

## İlaçların Seçici Taşınması ve Hedeflendirilmesi

### Selective Drug Delivery and Targeting

Kandemir CANEFE\*

Güलगül DUMAN\*

#### ÖZET

Vücutta etken maddenin, istenen hedef bölgeye gönderilmesinde, taşıyıcı sistemlerin kullanımı fikri yeni değildir. Geçen yüzyılın sonlarına doğru, Paul Ehrlich, sihirli mermi "Magic bullet" diye bir kavramı ilk kez ortaya atan kişi olmuştur. Bugün Ehrlich'in rüyası gerçekleşmeye başlamıştır ve bu konuda değişik yaklaşımlar ortaya atılmıştır.

**Key words:** Drug targeting, drug delivery systems, modern dosage forms, selective drug delivery.

#### SUMMARY

The idea using carrier systems to deliver a drug to its required site in the body for action is not a new one. Indeed it was at the end of the last century that Paul Ehrlich first proposed his so-called "Magic bullet" concept. Today a variety of different approaches are being explored in an effort to realise Ehrlich's dream and drug targeting system have been developed.

**Anahtar Kelimeler:** İlaç hedeflendirme, ilaç taşıyıcı sistemler, modern ilaç şekilleri, ilaçların spesifik taşınması.

#### GİRİŞ

İlaç hedeflendirilmesi, farmakolojik etken maddenin etki veya absorpsiyon bölgesine seçici olarak yönlendirilmesi olup, hazırlanan preparat etken maddeyi taşıyan özel bir yapıdır. Hedef özel bir organ, hücrel bir yapı veya intraselüler bölge olabilmektedir. İlaç taşımada böyle iddialı bir yaklaşım aslında yeni değildir. Hemen hemen 100 yıl önce Paul Ehrlich "sihirli mermi" (Magic bullet) kavramını getirmiş-

Redaksiyona verildiği tarih: 8.3.1994

\* A.Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 06100 Tandoğan / ANKARA.

tir. Son yıllarda da bu kavramın ortaya çıkarılması ve aydınlatılmasında önemli girişimlerde bulunulmuştur (1, 2).

19. yüzyıl sonlarına doğru Emil Heubel adlı araştırmacı, bazı ilaçların belli organlara veya organ bölümlerine karşı özel affinitesi ve seçiciliğinin olduğunu gözlemlemiştir. Paul Ehrlich bu bilgilerden etkilenecek tıp ve eczacılık bilimleri kapsamında, vücutta belli bölgelere ilacın seçici olarak taşınmasını gerçekleştirmek üzere araştırmalara başlamıştır. Ehrlich ilk çalışmasında, frengi hastalığının tedavisinde kullanılan "Salvarsan" (Asfenamin) isimli ilacın bu hastalık etkenine olan seçici etkinliğinden esinlenmiştir ve "sihirli mermisini" (Magic bullet) geliştirmeyi başarmıştır (2).

### **İlaç Hedeflendirme:**

Vücutta belli odaklarda ilacın seçici olaak taşınmasının 2 yaşamsal yararı vardır.

1) İlacın, etki bölgesi veya bölgelerinde, istenen, hızda etkinliği bakımından en uygun etkileşmeyi sağlamaktadır.

2) Buna eşdeğer önemde olan ikinci yararı ise, etken maddenin dozunun azaltılması ve etken maddenin sadece hedef organa dağılımıyla sınırlandırılmasıdır. Böylece oluşabilecek herhangi bir yan etki veya yan etkiler büyük oranda minimuma indirilebilecektir (2).

Böylece bölgeye özgü ilaç taşınması ilacın terapötik indeksini belirgin bir şekilde iyileştirebilecektir. Bölgeye özgü taşınmanın avantajları; hasta bölgeye göreceli olarak kolayca girebilirlik açıkça gösterilmiştir. Örneğin astımda inhalasyon tedavisinde diğer dozaj şekillerine göre, yan etki ve doz uygulamaları bakımından belirgin yararlar sağlanmıştır (2).

Pek çok hastalık ilaçların sınırlı oluşu nedeniyle, zor tedavi edilmektedir. Hedeflendirilen ilaçlar, bazı kolay kontrol edilemeyen intraselüler enfeksiyonları (örneğin AIDS hastalığı), merkezi sinir sistemi hastalıkları, immün sistem hastalıkları, kanser ve arter hastalıkları kapsamına almaktadır.

Etki bölgesinde (örneğin, romatoid eklemler) ilacın uygun olmayan biyolojik pozisyonu, yüksek dozda ilaç kullanımı gereksinimi doğurmaktadır. İlacın metabolizmasına bağlı olaylar genellikle hastaya zararlı etki oluşturmaktadır. Bu yüzden belirtilen hedef bölgede ilacın seçiciliği ve düşük dozda etken madde kullanımı sonucu ilacın davranışı kontrol edilebilmektedir.

Pek çok konvansiyonel ilaç gibi, bir çok yeni protein grubu terapötik etken madde etki bölgelerine seçici taşınımı gerektirmektedir (2, 3).

Hedeflendirmenin basamakları (2, 3);

- İlacın seçici olarak hedef bölgeye girişi,
- O bölgede tutulması,
- İlacın etkinliği,
- Uygun doz uygulama sıklığı ve sürenin ayarlanması şeklindedir.

İlacı hedeflendirmenin, esası;

- Yan etkilerin büyük bir bölümünün ve dozun azaltılarak vücutta hastalık bölgesi veya özel hücrelere etken maddenin ulaşması,
- Öncelikle girilemeyen bölgelere ve hedeflere etken amddelerin ulaşması (örneğin, intraselüler bölgeler, virüsler, bakteriler, parazitler),
- Farmakolojik reseptöre bağlı olarak, etki bölgesine ulaşıncaya kadar, ilacın dozlama sıklığı ve hızında, hem ilacı ve hem de vücudu birbirine karşı koruma özelliği (polipeptit ilaçlar) şeklinde sıralanmaktadır.

### **Spesifik Bölgelere İlaç Taşıma:**

Modern moleküler genetik, güçlü yeni görüntüleme teknikleriyle birlikte, normal intra ve ekstra prosesleri başarı ile yürütmektedir. Şu an için pek çok hastalığın gelişimini tanımlamak olasıdır. Örneğin bir virüsün kendisini hücrelere ve hücre içi bölgelere seçici olarak nasıl dağıttığını, AIDS'de görülen ve sonucu felaketle sonuçlanan etkileri de dahil olmak üzere, bugün birçok hastalığın nasıl geliştiğini tahmin etmek mümkündür. Ek olarak, yakın zamanda gen çalışmaları göstermiştir ki, aynı gende farklı tip mutasyona neden olan gen bozuklukları, aynı hastalığa neden olmaktadır (Örneğin, poligenetik hastalıklar bazı psikiyatrik durumlar ve romatoid artrit gibi). Gen kümeleri kişide birçok hastalıktan birinin gelişimine önceden zemin hazırlamaktadır (2).

İnsan bedeni bir seri anatomik kompartımanlara ayrılmaktadır. Dokular, hücreler, hücre içi yapılar şeklindeki bu kompartımanlar birbirlerine fiziksel geçiş yolları ile bağlanmaktadır. Yine fonksiyonel olarak bu kompartımanlar birbirleriyle biyokimyasal mediatörler

aracılığı (örneğin hormonlar) ile iletişim kurmaktadırlar. Bu fiziksel ve kimyasal iletişimler, bölgeye özgü ilaç taşınım sistemlerinin, tasarımı- lanmasındaki yeni imkanlara olanak hazırlamaktadırlar (2).

Hedeflendirmenin tedavideki yeri açıktır. İlaç istenen bölgeye gönderilir. Böylece diğer dokularda yan etkiler ve istenmeyen reaksiyonlar oluşmaz. Kanser kemoterapisi, ilaç hedeflendirmenin önemli yarar sağlayacağı bir örnektir. Antitümör ajanların etkileri seçici olmamasına karşın, zorunlu olarak sürekli kullanılmaktadır. Bunun yanısıra, genellikle vücutta normal hücre ile hızla büyüyen tümör hücresi arasında büyük farklılık yoktur (1, 3).

İlaç hedeflendiren, sistemlerde, etkin ilaç geliştirilmesi seçiciliği arttıracak olan, uygun mekanizmaların anlaşılmasına bağlıdır. Bu mekanizmalar, biyokimyasal, fizyolojik ve immunolojik olabilmektedir. Bu sebeple ilaç hedeflendiren sistemleri geliştirme araştırmaları, birbirine geçmiş durumda olup, polimer kimyası, immünoloji, hücre biyolojisi ve kolloid bilimi gibi multi disiplinli gruplarda çalışmayı gerektirmektedir.

Bütün bu multidisiplin çalışma ile ilaç hedeflendirmede başarılı gelişmeler elde edilecektir. İlaç taşıyıcı sistemlerde başarılı bir tasarım ve oluşum gözlenmiştir, ama ne yazık ki in vivo çalışmalar şu ana kadar ümit verici değildir. Bu da bize bu konuda henüz tam olarak vücutta çalışılmayacağını göstermektedir (1, 3).

Lipozom alanı, taşıma için çok az örneği olan ancak yine de çok fazla ümit vaat eden bir alandır. Lipozom dalında ünlü araştırmacı John Weinstein'in. söylediği gibi, lipozom konusunda, bilimsel temel bilgi yetersizliğinden doğan bazı engellerle mücadele edilmektedir. Bu bilgiler hücre biyolojisi, fizyoloji, immunoloji, biyokimya ve fizikokimya üzerindedir (1,3).

Bugün var olan ilaçların kullanımında daha iyi tedavi sağlamada hedeflendirilmiş sistemlere ve etkin ilaç taşımaya açıkça gereksinim duyulmaktadır. Bu arada biyoteknolojide yeni ürünlerin hazırlanması da önemlidir.

Son bir kaç yıl içinde genetik mühendislik dalındaki ilerleme hayret verici ölçüdedir. Genetik bilgi tanımı için, pek çok sayıda kuruluş önemli peptit ve protein türlerini hazırlamaktadır. Gerçekten bu konuda lider olanları bazı önemli ürünleri hazırlamışlardır. Bu ürünler: interferon, HGH (Human growth hormon=İnsan büyüme hormonu), Kalsitonin, Tümör nekros faktörü, Plasminojen aktivatörler, Faktör VIII, Somastinin, Makrofaj aktive eden faktörler v.s.

Kolloidal partiküllerin tümör bölgesine hedeflendirilmesi, özellikle ilginç bir konudur. Lipozomlar ve diğer kolloid sistemlerle tümör bölgesine küçük partiküllerin hedeflendirilmesi yararlıdır. Partiküllerin büyüklüğü 100 nm'den küçüktür (4, 5, 6). Couvreur ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kullanılan spesifik alkil siyano akrilat polimer hem biyolojik aşınabilir hemde biyolojik geçimlidir. Tümör hücreleri için siyano akrilatlar büyük bir seçiciliğe sahiptir (4). Sitotoksik ajanları taşıyan partiküller yan etkileri ve istenmeyen reaksiyonları azaltmıştır. Ancak, hedeflendirmenin seçiciliği yeterli değildir. Bu konuda hem farmasötik bilimciler, hem fizyologlar, hem farmakologlar, hem biyokimyacılar, hemde immonologlar çalışmaktadır (3,7).

Tümör tedavisinde farklı etken maddeleri içeren lipozomların kullanılma olasılıkları üzerinde, araştırmacılar yoğun bir şekilde çalışmaktadır (8).

İlaç moleküllerinin, özel bölgelerde belirli reseptörler üzerinde veya vücudun belirli dokularında etkileri vardır. Özel reseptör ile ilaç molekülünün etkileşmesi, farmakolojik cevabı yükseltebilecek ve bazı durumlarda da klinik yararı yönüyle ümit verici olabilmektedir. Normal yol ile ilaç verildiğinde (oral veya injeksiyon yolu ile) ilaç bütün vücuda yayılabilecektir. Bu arada ilişki sadece istenen bölgede olmayacaktır, diğer bölgelerde etkilenebilecek, istenmeyen reaksiyonlar meydana gelebilecek ve bunun yanısıra istenmeyen yan etkiler doğabilecektir. İlaçtan gözlenen yarar, ancak ilaç molekülleri istenen bölgeye hedeflendirildiğinde sağlanabilecektir (7).

İlaç hedeflendiren sistemler 4 farklı kategori çerçevesinde geliştirilmiştir. Bunlar (1);

1. Lokal uygulama
2. Ön ilaçlar
3. Makromoleküller
4. Kolloid sistemler

Bölgeye özel ilaç taşınması için kolloidal sistemlerin kullanılması kavramı en etkileyici olanıdır. Bunlara ait çok değişik sistemler mevcuttur. Bunlar (4, 5, 9, 10);

- Fosfolipid yapıda lipozomlar,
- Emülsiyonlar (Lipid mikroküreler),
- Polimerik yapıda mikroküreler (Sentetik ve doğal orijinli),
- Hücreler gibi doğal taşıyıcılar (Eritrositler),

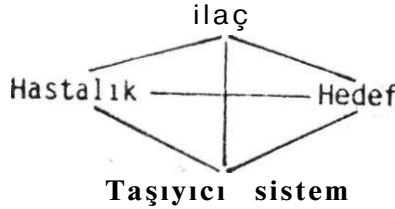
- Lipoproteinler (LDL).

Kolloidal dağıtım sistemlerinin genel olarak fizikokimyasal ve biyofiziksel özelliklerinin elverişsizliği tartışılacak konulardan biridir. Bugün tüm dikkatler, vasküler kompartımanın içinde ve dışındaki hedeflendirmenin olanakları ve görünmeyen tehlikelerin tanımlanması üzerine çekilmiştir ve çalışmalar intravenöz uygulama üzerinde yoğunlaştırılmıştır. İlaç taşıyıcı sistemleri yönlendirmede gerekli olanlar (10, 11);

- İstenen bölgede toplanması (seçicilik),
- İlacın yükü,
- Etki bölgesinde uygun hızda ilacın salıverilmesi,
- İn-vitro stabilite ve in-vivo olarak istenen bölgeye geçiş,
- Minimum toksisite, immünojenite
- Biyolojik olarak aşmabilirlik, resorpsiyon,
- Farmasötik teknolojik olarak geniş ölçüde hazırlama kolaylığı (11).

Yeni sistemlerin tasarımı ve geliştirilmesi sırasında, hedeflendirmenin imkanları ve güçlükleri tartışılmaktadır. Bu konuda 4 temel elemanın aralarındaki ilişkinin tam olarak bilinmesi yararlıdır (Şekil 1). Bunlar (11);

- İlaç
- Hedef
- Hastalık
- Taşıyıcı sistem



Şekil 1. İlacı hedeflendirmede 4 temel eleman (11)

İlacın hedeflendirilmesinde kolloidal sistemler kullanılmaktadır. Ancak bu sistemlerin eksiklikleri de olduğu kabul edilmelidir, bu konu detaylı bir şekilde incelenmelidir. Örneğin, lipozomlar rektal olarak

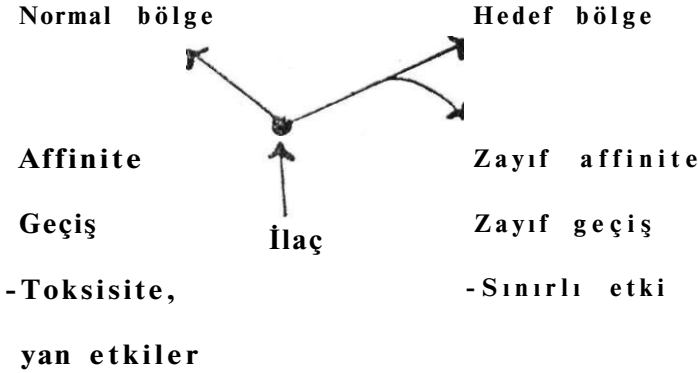
verildiğinde kan beyin bariyerinin dar olmasından dolayı beyinde hiç değişmemiş şekilde bulunmuştur. Çünkü kolloidal taşıyıcıların hareketine engel olan bariyerler bilinmektedir. Ayrıca RES (retikula endotelial sistem) hücreleri yabancı partikülleri uzaklaştırmada etkin rol oynamaktadır. Bu amaçla, Davis ve arkadaşları polistiren mikroküreleri non-iyonik surfaktan (Poloxamer 338) ile kaplamışlar ve partiküllerin RES hücreleri tarafından tutulmasına engel olmuşlardır (4, 9, 12).

Bir başka örnekte ise periferel bölgeye yağda çözünen molekülleri içeren Emülsiyonlar (lipid mikroküreler) hedeflendirildiğinde hedef bölgeye verilen dozun % 1'den azı ulaşmıştır. Bu da bize karaciğer, dalak, kemik iliğinde bulunan RES hücreleri tarafından bu moleküllerin uzaklaştırıldığını göstermektedir (11, 13, 14).

İlaç taşımada ana problemleri aşağıdaki şekilde özetleyebiliriz (Şekil 2).

İlaç Taşımada Ana Problemler (7);

1. Zayıf affinite,
2. Zayıf geçiş (hedefe),
3. Sınırlı etki seklindedir.



Şekil 2. İlaç taşımada problemler (7)

İlaç hedeflendirmede 5 farklı yaklaşım tanımlanabilmektedir (15):

- 1) Kimyasal yaklaşım,
- 2) Ön ilaçlar,
- 3) Doğal (Pasif) hedeflendirme,

- 4) Ligand aracılığıyla hedeflendirme,
- 5) Hedeflendirmede fiziksel yaklaşım.

#### İlaç Taşıyıcı Sistemlerle Hedeflendirme;

Hedeflendirmede taşıyıcı sistem olarak genellikle polimerler kullanılmaktadır. Bunlar çözünebilir polimer konjugatları veya partiküller ilaç taşıyıcı sistemlerdir (2, 15).

Spesifik bir bölgeye ilacın taşınması aktif ve pasif hedeflendirme dediğimiz iki farklı şekilde olmaktadır. Örneğin, küçük partiküller (5  $\mu\text{m}$ ) vücuda enjekte edildiğinde yabancı partiküller olarak tanınacağından mononükleer fagositik sistemin fagositik hücreleri tarafından uzaklaştırılacaktır. Böylece partiküller şekilde verilen ilaç hücrelere pasif bir şekilde hedeflendirilmiş olmaktadır. Pasif hedeflendirme genel olarak doğal fizyolojik prosesler veya pasif faktörler aracılığı ile belli bölgelere kolloidal partiküllerin taşınmasıdır (2, 15, 16).

Aktif hedeflendirme, spesifik hücre yüzey antijenlerini tanıyan antikorların kullanımı ile gerçekleştirilmektedir. Bir başka aktif hedeflendirme ise dışarıdan magnetik alan uygulaması ile magnetik olarak işaretli ilaç partiküllerinin hedef bölgeye yönlendirilmesi şeklindedir (9, 16).

Çözünen Polimer Konjugatları; Büyüklüğü 100 kDa'dan daha küçük olan çözünebilir polimerler ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılmaktadır ve bu polimerler etken madde ile kimyasal veya fiziko-kimyasal olarak bağlanabilmektedir. Tablo 1'de örnekleri görülen çözünebilir makromoleküller, hedef bölgeye etken maddenin spesifik olarak etkileşiminde etkin olduğu kadar ilacın dolaşımında kalma süresinin arttırılmasında da yararlı olmaktadır (2).

Tablo 1. İlaç Taşıyıcı Sistemlerde Kullanılan Bazı Çözünebilir Makromoleküller (15)

<i>Polimer</i>	<i>Kullanım</i>
Antikor (Ör., kollojene özgü antikor-ilaç konjugatları)	Kan damarları duvarlarında zedelenmiş bölge
Albumin-ilaç konjugatları	Hepatosit-spesifik ajanlar (Enfeksiyöz hastalıklar özellikle virüsler)
Hormonlar (Ör., toksik / ilaç-hormon konjugatları)	Tümörlere hedeflendirme
Enzim / ilaç-dekstran konjugatları	Tümöre hedeflendirmede taşıyıcı olarak
Polietilen glikol	immün tanımaya karşı koruyucu ajanlar ve genel taşıyıcı



Polimer Taşıyıcılar; Yaklaşık 30 yıldır araştırmacılar partiküler kolloid sistemlerle ilgilenmektedirler. Bu taşıyıcılar 10 nm'den daha küçük çaptadır. Bunlar fosfolipid lipozomlar, protein mikroküreler, emülsiyonlar doğal veya modifiye partiküller (**LDL**: düşük dansiteli lipoproteinler) şeklinde sıralanmaktadır. Tablo 2'de partiküler kolloid taşıyıcı sistemler, büyüklükleri ve kullanım yerleri görülmektedir (2, 10).

Tablo 2. İlaç Taşıyıcı Sistemlerin Kullanılışları (15)

Hedef bölge / Amaç	Hastalık / Tedavi (*partikül büyüklüğü)
Farklı kompartımanlara direk verilmiş (0.005 — 100 $\mu\text{m}$ )*	
Göz	Enfeksiyon
Akciğer	Allerji
Eklemler	Artrit
Gastrointestinal kanal	Crohn hastalığı
Lezyon içi	Tümör
İdrar kesesi	Enfeksiyon
Beyin ventrikülleri	Enfeksiyon
Dokular arasında sübkütan verilmiş (0.005 — 100 $\mu\text{m}$ )*	
Lenf nodülleri	Bazı kanserler
Dokulararası intramüsküler verilmiş (0.005 — 100 $\mu\text{m}$ )*	
Depo	Anestezikler, proteinler
İntravasküler hedefler (0.1 — 1 $\mu\text{m}$ )*	
Hastalanmış makrofajlar	Parazitler, fungal, viral ve enzim depolanmasına ait hastalıklar, otoimmün hastalıklar, gen terapisi
Diğer kan hücreleri	Kanserler, plateletler, gen terapisi (Kemik iliği eritroblastları) İmmün hücreler (aşılama/adjuvant), antivirüsler
Dolaşan depo ilaçlar	Anti enfektivler, antilösemiler, antitrombositler, antiviraller, polipeptitler ve proteinlerin salıverilmesi
Intra vasküler (> 10 $\mu\text{m}$ )*	Kanser, trombi, lokal endotelde ilaçların rolü
Kapiller filtrasyon	
Ekstra vasküler hedefler (0.1 — 1 $\mu\text{m}$ )*	
Makrofaj aktivasyon	Anormal hücreler (örneğin kanserli ve viral enfeksiyonlu hücreler)
Devamlılığı bozulmuş veya zedelenmiş endotele doğru geçiş	Romatoid artrit, malign hipertansiyon, miyokardial enfaktüs, transluminal anjioplasti.

## SONUÇ VE TARTIŞMA

Sonuç olarak, ilaç hedeflendirmede pek çok şekil ve tasarım ele alınmaktadır. Fakat amaç hep aynıdır, yani farmakolojik ajanın etki bölgesine seçici olarak taşınması, absorpsiyonu ve dağılmasıdır. İlaç tedavisinde en büyük avantaj, yan etki ve istenmeyen reaksiyonların azaltılması yolundadır. Ancak ilaç hedeflendirmede klinik çalışmalar şimdilik etkisizdir. Etki zayıflığı, bazen hedef bölgeye geçişin yeterli olmaması, bazen de reseptör bölge ile zayıf etkileşmeden dolayı problemler ortaya çıkmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. **Davis, S.S., Illum, L.**, Colloidal Carriers and Drug Targeting, *Acta Pharm. Technol*, **32**(1), 4-9 (1986).
2. **Tomlinson, E., Livingstone, C.**, Selective Drug Delivery and Targeting, *Pharm. J.*, November (1), 619-621 (1989).
3. **Juliano, R.L.**, Targeted Drug Delivery, **vol: 100**, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg (1991).
4. **Illum, L., Davis, S.S.**, The Organ Uptake of Intravenously Administered Colloidal Particles can be Altered Using a Non-Ionic Surfactant (Poloxamer 338), *Febs Letters*, **167** (1), 79-82 (1984).
5. **Gregoriadis, G.**, Liposomes (Drug Carriers in Biology and Medicine), Gregoriadis, G., Academic Press, London, 287 (1979).
6. **Chen, T., Lousier, J.M., Rhodes, C.T.**, Possible Strategies for the Formulation, *Drug* ; *Dev. Ind. Pharm.*, **12**, 1041-1106 (1986).
7. **Davis, S.S., Illum, L.**, The Targeting of Drugs Using Polymeric Microspheres, *Brit. Poly. J.*, **Vol: 15**, 160-164, December (1983).
8. **Alpar, O.**, Liposomes as Drug Carriers, *Pharm. J.*, **243**, 254-255 (1989).
9. **Illum, L., Hunneyball, I.M., Davis, S.S.**, The Effect of Hydrophilic Coatings on the Uptake of Colloidal Particles by the Liver and Peritoneal Macrophages, *Int. J. Pharm.*, **29**, 53-65 (1986).
10. **Tyle, P., Ram, B.P.**, Targeted Therapeutic Systems, Marcel Dekker, Inc., New York (1990).
11. **Davis, S.S., Illum, L.**, Colloidal Delivery Systems-Opportunities and Challenges, In: Site Specific Drug Delivery Eds. Tomlinson, E., Davis, S.S., John Wiley and Sons Ltd., pp. 93-110 (1986).
12. **Illum, L., Davis, S.S.**, Effect of the Non-Ionic Surfactant Poloxamer 338 on the Fate and Deposition of Polystyrene Microspheres Following Intravenous Administration, *J. Pharm. Sri.*, **72**, 1086-1089 (1983):

13. Allen, T.M., Murray, L., Mac Keigan, S., Shah, M., Chronic Liposome Administration in Mice: Effects on Reticuloendothelial Function and Tissue Distribution, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 229, 267-275 (1984).
14. Ilium, L., Thomas, N.W., Davis, S.S., Effect of a Selected Supression of the Reticuloendothelial System on the Distribution of Model Carrier Particles, *J. Pharm. Sci.*, 75, 16-22 (1986).
15. Davis, S.S., Drug Targeting, *Mfg.Chem.*, January, 42-45 (1986).
16. Benoit, J.P., Couvreur, P., Devissaguet, J.P., Fessi, H., Puisieux, F., Treupel-Roblot, L., Les Formes "Vectorisees" ou a "Distribution Modulee" Nouveaux Systems D'administration des Medicaments. *J. Pharm. Belg.*, 41(5), 319-329 (1986).