

文章编号:(2007)04-0193-06

眼部给药系统的研究进展

李 镇, 郝堂娜, 孙镜沂, 丁平田

(沈阳药科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110016)

摘要: **目的** 介绍眼用制剂新剂型的最新研究进展。**方法** 根据近年来的文献, 归纳、总结了 6 种新型眼部给药系统, 包括: 凝胶、脂质体、纳米粒、乳剂、微球以及植入剂。**结果与结论** 眼部给药新剂型可以提高药物的生物利用度, 具有较好的临床应用前景。

关键词: 药剂学; 综述; 眼部给药; 新剂型; 生物利用度

中图分类号: R94 **文献标志码:** A

眼睛是人类感知世界的窗口, 同时又是极其敏感的器官。选择合理的眼用药物剂型, 可以保证用药的安全、有效以及病人良好的顺应性。目前, 滴眼剂是治疗眼部疾病较常用的外用液体制剂, 具有价格低、病人易于接受、容易配制等特点, 所以应用十分广泛。但是常用的眼用制剂也有一些自身的缺陷, 主要包括: 药物脉冲式进入、药物易于流失、生物利用度低、鼻泪管引流引起的全身不良反应以及药物难以有效进入眼后段等问题^[1]。基于以上原因, 眼部给药系统的研究已经成为国内外研究的热点, 本文就其研究进展作一综述。

1 凝胶

1.1 生物黏附性凝胶

眼用水凝胶通过增加黏度和生物黏附性, 可延长药物眼部滞留时间, 从而提高疗效, 近年来, 生物黏附性材料的应用已引起人们的极大兴趣, 这一类的材料主要有透明质酸钠、壳聚糖、聚丙烯酸、羟丙基甲基纤维素等。通常来讲^[2], 选用黏度大、生物黏附性强的聚合物制备的凝胶生物利用度较高。有研究表明^[3]: 采用高分子交联聚合物羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 来制备氟啶酸眼用凝胶, 其体外释放符合 Higuchi 方程。其中 HPMC 增加了处方的粘度, 滴入眼部后与角膜前覆盖的粘糖蛋白结合。与普通的滴眼液相比, 氟啶酸眼用凝胶更能延长药物的作用时间, 达到增加疗效的作用。但是此类凝胶也有它的缺点, 如分剂量不准确、黏度较大、给药不方便、患者的顺应性不是很好等。

1.2 原位凝胶

为了克服生物黏附性凝胶的上述缺陷, 人们开始研究在给药部位形成凝胶。这个概念是 20 世纪 80 年代早期提出的, 制剂的滴入形式是液体, 在眼部经过相转变形成黏弹性胶体。原位凝胶的特点是给药剂量准确, 而且重现性较好。根据在眼表面发生相转变(黏度转变)的机理不同, 可分为三种类型: 温度敏感型、pH 敏感型、以及离子敏感型。

1.2.1 温度敏感型

收稿日期: 2006-12-08

作者简介: 李镇(1981-), 男(汉族), 吉林洮南人, 硕士研究生, 主要从事药剂学研究, E-mail asd3204@163.com, Tel 024-23986305; 丁平田(1969-), 男(汉族), 山东临朐人, 副教授, 博士, 硕士生导师, 主要从事药剂学研究, E-mail dingpingtian@yahoo.com, Tel 024-23986305。

温度敏感型凝胶常温下是液态,当温度升到 33~37 ℃ 时便形成凝胶,常用的载体有泊洛沙姆(poloxamer)F127、泊洛沙姆 407、乙基羟乙基纤维素、木聚糖等,具有很好的温度敏感效果。魏刚等^[4]采用泊洛沙姆 407 和泊洛沙姆 188 作为混合载体,研制了马来酸噻吗洛尔眼用原位凝胶,r-闪烁照相结果显示,体温敏感凝胶能够近乎完全地滞留于角膜表面达 5 min 以上,表明聚合物溶液在体内瞬间发生了胶凝。在眨眼剪切和泪液稀释作用下,凝胶开始逐渐溶蚀并有少部分标记物进入内眼角和鼻泪管。其延长的接触时间将有利于药物以被动扩散的方式透过角膜进入眼内发挥治疗作用。

1.2.2 pH 敏感型

pH敏感型凝胶在pH<5时不能形成凝胶,当与泪液(pH7.2~7.4)接触后几秒内便形成凝胶。实现这种变化的聚合物主要有聚丙烯酰胺类(PAAm)、聚丙烯酸类(PAA)、聚异丁烯酸类(PMAA)等^[5]。其中,卡波姆是聚丙烯酸类的代表,其在酸性条件下,溶于水而形成低浓度液体,当pH增大时,黏度急剧增大,发生相变形成凝胶。张俊杰等^[6]利用卡波姆(carbopol940)制备了氟康唑的眼用原位凝胶。比较了氟康唑滴眼液及其原位凝胶滴眼液在兔眼内药代动力学,结果表明:原位凝胶组滴眼后结膜囊内泪液中的药物浓度在10~180 min显著高于一般溶液组,且原位凝胶组药时曲线下面积(AUC)远高于普通滴眼液组。

1.2.3 离子敏感型

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 gellan 树胶和海藻酸等,能制成等渗的中性溶液,聚合物不需要较高浓度。其中 gellan 树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^[7]。

2 眼用脂质体

脂质体作为眼部给药系统,其组成为磷脂双分子层膜,类似于生物膜,可以提高药物对生物膜的穿透性,并且它还具有很好的生物相容性,能保护药物不受眼内酶的代谢缓慢释放药物,还可减少药物毒性。脂质体的性质受类脂的组成、粒径、表面电荷以及制备方法等影响较大。现有 3 种类型脂质体,分别为小单室脂质体(SUV)、多室脂质体(MLV)和大单室脂质体(LUV)^[8]。目前,用脂质体包裹药物作为给药系统已经越来越受到人们的重视和广泛应用。脂质体眼部给药系统研究的热点主要集中在提高角膜对药物的穿透率;增大脂质体在角膜上的靶向性及粘着力;结膜下或眼球内注射治疗眼内疾患;以及携带单克隆抗体的靶向系统和基因眼内传递^[9]。胡勇平等^[10]比较了 1% 匹罗卡品脂质体与 4%匹罗卡品凝胶对兔眼的缩瞳作用,结果表明,匹罗卡品经脂质体包载后,起效快,作用时间延长,提高了药物在眼内的作用,其缓释效果强于凝胶剂。Law SL 等^[11]将阿昔洛韦制备成阳离子型脂质体进行眼部给药,可以与带负电的角膜上皮更紧密结合。和普通滴眼液相比,在角膜的滞留时间明显延长,吸收量有较大提高,更利于阿昔洛韦药效的发挥。

3 眼用纳米粒

目前纳米技术在眼部给药中的研究仍主要集中在增加药物的生物利用度和缓控释给药上。即将药物封装于材料中成为直径在 1~1000 nm 间的固状胶态粒子——纳米微粒,它作为一种典型的介于宏观与微观之间的系统,能穿过最小的毛细血管和血脑屏障,具有提高生物利用度、缓释药物、延长作用时间、减少给药剂量等特点^[12]。

deCampos AM等^[13]制备了环孢素的壳聚糖纳米粒,含药质量分数为9.1%。体内试验表明:壳聚糖环孢素纳米粒较环孢素的壳聚糖混悬液、环孢素水溶液在眼角膜和结膜的浓度增加2~6倍,而后两者之间没有统计学差异。给药2 h后,3种剂型在角膜结膜的药物浓度均达到最大值,随后浓度逐渐降低。环孢素的水溶液以及壳聚糖混悬液在24 h后达不到治疗浓度,而纳米粒在给药48 h后仍维持在较高的治疗浓度。Merodio M等^[14]制备了更昔洛韦白蛋白纳米粒,经鼠眼单剂量注射给药,检测发现,纳米粒主要集中在玻璃体腔,部分出现在血-房水屏障和睫状体周围,而视网膜内皮层检测不到纳米粒的存在,这说明眼用纳米粒在体内的分布具有靶向性。Cavalli R等^[15]以托普霉素为模型药,制备了粒径小于100 nm的固体脂质纳米粒作为眼部给药载体。实验中采用荧光标记的办法测定游离药物浓度,发现固体脂质纳米粒在眼角膜表面、结膜囊部位的停留时间明显延长。体内试验结果表明:和普通滴眼液相比,固体脂质纳米粒的 c_{\max} 提高了1.5倍,达峰时间 t_{\max} 增加了8倍。药时曲线下面积(AUC)为普通滴眼液的4倍。托普霉素在眼房水中的生物利用度有了显著提高。

4 微乳

近几年来,微乳作为药物载体的研究及其在眼部给药方面的应用潜力引起了人们的广泛关注。由于微乳中存在各种极性不同的微环境,所以各种极性不同的药物均能溶解在里面^[16],是一种很好的药物载体。其优点在于它的热力学稳定性、光学透明性、生产费用低、易制备、等。1993年 Aviv H等^[17]以家兔为动物模型,分为两组,一组为1%吡哌美辛普通滴眼液,另一组为含0.2%相同药物的微乳滴眼液,给药剂量都为50 mL。30min后检测眼前房中的药物浓度,微乳给药组的浓度为普通滴眼液的2倍,药时曲线面积(AUC)为普通滴眼液的2.2倍。这意味着微乳眼部给药生物利用度有所提高。也有研究表明^[18]:微乳内相所带电荷不同会影响药物的眼部吸收。带正电荷亚吡哌美辛亚微乳比带负电荷的亚微乳和溶液剂在眼内浓度高,铺展系数是带负电荷亚微乳的4倍。林艳琼等^[19]将地塞米松包入微乳液,做成供试品溶液,在高温(60)和强光(4 500 ± 500)lx条件下放置10 d,地塞米松眼用微乳稳定。临床前安全性实验评价表明,该制剂单次给药对家兔眼组织无刺激性,证明微乳适合作为眼用药物的载体。

5 眼用微球

微球是药物与高分子材料制成的球形或类球形骨架实体。药物溶解或者分散在实体中,其大小因使用目的而异,通常微球的粒径范围为1~250 μm,有成孔性微球、双层微球等各种结构形式。与其他制剂相比,具有制备较简单、稳定性较好、成本较低等优点。微球制剂作为眼部给药系统,可以混悬在介质中用做滴眼液或眼部注射剂,减少眼内不适的感觉。同时,还可以减少给药次数,增加患者的顺应性。目前,微球制剂作为眼部给药系统已经越来越受到了人们的关注。

生物降解性聚合物中应用和研究最多的是聚酯类,包括聚乳酸(PLA)、聚乙醇酸(PGA)及其共聚物(PLGA)^[20]。这些聚合物在体内进行溶蚀性水解而被机体吸收,无需手术取出,其降解特性与释药或缓释性能有密切关系。近几年来,已经陆续有人利用该系统的缓释特点来治疗一些慢性眼科疾病。Giordano GG等^[21]用PLGA制成含有维甲酸的生物降解性微球以防治家兔的增生性玻璃体视网膜病变(PVR)。体外释放曲线表明,维甲酸生物降解性微球制剂具有很好的缓释效果。同时,持续两个月的观察发现,维甲酸微球明显地减少了视网膜脱离的发生率。Gavini E等^[22]采用乳化-喷雾干燥法,以PLGA为载体材料制备了含万古霉素(VA)的微球制剂,混悬在介质中经家兔眼部给药,15 min后,VA的微球制剂在房水中的浓度要高于含VA的普通滴眼液,而且该浓度可以维持较长时间,在给药120 min和150 min后,与普通滴眼液相比,有显著的统计学差异($P<0.05$)。

6 眼用植入剂

植入剂作为固体眼用制剂正在不断开发,有的品种已经上市。不溶性眼用植入剂可恒速释药,直到药品释放完全,最后可以取出空植入剂。可溶性眼用植入剂,其载体可以在释放药物的过程中逐渐降解,最后无需再取出空植入剂。植入剂放入眼部后,泪液渗入植入剂,随后植入剂聚合物的链发生松弛,药物从聚合物中扩散,达到缓释的目的^[23]。Robinson MR等^[24]以硅酮为贮库材料,将二甲氧基雌二醇(2ME2)制备成植入剂,将其植入新西兰大白兔眼部的玻璃体腔内。实验结果表明:2ME2植入剂在前期经历短时间的较快释放后,药物的释放速率符合零级动力学方程。且药物浓度可以长时间的维持在治疗范围内。在28 w内,采用视网膜膜电描记技术(ERG)来评价2ME2植入剂的眼部毒性,安全性实验结果表明:在正常家兔眼部未产生毒性,该制剂安全可靠,对于治疗再发性的脉络新生血管疾病很有意义。

但植入剂也有其自身的一些缺点,如植入后带来的眼部异物感、在眼内的位置不固定、对视力有干扰、植入较困难等,这些都是需要进一步探索与解决的问题。

7 结语

随着药剂学的发展,人们对眼部给药系统的研究也越来越深入。但是到目前为止,真正实现商品化的新剂型品种却不多,许多给药方法和制剂类型只是停留在试验阶段,还存在许多亟待解决的问题:如药物载体具有一定的眼毒性、载药量较少、眼后段给药剂量难以控制等。因此,对眼部给药系统的开发研究还需进一步的努力探索。

参考文献:

- [1] LEE VHL, ROBINSON JR. Review: topical ocular drug delivery: recent developments and future challenges[J]. Ocular Pharmacol, 1986,2: 67-108.
- [2] BURGALASSI S, CHETONI P, SAETTONE M F. Hydrogels for ocular delivery of pilocarpine: Preliminary evaluation in rabbits of the influence of viscosity and of drug solubility[J]. Eur J Pharm Biopharm, 1996,42(6):385.
- [3] 张卫, 钟华玉, 唐瑞嫦. 氟啶酸眼用缓释凝胶的制备及释药研究[J]. 广东药学, 2005, 15(4):28-30.

- [4] 魏刚. 温度敏感眼用原位凝胶的研究[D]. 沈阳:沈阳药科大学, 2002, 106.
- [5] LOWMAN AM, PEPPAS NA, MATHIOWITZ E ,et al. In encyclopaedia of controlled drug delivery [M].New York:John wiley and Sons,1999: 397–418.
- [6] 张俊杰, 谢雷克, 赵宁民. 氟康唑原位胶化滴眼液眼内药代动力学研究[J]. 药学学报, 2000, 35(11) : 835–838.
- [7] ANNOUK R, CLOUDE M, JEFFREY C, et al. Functionality testing of gellan gum, a polymeric excipient material for ophthalmic dosage forms[J]. International Journal of Pharmaceutics , 1997, 153:191–198.
- [8] SAHHOO SK, LABHASETWAR V. Nanotech approaches to drugdelivery and imaging[J]. Drug Discov Today, 2003,8(24):1116.
- [9] 吴伟,陆彬. 脂质体眼部给药系统的研究进展[J]. 华西药学杂志, 1999, 14(6):370.
- [10] 胡勇平, 张惠成, 郑超一. 匹罗卡品脂质体与凝胶缩瞳作用的实验研究[J]. 中国现代应用药学杂志, 2003, 20(4): 323–325.
- [11] LAW SL, HUANG KJ, CHIANG CH. Acyclovir-containing liposomes for potential ocular delivery corneal penetration and absorption[J]. Journal of Controlled Release ,2000(63):135–140.
- [12] KREUTER J. Nanoparticles as bioadhesive ocular drug delivery systems[M]. Florida : Boca Raton, 1990, 203–212.
- [13] de CAMPOS AM, SANCHEZ A, ALONSO MJ. Chitosan nanoparticles: a new Vehicle for the improvement of the delivery of drugs to the ocular surface. Application to cyclosporine A[J]. Int J Pharm, 2001, 224(2):159.
- [14] MERODIO M, IRACHE JM, VALAMANESH F, et al. Ocular disposition and tolerance of ganciclovir-loaded albumin nanoparticles after intravitreal injection in rats[J]. Biomaterials, 2002, 23(2): 1587.
- [15] CAVALL R, GASCO MR, CHETONI P, et al. Solid lipid nanoparticles (SLN) as ocular delivery system for tobramycin[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2002, 238:241–245.
- [16] TAMILVANAN. Oil-in-water lipid emulsions: implications for parenteral and ocular delivering systems[J]. Progress in Lipid Research, 2004, 43:492–494.
- [17] AVIV H, FRIEDMAN D, BAR-ILAN A, et al. Submicron emulsions as ocular drug delivery vehicles[P]. US: 5496811, 1996–03–05.
- [18] KLANG S, ABDULRAZIK M, BENITA S. Influence of emulsion drop let Surface charge on indomethacin ocular tissue distribution[J]. Pharm Dev Technol, 2000, 5(4):521.
- [19] 林艳琼, 甘勇, 甘莉. 地塞米松眼用微乳的研究[J]. 中国药学杂志, 2006, 41(5):358–362.
- [20] IGNATIUS AA, CLAES LE. *In vitro* biocompatibility of bioerosorbable polymers: poly (*D,L*-lactide) (PLA) and poly(*D,L*-lactide-co-glicolide)(PLGA), Biomaterials[J]. 1996, 17: 831–839.
- [21] GIORDANO GG, REFOJO MF, ARROYO MH. Sustained delivery of retinoic acid from microspheres of biodegradable polymer in PVR[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1993, 34 : 2743.
- [22] GAVINIA E, CHETONIB P, COSSUA M, et al. PLGA microspheres for the ocular delivery of a peptide drug, vancomycin using emulsification/spray-drying as the preparation method: *in vitro/in vivo* studies[J]. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2004, 57:207–212.

[23] 陆彬, 药物新剂型与新技术[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:614-615.

[24] ROBINSION MR, BAFFI J, YUAN P, et al. Safety and pharmacokinetics of intravitreal 2-methoxyestradiol implants in normol rabbit and pharmacodynamics in a rat model of choroidal neovascularization[J]. *Experimental Eye Research*, 2002,74,309-317.

Progress in novel ophthalmic drug delivery system

LI Zhen, HAO Tang-na, SUN Jing-yi, DING Ping-tian

(School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

Abstract: Objective To review the current advance of novel ophthalmic drug delivery system. **Methods** According to recent literatures, six kinds of novel ocular drug delivery systems are summarized, including polymer gels, liposomes, nanoparticles, emulsions, microspheres and implants. **Result and conclusion** Novel drug delivery systems open numerous opportunities for ophthalmic therapy, which can improve the bioavailability of ocular drugs.

Key words: pharmaceutics; review; ocular drug delivery; novel dosage form ; bioavailability

(本篇责任编辑:时硕坤)