

Peptit/Protein İlaçların Bukkal ve Nazal Yollardan Absorpsiyonunda Penetrasyon Artırıcıların Kullanımı

Sevda ŞENEL*, A. Atilla HINCAL*

Özet: Peptit ve protein ilaçların genetik mühendislik yardımıyla üretilmeye başlamasıyla bu ilaçları parenteral yol dışında uygulayabilecek yollar aranmaya başlanmıştır. Öte yandan peptit ve proteinlerin midede asit katalizi ile degradasyona ve gastrointestinal kanalda proteolitik parçalanmaya uğramaları nedeniyle oral biyoyararlanımları da oldukça düşüktür. Parenteral ve oral yolların dışında peptit ve protein ilaçların uygulanabileceği yollar arasında transmukozal (nazal, bukkal, rektal, vajinal, oküler) ve transdermal yollar sayılabilir. Ancak penetrasyon artırıcı kullanılmadığı durumda bu yollardan absorpsiyon parenteral verilise kıyasla son derece düşük olmaktadır. Bu derlemede, transmukozal peptit ve protein ilaç verilisinde kullanılan penetrasyon artırıcıları hakkında genel bir bilgi verildikten sonra, nazal ve bukkal yollarda uygulamalarından bahsedilecek ve etki mekanizmaları üzerinde durulacaktır.

Anahtar kelimeler: Penetrasyon artırıcıları, bukkal absorpsiyonun artırılması, nazal absorpsiyonun artırılması

Geliş tarihi: 11.4.1994

Kabul tarihi: 6.10.1994

Application of Penetration Enhancers for Nasal and Buccal Absorption of Peptide/Protein Drugs

Summary: Since the appearance of the first therapeutic peptides and proteins by genetic engineering, there has been an ever-increasing demand to be able to deliver these drugs by routes other than the parenteral, whereas the oral bioavailability is already low due to acid-catalysed degradation in the stomach and proteolytic break-down in the gastrointestinal tract of these drugs. Possible non-parenteral and non-oral routes for delivery of peptide and protein drugs include nasal, buccal, rectal, vaginal, ocular and transdermal routes. However, in the absence of a penetration enhancer, these routes are generally much less efficacious than parenteral administration. In this review, after giving an introduction to penetration enhancers used in transmucosal peptide and protein delivery, their application in nasal and buccal delivery will be reviewed. Their enhancement mechanisms will be also discussed.

Keywords: Penetration enhancers, buccal absorption enhancement, nasal absorption enhancement

Giriş

Biyolojik zarlardan solütlerin transportunu kolaylaştıran maddeler olarak tanımlanan penetrasyon artırıcıları bu kapasiteleri nedeniyle son 50 yıldır kullanılmaktadırlar. Son yıllarda peptit ve protein ilaçların tedaviye girmeleriyle penetrasyon artırıcıları üzerindeki araştırmalar daha farklı bir boyut kazanmıştır. Bir peptit veya protein ilacın mukozal yollardan absorpsiyonu, penetrasyon artırıcı olmadığı durumlarda çok az veya neredeyse hiç olmamaktadır. Bu nedendir ki, peptit veya protein ilaç içeren bir formülasyonda penetrasyon

artırıcıların kullanılması mukozal uygulama sonucunda uygun biyoyararlanım sağlama açısından oldukça önemli bir konu teşkil etmektedir.

Birkaç istisna dışında, kullanılan penetrasyon artırıcı maddelerin hiçbiri başlangıçta absorpsiyonu artırma amacıyla tasarlanmamıştır. Bugünse, peptit ve protein ilaç taşınması için en güvenilir ve en etkin penetrasyon artırıcılarının tasarımı üzerinde yoğun araştırmalar sürmektedir. Daha ziyade doğal vücut bileşenlerine benzeyen ve bazen de hemen biyolojik olarak parçalanabilen artırıcılara doğru bir eğilim vardır. Penetrasyon artırıcılarının varlığında birçok peptit ve protein

(*) H.Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 06100-Ankara.

ilaçların biyoyararlanımının önemli derecede arttığı gösterilmiştir.

Öncelikle penetrasyon artırıcılar hakkında genel bir giriş yapıldıktan sonra, bunların nazal ve bukkal mukozalardan peptit ve protein ilaçların absorpsiyonu artırma özellikleri ve mekanizmaları üzerinde durulacaktır.

Penetrasyon Artırıcılar ve Sınıflandırılması

Penetrasyon artırıcı, deri veya herhangi bir mukozanın bir ilaca permeabilitesini herhangi bir ciddi irritasyon ya da hasar oluşturmadan artıran madde olarak tanımlanabilir¹. Penetrasyon artırmak amacıyla kullanılan bu bileşikler klinik olarak güvenilir olmalı ve toksik etki göstermemelidir.

Kullanılan penetrasyon artırıcılar: a) yüzey aktif maddeler, b) yüzey aktif olmayan maddeler, c) şelatlayıcı maddeler, d) safra tuzları ve türevleri, e) yağ asitleri ve türevleri f) siklodekstrinler ve türevleri olmak üzere, başlıca altı ana grupta toplanabilir^{2,3}. Tablo 1'de penetrasyon artırıcıların sınıflandırılması örneklerle birlikte görülmektedir. Penetrasyon artırıcılar daha geniş boyutta düşünüldüğünde, peptit ve protein ilaçların absorpsiyonuna karşı koyan enzimatik engeli aşmak için

kullanılan proteaz inhibitörleri de dahil edilebilir. Proteaz inhibitörlerine örnek olarak ise basitrasin⁴, aprotinin⁴, amastatin⁵, bestatin⁶ ve puromisin⁷ verilebilir.

Bu derlemede, peptit ve proteinlerin nazal ve bukkal mukozalardan absorpsiyonunda önemli rol oynayan fiziksel engeller üzerinde etkili olan penetrasyon artırıcılar üzerinde durulmuş olup, mukozalarda mevcut enzimatik engellerin aşılmasında kullanılan enzim inhibitörleri kapsam dışında bırakılmıştır.

Penetrasyon artırıcıları gösterdikleri etkinin gücüne göre sınıflandırmak da mümkündür. Tablo 2'de penetrasyon artırıcıların gösterdikleri etki gücü ve absorpsiyon engeli üzerinde oluşturdukları irritasyona göre sınıflandırılması görülmektedir⁸.

Mukozal peptit ve protein absorpsiyonunun artırmak için kullanılan penetrasyon artırıcıların etki mekanizmaları aşağıda sıralanan mekanizmalardan biri veya bunların kombinasyonu ile etki göstermektedir⁹:

1) Mukus tabakasının vizkozitesini ve/veya elastisitesini azaltarak, diğer bir deyişle mukus ta-

Tablo 1. Kimyasal Yapılarına Göre Penetrasyon Artırıcıların Sınıflandırılması

Sınıf	Örnekler
1. Yüzey aktif maddeler	sodyum lauril sülfat, polioksietilen-9 lauril eter, polioksietilen-20 setil eter
2. Yüzey aktif olmayan maddeler	doymamış siklik üreler, 1-alkil ve 1-alkenilazasikloalkanon türevleri
3. Şelatlayıcı maddeler	EDTA, sitrik asit, N-açıl kollagen türevleri, N-amino açıl β-diketonlar (enaminler)
4. Safra tuzları ve türevleri	sodyum kolat, sodyum deoksikolat, sodyum taurokolat, sodyum glikokolat, sodyum taurodeoksikolat, sodyum glikodeoksikolat, STDHF
5. Yağ asitleri ve türevleri	oleik asit, kaprilik asit, kaprik asit, açilkarnitler, açilkolinler, mono-ve digliseritler
6. Siklodekstrinler ve türevleri	α- β- ve γ-siklodekstrinler, DMβCD

EDTA : etilendiamintetraasetikası; STDHF : sodium tauro - 24,25 dihidrofüsüdat

DMβCD : dimetil-β-siklodekstrin

bakasının reolojik özelliklerinde değişiklik yaparak (ancak, tüm epitel yüzeyleri kaplayan viskoelastik, jel yapısına sahip olan ve müsin, elektrolit, su ve makromoleküllerden oluşan mukus tabakası ile penetrasyon artırıcıların arasındaki etkileşmeler henüz tam olarak aydınlatılmamıştır)

- 2) Zarların çift tabakalı lipit yapısının lipit bileşimi ya da protein bileşimi ile etkileşerek akışkanlığını artırmak yoluyla transsellüler transportu kolaylaştırmak
- 3) Sıkı birleşme yerlerinde (tight junctions) bulunan kalsiyum iyonları gibi divalan katyonlarla şelat yaparak ya da intersellüler birleşme yerlerinin oluşumunda rol alan makromolekülleri değiştirmek suretiyle parasellüler transportu kolaylaştırmak
- 4) Peptit ve protein ilaçların termodinamik aktivitelerini artırmak (örneğin, penetrasyon artırıcı ile peptit/protein ilaç arasındaki iyon-çift oluşumu, ilacın termodinamik aktivitesinin değişmesine neden olarak gösterilebilir)
- 5) Peptit ve proteinlere karşı koyan enzimatik engelleri ortadan kaldırmaktır

Penetrasyon artırıcıların özellikle peptit ve protein ilaçların transmukozal yollardan absorpsiyonunu artırmalarına karşın, bu maddeler uygulandığında, ilacın absorpsiyon derecesini kısıtlayan ve güvenilirliğini etkileyen faktörler söz konusudur¹⁰. Bunlar aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

- 1) Mukoza yüzeyine lokal irritasyon ya da hasar
- 2) Penetrasyon artırıcının sistemik etkileri
- 3) Diğer bileşiklerin selektif olmayan absorpsiyonu
- 4) İlacın lümen veya mukozada enzimatik degradasyonu
- 5) Penetrasyon artırıcının konsantrasyonu
- 6) İstenen ilaç taşıyıcı modeli elde etmek için ilaç ve penetrasyon artırıcının birlikte formülasyonu
- 7) Penetrasyon artırıcının ve metabolizma inhibitörünün doz-cevap ilişkisi
- 8) Absorpsiyon artırıcı ve metabolik inhibitörün absorpsiyon kinetikleri

Tablo 2. Gösterdikleri Etki Gücüne Göre Penetrasyon Artırıcıların Sınıflandırılması⁸

Sınıf	Artırıcı Etki	Absorpsiyon Bariyeri Üzerine Etkisi ve Yan Etkileri	Örnekler
I	Güçlü ve hızlı etki, Hızlı iyileşme	nispeten güvenilir	yağ asitleri (kaprik, oleik ve araşidonik asit) ve bunların monoglisitleri, açıl karnitler, alkil sakkaritler, azon
II	Orta veya hızlı aktivite, Hızlı iyileşme	nispeten güvenilir	safrta tuzları ve STDHF, salisilatlar, homovanilat
III	Güçlü veya orta aktivite, Yavaş iyileşme	hücre ya da dokuda düzensizlik	güçlü yüzey aktifler (SLS, polioksi-23 lauril eter, BL-9-EX, Brij 35) şelatlayıcı maddeler (EDTA, sitrik asit, enamin türevleri)
IV	Orta aktivite	nispeten güvenilir, ancak sistemik yan etkiler hakkında dikkatli olunması gerekir.	DMSO, DMAC ve etanol

Peptit ve Protein İlaçların Nazal ve Bukkal Yollardan Biyoyararlanımının Absorbsiyon Artırıcılar Varlığında Artırılması

Değişik mukozal yollardan uygulanan peptit ve protein ilaçların penetrasyon artırıcıların varlığında biyoyararlanımlarının arttığı çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir. Bu kısımda nazal ve bukkal yolla uygulamalardan bahsedilecek ve penetrasyon artırıcıların muhtemel etki mekanizmaları üzerinde durulacaktır.

Nazal Yol

Sistemik ilaçlar için uzun yıllardır kullanılan nazal yol, peptit ve protein ilaçların rekombinant DNA teknolojisiyle üretilmeye başlanmasından sonra dikkatleri daha çok üzerine çekmiştir. Nazal yol, hastanın kendi başına ve kolaylıkla uygulama yapabileceği bir yol olup, peptit ve protein ilaçların mide-barsak kanalındaki degradasyonu ve ilk-geçiş etkisini de elimine etmektedir. Ancak, büyük molekül ağırlığına sahip ve hidrofilik bileşiklere karşı permeabilitenin az olması, nazal boşluktaki enzimatik degradasyon, hızlı mukosilyer klirens ve bunun sonucu olarak da ilacın nazal boşlukta daha kısa süre kalması nedeniyle nazal mukozadan peptit ve protein ilaçların absorpsiyonu nispeten düşük olmaktadır¹¹. Kimyasal yapıları değişik, çok sayıda penetrasyon artırıcılar, peptit ve protein ilaçların nazal yoldan absorpsiyonunu artırmak amacıyla kullanılmaktadır. Bunlara yüzey aktif maddeler, safra tuzları ve füsidat türevleri¹², yağ asitleri¹³, fosfolipidler¹⁴ ve siklo-dekstrinler¹⁵ örnek verilebilir. Nazal yol için kullanılan absorpsiyon artırıcılar aşağıda verilen yollardan biri veya bunların kombinasyonu şeklinde etki gösterirler: a) zarın akışkanlığını artırarak¹⁶ b) enzim aktivitesini inhibe ederek¹⁷ c) sıkı birleşme yerlerini (tight-junction'ları) açarak¹⁷ d) mukus viskozitesi ve elastisitesini azaltarak¹⁸ e) ilacı çözündürerek¹⁹. Nazal tedavide kullanılacak penetrasyon artırıcıların hızlı ve önceden tahmin edilebilir bir aktivite göstermeleri gereklidir. Nazal mukoza üzerindeki etkileri geri dönüşümlü olmalı veya etkileri en az düzeyde olmalıdır.

Peptit ve protein ilaçların nazal absorpsiyonu değişik hayvan türlerinde ve insanlarda çalışılmış olup, türlere göre farklı sonuçlar alınmıştır²⁰. Birçok çalışmada, 2-10 amino asit içeren oligopeptitlerin nazal uygulamasında penetrasyon artırıcıların varlığına gerek kalmadan farmakolojik etki görülecek düzeyde absorpsiyon sağlandığı gösterilmiştir. Tablo 3'te çeşitli peptit ve proteinlerin artan molekül ağırlığı sırasında biyoyararlanımları verilmiştir²¹.

Tablo 3. Bazı Peptit ve Protein İlaçların Nazal Biyoyararlanımı

İlaç	Amino asit sayısı	Biyoyararlanım (%)
TRH	3	45
Leu-enkefalin	5	10
Metkepamid	5	100
Leuprolid	9	2
Desmopresin	9	10
Nafarelin	10	2
Glukagon	29	<1
İnsülin	51	<1

8 amino asit içeren oktreetid'in nazal absorpsiyonu penetrasyon artırıcıların varlığında pek bir değişikliğe uğramamıştır. İnsanlarda uygulandığında, tek başına nazal absorpsiyonu % 20 civarında iken²², % 0.8-3 konsantrasyonlarda kullanılan STDHF varlığında % 15-29 olarak bulunmuştur²³.

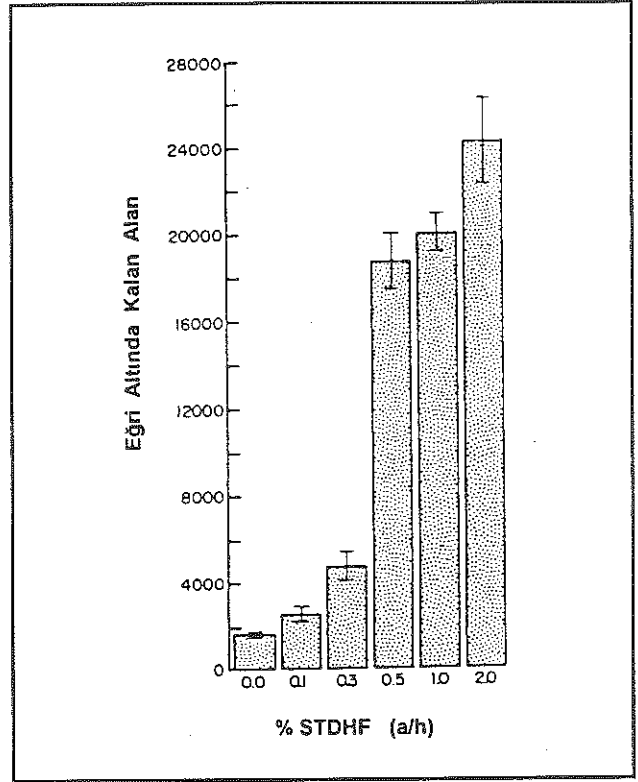
Ancak çoğu peptit ve protein ilaçların nazal absorpsiyonunu artırmak için penetrasyon artırıcıların kullanımı gerekmektedir. Herhangi bir penetrasyon artırıcının kullanılmadığı durumda nazal biyoyararlanımı % 13 civarında²⁴ olan leuprolidin % 1 konsantrasyonda sodyum glikolat ve luaret-9 varlığında, sıçanlarda absorpsiyonunun 1.6 kez arttığı bildirilmiştir²⁵. Kullanılan penetrasyon artırıcılar arasında ise belirgin bir fark gözlenmemiştir. % 5 konsantrasyonda α -CD varlığında leuprolidin absorpsiyonu sıçanlarda % 37²⁴ ve % 69²⁶; köpeklerde ise % 87²⁶ olarak bulunmuşken, insanlarda aynı konsantrasyonda, absorpsiyonda önemli bir artış sağlanamamıştır^{24, 26}.

% 0.5-1 konsantrasyonlarda kullanılan yüzey aktif maddeler ve safra tuzları varlığında 32 aminoasitten oluşan kalsitoninin nazal absorpsiyonunun sıçanlarda yapılan bir çalışmada belirgin olarak arttığı bildirilmiştir²⁷.

Tablo 4'te ise nazal yolla uygulanan insülinin penetrasyon artırıcı varlığında, değişik türlerde absorpsiyonu özetlenmiştir.

Şekil 1'de, koyunlarda yapılan bir çalışmada, değişik konsantrasyonlarda kullanılan STDHF'nin nazal insülin absorpsiyonu üzerine etkisi görülmektedir. STDHF'nin % 0.5 konsantrasyonunda belirgin bir artış gözlenmiş olup, % 2 konsantrasyona çıktığında ise, insülin absorpsiyonu daha da artmıştır. Yüksek konsantrasyon ile sağlanan insülinin nazal absorpsiyonundaki bu artış STDHF'nin zarlar üzerindeki litik etkisine bağlanmıştır.

İnsülinin nazal absorpsiyonunun artırılmasında kullanılan siklodekstrin ve türevleriyle de ümit verici sonuçlar alınmıştır. Şekil 2'de, % 5 konsantrasyonda kullanılan DM β CD ve α -CD'nin sıçanlarda nazal insülin absorpsiyonu üzerine etkisi

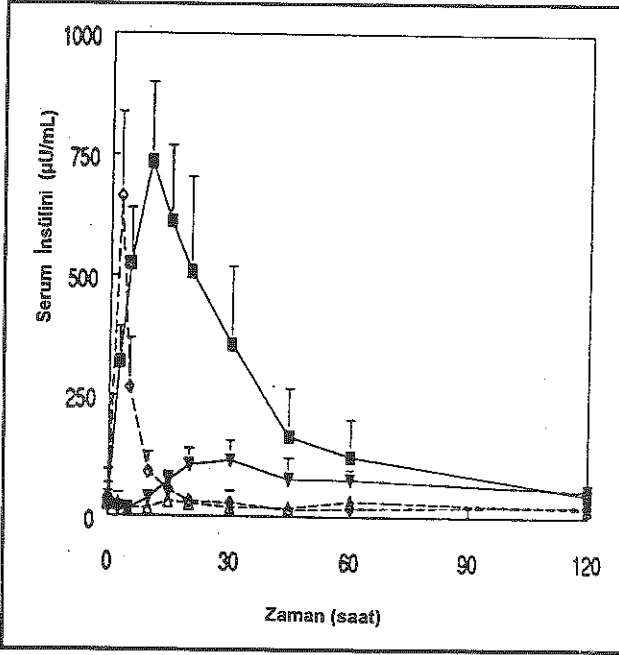


Şekil 1. Nazal insülin formülasyonlarında STDHF (sodyum tauro dihidrofüsidat) konsantrasyonunun fonksiyonu olarak eğri altında kalan alan (her nokta, dört koyuna ait değerlerin ortalaması olarak verilmiştir). İnsülin dozu: 1 U/kg³⁴

Tablo 4. Nazal İnsülin Uygulamasında Kullanılan Penetrasyon Artırıcılar

Penetrasyon Artırıcı	Formülasyon	Tür	Absorpsiyon veya Hipoglisemik Etki (%)	Kaynak
Penetrasyon artırıcı yok	damla	sıçan	% 10	(28)
	damla	köpek	% 25	(29)
Saponin (% 1)	damla	sıçan	% 30	(30)
	damla	köpek	% 25-30	(29)
Lauret-9 (% 1)	damla	sıçan	% 30	(30)
	damla	köpek	% 25-30	(29)
SGC (%4)	damla	sıçan	% 45	(31)
	damla	köpek	% 25-30	(29)
	damla	insan	% 12	(32)
STDHF (%1)	damla	sıçan	% 18	(33)
	damla	tavşan	% 5	(33)
	damla	koyun	% 16	(34)
	sprey/toz	koyun	% 38	(35)
	sprey	insan	% 7-9	(36)
α -CD (%5)	damla	sıçan	% 28	(21)
DM β CD (%5)	damla	sıçan	% 109	(21)
	toz	tavşan	% 13	(21)

SGC : sodyum glikolat;



Şekil 2. Nazal ve intravenöz uygulama sonucu elde edilen ortalama serum insülin konsantrasyonları: 0.05 IU insülin, i.v. (◇); plasebo, nazal (△); 0.4 IU insülin+5% DMBCD, nazal (■); 0.4 IU insülin + % 5 α-CD, nazal (▼)²¹

görülmektedir²¹. Ancak α-CD ile DMBCD'e kıyasla daha düşük absorpsiyon sağlanmıştır. DMBCD varlığında serum insülin konsantrasyonu 10. dakikada 740±160 µU/mL gibi bir doruk değere ulaşırken, aynı konsantrasyonda kullanılan α-CD varlığında ise 30. dakika sonunda doruk değeri 126±35 µU/mL olarak bulunmuştur.

Nazal mukozada, mukosilier klirens olarak adlandırılan ve spesifik olmayan bir fizyolojik savunma mekanizması mevcuttur. Mukosilyer klirens, nazal olarak uygulanan ilaçların nazal boşluktan nazofarinkse hızlı bir şekilde klirensinden de sorumludur. Respiratuvar epiteli kaplayan mukus tabakaları ve siliyanın birlikte gösterdikleri hareket olan mukosilyer klirens, nazal olarak uygulanan ilaçlar ve penetrasyon artırıcılar tarafından bozulmamalıdır²¹. Aksi takdirde, tutulan virüs ve bakterilerle daha uzun süre temas sonucunda nefes yollarının enfeksiyonu söz konusu olabilmektedir. Ayrıca ilacın absorpsiyonu da etkilenmektedir³⁸. Bu nedenledir ki, peptit ve protein ilaçların nazal absorpsiyonunu artırmasına

karşın, kullanılan penetrasyon artırıcıların mukosilier transport hızı³⁷, siliyer atma sıklığı³⁸ ve burnun morfolojisi^{39,40} üzerinde oluşturduğu değişiklikler bu yolla kronik uygulama için kısıtlama getirmektedir.

Bukkal Yol

Bukkal yol peptit ve protein ilaçların uygulamasında kullanılan yollardan bir tanesidir. Mukozal yollardan en çok üzerinde çalışılan nazal yola göre bukkal yolun uygulama kolaylığı, herhangi bir istenmeyen yan etki görüldüğünde kolaylıkla dozaj şeklinin uzaklaştırılmasıyla tedavinin durdurulabilmesi ve ilaç salımını kontrol etmenin mümkün olması gibi üstünlükleri bulunmaktadır. Ancak peptit ve protein ilaçların bukkal mukozadan uygulanmasını kısıtlayan en büyük etken mukozanın düşük permeabilite göstermesidir⁴¹.

Bukkal mukozadan absorpsiyon ve biyoyararlanımın düşük olması, bu yolla peptit ve protein uygulamasında dikkatleri penetrasyon artırıcı maddelerin kullanımı üzerine çekmiştir. Bukkal mukoza için de diğer yollar için kullanılan penetrasyon artırıcılar denenmiştir^{42,45}. Ancak birçok penetrasyon artırıcının değişik mukozalardaki etkilerinde benzerlik olmasına karşın mukozalar arasında yapısal farklılıklar bulunmaktadır. Örneğin, düşük konsantrasyonlarda kullanılan safra tuzları, rektal ve nazal insülin absorpsiyonunu artırırken bu konsantrasyonlarda bukkal mukoza için belirgin bir etki göstermemektedir³¹. Kullanılan penetrasyon artırıcıların, bukkal mukozadan uygulanan peptit ve protein ilaçların biyoyararlanımını artırmasına karşın, bunların epitel permeabilitesini değiştirmesi ve epitel yapısını değiştirmesi arasında ilişkileri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bukkal mukoza için kullanılan penetrasyon artırıcıların zar yapısındaki oluşturdukları değişiklikler değişik mekanizmalarla gerçekleşmektedir⁴³: a) fosfolipit çift tabakaların akışkanlaşması b) yağların çözündürülmesi ve membran yapısındaki proteinlerin dışarıya sızması c) sıkı birleşme yerlerindeki (tight junctions) kalsiyum iyonlarının şelat yapması ve bunu

Tablo 5. Bukkal Absorpsiyonun Artırılmasında Kullanılan Penetrasyon Artırıcıların Etki Mekanizmaları⁴³

Önerilen mekanizmalar	Penetrasyon artırıcılar
Fosfolipit bölgelerin akışkanlığını artırmak	oleatlar, monoolein, sodyum kaprilat
Proteinlerin sızmasını(leaching) kolaylaştırmak	yüzey aktifler, sodyum kaprilat, sodyum salisilat, disodyum EDTA
Agregasyonu azaltmak ve insülin absorpsiyonunda peptidazları inhibe etmek	safra tuzları, lauret-9, Brij-35
Paraselüler boşluğu sağlayan Ca ²⁺ ile etkileşmek	sodyum oleat, laurat ve kaprilat, disodyum EDTA, fenilalanilena-min, polioksietilen, anyonik yüzeyaktifler

takiben paraselüler kanalların açılması. Penetrasyon artırmak amacıyla kullanılan maddelerin birden çok yolla etki gösterdikleri bildirilmiştir (Tablo 5).

Kullanılan değişik hayvan modellerinde, penetrasyon artırıcıların etkileri bukkal mukozanın keratinize ya da non-keratinize olmasına bağlı olarak değişik etki göstermektedir. Merkle ve Wolany^{46,47} % 3 konsantrasyonlarda kullanılan sodyum taurokolat, sodyum glikokolat ve sodyum taurodeoksikolatın küçük bir peptit olan oktreotidin keratinize olan sıçan mukozasından absorpsiyonu üzerinde hemen hemen hiç etkili olmadığını, oysa non-keratinize olan köpek bukkal mukozasından absorpsiyonunda önemli bir artışa neden olduklarını göstermiştir. Şekil 3'te, köpeklerde oktreotidin

bukkal absorpsiyonu üzerine penetrasyon artırıcıların etkisi görülmektedir. Safra tuzları ile daha yüksek absorpsiyon sağlanmıştır.

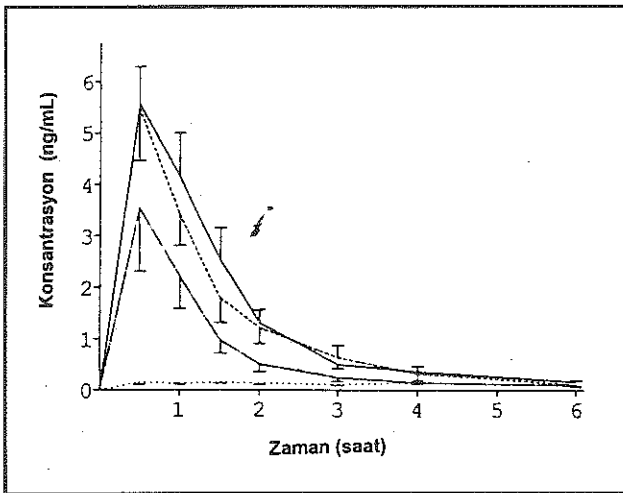
Tablo 6'da peptit ve proteinlerin bukkal mukozadan absorpsiyonunu artırmak için kullanılan penetrasyon artırıcılar verilmiştir.

Penetrasyon artırıcıların kullanımında permeabilite ile irritasyon arasındaki ilişkiyi daha iyi aydınlatılmak için bukkal epitelin histopatolojik değişiklikler ve membrandaki değişiklikler yönüyle mikroskopik incelenmesi gerekmektedir. Bukkal mukoza ve penetrasyon arasındaki etkileşimleri incelemek amacıyla ışık mikroskopisi ve elektron mikroskopisi^{51,52}, dondurarak kırma(freeze-fracture) elektron mikroskopisi⁵³ ve konfokal lazer tarama mikroskopisi⁵⁴ kullanılmıştır.

Henüz bukkal mukoza için kullanılan penetrasyon artırıcıların güvenliği konusunda tam bir sonuca ulaşılmış değildir. Özellikle kronik uygulamalar için daha detaylı çalışmalar gerekmektedir.

Sonuç

Peptit ve protein ilaç uygulamasında en çok nazal yolun kullanılmasına karşın, bu yoldan absorpsiyonu artırmak için kullanılan penetrasyon artırıcıların neden olduğu ve çoğu zaman geri dönüşümsüz olan yan etkiler nazal uygulamaya özellikle kronik kullanımlarda büyük kısıtlamalar getirmektedir. Penetrasyon artırıcıların yan etkisi bukkal yoldan uygulamalarda daha az görülmektedir. Ayrıca, bu yol uygulama kolaylığı ve tedavinin istenildiği anda kesilmesinin mümkün olması nede-



Şekil 3. Köpeklerde bukkal uygulama sonucu elde edilen oktreotid plazma düzeyleri (Doz: 0.2 mg/kg): Penetrasyon artırıcı olarak % 4 (a/h) konsantrasyonda kullanılan safra tuzlarının etkisi: sodyum glikokolat (—); sodyum taurokolat + disodyum EDTA (.....); sodyum taurokolat (— · — ·); standart penetrasyon artırıcısı yok (.....)⁴⁷

Tablo 6. Peptit ve Protein İlaçların Bukkal Mukozadan Absorpsiyonu İçin Kullanılan Penetrasyon Artırıcılar

Peptit	Penetrasyon Artırıcı Kaynak	Formülasyon	Hayvan modeli	Etkinlik	
Oktreotit asetat	SGC (% 3) SGC (% 3) + disodyum EDTA (% 3) STC (% 3) STDC (% 3) basitrasin (% 3) etanol % 50 % 3 etanol içinde % 100 azon	80 µg peptit çözeltisi içeren süngerimsi jelatin matriks	rat	artış yok 2 katı etki artış yok artış yok 1.2 katı etki 2 katı etki	(46)
Oktreotit asetat	sulu çözelti SGC (% 4) STC (% 4) STC % 4 + disodyum EDTA (% 4) etanol içinde % 3 azon	peptit çözeltisi içeren süngerimsi jelatin matriks (0.2 mg/kg)	köpek	% 0.3-0.4 % 4.2 % 2 % 4 2 katı etki	(47)
İnsülin	Brij-35 1mM STC 1mM sodyum lauril sülfat 1mM EDTA 0.1 mM	pH 3 tamponu	tavşan	8.3 katı etki artış var 5.2 katı etki 1.4 katı etki	(48)
İnsülin	SGC (% 12.5)	kakao yağı	köpek	% 0.5	(49)
İnsülin	SGC (% 1) SGC (% 2.5) SGC (% 5) sodyum lauril sülfat (% 5) sodyum laurat (% 5) sodyum laurat (% 5) pH 8.9'da lauret-9 (% 0.5) lauret-9 (% 1, % 2.5) gliseril monolaurat (% 5)	fosfat tamponu	rat	% 1.8 % 8.4 % 25.5 % 20.3 % 2.6 % 22.4 % 3.7 % 10 % 5	(42)
Kalsitonin	sodyum miristat 22 mg/mL sodyum oktaonat 22 mg/mL sodyum lauril sülfat 22 mg/mL	tampon çözelti	rat	4.6 katı artış 1.8 katı artış 20 katı artış	(50)

STC: sodyum taurokolat; STDC: sodyum deoksikolat

niyle nazal yola göre daha üstün gözükmektedir. Bukkal yoldan absorpsiyon için nazal yoldan farklı olarak penetrasyon artırıcıların daha yüksek konsantrasyonlarda kullanılması gerekmektedir. Henüz hiç bir yan etkisi olmadan, güvenli bir şekilde kullanılacak bir penetrasyon artırıcı ne bukkal, ne de nazal yol için bildirilmemiştir. Ancak, peptit ve protein ilaçların mukozal yollardan absorpsiyonunda penetrasyon artırıcılar kaçınılmaz olduğu da ortadadır. Peptit ve protein ilaçların mukozal yollardan absorpsiyonunu artırmak için güvenilir ve düşük konsantrasyonda kullanılacak penetrasyon artırıcıların

geliştirilmesi ve bunların absorpsiyonu artırma mekanizmaları üzerinde çalışmalar halen sürmekte olup, bu alanda daha aydınlatılması gereken çok sayıda nokta bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Hadgraft, J., "Penetration Enhancers in Percutaneous Absorption", *Pharm. Int.*, 5, 252, 1984.
2. Lee, V. H. L., Yamamoto, A., Kompella, U. B., "Mucosal Penetration Enhancers for Facilitation of Peptide and Protein Absorption", *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Sys.*, 8, 91-192, 1991.

3. Merkus, F. W. H. M., Schipper, N. G. M., Hermens, W. A. J. J., Romeijn, S. G., Verhoef, J., "Absorption Enhancers in Nasal Drug Delivery: Efficacy and Safety", *J. Contr. Rel.*, 24, 201-208, 1993.
4. Sandow, J., Ditzinger, G., Rachs, S., Merkle, H. P., "Cyclopeptides as a Novel Class of Transmucosal Absorption Enhancers", *Proceed. Int. Symp. Contr. Bioact. Mater.*, 17, 11, 1990.
5. Bond, J.S., Beynon, R. J., "Proteolysis and Physiological Regulation: Inhibitors of Proteases", *Mol. Aspects Med.*, 9, 173-175, 1976.
6. Suda, H., Aoyagi, T., Takeuchi, T., Umezawa, H., "Inhibition of Aminopeptidase B and Leu Aminopeptidase by Bestatin and its Stereoisomers", *Arch. Biochem. Biophys.*, 177, 196-202, 1976.
7. McDonald, J. K., Reilly, T. J., Ellis, S., "The Hydrolysis of Amino Acyl- β -naphthyl-amides by Plasma Aminopeptidases", *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 16, 135-138, 1964.
8. Muranishi, S., "Absorption Enhancers", *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Sys.*, 7, 1-34, 1990.
9. Lee, V. H. L., "Protease Inhibitors and Penetration Enhancers as Approaches to Modify Peptide Absorption", *J. Contr. Rel.*, 13, 213-223, 1990.
10. DeBoer, A. G., Van Hoogdalem, E. J., Heijligers-Feijen, C. D., Verhoef, J., Breimer, D. D., "Rectal Absorption Enhancement of Peptide Drugs", *J. Contr. Rel.*, 13, 241-246, 1990.
11. Edman, P., Björk E., "(D) Routes of Delivery: Case Studies (1) Nasal Delivery of Peptides", *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8, 165-177, 1992.
12. Pontiroli, A., Alberetto, M., Calderara, A., Pajetta, E., Pozza, G., "Nasal Administration of Glucagon and Human Calcitonin to Healthy Subjects: a Comparison of Powders and Spray Solutions and of Different Enhancing Agents", *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 7, 427-430, 1989.
13. Mishima, M., Wakita, Y., Nakano, M., "Studies on Promoting Effects of Medium Chain Fatty acid Salts on the Nasal Absorption of Insulin in Rats", *J. Pharmacobio-Dyn.*, 10, 624-631, 1987.
14. Illum, L., Farraj, N. F., Critchley, H., Johansen, B. R., Davis, S. S., "Enhanced Nasal Absorption of Insulin in Rats Using Lysophosphatidylcholine", *Int. J. Pharm.*, 57, 49-54, 1989.
15. Merkus, F. W. H. M., Verhoef, J., Romeijn, S. G., Schipper, N. G. M., "Absorption Enhancing Effect of Cyclodextrins on Intranasally Administered Insulin in Rats", *Pharm. Res.*, 8, 588-592, 1991.
16. Hirai, S., Yashiki, T., Mima, H., "Mechanisms for the Enhancement of the Nasal Absorption of Insulin by Surfactants", *Int. J. Pharm.*, 9, 173-184, 1981.
17. Lee, V. H. L., "Enzymatic Barriers to Peptide and Protein Absorption and Use of Penetration Enhancers to Modify Absorption", in Davis S.S., Illum L., Tomlinson E. (eds.), *Delivery System for Peptide Drugs*, New York, Plenum Press, pp. 87-104, 1986.
18. Martin, G. P., Marriot, C., Kellaway, I. W., "Direct Effect of Bile Salts and Phospholipids on the Physical Properties of Mucus", *Gut*, 19, 103-107, 1978.
19. Gordon, G. S., Moses, A. C., Silver, R. D., Flier, J. S., Carey, M. C., "Nasal Absorption of Insulin: Enhancement by Hydrophobic Bile Salts", *Proceed. Natl. Acad. Sci.*, 82, 7419-7423, 1985.
20. Chien, Y. W., Chang, S. F., "Historic Development of Transnasal Systemic Medications", in Chien Y. W., (ed), *Transnasal Systemic Medications*, Amsterdam, Elsevier, pp. 1-99, 1985.
21. Schipper, N. G. M., "Nasal Administration of Peptide and Protein Drugs", *Doktora Tezi*, LACDR, Leiden Universitesi, Leiden, 1993.
22. Weeke, J., Christenssen, S. E., Orskov, H., Kaal, A., Pedersen, M. M., Illum, P., Harris, A. G., "A Randomised Comparison of Intranasal and Injectable Octreotide Administration in Patients With Acromegaly", *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 75, 163-169, 1992.
23. Kissel, T., Drewe, J., Bantle, S., Rummelt, A., Beglinger, C., "Tolerability and Absorption Enhancement of Intranasally Administered Octreotide by STDHF in Healthy Subjects", *Pharm. Res.*, 9, 52-57, 1992.
24. Adjei, A., Sundberg, D., Miller, J., Chun, A., "Bioavailability of Leuprolide Acetate Following Nasal and Inhalation Delivery to Rats and Healthy Humans", *Pharm. Res.*, 9, 244-249, 1992.
25. Okada, H., Yamazaki, I., Ogawa, Y., "Vaginal Absorption of a Potent Luteinizing Hormone Releasing Analogue(leuprolide) in Rats I: Absorption by Various Routes and Absorption Enhancement", *J. Pharm. Sci.*, 71, 1367-1371, 1982.
26. Shimamoto, T., "Nasal and Depot Formulations of Leuprolide", *J. Andrology*, 8, S14-S16, 1987.

27. Hanson, M., Gazdick, G., Cahill, J., Augustine, M., "Intranasal Delivery of the Peptide Salmon Calcitonin", in Davis, S. S., Illum, L., Tomlinson, E. (eds.), *Delivery Systems for Peptide Drugs*, New York, Plenum Press, pp. 233-242, 1986.
28. Hirai, S., Yashiki, T., Matsuzawa, T., Mima, H., "Absorption of Drugs from the Nasal Mucosa of Rat", *Int. J. Pharm.*, 7, 317-325, 1981.
29. Hirai, S., Ikenaga, T., Matsuzawa, T., "Nasal Absorption of Insulin in Dogs", *Diabetes*, 27, 296-299, 1978.
30. Hirai, S., Yashiki, T., Mima, H., "Effects of Surfactants on the Nasal Absorption of Insulin in Rats", *Int. J. Pharm.*, 9, 165-172, 1981.
31. Aungst, B. J., Rogers, N. J., Shefter, E., "Comparison of Nasal Rectal, Buccal, Sublingual and Intramuscular Insulin Efficacy and the Effects of a Bile Salt Absorption Enhancer", *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 244, 23-27, 1988.
32. Pontiroli, A., Alberto, M., Secchi A., Dossi, G., Bosi, I., Pozza, G., "Insulin Given Intranasally Induces Hypoglycemia in Normal and Diabetic Subjects", *Br. Med. J.*, 284, 303-306, 1982.
33. Deurloo, M. J. M., Hermens, W. A. J. J., Romeijn, S. G., Verhoef, J., Merkus, F. W. H. M., "Absorption Enhancement of Intranasally Administered Insulin in Rabbits and Rats", *Pharm. Res.*, 6, 853-856, 1989.
34. Longenecker, J. P., Moses, A. C. Flier, J. S., Carey, M. C., Dubovi, E. J., "Effect of Sodium Taurodihydrofusidate on Nasal Absorption of Insulin in Sheep", *J. Pharm. Sci.*, 76, 351-355, 1987.
35. Lee, W. A., Narog, B. A., Patapoff, T. W., Wang, Y. J., "Intranasal Bioavailability of Insulin Powder Formulations: Effect of Permeation Enhancer on Protein Ratio", *J. Contr. Rel.*, 22, 223-237, 1992.
36. Nolte, M. S., Taboga, C., Salomon, E., Moses, A., Longenecker, J., Flier, J., Karam, J. H., "Biological Activity of Nasally Administered Insulin in Normal Subjects", *Horm. Metabol. Res.*, 22, 170-174, 1990.
37. Braga, P. C., Allegra, L., Rampoldi, C., Beghi, G., Omaghi, A., Caminitis, G., Zheng, Y. R., Bartucci, F., "Topical Tolerability of Calcitonin Assessed by Mucociliary Transport Velocity Investigations", *Drug Res.*, 40, 938-941, 1990.
38. Schipper, N. G. M., Verhoef, J., Romeijn, S. G., Merkus, F. W. H. M., "Absorption Enhancers in Nasal Insulin Delivery and Their Influence on Nasal Ciliary Functioning", *J. Contr. Rel.*, 21, 173-186, 1992.
39. Ennis, R. E., Borden, L., Lee, W. A., "The Effects of Permeation Enhancers on the Surface Morphology of the Rat Nasal Mucosa: A Scanning Electron Microscopy Study", *Pharm. Res.*, 7, 468-475, 1990.
40. Björk, E., Bjurström, S.; Edman, P., "Morphological Examination of Rabbit Nasal Mucosa After Nasal Administration of Degradable Starch Microspheres", *Int. J. Pharm.*, 75, 73-80, 1991.
41. DeVries, M. E., Boddé, H. E., Verhoef, J. C., Junginger, H. E., "Developments in Buccal Drug Delivery", *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Sys.*, 9, 271-303, 1991.
42. Aungst, B. J., Rogers, N. J., "Comparison of the Effects of Various Transmucosal Absorption Promoters on Buccal Insulin Delivery", *Int. J. Pharm.*, 53, 227-235, 1989.
43. Ho, N. F. H., Barshun, C. L., Burton, P. S., Merkle, H. P., "(D) Route Delivery: Case Studies (3) Mechanistic Insights to Buccal Delivery of Proteinaceous Substances", *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8, 197-235, 1992.
44. Kurosaki, Y., Takatori, T., Kitayama, M., Nakayama, T., Kimura, T., "Application of Propranolol to the Keratinised Oral Mucosa Avoidance of First-pass Elimination and the Use of 1-dodecylazocycloheptan-2-on (Azone) as an Absorption Enhancer of Bioadhesive Film Dosage-form", *J. Pharmacobio-Dyn.*, 11, 824-832, 1988.
45. Aungst, B. J., Rogers, N. J., "Site Dependence of Absorption-promoting Actions of Laureth-9, N-salicylate, Na₂EDTA, and Aprotinin on Rectal, Nasal, and Buccal Insulin Delivery", *Pharm. Res.*, 5, 305-308, 1988.
46. Wolany, G. J. M., Rummelt, A., Merkle, H. P., "Buccal Absorption of Sandostatin in Rats", *Proceedings of 49th Int. Congress on F. I. P.*, p. 150, 1989.
47. Wolany, G. J. M., Munzer, J., Rummelt, A., Merkle, H. P., "Buccal Absorption of Sandostatin(octreotide) in Conscious Beagle Dogs", *Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*, 17, 224-225, 1990.
48. Oh, C. K., Ritschell, W. A., "Biopharmaceutic Aspects of Buccal Absorption of Insulin", *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.*, 12, 205-212, 1990.

49. Ishida, M., Machida, Y., Nambu, N., Nagai, T., "New Mucosal Dosage Form of Insulin", *Chem. Pharm. Bull.*, 29, 810-816, 1981.
50. Nakada, Y., Awata, N., Nakamichi, C., Sugimoto, I., "The Effects of Additives on the Oral Mucosal Absorption of Human Calcitonin in Rats", *J. Pharmacobio-Dyn.*, 11, 395-401, 1988.
51. DeVries, M. E., "Buccal Drug Absorption and Development of Mucoadhesive Polymer Systems, Doktora Tezi, Center for Bio-Pharmaceutical Sciences, Leiden Üniversitesi, Leiden 1991.
52. Gandhi, R., Robinson, J., "Mechanisms of Penetration Enhancement for Transbuccal Delivery of Salicylic Acid", *Int. J. Pharm.*, 85, 129-140, 1992.
53. Şenel, S., Hoogstraate, A. J., Spies, F., Verhoef, J. C., Junginger, H. E., Boddé, H. E., "Visualization of Enhancing Effects of Bile Salts on Buccal Penetration", *Eur. J. Morphol.*, 31, 35-41, 1993.
54. Hoogstraate, A. J., Şenel, S., Cullander, C., Verhoef, J. C., Junginger, H. E., Boddé, H. E., "Buccal Transport of Fluorescent Permeants: How Flux and Transport Pathways Depend on Permeant Size and Bile Salt Addition", in Brain, K. R., James, V. J., Walters, K. A. (eds), *Prediction of Percutaneous Penetration*, Cardiff, STS Publishing, pp. 128-137, 1993.