

Administración Intranasal de nanopartículas de PLGA-Venlafaxina: Biodistribución al SNC

Álvarez Fuentes Josefa ^{*1,2}, Cayero Otero María Dolores¹, Fernández Arévalo Mercedes¹, Martín Banderas Lucía^{1,2}

¹ Dpto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla. C/Prof. García González nº2 41012, Sevilla, España.

² Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/ Universidad de Sevilla, Sevilla, España.

*Correspondencia: ffjalvarez@us.es

1. Introducción

El principal obstáculo para el tratamiento de las enfermedades del sistema nervioso central (SNC) es la presencia de la barrera hematoencefálica (BHE). Prácticamente, el 100 % de las moléculas de gran tamaño, y el 98 % de las moléculas hidrófilas de bajo peso molecular no son capaces de superar esta barrera [1]. Solo pequeñas moléculas con carácter lipofílico pueden atravesar la BHE [2].

Afortunadamente, se ha demostrado que existe un método atractivo de administración, no invasivo, que logra el acceso al SNC eludiendo la barrera hematoencefálica, es la denominada ruta nose-to-brain. Gracias a esta ruta los fármacos pueden llegar al cerebro después de la administración intranasal a través de los nervios olfatorio y trigémino [3].

El objetivo del presente trabajo fue comparar la capacidad que diferentes formulaciones de nanopartículas de PLGA mostraban para llegar al cerebro después de su administración intranasal.

2. Materiales y metodos

2.1. Producción de las nanopartículas

Se prepararon nanopartículas fluorescentes de PLGA (NP) (pegiladas y no pegiladas) mediante la técnica de emulsión-evaporación de solvente.

El tamaño, la distribución del tamaño (PdI) y el potencial zeta (ZP) se midieron mediante DLS (Malvern Zetasizer) antes y después de la conjugación con: (i) transferrina (Tf) o (ii) un péptido contra el receptor de Tf (TfRp), usando el método de la carbodiimida con EDC y NHS [4].

2.2. Ensayo de biodistribución tisular

Todas las formulaciones ensayadas fueron administradas vía intranasal (7,5 µl / fosa nasal) (alrededor de 30 mg / kg).

Previamente, los animales fueron anestesiados mediante inyección intraperitoneal y se dividieron en cinco grupos (control, FITC-PLGA-, FITC-PLGA-PEG-, Tf-FITC-PLGA y NP de TfRp-FITC-PLGA) (4 animales por grupo).

Después de 30 minutos, se perfundió el corazón de los ratones con PBS estéril y se recogieron el cerebro, el corazón, los riñones, el hígado, los pulmones y el bazo, homogeneizándolos en 1 ml de PBS.

Cada homogenizado se analizó mediante citometría de flujo.

3. Resultados y Discusión

Las NP no PEGiladas mostraron un tamaño de $189,5 \pm 3,8$ nm de diámetro (PdI $\approx 0,025$), con un Potencial Zeta de $-22,3 \pm 0,4$ mV.

Después de su conjugación, las NP mostraron un aumento en su tamaño medio. Así, las NPs-Tf mostraron un tamaño medio de $205,4 \pm 1,3$ nm (PdI > 0,1) y un Potencial Zeta de $-14,5 \pm 0,4$ mV; y las NPs-TfRp un tamaño medio de $202,4 \pm 3,9$ nm (PdI 0.058 ± 0.015) y un Potencial Zeta de -14.5 ± 0.4 mV.

Las NPs pegiladas exhibieron un tamaño mayor, por encima de 230 nm ($231,2 \pm 3,2$ y PdI $0,154 \pm 0,007$) y un Potencial Zeta superior a -30 mV ($-31,3 \pm 0,8$ mV).

Después de la administración de los cuatro tipos de NP estudiados, el análisis de citometría de flujo mostró que las nanopartículas sin modificar mostraban la mejor capacidad para cruzar la BBB.

Esto podría deberse a que estos sistemas nanoparticulares llegarían al cerebro mediante transporte facilitado o extracelular que requiere solo minutos [5], mientras que las NPs funcionalizadas entrarían por endocitosis mediada por receptores, que generalmente es un proceso de transporte más lento [6].

Referencias bibliográficas

1. Patel MM, Goyal BR, Bhadada S V, Bhatt JS, Amin AF. *CNS Drug*. 2009;23(1):35–58.
2. Blasi P, Giovagnoli S, Schoubben A, Ricci M, Rossi C. *Adv Drug Deliv Rev*. 2007;59(6):454–77.
3. Wu H, Hu K, Jiang X. *Expert Opin Drug Deliv*. 2008;5(10):1159–68.
4. Das M, Dilnawaz F, Sahoo SK. *Nanomedicine*. 2011;6:489–507.
5. Muntimadugu E, Dhommatai R, Jain A, Challa VGS, Shaheen M, Khan W. *Eur J Pharm Sci*. 2016;92:224–34.
6. Dhuria S V., Hanson LR, Frey WH. *J Pharm Sci*. 2010;99(4):1654–73.
7. Katare YK, Daya RP, Sookram Gray C, Luckham RE, Bhandari J, Chauhan AS, et al. *Mol Pharm*. 2015;12(9):3380–8.

Este trabajo debe ser citado como:

Álvarez Fuentes J, Cayero Otero MD, Fernández Arévalo M, Martín Banderas L. Administración Intranasal de nanopartículas de PLGA-Venlafaxina: Biodistribución al SNC. *Rev Esp Cien Farm*. 2021;2(2):104-5.

A la inversa, las NPs pegiladas (PEG-NP) con un tamaño superior a 230 nm, posiblemente debido a su tamaño, tienen dificultado su acceso al cerebro. Se piensa que el transporte intracelular y paracelular, que requerirían estas partículas de tamaño superior a 200 nm, es deficiente en la ruta nose-to-brain [7].

4. Conclusiones

Los resultados obtenidos sugieren que las NP no pegiladas y no funcionalizadas son una plataforma prometedora para la administración de fármacos al SNC después de su administración intranasal gracias a la ruta nose-to-brain.

Agradecimientos

Los autores agradecen especialmente el apoyo económico del Plan Propio de la Universidad de Sevilla (acción I.5) y el apoyo técnico del Servicio de Biología de los Servicios Generales de Investigación de la Universidad de Sevilla (CITIUS).