

Cómo la medición de ángulos de contacto puede contribuir al desarrollo de sistemas de administración pulmonar de AINE

Administración de fármacos por vía pulmonar

Comprender cómo la química de la superficie de los fármacos unidos a partículas puede influir en su absorción

Por DataPhysics Instruments GmbH



En comparación con la administración de medicamentos por vía oral, la administración por vía pulmonar es mucho más efectiva debido al gran tamaño de su superficie, la membrana delgada y el excelente suministro sanguíneo que garantiza una rápida absorción del medicamento. Las formulaciones tradicionales de inhaladores de polvo seco a base de transportadores, que constan de partículas transportadoras y medicamentos, son las más ampliamente utilizadas para las terapias por vía pulmonar. Por ejemplo, los antiinflamatorios no esteroides (AINE) que se aplican por inhalación pueden disminuir eficazmente el avance de la fibrosis quística y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Sin embargo, hasta el momento, aún no existen AINE comercializados para administración pulmonar. Esto motivó a Ambrus y sus colegas a desarrollar un innovador producto de inhalación de polvo seco (DPI) con una mayor eficiencia en el depósito pulmonar.

Como sistema de prueba para la administración de fármacos por inhalación, se utilizó Meloxicam (MXP) como principio activo farmacéutico, lactosa monohidratada Inhalac® 70 (IH70) como partícula transportadora y estearato de magnesio (MgSt) como agente modificador de superficie. Los autores prepararon una serie de muestras con y sin transportador, utilizando tanto MXP micronizado (μ MXP) como MXP en spray seco (MXPspd) para lograr diferentes morfologías de partículas del fármaco (**imagen 1**). Se analizaron las diferentes formas de MXP en función de su distribución de tamaño de partícula mediante microscopía electrónica de barrido, y se detectaron diferentes tamaños y morfologías de MXP, μ MXP y MXPspd en crudo. Normalmente, las partículas de fármacos con diámetros de 1 a 5 μ m son óptimas para depositarse en la región traqueobronquial, mientras que las partículas más grandes se depositan principalmente en las vías respiratorias superiores aunque incluso las partículas más pequeñas se exhalan en su mayoría. Los datos muestran que el MXP crudo presentaba cristales con forma de columna y una superficie rugosa ($D(0,5)$: 52,27 μ m), el μ MXP mostraba una superficie despareja y una distribución de tamaños bastante grande ($D(0,5)$: 3,60 μ m), y el MXPspd exhibía una morfología esférica monodispersa con muescas en la superficie ($D(0,5)$: 2,11 μ m). Al aplicar las partículas transportadoras, las formulaciones de μ MXP y MXPspd mostraron comportamientos completamente diferentes dependiendo de si el IH70 estaba modificado con

estearato de magnesio o no. En las partículas de IH70 no modificadas, se observó una distribución uniforme, mientras que en las partículas de IH70 tratadas con estearato de magnesio se observó una distribución difusa. Estas diferentes morfologías desempeñan un rol importante en las interacciones entre partículas y en los comportamientos aerodinámicos.

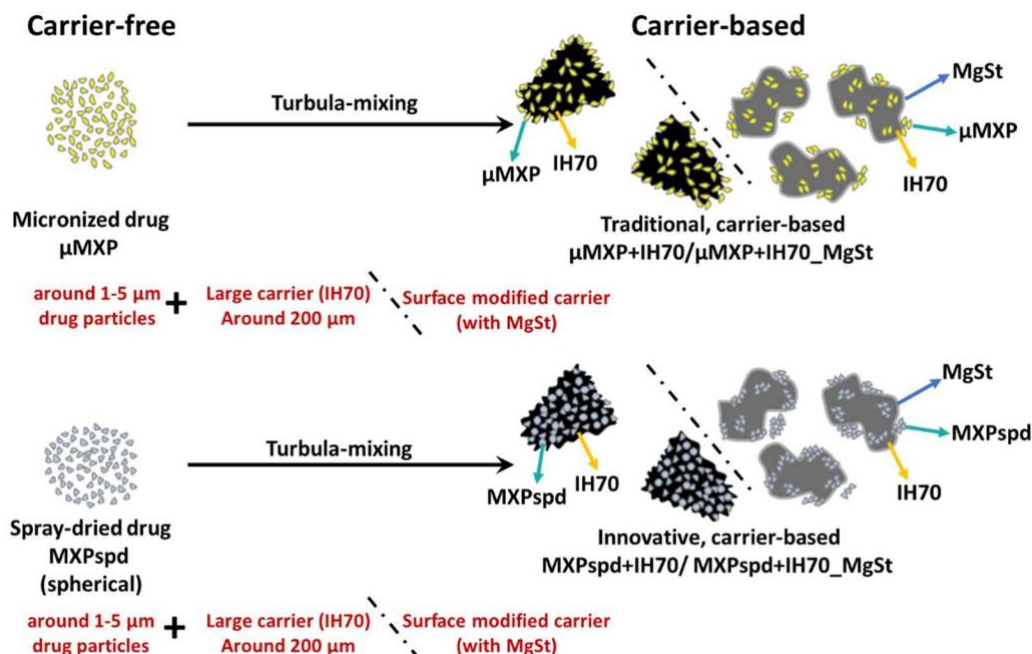


Imagen 1: Proceso de preparación de muestras sin transportadores y muestras con transportadores.

Para investigar aún más las interacciones entre partículas, se examinó su mojabilidad, la polaridad de superficie y el trabajo de cohesión que se puede calcular a partir de los resultados de la mojabilidad. Como se muestra en el **tabla 1**, la polaridad de IH70 es significativamente mayor que la de IH70_MgSt; además, el trabajo de cohesión para μ MXP es mayor que para MXPspd.

Tabla 1: Ángulos de contacto (agua y diiodometano), polaridad y trabajo de cohesión del material aplicado en las formulaciones.

Materiales	$\theta_{\text{agua}}(^{\circ})$	$\theta_{\text{diiodometano}}(^{\circ})$	Polaridad (%)	Wc (mN/m)
μ MXP	25,13	23,53	44,09	150,50
MXPspd	26,40	29,90	45,58	146,74
IH70	3,30	6,00	44,72	164,92
IH70_MgSt	64,60	62,00	42,44	–
MgSt	102,63	68,64	9,79	53,92

Se realizaron cálculos del trabajo de adhesión (W_{adh}), la fuerza de adhesión (F_{adh}) y el coeficiente de propagación (S_{21}) de las formulaciones basadas en el transportador, en función de los datos de mojabilidad mencionados anteriormente. En la **tabla 2** se muestra que las formulaciones basadas en MXPspd tenían valores de F_{adh} mucho más bajos que las formulaciones basadas en μ MXP, lo que resultó en valores aerodinámicos más favorables. Esto se debe a que las partículas esféricas de MXPspd tienen áreas de contacto más pequeñas con IH70/IH70_MgSt que las partículas de μ MXP. Además, la presencia de MgSt disminuyó aún más los valores de W_{adh} y F_{adh} , lo que condujo a una mejora adicional de los valores aerodinámicos. Los valores numéricos negativos de S_{21} (que muestran la probabilidad de que el material 2 esté en la superficie del material 1) exhibieron una menor propagación favorable de las partículas de MXP en la superficie del transportador.

Tabla 2: Trabajo de adhesión (W_{adh}), fuerza de adhesión (F_{adh}), coeficiente de propagación (S_{21}) en muestras basadas en el transportador

Productos	W_{adh} (mN/m)	$F_{adh} * 10^{-3}$ (mN)	S_{21}
μ MXP + IH70	104,98	1,168	6,87
μ MXP + IH70_MgSt	76,55	0,849	-37,44
MXPspd + IH70	102,67	0,674	8,55
MXPspd + IH70_MgSt	76,80	0,493	-34,83

Los resultados aerodinámicos y el depósito en las vías respiratorias del fármaco inhalado se cuantificaron mediante un modelo de pulmón *in vitro* y modelos estocásticos de pulmón, respectivamente. Los resultados arrojan que el medicamento en spray seco MXPspd y el agente modificador de superficie MgSt mejoraron los resultados de depósito en el pulmón. Por lo tanto, como se muestra en la **imagen 2**, las formulaciones basadas en MXPspd exhibieron una gran mejora con un valor LUNG más alto y un valor ET más bajo. Además, las pruebas de disolución *in vitro* revelaron que las muestras basadas en MXPspd también exhibieron los mejores resultados de disolución.

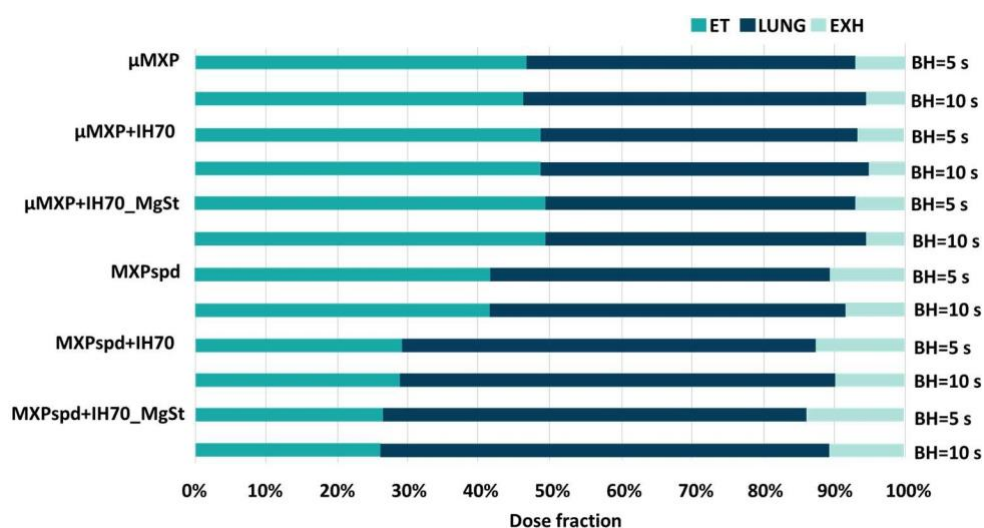


Imagen 2: Resultados de simulaciones *in silico* de las formulaciones de inhalación de polvo seco estudiadas (ET: vías respiratorias extratorácicas; LUNG: partes bronquiales y acinares; EXH: fracción de exhalación).

En conclusión, se desarrolló una innovadora formulación de AINE basada en transportador que se puede aplicar por inhalación y que presenta excelentes resultados *in vitro* de depósito pulmonar, gracias a la optimización de las interacciones entre partículas y las propiedades de las partículas del medicamento. Ajustar la mojabilidad superficial de las partículas de la formulación mejoró significativamente las propiedades aerodinámicas. Esta formulación innovadora promete mejorar la efectividad de la terapia de fibrosis quística y enfermedad pulmonar obstructiva crónica en el futuro.

Se utilizó un sistema de análisis de contorno óptico OCA (DataPhysics Instruments GmbH, Alemania) en esta investigación.

Para obtener más información, consulte el siguiente artículo:

Development of an Innovative, Carrier-Based Dry Powder Inhalation Formulation Containing Spray-Dried Meloxicam Potassium to Improve the In Vitro and In Silico Aerodynamic Properties; Edit Benke, Árpád Farkas, Piroška Szabó-Révész, Rita Ambrus; *Pharmaceutics* **2020**, *12*, 535; DOI: 10.3390/pharmaceutics12060535