

Administración nasal de medicamentos



Tema 14

Índice de contenidos

1. Introducción
2. Fármacos administrados por vía nasal
3. Aspectos anatómicos y fisiológicos
4. Absorción nasal
 1. Mecanismos de absorción
 2. Factores que afectan a la absorción
5. Formas farmacéuticas de administración nasal
6. Formas de mejorar la absorción nasal
7. Ventajas e inconvenientes de la vía nasal
8. Métodos de estudio de la absorción nasal

Fármacos administrados por vía nasal

□ Efecto local:

- Corticoides
- Antihistamínicos
- Vasoconstrictores
- Antibióticos

□ Efecto sistémico:

- Hormonas
- Osteoporosis
- Migraña
- Cáncer de próstata

Fármacos administrados por vía nasal

Efecto local

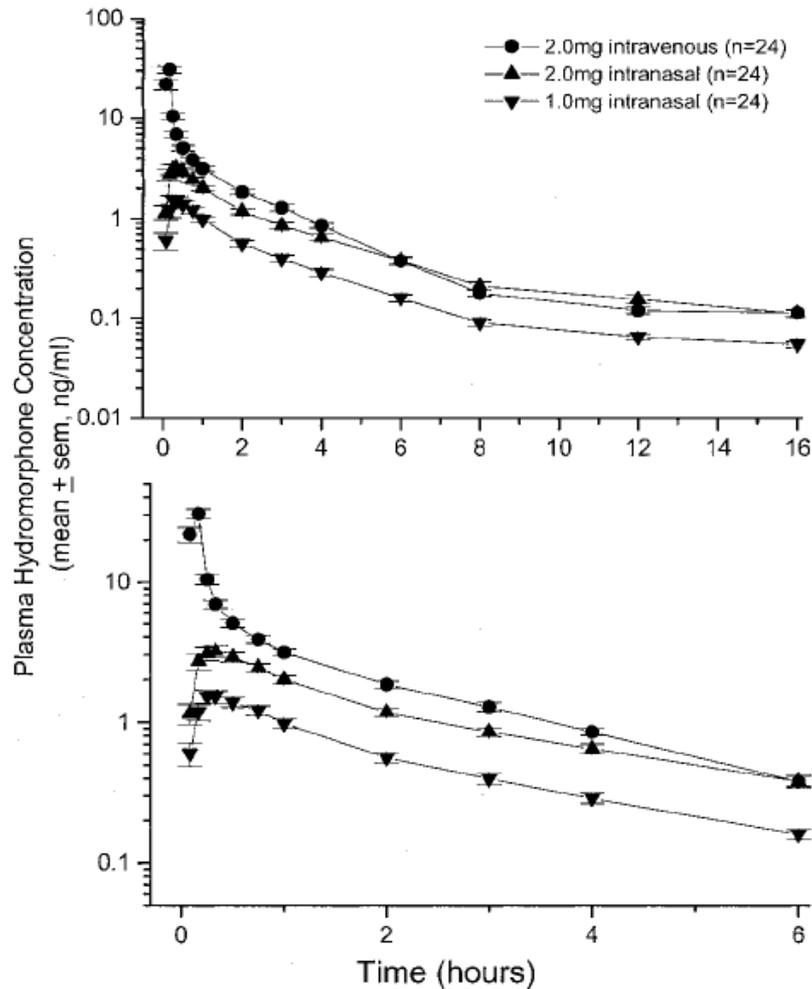
- **Corticoides:**
 - Dipropionato de beclometasona
 - Propionato de fluticasona
 - Ciclosonida
- **Antihistamínicos:**
 - Azelastina
 - Cromoglicato disódico
 - Meclizina
- **Antibióticos:**
 - Bacitracina
 - Neomicina

Fármacos administrados por vía nasal

Efecto sistémico

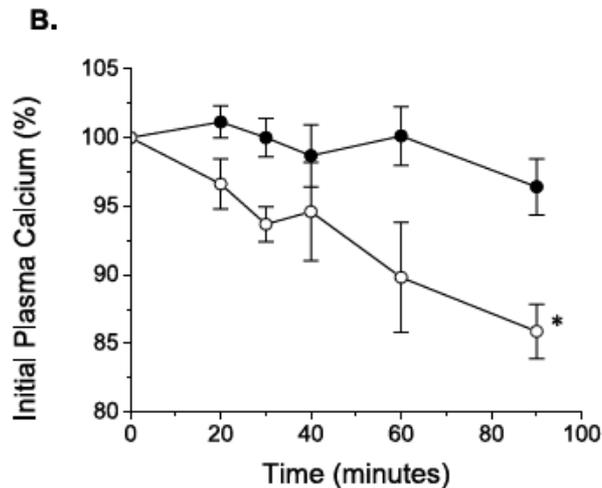
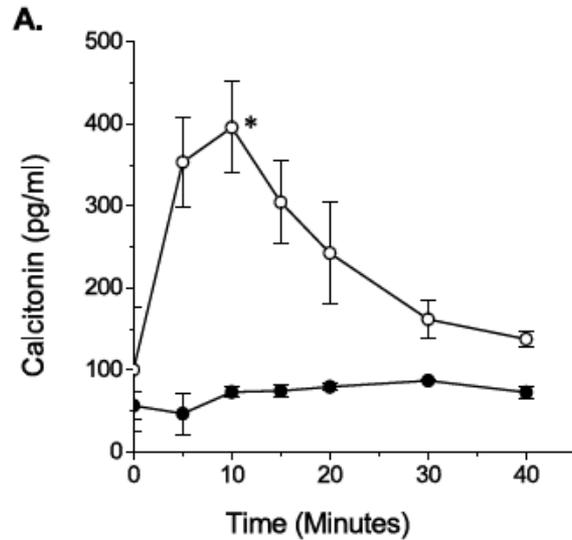
- Calcitonina (osteoporosis)
- Nafarelina (endometriosis)
- Buserelina (cáncer de próstata)
- Sumatriptan (migraña)
- Nicotina (deshabitación tabáquica)
- Cianocobalamina (deficiencia vitamina B12)
- Fentanilo (tratamiento del dolor en pacientes con cáncer)

Hidromorfona



Plasma concentrations of hydromorphone after 1.0- and 2.0-mg intranasal (IN) and 2.0-mg IV hydromorphone hydrochloride (HCl) administration. Values are mean (\pm SEM) for 24 subjects at each dose. The upper panel includes all measurements over each 16-h study period. The bottom panel displays the same data during the first 6 h for better illustration of absorption and redistribution phases.

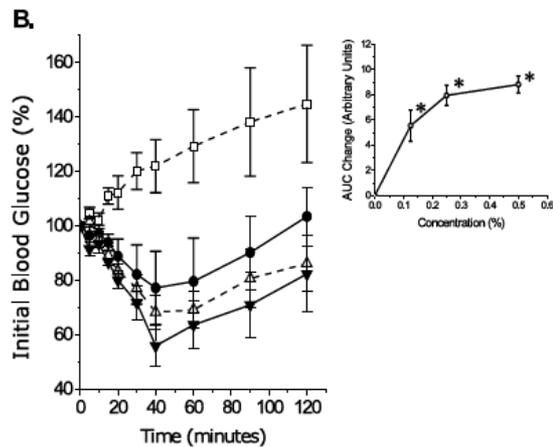
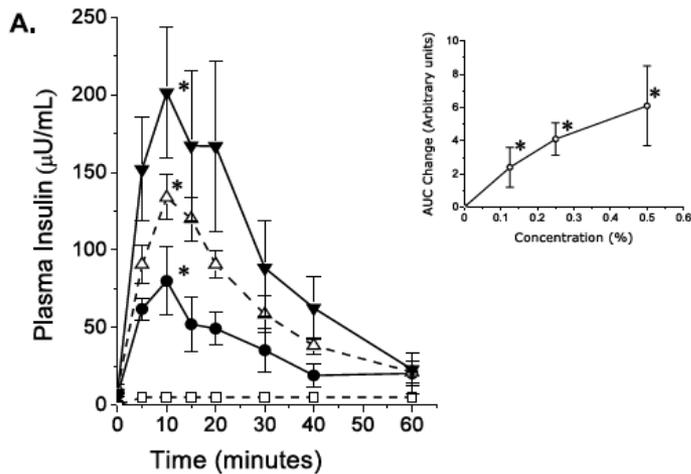
Administración nasal de calcitonina



Changes in (A) plasma calcitonin and (B) plasma calcium levels after nasal administration of calcitonin formulated in the absence (●) or presence (○) of 0.5% sucrose cocoate. Plasma calcium concentrations at time 0 (8–10 mg/dl) were normalized to a value of 100% in each animal. Data represent mean \pm standard error of the mean, $n = 3$.

Ashan F, Arnold JJ, Meezan E, Pillion DJ. *Int. J. Pharm.* 2003; 241:195-203

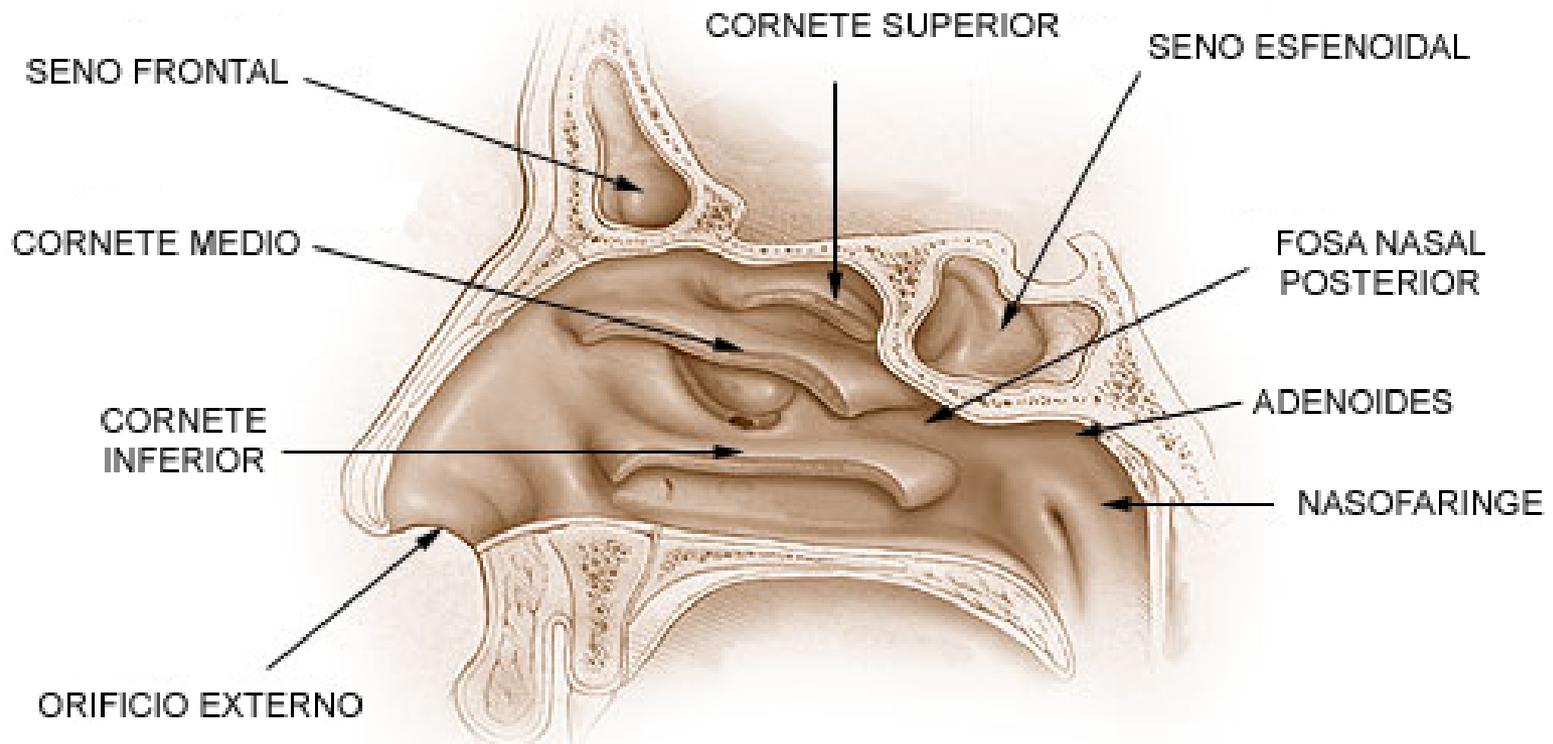
Administración nasal de insulina



Changes in (A) plasma insulin levels and (B) blood glucose levels after nasal administration of 0.5 U insulin formulated in saline (\square) or 0.125% (\bullet), 0.25% (\triangle), and 0.5% (\blacktriangledown) sucrose cocoate. Blood glucose concentrations at time 0 (250–350 mg/dl) were normalized to a value of 100% in each animal. Data represent mean \pm standard error of the mean, $n = 3$. Inserts represent changes in plasma insulin AUC_{0–60} (A) and changes in blood glucose AUC_{0–120} (B).

Anatomía y fisiología

NARIZ Y CAVIDADES NASALES



*Publicada con licencia Creative Commons Attribution/Share-Alike License;
http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Illu_nariz_y_cavidades_nasales.jpg*

Anatomía y fisiología

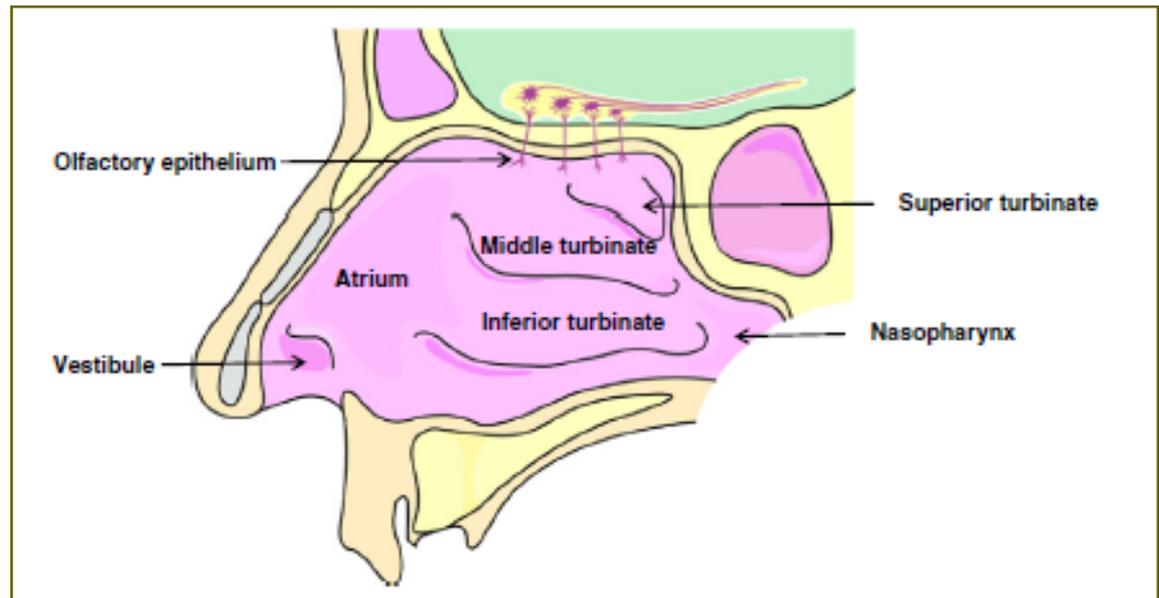
Mecanismos de protección frente a elementos exógenos irritantes:

- ❑ Estornudo (irritación)
- ❑ Incremento en la permeabilidad capilar: mayor exudación
- ❑ Aumento de la actividad ciliar y abundante hipersecrección
- ❑ Aumento, por vasodilatación, de la vascularización con obstrucción nasal por la inflamación de los cornetes y de la mucosa

Anatomía y fisiología

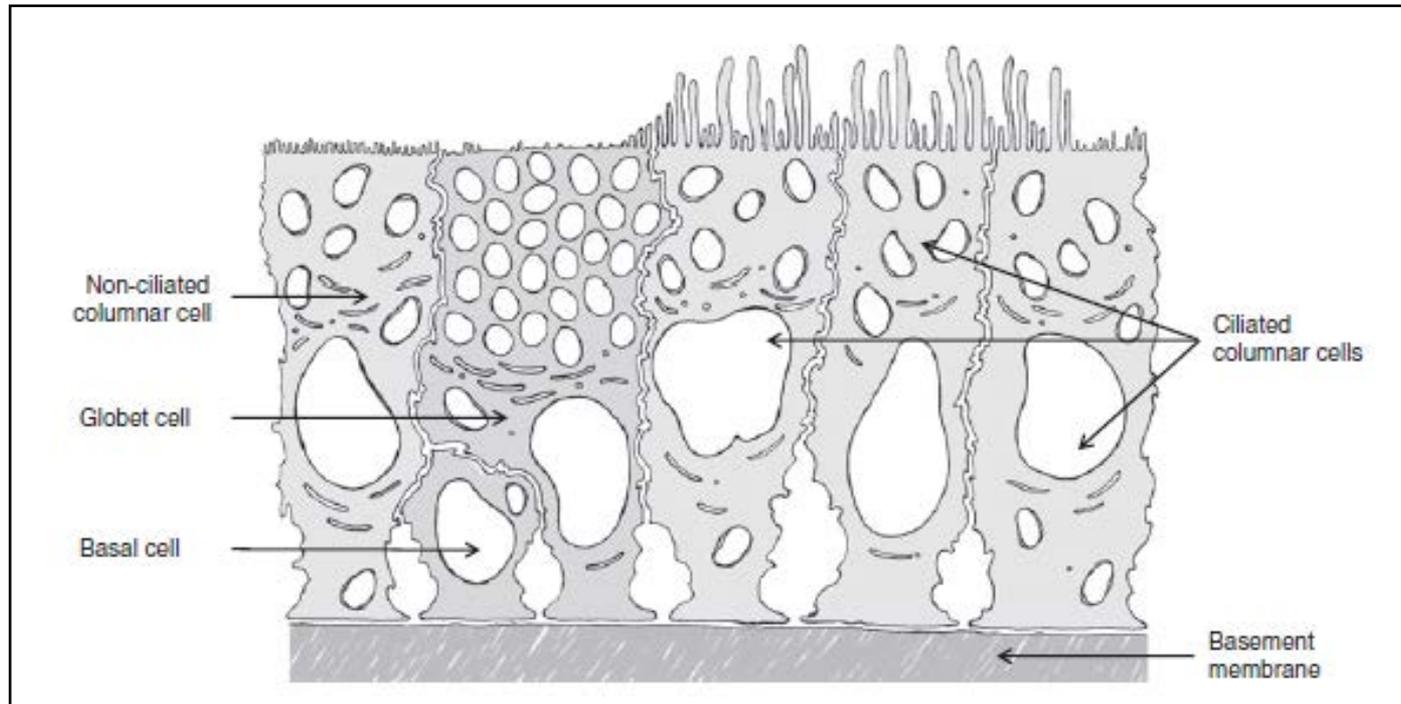
Mucosas:

- ❑ Olfativa (amarilla)
- ❑ Pituitaria o respiratoria (rojo)



Grassin-Delyle S, Buenestado A, Naline E, Faisy C, Blouquit-Laye S, Couderec LJ, Le Guen M, Fischler M, Devillier P. PharmacolTherapeut 2012; 134:366-379

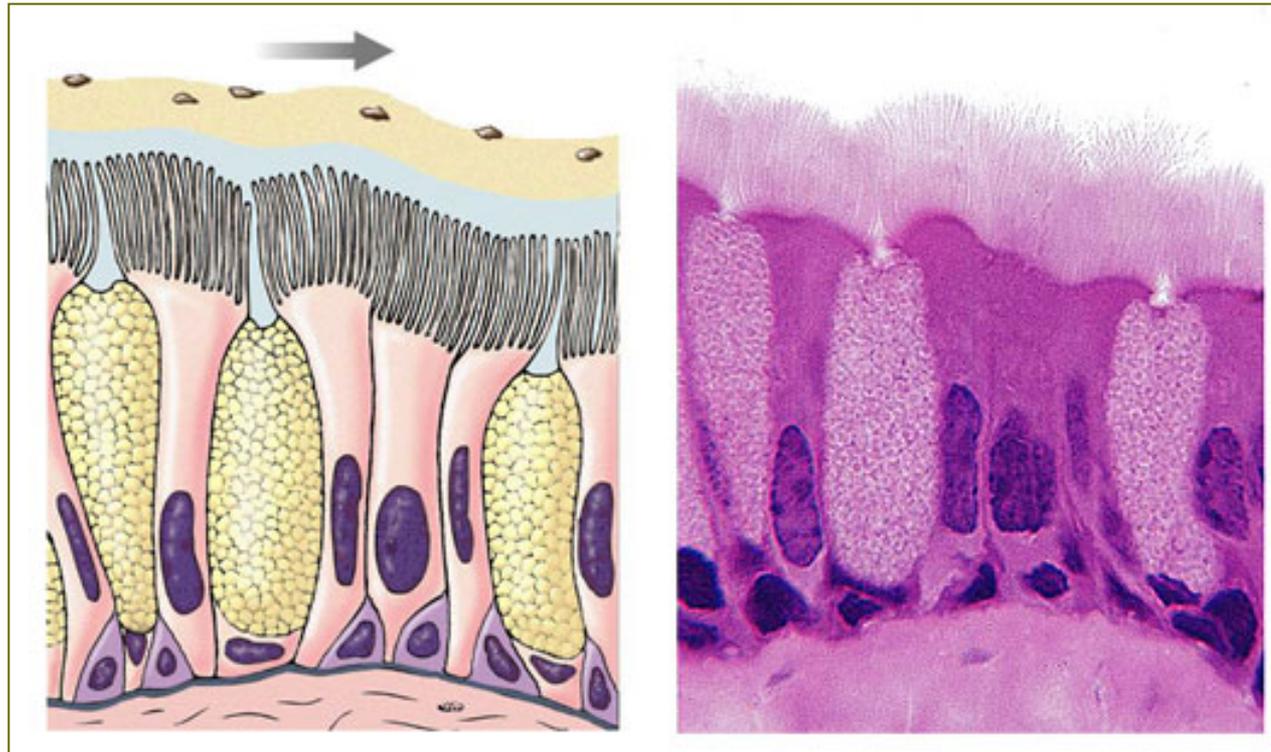
Anatomía y fisiología



Células que forman el epitelio nasal

Grassin-Delyle S, Buenestado A, Naline E, Faisy C, Blouquit-Laye S, Couderec LJ, Le Guen M, Fischler M, Devillier P. PharmacolTherapeut 2012; 134:366-379

Anatomía y fisiología



Universidad de Cantabria. Publicada con licencia Creative Commons
<http://ocw.unican.es/ciencias-de-la-salud/fisiologia-humana-2011-g367/material-de-clase/bloque-tematico-3.-fisiologia-del-aparato/tema-1.-estructura-y-funciones-del-aparato/tema-1.-estructura-y-funciones-del-aparato>

Mecanismos de absorción

- Difusión pasiva por transporte transcelular (moléculas lipófilas)
- Transporte paracelular (moléculas hidrófilas de bajo PM)
- Transportadores
- Endocitosis

Factores que afectan a la disposición de fármacos administrados por vía nasal

□ Principio activo

- Propiedades físico-químicas (PM, reparto, pKa)
- Concentración
- Propiedades farmacológicas

□ Formulación

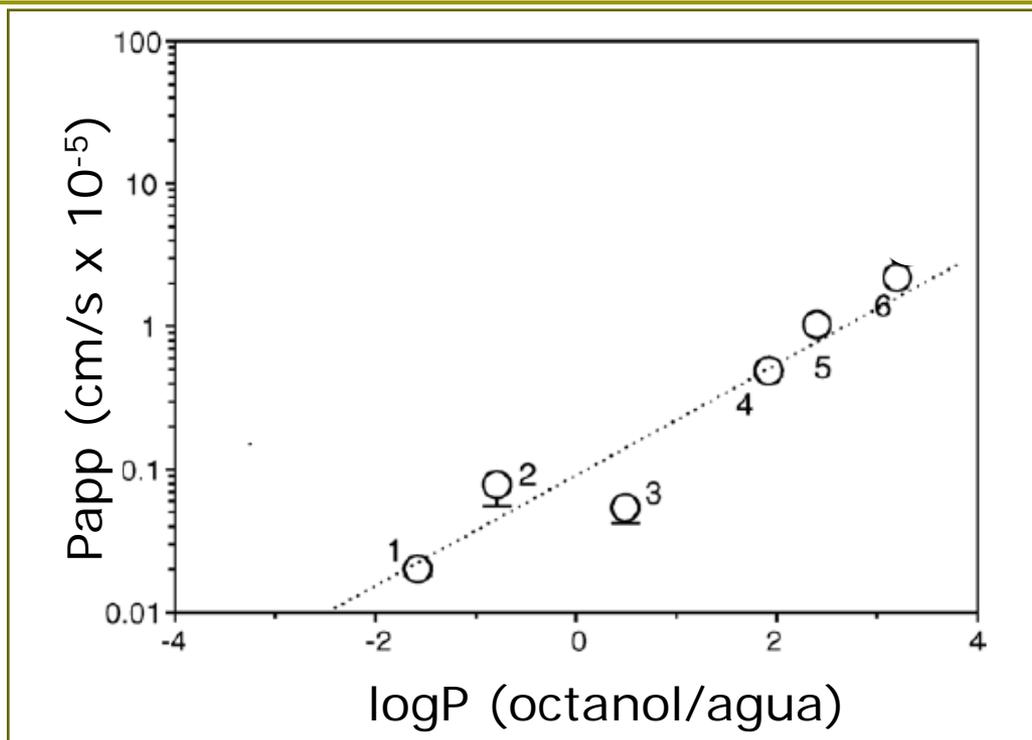
- pH
- Tonicidad
- Viscosidad
- Tamaño de partícula
- Volumen y forma de administración (spray/gotas)

□ Factores fisiológicos

- Superficie del epitelio nasal
- Aclaramiento mucociliar
- Enzimas
- pH del mucus (6,4-6,8)

□ Factores patológicos

Factores que afectan a la disposición de fármacos administrados por vía nasal

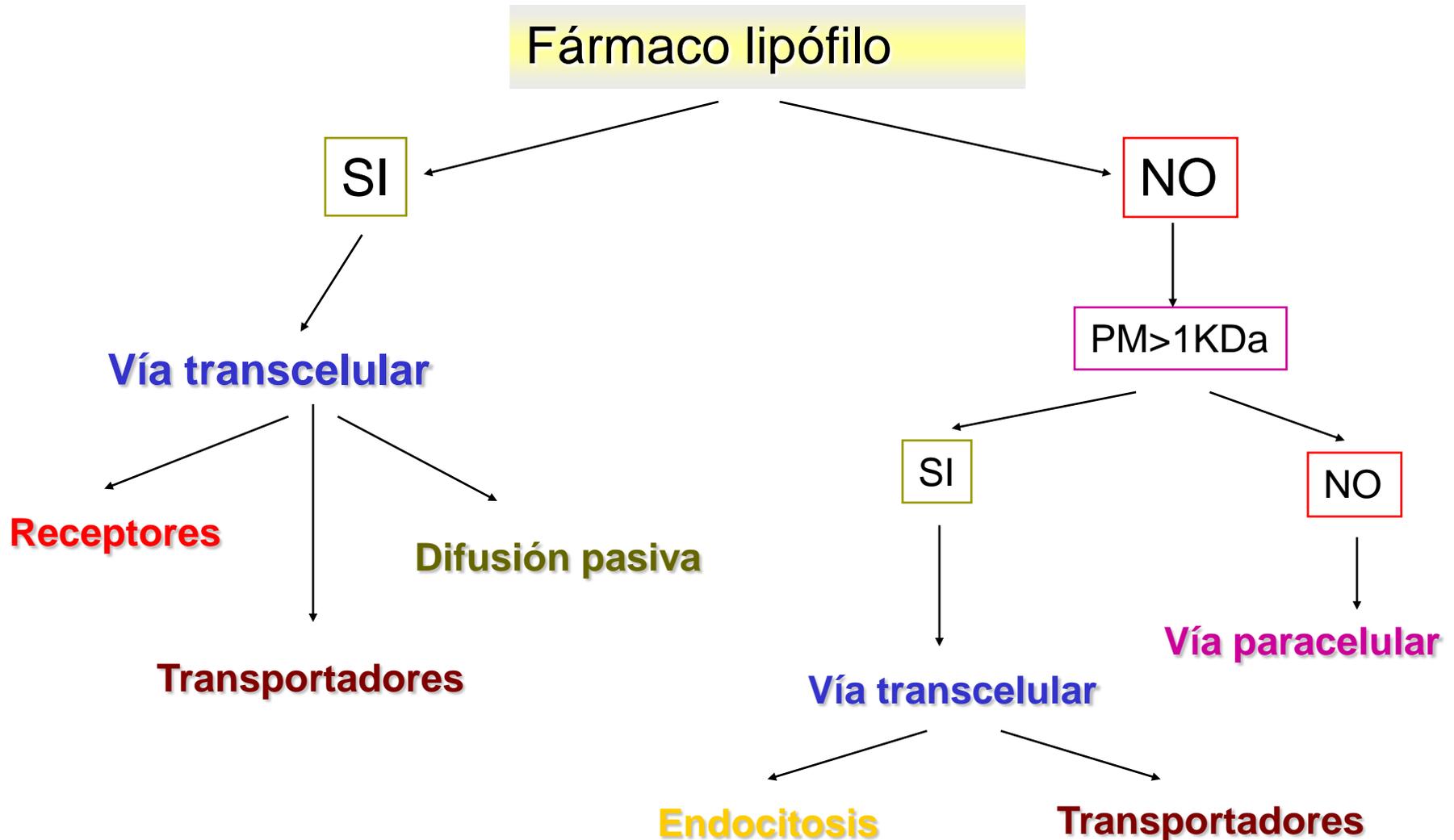


Influencia de la lipofilia

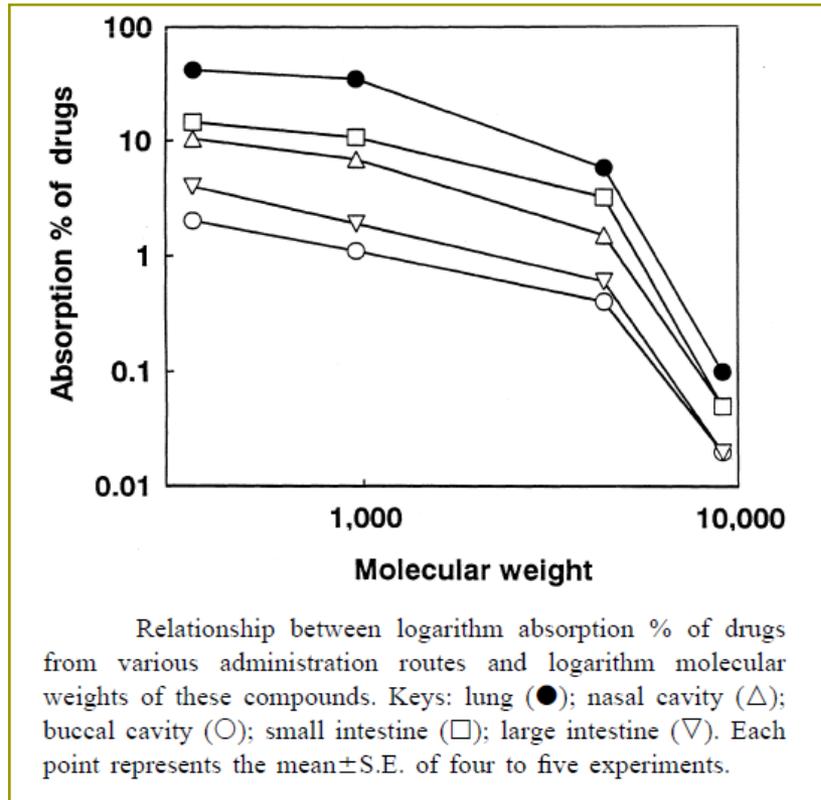
Relación entre el coeficiente de reparto y la permeabilidad a través de cultivos celulares de epitelio nasal de 6 fármacos antialérgicos. 1: albuterol hemisulfato, 2: albuterol, 3: fexofenadina HCl, 4: dexametason, 5: triamcinolona acetónido, 6: budesonida

Adaptado de: Lin H, Yoo JW, Roh HJ, Lee MK, Chung SJ, Shim CK, Kim DD. *Eur J Pharm Sci* 2005; 6:203-210

Factores que afectan a la disposición de fármacos administrados por vía nasal



Factores que afectan a la disposición de fármacos administrados por vía nasal

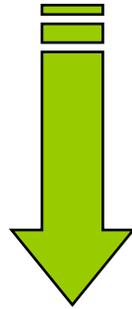


Influencia del peso molecular

Yamamoto A, Iseki T, Ochi-Sugiyama M, Okada N, Fujita T, Muranishi S. J Control Release 2001; 76:363-374

Factores que afectan a la disposición de fármacos administrados por vía nasal

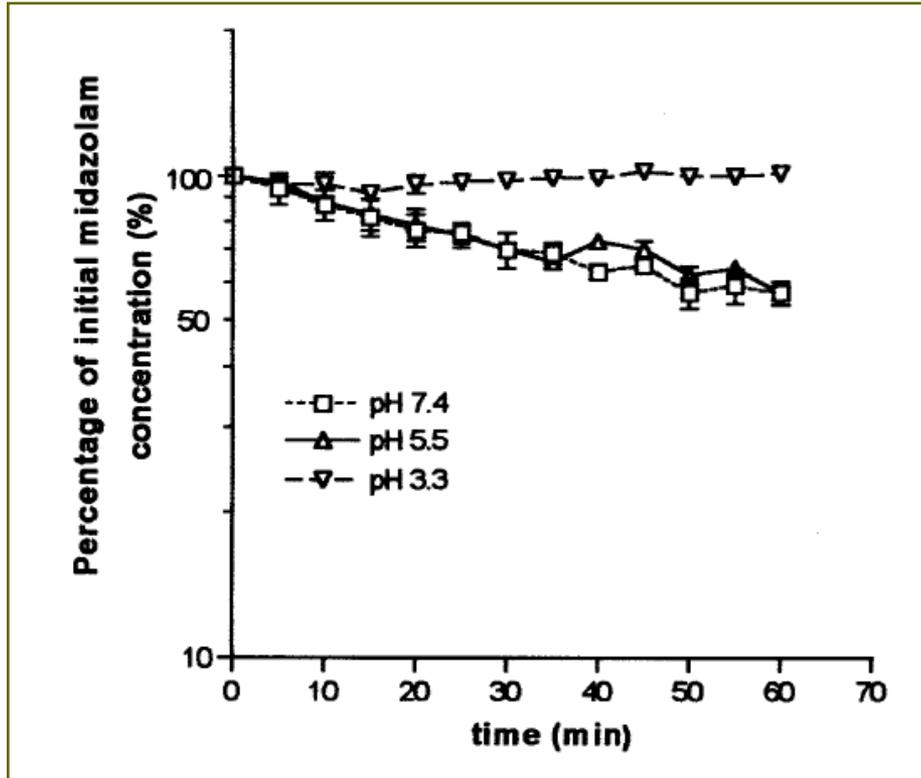
Fármacos con acción vasoconstrictora



Producen paralización de los cilios, lo que puede modificar el tiempo de permanencia en el lugar de administración, pudiendo modificar el perfil de eficacia

Factores que afectan a la disposición de fármacos administrados por vía nasal

Influencia del pH de la formulación

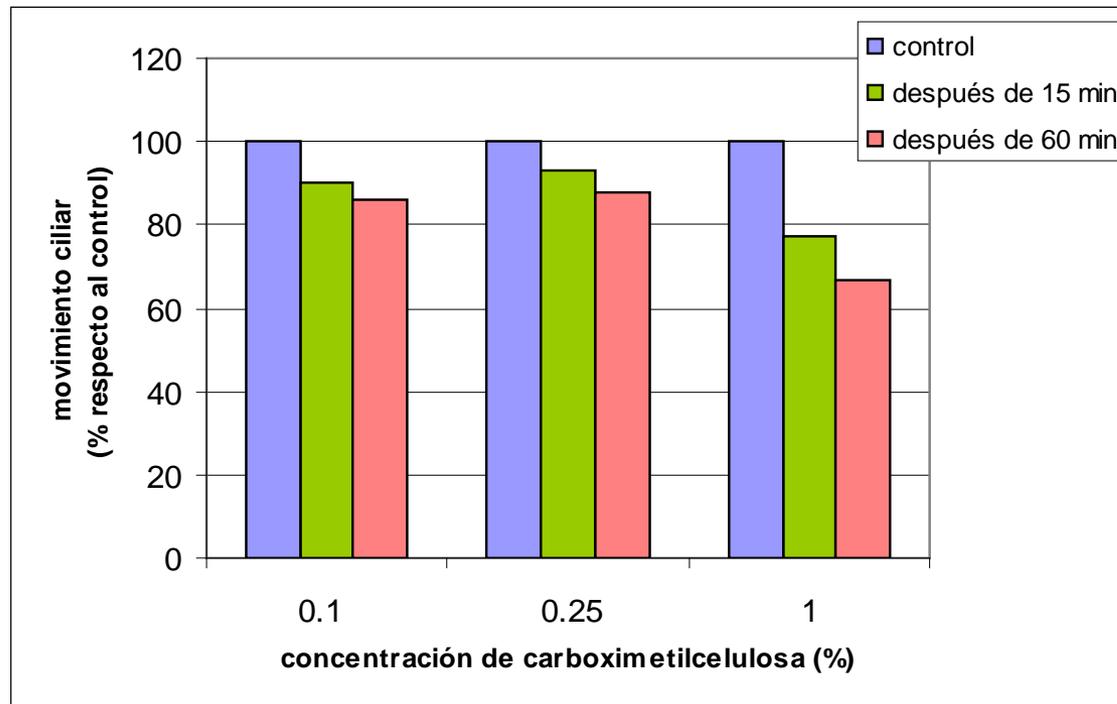


Efecto del pH sobre la absorción de midazolam en un modelo de perfusión in situ en rata.

Olivier JJ, Djilani M, Fahmy S, Couet W. *Int J Pharm* 2001; 213:187-192

Factores que afectan a la disposición de fármacos administrados por vía nasal

Efecto de la viscosidad del vehículo sobre el movimiento ciliar

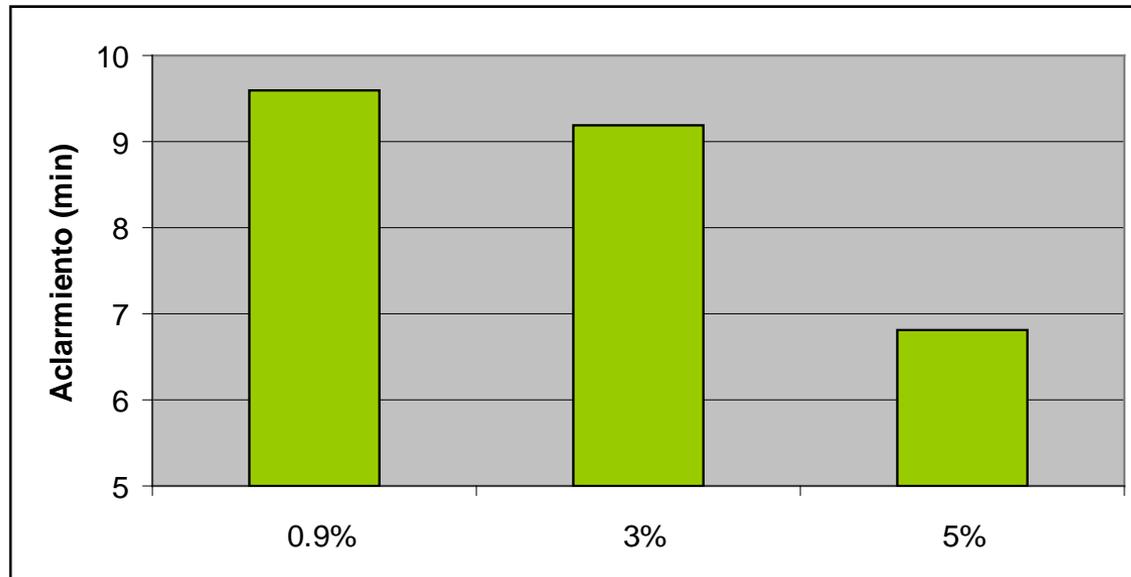


Influencia de la concentración de carboximetilcelulosa sobre el movimiento ciliar

Adaptado de Ugwoke MI, Agu RU, Jorissen M, Augustijns P, Sciot R, Verbeke N, Kinget R. Int J Pharm 2000; 205:43-51

Factores que afectan a la disposición de fármacos administrados por vía nasal

Efecto de la tonicidad sobre el aclaramiento

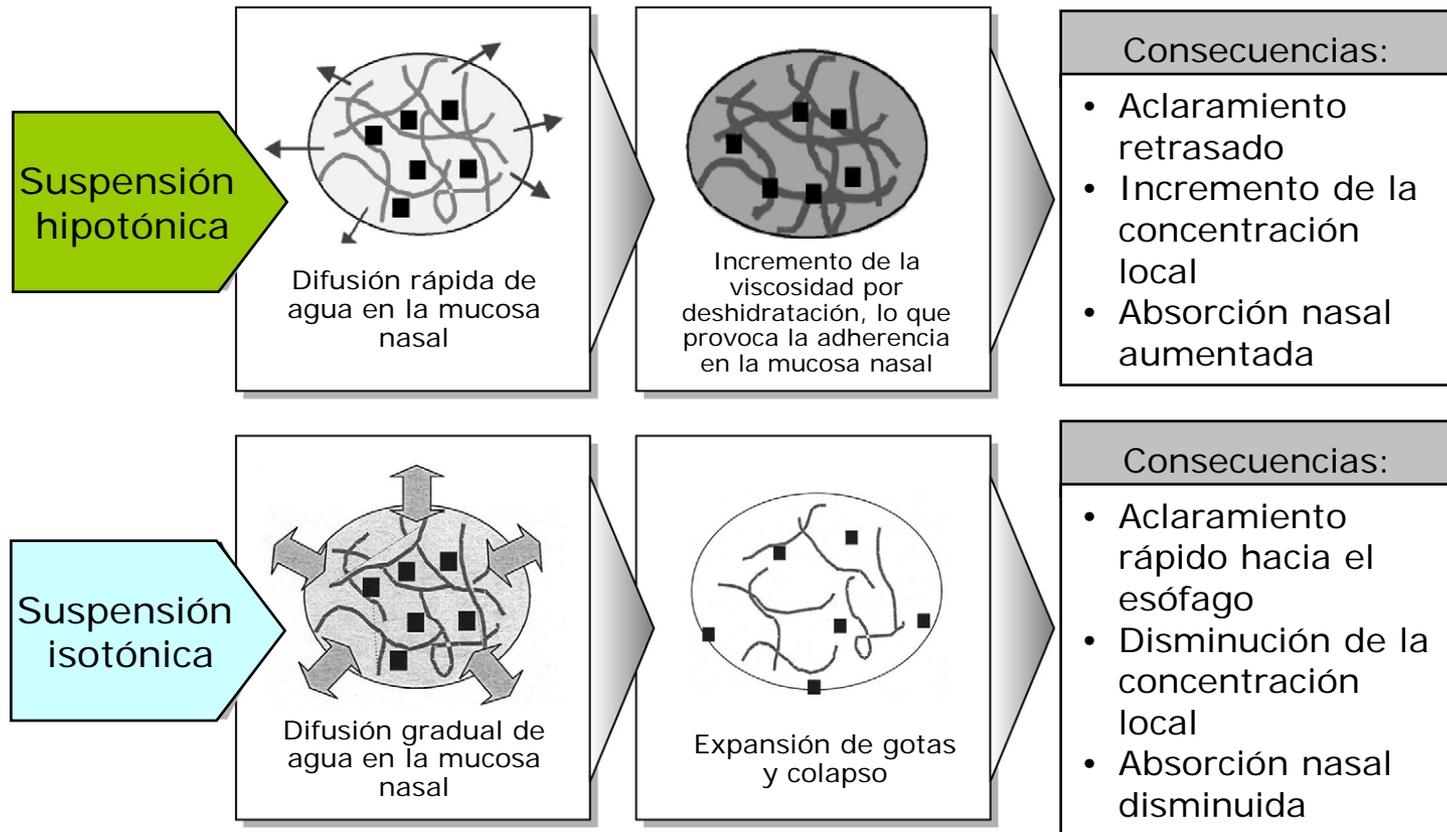


Influencia de la tonicidad de una solución salina sobre el aclaramiento mucociliar

Adaptado de Homer JJ, Dowley AC, Condon L, El-Jassar, Sood S. Clin Otolaryngol 2000; 25:558-560

Factores que afectan a la disposición de fármacos administrados por vía nasal

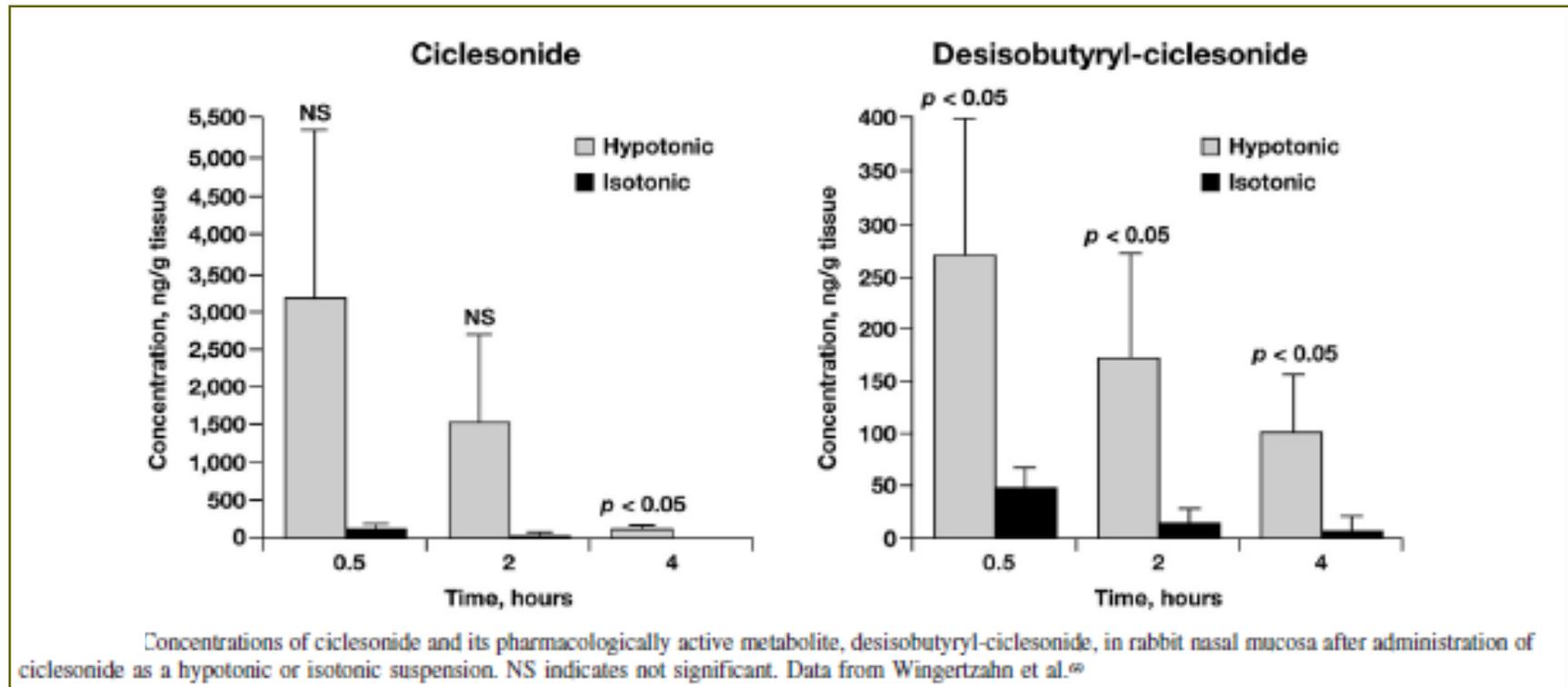
Efecto de la tonicidad



Efecto de la tonicidad de la formulación sobre la mucosa nasal

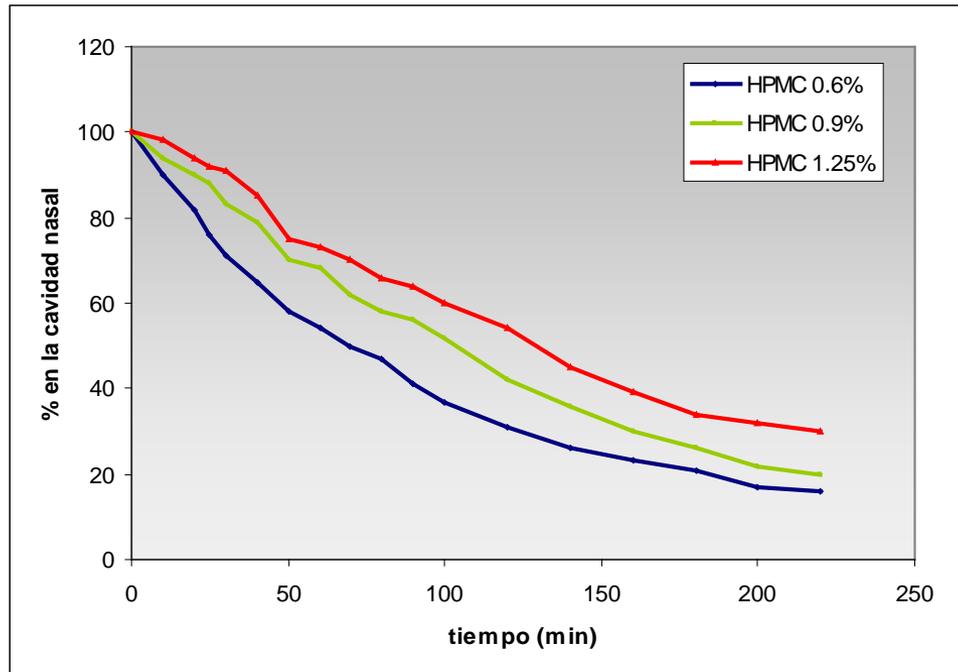
Factores que afectan a la disposición de fármacos administrados por vía nasal

Efecto de la tonicidad



Factores que afectan a la disposición de fármacos administrados por vía nasal

Efecto de la viscosidad del vehículo

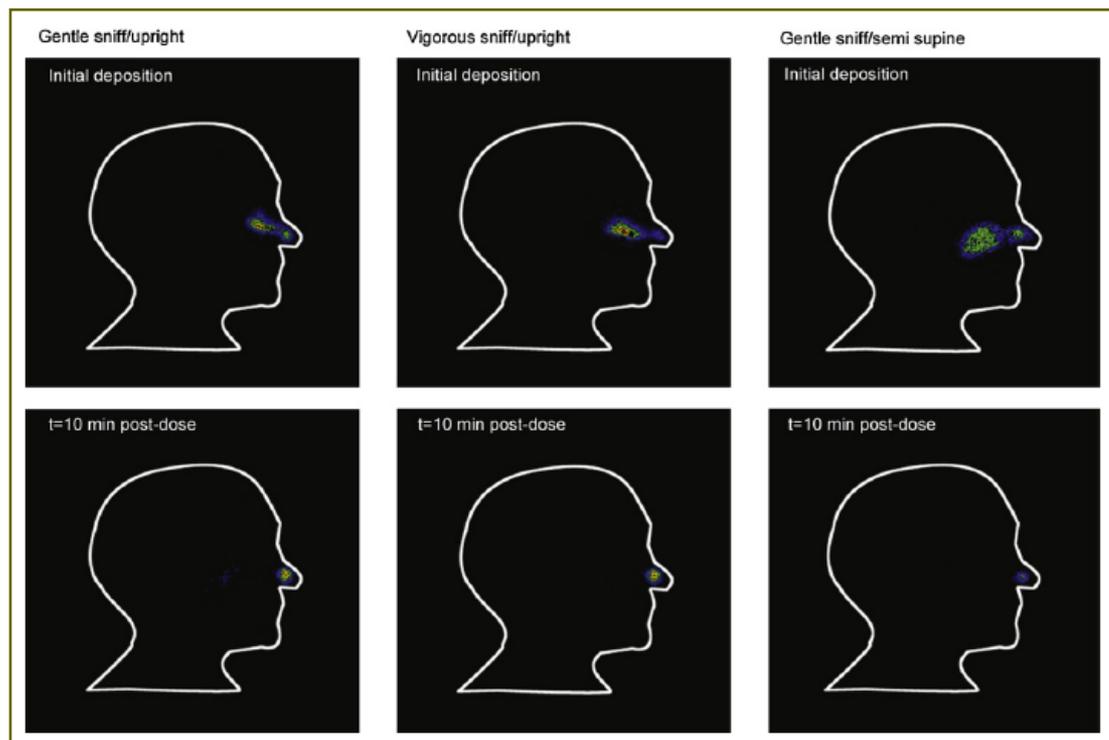


Efecto de la concentración de hidroxipropilmetilcelulosa sobre la permanencia de ac. etilentríaminopentaacético en la cavidad nasal.

Adaptado de Pennington AK, Ratcliffe JH, Wilson CG, Hardy. Int J Pharm 1988; 43:221-224

Factores que afectan a la disposición de fármacos administrados por vía nasal

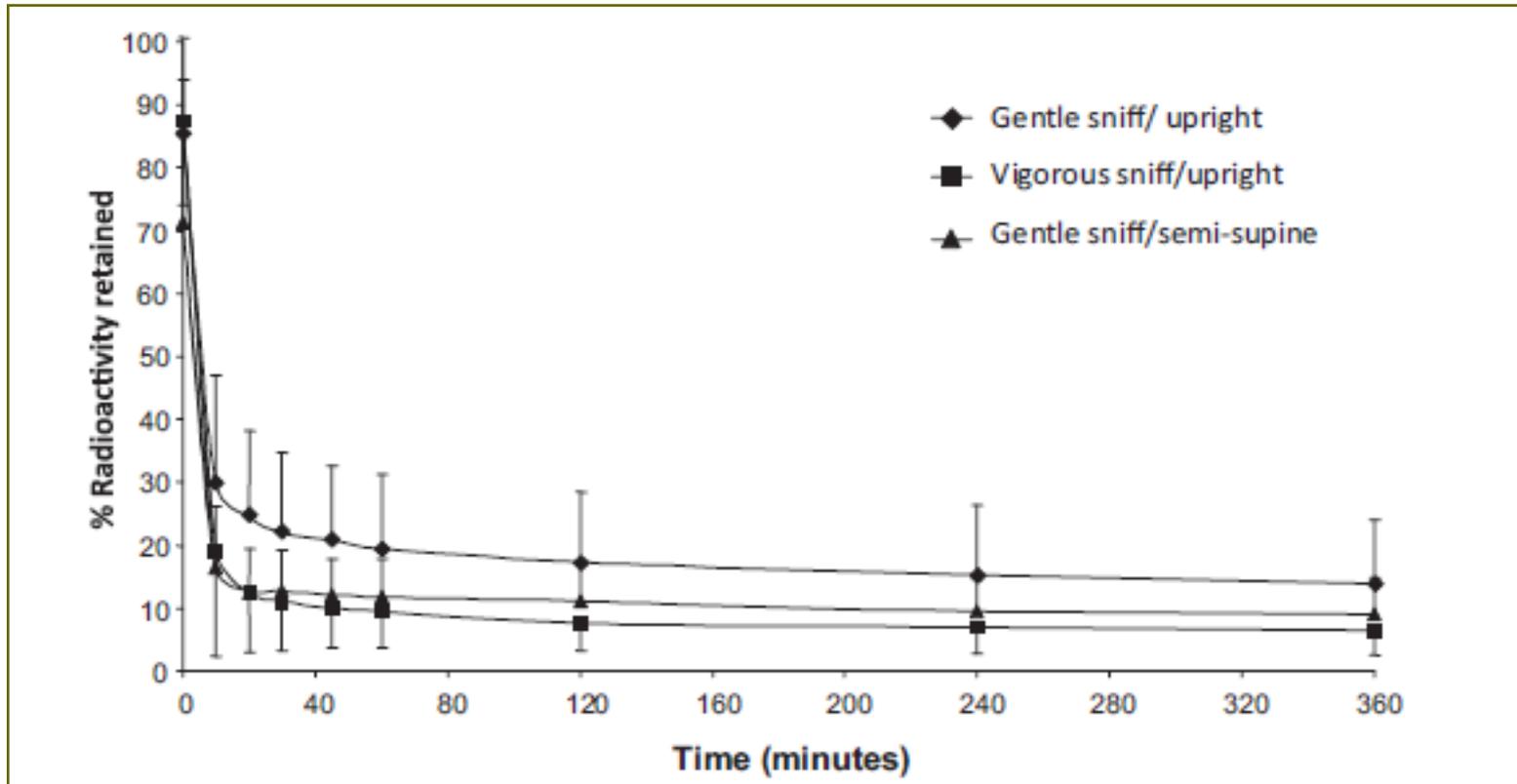
Influencia de la forma de administración



Deposición de koterolac en la cavidad nasal tras la administración de diferentes modos

Factores que afectan a la disposición de fármacos administrados por vía nasal

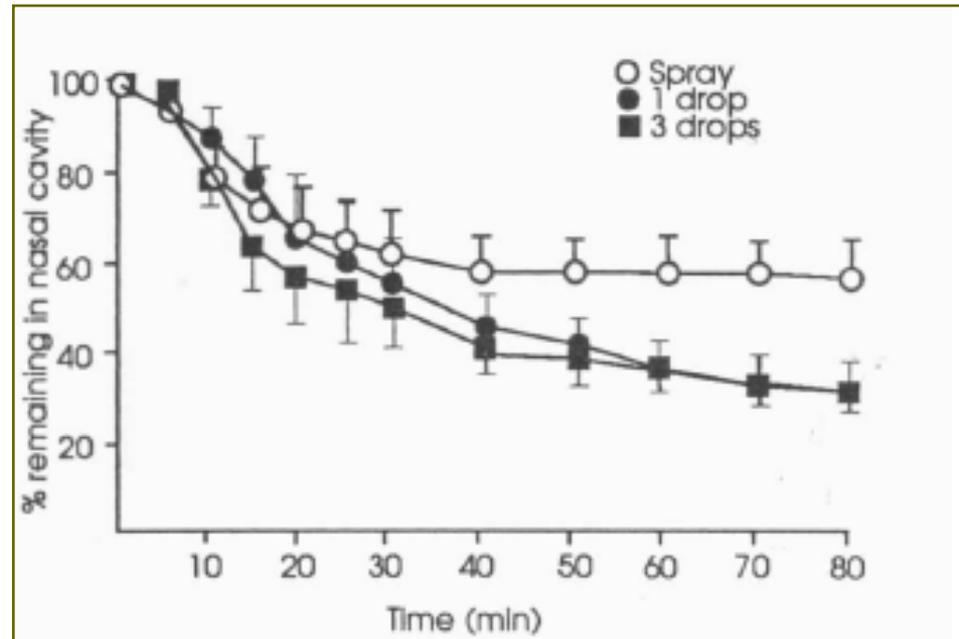
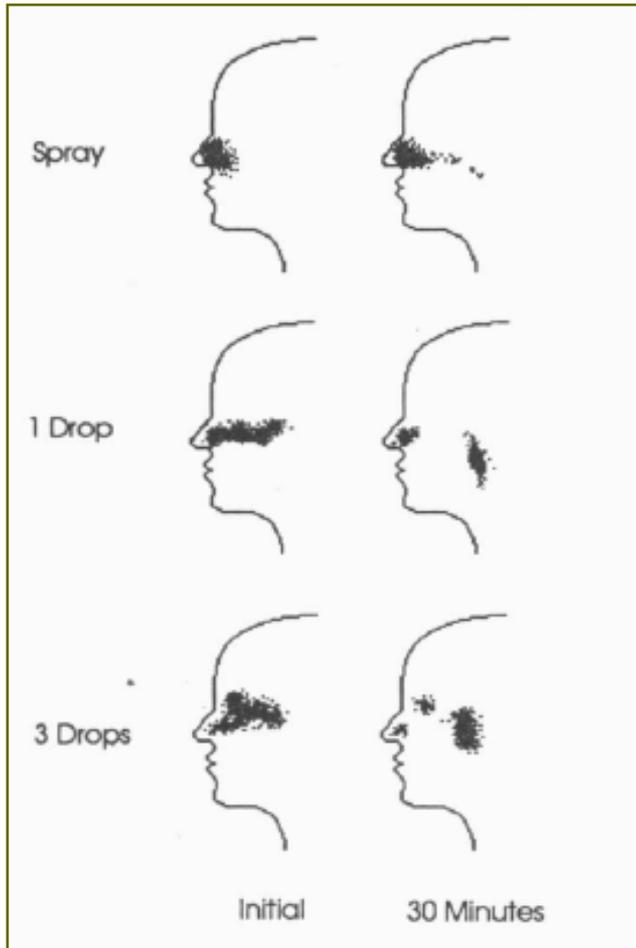
Influencia de la forma de administración



Aclaramiento de keterolac en la cavidad nasal

Factores que afectan a la disposición de fármacos administrados por vía nasal

Influencia del volumen y de la forma de administración: spray vs gotas



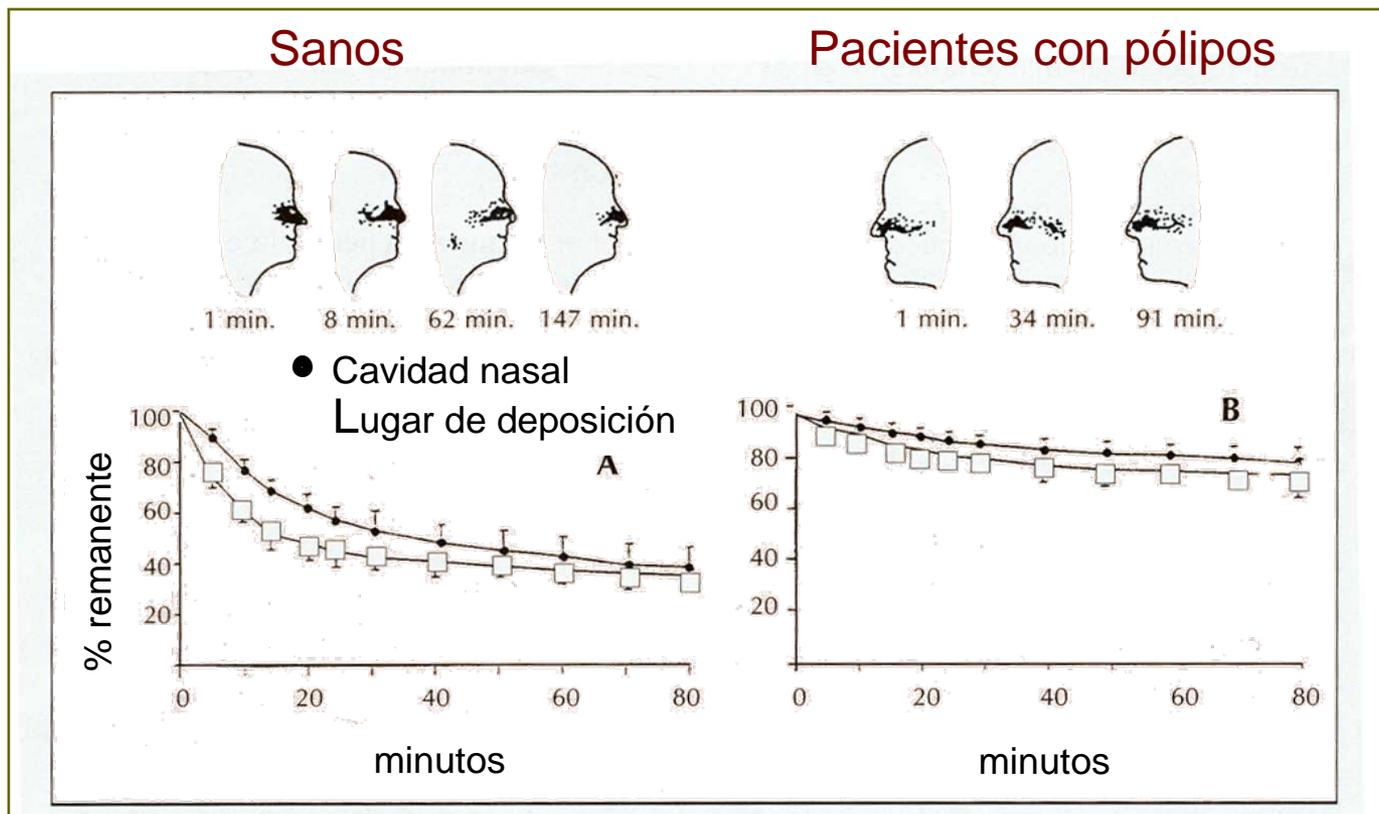
Deposición y aclaramiento tras la administración nasal de gotas o spray nasal

Factores que afectan a la disposición de fármacos administrados por vía nasal

Factores patológicos

1. Alergia
2. Rinitis perenne
3. Infección
4. Catarro
5. Disfunciones estructurales: pólipos nasales

Factores que afectan a la disposición de fármacos administrados por vía nasal



Cantidad remanente en la zona de aplicación y en la cavidad nasal de una preparado nasal en voluntarios y en pacientes con pólipos

Factores que afectan a la disposición de fármacos administrados por vía nasal

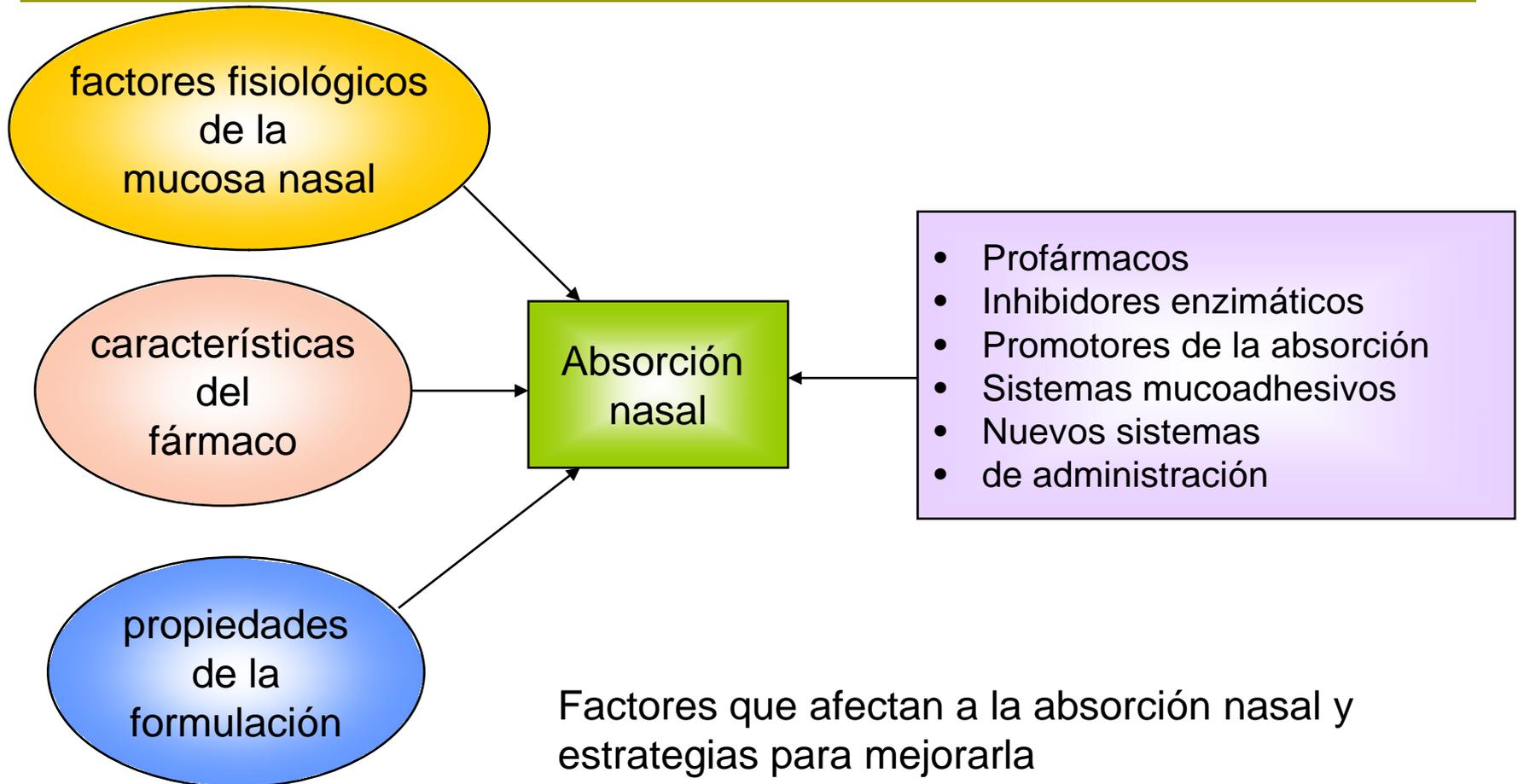
Integridad de la mucosa nasal:

1. Soluciones isoosmóticas o ligeramente hiperosmóticas
2. pH: 6,5-8,3

Estabilidad del principio activo:

1. pH adecuado
2. Estabilizantes (antioxidantes)

Formas de mejorar la absorción nasal



Formas de mejorar la absorción nasal

1. Promotores de la absorción
2. Aumento del tiempo de permanencia
 1. Agentes bioadhesivos:
 - Metilcelulosa
 - Hidroxipropilcelulosa
 - Ac. Poliacrílico
 2. Microesferas
3. Modificadores fisiológicos:
 1. Leucotrienos D4
 2. Prostaglandina E1
 3. Isoprenalina
 4. Terbutalina

Formas de mejorar la absorción nasal: promotores

Fármaco	Promotor
Atropina	Laurilsulfato sódico
Buserelina	Bacitracina
Calcitonina	Gliocolato sódico Acido poliacrílico
Colecistoquinina	Deoxicolato sódico
Gentamicina	Gliocolato sódico Lisofosfatidilcolina
Insulina	Carbenoloxona sódica Caprato sódico Glicirrizinato potásico Laurato sódico Taurodihidrofusidato sódico (STDHF)
Interferón	Azona Colato sódico Gliocolato sódico
Progesterona	Polisorbato 80
Testosterona	Polisorbato 80

Promotores utilizados para la absorción nasal

Formas de mejorar la absorción nasal: promotores

Mecanismo de acción de algunos promotores de la absorción nasal

□ Sales biliares

- Inhibición de la acción de la aminopeptidasa en la mucosa nasal
- Reducción de la viscosidad del mucus
- Eliminación de la células que consituyen el epitelio nasal
- Formación de micelas reversas con las membrana lipídicas de la mucosa, lo que favorece la formación temporal de poros acuosos
- Solubilización de fármacos

□ AEDT

- Incremento del transporte paracelular por complejación de iones calcio

□ Sales de ácidos grasos (laurato, caprato, etc)

- Inhibición de la actividad de aminopeptidasas
- Extracción temporal del ión calcio y aumento del transporte paracelular

Formas de mejorar la absorción nasal: promotores

Mecanismo de acción de algunos promotores de la absorción nasal

- **Derivados del ácido glicirrético**
 - Inhibición de la acción de aminopeptidasas
- **Lisofosfatidilcolina**
 - Afecta a la actividad enzimática y produce cambios morfológicos en la membrana nasal
- **STDHF**
 - Inhibición de la actividad de aminopeptidasas
 - Favorece el transporte paracelular
 - Formación de complejos que favorece la absorción nasal

Formas de mejorar la absorción nasal: promotores

Efectos tóxicos de algunos promotores

1. Sales biliares:

- a. Irritación y efecto congestivo
- b. Disminuyen la motilidad ciliar
- c. Anomalías en la ultraestructura de la mucosa nasal

2. AEDT:

- a. Efecto paralizante de la actividad ciliar

3. Sales de ácidos grasos:

- a. Efecto hemolítico sobre la mucosa nasal

4. STDHF:

- a. Efecto paralizante de la actividad ciliar

Formas de mejorar la absorción nasal: micropartículas

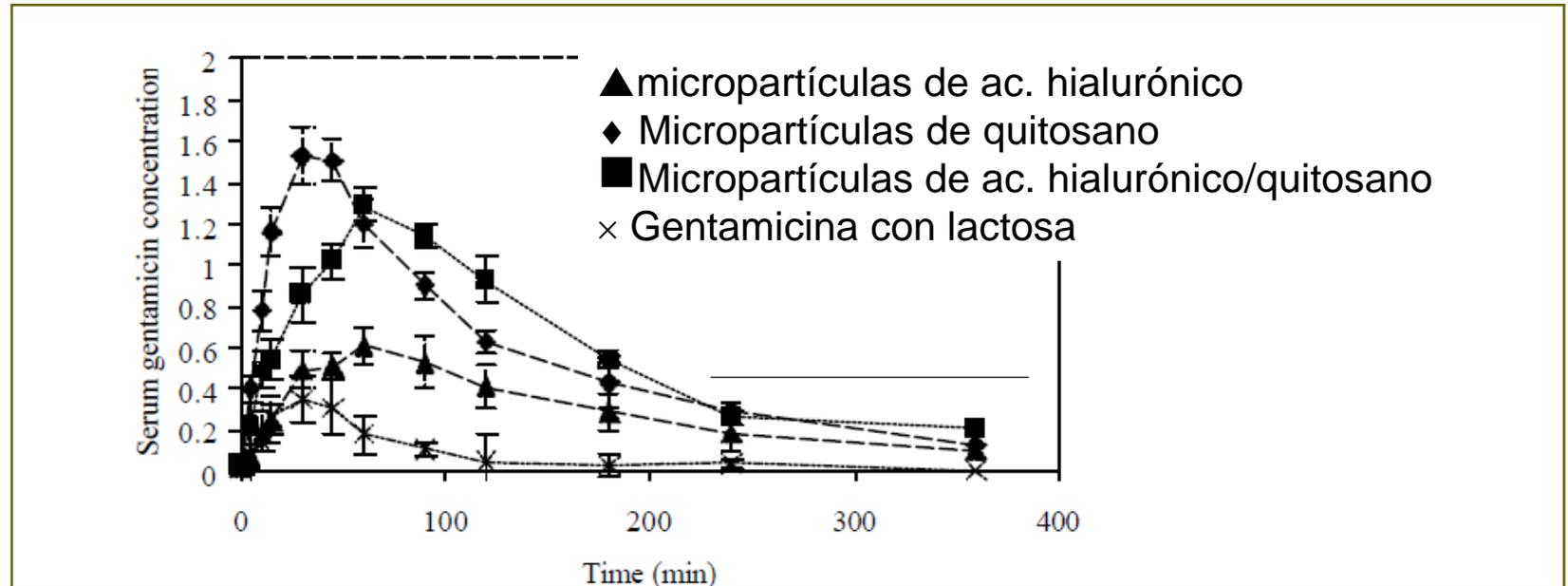
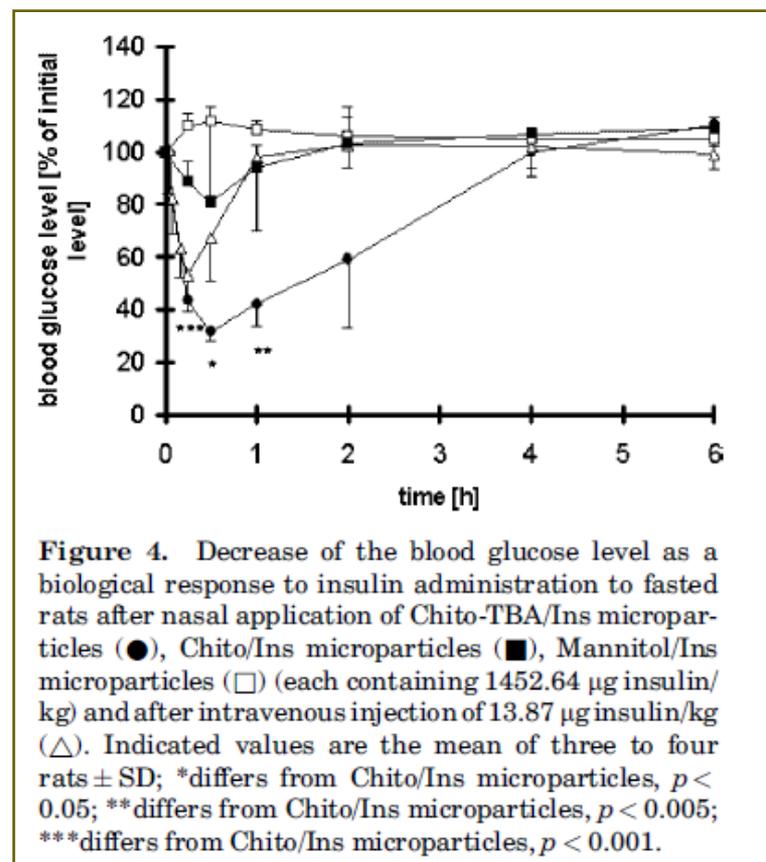
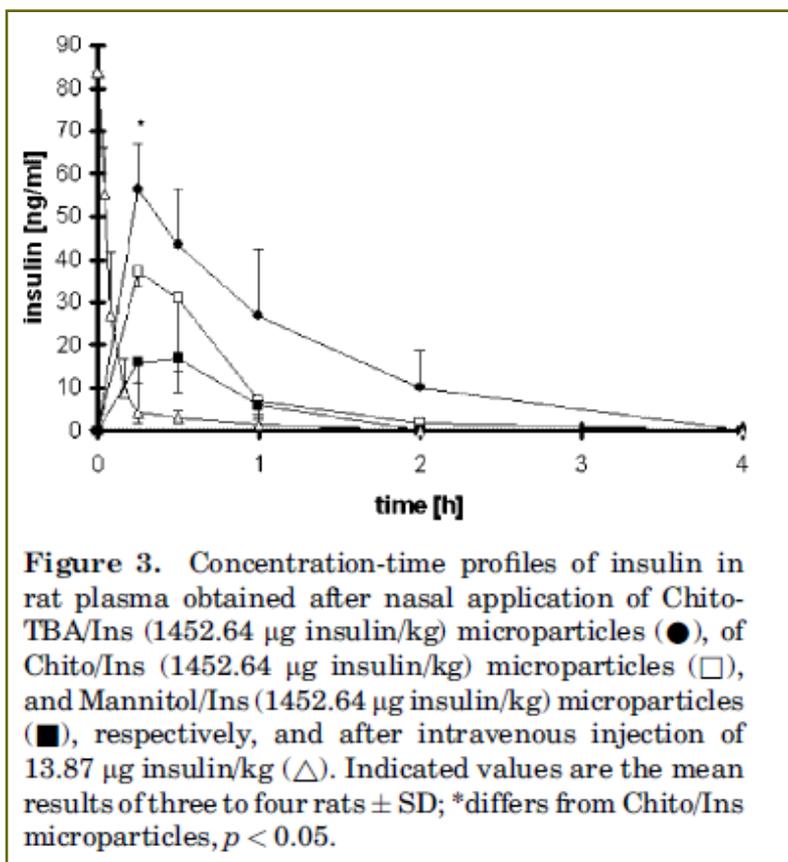


Figure 3. Mean serum concentrations of gentamicin ($\mu\text{g/mL}$) from microparticle formulations administered intranasally, mean \pm SD ($n = 4$).

Adaptado de Lim ST, Forbes B, Martin GP, Brown. AAPS PharmSciTech 2001; 2 (4) article 20

Formas de mejorar la absorción nasal: micropartículas



Formas farmacéuticas para administración nasal

1. Gotas nasales y líquidos para pulverización nasal:
 1. envases provistos de un dispositivo pulverizador
 2. envases a presión provistos de un adaptador adecuado
2. Polvos nasales
3. Preparaciones nasales semisólidas
4. Líquidos para lavado nasal
5. Barras nasales

Ventajas de la absorción nasal

1. Absorción rápida (fármacos lipófilos con $PM < 1$ kDa)
2. Rapidez de acción
3. Evita la degradación del tracto gastrointestinal
4. Evita el primer paso hepático
5. Fácil administración: auto administración
6. Útil en administración crónica

Inconvenientes de la administración nasal

1. Baja permeabilidad para fármacos hidrófilos o con PM > 1 kDa)
2. Absorción limitada por el aclaramiento mucociliar
3. Variabilidad en la absorción
4. Escasa capacidad para regular la dosis
5. Molestias de algunas formas de administración
6. Irritación del epitelio nasal por determinados agentes
7. Falta de estudios de toxicidad de promotores de la absorción
8. Efectos inmunogénicos

Vía nasal para la administración de vacunas

- ❑ Es una zona **fácilmente accesible**, dando lugar a una buena aceptación por el paciente y a la posibilidad de inmunización de grandes grupos de población.
- ❑ Se evita el uso de **agujas y jeringas**.
- ❑ **Reducida actividad enzimática** comparada, por ejemplo, con la vía oral.
- ❑ Presenta un **epitelio relativamente permeable** y amplia superficie de absorción.
- ❑ Importante presencia del **sistema inmune** gracias al tejido linfoide asociado a mucosas (NALT) y la continua vigilancia de las células dendríticas subepiteliales.
- ❑ Inducción de **respuesta inmune** sistémica y a nivel de la mucosa.

Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia. Monografía XXVIII: Nanotecnología farmacéutica. Nanovacunas. Sara Vicente. 2009

<http://www.analesranf.com/index.php/mono/article/viewFile/996/1030S.%20VICENTE,%20A.%20SÁNCHEZ%20Y%20MJ%20ALONSO.%20Nanovacunas>

Evaluación de la absorción nasal

1. In vitro
2. In situ: perfusión nasal
3. In vivo

Evaluación de la absorción nasal

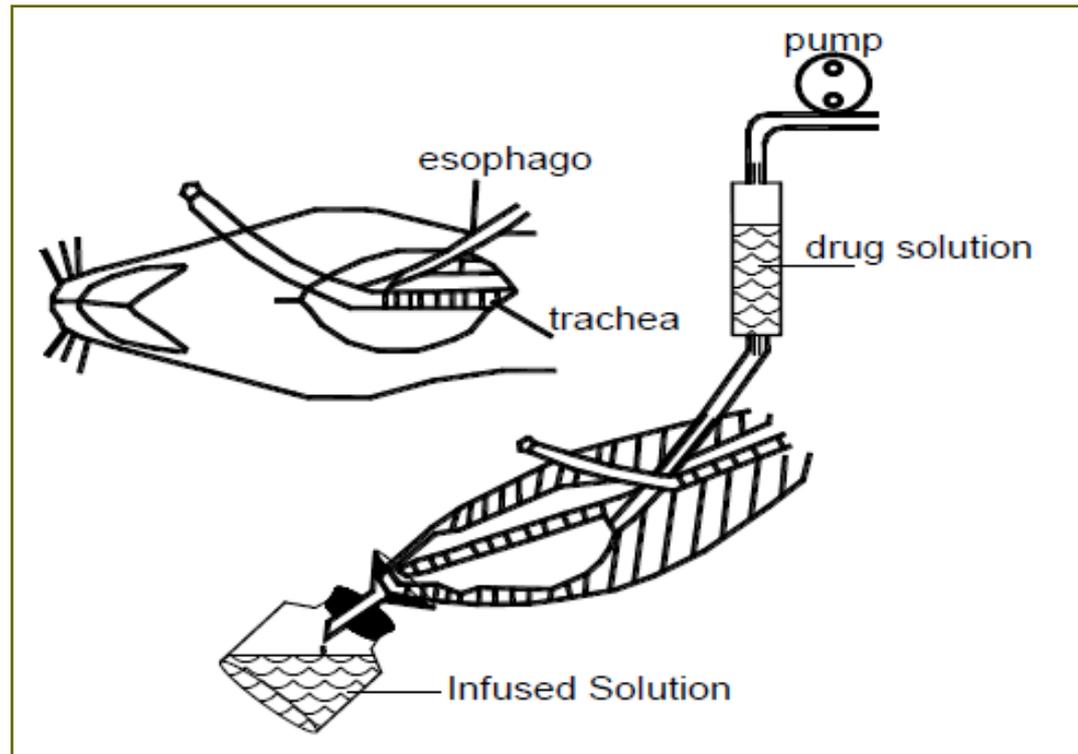
Nasal Cavity	Species				
	Human	Rat	Rabbit	Monkey	Dog
Length (cm)	7.5	2.3	5.2	5.3	10.0
Volume (cm ³)	20.0	0.4	6.0	8.0	20.0
Surface area (cm ²)	150.0	14.0	61.0	61.6	220.7
Olfactory area (cm ²)	10.0	7.0	6.0	NF	NF

NF, not found.

Características diferencias de la cavidad nasal en diferentes especies animales

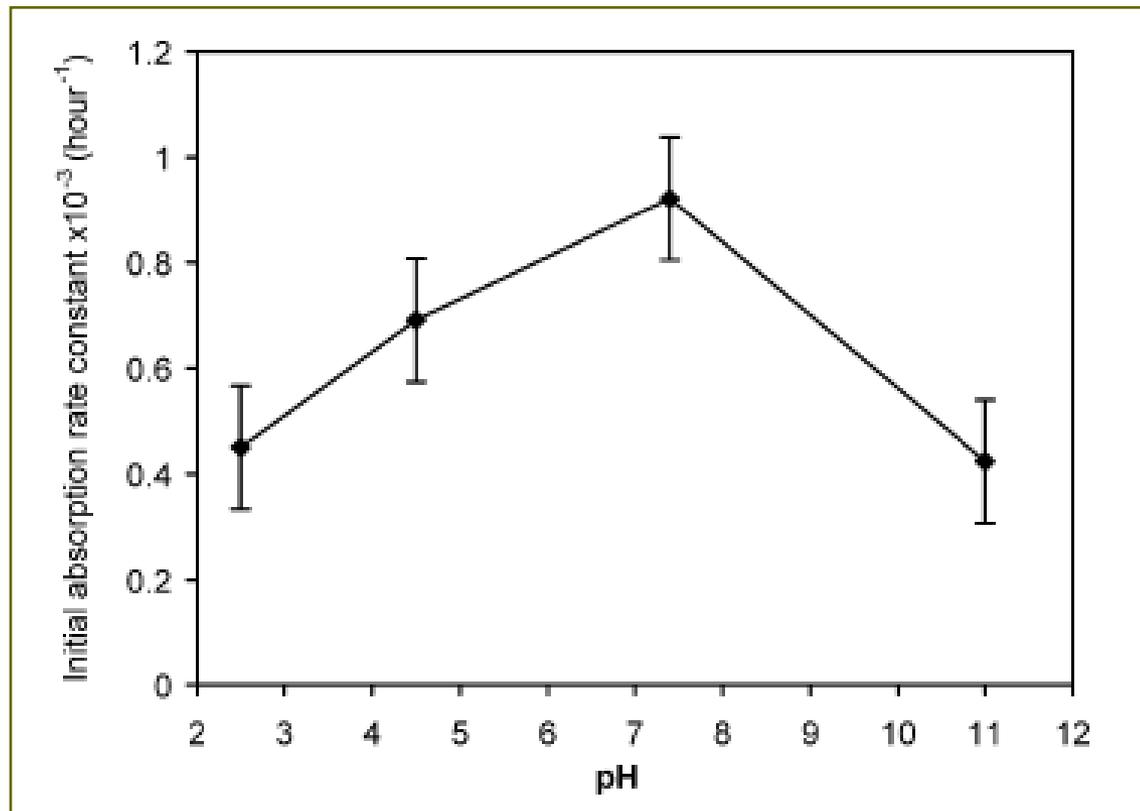
Evaluación de la absorción nasal

Modelo in situ



Modelo in situ para estudiar la absorción nasal de fármacos

Evaluación de la absorción nasal



Efecto del pH sobre la absorción nasal de acyclovir en un modelo in situ

Chavanpatil MD, Vavia PR. Eur J Pharm Biopharm 2004; 57:483-487