



UNIVERSIDAD MIGUEL HERNANDEZ DE ELCHE
FACULTAD DE FARMACIA
Grado en farmacia

**Caracterización física de aerosoles nasales y su
efecto sobre la deposición en un modelo
anatómico de la cavidad nasal**

Memoria Trabajo Fin De Grado

Sant Joan D'Alacant

Diciembre 2025

Autor: Corina Alexandra Guraliuc

Modalidad: Trabajo experimental

Tutores: Alejandro Ruiz Picazo, Anže Ličen

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento a Alejandro Ruiz Picazo, mi tutor académico en la Universidad Miguel Hernández de Elche, por su guía constante, su apoyo y sus valiosas orientaciones durante el desarrollo de este trabajo. Su confianza y dedicación han sido fundamentales para la realización de este trabajo de fin de grado.

Agradezco especialmente a Anže Ličen, mi tutor en Lek d.d., por su acompañamiento durante la fase experimental y por las numerosas reuniones y revisiones realizadas a lo largo del año. A pesar de la distancia, el trabajo ha sido muy llevadero gracias a una comunicación fluida y constante, que me ha permitido comprender en profundidad cada etapa del estudio.

Quiero hacer una mención especial a Jernej Grmaš, por brindarme la oportunidad de formar parte de su equipo en el departamento de Physical Analytics en Lek d.d.. Agradezco profundamente toda la formación recibida y el apoyo constante de todo el departamento, que han sido esenciales para llevar a cabo los análisis experimentales.

Finalmente, deseo expresar mi agradecimiento a mi familia, por apoyarme siempre en mis decisiones y por la importancia que ha tenido para mí contar con su respaldo en un proyecto internacional que ha requerido tanta dedicación. A mis amigos y compañeros, por su motivación constante y por acompañarme en los momentos más exigentes.

Gracias a todos los que, de una u otra forma, han contribuido a que este trabajo haya sido posible y a que esta etapa de mi formación haya sido una experiencia tan enriquecedora, tanto en el plano personal como en el profesional.

ÍNDICE

1.	Introducción.....	6
1.1.	Justificación y revisión de la literatura.....	6
2.	Objetivos	11
3.	Material y métodos	12
3.1.	Materiales	12
3.1.1.	Dispositivos y formulación.....	12
3.1.2.	Instrumentación y software para análisis de parámetros analíticos 13	
3.1.3.	Modelo anatómico de la cavidad nasal	17
3.1.4.	Actuadores voluntarios	18
3.2.	Métodos	19
3.2.1.	Diseño del estudio	19
3.2.2.	Determinación de los parámetros de actuación – <i>Hand Study</i> ...	20
3.2.3.	Distribución del tamaño de las gotas	22
3.2.4.	Patrón de pulverización (SP) y geometría de la pluma (PG)	23
3.2.5.	Estudio de deposición <i>in vitro</i> en el modelo anatómico nasal.....	25
3.2.6.	Cuantificación y recuperación de la formulación por método de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).....	26
3.2.7.	Cuantificación y recuperación de la formulación por método gravimétrico.....	29
3.2.8.	Análisis estadístico	29
4.	Resultados	29
4.1.	Distribución del tamaño de las gotas (DSD)	29
4.2.	Patrón de pulverización (SP) y geometría de pluma (PG)	31
4.3.	Deposición en el modelo anatómico de la cavidad nasal	33
5.	Discusión.....	36
6.	Conclusiones.....	37
7.	Bibliografía	39

ABREVIATURAS

MACN - Modelo anatómico de la cavidad nasal

BHE - Barrera hematoencefálica

CAD - Diseño asistido por computadora

CFD - Dinámica de fluidos computacional

CNS - Sistema nervioso central

DSD - Distribución del tamaño de las gotas

EMA - Agencia Europea de Medicamentos

FFF - Fabricación por filamento fundido

FDA - Administración de Alimentos y Medicamentos

GLM - Modelo lineal general

HPLC - Cromatografía líquida de alta resolución

IVIVC - Correlación *in vitro*–*in vivo*

PG - Geometría de la pluma

SP - Patrón de pulverización

RESUMEN

La administración de fármacos por vía nasal representa una alternativa prometedora a las vías tradicionales, al permitir la absorción sistémica y el acceso directo al sistema nervioso central (SNC) a través de la barrera hematoencefálica (BHE). Los estudios *in vitro* sobre la deposición de aerosoles nasales son fundamentales para comprender y optimizar la entrega de fármacos en regiones anatómicamente relevantes. En este trabajo se desarrolló y validó un modelo anatómico de la cavidad nasal (MACN) fabricado mediante impresión 3D con tecnología de fabricación por filamento fundido (FFF) con material de polipropileno, diseñado para reproducir con alta precisión la geometría nasal humana.

El estudio comparó dos dispositivos de pulverización nasal (A y B) mediante técnicas de difracción láser (Malvern Spraytec) y análisis óptico (Proveris SprayVIEW), determinando parámetros de distribución del tamaño de gota (DSD), patrón de pulverización (SP) y geometría de la pluma (PG). Asimismo, se realizaron ensayos de deposición *in vitro* en el MACN, cuantificando la formulación depositada mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

Los resultados evidenciaron una relación directa entre la velocidad de actuación y el tamaño de las gotas: velocidades más altas generaron gotas más pequeñas y viceversa. El dispositivo A presentó una dispersión más uniforme y amplia, favoreciendo la deposición en regiones anteriores, mientras que el dispositivo B presentó una dispersión irregular y menos amplia, favoreciendo una deposición más profunda, adecuada para alcanzar zonas posteriores y potencialmente la administración "nariz-cerebro". La variabilidad humana resultó ser el principal factor de dispersión de resultados, lo que resalta la importancia de la estandarización de la técnica de administración.

En conclusión, el uso del MACN impresos en 3D constituye una herramienta eficaz para predecir la deposición intranasal y optimizar el diseño de formulaciones y dispositivos. Este estudio contribuye al desarrollo de metodologías *in vitro* reproducibles que pueden reducir la dependencia de estudios *in vivo*, avanzando hacia una administración nasal más segura, eficiente y personalizada.

1. Introducción

1.1. Justificación y revisión de la literatura

La vía de administración intranasal ha surgido como una alternativa prometedora para la administración de fármacos, ofreciendo ventajas tanto para terapias sistémicas como para tratamientos dirigidos al SNC. La cavidad nasal proporciona una vía no invasiva que puede atravesar la BHE y evitar el metabolismo de primer paso hepático. A medida que las aplicaciones farmacéuticas para la administración intranasal continúan expandiéndose, particularmente en el desarrollo de vacunas y tratamientos para enfermedades respiratorias, la importancia de comprender y predecir la deposición regional de los fármacos dentro de la cavidad nasal se ha vuelto cada vez más importante. Los estudios *in vitro* de deposición de aerosoles nasales se han convertido en herramientas esenciales para el desarrollo de formulaciones, la optimización de dispositivos y la evaluación regulatoria de los fármacos administrados por vía nasal. (1,2)

La evaluación de la administración de fármacos por vía intranasal depende en gran medida de metodologías de ensayo *in vitro*, y las agencias reguladoras, como la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), destacan la importancia de caracterizar parámetros clave como DSD, PG, SP y la dosis emitida. Estos ensayos *in vitro* cumplen un doble propósito: proporcionan métodos reproducibles para el control de calidad y permiten discriminar entre diferentes formulaciones de fármacos. El valor predictivo de estas mediciones se basa en su correlación con los patrones de deposición *in vivo*. (3,4)

El desarrollo del MACN representa un avance significativo en este campo. Los primeros modelos, fueron contruidos a partir de moldes derivados de cadáveres, que han evolucionado hacia réplicas sofisticadas impresas en 3D que reproducen con precisión la compleja geometría de la cavidad nasal humana. Estos modelos pueden dividirse en regiones anatómicas de interés, lo que permite cuantificar la deposición del fármaco en áreas clínicamente relevantes, como la región olfatoria, los cornetes y los senos paranasales. La capacidad de evaluar la deposición regional es crucial para las aplicaciones de administración "nariz-cerebro", donde dirigir el fármaco hacia la región olfatoria,

que representa solo un 5-7% del área epitelial nasal, es esencial para acceder directamente al SNC. En la figura 1 están representadas las regiones anatómicas de interés para la administración intranasal de fármacos. (5,6)

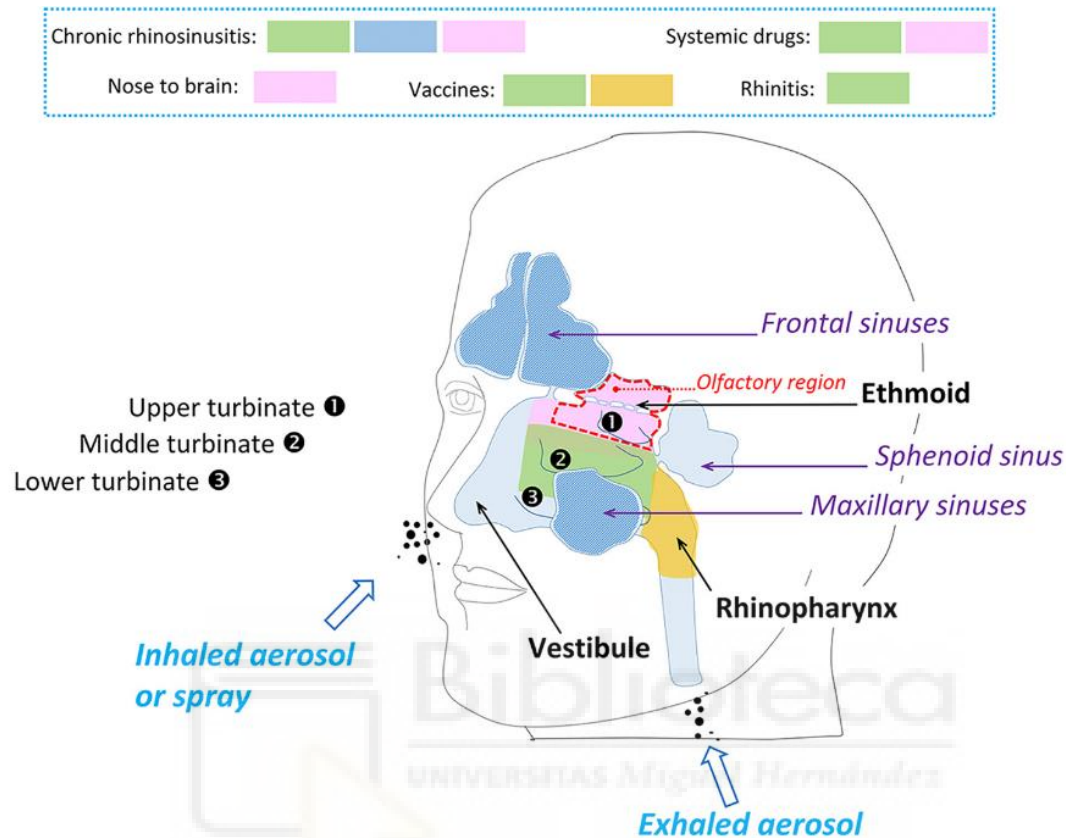


Figura 1. Representación de los sistemas fisiológicos involucrados en la administración de fármacos desde la cavidad nasal.(5)

Existen múltiples variables que influyen en el patrón de deposición de los fármacos administrados por vía intranasal. Entre estas encontramos las propiedades de la formulación, como la viscosidad, el tamaño de partícula y las características físicas del aerosol; por otro lado, están los parámetros relacionados con el dispositivo, como el ángulo de actuación del aerosol, la geometría y morfología de la pluma y la fuerza de actuación. (7)

La complejidad de predecir la deposición intranasal se ve aún más incrementada por la variabilidad anatómica entre individuos y por las diferencias en los patrones respiratorios. Estudios comparativos entre modelos nasales pediátricos y adultos han revelado diferencias significativas relacionadas con la edad,

observándose una mayor deposición anterior en los sujetos pediátricos debido a la estrechez de sus conductos nasales. Estos hallazgos subrayan la importancia del diseño de dispositivos adaptados a la edad y las limitaciones de aplicar formulaciones optimizadas para adultos a poblaciones pediátricas. (8,9)

Establecer correlaciones *in vitro-in vivo* (IVIVC) sólidas sigue siendo un desafío central en la investigación sobre administración intranasal de fármacos. Se han demostrado buenas correlaciones en escenarios específicos, como la escasa penetración pulmonar de las gotas grandes emitidas por aerosoles nasales de bomba. Investigaciones con dispersiones sólidas amorfas han mostrado fuertes correlaciones IVIVC, con coeficientes de correlación superiores a 0,89 cuando se seleccionan formulaciones con una adecuada orientación nasal. Estos resultados sugieren que los estudios *in vitro* pueden servir como herramientas predictivas para la absorción nasal, siempre que se implementen diseños experimentales validados y estandarizados. (10,11)

La utilidad predictiva de los estudios *in vitro* de deposición intranasal se ha visto mejorada gracias a los avances en modelización mediante dinámica de fluidos computacional (CFD). Las simulaciones CFD que incorporan el acoplamiento bidireccional entre las gotas del spray y el gas circundante han demostrado una mayor precisión para predecir las fracciones de deposición posterior, especialmente en dispositivos como Flonase Sensimist, donde los efectos de transferencia de gas influyen significativamente en las trayectorias de las gotas. No obstante, persisten desafíos para modelar el movimiento del líquido tras la deposición y otros fenómenos dinámicos que afectan la distribución final del fármaco. (12,13)

A pesar de su utilidad, los estudios *in vitro* de deposición intranasal enfrentan varios desafíos metodológicos. La selección de modelos de cavidad nasal apropiados es fundamental, ya que las variaciones dimensionales pueden afectar significativamente los resultados. Estudios que comparan diferentes modelos comerciales han revelado diferencias sustanciales en características anatómicas clave, como el área transversal de la válvula nasal y el volumen total de la cavidad, lo que genera dudas sobre la validez de algunos modelos para estudios de deposición con fines regulatorios. La importancia de validar los

modelos frente a datos *in vivo* es imprescindible, ya que los resultados deben reflejar los patrones de deposición clínica para tener valor.

La estandarización de los protocolos experimentales sigue siendo un área que requiere atención. Variables como la tasa de flujo de aire, el ángulo de inserción, la posición de la cabeza y la técnica de administración pueden influir de forma sustancial en los resultados de deposición. Estudios que emplean MACN impresos en 3D han demostrado que la optimización de parámetros como la posición de la cabeza y el ángulo de la boquilla puede aumentar la deposición en la región olfatoria desde niveles insignificantes hasta más del 22%, destacando así la importancia de la estandarización de los protocolos. (8,14–17)

Los modelos *in vitro* de cavidad nasal han demostrado ser herramientas muy útiles para evaluar y comparar distintas estrategias de formulación y sistemas de administración intranasal. En diversos estudios, se han empleado estos modelos para analizar la deposición de diferentes tipos de partículas, como micropartículas obtenidas por secado por spray y aglomerados quiméricos, combinando estos resultados con datos farmacocinéticos. Esta aproximación permite identificar las formulaciones que optimizan la liberación y absorción del fármaco en la mucosa nasal. La capacidad de cuantificar la deposición en regiones específicas permite diferenciar productos y optimizar la orientación hacia los sitios anatómicos deseados. Esta herramienta es especialmente relevante en aplicaciones emergentes como la administración "nariz-cerebro", donde maximizar la deposición en la región olfatoria es fundamental. (18,19)

Este campo de investigación continúa evolucionando con la integración de tecnologías avanzadas. Los enfoques de modelado *in silico*, incluidas las simulaciones CFD, ofrecen herramientas complementarias a los modelos físicos, aunque persisten desafíos relacionados con la variabilidad anatómica y la validación de los modelos. El desarrollo de modelos nasales, combinados con técnicas de imagen fluorescente, permite la visualización en tiempo real de la translocación de la película líquida y proporciona retroalimentación inmediata sobre los patrones de deposición. Estas metodologías emergentes, combinadas con los enfoques *in vitro* tradicionales, prometen mejorar nuestra comprensión

de la administración de fármacos por vía intranasal y acelerar el desarrollo de formulaciones y dispositivos más eficaces. (20)

A pesar de estos avances, aún existen limitaciones metodológicas significativas en el desarrollo de modelos *in vitro* que sean simultáneamente: anatómicamente precisos, químicamente inertes para análisis cuantitativos y fabricables mediante métodos rentables y reproducibles. En este estudio se ha utilizado un MACN seccionado, que forma parte de un equipo completo para realizar los estudios de deposición intranasal. El equipo integrado resultante que podemos ver en la figura 2, proporciona una plataforma robusta, económica y estandarizada para generar datos fiables de deposición intranasal delimitada por diferentes regiones, respondiendo directamente a la necesidad de sistemas de ensayo *in vitro* validados y químicamente compatibles con las formulaciones administradas.

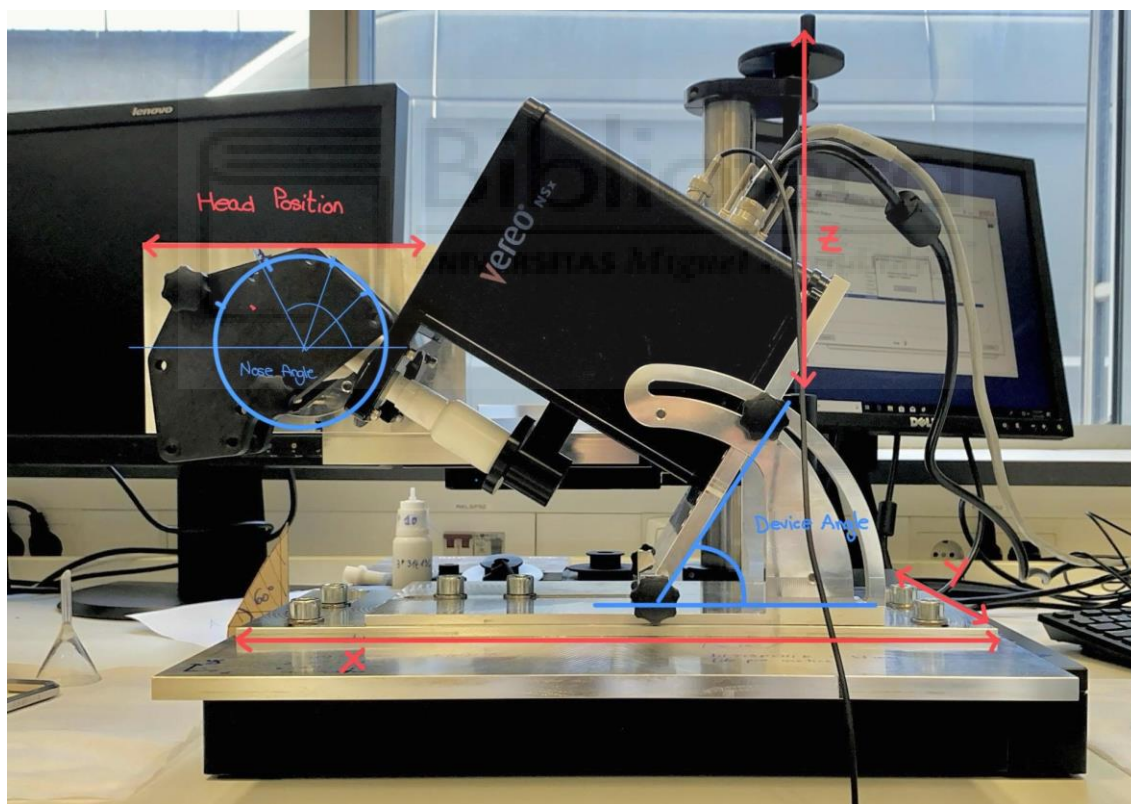


Figura 2. Equipo experimental para la administración de fármacos *in-vitro*, integrado por una plataforma modular que combina el modelo anatómico de la cavidad nasal, el actuador automático y los elementos ajustables de control de parámetros, proporcionando una base estandarizada, robusta y de bajo coste para los ensayos *in vitro* de deposición.

La tecnología empleada en la fabricación de este equipo se ha consolidado como una herramienta esencial en la investigación biomédica, al permitir la producción rápida de modelos anatómicos precisos y personalizados. Estos modelos

resultan de gran utilidad en la planificación quirúrgica, el diseño de prótesis individualizadas y, cada vez con mayor frecuencia, en los ensayos *in vitro* de fármacos. En este contexto, la impresión 3D y las técnicas de biofabricación desempeñan un papel clave para reproducir la compleja anatomía y fisiología humana, impulsando el desarrollo de la medicina regenerativa y de sistemas de administración de fármacos más eficaces. (21)

En este estudio se ha utilizado un MACN fraccionado fabricado con tecnología Fused Filament Fabrication (FFF) con polipropileno, un material seleccionado por su resistencia química. El procedimiento mediante el que se generó fue convertir los datos de imágenes médicas en un modelo Computer-Aided Design (CAD), seccionarlo en regiones anatómicamente relevantes optimizadas para la impresión 3D sin soportes, y desarrollar un sistema de fijación robusto que garantice precisión y repetibilidad experimental. La réplica resultante, que es modular, resistente a disolventes y anatómicamente precisa constituye una herramienta fundamental para la investigación *in vitro* de administración nasal de fármacos, diseñada para generar los datos experimentales de alta calidad necesarios para validar y perfeccionar nuestra comprensión de la dinámica de deposición de aerosoles nasales. (22)

2. Objetivos

1. Determinar las características anatómicas y fisiológicas de la cavidad nasal que permiten la absorción del fármaco.
2. Explorar el potencial de la administración intranasal de fármacos como una estrategia innovadora y no invasiva.
3. Establecer correlación entre las características físicas de los aerosoles y su influencia en la deposición *in vitro* en un MACN.
4. Contribuir a la ciencia y el desarrollo de productos médicos mediante estudios *in vitro* de deposición nasal, optimizando la administración de aerosoles, reduciendo riesgos y costos en el desarrollo, y permitiendo la cuantificación de la deposición en distintas regiones nasales, con potencial de exención de estudios *in vivo*.

3. Material y métodos

3.1. Materiales

3.1.1. Dispositivos y formulación

En este estudio se evaluaron doce dispositivos de aerosol nasal, distribuidos en dos tipos, seis unidades del dispositivo A y seis unidades del dispositivo B. Ambos dispositivos, mostrados en la figura 3, poseen sistemas de pulverización multidosis diseñados para la administración intranasal de soluciones o suspensiones.

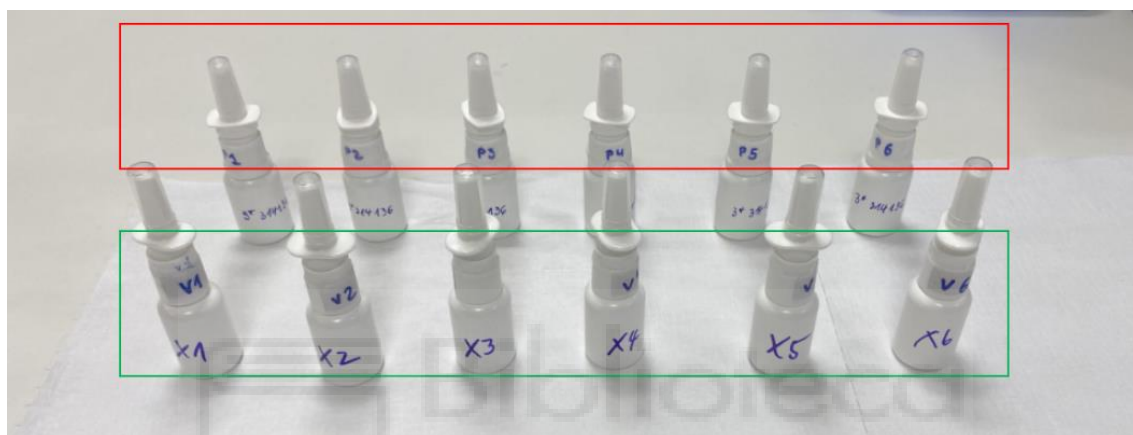


Figura 3. Dispositivos utilizados en la realización de los experimentos, seis unidades del dispositivo A señaladas en rojo y seis unidades del dispositivo B marcadas en verde.

A continuación, en la Tabla 1 se presenta una tabla comparativa de las características técnicas de ambos dispositivos.

Tabla 1 Características de los dispositivos A y B empleados para el desarrollo de los experimentos.

Característica	Dispositivo A	Dispositivo B
Tipo de dispositivo	Pulverización por bombeo	Pulverización por bombeo
Volumen de llenado	10 mL	10 mL
Dosis por pulverización	100 μ L	50–140 μ L
Rango de viscosidad	Soluciones y suspensiones	Soluciones, suspensiones y geles

Para este estudio, se preparó una formulación acuosa de 100 mg/mL del ingrediente farmacéutico activo (IFA). El IFA seleccionado es un compuesto pequeño y lipofílico, con un valor de log P de aproximadamente 2, y está

completamente disuelto en la formulación. Este compuesto se eligió un modelo representativo debido a su rápido inicio de acción y su capacidad para cruzar eficazmente la barrera hematoencefálica. Aunque estas propiedades farmacocinéticas no influyen directamente en los patrones de deposición nasal, hacen que el compuesto sea adecuado para investigar estrategias de administración de fármacos dirigidas al SNC.

Específicamente, el enfoque de este trabajo se centró en la región olfatoria de la cavidad nasal, que desempeña un papel fundamental al permitir el transporte directo nariz-cerebro, además de la absorción sistémica convencional. Al utilizar este compuesto modelo, el estudio buscó definir y caracterizar la región de interés para optimizar los enfoques de administración intranasal.

3.1.2. Instrumentación y software para análisis de parámetros analíticos

Malvern Spraytec

Para la determinación del DSD y parámetros de actuación se ha utilizado el sistema Malvern Spraytec. Este instrumento funciona mediante una técnica de difracción láser, cuyo funcionamiento vemos representado en la figura 4. Un rayo láser atraviesa el aerosol, dispersando la luz, creando un patrón de dispersión. La óptica mide los ángulos y la intensidad de la luz dispersada, lo que se utiliza para calcular la DSD. El sistema Spraytec está compuesto por un módulo láser, un módulo detector y un banco óptico para montar y alinear los módulos láser y detector, señalados en la figura 5.

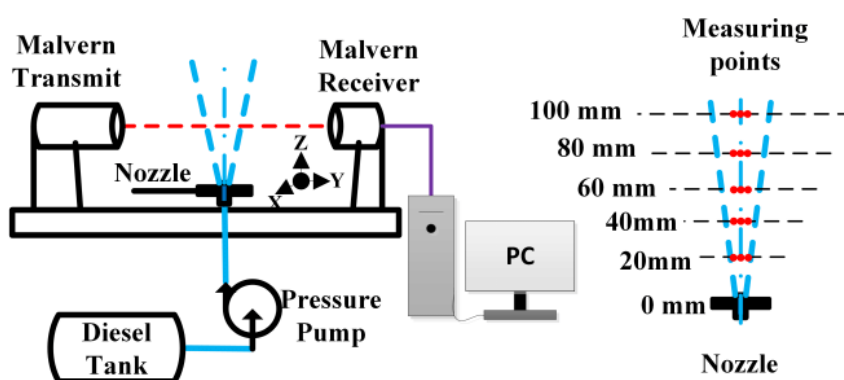


Figura 4. Esquema ilustrativo de la técnica de difracción láser utilizada para la caracterización del tamaño de las gotas en el aerosol.

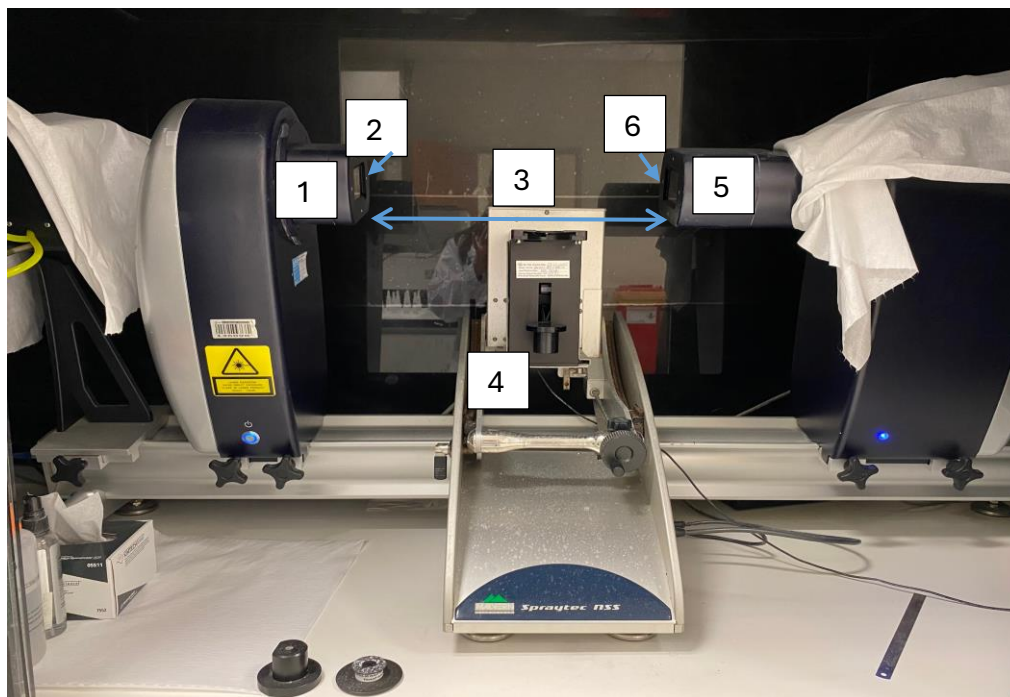


Figura 5. Equipo Malvern Spraytec. En la imagen se muestra el sistema utilizado para la medición del tamaño de las gotas mediante difracción láser. Cada número corresponde a un componente específico del equipo.

1. Fuente láser. Genera el haz láser que atraviesa el aerosol, el cual las gotas dispersan en función de su tamaño.
2. Lente transmisora. Enfoca y dirige el haz láser hacia la zona de medición, asegurando una trayectoria precisa del rayo.
3. Zona de medición. Espacio entre el transmisor y el receptor donde se libera el aerosol.
4. Actuador. Sistema que dispara o activa el dispositivo de pulverización. Permite reproducir la fuerza, velocidad y duración de la pulsación de manera controlada. Garantiza repetibilidad entre mediciones y simula el uso real del dispositivo por el usuario. Puede ser manual o automático.
5. Lente receptora. Recoge la luz dispersada por las gotas a distintos ángulos y la dirige hacia los detectores.
6. Matriz de detectores. Conjunto de fotodiodos que captan la intensidad de la luz dispersada en diferentes ángulos. Cada ángulo corresponde a un rango de tamaños de gota. El software del equipo usa esta información para calcular el DSD.
7. Software de análisis (Malvern Spraytec Software). Analiza las señales ópticas para generar los parámetros clave: D_{10} , D_{50} , D_{90} , distribución

volumétrica y densidad de gotas. Permite la visualización en tiempo real, la comparación entre disparos y la generación automática de informes. Los resultados de este análisis son clave para la determinación de los parámetros de actuación de todo el proceso. Obtendremos los siguientes parámetros de cada dispositivo y de cada actuación:

- Dv10 (diámetro volumétrico 10%). Es el diámetro de gota por debajo del cual se encuentra el 10 % del volumen total de las gotas. Representa el límite inferior o el tamaño de las gotas más pequeñas de la distribución. Cuanto menor sea el Dv10, mayor será la proporción de gotas muy pequeñas.
- Dv50 (diámetro medio volumétrico o “median droplet size”). Es el diámetro medio de la distribución, el punto donde la mitad del volumen total de líquido pulverizado está formado por gotas más pequeñas y la otra mitad por gotas más grandes. Es el parámetro más usado para comparar formulaciones o dispositivos, ya que indica el tamaño de gota “típico” o representativo del aerosol.
- Dv90 (diámetro volumétrico 90%). Es el diámetro por debajo del cual se encuentra el 90 % del volumen total de las gotas. Da una idea del extremo grueso de la distribución, es decir, de las gotas más grandes presentes en el espray. Si el Dv90 es muy alto, significa que hay muchas gotas grandes.
- Span (anchura de la distribución). Mide cuán amplia o dispersa es la distribución del tamaño de gota. Se calcula con la fórmula:

$$\text{Span} = \frac{Dv90 - Dv10}{Dv50}$$

Un valor bajo de Span indica que las gotas son bastante uniformes (distribución estrecha). Un valor alto de Span indica que hay una mezcla de gotas pequeñas y grandes (distribución amplia). (23)

Proveris SprayVIEW se ha utilizado para la evaluación del SP y PG. La activación de los dispositivos se realiza mediante el actuador Vereo® NSx que permite una activación controlada a través de un motor electromecánico que utiliza

parámetros de entrada definidos. De este modo, se garantiza una activación constante y repetible. A continuación, podemos ver los componentes de este instrumento representados en la figura 7. (28)



Figura 6. Equipo Proveris SprayVIEW. La figura muestra el sistema utilizado para el análisis del aerosol. Cada número indica un componente específico del equipo, identificado para facilitar la comprensión de su función y el detalle del montaje experimental.

1. Cámara de ensayo. Espacio cerrado donde se realiza la pulverización.
2. Cámara de alta velocidad. Captura imágenes del spray para analizar el patrón y la geometría del aerosol.
3. Fuente de iluminación láser: genera un plano de luz que permite visualizar el aerosol.
4. Actuador automático (Proveris Vereo®): acciona el dispositivo de forma controlada y reproducible.
5. Software Proveris Viota®: controla el sistema, sincroniza los disparos y analiza los parámetros.

La caracterización de los aerosoles se lleva a cabo mediante la adquisición de imágenes en tiempo real, generadas al atravesar la nube del aerosol con una lámina láser y capturarla con una cámara de alta velocidad. En el caso

de las mediciones de SP, la lámina láser se coloca perpendicular al eje del aerosol, mientras que para el PG se orienta paralela a dicho eje, atravesando la boquilla del dispositivo. El análisis de estas imágenes permite determinar la forma y el tamaño de la nube emitida, proporcionando información crítica sobre el rendimiento del producto. (24)

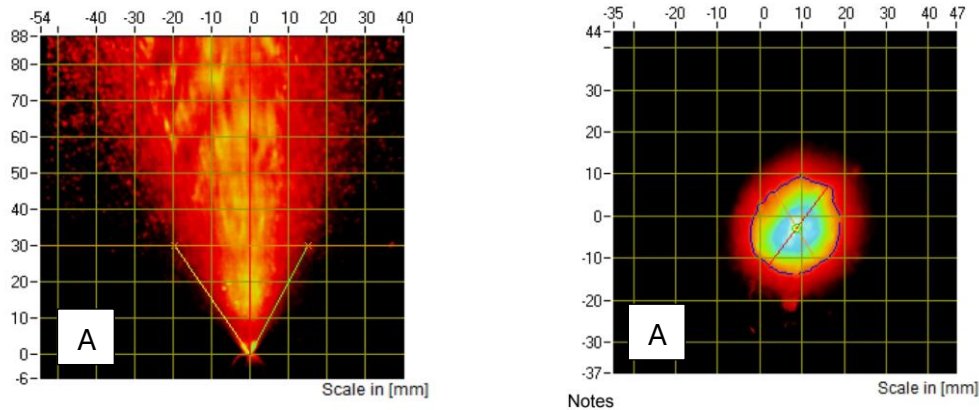


Figura 7. Resultados del análisis con el Equipo Proveris SprayVIEW. En la imagen A se muestra el resultado del análisis de PG, que permite caracterizar la forma y extensión de la columna de aerosol. En la imagen B se presenta el resultado del análisis de SP, utilizado para evaluar la distribución y uniformidad del aerosol sobre la superficie objetivo.

3.1.3. Modelo anatómico de la cavidad nasal

Se ha empleado un MACN impreso en 3D, segmentado en regiones vestibular, respiratoria (cornetes inferiores/medios) y olfativa, para evaluar los patrones de depósito *in vitro*. A continuación, se pueden ver las diferentes regiones representadas en las figuras 8, 9 y 10.

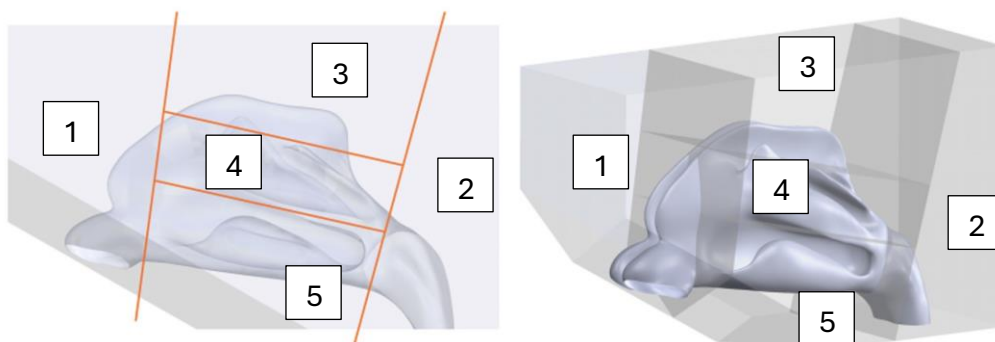


Figura 8. Modelo de cavidad nasal para impresión 3D. La figura muestra el diseño utilizado en este experimento, generado mediante simulación 3D. Las distintas partes del modelo están señaladas para facilitar su identificación y la comprensión de su estructura anatómica en el contexto del estudio.

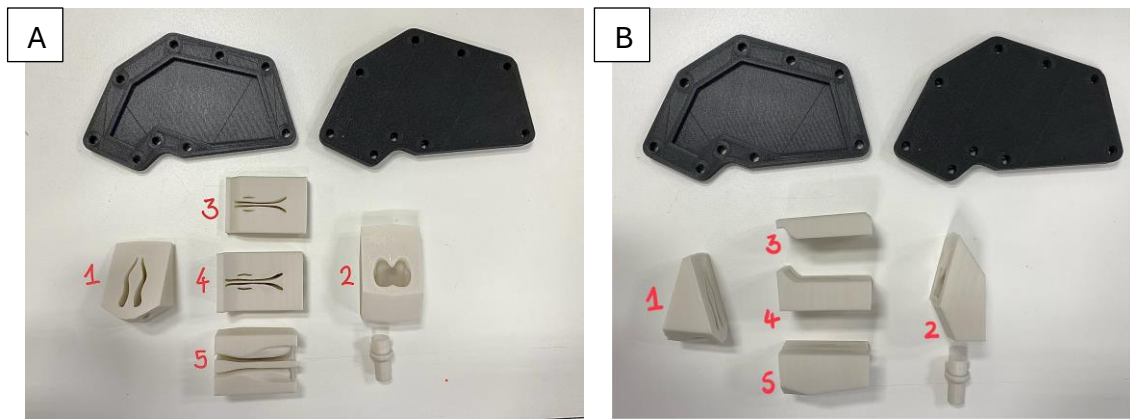


Figura 9. Piezas desensambladas del modelo de la cavidad nasal. En la imagen A se muestran las piezas colocadas de frente, mientras que en la imagen B se presentan de perfil, permitiendo visualizar la geometría y la disposición de cada componente del modelo utilizado en el experimento



Ilustración 10. Modelo anatómico ensamblado de la cavidad nasal. Cada parte del modelo está representada con un color distinto, lo que facilita la identificación de sus componentes y la comprensión de la estructura general de la cavidad nasal.

3.1.4. Actuadores voluntarios

En el estudio participaron 8 voluntarios sanos, de los cuales 4 eran hombres y 4 mujeres. Se seleccionaron únicamente sujetos mayores de edad, sin antecedentes de patología nasal o respiratoria y que no estuvieran bajo ningún tratamiento farmacológico que pudiera interferir en los resultados del experimento.

Durante esta actividad se registró el DSD, con el objetivo de establecer los parámetros de actuación que posteriormente se emplearían como referencia en el resto de los experimentos del estudio. En la figura 11 se representa la demostración de cómo se procede a la actuación manual de los voluntarios.



Figura 11. Demostración de la actuación manual. La figura muestra cómo se realiza la aplicación manual durante la determinación de los parámetros de actuación.

Todos los participantes fueron informados detalladamente acerca de los objetivos y el desarrollo de la investigación. Tras recibir esta información, otorgaron su consentimiento informado, garantizando así el cumplimiento de los principios éticos de la investigación con seres humanos.

3.2. Métodos

3.2.1. Diseño del estudio

La hipótesis de trabajo que se plantea es la posibilidad de establecer una correlación significativa entre las características físicas del aerosol y el patrón de deposición de la dosis dentro del MACN.

Se considera que estos parámetros influyen de manera determinante en la distribución y el alcance del fármaco dentro de las distintas regiones anatómicas de la cavidad nasal. En este sentido, el uso de un modelo anatómicamente representativo de cavidad nasal permite evaluar y cuantificar cómo las variaciones en las características del aerosol, junto con factores como la técnica de administración, el tipo de dispositivo y las propiedades de la formulación, afectan a la localización de la deposición.

Por tanto, comprender estas relaciones permitirá optimizar los sistemas de administración intranasal.

3.2.2. Determinación de los parámetros de actuación – *Hand Study*

Con el objetivo de reproducir de forma controlada las condiciones reales de uso de los dispositivos nasales, se realizó un estudio de actuación manual (*Hand Study*) para determinar los perfiles de velocidad y aceleración aplicados durante todas las fases del experimento.

Para ello, se registraron los perfiles de actuación de 8 voluntarios, midiendo el DSD producido mediante el equipo Malvern Spraytec. Los datos obtenidos permitieron caracterizar la cinemática de disparo, incluyendo la velocidad máxima, la aceleración inicial y el tiempo total de actuación, gracias a la comparación DSD (DV₅₀) obtenido por los voluntarios y por las diferentes actuaciones automatizadas realizadas a diferentes velocidades. Se han obtenido los resultados representados en las gráficas que vemos en la figura 12. Esto ha proporcionado una base experimental para definir condiciones reales de actuación.

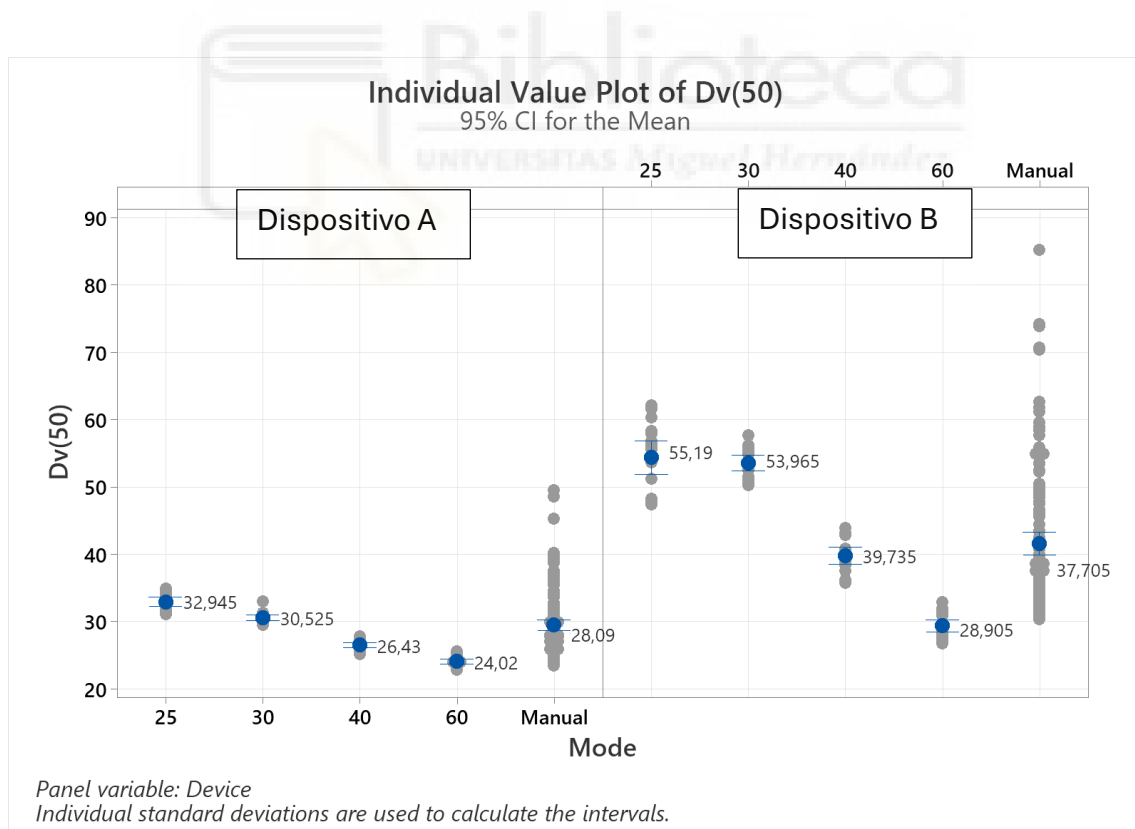


Figura 12. Resultados del estudio de actuación manual. La figura compara los resultados obtenidos mediante la aplicación manual con los obtenidos a través de actuaciones automatizadas, permitiendo evaluar diferencias en precisión, consistencia y desempeño entre ambos métodos.

A partir del análisis de los registros, se calcularon las velocidades medias de actuación características de cada dispositivo:

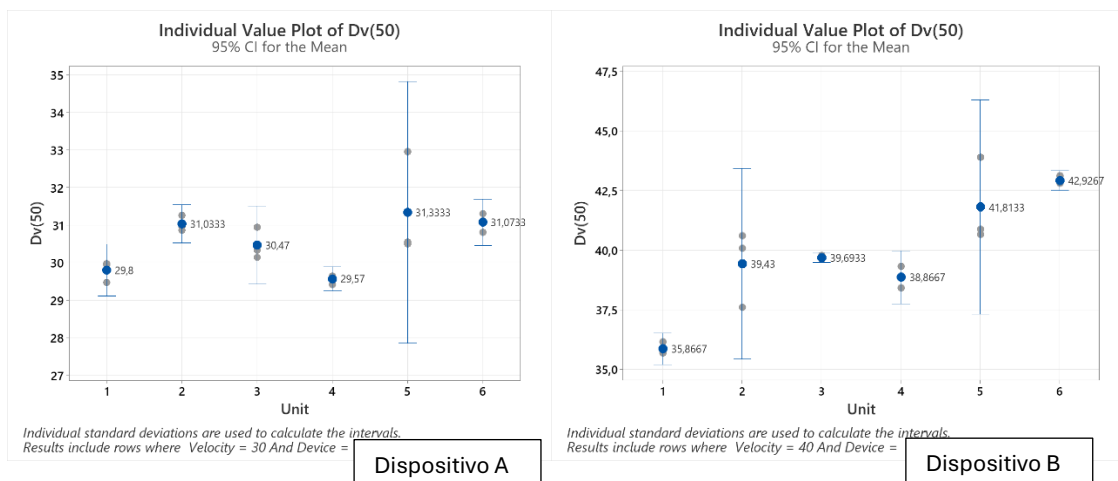
- 30 mm/s para el dispositivo A
- 40 mm/s para el dispositivo B

Estos valores se establecieron como velocidades de referencia y se aplicaron posteriormente mediante un actuador automatizado en los ensayos de deposición *in vitro*.

Para cada tipo de dispositivo se seleccionaron las unidades con mayor consistencia en su comportamiento de pulverización, basándose en la variabilidad mínima observada en el DSD. Las unidades seleccionadas fueron para el dispositivo A la unidad 3 y para el dispositivo B la unidad 2. En las figuras 13 y 14 se puede ver la variabilidad entre las actuaciones replicadas de cada dispositivo.

La aplicación controlada mediante el actuador permitió mantener constantes los parámetros de en todas las pruebas, eliminando las posibles variaciones debidas al factor humano. De esta manera, se garantizó que las diferencias observadas en los patrones de deposición se debieran únicamente a las características intrínsecas del dispositivo y de la formulación, y no a la técnica de administración.

Este procedimiento estandarizado constituye una etapa fundamental para correlacionar los parámetros físicos del spray (DSD, *SP* y *PG*) con la distribución de la dosis en las distintas regiones del modelo nasal, proporcionando una base sólida para la interpretación de los resultados *in vitro* y su comparación entre dispositivos.



Figuras 13 y 14. Comparativa de la variabilidad entre unidades del mismo tipo de dispositivo. Las unidades están numeradas del 1 al 6: a la izquierda se muestran las correspondientes al dispositivo A y a la derecha las del dispositivo B, permitiendo visualizar las diferencias en desempeño entre cada modelo.

3.2.3. Distribución del tamaño de las gotas

Se utilizó una técnica de difracción láser utilizando el instrumento Malvern Spraytec para determinar la DSD emitidas por cada dispositivo.

Previo a las mediciones, se verificó la alineación del sistema óptico y se realizó una calibración siguiendo las recomendaciones del fabricante. Se registró la línea de base antes de cada serie de actuaciones.

Cada dispositivo se montó en un soporte fijo acoplado al actuador automatizado, programado con las velocidades de actuación determinadas en el *Hand Study* (30 mm/s para el dispositivo A y 40 mm/s para el dispositivo B). La posición de la boquilla, la distancia respecto al haz láser y el ángulo de aplicación se mantuvieron constantes durante todas las mediciones para garantizar la reproducibilidad experimental.

Cada unidad fue analizada en tres réplicas independientes bajo las condiciones de velocidad indicadas. Durante cada actuación, *Spraytec* registró la distribución de tamaños en tiempo real, y los resultados se procesaron mediante el software del equipo, obteniéndose los parámetros a analizar

Los valores de Dv10, Dv50, Dv90 y *Span* se expresaron como media $\pm$ desviación estándar a partir de las tres réplicas obtenidas por cada unidad. Todos los ensayos se realizaron en condiciones ambientales controladas (22 ± 2 °C; HR < 50 %) y bajo idéntica configuración experimental para minimizar la variabilidad entre mediciones.

El DSD un parámetro crítico, ya que determina la deposición del fármaco en las vías respiratorias. Las partículas $>20\ \mu\text{m}$ se retienen en la región nasal anterior, mientras que las $<5\ \mu\text{m}$ pueden avanzar hacia el tracto respiratorio inferior. Se considera óptima una deposición en la región olfativa para partículas de alrededor de $10\ \mu\text{m}$.

En la figura 15 se representa la fase estable del aerosol, que se empleó para el análisis principal, ya que ofrece un patrón de pulverización reproducible.

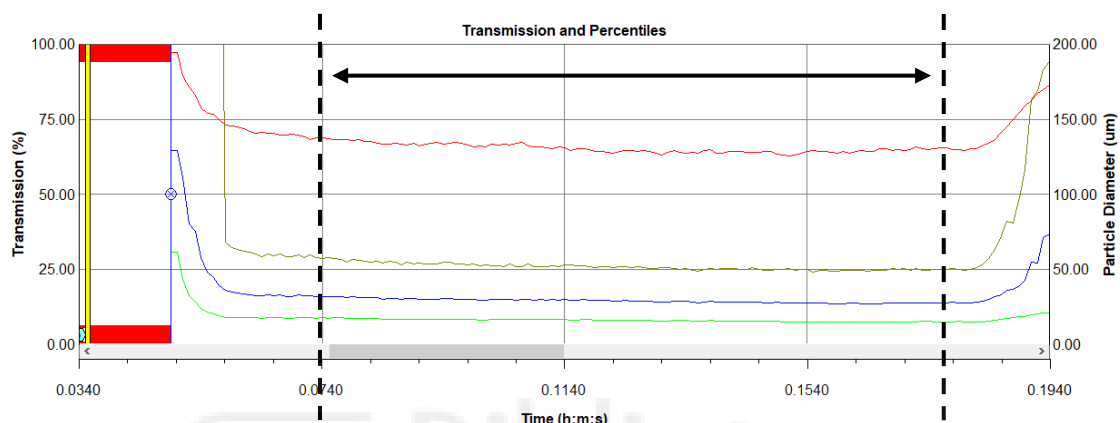


Figura 15. Representación gráfica de la selección de la fase estable del aerosol. La fase estable está delimitada entre las dos líneas discontinuas y se ha determinado de manera consistente para cada actuación del dispositivo, asegurando la comparabilidad de los datos obtenidos.

3.2.4. Patrón de pulverización (SP) y geometría de la pluma (PG)

El SP y la PG de los aerosoles emitidos se evaluaron utilizando el sistema SprayVIEW® Measurement System.

Cada dispositivo fue acoplado al actuador automatizado previamente calibrado con las velocidades representativas determinadas en el *Hand Study* (30 mm/s para el dispositivo A y 40 mm/s para el dispositivo B), con el fin de garantizar la reproducibilidad de las condiciones de disparo. La posición de la boquilla, la orientación y la distancia respecto a la cámara se mantuvieron constantes en todos los ensayos.

Para cada unidad seleccionada (Dispositivo A – Unidad 3; Dispositivo B – Unidad 2), se realizaron tres réplicas independientes. Las imágenes capturadas se procesaron mediante el software del sistema, obteniéndose los siguientes parámetros característicos:

- Dmax (mm): diámetro máximo del patrón.

- Dmin (mm): diámetro mínimo del patrón.
- Ovalidad / Elipticidad: relación Dmax/Dmin (ovalidad cercana a 1 indica simetría).
- Área (mm²) y %Área: superficie cubierta por el aerosol en el plano de detección.
- Ángulo de la pluma (PG), medido a 20 mm de la boquilla, describe la propagación angular de la pluma de pulverización a medida que sale de la boquilla. Se define como el ángulo formado entre la línea central del dispositivo y los bordes exteriores de la pluma visible en ambos lados, proporcionando una medida angular total en grados (°).

Los resultados se expresaron como promedio $\pm$ desviación estándar a partir de las tres réplicas por unidad. Todas las pruebas se realizaron en condiciones ambientales controladas (22 ± 2 °C; HR < 50 %), asegurando la comparabilidad entre dispositivos.

La combinación de los datos obtenidos de SP y PG permitió caracterizar la forma, simetría y dispersión de los aerosoles emitidos, aportando información clave sobre el comportamiento de cada dispositivo durante la administración intranasal.

Las figuras 16 y 17 presentan los resultados de la geometría de la pluma y el patrón de pulverización respectivamente.

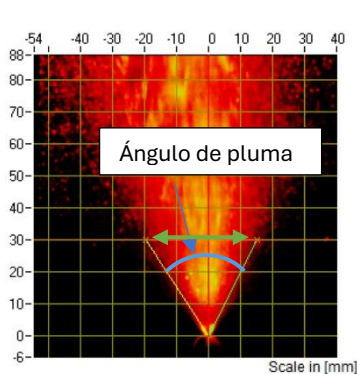


Figura 16. Representación gráfica de la geometría de la pluma. La figura ilustra los parámetros que se medirán, específicamente el ángulo de la pluma y la apertura de sus brazos, los cuales son fundamentales para caracterizar la dispersión del aerosol.

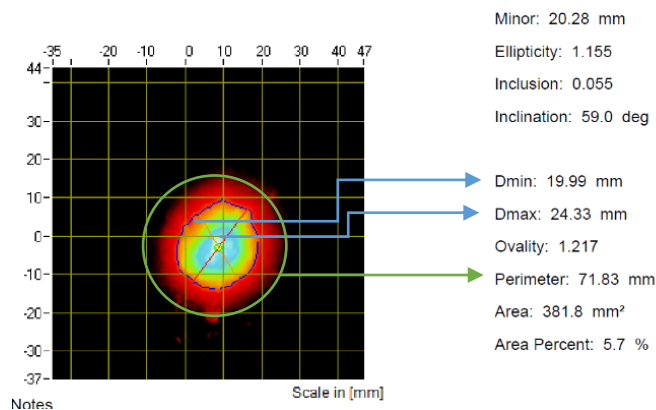


Figura 17. Representación gráfica del patrón de pulverización del dispositivo. La figura muestra tanto la distribución del aerosol como la identificación de sus componentes, permitiendo analizar la uniformidad y la extensión del patrón de pulverización.

3.2.5. Estudio de deposición *in vitro* en el modelo anatómico nasal

La deposición del aerosol se evaluó en un MACN impreso en 3D, dividido en cinco regiones:

1. Vestíbulo nasal
2. Nasofaringe
3. Región olfativa
4. Cornetes medio y superior
5. Cornete inferior

Cada actuación se realizó por triplicado para medir la variabilidad de cada dispositivo. El procedimiento para realizar las actuaciones fue el siguiente:

1. Lavado y secado del modelo.
2. Ensamblaje de las piezas.
3. Ajuste de los parámetros del equipo de actuación observados en la ilustración. En la tabla podemos observar los parámetros del equipo utilizados para cada actuación.
4. Colocación del dispositivo en el actuador (A).
5. Actuación automática del dispositivo a una velocidad determinada, utilizando el dispositivo de actuación automática, como podemos observar en la figura 19.
6. A continuación, se procede al desensamblaje del modelo y recogida de muestras, que se explicará en el siguiente apartado.

En la figura 18 se puede observar el montaje del modelo nasal utilizado para los experimentos y en la Tabla 2, los parámetros a ajustar en el equipo.

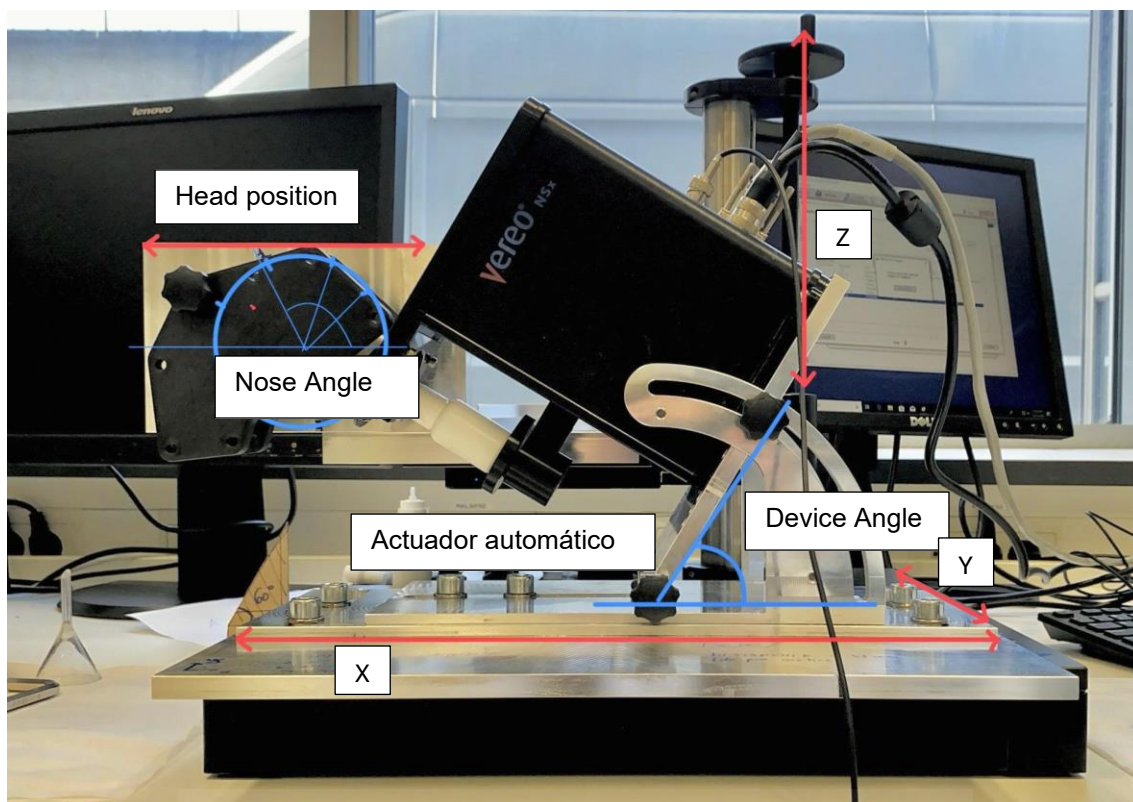


Figura 18. Equipo integrado. La figura muestra el conjunto completo, compuesto por el modelo anatómico de la cavidad nasal, el actuador automático y los componentes que permiten ajustar los parámetros de actuación, permitiendo un control preciso de las condiciones experimentales.

Device Angle	Head position	Nose angle	X	Y	Z
30°	2	1	37 mm	99 mm	145 mm
45°	2	1	30 mm	99 mm	110 mm
55°	3	1	64 mm	99 mm	83 mm
60°	3	1	69mm	99mm	76mm

Tabla 1. Tabla de parámetros modificables en el equipo integrado de actuación. La tabla resume los distintos parámetros que pueden ajustarse en el sistema, permitiendo controlar y optimizar las condiciones de aplicación durante los experimentos.

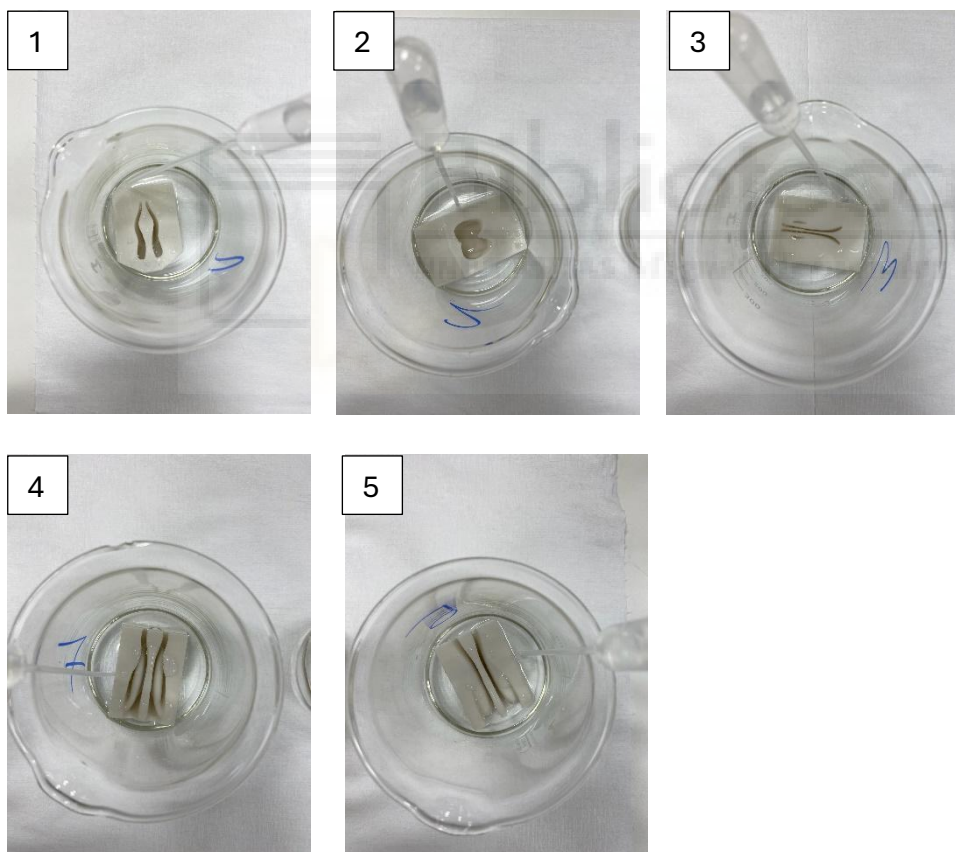
3.2.6. Cuantificación y recuperación de la formulación por método de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)

Después de cada actuación, se desmontó el MACN y se extrajo el fármaco depositado de cada región. Las áreas obtenidas se normalizaron con el volumen total obtenido de la deposición para corregir la variabilidad en la dosis administrada.

Procedimiento para el análisis HPLC

1. Estabilizar el sistema HPLC durante al menos 30 minutos antes de inyectar.
2. Inyectar el disolvente y comprobar la estabilidad de la línea base.
3. Inyectar la solución estándar (6 veces) y comprobar los parámetros (B)
4. Inyectar la solución muestra (A)
5. Calcular el contenido de analito en la muestra.

A continuación, en la Ilustración 19, podemos ver cada parte del modelo (1-5) en un vaso de precipitado de 400mL, en el que cada pieza fue enrasada a 50mL de disolvente y fueron lavadas con una pipeta Pasteur nueva después de cada actuación para evitar la contaminación y alteración de los resultados.



Figuras 19, 20, 21, 22, 23. Piezas del modelo anatómico nasal sumergidas en disolvente. Cada componente del modelo se coloca en el disolvente para permitir su posterior análisis, asegurando la extracción y evaluación de los parámetros de interés.

En la figura 24 se pueden ver las muestras extraídas del experimento ya preparadas para su análisis en HPLC.

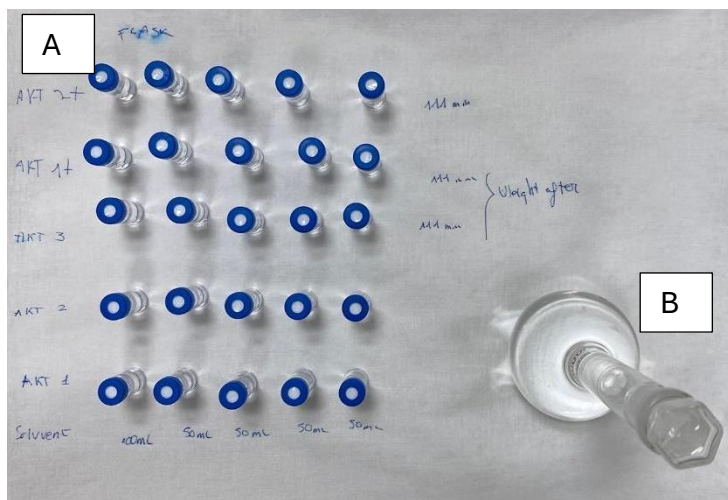


Figura 24. Muestras de las deposiciones en el modelo anatómico nasal. En la imagen A se muestran las muestras preparadas para su análisis mediante HPLC, mientras que en la imagen B, a la derecha, se presenta la muestra madre lista para su procesamiento.

Cálculos

$$P = \left(\frac{Av}{As} \times \frac{ms}{mv} \times \frac{Rv}{Rs} \right) \times P = \% \text{ analito}$$

Donde:

Av = área del pico cromatográfico del analito en el cromatograma de la solución muestra

As = área promedio del pico cromatográfico del analito en el cromatograma de la solución estándar

ms = masa del estándar, en mg

mv = masa de la muestra, en mg

P = pureza del estándar en % del analito (forma salina)

Rv = dilución de la muestra (400)

Rs = dilución del estándar (400)

Identificación: analito

El tiempo de retención del pico del analito en el cromatograma de la solución muestra debe corresponder al tiempo de retención del pico del analito en el cromatograma de la solución estándar.

3.2.7. Cuantificación y recuperación de la formulación por método gravimétrico

Adicionalmente, se determinó la masa de deposición por diferencia de masa utilizando una balanza de precisión. Antes y después de la pulverización, se pesó cada parte del modelo nasal y del dispositivo. Este método, aunque complementario, presentó menor sensibilidad y fiabilidad para este tipo de experimento.

3.2.8. Análisis estadístico

Los datos se procesaron con Minitab®, aplicando los siguientes análisis:

Modelo Lineal General (GLM) para evaluar los efectos de:

- Tipo de dispositivo (factor aleatorio)
- Ángulo de dirección (factor fijo)
- Interacciones dispositivo × ángulo
- Persona (factor aleatorio, en estudios manuales)
- Unidad (factor aleatorio)

ANOVA por región para identificar diferencias significativas en la deposición.

Gráficos de interacción, dispersión y valores individuales para visualizar correlaciones entre velocidad de actuación, tamaño de gota y deposición.

4. Resultados

4.1. Distribución del tamaño de las gotas (DSD)

La distribución del tamaño de las gotas estuvo fuertemente influenciada por la velocidad de actuación, se encontró una fuerte correlación inversa entre la velocidad de actuación y el diámetro medio de la gota (Dv50). Las velocidades más altas generaron gotas más pequeñas y las velocidades más bajas generaron gotas más grandes. En la figura 25 se puede observar como este fenómeno fue observado en ambos dispositivos.

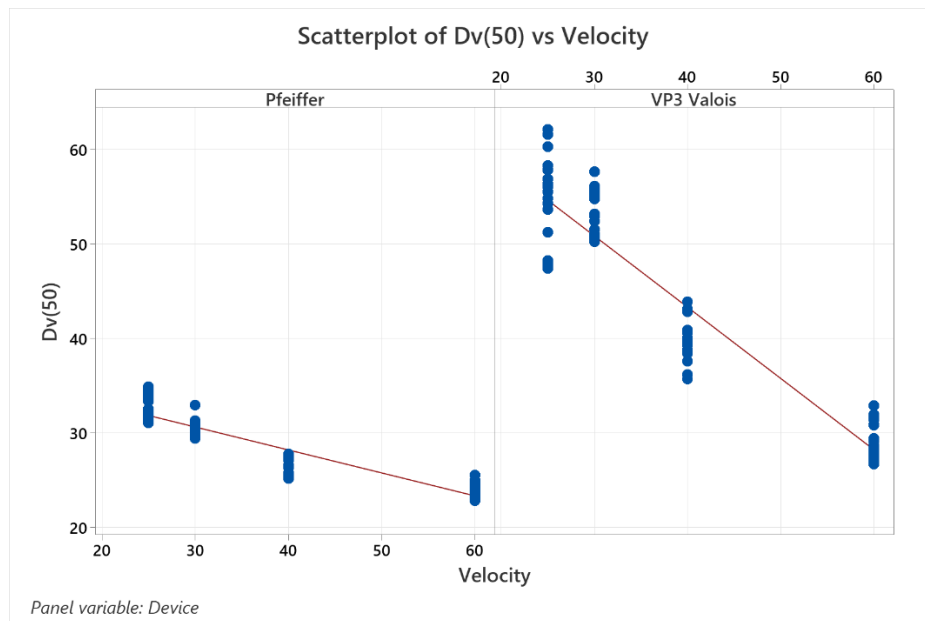


Figura 25. Correlación entre la velocidad de actuación y el tamaño de las gotas (DV50). La figura muestra cómo varía el tamaño medio de las gotas en función de la velocidad de actuación del dispositivo, permitiendo evaluar la relación entre estos parámetros clave del aerosol.

A continuación, en la figura 26 podemos observar los resultados obtenidos del estudio de actuación manual. Los puntos grises representan las medidas individuales y los puntos azules representan la media de todas las medidas. La mayor variabilidad observada en el modo manual viene de la actuación manual de los voluntarios, en las actuaciones automatizadas la variabilidad es considerablemente menor. Además, se puede observar que el dispositivo A es más reproducible que el dispositivo B, ya que hay menor variabilidad y las actuaciones son más replicables.

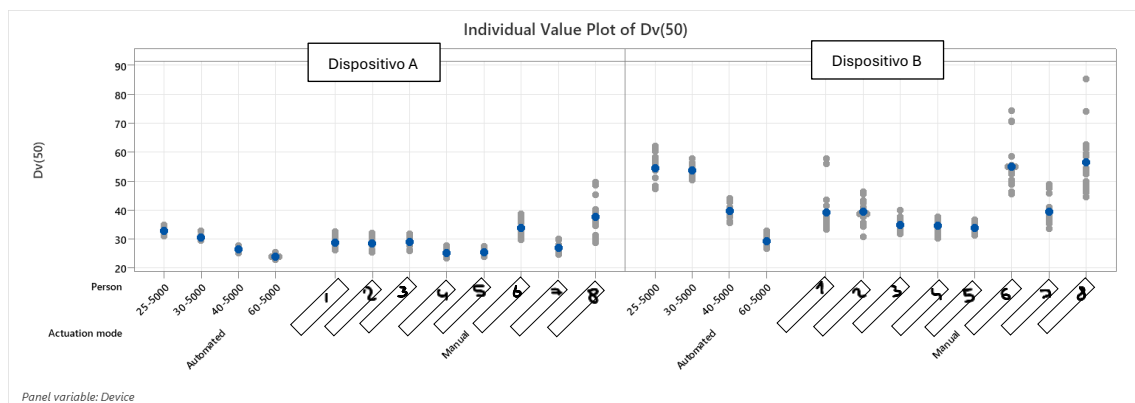


Figura 26. Resultados del estudio de DSD. La figura muestra los datos obtenidos para cada dispositivo: a la izquierda se presentan los resultados del dispositivo A y a la derecha los del dispositivo B. Los números del 1 al 8 corresponden a los ocho voluntarios que participaron en el estudio.

Los parámetros de actuación determinados para cada dispositivo fueron para el dispositivo B 40 mm/s y para el dispositivo A 30 mm/s, estas velocidades se utilizaron para las pruebas automatizadas realizadas.

4.2. Patrón de pulverización (SP) y geometría de pluma (PG)

Las pruebas de actuación automatizadas revelaron claras diferencias estructurales entre los dos dispositivos. En cuanto al SP, el dispositivo A tiene una forma más circular y uniforme, mientras que el dispositivo B tiene una forma más irregular. Por otro lado, en cuanto al PG, vemos que el dispositivo A genera ángulos más amplios, con un promedio de 60° , mientras que el dispositivo B generó unos ángulos más cerrados, con un promedio de 46° .

Con este experimento se determina la correlación entre el SP y PG, los dispositivos que generan un área más grande y regular generan ángulos más abiertos, como es el caso del dispositivo A, mientras que los dispositivos que generan un área más pequeña con forma más irregular generan un ángulo más cerrado como es el caso del dispositivo B. Los resultados se presentan en las figuras 27 y 28 y en las tablas 3 y 4.

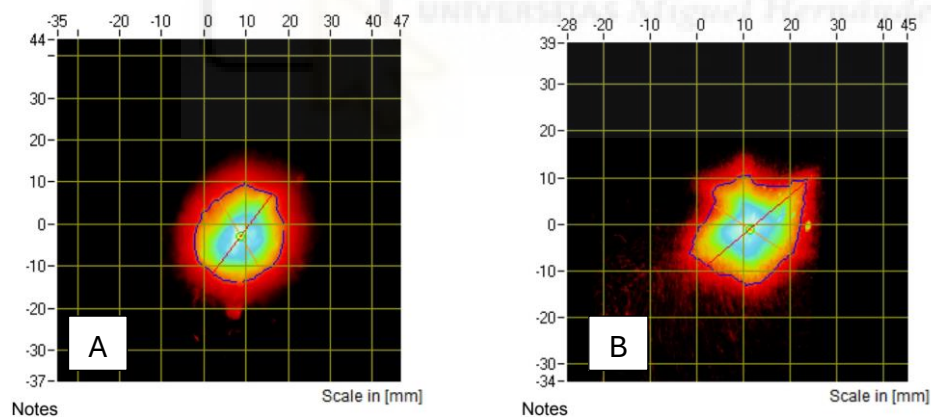


Figura 27. Resultados del análisis del patrón de SP. La figura muestra los resultados obtenidos para cada dispositivo: a la izquierda se presenta el dispositivo A y a la derecha el dispositivo B, permitiendo comparar la distribución y uniformidad del aerosol generado por ambos sistemas.

Device	Unit	Actuation	Dmax [mm]	Dmin [mm]	Ovality	Ellipticity	Area [mm ²]	Area %
A	3	1	28,77	19,4	1,48	1,30	409,6	7,7
A	3	2	28,19	19,67	1,43	1,25	405,5	7,6
A	3	3	28,33	19,72	1,44	1,27	405,6	7,6
Average			28,43	19,60	1,45	1,27	406,90	7,63
B	2	1	24,33	19,99	1,217	1,16	381,8	5,7
B	2	2	24,09	19,57	1,231	1,17	372,1	5,6
B	2	3	24,41	19,41	1,257	1,17	377,3	5,7
Average			24,28	19,66	1,24	1,16	377,07	5,67

Tabla 2. Tabla de resultados de los parámetros del análisis del patrón de pulverización. La tabla presenta los valores medidos para los distintos parámetros evaluados, permitiendo comparar la distribución y uniformidad del aerosol entre los dispositivos estudiados.

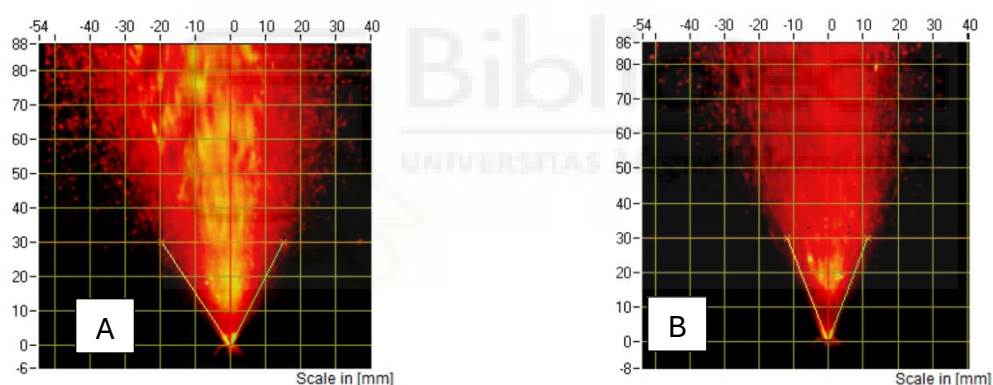


Figura 28. Resultados del análisis de la geometría de la pluma. La figura muestra los resultados obtenidos para cada dispositivo: a la izquierda se presenta el dispositivo A y a la derecha el dispositivo B, permitiendo comparar la forma, el ángulo y la apertura de la pluma generada por ambos sistemas.

Device	Unit	Actuation	Position	Arm 1 Angle [deg]	Arm 2 Angle [deg]	Plume Angle [deg]	Plume Distance [mm]	Plume Width [mm]
A	3	1	Front	27,00	33,20	60,20	30	34,97
A	3	2	Front	28,70	33,20	61,90	30	36,07
A	3	3	Front	29,10	30,90	60,00	30	34,60
A	3	1	90°	30,50	26,10	56,60	30	32,39
A	3	2	90°	32,90	26,20	59,10	30	34,23

A	3	3	90°	30,90	26,80	57,70	30	33,13
Average				29,85	29,40	59,25	30	34,23
B	2	1	Front	22,70	21,40	44,10	30	24,29
B	2	2	Front	24,40	22,00	46,40	30	25,76
B	2	3	Front	20,80	22,00	42,80	30	23,56
B	2	1	90°	21,30	25,10	46,40	30	25,76
B	2	2	90°	21,20	26,40	47,60	30	26,50
Average				22,08	23,38	45,46	30	25,174

Ilustración 3. Tabla de resultados de los parámetros del análisis de la geometría de la pluma. La tabla presenta los valores medidos para los distintos parámetros de la pluma, como el ángulo y la apertura de los brazos, permitiendo comparar la forma y extensión del aerosol generado por cada dispositivo.

4.3. Deposición en el modelo anatómico de la cavidad nasal

La deposición regional anatómica se cuantificó mediante análisis de HPLC en cinco regiones. En la siguiente figura 29 podemos ver representados los porcentajes de formulación recuperados en cada parte del MACN.

En la siguiente imagen se puede observar el porcentaje de formulación depositada en cada región. En la parte izquierda se representa el ángulo de actuación del dispositivo, siendo estas 30°, 45°, 55° y 60°. En la parte superior e inferior tenemos representadas las velocidades de actuación para cada dispositivo. Cada parte del modelo nasal viene representada con un color y número, siendo estos:

1. Vestíbulo nasal - amarillo
2. Nasofaringe - morado
3. Región olfatoria - azul
4. Cornete medio y superior - naranja
5. Cornete inferior - verde

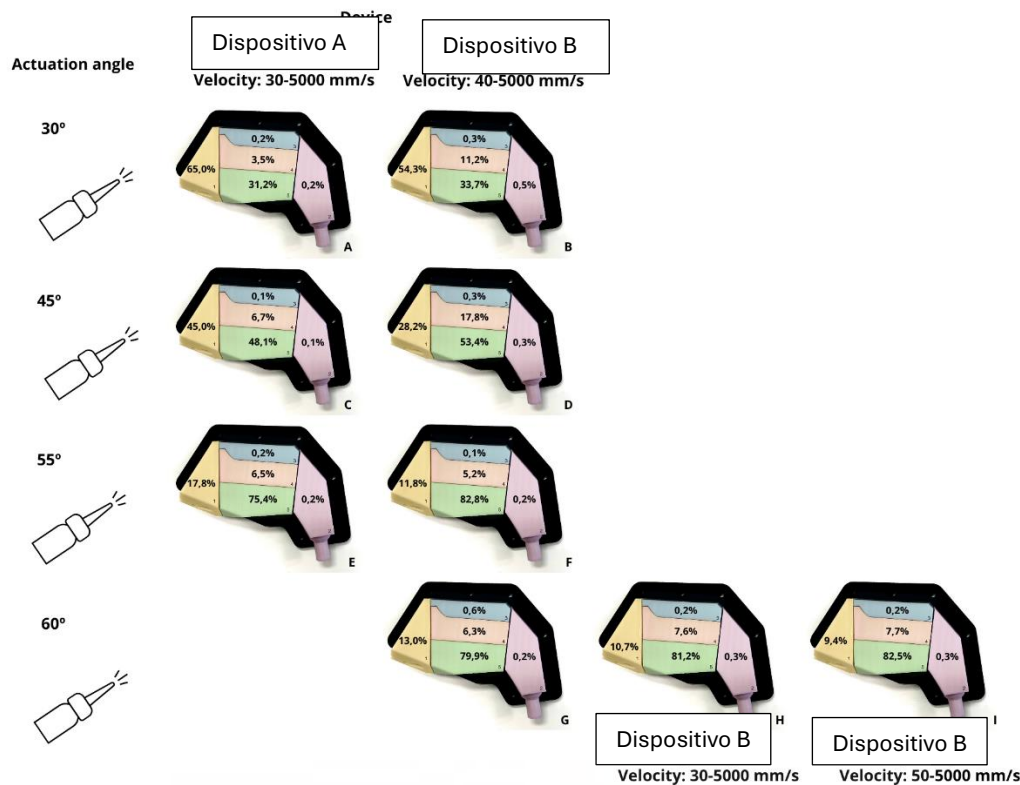


Figura 29. Distribución de la formulación recuperada en el MACN. La figura muestra la cantidad de formulación recuperada en cada sección del modelo. A la derecha se indican el ángulo de actuación y la velocidad de actuación utilizadas, correspondientes a las mediciones en la parte superior e inferior del modelo.

El ángulo señalado describe la inclinación de la boquilla del dispositivo respecto al plano vertical, es decir, la desviación angular con la que se orienta durante la administración.

El ángulo de actuación del dispositivo tuvo un impacto significativo en la distribución del analito dentro del modelo nasal. En general, se observó que la orientación de la boquilla determina la dirección inicial del chorro y, por tanto, las regiones anatómicas que reciben mayor deposición. Los principales efectos observados fueron los siguientes:

1. Vestíbulo nasal (amarillo)
A menores ángulos (30°), el aerosol incide más frontalmente, lo que favorece una mayor deposición en el vestíbulo. A medida que el ángulo aumenta (45–60°), el chorro se dirige de forma más ascendente, reduciendo la sedimentación en esta zona. Por tanto, los ángulos más bajos concentran buena parte de la formulación en la entrada de la cavidad nasal.

2. Nasofaringe (morado)

Los valores en nasofaringe se mantienen bajos, aunque tienden a aumentar ligeramente cuando se utilizan ángulos más elevados. Esto se debe a que el aerosol, al orientarse más hacia arriba, puede recorrer la cavidad con mayor profundidad y alcanzar el área posterior.

3. Región olfatoria (azul)

La región olfatoria presenta porcentajes muy bajos en todos los ángulos ($<1\%$) ya que se trata de una zona anatómicamente elevada y menos accesible para los aerosoles convencionales. Incluso con ángulos de $55\text{--}60^\circ$, el aerosol no alcanza de manera efectiva esta región.

4. Cornete medio y superior (naranja)

La deposición en esta región aumenta conforme el ángulo se incrementa. Ángulos más altos permiten que el chorro se dirija hacia zonas más profundas de la cavidad nasal, reduciendo el impacto inmediato en el vestíbulo y facilitando la llegada del aerosol al cornete medio. No obstante, la deposición sigue siendo moderada en comparación con el cornete inferior.

5. Cornete inferior (verde)

El cornete inferior muestra una deposición elevada en todos los ángulos, aunque tiende a aumentar de forma notable cuando el dispositivo se orienta entre 45° y 60° . Esta inclinación facilita que el aerosol se dirija hacia la zona inferior y central de la cavidad nasal, favoreciendo la deposición en sus amplias superficies.

La tendencia general en función del ángulo es una disminución de la deposición en la región anterior, región 1, a medida que los ángulos son más amplios. Se observa un aumento de la deposición en la región posterior, regiones 2 y 5, con ángulos más amplios. En todos los ángulos, la deposición en la región 3 es significativamente baja. En las regiones con mayor variabilidad, también se observó menor deposición.

5. Discusión

Los resultados obtenidos muestran diferencias significativas entre los dispositivos y los ángulos de actuación, con implicaciones para la administración intranasal. En primer lugar, independientemente del dispositivo, una mayor velocidad de actuación generó gotas más pequeñas.

Comparativa entre ambos dispositivos

- El dispositivo B mostró ventajas para la deposición de la región posterior, este tiene el ángulo de la pluma más estrecho y produce gotas de tamaño más grande, lo que permitió una dispersión menos amplia y más profunda, más adecuado para alcanzar la región 3 y 4.
- El dispositivo A, por otro lado, produjo gotas más pequeñas y plumas más anchas. Depositó más producto a las regiones anteriores, especialmente a la Región 1. Este dispositivo puede ser más adecuado para el parto local en afecciones anteriores.

Estas diferencias respaldan la noción de que el diseño del dispositivo influye significativamente en la profundidad y distribución de la deposición.

Influencia del ángulo de administración

Los resultados muestran que el ángulo de actuación es un parámetro crítico para optimizar la deposición intranasal.

- Los ángulos bajos (30°) depositan más producto en el vestíbulo.
- Los ángulos intermedios (45–55°) favorecen la deposición en el cornete inferior y medio, lo que se considera más adecuado para formulaciones sistémicas o locales.
- Los ángulos altos (60°) aumentan ligeramente la penetración hacia zonas posteriores, pero sin mejorar significativamente la deposición en regiones como la olfatoria.

Variabilidad humana

Los estudios de actuación manual confirmaron que el usuario es la mayor fuente de variabilidad (~70% de la varianza total), significativamente más que la propia unidad del dispositivo. Este hallazgo subraya la necesidad de:

- Formación en técnicas de administración correctas.

- Consideración de sistemas de administración automatizados o asistidos para tratamientos críticos.

Recomendaciones prácticas

- El dispositivo B es más adecuado para la administración sistémica o del SNC de fármacos, donde es deseable el depósito en regiones posteriores como la región 3 y 4.
- El dispositivo A es más apropiado para la terapia anterior localizada, en las regiones 1 y 5, como la rinitis alérgica.

Limitaciones encontradas durante la realización de los experimentos

- El procedimiento de desensamblaje, pesado, lavado y secado pueden afectar a la recuperación total de la masa de la formulación.
- La variabilidad en la manipulación por el personal puede afectar a la reproducibilidad en el mundo real.
- El modelo de molde nasal, aunque anatómicamente preciso, puede no replicar completamente el flujo de aire *in vivo* o la depuración mucociliar.

Recomendaciones futuras

- Exploración de dispositivos alternativos, que incluyen, sistemas de dosis unitarias, sistemas de dosis doble y sistemas accionados por respiración.
- Investigar modificaciones de formulación para facilitar el transporte a la región olfatoria.
- Mejorar el modelo nasal, tanto las piezas del modelo y la parte de sujeción del modelo para que no haya pérdidas de formulación entre las hendiduras de las piezas y de esta manera evitar el goteo y recuperar mediante el método de análisis la mayor parte de formulación.

6. Conclusiones

1. Determinación de las características anatómicas y fisiológicas de la cavidad nasal.

El análisis mediante el MACN permitió confirmar que la estructura interna de la cavidad nasal determina de forma crítica la distribución y absorción del fármaco. Se observó que la mayor parte de la formulación se deposita

en regiones anteriores, mientras que el acceso a zonas como la región olfatoria es limitado. Estos hallazgos subrayan la importancia de adaptar el modo de administración y la geometría del dispositivo para favorecer la llegada del aerosol a áreas anatómicamente relevantes para la absorción.

2. Exploración del potencial de la administración intranasal como estrategia innovadora y no invasiva.

Los resultados evidencian que la vía intranasal constituye una alternativa eficaz y mínimamente invasiva capaz de dirigir el fármaco tanto a regiones anteriores como posteriores según las características del dispositivo. Su capacidad para evitar el metabolismo de primer paso hepático y, en determinadas condiciones, acceder a regiones próximas al SNC, refuerza su valor como estrategia terapéutica emergente. El estudio demuestra que, con una adecuada optimización, esta vía puede ampliar el alcance terapéutico de numerosos fármacos.

3. Correlación entre las características físicas del aerosol y su influencia en la deposición *in vitro*.

Se estableció una correlación clara entre el DSD, la PG, el SP y la deposición en el modelo nasal. Las velocidades de actuación mayores generaron gotas más pequeñas, condicionando la localización de la deposición. Asimismo, plumas más amplias favorecieron la deposición anterior, mientras que plumas más estrechas promovieron una mayor penetración. Estos resultados confirman que los parámetros físicos del aerosol influyen de forma directa en la eficiencia de la administración intranasal.

4. Contribución a la ciencia y al desarrollo de productos mediante estudios *in vitro* de deposición.

El uso del MACN impreso en 3D permitió obtener datos robustos, reproducibles y clínicamente relevantes, demostrando su utilidad para discriminar entre dispositivos, ángulos y condiciones de actuación. Este enfoque ofrece un método fiable para optimizar formulaciones y dispositivos, reduciendo la necesidad de estudios *in vivo* y disminuyendo costes y riesgos. Los resultados respaldan el potencial de estas

metodologías *in vitro* para servir como herramientas predictivas y apoyar, en el futuro, exenciones regulatorias basadas en correlaciones sólidas.

7. Bibliografía

1. Safarov R, Fedotova O, Uvarova A, Gordienko M, Menshutina N. Review of Intranasal Active Pharmaceutical Ingredient Delivery Systems. *Pharmaceuticals*. 2024 Sep 7;17(9):1180.
2. Williams G, Suman JD. In Vitro Anatomical Models for Nasal Drug Delivery. *Pharmaceutics*. 2022 Jun 26;14(7):1353.
3. Bioavailability and Bioequivalence Studies for Nasal Aerosols and Nasal Sprays for Local Action | FDA [Internet]. [cited 2025 Nov 24]. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/bioavailability-and-bioequivalence-studies-nasal-aerosols-and-nasal-sprays-local-action>
4. Nasal Spray and Inhalation Solution, Suspension, and Spray Drug Products--Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation | FDA [Internet]. [cited 2025 Nov 24]. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/nasal-spray-and-inhalation-solution-suspension-and-spray-drug-products-chemistry-manufacturing-and>
5. He W, Shi M, Lu Y, Chu C, Wang X, Wang M, et al. Visualization and quantitative evaluation of aerosol deposition using 3D-printed adult nose cavities. *Heliyon* [Internet]. 2024 Nov 15 [cited 2025 Nov 24];10(21):e38179. Available from: <https://www.cell.com/action/showFullText?pii=S2405844024142107>
6. Djupesland PG, Messina JC, Mahmoud RA. The nasal approach to delivering treatment for brain diseases: An anatomic, physiologic, and delivery technology overview. Vol. 5, *Therapeutic Delivery*. 2014.
7. Le Guellec S, Ehrmann S, Vecellio L. In vitro – in vivo correlation of intranasal drug deposition. *Adv Drug Deliv Rev*. 2021 Mar;170:340–52.

8. Williams G, Suman JD. In Vitro Anatomical Models for Nasal Drug Delivery. *Pharmaceutics*. 2022 Jun 26;14(7):1353.
9. He W, Shi M, Lu Y, Chu C, Wang X, Wang M, et al. Visualization and quantitative evaluation of aerosol deposition using 3D-printed adult nose cavities. *Heliyon*. 2024 Nov;10(21):e38179.
10. Henriques P, Bicker J, Carona A, Miranda M, Vitorino C, Doktorovová S, et al. Amorphous nasal powder advanced performance: in vitro/ex vivo studies and correlation with in vivo pharmacokinetics. *J Pharm Investig*. 2023;53(5).
11. He W, Shi M, Lu Y, Chu C, Wang X, Wang M, et al. Visualization and quantitative evaluation of aerosol deposition using 3D-printed adult nose cavities. *Heliyon*. 2024 Nov;10(21):e38179.
12. Kolanjiyil A V., Alfaifi A, Aladwani G, Golshahi L, Longest W. Importance of Spray–Wall Interaction and Post-Deposition Liquid Motion in the Transport and Delivery of Pharmaceutical Nasal Sprays. *Pharmaceutics*. 2022;14(5).
13. Sundström E, Talat R, Sedaghat AR, Khosla S, Oren L. Computational Modeling of Nasal Drug Delivery Using Different Intranasal Corticosteroid Sprays for the Treatment of Eustachian Tube Dysfunction. *J Eng Sci Med Diagn Ther*. 2022 Aug 1;5(3).
14. Le Guellec S, Le Pennec D, Gatier S, Leclerc L, Cabrera M, Pourchez J, et al. Validation of anatomical models to study aerosol deposition in human nasal cavities. *Pharm Res*. 2014;31(1).
15. Seifelnasr A, Si XA, Xi J. Visualization and Estimation of Nasal Spray Delivery to Olfactory Mucosa in an Image-Based Transparent Nasal Model. *Pharmaceutics*. 2023;15(6).
16. Suman JD, Laube BL, Dalby R. Comparison of Nasal Deposition and Clearance of Aerosol Generated by a Nebulizer and an Aqueous Spray Pump. *Pharm Res*. 1999 Oct;16(10):1648–52.

17. Tong X, Dong J, Shang Y, Inthavong K, Tu J. Effects of nasal drug delivery device and its orientation on sprayed particle deposition in a realistic human nasal cavity. *Comput Biol Med.* 2016;77.
18. Maaz A, Blagbrough IS, De Bank PA. A Cell-Based Nasal Model for Screening the Deposition, Biocompatibility, and Transport of Aerosolized PLGA Nanoparticles. *Mol Pharm.* 2024 Mar 4;21(3):1108–24.
19. Rigaut C, Deruyver L, Goole J, Haut B, Lambert P. Instillation of a Dry Powder in Nasal Casts: Parameters Influencing the Olfactory Deposition With Uni- and Bi-Directional Devices. *Front Med Technol.* 2022 Jun 27;4.
20. Seifelnasr A, Si XA, Xi J. Visualization and Estimation of Nasal Spray Delivery to Olfactory Mucosa in an Image-Based Transparent Nasal Model. *Pharmaceutics.* 2023 Jun 5;15(6):1657.
21. Dong C, Petrovic M, Davies IJ. Applications of 3D printing in medicine: A review. *Annals of 3D Printed Medicine.* 2024 May;14:100149.
22. Hriberšek M RJZMGTRMHG. Nasal spray modeling and deposition of droplets in the nasal cavity. Research Agreement Report between LEK Pharmaceuticals d.d. and University of Maribor, Faculty of Mechanical Engineering (KEPOI). . Maribor; 2024 Jun.
23. Malvern Panalytical.
<https://www.malvernpanalytical.com/en/products/product-range/spraytec>. 2025. Malvern Panalytical. Spraytec laser diffraction system – particle and droplet size measurement.
24. Hudson MPS. <https://www.proveris.com/sprayview-measurement-systems/>. 2025. Proveris Scientific. SprayVIEW® Measurement Systems.