

ORIGINAL BREVE

Artículo bilingüe inglés/español

Caracterización fisicoquímica de micafungina y anidulafungina para su administración mediante nebulización

Physicochemical characterization of micafungin and anidulafungin for its nebulized administration

Laura Gómez-Ganda, Sonia Terradas-Campanario, David Company-Herrero

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España.

Autor para correspondencia

Laura Gómez Ganda
Hospital Universitario Vall d'Hebron
Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129,
08035, Barcelona. España.

Correo electrónico:
laura_gomez@vhebron.net

DOI: 10.7399/fh11226

Resumen

Objetivo: Determinar experimentalmente si micafungina y anidulafungina poseen propiedades fisicoquímicas adecuadas para su nebulización.

Método: Se determinó el pH, la osmolalidad, la viscosidad, la densidad y el contenido en cloruros mediante pH-metría, osmometría, viscosimetría, densitometría y potenciometría, respectivamente, en dos muestras de diferente concentración, 5 y 10 mg/ml, de cada equinocandina.

Resultados: Para la solución de micafungina 5 mg/ml los resultados obtenidos fueron: pH 5,80 (0,14), osmolalidad 293,33 (1,53) mOsm/kg, contenido en cloruros 134,67 (0,58) mmol/l y densidad 1,009,4 (0,1) kg/m³; y para la solución de 10 mg/ml: osmolalidad 342,00 (1,00) mOsm/kg, contenido en cloruros 139,67 (0,58) mmol/l y densidad 1,014,5 (0,2) kg/m³. Para la solución de anidulafungina 5 mg/ml los resultados obtenidos fueron: pH 4,22 (0,01), osmolalidad 464,67 (2,52) mOsm/kg, contenido en cloruros 137,00 (0,00) mmol/l y densidad 1,016,5 (0,2) kg/m³; y para la solución de 10 mg/ml: osmolalidad 656,33 (1,15) mOsm/kg, contenido en cloruros 132,00 (0,00) mmol/l y densidad 1,029,8 (0,4) kg/m³.

Conclusiones: Los valores de pH, osmolalidad, contenido en cloruros y densidad resultaron adecuados para una correcta tolerabilidad mediante nebulización.

Abstract

Objective: To determine by experimentation whether micafungin and anidulafungin possess physicochemical properties suitable for nebulization.

Method: PH, osmolality, viscosity, density and chloride content were determined by pH monitoring, osmometry, viscometry, densitometry and potentiometry in two samples of different concentrations, 5 and 10 mg/mL each echinocandin.

Results: The results obtained for micafungin solution were: pH 5.80 (0.14), osmolality 293.33 (1.53) mOsm/kg, chloride content 134.67 (0.58) mmol/L and density 1,009.4 (0.1) kg/m³; while for 10 mg/mL solution: osmolality 342.00 (1.00) mOsm/kg, chloride content 139.67 (0.58) mmol/L and density 1,014.5 (0.2) kg/m³. The results obtained for 5 mg/mL anidulafungin were: pH 4.22 (0.01), osmolality 464.67 (2.52) mOsm/kg, chloride content 137.00 (0.00) mmol/L and density 1,016.5 (0.2) kg/m³; while for 10 mg/mL solution: osmolality 656.33 (1.15) mOsm/kg, chloride content 132.00 (0.00) mmol/L and density 1,029.8 (0.4) kg/m³.

Conclusions: PH, osmolality, chloride content and density values proved to be suitable for proper tolerability by nebulization.

PALABRAS CLAVE

Micafungina; Anidulafungina; Antifúngico; Nebulizado;
Scedosporium; *Scopulariopsis*.

KEYWORDS

Micafungin; Anidulafungin; Antifungal; Nebulized;
Scedosporium; *Scopulariopsis*.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Introducción

En los pacientes críticos o inmunodeprimidos como los pacientes trasplantados pulmonares, las infecciones fúngicas sistémicas y a nivel pulmonar pueden conllevar graves consecuencias clínicas¹⁻⁴.

Entre las posibles infecciones fúngicas que afectan a estos pacientes cabe destacar la infección por especies del género *Aspergillus* spp. En el posttrasplante pulmonar inmediato estas infecciones afectan, principalmente, a las vías respiratorias e incluyen traqueobronquitis ulcerativa e infecciones anastomóticas. Las guías actuales recomiendan un triazol como tratamiento de primera línea y sugieren la posibilidad de asociar un antifúngico nebulizado como tratamiento adyuvante⁵. Esta asociación resultaría beneficiosa ya que frecuentemente en este tipo de pacientes no se alcanzan concentraciones de fármaco adecuadas a nivel pulmonar con la administración parenteral, pues la penetración tisular en el pulmón es baja y gran parte de ellos son sometidos a ventilación mecánica, la cual produce una alteración de los parámetros farmacocinéticos del principio activo⁶.

Además de *Aspergillus* spp., existe una tendencia creciente de infecciones causadas por especies de hongos cuya respuesta al tratamiento con antifúngicos convencionales es muy limitada, como *Scedosporium* spp. o *Scopulariopsis* spp., entre otros. En el caso de infecciones diseminadas por *Scedosporium* spp. se recomienda voriconazol en monoterapia o en combinación con una equinocandina intravenosa y/o terbinafina^{7,8}. En cambio, en el caso de *Scopulariopsis* spp. se desconoce el antifúngico óptimo.

En aquellas situaciones en las que la respuesta clínica a los antifúngicos de elección no resulta eficaz o se producen efectos adversos y el foco de la infección se localiza en el tracto respiratorio, la administración de fármacos antifúngicos puede plantearse por vía nebulizada.

Actualmente, la bibliografía sobre la nebulización de antiinfecciosos es limitada y la mayoría de ellos no tienen autorizada dicha vía de administración. Existe bibliografía publicada sobre la nebulización de anfotericina B convencional y liposomal, pentamida, nistatina, posaconazol, voriconazol, itraconazol, caspofungina y micafungina^{1,3,4,7,9-12}. Los estudios publicados sobre la nebulización de micafungina tuvieron como único objetivo la caracterización de las partículas de fármaco liberadas mediante diferentes nebulizadores^{9,10}.

La administración de fármacos antiinfecciosos mediante nebulización en combinación con la terapia intravenosa puede constituir una alternativa en aquellos casos en los que exista una escasa difusión a través de las membranas biológicas y se requiera una elevada concentración de fármaco en el tracto respiratorio para facilitar el control del foco de la infección⁶.

Además, la nebulización de fármacos permite alcanzar altas concentraciones a nivel local con una mínima exposición sistémica, lo que generalmente se traduce en una mayor eficacia y un menor número de efectos adversos sistémicos^{1,4,6,7,9-12}. Por tanto, también podría emplearse la vía nebulizada en monoterapia cuando se requiera únicamente acción local o el paciente presente efectos adversos por vía intravenosa².

La literatura especializada sugiere que para conseguir una nebulización óptima se deben tener en cuenta las propiedades fisicoquímicas de la solución de principio activo, el sistema de nebulización empleado y las condiciones físicas y clínicas del paciente^{1,4}.

Las propiedades fisicoquímicas como el pH, la osmolalidad, la concentración de iones cloruro, la densidad y el tamaño de partícula del fármaco influyen en la eficacia y la tolerabilidad de la nebulización (Tabla 1). Además, la presencia de los excipientes edetato sódico, cloruro de benzalconio, fenoles y sulfitos puede provocar una mala tolerabilidad^{4,11}.

Los estudios realizados hasta el momento demuestran que valores extremos de pH y osmolalidad, así como la ausencia de cloruro en los preparados para nebulización, pueden producir tos y/o broncoconstricción^{4,11,13}.

El volumen de fármaco a administrar debe ser adecuado para garantizar una viscosidad correcta. La disolución del fármaco en volúmenes pequeños conllevaría una viscosidad elevada que dificultaría la nebulización y podría producir obstrucción o daño del nebulizador, mientras que la disolución en volúmenes mayores provocaría una viscosidad reducida que aumentaría el tiempo de nebulización^{6,11}.

El tamaño de las partículas, expresado como diámetro de masa medio aerodinámico (DMMA), debe encontrarse en el intervalo 1-5 μm , ya que permite una entrada adecuada al lugar de acción. Las partículas con DMMA superior a 5 μm quedan depositadas en las vías respiratorias su-

Tabla 1. Valores fisicoquímicos recomendados para una correcta nebulización y tolerabilidad

Parámetro fisicoquímico	Intervalo de valor recomendado
Diámetro de masa medio aerodinámico	1-5 μm ^{1,4,9}
pH	2,6-10,0 ^{4,7,13}
Osmolalidad	150-1.200 mOsm/kg ⁴
Iones cloruro	31-300 mmol/l ¹
Volumen de nebulización	4-5 ml ^{10,11}

periores, mientras que aquellas con DMMA inferior a 1 μm pueden ser expulsadas durante la exhalación^{1,4}.

La dosis que se administra mediante nebulización de los antiinfecciosos que no disponen de autorización por vía nebulizada se establece de forma empírica en los casos en los que no se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos previos.

El objetivo de este estudio se centra en valorar experimentalmente si los antifúngicos micafungina y anidulafungina podrían presentar una tolerabilidad adecuada por vía nebulizada, dado que su ficha técnica sólo contempla la vía intravenosa.

Métodos

Para llevar a cabo las determinaciones analíticas se partió de las presentaciones comerciales Mycamine® (micafungina) y Ecalta® (anidulafungina) 100 mg polvo concentrado para solución para perfusión, y se prepararon a partir de ellas dos concentraciones diferentes de cada equinocandina, 5 mg/ml y 10 mg/ml, utilizando cloruro sódico al 0,9% como diluyente.

Para cada una de las muestras se realizaron las determinaciones de osmolalidad y contenido en cloruros por triplicado en el Servicio de Bioquímica del hospital. La osmolalidad se determinó mediante el osmómetro automatizado A2O de Advanced Instruments INC®, que emplea la técnica de disminución del punto de congelación. La determinación del contenido en cloruros se realizó mediante potenciometría con el equipo AU5800 de Beckmann Coulter®.

La medición del pH se realizó en el Servicio de Farmacia mediante el pH-metro Testo 206®, también por triplicado, únicamente con la concentración de 5 mg/ml, al tratarse de una variable independiente de la concentración.

Las determinaciones de viscosidad y densidad se realizaron en el Servicio de Desarrollo del Medicamento de la Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación de la Universidad asociada al hospital mediante el viscosímetro Brookfield CAP 2000® y el densitómetro Anton Paar®, respectivamente, y por triplicado para cada una de las concentraciones de ambas equinocandinas.

Resultados

Los resultados obtenidos, expresados como media $\pm$ desviación estándar, para las muestras de micafungina 5 mg/ml y 10 mg/ml y anidulafungina 5 mg/ml y 10 mg/ml se muestran en la tabla 2.

No fue posible determinar la viscosidad de las muestras por tratarse de soluciones acuosas con una viscosidad muy similar a la del agua.

Discusión

Los valores de pH y osmolalidad obtenidos en las muestras de micafungina y anidulafungina a las concentraciones estudiadas, así como el contenido en cloruros, se encuentran dentro de los intervalos aceptados para una correcta tolerabilidad por vía nebulizada^{1,4,7,13}. Los valores de densidad obtenidos son similares al valor de densidad del agua (1.000 kg/m³), por lo que la formación de aerosoles en el nebulizador resultaría adecuada¹. Por tanto, las características fisicoquímicas estudiadas indican que su administración mediante nebulización podría resultar adecuada. La reconstitución de micafungina y anidulafungina se realizó empleando cloruro sódico al 0,9%, ya que según ficha técnica ambos eran estables y, de esta forma, se aportaban iones cloruro a la disolución.

Tabla 2. Resultados obtenidos en las muestras de las equinocandinas

Fármaco	Concentración (mg/ml)	pH	Osmolalidad (mOsm/kg)	Contenido en cloruros (mmol/l)	Densidad (kg/m ³)
Micafungina	5	5,80 ± 0,14	293,33 ± 1,53	134,67 ± 0,58	1.009,4 ± 0,1
	10	5,80 ± 0,14	342,00 ± 1,00	139,67 ± 0,58	1.014,5 ± 0,2
Anidulafungina	5	4,22 ± 0,01	464,67 ± 2,52	137,00 ± 0,00	1.016,5 ± 0,2
	10	4,22 ± 0,01	656,33 ± 1,15	132,00 ± 0,00	1.029,8 ± 0,4

Además, la ficha técnica indica que las presentaciones empleadas no contienen ningún excipiente (edetato sódico, cloruro de benzalconio, fenoles y sulfitos) relacionado con la producción de tos y/o broncoconstricción.

Se trata del primer estudio reportado que determina las propiedades fisicoquímicas: pH, osmolalidad, contenido en cloruros y densidad de micafungina para su nebulización. Además, es el primer estudio realizado de caracterización fisicoquímica de anidulafungina para administrar nebulizada. Los valores de densidad y contenido en cloruros obtenidos para ambas equinocandinas son similares a los resultados publicados en el estudio de Wong-Beringer *et al.* de caracterización de la caspofungina, mientras que la diferencia en los valores de pH y osmolalidad es mayor, pero se encuentran dentro de los intervalos recomendados¹.

Las concentraciones estudiadas permitirían la administración de volúmenes adecuados para la nebulización de una dosis de 50 mg, dosis empleada en los estudios de Shi *et al.* y Alexander *et al.*^{9,10}. En estos estudios, en los que se caracterizó la liberación de una disolución de micafungina a una concentración de 10 mg/ml, se obtuvieron DMMA dentro de los valores establecidos, por lo que una proporción significativa del fármaco alcanzaría vías respiratorias profundas. Estos resultados refuerzan la posibilidad de utilizar micafungina por vía nebulizada.

A diferencia de la anfotericina B desoxicolato o liposomal, actualmente no se han publicado estudios que evalúen la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de micafungina y anidulafungina nebulizadas. Un ejemplo es el estudio de Monforte *et al.*, que demostró una distribución local a nivel pulmonar de anfotericina B liposomal y una adecuada tolerabilidad tras una administración de 25 mg¹⁴. Asimismo, se observó que se mantienen niveles de fármaco adecuados durante al menos 14 días tras la administración¹⁴.

En cuanto a las limitaciones del estudio, habría que destacar que sólo serían resultados válidos para las marcas comerciales empleadas. Ade-

más, sería necesario determinar otros factores físicos como el tamaño de la partícula, así como el tipo de nebulizador y las características físicas y clínicas del paciente para asegurar una difusión eficaz del fármaco a nivel pulmonar.

Las soluciones de micafungina y anidulafungina descritas en este trabajo serían aptas para su nebulización, pudiéndose emplear en casos de infecciones fúngicas respiratorias complejas producidas por especies sensibles. Se podrían administrar junto con terapia intravenosa para intensificar el tratamiento o bien en monoterapia cuando la vía intravenosa no resulte posible o adecuada.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Presentación en Congresos

Presentación en formato póster en el 63º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Palma de Mallorca, 8 a 10 de noviembre de 2018.

Aportación a la literatura científica

Es el primer estudio en caracterizar fisicoquímicamente micafungina y anidulafungina para su nebulización. Su nebulización permitiría tratar infecciones respiratorias producidas por microorganismos sensibles.

Bibliografía

- Wong-Beringer A, Lambros MP, Beringer PM, Johnson DL. Suitability of caspofungin for aerosol delivery: physicochemical profiling and nebulizer choice. *Chest*. 2005;128(5):3711-6. DOI: 10.1378/chest.128.5.3711
- Holle J, Leichsenring M, Meissner PE. Nebulized voriconazole in infections with *Scedosporium apiospermum*—case report and review of the literature. *J Cyst Fibros*. 2014;13(4):400-2. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.10.014
- McConville JT, Overhoff KA, Sinswat P, Vaughn JM, Frei BL, Burgess DS, *et al.* Targeted high lung concentrations of itraconazole using nebulized dispersions in a murine model. *Pharm Res*. 2006;23(5):901-11. DOI: 10.1007/s11095-006-9904-6
- Le J, Ashley ED, Neuhauser MM, Brown J, Gentry C, Klepser ME, *et al.* Consensus summary of aerosolized antimicrobial agents: application of guideline criteria. Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy*. 2010;30(6):562-84. DOI: 10.1592/phco.30.6.562
- Husain S, Sole A, Alexander BD, Aslam S, Avery R, Benden C, *et al.* The 2015 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of fungal infections in mechanical circulatory support and cardiothoracic organ transplant recipients: Executive summary. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(3):261-82.
- Ehrmann S, Chastre J, Diot P, Lu Q. Nebulized antibiotics in mechanically ventilated patients: a challenge for translational research from technology to clinical care. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):78. DOI: 10.1186/s13613-017-0301-6
- Solé A, García-Robles AA, Jordá C, Cases Viedma E, Mancheno N, Poveda-Andrés JL, *et al.* Salvage therapy with topical posaconazole in lung transplant recipients with invasive *Scedosporium* infection. *Am J Transplant*. 2018;18(2):504-9. DOI: 10.1111/ajt.14580
- Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, Letang E, López-Suñé E, Marco F. Guía terapéutica antimicrobiana. 28ª ed. Barcelona: Antares; 2018.
- Shi S, Ashley ES, Alexander BD, Hickey AJ. Initial characterization of micafungin pulmonary delivery via two different nebulizers and multivariate data analysis of aerosol mass distribution profiles. *AAPS PharmSciTech*. 2009;10(1):129-37. DOI: 10.1208/s12249-009-9185-6
- Alexander BD, Winkler TP, Shi S, Ashley ES, Hickey AJ. Nebulizer delivery of micafungin aerosols. *Pharmacotherapy*. 2011;31(1):52-7. DOI: 10.1592/phco.31.1.52
- Clemente Bautista S, Fernández Polo A, Gil Luján G, Cabañas Poy MJ, Oliveras Arenas M, Hidalgo Albert E. Administración de antiinfecciosos por vía inhalatoria. *Farm Hosp*. 2007;31(2):73-136. DOI: 10.1016/S1130-6343(07)75722-7
- Vaughn JM, Wiederhold NP, McConville JT, Coalson JJ, Talbert RL, Burgess DS, *et al.* Murine airway histology and intracellular uptake of inhaled amorphous itraconazole. *Int J Pharm*. 2007;338(1-2):219-24. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2007.02.014
- Lowry RH, Wood AM, Higenbottom TW. Effects of pH and osmolality on aerosol-induced cough in normal volunteers. *Clin Sci (Lond)*. 1988;74(4):373-6.
- Monforte V, Ussetti P, López R, Gavalda J, Bravo C, de Pablo A, *et al.* Nebulized liposomal amphotericin B prophylaxis for *Aspergillus* infection in lung transplantation: pharmacokinetics and safety. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28(2):170-5. DOI: 10.1016/j.healun.2008.11.004