

布林佐胺纳米晶体眼用原位凝胶的制备和渗透性能研究

窦莹, 胡华, 谢向阳, 陈志龙*

中国人民解放军中部战区总医院 药剂科, 湖北 武汉 430070

摘要: **目的** 制备布林佐胺纳米晶体眼用原位凝胶, 并考察其体外药物渗透性。**方法** 采用高压均质法制备布林佐胺纳米晶体。采用冷法制备布林佐胺纳米晶体眼用原位凝胶, 使用中心复合设计对布林佐胺纳米晶体眼用原位凝胶的处方进行优化。利用 Franz 扩散池法考察布林佐胺纳米晶体眼用原位凝胶在羊眼角膜上的渗透性。**结果** 采用 Soluplus 作为稳定剂, 其最佳质量浓度为 5.0 mg/mL, 制备的布林佐胺纳米晶体粒径分布、多分散性指数、Zeta 电位和物理稳定性均较理想。原位凝胶剂的最佳处方配比为: 羧甲基壳聚糖质量浓度为 5.0 mg/mL, 波洛沙姆 407 质量浓度为 200.0 mg/mL, 制备的布林佐胺纳米晶体眼用原位凝胶具有理想的黏度和凝胶化时间。布林佐胺纳米晶体眼用原位凝胶在羊眼角膜中的渗透滞后时间和渗透率均优于布林佐胺滴眼液。**结论** 制备的布林佐胺纳米晶体眼用原位凝胶处方合理, 工艺可行, 为布林佐胺的眼部给药提供一种更有效的途径。

关键词: 布林佐胺纳米晶体眼用原位凝胶; 布林佐胺; 处方; 黏度; 凝胶化时间; 渗透率

中图分类号: R283 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)06-1398-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.06.007

Preparation and permeability of brinzolamide nanocrystals *in situ* gels for ophthalmic delivery

DOU Ying, HU Hua, XIE Xiangyang, CHEN Zhilong

Department of Pharmacy, Chinese People's Liberation Army Central Theater Command General Hospital, Wuhan 430070, China

Abstract: **Objective** To prepare brinzolamide nanocrystals *in situ* gels and investigate its drug permeability *in vitro*. **Methods** Brinzolamide nanocrystals were prepared using high-pressure homogenization method. Brinzolamide nanocrystals *in situ* gels were prepared by cold method, and its formulation was optimized by central composite design. The permeability of brinzolamide nanocrystals *in situ* gels on the cornea of sheep eyes was investigated using Franz diffusion cell method. **Results** Using Soluplus as a stabilizer at optimized concentration of 5.0 mg/mL, the prepared brinzolamide nanocrystals *in situ* gels exhibited ideal particle size distribution, PDI, Zeta potential, and physical stability. The best prescription of brinzolamide nanocrystals *in situ* gels was Carboxymethyl chitosan concentration of 5.0 mg/mL and Poloxamer 407 concentration of 200.0 mg/mL. The prepared brinzolamide nanocrystals *in situ* gels exhibited ideal viscosity and gelation time. The lag time and permeability of brinzolamide nanocrystals *in situ* gels in sheep cornea were better than those of Brinzolamide Eye Drops. **Conclusion** The formulation of brinzolamide nanocrystals *in situ* gels is reasonable and the process is feasible, which provides a more effective way for the ophthalmic administration of brinzolamide.

Key words: brinzolamide nanocrystals *in situ* gels; brinzolamide; viscosity; gelation time; formulation; permeability

青光眼是一种由眼压升高导致的不可逆视神经损伤疾病, 其致盲率在眼科疾病中仅次于白内障, 位居第 2 位^[1]。目前降低眼压是唯一被证实能够有效延缓青光眼进展的治疗手段^[2]。布林佐胺滴眼液(商品名 Azopt®)于 1998 年 4 月 1 日获

得美国食品药品监督管理局批准上市, 用于治疗原发性、继发性开角型青光眼以和高眼压症。布林佐胺的作用机制是通过抑制眼部睫状体中碳酸酐酶的活性, 减少碳酸氢盐的生成, 从而降低房水分泌, 达到降低眼压的效果^[3]。然而, 布林佐胺的水

收稿日期: 2025-02-24

基金项目: 湖北省卫生健康科研基金资助(WJ2021M218)

作者简介: 窦莹, 女, 初级, 本科, 研究方向为医院药学。E-mail: dy_dorris2025@163.com

*通信作者: 陈志龙, 男, 中级, 硕士, 研究方向为医院药学。E-mail: 244377220@qq.com

溶性较差,布林佐胺滴眼液为混悬型,其原料药粒径较大($>10\mu\text{m}$),这限制了药物的溶出,进而影响其渗透和吸收^[4]。此外,溶液型滴眼液在给药后会因眨眼反射、泪液稀释、鼻泪管引流而迅速流失,导致药物在眼部的滞留时间短,治疗效果受限^[5]。纳米晶体是以表面活性剂和/或高分子聚合物作为稳定剂,通过特殊工艺将难溶性药物制备成纳米或亚微米级胶体水分散体,在提高难溶性药物溶出速度方面具有显著优势^[6]。原位凝胶是一种在正常条件下为澄清透明的水溶液,当环境条件(如 pH 值、温度或特定离子)发生变化时会发生溶液-凝胶相变^[7]。与滴眼液相比,原位凝胶在眼部的滞留时间更长,减少药物损失^[8]。将纳米晶体与原位凝胶技术结合,既可以提高药物的溶出速率,增加给药部位的药物浓度,又延长药物在眼部的滞留时间,从而提高药物的生物利用度^[9]。基于以上优势,本研究将布林佐胺制备成纳米晶体制成原位凝胶,为布林佐胺的眼部给药提供一种更有效的途径。

1 仪器与材料

CO 型实验型气流粉碎机(江苏思峻机械设备有限公司); Ultra Turrax 型高剪切乳化机(德国伊卡公司); AH100D 型高压均质机(上海弗鲁克流体机械制造有限公司); Zetasizer Nano ZS 型纳米粒度分析仪(英国马尔文公司); DV2T Brookfield 型旋转黏度计(美国 Brookfield 公司); TR-3000 型透皮扩散试验仪(上海玉研科学仪器有限公司)。

布林佐胺对照品(上海甄准生物科技有限公司,批号 ZT-27300,质量分数 99.4%);布林佐胺(旭富制药科技有限公司,批号 20240512,质量分数 98.8%);聚维酮 K30(PVP K30,博爱新开源医疗科技集团股份有限公司,批号 240615);羟丙甲基纤维素(HPMC E5,陶氏化学科技有限公司,批号 M153571);羟丙基纤维素(HPC SL,日本曹达株式会社,批号 4567HD415);聚山梨酯 80(Tween 80,湖北葛店人福药用辅料有限责任公司,批号 20240311);聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯聚乙二醇接枝共聚物(Soluplus,上海临辰医药科技有限公司,批号 230506F);泊洛沙姆 407(南京威尔药业集团股份有限公司,批号 20240511);羧甲基壳聚糖(相对分子质量 $1.9\times 10^5\sim 3.1\times 10^5$,脱乙酰度 75%~85%,厦门赛诺邦格生物科技股份有限公司,批号 20231204);甘露醇(青岛明月海藻集团有限

公司,批号 20240106);氯化钠(河北华晨药业集团有限公司,批号 20240208);苯扎氯铵(江西阿尔法高科药业有限公司,批号 240507);依地酸二钠(南京化学试剂股份有限公司,批号 230911);自制人工泪液(含有 NaCl 6.7 mg/mL、 NaHCO_3 2.0 mg/mL、KCl 1.5 mg/mL、 $\text{CaCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 0.08 mg/mL, pH 7.4);其他试剂均为分析级。

布林佐胺滴眼液,诺华制药公司,规格 1.0%(5 mL:50 mg),批号 24G14LF;羊眼(永安街畜禽定点屠宰厂)。

2 方法与结果

2.1 布林佐胺纳米晶体的制备

采用高压均质法制备布林佐胺纳米晶体^[10]。配制不同质量浓度的稳定剂溶液,每份溶液的体积为 50 mL;分别取经过气流粉碎机粉碎过的布林佐胺原料药(其粒径 D_{90} 小于 $20\mu\text{m}$) 2.0 g,加入到上述稳定剂溶液中,使用高剪切乳化机以 10 000 r/min 的转速对混合溶液进行剪切处理,持续时间为 10 min,之后将上述混悬液加入到高压均质机中,在 1 000 bar (1 bar= 1×10^5 Pa) 均质压力下均质处理,循环次数为 5 次,制得布林佐胺纳米晶体。将布林佐胺纳米晶体置于 2~8 ℃ 的环境中,并进行避光保存。

2.2 粒径、多分散性指数(PDI)和 Zeta 电位测定

使用马尔文 Zetasizer Nano ZS 纳米粒度分析仪测定布林佐胺纳米晶体的粒径分布、PDI 和 Zeta 电位。取布林佐胺纳米晶体溶液约 100 μL ,加入到一次性比色皿中,用蒸馏水稀释至 2.5 mL,通过动态光散射法测定粒径分布和 PDI。参数设置为:使用 He-Ne 激光源,功率 4 mW,波长 633 nm,散射角 173°,测定温度 25 ℃。另取布林佐胺纳米晶体溶液约 500 μL ,加入到 Zeta 电位样品池中,通过电泳光散射法测定 Zeta 电位。实验参数设置为:介电常数 80,折射率 1.333。每份样品均重复测定 3 次,取平均值。

2.3 布林佐胺纳米晶体稳定剂筛选

纳米晶体因其粒径小、表面积大,容易发生 Ostwald 熟化和颗粒团聚现象,会严重影响其稳定性,在纳米晶体的处方中通常需要添加稳定剂来防止这些现象的发生,而稳定剂的种类和质量浓度对纳米晶体的物理稳定性和体内行为有显著影响^[11]。本研究选择了常用的稳定剂 PVP K30、HPMC E5、HPC SL、Tween 80 和 Soluplus^[12],并

采用相同的工艺参数制备布林佐胺纳米晶体，通过测定布林佐胺纳米晶体的粒径分布、PDI 和 Zeta 电位，并在放置过程中观察其稳定性，从而对稳定剂的种类、浓度进行筛选，结果见表 1。

表 1 稳定剂种类筛选结果 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)
Table 1 The screening results of stabilizer types ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

稳定剂种类	稳定剂质量浓度/(mg·mL ⁻¹)	粒径分布/nm	PDI	Zeta 电位/mV	外观
—	—	—	—	—	颗粒立即聚集，并很快沉降
PVP K30	1.5	856.2±67.2	0.537±0.058	-3.5	呈现浑浊状态，并在 2 h 内发生沉淀
	2.5	791.6±63.1	0.543±0.042	-2.0	
	5.0	636.2±55.6	0.458±0.039	-2.7	
	10.0	584.3±31.7	0.417±0.038	-3.4	
HPMC E5	1.5	468.6±28.7	0.319±0.047	-2.8	在 1 h 内即形成了絮状物，并迅速沉淀
	2.5	513.9±24.9	0.358±0.041	-5.6	
	5.0	453.8±20.8	0.352±0.032	-5.7	
	10.0	435.3±19.6	0.293±0.021	-6.2	
HPC SL	1.5	913.6±84.7	0.568±0.059	-3.9	有浑浊聚集体，在静置 1 h 后出现了沉淀
	2.5	857.6±74.6	0.462±0.057	-2.6	
	5.0	841.3±78.1	0.514±0.043	-3.4	
	10.0	839.6±68.9	0.542±0.038	-3.6	
Tween 80	1.5	356.9±23.5	0.237±0.016	-8.6	外观呈淡蓝色，但储存过程形成聚集体，稳定性较差
	2.5	342.1±23.4	0.243±0.019	-9.6	
	5.0	316.9±18.6	0.237±0.025	-8.1	
	10.0	329.5±18.3	0.225±0.017	-7.6	
Soluplus	1.5	526.3±23.2	0.341±0.018	-10.6	外观呈淡蓝色，在储存过程中表现出较高的稳定性
	2.5	412.9±19.6	0.258±0.024	-10.1	
	5.0	318.6±20.2	0.209±0.017	-9.6	
	10.0	436.9±19.5	0.237±0.021	-9.7	

结果显示，稳定剂的种类和用量对布林佐胺纳米晶体的粒径分布、PDI、Zeta 电位和物理稳定性均具有显著影响，其中以 Soluplus 作为稳定剂制备的布林佐胺纳米晶体各项指标均较理想。推测是由于 Soluplus 为两亲性非离子型药用高分子材料，由聚乙烯己内酰胺、聚醋酸乙烯酯和聚乙二醇组成，这种独特的组成使其产生较长的脂肪酸链，这对于维持纳米晶体的长期物理稳定性至关重要，能够提供更高的稳定性，并降低相分离的风险；此外，Soluplus 能够在药物颗粒周围形成保护层，通过空间位阻作用有效抑制纳米晶体的聚集^[13]。基于以上实验结果，本研究确定采用 Soluplus 作为布林佐胺纳米晶体的稳定剂，选择其最佳质量浓度为 5.0 mg/mL。

2.4 布林佐胺纳米晶体眼用原位凝胶的制备

采用冷法制备布林佐胺纳米晶体眼用原位凝胶^[14]。依次称取甘露醇 3.0 g、氯化钠 0.8 g、苯扎氯铵 0.1 g 和依地酸二钠 0.2 g，加入到 150 mL 注射用水中，搅拌使其完全溶解；再按照处方比例称取适量羧甲基壳聚糖和泊洛沙姆 407，加入到上述溶液中，充分分散，并放置在 2~8 ℃条件下保存，过夜，得到透明状水凝胶溶液；将制备的布林佐胺纳米晶体缓慢加入水凝胶溶液中，并加水定容至 200 mL，搅拌 10 min，形成均匀透明状溶液，分装，即得。置于 2~8 ℃条件下保存。

2.5 黏度测定

使用旋转黏度计测定布林佐胺纳米晶体眼用原位凝胶在使用温度 (25±2) ℃条件下、生理温度

(34±2)℃条件下的黏度。每份样品重复测定 3 次,取平均值。

2.6 体外胶凝化时间测定

通过试管倒置法测定布林佐胺纳米晶体眼用原位凝胶从溶胶状态转变为凝胶状态所需的时间(体外胶凝化时间)^[15]。取一支内径为 10 mm 具塞试管,用胶塞密封试管口,在胶塞上打孔并插入一支精度为 0.1℃的温度计,确保温度计的玻璃泡完全浸没在凝胶溶液中。然后向试管中加入 4 mL 凝胶溶液,并塞紧胶塞。将试管放入水浴中,水浴温度设定为 34℃。每隔一段时间取出试管,并将其旋转至水平状态,观察凝胶化现象。当凝胶化现象出现时,记录所需的时间。每份样品重复测定 3 次,取平均值。

2.7 原位凝胶处方优化

基于前期初步实验结果,使用 Design Expert 软件中的中心复合设计,以羧甲基壳聚糖质量浓度(X_1)和泊洛沙姆 407 质量浓度(X_2)作为自变量,以原位凝胶在 25℃黏度(Y_1)、在 34℃黏度(Y_2)、凝胶化时间(Y_3)作为因变量,通过 13 次实验,优化原位凝胶处方。自变量水平值与因变量目标值见表 2,并测定其 25℃黏度、34℃黏度和凝胶化时间,结果见表 3。

表 2 自变量与因变量水平

Table 2 Level of independent and dependent variables		
水平	自变量	
	$X_1/(\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1})$	$X_2/(\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1})$
-1	4.0	100.0
0	7.0	200.0
+1	10.0	300.0

2.7.1 模型选择 利用中心复合设计对表 3 中的实验数据进行方差分析,采用线性回归(Linear)、双因素交互作用(2FI)、多元二次模型(Quadratic)分别对因变量 Y_1 (25℃黏度)、 Y_2 (34℃黏度)和 Y_3 (凝胶化时间)进行拟合分析,以调整 R^2 和预测 R^2 最大值为标准选择最优模型。确定 Y_1 采用多元二次模型进行拟合, Y_2 采用双因素交互作用模型进行拟合, Y_3 采用线性回归模型进行拟合,具体的拟合方程: $Y_1=140.14-1.74\times 10^{-4}X_1-0.11X_2+0.01X_1X_2-0.08X_1^2+5.24\times 10^{-4}X_2^2$ ($R^2=0.9730$); $Y_2=6\,750.69-152.52X_1+5.54X_2+1.14X_1X_2$ ($R^2=0.9517$); $Y_3=47.39+0.03X_1-0.11X_2$ ($R^2=0.9486$)。

表 3 中心复合设计和结果

Table 3 Results of experimental design					
试验号	自变量		因变量		
	X_1	X_2	Y_1	Y_2	Y_3
1	2.8	200	142.1	7 554.2	23
2	7.0	200	152.4	8 242.7	30
3	10.0	100	137.2	6 941.9	35
4	7.0	200	151.8	8 625.7	27
5	4.0	300	171.7	9 538.4	15
6	10.0	300	182.3	10 448.2	12
7	4.0	100	139.3	7 387.3	37
8	11.2	200	154.2	8 511.7	27
9	7.0	59	136.1	67 175.0	40
10	7.0	200	148.5	8 096.8	28
11	7.0	200	151.7	8 411.9	26
12	7.0	200	151.3	8 144.4	28
13	7.0	341	182.8	10 354.8	11

2.7.2 方差分析及效应曲面图绘制 羧甲基壳聚糖质量浓度(X_1)和泊洛沙姆 407 质量浓度(X_2)作为自变量,与原位凝胶的 25℃黏度(Y_1)、34℃黏度(Y_2)和凝胶化时间(Y_3)3 个因变量之间的方差分析,结果见表 4。此外,通过效应曲面图进一步阐释了这 2 个自变量与 3 个因变量之间的关系,结果见图 1。方差分析结果显示,羧甲基壳聚糖质量浓度(X_1)和泊洛沙姆 407 质量浓度(X_2)对原位凝胶在 25℃黏度(Y_1)有显著影响($P<0.05$),随着羧甲基壳聚糖、泊洛沙姆 407 质量浓度的增加,原位凝胶在 25℃时的黏度呈现增长趋势;泊洛沙姆 407 质量浓度(X_2)对原位凝胶在 34℃时的黏度(Y_2)有显著影响($P<0.05$),随着泊洛沙姆 407 质量浓度的增加,原位凝胶在 34℃时的黏度逐渐升高;对于原位凝胶的凝胶化时间(Y_3),泊洛沙姆 407 质量浓度(X_2)同样具有显著影响($P<0.05$),随着泊洛沙姆 407 质量浓度的增加,凝胶化时间逐渐缩短。

2.7.3 模型优化与验证 使用中心复合设计预测了原位凝胶剂的最佳处方配比为:羧甲基壳聚糖质量浓度为 5.0 mg/mL,泊洛沙姆 407 质量浓度为 200.0 mg/mL。按照该处方制备 3 批原位凝胶,测定黏度、凝胶化时间,见表 5。软件预测结果(25℃黏度为 152.6 cPs,34℃黏度为 8 312.6 cPs,凝胶时间 26 s)与实际结果基本一致,证明经优化的原位凝胶处方合理,预测模型准确性较高。

表 4 方差分析结果
Table 4 Results of ANOVA

因变量	来源	平方和	平均值	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
<i>Y</i> ₁	模型	2 936.13	587.23	50.47	<0.000 1
	<i>X</i> ₁	89.31	89.31	7.68	0.027 7
	<i>X</i> ₂	2 599.80	2 599.80	223.44	<0.000 1
	<i>X</i> ₁ <i>X</i> ₂	42.90	42.90	3.69	0.096 3
	<i>X</i> ₁ ²	3.29	3.29	0.28	0.611 5
	<i>X</i> ₂ ²	190.83	190.83	16.40	0.004 9
	残差	81.45	11.64		
	失拟项	70.53	23.51	8.61	0.032 2
	纯误差	10.92	2.73		
<i>Y</i> ₂	模型	1.55×10 ⁷	5.16×10 ⁶	59.10	<0.000 1
	<i>X</i> ₁	4.05×10 ⁵	4.05×10 ⁵	4.64	0.059 6
	<i>X</i> ₂	1.46×10 ⁷	1.46×10 ⁷	167.31	<0.000 1
	<i>X</i> ₁ <i>X</i> ₂	4.66×10 ⁵	4.66×10 ⁵	5.34	0.046 2
	残差	7.85×10 ⁵	8.72×10 ⁴		
	失拟项	6.08×10 ⁵	1.22×10 ⁵	2.74	0.175 4
	纯误差	1.78×10 ⁵	4.44×10 ⁴		
	总和	1.63×10 ⁷			
<i>Y</i> ₃	模型	924.82	462.41	92.28	<0.000 1
	<i>X</i> ₁	0.05	0.05	0.01	0.919 4
	<i>X</i> ₂	924.76	924.76	184.56	<0.000 1
	残差	50.11	5.01		
	失拟项	41.31	6.88	3.13	0.144 6
	纯误差	8.80	2.20		
	总和	974.92			

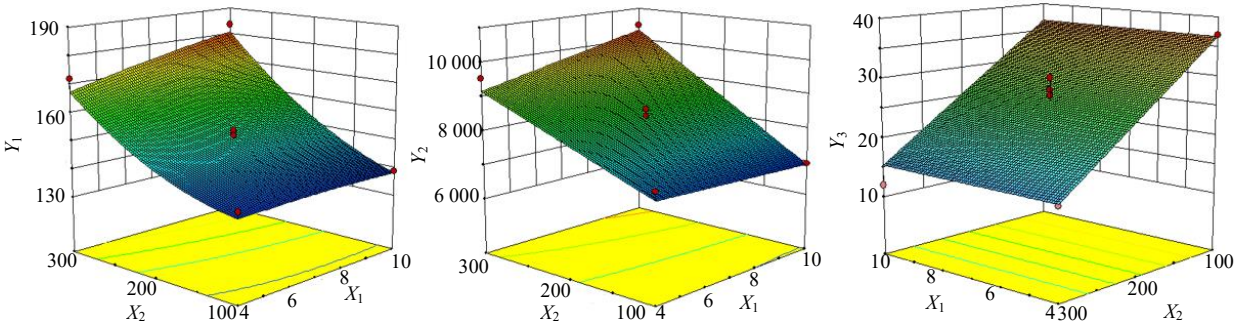


图 1 效应曲面图

Fig. 1 Effect surfaces

表 5 布林佐胺纳米晶体眼用原位凝胶性质测定结果

Table 5 Properties results of brinzolamide nanocrystals in situ gels

批号	25 ℃黏度/cPs	34 ℃黏度/cPs	凝胶时间/s
20240904-1	151.6	8 188.3	27
20240904-2	157.1	8 353.9	26
20240904-3	140.2	8 285.1	26

2.8 离体角膜渗透性比较

取新鲜羊眼,剥离其角膜,并用生理盐水清洗,去除血渍和异物后,将角膜固定在 Franz 扩散池的供给池与接收池之间,扩散面积为 0.672 cm²。在接收池中加入 12.0 mL 含 20% PEG400 的人工泪液,将水浴温度设定为 (34.0±0.5) °C,磁力搅拌转速设定为 100 r/min,随后在供给池的角膜上表面滴加布林佐胺纳米晶体眼用原位凝胶,在实验开始后 0.25、0.5、0.75、1、2、3、4、6、8、12 h 分别取出接收液 1.0 mL,并同时补充相同温度和相同体积的人工泪液。

采用 HPLC 法测定布林佐胺的质量浓度,其中色谱条件为: Hanbon Phecda C₁₈ 色谱柱 (250 mm×4.6 mm 5 μm),流动相为甲醇-水 (60:40),体积流量为 0.8 mL/min,检测波长为 254 nm,柱温为 30 °C,进样量为 20 μL^[16]。计算药物单位面积累积渗透量,并绘制曲线。同法测定布林佐胺滴眼液的药物单位面积累积渗透量。结果见图 2。结果显示,布林佐胺纳米晶体眼用原位凝胶组在角膜组织中的渗透滞后时间约为 0.25 h,而布林佐胺滴眼液组的渗透则有所延迟,渗透滞后时间为 0.5 h,说明布林佐胺纳米晶体眼用原位凝胶中药物能够快速穿透角膜屏障,其原因可能是纳米晶体增强了药物的

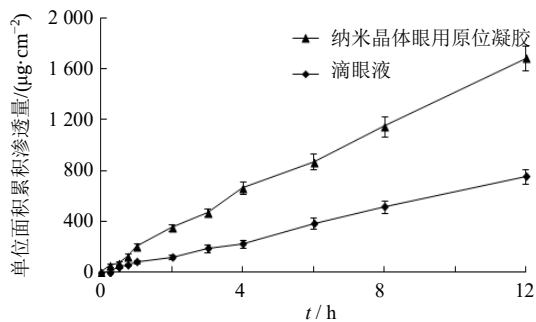


图 2 布林佐胺纳米晶体眼用原位凝胶单位面积累积渗透量-时间曲线 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 2 Cumulative permeation amount per unit area over time of brinzolamide nanocrystals in situ gels ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

溶解度;相比之下,滴眼液组的渗透时间显著延迟,这突显了难溶性药物混悬液在角膜透过性方面的挑战^[17]。

在药物渗透量方面,布林佐胺滴眼液组的渗透量为 (62.7±1.2) μg/(cm²·h),明显低于原位凝胶组的 (139.2±4.1) μg/(cm²·h),表明原位凝胶组的渗透能力显著优于滴眼液组。与滴眼液组相比,原位凝胶组在 12 h 单位面积累积渗透量增加了 224.2%,这一结果突出了原位凝胶在增强药物渗透方面的显著优势。见表 6。

表 6 渗透性能比较 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)
Table 6 Comparison of permeability ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	单位时间渗透量/(μg·cm ⁻² ·h ⁻¹)	12 h 单位面积累积渗透量/(μg·cm ⁻²)
布林佐胺纳米晶体眼用原位凝胶	139.2±4.1	1 684.4±98.5
布林佐胺滴眼液	62.7±1.2	751.3±54.8

3 讨论

为了增强布林佐胺的渗透性,提高药物生物利用度,发挥更好的药物治疗效果,国内外研究人员已将布林佐胺制成新型药物递送系统,如 Patil 等^[18]采用薄膜水合法将布林佐胺制成柔性纳米脂质体,该药物递送系统几乎无刺激性,且可持续缓慢释药,且与市售制剂相比,体外表现出较高的药物渗透性,但柔性纳米脂质体存在稳定性较差,不易长期保存的缺点。李敏姝等^[19]以聚乙烯吡咯烷酮 K90 作为载体材料将布林佐胺制成微创可溶性微针贴片,该药物递送系统具有载药量大、释药速率快、药物渗透率高等优势,但微针机械强度较大,易损伤角膜,给药顺应性较差,无法反复多次给药。Bagul

等^[20]采用乳化溶剂蒸发法将布林佐胺制备成纳米海绵,并进一步以波洛沙姆 407 作为载体制成原位凝胶,该制剂对眼部刺激性小,生物相容性良好,且体外表现出较高的药物渗透性,但纳米海绵生产工艺复杂,且需要特殊设备,不利于工业化生产。Tambe 等^[21]以羟丙甲纤维素和泊洛沙姆作为载体材料,采用热熔挤出法将布林佐胺制成眼用植入剂,该制剂可以显著提高药物的溶解度和药物溶出速率,并延长药物滞留时间,但植入剂对眼部会产生持续的刺激性,存在安全性问题,不利于临床应用。Dubey 等^[22]以壳聚糖和果胶作为载体,采用聚电解质复合凝聚法将布林佐胺制成黏附纳米胶囊,该药物递送系统与市售制剂相比,具有较长的滞留

时间和较强的药物缓释能力,并表现出良好的降低眼压效果,但纳米胶囊制备工艺复杂,需要高精度设备,难以产业化生产。本研究以 Soluplus 作为稳定剂将布林佐胺制成纳米晶体,并采用羧甲基壳聚糖和泊洛沙姆 407 作为载体材料将布林佐胺纳米晶体制成眼用原位凝胶药物递送系统,结果显示,布林佐胺纳米晶体眼用原位凝胶具有理想的黏度和凝胶化时间,在羊眼角膜中的渗透滞后时间和渗透率均优于布林佐胺滴眼液。制备的布林佐胺纳米晶体眼用原位凝胶具有物理稳定性好、制备工艺简单、药物渗透率高等优势,有望成为布林佐胺的眼部给药的新途径。

泊洛沙姆 407 是一种聚氧乙烯-聚氧丙烯-聚氧乙烯三嵌段共聚物,其分子结构的两端、内部含有大量的羟基,当其溶液浓度较高时,对温度具有明显的响应性,能够形成凝胶,从而延长药物在眼部的停留时间,提高药物的生物利用度。然而,高浓度的泊洛沙姆 407 可能对角膜造成损伤,这在一定程度上限制了它在眼用制剂中的应用^[23]。相比之下,羧甲基壳聚糖是一种具有良好生物相容性和可降解性的天然多糖衍生物,具有抗菌、药物缓释等功能,且对眼部组织的刺激性较小^[24]。将羧甲基壳聚糖与泊洛沙姆 407 结合使用,可以显著改善凝胶的机械性能和稳定性^[25]。本研究开发的原位凝胶制剂在室温(25℃)条件下呈液态,其黏度约为 150 cPs,这种低黏度特性使得凝胶能够轻松通过滴管进行给药;当该凝胶滴入眼部后,随着温度升高至 34℃(接近人体眼部温度),会迅速发生凝胶化反应,并在用药部位形成稳定的凝胶结构,延长药物在眼部的停留时间,减少药物流失,提高药物的局部浓度。通过优化泊洛沙姆 407 和羧甲基壳聚糖的比例,可以开发出更安全、有效的新型眼用凝胶制剂,用于治疗青光眼、干眼症、眼部感染等多种眼部疾病。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 曹迎雪,麦小妹,石乐,等.青光眼中神经退行性病变的机制研究和治疗进展[J].眼科学报,2024,39(8):402-408.
- [2] 杨洁,何媛,刘瀛,等.降眼压药物对青光眼患者眼表影响的研究进展[J].国际眼科杂志,2023,23(11):1826-1830.
- [3] Lusthaus JA, Goldberg I. Brimonidine and brinzolamide for treating glaucoma and ocular hypertension; a safety evaluation[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2017, 16(9): 1071-1078.
- [4] Mahboobian M M, Seyfoddin A, Rupenthal I D, et al. Formulation development and evaluation of the therapeutic efficacy of brinzolamide containing nanoemulsions[J]. *Iran J Pharm Res*, 2017, 16(3): 847-857.
- [5] Chaiwut C, Tadtong S, Akachaipaibul P, et al. Thermosensitive in situ ophthalmic gel for effective local delivery and antifungal activity of ketoconazole nanoparticles[J]. *Gels*, 2024, 11(1): 13.
- [6] 田阳,彭一凡,张志伟,等.纳米晶体药物制备技术的研究进展[J].药学学报,2021,56(7):1902-1910.
- [7] 李颖,汤湛,王俏.眼用原位凝胶研究进展[J].中国药理学杂志,2015,50(14):1174-1179.
- [8] Ahmed S, Amin M M, Sayed S. Ocular drug delivery: A comprehensive review[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2023, 24(2): 66.
- [9] Maddiboyina B, Jhawar V, Desu P K, et al. Formulation and evaluation of thermosensitive flurbiprofen in situ nano gel for the ocular delivery[J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2021, 32(12): 1584-1597.
- [10] Sayyad P, Jha S, Sharma R, et al. Unveiling the potential of nanosuspension formulation strategy for improved oral bioavailability of gefitinib[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2025, 26(2): 59.
- [11] 陈煥,叶凡,柯俊雄,等.纳米晶体稳定性影响因素及稳定化措施研究进展[J].中国药理学杂志,2023,58(5):385-390.
- [12] Jacob S, Kather F S, Boddu S H S, et al. Nanosuspension innovations: Expanding horizons in drug delivery techniques[J]. *Pharmaceutics*, 2025, 17(1): 136.
- [13] Alshweiat A, Abu-Alkebash E, Abuawad A, et al. Preparation and characterization of soluplus-based nanosuspension for dissolution enhancement of indomethacin using ultrasonic assisted precipitation method for formulation and Box-Behnken design for optimization[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2024, 50(10): 878-891.
- [14] 王丽娟,朱照静.泊洛沙姆407温度敏感型原位凝胶的研究进展[J].中国药理学杂志,2009,44(4):245-248.
- [15] 冯天琪,王春丽,王思瑶,等.壳聚糖/泊洛沙姆复合温敏水凝胶的制备[J].吉林农业大学学报,2021,43(6):679-684.
- [16] Wu W, Li J, Wu L, et al. Ophthalmic delivery of brinzolamide by liquid crystalline nanoparticles: in vitro and in vivo evaluation[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2013, 14(3): 1063-1071.
- [17] Chan P S, Xian J W, Li Q, et al. Biodegradable thermosensitive

- PLGA-PEG-PLGA Polymer for non-irritating and sustained ophthalmic drug delivery [J]. *AAPS J*, 2019, 21(4): 59.
- [18] Patil R K, Srivastava V, Bhawale R, *et al*. Revamping the corneal permeability and antiglaucoma therapeutic potential of brinzolamide using transiosomes: Optimization, *in vitro* and preclinical evaluation [J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2024, 19(11):947-964.
- [19] 李敏姝, 于翔, 金义光, 等. 眼用微创布林佐胺可溶性微针 [J]. *药学学报*, 2021, 56(3): 849-854.
- [20] Bagul U S, Nazirkar M V, Mane A K, *et al*. Fabrication of architectonic nanosponges for intraocular delivery of brinzolamide: An insight into QbD driven optimization, *in vitro* characterization, and pharmacodynamics [J]. *Int J Pharm*, 2024, 650: 123746.
- [21] Tambe S, Jain D, Rawat R, *et al*. MeltSerts technology (brinzolamide ocular inserts via hot-melt extrusion): QbD-steered development, molecular dynamics, *in vitro*, *ex vivo* and *in vivo* studies [J]. *Int J Pharm*, 2023, 648: 123579.
- [22] Dubey V, Mohan P, Dangi J S, *et al*. Brinzolamide loaded chitosan-pectin mucoadhesive nanocapsules for management of glaucoma: Formulation, characterization and pharmacodynamic study [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 152: 1224-1232.
- [23] Almeida H, Amaral M H, Lobão P, *et al*. Applications of poloxamers in ophthalmic pharmaceutical formulations: An overview [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2013, 10(9): 1223-1237.
- [24] Alhowyan A A, Kalam M A, Iqbal M, *et al*. Mesoporous silica nanoparticles coated with carboxymethyl chitosan for 5-fluorouracil ocular delivery: characterization, *in vitro* and *in vivo* studies [J]. *Molecules*. 2023, 28(3): 1260.
- [25] Pardeshi S R, More M P, Patil P B, *et al*. Statistical optimization of voriconazole nanoparticles loaded carboxymethyl chitosan-poloxamer based in situ gel for ocular delivery: *In vitro*, *ex vivo*, and toxicity assessment [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2022, 12(12): 3063-3082.

【责任编辑 解学星】