

# NAZAL YOLUN İLAÇ UYGULAMADAKİ ÖNEMİ ve NAZAL İLAÇ SİSTEMLERİ

Yekta ÖZER (\*)

## ÖZET

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

## THE IMPORTANCE OF INTRANASAL ROUTE FOR APPLICATION OF DRUGS AND NASAL DRUG DELIVERY SYSTEMS

### SUMMARY

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

**Key words:** *Intranasal route, nasal drug delivery, nasal physiology, nasal absorption factors affecting nasal absorption substances used via intranasal route.*

(\*) Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Ankara

## NAZAL YOLUN İLAÇ UYGULAMADAKİ ÖNEMİ ve NAZAL İLAÇ SİSTEMLERİ

Nazal sisemler uzun yıllar boyunca yerel etki sağlamaları amacıyla kullanılmışlardır. Özellikle burun enfeksiyonlarının tedavisinde antibiyotikler, dekonjestan olarak vazokonstriktörler sprey veya merhemler içindeki anti-histaminikler bunlara örnek gösterilebilir (1). Son yıllarda ise vazokonstriktör ve antihistaminik ilaçların yerel kullanım sırasında sistemik yan etkilerinin görülmesi nazal yolun sistemik etki sağlamak amacıyla kullanılabileceğini ortaya koymuştur (2).

### HANGİ TIP İLAÇLAR NAZAL YOLLA VERİLİR?

Nazal yolla absorblanan bir ilacın sistemik etkisinin oral yola göre daha fazla olduğu bulunmuştur.

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

### NAZAL YOLLA İLAÇ VERİLMESİNİN ÜSTÜNLÜKLERİ

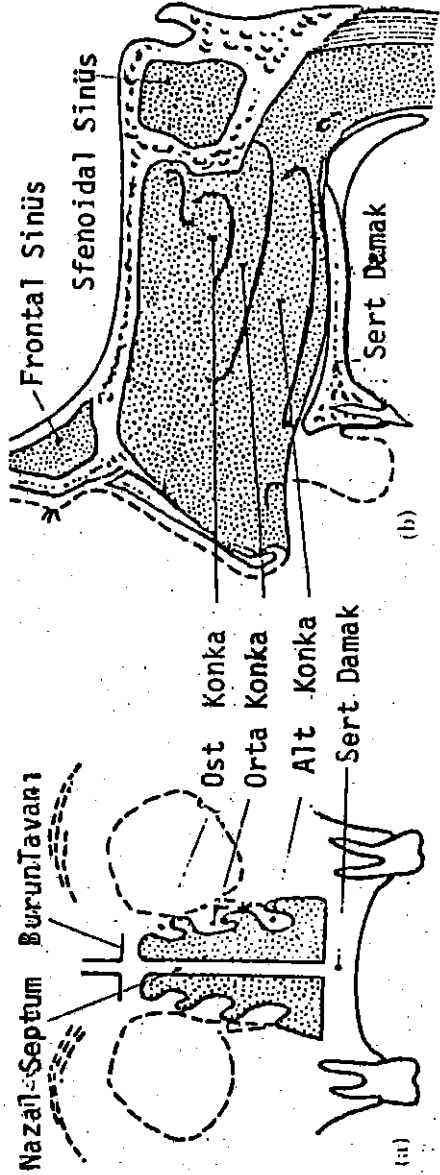
Nazal yolla ilaç uygulanması araştırmacılar tarafından umut verici bir yol olarak görülmektedir. Çünkü:

- a) Burunun iç yüzeyini kaplayan epitel tabakası çok sayıda, mikroviluslar nedeniyle geniş bir yüzey alanına sahiptir (150 cm<sup>2</sup>),
- b) Subepiteliyel tabaka yüksek damarlanma gösterir,
- c) Burundan venoz yolla ilaç direkt olarak sistemik dolaşıma geçer, böylece ilaç ilk geçiş etkisinden kurtulur (3).

### BURUN ANATOMİSİ

Nazal kavite, kranium tabanı ile ağız tavanı arasında yer alan, öne dış doğru (anterior) burun delikleri ile içe doğru (posterior) farinkse doğru uzanan bir boşluktur (Şekil 1). Bu kavite median septumla iki nazal fossaya ayrılır ve bu fossanın her biri de nazal pasajlara bölünür. Nazal pasajlar komşu kemiklerin içinde paranasal sinüslere doğru yayılır. Burunun dışı hariç, nazal kavitenin duvarları hemen tamamen periost ve mukoz membranla örtülü kemikten yapılmıştır (4).

Nazal kavitenin farklı bölgelerinde mukoz membranın kalınlığı ve damarlanması farklıdır. Üst bölgeler ile septumun üstünde kalın ve çok damarlı bir membran varken, nazal kavitenin tabanında ve sinüslerde memb-



Şekil:1.Burun Boşluğunun Enine ve Boyuna Kesiti..

ran çok incedir. Bu bölgenin fonksiyonuna bağlı olarak membran yapısında bazı önemli histolojik değişiklikler vardır. Kavitenin en uç üst kısımları "Olfaktor Bölge" "Olfactory Region" adını alır. Ayrıca kavitenin en geniş ve alt kısmını ise Solunum Bölgesi "Respiratory Region" oluşturur. Solunum bölgesinin yüzey alanı çok geniş olup nedeni sinuslardır ve ilaç absorpsiyonunun en önemli miktarda burada olduğu sanılmaktadır. Respiratuar bölgedeki mukoz membran: Psodostratified: denen tabakalı bir diziliş gösterir, siliolar ile örtülüdür ve çok sayıda mikrovilli taşır. Bu yapı, aynı ince barsaklarda olduğu gibi yüzey alanını dolayısıyla absorpsiyon alanını artırır.

Burundaki solunum bölgesinin mukozasının damar yatağı pek çok araştırmacı tarafından çalışılmış ve sıvılarla çözülmüş materyalin kandan dokulara ve tersi yönde hızlı geçişine olanak verecek şekilde tasarılanmış olduğu bulunmuştur. Ayrıca nazal mukozanın az bir metabolize etme kapasitesi vardır. Bu durum GI kanalın çoğu bölgesinin iyi metabolize etme kapasitesinin tersine bir özelliktir. Bu özellik, yukarıdaki özelliklerle beraber nazal membranın ilaç absorpsiyonunda uygun bir pozisyon sağladığını göstermektedir. Bileşiklerin mukozal membrandan absorpsiyon mekanizması nazal mukozaya uygulanabilir. Yani pasif difüzyon, kolaylaştırılmış transport ve aktif transport nazal mukozada geçerlidir. Nazal mukozanın yüzey pH'sının 7.2 olduğu bilinmektedir. Bu pH'da ilacın iyonizasyon derecesi, ilgili maddenin pKa'sına göre gerçekleşir. Bu da pasif difüzyonla absorbe olacak olan ilacın ilaç miktarını etkiler. Çünkü pH partiyon hipotezine göre bu yolla sadece non-iyonize ilaçlar absorbe olabilir.

## BURUN FİZYOLOJİSİ

Nazal kavite üç bölgeye ayrılır:

- a) Nazal vestibul
- b) Olfaktor bölge
- c) Turbin yapısındaki solunum bölgesi

Son bölge, nazal kavitenin büyük bir kısmını kaplar ve ilaçların esas absorpsiyonunu burası sağlar.

Solunum bölgesinin arka kısmında, endotelial hücreler 4-6  $\mu\text{m}$  uzunluktaki tüylerle kaplıdır. Silia, burunun ön 1/3'lük kısmında yoktur. Burada endotelial hücreler çıplak olarak görülür. Silia'lar hareketlidir ve dk'da 1000 titreşimlik bir frekansa sahiptir. Herbir silia'nın titreşimi ileri doğru hızlı ve yavaş bir geriye dönüşü içerir. Silia tabakası ince ve devamlı bir mukus tabakasıyla alttan yayılan seröz bir sıvıyla kaplıdır. Mukus yüzey tabakası taşıyıcı bir kuşak gibi hareket eder. Bu hareket etkili titreşimi oluşturur ve burunun önünden arkasına doğrudur. Mukusun akış hızı 5 mm/dk'dır. Buna göre, teorik olarak inhale edilen partiküller veya damla-

mm/dk'dır. Buna göre, teorik olarak inhale edilen partiküller veya damla- lar mukus tabakasına gelince 15 dk. içinde klerense uğrar. Bu uzaklaşma uygulanan materyalin partikül büyüklüğüne ve belki de yüzey özelliklerine bağlıdır. Boyutu 1 µm'dan az olan partiküller mukus üstünde açığa çıkmaz- lar, fakat akciğerlerin bronşial bölgesine kadar ulaşan solunan havayla alı- nır. Büyüklüğü 10-15 µm'dan büyük partiküller ise burun ön bölgesinde tu- tulur (2).

## MUKUS SALGISI

Mast hücreleri, polimorf çekirdekli lokositler ve eosinofilleri içerir: % 95'i sudur, % 2.5-3 tuz, % 1-2 musin (kükürtlü skleroprotein)'den oluşur. Proteinler endoplazmik retikulumdan, karbonhidratlar gölgi cisimcikle- rinden salgılanır. Salgı miktarı 24 saatte 1l civarındadır.

Mukus örtüsünün epitelle ve nefese değen ara yüzeyleri incelenirse yu- kari tabaka viskoz ve alt tabaka ise yapışkandır.

Siliolar her yerde aynı sıcaklık ve harekette değildir. Silioların hareke- ti için en uygun sıcaklık 18-37 °C'dir. 7-12 °C'de hareketleri durur.

Burun solunan partiküller, partiküller ve virüsler için bir engel oluştu- rur. Bu partiküller epiteli saran mukus tabakası tarafından tutulur. Mu- kus tabakası devamlı olarak farinkse doğru ilerler.

Mukosiliar klerensi etkileyen faktörler arasında mukusun viskoelasti- sitesi, mukus tabakasının kalınlığı, yerçekimi ve geriye dönen hava akımı sayılabilir. Yapılan bir çalışmada mukosiliar klerens ile siliar titreşim fre- kansı arasında önemli bir korelasyon olduğu bulunmuştur (5). Bir başka ça- lışmada siliar aktivite ve mukosiliar klerens üzerine bir steroid olan budesonid aerosolün etkisi araştırılmış ve siliotoksik etkisinin az olduğu anlaşıl- mıştır (6).

## NAZAL EMİLİME ETKİYEN FAKTÖRLER

Etkili faktörleri iki grupta toplamak mümkündür:

a) İlaça ait fizikokimyasal faktörler,

b) Sistemik absorpsiyonu etkileyen diğer faktörler.

a) İlaça ait fizikokimyasal faktörler: Çeşitli yayınlardan anlaşılacağı gi- bi nazal mukozanın absorpsiyon özellikleri GI kanalından farklıdır. Harris ve arkadaşları nazal biyoyararlanıma konsantrasyon ve hacmin etkili olduğu- nu göstermişlerdir (7). Aynı araştırmacılar bir başka çalışmada ise visko- zite, nazal klerens ve partikül büyüklüğünün nazal tıııyıcı sistemlerin ta- sarımında önemli olduğunu belirtmişlerdir. Nazal formülasyonların opti- mum viskozite ve partikül büyüklüğünde olmaları gerektiğini bildirmişler- dir (8).

Hirai ve arkadaşları ise hayvanlarda yaptıkları çalışmalarda molekül ağırlığı büyük olan polar maddelerin absorpsiyonunun fazla olduğunu göstermişlerdir (9). Fisher ise hidrofilik bileşiklerin molekül ağırlığı ile absorpsiyonu arasındaki ilişkiyi incelemiş ve molekül ağırlığı arttıkça absorpsiyonunun azaldığını gözlemiştir (10).

b) Sistemik absorpsiyonu etkileyen diğer faktörler: Illum (3) bu faktörlerin uç grup altında toplandığına işaret etmiştir,

- i. İlaç Etkisi: - Molekül büyüklüğü,  
- Hidrofilik/lipofilik karakter  
- Enzimatik bozunma,
- ii. Nazal Etki: - Nezle,  
- Lokal patolojik değişiklikler,  
- Soğuk,
- iii. Taşıyıcı etkisi: - Formülasyon,  
- Taşıyıcı sistem,  
- Depozisyon ve klerens.

## NAZAL ABSORPSİYONU ARTIRMADA KULLANILAN MADDELER

Nazal uygulamada ilaçların absorpsiyon yetersizliği problemini çözmek üzere absorpsiyonu artırıcı maddelerden yararlanılmıştır. Bu amaçla iki grup madde kullanılmıştır:

a) Sürfaktanlar

b) Biyoadhezif polimer maddeler.

a) Sürfaktanlar: Hirai ve arkadaşları kobaylarda yaptıkları çalışmada nazal absorpsiyona amfoterik, non-iyonik, anyonik ve katyonik sürfaktanlar, safra tuzları ve saponinin etkisini incelemişlerdir. Saponin ve safra tuzları en çok kullanılan sürfaktanlardır. Non-iyonik yüzey etken maddeler arasında HLB değeri 8-14 arasında olanların en iyi sonucu verdiği bildirilmiştir (11).

Hirai ve arkadaşları insülinle yaptıkları bir diğer çalışmada sürfaktanlar ve özellikle de safra tuzlarının varlığının nazal mukozadan absorpsiyonu proteolitik enzimleri inhibe ederek artırdığı sonucuna varmışlardır (12). Stratford ve arkadaşlarının bulguları da aynı yöndedir (13).

Genelde absorpsiyon artırıcılar bu işi nazal membranın geçirgenliğini değiştirerek veya membran akışkanlığını değiştirerek başarmaktadırlar. Ayrıca safra tuzları gibi bazı maddeler mukusun viskozitesini azaltabilirler (13).

Gentamisin model ilaç olarak kullanıldığı bir çalışmada, tavşanlardan 6 ayrı çeşit safra tuzuyla biyoyararlanım incelenmiştir. Dihidroksi ve trihidroksi safra tuzu olmak üzere iki çeşit safra tuzu olmak üzere iki çeşit safra tuzu kullanılmıştır. Bu sürfaktanlar olmadan gentamisinin absorbe olmadığı gözlenmiştir. İntranazal gentamisinin, biyoyararlanımı trihidroksi safra tuzlarının artan hidrofobisitesi ile artmış, her iki sürfaktan'ın hidrofobisitesindeki artış ile siliotoksisiteninde arttığı bildirilmiştir. Mekanizma olarak, safra tuzlarıyla mukusun bozulması ve epitel hücreler arasındaki sıkı bağların açılması yollarından biri veya herikisinin geçerli olduğu öne sürülmüştür (14).

Nagai ve arkadaşları ise interferon-b'nin intranazal uygulanan çeşitli doz formülasyonlarını hazırladıkları çalışmalarında çeşitli safra tuzlarının sade ve liyofilize tozdan nazal biyoyararlanımı artırdıklarını göstermişlerdir (15).

Sonuç olarak silia içeren membranın devamlı şekilde zarar görmesi mümkündür, özellikle ilaç taşıyıcı sistem kronik bir hastalığın tedavisinde kullanılıyorsa. Absorpsiyon artırıcıların nazal mukozada neden oldukları hasar konusunda çok az çalışma vardır. Hirai ve arkadaşları, Laureth 9 adh absorpsiyon artırıcı sürfaktanla mukozada oluşan zararın uygulamadan 24 saat sonra bile mevcut olduğunu göstermişlerdir (11).

b) Biyoadhezif Polimer Maddeler: Yapılan çalışmalar intranazal yolun parenteral yola eşdeğer olduğunu göstermiştir (16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24). Nazal uygulamada, nazal mukoza ile temas süresinin siliar ve mukus hareketleri nedeniyle kısa olmasına bağlı olarak ilaçtan beklenen biyoyararlılık da azalır. Bu temas süresini artırmak için sıvıyla temas edince şişen hidrofilik ve mukoz tabakaya yapışan adhesif, jelle benzeyen ve ilacı kontrollu salan "Biyoadhezif Maddelerden" yararlanılmıştır.

Biyoadhezif polimer maddeler, mukus salgısının yapısındaki glukoproteinlere ve jel yapısındaki uzun zincirli oligosakkaridlere doğru yayılır. Biyoadhezif polimerle dokunun arayüzeyinde yer alan mukus tabakasının salgıladığı münde şişen polimer bir jel oluşturur ve etken madde bu jelden difüzyonla serbestleşir (25).

Nazal uygulamada, biyoadhezif maddelerden Carbopol 934 (26), (27); Carbopol 941 (28), diğer bir çalışmada ise suyla temasta şişen ve jelle benzeyen tabaka oluşturan mikrokürelerin hazırlanmasında albumin, nişasta-spherex ve DEAE-Sephadex polimerleri kullanılmıştır (3).

## INTRANAZAL YOLLA KULLANILAN MADDELER

Peptit yapısındaki maddeler özellikle hormonlar: luteinize edici hormonu serbestleştiren hormon (29), ACTH (30), oksitosin (31), tetracosactrin (32), progesteron ve estradiol (33), testosteron (16), desmopressin (7,8) enkefalin (17), interferon-b (15);

$\beta$ -adrenerjik reseptör blokörlerinden propranolol (18), (19), metoprolol ve alprenolol (14);

Katerner amonyum bileşiği olan clofilium tosylate (20);

Antialerjik olarak rhinitis tedavisinde kullanılan sodyum kromoglikat (21);

Narkotik analjezik antagonisti olan nalokson ve buprenorphine (22);

Ergo alkaloitlerinden ergotamin tartarat (23);

Anginapektoriste kullanılan bir antihipertansif olan nifedipin gibi ilaçlar intranazal formülasyonlarda kullanılmışlardır.

## BURUN İÇİN KONTROLLU SALIM SAĞLAYAN SİSTEMLER

Son yıllarda nazal uygulanan ilaç şekillerinden sağlanan biyoyararlanımı artırabilmek için mukoza ile temas süresini artıran ve ilacı kontrollu salan bir sistemin optimum özellikleri şunlar olmalıdır:

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

Bu durumda sadece klerensin modifiye edilmesi yetmez aynı zamanda ilacın nazal kavitedeki enzimatik bozunmaya karşı da korunması gerekir. Danimarka'da yapılan bir çalışmada burunda kontrollu ilaç salan mikroküreler geliştirilmiştir. Bu yolla taşıyıcı sistemle mukoza arasındaki temas süresi artar. 99 m<sub>Te</sub> işaretli mikrokürelerin burundan klerensi, insan gönüllülerde standart gama sintigrafi tekniğiyle çalışılmıştır. Sıvı ve toz formülasyonlar kontrol olarak kullanılmıştır. Zaman-aktivite profili göstermiştir ki nazal sprey ve toz formülasyonlar gayet hızlı olarak klerense uğramıştır (% 50'si 15 dk). Tersine mikroküre sistemi çok daha uzun klerens süresine sahiptir. 3 st'ten sonra bile albümin ve nişasta mikrokürelerinin %



resine sahiptir. 3 st'ten sonra bile albümin ve nişasta mikrokürelerinin % 50'si, DEAE-Sephadex mikrokürelerinin ise % 60'i uygulama yerinde bulunmaktaydı (3).

Intranasal uygulanmak üzere hazırlanan ve insülin içeren toz formüllerde mikrokristal selüloz, HPC, Carbopol 934 ayrı ayrı kullanılmıştır. Mikrokristal selüloz içeren toz formülden absorpsiyon çok hızlı olmuş ve kan glukoz düzeyi yarım saatte % 49 düşmüştür. HPC ve Carbopol 934 içeren formüller ile etki süresinin uzadığı gözlenmiş özellikle Carbopol 934 ile bu süre daha uzun olmuştur. Çünkü her iki madde de mukusla temasta viskoz bir jel oluşturur. Ayrıca toz formüllerin mukozaya iritan olmadığına da işaret edilmiştir (26).

Hussain ve arkadaşları (19) ise 10 mg propranololu % 2'lik MC jeli içinde oturur pozisyondaki 6 hastaya bir enjektör vasıtasıyla uygulamışlardır. Yapılan çalışmada intranasal yol, i.v. ve oral yolla karşılaştırılmıştır. Sonuçta intranasal yolun oral yoldan çok üstün olduğu ve i.v. yola eşdeğer olduğu gösterilmiştir. Aynı grup, köpek ve sıçanlarla da çalışmış ve onlarda da MC içeren formüllerin intranasal yolla iyi sonuçlar verdiğini bulmuşlardır (18).

Siddetle ilk geçiş etkisine uğrayan ve ayrıca çözünürlüğü çok az bir steroid olan 17- $\beta$ -estradiolun  $\beta$ -siklodekstrinlerle nazal çözeltisi hazırlanmış ve i.v. v nazal süspansiyonla karşılaştırılmıştır. AUC değerleri intranasal yolun i.v. yola eşdeğer ve oral yola çok üstün olduğu sonucunu vermiştir (18).

Progesteronun kobaylara intranasal, intraduedonal ve i.v. yolla uygulandığı bir çalışmada ise % 1 polysorbat 80 kullanılmış ve AUC'ler hesaplanmıştır. Sonuçta progesteronun ilk geçiş etkisine uğramaksızın nazal mukozadan hızla absorbe olduğu ve intraduedonal yola çok üstün olduğu anlaşılmıştır (24).

Polipeptit ilaçlardan insulin ve kalsitoninin Carbopol 941 ve CMC ile nazal absorpsiyonu incelenmiş ve jel yapıcı bu maddelerden CMC'nin etkisiz olduğu görülmüştür. Oysa Carbopol 941 (% 0.01 W/V) kalsitoninin uygulamadan sonra 30 dk içinde hipokalsemik etki gösterdiği bulunmuştur (28).

Hardy ve arkadaşları (34) insanlarda yaptıkları karşılaştırmalı çalışmada sprey ve burun damlalarının klerensinin farklı olduğunu ve spreyye daha yavaş olduğunu bildirmişlerdir. Burun damlalarının uygulama sayısının önemini de göstermişlerdir.

## SONUÇ

İlaçların nazal absorpsiyonu üzerindeki çalışmalar bu yolun biyoyararlanımı az olan pek çok ilaç için umut verici bir yol olduğu sonucunu vermektedir. Ancak nazal delivery'nin klinik ve ticari kullanımında son sözü söyle-

lık durumunun etkisi gibi hususlarda daha derin araştırmalar yapılmalıdır. Nazal yolla ilaçların kullanımının birkaç yıl içinde geniş bir kullanım bulacağı söylenebilir.

#### KAYNAKLAR:

1. Gürsoy, A., Piřkin, E., Dortun, B., Peppas, N. (1989) "Kontrollü İlaç Serbestleştiren Sistemler", Marmara Üniversitesi Eczacılık Fak. Yayınları No: 469/5, s:317, İstanbul.
2. Parr, G.D. (1983), "Nasal Delivery of Nasal Drugs" *Pharm. Ind.*, 4, 202-205.
3. Illum, L. (1987), "Drug Delivery Systems for Nasal Route", *STP Pharma*, 3, 594-598.
4. Proctor, D.F., Adams, K.G. (1976), "Physiology and Pharmacology of Nasal Function and Mucus Secretion", *Pharmacol. Ther.*, 2, 493-509.
5. Duchateau, G.M.S.J.E., Graamans, K., Zuidema, J., Mercus, F.W.H.M. (1985), "Correlation Between Nasal Ciliary Beat Frequency and Mucus Transport Rate in Volunteers", *Laryngoscope*, 95, 854-859.
6. Duchateau, G.M.S.J.E., Zuidema, J., Mercus, F.W.H.M. (1976), "The in Vitro and in Vivo Effect of a New Non-Halogenated Corticosteroid-Budesonide-Aerosol on Human Ciliary Epithelial Function", *Allergy*, 41, 260-265.
7. Harris, A.S., Ohlin, M., Lethagen, S., Nilsson, I.M. (1988), "Effects of Concentration volume on Nasal Bioavailability and Biological Response to Desmopressin", *J.Pharm. Sci.*, 77, 337-339.
8. Harris, A.S., Svensonn, E., Wagner, Z.G., Lethagen, S., Nilsson, I.M. (1988), "Effect of Viscosity on Particle Size, Deposition and Clearance of Nasal Delivery Systems Containing Desmopressin", *J.Pharm. Sci.*, 77, 405-408.
9. Hirai, S., Yashiki, T., Matsuzawa, T., Mima, H. (1981), "Absorption of Drugs from the Nasal Mucosa of Rat", *Int. J.Pharm.*, 7, 317-325
10. Fisher, A.N., Brown, K., Davis, S.S., Parr, G.D., Smith, D.A. (1987), "The Effect of Molecular Size on the Nasal Absorption of Water Soluble Compounds by the Albino Rat", *J.Pharm. Pharmacol.*, 37, 357-362.
11. Hirai, S., Yashiki, T., Mima, H. (1981), "Effect of Surfactants on the Nasal Absorption of Insulin in Rats", *Int.J.Pharm.*, 9, 165-172.
12. Hirai, S., Yashiki, S., Mima, H. (1981), "Mechanisms for the Enhancement of the Nasal Absorption of Insulin by Surfactants", *Int. J. Pharm.*, 9, 173-184.
13. Stratford, R.E., Lee, V.H. (1986), "Aminopeptidase Activity in Homogenates Various Absorptive in the Albino Rabbit: Implications in Peptide Delivery", *Int. J. Pharm.*, 30, 73-82.
14. Dechateau, G.S.M.J.E. (1987), "Studies on Nasal Drug Delivery, *Pharm. Weckbl.*, 9,326-328

Konferansi, Paris, 30/31.May.-1.Haz. 1989.

16. Hussain, A., Hirai, S., Huang, C.H., (1984), "Nasal Absorption of Testosterone in Rats" **J. Pharm. Sci.**, 73, 1300-1301.
17. Su, K.S.E., Campanale, K.M., Mendelsohn, L.G., Gries, C.L. (1985), "Nasal Delivery of Peptides I: Nasal Absorption of Enkephalines in Rats" **J. Pharm. Sci.**, 74, 394-398.
18. Hussain, A., Hirai, S., Bawarshi, R.: (1980), "Nasal Absorption of Propranolol from Different Dosage Forms by Rats and Dogs", **J. Pharm. Sci.**, 69, 1411-1413.
19. Hussain, A., Foster, T., Hirai, S., Kashihara, T., Batenhorst, R., Jones, M.: (1980), "Nasal Absorption of Propranolol in Humans" **J.Pharm. Sci.**, 69, 1240.
20. Su, K.S.E., Campanale, K.M., Gries, C.L.: (1984), "Nasal Drug Delivery System of a Quaternary Ammonium Compound: Clofilium Tosylate", **J. Pharm. Sci.**, 73, 1251-1254.
21. Fisher, A.N., Brown, K., Davis, S.S., Parr, G.D., Smith, D.A. (1985), "The Nasal Absorption of Sodium Cromoglycate in the Albino Rat" **J.Pharm. Pharmacol.**, 37, 38-41.
22. Hussain, A., Kimura, R., Huang, C.H., Kashihara, T. (1984), "Nasal Absorption of Naloxone and Buprenorphine in Rats", **Int. J. Pharm.**, 21, 233-237.
23. Hussain, A., Kimura, R., Huang, C.H., Mustafa, R. (1984), "Nasal Absorption of Ergotamine Tartarate in Rats", **Int. J. Pharm.**, 21, 289-294.
24. Hussain, A.A., Hirai, S., Bawarshi, R. (1981), "Nasal Absorption of Natural Contraceptive Steroids in Rats-Progesterone Absorption", **J. Pharm. Sci.**, 70, 466-467.
25. Peppas, N.A., (1975), "Surface Interfacial and Molecular Aspects of Polymer Bioadhesion on Soft Tissues", **J. Cont. Rel.**, 2, 257-275.
26. Nagai, T., Nishimoto, Y., Nambu, N., Suzuki, Y., Sekine, K., (1984), "Powder Dosage Form of Insulin for Nasal Administration" **J. Cont. Rel**, 1, 15-22.
27. Nagai, T., Machida, Y., (1985), "Advances in Drug Delivery, "Mucosal Adhesive Dosage Forms", **Pharm. Int.**, 6, 196-200.
28. Morimoto, K., Kamada, A. (1985), "Enhancement of Nasal Absorption of Insulin and Calcitonin Using Polyacrylic Acid Gel", **J. Pharm. Pharmacol.**, 37, 134-136.
29. London, D.L., Butt, W.R., Lynch, S.S., Marshall, J.C., Owusu, S., Robinson, W.R Stephensm, J.M. (1973), "Hormonal Response to, "Intranasal Luteinising Hormone", **J. Clin. Endocrinol.**, 37, 829-831.
30. Bauman, G.G., Walser, A., Desaulles, P.A., Paesi, F.J.A., Geller, L. (1976), "Corticotropic Action of an Intranasally Applied Synthetic ACTH Derivative", **J. Clin. Endocrinol.**, 42, 60-63.

31. Muller, K., Qsler, M. (1967), "Induction of Labor, a Comparison of Intravenous, Intranasal and Transbuccal Oxytocin", *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 46-59.
32. Keenan, J. Chamberlain, A.M. (1969), "Nasal Mucosal Absorption of Tetracosactrin as Indicated by a Rise in Plasma Fluorogenic Corticosteroids", *Br. Med. J.*, 4, 407-408.
33. Hermens, W.A.J.J., Romeijn, S.G., Deurloo, M.J.M., Mercus, F.W.H.M. (1988), "Nasal Absorption of 17-B Estradiol in Rabbits", *J. Pharm. Weekbl.*, 10, 295.
34. Hardy, J.G. Lea, S.W., Wilson, C.G., (1985), "Intranasal Drug Delivery by Spray and Drops" *J. Pharm. Pharmacol.*, 37, 294-297.