

复方甲硫酸新斯的明眼用原位凝胶的处方工艺研究

夏苗芬¹, 梁文权^{2a}, 李士敏^{2b}, 王华^{2b} (1.浙江医药高等专科学校, 浙江 宁波 315100; 2.浙江大学, a.药学院, b.分析测试中心, 杭州 310058)

摘要: 目的 筛选用于治疗近视的复方甲硫酸新斯的明眼用原位凝胶处方。方法 温度敏感型凝胶以泊洛沙姆 P407 和泊洛沙姆 P188 为基质; 离子敏感型凝胶以去乙酰结冷胶为基质; pH 敏感型凝胶以卡波姆 P934、卡波姆 P940 和羟丙基甲基纤维素为基质, 以胶凝的黏度与成分的相容性为考察指标, 筛选最佳基质处方。采用美国药典溶出度测定法第三法的改良法, 作缓释制剂的释放度考察。结果 以温度敏感型的泊洛沙姆 P407 24%和 P188 10%合用的基质制备复方甲硫酸新斯的明眼用原位凝胶最为适合。结论 本法制备眼用原位凝胶的工艺可行, 并具有较好的缓释效果。

关键词: 复方甲硫酸新斯的明; 原位眼用凝胶; 泊洛沙姆; 制备工艺; 释放度考察

中图分类号: R943 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2014)06-0711-03

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.06.018

Study on the Formulation of Compound Neostigmine *in Situ* Ophthalmic Gel

XIA Miaofen¹, LIANG Wenquan^{2a}, LI Shimin^{2b}, WANG Hua^{2b} (1.Zhejiang Pharmaceutical College, Ningbo 315100, China; 2.Zhejiang University, a.Pharmaceutical College, b.Center of Analysis and Measurement, Hangzhou 310058, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To screen out the formulation of compound neostigmine *in situ* ophthalmic gel for myopia. **METHODS** Carbopol P934 and P940 were selected and researched as the matrix of *in situ* pH-setting gel and its co-effect of combination with hydroxyl-propyl-methyl-cellulose(HPMC, K₄M). The formulation of base material of *in situ* ion-setting ophthalmic gel was gelrite. And the main matrix material of *in situ* thermo-setting gel was poloxamer P407 and P188. On the screening of the formulation, the viscosity of gel and the compatibility of ingredients were used as two indexes. **RESULTS** The applicative formulation of compound neostigmine *in situ* ophthalmic gel was thermo-setting gel which was including 24% poloxamer P407 and 10% poloxamer P188. **CONCLUSION** This formulation is feasibility, and this preparation has good properties of sustained release.

KEY WORDS: compound neostigmine; *in situ* ophthalmic gel; poloxamer; formulation; dissolution test

复方新斯的明眼用凝胶是由甲硫酸新斯的明、马来酸氯苯那敏、牛磺酸、维生素 B₆ 等组成的复方制剂, 主要用于治疗青少年及儿童视疲劳等症。该组方可缓解和消除眼部的调节紧张, 消除眼部疲劳, 降低眼压, 是防治近视的有效方法。笔者将复方新斯的明制备成温度敏感型原位凝胶, 此剂型生物黏附性好, 具有缓释作用^[1-2], 并考察原位凝胶剂基质的种类和浓度对凝胶成胶性的影响。对于眼用凝胶中药物释放的研究方法, 目前中国药典 2010 版中未作明确指定, 通常都是参照药物溶出度测定法进行, 或作适当改良以更贴近眼用制剂的要求和凝胶剂的特性。根据文献报道, 释放度测定有采用无膜溶出模型^[3-4]、英国药典溶出度测定法^[5]、改良的美国药典溶出度测定法第三法^[6]、透析袋法^[7-8]以及 Franz 扩散池法等。

本研究融合透析袋法、英国药典溶出度测定法、改良的美国药典溶出度测定法等 3 种方法的优点, 在改良的美国药典溶出度测定法第三法的基础上进行进一步的改良, 采用自制玻璃管(直径 3.5 cm), 以透析袋为半透膜覆盖(有效释药面积为 9.62 cm²), 将玻璃管固定在桨上, 其他按改良的美国药典溶出度测定法第三法操作。此测定方法填补了中国药典 2010 版中眼用凝胶中药物释放度测定的空白。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

NDJ-1 旋转黏度计(上海精密科学仪器有限公司); YG-2000 型圆筒式不锈钢微孔滤器(绍兴市卫星医疗设备制造有限公司); Agilent-1100 型高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司); Eclipse XDB-C₁₈ 色谱柱

基金项目: 浙江省优秀青年教师资助计划项目(2009-266); 浙江省高职院校专业带头人专业领军项目(2013-15)

作者简介: 夏苗芬, 女, 硕士, 副教授 Tel: (0574)88222710 E-mail: xiamf@mail.zjpc.net.cn

(4.6 mm×150 mm, 5 μm); HH-4 数显恒温水浴锅(国华电器有限公司); SHB-III 循环水式多用真空泵(郑州长城科工贸有限公司)。

1.2 试药

泊洛沙姆 P188(美国 BASF); 泊洛沙姆 P407(美国 BASF); 原料药甲硫酸新斯的明(浙江仙琚制药股份有限公司); 原料药维生素 B₆(咸宁京汇药业有限公司); 原料药马来酸氯苯那敏(上海淮海制药厂); 原料药牛磺酸(上天津天城制药厂)。

人工泪液(实验室自制, 配方^[4,9-10]: 每升人工泪液含 6.78 g 氯化钠、2.18 g 碳酸氢钠、1.38 g 氯化钾和 0.084 g 二水氯化钙)。

1.3 动物

成年白色家兔, ♀ ♂, 无眼疾, 体质量 2.0~3.0 kg, 由浙江大学实验动物中心提供, 实验动物合格证号: SCXK(浙)2007-2009。

2 处方与制备

2.1 基质处方的筛选

2.1.1 试验方法 将 3 份处方量的甲硫酸新斯的明、维生素 B₆、牛磺酸、马来酸氯苯那敏、苯扎氯铵各自溶解于处方量 60% 的注射用水中, 再分别根据各种类型的眼用原位凝胶基质处方(其中 pH 敏感型为 0.02% 卡波姆 P940、0.02% 卡波姆 P934 和 0.5% 的羟丙基甲基纤维素-K₄M 合用; 离子敏感型为 0.45% 去乙酰结冷胶; 温度敏感型为 24% 泊洛沙姆 P407 和 10% 泊洛沙姆 P188 合用^[11])。各自依次加入处方量的基质, 冷藏静置至完全溶胀; 在搅拌下加入适量注射用水, 直至完全溶解形成均一溶液后, 再加注射用水至全量, 过 0.45 μm 的微孔滤膜滤过。

2.1.2 试验结果 在溶解过程中发现, pH 敏感型眼用原位凝胶的基质会与复方甲硫酸新斯的明的成分形成沉淀(浑浊); 而复方甲硫酸新斯的明的成分会使 0.45% 去乙酰结冷胶胶凝; 不符合在眼部使用的环境敏感要求。因此 pH 敏感型、离子敏感型眼用原位凝胶不适合于复方甲硫酸新斯的明。

温度敏感型眼用原位凝胶的基质能与复方甲硫酸新斯的明各组分及抑菌剂苯扎氯铵一起溶解形成均一的溶液。测定其不同温度下的黏度以及与人工泪液按 40:7 的比例混合后不同温度下的黏度。结果显示, 复方甲硫酸新斯的明温度敏感型眼用原位凝胶在 22℃ 左右开始胶凝、26℃ 左右达到适中黏度, 与人工泪液以 40:7 的比例混合

后在 32℃ 左右开始胶凝、34℃ 左右达到适中黏度, 符合在眼部使用的环境敏感要求, 即复方甲硫酸新斯的明可制成温度敏感型眼用原位凝胶。结果见图 1。

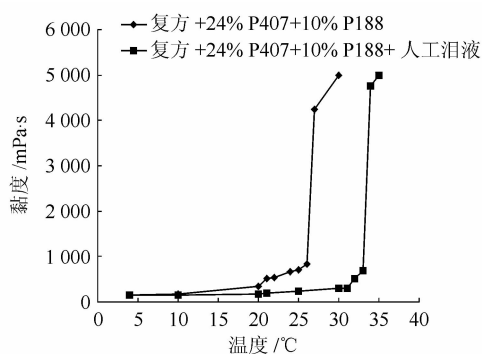


图 1 复方甲硫酸新斯的明眼用原位凝胶黏度随温度的变化曲线

Fig 1 The curve of compound methylsulphate neostigmine characterized by the increase of viscosity as a function of temperature

2.2 制备

将处方量甲硫酸新斯的明 0.01 g、维生素 B₆ 1 g、牛磺酸 1 g、马来酸氯苯那敏 0.1 g、苯扎氯铵 0.05 g 溶解于处方量 60% 的注射用水中, 再依次加入处方量的泊洛沙姆 P407 240 g、P188 100 g 冷藏静置至完全溶胀; 在搅拌下加入适量注射用水, 直至完全溶解形成均一溶液, 再加注射用水至 1 000 mL, 过 0.45 μm 的微孔滤膜滤过, 即得。

3 体外释放考察

3.1 试验方法

小杯法, 溶出介质为人工泪液(250 mL), 转速 50 r·min⁻¹, 温度 37℃, 取 2 g 复方甲硫酸新斯的明眼用原位凝胶, 置于一端以透析袋(压平宽度即半周长为 77 mm, 截留分子量为 14 000 Da)作为半透膜密封的两端开口的自制玻璃管(直径 3.5 cm)上, 将玻璃管固定在桨上, 半透膜(透析袋)刚好接触释放介质的液面。于设定时间 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12 h 分别取样, 吸取释放介质 5 mL, 过 0.45 μm 的微孔滤膜, 同时补加等量同温空白释放介质。测定维生素 B₆、牛磺酸的浓度, 计算累积释放量, 其计算公式如下:

$$\text{累积释放百分率} = \frac{\text{累积释放量} (Q)}{\text{原药量} (Q_0)} \times 100\%$$

$$Q = \sum_{i=1}^{n-1} C_i \times V_s + C_n V_t$$

V_s —取样体积, V_t —释放介质体积, $C_i (i=1, 2,$

3, ..., n)—第 i 个时间点的实测浓度。

3.2 试验结果

3.2.1 维生素 B₆ 的释放度 复方甲硫酸新斯的明眼用原位凝胶中维生素 B₆ 释放度考察结果见图 2。

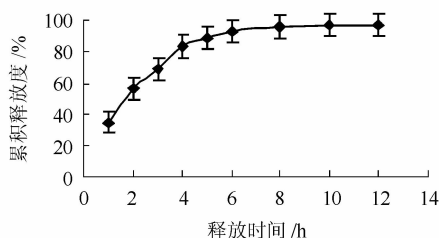


图2 甲硫酸新斯的明眼用原位凝胶中维生素 B₆ 的释放度曲线

Fig 2 The release curve of vitamin B₆ of compound methylsulphate neostigmine *in situ* ophthalmic gel

3.2.2 牛磺酸的释放度 复方甲硫酸新斯的明眼用原位凝胶中牛磺酸释放度考察结果见图 3。

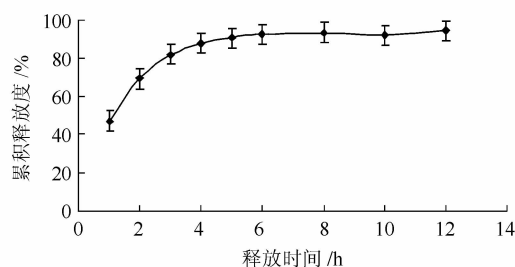


图3 甲硫酸新斯的明眼用原位凝胶中牛磺酸的释放度曲线

Fig 3 The release curve of taurine of compound methylsulphate neostigmine *in situ* ophthalmic gel

4 讨论

复方甲硫酸新斯的明眼用原位凝胶需要在眼部给药,而结膜囊内充斥着不断更新的泪水,是一个比较独特的局部环境,水溶性凝胶在眼内逐渐溶蚀并释放出其中的药物,存在比较独特的释药机制。这就需要一种比较恰当的、能尽量模仿眼部环境的方法来考察复方甲硫酸新斯的明眼用原位凝胶的释放规律。笔者认为普通的无膜溶出模型对眼用制剂(须透过角膜)不太合适; Franz 扩散池法通常用于样品量很少的情况,事实上更多的是用于角膜透过试验;透析袋法的缺点在于凝胶放入透析袋中时易带入气泡,不易与接触面形成良好接触;英国药典溶出度测定法的圆盘沉于底部,不易受搅拌的促进,过于平静;改良的美国药典溶出度测定法第三法中有效释药面积偏小;本研究融合了 3 种方法的优点。

在眼用凝胶体外释放研究中,有报道采用纯净水^[7]或 0.16 mol·L⁻¹ 的 KH₂PO₄(pH4.60)^[8]作为释放介质,本实验采用人工泪液作为释放介质,这样更适合眼部的环境。

有文献报道^[4,12],眼部用药的药物从基质中 5 h 内释放 80%,可以有较好的缓释效果。但文献[5]中有效释药面积为 5.72 cm²,加药量 1 g,而实验中有有效释药面积达到 9.62 cm²,加药量 2 g,药物从基质中释放 80%约为 3~4 h,因此具有较好的缓释效果。再配合基质良好的生物黏附性,必然能延长药物在角膜前的停留时间,从而有效的减少给药次数、提高疗效、降低不良反应,并有效的提高患者的依从性。

REFERENCES

- [1] FENG H Z, HU C H, ZHU C Y. Study on eucalyptus oil hydroxypropyl cellulose b-cyclodextrin inclusion compound/*in situ* gel combination delivery system [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2012, 29(2): 142-147.
- [2] JIANG X, ZHAO X M, HU R J, et al. Orthogonal preferred injectable gel containing drug-loaded taxol/pectin *in vivo* anti-tumor effect of dosage regimen [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2012, 29(5): 419-422.
- [3] GAO F, WANG D K, LUO L, et al. Preparation of levofloxacin thermo-sensitive ocular gel and study on drug release *in vitro* [J]. J China Pharm(中国药房), 2005, 16(14): 1057-1059.
- [4] WEI G. A research of thermo-setting ophthalmic gel [D]. Shenyang: Shenyang Pharmaceutical University, 2002.
- [5] LIU Z D, DING T P, LI J W, et al. Study on enoxacin sustained-release ophthalmic gel [J]. Chin Pharm J(中国药杂志), 2004, 39(11): 834-836.
- [6] LI Y. Study on thiamphenicol pH-setting ophthalmic gel [D]. Shenyang: Shenyang Pharmaceutical University, 2006.
- [7] CAO W, TONG C H, HU Y Q. Preparation and quality control of ribavirin ophthalmic gel [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2006, 15(10): 793-796.
- [8] WANG L R, ZHANG Q. The study of dipivefrin hydrochloride ophthalmic gel [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2002, 11(4): 300-303.
- [9] XU H, WANG S N, ZHOU L M. Synthesis and *in situ* gelling properties of acrylic acid-poloxamer 407 copolymers [J]. J Shenyang Pharm Univ(沈阳药科大学学报), 2006, 23(7): 421-424.
- [10] HAGERSTROM H, PAULSSON M, EDSMAN K. Evaluation of mucoadhesion for two polyelectrolyte gels in simulated physiological conditions using a rheological method [J]. Eur J Pharm Sci, 2000, 9(2): 301-309.
- [11] XIA M F. The study on compound methylsulphate neostigmine *in situ* ophthalmic gel [D]. Pharmaceutical College, Zhejiang University(浙江大学药学院), 2008.
- [12] PEKKA J, KRISIRINNA J, ARTO U, et al. The use of cyclodextrins in ophthalmic formulation of dipivefrin [J]. Inter J Pharm, 1997, 153(2): 225.

收稿日期: 2013-07-20