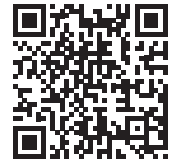


眼科药械组合产品国内外现状及质量评价



魏智涵^{1,2}, 黄元礼¹, 赵丹妹¹, 杜晓丹¹, 柯林楠¹, 许芸²

1. 中国食品药品检定研究院 (北京 102629)
2. 中国药科大学工学院 (南京 210009)

【摘要】眼科药械组合产品是当下眼部疾病治疗的一种新型手段, 有着生物利用度高、靶向性强、依从性好的特点。然而, 人眼生理结构的复杂性、药与器械的相互作用等因素给相关产品的研发和监管带来诸多困难。本文从眼科药械组合产品的相关法规、产品研究现状、质量评价等方面进行分析讨论, 为保证产品研发与管理过程中的安全性和有效性提供参考依据。

【关键词】眼科; 药械组合产品; 角膜接触镜; 泪点塞; 人工晶状体; 质量评价

【中图分类号】 TH786 **【文献标识码】** A

Current status and quality evaluation of domestic and foreign ophthalmic drug and device combination products

WEI Zhihan^{1,2}, HUANG Yuanli¹, ZHAO Danmei¹, DU Xiaodan¹, KE Linnan¹, XU Yun²

1. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China
 2. College of Engineering, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China
- Corresponding author: KE Linnan, Email: kelinnan@nifdc.org.cn

【Abstract】Ophthalmic drug-device combination products are a new method of ophthalmic disease treatment, which is characterized by high bioavailability, strong targeting and good compliance. However, it is difficult for products to be developed and regulated due to the complexity of the human eye structure, drug-device interactions, and other factors. To provide a basis for guaranteeing the safety and efficacy of products development and management, the related regulations, current research, and evaluation of the quality of products are summarized in this paper.

【Keywords】Ophthalmology; Drug-device combination products; Corneal contact lenses; Punctual plugs; Intraocular lens; Quality evaluation

眼健康涉及全年龄人群、全生命周期。在过去的几十年里, 全世界有眼科疾病的患者数量逐渐上升。据世界卫生组织报道, 目前全世界至少有 22 亿人患有视力障碍, 其中至少有 10 亿人患有本可预防或尚未解决的视力障碍^[1]。目前白内障、青光眼、年龄相关性黄斑变性等眼科常见疾

病患病率高、流行性强^[2]。眼睛是人体中仅次于大脑第二复杂的器官, 药物在该部位的吸收、分布、代谢过程复杂, 给眼部疾病治疗带来巨大挑战^[3]。眼部疾病的常见治疗手段主要有药物治疗和手术治疗。然而, 药物治疗如局部滴眼液存在生物利用度低、易从眼表流失等问题, 患者的健忘、单

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202407043

基金项目: 药品监管科学体系建设重点项目 (RS2024X010)

通信作者: 柯林楠, 硕士, 主任技师, 硕士研究生导师, Email: kelinnan@nifdc.org.cn

次给药量差异等因素也会导致疗效欠佳。手术治疗成本高、依从性差且易出现术后感染等情况。因此,急需研发依从性好、生物利用度高、不良反应小的治疗手段^[4]。近年来随着科学技术的不断发展,许多创新性强、实用性高、有效性好的药械组合产品进入市场,并成为医疗领域的一个热点。由于药械组合产品不是简单的药物与医疗器械叠加,其在生产和使用方面具有创新性、复杂性和特殊性的特点,同时带来的风险也是监管过程中面临的巨大挑战^[5]。本文将着眼科药械组合产品为主,阐述相关产品的法规、研究进展及相关质量评价,旨在为我国眼科疾病的治疗产品研发提供思路。

1 我国药械组合产品管理模式及相关文件

我国药械组合产品由国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)监管。在产品研发阶段,研究者应依据相关标准管理规定、技术要求完成产品的设计开发,并依据相关管理规定和技术要求完成相应生物学评价、临床试验及体系核查,保证相关产品的安全有效,保障人体健康和生命安全。NMPA《关于药械组合产品注册有关事宜的通告》(2021年第52号)^[6]明确指出:“药械组合产品系指由药品与医疗器械共同组成,并作为一个单一实体生产的医疗产品”。NMPA规定根据产品发挥主要作用的机制来确定其管理性质,主要分为以药品作用为主和以医疗器械作用为主两种产品^[7-8]。以药品作用为主的产品和以医疗器械为主的产品分别由NMPA药品审评中心(以下简称“药审中心”)、NMPA医疗器械技术审评中心(以下简称“器审中心”)牵头审评。需要进行联合审评的产品,药审中心和器审中心协同开展申报产品的沟通咨询等工作,双方分别对相应部分的安全性、有效性及质量可控性出具审评报告,并明确审评结论,由牵头单位汇总结果并给出总体评价,出具总体审评结论后转入NMPA进行行政审批。药械组合产品属性界定工作由NMPA标准管理中心承担,NMPA现已发布了以医疗器械作用为主的药械组合产品等2项注册审查指导原则^[9]。依据医疗器械监督管理条例,产品上市后,企业要主动收集上报不良反应数据,制定上市后研究和风险管控计划,建立并执行产品回溯和召回制度;监管部

门应依据不良事件检测和再评价管理办法及时对不良事件收集、分析、控制,依据药品医疗器械飞行检查办法从研发、生产、经营、使用等环节加强日常监督检查,及时有效地控制产品上市后风险。

2 眼科药械组合产品研究进展

2.1 角膜接触镜

角膜接触镜,又称隐形眼镜,是一种戴在角膜上以矫正屈光不正的镜片,但长期佩戴易引起角膜炎、结膜炎及干眼综合征等不良反应。2021年,一款含有富马酸酮替芬的角膜接触镜产品Acuvue® Theravision™ with Ketotifen(含有Ketotifen的药物洗脱隐形眼镜)获得日本药品和医疗器械管理局及加拿大卫生部的批准上市,用于治疗过敏性结膜炎和屈光不正^[10]。相较于单纯的眼科医疗器械和滴眼液,该药械组合产品的依从性更高、治疗效果更佳、安全性更有保证。近来有研究者利用分子印迹法研制出一种溴芬酸有机硅水凝胶隐形眼镜,结果表明该隐形眼镜不仅改善了局部滴眼液角膜流失严重、生物利用度差的缺点,还在治疗白内障、葡萄膜炎、角膜损伤等方面有效;动物实验表明药物浓度更加稳定且能通过改变单体/模板分子比来控制药物释放速率和载药量^[11]。除上述分子印迹法外,研究者们还开发了许多载药新技术,比如使用维生素E、胶体结构药物负载、二氧化硅壳纳米颗粒等来延长药物的释放^[12-13]。

2.2 人工晶状体

随着全球人口老龄化程度的不断加深,白内障导致眼部失明的比率大幅度上升并成为世界上导致视力丧失的主要原因。由于眼部特殊结构和特效药的缺乏,目前白内障常用的临床治疗手段为超声乳化术联合植入人工晶状体(intraocular lens, IOL)。虽然该手段治疗效果较好,术后能见度较高,但有多数患者出现术后炎症、后囊膜浑浊(posterior capsular opacification, PCO)等不良反应。PCO会导致术后严重视力障碍,其发病机制可能是残余的人晶状体上皮细胞(HLECs)在多种生长因子和细胞因子的刺激下从原来的位置增殖、迁移,逐渐覆盖后囊膜所致^[14]。研究者们试图从IOL结构设计、新材料开发、IOL表面修饰以及添加药物涂层等方面来预防PCO。

根据 NMPA 数据库网站搜索, 肝素表面处理非球面人工晶状体于 2021 年获 NMPA 批准上市, 该产品是将肝素涂层到 IOL 表面以降低植入后的炎症反应, 提高生物相容性, 适用于白内障摘除术后的后房植入。目前研究者们尝试将阿霉素、环孢素、溴芬酸、吲哚美辛等抗炎、抗细胞增殖药物添加到 IOL 表面^[15-18]。Lu 等^[17]利用旋涂技术研究出一种同心环形聚乳酸羟基乙酸-环孢素涂层的 IOL 以抑制术后 PCO 症状, 通过体内外实验证明其应用于临床的巨大潜力。

2.3 植入式给药装置

泪点塞是一种可用于治疗干眼症的医疗器械产品, 在治疗过程中, 将泪点塞置于泪点开口的水平或泪小管内更深的位置, 堵住鼻泪管, 减少泪液的引流使得眼球持续受到泪液的浸润从而缓解干眼的症状^[19-20]。其有着良好的依从性和有效性, 但易引起泪点塞移动、感染性炎症和肉芽肿等并发症。Ocular Therapeutix 公司生产的地塞米松泪点塞 Dextenza 于 2018 年获美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准上市。该产品是一款直径 0.55 mm、长 3 mm 带有可视化荧光素的黄色圆柱体, 可释放长达 30 d 的地塞米松以治疗过敏性结膜炎引起的眼部瘙痒和缓解术后眼部炎症与疼痛^[21]。此外, 该公司用于治疗干眼症的地塞米松泪小管植入物 OTX-DED 和环孢素泪小管植入物 OTX-CSI 有着更小的体积和更长的释放时间, 目前处于临床评估阶段, 尚未获得 FDA 批准。

青光眼目前已成为仅次于白内障的全球第二大引起失明的眼科疾病, 其发病机制目前尚未明确, 可能与房水循环受阻导致的眼压升高有关。当下青光眼的主要治疗手段是滴眼液等药物治疗和小梁网切除术等微创手术治疗, 然而其治疗效果和依从性并不理想^[22]。2020 年, Allergan 公司开发的比马前列素植入物 Durysta 由 FDA 批准上市, 这是 FDA 第一个批准的持续给药植入物^[23-24], 是一种基于聚乳酸-羟基乙酸共聚物 [poly (lactic-co-glycolic acid), PLGA] 基质系统的可生物降解的无菌植入物, 其中包含 10 μg 的比马前列素主药^[25-26]。该植入物通过前房注射至达虹膜-睫状体, 植入物基质降解以零级动力学的方式释放比马前列素, 增加小梁网通道和葡萄膜巩膜通道的房水流出, 降低巩膜静脉压和眼内压, 从而治疗开角型青光眼^[27]。虽然临

床试验也表现出其较好的安全性, 但有患者会出现异物感强、眼部感染等不良反应。2023 年 12 月, FDA 批准由 Glaukos 公司开发的曲伏前列素植入剂 iDose[®] TR 上市。iDose[®] TR 由医用钛合金制作, 由前端的巩膜锚、中间的药物储库和后端的释放膜三部分组成, 通过微创手术将其固定到小梁网后方的巩膜上持续释放曲伏前列素来发挥作用^[28]。

2.4 组织工程角膜

目前, 终末角膜盲患者的治疗手段以角膜移植为主, 然而角膜供体缺乏和免疫排斥等因素使得移植成功率降低。我国自主研发的领扣型人工角膜于 2021 年投入临床使用^[29], 为角膜盲患者带来了重现光明的希望, 但其生物相容性更高、疗效更佳的携带细胞或其他生物活性物质的角膜假体产品尚未出现。常用于构建组织工程角膜的支架多样, 如后弹力膜、PLGA、透明质酸等, 但如何将角膜内皮细胞或其他活性物质加载其中是研究者应着重关注的方向之一^[30]。An 等^[31]利用脱细胞的猪角膜与诱导多能干细胞 (iPSC) 分化的角膜内皮细胞 (iCECs) 相结合, 得到一种用于治疗角膜内皮细胞功能障碍的后弹力膜剥离内皮层移植物。经实验证明, 该移植物透明度高、异源性低、角膜内皮细胞成活率高, 可作为未来角膜移植研究的可靠来源。

2.5 其他

由于眼部特殊结构和各种生理屏障, 难以将药物递送至眼后节段, 使得大多数疾病患者难以达到良好的治疗效果^[32]。目前, 有研究者开发了一种脉络膜上腔给药途径, 脉络膜上腔 (suprachoroidal space, SCS) 跨过眼后节部分, 是巩膜和脉络膜之间的一个潜在腔隙^[33]。该方式可以使药物绕过某些生理屏障, 将其递送至生物利用度较高的脉络膜、视网膜色素上皮和视网膜, 对于治疗葡萄膜性黄斑水肿、糖尿病性黄斑水肿等眼后节段疾病效果明显^[34]。2021 年, 曲安奈德注射混悬液 Xipere 与 SCS 微注射的药械组合产品获 FDA 批准上市。曲安奈德是一种糖皮质激素, 可以减少前列腺素的生成, 降低血管通透性和蛋白渗出量, 增强细胞的抗炎能力, 促进机体黄斑水肿的吸收, 研究表明该给药方式具有更高的生物利用度、安全性、依从性和靶向性^[35]。

3 眼科药械组合产品的质量评价

作为一种高风险医疗器械，眼科药械组合产品不是简单的药物和医疗器械的加和，两者结合后可能带来新的安全性及有效性风险，故在对其进行质量评价时，不仅需分别从医疗器械和药物两方面进行评价，还应要对两者的相互作用进行评价。

3.1 医疗器械质量评价

对于单独已批准的器械部分，在研究过程中应满足其作为医疗器械本身的性能。以角膜接触镜为例，研发中应按照《眼科学 接触镜》(GB/T 11417-2012 系列标准)^[36]满足角膜接触镜的光学性能、理化性能和机械性能等。

对于未曾获批的器械部分或采用了新的材料、作用机理、适用范围、目标人群和使用方法的，则需通过相应的科学证据进行评估。其材料的理化表征和生物相容性的检验首当其冲。理化表征试验不仅需涉及组成该药械组合产品的化学物质及使用中释放的可沥滤物，还应满足本身的物理性能。严格依据《医疗器械生物学评价 第 1 部分：风险管理过程中的评价与试验》(GB/T 16886.1-2022)标准^[37]，从定性信息、定量信息、定量风险评定及临床接触的化学物质等方面检测。生物相容性是指材料与生物体之间的相容性，也是药械组合产品中始终贯穿的主题。充分收集相关化学物的毒理学信息和临床相关数据，以 GB/T 16886 系列标准为依据，对材料的细胞毒性、致敏性、眼刺激等方面进行评价^[38]。此外，对于可降解植入物来说，其降解性能是否与药物释放、产品机械性能等预期应用相匹配，降解产物是否对人体产生影响也是生物相容性评价应考虑方面。

3.2 药物质量评价

药械组合产品不仅需验证医疗器械本身的性能要求，还需从体内外释放实验来检验药物含量和药物释放的均匀可控。体外释放研究可评估产品的稳定性、有效性和涂层牢固度等，通常用离体器官、组织或缓冲体系来模拟与产品接触时发生的状况，如药物释放速度、浓度变化等。对于预期将药物释放到特定部位（如采用缓释、控释或其他释放方式）而发挥作用的药械组合产品如载药隐形眼镜、比马前列素植入物等，需进行药物体外释放研究^[9]。实验过程应选择贴切人体的释放介质和释放温度，并从合适的取样部位提取

样本、定性定量分析药物浓度，计算释放速率和释放量从而评价有效性和安全性^[39]。

为验证产品的体内释放行为，通常选取合适的动物模型进行体内释放实验。实验中研究者应遵循 3R 原则选择适当方式处理实验动物、全面客观地分析实验结果；如实记录实验过程中动物的生理、生化指标、影像学资料及组织病理学资料，全面客观地得出结论。对于眼科药械组合产品，动物实验通常采用作用相似的滴眼液或其他常规治疗方式为对照组，以研究产品为实验组，取出泪液样本并除杂后，定性定量分析泪液中的药物浓度、释放速率等来证实产品药物治疗的有效性和安全性。然而，单次泪液采集体积相差较大、难以提取滤纸条样本中的药物；释放至眼组织的药物易与睫状体、虹膜前部的黑色素结合影响测定等问题也是研究者在体内释放实验过程中应重视的难点问题。

此外，有科学家正着手将药物设计与体内外相关性模型相结合，以通过药物配方来预测其体内行为如血药浓度、药物吸收量等^[40-41]。该模型应用至药械组合产品来预测其在体内的释放或许有一定的可行性，但由于药物与医疗器械的组合机制多样、涉及反应类型较多，目前该研究还相对空白。

3.3 医疗器械与药物相互作用

人眼结构复杂，药械组合产品的研发更需要多学科交叉混合，研究者必须关注多角度风险点。首先，药械组合产品是由药品与医疗器械相互融合的结果，在器械中添加药物可能会改变原来产品的适用范围、禁忌症、注意事项等，其加工助剂、工艺或储存条件对药物活性、药物释放、终产品质量的影响也需格外关注^[42]。药物加载过程也有影响终产品机械性能、表面特性的可能。因此在质量评价过程中要注意材料理化性能与药物释放周期是否相匹配，避免药物渗透率低、药物的不良释放和突发性释放等问题出现。此外，眼科药械组合产品的侵入式产品较多，研究者应关注患者在使用过程中是否会造成角膜损伤、眼压升高、损害视网膜等不良反应，使用时是否出现明显异物感、视力模糊等问题。

4 结语

随着近年来生物医药产业水平的不断提高，眼科药械组合产品作为一种新型治疗方式进入

大众视野，国外相关产品陆续获批上市。根据《2023—2024年度药械组合产品属性界定结果汇总》^[43]，国内企业开发的他克莫司泪点栓塞、可降解地塞米松泪小管栓塞等产品目前正在申报中。同时作为一种跨学科产品，其技术的创新性和复杂性也带来诸多挑战。

首先从监管模式方面来说，目前药械组合产品的全生命周期监管政策基本明晰，《创新医疗器械特别审查程序》等政策也表明我国对创新医疗器械产品开发的鼓励。然而，针对药械组合产品属性界定逻辑不够细化、药械联合审评机制不够成熟等问题尚未解决。积极开展药械组合产品监管科学研究、制定药械组合产品相关规范性文件、优化现有的难以适用于药械组合产品的审评要求和监管模式是监管部门面临的一大挑战。

其次，从产品研发方面来说，目前许多产品可以做到稳定的药物释放、高效的生物利用度和安全的生物相容性。但人眼结构复杂，许多眼科疾病的形成和发生机制尚未明确，为获得安全有效的靶向递送产品，了解疾病发病机制，借鉴国外成功产品的载药技术、生产工艺，对设计治疗或预防疾病的药械组合产品具有重要意义。另外，研究药物释放与疾病治疗效果的关系，对终产品药物药动学性质的深入研究至关重要。

最后，由于药械组合产品的创新型和复杂性，其使用也会给质量评价带来些许难题。积极结合人工智能、计算机建模等新技术，采用新型分析方法，建立体内外相关性模型，深入研究药物与载体材料相互作用关系，保证药械组合产品的安全有效的同时，使创新型医疗产品由研发阶段转化至临床应用，使大众可及是当下的重点任务。

参考文献

- World Health Organization. World Report on Vision[EB/OL]. (2019-10-08) [2024-03-02]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241516570>.
- 中华医学会眼科学分会眼底病学组，中国医师协会眼科医师分会眼底病学组. 中国年龄相关性黄斑变性临床诊疗指南(2023年)[J]. 中华眼科杂志, 2023, 59(5): 347-366. DOI: [10.3760/cma.j.cn112142-20221222-00649](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112142-20221222-00649).
- 施方震, 朱文豪, 陶涛, 等. 眼科药械组合产品的应用进展[J]. 中国医药工业杂志, 2023, 54(5): 700-710. [Shi FZ, Zhu WH, Tao T, et al. Progress in the application of ophthalmic drug-device combination products[J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals, 2023, 54(5): 700-710.] DOI: [10.16522/j.cnki.cjph.2023.05.008](https://doi.org/10.16522/j.cnki.cjph.2023.05.008).
- Rupnthal ID. Drug-device combination approaches for delivery to the eye[J]. Curr Opin Pharmacol, 2017, 36: 44-51. DOI: [10.1016/j.coph.2017.08.003](https://doi.org/10.1016/j.coph.2017.08.003).
- Kumoluyi R, Khanolkar A. Risk Management in drug-device combination product development[J]. Ther Innov Regul Sci, 2022, 56(5): 685-688. DOI: [10.1007/s43441-022-00425-w](https://doi.org/10.1007/s43441-022-00425-w).
- 国家药品监督管理局. 国家药监局关于药械组合产品注册有关事宜的通告(2021年第52号)[EB/OL]. (2021-07-27) [2024-03-05]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20210727154135199.html>.
- 田佳鑫, 王永清, 许伟. 研究改进机械组含产品联合审评工作的思考[J]. 中国医疗器械杂志, 2022, 46(4): 365-367. [Tian JX, Wang YQ, Xu W. Thoughts on improving joint review of combination products[J]. Chinese Journal of Medical Instrumentation, 2022, 46(4): 365-367.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-7104.2022.04.003](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-7104.2022.04.003).
- 刘凤林, 柴谦, 郭金双, 等. 药械组合产品质量管理体系建立及监管的探讨[J]. 中国医疗器械信息, 2022, 28(13): 10-12. [Liu FL, Chai Q, Guo JH, et al. Discussion on the establishment and supervision of quality management system of pharmaceutical and mechanical combination products[J]. China Medical Device Information, 2022, 28(13): 10-12.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-6586.2022.13.002](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-6586.2022.13.002).
- 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布以医疗器械作用为主的药械组合产品等2项注册审查指导原则的通告(2022年第3号)[EB/OL]. (2022-01-17) [2024-03-05] <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ylqxggtg/ylqxqtggtg/20220117145645132.html>.
- Xu J, Li X, Sun F. *In vitro* and *in vivo* evaluation of ketotifen fumarate-loaded silicone hydrogel contact lenses for ocular drug delivery[J]. Drug Deliv, 2011, 18(2): 150-158. DOI: [10.3109/10717544.2010.522612](https://doi.org/10.3109/10717544.2010.522612).
- Dipasquale SA, Wuchte LD, Mosley RJ, et al. One week sustained *in vivo* therapeutic release and safety of novel extended-wear silicone hydrogel contact lenses[J]. Adv Healthc Mater, 2022, 11(7): e2101263. DOI: [10.1002/adhm.202101263](https://doi.org/10.1002/adhm.202101263).
- Lee D, Cho S, Park HS, et al. Ocular drug delivery through

- pHEMA-hydrogel contact lenses co-loaded with lipophilic vitamins[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 34194. DOI: [10.1038/srep34194](https://doi.org/10.1038/srep34194).
- 13 Nicholls IA, Chavan S, Golker K, et al. Theoretical and computational strategies for the study of the molecular imprinting process and polymer performance[J]. *Adv Biochem Eng Biotechnol*, 2015, 150: 25–50. DOI: [10.1007/10_2015_318](https://doi.org/10.1007/10_2015_318).
 - 14 Qin C, Liu S, Wen S, et al. Enhanced PCO prevention of drug eluting IOLs via endocytosis and autophagy effects of a PAMAM dendrimer[J]. *J Mater Chem B*, 2021, 9(3): 793–800. DOI: [10.1039/d0tb02530e](https://doi.org/10.1039/d0tb02530e).
 - 15 Zhang X, Lai K, Li S, et al. Drug-eluting intraocular lens with sustained bromfenac release for conquering posterior capsular opacification[J]. *Bioact Mater*, 2022, 9: 343–357. DOI: [10.1016/j.bioactmat.2021.07.015](https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.07.015).
 - 16 Zhang X, Wang J, Xu J, et al. Prophylaxis of posterior capsule opacification through autophagy activation with indomethacin-eluting intraocular lens[J]. *Bioact Mater*, 2023, 23: 539–550. DOI: [10.1016/j.bioactmat](https://doi.org/10.1016/j.bioactmat).
 - 17 Lu D, Han Y, Liu D, et al. Centrifugally concentric ring-patterned drug-loaded polymeric coating as an intraocular lens surface modification for efficient prevention of posterior capsular opacification[J]. *Acta Biomater*, 2022, 138: 327–341. DOI: [10.1016/j.actbio.2021.11.018](https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.11.018).
 - 18 Qin C, Liu S, Wen S, et al. Enhanced PCO prevention of drug eluting IOLs via endocytosis and autophagy effects of a PAMAM dendrimer[J]. *Mater Chem B*, 2021, 9(3): 793–800. DOI: [10.1039/d0tb02530e](https://doi.org/10.1039/d0tb02530e).
 - 19 Kaido M, Ishida R, Dogru M, et al. Comparison of retention rates and complications of 2 different types of silicon lacrimal punctal plugs in the treatment of dry eye disease[J]. *Am J Ophthalmol*, 2013, 155(4): 648–653. DOI: [10.1016/j.ajo.2012.10.024](https://doi.org/10.1016/j.ajo.2012.10.024).
 - 20 Marcet MM, Shtein RM, Bradley EA, et al. Safety and efficacy of lacrimal drainage system plugs for dry eye syndrome: a report by the american academy of ophthalmology[J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(8): 1681–1687. DOI: [10.1016/j.ophtha.2015.04.034](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.04.034).
 - 21 Lee A, Blair HA. Dexamethasone intracanalicular insert: a review in treating post-surgical ocular pain and inflammation[J]. *Drugs*, 2020, 80(11): 1101–1108. DOI: [10.1007/s40265-020-01366-0](https://doi.org/10.1007/s40265-020-01366-0).
 - 22 Casson RJ. Medical therapy for glaucoma: a review[J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2022, 50(2): 198–212. DOI: [10.1111/ceo.13989](https://doi.org/10.1111/ceo.13989).
 - 23 Sirinek PE, Lin MM. Intracameral sustained release bimatoprost implants (Durysta)[J]. *Semin Ophthalmol*, 2022, 37(3): 385–390. DOI: [10.1080/08820538.2021.1985145](https://doi.org/10.1080/08820538.2021.1985145).
 - 24 Mohan N, Chakrabarti A, Nazm N, et al. Newer advances in medical management of glaucoma [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2022, 70(6): 1920–1930. DOI: [10.4103/ijo.ijo_2239_21](https://doi.org/10.4103/ijo.ijo_2239_21).
 - 25 Shirley M. Bimatoprost implant: first approval[J]. *Drugs Aging*, 2020, 37(6): 457–462. DOI: [10.1007/s40266-020-00769-8](https://doi.org/10.1007/s40266-020-00769-8).
 - 26 Miller PE, Eaton JS. Medical anti-glaucoma therapy: beyond the drop[J]. *Vet Ophthalmol*, 2021, 24 Suppl 1: 2–15. DOI: [10.1111/vop.12843](https://doi.org/10.1111/vop.12843).
 - 27 Rubiao F, Araujo ACF, Sancio JB, et al. Topical bimatoprost insert for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension treatment—a phase II controlled study[J]. *Curr Drug Deliv*, 2021, 18(7): 1022–1026. DOI: [10.2174/1567201818666210101112256](https://doi.org/10.2174/1567201818666210101112256).
 - 28 Belamkar A, Harris A, Zukerman R, et al. Sustained release glaucoma therapies: novel modalities for overcoming key treatment barriers associated with topical medications[J]. *Ann Med*, 2022, 54(1): 343–358. DOI: [10.1080/07853890.2021.1955146](https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1955146).
 - 29 张婷, 王丽强, 顾建军, 等. 领扣型人工角膜治疗高危移植角膜盲的多中心临床研究 [J]. *中华眼科杂志*, 2023, 59(4): 262–271. [Zhang T, Wang LQ, Gu JJ, et al. A multicenter clinical study of collar-and-button artificial cornea for the treatment of high-risk transplanted corneal blindness[J]. *Chinese Journal of Ophthalmology*, 2023, 59(4): 262–271.] DOI: [10.3760/cma.j.cn112142-20221103-00565](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112142-20221103-00565).
 - 30 Zhang Y, Hu Z, Qu J, et al. Tissue-engineered corneal endothelial sheets using ultrathin acellular porcine corneal stroma substrates for endothelial keratoplasty[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2022, 8(3): 1301–1311. DOI: [10.1021/acsbiomaterials.2c00039](https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.2c00039).
 - 31 An JH, Park SY, Kim GH, et al. Tissue engineered ultra-thin descemet stripping corneal endothelial layers using porcine cornea and stem cells[J]. *Exp Eye Res*, 2020, 199: 108192. DOI: [10.1016/j.actbio.2022.03.039](https://doi.org/10.1016/j.actbio.2022.03.039).
 - 32 Qi Q, Wei Y, Zhang X, et al. Challenges and strategies

- for ocular posterior diseases therapy via non-invasive advanced drug delivery[J]. *J Control Release*, 2023, 361: 191–211. DOI: [10.1016/j.jconrel.2023.07.055](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2023.07.055).
- 33 De Francesco T, Ahmed IK. Surgical augmentation of the suprachoroidal space: a novel material and implant[J]. *Clin Ophthalmol*, 2023, 17: 2483–2492. DOI: [10.2147/ophth.s409958](https://doi.org/10.2147/ophth.s409958).
- 34 Jung JH, Chae JJ, Prausnitz MR. Targeting drug delivery within the suprachoroidal space[J]. *Drug Discov Today*, 2019, 24(8): 1654–1659. DOI: [10.1016/j.drudis.2019.03.027](https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.03.027).
- 35 Fung S, Syed YY. Suprachoroidal space triamcinolone acetonide: a review in uveitic macular edema [J]. *Drugs*, 2022, 82(13): 1403–1410. DOI: [10.1007/s40265-022-01763-7](https://doi.org/10.1007/s40265-022-01763-7).
- 36 国家质量监督检验检疫总局. 眼科光学 接触镜. GB/T 11417–2012[S]. 2012.
- 37 国家市场监督管理总局. 医疗器械生物学评价 第1部分: 风险管理过程中的评价与试验. GB/T 16886.1–2022[S]. 2022.
- 38 Gangadhar RS, Balamuralidhara, Rajeshwari SR. Biocompatibility of medical devices—a review[J]. *J Evolution Med Dental Sci*, 2021, 10(36): 3152–3158. DOI: [10.14260/jemds/2021/641](https://doi.org/10.14260/jemds/2021/641).
- 39 Pereira-da-Mota AF, Phan CM, Concheiro A, et al. Testing drug release from medicated contact lenses: the missing link to predict in vivo performance[J]. *J Control Release*, 2022, 343: 672–702. DOI: [10.1016/j.jconrel.2022.02.014](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.02.014).
- 40 Gerde P, Malmlö FM, Selg E. *In vitro* to *ex vivo/in vivo* correlation (IVIVC) of dissolution kinetics from inhaled particulate solutes using air/blood barrier models: relation between in vitro design, lung physiology and kinetic output of models[J]. *J Aerosol Sci*, 2021, 151. DOI: [10.1016/j.jaerosci.2020.105698](https://doi.org/10.1016/j.jaerosci.2020.105698).
- 41 Pereira-da-Mota AF, Vivero-Lopez M, Garg P, et al. *In vitro–in vivo* correlation of drug release profiles from medicated contact lenses using an *in vitro* eye blink model[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2022, 13(4): 1116–1127. DOI: [10.1007/s13346-022-01276-6](https://doi.org/10.1007/s13346-022-01276-6).
- 42 田佳鑫, 王永清, 许伟, 等. 药械组合产品申报资料常见问题分析 [J]. *中国医疗器械杂志*, 2020, 44(1): 68–70. [Tian JX, Wang YQ, Xu W, et al. Analysis of common problems in product declaration information of pharmaceutical and device combinations[J]. *Chinese Journal of Medical Devices*, 2020, 44(1): 68–70.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-7104.2020.01.015](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-7104.2020.01.015).
- 43 中国食品药品检定研究院. 2023—2024 年度药械组合产品属性界定结果汇总 [EB/OL]. (2024-07-04) [2024-08-15]. <https://www.nifdc.org.cn/directory/web/nifdc/bshff/ylqxbzhgl/qxxxgk/yxzh/202407041535131143585.html>.

收稿日期: 2024 年 04 月 11 日 修回日期: 2024 年 07 月 08 日
本文编辑: 钟巧妮 李 阳