载药角膜接触镜的研究进展

李　妍，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：由于人眼存在各种生理和解剖屏障，导致滴眼液等传统局部眼用制剂的生物利用度不足5%。而载药角膜接触镜的生物利用度可高达50%，并具有释药和矫正视力的双重功能。文章综述了载药角膜接触镜的制备方法、灭菌及质量评价的研究进展，并重点分析了不同制备方法在角膜接触镜载药和释药等方面的优劣，阐述了载药角膜接触镜关键功能属性的评价方法，以期为推动载药角膜接触镜的临床应用提供参考。

关键词：载药角膜接触镜；载药方法；质量评价；药物释放；功能属性；灭菌；研究进展

中图分类号：R778；TH786　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2024)10-1318-11

引用：李　妍，陶　涛，赵　雁．载药角膜接触镜的研究进展[J]．中国医药工业杂志，2024, 55(10)：1318-1328．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.10.002

Research Progress of Drug-eluting Contact Lenses

LI Yan, TAO Tao, ZHAO Yan*

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

ABSTRACT: Due to various physiological and anatomical barriers in the human eye, the bioavailability of topical ophthalmic preparations, such as eye drops, is less than 5%. While the bioavailability of drug-eluting contact lenses can achieve 50%, and the products have the dual functions of drug release and visual correction. This paper reviews the research progress of preparation methods, sterilization and quality evaluation of drug-eluting contact lenses. The advantages and disadvantages of different preparation methods in drug loading and release, as well as the critical functional attributes of drug-eluting contact lenses are emphasized, hoping to provide some references for promoting the clinical application of medicated contact lenses.

Key Words: drug-eluting contact lens; drug loading method; quality evaluation; drug release; functional property; sterilization; research progress

据世界卫生组织统计，全球每5 s就有1个人眼盲，约13亿人患有视力障碍，预计到2025年视力障碍人群的数量将增加2倍[1]。《柳叶刀》全球健康委员会报道，每年因眼科疾病产生的经济损失约有4 000亿美元[2]。

治疗眼部疾病的给药方法主要包括局部、眼内、球后和全身给药。局部眼用制剂如滴眼液等，具有无创给药的优点，是眼前段疾病的常用治疗方法，占眼科药物的90%以上[3—4]。但眼部的生理、解剖屏障导致该方式给药的生物利用度仅为1%～5%。另外，患者自主用药时随机的滴注角度、滴注高度和挤压力，会导致给药剂量不准确；多次给药也会降低患者用药的依从性[2]。研究者尝试通过各种方法延长药物的眼部滞留时间或增加药物的角膜渗透效率，但提高生物利用度的效果有限，且可能增加给药时的眼部刺激性或不适感[5—6]。药械组合产品在提高疗效、方便使用方面具有独特优势，已有泪

收稿日期：2024-03-04

作者简介：李　妍(2000—)，女，硕士研究生，专业方向：新型眼部药物递送系统。

通信作者：赵　雁(1980—)，女，研究员，从事靶向给药系统的研究。E-mail：zhaoyan13@sinopharm.com

点塞、载药角膜接触镜（drug-eluting contact lenses，又称含药角膜接触镜，以下简称“含药 CLs”）等上市。一项问卷调研[7]表明，有近 70%的患者更愿意使用药械组合产品替代滴眼液，其中又有近 50%的患者更倾向于含药 CLs。

根据 FDA 的分类，角膜接触镜分为硬性角膜接触镜（hard contact lenses，HCLs）和软性角膜接触镜（soft contact lenses，SCLs）。前者主要由丙烯酸单体（甲基丙烯酸）等刚性材料聚合而成，使用率较低（在 2000—2023 年，20 个国家与地区的平均使用率在 15%左右）；后者主要有水凝胶（hydrogel）和硅水凝胶（silicone hydrogel）2 种材质。水凝胶通过基质内的水分向角膜输送氧气；硅水凝胶主要通过微小通道输送氧气，是药物递送的较好选择[4,8]。

SCLs 使用后会将泪膜分割为镜前泪膜和镜后泪膜。镜后泪膜的更新和流转比泪液慢得多，故可以延长药物在角膜处的滞留时间，从而提高药物的生物利用度。理论上，SCLs 能将药物的生物利用度提高至约 50%，且具有一定的缓释作用[9]。SCLs 不仅可释放药物，同时还具有矫正视力的功能，故具有显著的临床优势。目前已有一款含药 CLs 上市，商品名为 Acuvue® Theravision™ with Ketotifen（Johnson & Johnson Vision Care，Inc.），每片含酮替芬 19 μg，采用浸泡载药法制备，能够在矫正视力的同时释放抗组胺药物。

本文将从含药 CLs 的制备方法、灭菌方法、质量评价等方面阐述其研究进展。

1 制备方法及影响因素

含药 CLs 较常用和简便的制备方法是浸泡载药法，但该法载药量较小且制品释药较快[10]。研究者通过各种方法优化含药 CLs 的载药和释药性能以满足临床需求，包括利用扩散屏障延缓药物释放、微粒连接载药法、植入体载药法和分子印迹载药法等。以下将分别阐述。

1.1 浸泡载药法

浸泡载药法通过将 SCLs 浸泡在药物溶液中达到载药目的。例如，Acuvue® Theravision™ with Ketotifen 即采用该法制得。具体操作为：配制 43 μg/mL 的富马酸酮替芬缓冲液，与商用接触镜 Etaflicon A（1-Day Acuvue®）共包装入覆有铝箔的泡罩中，灭菌，即得。

SCLs 的载药能力与释药性能受诸多因素影响[11]，如药物自身性质、制剂因素、SCLs 的材料和含水量，以及工艺参数等。

1.1.1 药物自身性质及制剂因素

药物自身性质，包括水溶性或脂溶性、相对分子质量等，均会直接影响 CLs 的载药和释药行为。文献[12—13]报道，将水凝胶型 SCLs（1-Day Acuvue®）浸泡于 0.3%环丙沙星溶液中，可观察到其在生理 pH 条件下出现浑浊，而采用硅水凝胶型 SCLs 则不会出现此情况。MAULVI 等[14]将水凝胶型 SCLs 浸泡在梯度浓度的透明质酸（hyaluronic acid，HA）溶液中，观察到较高的 HA 浓度并不能增加载药量。这可能是由于 HA 相对分子质量较大，不能进入凝胶网格内，只是吸附在 SCLs 表面，因而增大浓度对提高载药量并无帮助。

制剂因素也会影响 SCLs 的载药和释药行为。通常，将 SCLs 浸泡在药物溶液获得的制品在应用时，药物会迅速释放（一般，前 2 h 即释放 85%以上的药物）。SHAYANI RAD 等[15]将组成不同的 CLs 浸泡在银纳米粒混悬液中，由于银离子携带正电荷，带负电荷的基质材料会有更大的药物负载。TRIPATHI 等[16]采用薄膜分散法制备了溴莫尼定非离子表面活性剂囊泡（niosomes），再用于浸泡 SCLs，所得制品中溴莫尼定有长达 20 h 的释放时间，但非离子表面活性剂囊泡会影响 SCLs 的光学性能。MAULVI 等[17]报道在环孢素乳液中加入表面活性剂可使 SCLs 的光学性能有所改善，原因是药物和表面活性剂在 SCLs 内形成了胶束。

1.1.2 SCLs 的材料和含水量

SCLs 的材料和含水量会影响其载药和释药性能。NAVARRO-GIL 等[18]提出水凝胶型 SCLs 能较多地负载水溶性药物，而硅水凝胶型 SCLs 能负载更多的脂溶性药物。HUI 等[13]报道，水凝胶型 SCLs[(1.51±0.14)mg]相较于硅水凝胶型 SCLs[(1.29±0.13)mg]能负载更多的盐酸环丙沙星。

LESHER 等[19]将水凝胶型 SCLs 分别浸泡在盐酸环丙沙星、磷酸泼尼松龙、色甘酸钠溶液中，载药后进行体外释放试验。结果表明，3 种药物在含水量较低的 SCLs（SeeQuence®，含水量 38%）中释放速度均较慢。HUI 等[13]考察了普通和硅水凝胶型 SCLs 吸附和释放盐酸环丙沙星的性能，结果显示所有 SCLs 的释药速度都太快，无法有效递送药物。RUBEN 等[20]用 3 种不同含水量（50%、70%、85%）的水凝胶型 SCLs 负载和释放毛果芸香碱，结果显示含水量越高的水凝胶材料会越快释放药物。这是因为水分子促进了药物在 SCLs 内部和表面的扩散和渗透，且高含水量 SCLs 与泪液中水分子的交换更频繁。XU 等[21]制备了 *N*,*N*- 二甲基丙烯酰胺（*N*,*N*-dimethylacrylamide，DMA）含量不同（20%、25%、30%）的 SCLs，浸泡于富马酸酮替芬溶液中，观察到 DMA 含量越高、载药量越高的现象，原因可能是富马酸酮替芬可吸附于 SCLs 的水相和亲水链上，载药量和 SCLs 的水相含量有关。

1.1.3　工艺因素

制备过程中，药物浓度、pH 值和浸泡温度等条件均会影响 SCLs 的载药和释药行为。

SOLURI 等[10]在富马酸酮替芬溶液中浸泡了 14 种商用的 SCLs（表 1），其中带有表面电荷的 SCLs 能摄取和释放较多的离子型药物。文献[22]报道将布林佐胺载入 PureVision™ 和 Bausch&Lomb® 中，并考察了浸泡温度、药物浓度及浸泡液 pH 值对载药和释药效果的影响。结果显示：药物载入量与药液浓度相关，但没有线性关系；在不同浓度药液中浸泡获得的含药 CLs 中的药物释放行为却较为相似；SCLs 在不同 pH 值（4.5 和 7.5）药液中的载药效率不同。这是由于所用 SCLs 中存在的甲基丙烯酸和布林佐胺间存在离子间相互作用，在 pH 7.5 时载药量更大，但释药行为相似；浸泡温度对药物的摄取则无显著影响。

1.2　扩散屏障法

研究者利用扩散屏障如脂质屏障和静电屏障等，以延缓药物释放。

1.2.1　脂质屏障

维生素 E（vitamin E，VE）可作为脂质屏障[23]：对于亲水性药物，VE 能通过形成渗透屏障、延长扩散路径，达到缓释作用；对于脂溶性药物，VE 能通过提高 SCLs 的载药量，使药物释放时间达 12 h 以上。VE 掺入含药 CLs 后延长药物释放的报道如表 2[24—26] 所示。

水凝胶型 SCLs 具有连续的亲水相，会导致 VE 和 SCLs 的相分离；相对而言，硅水凝胶型 SCLs 由于具有硅氟基而具有一定的两亲性，较适合掺入 VE[27]。掺入方法为：将 SCLs 浸泡入 VE 的乙醇溶

表 1　14 种商用 SCLs 的信息及其载药和释药情况

Tab.1　Information on 14 Commercial SCLs and Their Drug Loading Capacity and Release Characteristics

序号	SCLs 的商品名	材料名称	制造商	是否带电荷	每片富马酸酮替芬的载入量 /μg（*n*=4）	24 h 累积释放率 /%（在 34 ℃、6 mL 生理盐水中）
1	Focus Dailies	nelfilcon A	CIBA Vision	否	223.52±14.33	5.0
2	Proclear 1 Day	omafilcon A	CooperVision	否	237.56±50.84	48.0
3	Biomedics1 Day	ocufilcon B	CooperVision	否	502.90±71.27	47.5
4	1-DayAcuvue Moist	etafilcon A	Johnson & Johnson	是	461.78±27.45	49.7
5	Acuvue 2	etafilcon A	Johnson & Johnson	是	502.48±10.19	61.7
6	Soflens 38	polymacon	Bausch & Lomb	否	363.98±41.41	31.7
7	Soflens 66	alphafilcon A	Bausch & Lomb	否	382.52±15.13	36.4
8	Air Optix	lotrafilcon B	CIBA Vision	否	362.29±40.13	44.0
9	PureVision	balafilcon A	Bausch & Lomb	是	515.85±47.29	45.4
10	Biofinity	comfilcon A	CooperVision	否	373.50±56.33	30.1
11	Acuvue Advance	galyfilcon A	Johnson & Johnson	否	257.44±57.96	36.1
12	Acuvue OASYS	senofilcon A	Johnson & Johnson	否	339.82±12.71	49.0
13	Acuvue TruEye	narafilcon A	Johnson & Johnson	否	350.81±17.19	38.1
14	Clariti 1 Day	filcon Ⅱ 3	Sauflon	否	309.03±22.12	40.1

表 2 各类含药 CLs 掺入 VE 后延长释放的研究

Tab.2 Cases of Prolonged Release of Various Medicated CLs after Incorporation of VE

药物名称	CLs 名称	缓释效果	适应证	文献
吡非尼酮	ACUVUE® OASYS	释放时间从 20 min 延长至 80 min	角膜灼伤	[24]
双氯芬酸钠	ACUVUE® TruEye® ACUVUE® OASYS	释放时间延长至 150 min	角膜炎、葡萄膜炎、术后止痛	[25]
噻吗洛尔	ACUVUE® TruEye® ACUVUE® OASYS	含 27% VE 时：43 h 含 74% VE 时：192 h	青光眼	[26]

液，而后除去表面的 VE 和乙醇。载药方法一般为：将 SCLs 在药物溶液中浸泡 24 h 以上，以达到药物和 SCLs 之间的平衡 [28]。载药步骤可以在 VE 掺入 SCLs 后，也可以与 VE 掺入同步进行（即将药物溶于 VE 的乙醇溶液中，同时加载至 SCLs）。但乙醇会导致 SCLs 的体积增大而损伤 SCLs。LIU 等 [26] 将 SCLs 浸入 VE 的醇 - 水溶液中，既提高了 VE 的分配系数，又减轻了 SCLs 因体积增大而产生的损伤情况。

VE 的掺入会降低 SCLs 对大部分药物的负载量。TORRES-LUNA 等 [25] 通过将阳离子表面活性剂硬脂胺和氧化铈掺入包载（或含有）VE 的 SCLs 中，增加了药物在 SCLs 中的溶解度，从而成功减弱了该影响。

需要注意的是，VE 掺入后对 SCLs 的一些固有属性可能产生影响，如在商用日夜型 CLs 中掺入 VE 会导致 CLs 尺寸略增加（30% 的 VE 添加量可使 CLs 尺寸增加 6.5%）、氧气透过率减少（75% 的 VE 添加量可减少 40% 的氧气透过率），以及尤为明显的离子渗透率下降（10% 的 VE 添加量可减少 50% 的离子渗透率）[29]。

一些研究 [30] 还指出，维生素 A 或脂肪酸也可延缓药物释放。

1.2.2 静电屏障

将具有生物相容性的天然高分子（聚电解质）涂覆在 SCLs 表面，利用聚电解质和药物的静电相互作用也可延缓药物的释放。SILVA 等 [31—32] 将聚 L- 赖氨酸和海藻酸钠通过 1- 乙基 -3-（3- 二甲基氨基丙基）盐酸碳二亚胺交联，获得涂层 SCLs，实现了双氯芬酸钠的缓慢释放。相较于 VE 等脂质屏障，该方法不仅有效保持了 SCLs 的功能属性，而且不影响药物负载量。

1.3 微粒连接载药法

该法系将药物微粒吸附在接触镜表面；或是在接触镜形成之前，将药物微粒和形成接触镜的单体溶液混合，然后聚合形成药物微粒包埋型接触镜。

1.3.1 表面吸附型 SCLs

DANION 等 [33] 制备了含有生物素的脂质体，再将 *N*- 羟基琥珀酰亚胺 -PEG- 生物素固定在 SCLs 表面，利用生物素和生物结合蛋白间的结合作用将微粒固定在 SCLs 上，所得制品能持续 6 d 释放环丙沙星。DANG 等 [34] 制备了载有拉坦前列素的固体脂质纳米粒，并利用该纳米粒所含 PEG 的亲水作用而将其固定在 SCLs 表面。该法提高了载药量，同时减弱了蛋白黏附作用，保证了 SCLs 的透光率及溶胀率。SARMOUT 等 [35] 将 PEG、甲基丙烯酸羟乙酯（hydroxyethyl methacrylate，HEMA）等制成载瑞巴米肽微粒，并用物理黏附作用将其固定在 ACUVUE® OASYS 的凹表面（角膜面），实现了 SCLs 的不对称载药，降低了给药剂量，减轻了系统不良反应。有研究 [36—38] 报道，通过超声化学法或者利用静电相互作用可将含药纳米粒吸附在 SCLs 表面。

1.3.2 内部包埋型 SCLs

表面吸附法存在微粒脱落或分布不均匀的可能，且在一定程度上会增加佩戴的不适感，而微粒包埋型 SCLs 可能会改善上述情况。GARHWAL 等 [12] 将环丙沙星组装入由普鲁兰 - 聚己内酯聚合物构成的两亲性嵌段共聚物中，形成核壳结构的纳米胶束，再将其与 HEMA 单体共聚，所得含药 CLs 的药物释放时间能持续 3 d 以上。HOSSEINI 等 [39] 将噻吗洛尔自组装入壳聚糖 - 月桂酸 - 海藻酸钠的聚合物纳米粒中，然后将该纳米粒和聚二甲基硅氧烷共聚，最后制成含药 CLs。

将粒径较大的微粒包埋在 CLs 中，会对 SCLs 的光学性能产生影响。鉴于此，XU 等 [40] 制备了粒径小于 100 nm 的二氧化硅纳米颗粒，并用其吸附溴

莫尼定；随后将制备好的纳米粒和 HEMA 共聚，制得了光学性能良好的含药 CLs。LI 等 [41] 制备了粒径约 23 nm 的金纳米粒，并将其与 DMA 等共聚，形成 SCLs 后浸泡入比马前列素溶液中；相较于直接浸泡载药法制备的含药 CLs，该制品在蛋白吸附、氧气透过率等方面具有较大的优势。

通过减小颗粒粒径可保持包埋型 SCLs 的光学特性；然而，微粒和凝胶基质在共聚过程中仍可能发生吸附或结合，导致包载入 CLs 的药物释放不完全。并且，包装过程也可能会产生一定程度的药物损失。

1.3.3　其他类型 SCLs

基于环境响应性药物微粒制得的 CLs，能防止药物泄露并调控释药行为。利用泪液中含有的溶菌酶可降解壳聚糖的特性，KIM 等 [42] 使用纳米金刚石为载体，表面涂覆 PEI 后偶联壳聚糖和药物，制成了溶菌酶触发药物释放的纳米凝胶，再与 HEMA 单体共聚后形成含药 CLs。所得制品中的药物仅在溶菌酶存在时释放。文献 [43—44] 报道将 pH 敏感性聚合物材料和具有低临界温度的温敏性聚合物共聚，再与含药介孔二氧化硅结合，最后与单体共聚制备含药 CLs。该制品可在 35 ℃、pH 6.5 条件下释药，而在其他条件（pH 6.5，5 ～ 20 ℃；pH 7.5，5 ～ 35 ℃）下的释药量可忽略不计。基于环境响应性含药微粒的 CLs 有望能避免灭菌、运输、贮存等因素所致的药物泄露。

1.4　植入体载药法

CLs 包括光学区与非光学区，其中光学区具有屈光作用。植入体载药法是指将含药植入体置于 CLs 的非光学区，不仅能控制药物的释放，也不影响 CLs 自身的视力矫正性能。含药植入体通常为药物与成膜辅料制成的含药薄膜。植入方法目前有共聚法和“三明治”法。

1.4.1　共聚法

共聚法研究较多，是指将含药植入体与单体共聚形成含药 CLs，且共聚法制备的含药 CLs 表面光滑、无异物感。MAULVI 等 [45] 制备了噻吗洛尔 - 乙基纤维素纳米粒，并将其分散在单体溶液中聚合成薄膜，再与单体共聚形成含药 CLs。所得制品能在 1 周内维持高于治疗浓度的药物水平。CHEN 等 [46] 制备了米替福新 -PLGA 薄膜，而后与 methafilcon 单体聚合形成含药 CLs，实现了长达 1 周的零级释放。该制品虽然大部分性能与市售 CLs（材质为 methafilcon）无明显差异，但压缩模量有所降低。AKBARI 等 [47] 用纳米纤维为植入体材料，提升了 SCLs 的机械性能。

研究者还制备了离子和 pH 响应性含药 CLs。ZHU 等 [48] 将盐酸奥洛他定与聚苯乙烯 - 二乙烯基苯磺酸树脂结合，并将其分散在单体溶液中制成乙酸纤维素薄膜，然后与 HEMA 单体共聚构成含药 CLs。该制品在去离子水中不释药，但在人工泪液中可释药。WEI 等 [49] 将盐酸奥洛他定与聚苯乙烯 - 二乙烯基苯磺酸树脂结合，并分散在 Eudragit S100 中，制备成 pH 响应性含药 CLs。

除薄膜外，KUDRYAVTSEVA 等 [50] 采用软光刻法以 PLA 为载体制备微室，加入地塞米松粉末后进行聚合，制成的含药 CLs 实现了持续 4 周的地塞米松零级释放。AKBARI 等 [51] 将 HA 负载在壳聚糖纳米粒上，并将其制成纳米凝胶，最后聚合成含药 CLs。所得制品透光率良好、生物相容性高，可持续 14 d 释放 HA，为治疗干眼症提供了有效方法。

1.4.2　“三明治”法

“三明治”法是指将含药植入体插入 2 层较薄的 SCLs 之间，制成含药 CLs。

WU 等 [52—53] 制备了吡非尼酮 -PVA 薄膜，再采用“三明治”法制成含药 CLs，实现了长达 16 d 的药物释放；并证明成膜辅料的相对分子质量会影响载药量和释药行为，与低相对分子质量（25 000）和高相对分子质量（146 000 ～ 148 000）相比，中等相对分子质量（78 000）的 PVA 薄膜能释出更多药物，且更接近零级释放。但该法制备的含药 CLs 平整度较差。

有研究 [54] 采用植入体载药法实现了多种药物载入，可同时释放噻马洛尔、HA 等药物。对于在水溶液中不稳定的药物，植入体载药法可能是一个较佳选择。FU 等 [55] 先采用紫外自由基聚合法制备了阿托品 - 单体薄膜，再将其放入母模中与单体混合，

最后聚合形成含药 CLs。所得制品能在干燥条件下贮存，提高了阿托品的稳定性。

1.5 分子印迹载药法

分子印迹载药法是指将药物（模板分子）与功能性单体以一定的比例混合，利用交联剂使药物和单体根据亲和关系重新排列，洗脱模板分子后，CLs 中会出现适于装载目标分子的空腔，用以负载和缓释药物[1]。

不同的功能性单体会影响药物的释放和摄取。PEREIRA-DA-MOTA 等[56]通过计算机技术模拟阿托伐他汀受体羟甲基戊二酰辅酶 A 的活性位点，筛选出 3 种功能性单体，根据释放和摄取结果认为，2- 氨基乙基甲基丙烯酸适宜作为阿托伐他汀的功能性单体。

聚合过程中，药物和功能性单体的物质的量比例会影响药物的摄取和释放行为。DIPASQUALE 等[2]采用分子印迹载药法制备了药物和功能性单体比例不同的 CLs，结果显示比例越高时 CLs 摄取药物越多、释放药物越慢。通过提高交联剂用量进一步证明，分子印迹载药法制备的含药 CLs 能够缓慢释放药物是因为药物与单体分子之间存在的非共价作用。

值得注意的是，交联剂用量对 CLs 的光学性能、柔韧性、透明度具有很大影响，一般用量（质量分数）不应超过 5%[4]。

研究者还将分子印迹载药法和其他技术结合起来，以期改造得到功能更强大的含药 CLs。SILVA 等[57]将丙烯酸作为功能单体与盐酸莫西沙星共聚，制成印迹硅水凝胶，并采用聚电解质进行层层改性，使其能同时控释莫西沙星和双氯芬酸钠。

分子印迹载药法能提高 CLs 的载药量并延长药物的释放时间，但目前尚未见关于该类制品矫正视力功能的研究，距离临床应用还很遥远。

2 灭菌方法

含药 CLs 必须通过适当的方法灭菌。上市产品 Acuvue® Theravision™ with Ketotifen 采用的灭菌方法为：将包装后的含药 CLs 在 124 ℃下加热 18 min。DESAI 等[54]比较了植入型含药 CLs 的 2 种灭菌方法，一是将含药 CLs 浸泡在人工泪液中进行湿热灭菌（121 ℃，103.42 kPa，30 min）；二是采用辐射灭菌技术（290 ～ 300 nm，500 mW/cm^2，180 min）。湿热灭菌会造成较高的药物泄露，如噻吗洛尔、比马前列素和 HA 分别出现 60.60%、61.75% 和 46.03% 的损失；而辐射灭菌时噻吗洛尔、比马前列素和 HA 的损失分别为 16.87%、47.95% 和 24.41%。上述结果说明含药 CLs 使用不接触潮湿环境的灭菌方法为佳。文献[58—59]也用不同方式对含药 CLs 进行灭菌，一是湿热灭菌法（121 ℃，100 kPa，1 h），二是高静水压灭菌法（70 ℃，600 MPa，10 min）。结果显示，高静水压灭菌法能完整保留灭菌前 CLs 的性质。目前 CLs 采用的灭菌方法及其优缺点如表 3 所示。

表 3 各类灭菌方法的优缺点

Tab.3 Advantages and Disadvantages of Various Sterilization Methods

灭菌方法	优点	缺点
湿热灭菌	操作简便，较为常用，设备易得，灭菌彻底，成本适中	药物泄露，CLs 变形，CLs 机械性能改变
辐射灭菌	较好地保留 CLs 的机械性能，能一定程度防止药物泄露	药物变性，不易操作，成本较高，较适用于稳定性好的药物
高静水压灭菌	保留 CLs 性能，防止药物泄露，所需时间短	成本高，使用频率低

3 含药 CLs 的质量评价

通常，含药 CLs 不仅具有释药功能，本身还具有矫正视力的功能。因此，CLs 载药后的质量评价，包括药物释放性能和 CLs 功能属性的检查与表征。

3.1 释放特性

目前，尚未有关于含药 CLs 释放性能检测的通用方法，通常包括体外释放和在体释放（图 1）。上市产品 Acuvue® Theravision™ with Ketotifen 的药物释放研究是将含药 CLs 放入介质 5 mL 中，每隔特定时间取样分析，得到释放曲线。在体释放是受试者佩戴产品一定时间后，将镜片取出后擦干，而后用溶剂提取并测定镜片中残留的药物量，间接计算药物释放量[60]。

文献[61]提出的体外释放测定方法可分为 3 种（图 1）：①在更换或不更换介质的条件下，于特定时间取样检测；②在微流体室中进行试验；③在模

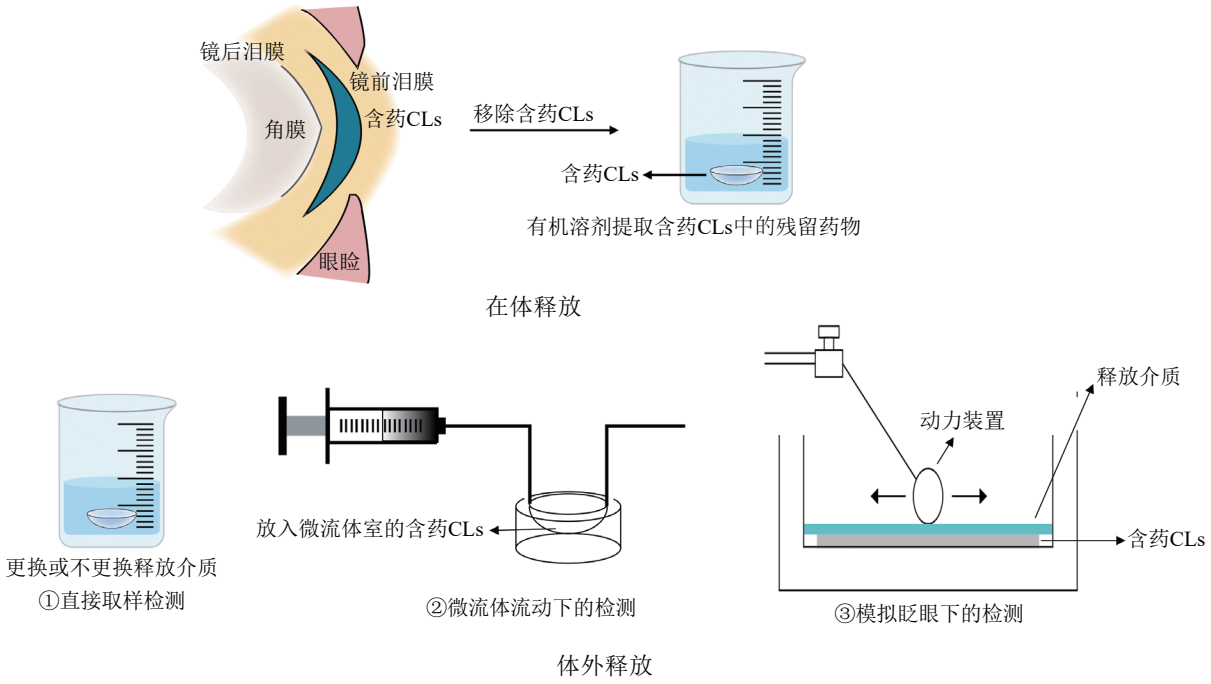


图 1　含药 CLs 释放性能的检测方法

Fig.1　Determination Methods for Release Characteristics of Drug-loading CLs

拟眨眼条件下进行药物释放试验。大部分研究采用方法①。

DESAI 等 [54] 将含药 CLs 浸泡入人工泪液 2 mL 中，每隔固定时间更换人工泪液，测定释药情况。文献 [62] 研究了酒石酸溴莫尼定从 1-Day Acuvue® 中释放的情况，结果显示在生理盐水（释放介质）2 mL 中，3 h 时的药物释放率为 60%，但在每 5 min 更换 1 次介质的条件下，药物可在 35 min 内释放完全。MAULVI 等 [17] 将含环孢素的 CLs 佩戴于新西兰兔眼球上，每隔特定时间于结膜囊下取泪液 5 μL，测定其体内释药情况。为更加接近生理释放条件，TIEPPO 等 [63] 将含药 SCLs 置微流体室中，设置流速为 3 μL/min，测定其释放。GALANTE 等 [64] 采用模拟眨眼装置进行含药 SCLs 的释放，具体设计为：动力装置小球每 2 s 平行移动 1 次，每次移动施加 16 MPa 的压力。

3.2　含药 CLs 的功能属性

3.2.1　含水量和溶胀特性

含水量和溶胀特性主要体现在 SCLs 本身的亲水性上。研究 [65] 表明，脂溶性药物的浸泡会使 SCLs 的溶胀率下降 50%～80%。水凝胶型 SCLs 溶胀性能的降低，会使其利用水分传递氧气的能力下降，最终可能导致角膜因缺氧而肿胀；硅水凝胶型 SCLs 则会因表面润湿性的降低而造成蛋白吸附，导致眼部感染等不良后果。SCLs 溶胀率的计算公式 [40,66—68] 如下。

$$\text{溶胀率} = \frac{\text{水合后 SCLs 的质量} - \text{干燥 SCLs 的质量}}{\text{干燥 SCLs 的质量}} \times 100\%$$

3.2.2　氧气透过率和离子透过率

角膜中无血管，氧气从外界摄取获得。因此，氧气透过率和离子透过率是 SCLs 佩戴舒适度的重要指标。若 SCLs 的氧气和离子透过率低，会导致眼周溃疡和急性红眼。氧气透过率的测定方法一般为：在相对湿度 100% 的条件下，使用渗透压仪测量 [34,38,40]。其原理为当氧分子透过 CLs 时，氧分子与氧传感中心的电极接触，瞬间电转化生成 4 个氢离子，形成仪器可检测的电流，再换算为氧透过量。

离子透过率测定装置一般由 1 个供体室和 1 个

受体室组成，供体室中为离子溶液，受体室中为空白溶液，CLs 置于供体室和受体室之间。每隔特定时间测量受体室中溶液的电导率，以确定 CLs 的离子透过率。

SILVA 等 [58] 测定含药 CLs 的离子透过率时使用的供体室（含 130 mmol/L 氯化钠溶液）体积为 24 mL，受体室（电导率低的水）体积为 32 mL。SEKAR 等 [69] 则是将 SCLs 浸泡在 5 mmol/L 的氯化钠溶液中 24 h，再将其放入纯水中，每隔一段时间测量电导率以确定离子透过率。

3.2.3 光学透明度

SCLs 的光学透明度将直接影响到佩戴者的视力。一般，商用 CLs 要求透光率在 (90±2)% 以上；含药 CLs 目前无明显限定，但与空白 CLs 不应有明显差别。在镜片充分水合的前提下，用紫外 - 可见分光光度计在某一波长或某段波长内检测，可得到光学透明度。例如将含药 CLs 在纯水中水合后，测定其在 400 ～ 700 nm 的透光率。

3.2.4 机械性能

某些改性操作或药物浸泡会对 SCLs 的机械性能产生影响，且由于眼球的移动和反复使用，可能会导致镜片断裂，因而需表征含药 CLs 的机械性能，主要是测定弹性模量（杨氏模量）。商用 CLs 目前没有规定要测试机械性能，含药 CLs 的机械性能测定结果应不差于空白 CLs。SEKAR 等 [69] 将含药 CLs 裁剪成适宜的长度和宽度后，使用万能测试机以 200 mm/s 的速度拉伸，测量其应变与应力的关系，计算弹性模量。也有研究者 [46] 使用电动试验台测定含药 CLs 的压缩模量。

3.2.5 蛋白吸附量

将制备的含药 CLs 置含有白蛋白（1 mg/mL）的 0.9% 氯化钠溶液中，并于 37 ℃在摇床上平衡 24 h，然后放入 10 mg/mL 十二烷基硫酸钠溶液中解吸附，并在酶标仪上进行分析 [38]。含药 CLs 的蛋白吸附情况不应与空白 CLs 有明显差异。

3.2.6 屈光度、基弧半径和中心厚度

基弧半径、中心厚度是 CLs 佩戴舒适性的重要指标，应使用尺寸分析仪检测。屈光度是矫正视力功能的重要体现，文献 [22] 报道使用自动焦距计测定了含药 CLs 的屈光度。商用 CLs 的屈光度限度范围为：测量值不得超过标示值 ±0.25 D；基弧半径为：含水量 38% 时 ±0.050 mm，含水量 55% 时 ±0.100 mm，含水量 70% 时 ±0.200 mm。目前尚无研究者对含药 CLs 进行上述研究。

4 总结与展望

CLs 作为药物载体已被研究了约 60 年，但目前仅有富马酸酮替芬 CLs Acuvue® Theravision™ with Ketotifen 获批上市。含药 CLs 的临床应用尚面临诸多挑战。第一，精准的剂量控制。对于浸泡载药法，SCLs 的厚度和含水量等会影响载药量；微粒连接载药法也无法确定 CLs 中的药量。并且，目前含药 CLs 的制备方法中仅浸泡载药法工艺简便、易于工业大生产。第二，无菌性能保证。上市的富马酸酮替芬 CLs 采用湿热灭菌（终端灭菌）工艺。该法需考虑药物在灭菌过程中的稳定性以及灭菌工艺是否会改变释药特性的问题。第三，需确保 CLs 载药后矫正视力的功能，以及含水量、机械性能、透光率、氧气透过率和离子透过率等性能不下降。第四，疏水性药物会影响 CLs 的溶胀性能，进而造成急性眼病。另外，如植入法会导致含药 CLs 出现或大或小的“棱角”，影响佩戴舒适度。

即便如此，基于 Acuvue® Theravision™ with Ketotifen 成功上市的激励，以及含药 CLs 在生物利用度方面的优越性，相信随着材料学及药剂学的发展，CLs 载药将具有广阔的临床应用前景。含药 CLs 领域还会向智能化给药方面延伸，届时可根据不同的需求制备不同的 CLs[70]。例如：通过微针 / 纳米针等作为药物储库，与 CLs 相结合实现压力控制释放 [71]；利用离子电渗系统在传统 CLs 递药的基础上进一步增加药物的角膜渗透性，且后续可能实现大分子药物的递送。

参考文献：

[1] DIPASQUALE S A, WUCHTE L D, MOSLEY R J, *et al*. One week sustained *in vivo* therapeutic release and safety of novel extended-wear silicone hydrogel contact lenses [J].

Adv Healthc Mater, 2022, **11**(7): e2101263.

[2] DIPASQUALE S A, URICOLI B, DICERBO M C, *et al*. Controlled release of multiple therapeutics from silicone hydrogel contact lenses for post-cataract/post-refractive surgery and uveitis treatment [J]. *Transl Vis Sci Technol*, 2021, **10**(14): 5.

[3] LANIER O L, CHRISTOPHER K G, MACOON R M, *et al*. Commercialization challenges for drug eluting contact lenses [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2020, **17**(8): 1133-1149.

[4] CHATTERJEE S, UPADHYAY P, MISHRA M, *et al*. Advances in chemistry and composition of soft materials for drug releasing contact lenses [J]. *RSC Adv*, 2020, **10**(60): 36751-36777.

[5] LOVREC-KRSTIČ T, ORTHABER K, MAVER U, *et al*. Review of potential drug-eluting contact lens technologies [J]. *Materials* (Basel), 2023, **16**(10): 3653.

[6] 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.

[7] WEBER C, QUINTIN P, HOLZ F G, *et al*. Ocular drug delivery systems: glaucoma patient perceptions from a German university hospital eye clinic [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2024, **262**(2): 545-556.

[8] LIM L, LIM E W L. Therapeutic contact lenses in the treatment of corneal and ocular surface diseases – a review [J]. *Asia Pac J Ophthalmol* (Phila), 2020, **9**(6): 524-532.

[9] GAUSE S, HSU K H, SHAFOR C, *et al*. Mechanistic modeling of ophthalmic drug delivery to the anterior chamber by eye drops and contact lenses [J]. *Adv Colloid Interface Sci*, 2016, **233**: 139-154.

[10] SOLURI A, HUI A, JONES L. Delivery of ketotifen fumarate by commercial contact lens materials [J]. *Optom Vis Sci*, 2012, **89**(8): 1140-1149.

[11] MAULVI F A, SONI T G, SHAH D O. A review on therapeutic contact lenses for ocular drug delivery [J]. *Drug Deliv*, 2016, **23**(8): 3017-3026.

[12] GARHWAL R, SHADY S F, ELLIS E J, *et al*. Sustained ocular delivery of ciprofloxacin using nanospheres and conventional contact lens materials [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, **53**(3): 1341-1352.

[13] HUI A, BOONE A, JONES L. Uptake and release of ciprofloxacin-HCl from conventional and silicone hydrogel contact lens materials [J]. *Eye Contact Lens*, 2008, **34**(5): 266-271.

[14] MAULVI F A, SONI T G, SHAH D O. Extended release of hyaluronic acid from hydrogel contact lenses for dry eye syndrome [J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2015, **26**(15): 1035-1050.

[15] SHAYANI RAD M, KHAMENEH B, SABETI Z, *et al*. Antibacterial activity of silver nanoparticle-loaded soft contact lens materials: the effect of monomer composition [J]. *Curr Eye Res*, 2016, **41**(10): 1286-1293.

[16] TRIPATHI S, YADAV K S. Development of brimonidine niosomes laden contact lenses for extended release and promising delivery system in glaucoma treatment [J]. *Daru*, 2024, **32**(1): 161-175.

[17] MAULVI F A, DESAI A R, CHOKSI H H, *et al*. Effect of surfactant chain length on drug release kinetics from microemulsion-laden contact lenses [J]. *Int J Pharm*, 2017, **524**(1/2): 193-204.

[18] NAVARRO-GIL F J, HUETE-TORAL F, DOMÍNGUEZ-GODÍNEZ C O, *et al*. Contact lenses loaded with melatonin analogs: a promising therapeutic tool against dry eye disease [J]. *J Clin Med*, 2022, **11**(12): 3483.

[19] LESHER G A, GUNDERSON G G. Continuous drug delivery through the use of disposable contact lenses [J]. *Optom Vis Sci*, 1993, **70**(12): 1012-1018.

[20] RUBEN M, WATKINS R. Pilocarpine dispensation for the soft hydrophilic contact lens [J]. *Br J Ophthalmol*, 1975, **59**(8): 455-458.

[21] XU J, LI X, SUN F. *In vitro* and *in vivo* evaluation of ketotifen fumarate-loaded silicone hydrogel contact lenses for ocular drug delivery [J]. *Drug Deliv*, 2011, **18**(2): 150-158.

[22] C DE GUZMAN L M, DE GUZMAN G Q, BORROMEO E C. Brinzolamide-loaded soft contact lens for ophthalmic delivery [J]. *Ther Deliv*, 2022, **13**(4): 233-247.

[23] ZHAO L, SONG J, DU Y, *et al*. Therapeutic applications of contact lens-based drug delivery systems in ophthalmic diseases [J]. *Drug Deliv*, 2023, **30**(1): 2219419.

[24] DIXON P, GHOSH T, MONDAL K, *et al*. Controlled delivery of pirfenidone through vitamin E-loaded contact lens ameliorates corneal inflammation [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2018, **8**(5): 1114-1126.

[25] TORRES-LUNA C, HU N, TAMMAREDDY T, *et al*. Extended delivery of non-steroidal anti-inflammatory drugs through contact lenses loaded with vitamin E and cationic surfactants [J]. *Cont Lens Anterior Eye*, 2019, **42**(5): 546-552.

[26] LIU Z, OVERTON M, CHAUHAN A. Transport of vitamin

E from ethanol/water solution into contact lenses and impact on drug transport [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2022, **38**(6): 396-403.

[27] DIXON P, FENTZKE R C, BHATTACHARYA A, *et al*. *In vitro* drug release and *in vivo* safety of vitamin E and cysteamine loaded contact lenses [J]. *Int J Pharm*, 2018, **544**(2): 380-391.

[28] UBANI-UKOMA U, GIBSON D, SCHULTZ G, *et al*. Evaluating the potential of drug eluting contact lenses for treatment of bacterial keratitis using an *ex vivo* corneal model [J]. *Int J Pharm*, 2019, **565**: 499-508.

[29] PENG C C, KIM J, CHAUHAN A. Extended delivery of hydrophilic drugs from silicone-hydrogel contact lenses containing vitamin E diffusion barriers [J]. *Biomaterials*, 2010, **31**(14): 4032-4047.

[30] TORRES-LUNA C, HU N, FAN X, *et al*. Extended delivery of cationic drugs from contact lenses loaded with unsaturated fatty acids [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2020, **155**: 1-11.

[31] SILVA D, SOUSA H C, GIL M H, *et al*. Antibacterial layer-by-layer coatings to control drug release from soft contact lenses material [J]. *Int J Pharm*, 2018, **553**(1/2): 186-200.

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

[33] 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.

[34] DANG H, DONG C, ZHANG L. Sustained latanoprost release from PEGylated solid lipid nanoparticle-laden soft contact lens to treat glaucoma [J]. *Pharm Dev Technol*, 2022, **27**(2): 127-133.

[35] SARMOUT M, XIAO Y, HU X, *et al*. A novel approach to achieve semi-sustained drug delivery to the eye through asymmetric loading of soft contact lenses [J]. *Heliyon*, 2023, **9**(6): e16916.

[36] KHAN S A, SHAHID S, MAHMOOD T, *et al*. Contact lenses coated with hybrid multifunctional ternary nanocoatings (phytomolecule-coated ZnO nanoparticles ： gallic acid ： tobramycin) for the treatment of bacterial and fungal keratitis [J]. *Acta Biomater*, 2021, **128**: 262-276.

[37] HOYO J, IVANOVA K, GUAUS E, *et al*. Multifunctional ZnO NPs-chitosan-gallic acid hybrid nanocoating to overcome contact lenses associated conditions and discomfort [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2019, **543**: 114-121.

[38] WANG R, LU D, WANG H, *et al*. “Kill-release” antibacterial polysaccharides multilayer coating based therapeutic contact lens for effective bacterial keratitis treatment [J]. *RSC Adv*, 2021, **11**(42): 26160-26167.

[39] HOSSEINI M S, MOHSENI M, NASERIPOUR M, *et al*. Synthesis and evaluation of modified lens using plasma treatment containing timolol-maleate loaded lauric acid-decorated chitosan-alginate nanoparticles for glaucoma [J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2023, **34**(13): 1793-1812.

[40] XU Y, LI H. *In vitro* and *in vivo* evaluation of brimonidine loaded silica nanoparticles-laden silicone contact lenses to manage glaucoma [J]. *J Biomater Appl*, 2022, **37**(2): 333-343.

[41] LI Q, MA C, MA Y, *et al*. Sustained bimatoprost release using gold nanoparticles laden contact lenses [J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2021, **32**(12): 1618-1634.

[42] KIM H J, ZHANG K, MOORE L, *et al*. Diamond nanogel-embedded contact lenses mediate lysozyme-dependent therapeutic release [J]. *ACS Nano*, 2014, **8**(3): 2998-3005.

[43] KIM J R, KIM S Y, KANG H, *et al*. Contact lens with pH sensitivity for on-demand drug release in wearing situation [J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2023, **6**(12): 5372-5384.

[44] LAI C F, SHIAU F J. Enhanced and extended ophthalmic drug delivery by pH-triggered drug-eluting contact lenses with large-pore mesoporous silica nanoparticles [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, **15**(15): 18630-18638.

[45] MAULVI F A, LAKDAWALA D H, SHAIKH A A, *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.

[46] CHEN L, KUANG L, ROSS A E, *et al*. Topical sustained delivery of miltefosine via drug-eluting contact lenses to treat acanthamoeba keratitis [J]. *Pharmaceutics*, 2022, **14**(12): 2750.

[47] AKBARI E, IMANI R, SHOKROLLAHI P, *et al*. Corneal sustained delivery of hyaluronic acid from nanofiber-containing ring-implanted contact lens [J]. *J Biomater Appl*, 2023, **37**(6): 992-1006.

[48] ZHU Q, WEI Y, LI C, *et al*. Inner layer-embedded contact lenses for ion-triggered controlled drug delivery [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2018, **93**: 36-48.

[49] WEI Y, HU Y, SHEN X, *et al*. Design of circular-ring film embedded contact lens for improved compatibility and sustained ocular drug delivery [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2020, **157**: 28-37.

[50] KUDRYAVTSEVA V, OTERO M, ZHANG J, *et al*. Drug-eluting sandwich hydrogel lenses based on microchamber film drug encapsulation [J]. *ACS Nanosci Au*, 2023, **3**(3): 256-265.

[51] AKBARI E, IMANI R, SHOKROLLAHI P, *et al*. Preparation of nanoparticle-containing ring-implanted poly(vinyl alcohol) contact lens for sustained release of hyaluronic acid [J]. *Macromol Biosci*, 2021, **21**(7): e2100043.

[52] WU C, OR P W, CHONG J I T, *et al*. Controllable release of pirfenidone by polyvinyl alcohol film embedded soft contact lenses *in vitro* and *in vivo* [J]. *Drug Deliv*, 2021, **28**(1): 634-641.

[53] WU C, OR P W, CHONG J I T, *et al*. Extended delivery of pirfenidone with novel, soft contact lenses *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2021, **37**(2): 75-83.

[54] DESAI A R, MAULVI F A, DESAI D M, *et al*. Multiple drug delivery from the drug-implants-laden silicone contact lens: addressing the issue of burst drug release [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020, **112**: 110885.

[55] FU Y, LUO Y, CHEN X, *et al*. Atropine-eluting silicone contact lenses for myopia control [J]. *J Biomater Appl*, 2023, **37**(10): 1724-1735.

[56] PEREIRA-DA-MOTA A F, VIVERO-LOPEZ M, TOPETE A, *et al*. Atorvastatin-eluting contact lenses: effects of molecular imprinting and sterilization on drug loading and release [J]. *Pharmaceutics*, 2021, **13**(5): 606.

[57] SILVA D, DE SOUSA H C, GIL M H, *et al*. Imprinted hydrogels with LbL coating for dual drug release from soft contact lenses materials [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021, **120**: 111687.

[58] SILVA D, DE SOUSA H C, GIL M H, *et al*. Diclofenac sustained release from sterilised soft contact lens materials using an optimised layer-by-layer coating [J]. *Int J Pharm*, 2020, **585**: 119506.

[59] TOPETE A, PINTO CA, BARROSO H, *et al*. High hydrostatic pressure as sterilization method for drug-loaded intraocular lenses [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2020, **6**(7): 4051-4061.

[60] PALL B, MAHADEVAN S, ALLI A, *et al*. *Ex vivo* analysis of ketotifen content in an antihistamine-eluting contact lens worn up to 5 hours [J]. *Ther Deliv*, 2023, **14**(7): 407-417.

[61] PEREIRA-DA-MOTA A F, PHAN C M, CONCHEIRO A, *et al*. Testing drug release from medicated contact lenses: the missing link to predict *in vivo* performance [J]. *J Control Release*, 2022, **343**: 672-702.

[62] GARCÍA DELPECH S, GARCÍA GÓMEZ S, BARREIRO REGO A, *et al*. [Brimonidine absorption and release from 1. Day acuvue disposable contact lenses] [J]. *Arch Soc Esp Oftalmol*, 2001, **76**(10): 599-603.

[63] TIEPPO A, PATE K M, BYRNE M E. *In vitro* controlled release of an anti-inflammatory from daily disposable therapeutic contact lenses under physiological ocular tear flow [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2012, **81**(1): 170-177.

[64] GALANTE R, PARADISO P, MOUTINHO M G, *et al*. About the effect of eye blinking on drug release from pHEMA-based hydrogels: an *in vitro* study [J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2015, **26**(4): 235-251.

[65] MAULVI F A, PARMAR R J, DESAI A R, *et al*. Tailored gatifloxacin Pluronic® F-68-loaded contact lens: addressing the issue of transmittance and swelling [J]. *Int J Pharm*, 2020, **581**: 119279.

[66] DESAI A R, MAULVI F A, PANDYA M M, *et al*. Co-delivery of timolol and hyaluronic acid from semi-circular ring-implanted contact lenses for the treatment of glaucoma: *in vitro* and *in vivo* evaluation [J]. *Biomater Sci*, 2018, **6**(6): 1580-1591.

[67] MAULVI F A, PARMAR R J, SHUKLA M R, *et al*. Plackett-Burman design for screening of critical variables and their effects on the optical transparency and swelling of gatifloxacin-Pluronic-loaded contact lens [J]. *Int J Pharm*, 2019, **566**: 513-519.

[68] LANIER O L, MANFRE M, KULKARNI S, *et al*. Combining modeling of drug uptake and release of cyclosporine in contact lenses to determine partition coefficient and diffusivity [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2021, **164**: 105891.

[69] SEKAR P, CHAUHAN A. Effect of vitamin-E integration on delivery of prostaglandin analogs from therapeutic lenses [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2019, **539**: 457-467.

[70] LIU X, YE Y, GE Y, *et al*. Smart contact lenses for healthcare monitoring and therapy [J]. *ACS Nano*, 2024, **18**(9): 6817-6844.

[71] SHI H, ZHOU J, WANG Y, *et al*. A rapid corneal healing microneedle for efficient ocular drug delivery [J]. *Small*, 2022, **18**(4): e2104657.