

Экспериментальное исследование безопасности интраокулярного введения нового биорезорбируемого имплантата для доставки лекарственных веществ к структурам заднего сегмента глаза

А.А. Темнов¹, Ю.А. Белый², С.В. Новиков³, А.В. Шацких⁴, С.В. Колесник⁵, А.И. Колесник⁵

¹ ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва;

² Калужский филиал ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова»
Минздрава России, Калуга;

³ ООО «Научно-экспериментальное производство «Микрохирургия глаза»», Москва;

⁴ Лаборатория патологической анатомии и гистологии глаза ФГБУ «МНТК «Микрохирургия
глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва;

⁵ ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва

Контакты: Андрей Александрович Темнов, aa-temnov@yandex.ru

Цель: обосновать безопасность интраокулярного введения ненасыщенного и насыщенного дексаметазоном имплантатов в эксперименте *in vivo*.

Материал и методы. Выполнено исследование на 60 кроликах (120 глаз) породы шиншилла. В первой серии кроликам 1-й группы вводили ненасыщенный имплантат в переднюю камеру глаза, кроликам 2-й группы – в витреальную полость. Во второй серии кроликам 3-й группы вводили насыщенный дексаметазоном имплантат в переднюю камеру, кроликам 4-й группы – в витреальную полость. Для оценки состояния внутриглазных структур перед имплантацией и в динамике проводили офтальмологическое обследование: биомикроскопию, фоторегистрацию изображений глазного дна, электроретинографию (ЭРГ). В те же сроки животных выводили из эксперимента, глаза энуклеировали и выполняли морфологические исследования.

Результаты. После введения имплантатов в переднюю камеру глаза кроликам 1-й и 3-й группы они оседали на поверхности радужной оболочки, занимая положение в нижней части передней камеры. Резорбция имплантатов происходила в течение 31–33 суток. При биомикроскопии глаз кроликов 1-й и 3-й опытной групп в течение всего периода наблюдения патологических изменений со стороны внутриглазных структур не отмечено. Морфологические исследования глаз также не выявили изменений структуры роговицы, радужки и цилиарного тела. При исследовании влияния ненасыщенного и насыщенного дексаметазоном имплантатов на структуры заднего сегмента глаз кроликов во 2-й и 4-й группах сразу после интравитреального введения имплантаты определялись в передней трети стекловидного тела (СТ) глаза кролика. На протяжении всего периода наблюдения происходила их постепенная резорбция. На 35-е сутки имплантатов в СТ не выявлено. В течение периода наблюдения видимых изменений структур переднего отрезка глаза, СТ и сетчатки не отмечено. Гистологическое исследование не выявило структурных изменений сетчатки и других внутриглазных структур.

Выводы: в эксперименте *in vivo* доказано, что разработанный имплантат является инертной, биосовместимой интраокулярной системой доставки лекарственных веществ и не оказывает токсического влияния на структуры глазного яблока кролика.

Ключевые слова: имплантат, лекарственное вещество, биodeградируемый полимер, дексаметазон.

Experimental study to investigate the safety of new intraocular bio-degradable implant for drug delivery to the posterior segment of an eye

A.A. Temnov¹, Yu.A. Belyy², S.V. Novikov³, A.V. Shatskikh⁴, S.V. Kolesnik⁵, A.I. Kolesnik⁵

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of Moscow Healthcare Department, Moscow

² «The Interbranch Scientific-Technical Complex «Eye microsurgery»
named after acad. S.N. Fedorov» of the Ministry of Health of Russia, Kaluga

³ LLC «Research and experimental production «Eye microsurgery»», Moscow

⁴ Laboratory of pathological anatomy and histology of the eye «The Interbranch Scientific-Technical Complex
«Eye microsurgery» named after acad. S.N. Fedorov» of the Ministry of Health of Russia, Moscow

⁵ «The Interbranch Scientific-Technical Complex «Eye microsurgery»
named after acad. S.N. Fedorov» of the Ministry of Health of Russia, Moscow

Purpose: to prove the safety of dexamethasone-free and dexamethasone-loaded intraocular implants in the experiment *in vivo*.

Materials and methods. The study included 60 Chinchilla rabbits (120 eyes). In the first series of animals, dexamethasone-free implants were inserted into the anterior chamber of the eye in the rabbits of the 1st group, and into the vitreous cavity in the rabbits of the 2nd group. In the second series, dexamethasone-containing implants were inserted into the anterior chamber of the eye in the rabbits of the 3rd group, and into the vitreous cavity in the rabbits of the 4th group. The intraocular structures were evaluated by ophthalmologic examinations: slit lamp biomicroscopy, fundus photographic images, electroretinography (ERG) performed before the implantation and in dynamics. In the same time period, the animals were withdrawn from the experiment, the eyes enucleated, and morphological studies performed.

Results. Being inserted into the anterior chamber of the eyes in the rabbits of the 1st and 3rd group, the implants settled on a surface of an iris, occupied the position in the anterior chamber bottom. The implants were resorbed within 31–33 days. Throughout the whole study period, no intraocular structure abnormalities were identified by the slit lamp biomicroscopy in the rabbits of the 1st and 3rd groups. Morphological studies of the eyes demonstrated no structural abnormalities in the cornea, iris, or the ciliary body, either. While studying the effects of dexamethasone-free and dexamethasone-containing implants on the posterior structural segments of the eyes in the rabbits of the 2nd and 4th groups immediately after intravitreal implantation, the implants were identified positioned in the anterior third of the vitreous of a rabbit eye. Their gradual resorption took the whole study period. Implants were not identifiable any more in the vitreous body at day 35. No evident abnormalities were seen in the structures of the eye anterior segments, vitreous body, or retina throughout the study period. Histological examination showed no abnormalities of the retinal or other intraocular structures.

Conclusions: in the experimental study *in vivo*, the developed implant has proved to be an inert, biocompatible intraocular system for drug delivery and posing no toxic effects on eyeball structures of a rabbit.

Keywords: implant, drug, biodegradable polymer, dexametasone.

На сегодняшний день врачи клинической практики располагают значительным арсеналом средств для лечения различных офтальмологических заболеваний. Цель доставки лекарственных веществ (ЛВ) к поврежденным тканям состоит в создании и поддержании терапевтической концентрации препарата в течение достаточного количества времени. Однако наличие гистогематических барьеров препятствует поступлению ЛВ к очагу поражения в достаточной концентрации в течение необходимого срока, что снижает эффективность лечения. Следовательно, поиск новых способов доставки ЛВ в область заднего сегмента глаза имеет большое практическое значение.

По мнению ряда отечественных и зарубежных исследователей, предпочтительной при лечении заболеваний сетчатки, сосудистой оболочки и зрительного нерва является «адресная» доставка ЛВ [1–3]. Это дает возможность снизить дозу вводимого препарата и минимизировать его воздействие на другие ткани [4, 5]. Введение веществ в полость стекловидного тела (СТ) позволяет поддерживать концентрацию препарата в течение более длительного времени по сравнению с другими путями доставки [6–8]. Кроме того, интравитреальное введение снижает возможные побочные системные эффекты ввиду меньшей дозы и количества вещества, которое выводится из глаза и попадает в системный кровоток.

В настоящее время одним из наиболее актуальных направлений в офтальмологии является разработка микроинвазивных систем доставки ЛВ, которые будут способны доставлять препараты к патологическому очагу, преодолевая анатомо-физиологические барьеры. Все существующие системы для интравитреальной доставки ЛВ можно объединить в две группы: недеградируемые имплантаты и биодеградируемые имплантаты [9, 10]. Следует отметить, что основным недостатком всех недеградируемых систем является необходимость их последующего удаления, что повышает риск развития послеоперационных осложнений [11–15]. Биодеградируемые имплантаты, в отличие от недеградируемых, с течением времени подвергаются полной абсорбции в витреальной полости и не требуют их последующего удаления, что значительно снижает риск развития послеоперационных осложнений [16–20].

По данным литературы, при введении систем дозированной подачи препаратов могут возникать такие осложнения, как: развитие катаракты, стойкая некомпенсируемая гипертензия, отслой-

ка сетчатки, отслойка сосудистой оболочки, временное понижение остроты зрения, кровоизлияние в витреальную полость и др. [20–22].

В связи с вышеизложенным представляются перспективными разработка и исследование отечественного имплантата в качестве носителя ЛВ; назревает необходимость изучения его свойств, способности имплантата обеспечивать контролируемое высвобождение ЛВ с целью создания дозированной концентрации препарата в витреальной полости и снижения риска развития различных осложнений [4, 6].

Совместно с ООО НЭП "Микрохирургия глаза" был разработан интравитреальный биодеградируемый имплантат для доставки ЛВ к структурам заднего сегмента глазного яблока на основе молочной кислоты, поливинилпирролидона и гликозаминогликанов трубчатой формы, длиной 4,0 мм, диаметром 0,3 мм для имплантации в витреальную полость с помощью инструментов 27 gauge (рис. 1). Данное устройство может быть насыщено различными ЛВ, включая дексаметазон.

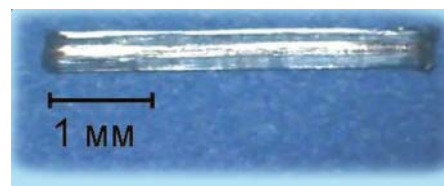


Рис. 1. Биодеградируемый многослойный имплантат ООО НЭП "Микрохирургия глаза"

В лабораторных условиях выполняли насыщение экспериментального образца дексаметазоном в дозе 300 мкг. При этом чередовали насыщенные и ненасыщенные ЛВ слои для предотвращения избыточного выделения действующего вещества. Путем варьирования количеством поперечных швов был разработан имплантат, предусматривающий следующий профиль растворения слоев: насыщенный слой – 3 суток, ненасыщенный – 1 сутки. Для определения профиля высвобождения дексаметазона из разработанного насыщенного имплантата в эксперименте *in vitro* проводили спектрофотометрию (спектрофотометр Lambda EZ 201, Perkin Elmer Corporation, США) в ультрафиолетовой области спектра электромагнитного излучения с длиной волны, соответствующей максимуму поглощения для дексаметазона ($\lambda_{\max} = 242 \text{ nm}$).

Согласно полученным результатам, профиль высвобождения дексаметазона из имплантата описывается экспоненциальной кривой, ход кото-

рой отражает постепенное увеличение концентрации дексаметазона в течение первых 3 суток с падением концентрации к середине 4-х суток, что соответствует периоду растворения слоя, ненасыщенного ЛВ. Возобновление повышения концентрации лекарственного агента происходит на 5-е сутки и продолжается до 7-х суток, после чего на 8-е сутки вновь отмечается снижение концентрации дексаметазона (рис. 2). В целом данный цикл высвобождения ЛВ повторяется 8 раз. Спустя 31 сутки активный агент высвобождается полностью, при этом биополимерная матрица резорбируется в полном объеме.

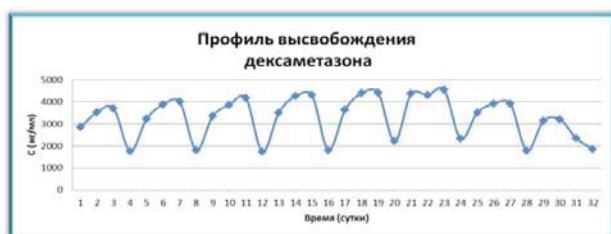


Рис. 2. Профиль высвобождения дексаметазона в течение всего срока наблюдения

После завершения и получения результатов эксперимента *in vitro* было проведено исследование безопасности интраокулярного введения биодеградируемого имплантата в глаза экспериментальных животных.

Цель: клинико-морфологическое обоснование безопасности применения ненасыщенного и насыщенного дексаметазоном имплантатов при интраокулярном введении.

Материал и методы

В работе исследованы образцы ненасыщенных и насыщенных ЛВ (дексаметазон) имплантатов в дозе 300 мкг. Конструкция насыщенного имплантата предусматривает чередование 7 ненасыщенных и 8 насыщенных препаратом слоев таким образом, что первый и последний слои имплантата содержат ЛВ. Дексаметазон распределен в насыщенных слоях в равных количествах. Устройство имеет следующий профиль растворения слоев: насыщенный слой – 3 суток, ненасыщенный – 1 сутки.

Исследование выполнено на базе Калужского филиала ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (директор – д-р мед. наук А.В. Терещенко) под руководством зам. директора по научной работе д-ра мед. наук проф. Ю.А. Белого и заведую-

щего лабораторией клеточных и физико-химических медицинских технологий НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского д-ра мед. наук А.А. Темнова. Работа была проведена на 60 кроликах (120 глаз) породы шиншилла и включала две серии опытов. В первой серии 15 кроликам 1-й группы (15 глаз) ненасыщенный имплантат вводили в переднюю камеру глаза, 15 кроликам 2-й группы (15 глаз) – в витреальную полость. Сравнением служили интактные парные глаза кроликов, а также парные глаза, в витреальную полость которых вводили 0,1 мл физиологического сбалансированного раствора соответственно. Во второй серии выделили 3-ю и 4-ю группы кроликов. Пятнадцати кроликам 3-й группы (15 глаз) насыщенный дексаметазоном имплантат вводили в переднюю камеру глаза, 15 кроликам 4-й группы (15 глаз) – в витреальную полость. Сравнением в 3-й группе служили интактные глаза кроликов. В качестве группы сравнения в 4-й группе были использованы глаза кроликов из 2-й группы первой серии эксперимента, которым в витреальную полость вводили ненасыщенный имплантат.

Всем кроликам в оба глаза за 30 минут до операции для поддержания максимального медикаментозного мидриаза производили инстилляцию в конъюнктивальную полость 1–2 капли 1% раствора тропикамида. В качестве местной анестезии всем кроликам в конъюнктивальную полость инстиллировали 1% раствор алкаина и ретробульбарно вводили 1,0 мл 2% новокаина. Операцию выполняли под внутривенным наркозом (10% гексенал из расчета 10–15 мг/кг массы тела животного). Перед операцией проводили промывание конъюнктивальной полости антисептическим раствором.

Веки фиксировали блефаростатом, глазное яблоко – фиксационным пинцетом, захватывающим лимбальную конъюнктиву. Инъекцию в переднюю камеру выполняли на 3 часах. Производили парацентез роговицы копьевидным ножом 2,0 мм, и с помощью канюли 27 gauge вводили имплантат.

При введении имплантата в полость СТ осуществляли прокол оболочек глазного яблока портом 27 gauge на расстоянии 2 мм от лимба в направлении к экватору в верхненаружном квадранте. Прямую канюлю 27 gauge проводили вглубь СТ параллельно хрусталику, вводили имплантат в верхней трети полости СТ. Затем извлекали порт 27 gauge. После выполнения хирургического вмешательства склеротомическое отверстие герметизировали без наложения шва.

Для оценки состояния внутриглазных структур перед имплантацией и в динамике на 1-е, 7-е, 14-е, 28-е и 35-е сутки наблюдения проводили офтальмологическое обследование, включающее биомикроскопию переднего отрезка глаза на щелевой лампе фирмы «Opton» (Германия), офтальмоскопию с помощью бинокулярного офтальмоскопа фирмы «Heine» (Германия), фоторегистрацию изображений глазного дна с использованием диагностической ретинальной системы «Ret Cam-120» (США) и электроретинографию (ЭРГ) на электродиагностической системе «Томеу» (Япония). ЭРГ проводили животным, которым интравитреально вводили ненасыщенные и насыщенные ЛВ-имплантаты.

После проведения вышеуказанных исследований в те же сроки животных выводили из эксперимента путем воздушной эмболии, глаза энуклеировали и выполняли морфологические исследования.

Результаты

После введения имплантатов в переднюю камеру глаза кроликам 1-й и 3-й группы они оседали на поверхности радужной оболочки. В 1-е сутки имплантаты занимали положение в нижней части передней камеры и свободно перемещались при движении глазных яблок (рис. 3). Резорбция имплантатов в передней камере происходила в течение 31–33 суток. При офтальмоскопическом исследовании глазных яблок 1-й и 3-й опытной групп на всем протяжении эксперимента видимых изменений поверхности имплантатов обнаружено не было. В течение всего срока наблюдения отмечали постепенное уменьшение длины имплантатов и сглаженность их краев. На 28-е сутки имплантаты имели овальную форму, были значительно уменьшены в размере – более чем на 2/3 от исходной длины (рис. 4). К 33-м суткам имплантатов в передней камере глаза обнаружено не было.

В одном из 15 глаз 1-й группы на 7-е сутки отмечали фиксацию края имплантата к поверхности радужной оболочки у зрачкового края. Имплантат находился в нижней части передней камеры, при движении глазного яблока не смещался (рис. 5). Каких-либо воспалительных изменений внутриглазных структур, отложения фибрина, изменения структуры, цвета имплантата выявлено не было. В процессе динамического наблюдения резорбции данного имплантата отмечали его постепенное уменьшение в размерах с

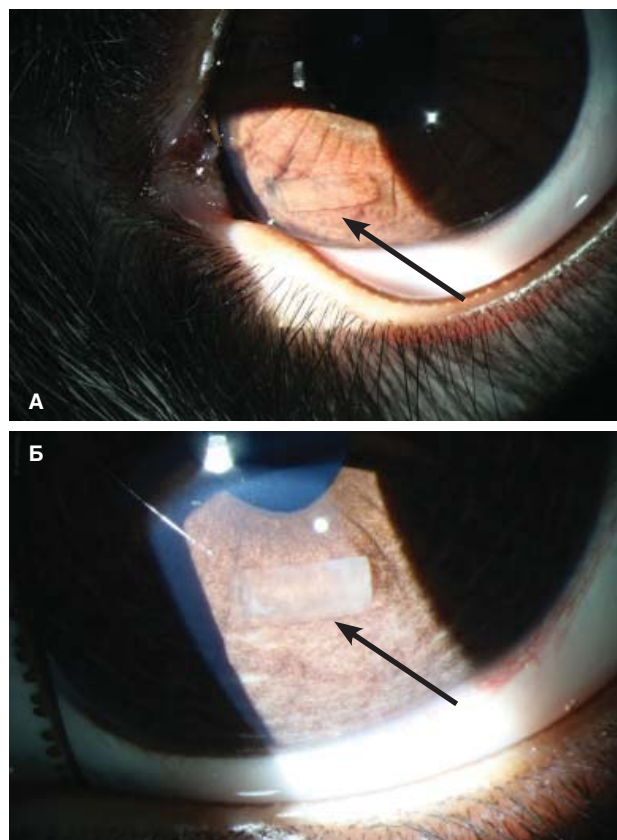


Рис. 3. Ненасыщенный (А) и насыщенный (Б) имплантаты (указаны стрелками) в передней камере глаза кролика в 1-е сутки

сохранением фиксации к поверхности радужки. На 21-е сутки принято решение о выведении данного кролика из эксперимента с целью морфологического исследования структур переднего сегмента глаза кролика и места фиксации имплантата.

При биомикроскопии всех глаз кроликов 1-й и 3-й опытной, а также 1-й и 3-й групп сравнения в течение всего периода наблюдения отмечали прозрачность роговицы и влаги передней камеры, передняя камера была средней глубины, сохранялась живая реакция зрачка на свет, цвет и структура радужной оболочки не были изменены. На протяжении всего периода наблюдения хрусталик оставался прозрачным, глубже лежащие среды и структуры глазного дна были без видимых патологических изменений. Ни в одном глазу 1-й группы не было выявлено воспалительной реакции и каких-либо изменений структур переднего отрезка глаза (гиперемия конъюнктивы, преципитаты роговицы, гипопион, гифема,

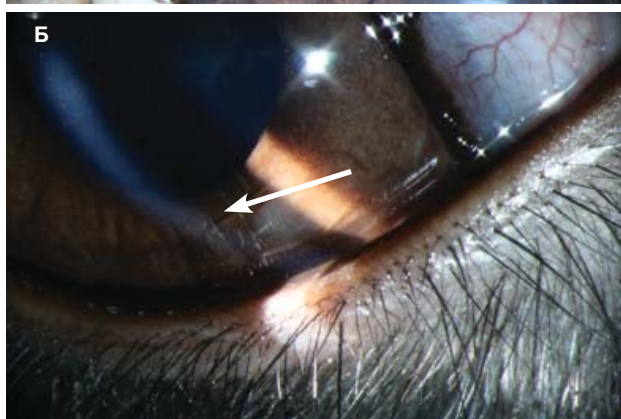
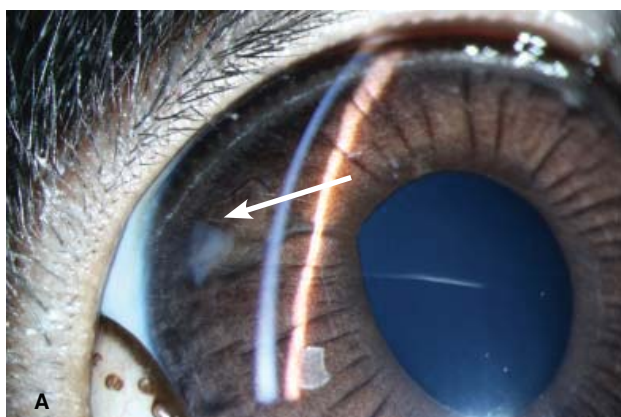


Рис. 4. Ненасыщенный (А) и насыщенный (Б) имплантаты (указаны стрелками) в передней камере глаза кролика на 28-е сутки



Рис. 5. Фиксация ненасыщенного имплантата к поверхности радужки

катаракта, изменение формы зрачка и др.) за время всего периода наблюдения.

Морфологические исследования глаз 1-й, 3-й опытных групп и групп сравнения на протяжении всего эксперимента не выявили изменений структуры роговицы, радужки и цилиарного тела (рис. 6). При гистологическом исследовании глаз-

ного яблока кролика с фиксированным имплантатом на 21-е сутки обнаружены срез имплантата с его адгезией к радужке и неполная биодеструкция имплантата. В зоне контакта имела место локальная реактивная воспалительная инфильтрация радужки. При этом каких-либо патоморфологических изменений других структур переднего сегмента выявлено не было (рис. 7).

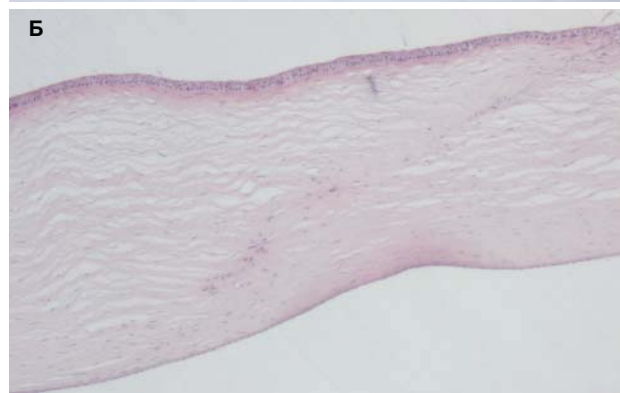
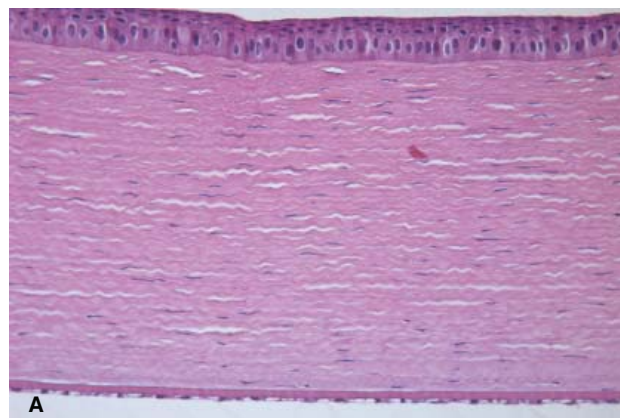


Рис. 6. Роговица на 7-е сутки после введения ненасыщенного (А) и насыщенного (Б) имплантатов в переднюю камеру глазных яблок кроликов (окраска гематоксилином и эозином; ув. А – х 100)

При исследовании влияния ненасыщенного и насыщенного дексаметазоном имплантатов на структуры заднего сегмента глаз кроликов во 2-й и 4-й группах сразу после интравитреального введения имплантаты определялись в передней трети СТ глаза кролика (рис. 8). На протяжении всего периода наблюдения происходила постепенная резорбция имплантатов в витреальной полости. На 28-е сутки в витреальной полости глаз кроликов обеих опытных групп были обнаружены имплантаты округлой формы (рис. 9). Они занимали положение преимущественно в средних и нижних отделах СТ. На 35-е сутки имплантатов в СТ выявлено не было.

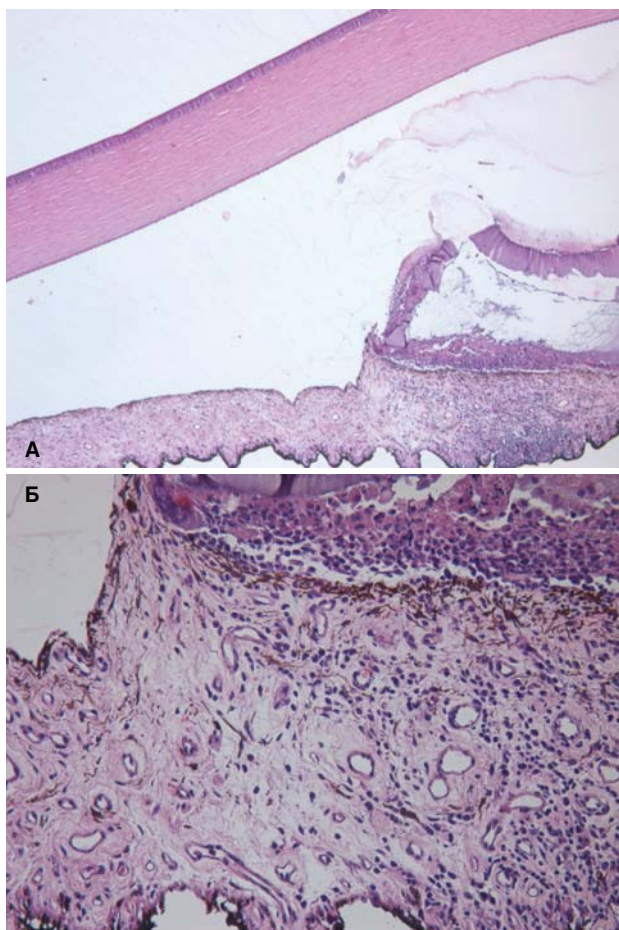


Рис. 7. Имплантат (указан стрелкой) в передней камере глаза кролика на 21-е сутки. Неполная биодеструкция имплантата (А), локальная реактивная воспалительная инфильтрация радужки в месте контакта (А, Б), интактность других структур передней камеры (окраска гематоксилином и зозином; ув. А – $\times 50$; Б – $\times 200$)

Биомикроскопически в глазах сравнения, 2-й и 4-й опытных группах и группах сравнения в первые сутки после интравитреального введения отмечали локальный отек конъюнктивы, незначительную смешанную инъекцию сосудов глазного яблока в месте склерального прокола, полностью проходившую на 3-и сутки. В течение всего периода наблюдения видимых изменений структур переднего отрезка глаза, СТ и сетчатки отмечено не было. Изменения показателей ЭРГ в опытных группах соответствовали таковым в группах сравнения, что свидетельствовало о незначительной реакции глаза на интравитреальное введение ненасыщенного и насыщенного дексаметазоном имплантатов. Через 1 месяц после введения имплантатов показатели биоэлектрической активности соответствовали нормальным значениям.

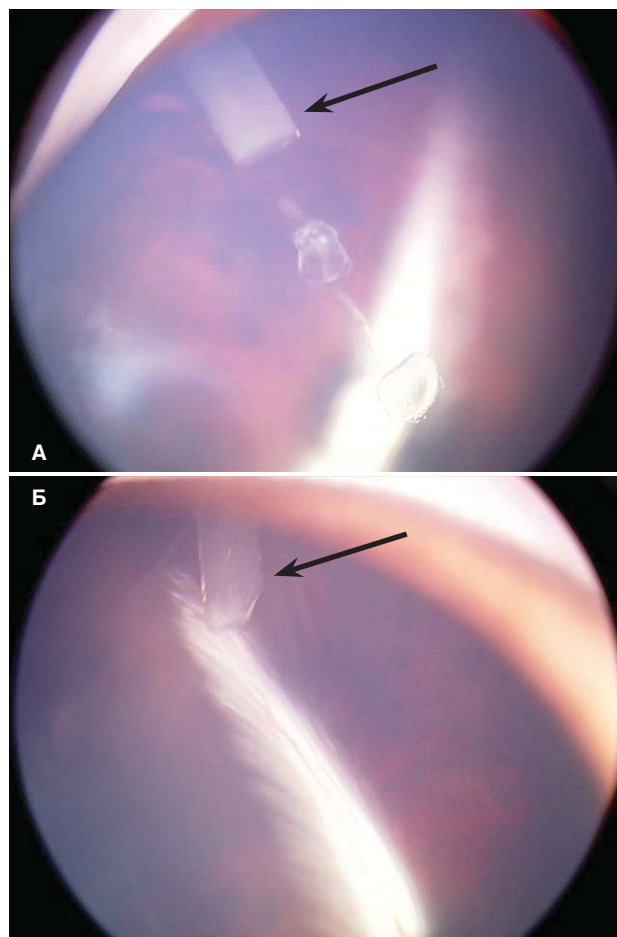


Рис. 8. Ненасыщенный (А) и насыщенный (Б) имплантаты (указаны стрелками) в стекловидном теле глаза кролика в 1-е сутки

Согласно результатам гистологического исследования в глазах с интравитреальным введением имплантатов, структурных изменений и пролиферативных процессов со стороны сетчатки и других внутриглазных структур не отмечено (рис. 10).

Выводы

В эксперименте *in vivo* доказано, что разработанный имплантат является инертной, биосовместимой интраокулярной системой доставки ЛВ и не оказывает токсического влияния на структуры глазного яблока кролика. Имплантат может быть использован в качестве носителя (резервуара) ЛВ. При этом заключение ЛВ в данную систему доставки обеспечивает интактность терапевтического агента до взаимодействия с пораженной тканью. Это позволяет осуществлять про-

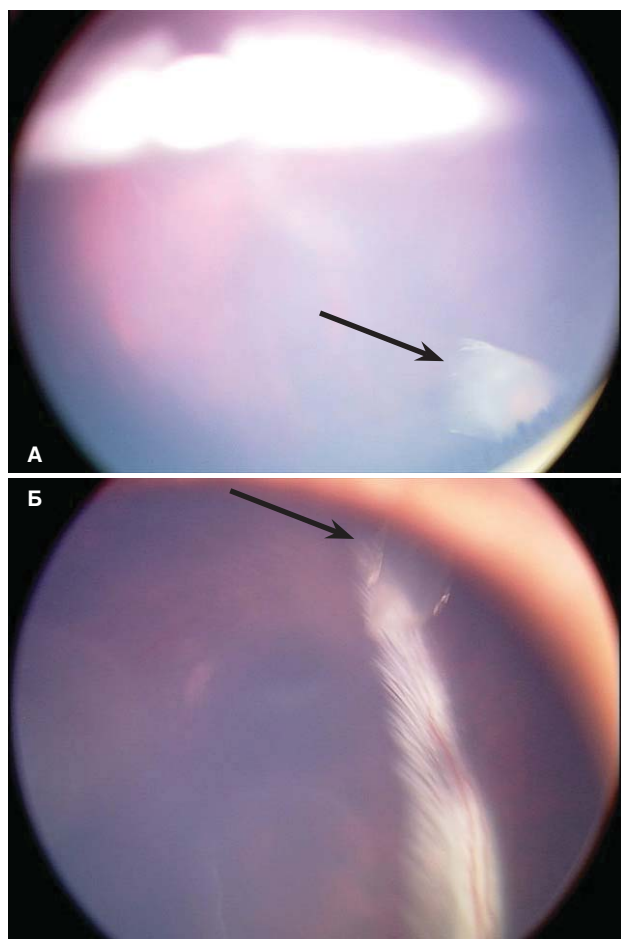


Рис. 9. Ненасыщенный (А) и насыщенный (Б) имплантаты (указаны стрелками) в стекловидном теле глаза кролика на 28-е сутки

лонгированное высвобождение лекарственного агента в необходимой дозе без превышения его терапевтической концентрации, что подтверждено в экспериментальном исследовании безопасности интраокулярного введения имплантатов. Данные результаты дают возможность предложить использовать разработанный биорезорбируемый имплантат для доставки препаратов к структурам заднего сегмента глазного яблока и перейти к этапу клинического исследования.

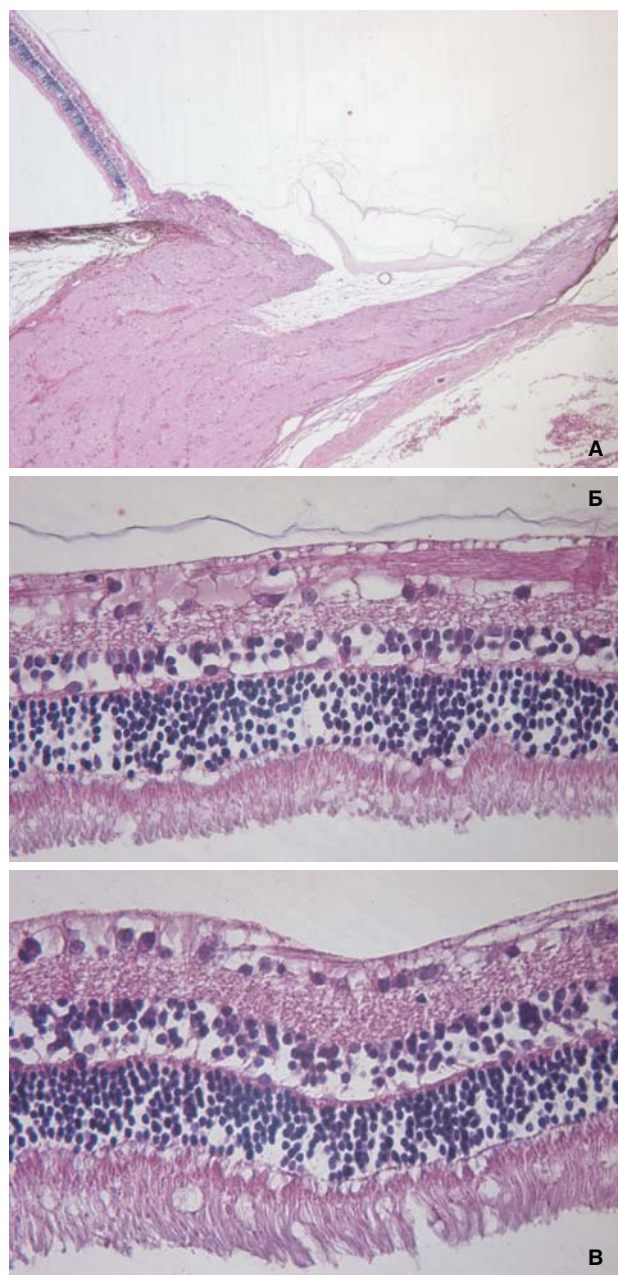


Рис. 10. Структуры заднего сегмента глаза кролика на 28-е сутки. Отсутствие изменений в диске зрительного нерва и центральных сосудах сетчатки (А), отсутствие деструктивно-воспалительных явлений в сетчатке после введения ненасыщенного имплантата (Б), после введения насыщенного имплантата (В)

Литература

1. Нестеров, А.П. Новый метод введения лекарственных препаратов в задний отдел тенонова пространства / А.П. Нестеров, С.Н. Басинский // Вестник офтальмологии. – 1991. – № 5. – С. 49–51.
2. Recent perspectives in ocular drug delivery / R. Gaudana, J. Jwala, S.H. Boddu, A.K. Mitra // Pharm. Res. – 2009. – Vol. 26, N. 5. – P. 1197–1216.
3. Jaff, G.J. Intraocular drug delivery / G.J. Jaffe, P. Ashton, P.A. Pearson. – New York: Taylor & Francis Group, 2006. – P. 1–8.
4. Edelhauser, H.F. Drug delivery to posterior intraocular tissues: third annual ARVO [Pfizer ophthalmics research institute conference] / H.F. Edelhauser, J.H. Boatright, J.M. Nickerson // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2008. – Vol. 49, N. 11. – P. 4712–4720.
5. Ghate, D. Ocular drug delivery / D. Ghate, H.F. Edelhauser // Expert Opin. Drug. Deliv. – 2006. – Vol. 3. – P. 275–287.
6. Drug delivery to the posterior segment of the eye / N. Fischer, R. Narayanan, A. Loewenstein, B.D. Kuppermann // Eur. J. Ophthalmol. – 2010. – Vol. 21. – Suppl. 6. – P. 20–26.
7. Frederici, T.J. Intravitreal injections: AAO's Focal Points / T.J. Frederici // Clinical Modules for Ophthalmologists. – 2009. – Vol. 27, N. 8, module 2. – P. 1–12.
8. Urtti, A. Challenges and obstacles of ocular pharmacokinetics and drug delivery / A. Urtti // Adv. Drug Deliv. Rev. – 2006. – Vol. 58, N. 11. – P. 1131–1135.
9. Хоружая, Т.Г. Транспортные терапевтические системы доставки лекарственных веществ / Т.Г. Хоружая. – Томск, 2000. – 48 с.
10. Хлусов, И.А. Принципы создания и функционирования систем доставки лекарственных средств: Учеб. пособие / И.А. Хлусов, В.С. Чучалин, Т.Г. Хоружая. – Томск: Изд-во Томск. политех. ун-та, 2008. – 81с.
11. Del Amo, E.M. Current and future ophthalmic drug delivery systems. A shift to the posterior segment / E.M. Del Amo, A. Urtti // Drug Discov. Today. – 2008. – Vol. 13, N. 3–4. – P. 135–143.
12. Fluocinolone acetonide sustained drug delivery device to treat severe uveitis / G.J. Jaffe, J. Ben-Nun, H. Guo [et al.] // Ophthalmology. – 2000. – Vol. 107, N. 11. – P. 2024–2033.
13. Fluocinolone acetonide implant (retisert) for noninfectious posterior uveitis. Thirty-four-week results of a multicenter randomized clinical study / G.J. Jaffe, D. Martin, D. Callanan [et al.] // Ophthalmology. – 2006. – Vol. 113, N. 6. – P. 1020–1027.
14. Complications after implantation of intraocular devices with cytomegalovirus retinitis / H.O. Guembel, S. Krieglsteiner, C. Rosenkranz [et al.] // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 1999. – Vol. 237, N. 10. – P. 824–829.
15. Ocular drug delivery systems: an overview / A. Patel, K. Cholkar, V. Agrahari, A.K. Mitra // World J. Pharmacol. – 2013. – Vol. 2, N. 2. – P. 47–64.
16. Desai, K.G. Effect of formulation parameters on 2-methoxyestradiol release from injectable cylindrical poly(lactide-coglycolide) implants / K.G. Desai, S.R. Mallery, S.P. Schwendeman // Eur. J. Pharm. Biopharm. – 2008. – Vol. 70, N. 1. – P. 187–198.
17. Ocular delivery of macromolecules / Y.C. Kim, B. Chiang, X. Wu, M.R. Prausnitz // J. Controlled. Release. – 2014. – Vol. 190. – P. 172–181.
18. Biodegradable implants for sustained drug release in the eye / S.S. Lee, P. Hughes, A.D. Ross, M. R. Robinson // Pharm. Res. – 2010. – Vol. 27, N. 10. – P. 2043–2053.
19. Luckachan, G.E. Biodegradable polymers-a review on recent trends and emerging perspectives / G.E. Luckachan, C.K.S. Pillai // J. Polym. Environment. – 2011. – Vol. 19, N. 3. – P. 637–676.
20. Shuwisitkul, D. Biodegradable implants with different drug release profiles [Электронный ресурс]. – Freie Universität Berlin, Germany, 2011. – Режим доступа: http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_000000009580/Duan-grat_thesis_online.pdf
21. Comparison of intravitreal versus posterior sub-Tenon's capsule injection of triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema / J.A. Cardillo, L.A. Melo, R.A. Costa [et al.] // Ophthalmology. – 2005. – Vol. 112, N. 9. – P. 1557–1563.
22. Potential applications of PLGA film-implants in modulating in vitro drug release / M.J. Dorta, A. Santovena, M. Llabré, J.B. Farina // Int. J. Pharm. – 2002. – Vol. 248, N. 1–2. – P. 149–156.

References

1. Nesterov A.P., Basinskiy S.N. Novyy metod vvedeniya lekarstvennykh preparatov v zadniy otdel tenonova prostanstva [A new method for introducing drugs in the posterior section of Tenon's space]. *Vestnik oftal'mologii*. 1991; 5: 49–51. (In Russian).
2. Gaudana R., Jwala J., Boddu S.H., Mitra A.K. Recent perspectives in ocular drug delivery. *Pharm. Res.* 2009; 26 (5): 1197–1216.
3. Jaff G.J., Ashton P., Pearson P.A. Intraocular drug delivery. New York: Taylor & Francis Group Publ., 2006. 1–8.
4. Edelhauser H.F., Boatright J.H., Nickerson J.M. Drug delivery to posterior intraocular tissues: third annual ARVO [Pfizer ophthalmics research institute conference]. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008; 49 (11): 4712–4720.
5. Ghate D., Edelhauser H.F. Ocular drug delivery. *Expert Opin. Drug. Deliv.* 2006; 3: 275–287.
6. Fischer N., Narayanan R., Loewenstein A., Kuppermann B.D. Drug delivery to the posterior segment of the eye. *Eur. J. Ophthalmol.* 2010; 21 Suppl. 6: 20–26.
7. Frederici T.J. Intravitreal injections: AAO's Focal Points. *Clinical Modules for Ophthalmologists*. 2009; 27 (8) module 2: 1–12.
8. Urtti A. Challenges and obstacles of ocular pharmacokinetics and drug delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2006; 58 (11): 1131–1135.
9. Khoruzhaya T.G. Transportnye terapevticheskie sistemy dostavki lekarstvennykh veshchestv [Transportation therapeutic drug delivery systems]. Tomsk, 2000. 48 p. (In Russian).
10. Khlusov I.A., Chuchalin V.S., Khoruzhaya T.G. *Printsipy sozdaniya i funktsionirovaniya sistem dostavki lekarstvennykh sredstv: ucheb. posobie* [Principles for the establishment and operation of drug delivery systems: the manual]. Tomsk: Izd-vo Tomsk. politekh. un-ta, 2008. 81 p. (In Russian).
11. Del Amo E.M., Urtti A. Current and future ophthalmic drug delivery systems. A shift to the posterior segment. *Drug Discov. Today*. 2008; 13 (3–4): 135–143.
12. Jaffe G.J., Ben-Nun J., Guo H., et al. Fluocinolone acetonide sustained drug delivery devine to treat severe uveitis. *Ophthalmology*. 2000; 107 (11): 2024–2033.
13. Jaffe G.J., Martin D., Callanan D., et al. Fluocinolone acetonide implant (retisert) for noninfectious posterior uveitis. Thirty-four-week results of a multicenter randomized clinical study. *Ophthalmology*. 2006; 113 (6): 1020–1027.
14. Guembel H.O., Krieglsteiner S., Rosenkranz C., et al. Complications after implantation of intraocular devices with cytomegalovirus retinitis. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1999; 237 (10): 824–829.
15. Patel A., Cholkar K., Agrahari V., Mitra A.K. Ocular drug delivery systems: an overview. *World J. Pharmacol.* 2013; 2 (2): 47–64.
16. Desai K.G., Mallery S.R., Schwendeman S.P. Effect of formulation parameters on 2-methoxyestradiol release from injectable cylindrical poly(lactide-coglycolide) implants. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2008; 70 (1): 187–198.
17. Kim Y.C., Chiang B., Wu X., Prausnitz M.R. Ocular delivery of macromolecules. *J. Controlled. Release*. 2014; 190: 172–181.
18. Lee S.S., Hughes P., Ross A.D., Robinson M.R. Biodegradable implants for sustained drug release in the eye. *Pharm. Res.* 2010; 27 (10): 2043–2053.
19. Luckachan G.E., Pillai C.K.S. Biodegradable polymers-a review on recent trends and emerging perspectives. *J. Polym. Environment*. 2011; 19 (3): 637–676.
20. Shuwisitkul D. Biodegradable implants with different drug release profiles. Freie Universität Berlin, Germany, 2011. Available at: http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_000000009580/Duangrat_thesis_online.pdf
21. Cardillo J.A., Melo L.A., Costa R.A., et al. Comparison of intravitreal versus posterior sub-Tenon's capsule injection of triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2005; 112 (9): 1557–1563.
22. Dorta M.J., Santovena A., Llabré M., Farina J.B. Potential applications of PLGA film-implants in modulating in vitro drug release. *Int. J. Pharm.* 2002; 248 (1–2): 149–156.