



## مروری بر ساخت، توسعه و کاربرد ایمپلنت‌های دارویی در چشم پزشکی

دکتر محمدرضا روئینی<sup>۱</sup>، دکتر کتایون میراسکندری<sup>۲</sup>

۱. گروه فارماسیوتیکس دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲. دستیار فارماسیوتیکس دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

یابد(۱). هم‌چنین پیش‌بینی می‌شود که بازار جهانی داروهای چشمی با فروش ثبت شده ۱۷/۲ میلیون دلار در سال ۲۰۱۵، به فروشی نزدیک به ۲۷/۶ میلیون دلار در سال ۲۰۲۲ خواهد رسید(۲).

ساختار چشم هم از نظر فیزیولوژیک و هم از نظر آناتومیک دارای ویژگی‌های منحصر به فردی می‌باشد. به‌طور کلی، چشم از نظر آناتومیک به دو قسمت تقسیم می‌شود: سگمان قدامی (یک سوم جلویی کره چشم) شامل قرنیه، اتاقک قدامی (فضای بین عنیبیه تا قرنیه که با زلالیه پر شده است)، عنیبیه، عدسی و اجسام مژگانی و سگمان خلفی چشم (دو سوم باقیمانده کره چشم) که شامل زجاجیه، شبکیه، سلول‌های پوششی رنگدانه شبکیه (RPE<sup>۲</sup>) و مشیمیه می‌باشد. نفوذ داروها به سگمان خلفی چشم به‌علت وجود سدھایی نظیر (BRB<sup>۳</sup>) و (BAB<sup>۴</sup>) بسیار محدود و دشوار می‌باشد. از مهم‌ترین

در حال حاضر، اکثر بیماری‌های مزمن چشمی ناشی از افزایش سن و شیوه زندگی هستند که نقش به‌سزایی را در بازار جهانی داروهای چشمی ایفا می‌کنند. بیماری‌های مزمن چشمی نظیر آب سیاه (گلوکوم)، استحال لکه زرد وابسته به سن (ARMD<sup>۱</sup>)، بیماری شبکیه ناشی از دیابت (رتینوپاتی دیابتی)، آب مروارید (کاتاراکت) و التهابات داخل چشمی (یووئیت) کیفیت زندگی افراد مبتلا را به‌طور معناداری کاهش می‌دهند. با توجه به افزایش جمعیت سالخوردگان و تغییر شیوه زندگی، انتظار می‌رود بازار این داروها طی دهه آینده رشد قابل توجه و چشم‌گیری داشته باشند. در ایالات متحده آمریکا، پیش‌بینی می‌شود اختلال بینایی و نابینایی گزارش شده ناشی از استحال لکه زرد وابسته به سن از ۶۲۰،۰۰۰ مورد در سال ۲۰۱۰ میلادی به ۱/۷ میلیون بیمار در سال ۲۰۵۰ افزایش

چالش‌های موجود در زمینه درمان بیماری‌های مزمن چشمی و به‌طور خاص سگمان خلفی چشم و شبکیه، عدم نفوذ داروهای موضعی چشمی نظیر قطره‌ها و پمادها به داخل قسمت خلفی می‌باشد و هم‌چنین مصرف سیستمیک داروها از جمله مصرف خوراکی و تزریقی برای گرفتن اثر درمانی مطلوب در ناحیه مورد نظر به‌علت خطر افزایش بروز عوارض جانبی توصیه نمی‌شود (۳). نوشته حاضر مروری روی توسعه، کاربرد و پیشرفت‌های حاصل در زمینه ایمپلنت‌ها یا به عبارت دیگر، سیستم‌های کاشتنی انتقال دارو با سرعت کنترل شده در داخل چشم خواهد داشت. رایج‌ترین راه دارورسانی به قسمت خلفی چشم، تزریق مستقیم دارو به داخل فضای ویتره یا تزریق درون زجاجیه‌ای می‌باشد (۴). داروهایی که از این راه مصرف می‌شوند به‌صورت محلول و یا سوسپانسیون‌های چشمی می‌باشند. محلول‌های چشمی که برای تزریق داخل زجاجیه‌ای استفاده می‌شوند، به سرعت از مایع زجاجیه محو می‌شوند، اگر چه سوسپانسیون‌ها به‌علت داشتن فرآیند انحلال آهسته‌تر، مدت زمان طولانی‌تری در موضع باقی می‌مانند (۵). به‌علاوه، نیمه عمر بسیاری از این داروها به‌علت جرم مولکولی پایین، کوتاه (حدود ۶-۲ ساعت) می‌باشند که منجر به حصول اثرات درمانی ناقص و موقت می‌شوند. در نتیجه، برای ماندگاری غلظت درمانی مناسب دارو در فضای زجاجیه نیاز به تزریقات مکرر خواهد بود. تزریق داخل چشمی خطر عوارض جدی مانند پارگی شبکیه، عفونت‌های داخل چشمی (اندوفتالمیت)، خونریزی زجاجیه و افزایش فشار داخل چشم را افزایش می‌دهد (۶). از

این رو، در دهه‌های اخیر سیستم‌های دارورسانی با رهش کنترل شده به منظور ایجاد غلظت درمانی مؤثر و طولانی‌مدت در بافت هدف (سگمان خلفی و شبکیه) توسعه یافته‌اند.

مزایای دارو رسانی به‌صورت ایمپلنت‌های داخل چشمی به شرح زیر است:

- ۱- مصرف داروی کم‌تر و کاهش تزریقات داخل زجاجیه‌ای که با کاهش عوارض جانبی از یک سو و افزایش بازده درمان از سوی دیگر همراه است.
- ۲- افزایش میزان رضایت‌مندی بیماران.
- ۳- امکان فراهم نمودن غلظت دارویی بالاتر در موضع نسبت به مصرف سیستمیک دارو به‌دلیل بای‌پس کردن سد خونی - چشمی.
- ۴- در صورت بروز آلرژی یا عوارض جانبی شدید می‌توان ایمپلنت را از داخل چشم خارج کرد، بر خلاف زمانی که از محلول‌ها یا سوسپانسیون‌های چشمی جهت تزریق داخل زجاجیه‌ای استفاده می‌شود (۷).

## ■ انواع ایمپلنت‌های مورد استفاده در دارورسانی چشمی

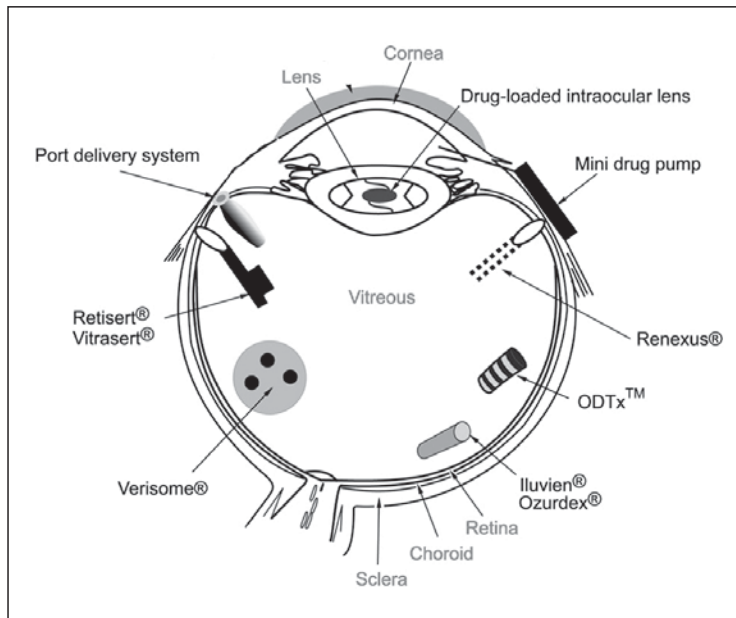
برای ساخت این سیستم‌ها از انواع پلیمرهای زیست‌سازگار در نوع تخریب‌پذیر و تخریب‌ناپذیر استفاده می‌شود. پلیمرهای تخریب‌پذیر رایجی که در ساخت این نوع از ایمپلنت‌ها به کار می‌روند عبارتند از: پلی‌لاکتیک اسید (PLA)، پلی‌گلیکولیک اسید (PGA)، پلی‌کاپرولاکتون (PCL) و پلی‌لاکتیک کوگلیکولیک اسید (PLGA) که پس از جای‌گذاری آن‌ها در داخل بافت هدف احتیاج به عمل جراحی برای خارج کردن آن‌ها از

در ادامه به برخی از این ایمپلنت‌های مورد استفاده در سگمان خلفی چشم اشاره می‌شود (شکل ۱).

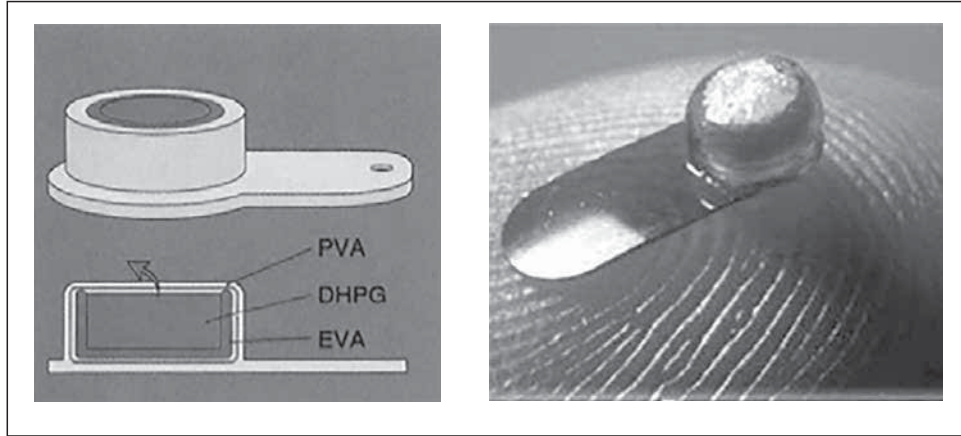
### ■ ویتراسرِت (Vitraser)

از انواع ایمپلنت‌های زیست تخریب‌ناپذیر می‌باشد که در سال ۱۹۹۶ برای درمان رتینیت و التهاب‌های شبکیه ناشی از سایتومگالوویروس (CMV) در مبتلایان به ایدز توسط FDA تأیید شد. ایمپلنت ویتراسرِت (شکل ۲) به صورت یک قرص کوچک به قطر ۲/۵ میلی‌متر و ضخامت ۱ میلی‌لیتر است که در یک پوشش پلاستیکی قرار داده شده است (۱۲). هر قرص حاوی ۴/۵ میلی‌گرم

داخل چشم نیست (۸، ۹). پلیمرهای به کار رفته در ایمپلنت‌های زیست تخریب‌ناپذیر شامل ترکیب پلی‌وینیل الکل با اتیلن‌وینیل استات (PVA-EVA) و پلی‌سولفون کاپیلاری فیبر (PCF) می‌باشند که برای خارج کردن آن‌ها از موضع (داخل چشم) پس از اتمام طول دوره درمان نیاز به عمل جراحی می‌باشد (۱۱، ۱۰). ایمپلنت‌های زیست تخریب‌ناپذیر پروفایل ریلیز و آزادسازی کنترل شده‌تری نسبت به ایمپلنت‌های زیست تخریب‌پذیر دارند و هم‌چنین مدت زمان آزادسازی دارو در داخل ویتره طولانی‌تر و نزدیک به چند سال می‌باشد، که از مزایای این نوع ایمپلنت‌ها نسبت به نوع تخریب‌پذیر می‌باشد (۸).



شکل ۱ - جایگاه ایمپلنت‌ها در داخل چشم

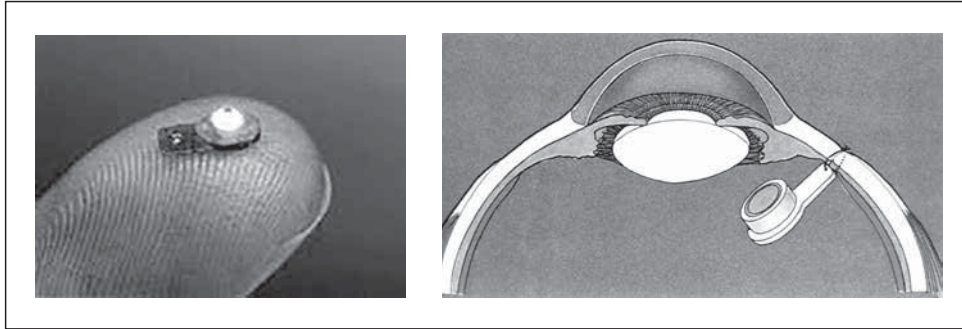


شکل ۲ - ایمپلنت Vitrasert

#### Retisert ■

نخستین ایمپلنت درون زجاجیه‌ای است که برای درمان یووئیت غیر عفونی مزمن سگمان خلفی چشم در سال ۲۰۰۵ توسط FDA پذیرفته شده است (۱۴). این ایمپلنت حاوی ۰/۵۹ میلی گرم فلوسینولون استوناید با سرعت آزادسازی در حدود ۰/۴ - ۰/۳ میکروگرم در روز که نهایتاً طی حدود ۳۶ ماه کل دارو را در فضای زجاجیه آزاد می‌کند و ساخت شرکت Bausch & Lomb می‌باشد. رتیسرت (شکل ۳) تقریباً به اندازه یک دانه برنج (طول ۵ میلی‌متر، عرض آن ۲ میلی‌متر و ضخامتش ۱/۵ میلی‌متر) است که روش جای‌گذاری آن مشابه ویتراسرت می‌باشد (۱۵). دارو به صورت قرص در یک کلاهک از جنس الاستومر سیلیکونی با یک روزنه جهت آزادسازی آن قرار داده شده و یک غشا از جنس PVA بین قرص و روزنه قرار گرفته است. مشکل گزارش شده با رتیسرت، جدا شدن ۲ قسمت اصلی فرمولاسیون از هم (مخزن

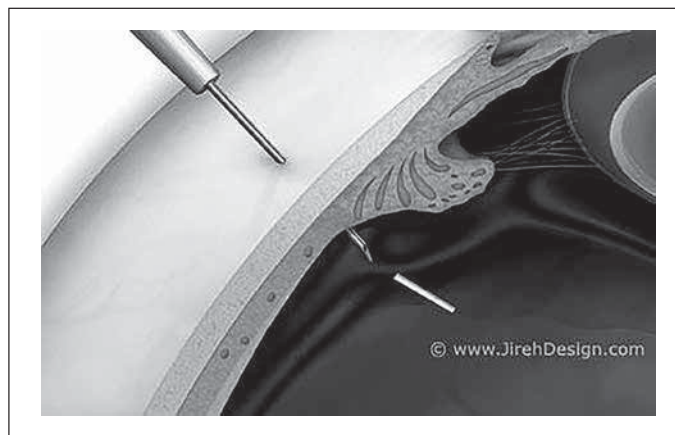
گان‌سیکلوویر و ۰/۲۵ درصد منیزیم استئارات به عنوان اکسیپانت غیرفعال می‌باشد. دارو در داخل پلت قرار دارد که توسط دو لایه پلیمر تخریب‌ناپذیر احاطه شده است. لایه داخلی نفوذپذیر به آب و هیدروفیل از جنس PVA و لایه خارجی که از سه جهت روی لایه داخلی قرار گرفته است از جنس EVA بوده که نسبت به آب نفوذناپذیر و هیدروفوب می‌باشد. کل مجموعه، یک بار دیگر با PVA ده درصد پوشانده شده است و روی یک پایه از جنس PVA خشک قرار می‌گیرد. PVA میزان آزادسازی دارو را از داخل ایمپلنت کنترل می‌کند. سرعت رهایش دارو از ایمپلنت ۱ میکروگرم بر ساعت تخمین زده می‌شود. ایمپلنت با جراحی کوچکی که فقط نیازمند بی‌حسی موضعی است، درون فضای زجاجیه کار گذاشته می‌شود. بعد از خالی شدن ایمپلنت از دارو (۵ تا ۸ ماه)، آن را از داخل چشم خارج کرده و در صورت نیاز بیمار ایمپلنت جدید را جایگزین کرد (۱۳).



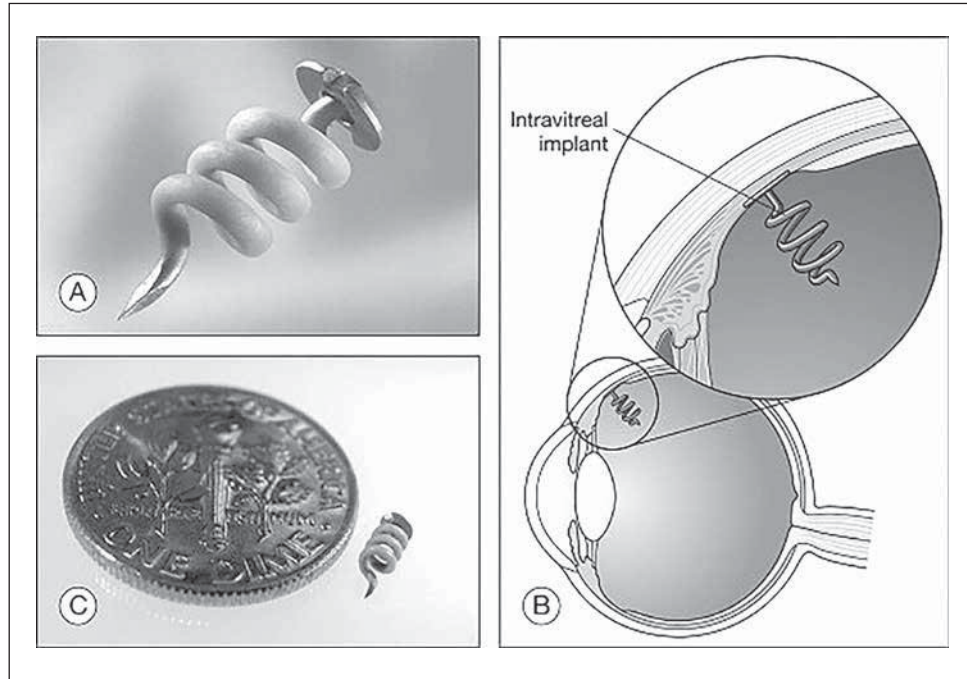
شکل ۳ - ایمپلنت Retisert

**Iluvien** ■ یک ایمپلنت درون زجاجیه‌ای تخریب‌ناپذیر و استوانه‌ای شکل، که همانند رتیسرت حاوی فلوسینولون استوناید (حاوی ۱۹۰ میکروگرم) می‌باشد که در اواخر سال ۲۰۱۴ تأیید FDA را گرفت و در درمان ادم ماکولای دیابتی مزمن کاربرد دارد. ابعاد آن ۳/۵ میلی‌متر طول و ۰/۳۷ میلی‌متر عرض، که به مراتب از رتیسرت کوچک‌تر

و یا کلاهیک حاوی دارو و بدنه ایمپلنت) بوده که خارج کردن آن را پس از اتمام دارو، بسیار دشوار و بینایی بیمار را تهدید می‌کند. در مطالعه‌ای روی ۲۷ بیمار دچار یووئیت مزمن غیر عفونی، حدود ۴۱ درصد از ایمپلنت‌های کاشته شده در فضای زجاجیه، مشکل جدا شدن دو جز ایمپلنت را در زمان خروج داشته‌اند (۱۶). قیمت هر عدد رتیسرت در آمریکا ۱۸۲۵۰ دلار می‌باشد.



شکل ۴ - ایمپلنت Iluvien



شکل ۵ - ایمپلنت I-vention

#### I-vention ■

این ایمپلنت درون زجاجیه‌ای توسط شرکت SurModics آمریکا ساخته شده است. به شکل مارپیچ (به ابعاد ۰/۴ میلی‌متر طول و ۰/۲۱ میلی‌متر عرض) و حاوی ۰/۹۲۵ میکروگرم تریامسینولون استات می‌باشد. اجزای این ایمپلنت عبارتند از: یک پایه مارپیچ از جنس تیتانیوم (شکل ۵)، پوشش پلیمری حاوی PVA و EVA (patent) ثبت شده توسط شرکت SurModics و تریامسینولون استات که در پوشش پلیمری بارگذاری و لود شده است. قسمت مارپیچ حاوی دارو و ماتریکس پلیمرهای مذکور داخل زجاجیه و کلاهیک انتهایی آن روی

می‌باشد (شکل ۴). این ایمپلنت محصول مشترک pSivida و Alimera Science است. به‌علت داشتن سایز کوچک، بدون عمل جراحی و در مطب پزشک با استفاده از اینجکتور شماره ۲۵ در داخل چشم تزریق می‌گردد. میزان آزادسازی دارو در این ایمپلنت، قابل تنظیم است و در دو نوع ۱۸ ماهه و ۳۶ ماهه ساخته شده و به‌گونه‌ای طراحی شده است که پس از آزادسازی دارو، تا زمانی که برای بیمار مشکلی ایجاد نکرده، می‌تواند باقی بماند و نیازی به خارج کردن آن از فضای زجاجیه نمی‌باشد (۱۷، ۱۸). قیمت هر عدد از آن در بازار آمریکا ۸۰۰۰ تا ۹۰۰۰ دلار می‌باشد (۱۹).



بالینی برای درمان استحال لکه زرد وابسته به سن قرار دارد (۲۲).

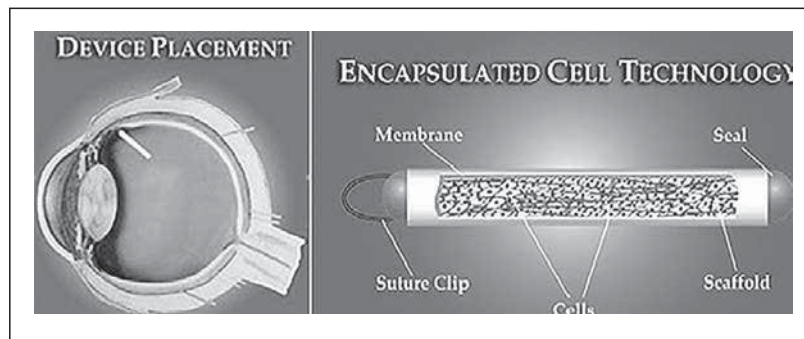
#### ■ NT-۵۰۱

این ایمپلنت با نام تجاری Renexus® توسط شرکت نوروتک آمریکا و بر پایه فن آوری سلول‌های داخل کپسولی (ECT<sup>۵</sup>) ساخته شده است. ECT، کپسول بسیار کوچکی حاوی سلول‌های پوششی رنگدانه شبکیه یا (RPE) و برای انتقال مستقیم عامل نوروتروپیک سیلیاری به شبکیه می‌باشد (شکل ۶). سلول‌های RPE از نظر ژنتیکی به‌صورتی تغییر داده شده‌اند، که عامل نوروتروپیک سیلیاری تولید و به‌طور مداوم و کنترل شده در اختیار شبکیه بیماران مبتلا به (RP<sup>۶</sup>) قرار می‌دهد. RP بیماری عمدتاً ارثی و پیش‌رونده‌ای است که موجب از بین رفتن گیرنده‌های حساس به نور در شبکیه می‌شود که با گذشت زمان منجر به کاهش دید شب و میدان بینایی افراد مبتلا می‌گردد و درمان قطعی و تأیید شده‌ای برای آن وجود ندارد. عامل نوروتروپیک سیلیاری اثر نوروپروتکتیو روی

صلبیه و زیر ملتحمه قرار می‌گیرد. شکل ماریچی سطح زیادی را برای آزادسازی دارو فراهم می‌کند و می‌تواند طی مدت ۲ سال دارو را آزاد کند، برای درمان ادم ماکولای دیابتی فاز ۲b کارآزمایی‌های بالینی را به اتمام رسانده است (۲۱، ۲۰).

#### ■ Ranibizumab Port Delivery System (PDS)

این ایمپلنت تخریب‌ناپذیر توسط شرکت ForSight Vision4 تحت لیسانس شرکت Genentech برای انتقال داروی رانیبیزوماب با رهش پیوسته به داخل فضای زجاجیه (ویتره) طراحی گردید. ویژگی که این ایمپلنت را منحصر به فرد می‌کند وجود یک پورت یا دریچه با قابلیت پر شدن مجدد توسط پزشک در مطب و بر حسب نیاز بیمار می‌باشد. در ابتدا ایمپلنت حاوی یک مقدار مصرف مشخصی از دارو توسط یک عمل جراحی کوچک (زمان جراحی کمتر از ۱۵ دقیقه) در زیر ملتحمه قرار داده می‌شود و در حال حاضر به مرحله فاز ۲ کارآزمایی‌های



شکل ۶ - ایمپلنت NT-۵۰۳



شکل ۷ - ایمپلنت Ozurdex

### ■ Ozurdex & Surodex

یک ایمپلنت درون زجاجیه‌ای تخریب‌پذیر و میله‌ای شکل به طول ۶ میلی‌متر می‌باشد که در سال ۲۰۰۹ برای درمان ادم ماکولا ناشی از انسداد سیاهرگ مرکزی، در سال ۲۰۱۰ برای درمان یوئیت غیر عفونی مزمن سگمان خلفی چشم و در سال ۲۰۱۴ برای درمان رتینوپاتی دیابتی توسط FDA پذیرفته شده است. این ایمپلنت حاوی ۰/۷ میلی‌گرم دگزامتازون در داخل ماتریکسی از پلیمر PLGA می‌باشد (شکل ۷). ایمپلنت توسط اینجکتور به نام NOVADUR به داخل فضای زجاجیه تزریق می‌شود (۲۷). Surodex هم یک ایمپلنت میله‌ای شکل زیست تخریب‌پذیر با ابعادی ۱ در ۰/۵ میلی‌متر و حاوی ۶۰ میکروگرم دگزامتازون بوده که با سرعت نسبتاً ثابت در عرض ۱۰ - ۷ روز دارو را آزاد می‌کند (۲۸)، با این تفاوت که جایگاه و محل اثر آن سگمان قدامی و برای کنترل التهاب داخل چشمی پس از عمل جراحی کاتاراکت (آب مروارید) می‌باشد و در حین عمل جراحی در داخل چشم جایگذاری می‌شود (۲۹). در ساخت این ایمپلنت علاوه بر پلیمر PLGA از

گیرنده‌های نوری شبکیه دارد و از تخریب و دژنره شدن آن‌ها جلوگیری می‌کند. این کپسول دارای منافذ بسیار کوچکی است که به مواد غذایی و اکسیژن اجازه ورود به داخل کپسول به منظور تغذیه مداوم و اکسیژن‌رسانی سلول‌های RPE و همچنین به عامل نوروتروپیک سیلیاری اجازه خروج از کپسول را می‌دهد ولی از خروج سلول‌های RPE از کپسول جلوگیری و در عین حال از این سلول‌ها در مقابل سیستم ایمنی بدن محافظت می‌کند (۲۳). این ایمپلنت، استوانه‌ای شکل به طول ۶ میلی‌متر و قطر ۱ میلی‌متر می‌باشد. بدنه ایمپلنت از دو غشای خارجی و داخلی تشکیل شده که جنس غشای خارجی پلی‌اتر سولفون نیمه تراو و غشای داخلی از نخ‌های پلی‌اتیلن تره فتالات و حاوی حدوداً  $10^5 \times 2$  سلول‌های RPE ترشح‌کننده عامل نوروتروپیک سیلیاری می‌باشد (۲۴). در حال حاضر، این فرآورده در فاز ۳ کارآزمایی بالینی قرار دارد و البته، این شرکت ECT حاوی سلول‌های آزادکننده پروتئین‌های فیوز شده با محلول آنتی VEGF<sup>7</sup> با نام (NT - ۵۰۳) را برای درمان استحال لکه زرد وابسته به سن در فاز ۲ بالینی دارد (۲۶ - ۲۴).



می‌شود که چشم به‌عنوان یک عضو بهینه در سیستم‌های دارورسانی که توسط نور فعال می‌گردند، استفاده شود. استفاده از سیستم‌های دارو رسانی توسط نور در چشم، برای اولین بار با استفاده از نور قرمز لیزر غیرحرارتی (فتودینامیک‌تراپی)، برای درمان نئوسکولاریزاسیون مشیمیه انجام شد. در سال‌های اخیر، تعداد زیادی از پلیمرهایی که تحت تابش نور با طول موج‌های مختلف فعال و پلیمریزه می‌شود (پاسخ‌دهنده به نور<sup>۸</sup>)، مطرح شده‌اند (۳۳). ODTx، ایمپلنت میله‌ای شکل، از پلیمرهای زیست سازگار و شامل چندین مخزن می‌باشد و به‌گونه‌ای طراحی شده است که هر مخزن حاوی یک نوع داروی خاص (استروئید، Anti VEGF و غیره) می‌باشد که با تاباندن نور لیزر به هر قسمت از ایمپلنت، سوراخی در دیواره آن قسمت (مخزن مربوط به داروی مورد نظر) ایجاد شده و دارو با سرعتی کنترل شده از این منفذ آزاد می‌شود. این ایمپلنت پس از تزریق در داخل چشم، بر اساس نیاز بیمار و روند درمان، توسط پزشک معالج در داخل مطب و با استفاده از تاباندن نور لیزر به مخزن مربوط فعال می‌گردد. این سیستم در حال گذراندن فازهای قبل از مطالعات بالینی (پری‌کلینیکال) برای درمان بیماری‌های مزمن سگمان خلفی چشم می‌باشد (۳۴). از آن‌جا که این ایمپلنت تخریب‌ناپذیر می‌باشد، ممکن است وجود آن به مدت طولانی داخل زجاجیه مشکلاتی را ایجاد کند، سرنوشت آن در داخل زجاجیه در حال بررسی می‌باشد (۳۳).

هیدروکسی پروپیل متیل سلولز (HPMC) استفاده شده است (۲۸).

### Verisome ■

یک سیستم دارورسانی تخریب‌پذیر به سگمان خلفی چشم می‌باشد، به این صورت که دارو در داخل یک لایه لیپیدی یا یک فاز روغنی و یا ژل قرار گرفته است و توسط یک اینجکتور با سر سوزن شماره ۳۰ به داخل زجاجیه تزریق می‌گردد. ژل‌های لیپیدی حاوی دارو به محض ورود به داخل زجاجیه، در محل، تشکیل جسم ژله‌ای کروی کوچکی می‌دهد که دارو را به آهستگی و در عرض مدت ۱۲ ماه آزاد می‌کند. این ژل کروی به آهستگی با آزاد شدن دارو در محل، تجزیه و تخریب می‌شود. وریزوم حاوی تریامسینولون در حال حاضر، فاز دوم مطالعات بالینی را برای درمان ادم ماکولار سپری می‌کند (۳۱، ۳۰). DEXYCU اولین ایمپلنت داخل زجاجیه‌ای هست که با استفاده از این تکنولوژی وریزوم تهیه شده که در اواخر سال ۲۰۱۸ توسط سازمان غذا و داروی آمریکا پذیرفته شده است. این ایمپلنت حاوی ۵۱۷ میکروگرم دگزامتازون بوده که در درمان التهاب داخل چشمی پس از عمل جراحی کاتاراکت استفاده می‌شود. این ایمپلنت در اوایل سال ۲۰۱۹ میلادی به قیمت هر عدد ۴۸۵ دلار در مارکت ایالات متحده وارد گردیده است (۳۲). در مقایسه با آزوردکس و زورودکس طی مدت زمان طولانی‌تری دارو را آزاد می‌کند (۳۱).

### On Demand Therapeutics (ODTx) ■

ماهیت شفاف قرنیه و عدسی‌ها موجب

باز شده و بعد از این که فشار تغییر پیدا کرد و از بین رفت این دریچه بسته می‌شود و مانع بازگشت دارو به داخل مخزن می‌شود.

۴- یک کانولای داخل چشمی که مسؤول رهایش دارو به داخل زجاجیه می‌باشد.

۵- در نهایت، یک پورت یا درگاه با قابلیت پر شدن مجدد با سوزن شماره ۳۱ دارد (۳۵).

### نتیجه‌گیری

در حال حاضر، ایمپلنت‌های چشمی به علت دارا بودن قابلیت‌هایی مانند فراهم نمودن غلظت دارویی مناسب به مدت طولانی در فضای زجاجیه که باعث افزایش پذیرش بیماران و کاهش عوارض تزریق‌های مکرر داخل زجاجیه‌ای می‌شود، جایگاه ویژه‌ای را در درمان بیماری‌های مزمن چشمی دارند. با پیشرفت علم و تکنولوژی، ایمپلنت‌های چشمی با ویژگی‌هایی نظیر کنترل آزادسازی دارو توسط پزشک، روش جای‌گذاری ساده‌تر و حضور هم‌زمان چندین داروی مختلف

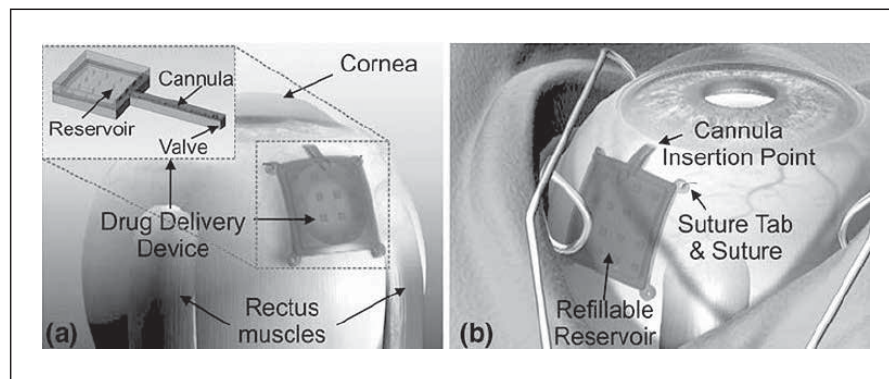
### Posterior MicroPump Drug Delivery System (PMP)

نسل اول این میکرو پمپ‌ها به نام Replenish با استفاده از فناوری MEMS (Micro Electro Mechanical System) تهیه شده است. در ساخت این میکروپمپ از موادی مانند تیتانیوم و سیلیکون و پلیمرهای زیست سازگار استفاده می‌شود. ابعاد و شکل این وسیله به گونه‌ای طراحی شده است که با آناتومی چشم سازگار و جایگذاری ایمن داشته باشد. این ایمپلنت در زیر ملتحمه گذاشته می‌شود. از ۵ قسمت تشکیل شده است (شکل ۸):

۱- مخزن حاوی دارو که قادر است ۶۰ میکرولیتر از دارو (استروئید، آنتی VEGF و غیره) را در خود جای دهد.

۲- یک بخش الکترونیک که شامل الکترودهایی از جنس پلاتین بوده و با کمک فرایند الکترولیز میزان آزادسازی دارو را کنترل می‌کند.

۳- یک دریچه یک طرفه دارد که وقتی فشار داخلی مخزن بالا می‌رود و به حد آستانه می‌رسد،



شکل ۸- ایمپلنت Posterior MicroPump Drug Delivery System (PMP)

حتی بسیاری از آنها در حال گذراندن فازهای کارآزمایی بالینی‌شان می‌باشند.

در یک ایمپلنت، در خط تولید شرکت‌های بزرگ دارویی در حال طراحی و توسعه هستند و

#### زیرنویس

1. Age-Related Macular Degeneration
2. Retinal Pigment Epithelium
3. Blood-Retinal Barrier
4. Blood-Aqueous Barrier
5. Encapsulated Cell Technology
6. Retinitis pigmentosa
7. Vascular Epithelium Growth Factor
8. Photo responsive

#### منابع

1. Rein DB. Wittenborn JS. Zhang X. Honeycutt AA. Lesesne SB. Saaddine J. Forecasting age - related macular degeneration through the year 2050: the potential impact of new treatments. Arch Ophthalmol 2009; 127(4): 533-540.
2. "Ophthalmic drugs market is expected to grow at the CAGR of 7.0% during 2016-2023" Credence Research press release, accessed 26 January 2017. <http://www.m2.com/m2/web/story.php/20166063788>
3. 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.
4. Peyman GA. Lad EM. Moshfeghi DM. Intravitreal injection of therapeutic agents. Retina 2009; 29: 875-912.
5. Durairaj C. Shah JC. Senapati S. Kompella UB. Prediction of vitreal half - life based on drug physicochemical properties: quantitative structure-pharmacokinetic relationships (QSPKR) Pharm Res 2009; 26(5): 1236-1260.
6. Maurice D. Review: practical issues in intravitreal drug delivery. J Ocul Pharmacol Ther 2001; 17: 393-401.
7. Danckwerts MP. Fassih A. Implantable controlled release drug delivery systems: A review. Drug Dev Ind Pharm 1991; 17: 1465-1502.
8. Bourges JL. Bloquel C. Thomas A. Froussart F. Bochet A. Azan F. Gurny R. BenEzra D. Behar . Cohen F. Intraocular implants for extended drug delivery: therapeutic applications. Advanced Drug Delivery Rev 2006; 58(11): 1182-1202.
9. Miller RA. Brady JM. Cutright DE. Degradation rates of oral resorbable PLA/PGA copolymer ratios. J Biomed Mater Res 1977; 11: 711-719.
10. Rahimi MH. Peyman GA. Chin SY. Golshani R. Aras C. Polysulfone in vitro and in vivo evaluations. J Drug Target 1994; 2: 289-298.
11. Jervis LP. A summary of recent advances in ocular inserts and implants. J Bioequiv Availab 2017; 9(1).
12. Charles NC. Steiner GC. Ganciclovir intraocular implant, a clinicopathologic study. Ophthalmology 1996; 103: 416-421.
13. Martin DF. Parks DJ. Mellow SD. Treatment of cytomegalovirus retinitis with an intraocular sustained - release ganciclovir implant: a randomized controlled clinical trial. Arch Ophthalmol 1444; 112(12):1531-1538
14. Pearson PA. Comstock TL. Fluocinolone acetonide intravitreal implant for diabetic macular edema: a 3 - year multicenter, randomized, controlled clinical trial. Ophthalmology 2011; 118(8): 1580-1587.
15. Jain N. Stinnett SS. Ja Prospective study of a fluocinolone acetonide implant for chronic macular edema from central retinal vein occlusion: thirty - six - month results. Ophthalmology 2012; 119(1): 132-137.
16. Nicholson BP. Singh RP. Sears JE. Lowder CY. Evaluation of fluocinolone acetonide sustained release implant (Retisert) dissociation during implant removal and exchange surgery. Am J Ophthalmol 2012; 154: 969-973.
17. Campochiaro PA. Brown DM. Pearson A. Sustained delivery fluocinolone acetonide

منابع

- vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012; 119(10): 2125–2132.
18. 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. 2006; 10-11. Las Vegas.
19. <https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1267602/000126760214000069/exhibit.htm>.
20. Dugel PU. Elliott D. Cantrill HL. Mahmoud T. Evaluation TM TA: 24-month clinical results of the phase I safety and preliminary efficacy study, in Proceedings of the Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting, Fort Lauderdale, Fla, USA, 2009.
21. [Clinicaltrials.gov, A Study of MK0140 in Diabetic Patients with Macular Edema. http://clinicaltrials.gov/ct2/archive/NCT-00692614.](http://clinicaltrials.gov/ct2/archive/NCT-00692614)
22. Biro A. Good early results seen with anti-VEGF refillable port delivery system, January 2013, [http://www.healio.com/ophthalmology/retina/vitreous/news/print/osn-retina/4df622f854\\_f7\\_4895\\_a182\\_a1be6902b4/good-early-results-seen-with-anti-vegf-refillable-port-delivery-system](http://www.healio.com/ophthalmology/retina/vitreous/news/print/osn-retina/4df622f854_f7_4895_a182_a1be6902b4/good-early-results-seen-with-anti-vegf-refillable-port-delivery-system).
23. <http://www.neurotechusa.com>. Accessed at July 25, 2010
24. Wong FS. Tsang KK. Lo AC. Delivery of therapeutics to posterior eye segment: cell-encapsulating systems. *Neural Regen Res* 2017; 12(4): 576.
25. Smith J. Ward D. Michaelides M. Moore AT. Simpson S. New and emerging technologies for the treatment of inherited retinal diseases: a horizon scanning review. *Eye* 2015; 29(9): 1131.
26. <https://www.lmri.net/nt501-phase3/>
27. Majumder PD. Palkar AH. Pathare N. Biswas J. Anterior chamber migration of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant: A case report and review of literature. *Oman J Ophthalmol* 2019; 12(2): 133.
28. Lee SS. Yuan P. Robinson MR. Ocular implants for drug delivery. In: Wnek GE, Bowlin GL, editors. *Encyclopedia of Biomaterials and Biomedical Engineering*. 2nd ed. New York: Informa Healthcare, USA, Inc; 2008: 2259–2269.
29. Seah SK. Husain R. Gazzard G. Lim MC. Use of Surodex in phacotrabeculectomy surgery. *Am J Ophthalmol* 2005; 139: 927–928.
30. <http://iconbioscience.com/ibi-20089> - (last accessed on June 9, 2014, [Perma link: 1354 <http://perma.cc/XJ7J-MJFK>]).
31. Wang J. Jiang A. Joshi M. Drug delivery implants in the treatment of vitreous inflammation. *Media Inflamm* 2013 (2013): 780634.
32. <https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1314102/000119312518189539/d604112dex992.htm>
33. Wells AL. Sheardown H. Photoresponsive polymers for ocular drug delivery, 1038 in: Thassu D. Chader JG (Eds.), *Ocular Drug Delivery Systems*, CRC Press, 2012: 383–400.
34. <http://retinatoday.com/2010/06/laser-activated-on-demand-drug-delivery-technology-tested-in-vivo>
35. Humayun M. Santos A. Altamirano JC. Ribeiro R. Gonzalez R. Implantable micropump for drug delivery in patients with diabetic macular edema. *Translational Vision Sci Technol* 2014; 3(6): 1-5.