

## MORFOLOGIA Y AEROSOLIZACIÓN DE MICROPARTÍCULAS INHALABLES PORTADORAS DE FARMACOS ACONDICIONADAS A DIFERENTES HUMEDADES RELATIVAS

Ana Julia Ávila (1), Cecilia Gutiérrez Ayesta (1), Nazareth Ceschan (2), María Julia Yañez (1), María Veronica Ramírez-Rigo (2).

(1) Lab. Microscopia Electrónica UAT-CCTBB Bahía Blanca, Argentina. (2) Planta Piloto de Ingeniería Química (PLAPIQUI) (UNS-CONICET), Bahía Blanca, Argentina.  
Email: cgayesta@criba.edu.ar

Los inhaladores de polvo seco (IPS) son medicamentos diseñados para la administración pulmonar de fármacos. La formulación en polvo se aerosoliza por inspiración del paciente a través del dispositivo de administración e ingresa y se deposita en las vías aéreas. Se encuentra descripto que los procesos de aerosolización y deposición pueden ser afectados por las condiciones de humedad ambiente a las que se expone el IPS durante su fabricación, almacenamiento y uso, poniendo en riesgo la seguridad y eficacia de los tratamientos[1]. Sin embargo, estos reportes se han centrado en sistemas particulados de fármaco puro y no se conoce el comportamiento de polvos de composición más compleja como los requeridos para formulaciones mucoadhesivas o de liberación modificada. En este marco, la Microscopia Electrónica de Barrido de Presión Variable (SEMVP) ofrece la posibilidad de caracterizar la morfología de muestras con un cierto grado de humedad, sin preparación previa, y minimizando la alteración de las características superficiales[2]. Por ello SEMVP es una técnica adecuada para asistir los estudios de aerosolización en impactador que definen si el polvo bajo estudio es apropiado o no para administración inhalatoria. Sobre la base de lo expuesto, el objetivo de este trabajo es analizar la influencia de la humedad en la morfología y las propiedades aerodinámicas de micropartículas poliméricas hidrofílicas. Para ello, se seleccionó un material particulado constituido por un complejo iónico de atenolol (fármaco antihipertensivo de baja biodisponibilidad oral) y ácido algínico (polisacárido mucoadhesivo) desarrollado previamente para la administración sistémica del fármaco por la vía inhalatoria[3]. Los polvos se almacenaron 24 horas a 25°C bajo humedades relativas (HR) del 0, 40, 60 y 75% (condiciones generadas en recipientes herméticos conteniendo sílica o mezclas glicerina-agua).

Las muestras se observaron en un SEMVP, marca LEO 40-XVP, en condiciones de presión variable. Se trabajó a 10kV, con una presión en la cámara de 70Pa, corriente de haz de 40pA, magnificación de 2500x. Por otra parte, las propiedades de aerosolización se estudiaron en un impactador en cascada de próxima generación bajo condiciones especificadas en farmacopeas y utilizando un inhalador de alta resistencia. El equipo separa las partículas según su diámetro aerodinámico. Las partículas depositadas se recuperaron en agua y se cuantificó la concentración de atenolol por espectroscopía UV-visible a 274.6nm. A partir de estos datos se determinó la fracción respirable % (FR%, fracción de partículas con diámetro aerodinámico menor a 5µm respecto del total de micropartículas cargadas en la cápsula). Como puede apreciarse en la Tabla 1, la deposición in vitro de las muestras se modifica con las condiciones de HR a las cuales fueron expuestas. La FR se encuentra entre 44,7 y 36,8% a HR menores o iguales a 60%, valores considerados excelentes para productos inhalables. Sin embargo, cuando el almacenamiento se realiza a HR del 75%, la performance disminuye notoriamente (la FR% cae un 90% en relación con el almacenamiento a HR del 0%) indicando que el producto ya no es apto para administración inhalatoria. Para explicar este comportamiento, el sistema particulado se analizó mediante SEMVP. Las partículas secas son redondeadas con una o más concavidades (Figura 1). La morfología no se modifica significativamente en partículas expuestas a HR del 40 y 60% (Figura 2 y 3). En cambio, las muestras almacenadas a HR del 75% presentan una estructura en red gelificada (Figura 4). Esta morfología puede vincularse a la formación de puentes capilares entre partículas luego de la captura de humedad. En consecuencia, la menor FR observada para muestras acondicionadas a HR 75% respecto al resto de las muestras, se asocia a la mayor dificultad para salir de la cápsula y a la deposición en etapas del impactador con diámetros aerodinámicos de corte mayor a 5µm, de estas estructuras en red de mayor tamaño que las partículas originales. En conclusión, las micropartículas poliméricas evaluadas son adecuadas para la administración inhalatoria de atenolol debido a

## 4° Congreso de la Asociación Argentina de Microscopía (SAMIC 2016)

que, considerando resguardarlas de humedades extremas, mantienen su morfología y sus propiedades aerodinámicas.

**REFERENCIAS**

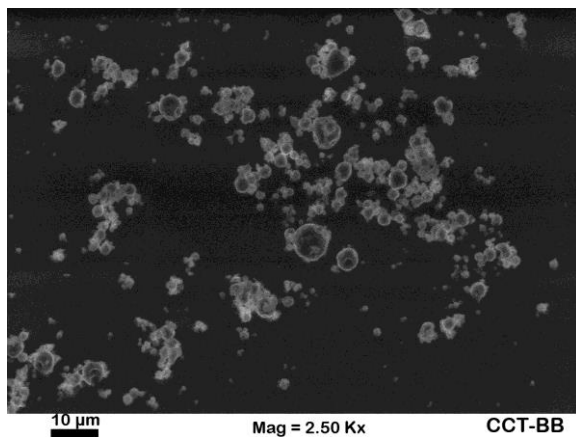
- [1] Pilcer G, et al. (2012) "Lactose and the generation of the aerosol". *Adv Drug Deliver Rev.* 64:233-256.  
 [2] Ansell P. (2001). "Developments in electron microscopy" *Innovations in Pharmaceutical Technology* 40-48  
 [3] Ceschan N, et al. (2014) "New alginate acid-atenolol microparticles for inhalatory drug targeting". *Mat Sci Eng C* 41:255-266.

**AGRADECIMIENTOS**

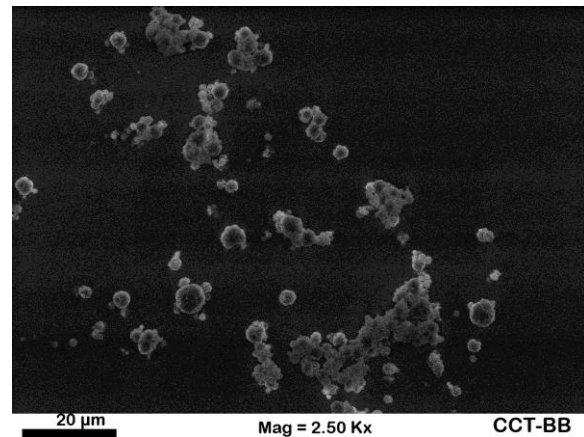
Los autores agradecen a UNS, CONICET y FONCyT por el financiamiento y a la Lic. F. Cabrera por el soporte técnico.

Tabla 1. Fracciones respirables % (FR% ) de muestras de micropartículas alginico-atenolol almacenadas durante 24 horas a 25°C bajo diferentes condiciones de humedad relativa (HR)

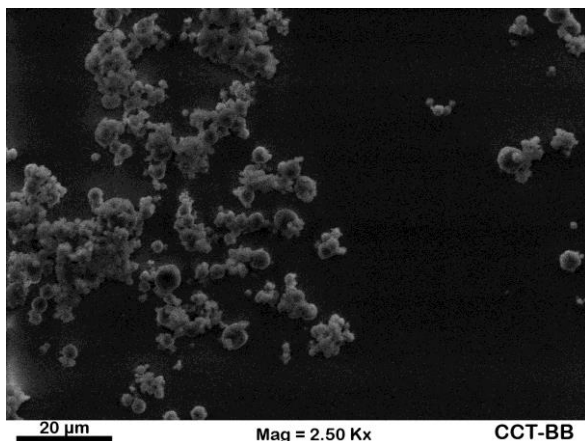
HR (%)	FR (%)
0	44,7±0,9
40	40,5±2,0
60	36,8±1,8
75	4,2±2,3



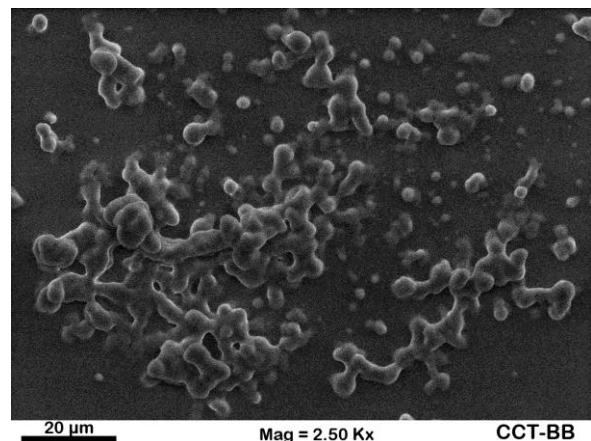
**Figura 1:** Partículas secas



**Figura 2:** Partículas HR 40%



**Figura 3:** Partículas HR 60%



**Figura 4:** Partículas HR75%