

分子印迹水凝胶载药角膜接触镜的研究现状

徐江宁 综述 周通 审校

重庆医药高等专科学校, 重庆 401331

通信作者: 周通, Email: zwky740359@163.com

【摘要】 传统的眼部药物制剂多为滴眼液或眼膏剂, 这些药物制剂在眼表给药时, 存在给药效率低、病人依从性差等缺陷。载药角膜接触镜能够克服这些缺陷, 因而备受重视。提高载药角膜接触镜的药物装载量以及增强药物的缓释性能, 是载药角膜接触镜研究和开发的主要焦点。近年来, 以分子印迹水凝胶材料制备的载药角膜接触镜能够显著提高药物装载量和缓释性能, 因此被广泛研究。本文就分子印迹水凝胶载药角膜接触镜在传递眼科药物中的应用现状, 以及各种因素对药物装载量和缓释性能的影响进行综述。

【关键词】 角膜接触镜; 分子印迹技术; 水凝胶; 药物缓释

基金项目: 重庆市卫计委科研面上项目 (2017MSXM063)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20190430-00204

Research status of molecularly imprinted hydrogel drug-loaded contact lenses

Xu Jiangning, Zhou Tong

Chongqing Medical and Pharmaceutical College, Chongqing 401331, China

Corresponding author: Zhou Tong, Email: zwky740359@163.com

[Abstract] Traditional ophthalmic pharmaceutical preparations are mostly eye drops or eye ointments, which have the disadvantages of low efficiency and poor patient compliance in application. Drug-loaded contact lenses can overcome these shortcomings and have attracted much attention. Improving drug loading capacity and enhancing sustained-release performance of drug-loaded contact lenses are the main focus of research and development. In recent years, drug-loaded contact lenses made of molecularly imprinted hydrogel can significantly improve drug loading capacity and sustained-release performance, and have been widely studied. The application status of molecularly imprinted hydrogel drug-loaded contact lenses in the delivery of ophthalmic drugs, as well as the effects of various factors on drug loading capacity and sustained-release performance were reviewed in this article.

[Key words] Contact lenses; Molecular imprinting technology; Hydrogel; Drug release

Fund program: Medical Research Project of Chongqing City Health and Family Planning Committee (2017MSXM063)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20190430-00204

目前, 眼表面给药是主要的眼部给药途径, 其药物剂型主要有滴眼液和眼膏剂。其中, 60% 以上的眼用制剂为滴眼液^[1-2]。由于眼睛的解剖结构和生理功能(眨眼、泪液稀释、泪液洗脱、鼻泪管引流等), 滴眼液的生物利用度不到 5%^[3-4]。为了达到足够的药物浓度并保持一定的时间, 需要高频率点用高浓度药物。然而, 高频率的点眼会降低患者的依从性, 而且高浓度的药物通过鼻腔和结膜吸收进入体循环, 可能会导致严重的不良反应^[5]。载药角膜接触镜能够克服这些缺陷, 有望作为新的眼部给药系统^[6]。角膜接触镜是一种特殊的眼科医疗器具。载药角膜接触镜, 就是利用角膜接触镜作为载体, 将特定的药物传递至眼表。

载药角膜接触镜的发展主要依赖于水凝胶角膜接触镜的出现。研究初期, 角膜接触镜负载药物的方法是浸泡法, 即通

过将水凝胶角膜接触镜浸泡在药物溶液中, 从而实现对药物的负载, 当患者配戴角膜接触镜时, 负载的药物就逐渐被释放。这种方法简便易行, 并且与滴眼液相比, 能够增加药物的生物利用度^[7]。然而, 其载药量较低, 药物释放时间短, 通常在 1~3 h 内完成释放, 因此并未应用于临床实践中^[8]。在随后的研究中, 提高载药角膜接触镜的药物载量以及延长药物释放时间成为了载药角膜接触镜研究和开发的主要焦点。经过几十年的发展, 目前已有多种方法能够显著延长载药角膜接触镜的药物释放时间, 包括分子印迹技术(molecular imprinting technique, MIT)、引入维生素 E 屏障、植入载药的纳米载体等^[9-12]。其中, MIT 在提高药物装载量、延长药物释放时间以及控制药物释放速度等方面具有明显的优势, 并且能够应用于不同种类的药物, 因此被认为是提高载药角膜接触镜药物装载量和延长

药物释放时间的有前景、通用的方法之一^[13]。故此,本文就分子印迹水凝胶载药角膜接触镜的研究进展进行综述。

1 MIT 概述

MIT 是以特定的目标分子(模板分子)为模板,合成对该分子具有选择识别性能的高分子聚合物的技术。通过 MIT 制备的高分子聚合物,被称为分子印迹聚合物(molecularly imprinted polymers, MIP)。合成 MIP 的试剂主要包括模板分子、功能单体、交联剂、引发剂和溶剂(致孔剂)。功能单体与待识别的模板分子发生作用,形成功能单体-模板分子复合物;交联剂与功能单体交联,维持 MIP 的刚性结构;引发剂用于引发聚合反应;致孔剂用来溶解试剂,并在聚合物网格中产生多孔结构。MIP 的制备一般包括 3 个步骤:(1)形成功能单体-模板分子复合物 根据模板分子选择合适的功能单体,并在致孔剂中使功能单体与模板分子通过氢键、静电、配位或共价键的作用结合形成功能单体-模板分子复合物;(2)进行聚合反应 加入适当的交联剂,在引发剂的作用下引发功能单体进行光聚合或热聚合形成聚合物,从而将功能单体-模板分子复合物固定在聚合物的立体结构中;(3)去除模板分子 采用物理或化学方法将模板分子从所得聚合物中洗脱除去。这样便在原来模板分子所占据的空间位置和结构处遗留下一个三维空穴,该空穴在空间大小、形状和化学作用方面与模板分子相匹配。因此,合成的 MIP 对模板分子有记忆功能,能够特异性识别和重新结合模板分子^[14-15]。MIP 具有构效预定性、特异识别性以及广泛实用性等特点,目前已广泛应用于化合物分离与富集、模拟酶催化、药物手性分离、药物控制释放等诸多研究领域^[16-17]。

2 分子印迹水凝胶载药角膜接触镜

分子印迹水凝胶载药角膜接触镜是采用 MIP 水凝胶材料制造的角膜接触镜。分子印迹水凝胶载药角膜接触镜保留能对模板药物分子特异性识别和结合的三维空穴,提高角膜接触镜对模板药物的亲和力,减缓药物的扩散速度。为了制备出有效的分子印迹水凝胶载药角膜接触镜,必须考虑到以下几个因素:(1)功能单体的种类 功能单体必须能够通过氢键、离子相互作用、疏水相互作用或共价键等作用方式与模板药物分子发生相互作用。此外,功能单体还必须与水凝胶接触镜的成分相兼容。目前,被用来制备分子印迹水凝胶的功能单体有丙烯酸

(acrylic acid, AA)、甲基丙烯酸(methacrylic acid, MAA)、丙烯酰胺(acrylamide, AM)、甲基丙烯酸甲酯(methyl methacrylate, MMA)和 N-乙烯基吡咯烷酮(N-vinyl pyrrolidone, NVP)等^[18]。通常,同时应用不同种类的功能单体比单一一种类的功能单体更能有效控制分子印迹水凝胶的药物释放^[19]。(2)功能单体与模板分子的比例(M/T) M/T 会显著影响分子印迹水凝胶对模板药物分子的识别与结合能力,M/T 太高,过量的功能单体则随意分布在聚合物水凝胶中,使分子印迹水凝胶具有较高的非特异性结合能力,选择性能降低;M/T 太低,则没有足够的功能单体与模板药物相结合,从而使结合能力下降。因此,为了实现药物特异性识别与有效的结合,必须要有合适的 M/T^[13]。(3)交联剂浓度 较高的交联剂浓度能够提高 MIP 的交联度,增强聚合物的刚性,有利于保持识别空穴的稳定性。但是,较高的交联度会降低水凝胶角膜接触镜的透明度、含水量和柔性,从而影响患者配戴的舒适性。相对于一般的 MIP 而言,分子印迹水凝胶接触镜的交联程度要低很多。在制备分子印迹水凝胶接触镜时,交联剂浓度最好控制在 5% 以内^[20]。

3 分子印迹水凝胶载药角膜接触镜在传递眼科药物中的应用

目前,分子印迹水凝胶载药角膜接触镜已成功应用于多种眼科药物传递,包括 β -受体阻断剂(噻吗洛尔)、抗菌药(诺氟沙星、环丙沙星)、组胺受体拮抗剂(富马酸酮替芬)、非甾体类抗炎药(双氯芬酸钠)等药物。但目前相关研究多停留在体外研究,只有少数为在体研究(表 1)^[21-23]。在体、体外研究均表明,与非印迹水凝胶接触镜相比,分子印迹水凝胶接触镜能够显著增加药物装载量和延长药物释放时间。

3.1 噻吗洛尔

噻吗洛尔是一种非选择性 β 受体阻断剂,一直是临床上治疗青光眼的主要药物之一^[24]。常用的给药方式是噻吗洛尔滴眼液点眼,存在生物利用度低、需要频繁给药等缺点,其应用受到一定的影响^[25]。Alvarez-Lorenzo 等^[26]采用 MIT,以二甲基丙烯酸乙二醇酯(ethylene dimethacrylate, EGDMA)为交联剂、偶氮二异丁腈(azobisisobutyronitrile, AIBN)为引发剂、噻吗洛尔为模板分子、MAA 或 MMA 为功能单体合成了 poly(HEMA-co-MAA)以及 poly(HEMA-co-MMA)水凝胶接触镜;将该水凝胶接触镜分别放置于 0.9% 氯化钠溶液、磷酸盐缓冲液(pH7.4)和人工泪液中,发现水凝胶接触镜的溶胀行为和噻吗洛尔的缓

表 1 分子印迹水凝胶载药角膜接触镜的在体研究

接触镜组成	直径和厚度	传递药物	动物模型	药物负载量 ($\mu\text{g}/\text{lens}$)	泪液中药物有效浓度保持时间	参考文献
poly(DEAA-co-MAA-co-EGDMA)	直径:14 mm;中央厚度:80 μm	噻吗洛尔	白化兔	34	180 min	[21]
poly(HEMA-co-AA-co-AM-co-NVP-co-PEG200DMA)	直径:11.8 mm;厚度:(100 \pm 5) μm	富马酸酮替芬	新西兰白兔	115 \pm 10	26 h	[22]
poly(HEMA-co-TRIS-co-AA-co-EGDMA)	中央厚度:61-64 μm	环丙沙星	新西兰白兔 角膜炎模型	(1 133 \pm 264)- (1 509 \pm 291)	>8 h	[23]

注:DEAA:N,N-二乙基-2-丙烯酰胺;MAA:甲基丙烯酸;EGDMA:二甲基丙烯酸乙二醇酯;HEMA:甲基丙烯酸-2-羟基乙酯;AA:丙烯酸;AM:丙烯酰胺;NVP:N-乙烯基吡咯烷酮;PEG:聚乙二醇

释行为均符合 Fick 动力学模型;以 MAA 作为功能单体制备的分子印迹水凝胶接触镜能够将噻吗洛尔的负载能力提高到有效治疗水平,并保持适当的释放特征;与非印迹水凝胶接触镜相比,该分子印迹水凝胶接触镜能够显著提高药物装载量和缓释性能。在 Hiratani 等^[21]开展的一项在体研究中,以 N,N-二乙基-2-丙烯酰胺(N,N-diethyl-2-acrylamide, DEAA)为骨架单体,MAA 为功能单体,噻吗洛尔为模板药物,EGDMA 为交联剂制备成直径为 14 mm,中央厚度为 0.08 mm 的分子印迹水凝胶接触镜,并以对应的非印迹水凝胶接触镜和滴眼液为对照组;结果发现,分子印迹水凝胶接触镜的药物负载量为 34 μg ,明显高于对应的非印迹水凝胶接触镜的 21 μg ,且噻吗洛尔有效浓度的保持时间比非印迹水凝胶接触镜或滴眼液长 2~3 倍;此外,兔眼泪液噻吗洛尔浓度-时间曲线下面积是对应的非印迹水凝胶接触镜的 3.3 倍,滴眼液的 8.7 倍。

3.2 抗菌药

诺氟沙星和环丙沙星属于喹诺酮类抗菌药物,临床上常用诺氟沙星滴眼剂和环丙沙星滴眼剂治疗细菌性眼表疾病。Alvarez-Lorenzo 等^[27]以诺氟沙星为模板分子,AA 为功能单体,EGDMA 为交联剂,甲基丙烯酸-2-羟基乙酯(2-hydroxyethyl methacrylate, HEMA)为骨架单体,采用 MIT 合成水凝胶接触镜;其负载诺氟沙星的能力是对应的非印迹水凝胶接触镜的 300 倍,并且可以在人工泪液中持续释放药物超过 24 h。Kioomars 等^[28]以环丙沙星为模板分子,MAA 为功能单体,EGDMA 为交联剂,HEMA 为骨架单体合成分子印迹水凝胶接触镜,并在生理盐水和人工泪液中评估其释放特征;研究发现,最优的 M/T 摩尔比为 16:1 和 20:1,与对应的非印迹水凝胶接触镜相比,合成的环丙沙星印迹水凝胶接触镜能够增加 31%~41% 的药物负载量,而且药物释放速度更慢,体外抗菌活性更高。伏立康唑是一种咪唑类抗真菌药物,可用于治疗真菌性角膜炎^[29]。Huang 等^[30]构建了包含壳聚糖季铵盐、纳米银、氧化石墨烯和伏立康唑的水凝胶接触镜,并在体和体外实验均证实该接触镜有较好的抑制真菌作用。Abouelatta 等^[31]以伏立康唑为模板分子,AM、MMA 为功能单体,EGDMA 为交联剂合成分子印迹胶原膜,该分子印迹胶原膜较对应的非印迹胶原膜增加了药物负载量,并在体试验结果表明,与伏立康唑滴眼液相比,生物利用度增加 7.53 倍。

3.3 富马酸酮替芬

富马酸酮替芬为组胺 H_1 受体拮抗药,临床用于治疗变应性结膜炎。Venkatesh 等^[19]应用 MIT 合成了能够特异性识别富马酸酮替芬的 poly(AA-co-AM-co-NVP-co-HEMA-co-PEG200DMA) 水凝胶材料,该材料的光学性能和机械性能与传统角膜接触镜相同。采用该材料制备的角膜接触镜负载富马酸酮替芬的能力比对应的非印迹水凝胶高 6 倍,其在人工泪液中能持续释放药物达到 5 d;该研究还发现采用较多种类的功能单体的分子印迹水凝胶角膜接触镜比采用较少种类的功能单体更能提高药物负载量。Ali 等^[32]采用一种能够模拟泪液体积、泪液成分以及泪液流速的微流体装置研究药物体外释放动力学,并用该装置证实了具有多种功能单体的分子印迹水凝胶接触镜的良

好缓释性能;其以富马酸酮替芬为模板分子,采用 MIT 合成的分子印迹水凝胶在生理泪液流速下,能够持续释放富马酸酮替芬 3.5 d,且释放过程符合零级动力学。在 Tieppo 等^[22]开展的一项在体研究中,通过 MIT 制备成的 poly(HEMA-co-AA-co-AM-co-NVP-co-PEG200DMA) 直径 11.8 mm、厚度 (100 ± 5) μm 水凝胶接触镜,能够将新西兰白兔泪液的富马酸酮替芬浓度维持在 (170 ± 30) $\mu\text{g}/\text{ml}$,长达 26 h。与滴眼剂和对应的非印迹水凝胶接触镜相比,富马酸酮替芬在眼部的平均滞留时间和生物利用度显著增加。应用分子印迹水凝胶接触镜,富马酸酮替芬在眼部的平均滞留时间为 (12.47 ± 3.99) h,分别是对应的非印迹水凝胶接触镜和 0.035% 滴眼剂的 4 倍和 50 倍。

3.4 双氯芬酸钠

双氯芬酸钠属于非甾体抗炎镇痛类药物,可用于治疗葡萄膜炎、角膜炎、巩膜炎等炎症,抑制角膜新生血管的形成^[33]。Vaughan 等^[34]应用 MIT 合成了能够识别双氯芬酸钠的 poly(DEAEM-co-HEMA-co-PEG200DMA) 水凝胶,其负载双氯芬酸钠的能力和在人工泪液中持续释放双氯芬酸钠的时间分别比对应的非印迹水凝胶接触镜高出 2.69 倍和 4 倍。

3.5 其他药物

分子印迹水凝胶载药角膜接触镜除了应用于传递上述眼科药物以外,还被用于传递多种其他药物,如透明质酸、奥洛他定、醋酸泼尼松龙、硫酸多粘菌素 B、乙酰唑胺、多佐胺、溴莫尼定、莫西沙星、氟米龙等药物。与对应的非印迹水凝胶接触镜相比,分子印迹水凝胶接触镜能够显著增加这些药物的装载量和延长药物释放时间^[35-43]。

4 存在的不足

虽然有关分子印迹水凝胶载药角膜接触镜的研究取得了很大的进展,克服了对接触镜含水量、透明度、柔韧性等的影响,但仍然还存在着一定的不足,主要包括:(1)载药特异性 通常一种分子印迹水凝胶接触镜只能特异性地负载一种目标药物,而不能同时负载多种药物,这可能会限制其商业化的潜力^[44];(2)技术路线复杂 若要制备出有效的分子印迹水凝胶载药角膜接触镜,必须根据目标药物选择合适的骨架单体种类、功能单体种类和浓度以及交联剂浓度。这需要进行多次实验,才能确定出最佳的组成成分和比例^[18,45];(3)载药角膜接触镜比较适合眼前节给药,较难实现眼后节给药^[13];(4)药物释放后,接触镜的结构或形状可能会发生变化^[6,46]。

5 结语

早期采用 MIT 制备的载药角膜接触镜,其厚度和含水量等特性不能满足临床要求。而现在,分子印迹水凝胶载药角膜接触镜克服了这些缺陷,能够具有与商品化的角膜接触镜类似的厚度、含水量、光学性能和机械性能。虽然市面上尚无商品化的载药角膜接触镜,但是根据现有研究成果,可以预测分子印迹水凝胶载药角膜接触镜具有良好的应用前景。今后,需要开展更多的在体实验和临床研究来推动其临床应用,实现对眼科药物的有效传递。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘翔,高申,原永芳. 眼用凝胶给药系统研究进展[J]. 中国药师, 2009, 12(11): 1637-1640.
- [2] 周天洋,夏慧芸,何继军,等. 盐酸特比萘芬纳米乳剂点眼眼角膜途径的吸收及分布特征[J]. 中华实验眼科杂志, 2015, 33(10): 910-914. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2015. 10. 010. Zhou TY, Xia HY, He JJ, et al. Absorption and distribution characteristics of terbinafine hydrochloride nanoemulsions in cornea after instillation[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2015, 33(10): 910-914. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2015. 10. 010.
- [3] 陈香,徐雯. 眼表药物递送系统新进展[J]. 中华实验眼科杂志, 2020, 38(12): 1091-1096. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-202001 23-00038. Chen X, Xu W. Advances of ocular surface drug delivery system[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2020, 38(12): 1091-1096. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20200123-00038.
- [4] 兰碧菲. 眼内色素在眼部药物传递中的作用[J]. 中华实验眼科杂志, 2014, 32(6): 572-576. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2014. 06. 020. Lan BF. Role of ocular melanin in ocular drug delivery[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2014, 32(6): 572-576. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2014. 06. 020.
- [5] Frishman WH, Kowalski M, Nagnur S, et al. Cardiovascular considerations in using topical, oral, and intravenous drugs for the treatment of glaucoma and ocular hypertension; focus on beta-adrenergic blockade[J]. Heart Dis, 2001, 3(6): 386-397. DOI: 10. 1097/00132580-200111000-00007.
- [6] Hui A. Contact lenses for ophthalmic drug delivery[J]. Clin Exp Optom, 2017, 100(5): 494-512. DOI: 10. 1111/cxo. 12592.
- [7] Costa VP, Braga MEM, Duarte CMM, et al. Anti-glaucoma drug-loaded contact lenses prepared using supercritical solvent impregnation[J]. J Supercrit Fluid, 2010, 53(1-3): 165-173. DOI: 10. 1016/j. supflu. 2010. 02. 007.
- [8] Bengani LC, Hsu KH, Gause S, et al. Contact lenses as a platform for ocular drug delivery[J]. Expert Opin Drug Deliv, 2013, 10(11): 1483-1496. DOI: 10. 1517/17425247. 2013. 821462.
- [9] Peng CC, Burke MT, Chauhan A. Transport of topical anesthetics in vitamin E loaded silicone hydrogel contact lenses[J]. Langmuir, 2012, 28(2): 1478-1487. DOI: 10. 1021/la203606z.
- [10] Kim J, Peng CC, Chauhan A. Extended release of dexamethasone from silicone-hydrogel contact lenses containing vitamin E[J]. J Control Release, 2010, 148(1): 110-116. DOI: 10. 1016/j. jconrel. 2010. 07. 119.
- [11] Xinming L, Yingde C, Lloyd AW, et al. Polymeric hydrogels for novel contact lens-based ophthalmic drug delivery systems: a review[J]. Cont Lens Anterior Eye, 2008, 31(2): 57-64. DOI: 10. 1016/j. clae. 2007. 09. 002.
- [12] Maulvi FA, Lakdawala DH, Shaikh AA, 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. DOI: 10. 1016/j. jconrel. 2016. 02. 012.
- [13] White CJ, Tieppo A, Byrne ME. Controlled drug release from contact lenses: a comprehensive review from 1965-present[J]. J Drug Deliv Sci Tec, 2011, 21(5): 369-384. DOI: 10. 1016/s1773-2247(11)50062-0.
- [14] 柯珍,朱华,钟世安,等. 分子印迹技术及其应用研究进展[J]. 化学研究与应用, 2018, 30(6): 865-874.
- [15] 齐小玲,王悦秋,张翔瑶,等. 分子印迹聚合物的制备方法及应用进展[J]. 化学研究与应用, 2009, 21(4): 441-449.
- [16] Greibrokk T. Introduction. Molecular imprinting in separation science[J]. J Sep Sci, 2016, 39(5): 815-817. DOI: 10. 1002/jsse. 20167 0054.
- [17] Zaidi SA. Molecular imprinted polymers as drug delivery vehicles[J]. Drug Deliv, 2016, 23(7): 2262-2271. DOI: 10. 3109/10717544. 2014. 970297.
- [18] Hsu KH, Gause S, Chauhan A. Review of ophthalmic drug delivery by contact lenses[J]. J Drug Deliv Sci Tech, 2014, 24(2): 123-135. DOI: 10. 1016/s1773-2247(14)50021-4.
- [19] Venkatesh S, Sizemore SP, Byrne ME. Biomimetic hydrogels for enhanced loading and extended release of ocular therapeutics[J]. Biomaterials, 2007, 28(4): 717-724. DOI: 10. 1016/j. biomaterials. 2006. 09. 007.
- [20] Carvalho IM, Marques CS, Oliveira RS, et al. Sustained drug release by contact lenses for glaucoma treatment—a review[J]. J Control Release, 2015, 202: 76-82. DOI: 10. 1016/j. jconrel. 2015. 01. 023.
- [21] Hiratani H, Fujiwara A, Tamiya Y, et al. Ocular release of timolol from molecularly imprinted soft contact lenses[J]. Biomaterials, 2005, 26(11): 1293-1298. DOI: 10. 1016/j. biomaterials. 2004. 04. 030.
- [22] Tieppo A, White CJ, Paine AC, et al. Sustained *in vivo* release from imprinted therapeutic contact lenses[J]. J Control Release, 2012, 157(3): 391-397. DOI: 10. 1016/j. jconrel. 2011. 09. 087.
- [23] Hui A, Willcox M, Jones L. *In vitro* and *in vivo* evaluation of novel ciprofloxacin-releasing silicone hydrogel contact lenses[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55(8): 4896-4904. DOI: 10. 1167/iov. 14-14855.
- [24] Sah AK, Suresh PK. Medical management of glaucoma: focus on ophthalmologic drug delivery systems of timolol maleate[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2017, 45(3): 448-459. DOI: 10. 3109/21691401. 2016. 1160917.
- [25] 武荣华,朱晴,杨外庚,等. 马来酸噻吗洛尔原位凝胶体外释放度与黏附力的研究[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(10): 1160-1164.
- [26] Alvarez-Lorenzo C, Hiratani H, Gómez-Amoza JL, et al. Soft contact lenses capable of sustained delivery of timolol[J]. J Pharm Sci, 2002, 91(10): 2182-2192. DOI: 10. 1002/jps. 10209.
- [27] Alvarez-Lorenzo C, Yañez F, Barreiro-Iglesias R, et al. Imprinted soft contact lenses as norfloxacin delivery systems[J]. J Control Release, 2006, 113(3): 236-244. DOI: 10. 1016/j. jconrel. 2006. 05. 003.
- [28] Kioomars S, Heidari S, Malaekhe-Nikouei B, et al. Ciprofloxacin-imprinted hydrogels for drug sustained release in aqueous media[J]. Pharm Dev Technol, 2017, 22(1): 122-129. DOI: 10. 1080/10837450. 2016. 1230131.
- [29] 钟菁,袁进,蒋刚彪,等. 伏立康唑纳米银复合膜对烟曲霉菌性角膜炎的疗效及安全性[J]. 中华实验眼科杂志, 2015, 33(5): 412-418. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2015. 05. 006. Zhong J, Yuan J, Jiang GB, et al. Therapeutic efficacy and safety of nano-silver membrane with voriconazole for Aspergillus fumigatus keratitis after topical application[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2015, 33(5): 412-418. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2015. 05. 006.
- [30] Huang JF, Zhong J, Chen GP, et al. A hydrogel-based hybrid theranostic contact lens for fungal keratitis[J]. ACS Nano, 2016, 10(7): 6464-6473. DOI: 10. 1021/acsnano. 6b00601.
- [31] Abouelatta SM, Sheta AI, Ibrahim RR. Optimized molecular imprints in gamma-irradiated collagen shields of an antifungal drug: *in vitro* characterization, *in-vivo* bioavailability enhancement[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2021, 166: 135-143. DOI: 10. 1016/j. ejpb. 2021. 06. 008.
- [32] Ali M, Horikawa S, Venkatesh S, et al. Zero-order therapeutic release from imprinted hydrogel contact lenses within *in vitro* physiological ocular tear flow[J]. J Control Release, 2007, 124(3): 154-162. DOI: 10. 1016/j. jconrel. 2007. 09. 006.
- [33] 陈蕊. 双氯芬酸钠滴眼液应用于老年白内障术后治疗的价值探析[J]. 北方药学, 2018, 15(11): 117. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-8351. 2018. 11. 093.
- [34] Vaughan AD, Zhang JB, Byrne ME. Enhancing therapeutic loading and delaying transport via molecular imprinting and living/controlled polymerization[J]. Aiche J, 2009, 56(1): 268-279. DOI: 10. 1002/aic. 11949.
- [35] Ali M, Byrne ME. Controlled release of high molecular weight hyaluronic acid from molecularly imprinted hydrogel contact lenses[J].

- Pharm Res, 2009, 26(3): 714-726. DOI: 10.1007/s11095-008-9818-6.
- [36] González-Chomón C, Silva M, Concheiro A, et al. Biomimetic contact lenses eluting olopatadine for allergic conjunctivitis[J]. Acta Biomater, 2016, 41: 302-311. DOI: 10.1016/j.actbio.2016.05.032.
- [37] Malaekheh-Nikouei B, Ghaeni FA, Motamedshariaty VS, et al. Controlled release of prednisolone acetate from molecularly imprinted hydrogel contact lenses[J]. J Appl Polym Sci, 2012, 126(1): 387-394. DOI: 10.1002/app.36625.
- [38] Ribeiro A, Veiga F, Santos D, et al. Bioinspired imprinted PHEMA-hydrogels for ocular delivery of carbonic anhydrase inhibitor drugs[J]. Biomacromolecules, 2011, 12(3): 701-709. DOI: 10.1021/bm101562v.
- [39] Ribeiro A, Veiga F, Santos D, et al. Receptor-based biomimetic NVP/DMA contact lenses for loading/eluting carbonic anhydrase inhibitors[J]. J Membrane Sci, 2011, 383(1-2): 60-69. DOI: 10.1016/j.memsci.2011.08.030.
- [40] Malaekheh-Nikouei B, Vahabzadeh SA, Mohajeri SA. Preparation of a molecularly imprinted soft contact lens as a new ocular drug delivery system for dorzolamide[J]. Curr Drug Deliv, 2013, 10(3): 279-285. DOI: 10.2174/1567201811310030004.
- [41] Omranipour HM, Sajadi Tabassi SA, Kowsari R, et al. Brimonidine imprinted hydrogels and evaluation of their binding and releasing properties as new ocular drug delivery systems[J]. Curr Drug Deliv, 2015, 12(6): 717-725. DOI: 10.2174/1567201812666150316110838.
- [42] Silva D, de Sousa HC, Gil MH, et al. Moxifloxacin-imprinted silicone-based hydrogels as contact lens materials for extended drug release [J/OL]. Eur J Pharm Sci, 2021, 156: 105591 [2021-12-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33065225>. DOI: 10.1016/j.ejps.2020.105591.
- [43] Raesian, P, Rad MS, Khodaverdi, E, et al. Preparation and characterization of fluorometholone molecular imprinted soft contact lenses as ocular controlled drug delivery systems[J/OL]. J Drug Deliv Sci Tech, 2021, 64: 102591 [2021-12-16]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1773224721002719?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.jddst.2021.102591.
- [44] Phan CM, Subbaraman L, Jones L. Contact lenses for antifungal ocular drug delivery: a review[J]. Expert Opin Drug Deliv, 2014, 11(4): 537-546. DOI: 10.1517/17425247.2014.882315.
- [45] Hui A, Willcox M. *In vivo* studies evaluating the use of contact lenses for drug delivery[J]. Optom Vis Sci, 2016, 93(4): 367-376. DOI: 10.1097/OPX.0000000000000809.
- [46] Maulvi FA, Soni TG, Shah DO. A review on therapeutic contact lenses for ocular drug delivery[J]. Drug Deliv, 2016, 23(8): 3017-3026. DOI: 10.3109/10717544.2016.1138342.

(收稿日期:2021-11-13 修回日期:2022-06-15)

(本文编辑:张宇 骆世平)

读者·作者·编者

本刊对中英文摘要的要求

论著或综述文稿正文请撰写中英文摘要。原创性论著文稿要求为结构式摘要,包括目的(Objective)、方法(Methods)、结果(Results)和结论(Conclusions)4个要素,摘要应能够回答以下问题:(1)为什么进行这项研究。(2)主要用什么方法进行研究。(3)获得什么主要结果。(4)通过研究得出什么结论等。其中目的部分为本课题对上述提出问题设立的目标。方法部分应提供研究对象、样本量、分组情况、各组的干预情况、与研究相适应的观察或检测指标,获得结局指标的手段和设备等。临床研究请说明是前瞻性研究、回顾性研究还是观察性研究。结果部分请客观描述研究的主要发现,包括主要的形态学检查表现、相关的关键性或主要的量化资料以及相应的统计学比较结果,须写明统计学量值及其概率值。结论部分请提出与本研究论据直接相关的、必然的推论,避免得出过度推测性、评价性和扩大化的结论。摘要请用第三人称客观表述,不列图表,不引用文献,不加评论和解释。英文摘要应与中文摘要内容相对应,但为了对外交流的需要,可以略详细。英文摘要应包括论文文题(正体)及全部作者姓名(汉语拼音,姓在前,首字母大写,名在后,首字母大写,双字连写。如:Yin Xiaohui)、标准化的单位名称、城市名称(汉语拼音)、邮政编码及国家名称(全部为斜体)。并请在另起一行处提供通信作者姓名的汉语拼音和 Email 地址,如 *Corresponding author: Yin Xiaohui, Email: xiaohui@126.com*。专家述评或综述类文稿请撰写指示性中英文摘要,摘要内容应包含研究涉及的概念、研究的目的、综述资料的来源、复习的文献量、研究的新发现或应用领域、综合的结果和结论及其意义等必要的信息。

研究论文为前瞻性研究者应在中英文摘要结束处提供临床试验注册号,以“临床试验注册(Trial registration)”为标题,提供注册机构名称和注册号。前瞻性临床研究的论著摘要应注明遵循 CONSORT 声明(Consolidated Standards of Reporting Trials)(<http://www.consort-standart.org/home>)。

本刊对一稿两投的处理

作者投稿请勿一稿两投或一稿多投。本刊编辑部发现一稿两投并经证实后,稿件将不予审理并对作者进行告知。如果发现一稿两用,本刊将做出如下处理:(1)在本刊杂志及网站上刊登撤销该论文及该文系重复发表的声明,并在中华医学会系列杂志上通报。(2)向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。(3)2年内拒绝发表其作为第一作者或通信作者的任何来稿。

文章未在公开发表物上发表者,以不同文字分别投往国外期刊和国内期刊以供不同受众者阅读者不属于一稿两投的行为,但本刊严格遵照国际医学期刊编辑委员会《国际生物医学期刊投稿统一要求》(http://www.icmje.org/urm_main.html),属于以不同语言文字二次发表者,请作者在首次接受稿件的期刊发表后1周再另行投稿,并请提供首次发表期刊同意以不同语言发表的同意函。

(本刊编辑部)