

应用于眼部治疗的纳米技术药物研究进展

李则青¹, 袁松涛², 徐寒梅¹, 胡加亮^{1*}, 薛建鹏^{1**}

(1. 中国药科大学 江苏省合成多肽药物发现与评价工程中心, 江苏 南京 211198; 2. 南京医科大学第一附属医院眼科, 江苏 南京 210029)

[摘要] 眼睛中复杂的给药屏障使许多药物在眼部的生物利用度降低, 治疗效果较差。已有研究表明, 纳米载体介导的药物可与眼部黏膜相互作用, 延长药物在眼部的保留时间并增加渗透性; 纳米胶束、纳米粒、脂质体、纳米乳等新型纳米给药载体具有用于眼部给药的发展潜力。综述近年来眼部给药屏障、给药途径及新型纳米载体药物等方面的研究进展, 以期对相关药物研发及临床治疗提供参考。

[关键词] 眼部给药系统; 眼部屏障; 纳米载体; 眼部疾病

[中图分类号] R988.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2020) 06-0459-07

Research Advances in Nanotechnology Drugs for the Treatment of Eye Diseases

LI Zeqing¹, YUAN Songtao², XU Hanmei¹, HU Jialiang¹, XUE Jianpeng¹

(1. Engineering Research Center of Synthetic Polypeptide Drug Discovery and Evaluation of Jiangsu Province, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China; 2. Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

[Abstract] The complex drug delivery barrier leads to poor bioavailability and poor therapeutic effects of drugs for the treatment of problems with eyes. Studies have shown that nanocarrier-mediated drugs interact with the ocular mucosa, prolonging the retention time of the drug in the eye and increasing permeability. Novel drug carriers such as nanomicelles, nanoparticles, liposomes and nanoemulsions have the potential for ocular administration. This article reviews the recent research progress in ophthalmic drug delivery barriers, drug delivery routes and novel nanocarrier drugs, in order to provide reference for the development and clinical application of related drugs.

[Key words] ophthalmic drug delivery system; eye barrier; nanocarrier; eye disease

眼睛是人类最敏感的器官之一。由于眼部血-房水、血-视网膜生理屏障的存在, 眼部给药后药物生物利用度 (<5%) 往往很低。最近研究表明, 纳米载体可向眼部有效递送一些亲水性或亲脂性的药物, 延长药物在玻璃体内半衰期, 提高包括蛋白质和多肽在内的许多药物的生物利用度, 这为眼部疾病的治疗提供了一种新的思路^[1]。本文就眼部给药的途径和相关屏障及应用于眼部给药的纳米剂型最新研究进展作一综述。

1 眼球的结构及眼部药物的递送

成人的眼球直径大约 24 mm, 由外围的球壁与里面的眼球内容物所组成^[2]。眼球前段主要包括角膜、结膜、虹膜、房水、睫状体等结构, 后段主要包括玻璃体、视网膜、脉络膜、巩膜等结构(见图1)^[3]。

眼部药物递送局部给药、全身给药、眼周注射和玻璃体内注射等方式^[4](见图1)。局部给药如滴眼液是治疗眼前部疾病最常用的治疗方式, 然而这种给药方式的药物生物利用度很低, 主要是因为药物与眼睛表面接触的时间有限, 并且角膜上皮、血-房水生理屏障等也限制了药物进入眼睛内部, 因此局部给药对于眼后部疾病的治疗多是无效的^[5-7]。全身给药的方式由于血-视网膜屏障的存在, 限制了药物通过体循环进入眼部, 因此全身给药在向眼后部组织递送药物方面也并非很有效^[3]。目前, 对于眼后部疾病常采用的治疗方式是眼周注射或玻璃体内注射, 将药物直接注射到眼后部组织克服了眼后部血-视网膜、脉络膜、巩膜等复杂的生理屏障而达

接受日期: 2019-07-15

项目资助: 江苏省自然科学基金青年资助项目(No. BK20160757); 中国药科大学“双一流”新药研发建设项目(No.CPU2018PZH03, No. 2017ZX09101002-002-003)

*** 通讯作者:** 胡加亮, 教授;

研究方向: 微生物与生化药学;

Tel: 025-86185437; **E-mail:** jialiang_hu51@aliyun.com

**** 通讯作者:** 薛建鹏, 博士;

研究方向: 生物药剂学;

Tel: 025-86185437; **E-mail:** xuejianpengcpu@126.com

到治疗效果^[8]。然而,眼周或玻璃体注射不仅可导致患者痛苦,而且还会造成如感染、眼内炎、白内障、视网膜脱离等许多并发症的发生^[9]。因此对于眼部

用药来说,需要一种缓释、穿透性强、在眼部停留时间长的新型药物递送系统。

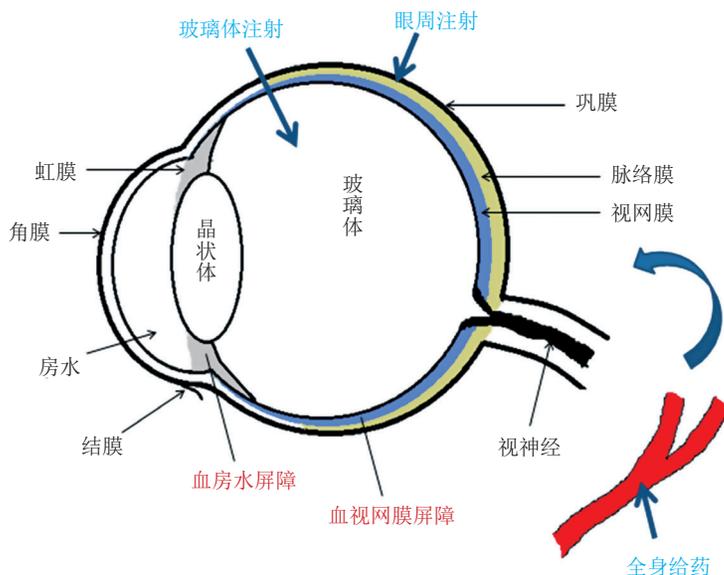


图1 眼球结构、眼部生理屏障及眼部给药方式示意图

Figure 1 Schematic diagrams of eyeball structure, ocular physiological barrier and modes of ocular administration

2 眼部纳米药物递送系统

2.1 纳米药物的优势

纳米技术的发展为开发克服眼睛相关障碍的递送系统提供了可能。纳米载体(见图2)^[10]用于眼部药物递送已显示出如下优势: 1) 可以联合多种药

物, 包括生物大分子药物; 2) 减少不稳定药物的降解, 起到缓释控释的效果; 3) 增加相关药物在眼表面上的停留时间以避免频繁注射; 4) 改善药物与角膜和结膜上皮的相互作用, 从而改善药物的生物利用度^[11-12]。

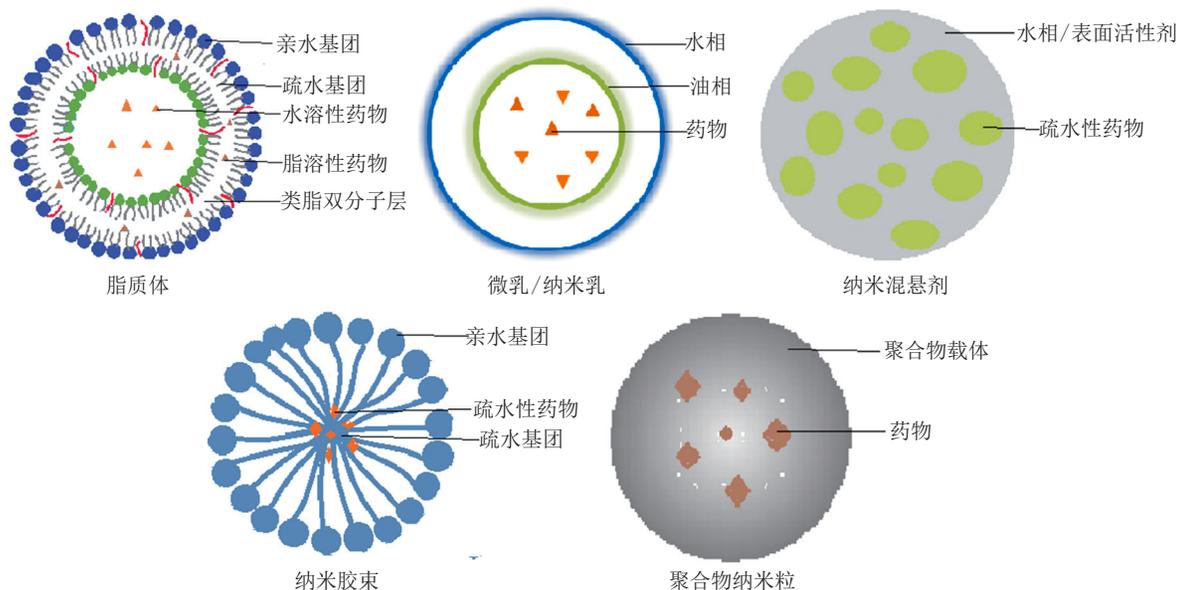


图2 常见纳米载体示意图

Figure 2 Schematic diagrams of common nanocarriers

2.2 常见眼部给药纳米载体

2.2.1 脂质体 脂质体是由磷脂和胆固醇组成的双层脂泡, 具有增强药物的角膜渗透和降低毒性的作用。在眼科领域, 脂质体是理想的药物传递系统, 因其结构就像细胞膜一样, 具有良好的生物相容性, 而且其可以包裹亲水性和疏水性药物。

Arroyo 等^[13]研究表明, 包载噻吗心安的脂质体制剂在浓度降至其 1/10 后, 仍可与治疗青光眼的普通噻吗心安滴眼液产生相同的治疗效果。此外, 局部给药的脂质体载体也被证明可以提高后眼组织(如视网膜)的药物生物利用度。Zhang 等^[14]研究表明, 应用脂质体载体于玻璃体内传递抗炎抗体英夫利昔单抗, 与单独英夫利昔单抗溶液相比, 前者在视网膜组织中保留时间延长约 3 倍, 同时脂质体对视网膜有很大的亲和力, 可有效降低大鼠自身免疫性葡萄膜炎的发生。Tan 等^[15]研究显示, 与单独马来酸噻吗心安溶液相比, 壳聚糖修饰的脂质体递送至眼前部组织的渗透性提高了约 2 倍, 药物生物利用度提高了 3.9 倍, 优于未修饰的脂质体(1.71 倍), 并且壳聚糖修饰的脂质体可在眼部组织中持续释放药物 4 h, 未修饰的脂质体释放药物时间约 2 h, 这更好地起到了降低眼压的良好效果。

2.2.2 微乳/纳米乳剂 微乳/纳米乳剂也可用于眼部局部药物递送, 乳剂由油相、水相、乳化剂及助乳剂组成, 能够延长药物与角膜上皮细胞的接触时间, 促进角膜、巩膜或结膜对药物的吸收, 同时还可以加入一些辅料以提高乳剂的黏附性。Kalam 等^[16]研究证实, 微乳化给药系统可改善加替沙星的眼渗透性和保留率, 与溶剂型给药系统相比, 微乳化给药系统中的药物在兔眼房水中的生物利用度提高了 2 倍。Kesavan 等^[17]研究证明, 局部应用壳聚糖包被的地塞米松乳剂在治疗葡萄膜炎兔模型中对炎症细胞的抑制率为 93.4%, 蛋白含量降低至 $6.46 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$, 优于单独地塞米松溶液(炎症细胞抑制率为 62.14%, 蛋白含量为 $16.15 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$), 表明壳聚糖包被的地塞米松乳剂具有良好的黏膜黏附性及缓慢释放的特性。此外, 乳剂还可以与泪膜的脂质层相互作用, 从而在结膜囊中保留更长时间, 达到充当药物贮库的效果。

2.2.3 聚合物纳米粒 目前, 聚合物纳米粒是作为眼

部疾病局部治疗的载体而受到最多关注的递送系统。纳米粒在眼部的分布主要取决于其大小和表面性质, $200\sim 2\,000 \text{ nm}$ 的纳米粒可在眼部组织停留至少 2 个月^[18]。纳米粒可以附着在黏膜上, 在角膜前组织中停留很长时间而不被快速清除。在聚合物纳米粒中, 药物可被包裹、共轭或吸附。生物可降解聚合物, 如海藻酸盐、壳聚糖、明胶、聚己内酯(PCL)、聚乳酸(PLA)或聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)是制备纳米粒最广泛使用的聚合物^[19]。

PLGA 是一种研究较多的用于纳米粒的聚合物。Varshochian 等^[19]用含有贝伐单抗的白蛋白化 PLGA 纳米粒治疗眼部血管新生, 通过双乳液法配制纳米粒, 并将单剂量的纳米粒注射到兔玻璃体中, 结果显示贝伐单抗玻璃体质量浓度维持在 $500 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 以上约 8 周。Mahaling 等^[20]制备了核-壳纳米粒递送系统, 使用缓慢降解的 PCL 核心, 非侵入性地将曲安奈德递送至视网膜, 结果表明, 在局部给药治疗后, 与单独药物溶液相比, 负载曲安奈德的纳米粒明显改善大鼠视网膜的结构并减轻了视网膜的炎症反应。Wang 等^[21]采用锌离子桥接技术, 用聚乙二醇(PEG)制备了负载地塞米松磷酸钠(DSP)的生物可降解纳米粒, 发现此纳米粒在大鼠结膜下给药后是安全的, 能够提供持续的 DSP 给药, 且单次结膜下给药可在 2 周内抑制大鼠角膜血管新生, 相比之下, 接受盐水或 DSP 溶液治疗的眼睛在不到 1 周的时间内均出现了广泛的角膜血管新生。

2.2.4 纳米混悬剂 纳米混悬剂由一种胶体分散体系的纳米级化学颗粒形成, 可以增加疏水性药物在角膜前组织中的保留时间, 提高其生物利用度^[18]。将治疗眼前段炎症的药物如泼尼松、地塞米松和氢化可的松等制备成纳米混悬剂后给药, 可以明显延长药物在眼部的停留时间, 降低药物的使用频率, 进而避免因这些药物的频繁使用导致的白内障、青光眼和视神经损伤等疾病的发生。Ali 等^[22]制备的氢化可的松纳米混悬剂在对兔眼局部给药后, 氢化可的松纳米混悬液剂在眼局部组织中表现出更大的曲线下面积(AUC)和持续 9 h 的保留时间, 而单独的药物溶液只能维持 5 h。另有研究显示, 纳米混悬剂也可以成功地运送其他药物如普拉洛芬^[23]、莫西

沙星^[24]等至眼局部组织。

2.2.5 纳米胶束 纳米胶束由两性分子形成, 含有疏水核和亲水壳, 适合跨越各种眼屏障递送疏水药物。在眼科药物传递应用中, 球形聚合物胶束由于具有穿透眼部组织的能力而显示出巨大的治疗潜力, 聚合物胶束制剂已被证实可以提高药物在眼前部组织的生物利用度, 有助于药物在巩膜内扩散, 为眼科应用带来持续的给药效果^[25]。Wu 等^[26]研究表明, 玻璃体腔注射标记后的负载雷帕霉素的甲氧基聚乙二醇-聚己内酯 (MPEG-PCL) 胶束存在于视网膜色素上皮细胞至少 14 d, 可明显延长药物在视网膜的保留时间, 与单独雷帕霉素悬浮液系统相比, 胶束系统对大鼠自身免疫性葡萄膜炎的治疗效果更好。Cholkar 等^[27]制备了负载环孢菌素 (CsA) 的纳米胶束, 并研究了兔眼中 CsA 的组织分布, 发现局部滴注后眼前部组织中的 CsA 浓度最高, 并且在视网膜中也检测到较高的 CsA 水平 (53.7 ng·g⁻¹), 提

示纳米胶束具有将药物递送至眼部组织的潜力。

3 针对不同眼部疾病的纳米药物制剂及治疗效果

目前, 很多研究评价了这些纳米载体药物在体外或体内各种动物模型中的初步治疗效果, 但尚鲜见纳米载体药物用于临床研究, 原因可能是通过局部滴注到达眼睛的内部结构仍然是一个巨大的挑战, 并且纳米制剂在工艺上还存在稳定性差、难以灭菌、载药量较少、辅料刺激性强、药物释放不完全等问题, 因此纳米滴眼制剂研究进展仍比较缓慢。

3.1 眼部感染/炎症

眼部感染常见的类型有眼内炎、结膜炎、葡萄膜炎等, 临床表现为眼部红肿疼痛、流泪, 并且具有高度传染性, 这些眼部传染病常用抗生素或抗真菌药进行局部治疗^[28]。研究显示, 在纳米载体中加入抗感染/抗炎药物的主要优点是延长了药物停留时间, 提高了药物在眼部生物利用度 (见表 1)^[29-32]。

表 1 纳米药物用于眼部感染/炎症模型的初步治疗效果

Table 1 Preliminary therapeutic effects of nanomedicines on ocular infection/inflammation model

载体	药物	模型	作用效果	参考文献
壳聚糖修饰的纳米脂质载体	两性霉素	离体眼角膜	延长眼部应用时间, 提高药物靶向至眼部黏膜能力	[29]
聚乳酸纳米粒	酮康唑	人上皮细胞系	增强抗真菌活性, 提高渗透性	[30]
PLGA 纳米粒	地塞米松磷酸钠	自身免疫性葡萄膜炎大鼠	单次结膜下注射后大鼠眼前/后部炎症显著减少	[31]
纳米粒	地塞米松	内毒素诱导的葡萄膜炎兔	眼部耐受性良好, 与普通地塞米松溶液治疗效果相当	[32]

3.2 干眼症

干眼症是一种多因素所致疾病, 常见的症状是眼部干涩和有异物感, 其他症状有烧灼感、痒感、畏光、充血、痛、视物模糊、易疲劳、有黏丝状分泌物等。干眼症的治疗旨在改善患者的上述临床症

状, 主要使用无药物人工泪液、滴眼液和润滑剂等, 以使眼表湿润。部分严重干眼症病例也可能需要给予免疫抑制药物 (如环孢素)^[33]。多项研究表明, 纳米技术药物对于干眼症兔模型显示出了良好的治疗效果 (见表 2)^[34-37]。

表 2 纳米药物用于干眼症模型的初步治疗效果

Table 2 Preliminary therapeutic effects of nanomedicines on dry eye syndrome model

载体	药物	模型	作用效果	参考文献
mPEG-PLA 聚合物胶束	环孢素	人角膜上皮细胞	主要通过角膜上皮细胞旁途径被吸收	[34]
纳米胶束	环孢素	干眼症兔子	结膜上皮细胞恢复, 治疗效果良好	[35]
HA-纳米粒	EGCG	干眼症兔子	眼表药物积累, 抑制炎症, 耐受性良好	[36]
金纳米粒	氨苄酸	干眼症兔子	双重靶向治疗, 耐受性良好	[37]

mPEG-PLA: 聚乙二醇-聚丙烯酯; HA: 透明质酸; EGCG: 儿茶素没食子酸盐

3.3 青光眼

青光眼主要特征为视神经受损, 是失明的主要原因之一。眼内压升高、视神经缺血、氧化应激相

关途径的激活等均可能导致青光眼的发生^[38]。载药纳米制剂治疗青光眼的动物体内研究均显示出了良好的效果 (见表 3)^[39-42]。

表 3 纳米药物用于青光眼模型的初步治疗效果

Table 3 Preliminary therapeutic effects of nanomedicines on glaucoma model

载体	药物	模型	作用效果	参考文献
壳聚糖纳米粒	盐酸倍他洛尔	青光眼兔子	显著降低眼压, 耐受性良好, 不良反应小	[39]
PLGA 微球	地塞米松	高眼压大鼠	单次玻璃体注射后神经保护作用	[40]
PLGA-PEG 纳米粒	美金刚胺	高眼压大鼠	显著减少视网膜神经节细胞损失	[41]
DPPC 脂质体	乙酰唑胺	高眼压兔子	提高降眼压作用和药物生物利用度	[42]

DPPC: 二棕榈酰磷脂酰胆碱

3.4 眼后段疾病

除了上述涉及眼前段疾病的应用之外, 部分研究显示纳米制剂用于治疗眼后段疾病也有很大的潜力(见表4)^[43-46]。眼后段疾病主要由玻璃体、视网膜、脉络膜病变引起, 如年龄相关性黄斑变性、视

网膜静脉阻塞、糖尿病眼病、后葡萄膜炎等疾病, 但是目前这些研究均处于初步研究阶段, 与眼前段用药相比, 眼后段纳米载体相关的药物在到达目标部位之前需要克服重重眼部屏障, 因此其可能更适用于起效浓度低的药物^[47]。

表 4 纳米药物用于眼后部疾病模型的初步治疗效果

Table 4 Preliminary therapeutic effects of nanomedicines on the model of posterior ocular disease

载体	药物	模型	作用效果	参考文献
PLGA 微粒	坎地沙坦	脉络膜新生大鼠	结膜下注射后通过抗炎抑制脉络膜新生	[43]
氧化铁/PEG-PLGA 纳米粒	雷珠单抗	人内皮细胞	体外有效抑制血管生成	[44]
壳聚糖-PLGA 纳米粒	雷珠单抗	人视网膜上皮细胞/人血管内皮细胞	增强抗血管生成活性	[45]
PLGA 纳米粒	贝伐单抗	新生血管小鼠	增强抗血管生成作用	[46]

4 结语

视力是人类生存的一项重要功能, 因此眼睛在防止异物进入组织内部方面表现的异常出色, 在眼睛复杂且多重的生理屏障的阻碍下, 药物的渗透和递送变得尤为困难。对于眼前部疾病, 传统的药物制剂如滴眼液显示出良好的治疗效果, 但存在如被眼睛快速清除导致的药物生物利用度低、药物使用频繁、渗透性差、对眼后部疾病治疗无效等缺点; 对于眼后部疾病, 玻璃体内注射药物在克服眼部屏障起到一定治疗效果的同时, 但其手术的高风险、各种并发症和不良反应等给疾病的治疗带来了巨大的挑战。因此, 需要研究开发一种新的药物递送系统, 能够将药物更好地递送至眼睛内部并延长药物

在眼内部的持续作用时间, 以期能减轻患者的痛苦并发挥更好的治疗效果。

目前, 科学家们积极探索研究了多种纳米载体递送系统, 如脂质体、纳米乳、纳米粒、纳米混悬剂及纳米胶束等, 在体外和体内动物模型中展现了优异的递送潜力, 具有使其在眼部保留时间延长等特点, 提示纳米载体递送系统在眼部用药上有良好的应用前景, 具备进一步临床试验开发的潜力。纳米载体递送系统也存在如稳定性较差、载药量少、辅料刺激性、药物释放不完全等问题, 但相信随着对相关研究的深入, 这些问题会得到解决, 纳米载体药物递送系统有望成为治疗眼部疾病的下一代递送系统, 为眼疾患者带来福音。

[参考文献]

- [1] Bisht R, Mandal A, Jaiswal J K, et al. Nanocarrier mediated retinal drug delivery: overcoming ocular barriers to treat posterior eye diseases[J]. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*, 2018, 10(2): e1473. Doi: 10.1002/wnan.1473.
- [2] 余成清, 杨佳艳, 孙云. 眼部给药新剂型的研究进展 [J]. *海峡药学*, 2016, 28(6): 23-25.
- [3] Figueiro J F, Veiga F, Silva A M, et al. Ocular drug delivery- new strategies for targeting anterior and posterior segments of the eye[J]. *Curr Pharm Design*, 2016, 22(9): 1135-1146.
- [4] Nayak K, Misra M. A review on recent drug delivery systems for posterior segment of eye[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 107: 1564-1582.
- [5] Dossarps D, Bron A M, Koehrer P, et al. Endophthalmitis after intravitreal injections: incidence, presentation, management, and

- visual outcome[J]. *Am J Ophthalmol*, 2015, 160(1): 17-25.
- [6] Yañez-Soto B, Mannis M J, Schwab I R, *et al.* Interfacial phenomena and the ocular surface[J]. *Ocul Surf*, 2014, 12(3): 178-201.
- [7] Yellepeddi V K, Palakurthi S. Recent advances in topical ocular drug delivery[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2016, 32(2): 67-82.
- [8] Tomi M, Hosoya K. The role of blood-ocular barrier transporters in retinal drug disposition: an overview[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2010, 6(9): 1111-1124.
- [9] Peynshaert K, Devoldere J, De Smedt S C, *et al.* *In vitro* and *ex vivo* models to study drug delivery barriers in the posterior segment of the eye[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, 126: 44-57.
- [10] Srinivasarao D A, Lohiya G, Katti D S. Fundamentals, challenges, and nanomedicine - based solutions for ocular diseases[J]. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*, 2019, 11(4): e1548. Doi: 10.1002/wnan.1548.
- [11] Weng Y, Liu J, Jin S, *et al.* Nanotechnology-based strategies for treatment of ocular disease[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2016, 7(3): 281-291.
- [12] Campos E J, Campos A, Martins J, *et al.* Opening eyes to nanomedicine: where we are, challenges and expectations on nanotherapy for diabetic retinopathy[J]. *Nanomedicine*, 2017, 13(6): 2101-2113.
- [13] Arroyo C M, Quinteros D, Cózar-Bernal M J, *et al.* Ophthalmic administration of a 10-fold-lower dose of conventional nanoliposome formulations caused levels of intraocular pressure similar to those induced by marketed eye drops[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, 111: 186-194.
- [14] Zhang R, Qian J, Li X, *et al.* Treatment of experimental autoimmune uveoretinitis with intravitreal injection of infliximab encapsulated in liposomes[J]. *Br J Ophthalmol*, 2017, 101(12): 1731-1738.
- [15] Tan G, Yu S, Pan H, *et al.* Bioadhesive chitosan-loaded liposomes: a more efficient and higher permeable ocular delivery platform for timolol maleate[J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, 94(Pt A): 355-363.
- [16] Kalam M A, Alshamsan A, Aljuffali I A, *et al.* Delivery of gatifloxacin using microemulsion as vehicle: formulation, evaluation, transcorneal permeation and aqueous humor drug determination[J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(3): 896-907.
- [17] Kesavan K, Kant S, Singh P N, *et al.* Mucoadhesive chitosan-coated cationic microemulsion of dexamethasone for ocular delivery: *in vitro* and *in vivo* evaluation[J]. *Curr Eye Res*, 2013, 38(3): 342-352.
- [18] Wang X, Wang S, Zhang Y. Advance of the application of nano-controlled release system in ophthalmic drug delivery[J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(8): 2897-2901.
- [19] Varshochian R, Riazi-Esfahani M, Jeddi-Tehrani M, *et al.* Albuminated PLGA nanoparticles containing bevacizumab intended for ocular neovascularization treatment[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2015, 103(10): 3148-3156.
- [20] Mahaling B, Srinivasarao D A, Raghu G, *et al.* A non-invasive nanoparticle mediated delivery of triamcinolone acetamide ameliorates diabetic retinopathy in rats[J]. *Nanoscale*, 2018, 10(35): 16485-16498.
- [21] Wang B, Tang Y, Oh Y, *et al.* Controlled release of dexamethasone sodium phosphate with biodegradable nanoparticles for preventing experimental corneal neovascularization[J]. *Nanomedicine*, 2019, 17: 119-123.
- [22] Ali H S, York P, Ali A M, *et al.* Hydrocortisone nanosuspensions for ophthalmic delivery: a comparative study between microfluidic nanoprecipitation and wet milling[J]. *J Control Release*, 2011, 149(2): 175-181.
- [23] Abrego G, Alvarado H L, Egea M A, *et al.* Design of nanosuspensions and freeze-dried PLGA nanoparticles as a novel approach for ophthalmic delivery of pranoprofen[J]. *J Pharm Sci*, 2014, 103(10): 3153-3164.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] Wu W, He Z, Zhang Z, *et al.* Intravitreal injection of rapamycin-loaded polymeric micelles for inhibition of ocular inflammation in rat model[J]. *Int J Pharm*, 2016, 513(1/2): 238-246.
- [27] 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. Doi: 10.1167/tvst.4.3.1.
- [28] Lalu L, Tambe V, Pradhan D, *et al.* Novel nanosystems for the treatment of ocular inflammation: current paradigms and future research directions[J]. *J Control Release*, 2017, 268: 19-39.
- [29] Fu T, Yi J, Lv S, *et al.* Ocular amphotericin B delivery by chitosan modified nanostructured lipid carriers for fungal keratitis targeted therapy[J]. *J Liposome Res*, 2017, 27(3): 228-233.
- [30] Ahmed T A, Aljjaeid B M. A potential in situ gel formulation loaded with novel fabricated poly(lactide-co-glycolide) nanoparticles for enhancing and sustaining the ophthalmic delivery of ketoconazole[J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, 12: 1863-1875.
- [31] Luo L, Yang J, Oh Y, *et al.* Controlled release of corticosteroid with biodegradable nanoparticles for treating experimental autoimmune uveitis[J]. *J Control Release*, 2019, 296: 68-80.

- [32] Yu X, Zhang R, Lei L, *et al.* High drug payload nanoparticles formed from dexamethasone-peptide conjugates for the treatment of endotoxin-induced uveitis in rabbit[J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 591-603.
- [33] Liu S, Dozois M D, Chang C N, *et al.* Prolonged ocular retention of mucoadhesive nanoparticle eye drop formulation enables treatment of eye diseases using significantly reduced dosage[J]. *Mol Pharm*, 2016, 13(9): 2897-2905.
- [34] Shen Y, Yu Y, Chaurasiya B, *et al.* Stability, safety, and transcorneal mechanistic studies of ophthalmic lyophilized cyclosporine-loaded polymeric micelles[J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13: 8281-8296.
- [35] Kang H, Cha K H, Cho W, *et al.* Cyclosporine a micellar delivery system for dry eyes[J]. *Int J Nanomedicine*, 2016, 11: 2921-2933.
- [36] Huang H Y, Wang M C, Chen Z Y, *et al.* Gelatin-epigallocatechin gallate nanoparticles with hyaluronic acid decoration as eye drops can treat rabbit dry-eye syndrome effectively via inflammatory relief[J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13: 7251-7273.
- [37] Li Y J, Luo L J, Harroun S G, *et al.* Synergistically dual-functional nano eye-drops for simultaneous anti-inflammatory and anti-oxidative treatment of dry eye disease[J]. *Nanoscale*, 2019, 11(12): 5580-5594.
- [38] Cardigos J, Ferreira Q, Crisóstomo S, *et al.* Nanotechnology-ocular devices for glaucoma treatment: a literature review[J]. *Curr Eye Res*, 2019, 44(2): 111-117.
- [39] Li J, Tian S, Tao Q, *et al.* Montmorillonite/chitosan nanoparticles as a novel controlled - release topical ophthalmic delivery system for the treatment of glaucoma[J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13: 3975-3987.
- [40] Arranz-Romera A, Davis B M, Bravo-Osuna I, *et al.* Simultaneous co-delivery of neuroprotective drugs from multi-loaded PLGA microspheres for the treatment of glaucoma[J]. *J Control Release*, 2019, 297: 26-38.
- [41] Sánchez-López E, Egea M A, Davis B M, *et al.* Memantine-loaded PEGylated biodegradable nanoparticles for the treatment of glaucoma[J]. *Small*, 2018, 14(2): 179808. Doi: 10.1002/sml.201701808.
- [42] Mahmoud S S, ElAbrek E S, Aly M A, *et al.* Oculohypotensive effects of various acetazolamide nanopreparations for topical treatment of animal model-induced glaucoma and their impact on optic nerve[J]. *PLoS One*, 2019, 14(2): e0212588. Doi: 10.1371/journal.pone.0212588.
- [43] Okuda Y, Fukumoto M, Horie T, *et al.* Periocular injection of candesartan-PLGA microparticles inhibits laser-induced experimental choroidal neovascularization[J]. *Clin Ophthalmol*, 2018, 13: 87-93.
- [44] Yan J, Peng X, Cai Y, *et al.* Development of facile drug delivery platform of ranibizumab fabricated PLGA-PEGylated magnetic nanoparticles for age-related macular degeneration therapy[J]. *J Photochem Photobiol B*, 2018, 183: 133-136.
- [45] Elsaid N, Jackson T L, Elsaid Z, *et al.* PLGA microparticles entrapping chitosan-based nanoparticles for the ocular delivery of ranibizumab[J]. *Mol Pharm*, 2016, 13(9): 2923-2940.
- [46] Zhang X P, Sun J G, Yao J, *et al.* Effect of nanoencapsulation using poly (lactide-co-glycolide) (PLGA) on anti-angiogenic activity of bevacizumab for ocular angiogenesis therapy[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 107: 1056-1063.
- [47] Bansal P, Garg S, Sharma Y, *et al.* Posterior segment drug delivery devices: current and novel therapies in development[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2016, 32(3): 135-144.



【专家介绍】胡加亮: 博士, 教授, 2006年获比利时鲁汶大学医学院免疫生理学博士学位, 现为中国药科大学生命科学与技术学院教授。主要从事抗炎与抗肿瘤多肽药物的研究, 在重大专项候选药物课题(No.2012ZX09103301-004)的资助下完成了一类抗肿瘤新药 AP25 的大部分临床前研究。曾先后主持国家科技重大专项等 4 项课题, 参加国际合作等 3 项课题, 发表 SCI 论文 22 篇, 申请专利 7 项且均已授权。获 2013 年江苏省“六大人才高峰”培养对象; 2014 年获得江苏省医药科技进步奖一等奖(排名第 2)。



【专家介绍】薛建鹏: 博士, 美国圣路易斯华盛顿大学访问学者, 江苏省生物化学与分子生物学学会会员, 江苏省药物研究与开发协会会员, 吴阶平基金会模拟医学部委员。主要从事海洋生物材料的药用研究; 疾病的光学诊断技术探索; 分子诊疗探针研究; 蛋白多肽药物高端制剂; 纳米医学等领域的研究。主持江苏省自然科学基金项目 1 项, 参与国家自然科学基金项目 4 项。已发表文章 25 篇, 其中 SCI 和 EI 文章 19 篇, 申请发明专利 3 项。参与翻译国际专著《模拟医学》第 1 版(人民卫生出版社)。