

## 明胶乙酰化修饰工艺及其对中药软胶囊囊壳的性能影响

王 姣<sup>1</sup>, 陈 艳<sup>1#</sup>, 刘像龙<sup>1</sup>, 张雪桃<sup>1</sup>, 何小雨<sup>1</sup>, 余英华<sup>1</sup>, 王雨琪<sup>1</sup>, 史亚军<sup>1</sup>, 赵 鹏<sup>1</sup>, 贾晓斌<sup>2</sup>, 李 瑾<sup>1\*</sup>

1. 陕西中医药大学药学院, 陕西中药基础与新药研究重点实验室, 陕西 西安 712046

2. 中国药科大学中药学院, 江苏 南京 211198

**摘要:** 目的 为了改善中药软胶囊保质期内的崩解迟缓现象, 对囊壳材料明胶进行改性优化及性能评估。方法 以乙二胺四乙酸二酐(EDTAD)为酰化剂对明胶进行酰化改性, 以复配明胶制备胶皮, 并以崩解时限为评价指标比较酰化明胶胶皮与纯明胶胶皮的性能、复配明胶胶皮和纯酰化明胶胶皮的性能; 在单因素实验基础之上, 以酰化取代度作为评价指标, 采用响应曲面法对工艺进行优化。利用红外光谱(infrared spectrum, IR)和扫描电子显微镜(SEM)分析酰化明胶的结构特征; 并分析了胶皮的力学性能。结果 IR和SEM结果表明, 分子侧链上的氨基与EDTAD发生了乙酰化反应, 当 $m_{\text{EDTAD}}/m_{\text{明胶}} = 1:15$ 、温度为43℃、pH为9.3时, 其取代度为65.4%。采用复配明胶制备胶皮, 当 $m_{\text{明胶}}/m_{\text{酰化明胶}} = 10:1$ 时, 崩解时限为18.36 min, 机械性能良好。结论 通过优化得到的酰化胶皮较好的改善了软胶囊囊壳的崩解迟缓现象。

**关键词:** 明胶; 酰化; 崩解迟缓; 胶皮; 软胶囊囊壳

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)11-3314-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.11.006

## Acetylation modification of gelatin and its effect on the properties of traditional Chinese medicine soft capsule shell

WANG Jiao<sup>1</sup>, CHEN Yan<sup>1</sup>, LIU Xiang-long<sup>1</sup>, ZHANG Xue-tao<sup>1</sup>, HE Xiao-yu<sup>1</sup>, YU Ying-hua<sup>1</sup>, WANG Yu-qi<sup>1</sup>, SHI Ya-jun<sup>1</sup>, ZHAO Peng<sup>1</sup>, JIA Xiao-bin<sup>2</sup>, LI Jin<sup>1</sup>

1. College of Pharmacy, Shaanxi University of Chinese Medicine, Shaanxi Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Foundation and New Drug Research, Xi'an 712046, China

2. School of Traditional Chinese Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

**Abstract: Objective** In order to improve the disintegration retardation of traditional Chinese medicine soft capsules within the shelf life, the capsule shell material gelatin was modified and its performance was evaluated. **Methods** Gelatin was acylated with ethylenediamine tetraacetic anhydride (EDTAD) as acylating agent, and the skin was prepared with compound gelatin. The properties of acylated gelatin skin and pure gelatin skin, compound gelatin skin and pure acylated gelatin skin were compared with disintegration time as evaluation index. On the basis of single factor experiment, the degree of acylation substitution was used as the evaluation index, and the response surface methodology was applied to optimize the process. The structural characteristics of acylated gelatin were analyzed by infrared spectrum (IR) and scanning electron microscopy (SEM). The mechanical properties of skin were analyzed. **Results** The results of IR and SEM showed that the amino groups on the molecular side chain reacted with EDTAD. When  $m_{\text{EDTAD}}/m_{\text{gelatin}} = 1:15$ , the temperature was 43 °C and pH was 9.5, the degree of substitution was 65.4%. Using compound gelatin to prepare gelatin skins, when the dosage ratio of gelatin to acylated gelatin was 10:1, the disintegration time was 18.36 min, the mechanical properties remained good. **Conclusion** The acylated skin obtained by optimization can better improve the disintegration retardation of soft capsule shell.

**Key words:** gelatin; acylation; slow disintegration; the gelatin skins; soft capsule shell

收稿日期: 2021-10-06

基金项目: 国家重点研发计划(2018YFC1706903); 国家重点研发计划(2018YFC1706904); 陕西省重点研发计划(2020SF-315); 陕西省重点实验室开放基金项目(2017KF05); 陕西省重点实验室基金项目(19JS019); 陕西省重点实验室基金项目(21JS008); 陕西中医药大学学科创新团队(2019-YL11)

作者简介: 王 姣(1998—), 女, 硕士研究生, 研究方向为药剂学研究。Tel: (029)38185165 E-mail: wangjiao1510@163.com

\*通信作者: 李 瑾(1979—), 女, 博士, 副教授, 从事药剂学研究。Tel: (029)38185165 E-mail: 2051014@sntcm.edu.cn

#共同第一作者: 陈 艳(1994—), 女, 硕士研究生, 研究方向为药剂学研究。Tel: (029)38185165 E-mail: chenyan004009@163.com

中药软胶囊与传统剂型相比, 具有生物利用度高、掩味性强、溶出度快等优点<sup>[1-3]</sup>。然而构成囊壳的主要材料明胶存在的交联反应使软胶囊在有效贮存期间易发生崩解迟缓现象<sup>[4-5]</sup>。因此, 新型囊壳材料的开发与应用已经成为研究中药软胶囊的一个重要方向。明胶有生物相容性、生物可降解性、凝胶性<sup>[6-7]</sup>等, 其分子侧链上带有氨基、羧基和羟基等多种基团<sup>[8]</sup>, 对这些功能基团进行化学修饰可有效地改善崩解迟缓现象<sup>[9-10]</sup>。为了防止明胶作为囊壳材料在使用中发生崩解迟缓, 在众多化学修饰方法中发现采用乙二胺四乙酸二酐 (ethylenediamine tetraacetic anhydride, EDTAD) 对明胶进行改性, 既可以改善崩解迟缓现象, 也能提高生物相容性<sup>[11]</sup>。基于此, 本研究主要采用 EDTAD 对明胶进行酰化改性, 为中药软胶囊囊壳新型材料提供思路。

## 1 仪器与材料

### 1.1 试剂与试药

明胶 (冻力=240×g)、EDTAD、透析袋 (截留相对分子质量 3500), 上海源叶生物科技有限公司; 碳酸氢钠、无水乙醇、氢氧化钠, 天津市天力化学试剂有限公司; 甲醛, 天津市津东天正精细化学试剂厂; 甘油, 山东瑞生药用辅料有限公司; 以上试剂均为分析纯; 溴化钾, 上海麦克林生化科技有限公司, 为光谱级。

### 1.2 仪器

DF-101S 型集热式恒温加热磁力搅拌器, 河南予华仪器有限公司; pHs-3E 型 pH 计, 上海雷磁传感器科技有限公司; Labconco Freezone 4.5L 型冷冻干燥机, 美国 Labconco 公司; T-27 型傅里叶变换红外光谱仪, 德国布鲁克分析仪器有限公司; ZBS-6E 型智能崩解试验仪, 天津市天大天发科技有限公司; Zeiss Sigma 300 扫描电子显微镜 (SEM), 德国卡尔·蔡司股份公司; CMT6103 万能力学试验机, 美国 MTS 系统公司。

## 2 方法与结果

### 2.1 明胶的酰化改性反应

参考文献方法<sup>[12]</sup>加以微调, 取适量明胶, 加蒸馏水配制成明胶溶液; 放入恒温加热磁力搅拌器中使其溶解; 待溶解完全, 取出冷却至室温; 用 NaOH 溶液调节 pH 至一定范围; 取 EDTAD 少量多次加入溶液中, 滴加 NaOH 使 pH 保持稳定; 并升温搅拌, 反应一定时间后装入透析袋在流动水中透析 3 d; 透析完成取出并冷冻干燥, 即得产品。

### 2.2 取代度的测定及胶皮的制备

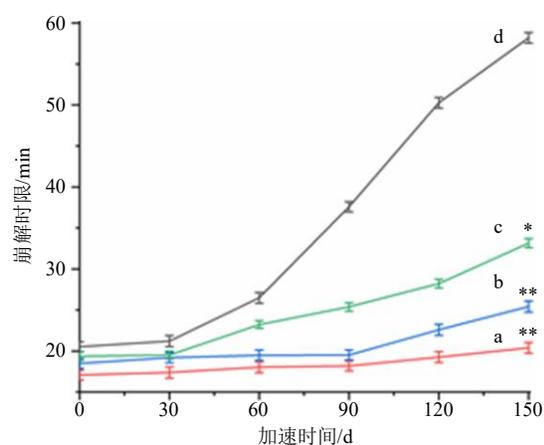
**2.2.1 甲醛滴定法** 采用甲醛法滴定法<sup>[13]</sup>测定取代度。称取适量未酰化明胶, 加蒸馏水室温溶胀后 45 °C 水浴溶解, 取出冷却至室温, 用 pH 计调节 pH 至 9.0, 加入 25 mL 10% 甲醛溶液搅拌均匀, 用 0.02 mol/L NaOH 滴定液滴定至 pH 为 9.0, 记录 NaOH 滴定液消耗量。酰化明胶操作同上。

取蒸馏水于锥形瓶中, 其余步骤同上, 记录 NaOH 滴定液消耗量。取代度的计算见式 (1)。

$$\text{取代度} = [(T_p - T_w) - (T_m - T_w)] / (T_p - T_w) \quad (1)$$

$T_p$ 、 $T_m$ 、 $T_w$  分别为未酰化明胶、酰化明胶、空白 NaOH 滴定液消耗量

**2.2.2 胶皮的制备** 参考文献中的方法<sup>[14]</sup>, 分别取“2.1”项不同取代度的酰化明胶和明胶混合, 加蒸馏水使其充分溶胀, 置于水浴锅中; 待溶解后, 加入一定量的甘油, 充分搅拌均匀, 待溶液澄清, 趁热倒在预热好的铝板上, 制成 1 mm 厚的正方形胶片。冷却称定质量, 40 °C 条件下控制胶皮水分至 10% 左右<sup>[15]</sup>, 放进铝塑包装里密封, 再将密封胶皮放进温度 (40±2) °C、湿度 (75±5) % 的恒温恒湿干燥箱进行加速实验<sup>[16]</sup>。明胶胶皮制备方法同酰化明胶胶皮的制备方法。实验结果如图 1 所示。酰化明胶胶皮和明胶胶皮分别经 150 d 加速实验, 明胶胶皮在加速 30 d 后出现明显的崩解迟缓现象, 加速 150 d 崩解时限为 58.19 min。而酰化明胶胶皮未



a-高取代度胶皮 b-中取代度胶皮 c-低取代度胶皮 d-纯明胶胶皮, 与纯明胶胶皮的崩解时限比较: \* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$

a-high degree of substitution skins b-medium degree of substitution skins c-low degree of substitution skins d-pure gelatin skins, \* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  vs disintegration time between gelatin and pure gelatin

图 1 不同取代度胶皮与崩解时限的关系

Fig. 1 Relationship between skin with different degrees of substitution and disintegration time

发生崩解迟缓现象，且高取代度的胶皮随着加速时间的延长未出现崩解迟缓现象，低取代度的胶皮加速 150 d 后崩解时限增加了 13.39 min，经过统计学分析，不同取代度的胶皮与纯明胶胶皮的崩解时限相比有显著性差异 ( $P < 0.05, 0.01$ )。因此，高取代度的胶皮崩解时限略小。

### 2.3 单因素实验

**2.3.1 EDTAD 与明胶质量比 ( $m_{EDTAD}/m_{明胶}$ ) 对 EDTAD 酰化明胶取代度的影响** 在温度为 40 °C，pH 值为 9.5 时，分别测定产物在  $m_{EDTAD}/m_{明胶}$  为 1 : 5、1 : 10、1 : 15、1 : 20、1 : 25 条件下的取代度，考察  $m_{EDTAD}/m_{明胶}$  对取代度的影响，结果取代度分别为 (32.61 ± 1.14) %、(52.78 ± 1.05) %、(62.70 ± 1.35) %、(41.41 ± 1.11) %、(22.73 ± 1.26) % ( $n=4$ )，当  $m_{EDTAD}/m_{明胶}$  为 1 : 15 时，样品的取代度最高。

**2.3.2 温度对 EDTAD 酰化明胶取代度的影响** 在  $m_{EDTAD}/m_{明胶}$  为 1 : 15，pH 值为 9.5 时，分别测定温度在 30、40、50、60、70 °C 条件下的取代度，考察温度对取代度的影响，结果取代度分别为 (33.60 ± 1.44) %、(65.81 ± 1.35) %、(53.09 ± 1.26) %、(42.22 ± 1.41) %、(36.90 ± 1.32) % ( $n=4$ )，当温度为 40 °C 时，样品的取代度最高。

**2.3.3 pH 值对 EDTAD 酰化明胶取代度的影响** 在  $m_{EDTAD}/m_{明胶}$  为 1 : 15，温度为 40 °C 时，分别测定 pH 值在 8.5、9.0、9.5、10.0、10.5 条件下的取代度，考察 pH 值对取代度的影响，结果取代度分别为 (28.51 ± 1.26) %、(44.89 ± 1.23) %、(55.42 ± 1.26) %、(41.81 ± 1.32) %、(33.10 ± 1.29) % ( $n=4$ )，当 pH 为 9.5 时，样品的取代度最高。

### 2.4 响应面优化明胶的酰化工艺

**2.4.1 响应面优化实验设计与结果** 对上述单因素实验的结果进行分析，确定选择  $m_{EDTAD}/m_{明胶}$  ( $X_1$ )、温度 ( $X_2$ )、pH 值 ( $X_3$ ) 这 3 个因素为考察因素，取代度为考察指标，进行响应面优化实验。实验结果见表 1。

**2.4.2 方差分析和回归方程** 根据响应面优化做出的方差分析结果见表 2 所示。通过 Design-Expert v 10.0.3 软件拟合得到的模型显著水平远远小于 0.05 ( $P=0.000 1$ )，得到的响应面模型高度显著，失拟误差是不显著 ( $P=0.085 1$ )，可知未知因素对于试验结果影响很小，预测模型的  $R^2=0.999 6$ ，变异系数  $RSD=0.31\% < 5\%$ ，校正系数 ( $R_{adj}^2$ ) = 0.999 1，由此可知预测的模型能够用于预测实验结果。

表 1 Box-Behnken 设计方案及响应值

Table 1 Box-Behnken design and data of response

试验号	$X_1$	$X_2/^\circ\text{C}$	$X_3$	取代度/%
1	1 : 15 (0)	40 (0)	9.5 (0)	0.655
2	1 : 15 (0)	30 (-1)	10.0 (+1)	0.628
3	1 : 10 (-1)	30 (-1)	9.5 (0)	0.502
4	1 : 20 (+1)	50 (+1)	9.5 (0)	0.538
5	1 : 10 (-1)	50 (+1)	9.5 (0)	0.512
6	1 : 10 (-1)	40 (0)	10.0 (+1)	0.556
7	1 : 15 (0)	50 (+1)	10.0 (+1)	0.558
8	1 : 20 (+1)	40 (0)	9.0 (-1)	0.576
9	1 : 15 (0)	40 (0)	9.5 (0)	0.654
10	1 : 15 (0)	40 (0)	9.5 (0)	0.656
11	1 : 20 (+1)	30 (-1)	9.5 (0)	0.513
12	1 : 15 (0)	40 (0)	9.5 (0)	0.653
13	1 : 15 (0)	50 (+1)	9.0 (-1)	0.656
14	1 : 15 (0)	40 (0)	9.5 (0)	0.654
15	1 : 10 (-1)	40 (0)	9.0 (-1)	0.538
16	1 : 20 (+1)	40 (0)	10.0 (+1)	0.546
17	1 : 15 (0)	30 (-1)	9.0 (-1)	0.543

表 2 方差分析

Table 2 Analysis of variance

方差来源	平方和	自由度	均方	F 值	P 值
模型	0.058	9	$6.412 \times 10^{-3}$	1 913.99	$< 0.000 1$
$X_1$	$5.281 \times 10^{-4}$	1	$5.281 \times 10^{-4}$	157.65	$< 0.000 1$
$X_2$	$7.605 \times 10^{-4}$	1	$7.605 \times 10^{-4}$	227.01	$< 0.000 1$
$X_3$	$7.812 \times 10^{-5}$	1	$7.812 \times 10^{-5}$	23.32	0.001 9
$X_1X_2$	$5.625 \times 10^{-5}$	1	$5.625 \times 10^{-5}$	16.79	0.004 6
$X_1X_3$	$5.760 \times 10^{-4}$	1	$5.760 \times 10^{-4}$	171.94	$< 0.000 1$
$X_2X_3$	$8.372 \times 10^{-3}$	1	$8.372 \times 10^{-3}$	2 499.18	$< 0.000 1$
$X_1^2$	0.034	1	0.034	10 225.97	$< 0.000 1$
$X_2^2$	$9.681 \times 10^{-3}$	1	$9.681 \times 10^{-3}$	2 889.81	$< 0.000 1$
$X_3^2$	$4.381 \times 10^{-4}$	1	$4.381 \times 10^{-4}$	130.77	$< 0.000 1$
残差	$2.345 \times 10^{-5}$	7	$3.350 \times 10^{-6}$		
失拟误差	$1.825 \times 10^{-5}$	3	$6.083 \times 10^{-6}$	4.68	0.085 1
纯误差	$5.200 \times 10^{-6}$	4	$1.300 \times 10^{-6}$		
总和	0.058	16			

$P < 0.05$  为显著,  $P < 0.01$  为极显著

$P < 0.05$  was significant,  $P < 0.01$  was extremely significant

$m_{EDTAD}/m_{明胶}$  及温度对明胶取代度的影响显著； $m_{EDTAD}/m_{明胶}$  与 pH 值之间的交互影响和温度与 pH 值之间的交互影响对胶皮取代度的影响显著。

通过 Design-Expert v 10.0.3 软件拟合得到的回

归方程为  $Y=0.650+8.125 \times 10^{-3} X_1+9.750 \times 10^{-3} X_2-3.125 \times 10^{-3} X_3+3.750 \times 10^{-3} X_1X_2-0.012 X_1X_3-0.046 X_2X_3-0.090 X_1^2-0.048 X_2^2-0.010 X_3^2$ 。

通过 Box-Behnken 实验得到的多元回归模型所做的响应曲面图如图 2 所示, 响应面图能够直观地

反映各因素之间的交互关系, 曲面越陡峭, 说明该因素对响应值的影响越显著, 从图中的等高线密集程度可看出对取代度的影响, 越密集说明影响越显著, 越稀疏表明影响越小。

从图 2 分析可知,  $m_{EDTAD}/m_{明胶}$  所对应的曲面最

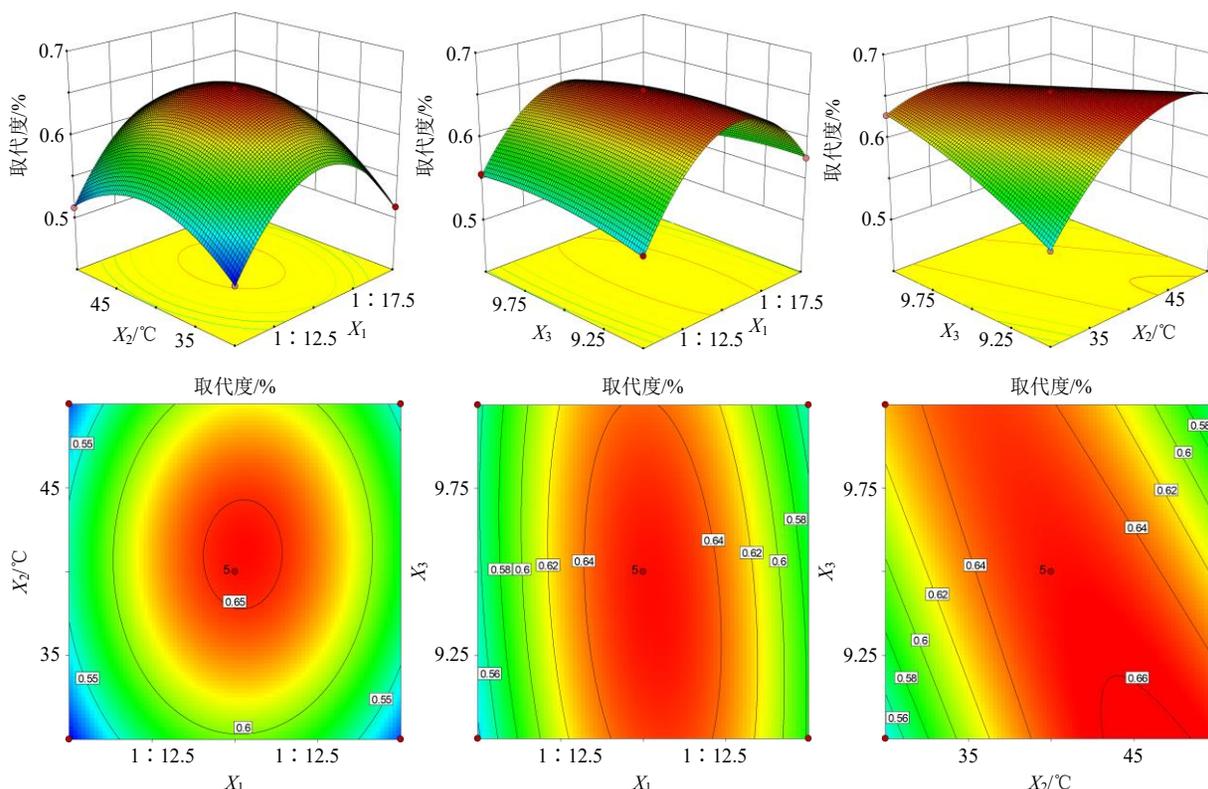


图 2 EDTAD 与明胶质量比、温度、pH 值对取代度的影响

Fig. 2 Effect of mass ratio of EDTAD and gelatin, temperature, pH on the degree of substitution

陡峭, pH 值所对应的曲面相对平滑, 表明  $m_{EDTAD}/m_{明胶}$  对明胶的取代度影响最显著, pH 值的影响最小。根据回归模型预测的胶皮最优工艺条件为  $m_{EDTAD}/m_{明胶}$  为 1 : 15.402, 温度为 42.93 °C, pH 为 9.317, 预测优化后的明胶取代度为 66%; 综合考虑预测的实验结果和实际操作工艺条件, 微调合成酰化明胶的工艺参数为  $m_{EDTAD}/m_{明胶}$  为 1 : 15, 温度为 43 °C, pH 值为 9.3。在此工艺条件下重复操作 3 次, 得到的酰化明胶的取代度平均值为 65.4%, 这说明通过响应面法预测的酰化明胶的取代度和实际实验所得的值基本吻合。

## 2.5 红外光谱表征

**2.5.1 样品制备** 采用德国布鲁克 T-27 型傅里叶变换红外光谱仪。选择不同时间点经冷冻干燥的明胶和酰化明胶粉末, 采用压片法制备样品, 放入样品架进行红外光谱测定。

**2.5.2 样品测定及图谱处理** 实验室测定温度范围

23~28 °C, 湿度范围 40%~50%; 设定红外光度计扫描次数 16 次, 分辨率为 4  $cm^{-1}$ , 将供试片在设定好参数的红外光度计上于波长 4000~400  $cm^{-1}$  进行扫描测定, 扫描实时扣除 H<sub>2</sub>O 和 CO<sub>2</sub> 干扰。得到各个样品的红外光谱图, 将谱图进行基线校正, 平滑等处理, 保存处理后的谱图即可。

**2.5.3 红外分析结果** 采用红外光谱对酰化明胶和明胶进行了分析, 结果如图 3 所示, 酰化改性前后的明胶蛋白分子结构有所不同。从图 3 可以看出, 明胶在 3 300.15  $cm^{-1}$  处出现了强宽峰, 这是明胶对应的 N-H 或 O-H 振动<sup>[7]</sup>, 2 937.00  $cm^{-1}$  处为 -CH<sub>2</sub> 的伸缩振动, 1 631.74  $cm^{-1}$  处为明胶中 -CONH- 中 -C=O 的酰胺吸收带。酰化明胶在 2 940.33  $cm^{-1}$  处的吸收峰明显增强源于引入了较多的 -CH<sub>2</sub>-, 1 084.30  $cm^{-1}$  处的吸收峰是由分子链中 C-O 伸缩振动引起的, 同时, 1 557.36、1 453.22  $cm^{-1}$  处出现了 -COO- 的伸缩振动特征峰, 说明酰化反应成功引入了羧基。

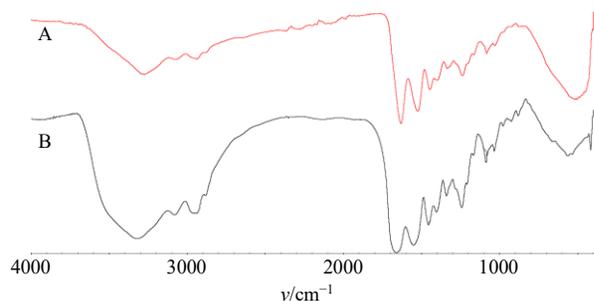


图3 明胶 (A) 和酰化明胶 (B) 的红外光谱图

Fig. 3 Infrared spectrum of gelatins (A) and acylated gelatins (B)

### 2.6 SEM 分析

取适量待测的酰化明胶和明胶粉末样品放到样品台上, 置于真空喷镀仪内喷金, SEM 室温条件下进行扫描。实验结果由图 4 可知, 未经酰化的明胶表面相对平整光滑, 而酰化改性后的明胶表面形状不规则, 出现了许多空隙且表面比较粗糙。这说明酰化改性后的明胶分子结构发生了改变, 使其表面构象发生了变化。

### 2.7 崩解时限的测定

根据《中国药典》2020 年版四部 0921 中软胶囊崩解时限检查法<sup>[1]</sup>, 取加速后的明胶胶皮、不同复配比的酰化明胶胶皮以及不同取代度的酰化明胶胶皮, 剪成同样规格, 放入崩解仪中, 观察其崩解完全所需要的时间, 即崩解残余物完全通过筛网所需要的时间<sup>[18]</sup>。实验结果见表 3 和图 5。

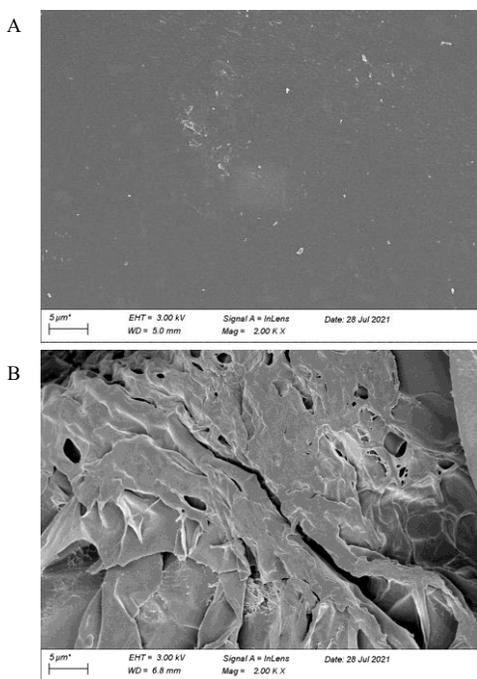


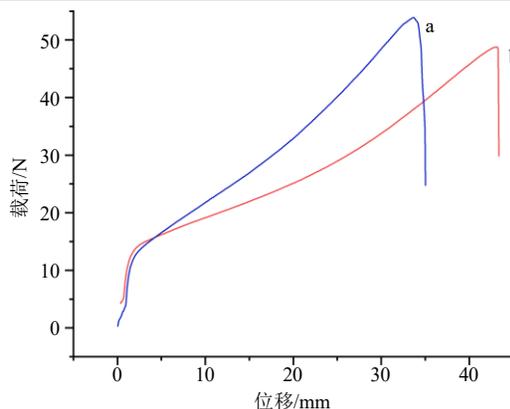
图4 明胶 (A) 和酰化明胶 (B) 的 SEM 图

Fig. 4 SEM image of gelatin (A) and acylated gelatin (B)

表3 不同配比胶皮的崩解时限 ( $\bar{x} \pm s, n = 4$ )

Table 3 Disintegration time limit of skins with different proportions ( $\bar{x} \pm s, n = 4$ )

<i>m</i> 明胶/ <i>m</i> 酰化明胶	崩解时限/min
0 : 1	28.11 ± 0.72
5 : 1	19.06 ± 0.78*
10 : 1	18.36 ± 0.75**
15 : 1	24.56 ± 0.69
20 : 1	30.08 ± 0.81



a-*m* 明胶/*m* 酰化明胶 = 5 : 1 b-*m* 明胶/*m* 酰化明胶 = 10 : 1

a-the dosage ratio of gelatin to acylated gelatin was 5 : 1

b-the dosage ratio of gelatin to acylated gelatin was 10 : 1

图5 不同配比胶皮的抗拉强度

Fig. 5 Tensile strength of skins with different proportions

由表 3 可知, 当明胶与酰化明胶的比例小于 10 : 1 时, 随着明胶比例的增加胶皮的崩解时限缩短, 当明胶与酰化明胶的比例大于 10 : 1 时, 随着明胶比例的增加胶皮的崩解时限延长。明胶与酰化明胶的比例为 10 : 1 时崩解时限最短为 18.36 min, 且发现明胶与酰化明胶比例在 5 : 1 和 10 : 1 崩解时限相差不大, 经过统计学分析, 以不同比例复配的胶皮和纯明胶胶皮相比有显著性差异 ( $P < 0.01$ )。但由图 5 可看出后者的拉伸性能较好, 因此选用 10 : 1 为胶皮最优复配比。

### 2.8 抗拉强度的测定

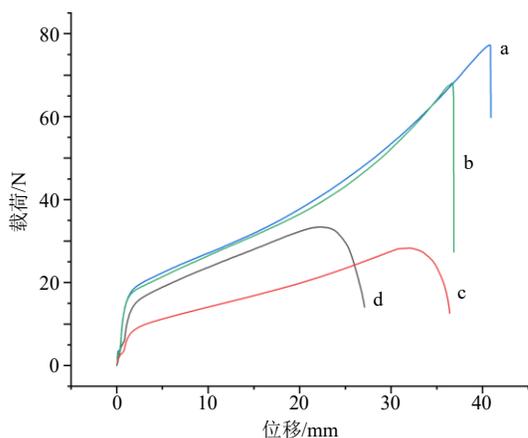
利用电子万能试验机测定胶皮的抗拉强度和柔韧性, 将胶皮裁成大小为 60 mm × 20 mm 的长条。使用电子万能试验机以 100 mm/min 的测试速度分析样品, 断裂拉伸强度评价胶皮的抗拉强度, 杨氏模量评价柔韧性, 杨氏模量表示弹性范围内应力与应变的比例, 其计算公式分别见式 (2)、(3)。

$$TS = F/S \tag{2}$$

$$E = TS/(\Delta L/L) \tag{3}$$

TS (tensile stress) 为试样单位面积上所受到的力 (MPa),  $F$  为试样所受拉力 (N),  $S$  为试样的初始横截面积 ( $\text{mm}^2$ ),  $E$  为杨氏模量,  $L$  为试样原始标线间距离 (mm),  $\Delta L$  为试样断裂时至标线间距离 (mm)

为了测试酰化明胶胶皮的性能, 取已加速的明胶胶皮和不同取代度复配比为 10:1 的复配明胶胶皮, 利用电子万能试验机对其进行抗拉强度和柔韧性分析 (每组实验重复 4 次, 组内均无显著差异), 实验结果如图 6 所示。



a-高取代度胶皮 b-中取代度胶皮 c-低取代度胶皮 d-纯明胶胶皮  
a-high degree of substitution skins b-medium degree of substitution skins c-low degree of substitution skins d-pure gelatin skins

图 6 样品抗拉强度

Fig. 6 Tensile strength of sample

胶皮的抗拉强度越低, 制备时越容易分裂, 而且难以成型<sup>[19]</sup>。纯明胶拉伸在 23 mm 处发生断裂, 抗拉强度在 35 N 左右, 酰化改性后, 不同取代度的胶皮拉伸强度不同, 拉伸位移最大能达到 40 mm, 抗拉强度也能达到 80 N, 呈现了比较好的柔韧性, 说明通过 EDTAD 酰化改性, 制备胶皮时加入酰化明胶, 能够保持胶皮良好的机械性能。

### 3 讨论

中药软胶囊囊壳材料明胶发生的交联反应导致其在保质期内产生一系列稳定性问题<sup>[20-23]</sup>, 本研究通过酰化反应制备了 EDTAD 酰化明胶。实验中发现  $m_{\text{EDTAD}}/m_{\text{明胶}}$ 、温度、pH 值对明胶的酰化均有影响, 当温度  $\leq 40$  °C 时, 明胶氨基取代度出现了快速增加的趋势, 是由于温度的升高有助于增强反应物的反应活性, 使取代度增加; 当温度  $> 40$  °C, 过高的温度可能使酸酐水解的速度超过了酰化反应的速度, 导致明胶酰化取代度又变小。

$m_{\text{EDTAD}}/m_{\text{明胶}}$  对酰化影响结果显示, 氨基的取代

度先呈上升趋势, 随着酸酐量的增加, 酸酐水解的速度超过了酰化反应的速度, 使明胶酰化取代度下降, 而当  $m_{\text{EDTAD}}/m_{\text{明胶}} = 1:15$  时, 取代度达到最大。当  $\text{pH} < 9.5$  时, 取代度出现了快速增加的趋势, 这是由于 pH 升高增强了反应物的反应活性, 使取代度增加, 而当  $\text{pH} = 9.5$ , 取代度达到最大。

通过响应曲面法优化得出在  $m_{\text{EDTAD}}/m_{\text{明胶}} = 1:15$ , 反应温度 43 °C, 反应 pH 为 9.3 的工艺条件下, 得到的 EDTAD 酰化明胶的取代度平均值为 65.4%; 当明胶与酰化明胶的复配比为 10:1 时, 所制得的胶皮崩解时限最短为 18.36 min。通过红外光谱和扫描电镜等分析方法研究了 EDTAD 酰化明胶以及复配胶皮的结构, 结果表明, 本研究成功地将 EDTAD 引入了明胶中, 可以有效改善以上缺陷, 为中药软胶囊改善产品质量提供了的技术参考。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 四部. 2020: 118.
- [2] 只德广, 刘彤, 岳南, 等. 藿香正气胶囊治疗功能性消化不良的机制研究 [J]. 现代药物与临床, 2010, 25(4): 282-285.
- [3] 张恒, 屈云莲, 王乙鸿, 等. 中药软胶囊的应用及其稳定性研究 [J]. 中国药房, 2015, 26(10): 1403-1406.
- [4] 张淼, 梅梅, 李煜, 等. 明胶胶囊的交联现象及其在体外溶出试验中的研究进展 [J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(2): 302-305.
- [5] Farris S, Song J H, Huang Q R. Alternative reaction mechanism for the cross-linking of gelatin with glutaraldehyde [J]. *J Agric Food Chem*, 2010, 58(2): 998-1003.
- [6] Gómez-Guillén M C, Giménez B, López-Caballero M E, et al. Functional and bioactive properties of collagen and gelatin from alternative sources: A review [J]. *Food Hydrocoll*, 2011, 25(8): 1813-1827.
- [7] 张丹丹, 叶海, 平其能, 等. 明胶的改性及其在医药领域的应用 [J]. 药学进展, 2017, 41(8): 600-607.
- [8] 王丽媛, 侯梦奇, 李晓, 等. 4 种改性方式对明胶膜性能的影响 [J]. 食品科学, 2015, 36(6): 40-44.
- [9] 庄辰, 陶芙蓉, 于润慧, 等. 明胶/胶原改性的研究进展 [J]. 化学通报, 2015, 78(3): 202-207.
- [10] 李瑾, 赵鹏, 吴光明. 一种基于改性明胶的软胶囊壳的制作方法: 中国, CN 112386583 A [P]. 2021-02-23.
- [11] Yang S, Mo L W, Deng M. Effects of ethylenediamine Tetra-acetic acid (EDTA) on the accelerated carbonation and properties of artificial steel slag aggregates [J]. *Cem Concr Compos*, 2021, 118: 103948.

- [12] 柯晴瑾, 王飞镒, 奚红霞, 等. EDTAD-PEG-dial-明胶复合改性凝胶的制备与性能研究 [J]. 材料导报, 2010, 24(4): 41-44.
- [13] 章婉君, 李文红, 张佩环. 对甲醛法测定明胶中氨基取代度的探讨 [J]. 明胶科学与技术, 1989, 9(4): 202-205.
- [14] 孙倩楠, 赵娜, 刘明菲, 等. 星点设计-效应面法优选软胶囊囊壳抗老化处方 [J]. 沈阳药科大学学报, 2018, 35(9): 712-718.
- [15] 何志刚. 一种测定胶囊胶皮中水分的方法: 中国, CN104914002 A [P]. 2018-07-17.
- [16] 黄仪友, 苏飞, 黄玲, 等. 软胶囊干燥工艺 [J]. 食品工业, 2020, 41(1): 117-119.
- [17] 茹苹, 袁翠芳, 乔海霞, 等. 基于FTIR, ICP-MS的仿生Mg-Ag-HA/明胶抗菌生物涂层的制备与表征 [J]. 光谱学与光谱分析, 2019, 39(11): 3352-3358.
- [18] 赵翡翠, 张成新, 高晓黎. 结合雌激素阴道软胶囊内容物处方的筛选 [J]. 中国新药杂志, 2010, 19(5): 417-421.
- [19] 李佳, 陈皓玉, 张文慧, 等. 响应面法优化植物软胶囊囊皮制备工艺 [J]. 中国药学杂志, 2019, 54(11): 894-899.
- [20] 艾佳佳, 邓平, 胡鹏翼, 等. Box-Behnken 设计-效应面法优化胶皮处方及胶皮的性能研究 [J]. 中国新药杂志, 2020, 29(2): 192-198.
- [21] 马国静, 白亚灵, 柴振平, 等. 探讨软胶囊崩解迟缓的方法 [J]. 临床合理用药杂志, 2011, 4(19): 42.
- [22] 王晨, 杜茂波, 李爱玲, 等. 软胶囊明胶囊壳老化机理浅析 [J]. 明胶科学与技术, 2012, 32(1): 1-7.
- [23] 郑文杰, 刘建平, 陈华东. 软胶囊囊壳材料的研究概况 [J]. 药学进展, 2007, 31(11): 491-495.

[责任编辑 郑礼胜]