

Arka Segment İlaç Salınım Sistemleri

Posterior Segment Delivery Drugs Systems

Özgür YALÇINBAYIR¹

* Yazarın bu makalede adı geçen ürünlerle finansal bağlantısı bulunmamaktadır

1- Doç. Dr., Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Göz Hast. AD.,

Geliş Tarihi - Received: 24.02.2017

Kabul Tarihi - Accepted: 28.02.2017

Ret-Vit Özel Sayı 2017;25: 63-68

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

E-mail: yalcinbayir@uludag.edu.tr,
yalcinbayir@yahoo.com

Phone: +90 532 774 1173

ÖZ

Son yıllarda arka segment hastalıklarının tedavisinde önemli gelişmeler yaşanmasına rağmen, gözdeki fizyolojik ve anatomik kısıtlamalar ilaçların istenilen süre ve dozda etki sağlamasını engellemektedir. Günümüzde arka segment hastalıklarının tedavisi genellikle intravitreal yol başta olmak üzere lokal ilaç uygulamaları şeklinde yapılmaktadır. İntravitreal implantlar, etki süresini ve dozunu arttırırsa da tekrarlanan uygulamalar ile ciddi yan etki profili gelişmektedir.

Suprakoroidal alana ilaçların verilmesini sağlayan sistemler, arka segmentte uzamış salınım sağlaması nedeniyle ümit vaat etmektedir. Yine intravitreal alanda ilacın daha uzun süre kalmasını sağlayabilecek enkapsüle hücre teknolojisi, port salınım sistemleri ve ilaç kaplama teknolojilerinin retinal hastalıklardaki etkinliğin arttırılması konusunda etkisi olması beklenmektedir.

Oftalmik farmakolojide yaşanan gelişmeler ile arka segment hastalıklarının tedavisinde yeni ufuklar görünmektedir.

Anahtar kelimeler: İlaç salınım sistemleri

ABSTRACT

Despite the significant improvements in the treatment of posterior segment diseases in recent years, there are still pharmacodynamic problems with those drugs due to the physiological and anatomic constraints within the eye. At present, the treatment of posterior segment disease is usually applied with local drug administrations, mainly by intravitreal route. Although intravitreal implants help to increase the duration and dosage of the molecule, they have an increased side effect profile with repeated applications.

Systems that allow delivery of the drugs to the suprachoroidal space are promising because of the prolonged release to the posterior segment. It is also anticipated that encapsulated cell technology, port-release systems and drug coating technologies will have an impact on increasing the treatment efficacy of retinal diseases by allowing a longer intravitreal drug stay.

In the future, new horizons emerge in the treatment of posterior segment diseases with the developments in ophthalmic pharmacology.

Key words: Delivery drugs systems

GİRİŞ

Gelişmiş ülkelerde görme azlığının en önemli sebebini retina hastalıkları oluşturmaktadır. Her ne kadar son 10 yılda retina hastalıkları ile ilgili önemli tedavi seçenekleri ortaya konulmuş olsa da; bu hastalıkların üstesinden gelinmesi için gerekli etkinlikteki ilaçların, arka segmente ulaştırılmasında önemli sorunlar halen devam etmektedir.

Bu sorunlar irdelendiğinde problemin farklı boyutları olduğu görülmektedir. Her ne kadar ilaçların sistemik yolla gözdeki hedef bölgeye ulaşması mümkün olsa da, etkin doza ulaşılması için sistemik yan etkilere yol açabilecek yüksek dozlar verilmesi gerekmektedir. Bu nedenle günümüzde arka segment hastalıklarının tedavisi genellikle lokal ilaç uygulamaları şeklinde yapılmaktadır. Ancak ön segmentten verilen ilaçların istenildiği kadar arka segmente ulaşmadığı da bilinen bir gerçektir. Özellikle topikal ilaçların etkisinin gözyaşı film tabakası, kornea ve sklera gibi bariyerler nedeniyle azaldığı görülmektedir. Bu nedenle günümüzde göz içi enjeksiyonlar, arka segment tedavisi için tercih edilen yol olmuştur.¹

İdeal olarak, intravitreal verilen bir ilaç vitreusta düzgün yayılmalı ve sabit bir konsantrasyon oluşturmalıdır. Buna rağmen vitreusun heterojen yapısı, oksijen, protein ve basınç açısından değişken gradientler içermesi nedeniyle, hedef dokuya ulaşan ilaç konsantrasyonunda kişiden kişiye değişen farklılıklar oluşabilmektedir. Yine, verilen ilaçların vitreustaki yarılanma ömürlerinin kısa oluşu, ilacın ön segment tarafından da emilmesi gb. etkenler farmakodinamiyi bozmaktadır. Öte yandan internal limitan membran gb. anatomik bariyerler dolayısıyla ilaç emiliminin azalması, koroidal kan akımı ve retina pigment epitelinin (RPE) işlevi ile ilacın eliminasyonu gb. faktörler nedeniyle intravitreal enjeksiyonların sık tekrarlanması gerekebilmektedir.²

Yukarıda özetlediğimiz bu problemler, araştırmacıları arka segmente daha uzun süre ilaç verebilecek ve/veya retinaya daha etkin şekilde nüfuz edebilecek yeni ilaç salınım yöntemleri geliştirilmesi yönüne sevk etmiştir.

Bu çerçevede günümüzde arka segment hastalıklarına yönelik geliştirilen ilaçlar ve sistemler aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

- I)- Türkiye’de mevcut ürünler
 - A)- Deksametazon implant
- II)- Türkiye dışında mevcut ürünler
 - A)- Gansiklovir İmplant
 - B)- Fluosinolon İmplant
- III)- Araştırma ve geliştirme aşamasındaki teknik ve ilaçlar
 - A)- Suprakoroidal ilaç salınımı
 - B)- İntravitreal ilaç salınımı

D)- Türkiye’de mevcut ürünler:

Bu başlıkta mevcut tek ürün deksametazon (DEX) implanttır. Düşük doz ilaç salımı ile arka segmente pulse doz verebilme özelliğindedir. 0,7 mg deksametazon içerikli bio-çözünür kopolimer olan polilaktikoglikolik asit ve 22 G enjeksiyon sisteminden oluşur. Polimer yapısı göz içinde laktik ve glikolik asite hidrolize olur ve üretilen laktik asit daha da metabolize olarak H₂O ve CO₂'ye dönüşür. Glikolik asit ise ya atılır yada diğer metabolitlerine ayrılır. Enjeksiyonu takiben vitreusta serbestçe dolaşır ve genellikle alt yarı vitreus bazında yuvalanır. İlaç salınımının bitmesi ile implant, bio-çözünüm yoluyla genellikle tamamen kaybolur.

Dört -altı aya kadar ilaç salınımı sağlaması hedefi ile piyasaya sürülen DEX implant, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından retinal vasküler oklüzyonlar (RVO), posterior üveit ve diabetik makula ödemi (DMÖ) için onay almıştır. İlaç salınımının doruk noktasına ilk 2 ayda ulaştığı bilinen implantın etkinliği ile ilgili en geniş çalışma Boyer ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır.^{3,4}

DMÖ olan 1048 hastanın sonuçlarından derlenen bu çalışmada 0, 7 mg DEX implant ile 0, 35 mg DEX implant ve sham kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Sonuçlar irdelendiğinde olgulardan 15 harf ve üstü kazanım elde edenlerin 0, 7 mg grubunda % 22 olduğu, 0, 35 mg grubunda %18 olduğu ve sham kontrol grubunda % 12 olduğu görülmektedir (p < 0, 018). Bu çalışmada 1. yılda ortalama enjeksiyon sayısı 2, 3 olurken, 3. yılda ortalama toplam enjeksiyon sayısı 5, 0 olarak kaydedilmiştir. Yine, optik koherens tomografide (OCT) santral makula kalınlığı 0, 7 mg DEX implant ve 0, 35 mg DEX implant

gruplarında 100 mikrondan fazla azalırken sham kontrol grubunda ise ortalama 40 mikron artmıştır ($p < 0, 001$).⁴

Bu çalışmada katarakta bağlı değişiklikler 0, 7 mg DEX implant ile 0, 35 mg DEX implant grubunda sırasıyla %67 ve %64 olarak kaydedilirken, sham kontrol grubunda %20 olarak tespit edilmiştir ($p < 0, 001$). Katarakta bağlı değişiklikler genellikle 18-30. ay arasında izlenmiştir. 3 yılda anti-glokomatöz kullanımı 0, 7 mg DEX implant grubunda % 21 iken sham kontrol grubunda % 3 olarak bulunmuştur.

Halen farklı firmaların yavaş salımlı deksametazon formülasyon sistemleri üzerindeki çalışmaları devam etmektedir.

II)- Türkiye dışında mevcut ürünler:

A)- Gansiklovir İmplant

Intravitreal ilaç salınımı için FDA'den onay alan ilk ilaç gansiklovir implanttır. 1996'da sitomegalovirüs (CMV) retiniti tedavisinde kullanılmaya başlanan bu implant; 4, 5 mg gansiklovir içermektedir. Bio-çözünürlüğü olmayan bu implant, ilaç barındıran rezervuarlı bir materyalden yapılmıştır ve 5, 5 mm'lik insizyonla pars planadan vitreusa salınım yapacak şekilde suture edilir. 8-12 ay ilaç salınımı sağladıktan sonra etkinliği sona erer, yenilenmesi gerektiği takdirde tekrar cerrahi müdahale ile yeni bir implant yerleştirilmesi gerekir.

Bu implantın çıkış noktası lokal yolla vitreusa verilen gansiklovirin intravenöz uygulamadan çok daha efektif olduğu bilgisidir. Hughes ve arkadaşlarının çalışmasında implantın ortalama 8 ay etkili olduğu ve vitreusta 4 µg/ml doza ulaşan ilaç dozu sağladığı bildirilmektedir.⁵ Halbuki 8 aylık süre boyunca etkinlik sağlayacak intravenöz tedavi yapılması halinde sistemik dolaşıma çok yüksek doz verilmesi gerekmekte ve buna rağmen vitreusta oluşan konsantrasyon ancak 1 µg/ml seviyesine ulaşabilmektedir.⁶ Klinik çalışmalar intravenöz tedaviyi takiben yeniden CMV retiniti reaktivasyonunun ortalama 70 gün sonra olduğunu gösterirken, gansiklovir implant kullanılan gözlerde bu süre ortalama 210 günde olmaktadır.⁷

B)- Fluosinolon İmplant

Yurtdışında kullanımda olan Fluosinolon implant ne yazık ki Türkiye'de bulunmamaktadır. Farklı dozlar içeren ve farklı

kullanım şekli olan iki tipi mevcuttur. Retisert™ pars plana'dan sutureasyonla intravitreal salınımı sağlayan sistem iken, Iluvien™ pars planadan enjeksiyonla etki sağlayan formudur.

1)- Retisert™:

0, 59 mg fluosinolon içeren bu implant, pars planadan 3, 5 mm'lik sirsüferensiyel kesi ile göz duvarına suture edilerek vitreusa yerleştirilir. Biyo-çözünür olmasa da üç yıla kadar salınım sağlar.⁸ 2005 de FDA'den non-enfeksiyöz üveit ve DMÖ için onay almıştır. Etkinliği konusundaki en geniş çalışma Pearson ve arkadaşlarının DMÖ olgularında yaptığı çalışmadır.⁹ 197 olgulu bu çalışmada; 0, 59 mg fluosinolon implantlı olgular ile gözlem veya laser tedavisi yapılan olgular karşılaştırılmıştır. Otuzaltı ay sonunda DMÖ tespit edilmeyen olgular implant grubunda %58 iken, gözlem ve laser grubunda %30 olarak saptanmıştır ($p < 0.001$). Üç sıra ve üstü görme artışı olan olgular implant grubunda %28 iken, gözlem ve laser grubunda %15 olarak tespit edilmiştir ($p < 0.05$).

Retisert tedavisinde gelişen en sık yan etki katarakt ve göziçi basınç (GİB) artışıdır. Fakik olguların %95 de katarakt cerrahisi gerekirken, olguların %35 de GİB artışı saptanmıştır. İmplantasyon yapılan olguların %28 de filtran cerrahi gerekmiş, GİB kontrolü için olguların % 5 de implantın çıkarılması gerekmiştir.

2)- Iluvien™:

Pek çok Avrupa ülkesinde onaylı olan ve FDA onayına da sahip olan bu sistem,

25 G enjeksiyon ile intravitreal olarak verilir ve 0, 19 mg fluosinolon içerir. İmplantın etkinliği 3 haftada başlar ve 30 aya kadar salınım sağlar. Biyo-çözünme etkisi bulunmayan Iluvien ile ilgili en kapsamlı çalışma 956 olguyu içeren "Fluocinolone Acetonide in Diabetic Macular Edema" (FAME) çalışmasıdır.¹⁰ Bu çalışmada DMÖ olgularında iki farklı dozdaki (0, 2 ve 0, 5 µg/gün) ilaç ile laser yapılan kontrol grubu arasındaki sonuçlar değerlendirilmiştir. Sham kontrol grubu 185 olgudan oluşurken; yüksek doz implant grubunda 393 olgu, düşük doz implant grubunda 375 olgu bulunmaktadır. İki yıl

sonundaki etkinlik ve güvenlik sonuçlarına göre, düşük doz ilaç kullanılan gruptaki olguların %30, 6'da görmede artış olurken, yüksek doz ilaç kullanılan gruptaki olguların %31, 2'de görme artışı olmuştur. Bu olgular detaylı incelendiğinde düşük doz ilaç kullanılan gruptaki olguların %26,8'de 3 sıra görme artışı olduğu, yüksek doz ilaç kullanılan gruptaki olguların ise %26, 0'da 3 sıra görme artışı olduğu görülmektedir. Düşük doz grubunda GİB > 30 mmHg olan olgular %16, 3 iken, yüksek doz grubunda %21, 6 olarak tespit edilmiştir. Yirmi dört ay sonunda cerrahi trabekülektomi düşük doz grubunun %2,1'inde gerekli olurken, yüksek doz grubunun %5, 1'inde gerekmiştir.

Sham kontrol grubuna göre çalışma olgularında katarakt gelişimi anlamlı şekilde fazla olmuştur. Bu sonuçlar ışığında zarar oranı gözetilerek düşük doz ilaç piyasaya sürülmüştür.

III)- Araştırma ve geliştirme aşamasındaki teknik ve ilaçlar

A)- Suprakoroidal ilaç salınımı

1)- Suprakoroidal kateterizasyon:

Günümüzde arka segment hastalıklarının tedavisinde başlıca anti-VEGF ajanlar ve kortikosteroidler kullanılmaktadır. Bu ajanların topikal, perioküler ve intravitreal uygulamaları söz konusudur. Ancak bu uygulama şekilleri ve tekrarlayan ilaç yüklemeleri katarakt ve glokom gelişimine yatkınlık sağlamaktadır.¹¹ Bu yan etkiler ve bio-yararlanım problemleri son zamanlarda suprakoroidal ilaç salınımı üzerine yapılan çalışmaları ön plana çıkarmıştır. Suprakoroidal ilaç salınımı cerrahi kateterizasyon veya kısa iğnelerle mikroigneleme şeklinde verilen ilaçlarla sağlanmaktadır.

Suprakoroidal mikrokaterizasyon için konjonktival peritomiyi takiben limbusun 3-4 mm gerisinden radyal insizyon yapılması gerekmektedir. Koroidin görülmesinden sonra viskodisseksiyon ile koroid skleradan ayrılır. Dissekte edilen aralıktan özel üretim mikrokaterilerleletilerek doğru pozisyona ulaştırılır. İlaç bu yöntemle arka segmente kolayca diffüze olmasına olanak sağlayacak alana verilir. Hayvan modelinde Olsen ve arkadaşları suprakoroidal mesafeye mikrokaterilerle

ulaşmanın etkinliğini ve güvenilirliğini incelemiştir.¹² 94 hayvan üzerinde yapılan bu çalışmada 1 olguda yara yeri absesi ve endoftalmi gelişmiş, bunun dışında ciddi bir komplikasyon ile karşılaşılmamıştır. Bu yöntemle suprakoroidal alana verilen 3 mg triamsinolonun 120 gün boyunca salınım yaptığı izlenmiştir.

Bu konu ile ilgili insanlar üzerinde yapılan pilot çalışmada Rizzo ve arkadaşları retinal vasküler oklüzyonu ve tedaviye dirençli yaygın subfoveal sert eksudası olan 6 hastadaki sonuçları bildirmiştir. Suprakoroidal ilaç dağılım sistemi ile bevacizumab ve triamsinolon kombinasyonu verilen olguların hepsinde ilaç başarı ile verilmiş, ilaç verilmesine bağlı komplikasyon izlenmemiştir. Olguların dördünde görme keskinliği 2 veya daha fazla sıra artmış ve OCT'deki ortalama makuler kalınlık 603 µm'dan 276 µm'ye inmiştir. Çalışmacılar bevacizumab ve triamsinolon kombinasyonunun suprakoroidal ilaç dağılım sistemi ile verilmesinin özellikle yoğun eksudasyonlu hastalarda etkin bir yöntem olduğunu vurgulamışlardır.^{13, 14}

2)- Suprakoroidal mikroigneleme:

Suprakoroidal alana cerrahi işlem gerekmeden ulaşmayı sağlayan suprakoroidal ilaç enjeksiyonu için son yıllarda çeşitli klinik çalışmalar yapılmıştır. Patel ve arkadaşları borosilikat mikropipet kısa iğnelerle mikropartikülleri ve nanopartikülleri suprakoroidal aralığa veren klinik çalışmalarında, limbusun 5-7 mm gerisinden 35 µL'ye kadar ki hacimdeki ilacı suprakoroidal aralığa verilebilmişlerdir.¹⁵ Bu çalışmada 1000 nm çapına kadarki partiküllerin suprakoroidal aralığa verilebileceği ve haftalar ile aylar arasında uzamış salınım sağlanabileceği vurgulanmaktadır. Bu konu ile ilgili yeni çalışmaların sonuçları beklenmektedir.

B)- İntravitreal ilaç salınımı

Günümüzde intravitreal enjeksiyon için kullanılan ilaçlar ve endikasyonları gün geçtikçe artmaktadır. Vitreusa verilen ilaçların biyo-yararlanımını azaltan önemli nedenlerden biri ön kamaradan ve retinokoroideadan emilimdir. Bir diğer faktör ise ilaçların lipofilik yapısı, çözünürlüğü ve moleküler ağırlığı gb. özellikleri nedeniyle retinaya yeterince penetre

olamamasıdır. Bu durum araştırmacıları ilaçların daha uzun süre vitreusta kalmasını sağlayacak veya retinadan daha efektif emilmesini sağlayacak arayışlara itmiştir. Çözüm için mevcut arayışlar aşağıdaki şekilde özetlenebilir;

1)- Enkapsüle hücre teknolojisi:

RPE hücrelerinin herhangi bir kompleks molekülü üretmek üzere programlanabilmesi özelliğine dayanan yavaş salınım teknolojisidir.⁷ Bu yöntemle, vitreusta immün olarak korunma sağlayan bir kapsül içinde yerleştirilmiş modifiye RPE hücreleri ile 3 yıl boyunca silier nörotrofik faktör salınımı sağlanabilmektedir.

Günümüzde retinitis pigmentosa, yaşa bağlı makula dejeneransı ve makuler telenjiyektazi gb. bazı hastalıklarda nöroprotektif etkisi bilinen silier nörotrofik faktörü üreten enkapsüle hücre teknolojisinin etkinliği araştırılmaktadır. Önceki çalışmalarda NT-503 olarak bilinen sistem ile silier nörotrofik faktörün coğrafik atrofi ve retinitis pigmentosa tedavisindeki etkinliği araştırılmıştır. Mayıs 2009'da coğrafik atrofi ile ilgili faz II çalışmasında olumlu sonuçlar bildirilse de, 2016 sonunda 150 hastalık çalışmada kuru ve yaş tip YBMD tedavisinde istenilen sonuçlara ulaşamadığı için araştırmanın sonlandırıldığı duyurulmuştur. Ancak NT-501 olarak da bilinen benzer bir ürünün makuler telenjiyektazi ve glokomla ilgili etkisi ile üzerindeki araştırmaların devam ettiği bilinmektedir.

2)- Port salınım sistemleri:

Standart cerrahi yöntemler ile 3,2 mm lik cihaz pars planaya sütürsüz olarak yerleştirilen bu sistem 0, 05 ml'lik rezervuar dan yarı geçirgen bir zar ile vitreye aralıklı olarak ilaç salınımı sağlamaktadır. Özellikle rezervuar içerisinde stabil durabilen yapıdaki anti – VEGF'ler için uygun bir sistemdir. İlaç bittikçe ofiste tekrar doldurulabilmesi mümkündür. Ranibizumab içeren port salınım sistemi kullanılarak, 316 olgu üzerinde yapılan çalışmada; 12 aylık süre içerisinde etkin doz elde edilmesi için ortalama 4,8 defa dolun yapılması gerektiği bildirilmiştir. Bu uygulama şeması ile yapılan Faz I ve II çalışmada sistemin iyi tolere edildiği ve aylık ranibizumab uygulaması ile eşdeğer etkinlik elde edildiği vurgulanmaktadır.¹⁶

Bir diğer doldurulabilir sistem ise Ahmed glokom valve benzer şekilde subkonjonktival aralığa yerleştirilebilen sistemdir. Bu sistemdeki ilaç boşaldıkça subkonjonktival aralıkta olan deposu 31 G iğne ile doldurulabilmektedir. Depodan gelen ilaç pars plana bölgesine cerrahi olarak sütüre edilmiş kanül vasıtasıyla göz içine ulaşmaktadır. YBMD ve üveitte kullanımı ile ilgili çalışmalar halen devam etmektedir.¹⁷

3)- İlaç kaplama teknolojisi:

İntravitreal ilaç salınımını uzatmak için ilaçların nanoteknoloji yardımıyla kaplanması yönünde çalışmalar mevcuttur. Araştırmacılar 1 µm'den küçük, yani nanometrik boyuttaki, partiküllerin penetrasyon yeteneği ve kontrollü salınımı özelliği ile göz dokularında etkili olabileceğini düşünmektedir. Lipozomlar bu teknolojinin ürünü olan suda eriyebilen, çift tabakalı kapalı küçük fosfolipid vezikülleridir. Abrishami ve arkadaşları intravitreal verilen liposomal bevacizumabın 42. günde normalde olması gerekenden 5 kat daha fazla vitreus konsantrasyonu oluşturduğunu göstermişlerdir.¹⁸ Lipozomların başlıca yan etkileri arasında, vitreusa verildikten sonra oluşturduğu bulanıklık ve pro-enflamatuar etki yer almaktadır.

Mikrosferler ise 1 µm'dan büyük çaptaki ilaçların sentetik veya doğal polimerler ile enkapsüle edilmiş halidir. İntravitreal ilaç salınımını uzatmak için kullanılabilen mikrosferli yapılara polilaktik asit (PLA), poliglikolik asit (PGA), ve polilaktik-co-glikolik asit (PLGA) örnek verilebilir. Çalışmalar PLA ve PLGA'nın retina toksisitesi olmadan kullanılabileceğini göstermektedir.^{19, 20} Günümüzde bu ürünlerin kullanımı için en iyi örneği PLGA içeren ve biodegrade olma özelliği taşıyan DEX implant oluşturmaktadır. Farklı moleküller içeren mikrosfer kullanımı üzerindeki çalışmalar yanında mikroemülsiyonlar, dendrimerler, siklodekstrinler ve verizom gb farklı teknolojilerle intravitreal ilaç salınımını arttırmaya yönelik çalışmalar devam etmektedir.

Yukarıda bahsettiğimiz sistemler yanında iontoforez, hidrojel bazlı salınım sistemi, eksternal mıknatısla aktive edilen ilaç salınımı sağlayan sistemler ve lens kapsülüne yerleştirilen ilaç halkası gb. çeşitli teknolojiler üzerindeki çalışmalar devam etmektedir.

Özetle farmakolojide yaşanan teknolojik gelişmeler YBMD, RVO, DMÖ ve posterior üveit tedavisinde elimizi kuvvetlendirmektedir. Doldurulabilir rezervuarlı implantlar, mikroiğneler veya kateterler ile suprakoroidal ilaç verilmesi gb. yeni yaklaşımlar yanında; mevcut yolları kullanan farklı araçlar vasıtası ile ilaç verilmesi de etkinliğin artırılması konusunda ümit vaat etmektedir. Yakın gelecekte bu gelişmelerin günlük kullanımda yer alması beklenmektedir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Bansal P, Garg S, Sharma Y et al. Venkatesh P. Posterior Segment Drug Delivery Devices: Current and Novel Therapies in Development. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2016;32:135-44.
2. Fangueiro JF, Veiga F, Silva AM et al. Ocular Drug Delivery - New Strategies for Targeting Anterior and Posterior Segments of the Eye. *Curr Pharm Des.* 2016;22:1135-46.
3. Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:80-6.
4. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2014 Oct;121(10):1904-14.
5. Hughes PM, Olejnik O, Chang-Lin JE et al. Topical and systemic drug delivery to the posterior segments. *Adv Drug Deliv Rev* 2005;57:2010–2032.
6. Urtti A: Challenges and obstacles of ocular pharmacokinetics and drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2006;58:1131–1315.
7. Kuppermann BD, Loewenstein A. Drug Delivery to the Posterior Segment of the Eye. *Dev Ophthalmol.*2010;47, 59–72
8. Messenger WB, Beardsley RM, Flaxel CJ. Fluocinolone acetonide intravitreal implant for the treatment of diabetic macular edema. *Drug Des Devel Ther.* 2013; 7: 425–434.
9. Pearson PA, Comstock TL, Ip M et al. Fluocinolone acetonide intravitreal implant for diabetic macular edema: a 3-year multicenter, randomized, controlled clinical trial. *Ophthalmology.* 2011; 118:1580-7
10. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A et al. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012;119:2125-2132.
11. Edelhauser HF, Rowe-Rendleman CL, Robinson MR et al. Ophthalmic drug delivery systems for the treatment of retinal diseases: basic research to clinical applications. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010; 1:5403-5420.
12. Olsen TW, Feng X, Wabner K, Conston SR et al. Cannulation of the suprachoroidal space: a novel drug delivery methodology to the posterior segment. *Am J Ophthalmol.* 2006;142:777-787.
13. Rizzo S, Ebert FG, Bartolo ED et al. Suprachoroidal drug infusion for the treatment of severe subfoveal hard exudates. *Retina.* 2012;32:776-784.
14. Tetz M, Rizzo S, Augustin AJ. Safety of submacular suprachoroidal drug administration via a microcatheter: retrospective analysis of European treatment results. *Ophthalmologica.* 2012;227:183-189.
15. Patel SR, Lin AS, Edelhauser HF et al. Suprachoroidal drug delivery to the back of the eye using hollow microneedles. *Pharm Res.* 2011;28:166-176.
16. Helzner J. Sustained-release delivery of lucentis studied. *Retinal Physician,* 2016;13: 10, 12, 15-17.
17. Humayun M, Santos A, Altamirano JC et al. Implantable micro-pump for drug delivery in patients with diabetic macular edema. *Transl Vis Sci Technol.* 2014;3:5
18. Abrishami M, Zarei-Ghanavati S, Soroush D et al. Preparation, characterization, and in vivo evaluation of nanoliposomes-encapsulated bevacizumab (avastin) for intravitreal administration. *Retina.* 2009;29:699-703.
19. Jain R, Shah NH, Malick AW et al. Controlled drug delivery by biodegradable poly(ester) devices: different preparative approaches. *Drug Dev Ind Pharm.* 1998;24:703-727.
20. Christoforidis JB, Chang S, Jiang A et al. Intravitreal devices for the treatment of vitreous inflammation. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:126463.