

Oküler İlaç Taşıyıcı Sistemler: Geleneksel Derleme

Ocular Drug Delivery Systems: Traditional Review

¹Heybet Kerem POLAT^a, ²Sedat ÜNAL^b, ³Eren AYTEKİN^c, ⁴Sefa GÖZCÜ^d

^aSağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Ankara, Türkiye

^bErciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji ABD, Kayseri, Türkiye

^cHacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji ABD, Ankara, Türkiye

^dErzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi ABD, Erzincan, Türkiye

ÖZET Oküler ilaç uygulamaları, gözün yapısal karmaşıklığı ve savunma mekanizmaları nedeniyle oftalmologlar ve oküler ilaç taşıyıcı sistemler üzerine çalışan bilim insanları için çok zorlu bir alandır. Farklı kornea katmanları, sklera, konjonktival kan akışı, gözyaşı seyreltmesi ve kan retina bariyeri gibi engeller, gözün anterior ve posterior kısımlarına ilaç uygulanması etkinliğini sınırlamaktadır. Konvansiyonel oküler ilaç uygulama şekilleri arasında oküler göz damlası tüketiciler tarafından yaygın olarak tercih edilmektedir. Fakat bu göz damlalarının oküler bariyerlerden emilimi sınırlı olduğu için düşük biyoyararlanıma sahiptir bu sebeple sık uygulama gerektirmektedir. Bu durum ise hasta uyuncunu azaltmaktadır. Ayrıca bazı durumlarda etkin maddenin çözelti şeklinde hazırlanması mümkün olmamaktadır. Bu sebeple yine damla şeklinde kullanılabilen süspansiyon, emülsiyon gibi farklı dozaj şekilleri de geliştirilmeye çalışılmaktadır. Fakat bu tarz formülasyonlar da formülasyona bağlı stabilite ve yüksek viskozite gibi ciddi sıkıntılar barındırmaktadır. Hem gözün yapısal sorunları hem de dozaj şekillerinde istenilen etkilerin elde edilememesi araştırmacıları farklı çalışmalara itmektedir. Bu nedenle bilim insanları, göze ilaç verme potansiyelini ve dolayısıyla tedavi etkinliğini artırmak için çeşitli ilaç taşıyıcı sistemleri tasarlamış ve incelemişlerdir. Nanopartikül, lipozom, mikroemülsiyon, insert ve ilaç yüklü kontakt lens gibi yeni ilaç taşıyıcı sistemler son zamanlarda geleneksel ilaç taşıyıcı sistemlere alternatif olarak araştırılmaktadır. Bu tarz yeni ilaç taşıyıcı sistemler oküler ilaç uygulama açısından umut verici olsa da üstesinden gelinmesi gereken sorunlar da bulunmaktadır. Bu derlemede çeşitli geleneksel ve yeni ilaç taşıyıcı formülasyonlar özetlenmeye çalışılmıştır.

ABSTRACT Ocular drug applications are a challenging area for ophthalmologists and scientists developing drug delivery systems due to the structural and barrier complexity of the eye. Obstacles such as different corneal layers, sclera, conjunctival blood flow, tear dilution, and blood retinal barrier limit the effectiveness of drug administration to the anterior and posterior parts of the eye. Among the conventional ocular drug administration forms, ocular eye drops are widely preferred by patients. However, these eye drops have low bioavailability due to the ocular barrier and therefore require frequent application. This situation reduces patient compliance. In addition, in some cases, it isn't possible to prepare the active substance in solution form. For this reason, different dosage forms such as suspension and emulsion, which can be used in drops form, are also being developed. However, such formulations also have serious problems such as formulation-related stability and high viscosity. Both the structural problems of the eye and the inability to achieve the desired effects in dosage forms push researchers to different studies. For this reason, scientists have designed and studied various drug delivery systems to increase the drug delivery potential to the eye and thus the treatment efficacy. New drug delivery systems such as nanoparticles, liposomes, microemulsions, inserts, and drug-loaded contact lenses have recently been investigated as an alternative to conventional drug delivery systems. Although such new drug delivery systems provide a glimmer of hope for ocular drug delivery, there are still problems to be overcome. In this review, various traditional and new drug delivery formulations have been tried to be summarized.

Anahtar Kelimeler: Göz; göz damlası; oküler ilaç taşıyıcı sistemler

Keywords: Eye; eye drop; ocular drug delivery systems

Göz, insan vücudunda yer alan önemli organlardan biridir. Bir duyu organı olarak, canlıların çevreleri ile iletişim kurmalarını sağlar. Anterior (ön) ve posterior (arka) segment olmak üzere iki kısımdan oluşur. Kornea, iris, lens, konjonktiva, siliyer cisim ve aköz sıvı posterior segmenti oluştururken sklera, retina vitröz sıvı ve optik sinirler posterior kısmı oluşturur (Şekil 1).^{1,2}

Göz çok hassas bir yapıda olduğu için farklı korumaya mekanizmalarına sahiptir ve dış ortamla temas hâlinde olan kısmı göz kütesinin çok az bir kısmını oluşturur, bu kısım bile kirpikler, göz kapakları ve gözyaşı gibi çeşitli koruyucu mekanizmalar ile korunmaktadır. Göz, bu kadar etkin savunma mekanizması ile donatılmış olmasına rağmen çeşitli enfeksiyonlara yatkındır. Bununla beraber, oküler

Correspondence: Heybet Kerem POLAT

Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Ankara, Türkiye

E-mail: kerem_hybt@hotmail.com

Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 18 Oct 2022

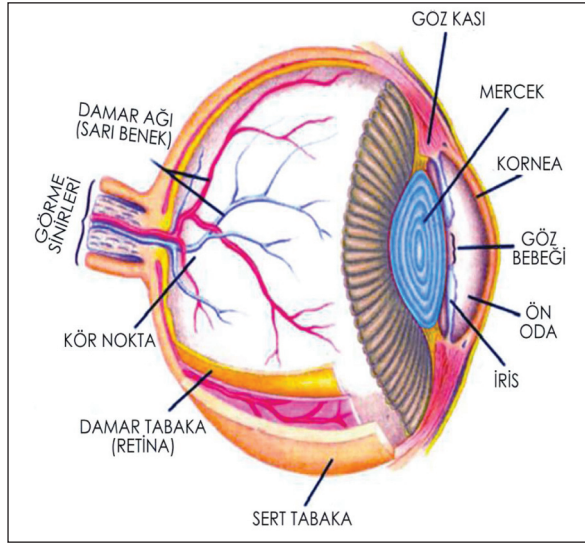
Received in revised form: 24 Nov 2022

Accepted: 01 Dec 2022

Available online: 07 Dec 2022

2630-5569 / Copyright © 2022 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).





ŞEKİL 1: Gözün yapısı.

hastalıklar sadece enfeksiyonlar ile sınırlı değildir. Glokom, katarakt ve alerjik konjonktivit gibi hastalıklar da oküler dokularda ciddi hasarlar oluşturup görme kayıplarına neden olabilirler. Sebebi ne olursa olsun, oküler dokularda oluşan bu rahatsızlıklar ciddi şekilde değerlendirilip tedavi edilmelidir.³

Hasta uyuncu, noninvaziv oluşu, kolay ve kullanılabilir bir uygulama olmasından ötürü göz damlaları oküler hastalıkların tedavisinde en çok tercih edilen dozaj şekilleridir. Bununla beraber, göz damlalarının bazı dezavantajları da bulunmaktadır. Gözyaşı film bariyeri, nazolakrimal drenaj ve göz kırpması gibi yapısal faktörler göz damlalarının biyoyararlanımını ciddi anlamda (<5%) düşürmektedir, bu durum ise tedavinin etkinliği ciddi anlamda değiştirmektedir. Bu doğal bariyerler oküler ilaç şekillerinin geliştirilmesi sırasında dikkate alınmalıdır ve değerlendirilmelidir.³

Sonuç olarak, oküler biyoyararlanımı artırmak için çalışmalar ciddi bir şekilde sürdürülmektedir. Bu kapsamda yeni ilaç taşıyıcı sistemler üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Yeni ilaç taşıyıcı sistemler ile yapılan çalışmalar umut verici olsa da bazı sorunlar bulunmaktadır. Özellikle iyi imalat uygulamaları [good manufacturing practices (GMP)] standartlarını takip eden büyük ölçekli üretim ve bu sistemlerin karakterizasyonu için kalite kontrol deneyleri en büyük problemlerdir. Bu problemleri aşmak için geliştirilen

yöntemlerden biri Tasarımla Kalite [quality by design (QbD)] yaklaşımıdır. Bu sayede, ilacın aktif içeriği, yardımcı maddeleri, araştırma ve geliştirme aşamasında kullanılan süreçler ve tasarım alanları dâhil olmak üzere kritik kalite nitelikleri belirlenerek, ilacın yaşam döngüsü boyunca çok yönlü izleme gerçekleştirilebilir. QbD'nin, yeni ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesinde fayda sağlayacağı düşünülmektedir.^{4,5} Bu derleme kapsamında, farklı konvansiyonel ve yeni ilaç taşıyıcı sistemler ile ilgili değerlendirmeler yapılmıştır.

KONVANSİYONEL İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLER

Günümüzde oküler ilaç piyasasında hastalar tarafından sıklıkla tercih edilen oküler göz damlaları da dâhil olmak üzere farklı tiplerde ilaç taşıyıcı sistemler yer almaktadır. Farklı tipte etkin maddelerin kullanılmasına olanak sağlayan emülsiyonlar, suda çözünürlüğü düşük maddelerin aktif bir şekilde kullanılmasına imkân veren süspansiyonlar ve etkin maddelerin gözde kalış sürelerinin uzamasına yardımcı olan merhem ve jel gibi dozaj şekilleri hazırlanıp kullanılmaktadır.

GÖZ DAMLASI

Noninvaziv olmaları, hastalar tarafından kabul edilebilir yapıda olmaları, kolay ve kullanılabilir bir uygulama sağlamalarından ötürü en sık tercih edilen dozaj şekilleridir. Bununla beraber karşılaştıkları ciddi engeller de bulunmaktadır.^{5,6} Bu engeller arasında, artan gözyaşı hacminin uygulanan damlanın seyrelmesine neden olması, göz cebinin tutabileceği miktarın sınırlı olması (gözün tutabileceği maksimum miktar 7 µL iken bir göz damlası her uygulamada 50 µL ilacı göz yüzeyine bırakmaktadır) ve göz kırpması refleksi ile beraber göz yüzeyinde bulunan fazla miktarda gözyaşının nazolakrimal drenaj ile göz yüzeyinden uzaklaştırılması sayılabilir. Bununla beraber, çok kullanımlık gözyaşı damlalarının içerisinde koruyucu olarak sıklıkla yer alan benzalkonyum klorürün, korneal epitel hücrelerinin arasında bulunan sıkı kavşakları (tight junction) genişletmesi ve buna bağlı olarak enfeksiyon kaynağı mikroorganizmaların korneanın iç kısmına ilerleyip farklı sorunları tetiklemesi oküler göz damlalarının formülasyona bağlı problemlerinin biridir.^{5,7}

Literatürde, göz damlalarının etkinliğinin artırılabilmesi için göz damlası formülasyonu içerisine, gözdeki temas süresini uzatmak için viskozite artırıcılar, siklodesktrin gibi dokularda herhangi bir toksisite oluşturmayan penetrasyon artırıcı maddelerin ilave edildiği görülmüştür. Viskozite artırıcılar ve siklodekstrinlerin en büyük sakıncası ise korneaya ulaşmadan önce göz yüzeyinde gözyaşı etkisi ile uzaklaştırılabilmeleridir.⁸

EMÜLSİYONLAR

Geçmiş yıllarda emülsiyon kullanımına olan ilgi, son zamanlarda emülsiyonların stabilitesini artırmak için kullanılabilen ve toksisiteyi düşük, iyonik olmayan yüzey aktif maddelerin artması mikron altı damlacık boyutuna sahip emülsiyon (0,1 µm ile 0,3 µm arasında değişen) formülasyonlarının geliştirilebilmesi ile yeniden canlanmıştır.⁵ Patel ve ark., emülsiyon tipi formülasyonların oküler ilaçların biyoyararlanımını artırabileceğini ifade etmişlerdir.⁹ Yaygın olarak farmasötik formülasyonlarda su/yağ (S/Y) ve yağ/su (Y/S) tipi olmak üzere iki emülsiyon formu mevcuttur.¹⁰ Bu iki form arasında daha çok tercih edilen oküler olarak daha az tahriş edici olması ve oküler toleransının daha iyi olması sebebiyle S/Y tipidir. Restasis™ (Allergan Inc., ABD), Refresh Endura® (Allergan Inc. ABD) (kuru gözde lubrikan olarak tercih edilir) ve AzaSite® (Inspire Pharmaceuticals, Inc, Durham, NC), Amerika Birleşik Devletleri'nde şu anda pazarlanan oküler emülsiyonların örnekleridir. Emülsiyonlar, formülasyonların preorneal kalış süresinin iyileştirilmesi, kornea permeabilitesinin artırılması, biyoyararlanımının iyileştirilmesi ve sürekli salım özelliğinin sağlanması gibi konularda üstünlük sunabilir.¹¹ Emülsiyonlarda preorneal kalış süresini uzatmak amacıyla mukoadeziv polimerler ile kaplama yapılabilir. Bu amaçla yapılan bir çalışmada, kitosan kaplı bir emülsiyon formülasyonu ile kitosan kaplı olmayan aynı emülsiyon formülasyonu karşılaştırılmıştır ve kaplamanın emülsiyonların preorneal kalış sürelerinin 1,5 kat arttığı tespit edilmiştir.¹²

Bununla birlikte oftalmik emülsiyonların tıpkı sistemik kullanılan emülsiyonlar gibi farklı sınırlamaları vardır. En büyük problemleri stabiliteilerinin düşük olmasıdır. Stabiliteilerinin düşük olmasının sebebi ise flokülasyon, koalesans (birleşme) ve krema-

laşma gibi kararsızlık hâlleridir.¹³ Bu stabilite problemlerinin önüne geçmek ve formülasyonların kinetik stabilitesini artırmak için emülsiyon formülasyonlarında yüzey aktif maddeler kullanılmaktadır. Fakat bu yüzey aktif maddelerin doz aralığının çok iyi bir şekilde ayarlanması gerekmektedir.

SÜSPANSİYON

Süspansiyonlar, vücudun tolere ettiği herhangi bir çözücüde çözünmeyen etkin maddelerin disperse hâlde hazırlanması ile elde edilen dozaj şekilleridir.¹⁴ Oftalmik süspansiyonların en büyük üstünlüğü gözyaşı ile kolay bir şekilde seyreltilmediği için preorneal alanda kalan madde miktarını artırması, dolayısıyla korneal temas süresini uzatmasıdır. Süspansiyon tipi formülasyonların korneal kalış süresinin uzamasında partikül boyutundaki farklılıklar önemli bir etkidir. Küçük partiküller ilk uygulama ile hızlı bir şekilde emilirken büyük partiküller ise preorneal cepte kalır, bu partiküller yavaş yavaş çözünür ve yavaş bir emilim gösterir.¹⁵ Bu nedenle optimum partikül boyutu belirlenmelidir.⁷ Dünya ilaç piyasasında oftalmik hastalıkların tedavisinde kullanılan farklı süspansiyon formları mevcuttur. Özellikle steroidler gibi suda çözünürlüğü olmayan etkin maddelerin süspansiyon formu hazırlanmaktadır.¹⁶

Ciddi üstünlüklerinin yanı sıra oftalmik süspansiyonların bazı sakıncaları da bulunmaktadır. Formülasyonda yapılacak değişimler ile beraber bu problemlerin önüne geçilmeye çalışılmaktadır. Bu konuda farklı çalışmalar yapılmaktadır. TobraDex® (Alcon Cusi, S.A. İspanya) süspansiyonu antibiyotik olarak tobramisin (%0,3) ve steroid olarak deksametazon (%0,1) içeren bir kombinasyon süspansiyondur. Bu ürünün en büyük problemi yüksek viskozitesidir. Scoper ve ark. bu kapsamda TobraDex®'in viskozitesini azaltıp farmakokinetik özelliklerini ve bakterisidal aktivitesini artırmak amacıyla çalışmalar yapmışlardır.¹⁷ Hazırladıkları yeni süspansiyonda (TobraDex® ST), tobramisin (%0,3) ve steroid, deksametazon (%0,05) bulunmaktadır. Tobra-Dex® ile karşılaştırıldığında TobraDex® ST ile tedavi edilen tavşanlarda deksametazon ve tobramisin doku konsantrasyonlarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bununla beraber TobraDex® ST'nin *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas ae-*

ruginosa'ya karşı TobraDex®'ten daha etkili olduğu görülmüştür. İnsan deneklerde yapılan klinik çalışmalarında ise aköz hüümörde TobraDex®'e göre yüksek deksametazon konsantrasyonu olduğu tespit edilmiştir.

MERHEM

Oküler merhemler, topikal uygulama için geliştirilmiş başka bir taşıyıcı sistem sınıfıdır. Oküler merhemler, fizyolojik oküler sıcaklıkta (34 °C) bir erime noktasına sahip yarı katı ve katı bir hidrokarbon (parafin) karışımından oluşmaktadır. Kullanılacak hidrokarbonun seçimi biyoyumluluğa göre değişir. Oküler merhemler, biyoyararlanımı iyileştirmeye ve kontrollü salım yapmaya imkân sağlamaktadır.¹⁸ Merhemler sıklıkla iki şekilde üretilir. Birinci yöntemde sürekli bir merhem fazından söz edilebilirken ikinci yöntemde ise emülsiyon gibi iki veya daha fazla fazlı sistemlerden oluşan bileşik fazlı merhemlerden söz edilebilir. Göze uygulandığında merhem, konjonktival kesede daha uzun süre kalacak küçük damlalar hâlinde dağılacaktır.¹⁹ Bu sayede merhem emilim süresi uzayarak ve biyoyararlanımı artacaktır.⁷

Oküler bir merhem formülasyonu gözü tahriş etmemeli, kolay üretilebilmeli ve özellikle hastalarda aşırı bulanık görmeye neden olmamalıdır.²⁰ İlaç emilimini artırıp uzatabilse de görmede bulanıklığa ve tahrişe neden olduğu için hasta uyuncu düşüktür. Bu nedenle genellikle gece yatmadan önce uygulanmaktadır.²¹ Oküler merhemlerin etkinliğini artırmak ve yukarıdaki belirtilen sıkıntıların önüne geçmek için yeni formülasyonlara ihtiyaç vardır.^{22,23}

POLİMERİK JEL

Oküler jel, ilaçların göze topikal olarak uygulanmasında tercih edilen başka bir dozaj şeklidir. Oküler jeller sıklıkla mukoadeziv polimerler kullanılarak hazırlanmaktadır. Bu mukoadeziv polimerler oküler yüzeye temas süresini uzattığı için oftalmik jellerin etkinliğini artırmaktadır. Oftalmik olarak kullanılacak polimerik jeller iki tiptir, bunlardan birincisi önceden hazırlanmış jeller, ikincisi ise in situ jellerdir. Bu iki tip jelden in situ jeller, oda sıcaklığında çözelti hâlinde olduğu için (sıcaklık arttıkça viskoziteleri artmakta ve jelleşme gerçekleşmektedir) daha çok tercih edilmektedir.²⁴ Ayrıca önceden hazırlanan

jeller düşük tekrarlanabilirlik ve genellikle bulanık görme, göz kapağı problemleri ve yüksek oranda gözyaşı oluşumu nedeniyle de çok tercih edilmemektedir. In situ jeller hem solüsyonun kullanma kolaylığını hem de jellerin mukoadeziv özelliklerini sağladığı için dikkat çekmektedir.

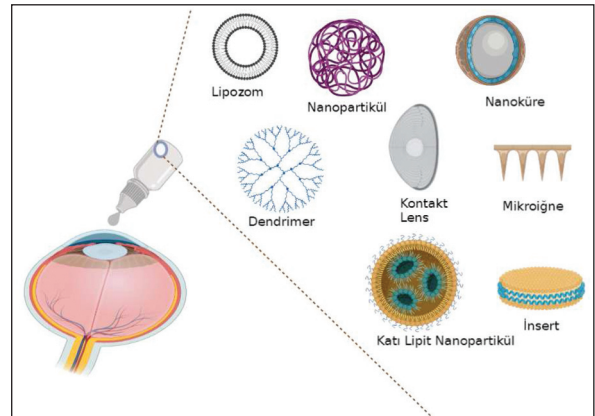
In situ jeller, pH, sıcaklık veya iyon değişimlerinden biri ile tetiklenip sol-jel geçişi gösteren formülasyonlardır. Bu sayede kullanım kolaylığı sağlamaktadır. Ayrıca gözün sahip olduğu savunma mekanizmalarına karşı dayanıklılığı artırdığı için gözde kalış süresini uzatıp biyoyararlanımın artmasına olanak sağlamaktadır.^{25,26} Ayrıca in situ jellerin nispeten uzun süreli etkisi, uygulama sıklığını azaltır ve hasta uyumunu artırır.²⁷

OKÜLER YENİ İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLER

Konvansiyonel olarak kullanılan topikal göz damlaları günümüzde hâlâ yaygın olarak kullanılmasına rağmen kullanımları, etkinlikleri ve güvenlikleri açısından hâlâ bazı sınırların olduğu bilinmektedir. Bu durum, çeşitli yaklaşımlar denenmesine neden olmaktadır. Nanopartiküller, lipozomlar gibi nanopartiküller ilaç taşıyıcı sistemleri kullanmak veya insert gibi gözde temas yüzeyini artıran yeni sistemler geliştirmek bu yaklaşımlardan bazılarıdır (Şekil 2).

NANOPARTİKÜL

Literatürde nanopartiküller, çeşitli doğal veya sentetik polimerler, lipidler, fosfolipidler veya metaller kullanılarak üretilebilen, çapı bir mikrometreden büyük olmayan sistemler olarak tanımlanmışlardır.²⁸



ŞEKİL 2: Yeni ilaç taşıyıcı sistemler.

Nanokapsül ve nanoküre olmak üzere iki ayrı tipte üretilebilmektedir. Nanokapsüllerde, ilaç polimerik kapsülün içinde enkapsüle edilirken, nanokürelerde ise ilaç, polimerik matris boyunca homojen bir şekilde dağıtılır.²⁹ Bu sistemlerin en önemli üstünlükleri partikülün boyutuna bağlı olarak doku aralarına sızabilmesi, doku dağılımını artırabilmesi ve ilaç salımını uzatabilmesidir.³⁰ Doku dağılımında partikül boyutunun önemi Sakurai ve ark. tarafından yapılan çalışmada incelenmiştir.³¹ Yapılan bu çalışma ile daha küçük boyuttaki partiküllerin, büyük partiküllerin sızamadığı doku alanına daha fazla ulaşım dokularda daha fazla dağılabileceği tespit edilmiştir. Ayrıca nanopartiküllerin ilaç moleküllerinin stabilitesini artırdığı da bilinmektedir. de Campos ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, gözyaşında bulunan lizozimlerin kitosan floresans nanopartiküllerin stabilitesini etkilemediği tespit edilmiştir. Ayrıca kornea ve konjonktivadaki kitosan floresan miktarının nanopartiküller için kontrollü kitosan floresan çözeltisine kıyasla daha yüksek olduğu ve bu miktarın 24 saate kadar sabit olduğu tespit edilmiştir. Bununla beraber, kitosan nanopartiküllerin 24 saatlik inkübasyonundan sonra, hücrelerin hayatta kalma oranının neredeyse %100 olduğu tespit edilmiştir. Bu durum çalışmayı daha dikkat çekici hâle getirmektedir.³²

Yapılan başka bir çalışmada, gatifloksasin yüklü mukoadeziv kitosan-sodyum aljinat yüklü nanopartiküller hazırlanmıştır. Bu sistemin ilk saat için hızlı bir salım yaptığı ve 24 saatlik çalışmanın geri kalanında ise yavaş bir salım ile devam ettiği tespit edilmiştir. Bu sayede dozlama sıklığı azaltılacağı için hasta uyuncunun da artırılacağı tespit edilmiştir.³³

Nanopartikül teknolojisinde kullanılan bir diğer yaklaşım katı lipid nanopartiküllerdir. Katı lipid nanopartiküller kornea absorpsiyonunu artırabilmeleri, hem hidrofilik hem de lipofilik ilaç için oküler biyoyararlanımı iyileştirebilmeleri, otoklav sterilizasyonuna izin vermeleri ve hazırlama sürecinde kullanılan lipidlerin fizyolojik olarak uygun olmalarından ötürü herhangi bir biyotoksisite göstermemeleri gibi birçok üstünlüğe sahiptirler.^{34,35} Bunların dışında, katı lipid nanopartiküller ile ilgili yapılan çalışmalarda bu sistemlerin sürekli salım yapma özelliği gösterdiği tespit edilmiştir.³⁶ Tavşanlarda yapılan farmakokinetik çalışmada, tobramisin yüklü katı lipid nanopartiküllerin eşit dozda tobramisin içeren göz damlalarına kıyasla daha uzun süre salım yaptığı tespit edilmiştir (yaklaşık 6 saat süre ile).

Önemli üstünlüklere sahip olmasına rağmen katı lipid nanopartiküllerin ciddi problemleri de bulunmaktadır. İlaç yükleme kapasitelerinin düşük olması ve matriste görülen ilaç sızıntısı gibi problemlerin önüne geçebilmek için nanoyapılı lipid taşıyıcılar (NLT) tasarlanmıştır. NLT'de ilaç, farklı oranlarda katı ve sıvı lipidlere enkapsüle edilir.^{37,38} NLT'ler, katı lipid nanopartiküllerin çekirdeklerindeki kristal yapısı ile ilgili kısıtlamaları çözmek için sıvı lipidlerinde eklendiği daha az kristalize yapılar elde etmek hedefiyle üretilmeye başlanmıştır. Bu iki formülasyonu birbirinden ayıran temel parametre çekirdek/matris içeriğidir. Katı lipid nanopartiküllerde ilaç, katı lipidler içerisinde enkapsüle edilirken NLT'lerde ise ilaç sıvı ve katı lipidler içinde çözündürülür veya eritilir ve yüzey aktif maddelerden oluşan bu fazda dağıtılır. Lipid çekirdek ilacın bozulmasını önler, ilacın oküler kalma süresini uzatır ve gözyaşı lipid tabakasına yapışma süresini artırır. Bununla beraber kullanılan yüzey aktif maddeler sayesinde oküler dokulardan permeabilite arttığı için oküler biyoyararlanım da artmış olur.^{39,40} Polat ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada, besifloksasin HCl yüklü NLT formülasyonları geliştirmişlerdir. Çalışma sonucunda elde edilen NLT'lerin boyutunun 13-16 nm arasında olduğu tespit edilmiştir Yapılan in vitro salım çalışmasında ise formülasyonların 8 saat süre ile salım yaptığı tespit edilmiştir. Bununla beraber NLT formülasyonlarının 6 saat süre ile yapılan ex vivo kornea geçiş çalışmasında piyasa preparatından daha iyi olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$).³⁷ Aytekin ve ark. ise yapmış oldukları bir çalışmada, keratokonus tedavisinde kullanılmak üzere riboflavin ve riboflavin-5-fosfat yüklü NLT formülasyonları hazırlamışlardır. Hem riboflavin hem de riboflavin-5-fosfat ile hazırlanan formülasyonların bir kısmına da Transkutanol® P (Gattefossé Hindistan) ilave etmişlerdir. Yapılan çalışmalar sonucunda, riboflavin-5-fosfat ile hazırlanan ve Transkutanol® P içeren formülasyonların en yüksek ilaç yükleme kapasitesine, kornea boyunca en yüksek geçirgenliğe ve ayrıca kornea çapraz bağlamada (keratokonus tedavisinde kullanılan yöntemlerden biri) en yüksek etkiye sahip olduğunu tespit etmişlerdir.³⁸

MİKROEMÜLSİYONLAR

Mikroemülsiyonlar genellikle yüzey aktif madde ile birlikte yardımcı bir yüzey aktif madde kullanılarak hazırlanan, yağ ve su içeren sistemlerdir. Damlacık boyutu 20-200 nm aralığında olan mikroemülsiyonlar saydam ve termodinamik olarak stabil sistemlerdir. S/Y veya Y/S şeklinde tasarlanabilirler. Y/S'lerde su oranı yüksek S/Y'lerde ise yağ oranı yüksektir.⁴¹ Mikroemülsiyonların sulu ve yağlı bileşenlerden oluşması hem hidrofilik hem de lipofilik ilaçları enkapsüle edilmesi için uygun hâle getirir. Ayrıca ilaç salım süresini uzattıkları için topikal göz damlalarına göre günlük uygulama sıklığını azaltırlar.⁴² Yapılan bir çalışmada, bakteriyel keratit tedavisinde kullanılmak üzere moksifloksasin yüklü mikroemülsiyonlar üretilmiştir. Moksifloksasin yüklü bu mikroemülsiyonları, Tween 80, Span 20 (iyonik olmayan yüzey aktif maddeler), izopropil miristat ve asetat tamponu kullanılarak üçgen faz diyagramları ile formüle edilmişlerdir. 36,25 nm'lik bir damlacık boyutuna sahip mikroemülsiyonların 3 aylık stabilite çalışması sırasında damlacık boyutlarında önemli bir değişiklik olduğu gözlenmemiştir. Geliştirilen formülasyon, pazarlanan ürüne kıyasla sürekli salım göstermiştir bununla beraber mikroemülsiyon formülasyonundaki su içeriğinin artırılmasının, ilaç salımının uzamasına neden olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca yapılan in vivo çalışmada herhangi bir irritasyon oluşturmadığı tespit edilmiştir. Bununla beraber mikroemülsiyonların da en büyük problemi stabiliteLERİDİR. StabiliteLERİNİ artırmak amacıyla kullanılan yüzey aktif maddeler oküler yüzeyde tahriş oluşturabilirler bu nedenle oranlarının dikkatli bir şekilde belirlenmesi gerekmektedir.⁴³

NANOSÜSPANSİYONLAR

Nanosüspansiyonlar, polimer(ler) veya yüzey aktif madde(ler) tarafından stabilize edilmiş koloidal mikron altı ilaç partikül dağılımlarıdır. Özellikle hidrofobik ilaçların kullanılabilmesi için umut verici bir strateji olarak ortaya çıkmıştır. Oküler uygulama için sterilizasyon, formülasyon kolaylığı, daha az tahriş, prekorneal kalma süresini artırma ve gözyaşı sıvısı ilavesinde çözünmeyen ilaçların oküler biyoyararlanımını artırması gibi çeşitli üstünlükler sağlar, bununla birlikte nanosüspansiyonlar istenilen süre

boyunca salımı sağlayabilmek için hidrojellere veya oküler insertlere dâhil edilebilir. Nanosüspansiyonların özellikle steroidler gibi hidrofobik ilaçların oküler biyoyararlanımını iyileştirmedeki etkinliği birkaç araştırma ile gösterilmiştir. Prednizolon, deksametazon ve hidrokortizon gibi steroidler, anterior segment dokuları etkileyen inflamatuvar durumların tedavisinde yaygın olarak tercih edilmektedir. Bu ilaçlarla mevcut tedavi, yüksek dozlarda sık uygulamayı gerektirdiği için katarakt oluşumu veya glokom gibi ciddi oküler hastalıklara neden olmaktadır. Bu sebeple bu ilaçların kullanım sıklığını azaltıp oküler biyoyararlanımlarını artırmak amacıyla formüle edilmeye çalışılmaktadır. Kassem ve ark., nanosüspansiyonlar, solüsyonlar ve mikrokristal süspansiyonların çeşitli glukokortikoidler (prednizolon, deksametazon ve hidrokortizon) ile oküler biyoyararlanımını karşılaştırmışlardır.⁴⁴ Formülasyonlar tavşan gözünün "cul-de-sac" kısmına damlatılmış ve 12 saate kadar sık aralıklarla göz içi basınçları ölçülmüştür. Nanosüspansiyonların göz içi basıncını daha az etkilediğini tespit etmişlerdir. Ayrıca nanosüspansiyon formülasyonlarının absorpsiyonunun daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada Ali ve ark., tavşanlarda çökeltme ve öğütme yöntemiyle hazırlanan hidrokortizon nanosüspansiyonlarının oküler biyoyararlanımını hidrokortizon solüsyonu ile karşılaştırmışlardır.⁴⁵ Hem çökeltme hem de öğütme yöntemiyle hazırlanan nanosüspansiyonlar, 28,06±4,08 ve 30,95±2,2 µg/mL'lik eğri altındaki alan [area under the curve (AUC)] (0-9 saat) değerlerine ulaşmış iken hidrokortizon çözeltisinin AUC'nin ise 15,86±2,7 µg/mL olduğu tespit edilmiştir.

LİPOZOM

Lipozomlar, bir veya daha fazla fosfolipid çift tabakası ile çevrelenmiş, ilaç içeren sulu bir çekirdeğe sahip sistemlerdir. Hem hidrofobik hem de hidrofilik ilaçları yükleyebilme özelliğine sahip lipozomlar, küçük tek lamelli veziküller (10-100 nm), büyük tek lamelli veziküller (100-300 nm) ve çok lamelli veziküller olmak üzere üç tipe sınıflandırılabilir.⁴⁶ Lipozomlar doğal fosfolipidler kullanılarak hazırlandığı için hücreler ile biyoyararlanımı üst seviyededir. Bu sebeple oftalmik ilaçların uygulamasında iyi bir alternatif olabilecekleri düşünülmektedir.⁴⁷ Ayrıca

lipozomların uzatılmış salım yapabilme yetenekleri olması ve hücre yüzeyine tutunabilirliklerinin yüksek olması kullanılacak etkin maddelerin farmakokinetiğini artırmaktadır ayrıca daha düşük dozda etki sağlanabileceği için toksisiteyi de düşürmektedir.^{48,49}

Shen ve Tu yaptıkları bir çalışmada, gansiklovir solüsyonu ve gansiklovir içeren lipozomları oküler olarak uyguladıktan sonra aköz hümeördeki gansiklovir miktarını ölçmüş ve konsantrasyon/zaman grafikleri çizmişlerdir.⁵⁰ Gansiklovir içeren lipozomlar için AUC'nin, gansiklovir çözeltisinden 1,7 kat daha büyük olduğunu tespit edilmiştir. Ayrıca lipozomal gansiklovirin sklera, kornea ve vitreus humorda daha yüksek olduğu görülmüştür. Tavşan keratiti modelinde flukonazol solüsyonu ve flukonazol yüklü lipozomları karşılaştıran Habib ve ark. tarafından başka bir çalışma yapılmıştır.⁵¹ Yirmi bir günlük uygulamadan sonra, lipozomal formülasyonun antiinflamatuar etkinliğinin çözelti tipi formülasyona oranla daha başarılı olduğu tespit edilmiştir. Bu iki çalışma, lipozomal formülasyonların biyoyararlanım ve tedavi etkinliklerinin çözeltilerden daha iyi olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, lipozomların dezavantajlarının olduğu bilinmektedir. Saklama sırasında ve uygulamadan sonra enkapsüle olmuş ilaçların lipozom veziküllerinden sızması, parçalanmış ve kümelenmiş olma eğilimi ve stabilite problemleri lipozomların dezavantajlarıdır.^{46,52} Bu nedenle, Mehana ve ark. yaptıkları çalışmada, lipozomların stabilitelerini artırmak için yüzey modifikasyonu ve polimerizasyonu önermişlerdir.⁵³

DENDRİMERLER

Dendrimerler, nano boyutlu, çok dallı, yıldız şekilli polimerik sistemler olarak tanımlanabilir. Bu dallı polimerik sistemler, terminal uç amin, hidroksil veya karboksil fonksiyonel grupları ile farklı moleküler ağırlıklarda üretilebilmektedir.⁵⁴ Dendrimerler, ilaç taşıyıcı sistemler olarak kullanılmaktadır. İlaçların uygulanması için moleküler ağırlık, boyut, yüzey yükü, moleküler geometri ve fonksiyonel grup seçimi kritik öneme sahiptir. Dendrimerlerin dallı yapısı, hidrofobik ve hidrofilik olmak üzere çok çeşitli ilaçların enkapsüle edilmesine izin verir. Oküler ilaç uygulanmasında, bu dallı polimerik sistemlerle birkaç umut verici sonuç rapor edilmiştir.⁵⁵

Vandamme ve Brobeck, miyotik ve midriyatik aktivite için pilokarpin nitrat ve tropikamidin oküler uygulanması için poli(amidoamin) (PAMAM) dendrimerleri geliştirmişlerdir.^{56,57} Bu çalışmada, tavşan gözlerinde pH 7,4 fosfat tamponu ve floresan boya yüklü PAMAM çözeltilerinin ortalama oküler kalış süresi incelenmiştir. Ayrıca floresan boya yüklü %0,2 a/h karbopol çözeltileri de referans biyoadeziv polimer olarak kullanılmıştır. Ortalama oküler kalış süresinin, pH 7,4 fosfat tamponu ile karşılaştırıldığında PAMAM çözeltileri ve %0,2 a/h karbopol çözeltisinde istatistiksel olarak daha anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Deneysel sonuçlar, dendrimer kullanımının, oküler kalış süresini ve oküler biyoyararlanımı artıran başka bir seçenek olabileceğini göstermektedir.

KONTAKT LENS

Kontakt lensler, korneayı örtmek için tasarlanmış ince ve kavisli şekilli polimerik disklerdir.⁵⁸ Uygulamadan sonra kontakt lens, yüzey gerilimi nedeniyle kornea üzerindeki gözyaşı tabakasına yapışır. Kontakt lens varlığında, ilaç moleküllerinin gözyaşı filminde daha uzun kalış süresine sahip olduğu ve sonuçta nazolakrimal kanala daha az ilaç geçişi ile korneadan daha yüksek ilaç geçişine yol açmaktadır. İlaç yüklü kontakt lensler ile β -blokerler, antihistaminikler ve antimikrobiyaller gibi çok sayıda ilacın oküler uygulaması hedeflenmektedir. Sıklıkla, kontakt lensin ilaç çözeltisine daldırılması ile lenslere ilaç yüklenir. Bu yöntemle üretilmiş ilaç yüklü kontakt lenslerin, geleneksel göz damlalarına kıyasla ilaç uygulamada etkinliğinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bununla beraber, topikal damlalardan daha etkili olan bu ilaç yüklü kontakt lensler, düşük yüklenme kapasitesi ve kısa süreli ilaç salımı gibi sorunlar göstermektedir.⁵⁹

Bu sorunların üstesinden gelmek için partikül yüklü kontakt lensler veya moleküler baskılı kontakt lensler geliştirilmiştir. Partikül yüklü kontakt lenslerde ilaç önce lipozomlar, nanopartiküller veya mikroemülsiyon gibi veziküller içinde tutulur ve daha sonra bu veziküller kontakt lens materyali içinde dağıtılır.²⁷ Gulsen ve ark., lidokainin oküler uygulaması için partikül yüklü kontakt lensler geliştirmişlerdir.⁶⁰ Bu çalışma kapsamında, lidokain yüklü mikroemül-

siyon veya lidokain yüklü lipozomu poli-2-hidroksietil metakrilat hidrojellerinde dağıtarak partikül yüklü kontakt lensler hazırlanmıştır. Her iki formülasyonda, 8 günlük bir süre boyunca lidokain salımı gerçekleştirilmiştir. Partikül yüklü kontakt lensler, uzun süreli oküler ilaç salımı için umut verici görünmektedir; bununla beraber raf ömrü boyunca ilaç kaybını önlemek için ilacın doymuş çözeltilerde saklanması gerekmektedir. pH veya sıcaklığa duyarlı uyaranlar ile tasarlanabilecek “akıllı” kontakt lensler ile sadece gözde ilaç salımı elde edilebilir, bu sayede raf ömrü boyunca sorun ortadan kaldırılabılır.

Moleküler baskılı kontakt lenslerin, hem ilaç yükleme hem de ilaç salımında daha başarılı olduğu yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada, moleküler baskılama yöntemiyle üretilen yumuşak kontakt lenslerin, geleneksel bir yöntemle hazırlanan kontakt lenslere göre 1,6 kat daha yüksek timolol yükleme kapasitesine sahip olduğu ve ayrıca daha uzun sürede timolol salımı sağladığı tespit edilmiştir.⁶¹ Başka bir çalışmada, ketotifen fumarat yüklü baskılı lensler, ilaca daldırılmış lenslere veya ketotifen fumarat göz damlalarına kıyasla daha yüksek gözyaşı sıvısı biyoyararlanımı gösterdiği görülmüştür. Baskılı lensler, geleneksel yöntemle hazırlanmış kontakt lensler ve göz damlaları için ketotifen fumaratın AUC değeri sırasıyla mililitrede 4365 ± 1070 µg/sa, mililitrede 493 ± 180 µg/sa, mililitrede $46,6 \pm 24,5$ µg/sa olarak tespit edilmiştir.⁶² Sonuçlar, baskılı lenslerin geleneksel yöntemle hazırlanmış kontakt lenslere ve göz damlalarına göre daha etkili olduğunu açıkça göstermektedir.

MİKROİĞNELER

Mikroiğne tabanlı teknik, yeni ortaya çıkan ve posterior dokulara minimal invaziv bir şekilde ilaç vermeyi hedefleyen bir yöntemdir. Bu teknik, yaşa bağlı makula dejenerasyonu, diyabetik retinopati ve arka üveit gibi görmeyi tehdit eden posterior segment hastalıkları için etkili bir tedavi stratejisi sağlayabilmektedir. Aynı zamanda, bu yeni mikroiğne tabanlı uygulama stratejisi, retina dekolmanı, kanama, katarakt, endoftalmi ve psödoendoftalmi gibi intravitreal enjeksiyonlarla ilişkili risk ve komplikasyonları azaltabilir. Ayrıca bu strateji kan retina bariyerini aşmaya ve te-

rapötik ilaç seviyelerini retina/koroide ulaştırmaya yardımcı olabilir. Mikroiğneler, yüzlerce mikron boyutta iğnenin skleraya nüfuz edeceği şekilde özel olarak tasarlanmıştır, böylece daha derin oküler dokulara zarar verilmesi önüne geçilmektedir. Bu iğneler, ilacın veya taşıyıcı sistemin sklera veya sklera ile koroid arasında bulunan “suprakoroidal boşluk” [suprakoroidal space (SCS)] olarak adlandırılan dar alana bırakılmasına yardımcı olur. Skleranın delinmesi ve sklera veya SCS’de ilaç çözeltisi veya taşıyıcı sistemlerin birikmesi, ilacın daha derin oküler dokulara, koroid ve nöral retina difüzyonunu kolaylaştırabilir.^{63,64} İlaçların intraoküler uygulaması için Jiang ve ark. yüzeyi ilaçlarla kaplı mikroiğne uygulamasını araştırmışlardır.⁶⁵ Kadavra gözleri kullanarak, mikroiğnenin rolünü, sklera penetrasyonunu ve mikroiğne yüzey kaplı ilacın (sülforodamin) intraskleral çözünmesini değerlendirmişlerdir. Sonuçlar mikroiğne uygulamasının ilacı skleral dokularda hızlı çözüldüğünü ve buna bağlı olarak sülforodaminin skleral depolanmasının yüksek olduğunu göstermiştir. Başka bir çalışmada, Jiang ve ark., ilaç çözeltilerini, nanopartikülleri ve mikropartikülleri skleral dokulara uygulamak için mikroiğneleri kullanmış ve çalışma sonunda bu sistemlerin performansını değerlendirmişlerdir.⁶⁶ Çalışma kapsamında, mikroiğneleri kullanarak dokulara yaklaşık 10-35 µL sıvı uygulanabilmiştir. Çalışma, ilacın veya mikro/nano parçacıkların minimal invaziv yolla skleral infüzyonu için içi boş mikroiğnelerin kullanılabilirliğini göstermiştir. Ayrıca başka bir çalışmada Patel ve ark., yine ilaç çözeltisi, nanopartiküller ve mikropartiküller yüklü mikroiğnelerle tavşan, domuz ve kadavra gözlerinin SCS’ine vermek için girişimlerde bulunmuşlardır.⁶⁷ Mikroiğne tabanlı minimal invaziv stratejinin, hem ilaç hem de nanotaşıyıcıların yüksek düzeyde SCS’den retina dokularına iletilmesine yardımcı olabileceğini göstermiştir. Mikroiğne uzunluğu, basıncı ve partikül boyutu gibi mikroiğnelerle suprakoroidal uygulama parametreleri incelenmiş ve optimize edilmiştir. Sonuçlar, stratejinin güvenli, minimal invaziv olduğunu ve ilaç salımını sürdürebileceğini göstermiştir. Ancak çalışma, ilacın SCS’den iç retina dokularına ulaştığına dair herhangi bir kanıt sağlamamıştır.

OKÜLER İNSERTLER

Oküler insertler, oftalmik kullanım için özel olarak boyutlandırılmış ve şekillendirilmiş katı veya yarı katı bir bileşime sahip steril formülasyonlardır. İnsertler genellikle alt fornikse yerleştirilir ancak üst fornikse veya korneaya da yerleştirilebilir.⁶⁸ Oftalmik insertler, uzatılmış oküler salım, diğer standart araçlara kıyasla daha fazla biyoyararlanım, azaltılmış sistemik absorpsiyon, azaltılmış doz sıklığı, artmış hasta uyuncu, koruyucuların kullanılmaması, artan raf ömrü ve iç oküler dokuları hedefleme fırsatı dâhil olmak üzere birçok fayda sağlayabilir. Bununla beraber, oküler insertler sert olduğu için göz tahrişine neden olabilir ve görüşü olumsuz etkileyebilir. Aynı zamanda bazı cihazların ve insertlerin göze uygulanması oldukça zorlayıcı olabilmektedir.⁶⁹ Üstündağ-Okur ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, bakteriyel keratit tedavisi için ofloksasin yüklü NLT bazlı oküler insert formülasyonları geliştirilmiştir.⁷⁰ NLT'ler "çözücü döküm" yöntemiyle insertlere yüklenmiştir. Üretilen insertlerin, oküler kalış süresinin 24 saat olduğu ve C_{max} 'ın ticari ürünün 6 katı olduğu tespit edilmiştir. Çalışma sonunda, bakteriyel keratit ile enfekte tavşanlar, herhangi bir önemli yan etki ve kornea opaklığı olmaksızın 7 gün içinde iyileştiği tespit edilmiştir. Besifloksasin HCl veya besifloksasin HCl-hidroksipropil-beta-siklodekstrin kompleksi içeren poli (kaprolakton)/polietilen glikol lifli insertler araştırma grubumuz tarafından elektrospinning yöntemi ile üretilmiştir. Lifli insertler, sodyum aljinat veya tiyollenmiş sodyum aljinat ile kaplanmış ve formülasyonların biyoadeziv özellikleri artırılmıştır.

In vitro salım çalışmaları, insertlerin ilk 2 gün gösterdikleri ani salımını takip eden süreçte kontrollü salım yaptıklarını göstermiştir. Yapılan in vivo çalışma sonucu tek bir uygulamayı takip eden süreç içerisinde 7. günün sonunda tavşanlardaki bakteriyel keratitin başarılı bir şekilde tedavi edildiğini göstermektedir.⁷¹

SONUÇ

Literatürde ve piyasada bulunan farklı tiplerde oküler ilaç taşıyıcı sistemler bulunmaktadır. Göz yapısının karmaşıklığı nedeniyle oküler ilaç taşıyıcı sistemler, bilim insanları için bir bilmece ve büyük bir zorluk

olmaya devam etmektedir. Bugüne kadar topikal göz damlaları, uygulama kolaylığı nedeniyle özellikle anterior uygulama için göz tedavisinde en çok tercih edilen yaklaşım olmuştur. Bununla birlikte, göz damlası formülasyonları, gözyaşı drenajı ile etkin madde kaybı, düşük kornea geçirgenliği ve sık uygulamadan sonra oluşan düşük hasta uyuncu gibi etkinliğini azaltabilen birkaç büyük sıkıntıya sahiptir. Bunlar nedeniyle, tedavi etkinliğini artırmak için oküler emülsiyon, süspansiyon, merhem ve polimerik jel gibi geleneksel oküler ilaç taşıyıcı sistemler geliştirilmiştir. Bu geleneksel ilaç taşıyıcı sistemlerin yanı sıra bilim insanları nanomisel, nanopartiküller, lipozomlar ve oküler insertler yeni ilaç taşıyıcı sistemler üzerine çalışmalar yapmaktadır. Bu yeni ilaç taşıyıcı sistemler ile oküler ilaç uygulamasının etkinliği ve güvenliği daha da artırılmaya çalışılmaktadır. Bununla birlikte, nano ilaç taşıyıcıları, klinik deneylere ulaşmak için birçok zorluğun üstesinden gelmelidir. Nano ilaç taşıyıcıların üretimindeki en büyük engel, GMP standartlarını takip eden büyük ölçekli üretim ve bu sistemlerin karakterizasyonu için kalite kontrol deneyleridir. Pazarlanan ürün, güvenlik, etkinlik, stabilite ve hasta kabulü için kabul edilebilir sınırlar içinde olmalıdır. Aynı zamanda formülasyonun üretimi sırasında kullanılan yöntemlerin belirli standartlar içerisinde olması ve elde edilen üretim spesifikasyonlarının tekrarlanabilir olması gerekmektedir. Ancak ölçek büyütme teknolojisindeki ve QbD kavramlarındaki gelişmeler, nano ilaç taşıyıcılarının ve yenilikçi ilaç dağıtım sistemlerinin ticarileştirilmesi süreçlerinin yolunu açabilir.

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: Heybet Kerem Polat; **Tasarım:** Heybet Kerem Polat, Eren Aytekin, Sedat Ünal, Sefa Gözcü; **Denetleme/Danışmanlık:** Heybet Kerem Polat, Eren Aytekin, Sedat Ünal, Sefa Gözcü; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Heybet Kerem Polat, Eren Aytekin, Sedat Ünal, Sefa Gözcü; **Analiz ve/veya Yorum:** Heybet Kerem Polat, Eren

Aytekin, Sedat Ünal, Sefa Gözcü; **Kaynak Taraması:** Heybet Kerem Polat, Eren Aytekin, Sedat Ünal, Sefa Gözcü; **Makalenin Yazımı:** Heybet Kerem Polat; **Eleştirel İnceleme:** Eren Aytekin, Sedat Ünal, Sefa Gözcü; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Heybet Kerem Polat, Eren Aytekin, Sedat Ünal, Sefa Gözcü; **Malzemeler:** Heybet Kerem Polat, Eren Aytekin, Sedat Ünal, Sefa Gözcü.

KAYNAKLAR

- Urtti A. Challenges and obstacles of ocular pharmacokinetics and drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2006;58(11):1131-5. [Crossref] [PubMed]
- Bourlais CL, Acar L, Zia H, Sado PA, Needham T, Leverage R. Ophthalmic drug delivery systems--recent advances. *Prog Retin Eye Res.* 1998;17(1):33-58. [Crossref] [PubMed]
- 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]
- Qamar Z, Qizilbash FF, Iqbal MK, Ali A, Narang JK, Ali J, et al. Nano-based drug delivery system: recent strategies for the treatment of ocular disease and future perspective. *Recent Pat Drug Deliv Formul.* 2019;13(4):246-54. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Aksu B, Mesut B. Quality by design (QbD) for pharmaceutical area. *J Pharm Istanbul Univ.* 2015;45(2):233-51. [Link]
- Bozdag S, Weyenberg W, Adriaens E, Dhondt MM, Vergote V, Vervaeet C, et al. In vitro evaluation of gentamicin- and vancomycin-containing minitables as a replacement for fortified eye drops. *Drug Dev Ind Pharm.* 2010;36(11):1259-70. [Crossref] [PubMed]
- Ghate D, Edelhauser HF. Ocular drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv.* 2006;3(2):275-87. [Crossref] [PubMed]
- Gote V, Sikder S, Sicotte J, Pal D. Ocular drug delivery: present innovations and future challenges. *J Pharmacol Exp Ther.* 2019;370(3):602-24. [Crossref] [PubMed]
- Patel P, Shastri D, Shelat P, Shukla A. Ophthalmic drug delivery system: challenges and approaches. *Sys Rev Pharm.* 2010;1(2):113-20. [Crossref]
- Vandamme TF. Microemulsions as ocular drug delivery systems: recent developments and future challenges. *Prog Retin Eye Res.* 2002;21(1):15-34. [Crossref] [PubMed]
- Liang H, Brignole-Baudouin F, Rabinovich-Guilatt L, Mao Z, Riancho L, Faure MO, et al. Reduction of quaternary ammonium-induced ocular surface toxicity by emulsions: an in vivo study in rabbits. *Mol Vis.* 2008;14:204-16. [PubMed] [PMC]
- Yamaguchi M, Ueda K, Isowaki A, Ohtori A, Takeuchi H, Ohguro N, et al. Mucoadhesive properties of chitosan-coated ophthalmic lipid emulsion containing indomethacin in tear fluid. *Biol Pharm Bull.* 2009;32(7):1266-71. [Crossref] [PubMed]
- Polat HK, Kurt N, Aytekin E, Bozdağ Pehlivan S, Çalış S. Novel drug delivery systems to improve the treatment of keratitis. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2022;38(6):376-95. [Crossref] [PubMed]
- Rozi MF, Sabere ASM. A Review on conventional and novel topical ocular drug delivery system. *J Pharm Pharmacol.* 2021;1(1):19-26. [Crossref]
- Kaur IP, Kanwar M. Ocular preparations: the formulation approach. *Drug Dev Ind Pharm.* 2002;28(5):473-93. [Crossref] [PubMed]
- Gaballa SA, Kompella UB, Elgarhy O, Alqahtani AM, Pierscionek B, Alany RG, et al. Corticosteroids in ophthalmology: drug delivery innovations, pharmacology, clinical applications, and future perspectives. *Drug Deliv Transl Res.* 2021;11(3):866-93. [Crossref] [PubMed]
- Scoper SV, Kabat AG, Owen GR, Stroman DW, Kabra BP, Faulkner R, et al. Ocular distribution, bactericidal activity and settling characteristics of TobraDex ST ophthalmic suspension compared with TobraDex ophthalmic suspension. *Adv Ther.* 2008;25(2):77-88. [Crossref] [PubMed]
- Sasaki H, Yamamura K, Mukai T, Nishida K, Nakamura J, Nakashima M, et al. Enhancement of ocular drug penetration. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 1999;16(1):85-146. [Crossref] [PubMed]
- Baranowski P, Karolewicz B, Gajda M, Pluta J. Ophthalmic drug dosage forms: characterisation and research methods. *Scientific-WorldJournal.* 2014;2014:861904. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Ali Y, Lehmuusaari K. Industrial perspective in ocular drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2006;58(11):1258-68. [Crossref] [PubMed]
- Sheshala R, Kok YY, Ng JM, Thakur RR, Dua K. In situ gelling ophthalmic drug delivery system: an overview and its applications. *Recent Pat Drug Deliv Formul.* 2015;9(3):237-48. [Crossref] [PubMed]
- Ishibashi T, Yokoi N, Bron AJ, Tiffany JM, Komuro A, Kinoshita S. Retention of reversibly thermo-gelling timolol on the human ocular surface studied by video meniscometry. *Curr Eye Res.* 2003;27(2):117-22. [Crossref] [PubMed]
- Whitson JT, Ochsner KI, Moster MR, Sullivan EK, Andrew RM, Silver LH, et al; Brimonidine 0.15% Study Group. The safety and intraocular pressure-lowering efficacy of brimonidine tartrate 0.15% preserved with polyquaternium-1. *Ophthalmology.* 2006;113(8):1333-9. [Crossref] [PubMed]
- Ranch K, Patel H, Chavda L, Koli A, Maulvi F, Parikh RK. Development of in situ ophthalmic gel of dexamethasone sodium phosphate and chloramphenicol: a viable alternative to conventional eye drops. *J Appl Pharm Sci.* 2017;7(3):101-8. [Crossref]
- Kaur IP, Singh M, Kanwar M. Formulation and evaluation of ophthalmic preparations of acetazolamide. *Int J Pharm.* 2000;199(2):119-27. [Crossref] [PubMed]
- Polat HK. In situ gels triggered by temperature for ocular delivery of dexamethasone and dexamethasone/SBE- β -CD complex. *J Res Pharm.* 2022;26(4):873-83. [Crossref]
- Fang G, Yang X, Wang Q, Zhang A, Tang B. Hydrogels-based ophthalmic drug delivery systems for treatment of ocular diseases. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2021;127:112212. [Crossref] [PubMed]
- Sahoo SK, Dilnawaz F, Krishnakumar S. Nanotechnology in ocular drug delivery. *Drug Discov Today.* 2008;13(3-4):144-51. [Crossref] [PubMed]
- Wadhwa S, Paliwal R, Paliwal SR, Vyas SP. Nanocarriers in ocular drug delivery: an update review. *Curr Pharm Des.* 2009;15(23):2724-50. [Crossref] [PubMed]

30. Gaudana R, Jwala J, Boddu SH, Mitra AK. Recent perspectives in ocular drug delivery. *Pharm Res.* 2009;26(5):1197-216. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
31. Sakurai E, Ozeki H, Kunou N, Ogura Y. Effect of particle size of polymeric nanospheres on intravitreal kinetics. *Ophthalmic Res.* 2001;33(1):31-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. de Campos AM, Diebold Y, Carvalho EL, Sánchez A, Alonso MJ. Chitosan nanoparticles as new ocular drug delivery systems: in vitro stability, in vivo fate, and cellular toxicity. *Pharm Res.* 2004;21(5):803-10. Erratum in: *Pharm Res.* 2005;22(6):1007. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Motwani SK, Chopra S, Talegaonkar S, Kohli K, Ahmad FJ, Khar RK. Chitosan-sodium alginate nanoparticles as submicroscopic reservoirs for ocular delivery: formulation, optimisation and in vitro characterisation. *Eur J Pharm Biopharm.* 2008;68(3):513-25. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Seyfoddin A, Shaw J, Al-Kassas R. Solid lipid nanoparticles for ocular drug delivery. *Drug Deliv.* 2010;17(7):467-89. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. Seyfoddin A, Al-Kassas R. Development of solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers for improving ocular delivery of acyclovir. *Drug Dev Ind Pharm.* 2013;39(4):508-19. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Cavalli R, Gasco MR, Chetoni P, Burgalassi S, Saettoni MF. Solid lipid nanoparticles (SLN) as ocular delivery system for tobramycin. *Int J Pharm.* 2002;238(1-2):241-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Polat HK, Kurt N, Aytekin E, Akdağ Çaylı Y, Bozdağ Pehlivan S, Çalış S. Design of besifloxacin hcl-loaded nanostructured lipid carriers: in vitro and ex vivo evaluation. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2022;38(6):412-23. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Aytekin E, Öztürk N, Vural İ, Polat HK, Çakmak HB, Çalış S, et al. Design of ocular drug delivery platforms and in vitro - in vivo evaluation of riboflavin to the cornea by non-interventional (epi-on) technique for keratoconus treatment. *J Control Release.* 2020;324:238-49. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. Elmowafy M, Al-Sanea MM. Nanostructured lipid carriers (NLCs) as drug delivery platform: advances in formulation and delivery strategies. *Saudi Pharm J.* 2021;29(9):999-1012. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
40. Andrade LM, Rocha KA, De Sá FA, Marreto RN, Lima EM, Gratieri T, et al. Voriconazole-loaded nanostructured lipid carriers for ocular drug delivery. *Cornea.* 2016;35(6):866-71. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. Lawrence MJ, Rees GD. Microemulsion-based media as novel drug delivery systems. *Adv Drug Deliv Rev.* 2000;45(1):89-121. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
42. Bharti SK, Kesavan K. Phase-transition W/O microemulsions for ocular delivery: evaluation of antibacterial activity in the treatment of bacterial keratitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2017;25(4):463-74. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
43. Üstündağ Okur N, Çağlar EŞ, Siafaka PI. Novel ocular drug delivery systems: an update on microemulsions. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2020;36(6):342-54. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
44. Kassem MA, Abdel Rahman AA, Ghorab MM, Ahmed MB, Khalil RM. Nanosuspension as an ocular delivery system for certain glucocorticoid drugs. *Int J Pharm.* 2007;340(1-2):126-33. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
45. Ali HS, York P, Ali AM, Blagden N. Hydrocortisone nanosuspensions for ocular delivery: a comparative study between microfluidic nanoprecipitation and wet milling. *J Control Release.* 2011;149(2):175-81. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
46. Zhang L, Zhang Q, Wang X, Zhang W, Lin C, Chen F, et al. Drug-*in-cyclodextrin-in-liposomes*: a novel drug delivery system for flurbiprofen. *Int J Pharm.* 2015;492(1-2):40-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. Gan L, Wang J, Jiang M, Bartlett H, Ouyang D, Eperjesi F, et al. Recent advances in topical ocular drug delivery with lipid-based nanocarriers. *Drug Discov Today.* 2013;18(5-6):290-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
48. Chetoni P, Burgalassi S, Monti D, Najarro M, Boldrini E. Liposome-encapsulated mitomycin C for the reduction of corneal healing rate and ocular toxicity. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2007;17(1):43-8. [[Crossref](#)]
49. Budai L, Hajdú M, Budai M, Gróf P, Béni S, Noszáł B, et al. Gels and liposomes in optimized ocular drug delivery: studies on ciprofloxacin formulations. *Int J Pharm.* 2007;343(1-2):34-40. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. Shen Y, Tu J. Preparation and ocular pharmacokinetics of ganciclovir liposomes. *AAPS J.* 2007;9(3):E371-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
51. Habib FS, Fouad EA, Abdel-Rhman MS, Fathalla D. Liposomes as an ocular delivery system of fluconazole: in-vitro studies. *Acta Ophthalmol.* 2010;88(8):901-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
52. Zhang J, Wang S. Topical use of coenzyme Q10-loaded liposomes coated with trimethyl chitosan: tolerance, precorneal retention and anti-cataract effect. *Int J Pharm.* 2009;372(1-2):66-75. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
53. Mehanna MM, Elmaradny HA, Samaha MW. Mucoadhesive liposomes as ocular delivery system: physical, microbiological, and in vivo assessment. *Drug Dev Ind Pharm.* 2010;36(1):108-18. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
54. Yavuz B, Pehlivan SB, Unlü N. Dendrimeric systems and their applications in ocular drug delivery. *ScientificWorldJournal.* 2013;2013:732340. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
55. Abdelkader H, Alany RG. Controlled and continuous release ocular drug delivery systems: pros and cons. *Curr Drug Deliv.* 2012;9(4):421-30. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
56. Vandamme TF, Brobeck L. Poly(amidoamine) dendrimers as ocular vehicles for ocular delivery of pilocarpine nitrate and tropicamide. *J Control Release.* 2005;102(1):23-38. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
57. Kalomiraki M, Theros K, Chaniotakis NA. Dendrimers as tunable vectors of drug delivery systems and biomedical and ocular applications. *Int J Nanomedicine.* 2015;11:1-12. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
58. Gupta H, Aqil M. Contact lenses in ocular therapeutics. *Drug Discov Today.* 2012;17(9-10):522-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
59. Kim J, Chauhan A. Dexamethasone transport and ocular delivery from poly(hydroxyethyl methacrylate) gels. *Int J Pharm.* 2008;353(1-2):205-22. [[PubMed](#)]
60. Gulsen D, Li CC, Chauhan A. Dispersion of DMPC liposomes in contact lenses for ocular drug delivery. *Curr Eye Res.* 2005;30(12):1071-80. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
61. White CJ, Byrne ME. Molecularly imprinted therapeutic contact lenses. *Expert Opin Drug Deliv.* 2010;7(6):765-80. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
62. Tieppo A, White CJ, Paine AC, Voyles ML, McBride MK, Byrne ME. Sustained in vivo release from imprinted therapeutic contact lenses. *J Control Release.* 2012;157(3):391-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
63. Donnelly RF, Raj Singh TR, Woolfson AD. Microneedle-based drug delivery systems: microfabrication, drug delivery, and safety. *Drug Deliv.* 2010;17(4):187-207. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
64. Bhatnagar S, Saju A, Cheerla KD, Gade SK, Garg P, Venuganti VVK. Corneal delivery of besifloxacin using rapidly dissolving polymeric microneedles. *Drug Deliv Transl Res.* 2018;8(3):473-83. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
65. Jiang J, Gill HS, Ghate D, McCarey BE, Patel SR, Edelhauser HF, et al. Coated microneedles for drug delivery to the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(9):4038-43. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
66. Jiang J, Moore JS, Edelhauser HF, Prausnitz MR. Intrasceral drug delivery to the eye using hollow microneedles. *Pharm Res.* 2009;26(2):395-403. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]

67. Patel SR, Lin AS, Edelhauser HF, Prausnitz MR. Suprachoroidal drug delivery to the back of the eye using hollow microneedles. *Pharm Res.* 2011;28(1):166-76. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
68. Grass GM, Cobby J, Makoid MC. Ocular delivery of pilocarpine from erodible matrices. *J Pharm Sci.* 1984;73(5):618-21. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
69. Saettone MF, Salminen L. Ocular inserts for topical delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 1995;16(1):95-106. [[Crossref](#)]
70. Üstündağ-Okur N, Gökçe EH, Bozbıyık Dİ, Eğrilmez S, Ertan G, Özer Ö. Novel nanostructured lipid carrier-based inserts for controlled ocular drug delivery: evaluation of corneal bioavailability and treatment efficacy in bacterial keratitis. *Expert Opin Drug Deliv.* 2015;12(11):1791-807. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
71. Polat HK, Bozdağ Pehlivan S, Özkul C, Çalamak S, Öztürk N, Aytekin E, et al. Development of besifloxacin HCl loaded nanofibrous ocular inserts for the treatment of bacterial keratitis: In vitro, ex vivo and in vivo evaluation. *Int J Pharm.* 2020;585:119552. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]