

**POLİMERİK MİSELLER VE NAZAL YOL İLE
UYGULANMALARI**
POLYMERIC MICELLES AND ITS NASAL APPLICATIONS

E. KAHRAMAN*, Y. ÖZSOY

ÖZET

Polimerik miseller, hidrofobik ve amfifilik etkin maddelerin salımı için uygun amfifilik blok kopolimerlerin nano boyutlu sistemleridir. Özellikle parenteral yola kullanılmakla birlikte diğer alternatif yollarla da uygulanmalarına ait çalışmalar bulunmaktadır. Miselleri nano boyutta hazırlanabilmeleri, yüklerinin değiştirilebilmesi ve gerekli grubun polimere ilavesi ile istenilen bölgeye hedeflendirilebilmeleri mümkündür. Ayrıca bu sistemler ilacın biyoyararlanımını artırır ve olası yan etkilerini de azaltır. Alternatif uygulama yollarından biri olan nazal yol pek çok avantaja sahiptir. Son yıllarda ise nazal yolun olfaktör bölgesi aracılığı ile ilaçların beyine hedeflendirilmesi üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır. İlaçların beyine hedeflendirilmesi için polimerik yapılı misellerin formülasyonları üzerine çalışmalar devam etmektedir.

ABSTRACT

Polymeric micelles are nano size systems of the suitable amphiphilic block copolymers for releasing hydrophobic and amphiphilic drugs. In particular, they are used with parenteral routes, but there are the studies conducted based on the alternative application routes of micelles. It is possible to target the micelles to the desired area by preparing nano-sized micelles, changing their charges and adding the necessary groups to the polymer. In addition, bioavailability of drugs can be improved with the micellar systems and the side effects of drugs also can be decreased with these systems. As an alternative drug application route, nasal route have

*İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, İstanbul

several superiorities. In recent years, the research studies have been hugely performed in which the micelles are targeted to brain via olfactor area of nasal route. The studies are going on the formulation of polymeric micelles to targeting of drugs to brain.

GİRİŞ

İlaç yan etkilerini azaltmak, biyoyararlanımı arttırmak ve spesifik hedeflendirme sağlamak için lipozomlar, katı lipit nanopartiküller, polimerik miselleri de içeren kendiliğinden oluşan polimerik agregatlar, inorganik ve metal nanopartiküller gibi nano boyutta çeşitli ilaç salım sistemleri geliştirilmektedir (1). Son yıllarda ise bu taşıyıcı sistemlerden polimerik miseller üzerinde artan bir ilgi söz konusudur. Nazal epitelin yüksek geçirgenliği, geniş absorpsiyon alanının varlığı, kan akımının hızlı olması gibi avantajları ile nazal yol; sistemik etki için pek çok ilacın alternatif verilmiş yolu haline gelmiştir (2). Bu derlemede polimerik misellerin yapısı, avantaj ve dezavantajları, ilaç yükleme yöntemleri ve karakterizasyonu ile nazal yolun özellikleri ele alınmış ve misellerin nazal yoldan verilmesine ait güncel literatürler derlenmiştir.

1. Polimerik Miseller

1.1. Yapı Taşı Blok Kopolimerler

Polimerik miseller üzerindeki farmasötik araştırmalar başlıca di-blok kopolimer yapısı üzerinde yoğunlaşmıştır.

İlaç salımında kullanılan amfililik blok kopolimerlerin çoğu hidrofobik blok olarak bir poliester, polieter veya bir poli(aminoasit) türevi içerir. Genellikle poli (-kaprolakton), poli(d,l-laktik asit) veya poli(β -benzoil-L-aspartat) gibi biyobozunur bir polimer içeren hidrofobik çekirdek, suda çözünürlüğü iyi olmayan etkin maddeyi sulu ortam ile temastan korumaktadır(3).

Ayrıca çekirdeği oluşturan blok;

- hidrofobik bir ilacın kimyasal konjugasyonu ile hidrofobik hale getirilen normalde suda çözünen bir polimer (örneğin; poli(aspartik asit)),
- iki karşıt yüklü poliiyonun birleşiminden poliiyon kompleks miseller

oluşturacak polimerler,

- stabiliteyi arttırmak için camsı durum özelliklerinden dolayı polistiren veya poli(metil metakrilat) gibi biyobozunur olmayan veya biyobozunurluğu iyi olmayan polimerler,
- alkil zinciri veya bir diasillipid (örneğin; distearoil fosfatidil etanolamin) gibi oldukça hidrofobik küçük zincirler de olabilmektedir (3).

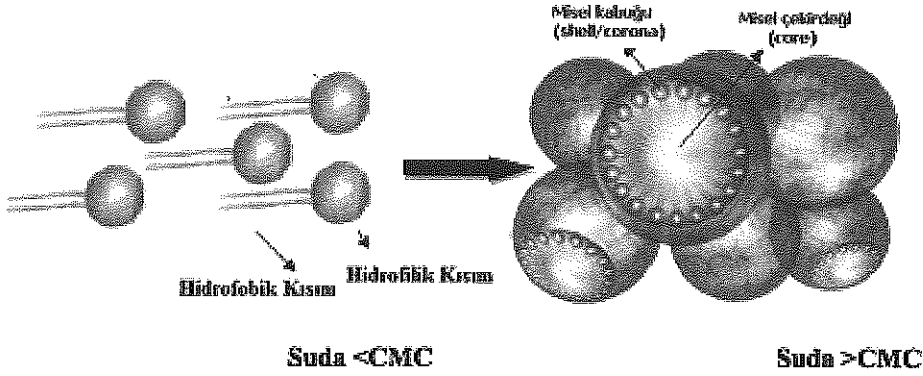
Polimerik miselin kabuğunu oluşturan hidrofilik polimer ise plazma proteinleri ve hücre membranları ile etkileşimlerden sorumludur ve misel için etkili sterik korumayı sağlamak ile görevlidir. Hidrofilik blok olarak çoğunlukla poli(etilen glikol) kullanılmasına rağmen polihidroksi etilmetakrilat, poli(N-vinil-pirolidon) ve poli(vinil alkol) da hidrofilik blok olarak kullanılabilir. Ayrıca misellere sıcaklık veya pH hassasiyeti veren poli(N-izopropilakrilamit) veya poli(alkilakrilik asit) polimerleri kullanılmakla birlikte biyoadeziv özellikler de sunmaktadır (3-5).

1.2. Polimerik Misellerin Tanımı ve Oluşumu

Polimerik miseller, hidrofobik ve amfifilik etkin maddelerin salımı için uygun amfifilik blok kopolimerlerin nano boyutlu sistemleridir. Sulu bir ortamda miseller mononükleer fagositik sistem tarafından meydana getirilen klirensi en aza indiren iyonik olmayan hidrofilik bir kabuk (shell) ve hidrofobik ilaçlar için bir rezervuar olarak görev alan hidrofobik bir çekirdek (core) içerirler (5, 6).

Misel oluşumu iki zıt kuvvetin sonucunda meydana gelmektedir. Biri moleküllerin birleşmesine (assosiasyon) yol açan çekici kuvvet, diğeri ise belli bir makroskobik faza kadar misellerin sınırsız büyümesini önleyen itici kuvvettir (3).

Polimerler çok düşük konsantrasyonlarda tek zincir halinde bulunur. Polimer konsantrasyonu kritik misel konsantrasyonu (CMC) olarak anılan kritik bir değere ulaştığında ise polimer zincirleri, hidrofobik kısım sudan korunacak şekilde birleşmeye başlar. CMC de bir miktar çözücü misel çekirdeğinde bulunabilir ve bu miseller daha yüksek polimer konsantrasyonlarında oluşanlardan daha büyük boyuta sahip olan gevşek agregatları oluşturur (3). Misel oluşumu basit olarak aşağıdaki şekilde verilmiştir (Şekil 1).



Şekil 1. Misel oluşumu (7)

1.3. Polimerik Misellerin Avantajları ve Dezavantajları

İlaç taşıyıcıları olarak polimerik miseller önemli avantajlara sahiptir:

- Sulu ortamda çözünürlüğü düşük ilaçların çözünürlüğünü ve dolaşımı ile ilaçların biyoyararlanımını artırır.
- Hidrofilik bir blok varlığından dolayı vücutta (kanda) uzun süre kalabilirler ve istenilen bölgede ilaç konsantrasyonu artırılabilirler.
- Nanometre derecesinde boyutlara sahip olmaları nedeniyle vücutta zayıf damarlanmanın olduğu bölgelerde birikebilirler.
- İlacın toksisitesini / istenmeyen diğer yan etkilerini azaltır veya yok ederler.
- Spesifik bir ligant bağlaması ile hedeflendirilebilirler.
- Büyük miktarlarda kolaylıkla ve tekrarlanabilir şekilde hazırlanabilirler

(4, 5, 8, 9).

Bütün bu avantajların yanı sıra sınırlı miktarda etkin madde çözünmesi, etkin madde yüklendikten sonra suda stabilitenin zayıf olması ve ne kadar yüksek miktarda ilaç yüklenirse stabilitenin de o kadar azalması gibi dezavantajlar polimerik misellerin klinik uygulamalarını sınırlandırmaktadır (5).

1.4. Polimerik Misellerin Hazırlanması ve İlaç Yüklemesi

Polimerik misellerin hazırlanması için doğrudan çözündürme ve diyaliz yöntemi olmak üzere başlıca iki yöntem (4) olmasına rağmen bu yöntemlere ek olarak ilaç yükleme yöntemlerinin sayısı daha fazladır. İlaç yükleme yöntemlerinden aşağıda kısaca bahsedilmiş ve bu yöntemler Şekil 2.de görsel olarak anlatılmıştır.

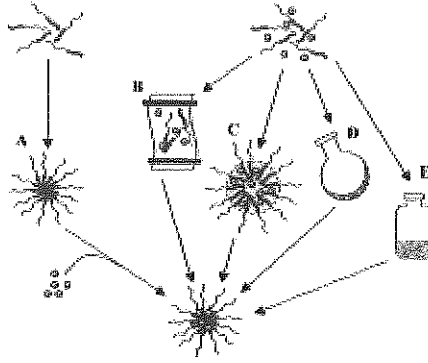
Doğrudan Çözündürme Yöntemi: Sudaki kopolimer çözeltisi, bir organik çözücüde çözünen ilaca eklenir veya uçucu organik çözücüde çözünen ilaç önceden hazırlanan misellerin sudaki çözeltisine eklenir ve daha sonra sistemden çözücü uzaklaştırılarak miseller elde edilir (6).

Diyaliz Yöntemi: Bu yöntemde; yüklenecek ilaç bir organik çözücüde (dimetilsülfoksit, N,N-dimetilformamid, asetonitril, tetrahidrofuran, etanol, aseton veya dimetilasetamid gibi) (3, 5, 6) misel oluşturan kopolimer ile birlikte çözündürülür ve daha sonra su içinde birkaç gün boyunca diyaliz işlemi yapılarak miseller elde edilir (4).

Y/S Emülsiyonu Yöntemi: Emülsiyon, su ile karışmayan uçucu bir organik çözücünün (diklorometan, kloroform, etil asetat gibi) kullanılması ile hazırlanır. Bu sistemde hidrofobik etkin maddelerin yüksek oranda hapsolması sağlanır.

Film Yöntemi: Etkin madde-polimer etkileşimleri tercih edildiğinde polimerik bir film sağlamak için organik fazın uçurulmasını gerektirir. Isıtılmış sulu bir çözücü ile filmin rehidrasyonu etkin madde yüklü miselleri meydana getirir.

Dondurma-Kurutma Yöntemi: Bu yöntem, çözücülerin liyofilizasyonunu takiben su/tersiyer-butanol karışımında hem etkin madde hem de polimerin çözünmesine dayanan yenilikçi, tek basamaklı bir işlem olarak tarif edilmektedir. Etkin madde yüklü miseller enjektabl bir taşıyıcıda dondurulmuş ve kurutulmuş etkin madde-polimer kekinin tekrar sulandırılması ile kendiliğinden oluşur (3, 5, 6).



Şekil 2: İlaç yükleme yöntemleri A) Doğrudan çözündürme, B) Diyaliz, C) Y/S Emülsiyonu, D) Film, E) Dondurma-Kurutma Yöntemi (6)

1. 5. Polimerik Misellerin Karakterizasyonları

Kritik Misel Konsantrasyonu: Kritik misel konsantrasyonu (CMC) misellerin biyolojik performansı açısından oldukça önemlidir. CMC nin büyük olması durumunda miseller uygulamadan sonra kanda ünimerlere ayrılabilir ve ilaç kanda agregatlar oluşturabilir. Bu durumda ilaç agregatlarının istenmeyerek biriktiği alanlarda lokal toksisitesi oluşabilir. CMC değeri düşük miseller ise dolaşımda uzun süre sağlam kalırlar. Verilen bir blok kopolimerin CMC sini belirlemek için birkaç yöntem bulunmaktadır. Teorik olarak CMC değerinin saptanmasında bazı fiziksel özelliklerden (örneğin; ara yüzey gerilimi, iletkenlik, osmotik basınç) faydalanılabilir. Ayrıca CMC, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ve küçük açılı ışık saçılımı yöntemleri kullanılarak floresans spektroskopisi ve partikül boyutu ölçümü esasına dayalı olarak da tespit edilebilir (4).

Boyut ve Boyut Dağılımı: Polimerik misellerin en ilgi çekici özelliklerinden biri (10-100 nm) boyutlarının küçük olmasıdır. Genelde misel boyutu nadiren 100 nm'ye ulaşır. Bu durum agregasyon sayısını, kopolimerin molekül ağırlığını, miseli hazırlama yöntemini, hidrofobik ve hidrofilik polimerlerin bağıl oranını içeren faktörlere bağlıdır (3). Misel boyutu ve boyut dağılımı dinamik ışık saçılımı (DLS) (10) ile izotonik bir tamponda veya suda doğrudan ölçülebilir. Ayrıca misel boyutu atomik kuvvet mikroskobu (AFM), geçişli elektron mikroskobu (TEM), taramalı elektron mikroskobu (SEM)

ile de hesaplanabilir. Ayrıca bu son üç yöntem boyut dağılımı yanı sıra misel şeklinin karakterizasyonuna da izin vermektedir (3).

Misellerin Yüğü ve Morfolojik Yapıları: Misellerin zeta potansiyeli partiküllerin kolloidal stabilitesini ilgilendiren temel bir parametredir. Ayrıca hücre membranları ve proteinler gibi biyolojik elemanlar ile etkileşimi etkilediğinden dolayı, misellerin hücrelere alınımında ve farmakokinetiklerinin ayarlanmasında etkindir (11).

Genellikle misellerin çekirdek ve kabuk kısımları arasında net ayırım olan küresel partiküller olduğu kabul edilmektedir (4). Mikroskopik teknikler nanopartiküllerin morfolojilerini ortaya koymaktadır. Bu teknikler geçişli elektron mikroskobu (TEM), taramalı elektrom mikroskobu (SEM), atomik kuvvet mikroskobu (AFM), konfokal mikroskobu içermektedir (12).

2. Nazal Yol

2.1. Nazal Yolun Özellikleri ve Nazal Absorpsiyonunu Etkileyen Parametreler

Burun, epitel yapısı farklı olan filtrasyon (vestibule), solunum bölgesi (respiratory region) ve koku alma bölgesi (olfactory region) olmak üzere üç bölgeye ayrılır (13). Nazal olarak uygulanan ilaçlar diğerlerinden daha geniş alana (150 cm²) sahip solunum bölgesinden absorbe edilir (13, 14). Diğer mukozal uygulama yolları ile mukayese edildiğinde nazal yol, oldukça fazla avantaja sahiptir (2, 15-17) (Tablo 1).

Tablo 1. Nazal yolun avantajları (2, 15-17)

Avantajlar
- Epitel hücrelerinde mevcut mikrovilliler sayesinde oldukça geniş bir absorpsiyon alanına sahip olması (yaklaşık 150 cm ²)
- Poröz ve ince membran yapısında olması
- Yüksek damarlanma yapısına sahip olması ve kan akış hızının hızlı olması
- Hızlı absorpsiyon ve çabuk etki sağlaması
- Hastanın kendisinin uygulayabileceği, girişimsel (non-invasive) bir yol olması ve dolayısıyla iyi hasta uyuncu
- Doz aşımı riskinin düşük olması
- Daha fazla sistemik etki elde edilmesi
- Hepatik ilk geçiş etkisinin söz konusu olmaması
- Olfaktör bölge aracılığı ile ilaçların beyine hedeflendirilmesi

Nazal mukus, 5 µm kalınlığında olup dış kısmı viskoz mukus tabakası (jel) ve mukozal yüzey boyunca yerleşmiş sulu (sol) tabakadan ibarettir (18). Mukus salgısı %95 su, %2.5-3 musin, %2 elektrolitler, proteinler, lipidler ve enzimlerden oluşmaktadır (19, 20). Epitel yaklaşık her 10 dakikada bir yeni mukus tabakası ile kaplanır (18, 21). Solunum yolu ile dışarıdan hava ile alınan her türlü madde, nazal boşluktaki mukusa yapışarak veya mukusta çözünerek gastrointestinal kanala atılmak üzere nazofarinkste itilir. Bu mukusun ve taşınan maddelerin gastrointestinal kanala arınmasına “*mukosiliyer klirens*” adı verilir (21, 22). Bu mekanizma, üstte uzanan mukus tabakası ile alttaki silianın birlikteki dalgalı hareketi ile gerçekleşir (18). Silialar, epitel hücre yüzeyindeki tüysü oluşumlar olup 5-10 µm uzunluğunda, 0.1-0.3 µm kalınlığındadır. Silialı hücrelerde yaklaşık 300 silia mevcuttur (23, 24).

İlaçların nazal absorpsiyonunu etkileyen faktörler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. İlaçların nazal absorpsiyonunu etkileyen faktörler (16, 17)

Etkin maddeye ait faktörler	Formülasyona ait faktörler	Anatomik faktörler	Fizyolojik faktörler	Patolojik durumlar	Çevresel faktörler
*polimorfizm *molekül Ağırlığı ve Şekli *lipofilik özelliği *pKa ve partiyon katsayısı *partikül boyutu	*pH ve osmolarite *viskozite *konsantrasyon *formülasyonun şekli, *uygulama apareyi	*burun hacmi ve boyu *burun epitel yüzey alanı *burun deliği ile *burun boşluğu arasındaki açı *deviyasyon *septum açıklığının durumu *hücre yapısı	*kan damar ağı yapısı *nazal sekresyonun bileşimi *pH *mukosiliyer klirens *silia vuruş sıklığı *silia yapısı ve sayısı *silia hareketinin koordinasyonu ve derecesi *mukus hacmi v.b.	*rinit *astım *sinüzit *nazal polipler *Kartegener's ve Sjögrens sendromu v.b.	*sigara alışkanlığı *ani soğuk ve sıcak hava değişimi *nem toz v.b.

2.2. Nazal Mukozadan İlaçların Absorpsiyonu ve Absorpsiyonun Arttırılması

Sistemik etki sağlanması için ilaçların nazal mukozadan geçişi üç farklı mekanizma ile gerçekleşmektedir (25). Bunlar; paraselüler, transselüler

ve transsitozis geçişlerdir. Paraselüler geçiş, hücreler arası boşluk ve sıkı birleşme noktalarıyla (ilişkili olan geçiştir. Bu geçiş özellikle, peptit ve proteinlerin absorpsiyon yoludur. Transselüler geçiş yolu ise pasif difüzyon veya aktif transport mekanizması ile gerçekleşir. Lipofilik moleküllerin veya membran tarafından tanınan moleküllerin absorpsiyonunda (aktif taşıyıcı ile transport) bu yol önem taşımaktadır. Transsitozis ise daha çok partiküller ilaç taşıyıcı sistemlerin geçiş yolu olup, partikül bir kese içine alınır ve sonra hücre içine girmektedir (2).

Nazal mukozanın 1000 Dalton'dan büyük ilaçların geçişi için bir engel oluşturduğu bildirilmiştir (26). Daha düşük molekül ağırlıklı ilaçlar ise neredeyse intravenöz (i.v.) verilisle mukayese edilebilecek hızda nazal mukozadan absorbe edilirler (27). Genelde nazal uygulanan ilaçların çözelti şekillerinin (damlalar) *mukosilier klirens* sebebiyle nazal mukozada kalış süreleri oldukça kısa olduğundan biyoyararlanımları oldukça düşüktür (13, 23).

Nazal absorpsiyonun artırılması amacıyla formülasyona nazal absorpsiyon artırıcı maddeler ilave edilmektedir. Bu maddeler; şelat oluşturucu maddeler, yüzey etkin maddeler, yağ asitleri ve siklodekstrinler olarak sınıflandırılabilir (28, 29). İlaçların mukoadezif jel veya toz sistemleri hazırlanarak da nazal absorpsiyonun dolayısıyla biyoyararlanımın artırılması mümkün olmaktadır (30-32). Bu çalışmaların birinde Verapamil HCl'in nazal mukoadezif jeli *in vivo* olarak oral ve i.v. uygulama şekilleri ile kıyaslanmış ve nazal jelin farmakodinamik etki açısından i.v. uygulamaya benzer olduğu saptanmıştır (32). Ayrıca aynı etkin madde ile nazal mukozaya yapışabilen nazal insertler de hazırlanmıştır. Sodyum aljinat polimeri kullanılarak hazırlanan nazal insertlerin uzun süreli etkin madde salımı gösterdiği saptanmıştır (33).

Özsoy ve ark. (34) tarafından yapılan bir çalışmada; siprofloksasin HCl'in biyoadezif polimerler (hidroksipropil metilselüloz, hidroksietilselüloz ve metilselüloz) kullanılarak nazal jel formülasyonları hazırlanmıştır. Tavşanlar ile yapılan *in vivo* çalışmalarda hidroksipropil metilselüloz ile hazırlanan nazal jel, oral yolla benzer biyoyararlanım elde edilmiştir.

İlaçların mikroemülsiyon (35) ve lipozomlar (36) içinde uygulanması ile de nazal absorpsiyonun artırılması söz konusudur.

Son yıllarda özellikle biyobozunur polimerlerle hazırlanabilen partiküler

sistemler (nano-/mikro partiküller) ile de ilaçların nazal absorpsiyonunun artırılması yanında uzatılmış salım da sağlanmaktadır. Partiküler sistemler, özellikle ilacın mukozada kalış zamanını uzatarak ve epitel hücreleri arasındaki sıkı birleşme noktalarını açarak ilaçların absorpsiyonunu arttırmaktadır (13, 37). Bu amaçlı çalışmaların birinde; güçlü mukoadesif özelliğe sahip olan kitozan polimeri ile siprofloksazin HCl'in mikroküreleri hazırlanmıştır (38). Sıçanlara nazal yol ile verilen mikrokürelerin oral çözeltiye göre bağıl biyoyararlanımı %384 olarak hesaplanmıştır. Güngör ve ark. (37)'nin yaptıkları bir çalışmada ise; ondansetron HCl'in kitozan mikrokürelerinin sıçanlara nazal uygulanması sonucu, uzatılmış etkin madde plazma profili sağlandığı ve ondansetron HCl'in nazal çözeltisine göre anlamlı düzeyde ilacın biyoyararlanımını arttırdığı saptanmıştır (37). Aynı etkin maddenin poli (d,l-laktit) ve poli (d,l-laktit-ko-glikolit) polimeri ile mikroküreleri hazırlanmış ve mikroküre formülasyonunun *in vivo* sıçanlara uygulanmasını takiben 96 saat süresince uzatılmış plazma profili sağlandığı gösterilmiştir (39). Yıldız ve ark. (40) ise, heparin'in poli (l-laktik asit) polimeri ile mikrokürelerini hazırlanmış ve sıçanlara nazal olarak uygulamıştır. Bu çalışmada da mikroküreler ile heparin'in nazal biyoyararlanımının arttığı gösterilmiştir.

2.3. Nazal Yol ile Beyine Hedeflendirme

İlaçların nazal yoldan beyine hedeflendirilmesi de güncel konular arasındadır. Bu çalışmalarda nazal pasajda bulunan olfaktör bölgedeki nöronlar aracılığı ile direkt beyine bir yol olduğu fikri benimsenmektedir (41-43). Hidrofilik ve/veya düşük molekül ağırlığındaki ilaçlardan zidovudin (44), dopamin (45), sefalekssin (46), metotreksat (47), insülinin (48) olfaktör sinir yolu üzerinden direkt olarak beyin-omurilik sıvısına geçişi amaçlanmıştır.

Kan-beyin engeli varlığında, santral sinir sistemi hastalıklarının tedavisi için keşfedilmiş etkin maddelerin %98'inden fazlası sistemik uygulanmayı takiben beyine geçemez. Kan-beyin engelini geçme derecesi ilacın yağdaki çözünürlüğüne, molekül ağırlığına, yüküne ve serum proteinlerine bağlanma derecesine bağlıdır (49-52). Santral sinir sistemi hastalıklarının tedavisine yönelik geliştirilen terapötik stratejiler, kan beyin engelini endotel hücrelerindeki sıkı kavşakların varlığından, porların olmayışından ve pinositik aktivitenin az olmasından dolayı çözünmüş maddenin kandan, beyin

ekstraselüler ortamına geçişi sınırlanmaktadır (53). Günümüzde Parkinson, Alzheimer ve beyin tümörleri gibi pek çok santral sinir sistemi hastalığının tedavisinde, kan beyin engelinin aşılabilmesi için mikroemülsiyonlar (54), nanoemülsiyonlar (55), mukoadeziv mikroküreler (56) ve lipit kaplı (Bio-vector™) nanopartiküller (57) kullanılmıştır. Nanopartiküller gibi polimerik ve vücutla uyumlu aktif madde taşıyıcı sistemlerin kullanılabilirliği yoğun bir şekilde araştırılmaktadır (58-60).

İlaçların beyine hedeflendirilmesinde taşıyıcı sistemler olarak son zamanlarda ise, nazal yoldan mukozaya afinitesi fazla olan polimerik yapıları misellerin uygulanması ile ilaçların nazal yoldan olfaktor bölge aracılığı ile beyine hedeflendirilmesine çalışılmaktadır.

3. Polimerik Misellerin Nazal Uygulanması

Polimerik misellerin nazal yolla uygulanmasına yönelik ilk çalışma Kichler ve ark. (61) nın polietilenimin-PEG konjugatları ile intranasal gen salımı çalışmasıdır. Söz konusu bu çalışmada gen polietileniminin katyonik yükünden dolayı elektrostatik etkileşim ile polietilenimin-PEG konjugatlarına yüklenerek poliyonik kompleksler oluşturmuştur.

Son yıllardaki çalışmalara baktığımızda ise beyine aktif hedeflendirme gerçekleştirmek amacı ile ester bağları ile tat analogu (hücre penetrasyon peptidi)-modifiye edilmiş metoksi (polietilen glikol) (MPEG)/poli (e-kaprolakton) (PLC) amfifilik blok polimerleri sentez edilmiştir. MPEG-PCL polimerinin zeta potansiyeli negatif iken tat analogunun eklenmesi ile zeta potansiyelin pozitif olduğu saptanmıştır. Ayrıca kumarin etkin maddesi yüklenmiş misellerin ortalama partikül çapının ise MPEG-PCL polimeri ile yaklaşık 100 nm iken tat analogunun eklenmesi ile yaklaşık 50 nm ye düştüğü görülmüştür. Çalışmada polimere tat analogunun eklenmesi ile daha pozitif yüklü ve küçük boyutlu ve daha fazla yükleme kapasitesine sahip misellerin elde edilebileceği gösterilmiştir.

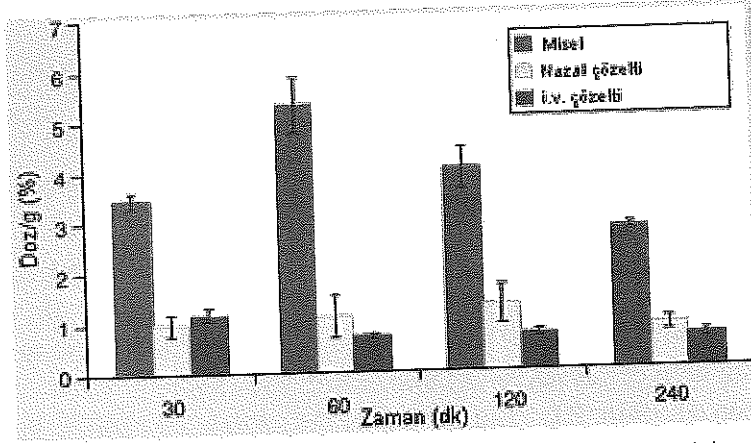
Misel formülasyonlarının hücresel alımı C6 hücreleri kullanılarak yapılmış ve tat-modifiye MPEG-PCL (MPEG-PLC-tat) ile hazırlanan misellerin hücresel alımının tat-modifiye olmamış polimer ile hazırlananlarından daha fazla olduğu saptanmıştır. Çalışmada ayrıca hazırlanan miseller sıçanlara intranasal ve i.v. uygulanmıştır. MPEG-PLC-tat ile hazırlanan miseller ile elde edilen beyindeki kumarin miktarı MPEG-PCL ile elde edileninkinden

anlamli derecede yuksek bulunmüstür. Ayrıca MPEG-PLC-tat ile hazirlanan miseller ile hedef olmayan diğer organlardaki (akciğer, karaciğer, kalp, böbrek ve dalak) kumarin miktarlari da oldukça düşük bulunmüstür.

Sonuç olarak, çalışmada tat-analoğu ile modifiye edilmiş MPEG-PCL ile hazirlanan misellerin nazal yol ile beyine hedeflendirilebileceği gösterilmiştir.

Yapılan bir tez çalışmasında, mPEG-b-PCL ve mPEG-b-PLL (metoksi polietilen glikol-blok-polilaktat) polimerleri sentez edilmiş ve moleköl ağırlıklarının yaklaşık 6000- 13000 Da arasında olduğu saptanmıştır (63). Bu polimerlere pozitif yük kazandırmak için polietilenimin grubu bağlanmıştır. Polimerlerin CMC değerleri 0,5 mg/ml civarında bulunmüstür. Hazirlanan polimerik misellere model ilaç olarak karvedilol doğrudan çözündürme yöntemi ile yüklenmiştir. Etkin madde yüklü misellerin boyutlarının 140 ile 280 nm arasında değiştirdiği tespit edilmiştir. Polimerik misellerin etkin madde enkapsülasyon etkinliği % 10 ile % 80 arasında değişkenlik göstermiştir. Yükleme kapasitesi ise % 2-8 arasında değişmiştir. Misel içindeki yüklenmiş etkin madde konsantrasyonunun artışı ile misellerin partiköl boyutu artmıştır. Polimerik miseller ile karvedilol'ün sudaki çözünürlüğu yaklaşık 10 kat artmıştır. Çalışmada ayrıca polimerik misellerden karvedilol'ün *ex vivo* sığır nazal mukozasından geçişleri incelenmiş ve ilaç çözeltisine kıyasla anlamli derecede nazal permeasyonunun arttığı saptanmıştır. Nazal mukozadan misellerin geçişinde boyutlarından ziyade polimerin yükünün daha etkin olduğu görülmüştür. Bu çalışma ile anyonik yapıli polimerler ile karvedilol'ün polimerik misellerinin hazirlanabileceği ve nazal olarak uygulanabileceğini gösterilmiştir.

Jain ve ark. (64) nın yaptığı bir çalışmada ise migren ağrılarınin tedavisi için kullanılan sumatriptan'ın miselleri Pluronic F127 ile hazirlanmış ve optimize edilmiş formüllerin boyutu ve polidispersite indeksi yönünden 25°C/%60 RH ve 30°C/%65 RH de 6 ay sonrasında anlamli olarak değişmeden kaldığı, ancak 40°C/%75 RH de arttığı saptanmıştır. Misel formüllerinin pH ve ilaç miktarı da 40°C/%75 RH de anlamli olarak azalmıştır. Optimize edilmiş misel formülleri Wistar sığanlarına nazal yol ile uygulamış ve ^{99m}Tc işaretleme ajanı kullanılarak sumatriptan yüklü misellerin beyine alınımının sumatriptan çözeltisinden ve i.v. enjeksiyondan daha fazla olduğu gösterilmiştir (Şekil 3).



Şekil 3. Sumatriptan'ın miseller nano taşıyıcı ile beyne hedeflendirilmesinin nazal ve i.v. çözeltileri ile mukayesesi (n=6) (64).

Aynı araştırmacı grubunun zolmitriptan ile yaptıkları çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (65). İ.v. uygulama ile kıyaslandığında misellerin intranasal uygulanması sonucu zolmitriptan'ın beyne daha fazla geçtiği saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada 23 nm boyutundaki bu misellerin nazal boşluktan uygulanmasının güvenli olduğu toksisite deneyleri ile ispat edilmiştir. Bununla birlikte 28 günün sonunda ilaç yüklü misellerin serum biyokimyası ve hematolojik açıdan da toksisitesi değerlendirilmiş ve olumsuz bir durum görülmemiştir.

SONUÇ

Polimerik miseller, ilaçların yan etkilerini azaltmak, biyoyararlanımı arttırmak ve spesifik hedeflendirmek amacıyla kullanılmaktadır. Nazal yol ise, solunum bölgesinin geniş yüzey alanı, ince membran özelliği, düşük enzim aktivitesi ve fazla damarlanma yapı göstermesi gibi avantajları nedeniyle sistemik etkili ilaçların uygulanış yolu olmuştur. Son zamanlarda ise nazal yolun olfaktör bölgesi aracılığı ile ilaçların beyne hedeflendirilmesine yönelik çalışmalar da giderek artmaktadır. İlaç yüklü polimerik misellerin nazal uygulanması ile ilacın nazal çözeltiden ve i.v. enjeksiyondan daha fazla olarak beyne geçtiği görülmekte ve bu taşıyıcı sistemlerin umut vaat ettikleri belirtilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Cha, E.J., Kim, J.E., Ahn, C.H. (2009). Stabilized polymeric micelles by electrostatic interactions for drug delivery system. *Eur J Pharm*, **38(4)**: 341-346.
2. Güngör, S., Özsoy, Y. (2009). Sistemik etki için nazal yol. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, **2(3)**: 7-14.
3. Jones, M.C., Leroux, J.C. (1999). Polymeric micelles-A new generation of colloidal drug carriers. *Eur J Pharm Biopharm*, **48**: 101-111.
4. Torchillin, V.P. (2001). Structure and design of polymeric surfactant-based drug delivery systems. *J Control Rel*, **73**: 137-172.
5. Lee, H., Soo, P.L., Liu, J., Butler, M., Allen, C. (2007). Polymeric micelles for formulation of anti-cancer drugs. In: Amiji, M.M. (Ed.), *Nanotechnology for cancer therapy*, CRC Pres Taylor & Francis Group 6000 Broken Sound Parkway NW, Suite 300, Boca Raton, USA, pp. 317-356.
6. Gaucher, G., Dufresne, M.H., Sant, V.P., Kang, N., Mayssinger, D., Leroux, C.J. (2005). Block copolymer micelles: preparation, characterization and application in drug delivery, *J Control Rel*, **109**: 169-188.
7. Sezgin, Z. (2004). Polimerik misellerin hazırlanması, karakterizasyonları oral yolla uygulamada davranışlarının *in vitro* ve *ex vivo* olarak incelenmesi. Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara.
8. Sezgin, Z., Yüksel, N., Baykara, T. (2003). İlaç taşıyıcı sistemler olarak polimerik misellerin hazırlanması ve karakterizasyonu, *Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi*, **32(2)**: 126-135.
9. Sezgin, Z., Yüksel, N., Baykara, T. (2006). Preparation and characterization of polymeric micelles for solubilization of poorly soluble anticancer drugs, *Eur J Pharm Biopharm*, **64(3)**: 261-268.
10. Shin, I.G., Kim, S.Y., Lee, Y.M., Cho, C.S. ve Sung, Y.K. (1998). Methoxy Poly (ethylene glycol) / -caprolactone amphiphilic block copolymeric micelle containing indomethacin 1. preparation and characterization. *J Control Rel*, **51**: 1-11.
11. Kakizawa, Y., Kataoka, K. (2002). Block copolymer micelles for delivery of gene and related compounds. *Adv Drug Deliv Rev*, **54**: 203-222.
12. Kedar U., Phutane P., Shidhaye S., Kadam V. (2010). Advances in

polymeric micelles for drug delivery and tumor targeting, *Nanomedicine*. **6(6)**: 714-729.

13. Ozsoy, Y. (2008). Particulate carriers for nasal administration. In: Kumar, M.N.V.R. (Ed.), *Handbook of Particulate Drug Delivery*, Vol. 2, Chapter 8, CA, American Scientific Publisher, USA, pp. 143- 192.
14. Ingemann, M., Frokjaer, S., Hovgaard, L., Brøndsted, H. (2000). Peptide and protein drug delivery systems for non-parenteral routes of administration. In: Frokjaer, S. (Ed.), *Hovgaard Pharmaceutical Formulation Development of Peptides and Proteins*, Chapter 10 Philadelphia: Taylor&Francis, USA, pp. 189-205.
15. Ugwoke, M.I., Verbeke, N., Kinget, R. (2001). The biopharmaceutical aspects of nasal mucoadhesive drug delivery. *J Pharm Pharmacol*, **53**: 3-21.
16. Arora, P., Sharma, S., Garg S. (2002). Permeability issues in nasal drug delivery. *Drug Discov Today*, **7**: 967-975.
17. Behl, C.R., Pimplaskar, H.K., Sileno, A.P., deMeireles, J., Romeo, V.D. (1998). Effects of physicochemical properties and other factors on systemic nasal drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*, **29**: 89-116.
18. Lansey, A.B., Martin, G.P. (2001). Nasal drug delivery. In: Hillery, A.M., Lloyd, A.W., Swarbrick, J. (Editors). *Drug delivery and targeting for pharmacists and pharmaceutical scientists*. Chapter 9, New York; Taylor & Francis, USA, pp. 215-243.
19. Verdugo, P. (1990). Goblet cells secretion and mucogenesis. *Annu Rev Physiol*, **52**: 157-176.
20. Lethem, M.I. (1993). The role of tracheobronchial mucus in drug administration to the airways. *Adv Drug Deliv Rev*, **11**: 271-298.
21. Schipper, N.G.M., Verhoef, J.C., Merkus, F.W.H.M. (1991). The nasal mucociliary clearance of relevance to nasal drug delivery. *Pharm Res*, **8**: 807-814.
22. Martin, E., Schipper, N.G.M., Verhoef, J.C., et al. (1998). Nasal mucociliary clearance as a factor in nasal drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*, **29**: 13-38.
23. Ozer, Y. (2007). Alternative applications for drug delivery: nasal and pulmonary routes. In: Mozafari, M.R. (Ed.), *Nanomaterials and nanosystems for biomedical applications*. Dordrecht; Springer; pp. 99-112.
24. Karla, P.K., Kwatra, D., Gaudana, R., et al. (2008). Nasal drug deli-

- very. In: Rathbone, M.J., Hadgraft, J., Roberts, M.S., Lane, M.E. (Editors). *Modified-release drug delivery technology*. 2nd edition. (Volume 2) New York; Informa Healthcare, USA, pp. 427-450.
25. Wermeling, D.P., Miller, J.L. (2002). Intranasal drug delivery. In: Rathbone, M.J., Hadgraft, J., Roberts, M.S. (Editors). *Modified Release Drug Delivery Technology*, Chapter 61, New York: Marcel Dekker, Inc., USA, pp. 727-748.
26. Yamamoto, A., Morita, T., Hashida, M., Sezaki, H. (1993). Effect of absorption promoters on the nasal absorption of drugs with various molecular weights. *Int J Pharm*, **93**: 91-99.
27. Illum, L. (2003). Nasal drug delivery-possibilities, problems and solutions. *J Control Rel*, **87**: 187-198.
28. Davis, S.S., Illum, L. (2003). Absorption enhancers for nasal drug delivery. *Clin Pharmacokinet*, **42**: 1107-1128.
29. Türker, S., Onur, E., Özer, Y. (2004). Nasal route and drug delivery systems. *Pharm World Sci*, **26**: 137-142.
30. Taş, Ç., Özkan, C.K., Savaşer, A., Özkan, Y., Taşdemir, U., Altunay, H. (2006). Nasal absorption of metoclopramide from different Carbopol 981 based formulations: *In vitro*, *ex vivo* and *in vivo* evaluation. *Eur J Pharm Biopharm*, **64**: 246-254.
31. Taş, Ç., Özkan, C.K., Savaşer, A., Özkan, Y., Taşdemir, U., Altunay, H. (2009). Nasal administration of metoclopramide from different dosage forms: *in vitro*, *ex vivo*, and *in vivo*. *Drug Deliv*, **16**: 167-175.
32. Yazan, Y., Özer, A.Y., Erol, K. (1998). Pharmacodynamic comparison of a nasal formulation of verapamil and intravenous and oral dosage forms. *Drug Dev Ind Pharm*, **22**: 281-284.
33. Yenil, O., Ozkirimli, S., Ozsoy, Y. (2009). *In vitro* evaluation of nasal inserts of verapamil HCl. *Control Rel Soc Trans*, **36**: Abst. 647.
34. Ozsoy, Y., Tunçel, T., Can, A., Akev, N., Birteksöz, S., Gerçeker, A. (2000). *In vivo* studies on nasal preparations of ciprofloxacin hydrochloride. *Pharmazie*, **55**: 607-609.
35. Li, L., Nandi, I., Kim, K.H. (2002). Development of an ethyl laurate-based microemulsion for rapid-onset intranasal delivery of diazepam. *Int J Pharm*, **237**: 77-85.
36. Song, K.H., Chung, S.J., Shim, C.K. (2002). Preparation and evalua-

- tion of proliposomes containing salmon calcitonin. *J Control Rel*, **84**: 27-37.
37. Gungor, S., Okyar, A., Ertürk-Toker, S., Baktir, G., Ozsoy, Y. (2010). Ondansetron loaded chitosan microspheres for nasal antiemetic drug delivery: an alternative approach to oral and parenteral routes. *Drug Dev Ind Pharm*, **36**(7): 806-813.
38. Gürcan, D., Okyar, A., Özbek, B., Baktir, G., Gerçeker, A., Özsoy, Y. (2010). Nasal administration of ciprofloxacin HCl loaded chitosan microspheres: *in vitro* and *in vivo* evaluation. *Acta Pharmaceutica Scientia*, **52**: 5-18.
39. Gungor, S., Okyar, A., Erturk-Toker, S., Baktir, G., Ozsoy, Y. (2009). Ondansetron-loaded biodegradable microspheres as a nasal sustained delivery system: *in vitro/in vivo* studies. *Pharm Dev Technol*, DOI: 10.1080/10837450903148257.
40. Yıldız, A., Okyar, A., Baktir, G., Araman, A., Özsoy, Y. (2005). Nasal administration of heparin-loaded microspheres based on poly(lactic acid). *Il Farmaco*, **60**: 919-924.
41. Hanson, L.R., Frey, W.H. (2008). Intranasal delivery bypasses the blood-brain barrier to target therapeutic agents to the central nervous system and treat neurodegenerative disease. *BMC Neurosci*, **9**(3): S5, doi:10.1186/1471-2202-9-S3-S5.
42. Graff, C.L., Pollack, G.M. (2005). Nasal drug administration: potential for targeted central nervous system delivery, *J Pharm Sci*, **94**(6): 1187-1195.
43. Illum, L. (2002). Nasal drug delivery: new developments and strategies, *Drug Discov Today*, **7**(23): 1184-1189.
44. Seki, T., Sato, N., Hasegawa, T., Kawaguchi T., Juni, K. (1994). Nasal absorption of zidovudine and its transport to cerebrospinal fluid in rats, *Biol Pharm Bull*, **17**(8): 1135-1137.
45. Dahlin, M., Bergman, U., Jansson, B., Björk, E., Brittebo, E. (2000). Transfer of dopamine in the olfactory pathway following nasal administration in mice, *Pharm Res*, **17**(6): 737-742.
46. Sakane, T., Akizuki, M., Yoshida, M., Yamashita, S., Nadai, T., Hashida, M., Sezaki, H. (1991). Transport of cephalixin to the cerebrospinal fluid directly from the nasal cavity, *J Pharm Pharmacol*, **43**(6): 449-451.
47. Wang, F., Jiang, X., Lu, W. (2003). Profiles of methotrexate in

blood and CSF following intranasal and intravenous administration to rats, *Int J Pharm*, **263**: 1-7.

48. Sigurdsson, P., Thorvaldsson, T., Gizurarson, S. (1997). Olfactory absorption of insulin to the brain, *Drug Deliv*, **4**: 195-200.

49. Çetin, M., Çapan, Y. (2004). Beyne ilaç hedeflendirilmesi. *Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi*, **4(33)**: 289-295.

50. Sakane, T., Akizuki, M., Yamashita, S., Nadai, T., Hashida, M., Sezaki, H. (1991). The transport of a drug to the cerebrospinal fluid directly from the nasal cavity: the relation to the lipophilicity of the drug, *Chem Pharm Bull*, **39(9)**: 2456-2458.

51. Sakane, T., Akizuki, M., Yamashita, S., Sezaki, H., Nadai, T. (1994). Direct drug transport from the rat nasal cavity to the cerebrospinal fluid: the relation to the dissociation of the drug, *J Pharm Pharmacol*, **46(5)**: 378-379.

52. Sakane, T., Akizuki, M., Taki, Y., Yamashita, S., Sezaki, H., Nadai, T. (1995). Direct drug transport from the rat nasal, *J Pharm Pharmacol*, **47(5)**: 379-381.

53. Lo, E.H., Singhal, A.B., Torchilin, V.P., Abbott, N.J. (2001). Drug delivery to damaged brain, *Brain Res Rev*, **38**: 140-148.

54. Zhang, Q., Jiang, X., Jiang, W., Lu, W., Su, L., Shi, Z. (2004). Preparation of nimodipine-loaded microemulsion for intranasal delivery and evaluation on the targeting efficiency to the brain, *Int J Pharm*, **275**: 85-96.

55. Yu, C., Gu, P., Zhang, W., Cai, C., He, H., Tang, X. (2011). Evaluation of submicron emulsion as vehicles for rapid-onset intranasal delivery and improvement in brain targeting of zolmitriptan. *Drug Deliv*, **18(8)**: 578-585.

56. Belgamwar, V.S., Patel, H.S., Joshi, A.S., Agrawal, A., Surana, S.J., Tekade, A.R. (2011). Design and development of nasal mucoadhesive microspheres containing tramadol HCl for CNS targeting. *Drug Deliv*, **18(5)**: 353-360.

57. Betbeder, D., Sperandio, S., Latapie, J.P, de Nadai, J., Etienne, A., Zajac, J.M., Frances, B. (2000). Biovector nanoparticles improve antinociceptive efficacy of nasal morphine, *Pharm Res*, **17(6)**: 743-748.

58. Şengül-Türk, C.T., Hasçıçek, C., Gönül, N. (2007). Beyne ilaç hedeflendirilmesinde nanopartiküler ilaç taşıyıcı sistemler, *J Neurol Sci*, **24**: 254-263.

59. Chen, J., Zhang, C., Liu, Q., Shao, X., Feng, C., Shen, Y., Zhang, Q.,

Jiang, X. (2011). Solanum tuberosum lectin-conjugated PLGA nanoparticles for nose-to-brain delivery: in vivo and in vitro evaluations. *J Drug Target*, (Baskıda).

60. Wen, Z., Yan, Z., He, R., Pang, Z., Guo, L., Qian, Y., Jiang, X., Fang, L. (2011). Brain targeting and toxicity study of odorranalectin-conjugated nanoparticles following intranasal administration. *Drug Deliv*, **18(8)**: 555-561.

61. Kichler, A., Chillon, M., Leborgne, C., Danos, O., Frisch, B. (2002). Intranasal gene delivery with a polyethyleneimine-PEG conjugate. *J Control Rel*, **81**: 379-388.

62. Kanazawa T., Taki H., Tanaka K., Takashima Y., Okada H. (2011). Cell-penetrating peptide-modified block copolymer micelles promote direct brain delivery via intranasal administration, *Pharm Res*, **28**: 2130–2139.

63. Kahraman, E. (2011). Misel oluşturan, biyobozunur, biyoyumlu, katyonik polimerler ile ilaçların nazal yol ile uygulanması, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.

64. Jain, R., Nabar, S., Dandekar, P., Hassan, P., Aswal, V., Talmon, Y., Shet, T., Borde, L., Ray, K., Patravale, V. (2010). Formulation and evaluation of novel micellar nanocarrier for nasal delivery of sumatriptan. *Nanomedicine* **5(4)**: 575-587.

65. Jain, R., Nabar, S., Dandekar, P., Patravale, V. (2010). Micellar nanocarriers: potential nose-to-brain delivery of zolmitriptan as novel migraine therapy. *Pharm Res*, **27(4)**: 655-664.