

文章编号: 1004-7220(2022)06-1026-06

可降解载药原位水凝胶在眼后段药物缓释的有限元分析

竹鑫裕¹, 段春争^{1*}, 李红霞^{1*}, 李洪林²

(1. 大连理工大学 机械工程学院, 辽宁 大连 116081; 2. 华东理工大学 药学院, 上海 200237)

摘要:目的 探究在水凝胶的降解行为下药物在眼后段的扩散过程, 为评估局部药物浓度和优化可降解水凝胶的眼内释药性能提供研究基础。方法 通过有限元分析法建立可降解载药原位水凝胶在眼后段的药物传递模型。模型考虑水凝胶的降解作用、眼内压和视网膜色素上皮细胞主动吸收引起的对流作用, 以及眼内吸收清除作用对药物扩散的影响, 探究药物在眼后段中的浓度变化情况。结果 释药过程中, 眼内药物主要向后部扩散, 载药水凝胶的释药速度明显慢于溶液药物。结论 可降解水凝胶通过防止药物中心移动和限制凝胶内部药物扩散的方式延长药物在眼后段的停留时间, 合理调整原位水凝胶注射位置和降解性能参数能有效提高其治疗效果。

关键词: 可降解原位水凝胶; 药物缓释; 眼后段

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2022.06.008

Finite Element Analysis on Biodegradable Drug-Loaded *in-situ* Hydrogels for Sustained Release of Drugs in Posterior Eye

ZHU Xinyu¹, DUAN Chunzheng^{1*}, LI Hongxia^{1*}, LI Honglin²

(1. School of Mechanical Engineering, Dalian University of Technology, Dalian 116081, Liaoning, China;
2. School of Pharmacy, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China)

Abstract: Objective To study the drug diffusion process in posterior eye under the biodegradation behavior of hydrogels, and to provide the research basis for evaluating local drug concentration and optimizing intraocular drug release performance of the biodegradable hydrogels. **Methods** Through finite element analysis, the drug delivery model of the biodegradable drug-loaded *in-situ* hydrogels in posterior eye was established. The effects of degradation of hydrogels, intraocular pressure and convection caused by active absorption of retinal pigment epithelial cells, as well as the effect of intraocular absorption and clearance on drug diffusion were considered to study the development of drug concentration in posterior eye. **Results** The intraocular drug diffused mainly to the posterior segment during drug release, and release rate of the drug-loaded hydrogels was significantly slower than that of the solution. **Conclusions** The biodegradable hydrogels prolong the residence time of drug in posterior eye by preventing movement of the drug center and limiting drug diffusion inside the hydrogels. Reasonable adjustment of the *in-situ* hydrogel injection position and degradation performance parameters can effectively improve its therapeutic effects.

Key words: biodegradable *in-situ* hydrogels; drug sustained release; posterior eye

收稿日期: 2022-02-27; 修回日期: 2022-04-06

基金项目: 国家自然科学基金项目(11502044, U1906233), 中央高校基本科研业务费专项资金(DUT17RC(3)104)

通信作者: 段春争, 教授, E-mail: duancz@dlut.edu.cn; 李红霞, 副教授, E-mail: hxli@dlut.edu.cn

* 为共同通信作者

多次向眼内直接注射溶液药物治疗新生血管型黄斑变性的方法容易引起眼内炎症,而用可降解原位水凝胶作为释药载体注入眼内并缓慢释放药物治疗眼疾的方法可以大大减少注射次数,进而降低眼内并发症概率。可生物降解水凝胶拥有多孔的储药结构,能够容纳大量药物,且在释放结束后不需要手术摘除,因而被广泛用于眼内释药。目前,有关水凝胶降解过程与释药速率关系的研究已有报道^[1-2]。然而,降解过程如何影响周围环境及眼周组织,尤其是有关病变靶区药物浓度的研究却鲜有报道。靶区组织药物浓度的合理性反映了水凝胶的释药性能,故准确评估靶区药物浓度对优化可降解水凝胶的释药性能具有重要意义。

有限元方法常用于眼后段药物动力学的分析。Kathawate 等^[3]综合考虑眼内压差和视网膜主动转运产生的对流对药物传递共同的促进作用,建立二维眼后段药物缓释模型。结果表明,对流会较大程度影响扩散能力较低的药物。Jooybar 等^[4]在 Balachandran 等^[5]提出的生理尺寸基础上建立三维释药模型,模拟圆柱形植入体在巩膜与玻璃体中的释药情况。Zhang 等^[6]用三维传递模型评估在玻璃体与脉络膜上腔注射小分子及抗体蛋白后的眼内药物分布情况,为现有药物的给药途径和释药系统的测试提供框架。然而,现有模型中鲜有结合考虑载体降解对药物缓释过程的影响。此外,在评估浓度水平时,现有模型都是从某一点、整个玻璃体或视网膜的角度考虑。相比之下,单独划分出病变的靶区进行浓度评估会更加准确。

本文提出药物在可降解原位水凝胶内缓释并在眼内扩散的数学模型,结合考虑水凝胶降解、体液在眼内流动以及药物在眼后段扩散、清除等过程对药物缓释过程的影响,使用有限元法模拟计算药物在水凝胶及眼后段的释放和扩散过程,并讨论水凝胶释药与溶液释药的差异。

1 方法

1.1 几何模型

本文在 Jooybar 等^[4]提出的三维眼球结构基础上,结合眼球生理尺寸相关文献^[7-11],建立 1 个更为接近真实尺寸的三维眼后段模型(见图 1)。

黄斑区处于视网膜中央并呈圆盘状,中间的凹

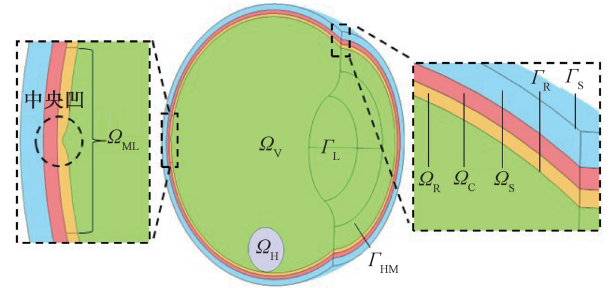


图 1 三维眼后段模型中心剖面

Fig. 1 Central section of three-dimensional posterior eye model

注: Ω_V 、 Ω_R 、 Ω_C 、 Ω_S 、 Ω_{ML} 、 Ω_H 分别代表玻璃体、视网膜、脉络膜、巩膜、黄斑区、水凝胶, Γ_R 、 Γ_S 、 Γ_L 、 Γ_{HM} 分别代表视网膜内边界、巩膜外边界、晶状体边界、玻璃体膜。

陷是中央凹。黄斑病的病变部位主要是黄斑区,故有必要考虑黄斑的中央凹结构。研究表明,缓慢注入溶液药物,其在玻璃体中最初可以被认为呈球形^[3,12-14]。本研究中,温敏原位水凝胶由八臂聚乙二醇分别被咪唑和马来酰亚胺官能团化后经过狄尔斯-阿尔德反应交联得到,因而可以假设 25 μL 液态水凝胶在刚注入眼内时呈球形,由于温度转变由液态变为凝胶态。根据 Henein 等^[15]的实验结果,当注入物的密度大于玻璃体液时,会出现沉淀的现象。由于水凝胶密度大于玻璃体液,会沉淀到底部。此外,玻璃体液在稳定状态下是较硬的凝胶状物质^[16],植入物在内部的流动性不强,故可以认为在释放过程中水凝胶在玻璃体中的位置保持不变。由于眼组织的生物特性具有对称性,模拟过程中可以只计算 1/2 眼球模型。

1.2 药物在水凝胶中的扩散方程

可生物降解水凝胶的释药过程会受到降解行为的影响。假设穿过凝胶网络的药物完全化为液相,其在水凝胶中的缓释过程可以用扩散方程来控制:

$$\frac{\partial C_H}{\partial t} + \nabla \cdot (-D_H \nabla C_H) = 0 \quad (1)$$

式中: C_H 为水凝胶中的药物浓度; D_H 为药物的扩散系数,计算公式如下:

$$D_H = \exp\left[-\frac{\pi}{4}\left(\frac{R_f + R_h}{R_f + 0.5\xi_{\text{avg}}(t)}\right)^2\right] \cdot D_V \quad (2)$$

式中: R_f 为聚合物高分子链半径, $R_f = 0.51 \text{ nm}$; D_V 为药物分子在玻璃体液中的扩散系数; R_h 为药物分子

(本文为贝伐单抗)的水动力半径, $R_h = 6.3 \text{ nm}$; $\xi_{\text{avg}}(t)$ 为水凝胶中平均网目尺寸随时间变化的函数, 由 Kirrhof 等^[2]的实验数据拟合得到。网目尺寸是表征水凝胶药物扩散性能的重要参数^[17](见图 2)。网目尺寸是连续交联分子之间的平均距离^[18], 可以理解为溶质能够通过凝胶网络的最大尺寸, 它主要由聚合物材料的密集程度决定。当药物分子的尺寸大于网目尺寸时, 会被水凝胶限制在内部而无法向外扩散。因此, 通过控制水凝胶网目尺寸的变化就可以达到控释的目的。若药物在溶液中扩散, 则 $D_H = D_V$ 。

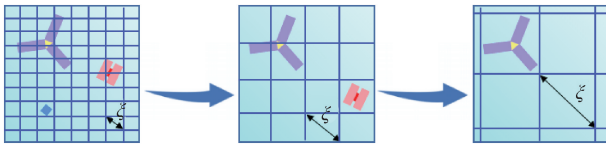


图 2 药物分子释放与水凝胶网目尺寸关系

Fig. 2 Relationship between drug release and mesh size of hydrogels

1.3 药物在眼后段中的扩散方程

眼后段存在对流, 可能对药物扩散的情况产生影响。一般人眼中玻璃体膜的压力等于房水中的压力(相当于正常情况下的眼内压), 而巩膜外边界压力等于巩膜外静脉压。边界压力不同使整个眼后段存在渗透的作用, 假设整个眼后段都是不可压缩的多孔介质, 整个渗透过程用达西定律进行控制:

$$v = \frac{K}{\mu} \nabla p \quad (3)$$

式中: v 为眼内的达西速度场; K 为眼中各结构的渗透率; μ 为眼中各结构的动力黏度; K/μ 称为水力传导系数; ∇p 为边界间稳定的压力差。

Smith 等^[19]研究认为, 视网膜色素上皮细胞会主动吸收大量玻璃体内的液体, 从而使玻璃体内产生额外的对流。其对流运动可以用 Navier-Stokes 方程和连续性方程控制:

$$\rho_V(v_V \cdot \nabla)v_V - \nabla \cdot (\mu_V \nabla v_V) + \nabla p_V = 0$$

$$\rho_V \nabla \cdot v_V = 0 \quad (4)$$

式中: ρ_V 为玻璃体液的密度; v_V 为视网膜吸收引起的玻璃体液的流速; μ_V 为玻璃体液的动力黏度; p_V 为玻璃体液的压力。

药物分子会与周围接触的组织相互作用, 从而影响药物的传递与分布^[20]。眼中的药物主要通过

空隙部分的组织液扩散^[9]。在模型计算中, 真正参与扩散的是组织液中的有效扩散浓度 C_{eff} ^[6], 其与局部体积浓度 C 满足如下关系:

$$C_{\text{eff}} = C \cdot \varepsilon \quad (5)$$

式中: ε 为眼中各结构的孔隙度, 相当于在该区域内游离药物可以自由扩散的体积分数, 在控制方程中扩散项的浓度应是有效扩散浓度。眼后段的每个区域都有不同的药物传输特性, 故所有区域都可以用对流扩散方程来描述:

$$\varepsilon_i \frac{\partial C_i}{\partial t} + \nabla \cdot (-D_i \nabla C_i) + v_i \cdot \nabla C_i = -K_{\text{cl},i} \cdot C_i \quad (6)$$

式中: C_i 为扩散项药物浓度; D_i 为药物扩散系数; v_i 为流场流速; $K_{\text{cl},i}$ 为药物清除率。其中, i 为区域的下标, $i = H, V, R, C, S$ (H, V, R, C 和 S 分别代表水凝胶、玻璃体、视网膜、脉络膜和巩膜)。

药物在视网膜、脉络膜中的扩散系数可以根据巩膜估计^[9]。已有研究证明, 两个组织间的扩散系数可以利用它们孔隙度相关联(以巩膜为例)^[21]:

$$D_j = D_S \frac{\varepsilon_j}{\varepsilon_S} \frac{3 - \varepsilon_S}{3 - \varepsilon_j} \quad (7)$$

式中: j 为区域下标, $j = V, R, C$ 。巩膜的药物扩散系数可以根据以下公式计算:

$$D_S = p_{\text{em},S} \times h_S \quad (8)$$

式中: $P_{\text{em},S}$ 为贝伐单抗在巩膜中的渗透系数, $P_{\text{em},S} = 1.66 \times 10^{-8} \text{ m/s}$; H_S 为巩膜厚度, $H_S = 0.5 \text{ mm}$ 。

使用有限元软件 COMSOL Multiphysics 5.4 中的达西定律、层流和对流扩散模块对描述的方程加以控制。控制方程所需设置的参数如表 1 所示。

表 1 参数数值^[2-4,6-8]

Tab. 1 Parameter values^[2-4,6-8]

区域	ε	$K/\mu/[\text{m}^2 \cdot (\text{Pa} \cdot \text{s})^{-1}]$	$\rho/(\text{kg} \cdot \text{m}^{-3})$
玻璃体	1.00	8.40×10^{-11}	995.32
视网膜	0.60	2.36×10^{-15}	1 100.00
脉络膜	0.40	1.50×10^{-15}	1 100.00
巩膜	0.91	1.50×10^{-15}	1 100.00

注: ε 为孔隙度; K/μ 为水力传导系数; ρ 为密度。

2 结果

2.1 眼内压与流场分布

通过达西定律得出的眼内压力如图 3(a) 所示。在眼后段中, 玻璃体内的压力在玻璃体膜上最高,

往视网膜内边界方向上压力单调下降,但压差小于 1 Pa,表明压降几乎都集中在视网膜内边界与巩膜外边界之间。由视网膜上皮细胞主动吸收引起的对流与流线分布如图 3(b)所示。房水垂直于玻璃体膜流入,垂直于视网膜内边界流出被视网膜所吸收。

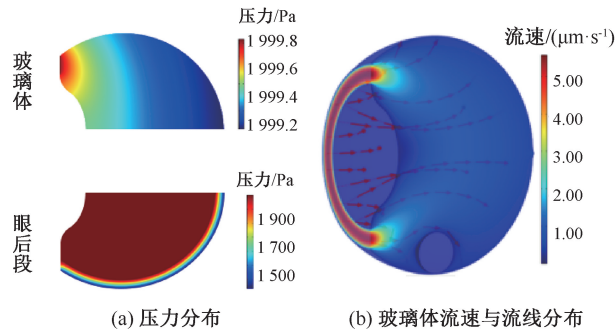


图 3 眼后段压力与对流分布

Fig. 3 Distribution of pressure and convection in posterior eye

(a) Pressure distributions, (b) Distribution of flow rate and streamline in vitreous

2.2 药物在眼内的分布

通过对水凝胶载体和溶液的药物缓释过程及眼后段药物动力学模型进行模拟计算,得到如图 4 所示的药物浓度分布。受对流的影响,药物都向后扩散。由于溶液药物内部也存在对流,导致其药物浓度中心的位置向后移动,且溶液药物扩散能力较强,药物浓度较水凝胶释药下降得更快。

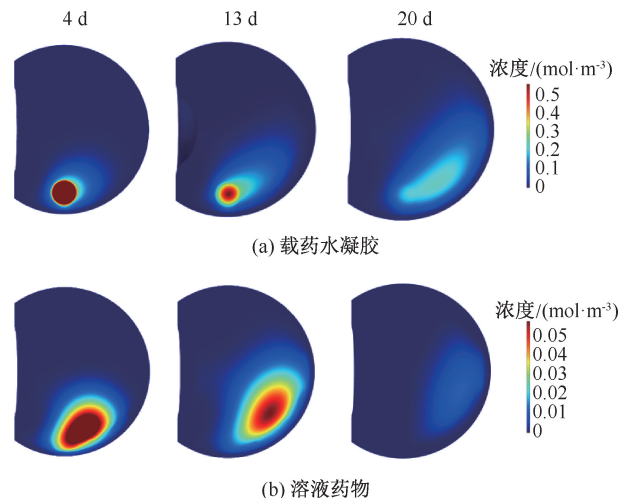


图 4 眼后段药物浓度分布

Fig. 4 Drug concentration distribution in posterior eyes

(a) Drug-loaded hydrogels, (b) Drug solution

图 5(a)所示为水凝胶载体药物分布变化趋势及剩余药物比例随时间变化的曲线,并与文献[2]的释放曲线进行对比。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的过度产生会使得脉络膜的毛细血管异常生长到视网膜处,其中黄斑最为严重,故需要着重关注黄斑区的药物浓度。药物缓释过程中黄斑区药物浓度变化趋势如图 5(b)所示。

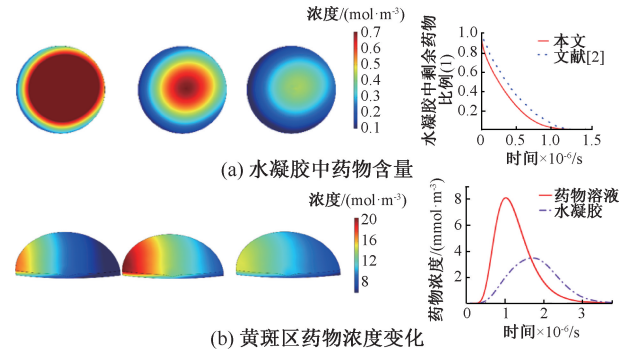


图 5 释药过程中水凝胶与黄斑区的药物分布

Fig. 5 Drug distribution in macular area and hydrogels during drug release (a) Drug content change trend in hydrogel, (b) Drug concentration in macular area

3 讨论与结论

本文在具一般性的生理尺寸及药物动力学理论基础建立三维眼后段药物传递模型。该模型耦合水凝胶载体降解过程、视网膜色素上皮细胞主动吸收过程、眼内压差引起渗过过程,结合考虑各组织中药物的扩散能力和吸收清除作用,基于流场与浓度场的耦合反应,分析药物在整个眼后段中的流动和扩散过程。结果表明,眼内对流会较大程度地影响低扩散能力药物的分布,可降解水凝胶通过防止药物中心移动和限制药物扩散能力的方式延长药物在眼后段的停留时间,增加药物的治疗黄斑病时间。研究结果有助于评估局部药物浓度,并为优化可降解水凝胶释药性能提供方法。

通过有限元对眼内对流情况进行分析,眼内压中由于玻璃体的水力传导系数比视网膜、脉络膜、巩膜高了 4 个数量级,导致玻璃体内的压降非常小。在压力差的作用下,房水从玻璃体膜流入并到

达视网膜内边界,由视网膜内边界与巩膜外边界之间的压降较大,流体以垂直于壁面的速度流入视网膜、流出巩膜,这些结果都与 Kavousanakis 等^[22]的分析一致。由于流入面的面积远小于流出面,房水在流入时的速度相对较高,向四周流动后流速逐渐减小,该流速分布与 Park 等^[12]结果一致。因为水凝胶内部不会有液体流入,房水运动过程中遇到阻碍时,会沿着水凝胶边界流动。

在水凝胶中剩余药物比例中,本文的曲线与文献^[2]的变化趋势极其相近,而仅在数值上存在一些差距,这主要是文献^[2]实验中蛋白质颗粒的水动力半径稍大于本文使用的药物而引起。

药物分布结果表明,眼内对流会对低扩散系数的药物分布产生较大的影响^[3]。由于药物初始位置离黄斑区较远及眼内药物扩散较慢,在释药约 2 d 后,黄斑处的药物浓度才有了明显的变化。因为药物的扩散速度大于药物的清除速度,黄斑区药物浓度持续上升。在药物浓度也大致达到了峰值水平后,药物扩散能力逐渐减弱,在持续被吸收和清除后,眼内药物逐渐减少,黄斑区药物浓度逐渐下降并最终归于 0。对比黄斑区浓度曲线,水凝胶释药过程中药物峰值浓度更低,峰值时间更迟,药物作用的时间更长,降低了药物毒性的可能,这是由药物中心位置变化与药物扩散能力共同决定。对于溶液药物,其药物中心在流场作用下向后方移动,并迫使药物进入脉络膜中被快速清除,使得黄斑区药物浓度快速上升后又快速下降。而水凝胶中心不受对流影响,仅使扩散出的药物向后移动,延长了药物扩散时间。因此,调整水凝胶的驻足点使药物中心处于合理的位置,能一定程度上延长药物在黄斑区的停留时间。此外,在降解过程中,药物在水凝胶中的扩散能力不断变化(见图 6)。水凝胶的释药能力与制备过程有着密不可分的关系^[23]。通过合理调整初始网目尺寸及降解系数等降解相关参数,能有效提高水凝胶的释药能力。水凝胶中药物的扩散系数一直低于溶液药物,并随时间的推移不断向其靠近。因此,当释放相同的药物量时,水凝胶往往需要更长的释药时间,增加了药物在眼后段的停留时间。

有限元法虽已开始应用于释药分析中,但由于实验数据的限制,不同个体的差异(如年龄、疾病

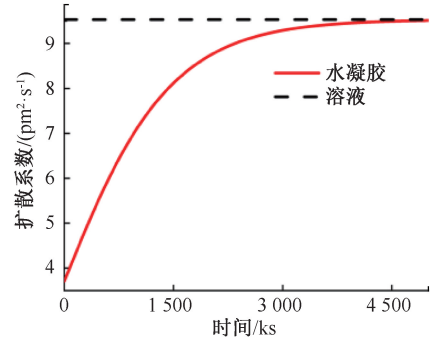


图 6 扩散系数变化

Fig. 6 Variation of diffusion coefficient

等)都会使眼球的生理尺寸、药物扩散与吸收能力产生区别,进而影响水凝胶眼内释药的结果,而本文未能对多种人群的释药情况进行探讨。此外,可生物降解水凝胶自身的特性(如停留位置、降解能力)也会对释药的结果产生重大影响,这也是今后研究的主要方向。

参考文献:

- [1] AMSDEN B. An obstruction-scaling model for diffusion in homogeneous hydrogels [J]. *Macromolecules*, 1999, 32(3): 874-879.
- [2] KIRCHHOFF S, ABRAMI M, MESSMANN V, *et al.* Diels-alder hydrogels for controlled antibody release: Correlation between mesh size and release rate [J]. *Mol Pharm*, 2015, 12(9): 3358-3368.
- [3] KATHAWATE J, ACHARYA S. Computational modeling of intravitreal drug delivery in the vitreous chamber with different vitreous substitutes [J]. *Int J Heat Mass Transfer*, 2008, 51(23-24): 5598-5609.
- [4] JOOYBAR E, ABDEKHODAI E, FARHADI F, *et al.* Computational modeling of drug distribution in the posterior segment of the eye: Effects of device variables and positions [J]. *Math Biosci*, 2014, 255(3): 11-20.
- [5] BALACHANDRAN RK, BAROCAS VH. Computer modeling of drug delivery to the posterior eye: Effect of active transport and loss to choroidal blood flow [J]. *Pharm Res*, 2008, 25(11): 2685-2696.
- [6] ZHANG Y, BAZZAZI H, SILVA R LE, *et al.* Three-dimensional transport model for intravitreal and suprachoroidal drug injection [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(12): 5266-5276.
- [7] FERRONI M, CEREDA M G, BOSCHETTI F. A combined approach for the analysis of ocular fluid dynamics in the presence of saccadic movements [J]. *Ann Biomed Eng*,

- 2018, 46(12): 2091-2101.
- [8] ZHANG F, CHEN H, HUANG Y. Computer modeling of drug delivery in the anterior human eye after subconjunctival and episcleral implantation [J]. *Comput Biol Med*, 2017, 89(5): 162-169.
- [9] MAC GABHANN F, DEMETRIADES A M, DEERING T, *et al.* Protein transport to choroid and retina following periocular injection: Theoretical and experimental study [J]. *Ann Biomed Eng*, 2007, 35(4): 615-630.
- [10] AQUINO A. Establishing the macular grading grid by means of fovea centre detection using anatomical-based and visual-based features [J]. *Comput Biol Med*, 2014, 55(2): 61-73.
- [11] SUN L, JIANG Z, LI S, *et al.* What Is left after resolution of neonatal retinal hemorrhage: The longitudinal long-term outcome in foveal structure and visual function [J]. *Am J Ophthalmol*, 2021, 226(6): 182-190.
- [12] PARK J, BUNGAY PM, LUTZ RJ, *et al.* Evaluation of coupled convective-diffusive transport of drugs administered by intravitreal injection and controlled release implant [J]. *J Control Release*, 2005, 105(3): 279-295.
- [13] KIM H, LIZAK MJ, TANSEY G, *et al.* Study of ocular transport of drugs released from an intravitreal implant using magnetic resonance imaging [J]. *Ann Biomed Eng*, 2005, 33(2): 150-164.
- [14] STAY MS, XU J, RANDOLPH TW, *et al.* Computer simulation of convective and diffusive transport of controlled-release drugs in the vitreous humor [J]. *Pharm Res*, 2003, 20(1): 96-102.
- [15] HENEIN C, AWWAD S, IBEANU N, *et al.* Hydrodynamics of intravitreal injections into liquid vitreous substitutes [J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(8): 371-379.
- [16] TRAM NK, SWINDLE-REILLY KE. Rheological properties and age-related changes of the human vitreous humor [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2018, 6: 199.
- [17] ILOCHONWU BC, URTTI A, HENNINK WE, *et al.* Intravitreal hydrogels for sustained release of therapeutic proteins [J]. *J Control Release*, 2020, 326(3): 419-441.
- [18] CANAL T, PEPPAS N A. Correlation between mesh size and equilibrium degree of swelling of polymeric networkS [J]. *J Biomed Mater Res*, 1989, 23(10): 1183-1193.
- [19] SMITH DW, LEE CJ, GARDINER BS. No flow through the vitreous humor; How strong is the evidence? [J]. *Prog Retinal Eye Res*, 2020, 78(5): 1-27.
- [20] KOLACHALAMA VB, PACETTI SD, FRANCES JW, *et al.* Mechanisms of tissue uptake and retention in zotarolimus-coated balloon therapy [J]. *Circulation*, 2013, 127(20): 20-27.
- [21] ELKAREH AW, BRAUNSTEIN SL, SECOMB TW. Effect of cell arrangement and interstitial volume fraction on the diffusivity of monoclonal-antibodies in tissue [J]. *Biophys J*, 1993, 64(5): 1638-1646.
- [22] KAVOUSANAKIS ME, KALOGEROPOULOS NG, HATZIAVRAMIDIS DT. Computational modeling of drug delivery to the posterior eye [J]. *Chem Eng Sci*, 2014, 108(1): 203-212.
- [23] BERTZ A, WOHL-BRUHN S, MIETHE S, *et al.* Encapsulation of proteins in hydrogel carrier systems for controlled drug delivery: Influence of network structure and drug size on release rate [J]. *J Biotechnol*, 2013, 163(2): 243-249.