

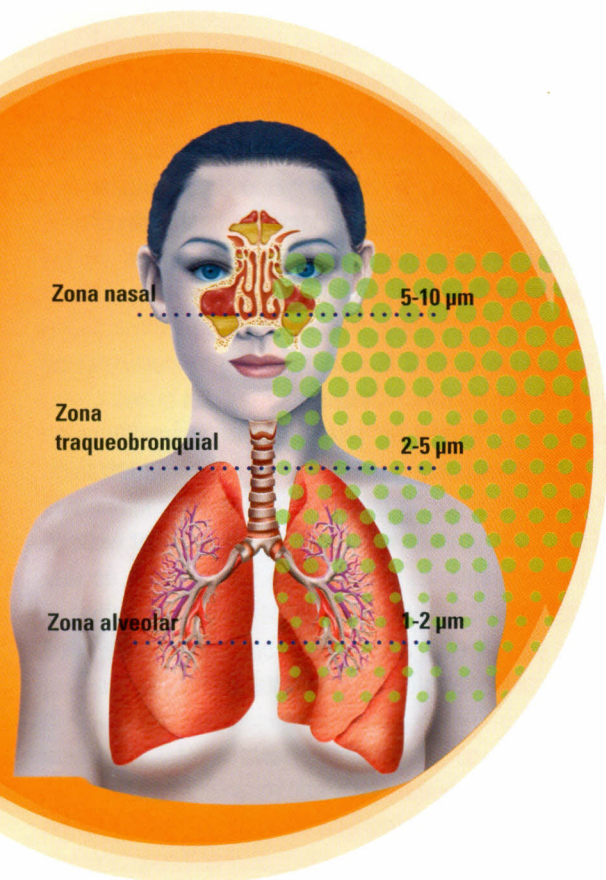
# Spray nasal de Nasonex<sup>®</sup>: dispositivo de alta tecnología

Es claro que en el diseño de aerosoles y *sprays* nasales existen innumerables factores que permiten una producción apropiada, según el propósito perseguido. Dentro de estos factores se resalta la importancia del tamaño de las partículas, o gotas de neblina, así como su distribución consistente, de acuerdo a la zona

que se desea tratar (**Figura 1**). En años recientes, los estudios farmacéuticos se han encaminado a encontrar diseños eficientes que garanticen una distribución consistente y un tamaño de partículas adecuado a las diversas necesidades de los pacientes. Por esta razón, la Administración de Medicamentos y Alimentos de los EE. UU. (FDA, por sus siglas en inglés) ha logrado esclarecer lineamientos para la realización de estudios de medición de biodisponibilidad y bioequivalencia para el desarrollo de aerosoles y *sprays* nasales, lo cual permite un acercamiento más acertado a los diseños a implementar por medio de la validación y la utilización de estudios *in vitro* e *in vivo*.<sup>1</sup> Por su parte, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) ha establecido parámetros que permiten identificar si un dispositivo puede ser catalogado como *spray* nasal.<sup>2</sup>

Los estudios centrados en los factores relacionados con la fijación y la distribución, han corroborado la importancia del tamaño de las partículas, la forma de dosificación, la formulación y el proceso de manufactura, permitiendo establecer que los *sprays* nasales deben facilitar la llegada del medicamento a la cavidad nasal, mientras que los aerosoles usados en el tratamiento del broncoespasmo deben asegurar la llegada del medicamento a los alvéolos y las vías respiratorias de pequeño calibre.<sup>1</sup>

En concordancia con los estudios realizados, tanto por la FDA como por la EMA, se han establecido definiciones que catalogan los diferentes productos como aerosoles o *sprays* nasales basadas en sus características, composición y diseño.<sup>1,2</sup>



**Figura 1.** Límites para el tamaño de la partícula o gota establecidos por el Instituto Británico de Estándares para dispositivos respiratorios.



## Aerosoles

Usualmente está constituido por el fármaco formulado, un envase, una válvula, un percutor, un protector contra el polvo y elementos asociados.<sup>1</sup> Generalmente, su funcionamiento es producto de una presión interna que impulsa las partículas de clorofluorocarbonos (CFC), que están disueltas en el interior del dispositivo.<sup>2</sup>

## Spray

En general, consisten de: fórmula del fármaco, recipiente, bomba, percutor, tapa de protección y empaque protector, los cuales juntos constituyen el medicamento.

## Envase y sistema dosificador

La FDA recomienda la documentación de la bioequivalencia de estos dispositivos usando como referencias pruebas *in vitro* e *in vivo* validadas. Se resalta la importancia del uso de los mismos dispositivos (válvula, bomba y percutor) al momento de contrastar la equivalencia del producto propuesto con respecto al producto de referencia con base en pruebas *in vitro*, ya que esto permite medir la cantidad de medicamento suministrada en cada dosificación, así como su distribución de una forma más objetiva.<sup>1</sup>

En lo concerniente a los *sprays* nasales, la FDA señala que sus características pueden verse afectadas como consecuencia del diseño de sus elementos, como la bomba, el mecanismo de precompresión, el percutor, la geometría específica del orificio y la cámara de contenido. Igualmente, se destaca la importancia del diseño del tubo de inmersión, ya que tanto su diámetro y longitud pueden influir en el diseño de la bomba del *spray*. Adicionalmente, se hace evidente que los corticosteroides, al ser liposolubles y encontrarse suspendidos en un agente insoluble, deben estar presentes de manera uniforme cada uno de los accionamientos del dispositivo.<sup>1,3</sup>

En el caso de los productos en suspensión, se debe determinar el tamaño de las partículas y su dispersión antes y después del accionar de la válvula, a fin de garantizar la disponibilidad del medicamento y la

cantidad presente en la nariz.<sup>1,2</sup> En los casos particulares en los que no es posible validar positivamente el tamaño de las partículas en dispositivos con agentes en suspensión, la FDA da paso a la utilización de métodos cualitativos o semicuantitativos para examinar el tamaño de las partículas y su distribución. Igualmente, en el caso de los *sprays* nasales, se recomienda la comparación con un placebo a fin de observar y estimar el comportamiento de las partículas.<sup>1</sup>

Por otra parte, es preciso señalar que el patrón de dispersión de los *sprays* nasales puede ser caracterizado y cuantificado mediante el análisis manual o de imágenes automatizadas, permitiendo identificar la forma y el tamaño de la dispersión del medicamento, al igual que su incidencia, antes o después del impacto en un objetivo indicado, como una cromatografía en capa fina.<sup>1,2</sup> Asimismo, la EMA recomienda llevar a cabo investigaciones para aquellos productos que deben ser agitados antes de usarse, a fin de garantizar que las instrucciones dadas al paciente sean adecuadas, evitando así discrepancias en la uniformidad de las aplicaciones.<sup>2</sup>

En lo que respecta a la dispersión de las partículas se ha dicho que las formulaciones contenidas en los *sprays* nasales se encuentran, generalmente, suspendidas en un agente insoluble, lo que dificulta la caracterización de las partículas. Sin embargo, las investigaciones de la FDA y la EMA han establecido que el mejor método para determinar el tamaño de la partícula es una evaluación cualitativa y semicuantitativa que incluya el uso de un placebo, a fin de establecer una línea base sobre la cual identificar claramente los resultados.<sup>1</sup>

Igualmente, es importante destacar los estudios independientes que han logrado establecer parámetros para el manejo de los *sprays* nasales, teniendo en cuenta variables propias de la manufactura y el modo de uso de estos dispositivos. Dentro de las principales variables a considerar se encuentran el ángulo de inserción. Se encontró que a 100° existe más deposición que en cualquier otro, mientras que a 70° se obtiene la deposición mínima; sin embargo, hay que recordar que

Figura 2.

Diferencias entre los diseños de *sprays* nasales



el ángulo de inserción también depende del tamaño de las partículas, pues un *spray* que contenga el tamaño de partículas adecuado permitirá un espectro más amplio en el ángulo de inserción.<sup>4</sup>

De otra parte, el diseño de la plumilla requiere, de acuerdo a los parámetros de la FDA una evaluación de las dimensiones y la distancia entre el mecanismo de activación y la plumilla para determinar el ancho de esta última. En cuanto a la altura, se establece que esta debe ser igual a la distancia entre el mecanismo de activación y el borde de la plumilla, es decir, no deben existir espacios adicionales entre estos.<sup>1</sup>

### La bomba del *spray*

Una vez determinados los límites del tamaño de las partículas del medicamento y establecidos los patrones de dispersión del mismo, se hace necesario el diseño de un mecanismo eficiente y eficaz que asegure la uniformidad en cada una de las aplicaciones, un adecuado tamaño de partícula, así como la protección del contenido del dispositivo (**Figura 2**). Es por este motivo que la bomba de los *sprays* nasales cobra una importancia de tal magnitud.<sup>1,2</sup>

Los organismos reguladores (FDA y EMA) enfatizan en la solicitud de los componentes del dispositivo, sus

principios, su objetivo de uso y las pruebas a las que ha sido sometido.<sup>1,2</sup>

### Spray nasal de furoato de mometasona (Nasonex®)

El *spray* nasal de furoato de mometasona (Nasonex®) ha sido usado como tratamiento efectivo en el control del Síndrome Respiratorio Agudo Grave (SRAG), de la rinitis alérgica y de la congestión nasal asociada a la rinitis alérgica por cambios de temporada<sup>3,4</sup> y se encuentra en perfecta concordancia con los lineamientos de la FDA y de la EMA.<sup>1,2</sup>

El *spray* nasal de furoato de mometasona (Nasonex®) contiene una suspensión acuosa de furoato de mometasona monohidrato equivalente a 0,05% p/p (peso/peso) de furoato de mometasona calculada sobre una base anhidra en un medio acuoso que contiene excipientes apropiados para el mantenimiento la formulación, incluyendo un pH entre 4,3 y 4,9.<sup>5</sup>

Se trata de un dispositivo que debe ser usado únicamente por vía intra nasal. Después de la agitación inicial, se recomienda accionar el dispositivo alrededor de 10 veces, o hasta que se perciba una neblina fina y uniforme. Cada activación contiene 100 µg de suspensión de furoato de mometasona monohidrato.



Figura 3.

Características de la neblina obtenida con cada accionamiento



1. Dosis uniforme por *puff*
2. Uniformidad y correcta dispersión de las partículas o gotas
3. Tamaño adecuado de la partícula o gota para la zona nasal

Se recomienda de una a dos aplicaciones diarias por cada fosa nasal durante el día, dependiendo de la edad del paciente y su diagnóstico (**Figura 3**). Además de lo anterior, cabe resaltar que el diseño del dispositivo permite un fácil manejo, incluso por parte de pacientes pediátricos, y evita efectos adversos típicos como el ardor y la epistaxis.<sup>5</sup>

## Referencias

1. FDA. Guidance for Industry. Bioavailability and Bioequivalence Studies for Nasal Aerosols and Nasal Sprays for Local Action. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Biopharmaceutics. April 2003.
2. EMA. European medicines agency. Inspections. London, 16 February 2005. Committee for medicinal products for human use (chmp). Guideline on the pharmaceutical quality of inhalation and nasal products. End of consultation 30 July 2005. <http://www.ema.europa.eu/ema/>
3. Borish L. Allergic rhinitis and sinusitis. En: Goldman L, Schafer A. Goldman's Cecil Medicine 24th Edition. Estados Unidos: Saunders; 2012. p. 1622-1628.
4. Inthavong K, Tian Z, Li H, Tu J, Yang W, Xue C & Li C. A Numerical Study of Spray Particle Deposition in a Human Nasal Cavity. AS&T, 2006, 40:11, 1034-1045.
5. Nasonex [sede web]. Estados Unidos: Schering Corp. 2012 [acceso 25 de julio de 2012]. Highlights of prescribing information [p. 11] <http://www.spfiles.com/pinasonex.pdf>