

· 中药工业 ·

聚卡波菲/泊洛沙姆 407 为基质的姜黄素眼用凝胶研究<sup>△</sup>温梦<sup>1,2</sup>, 张斯杰<sup>3</sup>, 马俊媛<sup>4</sup>, 徐晖<sup>1\*</sup>

1. 沈阳药科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110016; 2. 锦州医科大学 药学院, 辽宁 锦州 121001;

3. 中国中药有限公司, 北京 100195; 4. 沈阳药科大学 制药工程学院, 辽宁 沈阳 110016

**[摘要]** 目的: 探讨以聚卡波菲(AA-1)和泊洛沙姆 407(P407)为胶凝材料, 制备姜黄素眼用凝胶。方法: 考察姜黄素在不同溶剂中的溶解性和稳定性, 以 AA-1 和 P407 为胶凝材料制备姜黄素眼用凝胶, 考察其动态黏度及体外药物释放。结果: 5.0% P407 和 0.9% AA-1 为凝胶基质、滴眼液 pH5.0、氯化钠和甘露醇为渗透压调节剂、羟苯乙酯为防腐剂, 制备的姜黄素眼用凝胶, 其动态黏度具有剪切变稀的特点, 药物稳定、体外缓慢释放。结论: 泊洛沙姆 407 和聚卡波菲 AA-1 联合使用作为凝胶基质, 用于姜黄素眼用凝胶的制备具有良好的应用前景。

**[关键词]** 姜黄素; 泊洛沙姆 407; 聚卡波菲; 眼部凝胶; 体外释放

**[中图分类号]** R944 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2019)05-0649-05

**doi:**10.13313/j.issn.1673-4890.20181011004

## Studies on Curcumin Ophthalmic Gels Using Polycarbophil/Poloxamer 407 as Gelator

WEN Meng<sup>1,2</sup>, ZHANG Si-jie<sup>3</sup>, MA Jun-yuan<sup>4</sup>, XU Hui<sup>1\*</sup>

1. School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China;

2. School of Pharmacy, Jinzhou Medical University, Jinzhou 121001, China;

3. China National Traditional Chinese Medicine Co. Ltd, Beijing 100195;

4. School of Pharmaceutical Engineering, Shenyang Pharmaceutical University Shenyang 110016, China

**[Abstract]** **Objective:** To study the using of poloxamer 407 and polycarbophil as the gelator for the ophthalmic gels of curcumin. **Methods:** The equilibrium solubility and stability of curcumin in different solvents were studied to select the formulation compositions and the pH value of ophthalmic gels. The *in vitro* release and dynamic viscosity of the gels prepared were investigated. **Results:** Curcumin ophthalmic gels were prepared with 5.0% poloxamer 407 and 0.9% polycarbophil as the matrix materials, sodium chloride and mannitol as the osmotic pressure regulator, ethylparaben as preservative. The obtained gels indicated shear-thinning and extended release properties *in vitro*. **Conclusion:** Poloxamer 407 and polycarbophil used as the matrix of curcumin ophthalmic gels has great potential applications.

**[Keywords]** Curcumin; poloxamer 407; polycarbophil; ophthalmic gels; *in vitro* release

姜黄素(Curcumin)是从姜黄、郁金或莪术等姜科植物的根茎中提取的一种疏水性多酚类成分<sup>[1-2]</sup>, 其具有抗氧化、抗微生物、抗炎和抗新生血管形成等广泛的药理作用<sup>[3-6]</sup>, 姜黄素眼部给药可用于治疗白内障、青光眼、视网膜病变、过敏性结膜炎等<sup>[7-8]</sup>。姜黄素水溶性低、稳定性差、吸收差, 有很强的光敏感性, 限制了姜黄素制剂的开发与临床应用<sup>[9]</sup>。

为了解决姜黄素溶解性和稳定性差的缺点, 延

长药物眼部作用的时间, 研究者进行了大量探索。将难溶性药物制成微粒给药形式是增加药物溶解度和溶出速率<sup>[10-11]</sup>、改善药物吸收和生物利用度的有效方法, 但微粒给药形式应用于眼部在提高局部生物利用度的同时可能引起异物感, 降低患者的顺应性。

本文考察了多种因素对姜黄素稳定性的影响, 以泊洛沙姆 407 和黏膜黏附材料聚卡波菲为基质制备姜黄素眼用凝胶, 选择合适 pH、渗透压调节剂等

<sup>△</sup> [基金项目] 辽宁省自然科学基金指导计划(201602711)

\* [通信作者] 徐晖, 副教授, 研究方向: 药物制剂和药用高分子材料学; Tel: (024) 43520550, E-mail: xuhui\_lab@163.com

处方组成,测定了凝胶的动态黏度和药物释放特征等,探讨聚卡波菲和泊洛沙姆 407 为基质用于制备姜黄素眼用凝胶的可行性。

## 1 材料

### 1.1 仪器

UV-2550 紫外-可见分光光度计(日本岛津有限公司);NDJ-8S 型旋转黏度计(上海昌吉地质仪器有限公司);SC-3610 低速离心机(安徽中科中佳科学仪器有限公司);FE20 实验室 pH 计[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司];Vapor 5520 渗透压仪(美国 Wescor);KQ-300V 超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);Franz 扩散池(沈阳兴亚玻璃仪器厂)。

### 1.2 试剂

泊洛沙姆 407<sup>®</sup>(P407, Kolliphor<sup>®</sup> P407, 德国 BASF 公司);聚卡波菲 AA-1(AA-1, Polycarbophil, 美国 Noveon 公司);姜黄素(Sigma-adrich 公司);水为无菌注射用水;其他化学试剂均为市售分析纯试剂。

## 2 方法

### 2.1 姜黄素溶解度的测定

照《中华人民共和国药典》2015 版附录配制磷酸缓冲盐溶液(PBS) pH5.0、pH6.0、pH7.0 和 pH8.0。取过量姜黄素,分别置于纯水, pH 分别为 5.0、6.0、7.0 和 8.0 的 PBS, 或 P407 水溶液(质量分数为 1.0%、2.0%、3.0%、5.0% 和 10.0%)中,恒温涡旋震荡,样品于 3500 r·min<sup>-1</sup> 离心 10 min,取上清液,用紫外分光光度计测定各样品最大吸收波长处吸光度,计算姜黄素的溶解度。

### 2.2 姜黄素的稳定性考察

精密称取姜黄素 10 mg,置 50 mL 容量瓶中,加入 4 mL 二甲基亚砷使溶解,加无水乙醇稀释至刻度,作为姜黄素储备液(200 μg·mL<sup>-1</sup>)。精密移取一定量姜黄素储备液,置容量瓶中,分别以质量分数为 1.0%、2.0%、3.0%、5.0% 和 10.0% 的 P407 溶液, pH 分别为 5.0、6.0、7.0 和 8.0 的 PBS(含 2.0% P407), 2.0% P407-3.0% 甘露醇水溶液或 2.0% P407-0.2% 氯化钠水溶液稀释,制成质量浓度为 10 μg·mL<sup>-1</sup> 的姜黄素溶液。室温恒温震荡,于不同时间间隔(0、1、2、4、8、20、35 d)取样,紫外

分光光度法测定样品吸光度,波长 428 nm,计算姜黄素的浓度。

### 2.3 姜黄素眼用凝胶的制备

按表 1 中处方组成制备姜黄素眼用凝胶。精密称取 AA-1 适量,搅拌下缓慢加入适量水,冷藏放置 24 h,至聚合物完全溶胀,冷藏备用;精密称取 P407 适量,搅拌下缓慢加入适量水,冷藏放置 24 h,至 P407 完全溶解得到澄清溶液,冷藏备用;精密称取姜黄素适量,溶解于适量 P407 水溶液中,然后加入适量 AA-1 溶液、抑菌剂和氯化钠,用 0.5 mol·L<sup>-1</sup> 的氢氧化钠溶液调节 pH 至 5.0,甘露醇调节渗透压至 285~310 mOsmol·kg<sup>-1</sup>。

表 1 姜黄素眼用凝胶剂或滴眼液的处方组成<sup>\*</sup>

|   | 成分   |      |      | 累积释放率(10 h)  |
|---|------|------|------|--------------|
|   | AA-1 | P407 | NaCl |              |
| 1 | 0.4  | 5.0  | 0.2  | 43.31 ± 4.02 |
| 2 | 0.9  | 5.0  | 0.2  | 25.14 ± 8.30 |
| 3 | 0.3  | 5.0  |      | 66.39 ± 2.99 |
| 4 | 0.4  | 5.0  |      | 63.48 ± 1.27 |
| 5 |      | 5.0  | 0.2  | 79.11 ± 0.86 |
| 6 |      | 17.0 | 0.2  | 78.39 ± 3.21 |
| 7 | 0.3  | 17.0 | 0.2  | 42.30 ± 7.35 |

注:空白表示不含此种成分;各处方中均含姜黄素 0.01%,羟苯乙酯 0.03%。

### 2.4 姜黄素眼用凝胶的动态黏度

用 NDJ-8S 型旋转黏度计,按黏度需要选择转子,测定温度 34℃,转速 0.6~60 r·min<sup>-1</sup>测定表 1 中各处方凝胶的动态黏度,每样品测定 3 次。

### 2.5 姜黄素眼用凝胶的体外药物释放

为模拟眼部生理环境,实验用含有 2.0% Tween-80 的人工泪液作为释放介质。每升人工泪液含氯化钠 6.78 g、碳酸氢钠 2.18 g、氯化钾 1.38 g 和二水氯化钙 0.084 g。体外药物释放度测定采用 Franz 卧式扩散池装置<sup>[12-13]</sup>,供给池和接受池间用 300 目无纺布为释放屏障,扩散池有效扩散面积为 1.0 cm<sup>2</sup>。称取 0.5 g 样品,置供给池内;接受池内加入 4 mL 含有 2.0% Tween-80 的人工泪液作为接受介质,(34 ± 0.5)℃ 恒温磁力搅拌。分别于 1、2、4、6、8、10 h 取接受液 3.0 mL,同时补加等量释放介质。紫外分光光度法在 426 nm 下测定各溶液吸光度,计算姜黄素累积释放度。

### 3 结果与讨论

#### 3.1 姜黄素溶解度

不同溶剂中姜黄素的溶解度测定结果见图1。

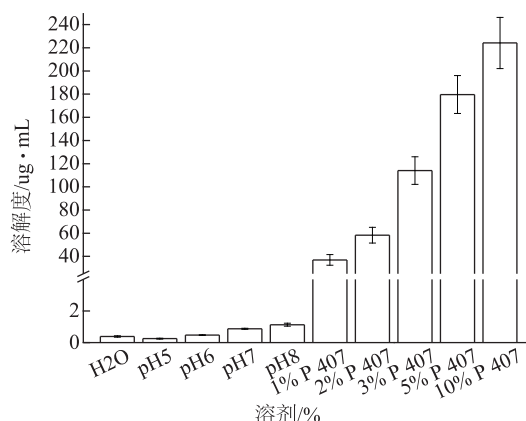


图1 姜黄素在不同溶液及 pH 缓冲液中的溶解度( $n=3$ )

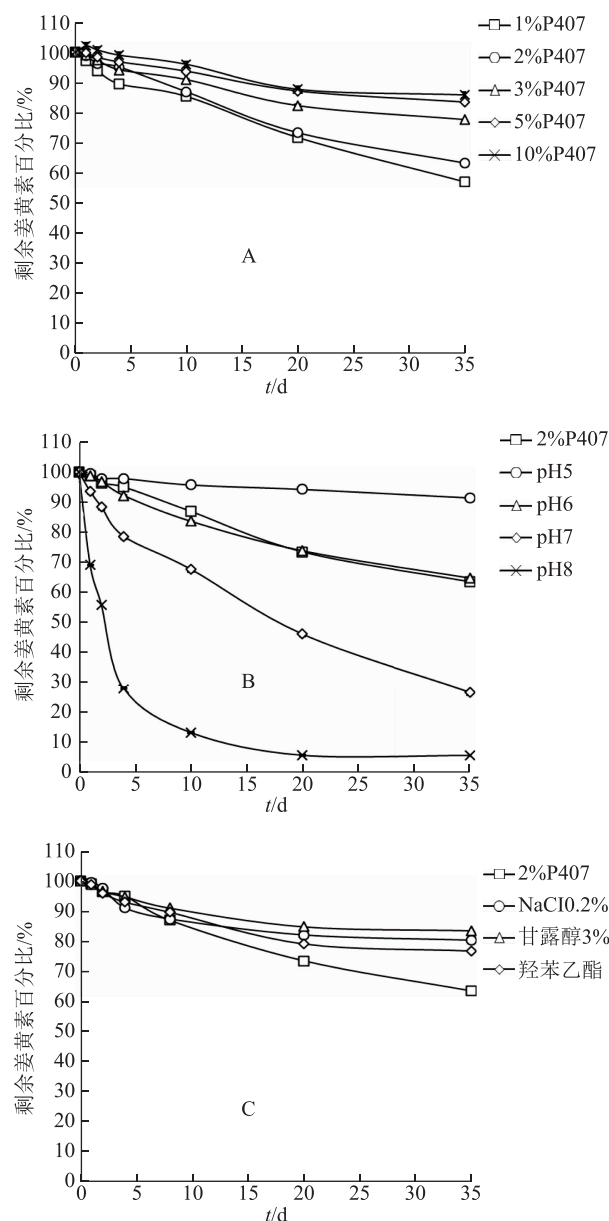
在不同 pH 值的 PBS 中, pH5.0 姜黄素的溶解度最低, pH8.0 姜黄素的溶解度最高, 在 pH5.0 ~ 8.0 姜黄素的溶解度随 pH 值的升高而增加。

P407 的加入可以显著提高姜黄素的溶解度, 且在一定范围内, 姜黄素的溶解度随 P407 质量分数的增大而提高, 姜黄素的溶解度与溶液中 P407 的含量呈正相关。泊洛沙姆是一类由聚氧乙烯(PEO)、聚氧丙烯(PPO)链构成的 PEO-PPO-PEO 非离子型三嵌段共聚物<sup>[14]</sup>, 其具有表面活性, 在水溶液中组装成疏水内核-亲水外壳的纳米胶束结构, 疏水性药物(如姜黄素)可包裹并增溶于 PPO 疏水内核, 而增溶能力与溶液中泊洛沙姆的浓度有关, 一定范围内泊洛沙姆的浓度越大则增溶疏水性药物的能力越强。胶束对药物的包裹作用也是增加药物稳定性的重要原因。

#### 3.2 姜黄素的稳定性考察

不同因素对姜黄素的稳定性影响见图2。

图2A中P407质量分数为1.0%~10.0%, 姜黄素的稳定性随P407增加而提高, P407含量较低时姜黄素稳定性随P407质量分数变化尤为显著; P407由5.0%增加至10.0%时, 姜黄素稳定性仅有少量提高。为提高制剂中姜黄素的稳定性, 同时避免高浓度P407引起眼部刺激性, 选择5.0%的P407制备姜黄素眼用凝胶。图2B显示, 姜黄素稳定性受溶液pH影响显著, pH5.0时姜黄素的稳定性最好, pH值在5.0~8.0, 稳定性随pH的升高而降低。



注: A. P407 质量分数(pH6.0~6.2); B. pH 值; C. 抑菌剂及渗透压调节剂。

图2 不同条件对姜黄素稳定性的影响( $n=3$ )

考虑到眼用制剂的可耐受 pH 一般在 5.0~9.0, 姜黄素眼用凝胶的 pH 选择为 5.0。图2C显示含 0.2% 氯化钠、3.0% 甘露醇的 2.0% P407 溶液中, 姜黄素稳定性未发现显著变化, 氯化钠、甘露醇可用于调节姜黄素眼用凝胶渗透压。

2.0% P407 溶液中 0.03% 羟苯乙酯的加入对药物稳定性未产生明显影响, 所以 0.03% 羟苯乙酯可作为抑菌剂用于姜黄素眼用凝胶; 姜黄素稳定性差, 在眼部制剂的工业生产中可通过无菌操作, 加入抑菌剂等方式达到无菌效果。

姜黄素的溶解性差,为避免稳定性考察过程受其低溶解度的限制,本文选择可增加姜黄素溶解性的2.0% P407溶液作为稳定性实验的溶剂。

### 3.3 姜黄素眼用凝胶的动态黏度

动态黏度是评价眼用凝胶剂性能的重要手段。一般认为,对于半固体制剂,黏度低,流动性强,药物释放速度快,制剂和药物的眼部滞留时间短;而黏度过高,可能造成视力模糊,加工困难,不利于生产和使用<sup>[15]</sup>。

动态黏度实验结果见图3。

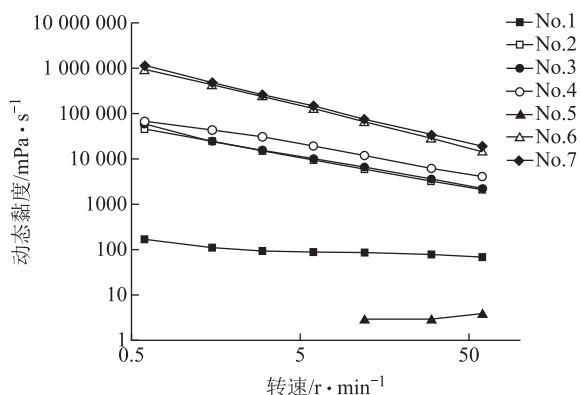


图3 各处方动态黏度与转速之间的关系(34 °C)

No. 5 中 P407 含量较低且不含 AA-1, 未形成凝胶, 其动态黏度较低, 且不随转速增加而改变。与 No. 5 相比, No. 1、No. 2、No. 3、No. 4 中, AA-1 的加入显著提高了处方的动态黏度, No. 4 (0.4% AA-1) 的动态黏度高于 No. 3 (0.3% AA-1), AA-1 的含量越高, 凝胶的动态黏度越大, 凝胶的动态黏度与 AA-1 的加入量呈正相关。与 No. 4 相比, 加入氯化钠的处方 No. 1, 尽管 AA-1 含量相同, 但黏度明显下降, 氯化钠的加入显著降低了含有 AA-1 凝胶的黏度; 在含有 0.2% 氯化钠的处方 No. 2 (0.9% AA-1) 黏度与 No. 3 (0.4% AA-1) 相同, 可以通过升高 AA-1 的含量, 提高含有氯化钠的凝胶黏度。No. 6 和 No. 7 中加入 17% 的 P407, 具有温度响应的胶凝特征, 在室温下为液态, 在 34 °C 形成动态黏度较高的凝胶, 且 No. 7 (含 0.3% AA-1) 的动态黏度高于 No. 6 (不含 AA-1)。除含低浓度 P407 的处方 (No. 5) 外, 其他凝胶的动态黏度均随转速增加而下降, 表现出剪切变稀特征。

实验表明, AA-1/P407 为基质的姜黄素眼用凝胶的动态黏度与处方组成密切相关: 少量 P407 的加入无法达到胶凝浓度, 不能形成高黏度的凝胶; 少

量 AA-1 加入能显著提高动态黏度, 形成凝胶, 且凝胶的动态黏度与加入的 AA-1 量呈正相关; 氯化钠的加入显著影响含 AA-1 凝胶的黏度。

### 3.4 姜黄素眼用凝胶体外药物释放

姜黄素眼用凝胶的体外释放结果见图4, 10 h 累积释放率(%)结果见表1。

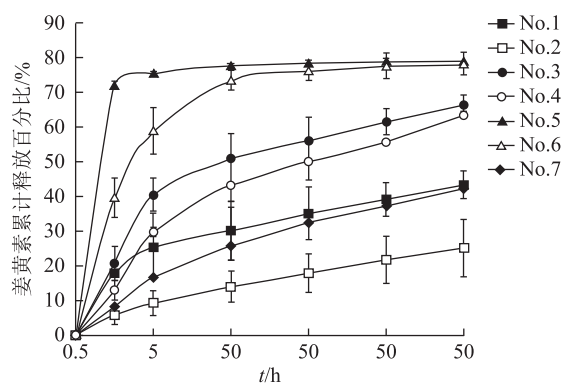


图4 姜黄素的体外累积释放率与时间关系( $n=3$ )

单独使用 P407 为基质的 No. 5 和 No. 6 处方药物释放最快, 10 h 累积释放率最高。含 AA-1 的处方, 姜黄素的累积释放率及释放速率均有所下降; 含有 0.3% AA-1 的 No. 3 姜黄素累积释放率高于含有 0.4% AA-1 的 No. 4, 在加入氯化钠的处方中, 含有 0.4% AA-1 的 No. 1 累积释放率高于含 0.9% AA-1 的 No. 2, 说明姜黄素的累积释放与 AA-1 的含量有关, AA-1 的含量越高, 药物释放越慢; No. 1 与 No. 4 具有相同含量 AA-1, 但是加入氯化钠的 No. 1 药物累积释放率更低, 氯化钠的加入能明显减缓姜黄素眼用凝胶的药物释放, 表现出更理想的缓释效果。

聚卡波菲是二乙烯基乙二醇的轻微交联的丙烯酸聚合物<sup>[16]</sup>, 用于眼部药物传递系统具有刺激性小、角膜表面滞留时间长、提高药物的生物利用度等优势<sup>[17]</sup>。与不含聚卡波菲的凝胶剂相比, P407 与聚卡波菲联合使用的凝胶剂中姜黄素释放变慢, 而药物释放率随着凝胶中丙烯酸成分含量的增加而降低。相关研究<sup>[17-19]</sup>用聚合物间的跨交联作用解释这一现象, 即水分子作为跨交联剂能够在丙烯酸聚合物的羧基与泊洛沙姆的醚键之间形成氢键, 生理条件下, 荷负电羧基间的静电排斥使丙烯酸聚合物分子链伸展, 增加了与暴露的 PEO 嵌段生成氢键的可能, 从而导致凝胶强度显著增强, 药物滞留时间能明显延长。

含 AA-1 的处方中氯化钠的加入能明显减缓姜黄素眼用凝胶的释放,表现出更理想的缓释效果。丁明和等<sup>[19]</sup>以泊洛沙姆 407/188 为基质,添加卡波姆、氯化钠等制备硫酸吗啡缓释液体栓,加入氯化钠的处方显示出良好的缓控释特征,其解释为卡波姆与氯化钠作用形成的刚性网状结构不易溶蚀,起了稳定的缓释作用。聚卡波菲是与卡波姆结构类似的丙烯酸聚合物,基于同样的原因,含 AA-1 的眼用凝胶基质中氯化钠的加入导致姜黄素释放速率下降,产生更好的缓释效果。

通常认为,药物累计释放率与凝胶黏度有关,凝胶黏度越高,药物释放越慢,累积释放率越低。综合黏度与释放实验结果认为,在聚卡波菲/泊洛沙姆为基质的姜黄素眼用凝胶,药物累计释放率与凝胶中 AA-1 的含量及处方中加入氯化钠有关,不完全取决于凝胶黏度。

#### 4 结论

泊洛沙姆 407 可显著提高姜黄素的溶解性与稳定性,5.0%泊洛沙姆 407 和 0.9%聚卡波菲为基质制备的姜黄素眼用凝胶剂外观良好、具有一定的黏度,动态黏度呈剪切变稀的特征,体外具有适宜的缓释性质。泊洛沙姆 407 和聚卡波菲为基质应用于姜黄素或其他难溶性药物眼部凝胶的制备具有良好的研究与应用前景。

#### 参考文献

- [1] DAVIS B M, PAHLITZSCH M, GUO L, et al. Topical Curcumin Nanocarriers are Neuroprotective in Eye Disease[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 11066.
- [2] 李翔, 刘亚丽, 张鹏, 等. 姜黄素眼用纳米混悬凝胶剂对大鼠视网膜性白内障的治疗作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(22): 9-13.
- [3] 徐雷, 刘刚, 刘朝. 姜黄素对前列腺癌 PC-3 细胞 HSP27 mRNA 表达及凋亡的影响[J]. 中国现代中药, 2015, 17(9): 927-930.
- [4] 崔晶, 瞿光喜, 姜红祥. 姜黄素的研究进展[J]. 中南药学杂志, 2005, 3(2): 108-111.
- [5] MITRA S K, SUNDARAM R, VENKATARAMANNA M V. Anti-inflammatory, Antioxidant and Antimicrobial Activity of Ophthacare Brand, an Herbal Eye Drops[J]. Phyto-medicine, 2000, 7(2): 123-127.
- [6] 余美荣, 蒋福升, 丁志山. 姜黄素的研究进展[J]. 中草药, 2009, 40(5): 828-931.
- [7] WANG L L, SUN Y, HUANG K, et al. Curcumin, a potential therapeutic candidate for retinal diseases[J]. Mol Nutr & Food Res, 2013, 57(9): 1557-1568.
- [8] PESCOLIDIO N, Giannotti R, Plateroti, et al. Curcumin: Therapeutical Potential in Ophthalmology[J]. Planta Med, 2014, 80(4): 249-254.
- [9] 倪斌, 李翔, 罗云, 等. 姜黄素眼用脂质体的制备及晶状体抗氧化作用考察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(6): 5-9.
- [10] 关辉, 欧阳梅, 梁娇阳, 等. 姜黄素固体分散体的制备和溶出度考察[J]. 沈阳药科大学学报, 2009, 26(12): 945-955.
- [11] MARIA D N, MISHRA S R, WANG L, et al. Water-soluble Complex of Curcumin with Cyclodextrins: Enhanced Physical Properties For Ocular Drug Delivery[J]. Curr Drug Deliv, 2017, 14(6): 875-886.
- [12] MARGIT H, WIM W, ANNICK L, et al. Mucoadhesive ocular insert based on thiolated poly (acrylic acid): development and in vivo evaluation in humans[J]. J Controlled Release, 2003, 89(3): 419-428.
- [13] YANG Y L, WANG S N, XU H, et al. Properties of topically applied organogels: rheology and in vitro drug release[J]. Asian J pharm SCI, 2008, 3(4): 175-183.
- [14] 周巧云, 张朝晖, 潘俊芳, 等. 泊洛沙姆为载体的疏水性药物新剂型研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2011(4): 315-319.
- [15] 李鸿滨, 丁平田, 徐晖, 等. 处方因素对黄体酮缓释凝胶体外释放性质和黏度的影响[J]. 中国新药杂志, 2004, 13(2): 133-136.
- [16] 陆伟, 蒋新国. 卡波姆和聚卡波菲在药剂学中应用的新进展[J]. 中国医院药学杂志, 2002, 22(8): 491-493.
- [17] KULICKE W M. Polymers in aqueous media: performance through association Advances in Chemistry Series 223[M]. Washington DC: American Chemical Society, 1989: 15-44.
- [18] 宋玉琴. 离子敏感眼用原位凝胶的制备及体内外评价[D]. 兰州: 兰州大学, 2008.
- [19] 丁明和, 姜杰, 洪春雪, 等. 氯化钠强化硫酸吗啡缓释液体栓制备及其性能[J]. 武汉大学学报: 理学版, 2011, 57(4): 277-282.

(收稿日期: 2018-10-11 编辑: 王笑辉)