

# 左氧氟沙星和曲安奈德双载药眼用凝胶的制备<sup>Δ</sup>

樊莲莲<sup>1\*</sup>, 杨青青<sup>2</sup>, 徐翰林<sup>2</sup>, 张培雯<sup>1</sup>, 苏文成<sup>1</sup>, 黄亚<sup>1</sup>, 陈宏<sup>1</sup>(1.德阳市人民医院, 四川德阳 618000; 2.四川大学华西药学院, 成都 610041)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)22-3125-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.22.30

**摘要** 目的:制备左氧氟沙星和曲安奈德双载药眼用凝胶。方法:以盐酸左氧氟沙星和醋酸曲安奈德为主药、卡波姆940P为凝胶基质、羟丙甲纤维素(HPMC K4M)为增黏剂,制备左氧氟沙星和曲安奈德双载药眼用凝胶。以凝胶的溶散时间为指标,采用单因素试验筛选处方中卡波姆940P和HPMC K4M的浓度;测定所制双载药眼用凝胶的溶散时间、黏度和2种主药的含量。结果:双载药眼用凝胶处方中卡波姆940P的浓度为0.4%、HPMC K4M的浓度为1.2%。所制双载药眼用凝胶的溶散时间不低于24 h,黏度为1 142.67 Pa·s;盐酸左氧氟沙星含量占标示量的97.3%(RSD=0.84%, n=3),醋酸曲安奈德含量占标示量的92.97%(RSD=1.32%, n=3)。结论:成功制得左氧氟沙星和曲安奈德双载药眼用凝胶。

**关键词** 左氧氟沙星;曲安奈德;眼用凝胶

## Preparation of Levofloxacin and Triamcinolone Acetonide Double-loaded Ophthalmic Gel

FAN Lianlian<sup>1</sup>, YANG Qingqing<sup>2</sup>, XU Hanlin<sup>2</sup>, ZHANG Peiwen<sup>1</sup>, SU Wencheng<sup>1</sup>, HUANG Ya<sup>1</sup>, CHEN Hong<sup>1</sup>(1. Deyang Municipal People's Hospital, Sichuan Deyang 618000, China; 2. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To prepare Levofloxacin and triamcinolone acetonide double-loaded ophthalmic gel. METHODS: Using levofloxacin hydrochloride and triamcinolone acetonide as main components, carbopol-940P as base material, HPMC K4M as tackifier, Levofloxacin and triamcinolone acetonide double-loaded ophthalmic gel was prepared. Using dissolution time as index, the contents of carbopol-940P and HPMC K4M were determined by single factor test, and dissolution time, viscosity and the contents of 2 main components were also determined. RESULTS: The concentrations of carbopol-940P and HPMC K4M were 0.4% and 1.2%, separately. The dissolution time was more than 24 h and viscosity was 1 142.67 Pa·s. The content of levofloxacin hydrochloride was 97.3% of labelled amount (RSD=0.84%, n=3), and that of triamcinolone acetonide was 92.97% of labelled amount (RSD=1.32%, n=3). CONCLUSIONS: Levofloxacin and triamcinolone acetonide double-loaded ophthalmic gel has been prepared successfully.

**KEYWORDS** Levofloxacin; Triamcinolone acetonide; Ophthalmic gel

随着老龄化社会的到来,与年龄相关的白内障疾病发病率也随之增加。白内障摘除联合人工晶体植入术是目前治疗白内障最有效的手段,预计到2020年全国需要白内障手术的老年患者将达到600万。然而,因围术期抗原刺激、手术应激、术后操作不当等因素引起的感染及非感染性炎症,严重者会导致视力下降,甚至失明<sup>[1-2]</sup>。因此,对于白内障手术等眼科手术,围术期预防性使用抗菌药物及抗炎药物显得十分必要。

曲安奈德作为一种长效的糖皮质激素,可缓解炎症和早期毛细血管扩张,局部应用具有较强的抗炎、抗增生和抗过敏作用<sup>[3]</sup>。针对白内障术后常见细菌,第三代喹诺酮类抗菌药左氧氟沙星对革兰阴性菌、部分革兰阳性菌和厌氧菌有强大抗菌作用,且副作用发生率低,适用于各种感染性疾病的治疗<sup>[4]</sup>。根据我国2015年《抗菌药物临床应用指导原则》,对眼科I、II类切口手术,例如白内障、青光眼或角膜移植、泪囊手术、眼穿通伤等,明确规定只能局部滴眼液<sup>[5]</sup>。其主要原因为静脉给药到达眼部有效部位需通过血-房水屏障和血-视网膜屏障两部分,使其无法发挥抗菌药物的杀菌及抑菌效果<sup>[6]</sup>。目前市售的

妥布霉素或左氧氟沙星滴眼液,滴入眼部易被眼泪稀释流出、作用时间较短,无法保证对眼部局部细菌的杀菌及抑菌效果。因此本研究预设计一种眼用制剂左氧氟沙星和曲安奈德双载药眼用凝胶,以专门用于眼科I、II类手术局部感染的预防及治疗。

### 1 材料

#### 1.1 仪器

pHS-3C酸度计(方舟科技有限公司);MS分析天平(梅特勒-托利多有限公司);DV-C数显黏度计(Rookfield博勒仪器有限公司);Alltech2426-201梯度洗脱高效液相色谱仪(美国Alltech公司)。

#### 1.2 药品与试剂

盐酸左氧氟沙星原料药(上虞京新药业有限公司,批号:2010R005073,纯度:99.4%);醋酸曲安奈德原料药(天津天药业股份有限公司,批号:NTAC150101,纯度:99.3%);盐酸左氧氟沙星对照品、醋酸曲安奈德对照品(中国食品药品检定研究院,批号:130455-201005、100125-201105,纯度:98.6%、97.8%);卡波姆940P(Lubrizol Advanced Materials Europe B.V. B.A,批号:0101616771);羟丙甲纤维素(HPMC K4M,上海楷洋生物技术有限公司,批号:RF3327G310);水为纯化水,其余试剂均为分析纯。

Δ 基金项目:四川大学德阳校市科技合作专项资金计划项目(No. HZYF-201406)

\* 主管药师。研究方向:临床药学、药理学。电话:0838-2418451。E-mail:lianhuafll@163.com

## 2 方法与结果

### 2.1 空白凝胶

2.1.1 卡波姆940P浓度的筛选 量取10 ml纯化水,精密称取适量卡波姆940P,均匀洒在液面上,溶胀过夜,稍加搅拌制得澄清溶液,分别制成浓度为0.2%、0.3%、0.4%、0.5% (g/ml,下同)的卡波姆940P溶液。记录初始pH;用三乙醇胺调节pH至4.0后,观察性状;再调节pH至7.4,观察最终性状,结果见表1。

表1 不同卡波姆940P浓度的空白凝胶性状变化

Table 1 Characters change of blank gel with different concentration of carbopol-940P

卡波姆940P浓度,%	卡波姆940P用量,mg	初始pH	pH4.0时性状	pH7.4时性状
0.2	19.89	3.46	液态	液态
0.3	30.28	3.25	液态	凝胶
0.4	39.37	3.17	液态	凝胶
0.5	50.29	3.06	液态	凝胶

由表1可知,卡波姆940P的浓度越大,初始pH越低,这是因为随着卡波姆940浓度的增加,羧基的浓度也提高,从而电离出大量的H<sup>+</sup>,酸性增强。当卡波姆940P浓度为0.2%时,浓度过低,失去了pH的敏感性,无法形成凝胶,始终保持液态;当浓度为0.3%、0.4%、0.5%时,所制凝胶对pH敏感,调节pH至4.0时为液态,pH为7.4时为凝胶。同时当卡波姆940P浓度为0.3%时,由于其用量较少,也减少了卡波姆自身的刺激性。因此,确定凝胶处方中卡波姆940P的较优浓度为0.3%。

2.1.2 HPMC K4M浓度的筛选 (1)量取10 ml纯化水,加入0.03 g卡波姆940P,均匀洒在液面上。再精密称取适量HPMC K4M,均匀洒在液面上,溶胀过夜,搅拌混合均匀。记录初始pH,用三乙醇胺调节pH,记录溶液无流动性时凝胶的pH及凝胶性状,结果见表2。

表2 不同HPMC K4M浓度的空白凝胶性状变化

Table 2 Characters change of blank gel with different concentration of HPMC K4M

HPMC K4M浓度,%	HPMC K4M用量,mg	初始pH	成稠厚凝胶时pH	性状
0.5	50.08	3.54	5.03	微黏、流动正常
1.0	100.47	3.56	4.89	微黏、流动正常
1.5	150.49	3.59	3.97	黏性大、不易流动

由表2可知,HPMC K4M的加入并不会明显改变溶液的初始pH。当HPMC K4M浓度达到1.5%时,增黏的效果过强,稍加改变pH,黏性就会变得很大;当HPMC K4M浓度为0.5%、1.0%时均可形成稠厚凝胶,且pH变化较小,均能符合要求。

(2)取5 ml小试管,加入2 ml现配的人工泪液(6.7 g氯化钠、2.0 g碳酸氢钠、0.08 g二水合氯化钙,加至烧杯中,用纯化水溶解后移至1 L量瓶中,加纯化水定容,37℃下保温<sup>[7]</sup>),分别滴入约200 μl的空白凝胶A(0.3%卡波姆940P+0.5% HPMC K4M)和空白凝胶B(0.3%卡波姆940P+1.0% HPMC K4M),肉眼观察凝胶的胶凝情况和溶散时间(以溶散时间为胶凝能力的指标)。结果发现,空白凝胶A和空白凝胶B分别滴入人工泪液后,立即胶凝成椭圆状的胶团,随后胶团逐渐溶散,分散成溶液,溶散时间分别为3、4 h,表明后者具有更好的胶凝能力。由于眼部特殊的生理结构和局部环境,为确保达到生理pH(7.2~7.4)时<sup>[8]</sup>,凝胶能具备较高的黏性及滞留时间,最终选

择HPMC K4M的浓度为1.0%。

### 2.2 双载药眼用凝胶的制备与处方优化

2.2.1 双载药眼用凝胶的制备 按“2.1”项下筛选的处方制备0.3%卡波姆940P和1.0% HPMC K4M溶液,先加入盐酸左氧氟沙星,待其搅拌溶解后(溶液由透明变为黄色),再加入醋酸曲安奈德,最后用三乙醇胺调节pH为4.8,即得双载药眼用凝胶。

2.2.2 双载药眼用凝胶溶散时间的测定 按“2.1.2”项下方法检测双载药眼用凝胶滴入人工泪液后的溶散时间。结果双载药眼用凝胶溶液滴入人工泪液后立即形成凝胶,溶散时间为2 h,速度快于空白凝胶的溶散时间4 h,表明药物对凝胶的pH和黏度有相当大的影响,需要对双载药眼用凝胶的处方作进一步优化。

2.2.3 处方优化 按“2.2.1”项下方法制备双载药眼用凝胶,照“2.1”项下优化方法对卡波姆940P的浓度(0.3%、0.4%、0.5%)和HPMC K4M的浓度(1.0%、1.2%、1.4%)进行优化。结果卡波姆940P浓度为0.4%时制备得到的双载药眼用凝胶具有较好的黏性和流动性,HPMC K4M浓度为1.2%时制备得到的双载药眼用凝胶具有较好的黏性和流动性,且在人工泪液中24 h内未溶散,满足本项目的设计要求。

2.2.4 凝胶黏度的测定 按“2.2.3”项下优化的处方平行制备双载药眼用凝胶3批,加入至旋转黏度计的转筒内,液面以刚好没过悬吊式转子的上部为准,水浴控温至25℃,4号阻流棒以12 r/min的速度旋转,记录黏度。结果3批双载药眼用凝胶的黏度分别为1 142、1 146、1 140 Pa·s,满足本研究的设计要求。

### 2.3 含量测定<sup>[9]</sup>

2.3.1 溶液的制备 取盐酸左氧氟沙星对照品适量,精密称定,加0.1 mol/L盐酸溶液溶解并稀释成0.12 mg/ml的溶液。取醋酸曲安奈德对照品适量,精密称定,加甲醇溶解并定量稀释成0.60 mg/ml的溶液;精密量取10 ml,置于50 ml量瓶中,用甲醇-水(60:40)稀释至刻度,摇匀。分别取醋酸曲安奈德对照品与盐酸左氧氟沙星对照品适量,精密称定,置于同一量瓶中,加入甲醇-0.1 mol/L盐酸(40:60)溶解并稀释至刻度,即得每1 ml含0.12 mg醋酸曲安奈德与0.12 mg盐酸左氧氟沙星的混合对照品溶液。

2.3.2 色谱条件与系统适用性试验 采用高效液相色谱法测定药物浓度。色谱柱:Dikma Diamonsil<sup>®</sup> C<sub>18</sub>(150 mm×4.6 mm, 5 μm),流动相:A相为三氟乙酸-乙腈-水(0.1:10:90, V/V/V),B相为乙腈-水(80:20, V/V),梯度洗脱(0 min时85%A相,10~15 min时30%A相,15~30 min时85%A相),流速:1.0 ml/min,柱温:25℃,检测波长:226 nm,进样量:20 μl。在此色谱条件下,盐酸左氧氟沙星的出峰时间约为5 min,醋酸曲安奈德的出峰时间约为17 min,二者的峰形良好,且分离度大于1.5,表明此检测条件可同时测定盐酸左氧氟沙星和醋酸曲安奈德含量。色谱图见图1。

2.3.3 方法学考察 按方法学考察相关方法进行试验。以质量浓度(c)为横坐标、峰面积(A)为纵坐标进行线性回归分析,结果左氧氟沙星的回归方程为A=31 112c-3 873.7(r=0.999 9),线性范围为50~800 μg/ml;日内RSD为1.66%~2.54%(n=5),日间RSD为1.39%~1.82%(n=5);回收率为

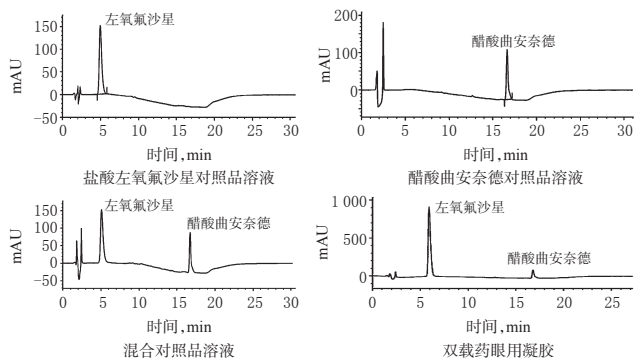


图1 高效液相色谱图

Fig 1 HPLC chromatograms

98.46%~101.15% (RSD为0.84%~1.41%,  $n=5$ )。曲安奈德的回归方程为  $A=15\ 275c-4\ 320.5$  ( $r=0.999\ 9$ ), 线性范围为30~600  $\mu\text{g/ml}$ ; 日内RSD为1.82%~2.36% ( $n=5$ ), 日间RSD为1.39%~1.85% ( $n=5$ ); 回收率为98.46%~101.78% (RSD为0.89%~1.64%,  $n=5$ )。

2.3.4 主药含量的测定 取双载药眼用凝胶适量(约相当于盐酸左氧氟沙星30 mg、醋酸曲安奈德6 mg), 精密称定, 置于50 ml量瓶中, 加入适量甲醇-0.1 mol/L盐酸(40:60), 超声20 min使药物溶解, 用同一溶剂稀释至刻度, 摇匀, 过滤(0.22  $\mu\text{m}$ ), 取续滤液按“2.3.2”项下色谱条件进样测定。另取醋酸曲安奈德与盐酸左氧氟沙星的混合对照品溶液, 同法测定。按外标法以峰面积计算凝胶中的药物含量。结果双载药眼用凝胶中盐酸左氧氟沙星的平均含量占标示量的97.3%, RSD为0.84% ( $n=3$ ); 醋酸曲安奈德的平均含量占标示量的92.97%, RSD为1.32% ( $n=3$ )。

### 3 讨论

卡波姆又名聚羧乙烯, 是一种高分子丙烯酸交联聚合物, 具有良好的生物黏附性以及流变学的相关性质, 用于眼部给药可延长药物的作用时间, 增加药物的吸收利用度。根据聚合度的不同, 卡波姆可分为多种规格, 其中以934、940、941等应用最为广泛<sup>[10]</sup>。由于卡波姆分子中含有大量的羧基, 导致酸性比较强<sup>[11]</sup>, 不容易被泪液迅速中和从而会对眼部组织产生刺激, 单独使用效果并不理想。降低卡波姆的用量, 加入其他对温度或者离子敏感的高分子聚合物, 例如HPMC、甲基纤维素(MC)、泊洛沙姆, 升高pH也会发生胶凝<sup>[8, 12]</sup>。因此, 为了降低凝胶基质的酸性, 减少卡波姆的用量, 笔者选择HPMC K4M作为增黏剂用于制备pH敏感型原位凝胶。

目前市售的妥布霉素或左氧氟沙星滴眼液, 滴入眼部被眼泪稀释流出、作用时间短, 每4~6小时滴1次, 药物的有效浓度持续时间较短, 无法保证对眼部局部细菌的杀菌及抑菌的效果<sup>[13]</sup>。本制剂采用卡波姆940P为凝胶基质、HPMC K4M为增黏剂, 通过考察双载药眼用凝胶在人工泪液中的溶散时间, 最终确定卡波姆940P的浓度为0.4%、HPMC K4M的浓度为1.2%。采用此法制备的左氧氟沙星和曲安奈德双载药眼用凝胶注入式泪道凝胶, 工艺简单易行。本研究的左氧氟沙星<sup>[14]</sup>和曲安奈德<sup>[15]</sup>双载药眼用凝胶为pH敏感性的眼用制剂, 由体外试验结果推测, 该眼用凝胶在体外为液体, 当滴入眼部时,

眼睛pH的敏感性较强, 在一定pH以上, 凝胶能够由液态转变为半固态。采用液态形式给药方便, 使制剂易于覆盖眼部作用部位; 转变为半固态后, 在眼球表面形成保护膜, 抗菌药物能很好地发挥疗效; 也不影响日常工作, 与传统的凝胶相比, 抗菌药物可更好地发挥疗效, 可专门用于眼科I、II类手术局部感染的预防及治疗<sup>[15]</sup>。本研究为下一步研究眼科手术后抗菌、抗炎药物的研发奠定了基础。

### 参考文献

- [1] 中华医学会眼科学分会白内障与人工晶体学组. 我国白内障围手术期非感染性炎症反应防治专家共识[J]. 中华眼科杂志, 2015, 51(3): 163.
- [2] 尤冉, 王军. 白内障围手术期药物预防术后眼内炎的研究进展[J]. 中华眼科杂志, 2014, 50(2): 153.
- [3] 颜少彪, 刘忠鑫. 曲安奈德对白内障术后前葡萄膜炎患者的疗效及炎症因子的影响[J]. 中国老年学杂志, 2015, doi:10.3969/j.issn.1005-9202.2015.09.108.
- [4] 王健, 于沛涛, 党维华, 等. 眼科手术后感染的病原学分布及其药物敏感性分析[J]. 中华实验眼科杂志, 2013, 31(5): 421.
- [5] 抗菌药物临床应用指导原则修订工作组. 抗菌药物临床应用指导原则[M]. 2015年版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 13.
- [6] 游巍, 钱峰, 吴诚. 眼部的给药屏障和给药途径[J]. 国际药学研究杂志, 2008, 35(4): 284.
- [7] 郭红叶, 伊博文, 闫小平, 等. 新型辅料卡波姆在凝胶剂中应用现状[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(17): 371.
- [8] 王敏, 薛晓东. 卡波姆凝胶剂的临床应用研究进展[J]. 医学综述, 2013, 19(6): 1 078.
- [9] 务睿, 伟忠民, 高永良. 水凝胶基质在眼部给药系统的研究进展[J]. 中国药物应用与监测, 2008, 5(2): 44.
- [10] 孙思雨, 马涛, 王清清. 星点设计-效应面法优化及制备妥布霉素眼用温度敏感原位凝胶[J]. 蚌埠医学院学报, 2013, 38(7): 869.
- [11] 夏苗芬, 封玲. 眼用即型凝胶基质的成胶性研究[J]. 中国药师, 2011, 14(8): 1 121.
- [12] 陈建华, 李金伟, 何西奎, 等. 甲磺酸帕珠沙星眼用凝胶的制备及质量控制[J]. 中国药房, 2008, 19(19): 1 490.
- [13] Barnabas M, Musana P, Henry K, et al. External ocular surface bacterial isolates and their antimicrobial susceptibility patterns among pre-operative cataract patients at mulago national hospital in Kampala, Uganda[J]. BMC Ophthalmology, 2013, 13(1): 1.
- [14] 王钰清, 张风妍. 老年性白内障术中前房注射不同剂量曲安奈德预防炎症反应的研究[J]. 中华眼外伤职业眼病杂志, 2011, 33(4): 260.
- [15] 管建花, 吴强, 胡萍, 等. 白内障术前结膜囊预防性用药后细菌检测分析[J]. 中国实用眼科杂志, 2007, 25(12): 1 288.

(收稿日期: 2016-01-17 修回日期: 2016-03-25)

(编辑: 邹丽娟)