眼科药械组合产品的应用进展

施方震，朱文豪，陶　涛，赵　雁*
（中国医药工业研究总院医药先进制造国家工程研究中心，上海 201203）

摘要：人眼存在多种动态和静态解剖学屏障，传统眼用制剂存在生物利用度低、需频繁用药及潜在的不良反应等问题。对于眼部疾病，临床亟需安全、有效、便捷的治疗方法，药械组合产品在这方面具有独特的优势。该综述介绍了新型眼科药械组合产品的设计原理、使用方式、临床优势及临床应用，最后展望了眼科药械组合产品的发展前景。

关键词：眼用制剂；药械组合产品；临床应用
中图分类号：R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)05-0700-11
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.05.008

Advances in Drug-device Combination Products for Ocular Applications

SHI Fangzhen, ZHU Wenhao, TAO Tao, ZHAO Yan*
(*National Advanced Medical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: There are various dynamic and static anatomic barriers in human eyes. Traditional ophthalmic preparations have deficiencies, such as low bioavailability, frequent administration and potential side effects. Therefore, safe, effective and convenient treatment methods are urgently needed in clinic. Drug-device combination products have unique advantages in this respect. In this review, the design principles, usage methods, clinical advantages and clinical applications of new drug-device combination products are introduced. Finally, the development of ophthalmic drug-device combination is prospected.

Key Words: ophthalmic preparation; drug-device combination product; clinical application

人类的眼睛是一个独特和复杂的器官，可被视为一个双腔系统：前段（包括角膜、结膜、前房、虹膜、瞳孔、后房、晶状体）和后段（包括玻璃体、巩膜、脉络膜、视网膜以及视神经和相关的血管）[1]。眼部疾病通常分为前段疾病和后段疾病。针对眼部疾病的给药方式主要分为局部给药或者全身给药。由于血 - 房水屏障和血 - 视网膜屏障的影响，全身给药很难将药物递送至眼部[2]，而局部给药也面临着诸多挑战。

眼部给药系统的主要目标是克服各种动态（如泪膜、泪液稀释、结膜血流、淋巴清除等）和静态（如角膜、结膜、血 - 房水屏障以及血 - 视网膜屏障等）的眼部屏障，提高和保持治疗药物在靶点的浓度，减少给药频率，提高患者依从性。近 3 年来，美国 FDA 批准眼科用药 62 个，其中约 97%的产品为滴眼液。滴眼液通常存在生物利用度低、需要频繁给药及存在潜在不良反应等问题。而针对眼后段疾病如糖尿病视网膜病变、糖尿病黄斑水肿、视网膜静脉阻塞、年龄相关性黄斑变性等，临床治疗手段仍主要为玻璃体内注射和植入治疗，存在患者依从性差和眼部并发症风险大的问题。

近年来眼科产品依托新技术加持，在新型药械组合方面得到深入研究，并取得不断突破。国家药品监督管理局（NMPA）定义药械组合产品为由药品与医疗器械共同组成，并作为一个单一实体生产的医疗产品。美国联邦法规 3.2 款中对药械组合产品

收稿日期：2022-09-30
作者简介：施方震(1992—)，男，硕士研究生，专业方向：药物制剂。
通信作者：赵　雁(1980—)，女，研究员，从事靶向给药系统研究。
E-mail：zhaoyan13@sinopharm.com

的定义更宽泛，包括：①由 2 种或 2 种以上受监管成分组成的产品；② 2 种以上单独的产品包装在一个包装内或者作为一个单元；③单独包装的药品、器械或生物制品，根据其说明书，仅打算与已批准的单独指定的药品、器械或生物制品一起使用；④任何单独包装的临床试验药物、器械或生物制品，只能与另一单独指定的临床试验药物、器械或生物制品一起使用，以达到预期的用途、适应证或效果[3]。本综述介绍了新型眼科药械组合产品的开发进展，关注其临床应用的独特优势，以期为开发更优效的眼科产品、服务一直未被满足的眼科用药临床需求提供借鉴。

1 眼科药物递送系统及药械组合的研究进展

1.1 泪点塞（泪小管植入剂）

临床上治疗干眼症时，可使用由高分子材料制成的泪点塞来堵塞鼻泪管，减少通过眼睛上泪点和（或）下泪点的泪液引流，从而在眼睛表面保持更多的泪液量，缓解一些干眼症状。泪点塞具有特殊的结构，主要构成包括：含药圆柱体核心、药物和泪液均无法渗透的外壳、药物可通过的顶盖以及可使泪点塞长时间滞留的可选单元。底部末端是锥形或针尖形塞，以便于插入泪小管，头部暴露于泪液中。顶盖上有单个或多个孔延伸到圆柱体内部，用于药物的释放；底部可选配额外的小管，使泪点塞在泪小管中可以更长时间地保留，并可作为药物的额外储库[4]，图 1 总结了一些泪点塞载药设计的可能性。

美国 Ocular Therapeutix 公司的 Dextenza® 地塞米松泪点塞于 2018 年获 FDA 批准上市，用于治疗术后炎症和疼痛，以及过敏性结膜炎引起的眼部瘙痒。其中，活性成分为地塞米松 0.4 mg，非活性成分包括四臂聚乙二醇 - 琥珀酰亚胺戊二酸酯（相对分子质量 20 000）、乙酸三赖氨酸、*N*- 羟基琥珀酰亚胺荧光素、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、注射用水。该产品为直径 0.55 mm、长 3 mm 的荧光黄色圆柱体，植入后在眼部的位置如图 2 所示。由于其载体成分均可降解，给药结束后无需取出；如有必要，可手动取出。其在 37 ℃磷酸盐缓冲液（PBS）中的体外

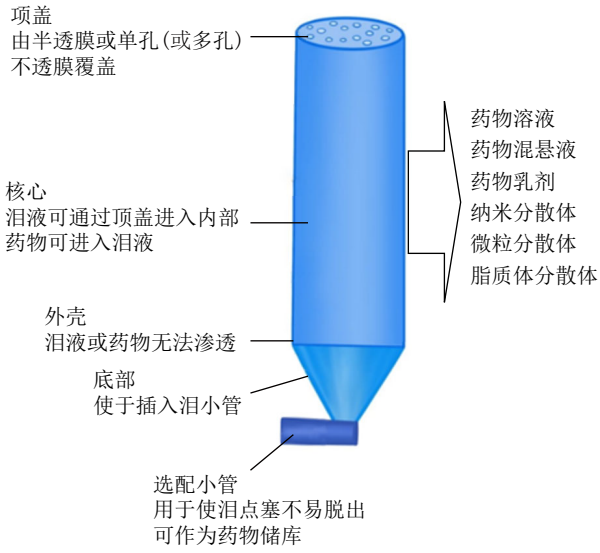


图 1 泪点塞结构示意图

Fig.1 Structure Schematic Diagram of Lacrimal Plug

释放结果显示，药物从 d1 开始线性释放，直至 d17 释放完全[5]。临床研究[6—7]结果表明，Dextenza® 治疗组达到了 8 d 内无疼痛的主要终点，同时仅有 0.3% 患者的眼压升高与其有关。Ocular Therapeutix 公司开发的其他眼用植入剂如表 1 所示[8]，其中 OTX-CSI 和 OTX-DED 已在Ⅰ期临床试验中表现出良好的耐受性和安全性[9]。

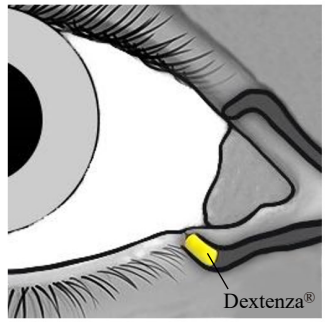


图 2 Dextenza® 插入部位示意图

Fig.2 Schematic Diagram of the Insertion Site of Dextenza®

需要注意的是，泪点塞因设计、材料及植入位置的不同，可能会引发一些并发症，主要包括：溢泪、泪小管炎、泪囊炎、化脓性肉芽肿等[10]。

1.2 角膜接触镜（contact lenses，CL）

CL 是为了矫正屈光不正而发明的，可简单地分为主要由聚甲基丙烯酸甲酯（pMMA）组成的硬质 CL 和主要由聚甲基丙烯酸 -2- 羟乙酯（pHEMA）组成的软质 CL 两大类。FDA 则将 CL 分为软性隐形眼镜和硬性透气性隐形眼镜两大类 [11]。CL 有驻留时间长的特点，可将药物载入高分子材料中而达到控释效果，因此可作为理想的药物递送系统。正常人的泪膜厚度为 7 ～ 10 μm，而典型 CL 的中心厚度为 80 ～ 150 μm。佩戴 CL 后，泪膜被分为镜前泪膜和镜后泪膜，厚度只有几微米，CL 中的药物能同时向镜前泪膜和镜后泪膜中释放。尽管镜后泪膜的体积很小，但考虑到镜后泪膜的厚度与半径之间的巨大差异，CL 中释出的药物几乎可以全部进入角膜，使得镜后泪膜中的药物浓度很低，从而形成良好的漏槽状态，而镜前泪膜中的药物可能会被结膜吸收或通过泪小管排出。释放到镜前泪膜与镜后泪膜中的药物比例约为 1 ： 1，基于上述模型，该途径给药的生物利用度理论上可达 50% [12]。

制备基于 CL 的递药系统的传统方法就是将制好的 CL 浸泡在药物溶液中，使药物吸附到镜片上。这种方法虽然简单，但存在载药量低和药物会从镜片中快速释放的缺点 [13]。另一种方法是利用分子印迹聚合物水凝胶进行 CL 介导的眼科药物递送。对镜片的成分进行修饰以识别目标药物分子的结构特征和键合偏好，可获得高药物亲和力、高选择性和更高的载药能力 [14—16]。此外，还可以将药物或载药纳米载体（如脂质体和纳米颗粒）固定在 CL 的表面，或将药物制成高分子薄膜与 CL 集成，或直接将脂质体、纳米颗粒、微乳液和表面活性剂 - 药物复合物包埋在 CL 中，这些方法可使药物呈双相释放（即在给药初始阶段突释，而后缓慢释放），但可能会导致镜片的透氧性变差 [17—21]。

CL 介导的眼部药物递送可追溯到 1960 年 [22]，但直到 2021 年 3 月，Acuvue Theravision with Ketotifen（ATwK）作为第一款含有抗过敏药的药物洗脱角膜接触镜获得日本药品和医疗器械管理局的批准，并于同年 4 月被加拿大卫生部批准上市 [23]。ATwK 用于预防过敏性结膜炎引起的眼痒，以及矫正无红眼、适合佩戴隐形眼镜且散光不超过 1D 的患者的屈光不正。其制备过程是将已成熟商业化的日抛型 Acuvue® CL 浸泡在 10 μg/mL 的富马酸酮替芬溶液中 [24]，制得的产品患者依从性好。临床试验 [25] 结果表明，ATwK 可缓解眼部过敏症状，替代抗过敏药滴眼液。

1.3 人工晶状体

白内障手术包括摘除不透明晶状体和植入人工晶状体。在 20 世纪末，研究人员开始探索使用人工晶状体作为药物储库的可能性，以提高药物的生物利用度。然而，这些研究 [26—28] 的结论是人工晶状体不能作为药物储库，原因是经该途径给药后药物在组织中所能达到的浓度比白内障术后局部给药的浓度小得多。因此，载药人工晶状体面临的挑战之一就是实现药物的持续和可控释放，以满足治疗需求。

将药物载入人工晶状体的方法主要有药液浸泡法、超临界溶剂浸渍法、表面修饰法和储库附着法等 [29]。

药液浸泡法是将药物载入人工晶状体的常用方

表 1　研发中的眼用植入剂

Tab.1　Eye Implants in the Developing Process

类型	适应证	品种名称	开发阶段	特点
视网膜病变	湿性老年性黄斑变性、糖尿病黄斑水肿、视网膜静脉阻塞	OTX-TKI（阿西替尼玻璃体内植入剂）	Ⅰ期临床	可持续释放 6 个月或更长时间；广泛的抗血管生成谱（小分子）；体积小，无视觉影响
青光眼	青光眼和高眼压	OTX-TIC（曲伏前列素前房植入剂）	Ⅰ期临床	载体为水凝胶，可生物降解；使用 27G 或 26G 针头植入于前房角
眼表疾病	干眼症	OTX-CSI（环孢素泪小管植入剂）	Ⅱ期临床	载体为水凝胶，可生物降解；可提供长达12周的治疗；可封闭泪小管
	偶发性干眼症	OTX-DED（地塞米松泪小管植入剂）	Ⅱ期临床	载体为水凝胶，可生物降解；可封闭泪小管；与 Dextenza® 活性成分相同，但具有更小的尺寸（长度为 2.14 ～ 2.36 mm，0.2、0.3 mg 规格产品的直径为 0.41 ～ 0.49 和 0.44 ～ 0.55 mm）

法，简单且成本低。其载药量和释药量取决于多种因素，包括人工晶状体材料的特性（如溶胀能力）和药物与聚合物基质之间的亲和力。药液浸泡法在使用亲水性材料制备的人工晶状体中的应用效果较好。

超临界溶剂浸渍法广泛用于基于高分子聚合物的给药系统，一般采用超临界二氧化碳（sCO_2）作为药物的溶剂和载体。该法用于人工晶状体载药的近年研究情况如表 2 所示。

超临界溶剂浸渍法主要有 3 个阶段：①药物的增溶和聚合物基质的膨胀；②从流体相到聚合物基体的传质；③通过降压来释放 sCO_2，使药物分子被聚合物基质捕获。通过调节以下参数可获得所需的载药量：压力、温度、浸渍时间、工艺模式（间歇、半连续）、药物在 sCO_2 中的浓度、助溶剂的种类和用量，以及加压或减压速率。2008 年，BRAGA 等[36]用 3 种壳聚糖衍生物（*N*- 羧甲基壳聚糖、*N*- 羧丁基壳聚糖和 *N*- 丁二酰壳聚糖）制成水凝胶人工晶状体，再采用超临界溶剂浸渍法荷载抗炎药氟比洛芬和抗青光眼药物马来酸噻吗洛尔，结果显示该法比浸泡法更有效、更“可调”，载药量在很大程度上取决于操作条件以及药物、聚合物、二氧化碳和乙醇之间可能的相互作用。超临界溶剂浸渍法的主要缺点是装置复杂、成本高。

表面修饰法是将药物表面修饰到人工晶状体上来控制药物释放。纳米粒子的逐层沉积、喷涂、旋涂（或称旋转涂覆，主要适用于平面涂层）和接枝是较常用的表面修饰方法[37—40]。若药物的溶解度较差，会导致大部分药物只吸附在聚合物表面[37—43]。该法的载药量与人工晶状体材料的性质无关，但因不能损害晶状体的光学性能，故载药量受涂层厚度的限制。

储库附着法是将由聚乳酸 - 羟基乙酸共聚物（PLGA）、pHEMA 等材料制成的药物储库附着在人工晶状体上，如图 3 所示。该法对人工晶状体的光学性能没有影响，但其制备过程较为复杂，使用过程中也会产生一定困难[29]。

1.4 眼表生态系统假体置换（prosthetic replacement of the ocular surface ecosystem，PROSE）

PROSE 治疗采用的是由美国 BostonSight 公司开发的假体装置。该装置是一种直径为 17.5 ～ 23.0 mm 的透气性镜片，位于结膜上，可在眼表形成人工泪液库，将药物长时间、有针对性地暴露于眼表。有研究[44]表明，使用 PROSE 装置可提高氟喹诺酮的生物利用度。

YIN 等[45]报道了 13 名患者使用 PROSE 装置以贝伐单抗治疗角膜新生血管（corneal neovascularization，KNV）的长期结果，平均随访时间 5.1 年，12 例（92％）患者可见 KNV 消退，10 例（77％）患者的最佳矫正视力得以改善。推测其原因是：PROSE 装置下方的眼表受到保护和滋养；PROSE 装置提供了一个不含防腐剂、pH 平衡的微环境来递送贝伐单抗；PROSE 储库可增加贝伐单抗的生物利用度；PROSE 装置可降低角膜对可能导致 KNV 因素的敏感性。

1.5 脉络膜上腔注射系统

脉络膜上腔（suprachoroidal space，SCS）是巩

表 2 一些应用超临界溶剂浸渍法制备的载药人工晶状体

Tab.2 Some Drug-loading Intraocular Lens Prepared by Supercritical Fluid Impregnation

药物	人工晶状体材料	备注	参考文献
加替沙星	疏水性丙烯酸酯（甲基丙烯酸苄酯和甲基丙烯酸甲酯的共聚物）	载药量为每片镜片 7.7 ～ 24.0 μg	[30]
氟比洛芬	异丁烯酸甲酯、丙烯酸异辛酯和二甲基丙烯酸乙二醇酯的共聚物	基质中药物的释放时间长达 3 个月	[31]
环丙沙星（CIP）和地塞米松磷酸钠（DXP）	pHEMA	每 1 mg 镜片含 CIP 0.92 ～ 3.83 μg 和 DXP 8.50 ～ 14.53 μg；药物释放时间长达 40 d	[32—33]
头孢呋辛钠	聚甲基丙烯酸甲酯的衍生物	无助溶剂载药量为每 1 mg 镜片 0.001 ～ 0.029 mg 药物，有助溶剂载药量为每 1 mg 镜片 0.057 ～ 0.063 mg 药物	[34]
诺氟沙星	甲基丙烯酸 -2- 羟乙酯（HEMA）、甲基丙烯酸 -2- 丁氧基乙酯、丙烯酰胺和甲基丙烯酸	—	[35]

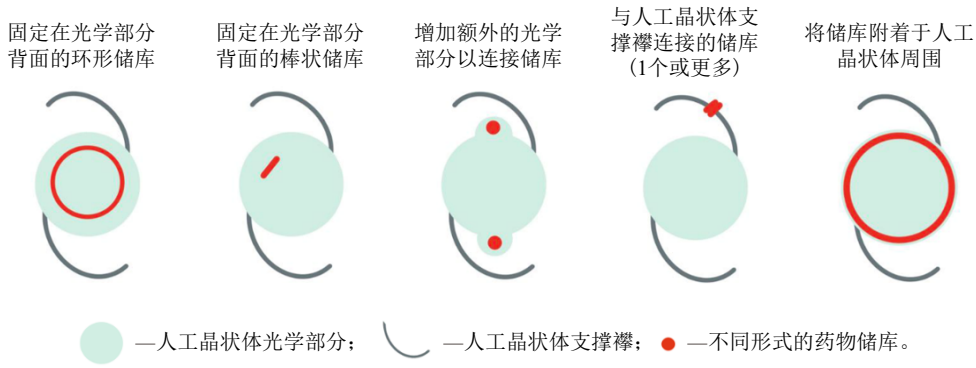


图 3　将药物储库连接到人工晶状体的不同方法

Fig.3　Various Methods of Attaching the Drug Repository to the Intraocular Lens

膜与脉络膜间的腔隙，经 SCS 给药可绕过巩膜屏障，避免结膜和巩膜部位血管和淋巴液对药物的消除，可将药物传递到脉络膜和视网膜，是一种适用于治疗眼后段疾病的方法。

早期的 SCS 注射采用手术方式，如经巩膜外切口（又称巩膜切开术）后插入导管以到达靶部位。由于导管可以用发光二极管引导，该法具有可精确瞄准和可视化的优点。但缺点包括手术的侵入性、操作难度较大、需要手术室环境、不良事件和并发症（如眼组织损伤）的风险高等[46—47]。后来出现了一种可皮下注射的空心微针，其内部有一个可以装填药物的空腔[48]，长度与巩膜厚度相当[49]，也可实现精确注射，但仍需要有经验的医师操作，同时无法避免误操作注射到其他眼组织的风险[50—52]。相较于前述 SCS 注射的手术方法，这种皮下微针使用简单、疼痛少、价格便宜、微创、培训成本低，可在门诊环境中使用，并具有更好的安全性[52]。

美国 Clearside Biomedical 公司开发的 XIPERE™（曲安奈德注射用混悬液）与 SCS Microinjector™ 的组合是美国 FDA 批准的首个、也是唯一的 SCS 注射给药的药械组合产品，该注射器所需要的推注力远小于国际标准推荐的小容量皮下注射器的操作力量，同时当注射器到达 SCS 时，可以为使用者提供准确的触觉反馈（阻力消失）[53]。一项随机、多中心、双盲、对照的Ⅲ期临床试验[54]，入组了 160 例与非感染性葡萄膜炎相关的黄斑水肿患者，将 XIPERE™（每 12 周给药 1 次）治疗组与对照组（接受假手术，模仿 SCS 注射过程，但不使用药物）进行了对比。结果显示，该研究达到了主要终点和所有关键次要终点和额外终点。

2　离子导入法（iontophoresis）

离子导入法是一种非侵入性药物导入方法，通过施加电场诱导眼部组织结构改变和孔隙形成，并通过低振幅电流促进带电荷药物在生物膜上的迁移，以此克服药物在眼部的渗透屏障[55]。导入过程中，带电荷药物的渗透和分子转运主要通过电排斥和电渗透完成：电排斥是指离子在电场存在下的有序运动，电渗透则是通过电势诱导对流溶剂从阳极向阴极方向流动[56]。经角膜离子电渗疗法可用于治疗角膜溃疡、干眼症、眼部炎症、角膜炎、葡萄膜炎等前段疾病，经巩膜离子电渗疗法则可无创地将药物递送至眼后段，且易于实施[57]。离子导入法可用于解离型小分子（如抗菌药）[58]、解离型大分子（如寡核苷酸、小干扰核糖核酸）[59] 等药物的眼内递送。

EyeGate® Ⅱ递送系统（美国 EyeGate 公司）[55] 采用的是一种经巩膜离子导入技术，可无创地将药物递送至眼前段和眼后段（图 4）。该系统组件包括：向施药电极提供恒定电流的发生器，并可显示实时传输电流、已传输的剂量和治疗剩余时间；环状眼部涂药器，内含惰性化学电极和亲水泡沫储槽，可容纳约 0.5 mL 的含药溶液；回流电极，使用时置于前额，使电流从患者眼部通过并返回至电流发生器。

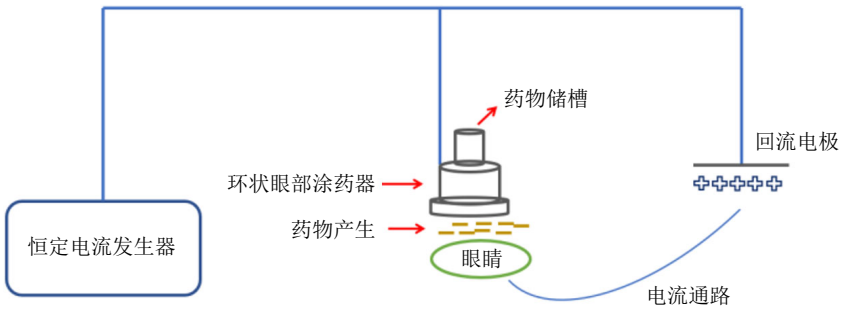


图 4 EyeGate® Ⅱ递送系统的示意图

Fig.4 Schematic Diagram of EyeGate® Ⅱ Delivery System

EyeGate 公司进行了通过 EyeGate® Ⅱ递送 DXP 用于治疗干眼症、前葡萄膜炎、白内障、术后疼痛、前房炎症和前巩膜炎的安全性和有效性的临床试验（NCT01129856、NCT02517619、NCT03180255 和 NCT01059955）。此外，FDA 已批准通过 EyeGate® Ⅱ递送 DXP（40 mg/mL 地塞米松溶液），作为角膜移植排斥反应的治疗方法。类固醇滴眼液被广泛用于治疗干眼症，但其眼部生物利用度较低。Ⅲ期临床试验（NCT00765804）结果显示，与安慰剂（枸橼酸钠缓冲液）相比，经 EyeGate® Ⅱ导入的磷酸地塞米松滴眼液虽未达到主要终点，但离子导入治疗组（n=41）在角膜染色、眼部保护指数和随访时的眼部不适方面均表现出具有统计学意义的改善，显示 EyeGate® Ⅱ递送技术能减轻类固醇滴眼液的不良反应、改善患者的干眼体征和症状[55,60]。

3 新型药物分配器

眼用制剂大多为多剂量包装，制剂开封后易在使用和保存过程中受到微生物污染而产生安全性隐患。大部分眼用制剂都添加抑菌剂，但抑菌剂存在对眼的细胞毒性以及对眼表的刺激性等不良反应[61]。此外，患者在日常滴眼液的使用中也存在许多不便，包括难以保持长时间睁眼、可能无法拿稳滴眼瓶、无法保证瓶尖不与眼球接触，以及易将滴眼液滴到眼周部位等[62]，这些因素降低了患者用药的舒适度和依从性，增加了额外用药的负担。新型药物分配器的出现为解决眼用制剂中抑菌剂的安全性问题、精准和方便给药提供了新思路。

3.1 精准微量给药装置

传统滴眼液给药时每滴体积约为 40 μL，超过了眼的吸收（约 8 μL）能力，这可能导致药物溢出和药物过量，使用药患者暴露于过量的药物和防腐剂中，增加不良反应的风险。Optejet®（图 5）是美国 Eyenovia 公司开发的用于眼部治疗的微剂量处方和递送平台，采用微流体喷射专利技术，能定向喷雾形成微液滴状态的药物，使之低速覆盖在角膜表面，降低液滴对眼部的冲击，且能减少 80%的药物和防腐剂对眼产生不良反应的风险。Optejet® 装置可在约 80 ms 内将药液递送至眼表，不受瞬目反射（眨眼）的影响，因而能实现快速、温和、操作简单的眼表给药。基于 Optejet® 微量给药装置的毛果芸香碱微量眼用溶液 ARVN002（极目生物，中国）正在开展Ⅲ期临床试验（数据来源：https://eyenovia.com/）。

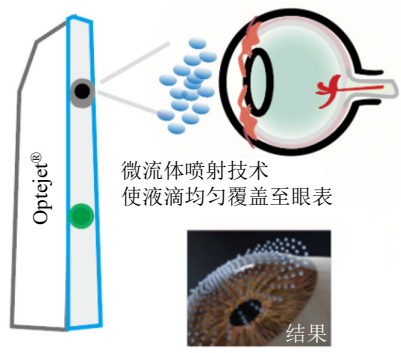


图 5 Optejet® 装置使用的示意图

Fig.5 Schematic Diagram of the Usage of Optejet® Device

德国 Aero Pump 公司开发了 3K® 无防腐剂成分的眼用制剂多剂量精准给药系统装置。该装置配有过滤器，可以防止污染空气进入药液储罐，通过设置单向阀阻止药液回流以保护剩余药液不受污染，瓶口处的微动力喷嘴可以防止微生物在瓶口尖端生长，同时还可避免出现传统装置在挤压时可能产生的异常喷射情况 [63]。目前，该药用多剂量滴眼剂系统已在国家药品监督管理局药品审评中心备案登记。

Iridya™（美国 Silgan Dispensing 公司）是一种可精准给药并应用于无防腐剂处方眼用制剂的装置，具有细长的尖端，可确保液滴滴落体积的准确性，且装置使用的软质材料瓶挤压力低，患者使用更为方便。此外，Iridya™ 与大多数上市药物处方（从低黏度到高黏度滴眼液）兼容。

3.2　滴眼液辅助装置

Eyedrop®（巴西 Vanguard Design 公司，图 6）、AutoDrop®（英国 Owen Mumford 公司）和 AutoSqueeze™（英国 Owen Mumford 公司）均为边缘圆滑不锋利、便于滴眼操作的辅助装置。使用时，需将滴眼液瓶定位在轨道上，推动瓶并使之保持在眼上方。与传统滴眼液相比，该类装置可帮助患者克服用药时的一些困难，如保持眼睛睁开、避免尖端接触眼球、使药物滴到眼球而不是眼周区域。Eyedrop® 的使用获得了良好的用药反馈，并且不会增加发生药物不良反应的概率 [62]。

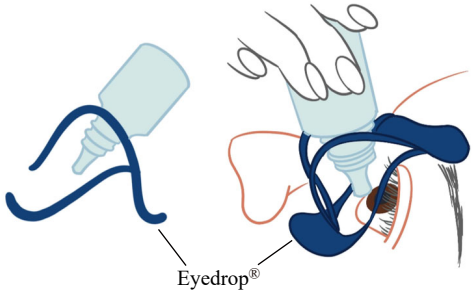


图 6　Eyedrop® 装置使用的示意图

Fig.6　Schematic Diagram of the Usage of Eyedrop® Device

3.3　眼周滚珠

眼周滚珠是一种使用滚轮球的装置，给药时无需倾斜头部，药液通过钢珠与内壁挤压的作用而被涂于眼睑上（也可涂于眼周皮肤，通过透皮途径吸收）。与传统滴眼液的给药方式相比，眼周滚珠无需滴注，对于某些药物在疗效和作用时间方面更具优势。WOODWARD 等 [64] 使用眼周滚珠给予模型猴 0.1% PGN-9856 异丙酯（系一种高效和超长效的降眼压药物，属于前列腺素 EP_2 受体激动药），结果显示其可使眼压降至低于 1.3 kPa，降低眼压的效果与同浓度的滴眼液相似。

3.4　喷雾器

水的表面张力限制了液滴的大小，因此用滴眼液递送小体积药物存在困难。HERPIN 等 [65—66] 开发的新型药物输送装置（图 7）可以使装于样品杯中的药物雾化为微米大小的液滴，通过摆锤驱动器撞击驱动器膜，使腔室内瞬时压力上升，从而使液滴形成一个环形涡（即烟雾圈）。使用时患者眼部贴紧在环形出口孔处，药物能可控地沉积至眼表。体外试验结果表明，0.5% 荧光素钠溶液可在眼表沉积 20 ～ 160 ng。但该装置驱动时可能会造成反射性眨眼，使药物无法准确分散至眼表，因此仍需进行更多测试，以证明其临床应用的安全性和有效性 [65]。

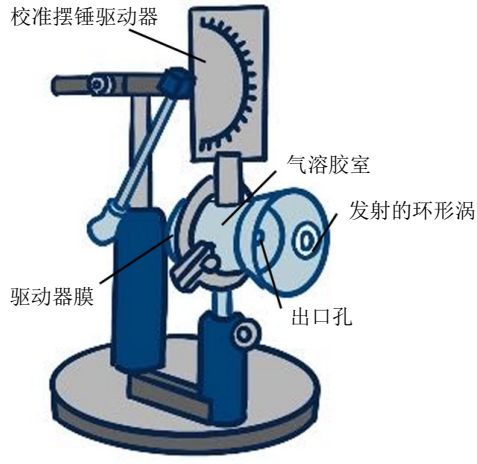


图 7　基于气溶胶环形涡流的精准眼部给药装置示意图

Fig.7　Schematic Diagram of a Precision Ocular Drug Delivery via Aerosol Ring Vortice

4　数字设备

青光眼和干眼症等慢性眼病患者需要长时间用药，这导致患者依从性降低，如 90% 的青光眼患者

都无法正确滴注眼药水[68—71]，而这种情况是造成患者不可逆失明的主要因素。法国 Nemera 公司开发的 e-Novelia 是现有的无防腐剂多剂量滴眼器的一种附加设备，可通过手机提示患者用药，还可监控患者用药的实际摄入量和时间，并将实际摄入量与剂量进行比较，从而表征患者的依从性[72]。

5 结语

在 FDA 药品数据库以“ophthalmic”作为药物剂型或给药途径关键词进行搜索，截至 2023 年 1 月可查询到目前 FDA 批准的、仍在售的非注射和非滴眼的眼用产品组合仅有 3 个，除了前文提到的 Dextenza® 和 ATwK，还有 1981 年 1 月批准的 Lacrisert®。Lacrisert® 是一种羟丙基纤维素眼科插入物，是直径 1.27 mm、长 3.5 mm 的无菌半透明棒，放置于眼睑底部，可以稳定和增厚泪膜、延长泪膜破裂时间，以及润滑和保护眼睛，适用于干燥性角结膜炎、暴露性角膜炎、角膜敏感性降低和复发性角膜糜烂的患者。

滴眼液目前仍是主要的眼科疾病治疗方式，FDA 药品数据库收载的眼用药品九成以上是局部给药的滴眼液。而针对眼后段疾病的治疗，尚无采用无创或微创递药技术的产品问世。患者对生物利用度高、给药频率低的眼科药物递送技术的需求远未得到满足。尽管近年来研究者们在眼科治疗领域进行了广泛创新，包括新型眼科药物递送装置和新型制剂技术如脂质体、树枝状大分子和纳米晶等方面，但大多仍处于早期研发或临床试验阶段。

目前的眼部给药系统的缺点包括局部给药的生物利用度较低和眼后部植入物的侵入性伤害。白内障、干眼症、年龄相关性黄斑变性、青光眼、糖尿病视网膜病变和糖尿病黄斑水肿等眼部疾病的发病率预计在未来 20 年将逐步增加。对于大多数的眼前段疾病来说，滴眼液是较安全、方便的剂型。但由于药物在角膜和结膜中的渗透性差，滴眼液需要频繁滴注，这就可能导致潜在的药物不良反应。开发长效给药系统，可增加药物在眼部的滞留时间、提高眼部治疗效率。另一方面，也可以将药物载入生物医学设备或材料，然后应用于眼部直接递送，例如，将左氧氟沙星载入手术线中，完成手术的同时可以防止眼部感染，同时给患者和手术医生提供便利[73]。充分发挥新型药械组合产品的临床优势，提高生物利用度和患者依从性是眼科药物递送技术发展的方向之一。

参考文献：

[1] TAMHANE M, CABRERA-GHAYOURI S, ABELIAN G, *et al*. Review of biomarkers in ocular matrices: challenges and opportunities [J]. *Pharm Res*, 2019, **36**(3): 40.

[2] HUANG D, CHEN Y S, RUPENTHAL I D. Overcoming ocular drug delivery barriers through the use of physical forces [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, **126**: 96-112.

[3] The Federal Government. Code of Federal Regulations [EB/OL]. [2023-01-27]. https://www. ecfr. gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-A/part-3/subpart-A/section-3. 2.

[4] XU X, AWWAD S, DIAZ-GOMEZ L, *et al*. 3D Printed punctal plugs for controlled ocular drug delivery [J]. *Pharmaceutics*, 2021, **13**(9): 1421.

[5] JARRETT P, BASSETT M, BLIZZARD C D, *et al*. Drug delivery through hydrogel plugs: US, 8563027B2 [P]. 2013-10-22.

[6] WALTERS T, BAFNA S, VOLD S, *et al*. Efficacy and safety of sustained release dexamethasone for the treatment of ocular pain and inflammation after cataract surgery: results from two phase 3 studies [J]. *J Clin Exp Ophthalmol*, 2016, **7**(4). (DOI: 10. 4172/2155-9570. 1000572)

[7] TYSON S L, BAFNA S, GIRA J P, *et al*. Multicenter randomized phase 3 study of a sustained-release intracanalicular dexamethasone insert for treatment of ocular inflammation and pain after cataract surgery [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2019, **45**(2): 204-212.

[8] Ocular Therapeutix. Focused on the Future [EB/OL]. [2022-09-28]. https://www. ocutx. com/research/pipeline/.

[9] GOLDSTEIN M H, GOLDBERG D, WALTERS T R, *et al*. Evaluating safety, tolerability and efficacy of an intracameral hydrogel-based travoprost implant in subjects with glaucoma–phase 1 trial [J]. *Invest Ophth Vis Sci*, 2020, **61**(7): 4266.

[10] HUANG C J, LU C J, TU W H, *et al*. Analysis of SmartPlug insertion-related complications [J]. *Eye Contact Lens*,

2018, **44**(Suppl 2): S333-S337.

[11] FDA. Types of contact lenses [EB/OL]. (2018-01-16) [2023-1-27]. https://www.fda.gov/medical-devices/contact-lenses/types-contact-lenses.

[12] ZHANG X, CAO X, QI P. Therapeutic contact lenses for ophthalmic drug delivery: major challenges [J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2020, **31**(4): 549-560.

[13] RYKOWSKA I, NOWAK I, NOWAK R. Soft contact lenses as drug delivery systems: a review [J]. *Molecules*, 2021, **26**(18): 5577.

[14] 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.

[15] 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.

[16] 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.

[17] GULSEN D, LI C C, CHAUHAN A. Dispersion of DMPC liposomes in contact lenses for ophthalmic drug delivery [J]. *Curr Eye Res*, 2005, **30**(12): 1071-1080.

[18] SANO K, TOKORO T, IMAI Y. A new drug delivery system utilizing piggyback contact lenses [J]. *Acta Ophthalmol Scand*, 1996, **74**(3): 243-248.

[19] CIOLINO J B, HOARE T R, IWATA N G, *et al*. A drug-eluting contact lens [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, **50**(7): 3346-3352.

[20] DANION A, ARSENAULT I, VERMETTE P. Antibacterial activity of contact lenses bearing surface-immobilized layers of intact liposomes loaded with levofloxacin [J]. *J Pharm Sci*, 2007, **96**(9): 2350-2363.

[21] DANION A, BROCHU H, MARTIN Y, *et al*. Fabrication and characterization of contact lenses bearing surface-immobilized layers of intact liposomes [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2007, **82**(1): 41-51.

[22] WICHTERLE O, LÍM D. Hydrophilic gels for biological use [J]. *Nature*, 1960, **185**: 117-118.

[23] Anon. A drug-eluting contact lens for allergic conjunctivitis [J]. *Med Lett Drugs Ther*, 2022, **64**(1648): 60-61.

[24] RAJA R R, MAHADEVAN S, ALTI A, *et al*. Methods and ophthalmic devices used in the treatment of ocular allergies: EP, 2079439B1 [P]. 2017-01-18.

[25] ONO J, TOSHIDA H. Use of ketotifen fumarate-eluting daily disposable soft contact lens in management of ocular allergy: literature review and report of two cases [J]. *Cureus*, 2022, **14**(7): e27093.

[26] GREEN K, BOWMAN K A, PATERSON C A. Interaction between ophthalmic drugs and intraocular lenses [J]. *J Am Intraocul Implant Soc*, 1985, **11**(1): 28-30.

[27] HEYRMAN T P, MCDERMOTT M L, UBELS J L, *et al*. Drug uptake and release by a hydrogel intraocular lens and the human crystalline lens [J]. *J Cataract Refract Surg*, 1989, **15**(2): 169-175.

[28] CHAPMAN J M, CHEEKS L, GREEN K. Drug interaction with intraocular lenses of different materials [J]. *J Cataract Refract Surg*, 1992, **18**(5): 456-459.

[29] TOPETE A, SARAMAGO B, SERRO A P. Intraocular lenses as drug delivery devices [J]. *Int J Pharm*, 2021, **602**: 120613.

[30] ONGKASIN K, MASMOUDI Y, TASSAING T, *et al*. Supercritical loading of gatifloxacin into hydrophobic foldable intraocular lenses − process control and optimization by following *in situ* CO_2 sorption and polymer swelling [J]. *Int J Pharm*, 2020, **581**: 119247.

[31] DUARTE A R, SIMPLICIO A L, VEGA-GONZÁLEZ A, *et al*. Impregnation of an intraocular lens for ophthalmic drug delivery [J]. *Curr Drug Deliv*, 2008, **5**(2): 102-107.

[32] BOULEDJOUIDJA A, MASMOUDI Y, SERGENT M, *et al*. Drug loading of foldable commercial intraocular lenses using supercritical impregnation [J]. *Int J Pharm*, 2016, **500**(1/2): 85-99.

[33] BOULEDJOUIDJA A, MASMOUDI Y, SERGENT M, *et al*. Effect of operational conditions on the supercritical carbon dioxide impregnation of anti-inflammatory and antibiotic drugs in rigid commercial intraocular lenses [J]. *J Supercrit Fluids*, 2017, **130**: 63-75.

[34] MASMOUDI Y, AZZOUK L B, FORZANO O, *et al*. Supercritical impregnation of intraocular lenses [J]. *J Supercrit Fluids*, 2011, **60**: 98-105.

[35] GONZÁLEZ-CHOMÓN C, BRAGA M E, DE SOUSA H C, *et al*. Antifouling foldable acrylic IOLs loaded with norfloxacin by aqueous soaking and by supercritical carbon dioxide technology [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2012, **82**(2): 383-391.

[36] BRAGA M E M, PATO M T V, SILVA H S R C, *et al*. Supercritical solvent impregnation of ophthalmic drugs on chitosan derivatives [J]. *J Supercrit Fluids*, 2008, **44**(2): 245-257.

[37] HAN Y, TANG J, XIA J, *et al*. Anti-adhesive and antiproliferative synergistic surface modification of intraocular lens for reduced posterior capsular opacification [J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, **14**: 9047-9061.

[38] KASSUMEH S A, WERTHEIMER C M, VON STUDNITZ A, *et al*. Poly(lactic-*co*-glycolic) acid as a slow-release drug-carrying matrix for methotrexate coated onto intraocular lenses to conquer posterior capsule opacification [J]. *Curr Eye Res*, 2018, **43**(6): 702-708.

[39] LAMPROGIANNIS L, KARAMITSOS A, KARAGKIOZAKI V, *et al*. Design and fabrication of drug-eluting polymeric thin films for applications in ophthalmology [J]. *IET Nanobiotechnol*, 2018, **12**(8): 1074-1079.

[40] PIMENTA A F R, VIEIRA A P, COLAÇO R, *et al*. Controlled release of moxifloxacin from intraocular lenses modified by Ar plasma-assisted grafting with AMPS or SBMA: an *in vitro* study [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2017, **156**: 95-103.

[41] SILVA D, PINTO LFV, BOZUKOVA D, *et al*. Chitosan/alginate based multilayers to control drug release from ophthalmic lens [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2016, **147**: 81-89.

[42] SARASWATHY M, STANSBURY J, NAIR D. Water dispersible siloxane nanogels: a novel technique to control surface characteristics and drug release kinetics [J]. *J Mater Chem B*, 2016, **4**(31): 5299-5307.

[43] HUANG X, WANG Y, CAI J P, *et al*. Sustained release of 5-fluorouracil from chitosan nanoparticles surface modified intra ocular lens to prevent posterior capsule opacification: an *in vitro* and *in vivo* study [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2013, **29**(2): 208-215.

[44] ZHAI H, BISPO P J M, KOBASHI H, *et al*. Resolution of fluoroquinolone-resistant Escherichia coli keratitis with a PROSE device for enhanced targeted antibiotic delivery [J]. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2018, **12**: 73-75.

[45] YIN J, JACOBS D S. Long-term outcome of using Prosthetic Replacement of Ocular Surface Ecosystem (PROSE) as a drug delivery system for bevacizumab in the treatment of corneal neovascularization [J]. *Ocul Surf*, 2019, **17**(1): 134-141.

[46] CIULLA T, YEH S. Microinjection via the suprachoroidal space: a review of a novel mode of administration [J]. *Am J Manag Care*, 2022, **28**(13 Suppl): S243-S252.

[47] HANCOCK S E, WAN C R, FISHER N E, *et al*. Biomechanics of suprachoroidal drug delivery: from benchtop to clinical investigation in ocular therapies [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2021, **18**(6): 777-788.

[48] WAGHULE T, SINGHVI G, DUBEY S K, *et al*. Microneedles: a smart approach and increasing potential for transdermal drug delivery system [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, **109**: 1249-1258.

[49] THAKUR R R, TEKKO I A, AL-SHAMMARI F, *et al*. Rapidly dissolving polymeric microneedles for minimally invasive intraocular drug delivery [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2016, **6**(6): 800-815.

[50] CHEN M, LI X, LIU J, *et al*. Safety and pharmacodynamics of suprachoroidal injection of triamcinolone acetonide as a controlled ocular drug release model [J]. *J Control Release*, 2015, **203**: 109-117.

[51] TYAGI P, BARROS M, STANSBURY J W, *et al*. Light-activated, *in situ* forming gel for sustained suprachoroidal delivery of bevacizumab [J]. *Mol Pharm*, 2013, **10**(8): 2858-2867.

[52] TZAMERET A, SHER I, BELKIN M, *et al*. Epiretinal transplantation of human bone marrow mesenchymal stem cells rescues retinal and vision function in a rat model of retinal degeneration [J]. *Stem Cell Res*, 2015, **15**(2): 387-394.

[53] FISHER N. Suprachoroidal delivery with the SCS Microinjector®: characterization of operational forces [EB/OL]. [2022-09-28]. https://clearsidebio.com/wp-content/uploads/2021/10/as_presented_fisher_avro2020.pdf.

[54] YEH S, KHURANA R N, SHAH M, *et al*. Efficacy and safety of suprachoroidal CLS-TA for macular edema secondary to noninfectious uveitis: phase 3 randomized trial [J]. *Ophthalmology*, 2020, **127**(7): 948-955.

[55] 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.

[56] PEREZ V L, WIROSTKO B, KORENFELD M, *et al*. Ophthalmic drug delivery using iontophoresis: recent clinical applications [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2020, **36**(2): 75-

87.

[57] LI S K, HAO J. Transscleral passive and iontophoretic transport: theory and analysis [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2018, **15**(3): 283-299.

[58] CHEN Y, KALIA Y N. Short-duration ocular iontophoresis of ionizable aciclovir prodrugs: a new approach to treat herpes simplex infections in the anterior and posterior segments of the eye [J]. *Int J Pharm*, 2018, **536**(1): 292-300.

[59] HAO J, LI S K, LIU C Y, *et al*. Electrically assisted delivery of macromolecules into the corneal epithelium [J]. *Exp Eye Res*, 2009, **89**(6): 934-941.

[60] PATANE M A, COHEN A, FROM S, *et al*. Ocular iontophoresis of EGP-437 (dexamethasone phosphate) in dry eye patients: results of a randomized clinical trial [J]. *Clin Ophthalmol*, 2011, **5**: 633-643.

[61] 宁黎丽, 赵德恒. 对多剂量眼用制剂不添加抑菌剂的思考 [J]. 中国新药杂志, 2009, **18**(7): 589-591.

[62] JUNQUEIRA D M, LOPES F S, DE SOUZA F C, *et al*. Evaluation of the efficacy and safety of a new device for eye drops instillation in patients with glaucoma [J]. *Clin Ophthalmol*, 2015, **9**: 367-371.

[63] 佚名. 无防腐剂成分的眼科多剂量系统 [J]. 流程工业, 2021, (7): 16-17.

[64] WOODWARD D F, WANG J W, COLEMAN R A, *et al*. A highly effective and ultra-long-acting anti-glaucoma drug, with a novel periorbital delivery method [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2019, **35**(5): 265-277.

[65] HERPIN M J, SMYTH H D C. Precision ocular drug delivery via aerosol ring vortices [J]. *Pharm Res*, 2017, **34**(11): 2287-2294.

[66] HERPIN M J, EBI D, CLEMENS N T, *et al*. Production and characterization of drug-loaded toroidal vortices from a novel ocular drug delivery device [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2018, **8**(5): 1139-1151.

[67] THOMPSON A C, WOOLSON S, OLSEN M K, *et al*. Relationship between electronically measured medication adherence and vision-related quality of life in a cohort of patients with open-angle glaucoma [J]. *BMJ Open Ophthalmol*, 2018, **3**(1): e000114.

[68] HAMID M S, VALICEVIC A, BRENNEMAN B, *et al*. Text parsing-based identification of patients with poor glaucoma medication adherence in the electronic health record [J]. *Am J Ophthalmol*, 2021, **222**: 54-59.

[69] CATE H, BHATTACHARYA D, CLARK A, *et al*. Patterns of adherence behaviour for patients with glaucoma [J]. *Eye* (Lond), 2013, **27**(4): 545-553.

[70] ROBIN A, GROVER D S. Compliance and adherence in glaucoma management [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2011, **59 Suppl** (Suppl 1): S93-S96.

[71] GUPTA R, PATIL B, SHAH BM, *et al*. Evaluating eye drop instillation technique in glaucoma patients [J]. *J Glaucoma*, 2012, **21**(3): 189-192.

[72] DAVIDSON Z. Developing an efficient ophthalmic device combination product [J]. *ONdrugDelivery*, 2020, (104): 16-19.

[73] PARIKH K S, OMIADZE R, JOSYULA A, *et al*. Ultra-thin, high strength, antibiotic-eluting sutures for prevention of ophthalmic infection [J]. *Bioeng Transl Med*, 2020, **6**(2): e10204.