

原位凝胶的研究及应用进展

张翼 李鹏跃 徐冰 杜守颖

(北京中医药大学 中药学院,北京 100102)

摘要 原位凝胶是一种新兴的给药系统,其在制剂方面具有令人瞩目的潜力,在国外一直深受关注并取得了较大进展.通过检索大量文献,并进行归纳总结,对原位凝胶的基质、特点、分类、给药途径、应用情况及当前质量控制的研究情况进行了综述.

关键词 原位凝胶;基质;给药途径;应用;质量控制

中图分类号 R94

文献标识码 A

0 引言

原位凝胶(in situ gel)又称在位凝胶、即型凝胶或环境敏感凝胶.在常温下具有一定的流动性,在外界刺激下(如温度、pH、离子),物理状态发生改变,形成具有一定黏附性的半固体制剂.原位凝胶制备简单、使用方便,能够加载不同性质的药物或初级制剂,具有广泛的给药途径.同时其兼有一定的黏附性和组织相容性,能够延长药物在用药部位的滞留时间,提高生物利用度.作为一种新型的给药载体,原位凝胶在新药研发领域受到高度关注,日益成为研究热点.

1 原位凝胶基质

1.1 温敏型原位凝胶常用基质

温敏型凝胶具有临界相转变温度,能随环境温度的改变而发生相变,是目前研究最为广泛和相对成熟的一种敏感型凝胶.此胶凝化过程在宏观上表现为黏度等发生变化,在微观上表现为内部分子构造的改变.因凝胶含有疏水和亲水链段结构,胶束间作用力随环境温度升高而加强,从而产生胶凝作用,形成胶凝网络结构^[1].常用的高分子材料分为合成和天然两类.前者包括泊洛沙姆类(Poloxamer)、聚N-异丙基丙烯酰胺类(Poly-N-isopropylacrylamide),聚氧乙烯-聚乳酸羟基乙酸共聚物;后者如壳聚糖(Chitosan)、纤维素类(cellulose)、木聚糖(xylan).常见原位凝胶基质的结构式如图1所示.

其中应用较为广泛的是泊洛沙姆类和壳聚糖.泊洛沙姆是聚氧乙烯(PEO)和聚氧丙烯(PPO)形成的嵌段共聚物,具有一系列不同PEO/PPO比例的规格,其分子质量也随之变化.其中泊洛沙姆407是目前使用较为广泛,研究较多的一种温敏性材料.关于凝胶的机理有人认为与胶束缔合有关,也有人认为与高度有序结构的形成有关,尚未达成共识.单纯的P407溶液存在一些缺点,如单独使用无法得到理想的胶凝温度、黏度,从而影响体内生物降解,因而不能满足实际需要.常联合使用壳聚糖、P188等物质来获得更理想的凝胶性质.以P-407为载体的原位凝胶如表1.

收稿日期:2020-02-10

基金项目:国家自然科学基金项目(81803738);中央高校基本科研业务费专项资金(2018-JYBZZ-JS019)资助

通讯作者:李鹏跃,男,汉族,博士,副教授,研究方向:中药新剂型与新技术,E-mail: pengyuelee126@126.com.

表 1 P-407 作为基质的原位凝胶应用

载体	模型药物	给药途径/用途
P-407	司帕沙星微乳 ^[2]	眼部
P407+P188	尼非韦罗 ^[3]	阴道
P407+ P188	诺氟沙星 ^[4]	阴道
P407+P188	重组人生长激素 ^[5]	注射
P407	黄体酮 ^[6]	阴道
P407+ P188+卡波姆 974P	硝酸毛果芸香碱 ^[7]	眼部
P407+ P188	易黄汤 ^[8]	阴道
P407+ P188	吡嘧司特钾 ^[9]	眼部
P407+P188	葛根素柔性脂质体 ^[10]	眼部
P407+P188+PVP+PEG 6000 等	壳聚糖纳米粒 ^[11]	抑菌
P407(F127)+P188(F68)	他克莫司微乳 ^[12]	眼部
P407+P188	紫杉醇微球 ^[13]	肿瘤治疗

壳聚糖是由甲壳素脱乙酰基所得,其分子内存在大量氨基,其溶解度与 pH 有关.与人工合成的高分子聚合物相比,具有较好的生物相容性和生物可降解性.其形成机制可能是,在温度升高时,壳聚糖链缠结聚集,形成凝胶.但是单纯的壳聚糖温敏凝胶,凝胶速度不易控制,通过加入其他组分或对其结构进行修饰,可以获得适宜的性能.此外,还有聚 N-异丙基丙烯酰胺类、聚氧乙烯-聚乳酸羟基乙酸共聚物、纤维素类、木聚糖等原位凝胶基质.

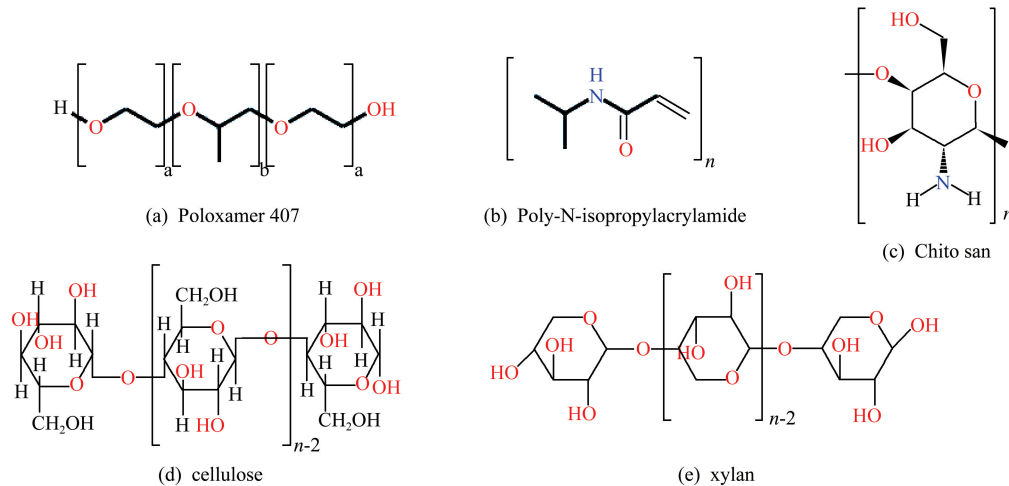


图 1 温敏型原位凝胶常用基质结构式

1.2 pH 敏感型原位凝胶

此类体系的聚合物分子骨架中,均含有大量的可解离基团,其胶凝行为是在电荷间的排斥作用下分子链伸展与相互缠结的结果^[14].常用基质有丙烯酸聚合物[Poly(Acrylic acid)]、醋酸邻苯二甲酸纤维素(CAP)、壳聚糖及其衍生物.常用 pH 敏感型原位凝胶基质结构式如图 2 所示.丙烯酸聚合物的代表是卡波姆(Acrylic acid Polymers)系列产品.卡波姆分子中含有大量的羧基,因此用量较大时有刺激性,可配合羟丙甲基纤维素使用,以调节凝胶温度、黏度等^[15].以丙烯酸为载体的原位凝胶研究如表 2.

前述的壳聚糖类,也可作为 pH 敏感凝胶的基质.由于壳聚糖中碱性氨基的存在,在不同 pH 下,能引起电荷密度、分子间氢键、疏水作用的变化,进而形成凝胶.能够发生多种化学反应,从而改善性能,如生物适应性、生物降解性等.引入硫醇可增强壳聚糖的黏膜黏附性、渗透性等.现在已有三种不同的壳聚糖硫醇化衍生物(壳聚糖-2-巯基乙酸衍生物、壳聚糖-半胱氨酸衍生物、壳聚糖-2-亚氨硫醇衍生物).

表 2 卡波姆作为基质的原位凝胶应用

处方	药物	给药途径
卡波姆+HPMC	氯霉素 ^[14]	眼部
卡波姆 934+ HPMC	鸦胆子油 ^[16]	鼻用
卡波姆 940+ HPMC	鲑鱼软骨多糖 ^[17]	眼部
卡波姆+HPMC	黄芩苷 ^[18]	眼部
卡波姆+HPMC	磷酸川芎嗪 ^[19]	鼻用

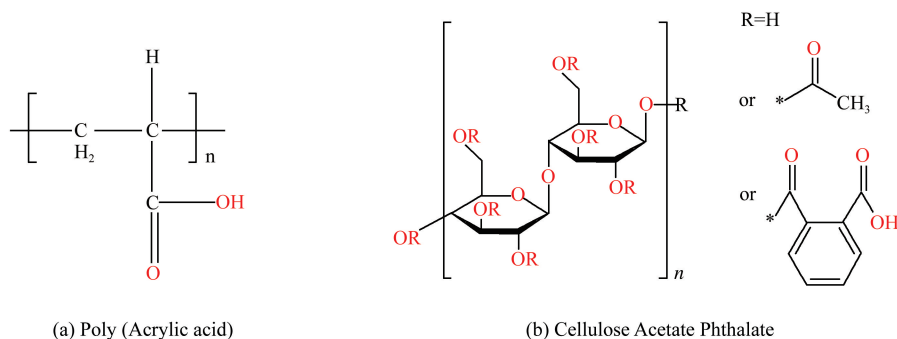


图 2 pH 敏感型原位凝胶常用基质结构式

1.3 离子敏感型原位凝胶

离子敏感型凝胶的原理是某些多糖衍生物对人体体液中的阳离子产生响应,在局部用药部位形成凝胶^[20].代表基质是海藻酸盐和去乙酰结冷胶,结构式见图 3.

去乙酰结冷胶(Low Acyl Gellan Gum),由一分子 α -L-鼠李糖、一分子 β -D-葡萄糖醛酸和二分子 β -D-葡萄糖的四糖重复单元聚合而成,在有一定量阳离子存在的条件下转变成半固体状凝胶,凝胶强度和胶凝温度与离子浓度及种类相关,对钙、镁离子特别敏感,是具有广阔前景的新型原位凝胶基质.

海藻酸盐是由 α -L-古罗糖醛酸(G)和 β -D-甘露糖醛酸(M)通过 1,4-糖苷键连接而形成的线型多糖嵌段共聚物.胶凝行为与 G 段相邻葡萄糖醛酸残基间的二聚作用、链间整合、以及高价金属离子有关.凝胶的特性取决于 G、M 嵌段的比例及离子交联剂的价态和浓度.以去乙酰结冷胶或海藻酸盐为基质的原位凝胶如表 3.目前离子敏感型凝胶主要用于鼻腔和眼部用药,在制备或研究时需配置人工泪液、人工鼻液.

表 3 去乙酰结冷胶或海藻酸盐作为基质的原位凝胶应用

处方	药物	给药部位/用途
去乙酰结冷胶+黄原胶	阿奇霉素 ^[20]	眼部
结冷胶	氟比洛芬酯纳米乳 ^[21]	眼部
海藻酸钠	利巴韦林 ^[22]	眼部
结冷胶	盐酸小檗碱 ^[23]	眼部
结冷胶+海藻酸钠	蒿甲醚 ^[24]	口服
海藻酸钠	扑热息痛 ^[25]	口服

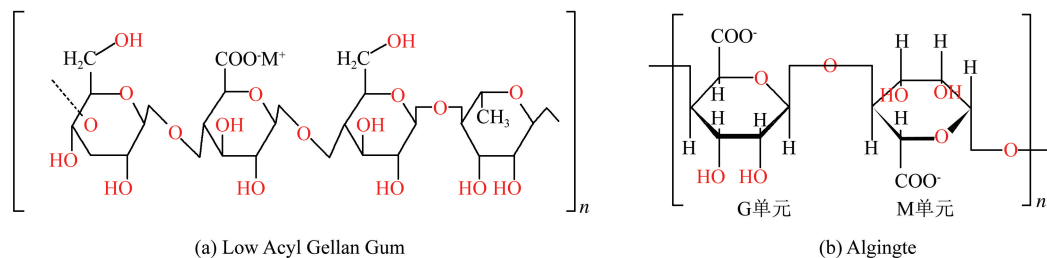


图 3 离子敏感型原位凝胶常用基质结构式

2 原位凝胶的给药途径

原位凝胶在载药系统中应用广泛,目前,其给药途径主要有黏膜给药、口服给药以及注射给药。

2.1 黏膜给药

黏膜给药部位有眼部、鼻腔、直肠、阴道和鼓室。

2.1.1 眼部给药. 眼用原位凝胶以液体方式滴入眼中后,在眼部温度或一定浓度离子的刺激下形成凝胶,可显著提高药物在眼部的滞留时间,减少药物的损失,降低刺激性,提高生物利用度. 如闫荟羽等^[9]以胶凝度、体外药物释放度等为考察指标,优化了吡嘧司特钾眼用原位温度敏感凝胶处方,以振荡器模拟凝胶在体内的过程,考察了吡嘧司特钾在眼部的滞留时间。

2.1.2 鼻腔给药. 由于鼻纤毛的清除功能及鼻黏液的运动,传统的滴鼻剂在鼻腔的滞留时间短,对药物的吸收不利;而普通的鼻用凝胶剂,虽能延长药物在鼻腔的滞留时间,但给药剂量不准确. 鼻用原位凝胶制剂则可以克服上述两者的不足,以液体形式给药后,在鼻腔内转变为具有适宜生物黏附性的凝胶,黏附于鼻黏膜上,降低了纤毛对药物的清除作用,延长了药物在鼻腔内的滞留时间,具有生物利用度高、提高脑靶向性等优点。

如李楠等^[26]制备黄芩苷磷脂复合物鼻用原位凝胶,以脑靶向指数(BTI)和嗅区转移率评价凝胶的脑靶向性,该凝胶的BTI值是混悬液的1.82倍,嗅区转移率(88.8%)较混悬液(79.1%)的高,结果表明该凝胶可明显提高药物的脑靶向分布,增强治疗效果. 程刚等^[27]研制的鼻用石杉碱甲微乳温度/pH原位凝胶,鼻腔给药与静脉注射的脑靶向率相似,有效防止了药物的突释,生物利用度高。

2.1.3 直肠给药. 理论上认为,直肠给药可以有效避免首过作用,但这与栓剂纳入肛门的位置有关,如栓剂滑动到结肠末端则不能避免首过效应;同时栓剂以固体形式给药,异物感强烈,软化或融化后又易造成药物遗漏,病人顺应性差. 将药物制备成原位凝胶后,以液体形式给药,降低了异物感;药物进入体内后形成凝胶,黏附于直肠,不易造成遗漏或滑动,避免了首过效应,因此直肠用原位凝胶可使药物定位释放,大大提高了药物的生物利用度。

Liu等^[28]研究了基于固体分散体(SD)的布洛芬(ibu)温敏原位凝胶经直肠给药后在雄性白化兔体内的药动学及相对生物利用度. 结果表明,布洛芬原位凝胶经直肠给药的生物利用度是传统固体栓剂的3.26倍,具有一定的开发价值。

2.1.4 阴道给药. 阴道内有丰富的毛细血管和淋巴管,且阴道内段2/3来自中胚层,没有神经末梢分布,因此阴道给药药物对患者的刺激小,阴道对于特定的疾病而言是理想的给药部位. 阴道给药制剂多为局部作用,如治疗阴道炎、引产、避孕等,但某些作用强的激素类药物也可有效地通过阴道黏膜吸收,发挥全身作用,从而能够避免首过效应. 原位凝胶具有良好的组织相容性和生物黏附性,且有控制药物释放、降低给药次数等优点,将其应用于阴道给药,可大大提高患者的顺应性。

张春燕等^[4]用20.6%(w/v)的P407与5.7%(w/v)的P188制备了诺氟沙星阴道用温敏原位凝胶,采用溶蚀法考察其体外释放度,符合零级模型方程,药物6h的累积释放量达到 $(87.5 \pm 5.4)\%$,结果表明该凝胶可达到缓释效果. 王秀清等^[8]以P407和P188为基质,制备了易黄汤阴道用原位凝胶,与其普通凝胶作对比评价其流变学特性。

2.1.5 鼓室给药. 治疗内耳疾病应用较多的是皮质类固醇激素、抗生素、细胞毒性药物等,常采用口服或静脉滴注等全身给药途径,使药物随着血液循环到达内耳相应部位发挥作用,但由于血-迷路屏障的存在,使得全身用药在内耳中达不到足够的浓度,影响了药物的治疗效果,而为了达到有效浓度增加全身用药的剂量和时间,可能会引起较大的副作用,有时甚至是致命的. 鼓室给药系统虽可避开血-迷路屏障直接穿过圆窗膜到达内耳靶区,使得外、内淋巴液内的药物浓度较高,但存在药液易损失、注入药量较多、反复穿刺造成手术创伤等不利因素. 采用原位凝胶制剂鼓室注射给药,可以在一定程度上改善这些不利因素。

戴娟^[29]设计丹参-三七复方组分纳米粒-凝胶双相复合型释药系统,作为治疗内耳疾病的新型给药载体,研究发现,鼓室注射该原位凝胶,能够在耳蜗Corti器中检测出荧光分布信号. 而且,当采用鼓室注射时,丹参酮IIA的AUC高于游离药物溶液,药物的 C_{max} 低于游离药物溶液. 可见,经鼓室给药的丹参-三七复方组分纳米粒-凝胶双相复合型释药系统对耳蜗具有明显的定位释药作用和缓释效果。

2.2 口服给药

普通口服给药由于胃排空等因素而导致药物生物利用度低;或者由于局部浓度过高,容易刺激胃肠道而引起不适.将药物制备成口服原位凝胶后可以延缓药物的释放,减少对胃肠道刺激;并能增加药物在胃肠道的滞留时间,从而提高了药物的生物利用度. Sharma 等^[25]以 1.5%海藻酸钠,1.5%甲基纤维素,3%CaCO₃、2%NaCl、0.05%PEG 为凝胶材料,制备了口服扑热息痛原位凝胶,并以家兔为实验对象,研究了凝胶制剂和市售混悬液的血药动力学,凝胶制剂显著降低了峰浓度,具有一定缓释效果,其在兔胃中的生物利用度比市售混悬液更持久. Singhavi 等^[30]以结冷胶为凝胶材料,制备了口服法莫替丁-壳聚糖微球原位凝胶,考察了凝胶制剂的药物释放动力学,药物释放速率随聚合物浓度的增加而降低,说明凝胶制剂具有一定缓释效果.

2.3 注射给药

注射用原位凝胶目前广泛应用于抗肿瘤药物、抗感染药物、影响免疫功能药物,充当靶向给药系统载体.注射给药包括两种,一种即治疗肿瘤的瘤内注射,一种即普通的局部注射.瘤内注射,比如在治疗肝癌时,考虑到肝脏血流丰富,局部瘤内注射化疗药物会很快被血流稀释,难以在局部维持长时间高浓度,王伟伟^[31]制备了 PTX/PECT 纳米粒温敏型原位凝胶,瘤内注射后 2、4、12 h 观察荧光信号分布状况,均发现凝胶弥散在整个肿瘤内部;同时进行血药浓度与组织中紫杉醇浓度检测研究其代谢动力学和组织分布情况,表明瘤内注射可有效降低紫杉醇的体循环浓度、降低毒副作用,适合于临床应用推广.局部注射,按部位不同有肌肉注射、腹腔注射等.例如杨美燕等^[32]用乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)制备了盐酸多西环素可生物降解的缓释注射凝胶,注射到牙周袋中,考察其体外释放特性,研究发现该制剂抗菌药物可缓释 10 d,认为适用于成人牙周病的治疗. Kakinoki 等^[33]研制出一种由人血清白蛋白(HSA)和酒石酸衍生物(TAD)组成的新型注射用盐酸阿霉素原位凝胶,局部注射于免疫缺陷模型小鼠,注射后小鼠肿瘤体积显著减小,因而认为 HAS-TAD 有望应用于肿瘤治疗.此外还有关节腔注射、穴位注射、皮下注射等.

2.4 皮肤给药

杜丽娜等^[34]以 P-407、P-188、壳聚糖为基质研制了用于战伤急救的聚维酮碘原位凝胶.抑菌实验结果表明聚维酮碘原位凝胶的抑菌效果与溶液相当.研究者认为该凝胶适用于战伤急救、交通事故等条件下伤员自救互救.

3 应用

3.1 应用于原位凝胶的药物

3.1.1 多肽及蛋白质类药物. 该类药物目前临床多采用注射,比如重组人生长激素.目前临床主要用其注射剂治疗垂体生长激素缺乏症.由于生物半衰期短,清除率快,为维持有效治疗须多次注射,患者依从性差,魏刚等^[5]将重组人生长激素 r-hGH 制成温度敏感型原位凝胶.大鼠体内试验证明,经注射给药后, TISG 可延缓 r-hGH 释放,较普通溶液制剂可获得更平缓且持久的血药浓度曲线.

3.1.2 抗生素类.如诺氟沙星^[4]、他克莫司^[12]、氯霉素^[14]、阿奇霉素^[20]、盐酸多西环素^[32]、盐酸阿霉素^[33]、盐酸米诺环素^[35].

3.1.3 解热镇痛、抗炎类药物.如氟比洛芬酯^[21]、扑热息痛^[25]、布洛芬^[28,36].

3.1.4 激素类.如黄体酮^[6]、醋酸地塞米松^[37].

3.1.5 抗肿瘤药类.如氟尿嘧啶^[38].

3.1.6 中药.包括中药中的单体化合物和中药复方.首先,目前中药中有很多单体化合物用于制备凝胶,如葛根素,葛根素有温度敏感型凝胶^[10]和 pH 敏感型^[39],由于是用于治疗局部疾病,给药剂量小,所以采用了环糊精包合增溶.此外还有黄芩苷^[18]、盐酸小檗碱^[23]、蒿甲醚^[24]、石杉碱甲^[27]、磷酸川芎嗪^[40]、松果菊苷^[41].其次,中药复方制剂也可应用于凝胶制备.中药复方用于制备凝胶的有,易黄汤阴道用温敏原位凝胶^[8]、鼻用鸦胆子油 pH 敏感型原位凝胶^[16]、丹参-三七复方组分纳米粒原位凝胶^[29]、梅归参原位凝胶剂^[42]、鼻用辛鹅(辛夷、鹅不食草挥发油复方提取物)温度敏感型原位凝胶^[43]、参黄阴道用温敏原位凝胶^[44]等.

3.2 复合型载药系统

复合型载药系统主要是基于药物和药效两方面.一方面从药物角度,部分药物自身稳定性差、溶解度低、

易降解、具有毒性等理化性质致使药物利用困难;另一方面在药效上,例如传统的滴眼液、滴鼻液等剂型、口服等给药途径无法避免易流失、反复给药、首过效应等易造成患者顺应性差、生物利用度低的问题。复合型载药系统从上述两方面问题着手,扬长避短,有效地提高了药用部位的药物浓度,有利于药物的缓释长释,是极具发展前景的新型载药模式。滴眼液普遍存在滞留时间短、生物利用度低等局限性,然而原位凝胶的相转变特性可以克服这一缺陷,增加药物在眼部的滞留时间,从而使药效增强。Mori Dhaval 等^[2]制备了司帕沙星微乳原位凝胶,对其 PDI、药物含量、稳定性、流变性等进行了评估,通过此复合型载药系统(结合微乳与凝胶剂的优点)改善了药物通过角膜组织的渗透性。柔性脂质体既亲水又亲脂,以其包裹葛根素可有效解决葛根素溶解性低的局限性,吴艳丽^[10]在此基础上又将葛根素柔性脂质体与温度敏感型原位凝胶相结合,取长补短,提高生物利用度的同时增强了患者的顺应性。

孙健^[11]将采用复合制备法制备的壳聚糖纳米粒应用于原位凝胶,制得复合型载药系统,佐以温敏型原位凝胶的高分子基质增加了壳聚糖纳米粒的稳定性,具有优良的发展前景。羟丙基- β -环糊精可显著增加药物的溶解性能,特别是难溶性药物。陈中艺^[45]制备的 3-正丁基苯酞-羟丙基- β -环糊精包合物鼻用原位凝胶在滴鼻剂给药形式的优点上佐以原位凝胶的特性,延长发挥药效的时长,同时借助鼻-脑通路避免首过效应,提高生物利用度。紫杉醇是一种重要的抗肿瘤药物,广泛应用于卵巢癌、乳腺癌、肺癌等癌症的治疗。由于紫杉醇的水溶性差,其临床应用进展受到限制。詹颖等^[13]以 PLGA 为辅料制备紫杉醇微球,进一步以 P407 和 P188 为基质得到紫杉醇微球原位凝胶,该复合系统借助原位凝胶克服了微球突释的不足,具有定向性、降低药物的毒副作用、缓释等优点。纳米脂质载体(NLC)结合了微乳、脂质体等的优点,可调控释药,稳定性好,宋艳志等^[37]以 γ -闪烁技术考察眼用醋酸地塞米松(DXM)-NLC 温敏原位凝胶的在家兔角膜组织处的消除情况,以其滴眼液、纳米脂质载体作比较,研究证明 DXM-NLC 原位凝胶能够延长在家兔眼部的滞留时间,增强药效。

此外,还有高燕等^[12]制备的他克莫司眼用微乳-温敏型原位凝胶,沈锦秋^[21]制备的氟比洛芬酯眼用纳米乳-离子敏感型原位凝胶,Liu 等^[28]制备的布洛芬固体分散体温敏原位凝胶、Singhavi 等^[30]制备的法莫替丁-壳聚糖微球原位凝胶和江敏等^[41]制备的松果菊苷脂质体温敏原位凝胶,都取得了很好的效果。

4 原位凝胶的质量控制研究

4.1 胶凝温度(温敏凝胶)

胶凝温度是温敏型原位凝胶最重要的评价指标,方法有 3 种,分别是目测法、流变学测定法和 DSC 法。

目测法分两种,一种为搅拌子法,即将含磁力转子的 P407 样品放入水浴,搅拌下逐步升温,由于胶凝作用使用搅拌子停止转动时的温度为胶凝温度;二是倾斜西林瓶法,至原位凝胶不能流动时的温度为胶凝温度。目测法简单,但是局限性和误差比较大。流变学测定方法,就是利用旋转流变仪对凝胶的流变特征进行研究。它是把样品置于正弦变化的剪切应力下研究黏弹性质。计算弹性模量和黏性模量, G' 越大,凝胶弹性越强, G'' 越大,凝胶黏度越大。当两者相等时即为相变温度(也称凝胶点温度)。该方法客观、精确。

王秀清等^[8]以泊洛沙姆 407 和泊洛沙姆 188 为基质制备易黄汤阴道用温敏原位凝胶,采用 CC27 同轴圆筒测试系统进行温度扫描(TS)测定胶凝温度,结果发现易黄汤原位凝胶的相变温度为 24.5 °C,阴道给药后,环境温度高于胶凝温度,此时凝胶粘度迅速增大,表现为半固体状态而与阴道粘膜紧密结合发挥药效。DSC 法,将有物相变化的样品和在所测定温度范围内不发生相变且没有任何热效应产生的参比物,在相同的条件下进行等温加热或冷却,当样品发生相变时,在样品和参比物之间就产生一个温度差。

田芳等^[3]以泊洛沙姆 407 和泊洛沙姆 188 为基质制备阴道用尼非韦罗温敏型原位凝胶,采用观察搅拌子转动方法和差示扫描量热法(DSC)测定该凝胶的胶凝温度,结果发现尼非韦罗凝胶在室温时呈黏弹性的流体状态,DSC 测得相变温度为 30.4 °C,与流变学得到结果基本一致。

4.2 胶凝时间

胶凝时间是指凝胶溶液发生胶凝时的时间。测定胶凝时间的方法多样,多数文献中将原位凝胶溶液置于西林瓶或离心管中,采取倾斜法至溶液不随容器移动时,记录该过程的时间即为胶凝时间。林佳源等^[6]将载有表面皿的水浴锅加热至 37 °C,于表面皿上加入一定量黄体酮温敏型原位凝胶样品,待凝胶溶液胶凝即停

止流动时记录时间,平行操作 3 次计算平均值,测得该原位凝胶的胶凝时间是 11.9 s.

4.3 稳态粘度

粘度是温敏型原位凝胶的流变学特征,是非常重要的评价指标之一.粘度的稳定性影响药效,因而应测定稳态粘度.稳态粘度测定多采用旋转粘度计.郜琪臻等^[35]通过测定盐酸米诺环素原位凝胶粘度随剪切速率的变化,发现粘度随剪切速率的增大而呈下降趋势,表现出假塑性流体剪切变稀的现象,结果表明贮存条件下溶液态粘度大且稳定性好.范霄宇^[46]等采用锥板式流变仪测定了雌二醇凝胶的稳态粘度,其值为 2.78 Pa·s.

4.4 凝胶强度

凝胶强度是指在施加外力条件下,凝胶破裂时所需的最小压强,通常采用凝胶在外力作用时下降特定高度所用时间表示.体外测定凝胶强度为制备具有一定黏度和强度的制剂提供了准确的信息.凝胶强度的体外测定方法多采用自制装置,把凝胶放入圆筒中,插入载重物,把载重物下降一定高度的时间作为衡量指标.

刘新国等^[40]以磷酸川芎嗪为研究对象,比较 pH 敏感型原位凝胶、离子敏感型原位凝胶与温敏型原位凝胶的胶凝强度和胶凝速度,从而筛选出最佳原位凝胶基质类型,进而优化制剂处方.

4.5 生物黏附性(黏膜给药)

只有原位凝胶具有适当的黏附力,药物才能在给药部位滞留一定时间,从而达到预期的释放效果,因此生物黏附力是评价原位凝胶质量的重要指标.目前,生物黏附力测定分体外和体内两种方法.因体外测定法较为便捷,多数文献采用此法进行生物粘附力的测定.体外法通常采取剥离试验,即用剥离力的大小来评价黏附力,将模型黏膜分别牢固粘贴于上、下两块平板上,固定其中一块平板,再将制备的凝胶置两块黏膜中间,压紧,拉另一块平板(90°或 180°),直到凝胶与黏膜完全分离,此时的剥离力即为黏附力.

体内法需建立动物模型,以考察制剂在给药部位的黏附情况,体内法更能反映制剂的实际情况. SONG^[48]等使用家兔做了眼部滞留时间试验:选用 6 只家兔,分别在家兔的左眼滴入含荧光素的黄芩温敏原位凝胶,右眼滴入含有荧光素的黄芩滴眼液作对照,给药后让家兔眼睛被动闭合 10 s,然后用裂痕灯观察兔子的双眼,记录给药后角膜和结膜荧光素的荧光消退时间,以 2 个部位最长消退时间为标准.

4.6 体外释放度与溶蚀度

药物的体外释放是药物从原位凝胶中释放到接受介质的过程.该研究中常用的拟合模型有零级模型、一级模型及 Higuchi 模型,用以阐明释药规律.体外释放度评价模型有 2 种,一是有膜溶出模型,以药物的扩散和溶出为主,采用的膜为合成的半透膜,王聪莉^[20]用透析袋测定阿奇霉素离子敏感型眼用原位凝胶的体外释放度,释放曲线符合一级动力学模型. Singhavi 等^[30]用改良浆法考察法莫替丁-壳聚糖微球原位凝胶的体外释放,结果显示 Higuchi 方程($R^2=0.993$)较好地解释了药物的体外释放规律,

另一种是无膜溶出模型,药物和基质均溶出和释放,基质的类型、浓度、介质、溶蚀速率等均对药物释放有影响^[9].其中凝胶溶蚀是药物释放的主要影响因素,对原位凝胶进行体外溶蚀度的考察,可有效避免药物的突释,以防不良反应的发生.闫荟羽等^[9]采用无膜溶出模型测定凝胶溶蚀与药物释放的速率,均符合零级动力学方程,同时累计释药量与累计溶蚀量呈线性相关关系,表明药物释放的主要限制因素是凝胶溶蚀.麻纪斌等^[36]采用无膜溶出法,考察布洛芬原位凝胶的体外溶蚀和药物释放度,发现原位凝胶的累积溶蚀率和累积释放率与时间呈正相关性,且均在 60 h 达到 80 % 左右,表明布洛芬原位凝胶的缓释性能较好.

4.7 pH 值(眼部给药)

人体正常泪液的 pH 值为 7.4,正常人眼可耐受得 pH 值范围为 5.0-9.0, pH 值小于 5.0 或大于 11.4 则有明显刺激性,会增加泪液的分泌,致使药物迅速流失,甚至会损伤角膜组织^[49].因此眼用原位凝胶的 pH 值应控制在适当的范围内. Mori 等^[2]将原位凝胶置于磁力搅拌器中不断搅拌至凝胶溶解,测定司帕沙星微乳原位凝胶的 pH 值在 6.5-7.5 的范围内,符合眼部制剂的要求.

4.8 刺激性及毒性

不同给药部位的刺激性及毒性的评价方式不同.比如以眼刺激性试验评价知母皂苷 BII 温度/离子敏感型原位凝胶的黏膜刺激性时,于新西兰兔左右眼滴加生理盐水和原位凝胶,用药后观察家兔眼部有无充血、红肿、流泪、羞明等现象.末次观察后将兔处死,取眼部组织作病理切片检查,经“眼部刺激性评分标准”评分

判断,符合制剂安全性要求^[50].人体正常生理状态下鼻腔纤毛会有规律地摆动以保护机体.陈中艺^[45]采用在体蟾蜍上颌模型法考察3-正丁基苯酞鼻用原位凝胶的鼻腔纤毛毒性,通过评价黏膜纤毛持续摆动时间和输送速率发现其无明显的纤毛毒性,可以用于鼻腔给药.戴娟^[29]在初步评价纳米粒-凝胶复合系统经内耳给药的安全性时,取豚鼠分组给药,一周后将其处死取耳泡并制作耳蜗病理切片观察,未发现炎性细胞等病理变化现象,安全系数较高.李燕等^[44]在考察参黄阴道用温敏型原位凝胶的阴道刺激性时,以家兔为实验动物,以其全身、子宫、阴道、卵巢变化为指标,给药期间及处死后均未观察到异常情况.

4.9 稳定性

闫荟羽等^[9]以光照、温度为自变量放置10 d考察吡嘧司特钾眼用温度敏感原位凝胶的稳定性,取外观、含量、相变温度作为检测指标,发现检测指标无明显变化,表明制得的温敏凝胶性质稳定.孙健^[11]将壳聚糖纳米温敏凝胶于4℃储存30 d,观察其外观、澄清度、气泡数等以考察凝胶的稳定性,发现温敏凝胶无明显变化.於滔^[47]通过影响因素试验(包括高温实验、强光照射实验、加速试验),以药物含量为指标测定氯雷他定鼻用温敏凝胶的稳定性,用以确定其储存条件(避免高温与强光).

5 结语

原位凝胶作为一种新的给药系统,在制备、给药途径选择、生物利用度方面显示了巨大的优势,但目前关于基质的凝胶机制、生物可降解性、毒性、药物的体外释放及制剂的质量控制研究尚有欠缺,特别是在中药复方及脂溶性药物的应用方面更有待深入研究.

参 考 文 献

- [1] 刘静,秦国伟,蒲春生,等.温敏凝胶流变性能动力学研究[J].功能材料,2012,43(4):454-456.
- [2] Mori D, Jatin D, Ramesh P, et al. Formulation and optimization of microemulsion based sparfloxacin in-situ gel for ocular delivery: in vitro and ex vivo characterization[J]. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2020, 55: 1-6.
- [3] 田芳,王玉柱,杨凯,等.尼非韦罗阴道温敏原位凝胶的流变学研究[J].中国新药杂志,2013,22(3):345-350.
- [4] 张春燕,赵迎春,范义凤.诺氟沙星阴道用温度敏感原位凝胶的制备及体外释放度研究[J].中国药师,2017,20(11):1983-1986.
- [5] 魏刚,陆丽芳,钟高仁,等.温度敏感型原位凝胶用于蛋白质类药物缓释注射给药系统的初步研究[J].中国医药工业杂志,2006,37(9):597-601.
- [6] 林佳源,陈跃坚,许伯慧,等.温敏型黄体酮原位凝胶的制备及体外释药[J].中国药科大学学报,2014,45(3):325-330.
- [7] 朱静,姜峰,阎卉,等.硝酸毛果芸香碱眼用原位凝胶的制备和评价[J].中草药,2010,41(5):720-724.
- [8] 王秀清,刘宇灵,林龙飞,等.易黄汤阴道用温敏原位凝胶及其普通凝胶的流变学和体外释放研究[J].中国中药杂志,2020,45(3):539-547.
- [9] 闫荟羽,曲晓宇,马洁,等.吡嘧司特钾眼用原位温度敏感凝胶的制备及其体外释放度的研究[J].中国医院药学杂志,2019,39(22):2304-2308.
- [10] 吴艳丽.青光眼用葛根素柔性脂质体温敏凝胶的研究[D].西安:西北大学,2015.
- [11] 孙健.壳聚糖纳米粒的复合法制备及其在温敏凝胶中的应用[D].南京:南京师范大学,2015.
- [12] 高燕,张颖,王兰.他克莫司眼用微乳-原位凝胶的研制[J].中国药学杂志,2019,54(5):390-399.
- [13] 詹颖,杜伟甜,仰滨臻,等.紫杉醇微乳-原位凝胶的制备及其局部注射的抗肿瘤药效[J].北京大学学报(医学版),2019,51(3):477-486.
- [14] 赵玉娜,郝秀娟.pH敏感型氯霉素眼用原位凝胶的制备及释放度考察[J].西北药学杂志,2018,33(6):793-796.
- [15] 王振,赵壮,李鹏跃,等.复方丹参黏附微丸黏附性能的测定及体外释放度的考察[J].聊城大学学报(自然科学版),2019,32(4):6-10.
- [16] 宋道,段玺,唐志书,等.鸦胆子油鼻用pH敏感型原位凝胶制备及体外释放行为研究[J].辽宁中医药大学学报,2016,18(10):45-47.
- [17] 赵榛榛,郭斌,韩冠英.pH敏感型虹鱼软骨多糖眼用原位凝胶兔眼药理学及其抑制角膜新生血管的研究[J].中国医院药学杂志,2017,37(18):1797-1801+1807.
- [18] 武昊昀,刘志东,李琳,等.pH敏感型黄芩苷眼用原位凝胶剂的体外研究[J].中国新药杂志,2011,20(6):508-513.
- [19] 刘宏伟,晏亦林,周莉玲.磷酸川芎嗪鼻用pH敏感型原位凝胶的处方优化[J].长沙医学院学报,2013,11(4):13-17.
- [20] 王聪莉.离子敏感型阿奇霉素眼用凝胶的制备及体外释放研究[D].郑州:郑州大学,2019.
- [21] 沈锦秋,甘勇,甘莉,等.氟比洛芬酯眼用纳米乳-离子敏感型原位凝胶的研究[J].药学学报,2010,45(1):120-125.
- [22] 李维超,陈双璐,张毅,等.离子敏感型利巴韦林原位凝胶滴眼剂的制备与质量控制[J].天津药学,2014,26(3):20-21+72.
- [23] 李琳,赵海南,李佳玮,等.盐酸小檗碱离子型眼用原位凝胶的研究[J].天津中医药大学学报,2011,30(4):229-231.
- [24] 薛鸿娇,唐华争,张琪,等.蒿甲醚口服微乳原位凝胶的制备与评价[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(9):29-36.
- [25] Sharma S, Sarkar G, Srestha B, et al. In-situ fast gelling formulation for oral sustained drug delivery of paracetamol to dysphagic patients [J]. Int J Biol Macromol, 2019, 134: 864-868.
- [26] 李楠,叶英杰,杨明,等.鼻用黄芩苷磷脂复合物原位凝胶靶向性研究[J].中国药学杂志,2011,46(16):1254-1258.

- [27] 程刚. 石杉碱甲微乳温度/pH 鼻用原位凝胶的研究[D]. 合肥:安徽中医药大学, 2016.
- [28] Liu Y, Wang X, Liu Y, et al. Thermosensitive In Situ Gel Based on Solid Dispersion for Rectal Delivery of Ibuprofen[J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2018, 19 (1): 338-347.
- [29] 戴娟. 复方多组分内耳给药新模式: 纳米粒及纳米粒-温敏凝胶双相释药系统的研究[D]. 广州: 广东药科大学, 2017.
- [30] Singhavi D J, Pundkar R S, Khan S. Famotidine microspheres reconstituted with floating in situ gel for stomach-specific delivery: Preparation and characterization[J]. J Drug Del Sci Technol, 2017, 41: 251-259.
- [31] 王伟伟. 环醚侧基修饰的 PCL/PEG 嵌段共聚物可注射温敏凝胶及肿瘤局部给药的研究[D]. 天津: 天津大学, 2012.
- [32] 杨美燕, 刘庆晓, 单利, 等. 多西环素牙周缓释原位凝胶的制备和局部刺激性研究[J]. 中国药学杂志, 2012, 47(16): 1313-1317.
- [33] Kakinoki S, Taguchi T. Antitumor effect of an injectable in-situ forming drug delivery system composed of a novel tissue adhesive containing doxorubicin hydrochloride[J]. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2007, 67(3): 0-681.
- [34] 杜丽娜, 苏畅, 施沅坤, 等. 用于战伤急救的聚维酮碘原位凝胶的制备与评价[J]. 解放军药学报, 2010, 26(6): 471-474.
- [35] 邵琪臻, 刘华丽, 魏静, 等. 盐酸米诺环素原位凝胶的流变学研究[J]. 化学与生物工程, 2012, 29(1): 63-65.
- [36] 麻纪斌, 曲秦, 董凯, 等. 布洛芬原位凝胶体外溶蚀和药物释放度考察[J]. 西北药学杂志, 2013(5): 513-514.
- [37] 宋艳志, 刘欣荣, 辛好, 等. 应用 γ -闪烁技术对醋酸地塞米松纳米脂质体载体眼用温敏型原位凝胶进行在体评价[J]. 亚太传统医药, 2012, 8(7): 45-47.
- [38] 王璐璐, 郭慧慧, 郑稳生, 等. 温度敏感凝胶介导的氟尿嘧啶复乳经 Caco-2 细胞模型的转运吸收研究[J]. 中国药师, 2016, 19(9): 1641-1643.
- [39] 吴纯洁. 葛根素眼用新型给药系统的研究[D]. 成都: 四川大学, 2005.
- [40] 刘新国, 舒翔. 星点设计-效应面法优选磷酸川芎嗪鼻用原位凝胶基质处方的研究[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(21): 2168-2171.
- [41] 江敏, 邓小丽, 傅彦妍, 等. 松果菊苷脂质体温敏凝胶的制备及体外释放度的考察[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(5): 1132-1135.
- [42] 徐文杰, 张建军, 李智勇, 等. HPLC 测定梅归参原位凝胶剂中盐酸小檗碱的含量[J]. 按摩与康复医学, 2019, 10(5): 48-50.
- [43] 袁佳敏, 黄星雨, 周宇婷, 等. 辛鹅鼻用温敏原位凝胶的制备[J]. 中成药, 2018, 40(12): 2656-2662.
- [44] 李燕, 赵利刚, 王春艳, 等. 参黄阴道用温敏原位凝胶的制备及质量评价[J]. 中国药师, 2015, 18(4): 655-659.
- [45] 陈中艺. 3-正丁基苯酞鼻用原位凝胶剂的研究[D]. 广州: 广东药科大学, 2019.
- [46] 范霄宇, 刘蔚, 陈佳, 等. 雌二醇凝胶流变学性质及动力黏度测定方法的研究[J]. 药物分析杂志, 2016, 36(10): 1880-1884.
- [47] 於滔. 氯雷他定温敏感鼻用凝胶的研究[D]. 广州: 广东药科大学, 2018.
- [48] SONG C J, WANG Y, WANG C Y, et al. Preparation and evaluation in vivo of scutellaria thermosensitive gel [J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2008, 33(6): 628-631.
- [49] 夏苗芬, 李士敏. 复方甲硫酸新斯的明眼用原位凝胶的质量控制[J]. 中国医药工业杂志, 2014, 45(7): 652-654.
- [50] 湛文元. 对阿尔茨海默病小鼠有预防作用的知母皂苷 BII 温度/离子敏感型鼻用原位凝胶的研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2018.

Advances and Applications in a New Drug Delivery System-In Situ Gel

ZHANG Yi LI Peng-yue XU Bing DU Shou-ying

(School of Chinese Pharmacy, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

Abstract In situ gel is a new drug delivery system. It has remarkable potential on pharmacy and be deeply concerned abroad, but has not been well studied in China. Accordingly, extensive literature were searched and summarized, and the progress in studies of gel matrix, characteristics, classification, route of administration, applications and the present status of quality control of in situ gel were introduced.

Key words in situ gel; matrix; route of administration; applications; quality control