

盐酸倍他洛尔-蒙脱石离子交换微球混悬剂的 制备及质量评价

胡晟¹, 侯冬枝^{1*}, 潘育方¹, 刘莉¹, 桂茹艺¹, 黄焱¹, 张兰春¹, 平其能²
(1. 广东药学院药科学院, 广州 510006; 2. 中国药科大学药学院, 南京 210009)

[摘要] 目的:将盐酸倍他洛尔-蒙脱石离子交换微球制备成眼用混悬剂,为新型微球混悬剂的眼部给药提供参考。方法:筛选盐酸倍他洛尔-蒙脱石离子交换微球混悬剂的辅料并进行制剂学评价,通过刺激性与离体角膜透过性试验考查混悬剂的生物学性质。结果:以0.15%卡波姆934P为助悬剂,0.01%聚山梨酯-80为润湿剂,制备的制剂稳定性良好,pH(7.0),渗透压(302 mOsm·kg⁻¹),黏度(4.1 mPa·s)和刺激性均符合眼用制剂要求。刺激性试验显示微球混悬剂对眼部组织无明显刺激性,贝特舒组结膜出现部分淋巴细胞浸润。角膜透过性试验中微球混悬剂表观渗透参数 $1.78 \times 10^{-5} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$,约为盐酸倍他洛尔溶液($3.57 \times 10^{-5} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$)的1/2倍和市售贝特舒($0.85 \times 10^{-5} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$)2倍。结论:离子交换微球可在一定程度上减缓药物的角膜透过性,虽然缓释性不及贝特舒,但刺激性显著低于贝特舒,具备一定的缓释性与低毒副作用。

[关键词] 蒙脱石; 盐酸倍他洛尔; 离子交换微球; 刺激性; 角膜透过性

[中图分类号] R283.6;R284.1;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)19-0014-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015190014

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20150824.0952.002.html>

[网络出版时间] 2015-08-24 9:52

Preparation and Quality Evaluation of Betaxolol Hydrochloride-montmorillonite Ion Exchange Microspheres Suspension HU Sheng¹, HOU Dong-zhi^{1*}, PAN Yu-fang¹, LIU Li¹, GUI Ru-yi¹, HUANG Yi¹, ZHANG Lan-chun¹, PING Qi-neng² (1. School of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China; 2. School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

[Abstract] **Objective:** To prepare betaxolol hydrochloride-montmorillonite ion exchange microspheres eye suspension. **Method:** Excipients of betaxolol hydrochloride-montmorillonite ion exchange microspheres eye suspension were screened and its preparation characters were evaluated, biological properties of microspheres suspension were investigated by eye irritation and isolated corneal permeability test. **Result:** Optimal combination was 0.15% carbomer 934P as suspending agent and 0.01% tween-80 as wetting agent. Its stability, pH value, osmotic pressure, viscosity and corneal irritation were complies with the requirement of ophthalmic preparations applications. During irritation test, there was no obviously irritating in the microspheres suspension group, but the Beiteshu group's conjunctiva appeared partly lymphocytic infiltrates. Isolated corneal permeability test showed that the suspension's apparent permeability coefficient (P_{app}) was $1.78 \times 10^{-5} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$, half of betaxolol hydrochloric solution ($3.57 \times 10^{-5} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$) and twice of Beiteshu drops ($0.85 \times 10^{-5} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$). **Conclusion:** It is shows that self-made ion exchange microspheres suspension possesses capability of sustained-release and extenuate drug toxicity.

[Key words] montmorillonite; betaxolol hydrochloride; ion exchange microspheres; irritation; corneal permeability

[收稿日期] 20150317(003)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(51102052)

[第一作者] 胡晟,在读硕士,从事药物新剂型和新制剂研究,Tel:15975473690,E-mail:shenghu@live.cn

[通讯作者] *侯冬枝,博士,副教授,从事药物新剂型与新制剂研究,Tel:15915727835,E-mail:houdongzhi@sina.com

青光眼作为全球最大致盲眼科疾病之一,眼压升高是其最危险因素,及时有效地降低眼压可减缓病程,同时可降低对视功能的损害。盐酸倍他洛尔作为选择性 β_1 -受体阻滞剂,眼科将其用于治疗眼内压增高和开角型青光眼,治疗效果好,具有一定的钙通道阻滞功能,可改善视网膜缺血造成的神经节细胞的凋亡,还可在一定程度上保护神经节细胞免于因谷氨酸水平升高而造成的损害。局部给药是眼科疾病治疗最常用的途径,但由于眼球特殊的生理屏障,往往会导致药物的生物利用度很低 ($<5\%$)^[1]。蒙脱石是一种中间为铝氧八面体,上、下为硅氧四面体组成的三层片状结构的黏土矿物,具有阳离子交换能力,通过活化蒙脱石能够包封更多药物分子进入其内部,并对包载的药物具有缓释作用^[2-3]。本实验采用乳化挥发法制备盐酸倍他洛尔-蒙脱石离子交换微球,结合载药蒙脱石的离子交换性和普通丙烯酸树脂微球的缓释性,能有效延长离子交换微球的缓释性,降低其毒副作用,为将盐酸倍他洛尔-蒙脱石离子交换微球制成符合眼用制剂要求的混悬剂提供参考。

1 材料

Classica E103G 型光学显微镜(麦克奥迪实业集团有限公司),AD200L-H 型数显分散均质机(上海昂尼仪器仪表有限公司),NDJ-1 型旋转黏度计(上海方瑞仪器有限公司),BS214D 型电子天平(北京赛多利斯仪器有限公司),PHS-3C 型 pH 计(上海仪电科学仪器有限公司),SPD-10A 型高效液相色谱仪(日本岛津公司,含 RF-10AxL 型高效液相色谱检测器)。卡波姆 934,卡波姆 934P,聚山梨酯-80(tween-80)均购自南京威尔化工有限公司;载药蒙脱石(MMT-BH,载药量 50%,自制),丙烯酸树脂(eudragit RS 和 eudragit RL,德国 Degussa 公司),盐酸倍他洛尔(济南浩化实业有限公司,纯度 99.5%,批号 20110615),羟丙基甲基纤维素(HPMC,美国 Ashland 公司),苯扎溴铵(上海经科化学科技有限公司),氧化型谷胱甘肽(美国 Biosharp 生物科技有限公司),贝特舒(美国 Alcon 公司,批号 13116p),甲醇、乙腈为色谱纯,水为去离子水,其他试剂均为分析纯。

清洁级家兔购自广东省医学实验动物中心,体重 2.3 ~ 2.8 kg,合格证号 SCXK(粤)4407207133。

2 方法与结果

2.1 盐酸倍他洛尔-蒙脱石离子交换微球的制备^[4]

将适量 MMT-BH,盐酸倍他洛尔,丙烯酸树脂,柠

檬酸三乙酯,甘油和 tween-80 分散于 5 mL 乙腈-二氯甲烷(4:1)混合液中,作为内油相 O_1 。取一定量液体石蜡和司盘-80 作为外油相 O_2 。将 O_1 逐滴加入 O_2 中,超声分散后以 $800 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 的速度搅拌,乳化 10 min,将转速降至 $300 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,室温挥发有机溶剂,澄清后用正己烷冲洗,所得微球外观圆整,粒径分布均匀。测得载药蒙脱石-盐酸倍他洛尔微球载药量 (14.31 ± 0.47)%,包封率 (94.35 ± 1.01)%。以人工泪液体为释放介质,体外释放试验^[5]中 BH 溶液 1.5 h 累计释放率 $>90\%$,2 h 内全部释放;而微球在突释阶段(0.25 ~ 2 h)累计释放率约 30%,特征阶段(2.5 ~ 6 h)累计释放率约 40%,10 h 累积释放率达 (96.88 ± 1.5)%,具有一定缓释作用。动力学方程模型拟合结果显示微球体外释放符合一级动力学方程 ($r = 0.9915$),即微球中药物释放以扩散为主,在一定时间内的释放量与初始载药量成正比。

2.2 眼用混悬剂的制备

2.2.1 处方 市售盐酸倍他洛尔滴眼液药物质量浓度 $2.8 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,故将混悬剂中药物质量浓度定为 $2.8 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,即盐酸倍他洛尔-蒙脱石微球 $20 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。100 mL 混悬剂中含盐酸倍他洛尔/蒙脱石微球 2.0 g,tween-80 0.1 g,卡波姆 934P 0.15 g,苯扎溴铵 0.02 g,甘露醇 8.2 g,NaOH 适量。

2.2.2 工艺 采用分散法^[6]。将助悬剂、润湿剂、防腐剂、渗透压调节剂等附加剂溶于注射用水中,溶胀后调节 pH,加入适量盐酸倍他洛尔-蒙脱石微球,利用分散均质机于 $10\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 均质 10 min,制备混悬剂。按 2010 年版《中国药典》二部附录 I O 和 VI A 规定考察不同助悬剂的沉降体积比、相对密度和再分散性,见表 1。结果显示沉降体积比 >0.9 的助悬剂有 0.2% 卡波姆 934,0.3% 卡波姆 934,0.2% 卡波姆 934P,0.3% 卡波姆 934P,2% CMC-2Na,0.2% 卡波姆 980,再分散性良好的助悬剂有 0.5% HPMC(K4M),0.1% 卡波姆 934,0.2% 卡波姆 934,0.3% 卡波姆 934,0.1% 卡波姆 934P,0.2% 卡波姆 934P,0.3% 卡波姆 934P,0.5% CMC-2Na,0.1% 卡波姆 980,0.15% 卡波姆 980。综合沉降体积比和再分散性,选择 0.1% ~ 0.3% 卡波姆 934P 作为助悬剂。

常用表面活性剂的亲水疏水平衡值(HLB)一般在 7 ~ 11,安全性较高的有聚乙烯醇和 tween-80,试验发现 tween-80 具有良好的助悬作用,加入甘露醇调节渗透压至 $300 \text{ mOsmol} \cdot \text{kg}^{-1}$ 后沉降体积比降

表 1 盐酸倍他洛尔-蒙脱石离子交换微球混悬剂中助悬剂的筛选
Table 1 Suspending agent screening of betaxolol hydrochloric-montmorillonite ion exchange microspheres suspension

助悬剂	助悬剂质量 分数/%	沉降 体积比	再分散性	相对密度
HPMC(K4M)	0.50	0.052	**	0.993 2
	1.00	0.848	*****	0.996 7
HPMC(K15M)	0.50	0.053	***	0.995 2
	1.00	0.878	*****	1.008 5
卡波姆 934	0.10	0.200	*	0.995 1
	0.20	0.960	**	0.997 8
	0.30	0.989	**	1.002 7
	0.10	0.400	*	0.994 3
卡波姆 934P	0.20	0.989	**	0.994 9
	0.30	0.989	**	1.000 4
	0.10	0.400	*	0.994 3
CMC-Na	0.50	0.083	**	0.998 4
	0.75	0.120	***	0.998 7
	1.00	0.163	****	0.999 4
	1.50	0.816	*****	1.002 5
	2.00	0.979	*****	1.002 6
卡波姆 980	0.10	0.030	*	1.001 4
	0.15	0.200	**	1.006 5
	0.20	1.000	***	1.008 2

注：“*”表示分散次数，“*”越多表示再分散越难(表 2 同)。

低,故将甘露醇与助悬剂卡波姆 934P,润湿剂 tween-80 一起考察,结果见表 2。0.2%卡波姆 934P 可达到良好的助悬效果,在能达到良好的助悬效果的前提下尽量较少使用助悬剂,故卡波姆 934P 用量考察了 0.1%~0.2%。

由表 2 可知,加入渗透压调节剂甘露醇后,混悬剂的再分散性提高,沉降体积比降低。甘露醇调节渗透压后,卡波姆 934P 质量分数对沉降体积比影响较大,当其质量分数 $\geq 0.15\%$ 时,沉降体积比均 > 0.9 。故最终选择 0.15%卡波姆 934P 和 0.01% tween-80 为混悬剂处方的组合。采用分散法制备混悬剂为白色不透明黏性液体,主药盐酸倍他洛尔质量浓度 $(2.790 \pm 0.006) \text{ g} \cdot \text{L}^{-1} (n=3)$,该制剂的稳定性参数见表 3,结果显示制备的微球混悬剂符合滴眼液的质量要求。

2.3 混悬剂刺激性评价

2.3.1 长期和单次大剂量刺激性试验 挑选 18 只健康、角膜正常的家兔,分为 A, B, C, D, E, F 共 6 组,每组 3 只。A 组滴加 $2.8 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸倍他洛尔溶液, B 组滴加盐酸倍他洛尔-蒙脱石离子交换微球混悬剂, C 组滴加普通盐酸倍他洛尔微球混悬剂, D 组滴加市售贝特舒, E 组滴加空白混悬剂, F 组不给药,作为空白对照。家兔左眼滴加样品,右眼加生理

表 2 盐酸倍他洛尔-蒙脱石离子交换微球混悬剂中卡波姆 934P 和 tween-80 用量考察

Table 2 Effect of carbopol 934P and tween-80 amounts on betaxolol hydrochloric-montmorillonite ion exchange microspheres suspension

卡波姆 934P/%	tween-80 /%	不加甘露醇		甘露醇(适量)	
		沉降 体积比	再分散性	沉降 体积比	再分散性
0.10	0.01	0.980	**	0.192	*
0.10	0.02	0.980	*	0.193	*
0.10	0.03	0.970	*	0.275	*
0.15	0.01	0.979	**	0.987	*
0.15	0.02	1.000	**	1.000	*
0.15	0.03	1.000	**	0.988	*
0.20	0.01	1.000	***	0.987	*
0.20	0.02	1.000	***	0.976	*
0.20	0.03	1.000	***	0.968	*

表 3 盐酸倍他洛尔-蒙脱石离子交换微球混悬剂的质量指标

Table 3 Quality indexes of betaxolol hydrochloric-montmorillonite ion exchange microspheres suspension

批号	pH	黏度/ $\text{mPa} \cdot \text{s}$	再分散性	渗透压/ $\text{mOsmol} \cdot \text{kg}^{-1}$
1	7.0	4.1	6	301
2	6.9	4.1	5	303
3	7.0	4.0	5	301

注:沉降体积比(3 h)均为 1。

盐水作为自身对照。每天早、晚各给药 1 次,剂量 $50 \mu\text{L}$,连续给药 21 d,每天第 1 次给药前和第 2 次给药后 1, 2, 4, 24, 48, 72 h 对眼部进行检查。单次大剂量刺激性试验将剂量改为 1 mL,给药后 1, 2, 4, 24, 48, 72 h 对眼部进行检查。按 Draize 眼部刺激试验评分标准对药物刺激性进行评价,0~3 分为无刺激性,4~8 分为轻度刺激性,9~12 分为中度刺激性,13~16 分为强度刺激性,见表 4。结果发现长期和单次大剂量刺激性试验对眼部均无明显刺激性。角膜各项评分均为零,表明混悬剂对角膜无刺激, A 组中有 1 只兔眼虹膜上出现皱褶加深,得 0.3 分; F 组和各给药组右眼结膜出现轻微充血状况,给药后充血的情况更为普遍,表明各样品对结膜均有轻微的刺激作用。

表 4 各组家兔眼部刺激性试验($n=3$)

Table 4 Eye irritation test of rabbits in each group ($n=3$)

部位	A		B		C		D		E		F
	单次	多次	单次	多次	单次	多次	单次	多次	单次	多次	
角膜	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
虹膜	0	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
结膜	充血	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0	1.0	0	0.2	0.2
	水肿	0	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0
分泌物	0	0.3	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0

2.3.2 眼部组织学检查 正常兔眼角膜组织苏木精-伊红染色法(hematoxylin-eosin staining, HE)切片见图 1,结果显示角膜表面光滑平整,各层组织结构清楚,肉眼无可见的病变。长期和单次大剂量刺激性试验后耳缘静脉注射空气法处死各实验组家兔,取出眼球,剥离眼球各组织,甲醛溶液固定后石蜡包埋切片做常规 HE 染色,光学显微镜观察角膜、结膜病变情况,见图 2。结果显示兔眼角膜无明显损伤,表面鳞状上皮结缔组织无坏死脱落、无溃疡,也无炎症细胞浸润。表明 B 组与 C 组对角膜无刺激性。结膜由于其丰富的毛细血管,易受外源性物质刺激,产生水肿,结膜刺激性试验有利于考察眼用药物的安全性。刺激性试验结膜切片见图 3,结果显示 B 组与 C 组长期和单次大剂量刺激性试验后的结膜组织未出现明显损伤。B 组, C 组和各给药组右眼结膜一样有轻度炎症反应, A 组结膜上皮组织出现少量淋巴细胞浸润,说明盐酸倍他洛尔溶液对结膜有一定刺激性。与 B, C 组相比, D 组结膜组织出现少量淋巴细胞浸润,刺激性较大。结膜组织观察表明普通盐酸倍他洛尔微球混悬剂和盐酸倍他洛尔-蒙脱石离子交换微球混悬剂对眼部组织无明显刺激性。

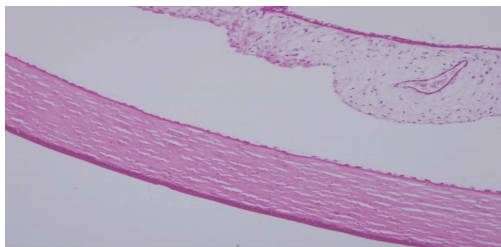
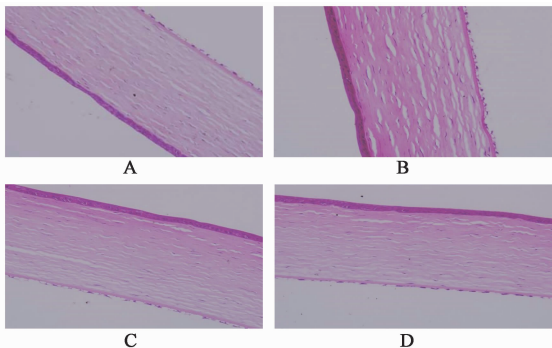
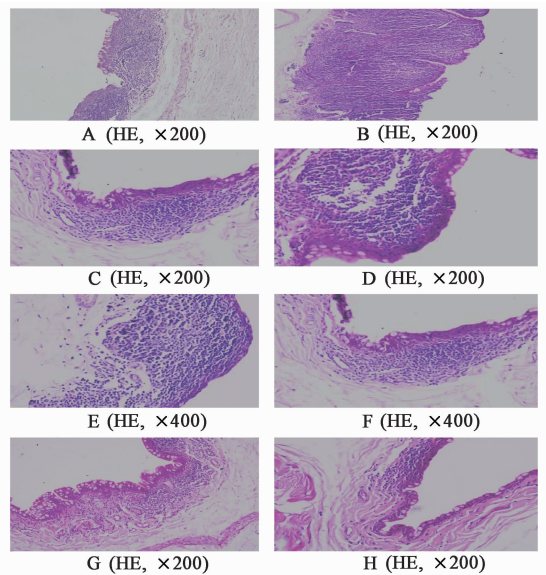


图 1 正常角膜及虹膜组织切片(HE, ×200)
Fig. 1 Tissue section of normal cornea and irides(HE, ×200)



A. 普通盐酸倍他洛尔微球混悬剂长期刺激; B. 普通盐酸倍他洛尔微球混悬剂单次大剂量; C. 盐酸倍他洛尔-蒙脱石离子交换微球混悬剂长期刺激; D. 盐酸倍他洛尔-蒙脱石离子交换微球混悬剂单次大剂量
图 2 刺激性评价中兔眼角膜切片组织学观察(HE, ×400)

Fig. 2 Histological observation of rabbit cornea HE section(HE, ×400)



A. 生理盐水; B. 空白微球混悬剂; C. 盐酸倍他洛尔长期刺激; D. 贝特舒长期刺激; E. 盐酸倍他洛尔微球混悬剂长期刺激; F. 盐酸倍他洛尔微球混悬剂单次大剂量; G. 盐酸倍他洛尔-蒙脱石离子交换微球混悬剂长期刺激; H. 盐酸倍他洛尔-蒙脱石离子交换微球混悬剂单次大剂量

图 3 刺激试验家兔结膜细胞切片
Fig. 3 Histological observation of rabbit conjunctiva HE sections

2.4 混悬剂的离体角膜透过性研究

2.4.1 色谱条件 Shim-pack CLC-ODS C_{18} 色谱柱(4.6 mm × 150 cm, 5 μ m), 流动相乙腈-水-三乙胺(10:90:0.25, 用磷酸调 pH 3), 流速 1.0 mL · min⁻¹, 激发波长 275 nm, 发射波长 305 nm, 柱温 25 $^{\circ}$ C, 进样量 20 μ L。

2.4.2 离体角膜透过性试验 采用改良 Franz 扩散池, 扩散介质为 GBR 溶液(氯化钠 1.24 g, 氯化钾 0.071 6 g, $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$ 0.020 6 g 和碳酸氢钠 0.490 8 g 溶于 100 mL 水中, 得溶液 1; $CaCl_2 \cdot 2H_2O$ 0.023 g, $MgCl_2 \cdot 5H_2O$ 0.031 8 g, 葡萄糖 0.18 g 和氧化型谷胱甘肽 0.018 4 g 溶于 100 mL 水中, 得溶液 2, 使用前将溶液 1 和 2 等量混合, 得 GBR 溶液^[7])。取家兔离体角膜, 去除结缔组织, 用生理盐水清洗, GBR 溶液润洗后固定于改良 Franz 扩散池。接收池中加入 GBR 溶液 5 mL 作为扩散介质及小型磁力搅拌子, 放入(34 ± 1) $^{\circ}$ C 透皮扩散池中^[8], 模拟人眼球温度, 调节搅拌速度 200 r · min⁻¹。供给池加入待测样品 0.5 mL, 分别在 30, 60, 90, 120, 180, 360 min 从接收池中取样 0.5 mL, 并补足相同体积、等温度的 GBR 溶液。样液过滤, 采用 HPLC 测定, 计算表观渗透参数(P_{app})和稳态流量(J_{ss})。试验完成后, 将离体角膜 70 $^{\circ}$ C 干燥 12 h, 称重, 计算角膜水化值, 结

果见表 5。结果说明角膜未受损伤,自制盐酸倍他洛尔-蒙脱石离子交换微球混悬剂的 P_{app} 和 J_{ss} 约为盐酸倍他洛尔溶液的 1/2,贝特舒的 2 倍,相比于盐

酸倍他洛尔溶液具有一定缓释作用,虽然缓释能力比贝特舒弱,但切片结果显示混悬剂的刺激性比贝特舒弱,毒副作用低,更适合于眼部给药。

表 5 盐酸倍他洛尔-蒙脱石离子交换微球混悬剂及其他样品的角膜透过参数

Table 5 Corneal permeation parameters of betaxolol hydrochloric-montmorillonite ion exchange microspheres suspension and other samples

样品	$P_{app} \times 10^5 / \text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$	$J_{ss} \times 10^3 / \mu\text{g} \cdot \text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$	角膜水化值/%	线性关系	R^2
盐酸倍他洛尔溶液	3.57	99.8	79.7 ± 0.6	$Q = 0.004 2t + 0.018 2$	0.996 6
混悬剂	1.78	50.00	77.4 ± 0.9	$Q = 0.002 1t + 0.008 7$	0.977 6
贝特舒	0.85	23.8	76.4 ± 0.4	$Q = 0.001 0t + 0.038 1$	0.992 9

3 讨论

盐酸倍他洛尔-蒙脱石离子交换微球制备过程中发现,微球乳化过程中采用冰浴可减小微球的粒径,使其分布更加均匀。低温使溶剂挥发减慢,成球速度慢,同时低温又有利于微球固化,最终使微球粒径减小。混悬剂刺激性评价试验中,F 组和各给药组右眼家兔结膜出现轻微充血状况,组织 HE 切片结果显示各给药组右眼结膜有轻度炎症反应。这与结膜外层丰富的毛细血管,敏感易受刺激有关,空气中刺激性物质也可导致结膜部位有轻微炎症,产生充血、水肿。

离体角膜透过性试验中采用 GBR 溶液模拟房水生理环境,离体角膜在该溶液中可保持良好的活性达 6 h,以保证试验的顺利完成。由于人角膜暴露在空气中,角膜表面温度要低于体温 37 °C,青中年角膜平均温度 33.76 °C^[9],故选择 (34 ± 1) °C 下进行试验,更好地模拟生理条件下药物角膜透过情况。

眼球特殊的解剖学和生理学屏障是眼部给药最大的挑战。角膜、泪液、结膜和巩膜吸收是药物在眼部吸收的主要途径,其中角膜吸收是药物进入眼内组织起药效作用的主要方式,泪液的稀释和更新降低了药物的吸收,结膜和巩膜吸收,使药物进入血液循环,导致一定的毒副作用。本文以 MMT-BH 的离子交换性、缓释性结合微球的缓释性、控释性以增加药物角膜透过量,减少不良反应,在眼部给药中具有潜在的应用价值。以 eudragit RS/RL100 为膜材制备微球具有很高的包封率 (94.35 ± 1.01)%,但存在突释现象和释放时间短的缺点,加入聚乳酸-羟基乙酸共聚物后可明显减少突释现象,延长体外释放时间^[10-11]。混悬剂刺激性评价和眼部组织学检查结果显示盐酸倍他洛尔-蒙脱石离子交换微球对眼部组织无明显刺激性,后期还需在细胞水平考察药

物、辅料和 MMT-BH 的细胞毒性。

[参考文献]

[1] Couvreur P, Lambert G, Dubernet C, et al. Cationic vectors in ocular drug delivery[J]. J Drug Target, 2004, 12(9/10):623-633.

[2] Lin F H, Lee Y H, Jian C H, et al. A study of purified montmorillonite intercalated with 5-fluorouracil as drug carrier[J]. Biomaterials, 2002, 23(9):1981-1987.

[3] Gereli G, Seki Y, Yurdakoc K, et al. Equilibrium and kinetics for the sorption of promethazine hydrochloride onto K10 montmorillonite [J]. J Colloid Interface Sci, 2006, 299(1):155-162.

[4] 桂茹艺, 侯冬枝, 刘莉, 等. 载药蒙脱石/丙烯酸树脂微球的制备与体外释放性能的研究[J]. 西北药学杂志, 2014, 29(6):615-618.

[5] 侯冬枝, 龙诗越, 刘莉, 等. 盐酸倍他洛尔蒙脱石微球的制备及其体外释放性能的研究[J]. 西北药学杂志, 2014, 29(1):48-51.

[6] 崔福德. 药剂学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社, 2011:155-157.

[7] 李想. 基于提高药物角膜透过性的布洛芬眼部传递系统的设计与评价[D]. 沈阳:沈阳药科大学, 2009.

[8] Shen Y, Tu J S. Preparation and ocular pharmacokinetics of ganciclovir liposomes [J]. AAPS J, 2007, 9(3):371-377.

[9] 孙建初, 刘国英, 李卫, 等. 正常人体角膜温度测定[J]. 实用医学杂志, 2007, 24(6):713-714.

[10] 高颖, 吴艺君, 李杰, 等. 咪唑美辛眼用缓释微球的制备及性能评价[J]. 中国药学杂志, 2012, 47(17):1391-1395.

[11] 付庆霞. 清开灵眼用即型凝胶的制备及质量评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(20):6-9.

[责任编辑 刘德文]