

## ИНТРАВИТРЕАЛЬНЫЙ ИМПЛАНТАТ ДЛЯ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ К СТРУКТУРАМ ЗАДНЕГО ОТРЕЗКА ГЛАЗА

Разработан и экспериментально обоснован способ доставки лекарственных веществ к структурам заднего сегмента глаза с помощью биodeградируемого интравитреального имплантата. Особенностью разработанного имплантата является возможность чередования насыщенных и ненасыщенных лекарственным веществом слоев. Скорость деградации зависит от количества поперечных швов между слоями имплантата и может вариabельно изменяться. Имплантат обеспечивает периодическое выделение действующего вещества, предотвращающее превышение терапевтической концентрации препарата.

**Ключевые слова:** доставка лекарственных веществ, интравитреальный имплантат.

### Актуальность

Разработка систем доставки лекарственных веществ к структурам заднего сегмента глаза является перспективным направлением в офтальмологии. При лечении заболеваний сетчатки, хориоидеи и зрительного нерва более предпочтительной является «адресная» доставка лекарственных препаратов [6], [9].

Наличие в тканях глаза сложных гистогематических барьеров ограничивает поступление веществ к поврежденным структурам, что объясняет низкую биодоступность лекарственных веществ при их системном и периокулярном введении [2].

В настоящее время единственным способом, при котором создается высокая интравитреальная и интравитреальная концентрация препарата, является интраокулярное введение лекарственных веществ. Введение веществ в полость стекловидного тела позволяет поддерживать концентрацию лекарственного препарата в течение более длительного времени по сравнению с другими путями доставки. Также интравитреальное введение снижает возможные побочные системные эффекты ввиду меньшей дозы и количества вещества, которое выводится из глаза и попадает в системный кровоток [3], [4].

При интравитреальном введении лекарственное вещество попадает в ретроцилиарные цистерны стекловидного тела. В случае сохранной структуры стекловидного тела оно достигает задних его отделов через 8 часов – 2 суток. При нарушении структуры стекловидного тела

или при возрастных его изменениях концентрация лекарственного вещества быстро снижается ввиду выведения его током жидкости во влагу передней камеры. После проведенной инъекции препарат быстро выводится из витреальной полости преимущественно путем диффузии, при этом период полувыведения препарата составляет 24 часа и менее.

Следовательно, для поддержания терапевтической концентрации препарата в заднем сегменте глазного яблока требуются периодические повторные инъекции, что повышает риск развития осложнений [5], [10].

На сегодняшний день для поддержания интраокулярной терапевтической концентрации лекарственного препарата разрабатываются различные специализированные системы для интравитреальной доставки лекарственных веществ, которые можно объединить в 2 группы: небиodeградируемые имплантаты и биodeградируемые имплантаты [12].

Среди недеградируемых интравитреальных имплантатов выделяют два типа: матриксные и по типу резервуаров. В матриксных системах лекарственное вещество равномерно распределено в основном материале имплантата. Имплантаты по типу резервуаров состоят из центрального ядра препарата, окруженного слоем проницаемого или полупроницаемого полимера и силикона. При этом диффузия лекарственного вещества происходит медленно по градиенту концентрации и сопровождается непрерывным выделением действующего веще-

ства, что может приводить к превышению допустимых терапевтических значений препарата в витреальной полости. Общим недостатком всех небiodeградируемых систем является необходимость их последующего удаления, что повышает риск развития послеоперационных осложнений [13], [7].

Биodeградируемые интравитреальные системы доставки лекарственных веществ в большинстве случаев представляют собой конструкции на основе полимеров и сополимеров молочной и гликолиевой кислот. Скорость высвобождения лекарственного вещества из данных систем зависит от молекулярного веса и скорости деградации полимерной матрицы, а также укладки самого лекарственного препарата в имплантате. Биodeградируемые имплантаты, в отличие от недеградируемых, с течением времени подвергаются полной абсорбции в витреальной полости и не требуют их последующего удаления, что значительно снижает риск развития послеоперационных осложнений [8], [11].

В настоящее время не существует оптимальных систем доставки лекарственных веществ, удовлетворяющих всем необходимым требованиям. Кроме того, узкие показания для использования современных интравитреальных имплантатов ограничивают их применение в офтальмологии.

### **Цель**

Разработка и экспериментальное обоснование способа доставки лекарственных веществ к структурам заднего сегмента глаза с помощью биodeградируемого интравитреального имплантата.

### **Материал и методы**

Совместно с ООО «Научно-экспериментальное производство «Микрохирургия глаза»» был разработан имплантат, который представляет собой интерполиэлектrolитный многослойный комплекс на основе поливинилпирролидона, молочной кислоты и гликозаминогликанов трубчатой формы, длиной 4,0 мм и диаметром 0,3 мм, с толщиной каждого слоя около 10 мкрн, количеством слоев в имплантате 15 (рис. 1). Особенностью имплантата является возможность чередования насыщенных и ненасыщенных лекарственным веществом слоев. При этом скорость резорбции каждого слоя может регулироваться

количеством поперечных шпиков, предусмотренных конструкцией имплантата.

Проведена сканирующая электронная микроскопия имплантата для подтверждения его слоистой структуры. Исследование было выполнено на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» на кафедре высокомолекулярных соединений при помощи электронного микроскопа JEOL JSM-6610 (JEOL Ltd., Япония).

Исследование резорбции предложенного имплантата проводилось в фиксированном объеме 0,9% раствора NaCl равном 5,0 мл в герметичной пробирке при температуре 37°C. Один раз в сутки производилась замена 3,0 мл физиологического раствора с сохранением заданной температуры и объема. Замер времени резорбции имплантата проводился от начала эксперимента до его полного визуального исчезновения в пробирке.

Изучение функции разработанного имплантата в качестве контейнера лекарственного вещества проводилось на примере дексаметазона. В лабораторных условиях выполнялось насыщение экспериментального образца дексаметазоном в дозе 300 мкг. При этом чередовали насыщенные и ненасыщенные лекарственным веществом слои для предотвращения избыточного выделения действующего вещества. Варьируя количеством поперечных шпиков был разработан имплантат, предусматривающий следующий профиль растворения слоев: насыщенный слой – 3 суток, ненасыщенный – 1 сутки. Далее насыщенный дексаметазоном имплантат помещался в герметичную пробирку с физиологическим раствором в объеме 5,0 мл при температуре 37°C. Учитывая средний суточный объем продукции внутриглазной жидкости, производили замену физиологического раствора в пробирке в

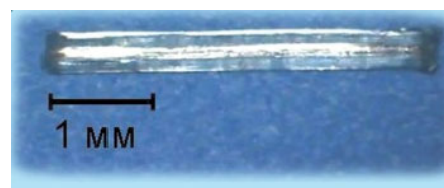


Рисунок 1. Имплантат для доставки лекарственных веществ к структурам заднего сегмента глаза

объеме 3 мл/сут. Забор жидкости осуществляли каждый день в течение первых 8-ми суток и далее на 14, 21, 28 и 32-е сутки. Данную жидкость исследовали с помощью спектрофотометрии (спектрофотометр Lambda EZ 201, Perkin Elmer Corporation, США) для определения концентрации дексаметазона с длиной волны, соответствующей максимуму поглощения для дексаметазона  $\lambda_{max} = 242$  нм. Количественное определение дексаметазона проводили методом градуировочного графика. Для этого готовили серию стандартных растворов с различным содержанием дексаметазона и измеряли их оптическую плотность при длине волны  $\lambda_{max} = 242$  нм и толщине слоя исследуемого раствора в кювете  $l = 1,0$  см. Далее строили градуировочный график в координатах АчС, где А – значение оптической плотности раствора, С – концентрация дексаметазона. Исследуемую жидкость из пробирки с имплантатом помещали в кювету спектрофотометра с толщиной слоя  $l = 1,0$  см и определяли оптическую плотность раствора. Затем по градуировочному графику, используя значение оптической плотности, вычисляли концентрацию дексаметазона в растворе.

### Результаты и обсуждение

Результатам сканирующей электронной микроскопии показали, что разработанный имплантат имеет слоистую структуру. Слои соединены между собой с помощью поперечных сшивок, образующихся из полимерной матрицы в ходе технологического процесса изготовления имплантата. Размер одного слоя с поперечными сшивками составляет 10 микрон (рис. 2).

В ходе изучения процесса деградации ненасыщенного имплантата установлено, что деградация полимерного остова имплантата происходит путем гидролиза. Скорость деградации зависит от количества поперечных сшивок меж-

ду слоями имплантата и может вариабельно изменяться. Время полной резорбции имплантата составило 34 дня.

Согласно литературным данным скорость высвобождения лекарственного вещества из имплантата зависит от молекулярного веса полимера и укладки самого лекарственного вещества. В разработанной системе доставки лекарственный препарат равномерно распределен в каждом насыщенном слое. Высвобождение лекарственного вещества из имплантата происходит в результате эрозии полимера и диффузии вещества в окружающую жидкость.

Методом определения профиля высвобождения дексаметазона из биодеградируемого имплантата является спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях спектра электромагнитного излучения. Данный метод основан на поглощении монохроматического излучения и характеризуется законом Бугера-Ламберта-Бера, определяющим ослабление параллельного монохроматического пучка света при распределении его в поглощающей среде [1]:

$$I = I^0 \cdot 10^{-\epsilon \cdot l \cdot c},$$

где  $I^0$  – интенсивность падающего излучения,  $I$  – интенсивность прошедшего излучения,  $c$  – концентрация поглощающего вещества (моль/л),  $l$  – толщина поглощающего слоя (см),  $\epsilon$  – молярный коэффициент поглощения (моль<sup>-1</sup>·л·см<sup>-1</sup>).

При проведении спектрофотометрического анализа большое значение имеет выбор растворителя, который должен определяться растворимостью анализируемого вещества и его способностью к поглощению излучения. Растворитель не должен поглощать в исследуемом интервале длин волн. Предел пропускания излучения физиологического раствора равен 185 нм, поэтому нельзя снять спектр вещества в физиологическом растворе, поглоща-

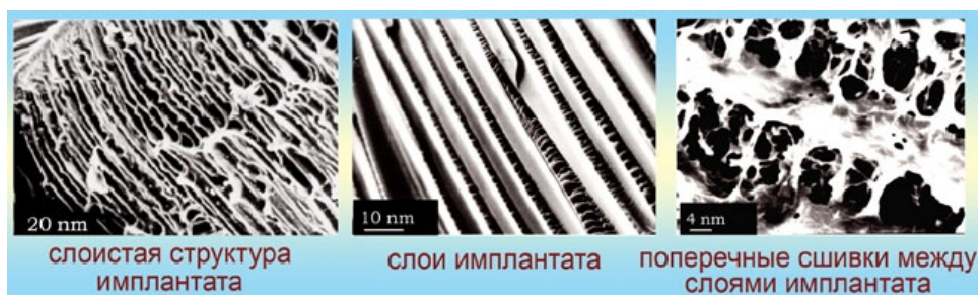


Рисунок 2. Электронная микроскопия имплантата

ющего при длине волны меньше 185 нм. Длина волны, соответствующая максимуму поглощения для дексаметазона, равна 242 нм, что удовлетворяет необходимым требованиям выбора растворителя [13].

Профиль высвобождения дексаметазона из имплантата описывается экспонентной кривой, ход которой отражает постепенное увеличение концентрации дексаметазона в течение первых 3-х суток с падением концентрации к середине 4-х суток, что соответствует периоду растворения слоя, насыщенного лекарственным веществом. Возобновление повышения концентрации лекарственного агента происходит на 5-е сутки и продолжается до 7-х суток, после чего на 8-е сутки вновь отмечается снижение концентрации дексаметазона (рис. 3). В целом данный цикл высвобождения лекарственного вещества повторяется 8 раз. Спустя 31 день активный агент высвобождается полностью, при этом биополимерная матрица резорбируется в полном объеме. На 32-е сутки определяется остаточная концентрация дексаметазона (рис. 4). Следует отметить, что в течение всего периода наблюдения определяется постепенное накопление исследуемого вещества в пробирке, что объясняется особенностями эксперимента *in vitro*.

Варьируя основными составляющими компонентами и количеством поперечных штифтов, можно изготовить имплантаты для высвобождения терапевтического агента в течение различного периода времени.

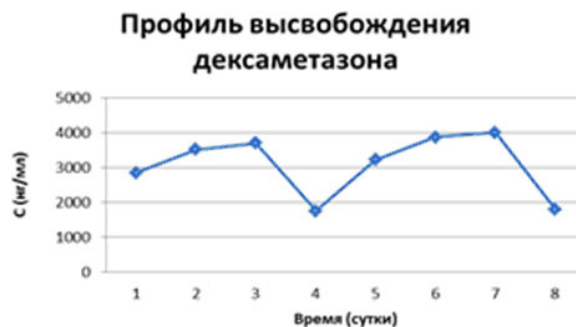


Рисунок 3. Профиль высвобождения дексаметазона 1–8 сутки

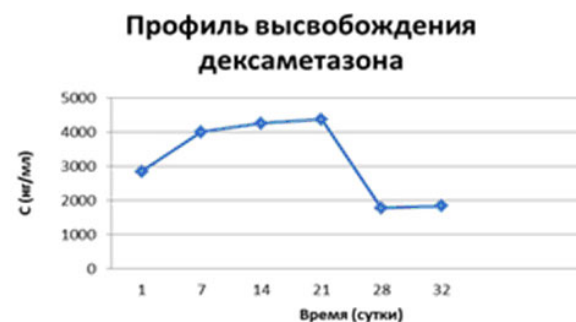


Рисунок 4. Профиль высвобождения дексаметазона в течение всего срока наблюдения

## Выводы

Разработан имплантат для доставки лекарственных веществ к структурам заднего сегмента глаза, позволяющий пролонгировать пребывание препаратов в витреальной полости. Предложенный имплантат обеспечивает периодическое выделение действующего вещества, предотвращающее превышение терапевтической концентрации препарата в окружающей среде, что обусловлено конструкцией имплантата.

19.09.2014

## Список литературы:

1. Чакчир, Б.А. Фотометрические методы анализа: Методические указания / Б.А. Чакчир, Г.М. Алексеева. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2002. – 44 с.
2. Allen, T.M. Drug delivery systems: entering the mainstream / T.M. Allen, P.R. Cullis // *Science*. – 2004. – 303. – (5665). – P. 1818–1822.
3. Comparison of intravitreal versus posterior sub-Tenon's capsule injection of triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema / J.A. Cardillo [et al.] // *Ophthalmology*. – 2005. – 112. – P. 1557–1563.
4. Intravitreal versus posterior subtenon injection of triamcinolone acetonide for diabetic macular edema / Y.J. Choi [et al.] // *Korean J. Ophthalmol.* – 2006. – 20. – P. 205–209.
5. Frederici, T.J. Intravitreal injections: AAO's Focal Points / T.J. Frederici // *Clinical Modules for Ophthalmologists*. – 2009. – 27. – No 8 (module 2). – P. 1–12.
6. Recent perspectives in ocular drug delivery / R. Gaudana [et al.] // *Pharm Res.* – 2009. – 26. – P. 1197–1216.
7. Hebson, C.B. A functional, nonfunctioning retisert implant / C.B. Hebson, S.K. Srivastava // *Ocul Immunol. Inflamm.* – 2011. – 19. – P. 210–211.
8. Hunter, R.S. Dexamethasone intravitreal implant for the treatment of noninfectious uveitis / R.S. Hunter, A.M. Lobo // *Clinical Ophthalmology*. – 2011. – 5. – P. 1613–1621.
9. Jaffe, G.J. Intraocular drug delivery / G.J. Jatte, P. Ashton, P.A. Pearson // Taylor & Francis Group 270 Madison Avenue. – New York, NY 10016. – 2006. – P. 1–8.
10. Risks of intravitreal injection: a comprehensive review / R.D. Jager [et al.] // *Retina*. – 2004. – 24. – P. 676–698.
11. Biodegradable implants for sustained drug release in the eye / S.S. Lee [et al.] // *Pharm. Res.* – 2010. – 27. – P. 2043–2053.
12. Controlled drug delivery by biodegradable polyester devices: different preparative approaches / R. Jain [et al.] // *Drug Development and Industrial Pharmacy*. – 1998. – 24 (8). – P. 703–727.
13. Recent advances in intraocular drug delivery systems / T. Yasukawa [et al.]. – *Recent Pat. Drug Deliv. Formul.* – 2011. – 5. – P. 1–10.

Сведения об авторах:

**Белый Юрий Александрович**, заместитель директора Калужского филиала МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России по научной работе, доктор медицинских наук, профессор, e-mail: nauka@mntk.kaluga.ru

**Новиков Сергей Владимирович**, заместитель директора по производству ООО «Научно-экспериментальное производство «Микрохирургия глаза», e-mail: nauka@mntk.kaluga.ru

**Колесник Антон Игоревич**, аспирант МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России, e-mail: nauka@mntk.kaluga.ru

**Юдина Юлия Анатольевна**, научный сотрудник Калужского филиала МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России, e-mail: nauka@mntk.kaluga.ru