

眼表药物递送系统新进展

陈香 综述 徐雯 审校

浙江大学医学院附属第二医院眼科中心 310009

通信作者:徐雯,Email:xuwen2003@zju.edu.cn

【摘要】 由于眼部解剖生理及物理屏障的存在,滴眼液的眼部低生物利用度已成为影响药物治疗效果最大因素。药物递送系统可通过延长药物在眼表的停留时间以及增加药物透角膜能力,实现减少给药次数、维持有效治疗浓度的目的,成为当前眼科改善药物眼部生物利用度的研究热点。本文总结了近十年眼表药物递送系统的发展,主要介绍了纳米结构、环糊精及其衍生物、凝胶、角膜接触镜这些体系作为药物载体的优缺点及进展,认为各类眼表药物递送体系利用各自的特点可在一定程度上提高药物的眼部生物利用度,但在可实际临床应用前仍存在相应的问题需要解决。

【关键词】 药物递送系统;生物利用度;眼表

基金项目: 浙江省科技厅重点研发计划项目 (2017C03046)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200123-00038

Advances of ocular surface drug delivery system

Chen Xiang, Xu Wen

Department of Ophthalmology, The Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310009, China

Corresponding author: Xu Wen, Email: xuwen2003@zju.edu.cn

[Abstract] Due to the anatomical and physical barriers, the low bioavailability of eye drops has become the primary problem in optimizing efficacy. Drug delivery system can reduce administration frequency and keep the therapeutic concentration while increasing ocular surface retention time and strengthening ability to permeate the cornea. Therefore, many ophthalmologists and relevant scientists focus on the ocular surface drug delivery system to overcome the drawback of low bioavailability. The advances of drug delivery system in ocular surface in the past decade were reviewed to give an introduction about the advantages and disadvantages as well as advances of nano-constructions, cyclodextrin and its derivatives, gels and contact lens. It is expected that ocular surface drug delivery systems could enhance the bioavailability to some extent, and have a good prospect in clinical practice when existing problems handled.

[Key words] Drug delivery system; Bioavailability; Ocular surface

Fund program: Major Science and Technology Projects of Zhejiang Province (2017C03046)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200123-00038

在过去几十年,随着研究的深入以及技术的进步,眼科给药体系有了长足的发展。根据给药部位不同,眼科常见给药途径可分为眼表局部给药、结膜下注射、球周或球后注射以及玻璃体腔注射^[1],有时还可采用视网膜下腔注射。由于后4种均为侵入性操作,创伤大,给药方式复杂,因此眼科常见的给药途径为眼表局部给药,其中以滴眼液、眼膏以及眼用凝胶为主要剂型。滴眼液给药方式简单,占眼科用药剂型的90%^[2],但眼表的解剖生理及物理屏障,使药物不易进入眼内,生物利用度往往低于5%。结膜囊所能容纳的液体少且在眼轮匝肌的瞬目作用下,药物在眼表停留时间短,最终导致眼表有效治疗浓度维持时间短^[3]。因此,一般滴眼液常要求患者多次给药,对患

者的依从性要求较高。此外,商品化的滴眼液常为多剂量包装,为保证在使用过程中滴眼液维持无菌状态,抑菌剂仍是大部分滴眼液中不可或缺的部分^[4]。中长期低浓度的苯扎氯铵点眼会使患者出现干眼或者干眼情况加重,主要表现为泪膜稳定性下降^[5]。因此,增加滴眼液眼部生物利用度已成为一个亟待解决的问题。高生物相容性材料合成的纳米或微米级药物递送体系由于在增加难溶性药物溶解度、提高药物稳定性、减少给药次数、维持药物有效治疗浓度、增强药物角膜穿透力、延长眼表停留时间方面具有明显优势,近几年发展迅速并成为眼科研究的热点。眼科常见的药物递送系统有脂质体、纳米胶束、立方液晶纳米粒、微球。此外,原位凝胶、环糊精及其衍生

物以及角膜接触镜,在提高眼表生物利用度上均各有所长。本文将从以上方面对近十年眼表药物递送系统的进展进行汇总总结,以期为之后的研究提供参考。

1 脂质体的性质与药物递送的关系

脂质体是由磷脂分子在疏水作用下于水相中自发形成的双层膜结构。两亲性的特点使其既可在双层膜间负载脂溶性药物,又可在中心部位包裹水溶性药物。脂质体具有良好的生物相容性以及可降解性,可降低药物单独存在时的毒性,实现药物的缓释。此外,脂质体可与细胞发生相互作用,包括吸附在细胞表面、与细胞膜融合、与细胞膜交换磷脂成分、被细胞内吞^[6]。基于以上特性,近十年来,脂质体作为药物递送载体的潜力一直在被开发中。

在眼科领域,脂质体常被用来延长药物在眼表的停留时间,增加药物的生物利用度。Arroyo 等^[7]以磷脂酰胆碱与胆固醇为原材料通过薄膜水化法构建载噻吗洛尔的脂质体滴眼液,体内实验证明其降眼压的效果是商品化噻吗洛尔滴眼液的 10 倍,且作用时间达 7 h,较后者显著延长。以各类磷脂为主要成分的脂质体在干眼的治疗上具有特殊的优势。Vicario-de-la-Torre 等^[8]参考脂质缺乏型干眼的发病机制,将磷脂酰胆碱分散在透明质酸的水溶液中制备类似泪膜成分的脂质体溶液,研究发现补充磷脂成分可有效缓解干眼。

脂质体的磷脂构成决定了脂质体基本的理化特征,而脂质体的性能主要取决于其本身的粒径大小以及表面电荷。粒径在 100 nm 以内的脂质体具有高透膜性,且其穿透细胞膜的能力随粒径的增大而减小。表面电荷影响细胞对脂质体的吸附以及吞噬作用,表面正电荷和负电荷相较于电中性脂质体更易吸附到细胞表面并进入细胞^[6]。因此,通过调整磷脂组成或者进行表面修饰可有效改变脂质体的性能。Sasaki 等^[9]利用正电荷的聚赖氨酸修饰脂质体,并通过滴眼液点眼的方式给药,发现随着聚赖氨酸含量的增加,脂质体表面负电荷减小并向正值移动,当聚赖氨酸相对分子质量在 15 000 ~ 30 000、含量为 0.005% 时,脂质体在拥有生物相容性的同时进入视网膜的药量达到最高。利用表面电荷在静电作用下于脂质体表面进行层层自组装也是一种修饰方式,不仅可改善磷脂的易氧化性,提高体系的稳定性^[10],还可增加水溶性药物的包裹率。在以脂质体作为载体的水溶性药物递送体系的研发过程中,如何提高水溶性药物的包裹率以及减少药物在储存过程中的泄露是主要问题。因此,Cuomo 等^[11]利用罗明丹 B 探讨自组装层数对于载药量以及药物释放的影响,结果发现随着组装层数的增加,罗明丹 B 的包裹率随之增加而释放速率减慢。通常,脂质体溶液的组成成分多以磷脂和胆固醇为主,或添加维生素 E 抗氧化。部分研究为了增加透细胞膜的能力增加其他物质,如 Dai 等^[12]用胆盐替换脂质体中的部分胆固醇后进行体外实验以及体内实验,均证明含胆盐的脂质体的角膜穿透能力是含胆固醇脂质体的 3~4 倍。表面带正电荷的脂质体除了被用来包裹药物外,更多地作为 siRNA 的载体用于转染细胞,实现外源途径的基因沉默。Zorzi 等^[13]为治疗棘阿米巴感染导致的角膜

炎,在联合经典药物治疗的同时,用阳离子脂质体包裹可特异性使棘阿米巴丝氨酸磷酸酶和糖原磷酸化酶表达减少的 siRNA,在两者协同作用下,实现了角膜炎相关严重损伤的逆转,60% 的角膜病变完全消退。

脂质体作为滴眼液的新剂型,不仅在干眼上可标本兼治,而且在其他疾病上又可增强药物治本的效果,体现了其良好的临床应用前景。但在此之前,脂质体体系的不稳定性、药物的泄露、带电脂质体表面电荷所导致的细胞毒性以及用于修饰成分的生物安全性等问题,未来研究仍需要重点关注^[14]。

2 纳米胶束在增加透角膜能力上的作用

纳米胶束是由具有双亲性的嵌段共聚物在水溶液环境中自发形成的微结构,其中亲脂性部分组成胶束的核心用于包裹疏水性药物,而亲水性部分组成胶束外表面可增加水溶性药物的溶解度^[1,15]。

药物本身突破细胞膜的能力与其在眼表停留时间作为两大主要因素影响最终进入细胞的药量。载药胶束通过其本身的双亲性特征被细胞内吞,在细胞内酶的作用下,胶束崩解释放药物。Bao 等^[16]用普朗尼克 F-127 合成载塞来昔布的胶束药物递送体系,与塞来昔布悬液相比,胶束体系的透角膜药量是前者的 4 倍。周天洋等^[17]利用低毒性表面活性剂 15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯制备盐酸特比萘特的胶束制剂,所获终产物粒径小,包封率高达 100%,无眼部刺激,且进入角膜的药量是盐酸特比萘特油剂的 15.6 倍。

随着研究的深入,目前已有许多研究通过修饰靶向抗体或在胶束表面结合相关物质来增强纳米胶束被细胞内吞的量,如硬脂酸^[18]。Weng 等^[19]通过 cRGD 修饰的 DSPE-PEG₂₀₀₀ 胶体包裹氟比洛芬,通过 cRGD 和角膜上皮的相互作用以及 DSPE-PEG₂₀₀₀ 的两亲性特征,明显延长了药物在眼表的停留时间并增强了药物的角膜穿透能力。在应用商品化的氟比洛芬溶液无法有效缓解眼表炎症的情况下,该纳米胶束滴眼液可明显抑制眼表炎症进展。Lin 等^[20]合成的他克莫司-肽修饰聚合物胶束,透角膜药量约为商品化他克莫司滴眼液的 10 倍,显著延长药物眼表停留时间且有效抑制眼表炎症。

随着纳米制剂的深入研究,研究者们对于纳米制剂的安全性问题更加关注。目前胶束体系最大的缺点在于大部分材料的不可生物降解性,长期眼表应用是否存在潜在毒性问题仍需评估。因此开发一款更具生物相容性、更安全的胶束药物递送体系将是今后研究的目标^[21]。

3 立方液晶纳米粒对不同溶解度药物递送研究

立方液晶纳米粒是由天然可降解的磷脂在水相中自组装形成且具有双连续微结构特征的纳米粒子。该种纳米粒子内部具有高度有序的蜂窝状结构,可用来负载药物^[22]。相较于脂质体,由于立方液晶纳米粒的双分子层区域更大,因此其在脂溶性和双亲性药物负载量上更具优势。此外,良好的生物黏附性是立方液晶纳米粒另一个突出的优点^[23]。目前用于构建立方液晶纳米粒常见的磷脂为单油酸甘油酯。

基于上述特性, Liu 等^[24]在脂溶性药物的递送方向上进行了研究,他们使用单油酸甘油酯制备载防己碱的立方液晶纳米粒用于改善防己碱在水溶液中的溶解度治疗青光眼,结果显示一般滴眼液的清除速率常数是防己碱立方液晶纳米粒的 1.8 倍,房水中药物浓度是一般防己碱滴眼液的 2.65 倍。水溶性药物方面, Han 等^[25]利用单油酸甘油酯制备氟比洛芬的立方液晶纳米粒,发现该纳米粒具有良好的生物相容性,在房水中的药物浓度较氟比洛芬溶液增加了 1.78 倍,平均滞留时间增加了 1.45 倍。

目前关于立方液晶纳米粒的载药研究大部分集中在基本理化性质以及工艺的研究,对于纳米粒子与细胞相互作用的机制研究仍较为欠缺。因此,关于立方液晶纳米粒的药物递送系统仍处于实验室研究阶段。

4 微球的缓释作用

微球是指粒径为微米级别的球状结构,常由可生物降解的聚乙二醇-聚乳酸、聚己内酯、壳聚糖以及聚丙烯等物质构成。由于微球的粒径较大,所以其制备方法与上述纳米体系相比更为简单,不需要经过高压均质^[26],但其本身无法直接与细胞相互作用,主要通过延长药物与细胞作用的时间以维持有效治疗浓度来提高治疗效果。

与眼科相关的研究多采用可突破眼表屏障的亲脂性材料。Wolska 等^[26]为解决环孢素 A 的高疏水性以及眼表刺激性的问题,制备了含环孢素 A 的固体脂质微球,结果显示该体系具有良好的耐受性,且进入眼前节的药物浓度高于乳液剂型的环孢素 A 滴眼液。Andrés-Guerrero 等^[27]以聚酯酰胺为载体,合成了载地塞米松的聚酯酰胺微球,研究表明该粒径大小约为 14 μm ,包封率达 85.1%,体外药物释放证明前 24 h 地塞米松释放了约 10%,缓释大约可持续 90 d。

粒径作为微球的重要物理性质之一,在药物包裹率、释放速率、稳定性等方面均有重要影响。而眼表,尤其是角膜组织存在丰富的感觉神经末梢,对于粒径 $>10 \mu\text{m}$ 的微球有明显的异物感以及眼表刺激,因此限制了较大直径微球在眼表的应用^[28]。

5 环糊精及其衍生物对透角膜能力的影响

环糊精是由亲水的外表面及单个疏水空腔构成的两亲性刚性结构,常被用来增加难溶性药物的溶解度^[29]。天然环糊精根据葡萄糖残基数量的不同可分为 α -环糊精、 β -环糊精和 γ -环糊精。鉴于 β -环糊精具有大小合适的内腔以及相对低的生产成本,其在研究中应用较多。但是相较于 α -环糊精 13%与 γ -环糊精 26%的溶解度, β -环糊精由于外表面二级羟基之间形成内部氢键网络使其在水中的溶解度只有 2%,为解决此问题,出现了各种改性后的环糊精衍生物^[30],如羟丙基环糊精、甲基化环糊精等。Bíró 等^[31]在研究如何增加地塞米松滴眼液中药物的溶解度时发现,环糊精增强或降低药物透角膜能力取决于环糊精及其衍生物的浓度。Xu 等^[32]为解决氯霉素的溶解度低以及氯霉素滴眼液在结膜囊内停留时间短的问题,利用冻干法制备了载氯霉素的磺丁醚- β -环糊精滴眼液用于治疗急性细

菌性结膜炎,体内实验证明磺丁醚- β -环糊精可显著降低氯霉素的透角膜能力,房水中的药物浓度较商品化氯霉素滴眼液有所下降,平均眼表停留时间延长 1.9 倍。

目前各国对环糊精及其衍生物的安全性评估不同,这也限制了其在药物载体方面的应用。天然的环糊精是一种安全的材料可用于制药,但其衍生物,如羟丙基- β -环糊精、亚砷基- β -环糊精等的安全性仍需进一步研究。欧洲药监局对于其作为药物辅料进行了不同给药途径每日暴露量的限制^[33]。

6 眼用凝胶在延长眼表停留时间上的作用

根据微结构的不同,凝胶可分为静态凝胶和液体凝胶,静态凝胶即原位凝胶,其网络结构由聚合物之间的相互连接构成,连接的数量以及密度决定了凝胶的强度以及弹性。液体凝胶是由各性异向凝胶粒子相互作用形成的弱连续网络^[34]。原位凝胶是由聚合物构成可在外界刺激下进行相变的新型药物递送系统。其特殊的刺激-响应成胶性质,使此类凝胶具有许多优点,如通过简便的点眼操作即可应用在眼表、相较于普通滴眼液在眼表停留时间更长、形成的凝胶网络结构可用于药物缓释以及用简单的方法即可与其他药物递送体系结合^[35]。基于以上优点,原位凝胶在眼科的研究日益增多。根据刺激的不同可分为以下类型:(1)温度响应型凝胶 温度响应型凝胶的溶胶-凝胶转变依赖于熵效应,表现为温度低于下临界溶液温度时,聚合物表面的亲水基团与水分子之间的氢键促进聚合物链溶解在溶液中,整个体系为透明、均一、流动的溶液;而当温度高于此值时,氢键断裂且疏水作用增加导致水溶性下降,聚合物链坍塌,聚集最终形成凝胶^[36]。目前常用的材料为聚 N-异丙基丙烯酰胺 [poly(N-isopropylacrilamide), PNIPAM]。Wu 等^[37]构建了修饰 PNIPAM 的透明质酸温敏体系用于负载环孢素 A,相较于蓖麻油配方环孢素 A 滴眼液的角膜组织低浓度、商品化环孢素 A 滴眼液的暴释现象,该体系点眼后角膜内的药物质量分数达 1455.8 ng/g,结膜以及睫状体内药物的含量高,并且无眼表刺激性。但也有相关文献报道,凝胶屏障会影响药物释放导致前期药物浓度低。(2)pH 响应型凝胶 pH 响应型凝胶常由在特定 pH 时能引发显著离子化以及溶解度改变的材料构成,此类材料表面有可离子化的基团。眼部应用较多的为卡波姆和壳聚糖,二者溶胶-凝胶转变分别发生在 $\text{pH}>5.5$ 和 $\text{pH}>6.5$ 时^[38]。Jaiswal 等^[39]构建了伊曲康唑胶束-卡波姆眼用凝胶,体外实验结果表明其抗真菌直径为商品化滴眼液的 1.29 倍,并且该体系可实现伊曲康唑的缓释,在缓释开始后 8 h 角膜内累计药物渗透量为后者的 5.6 倍。(3)离子响应型凝胶 离子响应型凝胶常由阴离子多糖构成,其中以结冷胶、卡拉胶多见,阴离子多糖在 Ca^{2+} 等阳离子的作用下发生交联,实现溶胶-凝胶转变。Rupenthal 等^[40]研究了不同离子响应型凝胶在眼表的排出模式,发现结冷胶、黄原胶以及卡拉胶点眼后在眼表以恒定的速率排出而单纯的溶液表现为先快后慢的双相清除模式,最终这 3 种原位凝胶滴眼液在眼表的停留时间较单纯的溶液延长了 3 倍。

由此可见,原位凝胶延长眼表停留时间的作用十分显著,

但其仍存在一定的缺点。此类凝胶依赖分子构型来实现特定的性质,但在实际应用过程中,眼表存在大量干扰分子会影响凝胶刺激-响应的敏感性,使最终形成凝胶的不确定性增加^[34]。此外,凝胶成胶后的透光性、与成分相关的监管问题、凝胶的不可降解性、与剂量相关的毒性以及如何降低成本以便商品化这些问题仍待解决。因此,由于液体凝胶具有不需额外添加黏度调节剂、凝胶特性不受外界环境影响使其更具预测性等优点,受到了特别的关注。液体凝胶在其凝胶化的过程中施加剪切力,使凝胶整体分离,形成凝胶粒子,并通过介观水平上粒子的相互作用实现自构,其中,凝胶粒子的大小取决于剪切力的大小^[34]。液体凝胶的主要特性表现为静止时类似原位凝胶,而一旦施加剪切力后就从凝胶转变为溶胶。Chouhan 等^[41]利用此特性,构建了通过瞬目可实现固体-液体-固体转变的装载核心蛋白多糖的水凝胶,用于修补角膜上皮的缺损,避免角膜瘢痕的形成。离体动物实验证明该水凝胶体系在眼表可停留 2 h,相较于单独的核心蛋白多糖溶液,该体系显著促进角膜上皮的再生。但在眼科,以液体凝胶作为药物载体的研究较少,其体内实验的实际效果未知,仍需进一步研究。

7 角膜接触镜体系的药物负载方式以及缓释能力

以角膜接触镜为载体进行药物负载也是一种眼科给药方式。在此给药体系中,泪膜作为释放介质发挥主要作用。正常人眼表覆盖一层 7~10 μm 的泪膜,在佩戴角膜接触镜后,泪膜被分成两部分,角膜接触镜前泪膜以及角膜接触镜后泪膜。释放在角膜接触镜前泪膜内的药物通过结膜途径被吸收,释放在角膜接触镜后泪膜中的药物直接弥散进入角膜或者扩散到前泪膜,后者在提高药物生物利用度中起主要作用。在理想条件下,角膜接触镜-药物体系的生物利用度至少可以达到 50%^[42]。由于硬性角膜接触镜的舒适性差,目前以硬性角膜接触镜为载体进行药物负载的研究较少,多数学者更倾向于使用软性角膜接触镜,尤其是高透氧的硅水凝胶材料。

角膜接触镜体系负载药物的方式主要有以下几种:(1)浸泡 浸泡法负载药物主要通过溶解在角膜接触镜的水相中,或者通过物理吸附与角膜接触镜的聚合物网络结合。Soluri 等^[43]将富马酸酮替芬通过浸泡的方法组装到 3 种不同材料的角膜接触镜上,发现 Etafilcon A 材料的角膜接触镜可释放更多的药物,但 3 种角膜接触镜的药物缓释时间均短于 4 h。由此可见,单纯以浸泡负载药物的方式并无法实现维持眼表较长时间有效治疗浓度的目的。(2)离子相互作用 离子相互作用依赖于角膜接触镜材料中的基团,常见的有丙烯酸基以及乙烯基。Kakisu 等^[44]利用甲基丙烯酸作为带负电单体、三甲基氯化铵作为带正电单体、以二羟甲基丙烯酸酯和 3-甲基丙烯酰氧丙基三甲氧基硅烷作为主要材料,在二甲基丙烯酸乙二醇酯和 1,9-NDA 交联剂作用下,合成软性角膜接触镜。药物会借其与软性角膜接触镜内带电荷的单体之间形成的离子复合物而实现负载。体外释放结果显示药物释放在释放开始后 1 h 内最多,且释放持续 72 h,相较于商品化的角膜接触镜,72 h 内缓释的药物量明显上升,差异有统计学意义。体内实验结果显

示,角膜以及房水内的药物浓度均显著高于商品化角膜接触镜组,并且具有良好抗菌效果。(3)接枝环糊精形成聚合物网络 Xu 等^[45]在制备角膜接触镜的同时加入 β-环糊精,增加了角膜接触镜的平衡溶胀比和抗张强度,在负载葛根素的情况下发现葛根素的眼表停留时间延长至近 2 h,而单纯质量分数 1% 的滴眼液和单纯的水凝胶角膜接触镜的眼表停留时间分别为 10 min 和 81 min。(4)分子印记 分子印记技术在近几年发展迅速,模板分子、互补的功能单体以及交联单位通过聚合形成多聚物^[46]。由于每种药物都有其独特的空间结构,在聚合过程影响功能单位的空间构象。去除模板分子后,大分子记忆位点仍保留,且此位点对于模板药物具有高度的亲和力^[47]。因此,分子印记通过特异性的 3D 活性位点和靶向药物分子之间的非交联相互作用,可增加药物的负载量。Hiratani 等^[48]借助分子印记技术合成以噻吗洛尔为模板分子的水凝胶角膜接触镜,发现相较于一般角膜接触镜,其负载的噻吗洛尔含量明显提高,并且在体外试验中,药物可持续释放 24 h。(5)超临界流体技术 超临界流体是存在于液体临界温度和压力下的单一流体相,该技术最大的优势在于可以在无有机溶剂的情况下实现药物负载,避免了药物变性,增加了药物的稳定性^[49]。除此之外,超临界流体技术还可被用于分子印记方面。Braga 等^[50]利用超临界流体技术在纳米范围内改变了角膜接触镜纳米范围内的结构,形成了对氟比洛芬高亲和力的腔隙,与单纯的浸泡法相比,增加了该非甾体类抗炎药的角膜接触镜载药量。

角膜接触镜载药的各种方法都力争在不影响角膜接触镜基本性能的前提下实现药物的负载、缓释以及最大程度地延长眼表有效药物浓度时间。透光性、透氧性、机械性能、离子渗透性能等对于患者佩戴的舒适性以及依从性有重要影响,因此为提高角膜接触镜载药日后临床转化的可能性,这些方面依旧不可忽视^[42]。

综上所述,目前已经有大量研究致力于通过改变滴眼液的剂型来提高其眼部生物利用度,如纳米递送体系中的脂质体、立方液晶纳米粒、纳米胶束以及以微球、环糊精及其衍生物、凝胶、角膜接触镜为载体的药物递送体系。这些高生物相容性的药物递送系统优点突出因而成为当今研究热点,如在药物方面增加了药物的溶解度、稳定性和负载量;在给药频率方面实现了长时间药物释放而维持有效治疗浓度,减少了给药次数;在生物利用度方面延长了药物眼表停留时间,并增强了透角膜能力。任何事物都有两面性,这些剂型虽然弥补了单纯滴眼液的部分缺点,但仍有不足之处。纳米体系的稳定性、环糊精衍生物的安全性、原位凝胶的刺激-响应的敏感性以及角膜接触镜药物递送体系如何平衡药物负载与其基本特性这些问题仍待解决。相信随着研究的逐步深入和技术的不断革新,现有药物递送系统的缺点会不断被克服,新型药物递送体系会逐渐被发明。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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. DOI: 10.1124/jpet.119.256933.

- [2] Jain P, Jaiswal CP, Mirza MA, et al. Preparation of levofloxacin loaded *in situ* gel for sustained ocular delivery: *in vitro* and *ex vivo* evaluations [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2020, 46 (1) : 50–56. DOI: 10.1080/03639045.2019.1698598.
- [3] Chhonker YS, Prasad YD, Chandasana H, et al. Amphotericin-B entrapped lecithin/chitosan nanoparticles for prolonged ocular application [J]. Int J Biol Macromol, 2015, 72 : 1451–1458. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2014.10.014.
- [4] Baudouin C, Labbé A, Liang H, et al. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly [J]. Prog Retin Eye Res, 2010, 29 (4) : 312–334. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2010.03.001.
- [5] Meloni M, Balzaretto S, Ceriotti L. Medical devices biocompatibility assessment on HCE: Evidences of delayed cytotoxicity of preserved compared to preservative free eye drops [J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2019, 106 : 81–89. DOI: 10.1016/j.yrtph.2019.04.022.
- [6] Qian S, Li C, Zuo Z. Pharmacokinetics and disposition of various drug loaded liposomes [J]. Curr Drug Metab, 2012, 13 (4) : 372–395. DOI: 10.2174/138920012800166562.
- [7] Arroyo CM, Quinteros D, Cózar-Bernal MJ, et al. Ophthalmic administration of a 10-fold-lower dose of conventional nanoliposome formulations caused levels of intraocular pressure similar to those induced by marketed eye drops [J]. Eur J Pharm Sci, 2018, 111 : 186–194. DOI: 10.1016/j.ejps.2017.09.024.
- [8] Vicario-de-la-Torre M, Caballo-González M, Vico E, et al. Novel nanoliposome formulation for dry eyes with components similar to the precocular tear film [J/OL]. Polymers (Basel), 2018, 10 (4) : 425 [2020–01–26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC64152761>. DOI: 10.1002/advs.201700455. DOI: 10.3390/polym10040425.
- [9] Sasaki H, Karasawa K, Hironaka K, et al. Retinal drug delivery using eyedrop preparations of poly-L-lysine-modified liposomes [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2013, 83 (3) : 364–369. DOI: 10.1016/j.ejpb.2012.10.014.
- [10] Liu W, Liu J, Liu W, et al. Improved physical and *in vitro* digestion stability of a polyelectrolyte delivery system based on layer-by-layer self-assembly alginate-chitosan-coated nanoliposomes [J]. J Agric Food Chem, 2013, 61 (17) : 4133–4144. DOI: 10.1021/jf305329n.
- [11] Cuomo F, Lopez F, Piludu M, et al. Release of small hydrophilic molecules from polyelectrolyte capsules; effect of the wall thickness [J]. J Colloid Interface Sci, 2015, 447 : 211–216. DOI: 10.1016/j.jcis.2014.10.060.
- [12] Dai Y, Zhou R, Liu L, et al. Liposomes containing bile salts as novel ocular delivery systems for tacrolimus (FK506): *in vitro* characterization and improved corneal permeation [J]. Int J Nanomedicine, 2013, 8 : 1921–1933. DOI: 10.2147/IJN.S44487.
- [13] Zorzi GK, Schuh RS, Maschio VJ, et al. Box Behnken design of siRNA-loaded liposomes for the treatment of a murine model of ocular keratitis caused by *Acanthamoeba* [J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2019, 173 : 725–732. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2018.10.044.
- [14] Bayat F, Hosseinpour-Moghadam R, Mehryab F, et al. Potential application of liposomal nanodevices for non-cancer diseases: an update on design, characterization and biopharmaceutical evaluation [J/OL]. Adv Colloid Interface Sci, 2020, 277 : 102121 [2020–03–20]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0001868619304270?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.cis.2020.102121.
- [15] Deshantri AK, Varela Moreira A, Ecker V, et al. Nanomedicines for the treatment of hematological malignancies [J]. J Control Release, 2018, 287 : 194–215. DOI: 10.1016/j.jconrel.2018.08.034.
- [16] Bao Z, Zhou Y, Lei L, et al. A facile strategy to generate high drug payload Celecoxib micelles for enhanced corneal permeability [J]. J Biomed Nanotechnol, 2019, 15 (4) : 822–829. DOI: 10.1166/jbn.2019.2730.
- [17] 周天洋, 夏慧芸, 何继军, 等. 15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯胶束对盐酸特比萘芬滴眼液角膜吸收的促进作用 [J]. 中华实验眼科杂志, 2017, 35 (11) : 1009–1013. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.11.011.
- [18] Zhou TY, Xia HY, He JJ, et al. Promoting effects of macrogol 15 hydroxystearate micelles on corneal absorption of terbinafine hydrochloride [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2017, 35 (11) : 1009–1013. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.11.011.
- [19] Yang X, Lian K, Tan Y, et al. Selective uptake of chitosan polymeric micelles by circulating monocytes for enhanced tumor targeting [J/OL]. Carbohydr Polym, 2020, 229 : 115435 [2020–03–10]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0144861719311026?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.carbpol.2019.115435.
- [20] Weng YH, Ma XW, Che J, et al. Nanomicelle-assisted targeted ocular delivery with enhanced anti-inflammatory efficacy *in vivo* [J/OL]. Adv Sci (Weinh), 2018, 5 (1) : 1700455 [2020–03–09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5770669/>. DOI: 10.1002/advs.201700455.
- [21] Lin S, Ge C, Wang 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. DOI: 10.1021/acsami.9b13851.
- [22] Song K, Xin M, Yu H, et al. Novel ultra-small micelles based on rebaudioside A: a potential nanopatform for ocular drug delivery [J]. Int J Pharm, 2018, 552 (1–2) : 265–276. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.10.006.
- [23] Deshpande S, Venugopal E, Ramagiri S, et al. Enhancing cubosome functionality by coating with a single layer of poly- ϵ -lysine [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2014, 6 (19) : 17126–17133. DOI: 10.1021/am5047872.
- [24] 单倩倩, 桂志萍, 桂双英. 液晶纳米粒作为药物载体的研究进展 [J]. 中国药理学杂志, 2018, 53 (7) : 485–489. DOI: 10.11669/cpj.2018.07.001.
- [25] Shan QQ, Gui ZP, Gui SY. Research progress of liquid crystalline nanoparticles as drug delivery system [J]. Chin Pharmaceut J, 2018, 53 (7) : 485–489. DOI: 10.11669/cpj.2018.07.001.
- [26] Liu R, Wang S, Fang S, et al. Liquid crystalline nanoparticles as an ophthalmic delivery system for tetrandrine: development, characterization, and *in vitro* and *in vivo* evaluation [J/OL]. Nanoscale Res Lett, 2016, 11 (1) : 254 [2020–01–20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4870510/>. DOI: 10.1186/s11671-016-1471-0.
- [27] Han S, Shen JQ, Gan Y, et al. Novel vehicle based on cubosomes for ophthalmic delivery of flurbiprofen with low irritancy and high bioavailability [J]. Acta Pharmacol Sin, 2010, 31 (8) : 990–998. DOI: 10.1038/aps.2010.98.
- [28] Wolska E, Sznitowska M, Chorażewicz J, et al. Ocular irritation and cyclosporine A distribution in the eye tissues after administration of Solid Lipid Microparticles in the rabbit model [J]. Eur J Pharm Sci, 2018, 121 : 95–105. DOI: 10.1016/j.ejps.2018.05.015.
- [29] Andrés-Guerrero V, Zong M, Ramsay E, et al. Novel biodegradable polyesteramide microspheres for controlled drug delivery in Ophthalmology [J]. J Control Release, 2015, 211 : 105–117. DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.05.279.
- [30] Liu S, Jones L, Gu FX. Nanomaterials for ocular drug delivery [J]. Macromol Biosci, 2012, 12 (5) : 608–620. DOI: 10.1002/mabi.201100419.
- [31] Ortiz Mellet C, García Fernández JM, Benito JM. Cyclodextrin-based gene delivery systems [J]. Chem Soc Rev, 2011, 40 (3) : 1586–1608. DOI: 10.1039/c0cs00019a.
- [32] Davis ME, Brewster ME. Cyclodextrin-based pharmaceuticals: past, present and future [J]. Nat Rev Drug Discov, 2004, 3 (12) : 1023–1035. DOI: 10.1038/nrd1576.
- [33] Bíró T, Horvát G, Budai-Szücs M, et al. Development of prednisolone-containing eye drop formulations by cyclodextrin complexation and antimicrobial, mucoadhesive biopolymer [J]. Drug Des Devel Ther, 2018, 12 : 2529–2537. DOI: 10.2147/DDDT.S165693.
- [34] Xu Y, Zhang C, Zhu X, et al. Chloramphenicol/sulfobutyl ether- β -cyclodextrin complexes in an ophthalmic delivery system: prolonged

residence time and enhanced bioavailability in the conjunctival sac [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2019, 16 (6) : 657 - 666. DOI: 10. 1080/17425247. 2019. 1609447.

[33] Chaudhari P, Ghate VM, Lewis SA. Supramolecular cyclodextrin complex: diversity, safety, and applications in ocular therapeutics [J/OL]. *Exp Eye Res*, 2019, 189 : 107829 [2020-02-03]. <https://www. sciencedirect. com/science/article/abs/pii/S0014483519306219? via%3Dihub>. DOI:10. 1016/j. exer. 2019. 107829.

[34] Cooke ME, Jones SW, Ter Horst B, et al. Structuring of hydrogels across multiple length scales for biomedical applications [J/OL]. *Adv Mater*, 2018, 30 (14) : e1705013 [2020-03-10]. <https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/29430770/>. DOI:10. 1002/adma. 201705013.

[35] Agrawal AK, Das M, Jain S. In situ gel systems as 'smart' carriers for sustained ocular drug delivery [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2012, 9(4) : 383-402. DOI:10. 1517/17425247. 2012. 665367.

[36] Qiu Y, Park K. Environment-sensitive hydrogels for drug delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 53 (3) : 321 - 339. DOI: 10. 1016/s0169-409x(01)00203-4.

[37] Wu Y, Yao J, Zhou J, et al. Enhanced and sustained topical ocular delivery of cyclosporine A in thermosensitive hyaluronic acid-based in situ forming microgels [J]. *Int J Nanomedicine*, 2013, 8 : 3587 - 3601. DOI:10. 2147/IJN. S47665.

[38] Irimia T, Dinu-Pîrvu CE, Ghica MV, et al. Chitosan-based in situ gels for ocular delivery of therapeutics: a state-of-the-art review [J/OL]. *Mar Drugs*, 2018, 16 (10) : 373 [2020-03-10]. <https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/30304825/>. DOI:10. 3390/md16100373.

[39] Jaiswal M, Kumar M, Pathak K. Zero order delivery of itraconazole via polymeric micelles incorporated in situ ocular gel for the management of fungal keratitis [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2015, 130 : 23 - 30. DOI:10. 1016/j. colsurf. 2015. 03. 059.

[40] Rupenthal ID, Green CR, Alany RG. Comparison of ion-activated in situ gelling systems for ocular drug delivery. Part 2: Precorneal retention and in vivo pharmacodynamic study [J]. *Int J Pharm*, 2011, 411 (1-2) : 78-85. DOI:10. 1016/j. ijpharm. 2011. 03. 043.

[41] Chouhan G, Moakes R, Esmaeili M, et al. A self-healing hydrogel eye drop for the sustained delivery of decorin to prevent corneal scarring [J]. *Biomaterials*, 2019, 210 : 41 - 50. DOI: 10. 1016/j. biomaterials. 2019. 04. 013.

[42] 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. DOI:10. 1016/j. jconrel. 2018. 05. 020.

[43] Soluri A, Hui A, Jones L. Delivery of ketotifen fumarate by commercial contact lens materials [J]. *Optom Vis Sci*, 2012, 89 (8) : 1140 - 1149. DOI:10. 1097/OPX. 0b013e3182639dc8.

[44] Kakisu K, Matsunaga T, Kobayakawa S, et al. Development and efficacy of a drug-releasing soft contact lens [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(4) : 2551-2561. DOI:10. 1167/iiov. 12-10614.

[45] Xu J, Li X, Sun F. Cyclodextrin-containing hydrogels for contact lenses as a platform for drug incorporation and release [J]. *Acta Biomater*, 2010, 6(2) : 486-493. DOI:10. 1016/j. actbio. 2009. 07. 021.

[46] Ding S, Lyu Z, Niu X, et al. Integrating ionic liquids with molecular imprinting technology for biorecognition and biosensing: A review [J/OL]. *Biosens Bioelectron*, 2020, 149 : 111830 [2020-03-08]. <https://www. sciencedirect. com/science/article/abs/pii/S0956566319309091? via%3Dihub>. DOI:10. 1016/j. bios. 2019. 111830.

[47] Tashakori-Sabzevar F, Mohajeri SA. Development of ocular drug delivery systems using molecularly imprinted soft contact lenses [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2015, 41 (5) : 703 - 713. DOI: 10. 3109/03639045. 2014. 948451.

[48] Hiratani H, Alvarez-Lorenzo C. Timolol uptake and release by imprinted soft contact lenses made of N, N-diethylacrylamide and methacrylic acid [J]. *J Control Release*, 2002, 83(2) : 223-230. DOI:10. 1016/s0168-3659(02)00213-4.

[49] Karn PR, Cho W, Park HJ, et al. Characterization and stability studies of a novel liposomal cyclosporin A prepared using the supercritical fluid method: comparison with the modified conventional Bangham method [J]. *Int J Nanomedicine*, 2013, 8 : 365 - 377. DOI: 10. 2147/IJN. S39025.

[50] Braga ME, Yañez F, Alvarez-Lorenzo C, et al. Improved drug loading/release capacities of commercial contact lenses obtained by supercritical fluid assisted molecular imprinting methods [J/OL]. *J Control Release*, 2010, 148(1) : e102-104 [2020-03-16]. <https://www. sciencedirect. com/science/article/abs/pii/S0168365910005596? via%3Dihub>. DOI: 10. 1016/j. jconrel. 2010. 07. 077.

(收稿日期:2020-01-23 修回日期:2020-10-26)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)

读者 · 作者 · 编者

本刊投稿方式

初次投稿作者请按照下列步骤投稿:登陆中华医学会网站 (<http://www. cma. org. cn>) → 点击页面右上角的“注册” → 选项注册账号 → 返回首页 → 点击页面右下方的“申请成为杂志作者”成为本刊作者进行投稿。投稿时请使用 Word 格式 (. doc 文件类型), 投稿后请注意自留原稿, 并保留论文相关的原始资料, 以备稿件修改补充所用。投稿后请从“业务中心”下载“中华医学会系列杂志论文投送介绍信及授权书(中文版)”, 填写有关项目并请每位作者亲笔签字, 加盖第一作者单位公章后寄 2 份至本刊编辑部, 其中作者签名顺序和作者单位署录名称应与投稿时文章中署录的相一致, 如有变更应由每位作者同意并请通信作者告知编辑部。投稿请注意:(1) 在非公开刊物发表的稿件、学术会议交流的文章不属于一稿两投, 但投稿时应向编辑部说明, 非中文文字期刊已发表的文稿再次在本刊投稿须征得首次发表期刊和本刊编辑部的同意。(2) 作者须告知与该研究有关的利益冲突, 如该研究被某机构资金资助的声明等利益关系。(3) 如涉及保密问题, 需附有关部门审查同意发表的证明。

本刊对稿件组织病理学彩色图片及电子显微镜图片中标尺的要求

如果作者稿件中包含有组织病理图、免疫荧光染色图、免疫组织化学图、电子显微镜图片, 为了反映组织标本大小的最精确尺度, 请在电子版图片的左下方附注标尺。

(本刊编辑部)