

# TEKNOFEST

HAVACILIK, UZAY VE TEKNOLOJİ FESTİVALİ

BİYOTEKNOLOJİ İNOVASYON YARIŞMASI

PROJE DETAY RAPORU

ÜNİVERSİTE VE ÜZERİ SEVİYESİ PROJE KATEGORİSİ

TAKIM ADI

TEPEGÖZ

PROJE ADI

İLAÇ YÜKLÜ, KONTROLLÜ SALIM YAPAN KONTAKT  
LENSLERİN GELİŞTİRİLMESİ

BAŞVURU ID

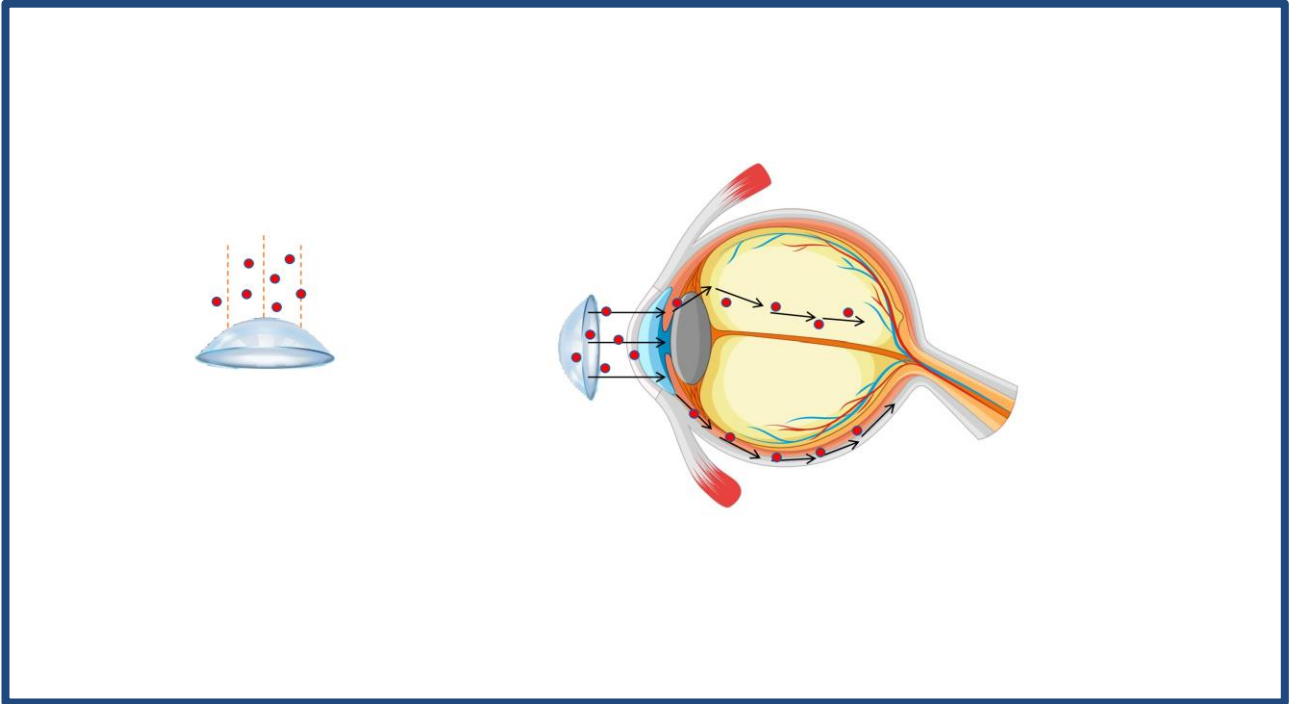
404080

## İçindekiler

### 1. Proje Özeti (Proje Tanımı)

Kontakt lensler görme problemleri için kullanılan korneaya yerleştirilmiş, küçük ve saydam görünümlü yapılardır. Son yıllarda birçok göz rahatsızlıklarında kontakt lensler gözlüklerin yerini büyük ölçüde almıştır. Kontakt lensler miyop, hipermetrop ve astigmatizmayı düzenlemenin yanı sıra terapötik ve kozmetik amaçlı olarak da yaygın olarak kullanılmaktadır.

Mevcut göz ilaçlarının %90'ı çözelti ve süspansiyon formunda olup bu ilaçlar gözyaşı, ağlama refleksi, nazolakrimal drenaj, yetersiz emilim nedeniyle %1-5 oküler biyoyararlanım göstermektedir ve hasta uygulamasında zorluk yaşayabilmektedir. Bu çalışmada kontakt lensler ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılacaktır. İlaç taşıyıcı kontakt lensler; mevcut göz damlaları, süspansiyonları ve merhemlerinin yerini tutacak yeni bir platform niteliği taşımaktadır. Projemizde mevcut kontakt lenslere model ilaç olarak protein yapıları yansıtan suda çözünen Vitamin C (Askorbik Asit) yüklenecektir. Biyoteknolojik ilaçlar, suda yüksek çözünürlüğe sahip olduğundan ani salım riski barındırmaktadır. Bu sebeple uzun süreli salım elde etmek amacıyla ilaç yüklü lensler hidrofobik bir polimer olan etil selüloz ile kaplanacaktır. Bu sayede biyoteknolojik ilaçlar ve birçok suda çözünür ilacın uzun süreli salımıyla etkili ve verimli bir tedavi sağlanacaktır. Biyoyararlanım artışıyla birlikte düşük dozlarda etkili bir tedavi sağlanacaktır.



Şekil 1. Göze kontrollü ilaç salımı yapan kontakt lensler

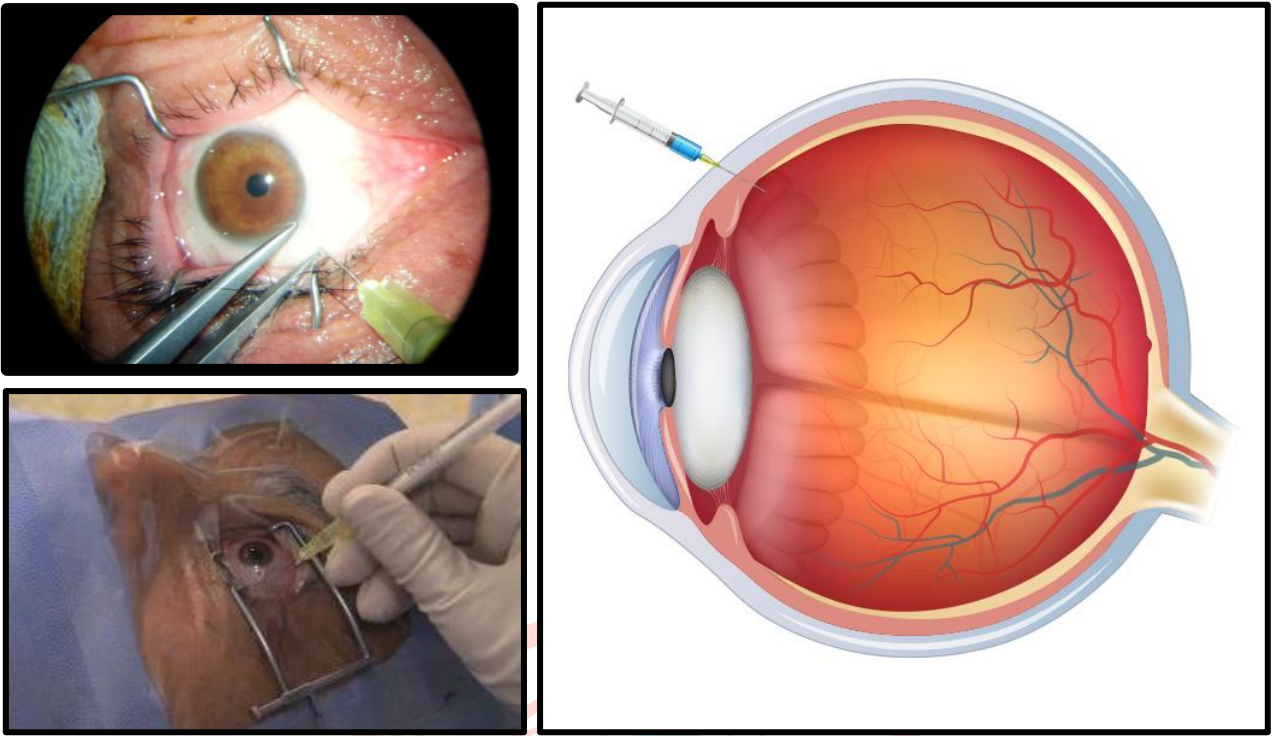
## 2. Problem/Sorun

Göze uygulanan ilaç şekilleri göz küresine ve/veya konjunktivaya uygulanan çözelti, yarı katı ve konjunktivaya yerleştirilen steril implantlardır. Bunların %90'ı çözeltilerden oluşmaktadır. Göze uygulanan ilaçlar genel olarak lokal etki sağlamak amacıyla kullanılır ama oküler yolla sistemik etki elde etmek de mümkündür. Bu etki konjunktivadan veya göz yaşı ile burun boşluğuna sürüklenen etkin maddenin bu boşluktan absorpsiyonuyla gerçekleşir. Oftalmik amaçla kullanılan terapötik ilaçlar genellikle antibiyotik-antimikrobiyal, antiviral, beta-adrenerjik blokör, lokal anestezi, miyotik, midriyatik ve vazokonstriktör etkiye sahip gruplardır.

Mevcut göz ilaçları %1-5 oküler biyoyararlanım göstermektedir. Bunun sebebi göz yaşı, ağlama refleksi, nazolakrimal drenaj ve yetersiz emilimdir. İlaçların oküler biyoyararlanımı tedavideki etkinlik hakkında bizlere fikir vermektedir. İlaçların oküler biyoyararlanımı proteinlere bağlanma, ilacın metabolizasyonu ve göz yaşı drenajı gibi faktörlerden etkilenmektedir. Oküler absorpsiyon başlıca kornea ve konjunktivadan olur. Etkin maddeler korneanın epitel hücreleri içinden difüze olur, sınırlı olmakla birlikte bazı maddeler epitel hücreleri arasından geçebilir. Lipit çözünürlüğü fazla olan etkin maddeler için stroma, sudaki çözünürlüğü fazla olan etkin maddeler için kornea epiteli hız kısıtlayıcı membran olarak davranır. Dolayısıyla lipofil özellik gösteren etkin maddeler kornea epitelini kolay geçerken hidrofil etkin maddeler için bu geçiş kolay değildir.

Terapötik amaçlı kontakt lensler travmatik epitel defekti, rekürren epitel erozyonu gibi korneal distrofi durumlarında kullanılmaktadır. Travmatik veya kimyasal epitel defektlerinde kontakt lensler ağrıyı giderir veya azaltır, iyileşmeyi hızlandırır. Her iki durumda da, kontakt lensle birlikte topikal antibiyotik tedavisine hemen başlanmalı, kimyasal yanıklarda, gerekiyorsa topikal steroid ve/veya sikloplejiler de uygulanmalıdır. Kontakt lens ile bariyer etkisi oluşturularak göz kırpmasının travmatik etkisi ile epitel defektinin büyümesinin ve enfekte olmasının önüne geçilmiş olur. Bu durumlarda antibiyotik damla ile kombine edilerek kullanılmaktadır. Tedavi epitel defekti kapanana kadar devam etmektedir. İlaç içeren kontakt lensler sadece kontakt lens uygulanarak damlaya ihtiyaç duymadan hastaların tedavi edilmesi planlanmaktadır.

Diyabetik makuler ödem, retinal ven dal tıkanıklığına bağlı makuler ödem ve yaş tip makula dejenerasyonu gibi durumlarda Anti VEGF ilaçlar (Aflibercept, ranibizumab ve off-label bevacizumab) ödemi ve retina altı sıvıyı azaltmak, yeni damar oluşumunu önlemek amacıyla intravitreal yolla uygulanmaktadır (Şekil 2). Bu uygulama acıdır ve enfeksiyon gibi komplikasyonları mevcuttur. Komplikasyonları en aza indirmek için acısız bir yöntem olan uzun süreli ilaç salımlı kontakt lens uygulaması ile ilacın retinal alana difüze olarak etkisini gösterebileceği düşünülmektedir.



Şekil 2. İntravitreal uygulama

### 3. Çözüm

Çalışmamızda, Türkiye’de daha önce çalışılmamış ve dünyada yeni yeni popülerleşmeye başlayan ilaç yüklü lenslerin geliştirilmesi hedeflenmektedir. Piyasada mevcut kontakt lenslere ilaç yüklenerek göz ilaç uygulamasında yenilikçi bir platform oluşturulacaktır. Böylece hastalar istedikleri zaman ilaç uygulamasını kolaylıkla gerçekleştirecek ve etkili bir tedavi sağlanacaktır. Aynı zamanda hastalar istedikleri zaman ilaç uygulamasına son verebileceklerdir. Model ilaç olarak suda çözündüğü ve bu sebeple biyoteknolojik ilaçları da temsil eden Vitamin C (Askorbik Asit) kullanılacaktır. Protein yapılı ilaçlar suda yüksek çözünürlüğe sahip olduklarından bu sistemler ilacın ani salım riskini barındırmaktadır. Bu sebeple uzun ve etkili bir ilaç salımı elde etmek ve salımı yavaşlatmak amacıyla ilaç yüklü kontakt lensler hidrofobik polimer olan etil selüloz ile kaplanacaktır. Elde edilen lenslerin ilaç yükleme etkinliği, ışık geçirgenliği, suda şişme ve ilaç salım özellikleri açısından karakterizasyon çalışmaları yapılacaktır.



Şekil 3. Lens uygulama

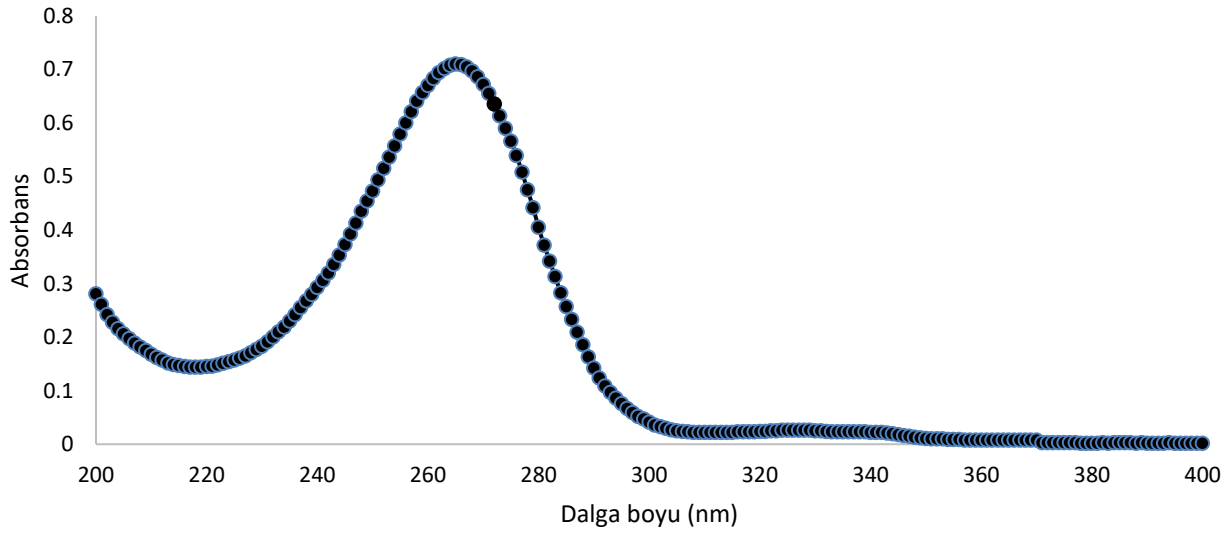
## 4. Yöntem

Yöntemlerin detayları büyük ölçüde yapılacak araştırmalarla ortaya konacaktır. Projemizde ön çalışmalar uzun sürmüş olup deneysel çalışmalara yeni başlanmıştır. Bu sebeple miktar tayini çalışmaları yapılmış olup bu çalışmaların analitik validasyonları, formülasyon çalışmaları ve karakterizasyon çalışmaları devam etmektedir (Şekil 4, Şekil 5). Bununla birlikte temel olarak izlenecek metodoloji aşağıda verilmiştir.

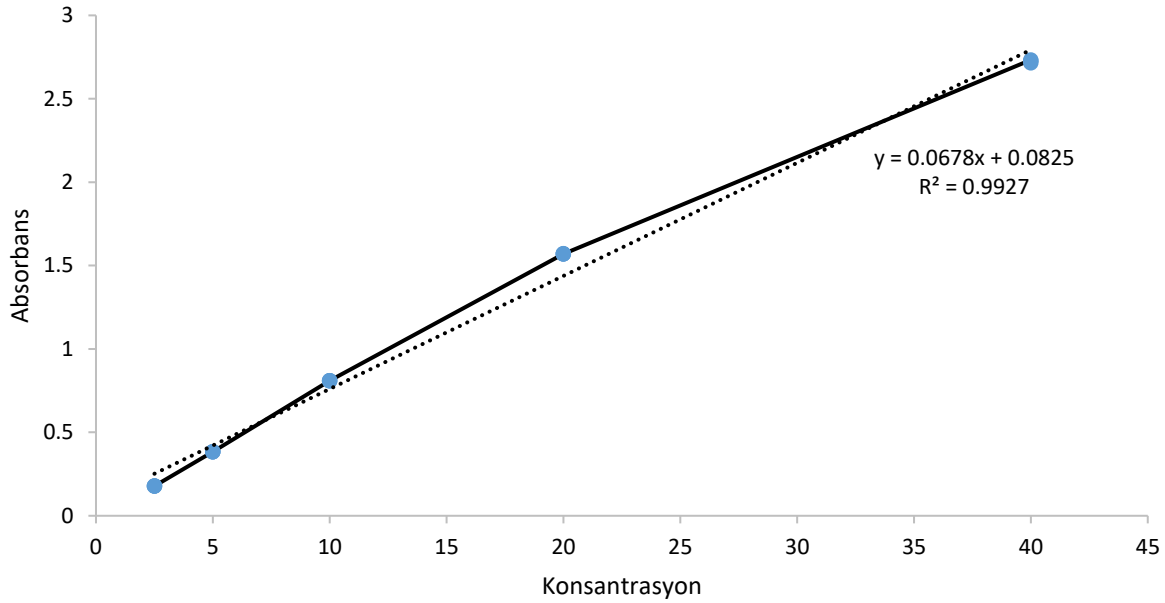
### 1. Etkin Madde Üzerinde Yapılacak Çalışmalar

#### 1.1. Etkin Maddelerin Su ve Çözünme Hızı Ortamlarında Ultra Viole (UV) Analizi

Etkin maddelerin çözüldükleri su içinde (5 mg/100mL) belirli konsantrasyonda stok çözeltisi hazırlanmıştır. Bu çözelti, su ile karıştırılarak 200–800 nm arasında spektrumu alınacak ve maksimum absorptans gösterdiği dalga boyu ( $\lambda_{max}$ ) belirlenmiştir. Daha sonraki hazırlanan stok çözeltiler ortam ile uygun seyreltmeler yapılarak bir seri farklı konsantrasyonda çözelti elde edilecek ve spektrofotometrede analizleri yapılmıştır. Bilinen etkin madde konsantrasyonlarına (x) karşı elde edilen absorptans (y) değerleri grafiğe geçirilerek standart doğru çizilmiştir. Aynı işlem aynı konsantrasyona sahip üç farklı stok çözelti üzerinde tekrarlanmıştır. Doğru denklemleri oluşturulduktan sonra herbir denklem için eğim ve kesişimin % 95 güven sınırları birbiriyle karşılaştırılarak ideal doğru denklemi belirlenmiştir. Aşağıda su ortamında yapılan kalibrasyon doğrusu verilmektedir.



Şekil 4. Vitamin C'ye ait spektrum



**Şekil 5. Vitamin C'ye ait doğru denklemi**

Çalışmada kullanılacak (yapay gözyaşı ortamı) çözünme hızı ortamı için de aynı işlemler tekrarlanacak ve etkin maddenin miktar tayini için geliştirilen yöntemlerin analitik validasyonu yapılacaktır. Analitik yöntem validasyon parametreleri olarak doğrusallık ve aralığı, doğruluk ve geri elde, kesinlik (tekrarlanabilirlik ve ara kesinlik), teşhis sınırları (LOD) ve tayin sınırları (LOQ) ile özgünlük incelenecektir.

Çalışmada in vitro deneylerde etkin madde miktar tayini için spektrofotometrik yöntem kullanılacaktır. UV spektrofotometrisinde istenilen LOQ, LOD değerleri elde edilemez ve yöntemlerin seçiciliği sağlanamaz ise miktar tayini için HPLC kullanılacaktır. Bu yöntemlerin analitik validasyonları yapılacaktır.

## 2. Formülasyon Çalışmaları

### 2.1. Kontakt Lenslere İlaç Yüklenmesi Hazırlanması

Piyasadan temin edilen Dailies Total 1®(Alcon Comp.) lensler bir gece öncesinden kurumaya bırakılacaktır. Kurutulmuş olan lensler 20 mg/mL, 40 mg/mL ve 60 mg/mL konsantrasyonlarda vitamin C çözeltisine atılıp 37 °C, 75 rpm'de çalkalayıcı su banyosunda inkübasyona bırakılacaktır. İnkübasyon sonucunda elde edilen lensler peçete yardımıyla kurularak karakterizasyon işlemlerine tabi tutulacaktır.

Lenslerin kaplanması etil selüloz kullanılacaktır. Etil selüloz %1, %2 ve %3 oranında asetonda çözülecektir. Elde edilen çözeltilere hidrojeller atılarak lenslerin kaplanması sağlanacaktır. Çözücü olarak ön denemeler sonucunda lens yapısının bozulmadığı ve vitamin C'nin çözünmediği için aseton seçilmiştir. Elde edilen kaplanmış lenslerde de karakterizasyon çalışmaları yapılacaktır.

## 2.2. Kontakt Lenslerde yapılacak karakterizasyon çalışmaları

### Işık geçirgenliği

İlaç yüklenmiş ve yüklenmemiş lenslerdeki ışık geçirgenliğini tespit etmek amacıyla ışık yolu üzerine kesilecek lensler yerleştirilecek ve UV spektrofotometrisinde 480 nm dalga boyunda ölçüm yapılacaktır. Ölçümler üç tekrarlı yapılacaktır.

### Su tutabilirliği ve şişme tayini

Öncelikle kuru jellerin ağırlıkları ölçülecektir ( $W_{ilk}$ ). Daha sonra su içerisine atılacak ve 3 gün inkübasyona bırakılarak üzerindeki su peçete ile alınarak jellerin son ağırlıkları ( $W_{son}$ ) ölçülecektir. Elde edilen değerler Eşitlik 1'de yerine yazılarak % şişme derecesi hesaplanacaktır.

$$\%Şişme = \frac{W_{ilk} - W_{son}}{W_{ilk}} \times 100$$

Eşitlik 1.

### Etkin Madde Yükleme Etkinliği Tayini

Lenslere yüklenen etkin madde miktarını bulabilmek için lensler suda 30 dakika boyunca ultrasonik banyoda inkübasyona bırakılacaktır. Daha sonra ortama geçen madde miktarı spektrofotometrik olarak tayin edilecektir.

### Kontakt Lenslerde İn vitro Etkin Madde Çıkış Tayini

Elde edilen karakterizasyon çalışmalarına göre en yüksek ilaç yükleme ve geçirgenlik oranına ait kontakt lens formülü etkin madde çıkış çalışmalarına tabi tutulacaktır. Etkin madde çıkış tayini çalışmaları çalkalayıcı su banyosunda yapılacaktır.

Farklı formüller 10 mL simüle gözyaşı ortamında (0.68 g NaCl, 0.22 g NaHCO<sub>3</sub>, 0.008 g CaCl<sub>2</sub> ve 0.14 g KCl 1 litre suda çözülecek) 37 °C sıcaklıkta 75 rpmde yürütülecektir. Sırası ile 15., 30., 60., 120., 240., 360. dakikalar ve 24. saatte 1 ml hacimde numuneler alınacaktır. Alınan miktarda taze numune ortama ilave edilecektir. Alınan numuneler UV spektrofotometrede analiz edilerek gerekli hesaplamalar yapılacaktır (n=3).

## **5. Yenilikçi (İnovatif) Yönü**

Mevcut göz ilaçlarının %90'ı çözelti ve süspansiyon formunda olup bu ilaçlar gözyaşı, ağlama refleksi, nazolakrimal drenaj, yetersiz emilim nedeniyle %1-5 oküler biyoyararlanım göstermektedir ve hasta uygulamasında zorluk yaşayabilmektedir. Projemizde geliştirilecek ilaç yüklü kontakt lensler ile mevcut göz damlaları, süspansiyonları ve merhemlerinin yerini tutacak yeni bir platform oluşturulacaktır.

Çalışmamızda model etkin madde kullanılarak birçok biyolojik/biyolojik olmayan etkin maddenin uygulanacağı model taşıyıcı sistem geliştirilecektir.



Şekil 6. İlaç yüklü lensler

Projemiz bu alanda çeşitli çalışmalar olmasına rağmen ülkemizde ilk olma özelliğini taşıyor. Projemizde Türkiye’de farmasötik teknoloji alanında ilaç yüklenmiş lensler konusunda çalışma yapan araştırmacı bulunmamaktadır. Dünyada da bu alanda yeni yeni yayınlar çıkmaktadır ve farkındalık oluşmaktadır. Bu alanda ilk onay FDA tarafından Mart 2022 ‘de Johnson & Johnson Vision Care, Inc. tarafından antihistaminik ilaç (ketotifen) yüklü lensler için alınmıştır (<https://www.jjvision.com/press-release/johnson-johnson-vision-care-receives-fda-approval-acuvuer-theravisiontm-ketotifen>). Böylelikle lens sektöründe yeni bir dönem açılmış bulunmaktadır. İlaç yüklü lensler lens kullanımı ve göz hastalıklarına bağlı endikasyonların giderilmesinde büyük bir potansiyel içermektedir. Ürün, büyük çapta üretime uygun ve geliştirilme potansiyeli oldukça yüksektir, çünkü işlem adımları basit ve ön görülebilir çalışmalardan oluşmaktadır.

## 6. Uygulanabilirlik

Projemiz yukarıda bahsedildiği gibi göz ilaçlarına ve göze uygulanan iğneli enjeksiyonlara önemli bir alternatif oluşturmaktadır. Bu sebeple ticarileştirilme potansiyeli bulunmaktadır. Elde edilecek çıktılar sonucunda prototipimiz lens firmalarıyla görüşülerek üretiminin sağlanmasına çalışılacaktır. Mevcut projenin daha ileri versiyonu Trakya Üniversiteleri Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklenerek proje danışmanı Dr.Öğr.Üyesi Ahmet Doğan Ergin tarafından yürütülmektedir. Projede daha başlangıç aşamasında bulunulmakta olup ilerleyen dönemlerde projenin bitirilmesi ve prototip üretilmesi planlanmaktadır.



## 7. Tahmini Maliyet ve Proje Zaman Planlaması

Projeye ait zaman planı ve maliyet tabloları Tablo 1 ve Tablo 2’de verilmiştir.

**Tablo 1.** Proje zaman planı

İP No	İP Adı/Tanımı	Kim(ler) Tarafından Yapılacağı						
			1	2	3	4	5	6
1	Cihaz, madde ve malzeme temini ve etkin maddelerin UV ile miktar tayini yönteminin geliştirilmesi ve validasyonu	A,Y	x	x				
2	İlaç yükleniş ve yüklenmemiş Kontakt lenslerin hazırlanması	A			x	x		
3	Kontakt lenslerin in vitro karakterizasyonu	A				x	x	
4	Sonuçların değerlendirilmesi ve istatistiksel analizler	A,Y						x

**Tablo 2.** Maliyet planı

Maliyet Kalemi	TOPLAM (TL)
Personel	5.000 TL
Seyahat	2.000 TL
Alet/Teçhizat/Yazılım/Yayın	-
Danışmanlık/Hizmet Alımı	-
Malzeme	1.000 TL
Genel Giderler	-
<b>TOPLAM MALİYET</b>	<b>8.000 TL</b>

Projemizde üniversitemizin imkanlarını ve sarflarını kullanacağımızdan dolayı yüksek bir bütçe gerektirmemektedir. Bu sebeple belirtilen maliyetten düşük olması söz konusudur. Buna karşılık büyük çapta üretimlerde ise daha yüksek maliyetlerin olması tahmin edilmektedir. Projemizde piyasada satılan lensler alınıp ilaç yüklenecektir. Özellikle en büyük sarf olan ilaç yüklenmemiş bu lensler, en büyük maliyet kalemini oluşturmaktadır. Lens olarak kullanılmak üzere üretilen hidrojenlerin üretilmesi danışmanımızın başka projesidir. Başarılı olunduğu takdirde bu maliyet de minimuma inecektir.

## 8. Proje Fikrinin Hedef Kitle (Kullanıcılar)

Proje hedef kitlemiz göz hastalarıdır. Özellikle intravitreal uygulamalardan dolayı hasta uyuncunun düşük olduğu hastalar için önemli bir alternatif olacaktır.

## 9. Riskler

En Önemli Riskler	Risk Yönetimi (B Planı)
Etkin maddenin UV ile miktar tayini yönteminin geliştirilmesi ve validasyonu: Tüm maddelerin UV spektrumu alınabildiğinden bu iş paketine ilişkin projenin başarısını olumsuz yönde etkileyebilecek bir risk bulunmamaktadır.	Bunun yanında istenilen hassasiyette ölçüm yapılamaması durumunda HPLC cihazında yöntem geliştirilecektir.
Kontakt lenslere ilaç yüklenmesi: İlaç yüklenmesinde düşük yükleme kapasitesi risk olabilir.	Düşük yükleme kapasitesi durumunda farklı yöntemler kullanılacaktır. İlk olarak en basit olan ilaç emdirme ile yükleme yapılacakken B planı ilaçları nanopartiküllere yükleyerek jel matrisine eklenmesidir. Bunun yanısıra farklı konsantrasyonlar ve eklenecek sürfaktanlarla ilaç yüklemesinin artırılması hedeflenmektedir.
İlaç yükleme sonucu uzatılmış salım elde edilememe bir risk olabilir.	Bu durumda etil selüloz veya vitamin E ile kaplama yapılacaktır.

**HAVACILIK, UZAY VE TEKNOLOJİ FESTİVALİ**

## 10. Kaynaklar

1. Franco, P. and I. De Marco, Contact Lenses as Ophthalmic Drug Delivery Systems: A Review. *Polymers*, 2021. 13.
2. Chaudhari, P., V.M. Ghat, and S.A. Lewis Next-generation contact lenses: Towards bioresponsive drug delivery and smart technologies in ocular therapeutics. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2021. 161: p. 80–99.
3. H. Omranipour, S. Sajadi Tabassi, R. Kowsari, M. Rad, S. Mohajeri, Brimonidine Imprinted Hydrogels and Evaluation of Their Binding and Releasing Properties as New Ocular Drug Delivery Systems, *Curr. Drug Deliv.* 12 (2015) 717–725, <https://doi.org/10.2174/1567201812666150316110838>.
4. N. Wei, H. Dang, C. Huang, Y. Sheng, Timolol loaded microemulsion laden silicone contact lens to manage glaucoma: in vitro and in vivo studies, *J. Dispers. Sci. Technol.* (2020) 1–9, <https://doi.org/10.1080/01932691.2019.1710183>.
5. M.S. Rad, S.A. Mohajeri, Extended Ciprofloxacin Release Using Vitamin E Diffusion Barrier From Commercial Silicone-Based Soft Contact Lenses, *Eye Contact Lens.* 43 (2017) 103–109, <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000245>.
6. Cheng-Chun Peng, Anuj Chauhan, Extended cyclosporine delivery by siliconehydrogel contact lenses, *J. Control. Release.* 154 (3) (2011) 267–274, <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.06.028>.
7. Qiang Zhu, Hongbo Cheng, Yingnan Huo, Shirui Mao, Sustained ophthalmic delivery of highly soluble drug using pH-triggered inner layer-embedded contact lens, *Int. J. Pharm.* 544 (1) (2018) 100–111, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.04.004>.
8. D.C. Marcano, C.S. Shin, B. Lee, L.C. Isenhardt, X. Liu, F. Li, J. V. Jester, S.C. Pflugfelder, J. Simpson, G. Acharya, Synergistic Cysteamine Delivery Nanowafer as an Efficacious Treatment Modality for Corneal Cystinosis, *Mol. Pharm.* 13 (2016) 3468–3477. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.6b00488>.

9. Mei Yang, Yangfan Yang, Ming Lei, Chengtian Ye, Chunshun Zhao, Jiangang Xu, Kaili Wu, Minbin Yu, Experimental studies on soft contact lenses for controlled ocular delivery of pirfenidone: in vitro and in vivo, *Drug Deliv.* 23 (9) (2016) 3538–3543, <https://doi.org/10.1080/10717544.2016.1204570>.
10. Amy E. Ross, Lokendrakumar C. Bengani, Rehka Tulsan, Daniel E. Maidana, Borja Salvador-Culla, Hidenaga Kobashi, Paraskevi E. Kolovou, Hualei Zhai, Koli Taghizadeh, Liangju Kuang, Manisha Mehta, Demetrios G. Vavvas, Daniel S. Kohane, Joseph B. Ciolino, Topical sustained drug delivery to the retina with a drug-eluting contact lens, *Biomaterials.* 217 (2019) 119285, <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.119285>.
11. Chauhan, A., Kim, J. (2006) Patent No: US8404265B2
12. Mahadevan, S., Menezes, E.V. (2009) Patent No: US20090324691A1
13. 黄艳萍赵泷丰景刘照胜, (2020) Patent No: CN111499808

