

T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI

MELOKSİKAM İÇEREN NANOTEKNOLOJİK OKÜLER İLAÇ
FORMÜLASYONLARININ HAZIRLANMASI VE
KARAKTERİZASYONU

Arş. Gör. Özge ŞAHİN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Nefise Özlen ŞAHİN

MERSİN – 2012



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI

MELOKSİKAM İÇEREN NANOTEKNOLOJİK OKÜLER İLAÇ
FORMÜLASYONLARININ HAZIRLANMASI VE
KARAKTERİZASYONU

Arş. Gör. Özge ŞAHİN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Nefise Özlen ŞAHİN

Tez No: 227

MERSİN – 2012

Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü

Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı Çerçevesinde yürütülmüş olan “Meloksikam İçeren Nanoteknolojik Oküler İlaç Formülasyonlarının Hazırlanması ve Karakterizasyonu” başlıklı çalışma, jürimiz tarafından Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi 24/09/2012



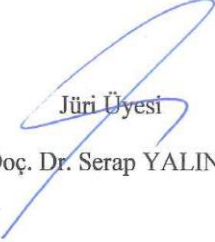
Jüri Başkanı

Doç. Dr. Nefise Özlen ŞAHİN



Jüri Üyesi

Yrd. Doç. Dr. Ebru DERİCİ EKER



Jüri Üyesi

Doç. Dr. Serap YALIN

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunun 04.10.2012 tarih ve 2012/313..sayılı kararı ile onaylanmıştır.



TEŞEKKÜR

Farmasötik Teknoloji eğitimim süresince ve bu tezin oluşma aşamasında daima yanımda olup bilgisini, tecrübesini, bilimsel desteğini, sabrını, manevi desteğini ve anlayışını eksik etmeyen değerli hocam ve danışmanım Sn. Doç. Dr. Nefise Özlen ŞAHİN'e,

FTIR analizlerinin yapılmasında teknik imkanların sağlanmasında destek olan değerli hocamız Prof. Dr. Hakan Aslan'a,

Yüksek Lisans eğitimim sırasında değerli bilgilerinden yararlandığım Sayın hocam Dr. Altan Yüksel'e,

Erime derecesi ölçümlerinde sağladığı teknik destekten ötürü, Sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Yahya Nural'a, film rehidrasyon yönteminde rotari evaporatörlerini kullanmama müsaade ederek teknik imkan sağlayan ve çalışmalarımız sırasında hepimize moral destek veren değerli Dekan hocamız Prof. Dr. Gamze Kökdil'e

Moral desteğini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Ebru Derici Eker hocama,

Meloksikam etkin maddesini temin ettiğimiz Drogosan İlaç Firması'na,

Manevi desteğini her zaman yanımda hissettiğim ve yardımlarımlarını esirgemeyen, her zaman yanımda olan arkadaşım Leman SÜREN'e,

Ve son olarak bugünlere gelmemde gerek maddi, gerekse manevi açıdan en büyük desteği sağlayan AİLEME sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Arş. Gör. Özge ŞAHİN

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|----------------------------------|
| KABUL ve ONAY SAYFASI..... | Hata! Yer işareti tanımlanmamış. |
| ÇİZELGELER DİZİNİ..... | viii |
| SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ..... | ix |
| ÖZET | x |
| ABSTRACT | xii |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 4 |
| 2.1.1.1. Dış Tabaka (Tunica Fibrosa Bulbi) | 5 |
| 2.1.1.1.1. Epithelium Anterius (Ön epitel tabakası)..... | 6 |
| 2.1.1.1.2. Lamina Limitans Anterior (Bowman membranı)..... | 6 |
| 2.1.1.1.3. Substantia Propria (Esas tabaka) | 6 |
| 2.1.1.1.4. Lamina Limitans Posterior (Dessement tabakası)..... | 6 |
| 2.1.1.1.5. Epitelyum Posterius (Arka epitel tabaka)..... | 6 |
| 2.1.1.2. Orta Tabaka (Tunica Vasculosa Bulbi)..... | 6 |
| 2.1.1.3. İç Tabaka (Tunica İnterna Bulbi): | 8 |
| 2.1.1.4. Bulbus Oculi'de Işığın Kıran Yapılar | 10 |
| 2.1.1.5. Gözün Yardımcı Yapıları | 11 |
| 2.2. Gözün Fizyolojisi | 13 |
| 2.2.1. Gözyaşının Fizyolojisi | 13 |
| 2.2.2. Korneanın Fizyolojisi | 14 |
| 2.2.3. Göz Merceğinin Fizyolojisi | 14 |
| 2.2.4. Göz Sıvısının Fizyolojisi ve İntraoküler Basıncın Korunması | 14 |
| 2.2.5. Görme Fizyolojisi..... | 14 |
| 2.3. Başlıca Göz Hastalıkları..... | 14 |
| 2.3.1. Gözün Enflamasyonu ve Tedavisi | 15 |
| 2.3.4. Meloksikam | 16 |
| 2.3.4.1. Kimyasal Formül | 16 |
| 2.3.4.2. Fizikokimyasal Özellikleri..... | 16 |
| 2.4.3. Farmakolojik Özellikleri | 17 |
| 2.4.3.1. Meloksikamın Oral Kullanımına Ait Farmakokinetik Profili | 19 |
| 2.4.3.1.1. Emilim..... | 19 |
| 2.4.3.1.2. Dağılım..... | 19 |
| 2.4.3.2. Metabolizma | 20 |
| 2.4.3.3. Atılım..... | 20 |

| | | |
|-------------------|--|-----------|
| 2.4.4. | Farmakodinamiği..... | 20 |
| 2.4.4.1. | Endikasyonları..... | 21 |
| 2.4.4.2. | Kontrendikasyonları..... | 21 |
| 2.4.4.3. | Toksisitesi..... | 21 |
| 2.4.5. | Dozaj Şekilleri ve Uygulama Yolları..... | 22 |
| 2.5. | Göz Preparatları..... | 22 |
| 2.5.1. | Merhemler..... | 22 |
| 2.5.2. | Jeller..... | 24 |
| 2.5.3. | Göz Banyoları..... | 24 |
| 2.5.4. | Göz Damlaları..... | 25 |
| 2.6. | Göze Uygulanan Kontrollü Salınım Sistemleri..... | 25 |
| 2.6.1. | Kontrollü Salım Sistemleri..... | 25 |
| 2.6.2. | Uygulama Yolları..... | 26 |
| 2.6.3. | Oküler Uygulanan Kontrollü Salınım Sistemleri..... | 27 |
| 2.7. | Nanoteknoloji..... | 28 |
| 2.7.1. | Tarihçe ve Giriş..... | 28 |
| 2.7.2. | Nanoteknolojinin Tıpta ve Eczacılıkta Uygulama Alanları..... | 30 |
| 2.7.3. | Niyozomlar..... | 31 |
| 2.7.3.1. | Niyozomların Hazırlanma Yöntemleri..... | 32 |
| 2.7.3.1.1. | İnce Film Tekniği..... | 32 |
| 2.7.3.1.2. | Eter Enjeksiyon Yöntemi..... | 33 |
| 2.7.3.1.3. | Sonikasyon Yöntemi..... | 33 |
| 2.7.3.1.4. | Mikro Sıvılaştırma Yöntemi..... | 33 |
| 2.7.3.1.5. | Ters Faz Evaporasyon Yöntemi..... | 33 |
| 2.7.3.2. | Niyozomların Avantajları..... | 33 |
| 2.7.4. | Oküler Niyozom Uygulamaları..... | 34 |
| 2.8. | Amaç ve Gerekçe..... | 35 |
| 3. | GEREÇ ve YÖNTEM..... | 36 |
| 3.1. | Materyal..... | 36 |
| 3.1.1. | Kimyasal Madde ve Çözücüler..... | 36 |
| 3.1.2. | Kullanılan Malzemeler ve Cihazlar..... | 36 |
| 3.1.3. | Kullanılan Bilgisayar Programları..... | 37 |
| 3.2. | Yöntemler..... | 37 |
| 3.2.1. | Meloksikam'ın Karakterizasyonu..... | 37 |
| 3.2.2. | Erime Derecesi..... | 37 |
| 3.2.4. | Fourier Transform Infrared Spektroskopisi Analizi (FTIR)..... | 38 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 3.2.5. | Miktar Tayini Yöntemi..... | 38 |
| 3.3.1. | Etkin Madde İçermeyen Niyozomların Hazırlanması | 38 |
| 3.3.1.1. | Surfaktanın Niyozom Oluşumu Üzerine Etkisinin İncelenmesi..... | 38 |
| 3.3.1.2. | Kolesterolün Niyozom Oluşumu Üzerine Etkisinin İncelenmesi | 39 |
| 3.3.2. | Etkin Madde İçermeyen Niyozomların Mikroskopik Analizi | 40 |
| 3.3.3. | Etkin Madde İçermeyen Niyozomların Boyutlarının Ölçümü | 40 |
| 3.4. | Meloksikam İçeren Niyozomların Hazırlanması ve Karakterizasyonu | 41 |
| 3.4.1. | Meloksikam İçeren Niyozomların Hazırlanması | 41 |
| 3.4.2. | Meloksikam İçeren Niyozomların Mikroskopik İncelenmesi..... | 45 |
| 3.4.3. | Meloksikam İçeren Niyozomların Boyutlarının Ölçülmesi | 46 |
| 3.4.4. | Serbest Meloksikamın Ayrılması | 46 |
| 3.4.5. | Niyozomlarda Tutulan Meloksikamın Miktar Tayini | 46 |
| 3.4.6. | Zeta Potansiyel Değeri Ölçümü | 47 |
| 3.4.7. | İn vitro Salım Çalışmaları..... | 47 |
| 4. | BULGULAR | 49 |
| 4.2. | Meloksikam'ın Karakterizasyonu | 49 |
| 4.1.1. | Erime Derecesi | 49 |
| 4.1.2. | İnce Tabaka Kromatografisi (İTK)..... | 49 |
| 4.2.1. | Fourier Transform Infrared Spektroskopisi Analizi (FTIR)..... | 49 |
| 4.2.2. | Miktar Tayini Yöntemi..... | 50 |
| 4.3. | Etkin Madde İçermeyen Niyozom Formülasyonlarının Karakterizasyonu..... | 51 |
| 4.2.1. | Meloksikam İçermeyen Niyozomların Mikroskopik Analizi..... | 51 |
| 4.2.2. | Meloksikam İçermeyen Niyozomların Boyutlarının Ölçümü..... | 51 |
| 4.3. | Etkin Madde İçeren Niyozomların Formülasyonlarının Karakterizasyonu..... | 52 |
| 4.3.1. | Meloksikam İçeren Niyozomların Mikroskopik Analizi | 52 |
| 4.3.2. | Meloksikam İçeren Niyozomların Boyutlarının Ölçümü | 54 |
| 4.4. | Serbest Meloksikamın Ayrılması..... | 55 |
| 4.4.1. | Niyozomlarda Tutulan Meloksikam Miktar Tayini | 56 |
| 4.4.2. | Zeta Potansiyeli | 56 |
| 4.4.3. | İn vitro Salım Çalışmaları | 56 |
| 5. | TARTIŞMA | 58 |
| 6. | SONUÇ ve ÖNERİLER | 61 |
| 7. | KAYNAKLAR | 62 |
| | ÖZGEÇMİŞ | 66 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Şekil 2.1. İnsan gözünün anatomisi..... | 2 |
| Şekil 2.2. Orta Tabaka (Tunica Vasculosa Bulbi)..... | 5 |
| Şekil 2.3. Göz kaslarının hareketini gösteren şekil..... | 11 |
| Şekil 2.3. Meloksikamın kimyasal yapısı..... | 14 |
| Şekil 4.1. Meloksikamın FTIR spektrumu..... | 47 |
| Şekil 4.2. Meloksikamın miktar tayinine ait standart doğru grafiği..... | 47 |
| Şekil 4.3. Etken madde içermeyen niyozomun görüntüsü..... | 48 |
| Şekil 4.4. Span20 (1:1) + 20 mg Meloksikam formülasyonu..... | 49 |
| Şekil 4.5. Brij 76 (1:1,5) + 20 mg Meloksikam..... | 50 |
| Şekil 4.6. Brij 52 (1:1,5) + 20 mg Meloksikam..... | 50 |
| Şekil 4.7. Span 20 (1:1) + 30 mg Meloksikam..... | 50 |
| Şekil 4.7. Span 20 (1:1) + 30 mg Meloksikam..... | 50 |
| Şekil 4.8. Brij76 (1:1) + 30 mg Meloksikam..... | 51 |
| Şekil 4.9. Brij52 (1:1,5) + 30 mg Meloksikam..... | 51 |
| Şekil 4.10. Meloksikamın (MX) niyozomlardan ve çözeltiden in vitro salım profilleri..... | 54 |

ÇİZELGELER DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Çizelge 3.1. Etken madde içermeyen niyozom formülasyonları..... | 37 |
| Çizelge.3.2. Meloksikam içeren niyozom formülasyonları..... | 40 |
| Çizelge 3.3. Span 20 (S20) surfaktanı, kolesterol ve meloksikamın farklı oranlarıyla hazırlanan oküler niyozom formülasyonlar..... | 41 |
| Çizelge 3.4. Brij 76 (B76) surfaktanı, kolesterol ve meloksikamın farklı oranlarıyla hazırlanan oküler niyozom formülasyonları..... | 41 |
| Çizelge 3.5. Brij 52 (B52) surfaktanı, kolesterol ve meloksikamın farklı oranlarıyla hazırlanan oküler niyozom formülasyonları..... | 42 |
| Çizelge 3.6. Span 20 (S20) surfaktanı, kolesterol ve meloksikamın farklı oranlarıyla hazırlanan oküler niyozom formülasyonları..... | 42 |
| Çizelge 3.7. Brij 76 (B76) surfaktanı, kolesterol ve meloksikamın farklı oranlarıyla hazırlanan oküler niyozom formülasyonları..... | 43 |
| Çizelge 3.8. Brij 52 (B52) surfaktanı, kolesterol ve meloksikamın farklı oranlarıyla hazırlananoküler niyozom formülasyonları | 43 |
| Çizelge 4.1. Niyozom formülasyonlarında meloksikam miktar tayini..... | 48 |
| Çizelge 4.2. Meloksikam içermeyen niyozom formülasyonlarında ortalama vezikül boyutu..... | 49 |
| Çizelge 4.3. Meloksikam içeren niyozom formülasyonlarında ortalama vezikül boyutu..... | 52 |
| Çizelge 4.4. Serbest meloksikam miktarı..... | 52 |
| Çizelge 4.5. Niyozomlarda tutulan meloksikam miktarı..... | 53 |
| Çizelge 4.6. Meloksikam içeren niyozom formülasyonlarının zeta potansiyel değerleri..... | 53 |
| Çizelge 4.7. Salım profilinin farklı kinetik modellerine ait korelasyon sabiti (r^2) değerleri..... | 54 |

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

| | |
|---------|--|
| B52 | Brij 52 |
| B76 | Brij 76 |
| COX-2 | Siklooksijenaz – 2 |
| CYP2C9 | Sitokrom P450 metabolize edici enzim |
| K | Kolesterol |
| mg | Miligram |
| mm | Milimetre |
| ml | Mililitre |
| μ l | Mikrolitre |
| MX | Meloksikam |
| nm | Nanometre |
| NSAID | Non - steroidal anti-inflamatuar ilaç |
| pKa | Asidik iyonlaşma sabitesinin negatif logaritması |
| RF | Alıkonma faktörü (Retensiyon faktörü) |
| rpm | Dakikadaki devir sayısı |
| S20 | Span 20 |

ÖZET

MELOKSİKAM İÇEREN NANOTEKNOLOJİK OKÜLER İLAÇ FORMÜLASYONLARININ HAZIRLANMASI VE KARAKTERİZASYONU

Nonsteroidal anti-inflamatuar ve analjezik ilaçlar, oftalmolojide preoperatif enflamasyon ve ağrı tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak, oküler tedavide ilacın hedefe ulaşip istenen etkiyi oluşturması için bazı zorlukların ortadan kalkması gerekmektedir. Mevcut topikal ilaçlar, konvansiyonel dozaj şekilleri ile hazırlanmıştır ve günde birkaç defa göze uygulama gerekmektedir. Bu da hasta uyuncunu ve dolayısıyla tedavinin etkinliğinin azaltmaktadır.

Kimyasal stabilitelerinin iyi oluşu, toksisitelerinin çok düşük olması, biyoyararlanımı arttırmaları, biyoparçalanır, biyoyumlu ve yanı sıra kontrollü ilaç salımı ile hasta uyuncunu arttırmaları nedeniyle bu çalışmada meloksikamın niyozomlarının hazırlanması tercih edilmiştir.

Meloksikam, gözde enflamasyon ve ağrının tedavisinde etkin kullanıma haiz olma potansiyeline sahip non-steroidal anti-inflamatuar bir ilaçtır. Oftalmolojide meloksikamın konvansiyonel dozaj formunun klinik kullanımına ait birkaç bilimsel çalışma olması göz önüne alınarak, bu tez çalışmasında oftalmik enflamasyon ve ağrı tedavisinde kullanılmak üzere adı geçen etkin maddenin topikal dozaj şeklinin geliştirilmesi hedeflenmiştir.

Nanopartiküler sistem olan niyozomlar; biyoparçalanır ve biyoyumlu yapıları, kimyasal stabilitelerinin yüksek oluşu, düşük toksisiteleri, artmış biyoyararlanımları ve buna bağlı olarak artan hasta uyuncu nedeniyle, bu çalışmada kontrollü salım sağlayan topikal dozaj şekilleri olarak hazırlanmak üzere seçilmişlerdir. Meloksikam içeren niyozomlar, film rehidratasyon yöntemi ile hazırlanıp karakterize edilmişlerdir. Sürfaktan tipi ve konsantrasyonu ile etkin madde konsantrasyonu ve kolesterolün enkapsülasyon kapasitesi üzerine etkisi incelenmiştir. En iyi formülasyon belirlenerek daha sonra bu formülasyondan in

vitro koşullarda, ilaç salımı Franz difüzyon hücresi sistemi kullanılarak çalışılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Nanoteknoloji, niyozomlar, oftalmik formülasyonlar, NSAID'ler, meloksikam, antienflamatuar etki



ABSTRACT

PREPERATION & CHARACTERIZATION OF NANOTECHNOLOGY OPHTALMIC DRUG FORMULATIONS CONTAINING MELOXICAM

Non-steroidal anti-inflammatory drugs have been used for the treatment of pre-operative inflammation and pain in the field of ophtalmology. However, some obstacles should have been overcome in order to create the desired therapeutical effect at the site of action in ocular therapy. Current topical medications are prepared in the form of conventional dosage forms and applied to eye(s) several times in a day. This reduces patient compliance and hence, effectiveness of the therapy.

Meloxicam is a non-steroidal anti-inflammatory drug with a significant potential to be used in treatment of inflammation and pain of eye. With a few clinical trials in ophtalmology, the goal of this study was set to develop a topical dosage form of meloxicam for ophtalmic inflammation and pain treatment.

Niosomes as nanoparticuler systems, were selected to be used as controlled release topical dosage forms in this study because of their biodegradable and biocompatible nature, their better chemical stability, low toxicity, enhanced bioavailability, and patient compliance. Meloxicam bearing niosomes were prepared with film rehydration method and characterized. The effect of surfactant type and concentration, drug concentration and cholesterol on encapsulation efficiency were investigated. The best formulation was selected. Then, in vitro drug release of this formulation was studied using Franz diffusion cell system.

Key Words: Nanotechnology, niosomes, ophtalmic formulations, NSAIDs, meloxicam, anti-inflammatory effect.

1. GİRİŞ

Vücutun en hassas organlarından biri olan gözde, gerek iç etmenler gerekse dış etmenler etkisinde kalarak pek çok hastalıklar meydana gelmektedir (1). Gözde gerçekleşen bu hastalıkların nedenlerinin anlaşılması ve tedavilerinin yapılması amacıyla gözün yapısı; anatomik, fizyolojik, embriyolojik, nörolojik ve histolojik bakımdan en ince ayrıntılarına kadar incelenmiştir (1,2,3). Yapılan çalışmalar sonucunda gözde bulunan yardımcı organlar, kas yapılarının hareketleri, sinirlerin iletimi gibi pek çok önemli role sahip olan bu faktörler doğrultusunda en doğru şekilde gözün sahip olduğu fonksiyonları belirlenmiştir. Tüm bu elde edilen bilgiler doğrultusunda gözde meydana gelen hastalıkların tanı ve tedavisi için çeşitli çalışmalar geliştirilmiştir (4,5).

Gözde meydana gelen hastalıkların nedenleri yaşlılık, genetik yatkınlık, dışardan göze gelen sert darbeler ve enflamasyon şeklinde sıralanabilmektedir (2,4,6,7). Gözde meydana gelen hastalıkların nedenlerin incelendiğinde, bunların büyük bir çoğunluğunu göz enflamasyonlarının oluşturduğu görülmektedir (4,8). Miyop, hipermetrop ve göz tansiyonu genetik yatkınlığa bağlı olarak kişilerde gelişirken, katarakt gibi ilerleyen yaş sonucunda meydana gelen hastalıklar, yaşlanmaya bağlı gelişmektedir(2). Gözde meydana gelen enfeksiyonlardan biri olan konjonktivit, *Clamidia* adı verilen bakterinin göz kapağının çevresi ve iç yüzeyindeki ince zarın iltihaplanmasına neden olmaktadır (7). Bu tip hastalıklar, ortak kullanılan bir havlu veya havuzdan da rahatça bulaşabilmektedir. Konjonktivitin nedeni bakteriyel etmenlere bağlı olabileceği gibi; viral, kimyasal, alerjik, gibi sebeplere de dayanabilmektedir. Tüm bu nedenler göz önünde bulundurularak geliştirilen antiinflamatuvar oküler ilaç sistemlerinin verimliliğini arttırmak amacıyla pek çok çalışma yapılmaktadır (2,7).

Oküler iritasyonda pro-enflamatör sitokin interleukin (IL)-1 salgılanması görülür (9). Bu da IL-6 ve IL-8 gibi diğer sitokinlerin ekspresyonunu indükler (9). Sonuç olarak, prostaglandin E₂ (PGE₂) gibi enflamatuar medyatörler sentezlenir. Siklooksijenaz-2 (COX-2)'nin ekspresyonu ise, enflamasyon ile tetiklenir. COX-2, pek çok enflamasyon modelinde, PEG₂ sentezinde önemli bir yer tutmaktadır (10).

Aspirin gibi steroidal olmayan enflamatuar ilaçlar (NSAI), COX-2 ekspresyonunu kontrol eden transkripsiyon faktörü κ B (NF κ B)'i baskılar (11). COX-2'nin artan aktivitesi neticesinde IL-1 β sekresyonu PGE₂ üretimine yol açar (12).

Meloksikam, osteoartrit ve romatoid artrit sistematik tedavisinde günümüzde en çok tercih edilen COX-2 inhibitörüdür. COX-2 inaktivasyonu açısından Diklofenaktan daha selektif olması nedeniyle, meloksikamın topikal formülasyonu oftalmik inflamasyon tedavisinde de önerilmektedir (13-15). Literatürde yer alan çalışmalarda meloksikamın oftalmik solüsyonuna deney hayvanlarının iyi tolere ettiği, katarakt tedavisinde postoperatif olarak analjezik ve antiinflamatuvar etkilerinden dolayı kullanılabilirliğinin mümkün olduğu gösterilmiştir (13-16). Ülkemizde henüz meloksikama ait oftalmik herhangi bir tıbbi müstahzar piyasaya sürülmemiştir.

Oftalmik ilaç şekillerinin formülasyonu zorluklara sahiptir (17). Oküler enfeksiyonların mevcut tedavileri antimikrobiyal ilaçların topikal ya da enjeksiyonluk formülasyonlarının günde birkaç kez kullanımını gerektirmektedir (18). Tedavi, birkaç hafta süreyle birden fazla antimikrobiyal ajanın birlikte uygulanmasını kapsamaktadır (19). Bu da hasta uyuncunu azaltarak terapötik etkinliğin düşmesine yol açmaktadır. Ayrıca, geleneksel ilaç şekillerinin oftalmik enfeksiyonların tedavisinde kullanımı, preparatın gözde kalış süresinin kısa oluşu, nazolakrimal kanaldan ilaç kaybı, korneal epitelyumun yeterince geçirgen olmayışı gibi sorunlarla kısıtlıdır (20-22). Geleneksel ilaç şekillerinin uygulanmasında karşılaşılan bu sorunlar, modern terapötik dozaj şekillerinin formüle edilmesiyle aşılabilir. Topikal uygulanan kontrollü salım sistemlerinin oftalmolojide kullanımına ait çalışmalar, bu ilaç şekillerinin oküler biyoyararlanımı arttırdığını ve preorneal alandan ilaç emilim hızını azalttığını göstermektedir (23).

Kontrollü salım sistemlerinden veziküler sistemlerin en önemli üstünlükleri, korneal yüzeyde uzatılmış etki ve kontrollü salım ile burada mevcut enzimlerin etkisiyle oluşabilecek metabolik reaksiyonları engellemektir. Aslında, topikal uygulanan bir ilaç dozaj şeklinden ilaç molekülünün göze penetrasyonu oldukça karmaşık bir olaydır. Veziküler dozaj şekillerinde, ilaç hücre zarlarından kolayca geçebilecek bir lipid vezikül içinde enkapsüle edilir. Dolayısıyla, bu partiküler sistem, ilacın emilim süresi ve hızı ile

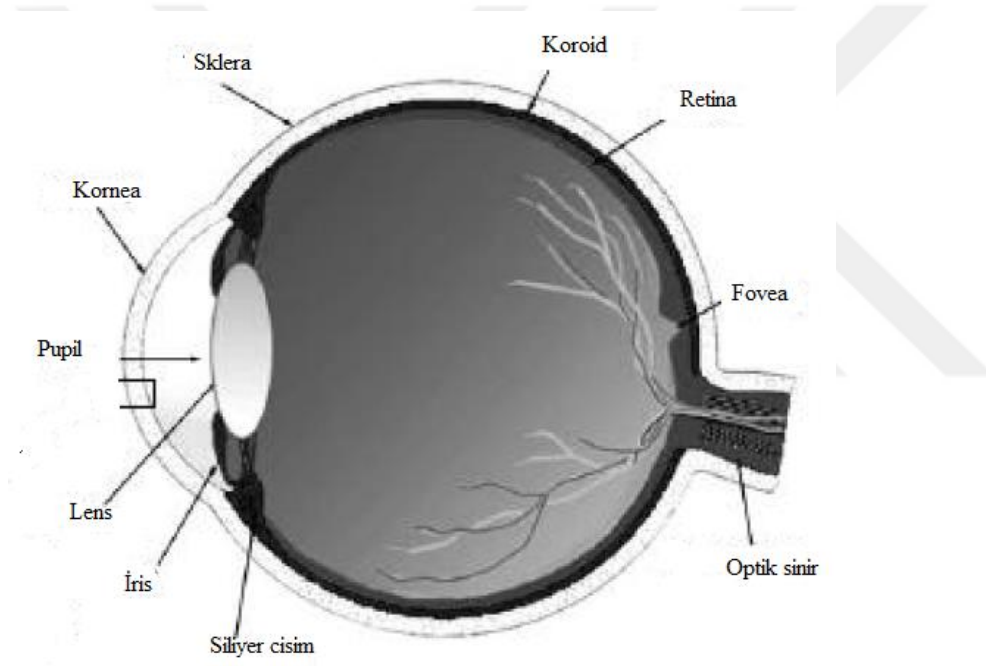
dağılımını değiştiren bir taşıyıcı sistem görevi görür. Oftalmolojide kullanılan bu tip dozaj şekillerinin başında lipozomlar ve niyozomlar gelmektedir (17). Tüm bu nedenlerden ötürü, bu tez çalışmasında, meloksikamın oftalmik enflamasyon ve ağrı tedavisinde kullanılmak üzere niyozomlarının hazırlanması ve in vitro karakterizasyonu üzerinde çalışmalar yapılmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gözün Anatomisi

İnsan vücudunun beş duyu organları biri olan göz, anatomik ve fizyolojik olarak incelendiğinde göz küresi ve gözün diğer yardımcı organları olan göz çukuru, göz kapakları, görme sinirleri ve damarlarından oluşan karmaşık bir yapıya sahip olduğu bilinmektedir. “Organum visus” olarak da adlandırılan görme organını oluşturan göz küresi ve yardımcı yapılarını Şekil 2.1’de gösterilmektedir (24,25).



Şekil 2.1. İnsan gözünün anatomisi (25)

2.1.1. Göz Küresi (Bulbus Oculi)

Göz çukurunun içerisine yerleşmiş olan göz küresi 7-9 g ağırlığında, ön arka uzunluğu 21-26 mm ve yaklaşık 25 mm çapındadır (24). Yukardan hafif basık olan göz küresinin ön kısmında “polus anterior” adı verilen ön kutup, arka kısmında ise “polus posterior” adı verilen arka kutup bulunmaktadır. Gözün merkezinden geçerek bu iki kutbu birleştiren geometrik eksene de “axis bulbi” adı verilmektedir. Gözün ön ve arka kutuplarını iç yüzeyinden birleştiren eksene “axis bulbis internus”, dışı yüzeyinden

birleştirene de “axis bulbis externus” adı verilmektedir (24). Göz küresinin ön ve araka kısımlarını birleştiren bu eksenlerin polus anteriorda korneanın merkezinden geçmektedir (24,26). Gözün ışığı kırın yapısı olan kornea göz küresinin 1/6’ sını oluşturan saydam ve kalın doku olarak tanımlanmaktadır (24,26).

Göz küresi dıştan içe doğru “tunica fibrosa bulbi” adı verilen dış tabaka, “tunica vasculosa bulbi” adı verilen orta tabaka ve “tunica interna bulbi” adı verilen iç tabaka sırasıyla oluşmaktadır (25,26).

2.1.1.1. Dış Tabaka (Tunica Fibrosa Bulbi)

Fibröz yapıda olan gözün dış tabakası sklera ve kornea olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır(24,26). Sklera göz küresinin 5/6’sını oluşturan, sahip olduğu fibröz, sert, sağlam ve yaklaşık 1 mm’lik kalın yapısıyla göz küresini hacminin ve şeklinin korunmasını sağlamaktadır (26, 27). Skleranın dış yüzeyi anatomik olarak incelendiğinde, göz kapağında bulunan en dış kısımdaki yapılardan biri olan konjunktiva ile temas halinde olduğu bilinmektedir (25). İnce, parlak özelliklere sahip olan sklera damar bakımından zengin bir yapıya sahip olan “episklera” bulunmaktadır. Skleranın öndeki açıklığında yerleşik olarak bulunan kornea ile birleştiği bölgeye “limbus” adı verilmektedir (25, 26). Kornea ve skleranın limbusta birleşmesine olanak sağlayan oluğa “sulcus seclare” adı verilmektedir (27). İnsan gözü anatomik ve histolojik olarak incelendiğinde skleranın, yetişkinlerde beyaz, çocuklarda ise koroide bağlı olarak maviye yakın bir renge sahip iken, çeşitli nedenlerle oluşan yağ birikiminden dolayı yaşlılarda sarımsı beyaz bir renkte görünüme sahiptir (25-27).

Göze gelen ışığı kırın ilk yapı olan kornea göz küresinin ön 1/6’sını oluşturan damarsız bir yapıdır (24, 26, 28). Korneanın damarsız olmasına rağmen sinir bakımından zengin bir yapıya sahip olduğu bilinmektedir. Korneadaki duyu sinirlerinin “trigeminal” sinirin oftalmik dalından kökenini aldığı bilinmektedir. Eliptik bir görünüme sahip olan korneanın en çıkıntılı ön kısmına “verteks kornea” denilmektedir (24,28). Korneanın beslenmesi, aköz hümörden gelen sıvılar limbusun kan damarları ile gerçekleşmektedir (26).

Kornea 5-7 mm kalınlığında kendi içerisinde 5 farklı tabakadan oluşmaktadır (25, 28):

2.1.1.1.1. Epithelium Anterius (Ön epitel tabakası)

Korneayı örten “epithelium anterius” , 50-100 µm kalınlığında çok katlı bir tabaka olduğu bilinmektedir. Epitelyum anterius tabakasındaki sıkı bağların ve hidrofobik yapıdaki bölgelerin ilaç salımında engel teşkil eden yapılar oldukları bilinmektedir. Yoğun duyuşsal sinirlere sahip olduğundan dış ortamdan gelebilecek etkilere ve ağrıya duyarlılığı yüksek olduğu bilinmektedir (25,26, 28).

2.1.1.1.2. Lamina Limitans Anterior (Bowman membranı)

Lamina limitans anterior tabakası 8-10 µm kalınlığındadır (28). Epitelyumun anterius ile “substantia propria stroma” arasında yer alan şeffaf olan bu tabaka sık örgülü ağ şeklindeki liflerden oluşan çok kalın bir tabaka olarak tanımlanmaktadır (25, 28).

2.1.1.1.3. Substantia Propria (Esas tabaka)

Korneanın su ve kollajen bakımından zengin olan en kalın tabakası olup skleradan buraya uzanan dayanıklı şeffaf lifler bulunmaktadır. Korneada damar bulunmadığından, korneayı besleyen sıvının dolaştığı aralıklar bu tabakada bulunmaktadır (26, 28). Bu tabaka sahip olduğu yapı sayesinde hidrofilik çözeltilerin geçişine imkân sağlayacak özelliktedir (28).

2.1.1.1.4. Lamina Limitans Posterior (Dessement tabakası)

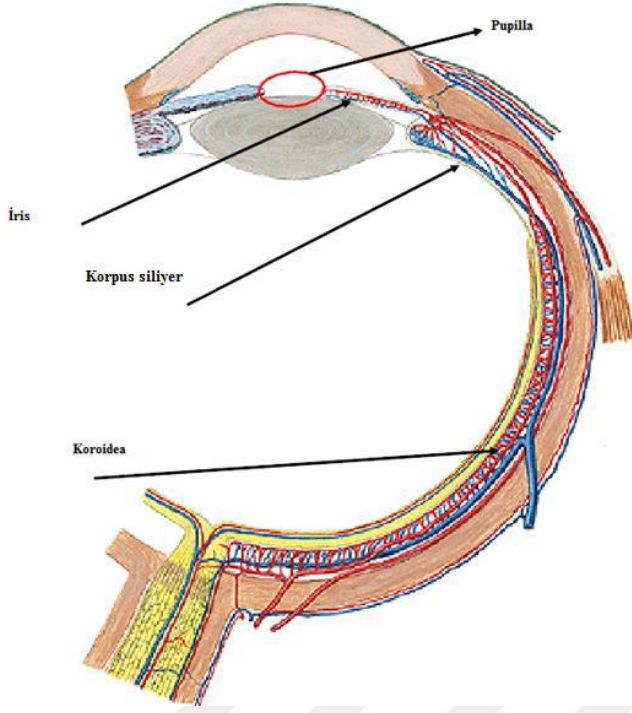
“Substantia propria” ve “epithelyum posterius” arasında yer alan lamina limitans posterior 10 µm kalınlığındadır ve kollajen liflerden oluşmaktadır (25, 26, 28). Substantia propria’yı arka kısmından örten elastik ve homojen ince bir tabakadır (24, 26).

2.1.1.1.5. Epitelyum Posterius (Arka epitel tabaka)

Korneanın en içte bulunan ve dessement tabakayı örten bu tabaka, tek tabakalı yassı hücreler içermektedir (26).

2.1.1.2. Orta Tabaka (Tunica Vasculosa Bulbi)

Retina ve sklera arasında yer alan gözün damar bakımından zengin olan orta tabakası Şekil 2.2.’de gösterildiği gibi, birbirinden şekil ve durum açısından farklı ve bitişik üç kısımdan oluşmaktadır (29):



Şekil 2. 2. Orta Tabaka (Tunica Vasculosa Bulbi) (30).

Koroidea, pigment tabakasını örten yoğun damar içeren tabakadır (25). Sklearanın iç yüzeyinde, göz küresinin neredeyse tamamında bulunmaktadır. Gözün bu kısmındaki koyu kahverengi ve ince yapıda olan koroideanın, “nervus opticus”un girdiği arka bölüm kalın bir oluşum göstermektedir (26). Gözün orta tabakasını oluşturan koroidea dıştan içe doğru “lamina suprachoroidea”, “lamina vasculosa”, “lamina chloroidocapillaris” ve “complexus (lamina) basilaris” olmak üzere 4 tabakadan oluşmaktadır (26). Tunica Vasculosa Bulbi’da yer alan koroidea, damarları retinanın beslenmesini sağlar (27).

Koroidea ve iris arasında yer alan korpus siliyer, tunica vasculosa bulbinin en kalın bölümüdür. Korneayı besleyen ve göz hareketlerini kolaylaştıran humor aközün yapımı ve ayarlanması bu tabakada gerçekleşmektedir (31). Bu bölüm, epitel tabakasının derinlerinde bulunan melaninden dolayı gri renge sahiptir (26).

Gözün anterior kutbunda yer alan iris, siliyer cismin anteriordaki uzantısı olarak bilinmektedir (27). Gözün orta tabakasındaki irisin arka yüzeyini göze rengini veren pigment epitel hücreler oluşturmaktadır. İris, ırka ve kişiye göre farklı renklerdeki pigmentleri içermektedir. İris, stroma ile “sfinkter” ve “dilatör” kas liflerinden oluşmaktadır (24, 32). Tunica vascula bulbi'nin ön tarafında bulunan iris, lens ve korpus siliyerinin önünde korneanın arkasında yer almaktadır ve 11-14 mm çaplarındadır (26,33). Yüzeyi düz olan irisin merkezinde yer alan açıklığa pupilla denilmektedir (32). Pupillanın çapı 1-8 mm arasında değişmekteyken ilaçların tesiri ile genişleyebilmektedir (27). İris, göze giren ışığın miktarını kontrol etmektedir (29).

İrisin yapısı dört tabakadan oluşmaktadır:

1. Ön epitel tabakası, korneanın ön kısmından arka kısmına kadar uzanan, renk pigmentlerine sahip olan çok sayıda stromanın bir araya gelmesiyle oluşmuş bir tabakadır (26, 33).
2. “Stroma iridis” adı verilen tabaka damar ve kas bakımından oldukça zengin bir tabaka olup renksiz ve şeffaftır. Çok sayıda pigment hücresi içerdiğinden göze rengini veren tabaka olarak da bilinmektedir (33).
3. Stroma iridisin arkasında pigment epitel tabaka olarak adlandırılan bu bölgede “musculus sphincter pupillae” ve “musculus dilatator pupillae” düz kas lifleri bulunmaktadır. Bu kas liflerinin yardımıyla pupillanın göze gelen ışığa göre ne miktarda daralıp genişlenmesinin ayarı sağlanmaktadır (26, 33).
4. “Membrana limitans interna” adı verilen bu tabaka irisin arka kısmını “pars iridica retinae” yi kaplayan bir tabakadır (26, 33).

2.1.1.3. İç Tabaka (Tunica İnterna Bulbi):

Göz küresinin en iç kısmında yer alan göze gelen ışığın, görüntünün değerlendirilip nöral yollarla beyne iletiminin sağlandığı retina bu tabakada yer almaktadır (26, 33). Retina optik disk çevresinde 0,5 mm periferide 0,1 mm kalınlığına sahiptir (25, 26). Retina yumuşak, yarı şeffaf yapıya ve canlılarda morumsu renge sahip olarak bulunmaktadır. “Axis opticus”un retinanın arkasından geçtiği 2-4 mm çapındaki sarı renkli bir bölge bulunmaktadır. “Macula lutea” adı verilen bu alandaki çukurluğa da “fovea centralis” adı verilmektedir. Sadece koni hücrelerinin yer aldığı fovea centralisin göze gelen ışığı iyi alan ortasındaki bölgeye de “foveola” denilmektedir (26, 33).

Retina, dış tabaka olan “stratum pigmentosum” ve iç tabaka olan “stratum nervosum” tabakalarından oluşmaktadır. Retina üzerinde yapılan histolojik çalışmalar sonucunda dıştan içe doğru on tabakadan oluştuğu tespit edilmiştir. Bu tabakalar sırasıyla; “stratum pigmentosum”, “stratum nervosum”, “stratum limitans externum”, “stratum nucleare externum”, “stratum plexiforme externum”, “stratum nucleare internum”, “stratum plexiforme internum”, “stratum ganglionicum”, “stratum neurofibrarum”, “stratum limitans internum”dur (26, 33).

1. Stratum pigmentosum:

Tek sıra hücrelerden oluşan ve retinanın en dış tabakası olan bu tabaka koroideanın koni ve basil hücreleri ile bağlantılı bir konumda bulunmaktadır (26).

2. Stratum nervosum:

Stratum nervosum tabakasında basil ve koni hücrelerden oluşan “fotoreseptör” hücreleri yer almaktadır (26). Basil hücreler alaca karanlıkta, koni hücreleri de aydınlıkta görmeye olanak sağlayan yapı ve özelliklere sahiptir (34, 35).

3. Stratum limitans externum:

Koni ve basil hücrelerin geçtiği bu tabaka “zonula adherens”lerin oluşturduğu ince bir tabakadır (26, 33).

4. Stratum nucleare externum:

Stratum nucleare externumda koni ve basil hücreler yer almaktadır (26). Sahip olduğu hücreler ile bir altta bulunan tabaka olan “stratum plexiforme internum”dan geçerek “stratum nucleare internum”daki hücrelere ulaşmaktadır (26).

5. Stratum plexiforme externum:

Stratum plexiforme externum tabakasında stratum nucleare externum ve stratum nucleare internumda bulunan hücrelerin uzantılarının bir araya gelerek meydana getirdiği bir ağ yapısı yer almaktadır (26).

6. Stratum nucleare internum:

Bu tabakada dış kısmında yatay, ortada bipolar ve iç kısmında da “amakrin hücreleri” nin oldukça çok sayıda yer aldığı görülmüştür (26).

7. Stratum plexiforme internum:

Stratum nucleare internumdaki bipolar hücrelerinin aksonlarını, amakrin ve “ganglion hücreleri”nin dendritlerini uzantılarının meydana getirdiği sinir ağ tabakasıdır (26, 33).

8. Stratum ganglionicum:

Stratum ganglionicum büyük multipolar tek katlı hücre çekirdeklerinden meydana gelmektedir (26).

9. Stratum neurofibrarum:

Stratum neurofibrarum tabakası miyelinsiz lif ve multipolar gangliyon hücrelerinin uzantısından oluşmaktadır (26).

10. Stratum limitans internum:

Sustentaküler liflerden meydana gelen bu tabaka retinadan koroideaya madde iletimini sağlayan işlevi yerine getirmektedir (26, 36). Retina ile korpus vitreum arasındaki sınırı oluşturan tabakadır (26).

2.1.1.4. Bulbus Oculi'de Işığın Kırın Yapılar

Işık aköz humor, lens, korpus vitreumdan geçerek sarı leke üzerine düşmektedir. Dolayısıyla ışığın kırılmasında görev yapan bu yapıların yanı sıra, “zonula siliyer” ve “musculus siliyer” de ışığın kırılmasında görev alarak, gözün yakını ve uzağı görmesinde lens kalınlığının değişimini sağlamaktadırlar (25, 26). Işığın kırılmasında rolü olan yapılar sırayla aşağıda incelenmiştir:

1. Kornea: Göze gelen ışığı sahip olduğu güçlü kırıcı yapısıyla ırınımına uğratan korneanın çapı 11,7 mm, kalınlığı da 0,5-0,6 mm'dir (25).
2. Aköz hümör: Gözün ön ve arka kamarasını dolduran berrak ve alkali özelliğe sahip olan aköz hümör siliyer cisim tarafından salgılanmaktadır (27). Büyük bir kısmı su olan bu sıvı, arka kamerayı doldurduktan sonra pupilladan geçerek ön kameraya gelmektedir (26). Aköz hümör lens, kornea ve “iridokorneal” açığı yapı elemanlarına gerekli besini taşıyarak ve metabolik atıkları uzaklaştırmaktadır (24, 25, 36, 37).
3. Lens: Pupil ve irisin arkasında yer alan görmede en önemli rolü üstlenen lens, vitreusun da önünde bikonveks saydam ve esnek bir yapıda bulunmaktadır (24, 26, 36). Yakın ve uzağı görmede netlik lensin akomodasyonu ile sağlanmaktadır. Lensin akomodasyonu siliyer kas, “zonula lifi” ve “lens kapsülü” ile sağlanmaktadır (25). Lensin kapsülü, su ve elektrolitlerin geçişine izin veren ince bir zar yapısında bulunmaktadır (27). Gerek yaş, gerekse bazı hastalıkların neticesinde lens büyüyerek eski esnekliğini kaybetmektedir (27).

4. Korpus vitreum: Saydam, damarsız olan bu yapı lens ve optik diskin çevrelediği boşluğu doldurmaktadır. Jelatinimsi özellikteki korpus vitreumun %98'ni su, %2'sini de protein ve mineraller oluşturmaktadır (27, 36). Kornea gibi korpus vitreum da kan damarları içermediğinden, beslenmesini retina ve “siliyer proses” sayesinde sağlamaktadır (26).

2.1.1.5. Gözün Yardımcı Yapıları

İnsanın görme işleminin yerine getirilmesinde temel rolü olan yapıların yanı sıra, yardımcı fonksiyonlarla görmenin tamamlanması için yardımcı olan yapılar da bulunmaktadır. Bu yapılar; göz çukuru, göz kapakları, gözyaşı organı, gözün hareket organı, görme organının damarları ve sinirleri olarak bilinmektedir (25, 26, 27).

2.1.1.5.1. Göz çukuru (Orbital):

Göz küresini dış faktörlere karşı koruyan, çeşitli kemiklerin bir araya gelerek oluşturduğu orbitanın hacmi, yaklaşık olarak 30 ml olarak tespit edilmektedir (25, 26). Orbita boşluğunun ön sınırını, orbital septum adı verilen yapı göz kapakları ile orbitayı ayırarak belirlemektedir (27).

2.1.1.5.2. Göz kapakları (Palpebrae):

Korneanın korunması gibi pek çok işlevsel özelliklere sahip olan göz kapakları cilt, “subkütanöz doku”, “orbikularis okulinin çizgili kas lifleri”, “orbital septum” ve “tarsal plaklar”, “düz kas”, “konjonktiva”dan oluşmaktadır (26).

İnsan gözünün her birinde iki adet olmak üzere gözün yapısında bulunan alt ve üst göz kapakları, derinin göz küresini koruması amacıyla bir takım değişimlere uğraması sonucunda oluşan yapı olarak bilinmektedir (27). Göz kapaklarının dış kısmını deri örterken, iç kısmını da konjonktiva örtmektedir. Alt ve üst göz kapaklarının gözün dış kısmında birleşerek şakak, iç kısmında birleşerek de nazal köşeyi oluşturmaktadır (25).

Gözyaşı filminin sürekliliğini sağlayan ve gözü koruyan ince zar yapısına sahip konjonktiva, göz kapaklarının arka yüzeyini ve skleranın ön yüzeyini kaplayan saydam ve ince mukoza zardır. Kapakların arkasını kaplayan “parebral konjunktivatars plaklara” bağlı bulunmaktadır. “Bulbar konjonktiva” ise “orbital septuma” gevşek şekilde bağlanmış halde bulunmaktadır. (27, 28, 36).

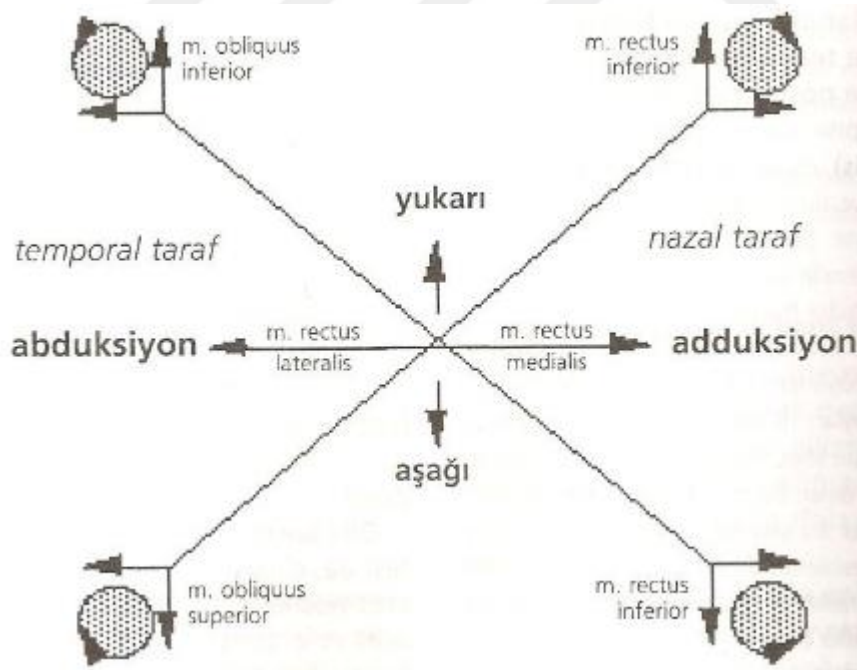
2.1.1.5.3. Gözyaşı organı (Organa lacrimalia):

Gözyaşı organı, gözyaşı bezi ve gözyaşı yollarından oluşmaktadır (25). Lakrimal bez kanalı sayısı yaklaşık olarak 12'dir ve "palbebral"den geçtikten sonra "üst forinks konjonktivasi"na açılmaktadır. Korneanın kurummasını önlemek amacıyla kornea üzerinden sürekli olarak akan gözyaşı, gözün iç köşesindeki gölcükte toplanmaktadır (25, 36).

2.1.1.5.4. Gözün hareket organı (Mm.oculi):

Gözün hareket organı, posterior orbiti oluşturan ve gözün hareketinin gerçekleşmesini sağlayan kaslardan oluşmaktadır. Gözün algıladığı nesne, göz kaslarının yardımı ile birlikte aynı eksende buluşarak görme gerçekleşmektedir. Göz küresine tüm bu hareketliliği kazandıran 4'ü düz, 2'si eğik olmak üzere 6 adet çizgili kas bulunmaktadır (25).

Şekil 2.3'te bu kaslar belirgin bir şekilde gösterilmektedir (25).



Şekil 2.3. Göz kaslarının hareketinin şematik gösterimi (25)

“M. rectus bulbi superior”, göz küresinin içe doğru dönmesini sağlamaktadır. “M. rectus bulbi inferior”, göz küresinin aşağıya ve vertikal ekseninin çevresinde dönmesini sağlamaktadır. “M. rectus bulbi temporalis”, göz küresini vertikal eksen referans alındığında dışa doğru dönmesine olanak sağlamaktadır. “M. rectus nasalis”, göz küresini dikey eksen referanas olarak alınarak içe doğru dönmesine imkan veren kaslardan biri olarak tanımlanmaktadır. “M. obliquus bulbi superior”, göz küresi içe doğru yukarıve aşağı dönmesini sağlamaktadır. “M. obliquus bulbi inferior” göz küresini yukarıya doğru çevrilmesini sağlayan kas olarak bilinmektedir (25).

2.1.1.5.5. Görme organının damarları (Vasa oculi):

Görme organının beslenmesini sağlayan, en önemli yardımcı yapılarından biri olan vasa oculi ve gözü dallara ayrılmış damarlar halinde beslemektedir. Göz arterleri olarak da adlandırılmaktadır (25).

2.1.1.5.6. Görme organının sinirleri (Nervi oculi):

Görme organının sinirleri “nervi opticus”, nervi trigeminus’un I. ve II. kolları olan duyuşal sinirleri ve motor sinirlerini oluşturan “nervi trochlearis”, “nervi abducens” olarak sayılabilmektedir (25).

2.2. Gözün Fizyolojisi

Gözün fizyolojik aktiviteleri, oküler bölgenin bakımı, inraoküler basıncı bakımı, görüntü oluşma mekanizması, görmenin fizyolojisi, binoküler görmenin fizyolojisi, gözbebeğinin fizyolojisi, oküler hareketin fizyolojisi şeklinde sıralanmaktadır (37).

Gözün ışığı kıran ortamını oluşturan yapılar ön kameradanarka kameraya sırasıyla; Gözyaşı tabakası, kornea, gözyaşı, göz merceği ve camsı cisim olarak verilmektedir (37).

2.2.1. Gözyaşının Fizyolojisi

Gözyaşı tabakasının korneanın saydamlığının korunmasında önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir (37).

2.2.2. Korneanın Fizyolojisi

Kornea gözün, ışığı kırdığı ana bölgeyi oluşturmaktadır. Korneanın fizyolojik görevlerinde; korneaya saydamlığın verilmesi, korneanın beslenmesi ve metabolizması, korneanın geçirgenliği ve korneal yara iyileştirme sayılabilmektedir (37).

2.2.3. Göz Merceğinin Fizyolojisi

Göz merceği, görme işleminin gerçekleşmesinde en önemli görevlerden birini üstlenen saydam bir yapıya sahip olduğu bilinmektedir. Göz merceğinin fizyolojik işlevleri; lens saydamlığı ve lens uyumlaşması olarak verilmektedir (37).

2.2.4. Göz Sıvısının Fizyolojisi ve İntraoküler Basıncın Korunması

Göz sıvısı, gözbebeğinin hacminin 0,25 ml olduğu berrak sulu bir yapıya sahipliğiyle ön kamerasını ve hacminin 0.06 ml olduğu gözbebeğinin arka kamerasını doldurmaktadır. İntraoküler basınca uygun bir basıncın ayarlamada ve hem substratları sağlamada hem de vasküler kornea ve göz merceğinden metabolitleri uzaklaştırmada önemli bir görevi üstlenmektedir (37).

2.2.5. Görme Fizyolojisi

Görmenin fizyolojisinin henüz tam olarak anlaşılmadığı karmaşık bir mekanizmaya sahip olduğu bilinmektedir. Görme fizyolojisinin ana mekanizmalarını oluşturan işlevler; görsel algının iletimi ve işleyiş süreci, görmenin başlatılması, fotoreseptörlerin işlevlerinin yerine getirilmesi, retina hücrelerinin görüntüyü gerçekleştirmesindeki görevini, “serabral korteks” ve “vizüel korteks”in işlevlerini ve görsel algıyı içermektedir (37).

2.3. Başlıca Göz Hastalıkları

Doğrudan muayene imkânını sağlayan göz organındaki hastalıklar, çeşitli aletlerle ve anatomik muayene ile anlaşılabilir. Çok sayıda, türlü nedenlerle meydana gelen göz hastalıkları bulunmaktadır. İmmünolojik göz hastalıkları, sistemik hastalıklarla ilgili göz hastalıkları, oküler hastalıklar, göz ve orbita travmaları, nörolojik açıdan göz hastalıkları, enfeksiyon kaynaklı göz hastalıkları olmak üzere daha nice türleri sıralanabilmektedir (27).

2.3.1. Gözün Enflamasyonu ve Tedavisi

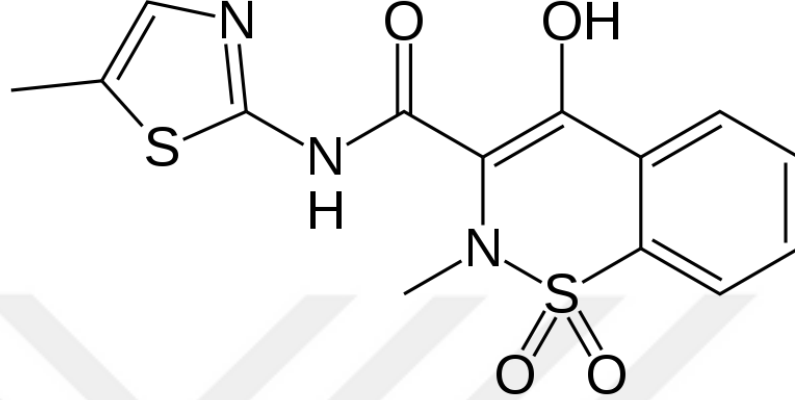
Göz kapağındaki “şalazyon meibomian bezi”nde ağrısız bir şekilde haftalar içerisinde meydana gelen enflamasyona “şalazyon” denilmektedir. Çeşitli etmenlere bağlı olarak gelişen bu hastalık cerrahi müdahale ile tedavi edilmektedir. Yanma, göz kapaklarının kenarlarında kaşıntı ve kızarma, göz kirpiklerinde asılı halde kepek bulunması ve iritasyon şeklinde belirtilerinin olduğu “bilateral enfeksiyon” gözlenmektedir. Gözlemlenen bu hastalığın tedavisinde, kapak kenarlarına “antistafilokokal antibiyotik” ve “sülfonamid” etken madde içeren göz pomadı sürülmüş pamuklu aplikatör kullanılmaktadır (27).

İnsanda en sık görülen göz hastalığı, konjonktivanın enflamasyonu (konjonktivit) bilinmektedir. Konjonktiva, göz anatomisi incelendiğinde bulunduğu yer bakımından mikroorganizmalara en çok maruz kalan yapılardan biridir. Konjonktivitin belirtileri arasında “hiperemi”, yaşarma, akıntı, “papiller hipertrofi”, “kemozis”, “follikül”, “granülom” bulunmaktadır. Bunun yanı sıra akut ve kronik olmak üzere iki tipte bakteriyel konjonktivit bulunmaktadır (38). Akut konjonktivitin tanısı kolay ve 14 günü aşmayacak şekilde anti bakteriyel ajanların yardımıyla tedavisi birkaç gün içerisinde neticelenmektedir. Kronik konjonktivit de göz kapağı hastalıklarına veya nazolakrimal kanal tıkanıklıklarına sebep olmaktadır. Bakteriyel konjonktivitin belirtileri; nadiren kapak ödemi, göz kapaklarının yapışması, iki taraflı iritasyon ve akıntı şeklinde gözlenmektedir. Sülfonamid, “tetrasiklin”, “eritromisin” ve “rifampin” içeren topikal merhem ve göz damlaları kullanılmaktadır (27).

Sklera ve konjonktiva arasında oluşan iltihabik rahatsızlığa “episklerit” adı verilmektedir. Belirtileri ağrı ve kızarıklık şeklinde belirtilmektedir. Genellikle hafif seyreden durumlarda kendiliğinden geçtiği gözlenmektedir. Ağır vakalarda ise mutlaka tedavisi yapılmaktadır (39).

2.3.4. Meloksikam

2.3.4.1. Kimyasal Formül



Şekil 2.4. Meloksikamın kimyasal yapısı .

“Siklooksijenaz inhibitörü” olan meloksikam steroid olmayan antienflamatuar ilaçlardan “enolik asit” grubuna ait olan “oksikam” türevi bir ilaç olarak bilinmektedir (40). Meloksikamın kimyasal ismi “4-hidroksi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazin-3-karboksamid 1,1-dioksit”tir. Kapalı formülü “C₁₄H₁₃N₃O₄S₂”dir. Molekül ağırlığı 351.40 olarak g/mol’dür. Molekül, % 47.85 karbon atomu, % 3.73 hidrojen atomu, % 11.96 azot atomu, % 18.21 oksijen atomu ve % 18.25 kükürt atomu içerir. Açık sarı renge sahip toz halde bir maddedir (40). Meloksikamın kimyasal formülü Şekil 2.4’de gösterilmektedir.

2.3.4.2.Fizikokimyasal Özellikleri

Meloksikamın sudaki pKa değeri 4.08 olarak tespit edilmiştir (41). Su/etanol (1:1) ve (1:4) karışımlarındaki pKa değerleri sırasıyla; 4.24±0.01 ve 4.63±0.03’dür. Partisyon katsayısı (LogP), oktanol/su sisteminde ölçülmüş ve 3.02 olarak bulunmuştur. Saf meloksikamın erime derecesi ise, 254°C olarak literatürde kayıtlıdır (40).

Meloksikam, suda çözünmeyen; etanol (% 96), aseton ve metanolde çok güç çözünen; dimetilformamidde kolayca çözünen bir maddedir (35). Sudaki çözünürlüğü yaklaşık 12 µg/ml’dir (43). İlaç, Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemine (BCS) göre;

suda düşük çözünürlük ve mide-barsak kanalı boyuca hızlı emilime sahip olması nedeniyle Sınıf II’te gruplandırılmaktadır (44).

2.4.3. Farmakolojik Özellikleri

Meloksikam, seçici bir Siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörü olup (45-49) akut osteoartrit ile omurga enfeksiyonlarının kısa dönemli semptomatik tedavisinde, romatoid artrit kontrol altına alınmasında yaygın olarak kullanılmaktadır (50,51). Bunun yanı sıra, pediyatrik eklem iltihaplarının tedavisinde ve ülkemizde yaygın olmamakla beraber bazı dış ülkelerde oftalmik enfeksiyonların ve postoperatif ağrı tedavisinde yararlanılan bir ilaçtır (50,51).

İlacın, anti-enflamatuar etkisi yanı sıra, analjezik ve antipiretik etkilere sahip olduğu tespit edilmiştir (50,51). Meloksikam, enflamasyon mediyatörleri olan prostaglandinlerin biyosentezini engelleyerek etki göstermektedir(50).

Her ne kadar oral alımda gastrointestinal yan etkilere sahip olsa da adjuvan artrit modeli kullanılarak meloksikamın ülserojen dozu ile anti-enflamatuar etki oluşturucu dozu kıyaslayan çalışmalar, bu ilacın NSAİ ilaçlar grubundaki standart ilaçlardan daha uygun terapötik sınırlara sahip olduğuna işaret etmektedir (50). Meloksikamın, enflamasyon bölgesindeki prostaglandin biyosentezini inhibe edici etkisi, mide mukozasındaki veya böbrektekinden daha baskındır. Tüm bu nedenlerle, etkisinin COX-1’den ziyade COX-2’nin seçici olarak inhibisyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. COX’un iki adet izoformu mevcuttur. COX-1 izoformu, özellikle mide, böbrekler ve plateletler gibi birçok dokuda bulunmaktadır ve prostaglandinlerin fizyolojik olarak oluşumunu uyarır. COX-2 ise, anti-enflamatuar uyarılara yanıt olarak ortaya çıkar. COX-2’yi seçici olarak baskılayan ajanlar, enflamatuar yanıtın etkin engelleyicileridir. Maalesef bu ajanlar, renal ve gastrik yan etkilerin nedenini teşkil etmektedir. Meloksikam, COX-2’ye karşı seçicilik arz eder. NSAİ’lerin seçiciliği COX izoformlarına karşı seçicilikleri, COX-2/COX-1 oranı ile ifade edilir. Bu da, IC₅₀ değerleri kullanılarak hesaplanmaktadır. Bu değer, bir NSAİ’nin her iki izoform için geçerli olan prostaglandin sentezini % 50 oranında inhibe eden konsantrasyonu olarak belirtilmektedir.

İn vivo çalışmalarında, meloksikamın 7.5 mg ve 15 mg dozları verildiğinde karşılaşılabilen dispepsi, kusma, bulantı ve karın ağrısı gibi gastrointestinal sisteme

ilişkin yan etkilerin, diğer NSAİ ilaçlardan daha az olduğu tespit edilmiştir. Oral Meloksikam alımına bağlı olarak ortaya çıktığı bildirilen, gastrik ülserler ve kanamalarla gastrointestinal kanalın üst bölgesinde zaman zaman oluşan perforasyonun görülme sıklığı, oldukça düşük olup doza bağımlılık arz eder (50).

Meloksikamın osteoartritli hastalarda etkinliğinin diğer steroid olmayan anti-enflamatuar ilaçlardan diklofenakla kıyaslandığı bir klinik çalışmada; hastalara günde 7.5 mg meloksikam verilmiş, etkisi, günde 100 mg verilen ve sürekli salım yapan diklofenak ile farmakodinamik açıdan kıyaslanmıştır. Çift körlü yapılan bu çalışma sonunda, osteoarit tedavisinde meloksikam ile diklofenagin farmakodinamik açıdan eşdeğerliği gösterilmiştir.

Bir başka klinik çalışmada ise, günde 7.5 mg uygulanan meloksikam dozu, 750 mg'lık naproksen dozu ile 6 ay süresince yapılan bir tedavi planında kıyaslanmıştır. Çalışma sonunda elde edilen klinik veriler, iki ilacın etkinlik açısından eşdeğer olduğunu gösterirken meloksikamın güvenilirlik ve tolere edilebilirlik açısından üstün olduğunu kanıtlamıştır. Benzer bir başka çalışmada ise, meloksikam piroksikamla kıyaslanmış, terapötik etkileri eşdeğer bulunurken meloksikamın gastrointestinal yan etkiler açısından piroksikama üstün olduğu tespit edilmiştir.

Analjezik etki açısından değerlendirildiğinde, deney hayvanlarında yapılan bir çalışmada, formalinin indüklediği ağrının hissedilmesi açısından meloksikam ile aminoguanidinin sinerjik etkisinin olduğu tespit edilmiştir. Burada indüklenebilir nitrik oksit sentetaz (iNOS) ile COX-2'nin etkinlikleri, meloksikamla inhibe edilerek potent antinosiseptif etki oluştuğu ileri sürülmüştür. Bu nedenle, aminoguanidin ile meloksikamın birlikte kullanılmasının, sinerjik etki yaratacağı düşünülmektedir. Bunun sonucu olarak, istenen terapötik etkiyi daha düşük dozlarda elde etmek mümkün olacaktır. Bu da meloksikamın tek başına kullanıldığı zaman ortaya çıkan yan etkilerini azaltacaktır. Benzer sinerjik etki, aminoguanidinin meloksikamla birlikte farelerde enflamasyon tedavisinde kullanılmasında da tespit edilmiştir (51).

2.4.3. 1. Kinetiği

Meloksikamın yaygın dozaj şekli tablet, uygulama yolu ise oral yoldur. Ancak, oral kullanımına eşlik eden önemli gastrointestinal yan etkilere sahiptir. Bu nedenle, romatoid artrit ve oftalmik enflamasyonların tedavisinde topikal dozaj şekillerinin

hazırlanması alternatif olarak önerilmektedir. Konunun daha iyi irdelenmesini mümkün kılmak amacıyla aşağıda öncelikle oral, daha sonra ise kısaca topikal kullanımına ait farmakokinetiğine dair bilgi verilmiştir (45-51).

2.4.3.1. Melokiskamın Oral Kullanımına Ait Farmakokinetik Profili

2.4.3.1.1. Emilim

Tek bir intravenöz dozu incelendiğinde farmakokinetiğinin dozla orantılı olarak 5 mg'dan 60 mg aralığına kadar orantılı olduğu tespit edilmiştir. Meloksikam kapsüllerin birden fazla doz alınımından sonra farmakokinetiği dozla orantılı olarak 7.5 mg'dan 15 mg aralığını aşmaktadır. Ortalama C_{max}'a 7.5 mg'lık meloksikam tabletin alınmasını takiben 4-5 saatte, sürekli ilaç emiliminin sağlandığı hızlandırılmış koşullar altında ulaşılmaktadır. Birden fazla doz alınımından sonra kararlı haldeki konsantrasyon 5. günde elde edilmektedir (45-50).

2.4.3.1.2. Dağılım

Meloksikam dağılımının ortalama hacmi 10 lt olarak belirtilmektedir. Terapötik doz aralığında meloksikamın insan plazma proteinlerine %99.4 gibi tahmini bir oranla bağlanmaktadır. Protein bağlanma fraksiyonu ilaç konsantrasyonundan bağımsız gelişmektedir. Meloksikamın kırmızı kan hücrelerine geçişi oral doz alınımından sonra %10'dan daha az olmaktadır. Radyoaktif madde ile işaretlenerek verilmesiyle, plazmada değişime uğramayan meloksikam olarak %90'ında radyoaktivite tespit edilmiştir. Tek bir oral dozun alınımından sonra, eklem sıvısındaki meloksikam konsantrasyonu plazmada %40 ila %50 aralığında değişmektedir. Eklem sıvısındaki serbest fraksiyon plazmadakinden 2.5 kat daha fazla olarak tespit edilmiştir. Penetrasyonun değeri bilinmemektedir (50). Meloksikamın uzun süreli kullanımını takiben ilaç konsantrasyonu, kararlı plazma düzeylerinin elde edildikten sonraki konsantrasyona benzemektedir. Plazmada bulunan meloksikamın bu kararlı plazma düzeylerine ulaştıktan sonra C_{max}/C_{min} konsantrasyonlar arasındaki farklar, 7.5 miligramlık dozlarda 0.4-1.0 µg/ml; 15 miligramlık dozlarda 0.8-0.2 µg/ml arasında farklılık göstermektedir. Meloksikamın sinoviyal sıvıya geçerek, plazmadaki

konsantrasyonun neredeyse yarısına kadar ulaşan bir konsantrasyona sahip olmaktadır. Elde edilen ilaç konsantrasyonları oral olarak 7.5 ve 15 mg'lık dozlarından sonraki dozlarla ilaç konsantrasyonlarının doğru orantıya sahip olduğu belirlenmektedir. İstenen kararlı plazma düzeyleri yaklaşık 5 gün içerisinde elde edilmektedir (51).

2.4.3.2. Metabolizma

Meloksikam karaciğerde kapsamlı bir şekilde metabolize edilmektedir. İn vitro çalışmalarda CYP2C9 (cytochrome P450 metabolizing enzyme)'nin CYP3A4 izoenziminin ikincil katkısıyla birlikte metabolik yolda önemli bir göreve sahip olduğu bilinmektedir. Hastaların paraksonaz aktivitelerinin, uygulanan dozun sırasıyla %4 ve %16'sı için hesaplanan diğer iki metabolitten kaynaklandığı bilinmektedir (50). Tüm diğer dört metabolitin in vivo farmakolojik aktivitelerinin olup olmadığı bilinmemektedir (50).

2.4.3.3. Atılım

Meloksikam atılımı metabolit formundadır ve idrar ve feçeste eşit derecede gözlenmektedir (50, 52). Değişmemiş olarak eser halde idrarda %0.2'si, feçeste de %1.6'sı atılmaktadır (50). Üriner atılımın miktarı, işaretlenmemiş 7.5 mg'lık çoklu doz için doğrulanmaktadır: dozun %0.5, %0.6 ve %13'ü sırasıyla meloksikam ve 5'-hidroksimetil ve 5'-karboksi metabolitleri formunda ürinde bulunmaktadır. İlacın belirgin bir safra kanalı ve enteral ifrazatı bulunmaktadır. Kolestiraminin oral uygulamasını takiben meloksikamın dördüncü olarak uygulanan tek dozu, meloksikamın AUC'sini yarı yarıya düşürmektedir (50). Ortalama yarı ömür eliminasyonunun aralıkları 15-20 saat aralığında değişmektedir (50, 52). Yarı ömrün eliminasyonu, terapötik doz aralıkları içerisinde belirtilen doğrusal metabolizmada doz düzeyleri sabittir. Plazma klerans aralıkları 7-9 ml/dak şeklinde belirtilmektedir (50).

2.4.4. Farmakodinamiği

Meloksikam, kolorektal hücreleri, ufak olmayan akciğer hücreleri ve osteosarkom gibi farklı kanser hücre yapılarının hücre çoğalmasını engellediği kanıtlanan ayrıcalıklı bir COX-2 inhibitörü olduğu bilinmektedir (53). Ayrıca Meloksikam, osteoartrit ve romatid artridin tedavisinde sistemik ilaç olarak kullanılan

ayrıcalıklı bir COX-2 inhibitörü olarak bilinmektedir (54). Meloksikam'ın diclofenac'ın COX-2 etkisizleştirilmesi üzerinde belirgin seçiciliğinden dolayı, meloksikamın enflamasyonu azaltarak, COX-1'in normal ön fonksiyonlarını değiştirmeden topikal oftalmolojik ilaç olarak kullanılabilmesi önerilmektedir (54).

Meloksikam steroid ve seçici olmayan, COX-1 üzerinden cyclo-oxygenase-2 (COX-2)'in inhibitörü olan antiinflamatuar bir ilaçtır (55). Meloksikam'ın romatoid artrit ve osteoartritin tedavisinde 15 mg/günde dozunun veya bunun daha altındaki dozlarının kardiyovasküler toksisitesi olduğu belirtilmemiştir (55). Oral steroid olmayan NSAID'lerin gastrointestinal sisteme olumsuz olarak etki edebilmektedir ve romatoid artrit hastaların yaşam süresini de azaltabilmektedir (55). Meloksikamın transdermal olarak kullanımı gastrointestinal alandaki etkileri ortan kaldırabilmektedir (55).

Meloksikam enolik asit yapılı selektif siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörü olan non-steroidal özellikte antiinflamatuar, analjezik ve antipiretik etki gösteren bir ilaç olarak bilinmektedir (51).

2.4.4.1. Endikasyonları

Meloksikam, romatoid artrit, ve osteoartritin tedavisinde endike olduğu belirtilmektedir (51).

2.4.4.2. Kontrendikasyonları

Meloksikam'ın önerilen dozlarda perforasyon, ülser ve ülser kanaması gibi yan etkilerinin diğer NSAID ilaçlarla karşılaştırıldığında daha az olduğu tespit edilmektedir (51).

2.4.4.3. Toksikitesi

Meloksikamın yüksek dozlarla alınımında indirgenmiş COX-2'nin seçiciliğinden dolayı bağırsakta toksik etki yaratılabileceği belirtilmektedir (56).

Meloksikam erkek ve kadınlardaki üremeye, erkek ratlarda günlük 9 mg/kg'lık, dişi ratlarda günlük 5 mg/kg oral dozlarda alınımında zarar vermediği gözlenmektedir (50). Meloksikam kullanımı sonucunda geridönüşümlü ovülasyon gecikmesi, folikül çapında artış ve plazmadaki progesteron düzeyinde artış olduğu bilinmektedir (57).

2.4.5. Dozaj Şekilleri ve Uygulama Yolları

Meloksikam oral yolla kapsül ve tablet formülasyonlarında, rektal olarak da supozitivar formülasyonlarıyla bulunmaktadır (51).

Meloksikamın oral uygulaması 7.5 mg'lık veya 15 g'lık olmak üzere kullanıma sunulmaktadır (50). Amerikan Farmakopesi'ne göre meloksikam tabletleri silikon dioksit, laktoz monohidrat, krospovidon, magnezyum stearat, mikrokristalin selüloz, povidon ve sodyum sitrat dihidrat içermektedir (50).

2.5. Göz Preparatları

Lokal olarak göze uygulanan steril preparatlar oftalmik preparatlar olarak adlandırılmaktadır. Bu preparatlar; oftalmik çözeltiler, oftalmik süspansiyonlar, oftalmik jeller, oftalmik merhemler şeklinde sayılabilmektedir (58).

Lokal olarak göz kapaklarına, kornea, konjektivaya, lakrimal kanallara ve kirpik bölgelerine uygulanan oftalmik ilaçların, göz küresinin yüzeyindeki ve tabakalarındaki tedavi edilmesi istenen kısımlara etki edecek şekilde hazırlanabildikleri bilinmektedir (59, 60). Göz hastalıklarının tedavisinde kullanılan göz merhemleri ve jellerinin başarısı göz banyoları ve göz damları ile karşılaştırıldığında, göz banyolarının ve göz damlarının tesirinin yeterince iyi olmadığı bilinmektedir. Buna neden olarak jel ve merhemlerin, göz damları ve göz banyolarına nazaran daha uzun süre göz yüzeyinde kalmalarından, sahip oldukları viskozitelerinden ve dolayısıyla biyoyararlanımlarının daha yüksek olmaları gösterilmektedir (58).

Göz preparatları aseptik şartlarda hazırlanabildikleri gibi otoklavda 100°C'nin üzerinde veya steril filtrasyonla sterilize edilebilmektedirler (60).

2.5.1. Merhemler

Yarıkatı özelliğe sahip olan merhemler deri veya mukoza tabakalarına uygulanan su, yağ, vazelin, lanolin gibi sıvağlarla hazırlanarak haricen kullanılan yarı katı preparatlardır (59, 61).

Göz için kullanılmakta olan pomatlar; "eye ointment", "oftalmique pommades" ve "unguenta ophtalmicae" olarak isimlendirilmektedir (60). Göz merhemleri, kılcal damarlara sahip mukozaya uygulandıklarından, steril oluklarından ve

tahriş edici parçacıkların olmadığından emin olacak şekilde gerekli testler yapılarak hazırlanmaktadır (59, 60).

Steril preparatlar olan göz merhemleri genellikle antiseptik, antibakteriyel, antiinflamatuvar, miyotik, lokal anestezi, antiviral ve midriyatik özelliklere sahip etkin maddelerle hazırlanmaktadır (58, 59). Göze uygulanan merhemlerin hazırlanmasında dikkat edilecek en önemli hususlardan birisi de etken maddenin kullanılan sıvı içerisinde çözünbilme yeteneğidir (60). Hazırlanan bu sıvıların yağ içinde su s/y özellikte emülsiyon olmaları, göz merhemlerinin etkinliğine üstünlük kazandırmaktadır (59, 60). Ayrıca sıvıların sahip olması gereken diğer özellikler de; stabil olmaları, göze uygulanmasından sonra hızla ve homojen olarak dağılmaları, partikül büyüklüğü, steril olmaları şeklinde sayılmaktadır (60). Hazırlanan bu sıvılar sahip oldukları özelliklerine göre 130°C'de 3 saat veya 100°C'de 20-30 dakika sterilizasyon işlemine tabi tutulmaktadır. Göz merhemleri için hazırlanan sıvılarda kolesterol, vazelin, lanolin içeren karışımı kullanılmaktadır (59, 60). Göz merhemlerinde en çok kullanılan sıvı türüne örnek olarak:

“Parafin likit 10 g
Lanolin 10 g
Sarı vazelin 80 g” formülasyonu verilebilmektedir (59, 60).

Göz merhemlerinin dolumu aseptik şartlarda genellikle plastikten yapılmış ve kolay kullanımın gerçekleştiği tüplere hermetik olarak yapılmaktadır. (59, 60) Tüm bu dikkat edilecek hususların yanı sıra göz merhemlerinin tekrar tekrar kullanımı esnasında kapak açılımından kaynaklı oluşabilecek mikroorganizmaları yok edecek ve üremelerini engelleyecek koruyucu maddeler eklenmektedir (60). Penisilin ve bazı antibiyotikler dışında diğer etkin maddeler buzdolabında kristalleşebileceğinden, merhemler oda sıcaklığında (20 - 25°C) muhafaza edilmektedirler (59).

Merhemler hazırlanması iki farklı yöntemle gerçekleştirilmektedir. Soğuk karıştırma yöntemi ve eritme yöntemi sonucunda ile hazırlanabilmektedirler (62). Soğuk karıştırma yönteminde sıvı ve etkin madde cam havana aktarılarak homojen bir karışım elde edilinceye kadar karıştırılmaktadır. Eritme yönteminde ise su fazındaki

maddeler ile yağlı maddeler ayrı ayrı kapsüllerde su banyosu üzerinde homojenliği elde edilinceye kadar karıştırılmaktadır. Hazırlanan iç faz, dış fazın üzerine sıcaklıkları aynı değere ulaştığı tespit edildikten sonra aktarılarak karıştırılarak soğutulmaktadırlar (60, 62).

Merhemler hazırlandıktan sonra üzerlerinde yapılan kontrol çalışmaları bulunmaktadır. Bunları, etkin madde miktar kontrolü, sıvağ özellikleri kontrolü, su içeriği kontrolü, fiziksel kontroller, stabilite kontrolü, pH kontrolü, reolojik kontroller, homojenite kontrolü, partikül kontrolü, sterilite kontrolü ve mikrobiyolojik kontrol olmak üzere sıralanabilmektedir (60).

2.5.2. Jeller

Jeller, sıvı faz içerisinde anorganik veya organik madde parçacıklarının kimyasal veya fiziksel etkileşimleri sonucunda çapraz bağlanmalarıyla oluşan, tek veya iki fazlı yarıkatı sistemlerdir (60, 63, 64). Jeller, sentetik, yarı sentetik ve doğal maddeler kullanılarak hazırlanan, maddenin hem katı hem de sıvı özelliklerini bulunduran dozaj şekilleridir (63). Farmasötik teknoloji bakımından jeller tek fazlı jeller ve iki fazlı jeller olmak üzere iki grupta incelenmektedir (60). Büyük parçacıkların sıvı içerisindeki homojen dağılımı tek fazlı jel olarak tanımlanmaktadır (60). Küçük parçacıkların sıvı içerisinde dağılımıyla meydana gelenlere de iki fazlı jeller denilmektedir (60, 64).

Jellerin hazırlanmasında, jelatin, aljinatlar, agar, sodyum karboksimetil selüloz (Na-CMC), metil selülöz (MC), hidroksipropilmetil selülöz (HPMC), polivinil alkol (PVA), jel yapıcı maddeler olarak sayılabilmektedir (63-65).

2.5.3. Göz Banyoları

Gözü yıkamak için hazırlanan steril, stabil ve gözü tahriş edebilecek parçacıkları içermeyen göz preparatları göz banyoları olarak adlandırılmaktadır (60, 66). Göz banyoları hazırlanırken formülasyon içindeki maddelerin geçimliliği, sterilitesi, izotoni değerinin dikkate alınması, koruyucu madde eklenip eklenmeyeceği, etkin maddenin özellikleri gibi unsurlar önem teşkil etmektedirler (60, 67).

2.5.4. Göz Damlaları

Göze damlatılarak uygulanan çözelti ve süspansiyon şeklindeki formülasyonlarla hazırlanan preparatlar göz damlaları olarak adlandırılmaktadır. (60).

Göze tatbik edilen damlalar steril, izohodrik ve izotonik özelliklerine sahip olacak şekilde formülüle edilmektedirler (68). İdeal bir göz damlasının pH'nın 7.4 olacak şekilde ayarlanması gerektiği bilinmektedir (60, 68). Göz damlalarının pH değerine göre; pH 7.4-9.6 arası ağrısız, pH 5.8-7.3 hafif ağrılı, pH 9.6-1.4 arası hafif ağrılı, pH 2.5-5.8 arası şiddetli ağrılı olmak üzere uygulama sonrası gözde uyarımlara neden olmaktadır (60). Tüm bu etkiler göz önünde bulundurularak, hazırlanan göz damlalarının çözeltilerine tampon madde ilavesi gerekmektedir (60, 68). pH ayarlanması, istenilen pH aralığına göre asit veya baz ilavesi yapılarak tamponla yapılmaktadır (68).

Aseptik koşullar altında hazırlanan göz damlalarının hasta tarafından kullanımı esnasında çeşitli nedenlere bağlı olarak preparata mikroorganizmaların bulaşma ihtimali göz önünde bulundurularak, göz damlalarına uygun koruyucu maddeler ilave edilmektedir. Göz damlalarına kullanılan koruyucu maddeler, benzalkonyum klorür, fenil etil alkol, klorbutanol, hidrosibenzoik asit esterleri, klorkrezol, fenil merkürü nitrat, polymyxin B sülfat, şeklinde sıralanabilmektedir (69, 70). Göz damlalarının içerisine yer alan etkin ve yardımcı maddeler arasındaki geçimlilik de büyük ölçüde önem taşımaktadır (60, 68). Hazırlanan göz damlalarının dolumu önceden sterilize edilmiş cam veya plastikten yapılmış damlalıklara aseptik koşullar altında yapılmaktadır (60).

Göz damlasının formülasyonu süspansiyon olarak hazırlandığında, içeriğindeki partiküllerin boyutlarının hassas yapıya sahip olan göze zarar vermemesi gerekli kontroller muhakkak yapılmalıdır (60). Bunun yanı sıra göz damlasında her hangi bir yabancı cismin varlığının kontrolü, pirojenite ve sterilite testleri, ampül kapama kontrollerinin yapılması gerekmektedir (60).

2.6. Göze Uygulanan Kontrollü Salınım Sistemleri

2.6.1. Kontrollü Salınım Sistemleri

Bir ilacın en etkin bir şekilde kullanılması istenildiğinde, ilacın hedeflenen dokuya doğrudan istenen süre ve konsantrasyona ulaşması beklenmektedir (71, 72).

Tüm bu beklentiler doğrultusunda ve sağladığı avantajlardan dolayı biyofarmasötik endüstrisinde son yıllarda yapılan çalışmalarla kontrollü salınım sistemleri ile hazırlanan ilaçların sayıları hızla artmaktadır. Hazırlanan bu sistemlerin avantajlarından biri de istenen bölgede, yan etkileri en aza indirgeyerek ve istenilen dozda ilaç salınımını gerçekleştirmesi olarak gösterilmektedir (73). Kontrollü salınım sistemlerinin amaçları daha az miktarda ilaç verilerek konsantrasyon değişimlerinin önüne geçerek toksik etkiyi azaltmak, tedavinin etkinliğini hastanın eline bırakmamak ve ilacın etkisinin azalmasına izin vermemektir (71). Kontrollü salınım sistemlerinin hazırlanması amaçlarından bir diğeri de, herhangi bir farmasötik dozaj şeklinden etkin maddenin konsantrasyonu sağlanarak terapötik etkinin maksimum seviyeye getirmektir (74).

2.6.2. Uygulama Yolları

Oral uygulama ile kullanılan ilaçların kontrollü bir şekilde serbestleşmesini sağlayan sistemler, geciktirilmiş etkili, tekrarlanan dozlu, sürekli etkili olmak üzere çeşitli şekillerde hazırlanmaktadır. Oral olarak alınan ilaçların kontrollü serbestleşmesi kandaki ilaç konsantrasyonunun kısa sürede hedeflenen terapötik seviyeye ulaştıracak doza sahip olarak hazırlanmaktadır (71). İdeal bir oral ilaç salınımında, ilaç istenilen miktarda ve sürede hedeflenen bölgede sürekli bir şekilde salınımı sağlanmaktadır (73). Kontrollü salınım tabletlerinin suda çözünenlerinin bir kısmı sürekli salınımlı olarak formüle edildiklerinden, salınımları ve disolüsyonları kontrollü bir şekilde gerçekleşmektedir (74).

Bazı ilaçların intranazal salınımı pek çok sayıda avantaj sağladığından, nazal kontrollü salınım sistemleri geliştirilmektedir. İlaçların salınımında hızlı emilim sağlayarak sistemik dolaşıma katılımı hızlandırdığından ve yan etkiyi azaltarak, az miktarda dozla terapötik etkiyi sağladığından nazal boşluk kullanılmaktadır (73).

İlaçların lokal ve sistemik olarak salınımı için, bağırsaktan ve hepatik ilk geçiş metabolizmasından kaçınmak, gastrointestinal ve hepatik yan etkilerden uzaklaşmak ve üreme organlarına lokal olarak hedeflendirme için, vajinal kontrollü salınım sistemleri üzerinde çalışılmaktadır (73).

Tüm bu dozaj şekillerinin yanı sıra diskler, implantlar ve aygıtlar da, ilaçların lokal ve sistemik etkisini sağlamak amacıyla bukal kavite, deri altı dokusuna gibi çeşitli

boşluklara uygulanan kontrollü salım sistemleri olarak kullanılmaktadır. Hazırlanan bu sistemlerde ilacın yavaş salınımını sağlamak amacıyla biyobozunur veya biyobozunur olmayan materyaller kullanılmaktadır (73).

Mikroskobik fosfolipid partiküller olan lipozomlar çeşitli ilaçlarda, kemoterapik ajan, görüntüleme ajanı, antijen, genetik materyal olarak kontrollü salım sistemleri olarak kullanılmaktadır. Çok tabakalı bu lipid veziküllerin çapları 1-5 µm aralığında bulunmaktadır. Lipozomal ilaçlar toksisiteyi azaltarak, ilaç etkinliğini sağlamalarından dolayı avantaja sahip oldukları bilinmektedir (74).

2.6.3. Oküler Uygulanan Kontrollü Salım Sistemleri

Topikal ilaçların bir kısmı gözyaşı ile karışıp dışarıya akarak ilacın istenilen şekilde etkinliğini sağlamamasından ve irritasyon gibi nedenlere yol açmasından dolayı, oküler kontrollü salım sistemleri geliştirilmektedir (68, 75). Gözün ön segmentine atropin uygulanmasında jelatin kaplı ilaç salım sisteminin fornikse yerleştirilmesiyle 1940 yılında ilk oküler kontrollü salım sistemi uygulamasının gerçekleştiği bilinmektedir (75).

Göze uygulanan çeşitli dozaj türlerinden yeterli derece biyoyararlanım sağlanamaması, istenen organ ve dokuya hedeflenememesinden kaynaklı yan etkilerin oluşması, ilacın etki süresinin uzatılmak istenmesi, uygulama zorluğu gibi nedenler, oküler ilaçlar üzerinde kontrollü salım sistemi oluşturma fikrini oluşturmaktadır (68, 71, 72). Tüm bu nedenler doğrultusunda oküler dozaj şekilleri üzerinde yeni çalışmalara yönelinmektedir. İlacın kontrollü bir şekilde salınımı ve etkisinin uzun süre devam etmesi sağlanabilmektedir (71). Oküler sistemler üzerinde ilk çalışmalar 1970 yıllarında başlanarak, lokal etkiyi hedeflenen alanda uzun süreli etki göstermesi amaçlanmaktadır. Hazırlanan oküler sistemler gözde herhangi bir şekilde atık bırakmayan aşınabilen polimerlerden yapıldığı gibi, aşınmaya uğramayan polimerlerden de yapılmaktadır (68, 71). 20.yüzyılda lipozomlar, biyobozunabilen maddeler ve parçalanamayan kontrollü salım sistemleri geliştirildiği bilinmektedir (75).

Difüzyon kontrollü ve kimyasal kontrollü sistemler olarak, oküler sistemler kendi içerisinde ilacın serbestleşme mekanizmasına göre sınıflandırılmaktadır (29).

Difüzyon kontrollü sistemler, göze tatbik edildikten sonra aşınmaya uğramadan ilacın kontrollü bir şekilde salınımı tamamlandıktan sonra çıkartılmaları gerekmektedir.

Membran ve matriks tipinde hazırlanan bu sistemler inert maddelerden hazırlanmaktadır. Difüzyon kontrollü sistemlerine başlıca örnek olarak, kontakt lensler, üç membranlı oküler sistemler, oküler diskler, mikro gözenekli membran sistemler ve membran kontrollü mikrokapsüller örnek verilebilmektedir (68, 71).

Bir veya birden fazla kimyasal işlem sonucunda hazırlanan polimerlerin kullanıldığı sistemler de kimyasal kontrollü sistemler olarak adlandırılmaktadır. Bu sistemlerde polimer yapı göz içerisindeki, oksidasyon, redüksiyon, iyon değişimi, enzim etkisi, çözünme, misel oluşumu, emülsiyon gibi işlemlere maruz kalarak aşınıp parçalanmaktadır (71).

Aşınabilen polimerlere sahip olan kimyasal kontrollü sistemler, membran, matriks, mikrokapsül, lipozom ve nanopartiküller olarak hazırlanabilmektedirler (71).

Oftalmik kontrollü salınım sistemleri için çok sayıda bozunabilir veya bozunamayan disklerin mevcut olduğu da bilinmektedir. Oküler diskler nazolakrimal kanaldan etkilenmemekte ve ilacın yavaş salınımını gerçekleştirmektedir (74).

Retinal salınım sistemleri, oftalmik ilaçların retinaya ve gözün arka kamerasındaki diğer dokulara salınımını sağlayan kontrollü sistemleri olarak bilinmektedir (73).

2.7. Nanoteknoloji

2.7.1. Tarihçe ve Giriş

Nanoteknoloji mühendislik, kimya, biyoloji, uzay bilimi, tıp ve eczacılığı da içine alan bir bilim dalıdır (76, 77). Nanoteknoloji, boyutları 100 nanometreden daha küçük materyallerin, cihaz ve sistemlerin geliştirilmesine öncülük etmektedir (78, 79).

Nanoteknolojinin ilk adımlarının atıldığı Nobel ödüllü fizikçi Richard P. Feynmann 1959 yılındaki Amerikan fizik Topluluğu'nda yaptığı "Aşağıda daha çok yer var." adlı konuşmasında, atom ve molekülleri kontrol ederek yeni yapıları meydana getirmenin mümkün olabileceği ile belirtilmiştir (77). Nanoteknoloji terimi ilk olarak 1974 yılında nanoboyuttak materyallerin tanımlanmasında Norio Taniguchi tarafından kullanılmıştır (79). Nanoteknoloji ve nanobilim, kümelenmiş bilim ve Tarama Tünelleme Mikroskopunun (TIM) keşfi ile 1980'lerin başlarında önemli gelişmeleri beraberinde getirmektedir (77). Yapılan bu buluşlar 1986 yılında atomsal kuvvet

mikroskobu ATM (atomic force microscope), 1991 yılında da karbon nanotüplerin keşfine olanak vermektedir (77).

Geçmişten bu yana nanoteknoloji, gün be gün hızla gelişerek bilimin pek çok alanında önemli bir role sahip olan, sınırsız sayıda başarılar imza atan bir alan olarak bilinmektedir.(78) Nanoteknoloji sayesinde pek çok alanda şimdiye kadar yapılmış çalışmalar doğrultusunda, üretilen cihazlar, tedavi şekilleri gibi konularda insanlığa daha iyisini sunan sistemler yapılmaktadır (77, 78).

Nanoteknolojik çalışmalarının ışığı altında çeşitli alanlarda insanlığa sunulan bir takım avantajlar gözlenmekte ve sağlanabilmektedir. Çağın vazgeçilmez sektörlerinden biri olan elektronik endüstride daha küçük boyutlarda bilgisayar çiplerinin elde edilmesine, düşük maliyetli, dayanıklı ve hafif materyaller yapılabilmesine olanak vermektedir (78). Nanoteknoloji ile daha az enerji ve ham madde kullanılarak etkin üretim yapılması beklenilmektedir. Nanoteknoloji alanında yapılan bu çalışmaların hedeflerinde gelecekte enerji tüketimi en aza indirgenebilmesi ve şuan kullanılanlara oranla daha küçük cihazların kullanılmasının olduğu beklenmektedir (78). Yapılan araştırmalar doğrultusunda nanoteknoloji ile temiz enerji ve saf su elde edilmesine olanak sağlanacağı öngörülmektedir (80).

Tüm bu gelişmeler sağlık alanında da pek çok olanak sağlamaktadır (76, 78, 80). Etkin tedavi yönteminin oluşturulabilmesi için ilaç tasarımı ve taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesine, hastalık teşhisi için pek çok cihazın üretilmesine imkan verecektir (78, 80). Nanoteknoloji uzun ömürlü ve güçlü implantların yapılmasını sağlamaktadır (78).

Nanoteknolojinin endüstriyel alanda gelişimi ve uygulanmasıyla birlikte, kimyasal ve biyolojik silahlara kıyasla daha gelişmiş aygıtların kullanımıyla işlenebilecek büyük suçların toplumda önemli hasarlara neden olacağı dezavantajları içerisinde öne sürülmektedir (79, 80). Tüm bunların yanı sıra sağlık alanında da geliştirilen nanoteknolojik yapıların birtakım dezavantajlara neden olacağı öne sürülmektedir. İnsan vücuduna emilim, enjeksiyon veya inhalasyon ile alınan nano boyuttaki yapıların çözünemediklerinden birikerek toksisitenin oluşumuna neden olabilecekleri belirtilmiştir. Yapılan çalışmaların ışığında nanoteknolojik parçacıkların ekosistemdeki besin zincirinde önemli bir rolü olan bakterilerin ölümüne neden olarak çevrede zararlı etkiye yol açacağı ileri sürülmektedir (79, 81)

2.7.2. Nanoteknolojinin Tıpta ve Eczacılıkta Uygulama Alanları

Son yıllarda yeni ilaç taşıyıcı sistemlerinin geliştirilmesine yönelik çalışmalar yapılmaktadır (79). Yeni ilaç taşıyıcı sistemler geliştirilirken göz önünde bulundurulacak unsurlar; tedavi süresince bu taşıyıcı sistemler, ilacın vücuda alınması gereken miktarda taşınması, diğer unsur da istenen bölgede hedeflendirilebilmesidir. Yaygın olarak kullanılmakta olan sürekli salınım sistemlerinin dozaj formları bu özellikleri yerine getirmede yetersiz kalmaktadırlar (82).

Tıp ve eczacılık alanında gelişmelere yeni kapılar açacak olan birtakım nanoteknolojik çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarla birlikte elde edilen nanomateryallere; “lipozomlar”, “dendrimerler”, “nano kabuklar”, “karbon nanotüpler” ve “medikal nanorobotlar” örnek verilebilmektedir (76-78, 80).

Lipozomlar, hidrofobik ve hidrofilik özelliklere sahip olan nanoboyuttaki çok katmanlı lipid vezikülleridir (77, 83). Biyouyumlu lipozomlar, taşınması istenilen molekülleri aköz kısmında veya lipid zarında taşıyabilmektedir (84). Hidrofilik maddeler içindeki aköz kısmında, hidrofobik maddeler ise lipid tabakada taşınmaktadır (84, 83). İlaç moleküllerinin, proteinlerin ve nükleotidlerin taşınmasında önemli rollere sahiptirler (77, 83, 84). Özellikle kemoterapi ilaçlarının istenilen bölgeye hedeflendirilmesinde kullanıldıklarında sergiledikleri etkin performansları ve güvenilirlikleri lipozomları diğer sistemlerden üstünlüklerini yapılan çalışmalarda göstermiştir (83).

Dendrimerler istenilen boyutta, şekilde ve istenilen göreve hizmet edebilecek şekilde kimyasal yollarla oluşturulan kompleks yapıda bulunan polimerlerdir (76, 84). Dendrimerler ilaç salınım sistemlerinin hazırlanmasında ve kanser tedavisinde kullanılmaktadır (76, 84).

Nanokabuklar, altınla kaplanmış nanoboyuttaki boncuklar olup moleküler bileşenleri taşıyarak bunların sadece hedeflenen kanserli hücrelere veya tümör yüzeyine bağlanmalarını sağlamaktadır. Yapılan çalışmalar sonucunda nanokabuklar sayesinde uygulanan tedavinin yan etkilerin azaltılmakta olduğu ve istenilen sonucun elde edilmesine olanak verdiği belirtilmektedir (76).

Silindirik yapıya sahip olan karbon nanotüpleri ise tıpta tedavi alınında yeni kemik yapısının oluşmasını sağlamak amacıyla kırık kemiklerde ve ilaç taşıyıcı sistemlerde kullanılan yapılardır (80). Karbon nanotüplerinin aynı zamanda gen tedavisinde DNA'nın taşınması görevine sahip oldukları bilinmektedir (83). Bir diğer nanoteknolojik yapı olan medikal nanorobotlar, doktorların cerrahi operasyonlarda, tedavi ve teşhis uygulamalarında önemli ölçüde yarar sağlayan nanoyapılardan biri olarak tanımlanmaktadır (80).

Gelişen nanoteknolojik çalışmaların ışığı altında kanser, mikroorganizma, mantar ve virüslerin neden oldukları enfeksiyonlarda, genetik bozukluklarda, diyabet hastalıklarının teşhisinde ve tedavisinde önemli ölçüde kazanımlar sağlayacağı yapılan çalışmalar sonucunda gözlenmektedir (83, 85). Tüm bu rahatsızlıkların teşhisinde nanoparçacıklar, medikal görüntüleme tekniklerinde kontrast ajan olarak kullanılarak tıp bilimine daha etkin hizmet sunabileceği öngörülmektedir (83).

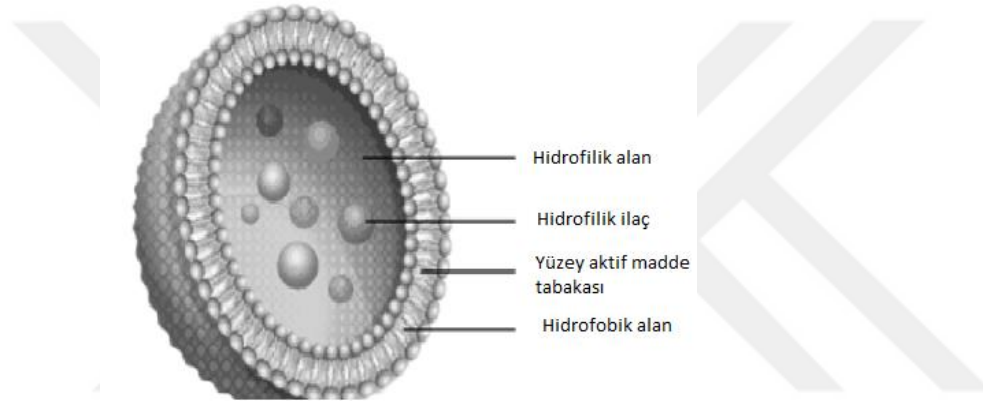
2.7.3. Niyozomlar

Niyozomlar, fosfolipitlerin yerine non-iyonik yüzey etkin maddelerin kullanıldığı sistemler olarak bilinmektedir. Niyozomların, intramuskular, intravenöz, subkutan, oküler, oral ve transdermal uygulamalarda ilaç taşıyıcı sistemler oldukları göz önünde bulundurularak çeşitli çalışmalar yapılmaktadır (86). Niyozomlar veya non-iyonik yüzey etkin madde vezikülleri; non-iyonik yüzey etkin madde, kolesterol ve diasetil ortamın karışımıyla oluşan mikroskobik boyuttaki katmanlardır (82). Çok katmanlı yapıya sahip olan niyozomlar ile hidrofilik ve lipofilik ilaçlarda en iyi şekilde çalışıldığı gözlenmektedir (86). Niyozomların transdermal ilaç taşıyıcı sistemlerdeki kullanımlarının artmasıyla, ilaç taşıyıcı sistem olarak yeni yöntemlerinin geliştirilmesi üzerine niyozomlarla ilgili pek çok çalışma yapılmaya başlanmıştır (87).

Mikroskobik boyuttaki niyozomlar yapısal olarak lipozomlara benzemektedirler. Niyozomlarla lipozomları birbirinden ayıran nokta, niyozomdaki çift katmanların fosfolipitlerle değil daha çok non-iyonik surfaktanların tercih edilmesiyle oluşturulmasıdır (87). Niyozomların hidrofilik ve lipofilik ilaçları, lipid yapıya sahip materyaller yardımıyla tutma kabiliyetlerinin lipozomlara göre daha iyi olduğu bilinmektedir (88).

Niyozomlar invitro olarak stabildirler ve tutulmuş ilaçların stabilitelerini arttırmaktadırlar. Niyozomlar biyobozunabilen, biyoyumlu ve non-immunojeniktirler (82). Çok katmanlı yapıya sahip olan niyozomlar daha sonra tutulan ilacın en etkin bir şekilde kullanılabilmesi için sonikasyon, ekstüzyon veya başka işlemlerle bir sonraki basmağa geçilmektedir (86). Kanseri, tümör, mikrobik ve viral rahatsızlıkların tedavisinde etkin madde içeren niyozomların hazırlanarak, ilacın istenilen bölgeye hedeflendirilmesinin bu sayede en iyi şekilde sağlandığı tespit edilmiştir (88).

İlaç yüklü niyozomun şematik gösterimi Şekil 2.4’de gösterilmiştir.



Şekil 2.4. İlaç yüklü niyozom (87)

2.7.3.1. Niyozomların Hazırlanma Yöntemleri

Niyozomlar, hazırlama yöntemlerine göre tek katmanlı ve çok katmanlı olmak üzere çeşitli şekillerde elde edilebilmektedir (87).

2.7.3.1.1. İnce Film Tekniği

Hazırlanacak niyozomun formülasyonunda yer alan surfaktan ve kolesterol dietil eter veya kloroform ve metanol karışımı gibi organik çözücüde cam balon içerisinde çözüldürülmektedir (87). Hazırlanan cam balon içerisindeki çözelti rotary evaporatöründe 20°C’de organik çözücüyü uzaklaştırarak, cam balonun çeperlerinde ince film tabakaları oluşana kadar bekletilmektedir (87, 89). Bu işlemin ardından oluşan film tabaka 0-60°C aralıklarında çalkalanarak niyozomlar elde edilmektedir (87).

2.7.3.1.2. Eter Enjeksiyon Yöntemi

Bu yöntemle niyozomların hazırlanabilmesi için, organik çözücü olan dietil eter içerisinde çözündürülen surfaktanların 60°C'deki suya yavaş bir şekilde aktarılmasıyla yapılmaktadır (87-90). 14 gauge ölçütüne sahip iğne ile surfaktan karışımı ortama damlatılmaktadır (87, 89). Buharlaştırma sonucunda tek tabakalı veziküller oluşmaktadır (87).

2.7.3.1.3. Sonikasyon Yöntemi

Bu yöntemle niyozomların hazırlanmasında, tampon içerisindeki ilaç çözeltisi, 10 ml'lik cam flakondaki surfaktan ve kolesterol karışımına aktararak, 60°C'de 3 dakika boyunca titanyum bir prob ile sonike edilerek niyozomlar elde edilmektedir (87-90).

2.7.3.1.4. Mikro Sıvılaştırma Yöntemi

Tek katmanlı veziküllerin elde edilmesinde kullanılan bu yöntemde, yüksek hızlara sahip akışkan akımının, etkileşim odasında karşılıklı olarak etkileşmesi sağlanmaktadır. Etkileşme odasında mikro kanallarda, iki sirkülasyonlu akıntının oldukça yüksek hızlarda birbiriyle etkileşmesi olan batık jet prensibine dayalı olarak niyozomlar oluşturulmaktadır. Bu şekilde hazırlanan niyozomların eldesi, küçük boyutlarda, tekdüze ve çoğaltılmaları daha kolay olacak şekilde yapılmaktadır (87, 89).

2.7.3.1.5. Ters Faz Evaporasyon Yöntemi

Kolesterol ve surfaktan (1:1) oranında eter ve kloroform karışımında çözündürülüp, etkin madde ilavesi yapıldıktan sonra, önce 4-5°C'de, ardından fosfat tamponu ilavesiyle sonikasyona maruz bırakılmaktadır. Bu işlem sonucunda oluşan niyozom süspansiyonu fosfat tamponu çözeltisinde seyreltilip, 60°C'de 10 dakika boyunca su banyosunda bekletilerek niyozomlar elde edilmektedir (87, 89).

2.7.3.2. Niyozomların Avantajları

Niyozomların ilaç taşıyıcı sistemlerde kullanılması üzerine yapılan çalışmalar sonucunda birtakım avantajları sahip oldukları belirlenmiştir. Bunlar aşağıdaki gibi sıralanmaktadır:

1. İlaç moleküllerinin terapötik etkilerini geliştirir.
2. Niyozomlar, tutulmuş ilacın stabilitesini artırır.
3. Emilimi az olan ilaçların biyoyararlanımını arttırmaktadırlar.
4. Sürfaktanların kullanımı ve de saklanması özel koşullar gerektirmemektedir.
5. İlaçların deriden geçirgenliğini arttırmaktadır.
6. Hidrofilik, lipofilik ve de amfilik özelliklere sahip olduklarından pek çok türde çözücede çözünebilme kabiliyetine sahiptirler.
7. İlacın, biyolojik çevresel etmenlerden korunmasını sağlar.
8. Veziküllerin karakteristik özellikle ayarlanabilmektedir. Vezikül büyüklüğü, yüklenme hacmi, yüzey yükü ve konsantrasyonu gibi.
9. Kontrollü bir şekilde veziküller ilaç salınımını sağlayabilmektedir (89, 90).

2.7.3.3. Niyozomların Dezavantajları

Niyozomlar üretim maliyetlerinin yüksek oluşu ve fosfolipit moleküllerin hidroliziyle elde edilmelerinden ötürü stabilite sorunları oluşturmaktadır (91). Niyozomlar fiziksel stabilite açısından birleşme, kümelenme, sedimentasyon ve saklama esnasında sızıntı gibi problemlerle karşılaşıldığı bilinmektedir (92).

2.7.4. Oküler Niyozom Uygulamaları

Niyozom uygulamasıyla ilaçların kontrollü bir şekilde engelleri geçerek, hedeflenen bölgeye salınımı nanoboyutta olmaları sayesinde sağlanmaktadır (93, 94). Antikolinergik, antiglaukomik ve antibiyotik gibi pek çok sayıdaki terapötik ilaç sınıfındakiler için niyozomlar iyi bir oküler ilaç taşıyıcı sistem olarak araştırılmaktadır (93). Niyozomların, pahalı saklanma koşullarına ihtiyaç duymaması ve fiziksel stabilitesinin daha iyi olması, düşük toksisite, immunojen olmaması, biyobozunur ve biyoyumlu, özelliklere sahip olması gibi gibi, diğer oküler ilaç taşıyıcı sistemlerden üstünlüklere sahip olduğu bilinmektedir (93-96). Oküler niyozom ilaç formülasyonları, kornea yüzeyinde sürekli ilaç salınımını sağlamaları ve ilacın gözyaşı veya kornea yüzeyi tarafından metabolize olmasını engellemeleri açısından büyük önem taşımaktadırlar (95).

Bunun yanı sıra niyozomların ilaç taşıyıcı sistemler olarak tercih edilmesindeki bir sahip olduğu başka özellikler de bulunmaktadır (93). Veziküllerin boyutları,

gözyaşı refleksiyle drenaja ve göz kırpmasına dayanabilecek kadar büyük boyutta olması gerekmektedir. Bu anlamda çok tabakalı büyük niyozomların, tek tabakalı küçük niyozomlara göre daha dayanıklı olduğu bilinmektedir. İlacın göz kırpmasıyla veya nazolakrimal drenajdan atılmadan, tam vaktinde kontrollü salınımının sağlanabilmesi için ısıya karşı cevap verilebilirliği önem taşımaktadır (93, 96). Niyozomal oküler formülasyonların hiçbirinde irritasyon gözlenmediği bilinmektedir (95, 96).

2.8. Amaç ve Gerekeçe

Oftalmolojide prepostoperatif enflasyon ve ağrı tedavisinde kullanılan nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların, oküler hastalıkların tedavisinde en etkili bir şekilde kullanımı amaçlanmaktadır. Bu doğrultuda, oküler ilaçların kullanımında karşılaşılan sıkıntıları en düşük seviyeye indirgeyecek, hasta uyuncunu arttıracak, daha az miktarda dozun uzun süreli kontrollü salınımını gerçekleştirecek yeni dozaj şekilleri hazırlanması amaçlanarak çalışma yapılmıştır.

Bu nedenle, bu çalışmada kimyasal stabiliteyi yüksek, biyouyumlu, toksisiteyi az düzeyde olan niyozomlar tercih edilerek etkin madde olarak meloksikam içeren oküler niyozom formülasyonları hazırlanıp karakterize edilmiştir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Kimyasal Madde ve Çözücüler

Tez çalışmasında kullanılan kimyasal maddeler ve çözücüler aşağıda sırasıyla belirtilmiştir:

- a. Span 20 (Merck,Almanya)
- b. Kolesterol (VWR International BUBA (BDH) Prolab, ABD)
- c. Brij 76 (Sigma – Aldrich, St. Louis, ABD)
- d. Brij 52 (Sigma – Aldrich, St. Louis, ABD)
- e. Kloroform (Merck, Almanya)
- f. Metanol (Merck, Almanya)

Tez çalışmasında hazırlanan fosfat tamponu çözeltisinde kullanılan kimyasallar:

- a. NaCl (Lachema, Almanya)
- b. KCl (Merck, Almanya)
- c. KH₂PO₄ (Merck, Almanya)
- d. Na₂PO₄ (Riedel Haen, Almanya)

Tez çalışmasında kullanılan etkin madde:

Meloksikam (Drogsan İlaçları San. Ve Tic. A.Ş., Ankara, Türkiye)

3.1.2. Kullanılan Malzemeler ve Cihazlar

Tez çalışmasında kullanılan aletler aşağıda belirtilmiştir:

- a. Rotary evaporatörü (Heidolph-Laborota 4000 Efficient / Almanya)
- b. Elektronik terazi (Ohaus – Adventurer / Çin)
- c. Çalkalayıcı su banyosu (Shaking Water Bath- Model ST 402 - Seri No: 04 – 0818 NÜVE/Ankara-Türkiye)
- d. Ultrasonik su banyosu (Bandelin Sonorex / Almanya)
- e. Franz termostatlı su banyosu (Julabo Franz/ Almanya)
- f. Mini santrifüj (Eppendorf/ Almanya)
- g. UV-VIS Spektrofotometre (Terra, İspanya)

- h. Işıık mikroskopu (Olympus Model BX50S4/ Japonya)
- i. FTIR Spektrofotometre (Perkin Elmer/ 1600 Series FTIR, ABD)
- j. Zeta potansiyel probu (Model DT-300/ ABD)
- k. Karışık Selüloz Esteri Filtre (millipore 0.22 ve 0.45 µm, Milipore, ABD)
- l. Distile Su Cihazı (Milipore, ABD)

3.1.3. Kullanılan Bilgisayar Programları

Tez çalışmasında, tez metninin yazılması, grafiklerin çizimi, çizelgelerin oluşturulması gibi işlemlerin gerçekleştirilmesi için aşağıdaki bilgisayar programları kullanıldı.

- Microsoft Word 2010 (Microsoft Corp., ABD)
- Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corp., ABD)

3.2. Yöntemler

3.2.1. Meloksikam'ın Karakterizasyonu

3.2.2. Erime Derecesi

Meloksikam etkin maddesinin saflık kontrolünün tespitinde erime dereceleri elde edilmiştir. Erime derecesi tayin etmek üzere kapiler tüp maddenin konulması ile kapiler tüpün ucu kapatılmıştır. Cihazın haznesine tüpün yerleştirilmesi ile ısıtma işlemi başlatılmış, tüpteki maddenin tamamen eridiği sıcaklık, “erime derecesi” olarak kaydedilmiştir.

3.2.3. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK)

Bu tez çalışmasında kullanılan meloksikam etkin maddesinin teşhisi İTK ile yapılmıştır. Silikajel 254 plakları kullanılmıştır. Mobil faz, etil asetat: toluen: butilamin (2:2:1 h/h/h) ile hazırlanmıştır. Başlangıç noktasına 0.95 µg etkin madde içeren solüsyon kapiler ile uygulanmıştır. Daha sonra, 24 saat solvent doyurulmuş tankta mobil faz ile temas halinde bırakılmıştır. Mobil faz yürütüldükten sonra, oluşan

lekeler UV lamba altında incelenmiştir. RF değeri hesaplanıp literatür değeri ile kıyaslanmıştır.

3.2.4. Fourier Transform Infrared Spektroskopisi Analizi (FTIR)

Tez çalışmasında kullanılan meloksikam etkin maddesinin teşhis etmek için FT-IR spektrumlarını elde etmek üzere analiz yapılmıştır. Toz haldeki etkin maddenin havanda KBr ile karıştırılıp KBr disklerine basılmasıyla FT-IR cihazında gerekli spektrofotometrik analizler yapılmıştır.

3.2.5. Miktar Tayini Yöntemi

10 mg Meloksikam 1,6 ml metanole eklenmiştir. Üzerine 8 damla 0,1 M NaOH damlatılmıştır. pH 7.4 potasyum dihidrojen fosfat (KH₂PO₄) tampon çözeltisi ile hacmi 50 ml'ye tamamlanmıştır. Bu stok çözeltilerden 2, 6, 10, 14 ve 18 µg/ml konsantrasyonlarında çözeltiler hazırlanmıştır. Her birinin absorbanansı UV spektrofotometresinde 360 nm'de köre karşı okunmuştur. Çalışma üç seride tekrarlanmış, değerlerin ortalaması ve standart sapmaları hesaplanıp standart doğru denklemi bulunmuştur.

3.3. Etkin Madde İçermeyen Niyozomların Hazırlanması ve Karakterizasyonu

3.3.1. Etkin Madde İçermeyen Niyozomların Hazırlanması

Tez çalışmasında ilk olarak etkin madde içermeyen niyozomlar hazırlanmıştır. Bunun için film hidrasyon yöntemi kullanılmıştır. Farklı yüzey etkin madde (surfaktan) konsantrasyonlarında niyozomlar hazırlanarak surfaktan konsantrasyonunun niyozom oluşumuna etkisi incelenmiştir.

3.3.1.1. Surfaktanın Niyozom Oluşumu Üzerine Etkisinin İncelenmesi

Niyozomlar farklı surfaktanlar (Span20, Brij 76 ve Brij 52) kullanılarak film dehidrasyon-rehidrasyon yöntemi ile hazırlanmıştır (Çizelge 3.1). Kolesterolün etkisini gözlemlemek için kolesterol içeren ve içermeyen formülasyonlar hazırlanmıştır. Film

oluşumu için surfaktan (ve kolesterol) kloroform: metanol (2:1) solvent karışımı içerisinde çözündürülmüştür. Elde edilen karışımın çözücüsü, dibi yuvarlak cam balon içine aktarılıp 60°C sıcaklığa önceden ayarlanmış rotari evaporatörüne yerleştirilerek 100 rpm’de, 20 dakika boyunca tutularak uçurulmuştur. Cam balonun iç yüzeyinde hafif bir bulanıklık şeklinde film tabakası olduğu gözlemlenmiştir. Rotari evaporatöründen alınan cam balon, ağzı kapatılarak desikatörde 24 saatlik bekleme bırakılmıştır.

Oluşan film tabakasının rehidrasyonu ve niyozomun eldesi için beklemeden alınan numunelere hesaplı miktar fosfat tamponu çözeltisi ilave edilerek önceden sıcaklığı 55°C’ye ayarlanmış çalkalayıcı su banyosunda 1 saat boyunca çalkalanarak film tabakasının fosfat tamponunda disperse olması sağlanmıştır. Elde edilen dispersiyonların boyutunun ufaltılması için dispersiyonlar, 55°C’deki ultrasonik su banyosunda 5 dakika sonikasyona maruz bırakılmıştır. Oluşan niyozom dispersiyonları, karakterizasyon çalışmalarında kullanılmak üzere, temiz, kuru ve steril flakonlara aktarılıp saklanmıştır.

Çizelge 3.1. Etkin madde içermeyen niyozom formülasyonları

| Formülasyon | Surfaktan | Surfaktan Oranı | Kolesterol Oranı |
|--------------------|------------------|------------------------|-------------------------|
| S2010 | Span 20 | 1 | 0.0 |
| S2011 | Span 20 | 1 | 1.0 |
| S2011,5 | Span 20 | 1 | 1,5 |
| S2012 | Span 20 | 1 | 2.0 |
| B7610 | Brij 76 | 1 | 0.0 |
| B7611 | Brij 76 | 1 | 1.0 |
| B7611,5 | Brij 76 | 1 | 1,5 |
| B7612 | Brij 76 | 1 | 2.0 |
| B5210 | Brij 52 | 1 | 0.0 |
| B5211 | Brij 52 | 1 | 1.0 |
| B5211,5 | Brij 52 | 1 | 1,5 |
| B5212 | Brij 52 | 1 | 2.0 |

3.3.1.2. Kolesterolün Niyozom Oluşumu Üzerine Etkisinin İncelenmesi

Kolesterolün, lipozom ve niyozom gibi nanopartiküler sistemlerde vezikül stabilitesine etkisine ait literatürlerde bulgular mevcuttur. Bundan hareketle, niyozomlar

kolesterol içeren ve içermeyen formülasyonlar halinde hazırlanmıştır. Bu arada, kolesterol içeren formülasyonlarda kolesterol konsantrasyonunun etkisini incelemek için farklı konsantrasyonlarda formülasyona ilave edilmiştir (1.0, 1.5 ve 2.0) (Çizelge 3.1). Yöntem 3.3.1.1’de anlatıldığı üzere çalışılmıştır. Film oluşumu için surfaktan (ve kolesterol) kloroform: metanol (2:1) solvent karışımı içerisinde çözündürülmüştür. Elde edilen karışımın çözücüsü, dibi yuvarlak cam balon içine aktarılıp 60°C sıcaklığa önceden ayarlanmış rotari evaporatörüne yerleştirilerek 100 rpm’de, 20 dakika boyunca tutularak uçurulmuştur. Cam balonun iç yüzeyinde hafif bir bulanıklık şeklinde film tabakası olduğu gözlemlenmiştir. Rotari evaporatöründen alınan cam balon, ağzı kapatılarak desikatörde 24 saatlik bekleme bırakılmıştır.

Oluşan film tabakasının rehidrasyonu ve niyozomun eldesi için beklemeden alınan numunelere hesaplı miktar fosfat tamponu çözeltisi ilave edilerek önceden sıcaklığı 55°C’ye ayarlanmış çalkalayıcı su banyosunda 1 saat boyunca çalkalanarak film tabakasının fosfat tamponunda disperse olması sağlanmıştır. Elde edilen dispersiyonların boyutunun ufaltılması için dispersiyonlar, 55°C’deki ultrasonik su banyosunda 5 dakika sonikasyona maruz bırakılmıştır. Oluşan niyozom dispersiyonları, karakterizasyon çalışmalarında kullanılmak üzere, temiz, kuru ve steril flakonlara aktarılıp saklanmıştır. Her formülasyondan en az 3 seri hazırlanmıştır.

3.3.2. Etkin Madde İçermeyen Niyozomların Mikroskopik Analizi

Etkin madde içermeyen niyozomların oluşup oluşmadıklarına polarize mikroskop ile bakılmıştır. Farklı formülasyonlarda hazırlanan etkin madde içermeyen niyozomların her formülasyonundan en az üç seri polarize mikroskopta incelenmek üzere hazırlanmıştır. Bunun için her bir formülasyondan alınan numuneler, lam lamel arasına yerleştirilerek 40’lık objektifle görüntülenmiş ve dijital fotoğraf makinası ile fotoğrafları çekilmiştir.

3.3.3. Etkin Madde İçermeyen Niyozomların Boyutlarının Ölçümü

Etkin madde içermeyen niyozom formülasyonlarının polarize mikroskop yardımıyla oluşup oluşmadığına bakılarak oluşan niyozomların fotoğrafları çekilmiştir. Bir miktar niyozom distile su ile seyreltilmesiyle lam lamel arasına konularak

hazırlanan preparasyon mikroskop tablasına yerleştirilmiş ve gratikül yardımıyla en az 200 vezikülün boyutu ölçülmüştür.

3.4. Meloksikam İçeren Niyozomların Hazırlanması ve Karakterizasyonu

Meloksikam içeren niyozomları hazırlamak üzere, etkin madde içermeyen niyozomların hazırlanmasında kullanılan Span 20, Brij 52 ve Brij 76 yüzey etkin maddeler kullanılmıştır.

3.4.1. Meloksikam İçeren Niyozomların Hazırlanması

Meloksikam içeren niyozomların oküler ilaç formülasyonu olarak hazırlanması için etkin maddenin miktarı belirlenmiştir. 20 mg ve 30 mg meloksikam içeren iki farklı oküler ilaç formülasyonu hazırlanmıştır.

Formülasyonlar, farklı surfaktan ve kolesterol konsantrasyonlarında hazırlanmıştır (Çizelge 3.2) Bunun için, önce etkin madde içermeyen niyozomlar hazırlanıp etkin madde uygun bir yöntemle ilave edilmiştir.

Meloksikam etkin madde içermeyen formülasyonlara rehidrasyon evresinde katılmıştır. Etkin madde içermeyen surfaktan filmi içeren cam balonun içerisine 12 ml fosfat tamponunun ve meloksikam (20-30 mg) ilavesi yapılarak etkin madde içeren niyozom dispersiyonları elde edilmiştir. Bu dispersiyonlar, daha sonra, ultrasonik su banyosunda 3 dk boyunca beklemeye bırakılmıştır. Vezikül boyutu sonikasyonla küçültülen niyozomlar, temiz, kuru ve steril flakonlara yerleştirilerek desikatöre konulmuştur. Her formülasyon en az 3 seri halinde hazırlanmıştır.

Çizelge 3.2. Meloksikam içeren niyozom formülasyonları

| Formülasyon | Surfaktan | Surfaktan Oranı | Kolesterol Oranı | Etkin Madde Oranı | Etkin Madde Miktarı (mg) |
|--------------------|------------------|------------------------|-------------------------|--------------------------|---------------------------------|
| M.S20.1.0.1.20 | Span 20 | 1 | 0 | 1 | 20 |
| M.S20.1.1.1.20 | Span 20 | 1 | 1 | 1 | 20 |
| M.S20.1.1,5.1.20 | Span 20 | 1 | 1,5 | 1 | 20 |
| M.S20.1.2.1.20 | Span 20 | 1 | 2 | 1 | 20 |
| M.B76.1.0.1.20 | Brij 76 | 1 | 0 | 1 | 20 |
| M.B76.1.1.1.20 | Brij 76 | 1 | 1 | 1 | 20 |
| M.B76.1,5.1.20 | Brij 76 | 1 | 1,5 | 1 | 20 |
| M.B76.1.2.1.20 | Brij 76 | 1 | 2 | 1 | 20 |
| M.B52.1.0.1.20 | Brij 52 | 1 | 0 | 1 | 20 |
| M.B52.1.1.1.20 | Brij 52 | 1 | 1 | 1 | 20 |
| M.B52.1.1,5.1.20 | Brij 52 | 1 | 1,5 | 1 | 20 |
| M.B52.1.2.1.20 | Brij 52 | 1 | 2 | 1 | 20 |
| M.S20.1.0.1.30 | Span 20 | 1 | 0 | 1 | 30 |
| M.S20.1.1.1.30 | Span 20 | 1 | 1 | 1 | 30 |
| M.S20.1.1,5.30 | Span 20 | 1 | 1,5 | 1 | 30 |
| M.S20.1.2.1.30 | Span 20 | 1 | 2 | 1 | 30 |
| M.B76.1.0.1.30 | Brij 76 | 1 | 0 | 1 | 30 |
| M.B76.1.1.1.30 | Brij 76 | 1 | 1 | 1 | 30 |
| M.B76.1.1,5.1.30 | Brij 76 | 1 | 1,5 | 1 | 30 |
| M.B76.1.2.1.30 | Brij 76 | 1 | 2 | 1 | 30 |
| M.B52.1.0.1.30 | Brij 52 | 1 | 0 | 1 | 30 |
| M.B52.1.1.1.30 | Brij 52 | 1 | 1 | 1 | 30 |
| M.B52.1.1,5.1.30 | Brij 52 | 1 | 1,5 | 1 | 30 |
| M.B52.1.2.1.30 | Brij 52 | 1 | 2 | 1 | 30 |

Çizelge 3.3. Span 20 (S20) surfaktanı, kolesterol ve meloksikamın farklı oranlarıyla hazırlanan oküler niyozom formülasyonları

| Kod | Surfaktan | S:K:E | Surfaktan Miktarı (mg) | Kolesterol Miktarı (mg) | Etkin Madde miktarı (mg) |
|------------------|-----------|---------|------------------------|-------------------------|--------------------------|
| M.S20.1.0.1.20 | S20 | 1:0:1 | 34,6 | 0 | 20 |
| M.S20.1.1.1.20 | | 1:1:1 | 34,6 | 34,6 | 20 |
| M.S20.1.1,5.1.20 | | 1:1,5:1 | 34,6 | 51,9 | 20 |
| M.S20.1.2.1.20 | | 1:2:1 | 34,6 | 69,2 | 20 |

Çizelge 3.4. Brij 76 (B76) surfaktanı, kolesterol ve meloksikamın farklı oranlarıyla hazırlanan oküler niyozom formülasyonları

| Kod | Surfaktan | S:K:E | Surfaktan Miktarı (mg) | Kolesterol Miktarı (mg) | Etkin Madde miktarı (mg) |
|------------------|-----------|---------|------------------------|-------------------------|--------------------------|
| M.B52.1.0.1.20 | B76 | 1:0:1 | 71,6 | 0 | 20 |
| M.B52.1.1.1.20 | | 1:1:1 | 71,6 | 71,6 | 20 |
| M.B52.1.1,5.1.20 | | 1:1,5:1 | 71,6 | 106,65 | 20 |
| M.B52.1.2.1.20 | | 1:2:1 | 71,6 | 142,2 | 20 |

Çizelge 3.5. Brij 52 (B52) surfaktanı, kolesterol ve meloksikamın farklı oranlarıyla hazırlanan oküler niyozom formülasyonları

| Kod | Surfaktan | S:K:E | Surfaktan Miktarı (mg) | Kolesterol Miktarı (mg) | Etkin Madde miktarı (mg) |
|------------------|-----------|---------|------------------------|-------------------------|--------------------------|
| M.B52.1.0.1.20 | B52 | 1:0:1 | 33 | 0 | 20 |
| M.B52.1.1.1.20 | | 1:1:1 | 33 | 33 | 20 |
| M.B52.1.1,5.1.20 | | 1:1,5:1 | 33 | 49,5 | 20 |
| M.B52.1.2.1.20 | | 1:2:1 | 33 | 66 | 20 |

Çizelge 3.6. Span 20 (S20) surfaktanı, kolesterol ve meloksikamın farklı oranlarıyla hazırlanan oküler niyozom formülasyonları

| Kod | Surfaktan | S:K:E | Surfaktan Miktarı (mg) | Kolesterol Miktarı (mg) | Etkin Madde miktarı (mg) |
|----------------|-----------|---------|------------------------|-------------------------|--------------------------|
| M.S20.1.0.1.30 | S20 | 1:0:1 | 34,6 | 0 | 30 |
| M.S20.1.1.1.30 | | 1:1:1 | 34,6 | 34,6 | 30 |
| M.S20.1.1,5.30 | | 1:1,5:1 | 34,6 | 51,9 | 30 |
| M.S20.1.2.1.30 | | 1:2:1 | 34,6 | 69,2 | 30 |

Çizelge 3.7. Brij 76 (B76) surfaktanı, kolesterol ve meloksikamın farklı oranlarıyla hazırlanan oküler niyozom formülasyonları

| Kod | Surfaktan | S:K:E | Surfaktan Miktarı (mg) | Kolesterol Miktarı (mg) | Etkin Madde miktarı (mg) |
|------------------|-----------|---------|------------------------|-------------------------|--------------------------|
| M.B76.1.0.1.30 | B76 | 1:0:1 | 71,6 | 0 | 30 |
| M.B76.1.1.1.30 | | 1:1:1 | 71,6 | 71,6 | 30 |
| M.B76.1.1,5.1.30 | | 1:1,5:1 | 71,6 | 106,65 | 30 |
| M.B76.1.2.1.30 | | 1:2:1 | 71,6 | 142,2 | 30 |

Çizelge 3.8. Brij 52 (B52) surfaktanı, kolesterol ve meloksikamın farklı oranlarıyla hazırlanan oküler niyozom formülasyonları

| Kod | Surfaktan | S:K:E | Surfaktan Miktarı (mg) | Kolesterol Miktarı (mg) | Etkin Madde miktarı (mg) |
|------------------|-----------|---------|------------------------|-------------------------|--------------------------|
| M.B52.1.0.1.30 | B52 | 1:0:1 | 33 | 0 | 30 |
| M.B52.1.1.1.30 | | 1:1:1 | 33 | 33 | 30 |
| M.B52.1.1,5.1.30 | | 1:1,5:1 | 33 | 49,5 | 30 |
| M.B52.1.2.1.30 | | 1:2:1 | 33 | 66 | 30 |

3.4.2. Meloksikam İçeren Niyozomların Mikroskopik İncelenmesi

Meloksikam içermeyen niyozomların oluşup oluşmadıklarına polarize mikroskop ile bakılmıştır. Farklı formülasyonlarda hazırlanan etkin madde içermeyen niyozomların her formülasyonundan en az üç seri polarize mikroskopta incelenmek

üzere hazırlanmıştır. Bunun için her bir formülasyondan alınan numuneler, lam lamel arasına yerleştirilerek 40'lik objektifle görüntülenmiş ve dijital fotoğraf makinası ile fotoğrafları çekilmiştir.

3.4.3. Meloksikam İçeren Niyozomların Boyutlarının Ölçülmesi

Meloksikam etkin maddesini içeren niyozom formülasyonlarının polarize mikroskop yardımıyla oluşup oluşmadığına bakılarak oluşan niyozomların fotoğrafları çekilmiştir. Bir miktar niyozom distile su ile seyreltilmesiyle lam lamel arasına konularak hazırlanan preparasyon mikroskop tablasına yerleştirilmiş ve gratikül yardımıyla en az 200 vezikülün boyutu ölçülmüştür.

3.4.4. Serbest Meloksikamın Ayrılması

Elde edilen niyozom süspansiyonundan 1 ml alınıp ependorf tüpe aktarılarak 13.500 rpm'de ultrasantrifüjde, + 4°C'de 30 dakika santrifüj edilmiş ve sonra süpernatant ayrılmıştır. Subnatant iki kez yıkanarak 1 ml pH 7.4 fosfat tamponuyla yıkanmıştır. Supernatantta serbest meloksikam tayini 360 nm'de UV spektrofotometre ile yapılmıştır.

3.4.5. Niyozomlarda Tutulan Meloksikam Miktar Tayini (Enkapsülasyon Kapasitesi)

Meloksikam etkin maddesi içeren oküler niyozom formülasyonların enkapsülasyon kapasitesi tayini elde etmek amacıyla, ependorf tüpe konulan 1ml'lik 20 mg ve 30 mg olmak üzere farklı konsantrasyonlarda surfaktan ve kolesterol ile hazırlanmış formülasyonlar, 13.500 rpm'de santrifüjde 30 dakika boyunca santrifüj edilmiştir. Süpernatant ayrılarak 360 nm'de spektrofotometrede her birinin absorbansı ölçülmüştür. İşlem 3 kez tekrar edilmiştir. Süpernatantta meloksikam miktarı yöntem 3.1.4'de belirtildiği gibi yapılmış, elde edilen veri, başlangıçta formülasyona ilave edilen meloksikam miktarından çıkartılarak enkapsüle olan miktar bulunmuştur. Yüzde

enkapsülasyon değerleri her biri seri için tespit edilmiştir. İşlem her formülasyon için en az 3 seride tekrarlanmıştır.

3.4.6. Zeta Potansiyel Değeri Ölçümü

Zeta potansiyel değerleri, hazırlanan niyozomların stabilitesinin ölçümü açısından önemlidir. Ölçümler, Model DT-300 zeta potansiyel probu kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Her ölçüm en az 3 kez tekrarlanmıştır.

3.4.7. İn vitro Salım Çalışmaları

Etkin maddenin in vitro serbestleşme çalışmaları için, çift ceketli modifiye Franz difüzyon hücresi ve reseptör faz olarak pH 7.4 fosfat tamponu çözeltisi kullanıldı. Farklı konsantrasyonlarda surfaktan ve kolesterol ile hazırlanan formülasyonlar 1.32 cm² lik alana sahip Franz difüzyon hücrelerinin (donör ve reseptör) arasına yerleştirilen, selüloz ester difüzyon membranları üzerine uygulanmasıyla, meloksikam içeren oküler niyozomlardan meloksikam salınımı incelenmiştir. Reseptör fazın sıcaklığı, termostatlı su banyosundan gelerek devamlı olarak su ceketinde dolaşan su ile 37.0 ± 0.5⁰C' de sabit tutuldu. Reseptör faz 15 dk boyunca ultrasonik banyoda bekletildi. Numune alınırken içeriye hava kabarcığının girmemesine dikkat edildi. Franz difüzyon hücresinin yüzeyine uygun boyutta kesilen selüloz esteri zar 1 gece pH 7,4 fosfat tamponunda bekletildi. 33.2 ml' lik hacme sahip, hava kabarcığı kalmayacak şekilde reseptör fazla dolu olan Franz difüzyon hücresi üzerine 0,45 µm gözenek çapına sahip karışık selüloz esteri membran yerleştirildi. Membranın üzerine 1 ml niyozom dispersiyonu yayılıp üzerine donör faz sistemi yerleştirildi. Reseptör faz manyetik karıştırıcı yardımıyla 400 rpm' de karıştırıldı. Paslanmaz çelik enjektörle, hücrenin tam orta kısmından, 5., 10., 15., 30., 45., 60. ve 120. dakikalarda alınan 1' er ml örnek gerekli işlemlerden geçirilerek köre (pH 7,4 fosfat tamponu) karşı UV spektrometresinde 360 nm' de absorbans değerleri okundu. Her formülasyon için deney 6 defa tekrarlandı.

Alınan 1ml'lik numuneye karşılık her bir Franz difüzyon hücreğine pH 7,4 fosfat tamponu ilavesi yapılarak tekrar termostatlı su banyosuna yerleştirilerek deneyin sürekliliği ve sink koşulu sağlanmıştır. Salınan etkin madde miktarı, meloksikam standart doğru denklemi kullanılarak hesaplanmıştır. Yüzde serbestlenen meloksikam miktarlarının zamana karşı grafikleri çizilerek salım profilleri incelenmiştir.



4. BULGULAR

4.2. Meloksikam'ın Karakterizasyonu

4.1.1. Erime Derecesi

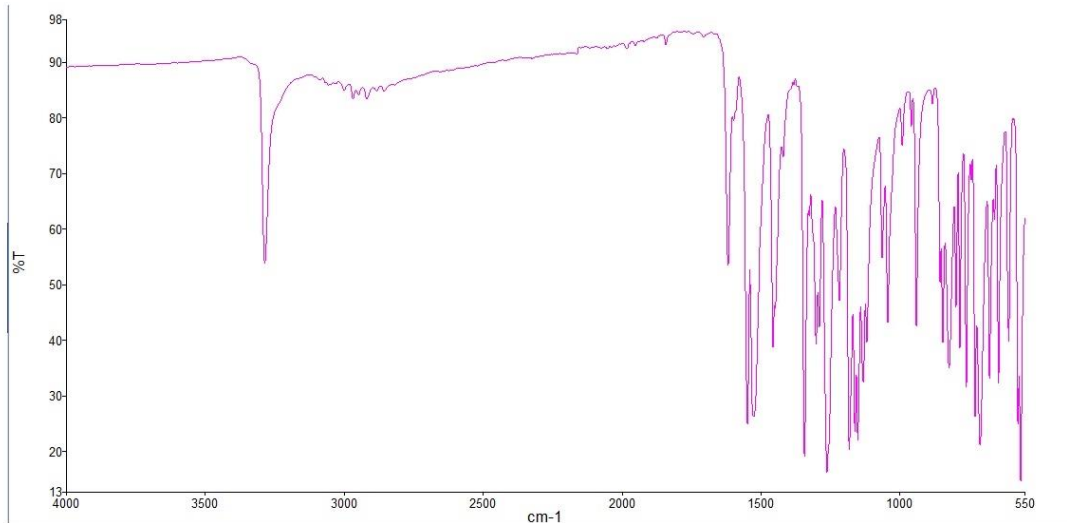
Yöntem 3.2.2.'de anlatıldığı gibi çalışarak Meloksikamın erime derecesi 254°C tespit edilmiştir. Elde edilen değer, literatüre uygunluk göstermektedir(97).

4.1.2. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK)

Yapılan ince tabaka kromatografisi analizi neticesinde meloksikamın RF değeri 0,76 bulunmuştur. Referans standarda ait değer 0.74'dür. Dolayısıyla, elde edilen RF değeri referans standarda uygundur. Formülasyonlarda kullanacağımız maddenin saflığını göstermektedir. Bulgular literatüre uygunluk göstermektedir.

4.2.1. Fourier Transform Infrared Spektroskopisi Analizi (FTIR)

Yöntem 3.2.4'te yapılan FT-IR analiz çalışması sonucunda meloksikam maddesinin FT-IR spektrumu Şekil 4.1' de gösterilmektedir.

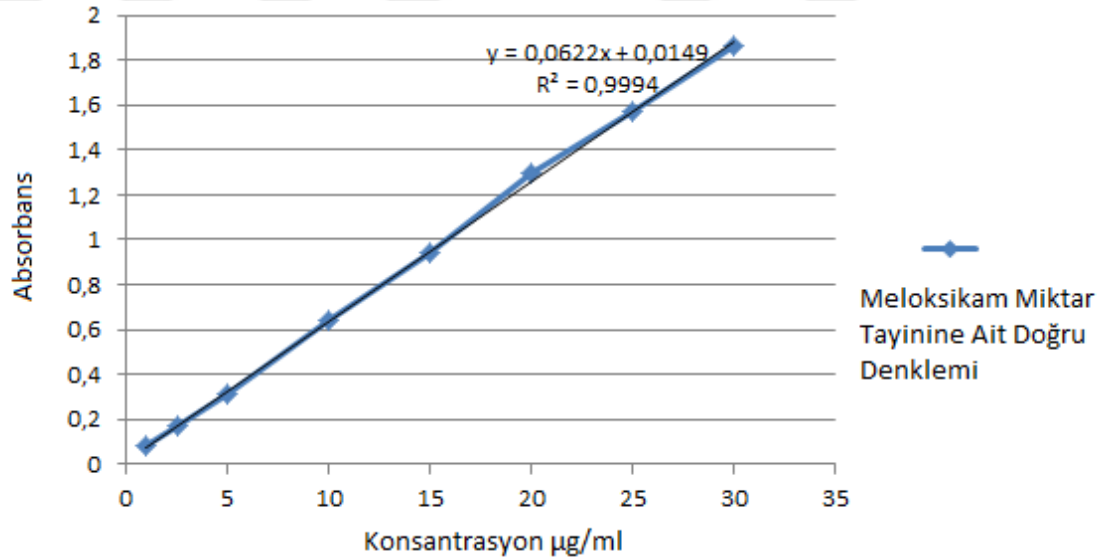


Şekil 4.1. Meloksikamın FTIR spektrumu

Saf meloksikam'ın FTIR spektrumu 1620 cm⁻¹'de C=O gerilme titreşimleri, 3292 cm⁻¹'de amin (-NH) veya hidroksil(-OH) grupları ve 846-567 cm⁻¹ arasında görülen –CH aromatik halka eğilme titreşimleri ve heteroaromatikler gibi bazı göze çarpan bantlar, 1346-1163 cm⁻¹ arası S=O gerilme titreşimleri gibi karakteristik pikler göstermektedir. Çalışmada kullanılan meloksikam'ın FTIR spektrumunda ise bu karakteristik pikler; 1621,38 cm⁻¹'de C=O gerilme titreşimleri, 3291,41 cm⁻¹'de (-NH) veya (-OH) grupları, 845,97 cm⁻¹' den 566,69 cm⁻¹'ye olan bölgede –CH aromatik halka eğilme titreşimleri ve heteroaromatikler gibi bazı göze çarpan bantlar, 1346-1163 cm⁻¹ arası S=O gerilme titreşimleri görülmüştür. Ayrıca; elde edilen meloksikam' a ait FTIR spektrumu BP 2005'de belirtilen referans spektrum ile de örtüşmektedir.

4.2.2. Miktar Tayini Yöntemi

Meloksikamın spektrofotometrik miktar tayini en az 3 seride yapılmıştır. Elde edilen değerlerin ortalaması ve standart sapması hesaplanmıştır. Regresyon analizi ile standart doğru denklemi elde edilmiştir (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Meloksikamın miktar tayinine ait standart doğru grafiği.

4.3. Etkin Madde İçermeyen Niyozom Formülasyonlarının Karakterizasyonu

4.2.1. Meloksikam İçermeyen Niyozomların Mikroskopik Analizi

Yöntem 3.3.2’de hazırlanan etkin madde içermeyen niyozom formülasyonları, mikroskopik analiz için lam lamel arasına bir damla formülasyondan damlatmak suretiyle, polarize mikroskopta 40’ lık objektifle görüntüsü elde edilmeye çalışılmıştır. Elde edilen boş niyozom görüntüsü Şekil 4.2’deki gibi fotoğraflanmıştır.



Şekil 4.3. Etkin madde içermeyen niyozomun görüntüsü

4.2.2. Meloksikam İçermeyen Niyozomların Boyutlarının Ölçümü

Etkin madde içermeyen niyozom dispersiyonları polarize ışık mikroskopunda incelendiğinde niyozom oluşumu teyit edilmiştir ve boyutları gratikül kullanılarak belirlenmiştir (Çizelge 4.2).

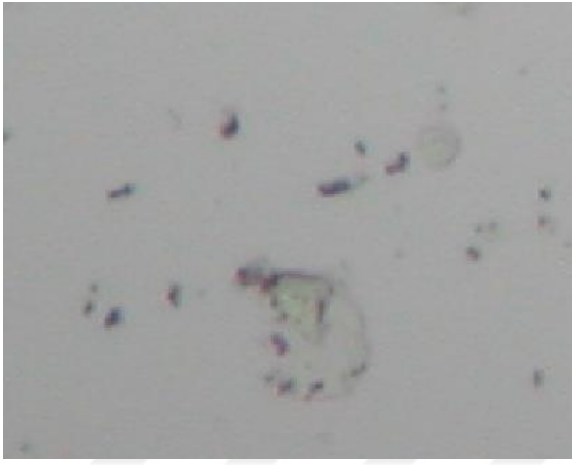
Çizelge 4.2. Meloksikam içermeyen niyozom formülasyonlarında ortalama vezikül boyutu

| Formülasyon | Ortalama Vezikül Boyutu (nm) | Standart sapma (\pm) |
|--------------|------------------------------|--------------------------|
| M.S20.1.K1 | 412 | 21 |
| M.S20.1.K1.5 | 443 | 35 |
| M.S20.1.K2 | 421 | 18 |
| M.B76.1.K1 | 618 | 66 |
| M.B76.1.K1.5 | 532 | 51 |
| M.B76.1.K2 | 498 | 21 |
| M.B52.1.K1 | 826 | 42 |
| M.B52.1.K1.5 | 785 | 55 |
| M.B52.1.K2 | 712 | 35 |

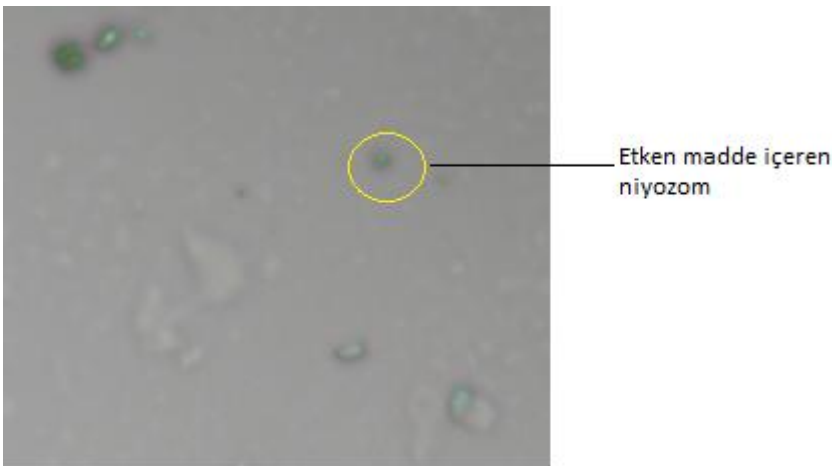
4.3. Etkin Madde İçeren Niyozomların Formülasyonlarının Karakterizasyonu

4.3.1. Meloksikam İçeren Niyozomların Mikroskopik Analizi

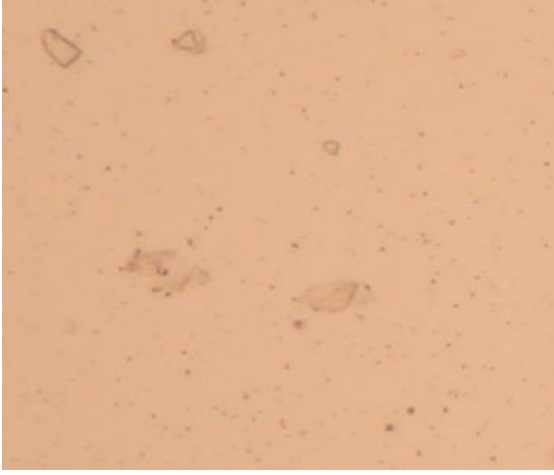
Yöntem 3.4.2’de belirtildiği üzere hazırlanan 20 mg ve 30 mg meloksikam içeren oküler niyozom formülasyonlarının Span 20 (1:1) + 20 mg Meloksikam, Brij76 (1:1,5) + 20 mg Meloksikam, Brij52 (1:1,5) + 20 mg Meloksikam, Span 20 (1:1) + 30 mg Meloksikam, Brij76 (1:1) + 30 mg Meloksikam, Brij52 (1:1,5) + 30 mg Meloksikam numuneleri ışık mikroskobu altında gözlemlenip fotoğrafları çekilerek Şekil 4.2, Şekil 4.3, Şekil 4.4, Şekil 4.5, Şekil 4.6 ve Şekil 4.7’de gösterilmiştir.



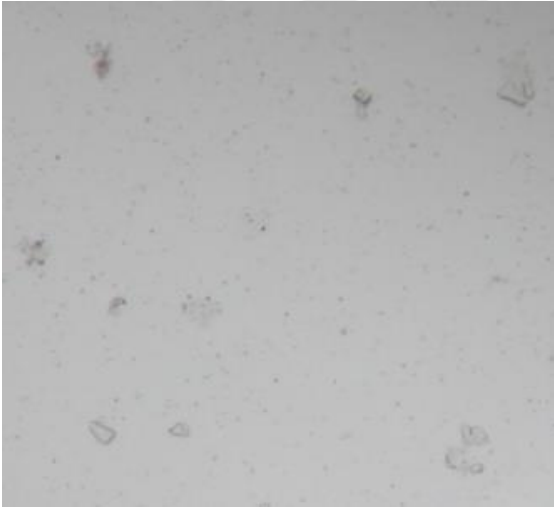
Şekil 4.4. Span 20 (1:1) + 20 mg Meloksikam formülasyonu



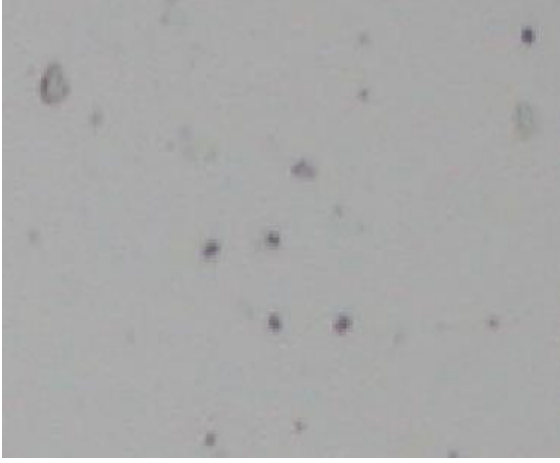
Şekil 4.5. Brij76 (1:1,5) + 20 mg Meloksikam formülasyonu



Şekil 4.6. Brij52 (1:1,5) + 20 mg Meloksikam formülasyonu



Şekil 4.7. Span 20 (1:1) + 30 mg Meloksikam formülasyonu



Şekil 4.8. Brij76 (1:1) + 30 mg Meloksikam formülasyonu



Şekil 4.9. Brij52 (1:1,5) + 30 mg Meloksikam formülasyonu

4.3.2. Meloksikam İçeren Niyozomların Boyutlarının Ölçümü

Meloksikam içeren niyozom dispersiyonları polarize ışık mikroskopunda incelendiğinde niyozom oluşumu teyit edilmiştir ve boyutları gratikül kullanılarak belirlenmiştir (Çizelge 4.3). En küçük vezikül boyutuna sahip niyozomlar, Span 20 ile elde edilmiştir.

Çizelge 4.3. Meloksikam içeren niyozom formülasyonlarında ortalama vezikül boyutu

| Formülasyon | Ortalama Vezikül Boyutu (nm) | Standart sapma (±) |
|--------------|------------------------------|--------------------|
| M.S20.1.K1 | 523 | 36 |
| M.S20.1.K1.5 | 482 | 42 |
| M.S20.1.K2 | 445 | 23 |
| M.B76.1.K1 | 685 | 76 |
| M.B76.1.K1.5 | 578 | 65 |
| M.B76.1.K2 | 526 | 18 |
| M.B52.1.K1 | 861 | 34 |
| M.B52.1.K1.5 | 812 | 66 |
| M.B52.1.K2 | 738 | 33 |

4.4. Serbest Meloksikamın Ayrılması

Yöntem 3.4.4. 'te anlatıldığı gibi 13.500 rpm'de santrifüj edilen niyozomların UV spektrofotometrede köre karşı 360 nm'de okunan absorbans değerlerinin yardımı ile yapılan hesaplamalar sonucunda hesaplanan serbest meloksikam miktarı Çizelge 4.4'de verilmiştir. Kolesterol miktarı ile doğru orantılıdır. En az serbest meloksikam değeri, Span 20 ile elde edilmiştir.

Çizelge 4.4. Serbest meloksikam miktarı

| Formülasyon | Serbest meloksikam miktarı (mg/ml) |
|--------------|------------------------------------|
| M.S20.1.K1 | 11.74 |
| M.S20.1.K1.5 | 13.88 |
| M.S20.1.K2 | 14.92 |
| M.B76.1.K1 | 15.58 |
| M.B76.1.K1.5 | 16.04 |
| M.B76.1.K2 | 17.48 |
| M.B52.1.K1 | 13.94 |
| M.B52.1.K1.5 | 14.50 |
| M.B52.1.K2 | 15.54 |

4.4.1. Niyozomlarda Tutulan Meloksikam Miktar Tayini

4.4.2. Zeta Potansiyeli

Yöntem 3.4.6.'da belirtildiği gibi niyozomların zeta potansiyel değerleri ölçülmüş ve Çizelge 4.6'da verilmiştir.

Çizelge 4.6. Meloksikam içeren niyozom formülasyonlarının zeta potansiyel değerleri

| Formülasyon | Zeta Potansiyel (mV) | Standart sapma (±) |
|-------------|----------------------|--------------------|
| M.S20.1.K1 | -32.16 | 1.1 |
| M.B76.1.K1 | -41,53 | 0.8 |
| M.B52.1.K1 | -31.42 | 1.2 |

4.4.3. İn vitro Salım Çalışmaları

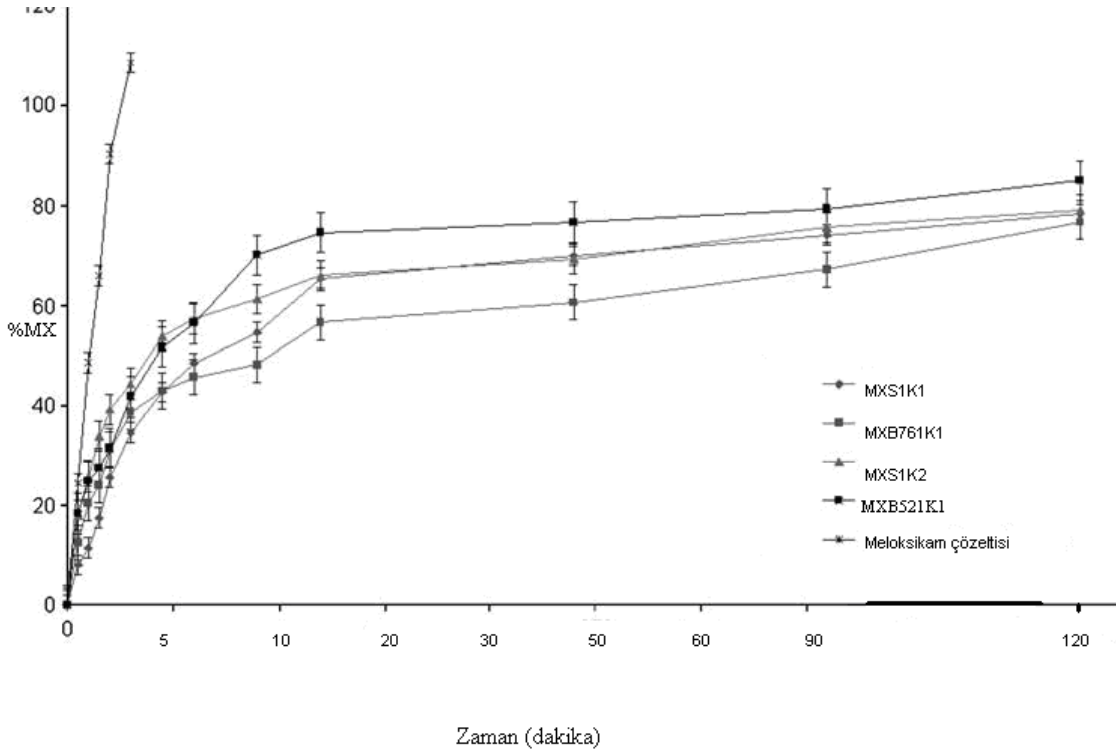
Niyozomlardan in vitro ilaç salımı Franz difüzyon hücresi ve selüloz esteri yarı sentetik membranı kullanılarak incelenmiştir. Farklı kinetik modeller açısından ilaç salım kinetiği incelenmiştir (Çizelge 4.7 ve Şekil 4.10). Salım kinetiğinin sıfıncı, birinci ve matriks kinetiğine uygunluğu araştırılmıştır. Matriks sistemlerden ilaç salımı çeşitli matematiksel modeller kullanılarak açıklanmaktadır. Eğer ilaç homojen bir şekilde formülasyonda çözünüyorsa, salım kinetiği Higuchi modeline uygunluk gösterir. Bu da:

$$Q = K t^{1/2}$$

eşitliği ile ifade edilir. Burada Q, yarı geçirgen mebranla temas halindeki niyozom formülasyonunun birim yüzeyinden serbestlenen ilaç miktarı, t dakika cinsinden zamanı, K salım hızı sabiti (regresyon analizinde elde edilen doğrunun eğimi: $2C_0 (D/\pi)^{1/2}$) gösterir. C_0 niyozomda başlangıçta mevcut ilaç konsantrasyonunu, D difüzyon sabitini ifade eder.

Çizelge 4.7. Salım profilinin farklı kinetik modellerine ait korelasyon sabiti (r^2) değerleri.

| Formülasyon | Sıfırıncı derece kinetiği | Birinci derece kinetiği | Matriks kinetiği |
|-------------|---------------------------|-------------------------|------------------|
| M.S20.1.K1 | 0.981 | 0.961 | 0.988 |
| M.B76.1.K1 | 0.992 | 0.942 | 0.994 |
| M.B52.1.K1 | 0.965 | 0.857 | 0.996 |



Şekil 4.10. Meloksikamın (MX) niyozomlardan ve çözeltiden in vitro salım profilleri

5. TARTIŞMA

Niyozomlar, noniyonik surfaktanlar yardımıyla hazırlanan lamellar veziküllerdir. Esas olarak etoksile edilmiş yağ alkollerini ile sentetik, lineer ya da dallanmış poligliserol eterlerinden oluşan yapıya sahiptirler. Çözünürlüğü düşük etkin maddelerin çözünürlüğünü arttırma, cildin derin tabakalarına nüfuz edebilme, cildin nemlenmesini sağlama, termodinamik açıdan dayanıklı olma gibi özelliklerinden ötürü kozmetik preparatlarda tercih edilmektedir. Hazırlanmaları kolaydır, maliyetleri düşüktür. Dermal ve transdermal uygulamada yüksek biyoyararlanım sağlar. Hidrofilik ve lipofilik etkin maddelerin formülasyonunu mümkün kılar. Biyoyumlu, biyoparçalanır, nontoksik veziküllerdir (4,7).

Bu tez çalışmasında, meloksikam etkin maddesinin enkapsüle edildiği niyozomlarla oftalmik preparatların hazırlanması ve bunların fizikokimyasal açıdan karakterizasyonunun yapılması amaçlanmıştır. Hazırlanan niyozomlar, vezikül boyutu, enkapsülasyon kapasitesi, zeta potansiyel ve in vitro salım açısından kıyaslanarak en uygun formülasyon tespit edilmiştir.

Çalışmanın başlangıcında firmadan temin edilen meloksikamın İTK ve FTIR ile saflık kontrolü yapılmıştır. Elde edilen sonuçların literatürle ve referans ürünle uygunluk göstermesi üzerine niyozom formülasyonlarının hazırlanmasında kullanılmıştır.

Daha sonra, farklı surfaktanlar (Span 20, Brij 52 ve 76) farklı oranlarda (1, 1.5 ve 2) kolesterol ile (1 k) karıştırılarak etkin madde içermeyen niyozom formülasyonları hazırlanmıştır. Hazırlanan niyozomların oluşumu mikroskopik olarak teyit edildikten sonra ilaç yükleme çalışmaları yapılmıştır.

İlaç (MX) yüklü niyozomların hazırlanmasında da etkin madde içermeyen niyozomlarda olduğu gibi film oluşturma ve rehidrasyon-dehidrasyon yöntemleri kullanılmıştır. Önce, surfaktan + kolesterol karışımı hazırlanmış daha sonra, bu karışımın oluşmasında kullanılan kloroform rotari evaporatör yardımıyla uçurulmuş, oluşan film tabakası fosfat tamponu ile hidrate edilmiştir.

Elde edilen niyozomlar mikroskopik olarak incelenerek oluşumları teyit edildikten sonra, gratikül yardımıyla vezikül boyutları ölçülmüştür. En küçük veziküller Span 20 ile elde edilmiştir (523 nm). Surfaktan yapısındaki rijidite arttıkça vezikül boyutunun küçüldüğü görülmüştür. Elde edilen veriler niyozom boyutlarının homojen dağılıma sahip olduklarını ve küresel şekilli olduklarını göstermektedir.

Burada önemli parametrelerden biri de surfaktan yapısındaki alkil zincirlerinin uzunluğudur. Alkil zincirleri ne kadar uzun olursa, veziküller o kadar büyük olur.

Kolesterol içeren ve içermeyen formülasyonlar hazırlanarak kolesterolün ilaç içeren niyozom oluşumuna etkisi incelenmiştir. Enkapsülasyon kapasitesine Brij 52 ve Span 20 içeren formülasyonlarda büyük etkisi olduğu söylenemez, ama Brij 76 içeren formülasyonlarda etkisi az da olsa görülmüştür. HLB değeri 10'nun üstünde olan surfaktanlarda HLB değeri ile niyozom oluşturmak için gerekli olan kolesterol miktarı arasında doğru orantı mevcuttur. Brij 76'nın HLB değeri bu 3 surfaktan arasında en yüksek olanıdır (HLB = 12.6). Bu da kolesterolün Brij 76 içeren formülasyonlardaki etkisini açıklamaktadır. Formülasyonlara daha yüksek konsantrasyonda kolesterol ilave edilmeyerek kolesterol ve ilaç arasında çift tabakada yerleşme hususunda meydana gelebilecek muhtemel bir moleküller arası rekabet engellenmiştir. Genelde, lipid tabakanın dayanıklılığının artmasını sağladığı homojen niyozom dispersiyonunun oluşumundan anlaşılmaktadır. Bu nedenle, çalışmanın sonraki kısımlarında sadece kolesterol içeren formülasyonlar üzerinde incelemeler yapılmıştır.

Enkapsülasyon kapasiteleri incelendiğinde, Span 20 ile hazırlanan formülasyonların en yüksek değere sahip olduğu görülmektedir. Bunun nedeni de Span 20'nin faz geçiş sıcaklığının diğer iki surfaktandan daha fazla olmasıdır.

Niyozomlara yüklenen meloksikam miktarı, 20-30 mg olarak belirlenmiştir. Zira bu konsantrasyonların üzerine çıkıldığında ilacın çifte tabakada doygunluğa sebep olduğu fazlasının çöktüğü ve niyozom içerisine hapsedilemediği görülmüştür.

Meloksikam, non-steroidal antiinflamatuar ilaçların enolik grubunun üyesidir. Romatoid artrit, osteoartrit ve diğer eklem hastalıklarının tedavisinde oldukça etkilidir. NSAD'lerin oral alımından sonra gözlenen en iyi bilinen yan etkileri, sistemik yan etki olmaksızın inflamasyon bölgesinde lokal absorpsiyon sağlayan topikal kremler, jel ve köpük formülasyonları gibi alternatif farmasötik formların geliştirilmesini hızlandırmıştır. Meloksikam'ın piyasada bilinen bir topikal formu yoktur. Düşük moleküler ağırlığı, lipitte çözünübilirliği ve doku tolerabilitesinin oldukça iyi olması meloksikam'ı transdermal ve oküler ilaç sistemleri için avantajlı hale getirmektedir. Literatürdeki bir çalışmada meloksikam'ın sodyum tuzu model ilaç olarak seçilmiş ve jeli oluşturulmuştur. Oluşturulan meloksikam sodyum jelinin biyoyararlanımı in vivo çalışma sonucu % 50.1 olarak bulunmuştur.

Meloksikam'ın piyasada tablet ve supozituar formları mevcuttur. Bilinen mevcut oküler uygulanan bir formu yoktur. Ancak, majistral preparatının oftalmolojide kullanımına dair bir klinik çalışmaya rastlanmıştır. Ancak, tıbbi müstahzarı henüz yoktur. Bu nedenlerden dolayı, bu tez çalışmasında meloksikamın oftalmolojik niyozomal preparatının hazırlanması amaçlanmıştır.

İn vitro salım kinetiğine ait bulgular, regresyon analizi sonrası elde edilen korelasyon sabiti değerleri incelendiğinde niyozomlardan ilaç salımının matriks kinetiğine uygun olduğunu göstermektedir (Çizelge 4.7). Matriks kinetiğinin de Higuchi modeline uygunluk gösterdiği tespit edilmiştir. Bu da, fizyolojik koşullarda bu formülasyonlardan ilaç salımının difüzyon kontrollü olarak gerçekleştiğini gösterir.

Niyozomlardan salınan ilaç miktarının etkin maddenin çözelti formundan salınan miktarından daha az olduğu tespit edilmiştir. İlaç çözeltisinden meloksikam salımı sıfırıncı derece kinetiğine uygunluk göstermektedir. Bu da, ilacın niyozomla enkapsülasyonu sayesinde uzayan etkili kontrollü salım yapan oküler dozaj şeklinin elde edildiğini gösterir. Burada niyozom yapısındaki membran ilaç salımında hız kısıtlayıcı bariyer görevi görmektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada elde edilen veriler, kolesterol içeriği, surfaktan tipi ve yapısı ile vezikül boyutunun enkapsülasyon kapasitesine ve niyozomdan ilaç salım hızına etki ettiğini göstermiştir. Vezikül boyutu arttıkça, enkapsüle edilen ilaç ve niyozomdan salınan ilaç miktarı artmaktadır. Kolesterol miktarı arttıkça, ilaç salımı azalmaktadır. Surfaktan molekülünün yapısı ve zincir uzunluğu da ilaç salımını etkileyen önemli faktörlerdir. Buna göre, Span 20 ile hazırlanan formülasyonlardan ilaç salımı daha yavaştır. Niyozomlardan ilaç salımının matriks kinetiğine uyduğu tespit edilmiştir. 120 dakika sonunda serbestlenen ilaç miktarı ve salım hızı meloksikam içeren koloidal çözeltiden salımla kıyaslandığında, niyozomların kontrollü salım yapan uzayan etkili preparat olduğu görülmektedir. Bu da, hasta uyuncunu arttıracaktır.

Çalışmada elde edilen bulgular, meloksikam içeren niyozomların oftalmolojide ağrı ve enflamasyonun tedavisinde kullanımının hasta uyuncu ve terapötik etkinlik açısından umut vaat edici olduğunu göstermektedir.

Çalışmanın bundan sonraki kısımları için, tavşanlarda in vivo etkinlik ve güvenlik testleri (iritasyon ve in vivo permeasyon çalışmaları) ile stabilite (hızlandırılmış ve gerçek zamanlı) çalışmalarının yapılması planlanmaktadır. Stabilite çalışmaları hali hazırda yürütülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Bremond-Gignac D, Chiambaretta F, Milazzo S. A European perspective on topical ophthalmic current and evolving options. *Ophthalmol Eye Dis*, **2011**; 3:29-43.
2. Galloway NR, Amoaku WMK, Galloway PH, Browning AC. *Common Eye Diseases and Their Management*. 3rd . Ed., London: Springer-Verlag London Ltd, **2006**: 33-34.
3. Sadler TW. *Langman's Medical Embryology*, 9th . Ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, **2003**:415-426.
4. Manzouri B, Flynn T, Ono SJ. Allergic Eye Disease: Pathophysiology, Clinical Manifestations and Treatment. *Essentials in Ophthalmology: Cornea and External Eye Disease*. Berlin: Springer-Verlag, **2006**:209-220
5. Zhang K, Zhang L, Weinreb RN. Ophthalmic Drug Discovery: Novel targets and mechanisms for retinal diseases and glaucoma. *Natural Review Drug Discover*, **2012**;11(7):541-59.
6. Ganesh A, Al-Mujaini A. Ocular Genetics: a sub-specialty service for genetic eye diseases. *Oman Med J*, **2013**; 28(1): 1–2.
7. Mueller JB, McStay CM. Ocular infection and inflammation. *Emerg Med Clin N Am*, **2008**; 26(1):57-72.
8. Lambert JR, Wright V. Eye inflammation in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.*, **1976**; 35(4): 354–356.
9. Corsini E, Galli CL. Cytokines and irritant contact dermatitis. *Toxicol Lett*, **1998**; 102:277–82.
10. Huntjens DR, Danhof M, Della Pasqua OE. Pharmacokinetic–pharmacodynamic correlations and biomarkers in the development of COX-2 inhibitors. *Rheumatology (Oxford)* **2005**; 44:846–59.
11. Takada Y, Bhardwaj A, Potdar P. Nonsteroidal anti-inflammatory agents differ in their ability to suppress NF-kappaB activation, inhibition of expression of cyclooxygenase-2 and cyclin D1, and abrogation of tumor cell proliferation. *Oncogene*, **2004**; 23:9247–58.
12. Ishikawa T, Morris PL . A Multi-step kinase-based Sertoli cell autocrine-amplifying loop regulates prostaglandins, their receptors, and cytokines. *Endocrinology*, **2006**; 147:1706–16.
13. Warner TD, Vojnovic I, Bishop-Bailey D. Influence of plasma protein on the potencies of inhibitors of cyclooxygenase-1 and -2. *FASEB J*, **2006**; 20:542–4.
14. Fleischmann R, Iqbal I, Slobodin G. Meloxicam. *Exp Opin Pharmacother*, **2002**; 3: 1501-1512.
15. Pairet M, van Ryn J, Schierok H, Mauz A, Trummlitz G, Engelhardt G. Differential inhibition of cyclooxygenase-1 and -2 by meloxicam and its 4'-isomer. *Inflamm Res*, **1998**; 47: 270-276.
16. Cruz R, Quintana-Hau JD, González JR, Tornero-Montaño R, Baiza-Durán, LM, Vega L. Effects of an ophthalmic formulation of meloxicam on COX-2 expression, PGE2 release and cytokine expression in a model of acute ocular inflammation. *Br J Ophthalmol*, **2008**; 92:120-125.
17. Kaur I.P, Garg A, Singla AK, Aggarwal D. Vesicular systems in ocular delivery: an overview. *Int. J. Pharm*, **2004**; 269:1–14.
18. Frucht-Pery J, Mechoulam H, Siganos CS, Ever-Hadani P, Shapiro M, Domb A. Iontophoresis–gentamicin delivery into the rabbit cornea, using a hydrogel delivery probe. *Exp. Eye Re*, **2004**; 78:745–749.
19. Blanco-Prieto M.J, Lecaroz C, Renedo M.J., Kunkova J, Gamazo C. In vitro evaluation of gentamicin released from microparticles. *Int. J. Pharm*, **2002**; 242:203–206.
20. Records R.E. Gentamicin in ophthalmology. *Surv. Ophthalmol*, **1976**; 21:49–58.
21. Baeyens V, Kaltsatos V, Boisramé B, Varesio E, Veuthey JL, Fathi M, Balant LP, Gex-Fabry M, Gurny R. Optimized release of dexamethasone and gentamicin from a soluble ocular insert for the treatment of external ophthalmic infections. *J. Control Release*, **1998**; 52:215–220.
22. Baeyens V, Felt-Baeyens O, Rougier S, Pheulpin S, Boisramé B, Gurny R. Clinical evaluation of bioadhesive ophthalmic drug inserts (BODI®) for the treatment of external ocular infections in dogs. *J. Control Release*, **2002**; 85:163–168.

23. **Colo D.G., Zambito Y.** A study of release mechanisms of different ophthalmic drugs from erodible ocular inserts based on poly (ethylene oxide). *Eur. J. Pharm. Biopharm*, **2002**; 54:193–199.
24. **Toprak M, Akın SM.** Anatomi Ders Kitabı. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, **1998**; 608-40.
25. **Tanalp R.** *Duyu Fizyolojisi (Ders Kitabı)*, 1. Baskı, Ankara: Fon Matbaası, **1975**:106 – 155.
26. **Arıncı K, Elhan A.** *Anatomi 2. Cilt. 2. Baskı*, Ankara: Güneş Kitabevi, **2001**:354 – 369.
27. **Riordan-Eva P, Whitcher JP, Akova YA.** *Genel Oftalmoloji*. 17. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Evi, **2010**:1- 150.
28. **Rathore KS, Nema RK.** An insight into ophthalmic drug delivery systems. *IJPSDR*, **2009**; 1(1):1-5.
29. **Germain F, Pérez-Rico C, Vicente J, De la Villa P.** Functional histology of the retina. *Microscopy: Science, technology, Applications and Educations*, **2010**; 3(4) : 914-925
30. **Sobotta J.** İnsan Anatomisi Atlası. 5. Baskı, İstanbul: Beta Yayınları, **2000**.
31. **Fawcett DW.** *Bloom and Fawcett. A Textbook of Histology*. 12th . Ed., New York: Chapman & Hall, **1994**:872-918.
32. **Muroò A, Pospíl J.** The human iris structure and it's usages. *Acta Univ. Palacki. Olomuc. Physica*, **2000**; 39: 87-95.
33. **Malkoç İ.** Göz küresini tabakaları: anatomik ve histolojik bir derleme. *The Eurasian Journal of Medicine*, **2006**; 381-6.
34. **Li W, Keung JW, Massey SC.** Direct synaptic connections between rods and off cone bipolar cells in the rabbit retina. *The Journal of Comparative Neurology*, **2004**; 474: 1-12.
35. **Peichl L, Moutairou. K.** Absence of short wavelength sensitive cones in the retina of seals (Carnivora) and African giant rats (Rodentia). *European Journal of Neuroscience*, **1998**; 10; 2586-2594.
36. **Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bannister LH.** *Gray's Anatomy*. 37th . Ed., Newyork: Churchill Livingstone, **1989**; 118-214.
37. **Khurana A. K.** Compherensive Ophthalmology, 4. Baskı, Rohtak: New age international Publishers, **2007**:chap 2-4.
38. **Mueller JB, McStay CM.** Ocular infection and inflammation. *Emerg Med Clin N Am*, **2008**; 26(1):57-72.
39. **Gerhard LK,** Lang MD. *Ophthalmology*. Stuttgart-New York: Thieme, 2000:160.
40. **O'Neil MJ, Smith A, Heckelman PE.** *The Merck Index An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*. 13th . Ed, New Jersey: Merck Reserach Laboratories Division of Merck & Co, **2004**:1040.
41. **Kimble B, Ming Li K, Govendir M.** Quantitation of meloxicam in the plasma of koalas (*Phascolarctos cinereus*) by improved high performance liquid chromatography. *J Vet Sci*, **2013**; 14(1): 7–14.
42. British Pharmacopoeia. The Department of Health Stationary Office. London, **2008**:3757 .
43. **El-Mahrouk G, Aboul-Einien MH, Elkasabgy NA.** Formulation and evaluation of meloxicam orally dispersible capsules. *Asian J Pharm Sci*, **2009**; 4 (1): 8-22.
44. **Nassab PR, Rajko R, Szabo-Revesz P.** Physicochemical characterization of meloxicam–mannitol binary systems. *J Pharm Biomed Anal.* **2006**; 41: 1191-1197.
45. **Gates B.J., Nguyen T.T., Setter S.M., Davies N.M.** Meloxicam: a reappraisal of pharmacokinetics, efficacy and safety. *Expert Opin. Pharmacother.* **2005**; 6, 2117-2140.
46. **Barner, A.** Review of clinical trials and benefit/risk ratio of meloxicam. *Scand J Rheumatol Suppl.* **1996**;102:29-37.
47. **Furst, DE.** Meloxicam: selective COX-2 inhibition in clinical practice. *Semin Arthritis Rheum.* **1997** Jun;26(6 Suppl 1):21-7.
48. **Türk D, Roth W, Busch U.** A review of the clinical pharmacokinetics of meloxicam. *Br J Rheumatol.* **1996** Apr;35 Suppl 1:13-6.
49. **Davies NM, Skjodt NM.** Clinical pharmacokinetics of meloxicam. A cyclo-oxygenase-2 preferential nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Clin Pharmacokinet.* **1999** Feb;36(2):115-26.
50. DailyMed. Current Medication Information for Meloksikam (meloksikam) tablets PD-Rx Pharmaceuticals,
51. 2012 RX Media Pharma. İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı, GEMAŞ Genel Mühendislik Mek. San. ve Tic. A.Ş, **2012**

52. **Boulton-Jones JM, Heinzl G, Türck D, Nehmiz G, Bevis PJR.** Meloksikam pharmacokinetics in renal impairment, *Brij Clin Phormocol*, **1997**; 43:35 – 40.
53. **Montejoa C, Barciab E, Negrob S, Fernández-Carballidob A.** Effective antiproliferative effect of meloksikam on prostate cancer cells: Development of a new controlled release system, *International Journal of Pharmaceutics*, **2010**; 387(2010): 223–229.
54. **Cruz R, Quintana - Hau JD, Gonza'lez JR, Tornero - Montan R, Baiza – Dura'n LM, Vega L.** Effects of an ophthalmic formulation of meloksikam on COX-2 expression, PGE2 release, and cytokine expression in a model of acute ocular inflammation, *British Journal of Ophthalmology*, **2008**; 92: 120 – 125.
55. **Jantharaprapap R, Stagni G.** Effects of penetration enhancers on in vitro permeability of meloksikam gels, *Int J Pharm*, **2007**; 343(2007); 26 – 33.
56. **Garcia B, Ramaholimihaso F, Diebold MD, Cadiot G, Thiéfin G.** Ischaemic colitis in a patient taking meloksikam, *Lancet*, **2001**; 357(9257):690.
57. **Bata MS, Al-Ramahi M, Salhab AS, Gharaibeh MN, Schwartz J.** Delay of ovulation by meloksikam in healthy cycling volunteers: A placebo-controlled, double-blind, crossover study, *Brij Clin Phormocol*, **2006**; 46(8): 925-32.
58. **Gibson M.** *Ophthalmic Dosage Forms: Pharmaceutical preformulation and formulation*. 2nd . Ed., *Drugs and The Pharmaceutical Sciences*, Newyork: Interpharm, **2009**; 199:431-455.
59. **Geçgil Ş,** *Farmasötik Teknolojiye Başlangıç*, baskı, İstanbul: Cihan Matbaacılık, **1991**: 256 – 409.
60. **İzgü E,** Genel ve Endüstriyel Farmasötik Teknoloji I. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, 1979.
61. **Mansoor A. Kahn, Indra K. Reddy.** *Pharmaceutical and Clinical Calculations*. 2nd . Ed., Washington: CRC Press, **2000**:Chapter 7.
62. **Acartürk F, Ağabeyoğlu İ, Çelebi N, Değim T, Değim Z, Doğanay T, Takka S, Tırnaksız F.** *Modern Farmasötik Teknoloji*. 2. Baskı, Ankara: TEB Eczacılık Akademisi Yayınları, **2009**:337-364.
63. **Roychowdhury S, Singh Deep H, Gupta R, , Masih D.** A Review on pharmaceutical gel. *IJPRBS*, **2012**; 1(5):21-36.
64. **Basha BN, Prakasam K, Goli D.** Formulation and evaluation of gel containing fluconazole-antifungal agent. *International Journal of Drug Development & Research*, **2011**; 3(4):109-128.
65. **Patel J, Patel B, Banwait H, Parmar K, Patel M.** Formulation and evaluation of topical aceclofenac gel using different gelling agent. *International Journal of Drug Development & Research*, **2011**; 3(1):156-164.
66. **Hogan MJ.** The preparation and sterilization of ophthalmic solutions, *Calif Med*, **1949**;71(6): 414–416.
67. **Patel V, Agrawal YK.** Current status and advanced approaches in ocular drug delivery system. *Journal of Global Trends in Pharmaceutical Sciences*, **2011**; 2:131-148
68. **Hitesh A.Patel, Jayvadan K. Patel, Kalpesh N. Patel, Ravi R.Patel.** Ophthalmic drug delivery system –A Review, *Der Pharmacia Lettre*, **2010**; 2(4): 100-115.
69. **Brown MRW, Norton DA.** The Preservation of Ophthalmic Preparations, *J. Soc. Cosmetic Chemists*, **1965**; 16:369-393.
70. **Herrero VR.** Preservatives in ophthalmic formulations: An overview, *Arch Soc Esp Oftalmol*, **2007**; 82: 531-532.
71. **Gürsoy A, Dortunç B, Pişkin E, Peppas NA.** *Kontrollü İlaç Serbestleşme Sistemleri*, İstanbul: Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, **2002**: 225 – 246.
72. **Sayon P, Ranjit M, Somdipta R, Maiti S.** Antiglaucomatic niosomal system: Recent trend in ocular drug delivery research. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, **2010**; 2(2): 15-18.
73. **Verma RK, Garg S.** Current status of drug delivery technologies and future directions, *Pharmaceutical Technology*, **2001**; 25(2), 1 – 14.
74. **Gourley DR,** *APhA'S Complete Review for Pharmacy*, 2nd . Ed., New York; Castle Connolly Graduate medical Publishing. Ltd, **2004**.
75. **Köksal M,** İntravitreal yavaş ilaç salım sistemleri, *Retinavitreous journal*, **2003**; 11:83 – 91.
76. **Rakhya HLP, Xiao B, Viennois E, Merlin D.** Nanotechnology in diagnostics and therapeutics for gastrointestinal disorders. *Digestive and Liver Disease*, 2013; 45:995-1002.

77. **Mansoori AG, Fauzi Soelaiman TA.** Nanotechnology – An introduction for the standards community. *Journal of ASTM International*, **2005**; 2(6).
78. **Mohammad AW, Lau CH, Zaharim A, Omar MZ.** Elements of nanotechnology education in engineering curriculum worldwide. *Procedia - Social and Behavioral Sciences*, **2012**; 60: 405 – 412.
79. **Ochekpe NA, Olorunfemi PO, Ngwuluka NC.** Nanotechnology and drug delivery part 1: background and applications. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, **2009**; 8 (3): 265-274.
80. **Bhattacharyya D, Singh S, Satnal N, Khandelwal K, Seung-Hwan J.** Nanotechnology, big things from a tiny world: a review. *International Journal of u- and e- Service, Science and Technology*, **2009**; 2(3):29-38.
81. **Rakhlin M.** Regulating nanotechnology: a private-public insurance solution. *Duke Law & Technology Review*, **2008**; 2:1-19.
82. **Desai AR, Raghuvver I, Chitme HR, Chandra R.** Development of Characterization of niosomal drug delivery of α -lipoic acid. *Drug Invention Today*, **2010**; 2(7): 325-327.
83. **Surendiran A, Sandhiya S, Pradhan SC, Adithan C.** Novel applications of nanotechnology in medicine, *Indian J Med Res*, **2009**; 130(6):689-701.
84. **Nazir S, Hussain T, Ayub a, Rashid U, MacRobert AJ.** Nanomaterials in combating cancer: Therapeutic applications and developments. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, **2014**; 10(1):19-34.
85. **Logothetidis S.** Nanotechnology in Medicine: The medicine of tomorrow and nanomedicine. *Hippokratia*, **2006**; 10(1): 7-21.
86. **Blazek-Welsh AI, Rhodes DG.** Maltodextrin-based proniosomes, *AAPS Pharmsci*, **2001**; 3(1):1-8.
87. **Abhinav K, Lal P. J, Amit J, Vishwabhan S.** Review on niosomes as novel drug delivery system. *International Research Journal of Pharmacy*, **2011**; 2(5): 61-65.
88. **S. Srinivas, Y. Anand Kumar, A. Hemanth, M. Antitha.** Preparation and evaluation of niosomes containing Aceclofenac, *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures*, **2010**; 5 (1); 249 – 254.
89. **Madhav NVS, Saini A.** Niosomes: A novel drug delivery system. *International Journal of Research In Pharmacy And Chemistry*, **2011**; 1(3): 498-511.
90. **Tarekegn A, Joseph N. M, zacharia A, Ayenew Z.** Niosomes in targeted drug delivery: some recent advances. *Internatioanal Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, **2010**; 1(9):1-8.
91. **Shatalebi MA, Mostafavi SA, Moghaddas A.** Niosome as a drug carrier for topical delivery of n-acetyl glucosamine. *Res Pharm Sci*, **2010**; 5(2): 107–117.
92. **SudhamaniT, Priyadarisini N, Radhakrishnan M.** Proniosomes – a promising drug carriers. *International Journal of PharmTech Research*, **2010**; 2(2).1446-1454.
93. **Hamdy A, Sayed I, Amal K, Raid GA.** Design and evaluation of controlled-release niosomes and discomes for naltrexone hydrochloride ocular delivery. *J Pharm Sci*, **2011**; 100(5):1833- 1846.
94. **Sathyavathi V, Abdul Hasansathali A, Ilavarasan R, Sangeetha A.** Formulation and evaluation of niosomal in situ el ocular delivery system of rimonidine tartrate. *International Journal of Science & Pharma Research*, **2012**; 2(1): 82-95
95. **Guined AS, Mortada ND, Mansour S, Hathout RM.** Preparation and evaluation of reverse-phase evaporation and multilamellar niosomes as ophthalmic carriers of acetazolamide, *International Journal of Pharmaceutics*, **2005**; 306(2005): 71-82.
96. **Abdelkader H, Ismail S, Kamal A, Alany RG.** Preparation of niosomes as an ocular delivery system for naltrexone, hydrochloride: Physicochemical characterization, *Die Pharmazie*, **2010**; 65(2010), 811 – 817.
97. **EL-Badry M, Fathy M.** Enhancement of the dissolution and permeation rates of meloxicam by formation of its freeze-dried solid dispersion in polyvinylpyrrolidone K-30. *Drug Dev Ind Pharm.* **2006**; 32: 141–150. doi:10.1080/03639040500465983.

ÖZGEÇMİŞ

19 Şubat 1985 tarihinde Sivas'ta doğmuştur. İlkokul, ortaokul ve lise öğrenimini Özel Çağ Lisesi'nde tamamlamıştır. 2003 yılında Selçuk Üniversitesi Eğitim Fakültesi Fizik Öğretmenliği Bölümü'nde başladığı lisans öğrenimini 2008 yılında bitirmiştir. 2009 yılında Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Eczacılık Teknolojisi Bölümü Farmasötik Teknoloji Yüksek Lisans programına başlamıştır. Aynı yıl Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nde araştırma görevlisi kadrosuna atandı. Halen aynı bölümde araştırma görevlisi olarak görevine devam etmektedir.

