非侵入性眼后段药物递送研究进展

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：眼后段疾病是导致视力损害及失明的主要原因，其药物治疗主要基于侵入性方式，存在并发症多、不良反应严重和患者依从性差的问题。非侵入性眼后段药物递送则需克服眼部的吸收屏障和限制、增加药物在眼后段组织的渗透性，从而达到提高眼后段组织的药物生物利用度的目的。该研究综述了非侵入性眼后段递药的眼生理屏障和药物递送策略（包括渗透促进剂、纳米技术和离子导入法等）的研究进展，并对临床转化面临的挑战和正在进行临床研究的品种进行了总结，最后展望了非侵入性眼后段递药的前景。

关键词：非侵入性；眼后段；眼部吸收屏障；眼后段递药；应用

中图分类号：R944.9 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255（2023）05-0691-09

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.05.007

Advances in Non-invasive Drug Delivery to Posterior Eye Segment

ZHU Wenhao, TAO Tao, ZHAO Yan*

（*National Advanced Medical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203*）

ABSTRACT: Posterior segment diseases are the leading causes of visual impairment and blindness, and their treatments are mainly based on invasive approaches with many complications, serious adverse reactions and poor patient compliance. Non-invasive ocular drug delivery systems should be developed to overcome the ocular absorption barriers, increase drug permeability into posterior segment, so as to improve the drug bioavailability in posterior segment. This paper overviews the ocular barriers and novel non-invasive strategies (including the use of penetration enhancers, nanotechnology and iontophoresis) of drug delivery to the posterior eye segment. Moreover, the challenges of translational medicine and candidate drugs under clinical trial are summarized. Finally, the prospects of non-invasive posterior segment delivery are put forward.

Key Words: non-invasion; posterior eye segment; ocular obsorption barrier; postocular drug delivery; application

人眼具有复杂、精密的结构，解剖学上可以分成眼前段和眼后段两个区域（图 1）。眼前段主要包括：角膜、结膜、虹膜、睫状体、房水和晶状体；眼后段主要包括巩膜、脉络膜、视网膜、玻璃体和视神经[1]。眼后段疾病是导致视力损害及失明的主要原因，根据 2019 年世界卫生组织统计报告，全球约有 22 亿人存在不同程度的视力损害[2]，其中年龄相关性黄斑变性（age-related macular degeneration，AMD）和糖尿病视网膜病变（diabetes retinopathy，DR）患者人数为 1.96 亿和 1.46 亿[2—3]，到 2030 年患者人数将分别达到 2.43 亿和 1.91 亿[2—4]。

由于眼球结构的特殊性及复杂性，存在多种限制药物递送的屏障，通常眼部给药的药物生物利用度小于 5%[3]。眼部结构上的动态屏障、静态屏障、血 - 眼屏障［包括血 - 房水屏障（blood-aqueous barrier，BAB）和血 - 视网膜屏障（blood-retinal barrier，BRB）］，均使治疗眼后段疾病的药物难以达到作用部位和有效治疗浓度，而大剂量给药则存在严重不良反应以及安全性风险。临床上治疗眼后

收稿日期：2022-05-12

作者简介：朱文豪（1997—），男，硕士研究生，专业方向：难溶性药物递送系统。

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

段病症主要采取侵入性途径（图 2），例如玻璃体内注射和植入治疗，但存在视网膜脱离、眼内炎和出血等眼部并发症的风险，并且患者依从性低。眼后段疾病的治疗，若能实现非侵入性局部给药则简单且安全，患者可自行无创给药[5]。

本研究将对非侵入性眼后段递药的吸收屏障、途径、药物递送策略，以及技术转化面临的挑战等进行阐述。

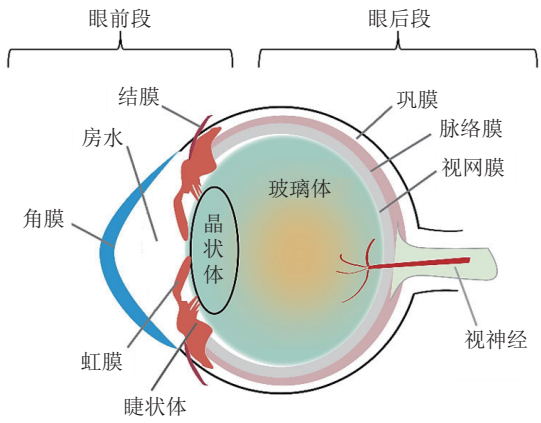


图 1　眼睛解剖结构

Fig.1　Anatomical Structure of Eye

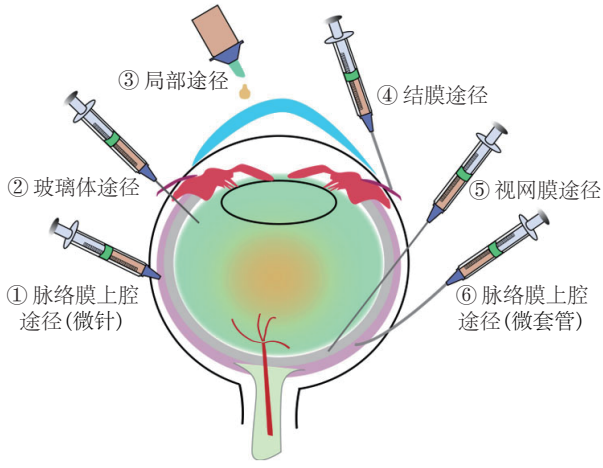


图 2　眼部给药途径

Fig.2　Routes of Ocular Administration

1　非侵入性眼后段递药的屏障

局部应用于眼表的药物，理论上可以通过 3 种途径到达眼内组织：通过角膜、房水和玻璃体；穿透结膜和巩膜到达脉络膜，然后到达玻璃体或视网膜；进入体循环，再通过视网膜血管到达视网膜[6]。各种方式到达眼后段的时间和药物浓度不同，体循环途径需要跨越的屏障更多、影响因素更复杂、到达眼后段所需时间更长且损失药物更多[7]。通常药物分子难以通过这些途径有效地到达眼底，药物从眼表向眼底的渗透和滞留还受到多个静态和动态屏障以及血 - 眼屏障的限制和阻碍。

1.1　动态屏障

眼表局部给药进入眼底需要经过多道动态屏障，包括泪膜屏障、泪液稀释和眨眼、结膜血流和淋巴清除等。泪膜屏障，在药物的稀释和排泄中起着主导作用。药物分子在眼表的停留时间受到泪膜更新率的影响，健康人眼中泪膜的更新率约为每 1 min 15%[8]。泪液稀释和眨眼也会限制药物分子在眼表的停留时间（小于 1 min）[9]。正常情况下，泪液生成的速率为 1.2 μL/min[10]。给予滴眼剂时，泪膜更新率和泪液分泌量增加，药物在眼表的滞留时间缩短，滴眼后 15 ～ 30 s 内只有小于 5% 的药物分子可以进入眼睛，被排出的药物可能被结膜毛细血管、鼻黏膜、口咽或胃肠道再吸收而导致发生全身性不良反应的风险[11]。此外，结膜毛细血管和淋巴管的存在使得药物在此被吸收进入体循环，也会降低药物的眼部生物利用度[12]。

1.2　静态屏障

角膜位于眼球前部中央，呈略向前凸的透明近圆形组织结构，组织学上从前往后可以分为亲脂性的角膜上皮细胞层、前界层（Bowman's membrane）、基质层、后界层（Descement's membrane）和亲脂性的内皮细胞层。角膜上皮由 6 ～ 7 层紧密结合的上皮细胞组成，形成药物渗透的主要屏障，特别是阻碍亲水性药物通过角膜；而高度水合的基质层则限制亲脂性药物渗透。亲脂性小分子药物主要是通过跨细胞途径穿透角膜上皮，而亲水性小分子和离子主要依赖细胞旁途径[13]。角膜中表达的外排转运蛋白例如 P- 糖蛋白（P-gp）、多药耐药蛋白（multidrug resistance protein，MRP），可将特定药物分子排出细胞膜和细胞质，从而降低药物的生物利用度[12]。

结膜是一层薄的半透明黏膜，比角膜渗透性强，对于亲水性药物的渗透性为角膜的 15 ～ 25 倍。巩膜主要由致密交错的胶原纤维组成，对于亲水性药物的渗透性约为角膜的 10 倍 [13—14]。药物通过巩膜渗透的主要途径是被动扩散 [14]。药物对巩膜的渗透性与其亲脂性无明显依赖关系，但对相对分子质量有较强的依赖性，渗透系数随相对分子质量的增加而降低 [15]。脉络膜介于巩膜和视网膜之间，具有丰富的血管和黑色素细胞，为视网膜提供氧气和营养。药物分子在到达视网膜之前，经过含有血管的结膜和脉络膜，都会有一些流失，类似口服给药中的“首过效应”[13,16]。

1.3 血 - 眼屏障和血 - 视网膜屏障

血 - 眼屏障为血液与眼部的房水、晶状体、玻璃体等组织之间存在的屏障。房水的化学成分与血浆相似，但蛋白质含量较低。人眼中房水总体积为 200 ～ 300 μL，周转率在 2.0 μL/min（白天）到 1.0 μL/min（夜间）之间变化 [6,17]。玻璃体液由胶原蛋白、透明质酸和 99%的水组成，是具有一定黏度的水凝胶。溶解的药物分子通过胶原和透明质酸网络之间的水通道渗透进入玻璃体内。溶解在玻璃体液中的药物半衰期一般不超过 10 ～ 24 h，其中小分子药物的半衰期比蛋白质等大分子药物短 [13]。

血 - 视网膜外屏障由视网膜色素上皮、脉络膜毛细血管层和玻璃膜（Bruch’s membrane）3 个部分组成；血 - 视网膜内屏障由紧密的内皮细胞组成。各种视网膜疾病都涉及 1 种或 2 种屏障的破坏，例如 DR 通常与血视网膜内屏障破坏有关；AMD 与血视网膜外屏障破坏有关 [18]。

2 非侵入性药物递送策略

2.1 渗透促进剂

渗透促进剂在递药系统处方设计中的用途广泛，可作为药物载体，也可与脂质体、微乳等载体结合使用。渗透促进剂如钙螯合剂、脂肪酸、胆汁酸和胆盐等可以增强角膜的渗透性，提高眼前段药物的渗透与富集，但对药物在眼后段组织的生物利用度几乎没有影响 [3]。而有研究显示细胞穿膜肽、壳聚糖和苯扎氯铵等渗透促进剂可以提高眼后段药物递送效率且具有较高的安全性和生物相容性。

2.1.1 细胞穿膜肽（cell penetrating peptides，CPPs）

CPPs 是一个由多种肽组成的家族，典型序列有 5 ～ 40 个氨基酸。CPPs 表现出较低的细胞毒性并能增强共价或非共价结合物的细胞内化能力，有助于提高细胞对小分子物质的吸收 [19]，也有助于促进大分子物质跨组织如皮肤或肠道的吸收 [3]；并且 CPPs 可对脂质体、胶束、聚合物和无机纳米颗粒表面进行修饰 [20]，因此在药物递送方面受到了相当大的关注。

CPPs 的反式转录激活因子（trans-acting activator of transcription，TAT）具有良好的生物相容性和生物活性。ATLASZ 等 [21] 研究了 CPPs 的 TAT 与血管活性肠肽（vasoactive intestinal peptide，VIP）结合的 VIP-TAT 滴眼液，以及 CPPs 的 TAT 与垂体腺苷环化酶激活肽（pituitary adenylate cyclase activating polypeptide，PACAP）结合的 PACAP-TAT 滴眼液，结果显示，与给予 PACAP 滴眼液和 VIP 滴眼液相比，雄性小鼠给予 PACAP-TAT 滴眼液和 VIP-TAT 滴眼液后，视网膜中具有更高的单位面积荧光密度，即表明后二者可以更有效地递送药物到达视网膜。

目前常用的 TAT、聚精氨酸、穿膜素（penetratin 或 transportan）等，都是基于 CPPs 的作用以非侵入性方式将蛋白质、核酸等多种生物大分子或纳米制剂递送到眼后段靶点组织 [22—26]。

2.1.1.1 蛋白质

WANG 等 [22] 将 TAT、人酸性成纤维细胞生长因子（acidic fibroblast growth factor，aFGF）与组氨酸（His）构建的融合蛋白作为一种抗视网膜缺血再灌注损伤的有效保护剂。大鼠眼表局部给药后，TAT-aFGF-His 在视网膜中的浓度于 30 min 达峰，随后浓度下降，但 8 h 后仍可检测到；而视网膜中未测到融合蛋白 aFGF-His，显示出 TAT 修饰的 aFGF-His 才具有视网膜递送的能力。此外，用缺血再灌注大鼠损伤模型评估 TAT-aFGF-His 的治疗效果。结果显示，与 aFGF-His 相比，TAT-aFGF-His 滴眼后凋亡细胞数量明显减少，视网膜的水肿

症状得到改善。这表明 TAT 的存在改善了 aFGF 的眼部组织渗透情况，增加了 aFGF-His 的视网膜渗透，同时还可保留成纤维生长因子的生物学功能。DECOGAN 等[23]制备了 CPPs 与抗血管内皮生长因子（anti-vascular endothelial growth factor，anti-VEGF）药物贝伐单抗（bevacizumab）的复合物滴眼液。采用小鼠脉络膜新生血管模型，用免疫组织化学染色方法测量和比较瘢痕和新生血管的面积：Ⅳ型胶原（collagen Ⅳ）和同工凝集素 B4（isolectin B4）分别作为细胞外基质和内皮细胞的标志物。每日 2 次、连续 10 d 给予复合物滴眼液 5 μL（包含 CPPs 25 μg 及贝伐单抗 1.8 μg），病变面积减少为（48 388±5 521）μm^2，阳性对照组单次玻璃体腔内注射贝伐单抗（200 ng/μL）2 μL，病变面积减少为（49 817±11 015）μm^2，阴性对照组病变面积为：贝伐单抗滴眼液（112 802±18 855）μm^2、CPPs 滴眼液（89 540±14 706）μm^2、6.9 μmol/L 磷酸盐缓冲液（PBS，pH 7.4）滴眼液（105 714±25 149）μm^2。试验结果表明，在减少新生血管生成方面，每日局部使用复合物滴眼液的效果与单次玻璃体腔内注射贝伐单抗的效果相近[23]。

2.1.1.2 核酸

TAI 等[24]通过静电吸附原理设计了一种 CPPs 修饰的聚酰胺 - 胺与透明质酸复合物，该复合物的内芯可用于递送反义寡核苷酸。小鼠结膜囊局部滴眼结果表明，与无 CPPs 的对照组相比，含 CPPs 的复合物眼后段分布明显增多，反义核苷酸在视网膜中滞留时间延长 8 h 以上。JIANG 等[25]设计了一种类似章鱼形态的柔性 CPPs 复合物［以多臂聚乙二醇（PEG）作为核心，在 PEG 臂的每一端结合正电荷 CPPs 作为伸展的触手］，也通过静电吸附作用促进其与核酸的凝聚，所得产物的细胞摄取效率接近 100%，转染率超过 75%。在视网膜母细胞瘤的小鼠模型中，滴眼给药后 siRNA-CPPs 复合物有效地抑制了眼内肿瘤蛋白的表达且无毒性，在安全性和有效性方面优于商品化的转染试剂。

2.1.1.3 CPPs 结合纳米技术构建新型递送载体

CPPs 与纳米技术相结合，如与脂质体或聚合物纳米粒构建成递送载体，针对眼后段进行药物递送可发挥协同作用。SUDA 等[26]将载脂蛋白（apolipoprotein A-Ⅰ，apoA-Ⅰ）、CPPs 和磷脂融合，制备了 CPPs 修饰的高密度脂蛋白（high density lipoprotein，HDL）纳米粒，粒径 20 ～ 25 nm。分别用 CPPs 修饰的 HDL 纳米粒与未修饰的 HDL 纳米粒负载荧光探针香豆素 -6，考察二者的递送效果。结果显示，在滴眼 30 min 后，与未修饰制品试验组相比，CPPs 修饰的 HDL 纳米粒可以增加小鼠视网膜内层香豆素的沉积。YANG 等[27]设计了一种新型环状精氨酸 - 甘氨酸 - 天冬氨酸六肽和穿膜素共修饰的树枝状大分子 PEG 化聚酰胺 - 胺纳米粒，并评价其对雄性 ICR 小鼠眼后段的穿透能力和靶向能力。与未修饰的纳米粒相比，共修饰的纳米粒在眼后段的分布更广，并在视网膜中滞留时间超过 12 h，表明其具有可携带治疗药物（如抗血管生成药物和核酸）到达视网膜的潜力。

2.1.2 壳聚糖

壳聚糖是一种阳离子聚合物，由于其具有高度黏附性，可以延长药物在角膜前区的停留时间，从而提高生物利用度[3]。WANG 等[28]设计了一种羧甲基壳聚糖（carboxymethyl chitosan，CMCS）衍生物——羧甲基壳聚糖 - 谷胱甘肽 - 甘氨酰肌氨酸（CMCS-glutathione-glycylsarcosine，CMCG-GS），结合无机材料层状双氢氧化物（layered double hydroxides，LDH）与地塞米松磷酸钠（dexamethasone disodium phosphate，DEXP），制备了混合纳米粒。在兔眼组织分布试验中，该壳聚糖修饰的混合纳米材料 CMCG-GS-DEXP-LDH 具有靶向脉络膜和视网膜性能，可在脉络膜和视网膜停留 3 h，浓度可达到 120.04 ng/g。

2.1.3 苯扎氯铵

苯扎氯铵（benzalkonium chloride，BAC）是一种广泛应用于眼部制剂处方之中的抗菌剂，也可以作为渗透促进剂，通常对眼前段组织的促渗效果较好，对眼后段药物递送也具有一定帮助。MAHALING 等[29]将 0.05% BAC 和负载香豆素 -6 的纳米粒（20 mg/mL）悬浮于 PBS 中，滴眼给

药，与无 BAC 纳米粒组对比，其在角膜、脉络膜以及视网膜上的荧光强度显著增加（P<0.05），推测 BAC 可增加纳米粒在结膜上的跨细胞转运。但值得注意的是，在组织培养模型研究中，BAC 被证实会降低角膜、结膜、小梁网和睫状上皮细胞的存活率[30—31]。在人角膜上皮细胞组织培养物和小鼠、新西兰白兔模型中，BAC 可以导致角膜上皮细胞损伤、结膜杯状细胞丢失、延迟角膜创面愈合，还可诱导结膜上皮和基质的淋巴细胞浸润，并可显著增加眼组织中的炎症标志物［肿瘤坏死因子 -α（tumor necrosis factor，TNF-α）、白细胞介素 -6（interleukin，IL-6）、人白细胞抗原（human leukocyte antigen，HLA）-DR］水平[32—34]。

2.2 纳米技术

纳米技术的出现为眼后段药物递送提供了新思路和新方法，如脂质体、纳米粒、纳米乳和纳米晶等的应用[35]。纳米制剂可以避免药物被快速清除、延长药物在玻璃体和视网膜的滞留时间以及增加药物穿透能力、提高药物生物利用度。纳米技术日趋成熟，已有多个产品应用于眼表疾病的治疗，但以非侵入性给药方式使有效治疗浓度的药物到达眼后段组织存在巨大的挑战，目前仍处于临床前或早期临床研究阶段。

2.2.1 聚合物纳米粒

聚合物纳米粒的大小为 10 ～ 100 nm，可以分为纳米球或纳米囊结构；纳米球可将药物包裹在腔体内，也可将药物吸附在表面，或者利用聚合物材料的内部网状结构分散药物，而纳米囊则多在核内溶解药物或在壳结构上吸附药物[36]。纳米粒可由可生物降解性和生物相容性的聚合物制备，如聚乳酸（PLA）和聚乳酸 - 羟基乙酸共聚物（PLGA）。SÁNCHEZ-LÓPEZ 等[37] 设计了载右旋布洛芬（dexibuprofen，DXI）的嵌段共聚物 PLGA-PEG 纳米球，该制品局部给药后 2 h，角膜和巩膜中的 DXI 浓度分别为 3.08 和 1.28 μg/mL，说明载药 PLGA-PEG 纳米球具有角膜和巩膜的渗透性。

2.2.2 脂质体

脂质体尺寸为 25 ～ 2 500 nm，用于制备脂质体的磷脂主要包括磷脂酰丝氨酸、大豆磷脂酰胆碱、磷脂酰胆碱和磷脂酰乙醇胺等，它们类似于细胞膜上的脂质，可增强角膜渗透。脂质体具有高载药量和良好的缓释性，在眼后段无创药物递送方面具有潜在的应用前景。

局部给药递送脂质体到视网膜的研究已有报道。香豆素 -6 脂质体经局部滴眼给药后可从兔和猴的眼前段向眼后段扩散。此外，局部应用的香豆素 -6 脂质体在小鼠视网膜中的累积量呈现尺寸依赖性，随着脂质体直径从 100 nm 增大到 600 nm，累积量逐渐减小[38]。LI 等[39] 采用乙酸钙梯度法制备了载曲安奈德（triamcinolone acetonide，TA）的壳聚糖修饰脂质体（chitosan-coated liposomes，TA-CHL）滴眼液。细胞摄取试验表明，人角膜上皮细胞和视网膜色素上皮细胞对壳聚糖修饰脂质体的摄取效率高于无修饰脂质体。NAVARRO-PARTIDA 等[40] 对糖尿病黄斑水肿（diabetic macular edema，DME）患者滴眼使用曲安奈德脂质体（TA-loaded liposomes formulation，TALF）的安全性、耐受性及生物活性进行了评价。Ⅰ期临床试验中，对 4 例 DME 患者进行了 TALF 治疗，结果显示 TALF 可显著改善 DME 患者的视力，减少中央凹厚度。在新西兰白兔试验和临床研究中，TALF 滴眼后均未造成炎症、晶状体混浊、肿胀或眼压升高；但有出现轻度和短暂的不良反应，如干眼。

2.2.3 眼用乳剂

乳液和纳米乳（nanoemulsion，NEs）具有高载药量、低成本和良好的体内生物相容性等优点，是非侵入性眼后段药物递送系统中较具潜力的剂型之一[41]。NEs 处方由水相、油相、表面活性剂和助表面活性剂组成，分为 W/O 型或 O/W 型 2 种经典形式。纳米乳剂的制备方法可以分为高能量途径和低能量途径 2 种[42]。高能量途径如高压均质、微流化、超声、高速均质等方法对 NEs 内相进行破坏，然后将其分散在连续相中；低能量途径包括相转化法、温度法、自纳米乳化法等。眼用乳剂中不同种类和用量的表面活性剂可能会造成眼部的刺激以及不适，此外，黏度、pH 值、表面电荷等因素也

会对眼用载药乳剂的作用产生影响[36]。眼用乳剂可作为药物储库，将疏水性药物送入眼部组织[36]。TAJIKA 等[43]将用氚标记的 0.05％二氟泼尼酯眼用乳剂单次滴眼给予家兔，再测定放射性标志物浓度并换算为二氟泼尼酯浓度，结果显示兔眼各部位的药物浓度依次为角膜（2 081 ng/g）、巩膜或睫状体（926 ng/g）、结膜（330 ng/g）、前视网膜或脉络膜（273 ng/g）、巩膜（222 ng/g）、房水（144 ng/mL），说明局部外用眼部乳剂可递送药物到达眼后段组织。

2.2.4 环糊精包合物

环糊精（cyclodextrins，CDs）具亲水的外表面和疏水的中心腔，有众多的氢键供体和受体，可形成亲水性包合物、客 - 主体复合物，其中亲脂性药物分子是客体，CDs 分子是主体[44]。药物 -CD 复合物纳米颗粒会延长药物与眼睛表面的接触时间，增加吸收。JOHANNSDOTTIR 等[45]制备了一种地塞米松 γ-CD 混悬滴眼液，家兔体内药动学试验表明，滴眼给药后 1、2、6 h，地塞米松在房水、玻璃体、角膜、虹膜、视网膜、巩膜均可被检测到；给药后 2 h 巩膜中的浓度为（746±79）ng/g，视网膜中浓度为（201±48）ng/g。在已完成的Ⅱ期临床试验（NCT04130802、DX-211）中，OCS-01（瑞士 Oculis 公司，地塞米松环糊精眼用纳米混悬液）未观察到显著的眼部不良事件，提示其具有良好的耐受性和安全性。与空白载体相比，OCS-01 在减轻 DME 患者中心黄斑厚度和改善视力方面更有效，达到了预期的疗效终点。OCS-01 治疗 DME 和白内障术后炎症的临床试验仍在继续[46]。

2.3 离子导入法（iontophoresis）

离子导入法是使用正负电极在人体外形成一个直流电场，在电场中加入荷电药物，利用电荷同性相斥、异性相吸的特点促进药物离子穿透眼睑、角膜等组织屏障进入眼内，到达治疗靶部位[47]。离子导入法可以通过巩膜和脉络膜将药物导入视网膜，可作为玻璃体腔注射的一种潜在的替代方法。一些小分子，包括抗菌药、抗代谢物、β- 阻断剂和类固醇等可通过离子导入法提高渗透性[47]。在一项临床前研究中，与单独滴眼给药对比，兔眼经巩膜离子导入磷酸地塞米松可显著增加房水、玻璃体、脉络膜和视网膜中的地塞米松浓度，提高药物的眼部渗透能力[48]。经巩膜离子导入法能以微创或无创的方式更有效地治疗眼后段疾病[49]。SANTER 等[50]设计了一种带正电荷的前体药物曲安奈德氨基酸酯（酯基包括丙氨酸、精氨酸、赖氨酸），采用 UPLC-MS/MS 法测定离体猪眼球给药后，角膜、房水、巩膜、睫状体、脉络膜、视网膜和玻璃体中的曲安奈德总药量，结果显示经巩膜离子导入法给药相较于滴眼给药，药物浓度增加了 14 ～ 30 倍。

3 临床转化面临的挑战

3.1 动物模型

大多数药物在动物模型中显示出足够的有效性和安全性，但在临床试验中却未能产生类似的效果。设计和开发高效的眼部药物递送系统，动物模型的选择尤为重要。建立啮齿类动物模型的成本低廉、易于操作，但其眼睛比人类的眼睛较小，晶状体和角膜表面积比例大于人类眼睛，并且存在瞬膜。与啮齿类动物相比，兔眼在尺寸上与人眼更具可比性，但兔眼中产生的黏液较多、眨眼次数较少、产生的泪液较少[51]。瑞戈非尼（regorafenib）滴眼液和帕唑帕尼（pazopanib）滴眼液是具有抑制血管内皮生长因子（VEGF）作用的酪氨酸激酶抑制剂[52]。大鼠单只眼给药 0.5 h 后，瑞戈非尼和帕唑帕尼在脉络膜和巩膜中的浓度分别为 1 310 和 293 ng/g，均高于未给药眼中脉络膜和巩膜中的浓度（瑞戈非尼 129 ng/g，帕唑帕尼 11.3 ng/g）[52]。然而，猴眼给药后眼脉络膜中的浓度（瑞戈非尼 1.98 ng/g，帕唑帕尼 18.3 ng/g）明显低于大鼠[52]。可见，由于眼部解剖和生理方面的差异，用小动物预测药物在人眼内转运情况的效果可能并不理想。因此，评价眼后段药物递送系统的治疗效果时，需要选择适当的动物模型来模拟人类疾病状态[53]。

3.2 临床试验

针对眼底疾病，全球多个抗 VEGF 滴眼液项目正处于不同的临床阶段（表 1）。例如，PAN-90806 混悬型滴眼液（美国 PanOptica 公司）是一种 VEGF-A 酪氨酸激酶抑制剂，用于治疗湿

性 AMD 和其他新生血管眼病[54]。PAN-90806 可经巩膜血管途径到达靶点组织，其Ⅱ期临床试验（NCT03479372）中，51 例湿性 AMD 患者在接受每天 1 次、持续 12 周的不同剂量（2、6 和 10 mg/mL）治疗方案下均有抗 VEGF 的生物学反应，与此前的溶液处方相比，PAN-90806 混悬型滴眼液显著提高了药物的有效性[54]。瑞戈非尼滴眼液虽止步于Ⅱ期临床，但有研究表明采用纳米晶技术可能会得以改善，高浓度（24.13 mg/mL）瑞戈非尼的微米级（粒径 4.6 ～ 6.4 μm）晶体混悬液滴眼后，在兔脉络膜和视网膜中未检测到药物，而瑞戈非尼纳米晶（1.72 ～ 2.06 mg/mL，粒径 97.4 ～ 233.8 nm）混悬液滴眼后，在兔脉络膜和视网膜中可检测到药物（浓度 1.24 ～ 3.73 ng/g）[52]。

4 展望

全球人口老龄化的趋势不断加剧，眼疾发病率逐年升高。眼科疾病病因复杂、治疗难度大。针对眼后段疾病，与侵入性给药方式相比，无创药物递送可以减轻不良反应、大幅提高患者依从性，但有效性却是巨大的挑战。需要解决的关键问题是提高药物的眼后段渗透性与靶向性，将药物有效递送至靶部位。新技术如纳米技术和新材料的发展为眼后段药物递送提供了新思路与新策略，也为无创眼后段药物递送提供了可能，有望为临床提供更多安全、有效的选择。但新剂型和新材料的生物相容性及安全性有待进一步考证，释药机制和药物的眼部处置也需要更深入地进行探讨和研究。

表 1 非侵入眼后段药物递送的相关临床研究

Tab.1 Relevant Clinical Studies of Non-invasive Drug Delivery to the Posterior Segment of Eye

化合物名称	公司	作用机制[1)]	临床状态
帕唑帕尼	GlaxoSmithKline	VEGF-A/PDGF 酪氨酸激酶抑制剂	Phase 2b
Squalamine lactate	Ohr Pharmaceutical	VEGF-A/PDGF/bFBF 酪氨酸激酶抑制剂	Phase 3 未达终点
瑞戈非尼	Bayer Healthcare	VEGF-A/PDGF 酪氨酸激酶抑制剂	Phase 2a未达终点
LHA510	Alcon	VEGF-A 酪氨酸激酶抑制剂	Phase 2
PAN-90806	PanOptica	VEGF-A/PDGF 酪氨酸激酶抑制剂	Phase 2

注：[1)]PDGF 为血小板衍生生长因子（platelet-derived growth factor），bFBF 为 β 成纤维细胞生长因子（beta fibroblast growth factor）。

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.

[2] 世界卫生组织. 盲症和视力损害 [EB/OL]. (2022-10-13)[2023-03-30]. https://www. who. int/zh/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment.

[3] THAREJA A, HUGHES H, ALVAREZ-LORENZO C, *et al*. Penetration enhancers for topical drug delivery to the ocular posterior segment-a systematic review [J]. *Pharmaceutics*, 2021, **13**(2): 276.

[4] TING D S W, CHEUNG G C M, WONG T Y. D Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges: a review [J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2016, **44**(4): 260-277.

[5] LÖSCHER M, SEIZ C, HURST J, *et al*. Topical drug delivery to the posterior segment of the eye [J]. *Pharmaceutics*, 2022, **14**(1): 134.

[6] WANG L, ZHOU M B, ZHANG H. The emerging role of topical ocular drugs to target the posterior eye [J]. *Ophthalmol Ther*, 2021, **10**(3): 465-494.

[7] SHIKAMURA Y, OHTORI A, TOJO K. Drug penetration of the posterior eye tissues after topical instillation: *in vivo* and *in silico* simulation [J]. *Chem Pharm Bull* (Tokyo), 2011, **59**(10): 1263-1267.

[8] WEBBER W R, JONES D, WRIGHT P. Fluorophotometric measurements of tear turnover rate in normal healthy persons: evidence for a circadian rhythm [J]. *Eye*, 1987, **1**: 615-620.

[9] 周湘颖, 李佳俐, 王亚敏, 等. 新剂型在眼部给药系统的应用进展[J]. 中国新药杂志, 2020, **29**(1): 55-62.

[10] 赵堪兴, 杨培增. 眼科学 [M]. 8版, 北京: 人民卫生出版社, 2013: 5-92.

[11] FRAUNFELDER F T, MEYER S M. Systemic side effects

from ophthalmic timolol and their prevention [J]. *J Ocul Pharmacol*, 1987, **3**(2): 177-184.

[12] GAUDANA R, ANANTHULA H K, PARENKY A, *et al*. Ocular drug delivery [J]. *AAPS J*, 2010, **12**: 348-360.

[13] LOFTSSON T. Topical drug delivery to the retina: obstacles and routes to success [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2022, **19**(1): 9-21.

[14] HÄMÄLÄINEN K M, KANANEN K, AURIOLA S, *et al*. Characterization of paracellular and aqueous penetration routes in cornea, conjunctiva, and sclera [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1997, **38**(3): 627-634.

[15] PRAUSNITZ M R, NOONAN J S. Permeability of cornea, sclera, and conjunctiva: a literature analysis for drug delivery to the eye [J]. *J Pharm Sci*, 1998, **87**(12): 1479-1488.

[16] RAMSAY E, DEL AMO E M, TOROPAINEN E, *et al*. Corneal and conjunctival drug permeability: systematic comparison and pharmacokinetic impact in the eye [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, **119**: 83-89.

[17] SIT A J, NAU C B, MCLAREN J W, *et al*. Circadian variation of aqueous dynamics in young healthy adults [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, **49**(4): 1473-1479.

[18] FIELDS M A, DEL PRIORE L V, ADELMAN R A, *et al*. Interactions of the choroid, Bruch's membrane, retinal pigment epithelium, and neurosensory retina collaborate to form the outer blood-retinal-barrier [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2020, **76**: 100803.

[19] PESCINA S, OSTACOLO C, GOMEZ-MONTERREY I M, *et al*. Cell penetrating peptides in ocular drug delivery: state of the art [J]. *J Control Release*, 2018, **284**: 84-102.

[20] ALHAKAMY N A, BERKLAND C J. Polyarginine molecular weight determines transfection efficiency of calcium condensed complexes [J]. *Mol Pharm*, 2013, **10**(5): 1940-1948.

[21] ATLASZ T, WERLING D, SONG S, *et al*. Retinoprotective effects of TAT-bound vasoactive intestinal peptide and pituitary adenylate cyclase activating polypeptide [J]. *J Mol Neurosci*, 2019, **68**(3): 397-407.

[22] WANG Y, LIN H, LIN S, *et al*. Cell-penetrating peptide TAT-mediated delivery of acidic FGF to retina and protection against ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *J Cell Mol Med*, 2010, **14**(7): 1998-2005.

[23] DE COGAN F, HILL L J, LYNCH A, *et al*. Topical delivery of anti-VEGF drugs to the ocular posterior segment using cell-penetrating peptides [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, **58**(5): 2578-2590.

[24] TAI L, LIU C, JIANG K, *et al*. A novel penetratin-modified complex for noninvasive intraocular delivery of antisense oligonucleotides [J]. *Int J Pharm*, 2017, **529**(1/2): 347-356.

[25] JIANG K, HU Y, GAO X, *et al*. Octopus-like flexible vector for noninvasive intraocular delivery of short interfering nucleic acids [J]. *Nano Lett*, 2019, **19**(9): 6410-6417.

[26] SUDA K, MURAKAMI T, GOTOH N, *et al*. High-density lipoprotein mutant eye drops for the treatment of posterior eye diseases [J]. *J Control Release*, 2017, **266**: 301-309.

[27] YANG X, WANG L, LI L, *et al*. A novel dendrimer-based complex co-modified with cyclic RGD hexapeptide and penetratin for noninvasive targeting and penetration of the ocular posterior segment [J]. *Drug Deliv*, 2019, **26**(1): 989-1001.

[28] WANG Y, ZHOU L, FANG L, *et al*. Multifunctional carboxymethyl chitosan derivatives-layered double hydroxide hybrid nanocomposites for efficient drug delivery to the posterior segment of the eye [J]. *Acta Biomater*, 2020, **104**: 104-114.

[29] MAHALING B, KATTI D S. Understanding the influence of surface properties of nanoparticles and penetration enhancers for improving bioavailability in eye tissues *in vivo* [J]. *Int J Pharm*, 2016, **501**(1/2): 1-9.

[30] GOLDSTEIN M H, SILVA F Q, BLENDER N, *et al*. Ocular benzalkonium chloride exposure: problems and solutions [J]. *Eye* (Lond), 2022, **36**(2): 361-368.

[31] AMMAR D A, NOECKER R J, KAHOOK M Y. Effects of benzalkonium chloride-preserved, polyquad-preserved, and sofZia-preserved topical glaucoma medications on human ocular epithelial cells [J]. *Adv Ther*, 2010, **27**(11): 837-845.

[32] KIM Y H, JUNG J C, JUNG S Y, *et al*. Comparison of the efficacy of fluorometholone with and without benzalkonium chloride in ocular surface disease [J]. *Cornea*, 2016, **35**(2): 234-242.

[33] KAHOOK M Y, NOECKER R J. Comparison of corneal and conjunctival changes after dosing of travoprost preserved with sofZia, latanoprost with 0.02% benzalkonium chloride, and preservative-free artificial tears [J]. *Cornea*, 2008, **27**(3): 339-343.

[34] KIM J H, KIM E J, KIM Y H, *et al*. *In vivo* effects of preservative-free and preserved prostaglandin analogs: mouse ocular surface study [J]. *Korean J Ophthalmol*, 2015, **29**(4): 270-279.

[35] KAMALEDDIN M A. Nano-ophthalmology: applications and considerations [J]. *Nanomedicine*, 2017, **13**(4): 1459-1472.

[36] WANG Y, XU X, GU Y, *et al*. Recent advance of nanoparticle-based topical drug delivery to the posterior segment of the eye [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2018, **15**(7): 687-701.

[37] SÁNCHEZ-LÓPEZ E, EGEA M A, CANO A, *et al*. PEGylated PLGA nanospheres optimized by design of experiments for ocular administration of dexibuprofen–*in vitro*, *ex vivo* and *in vivo* characterization [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2016, **145**: 241-250.

[38] INOKUCHI Y, HIRONAKA K, FUJISAWA T, *et al*. Physicochemical properties affecting retinal drug/coumarin-6 delivery from nanocarrier systems via eyedrop administration [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, **51**(6): 3162-3170.

[39] LI J, CHENG T, TIAN Q, *et al*. A more efficient ocular delivery system of triamcinolone acetonide as eye drop to the posterior segment of the eye [J]. *Drug Deliv*, 2019, **26**(1): 188-198.

[40] NAVARRO-PARTIDA J, ALTAMIRANO-VALLEJO J C, GONZALEZ-DE LA ROSA A, *et al*. Safety and tolerability of topical ophthalmic triamcinolone acetonide-loaded liposomes formulation and evaluation of its biologic activity in patients with diabetic macular edema [J]. *Pharmaceutics*, 2021, **13**(3): 322.

[41] KUMAR R, SINHA V R. Preparation and optimization of voriconazole microemulsion for ocular delivery [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2014, **117**: 82-88.

[42] SINGH M, BHARADWAJ S, LEE K E, *et al*. Therapeutic nanoemulsions in ophthalmic drug administration: Concept in formulations and characterization techniques for ocular drug delivery [J]. *J Control Release*, 2020, **328**: 895-916.

[43] TAJIKA T, ISOWAKI A, SAKAKI H. Ocular distribution of difluprednate ophthalmic emulsion 0.05% in rabbits [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2011, **27**(1): 43-49.

[44] LOFTSSON T, STEFÁNSSON E. Cyclodextrins and topical drug delivery to the anterior and posterior segments of the eye [J]. *Int J Pharm*, 2017, **531**(2): 413-423.

[45] JOHANNSDOTTIR S, JANSOOK P, STEFANSSON E, *et al*. Topical drug delivery to the posterior segment of the eye: the effect of benzalkonium chloride on topical dexamethasone penetration into the eye *in vivo* [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2018, **48**: 125-127.

[46] LOFTSSON T, STEFÁNSSON E. Aqueous eye drops containing drug/cyclodextrin nanoparticles deliver therapeutic drug concentrations to both anterior and posterior segment [J]. *Acta Ophthalmol*, 2022, **100**(1): 7-25.

[47] ELJARRAT-BINSTOCK E, DOMB A J. Iontophoresis: a non-invasive ocular drug delivery [J]. *J Control Release*, 2006, **110**(3): 479-489.

[48] GÜNGÖR S, DELGADO-CHARRO M B, RUIZ-PEREZ B, *et al*. Trans-scleral iontophoretic delivery of low molecular weight therapeutics [J]. *J Control Release*, 2010, **147**(2): 225-231.

[49] MADNI A, RAHEM M A, TAHIR N, *et al*. Non-invasive strategies for targeting the posterior segment of eye [J]. *Int J Pharm*, 2017, **530**(1/2): 326-345.

[50] SANTER V, CHEN Y, KALIA Y N. Controlled non-invasive iontophoretic delivery of triamcinolone acetonide amino acid ester prodrugs into the posterior segment of the eye [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2018, **132**: 157-167.

[51] MANN B K, STIRLAND D L, LEE H K, *et al*. Ocular translational science: a review of development steps and paths [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, **126**: 195-203.

[52] HORITA S, WATANABE M, KATAGIRI M, *et al*. Species differences in ocular pharmacokinetics and pharmacological activities of regorafenib and pazopanib eye-drops among rats, rabbits and monkeys [J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2019, **7**(6): e00545.

[53] CABRERA F J, WANG D C, REDDY K, *et al*. Challenges and opportunities for drug delivery to the posterior of the eye [J]. *Drug Discov Today*, 2019, **24**(8): 1679-1684.

[54] HUSSAIN R M, SHAUKAT B A, CIULLA L M, *et al*. Vascular endothelial growth factor antagonists: promising players in the treatment of neovascular age-related macular degeneration [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, **15**: 2653-2665.