

新目安眼用即型凝胶与普通凝胶兔眼内药动学特性比较研究

陈光宇¹, 何群^{1,2}, 颜学军¹, 王适³, 吕毅⁴, 张湘晖^{5*} (1.湖南省药食同源功能性食品工程技术研究中心, 长沙 410208; 2.湖南省药学“十二五”重点学科, 长沙 410208; 3.湖南食品药品职业学院, 长沙 410208; 4.湖南中医药大学第一临床医学院, 长沙 410007; 5.湖南中医药大学第二临床医学院, 长沙 410005)

摘要: **目的** 探索新目安眼用即型凝胶相变过程对兔眼内房水中药物药动学特性的影响, 并与普通凝胶比较, 评价该即型凝胶的剂型特征。**方法** 以新西兰家兔为试验对象, 采用眼部给予新目安眼用即型凝胶(存在相变过程)和普通凝胶后, 按时间点取房水, 测定更昔洛韦含量, 建立药物在房水中的药动学方程, 计算体内药动学参数, 比较两者的差别。**结果** 新目安眼用即型凝胶房水中更昔洛韦药动学方程为 $C=18.94 \times e^{-0.0154t} - 18.94 \times e^{-0.07985t}$, 普通凝胶房水中更昔洛韦药动学方程为 $C=15.42 \times e^{-0.0153t} - 15.42 \times e^{-0.0488t}$, 说明两者在兔眼内的药动学机制相同。从各药动学参数比较分析, 新目安眼用即型凝胶由于相变过程使达峰时间仅为 25.51 min, 达峰浓度高达 $10.31 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 吸收半衰期缩短为 8.679 min, AUC 提高到 $992.4 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{min}$, 而普通凝胶达峰时间为 34.63 min, 达峰浓度仅为 $6.232 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 吸收半衰期为 14.20 min, AUC 仅为 $691.4 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{min}$ 。**结论** 即型凝胶相转变过程能将相变潜能(ΔH)转变成药物角膜渗透的动能, 可最大限度发挥药效。**关键词:** 新目安眼用即型凝胶; 更昔洛韦; 泊洛萨姆 188; 泊洛萨姆 407; 房水

中图分类号: R969.1 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2019)09-1050-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.09.004

引用本文: 陈光宇, 何群, 颜学军, 等. 新目安眼用即型凝胶与普通凝胶兔眼内药动学特性比较研究[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(9): 1050-1054.

Comparative Research Between the New Mu-an In-situ Forming Eye Gel and the Common Gel on the Transit Pharmacokinetics Character in Rabbit Aqueous Humor

CHEN Guangyu¹, HE Qun^{1,2}, YAN Xuejun¹, WANG Shi³, LYU Yi⁴, ZHANG Xianghui^{5*} (1.Engineering Center of Medicinal and Edible Functional Food, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China; 2.Key Disciplinary Areas of “the Twelfth Five-year Plan” in Hunan Province, Changsha 410208, China; 3.Hunan Food and Drug Professional College, Changsha 410208, China; 4.First Clinical Medical College of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China; 5.Second Clinical Medical College of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410005, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate the characteristic of the dosage form of the new Mu-an in-situ forming eye gel by compare the effect of the drug transit pharmacokinetics character in rabbit aqueous humor of the phase transition process with common gel. **METHODS** Taken New Zealand rabbits as research objects, after giving new Mu-an in-situ forming eye gel(had phase transition process) and common gel in ocular, obtained aqueous humor in different time points, detected the content of ganciclovir, established the transit pharmacokinetics equations of drug in aqueous humor, calculated the transit pharmacokinetics parameters of drugs *in vivo*, made a comparison between the new Mu-an in-situ forming eye gel and the common gel. **RESULTS** The transit pharmacokinetics equations of ganciclovir in aqueous humor of new Mu-an in-situ forming eye gel was $C=18.94 \times e^{-0.0154t} - 18.94 \times e^{-0.07985t}$, the transit pharmacokinetics equations of ganciclovir in aqueous humor of common gel was $C=15.42 \times e^{-0.0153t} - 15.42 \times e^{-0.0488t}$. It could explain that both two gel had the same transit mechanism in aqueous humor of rabbits. Through the comparative analysis of different pharmacokinetic parameters, it showed that time to peak of new Mu-an in-situ forming eye gel was 25.51 min, the concentration to peak was $10.31 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, $t_{1/2}$ was 8.679 min and the AUC was $992.4 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{min}$, while for common gel, the time to peak was 34.63 min, the concentration to peak was $6.232 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, $t_{1/2}$ was 14.20 min and the AUC was $691.4 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{min}$. **CONCLUSION** Phase transition energy(ΔH) turns into kinetic energy of drug permeate cornea in the phase transition process of in-situ gel, which can take pesticide effect for it to be as effective as possible.

KEYWORDS: new Mu-an in-situ forming eye gel; ganciclovir; poloxamer 188; poloxamer 407; aqueous humor

基金项目: 湖南省自然科学基金项目(11JJ3107)

作者简介: 陈光宇, 男, 硕士 Tel: 15873195094 E-mail: chengguangyu58@126.com *通信作者: 张湘晖, 男, 硕士, 副主任医师 Tel: (0731)85600447 E-mail: zxhx0911@163.com

新目安眼用即型凝胶由普通凝胶改变剂型而得,为湖南中医药大学第一临床医学院著名眼科专家张明亮教授创制的临床经验方,方中药物由更昔洛韦和蜂蜜组成,用于治疗单纯疱疹病毒性角膜炎疗效显著,原普通眼用凝胶缺乏良好的铺展性、剂量不易控制、使用不方便、患者顺应性差,根据眼科专家们的建议将其改为即型凝胶。眼用即型凝胶是指一种黏度低的高分子溶液剂,它根据体内外不同的生理环境(如: pH 值、温度、离子强度)发生相转变,给药前以液体形式存在,给药后在眼内立即转变为半固体的凝胶状态,其独特的相转变过程保证了良好的生物相容性,延长了药物在角膜的滞留时间,减少了药物的流失,减少了给药次数,提高了药物的生物利用度,且给药剂量易于控制,因而即型凝胶不但能克服普通凝胶与滴眼液在剂型方面的缺陷,还能结合 2 种剂型的优点,已成为眼用制剂备受关注的研究热点^[1-2]。为了比较新目安眼用即型凝胶与新目安眼用普通凝胶在兔眼内药动学特征的差别,展示即型凝胶的作用特点和优势,为研制药效达到既速效又长效的新目安眼用即型凝胶提供依据,本研究以新西兰家兔为试验对象,采用眼部给予新目安眼用即型凝胶和普通凝胶后,按时间点取房水,测定更昔洛韦含量,建立药物在房水中的动力学方程,计算体内药动学参数,比较两者的差别。

1 材料

1.1 试药

泊洛沙姆 407(药用规格,批号: 20171121); 泊洛沙姆 188(药用规格,批号: 20171121)购自 Badische Anilin-und-Soda-Fabrik; 碳酸氢钠(分析纯,批号: 20171018)、氯化钠(分析纯,批号: 20170603)购自湖南汇虹试剂有限公司; 氯化钙(分析纯,天津市科密欧试剂有限公司,批号: 20170816); 氯化钾(分析纯,天津市福晨试剂有限公司,批号: 20170923); 更昔洛韦(药用,湖北科益药业有限公司,批号: 20170913); 苯甲酸钠(分析纯,湖南尔康制药有限公司,批号: 20171009); 紫云英蜂蜜(药用规格,九芝堂,批号: 20171125); 更昔洛韦对照品(中国食品药品检定研究院,批号: 100380-201103; 纯度: 99.8%); 色谱甲醇(色谱纯, Tedia company,批号: 20170930); 谷胱甘肽(分析纯, Pharmed SP A,批号: 20170915); 高氯酸

(分析纯,上海陆都化学试剂厂,批号: 20170721)。

1.2 仪器设备

Agilent-1200LC 高效液相色谱系统(美国 Agilent); HH600 型三用恒温水浴(金坛市神科仪器厂); AR124CN 型电子天平(奥豪斯仪器有限公司); SK3300H 型超声波清洗机(上海科导超声仪器有限公司); ZNCL-G 磁力搅拌器(河南爱博科技发展有限公司); TGL-18M 冷冻离心机(湖南赛特湘仪高速离心机有限公司)。

1.3 动物

新西兰大白兔,♀♂各半,普通级,健康无眼疾,体质量 2.0~2.5 kg,购自湖南太平生物科技有限公司;合格证号: NO4360800000013;许可证号: SCXK(湘)2015-0004。

2 方法

2.1 房水中更昔洛韦含量测定方法^[3-9]

2.1.1 色谱条件 色谱柱 Phenomenex C₁₈ 柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm),流动相为甲醇-水(5: 95),检测波长 252 nm,流速 1.0 mL·min⁻¹,柱温 30 °C,进样量 10 μL,理论板数按更昔洛韦计算 ≥3 000。

2.1.2 更昔洛韦对照品的制备及标准曲线的绘制 取更昔洛韦对照品约 13 mg,精密称定(13.9 mg),加入 1 mL 0.4%的氢氧化钠溶液使其溶解,转移至 25 mL 量瓶中,流动相定容至刻度,摇匀后,精密移取 1 mL 溶液置 10 mL 量瓶中,流动相定容至刻度,摇匀,得 55.6 μg·mL⁻¹的更昔洛韦对照品溶液。精密吸取适量上述浓度的更昔洛韦对照品,流动相稀释至 2, 5, 10, 20, 50, 100 倍,按照“2.1.1”项下条件各进样 10 μL。将峰面积对更昔洛韦的浓度(μg·mL⁻¹)进行线性回归分析,得到标准曲线方程为 $Y=2.25+29.35X(R^2=0.9999, F=339111, P=0.0001)$,说明新目安眼用即型凝胶中更昔洛韦的浓度在 0.556~27.8 μg·mL⁻¹内,峰面积对浓度的线性关系良好。

2.1.3 供试品溶液的制备 取房水 100 μL,加入 25%高氯酸溶液 100 μL,震荡 1 min 后,10 000 r·min⁻¹高速离心 15 min,取上清液 100 μL 至 1.5 mL 离心管中,加入 1 mol·L⁻¹的 Na₂CO₃ 溶液 60 μL 调 pH 值至弱碱性,10 000 r·min⁻¹高速离心 15 min 后取上清液,0.45 μm 微孔滤膜过滤。HPLC 测定各时间点房水样品中更昔洛韦的含量^[3]。

2.1.4 阴性对照品溶液的制备 取空白房水(不含

药物)100 μL ，按“2.1.3”项下方法制备。HPLC测定各时间点房水样品中更昔洛韦的含量。

2.1.5 系统适用性试验 分别取更昔洛韦对照品、供试品、阴性对照品(空白房水)3个分析样品，按“2.1.1”项下色谱条件分别进样10 μL 。在该色谱条件下，供试品中更昔洛韦保留时间为12 min左右，色谱峰峰形对称，空白房水中其他成分不干扰药物的测定，说明该色谱条件能够用于房水内新目安眼用即型凝胶更昔洛韦的含量测定。结果见图1。

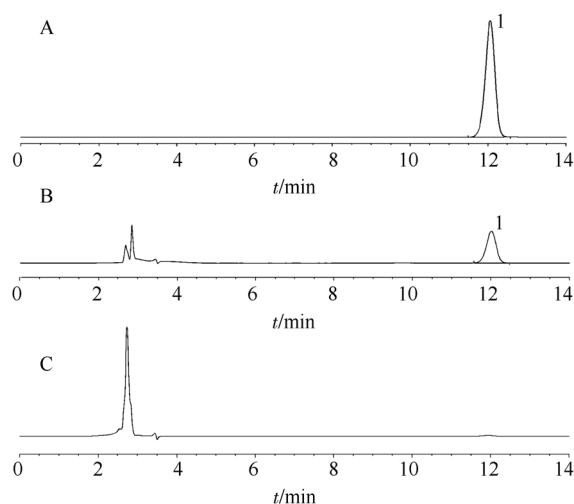


图1 高效液相色谱图

A-更昔洛韦对照品；B-供试品；C-阴性对照品(空白房水)；1-更昔洛韦。

Fig. 1 HPLC chromatogram

A-reference substance of ganciclovir; B-sample; C-negative control (blank aqueous humor); 1-ganciclovir.

2.2 兔眼内房水药动力学试验研究

2.2.1 制备新目安眼用即型凝胶 先将泊洛沙姆407、泊洛沙姆188分别制成饱和溶液，并将其置于4 $^{\circ}\text{C}$ 的冰箱中冷藏过夜，使其充分吸水溶胀，再按处方量称取原料药更昔洛韦和防腐剂，加重蒸水制成饱和溶液，磁力搅拌使其溶解完全，再将泊洛沙姆407溶液和泊洛沙姆188溶液加入更昔洛韦溶液中，最后加入蜂蜜搅拌使其溶解，混合均匀，补加适量的蒸馏水至总处方量，即得新目安眼用即型凝胶(更昔洛韦的含量为1.086 $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$)。

2.2.2 制备普通凝胶 按处方量称取卡波姆基质、氢氧化钠、防腐剂，加蒸馏水使防腐剂、氢氧化钠完全溶解后，再将卡波姆基质撒入其中，待其充分吸水溶胀后，加入更昔洛韦原料药，最后再加入蜂蜜，搅拌均匀即可(更昔洛韦的含量为1.086 $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$)^[4]。

2.2.3 动物分组 先将48只健康新西兰白兔随机分成A、B两组，随机抽取一组作为新目安眼用即型凝胶组，另外一组则为普通凝胶组，再将每组分成12小组，每小组对应一个时间，取每只兔子2只眼睛的房水中测得更昔洛韦浓度的平均值为该时间点房水中测得的更昔洛韦浓度^[5]。

2.2.4 动物给药及取样点设计 将新目安即型凝胶与普通凝胶均于眼结膜囊给予对应A、B2组试验的兔子，每只兔子给药0.1 g，给药后再将兔眼睛被动闭合10次，于给药后5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 300, 360 min收集各组试验兔子眼内房水^[6]。

2.2.5 房水取样方法及样品处理过程 取样时于家兔耳缘静脉注射25%乌拉坦($5.0\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$)麻醉，然后迅速用10 mL生理盐水冲洗兔眼，用纸吸干，分别于角膜缘内抽取房水，迅速冷冻。房水样品解冻后，取房水100 μL ，按“2.1.3”项下方法制备。HPLC测定各时间点房水样品中更昔洛韦的含量。

3 兔眼内房水药动力学试验结果

3.1 HPLC测定各样品中更昔洛韦的浓度

将房水样品经0.45 μL 微孔滤膜过滤后，采用HPLC测定各时间点样品中更昔洛韦的浓度，每个时间点样品进样10 μL ，平行重复试验4次，结果见表1~2，图2。

表1 新目安眼用即型凝胶各时间点在房水中更昔洛韦的浓度

Tab. 1 Content of ganciclovir in aqueous humor at each time points of new Mu-an in-situ forming eye gel

取样时间 t/min	更昔洛韦浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$				平均浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$
	第1只眼	第2只眼	第3只眼	第4只眼	
5	0.654 4	0.567 8	0.789 4	0.667 0	0.667 0 $\pm$ 0.091 2
10	2.211 2	1.945 6	1.876 4	2.104 4	2.034 4 $\pm$ 0.151 7
15	3.191 4	3.014 3	3.145 6	3.124 5	3.119 0 $\pm$ 0.075 1
30	4.671 0	4.158 9	4.321 5	4.456 3	4.401 9 $\pm$ 0.216 7
60	3.644 6	3.578 6	3.987 6	3.765 8	3.744 2 $\pm$ 0.179 9
90	3.146 1	3.245 8	3.532 6	3.299 5	3.306 0 $\pm$ 0.163 9
120	2.522 7	2.483 2	2.638 4	2.511 4	2.539 0 $\pm$ 0.068 4
150	1.838 3	1.786 9	1.846 5	1.812 3	1.821 0 $\pm$ 0.027 0
180	1.383 4	1.243 6	1.025 6	1.294 8	1.236 9 $\pm$ 0.015 2
240	0.544 5	0.488 9	0.286 5	0.507 8	0.481 9 $\pm$ 0.159 9
300	0.167 5	0.162 3	0.165 4	0.164 5	0.165 0 $\pm$ 0.002 2
360	0.086 7	0.078 2	0.064 4	0.082 3	0.077 9 $\pm$ 0.009 6

表2 普通凝胶各时间点在房水中更昔洛韦的浓度

Tab. 2 Content of ganciclovir in aqueous humor at each time points of common gel

取样时间 t/min	更昔洛韦浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$				平均浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$
	第1只眼	第2只眼	第3只眼	第4只眼	
5	0.056 4	0.063 2	0.052 7	0.056 8	0.057 3 $\pm$ 0.004 4
10	0.468 4	0.562 1	0.446 2	0.214 5	0.422 8 $\pm$ 0.147 7
15	0.845 6	0.914 7	0.910 2	0.789 6	0.765 0 $\pm$ 0.095 4
30	1.477 5	1.495 8	1.521 3	1.487 2	1.495 5 $\pm$ 0.018 8
60	2.640 2	2.865 5	2.756 6	2.667 4	2.732 4 $\pm$ 0.101 7
90	3.612 5	4.018 8	3.698 7	3.785 5	3.778 9 $\pm$ 0.174 8
120	2.453 1	2.456 3	2.654 4	2.568 3	2.533 0 $\pm$ 0.097 0
150	1.598 7	1.577 5	1.487 6	1.523 1	1.546 7 $\pm$ 0.050 6
180	0.948 3	0.899 6	0.964 4	0.901 7	0.928 5 $\pm$ 0.032 8
240	0.454 5	0.342 2	0.482 1	0.398 2	0.419 3 $\pm$ 0.062 1
300	0.169 5	0.168 3	0.170 1	0.169 2	0.169 3 $\pm$ 0.000 7
360	0.055 0	0.062 3	0.075 5	0.044 6	0.059 3 $\pm$ 0.013 0

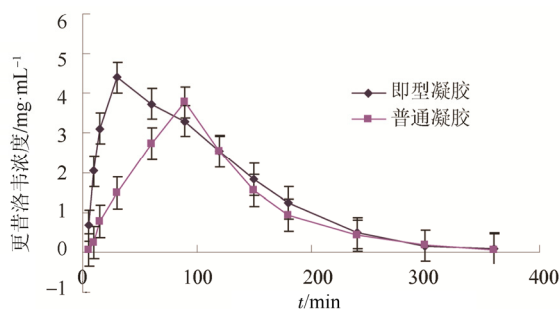


图2 房水中更昔洛韦的浓度-时间曲线关系图

Fig. 2 Relation graph between concentration and time of ganciclovir in aqueous humor

3.2 数据处理与统计分析

3.2.1 异常值及正态性检验 采用 DPSv 7.05 版统计软件将新目安眼用即型凝胶与普通凝胶各自对应时间点测得的数据进行异常值检验, 每组数据均依次采用狄克松(Dixon)法、指数分布样本法、格拉布斯(Grubbs)法检验, 结果显示各时间点测得的数据间无异常值($P<0.05$)。再将各组取样点对应的数据采用 Shapiro-Wilk 法和 Kolmogorov-Smirnov 法进行正态性检验, 检验结果显示各组数据符合正态性($P>0.05$)。

3.2.2 隔室模型判断 将表 1~2 中所述更昔洛韦在房水的浓度(C)与之对应的时间(t)关系各按单室、双室模型建立相应的药动学数学方程, 参照残数法求取个数学模型的系数, 结果如下:

新目安眼用即型凝胶房水药动学方程双室模型为 $C=32.21\times e^{-0.0339t}+20.03\times e^{-0.0156t}-11.61\times e^{-0.0394t}$ 。

新目安眼用即型凝胶房水药动学方程单室模型为 $C=18.94\times e^{-0.0154t}-18.94\times e^{-0.07985t}$ 。

普通凝胶房水药动学双室模型方程为 $C=17.03\times e^{-0.0191t}+45.08\times e^{-0.0163t}-3.995\times e^{-0.0488t}$ 。

普通凝胶房水药动学方程单室模型为 $C=15.42\times e^{-0.0153t}-15.42\times e^{-0.0488t}$ 。

根据残差平方和与加权残差平方和(SUM)、最小判别法(AIC)判断新目安眼用即型凝胶与普通凝胶所适合的隔室模型类别, 结果见表 3。

表3 2 凝胶组隔室模型判别结果

Tab. 3 Discriminant results of the compartment model of two groups of gel

模型类型	新目安眼用即型凝胶		新目安眼用普通凝胶	
	SUM	AIC	SUM	AIC
二室模型	14 871	123.3	9 156	117.5
单室模型	136.00	63.00	62.31	-3.930

SUM 值越小说明估测值与实测值差别越小, 模型拟合度越高, AIC 值越小, 模型拟合越好, 依据上述判别标准及拟合曲线综合判断, 新目安眼用即型凝胶与普通凝胶的单室模型拟合结果均优于双室模型, 故判定新目安眼用即型凝胶与普通凝胶的房水中更昔洛韦药动学模型适合单室模型, 其房水更昔洛韦药动学拟合方程如下:

新目安眼用即型凝胶房水药动学方程为 $C=18.94\times e^{-0.0154t}-18.94\times e^{-0.07985t}$ 。

普通凝胶房水药动学方程为 $C=15.42\times e^{-0.0153t}-15.42\times e^{-0.0488t}$ 。

3.2.3 计算各药动学参数 根据上述新目安眼用即型凝胶与普通凝胶房水中更昔洛韦动力学方程, 计算各自对应的药动学参数及 95%的置信区间。

结果显示, 新目安眼用即型凝胶与普通凝胶的药动学参数 $t_{\max}$, $C_{\max}$, AUC 的 95%置信区间不重合, 说明两凝胶组别的药动学参数差别具有统计学意义, 新目安即型凝胶的达峰时间(25.51 min)比普通凝胶达峰时间(34.63 min)短, 即型凝胶比普通凝胶快, 新目安眼用即型凝胶达峰浓度($10.31\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)比普通凝胶达峰浓度($6.232\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)高, 即型凝胶是普通凝胶的 1.66 倍, 新目安眼用即型凝胶 AUC($992.4\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{min}$)比普通凝胶($691.4\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{min}$)大, 是普通凝胶的 1.44 倍。新目安眼用即型凝胶与普通凝胶在眼内的消除半衰期(约 45.0 min)等同, 2 种凝胶的眼内清除率与眼内表观分布容积的 95%置信区间重

合, 差异无统计学意义, 说明即型凝胶的相变过程对药物在眼内的分布与眼内消除没有影响, 这种相变特性只影响药物在眼内的吸收过程。结果见表 4。

表 4 新目安即型凝胶与普通凝胶的药动学参数

Tab. 4 Pharmacokinetic parameters of new Mu-an in-situ forming eye gel and common gel

药动学参数	新目安眼用即型凝胶		新目安眼用普通凝胶	
	理论值	95%可信区间	理论值	95%可信区间
k_a/min^{-1}	0.079 9	0.075 6~0.081 2	0.048 8	0.045 6~0.051 2
k/min^{-1}	0.015 4	0.015 1~0.015 5	0.015 3	0.015 1~0.015 4
$t_{1/2k}/\text{min}$	8.679	8.412~8.920	14.20	13.95~14.62
$t_{1/2k}/\text{min}$	45.00	44.05~46.12	45.29	44.58~46.54
$t_{\max}/\text{min}$	25.51	24.87~25.55	34.63	34.60~35.66
$C_{\max}/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	10.31	10.32~10.44	6.232	6.231~6.452
$\text{AUC}/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{min}$	992.4	990.1~994.5	691.4	690.3~693.2
V/L	0.053 1	0.046 9~0.060 5	0.066 7	0.059 7~0.070 2
$\text{Cl}/L\cdot\text{min}^{-1}$	0.165 0	0.144 1~0.186 2	0.196 0	0.182 1~0.20 13

4 分析与讨论

从新目安眼用即型凝胶与普通凝胶在兔眼内房水中更昔洛韦的浓度-时间曲线来分析, 新目安眼用即型凝胶较普通凝胶先达到峰浓度, 达峰时间短, 峰浓度高。比较 2 种凝胶的统计学差异可知, 新目安即型凝胶的 $t_{\max}$ 是普通凝胶的 0.611 倍, $C_{\max}$ 是普通凝胶的 1.66 倍, AUC 是普通凝胶的 1.44 倍, 吸收半衰期是普通凝胶的 0.737 倍, 说明即型凝胶与普通凝胶相比不仅缩短了药物起效的时间, 而且增加了药物的生物利用度。比较 2 种凝胶在眼内的其他药动学参数如: 眼内消除半衰期、眼内表观分布容积、眼内清除率的差异都没有统计学意义, 说明即型凝胶的相变过程只影响药物对渗透角膜的过程, 而对药物在眼内的分布和消除没有影响, 表明药物在眼内的分布和消除与机体自身因素有关, 与即型凝胶的相变过程无关。

本研究通过兔眼内房水药动学研究发现即型

凝胶相变过程对兔眼内房水药动学过程有显著影响, 与普通凝胶相比, 即型凝胶的相转变过程瞬间加快了药物渗透角膜的速度, 增大了离体角膜累积渗透百分率, 缩短了药物在房水中的达峰时间, 增加了药物达峰浓度, 提高了药物生物利用度。证明了即型凝胶在其接触给药部位后, 由液态转变成半固态的过程中, 将相变潜能 (ΔH) 转变成了药物角膜渗透的动能, 可最大限度地发挥药效。

REFERENCES

- [1] WANG S L, ZHANG X H, HE Q, et al. The experimental efficacy of Muan ointments against HSV-1 in the rabbit eye model [J]. Chin J Chin Ophthalmol(中国中医眼科杂志), 2007, 17(5): 283-286.
- [2] 李莉. 吡啶美辛温敏型眼用即型凝胶的研制[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2011.
- [3] HE Q, WANG S, ZHANG X H, et al. Effects of honey to acyclovir in the rabbit eye transport kinetics [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2011, 36(19): 2723-2726.
- [4] 吕毅. 目安眼膏的基质筛选与成型工艺研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2007.
- [5] WANG S, WANG X H, LI L, et al. Determination of aeyclovir in Muan eye ointment with HPLC in aqueous humor of rabbits [J]. J Tradit Chin Med Univ Hunan(湖南中医药大学学报), 2009, 29(4): 44-46.
- [6] SHEN Y, TU J S, LU Y, et al. Studies on a sensitive HPLC method for the determination of ganciclovir in rabbit aqueous humor and the pharmacokinetics of its eyedrops [J]. Pharm Clin Res(药学与临床研究), 2007, 15(2): 100-104.
- [7] SHEN Y, TU J S, LU Y, et al. Determination of ganciclovir in rabbit aqueous humor and pharmacokinetics of its eyedrops [J]. Chin J Clin Pharm(中国临床药理学杂志), 2007, 16(4): 199-203.
- [8] LIU Q M, TIAN W W, YU G Y, et al. Determination of pharmacokinetic parameters of busulfan in rabbits by pre-column derivatization HPLC [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2018, 35(9): 1308-1313.
- [9] YASUYUKI T, MASAKI T, AKIHIRO O. Multiplex cytokine analysis of aqueous humor in eyes with primary open-angle glaucoma, exfoliation glaucoma, and cataract [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012, 53(1): 241-247.

收稿日期: 2018-08-23

(本文责编: 李艳芳)