

新型眼部给药系统的研究进展

吕菊芳¹, 陈奋^{1*}, 于艺斌^{2*} (1. 辽宁中医药大学, 沈阳 110847; 2. 中国医科大学, 沈阳 110122)

摘要: 传统眼用制剂在眼部的生物利用度较低, 对眼部疾病难以达到满意的治疗效果, 这主要是由于传统眼用制剂难以透过眼部众多的生理屏障、在眼部滞留时间较短所致。为了提高药物的眼部生物利用度, 减轻药物对眼组织的不良反应, 纳米粒、微球、原位凝胶等新型给药系统已被应用于眼用制剂, 并且受到研究者的广泛关注。鉴于多种眼部给药系统的快速发展, 本文对眼部给药系统的最新研究进展进行综述。首先, 本文介绍了眼部结构及限制药物进入眼部的生理屏障; 其次, 对新型眼部给药系统分别进行介绍, 主要包括纳米粒、脂质体、脂质纳米粒、微球、原位凝胶等; 最后, 着重讨论了眼部给药系统在临床治疗中的应用前景和亟待解决的问题。

关键词: 眼部给药系统; 纳米粒; 脂质体; 脂质纳米粒; 原位凝胶

中图分类号: R944.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2024)03-0398-10

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20221054

引用本文: 吕菊芳, 陈奋, 于艺斌. 新型眼部给药系统的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(3): 398-407.

Advances in Novel Ocular Drug Delivery Systems

LYU Jufang¹, CHEN Fen^{1*}, YU Yibin^{2*} (1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China; 2. China Medical University, Shenyang 110122, China)

ABSTRACT: The ocular bioavailability of traditional ophthalmic preparations is relatively low, and it is difficult to have a satisfactory therapeutic effect on ocular diseases, which is mainly due to the difficulty of traditional ophthalmic preparations to pass through many physiological barriers in the eye and the short residence time of the preparations in the eye. In order to improve the ocular bioavailability of drugs and reduce the adverse drug reaction to ocular tissues, some novel drug delivery systems, such as nanoparticles, microspheres, and *in situ* gels, have been employed to develop ophthalmic preparations, and have attracted increasing attention of researchers. In terms of the rapid development of ocular drug delivery systems, recent advances in ocular drug delivery systems are summarized in this paper. Firstly, ocular structure and physiological barriers which restrict drugs into the eye are introduced. Secondly, novel ocular drug delivery systems, including nanoparticles, liposomes, lipid nanoparticles, microspheres, and *in situ* gels are introduced. Finally, the future prospects and crucial problems of ocular drug delivery systems in clinical treatment are focused on.

KEYWORDS: ocular drug delivery systems; nanoparticles; liposomes; lipid nanoparticles; *in situ* gel

眼睛是十分重要的感觉器官, 其结构精细, 是人体的重要组成部分。常见的眼科疾病有年龄相关性黄斑变性、糖尿病视网膜病变、青光眼、干眼症等^[1-2]。其中糖尿病视网膜病变、年龄相关性黄斑变性均为视网膜病变导致的眼后段疾病, 目前眼科临床一线治疗的药物以生物药抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 为主, 但是抗 VEGF 药物体内半衰期短, 眼部生物利用度低, 因此需要玻璃体内注射抗

VEGF 药物来治疗眼后段疾病^[3-5]。黄芩甲苷是近年来发现可以治疗干性年龄相关性黄斑变性的药物, 但其溶解度差, 在眼部吸收效果不好, 因此需要通过制剂来提高黄芩甲苷的生物利用度^[6]。青光眼是一组由眼压升高引起的神经退行性眼病, 最终导致视神经损伤^[7]。治疗青光眼的药物包括前列腺素类似物、 β 受体阻滞剂、碳酸酐酶抑制剂、肾上腺素受体激动剂等, 由于受到角膜屏障、结膜屏障等眼部屏障的限制, 这些药物在眼部的生

基金项目: 辽宁省科技厅自然科学基金指导计划项目 (2019-ZD-0433); 辽宁省自然科学基金博士科研启动项目 (2022-BS-146); 辽宁省教育厅面上项目 (LJKMZ20221324)

作者简介: 吕菊芳, 女, 硕士生 E-mail: 1779394425@qq.com *通信作者: 陈奋, 男, 博士, 高级实验师 E-mail: chenfen1121@163.com 于艺斌, 男, 博士, 助理研究员 E-mail: yxyyibin@163.com

物利用度很低^[8]。干眼症虽属于眼表疾病，但其治疗药物四环素、环孢素、氟米龙同样存在眼部生物利用度低等问题^[9]。为了克服上述药物传统给药方式的缺陷，提高临床眼科用药在眼部的生物利用度，近年来众多研究者开发了聚合物纳米粒、脂质体、纳米乳、脂质纳米粒、微球、原位凝胶等新型眼部给药系统，笔者对这些眼部给药系统的研究进展进行综述，并对已上市/处于临床阶段的眼部给药系统进行归纳总结，见表 1。

表 1 已上市/处于临床阶段的眼部给药系统
Tab. 1 Ocular drug delivery systems that were marketed/in clinical phase

给药系统	模型药物	适应证	阶段	参考文献
聚合物 纳米粒	环孢素A	干眼症	临床II/III期	[10]
脂质体	拉坦前列素	高眼压	已完成临床试验	[11]
脂质体	维替泊芬	湿性年龄相关性 黄斑变性	上市(Visudyne®)	
脂质体	洋甘菊提取物	干眼症	上市(Lipomill®)	
纳米乳	环孢素A	干眼症	上市(Ikervis®)	
纳米乳	环孢素A	干眼阻塞性睑板腺 功能障碍	上市(Cyporin N®)	
纳米乳	环孢素A	干眼症	上市(Restasis®)	
纳米乳	环孢素A	干眼症	上市(兹润®)	
微球	索拉非尼	眼黑色素瘤	已完成临床试验	[12]
水凝胶	马来酸噻吗 洛尔	青光眼	上市(TIMOPTIC- XE®)	
水凝胶	维生素A棕 榈酸酯	干眼症	上市(兹养®)	
水凝胶	更昔洛韦	病毒性角膜炎	上市(丽科明®)	
水凝胶	加替沙星	细菌性角膜炎	上市(迪友®)	
水凝胶	硫酸阿托品	散瞳、虹膜睫状 体炎	上市(迪善®)	
水凝胶	小牛血去蛋 白提取物	角膜炎、角膜和 结膜变性	上市(速高捷®)	
水凝胶	地塞米松	术后眼部炎症	临床III期	[13]
水凝胶	盐酸利多卡因	眼表麻醉	已完成临床试验	[14]

1 眼部生理结构

眼球近似球形，位于眼眶内，大约后 2/3 有脂肪等软组织包裹，由眼球壁和眼球内容物 2 个部分组成。眼球壁分 3 层，外层为纤维膜(角膜、巩膜、角膜缘)，中层为葡萄膜(虹膜、睫状体、脉络膜)，内层为视网膜。眼球内容物与角膜共同构成眼的屈光系统，形成光线到达视网膜的通路。

2 眼部生理屏障

2.1 角膜屏障

角膜结构从外到内为上皮细胞层、前弹力层、基质层(固有层)、后弹力层和内皮细胞层。

前弹力层为上皮细胞层与基质层的分界，后弹力层为基质层与内皮细胞层的分界，前弹力层与后弹力层都由基质层的基质分化而来^[15]。角膜表面覆盖了一层以每分钟 16% 的速率更新的泪膜^[16]，药物从眼表进入眼组织首先接触泪膜，然后大部分药物随泪液经瞬目运动后由鼻泪管流入鼻腔，最终进入全身循环。剩余的未由鼻泪管引流的药物会通过角膜途径和非角膜(结膜/巩膜)途径进入眼部。角膜途径中，药物首先与角膜表面接触并渗入角膜，进一步进入房水，经前房到达虹膜和睫状肌，药物主要被局部血管网摄取，发挥局部作用^[16-17]。影响药物角膜吸收的一个重要因素是药物的油水分配系数 Log *P* 值。角膜上皮细胞层与内皮细胞层都具有亲脂性，对亲水性药物有屏障作用，而 Log *P*>0 的药物是亲脂性的，更容易扩散并通过上皮细胞层与内皮细胞层，因此小分子亲脂性药物易于穿过上皮细胞层和内皮细胞层；基质层由亲水性胶原纤维组成，而 Log *P*<0 的药物是水溶性的，有利于基质扩散，因此亲水性药物更容易通过基质层^[18-19]。研究表明，药物经角膜吸收的最佳 Log *P* 值为 2~3^[20]，药物的 Log *P* 值在该范围内更容易透过角膜屏障。

2.2 结膜屏障

药物可以通过非角膜(结膜/巩膜)途径渗透进入眼内组织，但是此途径中药物较易从脉络膜的血流中快速消除^[21]。与角膜不同，结膜上皮中存在各种分子转运蛋白(肽、氨基酸、核苷、中性或阳离子分子的转运蛋白)，例如水通道蛋白 3(aquaporin-3, AQP3)、有机阳离子转运体(OCTN1、OCTN2)、葡萄糖转运蛋白(glucose transporters type, GLUT)等，并且结膜的表面积为角膜的数倍，具有更高的渗透性^[22-24]，亲水性药物和生物大分子药物也能较好地通过结膜渗透吸收。由于结膜可透过蛋白质、多肽等亲水性生物大分子，近年来药物在结膜的吸收途径备受关注。刘畅等^[25]构建了由质粒 DNA、低分子量树枝状阳离子聚合物(polyamidoamine, PAMAM)与穿膜肽自组装形成的基因递送系统。体内药动学研究发现，结膜囊滴眼给药后，视网膜中可见荧光蛋白表达，证实穿膜肽修饰的 PAMAM 能够将质粒迅速递送到眼后段。并且该给药系统在角膜组织中几乎没有被吸收，而是通过结膜等非角膜途径吸收进入眼部，表明非角膜给药途径可以促进

基因药物及大分子药物在眼部的吸收。

2.3 血眼屏障 (blood-ocular barrier, BOB)

BOB 可以维持眼内环境稳定,但同时也是多数全身给药的药物治疗眼内疾病的主要限制因素。BOB 包括位于眼前段的血-房水屏障 (blood-aqueous barrier, BAB) 和位于眼后段的血-视网膜屏障 (blood-retinal barrier, BRB)。BAB 主要由睫状体上皮细胞间紧密连结和虹膜血管内皮细胞间的连续性紧密连结复合体构成,可限制药物分子由血液进入前房。BRB 可分为外层视网膜屏障和内层视网膜屏障,起到了视网膜和血液循环间选择性分隔作用,可以限制药物从血液进入眼后段。由于 BAB 与 BRB 限制了血液中的药物递送到眼内,因此被认为是靶向眼部的给药系统最需要透过的生理屏障^[26-30]。

3 新型眼部给药系统

3.1 聚合物纳米粒

纳米粒是以天然或合成的聚合物材料作为载体的纳米级给药系统,直径为 10~1 000 nm,因其粒径小、可提高药物溶解度、具有良好生物相容性和生物可降解性,被广泛应用于构建眼部给药系统^[31]。近年来纳米粒在眼部给药系统中的研究取得了一定进展。林琳等^[32]利用聚乙二醇-聚乳酸羟基乙酸共聚物 [poly(ethylene glycol)-poly(lactic-co-glycolic acid), PEG-PLGA] 作为载体,制备了 0.05% 环孢素 A(cyclosporin A, CsA) 纳米粒滴眼液。CsA 疏水性较强且生物利用度低,传统 CsA 滴眼液需要以油性溶剂作为载体,眼部刺激性较大,相比而言,CsA PEG-PLGA 纳米粒的眼部刺激性较小。实验结果表明,CsA PEG-PLGA 纳米粒在 24 h 内有突释现象,释放量可达 40.20%,然后缓慢释放,7 d 内累计释放量为 94.46%,呈现出缓释效果。载体的缓释性有助于 CsA 在用药部位长时间保持足够的药物浓度,有效提高了 CsA 的眼内生物利用度。氟米龙 (fluorometholone, FMT) 是一种缓解干眼症的常用药物,该药物难溶于水,目前临床常用眼用混悬剂,但给药不便且生物利用度低。Wang 等^[33]为了提高 FMT 在眼部的生物利用度,以环糊精为原料,制备了载 FMT 的环糊精纳米粒 (FMT-cyclodextrin-nanoparticles, FMT-CD-NPs)。研究表明,FMT-CD-NPs 提高了 FMT 的释放速率,增强了角膜渗透性,且生物相容性良好。在体内药效学实验

中,FMT-CD-NPs 中 FMT 的含量为市售 FMT 滴眼液的 1/5,但却能更有效缓解干眼症。毛果芸香碱通过兴奋瞳孔括约肌,有效地牵拉瞳孔,来增大前房及房角深度,改善眼内房水的循环状态,以缓解眼内压,对青光眼进行治疗。由于眼部生理屏障的影响,毛果芸香碱滴眼液渗透进入眼部受到了很大的影响。Luo 等^[34]开发了一种纳米滴眼液,纳米滴眼液基于壳聚糖和 ZM241385 在氧化铈纳米粒表面双重功能化,用于毛果芸香碱的眼内靶向和持续递送来治疗青光眼。与市售滴眼液相比,一次局部滴注纳米滴眼液可使眼压维持正常的时间延长 42 倍。此外,Willem 等^[35]构建了一种基于 DNA 纳米技术的新型载药系统,并修饰脂质,当引入水环境时,通过微相分离,脂质修饰的 DNA 自组装成胶束纳米粒,且形成的纳米粒毒性较低。体内药效学结果表明,负载抗菌药物的纳米粒比游离抗菌药物更能有效地防止细菌生长。纳米粒对角膜上皮细胞具有良好的安全性,并且纳米粒在活体动物和人体角膜组织上均可黏附数小时,显著改善了药物的眼部滞留性,以上结果表明 DNA 纳米材料具有眼部递药的应用潜力。近年来众多学者对于聚合物纳米粒递送生物制剂治疗眼部疾病进行了研究。Yandrapu 等^[36]基于超临界流体注入和压力淬灭技术将包载贝伐单抗的聚乳酸纳米粒封装在多孔 PLGA 微粒内,构建了贝伐单抗多孔微粒纳米粒 (nanoparticles in porous microparticles, NP in PMP)。体内实验研究发现,贝伐单抗 NP in PMP 稳定持续释放 4 个月。体内无创荧光光度法结果表明,与普通贝伐单抗溶液相比,NP in PMP 可使贝伐单抗具有良好的缓释效果。此外,Jiang 等^[37]基于阳离子树状大分子设计了 1 种共载氟尿嘧啶和抗 TGF- β 2 寡核苷酸的聚合物纳米粒递药系统,通过局部滴注来协同抑制成纤维细胞增殖以预防小梁切除术后瘢痕的形成。与目前的术中治疗和术后注射相比,非侵入性方法可以减少对正常眼组织的损伤,大大提高患者的便利性和顺应性。综上所述,与传统眼用制剂相比,聚合物纳米粒负载药物后能提高药物眼部滞留性,改善药物眼部生物利用度,减轻药物不良反应。然而,眼用纳米粒的研究与发展也存在诸多问题,需要研究者不断探索与发现。

3.2 脂质体

脂质体是由磷脂双分子层所形成的囊泡,亲

水性及亲脂性药物均可包载。磷脂双分子层膜易与生物膜融合,促进药物渗透进入角膜释放;而且脂质体与角膜有一定的吸附作用,可增加药物在角膜前的滞留时间以促进药物的眼部吸收^[38]。环丙沙星(ciprofloxacin, CPX)在泪液(pH=7)中的溶解度低,针对这一问题, Fegghi等^[39]开发了CPX脂质体,并将市售CPX滴眼液与CPX脂质体从药动学、药效学等方面进行了比较。研究发现给药CPX脂质体后,兔眼中CPX眼部生物利用度提高约4倍,房水和玻璃体中CPX浓度均高于金黄色假单胞菌和金黄色葡萄球菌最小抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)。而给药CPX滴眼液后,房水和玻璃体中CPX浓度低于对2种微生物的MIC。因此,脂质体提高了药物的眼部生物利用度,改善了药物疗效。乳铁蛋白(lactoferrin, LF)可用于治疗干眼症,但由于其水稳定性较差,且会受到鼻泪管的引流作用,导致LF对干眼症的治疗效果受到限制。López-Machado等^[40]通过薄膜水化法将LF载入透明质酸包衣的脂质体中。LF脂质体具有缓解干眼症的能力,并具有抗炎作用,同时不会引起眼部刺激。结果表明,该脂质体具有较好的物理稳定性和生物相容性,且释放时间持续较长,无任何眼部刺激或细胞毒性。因此,包衣透明质酸的LF脂质体适合用于预防和治疗干眼症。由于脂质体与细胞膜的相似性,通过脂质体递送多种药物是一种有效的策略,可以克服眼部生理屏障^[41],具有广阔的应用前景。关于脂质体结膜下注射给药,Chaw等^[42]研究发现,影响脂质体在眼部分布的主要因素是表面电荷和大小。与较大尺寸脂质体相比较,小尺寸的脂质体更容易到达眼后部,可能更适合治疗干性年龄相关性黄斑变性等眼后段疾病;与带正电脂质体和带负电脂质体相比,中性脂质体在角膜的停留时间更长,因此中性脂质体更适合用于治疗葡萄膜炎等眼前段疾病。此外,Platania等^[43]将转化生长因子- β 1(TGF- β 1)封装在脂质体中,并添加了膜联蛋白V和 Ca^{2+} ,膜联蛋白V在 Ca^{2+} 协助下可穿过角膜上皮细胞膜,并将TGF- β 1输送到眼后段。与玻璃体内注射TGF- β 1相比,滴眼给药脂质体有相同的治疗效果,且脂质体无需有创性的眼内注射,安全性较高,能提高患者顺应性。

3.3 纳米乳

纳米乳是由水、油、表面活性剂和助表面活性剂以适当比例形成的分散体系,其乳滴直径通常 $<100\text{ nm}$ ^[44]。近年来纳米乳在眼部给药系统领域有着很大发展。曲伏前列素是一种合成前列腺素F2 α 类似物,临床上用于青光眼的治疗,但由于曲伏前列素几乎不溶于水,这就导致传统曲伏前列素滴眼液在眼部的生物利用度低,因此需要开发新型给药系统来提高其眼部生物利用度。Ismail等^[45]制备了含有曲伏前列素的纳米乳滴眼液,实验结果表明,与曲伏前列素滴眼液相比,曲伏前列素纳米乳剂可持续降低眼压,具有更高的眼部生物利用度。因此曲伏前列素纳米乳剂是一种很有前景的用于治疗青光眼的缓释制剂,可以减少给药频次,提高患者的顺应性。贝西沙星(besifloxacin, BSF)是用于治疗细菌性眼部感染的药物,不溶于水,生物利用度低。Kassae等^[46]开发了负载BSF的纳米乳,优化后的载药纳米乳粒径 $<20\text{ nm}$,具有缓释特性,可延长药物作用时间。在抗菌实验中BSF纳米乳给药量仅为对照混悬液的1/3,但药物经角膜渗透量显著高于对照混悬液,且体外抗菌活性也与对照混悬液相当,因此载入纳米乳被认为是提高BSF疗效的有效途径。反义寡核苷酸可以用来治疗新生血管疾病,但由于其亲水性和多阴离子特性以及大分子结构,导致其无法有效穿过细胞膜甚至反义寡核苷酸结构会被破坏。因此,Hagigit等^[47]开发了一种反义寡核苷酸的阳离子纳米乳,体内实验表明,在视网膜病变小鼠模型中,相对于游离反义寡核苷酸的眼部注射,反义寡核苷酸阳离子纳米乳剂对抑制玻璃体新生血管有更好的疗效。因此阳离子纳米乳剂在预防和治疗眼部新生血管疾病方面具有一定的潜力。

3.4 脂质纳米粒

脂质纳米粒包括了固态脂质纳米粒(solid lipid nanoparticles, SLN)、纳米脂质载体(nanostructured lipid carriers, NLC)等^[48]。脂质纳米粒结合了纳米载体与脂质载体的优势,与聚合物纳米粒和普通脂质载体相比,在载体粒径、黏膜黏附性、药物溶解度、药物渗透吸收、药物稳定性等方面有了很大改善^[49-50]。

3.4.1 SLN SLN的脂质基质通常是由常温下呈固态的类脂成分组成,有良好的耐受性、生物相容性和生物可降解性,可以减轻药物的不良反

应,是第一代脂质纳米粒^[51]。Arranz-Liang 等^[52]对难溶性药物益康唑 (econazole, ECZ) 采用微乳法制备成 ECZ 固态脂质纳米粒滴眼液,并与 ECZ 混悬液比较了体内外角膜通透性、抗镰刀菌能力、刺激性和眼内生物利用度。负载 ECZ 的 SLN 表现出药物控释性质,具有更强的抗真菌能力,同时没有增强刺激性。体内药动学结果表明,SLN 组角膜中的药物浓度更高,提高了药物眼部生物利用度,在单次给药 3 h 后药物浓度仍高于 MIC,为抗真菌药物治疗真菌性角膜炎提供了新思路。纳他霉素 (natamycin, NAT) 也是治疗真菌性角膜炎的临床一线药物,但是 NAT 在水中的溶解度很低,角膜穿透性差,导致其在眼部的生物利用度低,限制了其对深部角膜炎的疗效。Khames 等^[53]为实现药物的持续释放和增加药物角膜渗透性,制备了 NAT-SLN。实验结果表明,NAT-SLN 增强了抗真菌活性,延长了药物释放时间,改善了药物在角膜的穿透性,且对角膜组织无刺激性与细胞毒性,为治疗深部角膜炎提供了合适的给药方式。也有研究将 SLN 用于治疗年龄相关性黄斑变性^[54]。口服他汀类药物可用于治疗年龄相关性黄斑变性,但由于他汀类药物不溶于水,在药物进入眼部时会受到 BOB 的影响,导致他汀类药物的眼部生物利用度低。Yadav 等^[54]将阿托伐他汀 (atorvastatin, ATS) 载入 SLN 中,得到局部给药滴眼液 (ATS-SLN),并对其眼部适用性进行了综合评估。ATS-SLN 经滴眼给药后,眼内存在完整的荧光素标记的 ATS-SLN,证实了 ATS-SLN 在眼部的有效摄取,并且 ATS-SLN 的眼部滞留时间可长达 7 h。局部给药后,视网膜等眼后段组织中的荧光信号更高,证明了其具有眼后段靶向潜力。因此,SLN 在治疗年龄相关性黄斑变性等眼后段疾病中有着较好的应用前景。

3.4.2 NLC NLC 是在 SLN 基础上的第二代脂质纳米粒,在固态脂质中加入液态脂质而形成。Balguri 等^[55]在研究中将 SLN 和 NLC 以滴眼液形式局部给药,发现 SLN 和 NLC 具有使药物穿透眼部屏障到达眼后段的能力,且与 SLN 相比,NLC 具有更高的包封率,透过眼部屏障递送药物到眼后段更有效。体外研究表明,NLC 倾向于将药物滞留在脂质基质内,延缓了药物释放,具有缓释效果。地塞米松 (dexamethasone, DEX) 可以用于治疗干眼症,但 DEX 是脂溶性药物,眼部生

物利用度有限。Kumari 等^[56]用 NLC 来负载 DEX (DEX-NLC),并通过实验观察到人角膜上皮细胞对 DEX-NLC 具有高耐受性和内化能力,在离体猪角膜研究中表现出类似的现象,这表明 DEX-NLC 可增加药物在眼部的生物利用度。DEX-NLC 还展现出更好的黏附性和稳定性,其抗炎作用显著提高,可以提高 DEX 治疗干眼症的效果。针对噻吗洛尔 (timolol, TM) 浸泡液通过常规浸泡法制备的接触镜药物吸收差,药物生物利用度低等问题,Tian 等^[57]制备了 TM-NLC,以增强 TM 的摄取和缓释能力,从而有效治疗青光眼。研究表明,与传统浸泡透镜相比,含有 TM-NLC 的接触镜表现出较高的药物摄取量和较长释放持续时间,从而改善了 TM 对青光眼患者的临床疗效。

脂质纳米粒在靶向和缓控释给药方面具有优势,是一类有应用前景的新型给药系统,可以通过局部给药治疗多种眼病,但脂质纳米粒作为药物载体还面临载药量不高等问题,需要更有针对性的深入研究。

3.5 微球

微球是指药物分散或被吸附在高分子聚合物基质中形成的微粒分散体系。微球以其易于制备、延长药物释放时间和提高药物稳定性而受到广泛关注^[58]。聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (polylactic-co-glycolic acid, PLGA) 是目前制备微球应用最广泛的材料,具有良好的生物相容性和生物可降解性。PLGA 通过乳酸 (lactic acid, LA) 和羟基乙酸 (glycolic acid, GA) 2 种单体无规则聚合合成,通常可以根据药物性质和药物释放速率的要求来选择特定单体比例的 PLGA^[59]。研究表明,PLGA 中 GA 含量较低会导致 PLGA 微球缓慢长期的药物释放。在 LA 与 GA 比例为 50 : 50 时,PLGA 最具亲水性和无定形性,聚合物降解速度最快^[60]。青光眼是不可逆性失明的主要原因之一,目前用于治疗青光眼的眼部给药系统因其渗透性低、生物利用度差等问题难以满足临床需求。在青光眼的治疗中,溴莫尼定受到角膜屏障的限制,药物在眼部的生物利用度低,需要每天多次滴眼给药才能确保足够的药物剂量。Chiang 等^[61]使用聚乳酸制备了负载溴莫尼定微球,在兔眼中通过微针在睫状体上间隙单次靶向给药,发现能够起到降低眼压的作用,并可持续长达 1 个月的

治疗效果。Arranz-Romera 等^[62]研发了一种有效且耐受性良好的新型眼内给药系统——PLGA 微球包载 3 种神经保护药物 (DEX、褪黑素、辅酶 Q10) 用于青光眼的治疗。这种新的治疗策略将不同药物整合到 PLGA 微球中, 不仅能使药物缓释、生物利用度良好, 而且与包含相同剂量药物的 3 种单一载药 PLGA 微球物理混合物相比, 减少了眼内给药所需的 PLGA 用量, 从而降低了 PLGA 相关的视网膜压力风险。半胱胺滴眼液需要频繁给药, 并且极易发生氧化降解。Jimenez 等^[63]构建了一种包载半胱胺的温度敏感型控释微球/凝胶给药系统, 该系统将负载半胱胺的 PLGA 微球引入温度敏感型聚乳酸-丙烯酸酰胺和 PEG 凝胶基质中, 形成微球凝胶悬浮液, 作为治疗囊性肌病角膜晶体的滴眼液。与传统滴眼液相比, 该制剂无刺激性, 给药频率减少为原先的 1/12, 且稳定性良好, 有更多药物渗透进入眼部。

微球因其稳定性与缓释性在眼部给药系统中备受关注。随着生物可降解微球研究的进一步发展和需求的不断增加, 基于 PLGA 的生物可降解微球注定将继续成为一种应用广泛的药物载体, 并将越来越多地用于眼部疾病的临床治疗。

3.6 水凝胶

水凝胶是由多种天然聚合物、合成聚合物、重组蛋白质等在细胞、生物制剂和组织中进行交联, 形成结构完整的亲水性三维聚合物网络^[64]。水凝胶的制剂形式有溶液型水凝胶^[65]、纳米粒水凝胶^[66]、微球水凝胶^[67]、脂质体水凝胶^[68]、水凝胶植入剂^[69]、水凝胶接触镜^[70]等。原位凝胶是水凝胶的一种, 在给药前通常为液体, 给药后在眼部生理条件下发生相变, 转化形成黏弹性半固体。近年来, 原位凝胶因其使用方便、分剂量准确、眼内滞留时间长、药物流失少、生物利用度高等优点, 受到了广泛关注。根据形成机制可分为生物黏附型凝胶、温度敏感型原位凝胶、pH 敏感型原位凝胶、离子敏感型原位凝胶等^[71]。

3.6.1 生物黏附型凝胶 生物黏附型凝胶通过延长药物在眼内的滞留时间, 来提高药物的眼部生物利用度。CPX 的溶解度高度依赖 pH 值, 在眼部生理条件下溶解度较差。Khalil 等^[72]开发了以明胶为基质的载 CPX 抗菌生物黏附型水凝胶, 用于治疗有感染风险的角膜损伤。经研究发现, 该生物黏附型水凝胶的黏附性能和细胞相容性不会

受到负载药物的影响。体外研究表明, 该水凝胶显著降低角膜组织中的细菌水平, 有良好的抗菌性能, 并对角膜细胞具有保护作用。临床上使用细胞生长因子滴眼液时, 会受到眼部多种屏障以及鼻泪管引流的影响, 阻碍了细胞生长因子渗透到受伤角膜的内部。Xu 等^[73]研发了一种与细胞生长因子具有亲和力的新型生物黏附型水凝胶, 来促进角膜修复。以半胱氨酸修饰的 γ -聚谷氨酸 (PGA-Cys) 为基质来制备水凝胶, 体外释放实验表明, 与单独使用 PGA 溶液相比, PGA-Cys 水凝胶中的细胞生长因子具有缓慢释放性质, 修复角膜效果更好。

3.6.2 温度敏感型原位凝胶 温度敏感型原位凝胶是一类对温度变化敏感的原位凝胶, 当环境温度低于最低临界相变温度 (lower critical solution temperature, LCST) 时处于液态, 环境温度高于 LCST 时会形成半固态的凝胶, 有助于在给药部位延长药物作用时间^[74]。Permana 等^[75]将难溶性药物依曲康唑 (itraconazole, ITZ) 掺入纳米晶体 (nanocrystals, NCs) 后, 再进一步将 ITZ-NCs 分散在以泊洛沙姆与羟丙基甲基纤维素为基质的温度敏感型原位凝胶中。与传统滴眼液相比, 使用温度敏感型原位凝胶可增加药物在眼部的滞留时间, 结果证明了这种制剂具有治疗真菌性角膜炎的潜力。硝苯地平 (nifedipine, NF) 几乎不溶于水, 且受到眼部屏障的影响, 在眼部的生物利用度受到限制, El-Feky 等^[76]以泊洛沙姆与羟丙基甲基纤维素为基质, 采用冷法制备了负载 NF 的温度敏感型原位凝胶。研究结果表明, 负载 NF 的温度敏感型原位凝胶具有理想的流变特性, 在模拟生理条件下可自由流动。眼部刺激性和组织病理学研究证明了所制备的温度敏感型原位凝胶的适用性和安全性。体内药效学结果显示, 与市售滴眼液相比, 负载 NF 的温度敏感型原位凝胶控制眼压的效果更好。拉坦前列素通过增加房水流出降低眼压治疗青光眼, 但普通滴眼液在眼部滞留时间短, 不能达到药物在眼部的治疗水平, 需要频繁滴注。Cheng 等^[77]开发了一种拉坦前列素温度敏感型原位凝胶, 体外和体内释放研究结果表明, 开发的拉坦前列素原位凝胶有良好的生物相容性, 表现出缓释特性, 提高了拉坦前列素在眼部的生物利用度, 其降低眼压的效果比普通滴眼液更好。盐酸左西替利嗪 (levocetirizine dihydro-

chloride, LD) 受到眼部生理屏障的影响, 眼部透过性差。Chen 等^[78] 构建了以壳聚糖和 α -D-葡萄糖-1-磷酸二钠为基质的温度敏感型原位凝胶用于 LD 在眼部的递送。与常规滴眼液相比, 载药水凝胶的眼部滞留时间显著延长, 具有更有效的抗过敏性结膜炎作用, 这表明基于壳聚糖和 α -D-葡萄糖-1-磷酸二钠的温度敏感型原位凝胶可以作为理想的眼部给药系统。

3.6.3 pH 敏感型原位凝胶 pH 敏感型原位凝胶可以对用药部位的 pH 发生响应而发生溶胶-凝胶的转变。pH 敏感型原位凝胶由 pH 敏感聚合物组成, 是含有酸性 (羧酸或磺酸) 或碱性基团 (铵盐) 的聚电解质, 可响应于周围环境中 pH 的改变而形成凝胶^[79]。卡波姆常用于制备 pH 敏感型原位凝胶, 其分子结构中存在大量羧基, 在 pH<5.5 时呈液态, pH>5.5 时会形成半固体凝胶状态。在眼部中性环境中羧基会发生离子化, 负电荷间的静电斥力使卡波姆分子链弥散伸展, 呈膨胀态并具较高黏性而发生胶凝^[80-81]。马来酸噻吗洛尔和酒石酸溴莫尼定通常会以滴眼液形式组合使用治疗青光眼, 但由于鼻泪管引流和泪液稀释, 会导致药物生物利用度会降低。Dubey 等^[82] 以卡波姆作为胶凝剂, 羟丙基甲基纤维素为增黏剂, 制备了共载马来酸噻吗洛尔和酒石酸溴莫尼定的 pH 敏感型原位凝胶。该凝胶对眼睛无刺激性, 能够增加药物与眼睛的接触时间, 减少用药次数, 提高患者顺应性。体内实验结果表明, 与市售制剂相比, pH 敏感型原位凝胶降低眼压的效果更好。受到眼部屏障的影响, 倍他洛尔滴眼液在眼部的生物利用较低。Allam 等^[83] 以羟乙基纤维素与卡波姆 934P 为基质, 成功制备了倍他洛尔囊泡 pH 敏感型原位凝胶, 并对其进行了表征。载于原位凝胶中的囊泡能够更有效控制药物释放。与市售滴眼液相比, pH 敏感型原位凝胶能减少给药频次, 具有更高的黏膜黏附性, 药物眼部滞留时间更长, 倍他洛尔眼部生物利用度更高。因此, pH 敏感型原位凝胶递送药物颇具潜力。

3.6.4 离子敏感型原位凝胶 离子敏感型原位凝胶是随着离子强度响应值不同, 自身物理状态会发生变化, 从液态变为半固态的一类凝胶^[84]。TIMOPTIC-XE 是由 Valeant Pharms 研制的马来酸噻吗洛尔离子敏感型凝胶, 使用离子敏感材料结

冷胶作为凝胶基质。结冷胶可以与阳离子结合, 形成三维网状凝胶结构。TIMOPTIC-XE 能够以低黏度溶液形态滴入眼中, 与泪液中的阳离子 (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}) 相互作用, 形成半固态凝胶。凝胶形成后缓慢分散, 因此可以延长药物在眼表的滞留时间。苄达赖氨酸是一种治疗早期白内障的氨基酸, 但临床上常用的苄达赖氨酸滴眼液, 在给药后眼部流失较快, 药物生物利用度较低。李颖等^[85] 以结冷胶为基质制备苄达赖氨酸离子敏感型眼用原位凝胶。实验结果表明, 与市售滴眼液相比, 苄达赖氨酸离子敏感型原位凝胶在眼部缓释作用明显, 可提高苄达赖氨酸的眼部生物利用度, 有望在临床用于治疗白内障。阿昔洛韦 (acyclovir, ACV) 虽然溶解度较高, 但其渗透性很低, 从而限制了药物在眼部吸收。Li 等^[86] 制备了基于卡拉胶的离子敏感型原位凝胶眼部给药系统。与传统滴眼液相比, 基于卡拉胶的离子敏感型原位凝胶显著延缓了药物 ACV 在眼部的释放, 提高了药物眼部生物利用度。

水凝胶已被广泛用于眼部递药系统, 不仅给药准确、易于给药, 还能够增加药物在眼部的滞留时间, 从而提高药物眼部生物利用度, 同时可以减少给药频率, 显著改善了患者的顺应性。水凝胶因其在眼部递药中具有良好的应用前景将会受到更多的关注。

4 总结与展望

由于眼部保护机制和众多生理屏障的限制, 传统的眼用制剂治疗眼部疾病存在诸多困难。目前, 新型眼部给药系统已成为眼科学者研究的热点, 如聚合物纳米粒、脂质体、纳米乳、脂质纳米粒、微球、水凝胶等, 这些新型给药系统不仅可以提高药物眼部渗透性, 延长药物眼部滞留时间, 从而提高药物的眼部生物利用度, 还可降低用药次数、提高患者顺应性和减少药物的不良反应, 在眼用制剂领域中展现出广阔的应用前景。并且这些新型给药系统能够通过非侵入局部滴眼给药将生物大分子药物递送到眼后段。然而, 这些新剂型也存在稳定性差、载药量有限、有眼刺激性风险等不足; 并且目前多处于研究阶段, 临床应用较少。不过笔者相信, 在眼科学者的深入研究下, 新型眼部给药系统必将有良好的发展与广阔的应用前景。

REFERENCES

- [1] ZHANG X R, LI S H, TANG Y, et al. Intractable ocular diseases and treatment progress[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2020, 21(6): 236.
- [2] KRISHNASWAMI V, KANDASAMY R, ALAGARSAMY S, et al. Biological macromolecules for ophthalmic drug delivery to treat ocular diseases[J]. *Int J Biol Macromol*, 2018(110): 7-16.
- [3] IYER S, RADWAN A E, HAFEZI-MOGHADAM A, et al. Long-acting intraocular delivery strategies for biological therapy of age-related macular degeneration[J]. *J Control Release*, 2019(296): 140-149.
- [4] THAGAARD M S, VERGMANN A S, GRAUSLUND J. Topical treatment of diabetic retinopathy: A systematic review[J]. *Acta Ophthalmol*, 2022, 100(2): 136-147.
- [5] RICCI F, BANDELLO F, NAVARRA P, et al. Neovascular age-related macular degeneration: Therapeutic management and new-upcoming approaches[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 8242.
- [6] SUN R, ZHANG A N, GE Y, et al. Ultra-small-size Astragaloside-IV loaded lipid nanocapsules eye drops for the effective management of dry age-related macular degeneration[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2020, 17(9): 1305-1320.
- [7] AREF A A. Sustained drug delivery for glaucoma: Current data and future trends[J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2017, 28(2): 169-174.
- [8] YADAV K S, RAJPUROHIT R, SHARMA S. Glaucoma: Current treatment and impact of advanced drug delivery systems[J]. *Life Sci*, 2019(221): 362-376.
- [9] SHAFAR M W, EL SHAZLY L H, EL SHAZLY A H, et al. Efficacy of topically applied liposome-bound tetracycline in the treatment of dry eye model[J]. *Vet Ophthalmol*, 2011, 14(1): 18-25.
- [10] SHEPPARD J, KANNARR S, LUCHS J, et al. Efficacy and safety of OTX-101, a novel nanomicellar formulation of cyclosporine A, for the treatment of keratoconjunctivitis sicca: Pooled analysis of a phase 2b/3 and phase 3 study[J]. *Eye Contact Lens*, 2020, 46(Suppl 1): S14-S19.
- [11] WONG T T, NOVACK G D, NATARAJAN J V, et al. Nanomedicine for glaucoma: Sustained release latanoprost offers a new therapeutic option with substantial benefits over eyedrops[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2014, 4(4): 303-309.
- [12] HO C, MCCORMACK S. Radioembolization with yttrium-90 microspheres for the management of uveal melanoma liver metastases: A review of clinical effectiveness and cost-effectiveness[N]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2018-08-30.
- [13] RAPISARDA A, ARPA P, FANTAGUZZI P M, et al. Dexamethasone/netilmicin eye drops and eye gel for the treatment of ocular inflammation after micro-incisional vitreoretinal surgery[J]. *Clin Ophthalmol*, 2020(14): 3297-3303.
- [14] ZHAO J, ZHAO M W, YAO T, et al. Effectiveness and safety evaluation of lidocaine hydrochloride ophthalmic gel for ocular anesthesia: A multicenter randomized double-blind trial[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*(中华实验眼科杂志), 2021, 39(5): 404-409.
- [15] SU G Y, WANG L Y, LIANG Q F. The corneal endothelial cells related basic and clinical research status[J]. *Chin J Ophthalmol Med Electron Ed*(中华眼科医学杂志:电子版), 2019, 9(2): 118-123.
- [16] LIU M H, NAN K H, CHEN Y J. The progress in thermogels based on synthetic polymers for treating ophthalmic diseases[J]. *Acta Polym Sin*(高分子学报), 2021, 52(1): 47-60.
- [17] LI N, YANG M. The analysis of the ophthalmic drug delivery system and influential factors[J]. *Strait Pharm J*(海峡药学), 2014, 26(6): 96-97.
- [18] YU C Q, YANG J Y, SUN Y. Research progress of new dosage forms of ophthalmic drug delivery[J]. *Strait Pharm J*(海峡药学), 2016, 28(6): 23-25.
- [19] BISHT R, MANDAL A, JAISWAL J K, et al. Nanocarrier mediated retinal drug delivery: Overcoming ocular barriers to treat posterior eye diseases[J]. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*, 2018, 10(2): e1473.
- [20] MAULVI F A, SHETTY K H, DESAI D T, et al. Recent advances in ophthalmic preparations: Ocular barriers, dosage forms and routes of administration[J]. *Int J Pharm*, 2021(608): 121105.
- [21] PEPIĆ I, LOVRIĆ J, CETINA-ČIŽMEK B, et al. Toward the practical implementation of eye-related bioavailability prediction models[J]. *Drug Discov Today*, 2014, 19(1): 31-44.
- [22] LIU P, THOMSON B R, KHALATYAN N, et al. Selective permeability of mouse blood-aqueous barrier as determined by ¹⁵N-heavy isotope tracing and mass spectrometry[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(36): 9032-9037.
- [23] BI J C, AN C P, LI B Q, et al. Expression and polarized distributions of OCTN_{1/2} in human corneal limbal and conjunctival epithelia cells[J]. *Chin J Health Lab Technol*(中国卫生检验杂志), 2015, 25(19): 3318-3320.
- [24] GOTE V, ANSONG M, PAL D. Prodrugs and nanomicelles to overcome ocular barriers for drug penetration[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2020, 16(10): 885-906.
- [25] LIU C, JIANG K, TAI L Y, et al. Facile noninvasive retinal gene delivery enabled by penetratin[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8(30): 19256-19267.
- [26] MOISSEIEV E, LOEWENSTEIN A. Drug delivery to the posterior segment of the eye[J]. *Dev Ophthalmol*, 2017(58): 87-101.
- [27] VARELA-FERNÁNDEZ R, DÍAZ-TOMÉ V, LUACES-RODRÍGUEZ A, et al. Drug delivery to the posterior segment of the eye: Biopharmaceutic and pharmacokinetic considerations[J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(3): 269.
- [28] LI X M, TANG Z, WANG Q. Research progress on ophthalmic drug delivery systems[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2021, 38(18): 2296-2304.
- [29] YUAN C, ZHANG M, XIE X J. Progress in the construction of inner blood retinal barrier model *in vitro*[J]. *Int Eye Sci*(国际眼科杂志), 2021, 21(6): 991-995.
- [30] LI M, MO S W, LI Y, et al. The mechanism and treatment of bloodretinal barrier injury[J]. *Int Eye Sci*(国际眼科杂志), 2024, 24(2): 405-410.

- 2020, 20(11): 1902-1906.
- [31] VARELA-FERNÁNDEZ R, GARCÍA-OTERO X, DÍAZ-TOMÉ V, et al. Design, optimization, and characterization of lactoferrin-loaded chitosan/TPP and chitosan/sulfobutylether- β -cyclodextrin nanoparticles as a pharmacological alternative for keratoconus treatment[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(3): 3559-3575.
 - [32] LIN L, CAO J C, YANG Z, et al. The treatment of 0.05% cyclosporine a nanoparticle eye drops on dry eye disease[J]. *J Chin Ophthalmol Otorhinolaryngol*(中医眼耳鼻喉杂志), 2021, 11(1): 1-5.
 - [33] WANG T Z, GUAN B, LIU X X, et al. A topical fluorometholone nanoformulation fabricated under aqueous condition for the treatment of dry eye[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2022(212): 112351.
 - [34] LUO L J, NGUYEN D D, LAI J Y. Dually functional hollow ceria nanoparticle platform for intraocular drug delivery: A push beyond the limits of static and dynamic ocular barriers toward glaucoma therapy[J]. *Biomaterials*, 2020(243): 119961.
 - [35] WILLEM DE VRIES J, SCHNICHES S, HURST J, et al. DNA nanoparticles for ophthalmic drug delivery[J]. *Biomaterials*, 2018(157): 98-106.
 - [36] YANDRAPU S K, UPADHYAY A K, PETRASH J M, et al. Nanoparticles in porous microparticles prepared by supercritical infusion and pressure quench technology for sustained delivery of bevacizumab[J]. *Mol Pharm*, 2013, 10(12): 4676-4686.
 - [37] JIANG K, CHEN J Y, TAI L Y, et al. Inhibition of post-trabeculectomy fibrosis via topically instilled antisense oligonucleotide complexes co-loaded with fluorouracil[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(9): 1754-1768.
 - [38] ZHAI Z M, CHENG Y Y, HONG J X. Nanomedicines for the treatment of glaucoma: Current status and future perspectives[J]. *Acta Biomater*, 2021(125): 41-56.
 - [39] 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.
 - [40] LÓPEZ-MACHADO A, DÍAZ-GARRIDO N, CANO A, et al. Development of lactoferrin-loaded liposomes for the management of dry eye disease and ocular inflammation[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(10): 1698.
 - [41] LÓPEZ-CANO J J, GONZÁLEZ-CELA-CASAMAYOR M A, ANDRÉS-GUERRERO V, et al. Liposomes as vehicles for topical ophthalmic drug delivery and ocular surface protection[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2021, 18(7): 819-847.
 - [42] CHAW S Y, NOVERA W, CHACKO A M, et al. *In vivo* fate of liposomes after subconjunctival ocular delivery[J]. *J Control Release*, 2021(329): 162-174.
 - [43] PLATANIA C B M, FISICHELLA V, FIDILIO A, et al. Topical ocular delivery of TGF- β 1 to the back of the eye: Implications in age-related neurodegenerative diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(10): 2076.
 - [44] ZOU L H, DING W Y, HUANG Q Y, et al. Application advantages of nanoemulsion in field of traditional Chinese medicine preparation: A review[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*(中国实验方剂学杂志), 2021, 27(18): 217-226.
 - [45] ISMAIL A, NASR M, SAMMOUR O. Nanoemulsion as a feasible and biocompatible carrier for ocular delivery of travoprost: Improved pharmacokinetic/pharmacodynamic properties[J]. *Int J Pharm*, 2020(583): 119402.
 - [46] KASSAEE S N, MAHBOOBAN M M. Besifloxacin-loaded ocular nanoemulsions: Design, formulation and efficacy evaluation[J]. *Drug Deliv and Transl Res*, 2022, 12(1): 229-239.
 - [47] HAGIGIT T, ABDULRAZIK M, VALAMANESH F, et al. Ocular antisense oligonucleotide delivery by cationic nanoemulsion for improved treatment of ocular neovascularization: An *in-vivo* study in rats and mice[J]. *J Control Release*, 2012, 160(2): 225-231.
 - [48] ZHANG T Y, TANG Z Q, LI Q, et al. Preparation of lipid nanoparticles and their application in gene therapy[J]. *Chemistry*(化学通报), 2022, 85(4): 432-440.
 - [49] DHIMAN N, AWASTHI R, SHARMA B, et al. Lipid nanoparticles as carriers for bioactive delivery[J]. *Front Chem*, 2021(9): 580118.
 - [50] DE OLIVEIRA I F, BARBOSA E J, PETERS M C C, et al. Cutting-edge advances in therapy for the posterior segment of the eye: Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers[J]. *Int J Pharm*, 2020(589): 119831.
 - [51] HONG M, ZHANG Y J, CHEN D M, et al. Research progress of absorption mechanism and influence factors after oral administration of solid lipid nanoparticles[J]. *Chin J Vet Drug*(中国兽药杂志), 2021, 55(2): 60-66.
 - [52] LIANG Z, ZHANG Z, YANG J J, et al. Assessment to the antifungal effects *in vitro* and the ocular pharmacokinetics of solid-lipid nanoparticle in rabbits[J]. *Int J Nanomedicine*, 2021(16): 7847-7857.
 - [53] KHAMES A, KHALEEL M A, EL-BADAWY M F, et al. Natamycin solid lipid nanoparticles - sustained ocular delivery system of higher corneal penetration against deep fungal keratitis: Preparation and optimization[J]. *Int J Nanomedicine*, 2019(14): 2515-2531.
 - [54] YADAV M, SCHIAVONE N, GUZMAN-ARANGUEZ A, et al. Atorvastatin-loaded solid lipid nanoparticles as eye drops: Proposed treatment option for age-related macular degeneration (AMD)[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2020, 10(4): 919-944.
 - [55] BALGURI S P, ADELLI G R, MAJUMDAR S. Topical ophthalmic lipid nanoparticle formulations (SLN, NLC) of indomethacin for delivery to the posterior segment ocular tissues[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2016(109): 224-235.
 - [56] KUMARI S, DANDAMUDI M, RANI S, et al. Dexamethasone-loaded nanostructured lipid carriers for the treatment of dry eye disease[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(6): 905.
 - [57] TIAN C F, ZENG L, TANG L, et al. Sustained delivery of timolol using nanostructured lipid carriers-laden soft contact lenses[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2021, 22(6): 212.
 - [58] GAVINI E, BONFERONI M C, RASSU G, et al. Biodegradable microspheres as intravitreal delivery systems for prolonged drug release. what is their eminence in the nanoparticle era?[J]. *Curr Drug Deliv*, 2018, 15(7): 930-940.

- [59] SU Y, ZHANG B L, SUN R W, et al. PLGA-based biodegradable microspheres in drug delivery: Recent advances in research and application[J]. *Drug Deliv*, 2021, 28(1): 1397-1418.
- [60] KODA S, OKUMURA N, KITANO J, et al. Development of poly lactic/glycolic acid (PLGA) microspheres for controlled release of rho-associated kinase inhibitor[J]. *J Ophthalmol*, 2017(2017): 1598218.
- [61] CHIANG B, KIM Y C, DOTY A C, et al. Sustained reduction of intraocular pressure by supraciliary delivery of brimonidine-loaded poly(lactic acid) microspheres for the treatment of glaucoma[J]. *J Control Release*, 2016(228): 48-57.
- [62] ARRANZ-ROMERA A, DAVIS B M, BRAVO-OSUNA I, et al. Simultaneous co-delivery of neuroprotective drugs from multi-loaded PLGA microspheres for the treatment of glaucoma[J]. *J Control Release*, 2019(297): 26-38.
- [63] JIMENEZ J, WASHINGTON M A, RESNICK J L, et al. A sustained release cysteamine microsphere/thermoresponsive gel eyedrop for corneal cystinosis improves drug stability[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2021, 11(5): 2224-2238.
- [64] WANG Y C, JI L Y, WANG J, et al. Research progress of injectable hydrogel in eye diseases treatment[J]. *Recent Adv Ophthalmol*(眼科新进展), 2020, 40(9): 896-900.
- [65] MAZET R, CHOISNARD L, LEVILLY D, et al. Investigation of combined cyclodextrin and hydrogel formulation for ocular delivery of dexamethasone acetate by means of experimental designs[J]. *Pharmaceutics*, 2018, 10(4): 249.
- [66] FABIANO A, BIZZARRI R, ZAMBITO Y. Thermo-sensitive hydrogel based on chitosan and its derivatives containing medicated nanoparticles for transcorneal administration of 5-fluorouracil[J]. *Int J Nanomedicine*, 2017(12): 633-643.
- [67] LIU W Q, LEE B S, MIELER W F, et al. Biodegradable microsphere-hydrogel ocular drug delivery system for controlled and extended release of bioactive aflibercept *in vitro*[J]. *Curr Eye Res*, 2019, 44(3): 264-274.
- [68] ZHANG H H, LUO Q H, YANG Z J, et al. Novel ophthalmic timolol maleate liposomal-hydrogel and its improved local glaucomatous therapeutic effect *in vivo*[J]. *Drug Deliv*, 2011, 18(7): 502-510.
- [69] COCARTA A I, HOBZOVA R, SIRC J, et al. Hydrogel implants for transscleral drug delivery for retinoblastoma treatment[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019(103): 109799.
- [70] WANG Y L, ZHAO Q L, DU X M. Structurally coloured contact lens sensor for point-of-care ophthalmic health monitoring[J]. *J Mater Chem B*, 2020, 8(16): 3519-3526.
- [71] WU Y M, LIU Y Y, LI X Y, et al. Research progress of *in situ* gelling ophthalmic drug delivery system[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2019, 14(1): 1-15.
- [72] KHALIL I A, SALEH B, IBRAHIM D M, et al. Ciprofloxacin-loaded bioadhesive hydrogels for ocular applications[J]. *Biomater Sci*, 2020, 8(18): 5196-5209.
- [73] XU H L, TONG M Q, WANG L F, et al. Thiolated γ -polyglutamic acid as a bioadhesive hydrogel-forming material: Evaluation of gelation, bioadhesive properties and sustained release of KGF in the repair of injured corneas[J]. *Biomater Sci*, 2019, 7(6): 2582-2599.
- [74] CHEN Y M, LONG K H. Research progress of nanocarrier temperature sensitive *in situ* gel[J]. *Liaoning Chem Ind*(辽宁化工), 2021, 50(6): 834-835,839.
- [75] PERMANA A D, UTAMI R N, LAYADI P, et al. Thermo-sensitive and mucoadhesive *in situ* ocular gel for effective local delivery and antifungal activity of itraconazole nanocrystal in the treatment of fungal keratitis[J]. *Int J Pharm*, 2021(602): 120623.
- [76] EL-FEKY Y A, FARES A R, ZAYED G, et al. Repurposing of nifedipine loaded *in situ* ophthalmic gel as a novel approach for glaucoma treatment[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2021(142): 112008.
- [77] CHENG Y H, TSAI T H, JHAN Y Y, et al. Thermo-sensitive chitosan-based hydrogel as a topical ocular drug delivery system of latanoprost for glaucoma treatment[J]. *Carbohydr Polym*, 2016(144): 390-399.
- [78] CHEN X W, LI X R, ZHOU Y X, et al. Chitosan-based thermo-sensitive hydrogel as a promising ocular drug delivery system: Preparation, characterization, and *in vivo* evaluation[J]. *J Biomater Appl*, 2012, 27(4): 391-402.
- [79] LI Y H, CHENG P, ZHAI G X. Research progress of *in situ* gel[J]. *Food Drug*(食品与药品), 2019, 21(6): 500-504.
- [80] JUMELLE C, GHOLIZADEH S, ANNABI N, et al. Advances and limitations of drug delivery systems formulated as eye drops[J]. *J Control Release*, 2020(321): 1-22.
- [81] ZAHIR-JOUZDANI F, WOLF J D, ATYABI F, et al. *In situ* gelling and mucoadhesive polymers: Why do they need each other?[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2018, 15(10): 1007-1019.
- [82] DUBEY A, PRABHU P. Formulation and evaluation of stimuli-sensitive hydrogels of timolol maleate and brimonidine tartrate for the treatment of glaucoma[J]. *Int J Pharm Investig*, 2014, 4(3): 112-118.
- [83] ALLAM A, ELSABAHY M, EL BADRY M, et al. Betaxolol-loaded niosomes integrated within pH-sensitive *in situ* forming gel for management of glaucoma[J]. *Int J Pharm*, 2021(598): 120380.
- [84] DUAN X X, DENG M, CHEN Y P, et al. Research progress of ion-sensitive in-situ gel[J]. *Pharm Clin Chin Mater Med*(中药与临床), 2021, 12(4): 81-84,95.
- [85] LI Y, TANG Z, YIN L N, et al. Preparation and evaluation of ion-sensitive ophthalmic *in situ* gel containing bendazac lysine[J]. *Chin Pharm J*(中国药理学杂志), 2016, 51(12): 999-1005.
- [86] LI P F, WANG S, CHEN H Y, et al. A novel ion-activated *in situ* gelling ophthalmic delivery system based on κ -carrageenan for acyclovir[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2018, 44(5): 829-836.

收稿日期: 2023-02-08

(本文责编: 曹粤锋)