

Research Progress of a New Ocular Drug Delivery System and Its *in Vivo* and *in Vitro* Evaluation Methods

Jiaqi Pu, Fanglian Yi, Libiao Luan*

China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu
Email: luanlibiao@126.com

Received: Jul. 14th, 2016; accepted: Aug. 8th, 2016; published: Aug. 11th, 2016

Copyright © 2016 by authors and Hans Publishers Inc.
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Purpose: The purpose is to introduce the progress of ocular drug delivery system and its *in vivo* and *in vitro* evaluation methods. **Results:** Through looking up and summarizing the domestic and foreign literature about ocular drug delivery system in recent years, we find that new ocular drug delivery system is usually about gel system, colloidal particle system, entrapped cyclodextrin complex, etc. Its *in vitro* evaluation method is mainly *in vitro* drug release experiment, and the *in vivo* evaluation methods mainly include ocular residence time and pharmacokinetic study. **Conclusion:** New type of ocular drug delivery system and its *in vivo* and *in vitro* evaluation method are improved. Though there is a certain amount of shortage, they have a very good development prospect.

Keywords

Ocular Drug Delivery System, Colloidal Particle System, Gel System, Entrapped Cyclodextrin Complex

新型眼部给药系统及其体内外评价方法的研究进展

蒲嘉琪, 易芳莲, 栾立标*

*通讯作者。

中国药科大学, 江苏 南京
Email: luanlibiao@126.com

收稿日期: 2016年7月14日; 录用日期: 2016年8月8日; 发布日期: 2016年8月11日

摘要

目的: 介绍眼部给药系统及其体内评价方法的进展。结果: 通过查阅总结近年来眼部给药系统及其体内评价方法的国内外文献报道, 总结发现近年来新型眼部给药系统有凝胶系统、胶粒系统、环糊精包合物等, 其体外评价方法主要为体外释放实验, 其体内评价方法主要包括眼部滞留时间和药动学研究。结论: 新型眼部给药系统及其体内评价方法都有较大的进展, 虽然还存在一定的不足, 但均具有很好的发展前景。

关键词

眼部给药系统, 胶粒系统, 凝胶系统, 环糊精包合物

1. 引言

眼睛独特的生理结构(如角膜上皮细胞、角膜内皮细胞、血液-视网膜屏障等)导致传统剂型眼表滞留时间过短, 给药后药物脉冲式进入, 生物利用度小于 5% [1], 且缺乏有效进入眼后段的药物传递系统。现在为改善传统剂型的以上缺点, 延长药物眼表的滞留时间, 改善治疗指数, 提高生物利用度, 通过使用增黏剂等方式研究眼部给药的局部给药或迟释、控释制剂已成为研究热点。鉴于此, 眼部给药系统及其体内评价方法的研究越来越成为人们注目的焦点, 本文就其研究进展进行综述。

2. 眼部给药系统

2.1. 凝胶系统

2.1.1. 生物粘附性凝胶

该凝胶即通过外加增黏剂来增加制剂的粘稠度, 从而延长药物在眼部的滞留时间减少给药频数, 提高药物的生物利用度[2]。常用来作为增黏剂的高分子材料有壳聚糖, 羟丙基甲基纤维素、聚乙烯醇、聚丙烯酸、聚乙基吡咯烷酮类等为常用的高分子材料。张宁等[3]采用羟丙甲纤维素(HPMC)制备氟啶酸眼用凝胶, 外加 HPMC, 可与角膜前的粘糖蛋白结合, 延长了药物在体内的滞留时间, 增强给药效果。

2.1.2. 原位凝胶

生物粘附性凝胶由于粘度增大易引起的眼部不适, 剂量不易控制, 给药不方便等原因其应用受到了一定的限制[3]。为了克服上述缺陷, 原位凝胶得到了广泛研究。根据在眼表面发生相转变(粘度转变)的机理的不同, 原位凝胶可分为温度敏感型、pH 敏感型、电解质引发型。

1) 温度敏感型

该型原位凝胶在冷藏状态下呈溶液状, 当温度升到 33℃~37℃时即形成凝胶。温度敏感型凝胶的机理为由于高分子材料中氢键或疏水作用, 在温度改变的条件下, 导致聚合物的物理状态发生改变, 常用的高分子材料有泊洛沙姆、甲基纤维素。

2) pH 敏感型

该型原位凝胶形成原理为在 pH 为 5 时黏度很低，与泪液接触(pH 7.2~7.4)后则会聚集，在几秒内形成凝胶。常用的高分子材料有二甲酸醋酸纤维素(cellulose acetate phthalate, CAP)，聚卡波非(polycarbophil)，交联丙烯酸及卡(carbopo1)，聚丙烯酸树脂类(eudragil)和 PVP。

2.2. 胶粒系统

胶体系统的眼用制剂包括脂质体和纳米粒两种类型。其特点在于作为纳米给药系统，可提高给药的靶向性，且材料两亲性好，粘度低，可以以滴眼液的形式给药[4]。另外材料本身即具有缓释效果，可作为药物储库，达到缓释药物的作用特点。

2.2.1. 脂质体

当两亲性分子如脂质分散在水相中时，分子的疏水端聚在一起，避开水相，亲水端暴露于水相，形成具有双分子层结构的封闭囊泡，在囊泡内水相和双分子膜内可包埋多种药物，所形成的类似于超微囊结构称为脂质体。这种材料生物相容性好，经修饰后可具有主动靶向性，易与膜融合，被动靶向输送药物。

2.2.2. 纳米粒

纳米粒具有促渗性、助溶性、控释性、眼部组织低损伤性，同时可实现药物的靶向转运，故尤为适合眼部给药系统。纳米粒的粒径在 10~1000 nm 之间，水溶性较好，通常需要加入增黏剂，延长药物在角膜的作用时间。常用的聚合物材料有 poly- ϵ -caprolactone 和 polylactic-co-glycolic acid 等[5]。

2.2.3. 微乳

微乳是粒径在 10~1000 nm 之间热稳定的乳剂。微乳具有热稳定性好、粒径小、光透过性好、易制备、生产费用低等特点。且微乳具有缓释作用，o/w 型微乳可用于包载难溶性药物，增加药物的角膜透过率。

2.3. 微球及毫微粒眼部给药系统

眼用微球制剂应控制粒径不大于 10 μm ，通过将难溶性药物包裹制成微球，从而增强药物的靶向作用，延长药物给药时间，降低其不良反应。

3. 体内评价方法研究

眼部给药系统释放药物机制复杂，可影响的因素较多，一般包括药物的扩散、溶出溶蚀与扩散、溶出结合等作用。其体内评价方法最常使用的是角膜穿刺术及泪液采集法。

3.1. 眼部滞留试验

药物与角膜接触的时间越长，越有利于药物被动扩散进入角膜，故眼部滞留实验中眼部滞留时间的考察尤为重要。试验可分为制剂荧光标记法和 γ -闪烁技术。

3.2. 药动学研究

眼部药物给药后，入体需经过吸收 - 分布 - 体循环 3 个过程。由于眼部的特殊结构，大部分药物给药后，经眨眼反射或与泪液蛋白结合而消除，仅仅有少数药物被用药部位吸收。药物吸收主要途径是经角膜首先进入房水，再分布到巩膜、睫状体、视网膜等眼组织[6]。部分药物通过鼻腔进入全身循环。其研究方法分为角膜穿刺术、泪液采集法、药理作用观察法、微量渗析取样技术和放射性同位素示踪技术法等。

4. 展望

眼部给药系统理想的治疗方案是一次给药后，药物可以长时间储存于病灶部位，达到长效治疗的效

果。新型增黏剂和新型给药系统的开发和研究,可显著延长药物的作用时间,达到缓释药物的作用效果,这必在眼部疾病治疗方面得到更广泛的应用。另外目前,国内外眼部给药系统的体内评价都取得了较大的进展,尤其是中药复方眼用新型给药系统的发展推动着眼用制剂体内评价方法的不断深入,也必将取得较大的进步。综上,新型眼部给药系统及其体内评价方法都具有较大的进展,虽然还存在一定的不足,但均具有很好的发展前景。

参考文献 (References)

- [1] Gaudana, R., Jwala, J., Sai, H.S., *et al.* (2009) Recent Perspectives in Ocular Drug Delivery. *Pharmaceutical Research*, **26**, 1197-1216. <http://dx.doi.org/10.1007/s11095-008-9694-0>
- [2] 张宁, 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.
- [3] Gupta, H., Jain, S., Mathur, R., *et al.* (2007) Sustained Ocular Drug Delivery from a Temperature and pH Triggered Novel *In Situ* Gel System. *Drug Delivery*, **14**, 507-515. <http://dx.doi.org/10.1080/10717540701606426>
- [4] 吕慧侠, 周建平. 眼部给药系统的研究进展[J]. *药学进展*, 2004, 28(3): 104-108.
- [5] Oechsner, M. and Keipert, S. (1999) Polyacrylic Acid/polyvinylpyrrolidone Bipolymeric Systems. I. Rheological and Mucoadhesive Properties of Formulations Potentially Useful for the Treatment of Dry-Eyes-Syndrome. *European Journal of Pharmacology*, **47**, 113-118. [http://dx.doi.org/10.1016/S0939-6411\(98\)00070-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0939-6411(98)00070-8)
- [6] El-Kamel, A.H. (2002) *In Vitro* and *in Vivo* Evaluation of Pluronic F127-Based Ocular Delivery System for Timolol Maleate. *International Journal of Pharmaceutics*, **2**, 47-55. [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-5173\(02\)00234-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-5173(02)00234-X)

期刊投稿者将享受如下服务:

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>