

眼用原位凝胶的药学研究进展

张利¹, 毕宏生^{2,3}, 解孝锋², 郭俊国³

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 81001577, No. 81072961)

作者单位:¹(250355) 中国山东省济南市, 山东中医药大学第二临床学院眼科学;²(250014) 中国山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院眼科;³(250014) 中国山东省济南市, 山东中医药大学眼科研究所

作者简介: 张利, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 白内障、玻璃体、视网膜疾病的中西医结合。

通讯作者: 毕宏生, 教授, 博士研究生导师, 山东省眼科学会主任委员, 研究方向: 白内障、眼底病. b66hong66@yahoo. com. cn

收稿日期: 2011-05-18 修回日期: 2011-08-29

Advances in the pharmaceutical research on the ophthalmic gel *in situ*

Li Zhang¹, Hong-Sheng Bi^{2,3}, Xiao-Feng Xie², Jun-Guo Guo³

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 81001577, No. 81072961)

¹Department of Ophthalmology, the Second Clinical Medical College of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, Shandong Province, China; ²Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong Province, China; ³Eye Institute, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong Province, China

Correspondence to: Hong-Sheng Bi, Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong Province, China. b66hong66@yahoo. com. cn

Received: 2011-05-18 Accepted: 2011-08-29

Abstract

• Ophthalmic gel *in situ* is the use of polymeric materials respond to external stimulation, so that the polymer in physiological conditions occur dispersion state or conformational reversible change, completed by the solution to gel process. This article introduced the ophthalmic gel classification, characteristics and other aspects in detail, and summarizes pharmaceutical research progress.

• KEYWORDS: ophthalmic gel *in situ*; polymer materials; preparation

Zhang L, Bi HS, Xie XF, et al. Advances in the pharmaceutical research on the ophthalmic gel *in situ*. *Guji Yanke Zazhi (Int J Ophthalmol)* 2011;11(10):1740-1742

摘要

眼用原位凝胶是利用高分子材料对外界刺激响应,使高分子聚合物在生理条件下发生分散状态或构象的可逆变化,完成由溶液向凝胶的转化过程;本文从眼用原位凝胶的分类、特点等方面进行了详细的介绍,并总结了眼用原位凝胶的药学研究进展。

关键词: 眼用原位凝胶; 高分子辅料; 制备

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2011.10.017

张利, 毕宏生, 解孝锋, 等. 眼用原位凝胶的药学研究进展. 国际眼科杂志. 2011;11(10):1740-1742

0 引言

眼部给药常采用滴眼液和眼膏,结膜囊内给药是最常见的治疗眼部疾病的方法。近年来,随着生物药剂学、药物动力学的发展和研究的深入,发现常规滴眼液和眼膏存在持续时间短、生物利用度低(1%~10%)和给药频繁等问题^[1]。这是由于眼睛具有流泪和眨眼反射等非常有效的保护机制,使滴入到眼内的药液迅速从角膜前区域消除,因而大大影响了眼部给药的治疗效果。滴眼液和眼膏存在的先天不足,促使人们探索开发滞留时间长,兼有缓、控释能力的眼部药物给药系统^[2]。原位凝胶是指一些环境敏感性高分子材料以溶液状态给药后,在用药部位对局部环境条件的刺激发生响应,发生溶液-凝胶的可逆相变而形成的非化学交联的半固体凝胶状制剂。根据其凝胶形成机制可分为温度敏感型、离子敏感型、pH敏感型和光敏感型等。

1 温度敏感型眼用原位凝胶

温度敏感型眼用原位凝胶在贮存过程中和给药前是溶液状态,滴入眼中后由于环境温度的改变致使高分子溶液发生相的转变,形成凝胶。温度敏感型原位凝胶的形成机制是由于温度改变后氢键或疏水作用的改变而导致聚合物的物理状态发生改变。

龚楚良等^[3]以泊洛沙姆为基质,将熊胆粉和天然冰片制备成复方熊胆眼用原位凝胶,并采用液相色谱法对其中的熊胆粉进行了含量测定,结果表明复方熊胆眼用原位凝胶处方工艺成熟,质量稳定。2a后张俊明等^[4]通过对兔眼局部用药的刺激性研究,发现复方熊胆眼用原位凝胶滴眼液对家兔眼局部无刺激性。吴丽萌等^[5]以泊洛沙姆 P407 为热敏型材料、加替沙星为主药制备了加替沙星热敏凝胶,采用紫外分光光度法测定加替沙星含量,并考察产品的稳定性,产品室温观察 1a 质量稳定。孔志峰等^[6]以泊洛沙姆 P407 和 P188 为温敏材料,通过测定溶液-凝胶相转变温度优化了氯霉素温敏眼用原位凝胶,其处方为 25% P407 和 4.19% P188;优化处方在 29.5℃ 时为自由流动的液体,泪液稀释后在 34.6℃ 能发生相变形成凝胶。

邓丽娟等^[7]考察了含不同泊洛沙姆 P407 和 P188 浓度配比的处方对原位凝胶温度、流变学性质、质构特征和体外药物释放行为等的影响。张建强等^[8]以泊洛沙姆为温敏型材料制备乳酸环丙沙星眼用原位凝胶,考察了眼用原位凝胶的黏度,采用无膜溶出模型对药物的体外释放机制进行了研究,并对制剂的眼部刺激性进行了评价。包晗等^[9]以泊洛沙姆 P407 为基质,制备了双氯芬酸钠眼用原位凝胶。刁雨辉等^[10]以双氯芬酸钠为模型药物,人工泪液为释放介质,采用中国药典小杯法,考察了转速、处方主要组分对眼用温敏凝胶释放度的影响,发现释药转速、羟丙甲基纤维素(HPMC)和泊洛沙姆浓度显著影响双氯芬酸钠从泊洛沙姆凝胶中的释放行为,其他处方组分几乎无影响。

以上研究中医用最多的基质为浓度 20% ~ 40% 的泊洛沙姆 P407,其次为纤维素类衍生物、多糖类衍生物、聚乙二醇及其共聚物。泊洛沙姆 P407 凝胶的特殊结构可载不同性质的药物,亲水性药物分布在胶束外的自由溶剂中,而疏水性药物则被包裹在胶束内部。泊洛沙姆 P407 的胶凝浓度大,生物黏附性一般,且在高浓度时会角膜造成损害,故其使用浓度不宜过高。与其他高分子材料合用能降低泊洛沙姆 P407 的用量,同时保持甚至能改善其胶凝特性和流变学特性。例如,聚乙二醇(PEG)或聚乙烯吡咯烷酮(PVP)等亲水性辅料可加速药物释放,而甲基纤维素(MC)、HPMC^[11]或黏膜黏附性材料聚卡泊菲(polycarbophil)^[12]则能够增加凝胶强度并使药物释速减慢。

2 pH 敏感型眼用原位凝胶

pH 敏感型原位凝胶是利用体内外 pH 值的不同而发生相转化,溶液在 pH 值低时黏度很低,当与泪液接触(pH 值为 7.2 ~ 7.4)后几秒钟内便形成凝胶,发生这种变化的聚合物分子中均含有大量的可解离基团,其胶凝行为是电荷间的排斥作用导致分子链伸展与相互缠结的结果。

张治强等^[13]以卡波姆为凝胶基质,以 HPMC 为增稠剂,以溶液的黏度、原位凝胶形成能力及主药含量为评价指标,制备了盐酸左氧氟沙星眼用凝胶。尤楠等^[14]采用反相高效液相色谱法(reversed phase-high performance liquid chromatography, RP-HPLC)测定了自制的更昔洛韦眼用原位凝胶剂的含量。徐亚静等^[15]采用改良浆法考察了加替沙星 pH 敏感眼用凝胶的释药规律,并用无膜溶出法研究其释放机制,发现凝胶溶蚀和药物释放随着震荡频率和释放面积的增加而加快。秦荣欣等^[16]以卡波姆 940 为基质制备凝胶,采用 HPLC 测定双氯芬酸钠的含量。高静等^[17]采用 HPLC 法测定盐酸左氧氟沙星原位凝胶给药后不同时间兔房水中的药物浓度,发现眼用原位凝胶能显著延长药物在眼局部的滞留时间,可实现长效治疗的目的。罗云等^[18]以卡波姆为基质制备了盐酸左氧氟沙星眼用凝胶,并采用 HPLC 测定其含量。汪荣军^[19]以卡波姆为增黏剂,磷酸盐为缓冲液,制备了左氧氟沙星眼用凝胶。金瓯等^[20]以卡波姆 934 为凝胶基质,通过比较调整适宜浓度控制黏度,氯化钠调节渗透压,氢氧化钠调节 pH 值;采用紫外分光光度法测定主药含量和考察制剂稳定性,制备了左氧氟沙星地塞米松眼用凝胶。

以上研究中应用的基质主要为卡波姆,由于卡波姆分

子中存在大量的羧酸基团,具有一定的亲水性,可在水中分散并溶胀,形成低黏度溶液。当加入无机或有机碱类试剂中和后,羧酸发生离子化,所生成的羧基负离子相互排斥,最终导致分子链膨胀、伸展并相互缠结形成凝胶。若仅用卡波姆作为主要基质,使用量大,溶液呈酸性,使用时会造成眼部刺激,在应用中最好加入别的辅料,如醋酸纤维素酞酸酯,以减少卡波姆的用量从而减少其副作用。

3 离子强度型眼用原位凝胶

泪液含有多种离子和蛋白,某些多糖类衍生物能够与其中的阳离子结合而改变构象,在用药部位形成凝胶。离子敏感型凝胶是由电解质成分引起的相变化,制剂水溶液遇到一价或者二价阳离子形成凝胶。所用载体有去乙酰结冷胶和海藻酸钠等,能制成等渗的中性溶液,聚合物不需要较高浓度。其中去乙酰结冷胶为较理想的眼用材料,该物质起初用于食品原料中,后被用于眼用制剂。它在水溶液中能形成阴离子多糖,离子强度增加后,由溶液变为凝胶。随泪液中单价、二价阳离子的增加,形成的凝胶也会成比例的增加,可以较长时间维持药效,从而提高药物的生物利用度^[21]。

马守伟等^[22]采用外界供能法制备了维生素 A 棕榈酸酯阳离子微乳-原位凝胶(VAP/CM),考察了 VAP/CM 胶凝前后的流变学性质,以及 VAP/CM-ISG 和诺沛凝胶(Oculotect gel)中 VAP 的体外释放和凝胶溶蚀情况;采用束缚泡法研究了 VAP/CM-ISG 和 Oculotect gel 在离体角膜表面的滞留情况,Draize 评分法评价了 VAP/CM-ISG 对兔角膜刺激性。冯敏等^[23]采用薄膜分散法制备 VAP 脂质体,根据胶凝温度筛选泊洛沙姆 P407 的最佳处方浓度,采用无膜溶出模型对该制剂的体外释放行为进行考察。代龙^[24]采用薄层色谱法鉴别了珍珠明目眼用原位凝胶中冰片以及珍珠水解液中的丙氨酸、甘氨酸;用气相色谱法测定了冰片的含量。

4 光敏感型及其它眼用原位凝胶

在光敏感型原位凝胶中,前聚物通过注射进入所需部位,并由光纤维导入光源使之发生胶凝,这种胶凝方式可以使聚合物在体温下更快地发生胶凝^[16]。还有一种原位凝胶的形成是由于溶剂的扩散。这种给药系统是由水溶性的可降解生物体的聚合物构成的,聚合物溶解于可与水混溶且生理相容的溶剂中,一旦注入体内的液体环境中,溶剂扩散到周围的水中,而水扩散到聚合物基质中,而聚合物是水不溶的,故沉降为凝胶。但由于这些非水溶剂如二甲基亚砜、丙酮等的毒性,目前这种机制的原位凝胶应用不多^[25]。

5 结语

眼用原位凝胶能够以液体状态自由加载各种性质及分子量的药物,是交联结构水凝胶无法比拟的优点。由于其具有良好的顺应性和缓控释能力,在一些难以用传统给药方式给药的不稳定药物以及长效控释制剂、靶向定位制剂方面有着令人瞩目的潜力。原位凝胶作为一种新型的给药系统,一直受到国内外药学研究工作者的关注和重视,最近 5a 有关眼用凝胶的研究文章也逐渐增多。虽然眼用原位凝胶目前还存在一些问题有待解决,只有进一步对其基质、作用机制、体外释放、体内的吸收剂代谢进行研究,才能更好地开发和利用这一新的给药系统。

参考文献

- 1 郭炎荣. 眼用凝胶剂临床应用概述. 海峡药学 2008;20(4):74-77
- 2 孟祥云. 中药凝胶剂的研究概况. 黑龙江医药 2007;20(1):70-71
- 3 龚楚良, 黄志元. 复方熊胆眼用即型凝胶的制备和质量控制. 江西中医药 2009;40(319):68-70
- 4 张俊明, 李良, 郑国安, 等. 复方熊胆眼用即型凝胶局部眼刺激性试验. 内蒙古中医药 2009;28(23):61-62
- 5 吴丽娟, 朱国婵, 陈广龙. 加替沙星热敏型凝胶滴眼液的制备与质量控制. 制剂技术 2009;18(23):34-35
- 6 孔志峰, 郝吉福, 郭丰广, 等. 氯霉素温敏眼用原位凝胶的研制. 中国生化药物杂志 2010;31(3):184-188
- 7 邓丽娟, 李桂玲, 丁维明, 等. 喷昔洛韦眼用温度敏感原位凝胶的制备与质量控制. 中国抗生素杂志 2010;35(6):457-461
- 8 张建强, 杨放, 姚洁, 等. 乳酸环丙沙星眼用即型凝胶的研制. 中国抗生素杂志 2010;35(4):292-296
- 9 包晗, 马力. 双氯芬酸钠眼用在体凝胶的制备及初步质量评价. 医学理论与实践 2009;22(4):485-486
- 10 刁雨辉, 周建平, 胡雄林. 眼用温敏凝胶释放度及其影响因素. 广东药学院学报 2008;24(6):561-565
- 11 Desai SD, Blanchard J. *In vitro* evaluation of pluronic F127-based controlled-release ocular delivery systems for pilocarpine. *J Pharm Sci* 1998;87(2):226-230
- 12 ChoiHG, Oh YK, Kim CK. *In situ* gelling and mucoadhesive liquid suppository containing acetaminophen: enhanced bioavailability. *Int J Pharm* 1998;165(1):23
- 13 张治强, 张玮, 陈光, 等. pH 敏感型盐酸左氧氟沙星眼用即型凝胶的制备及其体外释放考察. 药学实践杂志 2010;28(2):122-125
- 14 尤楠, 邵恩颖, 刘晨芳. 更昔洛韦眼用在体凝胶剂的制备及其含量测定. 当代化工 2010;39(2):126-127
- 15 徐亚静, 胡荣峰, 尹辉, 等. 加替沙星 pH 敏感眼用凝胶体外的研究. 中国生化药物杂志 2010;31(2):107-110
- 16 秦荣欣, 马师强. 双氯芬酸钠眼用即型凝胶的研制. 中国药师 2009;12(8):1068-1069
- 17 高静, 储藏, 丁雪鹰, 等. 盐酸左氧氟沙星眼用即型凝胶在兔房水内的药动学. 中国药学杂志 2007;42(22):1723-1725
- 18 罗云, 郭咸希. 盐酸左氧氟沙星眼用即型凝胶的研制. 中国药师 2007;10(10):950-951
- 19 汪荣军. 左氧氟沙星眼用凝胶的制备. 安徽医药 2006;10(2):141-142
- 20 金瓯, 郁引飞. 左氧氟沙星地塞米松眼用凝胶的制备与质量控制. 海峡药学 2010;22(7):23-26
- 21 Bhaskaran S, Lakshmi PK, Harish CG. Topical ocular drug delivery-a review. *Int J Pharm* 2005;67(4):404-408
- 22 马守伟, 甘勇, 甘莉, 等. 新型眼用阳离子微乳-原位凝胶的制备及其体外角膜滞留特性的研究. 药学学报 2008;43(7):749-755
- 23 冯敏, 何文. 眼用维生素 A 棕榈酸酯阳离子脂质体-原位凝胶的研制及体外释药研究. 中国药师 2010;13(5):631-634
- 24 代龙. 珍珠明目眼用即型凝胶的质量标准. 齐鲁药事 2008;27(12):726-729
- 25 张翠霞, 张文涛, 王东凯, 等. 新型的药物传递系统-原位凝胶的研究进展. 中国医院药学杂志 2006;26(4):459-461