



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

RUTA NOSE-TO-BRAIN.
NUEVO ENFOQUE PARA LA
LIBERACIÓN DE ACTIVOS EN EL
CEREBRO.

Alba Zarallo Redondo



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA
GRADO EN FARMACIA

TRABAJO FIN DE GRADO. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

RUTA NOSE-TO-BRAIN.
**NUEVO ENFOQUE PARA LA
LIBERACIÓN DE ACTIVOS EN EL
CEREBRO.**

Alba Zarallo Redondo

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

Tutora: María Dolores Cayero Otero

Sevilla, julio de 2021

1. RESUMEN

La barrera hematoencefálica (BHE) constituye el principal impedimento para la administración de fármacos en el Sistema Nervioso Central (SNC). Se trata de una barrera dinámica cuya principal función es regular el intercambio de sustancias entre el cerebro y la sangre circulante. La baja permeabilidad de esta barrera hace que una gran variedad de fármacos sea incapaz de atravesarla y llegar, por tanto, a su lugar de acción. De esta forma, el tratamiento de enfermedades del SNC como, por ejemplo, las enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, sigue siendo hoy en día un reto para la industria farmacéutica.

Esta situación ha supuesto un impulso en la investigación que ha resultado en el descubrimiento de una nueva ruta (*nose-to-brain*) que permite liberar fármacos directamente en el cerebro mediante una administración intranasal totalmente indolora, segura, eficaz y no invasiva, gracias a la existencia de una conexión directa nariz-cerebro que evade completamente la BHE.

En el presente trabajo se analizan las características de esta novedosa ruta, las principales estrategias encaminadas a mejorar el transporte, los dispositivos más adecuados para dicha administración intranasal y los medicamentos aprobados por las autoridades sanitarias que emplean esta vía de transporte. De igual forma, en esta revisión se ha puesto especial énfasis en la importancia que presenta la nanomedicina en este campo, estudiando las numerosas ventajas y posibilidades que ofrecen los nanotransportadores como las nanopartículas poliméricas para la administración y liberación de fármacos en el cerebro. Los estudios más recientes, así como los nuevos avances en nanomedicina evidencian un resultado esperanzador para el tratamiento de enfermedades del SNC empleando la ruta *nose-to-brain*, ya que resulta posible evadir la BHE, llegar al cerebro e incluso localizar el fármaco en zonas específicas del parénquima cerebral.

Palabras clave: “*nose-to-brain*”, “nanomedicine”, “polimeric nanoparticles”, “intranasal delivery”, “brain delivery”.

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	4
2.1. BARRERA HEMATOENCEFÁLICA	4
2.1.1. FUNCIÓN DE LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA	4
2.1.2. ESTRUCTURA DE LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA	4
2.1.3. TRANSPORTE A TRAVÉS DE LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA.....	5
2.2. ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA NASAL.....	6
2.2.1. MOCO Y ACLARAMIENTO MUCOCILIAR	7
2.2.2. INERVACIÓN NERVIOSA DE LA CAVIDAD NASAL.....	8
2.3. RUTA NOSE-TO-BRAIN	9
2.4. NANOTECNOLOGÍA Y NANOMEDICINA.....	9
2.4.1. NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS.....	10
3. OBJETIVOS.....	11
4. METODOLOGÍA.....	12
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	13
5.1. CARACTERÍSTICAS DE LA RUTA NOSE-TO-BRAIN.....	13
5.1.1. MECANISMOS DE TRANSPORTE.....	14
5.1.2. ESTRATEGIAS PARA MEJORAR EL TRANSPORTE	18
5.2. NANOMEDICINA EN LA RUTA NOSE-TO-BRAIN.....	22
5.3. VENTAJAS E INCONVENIENTES DE LA RUTA NOSE-TO-BRAIN.	25
5.4. MEDICAMENTOS QUE UTILIZAN LA RUTA NOSE-TO-BRAIN.....	26
5.4.1. DISPOSITIVOS ADECUADOS PARA ADMINISTRACIÓN INTRANASAL.....	26
5.4.2. MEDICAMENTOS APROBADOS QUE UTILIZAN LA RUTA NOSE-TO-BRAIN....	30
6. NUEVOS AVANCES EN NANOMEDICINA EMPLEANDO LA RUTA	33
7. CONCLUSIONES	34
8. BIBLIOGRAFÍA.....	35

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Esquema representativo de la estructura de la barrera hematoencefálica.	4
Figura 2	Esquema representativo de las rutas de transporte a través de la BHE.	5
Figura 3	Representación esquemática de la cavidad nasal en corte sagital.	7
Figura 4	Esquema representativo de inervación general de la cavidad nasal derecha.	8
Figura 5	Estructura química del PLGA.	10
Figura 6	Estructura química del quitosano.	11
Figura 7	Posición de los nervios trigémino y olfatorio donde tiene lugar el transporte <i>nose-to-brain</i> .	14
Figura 8A	Mecanismos de transporte de fármacos por la ruta <i>nose-to-brain</i> vía epitelio olfatorio.	15
Figura 8B	Mecanismos de transporte de fármacos por la ruta <i>nose-to-brain</i> vía nervio trigémino.	15
Figura 9A	Ilustración de los primeros procesos en los mecanismos de transporte intracelular y extracelular.	18
Figura 9B	Ilustración de los procesos posteriores en los mecanismos de transporte intracelular y extracelular.	18
Figura 10	Dispositivo ViaNase™.	28
Figura 11	Dispositivo POD®.	28
Figura 12A	Esquema de administración y cierre del paladar blando empleando el dispositivo OptiMist™.	29
Figura 12B	Dispositivo OptiMist™ para formas líquidas.	29
Figura 12C	Dispositivo OptiMist™ para formas sólidas.	29
Figura 13A	Comparación del ángulo de pluma de un aerosol procedente de sprays nasales convencionales con el procedente del dispositivo SipNose™.	30
Figura 13B	Esquema de administración con dispositivo SipNose™.	30
Figura 14	Esquema del pulverizador nasal Spravato™.	31
Figura 15	Dispositivo del medicamento Onzetra™ Xsail™.	32
Figura 16	Tabla de porcentajes de pacientes con remisión de la migraña y síntomas asociados tras 2 horas de la administración.	32

2. INTRODUCCIÓN

2.1. BARRERA HEMATOENCEFÁLICA

La barrera hematoencefálica (BHE) es una barrera dinámica entre sangre y cerebro que se define como una estructura morfológica constituida por las células endoteliales de la red capilar del Sistema Nervioso Central (SNC) estrechamente conectadas (Saraiva et al., 2016).

2.1.1. FUNCIÓN DE LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA

La función principal de la BHE es regular el intercambio de sustancias entre la sangre circulante y el tejido nervioso de manera que provee al cerebro de nutrientes y se encarga del eflujo de las sustancias de desecho manteniendo así la homeostasis y protegiendo al SNC de la entrada de compuestos potencialmente tóxicos (Escobar y Gómez, 2008). La BHE no discrimina entre tóxicos y fármacos, por lo que constituye el principal problema para la llegada de activos al cerebro.

2.1.2. ESTRUCTURA DE LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA

La BHE está formada por células endoteliales, astrocitos, pericitos, microglía y matriz extracelular. Las células endoteliales presentan uniones estrechas asociadas a las proteínas claudina, ocludina y moléculas de adhesión, así como ciertas proteínas accesorias (ZO-1/2/3) y cingulina. Además, encontramos uniones adherentes que sellan los espacios intercelulares bloqueando la vía paracelular, formadas por cateninas (Bradley et al., 2011). Todo este entramado de uniones le confiere una hermeticidad única como barrera fisiológica del organismo (Figura 1).

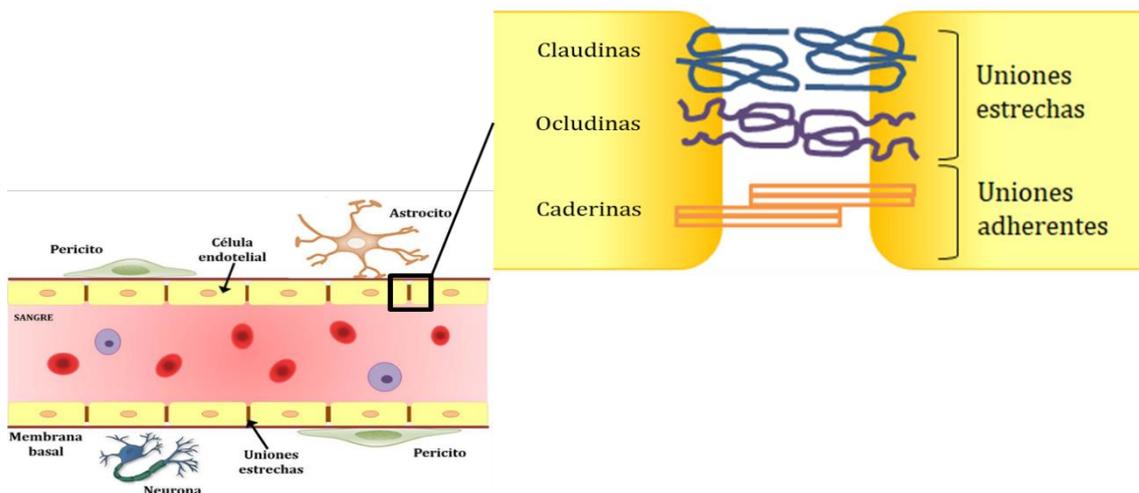


Figura 1: Esquema representativo de la estructura de la barrera hematoencefálica (Cayero, 2019).

2.1.3. TRANSPORTE A TRAVÉS DE LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA

La BHE constituye el principal obstáculo a superar para la liberación de fármacos en el SNC, pues como se ha dicho anteriormente, la permeabilidad es muy selectiva. La liposolubilidad y el tamaño de los fármacos son los factores más importantes para traspasar la BHE, ya que pueden pasar por difusión pasiva aquellos fármacos liposolubles con un peso molecular menor de 400 Da (Pardridge, 2010).

Como dificultad añadida, existe un sistema de eflujo de sustancias potencialmente tóxicas a través de glicoproteína-P (un transportador de membrana ATP-dependiente) (Ambudkar et al., 2003). Una gran variedad de fármacos son sustrato de esta bomba de eflujo y, por ello, aunque consiguen atravesar la BHE, esta glicoproteína se encarga de devolverlos a la sangre circulante sin que se alcancen concentraciones terapéuticas de dichos activos en el cerebro (Pandit et al., 2019).

Cabe destacar que, aunque muy específicas y delimitadas, existen ciertas zonas alrededor de los ventrículos cerebrales desprovistas de BHE que conforman los órganos circunventriculares y permiten la difusión sanguínea de moléculas y la regulación endocrina y funcional del sistema nervioso autónomo (Bradley et al., 2011).

De forma general, podemos distinguir varias rutas de transporte que consiguen atravesar la BHE (Figura 2):

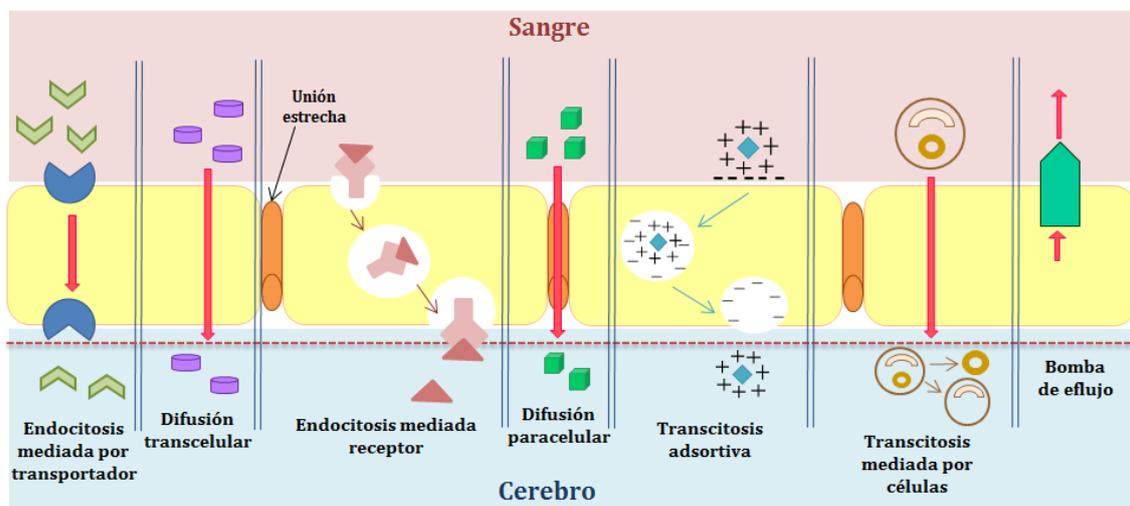


Figura 2: Esquema representativo de las rutas de transporte a través de la BHE (Cayero, 2019).

- ✚ Difusión pasiva: proceso que permite el paso de moléculas lipófilas y de pequeño tamaño a favor del gradiente de concentración y sin que requiera de energía metabólica alguna (Cohen y Bangham, 1972).
- ✚ Transporte mediado por transportadores: proceso que implica el paso de moléculas hidrófilas gracias a ciertas proteínas transportadoras que facilitan el tránsito a favor del gradiente de concentración o en contra de este, siendo necesaria la hidrólisis de ATP en este último caso (Wong et al., 2012).
- ✚ Endocitosis y transcitosis: Ambos procesos pueden ser tanto adsorptivos como mediados por receptor y permiten la internalización de macromoléculas plasmáticas. En el caso de la endocitosis, el paso se produce a través de invaginaciones que dan lugar a vesículas. Por el contrario, la transcitosis ocurre a través del movimiento transcelular (Wong et al., 2012).

A lo largo de los años se han ido desarrollando numerosas estrategias para mejorar el transporte de fármacos a través de la BHE, donde podemos incluir el uso de vectores virales (lentivirus y adenovirus), nanopartículas (que resultan muy útiles debido a su tamaño nanométrico y su capacidad de funcionalización) o exosomas, que debido a su naturaleza no inmunogénica consiguen mantener su estabilidad, entre otros (Dong, 2018).

Afortunadamente, en los últimos años se ha identificado una nueva vía que permite la llegada directa de las moléculas y activos al SNC a través de la ruta *nose-to-brain*.

2.2. ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA NASAL

La cavidad nasal tiene una superficie total de 150 cm³, está dividida por el tabique nasal y el septum en dos mitades iguales y simétricas. Se encuentra conectada con el exterior a través de los orificios nasales, así como con la nasofaringe a través de las coanas (Crowe et al., 2018) Podemos diferenciar tres partes principales (Figura 3):

- ✚ Zona vestibular: Se trata de la parte que da entrada a la cavidad nasal a través de los orificios nasales. El revestimiento que la caracteriza es cutáneo en lugar de mucoso y presenta pelos o vibrisas cuya función principal es atrapar el polvo del aire inspirado (Latarjet y Ruiz Liard, 2019).

- ✚ Zona respiratoria: Ocupa los dos tercios inferiores de la cavidad nasal donde se encuentran los cornetes y está formada por un epitelio cilíndrico pseudoestratificado que presenta células ciliadas y caliciformes que aumentan la superficie total, así como glándulas seromucosas productoras de moco. Se puede considerar como la región más vascularizada, lo que le confiere capacidad para calentar y humidificar el aire que se inspira (García-Porrero et al., 2013).
- ✚ Zona olfatoria: Representa un porcentaje muy pequeño de la superficie total de la cavidad nasal. Se encuentra en la zona superior, por encima de los cornetes. Se trata de un epitelio cilíndrico pseudoestratificado ciliado donde encontramos células olfatorias, basales y de sostén. Las células olfatorias son neuronas bipolares encargadas de la recepción de los estímulos olfatorios. Estas células son el único contacto directo del SNC con el exterior, pues sus cuerpos celulares se encuentran en el bulbo olfatorio, mientras que sus axones están en la zona olfatoria de la cavidad nasal (Cayero et al., 2018)

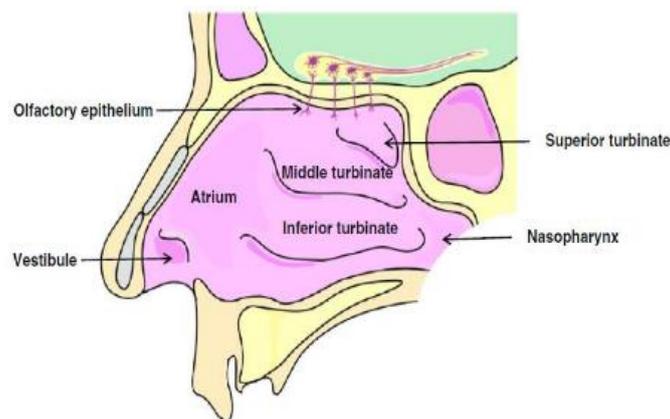


Figura 3: Representación esquemática de la cavidad nasal en corte sagital (Grassin-Delyle et al., 2012).

2.2.1. MOCO Y ACLARAMIENTO MUCOCILIAR

La mucosidad nasal es un líquido constituido por agua, electrolitos y proteínas cuyo pH oscila entre 5,6 - 6,5. Actúa como “filtro”, ejerciendo de barrera para las partículas inspiradas durante la respiración. Esta cualidad protectora del moco supone un inconveniente para la absorción de fármacos a través de la mucosa nasal, ya que dificulta su paso.

El aclaramiento mucociliar es el proceso de transporte de la mucosidad desde la cavidad nasal hacia la faringe a través de las células ciliadas para, finalmente, ser deglutida. El tiempo de contacto de una partícula se limita a 20-30 minutos, teniendo en cuenta que la profundidad de la cavidad nasal es de 12 a 15 cm, por lo que el aclaramiento mucociliar constituye el mayor obstáculo físico para la absorción nasal de fármacos (Guitart y Vidal, 2013).

2.2.2. INERVACIÓN NERVIOSA DE LA CAVIDAD NASAL

La inervación sensitiva de la cavidad nasal corresponde al nervio trigémino a través del nervio etmoidal anterior y del nervio nasopalatino procedente de la rama maxilar. Además, encontramos nervios de origen simpático y parasimpático que acompañan a las arterias de la mucosa nasal, lo que contribuye a una óptima función de los reflejos en respuesta a las posibles agresiones externas como, por ejemplo, el estornudo (Latarjet y Ruiz Liard, 2019).

En cuanto a la inervación olfatoria encargada de la función sensorial, el nervio olfatorio está considerado como el par craneal I. Formado por pequeños haces de axones amielínicos de las neuronas receptoras que encontramos en la zona olfatoria de la cavidad nasal. Atraviesan los orificios de la lámina cribosa del etmoides para llegar así al bulbo olfatorio, donde hacen sinapsis con la segunda neurona de la vía olfatoria (células mitrales) para llegar finalmente a la corteza olfatoria (García-Porrero et al., 2013). Podemos ver un esquema de la inervación nasal en la Figura 4:

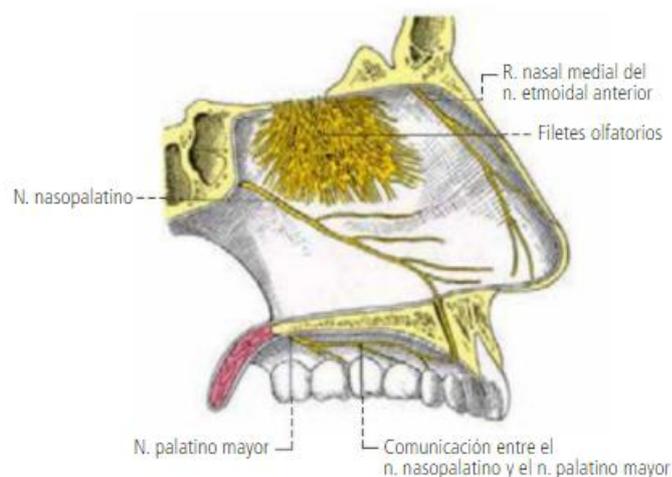


Figura 4: Esquema representativo de inervación general de la cavidad nasal derecha (Latarjet y Ruiz Liard, 2019).

2.3. RUTA NOSE-TO-BRAIN.

Debido a la dificultad que supone para ciertas moléculas atravesar la BHE, surge un gran reto en la industria farmacéutica a la hora de liberar fármacos en el SNC para tratar enfermedades neurológicas y neurodegenerativas. De esta forma, aunque existan moléculas potencialmente activas y favorables para el tratamiento de enfermedades como el Alzheimer o el Parkinson (entre otras), la terapia suele fracasar porque estos fármacos no consiguen superar el obstáculo que supone la BHE y no llegan al lugar donde deben ejercer su acción terapéutica. (Tam et al., 2016).

La vía nasal es muy utilizada en la administración de fármacos para tratamientos locales de afecciones nasales y zonas adyacentes. Sin embargo, debido a la gran superficie y vascularización de la cavidad nasal, se ha convertido también en una vía de administración muy prometedora para tratamientos sistémicos como alternativa a la vía oral y/o parenteral en fármacos cuya biodisponibilidad se vea afectada por sus características farmacocinéticas. Además, una de las características destacables de esta vía es la posibilidad de llegar al SNC a través de la conexión directa nariz-cerebro que puede ser aprovechada para salvar la BHE, como se ha citado anteriormente.

Por ello, tiene una importancia muy reseñable la ruta *nose-to-brain* que arroja una esperanza muy prometedora en este campo. A través de ella, las moléculas activas lograrían llegar al parénquima cerebral mediante los nervios olfatorio y trigémino utilizando una administración intranasal, de forma no invasiva y sin tener que superar el obstáculo que implica el paso por la BHE (Dhuria et al., 2010; Lioutas et al., 2015).

2.4. NANOTECNOLOGÍA Y NANOMEDICINA

La nanotecnología se puede definir como la ciencia que estudia el diseño, la síntesis y la caracterización, así como la aplicación de materiales y dispositivos cuya organización funcional más pequeña se encuentra en la escala de un nanómetro (10^{-9} m) (Sahoo et al., 2007). La aplicación de dicha ciencia a la medicina se denomina nanomedicina y, en los últimos años, se ha convertido en una ciencia muy prometedora para la industria farmacéutica, debido a las ventajas que ofrecen los nanotransportadores (nanopartículas, dendrímeros, micelas o liposomas, entre otros) para liberar fármacos de forma controlada en su diana terapéutica.

2.4.1. NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS

En este trabajo nos vamos a centrar en las nanopartículas poliméricas como sistemas de administración de fármacos. Podemos decir que son dispersiones coloidales sólidas, cuyo rango de tamaño oscila entre 10 y 100 nm, formadas por una matriz de polímeros biodegradables y biocompatibles que deben estar aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) y/o por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) entre los que se encuentran el policianoacrilato de alquilo (PACA), los poliésteres del ácido láctico (PLA) o el copolímero de los ácidos láctico y glicólico (PLGA), además de otros polisacáridos y proteínas de origen natural (quitosano, dextrano) o semisintéticos (derivados de la celulosa) (Naqvi et al., 2020).

Dentro de la variedad de polímeros disponibles para la síntesis de nanopartículas, en esta revisión nos enfocamos en el uso de PLGA (dado que es uno de los más empleados) (Figura 5). Dicho copolímero de los ácidos láctico y glicólico muestra características interesantes, ya que es completamente biodegradable y biocompatible. Además, ofrece una gran versatilidad, pues en función de las proporciones de los ácidos que lo conforman podemos obtener diferentes propiedades. Así, aquellas nanopartículas de PLGA con mayor cantidad de ácido láctico poseerá un mayor carácter hidrófobo y, por tanto, mayor tiempo de degradación (horas, días o incluso semanas), mientras que aquellas nanopartículas de PLGA con mayor proporción de ácido glicólico mostrarán mayor hidrofilia y tiempos más cortos de degradación. De esta forma, conseguimos controlar la liberación del fármaco encapsulado (Cayero et al., 2018).

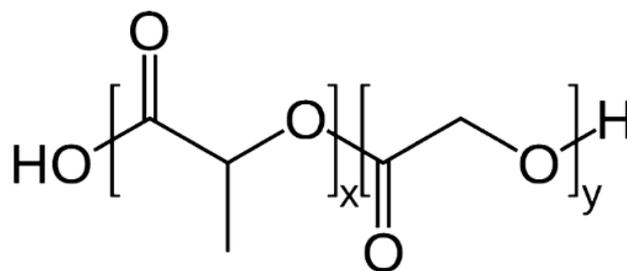


Figura 5: Estructura química del PLGA (Lagrecá et al., 2020).

Otro polímero muy utilizado en la industria farmacéutica y que puede ser útil para preparar nanopartículas es el quitosano (Figura 6). Se trata de un polímero lineal, catiónico e hidrófilo compuesto por unidades de β -(1,4)-glucosamina desacetilada y N-acetil-D-glucosamina distribuidas de manera aleatoria y se obtiene por hidrólisis alcalina de quitina, un polisacárido natural y muy abundante en las paredes celulares de los hongos, estructuras duras de invertebrados y peces. El quitosano es completamente biodegradable por enzimas que lo convierten en oligosacáridos no tóxicos, lo que hace de este polímero una alternativa interesante para el uso clínico (Dash et al., 2011).

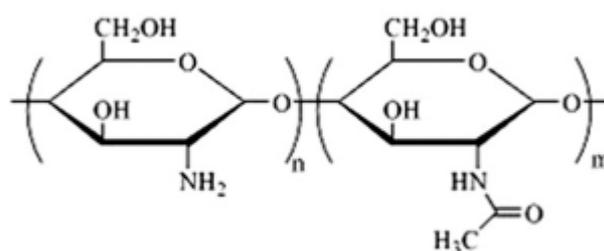


Figura 6: Estructura química del quitosano (Dash et al., 2011).

Las nanopartículas ofrecen protección al fármaco encapsulado, ya sea hidrófilo o lipófilo, frente a su degradación enzimática de manera que aumentan la vida media del mismo (Mitchell et al., 2021). Por otra parte, su tamaño nanométrico las hace llegar a pequeñas áreas del organismo (Yetisgin et al., 2020), lo que se traduce en un incremento de la biodisponibilidad de activos en el SNC y, por tanto, en una mejora del perfil farmacocinético.

3. OBJETIVOS

El objetivo principal de esta revisión bibliográfica es recopilar y seleccionar información destacada sobre la aplicación de la nanomedicina y su implicación en la nueva ruta de administración de fármacos (*nose-to-brain*).

Por ello, el trabajo se desarrolla siguiendo varios objetivos parciales entre los que se distinguen los siguientes:

- ✚ Estudiar las características de la ruta *nose-to-brain*, así como las posibilidades que nos ofrece para la liberación de fármacos en el SNC evadiendo la BHE.

- ✚ Exponer las ventajas de la nanomedicina y del uso de nanopartículas poliméricas como sistemas de administración.
- ✚ Evaluar y describir los nuevos avances enfocados a mejorar el transporte de fármacos directamente al cerebro. Por un lado, ofreciendo una revisión de los dispositivos empleados para la administración de activos por vía intranasal (en ensayos clínicos) y, por otro lado, medicamentos que, actualmente, están aprobados y comercializados para liberar fármacos en el SNC usando la ruta *nose-to-brain*.

4. METODOLOGÍA

Para la realización de esta revisión bibliográfica titulada “Ruta *Nose-to-Brain*. Nuevo enfoque para la liberación de activos en el cerebro”, se estudió en primer lugar las características de la barrera hematoencefálica, su función y el transporte que se produce a través de ella. De igual manera, se buscó información acerca de las peculiaridades que presenta la cavidad nasal y la conexión directa nariz-cerebro. Así, fue posible entender la importancia de esta nueva ruta y las ventajas que nos ofrece para liberar activos directamente al SNC. Se realizó una búsqueda exhaustiva de los nuevos avances dirigidos a mejorar el transporte de fármacos por vía intranasal destacando la implicación de la nanomedicina, de los dispositivos más adecuados para ello, así como de los medicamentos basados en esta ruta que actualmente se encuentran aprobados por las autoridades sanitarias.

La información fue extraída en gran mayoría de artículos científicos publicados en diferentes bases de datos, entre las que destacan PubMed, Science Direct y Scopus. El acceso fue posible a través del portal de búsqueda FAMA de la Biblioteca de la Universidad de Sevilla que permite la entrada a revistas científicas internacionales y numerosos libros.

También se incorporaron datos incluidos en las correspondientes fichas técnicas de los medicamentos estudiados y que fueron extraídas de las páginas web oficiales de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), de la Food and Drugs Administration (FDA) y del centro de información CIMA de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Las principales palabras clave empleadas para la búsqueda bibliográfica en bases de datos fueron “*nose-to-brain*” e “*intranasal delivery*”. Sin embargo, el número de resultados obtenidos fue muy alto, por lo que se hizo necesario añadir nuevas palabras clave como “*nanoparticles*”, “*nanomedicine*”, “*polymeric nanoparticles*”, “*bypass bbb*” y “*devices*”.

Además, para la selección más concreta de artículos, se acotó el resultado según el año de publicación, dando prioridad a aquellos más recientes (desde 2016 hasta la actualidad) con el objetivo de estudiar los avances más actuales relacionados con esta nueva ruta de administración de fármacos.

Por otra parte, se obtuvo información acerca de los dispositivos de administración intranasal en las páginas web correspondientes a las farmacéuticas desarrolladoras. También se buscaron los ensayos clínicos a los que fueron sometidos en la base de datos internacional Clinical Trials.

Se trabajó simultáneamente con el programa Mendeley, capaz de reunir todos los artículos científicos que fueron seleccionados para el desarrollo de esta revisión e introducir las referencias bibliográficas de manera automática siguiendo el estilo de citación Vancouver (autor, fecha).

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. CARACTERÍSTICAS DE LA RUTA *NOSE-TO-BRAIN*.

Como se ha citado con anterioridad, una nueva vía útil para la administración de fármacos al SNC ha sido identificada y estudiada con dicho fin. Se trata de la ruta *nose-to-brain*, mediante la cual se consigue hacer llegar fármacos de acción central al parénquima cerebral de forma segura, rápida, eficaz y no invasiva a través de la conocida como conexión nariz-cerebro. Conocer las características de esta ruta es fundamental para entender la importancia de esta y las numerosas ventajas que ofrece a la industria farmacéutica, así como a los pacientes con enfermedades o dolencias relacionadas con el SNC.

5.1.1. MECANISMOS DE TRANSPORTE.

A pesar de que los datos procedentes de estudios en animales no son directamente equiparables a humanos por evidentes diferencias anatómicas y fisiológicas, se han propuesto varios mecanismos basados en estudios preclínicos para la liberación de fármacos en humanos mediante la ruta *nose-to-brain*. Estos mecanismos no están completamente dilucidados, pero el transporte desde la nariz al parénquima cerebral ocurre, en gran medida, a través del epitelio olfatorio y el nervio trigémino (Figura 7) (Trevino et al., 2021).

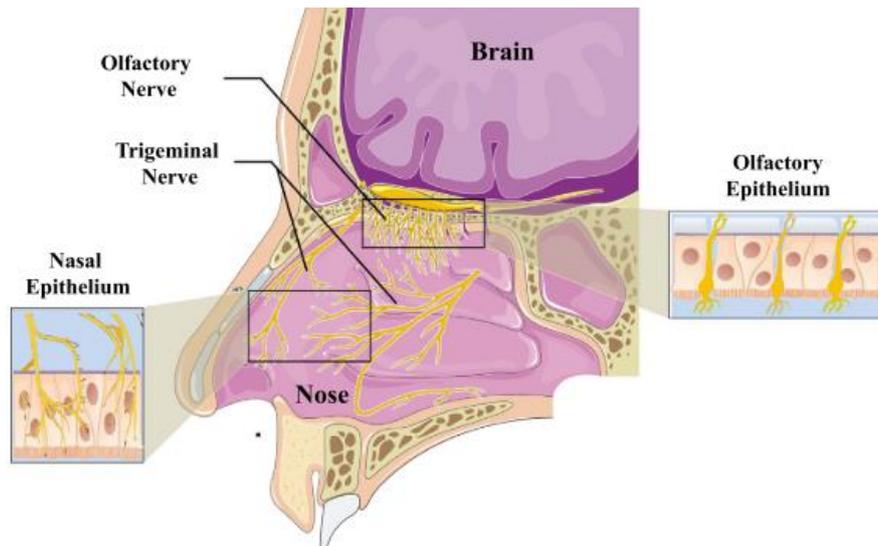


Figura 7: Posición de los nervios trigémino y olfatorio donde tiene lugar el transporte *nose-to-brain* (Samaridou y Alonso, 2018).

Cuando las partículas de fármaco han sido convenientemente inhaladas con un dispositivo adecuado, entran en la zona vestibular de la cavidad nasal donde los cilios, la mucosidad y la turbulencia filtran las partículas mayores de $12\ \mu\text{m}$ (Trevino et al., 2021), de forma que sólo aquellas partículas que escapan del filtro llegan a la zona respiratoria. La válvula nasal formada por los cornetes y cartílagos experimenta un ciclo alternado de congestión y descongestión en periodos de 3 a 7 horas, lo que dificulta el paso de sustancias a la zona olfatoria (Jones, 2001).

Sin embargo, utilizando dispositivos adecuados, alrededor del 45% del fármaco administrado por vía intranasal consigue llegar a la zona olfatoria, por lo que el epitelio olfatorio se considera como el lugar de absorción predominante en la ruta *nose-to-brain* (Warnken et al., 2016).

Podemos diferenciar dos tipos de mecanismos de transporte, intracelular y extracelular. Ambos tienen lugar tanto en el epitelio olfatorio como en el nervio trigémino (Figura 8 A y B).

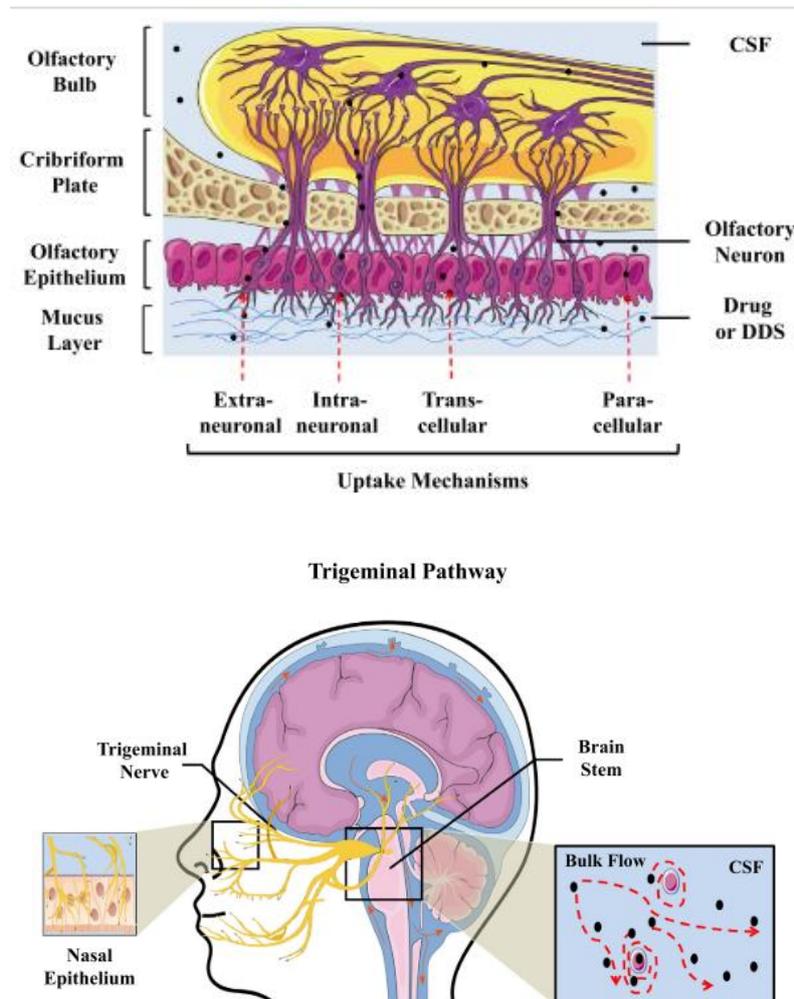


Figura 8: (A): Mecanismos de transporte de fármacos por la ruta *nose-to-brain* vía epitelio olfatorio (Samaridou y Alonso, 2018). **(B):** Mecanismos de transporte de fármacos por la ruta *nose-to-brain* vía nervio trigémino (Samaridou y Alonso, 2018).

5.1.1.1. Mecanismo de transporte intracelular.

El transporte intracelular comienza con la absorción de las partículas por parte de las neuronas. La bibliografía nos demuestra que las neuronas olfatorias están capacitadas para realizar endocitosis y pinocitosis de virus (Van Riel et al., 2014), así como de una gran cantidad moléculas cuyo tamaño oscila entre 294 Da (lactato de aluminio) (Perl, 1987) y 80 KDa (wheat-germ agglutinin horseradish peroxidase o WGA-HRP) (Zigova et al., 1992). Podemos decir que la pinocitosis ocurre con mayor frecuencia que la

endocitosis mediada por transportador, debido a la gran cantidad de sustancias que son susceptibles de ser captadas por la neurona y a la especificidad en la activación de los transportadores.

Una vez dentro de la neurona, el endosoma formado se dirige al aparato de Golgi y después sufre un transporte axonal intracelular hacia el bulbo olfatorio, puesto que dichos axones atraviesan los orificios de la lámina cribosa del etmoides para llegar así al bulbo olfatorio en el SNC. Cuando estas vesículas que contienen las partículas de fármaco llegan a la región terminal del axón se produce la exocitosis del contenido, que es captado por las neuronas postsinápticas del bulbo olfatorio o células mitrales cuyo soma se proyecta hasta prácticamente la totalidad de la superficie cerebral (Crowe et al., 2018).

El transporte intracelular por el epitelio olfatorio y el nervio trigémino se considera un mecanismo lento y no principal en la ruta *nose-to-brain* que puede llegar a tardar hasta 24h; sin embargo, la velocidad de este no depende del tamaño de la molécula en cuestión, sino del propio mecanismo de transporte axonal, ya que se han encontrado velocidades similares en moléculas de diferentes tamaños (Crowe et al., 2018).

5.1.1.2. Mecanismo de transporte extracelular.

La vía extracelular implica la captación transcelular hacia las células de soporte o la absorción paracelular cruzando el epitelio nasal por espacios intercelulares, pues a pesar de la existencia de uniones estrechas que conectan unas células con otras, encontramos ciertos huecos. El epitelio nasal está sometido a un constante cambio de células olfatorias con una vida media de 30-60 días. Hasta que no se hayan reestablecido completamente las nuevas uniones estrechas, se crean canales de paso paracelular (Keller et al., 2021). Este movimiento paracelular permite a las partículas de fármaco llegar a la lámina propia.

Tras llegar a la lámina propia, el fármaco se puede distribuir de tres maneras diferentes:

- ✚ Absorción por vasos sanguíneos locales entrando así a circulación sistémica. La gran vascularización de la región respiratoria de la cavidad nasal favorece este mecanismo. Sin embargo, cantidades mínimas de fármaco llegan al SNC a través

de ramas de la arteria carótida, incluidas las arterias maxilar, oftálmica y facial (Trevino et al., 2021).

- ✚ Absorción de la submucosa al sistema linfático. Los vasos linfáticos de la nariz drenan hacia los ganglios linfáticos cervicales profundos del cuello y al líquido cefalorraquídeo (LCR) (Yang et al., 2019).
- ✚ Convección en los espacios perineural y perivascular que tienen una conexión con los compartimentos craneales (Keller et al., 2021), pues el espacio perineural que rodea los axones de las neuronas olfativas se conecta con el líquido cefalorraquídeo del espacio subaracnoideo (Johnston et al., 2004). Además, la presión sistólica de las arterias que nutren a los axones crea ondas de alta presión que comprimen el espacio perivascular y mueve el contenido de este. La llamada “bomba perivascular” se considera responsable de la rápida distribución de líquidos y moléculas hacia el cerebro (Lochhead et al., 2015).

En varios estudios se ha calculado que el tiempo necesario para que la IGF-1 marcado con ^{125}I administrado por vía intranasal llegue al tronco del encéfalo a través del flujo masivo perivascular es de 33 minutos (Lochhead y Thorne, 2012; Keller et al., 2021). Esto apoya la hipótesis de que el transporte extracelular es más rápido que el intracelular y probablemente la vía predominante para que los fármacos administrados por vía intranasal lleguen al SNC.

Una nueva vía ha sido recientemente implicada en el mecanismo por el cual los fármacos administrados por vía intranasal llegan al SNC. Se trata de la vía rostral migratoria, una ruta de migración celular especializada del encéfalo de ciertos animales a través de la cual, células neuroprogenitoras como los neuroblastos originados en la zona subventricular migran hasta llegar al bulbo olfatorio donde se van a diferenciar en interneuronas (Wang et al., 2011). Un estudio hecho en ratones en el que esta ruta fue inhibida quirúrgicamente observa que la liberación intranasal de ^{125}I -eritropoyetina y ^{125}I -calcitonina disminuyó en más del 80%, lo que nos muestra un papel importante de la vía rostral migratoria en el mecanismo de transporte *nose-to-brain* (Scranton et al., 2011). Sin embargo, la existencia en humanos de la vía rostral migratoria o un análogo de esta sigue siendo aún controvertido (Crowe et al., 2018), por lo que no está completamente dilucidado si esta vía tiene un papel considerable para la liberación de

activos por vía intranasal en humanos. Podemos ver un esquema del mecanismo de transporte intracelular y extracelular en la siguientes figuras (Figura 9 A y B):

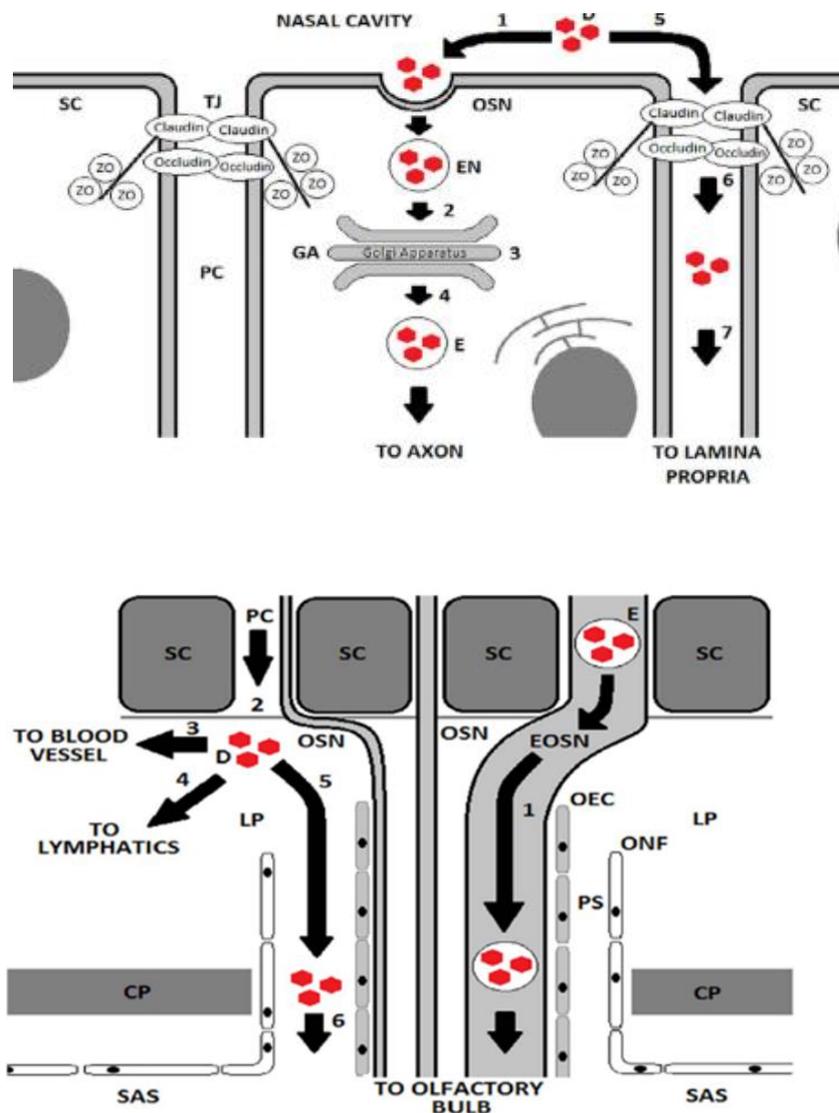


Figura 9: (A): Ilustración de los primeros procesos en los mecanismos de transporte intracelular y extracelular (Crowe et al., 2018). **(B):** Ilustración de los procesos posteriores en los mecanismos de transporte intracelular y extracelular (Crowe et al., 2018).

5.1.2. ESTRATEGIAS PARA MEJORAR EL TRANSPORTE.

Para que el transporte al parénquima cerebral de los fármacos administrados por vía intranasal sea efectivo y seguro debemos tener muy en cuenta la formulación, puesto que dicho transporte se ve muy influenciado por las características fisicoquímicas del compuesto activo, así como por las barreras fisiológicas que lo dificultan. Algunas de

estas barreras son la válvula nasal, el aclaramiento mucociliar, el metabolismo nasal y los sistemas de eflujo de sustancias del SNC, entre otras. (Trevino et al., 2021).

Por todo lo anterior, ha sido necesario desarrollar una serie de estrategias capaces de mejorar el transporte de fármacos al cerebro consiguiendo eludir las barreras fisiológicas presentes:

Potenciadores de la permeabilidad:

A pesar de que la mayoría de las moléculas lipofílicas sean capaces de traspasar el epitelio nasal por difusión pasiva, aquellas que presenten un mayor carácter hidrófilo en su estructura, péptidos o macromoléculas lo tendrán más difícil. En estos casos, el uso de compuestos capaces de potenciar la permeabilidad como los agentes surfactantes no iónicos (Cremophor EL, Cremophor RH40, Poloxamer 188 o el éster laurato de sacarosa), será de gran ayuda (Martins et al., 2019). También ha demostrado eficacia el empleo de β -ciclodextrina, pues es capaz de romper la membrana lipídica creando complejos de inclusión. Por otro lado, el quitosano puede abrir las uniones estrechas del epitelio nasal y aumentar el tiempo de retención del fármaco gracias a su característica mucoadhesiva de la que hablaremos más adelante (Rassu et al., 2016).

La utilización de potenciadores de permeabilidad puede implicar irritación de la mucosa nasal, sobre todo en el caso de los surfactantes porque su mecanismo de acción supone una ruptura en la barrera nasal. Sin embargo, el quitosano es biodegradable, seguro y no irritante por lo que se considera como un excipiente GRAS (Generally Recognised As Safe) (Casettari e Illum, 2014).

Inhibidores enzimáticos:

El metabolismo que tiene lugar en la cavidad nasal es relativamente bajo. No obstante, la presencia de enzimas procedentes del CYP450, transferasas, exopeptidasas y endopeptidasas supone una disminución significativa en la biodisponibilidad de fármacos administrados por vía intranasal, de manera que la inhibición de dicho metabolismo incrementaría la estabilidad y disminuiría la biotransformación de las moléculas activas (Martins et al., 2019). Los inhibidores enzimáticos más utilizados son bestatina, amastatina, boroleucina, ácido fusídico y fosfolípidos (Trevino et al., 2021) La

fluvoxamina también ha demostrado ser un potente inhibidor del metabolismo nasal incrementando la absorción de melatonina (Dhamankar et al., 2017).

Inhibidores del aclaramiento mucociliar:

Todos los fármacos que sean administrados por vía intranasal, al igual que el resto de las partículas que entran a la cavidad nasal, van a ser arrastrados por el moco y los cilios móviles de la zona respiratoria de la nariz hacia la nasofaringe. Este fenómeno denominado aclaramiento mucociliar supone un obstáculo importante en la absorción de activos como se indicó en párrafos anteriores.

Con el objetivo de aumentar al máximo el tiempo de contacto de los fármacos, se utilizan como excipientes polímeros mucoadhesivos y espesantes entre los que destacan quitosano, hipromelosa, carbopol, carboximetilcelulosa, ácido poliacrílico, poloxámero, hialuronato sódico y goma gellan, entre otros. La mayoría de estos compuestos están cargados positivamente, lo que les hace interaccionar con las mucinas presentes en la zona apical de las células del epitelio nasal (Gänger y Schindowski, 2018).

Profármacos:

Un profármaco es una molécula inactiva procedente de la modificación en la estructura química de un activo con el propósito de evitar su degradación antes de ser absorbido. Tras su proceso de absorción, los profármacos sufren transformaciones enzimáticas que, finalmente, dan lugar a la molécula activa en su lugar de acción. Esta estrategia ha evidenciado buenos resultados aumentando el transporte de tetrahidrocannabinol (THC) y L-dopa por vía intranasal (Martins et al., 2019).

Péptidos de penetración celular:

Los péptidos de penetración celular se definen como secuencias aminoacídicas de pequeño tamaño con facultad para atravesar membranas celulares, así como para favorecer el paso de otras moléculas (Shi et al., 2014). Esta característica ha sido aprovechada para mejorar el transporte al cerebro de ciertos activos como la insulina que, cuando es coadministrada con L- o D-penetrating, incrementa su concentración en el bulbo olfatorio y en el parénquima cerebral (Kamei y Takeda-Morishita, 2015).

Mezclas eutécticas:

Una mezcla eutéctica está formada por dos o más sustancias en estado cristalino y presenta un único punto de fusión que, además, resulta ser más bajo que el de las sustancias por separado. Estas mezclas mantienen las propiedades de las moléculas que la conforman, excepto algunas como la solubilidad o el punto de fusión (Bazzo et al., 2020).

La administración de una mezcla eutéctica de zolmitriptán demostró aumentar la concentración de este fármaco en el cerebro en comparación con la administración de este sin la mezcla eutéctica o por vía intravenosa (Khan et al., 2016). También encontramos estudios hechos en ratas que avalan un incremento de cobrotoxina (candidato a analgésico) en el cerebro tras su administración intranasal en combinación con la mezcla eutéctica de borneol/mentol (Li et al., 2007).

Vasoconstrictores:

Otra estrategia favorable es la coadministración del fármaco con vasoconstrictores como fenilefrina. En este caso, el aumento del transporte a través de la ruta *nose-to-brain* se produce por una disminución de la absorción sistémica del fármaco a causa de la vasoconstricción y, por tanto, un aumento del tiempo de retención de este en la mucosa nasal (Martins et al., 2019).

Inhibidores de glicoproteína-P:

Aunque no puede ser considerada como una estrategia que mejora el transporte de fármacos al cerebro de forma directa, sí que resulta útil para que la concentración de activo que consiga llegar al SNC no disminuya a causa del sistema de eflujo. Por ello, se trata de una táctica que potencia el transporte de una forma indirecta.

Como ya se ha comentado anteriormente, glicoproteína-P es un sistema de transportadores que se encarga del eflujo de aquellas sustancias que puedan resultar tóxicas para el SNC, incluidos los fármacos. Este mecanismo de defensa implica una bajada significativa de la concentración de sustancias activas como el verapamilo en su lugar de acción. Tanto el uso de ciclosporina A como de rifampicina han demostrado incrementar los niveles de verapamilo en el cerebro (Shingaki et al., 2011), así como la

coadministración de pantoprazol y elacridar que evidencian un aumento de la concentración de imatinib en el parénquima cerebral (Hada et al., 2017).

Por otro lado, los nanotransportadores pueden ser muy útiles para evitar este sistema de eflujo, ya que el fármaco queda completamente encapsulado y protegido (Trevino et al., 2021). El reconocimiento de activos por parte de la glicoproteína P depende de la concentración de dichas moléculas activas. De esta forma, cuando se administran fármacos encapsulados disminuye su reconocimiento por parte del sistema de eflujo, ya que las concentraciones que se alcanzan son sostenidas en el tiempo, mientras que, si el fármaco se administra en forma libre, las concentraciones que se obtienen en un principio son muy altas, lo cual facilita el reconocimiento y su salida del SNC (Cayero et al., 2019).

Nanomedicina:

Como se ha comentado en la introducción de esta revisión, la nanomedicina nos aporta ventajas adicionales para la administración de fármacos. Por esto, es objeto del presente trabajo evaluar las ventajas que nos ofrece con respecto a la administración del fármaco libre y dedicamos a ello el apartado siguiente.

5.2. NANOMEDICINA EN LA RUTA *NOSE-TO-BRAIN*.

Con respecto a la terapéutica tradicional, los nuevos sistemas de administración nanométricos ofrecen una serie de virtudes entre las que se encuentran la protección del activo, el control de la liberación, el acceso a zonas pequeñas del organismo y el aumento de la biodisponibilidad. Otra ventaja importante que nos ofrece el uso de nanopartículas como sistema de administración de fármacos es la disminución de los efectos adversos derivados de su acción farmacológica en zonas que no consideramos como diana terapéutica. Esto se debe a la posibilidad de funcionalizar la superficie de las nanopartículas con diferentes ligandos que ayuden a dirigirla específicamente al lugar de acción que nos interesa, proceso denominado vectorización activa. En este apartado destacamos la funcionalización de la superficie con aptámeros definidos como pequeñas secuencias monocatenarias de nucleótidos de ADN o ARN que aportan especificidad a la formulación porque consiguen unirse concretamente a la diana farmacológica (Fu y Xiang, 2020). Otra opción para funcionalizar nanopartículas es

utilizar anticuerpos o proteínas que se enlacen a ligandos o receptores concretos (Jahan et al., 2017).

La superficie de las nanopartículas se puede modificar para optimizar aún más el perfil farmacocinético de la formulación introduciendo, por ejemplo, quitosano (Mistry et al., 2009), que como se comentó en apartados anteriores de este trabajo, contribuye a un aumento del tiempo de retención debido a sus propiedades mucoadhesivas, además de potenciar la permeabilidad. También ha demostrado ser de utilidad disminuir la lipofilia de ciertas nanopartículas revistiendo la superficie de estas con surfactantes de carácter hidrófilo como Poloxamer 188, Polisorbato 80 (Tween 80) o polietilenglicol (PEG). En este último caso, el proceso se denomina pegilación y se realiza para prevenir la opsonización de las nanopartículas, puesto que dicho revestimiento con polietilenglicol dificulta el reconocimiento por parte del sistema reticuloendotelial (Cayero et al., 2018). Todas estas opciones se incluyen en la llamada vectorización pasiva.

Estudios recientes evidencian que el uso de nanopartículas de PLGA incrementan de forma significativa el porcentaje de transporte de Tarenflurbil (agente reductor selectivo de A β 42 y modulador de la secretasa γ) a través de la vía transcelular en los axones de células olfatorias (Muntimadugu et al., 2016). Asimismo, Cayero et al., realizaron un estudio *In vivo* que demuestra una mejora en la distribución en el cerebro de venlafaxina administrada por vía intranasal en ratones utilizando nanopartículas poliméricas funcionalizadas con transferrina. Además, consiguen evadir de esta forma el sistema de eflujo glicoproteína-P (Cayero et al., 2019).

Zhang et al. diseñaron un estudio *in vitro* e *in vivo* donde se compara la administración intranasal con la administración parenteral de paclitaxel utilizando nanopartículas poliméricas de PLGA con el objetivo de valorar su acción en el glioblastoma. La administración intranasal derivó en una mayor concentración del fármaco en el tumor que la administración intravenosa y una disminución de concentración en tejidos periféricos no considerados como diana terapéutica. Además, la administración intranasal consiguió inhibir el crecimiento del tumor de manera más eficaz que la administración intravenosa (Zhang et al., 2020).

El Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa que tiene ciertos aspectos en común con la diabetes tipo II (resistencia a la insulina, elevados niveles de mediadores inflamatorios, estrés oxidativo, entre otros.) Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (iDPP-4) como sitagliptina han demostrado mejorar la memoria y otros déficits relacionados con el Alzheimer. Sin embargo, no atraviesan la BHE. Wilson et al., evaluaron la capacidad de las nanopartículas de quitosano para liberar sitagliptina en el cerebro por vía intranasal en ratones. Las nanopartículas de quitosano mejoraron el transporte al cerebro en comparación a la administración de sitagliptina libre, pues la concentración en el parénquima cerebral en este último caso fue 5 veces menor que cuando se emplearon nanopartículas (Wilson et al., 2021).

Tacrina es un inhibidor de la acetilcolinesterasa de acción central aprobado para el tratamiento del Alzheimer por la FDA en el año 1999. Presenta una biodisponibilidad muy baja debido al metabolismo de primer paso, lo que hace fracasar la terapia e incrementar los efectos adversos al tener que ser administrado en dosis mayores. Shamarekh et al. han desarrollado un nanohidrogel compuesto de nanopartículas de PLGA funcionalizadas con protamina (péptido de penetración celular) utilizando una base de carbopol gel capaz de liberar tacrina de forma segura y eficaz directamente en el cerebro (Shamarekh et al., 2020).

Los triptanes son fármacos muy comúnmente utilizados para el tratamiento de la migraña, ya que son agonistas de receptores 5-HT₁ ejerciendo una acción vasoconstrictora de los vasos craneales y disminuyendo así los mediadores proinflamatorios. El paso a través de la BHE de estos fármacos está muy limitado, por lo que la administración por vía intranasal es una posibilidad interesante. Masjedi et al. diseñaron nanopartículas de quitosano que consiguieron evadir con éxito la BHE gracias al transporte directo de sumatriptán vía *nose-to-brain* con un valor de DTP (Direct Transport Percentage) del 79,8 % (Masjedi et al., 2021). Por otra parte, Esim et al. evaluaron *in vivo* e *in vitro* la capacidad de nanopartículas poliméricas de PLGA para mejorar el transporte al SNC de eletriptán. El estudio mostró resultados satisfactorios, pues disminuyó el eflujo de glicoproteína-P en comparación con la administración intranasal de eletriptán libre, dando lugar a altas concentraciones del fármaco en el SNC (Esim et al., 2020).

Bhattamisra et al. emplearon nanopartículas de quitosano para encapsular rotigotina (agonista dopaminérgico con potencial terapéutico para el Parkinson). Se evalúa el efecto neuro protector en líneas celulares humanas. Asimismo, se estudia también la acción farmacológica de dichas nanopartículas de rotigotina administradas por vía intranasal en ratas con parkinsonismo inducido por haloperidol. El resultado del estudio fue positivo, pues en las líneas celulares se observan efectos antioxidantes y neuro protectores sin citotoxicidad a concentraciones bajas de fármaco. Además, las nanopartículas de quitosano potenciaron el transporte directo *nose-to-brain* que condujo a concentraciones terapéuticas en el cerebro y a la disminución del parkinsonismo en las ratas (Bhattamisra et al., 2020).

Por otra parte, destacamos la magnetoforesis, una estrategia basada en la aplicación de fuerzas magnéticas capaces de atraer nanopartículas magnéticas a la zona olfatoria de la cavidad nasal de forma que se incremente el transporte directo *nose-to-brain*. Xi et al., consiguieron predecir un aumento de liberación en cerebro hasta 64 veces mayor que el control utilizando microesferas ferromagnéticas. Sin embargo, este método presenta dificultades técnicas relacionadas con la necesidad de un gradiente magnético y la fuerza del imán que se requiere, así como la disminución de la intensidad magnética que llega a ser del 90% a tan solo 5 mm del imán (Xi et al., 2015).

5.3. VENTAJAS E INCONVENIENTES DE LA RUTA *NOSE-TO-BRAIN*.

La vía nasal es ampliamente utilizada de forma convencional. Como ya ha sido mencionado, nos ofrece nuevas oportunidades para la administración de fármacos, sirviendo así de alternativa para la vía oral y/o parenteral. Estas ventajas que posee la hacen ser una vía de gran interés actualmente. Por ello, se detallan a continuación las principales ventajas e inconvenientes que posee la ruta *nose-to-brain*, donde la administración del fármaco se considera intranasal (Tabla 1):

VENTAJAS	INCONVENIENTES
Incremento en la biodisponibilidad de fármacos respecto a otras vías alternativas como la oral o la parenteral.	Las patologías de la nariz, así como las enfermedades de las vías respiratorias pueden suponer un problema para la correcta administración del fármaco.

Llegada del fármaco de forma directa al parénquima cerebral sin pasar la BHE.	Sistemas de dosificación y dispositivos de elevado coste.
Administración sencilla, no invasiva ni dolorosa, buena aceptación por parte del paciente.	Posible irritación en la cavidad nasal tras una administración continuada.
Evasión del metabolismo de primer paso hepático.	Dificultad para que el fármaco llegue a la región olfatoria.
Inicio rápido de la acción farmacológica.	Posible falta de exactitud en la posología.
Baja tasa de metabolismo nasal.	Sistemas de eflujo que llevan al fármaco a circulación sistémica.
Disminución de la acción farmacológica en órganos y tejidos no considerados como diana terapéutica.	Bajo tiempo de retención que contribuye a la deglución del fármaco por arrastre del aclaramiento mucociliar.

Tabla 1: Relación de ventajas e inconvenientes que posee la administración de fármacos a través de la ruta *nose-to-brain*.

5.4. MEDICAMENTOS QUE UTILIZAN LA RUTA *NOSE-TO-BRAIN*.

5.4.1. DISPOSITIVOS ADECUADOS PARA ADMINISTRACIÓN INTRANASAL.

Para que la absorción de fármacos por la ruta *nose-to-brain* sea efectiva, es muy importante que se maximice la cantidad de formulación depositada en la zona olfatoria de la cavidad nasal, pues como se comenta en otros apartados, está considerada como el lugar predominante para el transporte de activos al SNC.

Las preparaciones nasales convencionales se administran normalmente mediante pulverizadores o sprays nasales presurizados que, de forma general, liberan entre 25 y 200 μL por cada pulverización. Este tipo de dispositivos permite una correcta administración nasal de fármacos que actúan de forma local, ya que la formulación se

va a depositar en la zona anterior de la cavidad nasal donde se incluyen el vestíbulo y la válvula nasal formada por los cornetes y cartílagos. Es decir, el fármaco alcanzará las áreas vestibular y respiratoria. Tan sólo un 2,5% del volumen administrado conseguirá llegar a la zona olfatoria si se utilizan dispositivos convencionales (Warnken et al., 2016).

Las gotas nasales son otro sistema clásico de liberación que ha demostrado conseguir un porcentaje mayor de formulación depositada en la zona olfatoria que el que se consigue utilizando sprays nasales. Sin embargo, es más fácil que el aclaramiento mucociliar las arrastre, de forma que nos ofrecen un menor tiempo de retención. Charlton et al., consiguieron aumentar el tiempo de retención de 1,3 minutos (control) a 14 minutos utilizando agentes mucoadhesivos para mejorar la formulación de las gotas nasales (Charlton et al., 2007).

Además, la eficacia de los sistemas convencionales de administración nasal está muy limitada por la técnica de administración (requiere posiciones y movimientos complejos para el paciente) y por las características de la propia formulación. Por todo esto, se han ido desarrollando nuevos dispositivos para la administración de fármacos encaminados a maximizar el transporte *nose-to-brain*:

ViaNase™:

Este dispositivo ha sido desarrollado por Kurve Technology Inc. (EE. UU.). Se trata de un atomizador eléctrico de mano que ofrece una dispersión controlada de partículas gracias a la tecnología CPD (Controlled Particle Dispersion) que maximiza la distribución de la formulación en la zona más alta de la cavidad nasal y disminuye la deposición de partículas en la zona faríngea. Se consigue así una dosificación precisa que llega al epitelio olfatorio y senos paranasales, por lo que sus características hacen de este atomizador un dispositivo muy adecuado para el transporte directo de fármacos al cerebro (Figura 10) (Trevino et al., 2021).

Este dispositivo ha sido utilizado en ensayos clínicos valorando la eficacia de la insulina intranasal para modular el metabolismo energético y mejorar la cognición en pacientes con enfermedades psicóticas (NCT03943537) así como en pacientes con esclerosis múltiple (NCT02988401).



Figura 10: Dispositivo ViaNase™ (www.kurvevtech.com).

✚ Precision olfactory delivery® (POD®):

Impel Neuropharma (Seattle, EE. UU.) ha diseñado el sistema POD®, un dispositivo accionado manualmente que permite hacer llegar la formulación, tanto en forma líquida como sólida, a la zona olfatoria de la cavidad nasal. El diseño patentado de su boquilla consigue superar la válvula nasal de forma que libera el contenido directamente en el epitelio olfativo. Utiliza un líquido inerte (hidrofluoroalcano) para crear un gas propulsor que empuje al fármaco. Mantiene la uniformidad de dosis y la estabilidad del fármaco (Figura 11) (Hoekman et al., 2020).

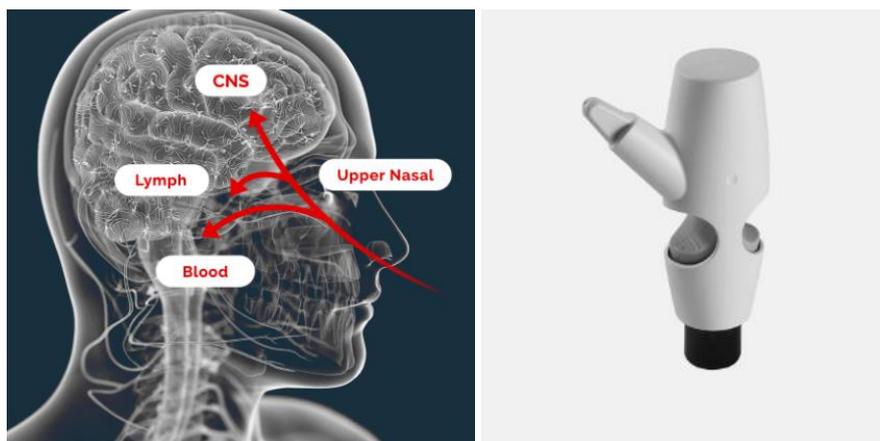


Figura 11: Dispositivo POD® (www.impelnp.com).

El dispositivo POD® ha sido recientemente empleado con éxito en ensayos clínicos de pacientes con migraña (NCT03557333) y Parkinson (NCT03541356).

✚ OptiMist™:

La compañía farmacéutica OptiNose AS (Oslo, Noruega) desarrolla el dispositivo OptiMist™, capaz de liberar la formulación en toda la cavidad nasal incrementando la concentración de fármaco en la región olfatoria. Este sistema presenta una pieza que se

ajusta a la nariz del usuario y otra pieza flexible que se introduce en la boca. Para que se libere la formulación es necesario soplar a través de la pieza bucal de forma que la exhalación del paciente propulsa al fármaco que se distribuye con flujo bidireccional sin riesgo alguno de inhalación, debido a que al soplar se cierra el paladar blando y se aísla completamente la cavidad nasal (Figura 12 A) (Trevino et al., 2021). Además, es posible utilizar formulaciones sólidas y líquidas con el tipo correspondiente del dispositivo OptiMist™ (Figuras 12 B y C).



Figura 12: (A): Esquema de administración y cierre del paladar blando empleando el dispositivo OptiMist™. (B): Dispositivo OptiMist™ para formas líquidas. (C): Dispositivo OptiMist™ para formas sólidas (www.optinose.com).

Encontramos ensayos clínicos recientes en los que se utiliza este sistema para administrar oxitocina en pacientes con Enfermedad de Espectro Autista (NCT02414503), así como comparando la eficacia y seguridad de administrar sumatriptán por vía intranasal y por vía oral. (NCT01667679).

SipNose™:

Este dispositivo diseñado por SipNose LTD (Israel) se basa en un sistema presurizado de aire comprimido que permite una liberación del aerosol con un ángulo de pluma mucho menor que los sistemas convencionales (Figura 13 A). Esto permite una mejor y eficiente localización del fármaco en el epitelio olfatorio (Figura 13 B). SipNose™ se puede utilizar para formulaciones tanto líquidas como sólidas y se adapta a las necesidades de administración, puesto que encontramos dispositivos unidosis, multidosis y reutilizables (Trevino et al., 2021).

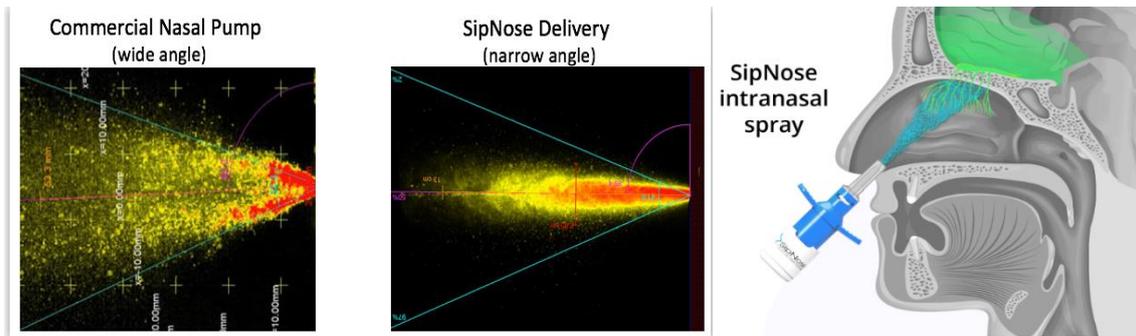


Figura 13: (A): Comparación del ángulo de pluma de un aerosol procedente de sprays nasales convencionales con el procedente del dispositivo SipNose™. **(B):** Esquema de administración con dispositivo SipNose™. (www.signose.com)

Este dispositivo está siendo utilizado en ensayos clínicos administrando midazolam para sedación pediátrica (NCT03635398).

5.4.2. MEDICAMENTOS APROBADOS QUE UTILIZAN LA RUTA NOSE-TO-BRAIN.

En el apartado anterior se han comentado los distintos dispositivos que se encuentran actualmente en estudio y cuyo principal fin consiste en maximizar el transporte nariz-cerebro durante la administración intranasal del fármacos. De todos ellos, tan sólo el dispositivo OptiMist™ se comercializa con el nombre Onzetra™ Xsail™. Además de este medicamento, encontramos otros dos que también habrían sido aprobados por las autoridades sanitarias y que se comercializan en algunos países, entre los que todavía no se encuentra España. No obstante, resulta interesante conocer sus principales características:

SPRAVATO™:

Se trata de un medicamento desarrollado por la farmacéutica Janssen que ha sido aprobado tanto por la FDA como por la EMA en el año 2019. Sin embargo, aún no se encuentra comercializado en España.

Su principio activo es esketamina (enantiómero S de la ketamina), antagonista no competitivo del receptor NMDA. Produce un aumento de liberación de glutamato que estimula el receptor AMPAR y contribuye al restablecimiento de la función sináptica en zonas implicadas en la regulación del estado de ánimo y del comportamiento emocional. Está indicado, por tanto, en adultos con trastorno depresivo mayor resistente a otros

tratamientos. El dispositivo es un pulverizador nasal que administra 28 mg de esketamina en dos pulverizaciones (una por cada fosa nasal) (Figura 14).

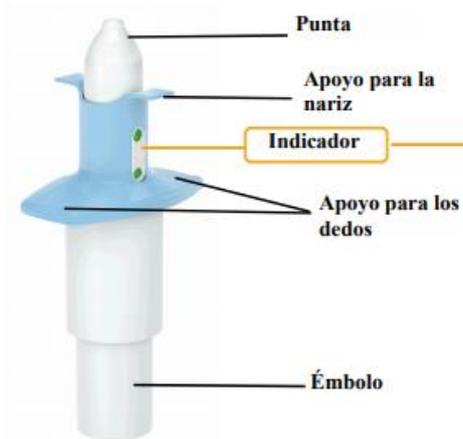


Figura 14: Esquema del pulverizador nasal Spravato™ (Agencia Europea del Medicamento, 2021).

Presenta una biodisponibilidad absoluta media del 48%, puede medirse en plasma a los 7 minutos de la administración intranasal. El tiempo hasta alcanzar la concentración máxima es de 20 a 40 minutos tras la segunda pulverización nasal.

Se evaluó Spravato™ en tres estudios de fase 3 aleatorios, doble ciego y con control activo en pacientes con depresión resistente a tratamientos y demostró ser eficaz tanto a corto plazo como a largo plazo en ensayos de prevención de recaídas (Agencia Europea del Medicamento, 2021).

ONZETRA™ XSAIL™:

Este medicamento ha sido desarrollado por Avanir Pharmaceuticals, Inc. y aprobado por la FDA en el año 2016. Aún no ha sido aprobado por la EMA ni se encuentra comercializado en España.

El principio activo es sumatriptán, agonista selectivo de los receptores 5-HT₁ en los vasos sanguíneos craneales, de forma que se produce vasoconstricción e inhibición de neuropéptidos inflamatorios. Por ello, está indicado para el tratamiento agudo en adultos de migraña con y sin aura.

Utiliza el dispositivo de administración intranasal de la compañía OptiNose, que tal y como se ha detallado en el apartado anterior, está diseñado para maximizar el

transporte directo al cerebro y disminuir la posibilidad de inhalación de fármaco gracias al cierre del paladar blando en el momento de la administración (Figura 15). La dosis recomendada es de 22 mg repartida en 11 mg por cada fosa nasal.



Figura 15: Dispositivo del medicamento Onzetra™ Xsail™ (www.onzetra.com).

La eficacia de Onzetra™ Xsail™ se estableció en un estudio clínico multicéntrico, aleatorio, de doble ciego y controlado con placebo en el que se demostró una disminución de la migraña y de los síntomas asociados mucho mayor en pacientes tratados con Onzetra™ Xsail™ que en el grupo administrado con placebo (Figura 16) (Food and Drugs Administration, 2021).

2 hours post treatment	ONZETRA 22 mg (n=108)	Placebo (n=104)
Headache Relief	68% ^a	45%
No Headache	34% ^a	17%
No Nausea	82%	79%
No Photophobia	52%	40%
No Phonophobia	68%	56%

^a $p < 0.05$ versus placebo

Figura 16: Tabla de porcentajes de pacientes con remisión de la migraña y síntomas asociados tras 2 horas de la administración (Food and Drugs Administration, 2021).

NYXOID®:

Este medicamento se encuentra aprobado por la EMA desde el año 2017, aunque no comercializado actualmente en España.

El principio activo es naloxona, un derivado semisintético de la morfina que actúa como antagonista competitivo de los receptores opioides. Su afinidad es tan alta que desplaza

a los agonistas y antagonistas parciales. Esta acción farmacológica hace que sea muy útil para el tratamiento de urgencia en caso de sospecha o confirmación de sobredosis por opioides en adultos y adolescentes mayores de 14 años.

La administración intranasal de naloxona ha demostrado una absorción muy rápida, pues tan sólo un minuto después de la administración podemos encontrar principio activo en circulación sistémica. La duración de acción fue más prolongada en la administración intranasal que en la intramuscular, lo que hace de este medicamento una alternativa muy interesante (Agencia Europea del Medicamento, 2021).

6. NUEVOS AVANCES EN NANOMEDICINA EMPLEANDO LA RUTA

Los nuevos avances en el campo de la liberación de activos al cerebro van enfocados a controlar la localización del fármaco dentro del parénquima cerebral.

Se trata, por tanto, de optimizar la liberación tras haberse producido con éxito la administración intranasal y el correspondiente transporte directo nariz-cerebro. Para ello, se han empleado métodos físicos como la tecnología de Ultrasonido Focalizado (FUS). Esta técnica fue introducida por Chen et al. que emplearon los ultrasonidos para abrir la BHE de forma transitoria a fármacos administrados por vía IV. Posteriormente, utilizaron la técnica FUS en combinación con microburbujas (FUSIN) para determinar su efecto en la administración intranasal en ratones del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y resultó mejorar el transporte. Además, se conseguía su localización en una zona específica del cerebro (Chen et al., 2016).

La hipótesis que postulan Ye et al. para explicarlo basa la técnica FUSIN en el empleo de la tecnología FUS para activar microburbujas en zonas concretas del cerebro que permiten incrementar la concentración de activo en esa misma región. Observaron en un estudio *ex vivo* que el movimiento de las microburbujas crea una presión sobre los capilares suficiente como para que estos se contraigan y se expandan, así como sobre el tejido circundante (Ye et al., 2018). Si recordamos el mecanismo de transporte extracelular de la ruta *nose-to-brain*, podemos decir que la “bomba perivascular” es muy similar a esta “bomba” creada por microburbujas y es precisamente dicha semejanza la que hace posible que mejore el transporte y la localización controlada en las regiones del cerebro que nos interesan.

Ye et al. emplearon con éxito esta técnica para estudiar en ratones la biodistribución de nanoclusters de oro (nanopartículas metálicas) administradas por vía intranasal y consiguieron no solo mejorar el transporte nariz-cerebro, sino también localizar el fármaco en la zona cerebral tratada con FUS (Ye et al., 2018). Asimismo, han desarrollado un protocolo detallado de cómo llevar a cabo la liberación de activos por FUSIN en cerebros de roedores (Ye et al., 2021). También han descrito algunos de los parámetros experimentales que afectan a la técnica y que hay que tener en cuenta a la hora de emplearla (Ye et al., 2020).

7. CONCLUSIONES

- I. La nanotecnología ha demostrado ser una ciencia actualmente en auge por sus numerosos beneficios y ventajas que resultan de gran ayuda cuando se aplican al campo de la medicina, por lo que afirmamos que la nanomedicina es el presente y el futuro de la industria farmacéutica.
- II. La cavidad nasal presenta características anatómicas y fisiológicas aptas para la administración de activos al SNC, pues la conexión directa nariz-cerebro hace posible el nacimiento de una nueva ruta *nose-to-brain* que evade el transporte a través de la BHE.
- III. El empleo de nanopartículas poliméricas para la administración de activos por vía intranasal mejora notablemente el transporte al SNC gracias a su pequeño tamaño, gran capacidad de encapsulación, posibilidad de controlar la liberación del fármaco y disminución de efectos adversos. Además, se trata de una alternativa biocompatible y biodegradable, características imprescindibles para el uso clínico.
- IV. Gran cantidad de estudios encaminados a desarrollar dispositivos adecuados para administración intranasal, ensayos clínicos y estrategias para localizar fármacos en zonas concretas del cerebro demuestran el avance que supone y el valor potencial de esta nueva ruta en la industria farmacéutica.
- V. Actualmente encontramos medicamentos aprobados por autoridades sanitarias internacionales y europeas que utilizan la ruta *nose-to-brain*, aunque ninguno ellos comercializados en España.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Agencia Europea del Medicamento. Medicines [en línea]. [Consultado en Mayo 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS - CIMA. Madrid. [Consultado en Mayo 2021]. Disponible en: <http://www.cima.aemps.es>.
- Ambudkar S V., Kimchi-Sarfaty C, Sauna ZE, Gottesman MM. P-glycoprotein: From genomics to mechanism. *Oncogene*. 2003; 22(47): 7468-7485.
- Bazzo GC, Ramos Pezzini B, Karine Stulzer H. Eutectic mixtures as an approach to enhance solubility, dissolution rate and oral bioavailability of poorly water-soluble drugs. *Int J Pharm*. 2020; 588: 119741.
- Bhattamisra SK, Tzeyung Shak A, Wen Xi L, Hasyanazifa Safian N, Choudhury H, Meng Lim W, et al. Nose to brain delivery of rotigotine loaded chitosan nanoparticles in human SH-SY5Y neuroblastoma cells and animal model of Parkinson's disease. *Int J Pharm*. 2020; 579: 119148.
- Bradley K. Lawther, MBCh BSc Hons DA FCARCSI, Sajith Kumar, MBBS FRCA, Hari Krovvidi, MD FRCA. Blood–brain barrier. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*. 2011; 11 (4): 128-132.
- Casettari L, Illum L. Chitosan in nasal delivery systems for therapeutic drugs. *J Control Release*. 2014; 190: 189-200.
- Cayero MD. Nanopartículas poliméricas para vehiculizar activos farmacéuticos al sistema nervioso central. Tesis Doctoral. 2018.
- Cayero-Otero MD, Espinosa Oliva AM, Herrera AJ, Garcia-Dominguez I, Fernandez-Arevalo M, Martin-Banderas L, et al. Potential Use of Nanomedicine for the Anti-inflammatory Treatment of Neurodegenerative Diseases. *Curr Pharm Des*. 2018; 24(14): 1589–616.
- Cayero-Otero MD, Gomes MJ, Martins C, Álvarez-Fuentes J, Fernández-Arévalo M, Sarmiento B, et al. In vivo biodistribution of venlafaxine-PLGA nanoparticles for brain delivery: plain vs. functionalized nanoparticles. *Expert Opin Drug Deliv*. 2019; 16(12): 1413–1427.
- Charlton S, Jones NS, Davis SS, Illum L. Distribution and clearance of bioadhesive formulations from the olfactory region in man: Effect of polymer type and nasal delivery device. *Eur J Pharm Sci*. 2007; 30(3–4): 295–302.

- Chen H, Yang GZX, Getachew H, Acosta C, Sierra Sánchez C, Konofagou EE. Focused ultrasound-enhanced intranasal brain delivery of brain-derived neurotrophic factor. *Sci Rep.* 2016; 6.
- ClinicalTrials.gov. [en línea]. [Consultado en Mayo 2021]. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov>.
- Cohen BE, Bangham AD. Diffusion of small non-electrolytes across liposome membranes. *Nature.* 1972; 236 (5343): 173–174.
- Crowe TP, Greenlee MHW, Kanthasamy AG, Hsu WH. Mechanism of intranasal drug delivery directly to the brain. *Life Sci.* 2018; 195: 44–52.
- Dash M, Chiellini F, Ottenbrite RM, Chiellini E. Chitosan - A versatile semi-synthetic polymer in biomedical applications. *Progress in Polymer Science.* 2011; 36: 981–1014.
- Dhamankar V, Donovan MD. Modulating nasal mucosal permeation using metabolic saturation and enzyme inhibition techniques. *J Pharm Pharmacol.* 2017; 69(9): 1075–1083.
- Dhuria SV., Hanson LR ., Frey WH. Intranasal delivery to the central nervous system: Mechanisms and experimental considerations. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2010; 99 (4): 1654-1673.
- Dong X. Current Strategies for Brain Drug Delivery. *Theranostics.* 2018; 8(6): 1481–1493.
- Escobar A, Gómez GB. Barrera hematoencefálica. *Nurobiología, implicaciones clínicas y efectos del estrés sobre su desarrollo. Rev Mex Neurocienc.* 2008; 9(5): 395-405.
- Esim O, Savaser A, Ozkan CK, Oztuna A, Goksel BA, Ozler M, et al. Nose to brain delivery of eletriptan hydrobromide nanoparticles: Preparation, in vitro/in vivo evaluation and effect on trigeminal activation. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2020; 59: 1773–2247.
- Food and Drugs Administration. Drug Approvals and Databases [en línea]. [Consultado en Mayo 2021]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.
- Fu Z, Xiang J. Molecular Sciences Aptamer-Functionalized Nanoparticles in Targeted Delivery and Cancer Therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(23): 9123.
- Gänger S, Schindowski K. Tailoring formulations for intranasal nose-to-brain delivery: A review on architecture, physico-chemical characteristics and mucociliary clearance of the nasal olfactory mucosa. *Pharmaceutics.* 2018; 10(3): 116.
- García-Porrero JA, Hurlé González JM, García-Porrero Alonso J. *Anatomía humana.* 1ª edición. Madrid: McGraw-Hill Interamericana. 2013.
- Grassin-Delyle S, Buenestado A, Naline E, Faisy C, Blouquit-Laye S, Couderc LJ, et al. Intranasal drug delivery: An efficient and non-invasive route for systemic

- administration: Focus on opioids. *Pharmacol Ther* . 2012; 134(3): 366–379.
- Hada N, Netzer WJ, Belhassan F, Wennogle LP, Gizurarson S. Nose-to-brain transport of imatinib mesylate: A pharmacokinetic evaluation. *Eur J Pharm Sci*. 2017; 102: 46-54.
 - Hoekman J, Ray S, Aurora SK, Shrewsbury SB. The Upper Nasal Space—A Novel Delivery Route Ideal for Central Nervous System Drugs. *US Neurol*. 2020; 16(1): 25.
 - Impel Neuropharma. POD Technology. [en línea]. [Consultado en Mayo 2021]. Disponible en: <http://www.impelnp.com>.
 - Jahan ST, Sadat SMA, Walliser M, Haddadi A. Targeted Therapeutic Nanoparticles: An Immense Promise to Fight against Cancer. *J Drug Deliv*. 2017; 2017: 1–24.
 - Johnston M, Zakharov A, Papaiconomou C, Salmasi G, Armstrong D. Evidence of connections between cerebrospinal fluid and nasal lymphatic vessels in humans, non-human primates and other mammalian species. *Cerebrospinal Fluid Res*. 2004; 1: 2.
 - Jones N. The nose and paranasal sinuses physiology and anatomy. *Adv Drug Deliv Rev*. 2001; 51(1-3): 5-19.
 - Kamei N, Takeda-Morishita M. Brain delivery of insulin boosted by intranasal coadministration with cell-penetrating peptides. *J Control Release*. 2015; 197: 105–110.
 - Khan T, Ranjan R, Dogra Y, Pandya SM, Shafi H, Singh SK, et al. Intranasal eutectic powder of zolmitriptan with enhanced bioavailability in the rat brain. *Mol Pharm*. 2016; 13(9): 3234–3240.
 - Keller LA, Merkel O, Popp A. Intranasal drug delivery: opportunities and toxicologic challenges during drug development. *Drug Deliv Transl Res*. 2021.
 - Kurve technology. Drug Delivery System, Nasal Drug Delivery Devices. [en línea]. [Consultado en Mayo 2021]. Disponible en: <http://www.kurvetech.com>.
 - Lagreca E, Onesto V, Di Natale C, La Manna S, Netti PA, Vecchione R. Recent advances in the formulation of PLGA microparticles for controlled drug delivery. *Prog Biomater*. 2020; 9(4): 153–174.
 - Latarjet M, Ruiz Liard A. Anatomía humana. 5ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2019.
 - Lawther BK, Kumar S, Krovvidi H. Blood-brain barrier. *Contin Educ Anaesthesia, Crit Care Pain*. 2011; 11(4): 128–132.
 - Li F, Feng J, Cheng Q, Zhu W, Jin Y. Delivery of 125 I-cobrotoxin after intranasal administration to the brain: A microdialysis study in freely moving rats. *Int J Pharm*. 2007; 328: 161–167.
 - Lioutas V-A, Alfaro-Martinez F, Bedoya F, Chung C-C, Pimentel DA, Novak V. Intranasal Insulin and Insulin-Like Growth Factor 1 as Neuroprotectants in Acute Ischemic Stroke.

- Transl Stroke Res. 2015; 6(4): 264-275.
- Lochhead JJ, Kellohen KL, Ronaldson PT, Davis TP. Distribution of insulin in trigeminal nerve and brain after intranasal administration. *Sci Rep.* 2019; 9: 2621.
 - Lochhead JJ, Thorne RG. Intranasal delivery of biologics to the central nervous system. *Adv Drug Deliv Rev.* 2012; 64(7): 614-628.
 - Lochhead JJ, Wolak DJ, Pizzo ME, Thorne RG. Rapid transport within cerebral perivascular spaces underlies widespread tracer distribution in the brain after intranasal administration. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015; 35: 371–381.
 - Martins PP, Smyth HDC, Cui Z. Strategies to facilitate or block nose-to-brain drug delivery. *Int J Pharm.* 2019; 570: 118635.
 - Masjedi M, Azadi A, Heidari R, Mohammadi-Samani S. Brain targeted delivery of sumatriptan succinate loaded chitosan nanoparticles: Preparation, In vitro characterization, and (Neuro-) pharmacokinetic evaluations. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2021; 61: 1773–2247.
 - Mitchell MJ, Billingsley MM, Haley RM, Wechsler ME, Peppas NA, Langer R. Engineering precision nanoparticles for drug delivery. Vol. 20, *Nature Reviews Drug Discovery.* 2021; 20: 101–124.
 - Mistry A, Stolnik S, Illum L. Nanoparticles for direct nose-to-brain delivery of drugs. *Int J Pharm.* 2009; 379(1): 146-157.
 - Muntimadugu E, Dhommatti R, Jain A, Gopala Swami Challa V, Khan W. Intranasal delivery of nanoparticle encapsulated tarenflurbil: A potential brain targeting strategy for Alzheimer’s disease. *Eur J Pharm Sci.* 2016; 92: 224-234.
 - Naqvi S, Panghal A, Flora SJS. Nanotechnology: A Promising Approach for Delivery of Neuroprotective Drugs. *Front Neurosci.* 2020; 14: 494.
 - Onzetra Xsail. Get Started With Onzetra. [en línea]. [Consultado en Mayo 2021]. Disponible en: <https://www.onzetra.com>.
 - OptiNose. Exhalation Delivery Systems. [en línea]. [Consultado en Mayo 2021]. Disponible en: <http://www.optinose.com>.
 - Pandit R, Chen L, Götz J. The blood-brain barrier: Physiology and strategies for drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews.* 2019; 165-166: 1-14.
 - Pardridge WM. Biopharmaceutical drug targeting to the brain. *J Drug Target.* 2010; 18(3): 157–167.
 - Peraire Guitart C., Obach Vidal R.. Administración de fármacos por vías nasal, oftálmica y ótica. En: Domenech Berrozpe J., Martínez Lanao J., Peraire Guitart C., editores. *Tratado general de Biofarmacia y Farmacocinética.* Madrid: Síntesis; 2013. p 125-166.

- Perl DP, Good PF. Uptake of Aluminium into Central Nervous System along Nasal-Olfactory Pathways. *Lancet*. 1987; 1(8540): 1028
- Psimadas D, Georgoulas P, Valotassiou V, Loudos G. Molecular Nanomedicine Towards Cancer: *J Pharm Sci*. 2012; 101(7): 2271–2280.
- Rassa G, Soddu E, Cossu M, Gavini E, Giunchedi P, Dalpiaz A. Particulate formulations based on chitosan for nose-to-brain delivery of drugs. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2016; 32: 77-87.
- Samaridou E, Alonso MJ. Nose-to-brain peptide delivery – The potential of nanotechnology. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2018; 26 (10): 2888-2905.
- Sahoo SK, Parveen S, Panda JJ. The present and future of nanotechnology in human health care. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol Med*. 2007; 3(1): 20–31.
- Saraiva C, Praça C, Ferreira R, Santos T, Ferreira L, Bernardino L. Nanoparticle-mediated brain drug delivery: Overcoming blood-brain barrier to treat neurodegenerative diseases. *Journal of Controlled Release*. 2016; 235: 34–47.
- Scranton RA, Fletcher L, Sprague S, Jimenez DF, Digicaylioglu M. The Rostral Migratory Stream Plays a Key Role in Intranasal Delivery of Drugs into the CNS. *PLoS One*. 2011; 6(4): e18711.
- Shamarekh KS, Gad HA, Soliman ME, Sammour OA. Development and evaluation of protamine-coated PLGA nanoparticles for nose-to-brain delivery of tacrine: In-vitro and in-vivo assessment. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2020; 57: 101724.
- Shingaki T, Hidalgo IJ, Furubayashi T, Sakane T, Katsumi H, Yamamoto A, et al. Nasal Delivery of P-gp Substrates to the Brain through the Nose-Brain Pathway. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2011; 26(3): 248-255.
- SipNose Nasal Delivery Systems. [en línea]. [Consultado en Mayo 2021]. Disponible en: <http://www.sipnose.com>.
- Tam VH, Sosa C, Liu R, Yao N, Priestley RD. Nanomedicine as a non-invasive strategy for drug delivery across the blood brain barrier. *International Journal of Pharmaceutics*. 2016; 515(1-2): 331-342.
- Trevino JT, Quispe RC, Khan F, Novak V. Non-Invasive Strategies for Nose-to-Brain Drug Delivery. *J Clin Trials*. 2021; 10(7): 439.
- Van Riel D, Leijten LM, Verdijk RM, GeurtsvanKessel C, Van Der Vries E, Van Rossum AMC, et al. Evidence for influenza virus CNS invasion along the olfactory route in an immunocompromised infant. *Journal of Infectious Diseases*. 2014; 210(3): 419-423.
- Wang C, Liu F, Liu Y-Y, Zhao C-H, You Y, Wang L, et al. Neurogenesis in the adult human SVZ 1534 Identification and characterization of neuroblasts in the subventricular zone

- and rostral migratory stream of the adult human brain. *Nat Publ Gr.* 2011; 21 (11): 1534–1550.
- Warnken ZN, Smyth HDC, Watts AB, Weitman S, Kuhn JG, Williams RO. Formulation and device design to increase nose to brain drug delivery. *Journal of Drug Delivery Science and Technology.* 2016; 35: 213-222.
 - Wilson B, Mohamed Alobaid BN, Geetha KM, Jenita JL. Chitosan nanoparticles to enhance nasal absorption and brain targeting of sitagliptin to treat Alzheimer’s disease. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2021; 61: 1773–2247.
 - Wong HL, Wu XY, Bendayan R. Nanotechnological advances for the delivery of CNS therapeutics. *Adv Drug Deliv Rev.* 2012; 64(7): 686–700.
 - Xi J, Zhang Z, Si XA. Improving intranasal delivery of neurological nanomedicine to the olfactory region using magnetophoretic guidance of microsphere carriers. *Int J Nanomedicine.* 2015; 10: 1211–1222.
 - Yang W, Jin B-H, Chen Y-J, Cao C, Zhu J-Z, Zhao Y-Z, et al. The involvement of perivascular spaces or tissues in the facial intradermal brain-targeted delivery. *Drug Deliv.* 2019; 26(1): 393-403.
 - Ye D, Chen H. Focused ultrasound-mediated intranasal brain drug delivery technique (FUSIN). *MethodsX.* 2021; 8: 101266.
 - Ye D, Luan J, Pang H, Yang Y, Nazeri A, Rubin JB, et al. Characterization of focused ultrasound-mediated brainstem delivery of intranasally administered agents. *J Control Release.* 2020; 328: 276–285.
 - Ye D, Zhang X, Yue Y, Raliya R, Biswas P, Taylor S, et al. Focused ultrasound combined with microbubble-mediated intranasal delivery of gold nanoclusters to the brain. *J Control Release.* 2018; 286: 145–153.
 - Yetisgin AA, Cetinel S, Zuvun M, Kosar A, Kutlu O. Therapeutic nanoparticles and their targeted delivery applications. *Molecules.* 2020; 25(9): 2193.
 - Zhang Y, Sun C, Zhang Q, Deng Y, Hu X, Chen P. Intranasal delivery of Paclitaxel encapsulated nanoparticles for brain injury due to Glioblastoma. *J Appl Biomater Funct Mater.* 2020; 18: 2280800020977170.
 - Zigova T, Graziadei PPC, Monti-Graziadei AG. Olfactory bulb transplantation into the olfactory bulb of neonatal rats: a WGA-HRP study. *Brain Res.* 1992; 588(1): 6–12.