

# Oküler İlaç Taşınmasında Lipozomlar

A. Yekta ÖZER\*

**Özet:** Yeni ilaç taşıyıcı sistemlerden olan lipozomlar son 10-20 yılda üzerinde yoğun araştırmaların yapıldığı sistemler olmuştur. Çalışmalar kemoterapi, son yıllarda da oftalmoloji konusunda yoğunlaşmıştır. Bugüne kadar olan araştırmalar lipozomlarla sağlanan oküler ilaç absorpsiyonunun hem arttığı, hem de azaldığını göstermiştir. Bu derlemenin amacı lipozomların topikal ilaç uygulamada kullanımına bir bakış açısı getirmektir.

**Anahtar Kelimeler :** Lipozomlar, Oftalmolojide Kullanımı, Topik Uygulama, Intravitreal Uygulama

**Geliş tarihi :** 8.7.1994

**Kabul tarihi :** 11.10.1995

## Liposomes in Ocular Drug Delivery

**Summary :** During the past decade, liposomes have been investigated extensively for their ability to improve drug utilization by the body, first in the area of chemotherapy and most recently in the area of ophthalmology. To date, liposomes have been found to both promote and reduce ocular drug absorption. The purpose of this review is to place in perspective the role of liposomes in topical ocular drug delivery.

**Keywords :** Liposomes, Ophthalmic Usage, Topical Application, Intravitreal Application.

## Giriş

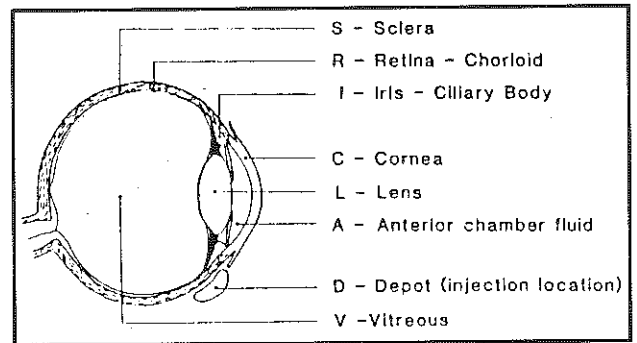
Göz hastalıklarının tedavisi sıklıkla oftalmik preparatların topik uygulamasıyla gerçekleştirilir. Bu amaçla çözelti, süspansiyon, emülsiyon ve merhemler gibi geleneksel oftalmik preparatlar kullanılır. Geleneksel preparatlardan yeterli biyoyararlanım sağlanamaması bu alanda yeni arayışlara neden olmuştur.

Yeni oftalmik ilaç taşıyıcı sistemler (ör: Ocusert, çözünen polimerler, jeller, hidrofobik matriks gibi) geliştirilmiş ve piyasaya sunulmuştur. Bunların çoğu kontrollü veya uzatılmış ilaç taşınmalarını sağlarlar, fakat gözün en önemli bariyeri olan korneadan ilaç penetrasyonunu kontrol edemezler.

Aralarında sulu faz bulunan, bir veya daha çok sayıda biyolojik membrana benzer yapıdaki lipid tabakalarının oluşturduğu mikroskopik boyutta, küre şeklinde kesecikler olan lipozomlar halen oküler ilaç taşınmasında kullanımı geniş olarak araştırılan sistemlerdir<sup>1</sup>. Oftalmik tedavide lipozomların ilk kez kullanımı Smolin ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir<sup>2</sup>.

## Göz Anatomisi ve Fizyolojisi:

Göz çukuru kafatası kemikleri içinde piramit şeklinde olup, göz bu çukurun içine yerleşmiştir. Gözü dıştan koruyan göz kapaklarıdır. Yapının en kalın kısmını göz kapakları oluşturur, ayrıca kapaklar kolay katlanır ve bu nedenle çabuk açılıp kapanır. Göz küresi 3 konsentrik tabakadan oluşmuştur (Şekil 1)<sup>3</sup>:



Şekil 1. Gözün enine kesiti, S: Sklera, R: Retina-Chorioiod, C: Cornea, I: Iris-Ciliar Body, V Vitreous, A: Anterior Bölme Sıvısı<sup>21</sup>.

- 1 - Dış lifli tabaka (Tunika Fibrosa)
- 2 - Orta vasküler tabaka (Tunika Vasculosa)
- 3 - Sinir tabakası (Tunika Nervosa)

\* Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Radyofarmasi Anabilim Dalı, 06100 Sıhhiye-ANKARA.

Tunika Fibrosa, sklera ve kornea olmak üzere iki kısımda incelenir. Sklera, gözün 5/6 arka kısmıdır ve göze şeklini veren tabakadır. Fibröz tabakanın 1/6 ön kısmına ise kornea denir ve şeffaftır. Sklera ile korneanın birleştiği kısma sclerocorneal kavşak adı verilir.

Tunica Vasculosa ise damar tabakası olup; cho-roida, corpus ciliare ve iristen oluşur. İris, vasküler tabakanın ön tarafta yer alan son parçasıdır ve göze rengini verir. Ortasındaki delik ise pupilla adını alır.

Tunika Nervosa ise iki katlıdır. Dış katında pigment tabakası, iç katında retina tabakası vardır.

Göz küresinde dıştan içe doğru kornea, pupilla, aköz hümmör ve lens yer alır. Dış tabaka sağlam ve yumuşak olup çok az uzama özelliği vardır ve ön kısmında kornea epiteli, kornea stroması ve kornea endoteli olmak üzere üç tabakadan oluşmuştur. Kornea epiteli ve kornea endoteli, kornea stromasına göre 100 kat daha lipofiliktir.

Böylece difüze olacak ilacın fizikokimyasal özelliklerine bağlı olarak kornea tabakalarından geçiş kolay değildir. Kornea epiteli lipofilik özelliğinden dolayı difüzyona engel olarak iyonik, polar ve sulu çözeltilere büyük direnç göstermektedir. Buna karşılık, hidrofilik stroma tabakası polar olmayan maddelerin difüzyonlarına dirençlidir<sup>4</sup>. Sklera beyaz renkli konjonktiva membranıyla örtülmüş ve az miktarda kan damarları taşımaktadır. Konjonktiva göz kapaklarının iç bölümünü kaplayan ve göz küresinin ön bölümünü örten bir zar olup göz yaşı bezinden gelen gözyaşıyla ıslak ve temiz tutulur. İristeki kas lifleri sinir stimülasyonu sonucu uyarılarak göz bebeğinin daralıp genişlemesine neden olur. Lens, gözün ışığı kıran elemanıdır. Aköz hümmör, gözün intraoküler tansiyon açısından stabilitesini sağlar ve besin, substrat ve metabolitleri göz damarlarına taşır. Konjonktiva ve kornea yüzeyleri lakrimal sistemden gelen gözyaşına ait lipofilik filmle kaplıdır.

Filmdeki münin-protein tabakası filmin stabilitesinin devamlılığını sürdürmek için önemlidir. Göz kapaklarındaki yağ bezleri yağlı bir salgı yapmaktadır ve bu salgı gözyaşının kapak bölgesine taşınmasını ve gözün açıkta kalan yüzeylerinden

buharlaşmasını önlemektedir. Gözyaşı, lakrimal gölünden iki kanalla (Lacrimal Canaliculi) nasolakrimal kanalın üst kısmına akmaktadır. Kornea ve konjonktivadaki sinir uçlarından stimülasyon refleksi sonucu lakrimasyon olmaktadır. Prekorneal film, göz yaşı sıvısının bir kısmıdır, kornea epiteli şartlarına bağlı olarak gözün ıslaklığını korumaktadır<sup>5</sup>.

### Oftalmik Hastalıkların Tedavisinde Lipozomlar

Göz hastalıklarının tedavisinde kullanılan konvansiyonel göz preparatlarından yeterli biyoyararlanım sağlanamaması bu alanda yeni ara-yışlara neden olmuştur.

Konvansiyonel topikal oküler sistemlerin sakıncaları:

- Korneadan absorplanan ilacın % 10'dan az olması, yani yeterli biyoyararlanım sağlanamaması,
- İlaçların gözyaşıyla seyreltilmesi,
- İlaçların gözyaşındaki proteinlerle birleşerek korneadan difüzyonun önlenmesi,
- Sulu çözeltilerin nazolakrimal kanaldan hızlı drenajı,
- Oküler ilaçların etki süresinin kısa olması,
- Sık uygulama gereksinimi ve gece tedavisinin düzenli olmaması,
- İlaçların yan etkilerinin olması.

Yukarıda belirtilen nedenlerle konvansiyonel göz preparatları çeşitli dezavantajlara sahiptir<sup>3</sup>.

Oküler ilaç taşınmasında lipozomların etkinliği bazı faktörlere dayanır:

- a. Lipozomların büyüklüğü ve yüküne (pozitif, negatif veya nötral),
- b. İlacın lipozomda tutulma miktarına,
- c. İlacın lipozom içinde dağılımına,
- d. Lipozomların konjonktiva kesesi ve oküler dokulardaki stabilitesine,
- e. Lipozomların, kornea yüzeyine olan ilgisine.

Bu faktörlerin bir kısmı ilaca bağlı olduğundan, oküler biyoyararlanım bakımından lipozomlar ilaca göre değişiklikler gösterirler<sup>1</sup>.

Oküler lipozomlarla yapılan çeşitli çalışmalarda olumlu ve olumsuz bulgular rapor edilmiştir.

Membran emilim kapasitesi ve dağılım katsayısı düşük ve molekül ağırlığı fazla olan ilaçların lipozomlar içinde göze uygulanmasıyla başarılı sonuçlar sağlanmıştır. Lipozomların fosfolipit yapısını değiştirerek kornea yüzeyinde toplanmaları ve ilacı kontrollü serbestleştirmeleri mümkün olmuştur<sup>6</sup>.

Bu amaçla akut ve kronik herpetik keratitisin kontrol altına alınmasında İdoksüridin Lipozomları hazırlanmış, serbest ilaca göre göz korneasından daha fazla penetre ve daha etkili olduğu gösterilmiştir<sup>2</sup>.

Ayrıca diğer bir çalışmada İdoksüridin Lipozomları konvansiyonel dozaj şekline göre, oküler dokularda 6 saat içinde daha yüksek konsantrasyon göstermiştir<sup>7</sup>.

Antifungal etkili bir madde olan Amfoterisin B ile hazırlanmış lipozomlarla gözde Amfoterisin B'nin toksisitesinin azaldığı bulunmuştur<sup>8,9</sup>.

İnülin ve epinefrin içeren lipozomlarda gözde inülinin absorpsiyonunun 10 kat daha arttığı epinefrin dozunun ise % 50 oranında azaldığı bulunmuştur<sup>10</sup>.

Ayrıca diğer bir çalışmada inülin ile hazırlanmış lipozomlardan emilimin olması için, lipozomların konjonktiva ve kornea yüzeylerine daha önce adsorplanması gerektiği bulunmuştur<sup>11</sup>.

Triamsinolon asetonid süspansiyonu ve triamsinolon asetonid ile hazırlanmış lipozomlar arasında karşılaştırma yapılan bir çalışmada, etken maddenin lipozomların uygulanması sonrasında 5 saate kadar kornea, aköz hümeör, konjonktiva ve sklerada daha yüksek konsantrasyonda olduğu görülmüştür. Ayrıca lipozom dozaj şeklinde hazırlanan steroidlerin sistemik yan etkilerinin azaldığı bildirilmiştir<sup>12</sup>.

Gözde diizopropilfluorofosfatın miyotik etkisini önlemek için, kolinesteraz enzimi içeren lipozomlar hazırlanmıştır. Lipozomların miyozisi önlediği bildirilmiştir. Ayrıca pozitif yüklü lipozomların negatif yüklü ve nötral lipozomlara göre daha etkili olduğu bulunmuştur<sup>13</sup>.

Göz bebeği dilatasyonunda kullanılan atropin sülfat ve baz atropinle hazırlanmış büyük, çok tabakalı pozitif yüklü lipozomların, negatif yüklü ve nötral lipozomlara göre daha uzun süre etki gösterdiği anlaşılmıştır<sup>14</sup>.

Deksametazon, deksametazon valerat ve deksametazon palmitatla hazırlanmış lipozomların, kontrol süspansiyonlarına karşı yapılan bir çalışmada, deksametazon veleratın lipozomlarından 6 saate kadar en yüksek oküler konsantrasyonu gösterdiği bulunmuştur. Steroitler aköz hümeörde 1-2 saat içinde maksimum konsantrasyon gösterirken, bu değer iris ve korneada 30 dakika olarak bulunmuştur. Ayrıca deksametazon ve deksametazon palmitatın lipozomları süspansiyona göre daha düşük oküler konsantrasyon göstermiştir. Sterarilaminin (pozitif yük verici) lipozom membranına ilavesiyle deksametazon valeratın absorpsiyonunun arttığı bulunmuştur<sup>15</sup>.

Pilokarpin ile hazırlanan lipozomların korneadan geçmediği ve dolayısıyla düşük konsantrasyondan dolayı terapötik etki göstermedikleri bulunmuştur<sup>16</sup>.

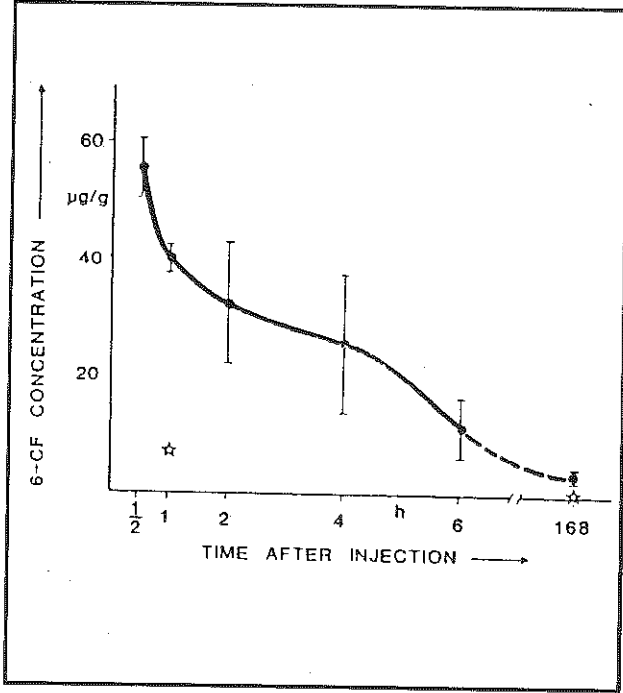
Dihidrostreptomisin sülfatın; küçük, büyük tek tabakalı ve çok tabakalı, pozitif yüklü ve nötral lipozomları hazırlanmış; kontrol çözeltisine karşı ilacın oküler konsantrasyonunda azalma görülmüştür. Ayrıca lipozomlara pozitif yük koymakla lipozom-konjonktiva etkileşmesi artırılmıştır. Dihidrostreptomisin sülfat lipozomlarının ilaç verilmesinde bir avantaj sağlamadığı bildirilmiştir<sup>17</sup>.

Deksametazon sodyum fosfat içeren ve pozitif yüklü olarak hazırladığımız çok tabakalı, topikal uygulanan lipozomlarla tavşan gözünde yaptığımız çalışmalarda gözün anterior segmentlerinden olan iris, sklera, kornea, aköz hümeör, silier cisimde etken madde konsantrasyonunun ve biyoyararlanımının arttığını saptamış bulunuyoruz. Böylece deksametazon sodyum fosfat lipozomları-

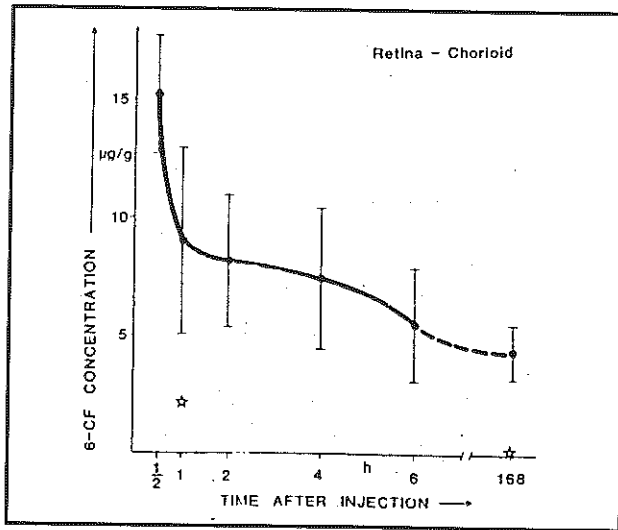
nın gözün choroiditis ve iritis gibi enflamasyonlu hastalıklarında iyi bir ilaç taşıyıcı sistemi olduğu sonucuna varılmıştır<sup>18,19,20</sup>.

Bulgularımız Hirnle ve arkadaşlarının çalışmalarlarıyla paralellik göstermektedir<sup>21</sup>. Karboksifluoroseinin hidrofilik model ilaç olarak kul-

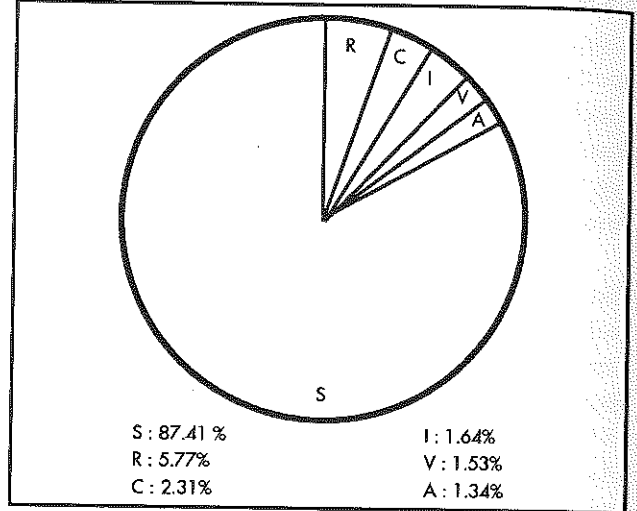
lanıldığı araştırmada subkonjonktival uygulama sonrası, sklerai, retina, korioid, kornea ve konjonktivada saptanmış ve ilaç konsantrasyonun bu dokularda 7. gün dahi ölçüldüğü bulunmuştur. Lipozomların bu tip ilaçların gözün posterior segmentlerine taşınmasında çok etkili olduğu sonucuna varmışlardır (Şekil: 2-9).



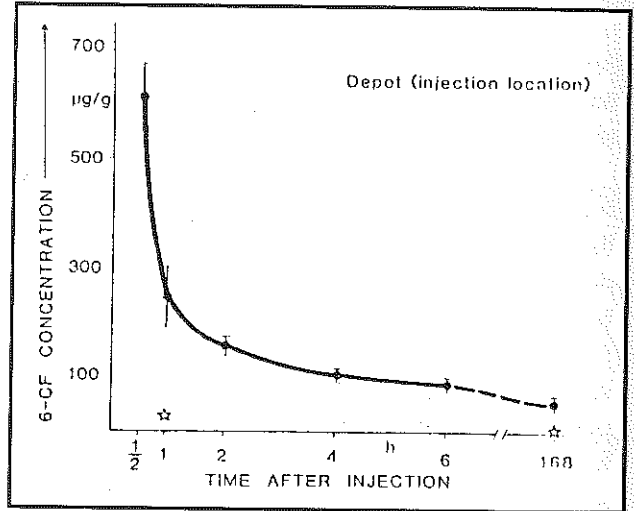
Şekil 2. CF lipozomların injeksiyonundan 30 d sonra CF'nin oküler dokulardaki dağılımı<sup>21</sup>.



Şekil 3. CF lipozomlarının enjeksiyon yerindeki konsantrasyonu ve zamanla değişimi<sup>21</sup>.

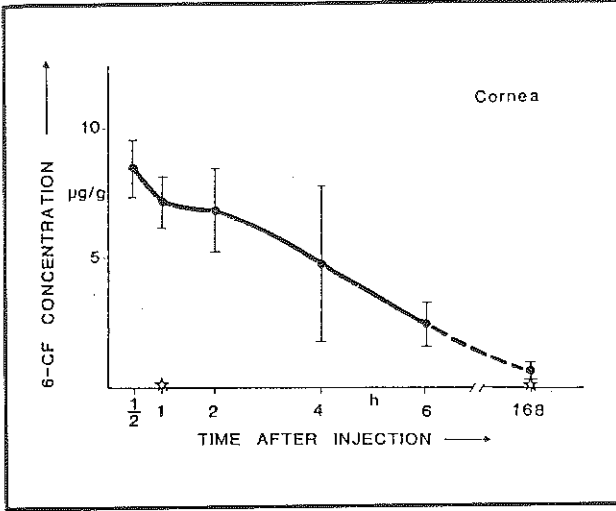


Şekil 4. CF lipozomlarının skleradaki konsantrasyonu ve zamanla değişimi<sup>21</sup>.

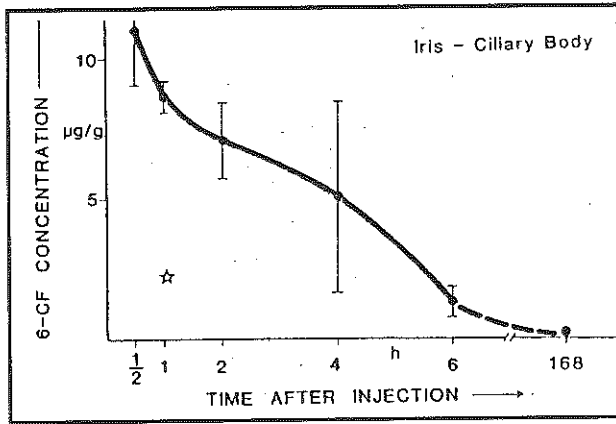


Şekil 5. CF Lipozomlarının retina-koroid'deki konsantrasyonu ve zamanla değişimi<sup>21</sup>.

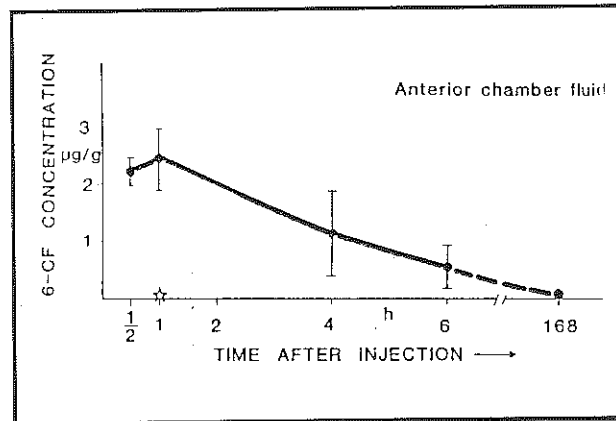
Topikal uygulamadan sonra, oftalmik ilaçların ve biyolojik ajanların oküler dokulara taşınmasında lipozomlar incelendiğinde, klasik ilaçlarda, pre-korneal alanda ilaçları uzun süre tutmanın çok etkili olmadığı görülmüştür. Lipozomlar bu nedenle sürekli salım sistemi olarak denenmişler ve başarılı bulunmuşlardır<sup>22</sup>.



Şekil 6. Cl Lipozomlarının retina-koroid'deki konsantrasyonu ve zamanla değişimi<sup>21</sup>.

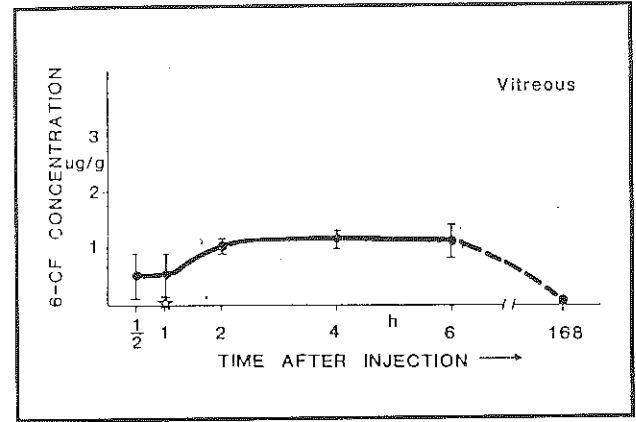


Şekil 7. CF lipozomlarının iris-siliar cisim'deki konsantrasyonu ve zamanla değişimi<sup>21</sup>.



Şekil 8. CF lipozomlarının anterior bölme sıvısındaki konsantrasyonu ve zamanla değişimi<sup>21</sup>.

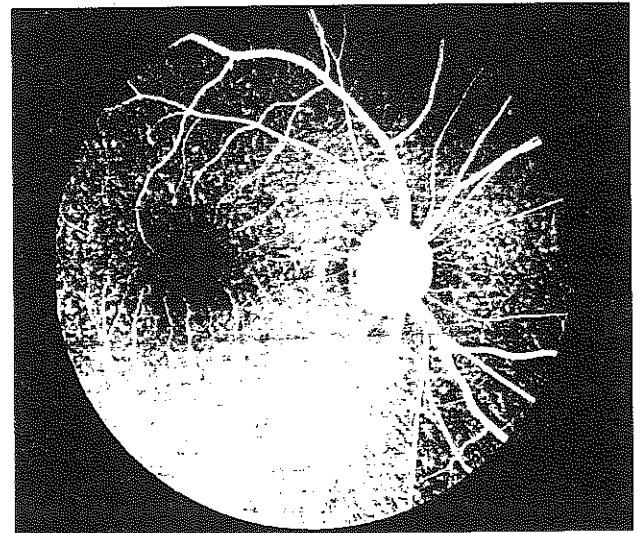
Lipozomların subkonjonktival uygulamasıyla 5-Flurourasil ve methotraxate gibi antimetabolitlerin verilmesi mümkün olmuştur. Böylece glokom filt-



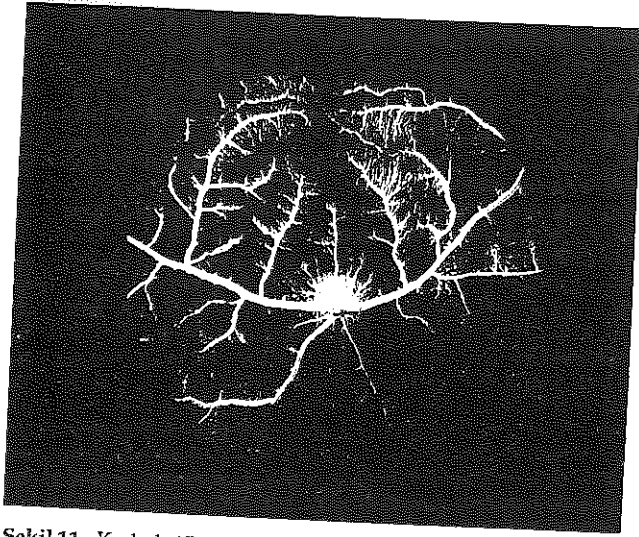
Şekil 9. CF lipozomlarının vitreusdaki konsantrasyonu ve zamanla değişimi<sup>21</sup>.

rasyon cerrahisi sonrası oluşan skar dokusunun azaltılması mümkün olmuştur<sup>22</sup>.

Karboksifluorosein lipozomlarının oftalmolojide tanı amacıyla kullanımı üzerinde de çok ümit verici sonuçlar veren araştırmalar yapılmıştır. Karboksifluorosein ile sıcaklığa hassas lipozomlar hazırlanmış ve retinadaki lokal sıcaklık laser ışınıyla sağlanmış ve uygulaması ve sonucu zor bir teknik olan konvansiyonel retina anjiyografisi bu lipozomlarla yapılması halinde çok iyi sonuçlar vermiştir. Lipozomal karboksifluorosein lipozomların diabetik retinopatide, yaşlılığa bağlı makular dejenerasyonda ve 65 yaş üzerinde görülen fonksiyonel körlüklerin tanısında bir çığır açabileceği belirtilmiştir (Şekil 10, 11)<sup>23,24,25</sup>.



Şekil 10. Konvansiyonel retina anjiyogramı<sup>23</sup>.



Şekil 11. Karboksifluorosein (CF) lipozomuyla alınan retina anjiogramı<sup>23</sup>.

Lipozomların intravitreal uygulamaları da araştırılmış ve ümit verici sonuçlar elde edilmiştir. Hapsedilen ilaçların terapötik indeksini artırmak, hedef dokuda ilaç konsantrasyonunu artırmak, ilacın yarılanma ömrünü uzatmak, sürekli salım sağlamak amaçlarını taşıyan bu lipozomlar intraoküler uygulamada görülen yan etkileri de azaltmaktadır. Bunlar arasında streptococcal, staphylococcal ve candida endophtalmitis adlı göz enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan penisilin<sup>26</sup>, Clindamycin<sup>27</sup> ve amphoteresin<sup>28</sup> sayılabilir.

Cytomegalovirus (CMV) retinitis, AIDS hastalığında görme kaybına yol açan ve en sık görülen nedendir. Ganciclovir 1989 yılından beri i.v. şekliyle piyasada mevcut olup, CMV retinitis tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak ilacın intravitreal uygulaması daha uygun bulunmakla beraber yan etkilerinden kurtulmak ve enfeksiyon sıklığını ortadan kaldırmak üzere lipozom (PC: PG, 4:1) formunda hazırlanmıştır. Yapılan çalışma sonucunda CMV retinitisin ilerlemesi durmuş ve yeni lezyon oluşumu önlenmiş ve intravitreal enfeksiyon sayısı azalmıştır<sup>29</sup>.

Khoobei ve ark. Karboksifluorosein lipozomları ile yaptıkları çalışmada (DPPC: DPPG), (PC: PG) ve (DSPE-PEG 2000: PC: Chol) lipozomları hazırlamışlardır. Retinadaki kan akımını ölçmek amacıyla i.v. uygulanan lipozomların macula ve optik sinirdeki arter, ven ve kapillerdeki kan akımını ölçmede ümit verici bir sistem olarak saptanmıştır<sup>30</sup>.

Retinadaki kan akımını ölçmede "Selektif anjiogram" ya da "Hedeflendirilmiş laser boya taşıyıcı sistem" adı verilen teknik de kullanılmış ve bu amaçla i.v. uygulanan ısıya hassas lipozomlar da denenmiştir. Bu amaçla retina ve choroid'deki kan akımına giren ve boya içeren ısıya hassas lipozomlara laser ışın vasıtasıyla ısı uygulanmış ve yöntemin, ümit verici sonuçları yanında düzeltilmesi gereken iki dezavantajının olduğu da bildirilmiştir. Bu dezavantajlar:

- Lipozomda hapsedilen boyanın konsantrasyonunun artırılmasındaki teknik güçlük,
- Laser ışını, ısıya hassas lipozomlara ulaşana kadar kornea ve anterior segmentin lens, vitreus gibi çeşitli bölmelerini geçerken saçınma uğrar<sup>30-32</sup>.

### Sonuç

Oftalmik lipozomlarla ilgili tüm çalışmalar değerlendirildiğinde birbirinden farklı şu hususlar ortaya çıkmaktadır:

- İlaçların veya molekülün geçirgenlik/salımı
- gözyaşı gibi biyolojik sıvılardaki stabilite
- ilaç/molekülün lipozomla asosiyasyon şekli
- ilaç ve lipozomun elektrostatik tabiatı
- partikül büyüklüğü dağılımı
- lipozomların özel yüzey karakteristikleri (Lipozomlar ve biyolojik ortamlar ya da biyoyüzeyler arasındaki VDW, hidrasyon ve elektrostatik kuvvetler sonucu oluşan itme-çekme kuvvetinden doğan) hususlarında farklı olan ilaçların transkorneal ilaç akımını arttırdıkları gözlenmiştir<sup>33</sup>.

İlk geçiş etkisi, toksisite, GI kanalda stabilite sorunları, kan dolaşımındaki kan proteinleri gibi nedenlerle ilaçların oral ve parenteral yolla verilmeleri çeşitli dezavantajlara sahiptir. Lipozomların topikal uygulamaları halinde oftalmik hastalıkların tedavisinde çok olumlu sonuçlar alındığı anlaşılmaktadır. Zaten Amfoterisin B taşıyan oftalmik lipozomlardan AmBisome'un ticari kullanıma sunulması da bunun en iyi göstergesidir<sup>8</sup>.

**Kaynaklar**

1. Lee V.H.L., Urrea, P. T., Smith, R. E., Schanzlin, D. J., "Ocular Bioavailability From Topically Applied Liposomes", *Surv. Ophthal*, 29, 335-348, 1985.
2. Smolin, G., Okumoto, M, Feiler, S., Condon, D. "Idoxuridine-Liposomes Therapy for Herpes Simplex Keratitis", *Am. J. Ophthalmol*, 91, 220-225, 1981.
3. Lee, V.H.L., "Ophthalmic Delivery of Peptides and Proteins", *Pharm. Tech.*, 11, 26-37, 1987.
4. Mitra, K. A., "Ophthalmic Drug Delivery", *Drug Delivery Devices*, 5, 255-270, 1988.
5. *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Chapter 86, Osol A (Ed), 16.th Ed., Mack Publishing Company, Easton Pennsylvania, 1498-1517, 1980.
6. Gürsoy, A. *Kontrollü İlaç Serbestleştirme Sistemler*. Bölüm 14, "Oküler Sistemler", Tekno Grafik ve Ada Matbaası, 225-247, 1989.
7. Dhama, K. S., Fishman, H. P.; Peyman, A. G., "A Preliminary Study of Corneal Penetration of I Labeled Idoxuridine Liposomes", *Acta Ophthalmol*, 64, 298-301, 1986.
8. Barza, M., Baum, J., Tremblay, C., Szoka, F., Amico D.J.D., "Ocular Toxicity of Intravitreally Injected Liposomal Amphotericin B in Rhesus Monkeys", *Am. J. Ophthalmol*, 100, 259-263, 1985.
9. Tremblay, C., Barza, M., Szoka, F., Lahav, M., Baum J., "Reduced Toxicity of Liposome-Associated Amphotericin B Injected Intravitreally in Rabbits Eye", *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.*, 26, 711-718, 1985.
10. Stratford, E. R., Yang, C. D., Redell, A. M., Lee, V.H.L., "Effects of Topically Applied Liposomes on Disposition of Epinephrine and Inulin in the Albino Rabbit Eye", *Int. J. Pharm.*, 13, 263-272, 1983.
11. Lee, VHL, Takemomoto, A. K., Iomoto S. D., "Pre-corneal Factors Influencing the Ocular Distribution of Topically Applied Liposomal Inulin", *Curr. Eye. Res.*, 3, 585-591, 1984.
12. Singh, K., Mezei, M., "Liposomal Ophthalmic Drug Delivery System. I. Triamsinolone Acetonide", *Int. J. Pharm.*, 16, 339-344, 1983.
13. Shenk, N. D., Barber, F. R., "Liposomes are Effective Carriers for Ocular Delivery of Prophylactics", *Biochim Biophys. Acta*, 902, 229-236, 1987.
14. Meisner, D., Pringle, J., Mezei, M., "Liposomal Ophthalmic Drug Delivery. II. Pharmacodynamic and Biodisposition Studies of Atropine", *Int. J. Pharm*, 55, 105-113, 1989.
15. Taniguchi, K., Itakura, K., Yamazawa, N., Morisaki, K., Hayadishi, S., Yamada, Y., "Efficacy Steroid as an Ocular Drug Delivery System", *J. Pharmacobio Dyn*, 11, 39-46, 1988.
16. Benita, S., Pleneccassagre D. J., Gave, G., Drowin, D., Dong LHP, Sineholle, D., "Pilocarpine Hydrochloride Liposomes: Characterization In Vitro and Preliminary Evaluation In Vivo Rabbit Eye", *J. Microencap.*, 1, 203-216, 1984.
17. Sing, K., Mezei, M., "Liposomal Ophthalmic Drug Delivery. II. Dihydrostreptomycin Sulfate", *Int. J. Pharm.*, 19, 263-269, 1984.
18. Al-Muhammed, J., Özer A.Y., Ercan, M.T., Hincal, A. A., "In Vivo Studies on Dexamethasone Sodium Phosphate Liposomes" (*J. Microencap*, yayında).
19. Al-Muhammed, J., Özer, A. Y., Hincal, A. A., "Characterization an in Vitro Studies on Dexamethasone Sodium Phosphate Liposomes" (*J. Microencap*, in-yayında).
20. Taylan, B., Özer, A. Y., "Lipozomların Tıpta Uygulanmaları", *Pharmacia-JTPA*, 31, 16-35, 1991.
21. Hirnle, E., Hirnle, P., Wright, J. K., "Distribution of Liposome- Incorporated Carboxyfluorescein in Rabbit Eyes", *J. Microencap.*, 8, 391-399, 1991.
22. Niesman, M. R., "The Use of Liposomes as Drug Carriers in Ophthalmology". *Crit. Rev. Ther. Drug Carr. Syst.*, 9, 1-38, 1992.
23. Niesman, M. R., Khoobei, B., Magin, R. L., Webb, A. G., "Liposomes and Diagnostic Imaging: The Potential to Visualize Both Structure and Function", *J. Lip. Res.*, 4, 741-768, 1994.
24. Khoobei, B., Peyman, G. A., Mc Turnan, W. R., Niesman, M. R., Magin, R. L., "Externally Triggered. Release of Dye and Drug From Liposome into the Eye: An In Vitro and In Vivo Study", *Ophthalmology*, 95, 950-958, 1988.
25. Khoobei, B., Niesman, M. R., Peyman, G. A., Oncel M.O., "Measurement of Retinal Blood Velocity and Flow Rate in Primates Using a Liposome-Dye System", *Ophthalmology*, 96, 905-908, 1989.
26. Alghaydan, A. A. Peyman, G. A., Khoobei, B., "Intravitreal Injection of Liposome-Encapsulated Penicillin for the Treatment of Bacterial Endophthalmitis", *Afro-Asian J. Ophthalmol*, 7, 43-45, 1988.

27. Rao, V. S., Peyman, G. A., Khoobei, B., Vangipuram, S., "Evaluation of Liposome-Encapsulated Clindamycin Staphylococcus Aureus Endophthalmitis", *Int. Ophthalmol.*, 13, 181-185, 1989.
28. Liu, K. R., Peyman, G. A., Khoobei, B., "Efficacy of Liposome-Bound Amphotericin B for the Treatment of Experimental Fungal Endophthalmitis in Rabbits", *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 30, 1527-1534, 1989.
29. Akula, S. K., Ma, P. E., Peyman, G. A., Rahimy, M. H., Hyslop, N. E., Janney, A., Ashton, P., "Treatment of Cytomegalovirus Retinitis with Intravitreal Injection of Liposome Encapsulated Ganciclovir in a Patient with AIDS", *Br. J. Ophthalmol.* 78, 677-680, 1994.
30. Khoobei, B., Peyman, G. A., "Fluorescent Vesicle System: A New Technique for Measuring Blood Flow in the Retina", *Ophthalmology*, 101, 1716-1726, 1994.
31. Khoobei, B., Peyman, G. A., Niesman, M. R., Oncel, M., "Measurement of Retinal Blood Velocity and Flow Rate in Primates Using a Liposome-Dye System", *Ophthalmology*; 96, 905-912, 1989.
32. Khoobei, B., Peyman, G., Bhatt-N, Moshfeghi, D., "Laser Induced Experimental Vascular Occlusion Using Liposome-Encapsulated ADP", *Lasers in Surgery and Medicine*, 12, P609-614, 1992.
33. Lasic, D. D., "Other Application Routes of Liposomes", in *Liposomes - From Physics to Applications*, Amsterdam, Elsevier, 425-439, 1993.