

NAZAL YOLLA İLAÇLARIN VERİLMESİ

ADMINISTRATION OF DRUG VIA NASAL ROUTE

Yıldız ÖZSOY

İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı,
34116-Üniversite-İstanbul, TURKEY

ÖZET

Nazal yol; geniş yüzey alanı, ince membran özelliği, düşük enzim aktivitesi ve fazla damarlanma yapı göstermesi gibi avantajları ile sistemik etkili ilaçların da uygulanış yolu olmuştur. Düşük molekül ağırlıklı, lipofilik ilaçların nazal uygulanması sonucu i.v. uygulamaya yakın absorpsiyon profili elde edilmektedir. Ancak, yüksek molekül ağırlıklı ve hidrofilik ilaçlar nazal mukozadan geçişte zorlanmaktadır. Bunun için de pek çok stratejiler geliştirilmiştir. Bunlar arasında en fazla üzerinde çalışma yapılan biyoadeziv polimerli ilaç taşıyıcı sistemlerdir. Bu sistemler, ilacın mukozada kalış zamanını uzatarak ve epitel hücreleri arasındaki sıkı birleşme noktalarını (tight junction) aralayarak ilaçların absorpsiyonunu arttırmaktadır.

Bu derlemede, nazal yolun avantaj ve dezavantajları, nazal anatomi, mukozadan geçiş yolları, nazal yoldan ilaçların absorpsiyonunu etkileyen faktörler, nazal mukozadan geçişin artırılması, ilacın nazal boşlukta kalış süresini uzatan sistemler ile lokal ve sistemik tedavi için nazal yolla kullanılan veya üzerinde çalışılan ilaç grupları, nazal aşı uygulamaları ve nazal yol ile ilaçların beyine hedeflendirilmesinden kısaca bahsedilecektir.

Anahtar kelimeler: Nazal yol, nazal ilaç salımı

ABSTRACT

The nasal passage has become an administration route of systemic drugs as well, due to such advantages as its wide surface area, thin membrane property, low enzyme activity and highly vascularised structure. The nasal application of lipophilic drugs with low molecular weight yield absorption profiles close to i.v. administration. But high molecular weight and hydrophilic drugs have difficulty transferring through the nasal mucosa. Many strategies have been developed in order to improve this transport. Among them the most studied are bioadhesive polymer drug carrier systems. These systems increase absorption of drugs by prolonging the drug residence time in mucosa and by opening up tight junctions between the epithelial cells.

In this review, the advantages and limitations of the nasal passage, nasal anatomy, transport routes across nasal mucosa, improvement of drug permeation, systems prolonging the drug residence time in mucosa, and drugs/vaccines applied nasally and targeting to brain are briefly presented.

Keywords: Nasal route, nasal drug delivery

GİRİŞ

Lokal etki amacıyla kullanılan nazal, yol son yıllarda sistemik etki elde etmek için de kullanılmaktadır. Nazal ilaç uygulanması, parenteral enjeksiyona en uygun alternatif yol olarak önerilmektedir. Bunun da başlıca sebebi, nazal epitelin yüksek permeabilitesidir. Nazal yolun pek çok avantajına rağmen, ilaçlar için bazı sınırlamaları da söz konusudur. İlaçlar nazal mukozadan geçebilmek için bazı engelleri aşmak zorundadır. Çeşitli formülasyon stratejileri ile günümüzde pek çok nazal uygulanan ilaç eczane raflarında yerini almıştır. Son yıllardaki çalışmalar ise yüksek molekül ağırlığına sahip peptit - protein yapısındaki ve immunizasyon amaçlı ilaçların nazal yolla sistemik uygulanması üzerine yoğunlaşmıştır.

Nazal yolun avantaj ve dezavantajları

Diğer yollarla mukayese edildiğinde nazal yol pek çok avantaja sahiptir (1-3).

- Epitel hücrelerinde mevcut mikrovilliler ile oldukça geniş bir absorpsiyon alanının olması
- Poröz ve ince membran mevcudiyeti
- Yaygın damar ağı yapısı ve kan akışının hızlı olması
- Hızlı absorpsiyon ve çabuk etki sağlaması
- Gastrointestinal sistemde bozulan ilaçlar için alternatif yol olması
- Hepatik ilk geçiş etkisinin olmaması
- Hastanın kendisinin uygulayabileceği kolay bir yol olması
- Doz aşımı riskinin düşük olması

Bu avantajları ile nazal yol hem parenteral hem de oral yola alternatif olarak düşünülmektedir. Bu avantajlara rağmen nazal yola ait bazı dezavantajlar söz konusudur (1,3).

- Nazal boşluğa uygulama hacmi drenaj nedeniyle 25-200 µl olarak sınırlanmıştır.
- 1000 Da dan büyük olan ilaçların nazal mukozan geçişleri zordur.
- Patolojik şartlar ilaç absorpsiyonunu etkiler.
- Nazal mukozanın normal defans mekanizması ilaçların permeabilitelerini etkiler.
- Uygulanan ilaçlar nazal mukozayı irrite edebilir.
- Peptit ve proteinler için az da olsa enzimatik degradasyon mevcuttur.

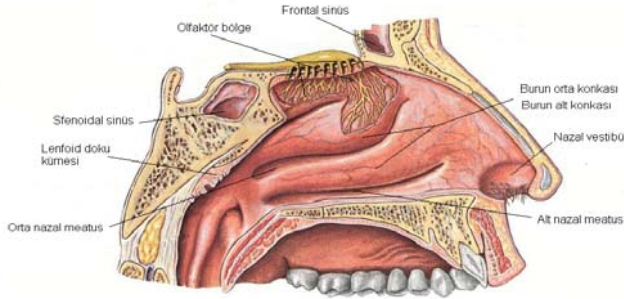
Nazal yolun diğer ilaç uygulama yolları ile absorpsiyon alanı ve proteolitik enzim seviyesi açısından mukayesesi Tablo 1. de verilmiştir (4). Düşük enzim aktivitesi ve geniş absorpsiyon yüzeyi ile nazal yol, ilaçların organizmaya verilmesi için alternatif bir yol olarak düşünülmektedir.

Tablo 1. Nazal yolun diğer ilaç uygulama yolları ile mukayesesi (4)

Uygulama yolu	Absorpsiyon alanı	Proteolitik enzim seviyesi
Oral	200 m ²	+++++++
Rektal	200-400 cm ²	+++
Bukal	100 cm ²	++
Nazal	150 cm ²	++
Transdermal	2 m ²	+
Pulmonar	75 m ²	+
Vajinal		++
Oküler	1 cm ²	

Nazal anatomi

Burun, ortasındaki septum ile iki simetrik nazal kaviteye bölünmüştür. Burun delikleri ile yüze açılır. Nazofarinkse açılan nazal pasajın derinliği 12-24 cm, yüzey alanı 120 cm² dir ve epitel yapısı farklı üç fonksiyonel bölgeye ayrılır (Şekil 1) (1).

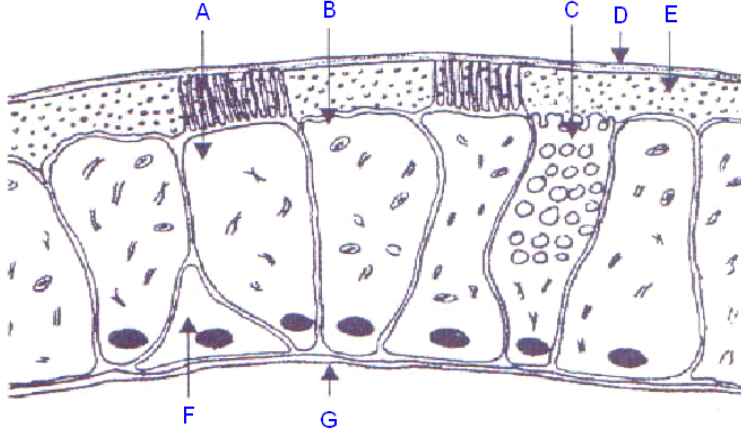


- Vestibüler bölge (filtrasyon bölgesi)
- Olfaktör bölge (koku alma bölgesi)
- Respiratör bölge (solunum bölgesi)

Şekil 1. Burun anatomisi (Atlas of Human Anatomy, 1997)

Yüzey alanı fazla olması sebebiyle ilaçların absorpsiyonu solunum bölgesinden gerçekleşmektedir. İlaçların bu bölgede tutulması, partikül büyüklüğü ve solunum olayının bir fonksiyonudur. Tutulma, partiküllerin dansitelerine, şekline, higroskopisitesine ve burun boşluğundaki patolojik duruma bağlıdır. Nefes alma ile 10 µm den daha büyük partiküller solunum bölgesinde depolanır, 5 µm den küçük olanlar inhale edilerek akciğerlere ulaşır ve 0.5 µm den küçük olanlar ise dışarı atılır (5).

Nazal mukoza mukus tabakası ile kaplanmıştır ve onu fiziksel ve enzimatik olarak korur. Bu tabaka 10 dk da bir yenilenmektedir. Her gün yaklaşık 1.5-2.0 litre mukus üretimi olur. Burada silialı ve siliasız hücrelerden başka goblet ve bazal hücreler de mevcuttur (1) (Şekil 2).



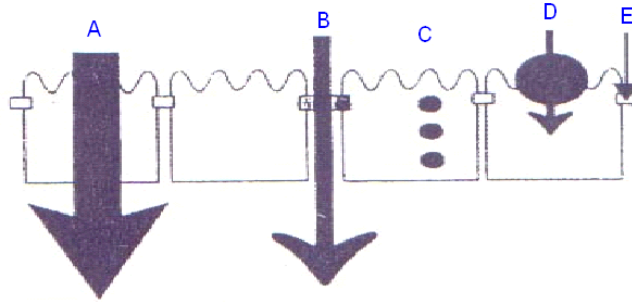
Şekil 2. A-silialı hücreler, B-siliasız hücreler, C-goblet hücreleri, D- jelli mukus tabakası, E-sol tabakası, F-bazal hücreler, G-alt membran

Nazal mukus sekresyonu ve mukosilyer klerens

Nazal doku sıvısının içeriği %95-97 oranında su, %2-3 oranında mukus ve elektrolitler (%1-2) den oluşmaktadır. Mukus ise glikoproteinler, enzimler, sekresyon proteinleri ve plazma proteinlerini içerir (3). Nazal mukus sekresyonunun pH sı yetişkinlerde 5.5-6.5 ve çocuklarda 5.0-6.7 aralığındadır. 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 adsorbe edilen/çözünen maddelerin gastrointestinal kanala atılması “mukosilyer klerens” olarak adlandırılır (1). Bu mekanizma, üstte uzanan mukus tabakası ile altta uzanan silianın birlikteki 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 (6).

Nazal mukozadan geçiş yolları

Sistemik etki göstermek isteyen ilaçlar önce nazal mukus tabakasından sonra da epitelden geçmek zorundadır. İlacın nazal mukozadan geçişi üç farklı mekanizma ile 5 ayrı yoldan gerçekleşir (Şekil 3) (4,7).



Şekil 3. A-transselüler geçiş, B-paraselüler geçiş, C-transsitoz, D-taşıyıcı ile geçiş, E-sıkkı birleşme yerlerinden geçiş

İlaçların nazal yoldan absorpsiyonunu etkileyen faktörler

İlaçların nazal absorpsiyonunu etkileyen faktörleri 3 farklı kategoride özetlemek mümkündür (1-4, 8).

a) Anatomik ve fizyolojik faktörler

- Anatomik özellik
- Biyokimyasal değişiklikler
- Fizyolojik faktörler
- Patolojik durumlar
- Çevresel faktörler

b) İlaça ait faktörler

- Molekül ağırlığı ve şekli
- Çözünürlük
- Lipofilik özellik
- pKa

c) Formülasyona ait faktörler

- pH
- Viskozite
- Konsantrasyon
- Uygulama hacmi
- Dozaj şekli

Nazal yolla uygulanan dozaj şekilleri

Avrupa Farmakopesinde kayıtlı nazal dozaj şekilleri aşağıda özetlenmiştir (Tablo 2) (9).

Tablo 2. Nazal uygulanan dozaj şekilleri

Damla	<ul style="list-style-type: none"> ○ Çözeltiler için uygun ○ Doz ayarında hata veya tutarsızlık ○ Doz aşımı ○ Drenaj
Sprey	<ul style="list-style-type: none"> ○ Ölçülü doz aleti mevcut ○ Lokal etki için uygun ○ Mukozal irritasyon potansiyeli düşük
Jel	<ul style="list-style-type: none"> ○ Ölçülü doz aleti mevcut ○ Drenaj yok ○ Lokal ve sistemik ilaç salımı
Merhem	<ul style="list-style-type: none"> ○ Lokal etki için en uygun şekil ○ Hasta uyuncu düşük ○ Doz ayarlama zorluğu
Tozlar	<ul style="list-style-type: none"> ○ Ölçülü doz aleti mevcut ○ İritasyon ve batma hissi ○ Yüksek maliyet
Yıkama çözeltisi	<ul style="list-style-type: none"> ○ Nazal boşluğun yıkanmasında kullanılırlar.
Çubuk (stik)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Lokal uygulanan yarı-katı preparatlardır.

Nazal mukozadan geçişin arttırılması

Nazal mukozanın 1000 Da dan büyük ilaçların geçişi için bir engel oluşturduğu bilinmektedir (10). Daha düşük molekül ağırlıklı ve hidrofilik ilaçlar ise neredeyse i.v. verilisle mukayese edilebilecek hızda çabuk olarak nazal mukozadan absorbe edilirler (11,12). Ancak ilaçların çözeltilerinin mukosilier klerens sebebiyle nazal mukozada kalış süreleri oldukça kısa olduğundan biyoyararlanımları oldukça düşük olmaktadır. Bu nedenle, ilaçların mukoadezif jel (13-14) ve toz (2,15) sistemleri hazırlanarak nazal biyoyararlanımlarının arttırılması ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Bu sistemlere ayrıca penetrasyon arttırıcı bazı maddelerin ilavesi ile de ilaçların biyoyararlanımları arttırılabilir.

Nazal yolla kullanılan penetrasyon arttırıcıları; şelat oluşturucular (EDTA, sitrik asit, salisilatlar), sentetik yüzey etkin maddeler (sodyum lauril sülfat, polioksietilen alkil eterler ve esterler), doğal yüzey etkin maddeler (safra tuzları), yağ aitleri (oleik asit, sodyum kaprilat, sodyum kaprat, sodyum laurat) olarak sınıflandırılabilir (16-18). Siklodekstrinlerin de nazal absorpsiyon arttırıcı olarak etkin olduğu kaydedilmiştir (19). Penetrasyon arttırıcı maddeler genellikle enzim aktivitesini inhibe ederek, mukus viskozitesi veya elastisitesini düşürerek,

mukosilyer klerensi azaltarak, sıkı birleşme noktalarını açarak ve ilacın çözünürlüğünü veya stabilitesini arttırarak etki gösterirler (4).

Nazal boşluktan peptit ve proteinlerin absorpsiyonunun arttırılmasına yönelik farklı stratejiler bulunmaktadır (20-23). Bunlar; metabolik stabilizeyi veya membran permeabilitesini arttırmak için peptidin yapısında modifikasyonlar yapmak, mukoza enzimlerinden korumak için ilacı enzim inhibitörleri ile birlikte vermek, çeşitli yapıdaki absorpsiyon arttırıcıları ilave etmek veya biyoadezif polimerli sistemleri kullanmaktır. Çalışmalarda bu stratejilerden en sık kullanılanı, nazal boşlukta ilaç absorpsiyonu için yeterli zamanı sağlayan mukoadezif polimerlerin kullanıldığı mikro- ve nanopartiküler sistemlerdir (24).

İlaçların nazal mukozadan sistemik absorpsiyonunun arttırılmasına yönelik yaklaşımlar aşağıdaki şekilde özetlenebilir (15).

a) İlacı nazal metabolizma etkisinden korumak

- Kimyasal modifikasyonlar yapmak
- Kovalan bağlar eklemek
- İlacı enkapsüle etmek
- Enzim inhibitörleri veya inaktivatörleri kullanmak

b) İlaç veya formülasyonda değişiklik yapmak

- Ön ilaçlar uygulamak
- Kimyasal modifikasyon yapmak
- Absorpsiyon arttırıcıları ilave etmek

c) İlacın nazal boşlukta kalış süresini uzatmak

- Biyoadezif tozlar ile
- Hidrojeller ile
- Mikro- ve nanopartiküller ile

İlacın nazal boşlukta kalış süresini uzatan sistemler

Bu sistemler; a) nazal boşlukta ilacın kalış zamanını artırarak, b) nazal mukoza ile ilaç arasında sıkı temas oluşturarak, c) yüksek lokalize ilaç konsantrasyonu sağlayarak ve d) epitel hücreleri arasındaki sıkı birleşme noktalarını aralayarak nazal mukozadan ilaçların geçişini kolaylaştırır (25).

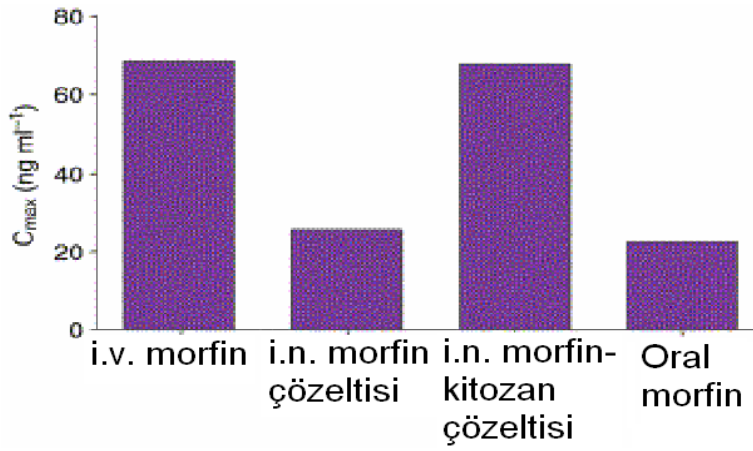
Bu sistemler; nazal mukozaya yapışmalı mukusu absorplamalı, viskoz bir tabaka oluşturmalı, yavaş arınma göstermeli, etkin maddenin stabilitesini olumsuz yönde etkilememeli ve etkin maddenin yavaş salımını sağlamalıdır.

➤ *Biyoadezif tozlar*

Toz sistemleri uygulandıkları bölgeden suyu absorplayarak şişer ve mukus üzerine yapışır ve böylece mukosilyer klerens yavaşlamakta ve dolayısıyla ilaçların biyoyararlanımı artmaktadır. İlk patentli sistemler arasında beklametazon dipropionat içeren Rhinocoart® yer almaktadır.

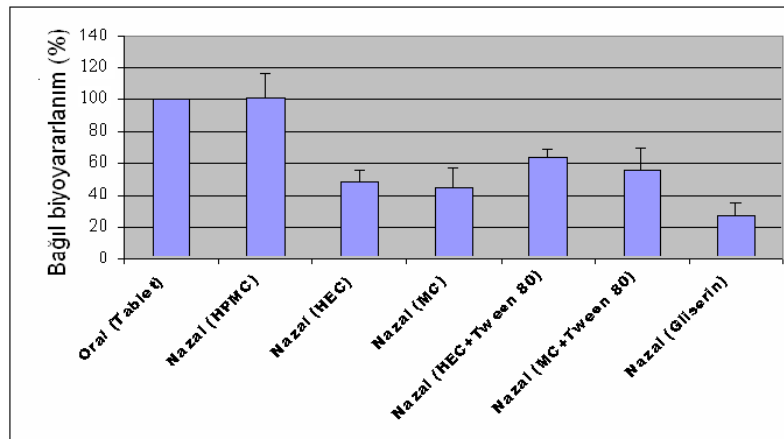
➤ *Hidrojeller*

Bu sistemlere bir örnek olarak morfinin kitozan polimeri ile hazırlanan formülasyonunun nazal yoldan uygulanması sonucu elde edilen maksimumu ilaç seviyesinin i.v. enjeksiyona eşit olduğu saptanmıştır (Şekil 4) (23).



Şekil 4. Nazal uygulanan morfin formülasyonlarının mukayesesi

Nazal uygulanan siprofloksazin HCl formülasyonlarının bağıl biyoyararlanımlarının mukayesesinin yapıldığı çalışmamızda; HPMC ile hazırlanmış jel formülasyonunun biyoyararlanımlarının oral tablete eşdeğer olduğu saptanmıştır (Şekil 5) (26).



Şekil 5. Nazal uygulanan siprofloksazin HCl formülasyonlarının mukayesesi

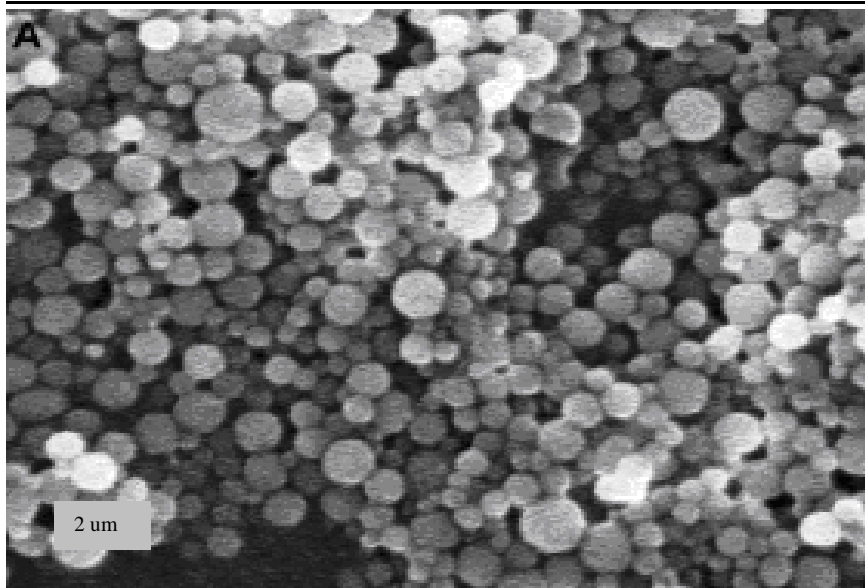
➤ **Mikro- ve nanopartiküler sistemler**

Mikro- ve nanoküreler, ilacın polimerik materyal içinde diperse edildiği matriks sistemlerdir. Partiküler sistemler ile uzatılmış ilaç salımı ve arzu edilen kan konsantrasyon profillerini elde etmek mümkündür. Partiküler sistemler mukozadaki epitel hücrelerinin sıkı bağlantı noktalarına etki ederek onların açılmasını sağlar.

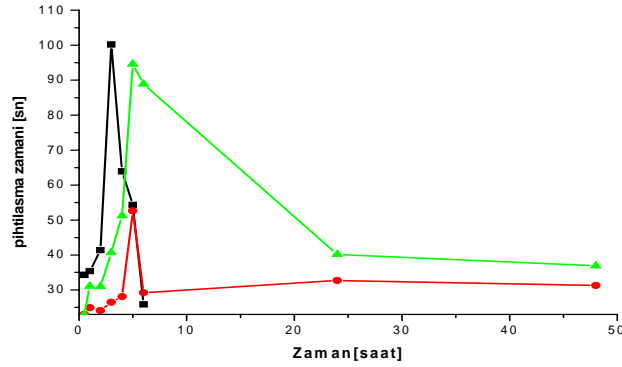
Bir çalışmada; gentamisin'in biyoadeziv polimer ile mikroküreleri hazırlanmış ve sodyum kolat penetrasyon artırıcı olarak kullanılmıştır (27). HPMC'nin gentamisin'in nazal boşlukta kalış süresini uzattığı ve sodyum kolatın da gentamisin'in nazal emilimini 3.2 kat arttırdığı saptanmıştır

Bir başka çalışmada; polilaktik asit polimeri kullanılarak çözücü uçurma metodu ile heparinin mikroküreleri hazırlanmış ve hazırlanan mikrokürelerin $< 2 \mu\text{m}$ boyutunda ve düzgün yüzeyli olduğu görülmüştür (Şekil 6) (28). Mikroküre formülasyonları ve mukayese olarak da heparin çözeltisi sıçanlara nazal olarak uygulanmış ve alınan kan örneklerinde antikoagülan aktivite tayin edilmiştir. Formülasyonların in vivo performanslarının karşılaştırıldığı pıhtılaşma süresi- zaman grafiği Şekil 7'de verilmiştir.

Sonuç olarak; çift emülsiyon tekniği ile hazırlanan heparin mikrokürelerinin nazal uygulanması ile %143 relatif biyoyararlanım sağlanmıştır. Çalışma; sadece parenteral uygulaması mevcut olan heparin'in, PLA mikroküreleri ile nazal yoldan uygulanabilir ve etkin olmasını göstermesi açısından önem taşımaktadır.

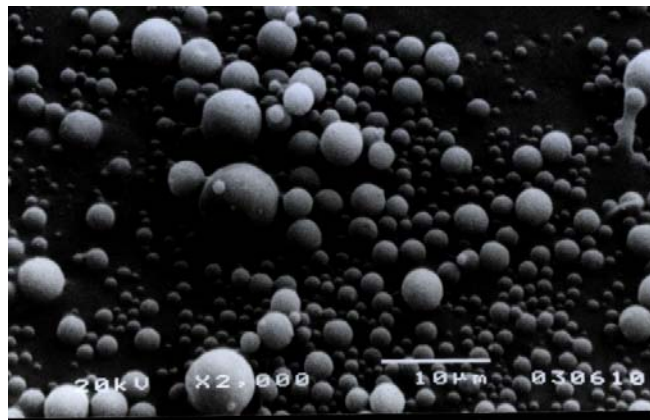


Şekil 6. Heparinin polilaktik asit mikroküreleri

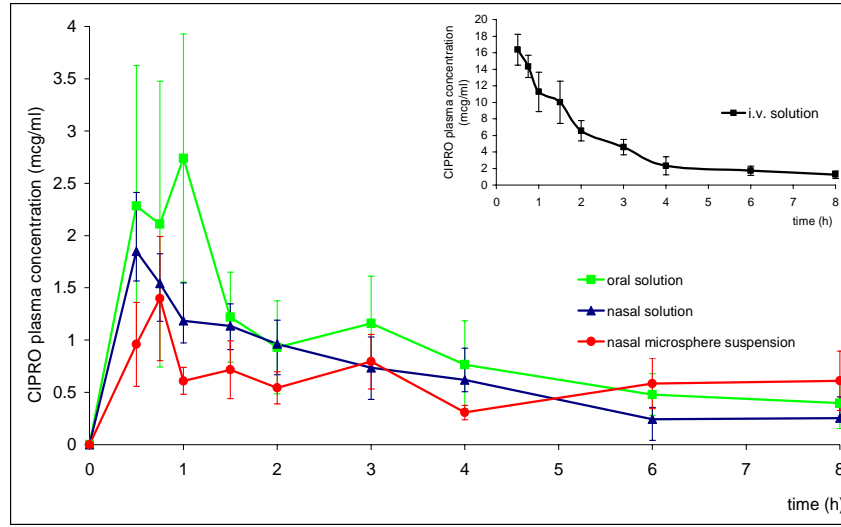


Şekil 7. Sıçanlara nazal verilikten sonra heparin yüklü mikrokürelerin ve heparin çözeltisinin pıhtılaşma zamanı profilleri; Heparin çözeltisi (10 mg/kg) (■); Tekli emülsiyon metodu ile hazırlanmış mikroküre formülasyonu (31.25 mg/kg) (●); Çiftli emülsiyon metodu ile hazırlanmış mikroküre formülasyonu (42.50 mg/kg) (▲). (Pıhtılaşma zamanı aPTT metodu ile ölçülmüştür).

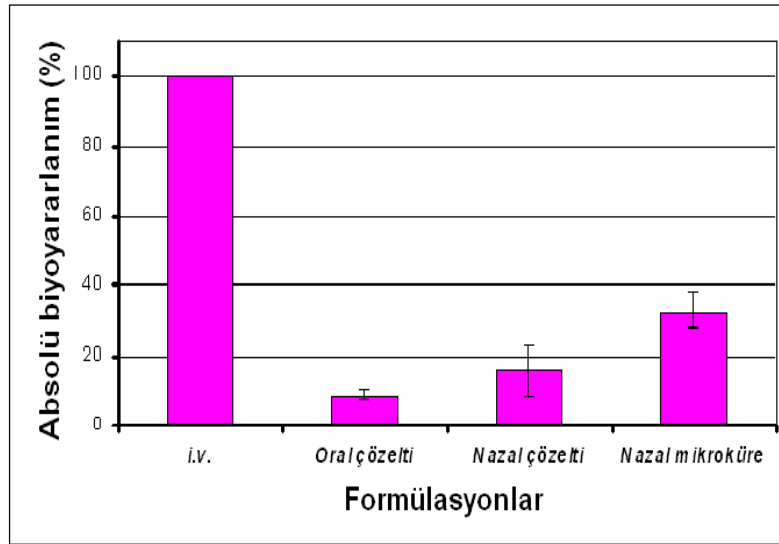
Kitozanın mikrokürelerinin nazal uygulandığı çalışmamızda; siprofloksazin HCl'in kitozan mikroküreleri püskürterek kurutma metodu ile hazırlanmış ve 3.34-6.72 µm boyutunda mikroküreler elde edilmiştir (29). Glutaraldehit ile çapraz bağlanmış ilaç yüklü mikrokürelerin düzgün yüzeyli olduğu görülmüştür (Şekil 8). In vitro salım profili ve kinetik değerlendirme ile seçilen mikroküre formülasyonu ile siprofloksazin HCl'in çözeltisi nazal yolla sıçanlara uygulanmıştır. Ayrıca siprofloksazin HCl'in oral ve i.v. çözeltisi de mukayese amacı ile kullanılmıştır. In vivo çalışmalara ait plazma-zaman profilleri Şekil 9'da verilmiştir. Nazal çözelti ile nazal mikrokürelerin oral çözeltiliye göre relatif biyoyararlanımları sırasıyla %183 ve %384 bulunmuştur. Nazal mikroküre, nazal çözelti ve oral çözeltilerin absölu biyoyararlanımları ise sırasıyla %32.94, 15.65 ve 8.57 olarak hesaplanmıştır (Şekil 10). Sonuç olarak bu çalışma ile; kitozan mikroküreleri ile siprofloksazin HCl'in nazal yolla kullanımının oral yola bir alternatif olabileceği gösterilmiştir.



Şekil 8. Çapraz bağlı ilaç yüklü mikrokürelerin SEM fotoğrafı



Şekil 9. Siprofloksazin HCl'in nazal mikroküre ve diğer formülasyonlarının plasma konsantrasyonları ($n=5$)



Şekil 10. Siprofloksazin HCl formülasyonlarının absolü biyoyararlanımlarına ait histogram

Lokal ve sistemik tedavi için nazal yolla kullanılan veya üzerinde çalışılan ilaç grupları

- Antialerjikler (Beklametazon dipropionat monohidrat, Budesonid)
- Antiastmatik (Triamsinolon asetonit, Kromolin sodyum)
- Antibiyotikler (Penisilin, Gentamisin)
- Antihipertansifler (Hidralazin, Nifedipin, Propranolol)
- Antihistaminikler-dekonjestanlar (Profenilpridamin, Azelastin HCl, Oksimetazolin HCl, Efedrin HCl, Oksimetazolin, Fenilefrin HCl, Ksilometazolin HCl)

- Antimigren ilaçları (Ergotamin tartarat, Sumatriptan, Zolmitriptan, Butorfenol)
- Antineoplastikler (Buserelin asetat)
- Barbitüratlar (Barbital, Fenobarbital, Pentobarbital, Sekobarbital)
- Narkotikler ve antagonistler (Buprenorfin, Naloksan)
- Santral sinir sistemi stimulanları (Kokain)
- Sempatomimetik (Nafazolin nitrat/HCl, Fenilefrin HCl)
- Hormonlar (Kortikosteroidler, Estradiol, Progesteron, Testosteron)
- Diğerleri (Sodyum kromoglikat, İnsülin, Kalsitonin, Dopamin, Epinefrin, Levadopa)

Son yıllarda piyasaya çıkmış olan birkaç yeni nazal preparat aşağıda verilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Nazal yolla kullanılan yeni preparatlar

İlaç	Etkin madde	Farmasötik şekil	Onay tarihi	Kullanılışı
Miacalcin	Kalsitonin-salmon	Nazal Sprey	1995	Osteoporöz tedavisinde
Calsitonin Hubber	Kalsitonin-salmon	Nazal Sprey	1996	Osteoporöz tedavisinde
Nascobal Gel	Siyanokobalamin (Vit B ₁₂)	Nazal Jel	1996	Vitamin B ₁₂ eksikliğinde
Nicotrol NS	Nikotin	Nazal Sprey	1996	Sigarayı bırakmada
Imitrex	Sumatriptan	Nazal Sprey	1997	Migrende
Migranal	Dihidroergotamin Mesilat	Nazal Sprey	1997	Migrende
Flonase Nasal Spray	Fluticasone propionate	Nazal Sprey	1997	Alerjik rinitte
Triamcinolone acetonide spray	Triamcinolone acetonide	Nazal Sprey	2000	Alerjik rinitte
Calsynar	Kalsitonin-salmon	Nazal Sprey	2001	Osteoporöz tedavisinde
Aerodiol Estradiol	Östradiol	Nazal Sprey	2001	Osteoporöz tedavisinde
Minirin	Desmopressin	Nazal Sprey	2002	Diüretik
Zomig	Zolmitriptan	Nazal Sprey	2003	Migrende
Nascobal Nasal Spray	Siyanokobalamin (Vit B ₁₂)	Nazal Sprey	2003	Vitamin B ₁₂ eksikliğinde
Omnaris Nasal Spray	ciclesonide	Nazal Sprey	2006	Alerjik rinitte
Veramyst Nasal Spray	Fluticasone furoate	Nazal Sprey	2007	Alerjik rinitte

Onay almayı bekleyen etkin maddeler

Nazal yolla uygulanmak üzere üzerinde çalışmaların başlatıldığı pek çok etkin madde mevcuttur (Tablo 4). Bunlar arasında aşılar, büyüme hormonu, insülin gibi büyük moleküllü ilaçlar

da yer almakta ve bu ilaçların nazal yolla kullanımına ait çalışmaların sayısı da gün geçtikçe artmaktadır.

Tablo 4. Nazal uygulanmak üzere onay almayı bekleyen ilaçlar

- | | |
|----------------------------------|--------------------------|
| ○ ACTH | ○ Leuprolide asetat |
| ○ Aşılar
(influenza, kızamık) | ○ Meklizin HCl |
| ○ Atropin sülfat | ○ Metoklopramid HCl |
| ○ Buprenorin HCl | ○ Midazolam |
| ○ Büyüme hormonu | ○ Mupirosin |
| ○ Defroksamin mesilat | ○ Neostigmin bromid |
| ○ Difenhidramin HCl | ○ Nifedipin |
| ○ Doksilamin süksinat | ○ Nitrogliserin |
| ○ Fenoterol | ○ Noretisteron |
| ○ Gentamisin | ○ Profenpiridamin maleat |
| ○ Glukagon | ○ Progesteron |
| ○ İnsülin | ○ Propranolol HCl |
| ○ İnterferon | ○ Prostaglandin |
| ○ İpratropiyum bromid | ○ Ranitidin HCl |
| ○ Klonazepam | ○ Skopolamin HBr |
| ○ Klorfeniramin maleat | ○ Sufentanil sitrat |
| ○ Klorpropranpiridamin maleat | ○ Tiksoortal pivalat |
| ○ Kokain HCl | ○ Vazopressin |

Nazal aşı uygulamaları

Nazal yol, ayrıca aşı salım sistemleri için de ilgi çekicidir. Mukozal aşılama geleneksel aşılama göre birçok avantaja sahiptir.

Mukozal aşılama:

- Uygulama kolaylığı
- Daha ucuz geniş kitlelerin aşılabilmesi
- Enfeksiyon riski taşımaması

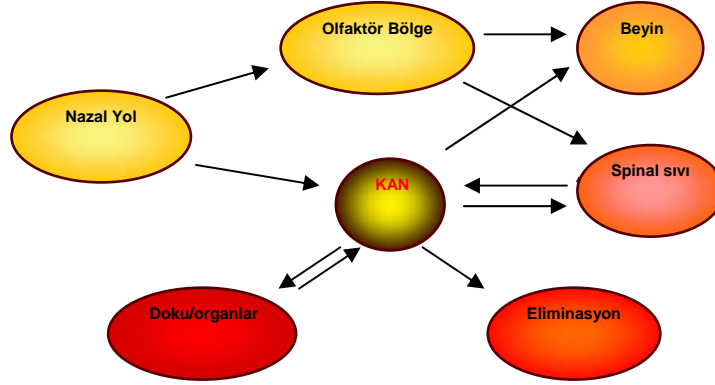
Hem mukozal hem de hümmoral bağışıklık sağlaması

Sprey şeklinde tek kullanımlık influenza aşısı FluMist® FDA dan 2003 yılında onay alan ilk nazal aşıdır.

Nazal yol ile ilaçların beyine hedeflendirilmesi

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 (25, 30). Şekil 11’de nazal yol ile beyine ilaçların hedeflendirilmesi şematil olarak gösterilmiştir.



Şekil 11. Nazal yol ile beyine ilaçların hedeflendirilmesi

Üzerinde çalışılan ilaçlar arasında; Zidovudine, Dopamine, Cephalexin, Methotrexate bulunmaktadır. Bu ilaçların beyine hedeflendirilmesinde mikroemülsiyonların ve lipit kaplı (Biovector™) nanopartiküllerin kullanıldığı çalışmalar mevcuttur (31).

SONUÇ

Nazal yol;

- Akut ağrı, panik atak, uyku düzensizlikleri, erektil bozukluklar, kusma, kalp rahatsızlıkları ve parkinson hastalığının *anî tedavisinde*
- Diyabet, büyüme hormonu eksikliği, osteoporöz gibi hastalıkların *uzun süreli tedavilerinde* etkin ve güvenilir tedavi sunmaktadır.

Gelecekte, partiküler sistemler ile pek çok ilaç ve antijenin nazal uygulanan preparatlarının da eczane raflarında yerlerini alacağı beklenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ugwoke, M.I., Verbeke, N., Kinget, R. “The biopharmaceutical aspects of nasal mucoadhesive drug delivery” *J. Pharm. Pharmacol.* **53**, 3, (2001).
2. Behl, C.R., Pimplaskar, H.K., Sileno, A.P., deMeireles, J., Romeo, V.D. “Effects of physicochemical properties and other factors on systemic nasal drug delivery” *Adv. Drug Del. Rev.* **29**, 89 (1998)

3. **Arora, P., Sharma, S., Garg, S.** "Permeability issues in nasal drug delivery" *Drug Discov. Today* **7**, 967 -75, (2002).
4. **Ingemann, M., Frokjaer, S., Hovgaard, L., Brøndsted, H.** "Peptide and protein drug delivery systems for non-parenteral routes of administration" in *Pharmaceutical Formulation Development of Peptides and Proteins*, Frokjaer, S., Hovgaard, L. (Eds.) Taylor & Francis, Philadelphia, Chapter 10, p.189, (2000).
5. **Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Gennaro, A.R. (Ed.), Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, Chapter 95, p.1676 (1995).**
6. **Jones, N.** "The nose and paranasal sinuses physiology and anatomy" *Adv. Drug Del. Rev.* **51** (1), 5-19, (2001).
7. **Wermeling, D.P. and Miller, J.L.** "Intranasal drug delivery" in *Modified Release Drug Delivery Technology*, Rathbone, M.J., Hadgraft, J., Roberts, M.S. (Eds.), Marcel Dekker, Inc., New York, Chapter 61, p.727, (2002).
8. **Washington, N., Washington, C., Wilson, C. G.** "Nasal drug delivery""in *Physiological Pharmaceutics Barriers to Drug Absorption*, Second Edition, Taylor&Francis New York, Chapter 9, p.199 (2001).
9. **European Pharmacopoeia 2005, Council of Europe, Strasbourg, Cedex 1, France (2005)**
10. **McMartin, C., Hutchinson, L.E., Hyde, R., Peters, G.E.** "Analysis of structural requirements for the absorption of drugs and macromolecules from the nasal cavity" *J. Pharm. Sci.* **76**, 535 -40 (1987).
11. **Illum, L.** "Nasal drug delivery-possibilities, problems and solutions" *Journal of Controlled Release*, **87**(1), 187-198, (2003).
12. **Hussain, A.A.** "Intranasal drug delivery" *Advanced Drug Delivery Reviews*, **29**(1), 39-49, (1998).
13. **Özsoy, Y., Tunçel, T., Can, A., Akev N., Birteksöz S., Gerçeker, A.** "In vivo studies on nasal preparations of ciprofloxacin hydrochloride" *Pharmazie*, **55**(8), 607-9, (2000).
14. **Morimoto, K., Morisaka, K., Kamada, A.** "Enhancement of nasal absorption of insulin and calcitonin using polyacrylic acid gel" *J. Pharm. Pharmacol.* **37**, 134 -136, (1985).
15. **Kublik, H. and Vidgren, M.T.** "Nasal delivery systems and their effect on deposition and absorption" *Advanced Drug Delivery Reviews*, **29** (1), 157-177, (1998).
16. **Davis, S.S. and Illum, L.** "Absorption Enhancers for Nasal Drug Delivery" *Clinical Pharmacokinetics*, **42** (13), 1107-1128, (2003).

17. **Behl, C.R., Pimplaskar, H.K., Sileno, A.P., Xia, W.J., Gries, W.J., deMeireles, J.C., Romeo, V.D.** “Optimization of systemic nasal drug delivery with pharmaceutical excipients” *Advanced Drug Delivery Reviews*, **29(1)**, 117-133, (1998).
18. **Türker, S., Onur, E., Özer, Y.** “Nasal route and drug delivery systems” *Pharmacy World and Science*, **26(3)**, 137-142, (2004).
19. **Merkus, F.W.H.M., Verhoef, J.C., Marttin, E., Romeijn, S.G., van der Kuy P.H.M., Hermens W.A.J.J., Schipper, N.G.M.** “Cyclodextrins in nasal drug delivery” *Advanced Drug Delivery Reviews* **36 (1)**, 41-57, (1999).
20. **Watanabe, Y., Mizufune, Y., Utoguchi, N., Endo, K., Matsumoto, M.** “Studies of drug delivery systems for a therapeutic agent used in osteoporosis II. Enhanced absorption of calcitonin from nasal mucosa in rabbits” *Biol. Pharm. Bull.* **21(11)**, 1191-4, (1998).
21. **Morimoto, K., Katsumata, H., Yabuta, T., Iwanaga, K., Kakemi, M., Tabata, Y., Ikada, Y.** “Evaluation of gelatin microspheres for nasal and intramuscular administrations of salmon calcitonin” *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **13(2)**, 179-185, (2001).
22. **Illum, L., Fisher, A.N., Jabbal-Gill, I., Davis, S.S.** “Bioadhesive starch microspheres and absorption enhancing agents act synergistically to enhance the nasal absorption of polypeptides” *International Journal of Pharmaceutics*, **222 (1)**, 109-119, (2001).
23. **Illum, L.** “Nasal drug delivery: new developments and strategies” *Drug Discovery Today*, **7 (23)**, 1184-1189, (2002).
24. **Pereswetoff-Morath, L.** “Microspheres as nasal drug delivery systems” *Advanced Drug Delivery Reviews*, **29(1)**, 185-194, (1998).
25. **Abd El-Hameed, M.D. and Kellaway I.W.** “Preparation and in vitro characterisation of mucoadhesive polymeric microspheres as intra-nasal delivery systems” *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **44(1)**, 53-60, (1997).
26. **Özsoy, T., Tunçel, A., Can, N., Akev, S., Birteksöz, A., Gerçeker.** “In vivo studies on nasal preparations of ciprofloxacin hydrochloride” *Pharmazie*, **55(8)**, 607-9, (2000).
27. **Hacıcek C., Gönül, N., Erk, N.** “Mucoadhesive microspheres containing gentamicin sulfate for nasal administration: preparation and in vitro characterization” *Farmaco*, **58(1)**, 11-6, (2003).
28. **Yıldız, A., Okyar, A., Baktır, G., Araman, A., Özsoy, Y.** “Nasal administration of heparin-loaded microspheres based on poly(lactic acid)” *Il Farmaco*, **60(11-12)**, 919-24, (2005).
29. **D. Gürcan,** Yüksek Lisans Tezi (Danışman. Y. Özsoy), İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2002

30. **Graff, C.L. and Pollack, G.M.** “Nasal drug administration: potential for targeted central nervous system delivery” *J. Pharm. Sci.* **94**, 1187 (2005).

Betbeder, D., Spérandio, S., Latapie, J-P., de Nadaí, J., Etienne, A., Zajac, J-M., Francés, B.
“Biovector™ Nanoparticles Improve Antinociceptive Efficacy of Nasal Morphine”
Pharmaceutical Research, **17(6)**, 743-748, (2000).

Received: 23.08.2007

Accepted: 14.11.2007

