

有机聚合物新材料在眼部疾病治疗中的应用

李婷婷, 辛丽娜, 周欣荣

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(No. 81400394);黑龙江省青年科学基金项目(No. QC08C97);黑龙江省教育厅科研项目(No. 12531283);黑龙江省教育厅海外学人启动基金(No. 1254HQ013)

作者单位:(150000)中国黑龙江省哈尔滨市,哈尔滨医科大学附属第二医院眼科

作者简介:李婷婷,毕业于哈尔滨医科大学,硕士,研究方向:青光眼及视神经保护。

通讯作者:周欣荣,毕业于哈尔滨医科大学,博士,主任医师,副教授,研究方向:青光眼及视神经保护. zhouxrhu@126.com

收稿日期:2018-01-04 **修回日期:**2018-06-05

Application of new polymer materials in the treatment of ocular diseases

Ting-Ting Li, Li-Na Xin, Xin-Rong Zhou

Foundation items: Natural Science Foundation of China for Youths (No. 81400394); Youth Science Foundation of Heilongjiang (No. QC08C97); Scientific Research Project Supported by Education Department of Heilongjiang (No. 12531283); Overseas Scholars Initial Funding Supported by Education Department of Heilongjiang (No. 1254HQ013)

Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Xin - Rong Zhou. Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, Heilongjiang Province, China. zhouxrhu@126.com

Received:2018-01-04 Accepted:2018-06-05

Abstract

• Accompanied with the rapid progress of materials technology and tissue engineering science, the increasing number of materials of organic polymer structure, especially nano-materials were highlighted by researchers in the field of biomedicine. Caused by some certain kinds of features, their excellent biocompatibility and security secondary to material size, surface modification, new materials were playing unique roles in drug delivery system, controlled release unit, disease detection etc. It provides a novel approach to diseases therapy. The application of new materials regarding organic polymer to ophthalmic drug therapy were focused in the review.

• **KEYWORDS:** organic polymer; nanotechnology; ophthalmology; treatment

Citation: Li TT, Xin LN, Zhou XR. Application of new polymer materials in the treatment of ocular diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(7):1223-1227

摘要

随着材料工程和组织工程学的快速发展,越来越多的有机聚合物结构的新材料被开发和应用,其中纳米材料在生物医药领域的应用引起人们高度重视。这些新材料自身具备特定的材质、尺寸、表面的可修饰性,使其具备了良好的生物相容性和安全性,在药物递送、控释、疾病检测等方面发挥独特的优势,为疾病治疗提供新的方式。本文主要对有机聚合物新材料在眼部疾病治疗方面的应用进行综述。

关键词:有机聚合物;纳米技术;眼科;治疗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.7.13

引用:李婷婷,辛丽娜,周欣荣. 有机聚合物新材料在眼部疾病治疗中的应用. 国际眼科杂志 2018;18(7):1223-1227

0 引言

近年来,由于有机聚合物材料在药物控释、靶向器官和组织、基因治疗中用做载体,以及在运送蛋白质、肽类和基因口服给药途径等方面用做潜在药物载体而引起了人们广泛的关注,其应用范围涉及到医学的多个领域,比如植入装置、药物控释载体、止血辅料等^[1-4]。有机聚合物材料具有良好的生物相容性和生物安全性,对机体不良反应小,生物力学性质、物理化学性能良好,可塑性强,其研发技术的进步极大地推动了现代疾病治疗模式的转变。在众多有机聚合物中,纳米级聚合物材料由于颗粒尺寸小、比表面积大、表面能高、表面原子所占比例大以及其特有的表面效应、小尺寸效应和宏观量子隧道效应等特点,被誉为21世纪最有前途的材料。

有机聚合物的发展也极大地促进了眼科学的发展。由于正常眼部结构具有角膜屏障、血-房水屏障以及血-视网膜屏障等特殊生理构造,眼部药物的递送受到了阻碍,很难达到满意的药物生物利用度。有研究表明,有机聚合物材料可以克服这些生理屏障对治疗药物的限制,提高不同药物分子的渗透性、黏膜粘附性、缓释性能和控释性能,提高药物的生物利用度及其在体内分布,增强药物的治疗效果^[5-7]。而且,粒径界定在1~1000nm的纳米微粒可以更好地溶解、偶联或包裹药物进入眼部,实现药物的持续长时间释放。这些纳米粒子的结构主要有纳米胶束、纳米颗粒、纳米混悬剂、脂质体和树突状分子等^[8-12]。学者们通过聚合物合成和纳米表面修饰等技术,设计合成了各种具有优秀递药性能的新材料,比如载药角膜接触

镜、纳米凝胶滴眼液、结膜下植入药膜、注射用纳米聚合物等,用于治疗各种眼部疾病,如视网膜病、青光眼和葡萄膜炎等。这些新材料的研发越来越受到学者们的重视,成为近年来眼科研究的热点。

1 有机聚合物材料在眼表药物治疗中的应用

对眼疾患者而言,最简单的给药方法就是使用局部滴眼液。但是局部滴眼液在临床应用中存在很多局限,比如眼表存留时间短、渗透性差等。针对这些不足,学者们研发了多种有机聚合物结构的新型递药系统,希望能够延长药物停留时间、增强药物渗透性,从而提高药物的生物利用度,减少药物的全身副作用^[10]。

1.1 纳米级有机聚合物滴眼液 粒径在10~1000nm范围内的有机聚合物纳米微粒是一种独特的药物递送载体,通过调整聚合物粒径、表面结构等可以使这些纳米颗粒具备不同的性能,如黏膜粘附性、生物相容性和生物降解性,这些性能可以促进药物向角膜渗透。

壳聚糖就是其中一种具有良好生物相容性的阳离子聚合物,已经广泛应用于眼局部递药系统^[13-15]。这种聚合物能够增加药物的黏膜粘着性,延长药物在眼表的停留时间,减少药物通过鼻泪道系统排泄^[16-17]。Cheng等^[18]在高眼压模型新西兰白兔的眼表应用一种装载拉坦前列腺素的壳聚糖水凝胶,每周给药1次,持续给药4wk。对照组在高眼压模型新西兰白兔的眼表应用商品化拉坦前列腺素滴眼液,每天给药1次,持续给药4wk。眼压测量结果表明,应用壳聚糖水凝胶第1wk,眼压出现显著降低,持续用药4wk,眼压能够稳定维持在正常水平。拉坦前列腺素壳聚糖水凝胶每周给药1次的降眼压效果能够与商品化拉坦前列腺素滴眼液每天给药1次的降眼压效果相似。实验结果表明装载拉坦前列腺素的壳聚糖水凝胶能够发挥长时间降眼压的作用。

Mehrdad等将二氧化硅纳米颗粒滴眼液用于由硝酸银灼伤引起的角膜新生血管模型大鼠中,治疗持续14d后,二氧化硅纳米颗粒滴眼液治疗组的平均新生血管面积占全角膜的21%,而人工泪液治疗组的平均新生血管面积占全角膜的85%^[19]。实验结果证实二氧化硅纳米颗粒滴眼液具有抑制角膜新生血管化的作用。

Park等^[20]以新西兰白兔为实验对象,眼表应用一种比表面积为传统球形微粒13倍并载有溴莫尼定的黏膜粘附剂聚乳酸羟基乙酸-聚乙二醇共聚物(PLGA-PEG)纳米微粒。实验结果证实,与传统溴莫尼定滴眼液相比,这种PLGA-PEG微粒使溴莫尼定的生物利用度和活性提高了2倍,并且具有更好的黏膜粘附力。

1.2 载药角膜接触镜 当今社会配戴角膜接触镜的人越来越多,研究者们开始将目光转向载药角膜接触镜的研发。在几十年前,载药角膜接触镜的研发遇到很多技术难题,比如无法获得满意的透明度、透气性不好、弹性差等。而现在,随着材料工程的发展、水凝胶技术和纳米技术的进步,载药角膜接触镜的制作工艺日益成熟,已经能够达到长时间持续释放药物的目的^[21]。

Joseph等运用紫外线光凝技术制作出一种载有益康唑药膜的聚甲基丙烯酸羟乙酯(pHEMA)聚合物角膜接触镜,并将这种角膜接触镜与加丝酵母菌共同培养^[22]。结

果发现角膜接触镜具有明显的抗菌效果,其抑菌作用和角膜接触镜所含药膜的质量呈正相关。

Peng等^[23]在青光眼模型狗的眼表配戴一种装载噻吗洛尔的水凝胶角膜接触镜,每24h更换1次镜片,持续配戴3d。在配戴期间,眼压测量结果显示青光眼模型狗眼压明显降低。将角膜接触镜的药物装载量减少2/3后,即67 μ g,眼压降低幅度仍能够和噻吗洛尔滴眼液相当。该实验结果证实,与传统治疗方法相比,装载噻吗洛尔的水凝胶角膜接触镜可以获得更好的降眼压效果。

Maulvi等^[24]以新西兰白兔为实验动物,眼表配戴载入马来酸噻吗洛尔乙基纤维素纳米粒子环的水凝胶角膜接触眼镜。在配戴3h后,眼压明显下降,从基线水平降低6.3 \pm 1.92mmHg,其降眼压效果可以持续192h。对照组滴加噻吗洛尔滴眼液,眼压从基线水平降低4.4 \pm 0.50mmHg,12h后恢复正常。细胞毒性实验显示,这种水凝胶角膜接触镜对角膜上皮细胞的活性没有明显影响;眼部刺激性评估显示水凝胶角膜接触镜没有引起明显的眼部不适。实验结果证明,在不影响光学特性和物理特性前提下,这种嵌入载药纳米粒子环的水凝胶角膜接触镜不但可以延长药物的释放时间,而且没有明显的细胞毒性和眼部刺激性。

1.3 非植入式眼表药物传送装置 非植入式眼表药物传送装置,也被称为眼垫压条,通常由可降解的聚合物组成,适合放置于结膜囊或泪囊^[25]。这些聚合物在接触泪液时发生膨胀,与黏膜结合并持续释放药物。药膜是目前为止研究时间最长且效果最好的一种聚合物递药装置。

Harry等将载有毛果芸香碱的药膜放置于患者结膜囊中1wk,连续眼压监测显示应用药膜后眼压明显下降。体外药物释放实验显示,眼部药膜每小时释放20 μ g或者40 μ g毛果芸香碱。实验结果证实,眼部药膜是一种可以长时间持续释放药物的药物递送装置^[26]。

一项随机二期临床试验完成了对新型比马前列素眼环垫压条的评估,这个眼环垫压条外部是由硅胶母体组成,内部为聚丙烯环聚合物。在临床应用中垫压条可以持续6mo降低眼压,与每天眼表滴噻吗洛尔的效果相当^[27]。随着置入时间的延长,药物释放率缓慢下降,置入当天药物释放为35mg,置入第180d后为6mg。

Perera等^[28]开展了一项关于载有曲伏前列素微球的聚乙二醇水凝胶泪道栓子(punctal plugs)的前瞻单臂可行性研究,在17例受试对象泪道中安装这种泪道栓子后,评估其对原发性开角型青光眼和高眼压症的治疗效果。安装10d后,栓子能够100%存留在泪管处,眼压下降幅度为基线眼压的21%~28%,这和之前报道的曲伏前列素滴眼液的效果相似。到第30d,栓子存留率下降到42%,眼压下降幅度为基线眼压的16%。该实验证明,嵌入在水凝胶栓子中的曲伏前列素微球能够缓慢释放曲伏前列素,长时间持续降低眼压。

2 眼部注射和植入有机聚合物材料在眼部药物治疗中的应用

目前,药物治疗仍然作为眼科疾病治疗的常规手段被患者接受^[29-30]。新型递药载体的开发及利用带动了眼部药物的发展,使药物的疗效和安全性得到提高。它可以通

过眼部注射或手术植入将药物靶向递送到有效部位,既可规避解剖屏障对药物渗透的影响,又可达到长时间持续释放药物的目的,从而增加药物生物利用度,为眼部药物治疗提供新方法。

2.1 纳米级有机聚合物材料的眼部注射药物 在眼部疾病治疗中,由于血-房水屏障以及血-视网膜屏障的存在,使得眼局部给药必须通过增加给药频率或者通过注射给药达到有效的药物浓度,而反复给药又存在着患者依从性差、注射后潜在的眼内感染等问题^[31-32],这些都迫使研究者们开发一种可以稳定递送和释放药物、延长眼内药物停留时间的递药系统。

Huiling 等在其实验中制备了粒径为 167.23 ± 6.34 nm 的聚原酯酸纳米颗粒,经尼罗红示踪剂标记后注射到新西兰白兔和 C57BL/6 小鼠的玻璃体腔中。OCT 显示,7d 后在 C57BL/6 小鼠玻璃体腔可见到纳米颗粒;14d 后在兔眼玻璃体腔中,纳米颗粒仍可见存留其中,而且该纳米颗粒玻璃体腔注射后均未引起眼压升高和其他炎症反应^[33]。该实验证明了聚原酯酸纳米颗粒具有良好的生物相容性,能够长期存留于玻璃体腔。

Jin 等^[34]在脉络膜新生血管大鼠模型中,向玻璃体腔中注射装载具有抗新生血管活性的纤溶酶原蛋白水解物纤溶酶原(K5)的壳聚糖纳米粒子(K5-NP),2wk 后相比注射空白纳米颗粒组,K5-NP 明显下调血管内皮生长因子、肿瘤坏死因子- α 、单核细胞趋化蛋白-1 的分子表达水平和蛋白表达水平,显著降低血管通透性。实验结果证实,K5-NP 具有抑制脉络膜新生血管的作用。

Hehua 等在猴青光眼动物模型中,进行常规的青光眼滤过术后,分别结膜下注射携带靶向调控 IKK β 激酶 (IKK β) 的小干扰 RNA (IKK β -siRNA) 的阳离子聚合物 [CS-g-(PEI-b-mPEG)/IKK β -siRNA]、丝裂霉素、PBS^[35]。实验结果显示,CS-g-(PEI-b-mPEG)/IKK β -siRNA 可以显著下调 IKK β 的表达,延长滤过泡存在时间,其对瘢痕形成的抑制效果与丝裂霉素相同,并优于 PBS。但是,与丝裂霉素相比,CS-g-(PEI-b-mPEG)/IKK β -siRNA 没有出现对局部组织的毒性刺激。这种聚合物的局部应用为青光眼滤过术后抑制瘢痕形成提供了新的治疗途径。

Kuo 等^[36]报道了 1 例玻璃体注射可持续释放地塞米松的缓释植入物 (Ozurdex) 治疗急性区域性隐匿性外层视网膜病变 (AZOOR) 的病例,患者入院时视力 20/63 (OS),视野检查显示双眼大范围视野缺损,OCT 检查显示中心凹区域光感受器细胞内外节连接中断。全身应用地塞米松和钙通道阻滞剂治疗无效后,玻璃体注射可持续释放地塞米松的 Ozurdex。1d 后,视力提高到 20/32 (OS),病情得到控制,1mo 后,视力恢复到 20/20 (OS),视野检查显示视野缺损明显改善。持续 13mo 跟踪随访中,患者最佳矫正视力达到 20/20 (OS),视野缺损没有进展,OCT 检查显示中心凹区域光感受器细胞内外节没有连接中断的现象。通过此报道,该学者认为 Ozurdex 可以作为一种有效的治疗手段让更多 AZOOR 患者受益。

Hamed 等在正常兔结膜下注射了一种装载布林佐胺的 PLGA 纳米粒子,对照组结膜下注射布林佐胺悬浊液。

眼压监测结果表明,结膜下注射这种纳米粒子可使眼压持续下降 10d,眼压降低幅度和持续时间均优于布林佐胺悬浊液,并且纳米粒径越小,降眼压作用时间越持久;组织病理学研究显示,结膜下注射这种纳米粒子没有引起眼前节组织的形态学异常^[37]。实验结果表明,装载布林佐胺的 PLGA 纳米粒子具有长时间降低眼压作用和良好的生物相容性。

2.2 有机聚合物材料的眼部植入物 有机聚合物材料的植入物是一种既可以向目标部位持续递药,又具有良好生物相容性的药物输送系统。这种长时间持续靶向给药的方式显著降低了眼部治疗药物的给药频率和全身副作用^[38],如胃肠道反应、肝肾功能障碍等,是一种具有前景的药物输送系统。

在眼科用药中,环孢霉素 A (CsA) 是一种用于治疗干眼症的药物,需要每天多次眼表给药才能达到良好的治疗效果。Yavuz 等^[39]以干眼症模型小鼠为实验对象,分别结膜下植入装载 CsA 的可生物降解聚己内酯聚乳酸羟基乙酸纤维植入物 (PCL-PLGA-NP-F) 和聚己内酯微纤维植入物 (PCL-PCL-NP-I)。90d 后液相色谱光谱分析仪检测到小鼠角膜、巩膜、晶状体中 CsA 含量明显高于血浆中 CsA 含量。角膜染色结果显示,两种结膜下植入物都明显加快了角膜上皮的愈合速度。实验结果证实结膜下植入物能够持续释放药物,有效治疗干眼症。

Xu 等发明了一种由多层聚己内酯-聚己内酯/聚乙二醇 (PCL-PCL/PEG) 聚合物构成的可生物降解马来酸噻吗洛尔膜片,将其植入到高血压猕猴模型结膜下,对照组马来酸噻吗洛尔滴眼液每日眼表给药。实验结果发现,此膜片可以使眼压持续降低 140d,并且眼压降低幅度优于马来酸噻吗洛尔滴眼液,而且没有明显的眼部刺激症状^[40]。本实验证明,马来酸噻吗洛尔膜片具有较好的生物相容性,可以长时间发挥降眼压作用。

Kim 等^[41]在新西兰白兔的颞侧角膜缘后 3mm 处向脉络膜上腔中植入一种长度 1mm 的微针 (microneedles),并将荧光标记的微粒通过微针注入脉络膜上腔,荧光显像发现微粒可通过脉络膜上腔向睫状体和脉络膜长时间靶向递送。实验结果证明,微针植入技术是一种能够将治疗药物准确运送到目标部位的微创给药方式。

Shuyi 等以新西兰白兔为实验对象,分别将载有不同浓度的他克莫司 (FK506) 植入物经巩膜途径植入眼内,对照组结膜下注射 FK506,通过高效液相色谱质谱联用技术 (LC-MS/MS)、眼压测量、裂隙灯检查、眼底照相等方法分别检测 FK506 的体内药物释放特点和眼部毒性刺激情况。结果发现,不同浓度 FK506 植入物可持续高效释放药物 8wk,而结膜下注射 KF506 药物有效浓度只能维持 1wk。各组间眼压测量结果、裂隙灯检查情况、眼底照相结果没有明显异常^[42]。实验证明,载有他克莫司 (FK506) 的经巩膜途径植入物是一种具有前景的眼部药物递送装置,具有缓释、安全、高效等特点。

Weiyun 等开展一项单中心非对照临床研究,对 2003/2011 年在中山大学眼科中心行角膜移植术并前房植入 CsA 前房递药系统 (CsA DDS) 的 92 例患者进行术后疗效检查,包括移植片存活情况、CsA DDS 降解情况、角膜内皮

细胞密度、虹膜状态等,评估 CsA DDS 对角膜移植术后免疫排斥的抑制作用^[43]。术后6mo,角膜移植成功81眼,部分成功7眼,失败4眼;移植片平均存活时间 36.1 ± 17.7 mo;CsA DDS 完全降解时间为 7.6 ± 4.3 mo。而且,在未发生移植排斥反应的患者中,角膜内皮细胞密度没有明显变化,CsA DDS 植入部位的虹膜状态没有变化。研究结果表明,CsA DDS 前房植入具有较好的生物相容性、可生物降解性,有望成为抑制角膜移植免疫排除反应的新手段。

3 小结

目前,生物工程学和材料化学等领域迅速发展,日新月异的技术革新极大地推动了医学的进步,特别是在眼科领域,新材料新技术的出现克服了传统治疗方式的诸多弊端,可以更好地治疗眼部病变。纳米级滴眼液、载药角膜接触镜、非植入式眼表药物传送装置、注射纳米聚合物、结膜下植入药膜等许多新材料相继出现,这些应用于眼科的新材料将改变部分传统治疗方式和治疗理念。基于目前已取得的研究成果,随着制备和改性技术的不断发展,有机聚合物材料将在眼部疾病治疗领域得到日益广泛的应用,眼科新材料的未来是值得期待的。

参考文献

- 1 Dou QQ, Liow SS, Ye E, *et al.* Biodegradable thermogelling polymers: Working towards clinical applications. *Adv Healthc Mater* 2014;3(7):977-988
- 2 Zhang B, Montgomery M, Chamberlain MD, *et al.* Biodegradable scaffold with built-in vasculature for organ-on-a-chip engineering and direct surgical anastomosis. *Nat Mater* 2016;15(6):669-678
- 3 Ding F, Deng H, Du Y, *et al.* Emerging chitin and chitosan nanofibrous materials for biomedical applications. *Nanoscale* 2014;6(16):9477-9493
- 4 Sheikh Z, Najeeb S, Khurshid Z, *et al.* Biodegradable materials for bone repair and tissue engineering applications. *Materials* 2015;8(9):5744-5794
- 5 Priwitaningrum DL, Blonde JG, Sridhar A, *et al.* Tumor stroma-containing 3D spheroid arrays: A tool to study nanoparticle penetration. *J Control Release* 2016;244(PtB):257-268
- 6 Homung A, Poettler M, Friedrich R, *et al.* Treatment efficiency of free and Nanoparticle-Loaded mitoxantrone for magnetic drug targeting in multicellular tumor spheroids. *Molecules* 2015;20(10):18016-18030
- 7 Yang L, Yin T, Liu Y, *et al.* Gold nanoparticle-capped mesoporous silica-based H₂O₂-responsive controlled release system for Alzheimer's disease treatment. *Acta Biomater* 2016;46:177-190
- 8 Majzoub RN, Ewert KK, Safinya CR. Cationic liposome-nucleic acid nanoparticle assemblies with applications in gene delivery and gene silencing. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci* 2016; 374(2072):20150129
- 9 Cheng B, He H, Huang T, *et al.* Gold nanosphere gated mesoporous silica nanoparticle responsive to Near-Infrared light and redox potential as a theranostic platform for cancer therapy. *J Biomed Nanotechnol* 2016;12(3):435-449
- 10 Jeong Y, Kim ST, Jiang Y, *et al.* Nanoparticle-dendrimer hybrid nanocapsules for therapeutic delivery. *Nanomedicine-Uk* 2016;11(12):1571-1578

- 11 Gao W, Zhang Y, Zhang Q, *et al.* Nanoparticle-Hydrogel: A hybrid biomaterial system for localized drug delivery. *Ann Biomed Eng* 2016;44(6):2049-2061
- 12 Mandal D, Ghosh M, Maiti S, *et al.* Water-in-oil microemulsion doped with gold nanoparticle decorated single walled carbon nanotube: Scaffold for enhancing lipase activity. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2014;113:442-449
- 13 Fulgêncio GDO, Viana FAB, Ribeiro RR, *et al.* New mucoadhesive chitosan film for ophthalmic drug delivery of timolol maleate: *in vivo* evaluation. *J Ocul Pharmacol Ther* 2012;28(4):350-358
- 14 Gratieri T, Gelfuso GM, de Freitas O, *et al.* Enhancing and sustaining the topical ocular delivery of fluconazole using chitosan solution and poloxamer/chitosan *in situ* forming gel. *Eur J Pharm Biopharm* 2011;79(2):320-327
- 15 Hermans K, Vanden PD, Kerimova S, *et al.* Development and characterization of mucoadhesive chitosan films for ophthalmic delivery of cyclosporine A. *Int J Pharmaceut* 2014;472(1-2):10-19
- 16 Agrawal AK, Das M, Jain S. *In situ* gel systems as 'smart' carriers for sustained ocular drug delivery. *Expert Opin Drug Del* 2012;9(4):383-402
- 17 Almeida H, Amaral MH, Lobão P, *et al.* *In situ* gelling systems; a strategy to improve the bioavailability of ophthalmic pharmaceutical formulations. *Drug Discov Today* 2014;19(4):400-412
- 18 Cheng Y, Tsai T, Jhan Y, *et al.* Thermosensitive chitosan-based hydrogel as a topical ocular drug delivery system of latanoprost for glaucoma treatment. *Carbohydr Polym* 2016;144:390-399
- 19 Delrish E, Mohammadpour M, Jabbarvand M, *et al.* Prophylactic effect of topical silica nanoparticles as a novel antineovascularization agent for inhibiting corneal neovascularization following chemical burn. *Adv Biomed Res* 2015;4:124
- 20 Park CG, Kim YK, Kim MJ, *et al.* Mucoadhesive microparticles with a nanostructured surface for enhanced bioavailability of glaucoma drug. *J Control Release* 2015;220:180-188
- 21 Peng C, Burke MT, Carbia BE, *et al.* Extended drug delivery by contact lenses for glaucoma therapy. *J Control Release* 2012;162(1):152-158
- 22 Ciolino JB, Hudson SP, Mobbs AN, *et al.* A prototype antifungal contact lens. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(9):6286-6291
- 23 Peng C, Ben-Shlomo A, Mackay EO, *et al.* Drug delivery by contact lens in spontaneously glaucomatous dogs. *Curr Eye Res* 2012;37(3):204-211
- 24 Maulvi FA, Lakdawala DH, Shaikh AA, *et al.* *In vitro* and *in vivo* evaluation of novel implantation technology in hydrogel contact lenses for controlled drug delivery. *J Control Release* 2016;226:47-56
- 25 Kearns VR, Williams RL. Drug delivery systems for the eye. *Expert Rev Med Devic* 2014;6(3):277-290
- 26 Quigley HA, Pollack IP, Harbin TJ. Pilocarpine ocuserts. Long-term clinical trials and selected pharmacodynamics. *Arch Ophthalmol* 1975;93(9):771-775
- 27 Brandt JD, Sall K, DuBiner H, *et al.* Six-Month intraocular pressure reduction with a topical bimatoprost ocular insert. *Ophthalmology* 2016;123(8):1685-1694
- 28 Perera S, Nongpiur M, Chew P, *et al.* Feasibility study of sustained-release travoprost punctum plug for intraocular pressure reduction in an Asian population. *Clin Ophthalmol* 2016;10:757-764
- 29 Chong RS, Su DHW, Tsai A, *et al.* Patient acceptance and attitude toward an alternative method of subconjunctival injection for the medical treatment of glaucoma. *J Glaucoma* 2013;22(3):190-194

- 30 Chan HH, Wong TT, Lamoureux E, *et al.* A survey on the preference of sustained glaucoma drug delivery systems by singaporean chinese patients. *J Glaucoma* 2015;24(7):485–492
- 31 Bill A. Blood circulation and fluid dynamics in the eye. *Physiol Rev* 1975;55(3):386–416
- 32 Hamalainen KM, Kananen K, Auriola S, *et al.* Characterization of paracellular and aqueous penetration routes in cornea, conjunctiva, and sclera. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38(3):627–634
- 33 Li H, Palamoor M, Jablonski MM. Poly(ortho ester) nanoparticles targeted for chronic intraocular diseases: Ocular safety and localization after intravitreal injection. *Nanotoxicology* 2016;10(8):1152–1159
- 34 Jin J, Zhou KK, Park K, *et al.* Anti-inflammatory and antiangiogenic effects of nanoparticle – mediated delivery of a natural angiogenic inhibitor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(9):6230–6237
- 35 Ye H, Qian Y, Lin M, *et al.* Cationic nano – copolymers mediated IKK β targeting siRNA to modulate wound healing in a monkey model of glaucoma filtration surgery. *Mol Vis* 2010;16:2502
- 36 Kuo YC, Chen N. Acute zonal occult outer retinopathy (AZOOR): a case report of vision improvement after intravitreal injection of Ozurdex. *BMC Ophthalmology* 2017;17(1):236
- 37 Salama HA, Ghorab M, Mahmoud AA. PLGA nanoparticles as subconjunctival injection for management of glaucoma. *AAPS PharmSciTech* 2017;18(7):2517–2528
- 38 Yasin MN, Svirskis D, Seyfoddin A, *et al.* Implants for drug delivery to the posterior segment of the eye: A focus – responsive and tunable release systems. *J Control Release* 2014;196:208–221
- 39 Yavuz B, Bozdog PS, Kaffashi A, *et al.* *In vivo* tissue distribution and efficacy studies for cyclosporin a loaded nano – decorated subconjunctival implants. *Drug Deliv* 2016;23(9):3279–3284
- 40 Ng XW, Liu KL, Veluchamy AB, *et al.* A biodegradable ocular implant for long – term suppression of intraocular pressure. *Drug Deliv Transl Res* 2015;5(5):469–479
- 41 Kim YC, Oh KH, Edelhauser HF, *et al.* Formulation to target delivery to the ciliary body and choroid via the suprachoroidal space of the eye using microneedles. *Eur J Pharm Biopharm* 2015;95:398–406
- 42 Mai S, Lin L, Yang W, *et al.* *In vitro* and *in vivo* release characteristics of Tacrolimus (FK506) from an episcleral drug – delivery implant. *J Ocul Pharmacol Ther* 2014;30:670–680
- 43 Shi W, Chen M, Xie L, *et al.* A novel cyclosporine a drug – delivery system for prevention of human corneal rejection after high – risk keratoplasty: a clinical study. *Ophthalmology* 2013;120:695–702