

• 药剂与工艺 •

丹葛眼用即型凝胶及其普通凝胶的流变学特性评价

刘宇灵^{1,2}, 张晓莉², 王艳萍², 赵立², 李慧^{2*}, 罗永明¹

1. 江西中医药大学药学院, 江西 南昌 330004

2. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700

摘要: **目的** 应用动态流变实验评价丹葛眼用即型凝胶及其普通凝胶的流变学特性。**方法** 以泊洛沙姆为材料制备丹葛眼用温敏即型凝胶, 以卡波姆为材料制备其普通凝胶。采用安东帕 MCR302 流变仪测定上述 2 种凝胶在不同温度下的流变学参数, 并推测即型凝胶的胶凝温度及胶凝时间。**结果** 丹葛眼用即型凝胶在低温条件下以流体性质为主, 黏性模量占主导, 为牛顿流体; 温度升至室温以上可快速发生相转变, 形成凝胶状态, 呈假塑性流体, 有剪切变稀的性质; 该即型凝胶的凝胶温度为 $(24.4 \pm 0.1)^\circ\text{C}$, 胶凝时间为 9 s。而丹葛普通凝胶以网状结构存在, 在一定温度范围内, 凝胶结构稳定, 不随温度的变化而改变。**结论** 建立了丹葛眼用即型凝胶及其普通凝胶的流变学评价体系, 运用动态流变学参数可更准确、科学地评价上述 2 种凝胶的流变学特性, 为样品的全面质量控制提供参考依据。

关键词: 丹葛眼用即型凝胶; 丹葛普通凝胶; 假塑性流体; 流变学; 相转变温度; 胶凝时间**中图分类号:** R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2014)10-1388-05**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.10.007Evaluation on rheological properties of Dange ophthalmic *in-situ* gel and its common gelLIU Yu-ling^{1,2}, ZHANG Xiao-li², WANG Yan-ping², ZHAO Li², LI Hui², LUO Yong-ming¹

1. College of Pharmacy, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

2. Institute of Chinese Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100700, China

Abstract: Objective To determine the rheological properties of Dange ophthalmic *in-situ* gel and its common gel by using dynamic rheological experiments. **Methods** Dange ophthalmic *in-situ* gel was prepared by adopting Poloxamer as thermosensitive material, and Dange gel was prepared by carbopol. Anton Paar MCR302 Rheometer was used to determine the rheological parameters of above two kinds of gel at different temperatures which speculated the phase transition time and gelling temperature of *in-situ* gel. **Results** Dange ophthalmic *in-situ* gel was Newtonian liquid at low temperature, with its viscous modulus dominated. It was shear-thinning pseudoplastic fluid under the conditions of phase transition at room temperature, with its elastic modulus dominated. The phase transition temperature (T_g) was $(24.4 \pm 0.1)^\circ\text{C}$, and the gelling time was 9 s. Dange gel existed in network structure among a certain temperature range, it was stable and did not change with temperature. **Conclusion** The test has established the rheological evaluation system of Dange ophthalmic *in-situ* gel or its common gel, accurately evaluated the rheological properties of the two gels by dynamic rheological parameters, and it can be used as the basis for the quality control of products.

Key words: Dange ophthalmic *in-situ* gel; Dange common gel; pseudoplastic fluid; rheology; phase transition temperature; gelling time

即型凝胶又称原位凝胶 (*in-situ* gel), 以液体形式滴入眼部, 在眼部生理条件作用下, 在给药部位发生相转化成凝胶, 从而延长药物在结膜囊滞留

时间, 可以提高药物的生物利用度^[1-2]。目前, 市面上销售的眼用制剂主要以液体制剂和半固体制剂为主, 本实验制备的丹葛眼用即型凝胶在克服滴眼液

收稿日期: 2013-12-26

基金项目: 中国中医科学院自主选题 (Z02063); 2009 年中医药行业科研专项 (200907001-5); 北京市共建项目专项资助

作者简介: 刘宇灵 (1989—), 女, 硕士在读, 研究方向为中药新剂型与新药开发。E-mail: liuyulingl@163.com

*通信作者 李慧, 女, 博士, 研究员, 主要从事中药新剂型的研究与新药开发。Tel: (010)64014411-2957 E-mail: lihuiyiren@163.com

易流失、维持药效时间短、给药次数频繁等缺点的同时,也弥补了眼药膏对患者顺应性差等方面的不足。眼用即型凝胶不仅有着亲水性三维网状结构和独特的溶液-凝胶转变性能,并且具有良好的组织相容性和生物黏附性^[3],同时还能很好地融合上述2种传统眼用剂型的优点,因此,具有良好的临床使用价值及市场开发前景。

本实验选取的药对葛根丹参源于施今墨对药,二药参合,相互促进,活血化瘀、去瘀生新,对糖尿病视网膜病变及视网膜动静脉阻塞效果显著,已被越来越多地应用于临床^[4]。将其制备成即型凝胶和普通凝胶后,采用动态流变学参数对上述2种不同类型凝胶剂的物理性质及聚合物溶液的状态进行表征,以便更准确地预测其在体内的滞留行为^[5],同时也为剂型评价提供有效依据。

1 仪器与材料

Physica MCR302 流变仪,CC27 同轴圆筒测试系统,奥地利安东帕(中国)有限公司;JA3003 电子天平,上海良平仪器仪表有限公司;Seven Easy S20 Mettler Toledo pH 计,梅特勒-托利多仪器有限公司;DK—98—II 电热恒温水浴锅,天津市泰斯特仪器有限公司。

丹葛提取物(实验室自制,含丹参总酮、丹参总酚酸、葛根素分别大于40%、80%、85%);泊洛沙姆188、泊洛沙姆407、卡波姆940、甘油、聚山梨酯80,均购自北京凤礼精求商贸有限责任公司;苯甲酸钠、三乙醇胺均购自国药集团化学试剂有限公司;实验用水为去离子水,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 丹葛眼用即型凝胶的制备

参照王志钢等^[6]丹葛明目即型凝胶的制备方法,称取处方量的丹葛提取物,添加助溶剂聚山梨酯80,搅拌并溶于60 g 蒸馏水中,加入处方量的泊洛沙姆188和泊洛沙姆407,分散均匀,添加1%苯甲酸钠溶液1 mL,三乙醇胺调节pH值至6.0~6.5,补水至全量,即得丹葛眼用即型凝胶。

2.2 丹葛普通凝胶的制备

参照吕毅等^[7]凝胶的制备方法,称取1.5 g 卡波姆940,40 g 蒸馏水与20 g 甘油均匀分散,充分溶胀后搅拌均匀即得凝胶空白基质;取与“2.1”项相同处方量的丹参总酮、丹参总酚酸、葛根素,加少量聚山梨酯80均匀搅拌后加入凝胶空白基质中,加入1%苯甲酸钠溶液1 mL,三乙醇胺调节pH值至

6.0~6.5,补水至全量,即得。

2.3 动态流变学参数测定

2.3.1 测定方法 量取丹葛眼用即型凝胶及其普通凝胶样品适量加入CC27同轴圆筒中,此外,为了避免实验过程中样品溶剂的挥发,应在其暴露表面覆盖一层不改变凝胶性质的硅油,测试均在样品的线性粘弹区内进行,采用正弦振荡剪切流,在旋转模式和振荡模式下进行剪切速率($\dot{\gamma}$)扫描(SRS)、角频率(ω)扫描(FS)及温度扫描(TS)测试。实验温度应在温控系统调节下至少保持在 ± 0.1 °C的限度内波动。

2.3.2 $\dot{\gamma}$ 与剪切应力(τ)及其黏度(η)的关系 分别在4、25、34 °C的条件下,采用安东帕MCR302流变仪的剪切速率模式对丹葛眼用即型凝胶及其普通凝胶进行SRS测试,在 $\dot{\gamma}$ 范围为 $0.1\sim 100\text{ s}^{-1}$,应变幅度为0.1%的条件下,测定 $\dot{\gamma}$ 与 τ 及其 η 的关系,比较不同温度下的流体性质及 η 大小,见图1。

丹葛眼用即型凝胶在4 °C时, τ 随 $\dot{\gamma}$ 的增大而增加,呈线性关系,且 η 不随 $\dot{\gamma}$ 的增加而变化,表现出牛顿流体的性质;但在25 °C及34 °C时,该样品的 τ 不再随 $\dot{\gamma}$ 的增加而发生线性改变,其 η 随 $\dot{\gamma}$ 的增大而减小,具有剪切变稀的性能,属于假塑性流体。而对于丹葛普通凝胶而言,在4、25及34 °C时, τ 随 $\dot{\gamma}$ 的增加无明显增加的趋势,但其 η 均随 $\dot{\gamma}$ 的增加而减少,属于典型的假塑性流体。由此可知,丹葛眼用即型凝胶在低温条件下属于低 η 的溶液,而在室温及体温环境下会从低 η 溶液转变成高 η 凝胶;而丹葛普通凝胶不随温度的改变而发生明显的状态变化。

2.3.3 不同 ω 时的弹性模量(G')、黏性模量(G'')及相角(δ)的变化 测试温度分别控制在4、25、34 °C,应变幅度为0.1%, ω 范围为 $0.1\sim 20\text{ rad/s}$,采用振荡模式对丹葛眼用即型凝胶及其普通凝胶进行FS测试,测定 ω 与 G' 、 G'' 及 δ 的变化关系,结果见图2。

对于丹葛眼用即型凝胶而言,在4 °C时, G'' 远大于 G' 4~5个数量级,且 δ 为90°,说明在此温度下该样品为溶液状态,流动性好;在25 °C时, G'' 略大于 G' , δ 均大于45°,尽管此时的样品有 η 稀化的特点,仍以黏性模量为主,属于溶胶向凝胶转变的过程;而在34 °C时, G'' 小于 G' , δ 明显小于45°,表明该聚合物此时已经超过临界相变温度而发生了相转变,呈半固体状态,以 G' 为主。丹葛普通

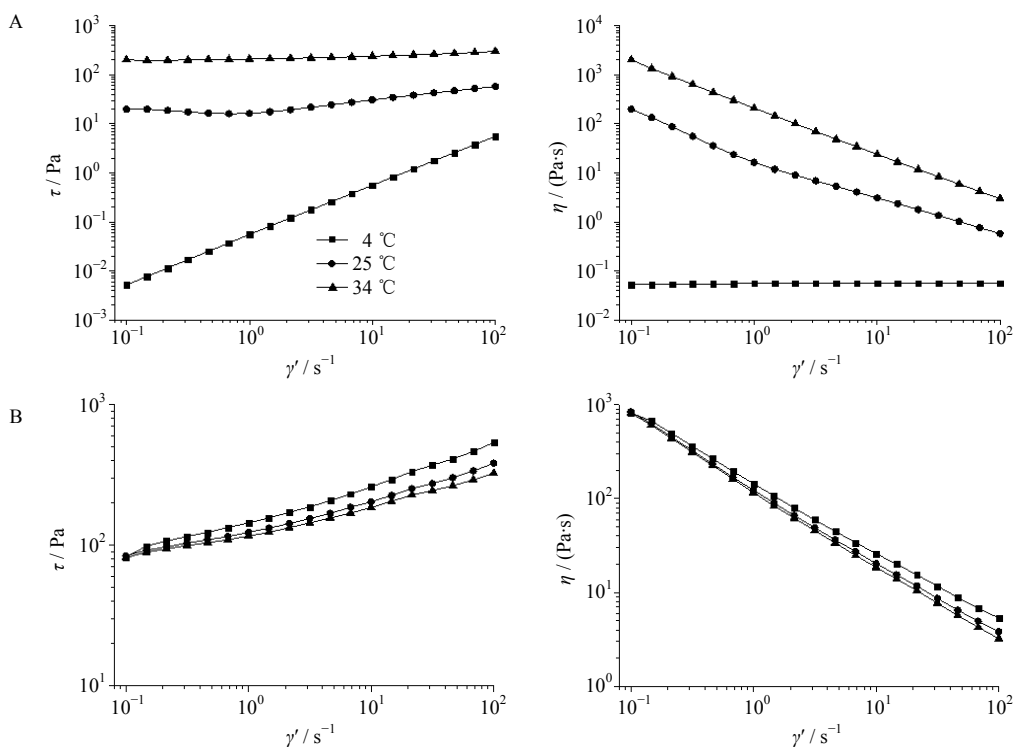


图 1 丹葛眼用即型凝胶 (A) 和普通凝胶 (B) 在不同温度下 γ' 与 τ 及 η 的变化曲线
 Fig. 1 τ and η change curves of Dange *in-situ* gel (A) and Dange common gel (B) as a function of γ' at different temperatures

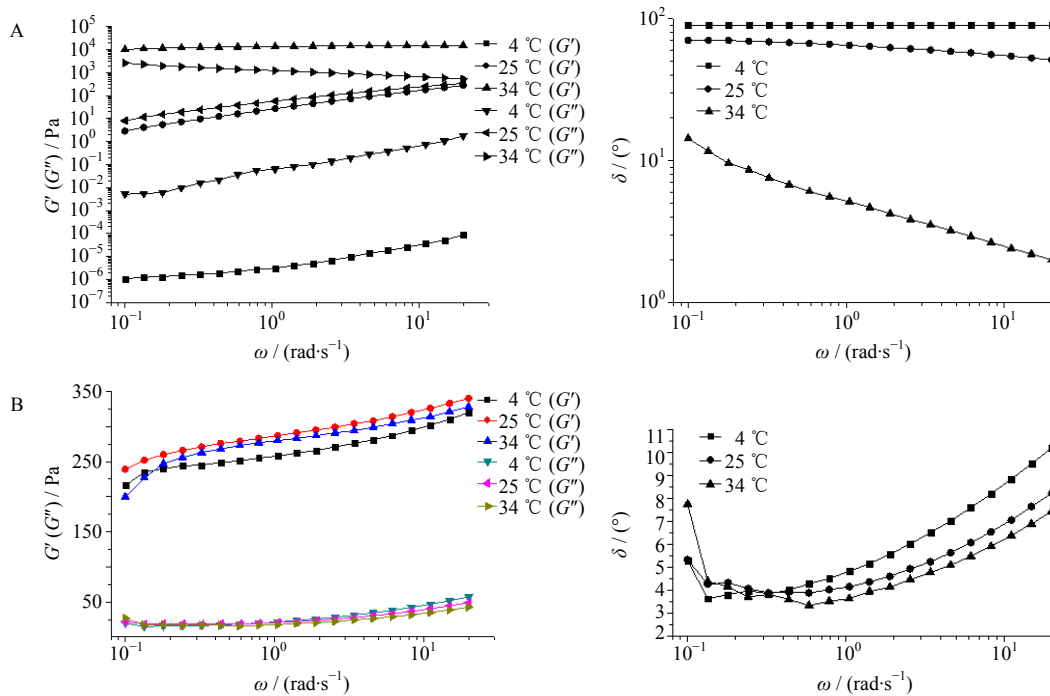


图 2 丹葛眼用即型凝胶 (A) 和普通凝胶 (B) 在不同温度下 ω 与 G' 、 G'' 及 δ 的变化曲线
 Fig. 2 G' , G'' , and δ change curves of Dange *in-situ* gel (A) and Dange common gel (B) as a function of ω at different temperatures

凝胶在不同温度下 δ 均小于 45°, 且 G'' 小于 G' , 表现出稳定的凝胶性质。

2.3.4 程序升温/降温扫描 在振荡模式下和线性粘弹区范围内进行程序升温/降温测试, 比较丹葛眼

用即型凝胶及其普通凝胶的流变学参数随温度的变化情况。测定条件为应变幅度 0.1%，扫描角频率 1 rad/s，温度由 4 °C 上升至 45 °C 后再下降至 4 °C，其中升温/降温的速率均为 1 °C/min，结果见图 3。

在丹葛眼用即型凝胶的程序升温/降温测试结果中看出： G' 与 G'' 呈“S”状，但是程序升温 and 降温的轨迹不能完全重叠，随着温度的升高，丹葛眼用即型凝胶能够从液态变为较稳定的半固态，降温

后结构可恢复到原有状态，而 δ 随温度的变化同样验证了这一情况。当 $G'=G''$ 时，此时的温度为样品的凝胶温度(T_g)为(24.4±0.1) °C，该温度即为相转变温度，意味着样品的状态从溶胶开始转变为凝胶。对于普通凝胶而言，一定温度范围内的温度对凝胶性质影响不大，凝胶内部网状结构相对稳定； G' 大于 G'' ， G' 越大，凝胶强度越大，凝胶的胶束堆积越紧密，凝胶的固体性质越强，液体性质减弱^[8]。

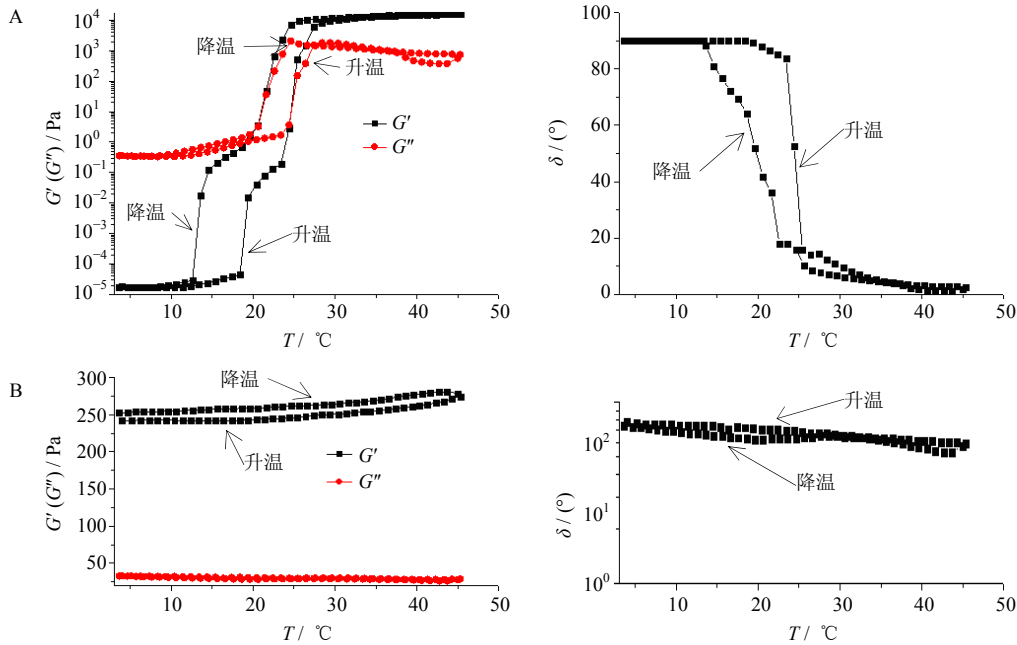


图 3 丹葛眼用即型凝胶 (A) 和普通凝胶 (B) 在程序升温/降温测试时 G' 、 G'' 及 δ 的变化曲线

Fig. 3 G' , G'' , and δ change curves of Dange *in-situ* gel (A) and Dange common gel (B) in programmed heating/cooling test

2.3.5 快速升温/恒温扫描 人体的眼部温度约为 34 °C，为模拟即型凝胶以液体状态滴入眼内后在其用药部位形成凝胶的真实情况，预测其在眼内的相变时间(t_g)，而采用振荡模式中的快速升温/恒温测试，控制应变幅度为 0.1%，扫描 ω 为 1 rad/s，使仪器以最快速度在 100 s 内从 20 °C 升温至 34 °C，且

在 34 °C 恒温 5 min，测定该即型凝胶的 G' 、 G'' 及 δ 随时间的变化曲线，结果见图 4。

在快速升温/恒温测试中，扫描时间在 70 s 前，样品呈溶液状态，70 s 后样品开始向凝胶状态转变，在 79 s 后样品开始呈明显半固体状态，所以推测丹葛眼用即型凝胶的胶凝时间为 9 s。

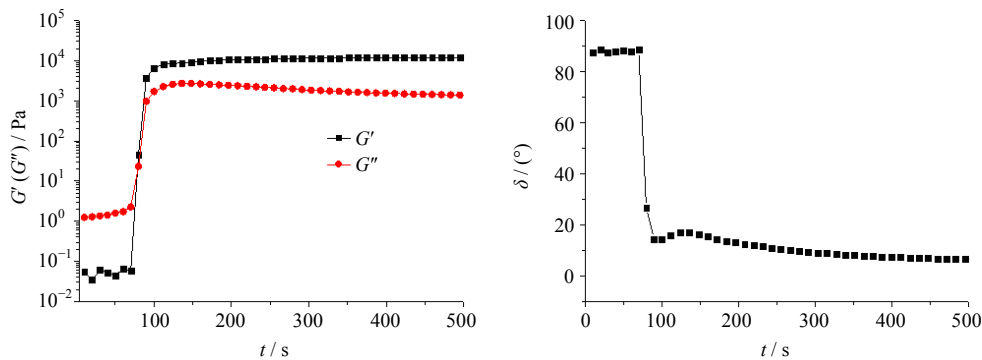


图 4 丹葛眼用即型凝胶在快速升温/恒温测试时 G' 、 G'' 及 δ 的变化曲线

Fig. 4 G' , G'' , and δ change curves of Dange *in-situ* gel in acute heating/constant procedure test

3 讨论

丹葛眼用即型凝胶属于对温度变化敏感的智能高分子聚合物凝胶。在低温贮存条件下呈流动状态,接触用药部位后温度瞬间发生显著变化而相变形成非化学交联的半固态。本实验通过比较丹葛眼用即型凝胶及其普通凝胶的流变学参数来更科学、直观地评价这2种凝胶的物理性质,为其在制剂学中的研究和应用提供可靠依据。

丹葛眼用即型凝胶选用温敏型材料泊洛沙姆作为凝胶基质。泊洛沙姆分子在水溶液中聚集成以脱水聚氧丙烯(PPO)链为内核,以水化膨胀的聚氧乙烯(PEO)链为外壳的球状胶束,随着温度的升高,胶束间的缠结和堆砌作用加剧而形成胶凝^[9]。而其普通凝胶是以卡波姆为基质以物理交联方式形成的网状结构,该网状结构中充满着不能自由流动的水,进而表现出半固体物质的黏弹性。即型凝胶克服了普通凝胶高 η 缺乏良好铺展性所导致的给药不均匀问题,并且利用自身温度敏感的物理特性,在接触眼部用药部位后可立即由液态转变为半固态凝胶,使药物在溶胶流经部位迅速铺展开来,并且能长时间滞留,提高药物的生物利用度。

采用振荡模式的快速升温/恒温模式,测得即型凝胶的 t_g 为9 s,可推测:当丹葛眼用即型凝胶以液体状态滴入患者眼部,由于明显的温度差使其发生相转变的时间非常短,可以半固态形式滞留在眼内发挥药效;以一定 γ' 对该凝胶进行剪切速率扫描测试,根据结果(图1、2)可推测丹葛眼用即型凝胶及其普通凝胶作用于眼部后,会随着眨眼频率的增加而使凝胶 η 下降,这样不仅能缓解眼部使用高 η 凝胶剂时,给患者带来的不适感,而且有利

于其在眼球表面分布均匀^[10]。根据丹葛眼用即型凝胶的程序升温/降温测试(图3)结果可推测:即使该产品在高温条件下贮存或运输,导致其从液态转变成为了凝胶状态,如将其在阴凉处放置一定时间,仍旧可恢复成流动状态,不影响丹葛眼用即型凝胶的性质。

参考文献

- [1] 张治强, 张 玮, 陈 光, 等. pH 敏感型盐酸左氧氟沙星眼用即型凝胶的制备及其体外释放考察 [J]. 药学实践杂志, 2010, 28(2): 122-125.
- [2] 许润春, 林彦君, 吴品江. 中心复合设计-效应面法优化黄芩苷磷脂复合物鼻用原位凝胶的制备工艺 [J]. 中草药, 2012, 43(6): 1092-1096.
- [3] 陈两绵, 王锦玉, 仝 燕, 等. 双黄连即型凝胶体外释药性研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(17): 7-9.
- [4] 王志钢, 王艳娇, 李 慧, 等. 丹葛明目即型凝胶的制备研究 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(1): 46-51.
- [5] 安佰平, 柴龙龙, 宋玉琴. 环境敏感眼用凝胶的研究新进展 [J]. 齐鲁药事, 2010, 29(4): 225-229.
- [6] 王志钢, 臧 琛, 李 慧, 等. 丹葛明目即型凝胶的定量测定及体外释放研究 [J]. 中成药, 2012, 34(4): 682-683.
- [7] 吕 毅, 何 群, 王霜玲. 目安眼用凝胶基质-卡波姆的质量分数筛选研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(12): 1696-1698.
- [8] 田 芳, 王玉柱, 杨 凯, 等. 尼非韦罗阴道温敏原位凝胶的流变学研究 [J]. 中国新药杂志, 2013, 22(3): 345-350.
- [9] 项佳音, 杨洪军, 熊 欣, 等. 常见温度敏感型原位凝胶载体的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(2): 252-257.
- [10] 彭俊清. 马来酸噻吗洛尔眼用凝胶剂的研究 [D]. 武汉: 武汉大学, 2005.