

Review of Intravitreal Implants for Extended Drug Delivery to the Posterior Segment of the Eye

Haghjou N, PhD*; Soheilian M, MD

Ophthalmic Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

*Corresponding author: haghjou@che.sharif.ir, taherehaghjou@yahoo.com

Intravitreal injection is the most common approach for drug delivery to the posterior segment in humans. However, following the injection, drugs are rapidly eliminated from the vitreous, with half-lives up to a few days. Depending on the rate of clearance from the vitreous, large boluses and frequent administrations may be required to ensure therapeutic levels over an extended period of time. Multiple intraocular injections can lead to an increased likelihood of complications, such as vitreous hemorrhage, retinal detachment, endophthalmitis and cataract. In order to decrease the occurrence of complications associated with intravitreal injections, sustained-release drug delivery systems are desired to provide drug release into the posterior segment for a longer period of time (months or even years) compared to direct injection. This article reviews the current status of various intravitreal implants, both approved and in clinical development. These implants are: Vitrasert, Retisert, Ozurdex (Posurdex), I-vation, Iluvien (Medidur) and NT-501. A search of the English language PubMed database was conducted with keywords of "intraocular implant", "intravitreal implant", "sustained-release" and "intravitreal drug delivery".

Key words: Intravitreal Implants, Drug Delivery System, Sustained-Release

• Bina J Ophthalmol 2011; 16 (4): 351-359.

Received: 23 August 2010

Accepted: 2 October 2010

معرفی انواع ایمپلنت‌های درون زجاجیه‌ای جهت دارورسانی پیوسته‌ریش به سگمان خلفی چشم

مهندس ناهید حق‌جو^۱، دکترمسعود سهیلیان^۲

تاکنون رایج‌ترین روش دارورسانی به سگمان خلفی چشم، تزریق درون زجاجیه‌ای بوده است که اگرچه روش موثری است ولی به دلیل حذف سریع برخی از داروها از چشم، به ویژه داروهایی که وزن مولکولی آن‌ها کم است؛ نیمه‌عمر دارو در فضای زجاجیه فقط چند ساعت می‌باشد. در نتیجه، برای تامین غلظت مناسب دارو در چشم، لازم است که تزریق به طور مرتب تکرار شود که گاهی با عوارضی از قبیل خون‌ریزی زجاجیه، جداشدگی شبکیه، اندوفتالمیت و آب‌مروراید همراه است. به منظور کاهش عوارض ناشی از تزریق، توسعه سامانه‌های پیوسته‌ریش که بتوانند دارو را برای مدت طولانی‌تری در داخل چشم فراهم نمایند، ضروری به نظر می‌رسد. نتیجه پژوهش‌ها در این زمینه، شش نوع ایمپلنت پلیمری بوده است که به نام‌های Vitrasert، Retisert، Ozurdex (Posurdex)، I-vation، Iluvien (Medidur) و NT-501 معروفند. برخی از این ایمپلنت‌ها تایید شده‌اند و برخی دیگر مراحل آزمایشگاهی را طی می‌کنند. این مطالعه مروری، بر اساس جستجو در PubMed و با استفاده از واژه‌های کلیدی intraocular implant، intravitreal implant، sustained-release و intravitreal drug delivery انجام پذیرفته است.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۹۰؛ دوره ۱۶، شماره ۴: ۳۵۹-۳۵۱.

• پاسخ‌گو: مهندس ناهید حق‌جو (e-mail: haghjou@che.sharif.ir, taherehaghjou@yahoo.com)

دریافت مقاله: ۱ شهریور ۱۳۸۹

تایید مقاله: ۱۰ مهر ۱۳۸۹

۱- دانشجوی دکترای مهندسی شیمی- دانشگاه صنعتی شریف

۲- استاد- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تهران- پاسداران- بوستان نهم- خیابان پایدارفرد (خیابان امیر ابراهیمی)- پلاک ۲۳- مرکز تحقیقات چشم

مقدمه

در بیماری‌های سگمان خلفی چشم و شبکیه، بر خلاف بیماری‌هایی که سگمان قدامی را گرفتار می‌کنند، به دلیل موقعیت ویژه فارماکوکینتیکی، نمی‌توان دارو را فقط به صورت موضعی استفاده نمود. قطره‌ها و پمادهای چشمی به ندرت به درون چشم نفوذ می‌کنند و غالباً برای بیماری‌های سگمان خلفی کاربردی ندارند^۱. کاربرد سیستمیک دارو نیز مشکلات و موانع خاص خودش را دارد. سد خونی-زلالیه‌ای و سد خونی-شبکیه‌ای مانع نفوذ دارو از طریق سیستمیک به بافت‌های درون چشم می‌شوند؛ بنابراین مقدار بالایی از دارو مورد نیاز است که خود منجر به عوارض جانبی می‌گردد و مصرف سیستمیک دارو را به ویژه برای داروهای قوی که بازه درمانی محدودی دارند غیرممکن می‌سازد^۲.

تزریق درون زجاجیه‌ای، رایج‌ترین روش دارورسانی به سگمان خلفی چشم است^۳ که اگرچه روش موثری است ولی با عوارض بالقوه‌ای همراه است. به علاوه، در این روش، نیمه‌عمر برخی داروها به ویژه داروهایی با وزن مولکولی پایین، در فضای زجاجیه فقط چند ساعت است^۴. در نتیجه لازم است تزریق مرتباً تکرار شود که می‌تواند با عوارضی از قبیل خون‌ریزی زجاجیه، اندوفتالمیت و جداسدگی شبکیه همراه باشد^۵. از این رو نیاز به توسعه سامانه‌های پیوسته‌ریش دارو ضروری به نظر می‌رسد. این سامانه‌ها به ویژه کاندید مناسبی برای موارد زیر می‌باشند^۶:

(۱) بیماری‌هایی که نیاز به مصرف موضعی و مداوم دارو دارند؛ مثل رتینیت ناشی از سایتومگالوویروس (CMV) و انواعی از پووییت‌ها.

(۲) بیماری‌هایی که نیاز به جراحی دارند و با عوارض یا برگشت بیماری همراهند. در این‌گونه موارد می‌توان سامانه رهائش کنترل‌شده دارو را هم‌زمان با جراحی در چشم کار گذاشت. نمونه این بیماری‌ها عبارتند از ویتروپاتی‌های پرولیفراتیو (PVR)، نورگزیایی مشیمیه (CNV) و رتینوپاتی دیابتی (DR).

(۳) بیماری‌های مزمن چشمی مانند آتروفی جغرافیایی در استحال سنی ماکولا (ARMD)، ادم ماکولا و رتینیت پیگمانته (RP).

سامانه‌های دارورسانی پیوسته‌ریش به دو شکل مخزنی (reservoir) و ماتریسی (matrix) موجودند. در سامانه‌های مخزنی، دارو در پوششی از غشای پلیمری تخریب‌ناپذیر احاطه شده است و از طریق تخلخل‌های موجود در غشا یا روزنه‌هایی که ممکن است در سطح سامانه وجود داشته باشند؛ با نرخ نسبتاً ثابتی رهائش

می‌یابد. برای ساخت این قبیل سامانه‌ها از انواع پلیمرهای زیست‌سازگار از قبیل پلی‌ایمیدها، پلی‌سولفون‌ها، پلی‌وینیل الکل‌ها، پلی‌وینیلیدین فلوراید، اتیل‌وینیل استات‌ها، پلیمرهای سایلوکسان و انواع گوناگون پلیمرهای متاکریلات و اتیل‌آکریلات می‌توان استفاده نمود. در سامانه‌های ماتریسی، دارو با پلیمر مخلوط شده است. پلیمر مورد استفاده می‌تواند تخریب‌پذیر یا تخریب‌ناپذیر باشد. گرچه در این سامانه‌ها معمولاً نرخ رهائش دارو ثابت نیست ولی با مهندسی و طراحی مناسب می‌توان به رهائش درجه صفر نیز دست یافت. پلی‌لاکتیدها، پلی‌گلایکولیدها و پلی‌کاپرولاکتون‌ها، رایج‌ترین پلیمرهای تخریب‌پذیری هستند که در ساخت سامانه‌های دارورسانی ماتریسی به کار می‌روند^۷. به طور کلی، انتخاب نوع سامانه دارورسانی درون چشمی بستگی به مدت زمانی دارد که قرار است آن سامانه داخل چشم قرار داشته باشد. هم‌چنین به دلیل محدود بودن فضای داخل چشم، این سامانه‌ها تنها برای داروهای قوی که قدرت آن‌ها در محدوده $\mu\text{g/day}$ می‌باشد، کاربرد دارند^۸.

در مطالعه‌ای که توسط Fassih و Danckwert^۹ صورت گرفت، مزایای سامانه‌های پیوسته‌ریش به صورت ایمپلنت داخل چشمی به صورت زیر بیان شده است: (۱) تحویل مستقیم دارو به محل هدف و به حداقل رسیدن اثرات نامطلوب بر روی سایر اجزای بدن؛ (۲) قابلیت استفاده برای داروهای ناپایدار یا داروهایی که استعمال آن‌ها با روش‌های دیگر، با عوارض جانبی همراه است؛ (۳) امکان قطع مصرف دارو در صورت مشاهده آلرژی یا عوارض جانبی شدید دیگر با برداشتن ایمپلنت (برخلاف تزریق مستقیم دارو در زجاجیه)؛ (۴) مصرف داروی کم‌تر و در نتیجه کاهش عوارض جانبی و افزایش بازده درمان؛ (۵) افزایش میزان رضایتمندی بیمار و (۶) امکان تامین غلظت بالاتر دارو در چشم نسبت به مصرف سیستمیک، به دلیل بای‌پس نمودن سد خونی-چشمی. در این مقاله به معرفی انواع ایمپلنت‌های موجود یا در حال تکوین جهت رهائش پیوسته دارو و تحویل آن به سگمان خلفی چشم پرداخته شده است.

انواع ایمپلنت‌های مورد استفاده در دارورسانی به سگمان خلفی چشم

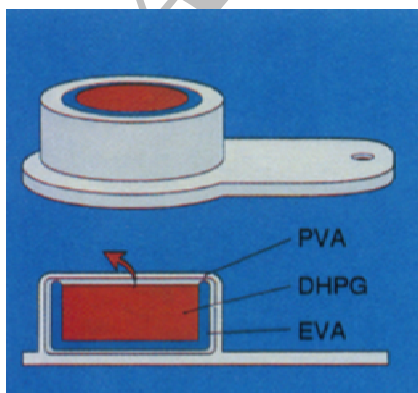
نتیجه تحقیقات محققان در زمینه ایمپلنت‌های پلیمری جهت دارورسانی به سگمان خلفی چشم، ۶ نوع ایمپلنت بوده است که برخی از آن‌ها تایید شده‌اند و برخی دیگر مراحل آزمایشگاهی را طی می‌کنند.

Vitrasert (۱)

درمان یوویت غیر عفونی مزمن سگمان خلفی چشم توسط FDA تایید شد^{۱۴}. این ایمپلنت حاوی ۰/۵۹ میلی گرم فلوسینولون استوناید با نرخ ره‌ایش ۰/۵ میکروگرم در روز و ساخت شرکت Bausch & Lomb می‌باشد^{۱۵}. دارو به صورت قرص در یک کلاهک الاستومر سیلیکونی با یک روزنه جهت ره‌ایش دارو قرار داده شده است و یک غشا از جنس PVA بین قرص و روزنه قرار گرفته است. این مجموعه با چسب سیلیکون به نوار بخیه (suture tab) که آن هم از جنس PVA می‌باشد چسبیده است (تصویر ۳).



تصویر ۱- الف) نحوه قرار گرفتن Vitrasert در فضای زجاجیه، ب) ابعاد Vitrasert در مقایسه با نوک انگشت



DHPG, gancyclovir; EVA, ethynel vinyl acetate; PVA, polyvenyl acetate

تصویر ۲- تصویری از اجزای تشکیل دهنده Vitrasert

Vitrasert به صورت یک قرص کوچک به قطر ۲/۵ میلی‌متر و ضخامت ۱ میلی‌متر است که در یک پوشش پلاستیکی قرار داده شده است (تصویر ۱). هر قرص حاوی ۴/۵ میلی‌گرم گانسیکلوویر (DHDG) و ۰/۱۵ میلی‌گرم استئارات منیزیم است^{۱۰}. گانسیکلوویر با فرمول شیمیایی $C_9H_{13}N_5O_4$ و وزن مولکولی ۲۳۵/۲۳، یک داروی ضد ویروسی است که مانع از تکثیر انواع هرپس ویروس‌ها از جمله سایتومگالوویروس (CMV)، ویروس هرپس سیمپلکس ۱ و ۲ (HSV-۱ و HSV-۲)، ویروس ابشتین بار (EBV) و ویروس واریسلا زوستر (VZV) می‌شود. البته تاکنون مطالعات بالینی فقط برای التهاب‌های شبکیه ناشی از CMV در بیماران دچار ضعف ایمنی صورت پذیرفته‌اند^{۱۱}. همه سطوح قرص دارو (DHPG) با پلی‌وینیل الکل (PVA) ده درصد و سپس تمام سطوح آن به جز سطح بالایی با لایه نفوذناپذیر اتیلن وینیل استات (EVA) پوشش داده شده است. کل مجموعه، یک بار دیگر با PVA ده درصد پوشانده شده است. پایه ایمپلنت نیز که نقش آن نگه داشتن ایمپلنت بر روی صلبیه می‌باشد از جنس PVA خشک می‌باشد (تصویر ۲).

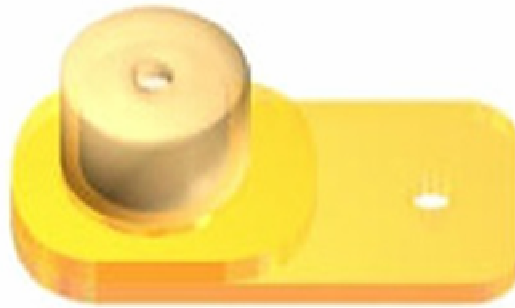
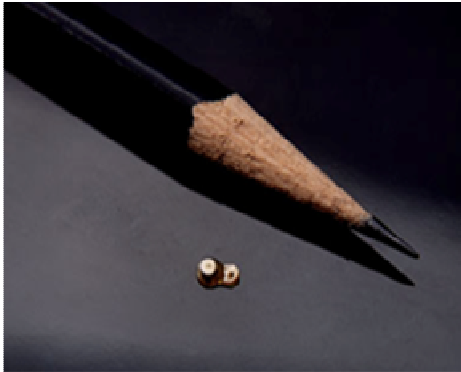
نتایج منتشر شده توسط شرکت Bausch & Lomb درباره فاز سوم مطالعات بالینی بر روی ۱۸۸ بیمار مبتلا به ایدز و التهاب CMV نشان داده است که پیشرفت بیماری در افرادی که دارو را از طریق Vitrasert دریافت کرده‌اند نسبت به بیمارانی که دارو را از طریق تزریق سیاهرگی دریافت کرده‌اند؛ به مراتب کندتر است. زمان متوسط پیشرفت بیماری در موارد استفاده از ایمپلنت ۲۱۰ روز و برای تزریق سیاهرگی ۱۲۰ روز گزارش شده است^{۱۲}.

این ایمپلنت با جراحی نسبتاً کوچکی که فقط نیازمند بی‌حسی موضعی است درون زجاجیه کار گذاشته می‌شود. بعد از جراحی ممکن است بیمار ۲-۴ هفته تاری دید داشته باشد. بعد از خالی شدن ایمپلنت از دارو (۵ تا ۸ ماه) می‌توان ایمپلنت را برداشت و ایمپلنت جدید را جایگزین کرد^{۱۳}.

Vitrasert، پس از مطالعات حیوانی و انسانی فراوان^{۱۳}، در سال ۱۹۹۶ تاییدیه FDA را دریافت نمود. موارد منع مصرف آن عبارتند از حساسیت شدید به گانسیکلوویر یا آسیکلوویر و نیز شرایط منع عمل جراحی از قبیل عفونت خارجی یا ترومبوسیتونی شدید.

Retisert (۲)

Retisert نخستین ایمپلنت درون زجاجیه‌ای است که برای



تصویر ۳- Retisert و مقایسه ابعاد آن با نوک یک مداد

۳) Ozurdex (Posurdex)

FDA این ایمپلنت را که حاوی ۰/۷ میلی‌گرم دگزامتازون و ساخت شرکت Allergan می‌باشد، به عنوان نخستین ایمپلنت دارویی، جهت درمان ادم ماکولای ناشی از انسداد سیاهرگ مرکزی شبکیه (CRVO) یا انسداد شاخه سیاهرگی شبکیه (BRVO) در ژوئن ۲۰۰۹ تایید نمود.^{۱۸}

دگزامتازون با وزن مولکولی ۳۹۲/۴۷ و فرمول شیمیایی C₂₂H₂₉FO₅، یک داروی محلول در آب است و نیمه‌عمر آن داخل زجاجیه به ویژه در بیمارانی که تحت عمل ویتراکتومی قرار گرفتند، بسیار کوتاه است.^{۱۹} لذا استفاده از ایمپلنت‌های پیوسته‌رهش برای تامین غلظت مناسب دارو درون زجاجیه ترجیح داده می‌شود. Ozurdex که اوایل Posurdex نامیده می‌شد، یک ایمپلنت ماتریسی از پلیمر PLGA است و در نتیجه، قابلیت زیست‌تخریب‌پذیری دارد (تصویر ۴). Ozurdex می‌تواند تا حدود ۶ ماه رهایش دارو داشته باشد ولی بیش‌ترین تاثیر آن در فاصله بین ۶۰-۹۰ روز رخ می‌دهد. پس از تمام شدن دارو، تنها چیزی که از ایمپلنت باقی می‌ماند آب و دی‌اکسید کربن است.^{۲۰}

در مطالعات اولیه، ایمپلنت با عمل جراحی در داخل چشم کاشته می‌شد ولی بعد از آن، حاملی به نام NOVADUR ساخته شد که به وسیله آن می‌توان ایمپلنت را بدون نیاز به عمل جراحی، درون چشم تزریق نمود (تصویر ۵). در فاز ۳ مطالعات از این حامل استفاده شده است.^{۲۱}

Ozurdex، قابلیت استفاده برای داروهای دیگر را نیز داراست؛ چنان که این ایمپلنت در حال حاضر فاز سوم مطالعات بالینی برای درمان رتینوپاتی دیابتی را می‌گذراند^{۲۲} و پیش‌بینی می‌شود که به زودی تاییدیه FDA را به این منظور نیز کسب نماید.

Retisert تقریباً به اندازه یک دانه برنج است (با ابعاد تقریبی ۳×۲×۵ میلی‌متر) که با عمل جراحی در سگمان خلفی کار گذاشته می‌شود و برای درمان التهاب این بخش از چشم، برای مدت کمی بیش از یک سال تایید شده است.^{۱۶} در مطالعه‌ای که بر روی ایمپلنت ۰/۵۹ میلی‌گرمی صورت پذیرفت؛ نرخ برگشت یوویت پس از ۳۶ ماه ۲۰ درصد بود (جدول ۱). این در حالی است که نرخ برگشت یوویت بدون ایمپلنت، پس از ۳۶ ماه ۵۷ درصد بود. دید بیماران با ایمپلنت در ۲۲ درصد موارد به اندازه ۲ تا ۳ خط افزایش داشت در حالی که بدون ایمپلنت فقط در ۶ درصد موارد این افزایش مشاهده شد.^{۱۷}

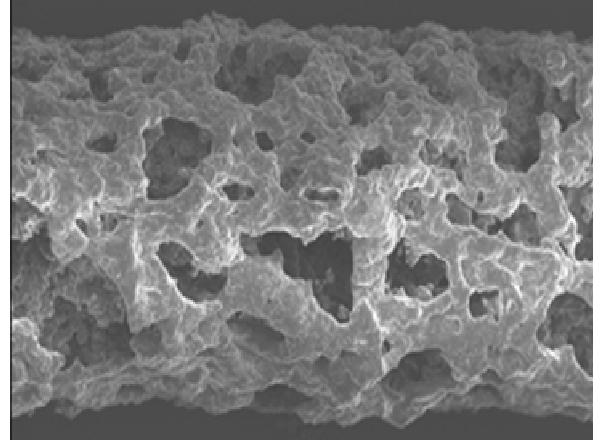
جدول ۱- نرخ برگشت یوویت پس از کارگذاری ایمپلنت ۰/۵۹ میلی‌گرمی Retisert^{۱۶}

نرخ برگشت (درصد)	زمان (ماه)
۱/۸	۶
۳/۶	۱۲
۵/۴	۱۸
۱۰	۲۴
۲۰	۳۶

محققان در حال بررسی Retisert برای درمان انسداد سیاهرگ شبکیه هستند. هم‌چنین نتایج ۳ ساله کاربرد Retisert برای درمان ادم ماکولای دیابتی، انتشار یافته و بسیار رضایت‌بخش بوده است. Retisert بر روی مبتلایان به ARMD نیز با موفقیت آزمایش شده است.^{۱۷}



تصویر ۵- Ozurdex و حامل آن جهت تزریق به درون زجاجیه



تصویر ۴- تصویری از Ozurdex سه هفته پس از قرارگرفتن در چشم^{۲۳}

بارگذاری شده است.^{۱۸} این ایمپلنت که می‌تواند به مدت ۲ سال رهایش دارو داشته باشد، برای درمان ادم ماکولای دیابتی تحت بررسی‌های بالینی (فاز یک) می‌باشد.^{۱۵}

Iluvien (Medidur) (۵)

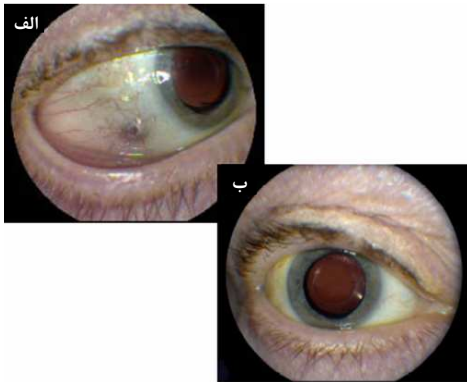
Iluvien که نام قدیم آن Medidur است؛ یک ایمپلنت مخزنی تخریب‌ناپذیر و به شکل استوانه‌ای باریک به طول ۳ میلی‌متر می‌باشد (تصویر ۸). Iluvien بدون عمل جراحی و در مطب پزشک با استفاده از اینجکتور شماره ۲۵ در داخل چشم قرار می‌گیرد. این ایمپلنت محصول مشترک pSivida و Alimera Science است. Iluvien نیز مانند Retisert حاوی فلوسینولون استوانه‌ای است و برای درمان ادم ماکولای دیابتی کاربرد دارد ولی ابعاد آن در مقایسه با Retisert بسیار کوچک‌ترند. در تصویر (۹) ابعاد Retisert، Vitrasert و Iluvien با هم مقایسه شده‌اند.^{۱۵}

بعد از انجام آزمایش مخاطرات بر روی ۲۰ بیمار، FDA اجازه انجام مطالعات فاز ۳ در مقیاس وسیع را برای این ایمپلنت صادر نمود. Paul Ashton، مدیر استراتژی pSivida که یکی از طراحان Retisert و Vitrasert می‌باشد می‌گوید که Medidur انقلابی در فن‌آوری‌های گذشته است. میزان رهایش دارو در این ایمپلنت با توجه به قدرت دارو و برخی عوامل دیگر، قابل تنظیم است. این ایمپلنت در دو نوع ۳ ساله و ۱۸ ماهه ساخته شده و به گونه‌ای طراحی شده است که پس از آزاد کردن دارو، در زجاجیه باقی بماند مگر این که مشکلی برای بیمار ایجاد نماید.

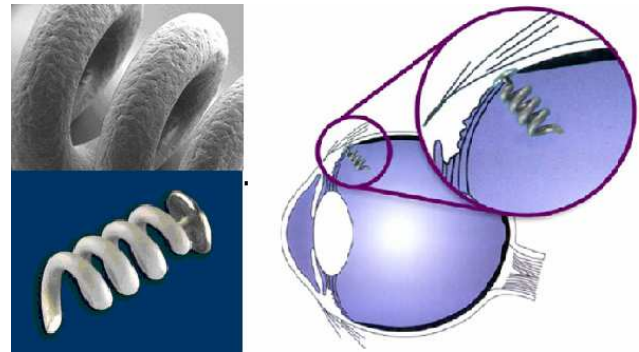
Ozurdex نسبت به ایمپلنت‌های مخزنی مثل Retisert، عمر کوتاه‌تری دارد. در نتیجه بهتر می‌توان کنترل بیماری را در دست گرفت و در صورت نیاز، درمان را ادامه داد یا قطع نمود. بنابراین امکان بروز عوارض جانبی کم‌تر است. به عنوان مثال در درمان استحال ماکولا، استفاده طولانی‌مدت از داروی لوسنتیس که مانع از تشکیل فاکتور رشد عروقی (VEGF) می‌شود، اگر از سامانه‌های غشایی مثل Retisert استفاده شود، اثرات جانبی خواهد داشت و VEGF مورد نیاز چشم را نیز از بین می‌برد. در حالی که با استفاده از Ozurdex که عمر کوتاه‌تری دارد می‌توان تولید VEGF را برای مدت کوتاهی متوقف کرد و سپس به چشم استراحت داد و اثرات آن را مشاهده نمود و در صورت نیاز به تکرار، درمان را ادامه داد.

I-vation (۴)

این ایمپلنت توسط شرکت SurModics آمریکا ساخته شده و به شکل مارپیچ و به طول حدود ۵ میلی‌متر است. I-vation از جنس تیتانیوم است و با تریامسینولون استوانه‌ای پوشش داده شده است. ایمپلنت از طریق صلیبیه وارد چشم می‌شود و قسمت مارپیچ آن که از دارو و ماتریس پلیمری تشکیل شده است، داخل زجاجیه و کلاهیک انتهایی آن، روی صلیبیه و زیر ملتحمه قرار می‌گیرد که برای برداشتن ایمپلنت قابل دسترسی است (تصاویر ۶ و ۷). شکل مارپیچ این ایمپلنت سطح زیادی را برای رهایش دارو فراهم می‌آورد. به طور خلاصه می‌توان گفت اجزای این ایمپلنت عبارتند از: (۱) پایه فلزی غیر آهنی، (۲) پوشش پلیمری ثبت (patent) شده توسط SurModic و (۳) ماده دارویی که در پوشش پلیمری



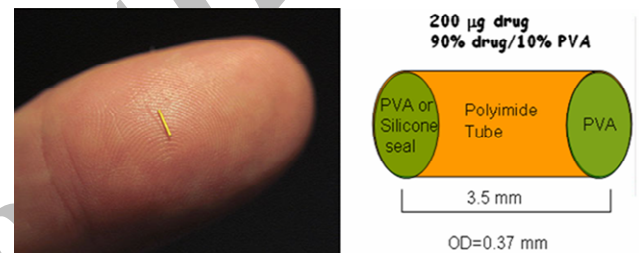
تصویر ۷- الف) I-vation کاشته شده در چشم ۷ روز پس از عمل جراحی، ب) ایمپلنت در حالت عادی چشم دیده نمی شود.



تصویر ۶- تصویری از I-vation و محل قرارگیری آن در چشم



تصویر ۹- مقایسه ابعاد Vitrasert, Retisert, و Iluvien



تصویر ۸- تصویری از ساختار (Medidur) Iluvien و ابعاد آن در مقایسه با نوک انگشت

ECT ابزاری است که برای رساندن دارو به طور مستقیم به شبکه ساخته شده است. این ابزار، عامل نوروتروپیک سیلیاری (CNTF) را به طور مداوم و کنترل شده در اختیار شبکه بیماران مبتلا به RP قرار می دهد. RP بیماری پیش رونده ای است که موجب از بین رفتن گیرنده های استوانه ای و مخروطی حساس به نور در شبکه می شود که با گذشت زمان منجر به کاهش دید شب و میدان دید افراد مبتلا می گردد. در حال حاضر درمان قطعی تایید شده ای برای این بیماری وجود ندارد.^{۲۴}

ECT شامل کپسول بسیار کوچکی است که حاوی یاخته های پوششی رنگدانه ای شبکه یا RPE (retinal pigment epithelium) می باشد. این یاخته ها از نظر ژنتیکی به صورتی تغییر داده شده اند که CNTF تولید نمایند (تصویر ۱۰). این کپسول دارای منافذ بسیار کوچکی است که به منظور تغذیه مداوم یاخته های RPE، به اکسیژن و مواد غذایی اجازه انتشار و هم چنین به CNTF اجازه خروج می دهند ولی از فرار یاخته های RPE تغییر یافته جلوگیری

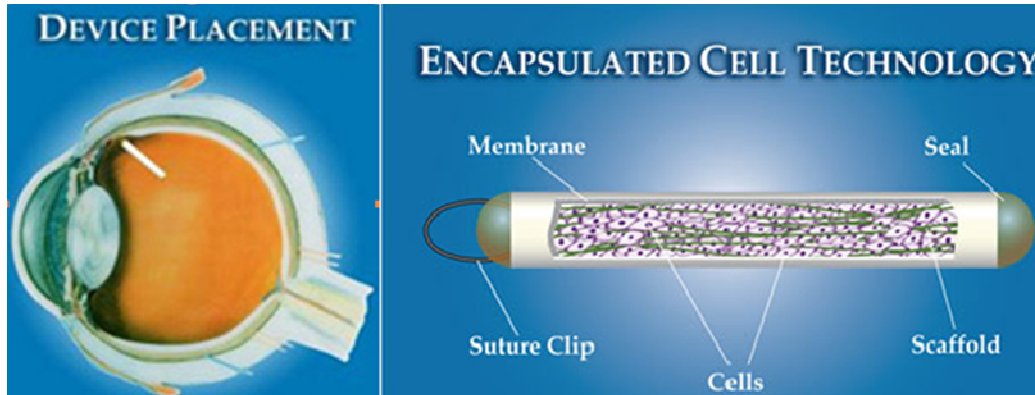
Iluvien ممکن است برای داروهای دیگر از قبیل مهارکننده VEGF نیز به کار گرفته شود. دکتر Ashton می گوید: از آن جا که این ایمپلنت تزریقی است و می تواند بیش از یک سال رهایش دارو داشته باشد؛ برای بیماری هایی که پیشرفت تدریجی دارند نظیر ARMD (به هر دو شکل مرطوب و خشک) و RP نیز می تواند بسیار مناسب باشد. این شرکت هم چنین به دنبال درمان گلوکوم با استفاده از Iluvien می باشد.

NT-501 (۶)

این ایمپلنت بر پایه فن آوری سلول های داخل کپسولی یا ECT (encapsulated cell technology) ساخته شده است. این فن آوری که توسط شرکت Neurotech در امریکا توسعه یافته است، در مراحل اولیه مثل یک افسانه علمی به نظر می رسید اما با ورود آن به مرحله آزمایش های بالینی فاز ۲ برای بیماران مبتلا به ARMD و RP، این افسانه به حقیقت نزدیک تر شده است.^{۲۴}

انداختن مرگ یاخته‌های حساس به نور در شبکیه در مطالعات بر روی حیوانات آزمایشگاهی بوده است.^{۲۵}

می‌نمایند و نیز از این یاخته‌ها در مقابل دستگاه ایمنی بدن محافظت می‌کنند. دلیل انتخاب CNTF تاثیر آن در به تعویق



تصویر ۱۰- تصویری از ECT (فن آوری سلول‌های داخل کپسولی)

CNTF هموار خواهند ساخت.

نتیجه‌گیری

تحقیقات متعدد صورت گرفته توسط محققان نشان داده‌اند که ایمپلنت‌های آهسته‌رهش درون زجاجیه‌ای، پتانسیل قابل ملاحظه‌ای در درمان بیماری‌های سگمان خلفی دارند. تشخیص استفاده از هریک از ایمپلنت‌ها با در نظر گرفتن متغیرهای متعددی از قبیل سهولت در کاربرد، زمان، قیمت و شرایط بیمار، بر عهده چشم‌پزشک است. اما آنچه لازم است که سازندگان و شرکت‌های تجاری و تولیدکنندگان به آن توجه کنند این است که در صورت موجود بودن روش آسان‌تر، کم‌خطرتر و موثرتر برای درمان نوع خاصی از بیماری، ایمپلنت برای آن بیماری بازاری نخواهد داشت.

هم‌چنین قیمت مساله مهمی است که در نوع تعامل با شرکت‌های بیمه‌ای بسیار مساله‌ساز است؛ قیمت باید به گونه‌ای باشد که بتوان شرکت‌های بیمه را متقاعد نمود. به عنوان مثال، استفاده از Retisert به جای درمان معمول، توجیه اقتصادی دارد؛ زیرا هزینه Retisert، ۱۸۲۵۰ دلار است و به مدت ۳۰ ماه ره‌ایش دارو دارد در حالی که در صورت استفاده از درمان معمولی، هزینه دارو به علاوه آزمایش‌های اضافی که هر سه یا چهار ماه لازم است؛ ۱۲۰۰۰ دلار در سال می‌باشد.^{۲۷}

و آخرین نکته این که با توجه به محدودیت زمانی پزشکان، ایمپلنت‌هایی که نیاز به عمل جراحی پیچیده دارند کم‌تر مورد توجه قرار خواهند گرفت و پزشکان استفاده از ایمپلنت‌هایی نظیر

از آن‌جا که CNTF پیش از این بر روی بیماران RP آزمایش نشده بود، در مرحله اول ۱۰ نفر از بیماران مبتلا به RP پیش‌رفته برای انجام آزمایش انتخاب شدند. به این طریق میزان تاثیر دارو بدون ایجاد خطر برای بینایی بیماران مورد آزمایش قرار گرفت. آخرین نتایج این آزمایش در نشست شورای پزشکی علمی سازمان جهانی شبکیه در ماه می ۲۰۰۵ اعلام گردید.^{۲۶} دکتر Tao نتایج حاصل از مرحله اول آزمایش را بسیار رضایت‌بخش اعلام کرد و افزود مرحله اول آزمایش در انیستیتو ملی چشم تحت رهبری دکتر Paul انجام شد که نتایج بسیار خوبی به همراه داشت. در این مطالعه ۲ دوز متفاوت از CNTF بر روی ۱۰ بیمار RP آزمایش شدند؛ ۵ بیمار دوز پایین و ۵ بیمار دوز بالای دارو را دریافت نمودند. هدف اولیه از این مطالعه، سنجش میزان ایمنی و هم‌چنین تایید و حصول اطمینان از قابل استفاده بودن ECT به عنوان ابزاری برای توزیع مناسب دارو بود. وجود ECT تاثیر نامطلوب قابل توجهی در چشم این بیماران نداشت و اثر سمیت سیستمیک نیز مشاهده نشد. مهم‌تر این که CNTF در نمونه سرم این بیماران یافت نشد. هم‌چنین هیچ آنتی‌بادی مشخصی برای CNTF یا یاخته‌های تراوش‌کننده درون کپسول یافت نشد. به دلیل موفقیت‌آمیز بودن مرحله اول آزمایش، مرحله دوم آزمایش‌ها نیز انجام خواهد شد. در مرحله دوم اثر درمانی این دارو در حفظ بینایی بیماران RP که دارای دید می‌باشند و هم‌چنین بر روی بیماران مبتلا به نوع خشک ARMD آزمایش خواهد شد. ECT و ابزاری نظیر آن که بتوانند دارو را به طور مستقیم و مداوم به شبکیه برسانند، راه را برای درمان‌های دارویی مناسب نظیر

خلاصه‌ای از وضعیت ایمپلنت‌های چشمی موجود و در حال توسعه برای کاربرد در سگمان خلفی در جدول (۲) آورده شده است.

Ozurdex و یا Iluvien که مثل تزریق درون زجاجیه‌ای در مطب قابل اجراست، نسبت به ایمپلنت‌هایی که به عمل جراحی نیاز دارند، ترجیح خواهند داد.

جدول ۲- خلاصه‌ای از وضعیت ایمپلنت‌های درون زجاجیه‌ای موجود و در حال توسعه

ردیف	نام ثبت شده	دارو	نام بیماری	نام شرکت سازنده	نحوه استعمال	اندازه (میلی متر)	مدت تاثیر (ماه)	تخریب پذیری	وضعیت پیشرفت
۱	Vitrasert®	Ganciclovir	CMV	Bausch & Lomb	جراحی در پارس پلانا	۲,۵×۱	۸	ندارد	تاییدیه FDA (۱۹۹۶)
۲	Retisert®	Fluocinolone Acetonide	Uveitis, DME, CNV	Bausch & Lomb	جراحی در پارس پلانا	۳×۲×۵ (قرص)	۳۰	ندارد	تاییدیه FDA (۲۰۰۵)
۳	Ozurdex (Posurdex)	Dexamethasone	Macular edema (associated with RVO)	Allergan	تزریق در فضای زجاجیه		۳-۶	دارد	تاییدیه FDA (۲۰۰۹)
۴	I-vation	Triamcinolone Acetonide	DME	SurModics	جراحی در صلبیه	حدود	۲۴	ندارد	فاز ۱ مطالعات
۵	Iluvein®	Fluocinolone Acetonide	DME	pSivida/Alimera	تزریق در فضای زجاجیه	۳,۵×۰,۳۷ (استوانه)	۳۶-۱۸	ندارد	فاز ۳ مطالعات
۶	NT-501	CNTF	RP, AMD	Neurotech	جراحی در پارس پلانا	۶×۱ (استوانه)	۱۸-۶*	ندارد	فاز ۲ مطالعات

* تاکنون فرمولاسیون آزمایشگاهی فقط برای ۶ ماه در چشم انسان و ۱۸ ماه در چشم خرگوش آزمایش شده است. با این وجود، این فن‌آوری پتانسیل استعمال برای مدت‌های طولانی‌تر را نیز دارد.

منابع

- Bourges JL, Bloquel C, Thomas A, Froussart F, Bochot A, Azan F, et al. Intraocular implants for extended drug delivery: Therapeutic applications. *Adv Drug Deliv Rev* 2006;58:1182-1202.
- Hughes PM, Olejnik O, Chang-Lin JE, Wilson CG. Topical and systemic drug delivery to the posterior segments. *Adv Drug Deliv Rev* 2005;57:2010-2032.
- Peyman GA, Lad EM, Moshfeghi DM. Intravitreal injection of therapeutic agents. *Retina* 2009;29:875-912.
- Bochot A, Couvreur P, Fattal E. Intravitreal administration of antisense oligonucleotides: potential of liposomal delivery. *Prog Retin Eye Res* 2000;19:131-147.
- Maurice D. Review: practical issues in intravitreal drug delivery. *J Ocul Pharmacol Ther* 2001;17:393-401.
- Yasukawa T, Ogura Y, Sakurai E, Tabata Y, Kimura H. Intraocular sustained drug delivery using implantable polymeric devices. *Adv Drug Deliv Rev* 2005;57:2033-2046.
- Weiner AL, Marsh DA. System for drug delivery to the posterior segment of the eye. In: Penn JS (ed). *Retinal and choroidal angiogenesis*. Springer; 2008: 419-444.
- Edelhauser HF, Rowe-Rendleman CL, Robinson MR, Dawson DG, Chader GJ, Grossiklaus HE. Ophthalmic drug delivery systems for the treatment of retinal diseases: basic research to clinical applications. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:5403-5420.
- Danckwerts MP, Fassihi A. Implantable controlled release drug delivery systems: A review. *Drug Dev Ind Pharm* 1991;17:1465-1502.
- Charles NC, Steiner GC. Ganciclovir intraocular implant, a clinicopathologic study. *Ophthalmology* 1996;103: 416-421.
- Smith CL. Local therapy for cytomegalovirus retinitis. *Ann Pharmacother* 1998;32:248-255.
- <http://www.drugs.com/pro/vitrasert.html>. Accessed at Aug 1, 2010.
- Ashton P, Brown JD, Pearson PA, Blandford DL, Smith TJ, Anand R, et al. Intravitreal ganciclovir pharmacokinetics in rabbits and man. *J Ocul. Pharmacol* 1992;8:343-347.
- Jaffe GJ, Martin D, Callanan D, Pearson PA, Levy B, Comstock T. Fluocinolone acetonide implant (Retisert) for noninfectious posterior uveitis: thirty-four-week results of a multicenter randomized clinical study. *Ophthalmology* 2006;11:1020-1027.
- Kuppermann BD. Implant delivery of corticosteroids and other pharmacologic agents. Presented at Retina 2006: Emerging New Concepts. Held in conjunction with the American Academy of Ophthalmology 2006 Annual Meeting, November 10-11, 2006, Las Vegas.
- Brumm MV, Nguyen QD. Fluocinolone acetonide intravitreal sustained release device-a new addition to the armamentarium of uveitic management. *Int J Nanomedicine* 2007;2:55-64.
- Bethke W. Retinal implants: present and future. *Rev Ophthalmol* 2006;13:39-47.
- Kiss S. Sustained-release corticosteroid delivery

- systems. *Retina Today* 2010;May/June:44-46.
19. Peyman GA, Lad ME, Moshfeghi MD. Intravitreal injection of therapeutic agents. *Retina* 2009;29:875-911.
 20. Susan SL, Hughes P, Ross AD, Robinson MR. Biodegradable Implants for sustained drug release in the eye. *Pharm Res* 2010;27:2043-2053.
 21. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, et al. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010;117:1061-1063.
 22. Kuno N, Fujii S. Biodegradable intraocular therapies for retinal disorders: progress to date. *Drug Aging* 2010;27:117-134.
 23. <http://www.opmanagement.com/article.aspx?article=104070>. Accessed at March 22, 2010.
 24. <http://www.neurotechusa.com>. Accessed at July 25, 2010.
 25. Thanos CG, Bell WJ, O'Rourke P, Kauper K, Sherman S, Stabila P, et al. Sustained secretion of ciliary neurotrophic factor to the vitreous, using the encapsulated cell therapy-based NT-501 intraocular device. *Tissue Eng* 2004;10:1617-1622.
 26. http://goliath.ecnext.com/coms2/gi_0199_4136693/positive-phase-I-Data-forhtml. Accessed at July 27, 2010.
 27. Helzner J. Sustained-release drugs: heralds of the future. *Ophthalmol Manag* 2010; Epub.

Archive of SID