

木兰花碱(II)、非洲防己碱(III)、表小檗碱(IV)、黄连碱(V)、药根碱(VI)、小檗碱(VII)及巴马汀(VIII)。通过双花百合片与各单味药材的相关性研究以及文献调研确认化合物 I 来源于药材金银花, 化合物 II~VIII 来源于药材黄连。本研究初步明确了双花百合片的主要成分, 为双花百合片的质量控制、物质基础研究及配伍机制研究奠定了基础。

## REFERENCES

- [1] 兰金初. 双花百合片治疗复发性口腔溃疡 160 例[J]. 环球中医药, 2010, 3(1): 73.
- [2] TENG T L, XU S F, CHEN F Y, et al. Research progress in chemical constituents and pharmacological activities of Siegesbeckiae Herba [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2015, 32(2): 250-260.
- [3] HU S P, WANG Y, YU P Y, et al. Study on *in vitro* anti-inflammatory mechanism of the essential component of Huanglian Jiedu decoction [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2014, 31(10): 1171-1174.
- [4] ZHENG L, CONG H J, XUE M, et al. Characterization of chemical constituents and rats metabolites of Shuanghua Baihe tablets by HPLC-Q-TOF-MS/MS [J]. Biomed Chromatogr,

- 2015, 29(1): 75-86.
- [5] HAN T, LI H L, ZHANG Q Y, et al. New thiazinediones and other components from *Xanthium strumarium* [J]. Chem Nat Compd, 2006, 42(5): 567-570.
- [6] CHEN J H, DU Z Z, SHEN Y M, et al. Aporphine alkaloids from *Clematis parviloba* and their antifungal activity [J]. Arch Pharmacol Res, 2009, 32(1): 3-5.
- [7] CHENG X Y, SHI Y, ZHENG S L, et al. Studies chemical constituents in the antimyocardial ischemia effective fraction of *Corydalis yanhusuo* [J]. Chin Med Mat(中药材), 2008, 31(11): 1656-1658.
- [8] JUNG H A, YOON N Y, BAE H J, et al. Inhibitory activities of the alkaloids from *Coptidis Rhizoma* against aldose reductase [J]. Arch Pharm Res, 2008, 31(11): 1405-1412.
- [9] MIN Y D, YANG M C, LEE K H, et al. Protoberberine alkaloids and their reversal activity of P-gp expressed multidrug resistance (MDR) from the rhizome of *Coptis japonica* Makino [J]. Arch Pharm Res, 2006, 29(9): 757-761.
- [10] ZHANG B X, PENG F, LUO W Z, et al. Determination of the content of six alkaloids in *Coptidis Rhizoma* from different Areas [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2011, 28(2): 128-133.
- [11] XIA Y, LI D A, PEI Z Z, et al. Review on the chemical constituents of the flower buds of *Lonicera japonica* [J]. Mod Chin Med(中国现代中药), 2012, 14(4): 26-32.

收稿日期: 2015-08-18

## 含氟吗啉衍生物的设计、合成及其抗抑郁活性研究

唐小敏, 肖新荣\*, 郭倩, 田芳杰, 罗甜(南华大学, 湖南 衡阳 421001)

**摘要:** 目的 合成 6 种含氟吗啉衍生物并对目标化合物进行抗抑郁活性筛选。方法 以三氟甲基苯丙酮为起始原料, 经过溴化、胺化、环合、还原、酸化反应合成 6 种新型含氟吗啉衍生物, 采用小鼠强迫游泳模型, 对目标化合物进行实验性抗抑郁药活性研究。结果 目标化合物经 <sup>1</sup>H-NMR、IR 和 MS 分析确证。化合物 Vb 和 Ve 小鼠强迫游泳不动时间分别为(110.1±27.5)s 和(107.1±29.4)s, 显著低于空白对照组[(150.4±38.5)s](*P*<0.05)。结论 该合成路线反应条件温和、操作简便, 目标化合物 Vb 和 Ve 显示出一定的抗抑郁活性。

**关键词:** 含氟吗啉衍生物; 合成; 抗抑郁活性; 强迫游泳

中图分类号: R914; R965

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2016)05-0576-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.05.013

## Design, Synthesis and Antidepressant Activity of Fluorine-containing Morpholinol Derivatives

TANG Xiaomin, XIAO Xinrong\*, GUO Qian, TIAN Fangjie, LUO Tian(University of South China, Hengyang 421001, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To synthesize 6 kinds of fluorine-containing morpholinol derivatives and to explore their antidepressant activity. **METHODS** The target compounds were synthesized from trifluoromethyl substituted propiophenone via bromination, amination, cyclization, reduction, acidification. The antidepressant activity of all synthesized compounds were evaluated by the forced swimming test in mice. **RESULTS** The structure of target compounds were identified by <sup>1</sup>H-NMR, IR

基金项目: 湖南省科技计划项目(2014FJ3134)

作者简介: 唐小敏, 男, 硕士生 Tel: 15200517885

E-mail: 15200517885@163.com

\*通信作者: 肖新荣, 男, 硕士, 教授

Tel:

15173489408

E-mail: 2894587266@qq.com

and MS. The immobility time of compound Vb and Ve were significantly shorter than the blank control group ( $P < 0.05$ ). **CONCLUSION** This synthetic process is simple and easy to control. Compound Vb and Ve have shown some antidepressant activities.

**KEY WORDS:** fluorine-containing morpholinols derivatives; synthesis; antidepressant activity; forced swimming test

目前, 抑郁症已经成为全球一种常见病, 估计全球共有 3.5 亿名患者。抑郁症患者心情郁闷, 丧失兴趣或享乐感, 且精力不足, 乏力少动。许多患者出现焦虑症状, 睡眠和食欲紊乱。最严重时, 抑郁症可导致自杀。据世界卫生组织 2012 年报道<sup>[1]</sup>, 全球每年因抑郁症自杀死亡人数估计高达 100 万。

Boswell 等<sup>[2]</sup>发现 2-芳基吗啉类化合物有镇静作用。一些包含吗啉环的上市药物, 如吗氯贝胺、苯双吗啉、苯甲曲秦、瑞波西汀等<sup>[3-5]</sup>, 均有抗抑郁活性。研究显示, 市场上抗抑郁药有效率为 60%~80%, 治愈率仅为 30%, 起效时间 2~4 周<sup>[6]</sup>, 维持疗效时间较短, 不良反应明显, 不能满足患者对治疗及时起效的需要和对治疗结果的期待。因此, 研发新的药物提升疗效的持久性和稳定性、缩短起效时间、减少不良反应已成为该领域研究热点。

氟原子电负性为 3.19, 为已知元素中最大者, 范德华半径与氢原子接近<sup>[7]</sup>。在先导化合物中导入氟或三氟甲基等基团后, 由于氟的强吸电子性, 使其原子周围的电子密度下降<sup>[8]</sup>, 从而改变化合物的酸碱性<sup>[9]</sup>。用 C-F 取代 C-H, 可使易被攻击的位置得到保护<sup>[10]</sup>, 使其在生物体内某些代谢途径被阻断, 从而提高药物的稳定性, 延长药物的作用时间。

本研究在课题组前期 2-芳基吗啉合成方法研究的基础上<sup>[11-12]</sup>, 以三氟甲基苯丙酮分别与 3 种不同醇发生氨化、环合、还原和酸化反应, 获得未见报道的含氟的新型吗啉类盐酸盐化合物。所得目标化合物, 通过 Porsolt 法小鼠强迫游泳实验模型<sup>[13]</sup>进行了抗抑郁活性研究。目标化合物及合成路线见图 1~2。

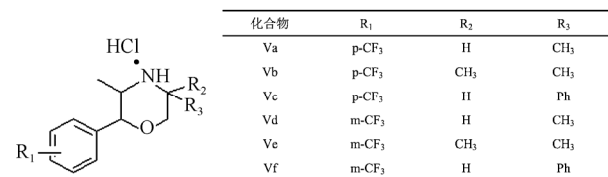


图 1 目标化合物结构

Fig. 1 Structure of target compounds

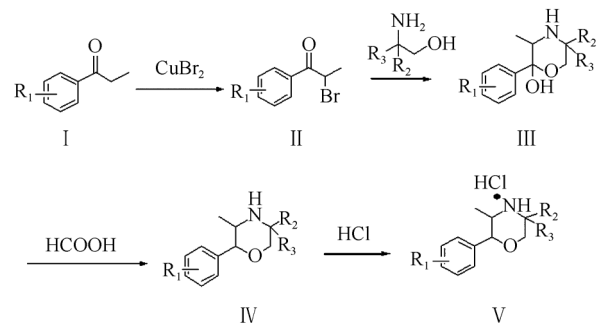


图 2 目标化合物的合成路线

Fig. 2 Synthetic route of target compounds

## 1 材料

### 1.1 仪器与试剂

X-4 数字显示显微熔点测定仪(温度计未经校正, 北京泰克仪器有限公司); JNM-ECA-400 超导核磁共振仪(DMSO 为溶剂, TMS 为内标, 日本电子株式会社); Micromass ZabSpec 高分辨磁质谱仪(英国 VG 公司); IR Prestige-21 红外光谱仪[岛津企业管理(中国)有限公司]; KBr 压片机(厦门亿辰科技有限公司)。

对三氟甲基苯丙酮、间三氟甲基苯丙酮、 $\alpha$ -氨基丙醇、2-甲基-2-氨基丙醇、苯甘氨酸均为市售分析纯。

### 1.2 动物

昆明种小鼠 80 只, ♂, 体质量 20~24 g, 饲养温度 21~23 °C, 由南华大学动物实验部提供, 生产许可证号: SCXK(湘)2015-0002, 动物合格证号: 湘动(质)95013。

## 2 方法

### 2.1 $\alpha$ -溴-对三氟甲基苯丙酮(II)的合成

在 250 mL 四口烧瓶中依次加入 0.05 mol 对三氟甲基苯丙酮、0.1 mol 溴化铜、60 mL 乙酸乙酯和 60 mL 三氯甲烷, 加热搅拌回流 3 h, 当不再有刺激性气体放出时, 停止加热。趁热过滤, 收集滤液, 滤液用 2 mol·L<sup>-1</sup> 稀盐酸洗涤至透明, 用无水硫酸钠干燥过夜, 次日旋蒸除去溶剂得棕黄色液体。

### 2.2 化合物 Va 的合成

向反应容器中加入 0.1 mol  $\alpha$ -氨基丙醇、60 mL *N*-甲基吡咯烷酮和 0.25 mol  $\alpha$ -溴-对三氟甲基苯丙酮, 搅拌混合加热, 控制温度在 65 °C。反应 3 h

后,冰浴冷却后加入 12 mL 甲酸,搅拌加热至 165 °C,回流反应 12 h,冷却,加蒸馏水 30 mL,用 40%的氢氧化钠溶液调节 pH 至 11~12,搅拌 15 min 静置分液。有机层用无水乙醚(20 mL×3)萃取,萃取液用无水硫酸钠干燥过夜。次日,过滤,缓慢通入干燥的氯化氢气体酸化,析出浅黄色固体,丙酮洗涤,真空干燥得白色固体粉末。收率 34.5%, mp 175~177 °C, <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 0.9~1.01(d, *J*=6.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.20~1.23(s, *J*=6.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.41~3.46(m, 2H, 吗啉环 3, 5-H), 3.65~3.77(m, 2H, 吗啉环 6-H), 4.88~4.96(m, 1H, 吗啉环 2-H), 7.24~7.39(m, 4H, 苯环-H), 9.43(s, 1H, NH), 9.95(br, 1H, HCl); IR(KBr): 3 446, 2 965, 2 913, 2 733, 2 483, 1 617, 1 596, 1 263, 1 094, 865, 783 ·cm<sup>-1</sup>; MS(*m/z*): 260.2(M<sup>+</sup>-HCl), 261.2(M<sup>+</sup>-HCl)。

### 2.3 化合物 Vb 的合成

操作同“2.2”项下,将原料中的 α-氨基丙醇改为 2-甲基-2-氨基丙醇,收率 33.6%, mp 177~180 °C, <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 0.93~1.02(d, *J*=6.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.05~1.11(s, *J*=6.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.21~1.23(s, *J*=6.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.34~3.42(m, 1H, 吗啉环 3-H), 3.66~3.78(m, 2H, 吗啉环 6-H), 5.24~5.30(m, 1H, 吗啉环 2-H), 7.31~7.46(m, 4H, 苯环-H), 9.38(s, 1H, NH), 9.98(br, 1H, HCl); IR(KBr): 3 456, 2 970, 2 916, 2 743, 2 476, 1 613, 1 587, 1 261, 1 146, 1 097, 875, 794 ·cm<sup>-1</sup>; MS(*m/z*): 274.2(M<sup>+</sup>-HCl), 275.2(M<sup>+</sup>-HCl)。

### 2.4 化合物 Vc 的合成

操作同“2.2”项下,将原料中的 α-氨基丙醇改为苯甘氨酸,收率 35.7%, mp 197~200 °C, <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 1.12~1.14(d, *J*=6.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.45~2.47(m, 1H, 吗啉环 3-H), 3.84~4.11(m, 2H, 吗啉环 6-H), 4.45~4.48(m, 1H, 吗啉环 5-H), 5.23~5.41(m, 1H, 吗啉环 2-H), 7.08~7.25(m, 5H, 苯环-H), 7.82~8.13(m, 4H, 苯-H), 9.44(s, 1H, NH), 9.83(br, 1H, HCl); IR(KBr): 3 467, 2 949, 2 916, 2 891, 2 741, 2 478, 1 623, 1 587, 1 267, 1 093, 873, 792 ·cm<sup>-1</sup>; MS(*m/z*): 322.3(M<sup>+</sup>-HCl), 323.3(M<sup>+</sup>-HCl)。

### 2.5 α-溴-间三氟甲基苯丙酮(II)的合成

操作同“2.1”项,将原料中对三氟甲基苯丙

酮改为间三氟甲基苯丙酮。

### 2.6 化合物 Vd 的合成

操作同“2.2”项,将原料中的 α-溴-对三氟甲基苯丙酮改为 α-溴-间三氟甲基苯丙酮,收率 36.5%, mp 176~178 °C, <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 0.98~1.02(d, *J*=6.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.21~1.24(s, *J*=6.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.43~3.45(m, 2H, 吗啉环 3, 5-H), 3.70~3.77(m, 2H, 吗啉环 6-H), 4.91~4.97(m, 1H, 吗啉环 2-H), 7.24~7.39(m, 4H, 苯环-H), 9.46(s, 1H, NH), 9.98(br, 1H, HCl); IR(KBr): 3 451, 2 968, 2 917, 2 736, 2 487, 1 615, 1 598, 1 265, 1 097, 871, 788 ·cm<sup>-1</sup>; MS(*m/z*): 260.2(M<sup>+</sup>-HCl), 261.2(M<sup>+</sup>-HCl)。

### 2.7 化合物 Ve 的合成

操作同“2.2”项下,将原料中的 α-溴-对三氟甲基苯丙酮改为 α-溴-间三氟甲基苯丙酮, α-氨基丙醇改为 2-甲基-2-氨基丙醇,收率 37.6%, mp 180~182 °C, <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 0.95~1.03(d, *J*=6.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.07~1.13(s, *J*=6.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.24~1.26(s, *J*=6.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.30~3.41(m, 1H, 吗啉环 3-H), 3.71~3.76(m, 2H, 吗啉环 6-H), 5.30~5.35(m, 1H, 吗啉环 2-H), 7.29~7.45(m, 4H, 苯环-H), 9.40(s, 1H, NH), 9.97(br, 1H, HCl); IR(KBr): 3 462, 2 974, 2 918, 2 745, 2 481, 1 616, 1 589, 1 265, 1 147, 1 095, 878, 789 ·cm<sup>-1</sup>; MS(*m/z*): 274.2(M<sup>+</sup>-HCl), 275.2(M<sup>+</sup>-HCl)。

### 2.8 化合物 Vf 的合成

操作同“2.2”项,将原料中 α-溴-对三氟甲基苯丙酮改为 α-溴-间三氟甲基苯丙酮, α-氨基丙醇改为苯甘氨酸,收率 31.6%, mp 195~197 °C, <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 1.11~1.13(d, *J*=6.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.43~2.45(m, 1H, 吗啉环 3-H), 3.86~4.13(m, 2H, 吗啉环 6-H), 4.43~4.47(m, 1H, 吗啉环 5-H), 5.26~5.44(m, 1H, 吗啉环 2-H), 7.09~7.31(m, 5H, 苯环-H), 7.84~8.15(m, 4H, 苯-H), 9.47(s, 1H, NH), 9.87(br, 1H, HCl); IR(KBr): 3 475, 2 951, 2 919, 2 896, 2 747, 2 482, 1 626, 1 583, 1 261, 1 089, 876, 796 ·cm<sup>-1</sup>; MS(*m/z*): 322.3(M<sup>+</sup>-HCl), 323.3(M<sup>+</sup>-HCl)。

### 2.9 抗抑郁活性试验

2.9.1 动物分组与给药 将小鼠分为 8 组:空白对照组、阳性对照组,其余 6 组为目标化合物给

药组, 每组 10 只。测试的药物一次性按  $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  给药, 实验前 30 min 灌胃, 阳性对照组给予氟西汀( $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), 空白对照组给予蒸馏水。

**2.9.2 小鼠强迫游泳实验<sup>[14]</sup>** 课题组自制小鼠强迫游泳实验系统, 选用高 20 cm, 直径 14 cm 的烧杯, 水深 10 cm, 烧杯正上方放置一个高清摄像头, 用数据线联接摄像头和电脑, 可方便在电脑中观察及记录小鼠不动时间。将给药后的小鼠放入烧杯中, 每个烧杯放 1 只小鼠, 水温  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ , 小鼠在杯中游泳约 6 min, 记录后 4 min 内小鼠累计不动时间。

### 2.10 统计学处理

用 SPSS 19.0 统计软件和 Microsoft Excel 2007 软件进行数据处理和统计分析, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较用  $t$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 3 结果与讨论

### 3.1 反应条件对目标产物产率的影响

三氟甲基苯丙酮经过溴化、胺化、环合得到 2-芳基吗啉醇。2-芳基吗啉醇在酸性条件下发生 Leuckart-wallach 反应, 脱水后被  $\text{HCOOH}$  还原, 同时放出  $\text{CO}_2$ , 最后得到吗啉衍生物。甲酸还原反应温度过低, 则反应进行缓慢。温度过高可能导致副反应增多。根据实验条件优化得出, 温度达到  $160 \text{ }^\circ\text{C}$  时, 还原时间为 10 h, 收率最高。

### 3.2 目标化合物的抗抑郁活性

化合物 Vb 组和化合物 Ve 组小鼠强迫游泳不动时间均显著低于空白对照组, 显示化合物 Vb 和 Ve 具有一定的抗抑郁活性。结果见表 1。表中各目标化合物组与空白对照组比较, 差异均具有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ )。

表 1 目标化合物小鼠强迫游泳模型不动时间的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )

Tab. 1 Effects of target compounds on immobility time in the forced swimming mice ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )

组别	不动时间/s
空白对照组	150.4±38.5
阳性对照组	84.4±22.5 <sup>1)</sup>
Va 组	141.5±26.3 <sup>1)</sup>
Vb 组	110.1±27.5 <sup>1)</sup>
Vc 组	130.4±29.6 <sup>1)</sup>
Vd 组	140.5±27.3 <sup>1)</sup>
Ve 组	107.1±29.4 <sup>1)</sup>
Vf 组	132.4±28.7 <sup>1)</sup>

注: 与空白对照组比较, <sup>1)</sup> $P < 0.05$ 。

Note: Compared with control group, <sup>1)</sup> $P < 0.05$ .

### 3.3 抗抑郁活性构效关系的初步分析

从结构上看, 化合物 Vb 和 Ve 都引入了双甲基和三氟甲基。根据诱导效应, 双甲基能明显增强氨基的活性。此外, 双甲基能增加化合物的脂溶性; 甲基在改变药物的理化性质和增强药效的同时还能够优化药动学特性。通过甲基的邻位效应增强化合物的代谢稳定性<sup>[15]</sup>。氟原子的引入, 在保持碱性基团发生作用的同时, 有效降低小分子的碱性, 进而提高化合物的生物利用度<sup>[16]</sup>。引入氟原子还能阻断化合物在生物体内的某些代谢途径, 具有良好的生物穿透性和靶向器官选择性<sup>[17]</sup>, 提高化合物的生物学活性, 降低药物使用剂量。

## REFERENCES

- [1] GU L, XIE J, LONG J, et al. Epidemiology of major depressive disorder in mainland China: a systematic review [J]. PLoS One, 2013, 8(6): e65356. Doi: 10.1371/journal.pone.0065356.
- [2] BOSWELL G E, MUSSO D L, DAVIS A O, et al. Synthesis, stereochemistry and anti-tetrabenazine activity of bicyclic analogs of 2-phenylmorpholines [J]. Heterocyclic Chem, 1997, 34(6): 1813-1820.
- [3] ZHENG H, YOU DIM M B, FRIDKIN M. Site-activated chelators targeting acetylcholinesterase and monoamine oxidase for Alzheimer's therapy [J]. ACS Chem Biol, 2010, 5(6): 603-610.
- [4] VAN OUDENHOVE L, VANDENBERGHE J, GEERAERTS B, et al. Determinants of symptom severity and weight loss in functional dyspepsia [J]. Gastroenterology, 2006, 130(4 Suppl 2): 38.
- [5] CARNIEL G C, MELLONI P, ROSSI A, et al. Substituted morpholine derivatives and compositions: USA, 4229449 [P]. 1979-06-08.
- [6] 王祖新. 新一代抗抑郁症药物治疗[J]. 中华内科杂志, 1998, 37(12): 851.
- [7] SANG P, ZOU J W, XU L, et al. Application of fluorination in drug design and development [J]. Chemistry(化学通报), 2009(11): 973-978.
- [8] SMART B E. Fluorine substituent effects (on bioactivity) [J]. J Fluorine Chem, 2001, 109(1): 3-11.
- [9] GOOSEMAN N E J, O'HAGAN D, SLAWIN A M Z, et al. The intramolecular  $\beta$ -fluorine-ammonium interaction in 4- and 8-membered rings [J]. Chem Commun, 2006(30): 3190-3192.
- [10] MASSA M A, SPANGLER D P, DURLEY R C, et al. Novel heteroaryl replacements of aromatic 3-tetrafluoroethoxy substituents in trifluoro-3-(tertiaryamino)-2-propanols as potent inhibitors of cholesteryl ester transfer protein [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2001, 11(13): 1625-1628.
- [11] XIAO X R, LIU C X, GAO Z P, et al. Synthesis and antidepressant activity of 2-aryl-3-methyl-5-phenylmorpholine hydrochloride [J]. Chin J Appl Chem(应用化学), 2007, 24(6): 648-651.
- [12] ZHENG Y L, XIAO X R, WANG W, et al. Molecule design, synthesis and antidepressive activity of M-difluorinemorpholinol derivatives [J]. J Univ South China(Sci Tech)(南华大学学报: 自然科学版), 2014, 28(4): 97-101.
- [13] PORSOLTR D, ANTON G, B LAVET N. Behavioural

- despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments [J]. Eur J Pharm, 1978, 47(4): 379-391.
- [14] MA X, KU B S, YAO H Y, et al. The conditions of forced swimming test in mice [J]. Acta Acad Med Xuzhou(徐州医学院学报), 2005, 25(3): 231-233.
- [15] LIAN J, WANG J, SUN H F, et al. Application of methyl in drug design [J]. Acta Pharm Sin(药理学学报), 2013, 48(8):

- 1195-1208.
- [16] WANG J, LIU J. Application of fluorine in drug design [J]. Chin J Org Chem(有机化学), 2011, 31(11): 1785-1798.
- [17] KIRK K L. Fluorination in medicinal chemistry: methods, strategies and recent developments [J]. Org Process Res Dev, 2008, 12(2): 305-321.

收稿日期: 2015-11-18

## 苄达赖氨酸温敏型眼用原位凝胶的体外释放性及角膜渗透性考察

李颖, 汤湛, 尹丽娜, 王胜浩, 王俏\* (浙江省医学科学院药物研究所, 杭州 310013)

**摘要:** 目的 研究苄达赖氨酸温敏型眼用原位凝胶体外释放性及离体角膜渗透性。方法 考察泊洛沙姆 P407 及 P188 用量对处方凝胶温度的影响, 并对结果进行二项式拟合筛选出最优处方; 以市售滴眼液或溶液剂为对照, 采用无膜法、透析袋法、透析膜法考察了该处方的体外释放性; 采用 Franz 扩散池对该处方进行了离体角膜渗透研究。结果 该优选处方对角膜刺激性较小, 胶凝温度为 31.5 °C, pH 为 6.95, 渗透压为 397 mOsmol·kg<sup>-1</sup>; 相比于对照组, 该处方缓释效果明显, 未出现突释效应; 离体角膜渗透研究结果表明, 该优选处方 6 h 角膜累积渗透率及渗透速率均低于市售处方。结论 温敏型原位凝胶缓释效果明显, 有望成为治疗白内障药物苄达赖氨酸的新剂型。

**关键词:** 原位凝胶; 眼; 苄达赖氨酸; 释放; 渗透

中图分类号: R944.1

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2016)05-0580-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.05.014

### Study on *in Vitro* Release and Corneal Permeation of a Thermoresponsive Ophthalmic in Situ Gel Containing Bendazac Lysine

LI Ying, TANG Zhan, YIN Lina, WANG Shenghao, WANG Qiao\* (Institute of Medica Materia, Zhejiang Academy of Medical Sciences, Hangzhou 310013, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To study the *in vitro* release and corneal permeation of a thermoresponsive ophthalmic in situ gel containing bendazac lysine. **METHODS** The effect of the concentration of Poloxamer407 and 188 on the gelation temperature was evaluated, then the results were fitted with second-order quadratic models to optimize the formulation. Using aqueous solution or eye drops as control, the *in vitro* release of the formulation was evaluated by membrane-less method, dialysis bag method and dialysis membrane method. Then, the corneal permeation experiment of the optimum formulation was carried out with Franz diffusion cells. **RESULTS** The optimum formulation had low corneal irritation, gelling temperature of 31.5 °C, pH of 6.95, and osmotic pressure of 397 mOsmol·kg<sup>-1</sup>. Compared to the control group, the optimum formulation had significant sustained release effect without burst release. The result of the corneal permeation showed that the corneal permeation rate of the in situ gel was lower than the eye drops. **CONCLUSION** With significant sustained release effect, the thermoresponsive ophthalmic in situ gel will become a promising alternative formulation for bendazac lysine which was used for treating cataract.

**KEY WORDS:** in situ gel; ocular; bendazac lysine; release; permeation

白内障是一种常见的致盲性眼疾。由于有毒物质、环境刺激或基因突变等因素导致眼球内晶状体浑浊, 使人视力下降并逐步加重, 最终导致失明。目前最有效的治疗方法是通过手术摘除晶

状体并植入人工晶状体, 但手术费用较高, 且术后易出现后囊膜浑浊等后遗症<sup>[1]</sup>, 故寻找有效的药物对白内障患者进行治疗以延缓白内障病情恶化显得尤为重要。

**基金项目:** 浙江省医学重点学科群项目(XKQ-010-001); 浙江省科技计划项目(2012F10005); 浙江省医科院青年基金(2013Y002); 浙江省医药卫生科技项目(2014KYB068)

**作者简介:** 李颖, 女, 硕士 Tel: (0571)88215623 E-mail: Li\_Ying@hotmail.com \*通信作者: 王俏, 女, 研究员, 硕士 Tel: (0571)88215623 E-mail: wangqiao-1@163.com