

文章编号:1674-2869(2014)08-0027-04

改性果酸粉体的大分子明胶法制备及其缓释作用

张 勇¹, 杨 浩²

1. 广州番禺职业技术学院, 广东 广州 511483

2. 武汉工程大学化工与制药学院, 湖北 武汉 430074

摘 要:采用大分子明胶制备改性果酸粉体,比较了不同干燥方式下得到的果酸粉体的缓释作用,并用红外光谱对不同干燥方式下得到的果酸粉体进行了表征.结果表明,经过明胶改性后制得的果酸粉体,能够有效延长果酸粉体的果酸释放时间.喷雾干燥得到的果酸粉体,其缓释作用优于真空干燥和冷冻干燥得到的果酸粉体.当喷雾干燥的进口温度为 140 ℃,出口温度为 110 ℃时,制得的果酸粉体缓释作用较好.经过大分子明胶改性,通过不同干燥方式得到的果酸粉体,并没有改变果酸的化学结构,不会影响果酸的使用效果.

关键词:明胶;果酸;改性;喷雾干燥;缓释作用

中图分类号:O636.1

文献标识码:A

doi:10.3969/j.issn.1674-2869.2014.08.005

0 引 言

果酸具有保湿、增加皮肤弹性和降低皮肤角质层间作用力的功能,具有良好美容效果^[1],故其被广泛应用于各种护肤类化妆品及治疗皮肤瘙痒的药物中^[2],特别是在痤疮治疗中^[3].然而,果酸由于分子量相对较小,导致其极易透过皮肤表层,在皮肤表层停留时间过短,影响了治疗效果.此外,浓度过高的果酸会刺激皮肤,对皮肤造成伤害.因此,对果酸进行改性,增加其在皮肤表层停留时间,适当降低果酸浓度,对果酸的应用具有十分重要的促进作用.

缓释技术在生物^[4-6]、医疗^[7-8]、食品^[9-10]、材料^[11-13]和印染^[14]等领域,得到了广泛应用.通过缓释技术对果酸进行改性处理,可有效提高果酸的实际使用效果.

明胶作为一种重要的天然高分子多糖类化合物,在缓释控释技术中得到了广泛应用^[15-16],特别是明胶微球对多种活性药物具有良好的缓释功效^[17-19].本研究采用大分子明胶改性果酸,将果酸和明胶混合,制备改性果酸粉体,研究了果酸粉体的缓释效果,对不同干燥方式下得到的果酸粉体缓释作用进行了比较,并对机理进行了分析.

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

1.1.1 主要仪器 ZTY 智能透皮仪 TP2A(巩义市峪予华仪器厂);DC-1500 实验型喷雾干燥机(上海达程实验设备有限公司);DZF-6020 型真空

干燥箱(上海索普仪器有限公司);DF-01H 型真空冷冻干燥器(日本真空技术株式会社);Vector33 型 FTIR(德国 Bruker 公司);U-3010 型紫外分光光度计(日本日立有限公司).

1.1.2 主要试剂 明胶细粉(上海熬江明胶有限公司);果酸,分析纯,(广州伟伯化工有限公司);蒸馏水,自制;实验中提到的其他药品均为分析纯.

1.2 明胶改性果酸粉体的制备

称取果酸 5.0 g 和水 45.0 g,加入到三颈烧瓶(250 mL)中,搅拌 1 h,然后升温至 50 ℃,同时滴加 50 ℃的明胶水溶液 50.0 g,滴加速度为 1 滴/秒~3 滴/秒.滴加完毕后,在 50 ℃下反应 5 h,停止反应,真空抽滤,将滤液进行干燥(如表 1).将干燥后的样品研磨均匀,即得最终产物.

表 1 果酸粉体的制备工艺参数

Table 1 Preparation parameters of fruit acid powders

样品	果酸/g	明胶/g	水/g	干燥方式
1 号	5.0	5.0	90.0	喷雾干燥
2 号	5.0	5.0	90.0	真空干燥
3 号	5.0	5.0	90.0	冷冻干燥

1.3 果酸粉体缓释性能的测定

标准曲线制备:精密称取果酸 25.0 mg,置于 250 mL 容量瓶中,用 pH 6.8 的磷酸盐(磷酸氢二钾和磷酸二氢钾)缓冲液稀释至刻度,得质量浓度为 100 ug/mL 的贮备液,精密量取贮备液 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 35.0, 50.0, 65.0 mL,分别置于 100 mL 容量瓶中,用 pH 6.8 的磷酸盐缓冲液稀

收稿日期:2014-05-14

作者简介:张 勇(1984-),男,湖北武汉人,讲师,博士.研究方向:天然高分子聚合物.

释至刻度.采用紫外分光光度法于 296.6 nm 波长处测定吸收度(A)的值.将吸收度(A)与质量浓度(C)进行线性回归,得质量浓度回归方程 $A=0.024\ 2C-0.101\ 2$, $R_2=0.999\ 4$ (如图 1).果酸粉体产品缓释性测量方法:取 0.05 g 粉体产品,置于透皮仪中,于薄膜上滴加缓冲液 4 mL,一段时间后适当补加,保证薄膜上的缓冲液不少于 3 mL,分别在 1、2、3、5、7、10 h 时取全部渗透液于 100 mL 容量瓶中,并用缓冲液稀释至刻度,采用紫外分光光度法于 296.6 nm 处测定吸收度,代入浓度回归方程计算出果酸粉体在各个时间点的释放量,并得到累积释放量随时间变化曲线图.

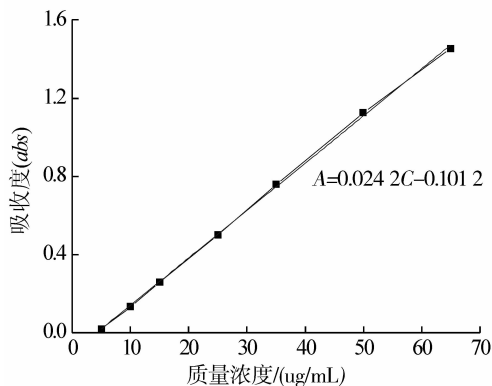


图 1 果酸吸收度随质量浓度的变化

Fig. 1 Fruit acid absorbance with the concentration

2 结果与讨论

2.1 果酸粉体缓释作用

对果酸粉体的缓释作用进行分析,将未经明胶改性过的果酸粉体的累积释放量对时间作图,如图 2 所示.从图 2 可知,果酸在 1 h 的累积释放量和在 2 h 的累积释放量差别较大,2 h 及以后的累积释放量差别小,7 h 和 10 h 的差别更小.果酸在前 3 h 内,不仅释放速率快,而且其累积释放量占果酸总量的 99% 以上.这是因为果酸在没有经过明胶大分子改性的条件下,其分子量小,极易透过薄膜,透过薄膜的时间短,速率快.

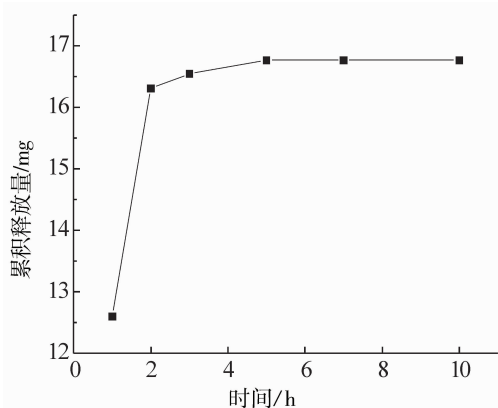


图 2 果酸累积释放量随时间的变化

Fig. 2 The cumulative release amount of fruit acid with time

将经过明胶大分子改性后的果酸粉体累积释放量对时间作图,如图 3 所示.从图 3 可以发现,无论是喷雾干燥,真空干燥还是冷冻干燥,改性后的果酸粉体缓释作用相对于未改性的果酸粉体,均有明显变化.经不同干燥方式得到的果酸粉体释放速率较小,有效释放时间长,这主要是因为加入了明胶后,由于明胶具有多糖结构,它含有的一OH 能与果酸中的一OH 形成氢键链接,由这种链接产生的作用力能有效延长果酸粉体中的果酸释放时间,降低果酸释放速率.

从图 3 还可知,不同干燥方式得到的果酸粉体,随着时间延长,其累积释放量都不断增大;但还有所不同:在相同时间内,1 号果酸粉体的累积释放量比 2 号果酸粉体和 3 号果酸粉体的小,3 号果酸粉体的累积释放量居于 1 号果酸粉体和 2 号果酸粉体之间.2 号果酸粉体在 10 h 处,有略微降低,但从曲线整体变化而言,2 号果酸粉体释放速率最大.从图 3 还可以发现,1 号果酸粉体随时间延长,其累积释放量的增长均匀稳定,这主要是因为通过喷雾干燥得到的果酸粉体外形规整,粒度大小均匀,粉体中每个微粒的化学组成一致,故该果酸粉体释放速率稳定.需要说明的是,通过本实验制备得到的果酸粉体可作为有效活性成分添加到各种肤用产品(如肤用化妆品、肤用药品等)中;因此,释放速率稳定,累积释放量均匀,果酸释放浓度较低的 1 号果酸粉体更利于实际应用.

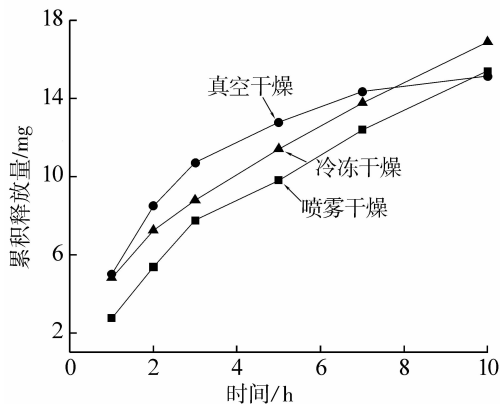


图 3 不同干燥方式制备的果酸粉体累积释放量随时间的变化

Fig. 3 The cumulative release amounts of fruit acid powders with time by three different drying ways

2.2 不同干燥方式得到的果酸粉体红外谱图

不同干燥方式得到的果酸粉体红外谱图,如图 4 所示.从图 4 可知,通过冷冻干燥、喷雾干燥和真空干燥得到的不同果酸粉体,三者红外谱图比较相似,3 400 cm^{-1} 处是果酸的特征吸收峰^[20],说明冷冻干燥、喷雾干燥和真空干燥得到的果酸粉体中的果酸特征基团均未被破坏,明胶与果酸间是通过氢键或者范德华力的作用形成链接,果

酸的化学结构并未改变. 因此,本实验通过明胶对果酸进行改性,并不影响果酸的化学结构和性能.

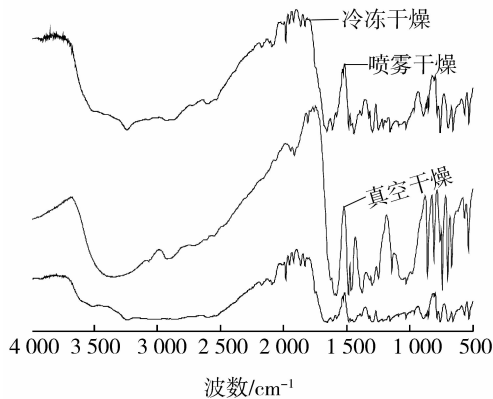


图 4 不同干燥方式制备的果酸粉体红外谱图
Fig.4 FTIR of fruit acid powders by three different drying ways

2.3 不同喷雾干燥条件下果酸粉体的缓释作用比较
喷雾干燥制备果酸粉体的工艺参数(如表 2 所示).

表 2 果酸粉体的喷雾干燥制备工艺参数		
Table 2 Spray-drying preparation parameters of fruit acid powders		
样品	进口温度/℃	出口温度/℃
1 #	120	110
2 #	140	110
3 #	160	110

不同喷雾干燥工艺条件下得到的果酸粉体累积释放量随时间的变化,如图 5 所示. 从图 5 中可以发现,不同喷雾干燥工艺条件下得到的果酸粉体累积释放量随时间的变化比较类似,累积释放量均随时间的延长而增加. 3 # 果酸粉体在各个时间段的累积释放量均最小;2 # 果酸粉体在 10 h 处,累计释放量较大;1 # 果酸粉体在时间 10 h 处的累积释放量较小,但在其他时间,其累积释放量比 3 # 果酸粉体大. 1 # 果酸粉体的累积释放量波动幅度较大,这个可能是因为 1 # 果酸粉体的喷雾干燥进口温度低,导致明胶与果酸间的链接不够稳定,所以该果酸粉体中的果酸开始以较高速度释放,但随时间延长,其累积释放量逐渐降低.

相比于 1 # 果酸粉体,3 # 果酸粉体和 2 # 果酸粉体随时间的延长,其累积释放量均逐渐增加,曲线整体呈向上态势,未出现明显波动. 这个可能是因为喷雾干燥过程中的进口温度较高,明胶与果酸间形成了一种稳定的作用力链接,因而在整个时间过程中,果酸粉体累积释放量比较均匀稳定. 另一方面, 3 # 果酸粉体的累积释放量在整个时间过程中,都比 1 # 和 2 # 的果酸粉体少,这个可能是因为 1 # 和 2 # 果酸粉体在喷雾干燥的过程中,进口温度较高,明胶与果酸的作用力链接过

于紧密,导致明胶与果酸之间的吸引力较大,需要更长的时间才能使果酸的累积释放量增加. 从图 5 可以发现,2 # 果酸粉体的累积释放量均匀、稳定,在整个时间过程中,波动幅度小. 综合比较,2 # 果酸粉体的累积释放量较优.

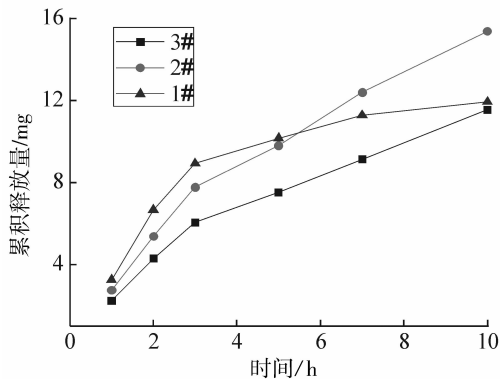


图 5 喷雾干燥不同制备条件下的果酸粉体累积释放量随时间的变化
Fig.5 The cumulative release amounts of fruit acid powders with time by three different spray-drying preparation parameters

3 结 语

- a. 不同干燥方式得到的改性果酸粉体,缓释作用有着一定差别. 喷雾干燥得到的果酸粉体,其累积释放量均匀稳定,释放的果酸浓度低,不会对皮肤造成伤害,干燥方式选择喷雾干燥较优.
- b. 喷雾干燥得到的果酸粉体在进口温度为 140 ℃,出口温度为 110 ℃时,缓释作用较优.
- c. 由明胶改性,并经不同干燥方式得到的果酸粉体并没有破坏果酸的化学结构,不会影响果酸的化学性能. 经大分子明胶对果酸进行的改性,属于物理改性.

致 谢

本研究工作获得了华南理工大学化学与化工学院的支持,在此表示感谢.

参考文献:

[1] 刘瑞玲,田世平. 果酸--美容的锋利武器[J]. 生命世界,2012,271(5):52-53.
LIU Rui-ling, TIAN Shi-ping. Fruit acid -- beauty of sharp weapons[J]. Life World, 2012, 5(271):52-53. (in Chinese)

[2] 陈奕,栾琪. 果酸治疗皮肤淀粉样变 8 例[J]. 中国激光医学杂志,2012,21(5):345.
CHEN Yi, LUAN Qi. Fruit acid treatment of cutaneous amyloidosis 8 cases[J]. Chin J Laser Medicine & Surgery, 2012, 21(5):345. (in Chinese)

[3] 李琳,李恒进,孙玉萍. 果酸在痤疮治疗中的研究进展[J]. 中华医学美容美容杂志,2007,13(2):120-

121.
LI Lin, LI Heng-jin, SUN Yu-ping. Fruit acid research progress in the treatment of acne[J]. Chin J Medical Aesthetics Cosmetology, 2007, 13(2): 120-121. (in Chinese)
- [4] CURTIS B, PAYNE T J, ASH D E, et al. Secondary amines containing one aromatic nitro group: Preparation, nitrosation, sustained nitric oxide release, and the synergistic effects of released nitric oxide and an arginase inhibitor on vascular smooth muscle cell proliferation [J]. Bioorg Med Chem, 2013, 21 (5): 1123-1135.
- [5] SHINDE U P, JOO MK, Moon HYO J, et al. Sol-gel transition of PEG-PAF aqueous solution and its application for hGH sustained release [J]. J Mater Chem, 2012, 22 (13): 6072-6079.
- [6] APPEL E A, LOH X J, JONES S T, et al. Sustained release of proteins from high water content supramolecular polymer hydrogels [J]. Biomaterials, 2012, 33 (18): 4646-4652.
- [7] KUNOE N J, LOBMAIER P, NGO H, et al. Injectable and implantable sustained release naltrexone in the treatment of opioid addiction [J]. Br J Clin Pharmacol, 2014, 77 (2): 264-271.
- [8] KOUTSOPOULOS S, ZHANG SU G. Two-layered injectable self-assembling peptide scaffold hydrogels for long-term sustained release of human antibodies [J]. J Control Release, 2012, 160 (3): 451-458.
- [9] PENG Hai-long, LI Wen-jian, NING Fang-jian, et al. Amphiphilic chitosan derivatives-based liposomes: synthesis, development, and properties as a carrier for sustained release of salidroside [J]. J Agric Food Chem, 2014, 62 (3): 626-633.
- [10] LI Wen-jian, PENG Hai-long, NING Fang-jian, et al. Amphiphilic chitosan derivative-based core-shell micelles: Synthesis, characterisation and properties for sustained release of Vitamin D-3 [J]. Food Chem, 2014, 152: 307-315.
- [11] BAZYLINSKA U, LEWINSKA A, LAMCH L, et al. Polymeric nanocapsules and nanospheres for encapsulation and long sustained release of hydrophobic cyanine-type photosensitizer [J]. Colloid Surf A-Physicochem Eng Asp, 2014, 442: 42-49.
- [12] BASAK D, GHOSH S. pH-regulated controlled swelling and sustained release from the core functionalized amphiphilic block copolymer micelle [J]. ACS Macro Lett, 2013, 2 (9): 799-804.
- [13] NANDA J, BANERJEE A. beta-Amino acid containing proteolitically stable dipeptide based hydrogels; encapsulation and sustained release of some important biomolecules at physiological pH and temperature [J]. Soft Matter, 2012, 8 (12): 3380-3386.
- [14] 薛海燕, 贺宝元, 王学川. 壳聚糖/明胶微球吸附脱色剂的制备 [J]. 印染, 2011(6):1-3.
XUE Hai-yan, HE Bao-yuan, WANG Xue-chuan. Preparation of adsorbent with chitosan/gelatin composite microsphere[J]. Dyeing & Finishing, 2011 (6):1-3. (in Chinese)
- [15] 徐军, 陈子扬, 单鹏, 等. 明胶微球的制备 [J]. 中国生物制品学杂志, 2012, 25(2):230-232.
XU Jun, CHEN Zi-yang, SHAN Peng, et al. Preparation of gelatin microspheres[J]. Chin J Biologicals February, 2012, 25(2):230-232. (in Chinese)
- [16] 黄崇军. 明胶在脂类微胶囊化中的应用 [J]. 明胶科学与技术, 2007, 27(2):84-88.
HUANG Chong-jun. Application of gelatin in microencapsulation of lipids [J]. The Science and Technology of Gelatin, 2007, 27(2):84-88. (in Chinese)
- [17] 贾永艳, 袁玉霞, 周宁, 等. 黄连总生物碱明胶微球的制备工艺优选[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(11):11-13.
JIA Yong-yan, YUAN Yu-xia, ZHOU Ning, et al. Optimization of preparation technology of coptis total alkaloids gelatin microsphere[J]. Chin J Experimental Traditional Medical Formulae, 2013, 19 (11):11-13. (in Chinese)
- [18] 宋双居, 李芝, 刘伟华, 等. 明胶/海藻酸钠缓释微胶囊的制备与控制释放性能研究[J]. 河北农业大学学报, 2013, 36(2):90-93.
SONG Shuang-ju, LI Zhi, LIU Wei-hua, et al. Study on the preparation and properties of gelatin-sodium alginate gum sustained releasing microspheres for acetamidiprid[J]. J Agricultural University Hebei, 2013, 36(2):90-93. (in Chinese)
- [19] 王学川, 郝晓丽, 贺宝元. 明胶微球的制备及其对酸性红 FRL 的吸附性能 [J]. 中国皮革, 2011, 40 (23):18-20.
WANG Xue-chuan, HAO Xiao-li, HE Bao-yuan. Preparation of gelatin microspheres and its adsorption performance for acid red FRL [J]. China Leather, 2011, 40(23):18-20. (in Chinese)
- [20] 邓芹英, 刘岚, 邓惠敏. 波谱分析教程 [M]. 北京: 科学出版社, 2003.
DENG Qin-ying, LIU Lan, DENG Hui-min. Spectral analysis tutorial[M]. Bei Jing: Science Press, 2003. (in Chinese)

Preparation and release properties of fruit acid powders modified by gelatin

ZHANG Yong¹, YANG Hao²

1. Guangzhou Panyu Polytechnic, Guangzhou 511483, China
2. School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430074, China

Abstract: Fruit acid powders modified by gelatin were prepared by three different drying ways. Release properties of fruit acid powders were studied at the same time. Results show that sustained-release time of fruit acid powders is prolonged obviously after modified by gelatin, especially by spray drying. Inlet temperature and outlet temperature are 140 °C and 110 °C, respectively, which is the optimal spray drying preparation parameters. The structure of fruit acid does not change after modified by gelatin according to infrared spectra results.

Keywords: gelatin; fruit acid; modified; spray-drying; sustained release

本文编辑:张 瑞