜发堂.羧甲基魔芋葡甘聚糖的制备及应用于空心胶囊的研究[J].食品科学,2004,25(10):200-203.

[12] Long XY, Luo XG, Bai JU, et al. Effect of Environmental Factors of Mannanase on Konjac Glucomannan Molecular Dimension[J]. Materials Science Forum, 2011, 689:308-314.

[13] 李荣荣,王素珍,岳雪,等.pH 依赖型植物基微胶囊的制备和体外释药研究[J].食品工业科技,2017,38(13):74-77,84.

[14] 傅珏生,张健,王振羽,等.实验设计与分析[M].第 1 版.北京:人民邮电出版社,2009:347-388.

[15] 国家药典委员会.中国药典[S].2000 年版.北京:化学工业出版社,2005.

[16] 中国医药包装协会.YBX-2000-2007 明胶空心胶囊[S].北京:中国医药包装协会,2007.

[17] Wang M, Xie Y, Zheng Q, et al. A novel, potential microflora-activated carrier for a colon-specific drug delivery system and its characteristics [J]. Industrial & Engineering Chemistry Research, 2009, 48:5276-5284.

[18] Omwancha W, Mallipeddi R, Valle B, et al. Chitosan as a pore former in coated beads for colon specific drug delivery of 5-ASA[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2013, 441:343-351.

[19] 国家药典委员会.中国药典[S].2015 年版.北京:中国医药科技出版社,2015.

[20] 刘国军.普鲁兰多糖-卡拉胶基硬胶囊囊材的研究[D].无锡:江南大学,2014

[21] Luo X, P He, X Lin. The mechanism of sodium hydroxide solution promoting the gelation of Konjac glucomannan (KGM) [J]. Food Hydrocolloids, 2013, 30(1):92-99.

[22] 张扬,张艳,杨秀东,等.响应面法优化玉米苞叶多糖的提取工艺[J].食品工业科技,2016,37(4):267-271.