

# GRÁNULOS DISPERSABLES PARA EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS PEDIÁTRICA: DESARROLLO Y OPTIMIZACIÓN

Luciani-Giacobbe, L.C<sup>1</sup>; Lobos-Silhanek, T.A.<sup>2</sup>; Olivera, M.E.<sup>1</sup>

- 1) Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba y Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica, CONICET. Haya de la Torre y Medina Allende, Córdoba, Argentina. CP: X5000HUA
- 2) Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. Av. Medina Allende N°1998, X5000 Córdoba

Mail de contacto: [lluciani@unc.edu.ar](mailto:lluciani@unc.edu.ar)

## INTRODUCCIÓN

El tratamiento de la tuberculosis pediátrica requiere formas farmacéuticas adaptadas a las necesidades de la población infantil, tanto en términos de dosificación como de aceptabilidad.

**OBJETIVO:** Desarrollar gránulos dispersables de rifampicina (RIF), isoniazida (ISO) y pirazinamida (PIR), con atributos de calidad definidos, que faciliten la dosificación, administración y aceptación terapéutica.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se obtuvieron gránulos individuales para cada principio activo mediante granulación húmeda de alto corte en una granuladora Diosna® P 1–6, operando a velocidades de mezclado entre 300 y 750 rpm, con tiempos de granulación entre 30 y 180 s y relaciones agua/masa de sólido entre 10 y 35%. Para RIF, además, se evaluaron formulaciones con proporciones crecientes de carboximetilcelulosa (CMC, hasta el 14%). Las formulaciones optimizadas se combinaron para formar una mezcla ternaria conteniendo la relación de dosis pediátrica de 75/50/150 mg de RIF/ISO/PIR, respectivamente. Además, se agregaron excipientes extragranulares (correctores organolépticos, diluyentes y deslizantes). Esta mezcla fue evaluada en cuanto a homogeneidad visual, flujo, compresibilidad y ausencia de segregación durante el almacenamiento.

## RESULTADOS

Se construyeron modelos experimentales significativos (Valor  $p < 0,05$ ; Valor  $F > 1$ ; Falta de ajuste  $p > 0,05$ ) y buena capacidad predictiva ( $R^2$  ajustado -  $R^2$  predicho  $\leq |0,2|$ ); Precisión  $\geq 4$ ). Se identificaron interacciones significativas entre variables de proceso, observándose efectos de tercer orden en las formulaciones de ISO y PIR. Los gránulos optimizados presentaron alta deseabilidad (entre 0,824 y 0,991); rendimiento superior al 93.6 %; buen flujo (ángulo de reposo entre 28° y 31°; índice de Carr entre 13,4 y 16,6; cociente de Hausner entre 1,15 y 1,20); distribución homogénea del tamaño (pendiente de distribución acumulada vs tamaño de partícula entre 0,010 y 0,013); porosidad variable, con áreas de superficie total entre 0,3 y 1,3 m<sup>2</sup>/g y una disolución rápida ( $\geq 82\%$  a los 5 minutos), garantizando eficacia. La mezcla ternaria presentó buen flujo (ángulo de reposo 36°) y compresibilidad pasable (índice de Carr 1,33). Además, demostró homogeneidad macroscópica, sin evidencia de segregación incluso tras más de 7 días en reposo.

## CONCLUSIÓN

Se estableció el *know-how* para la producción de gránulos individuales de RIF, ISO y PIR y su formulación en combinación fija como gránulos dispersables, estables y homogéneos. Este desarrollo representa un paso clave hacia la disponibilidad de una forma farmacéutica segura, eficaz y adaptada a los requerimientos pediátricos.

