



Oküler İlaç Taşıyıcı Sistemlerde Güncel Yaklaşımlar

Current Approaches in Ocular Drug Delivery Systems

 Ayça GÜNGÖR^a,
 Ayşegül KARATAŞ^b

^aFarmasötik Teknoloji AD,
Bülent Ecevit Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi,
Zonguldak, TÜRKİYE
^bFarmasötik Teknoloji AD,
Ankara Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi,
Ankara, TÜRKİYE

Received: 01.03.2019
Received in revised form: 03.05.2019
Accepted: 20.05.2019
Available online: 21.05.2019

Correspondence:
Ayşegül KARATAŞ
Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Teknoloji AD, Ankara
TÜRKİYE/TURKEY
akaratas@pharmacy.ankara.edu.tr

ÖZET Göz anatomik olarak ön ve arka segmentlere ayrılmıştır. Kendine has anatomik, biyokimyasal, fizyolojik özellikleri nedeni ile yabancı moleküllere ve ilaç uygulamalarına karşı çok korunağıdır. Göze ilaç taşınması kornea, konjonktiva gibi bariyerlerle sınırlandırılmaktadır. Göze uygulanan moleküllerde temel hedefler, bariyerleri etkin biçimde aşılır iken, ilaçların göz dokularında çözünürlüğünün artırılmasıdır. İlacın gözde kalış süresini uzatmak ve biyoyararlanımını artırmak amacıyla konvansiyonel dozaj formlarından farklı olarak oküler ilaç taşıyıcı sistemler geliştirilmiştir; ayrıca punktum tıkaçı sistemleri, iyontoforez ve gen terapisi gibi güncel yaklaşımlar üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Lipozom, nanopartikül, nanoemülsiyon gibi steril kolloidal sistemler; oküler implant ve oküler insert gibi steril cisimler oküler ilaç taşıyıcı sistemler arasında yer almaktadır. Özellikle diyabetik makuler ödem, glokom, üveit gibi göz rahatsızlıklarının tedavisinde kendilerine özgü avantajları nedeni ile bu ilaç taşıyıcı sistemler ön plana çıkmaktadır. İlaç uygulamalarında başarıyı etkileyen en önemli faktörlerden birkaçı; ilaç yükleme kapasitesi, ilaç salım hızı ve kullanılan polimerin biyoyuymuluğudur. Göze ilaç taşınmasında kullanılan sistemlerin başarısında en önemli faktörlerden biri polimer seçimidir. Günümüzde polimetilmetakrilat, polialkilsilyanoakrilat, polikaprolakton, albumin, jelatin, polilaktik asit, kitosan ve Eudgarid gibi pek çok sentetik ve doğal biyoyumlu polimer göze ilaç taşınmasında kullanılmaktadır. Bu çalışmada; özellikle son yıllarda oküler ilaç taşıyıcı sistemlerle ilgili yapılan araştırmalar üzerinde durularak, bu sistemlerin sınıflandırılması ve henüz sınıflandırma dışı olan daha güncel yaklaşımların verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Oküler ilaç taşıyıcı sistemler; kolloidal oküler sistemler; punktum tıkaçları; gen terapisi; iyontoforez

ABSTRACT The eye is anatomically divided into the anterior and posterior segments. Due to its unique anatomical, biochemical and physiological properties, it is very protected against foreign molecules and drug applications. Drug transport to the eye is limited to barriers such as cornea, conjunctiva. The main objectives of the molecules applied to the eye are to increase the solubility of the drugs in the eye tissues while both barriers are effectively overcome. Different from conventional dosage forms, ocular drug delivery systems have been developed in order to increase the bioavailability of the drug and extend the time of the drug; in addition, current approaches such as punctal plugs, iontophoresis and gene therapy have been studied. Sterile colloidal systems such as liposomes, nanoparticles, nanoemulsions; ocular implant and ocular insert are among the ocular drug delivery systems. These drug delivery systems come to the forefront especially in the treatment of eye disorders such as diabetic macular edema, glaucoma and uveitis. Some of the most important factors affecting success in drug applications are; drug loading capacity, drug release rate and biocompatibility of the polymer used. One of the most important factors in the success of the systems used in drug transport to the eye is the choice of polymer. Nowadays, many synthetic and natural biocompatible polymers such as polymethylmethacrylate, polyalkylcyanoacrylate, polycaprolactone, albumin, gelatin, polylactic acid, chitosan and Eudgarid have been used for drug delivery to the eye. In this study, it is aimed to classify ocular drug delivery systems by focusing on the research related to these systems especially in recent years and to give more current approaches that are not yet classified.

Keywords: Ocular drug delivery systems; colloidal ocular systems; punctal plugs; gene therapy iontophoresis

Oküler hastalıkların tedavisinde en yaygın tedavi yöntemi, gözün cul-de-sac bölgesine topik uygulamadır. Kornea ve konjonktivayı kaplayan preorneal gözyaşı filmi topik olarak uygulanan etken maddeler için aşılması gereken ilk kısımdır. Gözün fizyolojik yapısı ilaçların preorneal alanda kalış süresine ciddi sınır getirmekte (<1 dk) ve bu nedenle damlatma yoluyla uygulanan ilaçların biyoyararlılığı %5'ten küçük olmaktadır. Farklı göz rahatsızlıklarında hedeflenen etkiyi göstermek amacıyla ilaçların korneada ve/veya konjonktivada tutulmaya ya da bu bariyerleri geçerek gözün iç kısımlarına kadar taşınmaya ihtiyaçları bulunmaktadır.¹ Fizyolojik bariyerleri aşmak ve etken maddenin hedef bölgede etkili konsantrasyona ulaşmasını sağlamak üzere yeni oküler taşıyıcı sistemler geliştirilmiştir.

GÖZÜN ANATOMİK YAPISI VE FİZYOLOJİSİ

Göz, geniş anlamda iki bölgeye ayrılarak sınıflandırılabilir. Bunlar: Kornea ile lens arasını kapsayan, gözün üçte biri kadarını oluşturan ön kısım ve lens ile optik sinir arasını kapsayan gözün üçte ikisini oluşturan, camı cismi de içeren arka kısımdır.² Her iki kısım da gözü yabancı maddelerden korumak amacıyla çeşitli biyolojik bariyerlere sahiptir. Ön kısım kornea iris, lens ve göz sıvısını içermektedir. Arka kısım ise camı cisim, retina, damar tabakası ve skleranın arka bölümünden oluşmaktadır.³ Ön kısım etkileyen hastalıklar başlıca glokom, alerjik konjonktivit, ön kısım üveiti ve katarakt olarak söylenebilir. Yaşa bağlı makula dejenerasyonu ve diyabetik retinopati ise gözün arka kısmını etkileyen en yaygın hastalıklardır.⁴

Kornea şeffaftır ve beş katmandan meydana gelmektedir. Bunlar; epitelyum, Bowman membranı, stroma, Descemet membranı ve endotelyum tabakalarıdır. Korneal epitelyum, birbirine sıkı bağlarla bağlanan çok katmanlı kornea epitel hücreleri nedeni ile korneal bariyerin en önemli kısmını oluşturmaktadır. Bu sıkı bağlantılar, özellikle hidrofilik moleküllerin bazı çeşitlerinin oküler geçişini önemli oranda sınırlandırmaktadırlar.

Stroma tabakası hidrofobik moleküllerin oküler geçişini sınırlandıran, büyük oranda yüklenmiş ve düzenli hidrofilik kollajenden oluşmaktadır.³ Epitelyum tabakası hidrofob özelliktedir ve bu tabakada yer alan bazal hücreler sadece mikroorganizmalar için değil, etken maddelerin absorpsiyonu için de bariyer oluşturmaktadırlar. Epitelyumun altında bulunan stroma tabakası %85 su içermektedir ve korneanın %90'ını oluşturmaktadır. Son tabaka endotelyum gözün iç kısmına bakmakta ve epitelyum tabakası gibi stromadan daha fazla lipoidal yapı göstermektedir. Kornea için aktif su pompası görevini görmektedir ve korneanın hidrasyon/dehidrasyon işleminin %75'ini üstlenmiştir.⁵

Gözün açıkta kalan kısmı, preorneal gözyaşı filmi olarak adlandırılan sıvı tabaka ile kaplıdır. Preorneal gözyaşı filmi yüzeysel bir lipit tabaka, ortada tuzları, salgılanan münserleri, proteinleri ve metabolik enzimleri içeren bir sulu tabaka ve iç kısımda başlıca lizozim içeren mukus tabakasından oluşmaktadır.¹ Gözyaşı bezi ile gerçekleşen temel akış kornea üzerinde optik, metabolik ve kayganlık gibi özelliklerin sürdürülebilmesi açısından gereklidir. Çevresel uyarılar ise (kimyasal veya mekanik tahriş, sıcaklık ve ışık vb.) refleks gözyaşına sebep olabilmektedirler. Refleks stimülasyon göz yaşarmasını artırarak yabancı cismin (etken maddeler dahil) gözden çıkarılmasını sağlamaktadır.

Konjonktiva, göz kapaklarının iç bölümünü kaplayan ve göz küresinin ön bölümünü örten ince, şeffaf bir membrandır. Konjonktiva gözyaşı bezinden gelen gözyaşı ile ıslak ve temiz tutulur. Konjonktivada yaklaşık 1,5 milyon Goblet hücresi bulunmaktadır.⁶

OKÜLER İLAÇ ABSORPSİYONU

Oküler yüzey farklı doku bileşenlerinden oluşmaktadır. Tüm bu bileşenler, oküler yüzeyin normal fonksiyonunu yerine getirmesi ve bütünlüğünü koruması için uyumlu bir biçimde çalışmaktadırlar.⁷

Oküler hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaç şekillerinin (damla, jel, merhem vb.) kalınlık-

ları, yaklaşık 10 µm olana kadar prekorneal göz-yaşı filmiyle seyreltilmektedir. Bu filmde göz üzerine damlatılan ilaç moleküllerini önemli ölçüde parçalayan metabolik enzimler mevcuttur.¹ Uygulamayı takiben, prekorneal faktörler ve anatomik bariyerler topikal formülasyonun biyoyararlanımını negatif yönde etkilemektedirler. Prekorneal faktörler ilacın dışarı akması, göz kırpması, gözyaşı devri ve refleks gözyaşı salgılanmasını ifade etmektedir.^{8,9}

Kornea, konjonktiva ve skleranın farklı katmanları etken maddelerin absorpsiyonunda önemli rol oynamaktadırlar. Gözün ön kısmının büyük bölümünü oluşturan kornea, oküler dokuları koruyarak ve dış kaynaklı maddelerin göze girmesini engelleyerek mekanik bariyer oluşturmaktadır. Her bir katmanı farklı polarite özelliğine sahiptir ve etken maddelerin absorpsiyonunda hız sınırlayıcı yapı olarak görev yapmaktadır.⁸ Korneal epitelyal hücreler küçük hidrofilik etken maddelerin oküler dokulara girişini engelleyen yüksek derecede lipofilik yapı göstermektedirler.^{10,11} Stroma tabakası ise hidrofilik özellikte olduğundan, lipofilik etken maddeler için hız sınırlayıcı bariyerdir. Etken maddenin göz sıvısına absorpsiyonu transkorneal difüzyon ile gerçekleşmektedir.¹⁰ Kornea, oküler yüzey mikro çevresinin dengesinin korunmasında da önemli rol oynamaktadır.⁷

Konjonktiva ince, şeffaf, elastik, yüksek oranda damarlanmış bir yapıdır.¹⁰ Konjonktiva yoluyla ilaç girişi, sklera tarafından yüksek oranda geciktirilen sistemik ilaç absorpsiyonuyla ilgilidir. Bunun bir sonucu olarak, iç göze hedeflenen oküler topikal ilaçlar için kornea ana yol olarak kabul edilmektedir. Kornea ile karşılaştırıldığında, konjonktiva yoluyla ilaç absorpsiyonu, sistemik dolaşımda önemli derecede ilaç kaybına neden olan konjonktival kılcal damarlar ve lenf damarları varlığı nedeni ile düşük verimli olarak kabul edilmektedir. Konjonktival epitelyal sıkı bağlantılar hidrofilik moleküllerin pasif difüzyonunu geciktirmektedirler.⁸ Konjonktival ve skleral yol, korneadan çok az absorbe olan büyük molekül ağırlıklı ve hidrofilik moleküller için uygundur. Korneal olmayan yolun, adeziv jeller ve

polimer insertler için en önemli absorpsiyon yolu olduğu belirtilmiştir.

OKÜLER İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLER

Topikal, sistemik ve intraoküler ilaç uygulamaları oftalmik tedavi için üç ana uygulama yolunu oluşturmaktadır. Her birinin kendine göre avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır. Sulu oftalmik formülasyonlar için en çok kabul gören yol topikal ilaç uygulamadır.¹² Konvansiyonel dozaj formları ile oküler ilaç verilisinde temel sorunlardan biri, hastayı rahatsız eden ve refleks gözyaşı akışına sebep olarak biyoyararlanımı düşüren göz irritasyonudur. Uygulanan ilaçlarla ilgili bir diğer sıkıntı ise prekorneal alanda ilacın kalış süresinin kısa olmasından kaynaklı olarak hedef dokuda terapötik miktarın devam ettirilebilmesi için dozlamının sık aralıklarla yapılma gereksinimidir. Damla olarak uygulanan ilaçların nazolakrimal kanal yoluyla hızlı bir şekilde buruna boşalmaları sonucunda sistemik dolaşıma katılmalarıyla, istenmeyen yan etkiler ortaya çıkmaktadır.¹³

Oküler ilaç taşıyıcı sistemler tasarlanırken bahsedilen kısıtlamaların üstesinden gelmek için birçok faktör göz önünde bulundurulmalıdır. Bunlar: Dozlamının doğru yapılması, statik ve dinamik bariyerlerin aşılması oküler biyoyararlanımının artırılması, hasta uyuncunu ve tedavi etkinliğini artırmak amacıyla uzatılmış-hedeflendirilmiş ilaç taşınmasının sağlanmasıdır.¹³ Yeni oküler ilaç taşıyıcı sistemlerle var olan tedavilerin; sınırlı ilaç absorpsiyonu, düşük oküler biyoyararlanım, kısa oküler temas süresi ve yüksek dozlama sıklığı gibi eksik yönlerinin üstesinden gelinmesi hedeflenmektedir.¹⁴ Oküler ilaç taşıyıcı sistemler aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir;

1. Polimer çözeltiler ve jeller
2. Kolloidal sistemler
3. İnsertler
4. İmplantlar

1. POLİMER ÇÖZELTİLER VE JELLER

Prekorneal alanda kalış süresinin uzatılması oküler biyoyararlanımının artırılmasında temel amaçlardan biridir.¹³ İlaçların oküler biyoyararlanımını artır-

mak için, birçok doğal ve sentetik viskozite ajanı hazırlanan ilacın viskozitesini artırmak amacıyla formüle ilave edilmiştir. Böylece drenaj hızını azaltmak ve sonuçta tedavi etkinliğini artırmak amaçlanmıştır.⁶ Mukoadeziv formülasyonlar ve in-situ jelleşen sistemler bu grup altında yer almaktadır.

Mukoadeziv formülasyonlar, mukoadeziv polimerler kullanılarak tasarlanmaktadır. Mukoadeziv polimerler, çeşitli hidrofilik fonksiyonel gruplar taşıyan makromoleküler hidrojel-lerdir.¹⁵ Hiyalüronik asit, poliakrilik asit ve türevleri, kitozan ve karboksimetil selüloz biyoadeziv polimerlerdendir. Mukoadeziv dozaj formunun oküler biyoyararlanımı; polimerin şişme, hidrasyon süresi, molekül ağırlığı ve çapraz bağlanma derecesinden etkilenen biyoadeziv özelliklerine bağlıdır. Musin devri, pH ve hastalık durumu gibi diğer faktörler de biyoadezyonu etkilemektedir.¹⁶

Hiyalüronik asidin sodyum tuzu, düz zincirli polisakkaritten oluşan yüksek molekül ağırlıklı biyolojik polimerdir. Hiyalüronik asit %1'den yüksek konsantrasyonda, intraoküler ameliyat sırasında ön kameranın şeklini korumada, korneanın endotel hücrelerini korumada, vitröz humorun değiştirilmesinde, göz kuruluğu tedavisinde yapay gözyaşı olarak ve çeşitli etken maddelerin kornea yüzeyindeki kalış süresini artırmada kullanılmaktadır. Kitozan, karides ve yengeç gibi Crustacea'lerin kabuklarında doğal olarak bulunan kitinin, deasetilasyonu ile elde edilen yüksek molekül ağırlıklı mukoadeziv katyonik bir polisakkarittir.¹⁷ Glukozamin ve asetilglukozamin birimlerini içeren bir heteropolimer olarak da tanımlanmaktadır.¹⁶ Çözünürlüğü, molekül ağırlığı ve deasetilasyon derecesine bağlıdır.¹⁸ Kitozan polikatonik, biyoyumlu ve biyoparçalanabilir yapısıyla; bunun yanı sıra mukoadeziv ve geçirgenlik artırıcı özellikleriyle mukozal yolla ilaç taşınmasında en umut verici polimerlerden biridir.¹⁶

In-situ jelleşen sistemler, başlangıçta çözelti olarak bulunmaktadırlar ve oküler dokularla temas ettiklerinde çeşitli faktörlere bağımlı olarak jelleş-

mektedirler.¹³ Kornea yüzeyinde faz geçişine sıcaklık, pH ve elektrolit kompozisyonu neden olabilmektedir.¹² Göz damlaları yoluyla göze kolayca uygulanabilir ve gözde uzun süre kalabilirler, ayrıca eşsiz jelasyon özellikleri sayesinde sürekli etki sağlayabilmektedirler.¹³

Göz sıcaklığında (33-34°C) jel hâline dönüşen polimerler ile sürekli etki sağlanabilmektedir. Bunların içersinde Poloxamer F127, sıcaklığa hassas polimerlere örnek teşkil etmektedir. Poloxamer (POE+POP) oda sıcaklığında çözelti halindedir, göze damlatılınca göz sıcaklığında çözelti jele dönüşmekte ve göz ile temas zamanı uzamaktadır.⁵ Aljinik asit, biyoparçalanabilir ve biyoyumlu anyonik bir polisakkarittir. Mukoadeziv özelliği ve lakrimal filmdeki kalsiyum iyonları ile etkileşimini takiben oluşan jel yapısına bağlı olarak ilacın gözde kalış süresini uzatmaktadır.¹⁹

2. KOLLOİDAL SİSTEMLER

Yeni geliştirilen ilaç moleküllerinin yetersiz biyoyararlanımı ve suda çözünürlüklerinin az olması gibi dezavantajlarının üstesinden gelmek amacıyla bu sistemlere ihtiyaç duyulmuştur. Bu taşıyıcı sistemler akut ve kronik toksisiteye neden olmamalı, yeterli ilaç yükleme kapasitesine ve kontrollü salım özelliklerine sahip olmalıdırlar.²⁰ Özellikle enjeksiyon yolu ile göze yerleştirilen sistemlerde sterilizasyon çok önemlidir. Sistemler genellikle aseptik ortamda çalışılarak hazırlanmaktadır. Ancak, mümkün olduğunca son aşamada sterilizasyon tercih edilmektedir.⁵ Biyofarmasötik sınıflandırma sistemi sınıflarından II ve IV'e ait suda az çözünür ajanların çözünürlüğünü artırmak için boyut küçültme en iyi yöntemlerden biridir. Tüm bu gereksinimleri karşılamak amacıyla, kolloidal sistemlerin özellikle nano boyutta olanlarına olan ilgi son yıllarda giderek artmaktadır.²⁰ Lipozomlar, nanopartiküller ve nanoemülsiyonlar kolloidal oküler sistemler içinde sınıflandırılmaktadırlar.

Lipozomlar fosfolipitlerden yapılmış ve büyüklükleri 0,02-3,5 µm arasında değişen veziküllerdir. İlk kez 1980'li yıllarda ilaçların korneal penetrasyonunu artırmak amacıyla değerlendiril-

mişlerdir.¹ Lipozomlar; düşük toksisite, yüksek korneal penetrasyon, yüksek biyouyumluluk, uzatılmış kalış zamanı gibi avantajları sebebiyle umut vadeden oküler ilaç taşıyıcı sistemlerdir. Hazırlanışlarının kolay olması da bu sistemlerin oküler ilaç taşıyıcı olarak tercih edilme sebeplerindedir.²¹ Katyonik lipozomlar, örneğin stearilamin, 1,2-diöleil-3-trimetil amonyum propan (DOTAP)' dan oluşan ya da katyonik polisakkarit kitozan gibi bazı polimerlerle kaplanmış olanlar, oküler yüzeydeki negatif yüklü musinle daha güçlü bir şekilde etkileşmektedir. Bu pozitif yüklü lipozomlar, tedavi etkinliğini geliştirmesinin yanı sıra, korneada kalış süresini uzatır ve ilaçların korneadan geçişini artırmaktadır.¹ Tan ve ark., biyoyararlanımı, prekorneal kalış süresini ve oküler absorpsiyonu artırmak amacıyla timolol maleatın kitozan kaplı lipozom sistemlerini geliştirmişlerdir.²¹ Sistemin in vitro salım sonuçlarına göre, uzatılmış salım profili sağladığı görülmüştür. Yüksek oranda müsün adezyonu sağlanmış ve piyasada bulunan göz damlalarına göre korneal alanda daha uzun kalma süresi elde edilmiştir. İrritan etkisi görülmemiştir. İzlenen maksimum göz içi basıncın göz damlalarıyla elde edilene kıyasla çok daha düşük olduğu görülmüştür; bunun sonucunda göz içi basıncı düşürmede daha etkili oldukları anlaşılmıştır. Glokom tedavisinde suda çözünen timolol maleat etken maddesinin oküler absorpsiyonunun artırılmasında uygun etkili bir sistem olduğu görülmüştür. Kitozan kaplı lipozomların oküler ilaçların taşınmasında gelecek vadedtikleri anlaşılmıştır.

Nanopartiküller, partikül büyüklükleri 1 µm'den küçük kolloidal sistemlerdir. Özellikle 10-100 nm boyutlu olanlar tercih edilmektedir. Nanopartiküller; nanokapsüller ve nanoküreler olmak üzere ikiye ayrılmaktadırlar. Nanoküreler matris yapıdadır. Etken madde yüzeyde adsorbe olabilmekte, partikül içine yüklenebilmekte veya partikül içinde çözünebilmektedir. Nanokapsüller ise genellikle etken maddeyi içeren yağ veya su damlacıklarının polimerik membranla kaplanması sonucu oluşan veziküler sistemlerdir. Nanoküre ve nanokapsüllerin gözde etken madde salım hızları birbirinden farklı bulunmuştur.

Aynı polimerden hazırlanmış olsalar da yapılarının farklılığı dolayısıyla salım hızları farklı olabilmektedir.⁵

Nanopartiküllerde mukoadeziv polimerlerin kullanılması uzatılmış kalış süresi ve ilacın oküler yüzeyde taşınması için potansiyel stratejidir. Yüksek viskoziteleri nedeni ile göze yapışma sağlamakta ve ilacın drenaj hızını azaltmaktadırlar.²² Hibrid nanopartiküller ise oftalmoloji çalışmalarında metalik nanopartiküller ve polimerik maddelerin birleştirilmesiyle hazırlanarak kullanılmaktadırlar. İnsan korneasına in vitro ve tavşan korneasına in vivo olarak gen taşımak amacıyla tasarlanan polietilenimid ve altın nanopartiküllerinin kompozisyonunun etkinliği rapor edilmiştir. Bu formülasyon; düşük toksisite, hızlı geçiş ve yavaş arınma yönünden in vivo olarak tavşan korneasına farklı genlerin iletilmesinde raporlanan ilk hibrid nanopartiküldür. Bu nanopartikülü korneal nanotıp gelişmelerinde üstün aday yapan ise geniş terapötik genlere bağlanabilmesidir.²³

Nanoemülsiyonların y/s tipi olanları 1990'lı yılların başında topikal ilaç taşıyıcı sistemler olarak önerilmiştir. Bu nanoemülsiyonları oluşturan yüzey aktif maddelerin oküler yüzeyle etkileşimde önemli rol oynadıkları bulunmuştur.¹

Örneğin; hegzadesil trimetilamonyum bromid DOTAP ve stearilamin gibi katyonik yüzey aktif maddelerin kullanılmasının korneanın epitelyum tabakası ile elektrostatik etkileşimlerinden dolayı oküler yüzeyde ilacın kalış süresini uzattığı; bunun sonucunda biyoyararlanımı ve tedavi etkinliğini artırdığı görülmüştür. Ayrıca, nanoemülsiyonlar, gözyaşının lipit tabakası ile etkileşebilmekte, konjonktival kesede daha uzun süre kalabilmekte ve sonuç olarak ilaç deposu olarak davranış gösterebilmektedirler.¹

Novasorb teknolojisi, katyonik nanoemülsiyon yaklaşımına dayanmaktadır. Novasorb stratejisi, fizyolojik pH'de kornea ve konjonktiva hücrelerinin, mukus tabakasının glikozaminoglikan kaplanmasının negatif yüklü oluşu üzerine geliştirilmiştir. Pozitif yüklü formülasyon göze uygulandığında elektrostatik etkileşim meydana gelerek, formülasyonun oküler yüzeyde kalış süresi uzamaktadır. Ek

olarak, nano boyutlardaki yağ damlacıkları oküler hücrelerle geniş bir temas alanı oluşturarak absorpsiyonun artmasına olanak sağlamaktadır.²⁴ Aniyonik ve noniyonik yüzey aktif maddelerle karşılaştırıldığında, katyonik yüzey aktif maddeler aralarında en toksik olanlarıdır. Bu yüzden, Novasorb teknolojisini geliştirebilmek için uygun, yeterli katyonik yükü sağlayan, düşük toksisiteye sahip ve mevzuat standartlarına uyan katyonik yüzey aktif maddeyi bulmak gereklidir.²⁴ Seyreltililebilir nanoemülsiyonlar, oküler yapının iç tabakalarına kadar ilaç taşımada yüksek kapasiteye sahip olmaları ve uzatılmış salım gibi sayısız avantajları nedeni ile oftalmolojide potansiyel ilaç taşıyıcı sistemlerdir.²⁵ Yapılan bir çalışmada, glokom tedavisinde kullanılan dorzolamid hidroklorürün uzatılmış etki ve yüksek terapötik etkinlik için oküler nanoemülsiyon şeklinde formüle edilmesi amaçlanmıştır. Farklı yağlar, yüzey etken maddeler ve yardımcı yüzey etken maddeler içeren 36 adet formül hazırlanarak 17 dorzolamid hidroklorür nanoemülsiyon formülasyonu ilaç salım profili ve fizikokimyasal özellikleri açısından değerlendirilmiştir. Bu nanoemülsiyonların kabul edilebilir fizikokimyasal özelliklere sahip oldukları ve yavaş ilaç salımı sağladıkları görülmüştür. Dorzolamid hidroklorür nanoemülsiyonlarının normotansif albino tavşanlar üzerinde yapılan biyolojik değerlendirmeleri sonucunda, bu sistemlerin etken maddenin göz damlalarına ve piyasada bulunan diğer formlarına göre daha yüksek terapötik etkinliğe sahip oldukları, etkinin hızlı başlamasını ve uzatılmış etki sağladıkları görülmüştür. Etken maddenin nanoemülsiyon sistemlerinin kullanılmasının gün içinde kullanım sıklığını azaltacağı, hasta

uyuncunu artıracığı ve glokom tedavisinde daha etkili olacağı sonuçlarına varılmıştır.²⁵

3. İNŞERTLER

İnşertler, şekil ve büyüklüğü göze uygulanmak üzere hazırlanmış katı ve steril cisimlerdir.⁵ Hedef dokularda etkili ilaç konsantrasyonunu uzun süre devam ettirerek kontrollü ve uzatılmış salım sağlayabilmektedirler. Çözünen, parçalanmayan, parçalanmayan ve hidrojel inşertleri hazırlamak için çok farklı teknikler kullanılabilir.²⁶ Alt göz kağıdı içine yerleştirilmektedir ve burada etken maddenin kontrollü salımı uzun süre devam etmektedir. Böylece oküler biyoyararlanım artarak iyi bir tedavi sağlanabilmektedir. İnşertler değişik doğal, yarı sentetik ve sentetik polimerlerden hazırlanmaktadır. Kullanılan polimerler gözde parçalanır veya parçalanmadan kalır ve bu durumda ilaç salımı tamamlanınca inşert gözden çıkartılır. Polimerler gözde irritasyon, toksik etki ve immünojenik reaksiyon yapmamalıdır.⁵ İnşertler hastaya rahatsızlık vermemelidir ve hasta uyuncu sağlanmalıdır. Ocusert® (ALZA Corporation Mountain View, Kaliforniya, ABD) 1974 yılından beri piyasada bulunan, oküler hipertansiyon tedavisinde pilokarpin taşınması için kullanılan başarılı ilk üründür.¹² Ocusert® sistemi ilaç salımı bittikten sonra gözden çıkartılmaktadır. Lacrisert® (Bausch Lomb Rochester, New York, ABD) ise kuru göz hastalığı tedavisinde yapay gözyaşı için kullanılan, etken madde içermeyen bir inşerttir. Hidroksipropil selüloz'den hazırlanmakta ve göz dokusu ile temas edince çözünmektedir. Oküler inşert kullanmanın çeşitli avantajları ve dezavantajları **Tablo 1**'de görülmektedir.

TABLO 1: Oküler inşert kullanmanın avantajları ve dezavantajları.¹²

Avantajları	Dezavantajları
1. Gözde kalış süresini ve biyoyararlanımı artırır	1. Katı cismi göze yerleştirirken fiziksel ve psikolojik engeller ortaya çıkar, yabancı cisim duyarlılığı gelişebilir
2. Kontrollü salım sayesinde uygun dozlama sağlar	2. Gözde hareket etmeleri sonucunda, görme problemleri ortaya çıkabilir
3. Sistemik absorpsiyonları düşüktür	3. Bazı cisimleri yerleştirmek ve çıkartmak çok zor olabilir
4. Uygulama sıklığını azaltır	4. Hasarlanmaları durumunda çok yüksek miktarlarda ilaç salabilirler
5. Koruyucu içermezler ve raf ömürleri daha uzundur	
6. Kombine terapötik yaklaşımlar vardır	

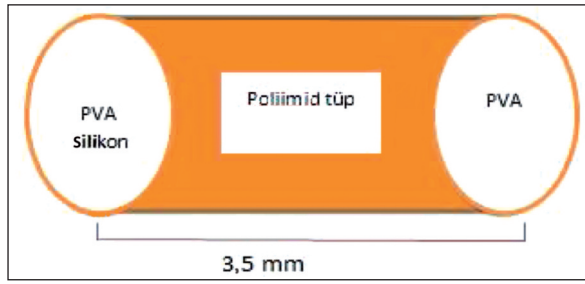
Charoo ve ark., siprofloksasin hidroklorür etken maddesinin rezervuar tipi oküler insertler yoluyla oftalmik iletimi üzerinde çalışmışlardır.²⁶ Oküler insertler sodyum aljinat içeren siprofloksasin hidroklorürün çekirdek (ilaç rezervuarı) olarak Eudragit ve/veya polivinilasetat filmler arasında sıkıştırılmasıyla üretilmişlerdir. İn vitro ve in vivo salım çalışmalarında, oküler insertlerin 120 saat boyunca sıfırıncı derece kinetikle salım sağladıkları görülmüştür. Helios™ (Allergan Dublin, Ireland), göz kapaklarının altına noninvaziv olarak yerleştirilerek göz yüzeyinde birkaç ay boyunca ilaç salımı yapan ilaç yüklü polimerik inserttir. Bimatoprost içeren bu insertin, glokom ve oküler hipertansiyon hastalarında timolol ile karşılaştırmalı olarak yapılan Faz II klinik çalışmaları henüz tamamlanmıştır.¹⁴ Topikal Oftalmik İlaç Taşıyıcı Cihaz (TODDD™) (Amorphex Therapeutics Andover, Massachusetts, ABD), ilaç molekülleri içeren yumuşak elastomerik materyalden hazırlanan oküler inserttir ve birkaç ay boyunca ilaç salması amacıyla noninvaziv olarak göz kapağı altına, sklera üzerine yerleştirilmek üzere tasarlanmıştır.¹⁴ Sistemin fizikokimyasal ve klinik öncesi testleri devam etmektedir. New England Optometri Koleji'nde yapılan insan kliniği çalışmalarında, ilaç içermeyen sistemin bir ay boyunca kesintisiz olarak gözde kalabildiği gösterilmiştir. Bir insan deneye altı ay boyunca timolol verilmesi amacıyla yapılan çalışmada ise TODDD™ sisteminin kesintisiz olarak 180 günden fazla ilaç salımı sağladığı görülmüştür.

4. İMPLANTLAR

İmplantlar, uzun zaman boyunca sürdürülebilir lokalize ilaç salımı yapmak üzere tasarlanmış aletlerdir. Camsı cisme cerrahi bir işlemle yerleştirilmektedirler. İmplantlar; uzatılmış ve lokalize ilaç salımı sağlamaları, istenmeyen etkilere daha az sebep olmaları gibi avantajları nedeni ile intravitreal enjeksiyon yerine tercih edilmektedirler. İmplantlar, hazırlanmalarında kullanılan polimerlere göre biyoparçalanabilir ve biyoparçalanamaz olmak üzere ikiye ayrılmaktadırlar.²⁷ İmplantların insertlerden farkı, göze cerrahi bir işlem ile yerleştirilmeleridir. Gözde kaldığı sürede parçalan-

mayan implantların ilaç salımı sona erince tekrar cerrahi bir işlem ile gözden çıkartılmaları gerekmektedir.

Biyolojik olarak parçalanmayan implantlar, polivinil alkol, etilen vinil asetat, polisülfon kapiler iplik gibi polimerler kullanılarak hazırlanmaktadır. Bu polimerler ile hazırlanan implantlar yaklaşık olarak sıfırıncı derece kinetikle kontrollü salım sağlama avantajına sahip olabilmektedirler. Vitrasert® ve Retisert® Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı ve ticari olarak ulaşılabilir biyoparçalanamaz implantlara örnek olarak gösterilebilmektedir.²⁷ Retisert® (Bausch Lomb Rochester, New York, ABD), kronik üveit tedavisinde 30 aya kadar flusinolon asetonid salımı sağlayan intravitreal implanttır.²⁸ Vitrasert® (EyePoint Pharmaceuticals Watertown, Massachusetts, ABD) gansiklovir etken maddesinin sistemik yan etkilerinden kaçınmak ve uzun süre boyunca lokal etki elde etmek amacıyla hazırlanan intravitreal implanttır. Sitomegalovirüs retinit tedavisinde kullanılmaktadır. Bu implant etilen-vinil asetat ve polivinil alkol kopolimerinden hazırlanmıştır. 4,5 mg gansiklovir içermektedir ve bu etken madde altı-sekiz ay boyunca pasif difüzyon ile salınmaktadır.²⁹ Iluvien® (Alimera Sciences, Inc. Alpharetta, Georgia, ABD) kronik diyabetik maküler ödem tedavisinde intravitreal olarak kullanılan implanttır. İmplant polivinil alkol matrisi içinde 0,19 mg flusinolon asetonid içermektedir. Biyolojik olarak parçalanamayan implant, etken maddenin 36 aya kadar uzatılmış salımı için tasarlanmıştır. 3,5 mm uzunluğunda ve 0,37 mm genişliğindedir. Diyabetik maküler ödem yanı sıra, yaşa bağlı makula dejenerasyonu ve retinal ven tıkanıklığı için de araştırmalar devam etmektedir. Sistemin temsili çizimi Şekil 1'de görülmektedir. I-vation 0,925 mikrogram triamsinolon asetonid içeren titanyum, polivinil alkol ve etilen vinil asetat ile kaplı spiral şekilli uzatılmış salım sağlayan implanttır. İki yıla kadar etken madde salımı sağlayabilmektedir. 0,4 mm uzunluğunda ve 0,21 mm genişliğindedir. Faz I çalışmalarında, 24 aylık sonuçlar, implantın diyabetik maküler ödem tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir. Sistemin Faz 2 çalışmaları da tamamlanmıştır.³⁰



ŞEKİL 1: İluvien implantının temsili şekli (şekil tarafımızca çizilmiştir).
PVA: Polivinil alkol.

Biyoyumlu ve biyoparçalanabilir implantlar son zamanlarda daha dikkat çekmektedir. Uygulamadan sonra uzaklaştırılmaları için cerrahi bir işleme gerek duyulmamaktadır. Polilaktik asit, poliglikolik asit, polilaktik-ko-glikolik asit, polikaprolakton biyoparçalanabilir implantların hazırlanmasında sıklıkla tercih edilen polimerlerdir. Maküler ödem ve göz içi enfeksiyon tedavisinde kullanılmak üzere deksametazon etken maddesinin salımını uzun süre devam ettiren Ozurdex® (Allergan Dublin, Ireland) ve Surodex™ (Oculex Pharmaceuticals Inc ABD) piyasada bulunmaktadır.²⁷ Ozurdex®, etkin maddenin 6 ay boyunca intravitreal salımını sağlayan deksametazon içeren implanttır.²⁸ Verisome™ (EyePoint Pharmaceuticals Watertown, Massachusetts, ABD) uzatılmış salım sağlayan intravitreal olarak enjekte edilebilen ilaç taşıyıcı implante sistemdir. Peptitler, proteinler ve monoklonal antikorlar gibi küçük moleküllerin taşınmasına izin vermektedirler ve sıvı, jel ya da katı olarak formüle edilebilmektedir. Neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonu tedavisinde ranibizumab ile Verisome™ formüle edilmiş ve Faz II klinik çalışmaları sonucu etkili olduğu görülmüştür. Bu ilaç taşıyıcı sistem ile ranibizumab enjeksiyon sıklığının azaltılabileceği gösterilmiştir.³⁰

İmplantların, başlangıç cerrahisinin yüksek maliyetli olması ve istenmeyen bir reaksiyon ortaya çıkması durumunda takip eden bir cerrahi işlem gerçekleştirme zorunluluğu gibi dezavantajları bulunmaktadır.²⁹

GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

1. PUNKTUM TİKAÇLARI (GÖZYAŞI KANALI TİKAÇLARI)

Gözyaşı noktası, alt ve üst göz kapağının iç kısmında yerleşmiştir. Bunların görevi, gözyaşı bezi

tarafında üretilen gözyaşını toplamak ve gözyaşı kanalına akıtmaktır.¹⁴ Punktum tıkaçları alt ya da üst göz kapağındaki küçük açıklıklara (Gözyaşı noktaları) yerleştirilmekte ve buralarda tıkanma sağlamaktadırlar.³¹

1975 yılında Freeman, punktumlarda uzatılmış sürede tıkanma sağlayan punktum tıkaçı sistemini tanımlamıştır.³² Modern punktum tıkaçlarının tasarımında çok fazla modifikasyon yapılsa da; Freeman model tıkaçlar bu sistemlere ilk örnek oluşturmuştur.³³

Punktum tıkaçları üretim materyallerine göre kollajen veya silikon, takıldığı yere göre ise kanaliküler veya punktal olmak üzere sınıflandırılmaktadır.³⁴ Geçici tıkaçlar kollajen, jelatin, polidioksan, hidroksipropilmetilselüloz gibi emilen materyallerden; kalıcı tıkaçlar ise silikon, polimetakrilat polietilen ve N-butil siyanoakrilat gibi materyallerden üretilmişlerdir.³⁵

Özellikle kuru göz hastalarında tedavi amacıyla kullanılan punktum tıkaçlarıyla gözyaşı drenaj sisteminin tıkanması, doğal gözyaşının korunarak lakrimal sistemde kalması sağlanmakla beraber, oküler yüzey için yeterli bir nem ve beslenme kaynağı oluşturulmaktadır. Punktum oklüzyonu, hastanın kendi gözyaşına ilave olarak tedavi amaçlı kullanılan suni gözyaşının da oküler yüzeyde daha uzun süre kalmasını sağlamaktadır. Bu yöntem, sağlıklı bir oküler yüzey elde edilebilmesi açısından oldukça önemlidir.³⁴ Yapılan bir çalışmada, silikon ve kollajen tıkaç uygulaması sonrası lakrimal sintigrafi çekilmiş ve her iki tıkaçın da gözyaşı miktarını belirgin olarak artırdığı izlenmiştir.³⁶ Arıtürk ve ark. tarafından glokom hastaları üzerinde yürütülen çalışmada ise nazolakrimal drenaj sisteminin tıkanıklığının göz damlalarının oküler yüzey ile temas süresini artırarak, ilacın gözyaşındaki konsantrasyonunu ve intraoküler absorpsiyonunu artırdığı izlenmiştir.³⁷

Punktum tıkaçları son zamanlarda gözde uzatılmış ilaç salımı için potansiyel aletler olarak değerlendirilmektedir.¹⁴ Punktum tıkaçlarının oftalmik etken maddelerin verilmesi için kullanımı ameliyat sonrası tedavilerde, glokom gibi kronik göz hastalıklarının tedavisinde yeni bir yaklaşım

oluşturmaktadır. Genellikle ilaç salımının gerçekleştiği baş kısmı hariç olmak üzere, diğer kısımları gözyaşına ve ilaç moleküllerine karşı geçirgen olmayan bir madde ile kaplanmaktadır. İlaç salımı, ilaç moleküllerinin gözyaşına difüzyonu ile kontrol edilmektedir. Kullanılan ilaç çözelti, süspansiyon, mikroemülsiyon, nanopartikül veya lipozom formunda olabilmektedir. Bazı tıkaçlar yerleştirilmeden önce ilaç çözeltisine batırılabilir, ancak bu yaklaşım sınırlı yükleme etkinliği sağlamaktadır. Çoğu punktum tıkaçı yaklaşık 0 derece salım sağlamaktadır.³⁸ Glokom tedavisinde üç aylık süre boyunca latanoprost iletimi sağlayan tıkaçın klinik çalışmaları hâlen devam etmektedir (Evolute®) (Mati Graphics Austin, ABD).

Bunun yanı sıra, tıkaçlar yabancı cisim reaksiyonuna yol açarak hastanın şikâyetlerini artırma, düşüp kaybolma (En sık karşılaşılan komplikasyondur, %50-63), granülasyon dokusu gelişimi, kanalikül içinde migrasyon sonucunda sekonder nazoakrimal tıkanıklık, kanalikül gibi komplikasyonlara sebep olabilmektedirler.³⁹

2. İYONTOFOREZ

İyontoforez, düşük düzeyli elektrik akımı yardımıyla biyolojik membranlar boyunca ilaç taşımak için kullanılan bir metoddur. Doku ve hücrelere düşük absorbe olma yeteneğine sahip ya da hiç absorbe olmayan moleküllerin uygun koşullar altında absorbe olmasını sağlamak amacıyla uygulamaktadır.⁴⁰ İyontoforez, ilk kez transdermal ilaç taşınması için kullanılmıştır, ancak noninvaziv olarak uygulanması nedeni ile oküler ilaç taşınması için de ilgi uyandırmıştır.¹⁴

EyeGate Pharma, oküler iyontoforez uygulaması bir sistem geliştirmiştir. EyeGate® (EyeGate Pharma Waltham, MA, ABD) II Salım Sistemi, üveit tedavisinde oküler dokulara deksametazon fosfat taşımak için kuru göz sendromunda ve katarakt ameliyatı sonrası oluşan oküler inflamasyon tedavisinde kullanılabilir. Bu noninvaziv yöntem tedaviye uyumu artırmaktadır ve topikal uygulamaların diğer yan etkilerini de azaltmaktadır. EyeGate® II Salım Sistemi'nin göze uygulanmak üzere hazırlanması basittir;

hemşire veya diğer sağlık personeller tarafından yapılabilmektedir. Göze ilaç uygulaması yaklaşık olarak her göz için 3 dk sürmektedir. Sistemin hazırlanmasıyla birlikte bu süre her göz için 7 dk'ya bulmaktadır.¹⁴ EyeGate iyontoforez aplikatörü medikal kalitede, yumuşak silikondan göz çevresine uygun olarak hazırlanmaktadır. Aplikatör halka şeklindedir.⁴¹

İyontoforezin temelinde partikülün yüzeyi ve onu çevreleyen sıvı arasındaki yük farkı rol oynamaktadır. Yüklü parçacıkların veya moleküllerin bir matris boyunca hareket ettirilmesi için bir elektrik alan uygulanmaktadır. Elektrik alan yüklü partikül üzerine bir kuvvet uygulanmaktadır. Uygulanan kuvvet yüklü partiküllerin, partikülün yüzey potansiyeli ile orantılı olarak spesifik bir hız ile hareket etmesine neden olmaktadır. Farklı hızlara sahip partiküller elektrik alan içinde belli bir süre sonra farklı alan ve bölümlerde durmaktadırlar.⁴⁰

İyontoforez tekniği; trans-korneal, korneo-skleral ve trans-skleral olmak üzere sınıflandırılabilir. Trans-skleral yol ilaç moleküllerinin gözün arka kısmına iletilmesini sağlamaktadır. Trans-skleral iyontoforez yoluyla akımın pars planaya uygulanması sonucu lens-iris bariyeri baypas edilmiş olmaktadır.⁴⁰ Antibiyotikler, antiviraller, fluoresein, teroidler ve makromolüller bu yöntemle taşınarak geçişleri artırılabilir.⁴²

3. GEN TERAPİSİ

Gen terapisi, en temel anlamıyla genetik materyalin ihtiyaç duyulan proteini üretmek amacıyla hücre içine girmesi olarak tanımlanabilmektedir. Bazı durumlarda fonksiyonu olmayan genleri bloke etmek amacıyla bazı durumlarda ise terapötik amaçlı olarak genetik materyalin hücre içine iletilmesi gerekebilir. Genetik bileşenlerle tedavide umut vadeden bir yaklaşımdır. Ancak, bazı hastalıklar için potansiyel riskleri hâlâ endişe oluşturmaktadır. Güvenlik ve etkinlik verilerini genişletmek için çalışmalar devam etmektedir.⁴³

İdeal gen iletim sistemi, daha az invaziv olarak uygulandıktan sonra, geniş ve etkili biçimde

hedef dokulara ulaşabilmelidir. Kronik hastalıkların tedavisinde gen ekspresyonu hızlı başlamalı, iyileşmeyi sağlamak amacıyla yeterince yüksek düzeye ulaşmalı ve uzun süre devam etmelidir. Ek olarak, vektör iyi tolere edilebilmelidir ve inflamasyon, immün yanıt gibi yan etkilere sebep olmamalıdır. Gen iletiminde viral vektörler sıklıkla kullanılmaktadır; ancak bunların mutajenite, immün yanıt oluşumuna yol açma ve hatta beyin hasarı oluşturma gibi yan etkilerinden dolayı viral olmayan vektörlerin alternatif olarak kullanımı ön plana çıkmıştır. Viral olmayan vektörler daha az immünojeniktir, oküler inflamatuvar yanıtı sebep olmazlar ve geniş çapta üretimleri kolaydır. Ancak ana kısıtlayıcı özellikleri transfeksiyon kapasitelerinin düşük olmasıdır.⁴³ Son yıllarda birçok viral ve viral olmayan vektör aracılı gen transferi oküler hastalıklar için hayvan modellerinde test edilmiştir. Çalışmalar sonucunda, viral sistemlerin hücrelere yüksek etkinlikte genetik materyal taşınmasını sağlayarak sürdürülebilir gen ekspresyonunu devam ettirdikleri görülmüştür.⁴⁴

Contreras-Ruiz ve ark., oküler yüzeye gen iletimi sağlamak için hiyalüronik asit ve kitozan gibi biyoyumlu ve biyoadeziv polisakkaritlerden oluşan nanopartiküller geliştirmişlerdir.⁴⁵ Kitosan nanopartikülleri uzun bir süre boyunca oküler mukozada kalır ve mukozayla etkileşir. Bunun tersine, hiyalüronik asit gözde geniş bir alana yayılan asidik bir mukopolisakkarittir. Hiyalüronik asit, mikropartiküllerin penetrasyonu için kullanılmaktadır. İlk çalışmada, hiyalüronik asit ve kitosan nanopartiküllerinin yüksek miktarda plasmid DNA (pDNA) ile birleşme yeteneğine sahip oldukları, hücrelere girebildikleri ve pDNA iletiminde etkili oldukları görülmüştür. Tavşanlarda bu nanopartiküllerin oküler irritasyon ve rahatsızlığa sebep olmadan, doku morfolojisinde ve fonksiyonlarında önemli bir etki yaratmadan kornea ve konjonktiva epitelyum hücrelerine girdikleri görülmüştür.

SONUÇ

Kornea, konjonktiva gibi fizyolojik bariyerler, gözyaşı drenajı ve göz kırpmaya refleksi gibi fizyolojik faktörler oftalmik etken maddelerin absorpsiyon-

larını sınırlandırmaktadır. Gözyaşı devri salım sistemine ve dozaj formuna bağlı olarak etken maddesi uzaklaştırmaktadır. Ayrıca, yeni geliştirilen ilaç moleküllerinin yetersiz biyoyararlanımları ve suda çözünürlüklerinin az olması gibi dezavantajlarının üstesinden gelmek amacıyla yeni yaklaşımlara ihtiyaç duyulmuştur.

Polimerik çözeltiler ve jeller, kolloidal oküler sistemler, insertler ve implantlar etken maddenin gözle temas süresini uzatarak, uzatılmış salım sağlamaları ve biyoyararlanımı artırmaları yönüyle oküler ilaç taşıyıcı sistemler olarak dikkat çekmektedirler. Uygulama sıklığını azaltmaları ve hasta uyuncunu artırmaları gibi avantajları nedeni ile son zamanlarda bu sistemler tercih sebebi olmaktadır. Punktum tıkaçları ve iyontoforez, son zamanlarda gözde uzatılmış ilaç salımı için potansiyel yöntemler olarak değerlendirilmektedir. Gen terapisi ise özellikle kronik hastalıkların tedavisinde yenilikler getirmektedir. Sonuç olarak; klinik denemeleri yapılan ve yapılmakta olan çok sayıda umut vadeden yeni oküler salım sistemi ve tedavi şekli bulunmaktadır. Bu sistemlerin yakın gelecekte konvansiyonel dozaj formlarının yerini alacakları düşünülmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Ayşegül Karataş; **Tasarım:** Ayşegül Karataş, Ayça Güngör; **Denetleme/Danışmanlık:** Ayşegül Karataş; **Analiz ve/veya Yorum:** Ayşegül Karataş, Ayça Güngör; **Kaynak Taraması:** Ayşegül Karataş, Ayça Güngör; **Makalenin Yazımı:** Ayşegül Karataş, Ayça Güngör; **Eleştirel İnceleme:** Ayşegül Karataş.

KAYNAKLAR

- Reimondez-Troitiño S, Csaba N, Alonso MJ, de La Fuente M. Nanotherapies for the treatment of ocular diseases. *Eur J Pharm Biopharm.* 2015;95(Pt B):279-93. [Crossref] [PubMed]
- Joseph RR, Venkatraman SS. Drug delivery to the eye: what benefits do nanocarriers offer? *Nanomedicine (Lond).* 2017;12(6):683-702. [Crossref] [PubMed]
- Weng Y, Liu J, Jin S, Guo W, Liang X, Hu Z. Nanotechnology-based strategies for treatment of ocular disease. *Acta Pharm Sin B.* 2017;7(3):281-91. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Patel A, Cholkar K, Agrahari V, Mitra AK. Ocular drug delivery systems: an overview. *World J Pharmacol.* 2013;2(2):47-64. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Gürsoy A. [Ocular systems]. *Kontrollü Salım Sistemleri.* No: 1. 1. Baskı. İstanbul: Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını; 2002. p.198-209.
- Ludwig A. The use of mucoadhesive polymers in ocular drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2005;57(11):1595-639. [Crossref] [PubMed]
- Zhang X, Vimalin Jeyalatha M, Qu X, He X, Ou S, Bu J, et al. Dry eye management: targeting the ocular surface microenvironment. *Int J Mol Sci.* 2017;18(7):1398. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Gaudana R, Ananthula HK, Parenky A, Mitra AK. Ocular drug delivery. *AAPS J.* 2010;12(3):348-60. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Ananthula HK, Vaishya RD, Barot M, Mitra AK. Bioavailability. In: Tasman W, Jaeger EA, eds. *Duane's Ophthalmology.* 1st ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p.50-75.
- Cholkar K, Patel SP, Vadlapudi AD, Mitra AK. Novel strategies for anterior segment ocular drug delivery. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2013;29(2):106-23. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Huang HS, Schoenwald RD, Lach JL. Corneal penetration behavior of beta-blocking agents III: in vitro-in vivo correlation. *J Pharm Sci.* 1983;72(11):1279-81. [Crossref] [PubMed]
- Morrison PW, Khutoryanskiy VV. Advances in ophthalmic drug delivery. *Ther Deliv.* 2014;5(12):1297-315. [Crossref] [PubMed]
- Yavuz B, Kompella UB. Ocular drug delivery. In: Whitcup SM, Azar DT, eds. *Pharmacologic Therapy of Ocular Disease.* 1st ed. Gewerbestrasse 11: Springer, Cham; 2016. p.57-93. [Crossref] [PubMed]
- Chen H. Recent developments in ocular drug delivery. *J Drug Target.* 2015;23(7-8):597-604. [Crossref] [PubMed]
- Robinson JR, Mlynek GM. Bioadhesive and phase-change polymers for ocular drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 1995;16(1):45-50. [Crossref]
- Başaran E, Yazan Y. Ocular application of chitosan. *Expert Opin Drug Deliv.* 2012;9(6):701-12. [Crossref] [PubMed]
- Dureja H, Tiwary AK, Gupta S. Simulation of skin permeability in chitosan membranes. *Int J Pharm.* 2001;213(1-2):193-8. [Crossref]
- Singla AK, Chawla M. Chitosan: some pharmaceutical and biological aspects--an update. *J Pharm Pharmacol.* 2001;53(8):1047-67. [Crossref]
- Al-Kinani AA, Zidan G, Elsaid N, Seyfoddin A, Alani AWG, Alany RG. Ophthalmic gels: past, present and future. *Adv Drug Deliv Rev.* 2018;126:113-26. [Crossref] [PubMed]
- Mehner W, Mäder K. Solid lipid nanoparticles: production, characterization and applications. *Adv Drug Deliv Rev.* 2001;47(2):165-96. [Crossref]
- Tan G, Yu S, Pan H, Li J, Liu D, Yuan K, et al. Bioadhesive chitosan-loaded liposomes: a more efficient and higher permeable ocular delivery platform for timolol maleate. *Int J Biol Macromol.* 2017;94(Pt A):355-63. [Crossref] [PubMed]
- Silva MM, Calado R, Marto J, Bettencourt A, Almeida AJ, Gonçalves LMD. Chitosan nanoparticles as a mucoadhesive drug delivery system for ocular administration. *Mar Drugs.* 2017;15(12):370. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Chaurasia SS, Lim RR, Lakshminarayanan R, Mohan RR. Nanomedicine approaches for corneal diseases. *J Funct Biomater.* 2015;6(2):277-98. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Lallemand F, Daull P, Benita S, Buggage R, Garrigue JS. Successfully improving ocular drug delivery using the cationic nanoemulsion, novasorb. *J Drug Deliv.* 2012;2012:604204. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Ammar HO, Salama HA, Ghorab M, Mahmoud AA. Nanoemulsion as a potential ophthalmic delivery system for dorzolamide hydrochloride. *AAPS PharmSciTech.* 2009;10 (3):808-19. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Sultana Y, Jain R, Aqil M, Ali A. Review of ocular drug delivery. *Curr Drug Deliv.* 2006;3(2):207-17. [Crossref] [PubMed]
- Vadlapudi AD, Cholkar K, Dasari SR, Mitra AK. Ocular drug delivery. In: Mitra AK, Kwatra D, Vadlapudi AD, eds. *Drug Delivery.* 1st ed. Burlington MA: Jones & Bartlett Learning; 2015. p.219-63.
- Lavik E, Kuehn MH, Kwon YH. Novel drug delivery systems for glaucoma. *Eye (Lond).* 2011;25(5):578-86. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Kuno N, Fujii S. Biodegradable intraocular therapies for retinal disorders: progress to date. *Drugs Aging.* 2010;27(2):117-34. [Crossref] [PubMed]
- Wang J, Jiang A, Joshi M, Christoforidis J. Drug delivery implants in the treatment of vitreous inflammation. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:780634. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Ervin AM, Wojciechowski R, Schein O. Punctal occlusion for dry eye syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(9):CD006775. [Crossref]
- Freeman JM. The punctum plug: evaluation of a new treatment for the dry eye. *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1975;79(6):OP874-9.
- Baxter SA, Laibson PR. Punctal plugs in the management of dry eyes. *Ocul Surf.* 2004;2(4):255-65. [Crossref]
- Doğru İ, Toklu Y, Saraç Ö, Çakmak HB. [Long term results of punctal plug applied dry eye patients]. *Turkish Journal of Ophthalmology.* 2011;41(4):225-9. [Crossref]
- Bayar SA, Akova YA. [Current treatment methods of dry eye syndrome]. *J Exp Clin Med.* 2012;29(2):58-65.
- Altan-Yaycioglu R, Gencoglu EA, Akova YA, Dursun D, Cengiz F, Akman A. Silicone versus collagen plugs for treating dry eye: results of a prospective randomized trial including lacrimal scintigraphy. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(11):88-93. [Crossref] [PubMed]
- Artürk N, Öge İ, Erkan D, Süllü Y, Şahin M. [The effects of nasolacrimal canal blockage on topical medications for glaucoma]. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol.* 1995;4(4): 292-5.
- Gooch N, Molokhia SA, Condie R, Burr RM, Archer B, Ambati BK, et al. Ocular drug delivery for glaucoma management. *Pharmaceutics.* 2012;4(1):197-211. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Gürdal C. [Interventional therapies in dry eye]. *MN Oftalmoloji.* 2016;23(Suppl 1):25-31.
- Madni A, Rahem MA, Tahir N, Sarfraz M, Jabar A, Rehman M, et al. Non-invasive strategies for targeting the posterior segment of eye. *Int J Pharm.* 2017;530(1-2):326-45. [Crossref] [PubMed]
- Myles ME, Neumann DM, Hill JM. Recent progress in ocular drug delivery for posterior segment disease: emphasis on transscleral iontophoresis. *Adv Drug Deliv Rev.* 2005;57(14):2063-79. [Crossref] [PubMed]
- Eljarrat-Binstock E, Domb AJ. Iontophoresis: a non-invasive ocular drug delivery. *J Control Release.* 2006;110(3):479-89. [Crossref] [PubMed]
- Solinis MÁ, del Pozo-Rodríguez A, Apaolaza PS, Rodríguez-Gascón A. Treatment of ocular disorders by gene therapy. *Eur J Pharm Biopharm.* 2015;95(Pt B):331-42. [Crossref] [PubMed]
- Wan C, Li F, Li H. Gene therapy for ocular diseases mediated by ultrasound and microbubbles (Review). *Mol Med Rep.* 2015;12(4):4803-14. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Contreras-Ruiz L, de la Fuente M, Párraga JE, López-García A, Fernández I, Seijo B, et al. Intracellular trafficking of hyaluronic acid-chitosan oligomer-based nanoparticles in cultured human ocular surface cells. *Mol Vis.* 2011;17:279-90.