高分子材料科学与工程
POLYMER MATERIALS SCIENCE & ENGINEERING

http://pmse.scu.edu.cn

明胶/海藻酸钠滴丸肠溶胶囊的制备及相互作用机制

段家薇，夏涛

（武汉理工大学 化学化工与生命科学学院，湖北 武汉 430000）

摘要：明胶-海藻酸钠复合体系因其良好的耐酸性、亲水性和温度敏感性，被广泛用于食品和医药领域，但目前针对该体系在肠溶胶囊领域中的研究尚显不足。为阐明二者在胃肠条件下的相互作用机制并优化滴丸法胶囊成型工艺，本研究尝试以明胶（G）和海藻酸钠（SA）为原料制备一种肠溶性复合滴丸胶囊，分析了复合体系内部三维结构的变化，探究了不同的海藻酸钠/明胶质量比对复合膜的影响，并通过模拟人工肠胃环境验证了复合膜的肠溶性。结果表明，明胶与海藻酸钠通过离子键、氢键等分子间相互作用，形成了结构更为致密均匀的复合体系，这种独特的结构特征使复合膜具有了良好的肠溶选择性，且当明胶与海藻酸钠的质量比为 4:1 时，复合溶液能通过降温迅速成膜，解决了滴丸法生产胶囊时成型困难的问题，大大优化了传统胶囊的生产过程，为肠溶胶囊的高效制备提供了依据。

关键词：明胶；海藻酸钠；肠溶胶囊

肠溶胶囊是指在胃中不溶解、在肠道中发生溶解并释放出内容物的一类胶囊，具有定位释放的优点。可以通过在内容物外包衣制成不同的固体剂型，如片剂、胶囊和丸剂，以实现肠溶释放，与其他固体剂型相比，胶囊具有一些独特的优势[1]。目前，已有多种较为成熟的肠溶胶囊制备工艺见诸研究和应用，如路春玲等[2]以海藻酸钠和淀粉为主要原料，通过蘸胶法制备了一种硬胶囊壳装填药物，具有良好的肠溶的性能，但是力学强度有待进一步提高；Jing 等[3]通过在普通硬胶囊外静电喷涂 Eudragit®L100-55 形成肠溶涂层来制作肠溶胶囊，应用范围广，但成本较高且操作复杂；Bamidele 等[4]通过挤压膨化淀粉包裹药剂来高效制作微胶囊，这种方法操作简单，生产要求低，但也存在形成速度慢，粒径大的问题；Zhang 等[5]通过结合水包油乳液与滴丸技术，成功制备了含有薄荷油的海藻酸钠壳微胶囊，但胶囊成型较慢，包封效率仅为 65.87%。综上，本研究尝试采用滴丸法制备肠溶胶囊，基于固体分散技术，在滴制过程中直接成型，将肠溶外壳材料包覆于内容物外部，这种方法操作方便，生产周期短，且无需对壳材料进行二次加工；但同时，这种方法对壳材料和冷凝液的要求较高。

目前已有若干研究在胶囊制备中采用滴丸工艺，如 Yu 等[6]利用多种天然植物胶作为壳材料，成功制备出具有良好机械性能的肠溶滴丸，但该工艺需额外进行钙化处理以促进成型，工艺较复杂；程相林等[7]提出了一种以κ-卡拉胶与结冷胶为主的配方，但在制备过程中胶囊外形易偏移球形，产品稳定性仍有待提高。此外，目前的滴丸生产工艺通常存在成型困难、工序复杂的问题[8]。

基于上述研究背景，本文以明胶和海藻酸钠为原料，系统分析两者间的相互作用形式，并据此

doi: 10.16865/j.cnki.1000-7555.2026.0145
收稿日期：2025-09-30
通讯联系人：夏涛，主要从事高分子材料研究，E-mail: xiahg112@163.com

开发了一种适用于滴丸制剂的新型肠溶胶囊壳配方。明胶是一种具有温度响应特性的大分子蛋白质，其溶胶能在室温下迅速转变为凝胶[9]；海藻酸钠则是一种 pH 响应性天然多糖，仅在溶液 pH 高于其临界溶解点（约为 3.5，具体因结构而异）时溶解[10]。与单一明胶或海藻酸钠体系相比，明胶/海藻酸钠复合体系表现出更优良的肠溶性、亲水性和温度响应特性，在拥有肠溶特性的同时也更适应滴丸的生产工艺。本研究通过光谱学与力学分析，揭示海藻酸钠与明胶的分子间相互作用，进而探究了此种作用对其胃肠溶性质的影响规律，并最终对配方的可行性作出评估，有助于指导基于明胶-海藻酸钠医药食品应用的开发，扩大其在食品和药物领域的应用。

1 实验部分

1.1 原料与试剂

明胶（食品级）：湖南省金龙明胶有限公司；海藻酸钠（分析纯）、磷酸二氢钾（分析纯）、氯化钠（分析纯）：均为国药集团化学试剂有限公司；浓盐酸（分析纯）：36.0～38.0%，国药集团化学试剂有限公司；胃蛋白酶：1200 U/g，国药集团化学试剂有限公司；胰酶：100000 U/g，南京全隆生物技术有限公司。

1.2 明胶/海藻酸钠溶液和复合膜的制备

将海藻酸钠加入 25 ℃的去离子水中溶胀 1 h，升温至 60 ℃并持续搅拌，待其完全溶解后，加入一定质量比的明胶，在 70 ℃条件下搅拌至形成均一混合溶液。为简化实验流程，同时量化胶囊规格，在测试时，将球形滴丸胶囊简化为厚度相当的矩形膜。将混合溶液置于玻璃板上流延成膜，室温条件下干燥 48 h，待膜完全固化得到复合膜。

1.3 测试与表征

1.3.1 复合溶液电导率和ζ电位的测定：ζ电位通过激光多普勒电泳结合相分析光散射（Zetasizer Nano ZS，Malvern Panalytical Ltd）测量，电导率通过便携式电导率仪（Pocket Pro，HACH，哈希水质分析有限公司）测定。

1.3.2 体系复合和凝固过程的原位红外收集：采用配备有原位液体池的傅立叶变换红外光谱仪（Spectrum3，Thermo Fisher Scientific Inc）收集溶液的 FTIR 谱图。扫描范围为 400~4000 cm^{-1}，分辨率为 4 cm^{-1}，扫描次数为 16，透射窗口材料为 ZnSe 晶体，以去离子水为背景进行基线校正。

1.3.3 复合溶液的荧光光谱分析：采用荧光光谱仪（F-7000，Hitachi Ltd）对稀释后的溶液进行内源荧光强度测定，激发波长为 280 nm，激发和发射狭缝宽为 5 nm。

1.3.4 复合溶液的紫外光谱分析：采用紫外可见光分光光度计（UV-2600，Shimadzu Corporation）对稀释后的溶液进行紫外光谱测定。波长范围 200-400 nm，分辨率为 0.2 nm。

1.3.5 复合膜的原子力显微镜图像表征：采用原子力显微镜（Dimension ICON-IR，Bruker Corporation）对单组分膜和复合膜进行纳米尺度形貌表征。

1.3.6 复合膜的拉伸性能测试：采用拉力试验机（PT-1198GTD，宝大宣力科技有限公司）对复合膜拉伸性能进行测试。将复合膜裁成宽 4 mm 的哑铃形样条（ASTM D638 标准），拉伸速度为 5 mm/min。

1.3.7 复合膜接触角的测定：采用光学接触角测量仪（SL200KB，KINO Scientific Instrument Inc）测

量去离子水和 pH 1 的 HCl 缓冲溶液在复合膜表面的接触角。

1.3.8 复合膜溶胀程度的测定：通过膨胀率评估复合膜的溶胀程度，将复合膜浸入溶液中，室温下浸泡 12 h，以达到溶胀平衡。抽滤将肿胀的样品与未吸收的水分离。根据式(1)计算缓冲溶液中的溶胀比[11]

$$Swelling\ ratio = \frac{M_1 - M_2}{M_2} \times 100\% \quad (1)$$

式中：M_1 是溶胀复合膜的重量（g）；M_2 是干复合膜的重量（g）。

1.3.9 复合膜耐肠胃液性能分析：通过将人工肠液、胃液置于 36 ℃中震荡模拟人体肠胃环境。人工肠胃液的配置参照 2020 版《中国药典》[12]：人工胃液为胃蛋白酶浓度 0.01 g/mL、pH 为 1 的 HCl 溶液；人工肠液为胰酶浓度 0.01 g/mL、pH 为 6.8 的 0.0068 g/mL 磷酸二氢钾溶液。将复合膜裁剪成 6 片 1 cm×1 cm 的小块，依次置于人工胃液中 2 h 和肠液中 1 h，观察复合膜的崩解进程。

2 结果与讨论

2.1 复合溶液电导率和ζ电位的测定

溶液电导率作为表征离子导电性能的重要指标，可有效反映体系中带电物质的浓度及迁移特性。电导率的测定采用固定明胶浓度（3 wt%）与梯度海藻酸钠浓度（0.75 wt% - 6 wt%）的混合溶液，测得相同温度（50 ℃）下溶液的电导率变化规律。如 Fig.1 所示，所有溶液体系的电导率均随浓度增加呈现良好的线性增长趋势，符合电解质溶液的基本导电特性。值得注意的是，混合溶液的电导率实测值显著低于理论加和值，且随着海藻酸钠的比例增加，理论值与实际值的差值也越大，最大偏差可达 21%。说明在混合过程中明胶分子中的-NH_3^+与海藻酸钠的-COO^-基团通过静电相互作用形成了电中性复合物[13]。

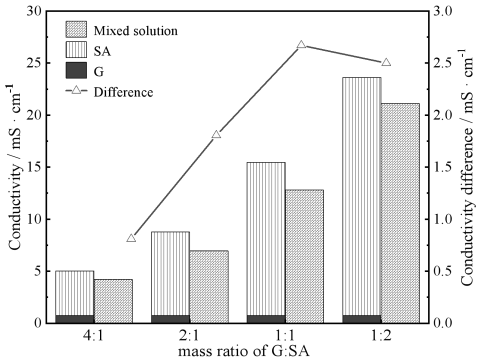


Fig. 1 Conductivity of gelatin (G) and sodium alginate (SA) systems with different mass ratios

ζ电位分析揭示了明胶-海藻酸钠复合体系的相互作用机制，ζ电位的测定采用固定海藻酸钠浓度（3 wt %）与梯度明胶浓度（0.375 wt % - 24 wt %）的混合溶液。如 Fig.2 所示，初始状态下，海藻酸钠溶液表现出显著的负电性（-27.27 mV），而纯明胶溶液仅呈现微弱正电性。随着体系中明胶含量的增大，体系ζ电位呈现明显的趋中性变化，当明胶与海藻酸钠质量比达到 1:1 时，ζ电位降至-8.84 mV。这一现象证实了两种生物大分子通过静电相互作用形成复合物，导致游离的海藻酸钠分子减少。当明胶的比例继续增加时，ζ电位不再发生显著变化，表明体系中海藻酸钠与明胶的复合反应已达到

饱和状态，两者以结合形态存在，明胶则为游离态，此时过量明胶的加入不会引起体系的改变。

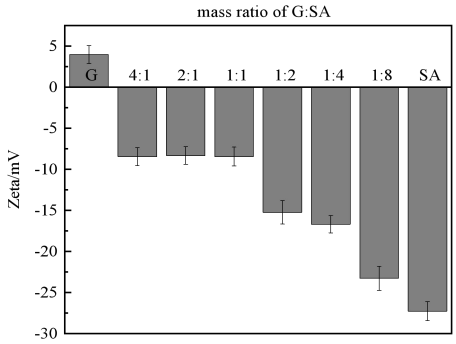


Fig. 2　ζ potential of gelatin and sodium alginate systems with different mass ratios

2.2 体系复合和凝固过程的原位红外分析

采用原位红外光谱技术在线监测了明胶和海藻酸钠溶液从混合到凝固过程中的动态变化，选取两者质量比为 4:1 的样品组，即明胶浓度为 12 wt %，海藻酸钠浓度为 3 wt %，系统地考察了复合体系分子间相互作用及二级结构的演变规律。如 Fig.3 所示，其中，明胶和海藻酸钠在 3250 cm^{-1} 附近处共同的宽吸收峰来自-OH 基团的伸缩振动，明胶在此处还有-NH 的特征峰与之重叠；明胶在 1634 cm^{-1}（酰胺 I 带，-C=O 的伸缩振动）、1536 cm^{-1}（酰胺 II 带，-NH 弯曲振动）以及 1238 cm^{-1}（酰胺 III 带，-CN 伸缩振动和-NH 弯曲振动）处均显示出典型的蛋白质二级结构特征峰[14]；海藻酸钠在 1594 cm^{-1} 和 1407 cm^{-1} 处出现的强吸收峰分别对应其羧酸根离子（$-COO^-$）的非对称和对称伸缩振动，1082 cm^{-1} 处和 1082 cm^{-1} 处的峰与 C-C 和 C-O 的伸缩振动有关[15]。

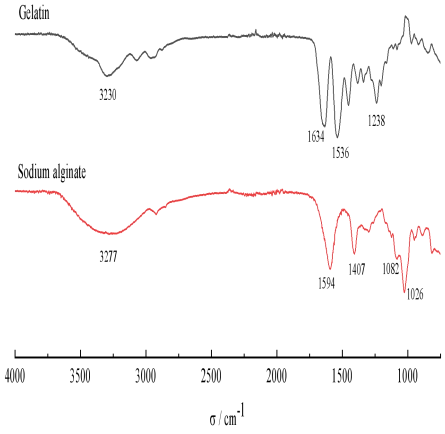


Fig. 3　FT-IR spectra of gelatin and sodium alginate

明胶和海藻酸钠的混合凝固过程的红外光谱图随时间的变化如 Fig.4 所示。采用去离子水作为采集背景，在 3230 cm^{-1} 附近观察到特征性的负向吸收峰，这一现象源于复合溶液中水分含量低于背景参比。随着时间的推移，1554 cm^{-1} 处出现新的特征峰，表明明胶中带正电荷的-NH_3^+与海藻酸钠中带负电荷的-COO^-基团之间存在静电相互作用，复合凝聚成新的酰胺基团，这种离子交联作用导致海藻酸钠电离度降低，亲水性减弱，从而显著提高了复合物的疏水特性。从第 5 min 起，酰胺 I 带特征峰从 1631 cm^{-1} 偏移至 1638 cm^{-1}，这代表复合物在凝固的过程中，明胶分子链通过分子内氢键重组，逐步形成典型的三螺旋结构。同时，3222 cm^{-1} 处的-OH 特征峰表现出明显的蓝移和增宽效

应，这可能是海藻酸钠的-OH 与明胶的-NH_2 之间形成了分子间氢键网络[16]。这些分子水平的相互作用，包括静电作用、氢键形成和蛋白质构象转变，协同促成了具有独特 pH 响应特性的致密凝胶网络结构的形成，为理解复合材料的溶胀和收缩行为提供了分子机制层面的解释。

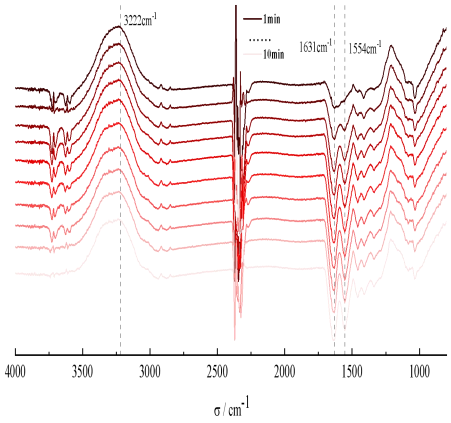


Fig. 4　In-situ FT-IR spectra for the G-SA composite process

2.3 复合溶液的荧光光谱分析

内源性荧光对蛋白质的荧光氨酸残基所处微环境的变化特别敏感，常作为检测蛋白质空间结构变化的手段[17]。在复合体系中，海藻酸钠不含荧光结构，而明胶作为一种由胶原不完全水解得到的蛋白质，肽链上含有酪氨酸和苯丙氨酸这两种自发荧光氨基酸[18]，能通过荧光光谱观测其分子内部分氨基酸排列状态。

不同质量比的明胶和海藻酸钠溶液的荧光光谱图如 Fig.5 所示，分别为 50 ℃（a）和 10 ℃（b）时的数据。温度从 50 ℃降至 10 ℃时，所有样品均出现荧光增强现象，这一变化主要源于温度对物质荧光强度的影响，但该效应随海藻酸钠的比例增加而显著减弱。结合本体系特点，这一与原料比例负相关的淬灭可归因于两种可能的机理：一是明胶链上的酪氨酸和苯丙氨酸残基在复合过程中被带负电的海藻酸钠链物理掩埋或包覆，导致其与溶剂水分子的接触减少，荧光发生静态淬灭；二是复合作用诱导明胶链构象发生变化，促使部分荧光氨基酸残基进一步折叠进入明胶自身的三螺旋疏水区域内部[19]，复合物整体在水性溶液中更加稳定。

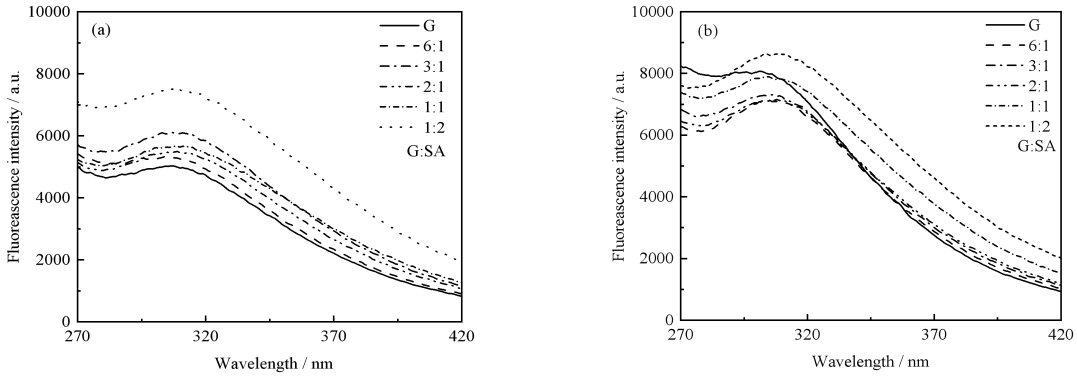


Fig. 5　Fluorescence spectra of the composite solution at (a) 50 ℃ and (b) 10 ℃

2.4 复合溶液的紫外光谱分析

溶液中的明胶为胶原蛋白部分水解的产物，与胶原蛋白结构相似，每 1000 个氨基酸残基中含有 14 个苯丙氨酸残基和 3 个酪氨酸残基，不含色氨酸[18]。不同的酪氨酸和苯丙氨酸残基会产生不同的紫外吸收峰，根据氨基酸残基的相对移动可以反映出蛋白质三维构象的变化。明胶和海藻酸钠的复合溶液的紫外吸收光谱如 Fig.6 所示。

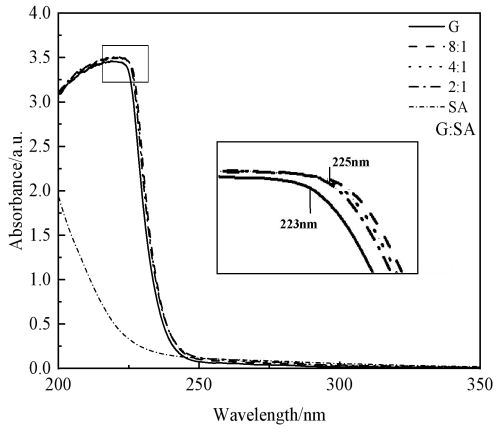


Fig.6　UV absorption spectra of G-SA composite solutions with different mass ratios

在近紫外光谱研究范围内，未检测到海藻酸钠的显著吸收峰，表明该样品中不存在蛋白质污染。相比之下，明胶溶液在λ=223 nm 处有一宽吸收带，该吸收特征主要归因于组氨酸和精氨酸残基中氮原子的非共享电子影响，以及酪氨酸等族氨基酸的共轭π电子体系影响[20]。

在明胶溶液中加入海藻酸钠后，观察到明胶最大吸收波长从 223 nm 红移到 225 nm，同时吸收带变宽，且随着明胶比例的增加，偏移距离也越远。这一现象表明，在复合过程中主要是明胶的结构被改变，即对应氨基酸的构象发生了变化，可能是组氨酸和精氨酸残基中氨基基团与海藻酸钠的羧基之间的静电作用，以及海藻酸钠的羟基与氨基酸间形成的氢键。

2.5 复合膜的原子力显微镜图像分析

用原子力显微镜（AFM）观察复合膜的纳米结构有助于阐明明胶和海藻酸钠的纳米聚集行为，这与宏观性质有关[21]。选取了明胶与海藻酸钠质量比为 4:1 的样品组，分别拍摄 12 wt%纯明胶膜，3 wt%纯海藻酸钠膜，以及同浓度复合膜的 AFM 图像，观测结果如 Fig.7 所示，显然，明胶与海藻酸钠复合体系的纳米结构与其单一组分相比具有显著差异。

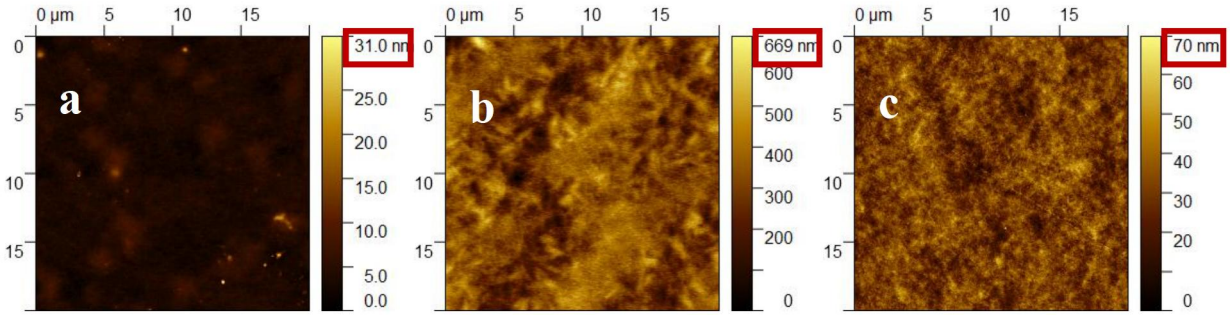


Fig. 7　AFM images of (a) gelatin, (b) sodium alginate, and (c) the gelatin/sodium alginate composite system

单一明胶组分呈现不规则的小团状聚集体，分布较为松散；而海藻酸钠虽同样表现为无规聚集的团块结构，但其平均直径和高度明显大于明胶。明胶-海藻酸钠复合体系尽管仍缺乏有序性，但其纳米颗粒分布更为均匀，且平均尺寸（包括直径与高度）显著低于纯海藻酸钠。这一结果证实，两

种物质的复合有效抑制了各自的团聚倾向，并通过分子间交联作用形成了更为致密且均匀的三维网络结构。复合膜增强的稳定性可能与这种结构演变密切相关，形成的均匀网络结构不仅降低了两组分的相分离程度，还可能通过静电相互作用和氢键网络优化了内部相互作用形式，从而使材料在酸性的胃液中保持稳定。

2.6 复合膜的拉伸性能

明胶和海藻酸钠的相互作用同样体现在复合膜力学性能的变化上。明胶是一种延展性能较好的材料，其三螺旋结构使得明胶膜在面对外部拉力时具有一定的缓冲能力，而海藻酸钠的长单链结构使得海藻酸钠膜更脆更易断裂。如 Fig.8 拉伸测试显示，复合膜的断裂强度达到 52.73 MPa，较纯海藻酸钠膜的 38.44 MPa 提高 37%，且在不同明胶/海藻酸配比中，基本上明胶比例越高，复合膜的断裂强度越大，即整体的内部结构更稳定。这种力学行为的转变源于复合膜内部的结构重组，明胶与海藻酸钠的复合改变了明胶的三螺旋结构，使得复合膜不再具有明胶的延展性，但这种更紧密的内部交联网状结构使复合膜能承受更大的应力。

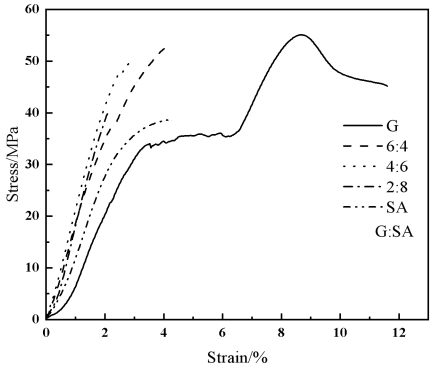


Fig. 8　Stress-strain curves of gelatin and sodium alginate composite membranes with different mass ratios

2.7 复合膜的接触角

静态接触角测试是表征固体表面润湿性的核心方法，能通过测量平衡状态下“固-液-气”三相交界处的夹角，来量化液体和固体表面的相互作用能力，快速判断固体亲疏水性[22]。

如 Fig.9 所示，对不同质量比的复合膜与去离子水及 HCl 溶液（pH 值与胃酸相近）的接触角进行了测试。结果显示，两种纯物质膜均表现出较好的亲水性，这与明胶可溶于热水、海藻酸钠易溶于水的特性相符。随着海藻酸钠在复合膜中比例的增加，接触角逐渐减小，但所有复合膜的接触角均大于纯物质膜，表明明胶与海藻酸钠之间存在相互作用，导致复合膜的亲水性降低。当液相由水替换为 HCl 溶液时，复合膜接触角随海藻酸钠比例增加呈现增大趋势，这可能是由于海藻酸钠虽具较强亲水性，但其在酸性环境中的亲和能力较弱所致。综上所述，明胶与海藻酸钠复合后，复合膜对两种液体的相容性均有不同程度下降，由此可合理推测，复合膜的结构相较于纯物质膜更为致密和稳定。

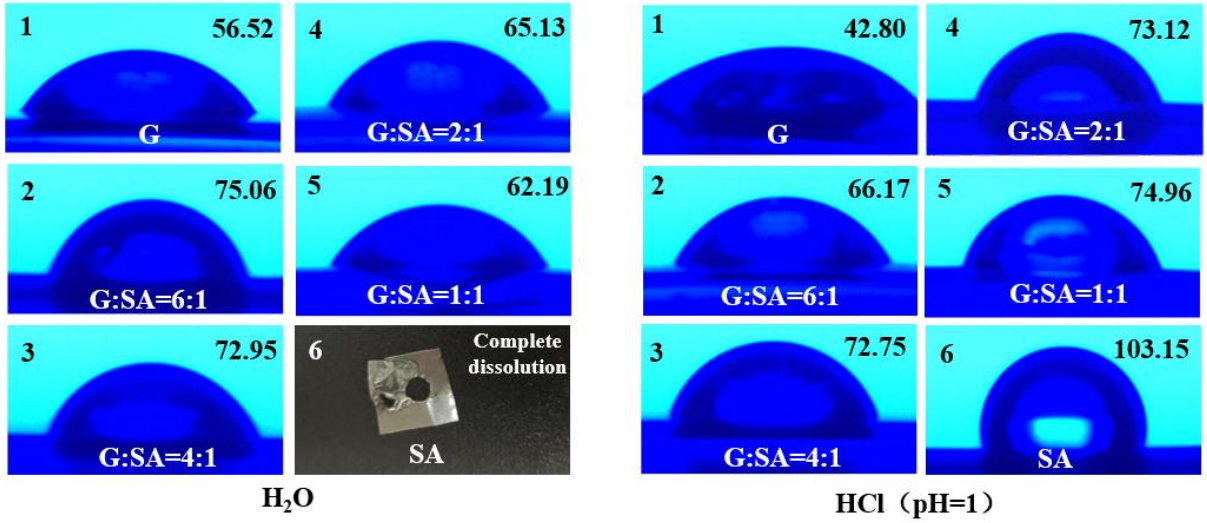


Fig. 9　Contact angles of composite membranes with different proportions in water/HCl buffer solution

2.8 复合膜溶胀程度

通过测量不同原料质量比的复合膜在 HCl 缓冲溶液中的溶胀率，评估其与胃肠道中 pH 值相对应的溶胀行为。Fig.10(a)显示了不同质量比的复合膜在与胃液相同的 pH 1 条件下的溶胀率。结果表明，随着海藻酸钠含量的增加，复合膜的溶胀率逐渐降低。其中，海藻酸钠含量最低的纯明胶膜在浸泡 10 min 后完全溶解；而海藻酸钠含量最高的纯海藻酸钠膜溶胀率仅为 4.85%。另外，复合膜在与肠液相同 pH 6.8 的条件下完全溶解，其溶胀比可视为趋于无穷大。Fig.10(b)为质量比 G:SA=4:1 的复合膜在不同 pH 条件下的溶胀比，可见复合膜在低 pH 条件下更稳定。

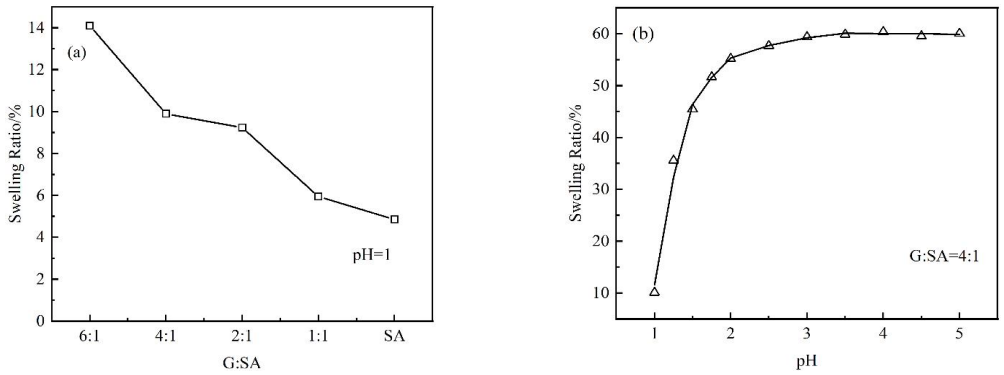


Fig. 10　Changes in swelling ratios of (a) composite membranes with different raw material quality ratios under acidic conditions, and (b) the same composite membranes under different pH conditions

由此可知，复合膜在溶液中的溶胀崩解程度与原料比例和溶液 pH 值有关，考虑到海藻酸钠本身在酸性条件下收缩的特性[23]，可以推测在酸性环境下，海藻酸钠链中的-COO^-被质子化，形成-COOH，使得复合膜内部的氢键相互作用力增强，抑制了水分子的渗透，使得复合膜在胃液中能长时间稳定存在；类似的，在偏中性的 pH 环境中，-COOH 发生去质子化，分子内氢键减弱，复合膜溶胀率上升；同时，由于这种 pH 响应效应主要源于复合膜中的海藻酸钠，因此复合膜中海藻酸钠的质量比越大，复合膜在酸性环境中越稳定。

2.9 复合体系结构示意模型

基于上述实验结果，证实明胶与海藻酸钠间存在氢键和离子键的作用力，在混合后形成了具有协同效应的复合体系。明胶三螺旋结构的形成与稳定高度依赖其肽链骨架间的氢键网络，外部引入的海藻酸钠作为一种氢键作用体，很可能对此固有网络产生竞争或干扰。同时，原子力显微镜图像也显示，复合膜形成了更为致密、均匀的三维网络结构。这种宏观形貌的变化，暗示分子水平的组装机制可能发生了改变。

基于以上关联性证据，绘制了如 Fig.11 所示的复合体系结构示意图[24]。在溶胶状态下，明胶的多肽链呈现无规卷曲构象；随着温度降低，其分子链通过分子间或分子内相互作用形成三螺旋结构域。当海藻酸钠引入明胶体系后，导致明胶的聚集形态发生明显改变，从原本的块状团聚转变为分布更为均匀紧密的网状交联，此时复合体系的排列更加规整致密，这种结构使得复合体系同时拥有了在酸性溶液中收缩，在中性溶液中缓慢溶胀的特点，这种双重响应行为满足了作为肠溶胶囊壳材料的胃不溶、肠溶的要求。

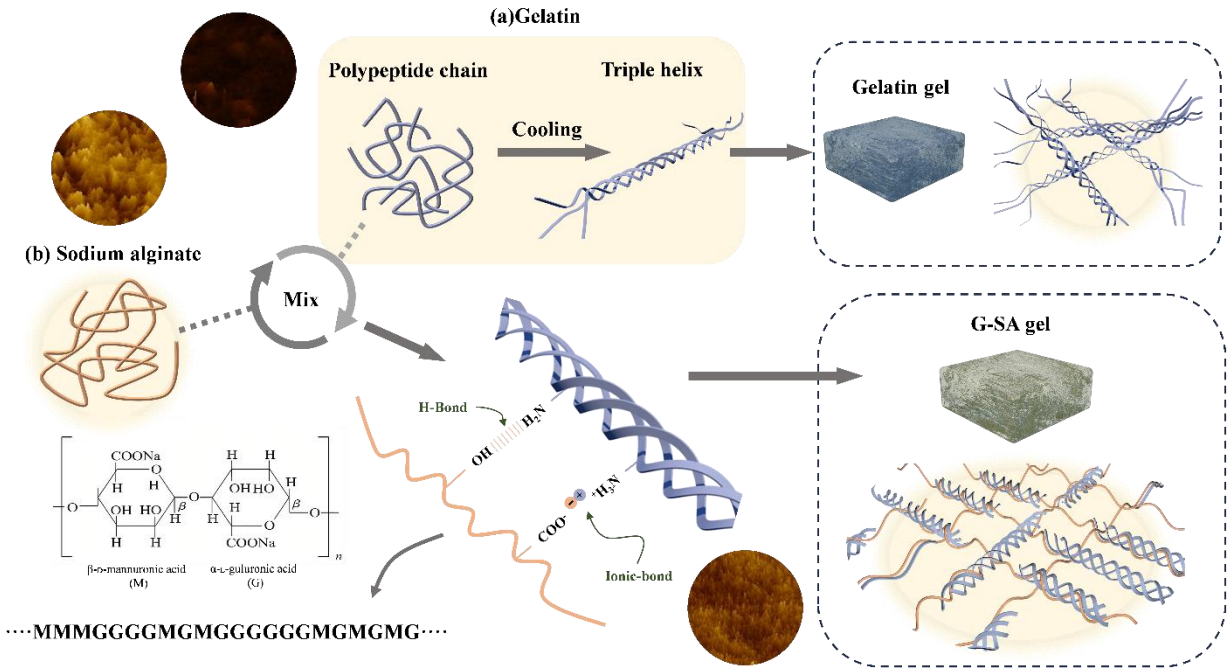


Fig. 11　Schematic diagram illustrating the mechanism of interaction between gelatin and sodium alginate

2.10 复合膜耐肠胃液性能及滴丸工艺验证

复合膜在不同条件下的崩解情况如 Tab.1 所示。可见复合膜的胃肠选择性崩解行为与其组成密切相关。当明胶与海藻酸钠的质量比低于 4:1 时，复合膜在人工胃液中表现出显著增强的结构稳定性，满足胃不溶的要求，这一结果与 Fig.10(a)的结果相似。复合膜在肠液中的崩解时间均在 1 h 以内，达到肠溶要求，且明胶的比例越小，胶囊崩解速度越快，这使得内容物的释放效率更高；但同时成膜时间也增加，这可能会导致在实际滴丸生产过程中，胶囊无法顺利成型。这一点在后续实际滴丸生产过程中也得到一定验证，明胶与海藻酸钠的质量比为 2:1 和 1:1 的样品，在滴制过程中均

因凝固速度不足而无法出现了明显的粘连现象，无法稳定形成独立的球形胶囊。综上所述，明胶:海藻酸钠=4:1 的复合膜是最为合适的肠溶胶囊壳材质。

Tab. 1　Disintegration time of the composite membrane in the gastrointestinal fluid components

G:SA (mass ratio)	Film thickness(mm)	Artificial gastric juice	Artificial intestinal juice	Film-forming time (25℃)
G	0.177±0.022	10min	20min	5min
6:1	0.425±0.022	1h	40min	5min
4:1	0.276±0.015	＞2h	35min	10min
2:1	0.123±0.017	＞2h	20min	25min
1:1	0.080±0.008	＞2h	10min	25min
SA	0.019±0.009	＞2h	1min	24h

3　结论

本文分析讨论了明胶-海藻酸钠复合体系的相互作用机制，并据此开发了一种适用于滴丸制剂的新型肠溶胶囊壳配方。在该复合体系中，明胶和海藻酸钠通过离子键和氢键相互作用，形成了一种更为致密均匀的结构，该结构显著延长了膜材在接近中性的肠液中的崩解时间，从而实现了药物的缓释功能；海藻酸钠分子中的-COO^-基团在酸性条件下质子化为-COOH，赋予复合膜在胃液中的稳定性，表现出良好的耐胃液特性；明胶独特的温度响应性使得复合体系能迅速在溶胶和凝胶状态间切换，当明胶与海藻酸钠以 4:1 的质量比复合时，体系在滴丸制备过程中能够通过小幅度降温顺利成型，有效克服了传统滴丸工艺中胶囊成型困难的技术瓶颈。这些发现显著拓展了明胶-海藻酸钠复合材料在药物递送系统和功能食品等领域的应用前景。

参考文献：

[1] Moghrabi F S, Fadda H M. Drug physicochemical properties and capsule fill determine extent of premature gastric release from enteric capsules[J]. Pharmaceutics, 2022, 14: 2505.

[2] 路春玲, 冯强, 陈虹, 等. 一次成型植物肠溶空心胶囊的制备及性能测试[J]. 中国药学杂志, 2015, 50(23): 2057-2063.

Lu C L, Feng Q, Chen H, et al. Preparation and performance test of vegetable enteric hollow capsules by one-line molding process[J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2015, 50(23): 2057-2063.

[3] Jing Z H, Ma Y L, Zhu J. Application of a novel electrostatic dry powder coating technology on capsules for enteric release[J]. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2022, 68: 103058.

[4] Bamidele O P, Atefeh A R, Emmambux M N. Encapsulation of ascorbyl palmitate in corn starch matrix by extrusion cooking: release behavior and antioxidant activity[J]. Food Chemistry, 2023, 399: 133981.

[5] Zhang H, Lim K H B, Xu X, et al. An approach to mass produce peppermint oil-sodium alginate composite microcapsules by drop-on-demand system loaded with stabilized nanoemulsion[J]. Materials Technology, 2023, 38: 2273701.

[6] Yu X H, Chen L F, Liuroulan L, et al. Influence of κ-carrageenan/gellan gum ratios on the capsule properties of enteric plant dropping pills[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2025, 321: 146285.

[7] 程相林, 王晨, 孙世昌, 等. 多元食品胶复合制备胶囊及配方优化[J]. 应用化工, 2022, 51(5): 1226-1230.
Cheng X L, Wang C, Sun S C, et al. Preparation of capsules and formulation optimization from multiple food glue compounds[J]. Applied Chemical Industry, 2022, 51(5): 1226-1230.

[8] Bennacef C, Desobry-Banon S, Probst L, et al. Advances on alginate use for spherification to encapsulate biomolecules[J]. Food Hydrocolloids, 2021, 118: 106782.

[9] Abbasiliasi S, Shun T J, Ibrahim T A T, et al. Use of sodium alginate in the preparation of gelatin-based hard capsule shells and their evaluation in vitro[J]. RSC Advances, 2019, 28: 16147-16157.

[10] Draget K I. 29-Alginates[M]// Phillips G O, Williams P A. Handbook of hydrocolloids. 2nd ed. Witney: Woodhead Publishing, 2009: 807-828.

[11] Jing H J, Huang X, Du X J, Mo L, et al. Facile synthesis of pH-responsive sodium alginate/carboxymethyl chitosan hydrogel beads promoted by hydrogen bond[J]. Carbohydrate Polymers, 2022, 278: 118993.

[12] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:四部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.

[13] 陈海华, 于芮, 王雨生. 明胶与海藻酸钠的静电复合机制及热动力学分析[J]. 食品科学, 2021, 42(8): 52-59.
Chen H H, Yu R, Wang Y S. Mechanism and thermodynamic characterization of electrostatic complexation between gelatin and sodium alginate[J]. Food Science, 2021, 42(8): 52-59.

[14] Skopinska-Wisniewska J, Tuszynska M, Olewnik-Kruszkowska E. Comparative study of gelatin hydrogels modified by various cross-linking agents[J]. Materials, 2021, 14: 396.

[15] Serafin A, Culebras M, Collins M N. Synthesis and evaluation of alginate, gelatin, and hyaluronic acid hybrid hydrogels for tissue engineering applications[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2023, 233: 123438.

[16] 倪芳芳. 海藻酸钠-明胶水凝胶珠对植物乳杆菌和姜黄素的共包埋机制研究[D]. 杭州: 浙江工商大学, 2022.
Ni F F. Study on the co-encapsulation of Lactobacillus plantarum and curcumin by alginate-gelatin hydrogel beads[D]. Hangzhou: Zhejiang Gongshang University, 2022.

[17] Dufour C, Dangles O. Flavonoid-serum albumin complexation: determination of binding constants and binding sites by fluorescence spectroscopy[J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects, 2005, 1721: 164-173.

[18] Sworn G. 9-Gellan gum[M]// Phillips G O, Williams P A. Handbook of hydrocolloids. 2nd ed. Witney: Woodhead Publishing, 2009: 142-163.

[19] Liu C H, Song J, Wang L L, et al. The impacts of different modification techniques on the gel properties and structural characteristics of fish gelatin[J]. Food Hydrocolloids, 2025, 158: 110536.

[20] Voron'ko N G, Derkach S R, Vovk M A, et al. Formation of κ-carrageenan–gelatin polyelectrolyte complexes studied

by ^{1}H NMR, UV spectroscopy and kinematic viscosity measurements[J]. Carbohydrate Polymers, 2016, 151: 1152-1161.

[21] Sow L C, Toh N Z Y, Wong C W, et al. Combination of sodium alginate with tilapia fish gelatin for improved texture properties and nanostructure modification[J]. Food Hydrocolloids, 2019, 94: 459-467.

[22] Pulla-Huillca P V, Gomes A, Quinta Barbosa Bittante A M, et al. Wettability of gelatin-based films: the effects of hydrophilic or hydrophobic plasticizers and nanoparticle loads [J]. Journal of Food Engineering, 2021, 297: 110480.

[23] Wang Y X, Yang X Y, Li L. Formation of pH-responsive hydrogel beads and their gel properties: Soybean protein nanofibers and sodium alginate[J]. Carbohydrate Polymers, 2024, 329: 121748.

[24] 方菁菁. 卡拉胶与决明胶共混体系特性的研究[D]. 厦门: 集美大学, 2024.
Fang Q Q. Research on properties of carrageenan and senna Tora gum mixed system[D]. Xiamen: Jimei University, 2024.

Preparation and Interaction Mechanism of Gelatin/Sodium Alginate Guttate Pills Enteric-Coated Capsules

Jiawei Duan, Tao Xia

(School of Chemistry, Chemical Engineering and Life Sciences, Wuhan University of Technology, Wuhan 430000, China)

ABSTRACT: The gelatin/sodium alginate composite system is widely utilized in the food and pharmaceutical industries due to its excellent acid resistance, hydrophilicity, and temperature sensitivity. This study aimed to fabricate an enteric-coated composite guttate pills using gelatin (G) and sodium alginate (SA) as raw materials, to investigate the composite system, analyzed the changes in its internal three-dimensional structure, examined the effects of different sodium alginate/gelatin mass ratios on the composite film, and validated the enteric characteristics of the composite film through simulation of the artificial gastrointestinal environment. Results indicate that gelatin and sodium alginate formed a more compact and homogeneous composite structure through intermolecular interactions such as ionic bonds and hydrogen bonds. The unique structural feature endows the composite film with excellent enteric selectivity. Furthermore, when the mass ratio of gelatin to sodium alginate is 4:1, the composite solution can form a film rapidly upon cooling. This addresses the challenge of difficult molding in the production process of guttate pills and significantly optimizes the traditional capsule manufacturing process.

Keywords: gelatin; sodium alginate; enteric-coated capsules