



Oküler İlaç, Gen ve Hücresel Taşıyıcı Sistemler ve İleri Tedavi Tıbbi Ürünleri

Ocular Drug, Gene and Cellular Delivery Systems and Advanced Therapy Medicinal Products

© Türkan Eldem^{*1}, © Bora Eldem^{**1}

*Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Biyoteknoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

¹Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kök Hücre Bilimleri Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Bilim ve teknolojiye ilerlemelere bağlı olarak tedavide kullanılan ürünler incelendiğinde oftalmolojinin yenilikçi ilaçların, tıbbi cihazların ve ilaç-tıbbi cihaz kombinasyon ürünlerinin araştırma-geliştirme, prelinik ve klinik çalışmalarının yapıldığı öncelikli bir konumda yer aldığı gözlenmektedir. Oküler uygulamalarda ilaçların absorpsiyonu arttırmak, metabolizma ve eliminasyonu azaltmak, oküler doku ve kompartmanlarda kalış sürelerini uzatmak ve oküler bariyerleri aşmak amacıyla geliştirilen taşıyıcı sistemler arasında lipozomlar, miseller, nanoemülsiyonlar, nanopartiküller gibi kolloidal yapıda ya da göz içine yerleştirilen implant şeklinde kontrollü salım sağlayan sistemler bulunmaktadır. Ayrıca gen ya da hücre kökenli sistemlerin kullanıldığı daha karmaşık yapıda, ileri tedaviler kapsamında olan risk düzeyi yüksek ürünler ile araştırmalar yapılmaktadır. Bu derlemede oküler ilaç, gen ve hücresel taşıyıcı sistemler, bunlar ile ilişkili olan ürünler ve ileri tedavi tıbbi ürünlerindeki gelişmeler, ilacın (tıbbi ürünün) tanımı ve yasal düzenlemelerdeki güncel değişiklikleri göz önüne alan, bir bakış açısı ile sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Oküler taşıyıcı sistemler, oküler gen ve hücresel taşıyıcı sistemler, kolloidal ilaç ve gen taşıyıcı sistemler, ileri tedavi tıbbi ürünleri, ulusal ve uluslararası mevzuat

Abstract

Due to recent advances in science and technology, when the products used in therapy are examined, ophthalmology has a priority in terms of research and development, preclinical and clinical studies of innovative drugs, medical devices and drug-medical device combination products. Liposomes, micelles, nanoemulsions, nanoparticles with colloidal structures and intraocular implants as sustained-release drug delivery systems have been developed to overcome the barriers to ocular applications, increase absorption, decrease metabolism and elimination and increase the residence time in ocular tissues and compartments. Studies are also ongoing in the area of advanced therapies using gene or cell-based systems which are high-risk products due to their complex structures. In this review, ocular drug, gene and cellular delivery systems and related products and developments in advanced therapy medicinal products are presented in respect to the definition of drug (medicinal product) and current changes in legislation.

Keywords: Ocular delivery systems, ocular gene and cellular delivery systems, colloidal drug and gene delivery systems, advanced therapy medicinal products, national and international legislation

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Türkan Eldem, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Biyoteknoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312-305 30 78 E-posta: teldem@hacettepe.edu.tr **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0001-7682-3802

Geliş Tarihi/Received: 30.10.2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 28.11.2017

©Telif Hakkı 2018 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Giriş ve Amaç

Gözün anatomik yapısı, göz yaşı filmi, kornea tabakalarının ilaç etkin maddelerine farklı geçirgenlik göstermesi, konjunktiva, kan-aköz bariyeri, vitreus ve kan-retina bariyeri gibi fizyolojik olarak mevcut olan oküler bariyerler ilaçların biyoyararlanımını azaltmakta veya engellemektedir. Gözün ön veya arka segmentindeki bu bariyerlerin aşılması ve istenilen bölgede terapötik ilaç konsantrasyonun sağlanması için, kontrollü veya sürekli salım sağlayan farklı yapı ve bileşimde taşıyıcı sistemler araştırılmakta ve tedavide kullanılmaktadır.^{1,2,3}

Taşıyıcı sistemlerin tasarım, üretim ve uygulamalarında, taşıyan etkin madde(ler) ile birlikte sistemin kendisi, uygulama amacı, kullanılan işlemler, aygıtlar ve bunların optimizasyon stratejileri geliştirilen ürünün niteliklerini belirlemektedir. Bu bağlamda saptanan kriterler ürünün ilaç, tıbbi cihaz veya ilaç-tıbbi cihaz kombinasyon ürünü olarak sınıflandırılmasını ve onay süreçlerinde izlenecek yolun ortaya çıkmasını sağlamaktadır. Bu derlemenin amacı göz hastalıklarının tedavisinde araştırma-geliştirme (Ar-Ge), prelinik ve klinik çalışmaları yapılan ve tedavi kullanılmakta olan oküler ilaç, gen ve hücresel taşıyıcı sistemler ve bunlara ait ürünler arasında yer alan lipozomlar, nanopartiküller, mikropartiküller, implantlar ve ileri tedavi tıbbi ürünlerindeki gelişmeleri, ilacın (tıbbi ürünün) tanımı ve yasal düzenlemelerdeki güncel değişimler çerçevesinde sunmaktır.

İlacın Tanımı ve Yasal Düzenlemeler

İlaçların Ar-Ge ve üretim aşamalarında eczacılık teknolojisindeki konvansiyonel üretim yöntemleri dışında farmasötik biyoteknoloji alanındaki biyoteknolojik üretim süreçleri ve ileri teknolojiler kullanılmaktadır. Günümüzde nanoteknoloji alanında gösterilen lipozomlar gibi nanometre boyutlarında hazırlanabilen taşıyıcı sistemler, eczacılık alanında kolloidal dozaj şekilleri olarak bilinmekte ve ilaçların ruhsatlandırma süreçlerine göre yıllardır tedavide kullanılmaktadır. Bunlar dışında farklı yapı ve bileşimde nanotaşıyıcı sistemler ve ileri tedaviler kapsamına giren risk düzeyi yüksek ilaçlar, tıbbi cihazlar ve kombinasyon ürünleri geliştirilmektedir.

Yapılan bütün çalışmalarda etkin ve güvenli ilaçların ve ürünlerin hastalara sunulması, tedavisi mümkün olmayan veya karşılanmamış ihtiyaç olan hastalıklara çözüm bulunması hedefler arasında yer almaktadır. Bu hedefe ulaşılmasında ilaçların veya ürünlerin farmasötik geliştirmeden başlayan süreç ile kalite, etkinlik ve güvenliliğin gösterilmesi ve yaşam döngüsünde kalite güvencesinin sağlanması gereklidir. Bu nedenle ruhsatlandırma aşamalarında risk temelli yaklaşım ile kalite risk yönetiminin, farmasötik iyi üretim uygulamalarının ve farmasötik kalite sisteminin uygulanması istenmektedir.^{4,5,6,7,8,9}

Avrupa Komisyonu bilim ve teknolojideki ilerlemeleri, inovatif ilaçların ve ürünlerin geliştirilmesini ve bunlar ile ilgili riskleri göz önüne alarak Avrupa Birliği (AB) mevzuatında tıbbi ürünün (ilacın) tanımını güncellemiştir.^{10,11} Bu tanımda yapılan değişiklik ile biyolojik ürünlerin, tıbbi cihazların ve kombinasyon ürünlerinin sınıflandırılması farklılaşmıştır. AB'nin 2007 yılında

yayımladığı “İleri Tedavi Tıbbi Ürünleri (İTTÜ) Tüzüğü” beşeri tıbbi ürünleri kapsamına alan düzenlemeyi değiştirmiştir.¹² Bu değişikliklere göre küçük moleküler ağırlığa sahip etkin maddeler, yüksek moleküler ağırlıklı rekombinant proteinler, monoklonal antikorlar ve hücrenin kendisi, üzerinde yapılan işlemlere bağlı olarak, tıbbi ürün (ilaç), biyolojik tıbbi ürün ya da biyolojik ilaç olarak sınıflandırılmıştır.

İTTÜ Tüzüğü'nde yer alan ürünler arasında ilaç kapsamına giren “somatik hücre tedavisi tıbbi ürünleri”, “gen tedavisi tıbbi ürünleri” ve “doku mühendisliği ürünleri” ve ilaç-tıbbi cihaz kombinasyon ürününü oluşturan “kombine İTTÜ” yer almaktadır. Bu yasal düzenlemenin yayımlanma tarihinden önce onay alan benzeri ürünlerin yeni mevzuata uyumu için süre tanınmıştır.¹²

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) Gıda İlaç Kurumu (FDA) risk taşıyan biyolojik ve biyoteknolojik ürünlerin onay sürecinde yeni ilaç başvurusu yapılmasını istemektedir.¹³ FDA biyolojik ürünlerin prelinik çalışmalarında “araştırılan yeni ilaç” ve “biyolojik lisans başvuruları” için ayrı bir kılavuz yayımlamıştır.¹⁴

İlaç alanındaki düzenlemelerin değiştiği süreçte tıbbi cihazlarda gözlenen sorunlar nedeni ile AB tıbbi cihazlar ve *in-vitro* diagnostik ürünlere ait yasal düzenlemelerini 2017 Mayıs ayında resmi gazetesinde yayımlanan iki yeni tüzük ile değiştirmiştir.^{15,16} Tıbbi cihazlar ve bunlar ile ilişkili olan ürünlerin uluslararası dolaşımını etkileyecek nitelikleri taşıyan bu değişim için ülkelere süre tanınmıştır. Bu durum AB'nin değişen tıbbi cihazlar ile ilgili yasal düzenlemeleri ile uyumlaştırılmış olan ulusal tıbbi cihazlar yönetmeliklerimizin tanınan geçiş süresi içinde güncellemeyi gündeme getirmektedir.^{17,18,19} Bu süreçte ABD'de FDA ise ilaç-tıbbi cihaz kombinasyon ürünleri ile ilgili yeni düzenlemeleri çıkarmıştır.^{20,21}

İlaç, tıbbi cihaz ve bunlar ile ilişkili ürünlerin uluslararası düzenlemelerinde sürekli değişikliklerin yapıldığı bir dönemde ülkemizdeki ilaçlar, tıbbi cihazlar ve diğer ürünlerin yasal düzenlemelerinde uyum çalışmaları yapılmış olup, mevzuattaki güncellemeler “T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK)” tarafından sürdürülmektedir. Bunlar arasında ilaçları ve tıbbi cihazları kapsayan düzenlemeler yer almaktadır.^{22,23,24} İlaçla ilgili düzenlemelerde ilaca ya da tıbbi ürüne ait farklı tanımlar bulunmakla birlikte, “İlaçların Güvenliliği Hakkındaki Yönetmelik” kapsamında “ilaç insanlarda bir hastalığı teşhis etme, tedavi etme ya da önleme özelliğine sahip olduğu belirtilerek sunulan, farmakolojik, immünolojik ya da metabolik bir etki yoluyla bir fizyolojik fonksiyonu eski haline döndürmek, düzeltmek, değiştirmek amacıyla insanlarda kullanılan madde veya maddeler kombinasyonu” olarak tanımlanmıştır. Bu bağlamda ilacın ya da tıbbi ürünün güncel ve uluslararası düzenlemeler ile uyumlu olan bir tanım mevzuatımızda yer almıştır.²⁵ Bu tanıma daha sonra diğer düzenlemelerde de yer verilmiş olup, 2017 Ekim ayında yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliği'nde benzer bir tanım “beşeri tıbbi ürün” olarak yer almaktadır. Bu yönetmelik kalite güvence sistemi ve bunun bir parçası olan iyi imalat uygulamalarını içermektedir.²⁶ Ayrıca iyi

imalat uygulamaları kılavuzunda üretimde “etkin bir farmasötik kalite güvence sisteminin kurulması istenmekte ve farmasötik kalite sistemi teriminin uluslararası terminoloji ile tutarlı olunması için kullanıldığı” bilgisi verilmiştir.²⁷ Söz konusu güncellemeler ile, uluslararası düzenlemelere uyumu sağlanmış olan ulusal mevzuattaki değişiklikler uluslararası kabul gören kriterlere göre devam etmektedir.

Bütün hastalıklarda olduğu gibi, göz hastalıklarının tedavisinde kullanılacak ilaçların ve taşıyıcı sistemlerin onay sürecinde, etkin maddenin ve etkin maddeyi içeren ilaç taşıyıcı sistemin yapısı, özellikleri, kullanım amaçları esas alınmaktadır. Etkin ve güvenli ilaçların ve ürünlerin geliştirilmesi ve hastaya ulaştırılması aşamalarında öncelikle iyi imalat uygulamaları koşullarında üretilen ilacın yada ürünün kalitesi kanıtlanmalıdır.^{4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27}

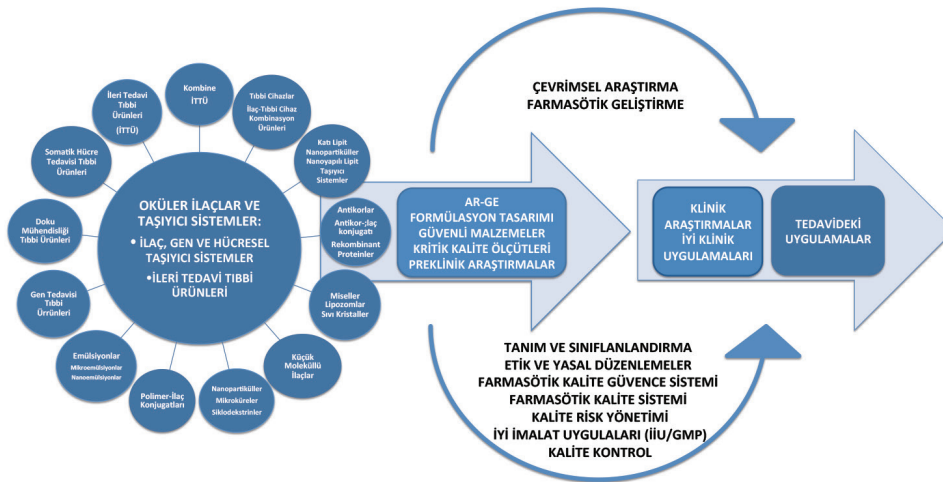
İlaçların (tıbbi ürünlerin), tıbbi cihazların ve kombinasyon ürünlerinin çeşitliliği göz önüne alındığında, bu süreçte yasal düzenlemelere ve tanımlara ihtiyaç duyulmaktadır. Yasal tanımlar bir ürünün sınıflandırmasını ve Ar-Ge, prelinik ve klinik çalışmalarda izlenecek yolun belirlenmesini sağladığı için önem taşımaktadır. Farmasötik geliştirmeden başlayarak oküler uygulamaların kapsamına giren ilaçların ve ürünlerin çeşitliliği, klinik araştırmaya geçişte gerekli olan temel süreçler ve kritik parametreler Şekil 1’de gösterilmektedir. Bu süreçlerde etkin maddenin, taşıyıcı sistemin ve elde edilen ilacın veya ürünün tasarımı, bileşimi, üretimi ve stabilitesi ile ilgili özelliklerin bilinmesi ve kanıtlanması önem taşımaktadır.

Farmasötik kalite güvence sistemi ya da farmasötik kalite sisteminin içinde yer alan farmasötik iyi üretim koşullarında üretilen, kalitesi gösterilen, klinik dışı çalışmalarda etkililik ve güvenilirlik çalışmaları tamamlanan oküler ilaç, gen ve hücre taşıyıcı sistemlerin, bunlar ile ilgili olan ürünlerin ve ileri tedavi tıbbi ürünlerinin diğer ilaçlarda olduğu gibi klinik araştırmaya geçmesi, güvenilirlik ve etkililik çalışmalarının yapılması gereklidir.^{4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27}

Lipozomlar

Lipozomlar, büyüklükleri 0.025-10 µm arasında değişen tek veya içiçe geçmiş birden fazla lipit çift tabakadan içeren, nanoveziküler veya mikroveziküler ilaç veya gen taşıyıcı sistemlerdir. Temel bileşenleri fosfolipitler ve kolesterolden oluşan lipozomların lipit tabakalarında hidrofobik ilaçlar, içte ve lipit tabakalar arasındaki sulu kompartmanlarda suda çözünen ilaçlar yer almaktadır. Lipozomların yapısında fosfolipitler ve kolesterol bulunduğu konvansiyonel lipozomlar, bileşime pegilasyon içeren ya da polietilenglikol ile kimyasal modifikasyon taşıyan fosfolipitler ilave edildiğinde polimer kaplı lipozomlar elde edilmektedir. Ayrıca lipozomların yüzeyleri hedeflendirici moleküller ile kimyasal olarak değiştirilerek, hedeflendirilmiş lipozomlar hazırlanabilmektedir. Formülasyonunda pozitif yüklü bileşenleri içeren katyonik lipozomlar ise viral olmayan gen taşıyıcı sistemler olarak kullanılmaktadır. Katyonik lipozomlar negatif yüklü antisens oligonükleotitler, plazmitler, nükleik asitler ya da küçük interferans ribonükleik asitler ile kompleksler oluşturarak bunların taşınmalarını sağlamaktadır. Lipozomların hazırlanmasında laboratuvar veya endüstriyel ölçekte steril üretim işlemleri kullanılmaktadır.^{3,28,29,30,31,32} Katyonik lipozomların viral olmayan gen taşıyıcı sistem olarak kullanıldığı çok sayıda Ar-Ge ve klinik çalışmalar yapılmış olup, henüz klinik faz çalışmaları tamamlanan bir ürün bulunmamaktadır.^{33,34} Tedavide kullanılmakta olan konvansiyonel, polimer kaplı veya hedeflendirilmiş lipozomlar, ilaçlar ile ilgili mevcut yasal düzenlemeler kapsamında ruhsatlandırılmıştır.³

Günümüze kadar ticari olarak geliştirilen lipozomal ürünlerin bileşimlerinde etkin madde olarak doksorubisin, daunorubisin, sitarabin, vinkriskin sülfat, irinotekan, amfoterisin B, morfin sülfat, verteporfin, bupivakain yer almaktadır. Bunlar dışında hepatit B ve influenza aşılı hedeflendirilmiş lipozom yapısında geliştirilmiştir.³⁰ Söz konusu lipozomal ilaçların ve aşılıların değerlendirme raporları, kısa ürün ve etiket bilgileri



Şekil 1. Oküler ilaç, gen ve hücre taşıyıcı sistemler ve ileri tedavi tıbbi ürünlerinin araştırma-geliştirme ve prelinik aşamalardan, klinik araştırmalara ve tedaviye geçiş sürecindeki temel gereklilikler

Ar-Ge: Araştırma-geliştirme

onaylandığı ülkenin yasal otoritesi tarafından yayınlanmaktadır. Lipozomal sistemler içinde yer alan hedeflendirilmiş lipozomal aşılarda literatürde ayrıca virozomlar olarak adlandırılmıştır.^{35,36} 2017 yılında yapısında danunorubisin ve sitarabini birlikte içeren ürün, ilk lipozomal kombine ilaç olarak ABD’de FDA tarafından onaylanmıştır.³⁷

Lipozomal ilaçlar arasında vertoporfin içeren Visudyne® maküla dejenerasyona bağlı subfoveal koroidal neovaskülarizasyon, patolojik miyopi, kronik santral seröz korioretinopati ve koroidal hemanjioma tedavisi için geliştirilen ilk lipozomal ilaç özelliğini taşımaktadır. Konvansiyonel lipozomal yapıya sahip olan Visudyne® intravenöz infüzyon ile uygulamakta ve etkin madde gözde lazer uygulaması ile aktive edilmektedir.³⁸

Parenteral uygulamalar hedeflenerek geliştirilmiş olan lipozomlar uzun süredir tedavide kullanılmasına rağmen, oküler ve intraoküler uygulamalar için Ar-Ge’den klinik araştırmaya geçen lipozomal ilaç sayısı oldukça sınırlıdır. Farklı etkin maddeleri içeren lipozomal taşıyıcı sistemler, gözün ön ve arka segmentinde yapılan deneysel uygulamalar ile prelinik çalışmalarda incelenmiş olup, literatürde çok sayıda araştırma ve patent bulunmaktadır.^{39,40,41} Bunlara örnek olarak amfoterisin B,^{42,43} gentamisin,⁴⁴ klindamisin,⁴⁵ 5-fluorourasil,^{46,47} siklosporin A^{40,48,49} tobramisin,⁵⁰ norfloksazin,⁵¹ asiklovir,⁵² takrolimus (FK506),⁵³ indosiyenin yeşili,⁵⁴ timolol⁵⁵ içeren konvansiyonel lipozomlar ve siklosporin A içeren polimer kaplı lipozomlar⁴⁰ verilebilir.

Prelinik araştırmalardan, klinik faz çalışmalarına geçen lipozomal ilaçlar arasında subkonjunktival uygulama için geliştirilen ve latanaprost içeren konvansiyonel lipozomlar yer almaktadır. Lipozomal latanaprost’un tavşanlara subkonjunktival uygulanması ile ilgili çalışmada göz içi basıncında 3 ay süre ile düşüşün saptandığı açıklanmıştır.⁵⁶ Latanoprost lipozomlarının oküler hipertansiyon ve primer açık-açılı glokom tedavisindeki güvenilirlik ve etkililiği kapsamında faz 1 ve faz 2 çalışmaları tamamlanmıştır.^{57,58} Bu araştırmalar kapsamında geliştirilen lipozomal latanoprost ile ilgili bir patent bulunmaktadır.⁵⁹

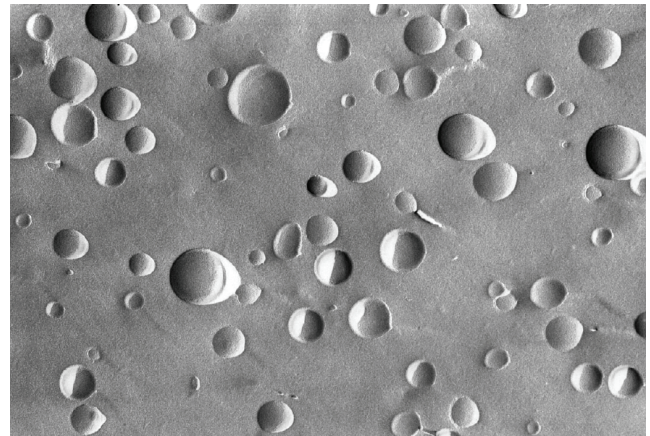
Lipozomların yapıları, özellikleri ve stabiliteyi göz önüne alındığında, diğer kolloidal taşıyıcı sistemlere göre zorlukların olduğu bilinmektedir. Kompleks yapıya sahip olan lipozomal ilaçların üretimi, kontrolleri, farmakokinetik özellikleri ve biyoyararlanımı hakkında ABD’de FDA tarafından 2002 yılında taslak kılavuz yayımlanmıştır. Bu kılavuz 2015 yılında güncellenmiş ve taslak olarak tekrar sunulmuştur.⁶⁰ Bunun dışında AB’de Avrupa İlaç Ajansı (EMA) lipozomal ilaçların üretiminde sunulması gereken veriler ve nanoilaçların yüzeyin kaplanması hakkındaki görüşlerini yayımlamıştır.^{61,62} Bu kapsamda lipozomal ilaçların formülasyon ve üretim koşullarına bağlı olarak spesifikasyonlarında değişikliklerin bulunduğu, lipozomal ilacın veziküler yapısına ait partikül büyüklüğü, büyüklük dağılımı ve morfolojisinin kritik kalite ölçütleri arasında yer almasının gerekli olduğu açıklanmıştır. Kalite özelliklerinin lipozomların *in vivo* farmakokinetik, farmakodinamik özelliklerinde etkili olacağı, bunların ilacın etkililiği ve güvenliliğini değiştireceği belirtilmiş ve karşılaştırma

çalışmalarının yapılması istenmiştir.^{60,61,62} ABD FDA’nın taslak kılavuzu ve EMA’nın görüşleri patent süresi dolan lipozomal ilaçların başka firmalar tarafından üretildiğinde dikkat edilmesi ve karşılanması gereken önemli kriterleri içermektedir. Buna göre lipozomal ilaçların kalite, etkililik ve güvenliliğini gösterilmesi için karşılaştırma çalışmalarının yapılması ve lipozomal ilaçların nanobenzer ilaç olarak üretilmesi gündeme gelmektedir. Söz konusu kılavuz ve görüşler aynı zamanda Ar-Ge aşamasında olan lipozomal sistemlerde izlenecek yolu göstermektedir.

Lipozomların partikül büyüklüğü, veziküler yapısı ve lipozom membrandaki tabaka sayısı incelenmesi gereken önemli analizler arasında yer aldığı lipozom teknolojisi alanında yapılan çalışmalarda bilinmekte ve göz önüne alınmaktadır. Buna örnek olarak farklı fosfolipitler ve fosfatidiletanolamin-polietilenglikol konjugatlarını içeren, oküler uygulamalar için lipit film hidrasyon-ekstrüzyon yöntemi ile hazırlanan lipozomal siklosporin A kapsamındaki bir patent verilebilir. Buna göre siklosporin A’nın polimer kaplı lipozomal formülasyonları geliştirilmiş ve konvansiyonel lipozomal formülasyonlar ile karşılaştırılmıştır.⁴⁰ Polimer kaplı lipozomal siklosporin A formülasyonlarında, konvansiyonel lipozomal siklosporin A ile hazırlamadan kısa bir süre sonra gözlenen agregasyonun olmadığı saptanmıştır. Lipozomların bileşiminde yer alan polietilenglikolün lipozom yüzeyinde oluşturduğu sterik kaplama ile lipozomal siklosporin A’nın kolloidal stabilitesi sağlanmıştır. Polimer kaplı lipozomal siklosporin A ile elde edilen tek tabakalı veziküler yapıya örnek Şekil 2’de sunulmuştur. Polimer kaplı lipozomal siklosporin A formülasyonlarının lazer ışık saçınım ile ölçülen z-ortalama partikül büyüklüğünün, lipozom bileşimde yer alan ilacın miktarına, fosfolipitlerin ve fosfatidiletanolamin-polietilenglikol konjugatların yapısına, oranına ve faz geçiş sıcaklıklarına bağlı olarak 140-190 nanometre arasında olduğu ve polidispersite indeksinin 0,08-0,20 arasında değiştiği gösterilmiştir.

Nanopartiküller ve Mikropartiküller

Nanopartiküller ve mikropartiküller, matriks oluşturuca polimerler veya lipitler içinde çözündürülen, disperse edilen veya yapıya adsorbe olan etkin maddenin kontrollü olarak



Şekil 2. Polimer kaplı lipozomal siklosporin A’nın taramalı elektron mikroskobu (dondurma-kırma) ile morfolojik yapısı

salımını sağlayan katı koloidal partiküller sistemlerdir. Bu taşıyıcı sistemler mikroenkapsülasyon ve polimerizasyon teknolojileri esas alınarak çok farklı yöntemler ile elde edilebilmektedir. Hazırlama veya üretimde kullanılan yöntem ve bileşenlerin çözünürlüğüne bağlı olarak elde edilen partikülün büyüklüğü ve yapısına göre literatürde nanoküre, nanokapsül, mikroküre, mikrokapsül veya mikropellet olarak tanımlanmışlardır.^{63,64,65,66,67,68,69,70,71} Nanopartiküllerin bileşimde yer alan matriks maddeleri arasında albumin,⁷² kitosan,^{73,74} alginat,⁷⁵ polilaktik-glikolik asit,⁷⁶ polialkilsiyanoakrilatlar,^{77,78} hyalünorik asit kaplı poliepsilonekaprolakton⁷¹ gibi polimerler, lipitler^{68,69,79,80,81,82} ve siklodekstrinler^{83,84} yer almaktadır. Oküler nanopartiküller ve mikropartiküller taşıyıcı sistemler ile gerçekleştirilen çalışmalar sonucunda henüz tedavide kullanılmakta olan partiküller yapıda bir ilaç bulunmamaktadır.

Nanopartiküller ilaç taşıyıcı sistemlerde klinik faz çalışmaları tamamlayıp, 2005 yılında FDA tarafından onaylanan ilk ilaç Abraxane®'dir. Koloidal boyutta sahip olan ve albümine bağlı paklitaksel nanopartiküllerini içeren bu ilaç parenteral olarak metastatik meme kanseri tedavisinde kullanılmaktadır.⁸⁵

Abraxane®, cerrahi yöntemin uygulanmasının mümkün olmadığı intraoküler melanomun tedavisi için bir faz 2 klinik araştırmada kullanılmıştır.⁸⁶ Bunun dışında sülfür heksaflorit-lipit tip A mikrokürelerinin (Lumason®) ultrasonografi ile kanser tanısında ve beyin perfüzyonunda kontrast sağlamak üzere klinik faz çalışmalarına geçildiği bildirilmiştir.^{87,88} AB ülkelerindeki bir diğer klinik araştırmada ise deksametazon nanopartiküllerinin diyabetik maküla ödeminin tedavisinde oküler uygulamayı içeren faz 2 güvenlilik ve etkililik çalışması 2017 yılında başlatılmıştır.⁸⁹

Yasal düzenlemelerdeki değişim sürecinde ABD'de FDA sorumlu olduğu ürünlerde nanoteknoloji kapsamında yer alan uygulamalar için 2014 yılında bir başka kılavuzu da yayımlanmıştır. Bu kılavuzda özellikle 1-100 nanometre arasında nanoboyuta sahip ürünlerin, bunların agregatlarının veya yüzeyi kaplanmış olan yapıları ait özelliklerin insan sağlığındaki etkilerinin göz önüne alınması istenmiştir. Bu kılavuzdaki ürünler arasında ilaçlar, biyolojik ürünler, tıbbi cihazlar da yer almaktadır.⁹⁰

Bunlar dışında AB'de EMA siklodekstrinlerin yardımcı madde olarak kullanılması ile ilgili bir görüş yayınlamıştır. Bu dökümanda siklodekstrin nanopartikülleri hakkında açıklama bulunmamakla birlikte, siklodekstrinlerin gözde ilaçların penetrasyonunu arttırdığı, α-siklodekstrinin %4 ve rastgele metillenmiş β-siklodekstrinin %5 konsantrasyonda tavşanların kornea epitelinde toksik etki gösterebildiği açıklanmıştır. Bunun dışında %10 oranında β-siklodekstrin sülfobutiller türevi içeren çözeltinin ve β-siklodekstrin hidroksipropil türevinin %12,5 konsantrasyondaki çözeltisinin tavşanların gözünde toksik ve irrite edici etki yapmadığı belirtilmiştir.⁹¹ Buna göre oküler uygulamalar için geliştirilecek siklodekstrin nanopartiküllerinde kullanılan siklodekstrinin yapısı, oranı ve özelliklerine göre yan etkilerinin ve toksik etkilerinin incelenmesi önem taşımaktadır.

İmplantlar

Oküler uygulamalar için geliştirilen implantlarda, bir rezervuar içinde yer alan etkin madde farklı geçirgenliğe sahip polimerik membranlar ile kaplanmaktadır. Elde edilen yapıdan etkin maddenin istenen hız ve sürede salımı etkin maddenin özelliklerine ve kullanılan polimerlere göre tasarlanmaktadır. Bu sistemler ilk defa aşınmayan implantlar olarak geliştirilmiş, daha sonra biyolojik olarak parçalanabilen polimerlerden yararlanılan farklı tasarımları ile aşınan implantlar tedaviye sunulmuştur.^{2,3}

Günümüzde tedavide kullanılmakta olan implantlar düşük moleküller ağırlıklı ilaçları içeren ve etkin maddenin uzun süreli salımını gerçekleştirebilen taşıyıcı sistemlerdir. Bunlar arasında intravitreal implant olarak geliştirilen ilk ürün Vitrasert® olup, bu ürün gansiklovir içermektedir.⁹² Daha sonra fluosinolon asetonit içeren Retisert® ve Iluvien® tedaviye sunulmuştur.^{93,94} Aşınmayan özelliklerde üretilen bu implantlar cerrahi yöntemle implante edildiği ve gerektiğinde çıkarıldığı bilinmektedir. Ayrıca biyolojik olarak parçalanabilen polimerlerden oluşan Ozurdex® deksametazonun sürekli salımını sağlayan intravitreal implant olarak tedavide kullanılmaktadır.⁹⁵

Literatürde bildirilen çalışmalarda klinik araştırmaları devam eden sistemler bulunmaktadır. Bunlar içinde genetik yapısı değiştirilen retina pigment epitel (RPE) hücrelerinden silier nörotrofik faktör (SNF) salımını sağlayan canlı hücreleri içeren bir başka taşıyıcı sistem yer almaktadır.^{96,97,98,99} Üretici firmanın "Enkapsüle Hücre Teknolojisi" (EHT) olarak adlandırdığı bu sistem ile implanttan protein yapıdaki ilaçların salımı gösterilmiştir. EHT'inde bileşimde canlı hücreler ve bu hücrelerden salımı gerçekleştiren proteinin biyolojik sıvılara geçişini sağlayarak, tıbbi cihaz kabul edilen implant kısımları yer almaktadır. EHT ile başlatılmış olan klinik çalışmalara ait bilgiler Tablo 1'de özetlenmiştir.^{96,97,98,99,100,101,102,103,104,105,106}

EHT ile geliştirilen ürünler ile retinitis pigmentoza, geografik atrofi, tekrarlayan koroidal neovaskülarizasyonu içeren maküla dejenerasyonu tedavisi için başlatılan klinik çalışmalarda, NT-501 kodlu implantta enkapsüle edilen genetiği değiştirilmiş RPE hücreleri hastalara farklı araştırma protokolleri (Tablo 1) ile uygulanmıştır.^{96,97,98,99,101,102,103,104,105,106} Yapılan çalışmalar sonucunda SNF'nin salım hızının kontrol edilebildiği, farmakokinetik profilin uygun bulunduğu, sistemik dolaşıma geçişin olmadığı, implant içinde hücrelerin tanımlanan süre içinde canlılığını koruduğu, SNF'ye veya hücrelere karşı antikor oluşmadığı açıklanmıştır. Diğer taraftan geografik atrofisi olan hastaların görme keskinliğinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gözlenmediği, yüksek doz uygulanan grupta görmenin korunduğu bildirilmiştir.^{96,97,98,99} Bunun dışında maküla dejenerasyonu tedavisi kapsamında başlatılmış olan bir diğer çalışmanın durdurulduğu, glokom tedavisi için başlatılan faz 2 klinik araştırmanın ise devam ettiği klinik araştırmalara ait kayıtlarda yer almaktadır.^{105,106} EHT implantı uygulanan retinitis pigmentoza hastalarının uzun dönem (60-96 ay) takibi ile ilgili olan bir makalede ise uygulama sonucunda etkililik bulgusu olmadığı açıklanmıştır.¹⁰⁷

AB’de EMA EHT ile elde edilen bu ürünü, genetiği değiştirilmiş hücrelerin implant içinde enkapsülasyonunu ve yarı geçirgen membrandan göz içine insan nörotrofik faktör salımını göz önünde bulundurarak “hücre kökenli ilaç taşıyıcı sistem” olarak değerlendirilmiştir. EMA bu ürünün yasal sınıflandırılmasını ise ilaç ve ileri tedavi tıbbi ürünleri ile ilgili AB düzenlemelerini esas alarak yapmıştır.^{11,12,108} Buna göre transfeksiyon ile genetik yapısı değiştirilen canlı hücrelerden salımı gerçekleştirilen SNF’nin ilaç etkin maddesi özelliklerini taşıdığı, ilacın salımını sağlayan yarı geçirgen membrana sahip kapsül ve hücrelerin büyüdüğü polimerik iskelenin ürüne entegre tıbbi cihaz olduğu açıklanmıştır. Bu inceleme sonucunda ilaç ve tıbbi cihaz bileşenlerini içeren ürün, ileri tedavi tıbbi ürünü ve “kombine gen tedavisi tıbbi ürünü” olarak sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırmada implante edilen sistemden ilaç etkin maddesi olan silier SNF’nin sürekli salımının biyoteknolojik yöntemler ile genetik yapısı değiştirilen RPE hücreleri ile sağlandığı göz önüne alınmıştır.^{11,12,108} Genetik yapısı değiştirilen ve SNF salımı yapan RPE hücreleri “yetim ilaç statüsü” almıştır.¹⁰⁹

İleri Tedavi Tıbbi Ürünleri

İTTÜ kapsamına gen ve hücre kökenli ilaçlar ve bunların tıbbi cihaz ile kombinasyon ürünleri girmektedir.¹² Yasal düzenlemeler kısmında açıklandığı gibi ABD’de FDA tarafından yeni ilaç başvurusu yapılması istenen insan doku ve hücrelerini içeren gen ve hücre kökenli ürünlerin ve AB’nin İTTÜ’nün özellikleri göz önüne alındığında kalite, etkililik ve güvenilirliklerinin sağlanmasında gereken ilke, esas ve kriterlerin aynı olduğu gözlenmektedir. ABD hücre içeren etkin ve güvenli ilaçların tedavide yer almasını sağlamak için 2016 yılında yürürlüğe giren 21. Yüzyıl Tedavi Kanunu’nda “Rejeneratif Tıp İleri Tedavi” (RTİT) tanımını ya da statüsünü belirlemiştir. Bu kanunda “rejeneratif tıp tedavisinde yer alan hücre tedavisi, doku mühendisliği ürünleri, insan hücre ve doku ürünleri veya bunların herhangi

bir kombinasyonu olan ürünlerin ilaç” olduğu açıklanmıştır. 21.Yüzyıl Tedavi Kanunu’ndaki tanımlamaya göre bir ilacın “rejeneratif tıpta ileri tedavi ilacı” tanımını alabilmesi veya bu statüye sahip olabilmesi için “hayati tehlikesi olan bir hastalığı veya koşulu değiştirmesi, iyileştirmesi veya tedavi etmek üzere geliştirilmesi” gerekmektedir. Ayrıca “ilacın ön klinik çalışmalarında karşılanmamış tıbbi ihtiyacı sağlama potansiyeline sahip olduğunun gösterilmesi” istenmektedir.¹¹⁰ Bu kanun ile tanımlanan hücresel ilaçların kapsamına üzerinde az işlem uygulanarak (minimal manipülasyon) rutin tedavide transplantasyon veya transfüzyon yolu ile yıllardır kullanılmakta olan insan hücre-doku ürünleri alınmamıştır.¹¹⁰ Söz konusu kanunda RTİT tanımına giren ya da RTİT statüsü alan ilaçların AB’nin İTTÜ kapsamına aldığı ve yetim ilaç statüsüne sahip olan ilaçlar ve İTTÜ olduğu gözlenmektedir.

AB’de İTTÜ Tüzüğünde dört grupta sınıflandırılan biyolojik tıbbi ürünlere EMA’nın websitesinde son zamanlarda “somatik hücre tedavisi ilaçları”, “gen tedavisi ilaçları”, “doku mühendisliği ilaçları” ve “kombine İTTÜ olarak yer verilmektedir (<http://www.ema.europa.eu>). İleri tedaviler kapsamındaki gelişmeler ile AB ve ABD yasal düzenlemelerinde ilaç veya tıbbi ürün olarak kullanılan terminolojide ve yasal düzenlemelerin içeriğinde uluslararası harmonizasyonun sağlanması için çalışmaların sürdürüldüğü gözlenmektedir.

İTTÜ tüzüğünde gen tedavisi tıbbi ürünleri “tedavi, teşhis ve önleme amacıyla insana uygulanan rekombinant nükleik asitleri veya genleri içeren” biyolojik tıbbi ürünler olarak açıklanmıştır. Somatik hücre tedavisi tıbbi ürünleri “hücrelerin üzerinde çok işlem yapılması sonucunda biyolojik özellikleri, fizyolojik fonksiyonları veya yapısal özellikleri değiştirilen ve aynı asli fonksiyonda kullanılmayan hücre veya dokulardan elde edilen ürünler” olarak tanımlanmıştır. “Mühendislik işlemi görmüş hücreleri veya dokuları içeren, insan dokusunu rejenere etme, onarma ya da yerine koyma amacıyla insanlara uygulanan ürünlerin” doku mühendisliği ürünlerini oluşturduğu

Tablo 1. Genetiği değiştirilen retina pigment epitel hücrelerden silier nörotrofik faktör salımını sağlayan Enkapsüle Hücre Teknolojisi® ürünlerinin klinik araştırmalarına ait bilgiler

Hastalık	Enkapsüle Hücre Teknolojisi	Düşük doz (DD): 5 ng/gün Yüksek doz (YD): 20 ng/gün	Klinik araştırma bilgisi	Kaynaklar
Retinitis pigmentoza	İlaç: Silier nörotrofik faktör 1 NT-501 implant	Süre: 6 ay Hasta sayısı: 5 YD, 5 HD	Faz 1 (tamamlandı) NCT00063765	96, 100
Geografik atrofi	İlaç: Silier nörotrofik faktör 2 NT-501 implant	Süre: 12 ay Hasta sayısı: 27 YD, 12 DD Kontrol hasta: 12	Faz 2 (tamamlandı) NCT00447954	96, 97, 100
Retinitis pigmentoza (geç dönem)	İlaç: Silier nörotrofik faktör 3 NT-501 implant	Süre: 12 ay Hasta sayısı: 43 YD, 22 DD	Faz 2 (tamamlandı) NCT00447993	96, 102
Retinitis pigmentoza (erken dönem)	İlaç: Silier nörotrofik faktör 4 NT-501 implant	Süre: 24 ay Hasta sayısı: 48 YD, 20 DD	Faz 2/3 (tamamlandı) NCT00447980	98, 103
Retinitis pigmentoza (erken dönem veya Usher sendromu tip 2-3)	İlaç: Silier nörotrofik faktör 3 NT-501 implant	Süre: 36 ay Hasta sayısı: 30	Faz 2/3 (devam ediyor) NCT01530659	99, 104
Maküla dejenerasyonu (tekrarlayan koroidal neovaskülarizasyon)	İlaç: Silier nörotrofik faktör 3 NT-503-3 implant	Süre: 36 ay Hasta sayısı: 42	Faz 1 (sonlandırıldı) NCT02228304	105
Glokom	İlaç: Silier nörotrofik faktör NT-501 implant	Süre: 24 ay Hasta sayısı: 60	Faz 2 (devam ediyor) NCT02862938	106

bildirilmiştir. “Yapısında bir veya birden fazla tıbbi cihazı entegre kısım olarak içeren İTTÜ ürünleri” ise kombine İTTÜ olarak isimlendirilmiştir.¹²

İTTÜ ülkemizde “Beşeri Tıbbi Ürünlerin Ruhsatlandırma Yönetmeliğinde” yer almaktadır.²² İTTÜ’nin klinik araştırmaları ile ilgili olan bir kılavuzda “ileri tedavi tıbbi ürünleri gen tedavisi tıbbi ürünleri, somatik hücre tedavisi tıbbi ürünleri, doku mühendisliği tıbbi ürünleri ve kombine ileri tedavi tıbbi ürünleri olarak sınıflandırılan, doku ve hücre kaynaklı beşeri tıbbi ürünler” olarak tanımlanmıştır.¹¹¹ Sonuç olarak uluslararası düzenlemelerde yüksek riskli ürünler arasında tanımlanan İTTÜ ülkemizdeki mevzuatta uluslararası esaslara uygun olarak ilaç kapsamında yer almaktadır. Ayrıca yasal düzenlemelerdeki değişime uygun olarak insan doku ve hücrelerinden elde edilen İTTÜ’nün üretim koşulları ile ilgili bilgilere Sağlık Bakanlığı TİTCK tarafından güncellenen “Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri İyi İmalat uygulamaları Kılavuzu’nda” yer verilmiştir.

AB’de İTTÜ için mültidisipliner yapıya sahip olan “İleri Tedaviler Komitesi” EMA bünyesinde kurulmuş olup, komite başvuruları değerlendirerek görüş bildirmekte, sınıflandırma ve sertifikasyon işlemlerini yapmaktadır.¹² AB’de bugüne kadar onaylanan İTTÜ arasında oküler uygulama için geliştirilmiş olan ticari adı Holoclar® olan bir ilaçta bulunmaktadır. Holoclar®’ın başlangıç maddesi hastanın kendisinden alınan limbal kök hücreleri olup, bu hücrelerin kültür ortamında çoğaltılması ve farklılaştırılması ile uygulanan ileri düzeydeki işlemler sonucunda kornea epitel hücrelerinin elde edildiği açıklanmıştır. Yasal düzenlemeler çerçevesinde 2015 yılında AB’de koşullu olarak ruhsatlandırılan bu biyolojik ilacın ilk kök hücre kaynaklı İTTÜ olduğu bildirilmiştir. Holoclar® İTTÜ içinde “doku mühendisliği tıbbi ürünü” olarak sınıflandırılmıştır.

Holoclar®’ın bileşimindeki etkin madde insan korneal epitel hücreleri olmakla birlikte, yapısında kök hücrelerinde bulunduğu açıklanmıştır. Erişkin hastalarda kimyasal yanıklar dahil olmak üzere yanık ve ciddi limbal kök hücre yetersizliğinde korneada rejenerasyonun sağlanması amacıyla kullanılan Holoclar®’ın yetim ilaç statüsüne sahip olduğu bildirilmiştir. İmplantasyon yoluyla uygulanan ilacın 79.000-316.000 hücre/cm² hücre içeren şeffaf ve sirküler yapıda canlı doku eşdeğeri olduğu ve bir transport ortamı içinde tedaviye sunulan hücrelerin fibrin’den oluşan destek tabakası üzerinde bulunduğu açıklanmıştır.¹¹²

Ayrıca İTTÜ kapsamında gen tedavisi tıbbi ürünler ile klinik araştırmalar yapılmaktadır. Bunlar arasında yer alan bir klinik araştırmada insan mitokondriyal ND4 genini içeren rekombinant adeno bağlantılı viral vektör gen tedavisi tıbbi ürünü (rAAV2/2-ND4) olarak sınıflandırılmıştır. Gen tedavisini sağlayacak bu ilacın Leber’in kalıtsal optik nöropatisi olan hastalara intravitreal olarak tek doz uygulandığı belirtilmiştir. Yetim ilaç statüsüne sahip olan gen tedavisi ilacının etkinliğinin incelenmesi için başlatılan klinik araştırmanın devam ettiği açıklanmıştır.¹¹³

Gen tedavisi tıbbi ürünleri ile hem AB, hem ABD’de başlatılan klinik çalışmalar arasında koroidemi hastalığının

tedavisi için geliştirilen AAV2 viral vektör aracılı Rab eskort protein-1 ekspresyonunu sağlayan retinal gen tedavisi ile ilgili klinik araştırmalar yer almaktadır. Bu araştırmada hastalara subretinal tek doz uygulanan gen tedavisi ilacının etkililik ve güvenliliğinin incelendiği bildirilmiştir.^{114,115}

Bunun dışında AB’de EMA İTTÜ kapsamında çok sayıda ürün sınıflandırılmaktadır. Bunlar arasında uyarılmış pluripotent kök hücrelere uygulanan işlemler sonucunda elde edilen RPE hücrelerinin de yer aldığı saptanmıştır. AB’de uyarılmış pluripotent kök hücrelerin farklılaşması ile elde edilen RPE hücreleri retinal dejeneratif hastalıklarda rejenerasyon, onarım veya yerine koyma amacıyla yapılacak uygulama göz önüne alınarak doku mühendisliği ürünü ve ilaç olarak sınıflandırmıştır.¹¹⁶ İTTÜ kapsamında ilaç olarak sınıflandırılan RPE hücreleri retinal ilaç ve gen taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesinde ve Ar-Ge araştırmalarında üzerinde en çok çalışılan önemli hücreler arasında yer almaktadır.¹¹⁷

Uyarılmış pluripotent kök hücrelerden elde edilen RPE hücrelerinin yaşa bağlı maküla dejenerasyonunun tedavisinde kullanılması için Japonya’nın Ulusal Araştırma Enstitüsü (RIKEN) işbirliği ile 2013 başlatılan klinik araştırma hakkındaki bir rapor 2017 yılında yayımlanmıştır. Bu raporda çalışmanın başlangıcında 6 hasta alınması planlandığı, çalışmada dahil edilen ikinci hastaya ait hücrelerin özelliklerinin kontrol edildiği analizlerde mutasyon saptandığı ve ikinci hastaya uygulama yapılmadan durdurulduğu açıklanmıştır. Bu araştırma için elde edilen RPE hücreleri ile daha önce yapılan hayvan çalışmalarında hücrelerin tümörojenik özellikler ile ilgili testlerini geçmiş olduğu belirtilmiş, ancak riskler göz önüne alınarak ikinci hastaya uygulama yapılmadığı açıklanmıştır.¹¹⁸ Bunun dışında RIKEN websitesinde yer alan bir diğer belgede 2013 yılında başlatılan araştırmadan sonra 2014 yılında Japonya’da “Rejeneratif İlaçların Güvenliliği Kanunun” yürürlüğe girdiği, başlatılan çalışmanın tamamlanması için sürenin yeterli olmadığı ve bu nedenle araştırmanın durdurulduğu bilgisi verilmiştir (<http://www.riken-ibri.jp/AMD/img/20151125en.pdf>).

Sonuç

Tedaviye sunulmasına kadar geçen sürenin oldukça uzun olduğu bilinen lipozomlar ile başlatılan ilaç taşıyıcı sistemler kapsamındaki çalışmalardan, günümüzde hücrenin kendisinin ilaç, biyolojik tıbbi ürün ve ileri tedavi tıbbi ürünü olduğu veya rejeneratif tıpta ileri tedavi ilacı statüsü verildiği ve rejeneratif ilaç olarak tanımlandığı ileri aşamalara ulaşılmıştır. Bu süreçte koloidal taşıyıcı sistemler olarak bilinen lipozom ve nanopartikül gibi dozaj şekilleri günümüzde “nanoilaçlar” ya da “nanofarmasötikler” olarak isimlendirilmiş ve nanoteknoloji alanında yer almıştır. Farklı yapıdaki ürünler ile göz hastalıklarının tedavisi için yeni nanoilaçların geliştirilmesi çalışmaları sürdürülmekte ve oküler implantlar tedavide kullanılmaktadır. Yüksek moleküler ağırlıklı ilaçların salımını sağlayan hücreleri içeren sistemler ve ileri tedavi tıbbi ürünleri kapsamında çalışmalar devam etmekte ve göz hastalıklarının tedavisi önceliği korumaktadır.

Risk taşıyan farklı yapıdaki nanoilaçların, gen ve hücresel taşıyıcı sistemlerin ve ileri tedavi tıbbi ürünlerinin geliştirildiği ve klinik araştırmaların devam ettiği bu süreç ulusal ve uluslararası yasal düzenlemelerin değiştiği ve harmonize edildiği bir dönemi içermektedir. Kronik hastalıklarda veya tedavi edilemeyen göz hastalıklarında ihtiyacın karşılanması için bir ümit oluşturan ve özellikle çok işlem gören hücrelerden elde edilerek, yüksek risk taşıyan ilaçların geliştirilmesinde ulusal ve uluslararası yasal düzenlemelere uyum önem taşımaktadır. Bu ürünlerin Ar-Ge'den kliniğe daha hızlı geçişinde geliştirme aşamalarında farmasötik kalite güvencelerinin sağlanarak üretimleri kritik bir basamağı oluşturmaktadır. Bu bağlamda farmasötik kalite sistemlerinin yasal gereksinimlerini karşılayan iyi imalat uygulamaları koşullarına sahip alt yapıların öncelikle oluşturulmasına ve mültidisipliner araştırma ekibine ihtiyaç duyulmaktadır.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Türkan Eldem, Dizayn: Türkan Eldem, Veri Toplama veya İşleme: Türkan Eldem, Analiz veya Yorumlama: Türkan Eldem, Bora Eldem, Literatür Arama: Türkan Eldem, Yazan: Türkan Eldem, Bora Eldem.

Çıkar Çatışması: Türkan Eldem bir patent (TR 199701683B, TPE 2005) sahibi olup, başka bir çıkar çatışması bildirmemiştir. Bora Eldem Novartis, Bayer, Allergan ve Thea danışmanlığını yapmaktadır.

Finansal Destek: Yazarlar bu derleme çalışması için finansal destek almadıklarını bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Chaser GJ, Thassu D. Eye Anatomy, Physiology and Ocular Barriers: Basic Considerations for Drug Delivery. In: Thassu D, Chader GJ, eds. Ocular Drug Delivery Systems: Barriers and Application of Nanoparticulate Systems. Boca Raton; CRC Press, Boca Raton; 2013:17-40.
- Patel A, Cholkar K, Agrahari V, Mitra AK. Ocular drug delivery systems: An overview. World J Pharmacol. 2013;2:47-64.
- Eldem T. Kontrollü Salım Sistemleri. İçinde: Oto S, Yılmaz G, Aydın P, eds. Oftalmik İlaçlar: Göz hastalıklarının Tanı ve Tedavisinde Kullanım. Ankara, Güneş Kitabevi; 2003:27-42.
- EMA/CPMP/ICH/4106/00 ICH Topic Q 7 Good Manufacturing Practice for Active Pharmaceutical Ingredients, Step 5 November 2000.
- EMA/CHMP/ICH/167068/ ICH guideline Q8 (R2) on Pharmaceutical Development Step 5, 22 June 2017.
- EMA/CHMP/ICH/24235/2006 ICH guideline Q9 on Quality Risk Management, Step 5, September 2015.
- EMA/CHMP/ICH/214732/2007 ICH guideline Q10 on Pharmaceutical Quality System Step 5 September 2015.
- U.S. FDA Guidance for Industry, Q9 Quality Risk Management June 2006 ICH
- Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century-A Risk-Based Approach Final Report, U.S. FDA, September 2004.
- Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use.
- Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to Medicinal Products for Human Use.
- Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on Advanced Therapy Medicinal Products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004.
- Guidance for FDA Reviewers and Sponsors: Content and Review of Chemistry, Manufacturing and Control (CMC) Information for Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications (INDs) 4/2008.
- U.S. FDA Guidance for Industry Preclinical Assessment of Investigational Cellular and Gene Therapy Products November 2013.
- Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on Medical Devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC.
- Regulation (EU) 2017/746 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on In vitro Diagnostic Medical Devices and repealing Directive 98/79/EC and Commission Decision 2010/227/EU.
- T.C. Resmi Gazete 07.06.2011 tarih ve 27957 sayılı "Tıbbi Cihaz Yönetmeliği".
- T.C. Resmi Gazete 07.06.2011 tarih ve 27957 sayılı "Vücuda Yerleştirilebilir Aktif Tıbbi Cihazlar Yönetmeliği".
- T.C. Resmi Gazete 09.01.2007 tarih ve 26398 sayılı "Vücut Dışında Kullanılan (In Vitro) Tıbbi Tanı Cihazları Yönetmeliği".
- Federal Register Vol. 78, No. 14, January 22, 2013, Rules and Regulations, FDA 21 CFR Part 4, Current Good Manufacturing Practice Requirements for Combination Products.
- U.S. FDA Guidance for Industry and FDA Staff: Current Good Manufacturing Practice Requirements for Combination Products, Final Guidance, January 2017
- T.C. Resmi Gazete 19.01.2005 tarih ve 25705 sayılı "Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği".
- T.C. Resmi Gazete 13.04.2013 tarih ve 28617 sayılı "İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik".
- T.C. Resmi Gazete 06.09. 2014 tarih ve 29111 sayılı "Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmalar Yönetmeliği".
- T.C. Resmi Gazete 15.04.2014 tarih ve 28973 sayılı "İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik".
- T.C. Resmi Gazete 21.10.2017 tarih ve 30217 sayılı "Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliği"
- T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri İyi İmalat uygulamaları (GMP) Kılavuzu, Versiyon 2017/01.
- Kaş HS, Eldem T, Kontrollü Salım Sistemlerinin Hedeflendirilmesi. İçinde: Gürsoy AZ, ed. Kontrollü Salım Sistemleri. 1. Baskı, İstanbul; Kontrollü Salım Sistemleri Derneği; 2002:299-316.
- Gregoriadis G, Ryman BE. Liposomes as Carriers of Enzymes or Drugs: A New Approach to the Treatment of Storage Diseases. Biochem J. 1971;124:58.
- Cullis PR, Mayer LD, Bally MB, Madden TD, Hope MJ, Generating and Loading of Liposomal Systems for Drug Delivery Applications. Adv Drug Del Rev. 1989;3:267-282.
- Jensen GM, Bunch Th, Hu N, Eley CGS. Process Development and Quality Control of Injectable Liposomal Therapeutics. In: Gregoriadis G, ed. Liposome Technology: Liposome Preparation and Related Techniques. Volume I, Boca Raton; CRC Press; 2007:297-310.
- Mui B, Hope MJ. Formation of Large Unilamellar Vesicles by Extrusion. In: Gregoriadis G, ed. Liposome Technology: Liposome Preparation and Related Techniques. Volume I, Boca Raton; CRC Press; 2007:55-66
- Masuda I, Matsuo T, Yasuda T, Matsuo N. Gene Transfer with Liposomes to the Intraocular Tissues by Different Routes of Administration. Invest. Ophthalmol Vis Sci. 1996;37:1914-1920.
- Maurer N, Zhigaltsev I, Cullis PR. Encapsulation of Nucleic Acid-Based Therapeutics. In: Gregoriadis G, ed. Liposome Technology: Liposome Preparation and Related Techniques Volume I, Boca Raton; CRC Press; 2007:131-148.
- Glück R, Wegmann A. Virosomes, A New Liposome-Like Vaccine Delivery System. In: Gander B, Merkle HP, Corradin G, (eds). Antigen Delivery Systems: Immunological and Technological Issues. Amsterdam; Harwood Acad Publishers; 1997:101-122.

36. Zurbriggen R, Amacker M, Krammer AR. Immunopotentiating Reconstituted Influenza Virosomes. In: Gregoriadis G, ed. *Liposome Technology: Liposome Preparation and Related Techniques*. Volume I, Boca Raton; CRC Press; 2007: 85-96.
37. Vyxeos® (Jazz Pharmaceuticals Inc.), Full Prescribing Information, FDA Label 2017.
38. Visudyne® (Novartis), Kısa Ürün Bilgisi, Yenileme Tarihi: 23.04.2017.
39. Ebrahim S, Peyman GA, Lee PJ. Applications of Liposomes in Ophthalmology. *Surv Ophthalmol*. 2005;50:167-182.
40. Eldem T. Oküler ve Parenteral Polimer Kaplı Liposomal İlaç Taşıyıcı Sistemler (Ocular and Parenteral Polymer Coated Liposomal Drug Delivery Systems) Türk Patent Enstitüsü, İncelemeli Patent A61K 9/127, A61K 38/13, TR199701683B, 2005.
41. Bochot A, Fattal E. Liposomes for Intravitreal Drug Delivery: A State of the Art, *J Control Release*. 2012;161:628-634.
42. Tremblay C, Barza M, Szoka F, Lahav M, Baum J. Reduced Toxicity of Liposome-Associated Amphotericin B Injected Intravitreally in Rabbits, *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1985;26:711-718.
43. Pleyer U, Grammer J, Pleyer JH, Kosmidis P, Friess D, Schmidt KH, Thiel HJ. Amphotericin B--Bioavailability in the Cornea. Studies with Local Administration of Liposome Incorporated Amphotericin B. *Ophthalmologie*. 1995;92:469-475.
44. Fishman PH, Peyman GA, Lesar T. Intravitreal Liposome-Encapsulated Gentamicin in a Rabbit Model. Prolonged Therapeutic Levels. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1986;27:1103-1106.
45. Fiscella R, Peyman GA, Fishman PH. Duration of Therapeutic Levels of Intravitreally Injected Liposome-Encapsulated Clindamycin in the Rabbit. *Can J Ophthalmol*. 1987;22:307-309.
46. Joondeph BC, Peyman GA, Khoobehi B, Yue BY. Liposome Encapsulated 5-Fluorouracil in the Treatment of Proliferative Vitreoretinopathy. *Ophthalmic Surg*. 1988;19:252-256.
47. Fishman P, Peyman GA, Hendricks R, Hui SL. Liposome Encapsulated 3H-5FU in Rabbits. *Int Ophthalmol*. 1989;13:361-365.
48. Alghadyan AA, Peyman GA, Khoobehi B, Liu KR. Liposome-Bound Cyclosporine: Retinal Toxicity After Intravitreal Injection. *Int Ophthalmol*. 1988;12:105-107.
49. Pleyer U, Elkins B, Rückert D, Lutz S, Grammer J, Chou J, Schmidt KH, Mondino BJ. Ocular Absorption of Cyclosporine A from Liposomes Incorporated into Collagen Shields. *Curr Eye Res*. 1994;13:177-181.
50. Assil KK, Fruchr-Perry J, Ziegler E, Schanzli DJ, Schneiderman T, Weinreb RN. Tobramycin Liposomes Single Subconjunctival Therapy of Pseudomonal Keratins. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991;32:3216-3220.
51. Lin HH, Ko SM, Hsu LR, Tsai YH. The Preparation of Norfloxacin-Loaded Liposomes and Their In-Vitro Evaluation in Pig's Eye. *J Pharm Pharmacol*. 1996;48:801-805.
52. Law SL, Huang KJ, Chiang CH. Acyclovir-Containing Liposomes for Potential Ocular Delivery. Corneal Penetration and Absorption. *J Control Release*. 2000;63:135-140.
53. Zhang R, He R, Qian J, Guo J, Xue K, Yuan YE. Treatment of Experimental Autoimmune Uveoretinitis with Intravitreal Injection of Tacrolimus (FK506) encapsulated in Liposomes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:3575-3582.
54. Lajunen T, Nurmi R, Kontturi L, Viitala L, Yliperttula M, Murtomäki L, Urtti A. Light activated liposomes: Functionality and Prospects in Ocular Drug Delivery. *J Control Release*. 2016;244:157-166.
55. Arroyo CM, Quinteros D, Cózar-Bernal MJ, Palma SD, Rabasco AM, González-Rodríguez ML. Ophthalmic Administration of a 10-fold-Lower Dose of Conventional Nanoliposome Formulations Caused Levels of Intraocular Pressure Similar to Those Induced by Marketed Eye Drops. *Eur J Pharm Sci*. 2017;111:186-194.
56. Natarajan JV, Ang M, Darwitan A, Chattopadhyay S, Wong TT, Venkatraman SS. Nanomedicine for Glaucoma: Liposomes Provide Sustained Release of Latanoprost in the Eye. *Int J Nanomedicine*. 2012;7:123-131.
57. NCT01987323, Safety and Efficacy of Liposomal Latanoprost in Ocular Hypertension.
58. NCT02466399, An Open-label Comparison of the Safety and Efficacy of Subconjunctival Liposomal Latanoprost (POLAT 001).
59. Venkatraman SS, Natarajan JV, Howden T, Boey F. Stable liposomal Formulations for Ocular Drug Delivery WO 2015105458 A1, PCT/SG2015/000001, 2015.
60. FDA Federal Register, Vol. 80, No. 210, Liposome Drug Products: Chemistry, Manufacturing and Controls; Human Pharmacokinetics and Bioavailability; and Labeling Documentation; Draft Guidance for Industry, 2015.
61. EMA/CHMP/806058/2009/Rev.02, Reflection Paper on the Data Requirements for Intravenous Liposomal Products Developed with Reference to an Innovator Liposomal Product Final, 21 February 2013.
62. EMA/325027/2013, Reflection Paper on Surface Coatings: General Issues for Consideration Regarding Parenteral Administration of Coated Nanomedicine Products, 22 May 2013.
63. Kopf H, Joshi RK, Soliva M, Speiser P. Study on Micelle Polymerization in the Presence of Low-Molecular-Weight Drugs. 1. Production and Isolation of Nanoparticles, Residual Monomer Determination, Physical-Chemical Data. *Pharm Ind*. 1976;38:281-284.
64. Couvreur P, Tulkens P, Roland M, Trouet A, Speiser P. Nanocapsules: a new type of lysosomotropic carrier. *FEBS Lett*. 1977;84:323-326.
65. Kreuter J. Nanoparticles and Nanocapsules--New Dosage Forms in the Nanometer Size Range. *Pharm Acta Helv*. 1978;53:33-39.
66. Marty JJ, Oppenheim RC, Speiser P. Nanoparticles-A New Colloidal Drug Delivery System. *Pharm Acta Helv*. 1978;53:17-23.
67. Couvreur P, Kante B, Roland M, Guiot P, Baudhin P, Speiser P. Polycyanoacrylate Nanocapsules as Potential Lysosomotropic Carriers: Preparation, Morphological and Sorptive Properties. *J Pharm Pharmacol*. 1979;31:331-332.
68. Eldem T, Speiser P, Hincal AA. Optimization of Polymorphic Behaviour of Spray-Dried and Spray-Congeaed Lipid Micropellets and Characterization of Their Surface Morphology by Its Evaluation by Scanning Electron Microscopy. *Pharm Res*. 1991;8:47-54.
69. Eldem T, Speiser P, Altörfer H. Polymorphic Behaviour of Sprayed Lipid Micropellets and Its Evaluation by Differential Scanning Calorimetry and Scanning Electron Microscopy. *Pharm Res*. 1991;8:178-184.
70. Kaş HS. İlaç Taşıyıcı Partikül Sistemler. İçinde: Gürsoy AZ, ed. *Kontrollü Salım Sistemleri*, 1. Baskı. İstanbul; Kontrollü Salım Sistemleri Derneği; 2002:65-102.
71. Yenice I, Mocan MC, Palaska E, Bochot E, Bilensoy, E, Vural I, İrkeç M, Hincal AA. Hyaluronic Acid Coated Poly-Epsilon-Caprolactone Nanospheres Deliver High Concentrations of Cyclosporine A into the Cornea. *Exp Eye Res*. 2008;87:162-167.
72. Scheffel U, Rhodes BA, Natarajan TK, Wagner HN Jr. Albumin Microspheres for Study of Reticuloendothelial System. *J Nucl Med*. 1972;13:498-503.
73. Janes KA, Alonso MJ. Depolymerized Chitosan Nanoparticles for Protein Delivery: Preparation and Characterization. *J Apply Polymer Sci*. 2003;88:2769-2776.
74. Saroha A, Pandey P, Kaushik D. Development Of Timolol Maleate Loaded Chitosan Nanoparticles For Improved Ocular Delivery. *Pharm Nanotechnol*. 2017;5:310-316.
75. Machado AH, Lundberg D, Ribeiro AJ, Veiga FJ, Lindman B, Miguel MG, Olsson U. Preparation of Calcium Alginate Nanoparticles Using Water-in-Oil (W/O) Nanoemulsions. *Langmuir*. 2012;28:4131-4141.
76. Gupta H, Aqil M, Khar RK, Ali A, Bhatnagar A, Mittal G. Sparfloxacin-Loaded PLGA Nanoparticles for Sustained Ocular Drug Delivery. *Nanomedicine*. 2010;6:324-333.
77. Couvreur P, Kante B, Grislain L, Roland M, Speiser P. Toxicity of Polyalkylcyanoacrylate Nanoparticles II: Doxorubicin-Loaded Nanoparticles. *J Pharm Sci*. 1982;71:790-792.
78. Couvreur P, Kante B, Grislain L, Roland M, Speiser P. Toxicity of Polyalkylcyanoacrylate Nanoparticles II: Doxorubicin-Loaded Nanoparticles. *J Pharm Sci*. 1982;71:790-792.
79. Arica Yegin B, Benoit JP, Lamprecht A. Paclitaxel-Loaded Lipid Nanoparticles Prepared by Solvent Injection or Ultrasound Emulsification. *Drug Dev Ind Pharm*. 2006;32:1089-1094.
80. Das S, Ng Wai NK, Kanaujia P, Kim S, Tan RB. Formulation Design, Preparation and Physicochemical Characterizations of Solid Lipid

- Nanoparticles Containing a Hydrophobic Drug: Effects of Process Variables, *Coll. Surf B Biointerfaces*. 2011;88:483-489.
81. Chetoni P, Burgalassi S, Monti D, Tampucci S, Tullio V, Cuffini AM, Muntoni E, Spagnolo R, Zara GP, Cavalli R, Solid Lipid Nanoparticles as Promising Tool for Intraocular Tobramycin Delivery: Pharmacokinetic Studies on Rabbits, *Eur J Pharm Biopharm*. 2016;109:214-223.
 82. Teixeira MC, Carbone C, Souto EB. Beyond Liposomes: Recent Advances on Lipid Based Nanostructures for Poorly Soluble/Poorly Permeable Drug Delivery. *Prog Lipid Res*. 2017;68:1-11.
 83. Memişoglu-Bilensoy E, Vural L, Bochot A, Renoir JM, Duchene D, Hincal AA. Tarnoxifen Citrate Loaded Amphiphilic Beta-Cyclodextrin Nanoparticles: In Vitro Characterization and cytotoxicity. *J Control Release*. 2005;104:489-496.
 84. Johannsdottir S, Kristinsson JK, Fülöp Z, Asgrimsdottir G, Stefansson E, Loftsson T. Formulations and Toxicologic In Vivo Studies of Aqueous Cyclosporin A Eye Drops with Cyclodextrin nanoparticles. *Int J Pharm*. 2017;529:486-490.
 85. Abraxane® (Celgene Corporation) Full Prescribing Information, FDA Label 2005.
 86. NCT00738361, Paclitaxel Albumin-Stabilized Nanoparticle Formulation in Treating Patients With Metastatic Melanoma of the Eye That Cannot Be Removed By Surgery.
 87. NCT03297112, Contrast-Enhanced Subharmonic Ultrasound Imaging in Improving Characterization of Adnexal Masses in Patients Undergoing Surgery.
 88. NCT03061045, Contrast Enhanced Ultrasound Evaluation of Brain Perfusion in Neonatal Post-Hemorrhagic Hydrocephalus.
 89. EudraCT Number: 2017-001172-36i Efficacy and safety of dexamethasone nanoparticles eye drops in diabetic macular edema.
 90. U.S. FDA Guidance for Industry Considering Whether an FDA-Regulated Product Involves the Application of Nanotechnology, June 2014.
 91. EMA/CHMP/495747/2013 Questions and Answers on Cyclodextrins used as Excipients in Medicinal Products for Human Use, 9 October 2017.
 92. Vitrasert® (Chiron B.V.) EMA Summary of Product Characteristics 1997.
 93. Retisert® (Bausch & Lomb Inc.) FDA Label 2007.
 94. Iluvien (Alimera Sciences, Inc.) FDA Label 2014.
 95. Ozurdex® (Allergan Inc.) FDA Label 2014.
 96. Kauper K, McGovern C, Sherman S, Heatherton P, Rapoza R, Stabila P, Dean B, Lee A, Borges S, Bouchard B, Tao W. Two-Year Intraocular Delivery of Ciliary Neurotrophic Factor by Encapsulated Cell Technology Implants in Patients with Chronic Retinal Degenerative Diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:7484-7491.
 97. Zhang K, Hopkins JJ, Heierd JS, Birche DG, Halperin LS, Albinig TA, Brown DM, Jaffe GJ, Tao W, Williams GA. Ciliary Neurotrophic Factor Delivered by Encapsulated Cell Intraocular Implants for Treatment of Geographic Atrophy in Age-Related Macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108:6241-6245.
 98. Birch DG, Weleber RG, Duncan JL, Jaffe GJ, Tao W; Ciliary Neurotrophic Factor Retinitis Pigmentosa Study Groups. Randomized Trial of Ciliary Neurotrophic Factor Delivered by Encapsulated Cell Intraocular Implants for Retinitis Pigmentosa. *Am J Ophthalmol*. 2013;156:283-292.
 99. Talcott KE, Ratnam K, Sundquist SM, Lucero AS, Lujan BJ, Tao W, Porco TC, Roorda A, Duncan JL. Longitudinal Study of Cone Photoreceptors During Retinal Degeneration and In Response to Ciliary Neurotrophic Factor Treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:2219-2226.
 100. NCT00063765, A Phase I Study of NT-501-10 and NT-501-6A.02, Implants of Encapsulated Human NTC-210 Cells Releasing Ciliary Neurotrophic Factor (CNTF), in Patients With Retinitis Pigmentosa.
 101. NCT00447954, A Phase II Study of Implants of Encapsulated Human NTC-201 Cells Releasing Ciliary Neurotrophic Factor (CNTF), in Participants With Visual Acuity Impairment Associated With Atrophic Macular Degeneration
 102. NCT00447993, A Phase II/III Study of Encapsulated Human NTC-201 Cell Implants Releasing Ciliary Neurotrophic Factor (CNTF) for Participants With Retinitis Pigmentosa Using Visual Acuity as the Primary Outcome.
 103. NCT00447980, A Phase II/III Study of Encapsulated Human NTC-201 Cell Implants Releasing Ciliary Neurotrophic Factor (CNTF) for Participants With Retinitis Using Visual Field Sensitivity as the Primary Outcome.
 104. NCT01530659, Photoreceptor Structure in A Phase 2 Study of Encapsulated Human NTC-201 Cell Implants Releasing Ciliary Neurotrophic Factor (CNTF) for Participants With Retinitis Pigmentosa Using Rates of Change in Cone Spacing and Density.
 105. NCT02228304, A Multi-Center, Two-Stage, Open-Label Phase I and Randomized, Active Controlled, Masked Phase II Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Intravitreal Implantation of NT-503-3 Encapsulated Cell Technology Compared With Eylea for the Treatment of Recurrent CNV Secondary to AMD.
 106. NCT02862938, A Randomized, Sham Controlled, Masked Phase II Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Intravitreal Implantation of NT-501 Encapsulated Cell Therapy for the Treatment of Glaucoma.
 107. Birch DG, Bennett LD, Duncan JL, Weleber RG, Pennesi ME. Long-Term Follow-Up of Patients with Retinitis Pigmentosa Receiving Intraocular Ciliary Neurotrophic Factor Implants. *Am J Ophthalmol*. 2016;170:10-14.
 108. EMA/494706/2012, A Study of Encapsulated Cell Technology (ECT) Implant for Participants With Early Stage Retinitis Pigmentosa, Scientific Recommendation on Classification of Advanced Therapy Medicinal Products, 2012.
 109. EMA/COMP/808529/2012, Public Summary of Opinion on Orphan Designation, Encapsulated Human Retinal Pigment Epithelial Cell Line Transfected with Plasmid Vector Expressing Human Ciliary Neurotrophic Factor for the Treatment of Retinitis Pigmentosa, 2013.
 110. 21st Century Cures Act, Public Law No: 114-255 (12/13/2016).
 111. İleri Tedavi Tıbbi Ürünlerinin İyi Klinik Uygulamalarına Yönelik İlke ve Esaslara İlişkin Kılavuz, 2015.
 112. EMA/25273/2015 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Holoclar® Assessment Report, 2015
 113. EudraCT Number: 2015-001265-11, A Randomized, Double-Masked, Sham-Controlled, Pivotal Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of a Single Intravitreal Injection of GS010 (rAAV2/2-ND4) in Subjects Affected for 6 Months or Less by Leber Hereditary Optic Neuropathy Due to the G11778A Mutation in the Mitochondrial NADH Dehydrogenase 4 Gene.
 114. EudraCT number 2015-001383-18 Open open Label Phase 2 Clinical Trial of Retinal Gene Therapy for Choroideremia Using an Adeno-Associated Viral Vector (AAV2) Encoding Rab-Escort Protein 1 (REP1).
 115. NCT02407678 REP1 Gene Replacement Therapy for Choroideremia (REGENERATE) An Open Label Phase 2 Clinical Trial of Retinal Gene Therapy for Choroideremia Using an Adeno-associated Viral Vector (AAV2) Encoding Rab-escort Protein 1 (REP1).
 116. EMA/75786/2014, Scientific Recommendation on Classification of Advanced Therapy Medicinal Products Article 17 – Regulation (EC)1394/2007, 20.01.2014
 117. Eldem T, Durlu Y, Eldem B, Özgüç M. Cell Cultures of the Retinal Pigment Epithelium to Model the Blood Retinal Barrier for Retinal Drug and Gene Delivery. In: Lehr CM, ed. *Cell Culture Models of Biological Barriers: In-Vitro Test Systems for Drug Absorption and Delivery*, London; Francis Taylor; 2002:271-287.
 118. Mandai M, Watanabe A, Kurimoto Y, Hirami Y, Morinaga C, Daimon T, Fujihara M, Akimaru H, Sakai N, Shibata Y, Terada M, Nomiyama Y, Tanishima S, Nakamura M, Kamao H, Sugita S, Onishi A, Ito T, Fujita K, Kawamata S, Go MJ, Shinohara C, Hata KI, Sawada M, Yamamoto M, Ohta S, Ohara Y, Yoshida K, Kuwahara J, Kitano Y, Amano N, Umekage M, Kitaoka F, Tanaka A, Okada C, Takasu N, Ogawa S, Yamanaka S, Takahashi M. Autologous Induced Stem-Cell-Derived Retinal Cells for Macular Degeneration. *N Engl J Med*. 2017;376:1038-1046.