

NAZAL İLAÇ SİSTEMLERİ: NAZAL İLAÇ ABSORBSİYONUNA BİR BAKIŞ

NASAL DRUG DELIVERY SYSTEMS: AN OVERVIEW OF NASAL DRUG ABSORPTION

Ferhan SEVGİ*

SUMMARY

Studies on nasal absorption of drugs have shown that this route is a promising way for the materials having poor bioavailability. In order to make that the last desicion on clinical and commercial usage of nasal delivery, however, more detailed investigations are necessary about nasal cavity, interaction with mucus, effects of disease on mucosal absorption. Within few years, nasal drug delivery may become widespread.

Key words: Nasal drug delivery, nasal absorption factors.

ÖZET

İlaçların nazal yolla absorpsiyonu üzerindeki çalışmalar, bu yolun biyoyararlığı az olan ilaçlar için ümit verici bir yol olduğunu göstermiştir. İlaçların klinik ve ticari yönden nazal yolla taşınması konusunda son kararı verebilmek için nazal boşluk, mukusla etkileşim, mukozal absorpsiyon üzerine hastalıkların etkisi gibi konularda daha detaylı çalışmalara gereksinim vardır. Birkaç yıl içinde nazal yolla ilaç verilışı yaygın kullanım bulacaktır.

GİRİŞ

Öncelikle "olfactor" yani koklamaya ait bir organ olan burun, aynı zamanda, yabancı maddelerin temizlenmesinde rol oynayan ve morfolojik olarak da ilaç absorpsiyonuna uygun olan bir organımızdır (1).

* Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı
Bornova /İZMİR.

Nazal sistemler uzun yıllar yerel etki sağlamaları amacıyla kullanılmışlardır. Özellikle burun enfeksiyonlarının tedavisinde antibiyotikler, dekonjestan olarak vazokonstriktörler, sprey veya merhemler içindeki antihistaminikler bunlara örnek gösterilebilir. Son yıllarda ise vazokonstriktör ve antihistaminik ilaçların yerel kullanım sırasında sistemik yan etkilerinin görülmesi nazal yolun sistemik etki sağlamak amacıyla kullanılabileceğini ortaya koymuştur (2).

Nazal yolun avantajları

Nazal yol araştırmacılar tarafından umut verici bir yol olarak görülmektedir. Şöyle ki;

- a) Yaklaşık 150 cm² olan burun mukozası geniş bir yüzey alanına sahiptir (3),
- b) Burun boşluğu morfolojik olarak ilaç absorpsiyonuna elverişlidir, çünkü mukoza tabakasının alt bölümü damar bakımından çok zengindir,
- c) Mukoza yüzeyindeki kirpiksi hücreler salgıladıkları mukus aracılığı havayı filtre eder ve partikülleri tutarlar,
- d) **Burundan** venöz yolla ilaç doğrudan sistemik dolaşıma geçer, böylece ilaç **ilk geçiş** etkisinden kurtulur (4).

Nazal yol ile verilen ilaçlar

Uzun yıllar nazal ilaçlar burun damlası, merhem ve inhalasyon şeklinde uygulanmıştır. Intranazal ilaç verici sistemlerin geliştirilmesi sonucu bu yolla verilen ilaçların biyoyararlanımları arttırılabilmektedir (2). Nazal yol ile absorplanan bir ilacın sistemik etkisinin oral yola göre daha fazla olduğu bulunmuştur.

- a) Oral yoldan absorpsiyonu kötü olan ilaçlar,
- b) Gastrointestinal kanalda metabolize olan ilaçlar,
- c) Karaciğerde ilk geçiş etkisine uğrayan ilaçlar,
- d) Özellikle biyoteknoloji alanında peptit ve proteinlerin taşınması konusunda nazal yol kullanılmaktadır (5).

Nazal yol ile verilen ilaçların optimizasyonu

İlaçların intranazal verilmesinde düşünülmesi gereken bazı faktörleri şu şekilde sıralayabiliriz (6).

- a) Veriliş teknikleri ve yöntemleri,
- b) Verme pozisyonu,
- c) Klerens hızı,
- d) Herhangi bir patalojik durum.

Bu faktörlerin nazal ilaç absorpsiyonunu olasılıklar kapsamında etkileyebildiklerini söyleyebiliriz.

Burun fizyoloji ve anatomisi

Burun boşluğu, farinkse doğru uzanan bir boşluktur. İnsanlarda yaklaşık 150 cm² olan burun mukozası burun boşluğunun üst bölümünde kalınlaşır ve sinüslerde incelenir. Burun mukozası tabakasının alt bölümü damar bakımından çok zengindir (2).

Burun boşluğu üç bölgeye ayrılır (6).

a) Nazal vestibul, .b) Olfaktor bölge ve c) Turbin yapısındaki solunum bölgesi. Bu son bölge burun boşluğunun büyük bir kısmını kaplar ve ilaçların esas absorpsiyonu burada sağlanır.

Solunum bölgesindeki mukoz membran, silia denilen tüycüklerle örtülüdür ve çok sayıda mikrovilus taşır. Bu yapı, aynı ince barsaklarda olduğu gibi yüzey alanı dolayısıyla absorpsiyon alanını artırır.

Silialar hareketlidir ve dakikada 1000 titreşimlik bir frekansa sahiptir. Silia hareketlerine etki eden faktörler; sıcaklık, nem, irritasyon, etken madde, çözücü ve pH'dır. Silia hareketinin pH 5 de 1 saatte % 50 ye, pH 11 de % 20 ye düştüğü ve pH 7 de 2 saatte dahi değişmediği bildirilmiştir (7). Siliaların hareketi için en uygun sıcaklık 18 - 37°C dir. 7 - 12°C de hareketleri durur.

Silia tabakası, ince ve devamlı bir mukus tabakasıyla, alttan yayılan seröz bir sıvıyla kaplıdır (5). Mukus salgısı; mast hücreleri, polimorf çekirdekli lökositler ve eosinofilleri içerir. % 95'i sudur, % 2,5 - 3 tuz, % 1 - 2 musin (kükürlü skleroprotein) den oluşur. Mukus tabakası taşıyıcı bir kuşak gibi hareket eder. Bu hareket etkili titreşimi oluşturur. Mukusun akış hızı, 5 mm / dakika dır. Buna göre; teorik olarak inhale edilen partiküller veya damlalar mukus tabakasına gelince 15 dakika içinde klerense uğrar. Bu uzaklaşma uygulanan materyalin partikül büyüklüğüne ve belki de yüzey özelliklerine bağlıdır.

Bileşiklerin mukoz membrandan absorpsiyon mekanizması nazal mukozaya uygulanabilir. Yani; pasif difüzyon, kolaylaştırılmış transport ve aktif transport nazal mukazada geçerlidir. Nazal mukozanın yüzey pH sınırı 7.2 olduğu bilinmektedir. Bu pH'da ilacın iyonizasyon derecesi, ilgili maddenin pKa'sına göre gerçekleşir. Bu da pasif difüzyonla absorbe olacak olan ilacın ilaç miktarını etkiler. Çünkü, pH partiyon hipotezine göre bu yolla sadece iyonize olmayan ilaçlar absorbe olabilir.

Nazal absorpsiyonu arttırma yöntemleri ve kullanılan maddeler

Nazal ilaç absorpsiyonunun arttırılması

İlaçların nazal absorpsiyonunun arttırılmasında kullanılan yöntemleri şu şekilde sıralayabiliriz.

1. Yapı değiştirme: Bir ilaç molekülünün kimyasal modifikasyonu, genellikle ilacın fizikokimyasal özelliklerini değiştirmede kullanılmıştır, böylece ilacın nazal absorpsiyonu arttırılabilmıştır.

2. Tuz veya ester oluşumu: ilaçların tuz veya ester formuna dönüştürülmeleri sonucu daha iyi nazal permeabilite sağlanmıştır (8). Örneğin, bir tuz oluşumuyla nazal sıvıda çözünürlüğün arttırılması sonucu, nazal absorpsiyon önemli ölçüde arttırılabilmıştır (Tablo I)

3. Formülasyon tasarımı: Nazal formülasyonların geliştirilmesinde farmasötik yardımcıların uygun seçimi, formülasyon stabilitesini ve ilacın nazal biyoyararlanımını arttırılabilmıştır.

4. Sürfaktanlar: Nazal ilaç şekillerinde surfaktanların yer alışı, nazal membranın permeabilitesini değiştirebilmiş, böylece ilaçların nazal absorpsiyonu kolaylaşabilmiştir.

Tablo I. 14 C - LY 140091 Bileşiğinin Nazal Biyoyararlanımında Kıyaslama (Kaynak 9)

Formulasyon	Veriliş Yolu	Hayvan sayısı	AUC ^c (mcg. min/ g± SE)	Biyoyararlanım ^d %
Çözelti ^a	İ.V.	3	142.98 (± 45.13)	
Çözelti ^a	Nazal	4	142.08 (±42.84)	99.4
Süspansiyon ^b	Nazal	3	50.03 (±14.71)	35.0

a Serum fizyolojikte çözündürülmüş LY 140091 Sodyum tuzu
b Serum fizyolojikte süspande edilen LY 140091
c 0'dan 5 saat'e kadar hesaplanan
d (AUV)_{iv} üzerinden (AUC)_{nasal} oranıyla hesaplanan

Başarılı bir nazal formülasyon geliştirilmesi için aşağıdaki temel fizikokimyasal özelliklerin tayin edilmesine gereksinim vardır.

- Çözünürlük,
- Geçimlilik,
- Polimorfizm,
- Stabilite.

Nazal absorpsiyona etkilenen ilaca ilişkin fizikokimyasal faktörleri birkaç örnek ile açıklayalım. Harris ve ark. nazal biyoyararlanıma konsantrasyon ve hacmin etkili olduğu göstermişlerdir (10). Aynı araştırmacı grubu, bir başka çalışmalarında ise viskozite, nazal klerens ve partikül büyüklüğünün nazal ilaç sistemlerinin tasarımında önemli olduğunu belirtmişlerdir (11). Hirai ve ark. ise hayvanlarda yaptıkları çalışmalarda molekül ağırlığı büyük olan polar maddelerin absorpsiyonunun fazla olduğunu göstermişlerdir (12). Fisher ise hidrofilik bileşiklerin molekül ağırlığı ile absorpsiyonu arasındaki ilişkiyi incelemiş ve molekül ağırlığı arttıkça absorpsiyonun azaldığı gözlenmiştir (13).

Sistemik absorpsiyonu etkileyen parametrelerin üç ana grupta toplanabileceği Illum (4) tarafından belirtilmiştir.

- a) İlaç etkisi:**
- Molekül büyüklüğü
 - Hidrofilik / Lipofilik karakter
 - Enzimatik bozunma
- b) Nazal etki:**
- Nezle
 - Yerel patolojik değişiklikler
 - Soğuk
- c) Taşıyıcı etkisi:**
- Formülasyon
 - Taşıyıcı sistem
 - Depozisyon ve klerens

Danimarkalı araştırmacılar, intranazal absorpsiyon hızı ve büyüklüğünün, enzimatik bozunma ve mukosiliar kleresin her ikisinden de kuvvetle etkilenebileceğini bildirmişlerdir (14). Aynı araştırmacı grubuna göre; bir ilaç intranazal yolla verildiğinde genel sirkülasyona ulaşmadan önce birçok faktör işe karışır. Bunlar arasında; mukoza tabakasındaki çözünürlük, mukus içindeki difüzyon ve mukoza permeabilitesi sayılabilir, bu faktörlerin bir "lag time" = gecikme zamanına sebep olabileceği bildirilmiştir.

Nazal absorpsiyonu artırmada kullanılan maddeler

Nazal sistemlerde absorpsiyon yetersizliği sorunu, absorpsiyon artırıcı maddelerin kullanımı ile büyük ölçüde çözüme kavuşmuştur. Bu amaçla kullanılan maddeler iki ana grupta toplanabilir.

- a) Yüzey etken maddeler
- b) Biyoadhezif polimer maddeler

a) Yüzey etken maddeler:

En çok kullanılan yüzey etken maddeler saponin ve safra tuzlarıdır. Son yapılan çalışmalardan birinde bir safra tuzu olan sodyum glikolatın etkisi incelenmiştir. Bu çalışmada Japon erkek beyaz tavşanlarının nazal mukozası kullanılmıştır. Japon araştırmacılar tarafından yapılan çalışmada (15), liposomlardaki insulinin tavşanların nazal mukozasının

dan permeabilitesi incelenmiştir. Sodyum glikokolatın insülin nazal transportunu artırdığı bildirilerek, etki mekanizması açıklanmıştır. Açıklanan etki mekanizmasında; sodyum glikokolatın bu etkiyi peptidaz enzimini inhibe ederek gösterdiği bildirilmiştir.

Hidralazin nazal absorpsiyonunun sodyum glikokolat ve polioksietilen - 9 - lauril eter gibi yüzey etken maddeler varlığında arttığı bildirilmiştir (12). Hirai ve arkadaşlarının gerçekleştirdikleri bu in vivo çalışmada; hidralazin nazal biyoyararlanımı, % 0,5 oranında polioksietilen - 9 - lauril eter ilavesiyle önemli ölçüde artırılabilmiştir.

Atropin ve hiyosinin nazal sprey ve nazal damlalarından absorpsiyonu incelenmiş ve sodyum lauril sülfat ilavesiyle nazal absorpsiyonun daha hızlı ve uniform olarak gerçekleştiği bildirilmiştir (8).

Nazal mukoza, aminopeptidaz gibi proteolitik enzimleri içeren salgılarıyla yıkanır durumdadır. Bu enzimatik bariyer, peptit esaslı ilaçların sistemik biyoyararlanımını önemli ölçüde azaltabilir (1). İnsülin, intranazal yolla kullanıldığında sistemik etkisi üzerinde geniş ölçüde çalışma yapılan peptit esaslı bir ilaçtır. İnsülinin nazal absorpsiyonu ve transnazal permeabilitesi çeşitli absorpsiyon arttırıcılar ile artırılabilmiştir. Bu absorpsiyon arttırıcıları; safra tuzları (sodyum glikokolat, sodyum deoksikolat gibi), doğal yüzey etken maddeler ve diğer yüzey etken maddelerdir. İnsülinin nazal absorpsiyonu ile safra tuzlarının hidrofilititesi arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur.

Hirai ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; sodyum glikokolatın insülin biyoyararlanımını 120 kat artırdığını rapor etmişlerdir. Sodyum glikokolatın nazal absorpsiyonu arttırıcı etkisinin proteolitik aktiviteyi inhibe ederek gerçekleştirdiği bildirilmiştir (16).

Son zamanlarda, deterjan benzeri bir madde olan sodyum taurodihidrofusidat, intranazal yolla insülinin sistemik etkisi için çok mükemmel bir absorpsiyon arttırıcı olarak saptanmıştır. Klinik araştırmalar da, bu absorpsiyon arttırıcı içeren formülasyonlarda, insülinin çok rahat sistemik dolaşıma geçtiğini belirtmektedir (17).

Metkefamid ile ilgili bir çalışmada, nasal absorpsiyona yüzey etken madde etkisinin önemsiz olduğu bildirilmiştir (18). Bu durum, metkefamidin çok daha dayanıklı bir enkefalin analogu olması ve enzimatik bozunmaya daha az hassasiyet göstermesi ile açıklanabilir.

Nazal absorpsiyon artırıcıların etki mekanizması incelendiğinde, bu etkiyi nazal membranın geçirgenliğini veya akışkanlığını değiştirerek başardıkları görülmektedir. Bu nedenle siliaları içeren mukoz membranın hasar görmesi olasıdır. Nazal absorpsiyon artırıcıların mukoz membranda oluşturdukları hasar konusunda pek az çalışma vardır. Hirai ve arkadaşları (19) kobaylarda yaptıkları araştırmalarda, Laureth 9 adlı yüzey etken maddenin mukoz membranda oluşturduğu hasarın uygulamadan 1 gün sonra dahi bulunduğunu belirtmişlerdir.

Safra tuzlarının dukulara verdiği zararı belirtmek için köpek nazal mukozasında histolojik incelemeler yapılmıştır (20). Sonuçlar % 0.5 oranında sodyumdeoksikolata maruz bırakılan dukularda fiziksel zararın arttığını ortaya koymaktadır. Bir başka çalışmada ise etken maddelerin konsantrasyonları karşılaştırılmıştır (21).

Bir katerner amonyum bileşiği olan klofilium tosilat düşük konsantrasyonda nazal mukozada çok hafif hasara sebep olmuş, geniş mukozaya yüzeyleri etkilenmemiştir. Yüksek konsantrasyonda ise geniş mukozaya yüzeylerinde hasar gözlenmiştir.

b) Biyoadhezif polimer maddeler

Yüzey etken maddeler ve safra tuzlarına ilaveten, biyoadhezif polimerlerin kullanımı özellikle peptit esaslı ilaçların nazal biyoyararlanımını arttırabilmektedir. Nazal biyoyararlanımın attırılması; tahminen, nazal boşlukta ilaçların kalış süresindeki artışın ve nazal mukozanın mukus tabakasındaki yüksek yerel ilaç konsantrasyonunun sonucudur (1).

Nazal uygulamada, nazal mukozaya ile temas süresinin siliar ve mukus hareketleri nedeniyle kısa olmasına bağlı olarak ilaçtan beklenen biyoyararlanım da azalır. Bu temas süresini arttırmak için, sıvıyla temas edince şişen hidrofilik ve mukoz tabakaya yapışan adhezif, jele benzeyen ve ilacı kontrollu salan "biyoadhezif maddelerden" yararlanılmıştır. "Biyoadhezif sistemler"; mukozaya yapışan, mukozada uzun süre kalan ve içerdikleri etken maddeyi uzun sürede salan, kontrollu salım sistemleridir. Bu sistemler, mukozaya uygulandıktan sonra şişerler ve etken maddeyi jel tabakasından difüzyon yolu ile salarlar. Biyoadhezif sistemler mukozaya yönünden zengin olan bölgelere uygulanırlar. Adhezif sistem ile doku arasında oluşan ara yüzey için mukus tabakası önemli rol oynar (22).

Tavşan nazal mukozası kullanılarak gerçekleştirilen bir çalışmada (23), insulinin biyoadhezif polimerler ve yüzey etken maddeler kullanılarak nazal ilaç şekilleri hazırlanmış ve biyoyararlanımlar karşılaştırılmıştır. Biyoadhezif polimerlerden Carbopol 934, Carbopol 941 ve bir safra tuzu olan sodyum glikokolat sıvı insulin formülasyonlarında nazal absorpsiyonu artırıcı olarak kullanılmıştır. Biyoadhezif polimer içeren formülasyonların biyoyararlanımının, yüzey etken madde içerenlere göre daha üstün olduğu bildirilmiştir.

Nazal yolla kullanılan ilaçlara ilişkin örnekler

Son zamanlarda nazal yolun parenteral yola alternatif olarak kullanılabileceği ile ilgili çok sayıda araştırma yapılmış ve başarılı sonuçlar alınmıştır.

Hussain ve arkadaşları (24) farelerde yaptıkları araştırmalarda testosteron hormonunun nazal yolla verilmesini, intravenöz ve intraduodenal yol ile kıyaslamışlardır. AUC değerlerinin hesaplamasından, nazal yolun intravenöz yola eşdeğer ve intraduodenal yoldan çok üstün olduğu gösterilmiştir.

Antiaritmik olarak kullanılan klofilium tosilatın, elde edilen AUC değerlerinden nazal biyoyararlanımının oral biyoyararlanımdan 21 kez üstün olduğu bildirilmiştir (25).

Hussain ve arkadaşlarının yaptıkları bir başka çalışmada ise ergo alkaloidlerinden migren tedavisinde kullanılan ergotamin tartaratın intranasal verilmesi, farelerde oral, intravenöz ve intraduodenal yolla kıyaslanmıştır (26). Nazal yolun oral ve intraduodenal yoldan çok üstün ve intravenöz yola eşdeğer olduğu bildirilmiştir.

Hirai ve arkadaşlarının sulbenisilin, sefazolin ve sefasetril gibi oral yoldan absorpsiyonu zayıf olan ilaçlarda yaptıkları karşılaştırmalı araştırmalarda, nazal yolla verilmiş sonucu idrarla atılan ilaç yüzdesinin İ.M. yolla atılanın yarısı kadar olduğu bildirilmiştir (12).

Düşük molekül ağırlıklı polipeptitlerden luteinize edici hormonu serbestleştiren hormon (LHRH) ve bunun kontraseptif olarak kullanılan analogları nazal yolla değerlendirildiğinde bu polipeptitler için nazal yolun uygun olduğu bildirilmiştir (27).

İnsulin, interferon ve büyüme hormonu serbestleştiren faktör gibi yüksek molekül ağırlıklı polipeptidlerin nazal absorpsiyonunun düşük

molekül ağırlıklı polipeptitlere göre daha iyi olduğu hayvan deneyleri sonucu bildirilmiştir (28).

Polipeptit ilaçlardan bir enkefalin analogu olan metkefamid, farelere subkutan, intravenöz ve intranazal yolla uygulanmıştır. AUC değerlerinin incelenmesinden nazal yolla biyoyararlanımın intravenöz yola eşdeğer ve subkutan yoldan üstün olduğu bulunmuştur (21).

Kontrollü salım sağlayan nazal sistemler

Son yıllarda nazal uygulanan ilaç şekillerinden sağlanan biyoyararlanımı artırabilmek için mukoza ile temas süresini artıran ve ilacı kontrollü salınan bir sistemin optimum özellikleri şunlar olmalıdır (5).

- a) Nazal mukozaya yapışmalı,
- b) Mukusu absorplamalı,
- c) Viskoz tabaka oluşturmali,
- d) Yavaş klerens göstermeli,
- e) İlacı korumalı,
- f) İlacı yavaş salmalı.

Bu durumda ilaçların sadece nazal boşluktaki enzimatik bozunmaya karşı korunması yeterli olmamaktadır. Aynı zamanda nazal boşluktan ilaç klerens hızını kontrol etmek gerekmektedir. İyi biyoadhezyon özelliği olan ve nazal mukozada kolayca şişen biyoadhezif mikrokürelerin kullanımı ile; ilaçları enzimatik bozunmadan korumak kadar, nazal boşluktan ilaç klerens hızını kontrol ederek de ilaçların nazal verilmiş etkinliği artırılabilir (1, 4). Danimarka'da yapılan çalışmalarda burunda kontrollü ilaç salınan mikroküreler geliştirilmiştir. Albumin, jelatin, nişasta ve DEAE - dekstran gibi polimerlerden hazırlanan biyoadhezif mikrokürelerin, klerens yarı ömürleri 3 saat ve / veya daha fazla artarak nazal boşlukta kaldıkları bulunmuştur.

Sentetik bir kateşolamin olan dobutaminin farmakolojik aktivitesi, intranazal verilmiş takiben normal ve kontrollü salım sağlayan nazal formülasyonlarda incelenmiştir (29). Çok kısa yarı ömre sahip (yaklaşık 2 dakika) olan dobutamin etkisinin normal nazal formülasyonda 1 saate, kontrollü salım sağlayan formülasyonda ise 4 saate kadar uzandığı bildirilmiştir.

Polipeptit ilaçlardan insülin ve kalsitoninin Carbopol 941 ve CMC ile nazal absorpsiyonu incelenmiş ve Carbopol sulu jelinin intranasal yolla etkili olduğu bildirilmiştir (30, 18). [Asu^{1,7}] - eli kalsitonin, 10 IU / kg dozda farelere intranasal verildiğinde, Carbopol sulu jelinin üç farklı pH da (4.5, 5.5 ve 7.5) plazma kalsitonin konsantrasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Maksimum hipokalsemik etki pH 6.5 da 30 dakikada elde edilirken, pH 5.5 ve 7.5 da 1 saatte elde edilmiştir.

Nazal Mukozal Toz Dozaj Formları

1. İnsulinin sistemik verilmesi için nazal adhezif toz dozaj formu

İnsulinin nazal uygulama çalışmalarından bir değişik örnek de toz dozaj formlarının uygulanmasıdır. Nagai ve arkadaşları (31, 32) insülinin nazal olarak uygulanması için, bioadhezif toz şeklinde dozaj formu geliştirmişlerdir. (Tablo II) Hidroksipropil selüloz (HPC), Carbopol 934 (CP 934) ve mikrokristal selüloz (MCC) polimerleriyle insülinin toz dozaj formu hazırlanmıştır. Bu çalışmada ayrıca sıvı dozaj formları da hazırlanarak toz dozaj formları ile karşılaştırılmış ve plazma glukoz seviyesi incelendiğinde, toz dozaj formunda daha yüksek biyoyararlanım elde edilmiştir. pH etkisi araştırıldığında, büyük pH değerlerinde plazma glukoz seviyesinin düştüğü saptanmıştır.

Tablo II. Nazal preparatların formülleri ve dozları (Kaynak 31).

Formül	Doz	
A Kristalize insülin		5IU / kg
B Liyofilize insülin I		5IU / kg
C Liyofilize insülin II		5IU / kg
A1 Kristalize insülin	50IU	5IU / kg (pH: 5.7)
Distile su	100 µl	
B1 Liyofilize insülin	50 IU	5IU / kg (pH: 3.4)
Distile su	100 µl	
C1 Liyofilize insülin	50 µl	5IU / kg (pH: 7.4)
Distile su	100 µl	
D Liyofilize insülin	% 10	3IU / kg
Laktoz	% 90	
E Liyofilize insülin	% 10	3IU / kg
Mikrokristal selüloz	% 90	
F Liyofilize insülin	% 10	3IU / kg
HPC	% 90	
G Liyofilize insülin	% 10	3IU /kg
CP 934	% 90	

Av köpeklerinde yapılan in vivo çalışmalarda, 6 saatlik sürede plazma glukoz seviyesinin azaldığı bulunmuştur. Polietilen tüp içine doldurulan toz preparatlar özel bir sprey ile uygulanmıştır. Özellikle CP 934 içeren formülden (G) çok iyi biyoyararlanım elde edilmiştir. Laktoz ile hazırlanan formülden (D) plazma glukoz seviyesinde en az azalma saptanırken, MCC içeren (E) formülde plazma glukoz seviyesinin 30 dakikada % 49'a düştüğü gözlenmiştir. İnsülin bu preparatta direkt olarak mukozaya temas ettiği için ve MCC ile nazal mukoza arasında bir etkileşme olmadığı için hızlı bir absorpsiyon görülmüştür. HPC içeren (F) ve özellikle CP - 934 içeren (G) formüllerde sürekli etki gözlenmiştir. HPC ve CP 934 biyoadhezif polimerler ile mukozada viskoz jel formu oluşarak ve insulinin uzun sürede mukoza ile teması sağlanarak sürekli bir etki görülmüştür.

2. Nazal allerji için toz dozaj formları

Hapşırma ve nezle nazal allerjinin semptomlarıdır. Nagai ve ark. (32) nazal allerjide kullanılmak üzere uygun kapsüller içine konulan dozaj formları tasarlamışlardır. Yaptıkları araştırmalarda, beklametazon dipropionatın hidroksipropilselüloz ile toz formu için uygun bir dozaj şekli geliştirmişlerdir. Bu formda, hidroksipropil selüloz adhezif baz olarak etki göstermektedir. Bu araştırmacılar, tasarladıkları preparata rinolojiden ve beklametazon kortikosteroidinden dolayı "Rhinocoart" adını vermişlerdir. Tasarımlanan bu preparat, toz dozaj formunun verilisinde önemli rol oynayan "Publizer" adlı özel aplikatör ile uygulanır. Burun deliğinden püskürtülen toz, nazal mukozaya ulaşıp, mukoz membrana yapışarak daha sonra etken maddeyi serbestleştirir.

Nazal uygulanacak toz preparatlarda en önemli faktörlerden birisi de tozların partikül büyüklüğüdür. Eğer partiküller yaklaşık olarak 20 µm'den daha küçük iseler boğaza doğru geçerler. 20µm' den büyük olduklarında nazal boşlukta kalabilirler. Allerjik çiçek tozlarının boyutları 25 - 60 µm olduğundan burunda kalarak allerjiye sebep olurlar. Bu yüzden nazal allerji için geliştirilen bu preparatların boyutları yaklaşık 90 µm civarındadır ve toz partiküllerinin çoğu burun boşluğundaki mukus tabakasında depolanırlar. Toz dozaj formu şişerek adhezif dozaj formlarında olduğu gibi mukoza membranına yapışır. Bu çalışmada, hidroksipropilselülozun uygulanmadan 6 saat sonra dahi tatbik yerinde kaldığı bildirilmektedir.

Bugün, Japonya'da "Salcoat" ticari adıyla ruhsatı alınmış nazal allerjiye karşı kallınılan bir nazal adhezif toz ilaç şekli bulunmaktadır. (32).

SONUÇ

Nazal ilaç absorpsiyonu, biyoyararlanımı az olan birçok ilaç için umut verici bir yol olarak gözükmektedir. Bu alanda yapılan araştırmalar nazal yolun; genelde gastrointestinal mukozadan absorpsiyonu zayıf olan proteinler polipeptidler gibi ilaçların sistemik verilışı son derece yararlı bir yol olduğu sonucunu vermektedir. Bu tür maddelerin terapötik etkili sistemik biyoyararlılığının, yalnızca bazı absorpsiyon arttırıcı maddeler yardımı ile arttırılabildiğini de sonuç olarak ifade edebiliriz. Nazal sistemlerin bu alandaki daha ileri, kapsamlı çalışmalarla birkaç yıl içerisinde çok daha yaygın kullanım bulacağı söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Chien, YW.: " Transmucosal drug delivery and delivery systems", "Minutes", 5 th International Pharmaceutical Technology Symposium, New Approaches to Controlled Drug Delivery, (Ed. Hıncal, A.A., Kaş, H.S., Şumnu, M.), Hacettepe University, Ankara, 10 - 13 Sept. 1990, s. 161 -167.
2. Gürsoy, A., Dortunç, B., Pişkin, E., Peppas, N.: *Kontrollu İlaç Serbestleştirilen Sistemler*. Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları No: 469/5, İstanbul, 1989, s. 317 - 320.
3. Parr, G. D.: *Pharm. Ind.*, 4, 202 - 205 (1983).
4. Illum, L.: *STP Pharma.*, 3, 549 - 598 (1987).
5. Özer, Y.: *Pharmacia*, 30, 136 - 147 (1990).
6. Chien, Y. W., Su, K. S. E., Chang, S - F.: "Anatomy and physiology of the nose," *Nasal Systemic Drug Delivery*, Marcel Dekker, New York, 1989, s. 1 - 19
7. Güven, K. C., Bergişadi, N., Sel, İ.: *Eczacılık Teknolojisi, Modern Röprodüksiyon*. Cilt 1, İstanbul, 1987, s. 134.
8. Chien, Y. W., Su, K. S. E., Chang, S - F.: "Physicochemical, biopharmaceutical and toxicophysiological considerations". *Nasal Systemic Drug Delivery*. Marcel Dekker, New York, 198. s. 39 - 51.
9. Su, K. S. E., Campanale, K. M.: "Requirements, development and evaluates, in Transnasal Systemic Medications", *Nasal Drug Delivery Systems* (Ed. Chien, Y. W.), Elsevier, Amsterdam, 1985, s. 139 - 159.
10. Harris, A.S., Ohlin, M., Lethagen, S., Nilsson, I. M.: *J. Pharm. Sci.*, 77, 337 - 339 (1988).
11. Harris, A. S. Svensonn, E., Wagner, Z. G., Lethagen, S., Nilsson, I. M.: *J. Pharm. Sci.*, 77, 405 - 408 (1988).
12. Hirai, S., Yashiki, T., Matsuzawa, T., Mima, H.: *Int. J. Pharm.*, 7, 317 - 325 (1981).

13. Fisher, A. N., Brown, K., Davis, S. S., Parr, G. D., Smith, D. A.: *J. Pharm. Pharmacol.*, **37**, 357 - 362 (1987).
14. Gizaaurarson, S., Rasmussen, S. N., Larsen F.: *J. Pharm. Sci.*, **80** (5), 505 - 506 (1991).
15. Maitani, Y., Asano, S., Nakagaki, M., Nagai, T.: "Permeability through the nasal mucosa of rabbits of insulin entrapped in liposomes," "APGI", *6th International Conference on Pharmaceutical Technology*, V, Paris, 2 - 4 Juin 1992, s. 61 - 69.
16. Hirai, S., Yashida, T., Mima, H.: *Int. J. Pharm.*, **9**, 173 - 184 (1984).
17. Longnecker, J. P., Moses, A. C., Flier, J., Silver, R. D., Carey, M. C., Dubovi, E., J.: *J. Pharm. Sci.*, **76**, 351 - 355 (1987).
18. Chien, Y. W., Su, K. S. E., Chang, S - F.: "Intranazal delivery dof peptide / protein drugs", *Nasal Systemic Drug Delivery*, Marcel Dekker, New York, 1989, s. 89 - 97.
19. Hirai, S., Yashiki, T., Mima, H.: *Int. J. Pharm.*, **9**, 165 - 172 (1981).
20. Hersey, S. J., Jackson, R. T.: *J. Pharm., Sci.*, **76** (12), 876 - 879 (1987).
21. Su, K. S. E., Campanale, K. M., Mendelsohn, L. G., Kerchner, G. A., Gries, C. L.: *J. Pharm. Sci.*, **74**, 394 - 398 (1985).
22. Çelebi, N.: "Biyoadhezif denetimli salım dizgeleri", "Workshop", *Denetimli Salım Dizgeleri*, Gazi Univ., Ecz. Fak., Ecz. Tek. Bölümü; Pavia Üniv. Diöfarmasötik Böl.; IEIS, İstanbul, 4 - 6 Mart, 1992, s. 23 - 26.
23. Altuğ, N., Çelebi, N., Ağabeyoğlu İ.: "Investigation of insulin absorption from diferent formulations through rabbit nasal mucosa," *4th International Pharmaceutical Technology Symposium*, Hacettepe University, Ankara, 12 - 14 Sept. 1988. Abst. No: 36.
24. Hussain, A. A., Kimura, R., Huang, C. H.: *J. Pharm. Sci.*, **73**, 1300 - 1301 (1984).
25. Su, K. S. E., Campanale K. M., Gries, C. L.: *J. Pharm. Sci.* **73**, 1251 - 1254 (1984).
26. Hussain, A. A., Kimura, R., Huang, C. H., Mustafa, R.: *Int. J. Pharm.*, **21**, 289 - 294 (1984).
27. London, D. L., Butt, W. R., Lynch, S. S., Marshall, J. C., Owusu, S., Robinson, W., R., Stephenson, J. M.: *J. Clin. Endocrinol.*, **37**, 829 - 831 (1973).
28. Chien, Y. W., Su K. S. E., Chang, S - F.: "Intranazal delivery of peptide / protein drugs," *Nasal Systemic Drug Delivery*, Marcel Dekker, New York, 1989, s. 153 - 169.
29. Chien, Y. W., Su K. S. E., Chang, S - F.: "Intranazal delivery of nonpeptide molecules", *Nasal Systemic Drug Delivery*, Marcel Dekker, New York, 1989, s. 228 - 239.
30. Morimoto, K., Kamada, A.: *J. Pharm. Pharmacol.*, **37**, 134 - 136 (1985).
31. Nagai, T., Nishimoto, Y., Nambu, N., Suzuki, Y., Sekine, K.: *J. Control Rel.*, **1**, 15 - 22 (1984).
32. Nagai, T.: "Desing and formulation of biodhesive drug delivery," "Minutes", *5 th International Pharmaceutical Technology Symposium, New Approaches to Controlled Drug Delivery*, (Ed. Hıncal, A. A., Kaş, H. S., Şumnu, M.), Hacettepe University, Ankara, 10 - 13 Sept. 1990, s. 99 - 107.

(Received March 12, 1993)