

纳米控释系统在眼科给药方面应用的研究进展

王淑荣¹, 王选重², 崔学军³, 张妍¹

基金项目: 吉林省卫生厅青年基金(No. 2013Q005); 吉林省科技厅国际合作项目(No. 20130413025GH)

作者单位:¹(130041)中国吉林省长春市, 吉林大学第二医院眼科医院;²(130021)中国吉林省长春市, 吉林大学诺尔曼白求恩健康研究中心;³(130000)中国吉林省长春市, 吉林大学化学学院化工与应化系

作者简介: 王淑荣, 眼科学博士, 副主任医师, 研究方向: 眼表疾病。

通讯作者: 张妍, 眼科学博士, 主治医师, 研究方向: 眼表疾病。
zhangy66@jlu.edu.cn

收稿日期: 2015-08-24 修回日期: 2015-11-11

Progress of nano - controlled releasing system on ophthalmologic administration

Shu-Rong Wang¹, Xuan-Zhong Wang², Xue-Jun Cui³, Yan Zhang¹

Foundation items: Youth foundation Supported by Public Health Department of Jilin (No. 2013Q005); International Cooperation Project of Science and Technology Office of Jilin (No. 20130413025GH)

¹Eye Hospital, the Second Hospital of Jilin University, Changchun 130041, Jilin Province, China; ²Norman Bethune Health Science Center of Jilin University, Changchun 130021, Jilin Province, China; ³Department of Chemical Industry and Application, College of Chemistry, Jilin University, Changchun 130000, Jilin Province, China

Correspondence to: Yan Zhang, Eye Hospital, the Second Hospital of Jilin University, Changchun 130041, Jilin Province, China. zhangy66@jlu.edu.cn

Received: 2015-08-24 Accepted: 2015-11-11

Abstract

• The ophthalmic application of nanometer materials are mainly concentrated on controlled releasing systems. Due to the unique properties of nanometer materials, it has great advantages in carrying ophthalmic drugs compared with the conventional method, mainly in higher bioavailability and fewer side effects. As a result, nano-controlled releasing system has good application prospect in ophthalmology. At present, a variety of different types of nano - controlled releasing systems have been used to enhance the efficiency of the ophthalmic drugs, including nanomicelle, nanoparticles,

nanosuspensions, liposomes, dendrimers, etc. In this paper, the research progress as well as the application of nano - controlled releasing system on ophthalmologic administration is reviewed.

• **KEYWORDS:** nanometer materials; drug controlled releasing system; eyes; drug therapy

Citation: Wang SR, Wang XZ, Cui XJ, et al. Progress of nano-controlled releasing system on ophthalmologic administration. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015;15(12):2094-2098

摘要

纳米材料在眼部给药方面的应用主要集中在纳米控释系统, 由于纳米材料的特有属性, 使用纳米材料运载治疗眼部疾病的药物与传统给药方式相比具有很大的优越性, 主要表现在药物的纳米制剂具有更高的生物利用率和更低的副作用。因此纳米控释系统在眼科具有良好的应用前景。目前, 已经有多种不同类型的纳米控释系统被用于提高眼部给药效率的研究, 包括纳米胶束、纳米颗粒、纳米混悬剂、脂质体和树突状分子等。本文就纳米控释系统在眼科给药方面应用的研究进展作一综述。

关键词: 纳米材料; 控释系统; 眼; 药物治疗

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2015.12.18

引用: 王淑荣, 王选重, 崔学军, 等. 纳米控释系统在眼科给药方面应用的研究进展. *国际眼科杂志* 2015;15(12):2094-2098

0 引言

眼是具有独特解剖学和生理学特点的复杂器官, 它可以被分成眼前段和眼后段两部分。眼前段由角膜、结膜、房水、虹膜、晶状体和睫状体等构成, 眼后段由巩膜、脉络膜、视网膜色素上皮细胞、神经视网膜、视神经、玻璃体等构成。眼前段常见的病变有青光眼、白内障、过敏性结膜炎、前葡萄膜炎等, 眼后段常见的病变有年龄相关性黄斑变性(AMD)和糖尿病性视网膜病变。

局部滴药是首选的非侵入性的实现眼前段给药的途径, 市面传统的眼科制剂90%都是滴眼液。但是局部滴药这种给药方式的生物利用率非常低, 这是因为药物的渗透受到许多解剖和生理学因素阻碍, 例如: 瞬目、泪液的分泌、鼻泪管的引流等。同时, 它还受到眼部的静态屏障和动态屏障的阻碍。眼部的静态屏障即眼部组织的解剖结构, 动态屏障为眼内的淋巴循环和血液循环等^[1]。因此, 只有5%药剂能渗透到眼球深部, 由于上述原因, 局部滴注时药物更难以到达眼后段组织。传统实现眼后

段给药的方式有玻璃体内注射、眼周注射和全身给药。但由于眼的体积相对较小以及血眼屏障的存在,使得全身给药变得不切实际。玻璃体内注射是最常用的给药途径,但是反复的玻璃体内注射会导致眼内炎症、出血、视网膜脱离等不利影响。通过眼周注射经过巩膜来给药虽然相对简单可行,但是药物的渗透会受到眼部静态和动态的屏障影响。为了使药物能更好地渗透到眼的靶部位,科学家们开发了乳剂、悬剂、药膏等不同的给药方式,但他们都对眼组织存在着不同程度的刺激,导致眼部的炎症,影响患者的视力。

纳米材料自 1990 年代应用于医学领域以来,受到了广泛的关注。纳米材料的尺寸较小,易于制备,可降解,对生物组织的刺激小,且不同类型的纳米材料可适用于运载不同化学特性的药物。国内外现有的研究表明,利用纳米材料作为药物的运载体,所形成的纳米控释系统能够明显地提高药物的生物利用率,降低药物的副作用,延长药物在局部组织的滞留时间,减少给药剂量和给药次数,在多个方面展现出了明显的优越性。目前常用的纳米控释系统有以下几类:纳米胶粒、纳米颗粒、纳米混悬剂、脂质体和树突状大分子。以下将详细介绍有关各类控释系统的研究进展。

1 纳米控释系统概述

纳米控释系统是利用纳米材料作为药物的运载体,利用纳米材料的特殊属性将药物运载在特定的部位并释放,从而达到局部给药目的的药物控释系统。纳米载体的制备方法有乳剂聚合法、自由基聚合法、界面聚合法等^[2]。药物与纳米颗粒之间多以物理方式连接,不发生化学作用。

1.1 纳米胶粒 纳米胶束是最常用的使用水溶液进行药物制剂的药物运载系统。通常情况下,这些纳米胶束由两性分子构成。目前,纳米胶束的研究吸引了很多科学家的目光。这是因为纳米胶束具有亲水的纳米胶束冠状物产生的水溶性和很高的药物包封能力,同时尺寸小且易于制备。另外,纳米胶束制剂能够提高药物在眼部组织的生物利用率,这意味着它具有更好的治疗效果。到目前为止,探究纳米胶束在眼部给药方面的应用性的研究已经开展了多例。比如,Civiale 等^[3]使用 PHEAC(16) (polyhydroxyethylaspartamide) 共聚物和聚乙二醇化的 PEHAC(16) 制备了载有地塞米松的纳米胶束,用于眼部前段的药物运载。在兔活体内,科学家们对兔的房水进行取样来研究地塞米松的药物的浓度-时间曲线。研究结果显示:运载地塞米松的 PEHAC 纳米胶束与地塞米松悬剂相比具有更高的生物利用度,地塞米松纳米胶束制剂的量时曲线下面积比对照组地塞米松悬剂高 40%。该结果表明,纳米胶束制剂是在眼部运载小分子药物的可行的选择。

研究者还利用纳米胶束进行眼部基因转移。在 Liaw 等的研究中,他们尝试通过在角膜局部滴液来传递基因^[4]。基因传递以共聚物 PEO-PPO-PEO [poly (ethylene oxide)-poly (propylene oxide)-poly (ethylene oxide)] 制

成的胶粒作为媒介。这个聚合系统成功且高效地在兔和小鼠的眼部组织内导入了含有乳糖操纵子的质粒。这个发现表明纳米胶束在基因转移方面具有良好的应用前景。进一步的研究使用这种共聚物来运载两种角膜特异性启动子:角蛋白 12 [keratin12 (K12)] 和角膜蛋白 [keratocan]。转基因的表达情况是通过检测 β -Gal 的活性,并依据其表达的量进行评估。在小鼠和兔的角膜每日 3 次滴加六剂量的 PK12-lacZ-PM 之后,可以发现转基因表达的明显增加。科学家推测转染的机制可能是细胞的内吞作用和共聚物胶粒的跨膜转运。

在利用纳米胶粒进行眼后段的药物运载方面科学家们也进行了一些尝试。研究者为了验证纳米胶粒能够运载眼后段组织药物的假设,使用运载新一代蛋白抑制剂 voclosporin 的纳米胶粒对兔进行活体实验。结果显示:纳米胶束制剂能够有效地穿过眼部组织并运载药物到眼组织的背面。眼部组织对纳米胶粒的耐受性以 Restasis[®] 作为对照使用新西兰白兔进行了评估。实验结果显示:纳米胶束制剂在眼部组织具有良好的相容性,对眼部的刺激更小。同时,科学家们制备了雷帕霉素的纳米胶束制剂^[5]。这些研究显示小尺寸的,亲水的纳米胶粒能够躲避眼部屏障,并运载药物到达眼后段的组织。Ideta 等^[6]使用纳米胶束包裹树突状的光敏剂,发现纳米胶束可以高度积累在脉络膜新生血管的病变处,这种方法可以为治疗脉络膜新生血管提供思路。分析认为,由于纳米胶束的小尺寸特性以及亲水性的冠状物,纳米胶束制剂可以在局部循环中存在较长的时间,并通过其渗透性和滞留效应在病患的组织处积累,因此,大大降低了药物非特异性的聚集对正常组织的损害。

1.2 纳米颗粒 纳米颗粒直径在 10 ~ 1000nm 的胶质载体。在眼科领域中,纳米颗粒通常由脂质、蛋白质、天然的或人工合成的多聚体组成。纳米颗粒分为纳米囊和纳米球两种。在纳米囊中,药物通常被封闭在多聚物的外壳中,而在纳米球中,药物在聚合物内均匀分布。它的优势在于对组织的刺激性较小,可以延长药物作用时间避免多次给药。实验证明^[5],能够附着在黏膜上的纳米颗粒可以在角膜前持续更长的时间,不被迅速地清除。由于他们具有良好的生物相容性和可降解性,并且能够与药物作用靶点的配体相结合^[7]。因此,纳米颗粒制剂不仅能起到运输药物的载体的作用,还可以本身作为药物作用的不可或缺的一个环节。常用的纳米颗粒有聚乙二醇、壳聚糖和透明质酸。

壳聚糖外壳是最常被研究用于提高药物在角膜前滞留时间的纳米颗粒。它所带的正电荷能够和带负电荷的角膜表面结合,因此能够提高药物在角膜前的滞留时间,降低药物的清除率。比如:包裹雷帕霉素的壳聚糖纳米颗粒相比于市面上的悬剂在降低剂量和减少给药次数的前提下仍能在眼部发挥出较高的生物利用率。在兔的眼部给药后,纳米颗粒制剂的药时曲线下面积是悬剂的 1.47 倍,而被清除率降低了 7.4 倍,药物的抗真菌作用得到了充分的发挥。在一项研究中,Musumeci 等^[8]发现运载褪

黑激素的 PLGA-PEG 纳米颗粒与运载褪黑激素的 PLGA 的纳米颗粒相比,当两者在兔眼中具有相同的浓度的情况下,更能有效地降低眼内压。据推测,由 PLGA-PEG 制成的纳米颗粒的界面动电势有所降低,它比 PLGA 制成的纳米颗粒对眼表面的降压作用持续时间更长,可能是由于前者的纳米颗粒之间的接触时间更长造成的。在另一项研究中,Vasconcelos 等^[9]尝试将一种用于眼部给药的肽链和人类免疫缺陷病毒反式作用因子与 PLGA-PEG 纳米颗粒结合以提高药物的生物利用度,发现使用 PLGA-PEG 纳米颗粒运载该药物时药物在组织内的滞留时间更长。这可能是由于纳米颗粒表面的正电荷与带正电的肽类药物结合后,能够促进药物渗透入角膜,从而达到更好的治疗效果。

纳米颗粒也已经被成功地应用于运载药物到眼组织后段进行治疗。在眼后段,纳米颗粒的分布主要取决于其尺寸的大小和表面属性。科学家们在斯普拉格-杜勒鼠的眼周给予纳米颗粒,发现直径为 20nm 颗粒在眼周组织内被很快地清除。这可能是由于结膜上的、巩膜上的和其他的眼周环流系统的流动造成的。另一方面,直径在 200 ~ 2000nm 的纳米颗粒在给药的区域持续存在了至少 2mo。由于小尺寸的纳米颗粒快速释放药物而且很快被清除,它不能保持稳定的药物浓度水平。因此,科学家们得出结论^[10-11]:要实现从巩膜持久地向眼后部运载药物,释放药物慢、不易被血液和淋巴循环清除的纳米颗粒是很好的选择。Zhang 等^[12]在研究了玻璃体内注射后载有地塞米松的 PLGA 纳米颗粒的药物动力学和耐受性后,认为玻璃体内注射运载地塞米松的 PLGA 纳米颗粒是适宜作为持续运载治疗眼后段疾病药物的控释系统。还有研究证明在鼠的眼部进行玻璃体内注射透明质酸(HA)纳米颗粒后,透明质酸颗粒能够渗透视网膜全层并定位在正常视网膜的视网膜色素上皮内,并能到达脉络膜^[13-14]。因此,它能够运载药物到达脉络膜抑制脉络膜新生血管,因此透明质酸纳米颗粒在治疗 AMD 方面具有良好的应用前景。另外,Varshochian 等^[15]使用 PLGA 纳米颗粒包裹贝伐单抗与传统给药方式相比,在家兔眼部可以将药物在玻璃体内的浓度提高 3.3 倍以上并持续长达 8wk,贝伐单抗是一种有效的抗视网膜和脉络膜的新生血管的药物,但由于药物的半衰期短,在临床上常需要多次的玻璃体内注射,而使用纳米颗粒包裹该药物则大大改善了贝伐单抗在应用方面的问题,贝伐单抗的抗新生血管作用得到了更大程度的发挥,因此具有良好的应用前景。

1.3 纳米混悬剂 纳米混悬剂是一种胶质分散系,它是由共聚物或表面活性剂固定的超显微药物颗粒制成的。它对眼部的刺激性小,能够提高疏水性药物在角膜前的滞留时间并提高药物的生物利用率,因此在运载疏水性药物方面具有良好的应用前景^[16]。目前,多项研究已经证明了纳米悬浮剂在运载糖皮质激素方面的功效。糖皮质激素如泼尼松龙、地塞米松、氢化可的松等是治疗眼前段炎症的首选药物,然后这些药物的频繁大剂量使用会

导致白内障、青光眼和视神经损伤。科学家们致力于使用纳米混悬剂运载糖皮质激素以提高其生物利用率。例如:Kassem 等^[17]分别比较了不同糖皮质激素的溶剂和纳米混悬剂对眼部影响的差别,发现药物在纳米混悬剂中的溶解性更好,因此纳米混悬剂运载的糖皮质激素具有更明显的药效。在另一个研究中,Ali 等^[18]分别通过沉淀和研磨的方法制备了氢化可的松的纳米混悬剂,并以氢化可的松的溶液作为对照进行了实验,他们在兔的眼部进行局部滴注,发现通过沉淀和研磨的方法制备的氢化可的松纳米悬浮剂与对照组相比药物在局部滞留的时间更长,药效更加持久。以上研究充分证明了纳米混悬剂在运载疏水性药物方面的优越性。

1.4 脂质体 脂质体是脂质的囊泡,它由一个或多个磷脂双分子层包绕一个含水核构成的。脂质体的尺寸直径在 0.08 ~ 10.00 μm 之间。根据脂质体的尺寸和磷脂双分子层的特性,它可以被分成以下几类:小单层脂质囊泡,大单层脂质囊泡和多层脂质囊泡^[19]。在眼科领域,脂质体由于其良好的生物相容性,细胞膜一样的结构和包绕亲水药物和疏水药物的特性而成为理想的药物运载系统。在一些研究中已经证明脂质体在眼前段和后段都具有良好的运载药物的效果。Natarajan 等^[20]在最近的研究中研制了脂质体制剂作为运载拉坦前列素到眼前段组织的载体,在兔眼结膜下注射拉坦前列素的脂质体制剂可以产生持续超过 50d 的降眼压作用,其效果与每天滴眼液给药相差无几。在运载药物到眼前段方面,科学家们致力于通过将脂质体与带正电的脂质或黏膜附着剂结合来提高药物在角膜前的滞留时间。被正电荷化的脂质体与带负电或电中性的脂质体相比,在运载药物到眼部方面具有更好的效果,这是因为带正电的脂质体能够与角膜表面的负电荷结合,因此增加了药物的滞留时间。双十二烷基溴化铵-十八烷基胺常被用来制备带正电的脂质体^[21]。同样,带有黏膜附着剂的脂质体也能增加药物在角膜前的滞留时间^[22]。在运载药物到眼后段方面,目前的研究方向集中在提高药物的半衰期,主要是通过减少药物在玻璃体液中消除、保护像多肽和寡合聚糖这样的不稳定分子不被降解,产生持续的药物释放效应。例如,脂质体制剂的氟康唑在兔眼玻璃体液中的半衰期从 3.08h 提升到了 23.40h^[23]。

Nicolosi 等^[24]使用脂质体包裹夫西地酸以提高抗菌药物穿透细胞的能力和抗菌的效应。研究表明:使用脂质体包裹制剂的夫西地酸的抗菌能力得到了明显提高,同时药物的有效浓度有所下降,所需的剂量明显减少。这可能是由于脂质体增加了细菌细胞膜的流动性造成的。在另一个研究中,在玻璃体内注射脂质体制剂的大环哌喃与非纳米制剂的大环哌喃相比,玻璃体内药物浓度水平维持在 50ng/mL 长达 14d,并且对内部视网膜细胞的毒性作用明显减少^[25],这使得纳米制剂的大环哌喃在治疗葡萄膜视网膜炎方面具有很大的优越性。还有研究^[26]表明,在使用脂质体包裹贝伐单抗作用于兔眼的后段以及视网膜时,贝伐单抗的生物利用率有所提高,而

当体系中有膜联蛋白 A5 存在时,药物的生物利用率提高得更加明显,这是由于膜联蛋白 A5 能够提高脂质体控释系统在角膜上皮屏障上的吸收和转胞吞作用。Kaiser 等^[27]研制出了一种带阴离子的脂质体,它能够包裹米诺环素。在被结膜下注射入糖尿病的链脲佐菌素模型后,糖尿病的促炎因子的表达明显下调,其 mRNA 和蛋白质的水平明显减少,这证明了脂质体在眼部给药系统中的广泛应用。

1.5 树突状大分子 树突状大分子是纳米尺寸的,高度分支的,星形的共聚物系统。聚酰胺-胺型树枝状高分子(PAMAM)常被用于眼部药物的运载。Vandamme 等用兔眼实验^[28],使用 PAMAM 作为运载硝酸毛果芸香碱和托品酰胺的载体,另一方面,有研究者^[29]将 PAMAM 与葡萄糖胺结合后,发现葡萄糖胺的免疫调节和抗新生血管功能在兔眼中发挥的更加明显,这在临床青光眼滤过术后对瘢痕组织形成的抑制提供了新的治疗思路。

2 纳米控释系统的给药方式

目前对于纳米控释系统给药方式的总结和归纳较少。大多数研究中都采用局部滴药的方式进行给药,一方面是因为局部滴药的方式操作简单,更易于被患者所接受。另一方面,纳米控释系统的特性决定了它可以穿过眼部各种生物屏障的阻碍渗透到眼组织深处,从而保持了较理想的药物生物利用率。部分研究采取的给药方式为结膜下注射、玻璃体内注射等,而这些研究的侧重点在于利用纳米控释系统延长药物在靶组织的滞留时间,减少给药次数。例如:在兔眼结膜下一次注射拉坦前列素的脂质体制剂可以产生持续超过 50d 的降眼压作用,其效果与每天滴眼液给药相差无几;玻璃体内注射运载地塞米松的 PLGA 纳米颗粒可以更长地发挥药物的抗炎作用,是适宜作为持续运载治疗眼后段疾病药物的控释系统。还有部分纳米控释系统采用植入的方式作为眼内填充物填充在眼内。虽然这种方法是微创的,但它可以有效地避开眼内的主要屏障,实现长期持续的药物缓释作用。这类药物多用于治疗眼后段的疾病,例如:将 SurodexTM 植入在患者的前房来控制白内障患者术后的炎症反应,其抗炎效应的持续时间可达 7~10d^[30]。

3 纳米控释系统的临床应用

目前,大多数的纳米控释系统处于初步的研究阶段,只有少部分的控释系统应用于临床。Visudyne[®] 和 Tears again[®] 是已经商品化的用于运载眼部药物的脂质体纳米制剂。Visudyne[®] 是含有感光剂和维替泊芬的脂质体制剂。它被用于黄斑下脉络膜新生血管和病理性近视的光动力疗法^[31]。Tears again[®] 是被批准用于治疗干眼综合征的磷脂脂质体喷雾,临床上,与含有三酰甘油的眼胶相比具有更好的效果^[32-33]。

还有一些植入到眼内以实现药物控释的纳米控释系统也已应用于临床^[30]。Vitraser[®] 是一种可以在眼内缓释更昔洛韦的纳米控释系统。它使用 PVA/EVA 包裹 4.5mg 更昔洛韦,可以缓释药物长达 5~8mo,且对人体没有系统性毒性刺激,大大节约了用药成本。Retisert[®]

是可以缓释氟轻松长达 3a 的纳米控释系统,可以有效地控制炎症,降低葡萄膜炎的复发,提高视力。两者虽然对组织无刺激作用,但不能在体内完全降解,这大大限制了它们的应用。SurodexTM 和 Ozurdex[®] 是已应用于临床的可降解的植入药物,它们都可以长期缓释地塞米松。SurodexTM 由 PLGA 和羟丙甲纤维素封闭地塞米松,通过植入在患者的前房来控制白内障患者术后的炎症反应,它可以起到与局部滴注类固醇药物相当的抗炎效应。Ozurdex[®] 由 PLGA 聚合物构成,其中的乳酸和羟基乙酸缓慢降解以实现地塞米松的持续释放。随机临床试验证实:Ozurdex[®] 可以有效地改善由视网膜分支静脉阻塞或视网膜中央静脉阻塞以及黄斑水肿所造成的视力损伤。

4 纳米控释系统的安全性

纳米胶束在质量控制和安全性评价方面报道较少,由于纳米胶束所用的辅料较少,因此其安全性相对较高。纳米胶束在保存过程中比较容易聚集,滴眼后易被泪液稀释致使胶束形态消失,因此胶束的稳定性在研发中需要重点关注。纳米颗粒暂时还没有上市产品,对其渗透压和 pH 的质量控制报道较少。但 Kettiger 等^[34]的实验表明二氧化硅纳米颗粒可能对细胞有潜在的危害性。很多纳米颗粒都不够稳定,需要制成冻干制剂方能长期保存,因此无需冻干就能长期保存的纳米颗粒值得进一步研发。眼用纳米混悬剂的安全性评价尚未见报道。文献中关于脂质体的质量研究的报道,主要集中在与微粒制剂密切相关的制剂学性质如粒径, Zeta 电位,体外释放特性和稳定性等方面的研究,对脂质体对眼部的刺激性方面的报道较少。考虑到脂质体已经临床引用于治疗干眼症,故认为脂质体眼用没有刺激性。

5 小结

目前眼科领域中被广泛研究的纳米控释系统有纳米胶束、纳米颗粒、纳米混悬剂、脂质体和树突状分子等,多数研究还没有被应用于临床。各项研究结果表明使用纳米控释系统运载药物可以明显地提高药物的生物利用率,减少给药剂量和给药次数,提高药物在局部组织的滞留时间并降低药物的副作用,克服了传统给药方式的诸多弊端,可以更好地治疗眼部组织的病变。纳米控释系统安全性的探究报道较少,在此方面有待进一步研究。纳米控释系统具有十分良好的应用前景,相信随着相关研究的不断深入,纳米控释系统在眼部药物运载方面会更多地应用的临床治疗中。

参考文献

- 1 Gaudana R, Ananthula HK, Parenky A, et al. Ocular drug delivery. *AAPS J* 2010;12(3):348-360
- 2 Lee KC, Choo HS. Preparation of poly (BMA-co-MMA) particles by soap-free emulsion polymerization and its optical properties as photonic crystals. *Nanosci Nanotechnol* 2014;14(11):8279-8287
- 3 Civiale C, Licciardi M, Cavallaro G, et al. Polyhydroxyethylaspartamide-based micelles for ocular drug delivery. *Int J Pharm* 2009;378(1-2):177-186
- 4 Cholkar K, Patel A, Vadlapudi AD, et al. Novel nanomicellar Formulation Approaches for Anterior and Posterior Segment Ocular Drug

Delivery. Recent Pat Nanomed 2012;2(2):82-95

5 Patel A, Cholkar K, Agrahari V, et al. Ocular drug delivery systems: An overview. *World J Pharmacol* 2013;2(2):47-64

6 Ideta R, Tasaka F, Jang WD, et al. Nanotechnology - based photodynamic therapy for neovascular disease using a supramolecular nanocarrier loaded with a dendritic photosensitizer. *Nano Lett* 2005;5(12):2426-2431

7 Pescina S, Sonvico F, Santi P, et al. Therapeutics and carriers: the dual role of proteins in nanoparticles for ocular delivery. *Curr Top Med Chem* 2015;15(4):369-385

8 Musumeci T, Bucolo C, Carbone C, et al. Polymeric nanoparticles augment the ocular hypotensive effect of melatonin in rabbits. *Int J Pharm* 2013;440(2):135-140

9 Vasconcelos A, Vega E, Pérez Y, et al. Conjugation of cell-penetrating peptides with poly (lactic - co - glycolic acid) - polyethylene glycol nanoparticles improves ocular drug delivery. *Int J Nanomedicine* 2015;10(2):609-631

10 Vaishya RD, Khurana V, Patel S, et al. Controlled ocular drug delivery with nanomicelles. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed nanobiotechnol* 2014;6(5):422-437

11 Kim YC, Chiang B, Wu X, et al. Ocular delivery of macromolecules. *J Control Release* 2014;190(18):172-181

12 Zhang L, Li Y, Zhang C, et al. Pharmacokinetics and tolerance study of intravitreal injection of dexamethasone-loaded nanoparticles in rabbits. *Int J Nanomedicine* 2009;4(2):175-183

13 Koo H, Moon H, Han H, et al. The movement of self-assembled amphiphilic polymeric nanoparticles in the vitreous and retina after intravitreal injection. *Biomaterials* 2012;33(12):3485-3493

14 Kim H, Robinson SB, Csaky KG. Investigating the movement of intravitreal human serum albumin nanoparticles in the vitreous and retina. *Pharm Res* 2009;26(2):329-337

15 Varshochian R, Riazi - Esfahani M, Jeddi - Tehrani M, et al. Albuminated PLGA nanoparticles containing bevacizumab intended for ocular neovascularization treatment. *Biomed Mater Res A* 2015;103(10):3148-3156

16 Raju A, Reddy AJ, Satheesh J, et al. Preparation and characterisation of nevirapine oral nanosuspensions. *Indian J Pharm Sci* 2014;76(1):62-71

17 Kassem MA, Abdel Rahman AA, Ghorab MM, et al. Nanosuspension as an ophthalmic delivery system for certain glucocorticoid drugs. *Int J Pharm* 2007;340(3):126-133

18 Ali HS, York P, Ali AM, et al. Hydrocortisone nano-suspensions for ophthalmic delivery: A comparative study between microfluidic nanoprecipitation and wet milling. *J Control Release* 2011;149(2):175-181

19 Baranowski P, Karolewicz B, Gajda M, et al. Ophthalmic drug

dosage forms: characterisation and research methods. *Scientific World J* 2014;4(1):25-39

20 Natarajan JV, Chattopadhyay S, Ang M, et al. Sustained release of an anti - glaucoma drug: demonstration of efficacy of a liposomal formulation in the rabbit eye. *PLoS One* 2011;6(9):e24513

21 Mishra GP, Bagui M, Tamboli V, et al. Recent applications of liposomes in ophthalmic drug delivery. *J Drug Deliv* 2011;17(2):299-305

22 Zhang J, Wang S. Topical use of coenzyme Q10-loaded liposomes coated with trimethyl chitosan: tolerance, precorneal retention and anti-cataract effect. *Int J Pharm* 2009;372(1-2):66-75

23 Gupta SK, Velpandian T, Dhingra N, et al. Intravitreal pharmacokinetics of plain and liposome-entrapped fluconazole in rabbit eyes. *J Ocul Pharmacol Ther* 2000;16(6):511-518

24 Nicolosi D, Cupri S, Genovese C, et al. Nanotechnology approaches for antibacterial drug delivery: Preparation and microbiological evaluation of fusogenic liposomes carrying fusidic acid. *Int J Antimicrob Agents* 2015;45(6):622-626

25 Zhang R, He R, Qian J, et al. Treatment of experimental autoimmune uveoretinitis with intravitreal injection of tacrolimus (FK506) encapsulated in liposomes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(7):3575-3582

26 Davis BM, Normando EM, Guo L, et al. Topical delivery of Avastin to the posterior segment of the eye *in vivo* using annexin A5-associated liposomes. *Small* 2014;10(8):1575-1584

27 Kaiser JM, Imai H, Haakenson JK, et al. Nanoliposomal minocycline for ocular drug delivery. *Nanomedicine* 2013;9(1):130-140

28 Madaan K, Kumar S, Poonia N, et al. Dendrimers in drug delivery and targeting: Drug-dendrimer interactions and toxicity issues. *J Pharm Bioallied Sci* 2014;6(3):139-150

29 Yu - Wai - Man C, Khaw PT. Developing novel anti - fibrotic therapeutics to modulate post-surgical wound healing in glaucoma: big potential for small molecules. *Expert Rev Ophthalmol* 2015;10(1):65-76

30 Lee SS, Hughes P, Ross AD, et al. Biodegradable implants for sustained drug release in the eye. *Pharm Res* 2010;27(10):2043-2053

31 Wong TY, Ohno - Matsui K, Leveziel N, et al. Myopic choroidal neovascularisation: current concepts and update on clinical management. *Br J Ophthalmol* 2015;99(3):289-296

32 Lee SY, Tong L. Lipid - containing lubricants for dry eye: a systematic review. *Optom Vis Sci* 2012;89(11):1654-1661

33 Craig JP, Purslow C, Murphy PJ, et al. Effect of a liposomal spray on the pre-ocular tear film. *Cont Lens Anterior Eye* 2010;33(2):83-87

34 Kettiger H, Sen Karaman D, Schiesser L, et al. Comparative safety evaluation of silica-based particles. *Toxicol In Vitro* 2015;29(7):1416-1424