

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.17.030

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190424.1635.026.html>(2019-04-26)

纳米递药系统在眼前段药物递送中的研究进展*

胡文静,李宇,王娟综述,孙刚[△]审校

(重庆市沙坪坝区人民医院眼耳鼻喉咽喉科 400000)

[摘要] 目前眼前段疾病的治疗药物临床应用效果不太理想。新型纳米递药系统可改善负载药物的药代动力学、非特异性毒性、免疫原性和生物识别,以提高药物疗效。纳米技术有望为眼前段药物的有效递送提供新方法和新手段。本文通过查阅国内外文献资料,对眼前段纳米递药系统的基本理论和各种新型材料纳米粒在眼前段药物递送中的应用进行综述。

[关键词] 眼前段;纳米技术;药物递送

[中图分类号] R771,R988.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2019)17-3006-04

Research progress of nano drug delivery system in ocular anterior segment*

HU Wenjing, LI Yu, WANG Juan, SUN Gang[△]

(Department of Otolaryngology, Shapingba People's Hospital, Chongqing 400000, China)

[Abstract] The clinical efficacy of the therapeutic drugs for ocular anterior segment diseases is not satisfactory at present. The novel nano drug delivery system can ameliorate the pharmacokinetics, non-specific toxicity, immunogenicity and biometric identification of loaded drugs to improve drug efficacy. Nanotechnology is expected to provide new methods and tools for the effective drug delivery to ocular anterior segment. This article reviews the basic theory of the anterior segment nano drug delivery systems and the application of various new material nanoparticles in anterior segment nano drug delivery systems by consulting domestic and foreign literatures.

[Key words] anterior segment of eye; nanotechnology; drug delivery

眼球是个复杂的器官,分为两个主要的解剖部分:眼前段和眼后段。眼前段发生的疾病包括先天性和发育性异常,炎症性、传染性、遗传性和退行性疾病,肿瘤、创伤及全身性疾病的眼部表现等。临床上,眼前段疾病治疗的常用剂型为滴眼剂或眼膏剂。然而,由于眼部屏障的存在,滴眼剂和眼膏剂的疗效都不太理想。通过局部和眼周给药的局部治疗比通过全身给药(例如口服和静脉内给药)治疗眼部疾病的疗法更为有利,这是因为与全身血液循环系统相比,眼球的血管少,血液流动慢,通过眼局部给药的药物清除速率远低于全身给药,并且血-房水屏障的存在也限制了药物从体循环渗透到眼前段。近年来,一些新型纳米递药系统为眼前段药物的有效局部递送提供了新的机会。

1 将药物递送到眼前段的给药途径

药物到达眼前段有 4 种给药途径:局部、前房、结膜下和全身途径。药物要到达眼前段的疾病部位,需要规避 1 个或多个眼屏障。局部给药是非侵入性治疗眼前段疾病的最主要给药途径,操作简单方便,患

者可自行给药。它是一种局部给药方法,可避免血-房水屏障,以及某些全身给药可能出现的不良反应和首过作用。

2 用于眼前段药物递送的纳米粒

由于眼部解剖空间小,药物易从眼睑缝隙和鼻泪管流失,药物可能会被代谢或降解,眼部的解剖和生理屏障等因素的限制,眼局部给药的生物利用度不理想^[1-2]。要想获得理想的治疗效果需在眼中的靶位递送适当浓度的药物,经常滴注含药滴眼液是最常用的方法。然而,频繁给药会引起不良反应和眼组织损伤。开发新的技术,能以低剂量或较少的给药次数将药物递送到眼中的目标部位是重要且必要的。

纳米粒具有非常大的比表面积,易于吸附或包载药物,并且其构成材料具有多种功能基团,可改变纳米粒表面性质和修饰相关配体。在眼前段药物递送研究领域,纳米粒具有很大的应用前景^[3]。纳米粒可以被捕获在眼泪膜的黏液层中,与眼外组织紧密相互作用,延长其负载药物在眼前段的停留时间并减少损失,从而提高药物的生物利用度。此外,纳米粒还可

* 基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会医学科研计划项目(20142164);重庆市沙坪坝区科委基金项目(PJ20140041)。 作者简介:胡文静(1982—),主治医师,硕士,主要从事视觉康复和眼科疾病治疗。 △ 通信作者,E-mail:hwjtop@163.com。

以穿透眼表组织,将包封的药物输送到眼内组织,提高药物在眼内组织的生物利用度。

2.1 聚氰基丙烯酸烷基酯 (poly-alkylcyanoacrylates, PACA) 纳米粒 PACA 纳米粒出现于 20 世纪 80 年代早期,已被广泛研究。PACA 纳米粒可通过单体的乳液和界面聚合,或从预合成的 PACA 聚合物中纳米沉淀和乳液-溶剂挥发制备而得。由于 PACA 具有优异的黏附性能,PACA 纳米粒是最早用于眼局部药物递送研究的纳米粒系统。疏水性药物如毛果芸香碱和阿昔洛韦,以及亲水性药物如倍他洛尔和阿米卡星,被成功地载入到 PACA 纳米粒中,但 PACA 纳米颗粒在 20 世纪 90 年代被发现可能导致细胞裂解和角膜损伤,影响了其进一步的临床应用研究。

2.2 多糖纳米粒 多糖是具有多种反应性官能团的长链碳水化合物分子。存在于多糖中的常见亲水性官能团包括羟基、羧基和氨基。当滴眼液中含有黏膜黏附多糖时,由于多糖和黏膜之间的氢键作用,药物在泪膜和前房中的停留时间明显延长。壳聚糖及其衍生物、藻酸盐、透明质酸、羧甲基罗望子多糖等天然多糖除有黏膜黏附性外,还具有生物相容性好,眼部耐受性优异,生物降解性好和膜渗透性强等优点。已有环孢菌素 A、阿昔洛韦、5-氟尿嘧啶、卡替洛尔、毛果芸香碱、硝酸益康唑、两性霉素 B、塞来昔布、氟康唑、双氯芬酸钠等被载入多糖纳米粒,用于眼部药物递送。

壳聚糖作为眼部药物递送系统的最有希望的材料,是研究最广泛的多糖。基于壳聚糖的纳米粒显示出治疗眼表疾病的潜力^[4-5]。壳聚糖具有与角膜和结膜表面紧密接触的能力,可增强眼表组织的药物递送效率,同时减少药物进入内部眼组织和体循环后引起的不良反应。为了提高壳聚糖纳米粒的药物包封率和靶向释药能力,一些聚合物或低聚物如海藻酸钠、透明质酸、硫酸葡聚糖、磺丁基醚- β -环糊精等被加入壳聚糖纳米系统用于眼部给药^[6-8]。这些聚合物/低聚物具有大量羧酸阴离子,磺酸盐或磷酸盐基团,可与带正电荷的壳聚糖相互吸引,在纳米粒的形成中充当交联剂。交联可以增加壳聚糖纳米粒的紧密度,并增加负载药物的眼部保留时间,减少药物突释,提高药物的眼部生物利用度。

其他多糖如果胶、羧甲基罗望子多糖,半乳甘露聚糖多糖和透明质酸也被用于制备眼部药物递送纳米粒^[9-10]。

2.3 聚酯纳米粒 聚丙交酯 (polylactide, PLA), 聚乳酸-聚羟基乙酸共聚物 (poly lactic acid-glycolic acid copolymer, PLGA) 和聚 ϵ -己内酯 (poly-epsilon-caprolactone, PCL) 等聚酯是生物可降解且生物相容性良好的合成聚合物。这些聚合物已广泛用于制备植入物,微粒和纳米粒,可控制药物释放,实现靶向药物递送。已有研究人员将 PLA、PLGA 和 PCL 制成纳米

粒,用于眼部药物递送的研究^[11-13]。PLA、PLGA 和 PCL 纳米粒可采用溶剂置换(即纳米沉淀)或油包水 (O/W) 乳液溶剂蒸发技术制备^[14],所得纳米粒的粒径范围从一百纳米至几百纳米。聚酯纳米粒已被用于包载疏水性药物(如吗啡美辛、环孢菌素 A、那他霉素)和亲水性药物(如溴莫尼定和双氯芬酸钠)。

2.4 Eudragit 聚合物纳米粒 有研究表明,带正电荷的纳米粒可有效黏附于眼角膜表面,从而促进了阳离子 Eudragit 纳米粒用于眼局部药物递送的研究和开发^[15]。Eudragit 纳米粒可由纳米沉淀法或乳化溶剂扩散技术制备^[16]。这些 Eudragit 纳米粒在兔眼中表现出良好的耐受性,未引起眼组织的任何炎症。KATARA 等^[17]采用纳米沉淀法制备了用于眼部递送的载醋氯芬酸的正电荷 Eudragit 纳米粒。该纳米粒呈类球形,粒径分布窄 $[(238.9 \pm 8.0) \text{ nm}]$,zeta 电位为正 (40.3 ± 3.8) ,包封率高达 94.53%,有良好的药物缓释效果。该 Eudragit 纳米粒可通过表面所带的正电荷有效结合于带负电荷的眼角膜表面,缓慢而持久地释放其包封的药物,可明显提高疗效。

BHAGAV 等^[18]采用双乳液-溶剂蒸发法制备了可缓释酒石酸溴莫尼定的 Eudragit 纳米粒,用于治疗开角型青光眼。研究发现制备工艺和纳米粒处方组成对纳米粒的粒径、载药量、包封率和体外药物释放具有明显影响。体内药效学研究显示,该纳米粒明显提高了药物的生物利用度,眼压降低的时间明显增长,且该纳米粒对眼无刺激性。该新型 Eudragit 纳米制剂有望成为青光眼治疗的新型药物递送系统。

2.5 脂质纳米粒 固体脂质纳米粒和纳米结构脂质载体作为脂质体和聚合物纳米颗粒的替代药物递送系统出现于 20 世纪 90 年代^[19]。与脂质体相比,脂质纳米粒大规模生产成本低,药物泄漏少。与聚合物纳米粒相比,其生物相容性良好,可避免聚合物纳米粒生物降解过程中出现的毒性和酸性问题。脂质纳米粒已有广泛的基础和应用研究,可作为皮肤、黏膜、口服、静脉内/肠外、肺和眼部递送小分子药物、肽/蛋白质和基因的载体。脂质纳米粒粒径通常为 50~1 000 nm,体温下常保持固态。它们由各种脂质组成,如脂质酸、单酰甘油、二酰甘油、三酰甘油、甘油酯混合物和蜡,可采用高压均质,微乳液,乳液蒸发/扩散,双乳液,高速搅拌和超声等技术制备^[20-22]。

固体脂质纳米粒存在载药量有限,存储期间易凝胶化等问题。近年来,新发展起来的纳米结构脂质载体是在固态脂质中加入液态脂质,产生晶体结构缺陷,可以明显提高药物的包封率,减少药物泄漏。国外报道了一种用于治疗细菌性角膜炎的新型氧氟沙星纳米结构脂质载体^[23]。与市售制剂相比,该新型纳米结构脂质载体在兔眼内的保留时间增加至 24 h,达峰浓度增加近 6 倍。研究者建立了感染金黄色葡萄球菌的兔角膜炎模型,采用该新型制剂进行治疗,7 d

内兔眼就有明显好转,且无明显的结膜发红和角膜混浊。

2.6 树枝状大分子 树枝状大分子是纳米级且高度支化的三维大分子,分子量分布窄。树枝状大分子内部具有丰富空隙和空腔,利于携带不同性质的药物,其表面具有丰富的氨基、羧基和(或)羟基,利于进行表面修饰。自 ESFAND 等^[24]在 20 世纪 80 年代中期首次合成的聚酰胺-胺型(PAMAM)树枝状大分子以来,树枝状大分子已经被广泛研究用于药物和基因的递送及诊断。药物、基因、诊断剂和靶向配体可以包封在树枝状大分子中或化学修饰于树枝状大分子的表面^[25]。YAVUZ 等^[26]制备了地塞米松的 PAMAM 复合物制剂,结果表明该制剂增强了眼渗透性和药物的眼滞留时间。

2.7 清蛋白纳米粒 清蛋白具有安全性好、毒性低、免疫原性低和生物相容性好等优点。清蛋白纳米粒是以清蛋白为基质材料,通过不同方法制备得到的纳米级颗粒,载药量高,具有良好地缓控释效果^[27]。纳米粒中清蛋白分子扭曲形成网格结构,结构中的空隙利于携带和包裹药物^[28]。LOU 等^[29]将清蛋白纳米粒与温敏原位凝胶结合,制备了载带姜黄素的清蛋白纳米粒温敏原位凝胶系统。该温敏原位凝胶在使用前为流动液体,滴入眼部后,由于温度升高,形成黏度较高的原位凝胶,使得载药清蛋白纳米粒在眼部的滞留时间延长,可进一步提高药物在眼部的吸收和生物利用度。并且兔眼部刺激性评价实验结果表明,该清蛋白纳米粒原位凝胶对眼部无刺激。

3 展 望

综上所述,用于眼前段递药的纳米系统根据载体材料性质不同可负载不同性质的药物,滴于眼表面后,可蓄积于结膜囊内,包载的药物可缓慢地从纳米粒中释放出来,发挥长效治疗作用,与常规制剂滴眼液相比,明显减少了药物的角膜前损失,提高了药物的生物利用度。还可利用角膜带负电荷的特点,优化制备工艺得到带正电荷的纳米粒,通过正负电荷吸引,进一步提高药物的递送效率。聚酯纳米粒, Eudragit 纳米粒和脂质纳米粒多用于亲脂性药物的递送,多糖纳米粒多用于亲水性药物的递送,但结合环糊精包合技术也可递送亲脂性药物。近年来,部分研究者开发了基于温敏或离子敏感凝胶的新型纳米粒递药系统,该系统在使用前为液体,可像普通滴眼液一样滴于眼表面,滴于眼表面后在温度或离子作用下相变为凝胶,进一步降低药物的角膜前损失。

纳米药物递送系统可改变药物的药动学和分布特性,提高药物疗效,降低不良反应。眼部给药后纳米粒的药动学和药物分布特性,以及眼部疾病如何影响眼前段纳米递送等问题,还需要进行深入研究。除此之外,还应重点研究纳米粒的急性和慢性毒性,以及药物在眼前段释放后纳米粒或其降解物的最终情

况。很多在实验室研究中具有很好效果的纳米递药系统由于其载体材料及其降解产物的生物相容性问题未能进入临床应用。因此,寻找对眼部生物相容性好的纳米粒载体材料对眼前段递药系统的开发是非常重要的。

目前报道的用于眼用纳米粒制备的大多数方法是实验室规模的,纳米粒治疗眼前段疾病的研究仍处于早期发展阶段。随着用于眼前段纳米递药系统的进一步发展,将会出现越来越多的相关纳米制剂用于眼前段疾病的临床治疗。

参考文献

- [1] JANAGAM D R, WU L, LOWE T L. Nanoparticles for drug delivery to the anterior segment of the eye[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 122(1): 31-64.
- [2] LAKHANI P, PATIL A, MAJUMDAR S. Recent advances in topical nano drug-delivery systems for the anterior ocular segment[J]. *Ther Deliv*, 2018, 9(2): 137-153.
- [3] ALI J, FAZIL M, QUMBAR M, et al. Colloidal drug delivery system; amplify the ocular delivery[J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(3): 710-726.
- [4] SILVA M M, CALADO R, MARTO J, et al. Chitosan nanoparticles as a mucoadhesive drug delivery system for ocular administration[J]. *Mar Drugs*, 2017, 15(12): 370-380.
- [5] AMEEDUZZAFAR, IMAM S S, ABBAS Bukhari S N, et al. Formulation and optimization of levofloxacin loaded chitosan nanoparticle for ocular delivery; In-vitro characterization, ocular tolerance and antibacterial activity[J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, 108: 650-659.
- [6] CHHONKER Y S, PRASAD Y D, CHANDASANA H, et al. Amphotericin-B entrapped lecithin/chitosan nanoparticles for prolonged ocular application[J]. *Int J Biol Macromol*, 2015, 72: 1451-1458.
- [7] ZHANG P, LIU X, HU W, et al. Preparation and evaluation of naringenin-loaded sulfobutylether-beta-cyclodextrin/chitosan nanoparticles for ocular drug delivery[J]. *Carbohydr Polym*, 2016, 149(1): 224-230.
- [8] DENG F, HU W, CHEN H, et al. Development of a Chitosan-based Nanoparticle Formulation for Ophthalmic Delivery of Honokiol[J]. *Curr Drug Deliv*, 2018, 15(4): 594-600.
- [9] HORVAT G, BUDAI-SZUCS M, BERKO S, et al. Comparative study of nanosized cross-linked sodium-, linear sodium- and zinc-hyaluronate as potential ocular mucoadhesive drug delivery systems[J]. *Int J Pharm*, 2015, 494(1): 321-328.
- [10] KABIRI M, KAMAL S H, PAWAR S V, et al. A stimulus-responsive, in situ-forming, nanoparticle-laden hydrogel for ocular drug delivery[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2018, 8(3): 484-495.
- [11] MUDGIL M, PAWAR P K. Preparation and In Vitro/Ex Vivo Evaluation of Moxifloxacin-Loaded PLGA Nanosuspensions for Ophthalmic Application [J]. *Sci Pharm*,

2013,81(2):591-606.

- [12] SAH A K, SURESH P K, VERMA V K. PLGA nanoparticles for ocular delivery of loteprednol etabonate; a corneal penetration study[J]. *Artif Cell Nanomed B*, 2017, 45(6):1-9.
- [13] KATARA R, SACHDEVA S, MAJUMDAR D K. Enhancement of ocular efficacy of aceclofenac using biodegradable PLGA nanoparticles: formulation and characterization[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2017, 7(5):632-641.
- [14] IBRAHIM M M, ABD-ELGAWAD A E, SOLIMAN O A, et al. Novel topical ophthalmic formulations for management of glaucoma[J]. *Pharm Res*, 2013, 30(11):2818-2831.
- [15] KATARA R, MAJUMDAR D K. Eudragit RL 100-based nanoparticulate system of aceclofenac for ocular delivery[J]. *Colloid Surface B*, 2013, 103(3):455-462.
- [16] SOLTANI S, ZAKERI-MILANI P, BARZEGAR-JALALI M, et al. Design of eudragit RL nanoparticles by nano-emulsion method as carriers for ophthalmic drug delivery of ketotifen fumarate[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2016, 19(5):550-560.
- [17] KATARA R, SACHDEVA S, MAJUMDAR D K, et al. Design, characterization, and evaluation of aceclofenac-loaded Eudragit RS 100 nanoparticulate system for ocular delivery[J]. *Pharm Dev Technol*, 2019, 24(3):368-379.
- [18] BHAGAV P, UPADHYAY H, CHANDRAN S. Brimonidine tartrate-eudragit long-acting nanoparticles: formulation, optimization, in vitro and in vivo evaluation[J]. *AAPS Pharm-SciTech*, 2011, 12(4):1087-1101.
- [19] TATKE A, DUDHIPALA N, JANGA K Y, et al. In Situ Gel of Triamcinolone Acetonide-Loaded Solid Lipid Nanoparticles for Improved Topical Ocular Delivery; Tear Kinetics and Ocular Disposition Studies[J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2018, 9(1):33-40.
- [20] BATTAGLIA L, SERPE L, FOGLIETTA F, et al. Application of lipid nanoparticles to ocular drug delivery[J]. *Expert Opin Drug deliv*, 2016, 13(12):1743-1757.
- [21] SANCHEZ-LOPEZ E, ESPINA M, DOKTOROVOVA S, et al. Lipid nanoparticles (SLN, NLC): overcoming the anatomical

and physiological barriers of the eye - Part II-ocular drug-loaded lipid nanoparticles[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2017, 110(1):58-69.

- [22] MU H, HOLM R. Solid lipid nanocarriers in drug delivery: characterization and design[J]. *Expert Opin Drug deliv*, 2018, 15(8):771-785.
- [23] USTUNDAG-OKUR N, GOKCE E H, BOZBIYIK D I, et al. Novel nanostructured lipid carrier-based inserts for controlled ocular drug delivery: evaluation of corneal bio-availability and treatment efficacy in bacterial keratitis [J]. *Expert Opin Drug deliv*, 2015, 12(11):1791-1807.
- [24] ESFAND R, TOMALIA D A. Poly(amidoamine) (PAM-AM) dendrimers: from biomimicry to drug delivery and biomedical applications[J]. *Drug Discov Today*, 2001, 6(8):427-436.
- [25] DIAZ C, GUZMAN J, JIMENEZ V A, et al. Partially PE-Gylated PAMAM dendrimers as solubility enhancers of Silybin[J]. *Pharm Dev Technol*, 2018, 23(7):689-696.
- [26] YAVUZ B, BOZDAG PEHLIVAN S, SUMER BOLU B, et al. Dexamethasone-PAMAM dendrimer conjugates for retinal delivery: preparation, characterization and in vivo evaluation[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2016, 68(8):1010-1020.
- [27] SUWANNOI P, CHOMNAWANG M, SARISUTA N, et al. Development of acyclovir-loaded albumin nanoparticles and improvement of acyclovir permeation across human corneal epithelial T cells[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2017, 33(10):743-752.
- [28] LUIS DE REDIN I, BOIERO C, MARTINEZ-OHARRIZ M C, et al. Human serum albumin nanoparticles for ocular delivery of bevacizumab[J]. *Int J Pharm*, 2018, 541(1/2):214-223.
- [29] LOU J, HU W, TIAN R, et al. Optimization and evaluation of a thermoresponsive ophthalmic in situ gel containing curcumin-loaded albumin nanoparticles [J]. *Int J Nanomedicine*, 2014, 9(1):2517-2525.

(收稿日期:2018-11-30 修回日期:2019-04-22)

(上接第 3305 页)

- [29] KIBBLE A, AL-SHAMAH A, KUENNEMANN K, et al. Highlights from the 52nd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) (June 3-7, 2016-Chicago, Illinois, USA) [J]. *Drugs Today (Barc)*, 2016, 52(7):407-423.
- [30] JIANG H, ACHARYA C, AN G, et al. SAR650984 directly induces multiple myeloma cell death via lysosomal-associated and apoptotic pathways, which is further enhanced by pomalidomide[J]. *Leukemia*, 2016, 30(2):399-408.
- [31] MIKHAEL J, RICHARDSON P, USMANI S Z, et al. A Phase Ib study of isatuximab plus pomalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma [J]. *Blood*, 2019, 12. pii: blood-2019-02-895193.

ethasone in relapsed/refractory multiple myeloma [J]. *Blood*, 2019, 12. pii: blood-2019-02-895193.

- [32] RICHARDSON P G, ATTAL M, CAMPANA F, et al. Isatuximab plus pomalidomide/dexamethasone versus pomalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: ICARIA Phase III study design[J]. *Future Oncol*, 2018, 14(11):1035-1047.
- [33] ZOU Y, MA X, YU H, et al. Carfilzomib/pomalidomide alone or in combination with other drugs for relapsed/refractory multiple myeloma: a meta-analysis of 37 trials [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(24):39805-39817.

(收稿日期:2018-11-28 修回日期:2019-04-20)