

# Göz Preparatlarında Biyoyararlılık ve Farmakokinetik I

Nurşen ÜNLÜ (\*)  
Murat ŞUMNU (\*)  
A. Atilla HINCAL (\*)

**Özet :** Göze uygulanan ilaçların biyoyararlılığı üzerindeki çalışmalar son yıllarda önem kazanmıştır. Bu çalışmalarda, çeşitli farmasötik şekillerin uygulanmasının ardından, hayvanlarda göz dokularında miktar tayinleri yapılarak, insanlarda doz-yanıt ilişkileri belirlenerek gözde ilaç absorpsiyonları incelenmiştir.

Gözdeki ilaç absorpsiyonunu etkileyen faktörler; damla hacmi, sayısı ve sıklığı gibi uygulamaya ilişkin olanlar, korneanın yapısı, protein bağlanması, ilaç metabolizması ve gözyaşı üretimi-lakrimal drenaj olmak üzere fizyolojik faktörler, partiyon katsayısı, molekül ağırlığı, ilacın kimyasal şekli gibi ilaç özellikleri ile pH, konsantrasyon, yardımcı maddeler, tonisite ve viskozite gibi formülasyon faktörleridir.

## BIOAVAILABILITY AND PHARMACOKINETICS OF OPHTHALMIC PREPARATIONS (I)

**Summary :** Studies on bioavailability of the ophthalmic preparations has become more important recently. In these studies, after the application of different types of pharmaceutical forms, ocular drug absorption was evaluated by assaying the active ingredients in animal

(\*) Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji  
Anabilim Dalı, Ankara.

ocular tissues and determining dose-response relationships in humans.

Factors affecting ocular drug absorption are as follows : administration factors such as instillation volume, number of drops and frequency of instillation; physiological factors such as structure of the cornea, protein binding, drug metabolism, lacrimal drainage and tear turnover; drug property factors such as solubility and partition coefficient, molecular weight and chemical structure of the drug; and formulation factors such as pH, concentration, additives, tonicity and viscosity.

Göze uygulanan pek çok ilacın, gözden absorpsiyonuna ilişkin çalışmaların 40 yıllık bir geçmişi olmasına karşın ayrıntılı araştırmalar, 1953 yılından bu yana gerçekleştirilebilmiştir. Bu amaçla göz için kullanılan anestezipler, antibiyotikler, antifilariyalılar, antiinflamatuvarlar, antiviraller, otonomik ilaçlar, şelat yapıcı maddeler ve taşıyıcıların korneadan geçişleri incelenmiştir. Bu çalışmalarda, çözelti ve merhem gibi farmasötik şekillerin ve yeni ilaç taşıyıcı (terapötik) sistemlerin, insan ya da hayvanlarda, normal veya hasta göze uygulanmasının ardından göz içi sıvısı, kornea, vitröz gibi göz dokularında etken madde miktar tayinleri yapılmıştır. Ayrıca, ilacın uygulanmasından sonra doz-yanıt ilişkisinin incelendiği biyoyararlılık çalışmaları da bulunmaktadır. Bu konudaki bir diğer çalışma ise, deneysel bir model üzerinde yapılmıştır (1, 2).

Göz preparatlarının biyoyarar-

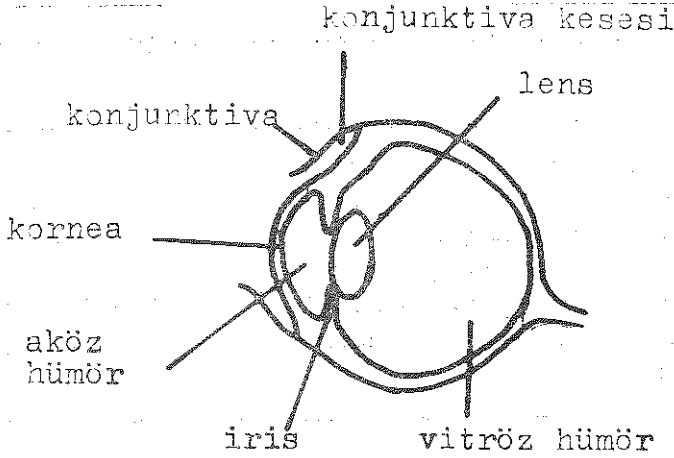
lılığı üzerinde ayrıntılı açıklamalara geçmeden önce, gözün anatomik yapısının incelenmesinin yararlı olacağı düşünülerek, Şekil 1'de gözün dikey kesiti şematik olarak gösterilmiştir.

Göz preparatlarında biyoyararlılık, göze uygulanan ilacın korneadan absorpsiyonunun hız ve derecesidir ve bu absorpsiyonu dört temel faktör etkiler (3). Bunlar, uygulamaya ilişkin etkenler, fizyolojik etkenler, ilaç özelliğine bağlı etkenler ve formülasyona bağlı etkenlerdir.

#### 1. Uygulamaya İlişkin Etkenler :

Çözelti tipi göz preparatlarında absorpsiyonu değiştiren uygulamaya bağlı etkenler, damlatma hacmi, damla sayısı ve uygulama sıklığıdır. Ancak bütün bunlardan önce, hastanın ilacı en doğru biçimde kullanması sağlanmalıdır.

a. Damlatma Hacmi : Gözyaşının normal hacmi 7.5  $\mu$ l'dir. Kı-



Şekil 1 :

piştirilmeyen göz 30  $\mu$ l'ye kadar gözyaşı salgılayabilir. Ancak kır-pıştırma refleksi sonucu kornea üzerindeki normal gözyaşı hacmi en çok 10  $\mu$ l olabilir, aşırısı hızla gözden atılır. Bir göz çözeltisinin normal damla hacmi ise 20-50  $\mu$ l olduğundan fazlası atılacaktır.

Patton ve ark. (4, 5) damlatılan hacim azaldıkça absorplanan miktarın arttığını göstermişlerdir. Araştırmacıların, tavşan gözünde pilokarpin çözeltisi ile yaptıkları bu çalışmalarda, damlatma hacminin 25  $\mu$ l'den 5  $\mu$ l'ye inmesi sonucu etken madde miktarı azaldığı halde, gözde aynı konsantrasyonun elde edildiği bildirilmiştir. Çalışmacılar bu sonucu, hacim arttıkça gözden drenaj hızının da artmasına bağlamışlardır. Chrai ve ark. (6) na göre ise, damla hacmi arttıkça ilacın uygulanmasından hemen sonraki prekorneal konsantrasyonu artmakta, ancak daha sonraki drenajı

fazla olmaktadır. Çalışmacılar, 40-70  $\mu$ l'lik göz damlalıklarının hacminin 5-10  $\mu$ l'ye indirilmesini fakat bunun yanında ilaç konsantrasyonunun artırılmasını önermektedirler.

Buna karşılık Grove (7), damlatılan çözelti hacmi arttıkça kornea ve göz sıvısındaki konsantrasyonunun dolayısıyla biyoyararlılığın arttığını öne sürerken, Ludwig ve Van Ooteghem (8), göz çözeltisinin eliminasyonu üzerinde damla hacminin etkisini inceleyerek, 1-10  $\mu$ l arasında eliminasyon katsayısının değişmediğini, 20  $\mu$ l'den fazla hacimlerin uygulanmasının gereksiz olduğunu vurgulamışlardır. Bu konudaki bir başka çalışmada ise (9) 25  $\mu$ l'den büyük hacimlerin biyoyararlılığı önemli ölçüde artırmadığı belirlenmiştir.

Sonuç olarak, damlatılan çözelti hacminin 5-10  $\mu$ l olmasının uygun olduğu, damla hacminin ar-

tırılması yerine çözeltinin ilaç konsantrasyonunun artırılmasıyla biyoyararlılığın fazlaştırılabileceği söylenebilir. Böylelikle ilaç kaybı ve sistemik yan etkiler de azaltılabilir.

**b. Damla Sayısı :** Göz büyük hacimlere kolay uyum sağlayamadığı için, birden fazla çözeltinin ardarda uygulandığı çok damlalı tedavi konusunda tartışma vardır. Bunun yerine, tek bir damla içinde bir kaç ilaç karışımının daha uygun olacağı ileri sürülmektedir (3). Çok damlalı tedavi yapıldığında, ilk damla ile verilen ilaç ikincisinden daha çok kayba uğrayacaktır. Bunun sonucu, hem tedavi edici etki azalacak hem de sistemik yan etki tehlikesi çoğalacaktır. Chrai ve ark. (6), çok damlalı tedavinin prekorneal gözyaşı filmindeki ilaç konsantrasyonunu yükselteceği gibi, bunun yanında hacim fazlalığı sonucu drenajla ilaç kaybını da artıracaklarını belirtmişlerdir.

**c. Uygulama Sıklığı :** Kısa aralıklarla çok damlalı uygulamanın; prekorneal filmdeki ilaç konsantrasyonunu artırması gibi bir üstünlüğü olmakla birlikte, lakrimal drenajla önemli ölçüde ilaç kaybı bu yararı ortadan kaldırmaktadır. Eğer çok damlalı tedavi gerekiyorsa, damlalar arası sürenin 5 dakika olması en uygundur. Bu süre, kaybı en aza indirirken, korneadaki ilaç konsantrasyonunun korunmasına da izin vermektedir (3, 6).

## 2. Fizyolojik Etkiler :

**a. Korneanın Yapısı :** Kornea üç ana tabakadan oluşmuştur, dışta epitel, ortada stroma ve içte endotel tabakaları. Epitel ve endotel lipidçe zengin ve polar bileşiklere karşı geçirgen olmayan tabakalardır. Stroma ise hidrofildir ve polar olmayan bileşikleri geçirmez (3, 10, 11). Enflamasyon, ülserasyon, alkali yanığı gibi çeşitli hastalık ve travmalar kornea epitelinin bütünlüğünü bozar. En önemli sonucu da, gözün mikroorganizmalara karşı savunma gücünün azalmasıdır. Ayrıca, doğal yapısı bozulmuş korneadan antibiyotikler gibi suda çözünen ilaçların geçişi artar. Bir gözün kornea epitelinin çıkarılması, genellikle ilaçların korneadan geçiş hız ve miktarını artırır. Antibiyotikler yanında, topikal anestetikler ve bazı steroidler de zedelenmiş korneadan daha çabuk absorplanırlar (10). Urtti ve ark. (12) nun pigmentli ve pigment-siz (albino) tavşan gözünde yaptığı çalışmada, gözden pigmentasyonun pilokarpinin biyoyararlılığını artırdığı gözlenmiştir.

**b. Protein Bağlanması :** Proteine bağlanan ilaçlar, protein-ilaç kompleksinin büyüklüğü nedeniyle kornea epitelini gibi membranlardan geçemezler. İlacın prekorneal alanda kalma süresi saniyelerle ifade edildiğinden, proteine bağlı ilacın absorpsiyonu gerçekleşemez ve lakrimal drenaj ile gözden uzaklaşır (3).

**c. İlaç Metabolizması :** Göze uygulanan bazı ilaçlar prekorneal alanda metabolik parçalanmaya uğrayabilir (3, 13). Diğer biyolojik sıvılarda olduğu gibi, gözyaşı da lizozim v.b. enzimler içerir ve uygulanan ilacın kimyasal yapısını değiştirebilir. Bunun yanında, esteraz, MAO oksidaz, aril hidrokarbon hidroksilaz, UDP-glukuronil transferaz, asit fosfataz, beta-glukuronidaz gibi metabolik enzimler teşhis edilebilmektedir (14, 15). Bu enzimler etkisiyle ilaçların büyük kısmının biyoyararlılığı azalmaktadır (13). Bunun tersine, dipivalil epinefrin benzeri az sayıda ilacın farmakolojik etki gösterebilmesi için bu enzimlerle etkileşmesi gerekir (15). Ancak bütün bu metabolik olayların, ilaçların gözdeki dispoziyonu üzerindeki önemi tam olarak belirlenememiştir (3, 16).

**d. Gözyaşı Üretimi ve Lakrimal Drenaj :** Gözyaşının yaklaşık yarısı buharlaşarak kaybolurken, kalanı da sürekli olarak nazolakrimal kanala akar. Drenaj hızı yaklaşık olarak dakikada toplam miktarın % 16'sı kadardır. Göz kırıştırtırma refleksi, damlatılan çözeltinin hareketini artırarak ilaç kaybını hızlandırmaktadır (3).

Topik anestezipler, gözyaşı salgılanmasını azaltıp göz kırıştırtırma refleksini yavaşlatarak ilacın biyoyararlılığını artırabilirler. Göze uygulanan ilaçların pH, tonisite gibi özellikleri gözyaşı üretimini etkiler (17). Bunun yanında bazı yüzey aktif maddeler gözde iritasyon

yaparak gözyaşı salgısını artırmakta ve biyoyararlılığı azaltmaktadır (18, 19).

Lakrimal salgılamamanın gün boyunca değiştiği ve bunun biyoyararlılığı etkilediği gösterilmiştir (20). Yukarıda belirtilen üç faktöre ek olarak, ilaç kaybına yol açan başka etkenler de bulunmaktadır Bunlar;

— Damlatılan çözeltinin buharlaşması ve prekorneal ilaç konsantrasyonunun değişmesi,

— İlacın gözden dışarı akması,

— İlacın konjunktiva, sklera ve göz kapağı tarafından absorplanması ya da adsorplanması.

Gözde ilaç biyoyararlılığını azaltabilen bazı fizyolojik faktörler Tablo I'de görülmektedir.

### **3. İlaç Özelliklerine Bağlı Etkenler :**

Korneadan ilaç absorpsiyonu, korneanın özelliklerinden çok ilacın fiziksel ve kimyasal özellikleri ile kontrol edilir. Çünkü prekorneal sıvı hareketleri nedeniyle görülen ilaç kaybı, asıl olarak, ilaç taşıyıcının yapısının bir fonksiyonudur (21, 22).

#### **a. Çözünürlük ve Partisyon**

**Katsayısı :** Korneadan geçiş üzerinde belki de en fazla etkisi olan ilaç özelliği, su ve yağdaki çözünürlüğüdür. Göze uygulanan bir ilacın, korneanın hem hidrofilik hem de lipofilik tabakalarından geçerek absorplanması gerektiğinden, hem yağ hem de suda çözünebilen ilaçların daha iyi absorplanması bekle-

**TABLO I. Gözdeki İyoyararlılığı Etkileyen Fizyolojik Faktörler (19)**

Faktör	Özellikleri
Lakrimal drenaj hızı	Damla hacmi ile orantılıdır. Örneğin 50 µl'lik bir damlanın yaklaşık % 8'i damlatıldıktan 1 dak. sonra konjuktiva kesesinde drene olur.
Dışarı akma	İnsan gözünün konjuktiva kesesi, göz kırptırılmadan 30 µl sıvıyı tutabilir. Bu nedenle 50.75 µl'lik büyük hacimli bir damlanın bir kısmı dışarı sızar.
Göz kırptırma	Bu refleks ile insan gözü yaklaşık 10 µl sıvıyı tutabilir.
Göz yaşarması	İlacı seyrelterek drenajı artırır.

nir (3, 10, 23). Başka deyişle, fizyolojik pH'da iyonize ve iyonize olmayan halin her ikisini de gösterebilen ilaçlar, korneadan en iyi absorplananlardır. Bunlar arasında pilokarpin, epinefrin, atropin, skopolamin, siklopentolat, tropikamid ve tetrakain sayılabilir (3).

Partisyon katsayısı olarak bilinen yağdaki çözünürlüğün sudaki çözünürlüğe oranı, diğer biyolojik membranlarda olduğu gibi korneadan absorpsiyon için de yararlı bir parametredir. Örneğin, polar fonksiyonel grup içeren steroidlerle onların ester türevleri arasında, gözden absorpsiyon (penetrasyon) açısından, karşılaştırma yapılabilir. Partisyon katsayısı 1.3, suda çözünürlüğü 0.30 mg.ml<sup>-1</sup> olan hidrokortizonun, göz sıvısında 15 dakika da ulaştığı maksimum konsantrasyon 5.25 µg.ml<sup>-1</sup> olurken, partisyon

katsayısı 13 olan asetat esterinde bu değer 1.4 µg.ml<sup>-1</sup> olmuştur (10).

Bir ilacın lipofilik özelliği, kornea epiteli yanında stroma ve endotel tabakalarından geçişini de etkiler (24). Huang ve ark. (25), bir dizi betablokör ile yaptıkları in vivo çalışmada, üç kornea tabakasının biyoyararlılığına etkisini incelemişlerdir. Hidrofilik bileşiklerin korneadan geçişe karşı dirençlerinin % 90 epitel tabakasına, lipofilik olanların ise % 90 stroma ve endotel tabakalarına bağlı olduğunu bulmuşlardır.

Suda çözünürlüğü fazla olan ilaçlar korneayı tam olarak geçemezler. Bunlar arasında tetrasiklin, gentamisin, penisilin gibi antibiyotikler sayılabilir. Katerner amonyum bileşikleri de bu gruptandır. Ancak bu ilaçlar, yüksek tedavi edici etkiye sahip olmaları nedeniyle

le, absorplandıkları miktarla etki gösterirler (3). Son yıllarda, hidrofilik bileşiklerin safra tuzları yardımıyla korneadan absorpsiyonlarının artırıldığı (26), ayrıca «prodrug» uygulaması ile (epinefrin, fenilefrin) hidrofilye/lipofilye dengenin optimizasyonu sonucu, biyoyararlılığı artırıldığı çalışmalar bulunmaktadır (27). Göze uygulanan yeni ilaç taşıyıcı sistemlerin biyoyararlılığı konusunda ayrıntılı bir makale ileride sunulacaktır.

**b. Molekül Ağırlığı :** Genel olarak, molekül ağırlığı  $500 \text{ g.mol}^{-1}$  den büyük bileşikler gözden az absorplanırlar. Molekül ağırlığı bundan küçük olanların biyoyararlılık üzerinde önemli etkisi olmaz. Göz ilaçlarının büyük bir kısmının korneadan pasif difüzyonla absorplandığı düşünülmektedir. Bununla birlikte, polipeptitler, proteinler gibi yüksek molekül ağırlıklı maddelerle, kolaylaştırılmış difüzyon, aktif transport ya da endositoz me-

kanizmaları, pasif difüzyondan daha çok görülür. Molekül ağırlığı 5500 olan polisakkarid inülinin, tam olarak çözülmemeyen bir mekanizma ile, korneayı tamamen geçtiğini gösteren bir çalışma bulunmaktadır (28). Morimoto ve ark. (26) da tavşan korneası ile yaptıkları in vivo çalışmada, safra tuzları yardımıyla, molekül ağırlığı 4000 olan dekstranın absorpsiyonunun arttığını göstermişlerdir.

**c. İlacın Kimyasal Şekli :** Bir ilacın kimyasal şeklinin değişmesi, örneğin bazın tuz ya da bir ester türevine dönüşmesi, önceden de belirtildiği gibi çözünürlüğünü, dolayısıyla biyoyararlılığını etkiler (3, 10). Tablo II'de görüldüğü şekilde, dekzametazon suda çok çözünen fosfat tuzu halinde korneadan absorplanmamakta ancak asetat asteri olarak korneayı kolaylıkla geçebilmektedir. Serbest baz şekli olan dekzametazon alkolün de korneadan geçişi azdır (3).

**TABLO II. Dekzametazon Baz ve Tuzlarının Topik Olarak Uygulanmasından Sonra Elde Edilen Toplam Konsantrasyonlar (3)**

	Kornea			Aköz Hümör		
	Dekzametazon Fosfat	Asetat	Alkol	Dekzametazon Fosfat	Asetat	Alkol
Sağlam epitel, enflamasyonsuz göz	0	157	348	0	194	0
Epiteli çıkarılmış, enflamasyonsuz göz	3250	2588	140	650	233	12
Epiteli sağlam, enflamasyonlu göz	40	2588	471	3	116	11

#### 4. Formülasyona Bağlı Etkenler :

Bir ilaç doğal olarak korneadan geçme eğilimi taşıyorsa, uygun formülasyonun seçilmesi ile etkinliği artırılabilir. Bir çözelti için pH, konsantrasyon, viskozite gibi özellikler hem absorplanan ilaç miktarını hem de etki süresini değiştirebilir. Merhemler ve ilacın kornea ile temasını artıran diğer dozaj şekilleri de absorpsiyonu artırabilir. Bununla birlikte gözde kullanılan her ilaç, formülasyon şeklinin değişmesinden aynı derecede etkilenmeyebilir. Başka bir deyişle, bir etken madde, merhem halinde, çözeltisinden daha iyi absorpsiyon gösterirken, bir diğeri çözelti şeklinde daha iyi absorplanabilir, bir başkası ise merhem ve çözelti ile aynı biyoyararlılığı gösterebilir (5, 17).

a. pH : Asidik veya bazik organik bileşikler, kornea epitelinden, yağda çözünürlüğü daha çok olan iyonize olmamış halde absorplanırlar (3). Gözyaşının bir miktar tamponlama kapasitesi varsa da, ilacın iyonize olmamış halde bulunmasını sağlayan pH da hazırlanmış formülasyonların biyoyararlılığı daha fazladır.

Göz preparatlarının geniş bir pH aralığında hazırlanmasını sınırlayan bazı etkenler bulunmaktadır. Bunlardan bir tanesi, fizyolojik pH değerinden uzaklaştıkça gözyaşı salgılanmasının artması ve ilaç kaybının görülmesidir (10). Önceleri, gözün geniş aralıktaki pH

değerlerini tolere edebileceği düşünülürken, bugün artık göz preparatlarından pH'nın nötrale yakın olması istenmektedir (17). Çünkü özellikle asit pH'lı çözeltiler, aşırı gözyaşı salgılanmasına neden olarak biyoyararlılığı azaltmaktadırlar (10, 29, 31). Zayıf bazıların iyonlaşması, ortam pH'sı pKa değerinin üzerine çıktığında belirgin olarak azalır, zayıf asitler ise pKa'larından daha düşük pH'larda, daha çok iyonize olmamış haldedirler. Buna uygun olarak, zayıf asitler pH'larda korneadan absorplanırken, zayıf bazlar da yüksek pH'larda absorplanırlar. Fizyolojik pH değeri 7.4'de, pek çok zayıf bazik ilaç iyonize olmamış haldedir dolayısıyla absorpsiyonları fazladır (3, 32).

Bir görüşe göre, pilokarpin gibi zayıf bazların korneadan geçişi üzerinde, pH dağılım mekanizmasından çok pH'ya bağlı aşırı gözyaşı salgılanmasının olumsuz etkisi vardır (31, 33). Ancak öte yandan Conrad ve ark. (17), absorpsiyonun her iki mekanizmaya da aynı derecede bağlı olduğunu ileri sürmektedir.

Göz preparatlarının pH'sı aynı zamanda etken maddenin stabilitesini de etkiler. Örneğin pilokarpin, korneadan absorpsiyonuna uygun olan pH'larda dayanıklı değildir. En dayanıklı olduğu pH 5.2 iken biyoyararlılığının en çok olduğu pH'lar, pKa değeri olan 7.15'in üzerindeki değerlerdir (29, 32, 34-38). Bütün bu etkenler göz önüne alındığında, göz çözeltilerinin uygun bir tamponla hazırlanmaları gereği or-



taya çıkar. Göz sıvılarının tampon kapasiteleri kesin olarak belirlenmemişse de, bir çözeltinin pH'sının göz tarafından tümüyle değiştirildiğini destekleyen bilgi azdır (33) Chrai ve ark. (6) da, göze damlatıldıktan sonra çözelti pH'sının değişme olasılığının az olduğunu belirtmişlerdir.

**b. Konsantrasyon :** Konsantrasyonun ilaç biyoyararlılığına etkisi konusunda farklı görüşler bulunmaktadır. Bir göz çözeltisinde etken madde konsantrasyonu arttıkça, absorplanan ilaç miktarının da arttığı ileri sürülmüştür (10). Ancak % 1.4 ve % 8 konsantrasyonlarında pilokarpin çözeltileri ile yapılan bir çalışmada, çözeltiler eşit hacimde uygulandıkları halde, en fazla biyoyararlılık % 1'lik çözeltide elde edilmiştir (31). Konsantrasyon arttıkça bazı etken maddelerin iritasyon etkilerinin de artarak gözyaşı üretimiyle ilaç kaybına yol açtığı uzun yıllardan bu yana bilinmektedir (39). Bu nedenle konsantrasyon artışının biyoyararlılığı fazlaştıracak şekilde bir genelleme yapılamamaktadır.

**c. Formülasyon Yardımcı Maddeleri :** Formülasyonda kullanılan taşıyıcının ilaç penetrasyonunda önemli etkisi vardır. Viskozite artırıcı maddeler, çözelti ve süspanسیونlardaki dağıtıcı özelliği yanında, ilaç biyoyararlılığını artırma da da kullanılırlar.

Saettone ve ark. (40), taşıyıcı olarak kullandıkları hiyalüronik asitin, biyoadezif etkisi ile, gözdeki

biyoyararlılığı artırdığını göstermişlerdir. Yüze aktif maddeler, polar olmayan ilaçların yüze gerilimini düşürerek prekorneal film ile kolayca karışmasını ve daha iyi absorplanmasını sağlarlar. Bu maddeler, aynı zamanda kornea epitelinin bütünlüğünü de etkilerler, hidrofilik ilaçların geçişini artırır, fakat epitelde harabiyete de yol açabilirler (3, 10, 41).

**d. Tonisite :** Göz, pH'sı kontrol edildiği sürece, acı ya da rahatsızlık duymadan, geniş bir aralıktaki tonisite değerine uyum sağlayabilmektedir (19). % 0.5'den % 2'ye kadar olan sodyum klorür konsantrasyonlarına eşdeğer tonisitedeki çözeltiler, kornea harabiyetine yol açmadan kullanılabilirler (39). Ancak izotoniklikten uzaklaşılırdıkça gözyaşı salgılanmasının arttığı ve buna bağlı olarak biyoyararlılığın azaldığı bildirilmiştir (17).

**e. Viskozite :** Uzun yıllardan bu yana, ilacın gözdeki biyoyararlılığının, uygulanacak preparatın uygulanacak preparatın viskozitesi artırılarak fazlaştıırılabilceği düşünölmektedir. Bir göz çözeltisinin viskozitesinin artırılmasındaki amaç, ilacın gözyaşı ile korneadan uzaklaşmasını yavaşlatmak ve kornea ile temas süresini artırarak absorpsiyonu fazlaştırmaktır (19, 22, 42-47). Göz preparatları için en uygun viskozite sınırının 15-25 cps olduğu saptanmıştır (5, 48). Viskozite artırmak amacıyla sıklıkla başvuru olan maddeler polimerlerdir. Bunlar arasında en çok kullanılan-

lar ise metilselüloz, hidroksipropil metilselüloz, hidroksietil selüloz, polivinil alkol, polivinilpirolidonur (49-52).

Göz çözeltilerinde viskozite artırmak amacıyla kullanılan yardımcı maddelerin biyoyararlılık açısından karşılaştırıldığı çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların sonuçları hala tartışmalıdır. % 0.1, % 0.5 ve % 1 konsantrasyonlarda metilselüloz içeren göz çözeltilerinin korneadan absorpsiyonunun, sulu çözeltilere kıyasla daha fazla olduğu ve metilselüloz konsantrasyonu arttıkça absorpsiyonun da arttığı gösterilmiştir (53-54). Bu konuyla ilgili çalışmaların bir kısmında, selüloz türevleri biyoyararlılık açısından üstün bulunurken (44, 47, 55, 56), diğer bir kısmı, polivinil alkolün daha uygun bir taşıyıcı olduğunu öne sürmüşlerdir (43-46, 48, 57, 58). Bu çalışmalara karşın, Adler (59), biyoyararlılığın viskozite ile orantılı olduğu görüşüne karşı çıkmaktadır. Bu çalışmacıya göre, viskozite artışı ile ilaç absorpsiyonunda çok az bir artış gözlenmekte, bu da etken maddenin gözyaşı filmindeki başlangıç konsantrasyonundan ileri gelmektedir. Chrai ve ark. (60) da, metilselüloz kullanarak hazırladıkları çözeltilerin gözdeki drenaj hızlarının, çözelti viskozitesi arttıkça azaldığını göstermişler, Benedetto ve ark. (22) da bunu doğrulamışlardır. Göz merhemleri ve süspanسیونlar, çözeltilere göre daha uzun süren ilaç düzeyleri sağlayabilmektedirler (61).

## KAYNAKLAR

1. Mishima, S., «Clinical Pharmacokinetics of the Eye» **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, 21, 504-541, 1981.
2. Krohn, D.L., Breiffeller, J.M., «Transport of Pilocarpine by Isolated Rabbit Cornea», **Invest. Ophthalmol.**, 13, 312-316, 1974.
3. Akers, M.J., «Ocular Bioavailability of Topical Applied Ophthalmic Drugs», **American Pharmacy**, NS 23, 33-36, 1983.
4. Patton, T.F., «Pharmacokinetic Evidence for Improved Ophthalmic Drug Delivery by Reduction of Instilled Volume», **J. Pharm. Sci.**, 66, 1058-1059, 1977.
5. Patton, T.F., Francoeur, M., «Ocular Bioavailability and Systemic Loss of Topically Applied Ophthalmic Drugs», **Am. J. Ophthalmol.**, 85, 225-229, 1978.
6. Chrai, S.S., Makoid, M.C., Eriksen, S.P., Robinson, J.R., «Drop Size and Initial Dosing Frequency Problems of Topically Applied Ophthalmic Drugs», **J. Pharm. Sci.**, 63, 333-338, 1974.
7. Grove, J., «Influence of the Drop Size on Ocular Bioavailability», **International Symposium Ophthalmic Drug Delivery : Biopharmaceutical, Technological and Clinical Aspects**, p. 23, Oct. 13-14, 1986, Pisa, Italy.
8. Ludwig, A., Van Ooteghem, M., «The Influence of the Dropsize

- on the Elimination of an Ophthalmic Solution from the Pre-corneal Area of Human Eyes», **Drug Dev. Ind. Pharm.**, 12, 2231-2242, 1986.
9. Tota, G., La Marca, F., «Relationship Between Instilled Drop Volume and Tropicamid Bioavailability», Int. Sym. Ophthalmic Drug Delivery : Biopharmaceutical, Technological and Clinical Aspects, p. 43, Oct. 13-14, 1986; Pisa, Italy.
  10. Benson, H., «Permeability of the Cornea to Topically Applied Drugs», **Arch. Ophthalmol.**, 91, 313-327, 1974.
  11. Peduzzi, M., «Ocular Anatomy and Physiology : Its Relevance to Transcorneal Drug Absorption and to Vehicle Effects», Int. Sym. Ophthalmic Drug Delivery : Biopharmaceutical, Technological and Clinical Aspects, p. 1, Oct. 13-14, 1986, Pisa, Italy.
  12. Urtti, A., Salminen, L., Kujari, H., Jantti, V., «Effect of Ocular Pigmentation on Picocarpine Pharmacology in the Rabbit Eye. II. Drug Response», **Int. J. Pharmaceutics**, 19, 53-61, 1984.
  13. Lee, V.H.L., Robinson, J.R., «Disposition of Pilocarpine in the Pigmented Rabbit Eye», **Int. J. Pharmaceutics**, 11, 155-165, 1982.
  14. Lee, V.H.L., «Esterase Activities in Adult Rabbit Eyes», **J. Pharm. Sci.**, 72, 239-244, 1983.
  15. Wei, C.P., Anderson, J.A., Leopold, I., «Ocular Absorption and Metabolism of Topically Applied Epinephrine and Dipivalyl Ester of Epinephrine», **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, 17, 315-321, 1978.
  16. Liotet, S., Kogbe, O., «Structure, Composition and Physiopathology of the Lacrimal Film», Int. Sym. Ophthalmic Drug Delivery : Biopharmaceutical, Technological and Clinical Aspects, p. 11, Oct. 13-14, 1986, Pisa, Italy.
  17. Conrad, J. M., Reay, W. A., Polcyn, R. E., Robinson, J. R., «Influence of Tonicity and pH on Lacrimation and Ocular Drug Bioavailability», **J. Parent. Drug Assoc.**, 32, 149-161, 1978.
  18. Riegelman, S., Vaughan, D.G., «A Rational Basis for the Preparation of Ophthalmic Solutions», **J. Am. Pharm. Assoc.**, 19, 474-477, 1958.
  19. Akers, M.J., Schoenwald, R.D., «Practical Aspects of Ophthalmic Drug Development», **Drug Dev. Ind. Pharm.**, 3, 185-217, 1977.
  20. Miglior, M., Marra, G., «Diurnal Variation in Lacrimal Secretion and Absorption of Topical Ophthalmic Drugs» Int. Sym. Ophthalmic Drug Delivery : Biopharmaceutical, Technological and Clinical Aspects, p. 27, Oct. 13-14, 1986; Pisa, Italy.
  21. Lee, V.H.L., Urrea, P.T., Smith, R.E., Schanzlin, D.J., «Ocular

- Drug Bioavailability from Topically Applied Liposomes», *Survey Ophthalmol.*, 29, 335-348, 1985.
22. Benedetto, D.A., Shah, D.O., Kaufman, H.E., «The Instilled Fluid Dynamics and Surface Chemistry of Polymers in the Preocular Tear Film», *Invest. Ophthalmol.*, 14, 887-902, 1975.
  23. Grass, G.M., Robinson, J.R., «Relationship of Chemical Structure to Corneal Penetration and Influence of Low-Viscosity Solution on Ocular Bioavailability», *J. Pharm. Sci.*, 73, 1021-1027, 1984.
  24. Sieg, J.W., Robinson, J.R., «Mechanistic Studies on Transcorneal Permeation of Fluorometholone», *J. Pharm. Sci.*, 70, 1026-1029, 1981.
  25. Huang, H.S., Schoenwald, R.D., Lach, J.L., «Corneal Penetration Behaviour of Beta - Blocking Agents II. Assessment of Barrier Contributions», *J. Pharm. Sci.*, 72, 1272-1279, 1983.
  26. Morimoto, K., Makai, T., Morisaka, K., «Evaluation of Permeability Enhancement of Hydrophilic Compounds and Macromolecular Compounds by Bile Salts Through Rabbit Corneas in-vitro», *J. Pharm. Pharmacol.*, 39, 124-126, 1987.
  27. Schoenwald, R.D., «The Importance of Optimizing Corneal Penetration», *Int. Sym. Ophthalmic Drug Delivery : Biopharmaceutical, Technological and Clinical Aspects*, p. 16, Oct. 13-14, 1986, Pisa, Italy.
  28. Keller, N., Moore, D., Carper, D., Longwell, A., «Increased Corneal Permeability Induced by the Dual Effects of Transient Tear Film Acidification and Exposure to Benzalkonium Chloride», *Exp. Eye Res.*, 30, 203-210, 1980.
  29. Anderson, R.A., Cowle, J.B., «Influence of pH on the Effect of Pilocarpine on Aqueous Dynamics», *Brit. J. Ophthalmol.*, 52, 607-611, 1968.
  30. Baeschlin, K., Etter, J.C., «Reflexions sur Quelques Problèmes Posés par la Préparation des Collyres», *Schweiz. Apoth. Ztg.*, 106, 907-953, 1968.
  31. Assef, C.F., Weisman, R.L., Podos, S.M., Becker, B., «Ocular Penetration of Pilocarpine in Primates», *Am J. Ophthalmol.*, 75, 212-215, 1973.
  32. Fagerström, R., «A Note on the Stability of Ophthalmic Solutions Containing Pilocarpine Hydrochloride Alone and With Eserine», *J. Pharm. Pharmacol.*, 15, 479-482, 1963.
  33. Sieg, J.W., Robinson, J.R., «Vehicles Effects on Ocular Drug Bioavailability I. Evaluation of Fluorometholone», *J. Pharm. Sci.*, 66, 931-936, 1977.
  34. Neville, G.A., Hasan F.B., Smith, C.P., «The Stability of Commercial Buffered Formulations of Pilocarpine Hydrochloride», *Ca.*

- nadian *J. Pharm. Sci.*, 12, 17-18, 1977.
35. Mitra, A.K., Mikkelson, T.J., «Ophthalmic Solution Buffer Systems I. The Effect of Buffer Concentration on the Ocular Absorption of Pilocarpine», *Int. J. Pharmaceutics*, 10, 219-229, 1982.
  36. Ramer, R.M., Gasset, A.R., «Ocular Penetration of Pilocarpine : The Effect of pH on the Ocular Penetration of Pilocarpine», *Ann. Ophthalmol.*, 7, 293-296, 1975.
  37. Chung, P., Chin, T., Lach, J.L., «Kinetics of the Hydrolysis of Pilocarpine in Aqueous Solution», *J. Pharm. Sci.*, 59, 1300-1306, 1970.
  38. Lee, V.H., «Pilocarpine», Connors, K.A., Amidon, G.L., Kennon, L. (Eds.), *Chemical Stability of Pharmaceuticals*, 287-295, Wiley, New York, 1979.
  39. Roberg-Ans, J. Grove-Rasmussen, K.V., Hammarlund, E.R., «Buffering Technique for Obtaining Increased Physiological Response from Alkaloidal Eye-Drops», *Br. J. Ophthalmol.*, 43, 670-675, 1959.
  40. Saettone, M.F., Chetoni, P., Torraca, M.T., Giannaccini, B., Odello, G., «Evaluation of Hyaluronic Acid as a Vehicle for Topical Ophthalmic Drugs», *Int. Sym. Ophthalmic Drug Delivery : Biopharmaceutical, Technological and Clinical Aspects*, p. 39, Oct. 13-14, 1986, Pisa, Italy.
  41. Green, K., «Surfactant Pharmacokinetics in the Eye», *Int. Sym. Ophthalmic Drug Delivery : Biopharmaceutical, Technological and Clinical Aspects*, p. 19, Oct. 13-14, 1986, Pisa, Italy.
  42. Mueller, W.H., Deardorff, D.L., «Ophthalmic Vehicles : The Effect of Methylcellulose on the Penetration of Homatropine Hydrobromide Through the Cornea», *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, XLV, 334-341, 1956.
  43. Swanson, A.A., Jeter, D.J., Tucker, P., «Ophthalmic Vehicles II. Comparison of Ointment and Polyvinyl Alcohol 1.4 %», *Ophthalmologica*, 160, 265-270, 1970.
  44. Waltman, S.R., Patrowicz, T.C., «Effects of Hydroxypropyl Methylcellulose and Polyvinyl Alcohol on Intraocular Penetration of Topical Fluorescein in Man», *Invest. Ophthalmol.*, 9, 966-970, 1970.
  45. Hardberger, R., Hanna, C., Bold, C.M., «Effects of Drug Vehicles on Ocular Contact Time», *Arch. Ophthalmol.*, 93, 42-45, 1975.
  46. Saettone, M.F., Giannaccini, B., Savigni, P., Teneggi, A., «Vehicle Effects on Ophthalmic Bioavailability : The Influence of Various Vehicles on the Activity of Pilocarpine in Rabbit and Man», *First European Congress of Biopharmaceutics*

- and Pharmacokinetics, Techn. Documentation, Vol. 1, p. 151-155, 1981, Paris, France.
47. Trueblood, J.H., Rossomondo, R.M., Carlton, W.H., Wilson, L. A., «Corneal Contact Times of Ophthalmic Vehicles», **Arch. Ophthalmol.** 93, 127-130, 1975.
  48. Linn, M.L., Jones, L.T., «Rate of Lacrimal Excretion of Ophthalmic Vehicles», **Am. J. Ophthalmol.**, 65, 76-78, 1968.
  49. Swan, K.C., «Use of Methylcellulose in Ophthalmology», **Arch. Ophthalmol.**, 33, 378-380, 1945.
  50. Haas, J.S., Merrill, D.L., «The Effect of Methylcellulose on Response to Solutions of Pilocarpine», **Am. J. Ophthalmol.**, 54, 21-23, 1962.
  51. Krishna, N., Mitchell, B., «Polyvinyl Alcohol as an Ophthalmic Vehicle, Effect on Ocular Structures», **Am. J. Ophthalmol.**, 59, 860-864, 1965.
  52. Krishna, N., Brow, F., «Polyvinyl Alcohol as an Ophthalmic Vehicle, Effect on Regeneration of Corneal Epithelium», **Am. J. Ophthalmol.**, 57, 99-106, 1969.
  53. Blaug, S.M., Canada, A.T., «Relationship of Viscosity, Contact Time and Prolongation of Action of Methylcellulose Containing Ophthalmic Solutions», **Am. J. Hosp. Pharm.**, 22, 662-666, 1965.
  54. Capella, J.A., Schaefer, I.M., «Comparison of Ophthalmic Vehicles Using Fluorescein Uptake Technique», **E. E. N. T. Monthly**, 53, 54-57, 1974.
  55. Bach, F.C., Adam, J.B., Whirter, H.C., Johnson, J.E., «Ocular Retention of Artificial Tear Solutions», **Ann. Ophthalmol.**, 4, 116-119, 1972.
  56. Green, K., Downs, S.J., «Ocular Penetration of Pilocarpine in Rabbits», **Arch. Ophthalmol.**, 93, 1165-1168, 1975.
  57. Saettone, M.F., Giannaccini, B., Chetoni, P., Galli, G., Chiellini, E., «Vehicle Effects in Ophthalmic Bioavailability : An Evaluation of Polymeric Inserts Containing Pilocarpine», **J. Pharm. Pharmacol.**, 36, 229-234, 1984.
  58. Swanson, A.A., Jeter, D.J., Gregor, C.R., «The Influence of Ophthalmic Vehicles on <sup>3</sup>H Thymidine in Normal Rabbit Corneas», **Ophthalmologica**, 156, 425-436, 1968.
  59. Adler, C.A., Maurice, D.M., Patterson, M.E., «The Effect of Viscosity of the Vehicle on the Penetration of Fluorescein into the Human Eye», **Exptl. Eye Res.**, 11, 34-42, 1971.
  60. Chrai, S.S., Robinson, J.R., «Ocular Evaluation of Methylcellulose Vehicle in Albino Rabbits», **J Pharm. Sci.**, 63, 1218-1223, 1974.
  61. Sieg, J.W., Robinson, J.R., «Vehicle Effects on Ocular Drug Bioavailability II : Evaluation of Pilocarpine», **J. Pharm. Sci.**, 66, 1222-1229, 1977