酮咯酸氨丁三醇离子敏感性眼用原位凝胶的处方优化及其体外释放机制

袁　玥，朱春媚，师丽敏，杨传基，张福利，吴浩翔*
（中国医药工业研究总院，上海 201203）

摘要：该研究以结冷胶（GG）和羟乙基纤维素（HEC）为复合基质，采用中心复合设计－效应面法，以25 ℃时的制剂黏度及34 ℃时与模拟泪液混合后的凝胶黏度为响应指标，优化酮咯酸氨丁三醇离子敏感性眼用原位凝胶的处方。所得优化处方为：0.53% GG与0.11% HEC。随后，建立并验证了基于紫外分光光度法的体外释放度测定方法，采用改良桨法评价其释放行为。结果显示，优化眼用原位凝胶在8 h内累积释放率达90%以上，释药时间显著延长；释放动力学符合Ritger-Peppas模型（Q=5.257 0$t^{0.459\,8}$，R^2=0.984 3），表明其释放机制以Fickian扩散为主。该离子敏感性眼用原位凝胶性能优良，有望通过延长眼部滞留时间提高眼部生物利用度。

关键词：酮咯酸氨丁三醇；离子敏感性原位凝胶；眼用制剂；中心复合设计；效应面法；体外释放；Ritger-Peppas模型
中图分类号：R971+.1；R988.1　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2026)05-0557-05
引用：袁　玥, 朱春媚, 师丽敏, 等. 酮咯酸氨丁三醇离子敏感性眼用原位凝胶的处方优化及其体外释放机制[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(5): 557-561. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.05.008

Formulation Optimization and *in vitro* Release Mechanism of Ketorolac Tromethamine Ion-sensitive Ophthalmic *in situ* Gels

YUAN Yue, ZHU Chunmei, SHI Limin, YANG Chuanji, ZHANG Fuli, WU Haoxiang*
(*China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: In this study, gellan gum (GG) and hydroxyethyl cellulose (HEC) were used as the composite matrix. With the formulation viscosity at 25 ℃ and the gel viscosity after mixing with simulated tear fluid at 34 ℃ as the response indicators, a central composite design-response surface methodology was adopted to optimize the formulation of ketorolac tromethamine ion-sensitive in situ ophthalmic gels. The final optimized formulation consisted of 0.53% GG and 0.11% HEC. Subsequently, an in vitro release assay based on UV spectrophotometry was established and validated, and the release behavior was evaluated using a modified paddle method. The in situ gels prepared with the optimized formulation achieved a cumulative release rate of over 90% within 8 h, significantly prolonging the drug release time. The release kinetics conformed to the Ritger-Peppas model (Q=5.257 0$t^{0.459\,8}$, R^2=0.984 3), indicating that the release mechanism was predominantly Fickian diffusion. The results indicated that the ion-sensitive ophthalmic in situ gels exhibited excellent performance and held promise for improving ocular bioavailability by prolonging corneal retention time.

Key Words: ketorolac tromethamine; ion-sensitive *in situ* gel; ophthalmic preparation; central composite design; response surface methodology; *in vitro* release; Ritger-Peppas model

酮咯酸氨丁三醇（ketorolac tromethamine，**1**）是一种非甾体抗炎药，属于苯乙酸类衍生物，通过抑制花生四烯酸代谢所需的环氧合酶，减少前列腺素合成，从而起到镇痛、抗炎和退热的效果[1]。自1997年**1**滴眼液（商品名Acular®）获批上市以来，**1**已被广泛用于治疗术后眼部炎症、角膜屈光手术后疼痛及过敏性结膜炎等。然而，传统眼用溶液剂受限于眼部的特殊生理屏障，包括泪液周转、鼻泪管引流及角膜上皮的低通透性，药物在眼表滞留时间短、

收稿日期：2026-02-24
作者简介：袁　玥，硕士研究生，专业方向：新型药物制剂。
通信作者：吴浩翔，研究员，硕士研究生，从事改良型制剂的研究。

生物利用度低（通常不足5%），需频繁给药（每日3～4次），严重影响患者依从性与治疗效果[2]。

为克服上述局限，近年来刺激响应性原位凝胶（stimuli-responsive *in situ* gels）作为智能眼部给药系统受到广泛关注。此类制剂在给药前呈低黏度的溶液状态，便于滴注；滴入眼内后，在特定生理因素（如离子强度、pH值或温度）刺激下迅速发生相变，原位转化为具有一定强度的三维凝胶网络结构，从而显著延长药物在眼表的滞留时间，实现缓释给药[3]。其中，离子敏感性原位凝胶（ion-sensitive *in situ* gels）因制备简单、响应迅速而备受青睐，所用基质以结冷胶（gellan gum，GG）为典型代表。该辅料分子链富含羧基，与泪液中的阳离子（如Na^+、Ca^{2+}、K^+）接触后可发生离子交联，自发形成热不可逆凝胶[4]。

尽管单一GG体系已展现出良好的成胶能力，但所形成的凝胶往往质地脆硬、黏弹性不足，可能影响眼部舒适度及药物释放行为[5]。为此，研究者常引入辅助聚合物［如羟乙基纤维素（hydroxyethyl cellulose，HEC）］，以协同改善凝胶的流变性能、黏膜黏附性及缓释特性[6]。然而，针对**1**的GG/HEC复合离子敏感性眼用原位凝胶，尚缺乏系统的处方优化与释放机制研究。

基于此，本研究以GG与HEC为复合基质，制备**1**离子敏感性眼用凝胶，采用中心复合设计（central composite design，CCD）-效应面法，综合考虑制剂室温时的可滴注性（25 ℃的黏度）以及在模拟眼表环境［34 ℃，模拟泪液（simulated tear fluid，STF）］中的凝胶强度，以优化辅料配比；同时采用改良桨法评价制品体外释放行为，并通过动力学模型拟合阐明释放机制，为开发一种具有临床转化潜力的**1**长效眼用制剂提供理论依据与数据支撑。

1　仪器与试药

Cary 60 UV-Vis型紫外-可见分光光度计、708+850DS型自动溶出仪（美国Agilent公司）；SQP-1CN型电子分析天平（德国Sartorius公司）；UC-600E型超声清洗仪（上海精其仪器有限公司）；PD-Aut-001型高压灭菌锅［致微（厦门）仪器有限公司］；DVNext型黏度计（美国Brookfield公司）；聚丙烯针式滤器（上海安谱实验科技股份有限公司，规格25 mm，孔径0.45 μm）。

1原料药（上海医药工业研究院有限公司，含量>99.8%，批号20240129）；GG（美国Keleco公司，型号为Kelcogel CG-LA，酰基含量≤0.5%）；HEC（美国Ashland公司，型号为Natrisol^{TM} 25OH PHARM 1%的HEC重均分子量为1 000 000）；苯扎氯铵、甘露醇（湖北葛店人福药用辅料有限责任公司）；氯化钾、碳酸氢钠、三羟甲基氨基甲烷（trihydroxymethyl aminomethane，Tris）（上海泰坦科技股份有限公司）；氯化钠、二水氯化钙（国药集团化学试剂有限公司）；注射用水（杭州娃哈哈集团有限公司）。

2　方法和结果

2.1　**1**离子敏感性眼用凝胶的制备

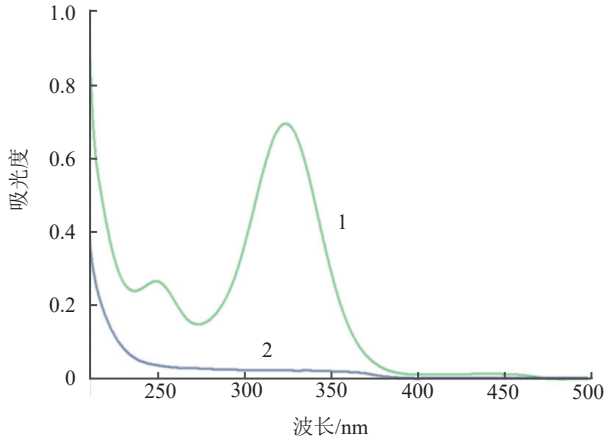
精密称取GG 0.53 g，加入适量注射用水，90 ℃搅拌20 min至完全溶胀，得GG胶液；另取HEC 0.11 g，加入适量注射用水，室温搅拌1 h，即得HEC溶液。将上述2种溶液混匀，得GG/HEC胶液。另取**1** 0.5 g、甘露醇4.5 g及苯扎氯铵0.01 g，溶于适量注射用水中，搅拌至完全溶解，得含药溶液，加至上述复合胶液中，混匀，用2% Tris溶液调至pH 7.4，最后加注射用水定容至100 mL；121 ℃高压蒸汽灭菌15 min，即得**1**离子敏感性眼用凝胶。

2.2　**1**含量测定方法的建立

2.2.1　检测波长的选择与专属性考察

STF配制：取氯化钠6.78 g、碳酸氢钠2.18 g、氯化钾1.38 g、二水氯化钙0.084 g，用纯化水定容至1 000 mL。

精密称取**1**原料药适量，以STF为溶剂，配制成1 mg/mL的贮备液，再稀释为10 μg/mL的待测溶液。取待测溶液适量，以STF为空白对照，采用紫外-可见分光光度计进行全波长扫描，扫描范围为200～500 nm。结果（图1）显示，**1**在324 nm波长处有最大吸收，故选择其为检测波长。按“**2.1**”项下处方制备不含主药的空白凝胶液（0.53% GG、0.11% HEC、0.01%苯扎氯铵、4.5%甘露醇、用2% Tris溶液调至pH 7.4），同法扫描。结果显示，空白辅料在324 nm波长处无吸收，不干扰药物测定，表明该方法专属性良好。



1—待测溶液；2—STF。

图 1 全波长扫描图

Fig.1 The Full-wavelength Scanning Spectra

表 1 试验设计与结果（$\bar{x}$±SD，n=3）

Tab.1 Experimental Design and Results ($\bar{x}$±SD, n=3)

处方编号	X_1/%	X_2/%	η_1/(mPa·s)	η_2/(mPa·s)
1	0.4	0.1	994.1±1.84	1 005.33±3.06
2	0.6	0.1	2 116.67±3.70	3 417.00±8.33
3	0.4	0.3	2 022.33±4.08	2 439.00±3.04
4	0.6	0.3	3 666.67±6.94	4 433.33±11.37
5	0.4	0.2	1 505.67±2.70	1 744.33±3.88
6	0.6	0.2	2 550.00±2.50	4 016.67±8.70
7	0.5	0.1	1 505.67±1.57	2 250.00±5.06
8	0.5	0.3	2 750.00±6.70	3 500.00±6.26
9	0.5	0.2	2 033.00±4.08	2 500.00±8.26
10	0.5	0.2	2 000.00±3.71	2 583.00±8.14
11	0.5	0.2	2 016.67±4.11	2 667.00±8.22
12	0.5	0.2	1 933.00±3.89	2 567.00±8.30
13	0.5	0.2	1 917.00±3.97	2 417.00±8.17

2.2.2 标准曲线的建立

精密量取“**2.2.1**”项下贮备液适量，用 STF 稀释为 **1** 质量浓度分别为 1、2、4、8、16、22 μg/mL 的系列标准溶液，在 324 nm 波长下测定吸光度（D）。以 D 对质量浓度（c）进行线性回归分析。结果显示，**1** 质量浓度为 1 ～ 22 μg/mL 时与 D 线性关系良好，标准曲线方程为 D=0.054 7c+0.022（R^2=0.999 7）。方法学验证结果显示，该法的精密度、重复性、回收率、稳定性均符合定量分析要求。

2.3 CCD- 效应面法优化处方

2.3.1 CCD 方案与结果

基于单因素试验结果，以 GG 质量浓度（X_1）和 HEC 质量浓度（X_2）为自变量，以 25 ℃时的溶液黏度（η_1）、STF 与凝胶按质量比 25 ∶ 7 混合后在 34 ℃时的凝胶黏度（η_2）为响应值，设计 13 组试验（含 5 个中心点重复）。按“**2.1**”项下方法制备 **1** 离子敏感性眼用凝胶，并按如下方法分别检测 η_1 和 η_2。具体因素水平及结果如表 1 所示。

黏度检测方法：分别将黏度计预热至 25 和 34 ℃，校准仪器使其保持水平，吸取适量 **1** 离子敏感型眼用凝胶于小样品适配器中，将转子垂直浸入凝胶中心，待温度平衡后测量 η_1 和 η_2。

2.3.2 模型拟合及显著性检验

采用 Design Expert 13 软件对数据进行多元回归分析，结果如下：η_1=1 976.60+635.21X_1+637.09X_2 − 130.44X_1X_2+59.59X_1^2+159.59X_2^2（R^2=0.983 1，P<0.000 1）；η_2=2 599.91+1 113.06X_1+616.67X_2 − 104.33X_1X_2+147.82X_1^2+142.32X_2^2（R^2=0.976 3，P<0.000 1）。

方差分析结果显示，上述 2 个模型均极显著（P<0.000 1），失拟项不显著（P>0.05），表明模型可靠；拟合优度 R^2 分别为 0.983 1 和 0.976 3，说明模型预测值与实测值有较高的相关性。响应面（图 2）分析结果表明，X_1 对 η_2 的影响强于 X_2，而二者对 η_1 的贡献相当；交互项 X_1X_2 对 η_1 的影响显著（P=0.017 8），提示 GG 与 HEC 在调控室温时的制剂黏度上存在协同或拮抗作用。

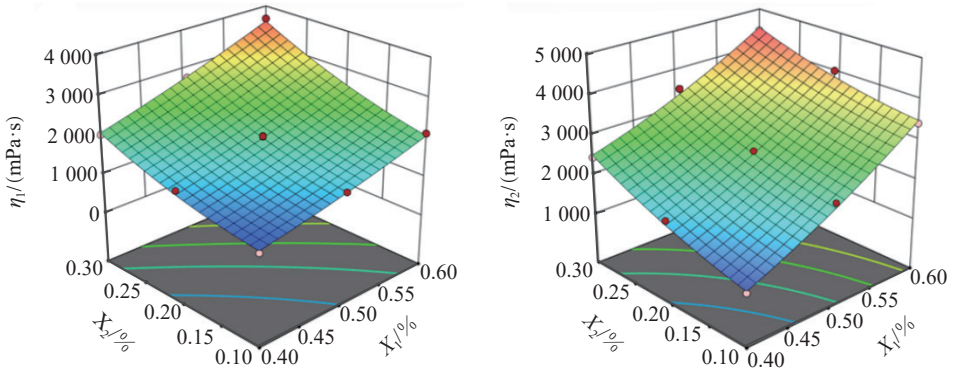
2.3.3 处方优化及验证

结合叠加等高线图（图 3），以 η_1 ≤ 1 800 mPa·s 和 η_2 ≥ 2 500 mPa·s 为优化约束目标，确定优化区域（图 3 中黄色区域）最终优化处方为：GG 浓度为 0.53%，HEC 浓度为 0.11%。按“**2.1**”项下方法，以优化处方平行制备 3 批样品，测定实际黏度。结果显示，η_1 实测值为（1 705.0±15.00）mPa·s（预测值 1 716.84 mPa·s），η_2 为（2 567.0±11.53）mPa·s（预测值 2 576.11 mPa·s），RSD 均 <2%，证实模型预测准确、处方稳健。

2.4 体外释放行为研究

2.4.1 **1** 滴眼液的制备

称取 **1** 0.5 g、甘露醇 4.5 g 及苯扎氯铵 0.01 g，加入适量的注射用水超声溶解，用 2% Tris 溶液调



A　　B

图 2　眼用凝胶剂 η_1（A）和 η_2（B）的效应面图

Fig.2　The Response Surface Plots of η_1 (A) and η_2 (B) of the Ophthalmic Gels

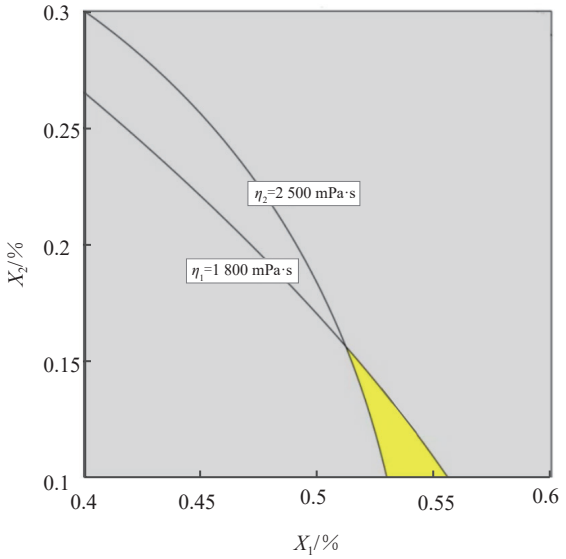


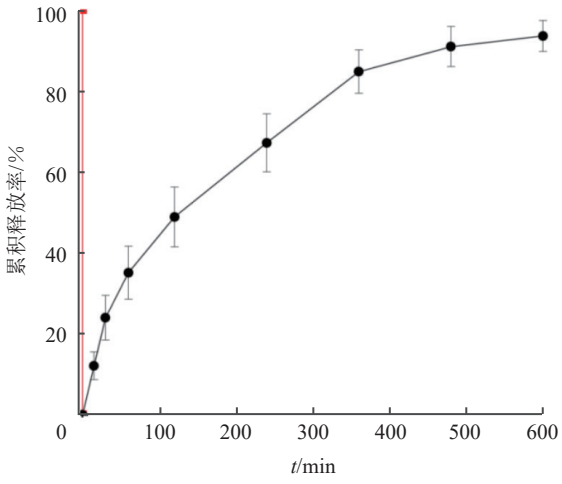
图 3　等高线叠加图

Fig.3　Contour Overlay Diagram

至 pH 7.4，用注射用水定容至 100 mL，121 ℃灭菌 15 min。

2.4.2　体外释放度考察

精密称取“**2.3.3**”项下的优化 **1** 离子敏感性眼用凝胶 2.0 g，置扩散池底部，加入 STF 1 mL，于 34 ℃静置以触发凝胶化。另取“**2.4.1**”项下 **1** 滴眼液 2.0 g，置溶出杯底部，沿溶出杯杯壁缓慢加入 STF 500 mL；设置溶出仪水浴温度为 34 ℃，转速为 50 r/min，分别于 5、15、30、60、120、240、360、480、600 min 时取样 5 mL（同时补充等温、等量释放介质 STF），经 0.45 μm 微孔滤膜过滤后，于 324 nm 波长测定吸光度，平行测定 3 次，计算累积释放率（Q_n），绘制释放曲线。结果如图 4 所示，所制备的 **1** 离子敏感性眼用凝胶在 8 h 内累积释放率超过 90%，显著慢于 **1** 滴眼液，表现出明显缓释特征。



— —**1** 滴眼液；— —**1** 眼用凝胶。

图 4　1 滴眼液和 1 眼用凝胶的体外释放结果对比（*n*=3）

Fig.4　Comparison of *in vitro* Release Results of Ketorolac Tromethamine Ophthalmic Drops and Ophthalmic Gel (*n*=3)

2.4.3　释药模型的拟合

为探究 **1** 离子敏感性眼用原位凝胶的药物释放机制，将累积释放率数据分别用零级动力学方程、

一级动力学方程、Higuchi 方程和 Ritger-Peppas 方程拟合。拟合结果（表 2）表明，Ritger-Peppas 方程的相关系数较高（R^2=0.984 3），表明该模型描述本品释放行为的效果较优。该拟合方程显示释放指数 n=0.459 8，提示该凝胶制剂的药物体外释放行为主要遵循 Fickian 扩散机制。这表明 STF 渗透进入凝胶网络后，**1** 通过水合形成的亲水通道，以浓度梯度为驱动力向外扩散；而 GG/HEC 凝胶骨架在此过程中基本不发生显著溶蚀或松弛，仅作为扩散阻力屏障。这一结果与离子敏感性凝胶的物理特性高度一致：GG 在阳离子作用下形成热不可逆、高交联密度的刚性网络，结构稳定，不易降解；HEC 的加入进一步增强了网络结构的致密性，从而有效延缓药物扩散，实现缓释。

表 2　1 离子敏感性眼用凝胶的释药模型拟合结果

Tab.2　Fitting Results of the Drug Release Models for the **1** Ion-sensitive Ophthalmic Gels

释药模型	拟合方程	相关系数
零级	Q=24.681 5+0.135 7t	0.885 8
一级	Q=2.093 0(1 − e$^{4.0319t}$)	0.976 8
Higuchi	Q=0.271 3$t^{1/2}$+24.681 5	0.885 6
Ritger-Peppas	Q=5.257 0$t^{0.459\,8}$	0.984 3

3　讨论

本研究成功构建了一种以 GG 和 HEC 为复合基质的 **1** 离子敏感性眼用原位凝胶，并通过系统的处方优化与体外评价，证实其具备良好的缓释性能与合理的流变学特性。

GG 作为一种典型的离子敏感性聚合物，在接触到眼表泪液中的阳离子后可迅速实现由溶液向凝胶的相转变。这种凝胶结构不仅能显著延长药物在眼部的滞留时间，更会对药物的扩散释放产生阻滞效应。本研究创新性地引入 HEC 与 GG 进行复配，旨在利用 HEC 的增稠与成膜特性，进一步优化凝胶的理化性质（如黏弹性与黏膜黏附性），从而有望获得更优异的缓释效果和眼部舒适度。

体外释放试验结果显示，该凝胶在 8 h 内累积释放率达 90%以上，显著慢于 **1** 滴眼液，表明滞留时间有效延长。释药动力学拟合结果表明，Ritger-Peppas 模型对本品的释放行为拟合度较佳（R^2=0.984 3）。该模型的释放指数 n 值是判断释药机制的关键参数，而研究结果表明 **1** 的释放机制以 Fickian 扩散为主导，即药物释放的限速步骤为药物分子经凝胶网络孔隙的扩散过程，凝胶骨架溶蚀对药物释放的贡献较弱。这一机制与离子交联凝胶的特性相符，揭示了其实现缓释的物理本质。

综上所述，本研究构建的 **1** 离子敏感性眼用凝胶表现出良好的缓释特性，GG/HEC 复合基质展现了作为眼部药物递送载体的应用潜力。后续可进一步考察凝胶的流变学性质、角膜渗透性及体内药效学，以全面评估其临床应用价值。

参考文献：

[1] SIDDIQUI M H B, ISLAM M S, RAZU M R, *et al*. Preparation and evaluation of sublingual film of ketorolac tromethamine [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2022, **48**(9): 438-445.

[2] AHMED S, AMIN M M, SAYED S. Ocular drug delivery: a comprehensive review [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2023, **24**(2): 66.

[3] PANDEY M, CHOUDHURY H, BINTI ABD AZIZ A, *et al*. Potential of stimuli-responsive *in situ* gel system for sustained ocular drug delivery: recent progress and contemporary research [J]. *Polymers* (Basel), 2021, **13**(8): 1340.

[4] GUGLEVA V, MIHAYLOVA R, KAMENOVA K, *et al*. Development and characterization of dual-loaded niosomal ion-sensitive *in situ* gel for ocular delivery [J]. *Gels*, 2024, **10**(12): 816.

[5] PAGANINI V, TAMPUCCI S, BRIGNONE S G, *et al*. Optimized ion-sensitive hydrogels based on gellan gum and arabinogalactan for the treatment of dry eye disease [J]. *Gels*, 2025, **11**(10): 787.

[6] DESTRUEL,PL, ZENG N, SEGUIN J, *et al*. Novel *in situ* gelling ophthalmic drug delivery system based on gellan gum and hydroxyethylcellulose: innovative rheological characterization, *in vitro* and *in vivo* evidence of a sustained precorneal retention time [J]. *Int J Pharm*, 2020, **574**: 118734.