



İLAÇLARIN NAZAL YOLDAN VERİİŞİ

Prof.Dr. Yıldız ÖZSOY
İ.Ü. Eczacılık Faköltesi

İlaçların nazal yoldan verililişi

- ❏ **Nazal yolun avantajları ve dezavantajları**
- ❏ **Absorpsiyon mekanizmaları ve etkileyen faktörler**
- ❏ **Absorpsiyonun arttırılması**
- ❏ **Uzatılmış salım sağlayan sistemler**
- ❏ **Nazal yoldan uygulanan ilaçlar**
- ❏ **Aşıların nazal uygulaması**
- ❏ **Beyine hedeflendirme**

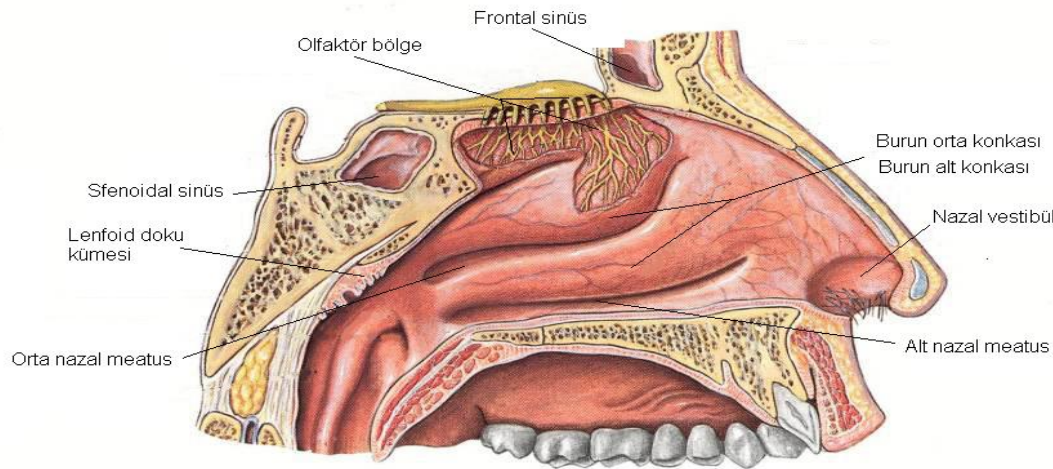
Nazal yolun avantajları

- Geniş bir absorpsiyon alanı
- Zengin damar ağı
- İlk geçiş etkisinin olmaması
- Hızlı absorpsiyon, yüksek biyoyararlanım
- Düşük enzimatik aktivite
- Mukozanın yüksek geçirgenliği
- Düşük dozda etkinlik
- Doz aşımı riski az
- Hızlı tedavi edici etki
- Oral yolla verilemeyen ilaçlar için alternatif bir yol
- Yüksek hasta uyuncu

Nazal yolun dezavantajları

- ❏ **Uygulama hacmi**
- ❏ **Molekül ağırlığı**
- ❏ **Patolojik durumlar**
- ❏ **Mukosiliyer arınma**
- ❏ **Enzimatik engeller**
- ❏ **İritasyon**

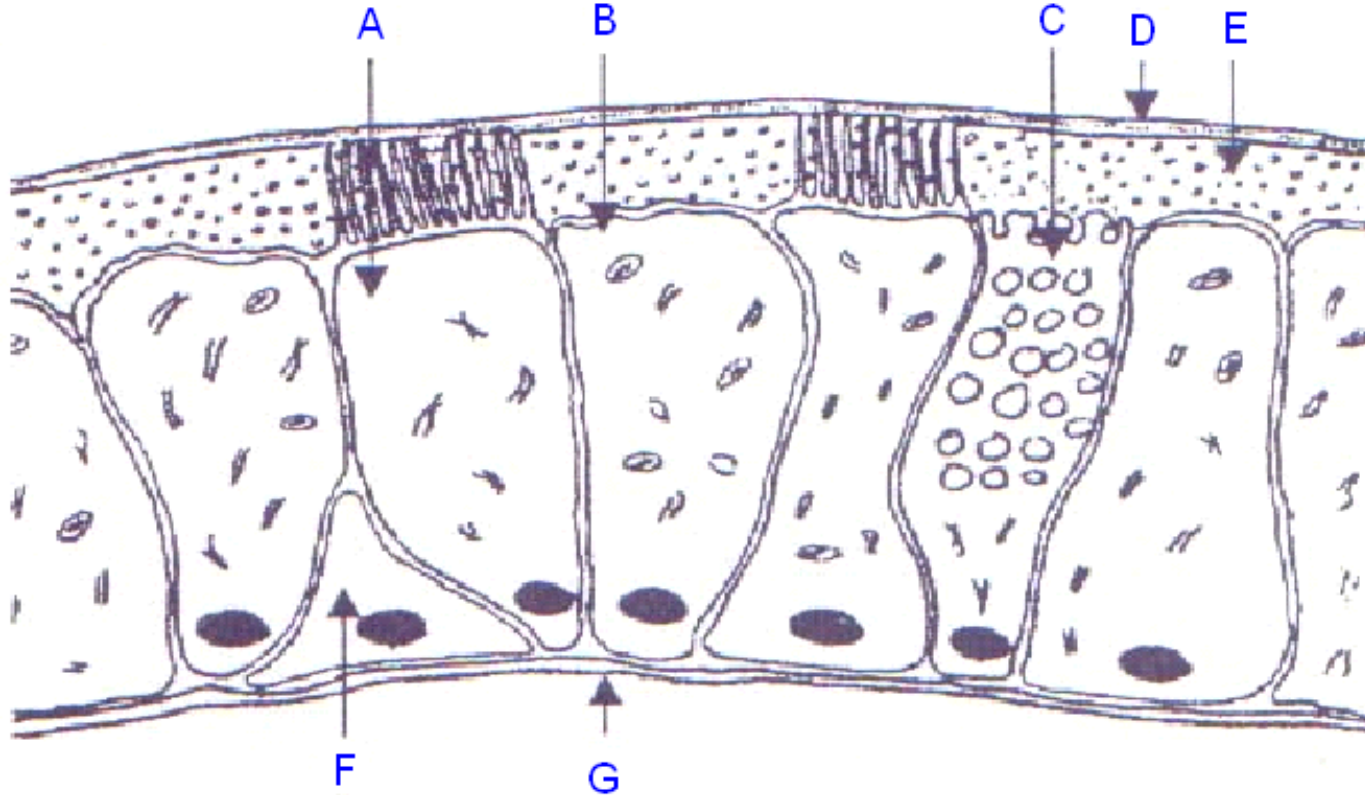
Burun fizyolojisi ve anatomisi



[Atlas of Human Anatomy, 1997]

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

Nazal epitelde bulunan hücre tipleri



A-sillialı hücreler, **B**-sillasız hücreler, **C**-goblet hücreleri, **D**-jelli mukus tabakası, **E**-sol tabakası, **F**-bazal hücreler, **G**-alt membran [Ugwoke ve ark., JPP 53. 3 (2001)].

Nazal doku sıvısının içeriği

- **Su (%95-97)**
- **Mukus (%2-3)**
(glikoproteinler, enzimler, sekresyon proteinleri ve plazma proteinleri)
- **Elektrolitler (%1-2)**

Nazal mukozada bulunan enzimler:

- Aldehit dehidrojenaz
- Glutation transferaz
- Epoksit hidrolaz
- Sitokrom p 450 ye bağlı monooksidaz
- Karboksilesteraz
- Aminopeptidaz
- Monooksijenaz

İlaç uygulama yollarının mukayesesi

Uygulama yolu	Absorpsiyon alanı*	Proteolitik enzim seviyesi**
Oral	200 m ²	+++++++
Rektal	200-400 cm ²	+++
Bukal	100 cm ²	++
Nazal	150 cm²	++
Transdermal	2 m ²	+
Pulmonar	75 m ²	+
Vajinal		++
Oküler	1 cm ²	

*Lee 1991, Cumming 1980, Wearley 1991, **Zhou 1994.

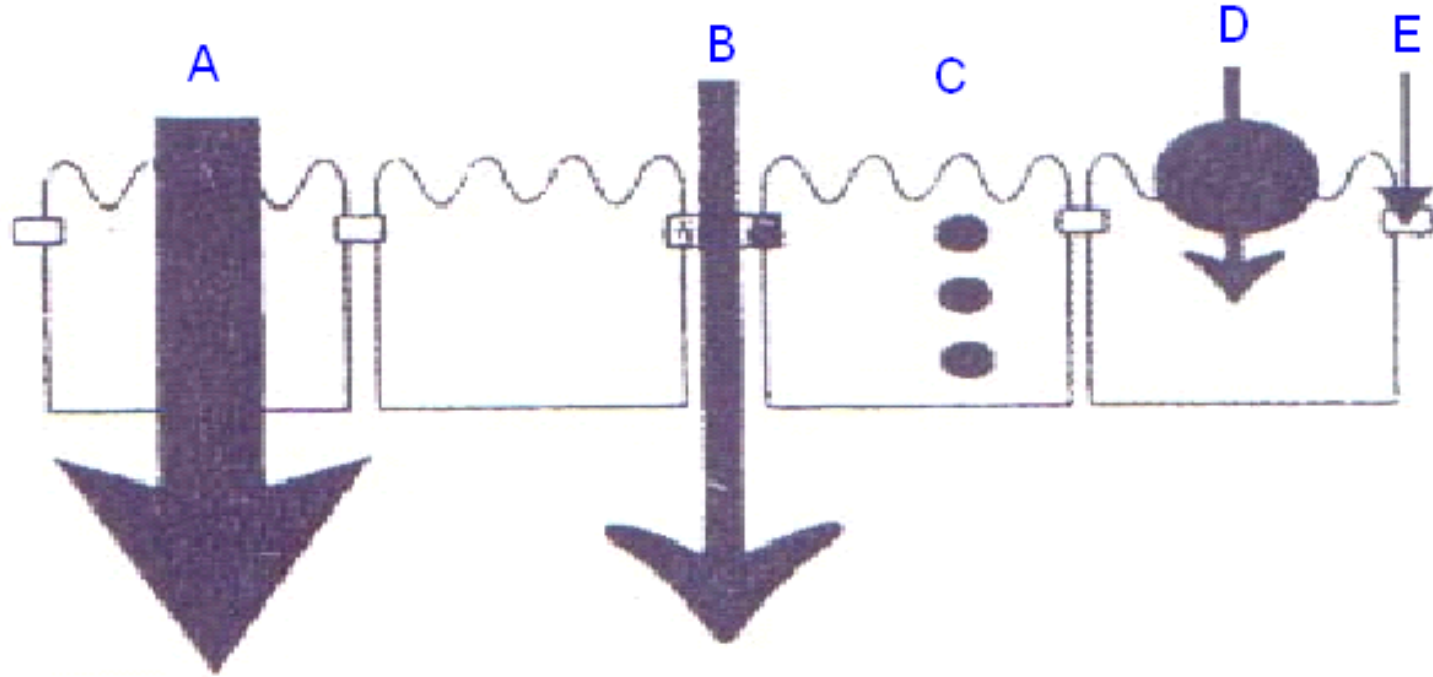


İlaç uygulama yollarının mukayesesi

Nazal	88.4 (10.1)
Rektal	58.8 (6.7)
Vajinal	46.6 (5.4)
Oral	9.5 (6.2)

Progesteronun mukozal membranlardan sistemik biyoyararlanımı [Corbo et al. 1989]

İlaçların nazal mukozadan absorpsiyon mekanizmaları



A-pasif transselüler geiş, B-paraselüler geiş, C-transsitoz, D-taşıyıcı ile geiş, E-sıkı birleşme yerlerinden geiş [Ugwoke ve ark., JPP 53. 3 (2001)].

Ciliated cell

Mucous layer

Non-ciliated cell

Goblet cell

Paracellular drug delivery

Apical side

Tight junction protein complex

Basal cell

Tight junctions

Capillaries

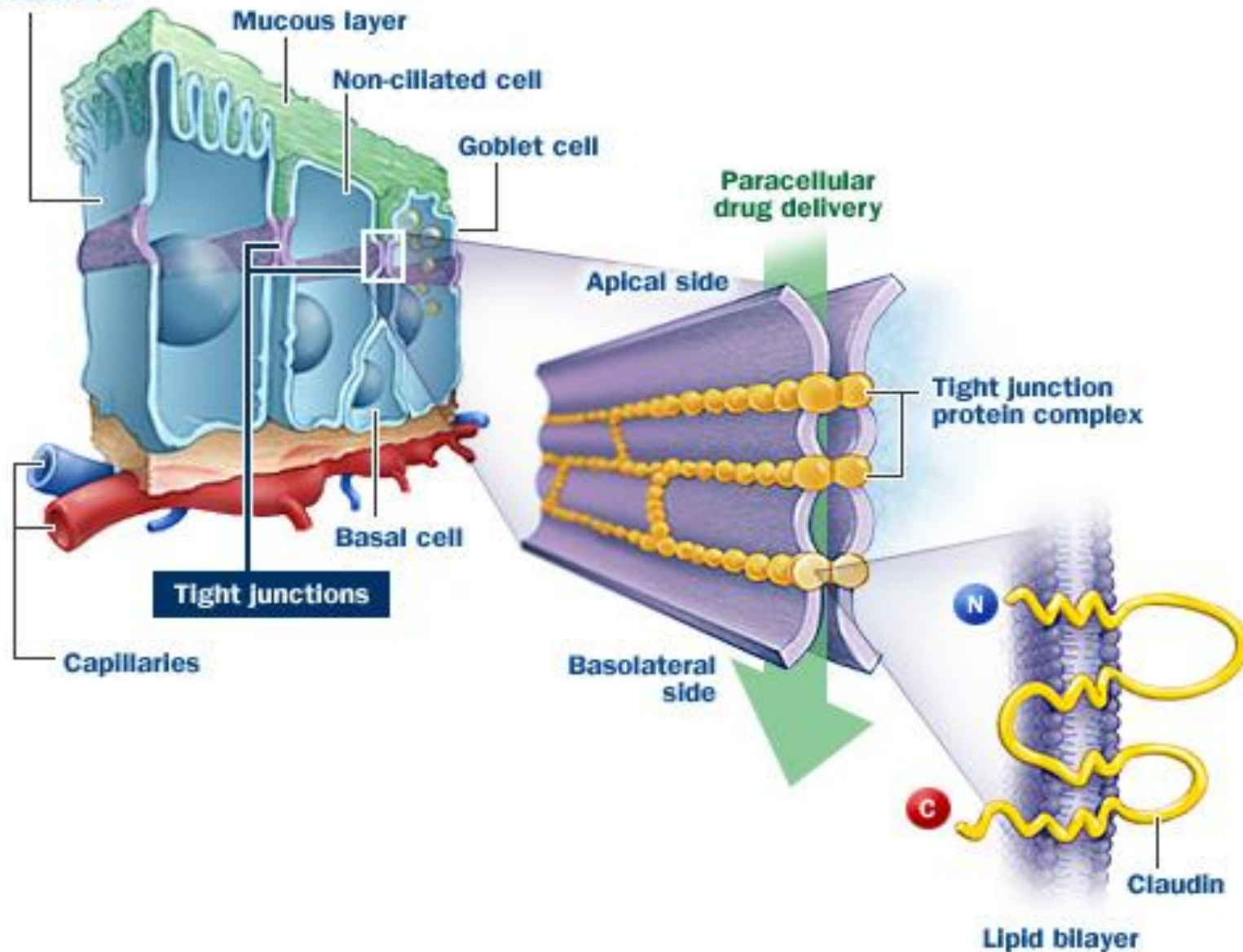
Basolateral side

N

C

Claudin

Lipid bilayer



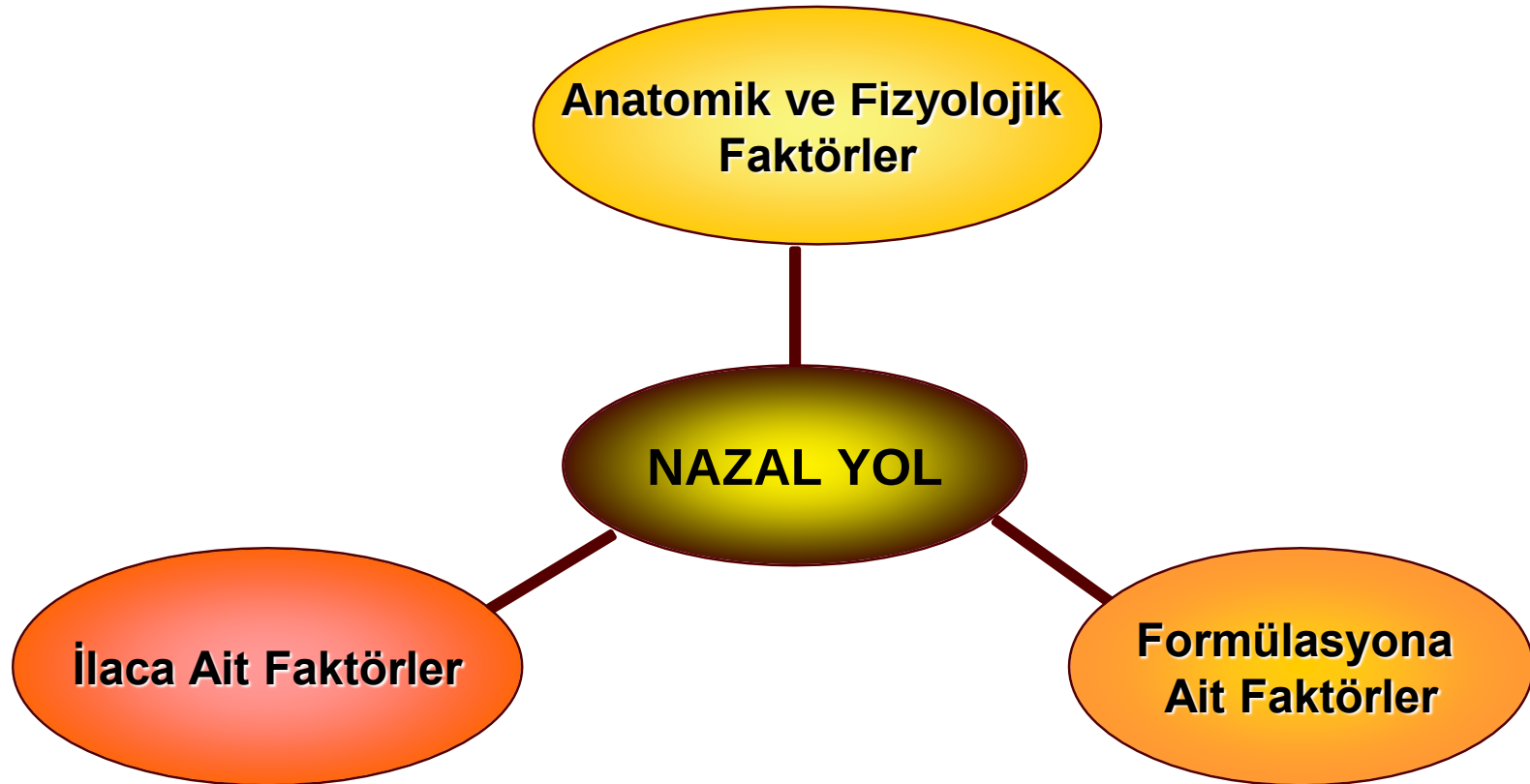
Nazal yolla uygulanan dozaj şekilleri

<i>Damla</i>	Çözeltiler için uygun Doz ayarında hata veya tutarsızlık Doz aşımı Drenaj
<i>Sprey</i>	Ölçülü doz aleti mevcut Lokal etki için uygun Mukozal irritasyon potansiyeli düşük
<i>Jel</i>	Ölçülü doz aleti mevcut Drenaj yok Lokal ve sistemik ilaç salımı

Nazal yolla uygulanan dozaj şekilleri

<i>Merhem</i>	Lokal etki için en uygun şekil Hasta uyuncu düşük Doz ayarlama zorluğu
<i>Tozlar</i>	Ölçülü doz aleti mevcut İrritasyon ve batma hissi Yüksek maliyet
<i>Yıkama çözeltisi</i>	Nazal boşluğun yıkanması
<i>Çubuk (stik)</i>	Lokal etki için katı preparatlar

İlaçların nazal yoldan absorpsiyonunu etkileyen faktörler



İlaçların nazal yoldan absorpsiyonunu etkileyen faktörler

a)Anatomik ve fizyolojik faktörler

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

İlaçların nazal yoldan absorpsiyonunu etkileyen faktörler

b) İlaça ait faktörler

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

İlaçların nazal yoldan absorpsiyonunu etkileyen faktörler

c) Formülasyona ait faktörler

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

Nazal absorpsiyonun arttırılması

İlacın nazal metabolizma etkisinden korunması

İlaç veya formülasyonda değişiklik yapmak

İlacın nazal boşlukta kalış süresini uzatmak

Nazal absorpsiyonun arttırılması

a) İlacın nazal metabolizma etkisinden korunması

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

Nazal absorpsiyonun artırılması

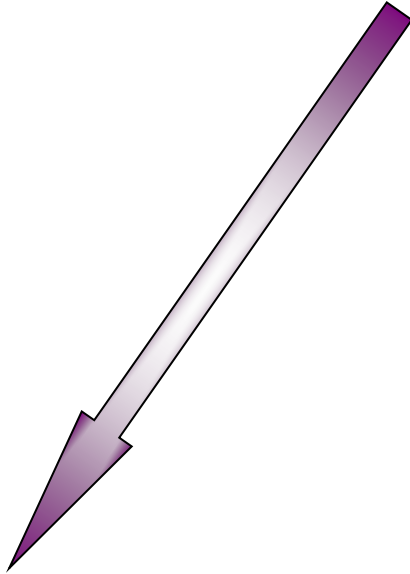
b) İlaç veya formülasyonda değişiklik yapmak

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

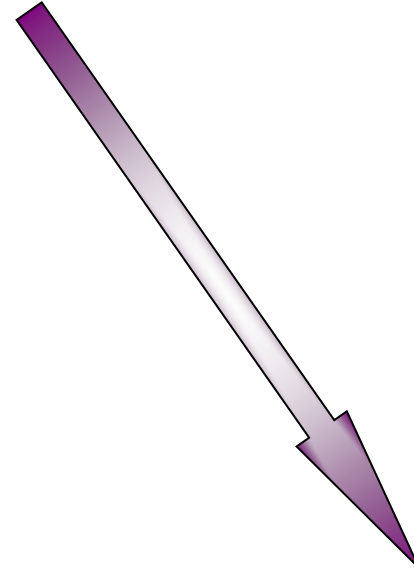
Nazal absorpsiyon arttırıcılar

- **Şelat yapıcılar** (EDTA)
- **Siklodekstrinler** (dimetil β -siklodekstin, metil β -siklodekstin)
- **Sentetik surfaktanlar** (polioksietilen alkil eterler ve esterleri)
- **Safra tuzları** (sodyum glikolat, taurokolat, deoksikolat)
- **Yağ asitleri** (sodyum kaprat, laurat, kaprilat)
- **Enzim inhibitörleri** (karboksil esteraz, laktat dehidrojenaz)

Absorpsiyon arttırıcı nasıl etkir?



**İlacın fiziko-kimyasal
özelliklerini değıştirerek**



**Mukoza membranını
etkileyerek**

İnsülinin hipoglisemik etkinliği

	Penetrasyon arttırıcı (-)	Sodyum glikokat (%5)
■ Nazal	0.4 (0.2)	46.6 (4.7)
■ Sublingual	0.3 (0.2)	11.9 (7.6)
■ Bukkal	3.6 (2.8)	25.5 (7.5)
■ Rektal	17.0 (5.6)	40.1 (8.2)

c) İlacın nazal boşlukta kalış süresini uzatan sistemler

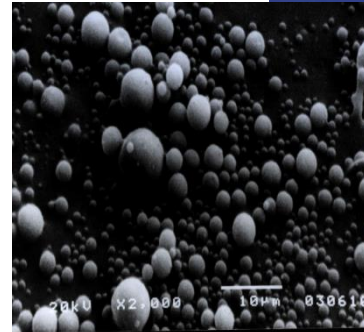
❏ Biyoadeziv tozlar



❏ Hidrojeller



❏ Mikro- ve nanopartiküller



Bu sistemlerden istenen özellikler

- **Nazal mukozaya yapışmalı**
- **Mukusu absorplamalı**
- **Viskoz bir tabaka oluşturmalı**
- **Yavaş arınma göstermeli**
- **Etkin maddenin stabilitesini olumsuz yönde etkilememeli**
- **Etkin maddenin yavaş salımını yapmalı**

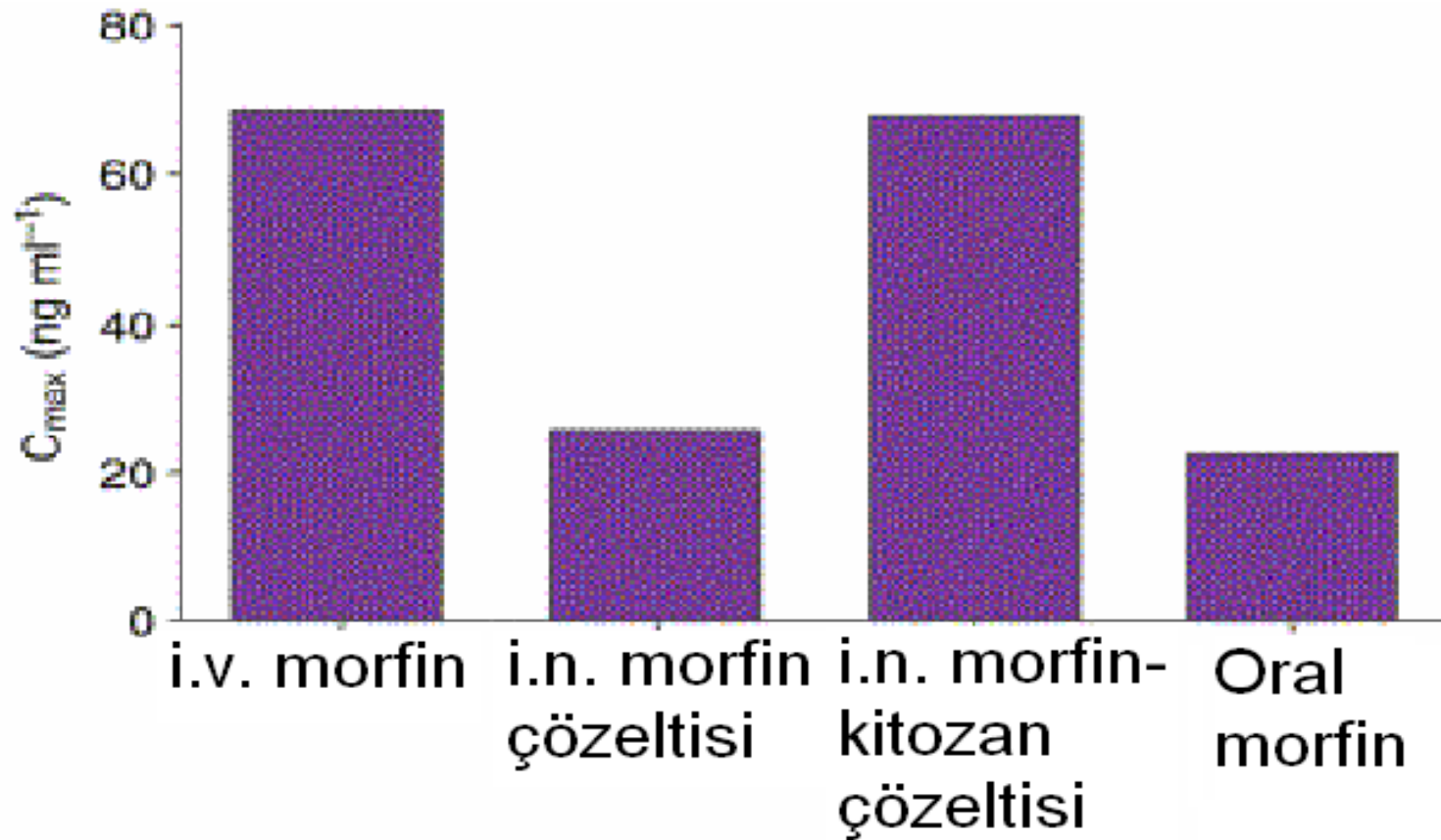
Biyoadezif tozlar

- Biyoadezif polimerler kullanılır.
- Carbopol® - insülinin nazal biyoadezif tozu
- Rhinocoart® (beklametazon dipropionat – HPC)

Tozların partikül büyüklüğü önemlidir.

- $< 10 \mu\text{m}$ partiküller solunumla akciğerlere taşınır.
- $10 - 20 \mu\text{m}$ partiküller nazal boşlukta tutulurlar.

Hidrojeller

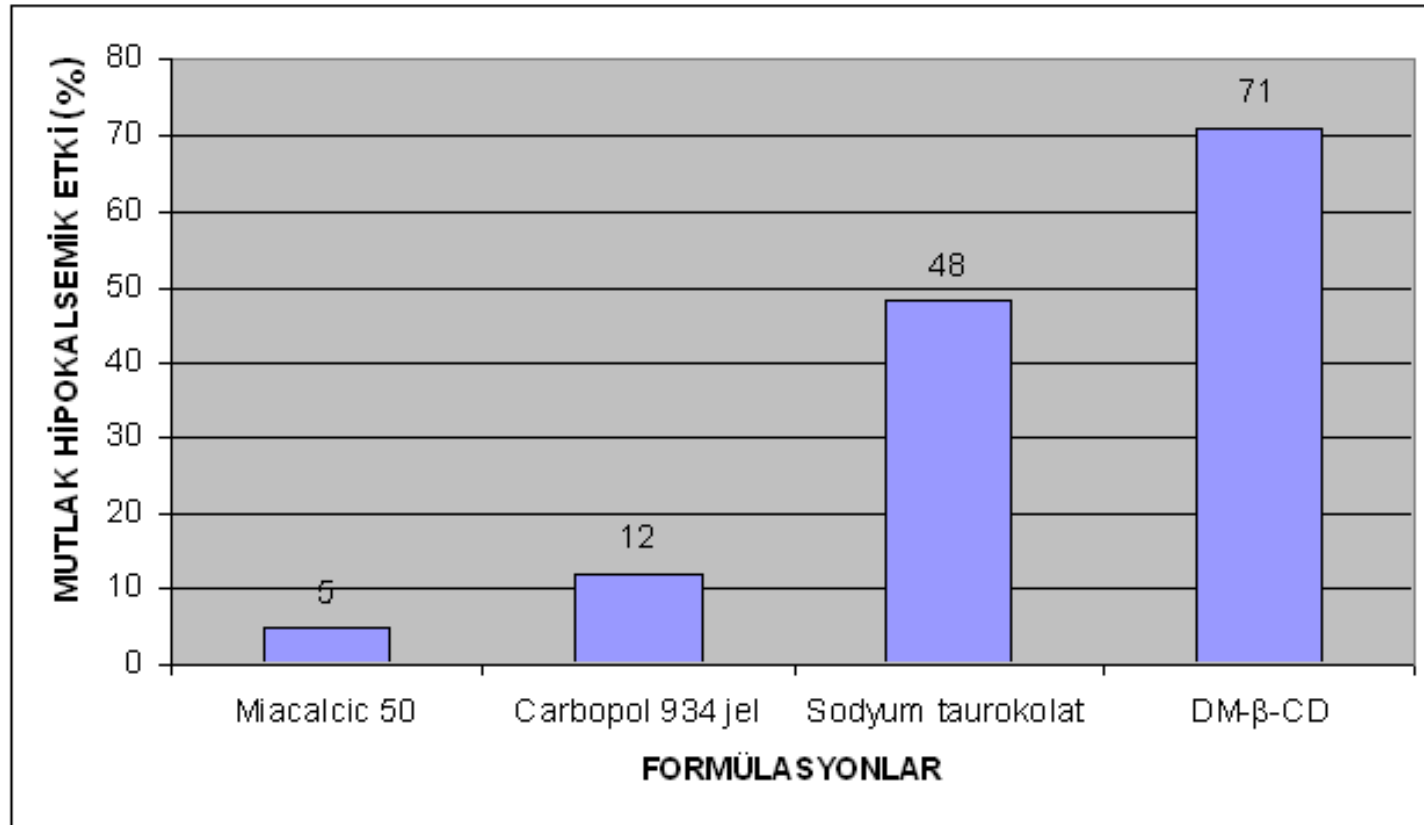


Nazal uygulanan morfin formülasyonlarının mukayesesi [Illum, DDT 7.1184 (2002)].

Hidrojeller

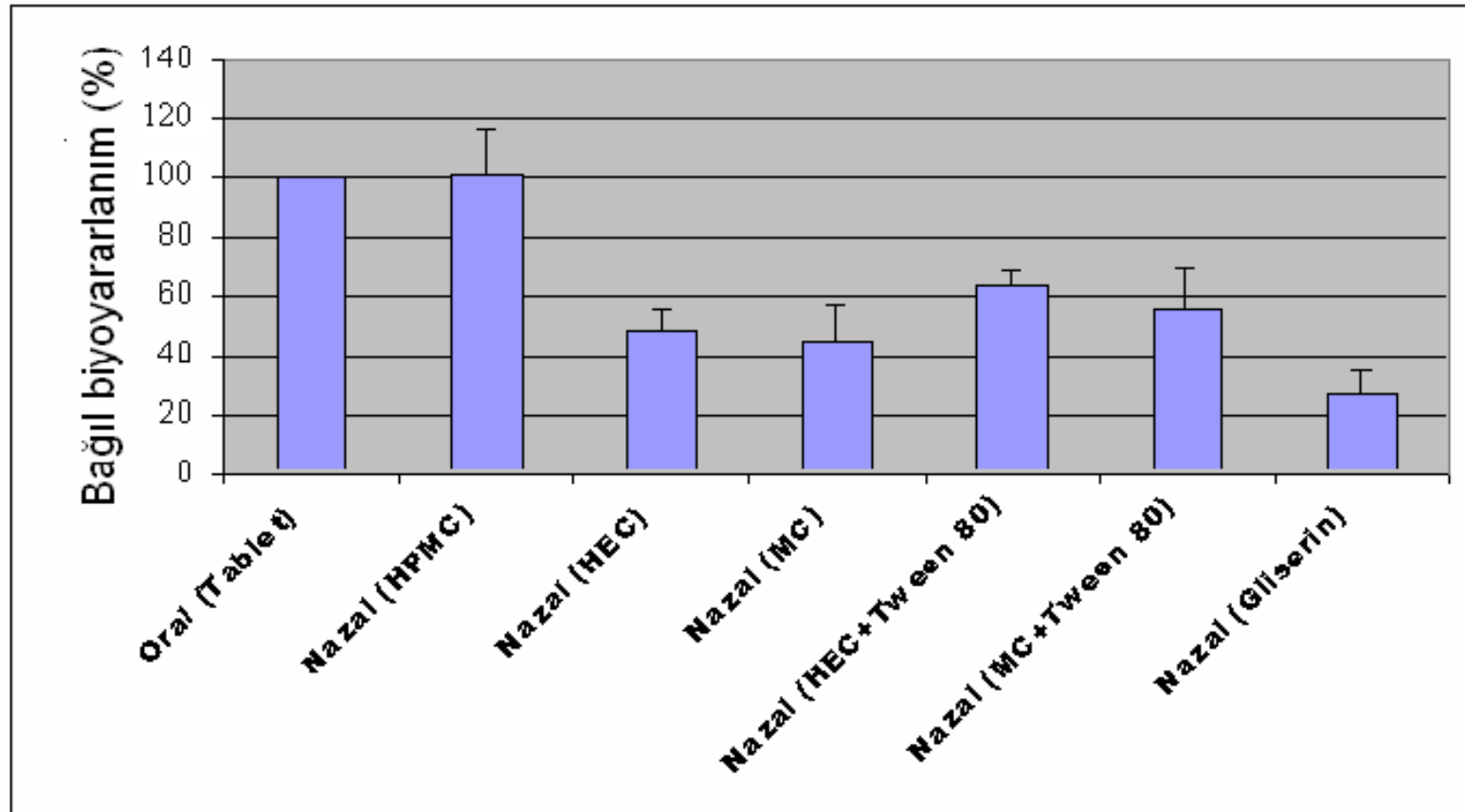
- Verapamil HCl - MC biyoadezif jel
- Oral ve *i.v.* uygulama ile mukayese
- Farmakodinamik bulgular nazal olarak uygulanan jelin daha etkili olduğunu göstermiştir [Yazan ve ark., 1996].

Hidrojeller



Kalsitoninin formülasyonlardaki mutlak hipokalsemik etkisini gösteren histogram [Yetkin ve ark., Scientific & Technical Pharmacy-Pharm Sci 9. 249 (1999)].

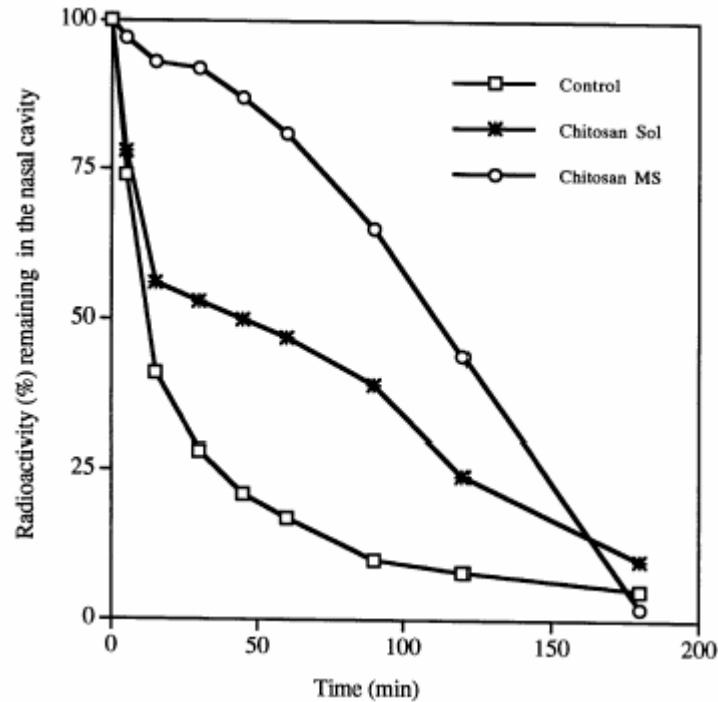
Hidrojeller



Nazal uygulanan siprofloksazin HCl formülasyonlarının bağıl biyoyararlanımları [Özsoy ve ark., Pharmazie 55. 607 (2000)].

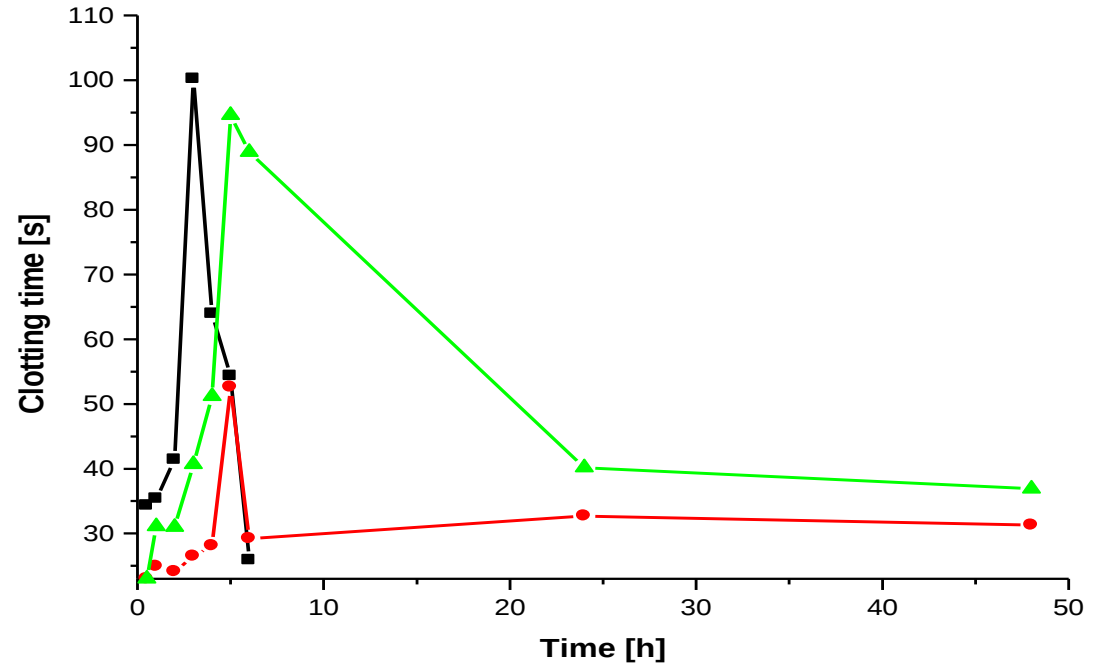
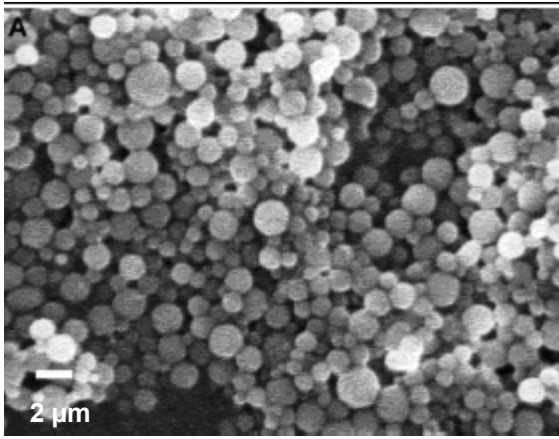
Partiküler sistemlerin nazal arınması

- Kontrol çözeltisinin 15 dk
- kitozan çözeltisinin 43 dk
- mikrokürelerin ise 115 dk



[Soane et al., (2001)]

Mikro- ve nanopartiküler sistemler



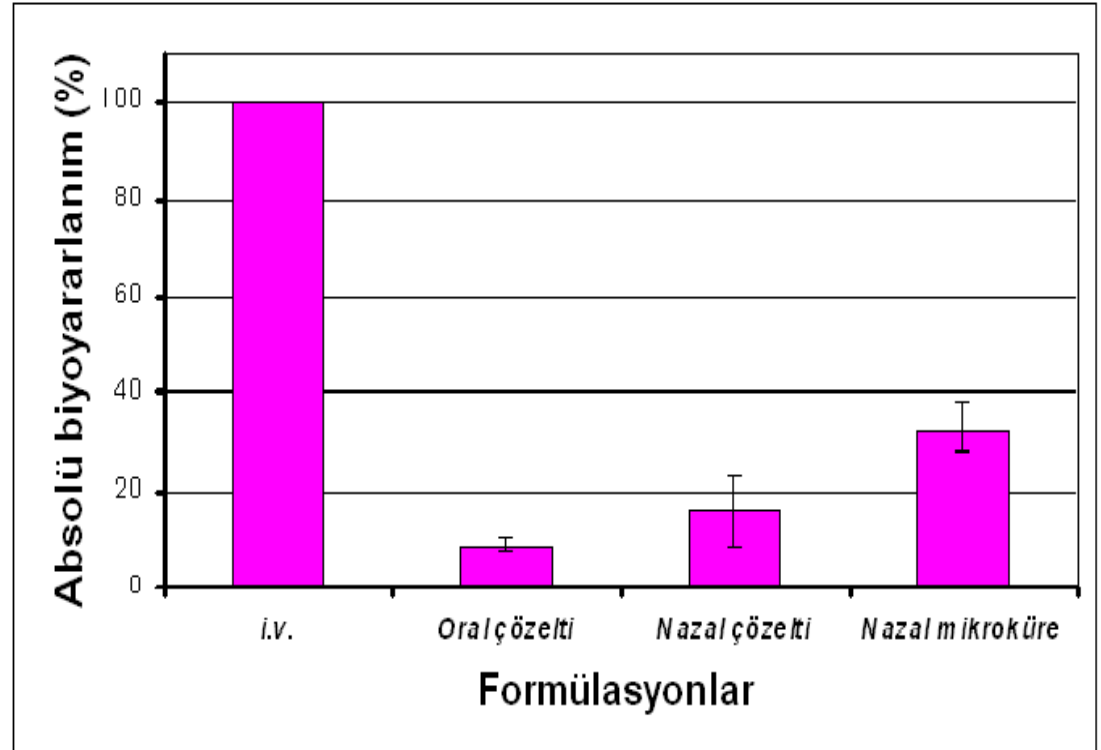
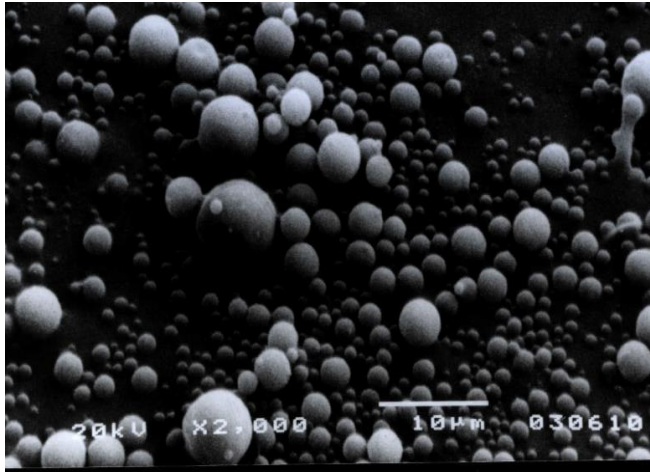
Heparin çözeltisi (10 mg/kg) (■); Mikroküre formülasyonu I (31.25 mg/kg) (●); Mikroküre formülasyonu II (42.50 mg/kg) (▲) [Yıldız ve ark., II Farmaco 60, 919 (2005)].

Heparin formülasyonlarına ait farmakokinetik parametreler

PARAMETERLER	HEPARİN ÇÖZELTİSİ	MİKROKÜRE
Uygulanan doz (mg/kg)	10.00	42.50
$t_{\max}$ (h)	3.00	5.00
AUC_{0-48} (s.h/kg)	210.29	1285.63
RB (%)	100.00	143.63*

*Heparin çözeltisinden anlamlı olarak farklı ($p<0.05$)

Mikro- ve nanopartiküler sistemler



Siprofloksazin formülasyonlarının absolü biyoyararlanımlarına ait histogram [D. Gürçan, Yüksek Lisans Tezi, 2002].



Nazal insertler

- Nazal insert liyofilizasyon tekniğiyle hazırlanan ilacın emdirildiği hidrofilik polimer matriks içeren katı bir formdur.

“VERAPAMİL HCL’ İN NAZAL DOZAJ FORMLARI ÜZERİNE ÇALIŞMALAR”

Ecz. Özlem Yenil (Danışman: Y. Özsoy)

Sodyum aljinat (%4.5) polimeri kullanılarak
yüksek su absorplama ve güçlü
biyoadezyona sahip insertler hazırlanmıştır.

Nazal yol ile verilen ilaçlar

- **Lokal tedavi amacıyla**
- **Sistemik tedavi için**
- **Aşılama amacıyla**

İlaç piyasasında mevcut olan nazal ilaçlar

İLAÇ	ETKİN MADDE	FARMASÖTİK ŞEKİL	ONAY	ETKİ
Nicotrol NS	Nikotin	Nazal Sprey	1996	Sigarayı bırakma
Imitrex	Sumatriptan	Nazal Sprey	1997	Migren
Migranal	Dihidroergotamin Mesilat	Nazal Sprey	1997	Migren
Aerodiol Estradiol	Östradiol	Nazal Sprey	2001	Osteoporöz

Eczanelerde Nazal Yolla Kullanımı Bulunan Büyük Molekül Ağırlıklı İlaçlar

Etkin Madde	Molekül ağırlığı (Da)	Farmasötik şekil	Ticari ismi	Ruhsat sahibi	FDA'dan onay tarihi	Kullanılışı
Desmopressin Acetate*	1183	Çözelti, Sprey	Minirin®	Aventis, Ferring	1978	Santral diabetes insipidus tedavisinde
Salmon Kalsitonin*	3432	Çözelti, Sprey	Macalcin®	Novartis, Aventis ve diğerleri	1995	Osteoporöz tedavisinde
Buserelin*, **	1239	Çözelti, Sprey	Suprefact®	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)

Onay almayı bekleyen etkin maddeler

- ❑ **ACTH**
- ❑ **Atropin sülfat**
- ❑ **Buprenorin HCl**
- ❑ **Klorfeniramin maleat**
- ❑ **Klonazepam**
- ❑ **Kokain HCl**
- ❑ **Defroksamin mesilat**
- ❑ **Difenhidramin HCl**
- ❑ **Doksilamin süksinat**
- ❑ **Fenoterol**
- ❑ **Gentamisin**
- ❑ **Glukagon**
- ❑ **Büyüme hormonu**
- ❑ **İnterferon**
- ❑ **İnsülin**
- ❑ **Klorpropenpiridamin maleat**
- ❑ **İpratropiyum bromid**
- ❑ **Leuprolide asetat**
- ❑ **LHRH**
- ❑ **Meklizin HCl**
- ❑ **Metoklopromid HCl**
- ❑ **Midazolam**
- ❑ **Mupirosin**

Onay almayı bekleyen nazal uygulanacak etkin maddeler

- ❑ Neostigmin bromid
- ❑ Nifedipin
- ❑ Nitrogliserin
- ❑ Noretisteron
- ❑ Projestron
- ❑ Profenpiridamin maleat
- ❑ Propranolol HCl

- ❑ Prostaglandin
- ❑ Ranitidin HCl
- ❑ Skopolamin HBr
- ❑ Sufentanil sitrat
- ❑ Tiksokortal pivalat
- ❑ Aşılar (influenza, kızamık)
- ❑ Vazopressin

Nazal aşı uygulamaları

Mukozal aşılama:

- Uygulama kolaylığı
- Daha ucuz geniş kitlelerin aşılanabilmesi
- Enfeksiyon riski taşımaması
- Hem mukozal hem de hümmoral bağışıklık sağlaması

Nazal yolun avantajı

- ❏ mukozal alan boyunca antijenik maddelerin enjeksiyona gerek duyulmaksızın kolayca alınabilmesi
- ❏ az asidik pH ve düşük oranda proteolitik enzimlerin mevcudiyetinin antijen için daha az yıpratıcı olması
- ❏ nazal kaviteden partiküllerin alınması barsağa göre daha az problem yaratması
- ❏ bu yol ile hem lokal hem de sistemik immun yanıt oluşması
- ❏ az dozlarla bile uygulanan antijene immun yanıt alınabilmesi

Nazal aşı



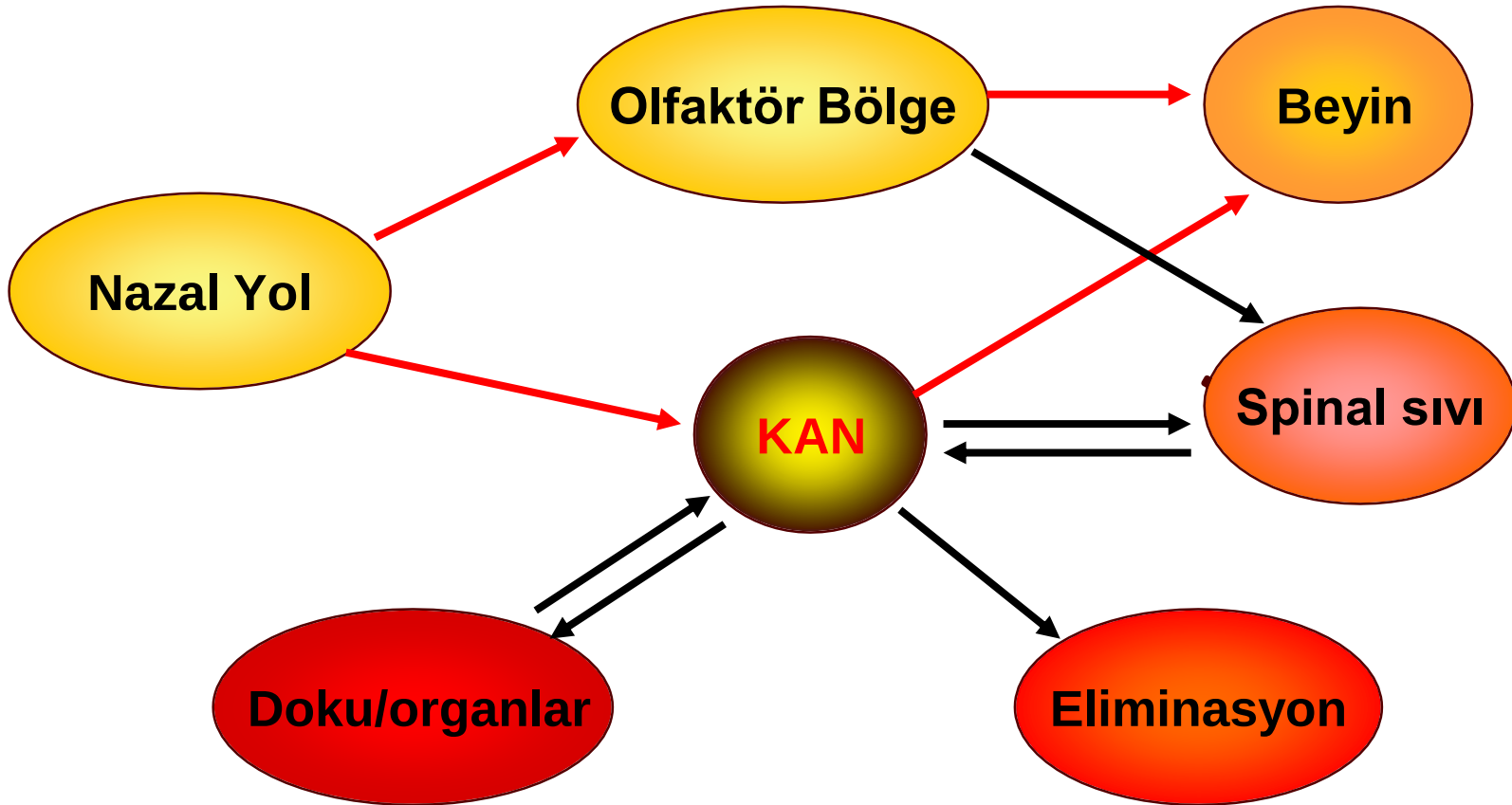
fluMist
Influenza Virus Vaccine
Live, Intranasal

FluMist™

Nazal Yolla Uygulanan Beşeri ve Veteriner Aşılar

Aşı (Ürün Adı)	Dozaj Şekli	Durumu	Üretici Firma
İnsan influenza aşısı (<i>Nasalflu Berna®</i>)	Virozomlar (Sprey)	FDA'den onay alınmış fakat daha sonra ilaç geri çekilmiştir	Berna Biotech
İnsan influenza aşısı (<i>FluMist®</i>)	Sprey	Satışı mevcut	MedImmune Inc.
Parvovirüs ve calici herpes-I'e karşı trivalent aşı (kedi için)	Damla	Satışı mevcut	Heska
Influenza aşısı (<i>FluAvert®</i>) (at için)	Damla	Satışı mevcut	Heska
Bordetella bronchiseptica aşısı (<i>MaxiGuard Nasal Vac®</i>) (sığır için)	Damla	Satışı mevcut	Addison Biological Laboratory
Bordetella bronchiseptica aşısı (<i>Nobivac Bp®</i>) (kedi için)	Damla	Satışı mevcut	Intervet
İnsan streptococcus A aşısı (<i>StreptAvert®</i>)	Proteozomlar (nanopartikül)	Faz 2 çalışmaları devam etmekte	ID Biomedical
İnsan influenza aşısı (<i>FluInsuru®</i>)	Proteozomlar (nanopartikül)	Faz 2 çalışmaları devam etmekte	ID Biomedical
İnsan influenza aşısı	-	Faz 1/2 çalışmaları devam etmekte	West PS
İnsan influenza aşısı	-	Preklinik çalışmaları devam etmekte	Chiron

Nazal yol ile beyine ilaçların hedeflendirilmesi



Sonuç olarak;

Nazal yol;

- Akut ağrı, panik atak, uyku düzensizlikleri, erektil bozukluklar, kusma, kalp atakları ve parkinson hastalığının **hızlı tedavisinde;**
- Diyabet, büyüme hormonu eksikliği, osteoporöz gibi hastalıkların **uzun süreli tedavilerinde** umut vaat etmektedir.



Faydalanılan Kaynaklar:

- Illum, L. *J. Control. Release* **2003**, 87, 187.
- Behl, C.R. et al., *Adv. Drug Del. Rev.* **29**, 89 (1998)
- Türker, S. et al., *Pharm. World Sci.* **26**, 137 (2004)
- **Ozsoy, Y.** In Handbook of Particulate Drug Delivery; Kumar, M.N.V.R., Ed.; American Scientific Publisher; CA, USA, 2008; Vol. 2, Chapter 8, p.143.
- **Ozsoy, et al., Y.** *Molecules* **2009**, 14, 3754.
- Jadhav, K.R. et al., *Current Drug Therapy* **2007**, 2, 27.
- Vyas S.P. & Gupta, P.N. *Expert Rev. Vaccines* **2007**, 6, 401.



TEŞEKKÜRLER...