

载药型角膜接触镜制备方法新进展

丁文婷 胡勇平 李 棣

摘 要 在角膜接触镜上装载药物用以防治各类眼部疾病是角膜接触镜材料研发的新思路。目前正在研究的药物装载方法主要有药物浸泡法、官能团引入法、载药胶体颗粒引入法、分子印迹法等,以增加眼表药物停留时间,提高药物生物利用度,并减少毒性不良反应。本文主要论述上述新型载药型角膜接触镜的制备方法,简要探讨各种方法的优缺点。

关键词 角膜接触镜 载药 药物缓释

中图分类号 R778

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.07.043

眼部疾病的常规给药方式为滴眼液点眼。药物眼表停留时间短、经泪道进入鼻腔、角膜渗透性差、代谢降解等因素导致传统用药模式下药物的眼部生物利用度低,因而需频繁滴眼,舒适性不佳,患者依从性较差。同时,由于眼内药物浓度的波动,药液的全身吸收,还会引起眼部或全身的毒性不良反应。

角膜接触镜作为矫正视力的一种方式,在临床得到广泛应用。角膜接触镜与角膜之间存在泪膜,这部分泪膜与其他泪液的充分混合约需要 30min,与滴眼液点眼的给药方式相比,载药型角膜接触镜能大大提高药物的眼表停留时间,将药物的眼部生物利用度从滴眼液的 1%~5% 提高到 50%,并减少药液的全身吸收,降低毒性不良反应,是较为理想的给药方式。因此,在角膜接触镜上装载药物,用于治疗各种眼科疾病,成为眼部给药方法研究的热点。完美的载药型角膜接触镜需具备以下几个特征:①最大的药物装载能力;②适当的药物释放时间;③药物释放过程中角膜接触镜形态及透明性保持不变;④最佳的药物治疗浓度;⑤充足的透氧性;⑥可接受的厚度;⑦良好的生物相容性;⑧适宜的含水量。众多研究者通过大量研究,不断提高角膜接触镜的载药能力,并控制药物缓释速率,降低药物装载对角膜接触镜理化性质的影响,以期应用于临床。本文总结了目前载药型角膜接触镜制备方法的新进展,并探讨各种方法的利弊,为进一步临床应用奠定理论基础。

一、药物浸泡法

在角膜接触镜上装载药物最简便的方法是将其浸泡于药物溶液中。通过这种方式可在聚甲基丙烯酸羟乙酯(pHEMA)水凝胶、硅水凝胶或聚乙烯醇水凝胶制成的角膜接触镜上装载双氯苯双胍己烷、双氯芬酸、左氧氟沙星、噻吗洛尔、多佐胺、半胱胺、利多卡因、布比卡因、丁卡因、吡非尼酮、地塞米松、毛果芸香碱、色甘酸钠、富马酸酮替芬、酮铬酸氨丁三醇等药物^[1-9]。

这种方法制备的角膜接触镜能提高药物的生物利用度(例如至少 20% 装载于 pHEMA 水凝胶角膜接触镜上的噻吗洛尔能进入角膜,远大于滴眼液中进入角膜的药物量^[10];通过浸泡 0.5% 吡非尼酮 24h 后的载药型 pHEMA 角膜接触镜能延长角膜、房水中药物的作用时间达 240min^[7]),但也存在其局限性:药物装载量取决于材料的含水量和厚度、药物的分子量、药物在水凝胶中的溶解性等;药物突释现象显著(例如装载于亲水性角膜接触镜上的氢化泼尼松、毛果芸香碱、环丙沙星等药物,均在 0.5~3.0h 内释放完毕),易增加眼内药物毒性,且难以满足长期释放有效药物浓度的要求。

为延长药物释放时间,有研究通过调整硅水凝胶角膜接触镜中 N,N-二甲基丙烯酰胺、3-甲基丙烯酸(三甲基甲硅烷氧基)硅烷、双- α,ω -(甲基丙烯酸氧基丙基)聚二甲基硅氧烷、1-乙炔基-2-吡咯烷酮和乙二醇二甲基丙烯酸酯的比例,并通过浸泡角膜接触镜于药物-PBS 溶液中装载噻吗洛尔、地塞米松、地塞米松醋酸酯。所有 0.1mm 厚硅水凝胶的药物释放时间达 20 天~3 个月,同时,部分角膜接触镜的理化性质,包括离子渗透性、含水量、透明性、表面接触角均适合临床应用^[11]。目前这一成果有待于更

基金项目:浙江省自然科学基金资助项目(LQ17H120002);杭州市医药卫生科技计划重点项目(2015Z02)

作者单位:310006 南京医科大学附属杭州医院(杭州市第一人民医院)眼科

通讯作者:丁文婷,电子信箱:315011070@qq.com

多体内外实验验证,因此尚未有产品应用于临床。

另有一种延长载药硅水凝胶角膜接触镜药物缓释的新方法,用去离子水漂洗硅水凝胶角膜接触镜,干燥后浸泡于药物-PBS溶液或药物-乙醇溶液(药物为噻吗洛尔、地塞米松磷酸盐、氟康唑)中,去除表面多余药物,干燥后即得载药型角膜接触镜^[12]。使用维生素E作为药物扩散屏障载于角膜接触镜上,能显著延长药物缓释时间,满足角膜接触镜临床应用的基本要求。这种方法制备的载药角膜接触镜能维持其原有的透明度,虽然离子渗透性下降,透氧性轻度下降,但并不影响角膜接触镜的佩戴使用。该研究成果尚有待于深入探究凝胶中维生素E的微观结构,临床应用中的舒适度、活动度等。这种方法也被用于利多卡因、布比卡因、丁卡因、半胱胺、左氧氟沙星、洗必泰、多佐胺等药物的装载^[2-6]。

二、官能团引入法

通过将能与药物相互作用的官能团引入水凝胶是角膜接触镜实现载药的另一种方式。官能团能与可质子化或疏水性分子结合,是水凝胶与药物结合的位点。生理条件下,泪液中的离子与药物竞争水凝胶的离子基团,从而释放药物。阳离子单体,例如甲基丙烯酸酯丙基三甲基氯化铵(MAPTAC)通过离子交换作用来增强阴离子药物甘菊蓝的负载能力,同时延长药物释放时间。由甲基丙烯酸羟乙酯(HEMA)和MAPTAC组成的水凝胶在释药前后大小发生了变化,这一缺陷可通过在其侧链中加入阴离子官能团得以改进。有研究者使用阴离子单体2-甲基丙烯酸酯氧基乙基磷酸酯将阳离子药物茶啞啉引入pHEMA角膜接触镜中,并将其体外缓释时间延长到14h,但含水量、透氧性、生物相容性及在体实验研究目前尚缺乏数据^[13]。

同时应用几种官能团的研究也见报道。甲基丙烯酸疏水单体3-(三甲氧基甲硅烷基)丙酯与离子单体N,N-二甲基氨基乙基甲基丙烯酸酯的组合提高了角膜接触镜上胰岛素和鱼精蛋白的装载并延长其释放。在pHEMA角膜接触镜中引入4-乙烯基-吡啶(VP)和N-(3-氨基丙基)甲基丙烯酸酯(APMA)官能团能增加布洛芬(多达10倍)和双氯芬酸(多达20倍)的载药量,布洛芬持续释放达24h,双氯芬酸持续释放达1周^[14]。

三、载药胶体颗粒引入法

该方法将负载药物的胶体颗粒(纳米颗粒,脂质体等)装载于角膜接触镜的基质中。胶体颗粒含有

大量药物,并在聚合过程中分散于角膜接触镜的材料中。纳米胶囊防止药物分子与聚合物相互作用,并给药物释放提供阻力。药物首先必须通过纳米颗粒扩散,穿透颗粒表面以达到水凝胶基质。因此,负载有胶体纳米颗粒的角膜接触镜能长时间地缓释药物。

制备载有纳米颗粒/脂质体的角膜接触镜有两种方法。最常见的是制备胶体颗粒后将其装载于角膜接触镜的基质中。有研究通过单一乳液溶剂蒸发法制备了聚乳酸/聚乙醇酸共聚物(PLGA)纳米粒,并将纳米粒装载于角膜接触镜的基质中^[15]。载药(泼尼松龙)纳米粒和负载纳米粒的角膜接触镜均能实现药物24h内的缓释,泼尼松龙的释放量分别为42.3%和10.8%,说明载有纳米粒的角膜接触镜能有效延缓药物的释放。在该项研究中,载药型角膜接触镜与对照组(未载有纳米粒的角膜接触镜)相比,水合作用减少了2%,透光率下降了8%。因此,其临床应用的可行性仍需进一步研究。Maulvi等^[16]通过使用不同环孢菌素与Eudragit S100质量比的准乳液溶剂扩散技术制备纳米颗粒,并将其装载于角膜接触镜上。结果显示当环孢菌素:Eudragit=1:1时,角膜接触镜的体外药物缓释达到156h,其光学和物理性质不受影响。在体研究显示环孢菌素在泪液中持续释放达336h。另一项关于角膜接触镜中载有包封噻吗洛尔纳米颗粒的研究,将药物释放持续时间从1~2h提高到约2~4周^[17]。其药物转运机制是水解噻吗洛尔与纳米颗粒间形成的酯键,酯水解的速率是药物缓释的关键。此外,关于载有利多卡因纳米颗粒和脂质体的角膜接触镜、载有环丙沙星脂质体的角膜接触镜的研究,均证实这种方法能有效延长药物释放时间^[18-20]。

另一种制备载有纳米颗粒/脂质体角膜接触镜的方法是通过向聚合混合物中加入表面活性剂原位产生纳米颗粒和(或)纳米畴一步完成。表面活性剂与聚合物基质相互作用并形成胶束聚集体,从而在凝胶内形成疏水部位,疏水性药物优先分配到这些部位中,因此能延缓药物的释放。Kapoor等^[21]采用这种方法研制出含Brij表面活性剂的pHEMA水凝胶角膜接触镜。这种角膜接触镜可以释放达20天治疗剂量的疏水性药物环孢菌素A,并且其物理和光学性能适合临床应用。角膜接触镜中的Brij表面活性剂也同时释放,其平均释放量约为30mg/d。据既往对Brij表面活性剂的毒理学研究,这个浓度的毒性可以忽略,因为即使在高浓度(20mg/ml)的情况下,也不会

对眼表造成毒性不良反应。由于 pHEMA 水凝胶角膜接触镜的护理需通过清洗除去蛋白和脂质沉积物,清洗过程对于环孢菌素 A 释放的影响有待进一步研究。

除了分散纳米载体之外,载有药物的纳米载体(纳米颗粒或脂质体)可以固定在预先官能化的角膜接触镜表面上。为了将左氧氟沙星脂质体固定在角膜接触镜上,先将聚乙烯亚胺共价结合到角膜接触镜表面的羟基上,随后通过碳化二亚胺将 N-羟基琥珀酰亚胺-聚乙二醇(PEG)-生物素分子附着在表面的胺基上,再将中性抗生物素蛋白结合到聚乙二醇-生物素层上。含有生物素化的 PEG 脂质体便连接于中性抗生物素蛋白上。不断添加中性抗生物素蛋白和脂质体便可以形成多层结构^[22]。含有左氧氟沙星脂质体的角膜接触镜具有良好的生物相容性。包含 2 层脂质体的角膜接触镜的药物缓释时间为 30h,而载有 5 或 10 层脂质体的左氧氟沙星释放时间可达 120h。但这种设计的缺陷是多层脂质体的结构可影响角膜接触镜的透氧性和二氧化碳渗透性,限制了其临床应用。

四、分子印迹法

水凝胶的分子印迹法是一项较新的技术。该技术是在药物存在下聚合官能团,聚合后去除药物从而产生独特的空腔。当空腔暴露于药物(通常是将水凝胶浸入到含有药物的溶液)中,空腔中的官能团能与药物产生非共价作用。通过分子间特异性作用,可以改变水凝胶中药物的装载和释放。研究证实分子印迹法增加负载药物的能力,并延长水凝胶的药物缓释时间^[23]。药物缓释后,角膜接触镜水凝胶保留官能团,再次浸泡仍能实现药物与官能团的连接。不同官能团的使用会影响药物装载能力及水凝胶与水溶性药物的结合特性。药物与分子印迹聚合物的关系及药物的释放可通过调整官能团的成分、官能团的浓度、药物与官能团的比例及聚合条件不断完善。同时,药物释放受到识别位点的数量及多样性的影响。此外,药物和分子印迹聚合物间的作用强度在药物的装载和释放中起着重要作用。

在聚合过程中,官能团与药物间的作用各不相同,因此,研究中有时混合应用不同的官能团来提高载药量。在一项含 5% 交联单体 PEG200DMA、92% 骨架官能团 HEMA 和 3% 其他官能团的富马酸酐替芬分子印迹研究中,与未经分子印迹组相比,药物的装载量提高了 4 倍。Venkatesh 等^[24]证实通过分子印迹法可将富马酸酐替芬与 poly(AA-co-AM-co-

co-NVP-co-HEMA-co-PEG200DMA)的结合能力提高 8 倍。在另一项研究中,使用分子印迹法将双氯芬酸的载药量提高了 269%。分子印迹法还可用来提高角膜接触镜上诺氟沙星、氢化泼尼松、乙酰唑胺、透明质酸等药物的载药量。

有研究者对溴莫尼定分子印迹的角膜接触镜水凝胶进行了研究^[25]。这种水凝胶由甲基丙烯酸羟乙酯作为支柱结构,甲基丙烯酸(MAA)、甲基丙烯酰胺(MAAM)和 4-乙烯吡啶(4VP)作为官能团,乙二醇二甲基丙烯酸酯(EGDMA)作为交联剂制成。在这项研究中,与未经处理的材料相比,分子印迹技术显著增加水凝胶对溴莫尼定的负载量,其中溴莫尼定:MAA=1:8 的比例展现出更佳的载药量和控释时间,证实分子印迹技术在提高水凝胶的药物装载和持续缓释能力方面具有重要的作用。

分子印迹法制备的载药型角膜接触镜在载药量及药物控释方面展现出空前的优势,是一种全新的药物装载方法,具有治疗各类眼部疾病的巨大潜能。目前应用分子印迹技术制备载药型角膜接触镜尚处在早期实验阶段,其临床应用仍有待于开展深入的基础实验和临床前研究。

五、其他方法

Ciolino 等^[26]通过紫外聚合法将 pHEMA 涂覆于含有环丙沙星的 PLGA 薄膜上制备角膜接触镜材料,可持续释放药物超过 4 周。研究发现,可通过改变药物与 PLGA 的比例或使用的 PLGA 的分子量来控制药物释放速率。从角膜接触镜中释放的环丙沙星在所有时间点都能有效抑制金黄色葡萄球菌。这种接触镜的不足在于释放初期仍具有突释现象,可能形成眼内药物浓度的波动及毒性不良反应。

Xu 等^[27]研制出含有 β -环糊精(pHEMA/ β -CD)的聚(2-羟乙基甲基丙烯酸酯)水凝胶用于装载药物,并将葛根素装载于 pHEMA/ β -CD 水凝胶上,评估水凝胶的药物负载能力、离体和在体葛根素释放情况。兔眼实验中,载有葛根素的 pHEMA/ β -CD 水凝胶角膜接触镜组的泪液平均药物停留时间明显大于 pHEMA 角膜接触镜组和 1% 葛根素滴眼液组。此外,pHEMA/ β -CD 角膜接触镜组的房水药物生物利用度高于葛根素滴眼液组。研究证实,pHEMA/ β -CD 水凝胶角膜接触镜可通过角膜有效地输送葛根素。

六、展望

在角膜接触镜上装载各类药物以防治各种眼部

疾病具有广阔的应用前景。药物浸泡、官能团引入、载药胶体颗粒引入及分子印迹等方法都是对载药型角膜接触镜研发的积极探索,是最终研发理想的药物缓释型角膜接触镜的必经之路。药物的装载量、释放速率、眼内药物浓度均须根据使用药物的不同,临床所需缓释时间、缓释浓度的要求做相应调整;同时药物的释放不能对眼内正常细胞组织产生毒性不良反应;药物装载需确保角膜接触镜的理化性能不受影响。而最重要的一点,载药型角膜接触镜的使用对于相应的眼部疾病防治必须确实有效。目前正在研究阶段的载药型角膜接触镜各具优点及缺陷,理想的药物缓释型角膜接触镜的出现需要各国学者和临床医生共同探索和努力。

参考文献

- 1 Pimenta AF, Ascenso J, Fernandes JC, *et al.* Controlled drug release from hydrogels for contact lenses: drug partitioning and diffusion[J]. *Int J Pharm*, 2016, 515(1-2): 467-475
- 2 Paradiso P, Serro A, Saramago B, *et al.* Controlled release of antibiotics from vitamin E - loaded silicone - hydrogel contact lenses[J]. *J Pharm Sci*, 2016, 105(3): 1164-1172
- 3 Peng CC, Ben - Shlomo A, Mackay EO, *et al.* Drug delivery by contact lens in spontaneously glaucomatous dogs [J]. *Curr Eye Res*, 2012, 37(3): 204-211
- 4 Hsu KH, Carbia BE, Plummer C, *et al.* Dual drug delivery from vitamin E loaded contact lenses for glaucoma therapy[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2015, 94: 312-321
- 5 Hsu KH, Fentzke RC, Chauhan A. Feasibility of corneal drug delivery of cysteamine using vitamin E modified silicone hydrogel contact lenses[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2013, 85(3 Pt A): 531-540
- 6 Peng CC, Burke MT, Chauhan A. Transport of topical anesthetics in vitamin E loaded silicone hydrogel contact lenses [J]. *Langmuir*, 2012, 28(2): 1478-1487
- 7 Yang M, Yang Y, Lei M, *et al.* Experimental studies on soft contact lenses for controlled ocular delivery of pirfenidone: in vitro and in vivo [J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(9): 3538-3543
- 8 Kim J, Chauhan A. Dexamethasone transport and ocular delivery from poly(hydroxyethyl methacrylate) gels[J]. *Int J Pharm*, 2008, 353(1-2): 205-222
- 9 Karlgard CC, Wong NS, Jones LW, *et al.* In vitro uptake and release studies of ocular pharmaceutical agents by silicon - containing and p - HEMA hydrogel contact lens materials[J]. *Int J Pharm*, 2003, 257(1-2): 141-151
- 10 Li CC, Chauhan A. Ocular transport model for ophthalmic delivery of timolol through p - HEMA contact lenses [J]. *J Drug Delivery Sci Technol*, 2007, 17(1): 69-79
- 11 Kim J, Conway A, Chauhan A. Extended delivery of ophthalmic drugs by silicone hydrogel contact lenses[J]. *Biomaterials*, 2008, 29(14): 2259-2269
- 12 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

- 13 Sato T, Uchida R, Tanigawa H, *et al.* Application of polymer gels containing side - chain phosphate groups to drug - delivery contact lenses[J]. *J Appl Polymer Sci*, 2005, 98(2): 731-735
- 14 Andrade - Vivero P, Fernandez - Gabriel E, Alvarez - Lorenzo C, *et al.* Improving the loading and release of NSAIDs from pHEMA hydrogels by copolymerization with functionalized monomers[J]. *J Pharmaceut Sci*, 2007, 96(4): 802-813
- 15 ElShaer A, Mustafa S, Kasar M, *et al.* Nanoparticle - laden contact lens for controlled ocular delivery of prednisolone: formulation optimization using statistical experimental design[J]. *Pharmaceutics*, 2016, 8(2): E14
- 16 Maulvi FA, Choksi HH, Desai AR, *et al.* pH triggered controlled drug delivery from contact lenses: Addressing the challenges of drug leaching during sterilization and storage[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2017, 157: 72-82
- 17 Jung HJ, Chauhan A. Temperature sensitive contact lenses for triggered ophthalmic drug delivery [J]. *Biomaterials*, 2012, 33(7): 2289-2300
- 18 Sharma M, Bhowmick R, Gappa - Fahlenkamp H. Drug - loaded nanoparticles embedded in a biomembrane provide a dual - release mechanism for drug delivery to the eye[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2016, 32(9): 565-573
- 19 Gulsen D, Li CC, Chauhan A. Dispersion of DMPC liposomes in contact lenses for ophthalmic drug delivery[J]. *Curr Eye Res*, 2005, 30(12): 1071-1080
- 20 Jain RL, Shastri JP. Study of ocular drug delivery system using drug - loaded liposomes[J]. *Int J Pharm Investig*, 2011, 1(1): 35-41
- 21 Kapoor Y, Thomas JC, Tan G, *et al.* Surfactant - laden soft contact lenses for extended delivery of ophthalmic drugs[J]. *Biomaterials*, 2009, 30(5): 867-878
- 22 Danion A, Brochu H, Martin Y, *et al.* Fabrication and characterization of contact lenses bearing surface - immobilized layers of intact liposomes[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2007, 82(1): 41-51
- 23 Mohajeri SA, Sajadi Tabassi SA, Hassanpour MM, *et al.* Preparation of a pH - sensitive pantoprazole - imprinted polymer and evaluation of its drug - binding and - releasing properties[J]. *Scie China - Chem*, 2014, 57(6): 857-865
- 24 Venkatesh S, Saha J, Pass S, *et al.* Transport and structural analysis for controlled of molecular imprinted hydrogels drug delivery[J]. *Eur J Pharmaceut Biopharmaceut*, 2008, 69(3): 852-860
- 25 Omranipour HM, Sajadi Tabassi SA, Kowsari R, *et al.* Brimonidine imprinted hydrogels and evaluation of their binding and releasing properties as new ocular drug delivery systems [J]. *Curr Drug Deliv*, 2015, 12(6): 717-725
- 26 Ciolino JB, Hoare TR, Iwata NG, *et al.* A drug - eluting contact lens [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(7): 3346-3352
- 27 Xu J, Li X, Sun F. Cyclodextrin - containing hydrogels for contact lenses as a platform for drug incorporation and release[J]. *Acta Biomater*, 2010, 6(2): 486-493

(收稿日期:2017-09-27)

(修回日期:2017-10-03)