

سیستم های انتقال داروی چشمی بر پایه ی پلیمر

مینا رضایی کهخا ژاله^۱ - مریم خزاعی^۲ - مهناز خراشادیزاده^{۳*}

^۱ کارشناس شیمی - دبیر آموزش و پرورش خراسان جنوبی
^۲ دانشجوی کارشناسی ارشد شیمی - دبیر آموزش و پرورش خراسان جنوبی
^۳ کارشناس ارشد شیمی - مدرس تربیت معلم و دبیر آموزش و پرورش خراسان جنوبی

چکیده

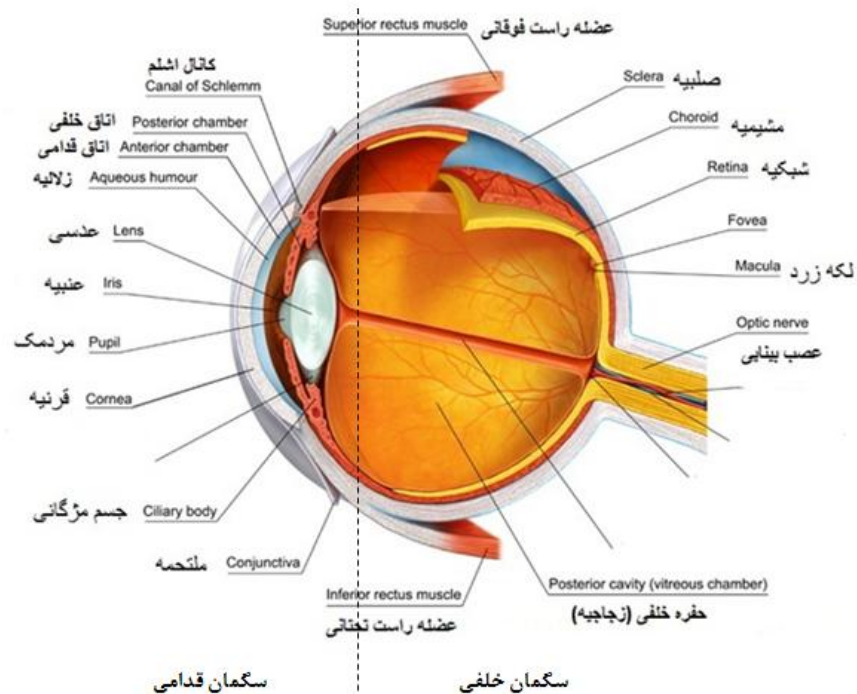
روش های درمانی موجود در بعضی از بیماریهای چشمی با محدودیت های جدی مواجه است که با استفاده از سیستم های آهسته رهش (sustained - release) می توان بر این محدودیت ها غلبه کرد. پیشرفت چنین سیستم هایی منجر به معرفی پلیمرهای سازگار با بافت بدن (در دو نوع زیست تخریب پذیر biodegradable و غیر زیست تخریب پذیر nonbiodegradable) شدند که باعث انتقال داروهای خاص در بیماری های چشمی می شوند. سیستم های انتقال دارو با پلیمرهای ترکیبی زیست تخریب پذیر نظیر کوپلیمری از پلی لاکتیک اسید و گلیکولیک اسید گزینه مناسبی برای چنین کاربردهایی هستند. در این مقاله محدودیت های موجود در روش های درمانی مزایا و معایب روش انتقال دارو با روش آهسته رهش و ویژگی های این پلیمرها برای کاربرد پزشکی و نحوه ی آزادسازی دارو مورد بررسی قرار گرفته است.

کلمات کلیدی

سیستم انتقال داروی چشمی - سیستم های آهسته رهش - پلیمرهای زیست تخریب پذیر - پلیمرهای غیر زیست تخریب پذیر - کوپلیمر لاکتیک گلیکولیک اسید - ایمپلنت های چشمی

مقدمه

بیماری های مزمن شبکیه یکی از دلایل اصلی نابینایی می باشد. شایع ترین بیماری های شبکیه که همراه با کاهش بینایی هستند عبارتند از: آب سیاه، استحال لکه زرد ناشی از سن، بیماری شبکیه ناشی از دیابت، انسداد وریدی شبکیه، التهابات داخل چشمی، التهاب عفونی شبکیه، کندگی شبکیه و بعضی از استحال های وراثتی مانند شب کوری مادرزادی. تخمین زده می شود که در سال ۲۰۲۰ تعداد نابینایان به حدود ۷۶ میلیون نفر برسد که هزینه ای معادل ۱۵۴۶ میلیارد دلار را به جامعه تحمیل خواهد کرد. استفاده از داروهای موضعی (استفاده از قطره و پماد چشمی) سنگ بنای درمان اختلالات چشمی در بیماری های سگمان قدامی (شکل ۱) نظیر بیماری های سطحی چشم، افزایش فشار داخل چشم و التهابات قدامی داخل چشم می باشد. این نوع درمان در اختلالات سگمان خلفی (شکل ۱) همراه با محدودیت های نفوذ دارو هستند. این موانع آناتوپیک و یا فیزیولوژیک هستند نظیر اپیتلیوم قرنیه و مکانیسم های پاک سازی ملتححه که نه تنها مانع ورود داروها می شود بلکه به طور قابل توجهی از جذب دارو جلوگیری کرده و نهایتاً مانع رسیدن غلظت موثر دارو به پشت چشم می شوند.



شکل ۱

در مورد بعضی از بیماری های چشمی استفاده از داروی سیستمیک (داروهای خوراکی و یا تزریق وریدی) نیز کاربرد دارد اما نفوذ دارو در بافت های چشم به وسیله سدهای خونی زلالیه و شبکیه محدود می شوند در نتیجه باید دارو با دوز بالا مصرف شود که منجر به تماس بافت های غیر چشمی با دارو شده و خطر عوارض جانبی را افزایش می دهند.

تزریق های دارو به داخل زجاجیه نیز برای رسیدن به غلظت های بالای درمانی در بعضی از بیماری های چشمی مورد بررسی قرار گرفته است اما بسیاری از این داروها جرم مولکولی پایین داشته و نیمه عمر کوتاهی بین ۲ تا ۶ ساعت خواهند داشت در نتیجه اثر موقتی بوده و نیازمند تزریقات مکرر خواهند بود. حتی داروهایی که نیمه عمر طولانی تری دارند نیازمند تزریق ماهیانه می باشند. تزریقات داخل چشمی خطر عوارض جدی نظیر کندگی شبکیه، عفونت داخل چشمی و خونریزی زجاجیه همچنین عوارض سگمان قدامی نظیر آب مروارید، افزایش فشار داخل چشمی را خواهد داشت که بینایی را مورد تهدید جدی قرار می دهند. با توجه به محدودیت های گفته شده برای داروهای موضعی و سیستمیک سیستم های انتقال داروی آهسته رهش در طی دهه های اخیر توسعه یافته اند و اکنون نقش مهمی در درمان اختلالات چشمی ایفا می کند.

سیستم های پلیمری انتقال دارو

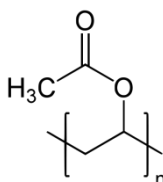
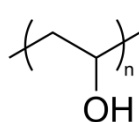
سیستم های کاشت داروی آهسته رهش داخل صلبیه و داخل زجاجیه برای درمان اختلالات چشمی به کار می روند. این سیستم ها ی انتقال دارویی به منظور رسیدن به غلظت طولانی دارو در بافت های هدف چشم طراحی شده اند که این روش عوارض جانبی کمتری داشته نیازمند به تزریقات مکرر نبوده و غلظت دارو در بافت هدف بالاست از نظر اقتصادی نیز این روش هزینه کمتری به بیمار تحمیل می نماید. انواع مختلفی از سیستم های پلیمری انتقال دارو را می توان در چشم استفاده کرد:

- ۱- سیستم هایی که در بافت تخریب نمی شوند و نیاز به خروج از بدن را دارند. (غیر زیست تخریب پذیر)
- ۲- سیستم هایی که در بافت تخریب می شوند و نیازی برای خروج آن ها از بدن نیست. (زیست تخریب پذیر)

سیستم های انتقال داروی چشمی غیر زیست تخریب پذیر

دو نوع از سیستم های انتقال داروی چشمی غیر زیست تخریب پذیر معمول اند:

- ۱- نوع مخزنی که یک هسته دارویی از طریق یک پلیمر نیمه نافذ در بافت آزاد می شود
 - ۲- نوع ایمپلنت که یک کپسول آزاد تزریق می شود و یا به صلبیه متصل می گردد.
- بیشتر ایمپلنت های چشمی قابل دسترس از نوع مخزنی هستند و از ترکیب پلی وینیل الکل PVA و اتیلن وینیل استات EVA تشکیل شده اند. (شکل ۲) پلی وینیل الکل یک پلیمر غیر زیست تخریب پذیر است که به عنوان عنصر اصلی تشکیل دهنده می باشد. اتیلن وینیل استات نیز یک پلیمر غیر زیست تخریب پذیر است که خاصیت آب گریزی داشته که به عنوان غشا اطراف دارو در سیستم استفاده می شود. دارو به صورت آهسته از قسمت مخزن در آب حل شده و به بافت های اطراف انتشار می یابد. در سیستم های نوع مخزنی آزاد سازی دارو از نظر سنتیکی از مرتبه صفر بوده یعنی تا زمانی که داروی جامد در درون هسته قرار دارد با سرعت ثابتی آزاد می شود. طول مدت آزادسازی دارو به طور عمده توسط سرعت انحلال دارو از مخزن تعیین می شود اما می توان با افزایش ضخامت پلیمر آن را به تعویق انداخت و یا با افزایش سطح در دسترس برای انتشار دارو و یا استفاده از یک غشای نفوذ پذیرتر شتاب داد.

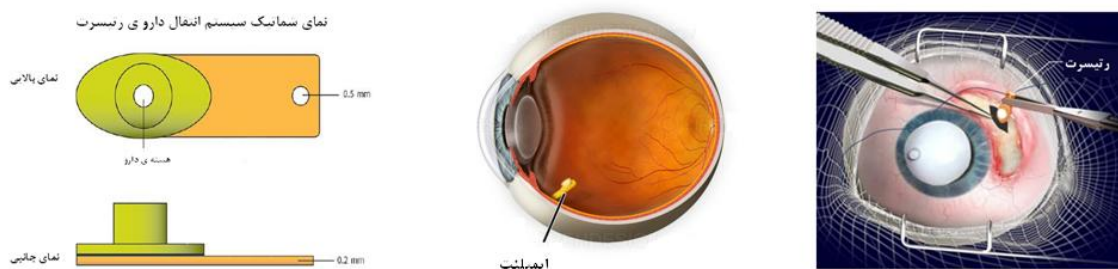


شکل ۲: الف) ساختار پلی وینیل الکل
ب) ساختار پلی وینیل استات

سیستم های انتقال دارو از نوع مخزنی غیر زیست تخریب پذیر عموماً برای درمان بیماری های مزمن که نیاز به درمان طولانی مدت دارند طراحی شده است. اگرچه ایمپلنت های دارویی غیر زیست تخریب پذیر در برخی شرایط مفیدند اما اشکالاتی در استفاده از آنها نیز وجود دارد، به طور مثال گذاشتن، برداشتن و یا تعویض ایمپلنت ممکن است عوارض جدی مانند جداشدگی شبکه یا خونریزی زجاجیه را ایجاد نماید. نمونه هایی از این سیستم انتقال داروی پلیمری که توسط بافت تخریب نمی شوند عبارتند از:

۱- رتیسرت retisert

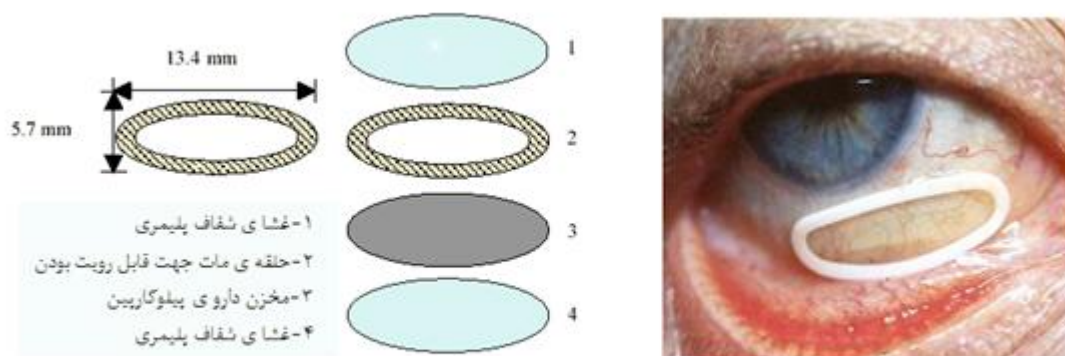
رتیسرت یک ایمپلنت با ابعاد (۲×۳×۵mm) است که داخل زجاجیه گذاشته می شود (شکل ۳) و شامل یک ماتریکس از فلوسینولون است که با سیلیکون و پلی وینیل الکل PVA پوشیده شده است این دارو به وسیله جراحی در منطقه پارس پلانا (قسمتی از چشم) از طریق یک شکاف ۳ تا ۴ میلی متری به وسیله بخیه چشم ثابت می شود و بعد از تثبیت غلظت دارو به مدت ۳۰ ماه دارو را در چشم آزاد می کند.



شکل ۳

۲- آکوسرت ocusert

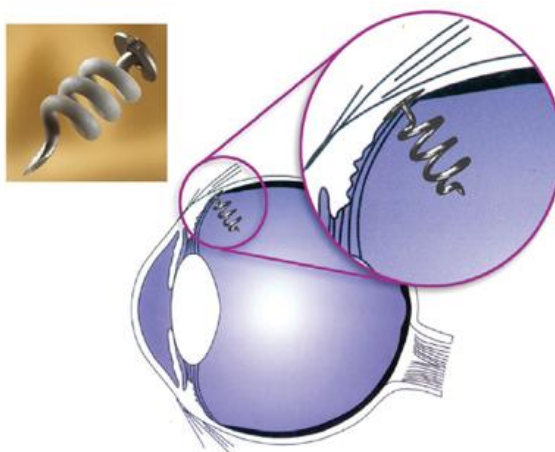
آکوسرت یک پلیمر غیر زیست تخریب پذیر است که به ملتحمه تزریق می شود و پیلوکارپین هیدروکلراید را با غلظت ثابت (مرتبه ی سنتیکی صفر) برای درمان آب سیاه فراهم می کند این دستگاه شامل پیلوکارپین و آلکینیک اسید است که در یک مخزن با دو غشا ساخته شده از کوپلیمر اتیلن وینیل استات EVA محصور شده است و بوسیله یک حلقه مکان یابی می شود. (شکل ۴)



شکل ۴

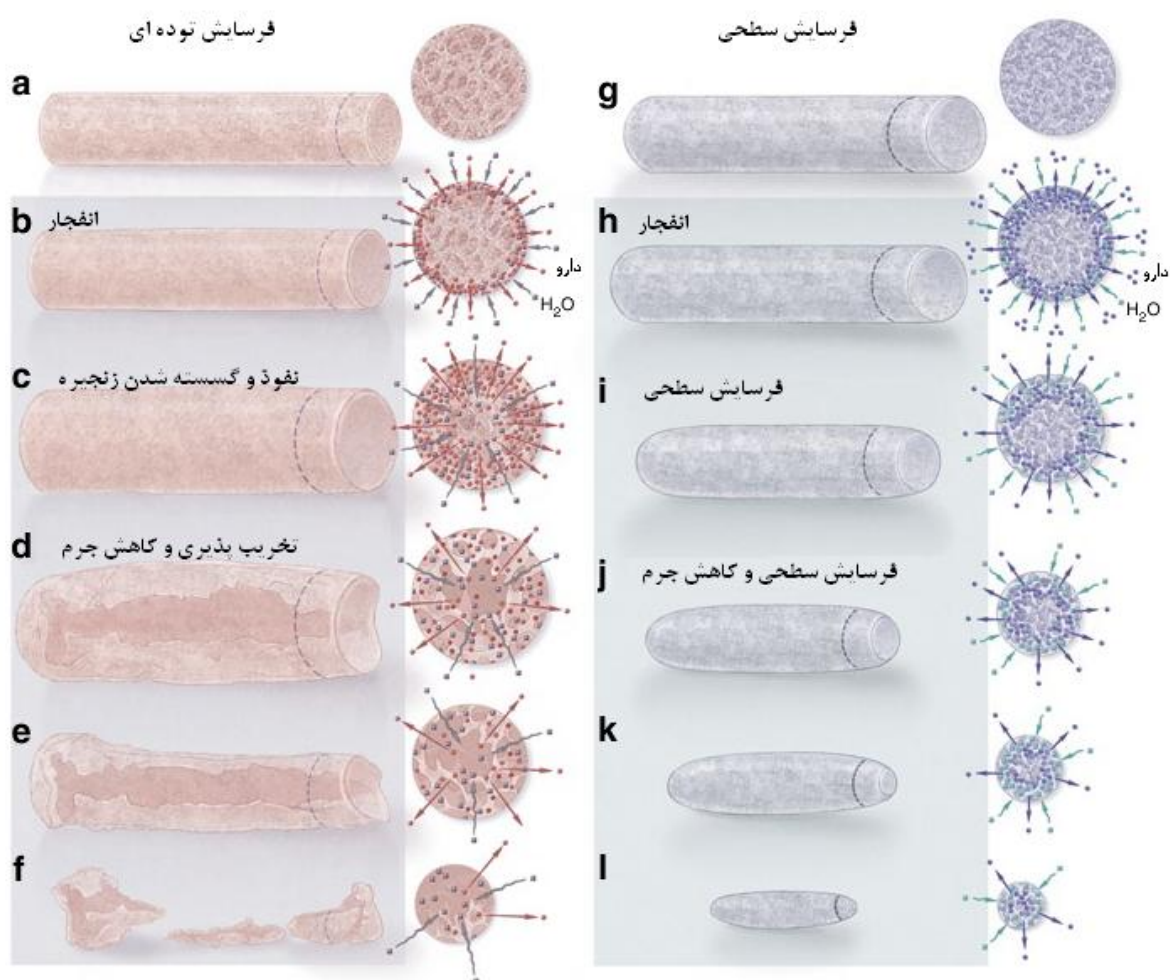
۳- آی-ویشن I-vation

یک ایمپلنت داخل زجاجیه غیر زیست تخریب پذیر است و شامل یک ماریپج آلیاژ فلزی غیر آهنی با روکش یک پلیمر حاوی تریامسینولون استانویید است (شکل ۵).



شکل ۵

فرآیند فرسایش و آزاد سازی دارو در پلیمر های زیست تخریب پذیر می تواند به دو صورت انجام شود هر یک برای نوع خاصی از بیماری ها مناسب است (شکل ۷).
 فرآیند موسوم به فرسایش توده ای
 فرآیند موسوم به فرسایش سطحی



شکل ۷: مکانیسم های آزاد سازی دارو و تخریب ماتریکس ایمپلنت. (a – f) فرآیند فرسایش توده ای را نشان می دهد: (a) ایمپلنت خشک را قبل از جاگذاری با ساختار متخلخل از PLGA را نشان می دهد. نمای بزرگ شده ی سمت راست مولکول های دارو (گلوله های قرمز) در میان خلل و فرج و اسکلت پلیمر PLGA را نشان می دهد. (b) فاز انفجاری آزاد سازی دارو در یک دوره ی کوتاه بلافاصله پس از جا گذاری ایمپلنت اتفاق می افتد. نمای بزرگ شده ی سمت راست نفوذ آب از سطح به درون خلل و فرج PLGA (پیکان های منحنی و مربع های سیاه) و خروج مولکول های دارو از ایمپلنت (پیکان ها و گلوله های قرمز) را نشان می دهد. (c) مرحله ی نفوذ و گسستگی تصادفی زنجیره و آزاد سازی دارو. ایمپلنت به آهستگی با نفوذ مولکول های آب به مرکز هسته متورم می شود پلیمر متحمل پارگی زنجیره شده و زنجیره های PLGA طولی به صورت تصادفی

تقسیم می شوند. نمای بزرگ سمت راست مولکول های آب (پیکان های منحنی و مربع های سیاه) و مولکول های دارو (پیکان ها و گلوله های قرمز) که در حال ورود و یا خروج هستند را نشان می دهد. (d) دوره ی تخریب پذیری و کاهش جرم زمانی است که پلیمر به طور ساختاری از حفره های داخل می شکند. نمای بزرگ سمت راست نشان می دهد که بیشتر مولکول های دارو از حفره های داخل به بیرون نفوذ کرده اند. (e) ادامه ی تخریب پذیری باعث تغییراتی در ساختار می شود که شکل ایمپلنت را تغییر می دهد. نمای بزرگ سمت راست نشان می دهد که آب هنوز وارد ایمپلنت می شود و داروی کمتری برای آزاد سازی موجود است. (f) قطعات ایمپلنت دوره ی نهایی تخریب پذیری را می گذراند. نمای بزرگ سمت راست نشان می دهد که آب هنوز از اسکلت کوچک تر پلیمر عبور می کند و هنوز داروی کمی برای آزاد سازی موجود است. (g - i) فرایند فرسایش سطحی را نشان می دهد: (g) ایمپلنت خشک قبل از جاگذاری را نشان می دهد. نمای بزرگ سمت راست مولکول های دارو (گلوله های بنفش) را در میان خلل و فرج اسکلت پلیمر نشان می دهد. (h) مرحله ی انفجاری آزادسازی دارو در یک زمان کوتاه بلافاصله بعد از جاگذاری رخ می دهد. نمای بزرگ سمت راست نشان می دهد آب به داخل خلل و فرج پلیمر از سطح نفوذ کرده (پیکان های منحنی و مربع های سبز) و مولکول های دارو (پیکان ها و گلوله های بنفش) به خارج از ایمپلنت منتشر می شوند. (i) فرسایش سطحی بعد از مدت کوتاهی از دوره ی انفجاری رخ می دهد. دارو و پلیمر فقط در سطح ایمپلنت حل می شوند. (j - i) ادامه ی فرسایش سطح منجر به کاهش جرم از سطح ایمپلنت می شود. دارو و پلیمر آزاد شده و از سطح ایمپلنت حل می شود و حجم ایمپلنت به تدریج با گذشت زمان کاهش می یابد.

در فرآیند فرسایش توده ای آزاد سازی دارو از ایمپلنت طی ۳ مرحله اتفاق می افتد. انفجار آزادسازی: در این مرحله دارو از سطح ایمپلنت آزاد شده و در یک زمان کوتاه دوز بالایی از دارو آزاد می شود. نفوذ و گسسته شدن زنجیره ی پلیمری: دارو ی آزاد شده بر اساس میزان حلالیت دارو در محیط اطراف انتشار می یابد و با تقسیم هیدرولیتیکی زنجیره های پلیمری، خلل و فرج و سطح انتشار دارو افزایش می یابد. تخریب پذیری و کاهش جرم: آزاد سازی دارو با تخریب پذیری پلیمر و کاهش جرم در مرکز ایمپلنت همراه است. سرانجام شکل ایمپلنت تغییر یافته و بیشتر مولکول های دارو از حفره های داخل به بیرون نفوذ کرده و ساختار ایمپلنت با توجه به حفره های داخلی می شکند و از هم می پاشد.

چنین سیستم فرسایشی ایمپلنت مناسب بیماری های با شروع حاد است. سرعت بالای آزاد سازی دارو در ابتدا، با یک آزاد سازی با درجه ی سنتیکی صفر ادامه می یابد یعنی سرعت آزاد سازی دارو از ماتریکس ثابت و مستقل از غلظت دارو در محیط اطرف در یک دوره ی طولانی تر ادامه می یابد.

در فرآیند فرسایش سطحی نیز همان ۳ مرحله دیده می شود اما ایمپلنت ها معمولاً آب گریز تر بوده و نفوذ ناپذیر هستند در نتیجه فرسایش از سطح انجام می شود. در این ایمپلنت ها آزاد سازی دارو از ابتدا تا انتها ثابت بوده و غلظت دارو در مقدار ثابتی باقی می ماند و نسبت به پلیمر هایی که فرسایش توده ای دارند قابل کنترل تر هستند، زیرا آزاد سازی دارو اساساً به سطح تخریب پلیمر بستگی دارد نه انتشار دارو.

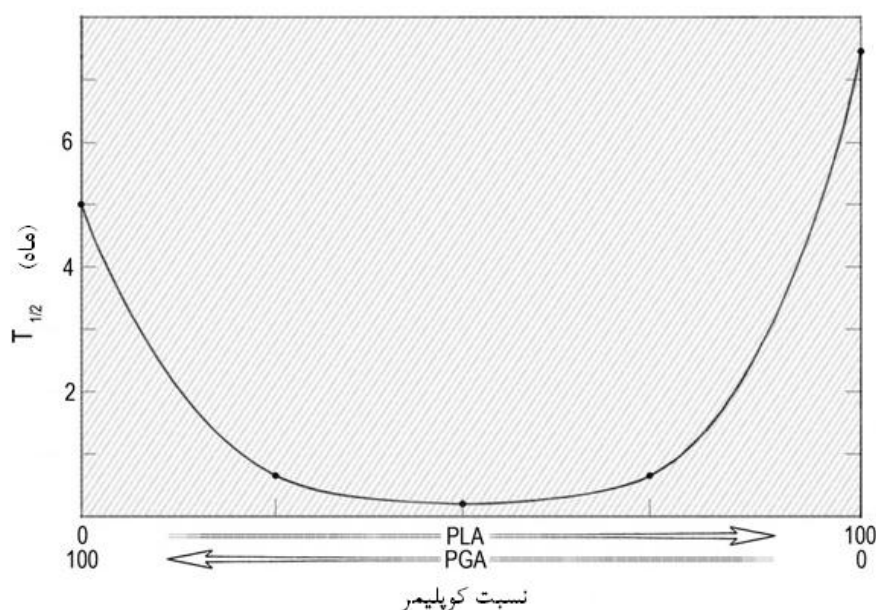
پلی لاکتیک اسید پلی گلیکولیک اسید و کو پلیمر لاکتیک گلیکولیک اسید

این پلیمر ها در چندین دهه پیش در طول سال های ۱۹۶۰ تا اوایل ۱۹۷۰ با بخیه های قابل جذب معرفی شدند. پلی گلیکولیک اسید یک پلیمر نیمه کریستالی با دمای ذوب بالا و حلالیت پایین است. این پلیمر با استفاده از حلال های سمی (هگزا فلورو پروپانول یا هگزا فلورو استون سس کوبین هیدرات) تهیه می شود که استفاده آن را برای سیستم های انتقال دارو محدود می نماید.

پلی لاکتیک اسید یک پلی استر آب گریز سنتزی است که بر خلاف پلی گلیکولیک اسید به عنوان یک پلیمر فعال نوری (PLLA یا L-PLA) و پلیمر غیر فعال نوری راسمیک (PDLA یا D,L-PLA) موجود است. PLLA نیمه کریستالی

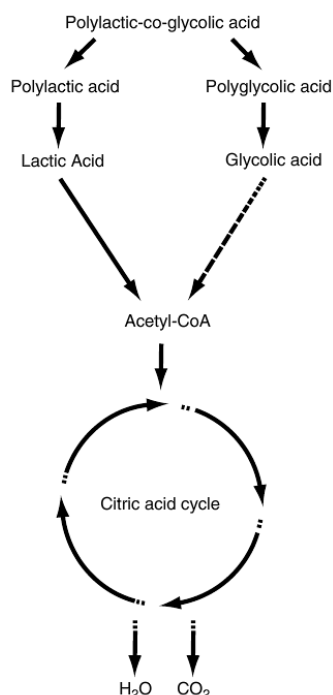
است و به دلیل نظم بالای زنجیره ی پلیمری آن، سرعت تخریب پذیری بی نهایت پایینی در بافت دارد بنابراین PLLA استحکام بیشتری نسبت به PDLLA دارد. از این رو به طور عمده برای دستگاه های فیکس کننده جراحی در ارتوپدی نظیر پیچ و پین استفاده می شود در حالی که PDLLA برای سیستم های انتقال دارو مناسب تر است زیرا پخش یکنواخت تری از دارو را در سیستم پلیمر ممکن می سازد. در مقایسه با پلی گلیکولیک اسید، پلی لاکتیک اسید آب گریزتر است و به دلیل گروه های جانبی متیل دیرتر از بین می رود. PLGA یک کو پلیمر از PLA و PGA است و وسیع ترین کاربرد را در پلیمر های زیست تخریب پذیر انتقال دارو دارد. PLGA با کوپلیمریزاسیون تصادفی باز شدن حلقه ی دیمر های حلقوی گلیکولیک اسید و لاکتیک اسید ساخته می شود بنابراین واحد های مونومری PLA و PGA به طور موفقیت آمیزی به هم متصل می شوند.

یکی از فواید اولیه ی PLGA بر سایر پلیمرهای سنتزی زیست تخریب پذیر این است که نسبت پلی لاکتیک اسید به گلیکولیک اسید در این پلیمر سرعت تخریب پذیری را در محصول تنظیم می نماید. به علاوه سرعت تخریب پذیری کوپلیمر PLGA به ترکیب ایزومر فضایی لاکتیک اسید (یعنی مقدار لاکتیک اسید راست گردان به مخلوط راسمیک) و جرم مولی پلیمر بستگی دارد، زیرا این عوامل آب گریزی و تبلور پلیمر را تعیین می کنند. این خواص می توانند به نحوی تنظیم شوند که کوپلیمرهایی ساخته شوند که تخریب آنها هفته ها تا سالها طول بکشد. لاکتیک اسید آب گریزتر از گلیکولیک اسید است بنابراین پلیمرهای PLGA غنی از لاکتیک اسید آب کمتری جذب کرده و آهسته تر تخریب می شوند. (شکل ۸) ترکیب رایج مورد استفاده نسبت ۵۰ : ۵۰ داشته و سریع ترین میزان تخریب را در بافت دارد.



شکل ۸: ارتباط بین میزان لاکتیک به گلیکولیک و نیمه عمر تخریب PLGA نمودار نشان می دهد چگونه تنظیم نسبت پلیمر PLA و PGA می تواند نیمه عمر تخریب و آزاد سازی دارو را تعیین کند.

PLGA در بافت زنده از طریق هیدرولیز و فعالیت آنزیم ها به لاکتیک اسید و گلیکولیک اسید تجزیه می شود که در نهایت از طریق چرخه سیتریک اسید به آب و دی اکسید کربن تبدیل می شود (شکل ۹).



شکل ۹: زیست تخریب پذیری پلی لاکتیک کو گلیکولیک اسید PLGA به مونومرهای لاکتیک اسید و گلیکولیک اسید را نشان میدهد، که بعداً وارد چرخه ی اسید سیتریک شده و در نهایت به آب و دی اکسید کربن تبدیل می شود.

پلی ای-کاپرولاکتون PCL

پلی ای-کاپرولاکتون PCL (شکل ۶) یک پلیمر زیست تخریب پذیر نیمه کریستالی و آب گریز با دمای ذوب بین ۶۴ - ۵۹ درجه سانتی گراد است که به دلیل آب گریزی و کریستالی بودن تخریب پذیری آن آهسته اتفاق می افتد. این ایمپلنت ها برای سیستم های انتقال داروی تریامسینولواستوناید و دگزامتازون مورد تحقیق قرار گرفته و نتایج قابل قبولی را نشان می دهند. PCL نیز همراه با پلیمرهای دیگر به صورت کوپلیمر با ویژگی های تخریب پذیری متفاوت تهیه شده اند. کوپلیمر پلی ای-کاپرولاکتون همراه با پلی اتیلن گلیکول PEG - PCL نسبت به PCL آب دوست تر هستند و بنابراین در زمان کوتاهی تخریب می شوند.

پلی اورتواسترها POE

پلی اورتواسترها نیز از پلیمرهای آب گریز و زیست تخریب پذیر هستند (شکل ۶). اتصال اورتواسترها در شرایط اسیدی پایداری کمتری نسبت به شرایط بازی دارد و بنابراین سرعت تخریب پلی استرها با مواد جانبی اسیدی یا بازی در ماتریکس کنترل می شود. این پلیمرها از طریق فرسایش سطحی تخریب می شوند.

پلی انیدریدها PAH

پلی انیدریدها نیز پلیمرهای آب گریز با خاصیت هیدرولیتیک و پیوندهای انیدرید هستند (شکل ۶). رایج ترین پلی انیدریدی که برای انتقال دارو استفاده می شوند بیس (پارا کربوکسی فنوکسی) پروپان و سباسیک اسید است. محصولات جانبی تخریب در این پلیمر کربوکسی فنوکسی پروپان است که از کلیه دفع می شود و سباسیک اسید نیز یک اسید چرب است که در بدن ساخته شده و توسط کبد متابولیزه شده و به کربن دی اکسید تبدیل می شود.

این پلیمر با داروهای شامل گروههای آمینوی آزاد واکنش می دهند. همچنین از نظر استحکام مکانیکی و گرمایی اندازه ی PCL ها مناسب نیستند.

مراجع

- [1]Uday B.Kompella, Henry F.Edelhauser; Drug Product Development for the Back of the eye, First edition, USA, Springer, 2011
- [2]Sandeep C. Atram, Nishan N. Bobade, Vikrant P. Wankhade, Sherikant D. Pande, Kiran K. Tapar, Current Trends Towards an Ocular Drug Delivery System, International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science Research, 2013; 3(1): 28-34
- [3]Rituraj S. Ashish P. Nikhil S. Chandraveer S. Gourav T. Rajkumar G. An Update Review on Novel Advanced Ocular Drug Delivery System, World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 1(2) 2012, 545-568
- [4]Park JH, Ye M, Park; Biodegradable polymers for microencapsulation of drugs. Molecules 10(1) 2005, 146-161
- [5]Yasukawa T, Ogura Y, Kimura H, Sakurai E, Tabata Y. Drug delivery from ocular implants. Expert Opin Drug Deliv 3(2) 2006, 261-273