



他克莫司阳离子微乳凝胶的兔眼刺激性研究及房水药动学研究

林昕, 张佳良, 周欣, 宋洪涛

The eye irritation test and pharmacokinetic study of tacrolimus-loaded cationic nanoemulsion-based in-situ gel in rabbits

LIN Xin, ZHANG Jiali, ZHOU Xin, SONG Hongtao

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202104055>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

他克莫司阳离子微乳原位凝胶的制备及体外释放研究

Preparation and *in vitro* release of tacrolimus-loaded cationic nanoemulsion-based in-situ gel

药学实践杂志. 2020, 38(4): 307-311, 317 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.201911075

肾移植患者用他克莫司替换环孢素A后的疗效及不良反应的回顾性分析

A retrospective analysis of the efficacy and adverse reactions for the renal transplant patients converted from cyclosporine A to tacrolimus

药学实践杂志. 2018, 36(1): 75-79 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.01.016

生物技术药物药代动力学研究进展

Progress on pharmacokinetics of biotechnology drugs

药学实践杂志. 2019, 37(5): 394-399 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.05.003

基于微透析技术的苦参碱凝胶经皮给药的药动学研究

Pharmacokinetics study on matrine gels based on micro dialysis

药学实践杂志. 2019, 37(6): 503-507 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.06.006

基于疾病动物模型的中药药动学研究进展

Advances on pharmacokinetics of traditional Chinese medicine based on animal model under diseased states

药学实践杂志. 2017, 35(2): 108-111,140 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.02.003

薄荷脑鼻腔原位凝胶剂的制备及安全性研究

An *in situ* gel system for nasal delivery of menthol: preparation and safety evaluation

药学实践杂志. 2017, 35(4): 321-324,366 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.04.008



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 论著 ·

他克莫司阳离子微乳凝胶的兔眼刺激性研究及房水药动学研究

林 昕, 张佳良, 周 欣, 宋洪涛 (中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院药学科, 福建 福州 350025)

[摘要] 目的 研究他克莫司阳离子微乳凝胶对兔眼的刺激性及房水药动学。方法 通过 HE 染色处理的兔眼组织病理切片观察该制剂的眼部刺激性。采用角膜穿刺术抽取兔眼房水, 通过液相色谱-质谱联用仪进行房水药动学研究。结果 他克莫司阳离子微乳凝胶对兔眼无明显刺激性, 其房水药动学参数 AUC 为 $(128.34 \pm 13.09) \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{ml}$, 是他克莫司阳离子纳米乳 AUC $(113.61 \pm 12.36) \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{ml}$ 的 1.13 倍, 是市售他克莫司滴眼液 Talymus[®] AUC $(68.25 \pm 10.82) \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{ml}$ 的 1.88 倍。结论 他克莫司阳离子微乳凝胶眼部刺激性小、滞留时间长且生物利用度高, 具有较好的临床应用前景。

[关键词] 他克莫司; 阳离子微乳凝胶; 眼部刺激性; 药动学

[文章编号] 2097-2024(2023)03-0177-05 **[DOI]** 10.12206/j.issn.2097-2024.202104055

The eye irritation test and pharmacokinetic study of tacrolimus-loaded cationic nanoemulsion-based in-situ gel in rabbits

LIN Xin, ZHANG Jialiang, ZHOU Xin, SONG Hongtao (Department of Pharmacy, No. 900 Hospital of Joint Logistic Support Force of the PLA, Fuzhou 350025, China)

[Abstract] **Objective** To study the eye irritation and the pharmacokinetics of tacrolimus-loaded cationic nanoemulsion-based in-situ gel in rabbits. **Methods** The eye irritation of tacrolimus-loaded cationic nanoemulsion-based in-situ gel in rabbits was observed by histological cross-sections of external ocular tissues stained with HE. The aqueous humor of rabbit eyes was extracted by corneal puncture and analyzed by HPLC-MS for pharmacokinetic study. **Results** Tacrolimus-loaded cationic nanoemulsion-based in-situ gel had no significant irritation on rabbit eyes. The pharmacokinetic parameter showed that the AUC of tacrolimus-loaded cationic nanoemulsion-based in-situ gel was $(128.34 \pm 13.09) \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{ml}$, which was 1.13 times of tacrolimus-loaded cationic nanoemulsion $(113.61 \pm 12.36) \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{ml}$ and 1.88 times of Talymus[®] $(68.25 \pm 10.82) \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{ml}$. **Conclusion** Tacrolimus-loaded cationic nanoemulsion-based in-situ gel had the advantages of low irritation, long retention time and high bioavailability in rabbit eyes. It has a good potential for clinical application.

[Key words] tacrolimus; cationic nanoemulsion-based in-situ gel; eye irritation; pharmacokinetics

免疫介导的炎性眼前段疾病 (immune-mediated inflammatory anterior ocular diseases, IIAODs) 如春季结膜炎、前葡萄膜炎等是临床上较常见的眼科疾病。局部或全身性使用类固醇是控制这类疾病炎症的主要手段。然而, 长期使用类固醇可能会导致白内障、青光眼等, 从而存在失明的可能。因此, 眼科临床越来越频繁地局部使用免疫抑制剂来治疗这类疾病。

他克莫司 (tacrolimus, FK506) 作为第二代免疫抑制剂代表性药物, 是治疗 IIAODs 的主要方式之一^[1-3]。目前国内上市的 FK506 眼用制剂为日本千

寿药业生产的 Talymus[®], 其药效容易受到泪液冲刷的影响而降低。因此, 本研究研制了他克莫司阳离子微乳凝胶 (FK506-loaded cationic nanoemulsion-based in-situ gel, FK506 CNE GEL), 旨在利用该剂型的特性, 延长药物在眼部的滞留时间, 提高生物利用度, 减少给药频次。本文通过 HE 染色处理的兔眼组织病理切片观察 FK506 CNE GEL 的眼部刺激性, 并通过建立 HPLC-MS 测定兔眼房水药物浓度的方法, 考察其房水药动学。

1 材料

1.1 仪器

Agilent 1100 型高效液相色谱系统 (美国安捷伦公司); AL204 电子天平 (梅特勒托利多仪器有限公司); DF-101S 集热式恒温加热磁力搅拌器 (上海精密试验设备有限公司); NS1001L 型高压均质机

[作者简介] 林 昕, 主管药师, 研究方向: 药物临床试验, 电话: 15859061370, Email: 1823210638@qq.com

[通信作者] 周 欣, 副主任药师, 研究方向: 药物分析与药物临床试验, Email: fzyjg@163.com; 宋洪涛, 主任药师, 研究方向: 药物新剂型和制剂新技术, Email: sohoto@vip.163.com

(意大利 Niro Soavi 公司); 85-1 型磁力搅拌器(上海志成电器有限公司); CX31 光学显微镜(Olympus Corporation); JY92-2D 超声波细胞粉碎机(宁波新芝生物科技股份有限公司); H1850R 型台式高速冷冻离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司); SCIEX QTRAP® 5500 型高压快速液相色谱-三重串联四级杆质谱联用仪(美国 AB SCIEX 公司)。

1.2 药物与试剂

他克莫司对照品(含量 99.3%, 福建科瑞药业有限公司); 子囊霉素对照品(含量 99.5%, 上海齐奥化工有限公司); 蓖麻油(湖南宏康制药股份有限公司); 中链脂肪酸甘油酯(铁岭北亚药用油有限公司); 吐温-80(四川金山制药有限公司); 泊洛沙姆 407、泊洛沙姆 188(德国 BASF 提供); 西他氯胺(Sigma-Aldrich); 甘油(湖南尔康制药有限公司); 注射用水(明澈 D24UV); 甲醇(上海科丰实业有限公司); 他克莫司滴眼液(Talymus®, 日本千寿制药株式会社); 0.9% 氯化钠注射液(国药集团化学试剂有限公司); 戊巴比妥钠(Merck 分装); 盐酸丙美卡因滴眼液(爱尔凯因®, 美国爱尔康眼药厂比利时分厂); 其他药品和试剂均为药用规格或分析纯。

1.3 动物

新西兰白兔, 雌雄兼用, 2.5 ~ 3.0 kg, 上海斯莱克实验动物有限公司。实验前 24 h 自由进食、饮水, 进行眼部检查以确保无任何眼病。

2 方法与结果

2.1 FK506 CNE GEL 的配制

根据本研究前期报道制备 FK506 CNE GEL^[4]。首先以蓖麻油(4%, *W/V*)、中链脂肪酸甘油酯(6%, *W/V*)作为混合油相, 西他氯胺(0.02%, *W/V*)作为阳离子表面活性剂, 吐温-80(1%, *W/V*)、泊洛沙姆 188(0.1%, *W/V*)作为非离子表面活性剂, 甘油(2.2%, *W/V*)作为渗透压调节剂, 通过高压均质制得 FK506 CNE(0.1%, *W/V*)。而后以 26% 泊洛沙姆 407 和 12% 泊洛沙姆 188 共同作为凝胶基质, 将 FK506 CNE 进一步制备成 FK506 CNE GEL(0.1%, *W/V*)。

2.2 FK506 CNE GEL 的眼部刺激性考察^[5-6]

2.2.1 分组给药设计

取实验兔 8 只, 随机分为 A、B 两组。采用动物自体左右侧自身对比法, A 组实验兔左眼滴入 FK506 CNE GEL 50 μ l, 右眼滴入生理盐水 50 μ l 作为对照。B 组实验兔左眼滴入市售 Talymus® 50 μ l, 右眼滴入生理盐水 50 μ l 作为对照。给药后使兔眼被动闭合 10 s, 使药液与局部有充分接触。每日给

药 3 次, 连续给药 2 周。

2.2.2 眼球组织病理切片

通过耳缘静脉注入空气处死实验兔后取出眼球, 进行病理组织切片, 详细步骤如下: ① 10% 中性福尔马林固定; ② 流水冲洗; ③ 组织修切平面; ④ 组织脱水、石蜡包埋; ⑤ 石蜡组织切片; ⑥ 二甲苯-无水乙醇脱蜡; ⑦ 苏木素-伊红染色; ⑧ 小浓度氨水返蓝; ⑨ 脱水、复染、洗涤; ⑩ 继续脱水后封片。光学显微镜下观察兔眼角膜, 虹膜, 结膜并拍照, 试验结果见图 1。

一般情况下, 兔眼较人眼对刺激反应更为敏感。图 1 为显微镜下滴入 FK506 CNE GEL、Talymus® 及生理盐水后的兔眼角膜、虹膜及结膜结构。对比可见, 滴入 FK506 CNE GEL 后兔眼角膜组织排列规则有序、纹理清晰; 虹膜各层组织结构清晰, 无明显异常; 结膜组织清晰可见, 未见坏死及炎性细胞浸润, 与生理盐水组及 Talymus® 组对比无明显差异。结果表明, FK506 CNE GEL 对兔眼角膜、虹膜及结膜均无明显刺激性。

2.3 FK506 CNE GEL 房水药动学研究^[7-10]

2.3.1 色谱条件

采用 Agilent 1100 型高效液相色谱仪, 色谱柱为 Agilent Poroshell 120 EC-C₁₈ (2.1 mm×50 mm, 2.7 μ m), 流动相为甲醇-水(2 mmol/L 醋酸铵)(90:10, *v/v*), 柱温为 40 $^{\circ}$ C, 流速为 0.3 ml/min, 进样量为 1 μ l。

2.3.2 质谱条件

采用 SCIEX QTRAP® 5500 型高压快速液相色谱-三重串联四级杆质谱联用仪以 ESI 正离子电离方式检测, 扫描方式为多反应监测(MRM), 扫描时间为 100 ms, 离子源电离电压为 5 500 V, 离子源温度为 550 $^{\circ}$ C, 雾化气流流速为 7 L/min。以上述质谱条件对 FK506 及子囊霉素(ascomycin, FK520)进行离子扫描, 结果如表 1 所示。根据扫描结果, 选择 *m/z* 821.5→768.4 作为 FK506 定量分析离子对, *m/z* 821.5→576.3 作为其定性分析离子对; 选择 *m/z* 809.5→756.5 作为 FK520 定量分析离子对, *m/z* 809.5→564.3 作为其定性分析离子对。

2.3.3 房水样品的制备

精密移取房水样品 30 μ l 置于 2 ml 离心管中, 加入 50 μ l FK520 内标液(100 ng/ml)及 120 μ l 甲醇, 涡旋混合, 12 000 r/min 离心 15 min, 取上清液进样分析。

2.3.4 方法专属性考察

取空白房水 30 μ l, 将一定浓度的 FK506 和

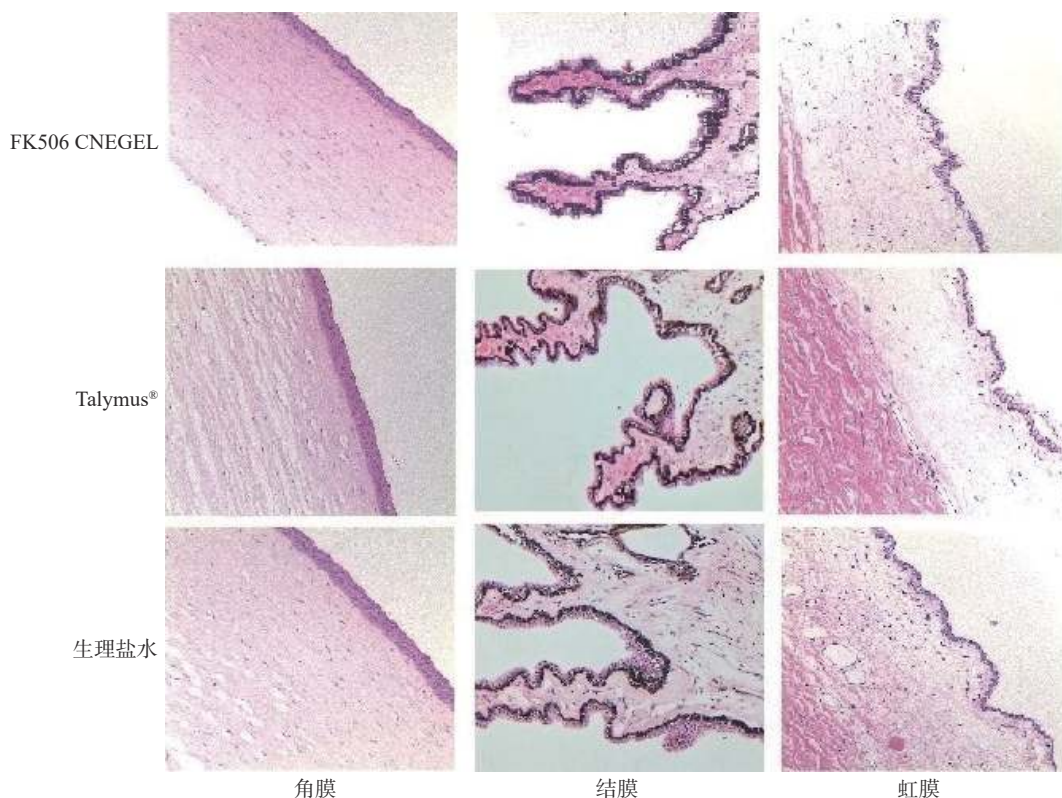


图1 经 HE 染色处理的眼部组织病理切片 (×200)

表1 FK506 和 FK520 的质谱行为分析

参数	FK506	FK520
分子量	804.2	792.4
定性分析的离子反应(m/z)	821.5→576.3	809.5→564.3
碎裂能量(CE, V)	31.2	29.0
定量分析的离子反应(m/z)	821.5→768.4	809.5→756.5
碎裂能量(CE, V)	28.0	26.1
解簇电压(DP, V)	120	45

FK520 标准溶液分别加入空白房水中,按照“2.3.3”项下方法处理,记录谱图。结果如图2所示,表明房水中内源性物质对 FK506 的测定无干扰,方法专属性良好。

2.3.5 标准曲线和定量限

精密移取空白房水 30 μ l 置于 2 ml 离心管中,加入不同量的 100 ng/ml FK506 标准溶液及 50 μ l FK520 内标液(100 ng/ml),加入甲醇使总量达 200 μ l 制成系列浓度 50、25、10、5、2.5、1、0.5 ng/ml 的 FK506 溶液,12 000 r/min 离心 15 min,液质联用仪进样分析,记录对应图谱。以 FK506 峰面积 A_1 与 FK520 峰面积 A_2 的比值 A_1/A_2 作为纵坐标,以 FK506 浓度 C (ng/ml)为横坐标进行线性回归,得线性回归方程: $A=0.324\ 75C+0.055\ 77$, $r=0.999\ 96$ 。结果表明 FK506 在 0.5 ~ 50 ng/ml 浓度范围内线性

关系良好,定量限为 0.5 ng/ml。

2.3.6 方法精密度考察

配制浓度为 1、10、30 ng/ml 的 FK506 样品,按照“2.3.3”项下方法处理,于 1 d 内重复测定 5 次,连续测定 5 d,考察方法的日内、日间精密度。根据测得浓度与理论浓度比值计算方法回收率,结果见表2。结果表明,日内、日间精密度 $RSD < 2\%$,精密度良好。

2.3.7 方法重复性考察

配制浓度为 1、10、30 ng/ml 的房水样品各 3 份,按照“2.3.3”项下方法处理,1 d 内测定。结果见表3,表明 3 个样品浓度 $RSD < 2\%$,重复性良好。

2.3.8 回收率试验

取 FK506 浓度为 1、10、30 ng/ml 样品各 3 份,按照“2.3.3”项下方法处理并测定,记录 FK506 峰面积为 A_1 ;取空白房水同法萃取,于分离的上清液中加入对应浓度等量的 FK506 和 FK520,测定并记录 FK506 峰面积 A_2 。按提取回收率公式 $(A_1/A_2) \times 100\%$ 算得 FK506 的提取回收率。结果表明,FK506 在各个浓度的提取回收率分别为 $(78.14 \pm 4.21)\%$ 、 $(78.32 \pm 4.55)\%$ 、 $(76.56 \pm 4.35)\%$,符合体内药动学研究的相关指标。

2.3.9 分组给药设计

将实验兔随机分成 A、B 两组,每组 6 只,共

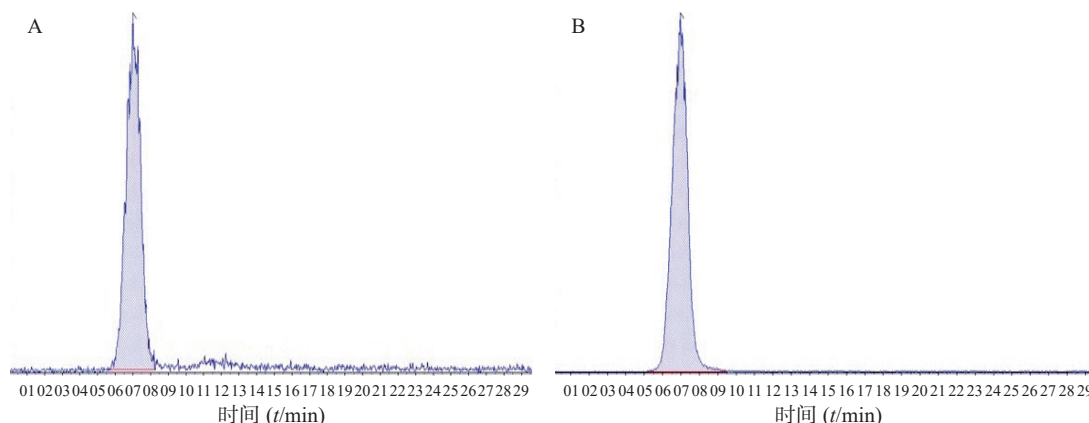


图2 空白房水+FK506(A)和空白房水+FK520(B)样品提取色谱图

表2 方法精密度试验结果

时间	浓度 (ng/ml)	序号					平均值	RSD (%)
		1	2	3	4	5		
日内	1	1.00	0.97	0.98	0.98	0.96	0.98	1.52
	10	9.91	9.98	9.92	9.97	9.94	9.94	0.31
	30	29.96	29.95	29.96	29.87	29.98	29.94	0.09
日间	1	0.99	0.98	1.97	0.96	1.01	1.18	0.37
	10	9.96	9.98	9.95	9.97	9.98	9.97	0.13
	30	29.98	29.96	29.96	30.01	29.95	29.97	0.05

表3 方法重复性试验结果

浓度 (ng/ml)	序号			平均值	RSD (%)
	1	2	3		
1	0.98	0.96	0.97	0.97	1.03
10	9.97	9.93	9.96	9.95	0.21
30	29.93	29.98	29.92	29.94	0.06

12只。A组实验兔(A₁~A₆)左眼给予Talymus[®],右眼给予自制FK506 CNE; B组实验兔(B₁~B₆)左眼给予FK506 CNE GEL,右眼给予FK506 CNE。实验前24h自由进食、饮水,并进行眼部检查,以确保无任何疾病。于给药点用开睑器撑开实验兔眼睑,使用移液枪往实验兔左、右眼分别滴入等量药液50 μl,按压实验兔眼睑使之被动闭合约10s使药物分布均匀。

2.3.10 统计学分析

采用SPSS统计软件进行独立样本t检验分析,当P<0.05时,统计学有显著性差异。实验数据均以($\bar{x} \pm s$)表示。

2.3.11 样品采集

提前给予实验兔1%戊巴比妥钠(0.6 ml/kg)进行耳缘静脉麻醉,并于采样前使用盐酸丙美卡因滴眼液进行局麻。接着,用镊子固定眼球后采用角

膜穿刺术抽取房水,分别于给药后0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、10h时间点采样。A₁~A₃实验兔于给药后0.5、1.5、2.5、4、8h各抽取房水30 μl, A₄~A₆实验兔于给药后1、2、3、6、10h各抽取房水30 μl。B₁~B₃实验兔于给药后0.5、1.5、2.5、4、8h各抽取房水30 μl, B₄~B₆实验兔于给药后1、2、3、6、10h各抽取房水30 μl。

2.3.12 数据处理分析

以房水样品中FK506浓度C(ng/ml)为纵坐标,以时间T(h)为横坐标作图,得药-时曲线图3及对应药动学参数表4。

由表4可见, MRT_(CNE GEL)>MRT_(CNE)>MRT_(Taly-mus[®]),即FK506 CNE GEL的平均滞留时间最长,表

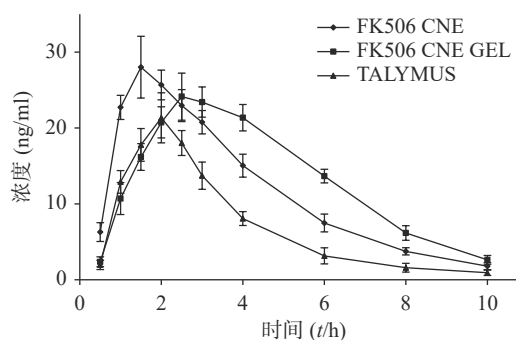


图3 给予兔FK506三种制剂后的房水药物浓度-时间曲线 (n=3)

表4 给予FK506三种制剂后的房水药动学参数 (n=3)

药动学参数	FK506 CNE	Talymus [®]	FK506 CNE GEL
AUC(ng·h/ml)	113.61±12.36*	68.25±10.82	128.34±13.09*#
c _{max} (ng/ml)	28.02±4.07	21.34±3.31	24.14±3.10
t _{max} (t/h)	1.50±0.20*	2.00±0.17	2.50±0.25*#
ka(h ⁻¹)	2.16±0.51*	1.14±0.90	0.94±0.08*#
ke(h ⁻¹)	0.34±0.02*	0.41±0.05	0.32±0.02*#
MRT(t/h)	3.46±0.28*	3.23±0.24	4.23±0.34*#

*P<0.05,与Talymus[®]比较;#P<0.05,与FK506 CNE比较

明 FK506 CNE GEL 在角膜的滞留时间最长。此外, $AUC_{(Talymus^{\circledR})}$ 为 $(68.25 \pm 10.82) \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{ml}$, $AUC_{(CNE)}$ 为 $(113.61 \pm 12.36) \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{ml}$, $AUC_{(CNE \text{ GEL})}$ 为 $(128.34 \pm 13.09) \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{ml}$ 。三者对比得 $AUC_{(CNE \text{ GEL})}$ 是 $AUC_{(CNE)}$ 的 1.13 倍, 是 $AUC_{(Talymus^{\circledR})}$ 的 1.88 倍, 说明 FK506 CNE GEL 的生物利用度较高。

3 讨论

3.1 FK506 CNE GEL 的辅料

FK506 CNE GEL 所采用的辅料都是安全、无刺激的, 例如采用的阳离子材料为阳离子表面活性剂西他氯胺(CKC)。CKC 作为眼药水中常用的防腐剂苯扎氯胺的一个组分, 其安全性已得到保证, 且 CKC 在市售产品空白阳离子纳米乳 Cationorm[®] 和口腔软膏 Bonjela[®] 中广泛使用, 其临床安全性得到进一步证实。此外, 采用的凝胶基质为 P407/P188。由于非离子型表面活性剂泊洛沙姆无毒、无刺激, 不仅可以通过空间位阻效应稳定纳米乳而且具有模拟黏膜的性质, 是温敏型原位凝胶最常用的凝胶基质, 同样安全性也能得到保证。其他辅料如蓖麻油、MCT、吐温-80 和甘油均是常用的眼用制剂辅料之一。

3.2 FK506 CNE GEL 的药动学参数

药动学参数 $t_{\max (CNE \text{ GEL})} > t_{\max (Talymus^{\circledR})} > t_{\max (CNE)}$, 说明 FK506 CNE GEL 的达峰时间最长。这是因为 FK506 CNE GEL 在角膜表面形成一层凝胶且其所带正电荷能与带负电荷的角膜发生静电吸引作用, 从而延长其在眼部的滞留时间, 缓慢而持续地释放药物, 使药物作用时间延长, 达峰时间延迟。而 $k_a (CNE) > k_a (Talymus^{\circledR}) > k_a (CNE \text{ GEL})$ 同样证实了这一点, 由于 FK506 CNE 和 Talymus[®] 是水溶性滴眼液, 相较于 FK506 CNE GEL, 释放药物透过角膜被吸收的速度相对较快, 故 FK506 CNE GEL 被吸收的速度最慢。而 Talymus[®] 的粒径 $(1671.5 \pm 66.3) \text{ nm}$ 较 FK506 CNE 的粒径 $(178.8 \pm 2.7) \text{ nm}$ 大, 故 FK506 CNE 相较而言吸收快、达峰时间短。

由于泪液冲刷及鼻泪管排泄, 房水药物浓度随时间延长而降低。由药时曲线可见, 在给药后 2~4 h, Talymus[®] 的消除曲线下下降趋势最为陡峭, FK506 CNE 次之, 而 FK506 CNE GEL 的消除曲线

最为平缓。 $k_e (Talymus^{\circledR}) > k_e (CNE) > k_e (CNE \text{ GEL})$ 同样说明 FK506 CNE GEL 在眼部被消除的速度最慢, 相较另外两种制剂而言, 明显延缓了药物从前房的消除。

综上所述, FK506 CNE GEL 对兔眼无明显刺激性, 给药后能黏附于黏膜表面, 延长药物作用时间, 提高药物生物利用度, 减少给药频次。有望成为一种眼部安全性高、滞留时间长的 FK506 眼用制剂, 其研发成功将为眼科临床提供更多选择, 为 IIAODs 患者的临床治疗提供帮助。

【参考文献】

- [1] TAM P M, YOUNG A L, CHENG L L, et al. Topical tacrolimus 0.03% monotherapy for vernal keratoconjunctivitis: case series[J]. *Br J Ophthalmol*, 2010, 94(10): 1405-1406.
- [2] TADDIO A, CIMAZ R, CAPUTO R, et al. Childhood chronic anterior uveitis associated with vernal keratoconjunctivitis (VKC): successful treatment with topical tacrolimus. Case series[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2011, 9(1): 34.
- [3] ZHENG X P, ZHANG X, LIU X J, et al. Patient with neuromyelitis optica spectrum disorder combined with Sjögren's syndrome relapse free following tacrolimus treatment[J]. *Intern Med*, 2014, 53(20): 2377-2380.
- [4] 林听, 张佳良, 宋洪涛. 他克莫司阳离子微乳原位凝胶的制备及体外释放研究[J]. *药与实践杂志*, 2020, 38(4): 307-311, 317.
- [5] 张晶. 他克莫司体温敏感眼用凝胶的研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2008.
- [6] 杜有云. 地塞米松眼用微乳凝胶的制备及评价[D]. 广州: 广东药科大学, 2017.
- [7] 霍涛涛. 他克莫司增溶体系的构建与评价[D]. 福州: 福建医科大学, 2018.
- [8] YUAN J, ZHAI J J, CHEN J Q, et al. Preparation of 0.05% FK506 suspension eyedrops and its pharmacokinetics after topical ocular administration[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2009, 25(4): 345-350.
- [9] ZAMBITO Y, DI COLO G. Thiolated quaternary ammonium-chitosan conjugates for enhanced precorneal retention, transcorneal permeation and intraocular absorption of dexamethasone[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2010, 75(2): 194-199.
- [10] ZENG W, LI Q, WAN T, et al. Hyaluronic acid-coated niosomes facilitate tacrolimus ocular delivery: mucoadhesion, precorneal retention, aqueous humor pharmacokinetics, and transcorneal permeability[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2016, 141: 28-35.

【收稿日期】 2021-04-13 【修回日期】 2021-06-08

【本文编辑】 李睿旻