

眼部给药系统的研究进展

李秀敏, 汤湛, 王俏* (杭州医学院药学院, 杭州 310013)

摘要: 由于眼部特殊的生理结构与诸多屏障的存在, 传统的眼用制剂存在生物利用度低、眼内保留时间短以及刺激性强等问题, 常常难以达到预期治疗效果。近年来, 各种新技术如纳米技术、植入技术、接触镜片的研究和应用, 使得眼部给药有了长足的发展。其中纳米材料具有尺寸小、可降解、靶向性强以及对生物组织刺激性小等特点, 多种纳米载体如聚合物胶束、纳米粒、纳米混悬液、脂质体与纳米乳等, 已被广泛用于眼部给药系统。目前以上多种新技术在眼部给药系统中显示出良好的应用前景。笔者就近年来这方面的研究与应用作一综述, 以期眼部给药系统的研发提供参考。

关键词: 眼; 纳米载药系统; 原位凝胶; 植入剂; 角膜接触镜

中图分类号: R94 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2021)18-2296-09

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.18.017

引用本文: 李秀敏, 汤湛, 王俏. 眼部给药系统的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(18): 2296-2304.

Research Progress on Ophthalmic Drug Delivery Systems

LI Xiumin, TANG Zhan, WANG Qiao* (Department of Pharmacy, Hangzhou Medical College, Hangzhou 310013, China)

ABSTRACT: Due to the special physiological structure and the existence of barriers, traditional ocular preparations having some disadvantages of low bioavailability, short retention time and strong irritation in ocular, are difficult to achieve target treatment effect. Recently, with the application of various new technology, such as nano preparations, implants and contact lenses, et al, ocular drug delivery systems have made a great progress. Nanomaterials including polymeric micelles, nanoparticles, nanosuspensions, liposomes and nanoemulsions, etc, have been widely used for ocular drug delivery system, because they have the characteristics of small size, degradability, strong targeting and little irritation to biological tissues. Currently, the above new technologies have shown good application prospects in ocular drug delivery systems. In this paper, the development in these areas in recent years are reviewed in order to provide reference for the development of ocular drug delivery systems.

KEYWORDS: ocular; nano drug delivery system; in situ gels; implant; contact lenses

眼部给药是治疗眼局部疾病的主要给药途径, 与全身给药相比, 其更利于药物在靶部位富集并能减少全身不良反应。眼部的生理结构可以分为前段和后段, 对于眼前段疾病, 治疗药物通过角膜、结膜上皮或血-房水屏障发挥药效; 而对于眼后段疾病, 治疗药物在局部无创式途径给药时, 尚需进一步跨过晶状体、玻璃体等多层内部障碍或血-视网膜屏障, 因此对眼后段疾病传统上主要采取局部的玻璃体注射、结膜下注射等重复性的侵入性治疗手段^[1]。眼部结构及药物在眼部吸收转运途径见图 1。

滴眼液是目前临床上治疗眼部疾病最常用的剂型, 但其很快就从眼表面流失, 药物生物利用度通常<5%^[2]; 另外很多有药理作用的药物是难溶于水的; 而且玻璃体或结膜内反复注射药物存在眼内炎、玻璃体出血或视网膜脱离等诸多风险, 所以非常有必要研究药物眼部给药新剂型。国内

外现有研究表明, 纳米粒、胶束、脂质体、纳米混悬液、纳米乳、原位凝胶等眼部新型给药系统以及植入剂、隐形眼镜等眼部给药技术, 能够明显地提高药物的生物利用率、降低药物的不良反应, 显示出良好的应用前景^[3]。以脂质体、纳米粒、胶束、纳米乳、纳米混悬液、原位凝胶或角膜接触镜为给药系统所制备的眼用制剂通常是接触眼表, 用于眼前段疾病治疗; 而后段的眼部疾病治疗, 常需植入剂或者穿膜肽与上述纳米或者原位凝胶给药系统结合, 以达到有效的治疗效果。笔者就近年来这方面的研究与应用作一综述, 以期新型眼部制剂的研发提供参考。

1 纳米给药系统

1.1 纳米混悬液

纳米混悬液是纯药物粒子在少量表面活性剂的作用下所形成的一种胶体分散系统。与传统眼

基金项目: 国家自然科学基金项目(82000864); 浙江省医药卫生科技计划项目(2020PY004); 浙江省药学会医院药学专项项目(2019ZYY42)

作者简介: 李秀敏, 女, 硕士 Tel: 15869100468 E-mail: lxmin122@163.com *通信作者: 王俏, 女, 博士, 研究员 Tel: (0571)88215623 E-mail: wangqiao-1@163.com

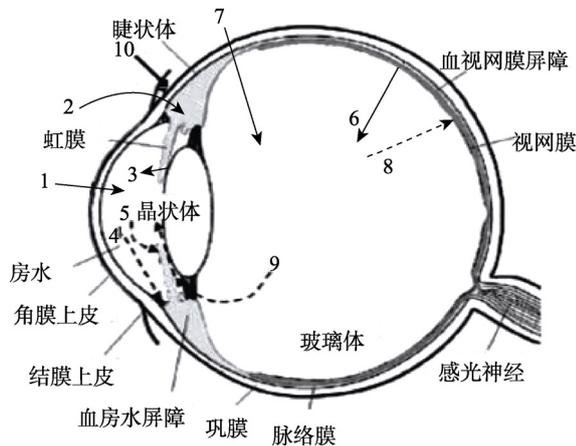


图1 眼部结构及药物分布代谢途径的示意图^[4]

1-泪液经角膜向前房渗透; 2-非角膜途径的药物渗透: 从结膜和巩膜进入前房; 3-血流中的药物由血房水屏障分布进入前房; 4-药物从前房经房水循环消除; 5-药物从房水经过血房水屏障进入全身循环消除; 6-血流中的药物由血视网膜屏障分布进入眼后段; 7-玻璃体内注射给药; 8-玻璃体中的药物经过血视网膜屏障进入全身循环消除; 9-玻璃体中的药物进入前房消除; 10-结膜下给药。

Fig. 1 Structure of the eye and distribution, metabolism pathways of drug^[4]

1-Transcorneal permeation from lachrymal fluid into anterior chamber; 2-noncorneal permeation across conjunctiva and sclera into anterior chamber; 3-distribution of drug from blood stream through blood-aqueous barrier into the anterior chamber; 4-drug elimination from anterior chamber by aqueous humor passage; 5-elimination of drug from aqueous humor into the systemic circulation across blood-aqueous barrier; 6-distribution of drug from blood into posterior eye across the blood-retina barrier; 7-intravitreal drug administration; 8-elimination of drug from vitreous through the posterior route across the blood-retina barrier; 9-from vitreous through anterior route to the anterior chamber; 10-subconjunctival administration.

部制剂相比, 纳米混悬液可以减小粒径、增加比表面积, 提高难溶药物的生物利用度。例如双氯芬酸钠纳米混悬液的 $C_{max}(0.78 \pm 0.11) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 显著高于市售双氯芬酸钠滴眼液 $(0.37 \pm 0.03) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 并且 $AUC_{0-24\text{h}}$ 增加了 2.3 倍^[5], 同时细胞试验证明该纳米混悬液对人角膜上皮细胞、人晶状体上皮细胞均无明显细胞毒性, 可作为无毒的眼部纳米载体。虽然胶束的粒径比纳米混悬液更小, 比表面积更大, 但是释放和吸收均不如纳米混悬液, 可能是胶束的成分阻碍了其释放和吸收, 造成其体内生物利用度下降。例如西罗莫司胶束和纳米混悬液, 在兔房水中药动力学表明纳米混悬液的 C_{max} 与 AUC_{0-t} 分别是胶束的 2.46, 2.11 倍^[6]。另外以泊洛沙姆 407、羟丙甲基纤维素和聚乙烯醇为辅料制备的依维莫司纳米混悬液将药物的溶解度提高了 104 倍, 药动力学试验表明, 纳米混悬液的 C_{max} 、 $T_{1/2}$ 和 AUC_{0-t} 约为依维莫司胶束的 3 倍, 具有更高的角膜渗透性和生物利用度^[7]。还有, 纳米混悬液可以作为最终产品, 也可以作为一种中间体, 进

一步加工成各种其他剂型。例如利用 *N,N,N*-三甲基壳聚糖制备成姜黄素纳米混悬液后, 进一步以卡波姆 940 为基质制成凝胶剂, 研究表明, 与单纯纳米混悬液相比, 凝胶剂的形态、粒径及电位无显著变化, 但该凝胶剂提高了药物在角膜前的滞留时间, 促进了药物的吸收^[8]。

纳米混悬液在提高难溶性药物的溶解度与生物利用度方面发挥了重要的作用, 但其助悬剂多为表面活性剂, 虽在一定限度内不会对眼部产生明显的毒性与刺激性, 但若长期使用仍存在安全问题。因此, 目前纳米混悬液用于眼部给药系统的关键在于寻找理想安全的助悬剂。

1.2 聚合物胶束

聚合物胶束是两亲性共聚物自发组装形成的以疏水基团为内核、亲水基团为外壳的核-壳纳米载体。胶束独特的化学结构, 可以将药物增溶在内部, 降低药物的不良反应, 提高药物的稳定性, 而且具有缓释作用。研究发现以 α -生育酚的聚乙二醇衍生物 (D- α -tocopherol polyethylene glycol succinate, TPGS) 和泊洛沙姆 P407 制备环孢霉素胶束治疗干眼症, 按 TPGS : 泊洛沙姆 407 = 1 : 1 的最优比例制备的环孢霉素胶束, 平均粒径为 200 nm, 不仅增加了环孢霉素的溶解度, 而且胶束可以渗透进入巩膜, 并将药物缓慢释放至眼底组织^[9]。还有研究表明聚山梨酯 80 和聚氧乙烯硬脂酸酯是对眼组织具有较高安全性且增溶能力较强的表面活性剂, 用其作载体制备的胶束将西罗莫司的溶解度提高了 383 倍, 该胶束在 96 h 内一直缓慢持续释药, 4.3 h 左右达到 C_{max} , 且在 3~6 h 内能一直维持较高浓度, 显示出一定的缓释特性^[10], 是一种有前途的治疗角膜移植免疫排斥的制剂。

眼表存在带负电荷的黏蛋白层, 为了增加胶束载体的黏附性, 延长药物作用时间, 可对胶束进行修饰, 使其携带正电荷。研究表明, 与带负电荷的他克莫司纳米胶束相比, 药物包裹在带正电荷的纳米胶束中具有较长的眼表面滞留时间和较强的角膜渗透性^[11]。Ptima 等^[12]则用乙二胺和维甲酸将菊粉衍生化, 引入能与黏蛋白相互作用的反应基团, 制备了新的胶束共聚物, 用于装载皮质甾类药物以治疗眼后段疾病, 该胶束能有效地包封 3%~13% 的亲脂性药物, 而且具有较强的黏附性与角膜渗透性, 临床应用潜力较大。

1.3 纳米粒

纳米粒是以天然或合成的高分子材料作为载体的超微粒分散给药系统,直径为 10~1 000 nm,包括纳米球和纳米囊。纳米球属于基质骨架,药物吸附在其表面或包裹溶解在其内部;纳米囊属于药库膜壳型,由聚合物材料的外壳和液状核构成,药物主要溶解在液状核中。因纳米粒粒径小、可提高药物溶解度、具有良好的生物相容性和可降解性,被广泛用作眼部给药系统载体。目前,研究常用聚乙二醇、壳聚糖和透明质酸等生物黏附剂制备生物黏膜黏附性纳米粒,它能够很好地提高药物的角膜前滞留时间。例如研究发现,相比于市售滴眼液,两性霉素 B 壳聚糖纳米粒应用到兔角膜后,角膜滞留时间与 $AUC_{0-\infty}$ 分别提高了 3.36 和 2.04 倍^[13];同时,眼刺激性试验表明,与市售滴眼液相比,此制剂对角膜、结膜或虹膜等无损伤,表现出更好的耐受性。还有研究表明透明质酸包载的地塞米松壳聚糖纳米粒的生物利用度明显高于地塞米松磷酸钠水溶液,滴入到兔眼后, AUC_{0-24h} 增加了 2.14 倍^[14]。

纳米粒作为载体携带基因药物是治疗视网膜疾病的安全且有潜力的一种方式^[15],为了将基因药物安全有效地递送至眼内,通常需要对非病毒载体进行修饰,以增加其对基因药物的携带、释放与转染。视网膜由视杆细胞、视锥细胞、视网膜色素上皮细胞等多种细胞组成,而纳米粒载体缺乏细胞特异性,其介导的基因传递是非靶向性的,为解决这一问题,有研究将视网膜色素上皮细胞(retinal pigment epithelium, RPE)特异性启动子插入到编码绿色荧光蛋白(green fluorescent protein, GFP)的质粒 DNA 中,然后用纳米粒装载该质粒并在小鼠视网膜下注射,1 周后,对小鼠进行眼底镜检查,结果发现 GFP 在 RPE 中有表达,但在视网膜的其他细胞中几乎检测不到,在 RPE 细胞特异性启动子的控制下,纳米粒介导了 RPE 细胞特异性的 GFP 表达^[16],从而达到靶向传递基因药物的目的。Jain 等^[17]以(2,3-二油酰基-丙基)-三甲胺和磷脂酰胆碱制成的纳米粒为核心,同时外部应用静电结合的原理修饰了阴离子聚丙烯酸和阳离子聚乙烯亚胺,制备了载基因纳米粒。相比于未经修饰的纳米粒载体,该纳米粒的基因转染效率提升了 5~6 倍,且显示出更低的细胞毒性。

近年来,树枝状聚合物作为一种新兴的纳米

粒载体,在眼部递药系统方面的应用受到广泛关注。它是一种具有树枝状的骨架和球状外形的纳米级聚合物,并且树枝状分支的末端连接数目众多的活性官能团,可以将药物包封在骨架内部或者化学偶联在表面的官能团上,递送至眼部。有人制备了用于结膜下注射的树枝状大分子-地塞米松凝胶,与游离地塞米松注射凝胶相比,可抑制眼压升高,是自身免疫性角膜炎和术后并发症等多种眼表疾病的潜在药物递送系统^[18]。树枝状大分子聚合物可与其他载药系统联用,发挥更好的治疗效果,例如用聚酰胺-胺型树枝状聚合物(polyamidoamine dendrimer G3.0, PAMAM G3.0)包载盐酸小檗碱与大黄酚脂质体,制备成新型眼部给药制剂 PAMAM G3.0 包载脂质体,药动力学研究表明 PAMAM G3.0 包载的脂质体中的盐酸小檗碱的 AUC_{0-t} 与 C_{max} 分别是混悬液的 1.72 和 1.63 倍,显著提高了药物的生物利用度;同时,长期眼刺激性试验表明,眼球未受到损伤,制剂安全性良好^[19]。此外,还有研究表明水溶性阴离子和阳离子碳硅烷树枝状聚合物可作为眼部制剂中的黏着剂,延长药物在眼部作用时间,提高生物利用度^[20]。

1.4 脂质体

脂质体是由磷脂双分子层所形成的一种微小囊泡,可以将亲水性或亲脂性药物包裹在其中,被广泛用于视网膜疾病的治疗,如维替泊芬脂质体是 FDA 批准的第一个用于治疗老年性黄斑变性的药物。磷脂双分子膜易与生物膜融合,容易渗透进入角膜释放药物,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。制备脂质体的膜材料主要为磷脂和胆固醇,其具有良好的生物相容性及生物可降解,可以被正常代谢,因此脂质体作为药物载体,具有很大的开发潜力。有研究表明阿奇霉素离子脂质体的角膜渗透性是阿奇霉素溶液剂的 2 倍,动物研究表明,该脂质体对于干眼症的治疗效果优于市售的透明质酸钠滴眼液^[21]。还有研究表明莫西沙星脂质体显示出良好的药物包封

房水中释药浓度较为平稳,可用作眼部控释给药系统^[22]。

传统的脂质体聚合倾向明显,包裹的药物不稳定,针对此类弊端,研究通常使用生物黏附性材料修饰脂质体,这种特殊的脂质体生物利用度

高,相容性好,并可实现药物的缓释^[23]。例如有研究表明以透明质酸为水合溶液制备的氟康唑脂质体,相对于传统的脂质体及氟康唑混悬液,氟康唑透明质酸脂质体具有更好的药物包封率与药物缓释性,可以使药物稳定释放,从而减少给药频率。此外,经过透明质酸修饰的氟康唑脂质体的眼房水药动学参数 AUC_{0-t} 是氟康唑混悬液的 2.60 倍,并且具有更好的角膜黏附性与渗透性^[24]。

1.5 纳米乳

纳米乳是由油相、水相、乳化剂及助乳化剂以适当比例自发形成的一种透明或半透明、热力学稳定的油水混合系统,其中的油相可提高脂溶性药物的溶解度,乳化剂和助乳化剂可以促进角膜渗透性,增加药物的吸收。有研究以三乙酸甘油酯为油相、聚山梨酯 80 为乳化剂、聚乙二醇为助乳化剂制备了依托泊苷纳米乳,兔眼给药后,与市售依托泊苷滴眼液相比,兔视网膜中的药物浓度增加了 24 倍,具有更高的生物利用度,在辅助治疗视网膜母细胞瘤方面具有极大优势^[25]。阳离子纳米乳还能通过与黏蛋白的静电作用,促进乳滴与眼表组织接触,常用的阳离子材料包括聚胺、硬脂胺、壳聚糖和精氨酸等。有研究^[26]以油酸为油相,聚山梨酯 80 为乳化剂制备利福平纳米乳,然后用壳聚糖氯化物溶液孵育纳米乳,制备壳聚糖包载的利福平纳米乳,体外黏附性试验表明与利福平纳米乳相比,壳聚糖包载的利福平纳米乳与黏蛋白之间存在静电相互作用,延长了制剂在眼部的滞留时间。由于纳米乳相对来说易于大生产和质量控制,目前上市的眼用新制剂大多为纳米乳,具体例子可见后文“4”项下。

2 原位凝胶载药系统

原位凝胶是指一类在体外环境下为液体状态,给药后,由于受到温度、pH 值、离子强度等影响,在用药部位发生相转变,由液态转化形成非化学交联半固体凝胶的一类制剂,可分为温度敏感型、pH 敏感型和离子敏感型 3 类。相比于普通凝胶,原位凝胶的特点是给药方便和给药剂量精确,而相比于普通滴眼液,则可以延长药物在眼部的滞留时间、降低给药频率、提高生物利用度,达到缓释长效的目的。

2.1 温度敏感型原位凝胶

温度敏感型原位凝胶是对温度的变化产生响应,在室温下呈溶液状态,在眼部温度(33~34 °C)

时成凝胶,从而增加黏度,延长药物在眼部的滞留时间。在眼用制剂中应用较多的温度敏感型聚合物有泊洛沙姆、纤维素衍生物和木葡聚糖等。例如以 21%的泊洛沙姆 407 和 1.745%的泊洛沙姆 188 为基质制备的苜达赖氨酸温敏原位凝胶,在体外释放试验中表现出良好的缓释效果^[27]。有研究用 20%的泊洛沙姆 407 和 1.2%的泊洛沙姆 188 制备的双硫仑温敏原位凝胶,增加了药物的角膜滞留时间和渗透量,并且药效学试验表明,相比混悬液,原位凝胶可以更好地延缓诱导白内障的发生^[28]。

2.2 pH 敏感型原位凝胶

pH 敏感型原位凝胶是聚合物在环境 pH 改变时发生胶凝反应,壳聚糖和卡波姆是常用的响应聚合物。由于卡波姆水溶液酸性较强,会对眼组织产生刺激,研究表明通过添加增黏剂如羟丙基甲基纤维素(hydroxypropyl methyl cellulose, HPMC)、甲基纤维素等,以降低卡波姆在处方中的浓度,但不会影响原位凝胶的性质^[29]。例如,有研究用 0.1%的卡波姆和 0.1%的 HPMC 制备盐酸多佐胺 pH 敏感型原位凝胶,眼部给药后 4 h 达 C_{max} ,眼压下降 26.4%,相比于市售滴眼剂(给药后 1 h 达 C_{max} ,眼压下降 15.9%),具有良好的缓释效果,并且提高了生物利用度,发挥了更好的治疗作用,且在兔眼上未表现出明显刺激性^[30]。

2.3 离子敏感性原位凝胶

离子敏感性原位凝胶是指某些聚合物如结冷胶、藻酸盐、 β -卡拉胶等在遇到泪液中的阳离子(Na^+ , K^+ , Ca^{2+})时会发生络合,由溶液变为凝胶。例如,以结冷胶为基质制备的苜达赖氨酸离子敏感型原位凝胶^[31],体外试验 120 min 内可缓慢释药 62.5%,而市售滴眼液 45 min 即释药达 63.4%;并且药动学研究表明,相比市售滴眼液,原位凝胶制剂的 C_{max} 与 AUC_{0-t} 分别提高了 2.38, 2.20 倍。

2.4 纳米原位凝胶

近年来,有研究将纳米制剂分散于泊洛沙姆、壳聚糖等原位凝胶基质中,制备新型的纳米原位凝胶系统,用于眼部药物传递,既能实现难溶性药物的增溶,又可以增加药物的黏附性,提高药物角膜渗透性,以及延长药物在眼部的滞留时间,起到缓释作用。有研究在纳米乳的基础上以泊洛沙姆 407 和泊洛沙姆 188 为基质制备他克莫司纳米乳原位凝胶^[32],平均粒径为 18.70 nm,并用荧

光标记法考察该制剂在兔眼的滞留时间,结果表明他克莫司纳米乳原位凝胶的眼滞留时间是混悬液和纳米乳剂的 1.45 和 1.48 倍,可实现缓慢释药并延长药物在眼部滞留时间,从而提高生物利用度。为了提高凝胶的响应速度、降低临界胶凝浓度,有研究以戊二醛为交联剂,通过交联反应合成了泊洛沙姆 407 和羧甲基壳聚糖的新型原位凝胶,并以此为载体制备了奈帕芬胺纳米粒温度和 pH 双响应的原位凝胶,相比于奈帕芬胺混悬液和纳米粒,该纳米原位凝胶的眼部滞留时间延长约 3 倍,并且角膜渗透率分别是混悬液和普通原位凝胶的 1.80 和 1.83 倍。体内药动学研究发现,与奈帕芬胺的混悬液、纳米粒和普通原位凝胶相比,该纳米原位凝胶的 AUC_{0-t} 分别提高了 6.9, 4.5 和 1.5 倍^[33]。近 3 年眼用原位凝胶的研究见表 1。

表 1 近 3 年眼用原位凝胶研究

Tab. 1 Application of ophthalmic in-situ gel in the past three years

原位凝胶类型	所用聚合物	药物	文献
温度敏感性原位凝胶	泊洛沙姆	苄达赖氨酸	[27]
温度敏感型原位凝胶	泊洛沙姆	双硫仑	[28]
离子敏感型原位凝胶	结冷胶	雌二醇	[34]
离子敏感型原位凝胶	结冷胶	苄达赖氨酸	[31]
离子敏感型原位凝胶	海藻酸钠	奈帕芬胺	[35]
离子敏感型原位凝胶	结冷胶	姜黄素	[36]
pH 敏感型原位凝胶	卡波姆 HPMC	酒石酸溴莫尼定	[29]
pH 敏感型原位凝胶	卡波姆 HPMC	盐酸多佐胺	[30]
纳米原位凝胶	泊洛沙姆 羟甲基壳聚糖	帕奈芬胺	[33]
纳米原位凝胶	泊洛沙姆	川芎	[37]
纳米原位凝胶	结冷胶	乙酰唑胺	[38]
纳米原位凝胶	泊洛沙姆	酮康唑	[39]
纳米原位凝胶	泊洛沙姆	比马前列素	[40]
纳米原位凝胶	结冷胶	曲安奈德	[41]

3 其他

3.1 植入剂

玻璃体注射给药是治疗老年性黄斑变性、视网膜炎等眼后段疾病的主要方法,但其需要重复给药,患者依从性差,而且增加了感染、视网膜损伤脱离、玻璃体出血等并发症的发生。相比传统给药方式,植入剂可实现靶向给药,并能缓慢释放药物,在眼内长期保持药物的有效治疗浓度,提高患者的依从性。植入部位一般在巩膜、结膜囊内;植入剂分为非生物降解型与生物降解型,前者释药后需取出空植入剂,后者载体材料则可

被人体代谢,无需取出。

美国 Bausch & Lomb 公司的 Vitrasert[®]和 Retisert[®]是临床上应用的非生物降解植入剂。Vitrasert[®]是 FDA 于 1996 年批准上市的更昔洛韦的眼部植入剂,可治疗艾滋病患者的巨细胞病毒视网膜炎长达 8 个月。Retisert[®]是全球首个治疗慢性感染性葡萄膜炎的醋酸氟轻松植入剂,释药时长可达 3 年。此外,2014 年 FDA 批准上市了缓释醋酸氟轻松的植入剂,商品名为 Iluvien[®],可用于既往接受过糖皮质激素治疗但眼内压未获得显著改善的糖尿病性黄斑水肿患者的治疗。不可降解的植入剂在延长了药物释放时间的同时,也需在眼部停留较长时间,为避免对眼部造成毒性损伤,应尽可能采用无毒的生物可降解材料,常用材料包括聚乳酸、聚羟乙酸、聚乳酸-羟基乙酸共聚物以及亲水性白蛋白、明胶、胶原及壳聚糖等。Ozurdex[®]^[42]是第一个获得 FDA 批准的生物降解型地塞米松植入剂,用于治疗视网膜静脉阻塞和糖尿病视网膜病变等继发的黄斑水肿,经玻璃体内注射后可持续释放药物 6 个月,相比于注射剂需每月给药 1 次,提高了患者的依从性。有学者制备了氟康唑 PLGA 的玻璃体内植入剂,相比于玻璃体注射氟康唑混悬液,植入剂可延长药物的释放时间,并维持药物有效治疗浓度($0.5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)长达 6 周,并且该植入剂对视网膜细胞不会造成损伤^[43]。还有学者以透明质酸作为基质,制备了负载贝伐单抗的壳聚糖纳米粒的植入剂,体外释放结果显示,最初 24 h 植入剂释放了 <10% 的药物,此后呈现缓慢释放状态,在 60 d 时释放出 46% 的药物,并且药物浓度始终维持在治疗水平之上,在抑制脉络膜血管新生方面具有极大应用潜力^[44]。

3.2 角膜接触镜

角膜接触镜(contact lenses, CL)是矫正视力的一种手段,其可直接与角膜长时接触,并具有良好的生物相容性,被广泛应用于眼部疾病的治疗。与传统滴眼液相比,载药型 CL 可以在眼部持续释放药物,延长药物滞留时间,有利于药物透过角膜,将药物的眼部生物利用度从滴眼液的 1%~5% 提高到 50%,并减少了药物的全身吸收,降低不良反应,是理想的给药方式^[45]。载药型 CL 可通过浸泡法来制备,即将 CL 浸泡在药物溶液中,实现药物的装载,例如通过浸泡法将吡非尼酮装载于 CL^[46],动物体内研究表明,与传统滴眼

液相比,载药型 CL 延长了药物在眼部的滞留时间,并提高了角膜与房水的药物浓度。浸渗法虽简便易行,但存在载药量低和释药过快等问题。对此,有研究用维生素 E 的乙醇溶液浸泡 CL,使维生素 E 进入 CL 内制造药物释放的屏障,从而起到缓慢释药的效果。有学者使用经维生素 E 浸泡的 CL 装载环丙沙星,研究结果表明维生素 E 使得 CL 的载药量增加了 27.94%~37.08%,释药时长从 2 h 延长至 30 d^[47]。

近年来,CL 的载药方式从简单的浸泡法向纳米粒、分子印迹法方向拓展。纳米粒装载的 CL 在释药时,药物要首先经过纳米粒,然后才能进入水凝胶基质,从而达到缓慢释药的目的。有学者在酮替芬微乳的基础上进一步制备了硅壳纳米粒^[48],然后以聚甲基丙烯酸羟乙基酯为基质制备 CL,体内研究显示载药 CL 可稳定释放药物达 10 d,眼内平均滞留时间可达(14.6±2.5)h。分子印迹法是在制备 CL 时加入模板药物和对应的功能性单体进行聚合,然后除去模板药物,从而产生独特的记忆性空腔,当空腔再次与药物接触时,其中的官能团会与药物产生非共价作用,由此增加 CL 的载药能力,延长释药时间,例如用分子印迹技术制备的马来酸噻吗洛尔 CL^[49],其载药量为 85.5%,稳定释药时间达 96 h,并且 CL 用药物溶液浸泡 72~120 h 即可再次载药,在 4 个循环内其载药量和药物释放基本维持稳定,并且载药后 24 h 的释药量分别为 7.52, 6.77, 6.89 和 6.34 μg,相比与传统滴眼液(1.70 μg·d⁻¹),具有更好的治疗效果。总之,分子印迹法制备的载药型 CL 在载药量及药物控释方面展现出很大优势,在治疗眼部疾病方面具有巨大的应用潜力。

3.3 穿膜肽介导的眼部递药系统

细胞穿膜肽(cell penetrating peptides, CPPs)是一类具有穿透细胞膜能力的短肽,利用这些 CPPs 可将蛋白质、核酸、纳米粒和脂质体等多种生物大分子或纳米载体成功地递送至细胞中^[51]。目前常用的 CPPs 有转录反式激活因子(transactivated transcription, TAT)、聚精氨酸、穿膜素(penetratin 或 transportan)等,其不仅可以携带药物穿透细胞膜进入细胞内部,而且不干扰所携带药物的正常生物学功能,也可以将 CPPs 修饰在包载药物的纳米载体表面,增强后者的穿膜能力。穿膜肽研究的兴起为研究人员优化眼科药物提供

了新的思路^[51]。例如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是眼内新生血管性疾病的主要治疗靶点之一,目前临床上采用整合素、单克隆抗体、适配体及干扰 RNA 等药物拮抗 VEGF,以抑制新生血管形成,但这类药物由于分子量大、亲水性强,通过滴眼的方式给药很难吸收到达眼后段,必须采用玻璃体内注射给药,导致患者顺应性差。有研究^[52]以聚精氨酸为 CPP,将其溶解在贝伐单抗中,制备贝伐单抗-CPP 复合物溶液,滴入小鼠眼球后,与贝伐单抗溶液相比,显著缩小了激光诱导的脉络膜新生血管损伤区域,并且与静脉注射贝伐单抗具有相当的治疗效果,同时细胞试验表明,CPPs 对于大鼠视网膜细胞和人角膜成纤维细胞无细胞毒性。此外,精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸序列(RGD 序列)是整合素 $\alpha_v\beta_3$ 与配体相互作用的识别位点,而整合素 $\alpha_v\beta_3$ 被认为是针对新生血管的眼部药物传递的受体,Yong 等^[53]研究表明 TAT 多肽修饰的纳米粒、环状 RGD(internalizing RGD, IRGD)修饰的纳米粒,及 IRGD 和 TAT 双重修饰的纳米粒用尼罗红标记并分别滴入眼表后,脉络膜新生血管区域中红色荧光强度大小顺序为 IRGD-TAT 纳米粒>TAT 纳米粒>IRGD 纳米粒,即 IRGD-TAT 纳米粒可以通过 TAT 多肽的穿透和 IRGD 与整合素的特异性结合,将纳米粒靶向递送至脉络膜新生血管区域,具有较大的应用价值。也有研究^[54]以 TAT 为 CPP,在磁力搅拌下与氟米松-PLGA 纳米粒反应过夜,制备 TAT-氟米松 PLGA 纳米粒复合物,试验结果表明与氟米松 PLGA 纳米粒相比,该复合物同时增加了眼前段与眼后段的药物浓度,具有更好的抗炎效果。Liu 等^[55]制备了一种由低分子量聚酰胺-胺(PAMAM G3.0)与穿膜素 penetratin 通过静电作用共同压缩报告基因 pRFP 质粒形成的自组装纳米复合物。该复合物经结膜囊内给药后,可使质粒迅速分布于眼后段视网膜等组织,可用于眼底疾病的无创基因治疗,提高患者顺应性。综上所述,穿膜肽介导的眼部药物递送系统在治疗眼后段疾病中具有极大的发展前景。

4 专利与上市情况

目前,眼用制剂发展迅速,相关专利申请也较多,新剂型能简化制备步骤、降低成本,减少眼刺激性、提高吸收速度,延长滞留时间、提高生物利用度等。例如有专利采用相转移法与高压

均质法制备不含有有机溶剂的无菌他克莫司纳米混悬滴眼液, 简化了操作步骤, 极大降低成本^[56]; 还有专利为降低盐酸特比萘芬油剂的眼刺激性, 用硬脂酸聚乙二醇酯和聚氧乙烯醚氢化蓖麻油制备了盐酸特比萘芬纳米胶束, 不仅减少眼刺激性, 而且增加了药物的眼部吸收^[57]等。国内外近十年有关眼用新剂型的专利见表 2。

表 2 近十年已授权的眼用新剂型专利

Tab. 2 New ophthalmic formulation patents authorized in the past ten years

剂型	药物	适应症	专利号
聚合物胶束	雷帕霉素	抑制免疫排斥	CN201710422438.2
聚合物胶束	盐酸特比萘芬	抗眼部真菌感染	CN201510462354.2
纳米混悬液	他克莫司	角膜结膜炎	CN201510826552.2
纳米混悬液	眼科药物	眼部炎症	US13130361
纳米粒	左氧氟沙星	眼部炎症	CN201810222532.8
纳米粒	SCH 442416	视网膜疾病	CN 201510258263.7
纳米粒	酪氨酸酶抑制剂	抗新生血管	US15700735
纳米粒	糖皮质激素	眼部炎症	US15502732
脂质体	前列腺素类	青光眼	CN201410204720.X
脂质体	眼科药物	眼后段疾病	EP09714964.5
脂质体	拉坦前列素	青光眼	EP14155291.9
脂质体	地诺前列素	青光眼	US14149159
脂质体	胞磷胆碱	青光眼	US16342261
脂质体	前列腺素类药物	青光眼	JP2014094096
脂质体	眼用药物	抗新生血管	JP2015528536
树枝状聚合物	抗炎药物	眼部炎症	JP2016564055
原位凝胶	表皮生长因子	干眼症	EP02764682.7
原位凝胶	苜蓿赖氨酸	白内障	CN201510586682.3
纳米原位凝胶	西罗莫司与依维莫司	眼部相关疾病	CN201710557141.1
纳米原位凝胶	眼用药物	眼部相关疾病	CN201110008693.5
纳米原位凝胶	叶黄素	老年性黄斑变性	CN201210499309.0
纳米原位凝胶	眼科药物	眼部炎症	US12807637
植入剂	拉坦前列素	青光眼	EP12718867.0
植入剂	酒石酸溴莫尼定	青光眼	CN201480009199.2
角膜接触镜	眼科药物	眼部相关疾病	JP2014514613
角膜接触镜	眼科药物	眼部相关疾病	US10802058

此外, 一些已经上市或正处于临床阶段的眼用纳米制剂见表 3, 剂型大多为纳米乳。目前已经上市的新剂型多用于干眼症的治疗, 例如 Bausch&Lomb 公司生产的 Soothe XP[®]是一种由聚山梨酯 80 和矿物油组成的纳米乳, 已在美国和欧洲上市; Cationorm[®]是一种阳离子纳米乳。除人工泪液外, 临床上环孢素也常被用于干眼症的治疗, 太阳制药研发的 Cequa[®](0.09%环孢素)是由非阳离子表面活性聚合物形成的纳米胶束水溶液, 是至今美国批准的环孢素浓度最高的干眼症药物, 每日 2 次滴于眼部可增加泪液产生。已在欧洲上市的 Ikervis[®](0.10%环孢素)是由中链甘油三酯、甘油和泊洛沙姆制成的阳离子纳米乳剂, 将 1

日 2 次用药降为 1 日 1 次, 目前正在美国申请上市。Xelpros[®]是以聚乙二醇和蓖麻油制备而成的纳米乳, 是首个无苯扎溴铵的拉坦前列素制剂, 已在美国上市。Durezol[®]是由蓖麻油与聚山梨酸 80 制成的纳米乳, 用于术后眼睛疼痛和炎症的治疗。此外, 美国 FDA 已批准上市的 Inveltys[®](氯替泼诺混悬滴眼液, 1%)是一种新型纳米颗粒, 用于眼科术后炎症和疼痛的治疗, 该药是获批这一适应证的首个每日 2 次的眼部皮质类固醇药物。Timolol Maleate[®]是目前唯一批准上市的离子敏感型原位凝胶制剂, 以结冷胶作为凝胶基质, 用于青光眼的治疗。

表 3 目前已上市或处于临床阶段的眼用纳米制剂

Tab. 3 Ophthalmic nano-formulations currently on the market or in the clinical stage

产品	公司	药物	适应症	状态	剂型
Soothe XP [®]	Bausch&Lomb	聚山梨酯 80 和矿物油组成的纳米乳	干眼症	美国和欧洲上市	纳米乳
Cationorm [®]	Santen SAS	阳离子纳米乳	干眼症	欧洲上市	纳米乳
Restasis [®]	Allergan	环孢素 A	干眼症	美国上市	纳米乳
Cequa [®]	Sun Pharma	环孢素 A	干眼症	美国上市	纳米胶束
Ikervis [®]	Santen SAS	环孢素 A	干眼症	欧洲上市	纳米乳
Vekacia	Santen SAS	环孢素 A	结膜炎	临床 III 期	纳米乳
Catioprost	Santen SAS	拉坦前列素	青光眼	临床 II 期	纳米乳
Xelpros [®]	Sun Pharma	拉坦前列素	青光眼	美国上市	纳米乳
Inveltys [®]	Kala Pharma	氯替泼诺	眼科术后炎症和疼痛的治疗	美国上市	纳米粒
KPI-121	Kala Pharma	氯替泼诺	干眼症	临床 III 期	纳米粒
Durezol [®]	Sirion Therapeutics	二氯泼尼松	眼部炎症	美国上市	纳米乳
Timolol Maleate [®]	Sandoz Inc	马来酸噻吗洛尔	青光眼	美国上市	离子敏感型原位凝胶

5 结语

眼科疾病如青光眼、白内障及其他视网膜功能退化等的发病率在逐年上升, 与滴眼液、软膏等传统眼部给药剂型相比, 聚合物胶束、纳米混悬液、纳米粒、脂质体、纳米乳等纳米制剂和原位凝胶、植入剂、角膜接触镜等新型眼部给药系统, 不仅可以增加难溶药物的溶解度, 在一定程度上提高药物在眼组织的生物利用度, 还可延长药物的角膜滞留时间、减少用药次数、提高患者的依从性和降低药物的不良反应, 在新型眼部给药系统中展现出广阔的应用前景。然而, 新剂型也存在稳定性差、载药量少、眼刺激性大等缺陷, 目前大多还处在试验阶段, 应用于临床的相对较

少。因此，如何降低药物载体的不良反应、提高载药量、促进常规剂量药物在眼后段的递送以及保证制剂的安全有效等问题仍需进一步探索。

REFERENCES

- [1] LAKHANI P, PATIL A, MAJUMDAR S. Recent advances in topical nano drug-delivery systems for the anterior ocular segment[J]. *Ther Deliv*, 2018, 9(2): 137-153.
- [2] JOSEPH R R, VENKATRAMAN S S. Drug delivery to the eye: What benefits do nanocarriers offer?[J]. *Nanomed Lond Engl*, 2017, 12(6): 683-702.
- [3] KOMPELLA U B, DOMB A, URTTI A, et al. Ocular drug delivery: nanotechnology, physical and chemical methods, vitreous drug binding, and aging eye[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2019, 35(8): 457-465.
- [4] YELLEPEDDI V K, PALAKURTHI S. Recent advances in topical ocular drug delivery[J]. *J Ocular Pharmacol Ther*, 2016, 32(2): 67-82.
- [5] SHI S, ZHANG Z L, LUO Z C, et al. Chitosan grafted methoxy poly(ethylene glycol)-poly(ϵ -caprolactone) nanosuspension for ocular delivery of hydrophobic diclofenac[J]. *Sci Rep*, 2015, 5(1): 1-12.
- [6] WANG L, TANG Z, SHI M, et al. Pharmacokinetic study of sirolimus ophthalmic formulations by consecutive sampling and liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2019(164): 337-344.
- [7] TANG Z, YIN L, ZHANG Y, et al. Preparation and study of two kinds of ophthalmic nano-preparations of everolimus[J]. *Drug Deliv*, 2019, 26(1): 1235-1242.
- [8] LI X, LIU Y L, ZHANG P, et al. Therapeutic effect of nanosuspension-based gel of curcumin on selenium-induced cataract in rats[J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae(中国实验方剂学杂志)*, 2017, 23(22): 9-13.
- [9] GRIMAUDDO M A, PESCIANA S, PADULA C, et al. Poloxamer 407/TPGS mixed micelles as promising carriers for cyclosporine ocular delivery[J]. *Mol Pharm*, 2018, 15(2): 571-584.
- [10] WANG L, SUN R R, TANG Z, et al. Preparation and *in vitro* and *in vivo* evaluation of sirolimus ophthalmic micelles[J]. *Chin Pharm J(中国药理学杂志)*, 2019, 54(8): 638-645.
- [11] LIN S, GE C X, WANG D D, et al. Overcoming the anatomical and physiological barriers in topical eye surface medication using a peptide-decorated polymeric micelle[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(43): 39603-39612.
- [12] DI PRIMA G, SALADINO S, BONGIOVÌ F, et al. Novel inulin-based mucoadhesive micelles loaded with corticosteroids as potential transcorneal permeation enhancers[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2017(117): 385-399.
- [13] CHHONKER Y S, PRASAD Y D, CHANDASANA H, et al. Amphotericin-B entrapped lecithin/chitosan nanoparticles for prolonged ocular application[J]. *Int J Biol Macromol*, 2015(72): 1451-1458.
- [14] KALAM M A. The potential application of hyaluronic acid coated chitosan nanoparticles in ocular delivery of dexamethasone[J]. *Int J Biol Macromol*, 2016(89): 559-568.
- [15] KELLEY R A, CONLEY S M, MAKKIA R, et al. DNA nanoparticles are safe and nontoxic in non-human primate eyes[J]. *Int J Nanomedicine*, 2018(13): 1361-1379.
- [16] WANG Y, RAJALA A, CAO B, et al. Cell-specific promoters enable lipid-based nanoparticles to deliver genes to specific cells of the *Retina in vivo*[J]. *Theranostics*, 2016, 6(10): 1514-1527.
- [17] JAIN S, KUMAR S, AGRAWAL A K, et al. Enhanced transfection efficiency and reduced cytotoxicity of novel lipid-polymer hybrid nanoplexes[J]. *Mol Pharm*, 2013, 10(6): 2416-2425.
- [18] SOIBERMAN U, KAMBHAMPATI S P, WU T, et al. Subconjunctival injectable dendrimer-dexamethasone gel for the treatment of corneal inflammation[J]. *Biomaterials*, 2017(125): 38-53.
- [19] LAI S, WEI Y, WU Q, et al. Liposomes for effective drug delivery to the ocular posterior chamber[J]. *J Nanobiotechnol*, 2019, 17(1): 64. Doi: 10.1186/s12951-019-0498-7.
- [20] BRAVO-OSUNA I, VICARIO-DE-LA-TORRE M, ANDRÉS-GUERRERO V, et al. Novel water-soluble mucoadhesive carbosilane dendrimers for ocular administration[J]. *Mol Pharm*, 2016, 13(9): 2966-2976.
- [21] REN T, LIN X, ZHANG Q, et al. Encapsulation of azithromycin ion pair in liposome for enhancing ocular delivery and therapeutic efficacy on dry eye[J]. *Mol Pharm*, 2018, 15(11): 4862-4871.
- [22] FERREIRA K S A, SANTOS B M A D, LUCENA N P, et al. Ocular delivery of moxifloxacin-loaded liposomes[J]. *Arq Bras Oftalmol*, 2018, 81(6): 510-513.
- [23] AGARWAL R, IEZHITSA I, AGARWAL P, et al. Liposomes in topical ophthalmic drug delivery: An update[J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(4): 1075-1091.
- [24] MOUSTAFA M A, ELNAGGAR Y S R, EL-REFAIE W M, et al. Hyalugel-integrated liposomes as a novel ocular nanosized delivery system of fluconazole with promising prolonged effect[J]. *Int J Pharm*, 2017, 534(1/2): 14-24.
- [25] PATNAIK S K, HALDER N, CHAWLA B, et al. Comparison of ocular pharmacokinetics of etoposide and its nanoemulsion after subtenon administration in rabbits[J]. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2019, 30(5). Doi: 10.1515/jbcpp-2018-0108.
- [26] BAZÁN HENOSTROZA M A, CURO MELO K J, NISHITANI YUKUYAMA M, et al. Cationic rifampicin nanoemulsion for the treatment of ocular tuberculosis[J]. *Colloids Surfaces A: Physicochem Eng Aspects*, 2020(597): 124755. Doi: 10.1016/j.colsurfa.2020.124755.
- [27] LI Y, TANG Z, YIN L N, et al. Study on *in vitro* release and corneal permeation of a thermoresponsive ophthalmic *in situ* gel containing bendazac lysine[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2016, 33(5): 580-586.
- [28] ZHANG C, XU T, ZHANG D, et al. Disulfiram thermosensitive *in situ* gel based on solid dispersion for cataract[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2018, 13(6): 527-535.
- [29] BARSE R K, TAGALPALLEWAR A A, KOKARE C R, et al. Formulation and *ex vivo*-*in vivo* evaluation of pH-triggered brimonidine tartrate *in situ* gel for the *Glaucoma* treatment using application of 32 factorial design[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2018, 44(5): 800-807.

- [30] KOUCHAK M, MAHMOODZADEH M, FARRAHI F. Designing of a pH-triggered carbopol®/HPMC *in situ* gel for ocular delivery of dorzolamide HCl: *In vitro*, *in vivo*, and *ex vivo* evaluation[J]. AAPS PharmSciTech, 2019, 20(5): 210. DOI: 10.1208/s12249-019-1431-y.
- [31] 李颖, 汤湛, 尹丽娜, 等. 苄达赖氨酸离子敏感型眼用原位凝胶的研究[J]. 中国药学杂志, 2016, 51(12): 999-1005.
- [32] 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, 54(5): 390-399.
- [33] YU S H, LI Q, LI Y N, et al. A novel hydrogel with dual temperature and pH responsiveness based on a nanostructured lipid carrier as an ophthalmic delivery system: Enhanced trans-corneal permeability and bioavailability of nepafenac[J]. New J Chem, 2017, 41(10): 3920-3929.
- [34] KOTREKA U K, DAVIS V L, ADEYEYE M C. Development of topical ophthalmic *In Situ* gel-forming estradiol delivery system intended for the prevention of age-related cataracts[J]. PLoS One, 2017, 12(2): e0172306. Doi: 10.1371/journal.pone.0172306.
- [35] SHELLEY H, RODRIGUEZ-GALARZA R M, DURAN S H, et al. *In situ* gel formulation for enhanced ocular delivery of nepafenac[J]. J Pharm Sci, 2018, 107(12): 3089-3097.
- [36] DUAN Y, CAI X, DU H, et al. Novel *in situ* gel systems based on P123/TPGS mixed micelles and gellan gum for ophthalmic delivery of curcumin[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2015(128): 322-330.
- [37] DU M B, LIU S Z, LIANG L N, et al. Comparison of pharmaceutical characterization and tissue distribution between chuanqi ophthalmic microemulsion *in situ* gel and normal *in situ* gel[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae(中国实验方剂学杂志), 2019, 25(5): 151-155.
- [38] MORSI N, IBRAHIM M, REFAI H, et al. Nanoemulsion-based electrolyte triggered *in situ* gel for ocular delivery of acetazolamide[J]. Eur J Pharm Sci, 2017(104): 302-314.
- [39] AHMED T A, ALJAEID B M. A potential *in situ* gel formulation loaded with novel fabricated poly(lactide-co-glycolide) nanoparticles for enhancing and sustaining the ophthalmic delivery of ketoconazole[J]. Int J Nanomedicine, 2017(12): 1863-1875.
- [40] YADAV M, GUZMAN-ARANGUEZ A, PEREZ DE LARA M J, et al. Bimatoprost loaded nanovesicular long-acting sub-conjunctival *in situ* gelling implant: *In vitro* and *in vivo* evaluation[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2019(103): 109730.
- [41] TATKE A, DUDHIPALA N, JANGA K, et al. *In situ* gel of triamcinolone acetate-loaded solid lipid nanoparticles for improved topical ocular delivery: Tear kinetics and ocular disposition studies[J]. Nanomaterials, 2018, 9(1): 33-50.
- [42] BONFIGLIO V, REIBALDI M, FALLICO M, et al. Widening use of dexamethasone implant for the treatment of macular edema[J]. Drug Des Devel Ther, 2017(11): 2359-2372.
- [43] SILVA G R, ALMEIDA A P R, FERNANDES-CUNHA G M, et al. Safety and *in vivo* release of fluconazole-loaded implants in rabbits' eyes[J]. J Drug Deliv Sci Technol, 2016(35): 323-326.
- [44] BADIEE P, VARSHOCHIAN R, RAFIEE-TEHRANI M, et al. Ocular implant containing bevacizumab-loaded chitosan nanoparticles intended for choroidal neovascularization treatment[J]. J Biomed Mater Res Part A, 2018, 106(8): 2261-2271.
- [45] XU J, XUE Y, HU G, et al. A comprehensive review on contact lens for ophthalmic drug delivery[J]. J Control Release, 2018(281): 97-118.
- [46] YANG M, YANG Y, LEI M, et al. Experimental studies on soft contact lenses for controlled ocular delivery of pifnedone: *In vitro* and *in vivo*[J]. Drug Deliv, 2016, 23(9): 3538-3543.
- [47] SHAYANI RAD M, MOHAJERI S A. Extended ciprofloxacin release using vitamin E diffusion barrier from commercial silicone-based soft contact lenses[J]. Eye Contact Lens, 2017, 43(2): 103-109.
- [48] MAULVI F A, MANGUKIYA M A, PATEL P A, et al. Extended release of ketotifen from silica shell nanoparticle-laden hydrogel contact lenses: *In vitro* and *in vivo* evaluation[J]. J Mater Sci Mater Med, 2016, 27(6): 113. DOI: 10.1007/s10856-016-5724-3.
- [49] ANIRUDHAN T S, NAIR A S, PARVATHY J. Extended wear therapeutic contact lens fabricated from timolol imprinted carboxymethyl chitosan-g-hydroxy ethyl methacrylate-g-poly acrylamide as a onetime medication for *Glaucoma*[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2016(109): 61-71.
- [50] COPOLOVICI D M, LANGEL K, ERISTE E, et al. Cell-penetrating peptides: Design, synthesis, and applications[J]. ACS Nano, 2014, 8(3): 1972-1994.
- [51] PESCINA S, OSTACOLO C, GOMEZ-MONTERREY I M, et al. Cell penetrating peptides in ocular drug delivery: State of the art[J]. J Control Release, 2018(284): 84-102.
- [52] DE COGAN F, HILL L J, LYNCH A, et al. Topical delivery of anti-VEGF drugs to the ocular posterior segment using cell-penetrating peptides[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017, 58(5): 2578-2590.
- [53] CHU Y, CHEN N, YU H, et al. Topical ocular delivery to laser-induced choroidal neovascularization by dual internalizing RGD and TAT peptide-modified nanoparticles[J]. Int J Nanomedicine, 2017(12): 1353-1368.
- [54] GONZALEZ-PIZARRO R, PARROTTA G, VERA R, et al. Ocular penetration of fluorometholone-loaded PEG-PLGA nanoparticles functionalized with cell-penetrating peptides[J]. Nanomedicine, 2019, 14(23): 3089-3104.
- [55] 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.
- [56] ZHOU L M, ZHANG L, XU Y, et al. Preparation method of sterile tacrolimus nano suspension eye drops: China, CN105267146A[P]. 2016-01-27.
- [57] ZHOU T Y, ZHANG J J, WANG L Y. Eye antifungal nano-micelle solution containing terbinafine hydrochloride: China, CN105012235A[P]. 2015-11-04.

收稿日期: 2020-08-21
(本文责编: 曹粤锋)