

Filipa Rosa Lima Barros Afonso Samarão

**Novos sistemas terapêuticos para administração nasal de fármacos**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2015



Filipa Rosa Lima Barros Afonso Samarão

**Novos sistemas terapêuticos para administração nasal de fármacos**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2015

Filipa Rosa Lima Barros Afonso Samarão

**Novos sistemas terapêuticos para administração nasal de fármacos**

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para a  
obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

---

(Filipa Rosa Lima Barros Afonso Samarão)

## **Resumo**

A via de administração nasal de fármacos é uma via não invasiva e apresenta um elevado interesse devido às vantagens que possui relativamente a outras vias, tais como: previne o metabolismo hepático, a sua mucosa apresenta uma elevada área disponível para absorção, possui um epitélio fino e altamente vascularizado. Estas características permitem obter uma elevada permeabilidade e uma rápida absorção dos fármacos administrados, principalmente quando se pretende um efeito sistémico. No entanto, vários fatores condicionam a absorção de fármacos a nível nasal, como a rápida clearance mucociliar, a atividade enzimática, o pH da formulação ou a lipossolubilidade do fármaco.

A via nasal permite alcançar uma ação local ou sistémica. Possibilita o acesso dos fármacos ao Sistema Nervoso Central, permitindo o tratamento de diversas patologias. A mucosa nasal permite, ainda a veiculação de vacinas, apresentando-se como uma importante alternativa à via parenteral.

Os novos sistemas farmacêuticos são estudados para veicular fármacos através da via nasal face aos sistemas farmacêuticos convencionais, pois estes sistemas oferecem vantagens como uma administração controlada, proteção, aumentam o tempo de retenção do fármaco na mucosa nasal e aumentam a sua permeação através do epitélio, conduzindo a um aumento da biodisponibilidade.

**Palavras – chave:** Administração nasal, Cavidade nasal, Vacinas nasais, Acesso ao Sistema Nervoso Central, Nanopartículas, Lipossomas, Microesferas, Micro/Nanoemulsões, Ciclodextrinas.

## **Abstract**

The nasal drug delivery is a non-invasive route that has a high interest and possesses several advantages over other routes. Intranasal administration avoids the hepatic first-pass metabolism, the nasal mucosa has a thin epithelium and is highly vascularized. These characteristics allow a high permeability and rapid absorption of drugs administered, especially when systemic effects are intended. However, several factors affect the nasal absorption such as the rapid mucociliary clearance, the enzymatic activity, the pH of the formulation or drug liposolubility.

The nasal route allows local or systemic effects, has potential to target the central nervous system, enabling treatment of various disorders. The nasal mucosa is suitable for vaccine administration and is an important alternative to the parenteral route.

Novel drug delivery systems are studied to deliver drugs through the nasal route, because these systems offer advantages such as sustained drug delivery, increase drug residence time in the nasal mucosa and increase the permeation through the nasal mucosa, increasing the bioavailability.

**Key – words:** Nasal administration, Nasal cavity, Nasal vaccines, Access to the Central Nervous System, Nanoparticles, Liposomes, Microspheres, Micro/Nanoemulsions, Cyclodextrins

## **Agradecimentos**

Quero começar por agradecer à minha orientadora, a Professora Doutora Rita Oliveira pela disponibilidade e profissionalismo demonstrado ao longo de todo o processo da realização deste trabalho.

Ao Hugo, pelo apoio incondicional, amizade, amor e pelos meus dois meninos, João e Francisco que me alegram, me enchem de amor e fazem com que todos os dias sejam especiais.

Aos meus pais, Judite e Leonel, por serem os melhores pais do Mundo, por me apoiarem e permitirem realizar mais este projeto da minha vida.

Aos meus sogros, Judite e Vasco pelo carinho, amizade e disponibilidade.

À D. Fátima por toda a preocupação, cuidado e amizade.

À Ana Teresa e ao meu irmão Pedro pelo incentivo, carinho e boa disposição com que me ajudaram ao longo deste percurso.

A todos, agradeço por me terem permitido concretizar o sonho de ser...

...Farmacêutica.

## Índice Geral

Resumo	V
Abstract	VI
Agradecimentos	VII
Índice de Figuras	X
Índice de Tabelas	XI
Lista de abreviaturas	XII
I. Introdução	1
II. Anatomofisiologia da cavidade nasal	3
2.1 Anatomia e histologia nasal	3
2.1.1 Vestíbulo	4
2.1.2 Região respiratória	4
2.1.3 Região olfativa	6
III. Fatores que influenciam a absorção nasal	8
3.1 pH	10
3.2 Fluxo sanguíneo	10
3.3 Clearance mucociliar	11
3.4 Metabolismo nasal	12
3.5 Sistemas de transporte – Glicoproteína P	13
3.6 Características físicas e químicas dos fármacos e das formas farmacêuticas	13
3.6.1 Peso molecular	13
3.6.2 Lipossolubilidade	14
3.6.3 Formas farmacêuticas	14
3.6.4. Osmolaridade da formulação	15
IV. Administração nasal	16
4.1 Ação local	16
4.2 Ação sistêmica	16
4.2.1 Vacinas nasais	18
4.2.2 Acesso ao Sistema Nervoso Central	19
V. Estratégias para promover a absorção nasal	21

5.1 Nanopartículas	21
5.1.1 Nanopartículas poliméricas	22
5.1.2 Nanopartículas lipídicas	23
5.1.3 Aplicação para administração nasal	24
5.2 Lipossomas	25
5.2.1 Aplicação para administração nasal	27
5.3 Microemulsões e nanoemulsões	28
5.3.1 Microemulsões	29
5.3.2 Nanoemulsões	30
5.3.3 Aplicação para administração nasal	31
5.4. Microesferas	32
5.4.1 Aplicação para administração nasal	34
5.5 Ciclodextrinas	35
5.5.1 Aplicação para administração nasal	38
VI. Conclusão	40
VII. Bibliografia	42

## Índice de Figuras

Figura 1 – Corte sagital da cavidade nasal: 1-vestíbulo; 2- Átrio; 3a- Corneto inferior; 3b-Corneto médio; 3c- Corneto inferior; 4- Região olfativa; 5- Nasofaringe.	4
Figura 2 – Células do epitélio nasal: 1- célula ciliada; 2- célula não ciliada; 3- célula caliciforme; 4 e 5 – camada de muco; 6- célula basal; 7- Membrana basal.	5
Figura 3 – Neurónio olfativo.	7
Figura 4 – Esquema com a passagem das moléculas de fármaco através do epitélio (A1-Espaço intercelular; A2-Junções apertadas; B1-Difusão passiva; B2- Transporte ativo; C-Transcitose).	9
Figura 5 – Corte sagital da cavidade nasal que representa o movimento dos cílios arrastando o muco em direção à nasofaringe.	11
Figura 6 – Vias de acesso ao SNC através da via nasal.	20
Figura 7 – Representação esquemática da classificação das nanopartículas (nanocápsulas e nanoesferas).	22
Figura 8 – Estrutura lipídica cristalina das SLN (à esquerda) e estrutura lipídica com imperfeições das NLC (à direita).	23
Figura 9 – Estrutura de um lipossoma.	25
Figura 10 – Estrutura das microemulsões A/O (esquerda) e O/A (direita).	29
Figura 11 – Estrutura de uma microesfera.	33
Figura 12 – Representação esquemática das ciclodextrinas $\alpha$ , $\beta$ e $\gamma$ .	36

## **Índice de Tabelas**

Tabela 1- Exemplos de fármacos administrados via nasal com efeito sistémico.	17
Tabela 2- Exemplos de fármacos de origem proteica administrados via nasal.	18
Tabela 3 – Classificação dos lipossomas atendendo ao número de camadas e ao diâmetro.	26
Tabela 4 – Características que distinguem as microemulsões das nanoemulsões.	28

## **Lista de abreviaturas**

Å – Angstrom

A/O – Água em óleo

A/O/A – Água em óleo em água

APC – Células apresentadoras de antígenos

ATP – Adenosina Trifosfato

BHE – Barreira Hematoencefálica

Da – Dalton

DMβC – Dimetil β-Ciclodextrina

EDTA – Ácido Etilenodiaminico Tetra -acético

GRAS – Generally Regarded as Safe

GUV – Vesículas unilamerares gigantes

HBsAG – Antígeno recombinante da Hepatite B

HPβC – Hidroxipropil β- Ciclodextrina

IgA – Imunoglobulina A secretora

IgG – Imunoglobulina G

kDa – KiloDalton

LUV – Vesículas unilamelares

mL – Mililitro

MLV – Vesículas multilamelares

MUV – Vesículas unilamelares médias

NALT – Tecido linfático associado à mucosa nasal

NLC – Vetores lipídicos nanoestruturados

nm – Nanómetro

O/A – Óleo em água

O/A/O – Óleo em água em óleo

PAM – Poliacrilamida

PC – Policaprolactona

PEG – Polietilenoglicol

PGA- Ácido poliglicólico

pH - Potencial de Hidrogénio

PLA – ácido polilático

PLGA – poli(lactato-co-glicolato)

PMMA – poli(metacrilato de metilo)

PVA – álcool polivinílico

RM $\beta$ C – Metil  $\beta$ -Ciclodextrina randomizada

SLN- Nanopartículas lipídicas sólidas

SNC – Sistema Nervoso Central

SUV – Vesículas unilamelares pequenas

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

$\mu$ L – Microlitro

$\mu$ m – Micrómetro

## I. Introdução

Com a realização deste trabalho pretende-se, através de uma revisão bibliográfica atualizada, apresentar uma caracterização da anatomofisiologia da via de administração nasal, dos diferentes fatores que condicionam a absorção nasal, dos fármacos e suas formas de veiculação, abordando, em particular, alguns dos novos sistemas terapêuticos desenvolvidos para esta via. Para efetuar a revisão bibliográfica pesquisou-se artigos científicos e selecionou-se um espaço temporal compreendido entre 2005 e 2015, no entanto, em alguns assuntos recorreu-se a artigos com informação relevante com datas anteriores ao espaço da pesquisa.

A via de administração nasal é utilizada sobretudo para o tratamento de afeções a nível local como a congestão nasal, rinite e sinusite. Esta via tem sido estudada para a administração sistémica de fármacos polares de baixo peso molecular, péptidos e proteínas. A via de administração nasal possibilita o acesso ao Sistema Nervoso Central (SNC) tornando-se uma via promissora para a veiculação de fármacos para o tratamento de patologias como epilepsia ou doença de Alzheimer. A mucosa nasal permite a veiculação de vacinas surgindo como uma importante alternativa não invasiva à via parenteral (Pires *et al.*, 2009).

A cavidade nasal apresenta características histológicas e fisiológicas especiais como a extensa vascularização, a elevada permeabilidade da sua mucosa e a presença de microvilosidades a nível epitelial que aumentam a superfície disponível para absorção. Esta via de administração escapa ainda ao efeito de primeira passagem o que permite um rápido início de ação terapêutica e a utilização de uma menor dose de fármaco (Vivekjot e Gurpreet, 2014).

A administração nasal de fármacos apresenta algumas limitações que devem ser consideradas. Desta forma, a absorção nasal pode ser comprometida devido a rápida clearance mucociliar que reduz o tempo de retenção do fármaco na cavidade nasal e a presença de enzimas metabólicas que degradam o fármaco diminuindo a quantidade disponível para absorção (Djuspesland, 2013).

As propriedades físicas e químicas dos fármacos e das formulações são determinantes para a absorção nasal. Assim, o pH e a osmolaridade da formulação, a lipofilia e a solubilidade dos fármacos na água são fundamentais quando se pretende formular um novo produto para administração nasal (Touitou e Illum, 2013).

Novos sistemas de veiculação de fármacos para administração nasal têm sido desenvolvidos, nomeadamente lipossomas, microesferas, microemulsões e macroemulsões, ciclodextrinas e nanopartículas. Estes diferentes sistemas podem incluir, para além do fármaco, promotores de absorção ou polímeros mucoadesivos que pretendem aumentar a penetração através da membrana e o tempo de residência do fármaco na cavidade nasal (Djuspesland, 2013; Pires *et al.*, 2009).

## II. Anatomofisiologia da cavidade nasal

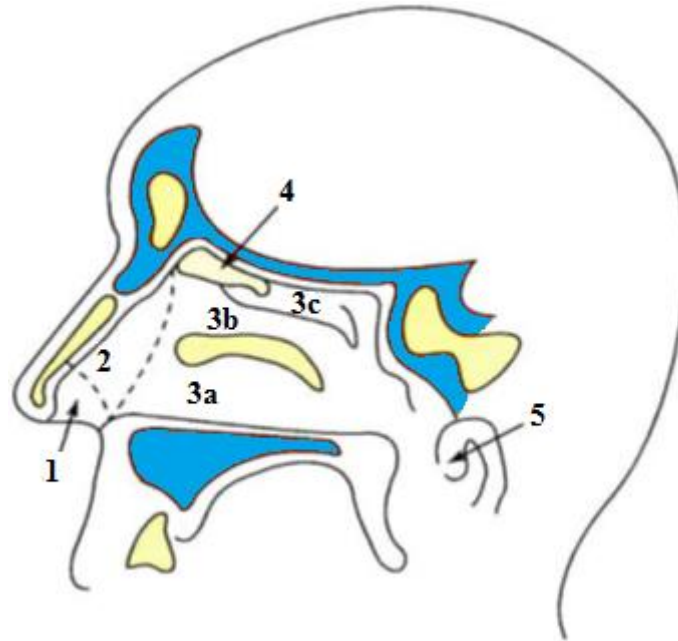
### 2.1 Anatomia e histologia nasal

O nariz apresenta uma parte exterior conhecida por nariz externo e uma escavação interna, denominada cavidade nasal (Seeley *et al.*, 2003). A cavidade nasal apresenta uma superfície total de cerca de  $160 \text{ cm}^2$ , no entanto, se se incluir a área correspondente às microvilosidades do epitélio nasal, esta pode passar a ser de cerca de  $96000 \text{ cm}^2$ . Apresenta um volume de cerca de 15 mL (Gizurarson, 2012).

No Homem, a cavidade nasal tem como principais funções a respiração e o olfato. Permite também filtrar, aquecer e humedecer o ar inspirado. Apresenta, ainda uma camada de muco e pêlos que impedem a entrada no organismo de partículas e agentes patogénicos, constituindo um importante mecanismo de defesa (Pires *et al.*, 2009).

A cavidade nasal encontra-se dividida pelo septo nasal, em dois compartimentos que não comunicam entre si (Figura 1). Cada compartimento dispõe de um orifício anterior, a narina e um posterior, a coana que comunica com a nasofaringe (Seeley *et al.*, 2003). Estes compartimentos são constituídos por três zonas distintas: vestíbulo, região respiratória e região olfativa (Pires *et al.*, 2009).

As paredes laterais da cavidade nasal são constituídas pelos cornetos superior, médio e inferior. Entre cada corneto existe uma passagem, um meato, designadamente superior, médio e inferior. Nos meatos superior e médio encontram-se as aberturas dos seios perinasais e no meato inferior abre-se o canal lacrimo-nasal (Myging e Dahl, 1997).



**Figura 1 – Corte sagital da cavidade nasal: 1-vestíbulo; 2- Átrio; 3a- Corneto inferior; 3b-Corneto médio; 3c- Corneto superior; 4- Região olfativa; 5- Nasofaringe (adaptada de Ugwoke *et al.*, 2005).**

### **2.1.1 Vestíbulo**

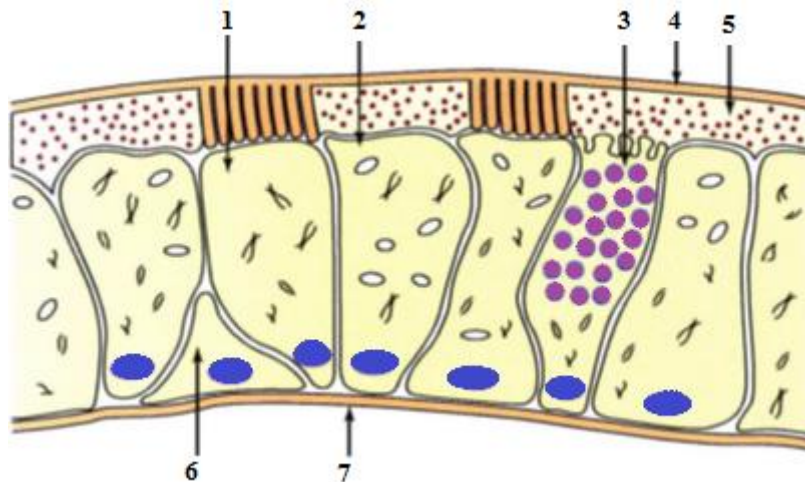
O vestíbulo nasal constitui a zona mais anterior da cavidade nasal que se estende desde as narinas até à porção anterior do corneto inferior e é coberta por pêlos e glândulas sebáceas e sudoríparas (Prista *et al.*, 2011; Lockhhed e Thorne, 2012). É constituído por um epitélio estratificado pavimentoso, queratinizado e representa uma importante barreira de proteção contra substâncias de maiores dimensões que se encontram suspensas no ar. Esta região, devido às suas características, não constitui um local de interesse para absorção de fármacos (Pires *et al.*, 2009).

### **2.1.2 Região respiratória**

A região respiratória é a mais extensa e vascularizada da cavidade nasal e representa a zona mais importante para a administração de fármacos. As suas características especiais permitem humedecer e aquecer o ar inalado. É constituída pela mucosa nasal

respiratória que reveste os cornetos (superior, médio e inferior) e seios nasais (Prista *et al.*, 2011).

O epitélio respiratório da mucosa nasal é pseudoestratificado, ciliado e com células do tipo caliciforme que segregam muco (Figura 2) (Seeley *et al.*, 2003). Existem também células basais (células pluripotentes, ou seja, que se podem diferenciar em qualquer outro tipo de célula) e glândulas secretoras e serosas. A maioria das células do epitélio é ciliada e possui, para além dos cílios, microvilosidades que aumentam a superfície respiratória e conseqüentemente a superfície para absorção de fármacos (Pires *et al.*, 2009; Gizurason, 2012). As células basais encontram-se na camada basal, que é uma fina camada constituída por fibras de colagénio. Por baixo desta camada, existe a lâmina própria que é altamente vascularizada, apresenta capilares fenestrados, nervos e células do sistema imunitário (Pires *et al.*, 2009).



**Figura 2 – Células do epitélio nasal: 1- célula ciliada; 2- célula não ciliada; 3- célula caliciforme; 4 e 5 – camada de muco; 6- célula basal; 7- Membrana basal (adaptada de Ugwoke *et al.*, 2005).**

A mucosa nasal respiratória encontra-se coberta por uma fina camada de muco (com cerca de 5  $\mu\text{m}$ ) produzida pelas células caliciformes e pelas glândulas secretoras. Esta camada é constituída na sua maioria por água (95%), mucina, (2,5–3%) e por outras proteínas, eletrólitos, enzimas, anticorpos e lípidos (2-2,5%). A mucina é uma glicoproteína que determina, em parte, a viscosidade do muco. Assim, esta camada tem

características adesivas o que permite capturar partículas e microrganismos inalados que são posteriormente deslocados no sentido da nasofaringe pelo movimento dos cílios (Pires *et al.*, 2009).

A cavidade nasal possui ainda, ao nível da nasofaringe, o tecido linfático associado à mucosa nasal (NALT) (Illum, 2007).

O sangue arterial que irriga a densa rede de capilares da mucosa nasal provém essencialmente das artérias oftálmica, esfenopalatina e facial. O retorno venoso é feito pelas veias oftálmica, esfenopalatina e facial que drenam na veia jugular interna que por sua vez dirige o sangue para coração (via veia cava superior e veia subclávia) (Fortuna *et al.*, 2014).

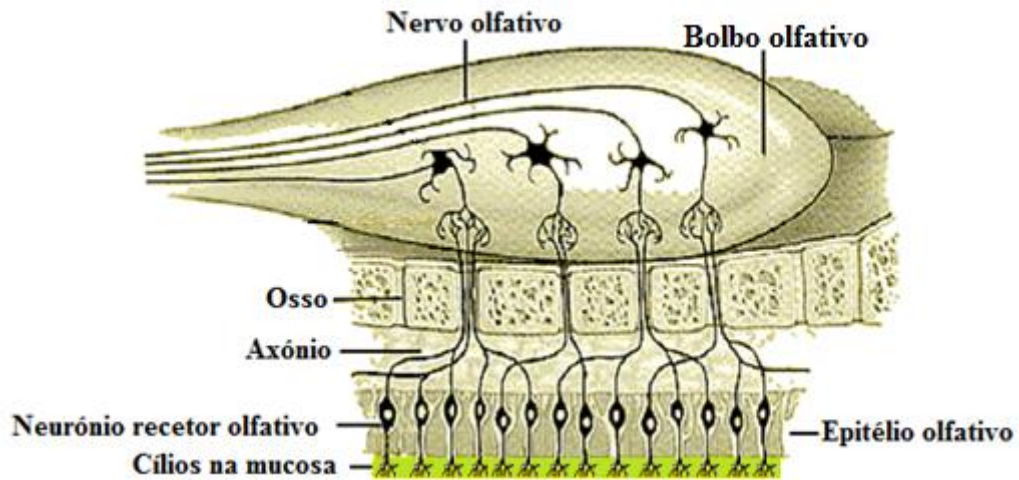
Assim, o epitélio nasal respiratório é fino, poroso e altamente vascularizado possibilitando um elevado grau de absorção dos fármacos. Permite que as substâncias administradas pela via nasal atinjam rapidamente a circulação sistémica de forma a iniciar a ação terapêutica, sem que ocorra efeito de primeira passagem hepático (Ugwoke *et al.*, 2005).

### **2.1.3 Região olfativa**

A região olfativa ocupa apenas cerca de 10% do epitélio nasal e é responsável pelo sentido do olfato. É formada por um epitélio pseudoestratificado colunar que possui entre as células de suporte, células recetoras olfativas (neurónios olfativos) e localiza-se na parte superior da cavidade nasal (Figura 3) (Lochhead e Thorne, 2012; Pires *et al.*, 2009). Esta região é coberta por uma camada de muco (produzida pelas glândulas serosas presentes nesta região) que permite a solubilização das substâncias odoríficas. Trata-se, portanto, de um neuroepitélio e constitui a uma porção do SNC que contacta diretamente com o meio exterior (Pires *et al.*, 2009).

Os neurónios olfativos possuem características especiais, são células bipolares que possuem apenas uma dendrite que se estende desde o corpo celular até à superfície contactando com a camada de muco e consequentemente com o meio exterior. Cada

dendrite termina numa zona larga com numerosos cílios (não móveis) que são fundamentais para a percepção dos odores (Lochhead e Thorne, 2012; Mujawar *et al.*, 2014).



**Figura 3 – Neurónio olfativo** (adaptada de <http://www.afh.bio.br/sentidos/sentidos7.asp>).

### III. Fatores que influenciam a absorção nasal

A via nasal tem sido estudada como potencial alternativa para as vias oral e parentérica no que respeita a administração de fármacos a nível sistémico bem como o seu acesso ao SNC.

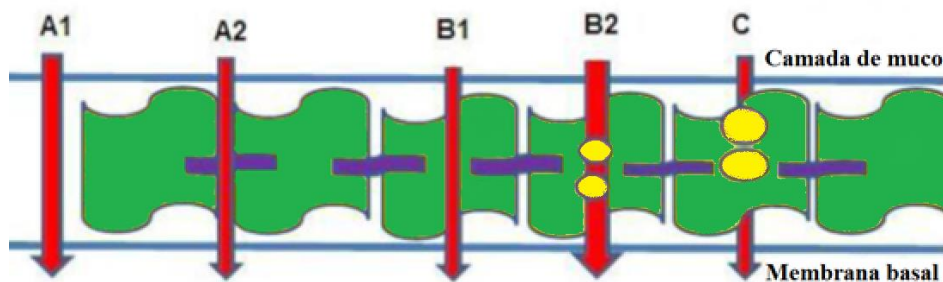
Considerando os aspetos anatómicos e fisiológicos já mencionados, os fármacos que são administrados na cavidade nasal tem de vencer algumas barreiras de forma a conseguir alcançar a extensa rede de capilares que se situa abaixo da mucosa nasal (Fortuna *et al.*, 2014). Assim, para que ocorra a absorção dos fármacos administrados é necessário que atravessem a camada de muco e a membrana epitelial (Fortuna *et al.*, 2014; Pires *et al.*, 2009; Mujawar *et al.*, 2014).

A passagem das moléculas de fármaco através da camada de muco ocorre principalmente por um processo de difusão (Fortuna *et al.*, 2014; Bhise *et al.*, 2008). De forma geral, as moléculas de fármaco pequenas e não carregadas facilmente atravessam esta camada, no entanto, as moléculas de maiores dimensões e carregadas apresentam maiores dificuldades (Mujawar *et al.*, 2014; Fortuna *et al.*, 2014). Diversas características físico-químicas dos fármacos afetam a sua passagem pela camada de muco. Assim, a lipossolubilidade é apontada como sendo um fator importante para a difusão de moléculas de pequenas dimensões. No entanto, as moléculas hidrófilas são mais solúveis no muco (Fortuna *et al.*, 2014). As cadeias de mucina, a principal glicoproteína que constitui o muco, criam ligações intermoleculares com os fármacos de elevado peso molecular como por exemplo os péptidos, impedindo a sua passagem através da camada de muco (Mujawar *et al.*, 2014; Fortuna *et al.*, 2014).

O fármaco administrado pela via nasal após atravessar a camada de muco tem de atravessar a membrana do epitélio nasal de forma a ser absorvido. Assim, a passagem através do epitélio pode ocorrer por duas vias diferentes: paracelular e transcelular (Figura 4) (Illum, 2002; Fortuna *et al.*, 2014; Pires *et al.*, 2009). A via transcelular (através da célula) pode envolver um processo de difusão passiva dependente da concentração, em que o fármaco lipófilo se incorpora na bicamada lipídica e atravessa a célula. Pode ser mediado por recetores ou transportadores existentes na mucosa nasal

que reconhecem as moléculas de fármaco (Fortuna *et al.*, 2014). Há ainda evidências de que o transporte de certas proteínas e péptidos pode ser feito por via transcelular, através de vesículas (transcitose) (Illum, 2002). Assim, esta via de transporte através da membrana é característica de fármacos lipófilos (Illum, 2002; Fortuna *et al.*, 2014).

A via paracelular (entre as células) é utilizada pelos fármacos hidrófilos e de pequenas dimensões e envolve as junções apertadas (“tight junctions”) e poros existentes entre as células epiteliais (Fortuna *et al.*, 2014; Pires *et al.*, 2009). As junções apertadas são estruturas dinâmicas que abrem e fecham sendo o seu diâmetro inferior a 10 Å (Illum, 2002). Desta forma, esta via condiciona a passagem de moléculas com elevado peso molecular, verificando-se que compostos polares com peso molecular superior a 1000 Da apresentam baixa biodisponibilidade sistémica quando administrados pela via nasal (Fortuna *et al.*, 2014).



**Figura 4 – Esquema com a passagem das moléculas de fármaco através do epitélio (A1-Espaço intercelular; A2-Junções apertadas; B1-Difusão passiva; B2-Transporte ativo; C-Transcitose) (adaptada de Kushwaha *et al.*, 2011).**

Atendendo aos aspetos anteriormente referidos, a lipossolubilidade e o peso molecular dos fármacos são fatores fundamentais para a absorção nasal. No entanto, outros fatores fisiológicos característicos da mucosa nasal bem como propriedades físicas e químicas dos fármacos serão abordados de forma a compreender as vantagens e limitações desta via de administração.

### 3.1 pH

A mucosa nasal apresenta um pH ligeiramente ácido, entre 5,5-6,5 (Prista *et al.*, 2011; Pires *et al.*, 2009). A manutenção destes valores de pH é fundamental para prevenir o desenvolvimento de microrganismos, prevenindo infecções (Bhise *et al.*, 2008). As alterações climáticas originam variações do pH da mucosa, o ar frio alcaliniza o pH e por sua vez o aquecimento do ar torna-o mais ácido. Verifica-se, ainda que as constipações, a rinite alérgica e a sinusite provocam uma alcalinização da mucosa. Estas variações devem-se à fraca capacidade tampão que a mucosa nasal possui (Prista *et al.*, 2011).

Assim, é pertinente procurar que o pH da formulação administrada pela via nasal apresente um pH aproximado ao fisiológico de forma a minimizar a irritação da mucosa (Bhise *et al.*, 2008; Chugh, 2009).

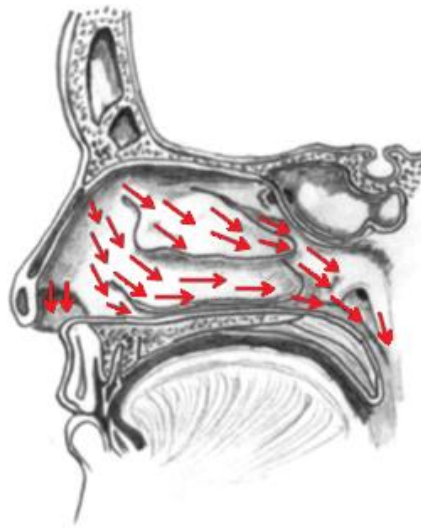
### 3.2 Fluxo sanguíneo

A cavidade nasal apresenta uma elevada vascularização e uma extensa superfície que a tornam num local interessante para a administração de fármacos.

O fluxo sanguíneo é essencial para manter o gradiente de concentração desde o local de absorção até ao sangue e desta forma garantir a absorção dos fármacos por difusão (Fortuna *et al.*, 2014; Pires *et al.*, 2009). As alterações na homeostase dos capilares sanguíneos provocadas por fármacos ou devidas a situações patológicas traduzem-se em variações na extensão da absorção dos fármacos (Fortuna *et al.*, 2014). Assim, de acordo com Kao *et al.* (*cit in* Mujawar *et al.*, 2014) a dopamina apresenta uma absorção lenta e demorada, que provavelmente se deve ao seu efeito vasoconstritor. Por sua vez, Huang *et al.* (*cit in* Pires *et al.*, 2009) verificou que a absorção nasal do ácido acetilsalicílico era inibida pela fenilefrina (vasoconstritor).

### 3.3 Clearance mucociliar

A clearance mucociliar é um mecanismo de defesa do trato respiratório que remove substâncias estranhas, partículas e agentes patogênicos que são inalados, evitando que alcancem as vias aéreas inferiores (Mujawar *et al.*, 2014). Estes agentes depositam-se na camada de muco que reveste a mucosa nasal e através do movimento dos cílios são arrastados em direção à nasofaringe sendo posteriormente eliminados pelo trato gastrointestinal (Figura 5) (Pires *et al.*, 2009).



**Figura 5 - Corte sagital da cavidade nasal que representa o movimento dos cílios arrastando o muco em direção à nasofaringe (adaptado de Gizurarso, 2015).**

A camada de muco, em condições fisiológicas, desloca-se a uma velocidade de 5 mm/min e renova-se a cada 15-20 minutos (Illum, 2002). Vários fatores podem afetar a clearance mucociliar ao alterar o movimento dos cílios ou a viscosidade da camada de muco, nomeadamente: temperatura do ar, fármacos, alguns excipientes, pH da secreção nasal, fumo do cigarro e patologias como a asma ou a Diabetes mellitus (Bhise *et al.*, 2008; Pires *et al.*, 2009).

Quando os fármacos são administrados na cavidade nasal, principalmente os que não atravessam rapidamente a membrana celular, são rapidamente eliminados devido a este mecanismo de defesa, diminuindo o seu tempo de residência na mucosa e

consequentemente a sua biodisponibilidade. Assim, quando a clearance mucociliar é diminuída, o tempo de residência do fármaco aumenta, aumentando também a quantidade de fármaco disponível para ser absorvida (Pires *et al.*, 2009).

Segundo Illum (2002), o local onde se deposita o fármaco que é administrado na cavidade nasal é importante para sua absorção. Assim, quando um fármaco se deposita na área posterior da cavidade nasal é mais rapidamente eliminado, do que um fármaco que fica depositado na parte mais anterior. Este facto deve-se a uma clearance mais lenta na parte anterior da cavidade nasal do que na posterior onde apresenta mais células ciliadas (Pires *et al.*, 2009). As formulações que se apresentam como sprays nasais permitem a deposição do fármaco na parte mais anterior do que as que se apresentam como gotas nasais (Illum, 2002).

### **3.4 Metabolismo nasal**

A administração nasal de fármacos evita o efeito de primeira passagem pelo fígado e pelo trato gastrointestinal (Pires *et al.*, 2009). No entanto, os fármacos administrados pela via nasal podem ser metabolizados de forma significativa na cavidade nasal devido à presença de enzimas metabólicas. Assim, nas células epiteliais da mucosa nasal encontram-se esterases, aldeído desidrogenases, epóxido hidrólases e glutathione-S-transferases que são responsáveis pela metabolização dos fármacos. Também se verifica a presença de isoenzimas do citocromo P450 que foram descritas como responsáveis pela degradação de substâncias como por exemplo cocaína, nicotina, álcool, progesterona e determinados descongestionantes nasais (Pires *et al.*, 2009; Mujawar *et al.*, 2014)

Ainda é importante, referir que a degradação enzimática, devido à presença de peptidases (endopeptidases e exopeptidases) e proteases no interior do lúmen da cavidade nasal ou na passagem através da barreira epitelial, é apontada como uma possível causa para a reduzida absorção a nível nasal de péptidos e proteínas, como calcitonina, insulina e desmopressina (Illum, 2003; Pires *et al.*, 2009; Mujawar *et al.*, 2014).

### **3.5 Sistemas de transporte – Glicoproteína P**

A absorção e a biodisponibilidade de fármacos podem ser dificultadas por transportadores de efluxo como a glicoproteína P (Bhise *et al.*, 2008). A glicoproteína P é um sistema transporte membranar dependente de ATP que se encontra habitualmente na membrana apical das células epiteliais do intestino delgado, nas células ciliadas do epitélio nasal e nos vasos sanguíneos da submucosa da região olfativa e na Barreira Hematoencefálica (BHE) (Pires *et al.*, 2009) e é responsável pelo efluxo de vários compostos hidrófilos e anfifílicos na mucosa nasal (Bhise *et al.*, 2008). Os sistemas de transporte das membranas desempenham um papel fundamental na desintoxicação das células afetando a biodisponibilidade dos fármacos administrados pela via nasal (Bhise *et al.*, 2008).

Verifica-se que a administração tópica de esteróides na cavidade nasal pode aumentar a expressão de glicoproteína P no epitélio respiratório e desta forma afetar a biodisponibilidade dos fármacos que são veiculados pela via nasal (Bhise *et al.*, 2008). Por seu lado, a presença da glicoproteína P na região olfativa e a nível da BHE leva à diminuição da permeabilidade do SNC a fármacos administrados pela via nasal (Bhise, *et al.*, 2008).

### **3.6 Características físicas e químicas dos fármacos e das formas farmacêuticas**

#### **3.6.1 Peso molecular**

O peso molecular dos fármacos é um fator determinante para a sua absorção através da cavidade nasal. Os compostos lipófilos (como por exemplo o propanol, progesterona ou fentanilo) que apresentam um peso molecular inferior a 1 kDa são geralmente bem absorvidos a partir da cavidade nasal, apresentando perfis farmacocinéticos semelhantes aos obtidos após a administração intravenosa e uma biodisponibilidade nasal perto de 100%. (Pires *et al.*, 2009). No entanto, quando não existem promotores de absorção, a extensão de absorção nasal de fármacos lipófilos com peso superior a 1 kDa é significativamente reduzida (Pires *et al.*, 2009; Constantino *et al.*, 2007).

Em relação aos fármacos de natureza polar, verifica-se que a sua taxa de absorção nasal é baixa e dependente do peso molecular. Assim, vários estudos (Pires *et al.*, 2009) demonstraram que a absorção de fármacos hidrófilos com um peso molecular inferior a 300 Da não é consideravelmente influenciada pelas suas propriedades físico-químicas. No entanto, a taxa de absorção diminui consideravelmente se os fármacos apresentarem um peso molecular superior a 300 Da, existindo uma relação inversa entre a taxa de absorção e o peso molecular (Mundlia *et al.*, 2015; Pires *et al.*, 2009).

### **3.6.2 Lipossolubilidade**

A lipossolubilidade refere-se à capacidade dos fármacos se solubilizarem numa fase oleosa ou em lípidos. Atendendo a que a natureza da mucosa nasal é predominantemente lipófila, é de esperar que a permeação dos fármacos através da membrana aumente com o aumento da sua lipossolubilidade. Assim, moléculas de natureza polar não atravessam facilmente as membranas biológicas. No entanto, para além de se solubilizar nos lípidos das membranas biológicas o fármaco também deve possuir alguma capacidade de se dissolver em meio aquoso da cavidade nasal de forma a ser absorvido. Assim, se a lipossolubilidade é demasiado elevada, o fármaco não se dissolve facilmente no ambiente aquoso (secreções nasais) da cavidade nasal, aumentando a clearance mucociliar que leva a que o tempo de contacto com a membrana diminua, resultando numa redução da absorção (Mundlia *et al.*, 2015; Pires *et al.*, 2009). Assim, a solubilidade dos fármacos pode ser melhorada pela utilização, por exemplo, de ciclodextrinas que serão mais adiante descritas.

### **3.6.3 Formas farmacêuticas**

As gotas nasais apresentam-se como a forma farmacêutica mais simples e conveniente para a administração nasal (Arora *et al.*, 2002). No entanto, a quantidade exata de fármaco a administrar é difícil de quantificar e o excesso de fármaco é rapidamente drenado e é geralmente engolido pelo paciente. Sendo que apenas 100- 150 µL de formulação líquida deve ser administrada em cada narina (Constantino *et al.*, 2007). A utilização de soluções e suspensões em sprays nasais é normalmente preferível à utilização de pós, pois estes tendem a causar mais irritação à mucosa nasal. Os geles e

pomadas nasais melhoram o tempo de residência do fármaco na cavidade nasal, aumentando a sua absorção (Arora *et al.*, 2002). Recentemente, alguns novos sistemas terapêuticos, que serão apresentados neste trabalho, tem sido estudados para administração nasal, procurando aumentar a permeação dos fármacos ou prolongar o contacto com a mucosa nasal.

#### **3.6.4. Osmolaridade da formulação**

A osmolaridade de uma formulação, ou seja, a quantidade de partículas dissolvidas numa solução, pode afetar a absorção dos fármacos. Assim, verificou-se que uma solução hipersalina pode contrair as células epiteliais e inibir o movimento ciliar a nível nasal. Estudos sobre a absorção nasal de secretina em ratos, realizados por Ohwaki *et al.* demonstraram que a absorção do fármaco é afetada pela concentração de cloreto de sódio presente na formulação (*cit in* Arora *et al.*, 2002). Desta forma, para a administração nasal é requerida a isotonicidade das formulações (Arora *et al.*, 2002).

## **IV. Administração nasal**

Nos últimos anos, a via de administração nasal tem apresentado grande interesse para a comunidade científica devido às características particulares da cavidade nasal, levando ao desenvolvimento de novas entidades químicas e procurando melhorar o perfil terapêutico dos fármacos já existentes para esta via (Constantino *et al.*, 2007). A mucosa nasal permite a absorção de medicamentos de ação tópica, de ação sistémica ou que pretendam alcançar o SNC, permitindo, ainda, a veiculação de vacinas.

### **4.1 Ação local**

A via nasal permite o tratamento tópico de várias situações patológicas do nariz e dos seios perinasais, como rinite alérgica, sinusite ou congestão nasal (Fortuna *et al.*, 2014). Para estas situações a via nasal é preferencial, permite um rápido alívio dos sintomas e apresenta menos efeitos adversos sistémicos que a via oral, pois as doses administradas topicamente são geralmente menores (Pires *et al.*, 2009). Os medicamentos que normalmente são administrados pela via nasal e que exercem um efeito local são: corticoesteróides, antihistamínicos e descongestionantes nasais (Constantino *et al.*, 2007).

### **4.2 Ação sistémica**

Devido à excecional irrigação sanguínea da mucosa nasal, à elevada superfície de absorção e ao facto da membrana do epitélio nasal ser fina e porosa, a via nasal permite obter um efeito terapêutico a nível sistémico (Fortuna *et al.*, 2014). Assim, hoje em dia, a via de administração nasal é considerada uma alternativa às vias oral e parenteral (Pires *et al.*, 2009). A administração nasal de fármacos com ação sistémica apresenta importantes vantagens como: evita o efeito de primeira passagem hepático, apresenta um rápido início de ação e permite um aumento da adesão à terapêutica por parte dos doentes (ou seja, não é invasiva, é praticamente indolor e é de fácil administração) (Pires *et al.*, 2009; Constantino *et al.*, 2007). Exemplos de vários fármacos administrados em formulações nasais existentes no mercado encontram-se na tabela 1. Assim, pode-se verificar a presença de fármacos utilizados por exemplo para controlo

da dor crónica ou aguda, para situações de crise (angina de peito), cessação tabágica e disfunção erétil (Fortuna *et al.*, 2014).

**Tabela 1- Exemplos de fármacos administrados via nasal com efeito sistémico (Fortuna *et al.*, 2014; Infarmed, 2015; Pilicheva *et al.*, 2014).**

<b>Fármaco</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Indicação terapêutica</b>	<b>Situação no mercado farmacêutico Português</b>
Zolmitriptano	Solução para pulverização nasal	Tratamento da Enxaqueca	Disponível
Sumatriptano	Solução para pulverização nasal	Tratamento da Enxaqueca	Disponível
Di-hidroergotamina	Solução para inalação por nebulização	Tratamento da Enxaqueca	Retirado em 2000 (Portugal)
Estradiol	Solução para pulverização nasal	Terapia de substituição hormonal	Retirado em 2009 (Portugal)
Fentanilo	Solução para pulverização nasal	Analgésico estupefaciente	Disponível
Metaclopramida	Solução para pulverização nasal	Vómitos e náuseas	Não Disponível
Nicotina	Solução para pulverização nasal	Cessação tabágica	Retirado em 2013

A via nasal também é considerada uma via atrativa para a administração de proteínas, péptidos e ácidos nucleicos. Estas macromoléculas são habitualmente veiculadas de forma parentérica pois são altamente susceptíveis à degradação ácida e enzimática características da via oral. Assim, a via nasal apresenta-se como uma alternativa não invasiva para a administração sistémica destas moléculas. No entanto, as proteínas e péptidos são normalmente moléculas de elevado peso molecular, apresentam carga e são hidrófilas o que condiciona a sua passagem através da bicamada lipídica.

Desta forma, o desenvolvimento de formulações destinadas à administração nasal de proteínas e péptidos bem como de outro tipo de moléculas requer estratégias para promover a biodisponibilidade dos fármacos, assim pode-se recorrer ao uso de novos sistemas farmacêuticos como veículos adequados ou promotores de absorção (Fortuna *et al.*, 2014). Exemplos de fármacos de origem proteica encontram-se na tabela 2.

**Tabela 2- Exemplos de fármacos de origem proteica administrados via nasal (Fortuna *et al.*, 2014; Infarmed, 2015; Pilicheva *et al.*, 2014)**

<b>Fármaco</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Indicação terapêutica</b>	<b>Situação no mercado farmacêutico Português</b>
Calcitonina de salmão	Solução para pulverização nasal	Tratamento da osteoporose	Não disponível
Desmopressina	Solução para pulverização nasal	Diabetes insípida	Disponível
Buserrelina	Solução para inalação por nebulização	Carcinoma da próstata	Não disponível
Nafarrelina	Solução para pulverização nasal	Endometriose	Não disponível
Oxitocina	Solução para pulverização nasal	Estimulação da expulsão do leite	Disponível

#### **4.2.1 Vacinas nasais**

A mucosa nasal é o primeiro local de contacto com os antigénios inalados, sendo considerada uma via de administração de vacinas interessante e alternativa à via clássica de administração parenteral (Pires *et al.*, 2009). A vacinação nasal permite o aumento dos níveis sistémicos de Imunoglobulina G (IgG) e o aumento a nível da mucosa da Imunoglobulina A secretora (IgA). Assim, é possível obter uma resposta imunológica para determinados agentes infecciosos (vírus, bactérias), quer a nível local, quer sistémico, sendo que nas vias aéreas superiores esta resposta é mediada pelo tecido linfático associado à mucosa nasal (NALT) (Zaman *et al.*, 2013). Este tipo de tecido linfático localiza-se abaixo do epitélio nasal e é composto por células dendríticas, linfócitos B, células M e linfócitos T (Pires *et al.*, 2009).

A vacinação através da via nasal apresenta importantes vantagens: não requer a esterilidade do produto a veicular, nem da técnica de administração; não requer pessoal especializado para a administração; permite uma rápida imunização em massa (crianças, países em desenvolvimento ou em situações de catástrofe) (Constantino *et al.*, 2007),

não é invasiva; utiliza uma dose reduzida de antígeno e induz a imunidade a nível local e sistêmico (Zaman *et al.*, 2013).

No entanto, a administração nasal de vacinas apresenta algumas limitações a considerar: a rápida clearance mucociliar e a atividade proteolítica que ocorrem a nível da mucosa nasal e que reduzem a disponibilidade do antígeno (Fortuna *et al.*, 2014).

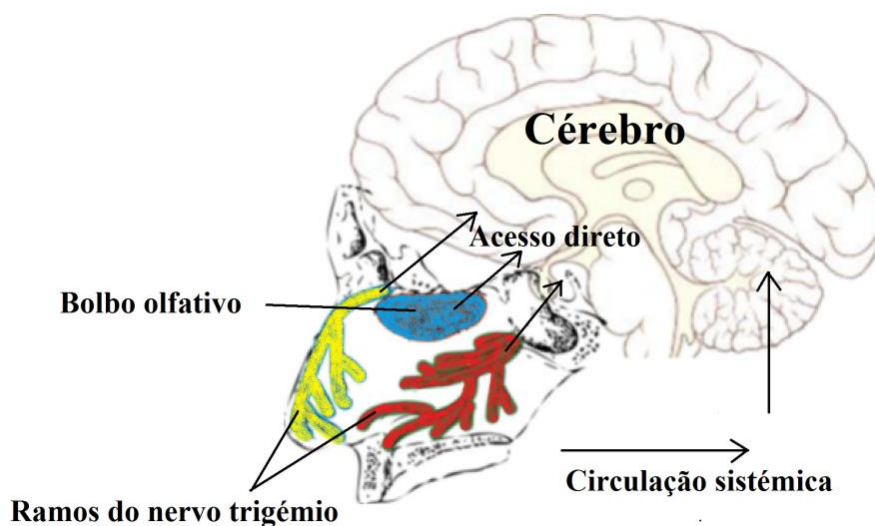
Hoje em dia, as vacinas para administração nasal que se encontram autorizadas são as vacinas contra o vírus da gripe. Estas vacinas são constituídas por vírus influenza atenuados do tipo A e B e apresentam-se sob a forma farmacêutica de suspensão para pulverização nasal. Entretanto, outras vacinas para a via nasal encontram-se em desenvolvimento, destacando-se as vacinas contra Hepatite B, *Mycobacterium tuberculosis*, infecção por VIH (Vírus da Imunodeficiência Humana), *Streptococcus pneumoniae* e *Bacillus anthracis* (Fortuna *et al.*, 2014).

#### **4.2.2 Acesso ao Sistema Nervoso Central**

O acesso dos fármacos e outras substâncias ao SNC é difícil devido à existência da BHE. A BHE localiza-se ao nível dos capilares cerebrais, é formada por células endoteliais e possui junções apertadas que formam uma barreira com baixa permeabilidade, reduzindo a difusão dos solutos do sangue para o cérebro de forma a controlar a entrada de substâncias no tecido nervoso (Vieira e Sousa, 2013). Normalmente, quando administradas sistemicamente, apenas as moléculas de baixo peso molecular e lipófilas atravessam a BHE, não sendo possível o acesso de macromoléculas, como péptidos e proteínas. Assim, a via nasal surgiu como uma via de administração não invasiva, que permite o acesso direto ao SNC, contornando a BHE (Lochhead *et al.*, 2012; Kozlovskaya *et al.*, 2014).

Nos últimos anos, o acesso ao SNC de fármacos através da via de administração nasal tem sido uma área de investigação de crescente interesse (Constantino *et al.*, 2007). No entanto, os mecanismos e as vias de acesso dos fármacos ao SNC através do epitélio nasal não se encontram completamente esclarecidos (Dhuria *et al.*, 2010; Lochhead *et al.*, 2012; Kozlovskaya *et al.*, 2014). Assim, vários estudos sugerem (Kozlovskaya *et*

*al.*, 2014) que os fármacos administrados pela via nasal podem alcançar o cérebro através das vias diretas, que envolvem componentes dos nervos olfativo e trigêmio presentes no epitélio nasal ou da via indireta, através da circulação sistêmica (Figura 6) (Kozlovskaya *et al.*, 2014).



**Figura 6 – Vias de acesso ao SNC através da via nasal (adaptada de Kozlovskaya *et al.*, 2014)**

## **V. Estratégias para promover a absorção nasal**

A via nasal apresenta importantes limitações que levam à diminuição da biodisponibilidade do fármaco quando administrado por esta via. A baixa solubilidade do fármaco, a degradação enzimática a nível da cavidade nasal, a rápida clearance mucociliar assim como a dificuldade de algumas moléculas atravessarem a membrana epitelial são fatores que levaram ao desenvolvimento de novas estratégias de forma a melhorar a absorção nasal. Assim, ao longo dos últimos anos tem sido desenvolvidos novos sistemas terapêuticos com resultados bastante promissores para a administração nasal, como nanopartículas, lipossomas micro e nanoemulsões, microsferas e ciclodextrinas.

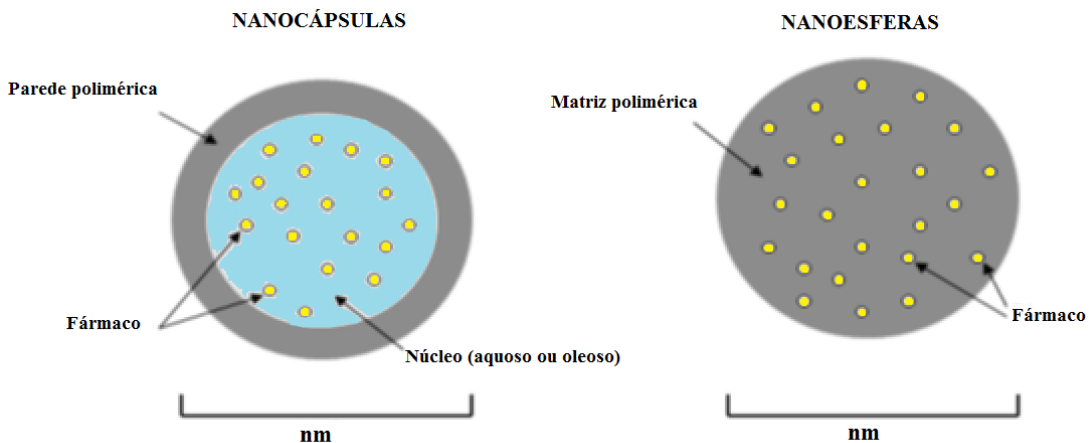
### **5.1 Nanopartículas**

As nanopartículas são estruturas coloidais de dimensões entre os 0,1 e os 1000 nm. Podem ser preparadas com diferentes materiais, como polímeros, macromoléculas e lípidos (Silva *et al.*, 2011).

A utilização de nanopartículas para administração nasal apresenta algumas vantagens, nomeadamente o seu tamanho, que permite atravessar a membrana epitelial (quer pela via transcelular como pela paracelular), a proteção conferida aos fármacos veiculados (como péptidos e proteínas) e quando constituídas por polímeros mucoadesivos prolongam o tempo de retenção do fármaco na mucosa nasal promovendo a sua absorção (Illum, 2007). Apresentam-se, também como sistemas promissores para o transporte de fármacos para o SNC diretamente através da cavidade nasal (via olfativa e do nervo trigémio) (Illum, 2007; Mistry *et al.*, 2009). As nanopartículas têm sido estudadas como veículos para administração nasal de vacinas, pois permitem a proteção do antigénio, facilitam o seu transporte através da mucosa nasal e promovem uma resposta imunológica mais eficaz (Csaba *et al.*, 2009). Assim, vários estudos sugerem que as nanopartículas quando revestidas ou carregadas com antigénios e administradas pela via nasal são reconhecidas e capturadas pelas células M do NALT e transportadas para o sistema linfático e posteriormente para a circulação sistémica (Illum, 2007; Pires *et al.*, 2009; Sharma *et al.*, 2009)

### 5.1.1 Nanopartículas poliméricas

As nanopartículas poliméricas são sistemas sólidos de diversos materiais macromoleculares (sintéticos, naturais ou semi-sintéticos), cujas dimensões se encontram na ordem dos nanómetros. Quanto à sua estrutura são classificadas em dois tipos: nanocápsulas e nanoesferas (figura 7). As nanocápsulas são sistemas vesiculares onde o fármaco a encapsular se encontra sob a forma dissolvida ou suspensa no núcleo (sólido ou líquido) que é limitado por uma membrana polimérica (onde também os fármacos podem estar adsorvidos). Por sua vez, as nanoesferas são sistemas matriciais em que os fármacos a veicular se podem encontrar adsorvidos à superfície ou encapsulados no seu interior de forma homogénea ou heterogénea (Reis, 2011).

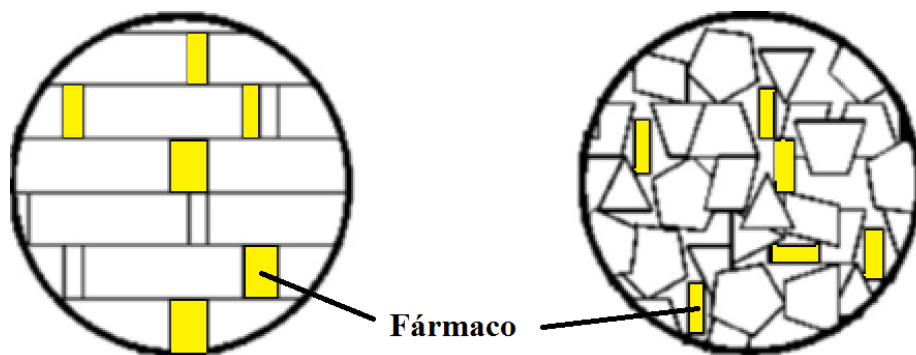


**Figura 7 – Representação esquemática da classificação das nanopartículas (nanocápsulas e nanoesferas) (adaptada de Melo *et al.*, 2012).**

Vários tipos de polímeros são utilizados para a preparação de nanopartículas, como por exemplo os polímeros sintéticos (polietilenoglicol (PEG) poli(lactato-co-glicolato) (PLGA) e a policaprolactona (PC)) ou os naturais (alginato, quitosano, albumina, colagénio) (Mainades *et al.*, 2006).

### 5.1.2 Nanopartículas lipídicas

As nanopartículas lipídicas incluem as nanopartículas lipídicas sólidas (SLN) e os vetores lipídicos nanoestruturados (NLC) (Figura 8). As SLN distinguem-se das NLC pela composição da estrutura lipídica sólida da matriz. Ambas foram desenvolvidas como alternativas aos sistemas coloidais tradicionais (lipossomas, nanopartículas poliméricas, micro e nanoemulsões) (Pardeike *et al.*, 2009; Silva *et al.*, 2011).



**Figura 8 – Estrutura lipídica cristalina das SLN (à esquerda) e estrutura lipídica com imperfeições das NLC (à direita) (adaptada de Pardeike *et al.*, 2009).**

As SLN são vetores coloidais de natureza lipídica, constituídos por uma matriz ordenada e sólida à temperatura ambiente e corporal. A matriz das SLN é constituída por lípidos fisiologicamente compatíveis que apresentam elevado grau de cristalinidade e é revestida por agentes tensoativos (Silva *et al.*, 2011). O seu tamanho varia entre 40 e 1000 nm (Pardeike *et al.*, 2009).

As SLN possuem desvantagens como a capacidade limitada de incorporação de fármacos e permitem a ocorrência de transições polimórficas nos lípidos durante o armazenamento podendo levar à expulsão do fármaco da matriz (Silva *et al.*, 2011). Surgem, assim os NLC para minimizar os potenciais problemas associados às SLN. A matriz das NLC é nanoestruturada, sendo constituída por uma mistura lípidos sólidos e

líquidos, o que permite aumentar a quantidade de fármaco que encapsulado e evitar a sua expulsão durante o armazenamento. (Silva *et al.*, 2011).

De uma forma geral, as nanopartículas lipídicas podem apresentar diversas vantagens elevada estabilidade físico-química, permitem o desenvolvimento de sistemas de libertação modificada, baixa toxicidade, utilização de substâncias seguras (GRAS – *Generally Regarded as Safe*) e o baixo custo de produção (Uner, 2006; Silva *et al.*, 2011)

### **5.1.3 Aplicação para administração nasal**

Foi estudado, *in vivo*, o potencial das nanopartículas de quitosano como veículos para melhorar a absorção da insulina através da administração nasal, tendo-se concluído que as nanopartículas carregadas com insulina (55%) melhoraram a absorção e consecutivamente aumentaram a eficácia terapêutica do fármaco a nível sistémico (Urrusuno *et al.*, 1999).

Foram encapsulados antigénios do vírus influenza A em nanopartículas de quitosano e foram administrados pela via nasal a ratinhos. Comparativamente com soluções do mesmo antigénio administradas pelas vias nasal e intramuscular, as nanopartículas de quitosano aumentam significativamente a resposta imunológica quer a nível local como sistémico (Amidi *et al.*, 2007).

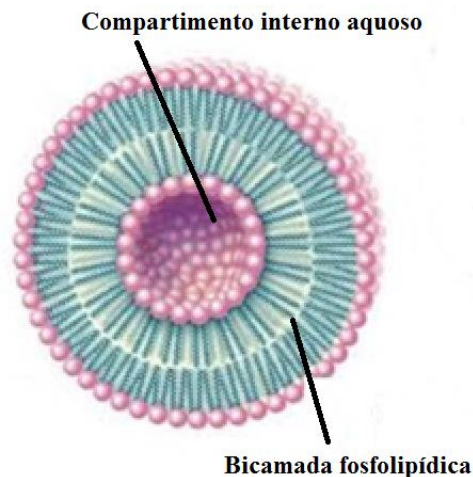
Um estudo de farmacodinâmica, que fez a comparação de SLN carregadas com risperidona com uma solução do mesmo fármaco, ambas administradas via nasal, concluiu que os valores de fármaco detetados a nível cerebral são superiores quando se utilizam SLN. Relativamente aos estudos de farmacocinética e biodistribuição, realizados pelos mesmos autores, detetou-se uma maior concentração no cérebro de fármaco quando administrado via intranasal em SLN, comparativamente à solução e a SLN administradas pela via endovenosa (Patel *et al.*, 2011).

Ainda relativamente ao acesso direto dos fármacos ao cérebro via intranasal, desenvolveram-se estudos utilizando nanopartículas de alginato carregadas com

venlafaxina para o tratamento da depressão. Assim, foram realizados estudos comparativos da absorção a nível cerebral e farmacocinética utilizando uma solução de venlafaxina intranasal, uma solução de venlafaxina intravenosa e nanopartículas de venlafaxina intranasal. Os resultados obtidos em estudos, *in vivo*, demonstraram que as nanopartículas de alginato foram capazes de libertar em quantidades superiores o fármaco para o cérebro. Este estudo sugere portanto a via nasal como uma via de administração direta de fármacos para o SNC evitando a assim passagem pela circulação sistémica (Haque *et al.*, 2014).

## 5.2 Lipossomas

Os lipossomas são vesículas esféricas formadas por uma ou mais bicamadas lipídicas e que podem aprisionar no seu interior um ou mais compartimentos aquosos (Figura 9) (Matos e Moutinho, 2011; Akhtar *et al.*, 2012). São constituídas por fosfolípidos e colesterol e podem veicular fármacos de diversos tamanhos, de natureza hidrófila ou hidrófoba, com diferentes valores de pKa (Akhtar *et al.*, 2012). São sistemas vesiculares biodegradáveis, apresentando boa biocompatibilidade, pois os seus constituintes podem ser os mesmos que os das biomembranas (Saltão e Veiga, 2001).



**Figura 9 – Estrutura de um lipossoma (adaptada de <http://www.medicinageriatrica.com.br/wpcontent/uploads/2013/02/Lipossoma.jpg>).**

Os lipossomas podem ser produzidos num largo intervalo de tamanhos, que pode variar desde alguns nanómetros até vários micrómetros (Matos e Moutinho, 2011).

A preparação dos lipossomas pode ser feita a partir de misturas de lípidos anfifílicas naturais (como fosfolípidos e colesterol) ou de lípidos sintéticos. De acordo com o tipo de lípidos que constituem os lipossomas, estes apresentam diferentes características físico-químicas, no que diz respeito à estabilidade em função da temperatura e da rigidez e fluidez. Atendendo ao diâmetro e o número de camadas, os lipossomas adquirem diferentes denominações (Tabela 3) (Matos e Moutinho, 2011; Alsarra *et al.*, 2010).

**Tabela 3 – Classificação dos lipossomas atendendo ao número de camadas e ao diâmetro (Matos e Moutinho, 2011; Alsarra *et al.*, 2010).**

<b>Denominação</b>	<b>Diâmetro</b>
MLV - Vesículas multilamelares	500-5000 nm
LUV – Vesículas unilamelares	100 – 500 nm
SUV – Vesículas unilamelares pequenas	20-100 nm
GUV – Vesículas unilamelares gigantes	Superior a 1 µm
MUV – Vesículas unilamelares médias	Entre as SUV e as LUV

Os lipossomas podem ser utilizados como vetores de fármacos, apresentando importantes vantagens como a proteção do fármaco encapsulado contra a degradação do organismo, capacidade de transporte de moléculas de diferentes naturezas (hidrófilas, anfifílicas e hidrófobas) e ao permitirem a libertação controlada do fármaco, conduzem ao aumento da eficácia terapêutica bem como à redução de efeitos indesejados (Matos e Moutinho, 2011). No entanto, os lipossomas apresentam, ao longo do seu armazenamento, alterações físicas, químicas e biológicas da sua estabilidade que levam à perda do fármaco encapsulado e a alterações do tamanho das vesículas, constituindo uma importante desvantagem da sua utilização (Batista *et al.*, 2007; Alsarra *et al.*, 2010).

A utilização de sistemas vesiculares, como os lipossomas, na administração nasal de fármacos com ação sistémica, permite ultrapassar algumas limitações da via nasal como a clearance mucociliar e a degradação enzimática (Alsarra *et al.*, 2010). Assim, no que

se refere à administração de péptidos, como por exemplo a insulina e a calcitonina, aumentam a sua penetração através da membrana, ao prolongarem o seu tempo de retenção e ao permitirem o encapsulamento previnem a sua metabolização pelas peptidases presentes no epitélio nasal (Pires *et al.*, 2009).

De notar que vários estudos apontam que o revestimento de lipossomas com quitosano (polímero natural mucoadesivo) prolonga o tempo retenção do fármaco na cavidade nasal, evitando a sua eliminação pela clearance mucociliar, conduzindo a um aumento da disponibilidade dos fármacos a nível sistémico (Qiang *et al.*, 2012).

### **5.2.1 Aplicação para administração nasal**

Ao longo dos anos foram realizados vários estudos procurando desenvolver formulações nasais contendo lipossomas. Assim, a preparação de lipossomas revestidos com quitosano e carbopol e carregados com insulina foram administrados a ratos através da via nasal. Os resultados demonstraram a eficácia da formulação e os lipossomas com propriedades mucoadesivas apresentaram-se como uma alternativa viável e não invasiva para a libertação modificada de insulina (Jain *et al.*, 2007).

Ding *et al.* (2008) obtiveram um rápido início de ação terapêutica assim como uma libertação controlada de levonorgestrel (contraceptivo de emergência) quando administrado via nasal, a ratos sob a forma de suspensão lipossomal.

A inclusão de lipossomas carregados com aciclovir num gel para aplicação nasal levou ao aumento da sua biodisponibilidade comparativamente com os resultados obtidos quando apenas se administrava o fármaco livre no gel (estudo realizado em coelhos). A utilização do gel lipossomal permitiu o aumento do tempo de contacto do aciclovir com o local de absorção bem como a absorção direta através da mucosa nasal (Alsarra *et al.*, 2008).

Um outro estudo realizado por Yang *et al.* (2013) demonstrou que a administração nasal de lipossomas carregados com rivastigmina a ratos melhorou a distribuição do fármaco

a nível cerebral e sua retenção nas regiões do SNC mais afetadas pela doença de Alzheimer, comparativamente com a administração intravenosa do fármaco.

### 5.3 Microemulsões e nanoemulsões

As microemulsões e as nanoemulsões são sistemas que resultam da adição de um ou mais tensioativos a duas fases líquidas imiscíveis formando uma fase macroscopicamente homogênea, mas microscopicamente heterogênea. As microemulsões distinguem-se das nanoemulsões principalmente pelo tamanho das partículas que constituem a fase interna ou dispersa e pela estabilidade termodinâmica (Tabela 4) (Simões *et al.*, 2011).

As micro e nanoemulsões são utilizadas como sistemas terapêuticos de veiculação de fármacos, favorecendo a sua solubilização bem como a sua libertação modificada. Relativamente à administração nasal, apresentam-se vantajosas pois a sua natureza lipídica e o tamanho das suas gotículas facilita a permeação dos fármacos através da mucosa nasal (Kumar *et al.*, 2008).

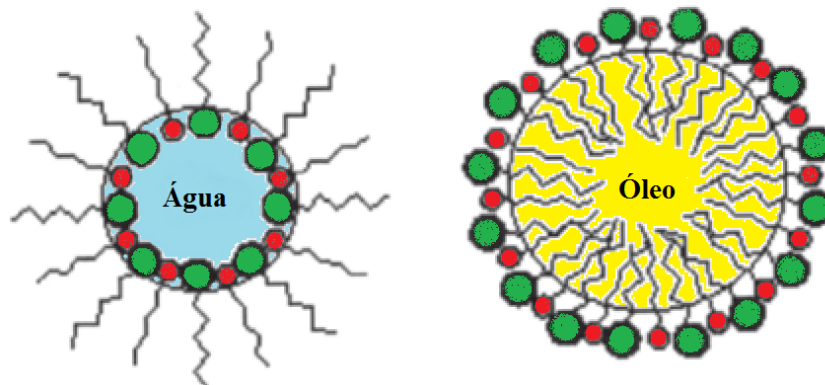
**Tabela 4 – Características que distinguem as microemulsões das nanoemulsões (adaptada de Simões *et al.*, 2011).**

<b>Caraterísticas</b>	<b>Microemulsões</b>	<b>Nanoemulsões</b>
<b>Modo de Preparação</b>	Formação espontânea ou por ligeira agitação	Formação espontânea por agitação a alta pressão
<b>Aspeto</b>	Transparentes ou opalescentes	Transparentes
<b>Dimensões das gotículas</b>	Inferior a 15 µm	Entre 0,02 µm e 0,2 µm
<b>Estabilidade termodinâmica</b>	Estáveis	Instáveis
<b>Viscosidade</b>	Baixa	Baixa

### 5.3.1 Microemulsões

As microemulsões podem ser definidas como sistemas líquido-líquido, constituídos por uma fase aquosa, uma fase oleosa e estabilizados por agentes tensoactivos e co-tensioativos. São sistemas coloidais, quaternários, termodinamicamente estáveis, transparentes, isotrópicos e com baixa viscosidade (Oliveira *et al.*, 2004; Damasceno *et al.*, 2011; Simões *et al.*, 2011).

Atendendo à sua estrutura interna (Figura 10) podem ser classificadas em microemulsões simples A/O (água em óleo) ou O/A (óleo em água) e em microemulsões múltiplas O/A/O (óleo em água em óleo) ou A/O/A (água em óleo em água), sendo esta estrutura influenciada pelas propriedades físico-químicas e pela proporção dos volumes dos seus componentes (Simões *et al.*, 2011; Damasceno *et al.*, 2011).



**Figura 10 – Estrutura das microemulsões A/O (esquerda) e O/A (direita) (adaptada de Oliveira *et al.*, 2004)**

As microemulsões apresentam um grande poder solubilizante o que permite a veiculação de elevadas concentrações de fármacos hidrófilos como de fármacos lipófilos (Simões *et al.*, 2011). Devido à sua estabilidade termodinâmica, a ocorrência de fenómenos de instabilidade física (coalescência, formação de creme ou separação de fases) é pouco provável (Simões *et al.*, 2011). As microemulsões apresentam outras vantagens, nomeadamente, a transparência, a facilidade de preparação, o facto de

apresentarem difusão e absorção elevadas (Piao *et al.*, 2010). Estes sistemas, em virtude do reduzido tamanho das suas gotículas e da sua natureza lipófila, tem sido estudados como potenciais veículos que permitem a permeação de fármacos através das mucosas, nomeadamente da mucosa nasal (Piao *et al.*, 2010; Sintov *et al.*, 2010).

### 5.3.2 Nanoemulsões

As nanoemulsões são sistemas coloidais líquido-líquido, que se podem apresentar transparentes, com gotículas uniformes e de tamanho muito reduzido, compreendido entre os 20 nm e os 200 nm. Apresentam ainda, baixa viscosidade e elevada área interfacial. São constituídas por uma fase aquosa, uma fase oleosa e pelo menos por um tensoativo (Simões *et al.*, 2011).

Como acontece com as microemulsões, as nanoemulsões podem apresentar dois tipos, a O/A (óleo em água) e A/O (água em óleo). De notar que as nanoemulsões do tipo O/A são as mais comuns e as mais descritas (Simões *et al.*, 2011; Anton e Vandamme, 2011).

São consideradas cineticamente estáveis e termodinamicamente instáveis enquanto as microemulsões são termodinamicamente estáveis (Simões *et al.*, 2011). Atendendo as estas diferenças, o comportamento das nanoemulsões e microemulsões é diferente quando se efetuam diluições ou são submetidas a variações de temperatura (Anton e Vandamme, 2011). Assim, as microemulsões quando submetidas às variações anteriormente referidas, têm a sua estrutura extremamente afetada, podendo ocorrer a destruição da preparação, ao contrário das nanoemulsões que permanecem estáveis quando submetidas às mesmas condições (Anton e Vandamme, 2011).

O envelhecimento de Ostwald, ou de difusão molecular, é o principal fator de instabilidade das nanoemulsões. Este fenómeno é detetado facilmente com a diminuição da transparência do sistema (Simões *et al.*, 2011). O envelhecimento de Ostwald é atribuído à fase interna do sistema e ocorre devido à polidispersão do tamanho das gotículas e à diferença entre a solubilidade das gotículas de maior e menor dimensões. Neste fenómeno verifica-se a transferência de matéria da gotícula de menor dimensão

para a de maior, aumentando o tamanho da última, podendo a menor desaparecer (Simões *et al.*, 2011).

As nanoemulsões constituem sistemas terapêuticos promissores que possuem propriedades físico-químicas únicas que permitem a solubilização de diferentes fármacos, evitando problemas de instabilidade termodinâmica (Simões *et al.*, 2011).

### **5.3.3 Aplicação para administração nasal**

A administração nasal a ratos de uma nanoemulsão mucoadesiva (com quitosano) contendo olanzapina aumentou rapidez e a extensão do transporte do fármaco ao cérebro comparativamente com uma solução administrada pela mesma via (Kumar *et al.*, 2008).

A realização de estudos *in vitro* e *ex vivo* mostraram que a nanoemulsão O/A contendo resveratrol (antioxidante usado na doença de Parkinson) apresenta boa permeação através da mucosa nasal. Dentro do mesmo estudo, a administração nasal da nanoemulsão carregada com resveratrol a ratos, permite atingir elevados níveis cerebral, demonstrando a eficiência da formulação (Pangeni *et al.*, 2014)

As nanoemulsões têm sido descritas com adjuvantes de vacinação contra determinados vírus quando administradas através da mucosa nasal assim, estudos pré-clínicos demonstram que a vacina nasal contendo uma nanoemulsão com antigénios de Hepatite B é segura e bem tolerada. Os animais imunizados desenvolveram respostas robustas a nível sistémico (IgG), a nível das mucosas (IgA) e celular. Surge assim, uma importante alternativa à administração intramuscular da vacina contra a Hepatite B (Makidon *et al.*, 2008).

De forma a aumentar a solubilidade e a biodisponibilidade da fexofenadina (anti-histamínico) desenvolveu-se uma microemulsão que foi administrada pela via nasal a ratos. Os resultados apresentam uma boa solubilidade do fármaco na microemulsão e administração nasal apresenta uma elevada biodisponibilidade assim como um rápido

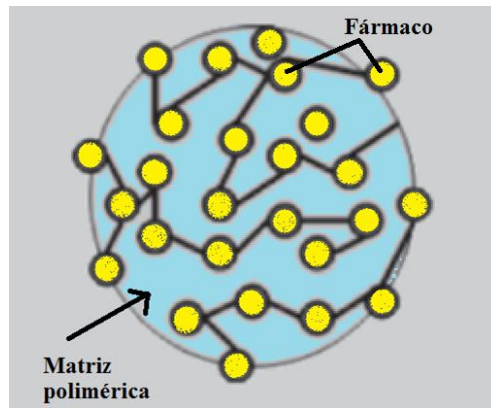
início de ação terapêutica, comparativamente com a administração nasal de uma formulação em pó (Piao *et al.*, 2010).

Foi preparada uma microemulsão A/O carregada com insulina e administrada pela via nasal (sob a forma de spray nasal) a coelhos diabéticos. Os níveis plasmáticos de insulina foram analisados e comparados aos valores obtidos com a administração subcutânea de uma solução de insulina. A microemulsão administrada na via nasal apresenta assim uma maior biodisponibilidade comparativamente com a solução subcutânea (Sintov *et al.*, 2010).

Realizou-se um estudo para desenvolver uma microemulsão intranasal mucoadesiva (quitosano) contendo buspirona (ansiolítico) de forma a melhorar a biodisponibilidade do fármaco e melhorar a sua concentração a nível cerebral. Os resultados obtidos em ratos demonstraram que a microemulsão aumenta significativamente a biodisponibilidade da buspirona, atingindo concentrações terapêuticas a nível cerebral que sugerem o acesso direto do fármaco ao cérebro (Bshara *et al.*, 2014).

#### **5.4. Microesferas**

As microesferas são partículas poliméricas sólidas, esféricas e que possuem uma estrutura tipo matriz com dimensões entre 1 e 1000  $\mu\text{m}$  (Reis, 2011; Melo *et al.*, 2012) Assim, como nas nanoesferas (sistemas reservatório), os fármacos a incorporar podem estar adsorvidos à superfície da microsfera, ou então, dispersos no seu interior, de forma homogênea ou heterogênea (Figura 11) (Reis, 2011).



**Figura 11 – Estrutura de uma microesfera (adaptada de Pimentel *et al.*, 2007)**

As microesferas são constituídas, principalmente por polímeros biodegradáveis, naturais ou sintéticos, e que geralmente apresentam baixa toxicidade (Melo *et al.*, 2012). Para o desenvolvimento de microesferas para administração nasal tem sido utilizados diversos polímeros (polissacarídeos) como por exemplo: o amido, o ácido hialurónico, a albumina, o dextrano, o quitosano e o alginato (Pires *et al.*, 2009; Morath, 1998). Destaca-se ainda, uso dos seguintes polímeros: poli(metacrilato de metilo) (PMMA), o álcool polivinílico (PVA), a poli(acrilamida) (PAM), o polietilenoglicol (PEG), o ácido poliglicólico (PGA), o ácido polilático (PLA), o poli(lactato-co-glicolato) (PLGA) e a policaprolactona (PC).

O mecanismo através do qual as microesferas possibilitam o aumento da biodisponibilidade dos fármacos relaciona-se com as características do polímero que as constituem (Mainardes *et al.*, 2006). Relativamente à administração nasal, as microesferas que são constituídas por polímeros mucoadesivos, como o alginato e o quitosano, são muito estudadas. Assim, os polímeros mucoadesivos, quando utilizados para a preparação de microesferas para administração nasal permitem aumentar o tempo de residência do fármaco na cavidade nasal (evitam a rápida clearance mucociliar, pois absorvem água e formam uma camada de gel mucoadesivo que é eliminado lentamente), possibilitando um contacto mais prolongado do fármaco com a mucosa, aumentando a sua concentração no local de deposição. Facilitam ainda, a permeação do fármaco ao promover a abertura, transitória, das junções apertadas existentes entre as células (Morath, 1998; Mainardes *et al.*, 2006; Pires *et al.*, 2009).

As microesferas possibilitam a veiculação de fármacos hidrófilos ou hidrófobos, promovem a libertação modificada e a proteção contra a degradação enzimática das substâncias ativas, resultando numa maior eficácia terapêutica (Melo *et al.*, 2012).

Relativamente à administração nasal de vacinas também se tem verificado a utilização de microesferas como adjuvantes de vacinação e como novas formas de veicular os antígenos. Assim, o tamanho das microesferas é um parâmetro importante a considerar e deve ser igual ou superior a 10  $\mu\text{m}$ , pois microesferas destas dimensões conseguem atravessar as células epiteliais e serem capturadas pelas células apresentadoras de antígenos (APC), resultando numa resposta imunológica mais eficaz e duradoura pois permitem a libertação controlada do antígeno (Kang *et al.*, 2009; Lubben *et al.*, 2003). Apresentam ainda, vantagens como a proteção do antígeno administrado contra a degradação enzimática e o aumento do tempo de contacto da formulação com a mucosa (Kang *et al.*, 2009).

#### **5.4.1 Aplicação para administração nasal**

Estudos realizados *in vitro* e *in vivo* demonstram que a utilização de microesferas de quitosano carregadas com carbamazepina (fármaco com baixa solubilidade aquosa), apresentam uma rápida absorção através da mucosa nasal e aumentam a biodisponibilidade do fármaco comparativamente à administração da substância pura sob a forma de pó (Gavini *et al.*, 2006).

Foram preparadas microesferas de alginato e carregadas com carvedilol e administradas a coelhos pela via nasal. Os resultados demonstraram que as microesferas de alginato permitiram o aumento da permeação através da mucosa nasal, aumentando a biodisponibilidade do fármaco a nível sistémico. A cintigrafia de raios gama realizada no mesmo estudo demonstra que as microesferas de alginato ficam retidas mais tempo a nível da mucosa comparativamente com o pó de lactose (controlo) e são mais lentamente eliminadas da cavidade nasal, promovendo uma absorção prolongada do carvedilol (Patil *et al.*, 2011).

Microesferas de quitosano carregadas com o toxóide diftérico (antigénio) foram administradas pela via intranasal a ratos tendo-se verificado um aumento significativo dos níveis de IgG no soro dos animais vacinados (Lubben *et al.*, 2003). Num outro estudo, foram desenvolvidas microesferas de PLGA (Poli (lactato-co-glicolato)) cuja superfície foi modificada com quitosano para a imunização nasal com o antigénio recombinante da Hepatite B (HBsAg). As microesferas modificadas foram administradas a ratos tendo-se verificado indução adequada da resposta imunológica, a nível (humoral, celular e a nível das mucosas), concluindo-se que este tipo de sistema apresenta grande potencial para administração nasal de vacinas (Jaganathan e Vyas, 2006).

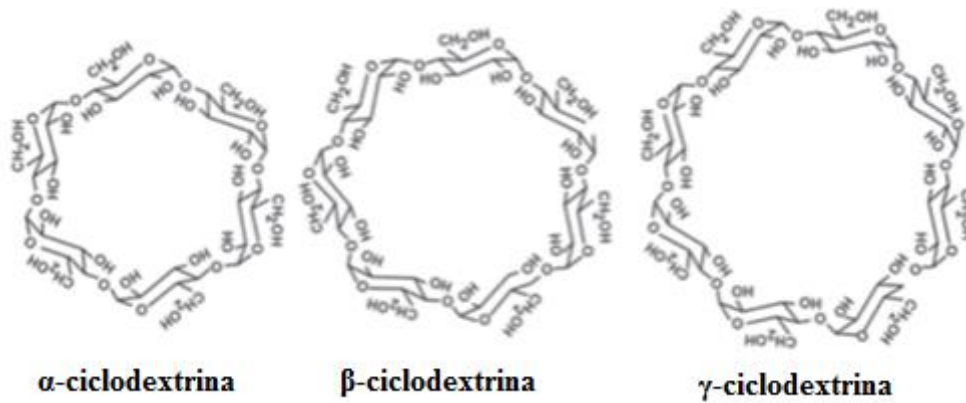
A insulina foi incorporada em microesferas de quitosano e administrada pela via nasal a ratos diabéticos, tendo-se verificado a redução dos níveis de glucose sanguíneos e uma biodisponibilidade de 44% (Varshosaz, 2004).

Mouetz *et al.* (2014) prepararam microesferas de quitosano carregadas com cloridrato de verapamilo para administração nasal. O estudo foi realizado em coelhos e a biodisponibilidade do fármaco comparada com uma solução nasal e com uma solução administrada pela via oral. Os resultados demonstram que as microesferas de quitosano administradas pela via nasal apresentam uma biodisponibilidade significativamente maior do verapamilo comparativamente com as outras formulações.

## 5.5 Ciclodextrinas

As ciclodextrinas são oligossacarídeos cíclicos que se obtêm pela degradação enzimática bacteriana do amido (Oliveira *et al.*, 2009). Formam-se por ação das enzimas ciclodextrina-glicosil-transferases (CGTase) que hidrolisam as ligações glicosídicas do amido, sendo responsáveis pela conversão do amido em dextrinas (cíclicas e acíclicas) (Saltão e Veiga, 2001; Veiga e Figueiras, 2011). Consoante o tipo de bactéria que produz a enzima CGTase e dependendo das condições da reação são obtidos diferentes tipos de ciclodextrinas (Oliveira *et al.*, 2009).

Atualmente, as ciclodextrinas são obtidas por processos biotecnológicos. As ciclodextrinas naturais são obtidas com maior rendimento e incluem as ciclodextrinas  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ , que apresentam respectivamente 6, 7 e 8 monômeros de glicose (Figura 12) (Venturini *et al.*, 2008; Oliveira *et al.*, 2009).



**Figura 12 – Representação esquemática das ciclodextrinas  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  (adaptada de Venturini *et al.*, 2008).**

As ciclodextrinas naturais são bastante utilizadas, no entanto, apresentam algumas limitações quando utilizadas como veículos de fármacos, como acontece com a ciclodextrina  $\beta$ , que devido à rigidez da sua estrutura, apresenta uma solubilidade aquosa reduzida (Veiga e Figueiras, 2011). De forma a melhorar algumas propriedades das ciclodextrinas naturais, como a solubilidade ou a toxicidade e para aumentar a capacidade de inclusão desenvolveram-se derivados químicos das ciclodextrinas. Estes derivados das ciclodextrinas podem ser hidrófilos, hidrófobos ou ionizáveis (Veiga e Figueiras, 2011; Oliveira *et al.*, 2009).

Em termos estruturais, as ciclodextrinas apresentam-se como polímeros de estrutura cíclica, não redutores, compostos por unidades D-glucopiranosídicas (glicose) ligadas entre si por ligações  $\alpha$ -1,4-glicosídicas. A sua forma é tronco-cônica devido à conformação em cadeia das unidades de glicose e à ausência de rotação livre das ligações glicosídicas (Saltão e Veiga, 2001).

Apresentam grupos hidroxilo que se posicionam externamente e conferem características hidrófilas, tornam-nas solúveis em água e insolúveis em grande parte dos solventes orgânicos. Por sua vez, o anel de átomos de oxigênio e os dois anéis de grupos C-H glucosídicos conferem características hidrófobas, tornando possível o encapsulamento de moléculas hidrófobas no interior da cavidade das ciclodextrinas (Oliveira *et al.*, 2009; Sá-Barreto e Cunha-Filho, 2008).

As ciclodextrinas funcionam como veículos que alteram as propriedades físico-químicas e biológicas dos fármacos através da formação de complexos de inclusão (Oliveira *et al.*, 2009). A complexação é um processo dinâmico que ocorre rapidamente e que promove a atividade do fármaco, pois a ciclodextrina melhora a solubilidade do fármaco, bem como o protege das ações da luz, calor, oxidação e microrganismos (Venturini *et al.*, 2008). As ciclodextrinas podem complexar líquidos, sólidos e gases e a complexação pode ocorrer quer em solução quer no estado sólido (Saltão e Veiga, 2001). Assim, de forma a melhorar a absorção nasal dos fármacos, as ciclodextrinas são utilizadas como agentes complexantes aumentando sua solubilidade e estabilidade (Pires *et al.*, 2009).

As vantagens da presença de ciclodextrinas em sistemas farmacêuticos para administração nasal são: a alteração da velocidade do metabolismo dos fármacos no local de administração, a melhoria da absorção nasal de fármacos lipófilos uma vez que aumentam a sua solubilidade aquosa (Veiga e Figueiras, 2011) e de fármacos hidrófilos de elevado tamanho molecular (como por exemplo péptidos e proteínas), pois aumentam a sua permeabilidade através do epitélio nasal (Merkus *et al.*, 1999; Veiga e Figueiras, 2011).

Os derivados metilados da  $\beta$ - ciclodextrina, metil- $\beta$ - ciclodextrina randomizada e dimetil- $\beta$ -ciclodextrina, revelam-se excelentes agentes solubilizantes e promotores de absorção nasal de fármacos, permitindo um aumento da sua biodisponibilidade (Merkus *et al.*, 1999; Veiga e Figueiras, 2011). Como promotores de absorção, as ciclodextrinas interagem com os componentes lipídicos das membranas celulares, alterando a sua permeabilidade e fluidez ou abrem as junções apertadas existentes entre as células

epiteliais, aumentando o transporte paracelular dos fármacos (Pires *et al.*, 2009; Yang *et al.*, 2004), tratando-se ainda de um assunto controverso.

As ciclodextrinas, especialmente os derivados das  $\beta$ -ciclodextrinas metiladas, são considerados excipientes seguros para aplicação nasal. Os seus efeitos a nível da morfologia da mucosa nasal são semelhantes aos verificados para uma solução salina fisiológica e menores aos que se verificam com a utilização do cloreto de benzalcónio (agente conservante habitualmente utilizado em formulações nasais) (Merkus *et al.*, 1999).

### **5.5.1 Aplicação para administração nasal**

Num estudo realizado em ratos, em que foram comparados diferentes promotores de absorção (EDTA, Deoxicolato de sódio, Tauroglicolato de sódio e a hidroxipropil  $\beta$ -ciclodextrina (HP $\beta$ C)), a ciclodextrina utilizada demonstrou ser o mais eficaz para aumentar a absorção nasal do aciclovir (Chavanpatil e Vavia, 2004).

Estudos pioneiros realizados em ratos e coelhos demonstraram que o uso da metil  $\beta$ -ciclodextrina como promotor da absorção e agente solubilizante numa formulação nasal contendo 17- $\beta$  – estradiol (estrogénio utilizado na terapia hormonal de substituição) leva ao aumento da sua absorção (Hermans *et al.*, 1990). Surge posteriormente, o spray nasal Aerodiol<sup>®</sup> (Servier), cuja substância ativa é o 17-  $\beta$ - estradiol, que contém na sua composição a metil- $\beta$ - ciclodextrina (RM $\beta$ C) randomizada, sendo um exemplo do sucesso da utilização das ciclodextrinas pela via nasal (Palem *et al.*, 2012).

Em 2001, Loftsson e colaboradores verificaram que a utilização de ciclodextrinas, nomeadamente derivados da  $\beta$ -ciclodextrinas, permite o aumento da solubilidade das benzodiazepinas em solução aquosa. Assim, foi testado em voluntários humanos um spray nasal contendo uma solução aquosa de midazolam, tendo-se verificado uma rápida absorção sistémica através da cavidade nasal, não tendo sido descrita irritação nasal significativa (Loftsson *et al.*, 2001).

De forma a melhorar a absorção nasal de fármacos macromoleculares e hidrófilos, foi estudado *in vivo* o efeito da presença de derivados da  $\beta$  – ciclodextrina metilada (RM $\beta$ C e DM $\beta$ C) na absorção da calcitonina de salmão. Conclui-se que a RM $\beta$ C e DM $\beta$ C melhoram a absorção nasal da calcitonina, apresentando níveis de hipocalcemia próximos da administração parentérica (Schipper *et al.*, 1995).

A administração nasal de insulina para o tratamento da diabetes tem sido estudada como alternativa à administração subcutânea. Assim, utilizaram-se formulações em pó e líquidas que continham DM $\beta$ C e insulina e foram administradas pela via nasal a coelhos. Verificou-se que a formulação em pó proporcionou um aumento da absorção da insulina, com o conseqüente aumento da insulina sérica e diminuição da concentração de glicose relativamente à formulação líquida (Schipper *et al.*, 1993).

De forma a demonstrar a eficácia da utilização das ciclodextrinas (DM $\beta$ C, HP $\beta$ C e DM $\beta$ C) na absorção nasal da enoxaparina (Heparina de Baixo Peso Molecular) foi realizado um estudo em ratos. Verificou-se que a utilização da formulação contendo 5% DM $\beta$ C é a mais eficaz, permitindo o aumento da absorção nasal da enoxaparina e o seu efeito terapêutico em roedores (Yang *et al.*, 2004)

## **VI. Conclusão**

A cavidade nasal apresenta características anatómicas e fisiológicas que permitem a administração nasal de fármacos. A mucosa nasal permite a absorção de fármacos com ação tópica, sistêmica ou que pretendem alcançar o SNC. Permite ainda a administração de vacinas com importantes vantagens relativamente a outras vias de vacinação.

No entanto, a via nasal apresenta importantes limitações que levam à diminuição da biodisponibilidade dos fármacos. Assim, a rápida clearance mucociliar, a degradação enzimática, a baixa solubilidade dos fármacos são alguns dos fatores que levaram ao estudo de novos sistemas terapêuticos para administração nasal.

As nanopartículas, poliméricas ou lipídicas, possuem um tamanho adequado para permear a mucosa nasal, conferem proteção aos fármacos administrados e alguns estudos demonstram que permitem que os fármacos veiculados nestes sistemas alcancem o cérebro em concentrações terapêuticas. Estes sistemas são considerados promissores como veículos para administração nasal de vacinas.

Os lipossomas são sistemas vesiculares que permitem o encapsulamento de fármacos e quando administrados pela via nasal aumentam a proteção de péptidos e proteínas e prolongam o seu tempo de retenção.

As micro e nanoemulsões são utilizadas como sistemas terapêuticos de veiculação de fármacos, favorecendo a sua solubilização bem como a sua libertação modificada. A sua natureza lipídica e o tamanho das suas gotículas facilitam a permeação dos fármacos através da mucosa nasal.

As microesferas permitem a veiculação de fármacos hidrófilos ou hidrófobos, promovem a libertação modificada e a proteção contra a degradação enzimática das substâncias ativas, resultando numa maior eficácia terapêutica. Relativamente à administração nasal de vacinas também se tem verificado a sua utilização como adjuvantes de vacinação e como novas formas de veicular os antigénios.

Por último, as ciclodextrinas constituem uma classe de excipientes farmacêuticos que formam complexos de inclusão, aumentando a solubilidade e estabilidade dos fármacos. Os derivados metilados da  $\beta$ -ciclodextrina, metil- $\beta$ -ciclodextrina randomizada e dimetil- $\beta$ -ciclodextrina são considerados excelentes agentes solubilizantes e promotores de absorção nasal de fármacos, permitindo um aumento da sua biodisponibilidade.

Hoje em dia, a via de administração nasal é uma via intensamente investigada a nível científico. Constitui uma importante alternativa às vias parenteral e sistémica, apresentando diversas vantagens como não ser invasiva e não necessitar de pessoal especializado para a administração.

## VII. Bibliografia

Akhtar, A. *et al.* (2012). Enhanced Bioavailability of drugs via intranasal drug delivery systems. *International Research Journal of Pharmacy*, 3, pp. 68-74.

Alsarra, I. A., Hamed, A. Y. e Alanazi, F. K. (2008). Acyclovir liposomes for intranasal systemic delivery: development and pharmacokinetics evaluation. *Drug Deliv.*, 15, pp. 313-321.

Alsarra, A.I. *et al.* (2010). Vesicular Systems for Intranasal Drug Delivery. [Em linha]. Disponível em <<http://faculty.ksu.edu.sa/alsarra/Documents/Book%20Chapter/BookChapter2.pdf>>. [Consultado em 24/06/2015].

Amidi, M. *et al.* (2007). N-trimethyl chitosan (TMC) nanoparticles loaded with influenza subunit antigen for intranasal vaccination: Biological properties and immunogenicity in a mouse model. *Vaccine*, 25, pp. 144-153.

Anton, N. e Vandamme, T. F. (2011). Nano-emulsions and micro-emulsions: Clarifications of the critical differences. *Pharmaceutical Research*, 28, pp. 978-985.

Arora, P., Sharma, S. e Garg, S. (2002). Permeability issues in nasal drug delivery. *Drug Discovery Today*, 7, pp. 967-975.

Batista, C. M., Carvalho, C. M. B. e Magalhães, N. S. S. (2007). Lipossomas e suas aplicações terapêuticas: estado da arte. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 43, pp. 167-179.

Bshara, H. *et al.* (2014). Chitosan and cyclodextrin in intranasal microemulsion for improved brain bupirone hydrochloride pharmacokinetics in rats. *Carbohydrate Polimers*, 99, pp. 297-305.

Chavanpatil, M. D. e Vavia, P.R. (2004). The influence of absorption enhancers on nasal absorption of acyclovir. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 57, pp. 483-487.

Constantino, H. *et al.* (2007). Intranasal delivery: Physicochemical and therapeutic aspects. *International Journal of Pharmaceutics*, 337, pp. 1-24.

Csaba, N., Fuentes, M. G. e Alonso, M. J. (2009). Nanoparticles for nasal vaccination. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 61, pp. 140-157.

Cunha-Filho, M. e Sá-Barreto, L. (2007). Utilização de ciclodextrinas na formação de complexos de inclusão de interesse farmacêutico. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, 28, pp. 1-9.

Damasceno, B. *et al.* (2011). Microemulsão: um promissor carreador para moléculas insolúveis. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, 32, pp. 9-18.

Ding, W. X. *et al.* (2007). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sterylglucoside-modified liposomes for levonorgestrel delivery via nasal route. *Drug Deliv.*, 14, pp. 101-104.

Djupesland, G. (2013). Nasal drug delivery devices: characteristics and performance in a clinical perspective – a review. *Drug Deliv. and Transl. Res.*, 3, pp. 42-62.

Fortuna, A. *et al.* (2014). Intranasal delivery of systemic-acting drugs: Small-molecules and biomacromolecules. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 88, pp. 8-27.

Gavini, E. *et al.* (2006). Nasal administration of Carbamazepine using chitosan microspheres: *in vitro/in vivo* studies. *International Journal of Pharmaceutics*, 307, pp. 9-15.

Gizurarson, S. (2012). Anatomical and Histological Factors Affecting Intranasal Drug and Vaccine Delivery. *Current Drug Delivery*, 9, pp. 566-582.

Gizurarson, S. (2015). The effect of cilia and the Mucociliary Clearance on successful Drug delivery. *Biol. Pharm. Bull.*, 38, pp. 497-506.

Haque, S. *et al.* (2014). Development and evaluation of brain targeted intranasal alginate nanoparticles for treatment of depression. *Journal of Psychiatric Research*, 48, pp. 1-12.

Illum, L. (2002). Nasal drug delivery: new developments and strategies. *Drug Disc. Today*, 7, pp. 1184-1189.

Illum, L. (2003). Nasal Drug Delivery – possibilities, problems and solutions. *Journal of Controlled Release*, 87, pp. 187-198.

Illum, L (2007). Nanoparticulate systems for Nasal Delivery of Drugs: a Real Improvement over Simple Systems?. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 96, pp. 473-481.

INFARMED. [Em linha]. Disponível em <<http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED>>.[Consultado em 1/07/2015].

Jaganathan, K. S. e Vyas, S. P. (2006). Strong systemic and mucosal immune responses to surfasce-modified PLGA microspheres containing recombinant Hepatitis B antigen administered intranassaly. *Vaccine*, 24, pp. 4201- 4211.

Jain, A.K. *et al.* (2007). Muco-adhesive multivesicular liposomes as an effective carrier for transmucosal insulin delivery. *J Drug Target*, 15, pp. 417-427.

Kang, M. L., Cho, C. S. e Yoo, H. S. (2009). Application of chitosan microspheres for nasal delivery of vacines. *Biotechnology Advances*, 27, pp. 857- 865.

Kozlovskaya, L., Abou-Kaoud, M. e Stepensky, D. (2014). Quantitative analysis of drug delivery to the brain *via* nasal route. *Journal of Controlled Released*, 189, pp. 133-140.

Kumar, M. *et al.* (2008). Mucoadhesive nanoemulsion based intranasal drug delivery system of olanzapine for brain targeting. *Journal of Drug Targeting*, 16, pp. 806-814.

Kushwaha, S.K.S., Keshari, R.K. e Rai, A.K. (2011). Advances in nasal trans-mucosal drug delivery. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 7, pp. 21-28.

Lochhead, J. J. e Thorne R. G. (2012). Intranasal delivery of biologics to the central nervous system. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, pp. 614-628.

Loftsson, T. *et al.* (2001). Cyclodextrin solubilization of benzodiazepines: formulation of midazolam nasal spray. *International Journal of Pharmaceutics*, 212, pp. 29-40.

Lubben, I. M. *et al.* (2003). Chitosan microparticles for nasal mucosal vaccination against diphtheria: oral and nasal efficacy studies in mice. *Vaccine*, 21, pp. 1400-1408.

Mainardes, M. R. *et al.* (2006). Liposomes and Micro/Nanoparticles as Colloidal Carriers for Nasal Drug Delivery. *Current Drug Delivery*, 3, pp. 275-285.

Makidon, P. E. *et al.* (2008). Pre-clinical Evaluation of a Novel Nanoemulsion- Based Hepatitis B Mucosal vaccine. *PLOS ONE*, 3, pp. 2954.

Matté, G.M: e Rosa, S. (2013). A Tecnologia da microencapsulação através das microesferas de quitosana. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 14, pp. 206-218.

Matos, C. e Moutinho, C. (2011). Lipossomas. *In*: Souto, E. B. e Lopes, C. M. (Eds.). *Novas Formas Farmacêuticas para Administração de Fármacos*. Porto, Edições Universidade Fernando Pessoa, pp. 237-270.

Melo, C.S., Junior, A. S. C. e Fialho, S. L. (2012). Formas farmacêuticas poliméricas para a administração de péptidos e proteínas terapêuticas. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.*, 33, pp. 469-477.

Merkus, F. W. H. M. *et al.* (1999). Cyclodextrins in nasal drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 36, pp. 41-57.

Mistry, A., Stolnik, S. e Illum, L.(2009). Nanoparticles for direct to nose-to-brain delivery of drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 379, pp. 146-147.

Morath, L.P. (1998). Microspheres as nasal drug delivery systems. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 29, pp. 185-194.

Movez, M. A. *et al.* (2014). Bioavailability enhancement of verapamil HCl via intranasal chitosan microspheres. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 51, pp. 59-66.

Mujawar, N. *et al.* (2014). Nasal Drug Delivery: Problem Solution and its application. *Journal of Current Pharma Research*, 3, pp. 1231-1245.

Mundlia, J., Kumar, M. e Amardeep (2015). Nasal Drug Delivery – An overview. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 6, pp. 951-960.

Myging, N. e Dahl, R. (1997). Anatomy, physiology and function of the nasal cavities in health and disease. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 29, pp. 3-12.

Oliveira, A. G. *et al.* (2004). Microemulsões: Estrutura e aplicações com sistema de liberação de fármacos. *Quim. Nova*, 27, pp. 131-138.

Oliveira, R., Santos, D. e Coelho, P. (2009). Ciclodextrinas: formação de complexos e sua aplicação farmacêutica. *Revista da Faculdade de Ciências da Saúde*, pp. 70-83.

Palem, C.R. *et al.* (2012). Cyclodextrins and their Derivatives in Drug Delivery: A Review. *Current Trends in Biotechnology and Pharmacy*, 6, pp. 255-275.

Pangeni, R. *et al.* (2014). Vitamin E loaded resveratrol nanoemulsion for brain targeting for the treatment of Parkinson`s disease by reducing oxidative stress. *Nanotechnology*, 25, pp. 1-13.

Pardeike, J. Hommass, A. e Muller, R. H. (2009). Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products. *International Journal of Pharmaceutics*, 366, pp. 170-184.

Patel, S. *et al.* (2011). Brain targeting of risperidone-loaded solid lipid nanoparticles by intranasal route. *Journal of Drug Targeting*, 19, pp. 468-474.

Patil, S. B. *et al.* (2011). *In vivo* evaluation of alginate microspheres for nasal delivery. *J Biomed Mater Res*, 100, pp. 249- 255.

Piao, H. M. *et al.* (2010). Preparation and evaluation of fenoxofenadine microemulsions for intranasal delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 395, pp. 309-316.

Pilicheva, B. *et al.* (2014). Novel Nasal Drug Delivery Systems- Current Status on Global and Bulgarian Pharmaceutical Market. *Science & Technologies*, 4, pp. 12-16.

Pimentel, L. F. *et al.* (2007). Nanotecnologia farmacêutica aplicada ao tratamento da malária. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 43, pp. 503-514.

Pires, A. *et al.* (2009). Intranasal Drug Delivery: How, Why and What for?. *J Pharm Sci*, 12, pp. 288-311.

Prista, L. N. *et al.* (2011). Administração de Medicamentos. In: Prista, L. N., Alves, A. C., Morgado, R. *et al.* (Ed.). *Tecnologia Farmacêutica I Volume*. 8ª Edição. Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian, pp. 132-138.

Reis, C.P. (2011). Micro e Nanopartículas Biomacromoleculares. In: Souto, E. B. e Lopes, C. M. (Eds.). *Novas Formas Farmacêuticas para Administração de Fármacos*. Porto, Edições Universidade Fernando Pessoa, pp. 199-236.

Saltão, R. e Veiga, F. (2001). Ciclodextrinas em novos sistemas terapêuticos. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 37, pp. 1-17.

Schipper, N. G. M. *et al.* (1993). Nasal Insulin Delivery with Dimethyl –  $\beta$  – Cyclodextrin as an Absorption Enhancer in Rabbits: Powder more effective than Liquid Formulation. *Pharmaceutical Research*, 10, pp. 682-687.

Schipper, N. G. M. (1995). Methylated  $\beta$ - Cyclodextrins are able to improve de nasal Absorption of Salmon Calcitonin. *Calcif Tissue Int*, 56, pp. 280-282.

Seeley, R. R., Stephens, T. D. e Tate, P. (2003). Aparelho respiratório. In: Seeley, R. R., Stephens, T. D. e Tate, P. (Ed.) *Anatomia e Fisiologia*, 6<sup>Ed.</sup>. 6.ª Edição. Loures, Lusociência - Edições Técnicas e Científicas, Lda., pp. 826-828.

Sharma, S. *et al.* (2009). Pharmaceutical Aspects of Intranasal Delivery of Vaccines using Particulate Systems. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 98, pp. 812-843.

Silva, A. *et al.* (2011). Nanopartículas Lipídicas. In: Souto, E. B. e Lopes, C. M. (Eds.). *Novas Formas Farmacêuticas para Administração de Fármacos*. Porto, Edições Universidade Fernando Pessoa, pp. 297- 334.

Simões, S., Ribeiro, H. e Almeida, A. (2011). Micro e Nanoemulsões. In: Souto, E. B. e Lopes, C. M. (Eds.). *Novas Formas Farmacêuticas para Administração de Fármacos*. Porto, Edições Universidade Fernando Pessoa, pp. 271-296.

Sintov, A. C., Levy, H. e Botner, S. (2010). Systemic delivery of insulin via de nasal route using a new microemulsion system: *in vitro* and *in vivo* studies. *Journal of Controlled Released*, 148, pp. 168-176.

Touitou, E. e Illum, L. (2013). Nasal Drug Delivery. *Drug Deliv. and Transl. Res.*, 3, pp. 1-3.

Ugwake, M. I. *et al.* (2005). Nasal mucoadhesive drug delivery: Background, applications, trends and future perspectives. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 57, pp. 1640-1665.

Uner, M. (2006). Preparation, characterization and physic-chemical properties of Solid Lipid Nanoparticles (SLN) and Nanostructured Lipid Nanoparticles (NLC): their benefits as colloidal drug carriers systems. *Pharmazie*, 62, pp. 375-386.

Urrusuno, R. F. *et al.* (1999). Enhancement of Nasal Absorption of insulin using chitosan nanoparticles. *Pharmaceutical Research*, 16, pp. 1576- 1581.

Varshosaz, J., Sadrai, H. e Alinagari, R. (2004). Nasal Delivery of insulin using chitosan microspheres. *J Microencapsulation*, 21, pp. 761-774.

Veiga, F. e Figueiras, A. (2011). Liberação modificada por inclusão do fármaco em ciclodextrinas. *In: Souto, E. B. e Lopes, C. M. (Eds.). Novas Formas Farmacêuticas para Administração de Fármacos*. Porto, Edições Universidade Fernando Pessoa, pp. 347-376.

Venturini, C. *et al.* (2008). Propriedades e aplicações recentes das ciclodextrinas. *Química Nova*, 31, pp. 360- 368.

Vieira, G. D. e Sousa, C., M. (2013). Aspectos celulares e fisiológicos da barreira Hematoencefálica e a sua relação com as doenças neurodegenerativas. *J Health Biol Sci.*, 1, pp. 166-170.

Vivekjot, B. e Gurpreet, K. (2014). Biopolymers as carriers for Nasal Drug Delivery. *Polymer – Plastics Technology and Engineering*, 53, pp. 1518-1531.

Yang, T.. *et al.* (2004). Cyclodextrins in nasal delivery of Low-Weight Heparins: in vitro studies. *Pharmaceutical Research*, 21, pp. 1127-1136.

Yang, Z.-Z., *et al.* (2013). Enhanced brain distribution and pharmacodynamics of rivastigmine by liposomes following intranasal administration. *Int J Pharm*, 452, pp. 344-354.