

Tropfen, Spray oder Pulver?

Orale Arzneiformen sind zwar wegen ihrer einfachen Anwendbarkeit sehr beliebt, doch lassen sich nicht alle Arzneistoffe auf diesem Wege applizieren. Prof. Dr. Hartwig Steckel vom Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Universität Kiel zeigte, was alles beachtet werden sollte, damit auch nasal verabreichte Arzneiformen dort im Körper ankommen, wo der Wirkstoff seinen therapeutischen Zweck erfüllen kann.

Die Schleimhaut der Nase und der Lunge bietet sich als Applikationsort für schlecht oral bioverfügbare Arzneistoffe an, da auf nicht-invasivem Weg eine systemische Wirkung erzielt werden kann, ohne dass der Arzneistoff enzymatisch angegriffen wird. Der First-pass-Effekt der Leber wird umgangen und der Patient kann die Applikation einfach selber durchführen. Die Nasenschleimhaut ist dafür hervorragend geeignet, denn sie ist sehr gut durchblutet, der Wirkstoff muss nur eine extrem kurze Strecke zurücklegen, um in das Blut zu gelangen. So erfolgt der Wirkungseintritt sehr schnell, die Zeitdauer entspricht einer intravenösen Applikation. Der Applikationsort Nase hat aber auch Nachteile. So steht für die Absorption nur eine begrenzte Oberfläche von etwa 200 cm² zur Verfügung. Zum



BREITER SPRÜHSTRAHL Der Arzneistoff verweilt länger am Wirkort.

Foto: Klosterfrau

Vergleich bietet der Dünndarm in etwa eine Absorptionsfläche von 240 m². Hinzu kommt die Aktivität der Zilien auf einer gesunden Nasenschleimhaut, die als physiologischer Abwehrmechanismus die Lunge vor Fremdkörpern schützen soll. Es werden pro Tag etwa 1500 bis 2000 ml Schleim produziert, der in einer Geschwindigkeit von 8 mm/Minute durch ein funktionsfähiges Flimmerepithel abtransportiert wird. Das bedeutet, dass nach 30 Minuten ein Arzneistoff vom Applikationsort wegtransportiert und verschluckt wird. Je nach dem, ob eine rein lokale oder eine systemische Wirkung erzielt werden soll, können unterschiedliche Darreichungsformen angewendet werden, die sich hinsichtlich Kontaktzeit mit der Schleimhaut bzw. Verteilungsmuster in der Nase unterscheiden. Bei einem Nasenspray sorgen die hohe Austrittsgeschwindigkeit und ein breiter Sprühstrahl dafür, dass sich die Sprühwolke schon im Nasenvorhof ablagert. Die Folge ist eine langsame Verteilung: Nach 30 Minuten befindet sich noch sehr viel Wirkstoff in der Nasenmuschel. Bei Nasentropfen dagegen gelangt der Wirkstoff schneller in die Nasenmuschel und wird dort auch besser verteilt, nur ist hier auch die Clearance wesentlich höher. Der Wirkstoff steht nach wenigen Minuten nicht mehr am eigentlichen Wirkort zur Verfügung.

Konserviert oder konservierungsmittelfrei?

Bei der Beantwortung dieser Frage streiten sich die Geister. Notwendig wird eine Konservierung, da meist wässrige Lösungen zum Einsatz kommen, die an der Na-

senschleimhaut kontaminiert werden können. Konservierungsmittel sollen die Schleimhäute schädigen und die Zilientätigkeit hemmen. Die Mehrzahl der verfügbaren konservierten Präparate enthält Benzalkoniumchlorid, das kontaktzeitabhängig die Zilientätigkeit hemmt:

Wird es in der üblichen Konzentration von 0,001% zugesetzt, so ist nach einer Stunde keine Zilientätigkeit zu beobachten. Steckel schätzte das Risiko einer irreversiblen Zilienschädigung aber als sehr gering ein, da – bei bestimmungsgemäßem Gebrauch – die Kontaktzeit viel zu gering ist, um die Nasenschleimhaut zu schädigen. Teilweise wird Benzalkoniumchlorid sogar ganz bewusst eingesetzt, um durch eine Reduktion der Zilienschlagfrequenz die Verweilzeit des Wirkstoffes an der Nasenschleimhaut zu verlängern. Konservierungsmittelfreie Systeme verhindern eine Kontamination der verbleibenden Arzneistofflösung durch den Nasenschleim, indem die einströmende Luft über kleine Filter sterilfiltriert wird. Diese Systeme enthalten ein Steigrohr für die Wirkstofflösung, so dass sie nur in aufrechter Position angewendet werden können. Anders beim Comod-System. Hier befindet sich die Arzneistofflösung in einem Kunststoffbeutel, der sich durch den entstehenden Unterdruck nach der Flüssigkeitsentnahme zusammenfaltet. Der Vorteil: Das System kann lageunabhängig angewendet. Auch systemisch wirksame Arzneistoffe können gut über die Nase appliziert werden. Der Trend, so Steckel, gehe hierbei jedoch zu nasalen Pulvern. Besonders für hydrolyseempfindliche Stoffe, Peptide und Impfstoffe weisen diese trockenen Arzneiformen wesentliche Vorteile bezüglich der Haltbarkeit auf. Allerdings gibt es noch kein technisches Gerät, das zuverlässig abgeteilte Pulver in der Nase zerstäubt. ◀ ck



Prof. Dr. Hartwig Steckel