

Nazal Yolla İlaç Uygulanması

Hakan EROĞLU*, H. Süheyla KAŞ*^o

Nazal Yolla İlaç Uygulanması

Özet : Nazal yol, uzun zamandır ilaç uygulamasında kullanılan bir yoldur. Ancak günümüzde bu yol özellikle peptit protein yapılı ilaçların uygulaması açısından giderek önem kazanmaktadır. Nazal yolla ilaç uygulamasını etkileyen en önemli faktör, mukosilyer klerensdir. Bu olay, vücudun solunum ile alınan yabancı maddelere karşı korunması için geliştirilmiş non spesifik fizyolojik bir solunum yolu savunma mekanizmasıdır. Bu taramada nazal ilaç uygulaması, nazal yolun avantajları, bu yolla ilaç uygulamasına etki eden faktörler, ve bu yolla uygulamaya yönelik dozaj formları üzerinde son elli yıl içinde yapılan çalışmalar biraraya getirilmiştir. Mukosilyer klerensin inhibisyonu, viskozitedeki değişimler, absorpsiyon artırıcılar v.b. faktörlerin, nazal absorpsiyonu etkilemek yoluyla ilaçların biyoyararlanımını artırmaya yönelik etkileri araştırılmış ve bunların sonuçları biraraya getirilerek sunulmuştur. Ayrıca özel olarak nazal uygulamaya yönelik mikropartiküller sistemleri üzerinde yapılan çalışmaların sonuçları da bu taramada verilmiştir.

Anahtar kelimeler: Nazal uygulama, Nazal mikropartiküller, Biyoadhesif nazal dozaj formları

Geliş Tarihi : 25.05.1998

Düzeltilme Tarihi : 09.08.1999

Kabul Tarihi : 01.12.1999

Nasal Drug Delivery

Summary : The advantages of the nasal route, factors influencing the administration of drugs by the nasal route, and the dosage forms suitable for nasal administration are especially important for peptide protein drugs that cannot be used by other routes because of low bioavailability. An important physiological defense mechanism of the respiratory tract is mucociliary clearance and it is the most important factor that affects the use of drugs by the nasal route. Mucociliary clearance protects the body against noxious inhaled materials. In this review, the studies reported in the literature within the last fifty years concerning nasal drug delivery are summarized and compared, factors affecting the bioavailability of the drugs, which include the effects of mucociliary inhibition, changes in viscosity and the use of absorption enhancers are reviewed. The microparticulate dosage forms for nasal administration are also described.

Key words: Nasal route, Nasal microparticulates, Bioadhesive nasal dosage forms

I. NAZAL YOLUN ÖNEMİ

a) Burun Yapısı - Silya Hareketleri - Mukosilyer Klerens:

Uzun yıllardan beri bilinen nazal yolla ilaç uygulamaları bu yoldan peptit protein yapılı ilaçların uygulanması ile günümüzde giderek önem kazanmaktadır.

Burun, dış görünüş itibarıyla üçgen şekilde bir organdır. Yukarı bölümüne burun kökü, serbest ke-

narına ise burun ucu adı verilir. Piramidin tabanı, burun ön deliklerini taşır. Her iki burun boşluğu (cavum nasi) bir bölme ile birbirinden ayrılmıştır (septum nasi). Burun mukozası, çok tabakalı titrektüpler taşıyan ve bol miktarda çanak hücrelerinden oluşmuş olan bir epitel ile örtülmüştür. Epitel tabakanın alt kısmındaki bağ dokusunun kanlanması yüksek olması, mukozanın çabuk şişmesine neden olur. Bol miktarda bulunan karışık bezler, solunum havasının nemlendirilmesine yarayan bir salgı yapar.

* Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Sıhhiye-ANKARA.

^o Yazışma Adresi

Epitel hücrelerinin serbest yüzeyindeki tüy benzeri çıkıntılar silya olarak adlandırılır. Silyaların boyutu 5-10 µm arası olmakla beraber, kalınlıkları 0.1 µm'den 0.3 µm'ye kadar değişir. Hücre başına yaklaşık olarak 300 silya düşmektedir¹. Silyaların üzeri mukus tabakasıyla kaplıdır. Mukusun temel bileşeni olan glikoprotein, molekül ağırlığının yaklaşık %70'ini oluşturan karbonhidrat yan zincirlerinin protein yumağı çevresinde yumaklanmasından oluşmuştur. Mukusun jel benzeri yapısından glikoproteinler sorumludur. Bütün buna rağmen glikoproteinler mukusun sadece %3'ünü oluşturmaktadır. Geri kalan bileşenler ise %90-95 oranında su, iyonlar, albumin gibi proteinler, lizozomlar, enzimler ve immünoglobulinlerdir². Mukus tabakası sürekli bir film oluşturur ve bu sayede burun temizliği sağlanmış olur. Silyalar, jelimsi tabakayı efektif darbelerle nazofarenkse taşırlar. Mukus taşınma hızı 8 mm/dak olarak bulunmuştur³. Mukus tarafından yakalanmış olan partiküller de mukusla beraber taşınırlar ve bu sayede nazal boşluktan uzaklaştırılmış olurlar. Mukus tabakası ve silyaların bu kombine hareketine mukosilyer klerens adı verilir. Bu olay, vücudun solunum ile alınan yabancı maddelere karşı korunması için geliştirilmiş olan non-spesifik fizyolojik bir solunum yolu savunma mekanizmasıdır. Bu mekanizmanın, uygulanan ilaçlara yönelik olarak inhübe edilmesi sonucunda mukus içinde tutulan virüs ve bakterilerin, artan temas süresine bağlı olarak, infeksiyon yapma potansiyelleri vardır⁴. Bu nedenle ilaç ve ekspiyanların mukosilyer klerens üzerine olan etkilerini incelemek çok önemli bir noktadır. Çok sayıda yöntem kullanılarak ilaç ve yardımcı maddelerin etkisi in-vitro olarak ve in-vivo olarak da hayvanlar ve insanlar üzerinde incelenmektedir. İn-vivo ve in-vitro sonuçların birbiriyle olan ilişkilerinin bazı durumlarda çok iyi olmadığı görülmektedir. İn-vitro yöntemlerin, özellikle silyer vuruş frekansının, toksisite izlenmesi açısından önemi büyüktür⁵. Nazal mukozanın havadaki karsinojenlerle daha uzun süreli teması, kanser riskini ciddi ölçüde artırmaktadır. Bütün bu noktaları gözönünde bulundurarak, ilacın bileşimindeki etken madde ve yardımcı maddelerin toksisitetlerine dikkat etmek birinci dereceden önem-

li bir husustur⁴. Bunun yanısıra, nazal ilaç formülasyonunun güvenilirliğini göstermek açısından in-vivo çalışmaların yapılması gereklidir⁵.

Mukosilyer klerens, nazal yolla uygulanan ilaçların nazal boşluktan nazofarenkse doğru hızlı bir şekilde uzaklaştırılmasından sorumludur. Bundan dolayıdır ki mukosilyer klerens, intranasal uygulamada ilaçların absorpsiyonlarına negatif yönde etki eden bir faktördür⁴.

b) Nazal yolun üstünlükleri :

İnsan burnu, ilaçların uygulanabilirliği açısından etkin ve hasta uyuncu açısından da kolay uyum sağlanabilen bir yapıya sahiptir. Son yıllarda, oral yoldan absorpsiyonu az olan ve mide barsak kanalında parça anabilen protein yapıdaki ilaçlar için nazal yol sistemik etki sağlamaya yönelik alternatif yol olarak giderek önem kazanan bir uygulama yolu olmuştur. Çünkü protein yapılı ilaçlar, oral yolla alındıkları zaman karaciğerde ilk geçiş etkisine maruz kalarak büyük ölçüde etkinliklerini yitirmektedir⁶.

Nazal yol, ilaç uygulanması açısından bazı üstünlüklere sahiptir. Bunlardan başlıcaları:

- Düşük enzimatik aktiviteye sahip bir mukoza yapısı vardır⁷.
- Diğer mukozal yapılara göre geçirgenliği yüksektir^{8,9}.
- Çok sayıda mikrovilusa bağlı olarak geniş bir absorpsiyon alanına sahiptir⁴.
- Epitel tabaka altındaki bağ dokusu, damarlar ve özellikle venöz kanlanma açısından zengin olup, bu yoldan alınan ilaçların doğrudan dolaşıma katılmaları sayesinde karaciğerden geçiş devre dışı bırakılmış olmaktadır⁷.

Yapılan bir araştırmada, propranololün nazal uygulanmasındaki biyoyararlanımının, i.v. yolla karşılaştırılabilecek düzeyde olduğu gösterilmişir¹⁰. Tablo I'de bazı ilaçların mukozal ve oral uygulamalarına ilişkin biyoyararlanım değerleri verilmiştir¹¹.

Nazal boşluğu sistemik ilaç uygulaması açısından cazip bir bölge kılan diğer bir neden ise, büyük moleküllerin nazal mukoza aracılığıyla sistemik do-

laşıma geçebilmeleridir. Büyük molekülü terapötik maddelerin absorpsiyonları ile ilgili veriler ve yapılan klinik çalışmalar doğrultusunda, 1000 Da'dan büyük polimerik bileşiklerin biyoyararlanımları, molekül ağırlığıyla orantılı olarak bulunabilmektedir. Nazal mukozaya partiküler sistemler de uygulanmaktadır ve de yaklaşık 1 nm'ye kadar olan partiküllerin kan dolaşımına intranasal uygulama sonucunda geçebildikleri gözlenmiştir. Bu özelliğinden dolayı da nazal mukoza, büyük molekülü ilaçların uygulanması açısından gelecek vaat etmektedir¹².

II. NAZAL ABSORPSİYONU ve BURUNDA KALIŞ SÜRESİNİ ARTIRAN FAKTÖRLER

a) Mukosilyer Klerens İnhibisyonu:

a-i) Temas Süresi:

İlaçların nazal mukozadan absorpsiyonu, ilaç ve epitel doku arasındaki temas süresi ile doğrudan

ilişkilidir. Bu temas süresi, preparatın nazal boşluktan klerensi ile orantılıdır ve insanda normal klerens yarılanma süresi 20 dak'dır^{30,31}. Mukosilyer klerensin azaltılması, uygulanan ilacın absorpsiyonunu etkiler. Bunu azaltmaya yönelik pek çok başarılı uygulamalar yapılmıştır. Burunun posterior kısmında bulunan ilaçların nazofarenkse doğru olan klerensleri, anterior kısımda bulunanlara göre daha hızlıdır, çünkü burunun anterior kısmındaki mukosilyer klerens daha fazla silyer yapı posterior kısma göre daha yavaştır³².

a-ii) Viskozite:

Nazal preparatların mukosilyer klerensini etkileyen bir diğer faktör ise preparatın viskozitesidir. % 0.25 Oranında metil selüloz içeren sprey şeklindeki preparatların nazal klerensinin azaldığı kaydedilmiş³³ ve sonuçta bu preparatın içerdiği Desmopresin'in absorpsiyonunu, biyoyararlanımını etkilemeksizin geciktirmek mümkün olmuştur³⁴. Hidroksipropil metil selüloz (HMPC) içeren nazal sprey çö-

Tablo I: Peptid yapılu ilaçların mukozal yolla uygulanması

Peptid	Uygulama Yolu	Biyoyararlanım	Referans
Enkefalin ve analogları • DADLE	Nazal	%60 %94**	13 14
	Nazal	<%10	14
• Leu-Enkefalin • Met-Enkefalin	Nazal	≈%100	13
	Oral	%0	13
İnsulin	Bukkal	%0-4 %0.5-25**	15,16 15,16
	Nazal	%0-2 %10-50** %30***	16 16,17 18
	Oküler	%5-15	19
	Oral	%0	16
	LRH ve analogları	Nazal	%2
	Oral	%0	21
Oksitosin	Bukkal	<%10	22,23
	Nazal	%1-10	24,25
	Oral	%0	23
TRH	Bukkal	%4	26,27
	Nazal	%20-40	27,28
	Oral	%1-2	27
Vazopresin ve analogları*	Nazal	%10-20	29

* Desmopresin (DDAVP) ve Lypressin (Diapid) adında iki ticari ürünü vardır.

** Absorpsiyon artırıcı ile birlikte

*** Biyoadesif ile

zeltilerinin uzaklaşma yarı ömrünün, artan HPMC konsantrasyonu ile orantılı olarak arttığı ama sonuçların çok belirgin olmadığı gözlenmiştir³⁵.

a-iii) Dozaj Şekli:

İlacın burun içindeki dağılımı, büyük oranda dozaj şekline bağlıdır. Damla şeklinde yapılan uygulamalarda nazal epitelden tam olarak faydalanmak için büyük hacimde uygulama yapılması gereklidir. Bir iki damla uygulama yapılması durumunda ise ilacın, mukozada düşük oranda dağılımına neden olunur³⁶. Nazal spreyler sayesinde, ilacın burnun anterior kısmında birikmesi sağlanmış ve de damla şekline göre daha yavaş bir mukosilyer klerens elde edilmiştir³⁷. Vazopresin analogu olan Desmopresin'in nazal sprey şeklinde biyoyararlanımının, damla uygulanmasına göre belirgin olarak arttığı görülmüştür³⁸.

b) Absorpsiyon Artırıcılar:

Maddenin uzaklaşma yarı ömrünü artırmanın yanı sıra maddenin absorpsiyonunu da artırmak önemli bir noktadır. Nazal uygulamaya yönelik çok sayıda absorpsiyon artırıcı madde olmakla beraber, etkinlikleri kullanılan peptide göre belirgin olarak gözlenebilmektedir. Bunların farklı etki mekanizmaları tanımlanmıştır. Bunlar mukus reolojisinde değişimler yapmak^{39,40}, nazal silyer vuruş frekansını azaltmak⁴¹⁻⁴³ membran lipidlerini ve proteinlerini etkileyip transselüler transportu artırmak³⁹ paraselüler transportu artırmak⁴⁴, proteolitik aktiviteyi azaltmak⁴¹, proteinin termodinamik aktivitesini artırmaktır⁴⁴. Bazı absorpsiyon artırıcıların insan büyüme hormonunun biyoyararlanımına etkileri Tablo II'de gösterilmiştir⁴⁰.

Diğer yandan, kullanılan bu absorpsiyon artırıcıların toksisiteleri de araştırılmıştır. Özellikle araştırmalar bu maddelerin membran lezyonu ve silyer hareket üzerine etkileri açısından yürütülmüştür. Sodyum glukonat ve didekanoil-L-

fosfatidil kolin'in mukosilyer transport üzerine herhangi bir etkisi gözlenmemiştir. Ayrıca Lizofosfatidil kolin, polioksietilen-9-lauril eter ve sodyum dihidrofosfat'ın kullanım konsantrasyonlarına bağlı olarak silyostatik etkileri gözlenmiştir⁴⁵.

c) Temel Fizkokimyasal Faktörler:

Nazal absorpsiyon üzerine pH'nun etkisi özellikle benzoik asit ile çalışılmıştır. Bunun sonucunda pH=2.5 olduğunda 1 saat sonunda maddenin % 44'ü absorbe olurken, pH=7.19'da bu oran sadece % 13 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar doğrultusunda benzoik asitin sadece non-iyonize şekilde absorbe olduğunu söylemek hatalı olacaktır. Çünkü pH=7.19'da maddenin %99'u iyonize halde olmasına karşın, yine de %13 oranında absorpsiyon gözlenmiştir. Ama maddenin non-iyonize şeklinin iyonize şekline göre daha hızlı absorbe olması söz konusudur⁴⁶.

Maddenin biyolojik membrandan absorpsiyonu, lipofilik özelliğine bağlıdır. Bu özellik, 4 tür barbitürat üzerinde pH=7.6'da incelenmiştir⁴⁶. Tablo III'de de görüldüğü gibi absorbe olan miktar, maddenin kloroform/su dağılım katsayısıyla orantılıdır. Partisyon katsayılarındaki 50 kata yakın farka rağmen, bu oranın aynı ölçüde absorpsiyona yansımaması ise dikkat çekici bir noktadır.

Tablo III. Barbitüratların nazal absorpsiyonlarının ve disosiyasyonlarının kloroform/su dağılım katsayılarının karşılaştırılması⁴⁶

Barbitürat	Partisyon katsayısı	Absorbe olan %	
		Nazal	Gastro-intestinal
Barbital	0.7	5.0±3.0	12
Fenobarbital	4.8	10.6±3.88	20
Pentobarbital	28.0	20.3±4.65	30
Sekobarbital	50.7	23.9±3.38	40

Tablo II: İnsan büyüme hormonu üzerine bazı absorpsiyon artırıcıların etkisi⁴⁰

Absorpsiyon artırıcı	Cmax(ng/ml)	Cmax'daki artış(%)	AUC'deki artış (%)	SC'ye kıyasla biyoyararlanımı(%)
Yok	11.2	—	—	7.4
lizofosfatidil kolin	61.6	450	250	25.8
palmitoil-DL-karnitin	35.4	216	199	22.1
amstatin hidroklorür	42.4	278	291	28.9
bestatin hidroklorür	5.4	—	—	1.9
N-asetil-L-sistein	40.4	260	64	12.2

d) Biyoadhesif Polimerler:

İllum ve arkadaşları tarafından nazal klerensi azaltmaya ve dolayısıyla nazal yoldan ilaç absorpsiyonunu artırmaya yönelik yeni bir yaklaşım denenmiştir⁴⁷. Bu çalışmada nazal dozaj formu olarak 40-50µm çaplarında albumin, nişasta ve DEAE-Sephadex mikroküreleri kullanılmıştır. Bu mikroküre preparatları Şekil I'de görüldüğü gibi 3 saat ve üzerinde uzaklaşma yarılanma ömrü gösterirken, çözelti ve toz preparatlarda bu süre 15 dak. olarak ölçülmüştür. Klerens süresindeki bu uzama mikrokürelerin şişmesi ve bu yolla intranazal mukoadhesif bir sistem oluşmasından kaynaklanmaktadır. Diğer mukoadhesif sistemler de intranazal ilaç uygulaması için kullanılmıştır. Poliakrilik asit jeliyle hazırlanmış olan mikroküreler, farelerde insülin ve kalsitoninin absorpsiyonunu artırmıştır⁴⁸. Selüloz türevleri ve nötralize poliakrilik asit (Carbopol 934) insülinin köpekteki absorpsiyonunu artırmıştır⁴⁸.

Verilen bu örneklerden de anlaşılacağı gibi, ilaçların nazal yoldan uygulamalarında absorpsiyonu ve dolayısıyla biyoyararlanımı artırmanın bir diğer yolu da biyoadhesif sistemler oluşturmaktır. Bu sayede absorpsiyonun gerçekleştiği biyolojik membranla olan temas süresi artırılarak istenilen absorpsiyon düzeyine ulaşılması hedeflenmektedir. Bu sistemlerde epitel hücreyle doğrudan bir temas yerine, mukusa adhezyon gerçekleşmektedir. Bu yolla mukus, preparat ve biyolojik membran arasında bir bağlantı görevi görmektedir⁴⁹.

III. NAZAL YOLLA UYGULANAN DOZAJ ŞEKİLLERİ, ÜSTÜNLÜK VE SAKINCALARI

a) Damlalar:

Nazal yolla uzun yıllardan beri kullanılan klasik dozaj şekli burun damlalarıdır. Bu dozaj şekli, lokal dezenfeksiyona yönelik uygulamalar için olumlu sonuçlar veririrken, istenilen sistemik etkiyi sağlamak için yeterli oranda absorpsiyonu garanti edememektedir. Bu formda uygulanan ilaçlar, mukosilyer klerens ile kolayca uzaklaştırılabilmektedir.

İstenilen etkiyi sağlamaya yönelik araştırmalar yapılmıştır^{51,52}. Bazı araştırmacılara göre viskozitedeki artış, klerens oranında azalmaya neden olmaktadır⁵¹. Bir diğer grup araştırmacıya göre ise viskozitedeki artış, klerensin önce azalmasını takiben artışına neden olmaktadır⁵⁰.

b) Hidrojeller:

Viskoz sıvılardan hareketle hidrojeller üzerinde çalışılmıştır. Örneğin poliakrilik asit içeren biyoadhesif hidrojel içeren sistemlerle yapılan insülin nazal uygulamasında, biyoadhesif karakter istenilen ölçüde sağlanabilmiştir. Buna karşın aşırı konsantrasyonlarda kullanımı ise insülinin salınımını azaltmış ve etkinin daha uzun sürede gözlenmesine neden olmuştur⁵².

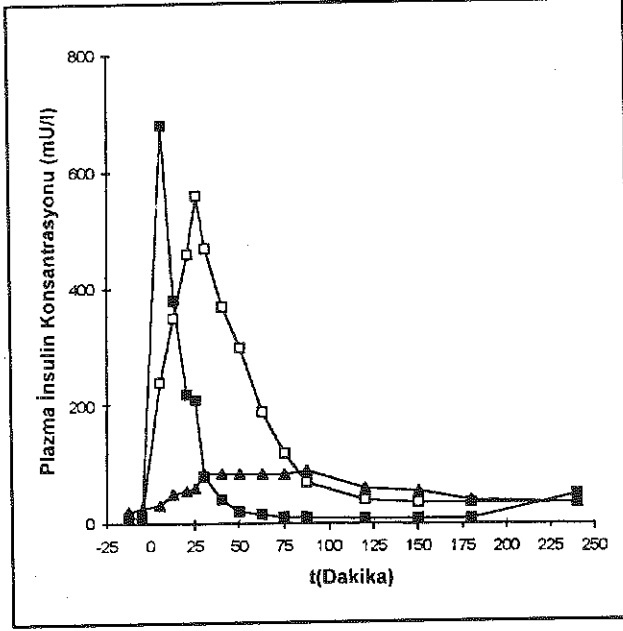
c) Toz İnhalerler:

Dozaj şekli olarak nazal biyoadhesif sistemler yoluyla üzerinde en çok çalışılan peptid insülidir. Nagai ve ark. insülin içeren bir dozaj şekli üzerinde çalışmışlar ve dondurularak kurutulmuş insülin içeren sıvı ve toz formülleri köpeklere uygulamışlardır. Carbopol 934 ve Hidroksipropil selüloz (HPC) ile hazırlanan formülasyonların mukus ile uzun süre temasta kalabildikleri gözlenmiştir. Bu sonuç doğrultusunda Carbopol ve mikrokristalize selülozla hazırlanan 3 IU/kg dozda verilen formülasyonun 0.5 IU/kg dozda uygulanan i.v. insülinin iki katı etkinlik sağladığı görülmüştür¹⁸.

d) Mikropartiküler Sistemler:

Nazal formülasyonlar üzerinde yapılan diğer bir çalışmada yarı sentetik insan insülini, parçalanabilen nişasta mikroküreleri ve lizofosfatidil kolin ile hazırlanan biyoadhesif mikroküreleri, karşılaştırmalı olarak diğer formülasyonlarla koyunlar üzerinde in vivo olarak incelenmiştir⁵³. Hazırlanan formülasyonlar intranazal, i.v., s.c. olarak uygulanmıştır. Uygulamayı takiben koyunlardan belirli aralıklarla kan numunesi alınarak plazma insülin ve glukoz düzeyleri ölçülmüştür. Lizofosfatidil kolin ile hazırlanan mikrokürelerin, i.v.

uygulamaya benzer şekilde plazma insülin profili gösterdiği, ancak etkisinin daha uzun süreli olduğu gözlenmiştir⁵³ (Şekil I). Yapılan çalışmaların çoğu genellikle insülin⁵³⁻⁵⁵, HGH⁵⁶, oksitosin⁵⁷, desmopresin, propranolol⁵⁸ uygulamasına yönelik biyoadhesif mikroküreler üzerindedir.



Şekil 1. İnsülinin s.c. (0.2 IU/kg), i.v. (0.1 IU/kg), i.n. (2 IU/kg) dozda uygulanması ile gözlenen zamana karşı plazma insülin konsantrasyonu (■) Nişasta mikroküreleri ve lizofosfatidil kolin ile hazırlanan biyoadhesif mikroküreler (i.n.) (□) i.v. insülin çözeltisi, (▲) s.c. insülin çözeltisi

IV. MİKROPARTİKÜLER SİSTEMLERİN UYGULANMASI

Yapılan çalışmalarda özellikle üç tip mikroküre üzerinde çalışılmıştır. Bu üç mikroküre tipinin özellikleri Tablo IV'de verilmiştir⁴⁷.

- DEAE- Dekstran mikroküreleri
- Albumin mikroküreleri
- Parçalanabilen nişasta mikroküreleri⁵⁹

Tablo IV. Nazal uygulama için biyoadhesif taşıyıcı sistemler⁴⁷

Mikroküre sistemi	Şişmiş boyutu(µm)	Şişme derecesi	Biyoadhesif özellik	Bağlanma
Albumin	40-60	≈%40	İyi	Hidrojen bağı
Nişasta-Spherex	48	0.6-0.8 ml/g	İyi	Hidrojen bağı
DEAE-Sephadex	40-60	hızlı şişme	İyi	İyonik bağ

Bu maddeler suyla temas edince şişerek jel yapısı oluşturmakta ve bu sayede biyoadhesif özellik gösteren mikroküreler elde edilmektedir. DEAE-Dekstran mikroküreleri DEAE-Dekstran'ın epiklorhidrin ile çapraz bağlanmasıyla oluşmuştur ve çapları 40-150 µm arasındadır⁴⁷.

Serum albumin mikroküreleri ise tavşan serum albumini çözültüsünün petrol eteri ve zeytin yağında emülsifiye edilmesiyle hazırlanarak glutaraldehit ile mikrokürelerin stabilize edilmesi sağlanmıştır. Bu mikrokürelerin çapları ise 40µm'den 60µm'ye kadar değişmektedir⁴⁷.

Üzerinde çalışılan diğer bir sistem ise Stealth PLA-PEG nanopartikülleridir. Bu nanopartiküller nazal yolla protein taşınmasına yönelik hazırlanmıştır. Yapılan çalışmada biyoparçalanabilir nanopartiküllerin avantajları belirlenmiş ve proteinlerin nazal mukozadan transportunda hidrofobisitelerinin etkisi araştırılmıştır. Bu amaca yönelik model antijen olarak Tetanoz Toksoidi (TT) seçilmiş ve PLA ile blok kopolimer PLA-PEG'den yapılmış nanopartiküllerle enkapsüle edilmiştir. Hazırlanan bu nanopartiküllerin boyutu, yüzey yükü, hidrofobisiteleri ve aktif antijenleri in-vitro salımı incelenmiştir. Sonuçta elde edilen bulgular doğrultusunda, PLA-PEG nanopartiküllerinin proteinlerin lenfatik sistem veya kan dolaşımına dağıtılmasına yönelik büyük bir potansiyele sahip oldukları belirtilmiştir⁶⁰.

Tetanoz Toksoidi üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise lipozomlar kullanılmıştır. Alpar ve ark. , aynı molar konsantrasyonlarda distearoil fosfatidil kolin (DSPC) ve kolesterol içeren lipozomlara hapsedilmiş veya serbest Tetanoz Toksoidi'ni Guinea domuzlarına non-parenteral olarak uygulamışlar ve oluşan Ig-G anti tetanus antikorunu düzeyini ELIZA ile ölçmüşlerdir. Sonuçta lipozom formülasyonu-

nun, serbest antijen uygulamasına kıyasla belirgin olarak immün yanıtı artırdığı gözlenmiştir. Gerekli doz ayarlaması ve immünizasyon protokolü ile konvansiyonel i.m. uygulamaya kıyasla daha uzun süreli sistemik hümorale yanıt elde edilebileceği belirtilmiştir⁶¹.

V. SONUÇ

İyi biyoadhesif özellik gösteren mikrokürelerle yapılan uygulamalarda, nazal mukozayla temasın hemen ardından hızlı bir şişme gözlenmekte ve bu sayede ilacın mukozal klerens ile nazal boşluktan uzaklaştırılma hızı kontrol edilebilmektedir. Bunun sunucunda da ilacın nazal uygulama ile etkinliği artmaktadır. Aynı zamanda peptid yapılı ilaçların da bu yolla nazal sekresyonlardaki enzimatik parçalanmanın etkisinden korunması da sağlanmıştır. İyi bir nazal biyoadhesif sistemin özellikleri: nazal mukozaya iyi tutunabilmeli, mukusu absorbe etmeli, viskoz bir tabaka oluşturmalı, yavaş uzaklaştırılmalı, ilacın stabilitesini sağlamalı, ilacı kontrollü salmalıdır⁶⁰.

Varılan bu noktada iyi bir biyoyaralanıma olanak sağlayan yüksek kanlanma, ilk geçiş etkisinin devre dışı bırakılması ve düşük aminopeptidaz aktiviteye bağlı olarak, nazal yolla ilaç uygulamasının peptid kökenli farmasötik ürünlerin sistemik uygulamasına yönelik pratik ve iyi bir yol olduğu söylenebilir. Buna rağmen mukosilyer klerensi ve hidrolizi dikkate alarak, nazal ilaç taşıyıcı sistemin mukosilyer klerensi azaltan ve de absorpsiyonu artıran maddeler içermesi gerektiği gözardı edilmemelidir. Bu yolla hazırlanan preparatlarda, parenteral yoldan elde edilen etkiye yakın düzeyde sonuçlar elde edilebilmektedir⁶. Günümüzde protein yapıda olan insülin, HGH, oksitosin, desmopresin ve tetanoz toksoidi üzerinde pek çok başarılı çalışmalar yapılmıştır⁶. Günümüze kadar yapılmış olan nazal yolun önemini belirten derlemeler^{1,5,6,12,15,30,62} ve çalışmalar doğrultusunda, nazal yolla ilaç uygulanmasının gelecekte parenteral uygulamanın yerine geçebileceği ve buna bağlı olarak da hasta uyuncunun artırılabilirliğini söylemek hatalı olmayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Petrusan B, Hansson HA, Karlsson G. Structural and functional aspects of cells in the nasal mucociliary system, *Arch. Otolaryngol.*, 20, 518-541, 1984.
2. Chien YW (ed.) *Transnasal systemic medications*, Elsevier, Amsterdam, 1985
3. Andersen I, Proctor DF. Measurement of Nasal mucociliary clearance, *Eur. J. Resp. Dis.*, 64 (Suppl.127): 37-40, 1983
4. Shipper Nicolas GM, Verhoef JC, Merkus FHM. The nasal mucociliary clearance: Relevance to nasal drug delivery, *Pharm. Res.*, 8(7), 807-813, 1991
5. Martin E, Shipper NGM, Verhoef JC, Merkus FWHM. Nasal mucociliary clearance as a factor in nasal drug delivery, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 29(1-2), 13-38, 1998.
6. Duchene D, Ponchel G. Nasal administration : A tool for tomorrow's systemic administration of drugs, *Drug Dev. and Ind. Pharm.*, 19(182), 101-122, 1993
7. Illum L. Drug delivery systems for nasal route, *STP Pharma* 3, 594-598, 1987.
8. Davis SS, Illum L, Tomlinson E. *Delivery systems for peptide drugs*, Plenum Press, pp. 98, 1987.
9. Chan RL, Henzi MR, LePage ME, LaFargue J, Nerenberg CA, Anik S, Chaplin MD. Absorption and metabolism of Nafarelin, a potent agonist of gonadotropin releasing hormone, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 275-282 (Sept), 1988.
10. Colaizzi JL. Pharmacokinetics of intranasal drug administration in Chien YW (eds), *Transnasal Systemic Medications*, Elsevier, Amsterdam, 107-119, 1985.
11. Harris D, Robinson JR. Bioadhesive polymers in peptide drug delivery, *Biomaterials*, 11,652-658,1990.
12. Donovan MD, Huang Y. Large molecule uptake in the nasal cavity- The effect of size on nasal absorption, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 29(1-2), 147-155, 1998
13. Su KSE, Campanale KM, Mendelson LG, Kerchner GA, Gries CL. Nasal delivery of polypeptides I: nasal Absorption of enkephalins in rats, *J. Pharm. Sci.*, 74, 394-398, 1985
14. Hussain A, Faraj J, Aramaki Y, Truelove JE, Hydrolysis of leucine enkephalin in the nasal cavity of the rat- a possible factor in the low bioavailability of nasally administered peptides, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 133, 923-928, 1985
15. Nagai T, Machida Y. Mucosal adhesive dosage forms, *Pharm. Int.*, 6,196-200, 1985
16. Aungst BJ, Rogers NJ, Sheffer E. Comparison of nasal, rectal, buccal, sublingual and intramuscular insulin efficacy and the effects of a bile salt absorption promoter, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 244, 23-27, 1988
17. Moses AC, Gordon GS, Carey MC, Flier JS. Insulin administered as an insulin bile salt aerosol: effectiveness and reproducibility in normal and diabetic subjects, *Diabetes*, 32, 1040-1047, 1983
18. Nagai T, Nishimoto Y, Nambu N, Suzuki Y, Sekine KP. Powder dosage form of insulin for nasal administration, *J. Control. Rel.*, 1, 15-22, 1984.

19. Christie CD, Hanzal RF. Insulin absorption by the conjunctival membranes in rabbits, *J. Clin. Invest.*, 10, 787-793, 1931
20. Anik ST, McRae G, Nerenberg C, Warden A, Foreman J, Hwang JY, Kushinsky S, Jones RE, Vickery B. Nasal absorption of Nafarelin acetate: The decapeptide [D-Nal(2)⁶] LHRH' in rhesus monkey I, *J. Pharm. Sci.*, 73, 684-685, 1984.
21. Vickery BH, Anik S, Chaplin M, Henzl M. Intranasal administration of nafarelin acetate: contraception and therapeutic applications, in *Transnasal Systemic Medications*, Chien YW (ed), Elsevier, Amsterdam, 201-215, 1985.
22. Dillon TF. Transbuccal administration of pitocin, *Surgical Forum*, 9, 679-682, 1959.
23. Dillon TF, Douglas RG, Vigneaud V, Barber ML. Transbuccal administration of pitocin for induction and stimulation of labour, *Obstet. Gynecol.*, 15, 587-592, 1960
24. Stander RW, Thompson JF, Gibbs CP. Evaluation of intranasal oxytocin by amniotic fluid pressure recording, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 85, 193-199, 1963
25. Berde B, Cerletti A. Über die wirkung pharmakologischer oxytocin dosen auf die milchdruse, *Acta Endocrinol.*, 34, 543-557, 1960
26. Anders R, Merkle HP, Schurr W, Ziegler R. Buccal absorption of protirelin: an effective way to stimulate thyrotropin and prolactin, *J. Pharm. Sci.*, 72, 1481-1483, 1983
27. Schurr W, Knoll B, Zeigler R, Anders R, Merkle HP. Comparative study of intravenous, nasal, oral and buccal TRH administration among healthy subjects, *J. Endocrinol. Invest.*, 8, 41-44, 1985
28. Sandow J, Petri W. Intranasal administration of peptides: Biological and therapeutic efficacy, in *Transnasal Systemic Medications*, Chien YW (ed), Elsevier, Amsterdam, 183-199, 1995
29. Anderson KE, Arner B. Effects of DDAVP a synthetic analogue of vasopressin in patients with cranial diabetes insipidus, *Acta. Med. Scand.*, 192, 21-27, 1972
30. Gizurarson S. Animal models for intranasal drug delivery studies, *Acta Pharm. Nor.*, 2, 105-122, 1990
31. Aoki FY, Crawley JCW. Distribution and removal of human serum albumin -technetium-99m instilled intranasally, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 3, 869-878, 1976.
32. Quinlan MF, Salman SD, Swift DL, Wagner Jr HN. Practor D.F. Measurement of mucociliary function in man, *Am. Rev. Resp. Dis.*, 99, 13-23, 1969.
33. Harris AS, Svensson E, Wagner ZG, Lethagen S, Nilsson IM. Effect of viscosity on particle size, deposition and clearance of nasal delivery systems containing desmopressin, *J. Pharm.Sci.*, 77, 405-408, 1988.
34. Harris AS, Ohlin M, Svensson E, Lethagen S, Nilsson IM. Effect of viscosity on the pharmacokinetics and biological response to intranasal desmopressin, *J. Pharm. Sci.*, 78, 470-471, 1989.
35. Pennigton AK, Wilson JG, Hardy JG, Ratcliffe JH. The influence of solution viscosity on nasal spray deposition and clearance, *Int. J. Pharm.*, 43, 221-224, 1988.
36. Mygind N. *Nasal allergy*, 2nd edition, Alden press, Oxford, pp 257-270, 1979.
37. Hardy JG, Lee SW, Wilson CG. Intranasal drug delivery by spray and drops, *J. Pharm. Pharmacol.*, 37, 294-297, 1985.
38. Harris AS, Nilsson IM, Wagner ZG, Alkner U. Intranasal administration of peptides, nasal deposition biological response and absorption of desmopressin, *J. Pharm. Sci.*, 75, 1085-1088, 1986.
39. Hermens WAJJ, Hooymans PM, Verhoef JC, Merkus FWHM. Effects of human nasal tissue ciliary movement *in vitro*, *Pharm. Res.*, 7, 144-146, 1990
40. O'Hagan DT, Critchley H, Faraj NF, Fisher AN, Johansen BR, Davis SS, Illum L. Nasal absorption enhancers for biosynthetic human growth hormone in rats, *Pharm. Res.*, 7, 772-776, 1990.
41. Moritomo K, Yamaguchi H, Iwakura Y, Miyazoki M, Nakatani E, Iwamoto T, Ohashi Y, Nakai Y. Effects of proteolytic enzyme inhibitors on the nasal absorption of Vasopressin and an analogue, *Pharm. Res.*, 8, 1175-1179, 1991.
42. Merkus FWHM, Verhoef JG, Romeijn SG, Schipper NGM. Absorption enhancing effect of cyclodextrins on intranasally administered insulin in rats, *Pharm. Res.*, 8, 588-592, 1991.
43. Hermens WAJJ, Deurloo MJM, Romeijn SG, Verhoef JC, Merkus FWHM. Nasal absorption enhancement of 17 β - Estradiol by dimethyl β -Cyclodextrin in rabbits and rats, *Pharm. Res.*, 7, 500-503, 1990.
44. Uchida N, Maitani Y, Machida Y, Nakagaki M, Nagai T. Influence of bile salts on the permeability of insulin through the nasal mucosa of rabbits in comparison with dextran derivatives, *Int. J. Pharm.*, 74, 95-100, 1991.
45. Schipper NGM, Hermens WAJJ, Romeijn SG, Verhoef JG, Merkus FWHM. Nasal absorption of 17- beta-estradiol and progesterone from a dimethyl- β cyclodextrin inclusion formulation in rats, *Int. J. Pharm.*, 64, 61-66, 1990.
46. Hussain AA, Bawarshi-Nassar R, Huang CH. In: Physical considerations in intranasal drug administrations. in *Transnasal systemic medications*, Chien YW (ed.), Elsevier, Amsterdam, pp 121, 137, 1985.
47. Illum L, Jörgensen H, Bisgaard H, Krogsgaard O, Rossing N. Bioadhesive microspheres as a potential nasal drug delivery system, *Int J. Pharm.*, 39, 189-199, 1987.
48. Morimoto K, Marisaka K, Kamada A. Enhancement of nasal absorption of insulin and calcitonin using polyacrylic acid gel, *J. Pharm. Pharmacol.*, 37, 134-136, 1985.
49. Bodde HE, Lehr CM, Vries ME, Bauwstra JA, Junginger HE. Basic criteria for bioadhesion, *5th International Pharmaceutical Technology Symposium*, Hincal AA, Kaş HS, Şumnu M (eds.), Meteksan, Ankara, 1990
50. Harris AS, Svensson E, Wagner ZG, Jethagen S, Nilsson IM. Effect of viscosity on particle size, deposition and clearance of nasal delivery systems containing Desmopressin, *J. Pharm. Sci.*, 77, 405-408, 1988.
51. Pennigton AK, Ratcliffe JH, Wilson CG, Hardy JG. The influence of solution viscosity on nasal spray deposition and clearance, *Int. J. Pharm.*, 43, 221-224, 1988.

52. Morimoto K, Morisaka K, Kamada A. Enhancement of nasal absorption of insulin and calcitonin using polyacrylic acid gel, *J. Pharm. Pharmacol.*, 37, 134-136, 1985.
53. Farraj NF, Jöhansen BR, Davis SS, Illum L. Nasal administration of insulin using bioadhesive microspheres as a drug delivery system, *J. Control. Rel.*, 13,253- 261, 1990.
54. Björk E, Edman P. Degradable starch microspheres as a nasal delivery system for insulin, *Int. J. Pharm.*, 47, 233-238, 1988.
55. Illum L, Farraj NJ, Critchley H, Johansen BR, Davis SS. Enhanced nasal absorption of insulin in rats using lysophosphatidylcholine, *Int. J. Pharm.*, 57, 49-54,1989.
56. Illum L, Farraj NJ, Davis SS, Johansen BR. O'Hagan DT. Investigation of the nasal absorption of biosynthetic human growth hormone in sheep- use of a bioadhesive microsphere delivery system, *Int. J. Pharm.*, 63, 207-211, 1990.
57. Lewis HJ, Kellaway IW. Nasal peptide delivery by mucoadhesive polymers. *Proc. Int. Symp. Control. Rel. Bioact. Mate.*, 17, 289-290, 1990.
58. Vyas SP, Bhatnagar S, Gagor PJ, Join NK. Preparation and characterization of HSA-propranolol microspheres for nasal administration, *Int. J. Pharm.*, 69, 5-12, 1991.
59. Tobio M, Gref R, Sanchez A, Labger A, Alonso MJ. Stealth PLA-PEG nanoparticles as protein carriers for nasal administration, *Pharm. Res.*, 15 (2), 270- 275,1998
60. Illum L. Drug delivery systems for nasal application', *3rd International Pharmaceutical Technology Symposium*, Hincal AA, Kaş HS, Şumnu M. (eds.), Meteksan, Ankara,1985
61. Alpar HO, Bowen JC, Brown MRW. Effectiveness of liposomes as adjuvans of orally and nasally administered tetanus toxoid, *Int. J. Pharm.*, 88, 335-344,1992.
62. Özer Y. Nazal yolun ilaç uygulamadaki önemi ve nazal ilaç sistemleri, *Pharmacia-JTPA*, 30(3), 136-147, 1990.