



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

LA VÍA TRANSPULMONAR PARA TRATAMIENTOS SISTÉMICOS

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2017

Autor: María Elices López Limonchi

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutora: Marta González Álvarez y María Isabel González Álvarez

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| 1. Resumen | 3 |
| 2. Antecedentes | 3 |
| 2.1. <i>Anatomía y fisiología del aparato respiratorio</i> | 3 |
| 2.2. <i>Principios básicos de deposición de las partículas en el aparato respiratorio</i> | 6 |
| 2.3. <i>Uso habitual para patologías respiratorias.</i> | 8 |
| 2.4. <i>Dispositivos tradicionales utilizados para el tratamiento de afecciones respiratorias</i> | 8 |
| 2.4.1. Nebulizadores | 10 |
| 2.4.2. Inhaladores presurizados de dosis medidas (MDI) | 10 |
| 2.4.3. Inhaladores de polvo seco (DPI) | 11 |
| 3. Objetivos | 13 |
| 4. Materiales y métodos | 13 |
| 5. Resultados y discusión | 14 |
| 5.1 <i>Liberación sistémica de fármacos</i> | 15 |
| 5.1.1. Fármacos de baja solubilidad: Naringenina (NRG) | 15 |
| 5.1.2. Fármacos que deben acceder al SNC | 17 |
| 5.1.3. Fármacos para el tratamiento de la diabetes: Insulina (proteína) | 22 |
| 5.2. <i>Vacunación</i> | 27 |
| 5.2.1. Vacuna de la hepatitis B | 28 |
| 5.2.2. Vacuna de la difteria | 29 |
| 5.2.3. Vacuna de la tuberculosis | 30 |
| 5.2.4. Vacuna del papiloma humano | 31 |
| 5.2.5. Vacuna del sarampión | 32 |
| 6. Valoración crítica | 35 |
| 7. Conclusiones | 37 |
| 8. Bibliografía | 38 |

1. Resumen

La administración transpulmonar de fármacos para obtener un efecto sistémico es una forma eficaz para el tratamiento de enfermedades crónicas, que permite un efecto de acción rápido, y evita el efecto de primer paso hepático. Para que la administración pulmonar sea óptima se requiere la optimización de la formulación del fármaco y el correcto diseño del dispositivo inhalador.

Esta revisión, revela la gran importancia social de esta vía ya que las condiciones del aparato respiratorio son adecuadas para la absorción de fármacos y se podría utilizar como alternativa a la administración con las consiguientes ventajas que ello supondría. Esta estrategia se está desarrollando para la administración de fármacos en patologías crónicas y para la administración de vacunas en países en proceso de desarrollo.

En este trabajo de fin de grado, se detallan los estudios realizados por distintos grupos de investigación sobre la administración transpulmonar de fármacos utilizados en el tratamiento de la esquizofrenia, migraña y diabetes con el fin conseguir una acción sistémica. Adicionalmente se exponen las diferentes vacunas que se están comercializando o investigando para administrar por esta vía, tales como la vacuna de la hepatitis B, difteria, tuberculosis, papiloma humano y sarampión.

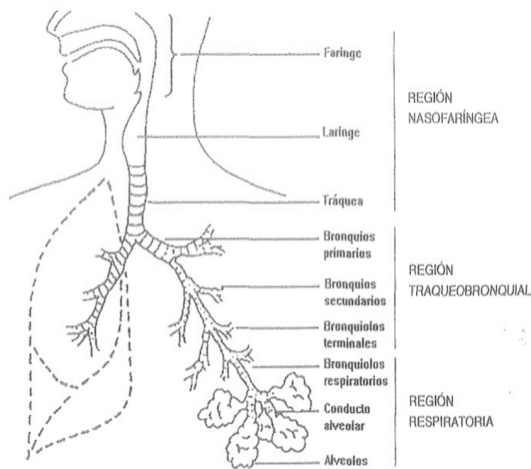
En la actualidad, son pocas las formulaciones comercializadas, pero son numerosos los estudios llevados a cabo por varios grupos de investigación sobre futuras formulaciones para poder ser empleadas como tratamientos eficaces en la terapia de enfermedades crónicas y vacunación.

2. Antecedentes

2.1. Anatomía y fisiología del aparato respiratorio

El aparato respiratorio es el encargado del proceso de respiración que asegura los intercambios gaseosos de oxígeno molecular y dióxido de carbono con el sistema circulatorio.

Anatómicamente el árbol respiratorio se puede dividir en 3 zonas diferenciadas, que se muestran en la figura 1.



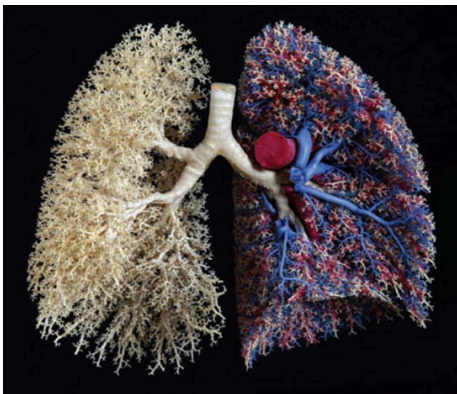
- Zona nasofaríngea: nariz, boca, faringe y laringe.

- Zona traqueo bronquial: tráquea, bronquios, bronquiolos terminales.

- Zona pulmonar o respiratoria: bronquiolos respiratorios, canal alveolar, los sacos alveolares, los alveolos.

Figura 1¹. Esquema del árbol respiratorio.

Es bastante común, la división del aparato respiratorio en dos zonas: un área de conducción, donde el aire es llevado a los pulmones, y un área respiratoria, donde se produce el intercambio de gases. El área de conducción está formada por la tráquea, bronquios y bronquiolos terminales. La zona respiratoria está compuesta por los bronquiolos respiratorios, los conductos alveolares y los alvéolos. Hay entre 300-480 millones de alvéolos en el pulmón de adultos y cada alvéolo está revestido con capilares pulmonares formando una enorme red que comprende más de 280 mil millones de capilares (Figura 2). Esto crea un área de 50-100 m² de superficie que está disponible para el intercambio de gases y partículas a través de la barrera de sangre y aire. El



intercambio alveolar de gas se produce principalmente en la interfase del epitelio alveolar, endotelio y capas de células intersticiales, donde la distancia entre los capilares y el alveolar es muy pequeña, aproximadamente 0,5 μm , facilitando así el intercambio gaseoso por difusión.²

Figura 2³. Árbol bronquial humano con vías respiratorias (amarillo), arterias pulmonares (rojo) y venas pulmonares (azul).

Los alvéolos están revestidos con una capa de fluidos y moco, compuesto principalmente de fosfolípidos y proteínas de superficie, que reducen la tensión superficial y son importantes para el correcto funcionamiento del intercambio gaseoso. Los conductos respiratorios inferiores están revestidos por una fina capa de tejido conectivo, rodeada de diferentes células, tales como fibroblastos, nervios, macrófagos y vasos linfáticos. La singularidad de la anatomía pulmonar en concreto su enorme superficie de intercambio y su elevada irrigación, convierte al aparato respiratorio en un objetivo muy atractivo para la administración de fármacos de forma no invasiva.⁴

Es de todos conocido que el proceso de la respiración se divide en dos fases: la inspiración y la espiración. Durante la inspiración, el diafragma se contrae y baja, mientras que los músculos entre las costillas se contraen y suben. Se produce un aumento del tamaño de la caja torácica y una reducción de la presión interna. Como resultado, el aire entra y llena los pulmones. Durante la espiración, el diafragma se relaja y el volumen de la caja torácica disminuye, a la vez que aumenta la presión de dentro. En consecuencia, los pulmones se contraen y el aire es expulsado hacia afuera.

La respiración está controlada por descargas rítmicas espontáneas del centro respiratorio localizado en el bulbo raquídeo, que se modulan por la información procedente de centros protuberanciales, y de zonas más altas del sistema nervioso central, así como de aferencias vagales desde los pulmones. El uso del aparato respiratorio como vía de entrada de medicamento implica conocer y aprovechar todos los detalles anatómicos, fisiológicos y fisiopatológicos de los órganos y elementos que lo componen así como del proceso de respiración.

Existen diversos factores químicos que influyen en el centro respiratorio, entre ellos la presión parcial de dióxido de carbono (PCO_2) en sangre, a través de los quimiorreceptores bulbares, y la presión parcial de oxígeno en sangre, a través de los quimiorreceptores de la aorta y los cuerpos carotídeos.

La regulación de la respiración es un proceso automático sobre el que puede superponerse un moderado grado de control voluntario, y para ello se precisan

conexiones entre la corteza cerebral y las motoneuronas que inervan los músculos respiratorios. La poliomielitis bulbar y ciertas lesiones del tronco encefálico provocan una pérdida del control automático de la respiración, sin desaparición de la regulación voluntaria.

Las características del sistema respiratorio, tales como la su gran extensión del área de intercambio gaseoso, su elevada vascularización y la alta permeabilidad de la superficie alveolar, además de las características del proceso respiratorio, han permitido considerar la aplicación de la administración de fármacos por para obtener un efecto sistémico. Por tanto, es una vía importante de investigación ya que presentan muchas ventajas frente a otras vías de administración.¹

2.2. Principios básicos de deposición de las partículas en el aparato respiratorio

Cuando se introduce un medicamento en el tracto respiratorio, se deposita en distintos niveles, dependiendo del tamaño de las partículas. Únicamente la parte que se deposita y se retiene a nivel alveolar se puede absorber para producir efectos sistémicos.¹

Tal como se muestra en la figura 3, las partículas de diámetro mayor de 10 μm , se depositan en las fosas nasales, la faringe y la laringe. Para que la formulación alcance la tráquea, bronquios y en los bronquios terminales, el diámetro de la partícula aerosolizada debe ser de 10-5 μm .

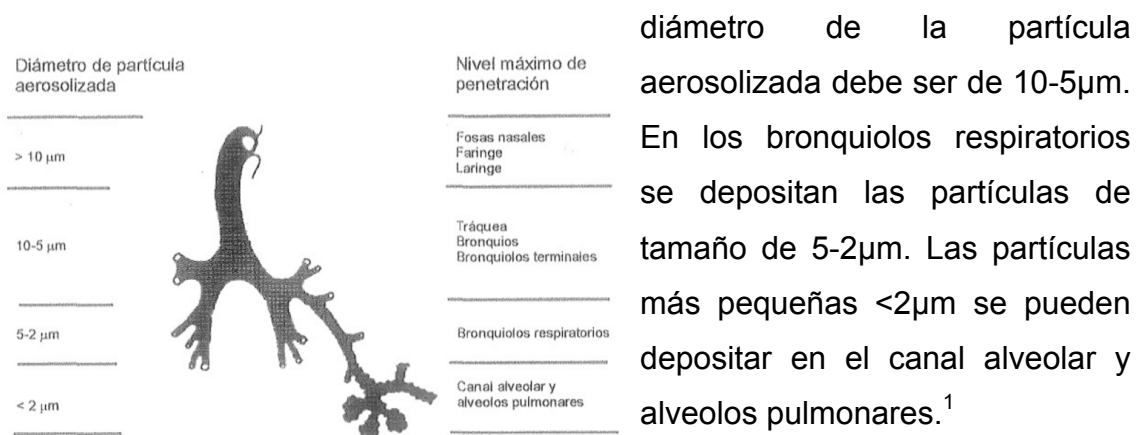


Figura 3¹. Depósito de las partículas en el sistema respiratorio según su tamaño.

Una vez depositadas las partículas los procesos que influyen en la retención de las partículas son el aclaramiento y la eliminación. Si el depósito se ha producido en el tracto respiratorio con células ciliadas y recubiertas de mucus, el proceso de aclaramiento se realiza a través del ascensor mucociliar, cuyo objetivo es llevar las partículas extrañas retenidas en el mucus hasta la faringe, donde se eliminan por el proceso de la deglución. Si el depósito de las partículas se ha producido en zonas más profundas del tracto respiratorio, la eliminación de las partículas se realiza a través de sistema linfático.¹

Las limitaciones del depósito de las partículas son la disolución y la difusión a través de la capa de mucus. También influye la velocidad a la que se produce el recambio de la capa mucosa, el proceso de eliminación del medicamento a través del ascensor mucociliar y, en el caso del tracto respiratorio inferior, está limitado por el film tensioactivo. El aclaramiento de las partículas dura unas 100h, donde las primeras 24h se elimina entre el 30-40% del medicamento administrado.¹

Otro factor determinante para la administración transpulmonar, son las características físico-químicas del principio activo, concretamente una mayor liposolubilidad facilita la absorción.¹

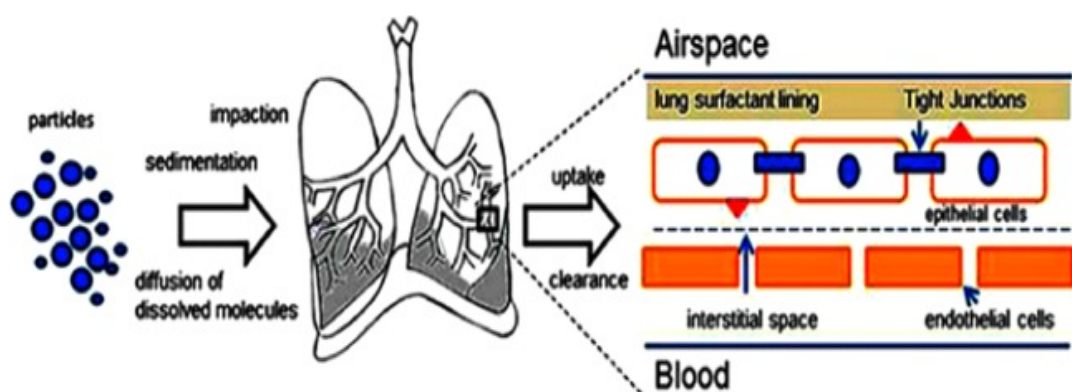


Figura 4⁵. El mecanismo de deposición y absorción de partículas en los pulmones junto con diferentes tipos de células.

2.3. Uso habitual para patologías respiratorias.

La administración de medicamentos por vía inhalatoria se utiliza principalmente, desde hace ya varias décadas, para tratar enfermedades relacionadas con el aparato respiratorio a nivel local, como es el caso del asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y la fibrosis quística. El asma es un trastorno caracterizado por la obstrucción reversible y recurrente del flujo aéreo en las vías respiratorias, en respuesta a estímulos que no son por sí mismos nocivos, y que no afectan a los sujetos no asmáticos. Para corregir esta obstrucción, suele ser necesario un tratamiento farmacológico con broncodilatadores (p.ej. agonistas de los receptores adrenérgicos B₂ (salbutamol)) y antiinflamatorios (p.ej. glucocorticoides (budesonida)). La EPOC es síndrome respiratorio constituido por bronquitis crónica, se caracteriza por una inflamación de los bronquios y bronquiolos, que puede ser originada por la polución del aire, o, con mayor frecuencia, por el consumo de tabaco. En la fase inicial el síntoma principal es la tos, sin embargo en las fases avanzadas predomina la tos productiva, sibilancias y disneas, debido a la limitación del flujo aéreo. Además en la EPOC, se puede producir un enfisema que es una distensión y lesión del tejido pulmonar que rodea a los bronquiolos; aparece después de años de tos. La limitación del flujo aéreo es parcialmente reversible en las fases iniciales. El tratamiento farmacológico de la EPOC es paliativo y el principal fármaco empleado un broncodilatador (p.ej. anticolinérgico (bromuro de ipratropio) o agonistas de los receptores adrenérgicos B₂ (salbutamol)). La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad hereditaria, causada por la acumulación de moco espeso y pegajoso, en los pulmones, el tubo digestivo y otras áreas del cuerpo como en el páncreas, ocasionando infecciones pulmonares potencialmente mortales y serios problemas digestivos, también puede afectar a las glándulas sudoríparas y el aparato reproductor masculino. El tratamiento de la FQ con antibióticos, oxigenoterapia.⁶

2.4. Dispositivos tradicionales utilizados para el tratamiento de afecciones respiratorias

Como se ha comentado, desde hace varias décadas se han diseñado dispositivos aerosol para el tratamiento de estas patologías respiratorias. Un aerosol se define como un "grupo de partículas que permanecen suspendidas en el aire, debido a una baja velocidad de sedimentación terminal". El tamaño y la densidad de una partícula, determinan la velocidad de sedimentación terminal, y su diámetro aerodinámico mediano de masa (definido como el producto del diámetro y la raíz cuadrada de la densidad de partículas), determina su tamaño. Una partícula se considera "respirable", si su diámetro aerodinámico mediano de masa está entre 0,5 y 5 μm . Las partículas que son menores de 0,5 μm , pueden exhalarse en lugar de depositarse en el tejido pulmonar. Las partículas más grandes pueden filtrarse a través de diversos mecanismos de barrera del pulmón. Además, este tipo de partículas pueden colisionar sobre la orofaringe, ser tragadas y/o causar efectos secundarios no deseados.⁷

En la figura 5, se muestran los parámetros que deben ser considerados al diseñar los dispositivos de administración inhalatoria. Son factores que condicionan el patrón de deposición y por ello influyen en el resultado terapéutico del tratamiento inhalado.

| PROPIEDADES | PARÁMETRO |
|--|--|
| Propiedades del aerosol | Diámetro aerodinámico mediano de masa |
| | Desviación estándar geométrica |
| | Fracción de partículas finas |
| | Velocidad aire / partícula |
| Propiedades de la partícula | Diámetro del volumen |
| | Densidad aparente |
| | Densidad del toque |
| | Forma |
| | Carga |
| Propiedades fisicoquímicas del principio activo | Solubilidad |
| | Higroscopicidad |
| Propiedades del paciente | Geometría del árbol respiratorio (estructura de la vía aérea y diámetro de las vías respiratorias) |
| | Influencia del estado de enfermedad en la estructura de las vías respiratorias |

Figura 5⁸. Parámetros a tener en cuenta al diseñar un inhalador efectivo.

2.4.1. Nebulizadores

En el mercado hay distintos tipos de aerosoles para su aplicación en diferentes patologías. Los nebulizadores son sistemas de aerosoles que generan gotas de 1-5 μm . Los nebulizadores no requieren la coordinación del paciente entre la inhalación y la actuación, por lo que son útiles para pacientes pediátricos, ancianos, ventilados, no conscientes o aquellos que no pueden usar MDI o DPI. Los nebulizadores tienen la capacidad de administrar dosis mayores en comparación con los otros dispositivos de aerosol, aunque esto requerirá tiempos de administración más largos.

2.4.2. Inhaladores presurizados de dosis medidas (MDI)

Los MDI son los inhaladores más populares para tratar enfermedades respiratorias locales como el asma y la EPOC. Están hechos de materiales inertes capaces de soportar las altas presiones requeridas para mantener el gas propulsor en estado líquido. El plástico, el acero inoxidable, el vidrio, y el aluminio, se han utilizado para hacer los envases.

La válvula dosificadora está diseñada para suministrar una cantidad precisa de aerosol (20-100 μl) cada vez que se acciona el dispositivo. Cuando el inhalador no se usa, una válvula interna entre el recipiente y la cámara del medidor está abierta, permitiendo que la cámara se llene con la mezcla propulsor-fármaco en forma líquida. Al mismo tiempo, se cierra otra válvula externa entre la cámara del medidor y el aire exterior. Cuando el paciente presiona el colector para el suministro de la dosis, la válvula interna se cierra y la válvula externa se abre, liberando la mezcla de fármaco propulsor dosificada retenida en la cámara, a través del orificio de accionamiento en forma de aerosol.

Internamente, incluye la boquilla de pulverización (orificio de accionamiento) y la cámara de expansión en la que el propulsor liberado desde la cámara de dosificación se expande y volatiza parcialmente debido a la disminución de presión. El diseño del dispositivo influye significativamente en el rendimiento de los MDI. Se ha demostrado, que tanto el diámetro como el orificio del

dispositivo como el de la cámara de expansión, afecta al patrón de pulverización y al tamaño de partícula emitido. Los más nuevos están equipados con un contador de dosis, que indica el número de dosis restantes.

2.4.3. Inhaladores de polvo seco (DPI)

Los DPI son dispositivos portátiles que no requieren la coordinación entre la respiración del paciente y la administración del medicamento.

Las formulaciones de fármacos DPI tienen una mayor estabilidad química que las formulaciones líquidas, pero la fabricación de polvos con las características apropiadas para una fácil administración en forma de aerosol y suministro alveolar es más complicada. El rendimiento de los DPI depende de la formulación en polvo y del diseño del dispositivo inhalador.

Los principales problemas con el uso de dispositivos aerosoles son la deposición de partículas en aerosol en la región orofaríngea y las vías respiratorias superiores y la falta de coordinación entre la activación del dispositivo y la inhalación debido a la falta de entrenamiento del paciente.

En general, los aerosoles presurizados generan aerosoles más rápidamente de lo que el paciente puede inhalar. La coordinación en la administración del medicamento es difícil en niños y ancianos pero, como contrapunto, la fuerza del gas presurizado ayuda a la penetración de la formulación en el árbol respiratorio. Con algunos aerosoles en polvo, se requiere que el paciente inhale con la fuerza máxima para dispersar e introducir el polvo en sus pulmones por lo que, a menos que esté debidamente entrenado, rara vez se alcanza. En estos escenarios, una gran parte de la dosis suministrada por el dispositivo se deposita en las vías aéreas superiores. Para los MDI, este problema se abordó proporcionando un espaciador o un inhalador que se activa por el aliento, en lugar de dispositivos coordinados con la respiración.

La eficacia de la administración pulmonar, también depende del patrón respiratorio del paciente. No se recomienda la inspiración rápida cuando se

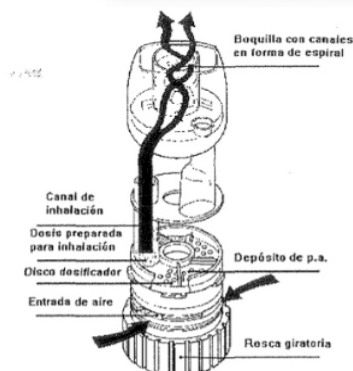
utilizan MDI y nebulizadores, ya que crea un flujo de aire turbulento y una velocidad rápida que aumenta el depósito por impacto en las vías respiratorias superiores. Sin embargo, se requiere un flujo de aire inspiratorio rápido para desaglomerar partículas de fármaco para inhalación en dispositivos DPI. El personal médico debe entrenar a los pacientes cuando se cambia el dispositivo para su medicación. Para una correcta deposición de aerosoles, se aconseja a los pacientes que tomen una respiración inicial profunda, y luego mantenerla durante 10 segundos, para permitir que el aerosol se deposite en los bronquiolos y en la región alveolar.

Existen 2 tipos de dispositivos de polvo seco:



- En sistemas unidosis como por ejemplo el Spinhaler® para la administración de Cromoglicato sódico, o como el Rotahaler® (Figura 6) que permite la administración del Salbutamol y Dipropionato de beclometasona.

Figura 6¹. Inhalador de polvo seco unidosis (Rotahaler®).



- En sistemas multidosis como por ejemplo el Turbohaler®, que contiene 200 dosis de principio activo como el Sulfato de Terbutalina (figura 7) o el Accuhaler entre otros.

Figura 7¹. Inhalador de polvo seco multidosis (Turbohaler®).

En las últimas décadas, se han conseguido grandes avances en las terapias con aerosoles. La industria del aerosol está en constante innovación y se reinventa para adaptarse a las necesidades del mercado. Es un área en la que se producen enormes avances tecnológicos, favorecidos, en parte, por la gran aceptación que tienen estas formulaciones entre los pacientes. A medida que

se mejoran los dispositivos y los procesos tecnológicos de obtención de aerosoles, se amplían sus posibilidades de aplicación consiguiendo una administración transpulmonar de fármacos para tratamiento de enfermedades a nivel sistémico.¹

3. Objetivos

El objetivo de este trabajo fin de grado es explorar la utilización de la vía de administración transpulmonar para la obtención de un efecto sistémico en el organismo humano.

En concreto, tiene como objetivos específicos:

- 1) Realizar una revisión bibliográfica exhaustiva sobre la eficacia de la administración transpulmonar con el fin de obtener efectos sistémicos.
- 2) Realizar una valoración crítica sobre el impacto de estas estrategias en la administración transpulmonar sistémica, y exponer los retos que se plantea la comunidad científica para seguir mejorando en esta vía de administración.

4. Materiales y métodos

El trabajo se ha llevado a cabo realizando una búsqueda bibliográfica, utilizando principalmente la base de datos Pubmed. Para realizar la búsqueda, se han establecido unos criterios específicos de búsqueda a través de múltiples combinaciones de los siguientes términos: “delivery”, “pulmonary”, “systemic”.

Debido a la gran disponibilidad de diferentes artículos, se acotó la búsqueda a través de la utilización de algunos filtros, tales como la disponibilidad del texto completo desde la universidad, la fecha de publicación, etc.

Gracias a las referencias de los artículos más interesantes y autores más relevantes, se han ido seleccionado otros artículos de igual interés, y a través de los resúmenes de los mismos se han elegido los más ilustres para abordar el tema en cuestión.

5. Resultados y discusión

Durante el siglo XXI, la terapia por inhalación ha experimentado un cambio de paradigma y ha centrado sus esfuerzos en la administración sistémica de fármacos, debido a las propiedades favorables del pulmón, su gran superficie para el intercambio y alta permeabilidad. La administración pulmonar de fármacos posee muchas ventajas, incluyendo que la vía de administración no es invasiva, la baja actividad metabólica en los alveolos y el hecho de que tras la absorción transpulmonar, se evita el efecto de primer paso. Sin embargo, debido a que el pulmón es uno de los principales lugares de contacto con el exterior, actúa como barrera impidiendo que partículas extrañas entren en el organismo. Estos mecanismos de depuración que mantienen la esterilidad del pulmón, también pueden actuar como barreras reduciendo el acceso del fármaco e impidiendo o limitando la eficacia terapéutica de los fármacos inhalados. Esta eficacia también está influenciada por el sitio de deposición y la dosis administrada. Los sistemas de administración de fármacos encapsulados en partículas han surgido como una alternativa innovadora y prometedora a los fármacos inhalados convencionales para eludir los mecanismos de eliminación pulmonar, y proporcionando una eficacia terapéutica mejorada y una liberación controlada del fármaco. En ese sentido se han utilizado liposomas, nanopartículas lipídicas sólidas, micro/ nanopartículas poliméricas, micelas y ciclodextrinas entre otros⁹. Los sistemas micro y nanoparticulares demostraron una gran capacidad para incrementar la biodisponibilidad del fármaco, y con ello, la eficacia terapéutica. Las investigaciones actuales se centran en explorar y entender la complejidad del pulmón, lo que ayudará a identificar la base molecular de enfermedades pulmonares, y los desafíos a los que se enfrenta la Tecnología Farmacéutica para administrar los fármacos por esta vía. El conocimiento y la comprensión de estos aspectos podrían ayudar a formular sistemas más eficaces y seguros de administración pulmonar.

Los sistemas de administración de fármacos pulmonares basados en partículas, ofrecen grandes oportunidades para formular terapia local o sistémica, dirigida a tratar diversas enfermedades tales como enfermedades respiratorias, diabetes, migraña, vacunas, etc. Se han diseñado y estudiado

distintos tipos de portadores basados en partículas para formular los principios activos con el fin de optimizar la carga del fármaco, la semivida de residencia, la liberación del fármaco, la toxicidad y simultáneamente superar los múltiples mecanismos de eliminación de pulmón, la degradación enzimática y la rápida absorción sistémica. Por lo tanto, la selección de los portadores de fármacos es de gran importancia para alcanzar la diana terapéutica, así como otros factores tales, como las propiedades fisicoquímicas del fármaco, el dispositivo inhalado utilizado, el órgano o tejido diana, el estado de la enfermedad, la potencial toxicidad y la seguridad del portador.⁹

Los estudios de administración transpulmonar se han centrado en la liberación de fármacos con características particulares, o más frecuentemente en patologías crónicas que necesitan tratamiento continuado, y en la formulación de vacunas.

5.1 Liberación sistémica de fármacos

En este trabajo se abordará en primer lugar la administración transpulmonar de fármacos con baja solubilidad, y posteriormente los tratamientos transpulmonares para patologías o aplicaciones concretas.

5.1.1. Fármacos de baja solubilidad: Naringenina (NRG)

La naringenina (NRG), un compuesto flavonoide, se caracteriza por su baja solubilidad en agua y baja biodisponibilidad oral. Es por ello, una molécula candidata para el desarrollo de formulaciones que aumenten su biodisponibilidad. Peng Ji et al, utilizaron este compuesto como fármaco modelo de baja solubilidad. Diseñaron y desarrollaron nanopartículas sólidas lipídicas (SLN) cargadas con NRG, utilizando un método de emulsificación y solidificación a baja temperatura, para proporcionar la liberación de fármaco, prolongada y sostenida, con estabilidad mejorada, involucrando nanocarriers no tóxicos, e incrementando la biodisponibilidad tras la administración pulmonar de polvo liofilizado de NRG-SLN. Para la preparación de las

nanopartículas lipídicas se utilizó monoestearato de glicerol, y se obtuvieron partículas de forma amorfa, con un tamaño de partícula de 98 nm, un índice de polidispersidad de 0,258, un potencial zeta de 31,4 mV, un contenido total de fármaco de 9,76 mg, una eficacia de encapsulación del 79,11% y una liberación acumulativa de fármaco del 80% en 48 horas con un perfil sostenido.¹⁰

Los estudios de estabilidad revelaron que el polvo liofilizado era estable a temperatura de refrigeración (4°C) y ambiente (25°C) durante 3 meses, y se demostró que los SLN no eran tóxicos.

Los estudios de internalización del fármaco en un modelo in vitro de membrana alveolar indicaron que la naringenina encapsulada en las partículas lipídicas, era capaz de penetrar en el interior de las células y que este proceso es tiempo-dependiente. Además, este ensayo permitió constatar que las partículas no dañaban el núcleo ni la membrana de los alveolos (figura 8).

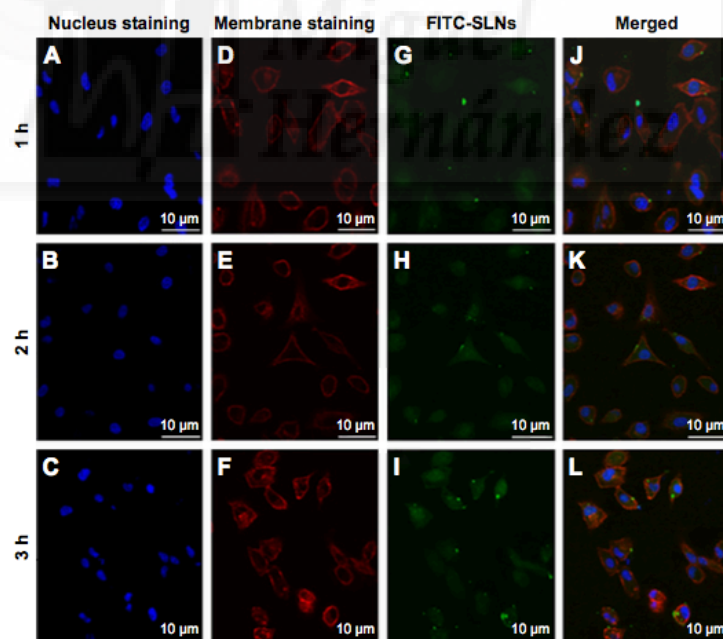


Figura 8¹⁰. Imágenes de microscopía confocal de células A549 (células humanas del epitelio alveolar basal) después de 1 h, 2 h y 3 h de incubación a 37°C con FITC (isotiocianato de fluoresceína-SLNs). Imágenes fluorescentes de la tinción del núcleo celular por Hoechst 33342 (A, B y C), imágenes fluorescentes del plasma por rodamina-faloidina (D, E y F), imágenes fluorescentes de FITC-SLNs con fluorescencia verde en células (G, H, e I), e imágenes fluorescentes de la

fluorescencia de FITC-SLNs sobrepuestas al núcleo y la membrana plasmática (J, K y L).

Los estudios *in vivo* se realizaron comparando las concentraciones plasmáticas obtenidas tras la administración de las partículas, y una suspensión del fármaco libre. La figura 9 muestra los perfiles plasmáticos obtenidos. Como se puede observar, los valores de concentración plasmática de naringenina fueron significativamente más altos para las ratas tratadas con suspensión de partículas NRG-SLN, que para las tratadas con suspensión de fármaco libre NRG.¹⁰

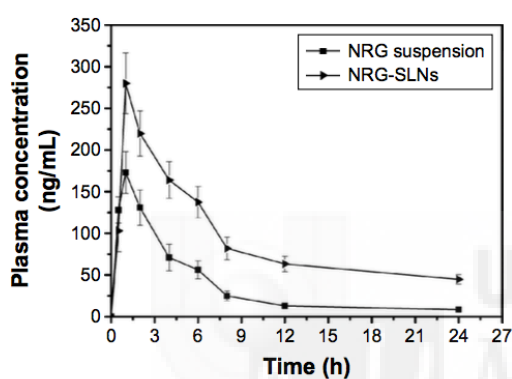


Figura 9¹⁰. Perfiles de concentración plasmática-tiempo en ratas después de una única administración intratraqueal (20 mg/kg) de suspensión de NRG y NRG-SLNs.

En concreto, el estudio permitió determinar que la biodisponibilidad relativa de NRG-SLNs, era 2,53 veces mayor que la de suspensión NRG después de la administración pulmonar. Este trabajo muestra, que la administración transpulmonar de fármacos encapsulados en partículas lipídicas, resulta ser una estrategia prometedora para aumentar la biodisponibilidad de fármacos poco solubles en agua.

5.1.2. Fármacos que deben acceder al SNC

5.1.2.1. Fármacos para el tratamiento de la esquizofrenia

La loxapina es un fármaco antipsicótico, antagonista de alta afinidad de los receptores D2 y los serotoninérgicos 5-HT_{2A}, usado principalmente para el

tratamiento de la esquizofrenia. Permite controlar la agitación leve a moderada de forma rápida.

Este medicamento (Adasuve®) se ha comercializado en forma de dispositivo de aerosol de vaporización térmica, llamado STACCATO (figura 10).

El STACCATO® es un nuevo sistema que utiliza calor para vaporizar una película delgada del fármaco, que posteriormente se condensa en los pulmones en gotitas o partículas dependiendo de la naturaleza del fármaco.

El fármaco se disuelve en una mezcla solvente/ disolvente volátil que se pulveriza sobre un sustrato metálico (haluros de cinc). Los mejores fármacos candidatos para tales sistemas son los térmicamente estables y con bajo punto de fusión. El sistema STACCATO® puede depositar las gotículas de aerosol condensado en la zona respirable del aparato respiratorio, produciendo un rápido inicio de acción, lo que lo hace adecuado para administración sistémica.¹¹

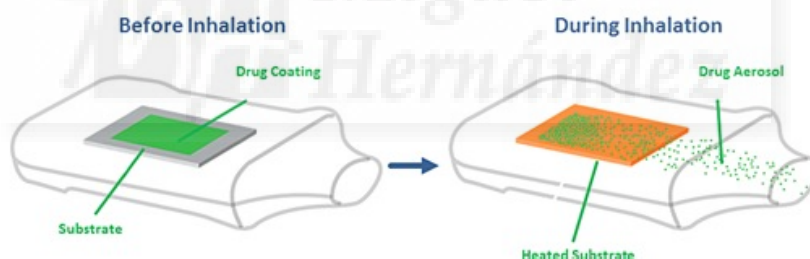


Figura 10¹¹. Dispositivo Staccato.

5.1.1.2. Fármacos para el tratamiento de la migraña

La migraña es un trastorno neurológico asociado a una cefalea palpitante de moderada a severa que se acompaña de náuseas, vómitos, fotofobia y fonofobia. La Organización Mundial de la Salud (OMS) califica la migraña grave, como uno de los trastornos más discapacitantes que se puede padecer, y por ello, afecta a la calidad de vida del paciente. Las crisis aparecen de manera recurrente en los pacientes y, con frecuencia, el tratamiento no es el

adecuado. Para tratar de forma rápida este trastorno se están desarrollando medicamentos inhalados con dihidroergotamina, proclorperazina y loxapina.

Una primera propuesta es la forma inhalada de dihidroergotamina que se administra a través del inhalador Tempo™. Se realiza bajo un proceso especializado que crea partículas de dihidroergotamina que presentan un tamaño respirable de entre 0,5 y 5 μm , y se mezclan con propelentes para crear una suspensión inhalable.

En un estudio inicial de Fase I, realizado por Shrewsbury et al.¹² se evaluó la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de cuatro dosis diferentes de dihidroergotamina inhalada y se comparó con 1 mg de dihidroergotamina intravenosa. Un total de 18 individuos adultos sanos se distribuyeron al azar en uno de los bloques de tratamiento. A cada grupo se le administró una dosis diferente de dihidroergotamina aerosolizada (0,22 mg, 0,44 mg, 0,88 mg y 1,32 mg), y se compararon con la administración de 1 mg de fármaco por vía intravenosa. Los resultados del estudio indicaron que la dosis de 0,88 mg de dihidroergotamina aerosolizada, produjo concentraciones plasmáticas del 77% de la alcanzada con 1 mg de dihidroergotamina intravenosa, y alcanzó t_{max} de aproximadamente 10 minutos.

Los hallazgos de este ensayo de fase I¹³, demostraron que la formulación aerosolizada permitió obtener concentraciones plasmáticas suficientes para una acción antimigrañosa adecuada, y consiguió evitar los efectos secundarios de la dihidroergotamina, además de facilitar la administración al paciente y con ello mejorar su calidad de vida.

Un ensayo de fase II¹⁴, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, realizado por Aurora et al. evaluó tres dosis diferentes de dihidroergotamina inhalada (0.25, 0.5 y 1.0 mg), usando los puntos finales del alivio del dolor, la ausencia de dolor, el alivio sostenido del dolor y la ausencia sostenida del dolor. El alivio del dolor a las 2 h ocurrió en el 72% de los pacientes que recibieron dihidroergotamina inhalada 0,5 mg, 65% en los que recibieron dihidroergotamina inhalada 1,0 mg y 33% en los que recibieron placebo. La

ausencia de dolor a las 2 h ocurrió en el 44% y el 35% de los pacientes tratados con dihidroergotamina inhalada 0,5 mg y 1,0 mg, respectivamente, frente a sólo el 7% con placebo.

Se realizó un ensayo de Fase III¹⁵ doble ciego y controlado con placebo, usando una dosis de dihidroergotamina inhalada de 0,5 mg. Los puntos finales principales de este estudio fueron, el alivio del dolor, el alivio de la fotofobia, el alivio de la fonofobia y el alivio de las náuseas 2 horas después del tratamiento. Se observó alivio del dolor a las 2 h en el 59% de los pacientes que recibieron dihidroergotamina inhalada en comparación con el 35% en el grupo placebo. El alivio de la fotofobia (47% versus 27%), fonofobia (53% frente a 34%) y náuseas (67% frente a 59%). También fueron mayores en dihidroergotamina inhalada comparado con placebo. Se evaluó el alivio sostenido del dolor a las 2-24 h como un punto final secundario, y se observaron tasas significativamente mayores en el grupo dihidroergotamina inhalada comparado con el placebo (44% versus 20%).

Como resultado de los estudios clínicos, se llega a la conclusión de que la dihidroergotamina inhalada alivia de forma eficaz el dolor migrañoso, y produce menos efectos adversos y es mejor aceptada por los pacientes, por tanto, se puede considerar más adecuada la dihidroergotamina inhalada respecto a la dihidroergotamina intravenosa.

Una segunda propuesta para el tratamiento de la migraña, se basa en la administración a través del sistema inhalador Staccato® de Proclorperazina. Avram MJ et al. realizaron un estudio en perros, donde demostraron que la farmacocinética y biodisponibilidad entre la proclorperazina inhalada y la proclorperazina intravenosa era similar.

El ensayo de Fase IIa¹⁶ de este sistema se realizó con 75 adultos con un ataque agudo de migraña. Los pacientes se asignaron a cada uno de los 3 grupos (5 mg Staccato de proclorperazina , 10 mg Staccato de proclorperazina o Staccato placebo) de manera aleatoria. El punto final primario fue sin dolor a las 2 h post-administración. Los resultados mostraron una mejoría

estadísticamente significativa con la de proclorperazina de Staccato de 10 mg, en comparación con placebo. También se observó una mejoría significativa en la fotofobia con las dosis de Staccato 5 mg y 10 mg de proclorperazina respecto al grupo placebo.

Por último, en 2016 se realizó un gran ensayo multicéntrico de fase IIb¹⁷, que evaluó tres dosis diferentes (5 mg, 7,5 mg y 10 mg) de Staccato de proclorperazina comparando con placebo. Las tres dosis de proclorperazina cumplieron el punto final primario de alivio del dolor a las 2 h. Se observaron mejorías estadísticamente significativas en la respuesta al dolor en el 66,0% de los pacientes con dosis de 10 mg, 63,7% en la dosis de 7,5 mg y 60,2% en la dosis de 5 mg. Se obtuvo un alivio del dolor estadísticamente significativo, dentro de los 30 minutos para las tres dosis 10 mg, 7,5 mg y 5 mg. comparado con el alivio indicado por los pacientes que recibieron placebo. Respecto al alivio sostenido del dolor a las 24 h se registró en 30,1% (10 mg Staccato de proclorperazina) y 23,1% (7,5 mg Staccato de proclorperazina), mientras que sólo el 10,2% en el grupo placebo logró este resultado.

Como resultado de estos estudios, se puede confirmar que el Staccato de proclorperazina tiene perfiles farmacocinéticos similares a los de la proclorperazina intravenosa, y proporciona un alivio significativo y sostenido del dolor en comparación con el placebo.

Un tercer fármaco que se ha desarrollado para terapia transpulmonar es la loxapina con el sistema Staccato ya comentado. Esta formulación permite mejorar la biodisponibilidad del fármaco sobre las formas oral e intramuscular, sin embargo los datos clínicos indican que este aumento de concentraciones plasmáticas no se materializa en alivio de la migraña estadísticamente significativa en comparación con placebo.

A modo de resumen, en la siguiente tabla se muestra una relación de los diferentes principios activos formulados como aerosol que se utilizan para el tratamiento de la migraña y sus características farmacocinéticas. (Figura 11)

| | Dihidroergotamina | Proclorperacina | Loxapina |
|--|--|---|--|
| Indicación | Migraña | Migraña | Migraña |
| Sistema de liberación | Tempe™ | Staccato® | Staccato® |
| Estado de desarrollo | Nueva droga | Interrumpido (Fase II) | Suspendido (Fase II) |
| Dosis de efecto más bajo | 0,5mg | 5mg | 1,25mg |
| Cmax | 2551pg/ml | 1,35ng/ml | 135ng/ml |
| Tmax (min) | 10 | 2 | 10 |
| T_{1/2} (h) | 14-16 | 10 | 5-6 |
| Biodisponibilidad | 77% | 85% | 90% |
| Alivio del dolor a las 2h (dosis efectiva vs placebo) | 59% vs 35% | 60,2% vs 40,8% | 54% vs 45% |
| Efectos secundarios | Alteración del sentido del gusto (26%) | Alteración del sentido del gusto (25-33%) | Mareo (44%) |
| | Nauseas (4%) | Garganta irritada (18%-30%) | Somnolencia (28%) |
| | Tos (2%) | Tos (16-30%) | Alteración del sentido del gusto (26%) |
| | Vómitos (2%) | Somnolencia (6-10%) Disnea (0-9%) | Broncoespasmo (53,8%) EPOC (19,2%) |

Figura 11. Tabla resumen inhalados para la migraña.

5.1.3. Fármacos para el tratamiento de la diabetes: Insulina (proteína)

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica que implica mantener un tratamiento crónico con insulina administrada por vía subcutánea. Esta terapia de inyectables supone un gran número de inconvenientes que repercuten en la calidad de la vida del paciente. Es por ello, que la comunidad científica y la industrial, han dirigido sus fuerzas para la obtención de sistemas de administración de insulina más fisiológicos como los desarrollados por la vía oral y más recientemente a la vía inhalatoria.

Se han publicado estudios¹⁸ en los que se formula la insulina, tanto en forma líquida como en polvo seco para inhalación. Concretamente estos últimos tienen una mayor estabilidad química, física y biológica, y se pueden adaptar con facilidad para la administración de diferentes dosis según los requerimientos.

Existen varios sistemas de inhalación de insulina se encuentran actualmente en diversas etapas de desarrollo:

- Sistema Exubera®, proporciona una formulación fina de polvo seco (<5µm de diámetro aerodinámico) de insulina humana normal. Consiste en dosis unitarias de insulina en polvo para inhalación en envases blíster (con la dosis basada en la resistencia y número de ampollas

individuales) y un inhalador reutilizable, completamente mecánico. Este dispositivo actualmente no tiene autorización de comercialización debido principalmente a la baja rentabilidad. Además, el uso continuado mostró efectos adversos como un aumento de los anticuerpos de unión a la insulina, tos y reducción progresiva en la capacidad de difusión, en comparación con la insulina inyectada. Además las ventas en Estados Unidos de Exubera®, fueron menores de lo esperado, quizás debido al elevado precio, y a una deficiente campaña de marketing que indicara a médicos, pacientes y cuidadores, las ventajas de esta vía de administración en comparación con la terapia de inyección.¹⁹

- El dispositivo AERx® iDMS crea aerosoles (<5 µm de diámetro de partícula) a partir de formulaciones líquidas de insulina. Este sistema se controla electrónicamente, y el paciente debe estar entrenado para inhalar a la velocidad requerida, y controlar la profundidad de la respiración.
- El sistema AIR™ utiliza una formulación de insulina en polvo seco con partículas de gran diámetro geométrico (10-20 µm) de diámetro aerodinámico inferior a 5 µm, debido a sus propiedades porosas y de baja densidad. El sistema es mecánico y activado por el aliento.
- Aerodose® que utiliza formulaciones líquidas, y también es activado por la respiración.
- El sistema Spiros® utiliza una formulación en polvo seco pulverizada, que se envasa en blísteres. La dispersión en aerosol es electromecánica, y activada por la respiración independiente de la función pulmonar de un paciente.
- El dispositivo Technosphere™ Afrezza® consiste en una formulación seca inhalable basada en una red de celdas ordenadas en microesferas de 2µm, que contienen insulina rápida. Es un sistema de suministro de segunda generación de insulina inhalada con varias ventajas sobre las generaciones anteriores. En primer lugar, suministra micropartículas (Technospheres™) de insulina. Las partículas de insulina Technosphere™ (insulina regular humana cargada en una molécula fumarato-dicetopiperazina) están optimizadas para deposición en la región alveolar del aparato respiratorio. Más del 90% de las partículas

están en el intervalo respirable, con un diámetro medio de partícula de 2,5 μm . La biodisponibilidad de esta nueva formulación, también se estima en un 24-28% de SC, que es mayor que para la insulina normal humana administrada por el dispositivo Exubera®. En un ensayo clínico realizado por Rosenstock J et al, comparó la HbA1C obtenida en 211 pacientes de tipo 2, después de 52 semanas de tratamiento con Technosphere inhalado prandial más insulina glargina a la hora de acostarse. Los valores que se obtuvieron fueron similares (no inferiores) a los obtenidos con 237 pacientes que se inyectaron dos veces al día con insulina biaspart (70% insulina aspart Protamina y 30% de insulina aspart) (Figura 12).

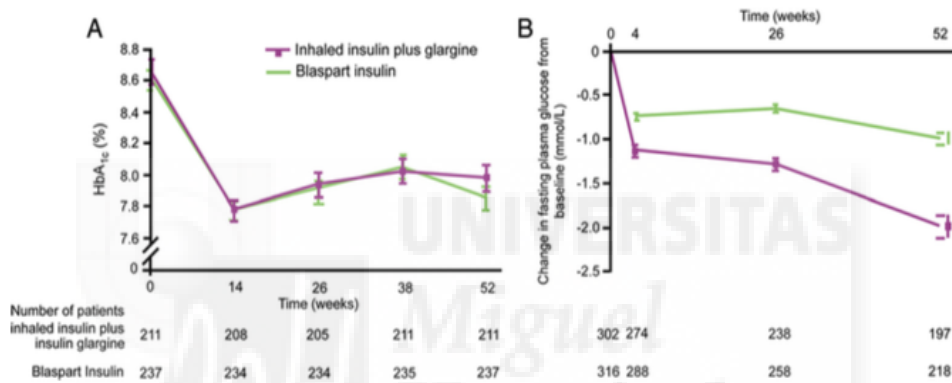
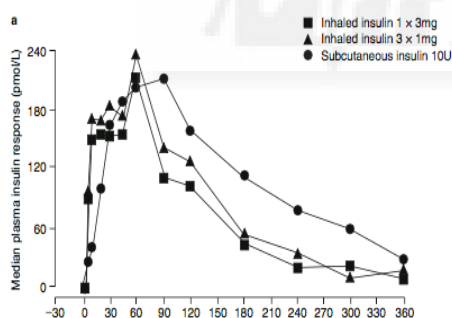


Figura 12. Resultados de un ensayo clínico con insulina inhalada de Technosphere más insulina glargina respecto a pacientes medicados con insulina subcutánea Biaspart.

En otro ensayo clínico de fase III (ensayo 171) aleatorizado, abierto y multinacional, en pacientes con diabetes tipo 1 (DM1), realizado con el sistema Afrezza®, se observó una disminución de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) en comparación los niveles obtenidos con la insulina aspart. Además, proporcionó niveles de glucosa en plasma en ayunas significativamente más bajos y significativamente con menos hipoglucemia, aunque los sujetos a estudio aumentaron de peso corporal en comparación con insulina rápida subcutánea. En un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multinacional, fase III (ensayo 175) en pacientes con diabetes tipo 2 (DM2), el Afrezza® proporcionó una disminución superior de HbA1c en comparación con el placebo inhalado. Sin embargo, aunque no se observó la hipoglucemia como

efecto adverso, los pacientes refirieron tos como acontecimiento adverso más común en ambos grupos.. En un análisis combinado de los datos de tolerabilidad de los estudios de fase II y III, los acontecimientos adversos no hipoglucémicos más frecuentes en pacientes DM1 y DM2 fueron dolor, irritación de garganta y tos. Sin embargo, la tos fue generalmente leve, seca y disminuyó con el tiempo.²⁰

Aunque los métodos descritos anteriormente mejoran el proceso de administración de insulina, su mecanismo de liberación no es proporcional a la concentración fisiológica de azúcar en sangre requerida. Para lograr el objetivo de la liberación de insulina con respuesta a la glucosa, los investigadores se han centrado en nanomateriales novedosos. Entre estos enfoques, la obtención de partículas inteligentes que actúen como sensores en la más prometedora. La síntesis de nanopartículas con estos materiales que responden a los niveles glucosa, proporcionaría las ventajas de las partículas nanométricas, así como la liberación dependiente de la respuesta a la glucosa de la insulina en el cuerpo.



Los estudios clínicos farmacocinéticos y farmacodinámicos llevados a cabo por de Brunner et al.²¹ con una gama de diferentes sistemas de inhalación de insulina, muestran características distintas de las observadas con insulina administrada por vía subcutánea.

Figura 13²¹. Gráfico representativo de la respuesta de los niveles de insulina en plasma con el dispositivo de inhalación Exubera®.

El estudio farmacocinético realizado con el dispositivo de inhalación Exubera® comparado con insulina subcutánea, indica que con la dosis apropiada de insulina, se pueden obtener niveles plasmáticos terapéuticos. Los investigadores observaron también, que el inicio de la acción por vía inhalatoria era incluso más rápido que por vía subcutánea y que la eliminación era más rápida (figura 13).

Estudios dosis-respuesta complementarios realizados con distintas dosis de insulina por vía inhalatoria confirmaron que con dosis elevadas se pueden conseguir respuestas elevadas así como la rápida absorción alveolar de la insulina (figura 14).

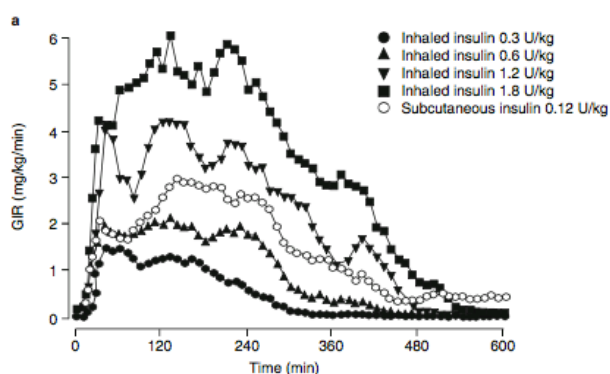


Figura 14²¹. Gráfico representativo de la respuesta farmacocinética de la insulina inhalada.

Por consiguiente, con la administración de dosis apropiadamente seleccionadas de insulina inhalada, se puede lograr un efecto de control glucémico comparable al de la insulina subcutánea, tal y como se muestra en el gráfico. (Figura 14).²¹

Yang X et al.²² realizaron un estudio donde se prepararon nanopartículas lipídicas de insulina catiónicas y aniónicas que formaron floculados por autoensamblaje debido a interacciones electrostáticas. Los floculados se liofilizaron para formar polvo seco de características adecuadas para administración pulmonar. La liofilización de los floculados de las partículas lipídicas de insulina produjo polvos secos con diámetro aerodinámico deseable de 2,04 +/- 0,17 micrómetros y baja densidad aparente de 0,06146 +/- 0,0045 g/cm³, valores adecuados para inhalación. Además, los floculados mostraron una alta eficacia de aerosolización (fracción emitida de 92,54 +/- 0,77% y fracción respirable de 66,89 +/- 3,02%). El estudio *in vivo* demostró que los floculados prolongaban el efecto terapéutico, y mostraron una biodisponibilidad farmacológica relativa de 35,62 +/- 1,34%, después de la instilación intratraqueal a ratas diabéticas de una única dosis de 8 UI / kg. Por lo tanto, los floculados de partículas lipídicas biodegradables obtenidos mediante

interacciones electrostáticas son una estrategia útil para fabricar polvo seco para la administración pulmonar de agentes terapéuticos, antígenos o proteínas.

Resumiendo, la inhalación de insulina resulta ser un método eficaz y bien tolerado para el tratamiento de la hiperglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y diabetes mellitus tipo 2 y suponen una alternativa muy aceptable que da solución a los problemas de la administración subcutánea de insulina tales como fobia a la inyección, ganancia de peso corporal y problemas de hipoglucemia.

5.2. Vacunación

La vacunación mediante aerosol tiene muchas ventajas sobre la terapia de inyección, particularmente en los países en desarrollo, en los que no se dispone de material y personal especializado necesario para la administración de vacunas. Entre las ventajas se destaca que esta opción evitaría la inyección y como consecuencia la propagación de enfermedades transmitidas por la sangre, como la hepatitis B y el VIH, que pueden transmitirse mediante el uso y manipulación inadecuados de los objetos punzantes usados. También la administración de una vacuna a través de la vía de aerosol, tiene menor necesidad de personal médico o un entorno sanitario adecuado en comparación con la administración por inyección, y supone una gran paso para facilitar la vacunación en la población de los países en vías de desarrollo. Otra razón para la vacunación en aerosol, es que induce protección mediante la exposición de la mucosa de las vías respiratorias a agentes que afectan directamente a los pulmones y causan enfermedades como la tuberculosis, la difteria, la neumonía neumocócica, el sarampión, las paperas y la rubeola. La vacunación a través de las vías respiratorias (pulmonar o nasal), también puede representar un enfoque potencial para inmunizar contra agentes que no afectan directamente a los pulmones, tales como el virus del papiloma humano o el virus de la hepatitis B, induciendo anticuerpos relevantes en el suero.²³

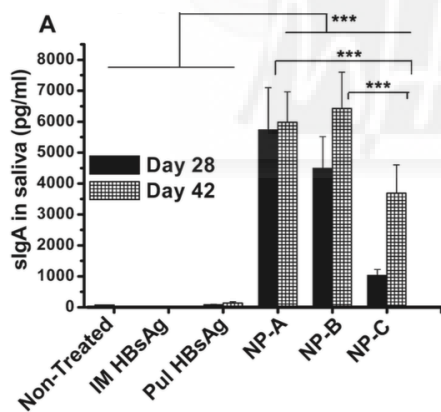
Debido a las ventajas de la inmunización en aerosol, se están diseñando y probando una serie de vacunas para determinar su viabilidad y eficacia a través de la vía pulmonar. Muchos de éstos todavía están en etapas preclínicas, y no han progresado a los ensayos clínicos. A continuación se describen brevemente los resultados de estos primeros estudios.

5.2.1. Vacuna de la hepatitis B

La hepatitis B supone un problema de salud que provoca principalmente necrosis e inflamación hepatocelular. La infección por el virus de la hepatitis B, sigue siendo un importante problema de salud mundial, a pesar de las vacunas eficaces que están disponibles mediante inyección.

Chandan Thomas et al.²⁴ realizaron un estudio en ratas para investigar los efectos del tamaño de la partícula, y las características de la formulación en esta vía de administración. Para ello se prepararon 3 suspensiones: una suspensión líquida de la vacuna contra la hepatitis B, otra con la vacuna encapsulada en partículas de PLGA (poli-D, L-lactida-co-glicolida), y un último grupo en el que la vacuna se encapsuló con PLA (ácido poliláctico) usando un Microsprayer®. La respuesta inmune de los animales varió en función del tamaño de las partículas y de la hidrofobicidad de los polímeros utilizados. En otro estudio realizado con cobayas²⁵, la administración de un polvo seco de la vacuna contra la hepatitis B formulado como nanopartículas y administrado por el Insufflator®, llevó a menores niveles de IgG y niveles superiores de IgA en cobayas, en comparación con la inyección intramuscular. Además de la administración pulmonar, algunos estudios sobre la administración nasal, han demostrado la inocuidad y tolerancia de la administración intranasal de la vacuna contra la hepatitis B (NASVAC), compuesta de HBs (AgHBs) en un ensayo realizado con un pequeño grupo de voluntarios sanos.²⁶ Estos resultados, aunque muy interesantes y prometedores, requieren de más ensayos para garantizar la eficacia e inocuidad.

Además de la respuesta inmune, algunos estudios se han enfocado en caracterizar el proceso de captación de las partículas en los alveolos, dependiendo de las características de las mismas, y determinar el perfil de liberación de los antígenos²⁴. Para ello se prepararon diferentes formulaciones: una suspensión de la vacuna y nanopartículas hidrófobas (NP A), de hidrofilia media (NP B) e hidrófilas (NP C). La captación de partículas se estudió en macrófagos alveolares de rata utilizando microscopía electrónica de barrido, que reveló la presencia de partículas con superficies lisas en la membrana alveolar. Las mediciones del potencial zeta indicaron que las partículas tenían cargas superficiales negativas. Los estudios de liberación permitieron determinar que el antígeno se liberó de manera continua durante 42 días a partir de las nanopartículas. Respecto a la respuesta inmune, las partículas hidrófobas (> 500 nm, NP A) produjeron un incremento más fuerte en los niveles de secretaria IgA, interleucina-2 e interferón- γ , en comparación con las partículas hidrófilas (<500 nm, NP C) (figura 15). Las partículas hidrofóbicas grandes fueron internalizadas más eficientemente por los macrófagos



alveolares de rata en comparación con las partículas hidrófilas más pequeñas. Los estudios de viabilidad de células Calu-3, indican que la viabilidad de las células no se ve afectada por las formulaciones de nanopartículas. Este estudio demuestra que las nanopartículas inhalables de HBsAg producen una mejora de las respuestas inmunes.

Figura 15²⁴. Niveles de *slgA* en saliva en ratas no tratadas, vacunadas con la suspensión por vía intramuscular, con la suspensión aerosolizada y con 3 tipos de nanopartículas de características diferentes (A, B y C).

5.2.2. Vacuna de la difteria

La administración de la vacuna contra la difteria por inhalación es de interés porque evitaría la alta probabilidad de una reacción local en el lugar de la vacunación con inyección intramuscular y evitaría, como en el caso anterior la

necesidad de utilizar equipamiento y personal sanitario. Sería una vía más segura de administración en los países en desarrollo, y podría inducir un anticuerpo IgA mucosal que podría unirse a la exotoxina liberada por *Corynebacterium diphtheriae*, impidiéndole entrar y colonizar la membrana mucosal de las vías respiratorias. La vacuna contra la difteria inhalada se encuentra en las primeras etapas de desarrollo. En ese sentido se ha desarrollado una formulación en polvo seco del antígeno CRM-197 de difteria encapsulado con PLGA como adyuvante, y se ha administrado con el dispositivo Insufflator® en cobayas. Los resultados indicaron que la formulación aerosolizada produjo niveles menores de IgG en suero, y niveles de IgA más elevados determinados tras el lavado broncoalveolar (BAL), en comparación con la inyección intramuscular.²⁷

5.2.3. Vacuna de la tuberculosis

Aunque la tuberculosis no supone un grave problema de salud en los países desarrollados, está considerada como una de las enfermedades transmisibles que producen mayor índice de mortalidad en niños según el informe de la OMS de 2004. Además, la aparición de tuberculosis farmacorresistentes a nivel mundial, y los altos niveles de incidencia y mortalidad en regiones de Asia y África, la sitúan en el punto de mira de los programas de Salud internacional. La urgencia de abordar la tuberculosis (TB) resistente a los medicamentos, ha llevado a investigar la vía inhalatoria como vía de administración de los fármacos antituberculosos, así como vacunas para prevenir la enfermedad.

Para obtener modelos animales adecuados de la enfermedad Laura Sibley et al.²⁸ realizaron un estudio comparativo de los efectos clínicos, los perfiles de respuesta de interferón gamma (IFN γ) específico de antígeno, y la carga bacteriana después de la administración de dosis comparables de *M. tuberculosis* a los pulmones de macacos rhesus mediante aerosol o instilación broncoscópica. El resultado de la infección en términos de efectos clínicos, y la carga bacteriana global fue comparable entre ambas vías. Sin embargo, la patología en los pulmones difirió, ya que la enfermedad se localizó en el sitio de inoculación después de la instilación broncoscópica, mientras que la

exposición a aerosoles dio lugar, a que las lesiones se distribuyeran uniformemente a través del pulmón. Ambas rutas proporcionan modelos válidos y comparables para la evaluación de nuevas vacunas contra la tuberculosis, aunque pueden ocurrir diferencias sutiles en las respuestas del huésped.

Hickey et al.²⁹ realizaron una revisión reciente del estado de los fármacos antituberculosos y las opciones de vacunación. Los ensayos clínicos sugieren que la inmunoterapia con interferón gamma inhalado o la inhalación de una formulación en polvo seco del antibiótico capreomicina, con un inhalador de mano (Cyclohaler®), podría ser beneficiosa para los pacientes con tuberculosis. Sin embargo, se necesitan ensayos clínicos controlados aleatorios y con mayor número de participantes para evaluar aún más la eficacia y la seguridad.

Ballester M et al.³⁰, también han realizado ensayos para abordar la inmunidad frente a la tuberculosis. En este sentido, han evaluado una serie de formulaciones nuevas que incluyen nanopartículas y polvos secos de combinaciones antígeno/adyuvante en modelos animales. Entre ellas, destaca una suspensión de nanopartículas conjugadas con el antígeno de la tuberculosis Ag85B, que se administró a través de las fosas nasales de los ratones y que mostró una mejor protección contra la provocación subsiguiente de la enfermedad frente a la habitual inmunoterapia de administración intradérmica.

La administración en polvo seco de la vacuna viva atenuada bacilina Calmette-Guerin (BCG), administrada en cobayas con el dispositivo Insufflator®, dio como resultado una carga bacteriana significativamente reducida.³¹

5.2.4. Vacuna del papiloma humano

La inmunización contra el virus del papiloma humano por inhalación ha sido abordada en un pequeño ensayo clínico por Nardelli Haefliger y colaboradores³². El estudio consistió en realizar un aumento de la dosis de la

inhalación intranasal y oral de un aerosol de partículas que contenían virus atenuados de papiloma humano (HPV16 VLP), y comparar los resultados con la inmunización parenteral clásica. La administración nasal se realizó utilizando un nebulizador Devilbiss® pulverizado en cada fosa nasal. Para la administración pulmonar se utilizó un nebulizador y boquilla de tipo ultrasónico. Las voluntarias adultas sanas inhalaron dos dosis de la vacuna en el día 0 y el día 2 por la nariz o la boca y posteriormente dosis crecientes de 2 µg a 50 µg y 250 µg. Se analizaron la magnitud de sus respuestas séricas de IgG e IgA a todos los tiempos y se comprobó que el nivel de inmunización al final del período de inmunización conseguido con el aerosol pulmonar, fue similar al observado en el grupo control inmunizado con una dosis de 50 µg por inyección intramuscular. Las dosis más bajas por inhalación pulmonar fueron menos efectivas y la vacunación intranasal fue poco inmunogénica para la mayoría de los voluntarios. Estos datos plantean la posibilidad de que la administración de la vacuna VLP vía inhalación oral puede ofrecer una alternativa a la inmunización sistémica.

Todos estos resultados son muy prometedores, aunque obviamente se necesitan más ensayos para confirmar que la vacunación con aerosol es segura, inmunogénica y protectora contra la infección genital por VPH.

5.2.5. Vacuna del sarampión

El sarampión es una enfermedad sistémica que provoca una inmunosupresión profunda que a menudo conduce a complicaciones graves. Es una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad entre los niños de países en vías de desarrollo. La administración subcutánea de la vacuna requiere personal capacitado, mantenimiento de una cadena de frío y eliminación segura de agujas y jeringas usadas. La vacunación pulmonar ofrece la oportunidad de ahorrar costos y mejorar la cobertura.

Jakub K. Simon et al.³³ realizaron un estudio para examinar las respuestas inmunológicas de la mucosa específica del virus del sarampión en pacientes inmunes sanos, y adultos jóvenes no inmunes e voluntarios que recibieron la

vacuna monovalente Moraten® contra el sarampión vía intranasal o vía inyección subcutánea. Las muestras de suero, líquido oral y lavado nasal se examinaron para determinar los niveles de IgG específica, y de IgA en el día 0 (antes de la vacunación), y los días 14, 28 y 90 después de la vacunación. Los resultados indicaron que los sujetos vacunados subcutáneamente presentaban unos niveles altos de anticuerpos PRN, IgG e IgA del virus del sarampión en suero, líquido oral y lavados nasales. Los niveles de IgG total y de IgA secretora (sIgA) aumentaron en lavados nasales, y la IgG total aumentó en muestras de fluido oral. Hubo una fuerte correlación entre el PRN y los niveles de IgG específicos del virus del sarampión, medidos en suero, líquido oral y lavados nasales, mientras que se encontró una correlación débil entre el PRN y los títulos de IgA específicos del virus del sarampión. La vacunación intranasal con sarampión, produjo un aumento de la producción de sIgA específica de virus de sarampión en líquido oral, y lavados nasales en individuos no inmunes, sin evidencia de una respuesta inmune sistémica. En contraste, no se observaron respuestas inducidas por vacunas significativas en sujetos inmunes, independientemente de la vía de inmunización.

Estos resultados demuestran que la inmunización intranasal del sarampión puede provocar una respuesta en la mucosa, independiente de la inducción de anticuerpos en suero, y tanto las respuestas de anticuerpos mucosos como sistémicas, después de la inmunización nasal o subcutánea. No obstante, queda por determinar en qué medida la sIgA contribuye a la protección en ausencia de anticuerpos séricos.

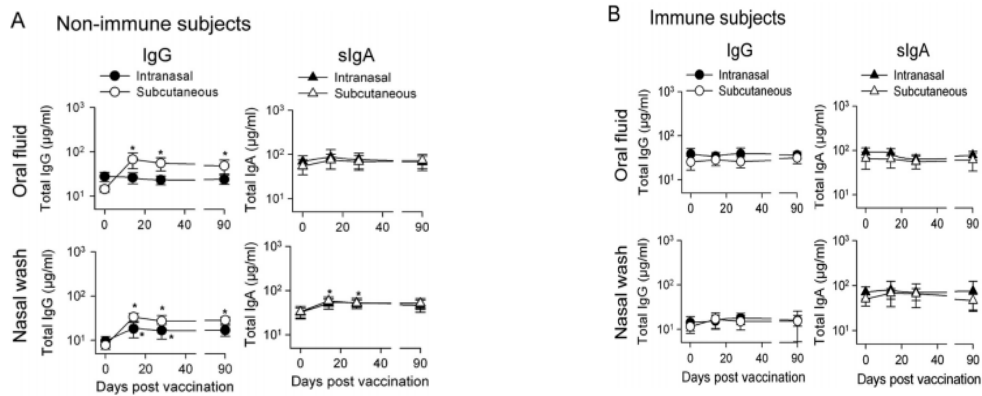
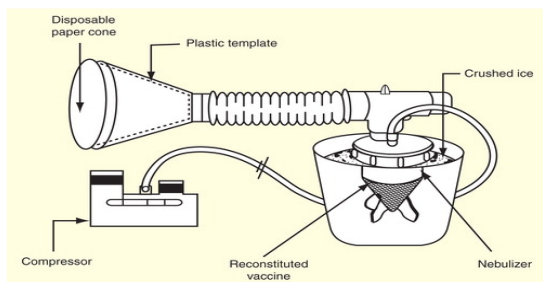


Figura 16³³. Valores de IgG e IgA medidos en líquidos orales y lavados nasales, en sujetos de estudio inmunes (B) y no inmunes (A) vacunados por vía subcutánea o intranasal.

El grupo de Coates³⁴, por su parte ha evaluado dos formulaciones de vacuna del sarampión en aerosol, líquido nebulizado y polvo seco utilizando distintos dispositivos de administración, tanto en humanos como en macacos. Los resultados de sus ensayos indicaron que la vacuna líquida nebulizada es efectiva para una segunda dosis de vacuna en niños mayores, pero es menos efectiva para la vacunación primaria de lactantes. La vacuna en polvo seco proporciona una protección sólida en macacos, y aumenta las respuestas en adultos inmunes, pero aún no se ha probado en lactantes. Ambas resultan muy prometedoras y se describen a continuación con más detalle.

- Vacuna líquida

La vacuna reconstituida colocada en un nebulizador sobre hielo se une a un compresor eléctrico o de pie (dispositivo clásico) para la aerosolización a través

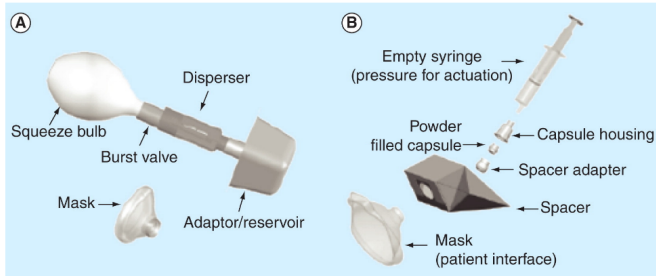


de una mascarilla. Aproximadamente el 30% de las partículas generadas tienen un diámetro <math>< 5 \mu\text{m}</math>, el tamaño necesario para el suministro a las vías respiratorias inferiores y el dispositivo clásico mexicano.³⁵

Figura 17³⁵. Diagrama del dispositivo clásico mexicano utilizado para aerosolizar la vacuna líquida contra el virus del sarampión.

- Vacuna polvo seco

En este caso la nebulización se produce a partir de CO₂ presurizado y una



temperatura más baja para producir micropartículas con un diámetro aerodinámico de 3-5 μm adecuadas para su administración a las vías respiratorias inferiores.³⁶

Figura 18³⁷. Dispositivos utilizados para administrar la vacuna contra el sarampión en polvo seco. Inhaladores Puffhaler (A) y BD Solovent (B) configurados para la administración de aerosoles a través de una máscara.³⁷

6. Valoración crítica

Tras realizar la revisión bibliográfica sobre el tema planteado, se ha podido concluir, que la administración de fármacos por vía transpulmonar ha demostrado ser eficaz en la administración sistémica de diversos fármacos y productos biofarmacéuticos para tratar enfermedades no pulmonares.

En primer lugar, uno de los retos que se plantea la comunidad científica para mejorar esta vía de administración es poder encontrar la formulación correcta para una mayor absorción sistémica. En concreto los retos que se deben abordar en los próximos años serían:

- 1) Aumentar la biodisponibilidad de las formulaciones transpulmonares: Las sugerencias para mejorar la biodisponibilidad incluyen: una mejor focalización de la región alveolar con formulaciones de nanopartículas (<0,1 μm de diámetro) o formulaciones que contienen partículas porosas que tienen características aerodinámicas similares a las partículas ultrafinas ($\sim 1,0 \mu\text{m}$ de diámetro). Otro aspecto a explorar es la mejora de la absorción mediante la adición de potenciadores de la absorción que no dañen el tejido pulmonar.

- 2) Reducir los efectos adversos observados: se necesitan formulaciones que no produzcan tos o cambios en la función pulmonar, y que sean seguras para las administraciones agudas y crónicas
- 3) Realizar ensayos clínicos exhaustivos: Dado que la vía de administración transpulmonar es relativamente reciente no hay estudios concluyentes, y es por ello que se deben realizar más ensayos clínicos retrospectivos para determinar los posibles efectos adversos del uso continuado de aerosoles.
- 4) Entrenar convenientemente a los pacientes: Como ya se viene haciendo en algunas oficinas de farmacia, los pacientes deben ser entrenados en el uso de los dispositivos para el óptimo aprovechamiento de la formulación.
- 5) Optimizar el diseño de los dispositivos para cubrir las necesidades de toda la población: El cumplimiento de futuras demandas de inhaladores requiere un diseño de dispositivo más sofisticado para conseguir tamaños de partícula/gotícula muy pequeños, pero manteniendo la simplicidad de uso para que puedan ser utilizados adecuadamente por los pacientes. Sería deseable que los nuevos dispositivos tengan costes bajos o de precio similar al producto equivalente por inyección, para que puedan ser utilizados por todos los sectores de la población en general. La mayoría los nuevos dispositivos están dirigidos a la población adulta, pero se ha puesto poca o ninguna atención en poblaciones especiales de pacientes, como las poblaciones pediátricas y geriátricas. La comunidad científica e industrial tiene el reto de desarrollar inhaladores específicos para cada una de estas tres poblaciones de pacientes, teniendo en cuenta su edad y estado de salud, para lograr el concepto de "inhalador individualizado". Se debe considerar la adaptación de los dispositivos inhaladores específicos a las diferentes moléculas terapéuticas que se están desarrollando. Es esencial que la tecnología de los dispositivos aseguren la máxima estabilidad para estas moléculas altamente sensibles.
- 6) Desarrollar vacunas para todas las enfermedades: El objetivo sería desarrollar vacunas de administración nasal/transpulmonar para mayor número de enfermedades especialmente las más prevalentes en los

países en vías de desarrollo. La consecuencia de este objetivo permitiría dar solución a un importantísimo problema de salud.

7. Conclusiones

Tras realizar la revisión bibliográfica sobre el tema planteado, se ha podido llegar a las siguientes conclusiones:

- 1) La administración de fármacos por vía transpulmonar con el objetivo de obtener una respuesta sistémica, resulta ser una alternativa eficaz para el tratamiento de diferentes patologías, tales como la diabetes, esquizofrenia y migraña ya que permite mejorar la calidad de vida de los pacientes. Aunque hay resultados prometedores, todavía queda mucho camino por recorrer dentro de este campo para solventar las distintas limitaciones e inconvenientes que presenta dicha vía de administración.
- 2) Las vacunas inhaladas han permitido obtener valores de inmunización similares a los obtenidos por terapia inyectada. Muchas organizaciones (OMS, PATH, alianza GABI) y fundaciones entre las que destaca la Fundación Bill y Melinda Gates apoyan económicamente la investigación dedicada a esta estrategia que tienen como finalidad simplificar el suministro de vacunas, y mejorar su estabilidad para lograr una mayor eficacia en la lucha contra las enfermedades contagiosas.
- 3) Los avances obtenidos hasta la fecha indican el gran potencial de la vía transpulmonar para la prevención y tratamiento de muchas patologías. La comunidad científica se enfrenta a grandes retos para obtener el máximo rendimiento de esta vía de administración tales como aumentar la biodisponibilidad, reducir los efectos adversos, diseñar dispositivos eficaces y sencillos, realizar ensayos clínicos, desarrollar vacunas para más enfermedades, etc. Numerosos equipos de investigación ya están trabajando en estos aspectos.

La administración de fármacos y de vacunas en forma aerosolizada ya ha dado sus primeros frutos y el pronóstico parece favorable para poder mejorar la calidad de vida de pacientes crónicos mediante la administración transpulmonar de fármacos así como para poder administrar vacunas sin riesgos en países en vías de desarrollo

8. Bibliografía

1. Aerosoles Farmacéuticos. En: Vila Jato JL. Tecnología farmacéutica Volumen II: Formas Farmacéuticas. Madrid, España: Editorial Síntesis; 2001. p.285-303.
2. Murgia X, De Souza Carvalho C, Lehr C. Overcoming the pulmonary barrier: new insights to improve the efficiency of inhaled therapeutics. *Eur J Nanomed.* 2014;6(3):157-69.
3. Patwa A, Shah A. Anatomy and physiology of respiratory system relevant to anaesthesia. *Indian J Anaesth.* 2015;59(9):533-41.
4. El-Sherbiny IM, El-Baz NM, Yacoub MH. Inhaled nano- and microparticles for drug delivery. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2015;2.
5. Paranjpe M, Müller-Goymann CC. Nanoparticle-mediated pulmonary drug delivery: A review. *International Journal of Molecular Sciences.* 2014;15(4):5852-73.
6. Laube BL. The expanding role of aerosols in systemic drug delivery, gene therapy and vaccination: an update. *Transl Respir Med.* 2014;2:3.
7. Rubin BK. Air and soul: the science and application of aerosol therapy. *Respir Care.* 2010;55(7):911-21.
8. Ibrahim M, Verma R, Garcia-Contreras L. Inhalation drug delivery devices: technology update. *Med Devices (Auckl).* 2015;8:131-9.
9. Cipolla DC, Gonda I. Formulation technology to repurpose drugs for inhalation delivery. *Drug Discov Today: Ther Strateg.* 2011;8(3-4):123-30.
10. Ji P, Yu T, Liu Y, Jiang J, Xu J, Zhao Y, et al. Naringenin-loaded solid lipid nanoparticles: preparation, controlled delivery, cellular uptake, and pulmonary pharmacokinetics. *Drug Des Devel Ther.* 2016;10:911-25.
11. Spyker DA, Riesenbergr RA, Cassella JV. Multiple dose pharmacokinetics of inhaled loxapine in subjects on chronic, stable antipsychotic regimens; *J Clin Pharmacol.* 2015;55(9):985-94.
12. Shrewsbury SB, Cook RO, Taylor G, Edwards C, Ramadan NM. Safety and pharmacokinetics of dihydroergotamine mesylate administered via a novel (Tempo™) inhaler. *Headache.* 2008;48(3):355-67.
13. Tepper SJ. Orally inhaled dihydroergotamine: a review. *Headache.* 2013;53(2):43-53.

14. Aurora SK, Rozen TD, Kori SH, Shrewsbury. A randomized, double blind, placebo-controlled study of MAP0004 in adult patients with migraine. *Headache*. 2009;49(6):826–37.
15. Avram MJ, Henthorn TK, Spyker DA, Krejcie TC, Lloyd PM, Cassella JV, et al. Recirculatory pharmacokinetic model of the uptake, distribution, and bioavailability of prochlorperazine administered as a thermally generated aerosol in a single breath to dogs. *Drug Metab Dispos*. 2007;35(2):262–7.
16. Cassella J, Spyker D, Skowronski R, Munzar P, Hodges C, Soni P, et al. Inhaled prochlorperazine reduces headache pain in patients having an acute migraine attack. *Headache*. 2006;46(5):833-904.
17. Chua AL, Silberstein S. Inhaled drug therapy development for the treatment of migraine. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(13):1733-43.
18. Sharma G, Sharma AR, Nam JS, Doss GP, Lee SS, Chakraborty C. Nanoparticle based insulin delivery system: the next generation efficient therapy for Type 1 diabetes. *J Nanobiotechnology*. 2015;13:74.
19. Kim ES, Plosker GL. AFREZZA® (insulin human) Inhalation Powder: A Review in Diabetes Mellitus. *Drugs*. 2016;75(14):1679-86.
20. Rosenstock J, Lorber DL, Gnudi L, Howard CP, Bilheimer DW, Chang PC, et al. Prandial inhaled insulin plus basal insulin glargine versus twice daily biphasic insulin for type 2 diabetes: a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2010;375(9733):2244-53.
21. Brunner GA, Balent B, Ellmerer M, Schaupp L, Siebenhofer A, Jendle JH, et al. Dose–response relation of liquid aerosol inhaled insulin in type I diabetic patients. *Diabetologia*. 2001;44(3):305-8.
22. Yang X, Liu Y, Liu C, Zhang N. Biodegradable solid lipid nanoparticle flocculates for pulmonary delivery of insulin. *J Biomed Nanotechnol*. 2012;8(5):834-42.
23. Laube BL. The expanding role of aerosols in systemic drug delivery, gene therapy and vaccination: an update. *Transl Respir Med*. 2014;2:3.
24. Thomas C, Rawat A, Hope-Weeks L, Ahsan F. Aerosolized PLA and PLGA Nanoparticles Enhance Humoral, Mucosal and Cytokine Responses to Hepatitis B Vaccine. *Mol Pharm*. 2011;8(2):405-15.
25. Muttill P, Prego C, Garcia-Contreras L, Pulliam B, Fallon JK, Wang C, et al. Immunization of guinea pigs with novel hepatitis B antigen as nanoparticle aggregate powders administered by the pulmonary route. *AAPS J*. 2010;12(3):330-7.
26. Betancourt AA, Delgado CA, Estévez ZC, Martínez JC, Ríos GV, Aureoles-Roselló SR, et al. Phase I clinical trial in healthy adults of a nasal vaccine candidate containing recombinant hepatitis B surface and core antigens. *Int J Infect Dis*. 2007;11(5):394–401.
27. Muttill P, Pulliam B, Garcia-Contreras L, Fallon JK, Wang C, Hickey AJ, et al. Pulmonary immunization of guinea pigs with diphtheria CRM-197 antigen as nanoparticle aggregate dry powders enhance local and

- systemic immune responses. *AAPS J.* 2010;12(4):699–707.
28. Sibley L, Dennis M, Sarfas C, White A, Clark A, Gleeson F, et al. Route of delivery to the airway influences the distribution of pulmonary disease but not the outcome of *Mycobacterium tuberculosis* infection in rhesus macaques. *Tuberculosis (Edinb).* 2016;96:141-9.
 29. Hickey AJ, Misra A, Fourie PB. Dry Powder Antibiotic Aerosol Product Development: Inhaled Therapy for Tuberculosis. *J Pharm Sci.* 2013; 102(11):3900-7.
 30. Ballester M, Nembrini C, Dhar N, de Titta A, de Piano C, Pasquier M, et al. Nanoparticle conjugation and pulmonary delivery enhance the protective efficacy of Ag85B and CpG against tuberculosis. *Vaccine.* 2011;29(40):6959-66.
 31. Garcia-Contreras L, Wong YL, Muttill P, Padilla D, Sadoff J, Derousse J, et al. Immunization by a bacterial aerosol. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105(12):4656-60.
 32. Nardelli-Haeffliger D, Lurati F, Wirthner D, Spertini F, Schiller JT, Lowy DR, et al. Immune responses induced by lower airway mucosal immunisation with a human papillomavirus type 16 virus-like particle vaccine. *Vaccine.* 2005, 23(28):3634-41.
 33. Simon JK, Ramirez K, Cuberos L, Campbell JD, Viret JF, Muñoz A, et al. Mucosal IgA Responses in Healthy Adult Volunteers following Intranasal Spray Delivery of a Live Attenuated Measles Vaccine. *Clin vaccine immunol.* 2011;18(3):355-61.
 34. Coates AL, Tipples G, Leung K, Gray M, Louca E. How many infective viral particles are necessary for successful mass measles immunization by aerosol?. *Vaccine.* 2006;24(10):1578-85.
 35. MacLoughlin RJ, Van Amerongen G, Fink JB, Janssens HM, Duprex, WP, de Swart RL. Optimization and dose estimation of aerosol delivery to non-human primates. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2016;29(3): 281-7.
 36. Coughlin MM, Beck AS, Bankamp B, Rota PA. Perspective on Global Measles Epidemiology and Control and the Role of Novel Vaccination Strategies. *Viruses.* 2017;9(1):11.
 37. Griffin DE. Current progress in pulmonary delivery of measles vaccine. *Expert Rev Vaccines.* 2014;13(6):751-9.