

药物溶解度对经巩膜给药的影响

卢萍 综述 程凌云 审校

325027 温州医科大学眼视光学院眼科药物研究所

通信作者:程凌云,Email:lingyunc@hotmail.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.04.016

【摘要】 经巩膜给药因其创伤性小,吸收面积大,靶向传递性好等特点已成为备受关注的治疗眼后段疾病的给药方式。但在治疗眼后段疾病时,其临床有效性不及玻璃体腔给药,其原因在于药物经巩膜进入眼内的生物利用度不仅受到巩膜、脉络膜、视网膜色素上皮等解剖屏障的影响,还受到眼压及眼内液体向外作用力和脉络膜血流的影响。同时所用药物的溶解度、溶出速度、相对分子质量、分子半径、脂溶性等药物本身理化性质对药物传递到视网膜的效率也有很大的影响。其中药物溶解度是影响经巩膜给药后药物在眼内生物利用度的首要因素,也是研究给药时调控的关键因素之一。因为溶解度高时药物从药源溶出的速度也快,大量的药物在巩膜表面溶出,很容易通过结膜和表层巩膜中的血液和淋巴循环进入全身而引起不良反应;当药物溶解度很小或在溶液中溶出速度太慢时,很快被结膜和表层巩膜中的血液和淋巴循环移除,在巩膜表面形成药物浓度梯度,难以穿透巩膜进入眼内。因此在经巩膜给药治疗眼后段疾病过程中,药物的溶解度成为影响药物眼内生物利用度的重要因素之一。通常,治疗眼后段疾病的药物多为亲脂难溶于水的药物,科学家通过使用助溶剂改变药物分子的晶型,使用分散剂做成脂质体或微球混悬液等来增加药物水溶性以达到局部应用的目的。因此提高难溶性药物的溶解度是开发经巩膜给药剂型的常用手段,以促进药物经巩膜渗透进入眼内。本文就药物的溶解度对经巩膜给药的影响以及增大难溶性药物溶解度的方法进行综述,以期对经巩膜给药的基础和临床研究提供更多的科学依据和指导。

【关键词】 经巩膜给药; 难溶性药物; 生物利用度; 药物溶解度

基金项目: 国家自然科学基金项目 (31271022)

Effect of drug solubility on transscleral drug delivery Lu Ping, Cheng Lingyun

Institute of Ocular Pharmacology, School of Ophthalmology and Optometry, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325027, China

Corresponding author: Cheng Lingyun, Email: lingyunc@hotmail.com

【Abstract】 Transscleral drug delivery has emerged as an attractive method for treating posterior segment eye disorders due to its less invasive, large scleral surface, and good capability for targeted drug delivery. However, in the clinical retina of posterior segment diseases, transscleral drug delivery is less efficient than intravitreal injection. This is due to the fact that drug is subjected to the multiple barriers before crossing into retina or vitreous, such as the sclera, choroid, retinal pigment epithelium, and even the counter-directional intraocular pressure and the associated fluid movement as well as choroidal circulation. At the same time, the properties of the drug itself, such as water solubility, dissolution rate, molecular weight and radius, and hydrophobicity also significantly affect the drug crossing into retina. Out of these factors, water solubility is the key factor for optimal transscleral drug delivery to achieve greater retina bioavailability. When a drug has high water solubility and applied to sclera surface, high local drug concentration will be absorbed into systemic circulation and cause side effects; when a drug has very limited water solubility, local drug concentration on the sclera cannot reach a high enough concentration gradient across the sclera and choroid, therefore the limited available drug will be cleared by the blood and lymphatic circulation of the conjunctiva and episcleral tissues. Therefore, water solubility has become a good venue for scientists to develop various formulations to improve the solubility and the delivery efficiency for transscleral drug delivery. The drugs which can be utilized to treat chorioretinal diseases are often of hydrophobicity or low water solubility. These drugs can be formulated into various suspensions with the help of altered crystallinity, addition of excipient, or solubility promoting agents, as

well as various particulates, such as liposomes or nanoparticles to optimize the drug solubility or dissolution rate. Therefore, increasing the solubility of poorly soluble drugs is a commonly used means of developing transscleral drug delivery formulations to promote drug penetration into the sclera. In this review, we synthesized the updated information regarding effect of drug solubility on transscleral drug delivery in hope that the article will benefit both basic and clinical researches for further exploration of transscleral drug delivery.

[Key words] Transscleral drug delivery; Poorly soluble drug; Bioavailability; Drug solubility

Fund program: National Natural Science Foundation of China (31271022)

眼后段疾病,如葡萄膜炎、年龄相关性黄斑变性、脉络膜新生血管、糖尿病视网膜病变及增生性玻璃体视网膜病变等,是常见的致盲疾病,也是临床眼科面临的亟待解决的问题。治疗眼后段疾病的给药途径包括局部给药、全身给药、经巩膜给药和玻璃体腔给药^[1]。局部点眼给药到达视网膜组织的药物浓度极低,其生物利用度约为 0.5%^[2];全身给药易产生其他器官的毒性作用和不良反应^[3],使其不能成为理想的给药方式;玻璃体腔给药虽在视网膜可获得较高的药物浓度,但手术操作侵袭性大,可能会引起晶状体损伤、眼内炎、视网膜脱离和玻璃体积血等并发症^[4]。相比之下,经巩膜给药具有侵袭性小、给药面积大、可靶向传递药物及药物不易进入眼前节组织等优势^[5],是治疗眼后段疾病一种比较理想的给药方式。近几年,已有文献报道了巩膜传递药物系统^[6-7],并且已推向临床试验研究,如筋膜下注射曲安奈德(triamcinolone acetonide, TA)已广泛用于临床治疗眼后段疾病^[8-9]。在巩膜表面植入或注射缓释装置,如植片、微球、脂质体等既可以维持视网膜药物治疗水平,又可以达到缓释的效果^[10-12]。经巩膜传递药物已成为眼科领域研究的热点,本课题组报道了巩膜传递药物的运输机制及影响经巩膜给药的因素,并且进行了临床试验的研究^[13-16]。然而,就目前临床上治疗视网膜疾病的有效性来看,经巩膜传递药物并没有玻璃体腔给药生物利用度高且应用广泛。药物从巩膜传递到视网膜是一个药物浓度逐渐降低的过程,而导致药物浓度降低的主要原因是药物分子运输到视网膜时要经过眼内复杂的解剖结构(巩膜、脉络膜、Bruch膜和视网膜色素上皮)和生理屏障(静态屏障、动态屏障和代谢屏障)。Kim等^[17]研究阐述了眼内特殊屏障对药物经巩膜进入眼后段的影响,但是在药物溶出速度对经巩膜给药影响方面鲜有报道。药物溶解度和溶出速度在药物传递中具有非常重要的作用,对经巩膜给药而言,药物从巩膜传递到眼内,要求巩膜表面有足够多的游离药物分子以形成一定的跨眼壁药物浓度梯度。本文将药理学领域中药物溶解度的研究和眼科药物传递系统经巩膜给药的研究结合起来,综合阐述了药物溶解度对经巩膜给药的影响和提高难溶性药物溶解度的方法,以期在眼后段疾病的治疗研究方面具有一定的参考价值。

1 经巩膜给药

经巩膜给药是在筋膜下和巩膜表面进行注射或植入药物,然后药物经巩膜、脉络膜、Bruch膜、视网膜色素上皮层等几层组织传递到视网膜的病灶部位,从而达到治疗眼后段疾病的目的。与玻璃体腔给药相比,该给药方式既可以避免破坏眼球密

闭结构又可以将药物成功的传递到视网膜或脉络膜等后段眼组织。巩膜组织主要由排列疏松的胶原纤维组成,对药物的吸收比角膜和皮肤更容易,减少了药物扩散的障碍;同时巩膜表面积较大(16~17 cm²),占整个眼球的 85%,巩膜覆盖全部视网膜,为药物经巩膜吸收提供了一个较大的渗透区域,也为靶向治疗视网膜疾病提供了可能。巩膜位置区域不同,其厚度不同,巩膜的渗透性也不同,巩膜越薄其渗透性越好^[18]。角膜缘处巩膜平均厚度为 0.53 mm,赤道部最薄为 0.39 mm,视神经附近巩膜较厚为 0.90~1.00 mm^[19]。由于其纤维结构分布和厚度不同为不同的给药位置如筋膜下注射或是巩膜内药物植入提供了选择,这可能会提高巩膜表面药物的吸收,从而增加视网膜和玻璃体中的药物浓度。从药物通透性来看,相对分子质量低于 150 000 的药物分子可以有效渗透过巩膜^[20],但角膜渗透药物相对分子质量须低于 1 000^[21]。综上所述,经巩膜给药可能是最有效,损害性最小,最适合眼后段给药的途径。

2 药物溶解度和溶出速度对经巩膜给药的影响

药物经巩膜渗透到视网膜首先要经过巩膜组织,药物渗透巩膜组织的速度与程度是影响药物到达视网膜多少的关键因素之一,而药物经巩膜吸收的生物利用度与药物的溶解度和溶出速度密切相关。巩膜由胶原蛋白和弹性蛋白构成,这些组成物质形成了具有孔径和细胞间隙的纤维基质,含水量为 70%,药物分子与巩膜水合后允许可溶性的药物分子通过。药物经巩膜吸收之前需要先从制剂中溶出,然后以被动扩散或主动转运等吸收方式穿过巩膜层进入视网膜。Thakur等^[22]用糖皮质激素类药物混悬液经巩膜传递药物到视网膜,其结果显示药物在体内和体外组织巩膜和视网膜以及玻璃体中药物浓度的大小与药物溶解度呈正相关关系,说明溶解度是影响药物在眼内组织分布的主要参数之一。药物的溶出速度也是影响经巩膜给药的因素,本课题组研究发现尽管 TA 的溶解度约为 13 μg/ml,但剂型不同时 TA 的溶出速度不同,TA 在眼内的生物利用度相应地也不同^[23]。昆明积大制药股份有限公司的 TA 溶出速度比美国 FDA 批准的 Triesence 明显快,相同剂量 TA 注射后,昆明积大制药股份有限公司的 TA 在眼内组织中的生物利用度比美国 FDA 批准的 Triesence 显著增高,说明药物溶出速度也是影响药物在眼内组织分布的主要参数之一。

2.1 药物的难溶性不利于经巩膜给药

难溶性药物在巩膜表面的溶解度和溶出速度是影响药物经巩膜进入眼内的主要因素。经巩膜给药要求药物在巩膜表面有适当的浓度,如果药物溶出太快,浓度过高会导致大量药

物进入全身系统,引起全身毒性作用和不良反应;如果药物在巩膜表面溶出太慢,药物浓度太低被结膜和表层巩膜中血液和淋巴腺代谢掉,药物难以进入视网膜和玻璃体。所以绝大部分药物溶液不适合经巩膜给药。满足巩膜表面合适药物浓度的要求,科研工作者常尝试使用生物材料和赋形剂来改变药物在巩膜表面的溶出速度。目前可用于治疗视网膜疾病的大部分药物属于难溶性药物,因此很多高药理活性的药物因其溶解性差和溶出慢而难以被巩膜利用,从而造成眼内组织生物利用度低,其应用受到很大的限制。例如环孢素 A (溶解度约为 $7.0 \mu\text{g}/\text{ml}$) 和 FK506 (溶解度约为 $1.0 \mu\text{g}/\text{ml}$) 都难溶于水^[24-25],不能直接用于经巩膜给药治疗眼内疾病。类固醇类药物阿奈可他可在 37°C 等渗盐溶液中溶解度为 $0.22 \mu\text{g}/\text{ml}$ ^[26],当以混悬液缓释传递药物系统球周注射治疗年龄相关性黄斑变性时,因其溶解度低和溶出速度慢导致靶组织检测到的药物浓度很低,造成临床疗效差,因此未获得美国 FDA 批准。环孢素 A 尽管可以有效地治疗葡萄膜炎并减少单用糖皮质激素不良反应的发生,但它难溶于水,不能进行眼球筋膜下注射。Gilger 等^[27]将环孢素制备成一种生物可降解的缓释植入装置,通过体外和体内的实验对巩膜表面植入该装置做了研究,其实验结果显示环孢素在眼组织仅能检测到很低的药物水平,达不到有效的治疗浓度;但将该缓释装置植入到脉络膜上腔,在眼组织中可以检测到较高的药物浓度,对葡萄膜炎起到良好的治疗作用。这说明药物或剂型在巩膜表面的溶出速度是经巩膜给药的重要参数之一。

2.2 提高药物溶解度有利于经巩膜给药

药物在水中的难溶性主要由其较强的亲脂性和较大的药物分子间作用力引起的。亲脂性使药物分子与水分子缺乏亲和力难以形成水合物;药物分子中基团的相互作用使药物分子间作用力大。因此,我们可以通过改变药物的化学结构(成盐、共结晶等)和物理性质(减小粒径、改变晶型等)来提高药物的溶解度,进而提高药物穿透巩膜的能力。药物若要被生物膜有效吸收,首先需要从制剂中溶出,因此药物溶出速度在提高药物溶解度和生物利用度方面占据了重要的作用。根据 Noyes-Whitney 扩散溶解方程 $dC/dt = K_D A (C_s - C_t)$, dC/dt 为溶解速度, K_D 为溶解速度常数, A 为有效表面积, C_s 为药物饱和溶解度, C_t 为药物浓度,可知药物溶解速度与有效表面积、药物扩散系数、饱和溶解度、溶解药物的量有关^[28]。Jambhekar 等^[29]研究表明,分子表面积与药物溶出速度呈正相关,分子粒径越小,表面积越大,溶出速度就越快,生物利用度就越高。泼尼松龙在混合的糖皮质激素(泼尼松龙、TA、布地奈德)混悬液中平均粒径为 $0.84 \mu\text{m}$,比其他糖皮质激素类药物粒径($1.45 \sim 4.33 \mu\text{m}$)都小;与其他的糖皮质激素类激素相比,泼尼松龙溶出速度也最快,可能因为泼尼松龙的小粒径、大溶解度使其经巩膜吸收的药物浓度最高^[23]。

药物相对分子质量、分子半径、所带电荷等是影响药物透过巩膜的主要因素。Maurice 等^[30]和 Olsen 等^[31]用牛眼巩膜与人眼巩膜和不同相对分子质量大小的物质进行巩膜渗透性研究,结果证明巩膜渗透性和相对分子质量大小密切相关,相

对分子质量小者药物经巩膜渗透就多。Ambati 等^[32]使用兔眼巩膜研究相对分子质量的大小、分子半径与巩膜通透性的关系,其结果与之前人和牛眼巩膜研究结果一致,同时发现药物分子半径与巩膜通透性也呈负相关,分子半径越小药物经巩膜渗透越多,且分子半径对巩膜通透性的影响比相对分子质量大,因此可以通过减小药物分子半径来提高药物溶解度,进而改善药物经巩膜吸收的眼内生物利用度。Cheruvu 等^[33]研究了巩膜渗透性与药物脂溶性及所带电荷的关系,其结果表明相对分子质量和半径相似的水溶性分子比脂溶性分子更易透过巩膜;带正电荷的分子比带负电荷分子更容易穿透巩膜。因为巩膜组成成分蛋白多糖正常生理 pH 条件下带负电荷分子,容易与正电荷分子结合。Cruysberg 等^[34]也报道了巩膜通透性与相对分子质量大小及脂溶性的关系,如相对分子质量小的物质更容易穿过巩膜,亲水性化合物比亲脂性化合物更容易透过蛋白多糖的纤维水凝胶介质。Kadam 等^[35]也证明了亲水性的糖皮质激素比脂溶性的药物分子传递快。由以上研究,我们可以推断药物相对分子质量的大小、分子半径、所带电荷等对巩膜渗透药物影响的实质是通过改变药物溶解度而改变巩膜对药物吸收的生物利用度。

3 提高难溶性药物溶解度的不同方法,促进药物经巩膜穿透

药物的溶解度和溶出速度直接影响药物在巩膜表面的吸收和生物利用度。因此,提高难溶性药物的溶解度和溶出速度成为改善巩膜给药生物利用度的首要步骤。提高药物溶解度可以通过简单的化学方法,如增溶剂、助溶剂、混合溶剂等,除此之外,还可以通过改变难溶性药物的分子结构,选用合适的载体材料和制剂技术改善其理化性质,提高药物与巩膜的亲和性和渗透性。

3.1 改变药物化学结构

3.1.1 成盐 与其对应的酸碱形式的药物相比,酸碱性药物的盐形式一般具有较高的溶解度。成盐是最常见的增加难溶性药物溶解度的方法。大多数药物是有机化合物,而有机药物大部分是弱酸弱碱,加入对应的强酸强碱后,通过化学反应中质子转移生成弱酸盐或弱碱盐的药物,大大增加了其溶解度。盐形式药物的溶出速率主要取决于盐离子的数量,通过改变扩散层盐离子表面的 pH 值可以调节盐离子数,进而增加弱酸弱碱药物的溶解度。弱碱性药物溶解度随 pH 值的减小呈指数增加。对于弱酸性药物常用 KOH、NaOH、氨水、乙二胺等碱和有机胺与之成盐;弱碱性药物一般用盐酸、磷酸、柠檬酸、酒石酸等无机酸和有机酸与之成盐。同种的弱酸弱碱与不同的碱酸结合成盐,其溶解度差别很大。如氟哌啶醇的甲磺酸钠盐形式与其盐酸盐形式相比,甲磺酸盐形式具有较高的溶解度^[36]。Supuran 等^[37]用磺胺类药物与吡啶甲酸形成水溶性的甲酸盐治疗青光眼,其结果表明盐形式药物的降眼压效果明显比原药好。

3.1.2 增溶剂 增溶是指难溶性药物在表面活性剂的作用下药物溶解度增加的过程。常见的增溶剂有聚山梨酯类和聚氧乙烯脂肪酯类。当溶液中的表面活性剂达到一定的浓度时

会自发形成胶束。胶束是由表面活性剂的亲水基向外、疏水基向内而形成的缔合体,基团的内部是非极性状态,根据相似相溶的原理,难溶性药物被包藏或吸附其中使药物溶解度增加。Czajkowska-Kośnik 等^[38]研究表明,乳化剂阿昔洛韦和氯化可的松中加入增溶剂吐温 80 和司盘 80 可以增加其溶解度,提高药物的生物利用度。

3.1.3 助溶剂 助溶是指在药物的水溶液中加入小分子物质使难溶性药物溶解度增加的过程。该小分子物质称为助溶剂,助溶剂通常是既亲水又亲油的两亲性物质,常见的助溶剂有水杨酸、苯甲酸及其钠盐等有机酸类和尿素、烟酰胺、乙二胺及乙醇胺等酰胺或胺类。助溶剂通过将难溶性药物和小分子物质形成可溶性络合物、螯合物、缔合物或复盐等提高难溶性药物的溶解度,并不是通过表面聚集形成胶束的原理,因为这些助溶剂分子太小而无法形成胶团。雷帕霉素是一种难溶性的免疫抑制剂类药物,溶解度很低,在制备滴眼液时,加入助溶剂可以很好地提高药物溶解度,从而使更多的药物传递到靶向组织,获得理想的治疗效果^[39]。

3.1.4 共溶剂 难溶性药物的饱和水溶液中加入适当比例的有机溶剂可以提高药物的溶解度。弱极性或非极性分子溶解度很低,可以通过改变溶液的极性来增大其溶解度,这种方法叫潜溶,增大溶解度的溶剂称为共溶剂。这些溶剂可以降低水溶液和疏水溶剂之间的表面张力,因此又叫做混合溶剂。共溶剂是由氢键受体和供体及碳氢键化合物区域组成的。亲水氢键组可以保证水分子间的互溶性,疏水氢键区会干扰水中氢键形成,降低水溶液中分子间的相互作用力。通过破坏水分子缔合物的形成,共溶剂减小了水分子排斥非极性疏水化合物的能力,因此难溶性药物的溶解度得到了提高。常见的无毒性共溶剂有 PEG300、丙二醇和乙醇等。Lidich 等^[40]报道核黄素磷酸钠盐微乳中加入不同比例的共溶剂丙三醇,可提高药物的溶解度,此外,这种方法可以定量计算穿透角膜上皮的药物分子。

3.1.5 改变晶型 晶型是影响药物溶解度的主要因素之一,同一药物的不同晶型在溶解度、溶出速度、熔点及稳定性等方面有显著的差异,从而影响药物的生物利用度及治疗效果的发挥。多晶型药物分为稳定型结晶、亚稳定型结晶和无定型结晶,药物的晶型不同其晶格能不同,无定型无结晶结构的药物不受晶格能的限制,自由能大,故同一药物不同晶型溶解度等级:无定型>亚稳定型>稳定型。利用这一规律,将难溶性稳定型晶型药物转变成无定型结晶状态可以提高其溶解度。如通过增加 TA 的结晶度可增强其药物溶出,而增加其结晶度可减少药物溶出,使其得到缓释^[22]。晶型大小、晶型形态及晶型结构是影响药物溶解度、溶出速度和生物利用度的主要因素。由此,可以在晶型生长的过程中改变溶剂或者加一些添加剂改变晶型的生长行为使其形成无晶格的无定型晶体。

3.2 改变药物的物理性质

3.2.1 环糊精包合物 环糊精是一种内疏水外亲水的低聚糖化合物,中央是疏水性的空腔结构,在一定的条件下,可与难溶性化合物形成包合物。难溶性药物分子与环糊精形成包合物后,药物分子靠范德华力被包合于疏水性的环糊精空腔中,具

有很高的分散性,同时由于环糊精的外部亲水性,使包合物具有良好的可润湿性,因此使难溶性药物的溶解度增大,其生物利用度也得到了改善。环糊精制备包合物已广泛用于眼科领域,其优点如下:(1)提高药物溶解度,改善难溶性药物的生物利用度;(2)减少眼部刺激;(3)增加药物的稳定性。已有很多文献报道了环糊精在眼科应用的有效性,如类固醇类氯化可的松常用的是混悬液制剂,现在已被制备成了环糊精包合物溶液制剂。环孢素 A 是水溶性较差、脂溶性较高、具有抗炎效果的免疫抑制剂类药物,用 α -环糊精和 γ -环糊精制备环孢素包合物滴眼液,溶解度提高了 10 倍,其渗透性也相应增加^[41]。环糊精的应用在实验研究中有相当多的动物验证模型,如徐新荣等^[42]用 β -环糊精包裹柚皮素后其溶解度明显提高,与同等量的原药相比,对大鼠脉络膜新生血管的抑制作用明显增强。

3.2.2 固体分散体 固体分散体是提高难溶性药物溶解度和溶出速度较常见且成功率较高的一种方法。采用一定的实验方法将难溶性药物高度分散在水溶性固体材料中形成速释型固体分散体,可显著增大药物溶解度和溶出速度^[43]。固体分散体是在分子水平上减小了药物分子的粒径,避免分子间发生聚集,增大表面积,因而使药物溶解度增大;另一方面,使药物分子由结晶状态转变为微晶态、无定型态、胶体分散态等,扩大了药物的分散度,进而提高了药物溶解度。最常见的亲水性载体材料有聚乙二醇类、聚维酮类、泊洛沙姆、羧甲基纤维素和表面活性剂等。如难溶性药物免疫抑制剂他克莫司采用溶剂挥发的方法用亲水性材料羟丙甲基纤维素制备固体分散体,可大大提高其溶解度^[44]。Kanoujia 等^[45]采用固体分散体的方法用水溶性材料泊洛沙姆 F127 与加替沙星以自我聚集胶束状态存在,提高了加替沙星的溶解度,与传统眼科药物溶液相比,克服了其生物利用度低的难题。

3.2.3 脂质体 脂质体是指药物包封于类脂质双分层中形成的微型囊泡体。脂质体作为眼科药物传递系统具有以下优点:(1)是一种生物可降解性和生物相容性载体系统;(2)提高低渗透性药物分子的渗透力;(3)可以包裹难溶性药物分子增大其溶解度;(4)降低高剂量时药物的毒性,提高治疗效果。脂质体由两亲性的磷脂或胆固醇和附加剂构成。脂质双分子层创建了内部疏水的结构,使非极性难溶性和两亲性药物可以与内部疏水结构结合,形成外亲水内疏水的载药胶束体系。常用的磷脂和胆固醇都是既亲水又亲油的物质,因此它们可以将难溶性药物包裹在囊泡疏水基团的夹层中,阻止药物颗粒结合,进而增大药物的溶解度。如将两性霉素 B 制备成脂质体的形式,可以提高药物的溶解度,增强给药部位的吸收,改善药物的眼内生物利用度^[46]。Hathout 等^[47]将难溶、低渗透性的碳酸酐酶抑制剂乙酰唑胺制备成缓释脂质体形式,增加了药物的溶解度,降眼压效果比裸药明显,是治疗青光眼比较有前景的一种药物传递系统。

3.2.4 纳米混悬剂 纳米混悬剂是“纯的”药物纳米粒子的胶体分散体系。与传统意义上的基质骨架纳米体系不同,纳米混悬剂无需载体材料,它是通过表面活性剂的稳定作用将纳米级的药物粒子分散在水中形成的稳定体系。纳米级的粒径范围

在 200 ~ 600 nm, 粒径小代表着药物具有较高的溶解度、更快的吸收速度和吸收率、更高的生物利用度、更快的溶出速度、更强的生物黏附、更长的药物滞留时间等特点。因此, 应用纳米技术制备的纳米混悬剂是提高眼部疏水性药物溶解度比较理想的一种方法。Kassem 等^[48] 研究对比了不溶性的糖皮质激素类药物氢化可的松、泼尼松龙和地塞米松的 3 种不同剂型-溶液、微晶混悬液和纳米混悬液, 其结果显示与溶液和微晶混悬液相比, 纳米混悬液形式可明显提高药物在眼内的生物利用度。

4 小结与展望

近些年, 随着眼科学的快速发展, 巩膜传递药物系统越来越受到国内外学者的重视, 大量的文献报道了经巩膜给药的机制及对经巩膜给药的影响因素, 并且已开始慢慢推向临床试验研究。但是很多药理活性很高的药物 (FK506) 因其难溶性的特点限制了巩膜对药物的有效吸收, 使其生物利用度大大降低。随着药学领域中新技术、新材料的发展, 难溶性药物可制备成微球、纳米粒、脂质体、微晶等新剂型, 增大药物溶解度, 也可采用经典方法, 如加入增溶剂、助溶剂、混合溶剂等增加药物溶解度。针对于某一药物, 我们应根据其理化性质、结构特点、巩膜特性和巩膜给药机制等因素综合考虑, 选择合适的方法和技术提高难溶性药物的溶解度和溶出速度, 进而增强巩膜对难溶性药物的吸收, 使更多的高药理活性的药物应用于临床眼后段疾病的治疗。

参考文献

- [1] Gaudana R, Ananthula HK, Parenky A, et al. Ocular drug delivery [J]. AAPS J, 2010, 12(3): 348-360. DOI: 10.1208/s12248-010-9183-3.
- [2] Kiernan DF, Lim JI. Topical drug delivery for posterior segment disease: Novel formulations offer possibilities for efficacious therapies through topical routes [J]. Retina Today, 2010, 48: 48-54.
- [3] Duvvuri S, Majumdar S, Mitra AK. Drug delivery to the retina: challenges and opportunities [J]. Expert Opin Biol Ther, 2003, 3(1): 45-56. DOI: 10.1517/14712598.3.1.45.
- [4] Demir M, Akarsu P, Güven D, et al. Intravitreal injections and complications [J]. SiSli Etfal Hastanesi Tip Bulteni, 2015, 49(1): 35-39.
- [5] Sun S, Li J, Li X, et al. Episcleral drug film for better-targeted ocular drug delivery and controlled release using multilayered poly-ε-caprolactone (PCL) [J]. Acta Biomater, 2016, 37: 143-154. DOI: 10.1016/j.actbio.2016.04.014.
- [6] Nan K, Sun S, Li Y, et al. Characterisation of systemic and ocular drug level of triamcinolone acetonide following a single sub-Tenon injection [J]. Br J Ophthalmol, 2010, 94(5): 654-658. DOI: 10.1136/bjo.2009.172106.
- [7] 关红英, 李双农. 后 Tenon 囊下注射曲安奈德后玻璃体腔内药物质量浓度的测定 [J]. 眼科研究, 2009, 27(6): 507-510. Guan HY, Li SN. Detect of vitreous drug concentration following injection of triamcinolone acetonide via posterior sub-Tenon [J]. Chin Ophthal Res, 2009, 27(6): 507-510.
- [8] Shen L, You Y, Sun S, et al. Intraocular and systemic pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single 40-mg posterior subtenon application [J]. Ophthalmology, 2010, 117(12): 2365-2371. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.03.033.
- [9] Hosoda Y, Hayashi H, Kuriyama S. Posterior subtenon triamcinolone acetonide injection as a primary treatment in eyes with acute Vogt-Koyanagi-Harada disease [J]. Br J Ophthalmol, 2015, 99(9): 1211-1214. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-306244.
- [10] Meng Y, Sun S, Li J, et al. Sustained release of triamcinolone acetonide from an episcleral plaque of multilayered poly-ε-caprolactone matrix [J]. Acta Biomater, 2014, 10(1): 126-133. DOI: 10.1016/j.actbio.2013.09.022.
- [11] Ayalamayajula SP, Kompella UB. Subconjunctivally administered celecoxib-PLGA microparticles sustain retinal drug levels and alleviate diabetes-induced oxidative stress in a rat model [J]. Eur J Pharmacol, 2005, 511(2-3): 191-198. DOI: 10.1016/j.ejphar.2005.02.019.
- [12] Baek SH, Park SJ, Jin SE, et al. Subconjunctivally injected, liposome-encapsulated streptokinase enhances the absorption rate of subconjunctival hemorrhages in rabbits [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2009, 72(3): 546-551. DOI: 10.1016/j.ejpb.2009.03.010.
- [13] 孙树茂, 程凌云. 眼后节缓释装置的研究进展 [J]. 中华眼科杂志, 2013, 49(9): 847-850. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2013.09.017. Sun SM, Cheng LY. Progress in sustained-release drug delivery system for treatment of posterior segment eye diseases [J]. Chin J Ophthalmol, 2013, 49(9): 847-850. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2013.09.017.
- [14] 兰碧菲, 李杰, 程凌云. 眼内色素在眼部药物传递中的作用 [J]. 中华实验眼科杂志, 2014, 32(6): 572-576. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.06.020. Lan BF, Li J, Cheng LY. Role of ocular melanin in ocular drug delivery [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2014, 32(6): 572-576. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.06.020.
- [15] Shen L, Mao J, Cheng Y, et al. Transscleral permeation of subtenon triamcinolone in different vitreoretinal diseases [J]. Ophthalmology, 2015, 122(3): 649-651. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.09.027.
- [16] Shen L, Mao J, Cheng L, et al. Perioperative pharmacological management of choroidal detachment associated with rhegmatogenous retinal detachment [J]. Acta Ophthalmol, 2016, 94(4): 391-396. DOI: 10.1111/aos.12694.
- [17] Kim SH, Lutz RJ, Wang NS, et al. Transport barriers in transscleral drug delivery for retinal diseases [J]. Ophthalmic Res, 2007, 39(5): 244-254. DOI: 10.1159/000108117.
- [18] Nicoli S, Ferrari G, Quarta M, et al. Porcine sclera as a model of human sclera for *in vitro* transport experiments: histology, SEM, and comparative permeability [J]. Mol Vis, 2009, 15: 259-266.
- [19] Olsen TW, Aaberg SY, Geroski DH, et al. Human sclera: thickness and surface area [J]. Am J Ophthalmol, 1998, 125(2): 237-241.
- [20] Miao H, Wu BD, Tao Y, et al. Diffusion of macromolecules through sclera [J/OL]. Acta Ophthalmol, 2013, 91(1): e1-6 [2017-04-20]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1755-3768.2012.02557.x/pdf>. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2012.02557.x.
- [21] Raghava S, Hammond M, Kompella UB. Periocular routes for retinal drug delivery [J]. Expert Opin Drug Deliv, 2004, 1(1): 99-114. DOI: 10.1517/17425247.1.1.99.
- [22] Thakur A, Kadam RS, Kompella UB. Influence of drug solubility and lipophilicity on transscleral retinal delivery of six corticosteroids [J]. Drug Metab Dispos, 2011, 39(5): 771-781. DOI: 10.1124/dmd.110.037408.
- [23] Chen H, Sun S, Li J, et al. Different intravitreal properties of three triamcinolone formulations and their possible impact on retina practice [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54(3): 2178-2185. DOI: 10.1167/iov.12-11460.
- [24] Ismailos G, Reppas C, Dressman JB, et al. Unusual solubility behaviour of cyclosporin A in aqueous media [J]. J Pharm Pharmacol, 1991, 43(4): 287-289.
- [25] Joe JH, Lee WM, Park YJ, et al. Effect of the solid-dispersion method on the solubility and crystalline property of tacrolimus [J]. Int J Pharm, 2010, 395(1-2): 161-166. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2010.05.023.
- [26] Missel PJ, Stevens LE, Mauger JW. Dissolution of anecortave acetate in a cylindrical flow cell: re-evaluation of convective diffusion/drug dissolution for sparingly soluble drugs [J]. Pharm Dev Technol, 2004,

- 9(4):453-459.
- [27] Gilger BC, Salmon JH, Wilkie DA, et al. A novel bioerodible deep scleral lamellar cyclosporine implant for uveitis [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006, 47(6):2596-2605. DOI:10.1167/iops.05-1540.
- [28] Lobenberg R, Amidon GL. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards [J]. Eur J Pharm Biopharm. 2000, 50(1):3-12.
- [29] Jambhekar SS, Breen PJ. Drug dissolution: significance of physicochemical properties and physiological conditions [J]. Drug Discov Today, 2013, 18(23-24):1173-1184. DOI:10.1016/j.drudis.2013.08.013.
- [30] Maurice DM, Polgar J. Diffusion across the sclera [J]. Exp Eye Res, 1977, 25(6):577-582.
- [31] Olsen TW, Edelhauser HF, Lim JI, et al. Human scleral permeability. Effects of age, cryotherapy, transscleral diode laser, and surgical thinning [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1995, 36(9):1893-1903.
- [32] Ambati J, Canakis CS, Miller JW, et al. Diffusion of high molecular weight compounds through sclera [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2000, 41(5):1181-1185.
- [33] Cheruvu NP, Kompella UB. Bovine and porcine transscleral solute transport; influence of lipophilicity and the Choroid-Bruch's layer [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006, 47(10):4513-4522. DOI:10.1167/iops.06-0404.
- [34] Cruysberg LP, Nuijts RM, Geroski DH, et al. *In vitro* human scleral permeability of fluorescein, dexamethasone-fluorescein, methotrexate-fluorescein and rhodamine 6G and the use of a coated coil as a new drug delivery system [J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2002, 18(6):559-569. DOI:10.1089/108076802321021108.
- [35] Kadam RS, Kompella UB. Influence of lipophilicity on drug partitioning into sclera, choroid-retinal pigment epithelium, retina, trabecular meshwork, and optic nerve [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2010, 332(3):1107-1120. DOI:10.1124/jpet.109.161570.
- [36] Li S, Wong S, Sethia S, et al. Investigation of solubility and dissolution of a free base and two different salt forms as a function of pH [J]. Pharm Res, 2005, 22(4):628-635. DOI:10.1007/s11095-005-2504-z.
- [37] Supuran CT, Scozzafava A, Menabuoni L, et al. Carbonic anhydrase inhibitors. Part 71. Synthesis and ocular pharmacology of a new class of water-soluble, topically effective intraocular pressure lowering sulfonamides incorporating picolinoyl moieties [J]. Eur J Pharm Sci, 1999, 8(4):317-328.
- [38] Czajkowska-Kośnik A, Sznitowska M. Solubility of ocular therapeutic agents in self-emulsifying oils. I. Self-emulsifying oils for ocular drug delivery: solubility of indomethacin, aciclovir and hydrocortisone [J]. Acta Pol Pharm, 2009, 66(6):709-713.
- [39] Buech G, Bertelmann E, Pleyer U, et al. Formulation of sirolimus eye drops and corneal permeation studies [J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2007, 23(3):292-303. DOI:10.1089/jop.2006.130.
- [40] Lidich N, Wachtel EJ, Aserin A, et al. Water-dilutable microemulsions for transepithelial ocular delivery of riboflavin phosphate [J]. J Colloid Interface Sci, 2016, 463:342-348. DOI:10.1016/j.jcis.2015.02.011.
- [41] Jóhannsdóttir S, Jansook P, Stefánsson E, et al. Development acyclodextrin-based aqueous cyclosporin A eye drop formulations [J]. Int J Pharm, 2015, 493(1-2):86-95. DOI:10.1016/j.ijpharm.2015.07.040.
- [42] 徐新荣, 于海涛, 杭丽, 等. 柚皮素 β -环糊精包合物对大鼠实验性脉络膜新生血管的抑制作用 [J]. 中华实验眼科杂志, 2015, 33(12):1083-1088. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.12.007.
- Xu XR, Yu HT, Hang L, et al. Inhibition of naringenin complex with β -cyclodextrin on experimental choroidal neovascularization in rats [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2015, 33(12):1083-1088. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.12.007.
- [43] Chaudhary A, Nagaich U, Gulati N, et al. Enhancement of solubilization and bioavailability of poorly soluble drugs by physical and chemical modifications: a recent review [J]. J Adv Pharm Educat Res, 2012, 2(1):32-67.
- [44] Tsunashima D, Yamashita K, Ogawara K, et al. Preparation of extended release solid dispersion formulations of tacrolimus using ethylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose by solvent evaporation method [J]. J Pharm Pharmacol, 2016, 68(3):316-323. DOI:10.1111/jph.12515.
- [45] Kanoujia J, Kushwaha PS, Saraf SA. Evaluation of gatifloxacin pluronic micelles and development of its formulation for ocular delivery [J]. Drug Deliv Transl Res, 2014, 4(4):334-343. DOI:10.1007/s13346-014-0194-y.
- [46] Goldblum D, Rohrer K, Frueh BE, et al. Corneal concentrations following systemic administration of amphotericin B and its lipid preparations in a rabbit model [J]. Ophthalmic Res, 2004, 36(3):172-176. DOI:10.1159/000077331.
- [47] Hathout RM, Mansour S, Mortada ND, et al. Liposomes as an ocular delivery system for acetazolamide: *In vitro* and *in vivo* studies [J/OL]. AAPS PharmSciTech, 2007, 8(4):E1-E12 [2017-01-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2750666/>. DOI:10.1208/pt0801001.
- [48] Kassem MA, Abdel RAA, Ghorab MM, et al. Nanosuspension as an ocular delivery system for certain glucocorticoid drugs [J]. Int J Pharm, 2007, 340(1-2):126-133. DOI:10.1016/j.ijpharm.2007.03.011.

(收稿日期:2017-05-11 修回日期:2017-12-10)

(本文编辑:刘艳)

读者·作者·编者

本刊征稿启事

《中华实验眼科杂志》是由中国科学技术协会主管、中华医学会主办、河南省眼科研究所 河南省立眼科医院承办的眼科专业学术期刊,月刊,每月10日出版。本刊的报道范围主要为眼科基础和临床研究领域领先的科研成果,主要栏目设有专家述评、实验研究、临床研究、调查研究、综述、病例报告等,学术内容涉及眼科疾病的基因学研究、基因诊断和基因靶向治疗、眼科遗传学研究、分子生物学研究、眼科微生物学研究、眼科药理学研究、眼科生物材料研究、眼科表观遗传研究、眼科疾病的动物模型、眼科疾病的流行病学研究、眼科疾病的多中心或单中心随机对照临床试验、循证医学临床实践及眼科疾病的临床研究等。本刊拟刊出海外学者的中文或英文原创性论文或评述类文章,欢迎国内外眼科研究人员踊跃投稿。

(本刊编辑部)