

Intravitreal Yavaş İlaç Salım Sistemleri

Murat KÖKSAL¹

ÖZET:

Geleneksel ilaç tedavi yolları (oral, intravenöz, topikal vb.) kan-retina bariyeri gibi fizyolojik ve anatomik koruyucu mekanizmalar nedeniyle arka segment hastalıklarının tedavisinde yeterli terapötik konsantrasyonu sağlayamazlar. İdeal ilaç tedavisinde, ilacın hedef dokuya doğrudan, istenen süre ve konsantrasyonda etki etmesi istenir. Bu amaçla son 20 yıldır çeşitli lipozomlar, biyobozunur polimerler, parçalanmayan hız kontrollü ilaç salım sistemleri geliştirilmiştir. Lipozomlar çok sayıda dezavantajları nedeniyle, sınırlı klinik çalışmalardan öteye gidememiştir. Parçalanmayan hız kontrollü salım sistemlerinin en önemli dezavantajı cerrahiye ve geniş insizyonlara gerek duyulmasıdır. Biyobozunur polimerler ise kolayca implante edilebilmeleri, geri alımlarına gerek duyulmaması ve mükemmel biyouyum özellikleri nedeniyle ön plana çıkmaktadırlar. Yakın gelecekte arka segment hastalıklarının tedavisi için çeşitli yavaş salım sistemleri ile karşılaşmamız kuvvetle olasıdır.

Anahtar Kelimeler: Göz içi implant, ilaç salım sistemleri, lipozom, biyobozunur polimer.

INTRAVITREAL SUSTAINED DRUG DELIVERY SYSTEMS:

SUMMARY:

Traditional treatment routes (oral, intravenous, topical etc) can't obtain sufficient therapeutic concentrations for the treatment of posterior segment diseases of the eye due to anatomic and physiologic protective mechanisms such as blood-retina barrier. In the ideal drug treatment, the drug is demanded to effect the target tissue directly and at the desired time and concentration. For this purpose, liposomes, biodegradable polymers and nondegradable implants have been developed in the last 20 years. Liposomes didn't proceed farther than limited clinical studies due to a great deal of disadvantages. The most important disadvantage of nondegradable implants is the need for surgery and wide incisions. Biodegradable polymers produce the best results due to properties like ease of implantation, no need to remove and excellent bioavailability. It is most likely that various sustained drug delivery systems for the treatment of posterior segment diseases of the eye in the near future.

Key Words: Intravitreal implant, drug delivery systems, liposome, biodegradable polymer.

Ret - Vit 2003; 11 : 83-91

Santral sinir sisteminin adeta bir uzantısı niteliğinde olan gözün arka segmenti, retina pigment epitelindeki sıkı yapışıklıklar, iç ve dış kan retina bariyeri gibi bazı fizyolojik ve anatomik koruyucu mekanizmalar ile özel bir bölme niteliği kazanmıştır¹. Bu koruyucu mekanizmalar enteral ve parenteral yol gibi geleneksel yollarla verilen ilaçların sistemik dolaşım ile arka segmente geçmesini engellemektedir. Gözün ön segmentini oluşturan tabakalar ise; çeşitli solüsyonlar, jeller, suspansiyonlar ve pomadlar şeklinde uygulanan topikal ilaçların arka segmente difüzyonunu önler.

İdeal bir ilaç tedavisinde, ilacın doğrudan hedef dokuya istenen süre ve konsantrasyonda etki etmesi istenirken diğer sistemler üzerine olan yan etkilerinin minimum olması amaçlanır². Gözün arka segment hastalıklarının tedavisinde gerek topikal gerekse sistemik verilen ilaçların etkili olabilmesi için yüksek dozlarda verilmesi gereklidir. İlaçlar yüksek konsantrasyonda verilmelerine rağmen arka segmentde istenilen etkin konsantrasyon çoğunlukla sağlanamadığı gibi sistemik yan etkileri artmakta, toksik düzeylere ulaşmaktadır. Özellikle terapötik indeksi dar olan ilaçlar toksik etkileri nedeniyle hiç kullanılamamaktadır. Topikal ilaçların önemli bir kısmı gözyaşı ile karışıp dışarı akmakta, yüksek dozlarda iritasyon ve benzeri problemler olmaktadır.

Bu özel fizyolojik ve anatomik bariyerler nedeniyle hedef bölgede (arka segment) denetimli ilaç salımı yapabilen sistemlerin geliştirilmesi amaçlanmıştır. İlk kez 1940'lı yılların sonlarında ön segmente atropin uygulaması için fornikse yerleştirilen jelatin kaplı depo ilaç salım sistemleri uygulanmıştır.

Daha sonraları çeşitli antiglokomatöz ilaçlar için benzer salım sistemleri kullanılmıştır³. Ancak bu sistemler sınırlı farmakokinetik özellikleri nedeniyle istenen başarıya ulaşmamıştır⁴. Daha sonraları sırasıyla lipozomlar, siklodekstrinler, kendi kendine parçalanamayan hız kontrollü difüzyon sistemleri (etilvinil asetat/polivinil alkol araçları) ve parçalanabilen, vücut ile uyumlu, hız kontrollü polimer ilaç salım sistemleri (polilaktik asit, poliglikolik asit, polilaktid-glikolik asit kopolimerleri vd.) geliştirilmiştir.

Lipozomlar

Lipozomlar son 25 yıldır yoğun bir şekilde kontrollü ilaç salım sistemleri olarak kullanılmışlardır⁵⁻¹⁵. Ardışık sıralanmış çift lipid tabakalarından (multilaminar lipozomlar) veya en dışta tekli lipid tabakası ile çevrelenmiş çok sayıda tek tabakalı veziküllerden (multiveziküler lipozomlar) meydana gelmiştir^{6-8,15,16}. Lipozomlar biyolojik olarak uyumlu, parçalanabilen, toksik ve immunojenik olmayan yapılardır. İçeriklerindeki kolesterol arttıkça stabiliteleri artar ama biyobozunurluğu zarar görür^{5-7,14,15,17}. Lipozomla kaplanmış ilaçların intravitreal uygulanması ile ilacın retinal toksisitesinin azaldığı, biyoyararlanımının arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir^{9-14,18,19}. Lipozomların etkili tedavi sağlaması için hedef doku ile arasında yakın mesafe olması gereklidir. Ancak forme vitreus içinde kolayca dağılmazlar¹⁴. Viral retinitlerin tedavisi için tavşan vitreusuna enjekte edilen lipozom bağlı gansiklovir ve trifluridin, direk intravitreal enjeksiyonlara göre etkin konsantrasyon süresini toksik etki olmaksızın uzattığı gözlenmiştir¹⁸. Taşkıntuna ve ark.²⁰ tip 1 Herpes Simplex virüs retiniti için asiklovirin bir lipid prodrogunun lipozomal formunun tavşan vitreusunda 21 gün boyunca

saptandığını ve optik ortamın 4. günde şeffaflaştığını bildirmişlerdir. Lipozom bağlı Amphoteresin B'nin intravitreal uygulanması ile ilacın azalmış toksisitesi ve Candida endoftalmisindeki etkinliği hayvan çalışmalarında gösterilmiştir^{14,19}. İntravitreal enjekte edilen serbest klindamisin vitreusta 3 saat içinde uzaklaştırılırken, lipozomla kaplı klindamisin 48 saat sonra bile vitreusta terapötik konsantrasyonlarda tespit edilmektedir¹². Lipozom bağlı gentamisin intravitreal enjeksiyonu ile terapötik konsantrasyon seviyesinin 192 saate kadar uzadığı bildirilmiştir¹¹. Proliferatif vitreoretinopati (PVR)'nin önlenmesi için lipozom bağlı 5-FU ile yapılan çalışmalarda olumlu sonuçların yanısıra olumsuz sonuçlar da bildirilmiştir²¹⁻²³.

Lipozomlar intravitreal ilaç salım sistemleri arasında kısa raf ömürleri, yüksek maliyetleri, hatalara açık üretimleri, kötü stabiliteyi, sterilizasyon problemleri, vitreusta 3 haftaya kadar uzayan bulanıklık yapması ve görmeyi bozması nedeniyle oftalmolojide sınırlı klinik çalışmalar haricinde deneysel araştırmalardan öteye gidememiştir^{5,16,24,25}.

Biyobozunur Olmayan İmplantlar

Hız kontrollü salım sistemleri bir ilacın belirli bir zaman periyodunda önceden tayin edilmiş oranda salınmasını temin eder. Bu sistemde merkezde rezervuar görevi gören ilaç ve etrafında biyobozunur olmayan polimer membranlar bulunur. Salım mekanizması difüzyon, kimyasal reaksiyon veya sıvı aktivasyon yollarından biri ile olabilir⁵. Salım hızı etken maddenin fiziksel ve kimyasal özellikleri, oluşturulan sistemin dizaynı ve pH gibi çevresel faktörler ile yakından ilgilidir^{3,5,7,8}. Günümüzde 2 biyobozunur olmayan oftalmik salım sistemi ticari olarak sunulmuştur.

Glokom tedavisinde konjonktival fornikse yerleştirilen pilokarpin salan Ocusert ve intravitreal gansiklovir salımı yapan Vitrasert adındaki pars plana implantlarıdır. Her iki implantta rezervuar tipte olup, etkin madde difüzyon ile salınmaktadır^{26,27}.

Smith ve ark.²⁷ etilvinil asetat-polivinil alkol ile kaplanmış intravitreal gansiklovir implantı ile (Vitrasert) tavşan vitreusunda 80 gün boyunca sitomegalovirus (CMV) çoğalmasını %50 inhibe etmeyi başaracak gansiklovir konsantrasyonuna ulaşmışlardır. Sonborn ve ark.²⁸ CMV retinitisli 13 gözde faz 1 çalışması sonrasında, bütün gözlerde iyileşme sağlamıştır. Gözlerin 6'sının histopatolojik incelemesinde herhangi bir anormal hücre infiltrasyonu gözlememiştir. Vitreus hemorajisi, astigmatizma ve implantın suprakoroidal yerleştirilmesi bildirilen komplikasyonlardır. Diğer bir faz 1 çalışmasında Anond ve ark.²⁹ tedavi edilen gözlerin %90'unda CMV retinitinin sınırlandırıldığını, ancak gansiklovir desteği ortadan kalktığında gözlerin 1/3'ünde retinitisin aktive olduğunu gözlemişlerdir. Komplikasyonlar arasında ciddi vitreus hemorajisi, postop endoftalmi ve retina dekolmanı bildirmişlerdir. Bu gözlerin histopatolojik incelemelerinde retinal toksisite izlenmemiştir³⁰. Gansiklovir implant çalışma grubu CMV retinitisli AIDS hastalarında intravitreal gansiklovir implantlarını, intravenöz gansiklovir tedavisi ile karşılaştırdıklarında, retinitis progresyonunun 3 kat daha az olduğunu gözlemiştir³¹. Biyobozunur olmayan implantlar ile proliferatif vitreoretinopatinin (PVR) önlenmesi için 5-FU ve deksametazon, deneysel uveit modellerinde siklosporin kullanımı ile çeşitli çalışmalar yapılmıştır³²⁻³⁶.

Biyobozunur olmayan implantların başlıca dezavantajı, yerleştirilmeleri ve daha sonra

çıkartılmaları için cerrahiye ve geniş insizyonlara ihtiyaç duymasındır. Bu cerrahi işlemlerin çeşitli komplikasyonlara davetiye çıkartması aşıkardır. Sık görülen komplikasyonlar vitreus hemorajisi, endoftalmi, retina dekolmanı ve implantın yer değiştirmesidir. Bu implantlar çeşitli komplikasyonlara rağmen başta CMV retinitisi olmak üzere ciddi kronik arka segment hastalıklarının tedavisinde yararlıdır.

Biyobozunur İmplantlar

Biyobozunur olmayan implantların geri alım gerekliliği, vücut ile uyumlu ve kendi kendine parçalanan implantları geliştirmiştir. Başlıca kullanılan biyoyumlu sentetik polimerler; poliamid, poliaminoasit, polianhidrit, poliester, poliüretan, poliortoester, poliakrilamidlerdir^{5,37-43}. Bunların arasında uzun zamandır sütün materyali olarak kullanılan polilaktik asit (PLA), poliglolik asit (PGA) ve poli laktik-glikolik asit (PLGA) kopolimerleri mükemmel bir biyoyum ve biyoboyuzunur özellik gösterirler^{37,44-46}. Bu ürünler zaman içinde bozularak toksik olmayan laktik asit ve glikolik asite hidrolize olarak metabolize olurlar ve vücuttan atılırlar. İlacın kimyasal özellikleri, implantın ilaç yükü, polimerin moleküler ağırlığı, polidispersite katsayısı, laktik asit/glikolik asit oranı salım hızını etkileyen başlıca faktörlerdir^{37-39,45,47}.

PVR, CMV retinitisi, fungal endoftalmi ve uveit gibi çeşitli vitreoretinal hastalıklar için biyobozunur implantlar geliştirilmiştir⁴⁸⁻⁵⁶. Morita ve ark. biyobozunur implantlardan ilaç salımı üzerine vitreusun etkisini incelemişlerdir. Vitrektomize ve nonvitrektomize gözlerde deksametazon içeren PLA implantlarını karşılaştırmış ve vitrektomize gözlerde deksametazonun 2.5 kat daha hızlı salgılandığını gözlemişlerdir⁵². Rubsamen ve

ark. PVR'nin önlenmesi için fluourasil içeren sütün implantlar hazırlamışlardır. Bu implantlar 20G sklerotomiden kolaylıkla yerleştirilebilmekte ve 21 gün boyunca terapötik düzeyde fluourasil salımı yapabilmektedir. Tedavi grubunda %11 proliferatif retinopati gözlenirken kontrol grubunda % 89 proliferatif retinopati ve traksiyonel retina dekolmanı gelişmiştir⁵⁴. Bir başka çalışmada %1 doxorubicin içeren PLGA skleral plak implantları ile tavşan vitreusunda 4 haftadan daha uzun bir süre yeterli terapötik konsantrasyon sağlanmıştır. Bu süre içinde retinada elektoretinografik ve histopatolojik toksisite gözlenmemiştir⁵¹. Zhou ve ark.⁴⁹ PVR'nin önlenmesi için 5-FU, triamsinolon ve doku plazminojen aktivatörü içeren 3 silindir segmentten oluşan çoklu ilaç salım implantı geliştirmiştir. Bu çoklu ilaç salım sisteminin PVR'nin değişik mekanizmalarına daha iyi etki edeceği iddia edilmiştir. Benzer şekilde 5-FU/Triamsinolon içeren yavaş salım implantı ile tedavi edilen tavşanların %40'ında PVR gelişirken kontrol grubunda %90 olarak gerçekleşmiştir⁵⁷.

Fungal endoftalmiler içinde skleral plak şeklinde sütün implantı yapılmıştır. %30 flukonazol yüklü implantlar tavşan vitreusunda 3 hafta boyunca candida albicans için %99 inhibisyon sağlayacak konsantrasyonda ilaç salımı gerçekleştirmiştir⁵³.

Kunou ve ark.⁵⁸ PLA ve PLGA implantları ile gansiklovirin salım profilini incelemiştir. Invitro ortamda yapılan çalışmalarda 3 kademeli bir salım sistemi gözlemiştir; (1) polimer matriksteki su kanallarından ve polimerin yüzeyindeki ilacın serbestleşmesi ile oluşan birincil hızlı salım dönemi (2) polimerin şişmesi ve difüzyonu sonucunda oluşan yavaş salım dönemi (3) polimer matriksin

tamamen ayrılması ve dağılması ile ortaya çıkan ikincil ani ve hızlı salım dönemi. Polimerin moleküler ağırlığı ve laktik asit oranı azaldıkça salım hızının arttığı izlenmiştir. Yine implantın içerdiği gansiklovir oranı arttıkça polimer matriksin yüzeyindeki su kanalcıklarından birincil ani ve hızlı salımın arttığı gözlenmiştir⁵⁸. Kunou gansiklovir salım profilini iyileştirmek için yaptığı bir başka çalışmada yüksek (molekül ağırlığı:130.000 ve 70.000) ve düşük (molekül ağırlığı:5.000) molekül ağırlıklı PLA karışımlarından yapılmış gansiklovir implantlarının salım profillerini incelemiştir. %80 yüksek molekül ağırlıklı PLA ve %20 düşük molekül ağırlıklı PLA karışımının, ikinci ani, hızlı salımı önlediği, psödozero-order kinetiğine uygun salım yaptığını gözlemiş ve bunun GCV implantları için ideal salım sistemi olduğunu bildirmiştir⁵⁰.

Kronik üveitlerin tedavisinde çoğu kez sistemik steroidler veya immunosupresif tedavi gerekmektedir. Ancak bu ilaçların sistemik uygulanan yüksek dozlarına rağmen arka segmente istenilen konsantrasyonlarda geçememeleri ve sistemik yan etkileri çeşitli kontrollü salım sistemlerinin oluşturulmasını gündeme getirmiştir. Deneysel bir üveit modelinde PVA ile kaplı siklosporin içeren intravitreal araç incelenmiştir. Oküler inflamasyon siklosporin implantı yerleştirilen gözlerde boş implant yerleştirilen kontrol gözlerle göre klinik, histopatolojik ve elektrofizyolojik olarak belirgin şekilde baskılanmıştır. Terapötik siklosporin seviyesi 6.5 ay boyunca vitreusta tespit edilmiştir⁵⁶.

Biyobozunur Mikrosferler

Sıvı ortamlarda serbestçe dolaşan ilaç yüklü küçük polimerik partiküllere mikrosfer denir. Bu partiküller kontrollü salım için hazırlanmış, enjekte edilebilen biyobozunur ve

biyoyumlu polimerlerden hazırlanırlar^{37,44,59}. İdeal olarak 125 mikrondan daha küçük olanlar enjeksiyon için güvenle kullanılırken, intravitreal kullanımda 50 mikrondan küçük olanlar tercih edilir⁵⁹. Çapları 1 mikrondan küçük olan sferlere ise nanosfer adı verilir. Eger bu partiküllerin etrafı polimerik membrandan oluşan bir kapsülle çevrelenirse, büyüklüğüne göre mikrokapsül veya nanokapsül adını alır.

Polilaktik Asit (PLA) ve PLGA kopolimerlerinin vücutla mükemmel bir biyoyum ve biyobozunurluk göstermesi onları popüler kılmıştır. Yavaş ilaç salım sistemi olarak hazırlanan PLA, PLGA kopolime mikrosferleri solvent buharlaştırma, faz ayrıştırma veya püskürtme (sprey drying) metodlarından biriyle hazırlanabilir³⁷. En çok kullanılan metod, ilk kez Beck tarafından tarif edilen solvent buharlaştırma yöntemidir⁶⁰. PLA ve PLGA kopolimerleri laktik asit ve glikolik aside dönüşerek krebs siklüsüne girerler, CO₂ ve suya dönüşerek vücuttan atılırlar. Bu materyaller mikrosfer olarak subkonjonktival ve intravitreal enjeksiyonlar şeklinde yaygın olarak kullanılmışlardır^{59,61-65}. Mikrosferlerden ilaç salım hızı polimerin molekül ağırlığı, laktik asit oranı, etkin ilacın miktarına, mikrosferin büyüklüğüne bağlıdır^{39,47,59,66,67}. PGA çok kolay hidrolize olduğu için polimer matriksin yapısındaki oranı arttıkça, etkin maddenin salım hızı da artar³⁹.

Khoobehi ve ark⁶² flöresein yüklenmiş PLA ve PLGA mikrosferlerinin intravitreal salım profillerini incelemiştir. Serbest olarak intravitreal enjekte edilen flöresein 2 günde vitreustan uzaklaşırken, PLA veya PLGA mikrosferleri ile kaplandıklarında 16. güne kadar vitreusta tespit edilmişlerdir. PLA mikrosferleri ile hazırlanmış olan flöresein,

PLGA mikrosferleri ile hazırlanmış olanlara göre vitreustan daha geç uzaklaşmışlardır. Mikrosferler vitreusa enjekte edildikten sonra, etraflarında hafif bir enflamasyon gözlenmiş ve 20-25. günde kaybolmuştur. Histolojik olarak retinal veya koroidal bir hasar gözlenmemiştir. Moritera ve ark.⁵⁹ proliferatif vitreoretinopati için 5FU içeren mikrosferler hazırlamıştır. PLA mikrosferlerinin PLGA mikrosferlerine göre daha yavaş salım yaptığı, birincil hızlı salımın daha az olduğu, daha küçük molekül ağırlıklı polimerlerin daha hızlı salım yaptığını saptamıştır. PLA matriksinde 5-FU gibi lipofilik ilaçların daha homojen dağıldığını ve bu ilaçların daha yavaş salındığını iddia etmiştir. Bu çalışma ve benzer diğer çalışmalarda 5-FU içeren PLA, PLGA mikrosferleri PVR gelişme riskini azaltabilirler^{59,68,69}. PVR oluşumunu azaltmak için kullanılan diğer bir ajan adriamisinidir. Tavşanlarda serbest adriamisin enjeksiyonu ile 10 mikrogram adriamisin içeren mikrosferler karşılaştırılmış ve retina dekolmanı gelişimi %50'den %10'a düşürülmüştür⁷⁰. Giordano ve ark.⁶³ retinoik asit-PLGA mikrosferlerinin intravitreal salım kinetiği ve deneysel PVR modeli üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Mikrosferlerden birincil hızlı salım etkisi olmaksızın 40 gün boyunca eşit bir salım gözlemişlerdir. Bu etki muhtemelen ilacın hidrofobik özelliği ile ilişkilidir⁶³. Retinoik asit yüklü mikrosfer enjekte edilen gözlerin %36'sında traksiyonel retina dekolmanı gelişirken boş mikrosfer enjekte edilen gözlerin tamamında traksiyonel retina dekolmanı gelişmiştir. Bu gözlerin histopatolojik değerlendirmelerinde mikrosferler etrafında hafif, lokalize bir yabancı cisim reaksiyonu gözlenmiştir.

Gansiklovir oldukça hidrofilik yapıdadır. Bu sebeple mikrosfer olarak hazırlandıklarında

çok hızlı birincil salınım yaparlar. Bunun için gansiklovir, fluorosilicone ile yeni bir emulsiyon tekniği kullanılarak hafifçe hidrofobik hale getirilmiştir. Bu hidrofobik gansiklovir mikrosferleri ile iyi bir intravitreal salım profili elde edilmiş ve CMV retinitisli tavşan gözlerinde progresyon kontrol altına alınmıştır⁶⁵.

Mikrosferlerin yeni bir uygulama alanı, RPE gibi hedef hücreler tarafından direk fagositozudur⁷¹⁻⁷³. PLA mikrosferlerin yüzeyi jelatin ile kaplanarak retina pigment epitel hücreleri tarafından fagositoz için duyarlı hale getirilmişlerdir⁷³. Belki de, bu sayede ileride retina pigment epitel hücrelerinin fonksiyonlarını ve davranışlarını değiştirmek mümkün olacaktır.

Sonuç:

Biyolojik polimer teknolojisindeki gelişmeler göz hastalıklarının tedavisinde farmakolojik ajanların kullanımını daha çok gündeme getirecektir. Yavaş salımlı ilaç sistemleri bu ajanların uygulanmasında hem biyoyararlanımı artıracak hemde hedef dokuya etki ederek istenmeyen yan etkileri en aza indirecektir. Biyobozunur yavaş salım sistemlerinin diğer sistemlere üstünlüğü açıktır. Son 2 dekada yoğun çalışmalar yapılmakla beraber sadece 3 ürün; Ocusert²⁵, Vitrasert²⁶, Surodex⁷⁴ piyasaya sunulabilmiştir. Bu ürünlerden sadece CMV retinitinin tedavisi için tasarlanan yavaş salımlı GCV implantı (Vitrasert) arka segment için planlanmıştır. Yavaş ilaç salımlı polimerik implant ve mikrosferlerin sterilizasyon, saklama ve fabrikasyon üretilmesi için standardizasyon problemleri halen devam etmektedir. Her ne kadar PLA ve PLGA kopolimerleri esas ilaç taşıyıcı sistemler

gibi gözükse de, ideal oftalmik ilaç salım sistemine ulaşmak için polianhidrit, poliortoester, polikaprolakton gibi yeni biyouyumlu polimerler araştırılmaktadır. Çalışmaların büyük çoğunluğu hayvan modellerinde yapılmıştır. İnsanlar üzerinde klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu sistemlerin etkinliği ve güvenilirliğini göstermek için yoğun klinik çalışmalara gereksinim vardır. Oftalmoloji pratiğinde cerrahi işlemlere gerek kalmaksızın uygulanan mikrosfer ve nanosfer enjeksiyonları ile yakın bir gelecekte karşılaşmamız kuvvetle olasıdır.

KAYNAKLAR:

- 1- Cohen AI: The retina. In Hart WM: Adler's physiology of the eye. Mosby Year Book, St Louis, 1992; P:579-611.
- 2- Kayaalp SO: Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Toraman ve ulucan matbaası, Ankara, 1987; cilt 1, P:1-11.
- 3- Shell JW: Ophthalmic drug delivery systems. Surv Ophthalmol 1984; 29:117-128.
- 4- Shell JW, Baker RW: Diffusional systems for controlled release of drugs to the eye. Ann Ophthalmol 1974; 6:1037-1045.
- 5- Langer R: New methods of drug delivery. Science 1990; 249:1527-1533.
- 6- Gregoriadis G, Florence AT: Liposomes in drug delivery. Clinical, Diagnostic and Ophthalmic potential. Drugs 1993; 45:15-28.
- 7- Allen TM: Liposomes. Opportunities in drug delivery. Drugs, 1997; 54(Suppl 4):8-14.
- 8- Bourlais CL, Acar L, Zia H et al: Ophthalmic drug delivery systems-Recent advances Progress in Retinal and Eye Research 1998; 17:33-58.
- 9- Alghadyan AA, Peyman GA, Khoobehi et al: Liposome-bound cyclosporine: Retinal toxicity after intravitreal injection. Int Ophthalmol 1988; 12:109-112.
- 10- Liu KR, Peyman GA, She SC et al: Reduced toxicity of intravitreally injected liposome encapsulated cytarabine. Ophthalmic Surg 1989; 20:358-361.
- 11- Fishman PH, Peyman GA, Lesar T: Intravitreal liposome-encapsulated gentamicin in a rabbit model: prolonged therapeutic drug levels. Invest Ophthalmol Vis Sci 1986; 27:1103-1106.
- 12- Fiscella R, Peyman GA, Fishman PH: Duration of therapeutic levels of intravitreally injected liposome encapsulated clindamycin in the rabbit. Can J Ophthalmol 1987; 22:307-309.
- 13- Zeng S, Hu C, Wei H et al: Intravitreal pharmacokinetics of liposome-encapsulated amikacin in a rabbit model. Ophthalmology 1993; 100:1640-1644.
- 14- Liu KR, Peyman GA, Khoobehi B: Efficacy of liposome-bound Amphotericin B for the treatment of experimental fungal endophthalmitis in rabbits. Invest Ophthalmol Vis Sci 1989; 30:1527-1534.
- 15- Niesman MR: The use of liposomes as drug carriers in ophthalmology. Drug Carr Syst 1992; 9:1-38.
- 16- Metrikin DC, Anand R. Intravitreal drug administration with depot devices. Current Opinion in Ophthalmology 1994; 5:III:21-29
- 17- Gregoriadis G: The carrier potential of liposomes in biology and medicine. N Engl J Med 1976; 295:704-710.
- 18- Peyman GA, Shulman JA, Khoobehi B et al: Toxicity and clearance of a combination of liposome-encapsulated ganciclovir and trifluridine. Retina 1989; 9:232-236.
- 19- Tremblay C, Barza M, Szoka F et al: Reduced toxicity of liposome-associated amphotericin B injected intravitreally in rabbits. Invest Ophthalmol Vis Sci 1985; 26:71.
- 20- Taşkıntuna I, Banker AS, Flores-Aguilar M et al: Evaluation of a novel lipid prodrug for intraocular drug delivery: Effect of acyclovir diphosphate dimyristoylglycerol in a rabbit model with herpes simplex virus-1 retinitis. Retina 1997; 17:57-64.
- 21- Joondeph BC, Khoobehi B, Peyman GA et al: Liposome encapsulated 5-fluorouracil in the treatment of proliferative vitreoretinopathy. Ophthalmic Surg 1988; 19:252-256.
- 22- Heath TD, Lopez NG, Lewis GP et al: Antiproliferative and anticontractile effects of liposome-encapsulated fluorouracil. Invest Ophthalmol Vis Sci 1987; 28:1365-1372.
- 23- Assil KK, Hartzler M, Weinreb RN et al: Liposome suppression of proliferative vitreoretinopathy: Rabbit model using antimetabolite-encapsulated liposomes. Invest Ophthalmol Vis Sci 1991; 32:2891-2897.
- 24- Kronberg B, Dahlman A, Carlfors J et al: Preparation and evaluation of sterically stabilized liposomes: colloidal stability, serum stability, macrophage uptake and toxicity. J Pharmacol Sci 1990; 79:667-271.
- 25- Stern WH, Heath TD, Lewis GP et al: Clearance and localization of intravitreal liposomes in the aphakic

- vitrectomized eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1987;28:907-911.
- 26- Quigley HA, Pollack IP, Harbin TS: Pilocarpine ocuserts: Long-term clinical trials and selected pharmacodynamics. *Arch Ophthalmol* 1975; 93:771-775.
 - 27- Smith TJ, Pearson PA, Blandford DL et al: Intravitreal sustained-release ganciclovir. *Arch Ophthalmol* 1992; 110:255-258.
 - 28- Sanborn GE, Anand R, Torti RE et al: Sustained-release ganciclovir therapy for treatment of cytomegalovirus retinitis. *Arch Ophthalmol* 1992; 110:188-195.
 - 29- Anand R, Nightingale SD, Fish RH et al: Control of cytomegalovirus retinitis using sustained release of intraocular ganciclovir. *Arch Ophthalmol* 1993; 111:223-227.
 - 30- Anand R, Font RL, Fish RH, et al: Pathology of cytomegalovirus retinitis treated with sustained release intravitreal ganciclovir. *Ophthalmology* 1993; 100:1032-1039.
 - 31- Musch DC, Daniel FM, Gordon JF et al: Ganciclovir Implant Study Group. Treatment of cytomegalovirus retinitis with a sustained-release ganciclovir implant. *N Eng J Med* 1997; 337:83-90.
 - 32- Amrien-Noll J, Brown P, Ashton PA et al: Sustained intravitreal delivery of 5-FU (Abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32:797.
 - 33- Baker CW, Hainsworth DP, Conklin JD et al: In vitro and in vivo evaluation of intravitreal sustained release dexamethasone devices (abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34:1492.
 - 34- Pearson PA, Jaffe GJ, Martin DF et al: Sustained delivery and clearance of intraocular cyclosporine. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34:1492.
 - 35- Enyedi LB, Pearson PA, Ashton P et al: An intravitreal device providing sustained release of cyclosporine and dexamethasone. *Curr Eye Res* 1996; 15(5):549-557.
 - 36- Berger AS, Cheng CK, Pearson PA et al: Intravitreal sustained release corticosteroid-5-fluorouracil conjugate in the treatment of experimental proliferative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37(11):2318-2325.
 - 37- Jain RA: The manufacturing techniques of various drug loaded biodegradable poly(lactide-co-glycolide) (PLGA) devices. *Biomaterials* 2000; 21:23:2475-2490.
 - 38- Jalil R, Nixon JR: Biodegradable poly(lactic acid) and poly(lactide-co-glycolide) microcapsules: problems associated with preparative techniques and release properties. *J microencapsulation* 1990; 7:297-325.
 - 39- Kimura H, Ogura Y: Biodegradable polymers for ocular drug delivery. *Ophthalmologica* 2001; 215:143-155.
 - 40- Einmahl S, Behar-Cohen F, Tabatabay C et al: A viscous bioerodible poly(ortho ester) as a new biomaterial for intraocular application. *J Biomed Mater Res*, 2000; 50:566-573.
 - 41- Peyman GA, Yang D, Khoobei B et al: In vitro evaluation of polymeric matrix and porous biodegradable reservoir devices for slow-release drug delivery. *Ophthalmic Surg Lasers* 1996; 27:384-391.
 - 42- Einmahl S, Zignani M, Varesio E et al: Concomitant and controlled release of dexamethasone and 5-fluorouracil from poly(ortho ester). *Int J Pharm* 1999; 185:189-198.
 - 43- Jampel HD, Leong KW, Dunkelberger GR et al: Glaucoma filtration surgery in monkeys using 5-fluorouridine in polyanhydride disks. *Arch Ophthalmol* 1990; 108:430-435.
 - 44- Yi-Yan Yang, Tai-Shung Chung, Ngee Ping Ng: Morphology, drug distribution, and in vitro release profiles of biodegradable polymeric microspheres containing protein fabricated by double-emulsion solvent extraction/evaporation method. *Biomaterials* 2001; 22:3:231-241.
 - 45- Visscher GE, Robison RL, Maulding HV et al: Biodegradation of and tissue reaction to 50:50 poly(DL-lactide-co-glycolide) microcapsules. *J Biomed Mater Res* 1985; 19:349-365.
 - 46- Kulkarni RK, Pani KC, Neuman C et al: Polylactic acid for surgical implant. *Arch Surg* 1966; 93:839-843.
 - 47- Tabata Y, Ikada Y: Macrophage phagocytosis of biodegradable microspheres composed of L-Lactic acid/glycolic acid homo and copolymers. *J Biomed Mater Res* 1988; 22:837-858.
 - 48- Yasukawa T, Kimura H, Kunou N et al: Biodegradable scleral implant for intravitreal controlled release of ganciclovir. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000; 38:186-190.
 - 49- Zhou T, Lewis H, Foster RE: Development of a multi-drug delivery implant for intraocular management of proliferative vitreoretinopathy. *J Control Rel* 1998; 55:281-295.
 - 50- Kunou N, Ogura Y, Yasukawa T et al: Long-term sustained release of ganciclovir from biodegradable scleral implant for the treatment of cytomegalovirus retinitis. *J Cont Rel* 2000; 68:263-271.
 - 51- Hashizoe M, Ogura Y, Kimura H et al: Scleral plug of biodegradable polymers for controlled drug release in the vitreous. *Arch Ophthalmol*. 1994; 112:1380-1384.
 - 52- Morita Y, Ohtori A, Kimura M et al: Intravitreal delivery of dexamethasone sodium m-

- sulfobenzoate from poly(DL-lactic acid) implants. *Biol Pharm Bull* 1998; 21:188-190.
- 53- Miyamoto H, Ogura Y, Hashizoe M et al: Biodegradable scleral implant for intravitreal controlled release of fluconazol. *Curr Eye Res* 1997; 16:930-935.
- 54- Rubsamen PE, Davis PA, Hernandez E et al: Prevention of experimental proliferative vitreoretinopathy with a biodegradable intravitreal implant for the sustained release of fluorouracil. *Arch Ophthalmol* 1994; 112:407-413.
- 55- Hashizoe M, Ogura Y, Takanashi T et al: Biodegradable polymeric device for sustained intravitreal release of ganciclovir in rabbits. *Curr Eye Res* 1997; 16:633-639.
- 56- Jaffe GJ, Yang CS, Wang XC et al: Intravitreal sustained release cyclosporine in the treatment of experimental uveitis. *Ophthalmology* 1998; 105:46-56.
- 57- Yang CS, Khawly JA, Hainsworth DP et al: An intravitreal sustained-release triamcinolone and 5-fluorouracil codrug in the treatment of experimental proliferative vitreoretinopathy. *Arch Ophthalmol* 1998; 116:69-77.
- 58- Kunou N, Ogura Y, Hashizoe M et al: Controlled intraocular delivery of ganciclovir with use of biodegradable implants in rabbits. *J Controlled Release* 1995; 37:143-150.
- 59- Moritera T, Ogura Y, Honda Y et al: Microspheres of biodegradable polymer as a drug-delivery system in the vitreous. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32:1785-1790.
- 60- Beck LR, Cowsar DR, Lewis DH et al: New long-acting injectable microcapsule contraceptive system. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135:419-426.
- 61- Kimura H, Ogura Y, Moritera T et al: Injectable microspheres with controlled drug release for glaucoma filtering surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33:3436-3441.
- 62- Khoobehi B, Stradtman MO, Peyman GA et al: Clearance of sodium fluorescein incorporated into microspheres from the vitreous after intravitreal injection. *Ophthalmol. Surg.* 1991; 32:1785-1790.
- 63- Giordano GG, Refojo M, Arroyo MH: Sustained delivery of retinoic acid from microspheres of biodegradable polymer in PVR. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993; 34:2743-2751.
- 64- Giordano GG, Chevez-Barrios P, Refojo MF et al: Biodegradation and tissue reaction to intravitreal biodegradable poly(D,L-lactic-co-glycolic) acid microspheres. *Curr Eye Res* 1995; 14:761-768.
- 65- Veloso AA, Zhu Q, Herrero-Vanrell R et al: Ganciclovir-loaded polymer microspheres in rabbit eyes inoculated with human cytomegalovirus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38:665-675.
- 66- Li SM, McCarthy S: Further investigations on the hydrolytic degradation of poly(DL-lactide). *Biomaterials* 1999; 20:35-44.
- 67- Tracy MA, Ward KL, Firouzabadian L et al: Factors affecting the degradation rate of poly(lactic-co-glycolide) microspheres in vivo and in vitro. *Biomaterials* 1999; 20:1057-1062.
- 68- Peyman GA, Conway M, Khoobehi B et al: Cleavage of microsphere-entrapped %FU and cytosine arabinoside from the vitreous of primates. *Int Ophthalmol* 1992; 16:109-113.
- 69- Rubsamen PE, Davis P, Hernandez et al: Prevention of experimental PVR with intravitreal sustained release of 5-FU. (Abstract) *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33:728.
- 70- Moritera T, Ogura Y, Yoshimura N et al: Biodegradable microspheres containing adriamycin in the treatment of proliferative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33:3125-3130.
- 71- Kimura H, Ogura Y, Moritera T et al: In vitro phagocytosis of polylactide microspheres by retinal pigment epithelial cells and intracellular drug release. *Curr Eye Res* 1994; 13:353-60.
- 72- Moritera T, Ogura Y, Yoshimura N et al: Feasibility of drug targeting to the retinal pigment epithelium with biodegradable microspheres. *Curr Eye Res* 1994; 13:171-176.
- 73- Moritera T, Ogura Y, Kimura H et al: Drug targeting to the retinal pigment epithelium with biodegradable polymer microspheres in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 22:1012.
- 74- Chang DF, Garcia IH, Hunkeler JD et al: Phase II results of an intraocular steroid delivery system for cataract surgery. *Ophthalmology* 1999; 106:1172-1177.