

## 治疗黄斑变性眼用药物制剂进展

梅隆, 李飒, 甄健存\*

(北京积水潭医院 药剂科, 北京 100035)

**【摘要】** 近年, 眼科用药快速发展, 在治疗黄斑变性等方面一些新药问世, 药品的创新包括活性药物成分、辅料、剂型、给药方式、无菌制备工艺等方方面面。本文着重介绍近年上市的黄斑变性的治疗药物。

**【关键词】** 黄斑变性; 眼科药物; 单克隆抗体; 植入制剂

**【中图分类号】** R944; R774.5; R988.1

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2019)06-0061-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.06.013

## Progress of ophthalmic preparations for treating macular degeneration

MEI Long, LI Sa, ZHEN Jian-cun\*

(Department of Pharmacy, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China)

**【Abstract】** Ophthalmic medication has been developed rapidly in recent years, especially in those treating macular degeneration. It is also promoted from active pharmaceutical ingredients, excipients, dosage form, delivery system and aseptic preparation process.

**【Key words】** macular degeneration; ophthalmic medications; monoclonal antibody; implants

进入21世纪, 在电脑和智能手机快速普及、人口老龄化、诊断能力提升等诸多因素共同作用下, 眼部疾患发生率成倍增长, 眼科治疗药物也越来越受到医药行业甚至整个社会的重视。眼科治疗药除传统的糖皮质激素、抗感染药、散瞳与睫状肌麻痹药、血管收缩药、减充血药、拟肾上腺素药(降眼压)、免疫抑制剂、维生素外, 非甾体抗炎药、抗变态反应药、眼用抑制新生血管药、人工泪液和眼科诊断用药等不断有新品种、改良剂型或特型包装上市<sup>[1-3]</sup>。眼局部给药途径<sup>[1]</sup>包括了结膜囊内给药(滴眼剂、眼膏剂)、眼周注射(结膜下注射、球筋膜下注射、球后注射)和眼内注射(前房内注射、玻璃体腔内注射、玻璃体灌注给药)等。与此同时, 新型辅料和新技术的应用, 更是给眼科药物治疗带来了突飞猛进的革新。

黄斑变性是国际眼科界公认的难治眼病之一, 通常是高龄退化的自然结果, 随着年龄增加, 视网膜组织退化, 变薄, 引起黄斑功能下降。10%的黄

斑变性患者中, 负责给视网膜供应营养的微血管会出现渗漏, 甚至形成疤痕, 新生的不正常血管亦很常见。血管渗漏的液体会破坏黄斑, 引起视物变形, 视力下降, 过密的疤痕引致中心视力显著下降, 影响生活质量, 甚至变盲。黄斑变性已成为发达国家50岁以上人群失明的主要原因, 我国60~69岁人群发病率已达6.04%~11.19%, 并随着老龄化加快和诊疗技术的进步呈明显上升趋势<sup>[4]</sup>。黄斑变性分为年龄相关性黄斑变性(老年黄斑变性, age-related macular degeneration, AMD)和少年黄斑变性(先天性黄斑变性)2类, 其中AMD又可分为干性/萎缩型(地图状萎缩, 色素上皮层下无新生血管, 或虽有而纤细, 不足以显影即隐蔽性新生血管)和湿性/渗出型(脉络膜新生血管形成, 早期有活跃的新生血管而引起一系列渗出、出血、瘢痕改变;中期新生血管渗漏;晚期渗出和出血逐渐收并为瘢痕组织。病变并不就此结束, 而在瘢痕边缘处出现新的新生血管, 再度经历渗出、出血、吸收、瘢痕的过程。如此反复,

[收稿日期] 2019-04-30

[作者简介] 梅隆, 男, 药师; 研究方向: 医院药学; Tel: 13641098402; E-mail: M\_losttemple@163.com

[通信作者] \*甄健存, 女, 主任药师; 研究方向: 医院药学与药事管理; Tel: (010)58516003; E-mail: zhenjiancun@163.com

使瘢痕进一步扩大) 2类。

从光敏剂配合激光治疗, 到抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、长效激素治疗, 已逐渐形成黄斑变性的治疗体系, 各类制剂各有特色, 现结合其药理学和制剂学特点作一简述。

## 1 抗血管内皮生长因子眼用单克隆抗体

VEGF在黄斑变性的发生发展中是一个重要的病理生理路径, 它促使血管内皮细胞生长、分化和增生, 增加血管的通透性, 促进新生血管生成, 抗VEGF治疗药可使大多数黄斑变性患者获益。

### 1.1 雷珠单抗

雷珠单抗为第一个上市的抗VEGF眼药, 是人工单克隆抗体Fab片段, 可靶向抑制人VEGF-A的生物活性, 有效延缓视力丧失, 抑制VEGF-A与其受体VEGFR-1和VEGFR-2的结合, 限制血管内皮细胞增殖和形成新生血管, 减少血管渗漏而起到AMD的治疗作用, 具体特性见表1。与长效激素治疗比, 雷珠单抗带来的即时视力提升与持续视力改善效果更明显<sup>[5]</sup>。此外, 因与受体亲和力高、不含Fc片段, 系统暴露少, 安全性高, 在治疗视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)上显示出较同类产品更优的趋势。

雷珠单抗疗效具有显著个体差异, 部分患者治疗无效, 可能与高龄、初始视敏度、脉络膜新生血管(choroidal neovascularisation, CNV)损伤类型有关, 也有遗传因素和环境因素的影响, 但相关基因组学研究尚未得出准确结论<sup>[6]</sup>。

### 1.2 贝伐珠单抗

贝伐珠单抗是一种重组的人单克隆IgG1抗体, 包含了人源抗体的结构区和可结合VEGF的鼠源单抗的互补决定区, 通过抑制人VEGF的生物学活性而起作用, 可减少新生微血管生成并抑制肿瘤转移病灶进展, 临床最先获准为晚期结直肠癌的一线治疗药, 或与化疗药物联用一线治疗晚期非小细胞肺癌。因美国有医生临床治疗时发现, 贝伐珠单抗(安维汀)作用于VEGF, 可阻断其在黄斑部不正常的生物活性, 从而抑制AMD恶化, 尝试治疗老年人常见并可导致严重视力损伤的眼病获得成功。因其治疗眼底病有效且价格低廉, 在英美多国作为说明书之外的用法用于黄斑变性的治疗, 也被世界卫生组织(World Health Organization, WHO)列入基

本药物推荐目录。作为单克隆抗体蛋白的生物制剂, 一旦分装、运输和保存环节条件不完善, 会导致蛋白质变性, 出现免疫原性炎症。

## 2 抗血管内皮生长因子的融合蛋白类制剂

### 2.1 康柏西普

康柏西普是重组抗VEGF融合蛋白, 用中国仓鼠卵巢(Chinese hamsters ovary, CHO)细胞表达系统生产, 由VEGFR-1中的免疫球蛋白样区域2和VEGFR-2的免疫球蛋白样区域3和4与人免疫球蛋白Fc片段融合而成, 为我国独立开发、具有自主知识产权、第一个在WHO注册国际非专利药品名称(international non-proprietary names for pharmaceutical, INN)的药品, 其特点是为可溶的澄明药液。康柏西普为多靶点VEGF抑制药, 可同时阻断VEGF-A所有亚型、VEGF-B和胎盘生长因子(placental growth factor, PLGF), 并且可穿过视网膜<sup>[7]</sup>。有研究认为, 接受康柏西普注射患者, 与术前相比, 术后3个月的黄斑中心凹厚度、血清VEGF水平、阻力指数(resistance index, RI)、视网膜中央静脉的最大血流速度( $V_{max}$ )及视网膜中央静脉的最低血流速度( $V_{min}$ )均显著降低, 收缩期血流峰值速度(peak systolic velocity, PSV)及舒张末期血流速度(end diastolic velocity, EDV)则增高, 差异均有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ )<sup>[8]</sup>。2016年10月美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准康柏西普可在美国直接开展Ⅲ期临床试验。

### 2.2 阿柏西普

阿柏西普也属融合蛋白, 通过重组DNA技术由CHO细胞生产, 由VEGFR-1和VEGFR-2的细胞外结构区的VEGF结合蛋白融合至免疫球蛋白IgG1的可结晶片段Fc部分, 用于抗VEGF治疗<sup>[9]</sup>。其作用机制为利用其对VEGF的高亲和力, 竞争性抑制VEGF与对应受体结合。据报道, 经过阿柏西普治疗与延长治疗间隔治疗的新生血管(湿性)年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, nAMD)患者在1~2年的随访后, 视力恢复良好, 治疗负担和临床随访的负担均减小<sup>[10]</sup>。一项纳入了323例患者的前瞻性开放标签的多中心扩展研究, 阿柏西普每8周给予2 mg组在96周时平均视力提高10.2个字母, 长达4年的随访结果显示这些患者平均获7.1个字母的视力提升<sup>[11]</sup>。

表1 可阻断血管内皮生长因子信号传导的眼科用制剂比较

项目	贝伐珠单抗	雷珠单抗	康柏西普	阿柏西普
商品名	安维汀	诺适得	朗沐	艾力雅
英文名称	bevacizumab, Avastin	ranibizumab, Lucentis	conbercept	aflibercept, Eylea
相对分子质量(KD)	149	48	142	115
亲和力(KD, $\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	58	46	0.1 ~ 0.3	0.497
性状	白色透明、浅乳白色或灰棕色液体	透明至微乳白色液体	无色澄清液体	无色至淡黄色澄清等渗溶液
结构	93% 人源化单抗	95% 人源化单抗 Fab 片段	全人源化重组融合蛋白	全人源化重组融合蛋白
靶点	VEGF-A	VEGF-A	VEGF-A、VEGF-B、PlGF	VEGF-A、VEGF-B、PlGF
美国 FDA 批准时间	2004 年	2006 年	-	2011 年
美国 FDA 批准适应证	*	糖尿病性黄斑水肿, 糖尿病性视网膜病变, 渗出性老年黄斑变性, 视网膜静脉阻塞性黄斑水肿, 近视性脉络膜新生血管	-	新生血管(湿性)年龄相关性黄斑变性, 视网膜静脉阻塞性黄斑水肿, 糖尿病性黄斑水肿, 糖尿病视网膜病变
NMPA 批准时间	2010 年	2012 年	2013 年	2018 年
NMPA 批准适应证	晚期结直肠癌、晚期转移性或复发性非小细胞肺癌	湿性(新生血管性)年龄相关性黄斑变性	湿性年龄相关性黄斑变性, 继发于病理性近视的脉络膜新生血管引起的视力损伤	新生血管性(湿性)年龄相关性黄斑变性, 糖尿病性黄斑水肿
给药途径	玻璃体内注射	玻璃体内注射	玻璃体内注射	玻璃体内注射
免疫原性	没有高滴度抗体产生	可能出现免疫应答, 6 ~ 24 min 后约 1% ~ 8% 患者可检出抗体, 免疫反应性高者可出现虹膜炎或玻璃体炎	-	有潜在免疫反应可能, 应答率 1% ~ 3%

注: VEGF: 血管内皮生长因子; PlGF: 胎盘生长因子; \*: 眼科治疗为说明书外用; FDA 批准的适应证为转移性结直肠癌、不可手术的局部晚期或复发性非小细胞肺癌、复发的恶性胶质瘤、转移性肾细胞癌、持续性复发转移性宫颈癌、原发性卵巢输卵管上皮癌; -: 未提及; NMPA: 国家药品监督管理局

眼内注射药物的剂量和浓度虽均很小, 但仍有免疫应答发生, 单抗类生物制品历经了非人源抗体、人鼠嵌合抗体、人源化抗体、全人源抗体等不同的研发阶段, 鼠源单抗为异蛋白, 2015 版《中国药典》已明确不是人用重组单抗药物研究的发展方向。而人源化单抗利用嵌合、重构和表面重塑等基因操作手段置换或切除了鼠单抗基因中鼠源性蛋白片断, 弱化其抗原性, 对疗程长、需反复给药的单抗是必然的发展方向。黄斑变性治疗用生物制剂需多次、长期给药, 为将组织损伤减少到最低程度, 考虑眼球内组织对药物的耐受性, 全人源制剂将使更多患者在长期用药中获益。

### 3 激素类眼部植入剂

眼部植入剂是将药物及高分子材料混合制成制

剂或置入微型装置中, 经手术植入眼部从而使药物缓慢、持续释放的给药系统<sup>[12]</sup>。

地塞米松玻璃体内植入剂是目前唯一批准用于治疗 RVO 引起黄斑水肿的激素类药。适用于治疗成年患者视网膜分支静脉阻塞或中央静脉阻塞引起的黄斑水肿。其制剂特点一是将地塞米松与乙交酯丙交酯共聚物 [poly (L-lactide-co-glycolide), PLGA] 制成棒状固体高分子聚合物传递系统, 达到一次给药可缓释 6 m 的长效作用; 二是棒状植入剂预充于给药器针头内, 为在线装配组合, 整体包装灭菌, 不需手动组装, 降低了使用时的污染风险; 三是植入剂基质 PLGA 可通过简单水解反应缓慢降解为乳酸和羟基乙酸, 再进一步降解为二氧化碳和水, 相比其他激素类植入剂可实现完全生物降解而不需取出, 因此有良好的生物相容性和安全性, 为

表 2 眼科用激素类植入制剂比较

项目	氟轻松玻璃体内植入剂	氟轻松玻璃体内植入剂	地塞米松玻璃体内植入剂
商品名	-	-	傲迪适®
英文名称	fluocinolone acetonide, Relisert	fluocinolone acetonide, Iluvien	dexamethasone, Ozurdex
美国 FDA 批准时间	2005 *	20140926	20090617
美国 FDA 批准适应证	慢性非感染性后葡萄膜炎	既往接受过激素治疗且无明显眼压升高的糖尿病黄斑水肿 DME 患者	视网膜静脉阻塞引起的黄斑水肿, 糖尿病黄斑水肿, 非感染性后葡萄膜炎
中国 NMPA 批准时间	-	-	20171020
中国 NMPA 批准适应证	-	-	视网膜分支静脉阻塞或中央静脉阻塞引起的黄斑水肿
载体材料	硅树脂/聚乙烯醇 PVA	聚乙烯醇 PVA	乙交酯丙交酯共聚物 PLGA
植入过程	玻璃体手术植入	一次性给药器	一次性给药器
缓释时间 (min)	30	36	6
是否生物降解	不可降解	不可降解	完全可降解
取出方式	需手术取出	需手术取出	无需取出

注: \* 因眼部及手术相关并发症发生率较高, 临床应用已逐渐减少; FDA: 食品药品监督管理局; NMPA: 国家药品监督管理局; -: 未提及

治疗视网膜疾病的多一选择。

眼科植入用激素类制剂见表 2。临床应用的还有曲安奈德注射剂, 玻璃体注射治疗 AMD 机制尚不明确, 主要通过非特异性抑制 VEGF、血管内皮细胞的移行及血管形成, 在眼科使用属超说明书——适应证外用药, 最佳剂量未知, 且处方中含有抑菌剂, 相比植入剂存在留存时间过短、术后易复发、需反复注射等问题, 治疗黄斑疾病的长期安全性、有效性还需大样本多中心研究证实。

传统眼用植入剂需要手术取出, 生物降解型因使用后无需取出, 对眼部创伤小, 代表了植入剂的发展方向。靶向置入眼部后段可绕过眼部多层屏障, 延长药物在眼部滞留时间, 提高药物利用度; 作为一种缓释或恒速释放剂型, 无需多次给药, 减少操作损伤; 全身吸收少, 不良反应更小。但长期应用会否引起激素性青光眼、视网膜色素上皮病变、激素性白内障、激素性视神经病变、激素性视网膜中央动脉阻塞、激素性眼球突出、激素性过敏性眼炎等有待上市后的跟踪监测。

#### 4 激光类治疗

维替泊芬为光敏剂<sup>[3]</sup>, 可选择性地进入不正常的血管, 通过非热能激光照射患者的视网膜, 产生一种活性氧, 闭塞不正常血管, 从而终止血管的渗漏。正常的视网膜血管不受影响, 可限制异常细胞

生长而造成的视力损失。静脉注射配合激光治疗继发于年龄相关性黄斑变性, 病理性近视或下脉络膜新生血管形成等症。

#### 5 辅料和工艺

随着制药装备技术的发展和辅料质量的提升, 生产工艺和产品质量得以不断提升, 但在改进过程中, 应关注产品的等效性和临床安全性, 注意兼顾药品的质量、检测方法提升和用药结局间的平衡。

眼用注射剂为新剂型, 我国药典尚无相关的质量标准, 但无菌是其重要的质量和安全性要求之一, 近年相继报道眼用护理液发生的系列染菌事件, 保证无菌是药师须高度关注的问题。同时, 对眼用注射剂中不溶性微粒, 美国药典和日本药局方均有限度规定, 且美国药典委员会 (the United States Pharmacopieial Convention, USP) 限制标准明显严于小容量静脉注射剂的要求。为保证临床用药安全, 建议借鉴国外相关质量要求, 提高特定部位使用的特殊制剂包括如眼用注射剂的相关质量标准, 填补空白。

#### 6 临床使用

眼科用药同样需要关注药物代谢酶的基因多态性带来的影响, 包括眼部代谢酶多态性的影响、系统代谢酶多态性的影响。也需要关注眼局部给药后

药物相互作用,全身给药与局部给药潜在的相互作用影响,处方并用几种眼用制剂带来的局部给药互相间的影响。

抗 VEGF 类制剂,无论是单抗抑或融合蛋白,玻璃体内注射或植入要由有资质的医生执行,必须确保注射过程的无菌,包括在眼周皮肤、眼睑和眼表面使用聚维酮碘,并采用外科消毒方式无菌操作等,注射后剩余的药液必须弃去,以降低眼内炎的发生,保证治疗与安全。具体给药剂量和注射间隔也须由经治医生根据视力监测结果调整,如没能从继续治疗中获益则中止治疗。

综上,由于眼部结构存在泪液屏障、结膜角膜屏障和血眼屏障等三重给药屏障,传统给药方式如滴眼剂等对许多眼科疾病尤其眼后段疾病如黄斑变性治疗效果欠佳<sup>[4]</sup>。但抗 VEGF 治疗、长效激素治疗和激光疗法等越来越多的新药、新给药系统、新治疗方式的出现使黄斑变性等疾病得到了有效治疗,也被包括欧洲视网膜专家协会<sup>[13]</sup>、英国皇家眼科学会<sup>[14]</sup>、美国眼科学会<sup>[15]</sup>的指南或共识收载或推荐,英国国家卫生与临床优化研究所(the National Institute for Health and Care Excellence, NICE)也在评估后提供了治疗策略和停用规则<sup>[16]</sup>。通过追求治疗的稳定、便捷、高效,一些新型的眼用制剂应运而生,但是不难发现其中仍然存在很多亟待解决的问题,如某些激素类眼用植入剂的治疗机制尚不明确,临床应用属于超说明书用药;我国尚无眼用注射剂的质量标准制定;如何从经济学的角度提高患者的依从性等都是今后眼科药物治疗研究的新方向。

#### 【参考文献】

- [1] 王增寿,郑海华,朱光辉.眼科用药指南[M].北京:化学工业出版社,2010:2.
- [2] 张松瑶,姜英子,高钟镐.新型眼部外用给药系统的研究进展[J].中国医药生物技术,2017,12(2):174-178.
- [3] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].18版.北京:人民卫生出版社,2018:993-1004.
- [4] 唐仕波,唐细兰.眼科药物治疗学[M].北京:人民卫生出版社,2010:599.
- [5] Ursula S E, Victor C, Anat L, et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA) [J]. Ophthalmol, 2014, 98: 1144-1167.
- [6] 戴玉洋,赵秀丽.雷珠单抗治疗新生血管性老年性黄斑变性的药物基因学研究进展[J].中国临床药理学杂志,2019,35(8):816-820.
- [7] 韩姬,王玲,刘伟仙,等.康柏西普玻璃体腔注射对糖尿病视网膜病変患者视力的影响[J].中国全科医学,2015,18(5):502-506.
- [8] 崔乐乐,刘荣,王云松,等.康柏西普注射液治疗新生血管性眼病的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2019,35(7):627-629.
- [9] Osaka R, Muraoka Y, Miwa Y, et al. A anti-vascular endothelial growth factor therapy for Macular edema following central retinal vein occlusion: 1 initial injection versus 3 monthly injections [J]. Ophthalmologica, 2018, 239(1): 27-35.
- [10] 邵毅.阿柏西普治疗新生血管性年龄相关性黄斑变性:2017欧洲视网膜专家学会共识解读[J].眼科新进展,2018,38(7):601-605.
- [11] Kaiser P K, Singer M, Tolentino M. et al. Long-term safety and visual outcome of intravitreal aflibercept in neovascular age-related macular degeneration [J]. Ophthalmol Retina, 2017, 1(4): 304-313.
- [12] 余成清,杨佳艳,孙云.眼部给药新剂型的研究进展[J].海峡药学,2016,28(6):23-25.
- [13] Ursula S E, Victor C, Anat L, et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA) [J]. Br J Ophthalmol, 2014, 98: 1144-1167.
- [14] The Royal College of Ophthalmologists. Age-related macular degeneration: guidelines for management [EB/OL]. (2013-09-12) [2019-03-19]. <http://www.rcophth.ac.uk>.
- [15] American Academy of Ophthalmology. Retina vitreous preferred practice pattern panel 2014-2015. Retinal Vein Occlusions [EB/OL]. (2015-09-18) [2019-02-10]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.10.045>.
- [16] NICE guideline: age-related macular degeneration [EB/OL]. (2018-01-23) [2019-02-10]. <http://nice.org.uk/guidance/ng82>.

(本文编辑:杨昕)