

药物缓释系统在青光眼治疗中的应用

陈 侠, 谢 琳

基金项目: 中国重庆市科技攻关计划资助项目 (No. CSTC-2010AC5029); 军队“十二五”面上资助项目 (No. CWSLLJ137)
作者单位: (400042) 中国重庆市, 第三军医大学大坪医院野战外科研究所眼科
作者简介: 陈侠, 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 青光眼滤过术后瘢痕抑制。
通讯作者: 谢琳, 博士, 教授, 主任医师, 研究方向: 青光眼的基础与临床. xielin793@yahoo.cn
收稿日期: 2011-09-23 **修回日期:** 2011-12-21

Application of drug delivery systems in glaucoma therapy

Xia Chen, Lin Xie

Foundation items: Tackling Program of Science and Technology of Chongqing, China (No. CSTC2010AC5029); Special Program of “Twelve Five-Year Plan” of Medical Research of PLA (No. CWSLLJ137)
Department of Ophthalmology, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China
Correspondence to: Lin Xie. Department of Ophthalmology, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China. xielin793@yahoo.cn
Received: 2011-09-23 Accepted: 2011-12-21

Abstract

• There are much effective medicine currently available for treating glaucoma. However, their clinical efficacy is limited by traditional delivery systems, resulting in poor bioavailability, poor patient adherence, and increased side effects. By topical eye drops, intraocular injection or subconjunctival injection, and surgical implants, drug delivery systems can realize the purpose of sustained-release in target tissue. Poly (DL-lactide-co-glycolide), liposome, chitosan and other sustained-release materials with biodegradation and biocompatibility are becoming research focus gradually. Drug delivery systems have the possibility to become irreplaceable carriers for glaucoma therapy medicine.

• **KEYWORDS:** glaucoma; drug delivery systems; IOP reduction; neuroprotection; filtering surgery

Chen X, Xie L. Application of drug delivery systems in glaucoma therapy. *Guji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2012;12(2):260-263

摘要

目前临床有许多有效的治疗青光眼的药物,但是由于传统给药系统的限制,导致了较低的生物利用度、较差的患者依从性以及一些毒副作用。药物缓释系统通过局部滴眼、眼内或结膜下注射、手术植入等手段可实现在病灶局部缓慢释药。聚乳酸-乙醇酸、脂质体、壳聚糖等具有生物降解性,生物相容性的缓释材料逐渐成为研究的热点,有可能成为治疗青光眼药物不可取代的载体。

关键词: 青光眼; 药物缓释系统; 降眼压; 视神经保护; 滤过性手术

DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2012.02.20

陈侠, 谢琳. 药物缓释系统在青光眼治疗中的应用. 国际眼科杂志 2012;12(2):260-263

0 引言

青光眼治疗的目的是保存视功能,治疗方法包括降低眼压和视神经保护性治疗。降低眼压的方法包括药物治疗和手术治疗。目前的降眼压药物如果使用合理,能够达到比较好的疗效,但是随着患者年龄的增加,药物依从性就越来越差,因此近 20% 患者需要手术治疗^[1]。青光眼的药物治疗除了存在药物依从性的问题外,药物在眼内分布不均和长期用药产生的毒副作用都不可忽视。滤过性手术是目前应用最为广泛的治疗青光眼的手术方式,但术后容易产生纤维增生,导致滤过泡瘢痕化,是手术失败的主要原因。改变眼用药物的给药途径和剂型是提高眼内药物浓度、减小毒副作用、增加药物依从性的重要途径。而使用药物缓释系统进行给药具有许多优点,已逐渐成为青光眼药物治疗的发展趋势。在青光眼滤过性手术术后拮抗瘢痕的研究中,药物缓释系统也越来越受到重视。我们将对药物缓释系统在降眼压药物、视神经保护药物和滤过术后抗瘢痕中的应用进行综述。

1 药物缓释系统在降眼压药物中的应用

目前常用的降眼压药物有缩瞳药、 β -肾上腺素能受体阻滞剂、肾上腺素能受体激动剂、前列腺素衍生物、碳酸酐酶抑制剂和高渗剂等。

1.1 缓释膜给药系统 毛果芸香碱作为最早用于治疗青光眼的药物之一,通过刺激睫状肌牵引巩膜窦,使小梁间的间隙增大而增加房水排出以降低眼压。常用的 10 ~ 40g/L 毛果芸香碱滴眼剂,每日需使用 3 ~ 4 次,可引起眉弓疼痛、视物发暗、近视加深等副作用,若用高浓度制剂频繁点眼,还可能产生胃肠道反应、头痛、出汗等全身中毒症状^[2]。毛果芸香碱也是最早使用药物缓释系统的眼科药物之一。毛果芸香碱缓释膜系统 (Ocuser) 早在 1970 年

代开始被研究,由载有毛果芸香碱的乙烯-醋酸乙烯共聚物组成^[3]。该缓释膜被置于结膜下穹隆部,药效可以维持7d。但是部分患者反映缓释膜会偶尔掉落,并且配戴会有不适感^[4]。随后出现的改良后的毛果芸香碱缓释膜(Ocufit)表现更为舒适,并且不易掉落^[5]。缓释膜给药系统也被用于其它青光眼药物,比如噻吗洛尔多聚膜^[6]。但是缓释膜系统仍然存在一些限制,例如缓释膜的正确放置需要对患者进行反复指导,因此老年患者不方便使用缓释膜给药系统。

1.2 透明质酸钠缓释滴眼剂 透明质酸是以 N-乙酰氨基葡萄糖为双糖重复单元构成的黏多糖类物质,通常以其钠盐形式存在,称为透明质酸钠。透明质酸钠对眼组织有很好的生物相容性,可用于各种滴眼液中,通过增加药物黏度、膜亲和力及药物结合等作用,延长了药液在眼表面的滞留时间,提高了药物的生物利用度;同时,减少了药物通过口腔、鼻腔黏膜的吸收,降低了全身副反应。徐岩等^[7]通过测定 5g/L 毛果芸香碱透明质酸钠缓释滴眼剂与 10g/L 毛果芸香碱滴眼液在兔眼房水中的药物浓度,发现缓释剂组的房水药物峰值浓度是滴眼液组的 1.98 倍,房水中 AUC_{0~180} 是滴眼液组的 1.75 倍,达峰时间提前,达峰浓度增高,消除半衰期延长,提示 5g/L 毛果芸香碱透明质酸钠缓释滴眼剂与 10g/L 毛果芸香碱滴眼液比较,其生物利用度提高,作用时间延长。此外,由于透明质酸钠所具有的保水、润滑、促进及修复等药理作用,可以有效缓解眼部干、涩、痒、痛等症状,并促进角、结膜的损伤修复,从而降低药物在眼局部的副作用。

1.3 凝胶缓释给药系统 凝胶给药系统是指药物与能形成凝胶的辅料制成的均一、混悬或乳剂型的乳胶稠厚液体或半固体制剂。传统凝胶剂包括水性凝胶剂与油性凝胶剂两类,应用和研究较多的是水性凝胶剂。凝胶给药系统具有制备简单、使用方便、与药用部位尤其是黏膜组织亲和力强、滞留时间长、毒副作用小等优点,使其特别适合作为眼部给药载体。王理理等^[8]通过观察青光眼患者使用噻吗洛尔眼用凝胶和噻吗洛尔滴眼液后眼压变化情况,发现凝胶组在用药后第 4、7d 的平均眼压显著低于滴眼液组,眼压平均下降率之间差异亦有显著性意义。目前比较新颖的是原位凝胶(*in situ*gel) 给药系统,是一种在滴入眼睛之前呈液态,或者说是一种低黏度流体,滴入眼后由于环境的变化发生相转变而形成的一种黏弹性凝胶,其体系的黏度迅速上升。根据在眼表面发生相转变(黏度转变)的机制不同,可分为 3 种类型:离子敏感型、温度敏感型以及 pH 敏感型^[9]。离子敏感型凝胶是由电解质成分引起的相变化,制剂水溶液遇到泪液中的一价或者二价阳离子即形成凝胶。泪液中 Na⁺ 对促进胶凝发挥了最重要的作用^[10],并且随泪液中一、二价阳离子的增加,形成的凝胶也会成比例的增加,可以较长时间维持药效,从而提高药物的生物利用度^[11]。贮藏条件和用药部位的温度差异可以使某些高分子溶液发生相转变,形成凝胶,即温度敏感型凝胶。温度敏感型凝胶的相转变温度通常为 33~37℃,符合眼表温度。魏刚等^[12]采用泊洛沙姆 407 和泊洛沙姆 188 作为混合载体,研制了马来酸噻吗洛尔眼用原

位凝胶, γ -闪烁照相结果显示,体温敏感凝胶能够近乎完全地滞留于角膜表面达 5min 以上,表明聚合物溶液在角膜瞬间发生了胶凝,且滞留于角膜时间延长,延长的接触时间将有利于药物以被动扩散的方式透过角膜进入眼内发挥治疗作用。不同类型的 pH 敏感型凝胶会在不同的 pH 范围内形成凝胶。Gupta 等^[13]制备的壳聚糖凝胶会在 pH=6.9~7.0 的范围内转化为凝胶,当与泪液(pH=6.4~7.7)接触后便形成凝胶。pH 敏感型凝胶滴入到结膜囊内后,数秒钟内即可发生相转变,所形成的高黏度含药微储库不易被泪液消除,从而延长了药物与角膜的接触时间。

1.4 微粒载药系统 微粒载药系统主要包括乳剂、脂质体、纳米粒和微球,它们能与角膜中的糖蛋白结合或反应形成药物储库,从而延缓释药。同时也能增加药物的靶向作用,使药物免受酶的降解,提高药物的生物利用度。因其低黏度特性,可按滴眼液的形式给药,患者易接受。Naveh 等^[14]研究表明,单剂量的毛果芸香碱乳剂对眼压的降压作用超过 29h,而传统的滴眼液只有 5h。张惠成等^[15]研究发现,10g/L 毛果芸香碱脂质体滴眼液在闭角型青光眼中用药后,眼压下降至正常范围所需要的时间短,能更快地控制眼压,控制眼压至正常的比率高。

2 药物缓释系统在视神经保护药物中的应用

视神经保护药物作为治疗青光眼的重要辅助药物,近年被广泛研究。目前视神经保护药物主要分为钙通道抑制剂、谷氨酸受体拮抗剂、神经营养因子、抗氧化剂等,但是目前尚无通过 FDA 认证的视神经保护药物。药物缓释系统凭借其缓慢、局部释药的特征,能够减少视神经保护药物的全身毒副作用,提高药物局部浓度,从而为视神经保护药物从临床试验到临床应用之间过渡开辟一条道路。由于视神经保护性药物很难到达视网膜和视神经^[16],所以目前研究的用于视神经保护药物的缓释系统都以注射式缓释系统和植入式缓释系统为主。

2.1 注射式缓释给药系统 由于血-眼屏障的存在以及视神经保护药物本身的特性,全身给药及局部滴眼时,药物达到眼内的浓度很低,很难发挥有效的治疗效果,故需要通过眼内直接注射药物来提高生物利用度。如果采用玻璃体内单次注射,难以保持有效药物浓度;如果频繁注射,易引起眼内出血、视网膜脱离、眼内炎等并发症。所以,应用缓释材料作为视神经保护药物的载体,达到在眼内长期、缓释给药,并减少注射次数的目的是现在治疗青光眼的发展趋势之一。目前用于注射给药的缓释材料包括脂质体、纳米粒和微球等。Ward 等^[17]将聚乳酸-乙醇酸 [Poly(DL-lactide-co-glycolide), PLGA] 包裹的神经胶质细胞源性神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)注射到 DBA/2J 小鼠青光眼模型的玻璃体中,观察 PLGA-GDNF 复合物对视网膜神经节细胞(retinal ganglion cell, RGC)的保护作用,结果发现未处理组小鼠 8 月龄后视网膜 RGC 数减少 30%,10 月龄后减少 80%,而治疗组 RGC 的存活率比未处理组高 3.5 倍。Seiler 等^[18]通过眼内注射 PLGA 包裹的脑源性神经营养因子(brain cell line-derived neurotrophic factor, BDNF),明显提高了植入小鼠视网膜的视网膜前体细胞的存活率。Grozdanic

等^[19]将 PLGA 包裹的 BDNF 注射到视网膜缺血性损害小鼠模型的玻璃体中,促进了视网膜的功能恢复。

2.2 植入式缓释给药系统 眼植入剂是一种长效定量缓释的新型药物制剂,可在眼内长期保持药物的有效治疗浓度,适用于需要长期治疗的多种眼科慢性疾患、眼外伤和眼科手术并发症。眼植入物根据植入物聚合体的不同分为不可生物降解性和可生物降解性。不可生物降解性植入物常用的聚合体是聚乙烯醇-乙烯醋酸乙烯酯 (poly vinyl alcohol-ethylene vinyl acetate, PVA-EVA)。该装置可长久稳定地释放药物,可长达 1a 以上,但需再次手术取出,并且有引起免疫反应的可能。生物降解性植入物常用的聚合体是聚乳酸 (PLA)、聚乙醇酸 (PGA) 和 PLGA 等。药物随着植入剂的降解而缓慢释放,不需手术取出。根据药物特性的不同可通过改变制备方法、聚合体的相对分子质量、聚合物的比例和载药量获得所需的药物释放过程。这种植入物根据需求和可行性可植入到结膜下、巩膜内、前房、玻璃体腔内、视网膜下等,以达到最佳的治疗效果^[20]。杨得胜等^[21]将神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 制成 PLA-NGF-胶原药膜,植入健康白兔巩膜表面,观察对照组和实验组各时间点玻璃体内 NGF 质量浓度的变化,实验组在植入药膜后第 3d 达到最高峰质量浓度 20.91ng/mL,约是正常对照组的 373 倍。玻璃体内 NGF 质量浓度维持在 10ng/mL 以上的时间大约为 6d,有潜在的临床应用价值。

3 药物缓释系统在抑制青光眼滤过术后瘢痕化中的应用

滤过性手术是目前应用最为广泛的治疗青光眼的手术方式,但是术后容易产生纤维增生,导致滤过泡瘢痕化,是手术失败的主要原因。利用药物抑制术后瘢痕形成可以有效地提高滤过手术的成功率,目前临床上常用的抑制瘢痕形成的药物主要有 5 类:皮质类固醇、抗代谢药物、抗凝血药物、影响细胞因子类药物和 α -维生素 E 族。但是一些药物,如 5-FU 和 MMC,在术后一段时间内结膜下注射都存在药物代谢曲线不稳定的问题,即在给药早期,药物浓度远远大于成纤维细胞的半数抑制剂量,但是随着时间延长,局部的药物浓度在较短时间内又会低于成纤维细胞的半数抑制剂量。这种由给药方法引起的药物代谢不稳定性直接导致了青光眼滤过手术后多种并发症的出现。因此,改变给药方法可以减少术后并发症,而药物缓释系统是解决这一问题的有效途径。目前用于抑制青光眼滤过术后瘢痕化的药物缓释系统主要以注射式缓释系统和植入式缓释系统为主。

3.1 注射式缓释给药系统 Kimura 等^[22]将阿霉素用 PLA 制成缓释微球,注射到兔眼结膜下,用于抑制兔青光眼滤过术后的滤过泡纤维化。体外研究显示,阿霉素在 20d 期间自微球中逐渐释放;结膜下注射阿霉素-PLA 缓释微球组,同未治疗组相比,治疗组的眼压在术后 7~12d 显著降低 ($P < 0.05$);滤过泡持续时间:治疗组为 12d,而未治疗为 9d,存在显著性差异 ($P < 0.05$)。徐学东等^[23]用壳聚糖包裹环孢素 A 制成环孢素 A-壳聚糖纳米微粒 [CS (CsA)-NP],对实验性兔小梁切除术后滤过泡瘢痕化的预防作用进行研究。实验组球结膜下注射 CS (CsA)-NP,对

照组球结膜下注射平衡盐溶液 (BSS),术后 4wk,实验组 10 只兔眼中 7 只存在功能性滤过泡,对照组 10 只兔眼中 2 只存在功能性滤过泡;术后 8wk,实验组 9 只兔眼中 5 只存在功能性滤过泡,对照组 9 只兔眼中已经没有功能性滤过泡存在,差异具有统计学意义,结果表明 CS (CsA)-NP 可明显延长兔眼滤过性手术后功能性滤过泡的存留时间。

3.2 植入式缓释给药系统 青光眼滤过性手术联合药物缓释系统的植入,一方面可以达到抑制滤过泡瘢痕化的目的,另一方面可避免药物球内注射引起的眼内出血、眼内炎等并发症。Morales 等^[24]将透明质酸-红比霉素复合物 (HA-DM)在滤过术后立即植入球结膜下,对照组术后 4~7d 眼压即逐渐回升至术前水平,HA-DM 植入组术后 7d 眼压降至 11.8 ± 3.2 mmHg,并维持至 16d;组织学检查表明对照组在第 7d 滤过泡已消失,而 HA-DM 植入组在第 16d 还能看到微囊滤过泡。郑晓丽等^[25]对兔眼行小梁切除术,术中将聚乳酸-丝裂霉素 C 复合物 (MMC-PLGA) 植入巩膜瓣与球结膜之间,对照组植入空白 PLGA。术后 1wk 内所有手术眼均形成了隆起的滤过泡,此后对照组滤过泡趋于扁平,在 10~14d 失败,而 MMC-PLGA 组的滤过泡虽然亦缓慢缩小,但在术后 20d 以后保持在一个平台,28d 时仍表现为弥散隆起的滤过泡。术后 MMC-PLGA 组的平均滤过泡得分明显高于对照组 ($P < 0.05$),术后 4~7d MMC 缓释组的平均滤过泡得分与常规用药组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),术后 10~28d 前者较后者明显增高 ($P < 0.05$)。

4 小结

目前临床有许多有效的治疗青光眼的药物,但是由于传统给药系统的限制,导致了较低的生物利用度、较差的患者依从性以及一些毒副作用。二十世纪以来,随着材料学的发展,药物缓释系统开始萌芽并快速发展,同时也为青光眼的治疗指引了新方向。PLGA 和脂质体、壳聚糖等具有生物降解性,生物相容性的缓释材料逐渐成为研究的热点,通过局部滴眼、眼内或结膜下注射和手术植入等手段可实现病灶局部缓慢释药。越来越多的药物缓释材料应用于降低眼压、保护视神经和抑制滤过术后瘢痕等与青光眼治疗相关的各方面。最终,药物缓释系统有可能成为治疗青光眼药物不可取代的载体。

参考文献

- Schmier JK, Covert DW, Lau EC, et al. Trends in annual medicare expenditures for glaucoma surgical procedures from 1997 to 2006. *Arch Ophthalmol* 2009;127(7):900-905
- 赵堪兴,杨培增. 眼科学. 北京:人民卫生出版社 2008:161
- Macoul KL, Pavan-Langston D. Pilocarpine ocusert system for sustained control of ocular hypertension. *Arch Ophthalmol* 1975;93(8):587-590
- Pollack IP, Quigley HA, Harbin TS. Ocusert pilocarpine system-advantages and disadvantages. *South Med* 1976;69(10):1296-1298
- Saettone MF, Salminen L. Ocular inserts for topical delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 1995;16(1):95-106
- Huang SF, Chen JL, Yeh MK, et al. Physicochemical properties and *in vivo* assessment of timolol-loaded poly (D, L-lactide-co-glycolide) films for long-term intraocular pressure lowering effects. *J Ocul Pharmacol Ther* 2005;21(6):445-453
- 徐岩,陈祖基,宋洁贞,等. 毛果芸香碱透明质酸钠缓释滴眼剂在兔

- 眼房水中的药代动力学研究. 中华眼科杂志 2004;40(2):87-89
- 8 王理理,黄振平,张丽京,等. 噻吗洛尔眼用凝胶液临床应用观察. 医学研究生学报 2005;18(6):529-532
- 9 刘翔,高申,原永芳. 眼用凝胶给药系统研究进展. 中国药师 2009;12(11):1637-1640
- 10 Paulsson M, Hägerström H, Edsman K. Rheological studies of the gelation of deacetylated gellan gum (Gelrite®) in physiological conditions. *Eur J Pharm Sci* 1999;9(1):99-105
- 11 Bhaskaran S, Lakshmi PK, Harish CG. Topical ocular drug delivery-a review. *Ind J Pharm Sci* 2005;67(4):404-408
- 12 魏刚. 温度敏感眼用原位凝胶的研究. 沈阳药科大学博士学位论文 2002;106
- 13 Gupta H, Velpandian T, Jain S. Ion-and pH-activated novel in-situ gel system for sustained ocular drug delivery. *J Drug Target* 2010;18(7):499-505
- 14 Naveh N, Muchtar S, Benita S. Pilocarpine incorporated into submicron emulsion vehicle causes an unexpectedly prolonged ocular hypotensive effect in rabbits. *Ocul Pharmacol* 1994;10(3):509-520
- 15 张惠成,胡勇平,陈滨,等. 原发性闭角型青光眼毛果芸香碱脂质体治疗的研究. 中国现代应用药学杂志 2006;23(1):3-7
- 16 Lee TWY, Robinson JR. Drug delivery to the posterior segment of the eye II: development and validation of a simple pharmacokinetic model for subconjunctival injection. *Ocul Pharmacol Ther* 2004;20(1):43-53
- 17 Ward MS, Khoobehi A, Lavik EB, et al. Neuroprotection of retinal ganglion cells in DBA/2J mice with GDNF-loaded biodegradable microspheres. *Pharm Sci* 2007;96(3):558-568
- 18 Seiler MJ, Thomas BB, Chen Z, et al. BDNF-treated retinal progenitor sheets transplanted to degenerate rats: improved restoration of visual function. *Exp Eye Res* 2008;86(1):92-104
- 19 Grozdanic SD, Lazic T, Kuehn MH, et al. Exogenous modulation of intrinsic optic nerve neuroprotective activity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248(8):1105-1116
- 20 Sakura E, Matsuda Y, Ozeki H, et al. Scleral plug of biodegradable polymers containing ganciclovir for experimental cytomegalovirus retinitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(9):2043-2048
- 21 杨得胜,郭希让,张俊杰,等. 神经生长因子巩膜外缓释给药的研究. 眼科研究 2006;24(6):589-592
- 22 Kimura H, Ogura Y, Moritera T, et al. Injectable microspheres with controlled drug release for glaucoma filtering surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:3436-3441
- 23 徐学东,管怀进. 环孢素 A 壳聚糖纳米微粒预防兔小梁切除术后滤过道瘢痕化的研究. 眼科研究 2008;26(7):505-507
- 24 Morales J, Kelleher PJ, Campbell D, et al. Effects of daunomycin implants on filtering surgery outcomes in rabbits. *Curr Eye Res* 1998;17(8):844-850
- 25 郑晓丽,王广慧,魏淑芳,等. 丝裂霉素 C 缓释系统辅助兔青光眼滤过性手术的研究. 眼科研究 2007;25(7):498-501