

# 盐酸小檗碱离子型眼用原位凝胶的研究\*

李琳, 赵海南, 李佳玮, 李楠, 王颖, 刘志东

**摘要** [目的] 制备并评价眼用盐酸小檗碱离子敏感性原位凝胶剂。[方法] 采用结冷胶作为离子敏感型高分子材料制备盐酸小檗碱离子敏感性原位凝胶剂,黏度计考察其流变学特征,采用荧光示踪法测定凝胶剂的眼部滞留时间,自体自身对照法考察凝胶剂的眼部刺激性。[结果] 盐酸小檗碱离子敏感性原位凝胶剂为假塑性流体,对兔眼无刺激,该原位凝胶剂的滞留时间为3h,比滴眼液增加了6倍。[结论] 盐酸小檗碱离子敏感性原位凝胶剂的刺激性低,眼部滞留时间长,具有一定的缓释效果。

**关键词** 盐酸小檗碱;离子敏感型原位凝胶;结冷胶

**中图分类号** R285.5 **文献标识码** A **文章编号** :1673-9043(2011)04-0229-03

为了解决传统的眼用液体制剂的生物利用度较低的缺点,国内外学者研究了一系列新型给药系统,如纳米粒、脂质体、微乳、原位凝胶等。其中原位凝胶以液体的方式滴入眼中,在眼部形成半固体的凝胶,从而减少药物的流失,延长制剂在眼部的滞留时间,具有给药剂量准确,重现性好等优点而被广泛关注。结冷胶也称S-60多糖,是眼用制剂的一种新型离子敏感性高分子辅料,制得的凝胶剂能以溶液的状态给药,遇到泪液中的阳离子可以迅速形成凝胶,是制备原位凝胶剂的极具潜力的新型药物载体<sup>[6]</sup>。

黄连为传统中药,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,其中小檗碱的含量最高,以盐酸盐的状态存在于黄连中<sup>[1]</sup>。本实验以盐酸小檗碱为模型药物,以结冷胶作为离子敏感型高分子材料,将其设计为眼用原位凝胶,为传统中药提供新的眼用给药系统。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料 结冷胶(建恒生物),香豆素-6(ACROS

ORGANICS,美国),乙二胺四乙酸二钠(EDTA-2Na)(联星生物),盐酸小檗碱(天津中新药业,含量>90%),DV-黏度计(Brookfield,美国),磁力搅拌器SZ-CL-4B(巩义市予华仪器有限责任公司),AX205电子天平(METTLER TOLEDO,瑞士),YZ2手持裂隙灯(六六视觉),Milli-Q超纯水系统(Millipore,美国)。

新西兰白色家兔,雌雄兼用,体质量2.0~3.0kg,由中国医学放射所提供,合格证号SCXK(津)2005-0001,兔舍温度为(19±1)℃,湿度为(50%±5%)。相关研究遵照动物实验原则进行,并得到天津中医药大学实验动物中心的支持,实验操作过程得到天津中医药大学动物伦理委员会的认可。

**1.2 离子敏感型原位凝胶的制备** 3种不同浓度的原位凝胶处方组成见表1。制备过程如下:按表1称处方量的结冷胶,EDTA-2Na至适当容器中,加入适量的去离子水,在磁力搅拌下,加热至100℃使其分散均匀,然后置于4℃冰箱中完全冷却得到澄清溶液;另将处方量的盐酸小檗碱溶于另一部分水中,将上述两者在磁力搅拌下混合均匀,制备盐酸小檗碱离子敏感性原位凝胶剂。

表1 3种原位凝胶剂处方比较表 g

成分	处方1	处方2	处方3
结冷胶	0.100	0.200	0.300
盐酸小檗碱	0.300	0.300	0.300
EDTA	0.025	0.025	0.025
对羟基苯甲酸乙酯	0.001	0.001	0.001

### 1.3 人工泪液的配制 根据泪液的电解质组成配

\* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81001645);中国博士后科学基金资助项目(20090460701)。

作者单位:300193 天津中医药大学,天津市现代中药重点实验室,省部共建国家重点实验室培育基地,现代中药发现与制剂技术教育工程研究中心

作者简介:李琳(1986-),女,硕士研究生,主要从事缓释控制剂的研究。

通讯作者:刘志东。

制人工泪液,其组成成分为每1000 mL去离子水中含氯化钠6.8 g,碳酸氢钠2.2 g,二水氯化钙0.084 g,氯化钾1.4 g。

### 1.4 流变学性质的考察

**1.4.1 空白离子敏感型原位凝胶的流变学考察** 分别配制含有结冷胶0.1%、0.2%、0.3%的离子敏感型原位凝胶制剂。分别在非生理条件(凝胶:去离子水=25:7, 25℃)和生理条件(凝胶:人工泪液=25:7, 35℃)下,进行流变学考察<sup>[2]</sup>。样品在测试前要在水浴中平衡5 min。测定时剪切速率由0/秒上升至134/秒,再由134/秒下降到0/秒,每个样品分别3次。

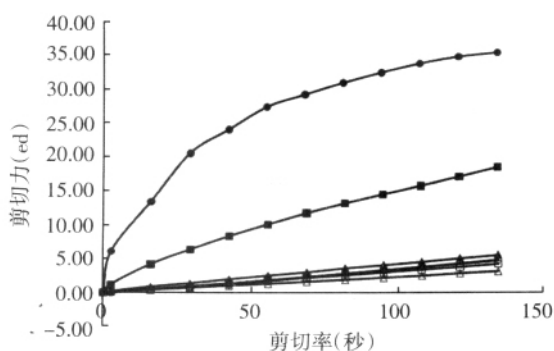
**1.4.2 盐酸小檗碱对离子敏感型原位凝胶制剂的流变学影响** 分别在非生理条件(凝胶:去离子水=25:7, 25℃)和生理条件(凝胶:人工泪液=25:7, 35℃)下,测定含药与不含药的处方3,测定方法同上。

**1.5 盐酸小檗碱离子敏感原位凝胶剂眼部滞留时间的测定** 选择6只新西兰大白兔。分别向含有结冷胶浓度为0.3%的盐酸小檗碱离子敏感原位凝胶剂和含有盐酸小檗碱的溶液中加入微量的香豆素-6(0.05% w/v),作为受试溶液。分别取100 μL滴入兔一侧眼结膜囊,另一侧眼作为空白对照。每隔15 min用裂隙灯观察兔眼角膜表面连续荧光层强弱。角膜表面连续荧光层消失的时间即为眼部滞留时间,连续测定3次<sup>[3-4]</sup>。

## 2 实验结果

### 2.1 流变学性质

**2.1.1 空白盐酸小檗碱的离子敏感型凝胶剂的流变学考察** 见图1。

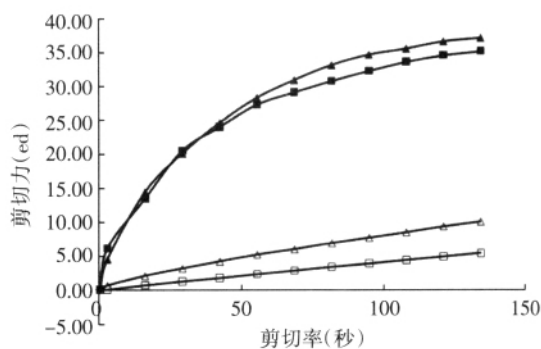


▲:空白盐酸小檗碱的处方1(生理条件);△:空白盐酸小檗碱的处方1(非生理条件);■:空白盐酸小檗碱的处方2(生理条件);□:空白盐酸小檗碱的处方2(非生理条件);●:空白盐酸小檗碱的处方3(生理条件);○:空白盐酸小檗碱的处方3(非生理条件)。

图1 不含盐酸小檗碱的离子敏感型凝胶剂的流变学曲线

图1为空白盐酸小檗碱的离子敏感型凝胶剂在非生理条件和生理条件下,剪切力随剪切速率的变化曲线。处方1,在非生理条件下,剪切力随剪切速率呈线性变化,生理条件同样表现为线性变化。此结果说明在两种条件下,处方1并没有发生溶液-胶体的性状改变,表现为牛顿流体性质<sup>[5]</sup>。处方2,在非生理条件下,剪切力随剪切速率同样呈线性变化,在生理条件下,剪切力虽然相对处方1来说有明显增加,但剪切力随剪切速率依然呈线性变化,依然为牛顿流体。然而,非生理条件下的处方3的剪切力也随剪切速率的变化呈现线性,同样表现出牛顿流体的性质<sup>[5]</sup>;但在生理条件下,剪切力随着剪切速率的变化迅速上升,表现为假塑性流体性质<sup>[6-7]</sup>。这种假塑性流体流变学特征对角膜前形成的液膜影响较小,对眼睑排斥也较小,更易被患者接受。当剪切速率达到134/秒时,其剪切力都相对其非生理条件的剪切力增大了6~8倍,说明在非生理向生理条件转化时,聚合物溶液发生了溶液-凝胶的相变。因此选择处方3作为最优处方进行后续实验。

**2.1.2 盐酸小檗碱对离子敏感型原位凝胶制剂的流变学影响** 见图2。



▲:含盐酸小檗碱的处方为处方3(生理条件);△:含盐酸小檗碱的处方为处方3(非生理条件);■:空白凝胶处方3(生理条件);□:空白凝胶处方为处方3(非生理条件)。

图2 含药和不含药的处方3凝胶剂的流变学曲线

为了考察药物盐酸小檗碱对凝胶基质流变学的影响,本研究考察了在非生理和生理条件下,含药与不含药的处方3的流变学性质,结果如图2。结果显示含药与不含药的凝胶的流变学行为相似,说明盐酸小檗碱在非生理和生理条件下都没有影响凝胶的三维结构。

**2.2 盐酸小檗碱的离子敏感型凝胶剂的眼部滞留时间的测定** 盐酸小檗碱的离子敏感型凝胶剂的眼部滞留时间为(3.00±0.50) h,盐酸小檗碱溶液则

为(0.50±0.25) h。盐酸小檗碱的离子敏感型凝胶剂眼部滞留时间比溶液剂增加了6倍,显著延长药物在角膜前的滞留性。

### 3 讨论

结冷胶的这种相变的产生主要是由于结冷胶属阴离子型线性多糖,其结构由多个四糖单元构成<sup>[8]</sup>。当配制成一定浓度的溶液后具有阳离子诱导凝胶的性质,因此遇到人工泪液中的阳离子(Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>、Ca<sup>2+</sup>等),会迅速凝结成胶。其所制备的离子敏感型原位凝胶剂与传统眼用制剂相比具有显著的优点,如角膜滞留时间长,从而提高生物利用度,组织相容性好,给药剂量准确,使用前呈易流动的液体状态,易灌装,便于工业化生产。

本研究以结冷胶为凝胶基质,研制了盐酸小檗碱离子型原位凝胶剂。在滴用前,呈流动性良好的液体状,便于使用,滴用后,结冷胶与泪液中的阳离子发生交联反应,黏度增加而胶凝,具有原位凝胶的显著优势。流变学的结果表明盐酸小檗碱离子敏感性原位凝胶剂为假塑性流体,刺激性结果表明该原位凝胶剂对兔眼无刺激,滞留性实验结果表明该原位凝胶剂的滞留时间为3 h,比滴眼液增加了6倍。综上所述,盐酸小檗碱离子敏感性原位凝胶剂的刺激性低,眼部滞留时间长,具有一定的缓释效果,因此值得进一步开发。

参考文献:

[1] 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.

- [2] Mattias P, Helene H, Katarina E. Rheological studies of the gelation of deacetylated gellan gum (Gelrite) in physiological conditions[J]. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 1999, 9(1): 99-105.
- [3] 李馨儒,雷耀龙,沈传勇,等.阿昔洛韦眼用pH敏感原位凝胶剂的制备和评价[J].中国新药杂志,2009,18(24):2360-2364.
- [4] Vandamme T, Brobeck L. Poly (amidoamine) dendrimers as ophthalmic vehicles for ocular delivery of pilocarpine nitrate and tropicamine[J]. Journal of Controlled Release, 2005, 102(1): 23-38.
- [5] Miller SC, Drabik BR. Rheological properties of poloxamer vehicles[J]. International Journal of Pharmaceutics, 1984, (18): 269-276.
- [6] Lin HR, Sung KC. Carbopol/pluronic phase change solutions for ophthalmic drug delivery[J]. Control Rel, 2000, (69): 379-388.
- [7] Patton TF, Robinson JR. Ocular evaluation of polyvinyl alcohol vehicle in rabbits[J]. J Pharm. Sci, 1975, 64(8): 1312-1316.
- [8] 曹师磊,徐丰,蒋新国,等.离子敏感鼻用原位凝胶的制备及其兔消除动力学[J].中国药学杂志,2007,42(11):844-848.

(收稿日期 2011-04-11)

## Study of ion-activated in situ gel system containing berberine hydrochloride for ocular use

LI Lin<sup>1,2</sup>, ZHAO Hai-nan<sup>1,2</sup>, LI Jia-wei<sup>1,2</sup>, et al

(1. Tianjin University of TCM, Tianjin State Key Laboratory of Modern Chinese medicine, Ministry of Education, Tianjin 300193, China; 2. Tianjin University of TCM. Engineering Research Center of Modern Chinese Medicine Discovery and Preparation Technique, Tianjin 300193, China)

**Abstract:** [Objective] To prepare and evaluate the ion-activated in situ gel system containing berberine hydrochloride for ocular use. [Methods] The ion-activated in situ gel of berberine hydrochloride was prepared by using gellan gum as ion-activating material. Rheological quality was investigated by examination of the viscosity. Ocular residence time was determined by fluorescence-labeled technique. [Results] The investigation of the rheological curve demonstrated that the ion-activated in situ gel of berberine hydrochloride represented a pseudoplastic flow type. Both ion-activated in situ gel of berberine hydrochloride and the eye-drop of Berberine had no irritation after ocular administration. Ocular residence time of ion-activated in situ gel of berberine hydrochloride was 6 times higher than that of eye-drop of Berberine. [Conclusion] As liquid ophthalmic delivery systems, ion-activated in situ gel of berberine hydrochloride can undergo in situ phase transition to form gels, which can prolong the residence time of in-situ gelling agent to enhance the effect of drug at the target site without irritation to the eye.

**Key words:** berberine hydrochloride; ion-activated in situ gel; gellan gum