



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102924727 A

(43) 申请公布日 2013.02.13

(21) 申请号 201210222274.6

(22) 申请日 2012.06.28

(71) 申请人 中国科学院化学研究所

地址 100190 北京市海淀区中关村北一街2号

(72) 发明人 邱东 王晨 刘淑芝 杜茂波

(74) 专利代理机构 北京智汇东方知识产权代理有限公司 (普通合伙) 11391

代理人 康正德 范晓斌

(51) Int. Cl.

C08H 1/02 (2006.01)

C08H 1/06 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 47/42 (2006.01)

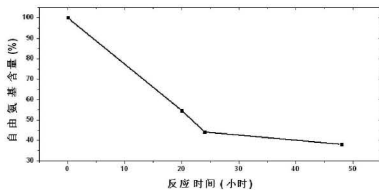
权利要求书 1 页 说明书 5 页 附图 2 页

(54) 发明名称

一种醛基改性明胶材料及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种改性明胶材料及其制备方法。所述明胶通过醛基改性。所述醛基为单封端亲水性醛,更优选为单封端 PEG-CHO。优选地,所述 PEG 可以采用烷氧基封端,优选 C₁-C₆ 烷氧基,更优选甲氧基封端。更优选,所述材料由明胶和单封端 PEG-CHO 通过化学反应制得。优选地,所述材料中,原料明胶中自由氨基与单封端 PEG-CHO 中醛基的当量比为 1:0.5-1:2,优选 1:0.7-1:1.5,更优选 1:0.8-1:1.1。本发明的明胶改性材料性能稳定,在水中和缓冲溶液中溶解性好,是一种无毒的、具有药用前景的材料,并且制备方法简单。



1. 一种改性明胶材料,其特征在于,所述明胶通过醛基改性。
2. 根据权利要求1的改性明胶材料,其特征在于,所述醛基为单封端亲水性醛,更优选为单封端 PEG-CHO。优选地,所述 PEG 可以采用烷氧基封端,优选 C₁-C₆ 烷氧基,更优选甲氧基封端。更优选,所述材料由明胶和单封端 PEG-CHO 通过化学反应制得。优选地,所述材料中,原料明胶中自由氨基与单封端 PEG-CHO 中醛基的当量比为 1:0.5-1:2,优选 1:0.7-1:1.5,更优选 1:0.8-1:1.1。
3. 根据权利要求1或2的改性明胶材料,其特征在于,所述材料通过部分自由氨基与醛基形成的亚胺键。
4. 根据权利要求1-3 任一项的改性明胶材料,其特征在于,所述明胶包括来源于传统的哺乳动物如牛、猪的骨与皮;水产动物等的各种其它明胶类型。优选来源于哺乳动物如牛、猪的骨与皮的明胶,更优选为哺乳动物 B 型骨明胶。
5. 根据权利要求1-4 任一项的改性明胶材料,其特征在于,所述单封端 PEG-CHO 中使用的单封端 PEG 的平均分子量为 200 以上。更优选,所述明胶改性材料中使用的单封端 PEG-CHO 的原材料 PEG 可为多种不同分子量的 PEG,如平均分子量为 200-10000,优选 300-6000,更优选 550-4000 的 PEG。
6. 权利要求1-5 任一项的改性明胶改性材料的制备方法,其特征在于,通过原料明胶与单封端亲水性醛制备获得。优选地,原料明胶与单封端亲水性醛,在还原剂,优选硼氢化钠条件下制备。还优选地,所述方法在溶剂存在下进行。所述溶剂优选为水。
7. 根据权利要求6 的制备方法,其特征在于,所述明胶、单封端亲水性醛,以及还原剂在溶剂(优选水)中混合制备,更优选所述反应搅拌一定时间后进行脱溶剂(优选水)分离制得。
8. 根据权利要求6 或 7 的制备方法,其特征在于,反应时,原料明胶中自由氨基与单封端亲水性醛的当量比为 1:0.5-1:2,优选 1:0.7-1:1.5,更优选 1:0.8-1:1.1。所述原料明胶中自由氨基与还原剂(如硼氢化钠)的当量比为 1:0.8-1:0.125;优选 1:0.7-1:0.175,更优选 1:0.5-1:0.2。所述溶剂(如水)与明胶的质量比为 10:1-100:1,优选 15:1-50:1,更优选 20:1-33:1。
9. 根据权利要求6-8 任一项的制备方法,其特征在于,所述方法包括如下步骤:
 - (1) 将明胶在水中加热溶解,优选溶解温度为 40℃ -60℃,形成均匀的水溶液;
 - (2) 将单封端 PEG-CHO 加入步骤(1) 均匀的透明水溶液中,优选加入硼氢化钠,于一定温度下磁力或机械搅拌 20-48 小时,除去溶剂,烘干获得一种明胶改性材料。
10. 一种由权利要求6-9 任一项的方法制备得到的改性明胶,其通过明胶与单封端亲水性醛反应制得。

一种醛基改性明胶材料及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种改性明胶材料,特别涉及包括单封端 PEG-CHO 改性哺乳动物 B 型明胶的一种改性明胶材料及其制备方法。

背景技术

[0002] 软胶囊剂具有密封性好、生物利用度高、含量准确、外形美观等特点,一经出现就受到制剂研究人员、制药企业的青睐,得到了迅速发展。国内软胶囊于上世纪 70 年代初被引入,同样受到了国内科研工作者的追捧,使中药软胶囊剂获得了空前的发展。目前已有多种中药软胶囊剂被开发出来并投入市场,如藿香正气软胶囊和复方丹参软胶囊等。

[0003] 明胶因其外观光泽性,味道中性,简便的加工性以及热可逆性而广泛地应用于软胶囊的外层囊壳材料。然而随着软胶囊剂研究的不断深入,其在研制、生产以及储存中存在的一些问题也越来越明显,其中尤为突出的是软胶囊囊壳材料崩解迟缓问题,软胶囊囊壳在高温、热、高湿度、紫外辐射、 γ -辐射和快速干燥等物理条件下或者遇到醛类、酮类、亚胺和碳化二亚胺等化学物质时都有可能发生交联老化而产生崩解迟缓现象,具体表现为胶囊壳内壁出现一层膜状物质,使得崩解时间延长,溶出速率下降甚至完全不溶。这些问题对于明胶软胶囊的溶解性和崩解行为产生了实质上或者潜在的威胁,降低了生物利用度,甚至影响到了软胶囊剂型的发展。

[0004] 通过国内外学者的研究发现,软胶囊剂崩解迟缓的主要原因是明胶分子内或者分子间发生交联反应而导致的老化现象。一般认为,明胶中的自由氨基会和含醛基的物质发生氨缩醛反应,形成交联网络,阻碍水分子进入,从而造成了明胶软胶囊溶解性降低,崩解迟缓。(参见 Georgea, Digenis, et al, Journal of Pharmaceutical Sciences, July, 1994, Vol 83, No 7, 915-921, "Cross-Linking of Gelatin Capsules and Its Relevance to Their in Vitro-in Vivo Performance")在此基础上,国内外科研人员通过不同的方法来解决此问题,并通过对明胶中自由氨基含量的测定以及其亲水性的强弱作为一种明胶材料性质的评判标准。诸多方法中,目前应用最为广泛的是在软胶囊囊壳材料中添加抗氧化剂(如目前广泛使用的甘氨酸和柠檬酸等),但是小分子的物质的加入与囊壳内的药剂特别是成分复杂的中药制剂之间潜在的反应使得此种方法存在安全等问题,而且添加抗氧化剂并不能达到长时间保证囊壳的不老化问题。还有将明胶进行化学改性方面的研究,如酰化明胶,将明胶中自由氨基酰化,但是此方法形成的改性明胶亲水性降低、溶胀率和崩解速率都受到了影响。这些方法虽然获得了一定程度的改善,但效果并不十分理想,未从根本上解决明胶软胶囊老化的问题。

发明内容

[0005] 本发明通过主动、可控的引入单封端亲水性醛(优选 PEG-CHO)保护明胶中的自由氨基,制备了一种单封端的亲水性醛改性明胶。本发明的改性明胶材料性能稳定,在水中和缓冲溶液中溶解性好,是一种无毒的、具有药用前景的材料,并且制备方法简单。该改性明

胶具有凝胶性能好、力学性能强、亲水性优异以及可大量减少自由氨基的特点。与现有的改性明胶相比优势明显,其既具备明胶热可逆性好的特点,又保留甚至增强了明胶的亲水性,可以从根本上解决软胶囊老化问题。

[0006] 本发明的目的在于提供一种改性明胶材料及其制备方法。为了实现本发明,本发明提供下述技术方案:

[0007] 一种改性明胶材料,其特征在于,所述明胶通过醛基改性。

[0008] 根据本发明,所述醛基为单封端亲水性醛,更优选为单封端 PEG-CHO。

[0009] 根据本发明,所述改性明胶通过部分自由氨基与醛基形成亚胺键。改亚胺键的存在使得自由氨基的数量减少,从而有效避免明胶的老化。

[0010] 根据本发明,所述材料由明胶和单封端 PEG-CHO 通过化学反应制得。

[0011] 根据本发明,所述明胶来源于传统的哺乳动物如牛、猪的骨与皮;水产动物等的各种其它明胶类型。优选来源于哺乳动物如牛、猪的骨与皮的明胶,更优选为哺乳动物,如牛或猪的 B 型骨明胶。

[0012] 根据本发明,所述单封端 PEG-CHO 中使用的单封端 PEG 的平均分子量为 200 以上。更优选,所述明胶改性材料中使用的单封端 PEG-CHO 的原材料 PEG 可为多种不同分子量的 PEG,如平均分子量为 200-10000,优选 300-6000,更优选 550-4000 的 PEG。

[0013] 所述 PEG 可以采用烷氧基封端,优选 C_1-C_6 烷氧基,更优选甲氧基封端。具体如平均分子量为 200 的以甲氧基封端的 PEG、平均分子量为 300 的以甲氧基封端的 PEG、平均分子量为 550 的以甲氧基封端的 PEG 或者分子量更高的如平均分子量为 4000 的单封端的 PEG。所述明胶改性材料中,不同分子量的 PEG-CHO 可以单独使用也可以不同配比混合使用。

[0014] 根据本发明,优选地,所述材料中,原料明胶中自由氨基与单封端 PEG-CHO 中醛基的当量比为 1:0.5-1:2,优选 1:0.7-1:1.5,更优选 1:0.8-1:1.1。

[0015] 本发明采用单封端亲水性醛,不仅避免了明胶的老化,而且由于亲水性链段,如 PEG 的引入,使得改性后的明胶亲水性增强。所得改性明胶中的自由氨基较未改性明胶减少 10%-50%,而且亲水性有大幅增加。

[0016] 本发明还提供一种明胶改性材料的制备方法,其特征在于,通过原料明胶与单封端亲水性醛制备获得。

[0017] 根据本发明,所述制备方法中,原料明胶与单封端亲水性醛,优选在催化剂作用下进行,酸性催化剂或者碱性催化剂均可,更优选在碱性催化剂,如在硼氢化钠条件下制备。

[0018] 根据本发明,所述方法在溶剂存在下进行。溶剂的加入是为避免引入其他不必要的杂质,所述溶剂优选为水。

[0019] 根据本发明的制备方法,明胶、单封端亲水性醛,以及还原剂在溶剂(优选水)中混合制备,更优选所述反应搅拌一定时间后进行脱溶剂(优选水)分离制得。

[0020] 根据本发明的制备方法,其特征在于,反应时,投料比为原料明胶中自由氨基与单封端亲水性醛的当量比为 1:0.5-1:2,优选 1:0.7-1:1.5,更优选 1:0.8-1:1.1。

[0021] 根据本发明的制备方法,所述原料明胶中自由氨基与还原剂(如硼氢化钠)的当量比为 1:0.8-1:0.125;优选 1:0.7-1:0.175,更优选 1:0.5-1:0.2。

[0022] 根据本发明的制备方法,所述溶剂(如水)与明胶的质量比为 10:1-100:1,优选 15:1-50:1,更优选 20:1-33:1。

[0023] 根据本发明的制备方法,其特征在于,所述方法包括如下步骤:

[0024] (1) 将明胶在水中加热溶解,优选溶解温度为 40℃-60℃,形成均匀的水溶液;

[0025] (2) 将单封端 PEG-CHO 加入步骤(1)均匀的透明水溶液中,优选加入硼氢化钠,于一定温度下磁力或机械搅拌 20-48 小时,除去溶剂,烘干获得一种明胶改性材料。

[0026] 根据本发明,步骤(2)中所述温度为 25-65℃,优选 35-60℃,更优选 45-60℃。

[0027] 根据本发明,步骤(2)中所述烘干温度不高于 65℃,优选为 40℃-60℃。

[0028] 根据本发明,步骤(2)中的溶液 pH 值为 5.0-8.0,优选 6.0-7.5,更优选 6.5-7.4。

[0029] 根据本发明,所述搅拌反应时间优选为 20-48 小时,更优选 30-40 小时。

[0030] 本发明还提供一种由本发明的方法制备得到的改性明胶,其通过明胶与单封端亲水醛反应制得。

[0031] 本发明制备的明胶改性材料具有以下优点:

[0032] 1. 该明胶改性材料原料简单,廉价易得,制备方法简单,可大规模生产。

[0033] 2. 该明胶改性材料可以通过控制明胶与单封端 PEG-CHO 的用量配比或者 PEG-CHO 种类来调节材料的亲水性和崩解性。

[0034] 3. 该明胶改性材料既具备明胶热可逆性好的特点,又保留甚至增强了明胶的亲水性,可以从根本上解决软胶囊老化问题。

[0035] 4. 该明胶改性材料无毒、对人体无危害,在医学上应用前景广阔。

附图说明

[0036] 图 1 为实施例 1 中所得明胶改性材料的自由氨基数量随反应时间的变换曲线。

[0037] 其中,不同反应时间所得材料的自由氨基数量由 UV-1601PC 紫外分光光度计所测 346nm 处的吸光度计算所得。

[0038] 图 2 为实施例 1 中所得明胶改性材料、明胶和单封端 PEG-CHO 的红外光谱曲线。

[0039] 图 3 为实施例 1 中所得明胶改性材料在水中的溶胀曲线。

[0040] 以下结合附图和实施例对本发明作进一步的详细说明。

具体实施方式

[0041] 本发明的保护范围不仅限于以下实施例。根据本发明公开的内容,本领域技术人员将认识到在不脱离本发明技术方案所给出的技术特征和范围的情况下,对以上所述实施例做出许多变化和修改都属于本发明的保护范围。

[0042] 实施例 1

[0043] 原料采用骨质 B 型药用明胶、平均分子量为 4000 的 PEG-CHO、硼氢化钠、盐酸、氢氧化钠以及水。其中,原料明胶中自由氨基与 PEG-CHO 的摩尔当量比为 1:1,原料明胶中自由氨基与硼氢化钠的摩尔当量比为 1:0.4,水与明胶的质量比为 33:1。将明胶于 60℃溶解于水中形成透明溶液。将 PEG-CHO 溶于水中加入到溶解的明胶水溶液中,这两部分总共使用的水的质量是明胶质量的 33 倍。再加入硼氢化钠,使用盐酸、氢氧化钠调节溶液的 PH,使其保持中性即 PH=7。将该均匀的水溶液于 65℃下分别磁力搅拌 20 小时、24 小时和 48 小时后,冷至室温,于 60℃下减压蒸馏除去大部分水后,在 60℃烘箱中干燥即可得到一种明胶改性材料。

[0044] 将上述制备的明胶改性材料以未改性明胶作为基线使用 UV-1601PC 紫外分光光度计测材料于 346nm 处的吸光度,根据公式可计算出材料中自由氨基含量。未改性明胶(也指反应时间为 0 的改性明胶)和不同反应时间所获得的明胶改性材料含有的自由氨基含量随时间的变化趋势,则为图 1 中曲线所示。未改性明胶(也指反应时间为 0 的改性明胶)中自由氨基含量为 $33.0 \times 10^{-5} \text{mol/g}$,反应时间为 20 小时,材料中自由氨基含量为 $18.03 \times 10^{-5} \text{mol/g}$,24 小时自由氨基含量为 $14.57 \times 10^{-5} \text{mol/g}$,48 小时自由氨基含量为 $12.57 \times 10^{-5} \text{mol/g}$ 。通过 PEG-CHO 改性的明胶中自由氨基含量明显减少。

[0045] 图 2 为上述制备的反应 48 小时的明胶改性材料、未改性明胶和 PEG-CHO 的红外光谱曲线。比较明胶改性材料和 PEG-CHO 的红外光谱曲线可以看出,改性后的明胶在 2100cm^{-1} 处未出现醛基特征峰,说明明胶分子中氨基与 PEG-CHO 中醛基发生了反应,使得醛基数量减少其特征峰消失。

[0046] 图 3 为上述制备的反应 24 小时的明胶改性材料在水中的溶胀曲线。可以看出材料在 10 小时后基本达到溶胀平衡,平衡溶胀量为 1200% 左右,经过 PEG-CHO 改性的明胶其亲水性良好。

[0047] 实施例 2

[0048] 原料采用骨质 B 型药用明胶、平均分子量为 200 的 PEG-CHO、盐酸、氢氧化钠以及水。其中,原料明胶中自由氨基与 PEG-CHO 的摩尔当量比为 1:0.8,水与明胶的质量比为 20:1。将明胶于 50°C 溶解于水中形成透明溶液。将 PEG-CHO 溶于水中加入到溶解的明胶水溶液中,这两部分总共使用的水的质量是明胶质量的 20 倍。使用盐酸、氢氧化钠调节溶液的 PH,使其保持中性即 $\text{PH}=7.5$ 。将该均匀的水溶液于 40°C 下机械搅拌 30 小时后,冷至室温,于 60°C 下减压蒸馏除去大部分水后,在 50°C 烘箱中干燥即可得到一种明胶改性材料。

[0049] 实施例 3

[0050] 原料采用骨质 B 型药用明胶、平均分子量为 6000 的 PEG-CHO、硼氢化钠、盐酸、氢氧化钠以及水。其中,原料明胶中自由氨基与 PEG-CHO 的摩尔当量比为 1:0.5,原料明胶中自由氨基与硼氢化钠的摩尔当量比为 1:0.125,水与明胶的质量比为 100:1。将明胶于 40°C 溶解于水中形成透明溶液。将 PEG-CHO 溶于水中加入到溶解的明胶水溶液中,这两部分总共使用的水的质量是明胶质量的 100 倍。再加入硼氢化钠,使用盐酸、氢氧化钠调节溶液的 PH,使其保持中性即 $\text{PH}=5.0$ 。将该均匀的水溶液于 60°C 下机械搅拌 35 小时后,冷至室温,于 60°C 下减压蒸馏除去大部分水后,在 40°C 烘箱中干燥即可得到一种明胶改性材料。

[0051] 实施例 4

[0052] 原料采用骨质 B 型药用明胶、平均分子量为 550 的 PEG-CHO、硼氢化钠、盐酸、氢氧化钠以及水。其中,原料明胶中自由氨基与 PEG-CHO 的摩尔当量比为 1:1.5,原料明胶中自由氨基与硼氢化钠的摩尔当量比为 1:0.6,水与明胶的质量比为 50:1。将明胶于 60°C 溶解于水中形成透明溶液。将 PEG-CHO 溶于水中加入到溶解的明胶水溶液中,这两部分总共使用的水的质量是明胶质量的 50 倍。再加入硼氢化钠,使用盐酸、氢氧化钠调节溶液的 PH,使其保持中性即 $\text{PH}=8.0$ 。将该均匀的水溶液于 60°C 下机械搅拌 25 小时后,冷至室温,于 60°C 下减压蒸馏除去大部分水后,在 60°C 烘箱中干燥即可得到一种明胶改性材料。

[0053] 实施例 5

[0054] 原料采用食用明胶、平均分子量为 300 的 PEG-CHO、硼氢化钠、盐酸、氢氧化钠以及

水。其中,原料明胶中自由氨基与 PEG-CHO 的摩尔当量比为 1:2,原料明胶中自由氨基与硼氢化钠的摩尔当量比为 1:0.8,水与明胶的质量比为 10:1。将明胶于 60℃溶解于水中形成透明溶液。将 PEG-CHO 溶于水加入到溶解的明胶水溶液中,这两部分总共使用的水的质量是明胶质量的 10 倍。再加入硼氢化钠,使用盐酸、氢氧化钠调节溶液的 PH,使其保持中性即 PH=7.0。将该均匀的水溶液于 25℃下机械搅拌 48 小时后,冷至室温,于 60℃下减压蒸馏除去大部分水后,在 60℃烘箱中干燥即可得到一种明胶改性材料。

[0055] 实施例 6

[0056] 原料采用食用明胶、平均分子量为 2000 的 PEG-CHO、盐酸、氢氧化钠以及水。其中,原料明胶中自由氨基与 PEG-CHO 的摩尔当量比为 1:1,水与明胶的质量比为 20:1。将明胶于 60℃溶解于水中形成透明溶液。将 PEG-CHO 溶于水加入到溶解的明胶水溶液中,这两部分总共使用的水的质量是明胶质量的 20 倍。使用盐酸、氢氧化钠调节溶液的 PH,使其保持中性即 PH=7.0。将该均匀的水溶液于 25℃下机械搅拌 48 小时后,冷至室温,于 60℃下减压蒸馏除去大部分水后,在 60℃烘箱中干燥即可得到一种明胶改性材料。

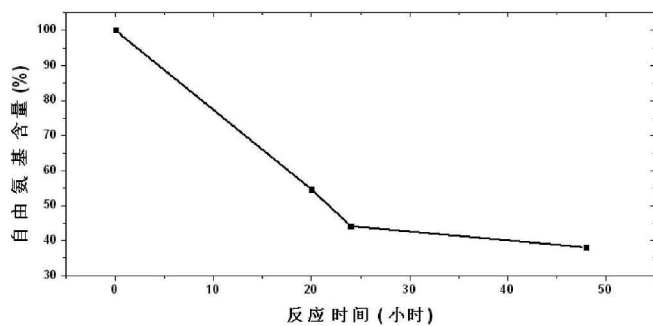


图 1

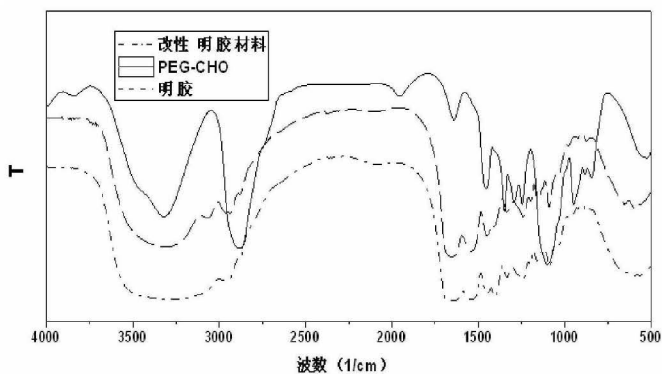


图 2

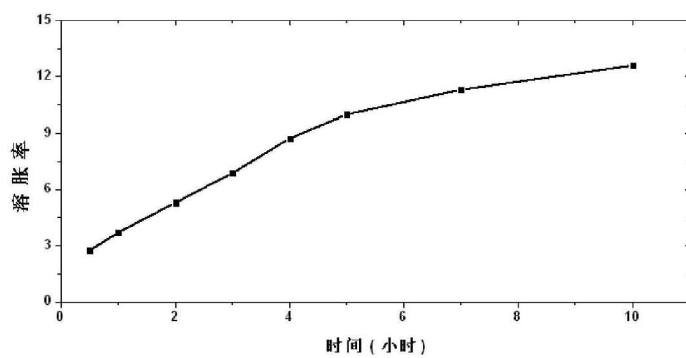


图 3