

DOI:CNKI:11-3495/R.20110420.0932.010

以青稞 β -葡聚糖为基质的白藜芦醇鼻用凝胶剂研究

杨文字^{1,2*}, 江春艳², 严冬², 杨鑫焯¹

(1. 西华大学生物工程学院, 成都 610039; 2. 西藏天知生物科技开发有限公司, 拉萨 850000)

[摘要] 目的:探索以青稞 β -葡聚糖为基质的白藜芦醇鼻用凝胶剂的给药性能、体外释放及渗透鼻黏膜的性能。方法:通过考察 pH、黏度、凝胶强度、持水性和黏膜黏附性来评价该凝胶剂鼻腔给药的适用性,用特制的鼻腔给药装置考察给药方便性,按《中国药典》法测定体外释放度,用猪鼻黏膜按 Frantz 扩散池法测定对鼻黏膜的渗透性,并用多个药物释放数学模型探讨该凝胶剂的体外释放和渗透鼻黏膜的机制。结果:凝胶强度和黏度等参数的测定结果表明该凝胶剂具有柔软、易涂展、持水性好、黏度大但呈假塑性流动、黏附性好、pH 与鼻腔 pH 相近等特点;体外试验 8 h,累积释放度和渗透猪鼻黏膜累积透过率分别为 93.86%、62.46%,释药机制均符合 Weibull 模型。结论:白藜芦醇青稞 β -葡聚糖凝胶剂对鼻腔黏膜有很好的相容性,并具有良好的黏附和释药性能,用特制鼻腔给药装置可实现给药方便性。

[关键词] 青稞 β -葡聚糖;白藜芦醇;鼻用凝胶剂;生物黏附性

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)12-0006-06

Development of Resveratrol Nasal Gel Using Tibetan Hulless Barley β -glucan as a Matrix

YANG Wen-yu^{1,2*}, JIANG Chun-yan², YAN Dong², YANG Xin-yu¹

(1. School of Bioengineering, Xihua University, Chengdu 610039, China;

2. Tibet Tianzhi Bio-technology Co. Ltd., Lasa 850000, China)

[Abstract] **Objective:** Tibetan hulless barley β -glucan (THBG) is a natural bioadhesive material. The present study was aimed at developing a THBG-based mucoadhesive gel of resveratrol, a potential cancer therapeutic agent richly obtained from the roots of *Polyclonum cuspidatum* and some other traditional Chinese medicines with low oral bioavailability, for nasal systemic delivery. **Method:** A 2% resveratrol nasal gel was prepared with 4% THBG as a matrix and 1% menthol as a penetrant, and characterized in terms of its physical properties (including pH, viscosity, gel strength, water holding capacity and mucoadhesion), *in vitro* cumulative release and *in vitro* transmucosal cumulative delivery in porcine olfactorymucosa. The administration convenience of a specially designed controllable nasal injector and mucosa irritancy of the selected gel were also evaluated in healthy volunteers. **Result:** The nasal gel was found to exhibit pseudoplastic rheology with properties of high viscosity, low gel strength, high water holding capacity, strong mucoadhesion, good spreadability, easy administration and no irritation. The percents of cumulative release *in vitro* and transmucosal cumulative delivery *in vitro* at 8h were 93.86% and 62.46% respectively, and the drug release behavior in two tests were observed to fit the Weibull distribution model well. **Conclusion:** The results demonstrated that the THBG-based nasal gel of resveratrol is a patient-friendly

[收稿日期] 20110220(001)

[基金项目] 科技部科技人员服务企业行动项目(2009GJF40006);西华大学重点科研基金项目(Z0820503)

[通讯作者] *杨文字,博士,副教授,研究方向为中药及天然药物活性成分,Tel:028-89003719,E-mail:youngwenyu@hotmail.com

[网络出版时间] 2011-04-20 09:32

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20110420.0932.010.html>

dosage form with desirable bioadhesion, distribution, and release performance, and the THBG is suitable for using as the matrix of mucoadhesive preparations.

[Key words] tibetan hulless barley β -glucan; resveratrol; nasal gel; mucoadhesion

白藜芦醇是一种存在于虎杖、桑椹、葡萄等多种中药和水果中的天然二苯乙烯衍生物,具有多种生物活性。近年来,白藜芦醇经动物实验证实的抗肿瘤作用的广谱性和高效低毒性受到了国际上的广泛重视,有关其临床治疗潜能和价值、安全性以及开发成抗肿瘤化疗药的可行性的评估已经开始^[1-3],相信不久将正式进入新药开发程序。将白藜芦醇作为临床药物应用所遇到的挑战之一是其口服给药时较低的生物利用度^[2-4]。设想将白藜芦醇制成生物黏附性制剂并通过鼻腔黏膜给药,应当能够显示出较口服给药更好的生物利用度。青稞 β -葡聚糖是一种天然的生物黏附性材料,它是源于我国藏区粮食作物青稞 *Hordeum vulgare* L. var *nudum* Hook. f 或藏青稞 *H. vulgare* L. var. *trifurcatum* (Schlecht.) Alef 的一类葡萄糖通过 β -(1 \rightarrow 3)和 β -(1 \rightarrow 4)苷键聚合而成的高分子非淀粉多糖^[5-8],是一种具有良好持水性的胶凝剂和增稠剂^[9]。本实验对以青稞 β -葡聚糖为基质的白藜芦醇鼻用凝胶剂的性质进行了考察。

1 仪器与试药

NDJ-4 型旋转黏度计(上海上天精密仪器有限公司),GT16-3 型高速台式离心机(北京医用离心机有限公司),PB-10/C 型 pH 计(上海精密仪器仪表有限公司),P200 II 高效液相色谱仪(大连依利特分析仪器有限公司),RC-6 溶出度测试仪(天津新天光分析仪器有限公司),LB-881B 片剂崩解仪(无锡科达仪器厂),JB-3 定时恒温磁力搅拌器(上海雷磁新泾仪器有限公司)。青稞(西藏天知生物科技开发有限公司),白藜芦醇(西华大学天然产物研究所制备,纯度 99.6%),薄荷醇(医药级,成都科龙化工厂),甘油(医药级,成都科龙化工厂),耐高温 α -淀粉酶(肇东市日成酶制剂有限公司),胰酶(重庆市全新祥盛生物制药有限公司),琼脂(成都科龙化工厂),乙腈(色谱纯,上海陆都化学试剂厂),醋酸纤维薄膜(成都科龙化工厂),碳酸钠、乙醇、三氯乙酸、冰乙酸均为分析纯,猪鼻腔嗅黏膜(自采)。

2 方法与结果

2.1 青稞 β -葡聚糖的提取^[10] 青稞经粉碎后,加热至 85 $^{\circ}$ C 干燥灭酶 2 h,然后用 1% 碳酸钠于 80 $^{\circ}$ C

提取 1.5 h,提取液调 pH 6.0,加耐高温 α -淀粉酶于 90 $^{\circ}$ C 酶解至碘液检查不含淀粉为止,酶解液经冷藏、离心后,上清液加胰酶于 45 $^{\circ}$ C 酶解 3 h,除去不溶物后,加乙醇析出沉淀,沉淀用大量水溶解,经活性炭脱色、三氯乙酸处理,再适当浓缩后进行冷冻干燥、粉碎,得到类白色青稞 β -葡聚糖无定形粉末。

2.2 凝胶剂的配方与制备方法 在预试的基础上得到鼻用凝胶剂的配方为白藜芦醇 2%,青稞 β -葡聚糖 4%,薄荷醇 1%,甘油 5%,水 88%;配方中薄荷醇用作渗透促进剂^[11]。将水加热至 85 $^{\circ}$ C,加入白藜芦醇,搅拌使溶解,然后在搅拌下加入青稞 β -葡聚糖细粉,另取薄荷醇溶于甘油后加入,搅拌均匀,冷却,即得。

2.3 形态特性与给药特性考察 非阳光直射条件下观察凝胶的色泽与透明性。鼻闻和鼻腔给药检查嗅味。取适量在前臂内侧涂抹考察凝胶的柔软性和涂展性。鼻腔给药和前臂内侧涂抹 24 h 考察刺激性。用自制的可控制推杆推进距离的注射器(图 1)考察给药方便性。具体给药方法:将注射器套筒档板调节至需要的位置,然后将钝顶导管伸入鼻孔 1~2 cm 处,压下注射器推杆,然后转动注射器,利用导管顶端的圆形小球将压出的凝胶涂布在鼻黏膜上。结果所制备的凝胶剂呈浅黄棕色、半透明状,有一定的流动性,有薄荷醇特异气味(青稞 β -葡聚糖基质本身无嗅),口尝有轻微麦味。凝胶具有良好的柔软性和涂展性,易于涂抹均匀,涂抹后手搓涂抹部位不会起条。经 30 名健康志愿者试验,鼻腔黏膜和前臂内侧涂抹并观察 24 h,未见刺激性、红肿等不良反应。30 名健康志愿者使用图 1 所示的凝胶给药装置后均表示能够接受这种给药方式,感觉方便易用,且能控制给药量。经测定,凝胶剂的 pH 为 6.2,因鼻腔 pH 5.5~6.5,故凝胶剂与鼻腔黏膜的相容性良好。

2.4 凝胶强度的测定 根据文献[12-14]的装置和方法并稍加改进。取凝胶剂 50 g 置 100 mL 量筒中(凝胶剂刚配好时趁热注入,冷却 12 h 后测定),将量筒置等臂杠杆的一端,杠杆另一端放上等重的物体以使杠杆平衡,将固定于铁架台上的玻璃棒(横截

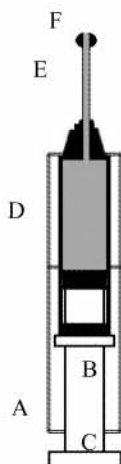


图 1 自制鼻用凝胶给药装置

A. 推杆; B. 套筒(高度可调); C. 套筒挡板;
D. 药室; E. 导管; F. 球形钝顶

面积为 1 cm^2) 伸入装有凝胶剂的量筒, 调节位置高低, 使玻璃棒与凝胶表面刚好接触; 在杠杆另一端逐渐添加重物(如水、石英砂等), 玻璃棒将会对凝胶表面产生着力, 记录玻璃棒进入凝胶的距离随所加重物质量的变化情况。当玻璃棒进入凝胶的长度达 5 cm 时, 计算杠杆另一端所加重物的总质量(g), 以其值作为凝胶强度($\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$)。测定结果如图 2 所示。截面积 1 cm^2 的玻璃棒陷入 4% 的青稞 β -葡聚糖凝胶的深度达 5 cm 时, 所加重物仅重 23.326 g , 因此, 该凝胶剂非常柔软, 这对于黏膜给药非常有益。

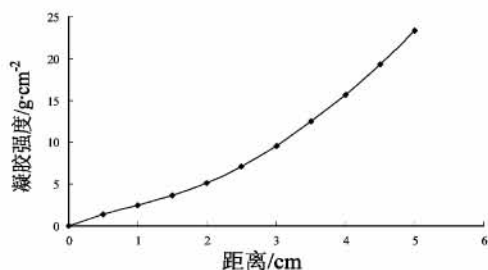


图 2 凝胶强度随玻璃棒陷入凝胶深度的变化曲线

2.5 黏度的测定 按照《中国药典》(2010 年版二部)附录 VI G 的方法测定。取刚配好的凝胶剂, 置冰浴中冷却, 冷却过程中不断缓慢搅拌, 完全冷却后立即测定黏度, 并考察黏度及剪切应力(τ)随剪切速率(γ)的变化情况。图 3, 4 表明, 该凝胶剂的黏度随剪切速率的增加而降低, 剪切应力随剪切速率的增加而增加, 表现出非牛顿流体的性质。根据流体力学原理, 非牛顿流体的流动行为可用幂律方程 $\tau = k\gamma^n$ 描述, k 为稠度系数, k 越大则流体越黏稠; n

流动指数, $n = 1$ 时为牛顿流体, $n < 1$ 时为假塑性流体(表现为剪切变稀); $n > 1$ 时为胀流性流体(表现为剪切变稠)。用幂律方程对图 4 进行拟合, 得 $\tau = 4.677\gamma^{0.899}$, 相关系数 $r = 0.9985$ 。 $k = 4.667$, 表明凝胶的黏稠度较大, $n = 0.899$, 因此该凝胶剂呈典型的假塑性性质。

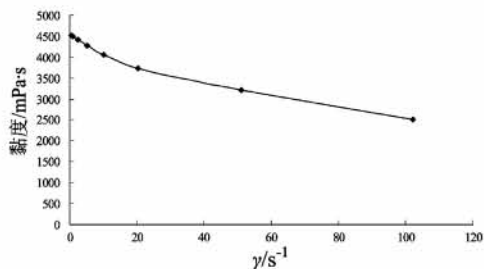


图 3 凝胶黏度随剪切速率变化曲线

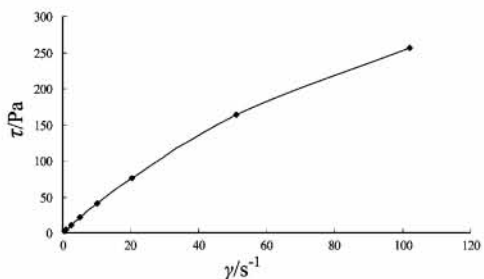


图 4 凝胶剪切应力随剪切速率变化曲线

2.6 持水性的测定 参照 Mao 等^[15]的方法进行测定: 取一定量的凝胶剂置分析用离心过滤器(体积 5 mL , 滤板孔径 $0.45 \mu\text{m}$)中, 在 $2000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 条件下离心 $5 \sim 30 \text{ min}$, 离心后立即称重, 计算持水性(WHC), $\text{WHC}(\%) = (\text{离心后质量}/\text{离心前质量}) \times 100\%$, 并绘制持水性随离心时间变化的曲线。图 5 显示, 随着离心时间的延长, 凝胶剂的持水性逐渐降低, 但变化缓慢, 离心 30 min 后持水性仍大于 70% , 为 72.11% , 因此, 该凝胶剂具有良好的持水性, 这有利于局部给药时使给药部位保持一定的湿度, 从而有助于透黏膜吸收。

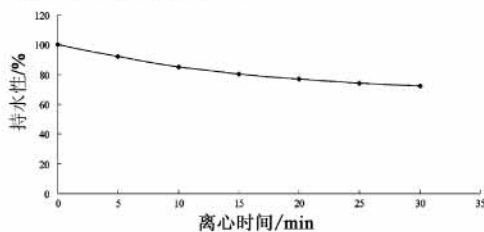


图 5 凝胶持水性随离心时间变化曲线

2.7 黏膜黏附性的测定 参照 Nakamura 等^[16]的琼脂板方法并进行了改良, 采用 2 种方法进行测定。

方法一:用人工鼻液^[17]制备直径为7 cm的琼脂板(含琼脂1.5%),在其中心用铅笔画一直径为1 cm的圆圈,称取凝胶剂样品50 mg于圆圈中,立即将琼脂板置于温度为25℃、相对湿度75%的恒温恒湿环境中并倾斜30°,每隔30 min测量凝胶移动的距离,观察8 h,绘制凝胶移动距离随时间变化的曲线。
方法二:用人工鼻液制备直径为7 cm的琼脂板(含琼脂1.5%),在其中心1 cm圆圈中加入凝胶剂样品50 mg,放置5 min后,将琼脂板竖直悬挂在片剂崩解仪上,立即启动崩解仪,使琼脂板在盛有人工鼻液的烧杯中上下往复运动,调节高度使琼脂板上的样品在运动中一直浸没在溶液中,保持测定温度为25℃,观察凝胶剂样品在琼脂板上的停留情况,记录停留时间,通过凝胶的停留时间衡量其黏膜黏附性。

图6为按方法一测定的凝胶剂黏膜黏附性结果,可以看出,在恒温高湿条件下,凝胶在4 h时移动距离为2.9 cm,8 h时移动距离仍小于3.5 cm(为3.3 cm),因此具有较强的黏附性。实验时50 mg凝胶剂涂于直径1 cm的圆圈(面积0.785 cm²)内其厚度超过2 mm,而实际给药时涂布厚度通常在1 mm以下,因此实际给药时该凝胶剂将显示更好的黏附性。按方法二测定,凝胶剂在琼脂板上的停留时间为32 min,亦表明该凝胶剂具有很好的黏附性。

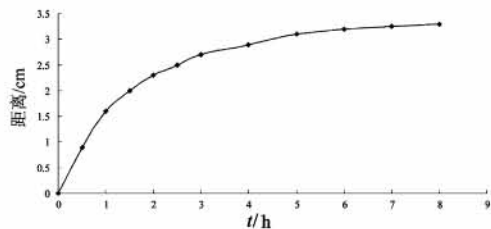


图6 凝胶在30°倾斜的琼脂板上的移动距离随时间变化的曲线

2.8 体外释放度的测定 参照《中国药典》(2010年版二部)附录XD释放度测定法第三法以及文献[18-19]的方法,稍加改进后测定。取凝胶剂1.0 g,均匀涂布在直径为7 cm的塑料盘片上,用醋酸纤维薄膜覆盖,再用一密封环将其固定,并夹于溶出度仪附带的两片网碟之间,置溶出杯中(释放面向上),以900 mL人工鼻液为溶出介质,在温度32℃、转速50 r·min⁻¹条件下测定,分别在5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 360, 480 min取样1 mL,同时补加等量介质。样品经微孔滤膜过滤后作HPLC分析,计算白藜芦醇的累积释放率(Q)。HPLC条件

Diamonsil C₁₈色谱柱(4.6 mm×250 mm,5 μm),流动相乙腈-0.5%乙酸(30:70),检测波长303 nm。

白藜芦醇的累积释放率4 h为89.96%,8 h达93.86%(图7),表明该凝胶剂体外释药性良好。将图7用零级动力学方程等多个药物释放数学模型拟合,结果(表1)显示,该凝胶剂的释放特性与Weibull模型最为吻合,因此释放以扩散机制为主。另外,Ritger-Peppas模型的拟合程度也较高,并明显优于其他模型。对于Ritger-Peppas方程 $Q = kt^n$, $n \leq 0.43$ 则表明药物释放机制为Fick扩散, $0.43 < n < 0.85$ 为non-Fick扩散, $n \geq 0.85$ 则为骨架溶蚀机制^[20]。表中Ritger-Peppas方程 $n = 0.957$,故该凝胶剂的释放也存在骨架溶蚀机制。

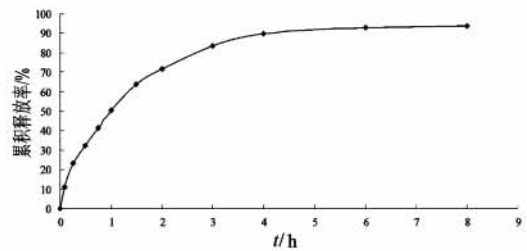


图7 凝胶剂累积释放率随时间变化的曲线

表1 凝胶剂累积释放率(Q)的数学模型拟合

模型	方程	r
零级	$Q = 0.097t + 0.353$	0.852 6
一级	$Q = 1 - e^{(-0.363t - 0.361)}$	0.958 1
Hixson-Crowell	$(1 - Q)^{(1/3)} = -0.074t + 0.872$	0.929 5
Higuchi	$Q = 0.345t^{(1/2)} + 0.123$	0.948 7
Baker-Lonsdale	$3/2[1 - (1 - Q)^{(2/3)}] - Q = 0.046t + 0.021$	0.952 4
Ritger-Peppas	$Q = 0.450t^{0.957}$	0.978 3
Weibull	$\ln \ln [1/(1 - Q)] = 1.470 \ln t - 0.329$	0.995 5

2.9 透猪鼻黏膜扩散试验 采用根据Frantz^[21]扩散池原理简化设计^[22]、自制的扩散池进行测定。取新鲜的猪鼻腔嗅黏膜,先浸入37℃人工鼻液中平衡30 min,取出,拭干,在黏膜表面直径2.5 cm的圆圈范围内均匀涂布0.5 g凝胶剂样品,用保鲜膜覆盖,然后将黏膜固定于由直径3 cm的圆筒制成的供体池的底端(须确保不漏以防液体渗入);在接受池中加入人工鼻液100 mL,并使液体表面与供体池底端的黏膜相接触,盖上接受池的盖子以防液体蒸发,启动磁力搅拌器,控制转速45 r·min⁻¹、温度37℃,分别于5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 360,

480 min 取样 100 μL , 每次取样后补加 100 μL 人工鼻液。样品经 HPLC 分析后计算累积扩散率 (Q')。

结果表明, 凝胶剂在 4 h 时白藜芦醇的累积透过率为 47.82%, 8 h 时为 62.48% (图 8)。用多个数学模型对累积透过率进行拟合, 从表 2 可以看出, 与体外释放性质相似, 该凝胶剂透猪鼻黏膜扩散的机制亦符合 Weibull 模型。

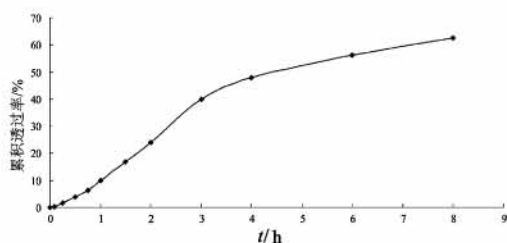


图 8 凝胶剂累积透过率随时间变化的曲线

表 2 凝胶剂累积透过率 (Q') 的数学模型拟合

模型	方程	r
零级	$Q' = 0.086t + 0.031$	0.963 3
一级	$Q' = 1 - e^{(-0.134t - 0.001)}$	0.984 9
Hixson-Crowell	$(1 - Q')^{(1/3)} = -0.074t + 0.872$	0.929 5
Higuchi	$Q' = 0.280t^{(1/2)} - 0.138$	0.984 4
Baker-Lonsdale	$3/2[1 - (1 - Q')^{(2/3)}] - Q' = 0.013t - 0.007$	0.989 9
Ritger-Peppas	$Q' = 0.0845t^{2.375}$	0.989 4
Weibull	$\ln[1/(1 - Q')] = 2.582\ln t - 2.339$	0.995 0

3 讨论

鼻腔由鼻前庭、呼吸区和嗅觉区 3 部分组成, 其中嗅觉区面积约 10 cm^2 , 是药物经鼻腔吸收的主要位置^[23]。鼻腔黏膜分布有丰富的血管, 药物从鼻腔吸收后可直接进入血液循环, 因而没有口服给药的首过效应, 能够达到较高的生物利用度。另外, 鼻腔中存在鼻脑通道^[24], 使一些药物能够经鼻黏膜吸收后直接转运至脑, 因此鼻腔给药能够提高药物的脑靶向性。白藜芦醇对包括脑胶质瘤等颅内肿瘤在内的多种肿瘤有较好的抑制活性和治疗价值^[25-26], 因此, 白藜芦醇鼻腔给药不仅可避免首过效应, 而且对于脑部肿瘤的防治极为有利。

鼻腔中存在大量的鼻纤毛。鼻纤毛的清除作用是鼻腔给药的不利因素, 普通的鼻用制剂如滴鼻液等会因为鼻纤毛的不断运动而使生物利用度下降; 而生物黏附性制剂则能在一定程度上减弱鼻纤毛的

清除作用。本文实验表明, 青稞 β -葡聚糖具有良好的黏附性能, 适合作生物黏附性制剂的基质。不仅如此, 青稞 β -葡聚糖所形成的凝胶还具有柔软、持水性好、易涂展等优点, 并有良好的释药性能。青稞 β -葡聚糖作为鼻用制剂给药的基质的不足之处在于不能制成原位凝胶, 原因是其所形成的凝胶受温度、离子等的影响较小, 不过这一缺点可通过采用图 1 的给药装置或改进装置得以解决而不失给药方便性。

鼻用制剂中一些合成的高分子基质材料的安全性近年来已被引起重视。Ugwoke 等^[27]发现 Cabopol 971P 在鼻腔给药时会严重抑制纤毛活动, 连续使用 2 周会引起鼻黏膜炎症, 且炎症随用药时间延长而加重, 表明 Cabopol 971P 不适宜用作鼻用制剂基质。青稞 β -葡聚糖系天然来源的葡萄糖高聚物, 与鼻黏膜的相容性很好, 初步的志愿者试用实验表明不会引起鼻腔异常反应, 因此, 青稞 β -葡聚糖用作鼻用制剂的基质在安全性方面有着一定的优势。

我国青稞资源非常丰富, 仅西藏地区青稞的种植面积就达 13 万公顷左右。青稞含有丰富的 β -葡聚糖, 西藏自治区农牧科学院农业研究所的研究表明^[28], 西藏产区 75 个青稞品种的 β -葡聚糖含量为 3.66% ~ 8.62%、平均 5.25%, 全国其他产区的 132 个品种的 β -葡聚糖含量为 1.57% ~ 6.52%、平均 3.91%。因此, 青稞 β -葡聚糖有着很好的开发利用前景。

[致谢] 本文同时得到西华大学“中药生物技术二级实验室(川中医药函 2009-119)”和“天然药物研究与工程重点实验室(XZD0821-09-1)”的资助。

[参考文献]

- [1] Baur J A, Sinclair D A. Therapeutic potential of resveratrol: the *in vivo* evidence [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 5(6): 493.
- [2] Cottart C H, Nivet-Antoine V, Laguillier-Morizot C, et al. Resveratrol bioavailability and toxicity in humans [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2010, 54(1): 7.
- [3] Subramanian L, Youssef S, Bhattacharya S, et al. Resveratrol: challenges in translation to the clinic-A critical discussion [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(24): 5942.
- [4] Walle T, Hsieh F, DeLegge M H, et al. High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans [J]. *Drug Metab Dispos*, 2004, 32

- (12): 1377.
- [5] Igarashi O, Sakurai Y. Studies on the non-starchy polysaccharides of the endosperm of naked barley. Part I. Preparation of the water soluble β -glucans from naked barley endosperm and their properties [J]. Agric Biol Chem, 1965, 29(7): 678.
- [6] Igarashi O, Sakurai Y. Studies on the non-starchy polysaccharides of the endosperm of naked barley. Part II. The periodate oxidative degradation of F-1- β -glucan prepared from endosperm of naked barley [J]. Agric Biol Chem, 1966, 30(7): 642.
- [7] Igarashi O, Igoshi M, Sakurai Y. Studies on the non-starchy polysaccharides of the endosperm of naked barley. Part III. The laminarinase degradation of F-1- β -glucan [J]. Agric Biol Chem, 1966, 30(12): 1254.
- [8] Igarashi O, Sakurai Y. Studies on the non-starchy polysaccharides of the endosperm of naked barley. Part IV. The structure of F-4- β -glucan [J]. Agric Biol Chem, 1967, 31(5): 578.
- [9] 申瑞玲,曹高山,常广双,等. 青稞 β -葡聚糖凝胶形成及其特性研究[J]. 中国粮油学报,2009,24(7): 55,80.
- [10] 吴志华,严冬. 青稞中 β -葡聚糖提取和纯化工艺:中国,200810046375[P].2010-06-09
- [11] Zhang Y J, Ma C H, Lu W L, et al. Permeation-enhancing effects of chitosan formulations on recombinant hirudin-2 by nasal delivery *in vitro* and *in vivo* [J]. Acta Pharmacol Sin, 2005, 26(11): 1402.
- [12] Yong C S, Choi J S, Quan Q Z, et al. Effect of sodium chloride on the gelation temperature, gel strength and bioadhesive force of poloxamer gels containing diclofenac sodium [J]. Int J Pharm, 2001, 226(1/2): 195.
- [13] 黄少虹. 琼脂凝胶强度的测定方法及 Rheo Meter 的应用[J]. 广州食品工业科技,1997,13(3): 42.
- [14] 杨新亭,王林风,王香东,等. 黄原胶与魔芋胶的协效凝胶性研究[J]. 食品科学,2001,22(3): 38.
- [15] Mao R, Tang J, Swanson B G. Water holding capacity and microstructure of gellan gels [J]. Carbohydr Polymer, 2001, 46(4): 365.
- [16] Nakamura F, Ohta R, Machida Y, et al. *In vitro* and *in vivo* nasal mucoadhesion of some water-soluble polymers [J]. Int J Pharm, 1996, 134(2): 173.
- [17] Lorin M I, Gaerlan P F, Mandel I D. Quantitative composition of nasal secretions in normal subjects [J]. J Lab Clin Med, 1972, 80(2): 275-281.
- [18] 王成伟,唐星,姚家荣. 壬苯醇醚阴道用缓释凝胶的研制[J]. 沈阳药科大学学报,2004,21(4): 245.
- [19] 陶涛,赵雁,岳鹏,等. 石杉碱甲鼻用原位凝胶的制备及其经鼻脑靶向性评价[J]. 药学学报,2006,41(11): 1104.
- [20] Ritger P L, Peppas N A. A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swellable devices [J]. J Control Release, 1987, 5(1): 37.
- [21] Frantz S W. Instrumentation and methodology for *in vitro* skin diffusion cells in methodology for skin absorption. // Kempainen B W, Reifenrath W G. Methods for skin absorption [M]. Boca Raton, Florida; CRC Press, 1990;35.
- [22] Devi V K, Saisivam S, Maria G R, et al. Design and evaluation of matrix diffusion controlled transdermal patches of verapamil hydrochloride [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2003, 29(5): 495.
- [23] Zia H, Dondeti P, Needham T E. Intranasal drug delivery [J]. Clin Res Regul Aff, 1993, 10(2): 99.
- [24] Illum L. Is nose-to-brain transport of drugs in man a reality? [J]. J Pharm Pharmacol, 2004, 56(1): 3.
- [25] Aziz M H, Kumar R, Ahmad N. Cancer chemoprevention by resveratrol: *in vitro* and *in vivo* studies and the underlying mechanisms [J]. Int J Oncol, 2003, 23(1): 17.
- [26] Gagliano N, Aldini G, Colombo G, et al. The potential of resveratrol against human gliomas [J]. Anticancer Drugs, 2010, 21(2): 140.
- [27] Ugwoke M I, Agu R U, Jorissen M, et al. Nasal toxicological investigations of Carbopol 971P formulation of apomorphine: effects on ciliary beat frequency of human nasal primary cell culture and *in vivo* on rabbit nasal mucosa [J]. Eur J Pharm Sci, 2000, 9(4): 387.
- [28] 强小林,顿珠次仁,张文会,等. 青稞 β -葡聚糖生理功效、提取技术及其新产品研发[J]. 西藏科技,2010,(2): 6,25.

[责任编辑 全燕]