

## Sistemik Etki İçin Nazal Yol

### Nasal Route for Systemic Effect

Sevgi GÜNGÖR<sup>1</sup>, Yıldız ÖZSOY<sup>1</sup>

<sup>1</sup> İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, İstanbul

#### Özet

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. İlacın nazal mukozadan geçişinde pek çok faktör rol oynamaktadır. Bu faktörler arasında başta etkin maddenin molekül ağırlığı gelmektedir. Düşük molekül ağırlığına sahip nazal uygulanan ilaçlar eczane raflarında yerini alırken, son yıllarda yüksek molekül ağırlığına sahip ilaçların (peptit ve protein) da nazal verilmesi yaygın olarak araştırılmaktadır. Yapılan çalışmalar nazal yolla kullanılan penetrasyon artırıcı maddelerin, ilaçların nazal mukozadan geçişinde son derece etkin olduğunu göstermiştir. Diğer bir yaklaşım da formülasyonlarda yeni ilaç taşıyıcı sistemlerin (emülsiyon, mikroemülsiyon, lipozom, insert, mikro- ve nanopartiküller) kullanılmasıdır.

Bu derlemede, nazal yolun özellikleri, mukus sekresyonu ve mukosilyer klerens, nazal mukozadan ilacın absorpsiyonunu etkileyen faktörler, nazal mukozadan geçiş ve geçişin artırılması ve yeni nazal dozaj şekilleri ele alınmıştır.

**Anahtar sözcükler:** nazal yol, nazal absorpsiyon, nazal dozaj şekilleri.

#### Abstract

Nasal route has become an alternative route of delivery for a large number of drugs to produce systemic effect as it possesses advantageous such as high permeability, wide area of absorption, rapid blood flow. A numerous parameters play important role in drug transport through the nasal mucosa. Among of these factors, molecular weight of drugs is the most important one. While the low molecular weight drugs in nasal forms with systemic effect are currently taking place in the shelves of pharmacy stores, nasal administration of high molecular weight drugs (e.g. peptide and proteins) have also been widely investigated. The studies conducted on the subject indicated that the penetration enhancers for nasal delivery are highly effective in the transport of drugs through nasal mucosal membrane. Another approach is to use the novel drug carriers (emulsions, microemulsions, liposomes, inserts, micro- and nanoparticulates) in formulations for nasal delivery.

In this article, the properties of nasal route, mucus secretion, mucociliary clearance, parameters affecting nasal drug absorption, transport mechanisms across nasal mucosa, enhancement of drug transport, and novel nasal dosage forms were reviewed.

**Key Words:** nasal route, nasal absorption, nasal dosage forms.

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg, 2009;2(3):7-14

Geliş Tarihi : 10.02.2010

Kabul Tarihi : 26.04.2010

**Yazışma Adresi:**

Dr. Yıldız ÖZSOY

İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji

Anabilim Dalı,

34116, İstanbul

Tel : 0-212-4400252

Faks : 0-212-4400252

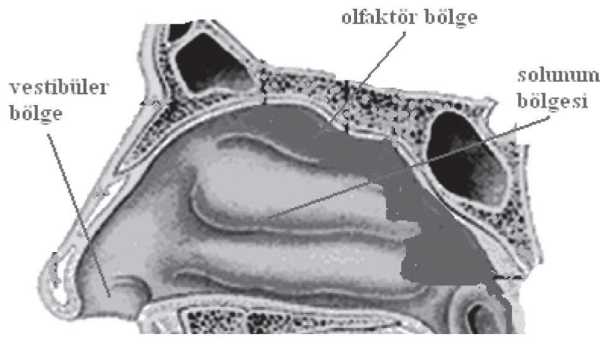
E-posta : yozsoy@istanbul.edu.tr

## Giriş

Nazal yol, genellikle gastrointestinal kanalda metabolize olan veya karaciğerde ilk geçiş etkisine uğradığı için oral yolla kullanılamayan sistemik etkili ilaçların organizmaya verilebilmesi için alternatif bir yol olarak kullanılmaktadır. Alternatif bir yol olarak seçilmesinin nedeni, nazal yolun pek çok avantaja sahip olmasıdır. Nazal yolla uygulanmak üzere, klasik dozaj şekillerinden başka çoğunluğu polimer yapılı yeni ilaç taşıyıcı sistemlerin de geliştirildiği görülmektedir. Dozaj şeklinin etkinliği ilacın fizikokimyasal özelliklerine ve formülasyona ait faktörlere bağlıdır. Ayrıca anatomik, fizyolojik, patolojik ve çevreye ait faktörler de ilacın nazal mukozadan geçişini etkilemektedir (1). İlacın nazal mukozadan geçişinin artırılmasına yönelik farklı yaklaşımlar söz konusudur. Bütün bu konular aşağıda kısaca ele alınmış ve daha çok ülkemizde yapılmış olan nazal çalışmalara yer verilmiştir.

## Nazal Yolun Özellikleri

Burun, ortasındaki septum ile iki simetrik nazal boşluk şeklinde bölünmüştür. Burun, epitel yapı açısından farklılık gösteren filtrasyon (vestibüler), solunum (respiratuar) ve koku alma (olfaktör) bölgesi olmak üzere üç bölgeye ayrılır (Şekil 1). Nazal olarak uygulanan ilaçlar diğerlerinden daha geniş alana sahip solunum bölgesinden absorbe edilir (1). Olfaktör bölge aracılığı ile ilaçların beyine hedeflendirilmesi de çalışılmaktadır (2).



Şekil 1. Burun bölgelerinin şematik görünüşü

Diğer uygulama yolları ile mukayese edildiğinde nazal yol; oldukça geniş (150 cm<sup>2</sup>) bir absorpsiyon alanına sahip olması, yaygın damar ağı yapısı, ince membran ve kan akışının hızlı olması ile hızlı absorpsiyon ve çabuk etki sağlaması, hepatik ilk geçiş etkisinin olmaması ve doz aşımı riskinin düşük olması, gastrointestinal sistemde bozulan ilaçlar için alternatif yol olması ve hasta uyuncunun iyi olması gibi avantajlara sahiptir (1,3,4). Bu avantajları nedeni ile nazal yol hem parenteral hem de oral yola alternatif olarak düşünülmektedir. Dezavantajları arasında ise kısıtlı uygulama hacmi (25-250 µL), molekül ağırlığı büyük olan (>1000 Dalton (mol/g)) ilaçların nazal

mukozadan geçişinin zorluğu, patolojik şartlar, etkin maddelerin irritasyonu, enzimatik engel sayılabilir (1).

## Nazal Mukus Sekresyonu ve Mukosilyer Klerens

Nazal mukus, 5 µm kalınlığında olup dış kısmı viskoz mukus tabakası (jel) ve mukozal yüzey boyunca yerleşmiş sulu (sol) tabakasından ibarettir. Mukus salgısı %95 su, %2 musin, %1 tuzlar, %1 albumin, immunoglobulin, lizozim, laktoferrin gibi diğer proteinler ve %1 lipitlerden oluşmaktadır. Mukusun jele benzer görünümünden musin sorumludur. Mukus, mukozayı örterek onu fiziksel ve enzimatik olarak korur. Epitel yaklaşık her 10 dk da bir yeni mukus tabakası ile kaplanır. 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 arınması "mukosilyer klerens" olarak adlandırılır. Bu mekanizma, üstte uzanan mukus tabakası ile altta uzanan silianın birliktedeki dalgalı hareketi ile gerçekleşir. Silialar, epitel hücre yüzeyindeki tüysü oluşumlardır. Hücre başına yaklaşık 300 silia mevcuttur; her bir silia 5-10 µm uzunluğunda, 0.1-0.3 µm genişliğindedir ve vuruş hızları yaklaşık 10-13 Hz dir (5,6).

## Nazal Mukozadan İlaç Absorpsiyonunu Etkileyen Parametreler

İlaçların nazal absorpsiyonunu etkileyen faktörler arasında öncelikle etkin maddeye ve formülasyona ait özellikler yer alır. Bu faktörlerin etkisi kısaca aşağıda özetlenmiştir. Ayrıca anatomik (burun hacmi ve boyu, burun epitel yüzey alanı, burun deliği ile burun boşluğu arasındaki açı, deviyasyon, septum açıklığının durumu, hücre yapısı v.b.), fizyolojik (kan ağı, nazal sekresyonun bileşimi, pH, mukosilyer klerens ve silia vuruş sıklığı, silia yapısı ve sayısı, silia hareketinin koordinasyonu ve derecesi, mukus hacmi) faktörler ve patolojik durumlar (rinit, astım, sinüzit, nazal polipler, Kartegener's ve Sjögrens sendromu v.b.) ile çevresel faktörler (sigara alışkanlığı, ani soğuk ve sıcak hava değişimi, nem toz v.b.) de nazal bölgeden ilaç absorpsiyonunu önemli derecede etkileyebilmektedir (7,8).

## Etkin Maddeye Ait Faktörler

### Kimyasal Yapısı

İlacın kimyasal yapısı nazal absorpsiyona etki eden faktörler arasındadır. İlacın tuz veya ester formu nazal absorpsiyonu değiştirebilmektedir (9).

### Polimorfizm

Etkin maddenin farklı polimorf şekilleri maddenin çözünürlüğünü etkilediği için, maddenin nazal

absorpsiyonu da ilacın polimorfizm göstermesinden etkilenmektedir (10).

#### *Molekül Ağırlığı ve Şekli*

Nazal mukozadan absorpsiyon için, molekül ağırlığı 300 Dalton'dan az olan etkin maddelerin fizikokimyasal özelliklerinin önemli olmadığı ve bu özelliklerin molekül ağırlığı arttıkça önem kazandığı bildirilmiştir (11). 1000 Dalton'dan büyük molekül ağırlığına sahip ilaçların nazal absorpsiyon hızı anlamlı ölçüde düşmektedir. Örneğin; molekül ağırlığı 1069 Dalton olan desmopressin'in nazal absorpsiyonu oldukça iyi iken 6000 Dalton olan insülinin absorpsiyonu yok denecek kadar azdır (12). Dolayısıyla molekül ağırlığı artışı ile nazal absorpsiyon azalmaktadır. Molekülün şeklinin de nazal membrandan geçişte rol oynadığı; siklik yapıda olanların lineer yapıda olanlardan daha kolaylıkla geçiş sağladıkları bildirilmiştir (13).

#### *Lipofilik Özelliği*

Etkin maddenin lipofilik karakterde olması nazal membrandan geçiş artırmaktadır. Propanolol, progesteron, pentazosin ve fentanil gibi lipofilik ilaçların nazal membrandan geçişlerinin hızlı olduğu ve bu ilaçlar için nazal absorpsiyonu takiben etkin ilaç plazma konsantrasyonu sağlandığı bildirilmiştir (12). Peptit ve protein yapısındaki ilaçların nazal absorpsiyonu ise oldukça düşüktür. Bu ilaçların düşük absorpsiyonun nedeni; hidrofilik özellikte olmaları nedeni ile düşük membran permeabiliteleri, nazal boşlukta muhtemel enzimatik degradasyon ve mukosilyer arınma mekanizması sonucu olarak nazal boşluktan ilaç formülasyonunun hızlı arınmasıdır (14).

#### *pKa ve Partisyon Katsayısı:*

pH partisyon teorisine göre; iyonize olmayan ilaçlar iyonize olanlara nazaran nazal mukozadan daha fazla geçerler (10).

#### *Partikül Boyutu*

Toz şeklinde uygulanan nazal formülasyonlar için önemli bir parametredir. Bu formülasyonların solunum bölgesinde tutulması; partiküllerin yoğunluklarına, partikül şekline ve nem içeriğine bağlıdır. 10-20 µm boyutundaki partiküller nazal mukozada depolanırken, daha küçük olanlar inhale edilerek akciğerlere ulaşır (15).

### **Formülasyona Ait Faktörler**

#### *pH ve Osmolarite*

Formülasyonun pH'sı ilacın nazal mukozadan geçişini etkileyebilir. Ayrıca irritasyondan kaçınmak için mümkünse formülasyonun pH'sının fizyolojik koşula uygun olacak şekilde ayarlanması gerekir. Nazal mukozanın yüzey pH'sı yetişkinlerde 5.0-6.7, çocuklarda ise 5.5-6.5'dir (7). Uygulanan formülasyonun izotonik olması da epitel hücreler üzerine olası hasar ve toksisite riskini önler (9).

#### *Viskozite*

Formülasyonun viskozitesinin yüksek olması ilaç ile nazal mukozanın temasını dolayısıyla nazal geçiş artırır. Ancak yüksek viskoziteli formülasyonların silia vuruş hızını veya mukosilyer klerens gibi doğal mekanizmayı etkileyeceğini de unutmamak gerekir (10).

#### *Konsantrasyon*

Nazal uygulamalarda düşük konsantrasyonda fazla hacim uygulama, yüksek konsantrasyonda düşük hacim uygulamaya tercih edilir. Nedeni de yüksek konsantrasyonda etkin maddenin mukozaya olası irritasyon riskidir (6).

#### *Formülasyonun Şekli*

Nazal damlalar bilinen en basit nazal dozaj formlarıdır, fakat bunlar ile kesin bir dozaj yapmak kolay değildir. Ayrıca nazal drenaj damlalar için önemli bir problemidir (4). Çözelti ve süspansiyon şeklindeki formülasyonlar mukozaya olası irritasyon potansiyelleri mevcut olan tozlara tercih edilir. Jel formülasyonlarında drenaj meydana gelmez, formülasyonun mukozada lokalizasyonunu sağlar. Nazal uygulanan emülsiyon ve merhemlerin kullanımı ise azdır. Son yıllarda emülsiyonlar, mikroküreler, lipozomlar, niozomlar ve insertler gibi salım sistemleri nazal uygulamalar için araştırılmaktadır (1,5).

#### *Uygulama Apareyi*

Nazal boşluğa uygulanacak sıvı formülasyonlar için; damlalıklı şişeler, nazal pompalı spreyleyler, tek dozlu ambalajlar, havasız ve koruyucusuz spreyleyler, sıkıştırılmış havalı nebulizörler ve ölçülü doz inhalerler, toz formülasyonları için; tek ve çok dozlu ile basınçlı ölçülü doz inhalerler geliştirilmiştir. Bu apareylerin performansları nazal mukozadan ilaç absorpsiyonu etkilemektedir (6).

### **Nazal Mukozadan Geçiş ve Geçişin Arttırılması**

Sistemik etki sağlanması için ilaçlar önce nazal mucus tabakasından sonra da epitel tabakadan geçmek zorundadır. İlacın nazal mukozadan geçişini üç farklı mekanizma ile gerçekleştirir (6). Birinci yol; hücreler arası boşluk ve sıkı birleşme noktalarıyla (tight junction) ilişkili olan *paraselüler* geçiştir. Bu geçiş özellikle, peptit ve proteinlerin absorpsiyon yoludur. İkinci geçiş yolu, pasif difüzyon veya aktif transport mekanizması ile gerçekleşen *transselüler* geçiştir. Lipofilik moleküllerin veya membran tarafından tanıyan moleküllerin absorpsiyonunda (aktif taşıyıcı ile transport) önemlidir. Üçüncü yol ise; *transsitozis*'dir. Bu geçiş yolu daha çok partiküllerin geçiş yolu olup, partikül bir kese içine alınır ve sonra hücre içine girer.

Nazal mukozanın 1000 Dalton'dan büyük ilaçların geçişini için bir engel oluşturduğu bilinmektedir (11). Daha düşük molekül ağırlıklı ilaçlar ise neredeyse intravenöz (i.v.) verilmişle mukayese edilebilecek hızda nazal mukozadan absorbe edilirler (4).



Genelde nazal uygulanan ilaçların çözelti şekillerinin (damlalar) mukosilier klerens sebebiyle nazal mukozada kalış süreleri oldukça kısa olduğundan biyoyararlanımları oldukça düşüktür. Bu nedenle, ilaçların mukoadezif jel veya toz sistemleri hazırlanarak nazal absorpsiyonun dolayısıyla biyoyararlanımın artırılması mümkün olmaktadır (1,5).

Özsoy ve ark. (16) tarafından yapılan bir çalışmada; siprofloksasin HCl'in biyoadezif polimerler kullanılarak nazal jel formülasyonları hazırlanmıştır. Biyoadezif polimer olarak hidroksipropil metilselüloz, hidroksietilselüloz ve metilselüloz kullanılmıştır. Bu formülasyonlar tavşan burun mukozasına uygulanmış ve elde edilen sonuçlar oral ve i.v. uygulamalarla kıyaslanmıştır. Hidroksipropil metilselüloz ile hazırlanan nazal jel, oral yolla benzer biyoyararlanım sağlamış ve bu formülasyona %1 (a/a) Tween 80 ilavesi ile siprofloksasin HCl'in nazal biyoyararlanımının anlamlı derecede arttığı saptanmıştır.

Taş ve ark. (17,18)'nin yaptıkları çalışmalarda; metoklopramid HCl'in Carbopol® 981 polimeri (17) ve sodyum karboksimetil selüloz (18) ile farklı dozaj formları (çözelti, jel ve liyofilize toz) hazırlanmış ve *in vivo* olarak değerlendirilmiştir. Her iki çalışmada da jel formülasyonlarının nazal biyoyararlanımı çözelti ve toz şekline göre daha yüksek bulunmuştur.

Verapamil HCl'in nazal jelinin *in vivo* olarak oral ve i.v. uygulama şekilleri ile kıyaslandığı bir çalışmada; yedi gönüllü üzerinde elektrokardiyografik inceleme ile değerlendirme yapılmış ve nazal jelin farmakodinamik etki açısından i.v. uygulamaya benzer olduğu saptanmıştır (19).

Salmon kalsitoninin dimetil- $\beta$ -siklodekstrin ve sodyum taurokolat absorpsiyon artırıcı madde kullanılarak hazırlanan jel formülasyonlarının tavşan nazal mukozasına uygulanması sonucu %5 (a/h) konsantrasyonda kullanılan dimetil- $\beta$ -siklodekstrin'in anlamlı derecede Salmon kalsitonin'in absorpsiyonunu artırdığı saptanmıştır (20).

Bu çalışmaların bazılarında da kullanılmış olan nazal absorpsiyon artırıcı maddeler şelat oluşturu maddeler, yüzey etkin maddeler, yağ asitleri ve siklodekstrinler olarak sınıflandırılabilir (21,22). Bu maddeler genellikle enzim aktivitesini inhibe ederek, mukus viskozitesini düşürerek, mukosilyer klerensi azaltarak, sıkı birleşme noktalarını açarak ve ilacın çözünürlüğünü veya stabilitesini artırarak etki göstermektedir (8). Bu maddeler farmakolojik olarak inert, düşük konsantrasyonda etkin, etkin madde ile geçimli, tatsız, renksiz, kokusuz olmalı ve alerji oluşturmamalıdır (9). Bu maddelerden başka nazal enzim inhibitörleri (örneğin; bestatin, amastatin, borolösün, fusidik asit ve safra tuzları), ön ilaç (prodrug) yaklaşımı ve son yıllarda nazal boşlukta ilaç absorpsiyonu için yeterli zamanı sağlayan nano- ve mikropartiküler sistemler ile de ilaçların nazal geçişi artırılmaya çalışılmaktadır (9).

### Nazal Dozaj Şekilleri

#### Klasik Dozaj Şekilleri

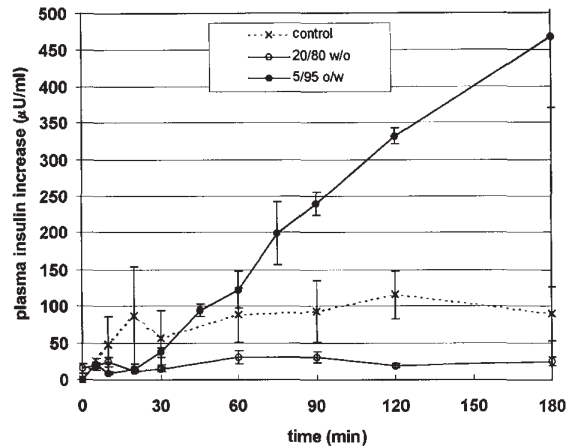
Eczanelerde satılan ticari preparatlara bağlı olarak Avrupa Farmakopisi nazal dozaj şekillerini damla ve sıvı nazal spreyle, tozlar, yarı-katılar (merhem, jel), nazal

yıkama çözeltileri ve stikler olarak sınıflandırmıştır (23). Bu dozaj şekillerinden jel ve tozlar genellikle mukoadezif özellikte polimerler (mikrokristal selüloz, hidroksipropil selüloz, hidroksipropil metilselüloz, karbomer gibi) kullanılarak hazırlanırlar.

#### Spesifik Dozaj Şekilleri

Literatürde nazal uygulanmak üzere hazırlanan emülsiyon, mikroemülsiyon, lipozom, insert gibi dozaj şekilleri ile mikro- ve nanopartiküler taşıyıcı sistemlere ait güncel çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalardan bazıları aşağıda ele alınmıştır.

**Emülsiyon:** Klorfeniramin maleat'ın nazal boşlukta uzatılmış salımlı y/s tipi emülsiyon formülasyonu hazırlanmış ve alerji tedavisinde faydalı bir formülasyon olabileceği vurgulanmıştır (24). Testosteron içeren emülsiyon formülasyonlarının hazırlandığı bir çalışmada; pozitif yüklü, negatif yüklü ve yüksüz emülsiyon formülasyonlarının biyoyararlanımları sırasıyla %55, %51 ve %37 olarak hesaplanmıştır (25). İnsülin'in emülsiyon tipi (y/s) formülasyonlarında nazal biyoyararlanımın arttığı bildirilmektedir (Şekil 2) (26).



Şekil 2. İnsülinin devamlı nazal perfüzyon şeklinde uygulanan emülsiyon tipi (20:80 s/y, 5:95 y/s) ve kontrol çözeltilerin uygulanması takiben elde edilen plazma insülin seviyeleri (26).

Nazal uygulanmak üzere indometazin'in emülsiyonlarının (y/s) hazırlandığı çalışmada farklı penetrasyon artırıcıların etkileri de değerlendirilmiştir. Polivinil piroolidon kullanılan emülsiyonların i.v. ve oral uygulamaya alternatif olabileceği ve böylece indometazin'in yan etkilerinin önlenebileceği de bildirilmiştir (27).

**Mikroemülsiyon:** Mikroemülsiyon formülasyondan diazepam'ın absorpsiyonunun incelendiği çalışmada, absorpsiyonun oldukça hızlı olduğu ve 2-3 dakika içinde maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşıldığı kaydedilmiştir (28).

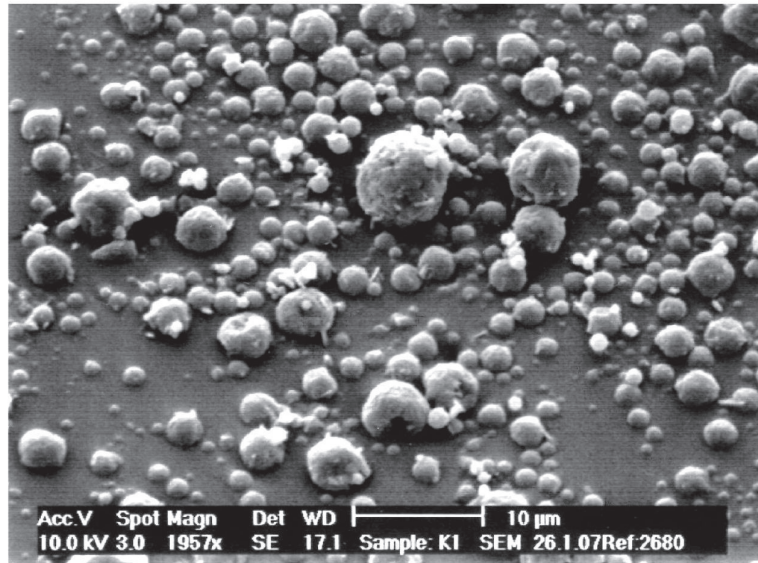
**Lipozom:** Kalsitonin'in pozitif yüklü lipozomlarının, negatif yüklü lipozom ve kitozan çözeltisinden daha fazla nazal absorpsiyon sağladığı saptanmıştır (29). Negatif yüklü nazal mukoza ile pozitif yüklü lipozomlar arasındaki etkileşim sonucu; formülasyonun nazal mukozada daha uzun süreli kalışı ile nazal absorpsiyonun arttığı belirtilmiştir (29).

**İnsert:** Nazal 'insert', liyofilizasyon tekniğiyle hazırlanan ilacın emdirildiği hidrofilik polimer matrisi içeren, kolay dozlama olanağı sağlayan katı ilaç şeklidir (30). İnsertler önce geniş damarlanma ağına sahip nazal mukozayla temas eder ve içerdiği polimerin mukozadaki suyu absorbe etmesi ile hızlı bir şekilde jel formuna geçerek uzun süreli ve/veya kontrollü bir etkin madde salım profili sağlar (31). Bu ilaç taşıyıcı sistemlerde su ile şişme özelliğine sahip hidrofilik polimerler (hidroksipropil selüloz, hidroksipropil metilselüloz, karbomer gibi) kullanılmaktadır. Verapamil HCl'in sodyum aljinat polimeri kullanılarak hazırlanan nazal insertlerinin uzun süreli etkin madde salımı gösterdiği, insertlere ilave edilen penetrasyon artırıcı maddenin (polietilenglikol 400) etkin madde salım hızını anlamlı düzeyde artırdığı saptanmıştır (32).

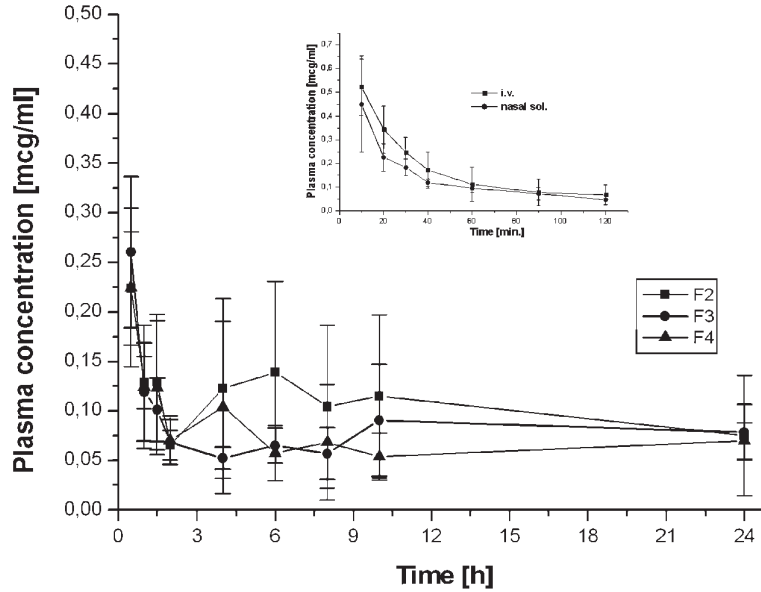
**Nano- ve Mikropartiküler:** Nano- ve mikropartiküler ilacın polimerik materyal içinde dağıtıldığı matris sistemlerdir. Partiküler sistemler ile uzatılmış ilaç salımı ve öngörülen plazma konsantrasyonları elde etmek mümkündür. Partiküler sistemler mukozadaki epitel hücrelerinin sıkı bağlantı noktalarına etki ederek onların

açılmasını sağlar ve mukoza yüzeyinde uzun süre kalarak ilaçların nazal penetrasyonunu dolayısıyla ilaçların absorpsiyonunu artırır. Bu sistemlerde çoğunlukla bozunabilen nişasta, dekstran, kitozan, mikrokristal selüloz, hidroksipropil selüloz, hidroksipropil metilselüloz, karbomer gibi mukoadeziv polimerler kullanılmaktadır (1).

Güçlü mukoadeziv özelliğe sahip olan kitozan polimeri kullanılarak siprofloksazin HCl'in mikroküreleri hazırlanmıştır (33). Hazırlanan mikroküre formülasyonu ile siprofloksazin HCl'in oral ve i.v. çözeltileri nazal yolla sıçanlara uygulanmıştır. Nazal çözelti ile nazal mikrokürelerin oral çözeltiliye göre bağlı biyoyararlanımları sırasıyla %183 ve %384 olarak hesaplanmıştır. Bu çalışma, kitozan mikroküreleri ile siprofloksazin HCl'in nazal yolla kullanımının oral yola bir alternatif olabileceğini göstermiştir. Güngör ve ark. (34)'nın yaptıkları bir çalışmada ise; antiemetik bir ilaç olan ondansetron HCl'in glutaraldehit ile çapraz bağlı kitozan mikrokürelerinin yaklaşık 3-5 µm boyutunda hazırlanabildiğini göstermişlerdir (Şekil 3). Farklı oranda glutaraldehit (%0.3, %0.6 ve %0.9) ile hazırlanan çapraz bağlı mikrokürelerin (sırası ile F2, F3, F4) sıçanlara nazal uygulanması sonucu, uzatılmış etkin madde plazma profili sağlandığı (Şekil 4) ve ondansetron HCl'in nazal çözeltisine göre anlamlı düzeyde ilacın biyoyararlanımını artırdığı saptanmıştır.



Şekil 3. Ondansetron yüklü kitozan mikrokürelerinin örnek SEM görüntüsü (34).



Şekil 4. Ondansetron yüklü kitozan mikrokürelerinin sıçanlara nazal uygulanmasını takiben zamana bağlı olarak etkin madde plazma düzeyi (küçük grafik: ondansetronun çözelti şeklinde sıçanlara nazal ve i.v. uygulanmasını takiben elde edilen plazma ilaç düzeyleri) (n= 4-5) (34).

Nazal uygulanmak üzere, gentamisin sülfat'ın hidroksipropil metilselüloz polimeri ile mikroküreleri hazırlanmış ve sodyum kolat penetrasyon artırıcı olarak formülasyonlara ilave edilmiştir. Hazırlanan mikrokürelerin mukoadesif özelliği ve *in vitro* salım çalışmalarına göre antibiyotik yüklü mikrokürelerin nazal uygulama için uygun olabileceği belirtilmiştir (35).

Nano- ve mikropartiküllerin hazırlanmasında kullanılan diğer polimerler arasında poli (L-laktik asit) ve poli(laktit-ko-glikolit) polimerleri; Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration-FDA) tarafından onaylanan, kontrollü ilaç salımı sağlayan, biyoyumlu polimerlerdir. Poli (L-laktik asit) polimeri kullanılarak heparinin <2 µm boyutunda mikroküreleri hazırlanmış ve sıçanlara nazal olarak uygulanmıştır (36). Heparin mikrokürelerinin nazal uygulanması ile nazal heparin çözeltisine karşı %143 bağlı biyoyararlanım elde edilmiştir. Bu çalışma ile sadece parenteral preparatları bulunan heparinin nazal yol ile de etkili olabileceği gösterilmiştir (36).

Bir diğer çalışmada; ondansetron HCl'in poli (d,l-laktit) ve iki farklı tipte poli (d,l-laktit-ko-glikolit) polimeri ile vücutta parçalanmış mikroküreleri hazırlanmıştır. Seçilen mikroküre formülasyonunun *in vivo* sıçanlara uygulanmasını takiben 96 saat süresince uzatılmış plazma profili sağlandığı gösterilmiştir (37).

#### Piyasada Mevcut Nazal Uygulanan İlaçlar

Nazal yolla kullanılan düşük moleküllü ilaçların konvansiyonel dozaj şekilleri (sprey, krem, pomat) eczane raflarında uzun yıllardır bulunmaktadır. Son yıllarda ise büyük moleküllü nazal yoldan kullanılan ilaçların sayısının da gün geçtikçe arttığı görülmektedir. FDA'dan onay almış, molekül ağırlıkları büyük molekül ağırlıklı (1000-3400 Dalton) ilaçlar aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 1).

**Tablo 1.** Eczanelerde nazal yolla kullanımı bulunan büyük molekül ağırlıklı ilaçlar (38).

Etkin madde	Molekül ağırlığı (Da)	Farmasötik şekil	Ticari ismi	Ruhsat sahibi	FDA'dan onay tarihi	Kullanışlı
Desmopressin Acetate*	1183	Çözelti, Sprey	Minirin®	Sanofi-Aventis	1978	Santral diabetes insipidus tedavisinde
Salmon Kalsitonin*	3432	Çözelti, Sprey	Miacalcin®	Novartis	1995	Osteoporöz tedavisinde
Buserelin*, **	1239	Çözelti, Sprey	Suprefact®	Sanofi-Aventis	-	Prostat kanseri tedavisinde, endometriozis
Nafarelin*	1321	Çözelti, Sprey	Synarel®	Pfizer	1990	Endometrioziste (lezyonları azaltmak ve ağrıyı kesmek için )
Oxytocin	1007	Çözelti, Sprey	Syntocinon®	Novartis	1995	Laktasyonunun uyarılmasında
Siyanokobalamin	1355	Jel	Nascobal®	Par Pharm Co.	1996	Vitamin B12 eksikliğinde
Siyanokobalamin	1355	Çözelti, Sprey	Nascobal®	Par Pharm Co.	2005	Vitamin B12 eksikliğinde

\*Türkiye'de mevcuttur. \*\* Kanada'da onay almıştır (1994)

## Sonuç

Nazal yol; absorpsiyon için yeterli alanı, diğer biyolojik membranlara göre daha ince yapıda olması, düşük enzimatik aktivitesi ve geniş damar ağı göstermesi gibi avantajları ile sistemik etkili ilaçların da uygulanış yolu olmuştur. Düşük molekül ağırlıklı ilaçların nazal uygulanması ile i.v. uygulamaya yakın absorpsiyon profili elde edilmektedir. Ancak, yüksek molekül ağırlığındaki ve hidrofilik özellikteki ilaçlar nazal mukozadan geçişte zorlanmaktadır. Nazal mukozadan geçişin artırılması için formülasyonlara penetrasyon artırıcıların ilavesi, ön ilaç uygulanması ve mukoadezif yeni ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesi güncel bir araştırma alanı olarak önem taşımaktadır. Bu yaklaşımlar ile günümüzde artık büyük moleküllü ilaçların da aralarında bulunduğu pek çok ilacın eczane raflarında yerini aldıkları görülmektedir.

## Kaynaklar

- Ozsoy Y. Particulate carriers for nasal administration. Kumar, M.N.V.R., *Handbook of Particulate Drug Delivery*; Vol. 2, Chapter 8, CA, USA: American Scientific Publisher, 2008:143-92.
- Graff CL, Pollack GM. Nasal drug administration: potential for targeted central nervous system delivery. *J Pharm Sci* 2005; 94:1187-95.
- Behl CR, Pimplaskar HK, Sileno AP, deMeireles J, Romeo VD. Effects of physicochemical properties and other factors on systemic nasal drug delivery. *Adv Drug Del Rev* 1998; 29: 89-116.
- Illum L. Nasal drug delivery-possibilities, problems and solutions. *J Control Rel* 2003; 87: 187-98.
- Ozer Y. Alternative applications for drug delivery: nasal and pulmonary routes. Mozafari MR. *Nanomaterials and Nanosystems for Biomedical Applications*. Dordrecht: Springer, 2007: 99-112.
- Wermeling DP, Miller JL, Rathbone MJ, Hadgraft J, Roberts MS. Modified Release Drug Delivery Technology, Chapter 61, New York: Marcel Dekker, Inc., 2002: 727-48.
- Arora P, Sharma S, Garg S. Permeability issues in nasal drug delivery. *Drug Discov Today* 2002; 7: 967-75.
- Ingemann M, Frokjaer S, Hovgaard L, Brøndsted H. Peptide and protein drug delivery systems for non-parenteral routes of administration. Frokjaer S, Hovgaard L. *Pharmaceutical Formulation Development of Peptides and Proteins*, Chapter 10 Philadelphia: Taylor&Francis, 2000:189-205.
- Balakrishna S, Yadav AV, Acavhat AM, Malayandi R. Bioavailability of intranasal drug delivery system. *Asian J Pharm* 2009; 201-15.
- Jadhav KR, Gambhire MN, Shaikh IM, Kadam VJ, Pisal SS. Nasal drug delivery system-factors affecting and applications. *Curr Drug Therapy* 2007; 2: 27-38.
- Yamamoto A, Morita T, Hashida M, Sezaki H. Effect of absorption promoters on the nasal absorption of drugs with various molecular weights. *Int J Pharm* 1993; 93: 91-9.
- Hussain A, Hamadi S, Kagoshima M, Iseki K, Dittert L. Does increasing the lipophilicity of peptides enhance their nasal absorption. *J Pharm Sci* 1991; 80: 1180-1.
- Washington N, Washington C, Wilson CG. Nasal drug delivery, Washington N, Washington C, Wilson CG. *Physiological pharmaceutical barriers to drug absorption*, 2<sup>nd</sup> Ed., London, Taylor&Francis, 1989:199-220.
- Ozsoy Y, Gungor S, Cevher E. Nasal delivery of high molecular weight drugs, *Molecules* 2009;14: 3754-79.



15. Newman SP, Steed KP, Hardy JG, Wilding IR, Hooper G, Sparrow RA. The distribution of intranasal insulin formulation in healthy volunteers: effect of different administration techniques. *J Pharm Pharmacol* 1994; 46: 657-60.
16. Ozsoy Y, Tuñçel T, Can A, Akev N, Birteksöz S, Gerçeker A. *In vivo* studies on nasal preparations of ciprofloxacin hydrochloride. *Pharmazie* 2000; 55: 607-9.
17. Taş Ç, Özkan CK, Savaşer A, Özkan Y, Taşdemir U, Altunay H. Nasal absorption of metoclopramide from different Carbopol 981 based formulations: *In vitro*, *ex vivo* and *in vivo* evaluation. *Eur J Pharm Biopharm* 2006; 64: 246-54.
18. Taş Ç, Özkan CK, Savaşer A, Özkan Y, Taşdemir U, Altunay H. Nasal administration of metoclopramide from different dosage forms: *in vitro*, *ex vivo*, and *in vivo*. *Drug Delivery* 2009;16: 167-75.
19. Yazan Y, Özer AY, Erol K. Pharmacodynamic comparison of a nasal formulation of verapamil and intravenous and oral dosage forms. *Drug Dev Ind Pharm* 1998; 22: 281-4.
20. Yetkin G, Celebi N, Özogul C, Demiryürek AT. Enhancement of nasal absorption of salmon calcitonin in rabbits using absorption enhancer. *STP Pharma Sci* 2001; 11:187-91.
21. Davis SS, Illum L. Absorption enhancers for nasal drug delivery. *Clin Pharmacokinet* 2003;42: 1107-28.
22. Türker S, Onur E, Özer Y. Nasal route and drug delivery systems. *Pharm World Sci* 2004;26:137-42.
23. European Pharmacopeia, 6th Edition, Council of Europe European (COE) - European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM) 2008:730-2.
24. Aikawa K, Matsumoto K, Uda H, Tanaka S, Shimamura H, Aramaki Y, Tsuchiya S. Prolonged release of drug from o/w emulsion and residence in rat nasal cavity. *Pharm Dev Technol* 1998; 3:461-9.
25. Ko KT, Ncedham TE, Zia H. Emulsion formulations of testosterone for nasal administration. *J Microencapsul* 1998; 15:197-205.
26. Mitra R, Pezron I, Chu WA, Mitra AK. Lipid emulsions as vehicles for enhanced nasal delivery of insulin. *Int J Pharm* 2000; 205:127-34.
27. Karasulu E, Yavaşoğlu A, Evrenşanal Z, Uyanıkgil Y, Karasulu HY. Permeation studies and histological examination of sheep nasal mucosa following administration of different nasal formulations with or without absorption enhancers. *Drug Delivery* 2008; 15:219-25.
28. Li L, Nandi I, Kim KH. Development of an ethyl laurate-based microemulsion for rapid-onset intranasal delivery of diazepam. *Int J Pharm* 2002; 237:77-85.
29. Song KH, Chung SJ, Shim CK. Preparation and evaluation of proliposomes containing salmon calcitonin. *J Control Rel* 2002; 84:27-37.
30. McInnes FJ, Thapa P, Baillie AJ, Welling PG, Watson DG, Gibson I, Nolan A, Stevens HN. *In vivo* evaluation of nicotine lyophilised nasal insert in sheep. *Int J Pharm* 2005; 304:72-82.
31. Bertram U, Bodmeier R. Parameters affecting the drug release from in situ gelling nasal inserts. *Eur J Pharm Biopharm* 2006; 63:310-9.
32. Yenil O, Ozkirimli S, Ozsoy Y. *In vitro* evaluation of nasal inserts of verapamil HCl. *Controlled Release Society Transactions* 2009; 36: Abst. 647.
33. Gürcan D, Okyar A, Özbek B, Baktır G, Gerçeker A, Özsoy Y. Nasal Administration of Ciprofloxacin HCl Loaded Chitosan Microspheres: *in vitro* and *in vivo* Evaluation. *Acta Pharmaceutica Scientia* 2010; 52: 5-18.
34. Gungor S, Okyar A, Ertürk-Toker S, Baktır G, Ozsoy Y. Ondansetron loaded chitosan microspheres for nasal antiemetic drug delivery: an alternative approach to oral and parenteral routes. *Drug Dev Ind Pharm* 2010; DOI: 10.3109/03639040903517906.
35. Haşçıçek C, Gönül N, Erk N. Mucoadhesive microspheres containing gentamicin sulphate for nasal administration: preparation and *in vitro* characterization. *Il Farmaco* 2003; 58:11-6.
36. Yıldız A, Okyar A, Baktır G, Araman A, Özsoy Y. "Nasal administration of heparin-loaded microspheres based on poly(lactic acid)" *Il Farmaco* 2005;60:919-24.
37. Gungor S, Okyar A, Erturk-Toker S, Baktır G, Ozsoy Y. Ondansetron-loaded biodegradable microspheres as a nasal sustained delivery system: *in vitro* and *in vivo* studies. *Pharm Dev Technol* 2009; DOI: 10.1080/10837450903148257.
38. Jadhav KR, Gambhire MN, Shaikh IM, Kadam VJ, Pisal SS. Nasal Drug Delivery System-Factors Affecting and Applications. *Current Drug Therapy* 2007; 2: 27-38.