

• 药剂与工艺 •

眼用小檗碱白蛋白纳米粒温敏原位凝胶的制备及性质研究

娄杰¹, 贾运涛², 田睿³, 周燕萍¹, 谷萌辉¹, 张良珂^{1*}

1. 重庆医科大学药学院, 重庆 400016

2. 重庆医科大学附属儿童医院 药剂科, 重庆 400010

3. 重庆医科大学 实验教学中心, 重庆 400016

摘要: 目的 制备眼用温敏型小檗碱白蛋白纳米粒原位凝胶(Ber-BSA-NPs-Gel), 并对其理化性质进行初步研究。方法 以泊洛沙姆 407 (F127) 和泊洛沙姆 188 (F68) 为凝胶基质, 以凝胶胶凝温度为考察指标对处方进行优化; 去溶剂化法制备小檗碱白蛋白纳米粒(Ber-BSA-NPs), 冷溶法制备 Ber-BSA-NPs-Gel; 使用 NDJ-1 型黏度计测定凝胶黏度; 以模拟泪液为释放介质、UV 法考察凝胶的体外释放特性。结果 经过处方优化, 确定原位凝胶基质的处方为 26% F127 和 4% F68, 优化处方在 30.9 °C 为自由流动的液体, 经泪液稀释后在 34.2 °C 能够发生相变形成凝胶。体外释放结果表明 Ber-BSA-NPs-Gel 具有较好的缓释作用。结论 制备得到的眼用温敏凝胶符合眼部应用要求, 具有良好的应用前景。

关键词: 小檗碱; 白蛋白纳米粒; 温敏原位凝胶; 眼部给药; 泊洛沙姆

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2013)03-0277-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.03.008

Preparation and characterization of thermosensitive *in situ* gel containing berberine bovine serum albumin nanoparticles for ophthalmic drug delivery

LOU Jie¹, JIA Yun-tao², TIAN Rui³, ZHOU Yan-ping¹, GU Meng-hui¹, ZHANG Liang-ke¹

1. School of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

2. Department of Pharmacy, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

3. The Experimental Teaching Centre, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Abstract: Objective To prepare a thermosensitive *in situ* gel containing berberine bovine serum albumin nanoparticles (Ber-BSA-NPs-Gel) for ophthalmic drug delivery and preliminarily investigate its physicochemical properties. **Methods** Poloxamer 407 (F127) and Poloxamer 188 (F68) were used as gel matrix, and gelatinization temperature was applied as a target to optimize the prescription. The Ber-BSA-NPs were prepared by desolvation method, and the *in situ* gel system of Ber-BSA-NPs-Gel was obtained by cold-dissolving method. NDJ-1 Viscometer was used to determine the viscosity of the system, simulated tear fluid (STF) was applied as release medium, and ultraviolet spectrophotometry was employed as the assay method to inspect its *in vitro* release characteristics. **Results** After optimization, the gel prescription was finally confirmed as 26% F127 and 4% F68. The optimized formulation was freely flowing liquid at 30.9 °C and converted to a firm gel at 34.2 °C after STF diluted. The *in vitro* study indicated that Ber-BSA-NPs-Gel possessed a superior sustained-release effect. **Conclusion** The *in situ* thermosensitive gel system meets the requirements for ophthalmic application and shows the great potential in ocular application.

Key words: berberine; albumin nanoparticles; thermosensitive *in situ* gel; ophthalmic drug delivery; Poloxamer

小檗碱(berberine, Ber)又名黄连素, 为黄连 堇病毒角膜炎、新生儿淋菌性结膜炎等; 药理学研究中主要的生物碱成分, 临床上常用于治疗沙眼、单 视也表明小檗碱具有抗菌、抗病毒作用^[1-3]。白蛋白

收稿日期: 2012-08-22

基金项目: 重庆市教育委员会科学技术研究项目(KJ110323); 重庆市卫生局课题资助项目(2010-2-202); 重庆市渝中区科委科技三费资助项目(20100203); 重庆医科大学大学生科研与创新实验项目(201244, 201229, 201217)

作者简介: 娄杰(1989—), 女, 硕士生, 主要从事中西药物新型给药系统研究。Tel: 18725773225 E-mail: loujie1210@126.com

*通信作者 张良珂 Tel: (023)68485161 E-mail: zlkdyx@126.com

网络出版时间: 2012-11-26 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20121126.1802.010.html>

是一种氨基酸以肽键相连接, 扭曲成团状, 具有网状空隙的分子, 它的这种结构为其携带药物创造了有利条件。与药物结合后, 可延缓药物在给药部位的释放, 进而提高药物的生物利用度^[4-5]。温度敏感型原位凝胶能对外界特定环境温度的变化产生响应, 从而表现出由溶液向凝胶的相转变^[6-7]。本研究制备了小檗碱白蛋白纳米粒温敏原位凝胶 (Ber-BSA-NPs-Gel), 用于临床眼部疾病的给药, 旨在提高该制剂在眼部的滞留时间进而提高药物的生物利用度。

1 仪器与材料

DF—101S 集热式恒温加热磁力搅拌器 (巩义市予华仪器有限责任公司); AR2140 精密电子天平 (美国 OHAUS 公司); 85—2 数显恒温磁力搅拌器 (上海司乐仪器公司); RE—52AA 旋转蒸发器 (上海亚荣生化仪器厂); SHZ—88 台式水浴恒温振荡器 (江苏太仓市实验设备厂); NDJ—1 型旋转黏度计 (上海天平仪器厂); Unico UV—2000 紫外分光光度计 (尤尼柯上海仪器有限公司)。

泊洛沙姆 407 (Pluronic® F127)、泊洛沙姆 188 (Pluronic® F68, 德国 BASF 公司); 小檗碱 (质量分数 98%, 批号 XC20080312, 西安小草植物科技有限公司); 牛血清白蛋白 (BSA, 北京索莱宝科技有限公司); 实验用水为超纯水, 其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 眼用原位凝胶的处方筛选

2.1.1 原位凝胶的制备 采用冷溶法^[8]制备原位凝胶溶液 (Gel)。精密称取一定量 F127、F68, 按处方比例缓慢加入到超纯水中, 置于 4 °C 冰箱中放置 24 h, 得到澄清溶液。

2.1.2 胶凝温度的测定 取凝胶溶液 2 mL 加入西林瓶, 放入 20 °C 水浴锅中, 西林瓶中液面低于水浴液面 1 cm, 缓慢升温。每升高 0.1 °C, 即倾斜西林瓶 45°, 观察瓶中液体流动情况, 液体不再流动时的温度即为凝胶的相转变温度。

2.1.3 不同用量 F127、F68 对凝胶胶凝温度的影响 预试验结果表明, 当处方中 F127 用量在 25.0%~26.0%, F68 用量在 4.0%~7.0% 时, 所得凝胶的胶凝温度在 30~36 °C, 而其他用量的 F127 与 F68 的处方得到的凝胶胶凝温度均不在此范围, 因此本试验考察了处方如表 1 的不同用量 F127 和 F68 对凝胶胶凝温度的影响。采用冷溶法配制各质量浓度的凝胶溶液, 测定各凝胶的胶凝温度。由表 1 可知,

表 1 不同用量 F127、F68 的处方凝胶的胶凝温度 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Table 1 Gelation temperature of gels with various amounts of F127 and F68 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

处 方	胶凝温度 / °C
25.0% F127+4.0% F68	31.4±0.1
25.0% F127+4.5% F68	32.4±0.1
25.0% F127+5.0% F68	32.8±0.1
25.0% F127+5.5% F68	33.3±0.1
25.0% F127+6.0% F68	33.6±0.1
25.0% F127+6.5% F68	33.8±0.1
25.0% F127+7.0% F68	34.0±0.0
26.0% F127+4.0% F68	30.9±0.1
26.0% F127+4.5% F68	31.1±0.1
26.0% F127+5.0% F68	31.4±0.1
26.0% F127+5.5% F68	32.2±0.1
26.0% F127+6.0% F68	32.7±0.1
26.0% F127+6.5% F68	33.2±0.1
26.0% F127+7.0% F68	33.3±0.0

胶凝温度随 F68 用量的增加而升高, 而随 F127 用量的增加而降低。得到的凝胶在非生理条件下的胶凝温度均符合要求。

2.1.4 泪液稀释对凝胶的影响 据文献报道^[9], 结膜囊内泪液的体积约为 7 μL, 而每滴滴眼剂的平均体积为 40 μL, 这意味着当滴眼剂滴入结膜囊内后, 极有可能被泪液稀释, 因此将凝胶剂与模拟泪液以 40:7 的比例混合稀释, 考察其胶凝能力, 进行处方的筛选优化。

按照人工模拟泪液配制方法^[10]配制成人工模拟泪液 (simulated tear fluid, STF): 6.7 g 氯化钠、0.08 g 二水氯化钙和 2.0 g 碳酸氢钠, 超纯水定容至 1 L, 用 0.5 mol/L NaOH 调节其 pH 值为 7.4。将凝胶剂与模拟泪液按体积比 40:7 的比例充分混合, 即得到泪液稀释后的凝胶溶液, 测定凝胶的胶凝温度。结果见表 2, F127 和 F68 的用量对凝胶胶凝温度的影响与之前实验结果一致, 且经泪液稀释后, 各凝胶的胶凝温度均比未稀释前有较大升高。

2.1.5 凝胶处方的确定 目前较多文献报道温敏凝胶在体外的胶凝温度为 25~27 °C^[11-12], 在夏季高温条件下, 制剂在室温下即发生胶凝形成半固态凝胶, 须冷冻使其恢复溶液状态才能使用, 极大地增加了患者用药的不方便性。因此, 本实验提高了凝胶在体外的胶凝温度, 将其在体外的胶凝温度控制

表2 模拟泪液稀释后各凝胶溶液的胶凝温度
($\bar{x} \pm s$, $n=3$)Table 2 Gelation temperature of various gels
diluted with STF ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

处 方	胶凝温度 / °C
25.0% F127+4.0% F68	36.0±0.1
25.0% F127+4.5% F68	36.3±0.1
25.0% F127+5.0% F68	36.5±0.1
25.0% F127+5.5% F68	36.7±0.1
25.0% F127+6.0% F68	37.4±0.1
25.0% F127+6.5% F68	37.5±0.1
25.0% F127+7.0% F68	37.8±0.0
26.0% F127+4.0% F68	34.2±0.1
26.0% F127+4.5% F68	34.8±0.1
26.0% F127+5.0% F68	35.4±0.1
26.0% F127+5.5% F68	35.5±0.1
26.0% F127+6.0% F68	36.7±0.1
26.0% F127+6.5% F68	37.1±0.1
26.0% F127+7.0% F68	37.4±0.0

在 30.0~34.0 °C, 而经泪液稀释后的胶凝温度应在 34.0~34.5 °C 为宜。比较各处方凝胶在非生理条件下及泪液稀释后的胶凝温度, 最终确定凝胶基质的处方为 26.0% F127 和 4.0% F68。该处方在非生理条件下的胶凝温度为 (30.9±0.1) °C, 经泪液稀释后, 其胶凝温度为 (34.2±0.1) °C, 符合眼部给药要求。

2.2 Ber-BSA-NPs-Gel 的制备

2.2.1 小檗碱白蛋白纳米粒 (Ber-BSA-NPs) 的制备 采用去溶剂化法^[5]制备 Ber-BSA-NPs, 精密称取 10 mg BSA 溶于 1 mL Na₂CO₃-NaHCO₃ 缓冲液 (pH 9.0) 中, 另称取 2 mg 小檗碱溶于 6 mL 无水乙醇中, 以 1 mL/min 的体积流量将小檗碱乙醇溶液滴加到 BSA 溶液中, 加入一定量 0.25% 戊二醛, 避光搅拌 4 h 固化, 于 35 °C 旋转蒸发除去乙醇, 即得 Ber-BSA-NPs 混悬液。测得其包封率为 85.48%, 载药量为 4.07%, 粒径为 280.2 nm。

2.2.2 Ber-BSA-NPs-Gel 的制备 取一定量的 Ber-BSA-NPs, 搅拌下按处方比例缓慢加入处方量的 F127 和 F68, 搅拌 1 h, 然后置于 4 °C 冰箱中放置 24 h, 即得 Ber-BSA-NPs-Gel。

2.2.3 小檗碱原位凝胶 (Ber-Gel) 及小檗碱水溶液 (Ber-Sol) 的制备 为了更好地考察含有纳米粒的原位凝胶的理化性质, 本研究制备 Ber-Gel 以及 Ber-

Sol 作为对照。精密称取处方量小檗碱以及 F127 和 F68, 将小檗碱溶于 5 mL 超纯水中, 搅拌下缓慢加入 F127 和 F68, 搅拌 1 h, 置于 4 °C 冰箱中放置 24 h, 得到黄色澄明 Ber-Gel 溶液。另精密称取处方量小檗碱, 直接溶于 5 mL 超纯水中得到 Ber-Sol。

2.3 温敏原位凝胶胶凝温度的测定

分别测定制备得到的 Ber-BSA-NPs-Gel 和 Ber-Gel 经 STF 稀释前后的胶凝温度, 结果见表 3。经统计分析, Ber-Gel 的胶凝温度与空白凝胶基质的胶凝温度无差异, 说明小檗碱的加入对凝胶的胶凝温度无影响; 而 Ber-BSA-NPs-Gel 的胶凝温度与空白凝胶基质的胶凝温度存在差异, 表明 Ber-BSA-NPs 的加入对凝胶的胶凝温度产生了影响, 这可能是由于白蛋白纳米粒混悬液本身具有一定的黏度, 制备成凝胶后, 增加了凝胶溶液的黏度, 因而使其胶凝温度略有下降。

表3 Ber-BSA-NPs-Gel 和 Ber-Gel 的胶凝温度 ($n=3$)Table 3 Gelation temperature of Ber-BSA-NPs-Gel
and Ber-Gel ($n=3$)

样 品	胶凝温度 / °C	
	STF 稀释前	STF 稀释后
空白凝胶	30.9±0.1	34.2±0.1
Ber-Gel	30.8±0.1	34.5±0.1
Ber-BSA-NPs-Gel	30.4±0.1	34.4±0.1

2.4 温敏原位凝胶黏度的测定

分别取一定量 STF 稀释前和稀释后的 Ber-BSA-NPs-Gel 和 Ber-Gel 置于直径为 70 mm 的玻璃瓶中, 使用 NDJ-1 型旋转黏度计测定其黏度, 在测定过程中对凝胶溶液进行缓慢加温。分别测定凝胶在室温 (25 °C) 下以及加热胶凝后的黏度, 结果见表 4, 从表中可以看出, Ber-BSA-NPs-Gel 的黏度比 Ber-Gel 的黏度大, 两者经 STF 稀释后的黏度比 STF 稀释前小, 说明泪液的加入降低了凝胶的黏度。STF 稀释前的 Ber-BSA-NPs-Gel 和 Ber-Gel 溶液在加温至 31.0 °C 时黏度急剧增大, STF 稀释后的 Ber-BSA-NPs-Gel 和 Ber-Gel 溶液在加温至 34.5 °C 时黏度也急剧增大, 说明当到达这两个温度时凝胶溶液已发生胶凝。比较凝胶在室温下以及胶凝后的黏度可看出, 凝胶胶凝后的黏度明显增加, 并且凝胶黏度急剧增大时的温度与胶凝温度一致。从黏度的变化也可看出制备得到的凝胶在非生理条件下 (25 °C) 为黏度较小、流动性较好的液体制剂, 而在生

表4 Ber-BSA-NPs-Gel和Ber-Gel的黏度 ($n=3$)
Table 4 Viscosity of Ber-BSA-NPs-Gel and Ber-Gel ($n=3$)

样 品	黏度 / (Pa·s)			
	STF 稀释前 (25 °C)	STF 稀释前 (31.0 °C)	STF 稀释后 (25 °C)	STF 稀释后 (34.5 °C)
Ber-BSA-NPs-Gel	0.263 0±0.028 3	0.510 0±0.018 4	0.243 2±0.021 5	0.490 0±0.021 5
Ber-Gel	0.240 0±0.018 4	0.485 0±0.028 3	0.223 4±0.030 3	0.470 0±0.030 3

理条件下 (STF 稀释后, 34.5 °C) 能发生胶凝形成黏度较大的凝胶, 进而延长凝胶在眼部的滞留时间。

2.5 体外释放考察

2.5.1 最大吸收波长确定 采用 UV 法, 在波长 200~600 nm 对小檗碱的 STF 溶液进行紫外扫描, 测出小檗碱在 STF 中的最大吸收波长为 344 nm。

2.5.2 线性关系考察 精确配制质量浓度分别为 0.4、2.0、4.0、6.0、8.0、10.0、12.0、14.0、16.0 μg/mL 的小檗碱溶液, 在最大吸收波长处测定吸光度 (A) 值, 将质量浓度 (C) 和相应 A 值进行线性回归, 得回归方程 $C=0.055\ 9\ A-0.007\ 4$, $r=0.999\ 8$, 可知小檗碱在 0.4~16.0 μg/mL 线性关系良好。

2.5.3 精密度测定 取高、中、低 3 种质量浓度 (4.8、3.2、1.6 μg/mL) 的透析液, 依次在 1 d 内和 5 d 内测定其溶液 A 值 5 次。3 种质量浓度溶液 A 值的日内 RSD 均小于 0.53%, 日间 RSD 均小于 1.34%, 表明该检测方法精密度良好。

2.5.4 稳定性测定 取一定质量浓度透析液, 放置 2、4、8、12、24 h, 测得溶液 A 值的 RSD 为 0.71% ($n=5$), 说明小檗碱溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.5.5 重复性测定 取一定质量浓度透析液, 依法重复测定 6 次, 得到 A 值的 RSD 为 0.29%, 表明此方法的重复性良好。

2.5.6 回收率试验 取空白凝胶适量, 分别加入高、中、低 3 个处方量 (4.8、3.2、1.6 μg/mL) 小檗碱, 混匀后取 STF 溶液稀释, 用 0.45 μm 滤膜滤过, 取续滤液测定其 A 值。各质量浓度平行测定 3 份, 按照公式 (回收率=测得量/加入量) 计算回收率, 得到平均回收率为 98.08%, RSD 为 0.11%。

2.5.7 Ber-BSA-NPs-Gel 和 Ber-Gel 体外释放的考察 取 2 mL Ber-BSA-Nps-Gel、Ber-Gel 与 Ber-Sol 放入透析袋中, 置于装有 STF 溶液的具塞瓶中, 在预定时间里取样 4.0 mL, 同时补充等量溶出介质, 测定所取样品的 A 值, 根据回归方程计算累积释药率, 结果见图 1。从图中可以看出, 与 Ber-Sol 相比, Ber-BSA-Nps-Gel 和 Ber-Gel 的体外释放均较慢, 都

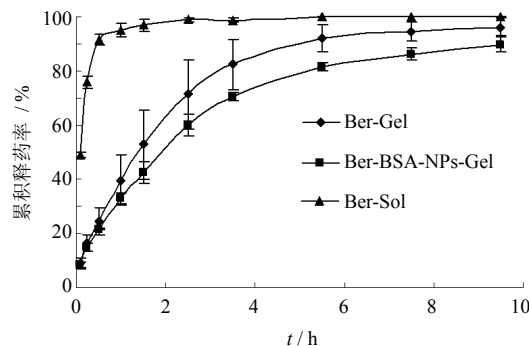


图1 小檗碱在模拟泪液中的释放曲线 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Fig. 1 Release curves of Ber in STF ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

具有较好的缓释效果; 而与 Ber-Gel 相比, Ber-BSA-Nps-Gel 的释放更缓慢, 具有更好的缓释效果。

3 讨论

近年来, 由于眼部独特的解剖学和生理学结构, 眼部给药系统的研究已经成为药物研究领域的一项重大挑战。由于眼部生理结构的保护机制, 包括泪液分泌、鼻泪管排出及眨眼反射等, 使得普通的液体制剂在眼部的滞留时间较短, 而导致生物利用度常低于 10%^[13]。当前的研究中解决这个问题的方式主要是延长药物与眼球表面接触时间以及改善药物在角膜的通透性。

眼部的给药方式主要分为眼局部给药以及眼内注射给药。局部定位给药和持续、缓控释给药等是目前给药系统研究的热点, 出现了多种新的给药系统, 如微球、脂质体、纳米粒、植入剂、凝胶等, 而凝胶系统中的原位凝胶给药系统由于其对环境特殊的响应性而有望成为优良的眼部给药载体^[14]。

凝胶剂是目前研究较多的眼部给药剂型之一, 温度敏感型原位凝胶是一种高分子聚合物材料, 能对外界特定环境的变化产生响应, 从而表现出由溶液向凝胶的相转变。在室温下制剂以液体形式存在, 在结膜囊内给药之后, 由于眼部温度的变化, 能迅速发生相转变形成半固体状凝胶, 黏附于结膜囊和角膜表面, 使药物在眼部的滞留时间延长, 延缓药物的释放, 提高生物利用度, 从而解决眼部给药生

物利用度低这一问题^[10]。

白蛋白纳米粒是以白蛋白为基质制备得到的纳米级微粒。白蛋白分子中的氨基酸以肽键互相连接,扭曲成团状,具有网状空隙,为镶嵌携带药物创造了有利条件,当与药物结合后,可延缓药物在注射部位的释放^[5,15]。同时白蛋白具有安全无毒、免疫原性较低、可生物降解和生物相容性好等特点,而纳米粒给药系统又具有靶向性、缓控释以及保护药物的作用,因此白蛋白纳米粒在药物传输系统中占据重要地位。

单一的凝胶制剂仅能在一定程度上增加药物在给药部位的滞留时间,无法保障药物在制剂中的稳定性也无法达到较好的靶向性;单一的白蛋白纳米粒无法在眼部长时间附着,不能有效提高药物在眼部的滞留时间。因此将原位凝胶与白蛋白纳米粒相结合,既通过白蛋白纳米粒的作用增加了药物在制剂中的稳定性、缓控释性及靶向性,提高了凝胶剂的生物利用度及靶向性;同时制剂也具有原位凝胶的温度敏感性,在眼部给药后粘度增大,延长了白蛋白纳米粒在眼部滞留时间,进一步提高药物在眼部的吸收,弥补了单一制剂的不足。在眼部给药载体中,与两种剂型单独使用相比,白蛋白纳米粒原位凝胶的结合具有更明显的优势。

本研究以F127和F68为凝胶基质,BSA作为纳米粒载体,设计并制备了具有温度敏感性质、载有白蛋白纳米粒的原位凝胶,在室温下为流动性较好的液态溶液,在眼部生理条件下(34.5℃)发生相转变形成半固态的凝胶。从凝胶的黏度和胶凝温度的测定结果中可以推测,当凝胶进入结囊后,由于温度的升高,会发生从溶液到凝胶的相变,黏度增大,从而延长其在眼部的滞留时间。另外,由于白蛋白纳米粒的加入,使得制剂本身具有更好的缓释效果,可以进一步延长药物的作用时间,并提高其生物利用度,在实际应用中也可以减少用药次数,提高患者用药的方便性和顺应性,具有较好的临床应用前景。本课题组在以后工作中尚需进一步考察眼用温敏凝胶的生物利用度。

参考文献

[1] 赵雪梅,李炳龙,郭丰广,等. 盐酸小檗碱眼用温敏原

位凝胶制备及兔眼房水内药动力学特征[J]. 药物分析杂志, 2011, 31(4): 633-636.

[2] 朱华旭,张新龙,曾明飞,等. 黄连解毒汤中小檗碱在脑缺血模型大鼠体内药动力学与药效学相关性研究[J]. 中草药, 2012, 43(3): 546-551.

[3] 姚文辉. 黄连眼浴在眼科临床上的应用[J]. 上海中医药杂志, 1958(10): 37-38.

[4] Diebold Y, Calonge M. Applications of nanoparticles in ophthalmology [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2010, 29(6): 596-609.

[5] 张良珂,侯世祥,宋相容,等. 一种白蛋白纳米粒的制备与评价[J]. 中国药理学杂志, 2007, 42(5): 365-367.

[6] 郝吉福,赵雪梅,王建筑,等. 温度敏感型盐酸小檗碱眼用原位凝胶的制备研究[J]. 中草药, 2010, 41(4): 550-555.

[7] 陈美婉,余思琴,杨志文,等. 纳米银温敏喷雾凝胶的毒性试验研究[J]. 药物评价研究, 2011, 34(3): 174-178.

[8] El-Kamel A H. *In vitro* and *in vivo* evaluation of Pluronic F127-based ocular delivery system for timolol maleate [J]. *Int J Pharm*, 2002, 241(1): 47-55.

[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 Controlled Release*, 2002, 83(1): 65-74.

[10] Nanjwade B K, Manvi F V, Manjappa A S. *In situ*-forming hydrogels for sustained ophthalmic drug delivery [J]. *J Controlled Release*, 2007, 122(2): 119-134.

[11] 常晓慧,闫笑笑,贺霞,等. 阿奇霉素原位凝胶滴眼液的制备及体外释放机制考察[J]. 中国新药杂志, 2011, 20(16): 1577-1582.

[12] 冼远芳,李微,郝游游,等. 苄达赖氨酸眼用温敏凝胶的制备[J]. 华西药理学杂志, 2011, 26(3): 268-270.

[13] Fu J, Feng X M, Yuan H H, *et al.* Study of ocular pharmacokinetics of *in situ* gel system for S(-)-satropane evaluated by microdialysis [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2008, 48(3): 840-843.

[14] 徐蓓蓓,钱海滨,叶琼,等. 新型眼部给药缓控释系统的研究进展[J]. 医学信息, 2011, 24(5): 3190-3191.

[15] 张华,张良珂,袁佩,等. 姜黄素白蛋白纳米混悬剂的制备和体外释药研究[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(2): 132-135.