

以玻璃酸钠为媒介对氯霉素在滴眼液中释放的影响

李琦^{1,2}, 王凤山¹, 凌沛学¹, 张天民¹ (1. 山东大学药学院, 山东 济南 250012; 2. 山东省胸科医院药剂科, 山东 济南 250013)

摘要 目的: 研究以玻璃酸钠为媒介对氯霉素在滴眼液中释放的影响因素。方法: 配制各影响因素不同的氯霉素溶液, 采用改良的 Franz 扩散池, 测定药物的渗透速率。结果: 增加溶液的黏度能减慢氯霉素的释放速率, 其释放速率随着玻璃酸钠浓度的增加而降低, 随着氯霉素浓度的增加而提高。结论: 氯霉素在滴眼液中的释放速率与溶液的黏度和药物浓度有关, 但通过增加溶液黏度使药物达到缓释的方法是有限度的。

关键词 玻璃酸钠; 氯霉素; 药物释放

中图分类号: TQ460.6 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2007)02-0100-02

Influence of sodium hyaluronate as vehicle on chloramphenicol release in eye drops

LI Qi^{1,2}, WANG Feng-shan¹, LING Pei-xue¹, ZHANG Tian-min¹ (1. Pharmacy School of Shandong University, Jinan 250012, China; 2. Department of Pharmacy, The Chest Hospital of Shandong Province, Jinan 250013, China)

ABSTRACT Objective: To study the influence factors of chloramphenicol release with sodium hyaluronate as vehicle in eye drops. **Methods:** The penetration rates of chloramphenicol were determined with modified Franz diffusion cell in solutions with different influence factors. **Results:** The increase of solution viscosity could decrease the release rate of chloramphenicol. The release rates of chloramphenicol decreased with the concentrations of sodium hyaluronate increased and increased with the concentrations of chloramphenicol increased. **Conclusion:** The release rate of chloramphenicol in eye drops is concerned with viscosity of solution and drug concentration, but there is a limite to the drug sustained release by increasing viscosity of solution.

KEY WORDS solution hyaluronate; chloramphenicol; drug release

玻璃酸(hyaluronic acid, HA)是广泛存在于动物组织中的一种高分子糖胺聚糖,由N-乙酰氨基葡萄糖和葡萄糖醛酸为双糖单位重复交替连接而成。医药应用中多使用其钠盐,即玻璃酸钠(sodium hyaluronate, SH)。作为药物媒介(vehicle),SH已被用于多种药物制剂,尤其是在滴眼液中得到广泛应用。国内最早应用于氯霉素滴眼液^[1],在临床中取得了良好的疗效,使制剂不仅具有良好的生物相容性,而且能够明显延长在用药部位的存留时间,提高生物利用度,降低不良反应。因此,研究SH作为媒介对氯霉素在滴眼药中释放的影响因素是有意义的。本实验通过溶液黏度、药物浓度、SH浓度三个方面考察对氯霉素释放的影响。

1 仪器与试剂

Agilent8453 紫外可见分光光度计(美国安捷伦公司),毛细管黏度计(上海亚太技术玻璃公司),

SYD-265C 石油产品运动黏度测定器(上海昌吉地质仪器有限公司),Franz 扩散池(山东省化工研究院玻璃仪器厂),玻璃纸(半透膜, M_r 截留值 1.0×10^4)。

氯霉素(东北制药总厂,批号:20020425),SH(山东福瑞达生物化工有限公司,相对分子质量 M_r 为 135.5×10^4 ,批号:20010907),羧甲基纤维素钠(CMC-Na,中国医药集团上海化学试剂公司,批号:20020425)。

2 方法

2.1 氯霉素溶液的配制 以 pH 6.77 的硼酸盐缓冲液为溶剂,按照表 1 配制各不同的氯霉素溶液,同时按中国药典 2005 年版附录 VI G 黏度测定法测定其在 25 °C 时的运动黏度。

2.2 渗透实验 采用 Franz 扩散池,将玻璃纸固定于扩散池底端,扩散面积 5.39 cm^2 。精密量取药物溶液 5 mL 于扩散池中。接受液为 pH 6.77 的硼酸盐缓冲液 200 mL,电磁定速搅拌。分别于 0.5、1.0、

1.5、2.0、2.5、3.0、4.0、6h 从接受池中抽取 5 mL 溶液,同时补充等体积接受液。所取接受液于 278 nm 处测定氯霉素的紫外吸收,吸收系数 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 为 298^[2], 计算药物浓度。根据公式求出氯霉素的累积渗透量 Q_n ,式中 V_0 为接受液总体积, V 为取样量, q_n 为第 n 次实测的渗透量, q_i 为第 n 次前每次测得的渗透量。以单位面积平均累积渗透量 Q 对时间 t 进行回归,回归方程中的斜率为其平均渗透速率。

$$Q_n = V_0/V \times q_n + \sum_{i=1}^{n-1} q_i$$

3 结果

实验结果见表 1 ~ 表 3。

由表 1 可知,加入高分子化合物可以增加溶液的黏度。由于 SH 的 M_r 较大,平均 M_r 一般为 $10^5 \sim$

10^7 ^[3],其增黏作用明显高于 CMC - Na。溶液黏度差别小于 5% 可认为没有明显差异,保持 SH 浓度相同,氯霉素浓度的改变没有使溶液黏度发生明显变化;氯霉素浓度相同时,溶液黏度则随着 SH 浓度的增加而明显提高。

表 1 不同氯霉素溶液的组成 (g/100mL) 及运动黏度

样品号	氯霉素	SH	CMC - Na	运动黏度 (mm ² /s)
1	0.25			0.9
2	0.25	0.09		20.4
3	0.25		0.62	20.2
4	0.35	0.09		20.2
5	0.15	0.09		20.5
6	0.25	0.18		86.0
7	0.25	0.27		232.9

表 2 不同氯霉素溶液的单位面积累积渗透量 (mg/cm²) ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

样品号	时间/h							
	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	4.0	6.0
1	0.221 ± 0.013	0.419 ± 0.019	0.617 ± 0.025	0.814 ± 0.035	0.995 ± 0.046	1.173 ± 0.052	1.498 ± 0.064	2.074 ± 0.087
2	0.165 ± 0.006	0.271 ± 0.008	0.379 ± 0.011	0.482 ± 0.011	0.588 ± 0.010	0.690 ± 0.010	0.883 ± 0.010	1.250 ± 0.026
3	0.159 ± 0.008	0.275 ± 0.014	0.387 ± 0.018	0.496 ± 0.020	0.560 ± 0.025	0.699 ± 0.025	0.888 ± 0.033	1.248 ± 0.040
4	0.202 ± 0.015	0.385 ± 0.023	0.565 ± 0.030	0.741 ± 0.039	0.913 ± 0.047	1.083 ± 0.056	1.401 ± 0.070	2.000 ± 0.090
5	0.073 ± 0.006	0.140 ± 0.007	0.210 ± 0.001	0.281 ± 0.001	0.339 ± 0.014	0.409 ± 0.013	0.527 ± 0.010	0.783 ± 0.015
6	0.116 ± 0.008	0.204 ± 0.006	0.294 ± 0.007	0.382 ± 0.010	0.472 ± 0.015	0.555 ± 0.015	0.749 ± 0.022	1.061 ± 0.020
7	0.116 ± 0.005	0.204 ± 0.009	0.285 ± 0.008	0.373 ± 0.010	0.455 ± 0.011	0.537 ± 0.009	0.699 ± 0.009	1.004 ± 0.010

表 3 不同氯霉素溶液单位面积累积渗透量对时间的回归方程

样品号	$Q-t$ 回归方程	r	J (mg/cm ² · h)
1	$Q = 0.339t + 0.110$	0.997	0.339
2	$Q = 0.198t + 0.082$	0.999	0.198
3	$Q = 0.197t + 0.088$	0.999	0.197
4	$Q = 0.327t + 0.072$	0.999	0.327
5	$Q = 0.128t + 0.016$	1.000	0.128
6	$Q = 0.173t + 0.035$	1.000	0.173
7	$Q = 0.162t + 0.044$	1.000	0.162

r : 相关系数; J : 平均渗透速率

由表 3 可知,溶液 2 和 3 的平均渗透速率基本没有差别并且均比溶液 1 慢,表明增加溶液黏度可对氯霉素产生缓释作用,黏度相同的氯霉素溶液其释放速率相同。由溶液 4、2、5 可知,SH 浓度相同时,氯霉素的释放速率随其浓度的增加而提高。由溶液 2、6、7 还可看出,氯霉素浓度相同,其释放速率则随 SH 浓度的增加而降低,表明 SH 的浓度越高或者说溶液黏度越高对氯霉素的缓释能力越强,但过高的 SH 浓度或溶液黏度对氯霉素缓释作用的提高不再显著。

4 讨论

氯霉素滴眼液是目前应用最广泛的滴眼液之

一,但由于结膜囊内的体积小以及泪液的稀释作用,造成药物存留量小、作用时间短,限制了疗效的发挥。通过加入高分子化合物如 SH、CMC - Na^[4] 等增加药液的黏度,可延长药物在眼内的存留时间。通过本实验可以看到,氯霉素溶液中加入高分子化合物还能对其产生缓释作用。在实验中还发现加入 SH 的氯霉素溶液其透明度明显好于加入 CMC - Na 的溶液。浓度差是药物释放的动力,药物浓度越高其释放速率越快。氯霉素浓度相同,其释放速率随 SH 浓度的增加或溶液黏度的增加而降低,但通过增加溶液黏度使药物达到缓释的方法是有限度的,过高的黏度还可能超出合适的临床应用范围,目前加入氯霉素滴眼液中的 SH 质量浓度一般为 1g/L 左右。

参考文献:

[1] 凌沛学,张琦新,贺艳丽. 润舒滴眼液及其制作方法 [P]. CN93 111 305. 9.
 [2] 中国药典 2000 年版,二部 [S]. 2000:929.
 [3] 凌沛学. 透明质酸 [M]. 北京:中国轻工业出版社,2000:2.
 [4] 廖成. 复方氯霉素滴眼液的研制 [J]. 中国药业,2000,9 (3):34.