

基于角膜接触镜的眼部长效给药技术研究进展

王昭^{1,2}, 林青^{1,2}, 张小娟^{1,2}, 王小美^{1,2}, 郝凌云^{1,2}

引用:王昭,林青,张小娟,等.基于角膜接触镜的眼部长效给药技术研究进展.国际眼科杂志 2022;22(10):1647-1651

基金项目:江苏省自然科学基金项目(No.BK20190113);国家自然科学基金项目(No.51902145);金陵科技学院人才项目(No.jit-fhxm-202114)

作者单位:¹(211169)中国江苏省南京市,金陵科技学院;

²(211169)中国江苏省南京市视光材料与技术重点实验室

作者简介:王昭,博士,讲师,研究方向:眼视光学功能材料。

通讯作者:郝凌云,博士,教授,硕士研究生导师,研究方向:眼视光学功能材料. hly@jit.edu.cn

收稿日期:2022-01-17 修回日期:2022-09-02

摘要

传统眼用制剂如滴眼液等存在药物利用率低、患者依从性差等问题。用于视力矫正的角膜接触镜(CL)具有良好的生物相容性和长期配戴舒适度,并能延长药物停留时间、提高生物利用度,成为很有前景的眼部给药载体。为了提高CL的药物负载量并延长药物释放时间,研究者开发了多种策略对传统CL进行改良,包括引入维生素E分子屏障,基于分子印迹技术制备CL,引入特定基团以增加药物与聚合物基质之间的相互作用,负载胶体纳米颗粒或载药聚合物薄膜等。本文综述了载药CL的各种制备方法及其优缺点,并简要评述了CL作为眼部药物递送载体存在的问题及未来发展方向。

关键词:角膜接触镜;药物输送;药物缓释;维生素E;分子印迹;纳米颗粒

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.10.10

Progress on contact lens for extended ophthalmic drug delivery

Zhao Wang^{1,2}, Qing Lin^{1,2}, Xiao-Juan Zhang^{1,2}, Xiao-Mei Wang^{1,2}, Ling-Yun Hao^{1,2}

Foundation items: Natural Science Foundation of Jiangsu Province (No.BK20190113); National Natural Science Foundation of China (No.51902145); Jinling Institute of Technology (No. jit-fhxm-202114)

¹Jinling Institute of Technology, Nanjing 211169, Jiangsu Province, China; ²Nanjing Key Laboratory of Optometric Materials and Technology, Nanjing 211169, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Ling-Yun Hao. Jinling Institute of Technology, Nanjing 211169, Jiangsu Province, China; Nanjing Key Laboratory of Optometric Materials and Technology, Nanjing 211169, Jiangsu Province, China. hly@jit.edu.cn

Received: 2022-01-17 Accepted: 2022-09-02

Abstract

• Conventional eye treatment formulation such as eye drops has shortcomings including low drug utilization and poor patient compliance. The contact lens (CL), well-known as visual correction lens, is considered to be a more promising ophthalmic drug delivery vehicle owing to its good biocompatibility, long-term wearing comfort, prolonged drug residence time and improved bioavailability. In order to improve the drug loading efficiency and prolong the release time, researchers have developed a variety of strategies to modify traditional CL, including the introduction of vitamin E molecular barrier, application of molecular imprinting technology of CL, increasing interactions between the drug and polymer matrix by introducing special genes, and incorporation of nanocarriers or drug-loaded polymer films. In this paper, the preparation methods and pros and cons of drug-loaded CL are reviewed. At last, the existing problems and future developments of CL as ophthalmic drug delivery carrier are briefly discussed.

• **KEYWORDS:** contact lens; drug delivery; sustained drug release; vitamin E; molecular imprinting technology; nanoparticles

Citation: Wang Z, Lin Q, Zhang XJ, et al. Progress on contact lens for extended ophthalmic drug delivery. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(10):1647-1651

0 引言

多数眼部疾病需要通过药物进行治疗。滴眼液或眼膏剂是最常见的眼部给药方式,占已上市眼用制剂的90%。然而,由于结膜内血管丰富,结膜和巩膜的渗透性强于角膜,容易引起药物严重流失,导致最终药物在眼部的生物利用度不超过5%^[1-2],且滴眼剂给药后,药物可通过鼻腔和结膜吸收入体循环而产生不良副作用^[3]。因此,为了达到所需的药物治疗浓度,滴眼液往往须以高药物浓度频繁给药^[3],导致药物浓度波动且降低患者的依从性。这些缺点限制了滴眼液在治疗眼科疾病方面的普及应用。

角膜接触镜(contact lens, CL)作为视力矫正镜片,已在全世界数千万患者中广泛使用^[4]。CL可以简单分为硬性CL和软性CL两大类^[5]。软性CL是由柔软、高含水量的水凝胶材料制成,以聚甲基丙烯酸羟乙酯(p-HEMA)基水凝胶和有机硅水凝胶为代表,由于在矫正视力的同时,能更好地满足人们对“自然视觉”的要求,成为CL的主要类别^[6-7]。CL可以满足药物递送系统的一些关键需求,如生物相容性、安全性、耐久性和舒适性^[8]。研究表明,通过CL输送的眼部药物的疗效是通过滴眼液输送的35倍^[9]。

但是,早期主要通过浸泡法载药,药物负载量有限,且药物通过扩散进行释放,释放时间通常不超过24h,不利于延长给药。近些年,随着新型水凝胶 CL 的出现,研究者采用多种策略对 CL 进行改性,致力于开发控制药物持续释放的新方法^[10-13]。本文针对目前开发的多种策略,对基于 CL 的眼科药物缓释技术进行综述,并对发展前景进行展望。

1 维生素 E 屏障

Chauhan 等提出,在药物分子扩散路径中制造屏障,通过增加运输的曲折性并延长扩散路径长度,可以有效延长药物释放时间^[14](图 1)。维生素 E (Vitamin E, VE) 是疏水小分子,具有优异的生物相容性和抗氧化作用,并且具有高的氧溶解度,作为屏障材料不会明显降低 CL 的透氧性。研究表明,由于 VE 的波长比可见光短,低于 70% (w/w) 的 VE 负载对 CL 的透光度无显著影响^[15]。既往研究发现,与不含 VE 的载药有机硅水凝胶相比,VE 负载量从 10% 增至 40% 时,噻吗洛尔、氟康唑和地塞米松磷酸钠 (DSP) 等亲水性药物从有机硅水凝胶中的释放时间明显延长^[16-17]。Shayani Rad 等^[18]将有机硅 CL 浸泡在 VE 溶液中,再进一步负载药物,结果表明,当浸泡 VE 的溶液浓度分别为 0.1、0.2g/mL 时,亲水性药物环丙沙星的释放持续时间分别延长至 17、33d,相同的 VE 浸泡策略可使疏水性药物倍他米松分别持续释放超过 15、26d。另有研究发现,装有 VE 的有机硅 CL 可有效防止紫外线辐射,起到保护角膜的作用^[19]。此外,研究者也进行了体内实验。通过在比格犬青光眼模型中使用装载 VE 的 CL 缓释噻吗洛尔,可以安全递送药物达 4d,无任何毒副作用,且低剂量负荷下比格犬眼内压 (IOP) 显著下降,证实了其安全性和有效性^[20]。

2 分子印迹技术

分子印迹是制备具有分子特异性识别功能的聚合物的一种技术(图 2)。首先选择合适的功能单体,并与模板分子(如药物小分子)形成复合物,加入适当的交联剂并引发聚合反应,同步将模板分子固定在印迹聚合物中。之后,洗脱模板便可形成形貌和功能与模板相匹配的空腔,空腔中由于含有高亲和力和高选择性的分子识别位点,能够再次特异性识别并高效负载模板分子。由于功能单体的种类和在基质中的浓度决定了聚合物基质空腔和模板分子的亲和力,因此,制备分子印迹 CL 的单体组成至关重要^[21]。功能单体必须与镜片组成相容,并且可以通过氢键、疏水或离子相互作用增强对药物的亲和力。基于此,丙烯酸 (AA)、丙烯酰胺 (AM)、甲基丙烯酸 (MAA)、甲基丙烯酸甲酯 (MMA) 和 N-乙基基 2-吡咯烷酮 (NVP) 等可以作为合适的功能单体^[22]。

Hiratani 等^[23]以 MAA 为功能单体,采用分子印迹技术成功制备了噻吗洛尔印迹 CL,其药物负载量是非印迹 CL 的 2~3 倍。他们还制备了由不同骨架单体组成的 CL,研究表明,骨架单体会影响空腔的亲力和药物从 CL 中的释放形式^[24]。Raesian 等^[25]以 MAA 为功能单体,研制印迹 p-HEMA 水凝胶,显著提高了药物氟米龙的负载量并延长了释放时间。White 等^[22]设计了一种基于硅水凝胶的分子印迹 CL,可释放舒适增强剂羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 超过 50d;增加交联单体的含量可以改善药物释

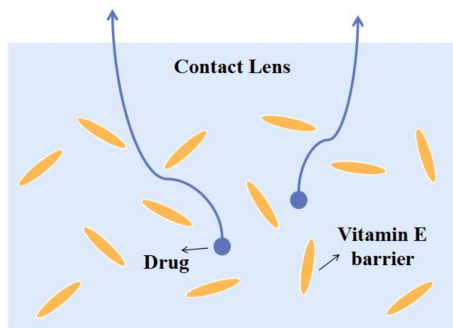


图 1 药物从 VE 负载 CL 中释放示意图。

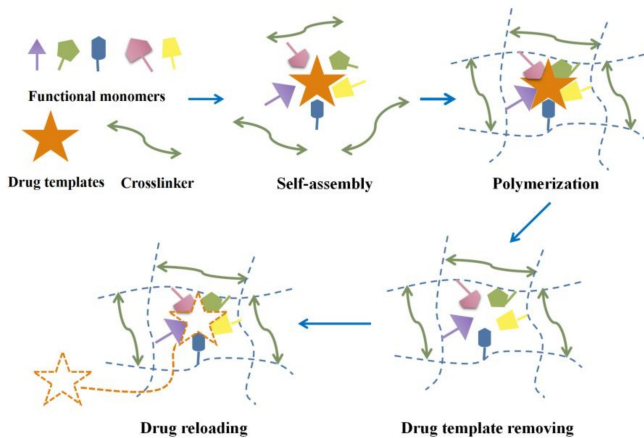


图 2 分子印迹过程。

放时间,减少 CL 溶胀,并保持良好的折射能力。最近, Deng 等^[26]将光子晶体嵌入水凝胶中,制作了分子印迹结构彩色 CL。随着噻吗洛尔的累积释放,晶状体发生明显的结构颜色蓝移,为眼部智能给药提供了新途径。Chu 等^[27]利用分子印迹聚合物对 DSP 的特异性吸附增加了载药量,优化了释药行为。通过光子晶体的结构颜色变化成功监测了人工泪液中 CL 持续缓慢释放 DSP 的情况,后续可用于糖尿病相关疾病的治疗。

3 将胶体纳米颗粒掺入 CL

采用包裹或共价偶联的方法将药物分子负载到胶体纳米颗粒(如纳米粒子、脂质体、胶束、微乳等)中,再掺入 CL 中,药物需从纳米颗粒中释放并到达 CL 基质,再经扩散穿过水凝胶基质才可到达作用组织。因此,负载胶体纳米颗粒的 CL 可以延长药物释放时间,增加其生物利用率^[28-29]。通过对胶体纳米颗粒进行有效设计,可以进一步实现药物的控制释放和靶向性治疗。载药胶体纳米颗粒负载 CL 的制备策略有以下 4 种(图 3):(1)首先制备载有药物的纳米颗粒,将其分散到单体溶液中,再进行后聚合制备 CL^[30-31];(2)将两亲聚合物/表面活性剂和药物分子添加到单体混合溶液中,聚合过程中同步自组装形成载药胶束^[32];(3)直接将预制的 CL 浸泡在载药纳米颗粒悬浮液中进行负载^[33];(4)通过化学键将载有药物的纳米颗粒固定在 CL 表面^[34]。

Jung 等^[31]通过共价键将噻吗洛尔连接在交联纳米颗粒上(约 3.5nm),并分散到 p-HEMA 和硅水凝胶基质中。由于连接药物噻吗洛尔的酯键缓慢水解,载药 CL 可以实现长达 30d 的药物释放。ElShaer 等^[35]将载有泼尼松龙的聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (PLGA) 纳米颗粒负载到 CL 中,并详细研究了共聚物用量、药物浓度等对药物负载和释放

等行为的影响,优化实验条件下药物 24h 释放量约为 10.8%。Sun 等^[36]开发了新型层状双氢氧化物(LDH)纳米颗粒/热凝胶复合给药系统。体内实验表明,该纳米给药系统可持续递送溴莫尼定达 168h,并有效降低 IOP。Xu 等^[37]通过薄膜水化法制备了共负载噻吗洛尔和拉坦前列素的 mPEG-PCL 胶束,并制备得到胶束负载 CL。体内实验显示,载药 CL 满足眼部安全性要求,噻吗洛尔和拉坦前列素在泪液中的持续释放时间分别长达 120、96h,相对药理生物利用度(PA)是滴眼液的 9.8 倍。Wang 等^[38]制备了含有两性离子的纳米凝胶,负载药物左氧氟沙星后原位嵌入到 p-HEMA 基 CL 中,模型药物缓释时间长达 10d,体外细胞实验显示出良好的生物相容性。

将载药胶体纳米颗粒掺入 CL 中,虽能有效延长药物释放时间,但如何防止药物在灭菌及储存期间的药物释放至关重要。刺激响应性纳米颗粒根据不同部位环境如温度、pH 值、酶等的差异,载体材料的自身性质(相态、形状、渗透速率、识别性能等)发生相应变化,引起负载药物的定点、定时、定量释放,提高药物生物利用度^[39-40]。由此,可根据化学基团或材料聚集体结构对不同刺激的响应性能,设计制备刺激响应性纳米颗粒,并将其整合到 CL 中^[31,41-42]。如环孢素被包裹在基于 Eudragit S100(具有 pH 响应性)的纳米颗粒中,并随后被包封在 CL 中。体外药物释放实验表明,储存期内药物在包装溶液(pH 6.5)中无明显释放。在泪液环境中(pH 7.4),Eudragit S100 的溶解导致纳米颗粒形成纳米通道/空腔,从而诱导药物持续缓慢释放。兔体内研究显示药物释放长达 14d^[43]。Kim 等^[42]采用聚乙烯亚胺(PEI)包裹纳米金刚石(ND),并通过乙酰基化壳聚糖进行交联,同步负载噻吗洛尔,制备了药物负载纳米凝胶,再进一步通过原位聚合法将纳米凝胶嵌入到 CL 内部。CL 在不含溶菌酶的 PBS 溶液中孵育期间,噻吗洛尔几乎无释放。有趣的是,由于泪液中的溶菌酶能够催化壳聚糖中 1,4- β -糖苷键的水解,导致纳米凝胶部分降解,并缓慢释放包封的噻吗洛尔。

4 基于药物与聚合物基质之间的相互作用

环糊精(cyclodextrin, CD)是一系列环状寡糖,具有“内疏水、外亲水”的特殊分子结构,可以和药物分子形成包合物,通过“主-客体”相互作用增大药物分子的溶解度和生物利用度。Xu 等^[43]通过 HEMA、甲基丙烯酸酯化 β -CD(MA- β -CD)和三羟甲基丙烷三甲丙烯酸酯(TRIM)的光聚合反应制备得到掺有 β -CD 的 p-HEMA 基水凝胶用于眼部药物递送。药物葛根素的负载量和体外释放速率取决于水凝胶中 β -CD 的含量。兔眼配戴实验显示,载葛根素的 p-HEMA/ β -CD CL 的平均药物停留时间及生物利用度均高于 1% 葛根素滴眼液对照组。Hu 等^[44]将单甲基丙烯酸缩水甘油酯- β -CD(GMA- β -CD)功能单体和 MA- β -CD 功能交联剂共聚制备得到的水凝胶具有更优的抗蛋白吸附能力和药物葛根素包封率,且药物负载和释放行为可以通过单体和交联剂的比例进行有效调节,体内实验同样显示出比商用滴眼液更优的疗效。

另一方面,由于大量眼科药物在生理条件下带电荷,一些研究者试图通过在 CL 基质中引入离子相互作用来增加药物与水凝胶基质之间的相互作用,达到延长药物释放时间的目的。Uchida 等^[45]在 p-HEMA 骨架中引入甲基

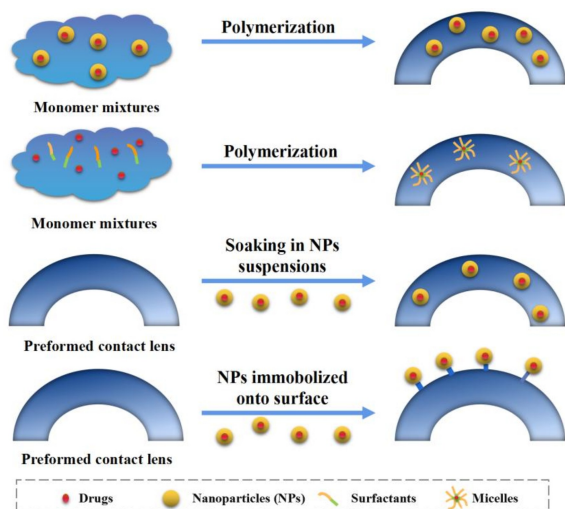


图3 胶体纳米颗粒嵌入 CL 的制备方法。

丙烯酰胺丙基三甲苯基氯化铵(MAPTAC)侧链,通过离子相互作用增加了阴离子药物甘菊蓝的负载量,并将其释放时间延长至 8h。额外添加阴离子单体,如 MAA 或甲基丙烯酸氧乙基磷酸酯(MOEP),可有效防止晶状体的尺寸变化^[46]。Kakisui 等^[47]利用 MAA 作为阴离子共聚单体,通过离子配体机制增加阳离子药物(加替沙星和莫西沙星)的负载量,且药物负载量与 MAA 掺入分数成比例增加。体内研究表明,采用 CL 载药组的小兔泪液中检测不到细菌浓度,且与滴眼液参比相比,角膜、房水和晶状体中的药物浓度更高。然而,该方法研究主要集中在 p-HEMA 基水凝胶中,对硅基水凝胶的研究较少,且不适用于递送中性药物或阳离子和阴离子药物的混合物。

5 载药聚合物薄膜

Ciolino 等^[48-49]通过紫外聚合法在 p-HEMA CL 中夹入载药 PLGA 膜,用于延长荧光素和环丙沙星的递送时间。该镜片可持续释放药物超过 30d,且通过调整 PLGA 与药物的比例可以改变药物释放速率。以相同的方法制备的益康唑负载 CL 能够有效对抗白色念珠菌。Carreira 等^[50]将负载万古霉素的聚乙烯醇-壳聚糖(PVA-CS)交联聚合物薄膜夹在均质的镜片基质之间。体外药物可控释放超过 8h,且没有初始爆释,为角膜置换手术后炎症反应的治疗提供了可能的新途径。此外,Maulvi 等^[51]将替马洛尔-乙基纤维素纳米颗粒载于丙烯酸酯水凝胶中作为植入环,与普通水凝胶 CL 形成三明治结构。体外释药研究表明,药物释放时间长达 168h。体内研究结果显示,与对照组滴眼液(250 μ g)相比,采用较低的载药量(150 μ g)即可将 IOP 持续降低达 192h,且该方法不会刺激眼部产生明显不良反应。但是,嵌入载药聚合薄膜会降低 CL 的透明度。因此,有效的策略是设计一个中央透明窗口,载有药物的不透明薄膜区域位于 CL 边缘。

6 结论及展望

虽然 CL 作为眼部药物递送系统的研究已有较长时间,但目前基于载药 CL 的研究主要使用传统市售镜片,药物释放持续时间较短,优势不明显。一些对 CL 进行改性的方法会影响 CL 的关键性能,如负载纳米颗粒会降低 CL 的透光性;采用分子印迹技术载药时,较高的聚合物交联度有利于印记位点的稳定,但是会影响 CL 的透光性、

柔韧性和含水量;VE修饰虽然对透光性影响不大,但会降低含水量。另外,载药CL的制备工艺较难满足灭菌要求。除了科学和技术挑战,还包括临床研究成本高、监管途径不明确和老年人接受度差等。

最近,强生公司开发的负载抗组胺药酮替芬的CL上市,这是全球范围内首款获得监管机构批准上市的药物释放CL。载药CL实现更大的商业化应用值得期待,但仍需要科研工作者在以下几方面开展更深入的研究:(1)根据CL的不同用法(如日抛型、月抛型和年抛型)和药物的不同性质,设计开发新型水凝胶材料;(2)在关注药物负载和释放性能的同时,对载药CL的光学和物理性能(如透光性、离子和氧气透过率、模量、蛋白结合、润湿性等)进行系统详细的表征和优化,以满足配戴舒适度的要求;(3)进一步设计开发药物可控释放CL,实现药物在储存、灭菌期间无释放,但在生理温度、pH或眼部酶条件下加速释放,达到特异性治疗眼部疾病的目的;(4)开发智能给药控释体系,利用主客体识别技术等或在CL中植入生物传感器,将生物传感与药物释放技术相结合,通过监测药物浓度、血糖、IOP等,根据需求实时调节药物的释放速率。

参考文献

- 1 Kumar N, Aggarwal R, Chauhan MK. Extended levobunolol release from Eudragit nanoparticle-laden contact lenses for glaucoma therapy. *Futur J Pharm Sci* 2020; 6(1): 109
- 2 Kearns VR, Williams RL. Drug delivery systems for the eye. *Expert Rev Med Devices* 2009; 6(3): 277-290
- 3 Stone JL, Robin AL, Novack GD, et al. An objective evaluation of eyedrop instillation in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 732-736
- 4 Garnett BD. The contact lens manual: a practical fitting Guide. *Optom Vis Sci* 1993; 70(1): 88
- 5 Musgrave CSA, Fang FZ. Contact lens materials: a materials science perspective. *Materials (Basel)* 2019; 12(2): 261
- 6 Jacobs DS, Carrasquillo KG, Cottrell PD, et al. CLEAR - Medical use of contact lenses. *Contact Lens Anterior Eye* 2021; 44(2): 289-329
- 7 Fan X, Torres-Luna C, Azadi M, et al. Evaluation of commercial soft contact lenses for ocular drug delivery: a review. *Acta Biomater* 2020; 115: 60-74
- 8 师丹娜, 丁瞳, 邱伟强. 治疗性角膜接触镜的发展及临床应用. *国际眼科杂志* 2018; 18(2): 271-274
- 9 Ding SL. Recent developments in ophthalmic drug delivery. *Pharm Sci Technol Today* 1998; 1(8): 328-335
- 10 Alvarez-Lorenzo C, Anguiano-Igea S, Varela-García A, et al. Bioinspired hydrogels for drug-eluting contact lenses. *Acta Biomater* 2019; 84: 49-62
- 11 Hu XH, Hao LY, Wang HQ, et al. Hydrogel contact lens for extended delivery of ophthalmic drugs. *Int J Polym Sci* 2011; 2011: 814163
- 12 Xu JW, Xue YY, Hu GY, et al. A comprehensive review on contact lens for ophthalmic drug delivery. *J Control Release* 2018; 281: 97-118
- 13 Rykowska I, Nowak I, Nowak R. Soft contact lenses as drug delivery systems: a review. *Molecules* 2021; 26(18): 5577
- 14 Bengani LC, Hsu KH, Gause S, et al. Contact lenses as a platform for ocular drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv* 2013; 10(11): 1483-1496
- 15 González-Chomón C, Concheiro A, Alvarez-Lorenzo C. Soft contact lenses for controlled ocular delivery: 50 years in the making. *Ther Deliv*

- 2013; 4(9): 1141-1161
- 16 Peng CC, Chauhan A. Extended cyclosporine delivery by silicone-hydrogel contact lenses. *J Control Release* 2011; 154(3): 267-274
- 17 Kim J, Peng CC, Chauhan A. Extended release of dexamethasone from silicone-hydrogel contact lenses containing vitamin E. *J Control Release* 2010; 148(1): 110-116
- 18 Shayani Rad M, Mohajeri SA. Extended ciprofloxacin release using vitamin E diffusion barrier from commercial silicone-based soft contact lenses. *Eye Contact Lens* 2017; 43(2): 103-109
- 19 Rad MS, Sajadi Tabassi SA, Moghadam MH, et al. Controlled release of betamethasone from vitamin E-loaded silicone-based soft contact lenses. *Pharm Dev Technol* 2016; 21(7): 894-899
- 20 Stapleton F, Keay L, Edwards K, et al. The incidence of contact lens-related microbial keratitis in Australia. *Ophthalmology* 2008; 115(10): 1655-1662
- 21 Venkatesh S, Saha J, Pass S, et al. Transport and structural analysis of molecular imprinted hydrogels for controlled drug delivery. *Eur J Pharm Biopharm* 2008; 69(3): 852-860
- 22 White CJ, McBride MK, Pate KM, et al. Extended release of high molecular weight hydroxypropyl methylcellulose from molecularly imprinted, extended wear silicone hydrogel contact lenses. *Biomaterials* 2011; 32(24): 5698-5705
- 23 Hiratani H, Alvarez-Lorenzo C. Timolol uptake and release by imprinted soft contact lenses made of N, N-diethylacrylamide and methacrylic acid. *J Control Release* 2002; 83(2): 223-230
- 24 Hiratani H, Alvarez-Lorenzo C. The nature of backbone monomers determines the performance of imprinted soft contact lenses as timolol drug delivery systems. *Biomaterials* 2004; 25(6): 1105-1113
- 25 Raesian P, Rad MS, Khodaverdi E, et al. Preparation and characterization of fluorometholone molecular imprinted soft contact lenses as ocular controlled drug delivery systems. *J Drug Deliv Sci Technol* 2021; 64: 102591
- 26 Deng JZ, Chen S, Chen JL, et al. Self-reporting colorimetric analysis of drug release by molecular imprinted structural color contact lens. *ACS Appl Mater Interfaces* 2018; 10(40): 34611-34617
- 27 Chu ZR, Xue C, Shao K, et al. Photonic crystal-embedded molecularly imprinted contact lenses for controlled drug release. *ACS Appl Bio Mater* 2022; 5(1): 243-251
- 28 Banerjee SL, Samanta S, Sarkar S, et al. A self-healable and antifouling hydrogel based on PDMS centered ABA tri-block copolymer polymersomes: a potential material for therapeutic contact lenses. *J Mater Chem B* 2020; 8(2): 226-243
- 29 Maulvi FA, Desai DT, Shetty KH, et al. Advances and challenges in the nanoparticles-laden contact lenses for ocular drug delivery. *Int J Pharm* 2021; 608: 121090
- 30 Mun J, Mok JW, Jeong S, et al. Drug-eluting contact lens containing cyclosporine-loaded cholesterol-hyaluronate micelles for dry eye syndrome. *RSC Adv* 2019; 9(29): 16578-16585
- 31 Jung HJ, Chauhan A. Temperature sensitive contact lenses for triggered ophthalmic drug delivery. *Biomaterials* 2012; 33(7): 2289-2300
- 32 Kapoor Y, Thomas JC, Tan G, et al. Surfactant-laden soft contact lenses for extended delivery of ophthalmic drugs. *Biomaterials* 2009; 30(5): 867-878
- 33 Jung HJ, Abou-Jaoude M, Carbia BE, et al. Glaucoma therapy by extended release of timolol from nanoparticle loaded silicone-hydrogel contact lenses. *J Control Release* 2013; 165(1): 82-89
- 34 Danion A, Doillon CJ, Giasson CJ, et al. Biocompatibility and light transmission of liposomal lenses. *Optom Vis Sci* 2007; 84(10): 954-961

- 35 ElShaer A, Mustafa S, Kasar M, *et al.* Nanoparticle-laden contact lens for controlled ocular delivery of prednisolone: formulation optimization using statistical experimental design. *Pharmaceutics* 2016; 8(2): 14
- 36 Sun JG, Lei Y, Dai ZX, *et al.* Sustained release of brimonidine from a new composite drug delivery system for treatment of glaucoma. *ACS Appl Mater Interfaces* 2017; 9(9): 7990-7999
- 37 Xu JW, Ge Y, Bu RX, *et al.* Co-delivery of latanoprost and timolol from micelles-laden contact lenses for the treatment of glaucoma. *J Control Release* 2019; 305: 18-28
- 38 Wang Z, Li XH, Zhang XJ, *et al.* Novel contact lenses embedded with drug-loaded zwitterionic nanogels for extended ophthalmic drug delivery. *Nanomaterials (Basel)* 2021; 11(9): 2328
- 39 赵宇, 曹琬晴, 刘阳. 聚合物纳米药物载体的研究进展. *高等学校化学学报* 2020; 41(5): 909-923
- 40 Hajebi S, Rabiee N, Bagherzadeh M, *et al.* Stimulus-responsive polymeric nanogels as smart drug delivery systems. *Acta Biomater* 2019; 92: 1-18
- 41 Zhu Q, Cheng HB, Huo YN, *et al.* Sustained ophthalmic delivery of highly soluble drug using pH-triggered inner layer-embedded contact lens. *Int J Pharm* 2018; 544(1): 100-111
- 42 Kim HJ, Zhang KY, Moore L, *et al.* Diamond nanogel-embedded contact lenses mediate lysozyme-dependent therapeutic release. *ACS Nano* 2014; 8(3): 2998-3005
- 43 Xu JK, Li XS, Sun FQ. Cyclodextrin-containing hydrogels for contact lenses as a platform for drug incorporation and release. *Acta Biomater* 2010; 6(2): 486-493
- 44 Hu XH, Tan HP, Hao LY. Functional hydrogel contact lens for drug delivery in the application of ophthalmic therapy. *J Mech Behav Biomed Mater* 2016; 64: 43-52
- 45 Uchida R, Sato T, Tanigawa H, *et al.* Azulene incorporation and release by hydrogel containing methacrylamide propyltrimethylammonium chloride, and its application to soft contact lens. *J Control Release* 2003; 92(3): 259-264
- 46 Sato T, Uchida R, Tanigawa H, *et al.* Application of polymer gels containing side-chain phosphate groups to drug-delivery contact lenses. *J Appl Polym Sci* 2005; 98(2): 731-735
- 47 Kakisu K, Matsunaga T, Kobayakawa S, *et al.* Development and efficacy of a drug-releasing soft contact lens. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54(4): 2551-2561
- 48 Ciolino JB, Hudson SP, Mobbs AN, *et al.* A prototype antifungal contact lens. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(9): 6286-6291
- 49 Ciolino JB, Hoare TR, Iwata NG, *et al.* A drug-eluting contact lens. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50(7): 3346-3352
- 50 Carreira AS, Ferreira P, Ribeiro MP, *et al.* New drug-eluting lenses to be applied as bandages after keratoprosthesis implantation. *Int J Pharm* 2014; 477(1-2): 218-226
- 51 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