

泊洛沙姆为载体的疏水性药物新剂型研究进展

周巧云^{1,2}, 张朝晖^{1*}, 潘俊芳², 李雅琪^{1,2} (1.江苏大学药学院, 江苏 镇江 212013; 2.上海华拓医药科技发展股份有限公司, 上海 201203)

摘要: 目的 综述高分子聚合物辅料泊洛沙姆近年来在提高疏水性药物溶解吸收和生物利用度方面的最新应用进展。方法 查阅近 2~3 年来国内外研究文献, 总结以泊洛沙姆 407 及泊洛沙姆 188 为载体的各种疏水性药物给药新剂型及其载药特性和优点。结果 以两类泊洛沙姆制备的给药新剂型主要有原位凝胶、固体分散体、纳米乳、纳米粒和复合制剂等, 具有给药方便、增加药物溶解吸收、提高药物生物利用度及缓释效果显著等优点。结论 两类泊洛沙姆是疏水药物新剂型研究的理想载体之一, 尤其在中药难溶性有效成分给药系统研究中应用前景广阔。

关键词: 泊洛沙姆; 疏水性药物; 新剂型

中图分类号: R943.4

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2011)04-0315-05

Development of Poloxamers Used as Carriers for New Dosage Forms of Hydrophobic Drugs

ZHOU Qiaoyun^{1,2}, ZHANG Zhaohui^{1*}, PAN Junfang², LI Yaqi^{1,2} (1.School of Pharmacy, Jiangsu University, Zhenjiang 212013, China; 2.Shanghai Hotmed Sciences Co., Ltd., Shanghai 201203, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To introduce the newly application of poloxamers in enhancing dissolution and bioavailability properties of hydrophobic drugs. **METHODS** With reference to research literatures published home and abroad during the past two or three years, this paper summarizes many new dosage forms of hydrophobic drugs using poloxamer 407 and poloxamer 188 as polymeric carriers. **RESULTS** The new dosage forms, including in-situ forming gels, solid dispersions, nanoemulsions, nanoparticles and composite preparations, were characterized by many superior features like better compliance, higher dissolution and bioavailability of model drugs, as well as an obvious property of sustained release. **CONCLUSION** The two poloxamers had been proved to be one of the ideal carriers for hydrophobic drugs, and they do have a great potential in increasing solubility and creating new drug delivery systems for many water-insoluble traditional Chinese medicines.

KEY WORDS: poloxamers; hydrophobic drugs; new dosage forms

泊洛沙姆是一类由聚氧乙烯(PEO)、聚氧丙烯(PPO)组成的 PEO-PPO-PEO 非离子型三嵌段共聚物, 商品名为 pluronic、lutrol F(BASF, Germany) 及 poloxamer(ICI), 中文名为泊洛沙姆或普流罗尼克。泊洛沙姆系列包含 30 多种含不同 PPO, PEO 嵌段比例的聚合物, 均具有表面活性^[1-2]。其中, 泊洛沙姆 407(pluronic F127, PF127)和泊洛沙姆 188(pluronic F68, PF68), 是近年来新剂型和新传递系统研究的主要给药载体之一。

现有药物和筛选的活性成分有相当大部分为疏水性药物, 在水中溶解度极微, 难以被机体吸收, 极大地限制了其应用。疏水性药物的增溶及其生物利用度的提高, 剂型及给药途径的多样化等一直是药剂学工作者研究攻克的重点和难点。泊洛沙姆 407 和泊洛沙姆 188 自身水溶性良好, 独特的疏水内核-亲水外壳结构使之具备两性性,

且具有良好的表面活性和反向胶凝性质, 在体毒性低, 是疏水性药物理想的给药载体。笔者结合近两三年的研究文献, 概述了以泊洛沙姆为主要辅料制备的多种给药新剂型的新进展, 主要为原位凝胶、固体分散体、纳米乳、纳米粒和新剂型的复合制剂等。

1 泊洛沙姆为载体的疏水性药物给药新剂型

1.1 原位凝胶

一定浓度的泊洛沙姆 407 和泊洛沙姆 188 具有反向热敏胶凝性质, 即在低温(4~10 °C)时为液体, 体系环境升高至某一温度(室温或体温)时, 其 PPO 嵌段失水形成胶束, 体系的强度、黏度等参数突跃式增加, 成为半固体凝胶状, 温度降低时, 复又转变成可流动液体状。以泊洛沙姆为载体制备的原位凝胶即具有上述温度敏感特性, 疏水性药物包裹于其 PPO 疏水内核中, 能在用药部

作者简介: 周巧云, 女, 硕士生 Tel: (021)50802098-8019
Tel: (0511)5038201 E-mail: zzh6495@eyou.com

E-mail: zqy_0813@163.com

*通信作者: 张朝晖, 男, 博士, 教授

位(体温范围)迅速由液体状转变为半固体状,形成释药贮库^[3-4]。广泛用于黏膜给药、经皮给药和注射给药系统研究,不仅给药方便,患者顺应性好,且能实现缓控释,提高药物生物利用度,巩固药效。

据文献报道,泊洛沙姆的反向胶凝性质具有浓度依赖性,泊洛沙姆 407 浓度 15.0%~30.0%时能在 15~50 °C 形成半固体凝胶,聚合物浓度升高,胶凝温度下降^[4]。少量其他高分子材料的加入可在不同程度上调节泊洛沙姆的胶凝温度和强度,改善释药特性和生物性能,因此,泊洛沙姆 407 和泊洛沙姆 188 常与其他高分子如羟丙甲基纤维素(HPMC)、卡波姆、聚乙二醇(PEG)、壳聚糖(CS)、聚卡波菲(polycarbophil)等联合使用^[5-7]。装载的疏水性药物有胰岛素、阿奇霉素、美洛昔康、甲硝唑、葛根素等。以眼用原位凝胶为例,其制备简单、使用方便、药物滞留时间长,弥补了传统眼用膏剂、滴眼剂和植入剂的缺点。Qi 等^[6]以泊洛沙姆 407-泊洛沙姆 188-卡波姆 1342(21%:5%:0.2%)制备了葛根素眼用原位凝胶,胶凝温度 25.0~28.0 °C,模拟泪液稀释后胶凝温度在 32.0~35.0 °C 之间。联用泊洛沙姆 188 和卡波姆,增强了胶凝强度和黏膜黏附性能。体外释药实验表明,辅料联用后,主药释放速率明显放缓,45 min 内释药量为单用时的一半,6 h 累积释放约 84.7%,比单用时明显提高了缓释效果。

Das 等^[7]以泊洛沙姆 407 为载体制备了胰岛素温敏凝胶,并考察了聚合物浓度、模型药物浓度以及附加剂对凝胶的胶凝时间、黏附性能以及药物从凝胶中释放速率的影响。结果显示,泊洛沙姆 407 浓度增加及甲基纤维素(MC)、HPMC 的加入均能降低胶凝所需时间,增强在给药部位的生物黏附性能,同时减慢药物从凝胶中的释放速率。优选处方后,胰岛素-泊洛沙姆 407 凝胶药物的渗透速率为 93.17 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$,不仅近似于拟合方程所得预测值,且与临床要求几近一致,剂型设计和优化结果合理可行。

1.2 固体分散体

固体分散体系指药物以分子、胶态、无定形、微晶等状态均匀分散在某一固体载体物质中所形成的分散体系。将难溶性药物制成固体分散体是增加药物溶解度和溶出速率,改善药物吸收和生

物利用度的有效方法。泊洛沙姆作为其中一种可溶性载体材料,近年来得到了更多的应用和研究。

Park 等^[8]以 HPMC 和泊洛沙姆 407 为载体,采用喷雾干燥法制备了布洛芬固体分散体,并考察了药物溶解性及口服药代动力学。结果表明,通过制备固体分散体,布洛芬溶解量提高了 1.5 倍,药物从固体分散体中溶出量是常规布洛芬粉末的 2 倍,30 min 内,体内释药 AUC 和 C_{max} 显著提高,尤其前者比布洛芬粉末的 AUC 增加了 9 倍,其他参数如 T_{max} , K 值和 $T_{1/2}$ 则十分接近,显示该制剂可实现难溶性模型药物的快速释放和有效吸收。Nepal 等^[9]经一系列筛选,发现选用泊洛沙姆 407 作为制备辅酶 Q₁₀ 固体分散体的载体(药物与载体比例为 1:5),同时采用熔融法制备时,药物溶解性和溶出速率达到最高,体系添加适量胶状二氧化硅用以阻断药物无定形态的重结晶过程。扫描电子显微镜显示,药物在体系中多以稳定的晶体状存在,所制备的固体分散体稳定性高。

1.3 纳米乳

纳米乳(nanoemulsion)是由油相、水相、乳化剂和助乳化剂组成、乳滴粒径为 10~100 nm 的热力学稳定的液体载药系统,其乳滴多为球形,大小比较均匀。生物相容性好,可生物降解,久置不分层,不破乳,它用作脂溶性药物和对水解敏感药物的载体,可以减少药物的刺激性及毒副作用^[10],因而越来越多地作为疏水性药物给药载体。制备形成纳米乳需要大量的乳化剂,处方组成和各组分比例的确定是形成纳米乳最关键的因素。泊洛沙姆系非离子型表面活性剂,在制备疏水性药物纳米乳剂中应用广泛。

佛司可林(forskolin, FSK)是国外 20 世纪 70 年代首先从印度唇形科植物毛喉鞘蕊花(*Coleus forskohlii*)根中提取的二萜类化合物,是腺苷酸环化酶的直接激动剂,具有独特的降低眼压作用,可用于治疗青光眼,但其水溶性差,渗透速率低。Gupta 等^[11]以泊洛沙姆 407 和聚卡波菲为基质,制备了兼具温度敏感和 pH 敏感性质的原位胶凝纳米乳。Forskolin 首先以药物粉末形式分散于低浓度(3.0%)泊洛沙姆溶液中,复包载入泊洛沙姆-聚卡波菲原位凝胶基质中。室温下 6 个月样品稳定无变化,动物实验研究表明,其降低眼内压效果和药效持续时间比佛司可林滴眼液提高了 1~2 倍。

自微乳化药物传递系统(self-microemulsifying drug delivery system, SMEDDS)是纳米乳技术的一种,其乳化所需的自由能低,外界提供较小的能量(体温条件下,胃肠道蠕动)即可自发形成乳剂^[12],对于脂溶性药物,SMEDDS制剂比其传统的口服制剂有着更多的优越性,其乳剂颗粒细小,吸收迅速,制备简单,适于大规模生产。Marta等^[13]研究发现,在灰黄霉素固体自微乳化胶囊中加入非离子型表面活性剂泊洛沙姆 407 和 Tetronic 1307,能够有效提高药物溶解度和溶出速率,且随着 pH 从酸性到碱性变化,溶出速率均能保持在较高水平,浮动范围小。

1.4 纳米粒

纳米药物制剂具有独特的小尺寸效应(粒径 1~1 000 nm)和一定的表面效应,表现出助溶、促渗、控释、靶向等多种功能,该给药体系是药剂研究的新领域和发展方向。近 2~3 年来,泊洛沙姆在纳米给药体系中得到了许多应用。

1.4.1 聚合物纳米粒 Ma 等^[14]以聚己内酯/泊洛沙姆 188(PCL/F68)共混材料作为疏水性药物紫杉醇的载体材料,制备了紫杉醇 PCL/F68 缓释载药纳米粒,并进行了其在 TA2 系小鼠乳腺癌肺转移模型中的抗肿瘤活性研究。电镜考察发现,单纯的 PCL 微球表面光滑,无孔状结构,泊洛沙姆 188 兼具脂溶性和水溶性,能随水相溶出并以分子状态均匀分散在亲脂性聚己内酯中,在微球表面形成均匀的孔状结构,此外,泊洛沙姆 188 的加入还提高了药物紫杉醇从纳米体系中的释放,进而增加了紫杉醇在肿瘤局部的有效治疗浓度。紫杉醇 PCL/F68 纳米粒高剂量给药组小鼠肿瘤抑瘤率达 84.2%,效果显著优于紫杉醇注射液组(抑瘤率 49.0%)。Lai 等^[15]研究发现,甘油酸酯/泊洛沙姆 407 立方结构纳米粒能够改善难溶性药物辛伐他汀的口服生物利用度。制备的纳米粒粒径在 100~150 nm,药物与载体的疏水区域有很高的亲合力,包载率达 98%以上,甘油三酯/泊洛沙姆 407 比率及模型药物的载入对纳米粒粒径和体内分布没有明显影响。比格犬体内药动学研究表明,辛伐他汀血浆中有效药物浓度持续超 12 h。相较于辛伐他汀晶体粉末,制备成纳米粒其相对生物利用度为 241.1%。

1.4.2 固体脂质纳米粒(solid lipid nanoparticles,

SLN) SLN 是以天然的或人工合成的固体脂质为载体形成内核,两亲性的表面活性剂组成外壳,药物吸附或包裹于脂质核中而制成的纳米给药体系。具有生物相容性好、可控释药物、实现靶向给药、提高药物稳定性、毒性小、能避免药物降解与泄漏、易于大工业生产等优点^[16]。泊洛沙姆在该体系多发挥表面活性作用,制备的方法主要为纳米乳化-分散法。

Mukherjee 等^[17]制备并评价了伊曲康唑固体纳米脂质体,处方筛选得固体脂质载体棕榈酸与药物比例为 1.5:1,表面活性剂(泊洛沙姆 407)与助表面活性剂(吐温 80)比例为 1:2 时,所制 SLN 粒径最小,且载药量最大。差示扫描量热法,红外和 X 射线衍射分析结果显示,纳米脂质基质系自发形成,伊曲康唑均匀地分散于其中,粒子小,分布均匀,且制备简单,具可重复性。同样, Martins 等^[18]以泊洛沙姆 407 为表面活性剂,采用复乳化法制备了鲑降钙素-甘油三肉豆蔻酸酯固体纳米脂质体,并进一步探讨了该体系作为蛋白类药物给药载体的可行性。扫描电子显微镜(SEM)和原子力显微镜(AFM)考察发现,该球状结构的固体纳米脂质体表面光滑,粒径为 200 nm。大鼠口服降钙素的药理实验结果表明,口服剂量 SLN 500 IU·kg⁻¹,大鼠基底膜血钙浓度降低了 20%,药效可持续 8 h。这一研究结果表明 SLN 可作为蛋白质类药物口服给药的优良载体。

1.4.3 纳米结构脂质载体(nanostructured lipid carriers, NLC) NLC 以液态油或混合脂质代替固体脂质纳米粒中的部分固体脂质,与 SLN 相比,其载药量更高,稳定性更好^[19]。不同的脂质和可选的多种表面活性使之适用于多种药物传递系统。

Silva 等^[20]选用硬脂酸/油酸为载体脂质制备了米诺地尔 NLC-泊洛沙姆 188 分散体,复将该脂质分散体包裹于卡波姆凝胶中。该体系除具有纳米给药载体的优点外,还具备典型的塑性流体特征,尤其适合于局部给药。

1.5 复合制剂

制备原位凝胶是泊洛沙姆近年来最主要的应用。研究的新方向是将疏水性药物先包载或分散于微乳、脂质体或纳米粒等载体中,复将其载入以泊洛沙姆为主要辅料的温敏型原位凝胶基质中,制成复合制剂。复合制剂往往兼具两种剂型

的优点,能够有效解决水性基质包载疏水性药物存在的稳定性问题,增加药物溶解吸收,提高其生物利用度并增强药效。已报道的主要有胶束、微乳、脂质体和纳米粒等与原位凝胶组成的复合体系。

1.5.1 阳离子微乳-原位凝胶(cationic microemulsion-in situ gel, CM-ISG) Ma等^[21]将治疗干眼病药物维生素A棕榈酸酯(vitamin A palmitate, VAP)包裹于阳离子微乳中,继而分散于温度敏感型聚合物泊洛沙姆407溶液中,制成温度敏感型眼用微乳-原位凝胶(VAP/CM-ISG)。研究表明,药物粒子在基质中分布均匀,其角膜接触角较小,药物易于在角膜铺展;阳离子微乳与角膜的静电作用减慢了药物的消除速率,明显延长了滞留时间;体外释药90%所需时间是原VAP水凝胶(oculotect gel)的9倍,突出了其优越的缓释性能。

1.5.2 胶束-原位凝胶(micelles-in situ gel) Zheng等^[22]设计和厚朴酚胶束-原位凝胶经皮给药系统。疏水性主药和厚朴酚先在超声辅助下溶于泊洛沙姆407聚合物胶束溶液中,复载入一定浓度泊洛沙姆407水性原位凝胶基质中,体系获得了优良的生物黏附性能,随主药浓度升高,体系的最低临界胶束浓度下降。体外释药和经皮渗透实验表明,药物从胶束-原位凝胶中的释放具有缓释特点,经皮可吸收,在体生物相容性良好。

1.5.3 温度敏感型脂质体凝胶(thermosensitive liposomal gel) Fang等^[23]以抗肿瘤药物顺铂为模型药物制得脂质体,分别嵌入泊洛沙姆407(PF)和泊洛沙姆407/藻酸盐复合物(PA)温敏凝胶中,制PF/脂质体和PA/脂质体两种脂质体凝胶。实验结果表明,泊洛沙姆/藻酸盐复合物脂质体凝胶不仅胶凝温度较为适宜(大于26℃),且解决了药物顺铂给药起始阶段的突释问题,荷黑色素瘤小鼠瘤内注射模型结果显示,单纯的脂质体或凝胶无法使药物聚集在有效部位,而使用PF和PA脂质体凝胶,药物有效部位浓度分别增加了2.5倍和4.4倍,抑瘤效果显著提高。此外,Chen^[24]也以泊洛沙姆407作为凝胶基质,制备了硝酸毛果云香碱眼用脂质体凝胶,处方优化和体外考察结果表明,该温敏型脂质体凝胶具缓释效果,眼刺激性小,可作为眼部用药新的复合载体。

1.5.4 纳米粒-原位凝胶(nanoparticles-in situ gel)

Niu等^[25]制备了环孢素A固体脂质纳米粒原位凝胶,重点考察了载药纳米粒对泊洛沙姆407胶凝行为的影响。纳米粒的加入普遍提高了不同浓度的泊洛沙姆407溶液11℃,凝胶溶蚀和纳米粒中药物释放均以恒定速率进行,两者几乎同步。胶凝温度的提高主要是由于纳米粒制备中加入了泊洛沙姆188,其比泊洛沙姆407拥有更多比例的PEO嵌段,PPO/PEO比例的改变提高了体系胶凝温度。

文献报道,泊洛沙姆407浓度大于15%时才具有温度敏感的溶液-凝胶转变性能。Sun等^[26]研究新发现,体系中存在硅酸镁锂(Laponite)纳米粒,且Laponite浓度不低于1.4%,低浓度(1.2%~8.0%)的泊洛沙姆407溶液即可具备热敏胶凝性质。这一突出的优点使之在多种给药途径中展现出良好的应用潜力,且用量少,可极大地节约成本。进一步研究揭示,低浓度的Laponite/泊洛沙姆407体系胶凝机制与高浓度泊洛沙姆聚合物胶束的胶凝机制不同,确切机制仍待进一步探讨研究。

2 泊洛沙姆及其制剂的研究和应用趋势

综上,泊洛沙姆作为一种具有良好生物相容性的载体材料得到了药学研究者的广泛关注。针对单用时其存在的诸如机械和溶蚀性能较差,较高浓度可能存在的毒性等问题^[2,27],近年来研究主要集中于通过与其他高分子材料的联用以及通过对这两类泊洛沙姆进行结构修饰衍生等方法来改善制剂的性能和应用范围。如Ma等^[28]制备了泊洛沙姆407-聚丙烯酸聚合物;Niu等^[29]以丙烯酸酯/巯基修饰泊洛沙姆407,制得了交联聚合物,模型药物缓释效果为原先的4倍。

泊洛沙姆及其新剂型的诸多优点使之十分适用于中药难溶性有效成分的增溶和给药体系的研究。多种中药活性成分,如多数多糖、木脂素类、醌类、黄酮类,挥发油和绝大多数的仲胺和叔胺生物碱类皆难溶于水,药物的疗效和应用范围受到了很大限制。近年来的研究越来越多的以高聚物泊洛沙姆为载体,制备难溶性中药活性单体的新剂型和新制剂,用于改善原剂型缺点或用于治疗新的疾病,已取得了一定进展。

较低浓度泊洛沙姆的在体毒性低,生物相容性好,且制备简便,成本低,较易于实现大规模生产,因此,利用材料的优点,研究和制备安全

稳定长效, 具备新特点, 易于向生产开发转化的疏水性药物给药新制剂, 依旧是其今后研究的主要方向之一。

REFERENCES

- [1] HE C, KIM S W, LEE D S. In situ gelling stimuli-sensitive block copolymer hydrogels for drug delivery [J]. *J Control Release*, 2008, 127(3): 189-207.
- [2] NANJAWAD B K, MANVI F V, MANJAPPA A S. In situ forming hydrogels for sustained ophthalmic drug delivery [J]. *J Control Release*, 2007, 122(2): 119-134.
- [3] ZHU H Y. Study on nitrendipine in-situ forming gel and biodegradable micro-spheres [D]. Shengyang: Shengyang Pharmaceutical Univ, 2005.
- [4] LI X Y, ZHU Z J, CHENG A Y. Characteristics of poloxamer thermosensitive in situ gel of dexamethasone sodium phosphate [J]. *Acta Pharm Sin(药学报)*, 2008, 43(2): 208-213.
- [5] FENG Y, JIANG L H, SHEN L, et al. Selection of phase transition temperature and preparation of polysaccharide thermosensitive gel for external application [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2009, 26(4): 294-297.
- [6] QI H Y, CHEN W W, HUANG C Y, et al. Development of a poloxamer analogs/carbopol-based in situ gelling and mucoadhesive ophthalmic delivery system for puerarin [J]. *Int J Pharm*, 2007, 337(1/2): 178-187.
- [7] DAS N, MADAN P, LIN S. Development and *in vitro* evaluation of insulin-loaded buccal Pluronic F-127 gels [J]. *Pharm Dev Technol*, 2010, 15(2): 192-208.
- [8] PARK Y J, KWON R, QUAN Q Z, et al. Development of novel ibuprofen-loaded solid dispersion with improved bioavailability using aqueous solution [J]. *Arch Pharm Res*, 2009, 32(5): 767-772.
- [9] NEPAL P R, HAN H K, CHOI H K. Enhancement of solubility and dissolution of Coenzyme Q10 using solid dispersion formulation [J]. *Int J Pharm*, 2010, 383(1/2): 147-153.
- [10] YU I J, ZHANG J S, ZHOU J P. Research of nano-emulsions and their application in pharmaceuticals [J]. *Prog Pharm Sci(药理学进展)*, 2006, 30(11): 491-496.
- [11] GUPTA S, SAMANTA M K, RAICHUR A M. Dual-drug delivery system based on in situ gel-forming nanosuspension of forskolin to enhance antiglaucoma efficacy [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2010, 11(1): 322-335.
- [12] CHENG Y C, ZHOU J P, LU H X, et al. An overview of solid self-emulsifying drug delivery system [J]. *Prog Pharm Sci(药理学进展)*, 2008, 32(2): 68-75.
- [13] FERNANDEZ-TARRIO M, YAÑEZ F, IMMESOETE K, et al. Pluronic and tetronic copolymers with polyglycolyzed oils as self-emulsifying drug delivery systems [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2008, 9(2): 471-479.
- [14] MA G L, SONG C X. Paclitaxel-loaded PCL/F68 nanoparticles for local cancer therapy [J]. *Nanosci Nanotech* (纳米科学和纳米技术), 2010, 7(1): 7-10.
- [15] LAI J, CHEN J M, LU Y, et al. Glyceryl Monooleate/Poloxamer 407 cubic nanoparticles as oral drug delivery systems: I. *In vitro* evaluation and enhanced oral bioavailability of the poorly water-soluble drug simvastatin [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2009, 10(3): 960-966.
- [16] CHEN T K, LI Y, LIN H Q. Research advancement on solid lipid nanoparticles as new carrier of drug delivery System [J]. *Chin Med Her(中国医药导报)*, 2009, 6(24): 10-12.
- [17] MUKHERJEE S, RAY S, THAKUR R S. Design and evaluation of itraconazole loaded solid lipid nanoparticulate system for improving the antifungal therapy [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2009, 22(2): 131-138.
- [18] MARTINS S, SILVA A C, FERREIRA D C, et al. Improving oral absorption of Salmon calcitonin by trimyristin lipid nanoparticles [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2009, 5(1): 76-83.
- [19] ZHOU N, WANG B. Recent development of studies on nanoparticles in ocular drug delivery system [J]. *Prog Pharm Sci(药理学进展)*, 2010, 34(1): 24-29.
- [20] SILVA A C, SANTOS D, FERREIRA D C, et al. Minoxidil-loaded nanostructured lipid carriers (NLC): Characterization and rheological behaviour of topical formulations [J]. *Pharmazie*, 2009, 64(3): 177-182.
- [21] MA SH W, GAN Y, GAN L, et al. Preparation and *in vitro* corneal retention behavior of novel cationic microemulsion/in situ gel system [J]. *Acta Pharm Sin(药学报)*, 2008, 43(7): 749-755.
- [22] ZHENG X, WANG X, GOU M, et al. A novel transdermal honokiol formulation based on Pluronic F127 copolymer [J]. *Drug Deliv*, 2010, 17(3): 138-144.
- [23] FANG J Y, HSU S H, LEU Y L, et al. Delivery of cisplatin from Pluronic copolymer systems; liposome inclusion and alginate coupling [J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2009, 20(7/8): 1031-1047.
- [24] CHEN X M. Preparation of pilocarpin nitrate thermosensitive ocular liposome gel and its release *in vitro* [J]. *Chin J New Drugs(中国新药杂志)*, 2009, 18(23): 2278-2281.
- [25] NIU M M, CUI F D, SHI K, et al. Release characteristics and gelation temperature investigation of solid lipid nanoparticles loaded in situ gels [J]. *Chin J Pharm(中国药理学杂志)*, 2008, 6(6): 364-369.
- [26] SUN K, RAGHAVAN S R. Thermogelling aqueous fluids containing low concentrations of Pluronic F127 and laponite nanoparticles [J]. *Langmuir*, 2010, 26(11): 8015-8020.
- [27] RUEL-GARIEPY E, LEROUX J C. In situ-forming hydrogels: review of temperature sensitive systems [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2004, 58(2): 409-426.
- [28] MA W D, XU H, WANG C, et al. Pluronic F127-g-poly(acrylic acid) copolymers as in situ gelling vehicle for ophthalmic drug delivery system [J]. *Int J Pharm*, 2008, 350(1/2): 247-256.
- [29] NIU G G, DU F Y, SONG L, et al. Synthesis and characterization of reactive poloxamer 407s for biomedical applications [J]. *J Control Release*, 2009, 138(1): 49-56.

收稿日期: 2010-07-01