

FORMULACIONES EN POLVO SECO DE COMPLEJOS DE POLIELECTROLITOS DE TOBRAMICINA CON ÁCIDO HIALURÓNICO E HIALURONATO DE SODIO PARA TERAPIA INHALADA EN INFECCIONES ASOCIADAS A LA FIBROSIS QUÍSTICA

Yanina de Lafuente ^{1,2}, Eride Quarta ³, María S. Magi ^{1,2}, María C. Palena ¹, Fabio Sonvico ³ and Alvaro F. Jimenez-Kairuz ^{1,2,*}

1 Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba (UNC), Córdoba X5000HUA, Argentina;

2 Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica (UNITEFA), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET-UNC), Haya de la Torre y Medina Allende, Ciudad Universitaria, Córdoba X5000HUA, Argentina

3 Department of Food and Drug Science, University of Parma, Parco Area delle Scienze 27/A, 43124 Parma, Italy.

Mail de contacto: yanina.de.lafuente@unc.edu.ar

Introducción

La administración pulmonar de tobramicina (TOB) es un tratamiento estándar para las infecciones pulmonares por *Pseudomonas aeruginosa*, que, junto con *Staphylococcus aureus*, es una de las bacterias más comunes causantes de infecciones recurrentes en pacientes con fibrosis quística (FQ). Sin embargo, la única formulación disponible en el mercado que contiene tobramicina, TOBI®, se comercializa a un precio que dificulta el acceso al tratamiento. Por lo tanto, este trabajo se enfoca en el desarrollo y la caracterización de un complejo iónico entre un polielectrolito, el ácido hialurónico (HA) con TOB para ser formulado como un polvo seco inhalable (PSI), el cual presente un tamaño < 5µm, una densidad empaquetada < 0,4 g/cm³, y con morfología esférica, favoreciendo su aerosolización. Además, se espera que tenga una fracción emitida (FE) > 75% y una fracción de partículas finas (FPF) > 50%.

Objetivos

- Diseñar y preparar un PSI de complejo HA-TOB, con propiedades aerosolizables óptimas para administración intrapulmonar.
- Evaluar *in vitro* parámetros farmacotécnicos y biofarmacéuticos.

Materiales y Métodos

El complejo fue obtenido dispersando, bajo agitación en agua destilada el HA al 0,3% y la TOB necesaria para neutralizar el 100% de sus cargas, y corrigiendo el pH a 7, luego se obtuvo en estado sólido por la técnica de secado por atomización. El PSI fue caracterizado por su tamaño geométrico mediante el equipo Mastersizer 3000, la densidad a granel y empaquetada, y la fluidez fueron evaluadas midiendo el peso y el volumen ocupado por el PSI en una probeta, y la morfología fue evaluada por el microscopio electrónico de barrido. Además, se evaluaron las propiedades de aerosolización de los PSI mediante la técnica *in vitro* de impactador de próxima generación. El contenido de TOB fue determinado mediante HPLC.

Resultados

La densidad del polvo, el tamaño geométrico y la morfología, junto con el desempeño aerodinámico, mostraron propiedades adecuadas para que el PSI alcance las regiones profundas del pulmón con densidades a granel y empaquetada de $0,20 \pm 0,05 \text{ g/cm}^3$ y $0,4 \pm 0,1 \text{ g/cm}^3$, respectivamente; un diámetro volumétrico mediano de $2,9 \pm 0,02 \text{ }\mu\text{m}$, y una morfología esférica. A su vez se obtuvo una FE de $78,9 \pm 0,7\%$ y una FPF de $52 \pm 3 \text{ }\mu\text{m}$.

Conclusiones

Se obtuvo PSI mediante una técnica simple de formación de complejo polielectrolito–fármaco representando una estrategia prometedora para el desarrollo de formulaciones antimicrobianas para administración pulmonar en el tratamiento de infecciones pulmonares asociadas a la fibrosis quística (FQ) con buenas propiedades de aerosolización.