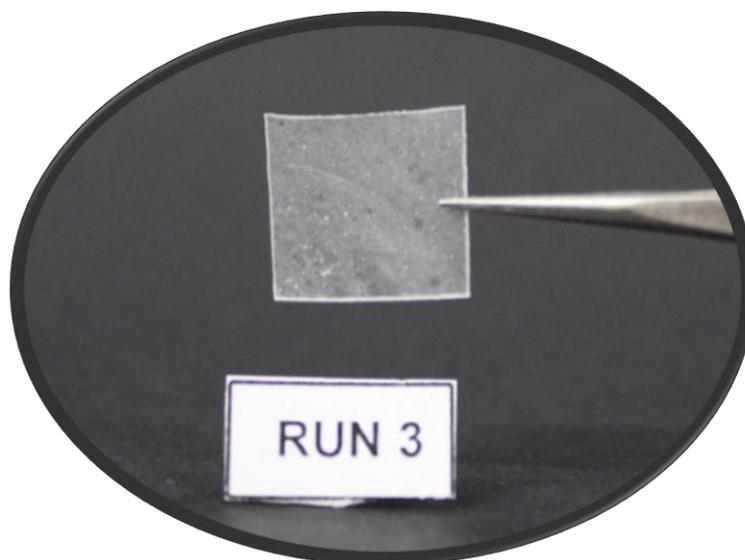




***INSERTOS INTRANASALES
PARA DIRIGIR MOLÉCULAS
ACTIVAS AL SISTEMA
NERVIOSO CENTRAL***



Laura Martos Carrasco
FACULTAD DE FARMACIA.
UNIVERSIDAD DE SEVILLA



Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

Trabajo Fin de Grado

Grado en Farmacia

**INSERTOS INTRANASALES PARA
DIRIGIR MOLÉCULAS ACTIVAS AL
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

Laura Martos Carrasco

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

Tutora: María Luisa González Rodríguez

Revisión bibliográfica

Sevilla, junio del 2019

RESUMEN

Con motivo del auge actual acerca de los avances producidos en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas, se están abarcando otras estrategias alternativas focalizadas hacia la consecución de una mayor efectividad de los tratamientos. El objetivo central del presente trabajo se basa en realizar una revisión bibliográfica acerca de los insertos intranasales como formas de administración de fármacos por esta vía para acceder al Sistema Nervioso Central. Para ello, se han indagado distintas fuentes para recopilar datos y deducciones relevantes buscando en bases de datos a partir de diferentes palabras claves, libros, tesis doctorales, etc.

Tras la recogida de datos, se han identificado diferentes formas de administración intranasal, desde polvos, nanopartículas, liposomas hasta microesferas y microemulsiones. Sin embargo, se considera que una administración de fármacos en forma de insertos intranasales podría mejorar la terapia reduciendo los efectos adversos asociados con las dosis. Todo esto, extrapolando lo que se conoce ampliamente a nivel oftálmico. Se han clasificado los insertos según su técnica de obtención, en liofilizados y no liofilizados, destacando la gelificación in situ en este último grupo. Aunque existe poca bibliografía al respecto, se ha encontrado que los polímeros utilizados poseen importantes propiedades mucoadhesivas, que favorecen el contacto de la formulación con la mucosa nasal, y que se emplean mayoritariamente en combinaciones binarias (quitosano/goma xantan y quitosano/goma gellan). Evaluando parámetros de liberación del fármaco, biodisponibilidad, desplazamiento del inserto en la cavidad nasal y otros, se demuestra la gran importancia y el interés por este tipo de formulaciones con el fin de tratar enfermedades como Alzheimer y Parkinson. A pesar de que hoy día estas enfermedades no tienen cura, sí se ha indagado en paliar los síntomas y efectos secundarios producidos en el paciente. Y pueden los insertos contribuir a mejorar las terapias.

Palabras claves: *insert, intranasal, liophilized, neurodegenerative disease, nanoparticles, film insert, sheet insert,*

ÍNDICE

1.1. BARRERA HEMATOENCEFÁLICA	1
1.1.1. Estructura	1
1.1.2. Mecanismos de transporte	2
1.2.LA VÍA INTRANASAL	4
1.2.1Absorción de moléculas activas por vía intranasal	4
1.3 PREPARACIONES NASALES CONVENCIONALES	9
1.4 VÍA DE ACCESO NARIZ-CEREBRO	11
1.4.1. Características de la vía	11
1.4.2 Avances en patologías de interés	12
2. OBJETIVO	14
3. METODOLOGÍA.....	14
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	15
4.1. Insertos como sistemas de administración intranasal	17
4.2. Formulación de insertos.....	21
4.2.1. Por liofilización.....	23
4.2.2. Gelificación	29
4.3 Actualidad de las formulaciones nasales con diana en el SNC	33
5 .CONCLUSIONES	34
6. BIBLIOGRAFÍA	35

1. INTRODUCCIÓN

1.1. BARRERA HEMATOENCEFÁLICA

La barrera hematoencefálica (BHE) consiste en una compleja estructura constituida por células endoteliales de la red capilar del sistema nervioso central (SNC). Su principal función es proteger el cerebro de las sustancias potencialmente tóxicas que puedan pasar desde la sangre al cerebro. Concretamente regula y restringe el acceso al parénquima nervioso de múltiples sustancias y moléculas que circulan en la sangre, para mantener la homeostasis del microambiente químico del SNC.

Además, cabe destacar que posee otras funciones de gran importancia como realizar el metabolismo de sustancias que pasan de la sangre al sistema nervioso central y viceversa.

1.1.1. Estructura

En la BHE participan funcionalmente los pericitos, la lámina basal abluminal, los astrocitos perivascularales y la microglía (Figuras 1 y 2). Asimismo, el endotelio de los capilares cerebrales se caracteriza porque cada borde celular está íntimamente unido a la célula adyacente que hace impermeable a la pared interna del capilar. El sellado del endotelio se asocia a tres proteínas: claudina, ocludina y moléculas de adhesión de la unión, y a otras proteínas citoplasmáticas accesorias, tales como ZO1, ZO2, ZO3 y cingulina. La BHE es la estructura esencial de difusión en el SNC (Escobar y González, 2008; Rodríguez, 2016).

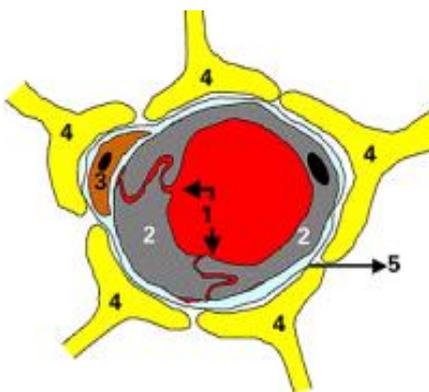


Figura 1. Estructura de la pared de un capilar cerebral con barrera hematoencefálica: 1. uniones estrechas entre dos células endoteliales; 2. célula endotelial; 3. pericito; 4. pieastrocitario pericapilar; 5. lámina basal subendotelial (Pascual-Garvi, 2004).

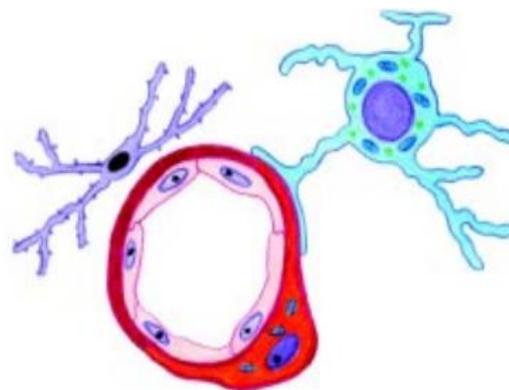


Figura 2. Componentes celulares de la BHE. En color rosa muestra las células endoteliales, en color naranja aparecen los pericitos, en color azul se observa un astrocito con su pie perivascular, en color morado observamos la microglia y en rojo la lámina o membrana basal (Escobar y González, 2008)

Por otro lado, en la estructura de la BHE también participa la actina, como se observa en la Figura 3, proteína primaria del citoesqueleto, cuya presencia es vital para mantener la estructura y el funcionamiento del endotelio. Y en el caso de las claudinas, fosfoproteínas de 22 kDa, son los componentes más representativos de la unión estrecha intercelular (UEI). Las claudinas -1 y -5 asociadas con ocludina forman lo que conocemos como BHE.

Por último, las moléculas de adhesión de la unión forman parte de la familia de las inmunoglobulinas, aunque hasta ahora no se sabe qué papel desempeñan en la BHE (Zlokoviz, 2008; Gosselet, 2017).

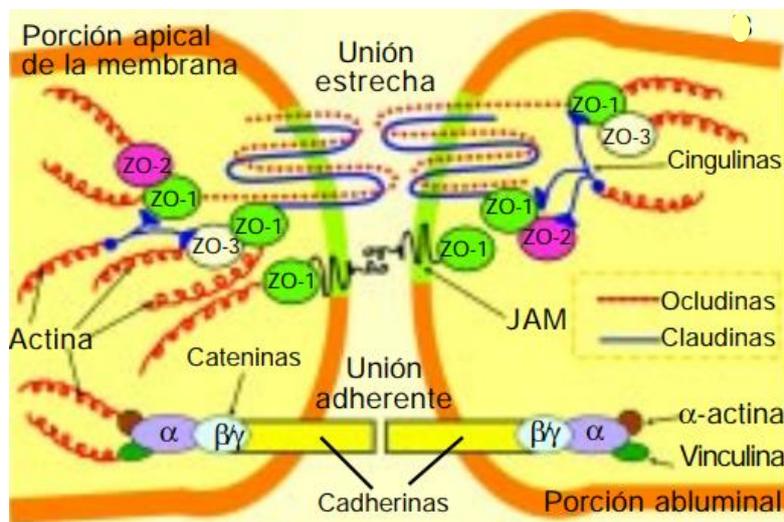


Figura 3. Proteínas que forman el complejo de unión entre las células endoteliales de la BHE (EscobaryGonzález, 2008).

1.1.2. Mecanismos de transporte

Aunque la BHE parece tener una impermeabilidad total, en realidad posee características de permeabilidad selectiva, constituyendo así un tipo de filtro activo que regula el flujo mediante sus elementos estructurales y metabólicos.

También hay que reseñar que en el cerebro hay áreas carentes de BHE. La mayoría de esas áreas se hallan alrededor de los ventrículos cerebrales, lo cual justifica la designación de órganos circunventriculares: los plexos coroideos, el órgano vascular de la lámina terminal, el órgano subfornical, el órgano subcomisural, la eminencia media, la glándula pineal, la neurohipófisis y el área postrema. Esas áreas sin BHE permiten el libre intercambio bidireccional de moléculas sanguíneas con las neuronas del parénquima cerebral adyacente, y contribuyen a regular el sistema nervioso autónomo y las glándulas endocrinas. Existen diversas condiciones

neuropatológicas por las que se modifica el funcionamiento normal de la BHE, como hipoxia e isquemia (Pascual-Garvi, 2004).

A excepción de estas regiones, el endotelio vascular constituye la estructura que impide el paso de las moléculas hidrofílicas al tejido nervioso. Para éstas, los componentes que regulan dicho intercambio son los transportadores y enzimas que dejan atravesar elementos esenciales, como aminoácidos, glucosa, transferrina y sustancias neuroactivas como neuromoduladores y sus análogos, así como sustancias liposolubles como alcoholes y esteroides.

De forma general, existen cinco vías para atravesar la BHE: transporte de iones, mediado por transportadores, transporte activo, mediado por receptor y mediado por caveolas (Zlokovic, 2008).

- **Transporte de iones**: la BHE cuenta con un gran número de mitocondrias por lo que requiere un gran aporte de energía. Ésta se obtiene a través de transportadores dependientes de ATP como la bomba de Na-K. Además, posee co-transportadores de Na-K-2Cl los cuales permiten la entrada de estos iones desde la sangre al cerebro. Los sistemas de intercambio como el de Na-H o Cl-HCO³ juegan un papel esencial en el mantenimiento del pH en el endotelio cerebral. Asimismo, existen también sistemas de intercambio, en este caso de Na-Ca, que son de utilidad cuando están alterados los gradientes de sodio (Zlokovic, 2008).
- **Mediado por transportadores**: se emplean para la obtención de nutrientes. Incluye GLUT1 (transportador de glucosa), L1 (transportador de aminoácidos esenciales), CNT2 o MCT1 (transportador de cuerpos cetónicos).
- **Transporte activo**: dentro de este mecanismo se incluye la P-GP (Glicoproteína-P). Se expresan, asimismo, varias proteínas asociadas multirresistentes a fármacos que colaboran para reducir la entrada de fármacos y sustancias tóxicas.
- **Mediado por receptor**: permite la entrada y salida de péptidos y proteínas de mayor tamaño.
- **Mediado por caveolas**: son invaginaciones de la membrana plasmática ricas en proteínas y lípidos. Regulan la endocitosis, transcitosis y señalización en microdominios con base lipídica de la BHE (Parton y Richards, 2003).

Por todo lo mencionado anteriormente, existe una gran dificultad en la comunicación de las distintas vías de administración de fármacos con el SNC debido a la presencia de la BHE. Esta dificultad repercute en la obtención de bajos valores de biodisponibilidad de los fármacos cuando han de acceder a esta área del organismo para ejercer su acción terapéutica. Es por ello por lo que se estudian otras vías de acceso al cerebro, que no impliquen atravesar la BHE, como es la vía intranasal (Gosselet, 2017).

1.2 LA VÍA INTRANASAL

La cavidad nasal es considerada como una vía de la administración de fármacos, mayoritariamente para tratamientos de acción local.

Sin embargo, en la actualidad se continúan las investigaciones acerca del papel de dicha vía como vía de administración para tratamientos sistémicos, especialmente para péptidos y proteínas (Aulton, 2004; Simón et al., 2006; Sridhar et al., 2018) que ven dificultada su administración por otras vías, como la oral, debido a la degradación gastrointestinal del fármaco o debido al efecto de primer paso hepático. Concretamente, en el mercado farmacéutico ya existen medicamentos en los que se utiliza esta vía para favorecer la absorción sistémica de fármacos, como calcitonina y algunos agonistas de la hormona reguladora de la secreción de hormona luteinizante (LHRH), como buserelina y desmopresina (Shaw, 1983).

1.2.1 Absorción de moléculas activas por vía intranasal

1.2.1.1 Aspectos anatomofisiológicos

La cavidad nasal presenta un volumen aproximado de 15 cm³, una superficie de 150 cm² y se encuentra tapizada por una capa mucosa de tan sólo 2-4mm de espesor. Las principales partes de la cavidad nasal son el vestíbulo nasal, el atrio, la región respiratoria, la olfatoria y la nasofaringe (Lozano et al., 2007). Además, podemos diferenciar cornete inferior, medio y superior como se recoge en la Figura 4.

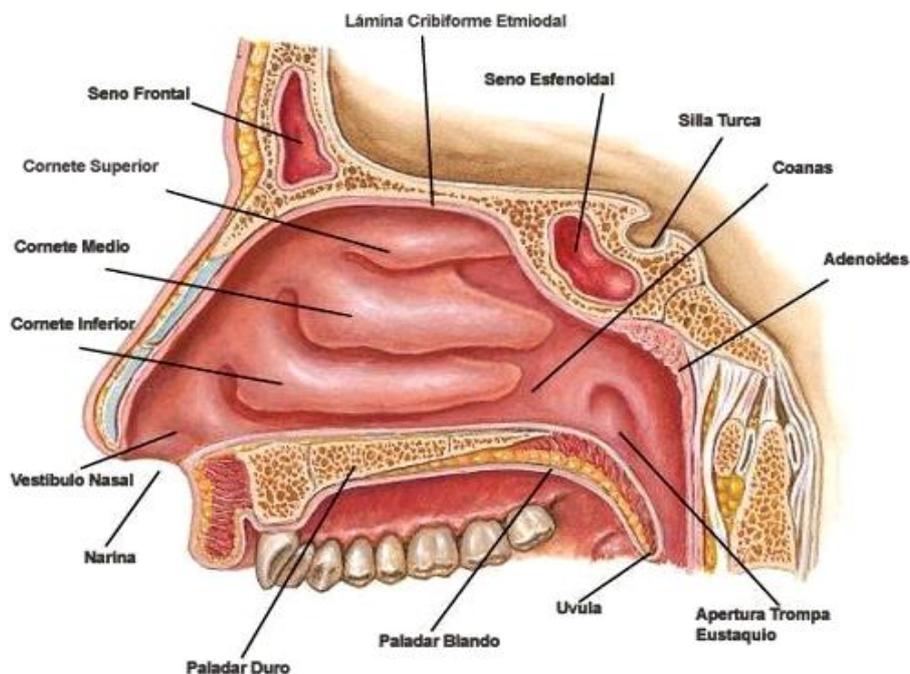


Figura 4. Histología Sistema Respiratorio: Cavidad Nasal tomada de (<http://histologiarespiratorio.blogspot.com/2015/04/cavidad-nasal.html>).

A continuación, se recogen de forma resumida, los principales aspectos anatomofisiológicos a considerar en la absorción de fármacos por esta vía de administración:

➤ **Aspectos anatómicos**

La modificación de la composición del aire inspirado, de forma que ese aire se caliente, humidifique y se filtre de partículas (polvo y bacterias, entre otros) es la principal función de la nariz. Además, es importante considerar también la función olfativa.

➤ **Histología de la mucosa nasal**

El epitelio nasal está constituido mayoritariamente de células columnares ciliadas, células no ciliadas, células de Globet o células calciformes y células basales. Las células ciliadas transportan la capa de moco hacia la faringe que producen las células de Globet, las glándulas mucosas y las lacrimales (Figura 5).



Figura 5. Estructura del epitelio nasal (Saunders, 2002).

➤ **Irrigación de la mucosa nasal**

La mucosa nasal se encuentra altamente vascularizada con gran cantidad de capilares sanguíneos contando, además, con la presencia de vasos linfáticos.

➤ **Mucosidad nasal**

Esta constituye una importante barrera a franquear durante el proceso de absorción de un fármaco a través de la mucosa nasal. Su composición consiste básicamente en agua, electrolitos y proteínas, siendo el pH ligeramente ácido con valores que oscilan entre 5,6 y 6,5.

➤ **Aclaramiento mucociliar**

Las células ciliadas transportan la mucosidad nasal hacia la faringe a una velocidad de 5 a 6 mm/min. Se conoce como aclaramiento mucociliar al proceso de desplazamiento de la mucosidad nasal hasta alcanzar la faringe y ser deglutido (Guitart y Vidal, 2013). Teniendo en cuenta previamente que la profundidad de la cavidad nasal es de 12 a 15 cm y el tiempo de contacto de una partícula es de 20 a 30 minutos, este proceso es considerado el mayor obstáculo físico para la absorción nasal de los fármacos (Djupesland y Hillery, 2017).

1.2.1.2. Mecanismos de absorción intranasal

La absorción de moléculas activas a través de la mucosa nasal se produce mediante un proceso de difusión pasiva, principalmente. Se trata de un proceso de orden uno que se desarrolla a favor de gradiente de concentración. Este mecanismo de absorción es utilizado principalmente por las moléculas lipófilas (Guitart y Vidal, 2013).

Otro mecanismo de absorción nasal consiste en la difusión convectiva, a través de poros. Este proceso es común para moléculas muy polares, siendo el cromoglicato sódico un ejemplo representativo de ello (Haghi et al., 2012). La absorción nasal mediante un proceso de transporte activo es excepcional, pero en ocasiones lo siguen algunos aminoácidos como la tirosina y fenilalanina (Gasol, 2004).

1.2.1.3. Factores que influyen en la absorción intranasal

Entre muchos de los factores que afectan a la biodisponibilidad sistémica de fármacos administrados por vía intranasal, se ha determinado que las propiedades fisicoquímicas de la molécula activa, las propiedades anatómicas y fisiológicas de la cavidad nasal y el tipo y características del preparado nasal seleccionado, juegan un papel clave en la obtención de niveles terapéuticos efectivos en sangre tras la administración por esta vía (Tayebati et al., 2013).

Así, la absorción de fármacos en la mucosa nasal puede verse modificada por toda una serie de factores que se resumen en la Tabla 1.

Tipos de factores que influyen en la absorción nasal
Factores anatómicos
Factores fisiológicos
Factores patológicos
Factores ambientales
Factores inherentes a la formulación

Tabla 1. Factores influyentes en la absorción nasal (Guitart y Vidal, 2013).

- Factores anatomofisiológicos

El *volumen y longitud de la cavidad nasal* se relacionan directamente con la superficie de la mucosa y, por ello, con la absorción nasal de fármacos. La longitud de la cavidad nasal juega asimismo un importante papel en el tiempo de contacto del fármaco con la mucosa nasal dado que, asumiendo una velocidad de flujo de moco constante, a mayor longitud nasal, mayor es el tiempo de contacto del fármaco con dicha mucosa.

Asimismo, la *vascularización* de la zona influye también en la absorción del fármaco, de manera que este proceso se encuentra favorecido cuanto mayor sea la vascularización.

En el caso de la *velocidad de flujo del moco*, este parámetro afecta inversamente a la absorción nasal, de forma que, a mayor velocidad, menor tiempo de contacto existe con la mucosa absorbente y, consecuentemente, menor es la absorción del principio activo.

Algunos fármacos pueden sufrir un efecto de primer paso a nivel de la mucosa nasal durante el proceso de absorción nasal, ya que ésta presenta *actividad metabólica* (Djupeslandy Hillery, 2017).

- Factores patológicos

Entre las patologías más frecuentes existentes en esta vía se pueden citar las enfermedades alérgicas, los pólipos nasales y la presencia de procesos infecciosos.

En este sentido, tanto el estado como la irrigación de la mucosa nasal se ven modificados por la presencia de enfermedades alérgicas y los procesos infecciosos, de forma que puede verse afectado el proceso de absorción de los fármacos. Por otra parte, la presencia de pólipos puede modificar el aclaramiento mucociliar y con ello, la permanencia del fármaco en la zona de absorción.

- Factores inherentes al fármaco y a la formulación

En este apartado se destaca la *concentración del fármaco* como factor que juega un papel importante en su absorción, teniendo en cuenta que el mecanismo mayoritario del proceso es la difusión pasiva; como es bien sabido, la velocidad de absorción por este mecanismo es directamente proporcional a la concentración del fármaco en el lugar de absorción (Santos y Guerrero, 1994).

La *viscosidad del medio* influye negativamente sobre la difusión de los fármacos; sin embargo, también influye de forma positiva al disminuir el aclaramiento mucociliar.

En el caso del *pH*, también éste juega un papel doble en la modificación de la absorción de los fármacos. Por un lado, y teniendo en cuenta la expresión de Henderson-Hasselbach, el valor del *pH* influye en la ionización de los compuestos, de manera que las formas no ionizadas, en principio se absorben mejor. Por otro lado, valores de *pH* que producen irritación de la mucosa nasal podrían incrementar también el aclaramiento mucociliar (Guitart y Vidal, 2013).

Las *propiedades fisicoquímicas* del fármaco, como el peso molecular y su coeficiente de reparto, influyen también en la absorción. El peso molecular influye en la difusión de los fármacos y, por tanto, en su absorción. En la Figura 6 se puede observar cómo a partir de un valor concreto del peso molecular entorno a 1000, la absorción nasal disminuye de forma significativa, tanto en el caso de la mucosa nasal de rata como en la mucosa humana (McMartin et al., 1987). En el caso del coeficiente de reparto, éste influye de forma directa en la absorción nasal de los fármacos y, por tanto, también en la biodisponibilidad de estos.

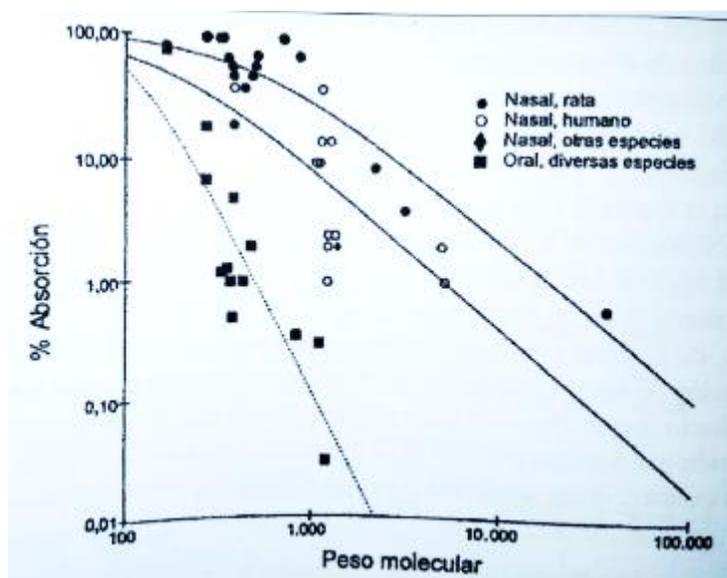


Figura 6. Representación logarítmica de la absorción en diferentes especies tras la administración nasal y oral de diversos compuestos con diferentes pesos moleculares (Fuente: McMartin et al., 1987).

Otros factores que juegan un importante papel en el aclaramiento mucociliar son la forma de administración y el volumen de formulación administrado, en el caso de las formas líquidas.

1.2.1.4 Ventajas e inconvenientes de la vía intranasal

La vía nasal constituye una vía de administración de fármacos de gran interés, ya que posee numerosas ventajas respecto a otras vías de administración. En la Tabla 2 se presentan, de forma sintetizada, las ventajas e inconvenientes de dicha vía de administración.

VENTAJAS	INCONVENIENTES
Evita el metabolismo de primer paso hepático	Posible falta de exactitud en la posología
Metabolismo químico y enzimático bajo en comparación con la vía oral	Mucotoxicidad asociada al uso prolongado de ciertas formulaciones
Aceptación por parte del paciente	Necesidad de un sistema de dosificación caro
Elevada superficie de absorción como consecuencia de la presencia de microvilli	Limitada a fármacos potentes debido a que, como máximo, es posible aplicar 200 mg/ml de fármaco en 100 µl de solución
Biodisponibilidad en magnitud similar para numerosos fármacos a la vía intravenosa	Impermeabilidad de la mucosa nasal a ciertos fármacos, fundamentalmente lipófilos
Rapidez de inicio de la actividad farmacológica, parecida a la vía intravenosa	Las enfermedades de la nariz y vías respiratorias superiores pueden afectar a la absorción
Posibilidad de liberación de fármacos al cerebro debido a la presencia de receptores específicos y la circunvalación de la BHE	El tiempo disponible de absorción es limitado

Tabla 2. Ventajas y limitaciones existentes en la vía nasal (Lozano et al., 2007).

1.3 PREPARACIONES NASALES CONVENCIONALES

La Real Farmacopea Española 5ª ed. define las preparaciones nasales como formulaciones líquidas, semisólidas y sólidas, que contienen uno o más principios activos y que están diseñadas para la administración en las fosas nasales con el objetivo de ejercer un efecto local o sistémico (Real Farmacopea Española, 2015). Actualmente, como ya se indicó anteriormente, constituye una de las vías más estudiada para la administración de fármacos de naturaleza peptídica, como insulina, heparina o fármacos de origen biotecnológico, no peptídicos y vacunas (Djupesland y Hillery, 2017). En estas últimas se pone de manifiesto la necesidad de añadir adyuvantes para desencadenar la respuesta inmune (Lozano et al., 2007).

Las presentaciones nasales deben cumplir las funciones de cualquier otro tipo de formulación, como: ser eficaces, tener una seguridad y estabilidad aceptables, tanto química como microbiológica y ser aceptables para el paciente con el fin de asegurar el cumplimiento terapéutico.

Así, en el caso de las formulaciones líquidas, la composición puede ser, a título de ejemplo:

- Conservantes antimicrobianos (cloruro de benzalconio).
- Antioxidantes (butilhidroxitolueno).
- Sustancias solubilizantes o codisolventes (derivados del glicol).
- Sales para el ajuste del pH y la tonicidad (fosfato sódico).
- Humectantes para reducir la irritación de la nariz (glicerol).
- Viscosizantes (metilcelulosa).
- Mejoradores de la absorción (quitosano).

Respecto a los excipientes potenciadores o mejoradores de la absorción, se utilizan en las preparaciones nasales y entran en contacto con la mucosa nasal, pudiendo ejercer su efecto de favorecer el transporte del fármaco a través de las estructuras nasales. Se sabe que los poros de la mucosa nasal son más fáciles de abrir que los de la epidermis. Ello contribuye a otro de los beneficios de la administración por vía nasal con respecto a la vía tópica, en este caso (Rinaldi et al., 2018).

A la hora de seleccionar el excipiente con estos fines, hay que tener en cuenta una serie de consideraciones que se recogen a continuación:

- Ser inerte desde el punto de vista farmacológico
- Ser no irritante, no tóxico y no alérgico
- Tener un efecto reversible sobre la mucosa nasal
- Ser compatible con el principio activo
- Permanecer en contacto con la mucosa nasal el tiempo suficiente para lograr efectos máximos
- No tener olor ni sabor
- Ser relativamente barato y fácil de obtener

La presentación final utilizada para la administración nasal de un fármaco se elige después de considerar múltiples aspectos, incluyendo la comodidad del paciente, la eficacia de la administración del fármaco y factores relacionados con la formulación.

En la actualidad, se han adaptado diferentes tipos de formas farmacéuticas para la administración de fármacos por esta vía. Así, se definen gotas nasales, aerosoles nasales líquidos, polvos nasales, preparaciones nasales semisólidas, barras nasales, soluciones para lavado nasal, nebulizadores, nanopartículas e insertos intranasales (Algin-Yapar, 2014).

1.4 VÍA DE ACCESO NARIZ-CEREBRO

1.4.1. Características de la vía

La eliminación de los fármacos administrados por vía intranasal suele ser un proceso rápido, favorecido por el aclaramiento mucociliar (Illum, 2000), como se recoge en la Figura 7.

Sin embargo, en algunos casos, el fármaco podría pasar directamente a circulación sistémica y ser eliminado en este caso por los sistemas de aclaramiento a nivel sistémico (Hussainet al., 1999).

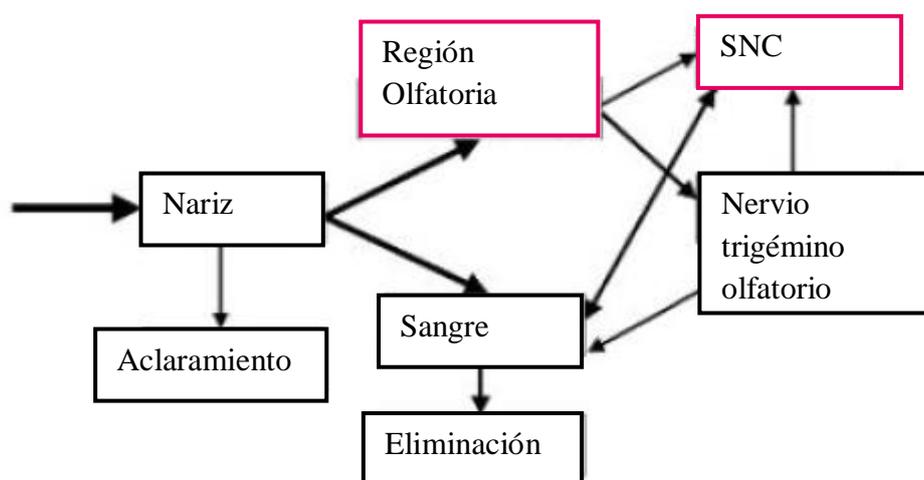


Figura 7. Rutas de un fármaco administrado vía intranasal (Adaptado de Illum, 2000).

Otra vía de acceso de las moléculas consiste en alcanzar el SNC a través de la región olfatoria mediante el nervio trigémino olfatorio. Probablemente, esta vía permita la entrada del fármaco al cerebro sin ser eliminado por la sangre u otras barreras previamente (Sakaneet al., 2001).

La transferencia de compuestos de la mucosa nasal al cerebro no está completamente dilucidada actualmente. Sin embargo, se sabe que la absorción de las moléculas tiene lugar en el epitelio olfativo y epitelio respiratorio (Lochhead y Thorne, 2012). Respecto a la región olfatoria, hay que reseñar que el sentido del olfato depende de receptores ubicados en la zona especializada de la mucosa nasal denominada epitelio olfatorio, en la parte dorsal de las fosas nasales (Figura 8). Este epitelio posee neuronas bipolares receptoras, células de soporte y células basales.

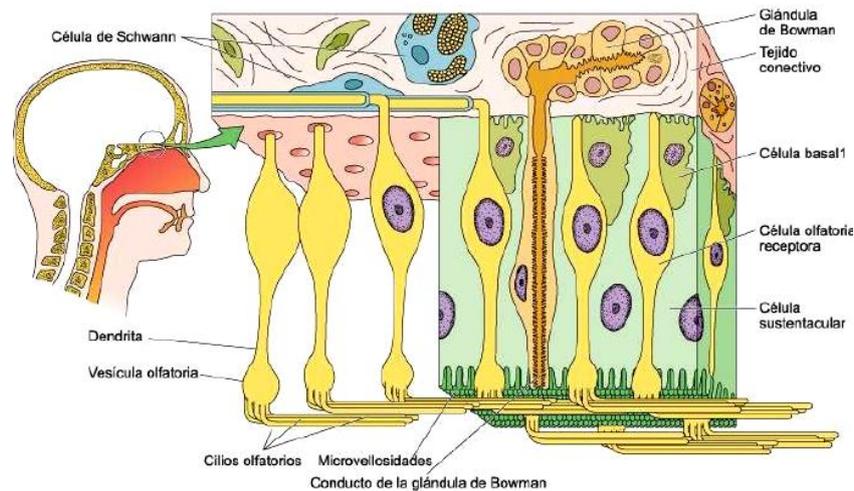


Figura 8. Epitelio olfatorio (Saunders, 2002).

Las neuronas bipolares disponen de una proyección periférica corta, que termina en cilios emergentes de la superficie epitelial, y un proceso central, que atraviesa la lámina cribiforme para entrar en el bulbo olfatorio. Esta última porción se conoce como nervio olfatorio. Existen unos 100 millones de neuronas olfatorias receptoras, que tienen una vida promedio de 60 días y se regeneran a partir de células precursoras. Por su localización, los receptores olfatorios son muy sensibles a tóxicos (Cardinali, 2007).

La olfacción tiene lugar en los cilios de las neuronas bipolares por la acción de compuestos odorantes lipofílicos transportados por proteínas. La mucosa nasal sintetiza proteínas ligadoras de odorantes lipofílicos, que son los intermediarios en el proceso de olfacción. Este proceso tiene lugar en las proyecciones periféricas ciliadas de las neuronas bipolares, en la mucosa nasal. Los cilios quimiorreceptores contienen adenilatociclasa sensible a los compuestos olorosos, así como canales iónicos dependientes de AMP cíclico y fosfoinosítidos. Cabe destacar la acción directa de estas sustancias odorantes sobre los canales iónicos.

Como última especificación, se señala que los receptores olfatorios comprenden unos 1000 genes (3% del genoma) pertenecientes a la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G con siete dominios transmembrana, expresados específicamente en las neuronas olfatorias (Wang et al., 2019).

1.4.2 Avances en patologías de interés

Hoy día existe un gran auge en el estudio de la comunicación entre la vía nasal y el cerebro. Concretamente, se están llevando a cabo numerosas investigaciones, y ello es debido en gran parte al gran interés de las enfermedades neurodegenerativas (Jordan, 2003).

Como se sabe, las enfermedades neurodegenerativas afectan a diversas funciones fisiológicas del organismo, como la respiración, el habla, las funciones del corazón, el equilibrio e incluso el movimiento. En muchas ocasiones, se pueden considerar estas enfermedades como idiopáticas, pero, sin embargo, también pueden ser debidas a factores como el alcohol, un tumor, un accidente cerebrovascular o incluso otros como toxinas, químicos e incluso virus.

Algunas de las enfermedades neurodegenerativas más estudiadas y conocidas son: enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, demencia con cuerpos de Lewy, ataxia de Friedreich, enfermedad de Huntington y atrofia muscular espinal. De todas ellas, en esta revisión bibliográfica nos centraremos en las dos primeras, sabiendo para ello que la enfermedad de Alzheimer se caracteriza por ser la demencia más común entre las personas de edad avanzada, generalmente el grupo de afectados suelen ser mayores de 65 años, aunque cada vez hay más casos de una versión de inicio temprano que afecta a individuos más jóvenes

El Alzheimer comienza lentamente, y se trata de un problema relacionado con el deterioro cognitivo leve. Con el tiempo, los síntomas empeoran y el paciente cada vez posee más dificultades hasta que finalmente requiere cuidados totales. Se destacan como síntomas de esta enfermedad: falta de criterio, cambios en el estado anímico y en la personalidad, colocación de las cosas en lugares incorrectos, problemas con las palabras, cambios en la capacidad de completar tareas, confusión sobre el tiempo o el lugar, etc.

Su aparición parece estar relacionada con la presencia de placas del péptido β -amiloide (β A) de forma que los nudos neurofibrilares provocan un efecto tóxico que producen una disminución del número y pérdida de la funcionalidad de neuronas colinérgicas. Ello da lugar a una disminución de la síntesis y liberación de acetilcolina, alteraciones de la función de los receptores muscarínicos y nicotínicos, lo que posteriormente se manifiesta en una serie de síntomas que resultan muy característicos y, suelen ser fácilmente identificables (Rodríguez, 2016).

Actualmente, el Alzheimer no tiene cura, pero existen tratamientos para paliar los síntomas y se continúa además en investigación. Si bien los tratamientos actuales para dicha enfermedad no pueden detener el avance de ésta, sí pueden ralentizar por un tiempo el empeoramiento de los síntomas y además mejorar la calidad de vida de las personas.

Por otra parte, la enfermedad del Parkinson se caracteriza por ser un trastorno, en este caso, de movilidad. Tiene lugar cuando las neuronas no producen cantidad suficiente de dopamina en el cerebro. Los síntomas, al igual que en el caso anterior, comienzan lentamente, en general, en un lado del cuerpo y, posteriormente, afectan a ambos lados. Algunos de ellos son: temblor de

manos, brazos, piernas, mandíbula y cara, rigidez en brazos, piernas y tronco, lentitud de los movimientos y problemas de coordinación y equilibrio.

Como ocurre con el tratamiento del Alzheimer, el Parkinson tampoco tiene cura actualmente. Pero los fármacos que existen pueden ayudar a controlar los síntomas, generalmente en forma notable.

2. OBJETIVO

El objetivo del presente trabajo consiste en realizar una revisión bibliográfica sobre las formulaciones que existen actualmente en investigación, en base a este tipo de patologías mencionadas anteriormente, especialmente las enfermedades neurodegenerativas y centrandó concretamente la revisión en un estudio monográfico de los insertos intranasales.

3. METODOLOGÍA

El trabajo presentado trata de una revisión bibliográfica basado en la evidencia científica existente sobre lo planteado previamente y aquellas aportaciones que mantienen estrecha relación con el objetivo planteado.

Para ello, en primer lugar se han revisado y leído distintos capítulos de libros obtenidos a través de la Biblioteca Universitaria de Sevilla. Se seleccionó un amplio rango de libros, de los cuales solo 8 se ajustaban al tema tratado. Por ellos fueron estos fundamentalmente los utilizados para la elaboración de la introducción.

Además, se han empleado bases de datos electrónicas internacionales para llevar a cabo dicha revisión, entre las que cabe destacar *Pubmed*, *ScienceDirect*, *Web of Science* y *Catálogo Fama*. Del mismo modo, se ha llevado una búsqueda inversa, a través de la bibliografía de otros artículos.

Los términos utilizados en dichas bases de datos internacionales fueron: *insert*, *intranasal*, *liophilized*, *neurodegenerative disease*, *nanoparticles*, *film insert*, *sheet insert*.

Aquellos artículos que no eran de publicación libre, obtuvimos su acceso mediante la biblioteca virtual de la Universidad de Sevilla (famaUS).

Posterior a la lectura del *abstract* de los artículos seleccionados, se excluyeron aquellos artículos de los cuales no se pudo obtener el texto completo, o aquellos que no aportaban la información requerida y necesaria en el resumen.

Una vez llevada a cabo su lectura, se prosiguió a realizar una búsqueda inversa como ya se mencionó con el fin de obtener trabajos de interés que en la búsqueda inicial no aparecieron y, sin embargo, resultaban de interés para el tema en estudio.

Por otro lado, también se obtuvo información en páginas web, distintos trabajos de fin de grado, trabajos fin de máster y tesis doctorales.

En la Figura 9 se recoge a modo de gráfico de sectores la información recopilada.

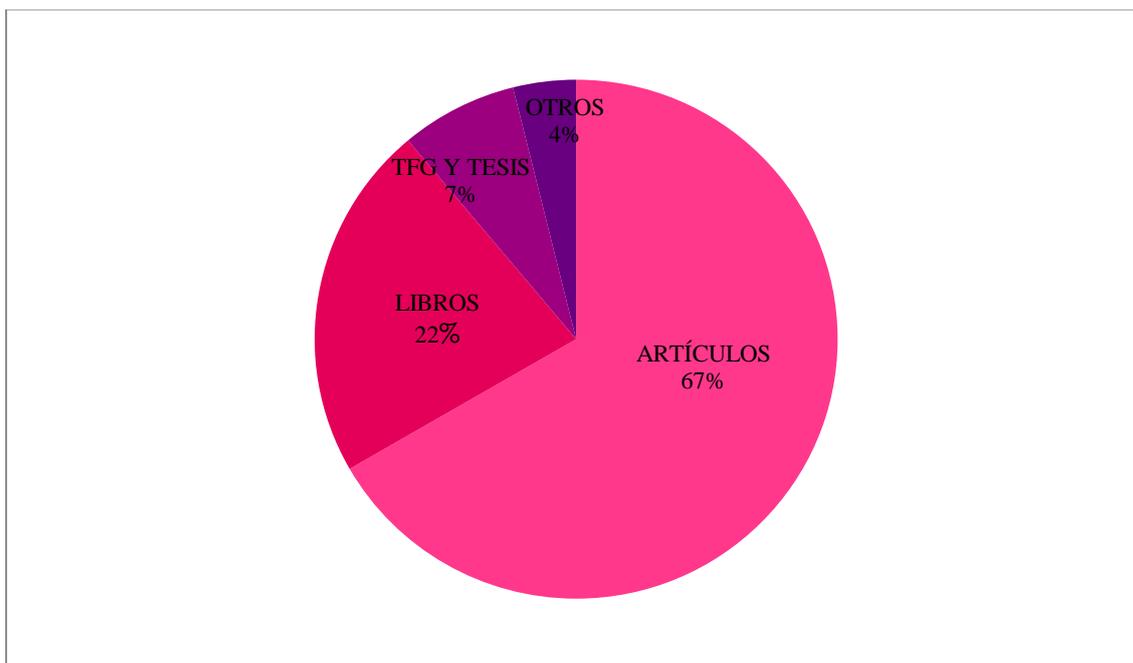


Figura 9. Gráfico a modo resumen de la información recabada.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Durante las últimas décadas, descubrir nuevos y potentes fármacos basados en péptidos y proteínas ha llevado a mejorar la búsqueda de nuevas vía de administración alternativas a la parenteral. Como es bien sabido, y como resalta el artículo de Bertram y Bodmeier (2006), la vía de administración oral es la de elección, especialmente en el caso de tratamientos crónicos. Sin embargo, la administración por esta vía en el caso de fármacos macromoleculares supone un gran problema debido a la degradación enzimática y química del tracto gastrointestinal, permeabilidad baja a través de la mucosa gastrointestinal y el efecto de primer paso hepático con el consiguiente aclaramiento del torrente sanguíneo (Zhou, 1994; Langguth et al., 1997; Pauletti et al., 1997; Taki et al., 1998).

De entre las mucosas existentes en el organismo, destacamos la vía de administración nasal, la cual ha ido incrementando su interés gracias, por un lado, al acceso facilitado de la vía nasal, lo

que favorece la automedicación mejorando, por tanto, el cumplimiento o adherencia por parte del paciente en comparación con las vías parenterales (Pontiroli et al., 1989), tema de gran interés actualmente y por el cual se está luchando por mejorar día a día la adherencia terapéutica en distintas patologías de gran relevancia como la hipertensión, diabetes, etc. (Romero et al., 2019). Asimismo, gracias a la elevada superficie de absorción y la alta vascularización de la mucosa nasal, se garantiza una rápida absorción de los compuestos bajo evitando el efecto de primer paso hepático, como ya afirmaron Merkus y Verhoef (1994).

Según la revisión realizada, los principales sistemas de administración intranasal de fármacos se pueden clasificar, aparte de las formas líquidas, en: polvos, formas micro- y nanoparticulares, hidrogeles y microemulsiones, las cuales se formulan con principios activos para el tratamiento de diferentes patologías de acción central, como se recoge en la Tabla 3.

TIPO DE FORMULACIÓN	PRINCIPIO ACTIVO	EXCIPIENTES MUCOADHESIVOS	RESULTADOS	REFERENCIAS
Microemulsión Mucoadhesiva	Rivastigmina (RV) Demencia	Quitosano	Soluciona problemas de RV ↑ Biodisponibilidad ↓ Frecuencia posológica	(Shah et al., 2018)
Nanopartículas Mucoadhesivas	Desvenlafaxina Antidepresivo	PLGA Quitosano	Mejora parámetros farmacodinámicos, farmacocinéticos y la biodisponibilidad	(Tong et al., 2017)
Nanopartículas Mucoadhesivas	Insulina Antidiabético	Almidón reticulado	↓ 70% de glucosa plasmática. Duración: 6h Pico máximo: 1h	(Jain et al., 2008)
Microesferas (ME) Mucoadhesivas	Metoclopramida Antiemético	Quitosano (QS) Alginato (AL)	Tiempo de liberación: 1-3h ↑ Mucoadhesión QS: ↑ Permeabilidad del principio activo	(Gavini et al., 2010)

Tabla 3. Distintas formulaciones cuya vía de administración es intranasal (Rodrigo, 2018).

La utilización de soluciones, polvos, geles y micropartículas como sistemas portadores de fármacos, se ha comprobado en diversos estudios el éxito de la vía nasal respecto a la liberación de fármacos (Bjork y Edman, 1990; Ugwoke et al., 1999; Callens y Remon, 2000; Lindhardt et

al., 2000). Pero, sin embargo, estos sistemas poseen una serie de desventajas ya que, por ejemplo, las soluciones muestran una rápida eliminación de la cavidad nasal debido a su baja viscosidad. Ello conlleva una rápida liberación del fármaco que no permite una prolongación de la liberación del fármaco (Soane et al., 2001). En el caso de los polvos y las micropartículas se requieren unos sistemas de administración sofisticados, tanto para asegurar la adecuada deposición de las partículas como para obtener una dosificación precisa (Kublik y Vidgren, 1998).

Los insertos sólidos pueden mostrar humectación insuficiente en la mucosa, pudiendo provocar la sensación de cuerpo extraño en la cavidad nasal y desencadenando, por tanto, una baja aceptación por el paciente. Recientemente, la técnica de liofilización con la tecnología de congelación y secado se ha aplicado para diseñar dosis unitarias, formas de dosificación de disolución rápida como comprimidos de rápida disgregación, vendajes de heridas y sistemas de administración oftálmica de fármacos (Sueverkruep et al., 1996; Seager, 1998). Este avance también se sugiere para la preparación de insertos nasales, aunque en la actualidad no está implantado prácticamente con el fin de obtener sistemas de liberación prolongada (McInnes et al., 2000; Werner et al., 2004).

4.1. Insertos como sistemas de administración intranasal

De una forma genérica, se podría definir inserto como una forma de administración sólida o semisólida que se aplica en una vía de administración concreta. Los insertos más desarrollados en la actualidad corresponden a la vía oftálmica y de lo que existe más información en la bibliografía (Baranowski et al., 2014; Grimando et al., 2018).

Extrapolando las características y las posibles ventajas de estas formas de dosificación a una administración intranasal, se podría afirmar su capacidad de ser menos susceptibles a los mecanismos de defensa del organismo, como el aclaramiento mucociliar, la capacidad de permanecer en la cavidad nasal durante un periodo de tiempo más prolongado y ser más estables que las formas convencionales. Además, permitirían una dosificación más exacta, con la posibilidad de liberar a velocidad constante el fármaco de su interior y limitar su absorción sistémica. El diseño de tales insertos permitiría reducir la frecuencia de aplicación así como la aparición de efectos adversos.

Los insertos son considerados sistemas bioadhesivos, considerando dicho término como la capacidad de macromoléculas, sintéticas o biológicas, para unirse a tejidos del organismo. Cuando hablamos de sistemas bioadhesivos de administración de fármacos, en este caso el término indica concretamente las uniones adhesivas entre los distintos componentes que constituyen un sistema, tanto natural como sintético y los tejidos denominados blandos. Dichos tejidos suelen estar representados por las mucosas, como en nuestro caso es la mucosa nasal.

De ahí que nos centraremos en las características y en las propiedades de mucoadhesión de los distintos polímeros que estudiaremos.

El fenómeno de mucoadhesión es imprescindible debido a la composición del moco. Y el comportamiento de los dispositivos de mucoadhesividad sobre el rango de pH y las condiciones de la mucosa debido a la patología también es indispensable su conocimiento (Tayebati et al., 2013). La falta de selectividad en la adhesión específica a la mucosa del tejido podría limitar, por tanto, la liberación del fármaco utilizando esta estrategia de mucoadhesividad.

Entre las muchas ventajas que ofrecen estos sistemas bioadhesivos destaca el aumento en la efectividad del tratamiento, proporcionando así una mejor aceptación por el paciente. Además, se podría minimizar el número de dosis que ha de administrarse para un mismo tratamiento por otras vías (Abdelmonem et al., 2018).

La elección de los excipientes poliméricos resulta clave para el diseño de los sistemas mucoadhesivos que interactúen de forma concreta con la mucosa diana. Se recuerda que, de forma general, un polímero mucoadhesivo ideal será aquel: biodegradable, biocompatible, atóxico, no irritante, apto para incorporarle la dosis concreta de la dosis de principio activo, poseer capacidad de adhesión rápida a la mucosa diana, resistente a la degradación tanto en su almacenamiento como a lo largo de su vida útil y económicamente asequible. Además, todos los polímeros que poseen buenas propiedades adhesivas normalmente presentan unas características moleculares como: acertada conformación espacial, peso molecular elevado, grupos funcionales con la capacidad de formar enlaces por puentes de hidrógeno, cadenas flexibles, adecuada carga electrostática y propiedades de tensión superficial adecuadas que permitan una correcta humectación y una adecuada plasticidad del sistema (Rodrigo, 2018).

Respecto a las propiedades de biodegradabilidad y biocompatibilidad, la Conferencia de Chester de la *European Society for Biomaterials* de 1986 (Williams, 1987), definió la biocompatibilidad como capacidad de un material de ser utilizado en una aplicación específica con una respuesta adecuada del tejido receptor, es decir, la capacidad del polímero para interactuar con el medio biológico en el que se encuentra sin producir efectos indeseables ni generar toxicidad en el mismo (García, 2015). Estrechamente relacionada se define la biodegradabilidad como la capacidad por la cual un material es descompuesto en estructuras más elementales que puedan ser eliminadas y/o asimiladas del organismo por vías metabólicas normales. La estructura del polímero, su composición química, la presencia de grupos iónicos, peso molecular, morfología, homogeneidad y los procesos a los que ha sido sometido dicho polímero son factores de los cuales depende la biodegradación y, por tanto, a tener en cuenta y evaluar a la hora de seleccionar el excipiente polimérico (Sáez et al., 2004).

Finalmente, se destaca el poder antigénico como una propiedad que poseen los diversos cuerpos que conocemos como antígenos (Berkop-Schnurch, 2005) con capacidad de inducir que el sistema inmunitario de lugar a la formación de anticuerpos contra sí mismo. Lo que viene a decir que el sistema inmunitario no lo reconoce, y por tanto está tratándolo de combatir. Por ello destacamos en la Tabla 4 polímeros con bajo perfil antigénico es decir que favorecen la aceptación de la formulación por parte del organismo evitando de esta forma el ser rechazado.

A continuación se muestra una tabla resumen de los polímeros bioadhesivos empleados en el diseño de los insertos, con sus propiedades de mucoadhesividad y otras propiedades importantes a considerar. Se han clasificado en este caso atendiendo a su origen y naturaleza (Tabla 4).

POLIMEROS DE ORIGEN NATURAL	POLIMEROS SINTETICOS	
	BIODEGRADABLES	NO BIODEGRADABLES
Colágeno: ● ★ ▲ Componente natural de proteínas. Estructura en triple hélice	PLA: "PolyLacticAcid" ★ Unidades de ácido láctico. Termoplástico	Derivados de celulosa: HPMC*: ↑↑↑ HPC**: ↑↑ CMC***sódica: ↑↑↑ CMCcálcica: ↓↓
Gelatina: ● ★ ▲ ↑↑ Se obtiene de colágeno desnaturalizado	PGA: "PolyGlycolicAcid" ★ Duro/resistente/cristalino. Elevado punto de fusión y mala solubilidad en solventes más comunes → Uso limitado	Siliconas: polidimetilsiloxanos, sílice coloidal, polimetacrilatos
Albúmina: ● ★ Conjuga con PEG para formar geles.	PEG: "PolyEthyleneGlycol" ● ★ Elevado pesomolecular: ↑↑↑	Otros: ↓↓ PVP, Poloxaminas Poliuretanos
Alginato: ● ★ ▲ Obtención: algas y bacterias. Estable, buena solubilidad acuosa, ↑viscosidad, económico. Alginato sódico: ↑↑↑ Ácido algínico: ↓↓	PLGA: "Polylactide-co-glycolide" ★ Cuando PGA cristalino es copolimerizado con PLA, ↓ el grado de cristalinidad y por tanto ↑ las tasas de hidratación e hidrólisis.	
Dextrano: ● ★ Unidades de glucosa y	PCL: "Poly(ε-caprolactona)" ★ Duro/flexible/	

<p>glucopiranosido</p> <p>Buena solubilidad acuosa.</p> <p>Comercialización: 40 y 70 Kdaltons</p>	<p>Estado gomoso: ✓ Permeabilidad</p>	
<p>Quitosano: ● ★ ↑↑↑</p> <p>Formado por unidades de Glucosamina y N-acetil glucosamina(Rodríguez et al.,2009)</p> <p>Obtención: crustáceos.Policatiónico ↑n° de grupos que forman puentes de H (-OH,-NH2).</p>	<p>PDS:“Polydioxanone” ★</p> <p>Productos de degradación de muy baja toxicidad.</p> <p>Su estructura química confiere buenas propiedades de flexibilidad al sistema</p>	
<p>Gomas vegetales</p> <ul style="list-style-type: none"> - Goma guar ↑↑↑ - Tragacanto ↑↑↑ - Acacia ↓↓ - Karaya ↑↑ 		
POLIMEROS DE ORIGEN NATURAL	POLIMEROS SINTETICOS BIODEGRADABLES	NUEVOS POLIMEROS SINTETICOS
<p>Derivados de celulosa</p> <p>Obtención: fibras vegetales.</p> <p>Unidades de D-glucopiranososa</p> <p>Escasa solubilidad acuosa</p>	<p>Polianhídridos: ★ ↑↑</p> <p>Unidades conectadas por enlaces de tipo anhídrido.</p>	<p>Polímerostiolados: ↑↑↑</p> <p>Adición de grupos -SH a polímeros como quitosano o alginato. Mejora bioadhesividad</p>
<p>Almidón: ● ★ ↓↓ ↑↑</p> <p>Obtención: vegetales.</p> <p>Formado por: D-glucosa. Pectinas: estructura lineal. Amilopectinas: lineal+ramificaciones</p> <p>Admite grandes cantidades de principio activo. Permite controlar la liberación</p>	<p>Poliamidas: “nylon” ★</p> <p>Amida-(alcano) n-Amida- (alcano). Moléculas lineales/ Semicristalinas</p> <p>Termoplásticas/ ↑ utilizadas.</p>	<p>Polyox WSR: ● ↑↑↑</p> <p>Hidrófilos. Elevado peso molecular. ↑n° de grupos capaces de formar puentes de hidrógeno. Toxicidad muy baja. Puede formularse en: geles, comprimidos, films, microesferas y jarabes</p>

Ácido hialurónico: ●★▲ Unidades de ácido glucurónico y N-acetil glucosamina. En seres vivos: fluido sinovial y ojo. Viscoelasticidad modificable por variación del peso molecular y concentración	Poliacrílicos: Carbopol ★● ↑↑↑ Elevado peso molecular/ Aniónico a pH neutro. ✓Formación de geles ✓Viscosidad ✓Solubilidad acuosa	
Ciclodextrinas: ★ Unidades de 6-8 glucosas Estructura cíclica	Otros: ★ poliortoésteres, poliuretanos, policianocrilatos, poliacetales	
Carragenanos: ●★ algas marinas ↑↑↑		

*HPC: Hidroxipropilcelulosa **HPMC: Hidroxipropilmetilcelulosa ***CMC: Carboximetilcelulosa

BC ●
BD ★
BPA ▲

→ Excelente biocompatibilidad

→ Biodegradable

→ Bajo perfilantigénico

↑↑↑: Adhesividad ALTA

↑↑: Adhesividad MEDIA

↓↓: Adhesividad BAJA

Tabla 4. Resumen de los polímeros mucoadhesivos más utilizados para formulaciones (adaptado de Saraswathi et al., 2013).

4.2. Formulación de insertos

En general, los insertos intranasales están formulados siguiendo dos procesos o mecanismos básicos: liofilización o no liofilización. En este último caso, se puede destacar la gelificación como técnica más representativa. En esta revisión, por tanto, se abordará, en primer lugar, la liofilización por ser considerada ésta la técnica más habitual en la preparación de insertos intranasales (Salade et al., 2019).

Pero antes de hacer una descripción de los hallazgos encontrados de estos tipos de insertos en la literatura, se expone, de forma global, los mecanismos de liberación de los fármacos a partir de estos sistemas.

Dentro de los modelos matemáticos que son más utilizados tanto para analizar como describir el mecanismo de liberación del fármaco se encuentran los propuestos por *Higuchi* en 1963 y *Korsmeyer y Peppas* en 1983 (Aragón et al., 2009).

Higuchi propuso lo siguiente un modelo matemático ampliamente utilizado con el fin de describir el proceso empírico de liberación de fármacos, el cual cumple con la Ley de Fick y se representa de la siguiente forma:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K \cdot t^{1/2}$$

Donde M_t/M_∞ es la fracción de fármaco liberado en un tiempo t y k es la constante de velocidad de liberación.

Además, por otro lado, *Korsmeyer* y *Peppas* plantearon un modelo matemático que es de forma general lineal para valores de $M_t/M_\infty < 0,6$. Dicho modelo pretendía explicar la liberación de fármacos en los que existía erosión y/o disolución de la matriz. Y no es más que una forma generalizada de la ecuación de *Higuchi* que se expresa como:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K \cdot t^n$$

Donde k es la constante de velocidad de liberación que además incluye tanto las características estructurales como las geométricas del sistema de liberación y n es el exponente que nos indica el mecanismo por el cual se libera el fármaco.

El valor del exponente n nos da información sobre la cinética de liberación del fármaco, por lo que si n es igual a 0,5, la liberación del fármaco se da a través de un fenómeno de difusión de tipo *Fickiana* correspondiente al modelo matemático de *Higuchi*; si n toma valores entre 0,5 y 1 entonces nos informa que la liberación del fármaco se debe al mecanismo de difusión *no-Fickiana* o conocido también como anómalo.

Finalmente, cuando n es igual a 1, en este caso el mecanismo de liberación depende del proceso de relajación de las cadenas poliméricas. Otros estudios sobre cinética de liberación del fármaco, se encontró que la liberación in vitro del fármaco a partir de formulaciones en insertos se explicaba mejor por mecanismos de liberación de orden cero (Katime, 2004).

A título de ejemplo se expone un estudio cinético realizado a insertos de sulfato de salbutamol elaborado mediante gelificación *in situ*, los cuales contenían cada uno 1,4% de sulfato de salbutamol y 2% de polímero formador del gel. Los polímeros empleados fueron hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa sódica (CMC Na), alginato de sodio (AL) y quitosano (CH). Respecto al proceso de liberación, se comprobó que el fármaco liberado

exhibió una liberación prolongada durante más de 10 h siguiendo diferentes cinéticas de liberación.

Así, la liberación del sulfato de salbutamol con CMC Na y AL siguió una cinética de orden cero, mientras que a partir de los insertos de HPMC y CH, el mecanismo principal fue de difusión non-Fickiana (Farid et al., 2013).

4.2.1. Por liofilización

La liofilización es un fenómeno físico de sublimación de agua, un disolvente orgánico o mezclas acuoso-orgánicas que estén congeladas; el disolvente congelado directamente sublima a vapor sin pasar previamente a estado líquido (Cortés et al., 2015).

El proceso de liofilización, como se recoge en el esquema de la Figura 10, se trata de una operación multietapas, que consiste en secar un material intentando mantener sus propiedades organolépticas (forma, color, aroma, sabor y textura).

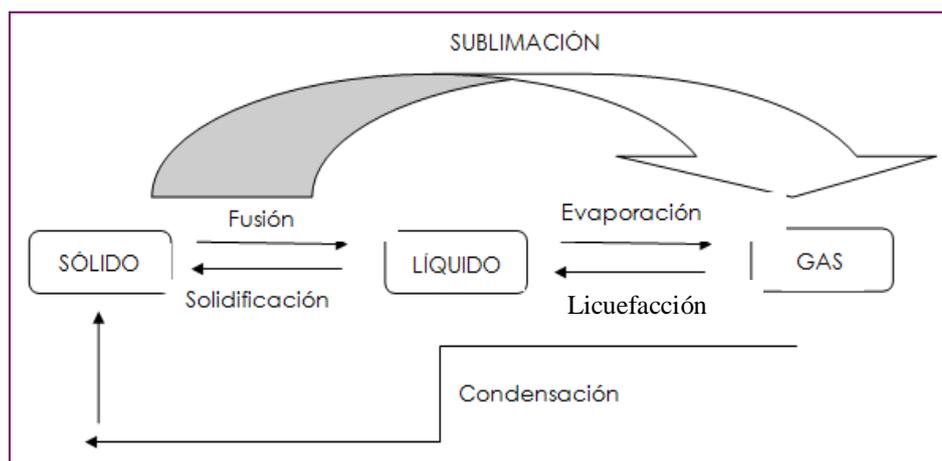


Figura 10. Esquema del proceso multietapas de la liofilización (adaptada <https://www.uv.es/~mbermejo/Freeze-Drying.pdf>).

Es importante destacar las cuatro fases fundamentales de este proceso:

1. Congelación → Se recomienda congelar rápidamente el producto a una temperatura inferior a su eutéctico, es decir, a la temperatura más baja a la que puede fundirse una mezcla de sólidos con una composición determinada.
2. Etapas de vacío → Es necesario eliminar el aire y otros vapores no condensables de la cámara con el fin de facilitar la migración del vapor.

3. Calentamiento→ Se suele trabajar a temperatura ambiente, aunque excepcionalmente se puede aumentar la temperatura con cuidado para acelerar y favorecer el proceso de secado.

4. Condensación o sublimación inversa→ En este caso, se fijan las moléculas de agua en forma de hielo sobre la superficie del condensador del liofilizador (Cabrera, 2016).

La muestra a liofilizar se coloca en la cámara seca o cámara de liofilización, en unos compartimentos para ello. A continuación, y mientras tiene lugar la sublimación en la muestra, el vapor producido en la sublimación se condensa en un condensador con circuito de refrigeración, manteniéndose la temperatura entre -50°C y -125°C . Asimismo, un sistema de vacío elimina el aire de la cámara seca y, posteriormente, ayuda a la sublimación.

Los componentes que no deben faltar en una formulación para liofilizar son los siguientes:

- Diluyentes o sustancias de carga: son los encargados de disminuir la concentración de una disolución con el fin de hacerla más diluida.
- Isotonizantes: es importante mantener la isotonicidad, es decir regular la presión osmótica de los preparados nasales para así evitar la irritación.
- Tampones: para regular el pH, como fosfatos.
- Cosolventes: son vehículos usados en combinación con el fin de incrementar la solubilidad del fármaco.
- Excipientes para incrementar Tg, donde Tg hace referencia a la máxima temperatura, tanto en la desecación primaria como en la secundaria; ésta aumenta al disminuir el contenido de agua.
- Crioprotectores: los cuales son necesarios en las soluciones de congelación para prevenir el daño celular durante la congelación y descongelación (McInnes, 2001).

La liofilización constituye un proceso muy útil para secar productos, ya sean compuestos orgánicos o inorgánicos, sin alterar su composición cuantitativa ni cualitativa. Esta técnica permite obtener productos más estables, que se reconstituyen rápidamente y, sobre todo, fácilmente transportables.

Al tratarse de un proceso a bajas temperaturas, hace posible evitar la desnaturalización de las proteínas y, por tanto, permite aplicar esta técnica en productos farmacéuticos termolábiles como materiales biológicos tales como células, tejidos, bacterias y vacunas, transformándose en productos sólidos evitando así su paso por estado líquido y, con ello, los cambios enzimáticos, químicos y biológicos que conllevan (Cabrera, 2016).

Esta operación tecnofarmacéutica ofrece ventajas e inconvenientes en la formulación de insertos, que quedan resumidos en la Tabla 5.

<u>VENTAJAS</u>	<u>INCONVENIENTES</u>
Obtención de productos de redisolución rápida	Coste elevado de equipos, instalaciones y mantenimiento
Idóneo para sustancias termolábiles	Consumo energético elevado (están funcionando continuamente)
Bajo contenido de humedad final < 0.5%	Proceso de largo duración
Compatible con la elaboración en medio aséptico	
Empleo de temperaturas muy bajas, circunstancia que permite aumentar la estabilidad del producto y disminuir la pérdida de sustancias volátiles	

Tabla 5. Ventajas e inconvenientes del proceso de liofilización (Cortés et al., 2015).

Para la formulación de insertos intranasales liofilizados, destacamos las aportaciones llevadas a cabo por diferentes autores, que emplean polisacáridos por sus adecuadas propiedades crioprotectoras y formadoras del soporte liofilizado.

- Quitano/goma xantan

Existen estudios en los que se utilizaron complejos de polielectrolitos quitano/xantan (PEC) para la preparación de insertos nasales mucoadhesivos (Hassan and Kazi, 2014).

Goma xantan es un exopolisacárido aniónico, que consiste en una cadena principal de celulosa, β -(1,4)-D-glucopiranosaglucano, con una cadena lateral trisacárida, (3,1)- α -D-mannopiranosalosa-(2,1)- β -D-1-ácido glucurónico (Dehghan and Kazi, 2014).

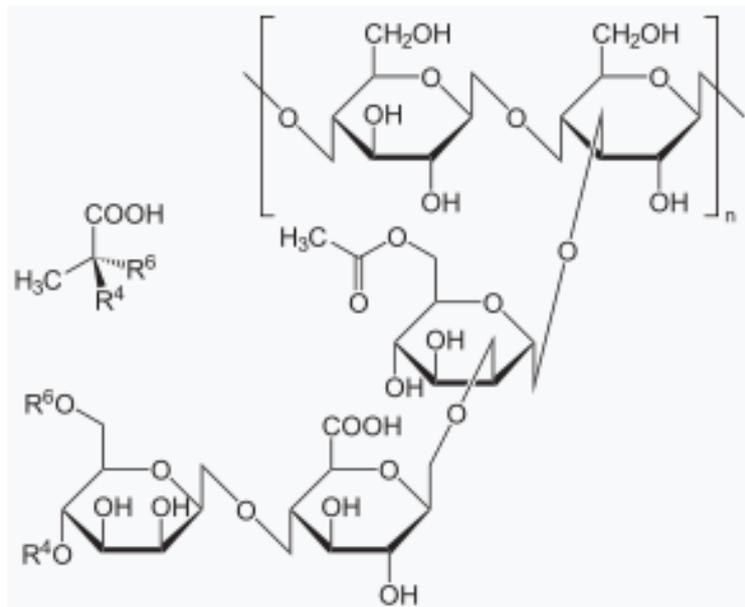


Figura 11. Estructura goma tomada de García-Ochoa et al., 2000.

Por su parte, quitosano se trata de un polisacárido catiónico compuesto de poli- β -(1-4)-d-glucosamina, mayoritariamente, en concreto β -(1-4)-D-Glucosamina (unidad desacetilada) y N-acetil-D-Glucosamina (unidad acetilada). Se obtiene por la desacetilación parcial de quitina obtenida de las conchas de crustáceos alcalinos tratados. Es un polímero hidrofílico, biocompatible y biodegradable de baja toxicidad como pudimos observar en la tabla 4.

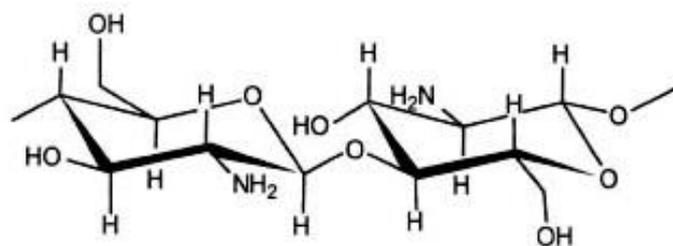


Figura 12. Estructura del quitosano obtenida de Kumar et al. (2004).

Su naturaleza de polielectrolito catiónico proporciona interacción electrostática con materiales cargados negativamente, como la goma xantán, dando lugar así a la formación de una red tridimensional en la cual el fármaco se incorpora para controlar su liberación.

Ambos polímeros mencionados muestran propiedades biológicas interesantes, incluyendo biocompatibilidad, biodegradabilidad y mucoadhesividad. Uno de los estudios revisado recogía que estos insertos forman un sistema gelificado tras su hidratación.

Además, se demostró que una mayor cantidad de goma xantan en los complejos proporcionaba la formación de una estructura tridimensional de hidrogel que era la responsable de una mayor viscosidad (Ruvalcaba et al., 2007). Esta propiedad se considera importante en la formulación de los insertos liofilizados que se administran por vía intranasal ya que favorece la adhesión a la mucosa nasal y, por tanto, la retención del fármaco en la zona.

El proceso de liberación del fármaco a partir de los insertos es un fenómeno complejo y combinado de penetración del agua, relajación de las cadenas poliméricas, hinchamiento y disolución del polímero soluble en agua y del fármaco, interacciones del fármaco y portador, es decir entre el fármaco y el polímero y difusión del fármaco a través del inserto hidratado. En todos los estudios analizados, se señaló que aquellos que poseían una mayor cantidad de goma xantan aportaban una mayor viscosidad, es decir, a mayor concentración de la goma xantan mejor potencial mucoadhesivo (Soysal et al., 2009). Además, por otro lado, se comprobó que el quitosano tenía menor capacidad mucoadhesiva, debido a la ionización de los grupos aminos (Chu et al, 1996; Popa et al, 2009; Dehghan and Kazi, 2014). Asimismo, se evidenció que existía una relación inversa entre la viscosidad y la liberación del fármaco, de tal forma que cuanto menor era la concentración de goma xantan en los insertos estudiados, menor era la viscosidad y mayor la absorción de agua y, por tanto, la liberación del fármaco se encontraba favorecida. La razón de ello es la disminución del grado de entrecruzamiento entre el quitosano y la goma xantan en el complejo, además de la presencia de cargas que permiten una mayor movilidad del inserto (Dehghan and Kazi, 2014). Se incluye en este apartado un estudio realizado a un inserto nasal mucoadhesivo de clorhidrato de prometazina, fármaco utilizado en el tratamiento del mareo. El inserto estaba formulado a base de un complejo de polielectrolitos de quitosano y goma xantan. La formulación daba lugar a un pH generalmente ácido, causado por la disolución de ambos polímeros. Por tanto, teniendo en cuenta que el pH fisiológico normal de la mucosa nasal está comprendido entre 4.5 y 6.5, para evitar las irritaciones nasales y evitar el crecimiento de bacterias, por ello el pH de la formulación nasal debe ajustarse al mencionado anteriormente (Rathbone et al., 1994).

- Quitosano/Goma Gellan

Otra formulación similar a la anterior consiste en la asociación de quitosano con goma Gellan. Esta combinación forma un complejo tridimensional similar al anteriormente citado y muy útil también para la fabricación de insertos liofilizados. Sonje y Mahajan (2016) diseñaron un inserto complejo con mejores propiedades de viscosidad y con forma de bala con estructura sólida porosa liofilizada.



Figura13. Forma de inserto intranasal liofilizado (Dehghan y Girase, 2012).

Además de estos polímeros, en otros artículos se recogen los siguientes polímeros y combinaciones: quitosano/pectina, quitosano/hialuronato, hidroxipropilmetilcelulosa, goma guar, alginato de sodio, carragenato, carbómero, carboximetilcelulosa sódica. Algunas aportaciones de estas se describen a continuación.

Nos centraremos, en primer lugar, en una investigación llevada a cabo por Luppi et al. (2010), que desarrollaron insertos nasales a base de quitosano/pectina con el fin de mejorar la biodisponibilidad de los fármacos antipsicóticos. Dichos complejos se prepararon a pH 5,0 con diferentes relaciones molares de polianión/polianión y se liofilizaron, obteniendo pequeños insertos que contenían clorhidrato de clorpromazina. Los resultados mostraron que cuanto más elevada era la cantidad de pectina en los insertos con respecto a la cantidad de quitosano, se obtenía una estructura porosa que mejoraba tanto la capacidad de absorción de agua como la capacidad de mucoadhesión. Esta investigación verificó la formación de complejos de polielectrolitos entre el quitosano y la pectina a valores de pH cercanos al intervalo de pKa de los dos polímeros y se confirma el potencial de estos complejos, capaces de conseguir una liberación de fármacos antipsicóticos en la cavidad nasal (Luppi et al., 2010).

También existen estudios acerca insertos nasales mucoadhesivos basados en complejos polielectrolíticos de quitosano y hialuronato. Estos insertos se liofilizaron y se prepararon a distintos valores de pH y en diferentes proporciones molares. Se demostró que estos insertos formulados con vancomicina o insulina y el complejo polielectrolítico mostraban un comportamiento diferente y mejorado de la liberación del fármaco. De estos resultados pudo deducirse que podrían usarse estos insertos para la administración de péptidos y proteínas (Luppi et al., 2009).

Insertos nasales preparados por el método de liofilización que contienen mezclas de goma xantán y goma guar retardan la liberación del clorhidrato de metoclopramida en comparación con el inserto formulado solamente con la mezcla de polímeros. Los resultados demostraron que los insertos nasales de las mezclas de ambos polímeros mostraron un excelente potencial de bioadhesividad en comparación con insertos de goma xantán y goma guar solos.

Cabe resaltar, además, que los insertos nasales que gelifican *in situ* diseñados con la mezcla de ambos polímeros, dio lugar a una liberación prolongada del clorhidrato de metoclopramida, conteniendo una proporción goma xantan: goma guar (1:5), mostró una liberación del 92% aproximadamente, así como una buena bioadherencia que aumentaba el tiempo de residencia nasal del fármaco (Dehghan y Girase, 2012).

Finalmente, las características de los distintos insertos formados con dichos polímeros dan lugar a estructuras de color crema y de aspecto esponjoso.

4.2.2. Gelificación

En el caso en que los insertos no se hayan obtenido por liofilización, el mecanismo de formación es por gelificación *in situ*. Según esta estrategia, el fármaco es administrado en estado líquido y posteriormente, en contacto con la mucosa nasal, da lugar a la formación de un gel, el cual permanece en dicha zona ejerciendo su acción y liberándose poco a poco, ya que la gelificación promueve la retención del principio activo en el lugar de aplicación con posibilidad de aumentar su biodisponibilidad.

Esta modalidad de inserto constituye una nueva forma de dosificación para administrar medicamentos de acción sistémica. Aporta, por un lado, ventajas como la alta estabilidad y precisión de dosificación, se evita la sensación de cuerpo extraño y se permite una liberación prolongada del fármaco (Bertram and Bodmeier, 2006).

Esta técnica consiste en la formación de un entramado tridimensional en el que cadenas del polímero engloban la fase hidrófila aumentando la elasticidad y viscosidad del sistema, mostrando así una mayor resistencia al flujo nasal (Álvarez-Lorenzo y Concheiro, 2002).

De hecho, los requisitos esenciales de un gel de formación *in situ* son, en primer lugar, la capacidad de gelificación y, en segundo lugar, y no por ello menos importante, la viscosidad óptima, alcanzándose ésta cuando el preparado se administra fácilmente en forma de gotas o spray. Además, la transición de líquido a gel debe ser rápida. Todas estas características de los insertos van a depender principalmente de la concentración del polímero gelificante, como afirma Renedo (2018) en sus trabajos.

Existen diversos mecanismos de acción de este proceso de gelificación *in situ*. Así, en la gelificación sensible a la presencia de iones, la transición de la fase líquida a gel de algunos polímeros es debida a los cationes presentes en el flujo nasal. En este tipo de gelificación, son interesantes las aportaciones que existen en la literatura utilizando goma gellan como agente gelificante. Este polímero, de naturaleza polisacáridica, posee características heteroaniónicas, ya

que se trata de un tetrasacárido, de uniones repetidas de β -D-Glucosa, ácido- β -D-glucurónico y α -L-ramnosa en proporción 2:1:1, respectivamente (Figura 14)

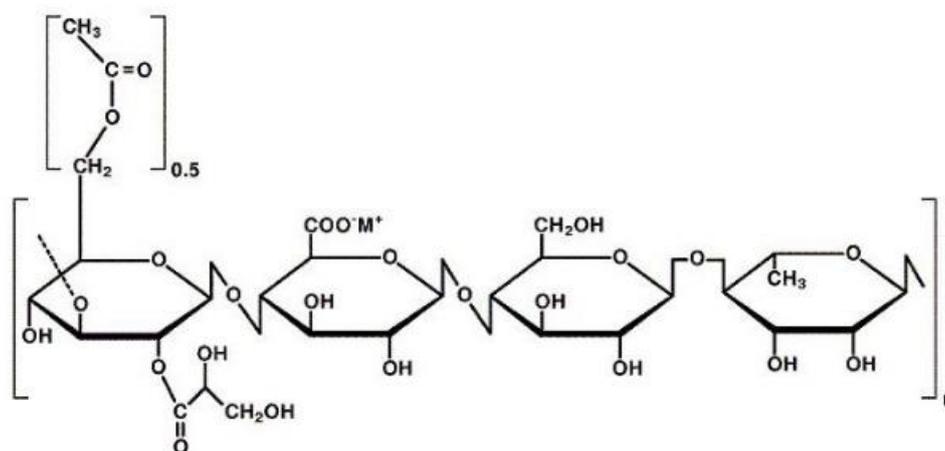
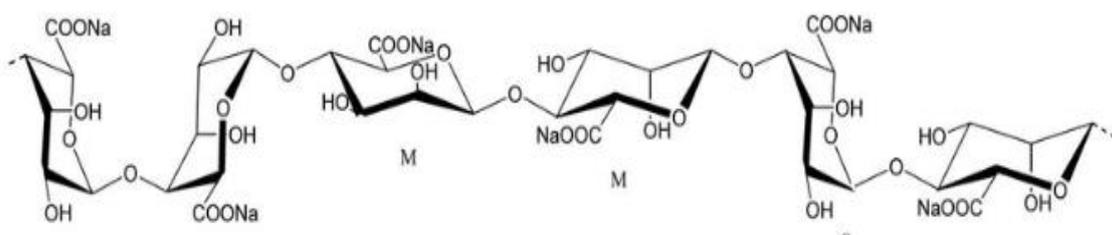


Figura 14. Estructura de la goma gellan recogida en García (2015).

Es un gran agente gelificante sensible a los iones, considerando como agente gelificante aquellas macromoléculas que se disuelven o dispersan fácilmente en el agua para producir un efecto gelificante (Vigani et al., 2019).

Otro polímero utilizado con estos fines es alginato sódico. Se trata de un polisacárido natural extraído de las algas Diatomeas. Pertenece a la familia de polímeros lineales y está formado por residuos de β -D ácido Manurónico y α -L ácido Glucurónico. El alginato se caracteriza por ser



biocompatible, muy hidrofílico y bastante económico por lo que es de los más usados en sistemas de liberación de fármacos (Avendaño et al, 2013).

Figura17. Estructura química de alginatosódico obtenida de (https://www.researchgate.net/figure/Figura-20-Alginato-de-sodio_fig17_305277999).

Los alginatos tienen capacidad de formar geles que gelifican a temperatura ambiente. Cuando reaccionan con el calcio, éste se inserta dentro de las estructuras de ácido glucurónico. El mecanismo de gelificación está basado en la interacción, en este caso iónica, entre los cationes y el grupo funcional carboxilo cargado negativamente presente en los residuos de ácido glucurónico de las cadenas poliméricas (Lin et al., 2004). Un gel de alginato es considerado

como una parte sólida y otra una solución, después de la gelificación, las moléculas de agua están físicamente atrapadas por la red de alginato pero son libres de migrar hacia otro lugar.

Dentro de los derivados de celulosa son los más utilizados metilcelulosa (MC) e hidroxipropilmetil celulosa (HPMC). Los dos gelifican a temperaturas altas que oscilan entre 40-50°C y 75-90°C, respectivamente (Bermúdez et al., 2012).

En las formulaciones de insertos gelificados in situ, se ha demostrado la presencia de glicerina o glicerol como plastificante, siempre compatible con el fármaco en cuestión. En estos casos, el sulfato de salbutamol en el estudio, junto con la adición de dicho excipiente a la formulación, aportaba insertos suaves y flexibles, en comparación con aquellos frágiles que carecían de glicerina. Este estudio, que se llevó a cabo por Farid et al. (2013), permitió que se facilitara así la administración del inserto y aceptación por parte del paciente.

Además, el examen físico de estos insertos estudiados, reveló un aspecto suave y sin grietas visibles. Como se muestra en la Figura 11, el contenido del fármaco, el peso y el espesor de los insertos era constante dentro de cada formulación, como lo corroboran los bajos valores de desviación estándar (Farid et al., 2013), sabiendo que la desviación estándar no es más que la medida de la dispersión más común, la cual nos indica qué tan dispersos están los datos en torno a la media. Por ello, hablamos de valores prácticamente constante de grosor, peso y contenido del fármaco puesto que los valores de desviación varían en torno 0.2-1.5 son muy cercanos a 0 y, por tanto, a la mínima dispersión de los datos (Ruiz, 2017).

Formulation	Grosor ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) (n=10)	Fármaco contenido/inserto ($\text{mg} \pm \text{SD}$) (n=6)	Peso $\text{mg} \pm \text{SD}$ (n=10)
CMC Na	15.1±0.9	4.2±1.3	18.5±0.8
HPMC	20.3±0.5	4.3±0.2	16.4±1.4
AL	26.6±0.7	3.9±0.5	19.8±3.6
CH	27.1±0.8	4.1±0.7	27.5±0.9

HPMC hidroxipropilmetilcelulosa; CMC Nacarboximetilcelulosa sódica; AL alginato sódico; CH quitosano; SD desviación estándar

Figura 15. Parámetros fisicoquímicos y porcentaje de absorción de humedad para los insertos nasales de salbutamol mediante gelificación in situ (Farid et al, 2013)

Una vez administradas en la cavidad nasal, los insertos deben adherirse a la mucosa nasal para absorber agua y transformarse en gel posteriormente. La presencia de agua es un requisito previo para la bioadhesión, que es un factor relevante para administrar exitosamente medicamentos nasales de uso prolongados. Para medir el potencial de bioadherencia de los insertos, se estudió el desplazamiento vertical de insertos en un gel de agar/mucina, de forma que cuanto más rápido sea el desplazamiento menores la capacidad de bioadherencia (Werner y

Bodmeier, 2002). McInnes et al. (2001) también utilizaron una prueba muy parecida para medir la bioadhesión. Los resultados obtenidos en dicho estudio y en función a los distintos polímeros utilizados, en el caso del PVP 90, alginato de sodio, HPMC E5 se obtuvo un bajo potencial de bioadhesión y por tanto, un desplazamiento casi instantáneo del inserto. Estos insertos, debido a que no tienen capacidad de interactuar con la mucina bien electrostáticamente o por entrecruzamiento, debido al bajo peso molecular de ésta, dieron lugar a una solución de baja viscosidad. Estos insertos se hidrataron rápidamente, se disolvieron y fluyeron por el gel de agar/mucina. Debemos destacar que se requiere de forma general para la bioadhesión un peso molecular mínimo de 100,000 (Lee et al, 2000).

Quitosano es un polímero cargado positivamente de baja viscosidad y que mostró en un estudio llevado a cabo por Bertram y Bodmeier (2006) un desplazamiento relativamente rápido pero menor que en los casos anteriores, a pesar del desplazamiento observado, los insertos de quitosano forman una película delgada en el gel de agar/mucina debido a la carga opuesta entre el quitosano y la mucina y agar, que probablemente esto le permita un contacto prolongado con la mucosa. Se midió también el desplazamiento para HPMC K15M, un polímero neutro y viscoso el cual obtuvo un desplazamiento intermedio. Este no interacciona electrostáticamente con mucina, pero por su alto peso molecular sí puede hacerlo por enredo o entrecruzamiento. Además, la viscosidad de la solución del inserto HPMC K15M es alta, inhibiendo por tanto, el flujo del inserto hidratado. Las principales diferencias entre HPMC E5 y HPMC K15M se atribuyen al peso molecular, comportamiento de absorción de agua y la viscosidad de la solución. En el caso de HPMC K15M posee una viscosidad de 15 000 mPas, mientras que en el HPMC E5 es de 5 mPas (Rowe et al., 2009) de ahí las diferencias entre ambos en el estudio acerca del desplazamiento observado en los diferentes insertos. En los insertos de carragenato, goma xantán, Carbopol y CMC Na no se observó prácticamente ningún desplazamiento, ya que los cuatro polímeros citados están cargados negativamente y poseen una viscosidad de solución relativamente alta, añadiendo que son conocidos por su buena bioadhesión (Junginger, 1991; Nakamura et al., 1996; Madsen et al., 1998). El comportamiento positivo de bioadhesión de los polímeros cargados negativamente se les puede atribuir a su buen equilibrio entre los sitios de unión de hidrógeno disponibles y una conformación expandida abierta (Madsen et al., 1998).

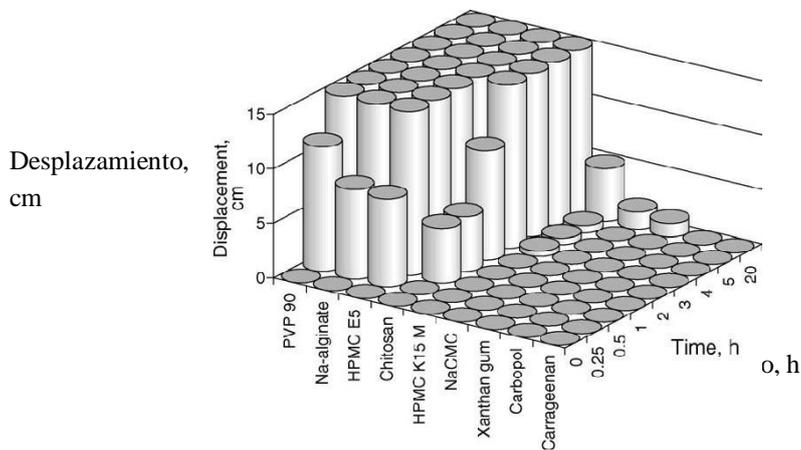


Figura 16. Perfiles de adhesión de insertos preparados a partir de diferentes polímeros (modificado de Bertram y Bodmeier, 2006).

Debido a su capacidad, puede formar geles fuertes y claros a concentraciones fisiológicas de iones, proporcionando de esta forma un tiempo de contacto mucho más prolongado para el transporte del fármaco a través de la membrana nasal. Todo ello contribuye a evitar el aclaramiento mucociliar tras la administración de esta formulación (Sonjey Mahajan, 2016).

4.3 Actualidad de las formulaciones nasales con diana en el SNC

Existe una necesidad urgente de desarrollar estrategias que mejoren la eficacia de los tratamientos actuales reduciendo los efectos secundarios asociados a ellos. De esta forma, establecer nuevas dianas terapéuticas y diseñar nuevas formulaciones capaces de mejorar el acceso selectivo al lugar de acción, es decir, al SNC, constituyen uno de los objetivos fundamentales en las nuevas terapias contra enfermedades neurodegenerativas (Gregori et al., 2015).

La distribución de fármacos al cerebro continúa siendo el mayor reto para el tratamiento de todas las enfermedades neurodegenerativas por las numerosas barreras protectoras que rodean al SNC (Modi et al., 2009). Los fármacos que deben alcanzar dianas en cerebro, como en el caso del Alzheimer, deben cruzar la BHE. Ésta, como se describió en la sección de Introducción, se trata de una barrera física y bioquímica que protege al cerebro de sustancias potencialmente dañinas del torrente sanguíneo y que previene el paso, y por tanto la actividad, del 98% de los fármacos que deben acceder al cerebro (Gregori et al., 2015).

Hasta el momento, existe poca información acerca de la formulación de insertos de administración intranasal. No obstante, sí que existen algunos trabajos que incluyen sistemas nanoparticulares empleando la vía nariz-cerebro para dirigir moléculas. Así, Yang et al. (2013) formularon liposomas de administración nasal modificados con un péptido de penetración celular y cargados con rivastigmina, molécula eficaz en el tratamiento del Alzheimer, con el fin de aumentar el acceso del fármaco al cerebro y minimizar los efectos adversos. Los resultados mostraron que las concentraciones de rivastigmina a las 8 horas de administración fueron más

altas cuando se administraron vía nasal con liposomas asociados al péptido de penetración celular que al administrar el fármaco en solución.

Por otro lado, se confirmó que rivastigmina vía nasal alcanza una distribución mucho mayor y mayor tiempo de retención en cerebro que por vía endovenosa. Por tanto, los liposomas conjugados con el péptido de penetración celular y rivastigmina pueden mejorar el transporte transmembrana del fármaco comparado con la administración de la rivastigmina en solución.

Otro ejemplo es la administración de selegilina, un agente conocido como antiparkinsoniano, el cual posee una baja biodisponibilidad oral y deficiente seguridad oral (Sridhar et al., 2017). Debido a estas características, se formuló como nanopartículas de quitosano y se evaluó su farmacocinética y farmacodinamia tras la administración nasal. Se demostró que las concentraciones de selegilina en el cerebro y plasma fueron de 20y 12 veces superiores, respectivamente, tras la administración intranasal que tras la administración oral. Además, demostró un mayor valor terapéutico del fármaco en su forma intranasal que administrada de forma oral, reduciendo los síntomas característicos de la enfermedad.

Por tanto, los avances en la administración por la vía nasal supone un enfoque prometedor para el tratamiento de este tipo de enfermedades neurodegenerativas (Sridhar et al., 2018).

Evidentemente resulta de gran interés el estudio de distintas formas de administración intranasal como hemos podido comprobar por el gran éxito que ofrecen tanto para el tratamiento de la patología, como para la aceptación y comodidad del paciente. De hecho se sigue estudiando acerca de los insertos como sistema de administración intranasal para tratar enfermedades neurodegenerativas.

5. CONCLUSIONES

1. En la actualidad, se están desarrollando sistemas nano y microparticulares, así como formas gelificadas, administrados por vía intranasal, para tratar enfermedades neurodegenerativas.
2. Existe poca información acerca de los insertos intranasales como estrategia para tratar este tipo de enfermedades
3. De lo encontrado, se han descrito sistemas liofilizados y de gelificación in situ, pudiendo combinarse ambos mecanismos en una misma formulación
4. La utilización de la vía intranasal aseguraría una mayor biodisponibilidad de fármacos respecto a la vía oral o parenteral, en las que la molécula activa sufriría degradación enzimática, o bien no atravesaría la BHE dificultando el acceso a la diana terapéutica,

5. La administración por vía intranasal mejoraría la calidad de vida de los pacientes, al reducir el número de administraciones del fármaco, así como las dosis, reduciendo la aparición de efectos adversos.

6. BIBLIOGRAFÍA

Algin-Yapar E. Nasal Inserts for Drug Delivery: An Overview. *Trop J Pharm Res.* 2014; 13(3): 459-467.

Aragón J, González R, Brizuela N, Oliver L. Estudio cinético de liberación in vitro en un biomaterial compuesto por HAP-200/POVIAC/CaCO₃. *Rev Iberoam Polim.* 2009; 10(2):1-12

Aulton ME. *Farmacología. La ciencia de las formas farmacéuticas.* 2ª ed. Madrid: Elsevier; 2004.

Bertram U, Bodmeier R. In situ gelling, bioadhesive nasal inserts for extended drug delivery: In vitro characterization of a new nasal dosage form. *Eur J Pharm Sci.* 2006; 27: 62-71.

Bjork E, Edman P. Characterization of degradable starch microspheres as a nasal drug administration system. *Int J Pharm* 1990; 62: 187-192.

Cabrera A. Identificación de las etapas de secado durante el proceso de liofilización. Trabajo Fin de Grado. Universidad Politécnica de Valencia. 2016.

Callens C, Remon JP. Evaluation of starch-maltodextrin-carbopol 974 P mixtures for the nasal delivery of insulin in rabbits. *J Control Release.* 2000; 66: 215-220.

Cardinali DP. *Neurociencia aplicada. Sus fundamentos.* 1ª ed. Madrid: Panamericana; 2007. Avendaño GC, López A, Palou E. Propiedades del alginato y aplicaciones en alimentos. *Temas Selectos de Ingeniería de Alimentos.* 2013; 1:87-96.

Chu CH, Kumagai H and Nakamura K. Application of polyelectrolyte complex gel composed of xanthan and chitosan to the immobilization of *Corynebacterium glutamicum*. *J Appl Polymer Sci.* 1996; 60: 1041-1047.

Dehghan MH, Girase M. Freeze-dried xanthan/guar gum nasal inserts for the delivery of metoclopramide hydrochloride, *Iran J Pharm Res.* 2012; 11 (2): 513-521.

Dehghan MH, Kazi M. Lyophilized Chitosan/xanthan Polyelectrolyte Complex Based Mucoadhesive Inserts for Nasal Delivery of Promethazine Hydrochloride. *Iran J Pharm Res* 2014; 13(3): 769-784.

Djupesland PG, Hillery AM. *Nasal Drug Delivery.* En: Hillery A.M., Park K. (eds). *Drug delivery: fundamentals & applications.* 2ª ed. London. 2017. p.229-248.

- Escobar A, González B. Barrera hematoencefálica. Neurobiología, implicaciones clínicas y efectos del estrés sobre su desarrollo. *Rev Mex Neuroc.* 2008;9(5): 395-405.
- FaridRM, Etman MA, Nada AH. Formulation and In Vitro Evaluation of Salbutamol Sulphate In Situ Gelling Nasal Inserts. *AAPS PharmaSciTech.* 2013;14(2): 712-718.
- García CM. Elaboración de hidrogeles oftálmicos ion sensibles para el tratamiento de la cistinosis ocular. Trabajo Fin de Grado. Universidad de Santiago de Compostela. 2015: 1-51.
- García O. Biomateriales metálicos endoprotésico: biocompatibilidad y biodegradación. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid. 2015.
- García-Ochoa F, Santos VE, Casas JA, Gómez E. Xanthan gum: production, recovery, and properties. *Biotechnol Adv.* 2000;18: 549-579.
- Gasol E. Transportador de aminoácidos heteromérico xCT Identificación, caracterización funcional y topología. Tesis doctoral. Universidad de Barcelona. 2004; 1-209.
- Gosselet F. Modélisation in vitro de la barrière hématoencéphalique. *MedSci.* 2017; 33: 423-431.
- Gregori M, Masserini M, Mancini S. Nanomedicine for the treatment of Alzheimer's disease. *Nanomedicine.* 2015; 10: 1203-1218.
- Guitart C, Vidal R. Administración de fármacos por vías nasal, oftálmica y ótica. En: Doménech J, Martínez J, Guitart C (eds). *Tratado general de Biofarmacia y Farmacocinética.* Madrid: Editorial Síntesis; 2013. p 125-166.
- Hussain I, Powell D, Howlett DR, Tew DG, Meek TD, Chapman C. Identification of a novel aspartic protease (Asp 2) as beta-secretase. *Mol Cell Neurosci.* 1999; 14(6): 419-427.
- Illum L. Transport of drugs from the nasal cavity to the central nervous system. *Eur J Pharm Sci.* 2000; 11(1): 1-18.
- Jain AK, Khar RK, Ahmed FJ, Diwan M. Effective insulin delivery using starch nanoparticles as a potential trans-nasal mucoadhesive carrier. *Eur J Pharm Biopharm.* 2008; 69(2): 426-435.
- Jordan J. Avances en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas. *Offarm.* 2003; 22(3): 102-112.
- Katime I, Katime O, Katime D. Los materiales inteligentes de este Milenio: hidrogeles polímero. Servicio Editorial Universidad del País Vasco. Bilbao 2004.

Khan AR, Liu M, Khan MW, Zhai G. Progress in brain targeting drug delivery system by nasal route. *J Control Release*. 2017; 268: 364–389.

Kublik H, Vidgren MT. Nasal delivery systems and their effect on deposition and absorption. *Adv Drug Deliv Rev*. 1998; 29: 157–177.

Kumar MNV, Muzzarelli RAA, Muzzarelli C, Sashiwa H, Domb AJ. Chitosan Chemistry and Pharmaceutical Perspectives. *Chem Rev*. 2004; 104: 6017-6084.

Langguth P, Bohner V, Heizmann J, Merkle HP, Wolfram S, Amidon GL, Yamashita S. The challenge of proteolytic enzymes in the administration of intestinal peptides. *J Control Release*. 1997; 46 (1–2): 39–57.

Lee JW, Park JH, Robinson JR. Dose based bioadhesive forms: the next generation. *J Pharm Sci*. 200; 89 (7): 850–866.

Lindhardt K, Ravn C, Gizurarson S, Bechgaard E. Study of intranasal bioavailability of buprenorphine-in vivo in sheep. *Int J Pharm*. 2000; 205: 159–163.

Lochhead JJ, Thorne RG. Intranasal delivery of biologics to the central nervous system. *Adv Drug Deliv Rev*. 2012; 64: 614-628.

Lozano MC, Córdoba D, Córdoba M. Manual de tecnología farmacéutica. 1ª ed. Barcelona: Elsevier; 2012.

Luppi B, Bigucci F, Abruzzo A, Corace G, Cerchiara T, Zecchi V. Freeze-dried chitosan/pectin nasal inserts for antipsychotic drug delivery. *Eur J Pharm Biopharm*. 2010; 75: 381–387.

Luppi B, Bigucci F, Mercolini L, Musenga A, Sorenti M, Catenacci L, et al. Novel mucoadhesive nasal inserts based on chitosan/hyaluronate polyelectrolyte complexes for peptide and protein delivery. *J Pharm Pharmacol*. 2009; 61: 151–157.

McInnes F, Stevens HNE, Baillie AJ. A dynamic method to quantify the adhesion of lyophilized nasal formulations. *Conferencia Farmacéutica Británica 2001. Abstract book*, 258.

McInnes F, Thapa P, Stevens H, Baillie A, Watson D, Nolan A, Gibson I. Nicotine nasal absorption in sheep from a lyophilized insertion formulation. *AAPS Pharm Sci*. 2000; (Supl. 2): 2121.

Merkus FWHM, Verhoef JC. Delivery of nasal drugs: trends and perspectives. En: Swarbrick, J., Boylan, J.C. (eds). *Enciclopedia de Tecnología Farmacéutica*. Marcel Dekker Inc. Nueva York. 1994; 10: p.191–220.

Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Real Farmacopea Española. 5ª ed. Madrid: 2015.

Mitra S, Behbahani H, Eriksson M. Innovative Therapy for Alzheimer's Disease-With Focus on Bionanotechnology of NGF. *Front Neurosci.* 2019; 13:doi: 10.3389/fnins.2019.00038.

Modi G, Pillay V, Choonara Y. Advances in the treatment of neurodegenerative disorders employing nanotechnology. *Ann NY Acad Sci.* 2009; 1184: 154-172.

Pascual-Garvi JM, González-Llanos F, Prieto-Arribas R, Cerdán S, Roda JM. La barrera hematoencefálica: desarrollo de una estructura que permite la heterogeneidad funcional del sistema nervioso central. *Rev Neurol.* 2004; 38(6): 565-581.

Pauletti GM, Gangwar S, Siahhan TJ, Aube J, Borchardt RT. Improvement of oral peptide bioavailability: Peptidomimetics and prodrug strategies. *Adv Drug Deliv Rev.* 1997; 27 (2-3): 235-256.

Popa N, Novac O, Profire L, Lupusoru CE and Popa ML. Hydrogels based on chitosan-xanthan for controlled release of theophylline. *J Mater Sci Mater Med.* 2009; 21: 1241-1248.

Rathbone MJ, Davies NM and Tucker IG. Nasal systemic drug delivery. *N. Z. Pharmacy.* 1994; 14: 37-39.

Renedo C. Nuevos sistemas de gelificación in situ en preparados oftálmicos. Trabajo Fin de Grado. Universidad de Sevilla. 2018; 1-43.

Rinaldi F, Hanieh PN, Chan LKN, Angeloni L, Passeri D, Rossi M, et al. Chitosan Glutamate-Coated Niosomes: A Proposal for Nose-to-Brain Delivery. *Pharmaceutics.* 2018;10(38): doi:10.3390/pharmaceutics10020038.

Rodríguez M. Nanopartículas funcionalizadas para favorecer su paso por la BHE (II). Trabajo Fin de Grado. Universidad Complutense Madrid. 2016; 1-20.

Romero SL, Parra DI, Rojas LZ. Teaching: Individual to increase adherence to therapeutic regimen in people with hypertension and type-2 diabetes: protocol of the controlled clinical trial ERSIN. *BMC Nursing.* 2019.

Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6ª ed. London: Pharmaceutical Press; 2009.

Ruiz M. Estimación de la desviación estándar. *Estadística Española.* 2017; 59(192): 37-44.

Ruvalcaba MA, Chornet E, Rodríguez D. Viscoelastic properties of dispersed chitosan/xanthan hydrogels. *Carbohydr Polym.* 2007; 67: 586-595.

Sáez V, Hernáez E, Sanz L, Katime I. Liberación controlada de fármacos. *Micropartículas. Rev. Iberoam. Polim.* 2004; 5(2): 87-104.

Salade L, Wauthoz N, Goole J, Amighi K. How to characterize a nasal product. The state of the art of in vitro and ex vivo specific methods. *Int J Pharm.* 2019; 561:47-65.

Saraswathi B, Balaji A, Umashankar MS. Polymers in mucoadhesive drug delivery system- latest updates. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2013; 5(3): 423-430.

Seager H. Drug delivery products and the Zydis fast-dissolving dosage form. *J Pharm Pharmacol.* 1998; 50: 375-382.

Shah B, Khunt D, Misra M, Padh H. Formulation and in-vivo Pharmacokinetic Consideration of Intranasal Microemulsion and Mucoadhesive Microemulsion of Rivastigmine for Brain Targeting. *Pharm Rev.* 2018; 35(8): <https://doi.org/10.1007/s11095-017-2279-z>.

Shaw RW, Frase HM, Boyle H. Intranasal treatment with luteinising hormone releasing hormone agonist in women with endometriosis. *Br Med J.* 1983; 287: 1667-1669

Soane RJ, Hinchcliffe M, Davis SS, Illum L. Characteristics of cleaning formulations based on chitosan in the ovine nasal cavity. *Int J Pharm.* 2001; 217: 183-191.

Sonje AG, Mahajan HS. Nasal inserts containing ondansetron hydrochloride base on Chitosan-gellan gum polyelectrolyte complex: In vitro-in vivo studies. *Mat Sci Engineer C.* 2016; (64): 329-335.

Soysal SA, Kofinas P, Martin Y. Effect of complexation conditions on xanthan-chitosan polyelectrolyte complex gels. *Food Hydrocolloid.* 2009; 23: 202-209.

Sridhar V, Wairkar S, Gaud R, Bajaj A, Meshram P. Brain targeted delivery of Mucoadhesive Thermosensitive nasal gel of Selegiline hydrochloride for treatment of Parkinson's disease. *J Drug Targeting.* 2018; 26(2):150-161.

Sridhar V, Pharm M, Gaud R, Bajaj A, Wairkar S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intranasally administered selegiline nanoparticles with improved brain delivery in Parkinson's disease. *Nanomedicine: NBM.* 2018; 14:2609-2618.

Sueverkruep R, Grunthal S, Diestelhorst M. Dosage form for topical application of ophthalmic drugs and method of manufacturing the same. *Ger Ofender.* 1996.

Taki Y, Sakane T, Nadai T, Sezaki H, Amidon GL, Langguth P, Yamashita S. First-pass Metabolism of Peptide Drugs in Rat Perfused Liver. *J Pharm Pharmacol*. 1998; 50(9):1013–1018.

Tanaka A, Furubayashi T, Arai M, Inoue D, Kimura S, Kiriya A. Delivery of Oxytocin to the Brain for the Treatment of Autism Spectrum Disorder by Nasal Application. *Mol Pharmaceutics*. 2018; 15: 1105-1111.

Tong GF, Qin N, Sun LW. Development and evaluation of Desvenlafaxine loaded PLGA-chitosan nanoparticles for brain delivery. *Saudi Pharm J*. 2017; 25(6): 844-851.

Tayebati SK, Nwankwo IE, Amenta F. Intranasal Drug Delivery to the Central Nervous System: Present Status and Future Outlook. *Curr Pharm Des*. 2013; 19 (3): 510-526.

Ugwake MI, Sam E, Van den mooter G, Verbeke N, Kinget R. Nasal mucoadhesive delivery systems of antiparkinsonian drug, apomorphin: drug-load influence on in-vitro and in-vivo release in rabbits. *Int J Pharm*. 1999; 181: 125–138.

Wang Z, Xiong G, Tsang WC, Schätzlein AG, Uchegbu IF. Nose to brain delivery. *JPET Fast Forward*. 2019: DOI: 10.1124/jpet.119.258152.

Werner U, Bodmeier R. Development of a simple in vitro bioadherence test for rapid nasal disintegration inserts. *Arch Pharm*. 2002; 335 (Suppl. 1), 124.

Werner U, Dange C, Maincent P, Bodmeier R. Properties of *in situ* gelling nasal inserts containing estradiol/methyl β -cyclodextrin. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2004; 14 (4):275–284.

Williams D. *Definitions in biomaterials*. Amsterdam: Elsevier; 1987

Yang ZZ, Zhang YQ, Wang ZZ, Wu K, Lou JN y Qi XR. Enhanced brain distribution and pharmacodynamics of rivastigmine by liposomes following intranasal administration. *Int J Pharm*. 2013; 452: 344-354.

Zhou XH. Overcoming enzymatic and non-parenterally administered protein and peptide absorption barriers. *J Control Release*. 1994; 29: 239–252.

Zlokovic BV, the Blood-Brain Barrier in Health and Chronic Neurodegenerative Disorders. *Neuron*. 2008; 57: 178-201.