

眼用药物药代动力学模型研究进展

林子衿, 刘晓东

引用: 林子衿, 刘晓东. 眼用药物药代动力学模型研究进展. 国际眼科杂志, 2024, 24(9): 1408-1415.

基金项目: 国家自然科学基金项目 (No.82073922)

作者单位: (210009) 中国江苏省南京市, 中国药科大学药学院药物代谢研究中心

作者简介: 林子衿, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 药物代谢动力学。

通讯作者: 刘晓东, 男, 毕业于中国药科大学, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 药理学和药动学. xdlou@cpu.edu.cn

收稿日期: 2024-02-29 修回日期: 2024-07-15

摘要

视力与生活质量息息相关。临床上倾向于使用侵入性较小的外用和全身给药方式治疗青光眼等眼部常见疾病。眼部许多的生理生化屏障包括泪液周转、角膜渗透、血-眼屏障等, 限制药物在眼部的渗透与分布, 造成眼内药代动力学特征不明确, 常用眼部房室模型来描述药物在眼内处置动力学。经典眼房室模型以角膜或玻璃体为中央室, 将眼部其他组织整体视为外周室, 而基于生理的药代动力学 (PBPK) 模型则引入眼部血流量变化、转运体对药物转运影响、血-眼屏障等因素, 可提供更多药物在眼部的处置细节, 有助于辅助眼用新药的开发和指导眼部疾病药物治疗。文章综述了不同给药方式时眼部用药的药代动力学特征, 经典房室模型和PBPK模型及其在临床眼部用药方案设计中的应用。

关键词: 眼用药; 眼药代动力学; 眼部生理结构; 屏障; 房室模型; 生理药代动力学模型

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2024.9.11

Research progress of pharmacokinetic model of ophthalmic drugs

Lin Zijin, Liu Xiaodong

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No.82073922)

Center of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Liu Xiaodong. Center of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, Jiangsu Province, China. xdlou@cpu.edu.cn

Received: 2024-02-29 Accepted: 2024-07-15

Abstract

• Vision is closely tied to quality of life. Traditional drug

delivery routes for clinical therapy of key ocular diseases, such as glaucoma, are topical and systemic administrations, which are less invasive but often face some physiological barriers such as tear film turnover, corneal penetration, and blood-ocular barrier. These barriers may limit penetration and distribution of ophthalmic drugs, resulting in limitation of information about pharmacokinetic characteristics of drugs in human eye. To address this, some ocular based compartmental models, including classical ocular compartmental model and physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model, have been established to illustrate dispositions of drugs in eyes. For classical ocular compartmental model, cornea or vitreous humor serves as central compartment and other ocular tissues are identified as peripheral compartments. The PBPK model, incorporating dynamic factors such as changes in ocular blood flow, effects of transporters, blood-ocular barrier, may characterize complex ocular physiology structure and dispositions of drugs in eyes. These models can contribute to development of new ophthalmic drugs and therapy strategies for ocular diseases. Here, the characteristics of drugs in eye following administrations via various routes, general ocular compartmental model and PBPK model as well as their applications in the development of new ophthalmic drugs and drug regimen for ocular diseases are reviewed.

• KEYWORDS: ophthalmic agent; ocular pharmacokinetics; ocular physiological structure; barrier; compartmental model; physiologically based pharmacokinetic model

Citation: Lin ZJ, Liu XD. Research progress of pharmacokinetic model of ophthalmic drugs. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024, 24(9): 1408-1415.

0 引言

眼睛作为人体最重要的感官器官之一, 在人类生活中扮演着至关重要的角色。它不仅是视觉的主要器官, 还涉及到平衡、方向感知等多方面的生理功能^[1]。眼睛在结构上精密且复杂, 易受到各种疾病的影响, 这些疾病可能导致视力下降, 甚至完全失明。眼部常见疾病包括白内障、青光眼、葡萄膜炎、糖尿病视网膜病变、老年黄斑水肿等, 其中青光眼致盲率达 9.6%^[2], 白内障致盲率高达 51%^[3]。

临床上常用的眼部治疗药物包括散瞳药、青光眼治疗药、抗感染药、抗炎药, 每一类中不同药物的临床给药方式可能不同, 其产生的药效和不良反应程度均可能不同。散瞳药物一般以眼药水形式使用, 由于其药理作用广泛, 若使用不当, 患者会出现一系列的不良反应, 包括畏光、视物

模糊、眼压升高等^[4-5]。青光眼是一种神经退行性疾病,常与眼压升高相关^[6],临床使用前列腺素衍生物、 β 肾上腺素受体阻滞剂等药物进行治疗,然而前列腺素类似物可能导致不可逆的虹膜色素沉着、睫毛生长增加等局部副作用^[7-8]; β 肾上腺素受体阻滞剂和碳酸酐酶抑制剂易加重心血管负担^[9-10]。眼部感染在眼科疾病中占较大比例,有研究表明加载多黏菌素 B 及相关抗菌肽的印迹隐形眼镜可有效抑制铜绿假单胞菌角膜炎的发病率^[11];治疗肺移植后患有内源性曲霉菌眼内炎的患者,采用玻璃体内注射伏立康唑可减轻眼内炎症^[12]。抗炎药皮质类固醇分为肾上腺糖皮质激素和盐皮质激素,其中主要使用糖皮质激素,临床研究表明结膜下注射甲泼尼龙可有效减轻术后引起的前房炎症^[13];前房给予地塞米松混悬液有助于预防白内障手术后眼内炎症相关并发症^[14];地塞米松玻璃体植入物可有效治疗由分支或中央视网膜静脉阻塞引起的黄斑水肿和非感染性后葡萄膜炎^[15]。然而,使用长效糖皮质激素如地塞米松乙酮或全身给药时间过长,可能引起骨质疏松、消化系统溃疡、造血功能障碍等^[13]一系列副作用。

传统的给药途径一般分为用于治疗眼前节疾病的局部给药和治疗眼后节疾病的全身给药等非侵入式给药途径。这种给药途径安全且患者依从性高。然而,由于结膜、角膜等眼屏障存在,局部给药途径产生的药效受限于药物在眼部的生物利用度和渗透能力;全身给药需给予较高药物浓度以达到预期的药效,这会导致药物在全身组织中分布和积累,从而引起不期望的副作用。随着技术的发展,临床开发了前房注射、玻璃体内注射、结膜下给药等侵入式给药途径。这些途径虽然可以克服生物利用度低这一缺陷,但是可能会引起眼部并发症和毒性作用。

鉴于眼组织结构独特复杂,给药方式多样,使得眼药代动力学比全身药代动力学更为复杂,因此全面认识眼组织屏障生理特性,有助于开发眼药代动力学模型。本文旨在综述不同给药方式下眼用药物暴露量、药代动力学特性、房室模型以及生理药代动力学(physiologically based pharmacokinetic, PBPK)模型,以支持临床眼部用药方案设计及剂量调整。

1 眼内药物处置

1.1 不同给药方式下药物暴露量变化 眼部给药途径一般由发病部位决定,旨在使眼部靶组织药物暴露量满足预期疗效所需浓度。眼前节疾病一般采用局部给药途径,例如眼表递送(包括滴眼液、眼药膏、眼科悬浮液等)、前房注射等^[16]。使用滴眼液时,泪液中药物暴露量往往最高,可能是由给药部位决定;前房注射和结膜下给药时,房水中药物浓度往往最高。眼后节疾病一般采用玻璃体内注射、静脉给药等。在这种给药途径下,玻璃体内药物暴露量往往最高。不同给药方式下药物在眼部的暴露量,曲线下面积(AUC)见表 1^[17-26]。

1.2 眼部生理因素对药物处置影响 眼部独特的结构导致治疗药物生物利用度低,且易发生全身副作用。因此,了解眼部生理结构及其对药物处置影响,对于提高眼部用药的生物利用度和疗效起到关键作用。

眼前节给药面临的主要限速步骤包括泪液周转(tear

film turnover)、角膜的渗透限制和血-房水屏障(blood-aqueous barrier, BAB)^[27]。泪液周转是阻碍滴眼液或眼膏等药物递送的主要屏障,由于泪膜的更新和眼泪的增加,药物迅速从眼前表面清除。研究表明,眼部外涂抹溶液中仅有 1%-5% 能够进入眼内^[28]。角膜是眼前节的外透明组织,由 5 至 6 层的鳞状非角化细胞组成,其间紧密连接限制了分子的渗透性^[29]。房水是由睫状体产生的,流经后房、瞳孔、前房,最后通过小梁网和脉络膜静脉窦排出,房水循环决定了药物在眼内的分布情况^[30],其中 BAB 通过虹膜毛状毛细血管限制药物从血液到房水的运动。

眼后节给药面临的主要屏障是血-视网膜屏障(blood-retinal barrier, BRB)。BRB 分为血-视网膜内屏障(inner blood-retinal barrier, iBRB)和血-视网膜外屏障(outer blood-retinal barrier, oBRB)。iBRB 由紧密连接的微血管内皮细胞组成, oBRB 由具有孔状结构的脉络膜和紧密单层结构的色素上皮层组成,内外层的结构特点提示经全身途径给药的药物分子在眼内分布受限。

除此以外, BAB 上表达有 MDR1、ABCG2 等外排转运体^[29], BRB 上表达 MRP1 和 BCRP 等外排转运体及 OCT3 和 OAT3 等有机离子转运体^[31-34]见表 2,这些转运体对底物药物进行转运并影响药物在眼内分布。

1.3 药物的理化性质及剂型对其眼内处置影响 药物的理化性质如脂溶性、溶解度、分子大小、电荷等,均会影响药物在眼内不同结构的处置,其也部分决定了药物剂型及给药途径^[35]。

眼前节给药时,药物理化性质主要影响其在角膜内的渗透情况。角膜主要由上皮基质和内皮组成。角膜上皮基质的高度亲水性限制了大多数亲脂性分子的眼部吸收,而角膜内皮的主要成分是磷脂,对电离子几乎不可渗透;角膜还会限制大分子药物的渗透^[36]。因此,高度亲水或亲脂的药物经由眼前节给药途径(例如滴眼液和眼部混悬液)治疗时,生物利用度较差。为提高眼前节给药的生物利用度,研究者开发药物新剂型以提高药物递送效率。如为解决橙皮素水溶性较差、组织渗透性较差的弊端^[37], Zhang 等^[38]将橙皮素以胶束包裹,提高了其在眼部的生物利用度,并显著提高了抗菌活性。

眼后节给药时,药物理化性质主要影响其在巩膜基质的渗透情况。巩膜外基质存在胶原纤维和糖蛋白,亲水性分子具有较好的渗透性。然而巩膜对亲水性分子渗透的抵抗能力较差,此处的药物浓度不易维持^[39]。因此,亲水性的药物经由巩膜外给药治疗时,由于停留时间较短,生物利用度较差。Su 等^[40]用脂质体封装了水溶性抗感染药物组合莫西沙星和地塞米松,通过药物缓释,增加与巩膜的接触时间,同时还保留两种药物的通透有效性,可更好的发挥抗菌和抗炎疗效。

2 眼药动力学模型

2.1 经典的房室模型

2.1.1 房室模型建立 经典的房室模型将眼睛视为一个系统,可将眼内关键目标组织划分为一个或多个独立单元,通过建立一个数学模型模拟药物在眼内的吸收、分布、代谢、排泄过程,从而可以定量分析药物在眼内的动态过程。在描述药物眼部处置的房室模型中,房室数量通常是根

表1 不同给药方式药物在眼部的暴露量

给药途径	药物(剂量/单眼)	种属	AUC或C _{max}	
眼前节给药	滴眼液	20 mmol/L 阿替洛尔(25 μL) ^[17]	新西兰兔 AUC _{泪液} = 71720 min/(nmol·g) AUC _{角膜} = 4014 min/(nmol·g) AUC _{房水} = 19.6 min/(nmol·g)	
		0.6%贝西弗沙星眼用混悬液(50 μL) ^[18]	荷兰带兔和 新西兰复合兔 AUC _{泪液} = 3240 h/(μg·g) AUC _{角膜} = 8.6 h/(μg·g) AUC _{房水} = 2.1 h/(μg·g)	
			蟹猴 AUC _{泪液} = 6440 h/(μg·g) AUC _{角膜} = 12.4 h/(μg·g) AUC _{房水} = 2.1 h/(μg·g)	
	新西兰兔 AUC _{泪液} = 28322.9 h/(ng·g) AUC _{角膜} = 12532.3 h/(ng·g) AUC _{房水} = 132.3 h/(ng·mL)			
	前房注射	1 mmol/L 阿替洛尔(5 μL) ^[17]	新西兰兔 AUC _{虹膜-睫状体} = 9939 min/(nmol·mL) AUC _{房水} = 28711 min/(nmol·mL)	
		结膜下给药	40 mg/mL 庆大霉素(0.5 mL) ^[20]	荷兰带(色素)兔 C _{玻璃体} = 1.4 μg/(g·mL) C _{房水} = 26.4 μg/(g·mL)
	200 mg/mL 氨基甙(0.5 mL) ^[20]		荷兰带(色素)兔 C _{玻璃体} = 2.6 μg/(g·mL) C _{房水} = 89 μg/(g·mL)	
	眼后节给药	玻璃体内注射	60 mg/mL 双氯芬酸(25 μL) ^[21]	新西兰兔 AUC _{玻璃体} = 238.4 h/(mg·mL)
			40 mg/mL 阿柏西普 ^[22]	新西兰兔 C _{玻璃体} = 989 μg/mL C _{房水} = 12.9 μg/mL
			12.5 mg/mL ranibizumab(50 μL) ^[23]	新西兰兔 AUC _{玻璃体} = 4927 day/(μg·mL) AUC _{房水} = 286.3 day/(μg·mL)
脉络膜注射		40 mg/mL 曲安奈德(100 μL) ^[24]	新西兰兔 AUC _{玻璃体} = 7760000 day/(ng·mL) AUC _{房水} = 8500 day/(ng·mL)	
		40 mg/mL 曲安奈德(100 μL) ^[24]	新西兰兔 AUC _{玻璃体} = 3460000 day/(ng·mL) AUC _{房水} NA	
全身给药		耳缘静脉给药	2 mg/mL 布林佐胺(0.75 mg/kg) ^[25]	新西兰兔 C _{全血} = 2990 μg/mL C _{房水} < 2.5 μg/mL C _{虹膜-睫状体} = 78.7 ng/mL
			109 μCim/mg rabFab(1 mg) ^[26]	新西兰兔 AUC _{血清} = 1060 day/(ng·mL) AUC _{玻璃体} = 91.4 day/(ng·mL) AUC _{房水} = 110 day/(ng·mL)

表2 转运体在人血-眼屏障上的表达情况

转运体	表达部位		转运底物
	BRB	BAB	
ABC 转运体			
ABCB1/MDR1	√(基底侧)	√	环孢素 A、维拉帕米、奎尼丁
ABCG2/BCRP	√(腔侧)	√(基底侧)	阿霉素、米托蒽醌、多柔比星
ABCC1/MRP1	√		荧光素、阿霉素、长春碱
ABCC4/MRP4	√		对氨基马尿酸、苜青霉素、荧光素
ABCC5/MRP5	√		甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶
SLC 转运体			
SLC22A3/OCT3	√		对氨基马尿酸、6-巯基嘌呤
SCL22A8/OAT3	√(基底侧)		对氨基马尿酸
SLCO1A2/OATP-A		√(基底侧)	非索非那定、匹伐他汀、瑞舒伐他汀
SLC7A5/LAT1	√		左旋多巴、加巴喷丁
SLC2A1/GLUT1	√(基底侧)		D-葡萄糖

经验或实验合理推导出来的,目前研究较多的是二房室和三房室模型。

Pospisil 等^[41]建立了以角膜(2)为中央室的三房室模型,模型结构见图 1,包含给药部位结膜囊(1)、角膜前基

质(2)、角膜后基质(3)。使用如下方程[Eq.(1)-(3)]拟合药代动力学数据,公式中 C_1 、 C_2 、 C_3 表示药物在对应房室中的浓度; k_{12} 、 k_{23} 、 k_{32} 表示药物在各房室间的分布速率常数; k_{10} 、 k_{20} 表示药物在对应房室的消除速率常数。模拟预测结膜囊给药时,药物在眼内各组织的暴露量,用 13 种 β -受体阻断剂进行模型确证,模拟得出达峰时间和最大峰浓度均与实验值相符。

$$d C_1/dt = - (k_{10} + k_{12}) \times C_1 \#Eq \quad (1)$$

$$d C_2/dt = k_{12} \times C_1 + k_{32} \times C_3 - (k_{23} + k_{20}) \times C_2 \#Eq \quad (2)$$

$$d C_3/dt = k_{23} \times C_2 - k_{32} \times C_3 \#Eq \quad (3)$$

2.1.2 案例分析 Lee 等^[42] 建立以玻璃体(2)为中央室的三房室模型,其模型结构包括给药部位结膜下腔(1)、玻璃体(2)、外周分布室(3),模拟预测结膜下注射不同剂量的泼尼松龙在玻璃体内的浓度变化情况。

Amrite 等^[43] 建立以角膜为中央室的二房室模型,其模型结构包含给药部位眼周组织(1)、角膜(2),见图 2,其中还在眼周组织前添加了一个药物制剂释放过程,其释放速率常数以 k_{rel} 表示。模拟了眼周给予塞来昔布混悬液制剂在角膜内浓度,并用实验值验证模型,拟合结果表明,相关性良好($r=0.99$)。

Ranta 等^[44] 建立以玻璃体为中央室的二房室模型,其模型结构包括给药部位眼周组织(1)、玻璃体(2),模拟预测了 FITC-dextran (70 kDa) 在玻璃体内的浓度变化,并利用公式[Eq.(4)]计算药物眼内生物利用度。模拟结果表明,使用缓释药物及延长药物在作用部位停留时间均可增加生物利用度。

$$BA_v = k_{12} / (k_{12} + k_{10}) \times 100\% \#Eq \quad (4)$$

由于全身给药副作用的存在,建立血浆药物浓度与眼内特定结构的浓度之间的定量关系,可以指导临床给药剂量的制定以减少全身给药产生的眼部副作用,以及眼部疗

效最大化。McLaren 等^[45] 建立了全身给药的三房室模型,在经典眼部房室模型的基础上增加了药物从眼部结构到血液的分布过程,其模型结构见图 3,包含血液室、虹膜(1)、前房室(2)、角膜(3)。使用如下方程[Eq.(5)-(8)]拟合药代动力学数据,公式中 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_p 分别表示药物在对应房室中的浓度和血浆药物浓度; k_{12} 、 k_{21} 、 k_{23} 、 k_{32} 表示药物在各房室间的分布速率常数; k_{10} 、 k_f 、 k_d 表示药物在组织和血液间的分布速率常数; r 表示角膜基质蛋白结合率。模拟预测兔体内静脉注射荧光素在前房中的浓度,并证明可以成功外推至人体中。

$$d C_1/dt = k_d \times C_p - k_{10} \times C_1 - k_{12} \times C_1 + k_{21} \times C_2 \#Eq \quad (5)$$

$$d C_2/dt = k_{12} \times C_1 - k_{21} \times C_2 - k_f \times C_2 - k_{23} \times C_2 + k_{32} \times C_3 \#Eq \quad (6)$$

$$d C_3/dt = k_{23} \times C_2 - k_{32} \times C_3 \#Eq \quad (7)$$

$$k_{32} = k_{23} \times V_3 \times r / V_2 \#Eq \quad (8)$$

Vellonen 等^[46] 简化上述模型,建立了一个全身给药的二房室模型,仅包含血液室、玻璃体(1),其中还添加了一个代表全身其他组织的房室。模拟了全身给予人体头孢西丁在玻璃体内分布,并且证明模型结果与实验数据值相符,给予人体 1 g 头孢西丁,12 h 后预测其 AUC 为 15 h/($\mu\text{g} \cdot \text{mL}$),其真实实验值为 14 h/($\mu\text{g} \cdot \text{mL}$);给予人体 2 g 头孢西丁,12 h 后预测其 AUC 为 32 h/($\mu\text{g} \cdot \text{mL}$),其真实实验值为 22 h/($\mu\text{g} \cdot \text{mL}$)。结果显示,真实值与预测值接近,说明全身给药模型建立准确。

2.2 生理药代动力学模型

2.2.1 PBPK 模型建立 PBPK 模型将房室与特定眼部结构联系起来,赋予房室解剖学和生理学意义,通过将各结构间的生理生化转化过程纳入房室模型中,以优化经典的眼部房室模型。PBPK 模型涉及的药物处置过程更接近

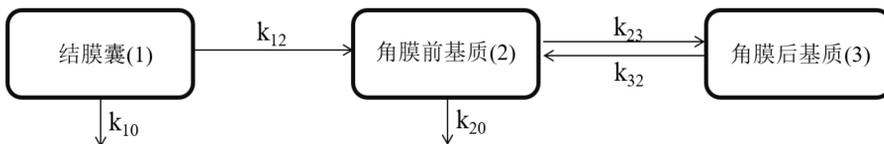


图 1 经典的眼部房室模型。

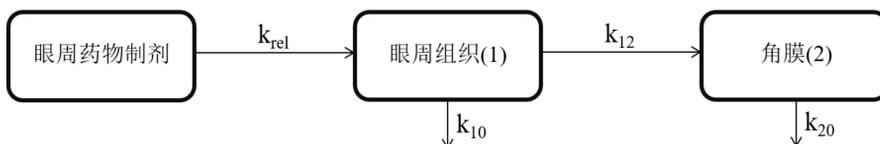


图 2 包含药物制剂释放过程的眼部房室模型。

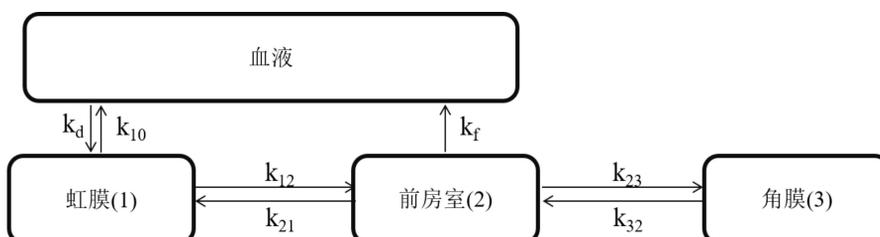


图 3 全身给药的眼部房室模型。

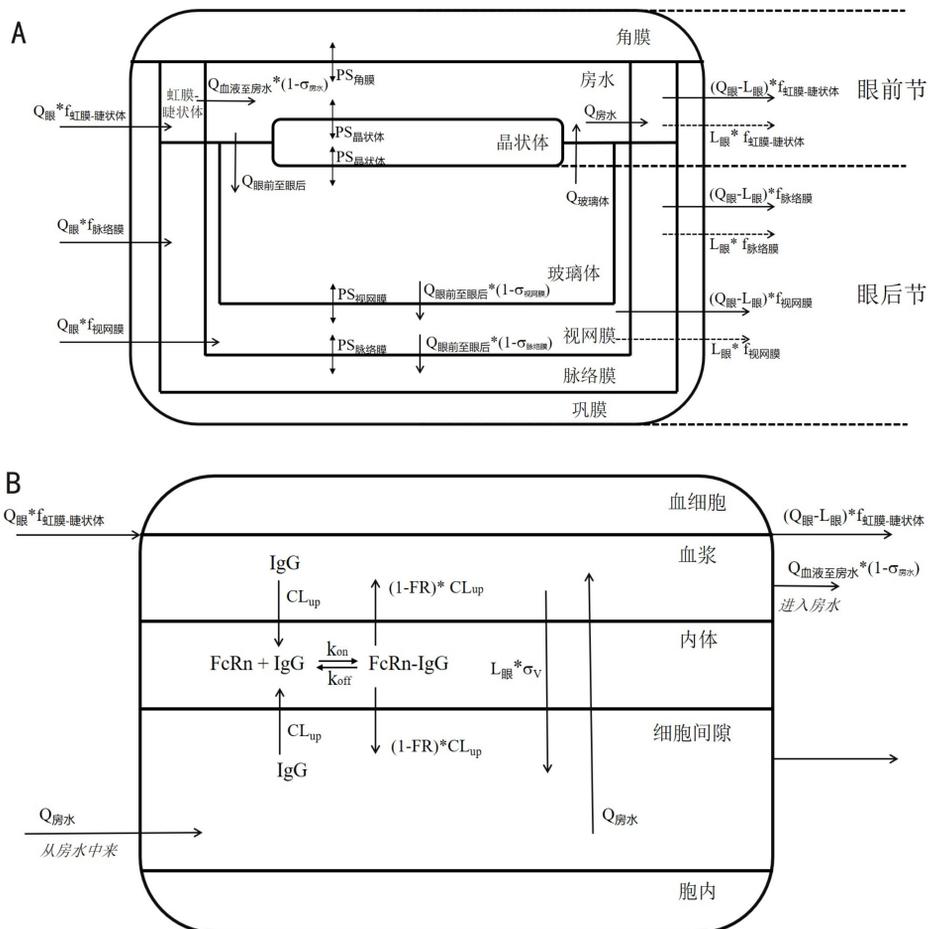


图4 眼部生理药代动力学模型结构图 A:眼部PBPK模型;B:以虹膜-睫状体为例的血管PBPK模型。

生理过程,尽管该模型建立数学方程的过程复杂,但可以更好地指导临床眼药使用,优化眼药给药方案。

Bussing等^[47]建立了一个全眼PBPK模型(图4),将眼部重要结构设为房室并与血液或组织液(房水)相连,包括角膜室、虹膜-睫状体室、房水室、晶状体室、玻璃体室、视网膜室、脉络膜室。该模型模拟药物在全眼流动过程,其中与血液接触的眼部结构也与血液室建立模型结构,包括虹膜-睫状体室、视网膜和脉络膜,以表征药物在血液和眼部结构之间的药物转运过程。眼房水室液体对流也被纳入房室中,虹膜-睫状体室产生的房水,流入房水室中($Q_{\text{血液至房水}}$),可经巩膜静脉窦消除($Q_{\text{房水至血液}}$),也可流入玻璃体室($Q_{\text{眼前至眼后}}$)。玻璃体室内液体可流入视网膜($Q_{\text{眼前至眼后}}$)随后进入脉络膜,也可在房水室($Q_{\text{玻璃体至房水}}$)和玻璃体室内循环。使用如下方程[Eq.(9)-(15)]拟合药代动力学数据分别计算角膜室、房水室、虹膜-睫状体室、晶状体室、玻璃体室、视网膜室和脉络膜室的动力学参数。模拟了兔眼玻璃体内注射单克隆抗体后眼内各结构浓度,并用实验值验证模型,拟合结果良好。眼组织生理参数^[47-48]见表3。

角膜室

$$dA_{\text{角膜}}/dt = (C_{\text{房水}} - C_{\text{角膜}}) \times PS_{\text{角膜}} \#Eq \quad (9)\#$$

房水室

$$dA_{\text{房水}}/dt = (C_{\text{角膜}} - C_{\text{房水}}) \times PS_{\text{角膜}} + (C_{\text{晶状体}} - C_{\text{房水}}) \times PS_{\text{晶状体}} + C_{\text{玻璃体}} \times Q_{\text{玻璃体至房水}} + C_{\text{虹膜-睫状体}} \times Q_{\text{血液至房水}} \times (1 - \sigma_{\text{房水}}) - C_{\text{房水}} \times (Q_{\text{房水至血液}} + Q_{\text{眼前至眼后}}) \#Eq \quad (10)\#$$

虹膜-睫状体室

$$dA_{\text{虹膜-睫状体}}/dt = (Q_{\text{眼}} \times f_{\text{虹膜-睫状体}}) \times C - (Q_{\text{眼}} - L_{\text{眼}}) \times f_{\text{虹膜-睫状体}} \times C_{\text{虹膜-睫状体}} - C_{\text{虹膜-睫状体}} \times Q_{\text{血液至房水}} \times (1 - \sigma_{\text{房水}}) + C_{\text{房水}} \times Q_{\text{房水至血液}} \#Eq \quad (11)$$

晶状体室

$$dA_{\text{晶状体}}/dt = (C_{\text{房水}} - C_{\text{晶状体}}) \times PS_{\text{晶状体}} + (C_{\text{玻璃体}} - C_{\text{晶状体}}) \times PS_{\text{晶状体}} \#Eq \quad (12)$$

玻璃体室

$$dA_{\text{玻璃体}}/dt = (C_{\text{视网膜}} - C_{\text{玻璃体}}) \times PS_{\text{视网膜}} + (C_{\text{晶状体}} - C_{\text{玻璃体}}) \times PS_{\text{晶状体}} - C_{\text{玻璃体}} \times Q_{\text{玻璃体至房水}} - C_{\text{玻璃体}} \times Q_{\text{眼前至眼后}} \times (1 - \sigma_{\text{视网膜}}) + C_{\text{房水}} \times Q_{\text{眼前至眼后}} \#Eq \quad (13)\#$$

视网膜室

$$dA_{\text{视网膜}}/dt = Q_{\text{眼}} \times f_{\text{视网膜}} \times C - (Q_{\text{眼}} - L_{\text{眼}}) \times f_{\text{视网膜}} \times C_{\text{视网膜}} + C_{\text{玻璃体}} \times Q_{\text{眼前至眼后}} \times (1 - \sigma_{\text{视网膜}}) + (C_{\text{脉络膜}} - C_{\text{视网膜}}) \times PS_{\text{脉络膜}} + (C_{\text{玻璃体}} - C_{\text{视网膜}}) \times PS_{\text{视网膜}} - C_{\text{视网膜}} \times Q_{\text{眼前至眼后}} \times (1 - \sigma_{\text{脉络膜}}) \#Eq \quad (14)\#$$

脉络膜室

$$dA_{\text{脉络膜}}/dt = Q_{\text{眼}} \times f_{\text{脉络膜}} \times C - (Q_{\text{眼}} - L_{\text{眼}}) \times f_{\text{脉络膜}} \times C_{\text{脉络膜}} + (C_{\text{视网膜}} - C_{\text{脉络膜}}) \times PS_{\text{脉络膜}} + C_{\text{视网膜}} \times Q_{\text{眼前至眼后}} \times (1 - \sigma_{\text{脉络膜}}) \#Eq \quad (15)\#$$

表 3 眼部房室的生理参数

参数	种属			定义
	兔	猴	人	
$V_{\text{角膜}}$ (mL)	0.09	0.04	0.08	角膜体积
$V_{\text{房水}}$ (mL)	0.31	0.13	0.31	房水体积
$V_{\text{晶状体}}$ (mL)	1.41	0.20	4.00	晶状体体积
$Q_{\text{眼}}$ (L/h)	0.05	0.04	0.06	流入眼内血液速率
$I_{\text{眼}}$ (L/h)	1.00×10^{-4}	8.00×10^{-5}	1.20×10^{-4}	流入眼内淋巴液速率
$f_{\text{虹膜-睫状体}}$	0.13	0.13	0.14	虹膜-睫状体血液和淋巴液流量比值
$f_{\text{视网膜}}$	0.01	0.05	0.05	视网膜血液和淋巴液流量比值
$f_{\text{脉络膜}}$	0.86	0.82	0.81	脉络膜血液和淋巴液流量比值
$Q_{\text{眼前至眼后}}$ (L/h)	3.00×10^{-5}	6.09×10^{-5}	9.84×10^{-5}	眼前到眼后的液体流量
$Q_{\text{玻璃体至房水}}$ (L/h)	8.00×10^{-5}	2.28×10^{-5}	4.08×10^{-5}	玻璃体室到房水室的液体流量
$Q_{\text{房水至血液}}$ (L/h)	2.12×10^{-4}	6.39×10^{-5}	9.24×10^{-5}	房水回到血液的液体流量
$Q_{\text{血液至房水}}$ (L/h)	2.34×10^{-4}	1.02×10^{-4}	1.50×10^{-4}	血液到房水的液体流量
$PS_{\text{角膜}}$ (L/h)	1.19×10^{-8}	2.62×10^{-8}	3.95×10^{-8}	药物在角膜中渗透速率
$PS_{\text{视网膜}}$ (L/h)	2.64×10^{-6}	3.00×10^{-6}	8.34×10^{-6}	药物在视网膜中渗透速率
$PS_{\text{脉络膜}}$ (L/h)	2.88×10^{-6}	2.45×10^{-6}	3.21×10^{-6}	药物在脉络膜中渗透速率

2.2.2 案例分析 Toffoletto 等^[49]利用此模型模拟配戴携药隐形眼镜时眼内各结构的药物浓度,通过使用 Ross 等^[50]开发的兔眼配戴有地塞米松的隐形眼镜,测定眼部药物浓度随时间分布的数据,确证该模型的有效性,能够较好地预测眼前节和眼后节组织的药物浓度,模拟结果良好。German 等^[51]保留了全眼模型中的眼前节组织房室,建立了眼前段 PBPK 模型,模拟了局部滴入替莫洛尔悬浮液控制开角型青光眼患者的眼压时眼内的药物浓度。并且进行动物实验,即在兔子体内植入遥测发射器记录了眼压的变化,分析了替莫洛尔滴入后的药效学效果,与 Lee 等^[52]兔眼研究的在体数据相比,结膜和角膜药动学、药效学拟合良好。

Sakanaka 等^[53]通过眼前节 PBPK 模型,模拟局部滴入降眼压药物布那佐辛溶液在眼内的药物浓度,拟合药物浓度与眼内压的时间曲线,以揭示药物暴露量与药效关系,模拟结果表明其速率常数均拟合良好。Deng 等^[54]简化了眼前节 PBPK 模型,仅包括角膜和房水两个房室,并拟合最优的渗透系数成功预测了匹洛卡平滴眼液在房水中的浓度。

Naware 等^[48]以全身 PBPK 为基础,额外加入眼部各组织房室,以表征药物在眼部各组织的 PK 行为。该模型模拟猴静脉注射阿达木单抗治疗类风湿性关节炎,眼内各组织的药物浓度与真实值拟合良好,并将模型成功外推至人体中,预测人眼内药物浓度情况,以此促进用于治疗眼部疾病的抗体类药物开发。Le Merdy 等^[55]通过全身的眼部 PBPK 模型,较好地将沙星类滴眼液的兔吸收转运模型外推至临床,预测临床给药后药物在人眼各组织中的暴露量。

3 结语

目前较少文献归纳总结眼药代动力学模型研究进展,本文创新点在于对各种类型的眼部用药相关模型进行分类介绍并进行相关药物案例分析,提示临床可以使用经典眼部房室模型或 PBPK 模型来指导药物给药方案制定。已有文献报道康柏西普在不同给药方案治疗糖尿病性黄

斑水肿的疗效上存在差异,并均存在药物不良反应,但未定量描述其中的量效关系^[56],本综述可以结合药理学、毒理学、药剂学和模型引导的药物研发(model-informed drug development, MIDD),定量描述眼内各个结构的药物浓度,以期在靶标部位达到最有效的药物浓度,提高治疗效果,减少毒性作用^[57]。PBPK 模型还可以预测缓释药物在眼靶部位的浓度以及蓄积情况,并且可以根据疾病进程进行个性化给药剂量设计,这一临床应用可以延长葡萄膜炎患者用药时间间隔,减少由于药物蓄积引发的毒性作用^[58]。

然而,现有的 PBPK 模型也存在一定的局限性^[59]: (1) 在众多眼部给药剂型中,较为常用的是滴眼液和混悬液,应用范围高达 90% 以上^[60]。然而,由于复杂的眼部生理结构,常规滴眼剂仅有少于 5% 的药物可被眼部吸收,发挥药效,其余药物则被排出^[61],而这部分损失值是无法定量计算的。眼部吸收药量的不确定性会导致建立 PBPK 模型时,输入的药量初始值不准确,在一定程度上影响模型后续建立的准确性和稳定性。Toffoletto 等^[49]建立隐形眼镜药物递送的兔 PBPK 模型,模型设置仅有 2.08% 的药物在房水吸收; Djebli 等^[62]建立纳米混悬液滴眼剂给药的兔 PBPK 模型,模型设置约有 30% 的药物在泪液吸收,因此我们建议输入药量按照 2%–30% 进行计算,具体数值需根据药物剂型、给药途径以及靶标部位进行设置。(2) 已应用的绝大多数 PBPK 模型是基于健康人的眼部生理结构和过程建立的。然而,在疾病状态下,人眼房室相关生理参数会发生变化,眼睛炎症和过敏反应会使角膜前容量降低,从而降低药物在眼内的浓度,降低药效^[63]; 糖尿病状态以及年龄增长均会影响玻璃体的组成成分,影响药物在玻璃体内扩散,降低药效^[64]。因此,需要建立基于病理状态下眼部生理参数的 PBPK 模型,以更加准确预测药物在患者眼内的处置情况。这两个难点还需未来研究者进一步深入研究,完善目前已有的眼用药物的 PBPK 模型,以辅助临床制定更加准确有效的眼部给药方案。

眼结构精密且具有独特的屏障结构,如 BAB 和 BRB

等,均会影响药物在眼内的暴露量,并且眼用药物给药方式繁多,导致眼部药物递送复杂,药物代谢动力学研究困难。本综述从药物性质、给药途径、眼部结构等方面结合相关实验数据,创新性的总结归纳现有眼部经典房室模型和PBPK模型,并可以结合相关学科,指导眼用新药的开发和用药方案调整。同时,未来研究学者们可通过建立疾病状态PBPK模型,如调整模型中相关生理参数(房水体积、液体流速等),更加准确模拟疾病状态下药物在眼内的处置过程,指导眼用药物临床合理用药,对于提高药物眼部疗效,减少眼部及全身副作用等均具有重要的临床意义。

参考文献

[1] Assi L, Chamseddine F, Ibrahim P, et al. A global assessment of eye health and quality of life: a systematic review of systematic reviews. *JAMA Ophthalmol*, 2021,139(5):526-541.

[2] See JL, Wong TY, Yeo KT. Trends in the pattern of blindness and major ocular diseases in Singapore and Asia. *Ann Acad Med Singap*, 1998,27(4):540-546.

[3] Awwad S, Mohamed Ahmed AHA, Sharma G, et al. Principles of pharmacology in the eye. *Br J Pharmacol*, 2017,174(23):4205-4223.

[4] 吴芳, 留晓霞. 散瞳药在眼科的安全应用与管理. *海峡药学*, 2012,24(06):277-278.

[5] Yam JC, Zhang XJ, Zhang YZ, et al. Effect of low-concentration atropine eyedrops vs placebo on myopia incidence in children: the LAMP2 randomized clinical trial. *JAMA*, 2023,329(6):472-481.

[6] Pitha I, Du LY, Nguyen TD, et al. IOP and glaucoma damage: The essential role of optic nerve head and retinal mechanosensors. *Prog Retin Eye Res*, 2024,99:101232.

[7] Diestelhorst M. The additive intraocular pressure-lowering effect of latanoprost 0.005% daily once and pilocarpine 2% t.i.d. in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. a 6-month, randomized, multicenter study. German Latanoprost Study Group. *Albrecht Von Graefes Arch Fur Klin Und Exp Ophthalmol*, 2000,238(5):433-439.

[8] Subbulakshmi S, Kavitha S, Venkatesh R. Prostaglandin analogs in ophthalmology. *Indian J Ophthalmol*, 2023,71(5):1768-1776.

[9] Fogagnolo P, Rossetti L. Medical treatment of glaucoma: present and future. *Expert Opin Investig Drugs*, 2011,20(7):947-959.

[10] 秦瑜琳, 魏海英. 青光眼治疗药物的研究进展. *现代药物与临床*, 2022,37(06):1403-1408.

[11] Zhao LH, Song JK, Du YL, et al. Therapeutic applications of contact lens-based drug delivery systems in ophthalmic diseases. *Drug Deliv*, 2023,30(1):2219419.

[12] Kramer M, Kramer MR, Blau H, et al. Intravitreal voriconazole for the treatment of endogenous Aspergillus endophthalmitis. *Ophthalmology*, 2006,113(7):1184-1186.

[13] Longui CA. Glucocorticoid therapy: minimizing side effects. *J Pediatr (Rio J)*, 2007,83(5 suppl):S163-S177.

[14] Grzybowski A, Brockmann T, Kancierz P, et al. Dexamethasone intraocular suspension: a long-acting therapeutic for treating inflammation associated with cataract surgery. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2019,35(10):525-534.

[15] Chang-Lin JE, Burke JA, Peng Q, et al. Pharmacokinetics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant in vitrectomized and nonvitrectomized eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011,52(7):4605-4609.

[16] Maulvi FA, Shetty KH, Desai DT, et al. Recent advances in ophthalmic preparations: Ocular barriers, dosage forms and routes of administration. *Int J Pharm*, 2021,608:121105.

[17] Fayyaz A, Vellonen KS, Ranta VP, et al. Ocular pharmacokinetics of atenolol, timolol and betaxolol cocktail: Tissue exposures in the rabbit eye. *Eur J Pharm Biopharm*, 2021,166:155-162.

[18] Proksch JW, Granvil CP, Siou - Mermet R, et al. Ocular pharmacokinetics of besifloxacin following topical administration to rabbits, monkeys, and humans. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2009,25(4):335-344.

[19] Mandal A, Gote V, Pal D, et al. Ocular pharmacokinetics of a topical ophthalmic nanomicellar solution of cyclosporine (cequa®) for dry eye disease. *Pharm Res*, 2019,36(2):36.

[20] Barza M, McCue M. Pharmacokinetics of aztreonam in rabbit eyes. *Antimicrob Agents Chemother*, 1983,24(4):468-473.

[21] Barañano DE, Kim SJ, Edelhauser HF, et al. Efficacy and pharmacokinetics of intravitreal non-steroidal anti-inflammatory drugs for intraocular inflammation. *Br J Ophthalmol*, 2009,93(10):1387-1390.

[22] Park SJ, Choi Y, Na YM, et al. Intraocular pharmacokinetics of intravitreal aflibercept (eylea) in a rabbit model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016,57(6):2612-2617.

[23] Gaudreault J, Fei D, Beyer JC, et al. Pharmacokinetics and retinal distribution of ranibizumab, a humanized antibody fragment directed against VEGF-A, following intravitreal administration in rabbits. *Retina*, 2007,27(9):1260-1266.

[24] Muya L, Kansara V, Cavet ME, et al. Suprachoroidal injection of triamcinolone acetonide suspension: ocular pharmacokinetics and distribution in rabbits demonstrates high and durable levels in the chorioretina. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2022,38(6):459-467.

[25] Naageshwaran V, Ranta VP, Gum G, et al. Comprehensive ocular and systemic pharmacokinetics of brinzolamide in rabbits after intracameral, topical, and intravenous administration. *J Pharm Sci*, 2021,110(1):529-535.

[26] Shivva V, Boswell CA, Rafidi H, et al. Antibody format and serum disposition govern ocular pharmacokinetics of intravenously administered protein therapeutics. *Front Pharmacol*, 2021,12:601569.

[27] 宋硕, 王若男, 钱仪敏, 等. 眼科药物的药动学研究策略. *中国新药杂志*, 2021,30(18):1668-1674.

[28] Molokhia SA, Thomas SC, Garff KJ, et al. Anterior eye segment drug delivery systems: current treatments and future challenges. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2013,29(2):92-105.

[29] Bachu RD, Chowdhury P, Al-Saedi ZHF, et al. Ocular drug delivery barriers-role of nanocarriers in the treatment of anterior segment ocular diseases. *Pharmaceutics*, 2018,10(1):28.

[30] Jordán J, Ruíz-Moreno JM. Advances in the understanding of retinal drug disposition and the role of blood-ocular barrier transporters. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2013,9(9):1181-1192.

[31] Hosoya KI, Tachikawa M. Inner blood-retinal barrier transporters: role of retinal drug delivery. *Pharm Res*, 2009,26(9):2055-2065.

[32] Hosoya K, Tomi M, Tachikawa M. Strategies for therapy of retinal diseases using systemic drug delivery: relevance of transporters at the blood-retinal barrier. *Expert Opin Drug Deliv*, 2011,8(12):1571-1587.

[33] Liu L, Liu X. Roles of drug transporters in blood-retinal barrier. *Adv Exp Med Biol*, 2019,1141:467-504.

[34] Tomi M, Hosoya K. The role of blood-ocular barrier transporters in retinal drug disposition: an overview. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2010,6(9):1111-1124.

[35] Gukasyan HJ, Hailu S, Karami TK, et al. Ocular biopharmaceutics: impact of modeling and simulation on topical ophthalmic formulation development. *Drug Discov Today*, 2019,24(8):1587-1597.

[36] Ahmed S, Amin MM, El-Korany SM, et al. Corneal targeted

fenticonazole nitrate-loaded novasomes for the management of ocular candidiasis: Preparation, in vitro characterization, ex vivo and in vivo assessments. *Drug Deliv*, 2022,29(1):2428–2441.

[37] Wang ST, Chen JA, Hsu C, et al. Microbial phosphorylation product of hesperetin by *Bacillus subtilis* BCRC 80517 improves oral bioavailability in rats. *J Agric Food Chem*, 2021,69(35):10184–10193.

[38] Zhang F, Chen HB, Lan J, et al. Preparation and in vitro/in vivo evaluations of novel ocular micelle formulations of hesperetin with glycyrrhizin as a nanocarrier. *Exp Eye Res*, 2021,202:108313.

[39] Koutsoviti M, Siamidi A, Pavlou P, et al. Recent advances in the excipients used for modified ocular drug delivery. *Materials*, 2021,14(15):4290.

[40] Su J, Lu WJ, Guo YX, et al. Depot unilamellar liposomes to sustain transscleral drug Co-delivery for ophthalmic infection therapy. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2023,86:104629.

[41] Pospisil H, Holzhütter HG. A compartment model to calculate time-dependent concentration profiles of topically applied chemical compounds in the anterior compartments of the rabbit eye. *Altern Lab Anim*, 2001,29(3):347–365.

[42] Lee TW, Robinson JR. Drug delivery to the posterior segment of the eye II: development and validation of a simple pharmacokinetic model for subconjunctival injection. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2004,20(1):43–53.

[43] Amrite AC, Edelhauser HF, Kompella UB. Modeling of corneal and retinal pharmacokinetics after periocular drug administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008,49(1):320–332.

[44] Ranta VP, Urtti A. Transscleral drug delivery to the posterior eye: Prospects of pharmacokinetic modeling. *Adv Drug Deliv Rev*, 2006,58(11):1164–1181.

[45] McLaren JW, Ziai N, Brubaker RF. A simple three-compartment model of anterior segment kinetics. *Exp Eye Res*, 1993,56(3):355–366.

[46] Vellonen KS, Soini EM, Del Amo EM, et al. Prediction of ocular drug distribution from systemic blood circulation. *Mol Pharm*, 2016,13(9):2906–2911.

[47] Bussing D, K Shah D. Development of a physiologically-based pharmacokinetic model for ocular disposition of monoclonal antibodies in rabbits. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 2020,47(6):597–612.

[48] Naware S, Bussing D, Shah DK. Translational physiologically-based pharmacokinetic model for ocular disposition of monoclonal antibodies. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 2023.

[49] Toffoletto N, Saramago B, Serro AP, et al. A physiology-based mathematical model to understand drug delivery from contact lenses to the back of the eye. *Pharm Res*, 2023,40(8):1939–1951.

[50] Ross AE, Bengani LC, Tulsan R, et al. Topical sustained drug

delivery to the retina with a drug-eluting contact lens. *Biomaterials*, 2019,217:119285.

[51] German C, Chen ZJ, Przekwas A, et al. Computational model of in vivo corneal pharmacokinetics and pharmacodynamics of topically administered ophthalmic drug products. *Pharm Res*, 2023,40(4):961–975.

[52] Lee VH, Luo AM, Li SY, et al. Pharmacokinetic basis for nonadditivity of intraocular pressure lowering in timolol combinations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1991,32(11):2948–2957.

[53] Sakanaka K, Kawazu K, Tomonari M, et al. Ocular pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling for bunazosin after instillation into rabbits. *Pharm Res*, 2004,21(5):770–776.

[54] Deng F, Ranta VP, Kidron H, et al. General pharmacokinetic model for topically administered ocular drug dosage forms. *Pharm Res*, 2016,33(11):2680–2690.

[55] Le Merdy M, AlQaraghuli F, Tan ML, et al. Clinical ocular exposure extrapolation for ophthalmic solutions using PBPK modeling and simulation. *Pharm Res*, 2023,40(2):431–447.

[56] 孟婷, 孙洪岩, 罗彬, 等. 康柏西普不同给药方案治疗 DME 的安全性和疗效评估. *国际眼科杂志*, 2023,23(1):138–141.

[57] Perry C, Davis G, Conner TM, et al. Utilization of physiologically based pharmacokinetic modeling in clinical pharmacology and therapeutics: an overview. *Curr Pharmacol Rep*, 2020,6(3):71–84.

[58] 朱婷, 徐达华, 王晓琳, 等. 葡萄膜炎的缓释治疗给药研究进展. *国际眼科杂志*, 2024,24(02):236–240.

[59] Kuepfer L, Fuellen G, Stahnke T. Quantitative systems pharmacology of the eye: Tools and data for ocular QSP. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2023,12(3):288–299.

[60] Gorantla S, Rapalli VK, Waghule T, et al. Nanocarriers for ocular drug delivery: current status and translational opportunity. *RSC Adv*, 2020,10(46):27835–27855.

[61] Elsayed I, Sayed S. Tailored nanostructured platforms for boosting transcorneal permeation: Box – Behnken statistical optimization, comprehensive *in vitro*, *ex vivo* and *in vivo* characterization. *Int J Nanomedicine*, 2017,12:7947–7962.

[62] Djebli N, Khier S, Griguer F, et al. Ocular drug distribution after topical administration: population pharmacokinetic model in rabbits. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2017,42(1):59–68.

[63] Singh M, Bharadwaj S, Lee KE, et al. Therapeutic nanoemulsions in ophthalmic drug administration: Concept in formulations and characterization techniques for ocular drug delivery. *J Control Release*, 2020,328:895–916.

[64] Iyer SSR, Lagrew MK, Tillit SM, et al. The vitreous ecosystem in diabetic retinopathy: insight into the patho-mechanisms of disease. *Int J Mol Sci*, 2021,22(13):7142.