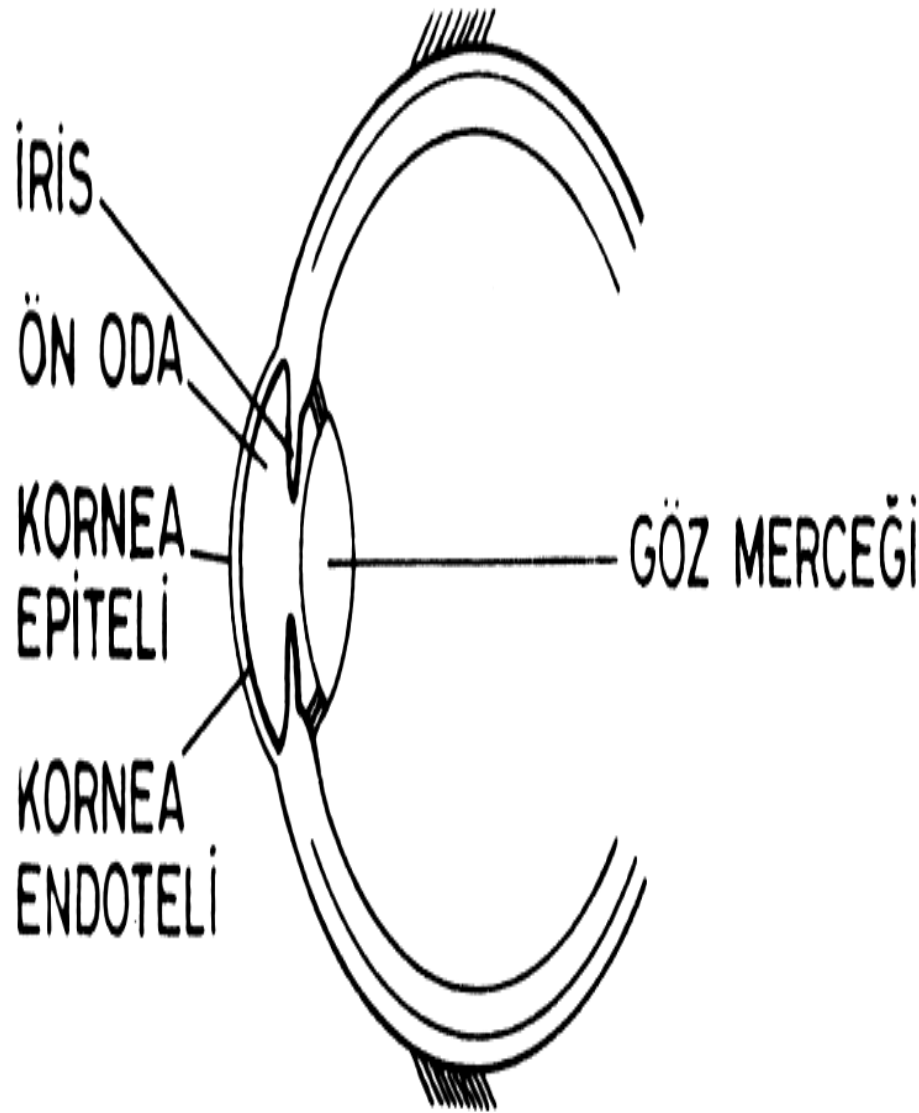


OKÜLER SİSTEMLER

Kontrollü salım sistemlerinin oküler uygulanmasından sağlanan başlıca yararlar

- Etkin maddenin gözde kalış süresini uzatarak etkisini arttırmak ve istenilen biyoyararlanımı sağlamak
- Oküler doku ve sıvılardaki etkin madde konsantrasyonlarındaki büyük oynamaları önlemek
- Yan etkileri engellemek
- Uygulama sayısını azaltmak
- Hastaya kolaylık sağlamak ve yaşam kalitesini artırmak



Göz kapaklarının iç bölümünü kaplayan ve göz küresinin ön bölümünü örten ince, şeffaf membran konjunktiva gözyaşı bezinden gelen gözyaşı ile ıslak ve temiz tutulur.

Gözyaşı

Hacmi 7 μ l

pH'sı 7,2

gözyaşı kanalı aracılığı ile buruna boşalır.

- **Oküler absorpsiyon başlıca kornea ve konjunktivadan olur.**
- **Etkin maddeler kornea epitel hücreleri içinden difüze olurlar, sınırlı olmakla birlikte bazı maddeler epitel hücreleri arasından geçebilir.**
- **Etkin maddenin korneadan geçiş hızı ile yapısı ve fizikokimyasal özellikleri arasında ilişki vardır.**
- **Lipit çözünürlüğü fazla bir etkin madde için stroma, sudaki çözünürlüğü fazla olan bir etkin madde için ise kornea epiteli, hız sınırlayıcı membran gibi davranır.**
- **Dolayısıyla lipofil özellik gösteren etkin maddeler kornea epitelini kolaylıkla geçerler. Fakat hidrofil etkin maddelere kornea epitelinin direnci fazladır.**

Oküler sistemlerin sınıflandırılması

● Viskoz polimer çözeltiler ve jeller

- Polimer çözeltiler
- Biyoadeziv hidrojel
- In-situ jelleşen sistemler

● Kolloidal oküler sistemler

- Mikroküre, nanoküre ve nanokapsüller
- Lipozomlar
- Mikro ve nanoemülsiyonlar

● İnsertler

● İmplantlar

Polimerler	Oküler sistemler
<i>MC, HMC, HEC, HPC, HEPC</i>	viskoz çözelti, yapay gözyaşı, insert
<i>CMC</i>	viskoz çözelti, mukoadezif jel
<i>CAP</i>	in situ jel
<i>Hiyolüronik asit sodyum tuzu</i>	mukoadezif jel, insert
<i>Kondroidin sülfat</i>	viskoz çözelti
<i>Kitozan</i>	mikroküre, implant, insert
<i>Pektin</i>	mikroküre
<i>Aljinik asit</i>	mukoadezif jel
<i>Karagen</i>	viskoz jel, insert
<i>Kollajen</i>	kollajen kalkan, insert, implant
<i>Jelatin</i>	jelatin sünger (Gelfoam®), mikroküre
<i>Albümin</i>	mikroküre
<i>PVP</i>	viskoz çözelti
<i>PVA</i>	viskoz çözelti, filim, insert

Polimerler	Oküler sistemler
<i>PLA, PGA ve PGLA</i>	mikro ve nanopartikül, insert, implant
<i>PCL</i>	nanoküre, nanokapsül, implant
<i>Polianhidrit</i>	insert
<i>POE</i>	enjeksiyonluk çözelti
<i>PACA</i>	nanopartikül
<i>PMMA</i>	Göz içi lens, implant
<i>HEMA</i>	ilaçlı kontakt lens
<i>Çapraz bağlı PAA (Carbomer, Carbopol)</i>	mukoadezif jel
<i>Silikon</i>	insert, implant
<i>Polikarbonat ve polisülfon</i>	implant
<i>Poliüretan</i>	implant
<i>PVM/ MA</i>	insert

Viskoz Polimer Çözeltileri ve Jeller

- *Viskoz çözeltiler*

(selüloz türevleri, PVA, PVP)

- *Biyoadesif hidrojel*

(PAA, CMC, hiyalüronik asit)

- *In-situ jelleşen sistemler*

❖ pH $\Rightarrow$ CAP

❖ Sıcaklık $\Rightarrow$ Poloxamer

❖ İyon aktivasyonu $\Rightarrow$ Gellan

Kolloidal Oküler Sistemler



Sistemler genellikle aseptik ortamda çalışılarak hazırlanırlar. Ancak mümkün olduğunda son aşamada sterilizasyon tercih edilir.

Mikro ve Nanoküreler ve Nanokapsüller

Lipozomlar

Lipozomlar fosfolipitlerden yapılmış ve büyüklükleri 0,02 – 3,5 μm arasında değişen veziküllerdir. Oküler tedavide, etkin maddenin çözeltisine veya süspansiyonuna göre daha iyi sonuç vermiştir.

- **Hidrofilik ve lipofilik etkin maddeleri taşıyabilirler, özellikle lipofilik maddeler için iyi bir taşıyıcıdırlar.**
- **Yapılarını, yüklerini ve büyüklüklerini değiştirerek etkin maddenin kornea ve konjunktivadan absorpsiyonu değiştirilebilir.**
- **Korneada kalış sürelerini uzatmak için, dış yüzeylerine mukoadezif polimerler bağlanabilir veya immunolipozomlar hazırlanabilir.**
- **Etkin maddenin toksisitesini önemli derecede azaltırlar.**
- **Subkonjunktival ve intravitral enjeksiyon yolu ile verildiklerinde başarılı sonuçlar alınır.**
- **Lipozomlanan maddelerin stabilitesi artar.**
- **Lipozomlanmış etkin maddeden sağlanan biyoyararlanım genellikle alışılmış ilaç şeklinden (çözelti, süspansiyon, emülsiyon ve merhem) daha fazla olmaktadır.**

Mikroemülsiyonlar

Mikroemülsiyonlar yüzey etkin madde, yağ ve su içeren çok fazlı sistemlerdir. Son yıllarda mikroemülsiyonların oküler kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmakta ve başarılı sonuçlar alınmaktadır.

İnsertler

İnsert (cisim) şekil ve büyüklüğü göze uygulanmak üzere hazırlanmış katı ve steril sistemdir. Alt göz kapağı içine yerleştirilirler ve burada etkin maddenin kontrollü salımı uzun süre devam eder. Polimerin cinsine bağlı olarak insertler, gözde parçalanmayan veya parçalanmayan olarak sınıflandırılır.

İnsertlerde aranılan özellikler;

- iritasyon ve yan etki yapmamaları
- kolayca yerleştirilmeleri ve çıkarılabilmeleri
- gözde kaybolmamaları ve gözden atılmamaları

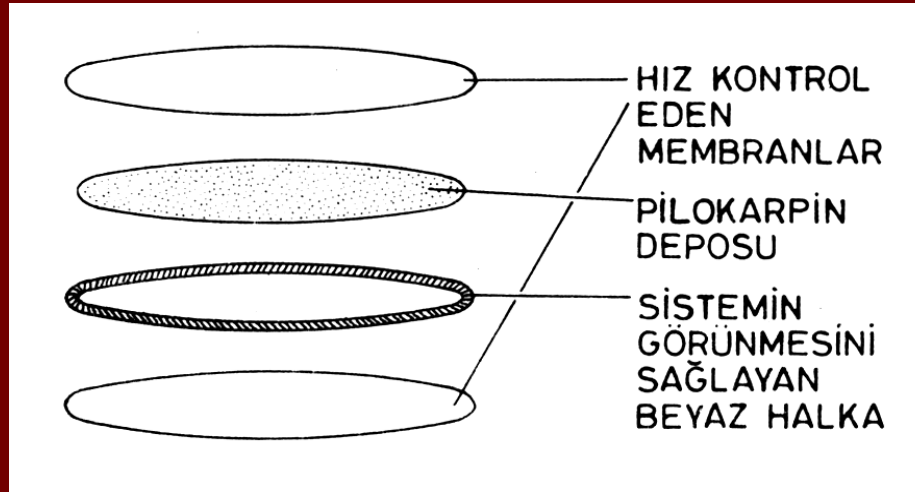
Parçalanmayan insertler

Biyolojik olarak parçalanmayan polimerlerden hazırlanan insertler, ilacın salım süresi bittiğinde gözden çıkarılır ve atılırlar.

Hazırlanmalarında kullanılan başlıca polimerler, etilenvinil asetat, silikon kauçuk, poli(metil metakrilat) ve poli(hidroksietil metakrilat)tır.

Ocusert®

Ocusert® iki tip olarak, **Ocusert Pilo-20®** ve **Ocusert Pilo- 40®** hazırlanmıştır. **Ocusert®** difüzyon kontrollü membran tipi sistemlerdendir. Alt veya üst göz kapağı altına yerleştirilir ve bir hafta boyunca pilokarpin salar. **Ocusert Pilo-20®** den bir hafta boyunca saatte 20 µg ve **Ocusert Pilo-40®** ile saatte 40 µg pilokarpin salınır. Yedi gün sonra sistem gözden çıkarılır.



Parçalanabilen veya çözünen insertler

Kuru göz hastalığı tedavisinde yapay gözyaşı için kullanılan, etkin madde içermeyen insert (Lacrisert®) HPC'den hazırlanır ve alt göz kapağı içine yerleştirilir. Göz dokusu ile temas edince çözünür ve 6-12 saat dayanıklı viskoz sulu bir tabaka oluşturur. Ancak çevre dokulardan su çekmesi önemli bir mahzurudur

Kollajen insertler ve kollajen koruyucular da çözünen insertler grubundandır. *Kollajen koruyucular “ collagen shields”*; Sistem etkin madde çözeltisinde bekletilerek etkin madde emdirilir sonra göze uygulanır böylece etkin maddenin kornea ile temas zamanı uzar.

Bausch and Lomb firmasının ürettiği BioCar-12®, BioCar- 24®, BioCar- 72® sistemlerinin salım süreleri sırasıyla 12, 24, ve 72 saattir.

Kollajen koruyucularda birçok antibiyotik tek başına veya karışım halinde verilebilir

Gelfoam® absorbe olabilen jelatin sünger inserttir. Çapı 6 mm disk şeklinde hazırlanan inserte insülin çözeltisi emdirildikten sonra kurutulup tavşanların alt göz kapağı içine yerleştirildiğinde Gelfoam® ile ilgili hiç bir yan etki olmadığı, sistemik insulin absorpsiyonu sonucu kan glikoz seviyesinin 8 saat sabit kaldığı saptanmıştır

İmplantlar

İmplantların, insertlerden farkı göze cerrahi bir işlemle yerleştirilmeleridir.

Lensler

Kontakt Lens

- ❖ poli(metil metakrilat) (PMMA)
- ❖ başlıca kullanım amacı görme bozukluğunu düzeltmektir bu özelliği yanısıra etkin madde verici sistem olarak da kullanılırlar
- ❖ iritasyon yapmamaları,
- ❖ gaz geçirebilmeleri, ıslanabilmeleri,
- ❖ yüzeylerinde protein tutmamaları
- ❖ kontaminasyona açık olmamaları
- ❖ sterilizasyona dayanıklı olmaları istenir

İntraoküler Lens

- ❖ PMMA (genellikle), HEMA, silikon, hidrojel, poliüretan, polikarbonat ve akrilat polimerler

Göze implante edildikleri için,

- ❖ inflamasyon yapmamaları,
- ❖ immunojenik reaksiyonlarının çok düşük olması,
- ❖ karsinojenik olmamaları,
- ❖ sterilizasyona dayanıklı
- ❖ uzun ömürlü olmaları istenir