

## Доставка лекарственных веществ к структурам заднего сегмента глаза при помощи интравитреального имплантата

Ю.А. Белый<sup>1</sup>, С.В. Новиков<sup>2</sup>, А.В. Терещенко<sup>1</sup>, А.И. Колесник<sup>3</sup>, С.В. Колесник<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Калужский филиал ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России;

<sup>2</sup> ООО «Научно-экспериментальное производство «Микрохирургия глаза», Москва;

<sup>3</sup> ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва

### РЕФЕРАТ

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

**Материал и методы.** Нами был разработан имплантат, который представляет собой интерполиэлектролитный 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.

Исследование резорбции предложенного имплантата проводилось в фиксированном объеме 0,9% раствора NaCl, равном 5,0 мл, в герметичной пробирке при температуре 37° С (5 имплантатов). 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.

**Результаты.** Установлено, что процесс деградации полимерного остова разработанного имплантата происходит путем гидролиза. Скорость деградации зависит от количества

поперечных швов между слоями имплантата и может вариабельно изменяться. В ходе изучения процесса деградации ненасыщенного имплантата время его полной резорбции составило 31 день.

В разработанной системе доставки лекарственный препарат равномерно распределен в каждом насыщенном слое. Высвобождение лекарственного вещества из имплантата происходит в результате деградации полимера и диффузии вещества в окружающую жидкость.

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

**Ключевые слова:** доставка лекарственных веществ, задний сегмент глаза, интравитреальный имплантат. ■

**Авторы не имеют финансовых или имущественных интересов в упомянутых материале и методах.**

Офтальмохирургия. – 2015. – № 2. – С. 34-38.

### Для корреспонденции:

Белый Юрий Александрович, докт. мед. наук, профессор, зам. директора по научной работе;

Терещенко Александр Владимирович, докт. мед. наук, директор Калужского филиала ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России

Калужский филиал ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России

Адрес: 248007, Калуга, ул. им. Святослава Фёдорова, 5

E-mail: nauka@mntk.kaluga.ru

Новиков Сергей Викторович, зам. директора по производству

ООО «Научно-экспериментальное производство «Микрохирургия глаза»

Адрес: 127486, Москва, Бескудниковский бульвар, 59а

Колесник Светлана Викторовна, аспирант;

Колесник Антон Игоревич, аспирант

ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России

Адрес: 127486, Москва, Бескудниковский бульвар, 59а

## ABSTRACT

**Delivery of drugs to the posterior eye segment using biodegradable multilayer implant**Y.A. Belyy<sup>1</sup>, S.V. Novikov<sup>2</sup>, A.V. Tereschenko<sup>1</sup>, A.I. Kolesnik<sup>3</sup>, S.V. Kolesnik<sup>3</sup><sup>1</sup> The Kaluga Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Kaluga;<sup>2</sup> The Scientific Experimental Production «Eye Microsurgery» Ltd., Moscow;<sup>3</sup> The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow

**Purpose.** To develop a new method of intraocular drug delivery to the posterior segment of the eye using a new biodegradable multilayer sustained-release implant.

**Material and methods.** We fabricated a multilayer biodegradable intravitreal implant, which has a tube form, 4.0mm length and 0.3mm diameter, that is composed of polyvinylpyrrolidone, lactic acid and glycosaminoglycans. Implant consists of 15 layers with the thickness of each layer 10µm. Layers are connected by transverse septums. The degradation time of the implant depends on a transverse septum quantity.

The intravitreal empty implant was placed in 5ml of 0.9% NaCl solution in a closed vial at 37° C (5 implants). The replacement of 3.0ml of balanced salt solution (BSS) with the maintenance of the specified temperature and volume was made once a day. Measurements of the implant time resorption were carried out from the beginning of the experiment to the full visual disappearance of the implant in the test-tube.

**Results.** The full resorption time of the empty implant was 31 days. The presence of water leads to hydrolysis of the implant

Ophthalmosurgery.- 2015.- No. 2.- P. 34-38.

polymer matrix. The degradation rate depends on the quantity of cross-linking between the layers of the implant and can be changed variably. Scanning electron microscopy has shown the laminated structure of the implant, presence of the transverse septums between each layer.

In the developed delivery system the drug is uniformly distributed in each of saturated layer. The release of drug substance from the implant occurs as a result of polymer degradation and diffusion of the substance into the surrounding fluid.

**Conclusion.** The implant for drug delivery to the posterior segment of the eye is developed, it allows to prolong the stay of drugs in the vitreous cavity. The new fabricated biodegradable multilayer intravitreal implant provides periodical release of active agent without its therapeutic concentration overdose.

**Key words:** drug delivery, posterior eye segment, biodegradable multilayer implant. ■

**No author has a financial or proprietary interest in any material or method mentioned.**

Разработка систем доставки лекарственных веществ к структурам заднего сегмента глаза в настоящее время 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. Это объясняет низкую биодоступность лекарственных веществ при их системном и периокулярном введении [2].

В настоящее время единственным способом, при котором создается высокая интравитреальная и интратретинальная 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 8-48 часов. При нарушении структуры стекловидного тела или при возрастных его изменениях концентрация лекарственного вещества быстро снижается из-за выведения его током жидкости во влагу передней камеры. После проведенной инъ-

екции препарат быстро выводится из витреальной полости преимущественно путем диффузии, при этом период полувыведения 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 две группы: небиodeградируемые имплантаты и биodeградируемые имплантаты [12].

Среди небиodeградируемых интравитреальных имплантатов выделяют два типа: матричные и по-

типу резервуаров. В матричных 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 вещества, 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 [7, 13].

Биodeградируемые интравитреальные системы доставки лекарственных веществ в большинстве случаев представляют собой конструкции на основе полимеров и сополимеров молочной и гликолевой 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 небiodeградируемых 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 интравитреального имплантата.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Совместно с ООО «Научно-экспериментальное производство «Микрохирургия глаза» был разработан имплантат, который представляет собой интерполиэлектролитный 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).



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

Особенностью имплантата является возможность чередования насыщенных и ненасыщенных лекарственных веществ слоев. При этом скорость резорбции каждого слоя может регулироваться количеством поперечных швов, предусмотренной 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 им. М.В. Ломоносова» на кафедре высокомолекулярных соединений, на электронном микроскопе 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° С (5 имплантатов). 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 контей-

нера лекарственного вещества проводилось на примере дексаметазона (5 имплантатов). 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 швов, 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° С. Учитывая средний суточный объем продукции внутриглазной жидкости, производили замену физиологического раствора в пробирке в объеме 3 мл/сут. Забор аликвоты осуществляли каждый день до момента полной резорбции имплантата. Для определения концентрации дексаметазона данную жидкость исследовали с помощью спектрофотометрии (спектрофотометр Lambda EZ 201, Perkin Elmer Corporation, США) в ультрафиолетовой области спектра электромагнитного излучения с длиной волны, соответствующей максимуму поглощения для дексаметазона,  $\lambda_{\max}=242$  нм. Количественное определение дексаметазона проводили методом градуировочного графика. Для этого в лабораторных условиях 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  $A \div C$ , где  $A$  – значение оптической плотности раствора,  $C$  – 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.



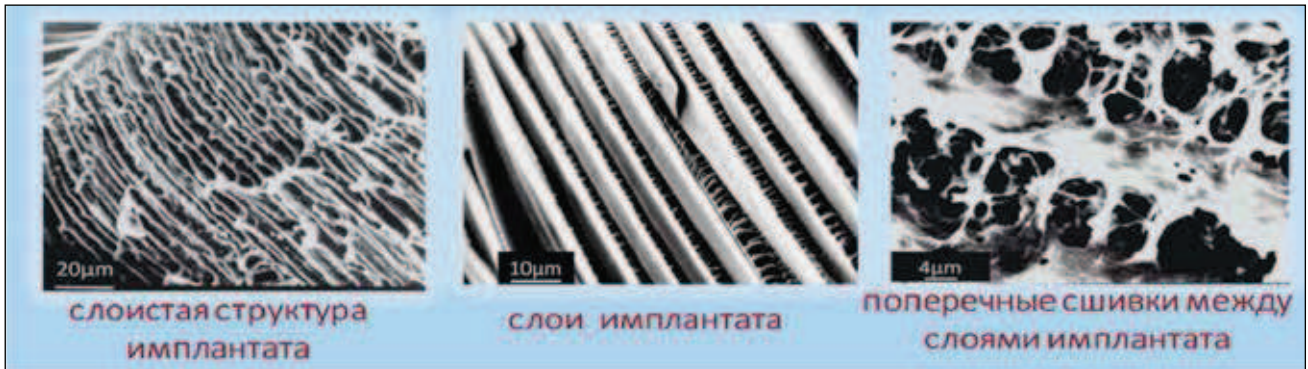


Рис. 2. Электронная микроскопия имплантата

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

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

Процесс деградации полимерного остова разработанного имплантата происходит путем гидролиза. Скорость деградации зависит от количества поперечных швов между слоями имплантата и может вариабельно изменяться. В ходе изучения процесса деградации ненасыщенного имплантата время его полной резорбции составило 31 день.

В разработанной системе доставки лекарственный препарат равномерно распределен в каждом насыщенном слое. Высвобождение лекарственного вещества из имплантата происходит в результате деградации полимера и диффузии вещества в окружающую жидкость.

Методом определения профиля высвобождения дексаметазона из биодеградируемого имплантата является спектрофотометрия в ультрафиолетовой области 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]:

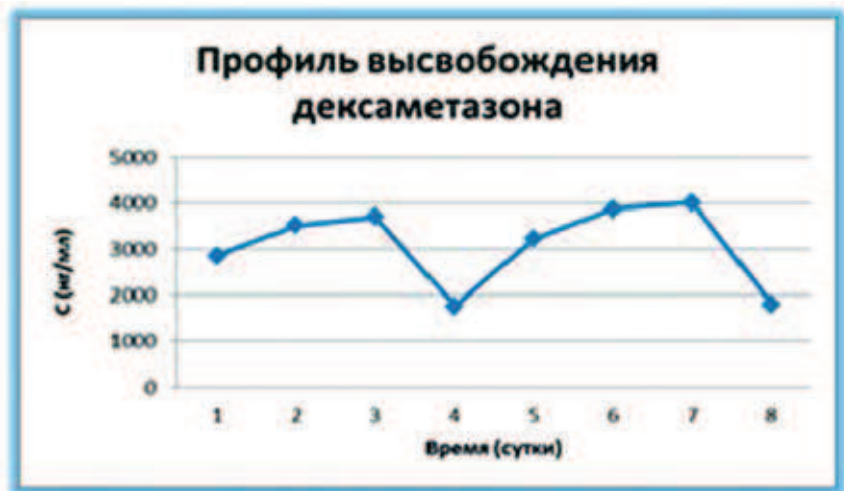


Рис. 3. Профиль высвобождения дексаметазона на 1-8 сутки



Рис. 4. Профиль высвобождения дексаметазона в течение всего срока наблюдения

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

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, ко-

торый 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, поглощающего при длине волны меньше 185 нм. Длина волны, соответствующая максимуму поглощения для дексаметазона, равна 242 нм, что удовлетво-

рует необходимым требованиям выбора растворителя [1].

Профиль высвобождения дексаметазона из имплантата описывается экспоненциальной 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 шпиков, можно изготовить имплантаты для высвобождения

терапевтического агента в течение различного периода времени.

## ВЫВОДЫ

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Чакчир Б.А., Алексеева Г.М. Фотометрические методы анализа: Методические указания. – СПб.: СПХФА, 2002. – 44 с.
2. Allen T.M., Cullis P.R. Drug delivery systems: entering the mainstream // Science. – 2004. – Vol. 303. – P. 1818-1822.
3. Cardillo J.A., Melo L.A. Jr., Costa R.A. et al. Comparison of intravitreal versus posterior sub-Tenon's capsule injection of triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema // Ophthalmology. – 2005. – Vol. 112. – P. 1557-1563.
4. Choi Y.J., Oh I.K., Oh J.R., Hub K. Intravitreal versus posterior subtenon injection

of triamcinolone acetonide for diabetic macular edema // Korean J. Ophthalmol. – 2006. – Vol. 20. – P. 205-209.

5. Frederici T.J. Intravitreal injections: AAO's Focal Points // Clinical Modules for Ophthalmologists. – 2009. – Vol. 27, № 8. – Module 2. – P. 1-12.

6. Gaudana R., Jwala J., Boddu S.H.S., Mitra A.K. Recent perspectives in ocular drug delivery // Pharm. Res. – 2009. – Vol. 26. – P. 1197-1216.

7. Hebson C.B., Srivastava S.K. A functional, nonfunctioning retisert implant // Ocul. Immunol. Inflamm. – 2011. – Vol. 19. – P. 210-211.

8. Hunter R.S., Lobo A.M. Dexamethasone intravitreal implant for the treatment of noninfectious uveitis // Clinical Ophthalmology. – 2011. – Vol. 5. – P. 1613-1621.

9. Jaffe G.J., Ashton P., Pearson P.A. Intraocular drug delivery. Taylor & Francis Group 270 Madison Avenue. – New York, NY 10016, 2006. – 386 p.

10. Jager R.D., Aiello L.P., Patel S.C., Cunningham E.T. Risks of intravitreal injection: a comprehensive review // Retina. – 2004. – Vol. 24. – P. 676-698.

11. Lee S.S., Hughes P., Ross A.D., Robinson M.R. Biodegradable implants for sustained drug release in the eye // Pharm. Res. – 2010. – Vol. 27. – P. 2043-2053.

12. Rain J., Sbab N. H., Malick A. W., Rhodes C.T. Controlled drug delivery by biodegradable polyester devices: different preparative approaches // Drug Development and Industrial Pharmacy. – 1998. – Vol. 24, № 8. – P. 703-727.

13. Yasukawa T., Tabata Y., Kimura H., Ogura Y. Recent advances in intraocular drug delivery systems // Recent Pat. Drug Deliv. Formul. – 2011. – Vol. 5. – P. 1-10.

Поступила 24.12.2014.

## КНИГИ

**Травматические дакриоциститы и облитерации слезоотводящих путей: Практическое руководство / Ободов В.А. – М.: Изд-во «Офтальмология», 2015. – 80 с.**



В монографии представлен авторский практический опыт применения различных диагностических и эндоскопических методов при травматических дакриоциститах и облитерациях слезоотводящих путей, в т.ч. и у детей. Разработаны стандарты обследования пациентов, нуждающихся в реконструктивно-пластических операциях на слезоотводящих путях. В работе приведены общепринятые и собственные схемы решения различных проблем слезоотведения после травм и неоднократных неудачных хирургических вмешательств, которые фактически переходят в разряд посттравматических. Сформулированы принципы лечения травматических дакриоциститов в зависимости от положения, размеров, дислокаций слезного мешка: предложены новые малоинвазивные методики лакориностомии при посттравматических деформациях внутреннего угла глазной щели с непроходимостью слезных канальцев и носослезного протока. Обсуждение и решение проблем слезоотведения должны улучшить качество реабилитации пациентов с поражениями слезоотводящих путей при травмах.

Адрес издательства «Офтальмология»:  
127486, Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59А.  
Тел.: 8 (499) 488-89-25. Факс: 8 (499) 488-84-09.  
E-mail: publish\_mntk@mail.ru