



OKÜLER İLAÇ TAŞIYICI SİSTEM OLARAK LİPİT BAZLI NANOPARTİKÜLLER

LIPID-BASED NANOPARTICLES AS OCULAR DRUG DELIVERY SYSTEM

Heybet Kerem POLAT¹ , Eren AYTEKİN² , Nasıf Fatih KARAKUYU^{3*} ,
Nihat KURT⁴ , Yonca YAZIKSIZ¹ 

¹Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, 06520, Ankara, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 06100, Ankara, Türkiye

³Süleyman Demirel Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, 32200, Isparta, Türkiye

⁴Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 60100, Tokat, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu derleme kapsamında, oküler kullanımdaki katı lipit nanopartikül (KLN) ve nano yapılı lipit taşıyıcı (NLT) sistemlerine, bu formülasyonların sterilizasyonuna ve tasarımıyla kalite (QbD) hakkında yapılan son araştırmaları tartışmak amaçlanmıştır.

Sonuç ve Tartışma: Göze ilaç taşınması son yıllardaki gelişmelere rağmen hala karmaşık bir sorun olarak devam etmekte ve etkili ilaç taşınabilmesi için yenilikçi yaklaşımlara ihtiyaç duyulan bir alandır. Bu derlemede, yenilikçi yaklaşımlardan olan KLN'ler ve NLT'lerin oftalmik ilaç uygulamalarında sağladıkları üstünlükler güncel literatür örnekleriyle tartışılmıştır. KLN'ler oda sıcaklığında katı halde bulunan lipitlerin genellikle eritilmesi ya da çeşitli solvanlarda çözündürülmesi ile hazırlanan lipit partikülleridir. NLT'ler ise yapısında katı lipitlerle birlikte oda sıcaklığında sıvı halde bulunan lipitleri de içermektedir. Oküler ilaç uygulamalarında kritik aşamalardan biri de sterilizasyon basamağıdır. Uygun sterilizasyon işleminin seçiminde, kullanılan lipitlerin erime dereceleri, serbest radikal oluşturma eğilimleri ve partikül büyüklükleri göz önünde bulundurulmalıdır. Sonuç olarak, KLN ve NLT'ler hem biyouyumluluk hem de etkinlik anlamında oküler tedaviler için umut vadeden ilaç taşıyıcı sistemlerdir. Derleme kapsamında incelenen literatür çalışmaları da bu çıkarımı desteklemektedir. Ancak saklama süresince karşılaşılabilen stabilite sorunları ve tekrarlanabilir büyük ölçekte üretim konusunda yaşanan sıkıntılar nedeniyle klinik tedavide yeterince kullanılamamaktadır. Bu sorunların çözümü aşamasında QbD'nin etkili olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Göz, katı lipit nanopartiküller, nano yapılı lipit taşıyıcılar, QbD, sterilizasyon

ABSTRACT

Objective: Within the scope of this review, it aims to discuss the latest research on solid lipid nanoparticle (KLN) and nanostructured lipid carrier (NLT) systems for ocular use, sterilization of these formulations, and quality by design (QbD).

Result and Discussion: Despite the developments in recent years, drug delivery to the eye remains a complex problem and is an area where innovative approaches are needed for effective drug delivery. This review discusses the advantages of KLN and NLTs, innovative approaches in ophthalmic drug applications, with examples from current literature. KLN are lipid particles prepared by melting solid lipids at room temperature or dissolving them in various solvents. NLTs,

* Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Nasıf Fatih Karakuyu
e-posta / e-mail: fatihkarakuyu@sdu.edu.tr, Tel. / Phone: +902462110333

Gönderilme / Submitted : 15.01.2024

Kabul / Accepted : 20.03.2024

Yayınlanma / Published : 20.05.2024

on the other hand, contain solid lipids in their structure, as well as lipids that are liquid at room temperature. One of the critical stages in ocular drug applications is the sterilization step. In choosing the appropriate sterilization process, the melting degrees, free radical formation tendencies, and particle sizes of the lipids used should be considered. In conclusion, KLN and NLTs are promising drug delivery systems for ocular treatments in terms of biocompatibility and efficacy. The studies examined within the scope of the review also support this inference. However, it cannot be used adequately in clinical treatment due to stability problems that may be encountered during storage and difficulties in reproducible large-scale production. It is thought that QbD will be effective in solving these problems.

Keywords: Eye, nanostructured lipid carriers, QbD, solid lipid nanoparticles, sterilization

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ); sağlıklı beslenme, sigara içme, dijital cihazların aşırı kullanımı gibi yaşam tarzı değişiklikleri ve diyabet, kalp-damar problemleri gibi hastalıkların artması sonucu ilerleyen yıllarda oküler hastalıklarda ciddi artışlar olabileceğini belirtmektedir. Mevcut yaşam tarzları ve sürekli yaşlanan nüfus da göz önüne alınınca, 2030 yılına kadar glokom (76 milyondan 95.4 milyona) ve yaşa bağlı makula dejenerasyonu (195.6 milyondan 243.3 milyona) gibi kronik oküler hastalıklarda ciddi bir artış olacağı öngörülmektedir. Ayrıca, yakın zamanda “Küresel Hastalık Yüklü Çalışması” kapsamında yapılan bir analizde, 2050 yılına kadar yaklaşık 474 milyon insanın orta ila şiddetli görme bozukluğuna sahip olacağı ve bunların 61 milyonunun tamamen görme kaybı yaşayacağı öngörülmektedir [1].

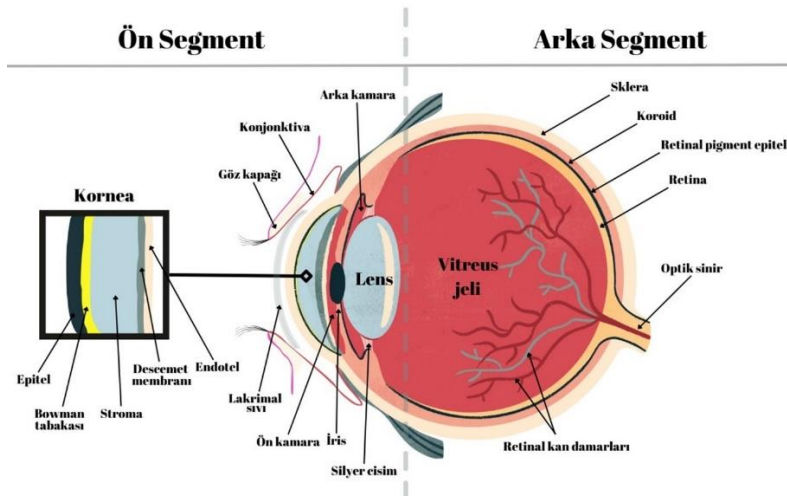
Yıllardır farklı oküler hastalıkları tedavi etmek için çeşitli ilaç sınıfları üzerinde çalışmalar sürdürülmektedir. Bununla birlikte, zorlu bir süreç olan oküler hastalıkların tedavisinde istenilen tedavi etkinliğinin sağlanmasında sorunlar yaşanmaktadır. Uygun tedaviyi sağlamakta başlıca zorluk, eşsiz bir yapı ile donatılmış olan oküler anatomi ve fizyolojiden kaynaklanmaktadır. Bu sebeple oküler hastalıkların tedavisinde farklı dozaj şekilleri kullanılmaktadır. Oküler olarak en çok tercih edilen uygulama şekli topikal damlalar olup özellikle de ön segment hastalıklarında sıklıkla değerlendirilmektedirler [2]. Oküler damlalar; yüksek hasta uyuncuna, düşük maliyetlere ve kolay üretim süreçlerine sahip sistemlerdir. Ancak formülasyonların viskozitelerindeki düşüklüğe bağlı olarak oküler temas süresinin kısalması ve uygulama hacmine rağmen oküler yüzeyde kalan düşük ilaç miktarı bu formülasyonların oküler biyoyararlanımını %5'e kadar düşürmektedir [3]. Bu problemlerin önüne geçebilmek ve oküler kalış süresini artırmak amacıyla jeller, merhemler gibi yarı katı ilaç şekilleri geliştirilmiştir. Ancak bu sistemlerin de arka segment hastalıklarının tedavisinde etkili olamadığı ve hasta uyuncunu azalttığı, dolayısıyla da hala iyileştirilmeye ihtiyaç duydukları bir gerçektir. Belirtilen sebeplerden ötürü, geleneksel oküler formülasyonların teknolojik özelliklerinin geliştirilmesi ve bu kapsamda yeni ilaç taşıyıcı sistemlerin araştırılması, başarılı tedavi sağlamanın bir gerekliliğidir [4].

Geçtiğimiz yıllarda, nanoteknolojideki ilerlemeler, oküler taşıyıcı sistemler açısından da umut vadetmektedir. Etkin maddelerin, nanotaşıyıcılar (20-1000 nm) içinde enkapsüle edilmesi, ilacın çözünürlüğünde ve stabilitesinde artış sağlamaktadır. Bu sayede hedeflenen oküler bölgelerde biyoyararlanım artışı da elde edilir [5]. Özellikle katı lipit nanopartiküller (KLN) ve nanoyapılı lipit taşıyıcılar (NLT) gibi lipit kaynaklı nanotaşıyıcılar, doğal lipitler kullanılarak hazırlanabildikleri için yüksek oranda biyoyararlanım göstermektedir. Ayrıca, lipit matrisleri yüzey aktif maddelerle birlikte kullanıldığında, hidrofobik bileşiklerin daha iyi çözünmesine ve korunmasına olanak tanımaktadır. Bununla birlikte, lipit nanopartiküllerin etkili bir şekilde geliştirilmesi hala istenilen seviyelere ulaşmamıştır [6]. Etkili formülasyon geliştirmek amacıyla tasarımı kalite (QbD), yani klasik ampirik metodolojiler yerine sistemsel yaklaşımların uygulanmasını öneren sistemler ile çalışmalar yoğunlaşmıştır [7]. QbD, gıda veya kimya endüstrilerinde ürün optimizasyonu ve süreç iyileştirme amacıyla yaygın olarak uygulanmaktadır. Bununla birlikte, katı dozaj formlarından lipozomlara, polimerik misellerden nanopartiküllere kadar birçok ilaç taşıyıcı sistemde kullanımı da giderek artmaktadır [8].

Bu derleme kapsamında, oküler kullanımdaki KLN ve NLT sistemlerine, bu formülasyonların sterilizasyonuna ve QbD hakkındaki son araştırmalara odaklanılmıştır.

Oküler Anatomi ve İlaç Uygulama Yolları

Göz, benzersiz bir anatomi ve fizyolojiye sahip olan, görmeden sorumlu organdır. Yapısal olarak iki kısımdan oluşmaktadır. Ön segment (anterior segment) kornea, konjonktiva, iris gibi dokuları içerirken; arka segment (posterior segment) retina, sklera ve optik sinirleri içinde barındırmaktadır (Şekil 1). Bu iki farklı segment ve bu segmentlerde bulunan dokularda gelişen problemlere bağlı olarak çeşitli ilaç uygulama yolları mevcuttur. Topikal ilaç uygulama genellikle keratit, konjonktivit veya glokom gibi gözün ön segmentini etkileyen hastalıklarda tercih edilmektedir. Göz damlaları, kullanım kolaylığı, yüksek hasta uyuncu ve düşük maliyeti ile oküler preparatların %70'ini oluşturmaktadır. Oküler yüzey, sırasıyla harici bir lipidik katman ve ağırlıklı olarak sulu ve mukoza yapısına sahip iki ardışık hidrofilik katman sunan 7-9 µl lakrimal sıvı ile kaplıdır. Tek bir formülasyon damlasının uygulanması, göz kırpmaya refleksini etkinleştirir ve bu sebeple damlalar nazolakrimal drenaj ve gözyaşı döngüsü yoluyla hızla uzaklaştırılmaktadır. Ayrıca, kornea dışında göz yüzeyini ve göz kapaklarının iç yüzeyini kaplayan konjonktiva aracılığıyla gerçekleşen özgül olmayan emilim, transkorneal emilim için göz yüzeyinde kalan formülasyonun ciddi şekilde azalmasına sebep olmaktadır [9].



Şekil 1. Oküler anatominin şematik gösterimi

Kornea, lipofilik bir dış epitel ve daha kalın bir hidrofilik stroma ile ayrılmış iç endotel içeren oldukça farklılaşmış bir dokudur. Bu hidrofobik yapıdaki değişim ve epitel içindeki hücreler arası sıkı bağlantıların yoğunluğu, ilaç difüzyonunu engellemektedir. Yukarıda belirtilen engellerden ötürü başlangıçta uygulanan dozun ancak %5'ten azı ön segmentteki aköz hümöre ulaşabilmektedir (Şekil 1). Bu bölgedeki aköz hümör dolaşımı, uveal dönüşüm gibi çeşitli konvektif akışlar nedeniyle ilacın biyoyararlanımı daha da azalmaktadır [10]. Oküler hastalıklarda tercih edilen bir diğer ilaç uygulama şekli sistemik ilaç uygulamasıdır. Ancak, ön segmente ulaşması amacıyla sistemik ilaç uygulanması yapılamamakta olup sadece bazı arka segment hastalıklarında tercih edilmektedir. Diğer yandan arka kısımda bulunan iki farklı kan-retina engeli de ilacın verimli bir şekilde istenilen bölgeye ulaşmasına engel olmaktadır. İlk bariyer olan dış kan-retina engeli, temel olarak retinal pigmentli epitelten oluşur. Bu tek tabaka melanin açısından zengindir, pencereci koryokapillarisine sıkıca bağlıdır ve ilacın retinaya dağılımını sınırlar. İç kan-retina engeli olarak bilinen ikinci bariyer ise retinaya gömülü ince kılcal damarlardan oluşur ve paraselüler yoldan ilaç erişimini engelleyen sıkı bir şekilde kapalı endotel tabakadan meydana gelmektedir. Bu sınırlamalara rağmen, mevcut klinik uygulamada fotodinamik tedavi gibi intravenöz uygulama yapılan bazı tedavi seçenekleri kullanılmaktadır [11].

Intravitreal enjeksiyonlar doğrudan gözün arka segmentini hedef almakta olup diyabetik retinopati ve yaşa bağlı makula dejenerasyonu gibi dejeneratif hastalıkların hasar verdiği retina bölgesini tedavi etmeyi amaçlamaktadır. Hem düşük moleküler ağırlıklı bileşikler (örn. kortikosteroidler) hem de biyolojik moleküller (örn. bevacizumab, ranibizumab, pegaptanib) gibi yüksek moleküler ağırlıklı bileşikler intravitreal enjeksiyonla uygulanmaktadır. İşlemin invazif olmasından dolayı endoftalmi,

katarakt veya retina dekolmanı gibi çok sayıda yan etki rapor edilmiştir [12].

Farklı uygulamalar değerlendirildiğinde, oküler biyoyararlanımı ve hasta uyuncunu artıran, etkinliği yüksek, girişimselliği ve yan etkisi düşük sistemlerin geliştirilmesinin bir zorunluluk olduğu görülmektedir. Yukarıda belirtilen engeller ve uygulama yollarının eksiklikleri dikkate alınarak geliştirilecek yeni ilaç taşıyıcı sistemler sayesinde göz yüzeyindeki etkin maddenin uzaklaştırılmasının azaltılabileceği ve göz yüzeyinde kalış süresinin önemli ölçüde artırılacağı düşünülmektedir [2].

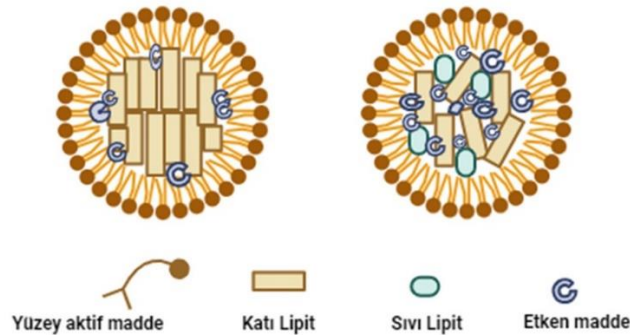
Oftalmolojide Lipit Nanopartiküllerin Uygulanabilirliği

Nanoemülsiyonlar, lipozomlar, niozomlar, kübozomlar ve lipit nanopartikülleri gibi lipit bazlı ilaç taşıyıcı sistemler; biyoyumlulukları, uygun partikül boyutları, biyobozunurlukları ve tolere edilebilirlikleri nedeniyle araştırmacılar tarafından yoğun bir ilgi çekmektedir. Bahsedilen tüm lipit bazlı nanotaşıyıcıların oftalmolojideki kullanılabilirliklerini özetleyen bir inceleme burada sunulmaktadır [13]. Başlangıçta üstün fiziksel stabiliteleri, düşük maliyetli üretim malzemelerine ve süreçlerine sahip olmalarıyla lipozomlara alternatif olarak ortaya çıkan ve aynı zamanda toksik bozunma ürünleri bulunmamasından dolayı polimerik nanopartiküller yerine değerlendirilen KLN'ler, çeşitli uygulama yollarına yönelik geliştirilerek dermal, oküler, pulmoner, parenteral ve oral ilaç taşıyıcı sistemler olarak araştırılmıştır [14]. Lipit nanotaşıyıcıların bir başka özelliği de birden fazla terapötik ajanı enkapsüle edebilmesidir. Bu durum, sinerjik bir etkiye ve artan terapötik performansa sahip olan, ikili veya çoklu ilaç lipit nanopartiküllerinin hazırlanmasını sağlar. Oftalmolojide ise bilhassa KLN'ler ve ikinci nesil olan NLT'ler, ilaç deposu görevi üstlenen formülasyonlar olarak sürekli ilaç salımı sağlamaları ve yapılarına katılan iyonik olmayan maddeler sayesinde kornea geçirgenliğini artırma yeteneklerinden dolayı özellikle faydalı kabul edilir [15]. Ayrıca, kornea epitel hücreleri arasındaki sıkı kavşakları (tight junctions) açarak, paraselüler ilaç geçişini kolaylaştırarak ve ilaç geçişini sınırlandıran P-glikoprotein aktivitesini inhibe ederek oküler biyoyararlanımın yükseltilmesine katkıda bulunabilir.

Oküler ilaç taşıyıcı sistemler göz önüne alındığında, ortalama nanopartikül boyutu (Z ortalama değeri) polidispersite indeksi (PDI) ve zeta potansiyeli, deneysel tasarımlar ile sistemin kalitesini artırmak için düzenlenmesi gereken hedef parametrelerin başında gelmektedir. Genel olarak, ≤ 200 nm'lik partiküllerin oküler bariyerlerden yeterli geçirgenlik ve hareketlilik sağladığı kabul edilirken, 20 nm civarındaki küçük partiküllerin, oküler yüzeyden hızlı bir şekilde temizlendiği tespit edilmiştir. Bu nedenle dar parçacık boyutu dağılımına (PDI < 0.2) ve 200 nm'nin altında Z-ortalama değerine sahip sistemler hedeflenmektedir. Zeta potansiyeli ise, nanopartiküllerin stabilitesini ve topaklaşma davranışını etkileyen elektrostatik kuvvetlerin derecesidir. Kolloidal stabilite ile ilgili olarak, yüksek mutlak değerler (yaklaşık ± 20 mV) ilgi çekicidir, çünkü daha düşük değerler, partiküller arasındaki çekici kuvvetler tarafından aşılabilir ve bu durumda formülasyonlarda kararsızlığa yol açabilir [16-19].

Lipit Nanopartiküllerin Yapısal Özellikleri ve Oküler Tedavideki Son Gelişmeler

Yapısal bileşenlerine göre lipit nanopartiküller, KLN'ler (ortam ve fizyolojik koşullar altında katı haldeki lipitlerden oluşan) ve NLT'ler (bileşimlerinde ayrıca sıvı lipitler içeren) olarak iki farklı grup altında incelenebilir. Her iki durumda da lipit bileşenler, yüzey aktif maddelerle stabilize edilmiş sulu bir ortamda disperse olur [20]. Spesifik yapıları ve türleri Şekil 2'de gösterilmektedir.



Şekil 2. Katı lipit nanopartiküller ve nanoyapılı lipit taşıyıcıların şematik gösterimi

Lipit Nanopartiküllerin Hazırlanma Yöntemleri

Literatür incelendiğinde lipit nanopartiküllerin hazırlanmasında farklı yöntemlerin olduğu tespit edilmiştir. Başlıca KLN hazırlama yöntemleri arasında homojenizasyon, ultrasonikasyon, emülsiyon oluşturma-çözücü buharlaştırma, püskürtmeli kurutma, süperkritik sıvı kullanma ve çift emülsiyon oluşturma sayılabilir [21]. NLT hazırlama yöntemleri arasında da yüksek basınçlı homojenizasyon, mikroemülsiyon, sonikasyon, çözücü difüzyonu, emülsiyon oluşturma-çözücü buharlaştırma, çözücü enjeksiyonu/yer değiştirmesi ve ters faz yer alır [22].

Katı Lipit Nanopartiküller

KLN'ler genellikle 50 ila 1000 nm arasında değişen, küresel şekildeki kolloidal sistemlerdir. Hem hidrofilik hem de hidrofobik ilaçlar için taşıyıcı olarak başarılı şekilde değerlendirilmektedir. Hazırlanmalarında en sık kullanılan katı lipitler arasında trigliseritler (tristearin (Dynasan 118), tripalmitin (Dynasan 116), trimiristin (Dynasan 114)), monogliseritlerin, digliseritlerin ve trigliseritlerin karışımları (gliseril behenat (Compritol 888 ATO), gliseril palmitostearat (Precirol ATO 5)), mumlar (balmumu, karnauba mumu), yağ asitleri (laurik/stearik/miristik asit) ve karşılık gelen yağ alkolleri yer alır [23]. Çeşitli çalışmalarda bildirildiği üzere, lipitlerin kimyasal yapısının fizikokimyasal özellikleri ve nanopartiküllerin taşıma süreci üzerinde önemli bir etkisi vardır. Boonme ve ark. yaptıkları bir çalışmada, farklı lipitlerin (gliseril trimiristat, gliseril tripalmitat, gliseril tristearat, stearik asit, gliseril monostearat) mikroemülsiyon tekniği ile elde edilen KLN'lerin özelliklerine etkisini araştırmıştır. Seçilen lipitler, yağ asitleri zincirlerindeki C atomlarının sayısı ve polariteleri bakımından farklılık göstermektedir. Elde edilen sonuçlara göre, lipit polaritesi, mikroemülsiyon elde etme kapasitesini etkilemektedir. İncelenen üç formülasyonda (gliseril monostearat, stearik asit ve gliseril trimiristat içeren) bu etki rapor edilmiştir. Bu durum, gliseril tripalmitat/gliseril tristearat yapısında polar fonksiyonel grupların bulunmaması ve bunların uzun (C-16/C-18) zincirleriyle ilişkili olabilir. Bu da yüzey aktif madde arayüzeyindeki hidrofobik bölgeye nüfuz edemeyen büyük moleküler hacimlere yol açabilir. Yağ asidinde kalan karbon atomu sayısı aynı zamanda nanopartikül boyutunu da etkilemektedir. En küçük çap, daha kısa karbon zincirinin (C-14 ve C-18) yüzey aktif maddenin arayüze nüfuz etmesini kolaylaştırmasının bir sonucu olarak gliseril trimiristat bazlı formülasyonda gözlenmiştir.

Katı bir lipit veya lipit karışımının uygun seçimi, nanotaşıyıcıların fizikokimyasal özelliklerinin (boyut, etken madde yükleme kapasitesi) yanı sıra ilaç salımını ve saklama stabilitesini de etkilediği için önemli bir husustur. Formülasyon çalışmaları sırasında dikkate alınması gereken önemli konular arasında ilacın lipit matrisindeki çözünürlüğü, ilaç/lipit uyumluluğu ve lipitlerin kristal davranışı yer alır. Nanopartiküller içindeki yapısal oluşuma ve ilaç konumuna bağlı olarak, Şekil 2'de gösterildiği gibi iki tip KLN tanımlanabilir.

Homojen matris modeli, esas olarak yüksek basınçlı homojenizasyon yöntemiyle üretilen, lipit matris içinde (çözünmüş veya amorf kümeler halinde) tekdüze şekilde yerleşmiş bir ilaçla karakterizedir. Homojen matris parçacıkları, ilacın toplu lipit içinde karıştırılmasından (soğuk teknik uygulandığında) veya sıcak homojenizasyon durumunda soğutulmuş sıvı damlacıklarının kristalleştirilmesinden kaynaklanır. İkincisi, çözücü gerektirmedikinden yüksek oranda lipofilik olan ilaçlar için uygundur [24].

İlaç açısından zengin kabuk modeli; soğutma aşamasındaki faz ayrımı ve migrasyondan kaynaklı ilacın nanopartiküllerin dış kabuğunda lokalize olmasıyla meydana gelir. Hızlı soğutma, merkezdeki lipidin çökmesine neden olurken, kalan sıvı lipitteki ilaç konsantrasyonu artarak dış kabuğu oluşturur. Bu model, hızlı ilaç salımı ile karakterizedir. İlaç açısından zengin çekirdek modeli; erimiş lipitteki yüksek ilaç konsantrasyonu ile karakterizedir. Bu durum, ilacın aşırı doyunluğuna ve lipidin yeniden kristalleşmeden evvel soğutma fazı sırasında çökmesine yol açar. Daha fazla soğutma, lipidin yeniden kristalleşmesine ve ilaç açısından zengin çekirdeği kaplayan bir membranın oluşumuna yol açar [25].

Lipit bileşenlerine ek olarak, bir KLN formülasyonu ayrıca lipitlerin sulu ortam içinde dağılımını kolaylaştıran ve her iki karışmayan faz arasındaki arayüzey gerilimini azaltarak sistemi stabilize eden yüzey aktif maddeleri de barındırır. Genel olarak yüzey aktif maddeler formülasyon bileşimine ağırlık/ağırlık olarak %5'e kadar dahil edilir ve bunların seçimi; hidrofilik-lipofilik denge (HLB değeri),

KLN'lerin uygulanma yolu, güvenlik profili ve diğer yardımcı maddelerle uyumluluk gibi çeşitli değerlendirmelere dayanır. Oftalmik uygulamalara yönelik KLN'lerde en sık tercih edilen yüzey aktif maddeler; polioksietilen sorbitan yağ asidi esterleri (Polisorbatlar/Tweenler), polioksietilen/polioksipropilen blok kopolimerleri (Poloksamerler/Pluronik) ve anyonik-katyonik muadillerine kıyasla üstün güvenlik profillerine sahip olan amfoterik moleküllerdir (soya lesitini) [23]. Silva ve ark. 2019'da yaptıkları bir çalışmada, katyonik yüzey aktif maddeler setiltrimetilamonyum bromür (CTAB) ve dimetildioktadesilamonyum bromür (DDAB) içeren KLN'lerin sitotoksitesini farklı kökenli beş insan hücre hattında değerlendirmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, CTAB içeren KLN'ler, DDAB içerenlere kıyasla yüksek sitotoksitesine sergilemiştir. Bu durum ilk olarak çalışılan konsantrasyonun CTAB'ın kritik misel konsantrasyonuna daha yakın olmasıyla alakalı olup ikinci olarak hücre lizisi ile ilgilidir [26]. Oküler olarak araştırılmış KLN formülasyonları ile ilgili olarak yapılan çalışmaların bazıları derleme kapsamında anlatılmıştır.

Yapılan bir çalışmada Liang ve ark. fungal keratitte kullanılmak üzere Ekonazol yüklü tripalmitin, tween 80, gliserol bazlı KLN'leri mikroemülsiyon yöntemi ile üretmişlerdir. Yapılan *in vitro* karakterizasyon çalışmaları sonucunda KLN'lerin partikül boyutu 19 nm, zeta potansiyeli -2 mV ve etken madde yükleme etkinliği %94 olarak bulunmuştur. Ayrıca formülasyonların *in vitro* salım çalışmasında 96 saate kadar kontrollü salım gösterdiği tespit edilmiştir [27]. Yapılan başka bir çalışmada Nair ve ark. endoftalmi tedavisinde kullanılmak üzere klaritromisin yüklü stearik asit, tween 80 ve transcutol P bazlı KLN'ler yüksek hızlı karıştırma ve ultrasonikasyon yöntemi ile hazırlanmıştır. *In vitro* karakterizasyon çalışması sonucunda, KLN'lerin partikül boyutunun 157 nm, zeta potansiyelinin -17 mV ve etken madde yükleme etkinliğinin %81 olduğu tespit edilmiştir. *In vitro* salım çalışmaları sonucunda formülasyonların 8 saat boyunca geciktirilmiş salım yaptığı tespit edilmiş ve etken madde çözeltisine kıyasla kornea geçişinin daha iyi olduğu belirlenmiştir [28]. Yapılan bir başka çalışmada Bonaccorso ve ark. sorafenib yüklü softisan 100 (Hidrojenlenmiş Coco-Gliseritler), supocire NB (C10-C18 Trigliseritler), tween 80, tegin O, DOTAP, DDAB bazlı KLN'leri ters faz ısıtma yöntemi ile hazırlamışlardır. Yapılan *in vitro* karakterizasyon çalışmaları sonucunda KLN'lerin partikül boyutu 127 nm, zeta potansiyeli 20 mV ve etken madde yükleme etkinliği %75 olarak hesaplanmıştır. *In vitro* salım sonuçları incelendiğinde 72 saatte etken maddenin %25'inin salındığı tespit edilmiştir, ayrıca fiziksel stabilite çalışmaları sonucunda formülasyonların stabil olduğu tespit edilmiştir. Hücre kültüründe yapılan sitotoksitesite çalışmalarında ise formülasyonların biyoyumlu olduğu tespit edilmiştir [29].

Eid ve ark. yürüttükleri bir çalışmada, PEGilasyon ve kitosan kaplamanın ofloksasin yüklü KLN'lerin oküler biyoyararlanımı üzerindeki etkisini araştırmıştır. Formülasyon bileşimine kitosan yerine PEG stearat ilave edilince mukoadezyon üzerinde orta düzeyde bir etki ve daha yüksek transkorneal geçirgenlik elde edilmiştir. Geliştirilen PEGlenmiş kitosan kaplı KLN'ler, tavşanların gözlerindeki ilaç konsantrasyonunu saf ilaca kıyasla iki ila üç kat artırarak ofloksasinin oküler biyoyararlanımını yükseltmiştir [30]. Dang ve ark. da bir çalışmalarında PEGilasyon yaklaşımından faydalanıp PEGlenmiş KLN yüklü kontakt lens tasarlamıştır. Bulgulara göre, artmış bir latanoprost yükleme kapasitesi, PEGlenmemiş KLN'lere kıyasla daha küçük partikül boyutu ve 96 saate kadar sürekli ilaç salımı sağlanmıştır [31]. Yapılan başka bir çalışmada Wang ve ark. glokom tedavisinde kullanılmak üzere metazolamid yüklü fosfolipidler (Lipoid S100), gliseril monostearat, tween 80, PEG400 bazlı KLN'leri emülsiyon solvan uçurma yöntemiyle hazırlamış ve kitosan ile kaplama yapmışlardır. Yapılan *in vitro* salım çalışmasında formülasyonların uzatılmış salım yaptıkları tespit edilmiştir. Ayrıca yapılan *in vivo* çalışmalarda metazolamid yüklü KLN'lerin göz içi basıncını düşürdüğü tespit edilmiştir [32].

Nanotaşıyıcılara ve bir aracı sisteme (yarı katı formülasyonlar, *in situ*/ jeller, kontakt lens) dayalı hibrit ilaç taşıyıcı platformların geliştirilmesi, her iki sistemin olumlu özelliklerinden faydalandığı için oküler taşıma amaçları için üstünlük sağlar. Sun ve Hu yaptıkları çalışmada, uygun jelleşme ve reolojik özelliklere (jelleşme sıcaklığı 32°C, psödoplastik davranış) sahip, serbest ilaca kıyasla geliştirilmiş farmakodinamik etkileri olan ve sürekli ilaç salımı sergileyen, ısıya duyarlı olarak yerinde jelleşen takrolimus yüklü KLN'ler geliştirmiştir [33]. Yapılan başka bir çalışmada Ghada ve ark. alerjik konjonktivite kullanılmak üzere mizolastin yüklü KLN formülasyonlarını sıcak homojenizasyon/ultrasonikasyon yöntemiyle hazırlamışlar ve üretimi takiben mizolastin yüklü KLN'leri sodyum aljinat bazlı hidrojelilerin içerisine yüklemişlerdir. KLN formülasyonları üzerinde yapılan *in*

vitro karakterizasyon çalışmaları sonucunda partikül büyüklüklerinin 202 nm, zeta potansiyellerinin -22 mV ve etken madde yükleme etkinliklerinin %86 olduğu tespit edilmiştir. Yapılan *in vitro* salım çalışmalarında ise 48 saat süre ile mizolastin salımı gerçekleştiği tespit edilmiştir. Ayrıca *in vivo* çalışmalarda tavşan gözlerinde alerjik durumların tetiklenmesini takiben mizolastin KLN yüklü hidrojel uygulandı ve alerjik reaksiyonu ortadan kaldırdığı tespit edilmiştir, bununla birlikte yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda formülasyonların oküler yüzeyde TNF- α seviyesini ciddi anlamda azalttığı tespit edilmiştir [34].

Nanoyapılı Lipit Taşıyıcılar

NLT, mükemmel şekilde düzenlenmiş kristal yapıları nedeniyle düşük etken madde enkapsülasyon etkinlikleri ve depolama sırasında etken madde salım eğilimi gibi KLN'lerle ilişkili sınırlamaların üstesinden gelmek için geliştirilmiştir [20]. NLT formülasyonlarına sıvı lipit(ler)in eklenmesi ile birlikte daha düzensiz bir kristal yapı oluşur, bu sayede hem etken madde yüklenmesi için ekstra alan sağlanmakta hem de lipit matrisinin kristallik derecesi azaldığından ilacın saklama sırasında salım sergilemesi önlenmektedir. Sıvı lipit(ler), NLT formülasyonlarına toplam lipit miktarının en fazla %30'una kadar dahil edilmektedir. Bu kapsamda araştırmacılar formülasyonlara sıklıkla hint/zeytin/argan yağı, oleik asit, miglyol® 812 (orta zincirli trigliseritler), propilen glikol dikaprilokapat-Labrafac™ PG (Gattefosse, Saint-Priest, Fransa), Labrasol® (Gattefosse, Saint-Priest, Fransa) veya kaprilokaproil makrogol-8 gliseritleri sıvı lipit olarak eklemektedir [35].

Katı lipitlerin seçimi NLT'lerin partikül boyutunu etkilemektedir. Apostolou ve ark. göre [36], precirol ATO 5 (Gattefosse, Saint-Priest, Fransa), compritol 888 ATO (Gattefosse, Saint-Priest, Fransa) veya dynasan 118 (IOI Oleo GmbH, Hamburg, Almanya) gibi katı lipitler içeren NLT'lerin gliseril monostearat bazlı nanotaşıyıcılarla karşılaştırıldığında daha büyük parçacık boyutları sergilemektedir. Bu durum, lipitlerin daha yüksek moleküler ağırlığının, daha karmaşık bir yapının oluşmasına yol açması ve moleküller arasında toplanma eğilimi göstermesi ve bunun da nanopartikül çapının artmasıyla sonuçlanması ile açıklanabileceği düşünülmektedir. Ayrıca sıvı lipitlerin seçimi de partikül boyutunu etkilemektedir, yapılan çalışmalarda Mygliol® 812 içeren NLT'lerin (IOI Oleo GmbH, Hamburg, Almanya), oleik asit veya Capryol 90 içerenlerle (Gattefosse, Saint-Priest, Fransa) karşılaştırıldığında genellikle daha büyük partikül boyutuna sahip olduğu tespit edilmiştir [37].

NLT'ler hazırlama yöntemlerine, lipit matris yapısına ve ilacın konumuna bağlı olarak üç modele ayrılabilir. Kusurlu tip (imperfect type), yapısal olarak farklı lipitlerin harmanlanmasıyla elde edilmektedir. Bu sayede düzensiz lipit matrisinin oluşmasına neden olmaktadır. Seçilen lipitler, genellikle daha fazla miktarda katı lipit ile karıştırılmış küçük bir sıvı yağ fraksiyonu, yağ asidi kökeni, karbon zinciri uzunluğu veya doygunluk derecesi bakımından farklılık gösterebilmektedir. Bu tip NLT, lipit matrisindeki kusurlarla orantılı olarak ilişkili olan yüksek etken madde yükleme kapasitesi ile karakterize edilmektedir [38]. Amorf tip NLT'ler, formülasyona hidroksioktakozenil hidroksistearat ve izopropil miristat gibi spesifik lipitlerin eklenmesiyle oluşturulmaktadır. Bu lipitler, kristal olmayan (amorf) bir matrisin oluşumuna katkıda bulunur ve bu sayede katı lipit kristalizasyonunun bir sonucu olarak etken madde salımını sınırlar. Çoklu tip NLT'ler, genellikle sıcak homojenleştirme tekniğiyle elde edilen, katı bir lipit matrisi içindeki katı içinde yağ, su içinde yağ gibi çok sayıda bölümden oluşan, nanotaşıyıcılarıdır. Çoklu tip NLT'ler, lipofilik ilaçların katı lipitlerdeki kıyasla sıvı lipitlerdeki üstün çözünürlüğünden dolayı yüksek etken madde yükleme kapasiteleriyle karakterize edilmektedir. Ayrıca katı matris, ilaç salımını sınırlayan ve salım sürecini kontrol eden bir bariyer fonksiyonu sergilemektedir. Bununla birlikte formülasyondaki sıvı lipit miktarının daha fazla olması, faz ayrılmasına ve soğutma fazı üzerine nano boyutlu damlacıkların oluşmasına yol açabilmektedir [39]. Oküler olarak araştırılmış NLT formülasyonları ile ilgili olarak yapılan çalışmaların bazıları derleme kapsamında anlatılmıştır.

Yapılan bir çalışmada Varela ve ark. keratokonus tedavisinde kullanılmak üzere; gliserol monostearat 40-55, soya lesitini, Compritol 888 ATO, kolesterol, kapryol 90, miglyol 812 N, kolliphor P 407, kolliphor P 188, α -Tokoferol-PEG kullanarak laktoferrin yüklü NLT formülasyonu geliştirmiştir. Üretimi takiben yapılan ölçümlerde partikül büyüklüğünün 119 nm olduğu, zeta potansiyelinin 17 mV, enkapsülasyon etkinliğinin %75 olduğu tespit edilmiştir. Yapılan stabilite çalışmalarında NLT'lerin 3 ay süre ile stabil olduğu belirlenmiştir. Ayrıca *in vivo* çalışmalarda NLT'lerin oküler tolere

edilebilirliğinin yüksek olduğu tespit edilmiştir [40]. Yapılan başka bir çalışmada Kumari ve ark. [41], kuru göz tedavisinde kullanılmak üzere deksametazon yüklü Labrafac™ Lipophile WL 1349 (Gattefosse, Saint-Priest, Fransa), kolesterol, tween 80 içeren NLT üretmişlerdir. HCEC hücre hattında ve domuz korneasında yapılan *ex vivo* geçiş çalışmalarında formülasyonların serbest deksametazona kıyasla daha etkin bir geçiş sağladığı tespit edilmiştir. Aynı zamanda yapılan *in vivo* etkinlik çalışmalarında deksametazon içeren NLT formülasyonlarının kuru göze bağlı olarak artan sitokinlerin (IL-6, TNF- α) seviyesini serbest ilaca kıyasla ciddi anlamda azalttığı belirlenmiştir. Diğer bir çalışmada Öner ve ark. loteprednol etabonat yüklü precirol® ATO 5 ve oleik asit bazlı KLN, NLT ve mikroemülsiyonları QbD ile üretmişlerdir. Yapılan salım çalışmalarında kontrollü salım yapan formülasyonların salımlarında difüzyon ve erozyonun etkili olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, ELISA test sonuçları, formülasyonların IL-1 ve IL-6 düzeylerini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir [42]. Zingale ve ark., diyabetik retinopatide kullanılmak üzere diosmin yüklü kompritol 888 ATO, miglyol 812, lutrol F68 içeren NLT'ler yüksek hızlı homejenizasyon yöntemiyle üretilmiştir. Formülasyonların yaklaşık 60 gün süre ile stabil kaldığı tespit edilmiştir. ARPE 19 hücre hattında yapılan çalışmada formülasyonların biyoyumlu olduğu belirlenmiştir. Ayrıca NLT'ler retinal inflamasyon modeli üzerinde *in vitro* olarak değerlendirilmiş ve formülasyonların çeşitli konsantrasyonlarda sitoprotektif etkisi olduğu tespit edilmiştir [43]. Başka bir çalışmada Chen ve ark., brinzolamid ve latanoprost yüklü captex 200P (propylene glycol dicaprata), soya lesitin, capmul®, MCM C10 (glyceryl monocaprata), tween 80, Transkutol P, stearilamin ve captex 200P bazlı NLT formülasyonlarını sıcak mikroemülsiyon yöntemiyle hazırlamışlardır. Yapılan kornea geçiş çalışmasında 24 saatin sonunda brinzolamid ve latanoprostun sırasıyla %82 ve %84 oranında geçtiği tespit edilmiştir. Ayrıca yapılan *in vivo* çalışma sonucunda formülasyonların lazer ile indüklenmiş glokomda göz içi basıncını etkili bir şekilde düşürdüğü bildirilmiştir [44]. Li ve ark., korneal neovaskülarizasyonda kullanmak amacıyla, dasatinip yüklü gliserin monostearat, miglyol 812 N, solutol HS 15, gelucire 44/14, soya lesitin bazlı NLT formülasyonlarını üretmişlerdir. *In vitro* karakterizasyon çalışmaları sonucunda partikül boyutlarının 78 nm olduğu, zeta potansiyelinin -29 mV olduğu ve enkapsülasyon etkinliğinin %97 olduğu tespit edilmiştir. Çözünürlük çalışmalarında NLT içine yükleme ile birlikte dasatinibin çözünürlüğünün 1200 kat arttığı gösterilmiştir. Ayrıca *in vivo* çalışmalar sonucunda farelerde geliştirilen korneal neovaskülarizasyonu ortadan kaldırdığı bildirilmiştir [45].

KLN'lere benzer şekilde NLT'lerin yüzeyi, mukoadhezifliği, sürekli ilaç salımını ve penetrasyon artırmak için katyonik maddeler (örn. kitosan) kullanılarak modifiye edilebilmektedir. Kitosan (trimetil kitosan) türevleri ve kitin (kitosan oligosakkarit) nötr pH'da (gözyaşı sıvısı dahil) yüksek çözünürlük sergiledikleri için nanopartikül yüzey kaplama amacıyla kullanılmaktadır. Modifiye kitosan, doğal kitosanla karşılaştırıldığında üstün güvenlik profilleri sunarken aynı zamanda kitosana ait tüm üstün özelliklerini de (biyolojik olarak parçalanabilirlik, muko yapışması, penetrasyonu artırıcı özellikler vb.) korumaktadır [46].

Mukoadezif NLT örneklerinde, oküler yüzeydeki siyalik asit kalıntılarını spesifik olarak hedefleyerek korneada kalma süresini artırmak için kondroitin sülfata bağlı (3-aminom etilfenil) boronik asit ile işlevselleştirme yapılan çalışmalar bulunmaktadır. Bu sayede, özellikle kuru göz hastalığına ilişkin tedavi etkinliği artırılmıştır [47]. Abdelhakeem ve ark., merkezi seröz korioretinopatinin tedavisi için yüzeyi modifiye edilmiş eplerenon yüklü NLT'leri geliştirmişlerdir. Çalışma kapsamında üç farklı kaplama polimerinin (hiyalüronik asit, kitosan oligosakkarit laktat ve hidrojenlenmiş kollajen) nanotaşıyıcıların özellikleri üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Formülasyonlar içerisinde en yüksek eplerenon yükleme etkinliğine sahip formülasyonlar hiyalüronik asit kaplı NLT'ler olarak rapor edilmiştir. Sahip olduğu yüksek viskozite, diğer NLT modellerine kıyasla hiyalüronik asitle modifiye edilmiş NLT'lerin uzun süreli ilaç salımına sebep olmuştur. Draize testinde seçilen optimal formülasyonların (hiyalüronik asit/kitosan oligosakkarit laktat kaplı) oküler tolere edilebilirliğinin yüksek olduğu gösterilmiştir [48].

NLT'ler aynı zamanda hibrit ilaç taşıyıcı sistemlerin bir bileşeni olarak denenmekte olup son zamanlarda *in situ* jeller ile beraber kullanıldığı çalışmalar bulunmaktadır. Abdolmonem ve ark., COVID 19'la ilişkili oküler semptomları önlemek amacıyla loratadin yüklü kompritol 888 ATO®, labrasol® ve span® 60 bazlı NLT'leri sıcakta eriyen emülsifikasyon yöntemiyle üretmişlerdir. Daha sonraki aşamada formülasyona jel oluşturmak amacıyla hidroksipropil metilselüloz (HPMC)

eklenmiştir. *In vitro* karakterizasyon çalışmaları incelendiğinde, partikül boyutunun 156 nm, zeta potansiyelinin -40 mV ve etken madde yükleme etkinliğinin %94 olduğu tespit edilmiştir. Tavşanlar üzerinde yapılan draize testi sonuçlarında formülasyonların oküler tolere edilebilir olduğu tespit edilmiştir [49]. Yu ve ark., yapmış oldukları iki farklı çalışmada pH ve ısıya duyarlı *in situ* jellere baicalin NLT'leri ve quercetin NLT'lerini yüklemişlerdir. Bu iki hibrit sistemin, uzun süreli ilaç salımı ve uzatılmış kornea temas süresi sağladığı tespit edilmiştir, ayrıca göz damlalarına kıyasla daha iyi transkorneal penetrasyon gösterdiği bildirilmiştir [50].

KLN ve NLT'lerin Sterilizasyonu

Formülasyonların benzerlikleri nedeniyle KLN ve NLT'ler, yüksek basınçlı homojenizasyon (sıcak/soğuk seçeneği), yüksek hızlı homojenizasyon ve/veya ultrasonikasyon, solvent emülsifikasyonu/buharlaştırma, mikroemülsiyon, faz ters çevirme tekniği ve solvent enjeksiyon yöntemi gibi benzer yöntemlerle hazırlanabilmektedir. Bununla birlikte, oküler uygulamalar için büyük önem taşıyan durum, üretim sonrası adımlardan biri olan formülasyonların sterilizasyonudur. Oküler uygulamaya yönelik hazırlanan KLN ve NLT'lerin sterilizasyonu için sıcaklık ile sterilizasyonu (otoklavlama), filtrasyon ve gama ışınlanması gibi farklı teknikler kullanılmaktadır. Spesifik yöntemin seçimi için, kullanılan ilacın ısı stabilitesi, formülasyon bileşenleri (lipitlerin erime noktası, yüzey aktif maddelerin seçimi), nanopartikül boyutu ve steril filtrasyon durumunda çözeltinin viskozitesi gibi çeşitli hususlar dikkate alınmalıdır. Otoklavlama, oküler lipit nanopartiküllerinin sterilizasyonu için en sık kullanılan tekniktir, bununla birlikte nanotaşıyıcıların fizikokimyasal özellikleri üzerindeki etkisi konusunda tartışmalı mevcuttur. Bazı raporlara göre, geliştirilen lipit nanotaşıyıcıların sterilizasyon öncesi ve sonrası partikül boyutunda veya enkapsülasyon etkinliğinde önemli bir değişiklik yokken bazı raporlara göre partikül boyutunda artışları olabileceği belirtilmektedir [51]. Otoklav ile görülebilecek bir diğer problemde katı lipitlerin 121°C'de erimesine ve bir Y/S emülsiyonunun oluşumuna yol açmasıdır [51]. Gama ışınması da NLT ve KLN'lerin sterilizasyonu için kullanılmaktadır. Youshia ve ark., otoklavlama ve gama ışınlanması yoluyla sterilizasyonun metazolamid yüklü katyonik NLT'lerin fizikokimyasal parametreleri üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Sonuçlara göre, ısıyla sterilizasyona tabi tutulan NLT'lerin önemli ölçüde daha düşük enkapsülasyon etkinliği ve zeta potansiyeli değerlerine sahip olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte, partikül boyutunda ve partikül büyüklüğü dağılımında bir artış gözlemlenmiştir. Aksine, sterilizasyon için gama radyasyonu uygulandığında partikül boyutunda, partikül büyüklüğü dağılımında ve metazolamidin enkapsülasyon etkinliğinde önemli bir değişikliğin olmadığı tespit edilmiştir [52]. Ancak bu yöntemin ana sınırlamalarından biri serbest radikallerin oluşmasıdır, bu nedenle bileşenlerin kimyasal stabilitesini değerlendirmek için sonraki çalışmaların yapılması gerekmektedir. Ek olarak radyasyonun olumsuz etkilerini azaltmak için uygulanan dozun ayarlanması, numunelerin liyofilizasyonu ve uygun (γ radyasyona dayanıklı) yardımcı maddelerin kullanılması gibi farklı stratejilerin uygulanması gerekmektedir. Filtrasyon ile süzme de NLT ve KLN'lerin sterilizasyonunda kullanılan başka bir yöntemdir. Yapılan bir çalışmada, farklı tipte membranların (polipropilen, polietilen sülfon, poliviniliden florür; gözenek boyutu 0.22 μ m) sorafenib yüklü KLN'lerin filtrasyon fizibilitesi üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Elde edilen sonuçlar, polipropilen ve polietilen sülfon filtrelerin, KLN'lerin geçişini sağlayan poliviniliden florür membrandan farklı olarak, nanopartikülleri membran içerisinde tutarak filtrasyon sürecini kısıtladığını göstermiştir [29].

Tasarımla Kalite (QbD)

Son yıllardaki güçlü araştırma çabalarına rağmen, nanopartiküler sistemleri içeren ürünlerin pazardaki yerinin göreceli olarak düşük bulunmasının nedeni, bu ürünlerin kalite ve güvenliğinin üretim aşamasında yeterince kontrol edilememesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Nanoterapötiklerin üretimi sırasında, üretim sürecindeki küçük değişiklikler, nanopartikül popülasyonu için gereken kalite özelliklerinden önemli ölçüde sapmalara neden olabilmektedir. Buna ek olarak, yeterli düzenleyici ve güvenlik yönergelerinin bulunmaması, üreticilerin bu alandaki çalışmalarını kısıtlamaktadır [53].

Tasarımla kalite (QbD), esnek olmayan üretim adımları ve bulk ile hem ara hem de nihai ürünler üzerinde kapsamlı testler yoluyla nihai ürün yeterliliğini sağlamaktadır. Klasik formülasyon ve kalite kontrol yöntemleriyle hazırlanan ürünlerde, pazar onayından sonra yapılacak herhangi bir değişiklik,

kapsamlı düzenleyici ilaveler gerektirir. Bu da prosesin kolay gelişimini ve uyarlanabilirliğini engellemektedir. Bu nedenle, kronik oküler hastalıkların prevalansında beklenen artışla birlikte, nanoteknolojiye dayalı değerli adayların pazara erişimini kolaylaştırmak için yeni yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır. Son yıllarda Avrupa İlaç Ajansı (EMA) ve ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) gibi düzenleyici kurumlar, klasik kalite güvence yöntemlerinde bir değişiklik hareketi başlatmışlardır ve tasarımı kalite, QbD, olarak adlandırılan bir yonteme doğru ilerlemişlerdir. Bu terim, Uluslararası Uyumlaştırma Konferansı kılavuzlarında önceden tanımlanmış hedeflerle başlayan, bilime ve kalite risk yönetimine dayanan, ürün ve süreç anlayışını ve süreç kontrolünü vurgulayan sistematik bir gelişim yaklaşımı olarak tanımlanmıştır.

Geleneksel sistemlerin aksine QbD, üretim değişkenleri ile kritik, hasta odaklı kaliteli ürün özellikleri arasındaki ilişkilerin ortaya çıkarılmasına olanak tanımaktadır. Üretim tutarlı ve sağlam kalır ancak aynı zamanda değişikliklere karşı da esnek hale gelir. Aslında, süreç kontrolü ve olası değişkenlik kaynaklarının kapsamlı tanımlanması gerçek kalite güvencesi olduğundan, son ürün testi neredeyse ikincil hale gelmektedir. Sonuç olarak, sürekli test gerekmebileceğinden toplu sürüm daha hızlı olabilmektedir. QbD'yi takip eden ürün araştırması ve geliştirme, hedef ürünün (kalite hedef ürün profili (QTPP) olarak da tanımlanır) ve kritik kalite özelliklerinin (CQA'lar) net bir tanımıyla başlar. Bu nedenle hastayla ilgili özelliklerin tanımlanması ve bunların formülasyon niteliklerine dönüştürülmesi son derece önemlidir. QbD perspektifinin ilk araştırma aşamalarında da erken benimsenmesi, hasta odaklı başarılı bir ürüne yönelik ilk adımları atılmasını sağlamaktadır. Bulk materyalin kritik malzeme özelliklerinin (CMA'lar) ve kritik süreç parametrelerinin (CPP'ler) tanımlanması, uygun ayarlama yoluyla istenen ürüne yol açabilecek üretim sürecinin temel parametrelerinin kontrol edilmesine olanak tanımaktadır. Tüm olası değişkenlik kaynakları kontrol altında olmalıdır. Sürecin başındaki ve sonundaki risk değerlendirme (RA) faaliyeti, olası tehlikelerin ve bunlarla ilişkili risklerin sistematik olarak tanımlanmasına olanak sağlamaktadır [54].

QbD yaklaşımları araştırmanın etkinliğini artırarak hem üreticilere hem de düzenleyici kurumlara fayda sağlamaktadır. QbD'nin, araştırma süresinin ve maliyetinin azalmasına ve karmaşık nanopartiküllü sistemlerin pazar onayını kolaylaştırabilecek üretim sürecinin daha geniş ve daha sağlam bir şekilde anlaşılmasına olanak sağlayacağı düşünülmektedir. Sonuç olarak, QbD yaklaşımlarının erken adaptasyonu, yıllarca süren araştırmaların yenilikçi pazarlanan nanoterapötiklere etkili bir şekilde çevrilmesine yol açabilir [55].

Rathod ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada, Plackett-Burman deneysel tasarımı yardımı ile ibuprofen yüklü NLT'ler üretmişlerdir. Yedi üretim parametresinin (yüzey aktif madde türü ve konsantrasyonu, lipit konsantrasyonu, homojenizasyon hızı ve süresi gibi), üç yanıt (partikül ortalama boyutu, PDI ve zeta potansiyeli) üzerindeki etkileri değerlendirmek amacıyla 12 farklı formülasyon üretmişlerdir. Kullanılan deney tasarımı modeli sayesinde sadece 12 formülasyon ile yedi faktörün bu üç değişkenin üzerindeki etkisi tespit edilmiş bu sayede 2 ila 8°C arasında saklandığında 1 ay boyunca stabil ve 12 saat boyunca sürekli salım yapabilen NLT'ler elde edilmiştir [56]. Gonzalez ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada, flurbiprofen yüklü NLT'leri, toplam lipit, sıvı lipit konsantrasyonu, yüzey aktif madde ve flurbiprofen konsantrasyonu, partikül boyutu, polidispersite indeksi ve enkapsülasyon etkinliği gibi değişkenlerden üzerinde deneysel tasarım yolu ile üretmişlerdir. Sonuçlar, artan yağ (ağırlıkça %) miktarının ardından daha küçük boyutta partiküller elde edilebildiğini göstermiştir fakat üretimde tekrarlanabilirlik sorunları nedeniyle sıvı-katı lipit oranının ağırlıkça %30'u aşmaması gerektiğini göstermiştir. Optimum NLT formülasyonunun, dar bir boyut dağılımı (0.156) ve yüksek enkapsülasyon etkinliği (~%90) ile oftalmik uygulama için uygun bir ortalama boyut (228.3 nm) gösterdiği tespit edilmiştir. *In vitro* salım çalışmaları sonunda, NLT'lerin kontrollü flurbiprofen salım yaptığı ve oküler dokularda toksisite göstermediği tespit edilmiştir [57]. Kiss ve ark. yapmış oldukları başka bir çalışmada, deksametazon yüklü NLT'leri yüzey aktif madde, partikül boyutu, polidispersite indeksi ve enkapsülasyon etkinliği gibi değişkenler üzerinde deneysel tasarım yolu ile üretmişlerdir. Optimum NLT formülasyonunun, dar bir boyut dağılımı (0.34) ve yüksek enkapsülasyon etkinliği (~%86) ile oftalmik uygulama için uygun bir ortalama boyut (200.73 nm) gösterdiği tespit edilmiştir [58]. Aytekin ve ark., optimum NLT formülasyonunun tespit edilmesi amacıyla her bir grup formülasyon için faktöriyel tasarım gerçekleştirmişlerdir. Formülasyonda kullanılan lipit yüzdesi ve sürfaktan miktarı bağımsız değişkenler olarak kullanılmış, partikül büyüklüğü, partikül dağılım indeksi (PDI) ve zeta

potansiyel değerleri de optimizasyon parametreleri olarak değerlendirilmiştir. Buna göre partikül boyutu ve PDI değeri minimumda tutulmak istenmiş olup, zeta değeri pozitif yüklü nanopartikül grubu için olabildiğince yüksek tutulmaya çalışılmıştır. Bu sonuçlara göre lipid yüzdesinin partikül büyüklüğü ile doğrudan ilişkili olduğu bulunmuş ve partikül büyüklüğünü düşük tutmak amacıyla tüm formülasyonlar için en düşük değer olan %10 değeri ile devam edilmiştir. Sürfaktan miktarındaki artış da partikül büyüklüğünü azaltılmış olsa da *in vitro* alışmalarda partikül büyüklüğünün küçülmesine bağlı olarak bir üstünlük sağlanamamıştır. Bu sebeple yüzey aktif ajan kullanımına bağlı olarak olası toksisite riskini en aza indirmek amacıyla düşük sürfaktan konsantrasyonu olan %2 ile devam edilme kararı alınmıştır. Bu sayede deney tasarımı kullanılarak optimum formülasyon *in vitro* alışmalarla belirlenmiş *in vivo* alışmalarda hayvan grubu azaltılarak çalışmada daha az sayıda tavşan ve rat kullanılması sağlanmıştır [20].

SONUÇ VE TARTIşMA

KLN'ler ve NLT'ler, bu derlemede özetlenen bulgularla da doğrulandığı gibi, etkili oküler ilaç taşıyıcı sistemler olarak önemli bir potansiyele sahiptir. Formülasyonlar hazırlanırken kullanılan lipit bileşenlerin biyoyumlu, biyobozunur olmaları ile birlikte kontrollü ve uzatılmış salım sağlama ve kornea geçişini artırma gibi özellikleri sayesinde etkin ve biyoyararlanımı artırılmış formülasyonların elde edilmesine olanak sağlamaktadır. Oküler toksisite, oftalmik formülasyonların geliştirilmesi sırasında dikkate alınması gereken bir diğer kritik konudur. İncelenen makalelerden elde edilen bulgulara göre, KLN ve NLT'lerin herhangi bir düzeyde toksisite göstermediği belirlenmiştir (*in vitro* veya *in vivo* alışmalara dayanarak). Bununla birlikte hem KLN'lerin hem de NLT'lerin yüzeyi, farmakokinetik özelliklerini iyileştirmek, muko yapışkan özellikler kazandırmak, korneada kalma süresini uzatmak ve terapötik etkinliklerini artırmak için değiştirilebilmektedir. Ayrıca, NLT ve KLN'ler başka formülasyonlar ile kombine kullanıma da olanak sağlamaktadır. Bu kombinasyonlarda oküler yüzey hastalıklarının tedavisinde umut vadeci olmuştur. Ancak yürütülen çalışmalardan elde edilen tüm umut verici sonuçlara rağmen, araştırmadaki ilerleme henüz klinik uygulamaya aktarılmamıştır. Bu konuyla ilgili problemlerin birincisi saklama sırasında yeterli kolloidal stabilitenin sağlanamaması, bir diğeri de tekrarlanabilir lipit nanopartikül serilerinin üretilmesinin zorluğudur. Bu bağlamda, n formülasyon aşamasında QbD yaklaşımının değerlendirilmesi uygulanabilir bir strateji olabilir. QbD ile birlikte üretim sırasında oluşacak problemlerin tespiti ile öngörülebilir kalite özelliklerine sahip nihai ürün eldesi ve bu nihai ürünün ticarileşmesi sağlanabilir.

YAZAR KATKILARI

Kavram: H.K.P., E.A., N.F.K., N.K., Y.Y.; Tasarım: H.K.P., E.A., N.F.K., N.K., Y.Y.; Denetim: H.K.P., E.A., N.F.K., N.K., Y.Y.; Kaynaklar: H.K.P., E.A., N.F.K., N.K., Y.Y.; Malzemeler: H.K.P.; Veri Toplama ve/veya İşleme: H.K.P.; Analiz ve/veya Yorumlama: H.K.P., E.A., N.F.K., N.K., Y.Y.; Literatür Taraması: H.K.P., E.A., N.F.K., N.K., Y.Y.; Makalenin Yazılması: H.K.P.; Kritik İnceleme: H.K.P., E.A., N.F.K., N.K., Y.Y.; Diğer: -

ÇIKAR ATIşMASI BEYANI

Yazarlar bu makale için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar atışması olmadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Bourne, R., Steinmetz, J.D., Flaxman, S., Briant, P.S., Taylor, H.R., Resnikoff, S., Casson, R.J., Abdoli, A., Abu-Gharbieh, E., Afshin, A., Ahmadi, H., Akalu, Y., Alamneh, A.A., Alemayehu, W., Alfaar, A.S., Alipour, V., Anbesu, E.W., Androudi, S., Arabloo, J., Arditi, A., Asaad, M., Bagli, E., Baig, A.A., Brnighausen, T.W., Battaglia Parodi, M., Bhagavathula, A.S., Bhardwaj, N., Bhardwaj, P., Bhattacharyya, K., Bijani, A., Bikbov, M., Bottone, M., Braithwaite, T., Bron, A.M., Butt, Z.A., Cheng, C.Y., Chu, D.T., Cicinelli, M.V., Coelho, J.M., Dagnew, B., Dai, X., Dana, R., Dandona, L., Dandona, R., Del Monte, M.A., Deva, J.P., Diaz, D., Djalalinia, S., Dreer, L.E., Ehrlich, J.R., Ellwein, L.B., Emamian, M.H., Fernandes,

- A.G., Fischer, F., Friedman, D.S., Furtado, J.M., Gaidhane, A.M., Gaidhane, S., Gazzard, G., Gebremichael, B., George, R., Ghashghaee, A., Golechha, M., Hamidi, S., Hammond, B.R., Hartnett, M. E.R., Hartono, R.K., Hay, S.I., Heidari, G., Ho, H.C., Hoang, C.L., Househ, M., Ibitoye, S.E., Ilic, I.M., Ilic, M.D., Ingram, A.D., Irvani, S.S.N., Jha, R.P., Kahloun, R., Kandel, H., Kasa, A.S., Kempen, J.H., Keramati, M., Khairallah, M., Khan, E.A., Khanna, R.C., Khatib, M.N., Kim, J.E., Kim, Y.J., Kisa, S., Kisa, A., Koyanagi, A., Kurmi, O.P., Lansingh, V.C., Leasher, J.L., Leveziel, N., Limburg, H., Majdan, M., Manafi, N., Mansouri, K., McAlinden, C., Mohammadi, S.F., Mohammadian-Hafshejani, A., Mohammadpourhodki, R., Mokdad, A.H., Moosavi, D., Morse, A.R., Naderi, M., Naidoo, K.S., Nangia, V., Nguyen, C.T., Nguyen, H.L.T., Ogundimu, K., Olagunju, A.T., Ostroff, S.M., Panda-Jonas, S., Pesudovs, K., Peto, T., Quazi Syed, Z., Rahman, M.H.U., Ramulu, P.Y., Rawaf, S., Rawaf, D.L., Reinig, N., Robin, A.L., Rossetti, L., Safi, S., Sahebkar, A., Samy, A.M., Saxena, D., Serle, J.B., Shaikh, M.A., Shen, T.T., Shibuya, K., Shin, J. II, Silva, J.C., Silvester, A., Singh, J.A., Singhal, D., Sitorus, R.S., Skiadaresi, E., Skirbekk, V., Soheili, A., Sousa, R.A.R.C., Spurlock, E.E., Stambolian, D., Taddele, B.W., Tadesse, E.G., Tahhan, N., Tareque, M.I., Topouzis, F., Tran, B.X., Travillian, R.S., Tsilimbaris, M.K., Varma, R., Virgili, G., Wang, Y.X., Wang, N., West, S.K., Wong, T.Y., Zaidi, Z., Zewdie, K.A., Jonas, J.B., Vos, T. (2021). Trends in prevalence of blindness and distance and near vision impairment over 30 years: An analysis for the global burden of disease study. *The Lancet Global Health*, 9(2), e130-e143. [\[CrossRef\]](#)
2. Polat, H.K., Kurt, N., Aytakin, E., Bozdağ Pehlivan, S., Çalış, S. (2022). Novel drug delivery systems to improve the treatment of keratitis. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 38(6), 376-395. [\[CrossRef\]](#)
 3. Taghe, S., Mirzaeei, S. (2019). Preparation and characterization of novel, mucoadhesive ofloxacin nanoparticles for ocular drug delivery. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 55, e17105. [\[CrossRef\]](#)
 4. Polat, H.K., Bozdağ Pehlivan, S., Özkul, C., Çalamak, S., Öztürk, N., Aytakin, E., Fırat, A., Ulubayram, K., Kocabeyoğlu, S., İrkeç, M., Çalış, S. (2020). Development of besifloxacin HCl loaded nanofibrous ocular inserts for the treatment of bacterial keratitis: *In vitro*, *ex vivo* and *in vivo* evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*, 585, 119552. [\[CrossRef\]](#)
 5. Weng, Y., Liu, J., Jin, S., Guo, W., Liang, X., Hu, Z. (2017). Nanotechnology-based strategies for treatment of ocular disease. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 7(3), 281-291. [\[CrossRef\]](#)
 6. Bachu, R., Chowdhury, P., Al-Saedi, Z., Karla, P., Boddu, S. (2018). Ocular drug delivery barriers-role of nanocarriers in the treatment of anterior segment ocular diseases. *Pharmaceutics*, 10(1), 28. [\[CrossRef\]](#)
 7. Yu, L.X., Amidon, G., Khan, M.A., Hoag, S.W., Polli, J., Raju, G.K., Woodcock, J. (2014). Understanding pharmaceutical quality by design. *The AAPS Journal*, 16(4), 771-783. [\[CrossRef\]](#)
 8. Politis, N., Colombo, S., Colombo, P.G.M., Rekkas, D. (2017). Design of experiments (DoE) in pharmaceutical development. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 43(6), 889-901. [\[CrossRef\]](#)
 9. Järvinen, K., Järvinen, T., Urtti, A. (1995). Ocular absorption following topical delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 16(1), 3-19. [\[CrossRef\]](#)
 10. Schoenwald, R.D., Deshpande, G.S., Rethwisch, D.G., Barfknecht, C.F. (1997). Penetration into the anterior chamber via the conjunctival/scleral pathway. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 13(1), 41-59. [\[CrossRef\]](#)
 11. Bhatt, P., Kelly, S., Sutariya, V. (2019). Nanoscale delivery systems in treatment of posterior ocular neovascularization: Strategies and potential applications. *Therapeutic Delivery*, 10(11), 737-747. [\[CrossRef\]](#)
 12. Özkiriş, A., Erkiliç, K. (2005). Complications of intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Canadian Journal of Ophthalmology*, 40(1), 63-68. [\[CrossRef\]](#)
 13. Peng, C., Kuang, L., Zhao, J., Ross, A.E., Wang, Z., Ciolino, J.B. (2022). Bibliometric and visualized analysis of ocular drug delivery from 2001 to 2020. *Journal of Controlled Release*, 345, 625-645. [\[CrossRef\]](#)
 14. Gugleva, V., Andonova, V. (2023). Recent progress of solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers as ocular drug delivery platforms. *Pharmaceutics*, 16(3), 474. [\[CrossRef\]](#)
 15. Youssef, A.A.A., Dudhipala, N., Majumdar, S. (2022). Dual drug loaded lipid nanocarrier formulations for topical ocular applications. *International Journal of Nanomedicine*, 17, 2283-2299. [\[CrossRef\]](#)
 16. Mun, E.A., Morrison, P.W., Williams, A.C., Khutoryanskiy, V.V. (2014). On the barrier properties of the cornea: a microscopy study of the penetration of fluorescently labeled nanoparticles, polymers, and sodium fluorescein. *Molecular Pharmaceutics*, 11(10), 3556-3564. [\[CrossRef\]](#)
 17. Honary, S., Zahir, F. (2013). Effect of zeta potential on the properties of nano-drug delivery systems-a review (Part 2). *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 12, 265-273. [\[CrossRef\]](#)

18. Hanaor, D., Michelazzi, M., Leonelli, C., Sorrell, C.C. (2012). The effects of carboxylic acids on the aqueous dispersion and electrophoretic deposition of ZrO₂. *Journal of the European Ceramic Society*, 32, 235-244. [\[CrossRef\]](#)
19. González-Fernández, F.M., Bianchera, A., Gasco, P., Nicoli, S., Pescina, S. (2021). Lipid-based nanocarriers for ophthalmic administration: Towards experimental design implementation. *Pharmaceutics*, 13(4), 447. [\[CrossRef\]](#)
20. Aytekin, E., Öztürk, N., Vural, İ., Polat, H.K., Çakmak, H.B., Çalış, S., Pehlivan, S.B. (2020). Design of ocular drug delivery platforms and *in vitro-in vivo* evaluation of riboflavin to the cornea by non-interventional (epi-on) technique for keratoconus treatment. *Journal of Controlled Release*, 324, 238-249. [\[CrossRef\]](#)
21. Mukherjee, S., Ray, S., Thakur, R.S. (2009). Solid lipid nanoparticles: A modern formulation approach in drug delivery system. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 71(4), 349-358. [\[CrossRef\]](#)
22. Gomaa, E., Fathi, H.A., Eissa, N.G., Elsabahy, M. (2022). Methods for preparation of nanostructured lipid carriers. *Methods*, 199, 3-8. [\[CrossRef\]](#)
23. Gordillo-Galeano, A., Mora-Huertas, C.E. (2018). Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers: A review emphasizing on particle structure and drug release. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 133, 285-308. [\[CrossRef\]](#)
24. Balamurugan K., Chintamani P. (2018). Lipid nano particulate drug delivery: An overview of the emerging trend. *The Pharma Innovation Journal*, 7(7), 779-789.
25. Sumera, Anwar, A., Ovais, M., Khan, A., Raza, A. (2017). Docetaxel-loaded solid lipid nanoparticles: A novel drug delivery system. *IET Nanobiotechnology*, 11(6), 621-629. [\[CrossRef\]](#)
26. Silva, A., Martins-Gomes, C., Coutinho, T., Fangueiro, J., Sanchez-Lopez, E., Pashirova, T., Andreani, T., Souto, E. (2019). Soft cationic nanoparticles for drug delivery: Production and cytotoxicity of solid lipid nanoparticles (SLNs). *Applied Sciences*, 9(20), 4438. [\[CrossRef\]](#)
27. Liang, Z., Zhang, Z., Yang, J., Lu, P., Zhou, T., Li, J., Zhang, J. (2021). Assessment to the antifungal effects *in vitro* and the ocular pharmacokinetics of solid-lipid nanoparticle in rabbits. *International Journal of Nanomedicine*, 16, 7847-7857. [\[CrossRef\]](#)
28. Nair, A., Shah, J., Al-Dhubiab, B., Jacob, S., Patel, S., Venugopala, K., Morsy, M., Gupta, S., Attimarad, M., Sreeharsha, N., Shinu, P. (2021). Clarithromycin solid lipid nanoparticles for topical ocular therapy: Optimization, evaluation and *in vivo* studies. *Pharmaceutics*, 13(4), 523. [\[CrossRef\]](#)
29. Bonaccorso, A., Pepe, V., Zappulla, C., Cimino, C., Pricoco, A., Puglisi, G., Giuliano, F., Pignatello, R., Carbone, C. (2021). Sorafenib repurposing for ophthalmic delivery by lipid nanoparticles: A preliminary study. *Pharmaceutics*, 13(11), 1956. [\[CrossRef\]](#)
30. Eid, H.M., Elkomy, M.H., El Menshawe, S.F., Salem, H.F. (2019). Development, optimization, and *in vitro/in vivo* characterization of enhanced lipid nanoparticles for ocular delivery of ofloxacin: The influence of pegylation and chitosan coating. *AAPS PharmSciTech*, 20(5), 183. [\[CrossRef\]](#)
31. Dang, H., Dong, C., Zhang, L. (2022). Sustained latanoprost release from PEGylated solid lipid nanoparticle-laden soft contact lens to treat glaucoma. *Pharmaceutical Development and Technology*, 27(2), 127-133. [\[CrossRef\]](#)
32. Fengzhen, W., Mingwan, Z., Dongsheng, Z., Yuan, H., Li, C., Sunmin, J., Kun, S., Rui, L. (2018). Preparation, optimization, and characterization of chitosan-coated solid lipid nanoparticles for ocular drug delivery. *The Journal of Biomedical Research*, 32(6), 411. [\[CrossRef\]](#)
33. Sun, K., Hu, K. (2021). Preparation and characterization of tacrolimus-loaded slns *in situ* gel for ocular drug delivery for the treatment of immune conjunctivitis. *Drug Design, Development and Therapy*, Volume 15, 141-150. [\[CrossRef\]](#)
34. El-Emam, G.A., Girgis, G.N., Hamed, M.F., El-Azeem Soliman, O.A., Abd El Gawad, A.E.G.H. (2021). Formulation and pathohistological study of mizolastine-solid lipid nanoparticles-loaded ocular hydrogels. *International Journal of Nanomedicine*, 16, 7775-7799. [\[CrossRef\]](#)
35. Kiss, E.L., Berkó, S., Gácsi, A., Kovács, A., Katona, G., Soós, J., Csányi, E., Gróf, I., Harazin, A., Deli, M.A., Budai-Szűcs, M. (2019). Design and optimization of nanostructured lipid carrier containing dexamethasone for ophthalmic use. *Pharmaceutics*, 11(12), 679. [\[CrossRef\]](#)
36. Apostolou, M., Assi, S., Fatokun, A.A., Khan, I. (2021). The effects of solid and liquid lipids on the physicochemical properties of nanostructured lipid carriers. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 110(8), 2859-2872. [\[CrossRef\]](#)
37. Bang, K.H., Na, Y.G., Huh, H.W., Hwang, S.J., Kim, M.S., Kim, M., Lee, H.K., Cho, C.W. (2019). The delivery strategy of paclitaxel nanostructured lipid carrier coated with platelet membrane. *Cancers*, 11(6), 807. [\[CrossRef\]](#)
38. Haider, M., Abdin, S.M., Kamal, L., Orive, G. (2020). Nanostructured lipid carriers for delivery of

- chemotherapeutics: A review. *Pharmaceutics*, 12(3), 288. [\[CrossRef\]](#)
39. Khosa, A., Reddi, S., Saha, R.N. (2018). Nanostructured lipid carriers for site-specific drug delivery. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 103, 598-613. [\[CrossRef\]](#)
 40. Varela-Fernández, R., García-Otero, X., Díaz-Tomé, V., Regueiro, U., López-López, M., González-Barcia, M., Isabel Lema, M., Javier Otero-Espinar, F. (2022). Lactoferrin-loaded nanostructured lipid carriers (NLCs) as a new formulation for optimized ocular drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 172, 144-156. [\[CrossRef\]](#)
 41. Kumari, S., Dandamudi, M., Rani, S., Behaeghel, E., Behl, G., Kent, D., O'Reilly, N.J., O'Donovan, O., McLoughlin, P., Fitzhenry, L. (2021). Dexamethasone-loaded nanostructured lipid carriers for the treatment of dry eye disease. *Pharmaceutics*, 13(6), 905. [\[CrossRef\]](#)
 42. Uner, B., Ozdemir, S., Tas, C., Uner, M., Ozsoy, Y. (2023). Loteprednol-loaded nanoformulations for corneal delivery by quality-by-design concepts: Optimization, characterization, and anti-inflammatory Activity. *AAPS PharmSciTech*, 24(4), 92. [\[CrossRef\]](#)
 43. Nirbhavane, P., Sharma, G., Singh, B., Begum, G., Jones, M.C., Rauz, S., Vincent, R., Denniston, A.K., Hill, L.J., Katare, O.P. (2020). Triamcinolone acetamide loaded-cationic nano-lipoidal formulation for uveitis: Evidences of improved biopharmaceutical performance and anti-inflammatory activity. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 190, 110902. [\[CrossRef\]](#)
 44. Chen, L., Wu, R. (2022). Brinzolamide- and latanoprost-loaded nano lipid carrier prevents synergistic retinal damage in glaucoma. *Acta Biochimica Polonica*, 69(2), 423-428. [\[CrossRef\]](#)
 45. Li, Q., Yang, X., Zhang, P., Mo, F., Si, P., Kang, X., Wang, M., Zhang, J. (2021). Dasatinib loaded nanostructured lipid carriers for effective treatment of corneal neovascularization. *Biomaterials Science*, 9(7), 2571-2583. [\[CrossRef\]](#)
 46. Pai, R.V., Vavia, P.R. (2020). Chitosan oligosaccharide enhances binding of nanostructured lipid carriers to ocular mucins: Effect on ocular disposition. *International Journal of Pharmaceutics*, 577, 119095. [\[CrossRef\]](#)
 47. Tan, G., Li, J., Song, Y., Yu, Y., Liu, D., Pan, W. (2019). Phenylboronic acid-tethered chondroitin sulfate-based mucoadhesive nanostructured lipid carriers for the treatment of dry eye syndrome. *Acta Biomaterialia*, 99, 350-362. [\[CrossRef\]](#)
 48. Abdelhakeem, E., El-nabarawi, M., Shamma, R. (2021). Effective ocular delivery of eplerenone using nanoengineered lipid carriers in rabbit model. *International Journal of Nanomedicine*, 16, 4985-5002. [\[CrossRef\]](#)
 49. Abdelmonem, R., Al-Samadi, I.E.I., El Nashar, R.M., Jasti, B.R., El-Nabarawi, M.A. (2022). Fabrication of nanostructured lipid carriers ocugel for enhancing Loratadine used in treatment of COVID-19 related symptoms: statistical optimization, in-vitro, ex-vivo, and in-vivo studies evaluation. *Drug Delivery*, 29(1), 2868-2882. [\[CrossRef\]](#)
 50. Yu, Y., Xu, S., Yu, S., Li, J., Tan, G., Li, S., Pan, W. (2020). A hybrid genipin-cross-linked hydrogel/nanostructured lipid carrier for ocular drug delivery: Cellular, *ex vivo*, and *in vivo* evaluation. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 6(3), 1543-1552. [\[CrossRef\]](#)
 51. Gokce, E.H., Sandri, G., Bonferoni, M.C., Rossi, S., Ferrari, F., Güneri, T., Caramella, C. (2008). Cyclosporine A loaded SLNs: Evaluation of cellular uptake and corneal cytotoxicity. *International Journal of Pharmaceutics*, 364(1), 76-86. [\[CrossRef\]](#)
 52. Youshia, J., Kamel, A.O., El Shamy, A., Mansour, S. (2021). Gamma sterilization and *in vivo* evaluation of cationic nanostructured lipid carriers as potential ocular delivery systems for antiglaucoma drugs. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 163, 105887. [\[CrossRef\]](#)
 53. Pepic, I., Hafner, A., Lovric, J., Perina Lakos, G. (2014). Nanotherapeutics in the EU: An overview on current state and future directions. *International Journal of Nanomedicine*, 9(1), 1005. [\[CrossRef\]](#)
 54. Zhang, L., Mao, S. (2017). Application of quality by design in the current drug development. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 12(1), 1-8. [\[CrossRef\]](#)
 55. Cunha, S., Costa, C.P., Moreira, J.N., Sousa Lobo, J.M., Silva, A.C. (2020). Using the quality by design (QbD) approach to optimize formulations of lipid nanoparticles and nanoemulsions: A review. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 28, 102206. [\[CrossRef\]](#)
 56. Rathod, V.R., Shah, D.A., Dave, R.H. (2020). Systematic implementation of quality-by-design (QbD) to develop NSAID-loaded nanostructured lipid carriers for ocular application: Reformulation screening studies and statistical hybrid-design for optimization of variables. *Drug development and industrial pharmacy*, 46(3), 443-455. [\[CrossRef\]](#)
 57. Gonzalez-Mira, E., Egea, M.A., Souto, E.B., Calpena, A.C., García, M.L. (2011). Optimizing flurbiprofen-loaded NLC by central composite factorial design for ocular delivery. *Nanotechnology*, 22(4), 045101. [\[CrossRef\]](#)

58. Kiss, E.L., Berkó, S., Gácsi, A., Kovács, A., Katona, G., Soós, J., Csányi, E., Gróf, I., Harazin, A., Deli, M.A., Balogh, G.T., Budai-Szűcs, M. (2020). Development and characterization of potential ocular mucoadhesive nano lipid carriers using full factorial design. *Pharmaceutics*, 12(7), 682. [\[CrossRef\]](#)