

# DISEÑO Y ESTUDIOS ANALÍTICOS DE SISTEMAS NANOESTRUCTURADOS PORTADORES DE FÁRMACOS Y BIOCIDAS

Tesista: **Farm. Verónica Volpe. Área III**

Director: **Dr Marcos Grünhut. Área III. Departamento de Química. UNS.**

## **Resumen**

En el período informado se llevó a cabo la obtención y caracterización de un sistema del tipo aceite/agua (o/w) para ser utilizado como portador ciprofloxacina, un antibiótico de amplio espectro. Además, se propone un estudio analítico basado en un sistema automático y en continuo monitoreado por fluorescencia molecular para el estudio de permeación de ciprofloxacina en el sistema obtenido.

*Introducción.* Las microemulsiones (MEs) se definen como un sistema de agua, aceite y al menos un compuesto anfílico que se presenta como una solución líquida simple, ópticamente isotrópica y termodinámicamente estable<sup>1</sup>. Estos sistemas son ampliamente utilizados como portadores de diversas moléculas ya que presentan ventajas tales como la capacidad de proteger a los compuestos lábiles contra la degradación química, la posibilidad de permitir la liberación de la sustancia encapsulada de forma sostenida y controlada, actuar como bloqueadores de radiaciones UV protegiendo a las sustancias fotolábiles, además de mejorar la estabilidad y biodisponibilidad de los principios activos, entre otras.

Ciprofloxacina (CIP) es un antibiótico de amplio espectro utilizado en el tratamiento de infecciones dérmicas causadas por *Staphylococcus aureus*<sup>2</sup>. La obtención de una ME que permita la liberación prolongada de este principio activo resulta de gran interés para mejorar su acción en el órgano blanco.

*Objetivo.* En el presente trabajo se propone la obtención, caracterización y estudio analítico de un sistema del tipo aceite/agua (o/w) con el objeto de que el mismo pueda ser utilizado como portador de ciprofloxacina. La fase oleosa de la microemulsión está constituida por miristato de isopropilo, el cual es ampliamente utilizado como promotor de la permeación<sup>3</sup>. Además, se propone un estudio analítico basado en un sistema continuo y monitoreado por fluorescencia molecular para el estudio de permeación, tradicionalmente realizado en batch mediante el método de Franz<sup>4</sup>.

*Resultados.* La preparación del sistema o/w se realizó utilizando polisorbato 80 (TW80) como tensioactivo, etanol (ETA) como co-tensioactivo y miristato de isopropilo

(MIP) como fase oleosa. La relación entre el comportamiento de fase de una mezcla y su composición se llevó a cabo mediante la construcción de diagramas de fase pseudoternarios. Sistemas transparentes y termodinámicamente estables fueron obtenidos cuando se combinaron TW80-ETA, MIP y agua en las siguientes proporciones: 38,0-46,40 %, 2,0-4,95 % y 49,60-60,0 %, respectivamente. Los sistemas de interés se filtraron y el tamaño de partícula fue determinado mediante dispersión de luz dinámica (DLS). El sistema óptimo estuvo constituido por 42,0 % de TW80-ETA, 2,5 % de MIP y 55,5 % de agua y presentó un tamaño de partícula de  $11.20 \pm 0.01$  nm y un índice de polidispersidad de  $0,194 \pm 0,015$ . Posteriormente, se cargó el sistema seleccionado con ciprofloxacina en concentración final de 0,3 % (p/v) (ME-CIP) obteniéndose valores óptimos de Z ( $13,44$  nm  $\pm$  0,20 nm) y Pdl ( $0,259 \pm 0,021$ ). El pH de CIP-ME fue  $5,3 \pm 0,1$ . Todas las determinaciones se realizaron por triplicado.

Por otro lado, la morfología de ME-CIP fue evaluada satisfactoriamente mediante microscopía electrónica de transmisión (TEM).

A continuación, se diseñó un sistema automático y en continuo con detección fluorescente ( $\lambda_{em}=416$  nm) para el estudio de permeación de CIP-ME. Para el estudio de permeabilidad las muestras fueron impregnadas en una membrana sintética de celulosa Whatman® (2,5  $\mu$ m) y colocadas en una celda de Franz que contenía como medio receptor buffer fosfato (pH=7,4). Esta solución fue enviada al detector en forma continua a través de un canal conectado a una bomba peristáltica, registrándose las señales de fluorescencia durante 60 minutos, a intervalos de 180 s. La celda de Franz se mantuvo a 32 °C mediante un flujo de agua proveniente de un baño termostatzado. La constante de permeación (kp) obtenida fue  $2,73 \times 10^{-4}$  min.cm<sup>-1</sup>.

Además, se realizó un estudio de efectividad frente a una cepa de *S. aureus*. La concentración mínima inhibitoria (CIM) de la formulación propuesta fue 375  $\mu$ g mL<sup>-1</sup> (dilución 1:8) de CIP-ME en medio Müller-Hinton. La biopelícula de *S. aureus* disminuyó un 54% en presencia de CIP-ME (300  $\mu$ g mL<sup>-1</sup>) durante 24 h.

**Conclusión.** A partir de materiales biocompatibles se obtuvo un sistema portador de CIP estable, de pH apropiado y con una óptima velocidad de liberación. Además, en concentraciones inhibitorias mínimas CIP-ME redujo significativamente la biopelícula de *S. aureus*.

#### Referencias.

1. Lin et al. *Colloids Surf. B* 161 (2018) 121-128.
2. Cleback et al. *Prim. Care* 45 (2018) 433-454.
3. Eichnera et al. *Biochim Biophys Acta* 1859 (2017) 745-755.
4. Simona et al. *Int. J. Pharm.* 512 (2016) 234-241.