

3 种环糊精对姜黄素角膜渗透性影响研究

赵 雯, 刘 睿*, 孙 璐, 王舒婷, 王双双, 李俊芳, 赵 骏, 张艳军*

天津中医药大学中药学院, 天津 300193

摘要: **目的** 研究 β -环糊精 (β -CD)、羟丙基- β -环糊精 (HP- β -CD) 和磺丁基醚- β -环糊精 (SBE- β -CD) 对姜黄素离体角膜渗透作用的影响。 **方法** 采用改良 Franz 扩散池, 以离体角膜扩散实验考察不同质量分数的 3 种环糊精对姜黄素角膜渗透性的影响。 **结果** β -CD 质量分数为 0.02%、0.04%、0.06%、0.08% 时, 姜黄素的角膜表观渗透系数分别增加了 1.06、1.03、1.00、0.95 倍, 同质量分数的 HP- β -CD 分别增加了 1.16、1.19、1.17、1.12 倍, 质量分数为 0.04%、0.06% 时, 与对照组相比有显著差异 ($P < 0.05$); 同质量分数的 SBE- β -CD 分别增加了 1.06、1.23、1.08、0.90 倍, 质量分数为 0.04% 时, 与对照组相比有显著差异 ($P < 0.05$)。以质量分数为 0.06% 的 SBE- β -CD 作为促渗剂, 姜黄素释放曲线符合零级释放方程 ($r = 0.9978$); 角膜水化平均为 81.7%。 **结论** HP- β -CD 质量分数为 0.04%、0.06%, 分别增加表观渗透系数 1.19、1.17 倍 ($P < 0.05$); SBE- β -CD 为 0.04% 时, 增加 1.23 倍 ($P < 0.05$)。SBE- β -CD 作为眼用促渗剂使药物的释放过程更加安全有效; 3 种环糊精促渗剂对角膜无刺激。

关键词: β -环糊精; 羟丙基- β -环糊精; 磺丁基醚- β -环糊精; 姜黄素; 角膜透过; 促渗剂; 表观渗透系数; 水化; 刺激性; 眼用制剂

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2015)02-0201-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.02.009

Effects of three kinds of cyclodextrin on *in vitro* corneal penetration of curcumin

ZHAO Wen, LIU Rui, SUN Lu, WANG Shu-ting, WANG Shuang-shuang, LI Jun-fang, ZHAO Jun, ZHANG Yan-jun

College of Chinese Materia Medica, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To study the effects of β -cyclodextrin (β -CD), hydroxypropyl- β -CD (HP- β -CD), and sulfobutyl-ether- β -CD (SBE- β -CD) on *in vitro* corneal penetration of curcumin. **Methods** Improved Franz-cells were used for the corneal diffusion test and the cumulative permeation quantity of curcumin in the corneal was determined by HPLC. **Results** β -CD at 0.02%, 0.04%, 0.06%, and 0.08% improved the apparent permeability coefficient as much as 1.06, 1.03, 1.00, and 0.95 times. HP- β -CD at 0.02%, 0.04%, 0.06%, and 0.08% improved the apparent permeability coefficient as much as 1.16, 1.19, 1.17, and 1.12 times; HP- β -CD at 0.04% and 0.06% there was a significant deference compared with the control group ($P < 0.05$). SBE- β -CD at 0.02%, 0.04%, 0.06%, and 0.08% improved apparently the permeability coefficient as much as 1.06, 1.23, 1.08, and 0.90 times. SBE- β -CD at 0.04% there was a significant deference compared with the control group ($P < 0.05$). SBE- β -CD at 0.06% as penetration enhancer, release curve accorded with zero order release equation ($r = 0.9978$). The average of the corneal hydration is 81.7%. **Conclusion** HP- β -CD at 0.04% and 0.06% could improve the apparent permeability coefficient as much as 1.19 and 1.17 times ($P < 0.05$). SBE- β -CD at 0.04% could improve the apparent permeability coefficient as much as 1.23 times ($P < 0.05$). SBE- β -CD as corneal penetration enhancers can release safely and effectively. As corneal penetration enhancers, those three kinds of cyclodextrin are without irritation to corneal.

Key words: β -cyclodextrin; hydroxypropyl- β -cyclodextrin; sulfobutyl-ether- β -cyclodextrin; curcumin; corneal peremtration; penetration enhancer; apparent permeability coefficient; hydration; irritation; ophthalmic preparation

收稿日期: 2014-09-01

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81303142); 高等学校博士学科点专项科研基金项目 (20121210120001); 天津市应用基础与前沿技术研究计划 (14JCQNJC13100)

作者简介: 赵 雯 (1990—), 女, 硕士研究生, 主要从事中药新型给药系统研究。Tel: (022)59596221 E-mail: lansexueling@163.com

*通信作者 刘 睿 (1980—), 女, 讲师, 博士, 主要从事中药新型给药系统研究。Tel: (022)59596221 E-mail: lr_8000@163.com

张艳军 (1967—), 男, 教授, 医学博士, 主要从事中药药理研究。Tel: (022)59596221 E-mail: zyjsunye@163.com

环糊精能够在眼用处方中通过增溶作用来增加脂溶性药物的溶解度和稳定性,从而避免通过使用有机溶剂增加脂溶性药物在水中的溶解度,增强药物在眼部的生物利用度和稳定性^[1]。 β -环糊精(β -cyclodextrin, β -CD)直接作用于角膜上皮细胞,能够促进黏膜通透性,有望成为眼部给药的渗透促进剂。环糊精在水中溶解度较低(在室温下为 18.5 g/L^[2]),近年来对其衍生物的研究越来越多,羟丙基- β -环糊精(hydroxypropyl- β -CD, HP- β -CD)在水中的溶解度较高,因此相对于 β -CD, HP- β -CD 在眼用制剂中应用更多,其通过眼组织渗透进入细胞膜提取脂溶性物质,是一种耐受能力强、安全、刺激性低的新型眼用吸收促进剂^[3-5]。

与中性 HP- β -CD 相比,磺丁基醚- β -环糊精(sulfobutyl-ether- β -CD, SBE- β -CD)带有负电荷,每个分子上结合有 7 个钠离子,在水中可以完全解离,形成较强的渗透压,能显著提高药物的稳定性,并明显减少药物对眼部的刺激性^[6]。这 3 种环糊精相比, SBE- β -CD 作为滴眼剂的辅料不仅显著降低了药物对眼部的刺激性,而且能显著增加药物稳定性,应用于眼用制剂之中表现出良好潜力,有望成为高效且安全的渗透促进剂^[7]。

姜黄素具有抗炎、抗氧化、抗纤维化、抗诱导凋亡的眼部药理作用^[8],但由于姜黄素水溶性低,如何增加其眼部生物利用度是眼用制剂的重要任务。因此,本研究以姜黄素为模型药物,通过离体角膜扩散实验,研究 3 种环糊精对姜黄素角膜渗透性的影响,从而明确作为新型渗透促进剂的 β -CD、HP- β -CD、SBE- β -CD 是否具有良好的眼用促渗作用,为筛选新型眼用促渗剂提供生物药剂学依据。

1 仪器与材料

YB-P6 智能透皮实验仪,天津市鑫洲科技有限公司;SZCL-4B 智能磁力加热搅拌器,巩义市予华仪器有限责任公司;改良 Franz 扩散池,上海锴凯科技贸易有限公司;Waters-e2695-HPLC 系统,包括四元梯度泵,在线真空脱气机,自动进样器,柱温箱,2998 光电二极管阵列检测器 PDA, Empower 2 色谱工作站;BT125D 型分析天平,德国 Sartorius 公司。

姜黄素对照品,质量分数 98%以上,批号 0823-9802,中国食品药品检定研究院。姜黄素提取物,质量分数 95%以上,南京泽朗科技有限公司。 β -CD,广东省郁南县永光味精实业有限公司;HP- β -CD,

法国 Roquette 公司;SBE- β -CD,广东省郁南县永光味精实业有限公司;以上 3 种环糊精质量分数均在 98%以上。聚山梨酯 80,天津博迪化工股份有限公司;葡萄糖,北京索莱宝科技有限公司;氧化谷胱甘肽,北京索莱宝科技有限公司;氯化钠、氯化钾、磷酸二氢钠、碳酸氢钠、氯化钙、氯化镁,天津市化学试剂批发公司;其他试剂均为分析纯。

2 方法及结果

2.1 溶液的配制

2.1.1 对照品溶液的配制 精密称取姜黄素对照品 2.00 mg,置 20 mL 量瓶中,加甲醇溶解并稀释至刻度,得质量浓度为 100 μ g/mL 的对照品储备液,稀释至 10 μ g/mL 置 4 $^{\circ}$ C 冰箱中保存备用。

2.1.2 扩散介质的配制 2%聚山梨酯 80-谷胱甘肽-碳酸氢钠林格溶液(GBR),此溶液由 2 部分溶液组成:I 部分含有 12.40 g/L 氯化钠、0.72 g/L 氯化钾、0.21 g/L 磷酸二氢钠及 4.91 g/L 碳酸氢钠;II 部分含有 0.23 g/L 氯化钙、0.32 g/L 氯化镁、1.80 g/L 葡萄糖及 0.18 g/L 氧化谷胱甘肽。上述 2 部分溶液均置于 4 $^{\circ}$ C 冷藏保存,使用前等量混合。

2.1.3 样品溶液 姜黄素角膜透过实验接收池中所得的接收液。

2.1.4 空白对照溶液 角膜透过实验供给池为空白液时接收池中所得的溶液。

2.2 姜黄素的 HPLC 测定条件及专属性考察

色谱柱 Diamonsil C₁₈ (2) (200 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μ m),流动相为 0.05%甲酸水溶液-甲醇(20:80),体积流量 1 mL/min,检测波长 425 nm,进样量 10 μ L,柱温 30 $^{\circ}$ C。对照品、样品和空白对照的色谱图见图 1。

2.3 姜黄素表观油水分配系数的测定

药物的亲脂性是影响角膜透过性的一个重要因素。测定药物亲脂性常用的方法是测定其表观油水分配系数(P),其公式为 $P=(C_{w1}-C_{w2})/C_{w2}$,其中, C_{w1} 为水相中原有药物质量浓度, C_{w2} 为分配达平衡后水相中药物质量浓度。

实验采用经典的摇瓶法测定姜黄素的 P ,以正辛醇作为油相。精密量取用水饱和 24 h 后的正辛醇溶液 2 mL 置于西林瓶中,同时加入 2 mL 姜黄素饱和水溶液,置于 37 $^{\circ}$ C 恒温水浴中持续振荡,48 h 平衡后取样。将西林瓶中的混悬液置于离心管中,4 000 r/min 保温离心 10 min,取水层适量,稀释,通过 0.45 μ m 微孔滤膜,进样 HPLC 测定,计算 P

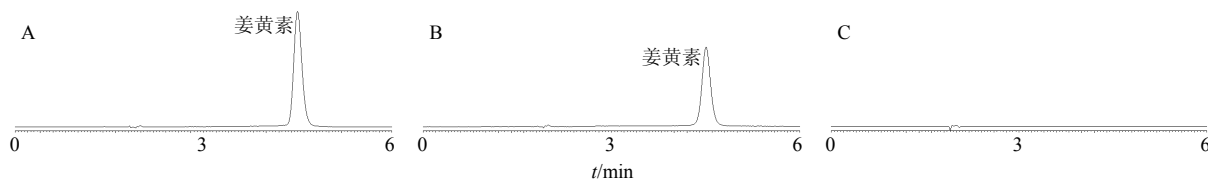


图 1 姜黄素对照品 (A)、样品 (B) 和空白对照 (C) 的 HPLC 图

Fig. 1 HPLC of curcumin reference substance (A), sample (B), and blank control (C)

值。角膜吸收理想药物的 P 值为 $100 \sim 1\,000$, 即 $\lg P$ 为 $2.0 \sim 3.0$ 的药物角膜透过性最好^[9]。由实验结果 (表 1) 可知, 姜黄素的 P 为 436.000 ± 0.111 , $\lg P$ 为 $2.638 \pm 0.019 (n=3)$, 由于姜黄素的水溶性很差, 脂溶性较强, 因此需要加入渗透促进剂增加药物溶解度, 提高角膜透过性。

表 1 P 值测定结果

Table 1 Analysis results of P value

次数	质量浓度/ $(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$		P	$\lg P$	$\lg P$ 均值
	正辛醇层	水层			
1	204.1	0.52	389.0	2.590	
2	199.6	0.46	433.3	2.637	2.638 ± 0.019
3	199.2	0.41	485.7	2.686	

2.4 姜黄素角膜透过实验

2.4.1 实验装置 实验所用装置为改进的 Franz 立式扩散池, 由 2 个等内径的供给池和接收池组成, 有效扩散面积为 0.50 cm^2 , 容积 4.5 mL 。

2.4.2 扩散介质 以 2% 聚山梨酯 80-谷胱甘肽-碳酸氢钠林格溶液 (GBR) (35.0 ± 0.5) $^{\circ}\text{C}$ 为扩散介质, 配制方法同“2.1.2”项, 文献报道该生理溶液可保存离体角膜达 6 h ^[10]。

2.4.3 角膜渗透参数的计算 离体角膜渗透参数由以下公式求得。

$$Q_n = V_0(C_n + V/V_0) \sum_{i=1}^{n-1} C_i / A = (V_0 C_n + V \sum_{i=1}^{n-1} C_i) / A$$

$$P_{\text{app}} = \Delta Q / (60 \Delta t C_0 A)$$

$$J_{\text{ss}} = C_0 P_{\text{app}}$$

Q_n 为单位面积累积透过量, C_n 为 t 时刻药物的质量浓度, C_i 为 t 时刻前的质量浓度, V_0 为接收池中溶液体积 (4.5 mL), V 为取样体积 (4.5 mL), P_{app} 为表观渗透系数, C_0 为供给池初始药物质量浓度 (1 mg/mL), A 为有效扩散面积 (0.5 cm^2), $\Delta Q/\Delta t$ 可由累积透过量-时间曲线稳态部分的斜率求得, J_{ss} 为稳态渗透速率

2.4.4 3 种环糊精对姜黄素角膜透过率的影响 取家兔, 雌雄兼用, 体质量在 $2 \sim 3\text{ kg}$, 自由饮食。实

验时选用健康无眼疾的家兔, 耳缘静脉注射空气致死, 在死后 20 min 内用眼科剪刀和眼科镊子小心分离出角膜, 除去巩膜、虹膜、睫状体等多余组织, 用蒸馏水冲洗, 吸干附着的水分。将新鲜离体角膜小心固定在渗透装置的供给池和接收池之间, 在接收池中注满新鲜配制的 2% 聚山梨酯 80-GBR 溶液, 在供给池中加入姜黄素质量浓度为 1 mg/mL 的不同质量分数的环糊精溶液 0.5 mL , 温度控制在 $(35 \pm 1)^{\circ}\text{C}$, 同时供给池和接收池需密封, 防止蒸发。实验开始后分别在 $40、80、120、160、200、240、280\text{ min}$ 从接收池中取全量接收液, 同时补充全量同温的 2% 聚山梨酯 80-GBR 溶液。用 HPLC 测定, 采用 SPSS 19.0 软件对数据进行独立样本 t 检验, 结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。不同质量分数的 3 种环糊精对姜黄素角膜渗透参数的影响见表 2, 趋势图见图 2。

结果表明当 $\beta\text{-CD}$ 质量分数小于 0.02% 时, 姜

表 2 3 种环糊精对姜黄素角膜渗透参数影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 2 Effects of three kinds of cyclodextrin on corneal permeability parameters of curcumin ($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	质量分数/%	$P_{\text{app}}/(\times 10^7 \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1})$	$J_{\text{ss}}/(\times 10^4 \mu\text{g}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2})$
对照	—	21.33 ± 1.17	21.33 ± 1.17
$\beta\text{-CD}$	0.02	22.67 ± 1.26	22.67 ± 1.26
	0.04	22.00 ± 1.64	22.00 ± 1.64
	0.06	21.40 ± 0.41	21.40 ± 0.41
	0.08	20.30 ± 0.30	20.30 ± 0.30
HP- $\beta\text{-CD}$	0.02	24.77 ± 1.10	24.77 ± 1.10
	0.04	$25.43 \pm 0.94^*$	$25.43 \pm 0.94^*$
	0.06	$25.13 \pm 1.29^*$	$25.13 \pm 1.29^*$
	0.08	23.93 ± 1.36	23.93 ± 1.36
SBE- $\beta\text{-CD}$	0.02	22.62 ± 0.31	22.62 ± 0.31
	0.04	$26.31 \pm 0.42^*$	$26.31 \pm 0.42^*$
	0.06	23.07 ± 0.27	23.07 ± 0.27
	0.08	19.34 ± 1.24	19.34 ± 1.24

与对照组比较: $^*P < 0.05$

$^*P < 0.05$ vs control group

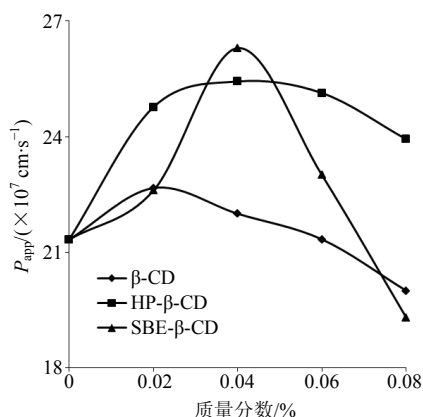


图2 3种环糊精对姜黄素离体角膜透过率的影响

Fig. 2 Effect of three kinds of cyclodextrin on *in vitro* corneal permeability of curcumin

姜黄素的 P_{app} 随着质量分数的升高而增大。当 β -CD 的质量分数大于 0.02% 时, 姜黄素的 P_{app} 随着质量分数的升高而减小, 姜黄素的角膜 P_{app} 分别增加了 1.06、1.03、1.00、0.95 倍, 与对照组相比无显著性差异 ($P>0.05$)。 β -CD 分子在水中溶解度较低, 因此增加药物角膜 P_{app} 并不明显。

当 HP- β -CD 质量分数小于 0.04% 时, 姜黄素的 P_{app} 随着 HP- β -CD 质量分数的升高而增大。HP- β -CD 质量分数为 0.04% 和 0.06% 时, 姜黄素的 P_{app} 分别增加了 1.19 和 1.17 倍, 与对照组相比均具有显著性差异 ($P<0.05$), 而质量分数为 0.02% 和 0.08% 时, 姜黄素的角膜 P_{app} 增加 1.16、1.12 倍, 与对照

组相比无显著性差异 ($P>0.05$)。HP- β -CD 水溶性很高 (室温下溶解度可达到 80% 以上^[11]), 在醇水溶液中溶解无结晶, 在体内外环境中可以促使药物迅速释放^[12], 所以相比 β -CD, HP- β -CD 的促渗效果更加显著。

姜黄素的 P_{app} 随着 SBE- β -CD 质量分数的升高先增大后减小, SBE- β -CD 质量分数为 0.04% 时, 姜黄素的 P_{app} 增加了 1.23 倍, 与对照组相比具有显著性差异 ($P<0.05$), 而质量分数为 0.02%、0.06%、0.08% 时, 姜黄素的角膜 P_{app} 增加 1.06、1.08、0.90 倍, 与对照组相比无显著性差异 ($P>0.05$)。SBE- β -CD 的药物角膜 P_{app} 增加倍数比 HP- β -CD 高。

2.4.5 角膜透过释药曲线 以 3 种环糊精为渗透促进剂的姜黄素溶液角膜透过释药数据可用以下几种常用的数学模型进行拟合。

零级方程: $Y=Kt$

一级方程: $\ln(1-Y)=-Kt$

Higuchi 方程: $Y=Kt^{1/2}$

Ritger-Peppas 方程: $\ln Y=K \ln t+C$

Weibull 方程: $\ln \ln [1/(1-Y)]=K \ln t-C$

Y 为 t 时间的累积释放率, t 为取样时间, K 为释药常数, C 为释放速率常数

采用上述 5 种数学模型对姜黄素溶液角膜透过释放度进行拟合, 结果见表 3。

由释放曲线和数学拟合可知, 以 β -CD、HP- β -

表3 数学模型方程拟合表

Table 3 Mathematical model equation fitting

方程	β -CD	HP- β -CD	SBE- β -CD
零级方程	$Y=0.064 t-1.751$ ($r=0.9954$)	$Y=0.075 t-2.571$ ($r=0.9975$)	$Y=0.069 t-1.868$ ($r=0.9978$)
一级方程	$\ln(1-Y)=-0.0029 t$ ($r=0.9983$)	$\ln(1-Y)=-0.0003 t$ ($r=0.9980$)	$\ln(1-Y)=-0.0027 t$ ($r=0.9966$)
Higuchi 方程	$Y=1.470 t^{1/2}-9.386$ ($r=0.9757$)	$Y=1.741 t^{1/2}-8.575$ ($r=0.9869$)	$Y=1.586 t^{1/2}-10.13$ ($r=0.9798$)
Ritger-Peppas 方程	$\ln Y=1.886 \ln t+6.100$ ($r=0.9980$)	$\ln Y=1.649 \ln t+4.733$ ($r=0.9978$)	$\ln Y=1.947 \ln t+6.416$ ($r=0.9962$)
Weibull 方程	$\ln \ln [1/(1-Y)]=0.759 \ln t+6.516$ ($r=0.9971$)	$\ln \ln [1/(1-Y)]=1.017 \ln t+6.955$ ($r=0.9975$)	$\ln \ln [1/(1-Y)]=0.735 \ln t+6.474$ ($r=0.9974$)

CD 作为眼用渗透促进剂时, 姜黄素溶液释放曲线符合一级释放方程 ($r=0.9983$ 、 0.9980), 以 SBE- β -CD 作为眼用渗透促进剂时, 姜黄素溶液释放曲线符合零级释放方程 ($r=0.9978$), 药物零级释放即恒速释放。

β -CD 通过增溶作用来增加水溶性差的药物在水中的溶解度, 增强药物的生物利用度和稳定性, 从而达到渗透促进的作用。HP- β -CD 是 β -CD 的羟

烷基化衍生物, 优于 β -CD 的是 HP- β -CD 通过延长药物滞留时间促进药物渗透^[9]。SBE- β -CD 是 β -CD 葡萄糖单元的 2、3、6 位碳羰基以及 1,4-丁烷磺内酯发生取代反应的产物。SBE- β -CD 的分子结构中含有 7 个负离子和 7 个磺酸钠阳基团, 水溶性极好, 溶解形成的高浓度药液能够提高药物溶解度, 从而促进药物释放^[13]。有研究表明, SBE- β -CD 作为眼用促渗剂不仅对眼部刺激性低, 有良好的生物相容

性^[14],还能够使药物的释放过程更持久、更稳定、更安全。

2.5 3种环糊精对角膜水化值的影响

角膜水化值(hydration level, HL)是体外评价物质对该组织刺激性的重要指标,本实验以此来考察该实验条件下对角膜是否有损伤。离体角膜透过实验结束后,将暴露于扩散介质的角膜区域剪下,称定质量(W_w);60℃干燥12h后,再次称定质量(W_d)。角膜HL按下式计算。

$$HL=1-W_d/W_w$$

实验中几个实验组的角膜HL与新剥离角膜的HL比较略有升高,但均未超过83%的限度,不同质量分数的3种环糊精对角膜HL没有显著影响,表明实验过程中没有对角膜上皮细胞和内皮细胞造成损伤,实验组的样品均对角膜无明显刺激性,结果见表4。

表4 3种环糊精对角膜HL的影响($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 4 Effects of three kinds of cyclodextrin on corneal HL ($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	质量分数/%	HL/%
空白	—	81.47±0.87
β-CD	0.02	79.79±1.17
	0.04	80.92±0.60
	0.06	81.14±1.30
	0.08	81.78±0.54
HP-β-CD	0.02	81.12±0.78
	0.04	80.56±0.92
	0.06	81.73±1.28
	0.08	80.69±0.72
SBE-β-CD	0.02	78.79±1.07
	0.04	81.74±1.18
	0.06	79.23±1.06
	0.08	81.26±0.93

3 讨论

环糊精是直链淀粉在由芽孢杆菌产生的环糊精葡萄糖基转移酶作用下生成的一系列环状低聚糖,通过增加难溶性药物的溶解度来促进药物的渗透,因此环糊精应用于眼用制剂安全无刺激,具有良好前景^[15]。HP-β-CD是β-CD的一种羟烷基化衍生物,基本上保留了β-CD特性,增强药物的生物利用度,延长药物滞留时间来维持药物的释放^[9,16]。此外,还具有表面活性低,溶血活性低,水溶性很高,在

醇水溶液中不结晶,在生物体内可以促使药物迅速释放等优点,适合用于眼部给药系统。目前,SBE-β-CD在注射药、口服药、鼻腔用药等方面已有较好的应用^[17]。本实验通过3种环糊精的筛选,发现SBE-β-CD应用于眼部不仅有良好的增溶作用,还具有优良的生物相容性^[7,18],研究结果显示,SBE-β-CD作为眼用促渗剂不仅无眼部刺激性,而且按零级速率恒速释放,其疗效更为稳定。相比这3种环糊精,SBE-β-CD应用于眼用制剂之中表现出良好潜力,能够作为高效且安全的新型眼部促渗剂。

角膜水化程度对药物渗透作用有很大的影响,新鲜家兔角膜水化程度应维持在75%~80%为目标范围,但进行体外实验时并不能人为控制角膜HL在固定范围内,即使接受液为等渗缓冲液,随着时间的累积角膜的水化程度仍然会增加,随着水化程度和角膜厚度的增加,通过角膜扩散的药物量会随之减少^[18]。采用GBR作为接受液可以使角膜维持在一个固定厚度,延长其生理能力,从而保证离子转运系统的正常运作。在体外评价中,角膜HL是物质对该组织刺激性的重要指标,超过83%即可判定角膜受到一定程度的损伤^[19]。本实验中,渗透过的角膜水化平均值为81.7%,属于正常安全范围,表明制剂对角膜无明显刺激性,可作为新型的药物载体制剂对眼病发挥作用。

参考文献

- [1] 刘睿. 眼用吸收促进剂通透性及其作用机制的研究进展[J]. 中成药, 2013, 35(7): 1531-1535.
- [2] 王钊. β-环糊精衍生物包合齐墩果酸的生物利用度研究[D]. 西安: 第四军医大学, 2013.
- [3] 张颖, 高永良. 环糊精及其衍生物在眼用制剂中的应用[J]. 国外医学: 药学分册, 2006, 33(2): 143-147.
- [4] 王丽娟, 车珂科, 朱照静. 羟丙基-β-环糊精对泊洛沙姆温敏凝胶形成的影响[J]. 中国药科大学学报, 2014, 45(1): 54-58.
- [5] 吴纯洁, 齐红艺, 黄春燕, 等. 羟丙基-β-环糊精对葛根素溶解性与角膜渗透性的影响[J]. 中国药学杂志, 2006, 41(20): 1565-1568.
- [6] Okimoto K, Tokunaga Y, Ibuki R, et al. Applicability of (SBE) 7m-beta-CD in controlled-porosity osmotic pump tablets (OPTs) [J]. *Int J Pharm*, 2004, 286(1/2): 81-88.
- [7] 张春红, 叶雪梅, 吴继禹. 磺丁基醚-β-环糊精在更昔洛韦滴眼液制备中的应用[J]. 中国药师, 2010, 13(5): 676-678.
- [8] 文磊, 温耀春, 顾起宏. 天然药物在后发性白内障治疗的研究进展[J]. 实用防盲技术, 2011, 6(4): 178-180.

- [9] 陆 彬. 药物新剂型和新技术 [M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2005.
- [10] Liu R, Liu Z D, Zhang C G, *et al.* Gelucire44/14 as a novel absorption enhancer for drugs with different hydrophilicities: *in vitro* and *in vivo* improvement on transcorneal permeation [J]. *J Pharm Sci*, 2011, 100(8): 3186-3195.
- [11] 张小华. 甲砒霉素-羟丙基- β -环糊精包合物的制备, 鉴定与药代动力学研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2009.
- [12] Kesavan K, Kant S, Singh P N, *et al.* Effect of hydroxypropyl- β -cyclodextrin on the ocular bioavailability of dexamethasone from a pH-induced mucoadhesive hydrogel [J]. *Curr Eye Res*, 2011, 36(10): 918-929.
- [13] 曹雅培, 何朝星, 曹德英. 以磺丁基醚- β -环糊精为渗透活性物质的盐酸氨溴索渗透泵片的制备 [J]. 中国新药杂志, 2012, 21(18): 2212-2216.
- [14] 刘志东, 郭 宏, 李佳玮, 等. 羟丙基- β -环糊精对依诺沙星角膜透过性的影响 [J]. 沈阳药科大学学报, 2004, 21(4): 250-252.
- [15] Zhang H, Chen M, He Z, *et al.* Molecular modeling-based inclusion mechanism and stability studies of doxycycline and hydroxypropyl- β -cyclodextrin complex for ophthalmic delivery [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2013, 14(1): 10-18.
- [16] 张卫敏, 任晓文, 徐为人, 等. 分子模拟技术在释药技术中的应用 [J]. 药物评价研究, 2012, 35(2): 86-89.
- [17] 曹雅培, 王 静, 曹德英. 药用辅料磺丁基醚- β -环糊精在不同制剂中的应用进展 [J]. 中国药房, 2012, 23(1): 79-82.
- [18] Tanito M, Hara K, Takai Y, *et al.* Topical dexamethasone-cyclodextrin microparticle eye drops for diabetic macular edema [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(11): 7944-7948.
- [19] Delong M A, Sturdivant J M, Royalty S M. Beta-and gamma-amino-isoquinoline amide compounds and substituted benzamide compounds: US, 2014024920113/442263 [P]. 2012-04-09.