Die intranasale Applikation

Mehr als eine lokale Therapie

Dr. Philipp Wissel

HWI pharma services GmbH, Frankfurt am Main

Die intranasale Applikation diente in der Vergangenheit fast ausschließlich der lokalen Therapie viraler Infektionen und Erkältungskrankheiten. Diese nichtinvasive Applikationsroute bietet jedoch großes Potenzial für die systemische Anwendung einer Vielzahl therapeutisch relevanter Arzneistoffe – bis hin zum Transport in das Zentralnervensystem. Die anatomischen und histologischen Gegebenheiten in der intranasalen Region begünstigen dabei eine Aufnahme von Wirkstoffen direkt in den großen Blutkreislauf und eine Umgehung des First-Pass-Effekts. Innovationen werden nicht nur in der galenischen Entwicklung, sondern auch im Bereich neuartiger Applikationssysteme vorangetrieben. Dabei reicht das Feld von einfachen wässrigen Lösungen bis hin zu komplexen Nanoformulierungen, von Langzeitanwendungen aus Mehrdosenbehältnissen bis zu Einzelanwendungen zur Akut- und Notfalltherapie. Solche Innovationen eröffnen Wege, die die Limitationen der intranasalen Applikation minimieren und das Potenzial der Applikationsroute stetig heben.

1. Einleitung

In der Vergangenheit wurde die intranasale Applikation pharmazeutischer Wirkstoffe überwiegend für lokale Anwendungen eingesetzt. Die größten Anwendungsfelder waren die Therapie von Erkältungssymptomen, virale Infektionen und Atemwegserkrankungen. Erst in den frühen 1990er-Jahren wuchs das Interesse an der systemischen intranasalen Gabe, insbesondere aufgrund von Berichten über eine mögliche Passage der Blut-Hirn-Schranke auf dem nasalen Weg [1, 2]. Die Möglichkeit des direkten Transports von der Nase in das zentrale Nervensystem wurde durch eine direkte Verbindung der intranasalen olfaktorischen Region in das Gehirn über olfaktorische Rezeptoren, Neuronen und deren Axonen vermutet [3].

Neben der potenziellen Umgehung der Blut-Hirn-Schranke bietet die intranasale Wirkstoffapplikation weitere entscheidende Vorteile, v. a. gegenüber parenteralen Applikationen. Der Resorptionsort ist gut zugänglich, die Gabe ist nicht invasiv und ohne medizinisches Personal möglich. Weiterhin erfolgt die Aufnahme nach intranasaler Gabe direkt in den großen Blutkreislauf, sodass der First-Pass-Metabolismus umgangen werden kann. Die Herstellung intranasaler Applikationen muss nicht unter sterilen Bedingungen erfolgen und ist deshalb kostengünstiger im Vergleich zu parenteralen Produkten.

Es gibt aber auch Limitationen. Ein anatomisch bedingt geringes Applikationsvolumen sowie der körpereigene Schutzmechanismus der Mukoziliären Clearance sind hier als 2 der wichtigsten zu nennen. In der Entwicklung neuer intranasaler Produkte gilt es diese Limitationen mittels innovativer Formulierungsansätze zu überwinden. Solche Ansätze reichen von einfachen wässrigen Lösungen über Suspensionen und Emulsionen bis hin zu halbfesten Gelformulierungen mit Depoteffekt. Die Möglichkeiten und Herausforderungen intranasaler Applikationen zur systemischen Resorption sollen im Nachfolgenden erörtert werden. Feste und pulverförmige Darreichungsformen werden in diesem Zusammenhang nicht betrachtet.

2. Anatomie der intranasalen Kavität

Die Nase ist ein vielseitiges und sehr komplexes Organ. Eingeatmete Luft wird während der Passage der nasalen Kavität befeuchtet, temperiert und filtriert, bevor sie die tieferen Atemwege und Lunge erreicht. Neben der Atmung spielt die Nase eine zentrale Rolle in der Sinneswahrnehmung, sie hält einen der 5 Sinne des Menschen, den Geruchsinn [4]. Die intranasale Kavität eines erwachsenen Menschen umfasst ein Gesamtvolumen von 15–20 ml und wird durch die Nasenscheidewand in 2 Nasenhöhlen halbiert. Beide Nasenhöhlen können in 3 Regionen (vestibulär, respiratorisch, olfaktorisch) unterteilt werden [5].

Die vestibuläre Region liegt am Eingang der Nasenkavität unmittelbar hinter der Nasenöffnung und umfasst beim Menschen eine Fläche von etwa 0,6 cm^2. Sie besteht überwiegend aus Plattenepithel und verfügt über Haare und Talgdrüsen. Die vestibuläre Region hat eine wichtige Filter- und Schutzfunktion für den

Zur Verwendung mit freundlicher Genehmigung des Verlages / *For use with permission of the publisher*

Pharm. Ind. 85, Nr. 9, 878–883 (2023)
© ECV · Editio Cantor Verlag, Aulendorf (Germany)

menschlichen Körper. Eingeatmete Luft wird hier bereits gefiltert und Schwebstoffe sowie unerwünschte Fremdkörper werden separiert. Für die intranasale Wirkstoffresorption spielt sie aufgrund ihrer geringen Durchblutung und der Dichte des Plattenepithels eine untergeordnete Rolle. Circa 50 mm tief in der Nasenhöhle endet die vestibuläre Region. Dichtes Plattenepithel geht in Schleimhaut über, damit einher geht der Übergang der vestibulären in die respiratorische Region [6]. Mit einer Fläche von etwa 150 cm^2 macht sie beim Menschen 80–90 % der intranasalen Kavität aus.

Die respiratorische Region ist in 3 sog. Nasenmuscheln unterteilt. Diese mit Nasenschleimhaut überzogenen Knochenlamellen ragen von der Nasenscheidewand in die Nasenkavität. Sie leiten die eingeatmete Luft in Richtung Nasopharynx und befeuchten und temperieren sie. Histologisch betrachtet besteht die respiratorische Region aus Muzin sezernierenden Becherzellen, nichtflimmernden und flimmernden Säulen- und Basalzellen [7]. Die endothele Basalmembran ist von einer Mukusschicht, der Nasenschleimhaut, bedeckt. Die Mukusschicht besteht zu großen Teilen aus Wasser (95 %) und Muzin (2,5–3,0 %). Weiterhin enthält sie verschiedene Proteine, Lipide, Enzyme und Elektrolyte [8, 9]. Die respiratorische Zone ist stark vaskularisiert und u. a. deshalb für die systemische Wirkstoffresorption von großer Bedeutung.

Die olfaktorische Zone befindet sich im oberen Teil der nasalen Kavität (oberhalb der obersten der 3 Nasenmuscheln) und besteht überwiegend aus pseudostratifiziertem Epithel. Geruchsnervenzellen, die im olfaktorischen Bereich präsent sind, ermöglichen die Geruchswahrnehmung [10]. Das in diesem Bereich vorhandene Neuroepithel ist der einzige Teil des Körpers, in dem eine Verlängerung des zentralen Nervensystems der Umwelt ausgesetzt ist. Jede Riechzelle agiert als bipolares Neuron, deren zentrale Axone gemeinsam die Riechnerven bilden, die durch die kribriforme Platte in den Riechkolben führen [11]. Diese Verbindung in das Zentralnervensystem birgt großes Potenzial für die Therapie von Krankheiten wie Alzheimer und Parkinson, bei denen der Zugang zu Rezeptoren im Gehirn notwendig ist.

Der Zugang zum Zentralnervensystem über den großen Blutkreislauf wird durch die Blut-Hirn-Schranke stark eingeschränkt. Die Therapie von Erkrankungen im Zentralnervensystem stellt die Wissenschaft deshalb auch heute noch vor große Herausforderungen. Trotz des vermeintlich direkten Zugangs ist der Übergang von Arzneistoffen aus der olfaktorischen Region in das Zentralnervensystem nicht ohne Weiteres möglich. Der Arzneistoff muss die olfaktorische Membran und (je nach Transportweg) auch die Arachnoidea-Membran auf transzellulärem oder parazellulärem Weg überwinden oder alternativ durch intrazellulären axonalen Transport durch die Riechzellen transportiert werden [12]. Die Nase kann also als Zugang in das Zentralnervensystem fungieren, der Transport des Arzneistoffes bleibt jedoch auch auf diesem Weg herausfordernd.

3. Applikationssysteme: Auch hier macht die Innovation keinen Halt

Für die Applikation nasaler Darreichungsformen kommen verschiedene Applikationssysteme zum Einsatz. Für die meisten intranasalen Anwendungen handelt es sich dabei um Pumpenköpfe aus Kunststoff mit Mehrdosenbehältnissen aus Glas oder Kunststoff, welche miteinander verschraubt werden. Die Pumpenköpfe geben ein definiertes Sprühvolumen von 50–150 µl je Hub ab. Nach den Vorgaben des Europäischen Arzneibuchs müssen Präparate zur intranasalen Anwendung nicht steril hergestellt werden.

Die Monografie 5.1.4 des Europäischen Arzneibuchs definiert jedoch Grenzwerte von 10^2 KBE/ml für die Gesamtzahl aerober Mikroorganismen und 10^3 KBE/ml für die Gesamtzahl an Hefen und Schimmelpilzen. Des Weiteren muss die Abwesenheit von *Staphylococcus aureus* und *Pseudomonas aeruginosa* gezeigt werden. Um diese Anforderungen an die mikrobiologische Qualität eines Arzneimittels über die gesamte Anwendungsdauer (bzw. Haltbarkeit) hinweg zu gewährleisten, werden wässrigen Formulierungen zur intranasalen Mehrfachanwendung oft Konservierungsmittel zugesetzt. Da der Einsatz von Konservierungsmitteln nicht nur Vorteile mit sich bringt, diese u. a. lokale Unverträglichkeiten zur Folge haben können und die Resorption der aktiven Wirksubstanz potenziell beeinflussen, werden vermehrt konservierungsmittelfreie Produkte entwickelt. Auf den Zusatz eines Konservierungsmittels kann verzichtet werden, wenn der Wirkstoff bzw. die Formulierung selbst antimikrobielle Eigenschaften besitzen.

Um die mikrobiologische Qualität konservierungsmittelfreier Formulierungen zu gewährleisten, sollten diese Produkte unter keimarmen (oder sogar sterilen) Bedingungen hergestellt werden. Über die Anwendungsdauer hinweg sollte der Eintritt potenzieller mikrobiologischer Kontaminanten durch das Primärpackmittel verhindert werden. Hersteller von Primärpackmitteln haben sich aufgrund des anhaltenden Trends, konservierungsmittelfreie Produkte zu bevorzugen, auf die Entwicklung ebensolcher Applikatoren spezialisiert. Sie verfügen über spezielle Dichtungen, Filter und Ventile, um den Eintritt möglicher Kontaminanten vor, während und nach der Abgabe eines Hubs zu schützen. Die zum Druckausgleich während eines Hubs eingezogene Luft wird filtriert. Die Steigrohre sind so konzipiert, dass der Eintritt möglicher Kontaminanten verhindert wird. Der Pumpenkopf wird zu-

Zur Verwendung mit freundlicher Genehmigung des Verlages / *For use with permission of the publisher*

dem auf das Mehrdosenbehältnis gecrimpt/verbördelt, sodass auch das Öffnen des Devices durch den Anwender nicht ohne Weiteres möglich ist.

Eine weitere Innovation im Bereich der Applikationssysteme für die intranasale Applikation sind Applikatoren zur Abgabe von Einzeldosen. Ein Beispiel eines solchen Applikators ist das Unidose (UDS) Liquid Nasal Spray System der Firma Aptar. Der sehr kompakte Applikator verfügt über ein Primärbehältnis zur Abgabe von Einzeldosen mit einem maximalen Volumen von 100 µl pro Hub. Ein weiteres Applikationssystem ist das BD Accuspray™ nasal spray system der Firma Becton Dickinson. Im Gegensatz zum UDS basiert dieser Applikator auf einer Fertigspritze (Abb. 1). Am Spritzenausgang ist ein Zerstäuber verbaut, der das Versprühen in die intranasale Kavität erlaubt.

Insbesondere im Bereich der Akut- und Notfallmedizin können solche Devices einen erheblichen Vorteil bieten. Ein Beispiel für ein solches Produkt ist das 2022 in Europa zugelassene Präparat Nasolam mit dem Wirkstoff Midazolam, einem Arzneistoff aus der Gruppe der Benzodiazepine. Das Produkt wird zur Sedierung und Beendigung akuter Krampfanfälle eingesetzt. Um einen schnellen Wirkeintritt zu erreichen, wurden bisher parenterale Darreichungsformen mit Midazolam intravenös oder intramuskulär verabreicht. Aufgrund der sehr guten intranasalen Resorption von Midazolam und einem ähnlich schnellen Wirkeintritt stellt Nasolam eine innovative Alternative zur herkömmlichen invasiven Applikation dar.

4. Systemische Aufnahme nach intranasaler Gabe

Die Nasenschleimhaut und insbesondere die respiratorische Zone sind stark durchblutet und begünstigen eine Aufnahme von Wirkstoffen in den Körper. Für einige Wirkstoffe wird eine schnelle Resorption mit hoher Bioverfügbarkeit vergleichbar zur intravenösen Gabe beschrieben [12]. Fentanyl, ein synthetisches Opioid mit einer Molekularmasse von 336 Da und lipophilen Eigenschaften, zeigt eine maximale Blutplasmakonzentration (C_{max}) nach bereits 5 min und eine absolute Bioverfügbarkeit von circa 70 % nach intranasaler Gabe am Menschen [13]. Große Biomoleküle hingegen zeigen oftmals geringe Bioverfügbarkeiten von weniger als 1 % nach intranasaler Applikation. Die Pharmakokinetik hängt stark von den Eigenschaften des Wirkstoffs ab. Eine wichtige Rolle spielen das Molekulargewicht und die Hydrophilie/Lipophilie des Arzneistoffes. Sehr allgemein kann gesagt werden, dass kleine lipophile Stoffe intranasal in größerem Umfang und schneller resorbiert werden als große hydrophile Moleküle [14].

Abbildung 1: Einzeldosen-Applikator: BD Accuspray™ nasal spray system der Firma Becton Dickinson (BD), Courtesy and © Becton, Dickinson and Company.

Die systemische Aufnahme von Arzneistoffen über das Nasenepithel kann auf verschiedenen aktiven und passiven Transportwegen erfolgen. Diese können transzellulär, parazellulär oder transzytotisch sein. Der transzelluläre Transport kann sowohl über passive Diffusion als auch über aktive Transportmechanismen erfolgen. Er erfordert die Passage der apikalen Zellmembran, die Durchquerung des intrazellulären Raums sowie die Passage der basolateralen Zellmembran. Im Zytoplasma vorkommende Enzyme können die auf diesem Weg passierenden Wirkstoffe abbauen. Der transzelluläre Weg ist v. a. für lipophile Substanzen und Wirkstoffe relevant, die von aktiven Transportmolekülen erkannt und transportiert werden.

Große und hydrophile Stoffe können die Lipiddoppelschicht der Membran aufgrund ihrer Größe und Hydrophilie nicht ohne Weiteres überqueren und werden deshalb meist über parazelluläre Diffusion aufgenommen. Nasale Epithelzellen sind durch Tight Junctions eng miteinander verbunden. Diese verknüpfenden Membranproteine bilden eine starke Diffusionsbarriere und erschweren den parazellulären Transport. Partiell durchlässige Stellen im Nasenepithel ermöglichen jedoch den Transport auch von großen Molekülen, sodass sogar die Passage von Makromolekülen wie Albumin (65 kDa) ermöglicht werden kann [15, 16].

Eines der meistuntersuchten Makromoleküle für die intranasale Gabe ist Insulin, ein Polypeptid bestehend aus 51 Aminosäuren und einem Molekulargewicht von 5,8 kDa. Die Daten einer Vielzahl von In-vivo- und In-vitro-Studien deuten auf ein großes Potenzial für die intranasale Insulintherapie hin[14, 17–22]. Gerade für Peptide und Proteine bietet die intranasale Gabe eine hochat-

Zur Verwendung mit freundlicher Genehmigung des Verlages / For use with permission of the publisher

© ECV · Editio Cantor Verlag, Aulendorf (Germany)

traktive alternative Applikationsroute, da sie aufgrund ihrer Instabilität gegenüber den Bedingungen im Magen-Darm-Trakt nicht oral verabreicht werden können. Neben dem sauren pH-Wert werden sie durch die Vielzahl vorhandener Enzyme (insbesondere Proteasen und Peptidasen) abgebaut und verlieren so ihre Wirksamkeit. Solche Biomoleküle sind deshalb auf invasive Applikationsrouten wie die intravenöse oder subkutane Route angewiesen.

Nach Passage des Nasenepithels erfolgt eine Aufnahme direkt in den großen Blutkreislauf und somit eine Umgehung des First-Pass-Metabolismus. Der First-Pass-Metabolismus bewirkt, dass ein im Dünndarm nach oraler Gabe aufgenommener Wirkstoff zunächst die Leber passiert, bevor er in den großen Blutkreislauf gelangt [23]. Während der Leberpassage werden viele Arzneistoffe metabolisiert und potenziell abgebaut. Sie hat deshalb einen entscheidenden Einfluss auf die Bioverfügbarkeit eines Wirkstoffs und folglich auf seine Wirksamkeit und Effizienz nach oraler Verabreichung. Die Umgehung des First-Pass-Metabolismus ist ein entscheidender Vorteil der intranasalen Applikation gegenüber der oralen Gabe.

5. Herausforderungen der intranasalen Gabe zur systemischen Resorption

Die intranasale Applikationsroute ist nicht frei von Nachteilen und bringt im Rahmen der Formulierungsentwicklung einige Herausforderungen mit sich. Die Bedingungen in der intranasalen Kavität sind im Vergleich zum Magen-Darm-Trakt erheblich milder. Bei gesunden Erwachsenen liegt der pH-Wert der nasalen Mukosa im Bereich von 5,5–6,5. Nichtsdestotrotz gibt es auch in diesem Teil des menschlichen Körpers Enzyme und andere Stoffe, die die Pharmakokinetik und -dynamik v. a. empfindlicher Arzneistoffe beeinflussen können [8, 9]. Limitierend ist zudem das geringe Applikationsvolumen, das aufgrund der geringen Größe der intranasalen Kavität appliziert werden kann. Applikationsvolumina von mehr als 150–200 µl führen häufig dazu, dass ein Teil der Formulierung über den Rachen abgeschluckt wird und nicht zur Resorption zur Verfügung steht. Besonders für niedrigviskose und rein wässrige Formulierungen sowie Wirkstoffe mit einer geringen Wasserlöslichkeit ist deshalb die applizierbare Dosis stark limitiert. Darüber hinaus ist auch die Applikation einiger aufeinanderfolgender Einzeldosen nur bedingt möglich, da hierdurch eine Reizung der Nasenschleimhaut erfolgen kann.

Eine weitere Herausforderung der intranasalen Applikation stellt die Mukoziliäre Clearance dar. Flimmerhärchen (sog. Zilien) auf den apikalen Flimmerepithelzellen schlagen im Takt mit circa 1 000 Schlägen pro min in Richtung Nasopharynx, um Fremdstoffe von der nasalen Mukosa abzutransportieren und im Magen-Darm-Trakt zu entsorgen [7, 24, 25]. Dieser körpereigene Reinigungs- und Schutzmechanismus schützt den Körper vor Fremdstoffen und stellt zugleich eine große Herausforderung für die intranasale Applikation dar. Darreichungsformen, die keine besonders hohe Mukoadhäsion aufweisen, werden dadurch in sehr kurzer Zeit vom Resorptionsort entfernt. Die genaue Dauer variiert von Mensch zu Mensch, ein Zeitraum von 20 min wird bei gesunden erwachsenen Menschen als normale Mukoziliäre Clearance angesehen [26, 27]. Das mögliche Resorptionsfenster ist folglich sehr klein und begrenzt insbesondere Substanzen, die nach intranasaler Gabe langsam resorbiert werden. Die Verlängerung der Verweildauer durch Umgehung der intranasalen Mukoziliären Clearance und damit die Vergrößerung des Resorptionsfensters ist deshalb eine wesentliche Strategie für die intranasale Applikation.

6. Innovative intranasale Darreichungsformen

Die beschriebenen Limitationen der intranasalen Applikationsroute – insbesondere die Mukoziliäre Clearance und das geringe applizierbare Volumen – stellen große Herausforderungen für die Entwicklung neuer nasaler Darreichungsformen dar. Innovative Formulierungsansätze erlauben es jedoch, diese Limitationen partiell zu umgehen. Ziele solcher Ansätze sind die Erhöhung der Wirkstoffkonzentration und damit einhergehend die Reduktion des Applikationsvolumens, die Erhöhung der Kontaktzeit auf der nasalen Mukosa, z. B. durch Umgehung der Mukoziliären Clearance sowie eine Erhöhung der Permeabilität, z. B. durch Öffnen von Tight Junctions.

Wässrige Lösungen machen nach wie vor den Großteil intranasaler Darreichungsformen aus. Wenn disperse Arzneiformen zum Einsatz kommen, handelt es sich meist um niedrig konzentrierte Suspensionen mit Wirkstoffkonzentrationen kleiner 1 %. Xylometazolin-haltige Nasensprays sind z. B. als wässrige Suspensionen mit Wirkstoffkonzentrationen von 0,05–0,1 % erhältlich. Als abschwellende Nasensprays zählen sie mit zu den meistverkauften intranasalen Produkten.

Besonders für schwer wasserlösliche Arzneistoffe, die heutzutage einen beträchtlichen Anteil ausmachen, ist dies nachteilig. Weiterentwicklungen in galenischen Technologien wie z. B. der Nassvermahlung und Hochdruckhomogenisation können hierbei Abhilfe schaffen. Durch den Einsatz von oberflächenaktiven Substanzen, Polymeren und anderen Hilfsstoffen ist es möglich, in der Nassvermahlung hochkonzentrierte Mikro- und Nanosuspensionen zu formulieren. Für Clozapine etwa, einem sehr schwer wasserlöslichen Arzneistoff aus der Gruppe der Neuroleptika, konnte die nasale applizierbare Dosis durch Formulierung einer wässrigen Nanosuspension mit α-Tocopherol-Polyethylenglycol-

Zur Verwendung mit freundlicher Genehmigung des Verlages / *For use with permission of the publisher*

© ECV · Editio Cantor Verlag, Aulendorf (Germany)

1000-Succinat und Polyvinylpyrrolidon K-30 um mehr als einen Faktor 40 erhöht werden [28].

Weitere Ansätze zur Erhöhung der Wirkstoffkonzentration befassen sich mit dem Einsatz von Co-Solvenzien und Lösungsvermittlern wie Cyclodextrinen und Alkoholen sowie Emulsionen und selbstemulgierenden Systemen. Das 2022 von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) zugelassene Diazepamhaltige Nasenspray VALTOCO® enthält z. B. Vitamin E, Ethanol und Benzylalkohol als Lösungsvermittler [29]. Dadurch ist es möglich, den schlecht wasserlöslichen Arzneistoff in größerer Menge zu solubilisieren und Wirkstoffkonzentrationen von 100 mg/ml herzustellen. Eine Erhöhung der Wirkstoffkonzentrationen ermöglicht es, das Applikationsvolumen zu verringern (bzw. bei gleichbleibendem Applikationsvolumen die Dosis zu erhöhen) und somit die Limitation des geringen applizierbaren Volumens zu umgehen.

Die Verweilzeit auf der nasalen Mukosa ist für die effektive Wirkstoffresorption v. a. langsam resorbierender Substanzen entscheidend. Durch die Mukoziliäre Clearance wird sie jedoch stark limitiert und eine effektive systemische Wirkstoffaufnahme verhindert. Eine Erhöhung der Viskosität kann eine längere Verweilzeit auf der nasalen Mukosa ermöglichen. Eine zu hohe Viskosität kann sich allerdings nachteilig auf die Applizierbarkeit der Formulierung auswirken. Ein Versprühen mit konventionellen Sprühapplikatoren ist dann oft nicht mehr möglich. Die Balance zwischen Verweilzeit und Applizierbarkeit ist deshalb im Einzelfall kritisch abzuwägen.

Bei öligen Formulierungen können zur Viskositätserhöhung niedrig molekulare Gelbildner wie Fettsäuren und n-Alkane oder nichtionische Tenside wie Sorbitan- und Stearin-/Palmitinsäureester zum Einsatz kommen [30–32]. Letztere sind zudem etabliert in pharmazeutischen Zubereitungen und behördlich akzeptiert. Die Viskosität wässriger Formulierungen kann mithilfe natürlicher oder synthetischer hydrophiler Polymere erhöht werden. Bekannte Vertreter dieser Gruppe sind die Poloxamere, Triblock-Copolymere mit einer zentralen hydrophoben Propylenoxid-Einheit, umgeben von 2 hydrophilen Ethylenoxid-Einheiten [33].

Durch unterschiedliche Kettenlängenverhältnisse der 3 Blockpolymer-Einheiten ergeben sich stark variierende Eigenschaften der einzelnen Poloxamere. Für die Erhöhung der Viskosität in wässrigen Zubereitungen eignet sich v. a. Poloxamer 407. Ein charakteristisches Merkmal von Poloxamer 407 ist die reversible Gelbildung in Abhängigkeit der Temperatur in wässrigen Medien [34]. Die Übergangstemperatur (von der Lösung zum Gel, die sog. Gelierungstemperatur) solcher thermoreversiblen Gele ist dabei abhängig von der Konzentration an Poloxamer 407 und kann über diese eingestellt werden. Für die intranasale Applikation bietet diese Eigenschaft einen entscheidenden Vorteil: Es können Formulierungen entwickelt werden, die bei Raumtemperatur niedrigviskos und mit konventionellen Applikatoren sprühbar sind, in der Nasenhöhle jedoch durch Temperaturerhöhung ein Gel ausbilden und länger verweilen als eine klassische niedrigviskose Formulierung.

Die Verweilzeit auf der Mukosa ist allerdings nicht nur von der Viskosität der Formulierung abhängig. Es gibt darüber hinaus Stoffe, die eine Interaktion mit der nasalen Mukosa eingehen und die Verweilzeit ebenso erhöhen. Polyacrylsäure, ein synthetisches hochmolekulares Polymer der Acrylsäure, ist in der Lage, Wasserstoffbrückenbindungen mit der Mukosa einzugehen. Chitosan, ein Polysaccharid natürlichen Ursprungs, ist aufgrund seiner kationischen Natur in der Lage, mit Oberflächen von Gewebe und Zellen zu interagieren – wie auch mit der nasalen Mukosa [7, 35]. Wegen seiner guten Verträglichkeit, niedrigen Toxizität und Bioabbaubarkeit findet Chitosan große Akzeptanz in der galenischen Entwicklung [7, 36–38]. Sowohl die Erhöhung der Viskosität als auch die Interaktion mit der nasalen Mukosa ermöglichen es, die Verweilzeit zu erhöhen, die Mukoziliäre Clearance zu umgehen und folglich das mögliche Resorptionsfenster für einen Arzneistoff zu vergrößern.

Ein weiterer Ansatz, die Bioverfügbarkeit nach intranasaler Gabe zu verbessern, ist die temporäre Öffnung parazellulärer Zwischenräume. Die Strategie ist von besonderer Relevanz für Arzneistoffe, die über parazelluläre Diffusion resorbiert werden, wie das für viele Makromoleküle (z. B. einige Peptide) der Fall ist. In der Literatur werden in diesem Zusammenhang unterschiedliche potenzielle Resorptionsverstärker diskutiert. Einige wichtige Vertreter dieser Gruppe sind Gallensalze, Fettsäuren und deren Derivate, Phospholipide, bestimmte Polymere wie Chitosan sowie Cyclodextrine [39–44]. Für Chitosan konnte auf molekularer Ebene gezeigt werden, dass es durch eine Translokation von Tight-Junction-Proteinen eine reversible Öffnung von Tight Junctions auslösen kann [45]. Die Mechanismen der Resorptionsverstärkung unterscheiden sich und sind für einige der genannten Stoffgruppen noch nicht vollständig geklärt. Kritisiert werden Ansätze, die zu einer nicht selektiven Öffnung parazellulärer Zwischenräume führen, da hierbei auch unerwünschte Stoffe das Nasenepithel passieren könnten.

7. Fazit

Die intranasale Applikation hat in den vergangenen Jahren einen starken Wandel durchlaufen. Mit ihren Ursprüngen in der lokalen Therapie entwickelt sich der Fokus mehr und mehr hin zu innovativen Spezialtherapien. Es ist dadurch nicht zu erwarten, dass die lokale Anwendung

Zur Verwendung mit freundlicher Genehmigung des Verlages / For use with permission of the publisher

© ECV · Editio Cantor Verlag, Aulendorf (Germany)

z. B. in Form abschwellender Nasensprays verschwinden wird. Vielmehr ist eine Erweiterung des Anwendungsbereichs intranasaler Applikationen anzunehmen. Sehr vielversprechend sind in diesem Zusammenhang auch die Forschungen an Therapien des Zentralnervensystems sowie an Impfungen über den nasalen Weg. Neue und innovative Ansätze der Formulierungsentwicklung und Devices ermöglichen es bereits heute, Limitationen zu kompensieren und das Potenzial der intranasalen Anwendung stetig zu heben.

LITERATUR

[1] Char, H. et al. Nasal Delivery of [14C] Dextromethorphan Hydrochloride in Rats: Levels in Plasma and Brain. J Pharm Sci 81, 750–752 (1992).
[2] Hussain, M. A., Rakestraw, D., Rowe, S., Aungst, B. J. Nasal Administration of a Cognition Enhancer Provides Improved Bioavailability but Not Enhanced Brain Delivery. J Pharm Sci 79, 771–772 (1990).
[3] Illum, L. Transport of drugs from the nasal cavity to the central nervous system. Eur. J. Pharm. Sci. 11, 1–18 (2000).
[4] Jones, N. The nose and paranasal sinuses physiology and anatomy. Adv Drug Deliv Rev 51, 5–19 (2001).
[5] Mygind, N., Dahl, R. Anatomy, physiology and function of the nasal cavities in health and disease. Adv Drug Deliv Rev 29, 3–12 (1998).
[6] Jones, N. The nose and paranasal sinuses physiology and anatomy. Adv Drug Deliv Rev 51, 5–19 (2001).
[7] Ritthidej, G. C. Nasal delivery of peptides and proteins with chitosan and related mucoadhesive polymers. in Peptide and Protein Delivery, 47–68 (Elsevier Inc., 2011).
[8] Dondeti, P., Zia, H., Needham, T. E. Bioadhesive and formulation parameters affecting nasal absorption. Int J Pharm 127, 15–133 (1996).
[9] Verdugo, P. Goblet Cells Secretion And Mucogenesis. Annu. Rev. Physiol. 52, 157–176 (1990).
[10] Ugwoke, M. I., Verbeke, N., Kinget, R. The biopharmaceutical aspects of nasal mucoadhesive drug delivery. J. Pharm. Pharmacol. 53, 3–21 (2001).
[11] Hilger, P. A. Applied Anatomy and Physiology of the Nose. in Fundamentals of Otolaryngology – A textbook of Ear, Nose and Throat Diseases, 177–195 (1989).
[12] Illum, L. Nasal drug delivery - Possibilities, problems and solutions. J. Control. Release 87, 187–198 (2003).
[13] Striebel, H. W., Kraemer, J., Luhmann, I., Rohierse-Hohler, I., Rieger, A. Pharmakokinetische Studie zur intranasalen Gabe von Fentanyl. Schmerz 7, 122–125 (1993).
[14] Ozsoy, Y., Gungor, S., Cevher, E. Nasal delivery of high molecular weight drugs. Molecules 14, 3754–3779 (2009).
[15] Cornaz, A.-L., Buri, P. Nasal mucosa as an Absorption Barrier. Eur. J. Pharm. Biopharm. 40, 261–270 (1994).
[16] Pardeshi, C. V., Belgamwar, V. S. Direct nose to brain drug delivery via integrated nerve pathways bypassing the blood-brain barrier: An excellent platform for brain targeting. Expert Opin Drug Deliv 10, 957–972 (2013).
[17] Wang, X. et al. Chitosan-NAC nanoparticles as a vehicle for nasal absorption enhancement of insulin. J. Biomed. Mater. Res 88, 150–161 (2009).
[18] Bhumkar, D. R., Joshi, H. M., Sastry, M., Pokharkar, V. B. Chitosan reduced gold nanoparticles as novel carriers for transmucosal delivery of insulin. Pharm Res 24, 1415–1426 (2007).
[19] Björk, E., Edman, P. Characterization of degradable starch microspheres delivery system for drugs. Int J Pharm 62, 187–192 (1990).
[20] Wang, J., Tabata, Y., Morimoto, K. Aminated gelatin microspheres as a nasal delivery system for peptide drugs: Evaluation of in vitro release and in vivo insulin absorption in rats. J. Control. Release 113, 31–37 (2006).
[21] Krauland, A. H., Leitner, V. M., Grabovac, V., Bernkop-Schnürch, A. In vivo evaluation of a nasal insulin delivery system based on thiolated chitosan. J Pharm Sci 95, 2463–2472 (2006).
[22] Callens, C., Remon, J. P. Evaluation of starch-maltodextrin-Carbopol 974 P mixtures for the nasal delivery of insulin in rabbits. J. Control. Release 66, 215–220 (2000).
[23] Fricker, G., Langguth, P., Wunderli-Allenspach, H. Biopharmazie. (John Wiley & Sons, 2012).
[24] Pandya, V. K., Tiwari, R. S. Nasal Mucociliary Clearance in Health and Disease. Indian J Otolaryngol 58, 4–6 (2006).
[25] Schipper, N. G. M., Verhoef, J. C., Merkus, F. W. H. M. The Nasal Mucociliary Clearance: Relevance to Nasal Drug Delivery. Pharm Res 8, 807–814 (1991).
[26] Corbo, G. M. et al. Measurement of nasal mucociliary clearance. Arch Dis Child 64, 546–550 (1989).
[27] Deborah, S., Prathibha, K. M. Measurement of Nasal Mucociliary Clearance. Clin Res Pulmonol 2, 1–4 (2014).
[28] Deborah, S., Prathibha, K. M. Measurement of Nasal Mucociliary Clearance. Clin Res Pulmonol 2, 1–4 (2014).
[29] Pires, P.C., Rodrigues, M., Alves, G., Santos, A.O. Strategies to Improve Drug Strength in Nasal Preparations for Brain Delivery of Low Aqueous Solubility Drugs. Pharmaceutics 2022, 14, 588.
[30] Murdan, S. Organogels in drug delivery. Expert Opin Drug Deliv 2, 489–505 (2005).
[31] Tachibana, T., Mori, T., Hori, K. Chiral Mesophases of 12-Hydroxyoctadecanoic Acid in Jelly and in the Solid State. I. A New Type of Lyotropic Mesophase in Jelly with Organic Solvents. Bull. Chem. Soc. Jpn. 53, 1714–1719 (1980).
[32] Murdan, S., Gregoriadis, G., Florence, A. T. Novel sorbitan monostearate organogels. J Pharm Sci 88, 608–614 (1999).
[33] Dumortier, G., Grossiord, J. L., Agnely, F., Chaumeil, J. C. A review of poloxamer 407 pharmaceutical and pharmacological characteristics. Pharm Res 23, 2709–2728 (2006).
[34] Fakhari, A., Corcoran, M., Schwarz, A. Thermogelling properties of purified poloxamer 407. Heliyon 3, e00390 (2017).
[35] Bhattarai, N., Gunn, J., Zhang, M. Chitosan-based hydrogels for controlled, localized drug delivery. Adv Drug Deliv Rev 62, 83–99 (2010).
[36] Varshosaz, J., Tabbakhian, M., Salmani, Z. Designing of a Thermosensitive Chitosan/Poloxamer In Situ Gel for Ocular Delivery of Ciprofloxacin. The Open Drug Delivery Journal 2, 61–70 (2008).
[37] Shukla, S. K., Mishra, A. K., Arotiba, O. A., Mamba, B. B. Chitosan-based nanomaterials: A state-of-the-art review. Int J Biol Macromol 59, 46–58 (2013).
[38] Sacco, P. et al. Concepts for Developing Physical Gels of Chitosan and of Chitosan Derivatives. Gels 4, 67 (2018).
[39] Li, F. et al. Phospholipid complex as an approach for bioavailability enhancement of echinacoside. Drug Dev Ind Pharm 41, 1777–1784 (2015).
[40] Ghadiri, M. et al. Effect of polyunsaturated fatty acids (PUFAs) on airway epithelial cells' tight junction. Pulm Pharmacol Ther 40, 30–38 (2016).
[41] Karasulu, E., Yavaşoğlu, A., Evrenşanal, Z., Uyanikgil, Y., Karasulu, H. Y. Permeation studies and histological examination of sheep nasal mucosa following administration of different nasal formulations with or without absorption enhancers. Drug Deliv 15, 219–225 (2008).
[42] Ikeda, K., Murata, K., Kobayashi, M., Noda, K. Enhancement of Bioavailability of Dopamine via Nasal Route in Beagle Dogs. Chem. Pharm. Bull. 40, 2155–2158 (1992).
[43] Chavanpatil, M. D., Vavia, P. R. The influence of absorption enhancers on nasal absorption of acyclovir. Eur J Pharm Biopharm 57, 483–487 (2004).
[44] Shimpi, S., Chauhan, B., Shimpi, P. Cyclodextrins: Application in different routes of drug administration. Acta. Pharm. 55, 139–156 (2005).
[45] Smith, J., Wood, E., Dornish, M. Effect of Chitosan on Epithelial Cell Tight Junctions. Pharm Res 21, 43–49 (2004).

Korrespondenz:
Dr. Philipp Wissel
HWI pharma services GmbH
Weismüllerstr. 50
60314 Frankfurt am Main (Germany)
E-Mail: p.wissel@hwi-group.de

Zur Verwendung mit freundlicher Genehmigung des Verlages / *For use with permission of the publisher*

Redaktionsleitung (V. i. S. d. P.): Andreas Gerth. Redaktionsassistentin: Vanessa Dobler. Verlag: ECV · Editio Cantor Verlag GmbH, Baendelstockweg 20, 88326 Aulendorf (Germany). Tel.: +49 (0) 7525-940 0. E-Mail: redaktion@ecv.de. www.ecv.de. Herstellung: rdz GmbH. Alle Rechte vorbehalten.