

提高角膜滞留性的策略：黏附材料及递药系统的应用进展

王海涛, 刘睿*, 宋锦, 尚智贤, 伍洲游(天津中医药大学中药制药工程学院, 天津 301617)

摘要: 由于眼睛复杂的解剖结构和特殊的保护屏障使得眼部给药存在很多挑战。传统的眼用制剂普遍存在剂量损失大、停留时间短等亟待解决的关键问题。通过改善药物在眼部的滞留性能, 可以提高药物的眼内生物利用度。一方面是使用黏膜黏附聚合物, 如壳聚糖及其季铵衍生物、聚乙二醇、透明质酸和卡波姆等, 增强制剂与角膜的黏附作用; 另一方面利用纳米递药体系及原位凝胶系统与眼部黏膜的相互作用, 延长药物在眼部的停留时间。因此, 本文基于改善药物角膜滞留性, 对新型眼部递药体系及可修饰制剂性能的生物黏附性材料进行综述, 并结合二者优势, 旨在为新材料和新制剂用于眼部疾病的治疗提供有效参考。

关键词: 角膜滞留性; 黏膜黏附材料; 新型递药系统; 眼部给药

中图分类号: R943 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2022)13-1767-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.13.017

引用本文: 王海涛, 刘睿, 宋锦, 等. 提高角膜滞留性的策略: 黏附材料及递药系统的应用进展[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(13): 1767-1774.

Strategies for Improving Corneal Retention: Progress in the Application of Adhesive Materials and Drug Delivery Systems

WANG Haitao, LIU Rui*, SONG Jin, SHANG Zhixian, WU Zhouyou(College of Pharmaceutical Engineering of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China)

ABSTRACT: There are a large number of challenges in ophthalmic drug delivery because of the complex anatomical structures and the special protective barriers of the eyes. However, there is no doubt that the traditional ophthalmic preparation generally meet key problems with large dose loss and short residence time. The intraocular bioavailability of the drugs can be promoted by improving the retention performance of the drugs in the eyes. On the one hand, there are a great of mucosal adhesion polymers to modify the preparation, such as chitosan and its quaternary ammonium derivatives, polyethylene glycol, hyaluronic acid and carbomer and so on, which can enhance the adhesion between the preparation and cornea. On the other hand, researchers can utilize the interaction between nanodrug delivery system and in situ gel system and ocular mucosa, which is extremely good to lengthen the residence time of the drugs on the surface of the eyes. Therefore, in this paper, based on the improvement of corneal retention performance of drugs, the novel ocular drug delivery systems and bioadhesive materials that can modify the performance of preparations are reviewed for the purpose of providing effective reference for the treatment of ocular diseases with new materials and new preparations.

KEYWORDS: corneal retention; bioadhesive materials; novel ophthalmic preparation; ophthalmic drug delivery

在人类认知世界的过程中, 眼睛被普遍认为是最重要的感觉器官, 并且大脑所获得的绝大部分信息都源于视觉观察。眼部结构可大致分为眼前段和眼后段 2 个部分, 前段包括角膜、结膜、虹膜、睫状体、晶状体及房水; 后段由玻璃体、巩膜、脉络膜和视网膜等组织构成^[1]。其中角膜结构从生理解剖角度可以分为 5 层: 上皮层、前弹力层(Bowman 膜)、基质层、后弹力层(Descemet 膜)、内皮层, 见图 1。眼部结构具有特有的生理解剖屏障。其中生理方面主要包括泪液翻转、鼻泪引流以及眨眼脱落等。解剖方面则分为静态及

动态 2 个部分, 静态屏障包括角膜上皮、间质和血-水屏障, 而动态屏障涉及结膜血液、淋巴流动以及泪液的引流^[1]。

眼睛局部给药后, 药物会与角膜接触, 并且通过泪膜穿过角膜吸收是局部给药的主要吸收途径。但是, 角膜前泪液的引流作用限制了药物在眼球表面的停留时间。制剂注入眼部后, 首先通过眨眼从眼睑流出一部分, 然后由于眼部的保护性生理机制, 导致注入的大部分液体又经过鼻-泪通道排出。因此, 最后到达眼内组织的药物只有不到 5%。

基金项目: 天津市大学生创新创业训练计划项目(20211006300028)

作者简介: 王海涛, 女 E-mail: wang_ht00@163.com *通信作者: 刘睿, 女, 博士, 教授 E-mail: lr_8000@163.com

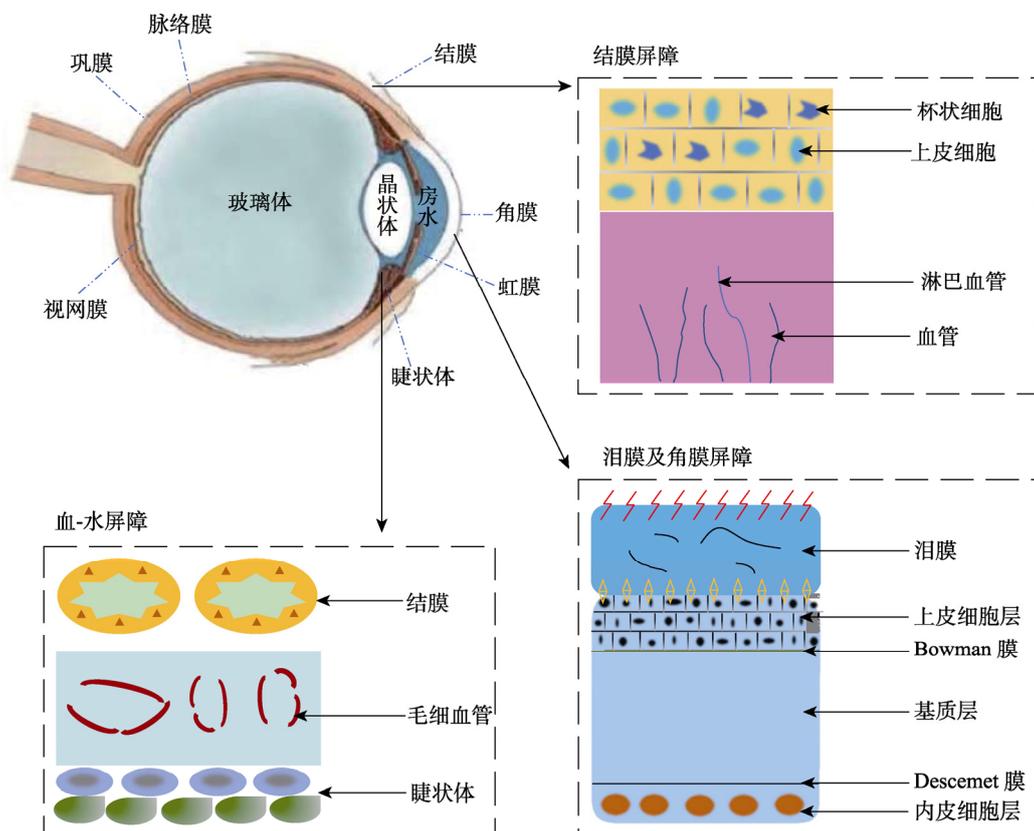


图1 眼球结构及眼部解剖屏障
Fig. 1 Structure of eye and ocular anatomical barrier

白内障、青光眼、干眼症和葡萄膜炎等都是常见的慢性眼部疾病，由于眼的浅表性质，局部给药成为其治疗的主要方式^[2]。目前，临床上经常使用的是滴眼剂、眼膏剂等传统剂型，但是治疗效果均未达到预期^[3]。这是因为眼用制剂普遍容易流失，限制了药物进入眼前段，并且制剂在角膜的滞留时间也非常有限，大部分药物难以传送到理想作用部位，吸收效果大大降低，从而影响眼内药物生物利用度。

面对眼部复杂的结构和生理解剖屏障以及角膜吸收途径对药物的特殊要求，各类修饰材料的选择和眼部新型递药系统的开发成为必然趋势。使用黏膜黏附性材料和选择能够延长眼部滞留时间的新型递药系统，可以减少药物用量和给药频次，并增加角膜上的药物浓度，是理想药物传递系统研究的关键点之一^[4-5]。

1 黏膜黏附性材料

眼球表面覆有一层类似凝胶结构的黏蛋白，是眼部黏液的主要组成成分，对眼睛起保护、润滑的作用。具有生物黏附性的带电基质或聚合物，可以通过静电机制或氢键、离子键等机械作用力

与角膜产生黏附^[6]。经过黏附材料修饰的药物载体，可以更好地作用于黏膜部位，延长药物在眼部的停留时间。

1.1 阳离子黏附材料

由于角膜黏蛋白的糖基侧链含唾液酸的羧基和巯基，使其在生理条件下呈负电，而阳离子材料带正电荷，可在角膜电氛的环境下，与带负电荷的黏蛋白发生生物黏附，或者与角膜上的负电荷产生静电相互作用，见图2。因此，可以减小制剂与眼球表面的接触角，增加铺展系数，促进药物与眼表组织接触，并延长其在角膜的局部滞留时间，进而提高生物利用度。近年来，基于阳离子黏附性的新型给药体系已成为眼用制剂研究的热点，最常见的阳离子生物修饰材料是壳聚糖及其季铵衍生物。

1.1.1 壳聚糖 壳聚糖是一种天然阳离子型氨基多糖聚合物，是由 β -(1,4)-2-乙酰氨基-2-脱氧-D-葡萄糖(甲壳素)部分或全部脱乙酰化制备得到的。已有研究表明其理化性质相对稳定，具有优良的生物相容性、生物低毒性和可降解性等优点^[7]，且由于壳聚糖表面荷正电，而表现出黏膜黏附性，

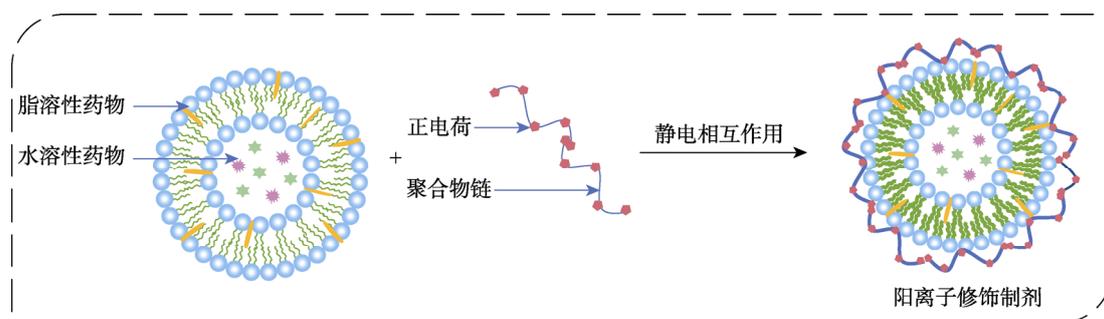


图2 阳离子修饰的眼部给药体系
Fig. 2 Cationic modified ocular drug delivery system

被广泛用作黏结聚合物^[8-10],用它修饰的制剂可以增强某些生物和理化特性,如生物黏附性和正 Zeta 电位^[11]。因此,壳聚糖可以通过增加制剂在角膜的黏着性,延长药物在眼球表面的停留时间,并且能够减少通过鼻泪管流失的药物剂量^[12]。目前,壳聚糖作为眼用制剂的优选辅料,已经受到众多药剂学研究者的青睐,并应用于眼部药物递送体系的构建与评价中。

Shahab 等^[13]开发了多佐胺负载壳聚糖包覆的聚己内酯纳米粒子(DRZ-CS-PCL-NPs)用于改善眼部给药,并以离体生物黏附研究评价壳聚糖和黏蛋白之间的黏附性。DRZ-CS-PCL-NPs 显示与黏蛋白的黏着度为 67.54%($P < 0.05$),而 DRZ 溶液显示明显较低的黏着度(18.11%),显然 DRZ-CS-PCL-NPs 的黏膜黏着度较对照组高出 3.7 倍。Ameeduzzafar 等^[14]采用薄膜水化法制备了环丙沙星纳米囊泡(CIP-NSMopt),优化后用不同浓度的壳聚糖包覆 CIP-NSMopt 以增强黏附性。研究表明,对优化后的 CIP-NSMopt 配方进行壳聚糖包覆,使其在山羊角膜的持续释药时间 >12 h,与市场上销售的环丙沙星滴眼液相比,角膜渗透性提高了 1.79 倍,显示出长达 24 h 的抗菌活性,对山羊角膜具有良好的黏附性和耐受性,并且鸡胚绒毛尿囊膜(HET-CAM)试验显示无刺激。

1.1.2 壳聚糖的季铵衍生物 虽然壳聚糖作为一种特殊的阳离子材料已经表现出很多优良特性,但是它在生理 pH 值下溶解性差,只能溶于酸性溶液,使其应用范围在某种程度上受到限制^[15]。因此,改善壳聚糖的水溶解性,是扩大其应用范围的重要环节。已有研究表明,经过活性官能团修饰后的壳聚糖衍生物,结构和性质得到充分的改善,且理化性能更加符合现实需要,同时还保留了壳聚糖原有的独特优势^[16-17]。

N-三甲基壳聚糖(*N*-trimethyl chitosan, TMC)是壳聚糖衍生物中应用较多的一种,其含阳离子电荷的季铵盐基团 $[-N^+(CH_3)_3]$ 可以与黏膜带负电荷的硫酸盐和唾液酸基团相互作用,表现出较强的黏结性^[18]。另外,TMC 的所有氨基都与甲基发生烷基化反应,可以产生永久性的正电荷,所以在中性和碱性 pH 下均能溶解^[19]。宋玲等^[20]制备了 TMC 包覆司帕沙星(sparfloxacin, SL)纳米脂质体,对其在兔离体眼球表面的滞留性进行了悬挂泡和束缚泡技术研究。体外试验结果显示,SL 滴眼液、SL 纳米脂质体、TMC 包覆 SL 纳米脂质体与兔眼角膜的接触角分别为 $(42.64 \pm 0.28)^\circ$, $(30.77 \pm 0.15)^\circ$, $(22.68 \pm 0.24)^\circ$,结果显示 TMC-SL 纳米脂质体促进了 SL 在眼球表面的铺展程度,角膜滞留性显著增强,而且多次给药后对兔眼角膜无明显刺激性,眼部安全性好。Li 等^[21]以羧甲基壳聚糖、羟丙基壳聚糖和 TMC 为阳离子材料制备了粉防己碱脂质纳米粒(TET-LNPs)。角膜前滞留试验结果表明,TMC-TET-LNPs 的角膜滞留时间更长,且眼部刺激研究显示对兔眼无刺激迹象。

两亲十八烷基季铵化羧甲基壳聚糖(amphipathic 18 octadecyl-quaternized carboxymethyl chitosan, QACMC)的黏附性可以延长药物在眼部滞留时间,其阳离子特性可作为眼部给药的切入点,而且它具有完美的两亲性,可以提高脂溶性药物的亲水性,从而提高药物的生物利用度。Liu 等^[22]制备了一种姜黄素阳离子纳米脂质载体(Cur-CNLC),并采用无创荧光成像系统对其进行眼前滞留能力研究。体内研究表明,Cur-CNLC 制剂在眼组织中具有较强的滞留能力,可以延长药物在眼球表面的停留时间,与姜黄素溶液相比,眼部生物利用度增加了 2.36 倍($P < 0.01$)。此外,Cur-CNLC 的眼部刺激评分为 2.0,

未观察到毒性或对眼外组织的刺激迹象。

1.2 表面活性剂

表面活性剂多应用于乳剂型眼部给药系统,可以通过与眼球表面的相互作用,使药物活性更稳定,在眼部的滞留时间更长。在生理 pH 条件下,角膜、结膜以及眼表黏液层带负电,阳离子型表面活性剂能利用静电吸附作用,将制剂快速分布于眼球表面,有效延长其在眼部的停留时间,提高药物生物利用度^[23]。Santen SAS 公司以氯化十六烷基二甲基苄基铵作为阳离子材料,研制的一种阳离子纳米乳剂滴眼液,在家兔眼部给药后,表现出良好的铺展能力,有效地增大了药物与角膜的接触面积^[24]。此外,非离子型表面活性剂,如泊洛沙姆作为聚合物纳米粒子和固体脂质纳米粒等药物载体的修饰材料,也已经被证明能够增强制剂的角膜滞留性,并通过改善药物释放性能来提高其疗效^[25]。然而,表面活性剂由于本身具有的潜在毒性,在作为黏附材料使用时,需要严格控制其浓度处于安全且有效的范围内,而且易与其他配方成分相互作用,使其在眼用制剂中的应用受到一定限制^[26]。

1.3 聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)型聚合物

PEG 具有良好的水溶性、生物相容性和安全性。由于其亲水性能,PEG 可以在眼内晶状体表面吸附,进而促进其与黏蛋白的黏着相互作用,使得药物角膜前滞留性增强,提高了生物利用度,从而达到减少给药剂量和给药频率的目的^[27]。但是,高分子量的 PEG 具有不可生物降解性,而分子量<400 Da 又伴有一定的毒性,因此选择合适分子量的 PEG 作为眼用黏附材料尤为重要。

Park 等^[28]提出由扩散释药材料聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)组成,并且以黏膜黏附聚合物 PEG 用作添加剂的纳米表面黏膜黏附性微粒作为载体,递送药物溴莫尼定用于青光眼的治疗。经眼前滞留试验显示,>60%的微粒 10 min 后在眼球表面仍有保留,且约 20%的微粒在 60 min 时依然可见,而大多数滴眼液的药物滞留时间<3 min,因此滞留时长与其他类型微粒有显著差异($P<0.05$)。此外 PLGA/PEG 纳米微粒与常规球形微粒相比,比表面积增加了 13 倍,可以更好地黏附到眼睛的黏膜层。

1.4 透明质酸(hyaluronic acid, HA)

HA 是一种具有黏性的天然多糖,具有亲水

性、安全性、生物相容性和特殊的黏弹性,可用于调节制剂的黏度和降解时间^[29-30]。Lin 等^[31]采用溶剂蒸发法制备了多柔比星(doxorubicin, DOX)脂质体,并用黏附材料 HA 对其修饰,研究了其体外和体内的性能。研究表明,在兔眼内滴注给药后,与不经任何修饰的脂质体以及 DOX 溶液相比,HA 修饰的脂质体浓度-时间曲线下的面积是 DOX 溶液的 1.7 倍,能够保持更高的 DOX 浓度,且保留时间最长。

此外,HA 即使在低浓度下也具有黏附润滑特性,可以作为眼黏蛋白的补充剂,在人工泪液和滴眼液、原位凝胶、纳米颗粒等多个领域得到了广泛应用^[30,32]。然而,在实际应用中,研究者们应根据所治疗疾病特点和所给药物类型,合理使用 HA 提高眼部给药效率,其中常用于黏性溶液延长局部停留时间的是高分子量和高浓度的 HA^[33]。

1.5 卡波姆

卡波姆又名丙烯酸树脂,是一种黏附性聚合物,有研究显示其有利于药物的持续递送,并且具有良好的眼耐受性和良好的生物黏附性,已经被用来增加药物在角膜上的保留时间^[34]。但是,卡波姆的羧基结构使得其水溶液酸性较强,对眼部刺激性大,因此多与其他聚合物共同作为原为凝胶基质^[35]。宋立娜等^[36]以泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 407 以及卡波姆 934 为基质制备了眼用温敏原位凝胶,并对其滞留时间进行评价,研究表明其能够显著延长药物的眼滞留时间,约为市售液体制剂的 7 倍。

2 基于提高滞留性的新型递药系统

近些年来,很多药剂学研究者致力于开发和构建新型眼部递药体系。目前已有多种给药系统被临床证明可以有效地通过延长药物在人体眼球表面的停留时间来改善和提高在人体眼部靶组织中的药物生物综合利用度,进而大幅提高治疗疗效。同时,也有多种新剂型产品已经审批上市,为预防和治疗各种临床慢性眼部病变提供更多的选择,见表 1。

2.1 纳米药物递送系统

新型纳米给药系统在眼部疾病治疗领域的应用正在成为国内外的研究热点。已经有很多研究表明,纳米载体可以通过与眼部黏膜的相互作用,延长药物的眼部滞留时间,并增加其角膜渗透性,并且在动物体内外模型中展现出优良的递送能力^[37]。

表 1 国内外已上市的新型眼用黏附制剂

Tab. 1 New ophthalmic adhesive preparations at the domestic and overseas market

药品名称(公司)	产品剂型	生物黏附材料	主要成分	适应证
Cation orm [®] (Santen SAS)	阳离子纳米乳剂滴眼液	阳离子表面活性剂 氯化十六烷基二甲基苄基铵	不含任何药物成分	干眼症
Ikervis [®] (Santen SAS)	阳离子纳米乳剂滴眼液	阳离子表面活性剂 氯化十六烷基二甲基苄基铵	环孢素(0.1%)	干眼症(重度)
Cequa [®] (Sun Pharma)	纳米胶束制剂	聚维酮 K90	环孢素 A(0.09%)	干眼症
Liposic [®] (Dr Gerhard Mann Chem-Pharma Fabrik GmbH)	眼用凝胶剂	卡波姆	卡波姆(0.2%)	干眼症
Timoptic-Xe [®] (Valeant Pharms)	离子敏感型眼用凝胶	结冷胶(凝胶材料)	马来酸噻吗洛尔(0.25% 或 0.5%)	青光眼
Dextenza [®] (Ocular Thera-Peutix)	眼用水凝胶植入剂	4-臂聚乙二醇-N-羧基琥珀酰亚胺基戊二酸酯(凝胶材料)	地塞米松(0.4 mg)	眼科手术后眼部疼痛

常见的聚合物胶束、纳米脂质体、液晶纳米粒等均能够在一定程度上延长药物在眼部的保留时间,具有用于眼部给药的发展潜力,见图 3。

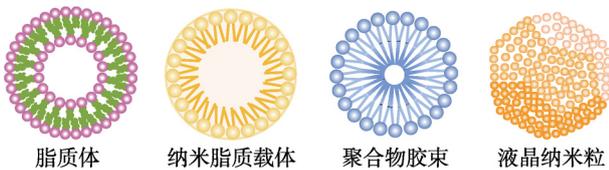


图 3 纳米药物递送系统

Fig. 3 Nanodrug delivery systems

2.1.1 聚合物胶束 聚合物胶束是基于两亲性分子或嵌段共聚物,由纳米材料形成的自组装核壳纳米载体,其粒径范围约为 10~200 nm^[38-39]。大多数用于药物递送的聚合物胶束由两亲性二嵌段(亲水-疏水)聚合物、三嵌段(亲水-疏水-亲水)聚合物、接枝(亲水-疏水)和离子(亲水-离子)共聚物组成,PEG 是主要的亲水链段^[40]。由于具有良好的黏膜黏附性,被胶束载体携带的药物分子可以增强与眼球表面的接触,且正如流变学理论所述,高黏度也会延长制剂在眼部的停留时间,同时具有小分子特性的胶束可以更好地进行组织渗透。此外,高度水溶性使其没有视觉干扰、体内外稳定性好、易于实现药物控制释放等也都是聚合物胶束的优势所在^[38]。

近年来, Yu 等^[41]研究了甲氧基聚(乙二醇)-聚(丙交酯)聚合物(mPEG-PLA)胶束作为增溶和递送环孢素 A(cyclosporine A, CsA)至眼部的载体。研究表明,使用载有 CsA 的 mPEG-PLA 胶束后,兔角膜中 CsA 的最大浓度比 CsA 乳剂高 4.5 倍($P<0.05$),并且在 8 h 仍有 0.8% 的 CsA 滞留,且对于各时间点的角膜, CsA 胶束的药物浓度明显高于 CsA 乳剂,表明其能有效地与角膜接触,显著延长 CsA 在角膜上的滞留时间,从而有效治疗

眼干燥症。但是由于胶束本身的性质,使其应用于眼部组织的相容性较差,相较于脂质类纳米载体而言,在生物安全性和毒性方面有所限制。

2.1.2 纳米脂质载体 脂质体是微小的圆形囊泡,具有类似细胞膜的磷脂双层结构,与生物体的相容性好,适用于携带亲水性或亲脂性药物,延长眼部停留时间^[42],但是由于传统脂质体存在时会有较明显的聚合倾向,药物的包裹不稳定、容易发生渗漏^[43]。因此在研究过程中,更倾向于使用纳米脂质载体进行眼部递药系统的构建。纳米脂质载体的脂核是由固体和液体脂质组成的非均质混合物或无定形相,能够捕获更有效的活性分子,同时可以更好地控制药物的释放^[44]。经修饰后的纳米脂质载体,生物利用度更高,相容性更好,在解决难溶性药物溶解性以及延长药物眼部滞留时间方面有着巨大的潜在价值。

国外已有研究开发出一种新型氧氟沙星纳米结构脂质载体用于治疗细菌性角膜炎,并以家兔作为实验动物模型,对其在眼部的滞留时间进行了研究测试^[45]。结果显示,此纳米脂质载体在眼部的保留时间可长达 24 h,且与普通制剂相比,药物最大峰浓度增加了约 6 倍。

2.1.3 液晶纳米粒 液晶纳米粒是由一定浓度的两亲性脂质在水中自组装分散形成的纳米粒,载药范围广,具有黏附特性,可以提高药物稳定性,延长药物释放,增加其在眼部的滞留时间^[46]。王清清等^[47]制备了马来酸噻吗洛尔液晶纳米粒,通过包封率、粒径等评估筛选出最优处方,并采用荧光成像技术,观察了罗丹明 B 液晶纳米粒在家兔角膜的滞留情况。结果显示,液晶纳米粒的荧光强度较水溶液强,所载药物经鼻泪管途径流失较少,在角膜表面的清除速率慢,且能有效降低

其清除率,从而延长了药物在眼球表面的滞留时间。Liu 等^[48]开发了一种新型液晶纳米粒用于粉防己碱的眼部递送,使用无创荧光成像系统评价其眼前滞留性能,并应用微透析技术进行房水药动学研究。结果显示,液晶纳米制剂的眼前保留时间明显长于溶液($P<0.01$),且眼部生物利用度比粉防己碱溶液高 2.65 倍。

液晶纳米粒作为新型眼部给药系统具有很好的潜力和研究价值,但是由于载药种类单一、国内研究起步晚等原因使其应用受到诸多限制。目前已在国内外上市或处于临床阶段的液晶纳米粒眼用制剂仍未出现,且在中药制剂治疗眼部疾病方面也有待深入。

2.2 原位凝胶系统

原位凝胶一般以低黏性的滴眼液形式在眼部进行给药,然后根据体内环境因素的不同,发生相转变,在眼部转化为凝胶态,黏度大大增加,进而可以延长其在眼球表面的滞留时间^[49]。除此之外,原位凝胶眼部给药系统可以提供持续可控的药物输送,并且由于药物作用时间的延长,可以减少用药频率,从而提高患者的依从性和药物的治疗效果^[50]。

原位凝胶按照不同的作用机制,主要分为温度敏感型、离子敏感型、pH 敏感型以及光敏感型等,见图 4。由于眼部 pH 或离子等因素具有不稳定性,因此为了增加制剂的可控性,研究者们常选择温度敏感型凝胶作为药物载体^[51]。黄平情等^[52]制备了左卡尼汀温敏原位凝胶用于治疗眼干燥症,并采用荧光素钠来观察此系统对药物眼部滞留时间的影响。研究结果显示,左卡尼汀温敏原

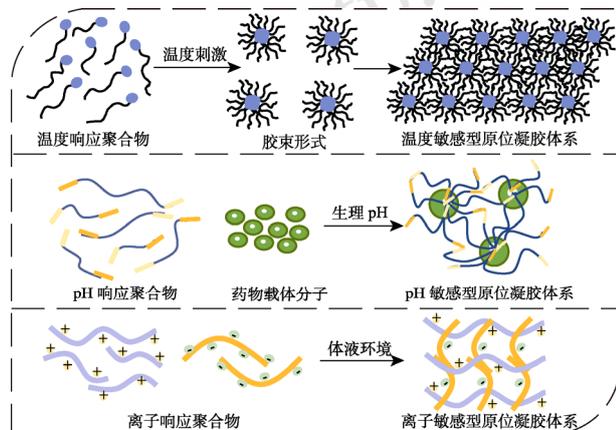


图 4 环境敏感性原位凝胶系统作用机制

Fig. 4 Mechanism of environmental sensitive *in situ* gelling system

位凝胶以滴眼液的形式滴入兔眼后,在 27 °C 时黏度突然增大,表明此凝胶剂在 27 °C 时开始发生相转化。此外,给药后发现角膜表面的连续荧光层消失的时间为 25 min,即滞留时间约为 25 min,是溶液剂的 5 倍左右。

3 结语与展望

近些年来,新材料和新剂型在眼部疾病的治疗中不断涌现,展现出优异的药物递送能力,克服了很多传统制剂存在的弊端,已经成为国内外研究热点。为提高药物在眼部的生物利用度,科研工作者主要关注于延长药物在眼球表面的滞留时间、增加药物的眼组织渗透性和提高靶组织的药物浓度等。其中改善药物在眼部的滞留性主要有 2 个方面:其一是使用黏膜黏附材料修饰制剂,延长药物在角膜前区域的停留时间;其二是开发黏膜黏附药物载体来改善药物的输送,二者对将来有效治疗眼病都具有很大的潜力。

目前,很多纳米递药系统和原位凝胶系统的基础研究和技术开发都趋于成熟,但是有很多困难仍未能解决。近年来,基于眼部刺激性大、制剂稳定性差、药物包载量小等问题,多响应型凝胶系统、纳米凝胶系统及其他给药系统的联合使用已成为研究趋势。此外,辅料的合理选择也是一种有效方法,比如将黏附材料与各种递药系统相结合,不仅可以延长药物在眼部的作用时间,同时也可以控制药物持续释放,保持药物稳定性和降低毒性,甚至可以降低药物的不良反应发生率。壳聚糖作为一种天然高分子聚合物,不仅有黏附性好、生物相容性优良、可生物降解性、低毒性等优点,而且来源广泛,价格低廉,易于实现产业化,目前已在医药、化妆品、食品等诸多领域有所应用,有很大的发展潜力。将壳聚糖应用于眼部给药系统,与纳米载体结合,不仅可以减少眼用制剂的给药频率,潜在地降低总成本,而且有助于改善患者的依从性,尤其适用于慢性疾病。

然而,目前已经应用于临床的黏附性材料并不多,且存在安全性无法保证的问题,眼用新剂型则应用较为单一,已暴露出一些缺点,使得眼部疾病治疗效果仍不够理想。未来,如何将研究成果转向临床试验并成功开发上市,为广大患者提供帮助,将是研究者们共同探讨的目标。相信随着眼部滞留性研究的深入,同时基于对剂型设

计、药物技术和给药系统等多方面的不断改进，将会在临床应用中打开新的局面。

REFERENCES

- [1] AGRAHARI V, MANDAL A, AGRAHARI V, et al. A comprehensive insight on ocular pharmacokinetics[J]. Drug Deliv Transl Res, 2016, 6(6): 735-754.
- [2] AWWAD S, MOHAMED AHMED A H A, SHARMA G, et al. Principles of pharmacology in the eye[J]. Br J Pharmacol, 2017, 174(23): 4205-4223.
- [3] HU W J, LI Y, WANG J, et al. Research progress of nano drug delivery system in ocular anterior segment[J]. Chongqing Med(重庆医学), 2019, 48(17): 3006-3009.
- [4] CHEN X. Advances of ocular surface drug delivery system[J]. Chin J Exp Ophthalmol(中华实验眼科杂志), 2020, 38(12): 1091-1096.
- [5] XU C, LU J H, ZHOU L, et al. Multifunctional nanocomposite eye drops of cyclodextrin complex@layered double hydroxides for relay drug delivery to the posterior segment of the eye[J]. Carbohydr Polym, 2021(260): 117800. Doi: 10.1016/j.carbpol.2021.117800.
- [6] PAI R V, MONPARA J D, VAVIA P R. Exploring molecular dynamics simulation to predict binding with ocular mucin: An in silico approach for screening mucoadhesive materials for ocular retentive delivery systems[J]. J Control Release, 2019(309): 190-202.
- [7] WANG K, HAN Z C. Injectable hydrogels for ophthalmic applications[J]. J Control Release, 2017(268): 212-224.
- [8] KIM K, KIM K, RYU J H, et al. Chitosan-catechol: a polymer with long-lasting mucoadhesive properties[J]. Biomaterials, 2015(52): 161-170.
- [9] MAHMOOD A, LANTHALER M, LAFFLEUR F, et al. Thiolated chitosan micelles: Highly mucoadhesive drug carriers[J]. Carbohydr Polym, 2017(167): 250-258.
- [10] PONTILLO A R N, DETSI A. Nanoparticles for ocular drug delivery: Modified and non-modified chitosan as a promising biocompatible carrier[J]. Nanomedicine (Lond), 2019, 14(14): 1889-1909.
- [11] DEL PRADO-AUDELO M L, CABALLERO-FLORÁN I H, SHARIFI-RAD J, et al. Chitosan-decorated nanoparticles for drug delivery[J]. J Drug Deliv Sci Technol, 2020(59): 101896.
- [12] ALMEIDA H, AMARAL M H, LOBÃO P, et al. *In situ* gelling systems: A strategy to improve the bioavailability of ophthalmic pharmaceutical formulations[J]. Drug Discov Today, 2014, 19(4): 400-412.
- [13] SHAHAB M S, RIZWANULLAH M, ALSHEHRI S, et al. Optimization to development of chitosan decorated polycaprolactone nanoparticles for improved ocular delivery of dorzolamide: *in vitro*, *ex vivo* and toxicity assessments[J]. Int J Biol Macromol, 2020(163): 2392-2404.
- [14] AMEEDUZZAFAR, ALRUWAILI N K, IMAM S S, et al. Formulation of chitosan polymeric vesicles of ciprofloxacin for ocular delivery: Box-behken optimization, *in vitro* characterization, HET-CAM irritation, and antimicrobial assessment[J]. AAPS PharmSciTech, 2020, 21(5): 167.
- [15] ASASUTJARIT R, THEERACHAYANAN T, KEWSUWAN P, et al. Gamma sterilization of diclofenac sodium loaded-N-trimethyl chitosan nanoparticles for ophthalmic use[J]. Carbohydr Polym, 2017(157): 603-612.
- [16] WU M Y, LONG Z, XIAO H N, et al. Recent research progress on preparation and application of N, N, N-trimethyl chitosan[J]. Carbohydr Res, 2016, 434: 27-32.
- [17] WANG W Q, MENG Q Y, LI Q, et al. Chitosan derivatives and their application in biomedicine[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(2): 487. Doi: 10.3390/ijms21020487.
- [18] KARAVASILIS C, KATSAMENIS O L, BOUROPOULOS N, et al. Preparation and characterization of bioadhesive microparticles comprised of low degree of quaternization trimethylated chitosan for nasal administration: Effect of concentration and molecular weight[J]. Langmuir, 2014, 30(41): 12337-12344.
- [19] ZAMBOULIS A, NANAKI S, MICHAILEDIOU G, et al. Chitosan and its derivatives for ocular delivery formulations: Recent advances and developments[J]. Polymers, 2020, 12(7): 1519. Doi: 10.3390/polym12071519.
- [20] SONG L, HE W. Study on corneal retention and irritation of N-trimethyl chitosan-coated sparfloxacin nanoliposomes[J]. China Pharm(中国药师), 2016, 19(8): 1614-1616.
- [21] LI J J, JIN X, ZHANG L L, et al. Comparison of different chitosan lipid nanoparticles for improved ophthalmic tetrandrine delivery: Formulation, characterization, pharmacokinetic and molecular dynamics simulation[J]. J Pharm Sci, 2020, 109(12): 3625-3635.
- [22] LIU R, WANG S S, SUN L, et al. A novel cationic nanostructured lipid carrier for improvement of ocular bioavailability: Design, optimization, *in vitro* and *in vivo* evaluation[J]. J Drug Deliv Sci Technol, 2016(33): 28-36.
- [23] ZHOU X Y, LI J L, WANG Y M, et al. Application of new formulations in ocular drug delivery system[J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2020, 29(1): 55-62.
- [24] LYSENG-WILLIAMSON K A. Cationorm® (cationic emulsion eye drops) in dry eye disease: A guide to its use[J]. Drugs Ther Perspect, 2016, 32(8): 317-322.
- [25] MADNI A, RAHEM M A, TAHIR N, et al. Non-invasive strategies for targeting the posterior segment of eye[J]. Int J Pharm, 2017, 530(1/2): 326-345.
- [26] IBRAHIM S S. The role of surface active agents in ophthalmic drug delivery: A comprehensive review[J]. J Pharm Sci, 2019, 108(6): 1923-1933.
- [27] MAKONI P A, KHAMANGA S M, WALKER R B. Muco-adhesive clarithromycin-loaded nanostructured lipid carriers for ocular delivery: Formulation, characterization, cytotoxicity and stability[J]. J Drug Deliv Sci Technol, 2021(61): 102171.
- [28] PARK C G, KIM Y K, KIM M J, et al. Mucoadhesive microparticles with a nanostructured surface for enhanced bioavailability of glaucoma drug[J]. J Control Release, 2015, 220(Pt A): 180-188.
- [29] GUTER M, BREUNIG M. Hyaluronan as a promising excipient for ocular drug delivery[J]. Eur J Pharm Biopharm,

- 2017(113): 34-49.
- [30] CHANG W H, LIU P Y, LIN M H, et al. Applications of hyaluronic acid in ophthalmology and contact lenses[J]. *Molecules*, 2021, 26(9): 2485.
- [31] LIN J, WU H J, WANG Y J, et al. Preparation and ocular pharmacokinetics of hyaluronan acid-modified mucoadhesive liposomes[J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(4): 1144-1151.
- [32] CHUN T, MACCALMAN T, DINU V, et al. Hydrodynamic compatibility of hyaluronic acid and tamarind seed polysaccharide as ocular mucin supplements[J]. *Polymers*, 2020, 12(10): 2272.
- [33] ZHANG X D, WEI D Y, XU Y, et al. Hyaluronic acid in ocular drug delivery[J]. *Carbohydr Polym*, 2021(264): 118006.
- [34] FEGHHI M, SHARIF MAKHMALZADEH B, FARRAHI F, et al. Anti-microbial effect and *in vivo* ocular delivery of ciprofloxacin-loaded liposome through rabbit's eye[J]. *Curr Eye Res*, 2020, 45(10): 1245-1251.
- [35] LI Y, TANG Z, WANG Q. Recent advances of *in situ* gel for ocular drug delivery[J]. *Chin Pharm J(中国药学杂志)*, 2015, 50(14): 1174-1179.
- [36] SONG L N, LI H R, WANG H Y, et al. Preparation and properties of thermosensitive *in situ* gel for ophthalmic formulation containing pearl hydrolyzate[J]. *Acta Pharm Sin(药学报)*, 2016, 51(10): 1622-1628.
- [37] LI Z Q, YUAN S T, XU H M, et al. Research advances in nanotechnology drugs for the treatment of eye diseases[J]. *Prog Pharm Sci(药理学进展)*, 2020(6): 459-465.
- [38] MANDAL A, BISHT R, RUPENTHAL I D, et al. Polymeric micelles for ocular drug delivery: From structural frameworks to recent preclinical studies[J]. *J Control Release*, 2017(248): 96-116.
- [39] LI M S, ZHANG L, LI R, et al. New resveratrol micelle formulation for ocular delivery: Characterization and *in vitro/in vivo* evaluation[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2020, 46(12): 1960-1970.
- [40] GOTHWAL A, KHAN I, GUPTA U. Polymeric micelles: Recent advancements in the delivery of anticancer drugs[J]. *Pharm Res*, 2016, 33(1): 18-39.
- [41] YU Y L, CHEN D Q, LI Y N, et al. Improving the topical ocular pharmacokinetics of lyophilized cyclosporine A-loaded micelles: Formulation, *in vitro* and *in vivo* studies[J]. *Drug Deliv*, 2018, 25(1): 888-899.
- [42] TSAI C H, WANG P Y, LIN I C, et al. Ocular drug delivery: Role of degradable polymeric nanocarriers for ophthalmic application[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(9): 2830.
- [43] SUN R R, TANG Z, WANG Q. New dosage forms for ocular administration[J]. *Chin Pharm J(中国药学杂志)*, 2016, 51(23): 1993-1998.
- [44] DESFRANÇOIS C, AUZÉLY R, TEXIER I. Lipid nanoparticles and their hydrogel composites for drug delivery: A review[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2018, 11(4): 118.
- [45] ÜSTÜNDAĞ-OKUR N, GÖKÇE E H, BOZBAYIK D İ, et al. Novel nanostructured lipid carrier-based inserts for controlled ocular drug delivery: Evaluation of corneal bioavailability and treatment efficacy in bacterial keratitis[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2015, 12(11): 1791-1807.
- [46] SHAN Q Q, GUI Z P, GUI S Y. Research progress of liquid crystalline nanoparticles as drug delivery system[J]. *Chin Pharm J(中国药学杂志)*, 2018, 53(7): 485-489.
- [47] WANG Q Q, CHEN M L, HU X, et al. Preparation and characterization of timolol maleate cubic nanoparticles for ocular administration[J]. *Acta Pharm Sin(药学报)*, 2018, 53(11): 1894-1900.
- [48] LIU R, WANG S S, FANG S M, et al. Liquid crystalline nanoparticles as an ophthalmic delivery system for tetrandrine: Development, characterization, and *in vitro* and *in vivo* evaluation[J]. *Nanoscale Res Lett*, 2016, 11(1): 254.
- [49] ZHANG Y Y, DU L N, JIN Y G. Application of environmentally sensitive hydrogels in drug delivery[J]. *Acta Pharm Sin(药学报)*, 2021, 56(5): 1314-1331.
- [50] DEKA M, AHMED A B, CHAKRABORTY J. Development, evaluation and characteristics of ophthalmic *in situ* gel system: A review[J]. *Int J Curr Pharm Sci*, 2019, 11(4): 47-53.
- [51] GAO Y, ZHANG Y, WANG L. Formulation of *in situ* ophthalmic microemulsion gel loaded with tacrolimus[J]. *Chin Pharm J(中国药学杂志)*, 2019(5): 390-399.
- [52] HUANG P Q, GAO L L, YU Y C, et al. Preparation and quality evaluation of levocarnitine thermosensitive *in situ* gel[J]. *Acta Pharm Sin(药学报)*, 2019, 54(6): 1115-1122.

收稿日期: 2021-09-06

(本文责编: 李艳芳)