

# 嘉南藥理學院專題研究計畫成果報告

## 輸送眼藥用之原位成膠 PAA, Gelrite 及 PAA/Gelrite 系統流變行為之探討

計畫編號：CNAC-88-01

執行期間：87 年 9 月 1 日至 88 年 6 月 30 日

計畫類別：個別型

整合型

主持人：林鴻儒

計畫總主持人：

協同研究：宋國峻

協同研究：

### 摘要

本計畫針對 PAA, Gelrite 及 PAA/Gelrite 三種眼藥輸送系統製備一系列不同濃度之溶液。這些溶液由非生理狀態轉變成生理狀態時會產生原位成膠 (In-situ gel formation)，因此一旦滴入眼睛穹窿內，可延長藥劑在前角膜的滯流時間及強化其眼的生體可用率。本計畫探討此三種系統之流變行為受濃度、溫度、pH 值及淚水等生理條件之影響。由流變行為得知 0.3%(w/w)PAA 與 0.6%(w/w)Gelrite 為最適的眼藥輸送配方。本文並比較 PAA/Gelrite 混合系統與單獨的 PAA、Gelrite 系統在流變行為上之差異。

關鍵詞：眼藥輸送；原位成膠載體；相轉移系統；流變行為

### 緒言

將傳統的液體眼藥製劑滴入眼睛時，由於會造成經常性的淚分泌及鼻淚管的快速排液 (Drainage)，因此呈現很低的生體可用率。一般的眼藥水會在滴入眼睛後極短時間內開始排液，並在 5 分鐘之內完全排除<sup>(1)</sup>。由於液體眼藥製劑在前角膜的滯流時間極為短暫，因此，滴入眼睛內的藥水大約只有 1-10% 具有眼的生體可用率<sup>(2)</sup>。為了要達到預期的治療效果，往往需要經常地滴入高濃度的藥物溶液<sup>(3)</sup>。而且，所吸收的藥經由鼻淚管排液，可能會導致一些副作用<sup>(4)</sup>。所以，為了克服此問題，很多研究者探討眼睛載體 (Ophthalmic vehicles)，如懸浮液 (Suspensions)、藥膏 (Ointments)、植入劑 (Inserts) 及水性膠 (Aqueous gels) 等，以試圖延長藥物在眼睛的滯流時間<sup>(5)</sup>。這些載體在某些方面優於傳統的眼藥水，但因為會模糊視線 (如藥膏)，或缺乏病患的順應性 (如植入劑)，因此，並沒有廣泛地被採用。所以，將液態眼藥製劑局部滴入眼睛後之生體可用率問題，仍是一項挑戰。

從病患對液態眼藥製劑的接受能力而言，理想的眼藥水應該是可延長與前角膜的接觸時間，進而可增長藥劑釋放時間。如果藥劑在前角膜的滯流時間可適度地延長，如延長 1-2 小時，則可改善部份的生體可用率，減低藥劑濃度，降低藥劑量，增進病患的接受能力，進而降低用藥次數。以上所述，可經由原位成膠 (In-situ gel formation) 的輸送系統來達成。當藥水滴入眼睛後，此輸送系統會產生相轉移，使液體在原位轉變成凝膠體 (Gel) 或固體。原位成膠之研究是利用聚合體在改變特定的物理--化學環境下 (如溫度、pH 值之改變) 會由溶膠 (Sol) (或液體) 狀態轉變成凝膠狀態。文獻指出：很多聚合體，適合於原位成膠，如：Pluronic<sup>(6)</sup> 與 Tetronics<sup>(7,8)</sup> 滴入眼睛內，由於溫度上升會造成溶液黏度之提升；Cellulose acetophthalate (CAP) 乳膠<sup>(9)</sup>，則是因滴入眼睛後，

其 pH 值由原來的 4.5 提升至 7.4，而使乳膠凝結；但大部份這些系統都需要高濃度的聚合體(如：Pluronic 需要 25%；CAP 則需要 30%)，對眼睛是一種負荷。

優良的眼藥輸送系統必須在非生理狀態下(pH4.0, 25°C)呈溶膠狀，並具有很好的流動性，可方便滴入眼睛；而在生理狀態下(pH7.4, 37°C)呈凝膠狀，以抵抗眨眼時之剪力，並延長藥劑在前角膜之滯留時間(Retention time)，而提高眼藥製劑之生體可用率。Gelrite 為一多醣類，可生成熱可逆型凝膠。當它含有一價或二價陽離子時便會形成透明凝膠<sup>(10)</sup>。導致 Gelrite 凝膠所需的離子濃度與離子的種類有關，淚水內的鈉離子濃度(2.6 g/l)特別適合使 Gelrite 產生凝膠<sup>(11)</sup>。Carbopol 為聚丙烯酸(PAA)高分子，當水溶液 pH 值升到高於其 pKa 值(大約 5.5)時，會從溶膠轉變成濃稠的凝膠<sup>(12)</sup>。本計劃探討三種原位成膠系統：Gelrite、PAA 及 Gelrite/PAA 系統，試圖尋找 Gelrite、PAA 最適配方之濃度，並嘗試將上述二種系統混合。由於將配方注入眼睛後及眨眼時會遭受高的剪應力，以及在藥水注入位置上經常會有低的剪力作用，因此必須在不同的剪力條件下，探討其流變行為。本文並從流變行為探討三種配方受濃度、溫度、pH 值及淚水等生理條件之影響。

## 材料與方法

### 材料：

Carbopol (934P NF, B.F.Goodrich)

Gelrite (G-1910, Kelco, Division of Merck, U.S.A)

其它藥品均為試藥級試劑。

### 配方之製備：

#### (1) 模擬淚水(Simulated tear fluid; STF)

<配方> NaCl: 0.67 g  
NaHCO<sub>3</sub>: 0.20 g  
CaCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O: 0.008g  
H<sub>2</sub>O: to 100g

- (2) Carbopol 溶液：取適量的 Carbopol 分散在蒸餾、去離子水內，分別製備 0.1; 0.2; 0.3; 0.4; 0.5; 0.6; 1.0; 2.0%(w/w) 等濃度的 PAA 溶液。以 0.5M NaOH 將各溶液 pH 調節為 4.0 及 7.4。
- (3) Gelrite 溶液：取適量的 Gelrite 分散在蒸餾、去離子水內，加熱攪拌至 70°C，使之溶解。分別製備 0.3; 0.5; 0.6; 0.7; 0.8; 0.9; 1.0; 1.1; 1.2%(w/w) 等濃度的 Gelrite 溶液，依需要將各溶液添加適量的 STF。
- (4) 0.3%PAA/0.6%Gelrite 溶液：  
取 0.6gPAA 加入蒸餾、去離子水至 100mL；另取 1.2g Gelrite 加入蒸餾、去離子水至 100mL，再將二者混合。以 0.5M NaOH 將溶液調節 pH 值至 4.0。
- (5) 0.4%PAA/0.6%Gelrite 溶液：  
取 0.8g PAA 加入蒸餾、去離子水至 100mL；另取 1.2g Gelrite 加入蒸餾、去離子水至 100mL，再將二者混合。以 0.5M NaOH 將溶液調節 pH 值至 4.0。
- (6) 0.3%PAA/0.6%Gelrite/STF：  
取 0.6g PAA 加入蒸餾、去離子水至 100mL；另取 1.2g Gelrite 加入蒸餾、去離子水至 100mL；將二者混合，取其中 100ml，加入適量的 STF 配方。將此混和液以 0.5M NaOH 溶液，調節 pH 值至 7.4。
- (7) 0.4%PAA/0.6%Gelrite/STF：

取 0.8g PAA 加入蒸餾、去離子水至 100mL；另取 1.2g Gelrite 加入蒸餾、去離子水至 100mL；將二者混合，取其中 100mL，加入適量 STF。將此混合液以 0.5M NaOH 溶液，調節 pH 值至 7.4。

#### 流變行為之研究：

將配製好的溶液在室溫下靜置二十四小時後，利用 Cone and plate geometry 之流變儀 (Viscometer, RVTDV-IIICP, Brookfield) 測定不同配方之流變行為。利用循環水槽將溫度控制於 $\pm 0.1$  °C，於 25°C 及 37°C 下，分別測在不同剪切速率下，聚合體溶液之黏度及剪應力變化。測試前將試樣靜置於平板上 15 分鐘，使溫度達平衡狀態。

## 結果與討論

#### Gelrite 系統：

圖（一）為 0.6%(w/w) Gelrite 在非生理條件下(25°C)及生理條件下(含 STF, 37°C)，剪應力與剪切速率之關係圖。於 25°C 時，在低剪切速率下溶液抵制板子(Plate)的旋轉動力，而使剪應力突然急速上升，一直到剪應力達最高點時，溶液才剛開始流動，此最高剪應力即溶液的降伏應力 (Yield stress)。在超過降伏點後，溶液之剪應力隨著剪切速率緩慢地增加。顯示此溶液呈現擬塑性行為(Pseudoplastic behavior)。於生理狀態下的溶液，其流動行為也類似非生理狀態。由圖可看出 0.6%(w/w) Gelrite 在生理狀態下之剪應力及降伏應力皆較非生理狀態時大，表示生理狀態下 0.6%(w/w) Gelrite 流動性較非生理狀態下不明顯。其原因為 Gelrite 受到 STF 成份中一價及二價陽離子之影響，使得 Gelrite 由溶膠狀態轉變成凝膠狀態，這些陽離子具有遮蔽 Carboxylic 基團靜電排斥的能力，而促進凝膠的形成<sup>(13)</sup>。圖（二）為 0.6%(w/w) Gelrite 在生理及非生理條件下，黏度隨剪切速率之變化情形。由圖可以看出黏度隨剪切速率之增加而降低，顯示 Gelrite 溶液之流體性質為切變致稀 (Shear thinning)。在生理狀態下，由於 Gelrite 產生凝膠，其黏度在任何剪切速率下都高於非生理狀態，例如在剪切速率為  $5 \text{ sec}^{-1}$  時，其黏度比非生理狀態高約 21% 之多。證實 0.6%(w/w) Gelrite 的確可在眼睛的生理條件下產生凝膠，藉此延長輸送系統在前角膜的滯留時間。圖（三）顯示，不同濃度的 Gelrite 在生理條件下(STF, 37°C)，剪應力隨剪切速率的變化情形。由曲線分佈可知，濃度高的 Gelrite，其所承受的剪應力較大。但 Gelrite 濃度高於 0.6%(w/w) 時在非生理狀態下即逐漸凝膠化而形成洋菜狀。如此，在室溫下無法以液態方式存在，所以不便於滴入人體眼睛內。而 Gelrite 濃度低於 0.6%(w/w) 時，在生理狀態下仍然成流動狀態，凝膠程度不夠，因此不適於做輸送眼藥之載體。故在一系列的濃度調配實驗中，本計劃發現 0.6%(w/w) 的 Gelrite，其流變行為較適合做為理想的輸送眼藥製劑之載體。

#### Carbopol(PAA)系統：

圖（四）為 0.3%(w/w) PAA 之剪應力對剪切速率之作圖，其曲線變化原理如前述之 Gelrite (圖一)，同樣具有降伏點及擬塑性行為。圖中顯示，在 pH4.0, 25°C 狀態下 0.3%(w/w) PAA 因為呈溶膠狀，具較弱之剪應力；而 0.3%(w/w) PAA 於 pH7.4, 37°C 時因呈凝膠狀，所以具較強的剪應力。此乃當 PAA 水溶液 pH 值升高時，因為  $-\text{COO}^-$  基團易與水結合，使溶液變得較黏稠而成凝膠狀所致。圖（五）顯示，在非生理狀態下，增加 PAA 濃度，其剪應力隨著增加。在生理狀態下，發現剪應力也隨著濃度增加而增加(未附圖形)。PAA 之黏度亦隨剪切速率之上升而下降，其行為與 Gelrite 相似，同樣具有切變致稀之流體性質。圖（六）為 0.3%(w/w) PAA 由非生理狀態(溶膠)轉變成生理狀態(凝膠)時，在不同剪切速率下，黏度增加之百分比。其黏度在剪應力為  $10 \text{ sec}^{-1}$  時可增加約 45%。此乃因 PAA 由 pH4.0 升至 pH7.4 時，產生相轉移，而呈交聯性凝膠，導致黏度增加。實驗結果發現 0.2%(w/w) 以下之 PAA，於 pH4.0, 25°C 時，呈溶膠狀；但是在 pH7.4, 37

°C 狀態下膠化(Gel)情形甚微；同樣的生理狀態下，0.1%(w/w)以下之 PAA 甚至沒有凝膠形成。而 0.5%(w/w)以上之 PAA 於 pH4.0, 25°C 時，即已呈凝膠狀，流動性極差，且酸性太強，不易被淚水緩衝，會造成眼睛之不適。所以 PAA 濃度在 0.2%(w/w)以下，及 0.5%(w/w)以上時的溶膠—凝膠系統，並不適合做為一優良的眼藥輸送系統。本實驗證明 0.3%(w/w)及 0.4%(w/w)之 PAA 為最適合的原位成膠載體系統，其水溶液於 pH4.0, 25°C 時呈現流動性極佳的水溶液狀態，而在 pH7.4, 37°C 生理條件下則呈凝膠狀態。

#### **PAA/Gelrite 系統：**

Joshi et al.<sup>(21)</sup> 首先建議將兩種聚合體混合在一起做為眼藥輸送系統，以改善凝膠性質，降低藥劑用量。所以，我們嘗試將 PAA 及 Gelrite 混合在一起，做為眼藥輸送系統，並探討 PAA/Gelrite 水溶液在非生理狀及生理狀態下之流變行為。理論上，PAA/Gelrite 輸送系統在眼部環境 pH7.4, 37°C 及淚水中一價、二價陽離子的活化下，會由溶膠轉變成凝膠，而延長眼藥製劑在前角膜之滯留時間，增加其生體可用率。圖（七）為 0.3%PAA/0.6%Gelrite 溶液分別在非生理狀態(pH4.0, 25°C)及生理狀態(含 STF, pH7.4, 37°C)兩種情況下剪應力隨剪切速率之變化情形。很明顯的 0.3%PAA/0.6%Gelrite 系統在生理狀態下比非生理狀態具有較強的剪應力。此乃因為系統在提高 pH 值及一價、二價陽離子的活化下，由溶膠轉變成凝膠所致。圖中顯示剪應力隨剪切速率之增加而增加。曲線變化與單獨之 Gelrite 與 PAA 相同，具有降伏點及擬塑性行為。圖（八）為 0.3%PAA/0.6%Gelrite 溶液由非生理狀態(溶膠)轉變成生理狀態(凝膠)時，在不同剪切速率下，黏度增加之百分比。其黏度在剪切速率為 5 sec<sup>-1</sup> 時，可增加 27% 之多。由實驗結果可知，PAA/Gelrite 混合，同樣也可以成為眼藥輸送系統。表(一)為 PAA、Gelrite 及 PAA/Gelrite 三種系統經生理條件活化後，由溶膠變成凝膠時，黏度及剪應力增加的百分比。由表(一)可得知，其效果並未比單獨的系統好。其中以 PAA 為效果最好的系統。對 PAA/Gelrite 系統而言，PAA 及 Gelrite 之混合並沒有顯著的加成作用產生。PAA 之凝膠類型為交聯式凝膠，而 Gelrite 則為熱可逆式凝膠，將兩者混合後，可能因為 PAA 的 —COOH 基團與 Gelrite 的 —OH 基團彼此間產生作用 (Interaction)，導致 PAA/Gelrite 混合系統在提高 pH 值、溫度及受陽離子活化時，能夠互相連接形成凝膠的鍵或基團減少，造成遮蔽效應，因而降低凝膠化的強度。若混合系統中有加成作用發生，則凝膠性質應獲得改善，便可以降低輸送系統之濃度及藥劑用量，進而降低眼藥製劑對眼睛造成之負擔及副作用。

### **結論**

本計劃針對 PAA、Gelrite 及 PAA/Gelrite 三種眼藥輸送系統製備一系列不同濃度之溶液，並探討各種配方在非生理及生理條件下之流變行為。結果發現三種系統之流變現象皆具有降伏點及擬塑性行為，其流體性質皆屬於切變致稀。由流變行為得知，PAA 的最適配方為 0.3%(w/w)，Gelrite 則為 0.6%(w/w)。實驗結果發現：0.3%(w/w)PAA 溶液由非生理狀態轉變成生理狀態時，確實因 pH 值上升發生相轉移，由溶膠轉變成凝膠。0.6%(w/w)Gelrite 溶液由非生理狀態轉變成生理狀態時，則因受一價及二價陽離子的活化，而使之由溶膠轉變成凝膠。凝膠狀態下的應力、降伏應力及黏度皆高於溶膠狀態。顯示若將這些配方滴入眼睛穹窿內應可延長藥劑在前角膜的滯留時間，並強化眼的生體可用率。為了進一步証實此現象，本計劃擬在未來探討這些系統對藥物之生體外(In vitro) 釋放情形。另外，本計劃也探討 PAA/Gelrite 混合系統之流變行為。結果發現：PAA 與 Gelrite 在混合系統內，可能因為官能基間之反應並未產生加成作用，致使混合系統未必優於單獨系統；但從流變行為觀察得知，0.3%PAA/0.6%Gelrite 也不失為一種適合的眼藥輸送系統。

## 參考文獻

1. Sieg, J. W. and Robinson, J. R., "Mechanistic Studies of Transcorneal Permeation of Pilocarpine", *J. Pharm. Sci.*, 65(12):1816-1822, 1976.
2. Lee, V. H. L., "Precorneal, Corneal, and Postcorneal Factors", in *Ophthalmic Drug Delivery Systems*, Mitra, A. K., ed. *Drug and the Pharmaceutical Sciences*, Vol. 58, Marcel Dekker, Inc., New York, p.59-81, 1993.
3. Chein, Y. W., Cabana, B. E., and Mares, S. E., "Ocular Controlled-Release Drug Administration", in *Novel Drug Delivery Systems: Fundamentals, Developmental Concepts, Biomedical Assessments*, Chein, Y. W., ed. *Drugs and the Pharmaceutical Sciences*, Vol. 14, Marcel Dekker, Inc., New York, p. 13-50.
4. Schoenwald, R. D. and Smolen, V. F., "Drug-Absorption Analysis from Pharmacological Data II: Transcorneal Biophasic Availability of Tropicamide", *J. Pharm. Sci.*, 60:1039-1045, 1971.
5. Lee, V. H. L. and Robinson, J. R., "Review: Topical Ocular Drug Delivery: Recent Developments and Future Challenges", *J. Ocular Pharmacol.*, 2:67-108, 1986.
6. Miller, S. C. and Donovan, M. D., "Effect of Poloxamer 407 Gel on the Mitotic Activity of Pilocarpine Nitrate in Rabbits", *Int. J. Pharm.*, 12:147-152, 1982.
7. Vadnere, M., Amidon, G., Lindenbaum, S., and Haslam, J. L., "Thermodynamic Studies on the Sol-Gel Transition of Some Pluronic Polyols", *Int. J. Pharm.*, 22:207-218, 1984.
8. Haslam, J. L., Higuchi, T., and Mlodozienec, A. R., "Drug Delivery System Utilizing Thermosetting Gels", U. S. Patent 4,474,752, 1984.
9. Gurny, R., Boye, T., and Ibrahim, H., "Ocular Therapy with Nanoparticulate Systems for Controlled Drug Delivery", *J. Contr. Release*, 2:353-361, 1985.
10. Rozier, A., Mazuel, C., Grove, J., and Plazonnet, B., "Gelrite: A Novel, Ion-activated, In-situ Gelling Polymer for Ophthalmic Vehicles. Effect on Bioavailability of Timolol", *Int. J. Pharm.*, 57:163-168, 1989.
11. Milder, B., *The Lacrimal Apparatus*. In R. A. Mooses (Ed.), *Adler's Physiology of the Eye*, C. V. Mosby Co., London, pp.16-37, 1981.
12. Kumar, S., Haglund, B. O., Himmelstein, K. J., *J. Ocular Pharmacol.*, 10:47-56, 1994.
13. Milas, M., Shi, X., Rinaudo, M., *Biopolymers* 30:451, 1990.
14. Moritaka, H., Fukuba, H., Kumeno, K., Nakahama, N., Nishinari, K., *Food Hydrocoll* 4:495, 1991.
15. Watase, M., Nishinari, K., *Food Hydrocoll* 7:449, 1993.
16. Miyoshi, E., Takaya, T., Nishinari, K., *Food Hydrocoll* 8:505, 529, 1994.
17. Miyoshi, E., Takaya, T., Nishinari, K., *Rep Progr Polym Phys Japan* 37:751, 1994.
18. Miyoshi, E., *Doctoral Thesis*, Osaka, Japan, 1996.
19. Creswell, M. J., *Carbohydr Res* 149:425, 1986.
20. Chajkowski, M. J., Morris, V. J. In: *Phillips GO, Williams PA, Food Hydrocoll for the Food Industry* 4. IRL Press, Oxford, pp.147, 1988.
21. Josh, J.S. Patent, 5,252,318, 1993.

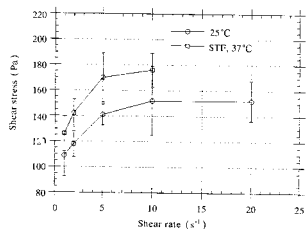


圖1 比較0.6% (w/w) Gelrite水溶液在非生理狀態 (25°C) 及生理狀態 (STF, 37°C) 下，剪應力隨剪切速率的變化情形。

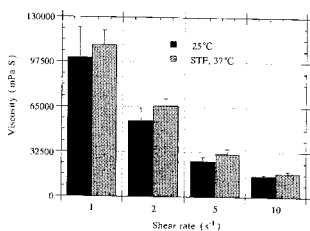


圖2 比較0.6% (w/w) Gelrite水溶液在非生理狀態 (25°C) 及生理狀態 (STF, 37°C) 下黏度隨剪切速率的變化情形。

Table 1 The comparison in viscosity and shear stress with the three systems.

Shear rate (s <sup>-1</sup> )	0.3% PAA (sol to gel)		0.6% Gelrite (sol to gel)		0.3% PAA / 0.6% Gelrite (sol to gel)	
	Δη (%)	Δτ (%)	Δη (%)	Δτ (%)	Δη (%)	Δτ (%)
1	6.29	18.41	9.20	15.44	6.74	12.16
2	27.16	32.09	19.60	20.60	15.98	20.37
5	43.76	47.82	21.18	20.58	27.20	21.61
10	45.16	45.16	11.45	15.84	16.30	26.14
20	-	-	-	-	24.82	27.28

