

# 水凝胶在青光眼缓控释递药中的研究进展

姚晓长<sup>a</sup>, 陈锋<sup>b\*</sup> (中南大学湘雅医院, a.临床药物试验管理办公室, b.药学部, 长沙 410008)

**摘要:** 青光眼严重影响正常视觉功能, 但目前药物治疗效率低下。眼部缓控释制剂可以延长药物作用时间, 减少给药次数, 提高患者顺应性。水凝胶是一类在眼科中用途极其广泛的材料, 预制凝胶和原位凝胶在眼科药物的缓控释递送中显示出极大潜力。以接触镜为代表的预制凝胶则可提供持续的药物释放和眼前滞留。原位凝胶兼具溶液剂给药方便和凝胶剂延缓释药的优势。本文就近几年不同给药途径中将水凝胶应用于抗青光眼药物缓控释研究中的进展进行归纳和总结, 并讨论水凝胶在青光眼的治疗中存在的挑战, 希望能为其临床使用提供参考。

**关键词:** 水凝胶; 青光眼; 缓控释递药; 接触镜; 原位凝胶

中图分类号: R944.9

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2022)16-2165-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.16.020

引用本文: 姚晓长, 陈锋. 水凝胶在青光眼缓控释递药中的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(16): 2165-2172.

## Research Progress on Hydrogel-based Sustained and Controlled Drug Delivery for Glaucoma

YAO Xiaochang<sup>a</sup>, CHEN Feng<sup>b\*</sup> (Xiangya Hospital, Central South University, a. Office of Clinical Drug Trial Administration, b. Department of Pharmacy, Changsha 410008, China)

**ABSTRACT:** Glaucoma affects normal visual function seriously, but the efficiency of drug treatment is low. Sustained and controlled-release ophthalmic preparations can prolong the duration time of the drug, reduce the times of administrations, and improve patient compliance. Hydrogels are a class of materials that are extremely versatile in ophthalmology. Preformed gels and in situ gels show great potential for the sustained delivery of ophthalmic drugs. Preformed gels represented by contact lenses provide sustained drug release and prolonged drug duration time while in situ gels have the advantage of both ease of administration and delayed release of drugs. The research progress of sustained and controlled release gels in the delivery of anti-glaucoma drugs in recent years are summarized, the current challenges during research and application process are discussed, expected to provide the reference for its clinical application.

**KEYWORDS:** hydrogel; glaucoma; sustained and controlled-release drug delivery; contact lenses; in situ gel

青光眼是以视乳头萎缩及凹陷、视野缺损及视力下降为共同特征的疾病, 是全球不可逆失明的第二大主要原因<sup>[1]</sup>。目前, 全球约有 6 000 万人患有青光眼。尽管青光眼与多种危险因素有关, 但眼内压是目前唯一证明的可改变的危险因素<sup>[2]</sup>。青光眼的首选治疗方案为药物治疗<sup>[3-4]</sup>。为了维持眼压在 10~21 mmHg, 抗青光眼药物主要通过下述途径起效<sup>[5]</sup>: ①减少房水产生( $\beta$ -肾上腺素拮抗剂、 $\alpha$ -肾上腺素激动剂、碳酸酐酶抑制剂); ②减少房水流出阻力(胆碱模拟物、 $\beta$ -肾上腺素激动剂); ③增加经葡萄膜巩膜途径的房水流出(前列腺素激动剂、 $\alpha$ -肾上腺素激动剂)。眼部给药方式有局部给药、结膜下给药、前房给药、玻璃体给药和全身给药。局部给药是药物治疗的主要方式, 具有可自行给药、损伤性小、治疗成本低的优势。但是, 局部给药的药物生物利用度低, 反复给药引起患者顺应性差。90%的眼科药物是以溶液剂的形式给

药, 其生物利用度 $<5\%$ <sup>[6]</sup>, 这是由于以泪液冲刷为主的眼部动态屏障和以角膜渗透为主的静态屏障所导致的。其次, 由于缺乏缓释性, 77%治疗青光眼滴眼剂需要 1 d 给药 $\geq 2$ 次。同时, 给药后眼压降低难以被患者感知, 患者对眼药水的依从性较差。一项青光眼患者用药监测显示, 尽管患者认为按时用药, 但实际给药率仅为 70%<sup>[7]</sup>。结膜下给药是将药物注射到结膜球囊和巩膜之间, 药物生物利用度约为 10%, 相比于玻璃体给药和前房给药, 损伤性小, 但是存在结膜吸收后易引起全身不良反应的风险<sup>[8]</sup>。前房给药是将药物直接注射至前房, 避开了递送屏障, 生物利用度最高, 但是具有一定的损伤性, 同时需要专业医师操作<sup>[9]</sup>。此外, 前房给药对药物的作用强度和制剂的载药量均有较高的要求, 这是由于前房给药的注射体积有限, 通常为 0.1 mL。同时, 反复前房注射可能会增加毒性眼前节综合征和毒性内皮细胞损害

作者简介: 姚晓长, 男, 主管药师 E-mail: 172679339@qq.com

\*通信作者: 陈锋, 男, 主管药师 E-mail: 307178065@qq.com

综合征的风险。玻璃体给药生物利用度较高,同样也需要专业医师,并且会对患者造成一定的损伤性导致顺应性较差。临床上,玻璃体给药主要用于眼底疾病的治疗<sup>[10]</sup>。全身给药虽然患者顺应性好,但是容易引起全身不良反应。

理想的眼部药物递送系统应在既定时间内将一定量的药物输送到靶组织,且易于给药,并且不干扰眼睛的正常视觉功能<sup>[11]</sup>。为了延长药物作用时间,提高眼用制剂的生物利用度,改善患者用药依从性,亟须开发治疗青光眼的新型缓控释制剂。目前已上市的青光眼缓控释产品主要有 Betoptic S(倍他洛尔-离子交换树脂混悬剂)、Ocusert(毛果芸香碱嵌入剂)和 Timoptic XE(马来酸噻吗洛尔原位凝胶)。离子交换树脂混悬剂要求药物应易于离子化并能够与树脂形成络合物,而嵌入剂则因为较强的异物感而降低患者顺应性。水凝胶是一类三维网状结构的亲水性聚合物材料,使用载药水凝胶治疗青光眼更具优势<sup>[12-13]</sup>。首先,水凝胶可以高效装载不同类型的药物,因其含水量>90%。其次,通过改变凝胶的交联度,可以控制药物在凝胶中的扩散系数。最后,水凝胶具有高度生物相容性,非常适合眼内注射或植入。

根据凝胶化发生在给药的前后,可将水凝胶分为原位凝胶和预制凝胶<sup>[14]</sup>。预制凝胶是指在给药前已经凝胶化形成了三维网络结构的一类凝胶。而原位凝胶是在给药后环境刺激触发形成的一类凝胶。基于凝胶化机理又可将水凝胶分为化学交联和物理交联的水凝胶。化学交联的水凝胶是由稳定的共价键交联形成。物理交联则是利用非共价键即聚合物之间的氢键、静电和疏水作用交联形成。

本文对缓控释水凝胶以局部给药、结膜下给药和前房给药方式治疗青光眼的进展进行概述,重点关注不同类型水凝胶降低眼内压的持续效果,并讨论当前研究中存在的挑战。

## 1 局部给药

提高局部给药制剂的眼前滞留时间和药物角膜渗透性可以提高药物房水生物利用度,减少给药次数,提高药物治疗效果<sup>[15]</sup>。水凝胶可减缓制剂眼前清除和药物释放以实现长效治疗作用。

### 1.1 预制凝胶

最常见的眼用预制凝胶就是接触镜。接触镜是一类弱交联的水凝胶,主要用于矫正视力,除

此之外也可以用于美容以及药物递送。根据镜片材质,可将接触镜分为硅水凝胶和亲水凝胶。接触镜通过表面张力紧贴在角膜泪膜上,延长制剂的眼前滞留时间。尽管载药接触镜具有治疗青光眼的巨大潜力,但是药物装载量过低,药物释放过快限制了其进一步临床应用<sup>[16]</sup>。这是由于目前接触镜的研究与开发仍以满足佩戴需求为主,而不是递送药物。载药接触镜中药物释放机制以药物扩散为主。由于大部分药物分子的直径远小于市售接触镜的网格尺寸,所以药物扩散速度较快,多数药物释放持续时间 $\leq 2\text{ h}$ <sup>[17]</sup>。针对这一现状已有研究采用分子印迹、维生素 E 屏障、纳米装载和多层接触镜等策略调节接触镜的载药和释药特征。

分子印迹技术是指在聚合过程中使用模板药物和功能性单体形成具有合适大小和化学基团的分子记忆位点以稳定地容纳药物。分子印迹接触镜不仅增加了药物装载量,同时提供了足够的释放持续时间。改变功能单体组成和数量可以调节药物的装载和释放行为。Yan 等<sup>[18]</sup>使用甲基丙烯酸为功能单体构建装载比马前列素的分子印迹接触镜。与普通接触镜相比,载药量提高了 1.37 倍。同时,药物在兔泪液中滞留时间延长了 12 倍。为了保持分子印迹腔的稳定,需要使用高浓度的交联剂,使用量是普通接触镜的 10 倍以上,将会导致镜片硬度过大。

通过将接触镜浸泡于维生素 E 的乙醇溶液中可以在接触镜中构建维生素 E 纳米聚集体,进而延长药物的扩散路径。药物性质、维生素 E 装载量和镜片材质均会影响维生素 E 的屏障作用。0.2 g 维生素 E 装载的 ACUVUE OASYS 和 TruEye 硅水镜片可将比马前列素的体外释放延长 10~40 倍,并提供>10 d 的治疗剂量<sup>[19]</sup>。维生素 E 屏障减缓药物释放仅对硅水镜片有效,而对亲水镜片无效。维生素 E 装载亲水接触镜增加了噻吗洛尔和溴莫尼定的载药量,但是没有减缓其释放速度<sup>[20]</sup>。尽管维生素 E 屏障硅水接触镜有效减缓了药物释放且不影响镜片透光率,但是随着维生素 E 装载量的增加,镜片的离子透过性、透氧性和机械性能均呈现出降低的趋势<sup>[21]</sup>。

纳米装载接触镜是将载药纳米结构(例如脂质体、纳米粒、胶束和纳米乳等)分散在接触镜中。药物首先从纳米结构中释放出来,再经过接触镜,因而释放较慢。Xu 等<sup>[22]</sup>研究了肉豆蔻酸异丙酯微

乳装载接触镜递送比马前列素。与浸泡药物溶液相比,微乳浸泡液将接触镜的载药量增加了2倍,同时兔眼前滞留时间延长至48 h。此外 Xu 等<sup>[23]</sup>还开发双载药 mPEG-PLA 胶束装载接触镜,可以同时实现噻吗洛尔和拉坦前列素的持续释放,噻吗洛尔和拉坦前列素分别在兔泪液中持续释放长达120 h和96 h。尽管纳米装载接触镜可以延缓药物释放,但存在储存过程中药物泄漏的问题。Lee 等<sup>[24]</sup>设计的负载噻吗洛尔的纳米多孔双相微乳接触镜能够在体温的触发下释放药物,从而减少运输或储存过程中的药物损失。空白纳米粒子也会对药物产生缓释作用。Maulvi 等<sup>[25]</sup>比较了以2种不同方式将金纳米粒掺入接触镜对噻吗洛尔装载和释放的影响。第1种载入方式是将接触镜浸泡到含噻吗洛尔的金纳米粒溶液中;第2种载入方式是将含有空白金纳米粒的接触镜浸泡到噻吗洛尔药物溶液中。首先,不论使用哪种方法,金纳米粒装载后并不改变接触镜的溶胀和透光特性。其次,采用第2种方式制备的含金纳米粒的接触镜的载药量以及药物释放均优于第1种方式。体内药效学显示,采用第2种方式制备的含金纳米粒的接触镜可以将兔眼内压降低延长72 h。组织分布研究表明,接触镜内部存在金纳米粒会增加药物的渗透性,同时增加睫状体和结膜组织中的药物蓄积。眼内压的延长可能是由于噻吗洛尔在睫状体中的积聚,而大多数的 $\beta$ 受体都位于睫状体中。制备纳米装载接触镜需要关注制备过程中纳米粒子的稳定性以及对后续药物释放的影响。

单一材料的接触镜难以达到药物缓慢释放的目标,多层接触镜因为具有内外层结构不同的特性,因而易于实现药物的缓慢释放。Maulvi 等<sup>[26]</sup>采用光聚合合法制备装载噻吗洛尔乙基纤维素纳米粒的聚甲基丙烯酸羟乙酯圆环(内径6 mm;外径8 mm;厚度20  $\mu\text{m}$ )并将其植入到接触镜中,可持续降低兔眼内压192 h。为了解决接触镜佩戴过程中可能出现的眼部干涩问题,Desai 等<sup>[27]</sup>设计了同时装载的噻吗洛尔和透明质酸的半圆形环植入式接触镜,可持续降低兔眼内压144 h。与维生素E装载接触镜类似,多层接触镜也会引起镜片离子透过性、透氧性和机械性能的下降<sup>[28]</sup>。

目前,马萨诸塞州眼耳医院开发的装载拉坦前列素的接触镜已经进入临床I期(NCT04500574)。该接触镜通过在接触镜内植入聚乳酸-羟基乙酸共

聚物膜,可以持续降低眼压1周。此外,佛罗里达大学开发的同时装载马来酸噻吗洛尔和盐酸多佐胺的接触镜也进入了临床I期(NCT02852057)。

除接触镜外,水凝胶材质的泪点塞也可以用于递送抗青光眼药物。泪点塞是放置于泪小管中的微型医疗植入物,通过部分封闭泪液排出管道,以增加眼表的自然泪液。泪点塞最初是为治疗干眼症而开发的,但目前它也被用于递送眼部药物。在一项使用水凝胶泪点塞递送药物的专利中,申请人通过戊二酸琥珀酰亚胺基酯末端修饰的聚乙二醇与三赖氨酸发生交联反应生成一种生物相容性良好的聚乙二醇水凝胶,借助其递送拉坦前列素,可实现长达5 d的药物零级释放<sup>[29]</sup>。

## 1.2 原位凝胶

原位凝胶是在给药后,制剂与眼睛接触,由于眼表环境刺激而形成的凝胶<sup>[30]</sup>。原位凝胶结合了滴眼剂使用便利、给药准确和凝胶剂延缓药物释放时间的优点,按照刺激响应的类型可将眼用原位凝胶分为3大类:温度敏感型、pH敏感型和离子敏感型。载药原位凝胶可将药物或载药纳米结构直接分散于凝胶中制得。理想的原位凝胶制剂需要有快速的凝胶转换时间,给药前具有较低的黏度而给药后又具有较高的黏度和凝胶强度,同时具备较高的眼部相容性。原位凝胶的释药机制主要为凝胶的溶蚀和药物的扩散<sup>[31]</sup>,因而可以通过处方优化调节药物释放速度。

**1.2.1 温度敏感型原位凝胶** 温度敏感型聚合物分子在低临界溶液温度以上时通过分子间氢键作用、疏水相互作用和聚合物链的物理缠结,发生溶胶-凝胶转变<sup>[32]</sup>。泊洛沙姆、聚(*N*-异丙基丙烯酸酰胺)和甲基纤维素等温度敏感型聚合物的低临界溶液温度在眼表温度附近,适合于开发眼用原位凝胶。聚合物浓度直接影响温度敏感型原位凝胶的凝胶化温度、凝胶黏度和凝胶强度。随着聚合物浓度的增加,聚合物分子间相互作用加强,凝胶转变温度随之降低,而凝胶黏度和凝胶强度随之增强<sup>[33]</sup>。

泊洛沙姆是一类由聚环氧丙烷的疏水嵌段与2个聚环氧乙烷的亲水嵌段构成的三嵌段共聚物。因为高浓度的泊洛沙姆会引起眼刺激<sup>[30]</sup>,因此常常添加纤维素类聚合物,以降低泊洛沙姆使用浓度。药物释放速率主要受到凝胶组成的影响。Khattab 等<sup>[34]</sup>研究了F127、F68和羟丙甲纤维素温敏原位凝胶系统递送拉坦前列素。增加F127、F68

和羟丙甲纤维素聚合物的浓度会导致药物释放的延迟,这可能由于凝胶厚度和药物扩散途径的增加。张四喜等<sup>[35]</sup>申请了装载贝美前列素的温度敏感型原位凝胶专利。使用 F127 和 F68 制备的温度敏感型原位凝胶具有较好的黏附性能和缓慢的药物释放特性。

聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)是除泊洛沙姆外另一类常用的温度敏感型聚合物。Bellotti 等<sup>[36]</sup>通过与聚乙二醇聚合来降低聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)原位凝胶的胶凝温度,发现增加聚乙二醇含量及其分子量,可以降低凝胶转换温度,缩短凝胶转换时间。这是由于聚乙二醇通过氢键与水分子相互作用,扰乱了聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)周围的水合层,导致某些疏水基团暴露和聚合物链塌陷和聚集,引起凝胶转换温度降低。将温度敏感基团 *N*-异丙基丙烯酰胺接枝到其他聚合物链上仍具有温度敏感的特性。平其能等<sup>[37]</sup>申请了一种新型温度敏感型原位凝胶专利。将 *N*-异丙基丙烯酰胺接枝到壳聚糖上得到温度敏感型的聚合物,聚合物水溶液在 32 °C 转换为水凝胶。装载马来酸噻吗洛尔的原位凝胶可持续降低高眼压兔的眼内压 24 h。另一类常见的温度敏感型原位凝胶是基于磷酸甘油的凝胶系统。磷酸甘油通过与聚合物中质子化氨基相互作用,在低温下呈液态,而在体温附近发生凝胶化<sup>[38]</sup>。目前已有研究将壳聚糖/明胶/磷酸甘油原位凝胶应用于噻吗洛尔和拉坦前列素的递送。Cheng 等<sup>[39]</sup>研究了装载拉坦前列素的壳聚糖/明胶/甘油磷酸的温度敏感型凝胶。通过将甘油磷酸溶液逐步滴加到壳聚糖和明胶的混合溶液中制备得到壳聚糖/明胶/甘油磷酸的温度敏感型凝胶。在高眼内压的兔模型中局部应用凝胶后,眼内压下降效果维持 7 d。Wei 等<sup>[40]</sup>比较了装载盐酸倍他洛尔的泊洛沙姆温度敏感型凝胶和甲基纤维素温度敏感型凝胶在兔眼组织的分布。温度升高,甲基纤维素在水溶液中的疏水相互作用引起凝胶转化。甲基纤维素的凝胶转化温度随着聚合物浓度的增加而线性下降。5%甲基纤维素的凝胶温度为 45 °C,无法在眼部温度下发生凝胶转化。甲基纤维素温度敏感型凝胶中添加聚乙二醇可以降低凝胶转换温度。经过优化得到的 2 种温度敏感型凝胶的最优处方分别为 15% P407、4%羟丙甲纤维素和 2%甲基纤维素、5%聚乙二醇。优化后的 2 种温度敏感型凝胶具有适宜的凝胶转换温度和相似的药

物释放速率。体内结果表明原位凝胶类型对药物的眼组织分布没有显著影响。

**1.2.2 pH 敏感型原位凝胶** 含有酸性或碱性基团的聚合物会随着周围环境中的 pH 值而接受或释放质子,从而发生溶胶-凝胶转变<sup>[38]</sup>。已广泛用于眼部药物递送的 pH 敏感型聚合物主要有卡波姆、壳聚糖和邻苯二甲酸醋酸纤维素。

为了避免高浓度的卡波姆对眼睛的刺激性,制剂中也常添加纤维素聚合物。卡波姆/羟丙甲纤维素原位凝胶,可用于葛根素<sup>[41]</sup>、噻吗洛尔和溴莫尼定联合治疗的长效给药<sup>[42]</sup>。原位凝胶增加了药物的角膜前保留时间并提高了眼组织中的药物浓度。Kouchak 等<sup>[43]</sup>开发了卡波姆和羟丙甲纤维素原位凝胶制剂递送多佐胺。与市售滴眼剂相比,原位凝胶给药组的兔眼内压降低更大,同时眼内压降低持续时间更持久。而滴眼剂和原位凝胶的药物角膜渗透系数并无显著性差异,因此药效延长原因可能是因为原位凝胶制剂眼前滞留时间的增加。H·波尔泽等<sup>[44]</sup>申请了装载比马前列素的卡波姆原位凝胶专利。与市售制剂相比,原位凝胶给药组的兔房水生物利用度显著增大。

**1.2.3 离子敏感型原位凝胶** 眼泪液中的阳离子与带负电荷的聚合物之间的相互作用生成交联结构<sup>[33]</sup>。常用的离子敏感型材料有结冷胶、黄原胶、海藻酸盐和果胶。

市售马来酸噻吗洛尔原位凝胶 Timoptic XE 使用的是结冷胶。此外, Sun 等<sup>[45]</sup>使用结冷胶递送布林佐胺。与滴眼剂相比,布林佐胺原位凝胶制剂有效延长了兔眼内压降低持续时间。溶液剂组的眼内压在 1 h 后下降了 27%,但在 6 h 后迅速恢复到基线值;而原位凝胶组的眼内压在 1 h 后降低了 18.2%,然后在 6 h 后仍低于基线值。在结冷胶中加入羟乙基纤维素可增加制剂的黏膜黏附性能,获得更长的角膜前滞留时间<sup>[46]</sup>。除了添加纤维素类聚合物外,对结冷胶进行化学修饰可以提高其生物黏附性。与未修饰的结冷胶相比,甲基丙烯酸酯化结冷胶的疏水性更高。甲基丙烯酸酯化率为 6%、14%和 49%的结冷胶制剂均能显著增强延长兔眼内压降低时间,但是眼内压降低持续时间随着甲基丙烯酸酯化率的提高而出现下降趋势,可能原因是 49%甲基丙烯酸酯化的结冷胶疏水性过强,反而不利于黏膜黏附<sup>[47]</sup>。王慧娟等<sup>[48]</sup>申请了装载盐酸倍他洛尔的离子敏感型眼用原位

凝胶专利。药物、渗透压调节剂甘露醇以及防腐剂尼泊金乙酯对去乙酰结冷胶的凝胶转换均没有影响。在一项针对噻吗洛尔原位凝胶有效性与安全性的Ⅲ期临床试验中(NCT00061542),噻吗洛尔原位凝胶在小儿青光眼受试者中表现出良好的眼压降低效果和耐受性。

**1.2.4 纳米装载原位凝胶** 使用纳米载体递送眼科药物已引起人们的兴趣,这是因为其具有延长药物眼部滞留和维持药物释放的潜力<sup>[49]</sup>。将纳米制剂分散于原位凝胶载体中,可利用纳米载体和原位凝胶的双重优势,延长纳米颗粒在角膜前的停留时间,并改善药物生物利用度。

Bhalerao 等<sup>[50]</sup>研究了布林佐胺纳米乳装载原位凝胶为治疗青光眼提供长期的治疗效果。与市售悬浮液相比,兔眼内压的降低程度与降低持续时间均显著增强,兔眼内压降低长达 48 h。胶束系指能够在水介质中自组装成核-壳结构的两亲性物质。Sai 等<sup>[51]</sup>研究了 2 种表面活性剂二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇和 Solutol HS 15 混合胶束装载原位凝胶剂用于姜黄素的递送。与游离姜黄素相比,混合胶束显著提高了姜黄素的溶解度、稳定性、角膜渗透性和眼前滞留时间。混合胶束装载原位凝胶剂的眼前滞留时间是游离姜黄素的 5 倍。Cheng 等<sup>[52]</sup>开发了一种含有拉坦前列素和姜黄素的双载药聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米颗粒装载壳聚糖/明胶温度敏感型凝胶,药物自水凝胶中的释放可持续 7 d。Kabiri 等<sup>[53]</sup>设计了一种聚环氧乙烷和聚乳酸组成两亲性纳米粒子,并将其分散于透明质酸和甲基纤维素组成的温度敏感型凝胶中,用于递送大麻二酚酸。与大麻二酚酸矿物油溶液相比,纳米粒装载水凝胶将药物角膜渗透性增加了 300%,同时延缓了药物的释放。Morsi 等<sup>[54]</sup>研究了乙酰唑胺纳米乳剂装载原位凝胶。与纳米乳液相比,装载纳米乳液的原位凝胶显示出持续的药物释放。与市售滴眼剂和口服片剂相比,纳米乳剂装载原位凝胶表现出更持久的兔眼内压降低效果。

原位凝胶虽然具有使用方便,凝胶转换可逆的优势,但是与预制凝胶相比,原位凝胶仍是物理交联,其抵抗泪液冲刷能力和延长制剂眼前滞留效果仍然需要进一步地提高。

## 2 结膜下给药

除了局部使用水凝胶外,另一种提高眼内药

物浓度,减少给药频率,并且损伤性较小的策略就是使用结膜下给药<sup>[55]</sup>,由于药物可以直接通过巩膜转运到虹膜和睫状体,从而避开角膜屏障。考虑到结膜下注射溶液后,药物缓释时间有限需要反复注射,因此结膜下给药以缓控释制剂为主。相比于微球、植入装置等固体缓释制剂,具有较高生物相容性的水凝胶是结膜下给药的理想药物载体。非生物降解的预制凝胶需要手术植入和取出,因此可注射的原位凝胶更适用于结膜下给药。将药物分散于原位凝胶中以溶液形式方便注射给药,而注射后发生凝胶转换,在结膜下形成药物储库,长期释放药物。与供局部给药的原位凝胶类似,结膜下注射用原位凝胶也需要较短的凝胶转换时间,同时凝胶的生物降解性和生物相容性要求更高。

Yadav 等<sup>[56]</sup>开发了一种负载比马前列素缓释纳米囊泡并将其分散于泊洛沙姆温度敏感型凝胶中。大鼠单次结膜下注射后,眼内压降低持续了 2 个月。同时这种制剂也显示出良好的安全性,未发生刺激、炎症反应或感染<sup>[57]</sup>。Cheng 等<sup>[58]</sup>开发了可注射的温度敏感型壳聚糖/明胶/磷酸甘油水凝胶作为拉坦前列素的持续释放载体。高眼压兔结膜下注射给药后,眼内压显著下降了 8 d。聚乳酸-羟基乙酸和聚乙二醇的嵌段共聚物是一种可生物降解的温度敏感型聚合物。大鼠结膜下注射后未观察到严重炎症反应。单次结膜下注射后,载有荧光染料若丹明 B 或香豆素 6 的凝胶可在眼组织中保留长达 4 周之久<sup>[59]</sup>。

## 3 前房给药

由于抗青光眼药物的靶点位于睫状体-虹膜上,因而前房给药可以获得较高的生物利用度<sup>[14]</sup>。优化原位凝胶组成可实现药物长时间缓慢释放,延长药效,同时减少注射次数,降低给药后的风险。

明胶是一种衍生自胶原蛋白的变性生物聚合物,由于其生物相容性、生物降解性和生物黏附性,是理想的前房注射材料,将聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)接枝到明胶链上可以形成供注射的温度敏感型原位凝胶。Chou 等<sup>[60]</sup>研究了装载毛果芸香碱的明胶接枝 *N*-异丙基丙烯酰胺共聚物原位凝胶供前房注射。原位凝胶表现出极好的体外和体内生物相容性。在青光眼兔模型中,前房注射原位凝胶组在 14 d 内显示出眼内压的持续降低和瞳孔缩小。通过调节明胶冻力值、明胶胺化度、烷基链

长可调节凝胶中药物释放速度。增加明胶的冻力值会导致共聚物的降解速度变慢进而减缓了药物释放,这是由于增加了稳定明胶结构的三螺旋含量<sup>[61]</sup>。与未胺化相比,胺化明胶接枝共聚物有更低的凝胶转换温度、更高的凝胶强度和更低的降解速度,因此药物释放持续时间延长。但是带有过量正电荷的载体可能会增强细胞毒性,影响其临床应用安全性<sup>[62]</sup>。随着烷基链长度的增加,热响应性聚合物链段的疏水性显著增加。较大的疏水缔合则有利于降低共聚物的相变温度,从而加快其凝胶过程并延缓聚合物降解<sup>[63]</sup>。氧化应激作为高眼压的危险因素之一。将没食子酸接枝到明胶-*N*-异丙基丙烯酰胺共聚物原位凝胶,可提供额外的抗氧化活性,达到协同治疗的目的<sup>[60]</sup>。

除了明胶之外,另一种前房注射常用材料是壳聚糖。Lai 等<sup>[64]</sup>开发了递送毛果芸香碱的可生物降解的壳聚糖接枝聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)原位凝胶,前房注射后可持续降低高眼压兔的眼内压 28 d。壳聚糖的接枝度和脱乙酰度对药物释放均有影响。接枝率的增加促进了凝胶转化和药物包封<sup>[64]</sup>。将壳聚糖脱乙酰度从 60.7%增加到 98.5%会减缓载体生物降解性,进而延长药物的释放时间<sup>[65]</sup>。

#### 4 展望

药物治疗降低眼内压是青光眼患者的首选治疗方案,但是目前青光眼的药物治疗效率低下,极大地挑战了患者的顺应性。不论是局部给药、结膜下给药和前房给药,具有优良生物相容性和可控释药性的水凝胶都是一类非常有潜力的治疗青光眼药物的载体<sup>[66]</sup>。

在以接触镜为代表的预制水凝胶中,可以通过调节凝胶组成,实现凝胶内药物扩散速率的调节,改善药物眼前滞留时间。虽然分子印迹、维生素 E 屏障、纳米装载和多层接触镜等策略可以有效调节接触镜的载药和释药特征,但是新型载药接触镜在临床应用时,还需要考虑其佩戴性能和患者接受度。如何在不改变接触镜的透光率、透氧性、抗污性等佩戴性能的前提下,实现可控的药物装载和释放仍具挑战。原位凝胶能够在外界环境刺激下发生凝胶转换,在方便患者给药的同时,增加了制剂在眼前的滞留,从而实现高效的局部药物递送。具有较强生物黏附性,较短凝胶转换时间,较高药物亲和性的新型刺激响应型聚合物的研发将会推动水凝胶在青光眼治疗中的

应用。同时,将纳米系统与原位凝胶结合将在延长药物眼前滞留时间的基础上增加药物的角膜渗透性,提高抗青光眼药物的治疗效果,但是在研发过程中需要关注纳米粒子在原位凝胶中的稳定性以及纳米粒子对凝胶转换过程的潜在影响。

尽管局部给药是青光眼药物治疗的主要给药途径,但是随着长效缓控释技术的日益成熟,结膜下和前房给予可注射水凝胶对治疗青光眼更具有吸引力。与局部给药和前房给药相比,结膜下给药生物利用度和损伤性适中。通过调节水凝胶组成,可进一步延长药物释放时间,减少给药频次。给药后药物经结膜吸收入血将会降低青光眼的治疗效果,诱发全身性不良反应。如何减少给药后药物结膜吸收是开发结膜下注射水凝胶需要考虑的问题。

前房给药虽然存在一定的损伤性,而且对制剂的生物相容性要求很高,但是可以将药物直接递送至房水中,具有较高的生物利用度。开发可生物降解、相容性良好,药物释放可控,可供注射的水凝胶将为青光眼提供一种有效可行的长期治疗方案。

随着材料科学的不断发展,具有更优药物控释能力的水凝胶将为慢性疾病青光眼的治疗提供一种新的思路。常规药用辅料例如泊洛沙姆、羟丙甲纤维素、甲基纤维素和果胶等具有较高的安全性<sup>[67]</sup>,属于 FDA 公认安全使用的物质,而新材料的安全性数据仍是缺乏的。因此,在将这些新材料应用于青光眼的治疗前,应对材料的安全性进行系统的评估,特别是供前房和结膜下注射给药的水凝胶制剂。除了开发新的水凝胶材料外,与其他递送系统结合将为青光眼的药物治疗提供另一种可能。

#### REFERENCES

- [1] JONAS J B, AUNG T, BOURNE R R, et al. Glaucoma[J]. Lancet, 2017, 390(10108): 2183-2193.
- [2] LUSTHAUS J, GOLDBERG I. Current management of glaucoma[J]. Med J Aust, 2019, 210(4): 180-187.
- [3] CONLON R, SAHEB H, AHMED I I K. Glaucoma treatment trends: A review[J]. Can J Ophthalmol, 2017, 52(1): 114-124.
- [4] WEN X X, TAN D W. Research advances of visual impairment and drug treatment of glaucoma[J]. Int J Ophthalmol(国际眼科杂志), 2010, 10(1): 97-99.
- [5] TANNA A P, JOHNSON M. Rho kinase inhibitors as a novel treatment for glaucoma and ocular hypertension[J]. Ophthalmology, 2018, 125(11): 1741-1756.



- [6] GOTE V, SIKDER S, SICOTTE J, et al. Ocular drug delivery: Present innovations and future challenges[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2019, 370(3): 602-624.
- [7] QUIGLEY H A. 21st century glaucoma care[J]. *Eye*, 2019, 33(2): 254-260.
- [8] AGBAN Y, THAKUR S S, MUGISHO O O, et al. Depot formulations to sustain periocular drug delivery to the posterior eye segment[J]. *Drug Discov Today*, 2019, 24(8): 1458-1469.
- [9] WANG K, HAN Z C. Injectable hydrogels for ophthalmic applications[J]. *J Control Release*, 2017(268): 212-224.
- [10] DEL AMO E M, RIMPELÄ A K, HEIKKINEN E, et al. Pharmacokinetic aspects of retinal drug delivery[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2017(57): 134-185.
- [11] SUBRIZI A, DEL AMO E M, KORZHIKOV-VLAKH V, et al. Design principles of ocular drug delivery systems: Importance of drug payload, release rate, and material properties[J]. *Drug Discov Today*, 2019, 24(8): 1446-1457.
- [12] CHEN F H, YUAN Y, MO Z J, et al. Preparation and evaluation of dexamethasone thermosensitive gel[J]. *Pharm Today(今日药)*, 2021, 31(10): 761-764, 768.
- [13] LYNCH C R, KONDIAH P P D, CHOONARA Y E, et al. Hydrogel biomaterials for application in ocular drug delivery[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020(8): 228.
- [14] 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.
- [15] KANG-MIELER J J, RUDEEN K M, LIU W Q, et al. Advances in ocular drug delivery systems[J]. *Eye (Lond)*, 2020, 34(8): 1371-1379.
- [16] MUTLU Z, SHAMS ES-HAGHI S, CAKMAK M. Recent trends in advanced contact lenses[J]. *Adv Healthc Mater*, 2019, 8(10): e1801390.
- [17] ALVAREZ-LORENZO C, ANGUIANO-IGEA S, VARELA-GARCÍA A, et al. Bioinspired hydrogels for drug-eluting contact lenses[J]. *Acta Biomater*, 2019(84): 49-62.
- [18] YAN F, LIU Y X, HAN S L, et al. Bimatoprost imprinted silicone contact lens to treat glaucoma[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2020, 21(2): 63.
- [19] SEKAR P, CHAUHAN A. Effect of vitamin-E integration on delivery of prostaglandin analogs from therapeutic lenses[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2019(539): 457-467.
- [20] LEE D, CHO S, PARK H S, et al. Ocular drug delivery through pHEMA-hydrogel contact lenses co-loaded with lipophilic vitamins[J]. *Sci Rep*, 2016(6): 34194.
- [21] UBANI-UKOMA U, GIBSON D, SCHULTZ G, et al. Evaluating the potential of drug eluting contact lenses for treatment of bacterial keratitis using an *ex vivo* corneal model[J]. *Int J Pharm*, 2019(565): 499-508.
- [22] XU W W, JIAO W Z, LI S B, et al. Bimatoprost loaded microemulsion laden contact lens to treat glaucoma[J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2019(54): 101330.
- [23] XU J W, GE Y, BU R X, et al. Co-delivery of latanoprost and timolol from micelles-laden contact lenses for the treatment of glaucoma[J]. *J Control Release*, 2019(305): 18-28.
- [24] LEE S H, KIM H J, KIM D H, et al. Thermo-sensitive nanogel-laden bicontinuous microemulsion drug-eluting contact lenses[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2019, 107(4): 1159-1169.
- [25] MAULVI F A, PATIL R J, DESAI A R, et al. Effect of gold nanoparticles on timolol uptake and its release kinetics from contact lenses: *In vitro* and *In vivo* evaluation[J]. *Acta Biomater*, 2019(86): 350-362.
- [26] MAULVI F A, LAKDAWALA D H, SHAIKH A A, et al. *In vitro* and *in vivo* evaluation of novel implantation technology in hydrogel contact lenses for controlled drug delivery[J]. *J Control Release*, 2016(226): 47-56.
- [27] DESAI A R, MAULVI F A, PANDYA M M, et al. Co-delivery of timolol and hyaluronic acid from semi-circular ring-implanted contact lenses for the treatment of glaucoma: *in vitro* and *in vivo* evaluation[J]. *Biomater Sci*, 2018, 6(6): 1580-1591.
- [28] DESAI A R, MAULVI F A, DESAI D M, et al. Multiple drug delivery from the drug-implants-laden silicone contact lens: Addressing the issue of burst drug release[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020(112): 110885.
- [29] JARRETT P, BASSETT M, BLIZZARD C D, et al. Drug delivery through hydrogel plugs: US8563027[P]. 2013-10-22.
- [30] SOLIMAN K A, ULLAH K, SHAH A, et al. Poloxamer-based *in situ* gelling thermoresponsive systems for ocular drug delivery applications[J]. *Drug Discov Today*, 2019, 24(8): 1575-1586.
- [31] CHOWHAN A, GIRI T K. Polysaccharide as renewable responsive biopolymer for *in situ* gel in the delivery of drug through ocular route[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020(150): 559-572.
- [32] SAPINO S, CHIRIO D, PEIRA E, et al. Ocular drug delivery: A special focus on the thermosensitive approach[J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2019, 9(6): 884.
- [33] 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.
- [34] KHATTAB A, MARZOK S, IBRAHIM M. Development of optimized mucoadhesive thermosensitive pluronic based *in situ* gel for controlled delivery of Latanoprost: Antiglaucoma efficacy and stability approaches[J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2019(53): 101134.
- [35] ZHANG S X, LIU L L, SUN J M, et al. Bemeprost ophthalmic temperature-sensitive *in situ* gel as well as preparation method and application thereof: Chinese, CN11632025A[P]. 20200908.
- [36] BELLOTTI E, FEDORCHAK M V, VELANKAR S, et al. Tuning of thermoresponsive pNIPAAm hydrogels for the topical retention of controlled release ocular therapeutics[J]. *J Mater Chem B*, 2019, 7(8): 1276-1283.
- [37] 平其能, 张灿, 曹艳霞, 等. 新的壳聚糖衍生物、其制法及其用于制备眼科制剂的用途: 中国, CN1760212A[P]. 2007-10-10.
- [38] 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.
- [39] CHENG Y H, TSAI T H, JHAN Y Y, et al. Thermosensitive chitosan-based hydrogel as a topical ocular drug delivery system of latanoprost for glaucoma treatment[J]. *Carbohydr*

- Polym, 2016(144): 390-399.
- [40] WEI Y D, LI C H, ZHU Q, et al. Comparison of thermosensitive *in situ* gels and drug-resin complex for ocular drug delivery: *In vitro* drug release and *in vivo* tissue distribution[J]. Int J Pharm, 2020(578): 119184.
  - [41] WU C J, QI H Y, CHEN W W, et al. Preparation and evaluation of a Carbopol/HPMC-based *in situ* gelling ophthalmic system for puerarin[J]. Yakugaku Zasshi, 2007, 127(1): 183-191.
  - [42] 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.
  - [43] 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.
  - [44] H·波尔泽, P·P·艾伦纳, J·森奇. 可滴落眼科比马前列素凝胶: 中国, CN107771074B[P]. 2021-04-02.
  - [45] SUN J F, ZHOU Z S. A novel ocular delivery of brinzolamide based on gellan gum: *in vitro* and *in vivo* evaluation[J]. Drug Des Devel Ther, 2018(12): 383-389.
  - [46] DESTRUDEL P L, ZENG N, SEGUIN J, et al. Novel *in situ* gelling ophthalmic drug delivery system based on gellan gum and hydroxyethylcellulose: Innovative rheological characterization, *in vitro* and *in vivo* evidence of a sustained precorneal retention time[J]. Int J Pharm, 2020(574): 118734.
  - [47] AGIBAYEVA L E, KALDYBEKOV D B, PORFIRYEVA N N, et al. Gellan gum and its methacrylated derivatives as *In situ* gelling mucoadhesive formulations of pilocarpine: *in vitro* and *in vivo* studies[J]. Int J Pharm, 2020(577): 119093.
  - [48] 王慧娟, 郭东贵, 周英, 等. 盐酸倍他洛尔离子敏感型眼用原位凝胶及其制备方法: 中国, CN102727423A[P]. 2015-01-28.
  - [49] KAMALEDDIN M A. Nano-ophthalmology: Applications and considerations[J]. Nanomedicine, 2017, 13(4): 1459-1472.
  - [50] BHALERAO H, KOTESHWARA K B, CHANDRAN S. Design, optimisation and evaluation of *in situ* gelling nanoemulsion formulations of brinzolamide[J]. Drug Deliv Transl Res, 2020, 10(2): 529-547.
  - [51] SAI N, DONG X, HUANG P Q, et al. A novel gel-forming solution based on PEG-DSPE/solutol HS 15 mixed micelles and gellan gum for ophthalmic delivery of curcumin[J]. Molecules, 2019, 25(1): 81.
  - [52] CHENG Y H, KO Y C, CHANG Y F, et al. Thermosensitive chitosan-gelatin-based hydrogel containing curcumin-loaded nanoparticles and latanoprost as a dual-drug delivery system for glaucoma treatment[J]. Exp Eye Res, 2019(179): 179-187.
  - [53] KABIRI M, KAMAL S H, PAWAR S V, et al. A stimulus-responsive, *in situ*-forming, nanoparticle-laden hydrogel for ocular drug delivery[J]. Drug Deliv Transl Res, 2018, 8(3): 484-495.
  - [54] 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.
  - [55] RAFIEI F, TABESH H, FARZAD F. Sustained subconjunctival drug delivery systems: Current trends and future perspectives [J]. Int Ophthalmol, 2020, 40(9): 2385-2401.
  - [56] 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.
  - [57] YADAV M, GUZMAN-ARANGUEZ A, PEREZ DE LARA M J, et al. Safety data on *in situ* gelling bimatoprost loaded nanovesicular formulations[J]. Data Brief, 2019(25): 104361.
  - [58] CHENG Y H, HUNG K H, TSAI T H, et al. Sustained delivery of latanoprost by thermosensitive chitosan-gelatin-based hydrogel for controlling ocular hypertension[J]. Acta Biomater, 2014, 10(10): 4360-4366.
  - [59] CHAN P S, XIAN J W, LI Q Q, et al. Biodegradable thermosensitive PLGA-PEG-PLGA polymer for non-irritating and sustained ophthalmic drug delivery[J]. AAPS J, 2019, 21(4): 59.
  - [60] CHOU S F, LUO L J, LAI J Y. Gallic acid grafting effect on delivery performance and antiglaucoma efficacy of antioxidant-functionalized intracameral pilocarpine carriers[J]. Acta Biomater, 2016(38): 116-128.
  - [61] CHOU S F, LUO L J, LAI J Y, et al. On the importance of Bloom number of gelatin to the development of biodegradable *in situ* gelling copolymers for intracameral drug delivery[J]. Int J Pharm, 2016, 511(1): 30-43.
  - [62] LUO L J, LAI J Y. Amination degree of gelatin is critical for establishing structure-property-function relationships of biodegradable thermogels as intracameral drug delivery systems[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2019(98): 897-909.
  - [63] LUO L J, LAI J Y. The role of alkyl chain length of monothiol-terminated alkyl carboxylic acid in the synthesis, characterization, and application of gelatin-g-poly (N-isopropylacrylamide) carriers for antiglaucoma drug delivery [J]. Acta Biomater, 2017(49): 344-357.
  - [64] LAI J Y, LUO L J. Chitosan-g-poly(N-isopropylacrylamide) copolymers as delivery carriers for intracameral pilocarpine administration[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2017(113): 140-148.
  - [65] LUO L J, HUANG C C, CHEN H C, et al. Effect of deacetylation degree on controlled pilocarpine release from injectable chitosan-g-poly(N-isopropylacrylamide) carriers[J]. Carbohydr Polym, 2018(197): 375-384.
  - [66] XIE J H, SONG W, SUN Y X, et al. Research progress of different mucosal administration routes and carrier optimization[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药), 2020(12): 1517-1521.
  - [67] LIU G Z, SHEN Y, PENG J, et al. Determination of the molecular weight and its distribution of low molecular weight hypromellose[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药), 2020(5): 569-571.

收稿日期: 2021-10-09  
(本文责编: 李艳芳)