



# Sistemas de liberación modificada de administración nasal para acción sistémica

Javier Guzmán Moreno. Trabajo de Fin de Grado. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid

## INTRODUCCIÓN

**Sistemas de liberación modificada** → liberación de fármacos en sitio específico, mantener niveles terapéuticos continuados en ausencia de fluctuaciones o facilitar la administración por parte de los pacientes.

Actualmente → sistemas de liberación convencional mayoritariamente → práctica clínica diaria.

**Vía nasal** → principalmente con indicación local (ej: rinosinusitis e infecciones)

Investigaciones de las últimas décadas → vía prometedora y efectiva para acción sistémica / acceso directo de fármacos a SNC no invasivo / contacto directo con tejidos linfáticos para vacunas nasales.

## OBJETIVOS

1. Conocer las **ventajas** de la vía nasal para acción sistémica
2. Conocer las **características nasales** y la posibilidad de acceso directo al cerebro
3. Conocer las formulaciones y **recursos** tecnológicos que permiten el uso de esta ruta para la administración sistémica de fármacos
4. Conocer los **SLM** de administración nasal para acción sistémica comercializados, en investigación/ desarrollo, y vacunas nasales.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización del presente trabajo se acudió a:

- **Bases de datos:** Science Direct, con acceso institucional de la UCM y PubMed,
- Búsqueda de las **palabras clave:** 'nasal drug delivery', 'nasal excipients', 'nasal vaccines' y 'nasal systemic delivery',
- Bases de datos de CIMA de la AEMPS y de la FDA para **fichas técnicas** de medicamentos autorizados.

## RESULTADOS

### 1. VENTAJAS Y LIMITACIONES

Ventajas	Limitaciones
Gran área de superficie para la absorción de fármacos	Pequeño volumen
Mejor adherencia al tratamiento por parte del paciente	Aclaramiento mucociliar
Rápida obtención de niveles terapéuticos en sangre	Degradación enzimática
Alta permeabilidad a través de membranas a fármacos lipofílicos	Posible irritación nasal
No presenta unas condiciones tan agresivas y evita el efecto de primer paso hepático.	Interferencias en la absorción por congestión nasal
Acceso directo de fármacos al SNC	Baja permeabilidad para fármacos hidrófilos
Contacto directo con tejidos linfáticos para el uso de vacunas nasales.	Variedad interindividual



### 3. FARMACOTECNIA

FORMULACIONES	CARACTERÍSTICAS
<b>GOTAS:</b>	↑↑ Simplicidad ↓ Precisión ↓ Pérdidas ↓ Tiempo de residencia
<b>SPRAYS:</b>	↑ Precisión ↓ Pérdidas ↓ Tiempo de residencia
<b>GELES:</b>	↑↑ Tiempo de residencia ↓ Instilación ↓ Precisión
<b>GELES IN SITU:</b>	↑↑ Tiempo de residencia ↑ Instilación ↑ Precisión ↓↓ Complejidad
<b>GELES FLUIDOS:</b>	↑↑ Tiempo de residencia ↑ Instilación ↑ Precisión ↓↓ Complejidad
<b>EMULSIONES Y SUSPENSIONES:</b>	Poco usados
<b>POLVOS:</b>	↑↑ Simplicidad ↓ Irritación

### DISPOSITIVOS

<b>OptiNose</b>  -Formulaciones sólidas y líquidas -Para sistémica, local, SNC y vacunas -Multidosis -Exhalación bucal -Flujo de aire bidireccional -Conservantes	<b>DirectHaler</b>  -Un solo uso, desechable -Unidosis o bidosis -Exhalación bucal -Sin riesgo de exposición pulmonar -Para polvo -No son necesarios conservantes -Para uso local, más que de uso sistémico
<b>ViaNase</b>  -Dispositivo atomizador eléctrico -Tecnología CPD -Dosis consistentes -Mayor eficacia -No conservantes -Pequeño tamaño y aceptado -Para local, sistémica, SNC y vacunas	<b>MAD Nasal Mucosal Atomizer</b>  -Liberación intranasal atomizada -Para líquidos -Mejor utilización -Jeringa o bomba → Dosificación -Punta: sistema atomizador o aerosol -Finas partículas (30-100 µm) -Mayor distribución → mayor biodisponibilidad

### RECURSOS



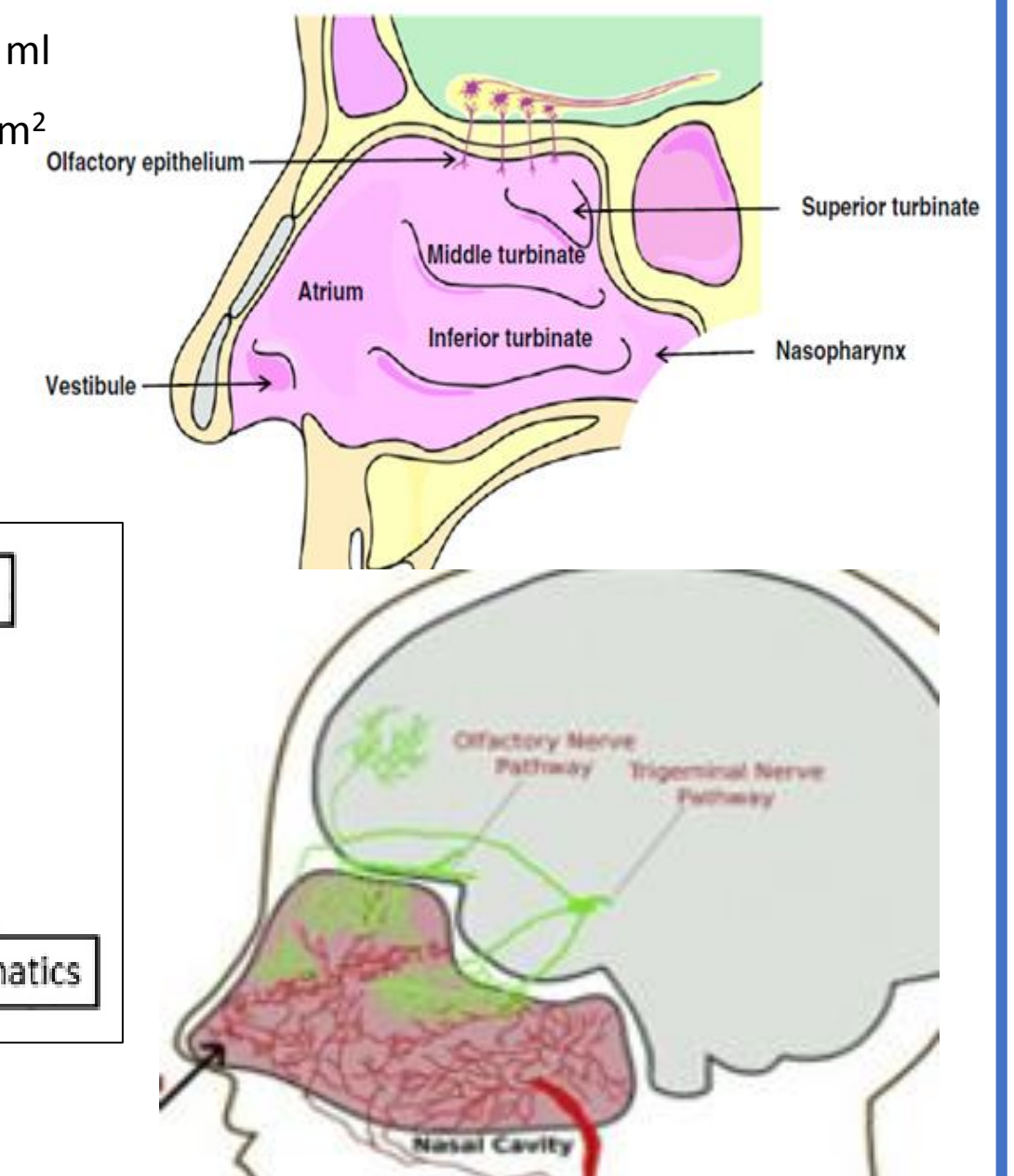
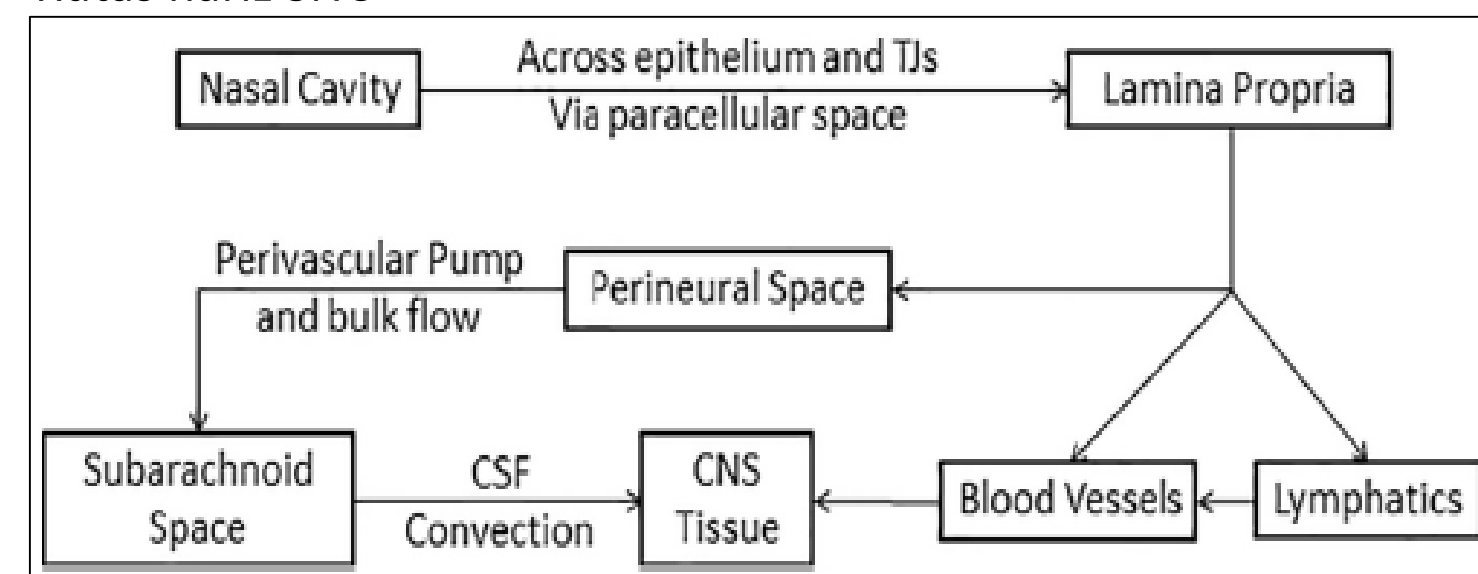
### 2. CARACTERÍSTICAS NASALES

Volumen → 16-19 ml

Superficie → 150 cm<sup>2</sup>

pH → 5-6,5

- Distintas zonas → distinta absorción
- Cambios de flujo aerodinámico
- Cornetes → alta vascularización
- Filtración y aclaramiento → cilios + capa mucosa
- Sistemas vascular, linfático y nervioso
- Sensibilidad nasal
- Rutas nariz SNC



### 4. SLM

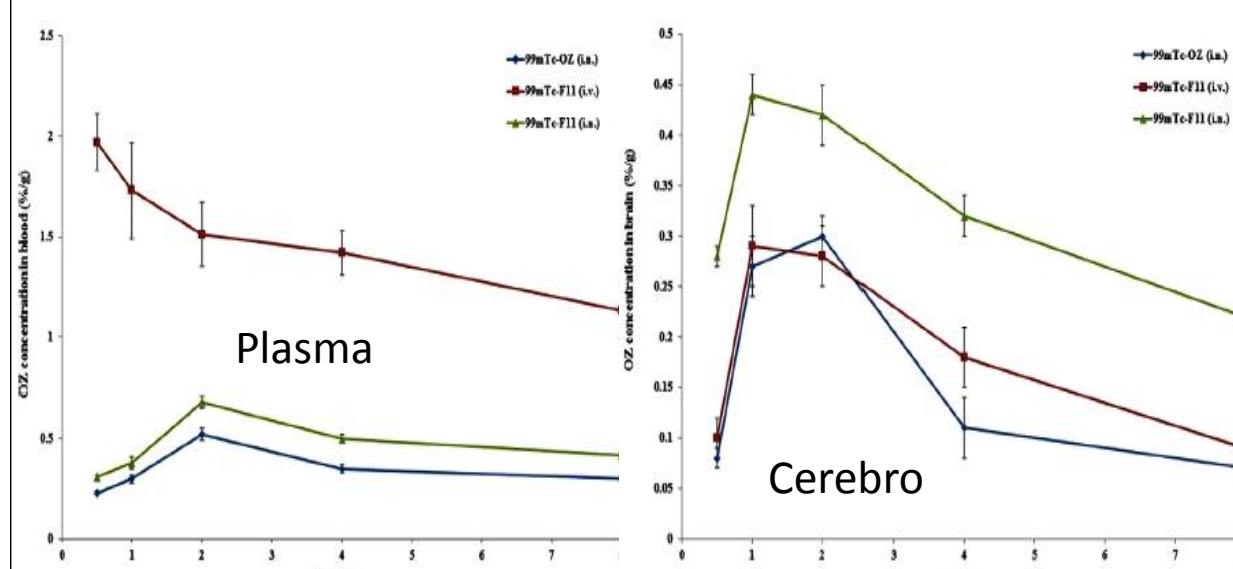
#### SLM INVESTIGACIÓN

¡Ninguno en ensayos clínicos!

#### Olanzapina

-Nanomicelas

= ↓ dosis ↑ efecto ↓ RAM!!

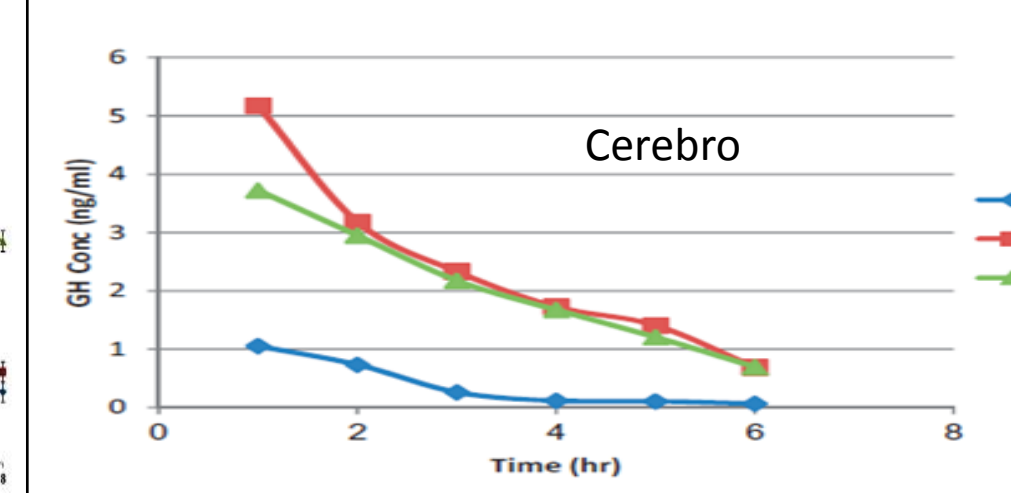


#### Granisetron

-Spanlastics

= ↓ dosis ↑ efecto ↓ RAM!!

-Gel de HPMC y carbopol mucoadhesivo



#### Lorazepam

-Microesferas de quitosano → mucoadhesivo

-Gel termosensible → poloxamer

-Liberación sostenida 24 h

#### Opiorfin

-Liposomas

-Hidrogel termosensible

-Gelificación: 10 s a 34°C

Poloxamer p407 y carbopol  
Mucoadhesivo

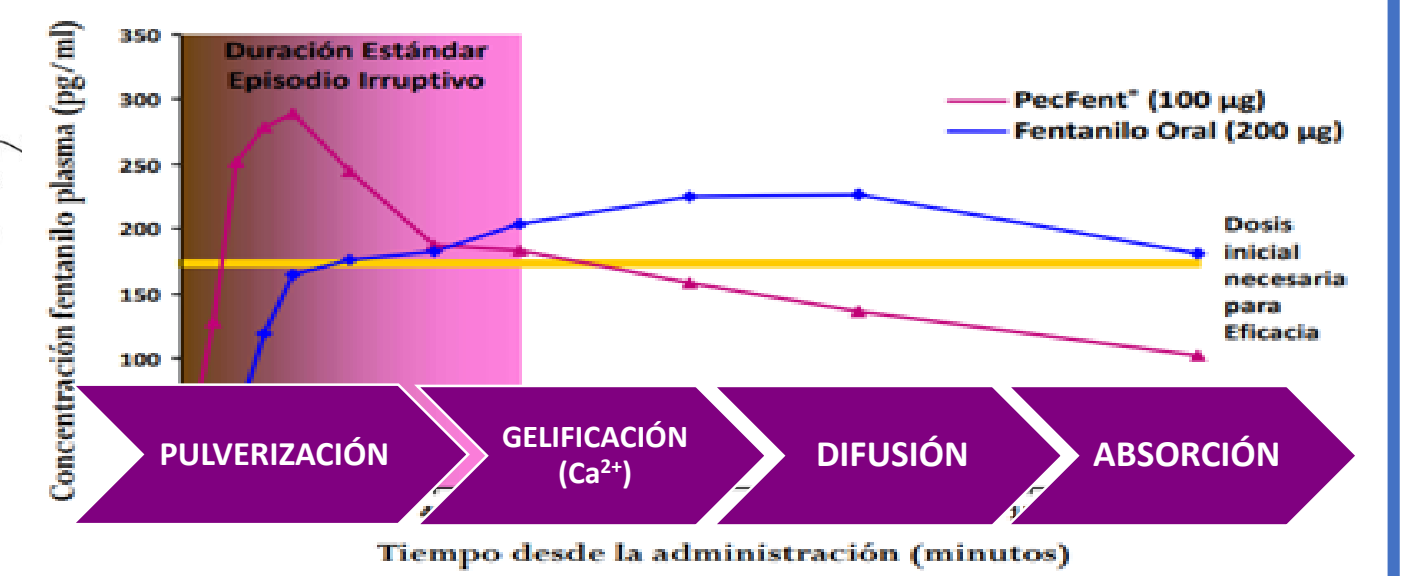
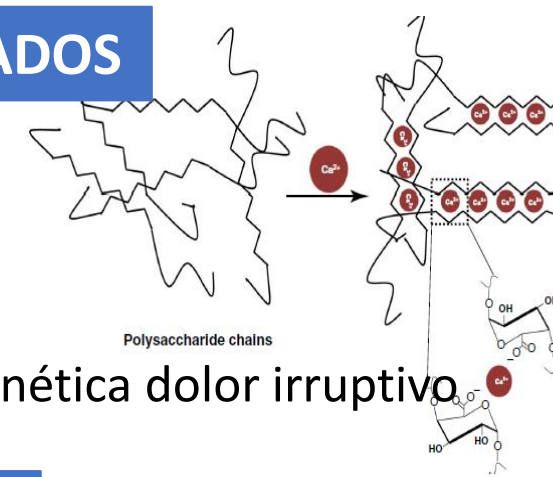
### SLM COMERCIALIZADOS

#### PecFent® (Fentanilo)

-Único SLM?

-Tecnología PecSys®

-Modula liberación → cinética dolor irruptivo



### VACUNAS NASALES

#### Vacuna GelVac H5N1

-Polvo seco GelVac → gelificación in situ mucoadhesivo

-Liberación prolongada de antígenos

-Dispositivo de aire comprimido

-Ensayos clínicos de fase 1

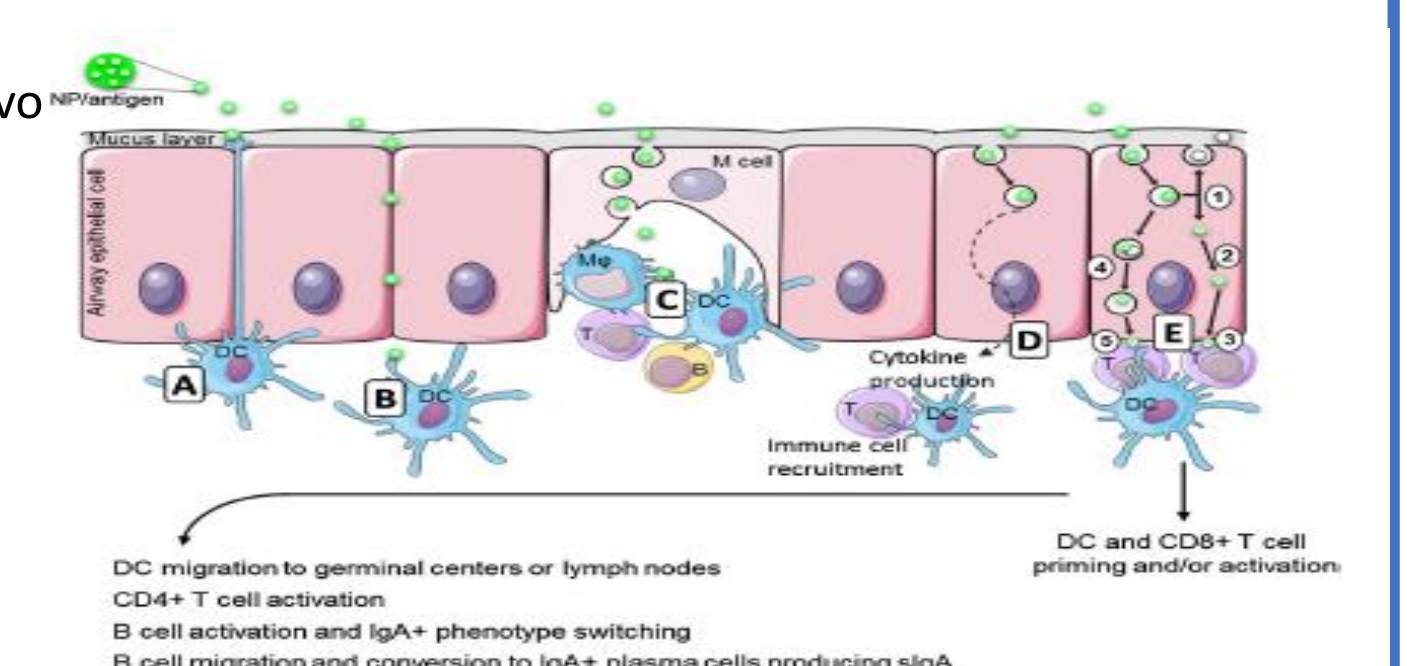
-Influenzavirus H5N1

-Virus inactivado como antígeno

NIH U.S. National Library of Medicine

ClinicalTrials.gov

Phase 1 Safety Study of GelVac Nasal Powder H5N1 Influenza Vaccine



## CONCLUSIONES

1. Gran variedad de ventajas, en algunos aspectos la hacen única, las cuales se pueden explotar para la administración de fármacos de acción sistémica
2. Características anatómicas y fisiológicas a considerar para formular, puesto que influyen en las propiedades de liberación y absorción.  
Este órgano presenta diversas vías y mecanismos de transporte de fármacos al SNC a través, principalmente, de la región olfatoria de la cavidad nasal.

3. Recursos tecnológicos para el desarrollo de formulaciones para fármacos de distintos pesos moleculares en la cavidad nasal, con la cinética deseada y una absorción efectiva.
4. En la actualidad, sólo un SLM de administración nasal de acción sistémica, y una vacuna de uso nasal.  
Gran cantidad de estudios que demuestran la posibilidad de usar esta vía para la administración de diversos fármacos de forma prolongada, así como su uso posible como vía de vacunación efectiva.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Djupesland, G. Nasal drug delivery devices: characteristics and performance in a clinical perspective-a review. *Drug Deliv and Transl Res.* 2013;3: 42-62.
2. Crowe, T.P et al. Mechanism of intranasal drug delivery directly to the brain. *Life Sci J.* 2018;3(1): 44-52.
3. Ghori M.U. et al. Nasal Drug Delivery Systems: An Overview. *Am J Pharmacol Sci.* vol. 3, no. 5 (2015): 110-119.
4. Pires, A, Fortuna, A, Alves, G, Falcão, A. Intranasal Drug Delivery: How, Why and What for?. *J Pharm Pharmaceut Sci.* 2009;12(3): 288-311.
5. Pardeshi, Chandrakantsing & Vanjari, Yogesh & Kulkarni, Abhijeet. (2015). Novel Nasal Devices for the Efficient Drug Delivery: A Systemic Review. *IJNDD.* 7, 1-9.
6. Evaluate. Nanotherapeutics' GelVac™ Nasal Dry-Powder H5N1 Influenza Vaccine Shown to Be Safe in Early Stage Clinical Trial. [Online]. Available from: <http://www.evaluategroup.com/Universal/View.aspx?type=Story&id=257931> [Accessed 16 May 2018].
7. A. Fortuna, G. Alves, A. Serralheiro, J. Sousa, Intranasal delivery of systemicacting drugs: small-molecules and biomacromolecules, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 88 (1) (2014) 8-27.