

Nanopartículas poliméricas de administración intranasal para la liberación de activos en el sistema nervioso central

Polymeric Nanoparticles for Drug Delivery to the Central Nervous System Via Nasal Route

M^a del Pilar García-Corvillo¹

1. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla.

Artículo de revisión Review Article

Correspondencia Correspondence

M^a del Pilar García-Corvillo
Departamento de Farmacia y Tecnología
Farmacéutica. Facultad de Farmacia.
Universidad de Sevilla.
C/ Profesor García González, nº 2,
41012 Sevilla
E-mail: margarcor6@alum.us.es

Financiación Fundings

Sin financiación

Conflicto de interés Competing interest

La autora declara que no existe conflicto de interés.

Received: 12.12.2015
Accepted: 25.01.2016

RESUMEN

Objetivos. Analizar la situación actual de las investigaciones relacionadas con las nanopartículas poliméricas como sistemas de liberación de fármacos, así como los estudios que muestran las aplicaciones de fármacos incorporados en dichos sistemas y liberados en el sistema nervioso central mediante la administración intranasal.

Métodos. Se utilizó, entre otras, como principal fuente la base de datos de la National Library of Medicine, Washington, DC (MEDLINE: PubMed) para realizar la búsqueda de artículos de investigación más importantes publicados sobre el tema.

Resultados. Muchos de los fármacos utilizados para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas no son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) y llegar al cerebro en concentraciones suficientes para ejercer su efecto terapéutico. Es por ello que surge la idea de desarrollar nanopartículas poliméricas para ser administradas por vía nasal. Gracias a la utilización de dichos sistemas, numerosos estudios han puesto de manifiesto una mejora en la utilidad clínica del fármaco, permitiendo reducir la dosis y la frecuencia de dosificación a la vez que se reducen los efectos secundarios.

Conclusiones. Pese a los avances realizados, demostrándose un aumento de la concentración de fármacos incorporados en sistemas nanoparticulados que llegan al cerebro, aún son necesarias investigaciones que solventen los problemas de toxicidad presentados por estos sistemas y su variabilidad de dosis absorbida.

Palabras claves: nanopartículas; nanopartículas poliméricas; entrega nasal; liberación en el cerebro.

ABSTRACT

Objectives. The main objective of this study is to analyse the current researches related to polymeric nanoparticles as a system of drug delivery, as well as the studies that show the different ways in which the drugs included in this system and delivered into the central nervous system are apply through intranasal delivery.

Methods. The elaboration of this study has required the exhaustive analysis of different scientific articles related to polymeric nanoparticles and drug delivery systems. The National Library of Medicine, Washington, DC (MEDLINE: PubMed) has been the main source of information from which the scientific articles used to carry out this study have been selected.

Results. Many of the drugs employed for the treatment of neurodegenerative diseases are not capable of going through the blood-brain-barrier (BBB) and reach the brain with enough concentration, being unable to apply their therapeutic effect. That is why the idea of developing polymeric nanoparticles to be delivered through nasal delivery come out. Thanks to the use of this system, many researches have shown an improvement in the clinical utility of the drug, reducing the dose and the frequency of dosing as well as the side effects.

Conclusions. Despite the improvements in this field that demonstrate an increase in the concentration of drugs, included in the nanoparticles systems, that reaches the brain, it is still necessary to carry out researches in order to solve issues related to the toxicity and the variability in the absorbed dose that these systems present.

Keywords: nanoparticles; polymeric nanoparticles; intranasal delivery; brain targeting.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades del sistema nervioso central (SNC) tales como esquizofrenia, depresión, migraña, enfermedad de Parkinson (EP) y enfermedad de Alzheimer (EA) requieren el suministro de fármacos al cerebro para su tratamiento¹. Sin embargo, el SNC presenta diversas barreras que lo protegen del ambiente exterior, a la vez que dificultan el transporte de fármacos a través de ellas².

Teniendo en cuenta los problemas que presentan los fármacos administrados por vía sistémica, la búsqueda de una ruta alternativa es necesaria para mejorar la eficacia terapéutica y la biodisponibilidad de fármacos liberados en el SNC. Así, la administración intranasal puede cumplir con dicha demanda³.

A pesar de los beneficios que presenta esta ruta, se ha demostrado que la cantidad de fármaco que llega al SNC tras la administración intranasal no es suficiente¹. Por dicho motivo, se ha recurrido a la nanotecnología, concretamente al desarrollo de sistemas nanoparticulados que aumenten la eficacia del tratamiento. Algunos de estos nuevos sistemas, cuyo objetivo es mejorar la biodisponibilidad, farmacocinética y farmacodinámica de los medicamentos, así como reducir los efectos secundarios, son las nanopartículas poliméricas⁴.

El objetivo del presente trabajo es revisar aspectos relacionados con las nanopartículas poliméricas como sistemas de liberación de fármacos desde que se administran por vía intranasal hasta que llegan al cerebro.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para esta revisión, se han realizado búsquedas bibliográficas en las bases de datos: Pubmed, Scopus, ScienceDirect, Web of Science, Informa Healthcare, Dove Medical Press, PubFacts y SciELO seleccionando los artículos en base al año de publicación (eligiendo los más actuales) y a la presencia de palabras claves en el título y/o resumen.

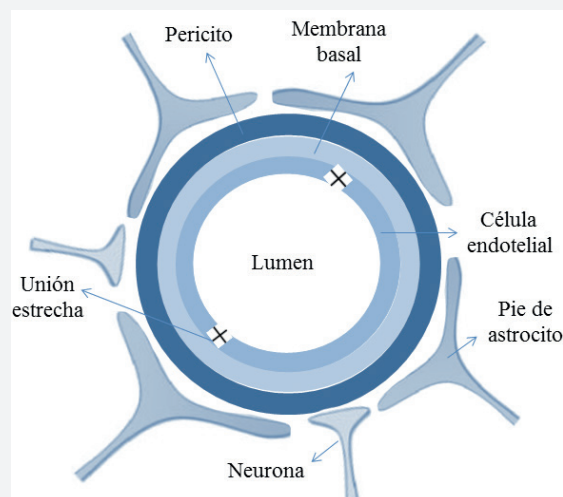
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Sistema Nervioso Central

El cerebro es un órgano altamente protegido que limita el transporte de medicamentos al parénquima cerebral por tres barreras entre las que se encuentra la BHE⁵ (Figura 1).

Debido a la selectividad que presenta, el ingreso de fármacos de naturaleza hidrofílica al SNC se ve dificultado. De la misma manera, muchos fármacos potenciales para el tratamiento de enfermedades del SNC no pueden alcanzar el cerebro en concentraciones suficientes⁷.

Figura 1: Dibujo esquemático de la BHE en sección transversal⁶.



Por todo ello, se han llevado a cabo numerosas investigaciones, en las que se ponen de manifiesto las diferentes estrategias utilizadas para mejorar las concentraciones de fármaco en el cerebro. Éstas pueden ser clasificadas como invasiva o no invasiva.

Dentro de las técnicas no invasivas podemos destacar el empleo de la ruta nasal, de especial interés debido al alto grado de vascularización y permeabilidad de la mucosa nasal^{8,9}.

Administración intranasal

En las últimas décadas, la vía nasal ha atraído especial interés por ser una ruta conveniente, no invasiva, fiable y segura para lograr una llegada más rápida y unos niveles más altos de fármaco en el cerebro³. El interés por esta ruta se puede recoger en varios puntos:

Permite la administración de fármacos directamente al cerebro, sin pasar por la BHE, que se considera que es impermeable para casi el 100% de fármacos macromoleculares y para más del 98% de fármacos de moléculas pequeñas.

Evita el tracto gastrointestinal y el metabolismo de primer paso hepático, que puede inactivar una fracción sustancial del fármaco administrado, mejorando así la biodisponibilidad del mismo.

Estos y otros beneficios potenciales de la administración de fármacos por vía intranasal hacen de ella una ruta atractiva; más teniendo en cuenta la ineficiencia de la administración de fármacos al cerebro por vía sistémica¹⁰. Dichos beneficios comparativos se recoge en la Tabla 1.

Tabla 1: Principales ventajas que ofrece la entrega nasal de fármacos al cerebro en comparación con otras vías de administración³.

Beneficios	Nasal	Oral	Parenteral
Carga de fármaco	Alta	Baja	Alta
Inicio acción	Rápido	Lento	Rápido
Dolor en el sitio de administración	No	No	Si
Autoadministración	Si	Si	No
Evasión de BHE	Si	No	No
Cumplimiento del paciente	Alto	Alto	Bajo
Metabolismo de primer paso	No	Si	No
Degradación fármaco	Baja	Alta	No

La búsqueda de formulaciones óptimas para la entrega de fármacos al SNC a través de esta ruta es objeto de numerosas investigaciones. Si bien es cierto que el número de medicamentos desarrollados para el tratamiento de patologías del SNC ha crecido de manera constante, son muy pocos los nuevos fármacos en el mercado. Por tanto, en la actualidad para muchos trastornos no existe tratamiento satisfactorio⁹.

Una forma prometedora es el empleo de nanopartículas (NPs) poliméricas biodegradables¹¹.

Nanopartículas poliméricas

Las NPs para uso farmacéutico son partículas sólidas coloidales que varían en tamaño de 1 a 1000 nm (1 μ m), formadas por materiales macromoleculares en las que el principio activo se disuelve, engloba, encapsula, se adsorbe y/o se une de distintas formas¹¹.

Composición

En esta revisión vamos a centrarnos en las NPs elaboradas a partir de polímeros, los cuales ofrecen una versatilidad incomparable con cualquier otro material.

Ante los problemas de toxicidad que presentaban los polímeros no biodegradables, utilizados en un principio, se establecieron una serie de requisitos que debían cumplir los materiales, así como sus metabolitos de degradación, para ser empleados con total seguridad en el organismo humano^{12,13}.

- No deben ser mutágenos, carcinógenos, antigénicos, tóxicos ni teratógenos.

- Han de ser estabilizables y *biocompatibles*, lo que significa que no deben causar ninguna respuesta adversa significativa del medio fisiológico que dañe el material.
- Tras la interacción con los tejidos y fluidos corporales, deben *biodegradarse* en componentes no tóxicos, tanto química como físicamente, o por combinación de ambas¹⁴.

Entre estos polímeros, los poliésteres son un grupo particularmente atractivo para la entrega de fármacos al SNC, dentro de los cuales podemos destacar: poli (ácido láctico) (PLA); poli (ácido glicólico) (PGA); poli (láctico-co-glicólico) (PLGA) que permite determinar la velocidad de biodegradación; poli (cianoacrilato de butilo) (PBCA), uno de los polímeros que exhiben la mayor velocidad de degradación y poli (ϵ -caprolactona) (PCL), poco usado pero de bajo coste y fácil manejo¹⁵.

En general, la elección del polímero empleado en la elaboración de las NPs, se determina por los objetivos terapéuticos del sistema de NPs¹⁶. Así, modulando las características de los polímeros se puede controlar la liberación del agente terapéutico para lograr el nivel deseado de dicho agente en el tejido escogido y por la duración requerida para una óptima eficacia terapéutica¹⁷.

Además de esto, para mejorar algunos de los impedimentos que presentan las NPs cuando se administran por vía nasal, se emplean modificadores que se adhieren físicamente a la superficie de la sustancia farmacológica, pero no químicamente. Entre ellos encontramos¹⁸:

Quitano (CS): es un polisacárido natural cuyas características de biodegradabilidad, biocompatibilidad, mucoadhesión y efecto promotor de la absorción a través de diferentes epitelios, lo convierten en un candidato único para mejorar la absorción del fármaco en la mucosa nasal y retrasar el aclaramiento ciliar^{19,20}.

Poli(etilenglicol) (PEG): es uno de los polímeros más utilizados para mejorar la direccionalidad del fármaco hacia su lugar de acción reduciendo al mínimo la opsonización de las NPs y prolongando su circulación *in vivo*²¹. Es hidrofílico, no iónico y presenta una excelente biocompatibilidad. El PEG puede modificar la carga superficial de las NPs, reduciendo el potencial zeta negativo y provocando así un aumento en la estabilidad del sistema²².

Tween® 80: es un emulsionante de uso común y tensioactivo que parece actuar por i) el descenso del aclaramiento de NPs por el sistema reticuloendotelial, ii) interactuar con los receptores endoteliales de la BHE de una manera similar a las lipoproteínas de baja densidad, y iii) posiblemente

la modulación de uniones estrechas y transportadores de salida^{15,16}.

Ventajas y limitaciones

El uso de las NPs ha supuesto una importante área de investigación en el campo de la liberación de fármacos, ya que permiten dirigir una amplia variedad de moléculas a los distintos tejidos liberándolos de manera sostenida en el tiempo²³. Esto supone una gran ventaja, ya que de forma ge-

neral se acepta que la actividad farmacológica de un compuesto no es suficiente para asegurar una buena terapia, sino que depende del desarrollo de sistemas de dosificación adecuados, del tipo de formulación y de la selección de un sistema de liberación específico para el fármaco, para conseguir un efecto terapéutico óptimo¹².

En base a todo lo mencionado, podemos agrupar las ventajas que ofrece el uso de sistemas nanoparticulados en la *Tabla 2*.

Tabla 2: Ventajas en la utilización de las nanopartículas.

VENTAJAS DE LAS NANOPARTÍCULAS	
BIOFARMACÉUTICAS	TECNOLÓGICAS
Modulan la liberación del fármaco Controlan la absorción Vectorización Modifican la eliminación	Proporcionan características de sólido a productos de naturaleza líquida
Farmacodinámica favorable	Protección del fármaco de los agentes atmosféricos
↓ Degradación del principio activo ↑ semivida de eliminación	Evitan o reducen la volatilidad
↓ Efectos tóxicos	Evitan incompatibilidades
Fórmulas biológicamente más activas ↑ Biodisponibilidad	Protección del personal manipulador
↑ Tiempo de circulación del fármaco en el organismo	
Mejoran la adherencia al tratamiento	
↑ Velocidad de disolución	
Permiten la penetración profunda del fármaco en tejidos	
Encapsulación de sustancias hidrofílicas e hidrofóbicas	
Enmascaran propiedades organolépticas	
Formulación de fármacos que no pueden ser utilizados eficazmente como formulaciones de fármacos convencionales	

Los primeros inconvenientes surgidos fueron los relativamente bajos efectos terapéuticos. Actualmente dicho problema se ha intentado resolver gracias a la adición de modificadores de la superficie de las NPs como se ha comentado en el punto 3.1²².

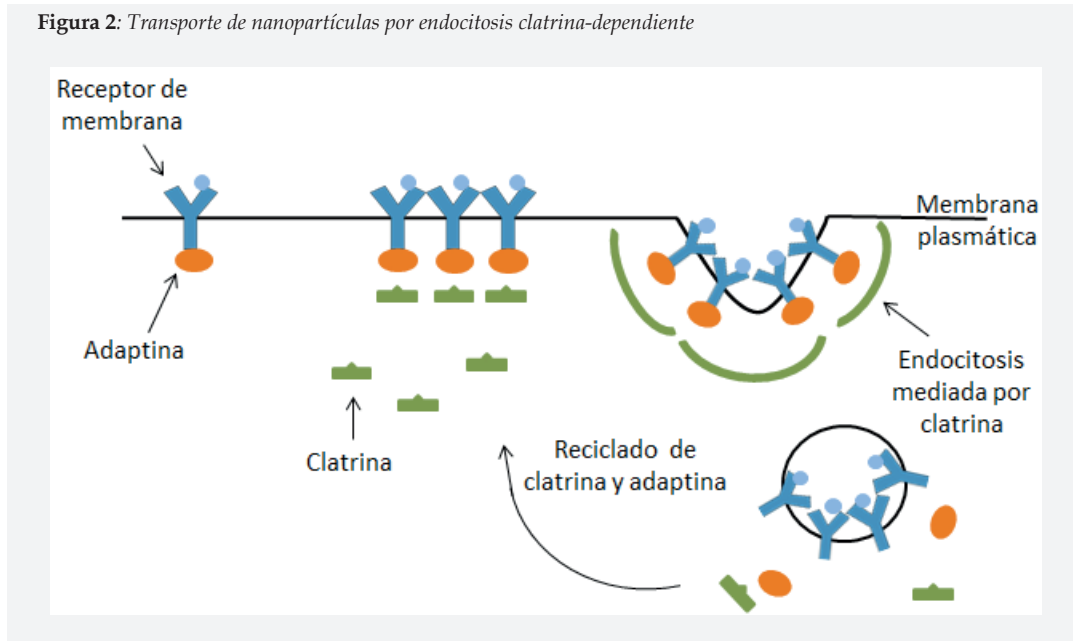
Por otra parte, cuanto más pequeña es la partícula de cualquier material, mayor es su superficie en relación con su masa. Esto se verá reflejado en un aumento de su reactividad y por tanto su toxicidad (ya que el número de átomos en contacto con la superficie es mayor), siendo éste el principal inconveniente que presentan las NPs²⁴.

Transporte de NPs desde la cavidad nasal al cerebro

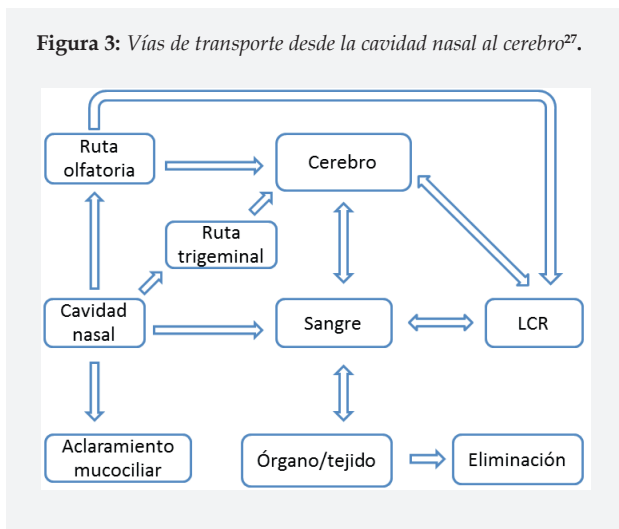
El transporte completo de los sistemas nanoparticulados, desde que son administrados por la nariz hasta que llegan al SNC engloba tres etapas secuenciales:

1. Transporte a través del epitelio nasal.
2. Transporte desde la mucosa nasal a los puntos de entrada al cerebro cerca de la superficie pial en el compartimiento craneal.
3. Transporte desde las zonas iniciales de entrada del cerebro a otras dentro del SNC²⁵.

Parece ser que las NPs utilizan la ruta transcelular mediada por un proceso de endocitosis para el transporte a través del epitelio nasal. Este proceso puede ocurrir de forma pasiva, pero mayoritariamente se produce de una manera activa y saturable. Concretamente la endocitosis clatrina-dependiente es actualmente el mejor mecanismo caracterizado^{1,26} (*Figura 2*).

Figura 2: Transporte de nanopartículas por endocitosis clatrina-dependiente

Una vez que atraviesa el epitelio nasal, el fármaco puede llegar al cerebro a través de una de las rutas directas (a través de la región olfatoria y/o el nervio trigémino), o indirectamente, por absorción en la circulación sistémica y el paso a través de la BHE como se muestra en la *Figura 3*¹⁰.

Figura 3: Vías de transporte desde la cavidad nasal al cerebro²⁷.

Por medio de la región olfatoria, el fármaco puede alcanzar directamente el SNC mediante el transporte extracelular o intracelular a través del nervio olfatorio, pudiendo ser ésta la principal vía para la entrega de fármacos al cerebro tras la administración intranasal¹⁰. Sin embargo, el diámetro del axón es aproximadamente 100-200 nm, lo que limitaría al-

tamente el transporte de partículas dentro del mismo intervalo de tamaño²⁸.

Por otra parte, el nervio trigémino se considera también una importante vía por la que el fármaco accede directamente al SNC. Esto lo hace desde el epitelio respiratorio de los pasajes nasales, por dos zonas: i) a través del agujero lacrado anterior cerca de la protuberancia y ii) a través de la lámina cribosa cerca del bulbo olfatorio, creando así puntos de entrada en las áreas caudal y rostral del cerebro después de la administración intranasal²⁷.

En general, la mayoría de estudios se limitan a demostrar una mejora en los efectos y el transporte de fármacos cuando se administran en una formulación de NPs en comparación con la solución de fármaco «simple», pero hay una falta de resultados científicos que confirmen la ruta que siguen. De hecho, no se sabe con exactitud si el fármaco de las NPs se libera en la cavidad nasal o si son las propias NPs las que se transportan a través de la región olfatoria o nervio trigémino al SNC donde liberan el fármaco.

Aplicaciones farmacoterapéuticas

Con el fin de obtener niveles de fármaco suficientes en el cerebro tras la administración intranasal, los investigadores han desarrollado estos sistemas nanoparticulados consiguiendo una mejora en la eficiencia del transporte del fármaco. Algunos de los fármacos y enfermedades tratadas hasta la fecha, se recogen en la *Tabla 3*.

Tabla 3: Fármacos incluidos en NPs poliméricas para la administración intranasal y liberación en el SNC.

Fármaco	Forma de dosificación	Enfermedad tratada
bFCF	NPs de PLGA	Alzheimer
Rivastigmina	NPs de CS	Alzheimer
Timoquinona	NPs de CS	Alzheimer
Estradiol	NPs de CS	Alzheimer
Levodopa	NPs de PLGA	Parkinson
Bromocriptina	NPs de CS	Parkinson
Olanzapina	NPs de PLGA	Esquizofrenia
Haloperidol	NPs de PEG-PLGA	Esquizofrenia
Clorhidrato de buspirona	NPs de TCS	Ansiedad
Venlafaxina	NPs de CS	Depresión
Clorhidrato de selegilina	NPs de TCS	Depresión
Nimodipino	NPs de MPEG-PLA	Cefalea
Sumatriptán	NPs de CS	Migraña
Diazepam	NPs de PLGA	Epilepsia
Lorazepam	NPs de PLGA	Epilepsia
Clorhidrato de ciclobenzaprina	NPs de TCS	Alivio del dolor
Leucina-encefalina	NPs de CS	Alivio del dolor
Clorhidrato de tizanidina	NPs de CS	Alivio del dolor
Didanosina	NPs de CS	Infección causada por VIH
Acetato de leuprolide	NPs de TCS	Cáncer de próstata

Alzheimer

Los tratamientos actuales para la EA fallan a menudo debido a su escasa solubilidad, baja biodisponibilidad y capacidad efectiva de atravesar la BHE⁴.

La incorporación de factores de crecimiento, tales como bFCF, en NPs para la administración intranasal fue estudiada por Zhang y cols.²⁹, quienes conjugaron lectina de *Solanum tuberosum* (STL) con NPs de PLGA modificadas con PEG con un tamaño de partícula de 118,7 nm y un potencial zeta de -31,18 mV. Observaron que de este modo se facilitaba el transporte directo de bFCF en el cerebro de rata, siendo la distribución del fármaco de 1/7 a 5/17 veces mayor que tras la administración intravenosa y reduciéndose los efectos adversos periféricos.

Por otra parte, Fazil y cols.³⁰, prepararon NPs de CS para mejorar la biodisponibilidad y la absorción de rivastigmina en el cerebro a través de la administración intranasal. El tamaño de partícula óptimo fue (185,4 ± 8,4nm), el potencial zeta (38,4 ± 2,85 mV), la capacidad de carga (43,37 ± 3,9%) y la eficiencia de encapsulación (85,3 ± 3,5%). Así demostra-

ron que la concentración de rivastigmina era significativamente más alta en comparación con la administración por vía intravenosa.

Resultados similares obtuvieron Alam y cols.³¹ mediante la encapsulación de timoquinona en NPs de CS con un diámetro de partícula 150-200 nm, eficiencia de encapsulación (63,3% ± 3,5%) y capacidad de carga (31,23% ± 3,14%) y Wang y cols.³² tras encapsular estradiol en NPs de CS con un tamaño medio (269,3 ± 31,6nm), potencial zeta de 25.4 mV, y eficiencia de captura de 64,7%.

Parkinson

La levodopa (LD) es el fármaco más útil clínicamente en el tratamiento de la EP²⁰. Gambaryan y cols.³³ estudiaron los efectos comparativos que se obtienen tras la administración intranasal de LD en ratas frente a la administración de dicho fármaco incorporado en NPs de PLGA de tamaño 250 ± 50 nm con un nivel de inclusión de 10 ± 2%. Como resultado observaron que la administración de LD libre sólo era eficaz en la primera dosis, mientras que nano-LD incrementaba la función motora durante el periodo de tra-

tamiento de 112 días, demostrando un efecto prolongado incluso una semana después de la interrupción del mismo. Así probaron que la administración de nano-LD por vía intranasal permite una reducción considerable de las dosis de fármaco eficaz y de la frecuencia de administración.

Otro de los fármacos utilizados en la EP es la bromocriptina (BRC), que retrasa y reduce al mínimo las fluctuaciones motoras asociadas a la levodopa a largo plazo. Md y cols.²⁰ prepararon NPs de CS cargadas con BRC y las administraron en ratas tratadas con haloperidol para inducir estrés oxidativo y déficit del comportamiento asemejado al que se produce en la EP. Estas NPs tenían un tamaño medio ($161,3 \pm 4,7$ nm), el potencial zeta ($40,3 \pm 2,7$ mV), la capacidad de carga ($37,8\% \pm 1,8\%$) y la eficiencia de encapsulación ($84,2\% \pm 3,5\%$). Como resultado se produjo un aumento de la captación cerebral de BRC y una mejora de sus efectos antioxidantes.

Esquizofrenia

Hasta la fecha, sólo hay dos estudios que involucran específicamente la administración intranasal de antipsicóticos con NPs poliméricas.

Seju y cols.³⁴ elaboraron NPs de PLGA cargados con olanzapina (OZ) con un diámetro medio ($91,2 \pm 5,2$ nm), el potencial zeta ($-23,7 \pm 2,1$ mV), la capacidad de carga ($8,613 \pm 0,288\%$) y la eficiencia de encapsulación ($68,91 \pm 2,31\%$). Tras la administración intranasal en ratas, los estudios farmacocinéticos *in vivo* mostraron una absorción 10,86 veces mayor que la administración de fármaco libre, observándose una mayor concentración y una liberación sostenida de OZ dentro del cerebro.

Resultados similares obtuvieron Piazza y cols.³⁵ al conjugar lectina STL con NPs de PLGA modificadas con PEG cargadas con haloperidol. El tamaño de partícula fue (132 ± 20 nm), el potencial zeta ($-14,4 \pm 0,1$ mV), la capacidad de carga ($0,85 \pm 0,01\%$) y la eficiencia de encapsulación ($73,2 \pm 0,8\%$). De esta forma demostraron una mejora en la utilidad clínica del fármaco permitiendo una disminución de la dosis y frecuencia de dosificación y una reducción de los efectos secundarios.

Ansiedad

Uno de los primeros fármacos de la clase azapirona utilizado como ansiolítico fue el clorhidrato de buspirona (BUH). Su baja biodisponibilidad cuando se administra por vía oral, llevó a Bari y cols.³⁶ a elaborar NPs de quitosano tiolado (TCS) con BUH para su administración intranasal. Para ellos utilizaron NPs de tamaño ($226,7 \pm 2,52$ nm), con una capacidad de carga ($49,67 \pm 5,5\%$) y una eficiencia de

encapsulación ($81,13 \pm 2,8\%$) y las administraron en ratas. Como resultado, este sistema mostró mejoras en los perfiles farmacocinéticos en comparación con la administración de BUH libre y la administrada por vía intravenosa.

Depresión

La incorporación de venlafaxina en NPs de CS para el tratamiento de la depresión fue estudiada por Haque y cols.³⁷ quienes utilizaron NPs de tamaño ($167 \pm 6,5$ nm), potencial zeta ($23,83 \pm 1,76$ mV), capacidad de carga ($32,25 \pm 1,63\%$) y eficiencia de encapsulación ($79,3 \pm 2,6\%$). Tras la administración intranasal en ratas, observaron una mejora en la absorción del fármaco en el cerebro.

Resultados similares obtuvieron Singh y cols.³⁸ al incorporar clorhidrato de selegilina en NPs de TCS con un tamaño de partícula de ($215 \pm 34,71$ nm), potencial zeta $17,06$ mV y eficiencia de encapsulación ($70 \pm 2,71\%$) y administrarlo por vía intranasal en ratas.

Cefalea

Zhang y cols.³⁹ prepararon NPs de metoxiPEG-PLA cargadas con nimodipino para el tratamiento de la cefalea. Las NPs tenían un tamaño medio de ($76,5 \pm 7,4$ nm), una carga superficial negativa y una capacidad de carga $5,2\%$. Tras administrarlas en ratas por vía intranasal, la concentración de fármaco pasó de 1,6- 3,3 veces mayor que la administración de fármaco libre.

De igual modo, Gulati y cols.⁴⁰ estudiaron los efectos del sumatriptán cuando se incorporaba en NPs de CS con un tamaño medio de ($306,8 \pm 3,9$ nm), un potencial zeta de $28,79$ mV, y una eficiencia de encapsulación ($75,4 \pm 1,1\%$) obteniéndose mejoras en los perfiles farmacocinéticos del fármaco.

CONCLUSIONES

1. Las NPs poliméricas constituyen una forma prometedora como sistemas de liberación de fármacos para la entrega de activos en el SNC tras la administración intranasal.
2. Los polímeros utilizados son fundamentalmente sintéticos, en concreto poliésteres, ya que son biocompatibles, biodegradables y bioestables. Estos polímeros se eligen en base a los objetivos terapéuticos del sistema de NPs. En este caso, el CS y el PLGA son los más utilizados.
3. El transporte de las NPs a través del epitelio nasal se lleva a cabo mediante un mecanismo de endocitosis clatrina-dependiente. Una vez en la cavidad nasal, o bien a través del nervio olfatorio o del nervio trigémino el fármaco llega de manera directa al SNC, sin necesidad de atravesar la BHE.

4. A pesar de demostrarse un aumento en la concentración de fármaco que llega al SNC, es evidente que actualmente se requiere una mejora en la eficiencia de transferencia de NPs cargadas con fármacos desde el epitelio olfatorio hasta el cerebro, de forma segura, predecible y con éxito de alcanzar niveles terapéuticamente relevantes en las regiones cerebrales.

BIBLIOGRAFÍA

- Mistry A, Stolnik S, Illum L. Nanoparticles for direct nose-to-brain delivery of drugs. *Int J Pharm.* 2009; 379 (1): 146-157.
- Singh AP, Saraf SK, Saraf SA. SLN approach for nose-to-brain delivery of alprazolam. *Drug Deliv. and Transl. Res.* 2012; 2 (6): 498-507.
- Patel Z, Patel B, Patel S, Pardeshi C. Nose to Brain Targeted Drug Delivery bypassing the Blood-Brain Barrier: An overview. *Drug Invention Today.* 2012; 4(12), 610-615.
- Fonseca-Santos B, Gremião MP, Chorilli M. Nanotechnology-based drug delivery systems for the treatment of Alzheimer's disease. *Int J Nanomed.* 2015; 10: 4981-5003.
- Wong HL, Wu XY, Bendayan R. Nanotechnological advances for the delivery of CNS therapeutics. *Adv Drug Deliver Rev.* 2012; 64 (7): 686-700.
- Loch-Neckel G, Koepp J. La barrera hematoencefálica y la administración de medicamentos en el sistema nervioso central. *Rev Neurol.* 2010; 51 (3): 165-174.
- Castillo E, Jiménez G, Gómez-Gaete C, von Plessing C. Desarrollo de un carrier nanoparticulado como estrategia de transporte a través del sistema nervioso. *Rev Farmacol Chile.* 2014; 7 (2): 17-24.
- Fortuna A, Alves G, Serralheiro A, Sousa J, Falcão A. Intranasal delivery of systemic-acting drugs: Small-molecules and biomacromolecules. *Eur J Pharm Biopharma.* 2014; 88 (1): 8-27.
- Wohlfart S, Gelperina S, Kreuter J. Transport of drugs across the blood-brain barrier by nanoparticles. *J Control Release.* 2012; 161 (2): 264-273.
- Kozlovskaya L, Abou-Kaoud M, Stepensky D. Quantitative analysis of drug delivery to the brain *via* nasal route. *J Control Release.* 2014; 189: 133-140.
- Kreuter J. Drug delivery to the central nervous system by polymeric nanoparticles: what do we know? *Adv Drug Deliver Rev.* 2014; 71: 2-14.
- López Gasco P. Preparación, caracterización y evaluación biológica de nanopartículas poliméricas para la liberación controlada del paclitaxel [tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2011.
- Murillo M, Espuelas S, Prior S, Vitas AI, Renedo MJ, Goñi MM *et al.*. Liberación controlada de principios activos mediante el empleo de formulaciones galénicas. *Rev Med Univ Navarra.* 2001; 45 (4): 19-34.
- Sáez V, Hernández S, Sanz-Angulo L, Katime I. Liberación controlada de fármacos. micropartículas. *Rev Iberoam Polim.* 2009; 5 (2): 87-101.
- Leyva-Gómez G, Cortés H, Magaña JJ, Leyva-García N, Quintanar-Guerrero D, Florán B. Nanoparticle technology for treatment of Parkinson's disease: the role of surface phenomena in reaching the brain. *Drug Discov Today.* 2015; 20 (7): 824-837.
- Patel T, Zhou J, Piepmeier JM, Saltzman WM. Polymeric nanoparticles for drug delivery to the central nervous system. *Adv Drug Deliver Rev.* 2012; 64 (7): 701-705.
- Villafuerte-Robles L. Nanotecnología farmacéutica. *Razón y Palabra.* 2009; 14 (68): 1-20.
- Parveen S, Misra R, Sahoo SK. Nanoparticles: a boon to drug delivery, therapeutics, diagnostics and imaging. *Nanomed-nanotechnol.* 2012; 8 (2): 147-166.
- Casettari L, Illum L. Chitosan in nasal delivery systems for therapeutic drugs. *J Control Release.* 2014; 190: 189-200.
- Md S, Khan RA, Mustafa G, Chuttani K, Baboota S, Sahni JK, Ali J. Bromocriptine loaded chitosan nanoparticles intended for direct nose to brain delivery: Pharmacodynamic, Pharmacokinetic and Scintigraphy study in mice model. *Eur J Pharm Sci.* 2013; 48 (3): 393-405.
- Hans ML, Lowman AM. Biodegradable nanoparticles for drug delivery and targeting. *Curr Opin Solid St M.* 2002; 6 (4): 319-327.
- Llabot JM, Palma S, Allemandi D. Nanopartículas poliméricas sólidas. *Nuestra Farmacia.* 2008; (53): 40-47.
- Rocha Formiga F, Ansorena E, Estella-Hermoso de mendoza A, Imbuluzqueta E, González D, Blanco Prieto M.J. Monografía XXVIII: Nanotecnología farmacéutica. Madrid; 2009. p. 41-101.
- Mohanraj VJ, Chen Y. Nanoparticles - A Review. *Trop J Pharm Res.* 2006; (5) 1: 561-573.
- Lochhead JJ, Thorne RG. Intranasal delivery of biologics to the central nervous system. *Adv Drug Deliver Rev.* 2012; 64 (7): 614-628.
- Teijeiro Osorio D. Desarrollo de micro- y nanopartículas de polisacáridos para la administración pulmonar y nasal de macromoléculas terapéuticas [tesis doctoral]. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela; 2007.
- Pardeshi CV, Belgamwar VS. Direct nose to brain drug delivery via integrated nerve pathways bypassing the blood-brain barrier: an excellent platform for brain targeting. *Expert Opin Drug Deliv.* 2013; 10 (7): 957-972.

28. Lauzon MA, Daviau A, Marcos B, Faucheux N. Nanoparticle-mediated growth factor delivery systems: A new way to treat Alzheimer's disease. *J Control Release*. 2015; 206: 187-205.
29. Zhang C, Chen J, Feng C, Shao X, Liu Q, Zhang Q *et al.*. Intranasal nanoparticles of basic fibroblast growth factor for brain delivery to treat Alzheimer's disease. *Int J Pharm*. 2014; 461 (1-2): 192-202.
30. Fazil M, Md S, Haque S, *et al.*. Development and evaluation of rivastigmine loaded chitosan nanoparticles for brain targeting. *Eur J Pharm Sci*. 2012; 47(1):6-15.
31. Alam S, Khan ZI, Mustafa G, Kumar M, Islam F, Bhatnagar A *et al.*. Development and evaluation of thymoquinone-encapsulated chitosan nanoparticles for nose-to-brain targeting: A pharmacoscintigraphic study. *Int J Nanomed*. 2012; 7: 5705-5718.
32. Wang X, Chi N, Tang X. Preparation of estradiol chitosan nanoparticles for improving nasal absorption and brain targeting. *Eur J Pharm Biopharm*. 2008; 70 (3): 735-740.
33. Gambaryan PY, Kondrasheva IG, Severin ES, Guseva AA, Kamensky AA. Increasing the Efficiency of Parkinson's Disease Treatment Using a poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA) Based L-DOPA Delivery System. *Exp Neurobiol*. 2014; 23(3): 246-252.
34. Seju U, Kumar A, Sawant KK. Development and evaluation of olanzapine-loaded PLGA nanoparticles for nose-to-brain delivery: *In vitro* and *in vivo* studies. *Acta Biomater*. 2011; 7 (12): 4169-4176.
35. Piazza J, Hoare T, Molinaro L, Terpstra K, Bhandari J, Selvanapathy PR *et al.*. Haloperidol-loaded intranasally administered lectin functionalized poly(ethylene glycol)-block-poly(d,l)-lactic-co-glycolic acid (PEG-PLGA) nanoparticles for the treatment of schizophrenia. *Eur J Pharm Biopharm*. 2014; 87 (1): 30-39.
36. Bari NK, Fazil M, Hassan MQ, Haider MR, Gaba B, Narang JK *et al.*. Brain delivery of buspirone hydrochloride chitosan nanoparticles for the treatment of general anxiety disorder. *Int J Biol Macromol*. 2015; 81: 49-59.
37. Haque S, Md S, Fazil M, Kumar M, Sahni JK, Ali J *et al.*. Venlafaxine loaded chitosan NPs for brain targeting: Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. *Carbohydr Polym*. 2012; 89 (1): 72-79.
38. Singh D, Rashid M, Hallan SS, Mehra NK, Prakash A, Mishra N. Pharmacological evaluation of nasal delivery of selegiline hydrochloride-loaded thiolated chitosan nanoparticles for the treatment of depression. *Artificial Cells Nanomed Biotechnol*. 2015; 1-13.
39. Zhang QZ, Zha LS, Zhang Y, Jiang WM, Lu W, Shi ZQ *et al.*. The brain targeting efficiency following nasally applied MPEG-PLA nanoparticles in rats. *J Drug Target*. 2006; 14 (5): 281-290.
40. Gulati N, Nagaich U, Saraf SA. Intranasal delivery of chitosan nanoparticles for migraine therapy. *Sci Pharmaceutica*. 2013; 81 (3): 843-854.
41. Sharma D, Sharma RK, Sharma N, Gabrani R, Sharma SK, Ali J *et al.*. Nose-To-Brain Delivery of PLGA-Diazepam Nanoparticles. *AAPS Pharmscitech*. 2015; 16 (5): 1108-1121.
42. Sharma D, Maheshwari D, Philip G, Rana R, Bhatia S, Singh M *et al.*. Formulation and Optimization of Polymeric Nanoparticles for Intranasal Delivery of Lorazepam Using Box-Behnken Design: In Vitro and In Vivo Evaluation. *BioMed Research International*. 2014; ID 156010.