新型辅料提高环孢素A眼部制剂生物利用度的研究概况

董 星[1]，闫 梦[1]，何朝星[1]，李素霞[2*]，向 柏[1*]
（1. 河北医科大学药学院，河北石家庄 050017；2. 河北化工医药职业技术学院，河北石家庄 050030）

摘要：环孢素 A 免疫抑制效力强，被广泛应用于眼科治疗中，但由于相对分子质量大、疏水性强，难以突破眼部生理屏障，导致生物利用度低。有效结合新型辅料与制剂技术，可从增加药物溶解度、促进眼表黏液穿透、增强角膜组织深层渗透以及延长眼表停留时间 4 个方面提高环孢素 A 的生物利用度。该文重点围绕环孢素 A 眼用制剂中应用的新型辅料的特点、作用机制和相关制剂技术进行综述，以期为实现环孢素 A 的高效递送和今后新型制剂的开发提供参考。

关键词：环孢素 A；赋形剂；促吸收作用；眼用制剂；生物利用度
中图分类号：R979.5 **文献标志码：**A **文章编号：**1001-8255(2023)11-1569-09
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.11.005

General Situation of Novel Excipients for Improving Bioavailability of Cyclosporine A Ocular Preparations

DONG Xing[1], YAN Meng[1], HE Chaoxing[1], LI Suxia[2*], XIANG Bai[1*]
(*1. School of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017;*
2. Pharmaceutical Engineering Dept., Hebei Chemical and Pharmaceutical College, Shijiazhuang 050030)

ABSTRACT: Cyclosporine A, a potent immunosuppressive agent, is extensively utilized in ophthalmic treatments. However, its high relative molecular mass and pronounced hydrophobicity pose challenges to its penetration through the physiological barriers of eyes, leading to low bioavailability. By strategically integrating innovative excipients and formulation technologies, the bioavailability of cyclosporine A can be enhanced from four aspects: increasing drug solubility, facilitating penetration through ocular mucus, boosting deep penetration into corneal tissues, and extending residence time on the ocular surface. This review focuses on the characteristics, action mechanisms, and associated formulation technologies of novel excipients employed in cyclosporine A ophthalmic formulations, to provide a reference for efficient delivery of cyclosporine A and the development of future novel formulations.

Key Words: cyclosporin A; excipient; absorption-enhancing effect; ophthalmic preparation; bioavailability

环孢素 A(cyclosporine A，**1**) 作为第三代免疫抑制剂，可通过与 T 细胞内的亲环蛋白 A 和亲环蛋白 D 结合，抑制 T 淋巴细胞的激活，实现免疫介导的眼表疾病的治疗[1]，如葡萄膜炎、角膜损伤、春季角膜炎及干眼综合征等。**1** 可通过全身给药方式达到眼内治疗浓度，但易引起肾毒性和高血压等不良反应，因此常被制成眼用制剂通过局部给药进行眼前段的临床治疗[2]。

人眼结构非常复杂。角膜作为眼球中最前端的组织，具有由疏水层和亲水层交替组成的特殊解剖结构，是大多数亲水性和疏水性药物吸收的主要屏障。药物滴注到眼睛后，首先会因眨眼、流泪及鼻泪管引流等生理屏障损失几乎 90%；其次，药物在

收稿日期：2023-01-16
基金项目：国家自然科学基金资助项目(81973251)、河北省自然科学基金资助项目(H2019206445)、河北省2021年度医学科学研究课题(20211108)
作者简介：董 星(1998—)，女，硕士研究生，专业方向：新型纳米药物递送系统。
通信作者：李素霞(1981—)，女，硕士，讲师，从事新型纳米药物递送系统的研究。
E-mail：Lisuxia1981@126.com
向 柏(1978—)，男，博士，教授，从事新型纳米载体在疾病诊疗中的应用研究。
E-mail：baixiang@hebmu.edu.cn

眼睛表面的停留时间短，限制其进入眼前段，导致吸收效果不理想[3]。附着在眼表面的黏液层会与药物产生静电吸附，阻碍药物的穿透，使其难以到达角膜，此为眼黏液屏障；另外，**1** 作为 BCS Ⅳ类药物[4]，相对分子质量大、疏水性强，导致其在眼部的生物利用度很低。为提高 **1** 的生物利用度、克服眼部屏障，新型辅料已被广泛应用于 **1** 眼用制剂的研发。本综述以提高 **1** 生物利用度的 4 种方法为着力点，介绍了 **1** 眼用制剂开发中应用的新型辅料的性质及相关制剂技术（图 1），为干眼症的治疗提供新思路。

1　提高 1 溶解度的辅料及其制剂技术

1.1　环糊精类（CDs）

CDs 的中心有一个疏水腔，外周羟基可与溶液中的水分子形成氢键，组成水溶性复合物，是递送难溶性药物的重要辅料。**1** 可通过物理包埋方式进入 CDs 的疏水腔，溶解度显著提高，且无不良反应[5—6]。研究[7]表明，在天然 CDs 中，γ-CD 具有高溶解度和低毒性。JÓHANNSDÓTTIR 等[8]以 α-CD 为辅料，与 **1** 络合形成纳米聚集体，并加入 γ-CD 来促进 CD-**1** 聚集体的不断形成，以提高药物的溶解度；在家兔体内毒理学评价中，未观察到 CD-**1** 产生眼部刺激或不良反应。

基于 CDs 开发的各种衍生物也被用于 **1** 眼部递送中。CHAUDHARI 等[9]利用磺基丁基醚 -β-CD 络合 **1**，再加入 0.5% PVA 形成三元超分子复合物，使 **1** 溶解度提高了近 40 倍、渗透性提高近 4 倍。GRIMAUDO 等[10]采用溶剂浇铸 - 蒸发技术

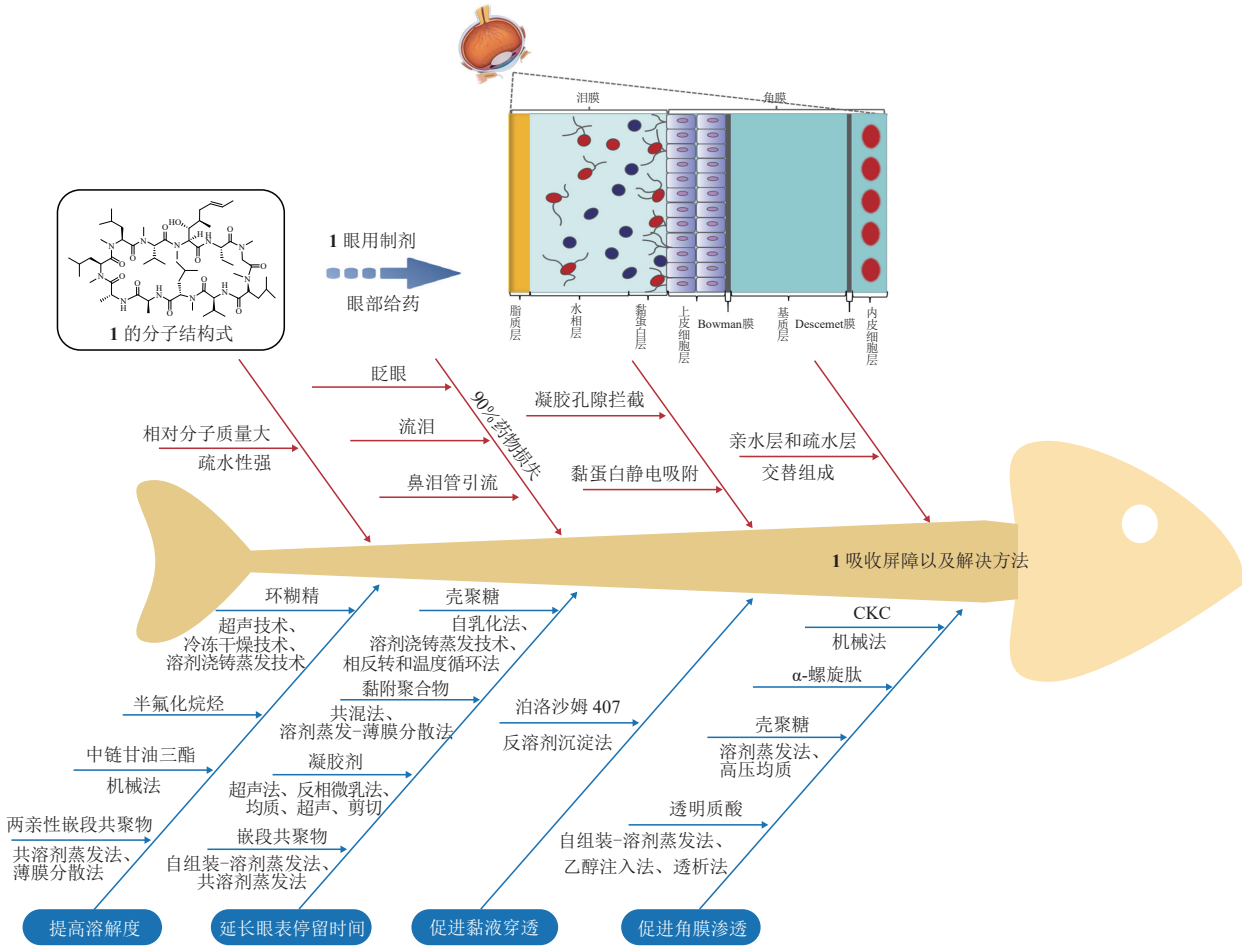


图 1　1 眼部吸收屏障以及解决思路

Fig.1　Eye Absorption Barriers for **1** and the Solutions

制备了 4 种不同质量比的透明质酸（HA）钠与羟丙基 -β-CD 植入物，再用浸泡法负载 **1** 用于结膜囊递送给药。在模拟泪液中的释放试验结果显示，调节 HA 与 HP-β-CD 的质量比可以调节所得植入物水凝胶网络结构的机械性能和释药特性：HP-β-CD 用量较少的植入物释药速度较快。当植入物中 HA 与 HP-β-CD 比例为 96.4 ∶ 3.6 和 84.2 ∶ 15.8 时，**1** 在每 1 g 巩膜中的含量分别为（32.7±5.1）和（5.6±4.9）μg，高于已报道的 **1** 治疗浓度（每 1 g 巩膜含 **1** 300 ng）[11]。

1.2 半氟化烷烃（SFAs）

SFAs［如全氟丁基戊烷（F_4H_5）和全氟己基辛烷（F_6H_8）］具有一定的亲脂性和高生物相容性，可溶解难溶性药物 [12]。研究 [13] 表明，**1** 易溶于 SFAs，且 SFAs 可促进 **1** 在泪膜脂质层中均匀分布，提高药效。

AGARWAL 等 [14] 以 SFAs 为溶剂制备的 **1** 滴眼剂耐受性良好，能在角膜表面迅速分布，增加了药物与角膜的接触面积，增强药物渗透，且滴眼剂滴出时的液滴体积小，可减少使用后的溢出，并延长 **1** 在眼表的停留时间。DUTESCU 等 [15] 也以 SFAs 为溶剂制备 **1** 滴眼剂，与市售制剂 Restasis® 相比，该制剂眼部给药后能更快达到眼内治疗浓度，且对角膜组织的细胞毒性较低。

GEHLSEN 等 [16] 以全氟丁基戊烷为溶剂制备的 **1** 滴眼剂，在 C57BL/6 小鼠干眼症模型中的治疗效果优于市售制剂 Restasis® 和地塞米松。CyclASol® 是基于全氟丁基戊烷的新型无水 **1** 制剂，目前已在国内外上市，Ⅱ期临床试验 [17] 结果表明其疗效优于 Restasis®，为 **1** 眼部给药提供了更安全的替代方案。

1.3 中链甘油三酯（medium chain triglycerides，MCT）

MCT 的碳链长度一般为 6 ～ 12 个碳原子，外观澄清、透明，脂溶性较好。已有研究 [18] 证明 MCT 具有良好的耐受性和安全性。

Ikervis® 是 0.1%的 **1** 阳离子眼用乳剂，2015 年被欧盟批准用于治疗严重角膜结膜炎。该产品选择泰洛沙泊、泊洛沙姆 188 作乳化剂，与溶于 MCT 的 **1** 共混形成 O/W 型乳剂，在提高 **1** 溶解度的同时也增加了 **1** 在角膜上皮的通透性 [19]。该乳剂的疗效和耐受性良好，对视力、眼压和生命体征无不利影响 [20—21]。Verkazia®，也是 1 种 0.1% **1** 滴眼液，2018 年经欧盟批准用于治疗 4 岁以上儿童和青少年重度春季性角膜结膜炎（vernal Keratoconjunctivitis，VKC），处方中同样利用了 MCT 作溶剂。在一项多中心、随机、双盲的Ⅲ期试验 [22] 中，高剂量治疗组 VKC 患者的 4 个关键症状（瘙痒、畏光、撕裂、黏液分泌物）在 5 个月内得到改善，且第 1 个月内症状改善较明显。

1.4 两亲性嵌段共聚物

两亲性嵌段共聚物可通过自组装形成胶束，形成一种核 - 壳结构，将难溶性药物包载到疏水性核心，提高药物溶解度 [23]。BINKHATHLAN 等 [24] 采用共溶剂蒸发法以聚乙二醇硬脂酸酯 - 聚（ε- 己内酯）共聚物为载体制备的 **1** 胶束，载药量高达 5.62%，**1** 溶解度提高 2 348 倍，且对兔眼无明显刺激性，生物安全性良好。YU 等 [25] 采用薄膜分散法制备 **1** 的甲氧基聚乙二醇（mPEG）- 聚丙交酯（PLA）共聚物胶束。结果显示，随共聚物中 PLA 的占比增加，mPEG-PLA 共聚物的疏水性增大，对 **1** 的包封率增加。并且，该载药胶束有持续和延迟释药的作用。

2 延长 1 在眼表停留时间的辅料及其制剂技术

2.1 壳聚糖（CS）

CS 表面带有正电荷，具有独特的黏附特性，因此被其修饰的制剂可延长药物在眼表的停留时间或延长释放时间。ELDESOUKY 等 [26] 在制备负载 **1** 的脂质纳米囊原位凝胶时加入 CS 溶液，使制剂对角膜黏膜的黏附力由未加时的（338.1±36.5）×10^{-5} Pa 增加到（629.4±146.9）×10^{-5} Pa。HERMANS 等 [27] 采用溶剂浇铸 - 蒸发技术制备了载 **1** 的 CS 薄膜剂，24 h 时累积体外释放率仅为 9%～ 19%，有望实现药物的长效缓释。AKHTER 等 [28] 以 CS 溶液作为水相，采用自乳化法制备的载 **1** 纳米乳液黏附性良好；在兔眼滞留评估中，γ- 闪烁显像检测到该纳米乳在角膜中的蓄积显著提高。

2.2 黏附聚合物

加入黏附聚合物不仅可以增强与眼表的相互作用，还可以保护角膜上皮细胞免受表面活性剂的损害。常用的黏附聚合物[29]有木葡聚糖、HA、纤维素衍生物、瓜尔胶、聚乙烯吡咯烷酮（PVP）和黄原胶等。

黏附聚合物通常与表面活性剂联合使用来递送**1**。非离子型表面活性剂因生物相容性良好、毒性小[30]，且能与生物膜相互作用，被广泛应用。TERRENI等[31]采用共混法以D-α-生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯（TPGS）和辛基苯氧基聚（乙烯氧基）乙醇为载体制备胶束，与HA组合构成表面活性剂-黏附聚合物纳米载体，用以递送**1**。结果表明，所得的滴眼剂澄清、透明；兔体内药动学试验结果显示，**1**半衰期（$t_{1/2}$）可延长至3倍，生物利用度提高1.5倍。CHOLKAR等[32]采用薄膜分散法以聚氧乙烯40氢化蓖麻油和辛基酚聚醚-40为载体制备载**1**胶束，再与PVP K90联合使用，延长了**1**在眼部的停留时间，基于此开发的**1**制剂（商品名为Cequa®）于2018年经美国FDA批准上市，用于治疗干眼症或结膜炎。

2.3 凝胶剂

凝胶具有黏附性强、易清洗、制备简单等优点，可有效解决药物黏附性差、滞留时间短等问题。卡波姆具有良好的眼耐受性和生物黏附性。CyclAGel®是以卡波姆为凝胶基质的**1**眼用制剂，Ⅱ期临床试验[33]结果显示，该产品显著改善了干眼症的体征和症状，实现了从1日2次给药到1日1次给药的突破。

原位凝胶是一种新型给药系统，以液态形式滴注到眼部之后，会转变为半固体凝胶状态，从而使药物在角膜表面缓慢释放；眼部的温度、pH值和存在的特定离子等生物条件都可以影响原位凝胶体系中药物的释放行为[34]。聚（*N*-异丙基丙烯酰胺）是一种热敏性聚合物，接近响应温度（32 ℃）时可在眼部形成凝胶。WU等[35]使用超声法制备了HA-*g*-聚（*N*-异丙基丙烯酰胺）共聚物微凝胶，用于**1**的眼部递送。该体系可在兔眼组织中积聚并释放**1**，角膜中的药物渗透量远高于市售**1**滴眼剂。结冷胶是一种新型的阴离子聚合物，与泪液中的阳离子接触可形成凝胶。TERRENI等[36]以TPGS和聚氧乙烯40氢化蓖麻油为载体制备纳米胶束包载**1**，再分别与0.1%、0.15%、0.2%的结冷胶离子敏感聚合物分散体联用，均可得到澄清的水分散体，易于滴注，并在与泪液接触时形成黏性凝胶。在健康兔眼角膜前药代动力学研究中，该自制制剂的$AUC_{0\to 3\ min}$［(2 964±415.4) μg·mL^{-1}·min^{-1}］显著高于Ikervis®［(868.3±128.4) μg·mL^{-1}·min^{-1}］。

微乳凝胶（microemulgel）是近年来新兴的剂型，是将微乳加至凝胶基质中，制成的透明、均一、稳定的凝胶网状结构，具备微乳和凝胶的双重特点[37]。微乳可改善**1**在角膜的渗透能力，凝胶可延长**1**在眼部的停留时间。SHEN等[38]以聚卡波菲为胶凝剂，通过剪切法制备了负载**1**的微乳凝胶制剂。体外释放结果显示，该微乳凝胶中**1**的保留时间高达48 h，且角膜前AUC显著高于**1**蓖麻油制剂。

2.4 嵌段共聚物

嵌段共聚物生物相容性良好，具有潜在的黏附特性和持续释药能力，在眼部制剂开发中备受研究者关注。眼表药物的高流失率大幅降低了药物利用率，而部分嵌段共聚物可利用自身的温度响应特性，在体温条件下实现可逆的溶液-凝胶转变，或利用自身的黏附特性，延长药物在角膜的停留时间[39]。ALSHAMSAN等[40]采用自组装-溶剂蒸发法制备了**1**聚合物胶束，该聚合物（PolyGel™）在正常体温条件下能形成可生物降解的热可逆凝胶，实现**1**在眼表长达2个月的释放，显著抑制了术后瘢痕的形成。PROSPERI-PORTA等[41]开发了苯硼酸含量不同的系列聚（L-丙交酯）-*b*-聚（甲基丙烯酸-3-丙烯酰胺基苯硼酸）（LMP）嵌段共聚物，再采用共溶剂蒸发法制备载**1**胶束。随着LMP含量的增加，LMP-10、LMP-20、LMP-30胶束溶液的黏膜黏附性随之增加，LMP-30胶束比CS的体外黏附性更强。

3 促进1黏液穿透的辅料及其制剂技术

角膜和结膜表面分布着一层黏液，在显微镜下

可观察到充满孔隙的弹性水凝胶结构，因此可通过孔隙（黏液网孔尺寸通常小于 1 μm）拦截或以氢键、二硫键等作用与黏蛋白结合来限制药物在眼部递送。泊洛沙姆 407（P407）是一种两亲性嵌段共聚物，其两侧的 PEG 链能在疏水性颗粒周围形成致密的 PEG 涂层，有效阻止黏蛋白与药物的相互作用，减少黏附作用 [42—43]。YAN 等 [44] 采用反溶剂沉淀法制备了 **1** 纳米混悬剂，并选择 P407 作为黏液穿透涂层，所得纳米颗粒具有表面惰性且粒径较小，是一种黏液穿透颗粒（mucus-penetrating particles，MPP）。在兔眼组织分布试验中，该纳米颗粒可促进药物渗透到角膜中，含量高达 11 436.073 ng/g，远高于普通混悬剂（8 471.47 ng/g），有效提高了药物生物利用度。

4 增强 1 在角膜组织深层次渗透的辅料及其制剂技术

4.1 氯化十六烷基二甲基苄基铵（cetalkonium chloride，CKC）

CKC 是一种季铵化合物，常被添加于乳剂油相中，赋予油滴正电性，以促进乳剂与角膜的静电相互作用，增强药物渗透 [45]。强疏水的性质使 CKC 可以完全掺入油界面，减少水相中游离分子的数量，减轻对眼部刺激性。DAULL 等 [46] 考察了含 CKC 的 **1** 阳离子乳剂在小鼠干眼症模型中的疗效，与 1% 甲基泼尼松龙比较，施用 **1** 阳离子乳剂的小鼠角膜荧光素染色（CFS）评分显著降低，泪液恢复效果明显，角膜损伤率降低了 25%，显示出良好的治疗效果。

4.2 α- 螺旋肽

细胞穿透肽（cell penetrating peptides，CPPs）细胞毒性低，可通过共价键或非共价键与药物结合，提高药物的穿膜能力 [47]。α- 螺旋肽 LK-3，作为一种细胞穿透肽，具有两亲性，可与药物形成稳定的低聚颗粒，在纳摩尔浓度下易穿透上皮细胞，在胞内积聚，提高药物摄取 [48]。HYUN 等 [49] 利用 LK-3 与 **1** 之间的络合作用研制了一种复合物滴眼剂，其角膜上皮细胞渗透率提高了 10 倍。小鼠干眼症模型的体内试验显示，与市售制剂 Restasis® 相比，相同剂量的 LK-3/**1** 复合物的疗效提高了至少 100 倍。但其长期毒性仍缺乏相关数据，需要进一步研究，并评估其转化到临床试验上的可行性。

4.3 CS

CS 具有高生物相容性、可生物降解性和低免疫原性，结构中的氨基可与带负电的角膜、结膜相互作用，破坏上皮细胞紧密连接，增强渗透性 [50]，是黏膜和眼科部位递送药物的优选聚合物之一。BONFERONI 等 [51] 利用 3 种不同取代度的棕榈酰二醇 PGC12、PGC11、PGC21 修饰 CS，并包载 **1** 制成胶束。其中，PGC21-CS 胶束可将 **1** 溶解度提高 3 倍以上，角膜渗透能力增强至与 Pluronic F127（泊洛沙姆 407）胶束相当。UCHEGBU 等 [52] 使用 *N*- 棕榈酰 -*N*- 甲基 -*N*,*N*- 二甲基 -*N*,*N*,*N*- 三甲基 -6-*O*- 乙二醇壳聚糖（GCPQ）为载体，以高压均质法自组装成胶束包载 **1**。在健康兔的眼部组织分布试验中，与市售制剂 Restasis® 相比，该胶束向眼表递送 **1** 的水平增加了约 5 倍，角膜渗透率显著提高。

4.4 HA

HA 是一种线性阴离子多糖，可促进药物的角膜细胞摄取。ALVAREZ-TRABADO 等 [53] 采用自组装 - 溶剂蒸发法制备载 **1** 的脱水山梨糖醇酯纳米颗粒（SENS-OPT），并以 HA 作涂层，得到 SENS-OPT-HA 纳米粒。组织分布试验结果显示，SENS-OPT-HA 纳米粒摄取量较高；**1** 离体猪角膜渗透试验结果显示，与市售制剂 Sandimmun® 相比，SENS-OPT-HA 在上皮层广泛分布并到达角膜基质，药物渗透量提高了 2.1 倍。

被季铵基团修饰的阳离子 HA，可与角膜上的负电荷发生静电相互作用，增强 **1** 的角膜渗透。LIU 等 [54] 采用乙醇注入法以 Span-60 和 Tween-80 为载体制备了载 **1** 囊泡，并以阳离子化 HA 进行涂层。该制剂的表观渗透系数和角膜中 **1** 残留量均高于市售产品 Restasis®。

此外，HA 亲水性强，可缓解眼睛干涩、睑板腺功能障碍的症状，为患者提供良好的舒适性体验。MUN 等 [55] 利用透析法开发了一种载 **1** 的胆固

醇 -HA 胶束，并将其嵌入隐形眼镜中，所得制品比普通隐形眼镜含水量更高，大幅缓解了眼部干涩等症状。

5 总结与展望

随着材料科学的飞速发展，近年来不断涌现出新型功能性材料（表 1）。这些材料通过提高 **1** 溶解度、促进黏液穿透、增强眼部生理屏障透过能力和延长药物在角膜的停留时间等方式，提高 **1** 眼用制剂的生物利用度。这些研究报道在一定程度上弥补了传统制剂存在的不足，改善了眼部疾病的治疗现状。然而，**1** 眼用制剂中应用的相关辅料品种仍然较少。随着对眼部给药机制研究的不断深入，一些膳食补充剂作为辅料也被不断用于干眼症的治疗，如必需脂肪酸，包含亚油酸[56]和 α- 亚麻酸[57]，其在低浓度下可插入泪膜脂质层，通过膨胀睑板脂膜来增加表面张力、维持泪膜稳定性、减轻眼表炎症。在未来研究中，应采用继续开发新型辅料、联用多种辅料以及对现有辅料进行功能化修饰等方法来推动 **1** 眼用制剂的发展，促进 **1** 眼部制剂的临床转化。

表 1　在 1 眼用制剂中应用的新型辅料

Tab.1　New Excipients Used in Novel **1** Ocular Preparations

机制	辅料	剂型	制剂技术	特点	参考文献
提高溶解度	CDs	水性滴眼液 纳米颗粒 眼部插入剂	超声技术 冷冻干燥技术 溶剂浇铸-蒸发技术	可与 **1** 形成水溶性络合物，提高溶解度；在治疗剂量下显示低毒性	[8—10]
	SFAs	滴眼剂(CyclASol®)	—	无需添加防腐剂的非水惰性澄清溶液制剂	[14—16]
	MCT	乳剂	机械法	提高 **1** 溶解度，增加角膜上皮的通透性	[19,22]
	两亲性嵌段共聚物	胶束	共溶剂蒸发法 薄膜分散法	形成核 - 壳结构，将 **1** 包载在疏水性壳中心，提高溶解度	[24,25]
延长眼表停留时间	CS	纳米囊-凝胶薄膜剂 纳米乳剂	相反转和温度循环法 溶剂浇铸-蒸发技术 自乳化法	具有独特的黏附特性，增加药物在眼表的停留时间，促进角膜吸收	[26—28]
	黏附聚合物	胶束	共混法 溶剂蒸发-薄膜分散法	利用聚合物的黏膜黏附性，延长 **1** 眼部停留时间，还可保护角膜上皮免受表面活性剂的损害	[31—32]
	凝胶剂	微凝胶 原位凝胶 微乳凝胶	超声法 反相微乳法 均质、超声、剪切	在眼表形成凝胶，增加黏弹性，解决液体制剂滞留时间短等问题	[35—36,38]
	嵌段共聚物	原位凝胶	自组装-溶剂蒸发法 共溶剂蒸发法	利用聚合物的自身温度响应性，在体温条件下实现可逆的溶液-凝胶转变，或利用自身黏附性，延长药物在角膜的停留时间	[40—41]
促进黏液穿透	P407	混悬剂	反溶剂沉淀法	作为涂层赋予制剂能穿透黏液网孔的小粒径尺寸，具有避免与黏蛋白发生静电相互作用的表面惰性	[43]
增强角膜组织渗透	CKC	乳剂	机械法	表面正电荷与角膜表面负电荷发生相互作用，促进角膜渗透	[46]
	α-螺旋肽	滴眼液	—	具有穿透细胞膜能力，与 **1** 形成复合物，增强角膜渗透	[49]
	CS	胶束	溶剂蒸发法 高压均质	CS中氨基与角膜表面的负电荷发生相互作用，破坏上皮细胞紧密连接，促进药物在角膜组织渗透	[51—52]
	HA	纳米粒 囊泡 胶束	自组装-溶剂蒸发法 乙醇注入法 透析法	HA 受体靶向能力使其涂层可以提高角膜细胞的摄取；阳离子化 HA 可与角膜表面电荷发生相互作用，增强角膜渗透性	[53—55]

参考文献：

[1] GRIMAUDO M A, PESCINA S, PADULA C, *et al*. Poloxamer 407/TPGS mixed micelles as promising carriers for cyclosporine ocular delivery [J]. *Mol Pharm*, 2018, **15**(2): 571-584.

[2] AL-RABIA M W, ALFALEH M A, ASFOUR H Z, *et al*. 2-Methoxyestradiol TPGS micelles attenuate cyclosporine A-induced nephrotoxicity in rats through inhibition of TGF-β1 and p-ERK1/2 axis [J]. *Antioxidants* (Basel), 2022, **11**(8): 1499.

[3] WANG Y R, WANG C H. Novel eye drop delivery systems: advance on formulation design strategies targeting anterior

and posterior segments of the eye [J]. *Pharmaceutics*, 2022, **14**(6): 1150.

[4] JERKINS G W, PATTAR G R, KANNARR S R. A review of topical cyclosporine A formulations-A disease-modifying agent for keratoconjunctivitis sicca [J]. *Clinical Ophthalmol*, 2020, **14**: 481-489.

[5] JANSOOK P, OGAWA N, LOFTSSON T. Cyclodextrins: structure, physicochemical properties and pharmaceutical applications [J]. *Int J Pharm*, 2018, **535**(1/2): 272-284.

[6] STELLA V J, RAO V M, ZANNOU E A, *et al*. Mechanisms of drug release from cyclodextrin complexes [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 1999, **36**(1): 3-16.

[7] SAOKHAM P, LOFTSSON T. γ-Cyclodextrin [J]. *Int J Pharm*, 2017, **516**(1/2): 278-292.

[8] JÓHANNSDÓTTIR S, KRISTINSSON J K, FÜLÖP Z, *et al*. Formulations and toxicologic *in vivo* studies of aqueous cyclosporin A eye drops with cyclodextrin nanoparticles [J]. *Int J Pharm*, 2017, **529**(1/2): 486-490.

[9] CHAUDHARI P, BIRANGAL S, MAVLANKAR N, *et al*. Oil-free eye drops containing cyclosporine A/cyclodextrin/PVA supramolecular complex as a treatment modality for dry eye disease [J]. *Carbohydr Polym*, 2022, **297**: 120007.

[10] GRIMAUDO M A, NICOLI S, SANTI P, *et al*. Cyclosporine-loaded cross-linked inserts of sodium hyaluronan and hydroxypropyl-β-cyclodextrin for ocular administration [J]. *Carbohydr Polym*, 2018, **201**: 308-316.

[11] KASWAN R L. Intraocular penetration of topically applied cyclosporine [J]. *Transplant Proc*, 1988, **20**(2 Suppl 2): 650-655.

[12] AGARWAL P, RUPENTHAL I D. Modern approaches to the ocular delivery of cyclosporine A [J]. *Drug Discov Today*, 2016, **21**(6): 977-988.

[13] CHACHAJ-BREKIESZ A, WNĘTRZAK A, LIPIEC E, *et al*. Perfluorohexyloctane (F_6H_8) as a delivery agent for cyclosporine A in dry eye syndrome therapy – Langmuir monolayer study complemented with infrared nanospectroscopy [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2019, **184**: 110564.

[14] AGARWAL P, SCHERER D, GÜNTHER B, *et al*. Semifluorinated alkane based systems for enhanced corneal penetration of poorly soluble drugs [J]. *Int J Pharm*, 2018, **538**(1/2): 119-129.

[15] DUTESCU R M, PANFIL C, MERKEL O M, *et al*. Semifluorinated alkanes as a liquid drug carrier system for topical ocular drug delivery [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2014, **88**(1): 123-128.

[16] GEHLSEN U, BRAUN T, NOTARA M, *et al*. A semifluorinated alkane (F_4H_5) as novel carrier for cyclosporine A: a promising therapeutic and prophylactic option for topical treatment of dry eye [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2017, **255**(4): 767-775.

[17] WIRTA D L, TORKILDSEN G L, MOREIRA H R, *et al*. A clinical phase Ⅱ study to assess efficacy, safety, and tolerability of waterfree cyclosporine formulation for treatment of dry eye disease [J]. *Ophthalmology*, 2019, **126**(6): 792-800.

[18] NIMBKAR S, LEENA M M, MOSES J A, *et al*. Medium chain triglycerides (MCT): state-of-the-art on chemistry, synthesis, health benefits and applications in food industry [J]. *Compr Rev Food Sci Food Saf*, 2022, **21**(2): 843-867.

[19] DAULL P, BAUDOUIN C, LIANG H, *et al*. Review of preclinical outcomes of a topical cationic emulsion of cyclosporine A for the treatment of ocular surface diseases [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2021, **30**(7/8): 1945-1955.

[20] BAUDOUIN C, FIGUEIREDO F C, MESSMER E M, *et al*. A randomized study of the efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in treatment of moderate to severe dry eye [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2017, **27**(5): 520-530.

[21] BAUDOUIN C, DE LA MAZA M S, AMRANE M, *et al*. One-year efficacy and safety of 0.1% cyclosporine a cationic emulsion in the treatment of severe dry eye disease [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2017, **27**(6): 678-685.

[22] LEONARDI A, DOAN S, AMRANE M, *et al*. A randomized, controlled trial of cyclosporine A cationic emulsion in pediatric vernal keratoconjunctivitis: the VEKTIS study [J]. *Ophthalmology*, 2019, **126**(5): 671-681.

[23] KUBIAK T. Polymeric capsules and micelles as promising carriers of anticancer drugs [J]. *Polim Med*, 2022, **52**(1): 37-50.

[24] BINKHATHLAN Z, ALOMRANI A H, HOXHA O, *et al*. Development and characterization of PEGylated fatty acid-block-poly (epsilon-caprolactone) novel block copolymers

and their self-assembled nanostructures for ocular delivery of cyclosporine A [J]. *Polymers* (Basel), 2022, **14**(9): 1635.

[25] YU Y L, CHEN D Q, LI Y N, *et al*. Improving the topical ocular pharmacokinetics of lyophilized cyclosporine A-loaded micelles: formulation, *in vitro* and *in vivo* studies [J]. *Drug Deliv*, 2018, **25**(1): 888-899.

[26] ELDESOUKY L M, EL-MOSLEMANY R M, RAMADAN A A, *et al*. Cyclosporine lipid nanocapsules as thermoresponsive gel for dry eye management: promising corneal mucoadhesion, biodistribution and preclinical efficacy in rabbits [J]. *Pharmaceutics*, 2021, **13**(3): 360.

[27] HERMANS K, VAN DEN PLAS D, KERIMOVA S, *et al*. Development and characterization of mucoadhesive chitosan films for ophthalmic delivery of cyclosporine A [J]. *Int J Pharm*, 2014, **472**(1/2): 10-19.

[28] AKHTER S, ANWAR M, SIDDIQUI M A, *et al*. Improving the topical ocular pharmacokinetics of an immunosuppressant agent with mucoadhesive nanoemulsions: formulation development, *in-vitro* and *in-vivo* studies [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2016, **148**: 19-29.

[29] GRASSIRI B, ZAMBITO Y, BERNKOP-SCHNÜRCH A. Strategies to prolong the residence time of drug delivery systems on ocular surface [J]. *Adv Colloid Interface Sci*, 2021, **288**: 102342.

[30] LALLEMAND F, SCHMITT M, BOURGES J L, *et al*. Cyclosporine A delivery to the eye: a comprehensive review of academic and industrial efforts [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2017, **117**: 14-28.

[31] TERRENI E, CHETONI P, TAMPUCCI S, *et al*. Assembling surfactants-mucoadhesive polymer nanomicelles (ASMP-nano) for ocular delivery of cyclosporine-A [J]. *Pharmaceutics*, 2020, **12**(3): 253.

[32] CHOLKAR K, GILGER B C, MITRA A K. Topical, aqueous, clear cyclosporine formulation design for anterior and posterior ocular delivery [J]. *Transl Vis Sci Technol*, 2015, **4**(3): 1.

[33] PENG W Y, CHEN R X, DAI H, *et al*. Efficacy, safety, and tolerability of a novel cyclosporine, a formulation for dry eye disease: a multicenter phase Ⅱ clinical study [J]. *Clin Ther*, 2021, **43**(3): 613-628.

[34] DUAN Y W, CAI X Q, DU H L, *et al*. Novel *in situ* gel systems based on P123/TPGS mixed micelles and gellan gum for ophthalmic delivery of curcumin [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2015, **128**: 322-330.

[35] WU Y J, YAO J, ZHOU J P, *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.

[36] TERRENI E, ZUCCHETTI E, TAMPUCCI S, *et al*. Combination of nanomicellar technology and *in situ* gelling polymer as ocular drug delivery system (ODDS) for cyclosporine-A [J]. *Pharmaceutics*, 2021, **13**(2): 192.

[37] ASHARA K C, PAUN J S, SONIWALA M M, *et al*. Microemulgel: an overwhelming approach to improve therapeutic action of drug moiety [J]. *Saudi Pharm J*, 2016, **24**(4): 452-457.

[38] SHEN Y, LING X, JIANG W W, *et al*. Formulation and evaluation of cyclosporin A emulgel for ocular delivery [J]. *Drug Deliv*, 2015, **22**(7): 911-917.

[39] HASANNIA M, ALIABADI A, ABNOUS K, *et al*. Synthesis of block copolymers used in polymersome fabrication: application in drug delivery [J]. *J Control Release*, 2022, **341**: 95-117.

[40] ALSHAMSAN A, ABUL KALAM M, VAKILI M R, *et al*. Treatment of endotoxin-induced uveitis by topical application of cyclosporine a-loaded PolyGel™ in rabbit eyes [J]. *Int J Pharm*, 2019, **569**: 118573.

[41] PROSPERI-PORTA G, KEDZIOR S, MUIRHEAD B, *et al*. Phenylboronic-acid-based polymeric micelles for mucoadhesive anterior segment ocular drug delivery [J]. *Biomacromolecules*, 2016, **17**(4): 1449-1457.

[42] HUCKABY J T, LAI S K. PEGylation for enhancing nanoparticle diffusion in mucus [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, **124**: 125-139.

[43] POPOV A. Mucus-penetrating particles and the role of ocular mucus as a barrier to micro- and nanosuspensions [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2020, **36**(6): 366-375.

[44] YAN R, XU L, WANG Q H, *et al*. Cyclosporine A nanosuspensions for ophthalmic delivery: a comparative study between cationic nanoparticles and drug-core mucus penetrating nanoparticles [J]. *Mol Pharm*, 2021, **18**(12): 4290-4298.

[45] DAULL P, LALLEMAND F, GARRIGUE J S. Benefits of cetalkonium chloride cationic oil-in-water nanoemulsions for topical ophthalmic drug delivery [J]. *J Pharm Pharmacol*,

2014, **66**(4): 531-541.

[46] DAULL P, FERAILLE L, BARABINO S, *et al*. Efficacy of a new topical cationic emulsion of cyclosporine A on dry eye clinical signs in an experimental mouse model of dry eye [J]. *Exp Eye Res*, 2016, **153**: 159-164.

[47] LANGEL Ü. Cell-penetrating peptides and transportan [J]. *Pharmaceutics*, 2021, **13**(7): 987.

[48] 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.

[49] HYUN S, LI L, YOON K C, *et al*. An amphipathic cell penetrating peptide aids cell penetration of cyclosporin A and increases its therapeutic effect in an *in vivo* mouse model for dry eye disease [J]. *Chem Commun* (Camb), 2019, **55**(91): 13657-13660.

[50] ZAMBOULIS A, NANAKI S, MICHAILIDOU G, *et al*. Chitosan and its derivatives for ocular delivery formulations: recent advances and developments [J]. *Polymers* (Basel), 2020, **12**(7): 1519.

[51] BONFERONI M C, SANDRI G, DELLERA E, *et al*. Palmitoyl glycol chitosan micelles for corneal delivery of cyclosporine [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2016, **12**(1): 231-240.

[52] UCHEGBU I F, BREZNIKAR J, ZAFFALON A, *et al*. Polymeric micelles for the enhanced deposition of hydrophobic drugs into ocular tissues, without plasma exposure [J]. *Pharmaceutics*, 2021, **13**(5): 744.

[53] ALVAREZ-TRABADO J, LÓPEZ-GARCÍA A, MARTíN-PASTOR M, *et al*. Sorbitan ester nanoparticles (SENS) as a novel topical ocular drug delivery system: design, optimization, and *in vitro*/*ex vivo* evaluation [J]. *Int J Pharm*, 2018, **546**(1/2): 20-30.

[54] LIU Y, WANG Y N, YANG J L, *et al*. Cationized hyaluronic acid coated spanlastics for cyclosporine A ocular delivery: prolonged ocular retention, enhanced corneal permeation and improved tear production [J]. *Int J Pharm*, 2019, **565**: 133-142.

[55] MUN J, MOK J W, JEONG S, *et al*. Drug-eluting contact lens containing cyclosporine-loaded cholesterol-hyaluronate micelles for dry eye syndrome [J]. *RSC Adv*, 2019, **9**(29): 16578-16585.

[56] UWAEZUOKE O, DU TOIT L C, KUMAR P, *et al*. Linoleic acid-based transferosomes for topical ocular delivery of cyclosporine A [J]. *Pharmaceutics*, 2022, **14**(8): 1695.

[57] GHEZZI M, FERRABOSCHI I, DELLEDONNE A, *et al*. Cyclosporine-loaded micelles for ocular delivery: investigating the penetration mechanisms [J]. *J Control Release*, 2022, **349**: 744-755.