

Sendagaien administrazioa sudur- bidetik



14. gaia

Edukien indizea

1. Sarrera
2. Sudur-bidetik administratutako farmakoak
3. Alde anatomikoak eta fisiologikoak
4. Sudur-bidezko xurgapena
 1. Xurgapen mekanismoak
 2. Xurgapenean eragina duten faktoreak
5. Sudur-bidetik administratzeko forma farmazeutikoak
6. Sudurreko xurgapena hobetzeko moduak
7. Sudur-bidearen abantailak eta desabantailak
8. Sudurreko xurgapena aztertzeke metodoak

Sudur-bidetik administratutako farmakoak

□ Tokiko eragina

- Kortikoideak
- Antihistaminikoak
- Hodi-uzkurtzaileak
- Antibiotikoak

□ Eragin sistemikoa

- Hormonak
- Osteoporosia
- Migraina
- Prostata-minbizia

Sudur-bidetik administratutako farmakoak

Tokiko eragina

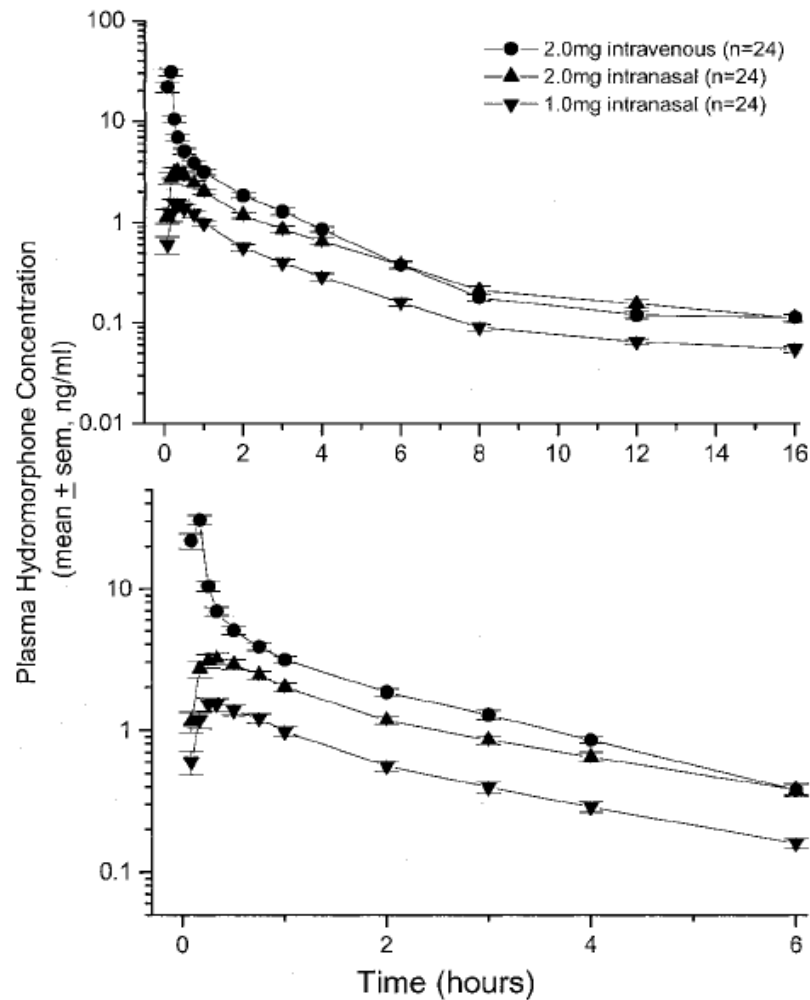
- Kortikoideak:
 - Beklometasona dipropionatoa
 - Flutikasona propionatoa
 - Ziklosonida
- Antihistaminikoak:
 - Azelastina
 - Kromoglikato disodikoa
 - Meklizina
- Antibiotikoak:
 - Bazitrazina
 - Neomizina

Sudur-bidetik administratutako farmakoak

Eragin sistemikoa

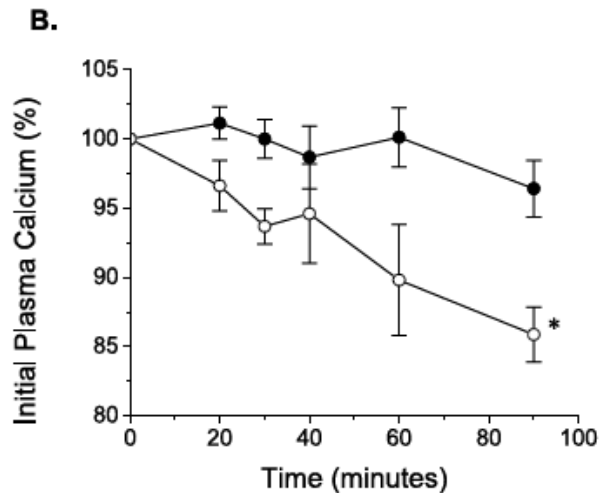
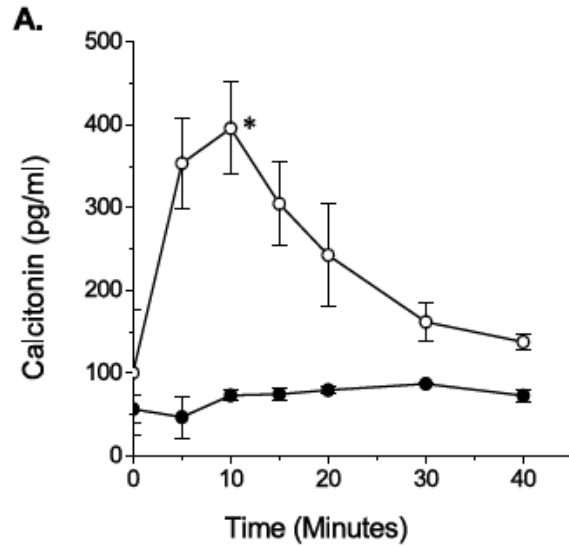
- Kaltzitonina (osteoporosia)
- Nafarelina (endometriosisia)
- Buserelina (prostata-minbizia)
- Sumatriptan (migraina)
- Nikotina (tabakoaren mendekotasuna gainditzeko)
- Zianokobalamina (B12 bitamina urritasuna)
- Fentanilo (minaren aurkako tratamendua minbizia duten gaixoetan)

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.

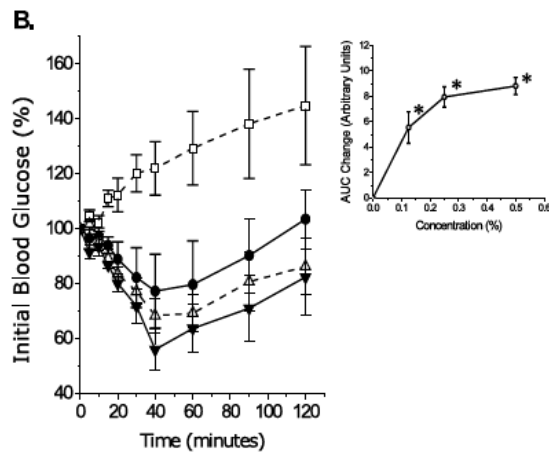
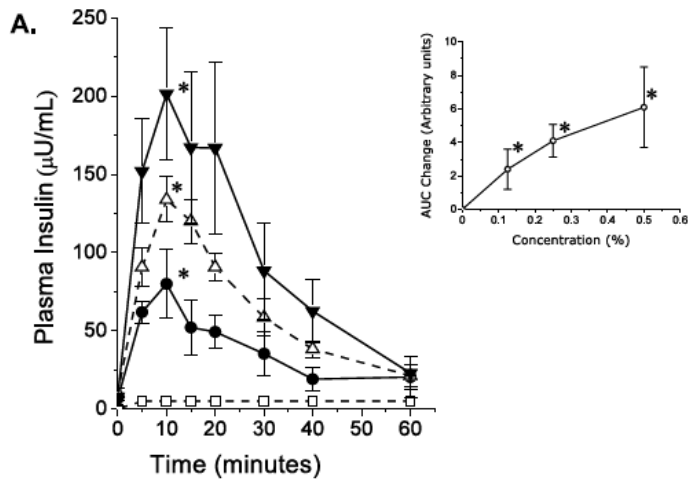
Kaltzitoninaren sudur-bidezko administrazioa



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 coccoate. 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, $n = 3$.

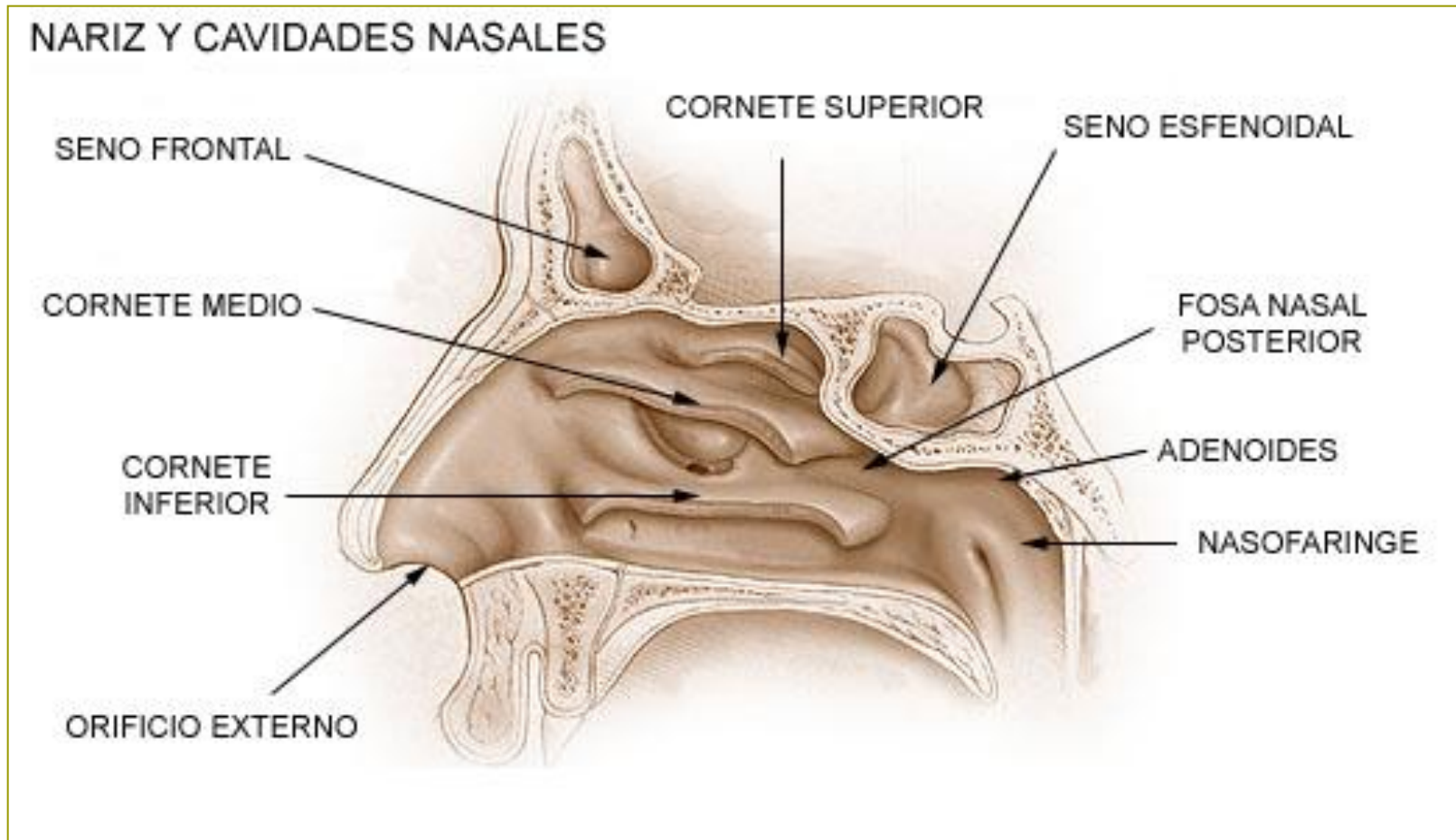
Ashan F, Arnold JJ, Meezan E, Pillion DJ. *Int. J. Pharm.* 2003; 241:195-203

Intsulinareen sudur-bidezko administrazioa



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% (Δ), 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).

Alde anatomikoak eta fisiologikoak



"Creative Commons Attribution/Share-Alike License" lizentziarekin argitaratua.
http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Illu_nariz_y_cavidades_nasales.jpg

Alde anatomikoak eta fisiologikoak

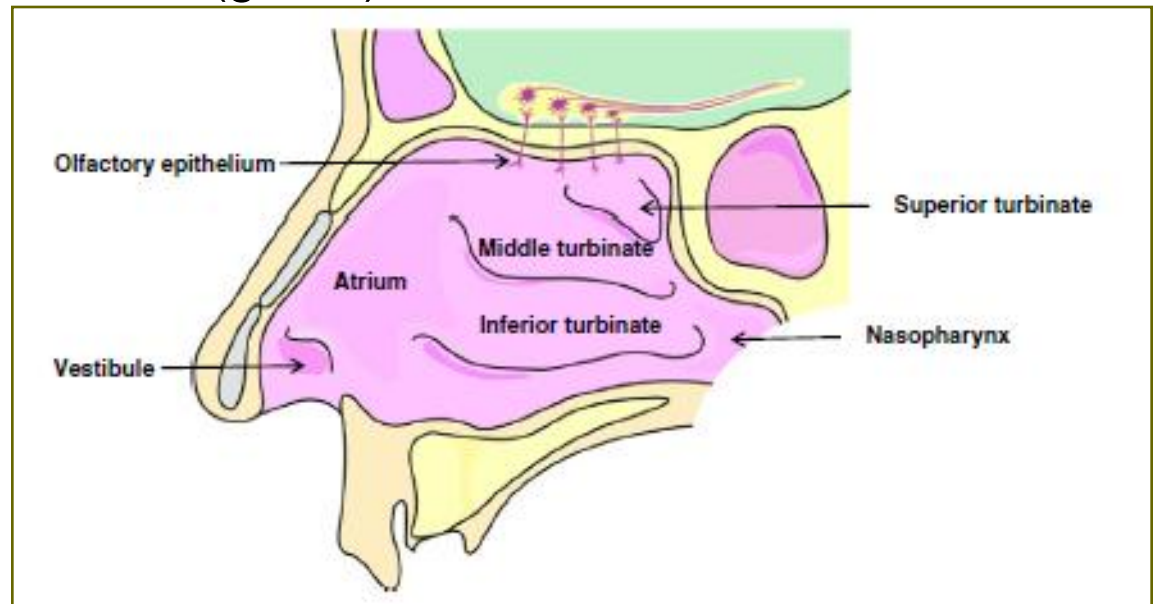
Kanpo elementu narritagarrien aurkako babes-mekanismoak :

- ❑ Usina edo doministikua (narritadura)
- ❑ Iragazkortasun kapilarrean hazkuntza: exudazio handiagoa
- ❑ Zilioen aktibitatearen hazkuntza eta hiperjariaketa
- ❑ Basodilatazioa dela eta baskularizazioaren hazkuntza eta sudurbuxadura korneteen eta mukosaren hanturagatik

Alde anatomikoak eta fisiologikoak

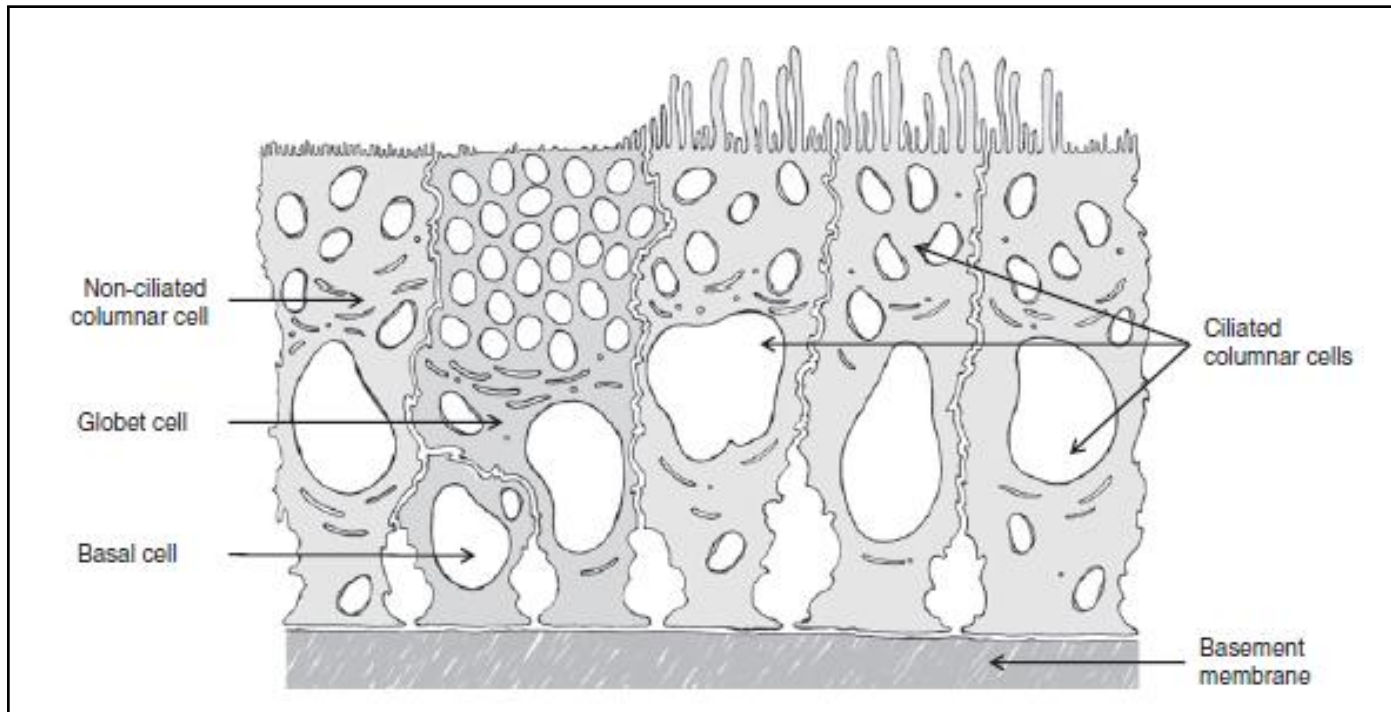
Mukosak:

- ❑ Usain-mukosa (horia)
- ❑ Pituitaria edo arnas-mukosa (gorria)



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

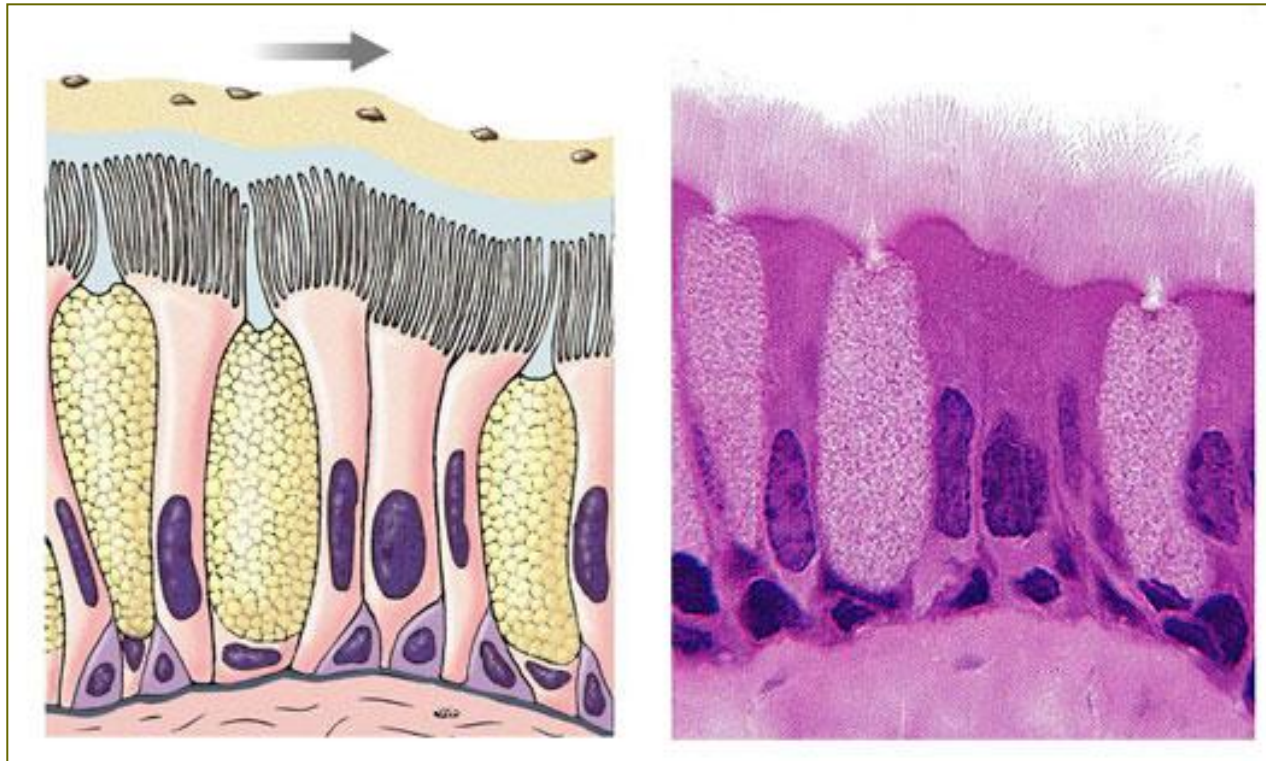
Alde anatomikoak eta fisiologikoak



Sudurreko epitelio osatzen duten zelulak

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

Alde anatomikoak eta fisiologikoak



Universidad de Cantabria. "Creative Commons" lizentziarekin argitaratua.

<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>

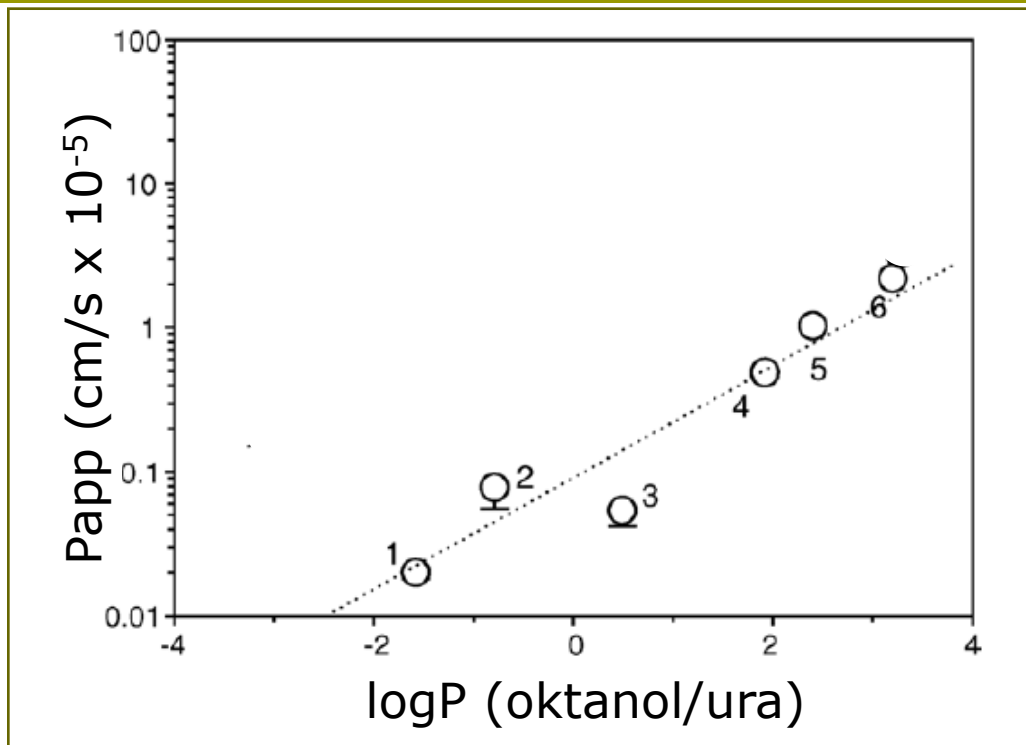
Xurgapen mekanismoak

- ❑ Garraio transzelularra barreiadura pasiboz (molekula lipofiloak)
- ❑ Garraio parazelularra (PM baxuko molekula hidrofiloak)
- ❑ Garraiatzaileak
- ❑ Endozitosisia

Xurgapenean eragina duten faktoreak

- **Osagai aktiboa**
 - Ezaugarri fisiko-kimikoak (PM, banatzea, pKa)
 - Kontzentrazioa
 - Ezaugarri farmakologikoak
- **Formulazioa**
 - pH
 - Tonizitatea
 - Biskositatea
 - Partikula tamaina
 - Bolumena eta administrazio modua (spray/tantak)
- **Faktore fisiologikoak**
 - Sudur-epitelioaren azalera
 - Argitzapen mukiziliarra
 - Entzimak
 - Mukusaren pH-a (6,4-6,8)
- **Faktore patologikoak**

Xurgapenean eragina duten faktoreak

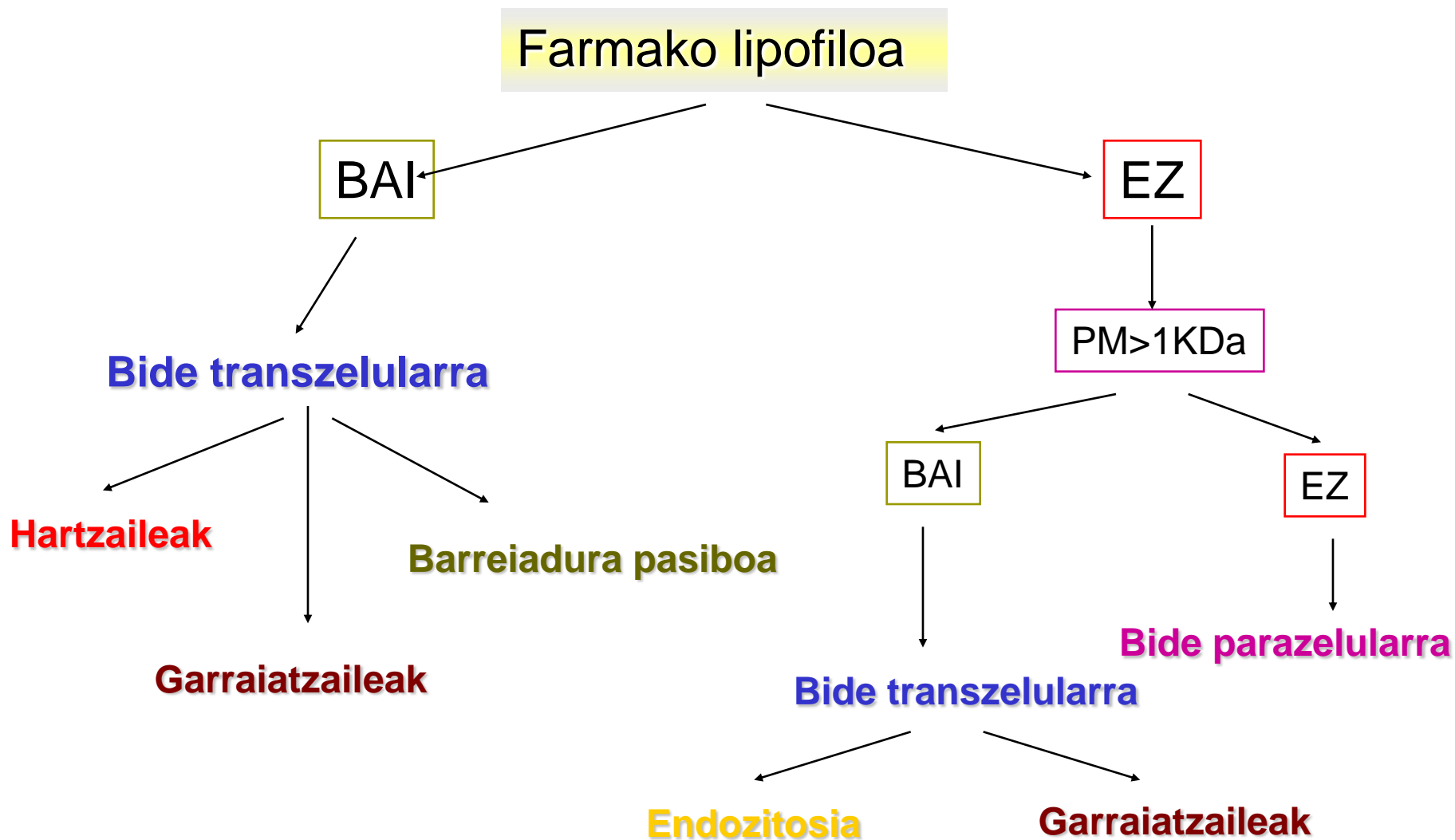


Lipofiliaren eragina

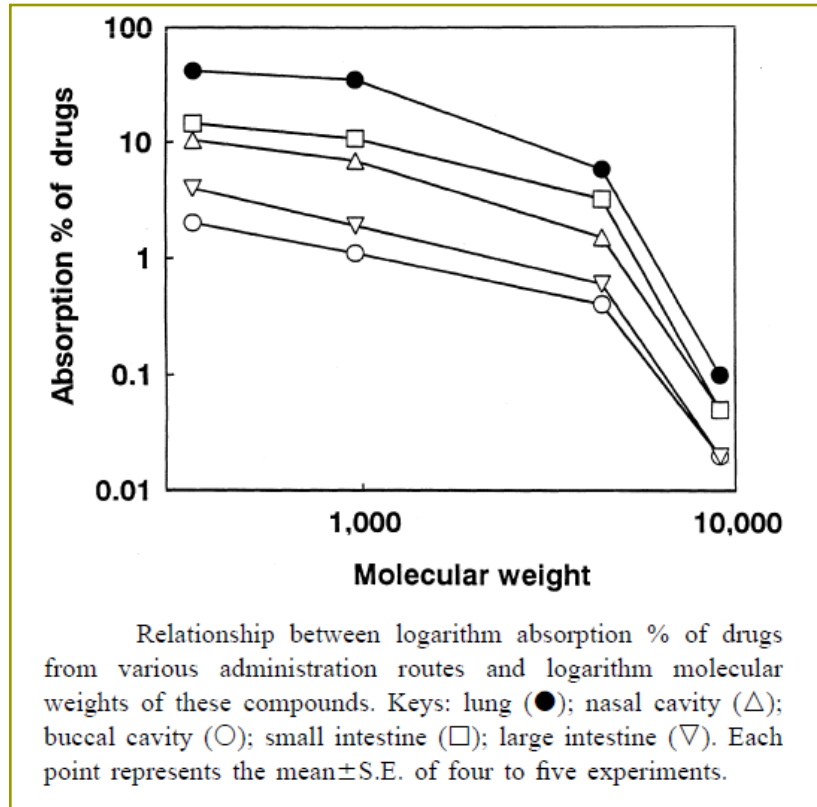
Alergiaren aurkako 6 farmakoen banatze koefizientearen eta sudur-epitelioko zelula kulturetan neurtzen den iragazkortasunaren arteko erlazioa. 1: albuterol hemisulfato, 2: albuterol, 3: fexofenadina HCl, 4: dexametasona, 5: triamzinolona azetonidoa, 6: budesonida

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

Xurgapenean eragina duten faktoreak



Xurgapenean eragina duten faktoreak

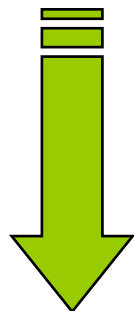


Pisu molekularraren eragina

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

Xurgapenean eragina duten faktoreak

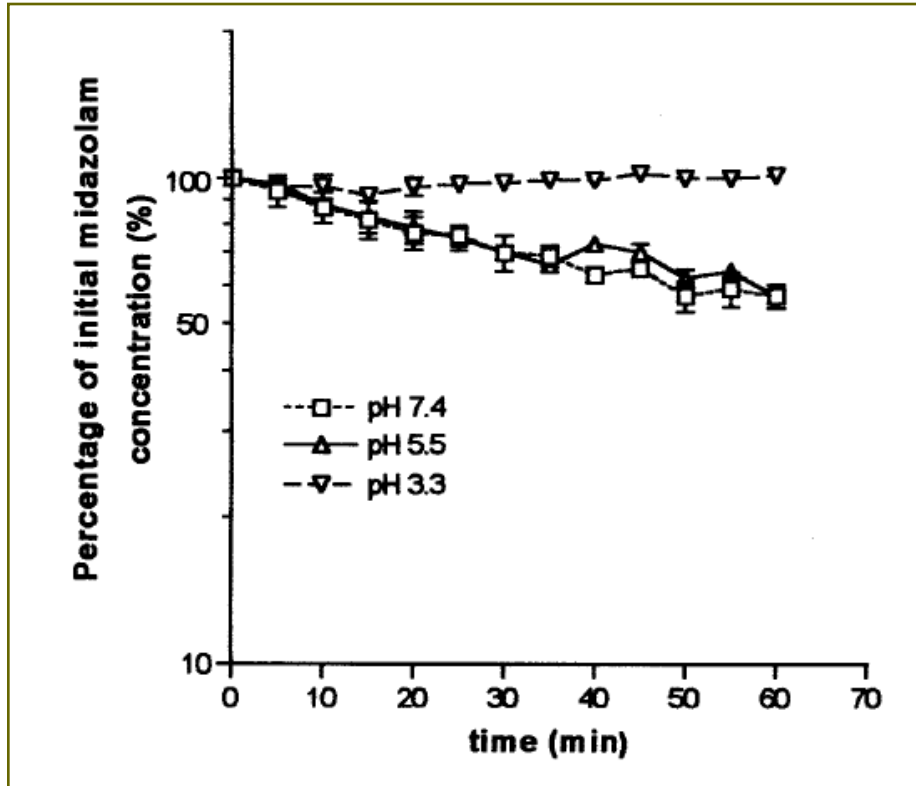
Eragin hodi-uzkurtzailea duten farmakoak



Zilioen gelditzea eragiten dute, administrazio tokiak egote-denbora aldatu dezaketelarik, eta ondorioz eraginkortasun profila aldatuz

Xurgapenean eragina duten faktoreak

Formulazioaren pHren eragina

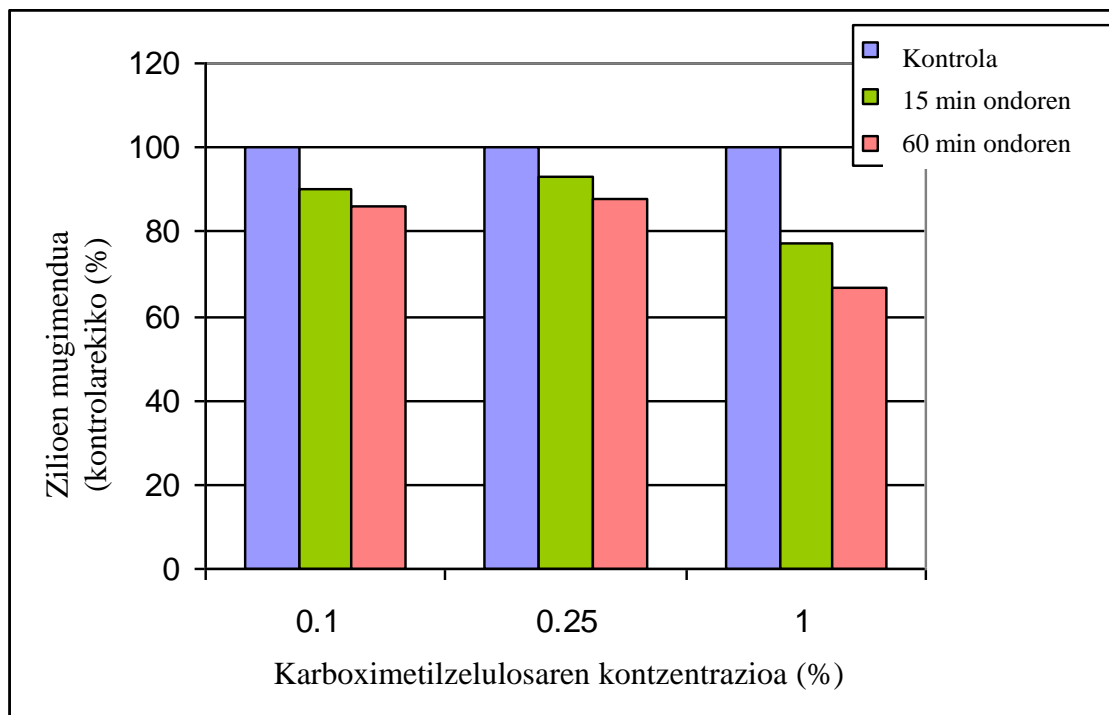


pHren eragina midazolam farmakoaren xurgapenean, arratoian “in situ” perfusio eredu batean

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

Xurgapenean eragina duten faktoreak

Garraiatzailearen biskositatearen eragina zilioen mugimenduan

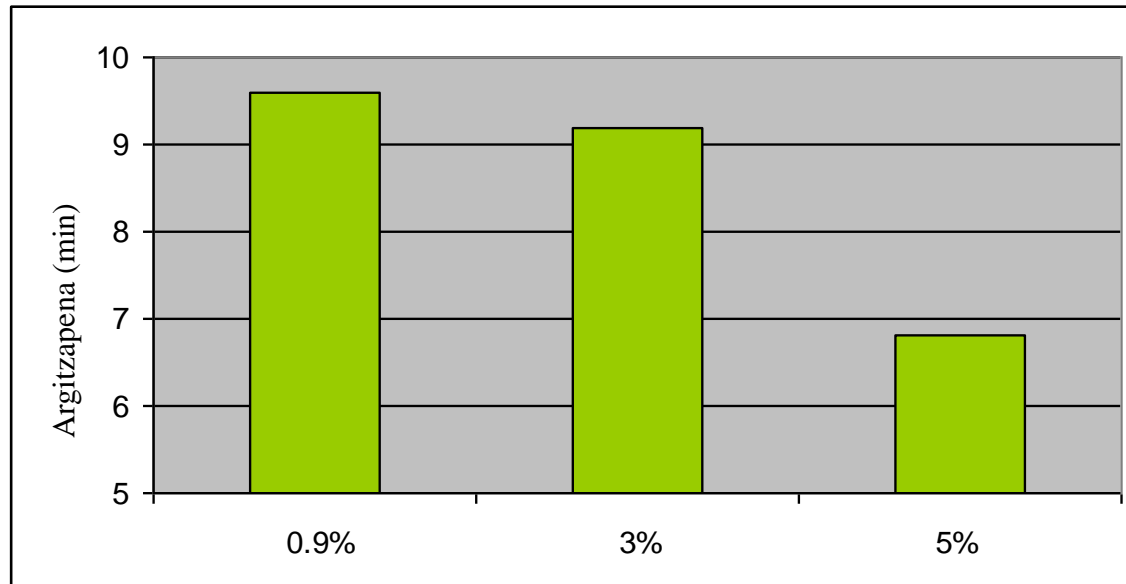


Karboximetilzelulosaren kontzentrazioaren eragina zilioen mugimenduan

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

Xurgapenean eragina duten faktoreak

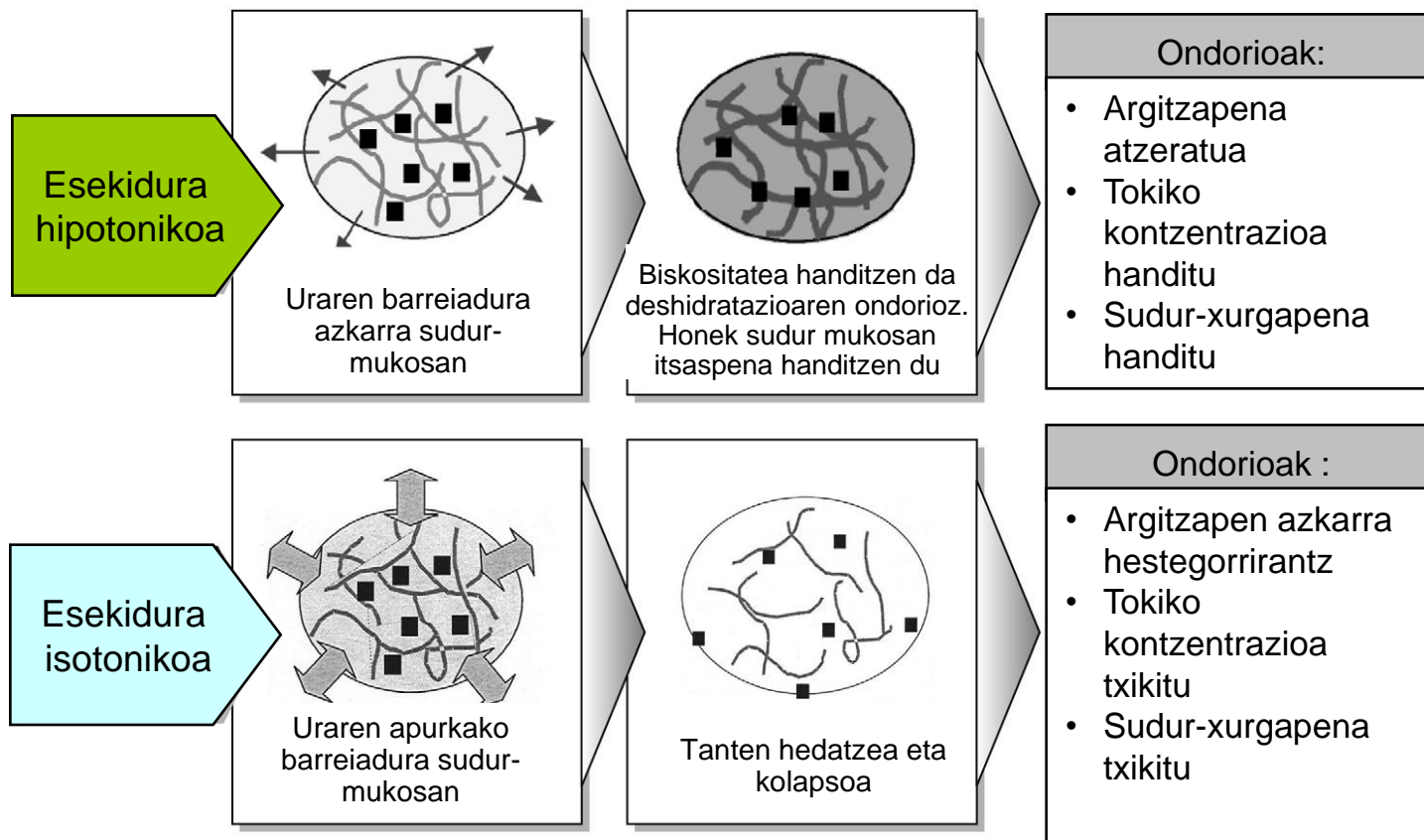
Tonizitatearen eragina argitzapenean



Disoluzio gazi baten tonizitatearen eragina argitzapen mukiziliarrean

Xurgapenean eragina duten faktoreak

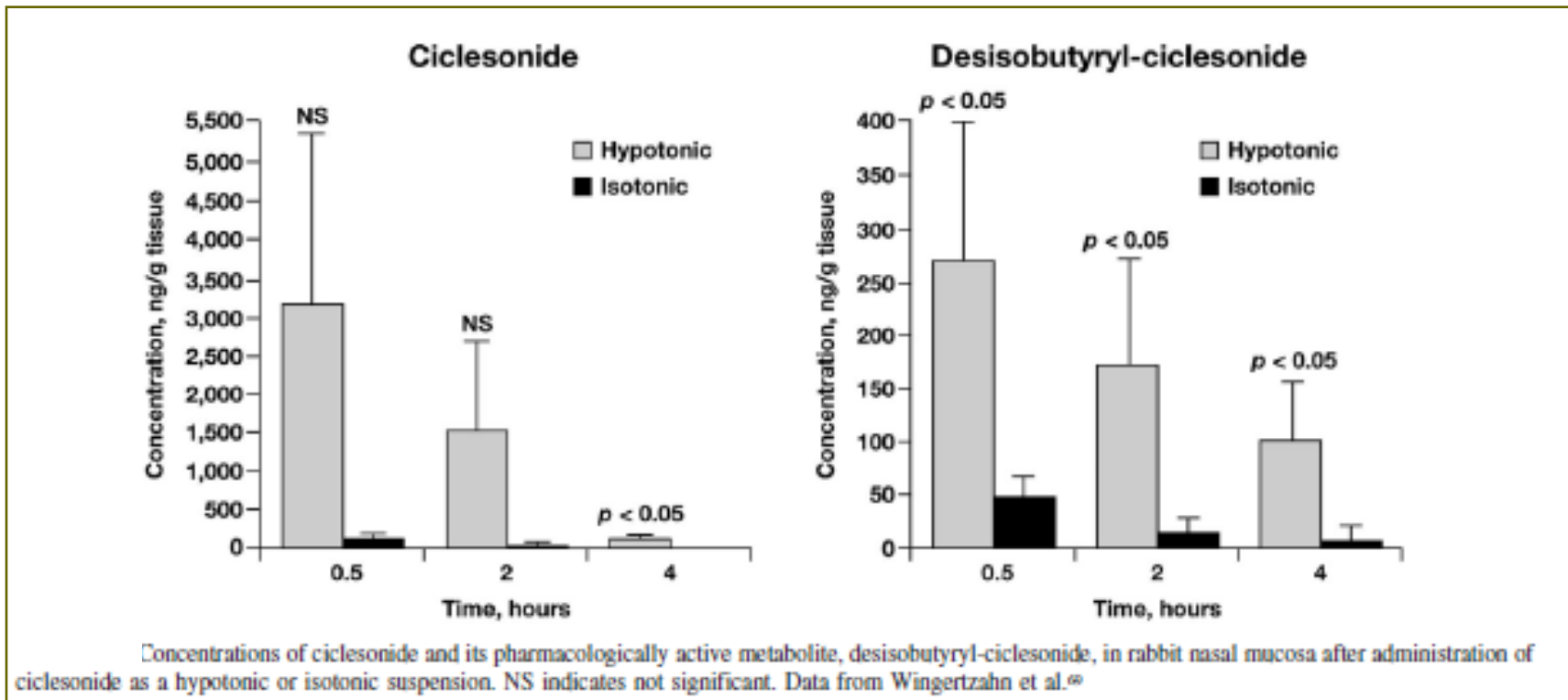
Tonizitatearen eragina



Formulazioaren tonizitatearen eragina sudur-mukosan

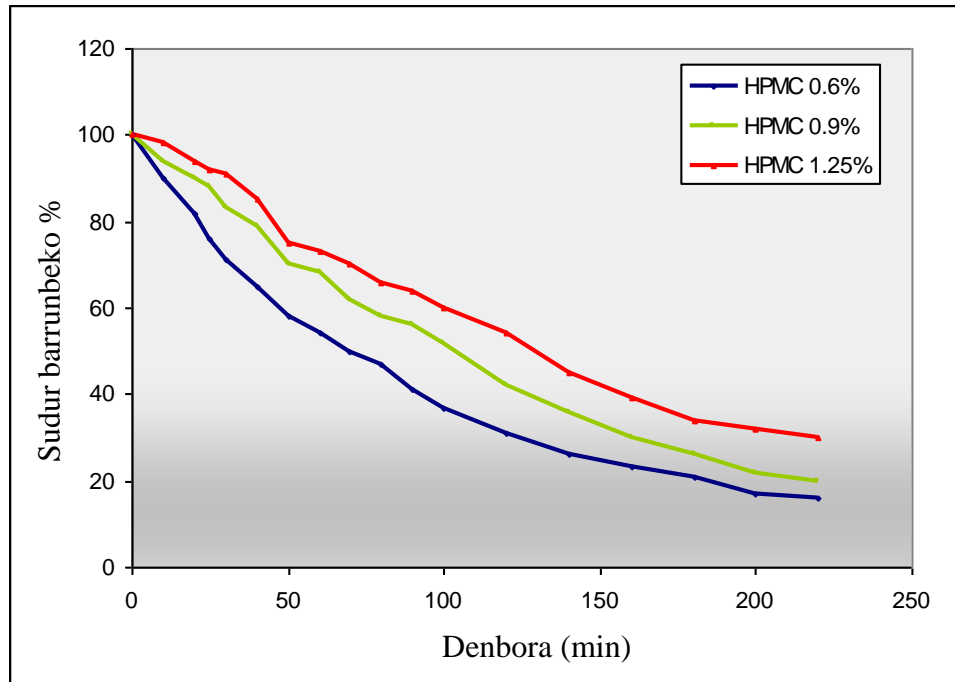
Xurgapenean eragina duten faktoreak

Tonizitatearen eragina



Xurgapenean eragina duten faktoreak

Garraiatzailearen biskositearen eragina

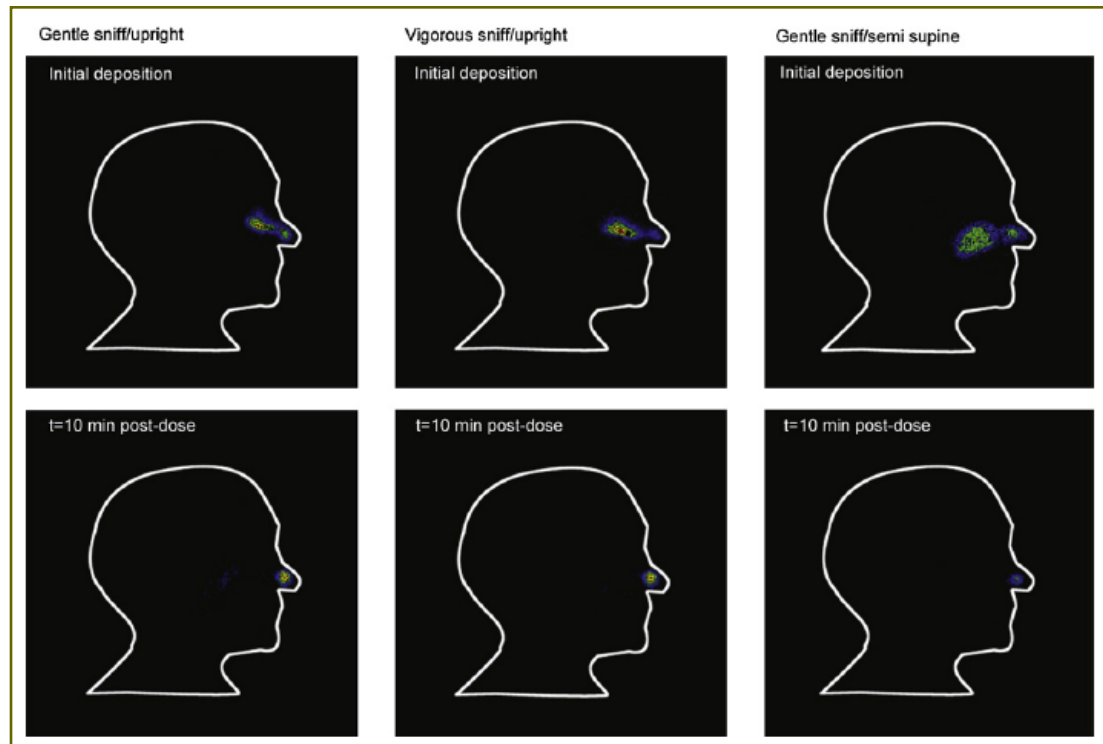


Hidroxiopropilmetilzelulosa kontzentrazioaren eragina az. etilentriaminopentaazetikoren iraupenean sudur barrunbean

Iturri honetatik aldatua: Pennington AK, Ratcliffe JH, Wilson CG, Hardy. Int J Pharm 1988; 43:221-224

Xurgapenean eragina duten faktoreak

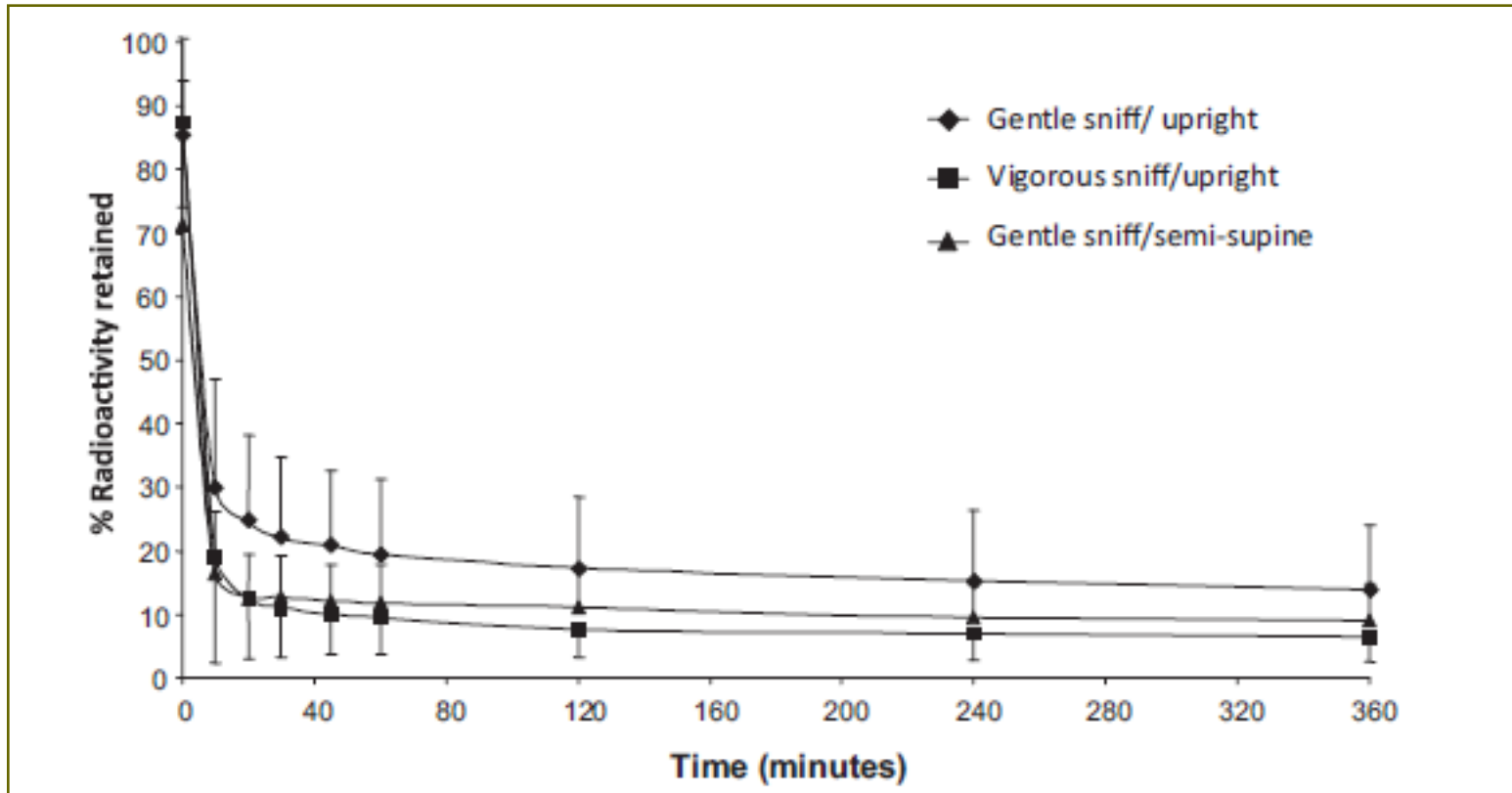
Administrazio moduaren eragina



Keterolac-en lagapena sudur barrunbean modu ezberdinetan administratu ondoren

Xurgapenean eragina duten faktoreak

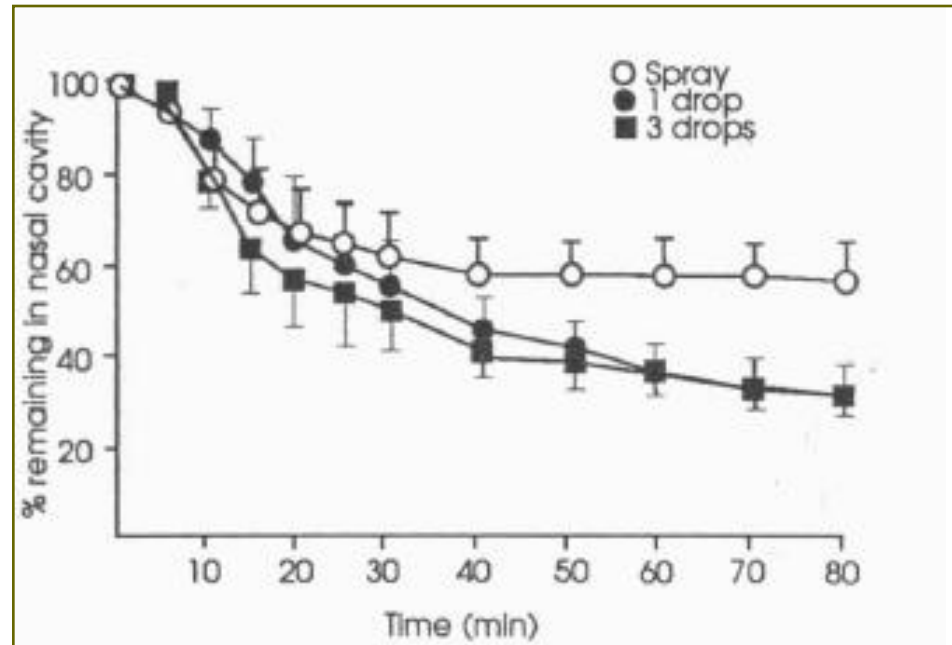
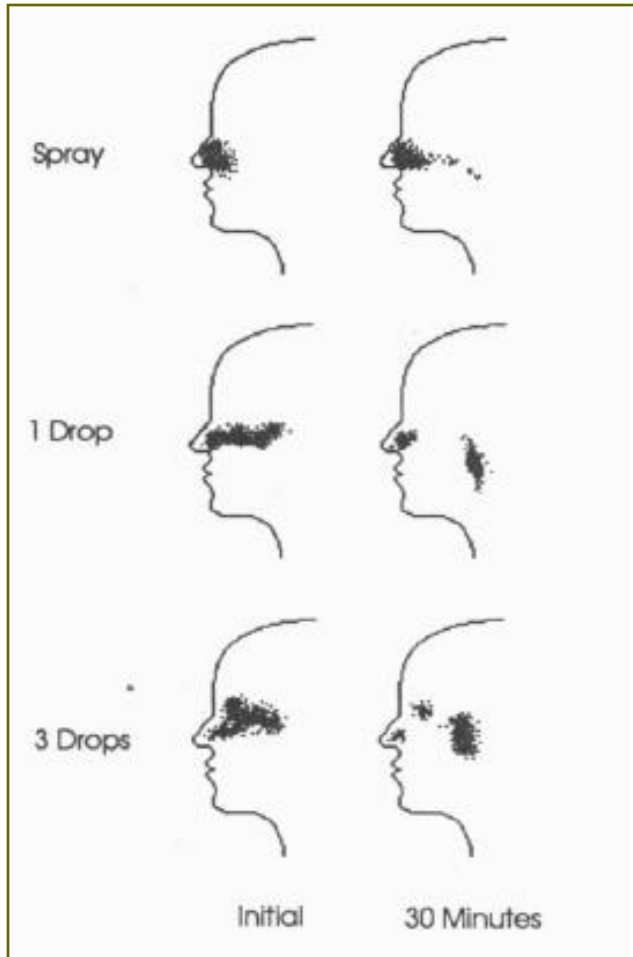
Administrazio moduaren eragina



Keterolac-en argitzapena sudur barrunbean

Xurgapenean eragina duten faktoreak

Bolumenaren eta administrazio moduaren eragina: spray vs tantak



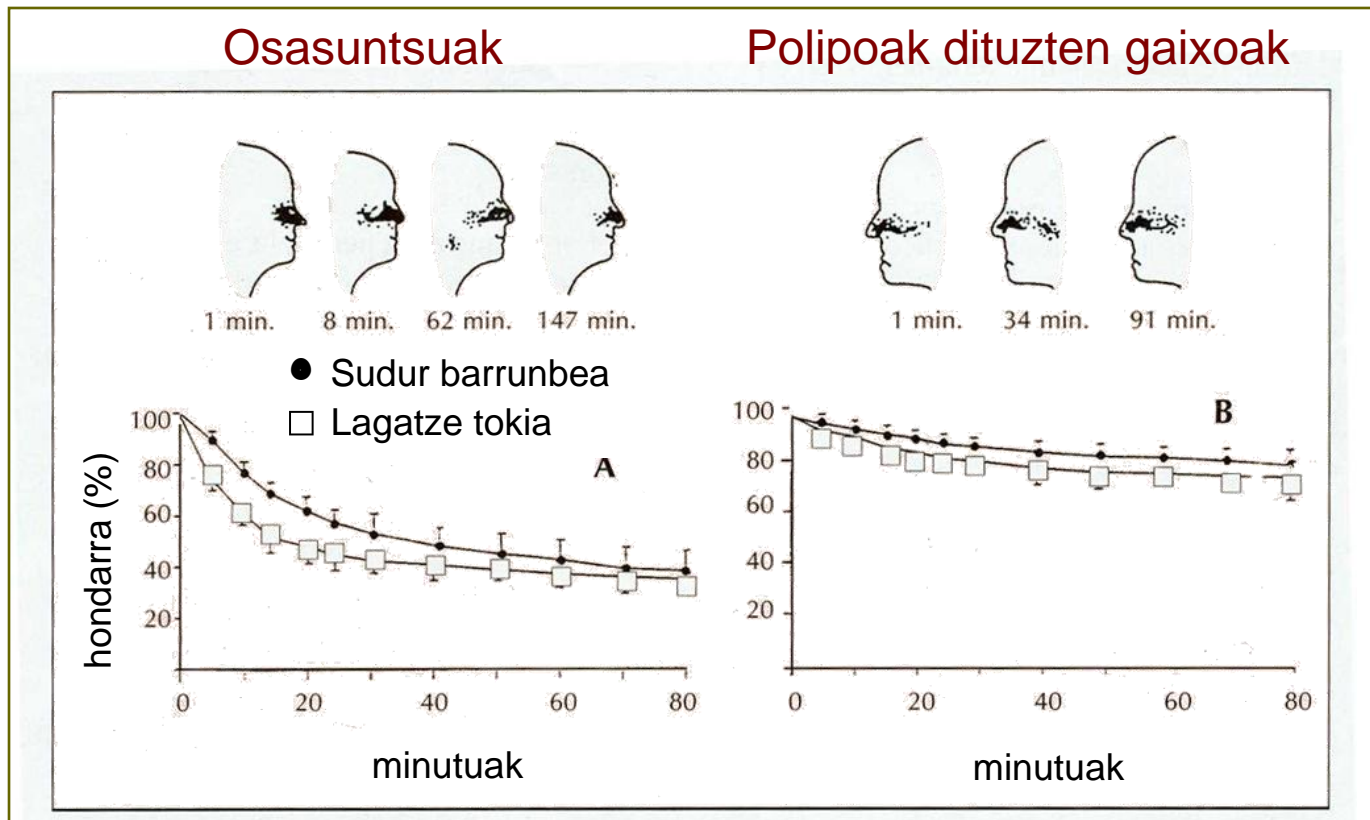
Lagapena eta argitzapena sudur-bidetik spraya edo tantak administratu ostean

Xurgapenean eragina duten faktoreak

Ezaugarri patologikoak

1. Alergia
2. Errinitis iraunkorra
3. Infekzioa
4. Katarroa
5. Disfuntzio estrukturalak: sudur-polipoak

Xurgapenean eragina duten faktoreak



Sudur prestakin baten hondar-kantitatea lagatze tokian eta sudur barrunbean, osasuntsuetan eta polipoak dituzten gaixoetan

Xurgapenean eragina duten faktoreak

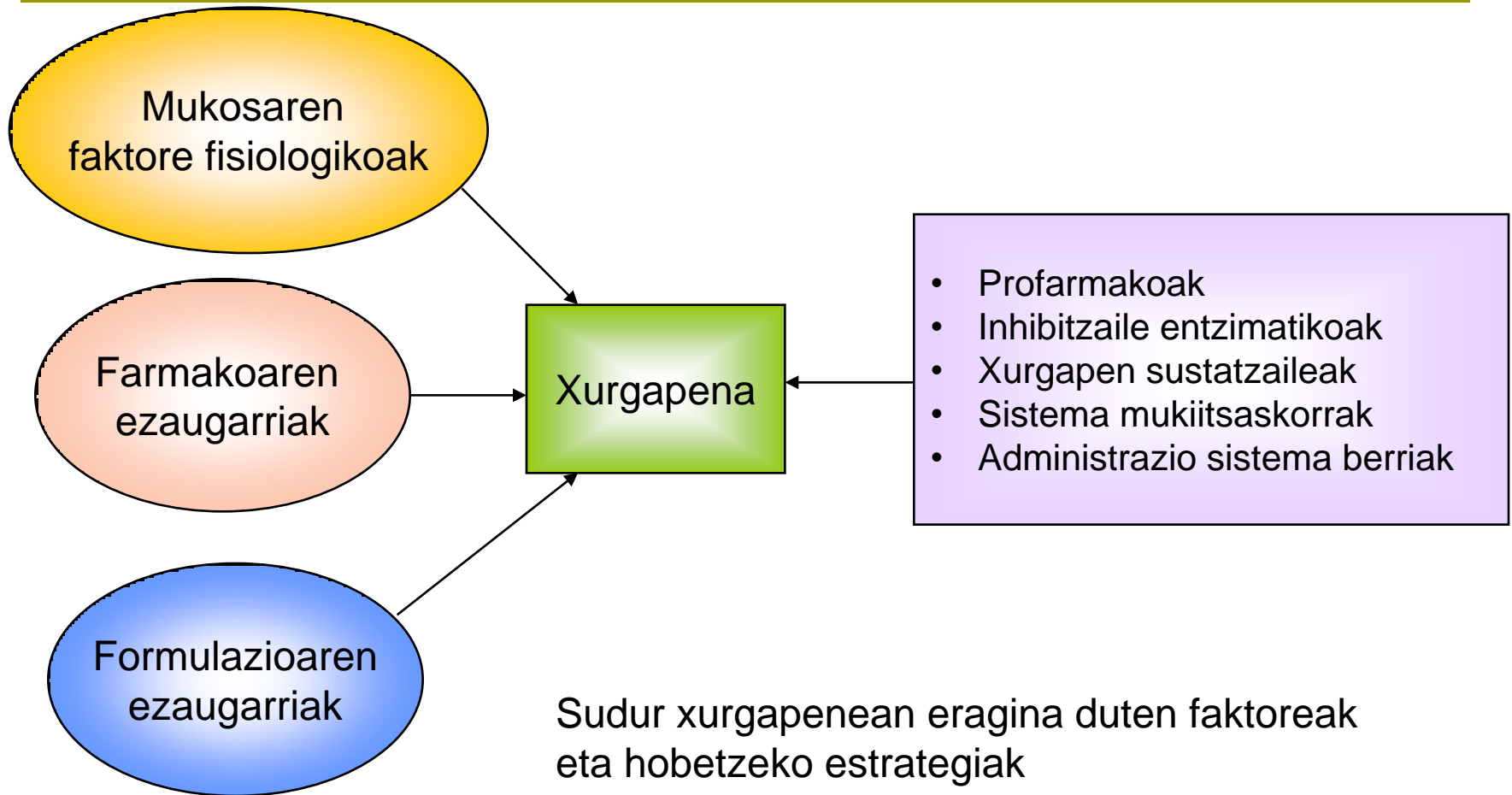
Sudur mukosaren osotasuna:

1. Disoluzio isoosmotikoak edo hiperosmotiko arinak
2. pH: 6,5-8,3

Osagai aktiboaren egonkortasuna:

1. pH egokia
2. Egonkortzaileak (antioxidatzaileak)

Sudurreko xurgapena hobetzeko moduak



Sudurreko xurgapena hobetzeko moduak

1. Xurgapen sustatzaileak
2. Egote denboraren luzapena
 1. Sustantzia bioitsaskorrek:
 - Metilzelulosa
 - Hidroxipropilzelulosa
 - Az. poliakrilikoa
 2. Mikroesferak
3. Aldatzaile fisiologikoak:
 1. D4 leucotrienoak
 2. E1 prostaglandina
 3. Isoprenalina
 4. Terbutalina

Sudurreko xurgapena hobetzeko moduak: sustatzaileak

Farmakoa	Sustatzailea
Atropina	Laurilsulfato sodikoa
Buserelina	Bazitracina
Kaltzitonina	Gliokolato sodikoa Azido poliakrilikoa
Kolezistokinina	Deoxikolato sodikoa
Gentamizina	Gliokolato sodikoa Lisofosfatidilkolina
Intsulina	Carbenoloxona sodikoa Kaprato sodikoa Glicirrizinato potasikoa Laurato sodikoa Taurodihidrofusidato sodikoa (STDHF)
Interferoi	Azona Kolato sodikoa Gliokolato sodikoa
Progesterona	Polisorbato 80
Testosterona	Polisorbato 80

Sudur xurgapena hobetzeko erabiltzen diren sustatzaileak

Sudurreko xurgapena hobetzeko moduak: sustatzaileak

Sudurreko xurgapenaren hainbat sustatzaileen ekintza-mekanismoak

□ Behazun gatzak

- Sudur-mukosako aminopeptidasaren eragina inhibitu
- Mukusaren biskositatea gutxitu
- Sudur-epitelioa osatzen duten zelulak eliminatu
- Mukosaren mintz lipidikoekin alderantzizko mizelak eratu, poro urtsuen aldi baterako eraketa erraztuz
- Farmakoen disolbagarritasuna

□ AEDT

- Kaltzio ioiekin konplejazioa dela eta garraio parazelularra handitu

□ Gantz azidoen gatzak (laurato, kaprato, e.a.)

- Aminopeptidasen aktibitatea inhibitu
- Kaltzio ioia aldi baterako atera eta garraio parazelularra handitu

Sudurreko xurgapena hobetzeko moduak: sustatzaileak

Sudurreko xurgapenaren hainbat sustatzaileen ekintza-mekanismoak

- Azido glizirretikoaren eratorriak
 - Aminopeptidasen eragina inhibitu
- Lisofosfatidilkolina
 - Aktibitate entzimatikoan eragin eta mintz basalean aldaketa morfologikoak eragin
- STDHF
 - Aminopeptidasen eragina inhibitu
 - Garraio parazelularra erraztu
 - Sudur-xurgapena handitzen duten konplexuak eratu

Sudurreko xurgapena hobetzeko moduak: sustatzaileak

Sustatzaile batzuen eragin toxikoak

1. Behazun gatzak:

- a. Narritadura eta eragin kongestiboa
- b. Mugikortasun ziliarra gutxitu
- c. Sudur mukosaren ultraegituran anomaliak

2. AEDT:

- a. Jarduera ziliarra gelditu

3. Gantz azidoen gatzak :

- a. Eragin hemolitikoa sudur-mukosan

4. STDHF:

- a. Jarduera ziliarra gelditu

Sudurreko xurgapena hobetzeko moduak: mikropartikulak

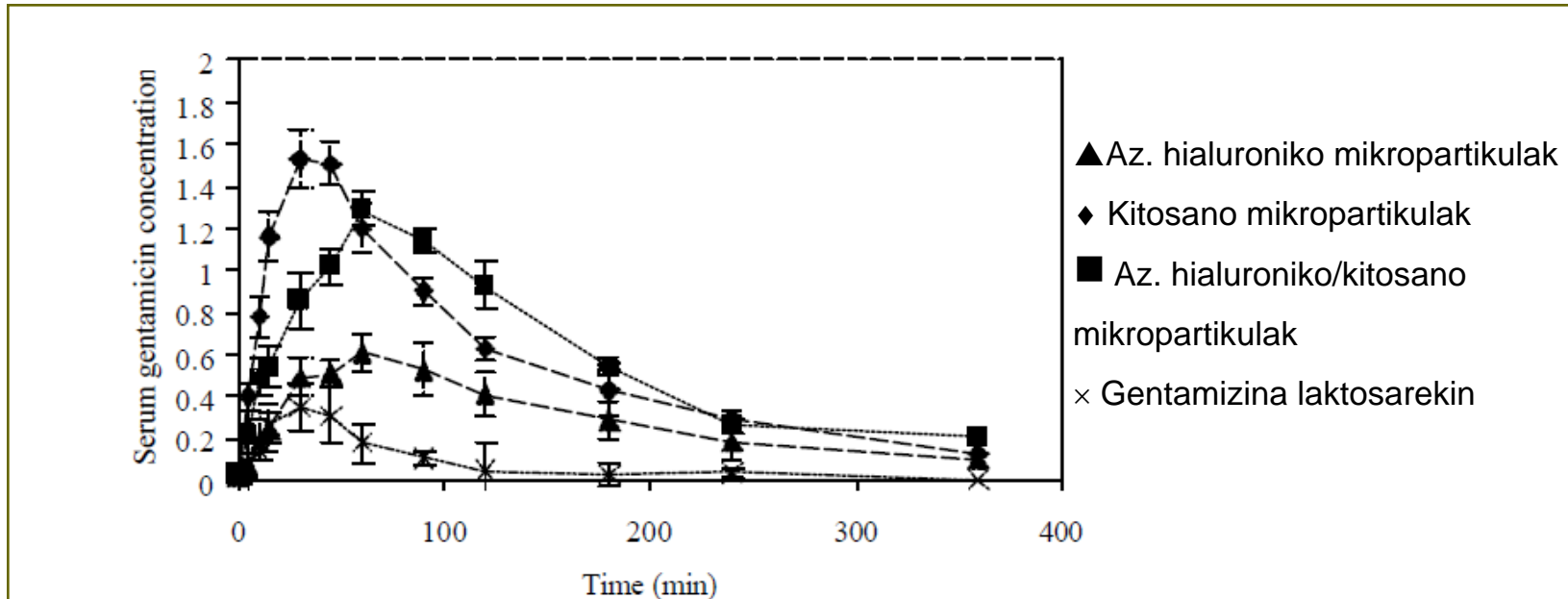
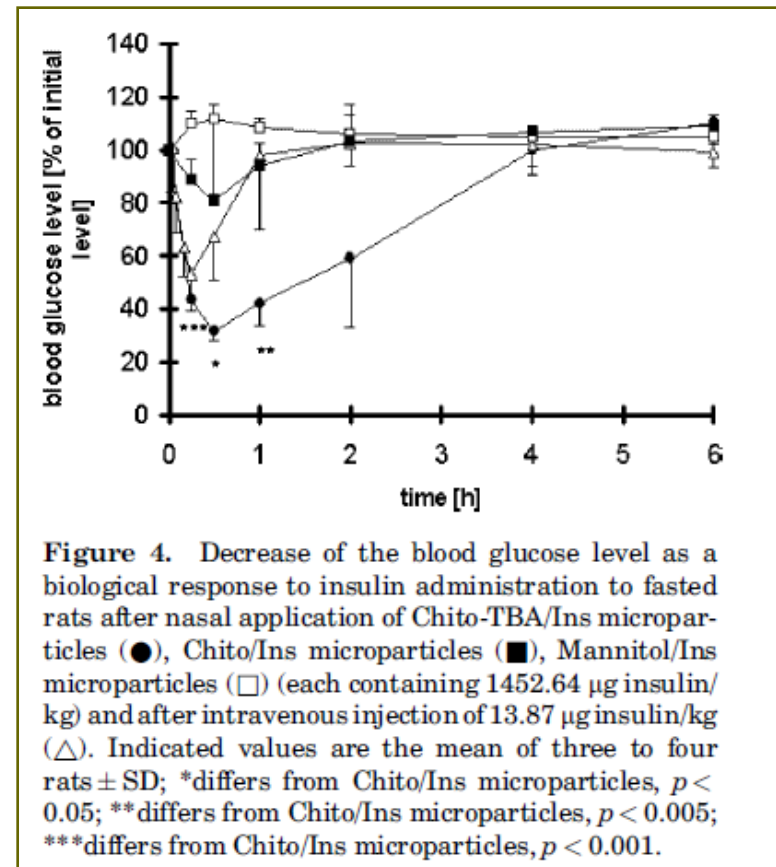
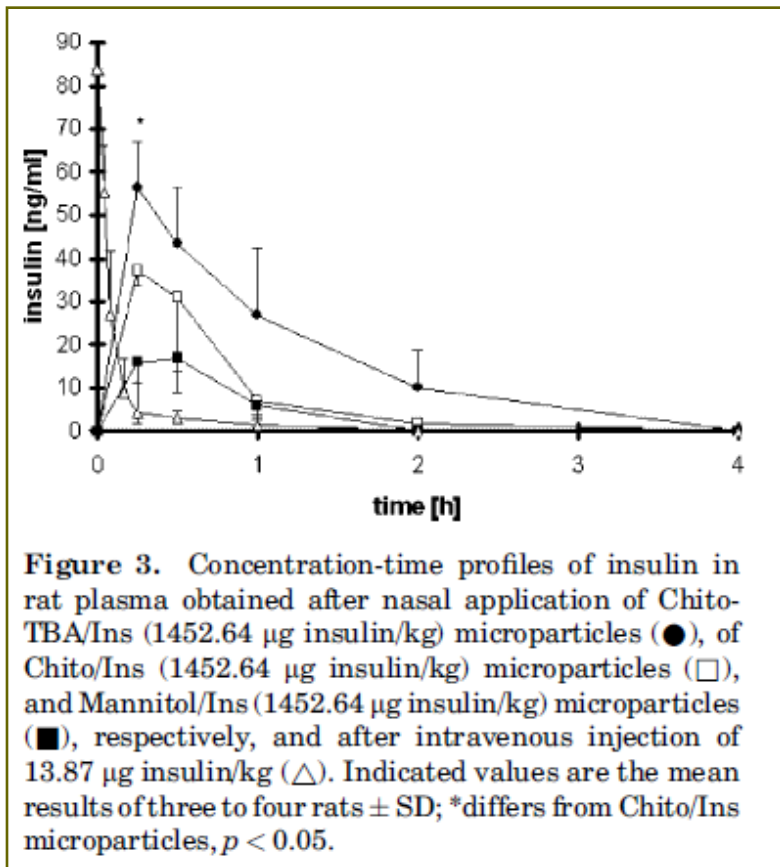


Figure 3. Mean serum concentrations of gentamicin ($\mu\text{g/mL}$) from microparticle formulations administered intranasally, mean \pm SD ($n = 4$).

Iturri honetatik aldatua: Lim ST, Forbes B, Martin GP, Brown. AAPS PharmsciTech 2001; 2 (4) article 20

Sudurreko xurgapena hobetzeko moduak: mikropartikulak



Sudur-bidetik administratzekeo forma farmazeutikoak

1. Sudur-lainoztaziorako tantak eta likidoak :
 1. Lainoztagailua duten ontziak
 2. Egokitzaile egokia duten presiopeko ontziak
2. Sudur hautsak
3. Sudur prestakin erdi-solidoak
4. Sudur garbiketak egiteko likidoak
5. Sudur barrak

Sudur-bidearen abantailak

1. Xurgapen azkarra (farmako lipofiloak $PM < 1$ kDa)
2. Azkartasuna eraginean
3. Traktu gastrointestinalen degradazioa ekidin
4. Gibelego lehen iragaite efektua ekidin
5. Administrazioa erraza: auto-administrazioa
6. Administrazio kronikoan erabilgarria

Sudur-bidearen desabantailak

1. $PM > 1$ kDa duten farmakoen edo farmako hidrofiloen iragazkortasuna baxua
2. Argitzapen mukiziliarrak xurgapena baldintzatzen du
3. Aldakortasuna xurgapenean
4. Dosia erregulatzeko gaitasun gutxi
5. Administrazio forma batzuek eragozpenak sortzen dituzte
6. Hainbat sustantziek sudur-epitelioa narritatzen dute
7. Xurgapen-sustatzaileen toxikotasun ikerketarik ez dago
8. Eragin immunogenikoak

Sudur-bidea txertoak administratzeko

- ❑ Zona modu **errazean irisgarria** da, gaixoaren onarpena altua izanik eta biztanleria talde handiak immunizatzea ahalbidetuz.
- ❑ Ez da **xiringarik eta orratzik** behar.
- ❑ **Aktibitate entzimatikoa baxua**, aho-bidearekin konparatzen badugu, esaterako
- ❑ Epitelio **iragazkor samarra** da eta xurgapen azalera handia
- ❑ **Sistema immuneren** presentzia inportantea da, mukosekin lotetsitako ehun linfoideari (NALT) eta epitelio-azpiko zelula dendritikoen zaintzari ezker
- ❑ **Erantzun immune** sistemikoa eta mukosa mailakoa eragin

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>

Sudurreko xurgapena aztertzeke metodoak

1. *In vitro*
2. *In situ*: sudurreko perfusioa
3. *In vivo*

Sudurreko xurgapena aztertzeke metodoak

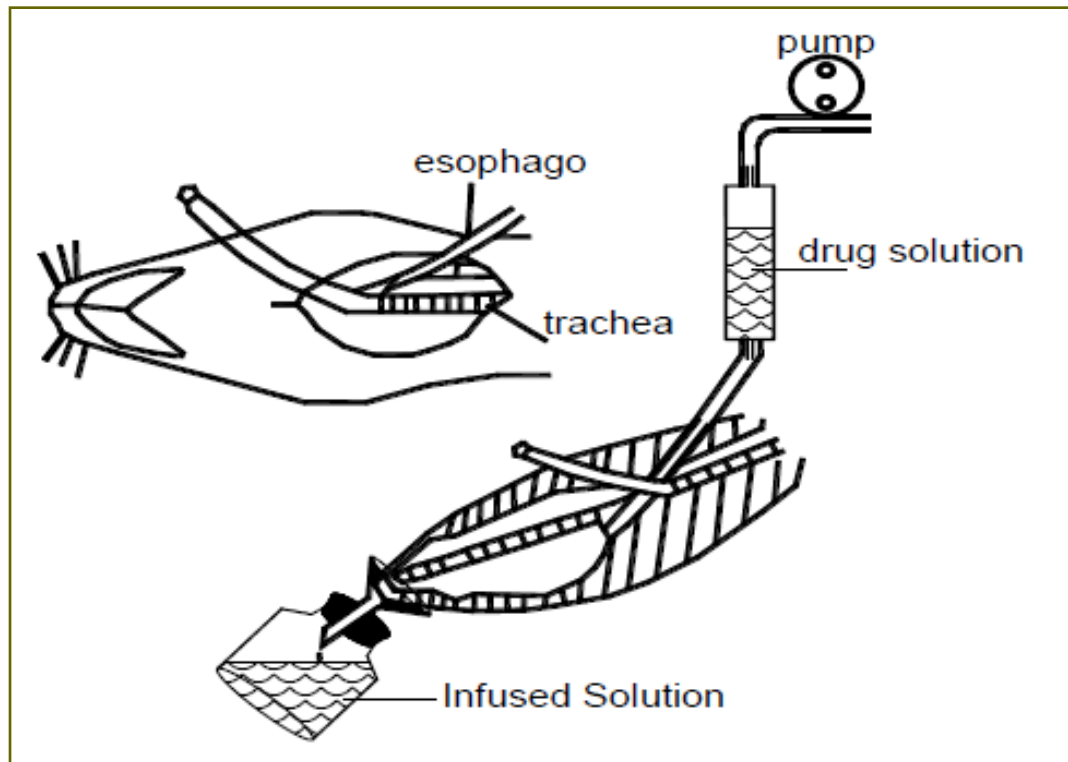
Nasal Cavity	Species				
	Human	Rat	Rabbit	Monkey	Dog
Length (cm)	7.5	2.3	5.2	5.3	10.0
Volume (cm ³)	20.0	0.4	6.0	8.0	20.0
Surface area (cm ²)	150.0	14.0	61.0	61.6	220.7
Olfactory area (cm ²)	10.0	7.0	6.0	NF	NF

NF, not found.

Animalia espezie ezberdinen ezberdintasunak sudur-barrunbean

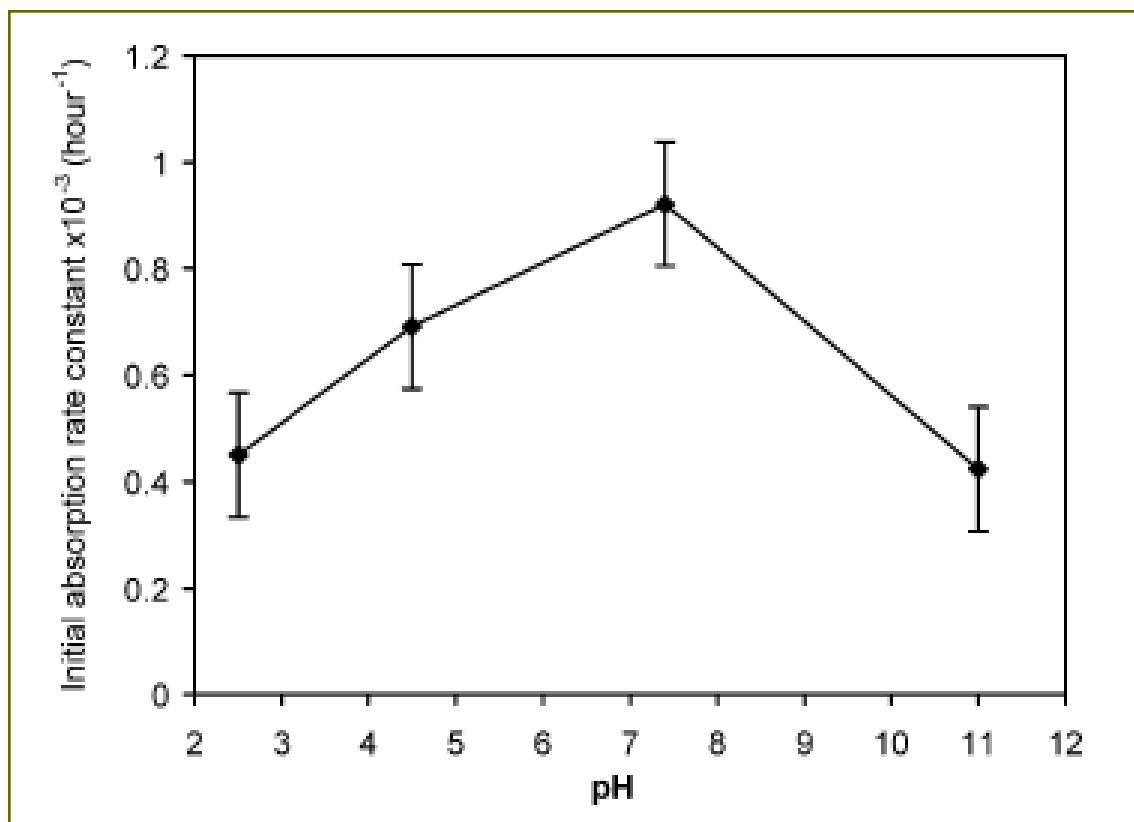
Sudurreko xurgapena aztertzeko metodoak

In situ eredia



In situ eredia farmakoen sudurreko xurgapena aztertzeko

Sudurreko xurgapena aztertzeko metodoak



pHren eragina aziklobirraren sudurreko xurgapenean *in situ* eredu batean

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