

图 3 大黄酚纳米囊透射电镜照片

Fig 3 Electron microscope photograph of chrysophanol loaded nanocapsules

遇水自动聚合、低毒、生物降解性和生物相容性等特点^[10], 因此实验以聚氰基丙烯酸丁酯作为纳米囊的包封材料, 制备大黄酚纳米囊。

由于 α 氰基丙烯酸丁酯的聚合是以 H_2O 中的 OH^- 作引发剂^[11], 所以 pH 值是影响粒径大小和分布的最关键的因素。最适合的 pH 值为 2~3, 这可能是因为 pH 值太低时, OH^- 太少, 聚合反应太慢, 不易成核; pH 值太高时, OH^- 太多, 聚合反应太快, 易结块, 故本实验中选择的 pH 值因素水平为 2、4、6。

目前制备聚氰基丙烯酸丁酯纳米囊的方法主要有两类: 一类是乳化聚合法; 另一类是界面聚合法。乳化聚合法适用于水溶性对酸稳定药物的制备, 所得纳米粒为骨架型的纳米球。而界面聚合法适用脂溶性药物的制备, 且所得纳米粒为油核型或水核型的膜核结构的纳米囊。由于大黄酚几乎不溶于水, 所以不宜用乳化聚合法制备其纳米球, 故选用界面聚合法制备大黄酚聚氰基丙烯酸丁酯纳米囊。

在加入 α 氰基丙烯酸丁酯时, 实验采用醋酸乙酯稀释后加入或预先将磁子放在一定酸度的水溶液中浸泡一段时间, 以防止 α 氰基丙烯酸丁酯加入后因局部浓度过高或磁子表面 pH 值过高, 分散不均

匀, 结成团块^[12]。

文献报道用超速离心法测定纳米粒的包封率, 通常是测定离心后的上清液中游离的药物质量浓度, 再通过总药量减去游离药物的量得包裹在纳米粒中的药量。但由于丙酮被蒸出后溶剂只有水, 而大黄酚的水溶性极差, 游离的大黄酚会在上清液水中析出。所以在浓缩后的混悬液中加入甲醇定容, 可以充分溶解未包含的大黄酚, 再测定和计算包封率。

参考文献:

- [1] 沈丽霞, 李淑娟, 张丹参, 等. 大黄酚对小鼠记忆障碍的作用及其机制分析[J]. 中国药理学通报, 2003, 19(8): 906
- [2] 桑雁, 韩清, 王宪波, 等. 大黄抗衰老作用的实验研究[J]. 新乡医学院学报, 1996, 13(1): 13-15
- [3] 张丹参, 张力. 大黄酚对大鼠肝过氧化脂质含量的影响[J]. 张家口医学院学报, 1999, 16(1): 1-2
- [4] 陆琴, 汪世龙, 姚思德. 聚氰基丙烯酸烷基酯纳米载体制备工艺的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2005, 36(12): 780-783
- [5] 许利敏, 李新中, 肖菁. 齐墩果酸聚氰基丙烯酸正丁酯纳米囊在小鼠体内的肝靶向研究[J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(9): 1198-1200
- [6] 张丹参, 张力, 薛贵平, 等. 大黄酚的抗衰老作用[J]. 中国医院药学杂志, 2005, 25(1): 15-17
- [7] 潘见, 田甜, 陈彦. 脑靶向银杏内酯聚氰基丙烯酸正丁酯纳米球的制备方法比较[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(5): 1210-1211
- [8] 肖菁, 李新中, 刘韶, 等. 界面聚合法制备齐墩果酸聚氰基丙烯酸正丁酯纳米囊及其质量考察[J]. 中国药房, 2006, 17(20): 1551-1554
- [9] 陈岩, 陈大为, 胡海洋, 等. 布洛芬聚氰基丙烯酸烷基酯纳米粒的制备[J]. 沈阳药科大学学报, 2007, 24(12): 740-743
- [10] 胡俊, 刘玉玲. 载药纳米粒的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2004, 35(5): 310-314
- [11] 李范珠, 胡晋. 阿霉素纳米囊的制备工艺及其毒性试验[J]. 中国现代应用药学杂志, 2006, 23(6): 474-477
- [12] 孟庆刚, 倪京满, 许有瑞. 氢溴酸高乌甲素聚氰基丙烯酸异丁酯纳米囊的制备工艺研究[J]. 中国药学杂志, 2006, 41(7): 557-558

温度敏感型盐酸小檗碱眼用原位凝胶的制备研究

郝吉福, 赵雪梅, 王建筑, 郭丰广, 孝建华, 孔志峰

(泰山医学院药学院, 山东 泰安 271000)

摘要: 目的 制备温度敏感型盐酸小檗碱眼用原位凝胶。方法 以泊洛沙姆 407 和 188 为温敏材料, 采用搅拌子法测定溶液凝胶相转变温度优化处方; 采用高效液相色谱法测定盐酸小檗碱。结果 温度敏感型原位凝胶的胶凝温度随泊洛沙姆 407 浓度增大而降低, 随泊洛沙姆 188 浓度增加先升高后降低, 模拟泪液的稀释可使胶凝温度升高, 建立了泪液稀释后相变温度与泊洛沙姆浓度的拟合方程, 经 Design Expert 软件优化盐酸小檗碱温敏眼

①收稿日期: 2009-08-27

基金项目: 山东省高等学校科技计划项目(J09LF76)

作者简介: 郝吉福(1976—), 男, 山东省泰安市人, 讲师, 现在泰山医学院从事药剂学的教学及中药与天然药物新剂型研究与开发工作。Tel: 15864769568 E-mail: haojifu@163.com

用原位凝胶的处方为 25% 泊洛沙姆 407 和 4.19% 泊洛沙姆 188; 优化处方在 29.7℃ 为自由流动的液体, 泪液稀释后在 34.5℃ 能够发生相变形成凝胶。结论 该眼用温度敏感凝胶符合眼部应用要求, 体现出良好的眼部应用前景。

关键词: 盐酸小檗碱; 泊洛沙姆; 原位温敏凝胶; 制备

中图分类号: R284.2

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2010)04-0550-06

Optimization of thermosensitive *in situ* gel system containing berberine hydrochloride for ocular use

HAO Jifu, ZHAO Xue mei, WANG Jiar zhu, GUO Feng-guang, XIAO Jiar-hua, KONG Zhifeng

(Department of Pharmacy, Taishan Medical University, Taishan 271000, China)

Abstract: Objective To prepare a thermosensitive *in situ* gel system containing berberine hydrochloride for ocular use. **Methods** The *in situ* thermosensitive gel system of berberine hydrochloride was prepared by Poloxamer 407 (P407) and Poloxamer 188 (P188) as thermosensitive materials, the formulation was optimized by determining solution gelation conversion temperature by using stirring method. The content of berberine hydrochloride was determined by HPLC. **Results** The gelation temperature of *in situ* thermosensitive gel containing berberine hydrochloride formulations lowered as the P407 concentration increased, as the P188 concentration increased gradually the gelation temperature initially increased to maximum and then decreased. The gelation temperature all increased after simulated tear fluid (STF) dilution. The fitted equation was established for the gelation temperature with the concentration of Poloxamer solutions after diluted by STF. An optimized formulation by Design Expert software was freely flowing liquid at 29.7℃ and convert to a firm gel at 34.5℃ after STF diluted. **Conclusion** *In situ* thermosensitive gel system complies with the requirement for ophthalmic application and shows great potential in ocular application.

Key words: berberine hydrochloride; Poloxamer; *in situ* thermosensitive gel; preparation

眼睛是非常敏感的器官, 眼部解剖学、生理学的特征能够使其避免外来刺激, 同时由于泪液分泌、鼻泪管排出及眨眼反射等, 这些结构保护机制造成药物在眼部停留时间较短而使药物吸收减少, 因而生物利用度较低^[1]。在眼部给药方式中, 人们设计了各种药物传递系统增加药物在眼部的吸收, 解决的目的主要集中于延长药物与眼球表面接触时间和改善药物在角膜的通透性。凝胶剂是研究较多的经皮给药新剂型之一^[2], 而温度敏感型眼用原位凝胶利用了高分子聚合物材料对外界特定环境变化的响应, 表现出由溶液向凝胶的相转变过程; 室温下制剂以液体形式给药, 经结膜囊内给药后, 能迅速在眼内发生相转变成半固体状凝胶, 黏附于角膜和结膜囊表面, 延缓药物释放, 使药物在眼部的滞留时间延长, 从而提高生物利用度。因此原位凝胶是眼用制剂的优良载体, 为眼部药物传递提供新的给药系统^[2]。泊洛沙姆(Poloxamer)为聚氧乙烯(PEO)和聚氧丙烯(PPO)组成的 A-B-A 型嵌段共聚物, 是非离子型表面活性剂, 由于其独特的热敏可逆性凝胶转变特征, 逐渐成为使用最广泛的热敏材料之一^[3]。

黄连为一传统中药, 在历代中医文献中多见配伍黄连治疗各类眼病的方剂, 常用于目赤肿痛、眼目红肿等。黄连的有效成分为生物碱, 其中小檗碱量最高, 以盐酸盐的状态存在于黄连中。盐酸小檗碱的定量研究相对较多, 主要方法为 HPLC 法^[4], 而制剂研究相对较少。现代以盐酸小檗碱的制剂主要有片剂、注射剂、胶囊剂等用于肠道细菌感染, 在眼部应用方面剂型有黄连素滴眼剂。盐酸小檗碱口服制剂具有肝首过效应, 在水中难溶解, 吸收差, 将其制成纳米乳可有效提高盐酸小檗碱的生物利用度^[5]。本实验以盐酸小檗碱为模型药物, 以泊洛沙姆为温敏材料, 将其设计成眼用原位凝胶, 使其具备液体与凝胶制剂的优点, 以液体状态加载药物, 以期解决常规眼用液体制剂眼部滞留时间短、生物利用度不高的问题, 克服普通眼用凝胶铺展性较差、剂量不易控制的问题^[6], 为传统中药眼部药物传递提供新的给药系统。

1 材料与试剂

95-1 型磁力搅拌器(上海司乐仪器有限公司); FC-104 型分析天平(上海恒平科学仪器有限

公司); 温度计(量程: 100 ℃, 精密度: 0.1 ℃); KDM 型调温恒温水浴锅(山东鄞城精佳仪器有限公司)。

泊洛沙姆 407(Poloxamer 407)、泊洛沙姆 188(Poloxamer 188)由 BASF 提供; 盐酸小檗碱对照品(批号 0810263, 中国药品生物制品检定所); 盐酸小檗碱粗品由泰山医学院药学院天然药化实验室提供; AB-8 大孔吸附树脂(天津市巴斯夫化工有限公司); 其余所用试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 盐酸小檗碱的分离纯化: 取盐酸小檗碱粗品, 用蒸馏水加热溶解后滤过, 滤液用 10% NaOH 溶液调节 pH 8, 作为上柱液。将上柱液缓缓注入大孔吸附树脂分离柱中, 先用蒸馏水洗去水溶性杂质, 再以 50% 乙醇(pH 8)为洗脱剂, 体积流量 1 mL/min。洗脱液每 10 mL 收集一管, 洗脱液随时 TLC 展版与对照品对照直至洗脱液中无盐酸小檗碱存在。合并收集的洗脱液减压浓缩, 挥干乙醇, 浓缩液静置一夜, 逐渐析出盐酸小檗碱, 抽滤, 进行重结晶, 测定盐酸小檗碱的质量分数为 98.65%, 收率为 7.44%。

2.2 盐酸小檗碱眼用温敏凝胶处方优化

2.2.1 泊洛沙姆溶液的配制: 采用冷溶法^[7]制备凝胶溶液。将泊洛沙姆均匀撒在水面上, 然后置于 4 ℃冰箱冷藏过夜, 使其慢慢充分溶胀并溶解后, 得到澄清、无团块、分散均匀的溶液备用。

2.2.2 胶凝温度的测定方法: 参考文献方法^[8], 采用“搅拌子法”测定胶凝温度。将泊洛沙姆溶液储存于 4 ℃冰箱中, 测定时在 6 mL 西林瓶中盛有一定量溶液, 插入温度计, 使水银球完全浸没在凝胶溶液; 同时于西林瓶中放置 0.5 cm × 1.0 cm 的搅拌子, 调节搅拌速率为 150 r/min, 保持水浴以 1.0~2.0 ℃/min 速度缓慢升温, 观察搅拌子停止转动时的温度, 定义此时的温度为胶凝温度。每个样品平行测定 3 次, 结果取平均值。

2.2.3 不同浓度泊洛沙姆 407 对胶凝温度的影响: 许多研究表明^[7,8], 泊洛沙姆 407 溶液的胶凝温度呈现浓度依赖性, 即高浓度的泊洛沙姆溶液在较低温度下即可发生胶凝, 反之胶凝温度较高。当质量浓度低于 15% (0.15 g/mL) 时则失去胶凝能力。实验考察了一系列不同浓度的泊洛沙姆 407 溶液, 依据 2.2.1 项下方法配制成质量浓度为 16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、25% 的溶液, 按 2.2.2 项下测定相变温度。结果见图 1。可见质量浓度高于 18% (0.18 g/mL) 的泊洛沙姆 407 溶液受热后能够可逆的形成透明的凝胶, 当温度降低时又

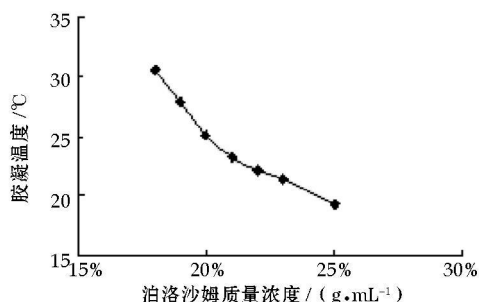


图 1 不同浓度泊洛沙姆 407 溶液对胶凝温度影响

Fig 1 Influence of Poloxamer 407 at different concentration on gelation temperatures

能变成澄清溶液, 其相变温度随泊洛沙姆 407 浓度的增大而下降, 浓度越高, 胶凝温度越低。

2.2.4 泊洛沙姆 188 与泊洛沙姆 407 对凝胶温度的影响: 将不同量的泊洛沙姆 407 和泊洛沙姆 188 加入 100 mL 蒸馏水中, 依据 2.2.1 项下方法制成不同浓度的泊洛沙姆水溶液, 按 2.2.2 项下方法测定其相变温度。结果见图 2。可以看出, 少量泊洛沙姆 188 即可对泊洛沙姆 407 的相变温度的改变产生影响。随着泊洛沙姆 188 加入的量的增加, 相变温度逐渐上升。利用 SPSS 统计软件将相变温度 (Y_1) 对泊洛沙姆 407 浓度 (C_{407})、泊洛沙姆 188 浓度 (C_{188}) 进行多元线性回归, 回归方程为: $Y_1 = 236.73 - 17.74 \times C_{407} + 6.24 \times C_{188} - 0.21 \times C_{407} \times C_{188} + 0.36 \times C_{407}^2 + 0.064 \times C_{188}^2$ 。

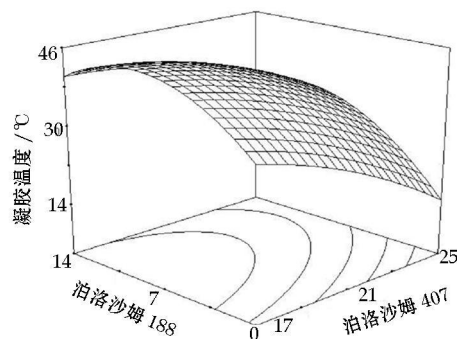


图 2 不同浓度泊洛沙姆 407 和 188 对胶凝温度的影响

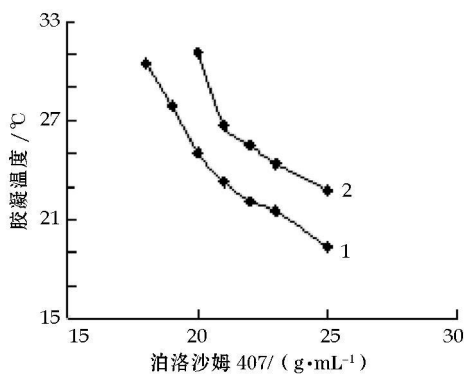
Fig 2 Interaction between Poloxamer 407 and Poloxamer 188 at various levels on gelation temperatures

尽管泊洛沙姆 407 和泊洛沙姆 188 对溶液的相变温度均有显著影响, 但从回归方程可以看出, 泊洛沙姆 407 的浓度对相变温度的影响更大。因此结合眼用温敏凝胶贮存及使用情况, 选择不同比例的泊洛沙姆 407 和泊洛沙姆 188 使其具有适合的相变温度。

2.2.5 泪液稀释对泊洛沙姆溶液的影响: 文献报道^[9], 溶液型眼用制剂每滴的体积平均为 40 μL, 而结膜囊内泪液的体积为 7 μL。泊洛沙姆溶液滴入到结

膜囊内后与泪液的混合过程存在两种极端可能: 最好的情况是未经泪液稀释就已形成凝胶, 这样可以保证体温敏感凝胶制剂获得较理想的眼部滞留时间; 最差的情况是首先完全与泪液混合, 然后再形成凝胶。因此将泊洛沙姆溶液与模拟泪液按体积比 40: 7 的比例混合, 并分别考察其混合前后的胶凝能力, 以便理解泪液稀释浓度依赖型凝胶的体内过程。

根据泪液的电解质组成, 每升人工模拟泪液包括: 6. 7 g 氯化钠、0. 08 g 二水氯化钙和 2 g 碳酸氢钠。按上述组成配制人工模拟泪液, 用硼酸调节其 pH 值约为 7. 4^[10]。配制 16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、25% 的泊洛沙姆 407 溶液, 按 40: 7 的比例用模拟人工泪液稀释, 按照 2. 2. 1 项下方法测定其相变温度, 考察泪液稀释对泊洛沙姆 407 溶液相变温度的影响, 结果见图 3。可知经泪液稀释后, 凝胶相变温度上升。如 20% (0. 20 g/mL) 的泊洛沙姆 407 溶液, 相变温度为 25. 1 ℃, 泪液稀释后, 相变温度为 31. 1 ℃。低浓度的泊洛沙姆 407 溶液虽然能够发生相变, 但经泪液稀释后失去胶凝能力。如 19% (0. 19 g/mL) 的泊洛沙姆 407 溶液的相变温度为 27. 9 ℃, 但经泪液稀释后, 加热至 50 ℃亦未能形成凝胶。



1 人工泪液稀释前胶凝温度 2 人工泪液稀释后胶凝温度
1 gelation temperatures before STF dilution
2 gelation temperatures after STF dilution

图 3 泪液稀释后对泊洛沙姆 407 胶凝温度的影响

Fig 3 Influence of Poloxamer 407 at different concentration after STF dilution on gelation temperatures

将不同量的泊洛沙姆 407 和泊洛沙姆 188 加入 100 mL 蒸馏水中, 配制成不同浓度的泊洛沙姆溶液, 按照 2. 2. 1 项下方法测定其经人工模拟泪液按 40: 7 的比例稀释后的相变温度。考察泪液稀释后对泊洛沙姆 188 与泊洛沙姆 407 混合体系相变温度的影响, 结果见图 4。

利用 SPSS 统计软件, 对模拟人工泪液稀释后

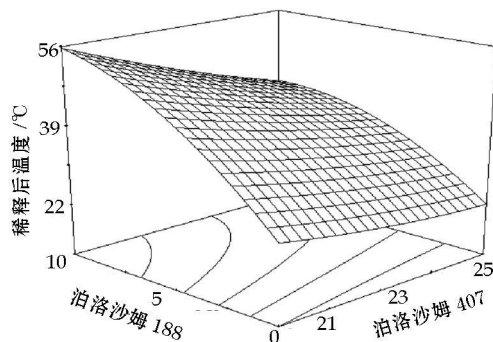


图 4 泪液稀释后对不同凝胶组成胶凝温度的影响

Fig 4 Interaction between Poloxamer 407 and Poloxamer 188 at various levels on gelation temperatures after STF dilution

的相变温度 (Y_2) 对泊洛沙姆 407 浓度 (C_{407})、泊洛沙姆 188 浓度 (C_{188}) 进行多元线性回归分析, 回归方程为: $Y_2 = 168.68 - 11.18 \times C_{407} + 10.25 \times C_{188} - 0.26 \times C_{407} \times C_{188} + 0.21 \times C_{407}^2 - 0.188 \times C_{188}^2$ 。从回归方程可以看出, 泊洛沙姆 407 的浓度对模拟人工泪液稀释后的相变温度的影响更大, 此方程可为优化处方提供数据支持。

根据眼用温敏凝胶的贮存与使用情况, 应该使凝胶的相变温度控制在 25~ 34 ℃, 希望经人工泪液稀释后的温度预测值在 30~ 34 ℃, 经 Desigir Expert 软件优化后得到表 1 中的处方。

表 1 眼用温敏凝胶处方预测优化结果

Table 1 Predicted optimum conditions of thermosensitive gel for ocular use

试验号	泊洛沙姆 407	泊洛沙姆 188	凝胶相变温度预测值/℃	
	质量浓度/%	质量浓度/%	人工泪液稀释前	人工泪液稀释后
1	21	1.42	26.89	34
2	21	1.38	26.79	33.81
3	25	4.19	28.52	34
4	23.7	6.50	25.52	33.5

由此配制上述不同比例的泊洛沙姆 407 和泊洛沙姆 188 溶液, 将其按 40: 7 的比例与人工泪液混合后, 测定其相变温度, 其中泊洛沙姆 407/泊洛沙姆 188 (25%/4.19%) 相变温度为 29.52 ℃, 与预测温度较为接近, 人工泪液稀释后相变温度为 34.6 ℃, 而其他泊洛沙姆 407/泊洛沙姆 188 比例未稀释时相变温度较低, 从贮存及应用方面考虑, 选择泊洛沙姆 407/泊洛沙姆 188 (25%/4.19%) 作为温敏凝胶的基本处方。

2.2.6 盐酸小檗碱及附加剂对凝胶温度的影响: 根据盐酸小檗碱在水中的溶解情况, 拟制定眼用温度敏感凝胶中盐酸小檗碱的质量浓度为 0.1% (g/mL), 将处方量盐酸小檗碱、苯扎溴铵 (作为防腐

剂)及氯化钠(作为等渗调节剂)加入泊洛沙姆凝胶基质中,测定其相变温度及泪液稀释后的相变温度。结果见表 2。可见处方量盐酸小檗碱、苯扎溴铵及氯化钠对泊洛沙姆溶液的相变温度影响较小。可能由与盐酸小檗碱和苯扎溴铵等附加剂的用量少有关,对泊洛沙姆溶液无明显影响。因而符合体温敏感眼用凝胶的要求。

表 2 盐酸小檗碱及附加剂对胶凝温度的影响

Table 2 Influence of berberine hydrochloride and adjuvants on gelation temperatures

项 目	胶凝温度/℃	人工泪液稀释后 胶凝温度/℃
空白凝胶	28.3±0.3	34.3±0.3
盐酸小檗碱及附加剂	29.7±0.4	34.5±0.2

2.3 盐酸小檗碱眼用温敏凝胶制备:将处方量的盐酸小檗碱、氯化钠先溶于蒸馏水中,加入处方量的泊洛沙姆,低温贮存至泊洛沙姆完全溶解后,加入 0.02% 的苯扎溴铵制成温度敏感型盐酸小檗碱眼用温敏凝胶,测定其 pH 值为 7.1,相变温度为 29.7℃,模拟人工泪液稀释后相变温度为 34.5℃。符合眼用制剂的要求。

2.4 眼用温敏凝胶中盐酸小檗碱的 HPLC 法测定
2.4.1 色谱条件:Kromasil C₁₈ 色谱柱(200 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:水-乙腈-冰醋酸-三乙胺(60:40:0.3:0.8);体积流量:1.0 mL/min;柱温:25℃;检测波长:265 nm;进样量:20 μL。在此色谱条件下盐酸小檗碱保留时间为 5.1 min,理论塔板数以盐酸小檗碱计不得低于 2 000。

2.4.2 标准曲线制备:精密称取盐酸小檗碱对照品 0.78 mg,加甲醇溶解并稀释至 10 mL,得到 0.078 mg/mL 溶液,作为对照品贮备液。取贮备液用甲醇依次稀释为 78、39、3.9、0.78、0.39 μg/mL 的对照品溶液,按上述色谱条件进行测定,记录色谱图,以峰面积(Y)为纵坐标,质量浓度(C)为横坐标,进行线性回归绘制标准曲线,回归方程为 $Y=53.037C+0.0331$, $r=0.9993$ 。表明盐酸小檗碱在 0.39~78 μg/mL 呈良好线性关系。

2.4.3 精密度试验:取同一盐酸小檗碱对照品溶液,在上述色谱条件下,重复进样 5 次,记录峰面积,结果其 RSD 为 3.20%。

2.4.4 重现性试验:取 5 份盐酸小檗碱凝胶加甲醇稀释后制备成供试品溶液,在确定的色谱条件下分别进样测定,结果其质量分数 RSD 为 2.48%。

2.4.5 稳定性试验:取同一盐酸小檗碱凝胶供试品溶液,在上述色谱条件下于 1、2、4、8、12 h 分别进样

测定,结果其峰面积无明显变化,表明供试品溶液在 12 h 内基本稳定。

2.4.6 回收率试验:空白温敏凝胶中加入盐酸小檗碱对照品适量,制备供试品溶液,在确定色谱条件下,测定并计算得平均回收率为 94.12%,RSD 为 3.49%($n=5$)。

2.4.7 测定:精密量取盐酸小檗碱眼用温敏凝胶 1 mL,加入 1 mL 甲醇充分混匀后 12 000 r/min 离心 15 min,取上清液按上述色谱条件进样 10 μL,按外标法以峰面积计算得样品质量分数(标示量)为 97.6%。

3 讨论

一般滴眼剂应用后约 70% 的药液直接从眼中溢出,若眨眼将有 90% 的药液损失。随着泪液的更新,药物从鼻泪管消除,其生物利用度较低。原位凝胶给药后在用药部位对外界刺激发生响应形成凝胶状,药物在眼部被相对固定,局部吸收较多,可防止某些极苦或强刺激性的药物不会大量快速通过鼻泪管流入口鼻,增加患者依从性。其在一定程度上还减少了滴眼剂的用量,减少了不良反应的发生;因此眼用原位凝胶对眼部给药系统是较适合给药途径。

研究表明^[1],泊洛沙姆对组织无明显损伤,刺激性小,生物相容性好;溶液的相变呈现浓度依赖性,只有胶束在溶液中占有足够高的体积才能形成凝胶。可能与洛泊沙姆在溶液中形成以疏水性 PPO 嵌段为内核,包裹着亲水性 PEO 外壳的球状胶束,随着聚合物所占溶液的体积分数不同,胶束间相互缠结堆砌,使相转变温度升高,但当达到一定比例又会出现下降趋势。理想的眼用温敏凝胶应在使用前为液体,眼部应用后可立即形成凝胶,但在结膜囊内给药时,泊洛沙姆溶液会部分或完全被泪液稀释,导致相变温度升高,泪液的稀释作用不能被忽略。本实验采用泊洛沙姆溶液经模拟泪液稀释前后的胶凝温度作为眼用温敏凝胶处方的评价指标,通过拟合方程建立数学模型探讨胶凝温度的变化规律,考察相变温度与泊洛沙姆浓度和种类之间的关系,研究体温敏感凝胶的胶凝温度变化规律,为制备适宜相变温度的凝胶提供依据。在本实验中以盐酸小檗碱为模型药物,以泊洛沙姆温敏材料为基质制备成眼用温敏凝胶,希望能为中药现代化研究提供思路与参考。在以后工作中尚需进一步考察眼用温敏凝胶的体外释放度及与滴眼剂生物利用度研究。

参考文献:

[1] Kaur I P, Kanwar M. Ocular preparations: the formulation

- approach [J]. *Drug Devel Indu Pharm*, 2002, 28(5): 473-493
- [2] 华晓东,任变义. 经皮给药系统的研究进展[J]. 现代药物与临床, 2009, 24(5): 282-285
- [2] Ma W D, Xu H, Nie S F, *et al*. Temperature responsive, pluronic g poly (acrylic acid) copolymers *in situ* gels for ophthalmic drug delivery: rheology, *in vitro* drug release, and *in vivo* resident property [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2008, 34: 258-266
- [3] Miyazaki S, Yokouchi C, Nakamura T, *et al*. Pluronic F 127 gels as a novel vehicle for rectal administration of indomethacin [J]. *Chem Pharm Bull*, 1986, 34: 1801-1808
- [4] 苏亚,卢敏. HPLC 法测定黄连明目丸中盐酸槲小碱[J]. 中草药, 2009, 40(6): 914
- [5] 孙红武,欧阳五庆. 盐酸小檗碱纳米乳的制备及其理化性质研究[J]. 中草药, 2007, 38(10): 1476-1480
- [6] 鞠凤阁,朱照静,王丽娟,等. 双氯芬酸钠眼用温敏凝胶的处方优化及体外释放[J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(7): 541-545
- [7] Rnaksiz F, Robinson J R. Rheological. Mucoadhesive and release properties of pluronic F 127 gel and pluronic F 127/polycarbophil mixed gel systems [J]. *Pharmazie*, 2005, 60: 518-523
- [8] 宋涛,王东凯,高红,等. 利巴韦林鼻用温敏凝胶热力学和流变学性质研究[J]. 中国医药工业杂志, 2006, 37(8): 540-542
- [9] Wei G, Xu H, Ding P T, *et al*. Thermosetting gels with modulated gelation temperature for ophthalmic use the rheological and gamma scintigraphic studies [J]. *J Control Release*, 2002, 83: 65-74
- [10] Hagerstrom H, Paulsson M, Edsman K. Evaluation of mucocohesion for two polyelectrolyte gels in simulated physiological conditions using a rheological method [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2000, 9: 301-309.
- [11] El-Kamel A H. *In vitro* and *in vivo* evaluation of Pluronic F 127 based ocular delivery system for timololmaleate [J]. *Int J Pharm*, 2002, 241(1): 47-55.

泽泻饮片外观色泽信息的研究

谢一辉¹, 余无双², 罗金龙¹, 周丽姣¹

(1 江西中医学院, 江西 南昌 330004; 2 阿斯利康(无锡)贸易有限公司, 广东 珠海 519000)

摘要:目的 探讨炮制饮片色泽评价方法, 定量分析饮片色泽与饮片内在质量之间的关系。方法 以泽泻不同炮制工艺为研究对象, 用照相机和 Adobe Photoshop 软件, 获取各饮片色泽的基本信息, 用 HPLC 法测定饮片的有效成分。用 SPSS13.0 统计软件和数据挖掘软件 Clementine 8.0 对色泽信息和有效成分量的关系进行分析。结果 饮片色泽信息获取方法和信息处理方法可定量评价炮制饮片的色泽, 饮片色度差与有效成分之间存在显著相关。结论 饮片色度差可以作为饮片质量评判标准的指标之一, 并易于推广。

关键词:泽泻; 饮片色泽; 数据挖掘; 信息分析

中图分类号: R284.2 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2010)04-0555-05

Research on appearance colour information of *Rhizoma Alismatis* processing pieces

XIE Yi-hui¹, YU Wu-shuang², LUO Jin-long¹, ZHOU Li-jiao¹

(1. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China;

2. Astra Zeneca (Wuxi) Co., Ltd, Zhuhai 519000, China)

Abstract: Objective To investigate the evaluation method of processing pieces' colour and quantitatively analyse the relationship between the pieces' colour and the internal quality. **Methods** Taking different processing techniques on *Rhizoma Alismatis* as research objects, using a camera and Adobe Photoshop software to acquire the elementary information of processing pieces' colour and determine the contents of the active principle in *Rhizoma Alismatis* by HPLC. The active principle in *Rhizoma Alismatis* and the colour of processing pieces are analyzed quantitatively by SPSS 13.0 statistical software and data mining software Clementine 8.0. **Results** The method for acquiring and handling colour information of processing pieces in *Rhizoma Alismatis* could be used to quantitatively analyze the correlation of the colour of processing pieces. There is a significant correlation between processing pieces' colour difference and the internal quality. **Conclusion** The colour difference of processing pieces can be one of target for the

①收稿日期: 2009-08-04

基金项目: “十一五”国家科技支撑计划(2006BAI06A07-02)

作者简介: 谢一辉(1958—), 男, 江西南昌人, 教授, 硕士, 学士学位, 1982年毕业于江西中医学院药学系, 长期从事中药活性成分分析。

Tel: (0791)7118913 E-mail: xieyh6152003@yahoo.com.cn