



FACULTAD DE FARMACIA

ESCUELA DE QUÍMICA Y FARMACIA

LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

**DESARROLLO Y CARACTERIZACIÓN DE MICROESFERAS DE DEXMEDETOMIDINA-
HPMC PARA ADMINISTRACIÓN PULMONAR: UNA ALTERNATIVA TERAPÉUTICA
PARA EL TRATAMIENTO DEL INSOMNIO.**

Unidad de investigación II para optar al Título de Química Farmacéutica.

Javiera Ortega Matamora

Director: Daniel Moraga Espinoza

Codirector: Mauricio García

Julio, 2025

Dedicatoria

*A mis padres, por enseñarme que el verdadero valor del conocimiento no está en una
nota, sino en las ganas por aprender y crecer.*

*Y a mi querida perrita Luna, que, con su silenciosa compañía bajo mi escritorio, fue testigo
de incontables noches de estudio. Aunque no alcanzó a estar en esta última etapa,
también es para ella.*

Agradecimientos

A mi familia, por sus palabras de aliento, su confianza en mí y alegría ante cada uno de mis logros. Especialmente a mi madre, Evelyn Matamora Fernández, mi padre, Javier Ortega Almonacid, y hermanos, Matías y Fernanda Ortega Matamora, por su amor, apoyo constante y por haberme entregado, sin condiciones, la posibilidad de dedicarme por completo a mis estudios. Ustedes me permitieron recorrer esta carrera sin tener que preocuparme por nada más que aprender, crecer y avanzar sin sobrecargas. Este logro es también suyo, fruto de cada gesto, de cada palabra de aliento y del amor que pusieron en mi camino sin esperar nada a cambio.

A mi profesor Daniel Moraga Espinoza, quien confió en mis capacidades y conocimientos desde el primer día, incluso más que yo misma. Por desafiarme constantemente, celebrar mis avances y por crear un espacio seguro donde yo y mis compañeros nos sentimos en confianza de compartir y crecer día a día.

A la familia LATEFAR/LADEFAM, y a todo su equipo. A quienes me abrieron las puertas y enseñaron con generosidad todo aquello que luego tuve que poner en práctica. A los profesores, ayudantes y técnicos de investigación que ofrecieron toda su disposición y tiempo durante este proceso, muchas gracias.

A mis amigos de la universidad, que me acompañaron durante toda esta etapa universitaria e hicieron esta experiencia una de la más significativa en mi vida.

A Martín Morales Araya, por crecer conmigo, ser un apoyo cotidiano y volverse un pilar fundamental en mi vida desde que lo conocí.

A mis amigos de la vida, quienes, aún desde fuera, me escucharon, motivaron y apoyaron incondicionalmente.

Resumen

El insomnio es un trastorno caracterizado por una cantidad y/o calidad de sueño insatisfactoria que afecta al 16,3% de la población chilena, con importantes repercusiones en la salud física y mental. Reposicionar la dexmedetomidina (DXM), un sedante con propiedades ansiolíticas e hipnóticas, como tratamiento mediante inhaladores de polvo seco representa una alternativa prometedora por su rápido efecto sistémico y menor riesgo de efectos adversos frente a terapias convencionales, como las benzodiacepinas. Este proyecto tuvo como objetivo desarrollar microesferas de DXM en hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) mediante secado por aspersión (SD), diseñadas para administración por vía inhalatoria, evitando el metabolismo hepático de primer paso. Se optimizaron parámetros críticos (temperatura, flujo de atomización y alimentación), seleccionando un lote con alta aerodispersabilidad y perfil inhalable favorable. La caracterización mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC), espectroscopía Raman y difracción láser evidenció amorfización del principio activo e interacción con la matriz polimérica. Los ensayos de disolución en celdas de Franz mostraron una liberación sostenida, alcanzando más del 70% de DXM disuelta en 60 minutos. Además, el análisis aerodinámico mediante impactador de cascada (NGI) mostró una fracción de partículas finas (FPF) del 41,2%, confirmando su aptitud para alcanzar regiones profundas del pulmón.

En conclusión, las microesferas inhalables de DXM desarrolladas presentan características fisicoquímicas y aerodinámicas adecuadas, constituyendo una plataforma terapéutica prometedora para el tratamiento del insomnio, con potencial para un uso ambulatorio más seguro y eficaz.

Abstract

Development of Dexmedetomidine–HPMC Microspheres for Pulmonary Administration: A Therapeutic Alternative for Insomnia Treatment

Insomnia is a disorder characterized by unsatisfactory sleep quantity and/or quality, affecting 16.3% of the Chilean population, with significant repercussions on both physical and mental health. Repurposing dexmedetomidine (DXM), a sedative with anxiolytic and hypnotic properties, as a treatment via dry powder inhalers represents a promising alternative due to its rapid systemic effect and reduced risk of adverse effects compared to conventional therapies such as benzodiazepines. This project aimed to develop DXM-loaded microspheres in hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) using spray drying (SD), intended for inhalation delivery to bypass hepatic first-pass metabolism. Critical process parameters (inlet temperature, atomization and feed flow rate) were optimized, selecting a batch with high aerodynamic dispersibility and favorable inhalation profile. Characterization through differential scanning calorimetry (DSC), Raman spectroscopy, and laser diffraction confirmed the amorphization of the active pharmaceutical ingredient and its interaction with the polymeric matrix. Dissolution studies using Franz diffusion cells demonstrated sustained drug release, with over 70% of DXM dissolved within 60 minutes. Furthermore, aerodynamic performance assessed with a cascade impactor (NGI) showed a fine particle fraction (FPF) of 41.2%, confirming suitability for deep lung deposition.

In conclusion, the developed inhalable DXM microspheres exhibit appropriate physicochemical and aerodynamic properties, positioning them as a promising therapeutic platform for insomnia treatment, with potential for safer and more effective outpatient use.

Glosario

1. **Calorimetría de barrido:** Técnica de análisis térmico utilizada para estudiar las propiedades térmicas de los materiales.
2. **Celda de difusión de Franz:** Sistema que permite evaluar in vitro los perfiles de disolución de compuestos biológicamente activos desde su matriz.
3. **Dispersión sólida amorfa:** Sistema donde un fármaco o compuesto en estado sólido cristalino pasa a dispersarse en otro sólido de forma desordenada, formando un nuevo sólido desordenado o en estado amorfo.
4. **Impactador de Cascada:** Instrumento que sirve para la caracterización aerodinámica de aerosoles de inhaladores de dosis medida, inhaladores de polvo seco, nebulizadores, inhaladores nasales de dosis medida, entre otros.
5. **Microesferas:** Pequeñas partículas esféricas hechas de polímeros con un fármaco disperso en su interior. Se utilizan en sistemas de liberación para controlar la tasa de disolución de un fármaco.
6. **Modelo Box-Behnken:** Es un diseño experimental para determinar la relación entre variables independientes.
7. **Perfil de disolución:** Representación gráfica que indica cómo se disuelve un medicamento a lo largo de un tiempo determinado.
8. **Secado por atomización:** Método para producir un polvo seco a partir de una solución o suspensión al secarlo rápidamente con un gas caliente, utilizado frecuentemente para crear partículas finas y uniformes.
9. **Stages:** Platos o pocillos del impactador en cascada de nueva generación (NGI).

Abreviaciones

DSC: Calorimetría diferencial de barrido

DPI: Inhalador de polvo seco

DXM: Dexmedetomidina

ED: Dosis emitida

EE: Eficiencia de encapsulación

FPF: Fracción de partículas finas ($\leq 5 \mu\text{m}$)

FR: Fracción respirable

GSD: Desviación geométrica estándar

HPMC: Hidroxipropilmetilcelulosa

MMAD: Diámetro aerodinámico medio de masa

NGI: Impactador de Nueva Generación

PBPK: Modelo farmacocinético-farmacodinámico basado en fisiología

SD: Secado por aspersión

SEM: Microscopía electrónica de barrido

T°: Temperatura

UV-Vis: Espectrofotometría ultravioleta-visible

Índice

Introducción	9
Objetivo general	13
Objetivos Específicos	13
Materiales	14
Metodología	14
1. Diseño y desarrollo de micropartículas de DXM.....	14
2. Evaluar el perfil de liberación de DXM en celdas de Franz.	16
4. Análisis de capacidad de microencapsulación física.....	18
5. Calorimetría diferencial de barrido (DSC por sus siglas en inglés)	19
6. Simulación de la absorción pulmonar de DXM en modelo computacional <i>in vitro</i>	19
Resultados	20
1. Optimización del proceso de secado por aspersión.....	20
2. Características fisicoquímicas de las microesferas.	21
3. Eficiencia de encapsulación y perfil de liberación.	24
4. Propiedades aerodinámicas.....	25
5. Interacción entre DXM y gelatina.	27
6. Simulación de la absorción pulmonar de DXM en modelo computacional <i>in vitro</i>	29
Discusión	31
Conclusión	35

Introducción

El presente proyecto tuvo como objetivo el desarrollo de microesferas de dexmedetomidina (DXM) dispersas en hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), formuladas para ser altamente aerodispersables y administradas por vía inhalatoria. El objetivo fue reposicionar la DXM, medicamento con propiedades sedantes, como un nuevo tratamiento para el insomnio, ofreciendo una alternativa eficaz y segura con un rápido efecto sistémico y bajos riesgos asociados a los tratamientos actuales (De Zen et al., 2023). El trabajo presentado es un primer paso en la dirección que busca ser sustento del uso seguro de este medicamento.

El insomnio es definido por la Clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud (CIE-10) como una condición caracterizada por una cantidad y/o calidad insatisfactoria del sueño que persiste durante un período considerable de tiempo (World Health Organization, 1992). Este trastorno del sueño afecta a una parte significativa de la población mundial y tiene repercusiones importantes sobre la salud física y mental.

En Chile, la prevalencia de insomnio se sitúa entre el 13 % y el 16 % de la población, según la Encuesta Termómetro de Salud Mental ACHS-UC realizada en 2021, donde un 16,3 % de 1.302 personas reportó insomnio moderado o severo en la población de 21 a 68 años (Bravo, 2020), lo que subraya la magnitud del problema en el país. El insomnio no solo disminuye la calidad de vida, sino que también representa un factor de riesgo para diversas condiciones, como caídas, accidentes de tránsito y otros incidentes derivados de la somnolencia diurna y la fatiga crónica. En este contexto, disponer de una alternativa terapéutica segura y de efecto rápido podría reducir significativamente estos riesgos y mejorar la seguridad y el bienestar general de los pacientes.

El tratamiento del insomnio incluye el uso de benzodiacepinas (Danza et al., 2009) y agonistas del receptor de benzodiacepinas, conocidos como fármacos Z (Zopiclona, Zolpidem, Zaleplon, Eszopiclona, etc), los cuales son ampliamente utilizados y efectivos. Estos medicamentos son especialmente comunes entre los pacientes mayores de 65 años, quienes constituyen una de las principales poblaciones usuarias. Sin embargo, el uso prolongado de estos fármacos está asociado con una serie de conductas complejas cuando el paciente está en vigilia (Madari et al., 2021) como un mayor riesgo de caídas, deterioro de la coordinación motora y retraso en el tiempo de reacción. Además, estos fármacos

inducen tolerancia y dependencia, lo que aumenta el riesgo de abuso y dificulta la suspensión del tratamiento. Además, pese a sus efectos hipnóticos, la calidad del sueño con estos agentes es tema de debate. Por tanto, existe una necesidad urgente de desarrollar nuevos tratamientos para el insomnio con un mejor perfil de seguridad y eficacia.

El reposicionamiento de fármacos es una estrategia atractiva para identificar nuevos usos para fármacos que ya cuenten con autorización para uso en humanos, pero con indicaciones diferentes a este potencial nuevo uso terapéutico. Las ventajas de esta aproximación incluyen: disminución de riesgo de fallo en el desarrollo, reducción de tiempos y costos asociados al desarrollo, y disminución de ensayos preclínicos en modelos animales dada la seguridad que ha demostrado el fármaco (Pushpakom et al., 2019).

La DXM es un agente sedante, ansiolítico, simpaticolítico e hipnótico que actúa como un agonista altamente selectivo de los receptores adrenérgicos alfa-2. Desde el punto de vista farmacocinético, es una molécula altamente lipofílica, presenta una vida media de eliminación de aproximadamente dos horas y una vida media de distribución de solo seis minutos. Además, cerca del 94% de la DXM se une a proteínas plasmáticas, y su eliminación ocurre principalmente por biotransformación hepática, con una excreción predominantemente renal, que representa el 95% de su eliminación (Duarte-Medrano, 2020).

La DXM presenta una biodisponibilidad general elevada pero altamente variable según su vía de administración. Por vía oral, se ha reportado una biodisponibilidad del 60% (Duarte-Medrano, 2020) mientras que la vía bucal ha demostrado ser prometedora, con una biodisponibilidad del 82%. Sin embargo, la administración bucal requiere que el paciente mantenga la solución en la boca durante cinco minutos para permitir su absorción a través de la limitada superficie de la mucosa bucal, lo que resulta en una tasa de absorción más lenta en comparación con otras vías de administración (Anttila, Penttila et al. 2003). La administración intranasal también ha sido explorada, mostrando una absorción rápida con una biodisponibilidad intranasal aceptable del 65%, pero altamente errática, que va del 35% al 93% (Iirola, Vilo et al. 2011). Además, esta vía se asoció con una mayor incidencia de efectos adversos, probablemente debido a la falta de control sobre las cinéticas de liberación en las soluciones intranasales. Estos resultados indican que aún hay no solo interés sino también espacio de mejora para el desarrollo de nuevas formulaciones y vías

de administración para la DXM, lo que podría facilitar su reutilización como tratamiento para el insomnio.

La vía pulmonar presenta importantes ventajas para la administración de fármacos, tales como la ausencia de metabolismo de primer paso y una rápida absorción, facilitada por la alta irrigación sanguínea a nivel alveolar. Estas características permiten que los efectos terapéuticos se manifiesten en cuestión de minutos, asegurando una absorción eficiente del medicamento. Por estas razones, se ha explorado la administración pulmonar de DXM mediante nebulización, tanto como sedante en niños (Lin et al., 2022) como en el tratamiento de broncoespasmos al combinarla con lidocaína (Gu et al., 2019) mostrando resultados prometedores en estudios preliminares.

Sin embargo, la técnica de nebulización presenta limitaciones, como el tiempo prolongado de administración, lo que genera variabilidad en la dosis recibida por el paciente. Además, el desempeño de aerosolización de las tecnologías de nebulización puede variar considerablemente según el tipo utilizado (ultrasonido, jet o malla vibratoria). Estas debilidades abren una oportunidad para el uso de inhaladores de polvo seco, que no presentan las mismas limitaciones en cuanto al tiempo de administración y pueden ofrecer una dosificación más precisa, lo cual resolvería algunos de los problemas asociados a la técnica actual de nebulización (Bäckman et al., 2022) (Liang et al., 2015).

Existen diversas alternativas para formular terapias de inhalación, algunas de las cuales se utilizan principalmente en hospitales (como la nebulización), mientras que otras son adecuadas para el uso ambulatorio (como los inhaladores presurizados, de polvo seco y de neblina suave). En este contexto, la propuesta de este trabajo se centra en el desarrollo de inhaladores de polvo seco, ya que no requieren propelentes, son altamente estables y permiten la administración de altas dosis en corto tiempo (Shetty et al., 2020). La plataforma utilizada es una microesfera de HPMC formulada en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica (LATEFAR) de la Universidad de Valparaíso, que ha demostrado ser altamente dispersable como vehículo para maximizar la dosis alveolar y, además, cumple el rol de agente de volumen con el propósito de facilitar la formulación, manipulación y administración del sistema, sin estar asociada a mecanismos de liberación controlada del fármaco. El modelo farmacocinético basado en la fisiología o PKPB por sus siglas en inglés (Physiologically based pharmacokinetic) para formulaciones inhalables fue desarrollado en

colaboración con la Pontificia Universidad Católica de Chile como un trabajo colaborativo que sienta las bases para el desarrollo de productos de inhalación en el país.

El proyecto muestra gran potencial pues aprovecha la baja variabilidad en la administración del fármaco al no tener un paciente con su capacidad pulmonar comprometida, situación habitual en la administración de terapias inhalatorias.

Estas características hacen que la administración pulmonar sea una opción atractiva para el desarrollo de inhaladores que permitan el uso ambulatorio de la DXM.

Objetivo general

Desarrollar microesferas de dexmedetomidina altamente aerodispersables con potencial de ser absorbidas por la vía inhalatoria.

Objetivos Específicos

1. Producir microesferas respirables de DXM dispersa en HPMC mediante la técnica de SD.
2. Evaluar la eficiencia de encapsulación y predecir la velocidad de disolución de las micropartículas en las vías aéreas mediante estudios de disolución con celdas de Franz.
3. Evaluar el rendimiento aerodinámico de cada una de las formulaciones utilizando parámetros que permitan compararlas entre ellas, tales como tamaño de partícula geométrico, dosis emitida (ED), fracción de partículas finas (FPF) y el diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD)
4. Simular la absorción de la DXM formulada utilizando los datos *in vitro* de modelo de disolución teórico al computacional.

Materiales

Se utilizaron dexmedetomidina HCl (Sigma Aldrich CAS N° 145108-58-3), hidroxipropilmetilcelulosa donada desde Knop Laboratorios, cápsulas de HPMC tamaño 3 (Capsugel, Bélgica, Alemania), filtros de nitrocelulosa 0,45 μm , Ø 25 mm, fosfato disódico dihidratado e hidróxido de sodio (Merck, Alemania) para preparar buffer fosfato 0,05 M pH 7,4 y agua destilada. Como principales equipos se utilizó secador por aspersion (Mini Spray Dryer B-290 / Büchi Labortechnik AG Suiza), difractor laser (HELOS BR + RODOS-M / Sympatec GmbH Alemania), impactador de cascada NGI (CX10 / Copley Scientific, Reino Unido), espectrofotómetro UV-Vis (Genesys 20 / Thermo Scientific, EE. UU.), calorímetro DSC (214 Polyma / NETZSCH, Alemania), espectrómetro Raman (inVia Qontor / Renishaw, Reino Unido), y el sistema de Franz celular 6 celdas (PermeGear Inc. EE. UU), microscopio electrónico de barrido de emisión de campo (FESEM) (Thermo scientific modelo Quattro S).

Todos los reactivos se utilizaron sin purificar. Los experimentos se realizaron a 20 ± 2 °C, salvo que se indique lo contrario.

Metodología

1. Diseño y desarrollo de micropartículas de DXM.

Las microesferas se desarrollaron mediante el método de secado por aspersion en un equipo Büchi Mini Spray Dryer B-290 (Labortechnik AG, Suiza), configurado con una boquilla de doble fluido, que considera aire comprimido y solución de atomización (Figura 1).

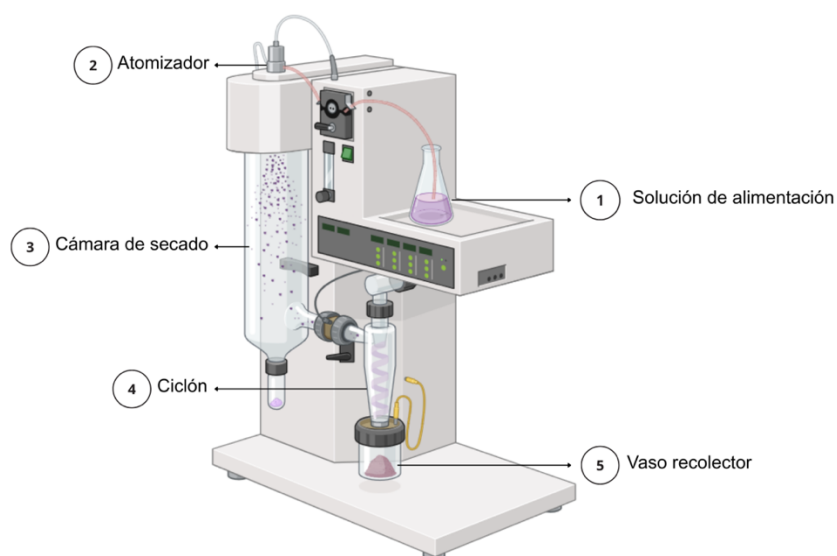


Figura 1. *Mini Spray Dryer B-290 (Buchi) disponible en el laboratorio de tecnología farmacéutica utilizado para producir microesferas DXM/HPMC.*

Las condiciones de atomización se seleccionaron en base a un estudio de diseño de experimentos (DoE) previo, con el objetivo de optimizar el proceso de secado y obtener microesferas inhalables con tamaños de partícula entre 1 y 5 micras. Además, se buscó obtener, en lo posible, un sistema monodisperso, es decir, una dispersión en la cual la gran parte de las partículas tuviesen un tamaño uniforme o similar, y con una distribución de tamaño de partículas estrecha. Esto es crucial para asegurar una dosificación predecible y una liberación controlada de DXM.

1.1 Optimización del proceso de SD: la técnica de SD tiene parámetros que influyen en el rendimiento y características del polvo seco obtenido (Cal & Sollohub, 2010). Dentro de las características necesarias para un polvo para inhalación está el tamaño aerodinámico y la distribución del tamaño aerodinámico de partículas (Martonen & Katz, 1993). En este proceso, se optimizaron tres parámetros de SD: la temperatura de entrada, que se ajustó entre 100-140 °C para equilibrar la eficiencia de secado y la integridad de las partículas; la velocidad de alimentación se estableció entre 2-4 mL/min para controlar la densidad y morfología de las microesferas; y el flujo de atomización varió entre 630-1050 L/h, con el fin de obtener un aerosol de partículas finas adecuado para la administración pulmonar. Este proceso se optimizó mediante un DoE de tipo Box-Behnken, generado por el software JMP, utilizando quince formulaciones

compuestas únicamente por HPMC. El diseño consideró una corrida de SD para cada combinación de parámetros además de un punto central (000), el cual fue evaluado por triplicado.

Además, como parte de la optimización, los polvos obtenidos se sometieron a un análisis mediante el difractor láser (Helos BR) con el dispersor Rodos-M. Esta evaluación permitió determinar el polvo con la mayor fracción de partículas inhalables en base al tamaño geométrico, identificando así el lote que ofrece la mejor distribución de partículas para una administración pulmonar eficiente. El lote con el mayor rendimiento de partículas en el vaso colector del SD y el mejor perfil inhalable fue seleccionado para los análisis posteriores.

1.2 Preparación de solución de alimentación: Se preparó una solución de alimentación al 25% de DXM con HPMC disueltos en agua destilada. La preparación se llevó a cabo mediante agitación a temperatura ambiente para homogenizar la mezcla, facilitando la microencapsulación de la DXM a medida que el polímero se mezcla con el activo, generando una gota atomizada que se deshidrata a medida que fluye por la cámara de secado del equipo de secado por aspersión.

1.3 Conservación de la muestra: Al concluir el proceso de atomización, se esperó que la temperatura descienda a aproximadamente 30°C, lo cual, además permitió reducir significativamente la carga estática entre las partículas, facilitando su recolección. Una vez las energías de superficie generadas por el calor y la colisión entre partículas disminuye, las partículas se recolectaron y envasaron en un frasco manteniendo su temperatura a 20°C dentro de un desecador con sílica, sellado con Parafilm, para minimizar la absorción de humedad ambiental.

2. Evaluar el perfil de liberación de DXM en celdas de Franz.

Las celdas de Franz se utilizaron, como se indica en la Figura 2, para determinar la velocidad de liberación de DXM desde la matriz polimérica de HPMC. Son un modelo utilizado por expertos en el área de inhalación para evaluar la liberación del activo desde la microesfera. Este método permitió generar una condición de evaluación fisiológicamente relevante al exponer solo una acotada área superficial a la membrana de nitrocelulosa donde ocurre la disolución, mientras la otra cara quedó expuesta a un ambiente de alta humedad. El método no es un medio de disolución propiamente tal, sino más bien algo similar a como ocurre en el pulmón entre la partícula la superficie recubierta por la mucosa

y el lumen respiratorio. En este ensayo, se masaron aproximadamente 8 mg de formulación sobre membranas de nitrocelulosa de $0,45\mu\text{m}$. La membrana es posteriormente cerrada por la tapa superior de la celda de Franz sobre el compartimiento receptor. Buffer fosfato a pH 7,4 fue utilizado como medio de disolución en el compartimiento receptor y se mantuvo a 37°C mediante el sistema de temperado de las celdas de Franz. Una vez ubicada la membrana sobre el compartimiento receptor y sellada por la tapa superior, se tomaron muestras desde el compartimiento receptor a los 5, 10, 15, 30 y 60 min. En el último tiempo se retira el filtro y se lavó con buffer fosfato 7,4 para solubilizar todo el remanente del principio activo que no logró disolverse durante la prueba. El porcentaje de activo liberado desde las microesferas en el tiempo es calculado en base al porcentaje de activo disuelto acumulado.

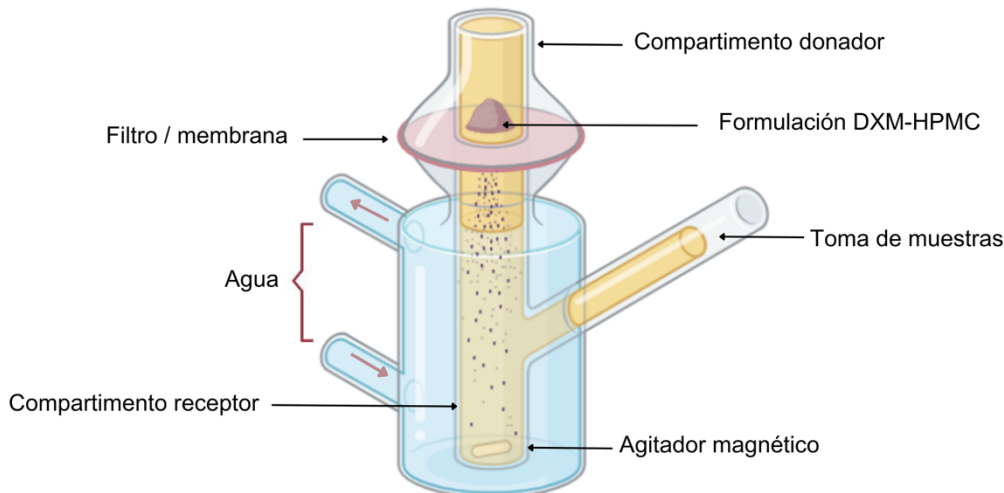


Figura 2. Sistema de celda de Franz.

3. Evaluar las propiedades aerodinámicas y la integridad del principio activo luego del proceso de SD.

3.1 Evaluación de propiedades aerodinámicas: Se evaluaron a través de un impactador de cascada de nueva generación (NGI por sus siglas en inglés). Se evaluaron los parámetros de dosis emitida (ED), fracción respirable (FR), fracción de partículas finas (FPF) y diámetro medio aerodinámico de partículas (MMAD), utilizando 20mg aproximadamente de la formulación en una capsula de HPMC por ensayo. El estudio se llevó a cabo con un inhalador RS03 de mediana resistencia de la compañía Berry. El flujo se configuró a 61 L/min, lo suficiente para obtener un diferencial de presión igual a 4KPa.

Todas las piezas del NGI fueron lavadas con agua destilada para poder recuperar la droga en su totalidad.

3.2 Microscopía Electrónica de Barrido de Emisión de Campo (FE-SEM) para la caracterización morfológica de las dispersiones sólidas amorfas (DSA): La FE-SEM es una técnica de análisis superficial que emplea un haz de electrones de alta energía para obtener micrografías de gran resolución, revelando la topografía, el tamaño y la arquitectura de partículas a escala micro y nanométrica. Al detectar electrones secundarios emitidos desde la superficie, el método proporciona información detallada sobre la forma, la rugosidad y posibles colapsos o sinterizaciones de las microesferas resultantes de la atomización.

Para el estudio, se utilizó un microscopio electrónico de barrido de emisión de campo Thermo scientific modelo Quattro S; se tomaron aproximadamente 2 mg de cada polvo y se esparcieron sobre cinta de carbón conductora fijada a stubs de aluminio; el exceso se eliminó con una suave corriente de aire comprimido libre de aceite, reduciendo la aglomeración. Las muestras no se recubrieron con metales, aprovechando la capacidad de control de carga del microscopio. La observación se realizó en alto vacío ($1,1 \times 10^{-4}$ Pa) con un voltaje de aceleración de 30 kV, corriente de haz de 0,18 nA (spot = 3,0) y una distancia de trabajo cercana a 10 mm, empleando el detector ETD. Se capturaron imágenes a 5000X, 10000X y 35000X, correspondientes a barras de escala de 30 μm , 10 μm y 4 μm , respectivamente.

3.3 Análisis de espectroscopía Raman: Se empleó la espectroscopía Raman para evaluar las interacciones moleculares entre HMPC y DXM y caracterizar la configuración que adopta en la matriz polimérica de las microesferas. El análisis se realizó utilizando el espectrómetro Raman (inVia Qontor/Renishaw, Reino Unido) equipado con láser de excitación de 785 nm. Las muestras se analizaron directamente sin preparación previa y fueron las siguientes: DXM pura, HPMC puro, mezcla física de DXM y HPMC (25:75) y microesferas finales obtenidas por SD.

4. Análisis de capacidad de microencapsulación física.

Se sumergieron 10 mg de la muestra disuelta en 50 mL de buffer fosfato a pH 7,4. Se tomaron muestras a las 24 horas para determinar la concentración total de DXM a través

de absorbancia. La absorbancia se midió mediante espectrofotometría UV a $\lambda = 218\text{nm}$ en el espectrofotómetro.

$$\text{Eficiencia de encapsulación} = \frac{\text{Masa experimental}}{\text{Masa teórica}}$$

5. Calorimetría diferencial de barrido (DSC por sus siglas en inglés)

Este análisis térmico se utilizó para estudiar transiciones como el punto de fusión, cristalización, transiciones vítreas y otras propiedades térmicas de materiales, tanto puros como formulados. Se evaluaron mediante DSC cuatro muestras: DXM pura, HPMC, mezcla física 25:75 de DXM/HPMC y la formulación preparada mediante secado por aspersión SD en la misma proporción. Las muestras pesadas fueron de 5 mg aproximadamente realizando un barrido de temperatura entre 20 y 200 grados Celsius.

6. Simulación de la absorción pulmonar de DXM en modelo computacional *in vitro*.

La absorción pulmonar de DXM fue simulada en el software Berkeley Madonna. La data de deposición y disolución *in vitro* se utilizaron como input de la formulación. El output de las simulaciones fueron los perfiles plasmáticos de DXM y su fracción de dosis absorbida.

Resultados

1. Optimización del proceso de secado por aspersión.

Tras realizar los quince tiros con distintas configuraciones del DoE se obtuvo los siguientes resultados presentados en la tabla 1 con respecto al porcentaje de rendimiento (cantidad de polvo devuelta por el equipo) y tamaño de partícula (D50).

Tabla 1. Resultados de DoE para la formulación de microesferas inhalables de HPMC.

Lote	Patrón de configuración	Flujo de alimentación (mL/min)	Temperatura (°C)	Flujo de atomización (L/h)	Rendimiento (%)	Tamaño de partícula (µm)
1	000	3	120	840	58%	3,75
2	++0	2	140	840	59%	3,55
3	-0+	2	120	1050	52%	3,52
4	000	3	120	840	60%	3,63
5	-0-	2	120	630	41%	3,6
6	--0	2	100	840	62%	3,65
7	+0+	4	120	1050	39%	3,71
8	0--	3	100	630	31%	3,81
9	0-+	3	100	1050	65%	6,86
10	+0-	4	120	630	53%	3,96
11	+-0	4	100	840	49%	3,25
12	0++	3	140	1050	34%	4,04
13	0+-	3	140	630	61%	4,86
14	++0	4	140	840	59%	3,53
15	000	3	120	840	59%	3,46

Tras analizar mediante las gráficas de superficie de respuestas generadas en JMP (Figura 3), en base a los valores de rendimiento, tamaño de partícula y SPAN obtenidos para cada lote se determinó la configuración con el mayor rendimiento y el menor tamaño de partícula.

Así, el lote 6 fue seleccionado como la configuración óptima: 100°C (temperatura de entrada), 2 mL/min (flujo de alimentación) y 840 L/h (flujo de atomización).

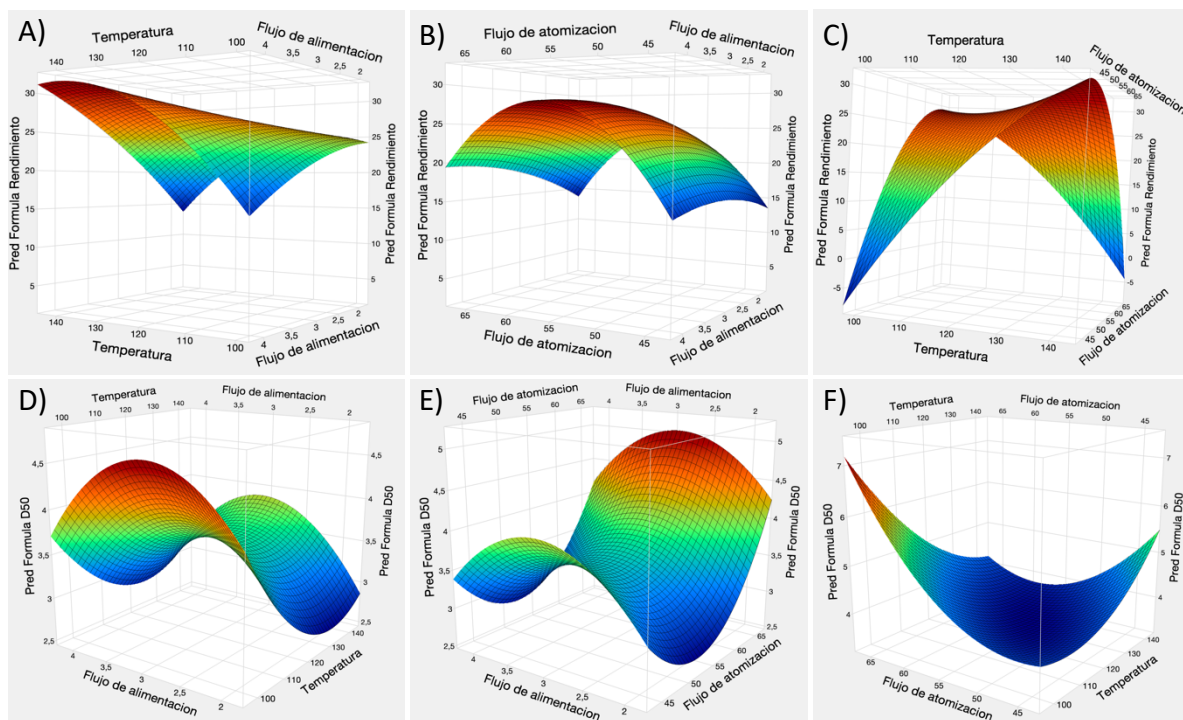


Figura 3. Gráficos de superficie de respuesta generados en el software JMP que demuestran el efecto de los parámetros de SD en el rendimiento y tamaño de partícula obtenido de microesferas de HPMC sin principio activo. a) Resultados del DoE para rendimiento comparando las variables temperatura y flujo de alimentación. b) Resultados del DoE para rendimiento comparando las variables flujo de alimentación y flujo de atomización. c) Resultados del DoE para rendimiento comparando las variables temperatura y flujo de atomización. d) Resultados del DoE para tamaño de partícula comparando las variables temperatura y flujo de alimentación. e) Resultados del DoE para tamaño de partícula comparando las variables flujo de alimentación y flujo de atomización. f) Resultados del DoE para tamaño de partícula comparando las variables temperatura y flujo de atomización.

2. Características fisicoquímicas de las microesferas.

Las micrografías SEM a diferentes aumentos ($\approx 5\,000\times$, $10\,000\times$ y $35\,000\times$) (Figura 4) evidencian una morfología predominantemente esférica y homogénea de las microesferas formuladas con DXM dispersa en HPMC, en consonancia con reportes previos

(Mahmoudian & Ganji, 2017) en sistemas SD con polímeros similares como HPMC, donde se observó que la presencia del fármaco mejora la redondez y uniformidad respecto a micropartículas solo poliméricas. Se observan algunas depresiones superficiales, típicas del secado rápido, lo cual concuerda con descripciones de partículas HPMC en estudios (Henriques et al., 2023) de partículas generadas por SD.

En cuanto a la superficie, las imágenes de alto aumento revelan detalles consistentes con una matriz polimérica continua donde la DXM parece estar bien dispersa, sin cristales expuestos, insinuando un estado amorfo o una distribución molecular homogénea dentro del polímero.

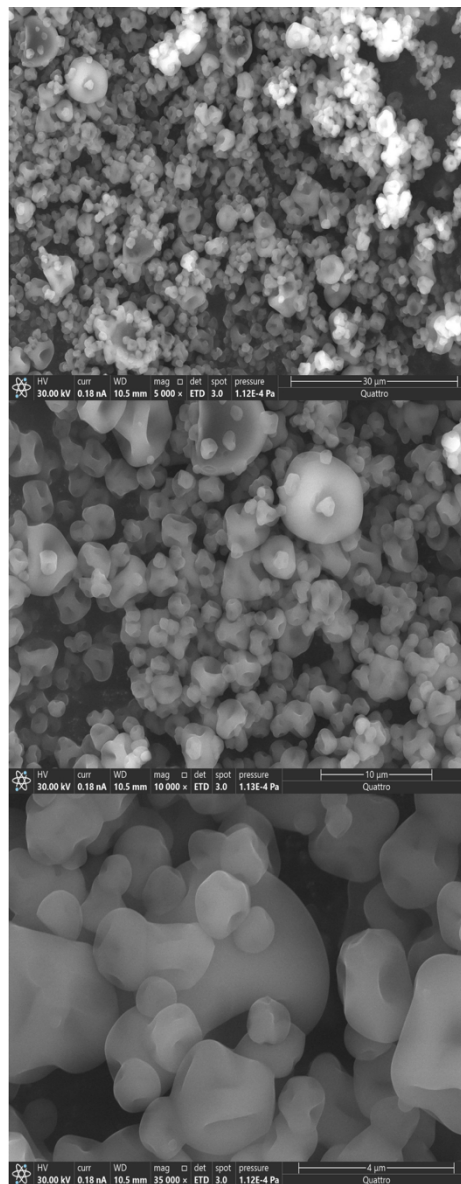


Figura 4. Micrografías representativas obtenidas por microscopía electrónica de barrido (SEM) de las microesferas de DXM/HPMC mediante secado por aspersion. Las imágenes muestran diferentes niveles de aumento: 5 000X (superior), 10 000X (centro) y 35 000X (inferior).

Se evaluó el comportamiento de las microesferas frente a diferentes presiones de dispersión (1,0 a 3,5 bar) para determinar su tamaño de partícula real usando el difractor láser Helos BR acoplado a su dispersor RODOS-M. Tal como se presenta en la Figura 5, al aumentar la presión de dispersión resulta una disminución progresiva en el tamaño de partícula. A partir de 2 bar, el D50 se redujo de forma significativa, alcanzando un valor de 3,95 μm a 3,5 bar. De igual manera, el D90 disminuyó hasta 9,59 μm , indicando que el 90% del volumen de las partículas se encuentra por debajo de ese tamaño. Además, el gráfico revela como la población de partículas cercanas a los 30 μm desaparece desde los 2 bar en adelante. Esto indica que aquellas partículas correspondían a aglomerados, los cuales se desagregan con el aumento de la presión como se aprecia en la Figura 6. Como resultado, se revela la verdadera población de microesferas individuales, cuyo tamaño se concentra en el rango respirable (1–20 μm), lo cual es clave para su eficiencia en aplicaciones inhalables.

De esta forma, se determinó que el tamaño de partícula (D50) de las microesferas formuladas a través de difracción laser corresponde a $4,55 \pm 0,5 \mu\text{m}$ lo cual se encuentra dentro del rango ideal para aplicaciones por vía pulmonar.

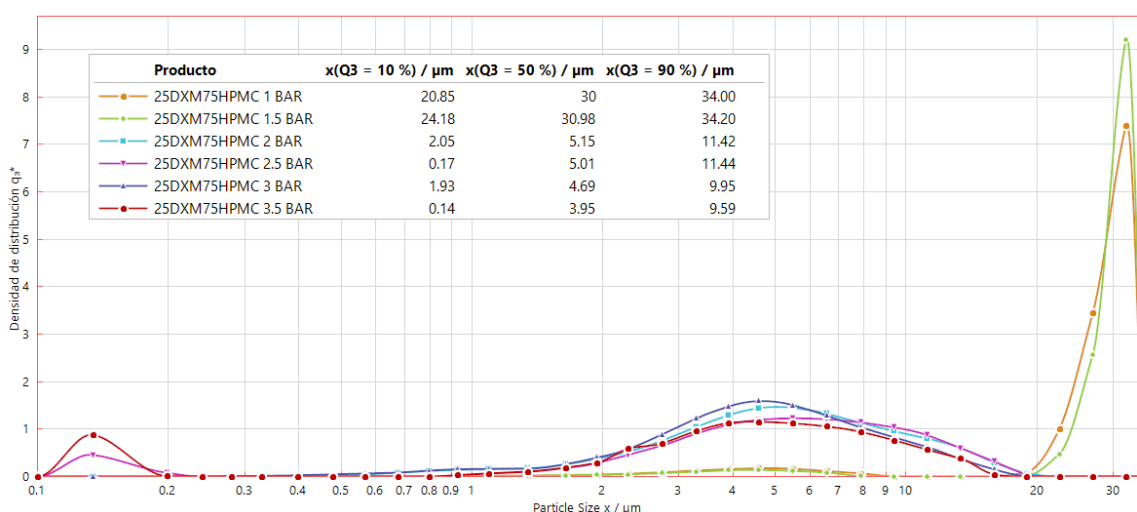


Figura 5. Distribución de tamaño de partícula (Q3) de las microesferas de la formulación a

distintas presiones de dispersión (1–3,5 bar), determinadas por difracción láser (Helos BR + RODOS-M).

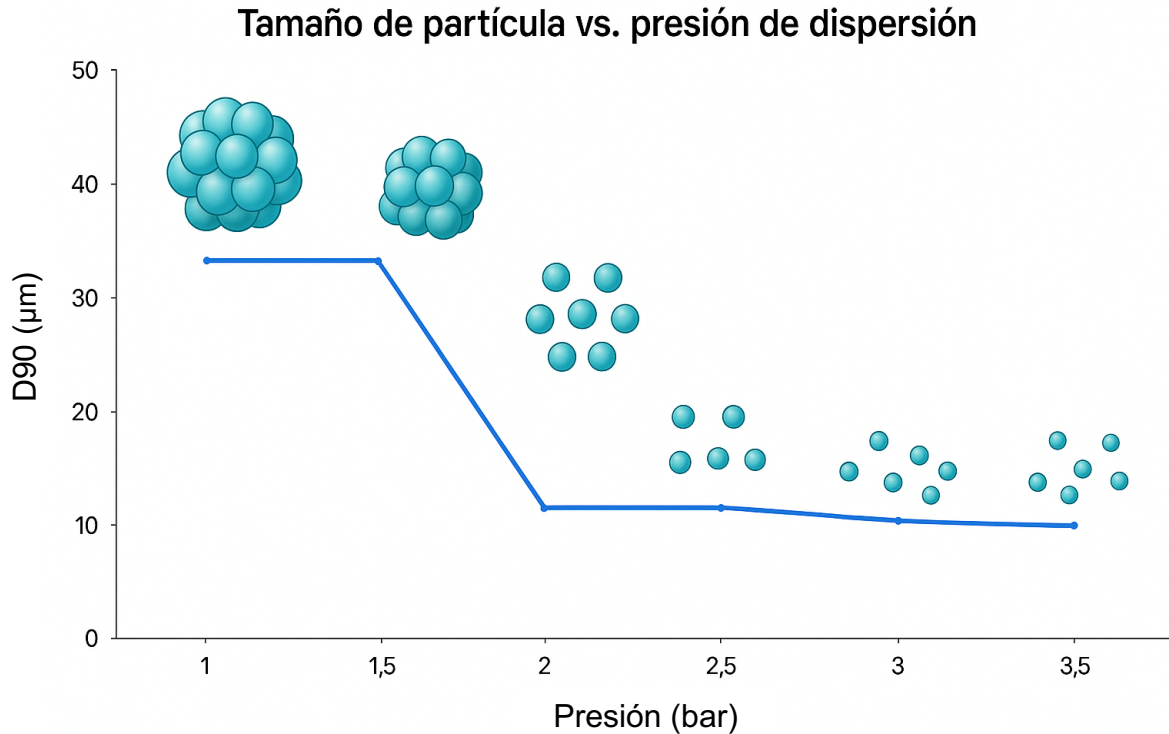


Figura 6. Representación esquemática de la desagregación progresiva de las microesferas en función del aumento de la presión de dispersión. El tamaño de partícula se expresa como D90, reflejando el diámetro por debajo del cual se encuentra el 90 % del volumen total de partículas, lo que permite evaluar de forma representativa el comportamiento del conjunto mayoritario frente a condiciones aerodinámicas simuladas.

3. Eficiencia de encapsulación y perfil de liberación.

La capacidad de microencapsulación física se obtuvo un promedio de $67,71\% \pm 0,05\%$ ($n=3$) de eficiencia de encapsulación, lo que indica una moderada retención de DXM durante el proceso de SD, con pérdidas del 32,29%.

En relación con el ensayo de liberación en celdas de Franz, en la Figura 7 se presenta el perfil de liberación acumulada promedio de DXM obtenido a partir de tres réplicas seleccionadas por su mayor consistencia experimental. En todos los casos se observó una liberación progresiva de DXM alcanzando valores entre un 68% y 72% de liberación

acumulada a los 60 minutos. La curva de promedio evidenció una fase inicial de liberación rápida en los primeros 15 minutos, seguida de una etapa de liberación más sostenida y gradual. Este comportamiento podría atribuirse a la matriz polimérica formada por HPMC, quien tiende a formar un gel al entrar en contacto con el medio acuoso, impidiendo la difusión del fármaco desde el interior de las microesferas.

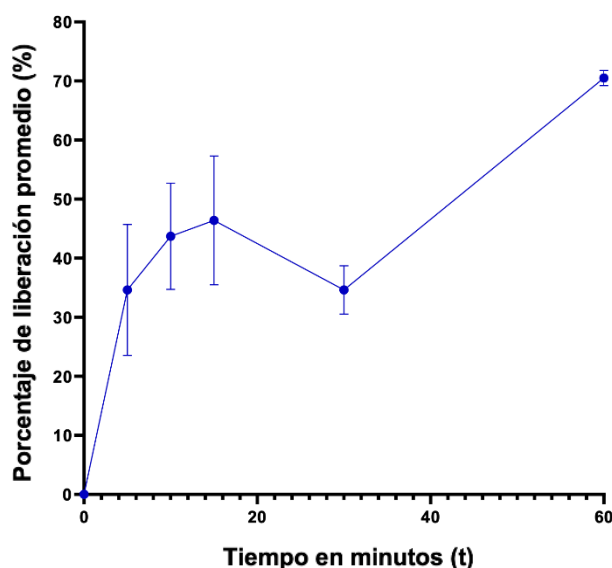


Figura 7. Perfil de disolución de las microesferas de DXM/HPMC en proporción 25:75, a través del test de disolución en celdas de Franz.

4. Propiedades aerodinámicas.

Se evaluaron las propiedades aerodinámicas de la formulación a través de los parámetros clave de distribución de partículas: diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD), fracción de partículas finas (FPF), desviación geométrica estándar (GSD) y fracción respirable (FR). En conjunto, estos indicadores permiten estimar el potencial de deposición pulmonar de las microesferas inhalables.

El ensayo se realizó utilizando el Impactador en Cascada NGI. Este equipo permitió caracterizar la distribución aerodinámica de las microesferas secas formuladas con 25% de DXM para administración inhalatoria. Se obtuvo una ED promedio de 3,3 mg, de la cual 1,3 mg correspondió a FPD, alcanzando un 41,2% de FPF. Este valor refleja una proporción significativa de partículas con diámetro aerodinámico menor a 5 μm , lo que sugiere un alto potencial de llegada al espacio alveolar.

El análisis de distribución por platillos (Figura 8) demostró una mayor deposición de masa en los primeros tres *stages* (cut-off: 7,99 μm a 2,80 μm), lo que sugiere una adecuada fracción de partículas respirables. A través del análisis log-probabilístico de la distribución acumulada de masa se determinó un MMAD de 4,905 μm , con una desviación geométrica estándar (GSD) de 2,544, lo cual indica una distribución ligeramente polidispersa.

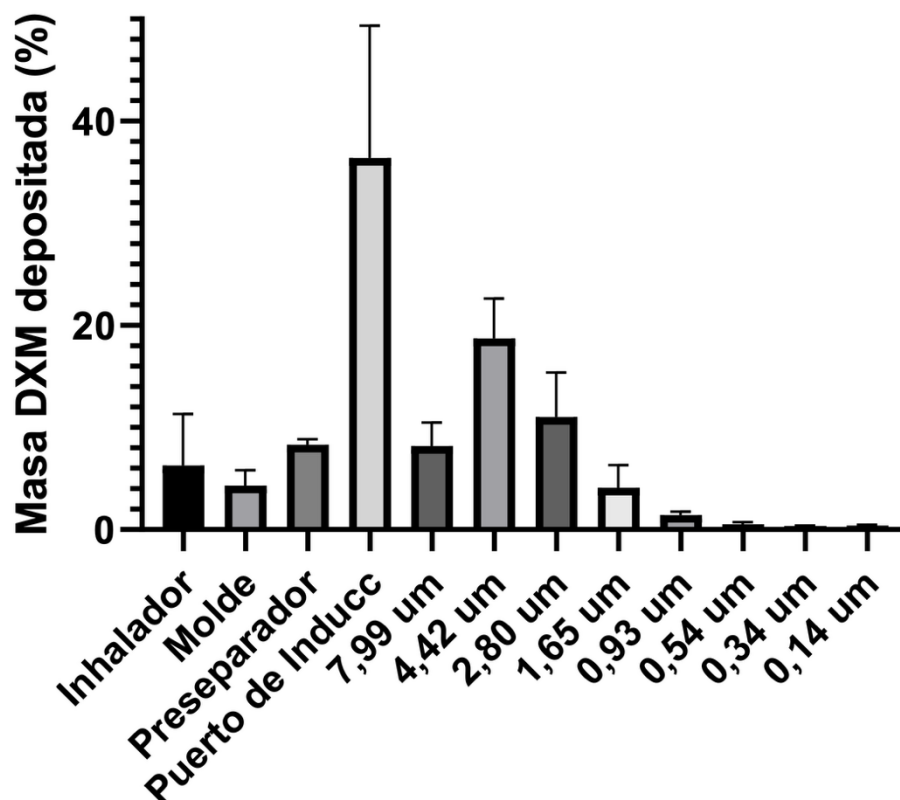


Figura 8. Desempeño aerodinámico de microesferas DXM/HPMC por NGI. Distribución por masa en cada platillo del impactador y el punto de corte aerodinámico correspondiente al flujo de aire de 61 L/min.

Asimismo, mediante interpolación a partir de los datos obtenidos y el ajuste de regresión lineal de la curva de calibración de DXM ($R^2 = 0,993$), se estimó una FPF corregida de 40,7%, lo que refuerza el potencial de la formulación para su depósito eficiente en el tracto respiratorio inferior, aun cuando gran parte del polvo fue depositado en el puerto de inducción.

Estos resultados demuestran que la formulación estudiada presenta un perfil aerodinámico favorable para la administración pulmonar, permitiendo una deposición efectiva de DXM en la región alveolar, facilitando su absorción sistémica y acción central.

5. Interacción entre DXM y gelatina.

La evaluación de las interacciones moleculares entre DXM y HPMC mediante espectroscopía Raman (Figura 9) reveló diferencias significativas entre los distintos sistemas analizados. El espectro de DXM pura presentó múltiples picos agudos e intensos, característicos de un compuesto cristalino, destacándose una banda intensa a $\sim 1450\text{ cm}^{-1}$ atribuida a las vibraciones del anillo aromático. En contraste, HPMC mostró el perfil típico de materiales amorfos, caracterizado por bandas anchas y suaves sin picos definidos, reflejo de su estructura molecular desordenada.

La mezcla física DXM/HPMC mostró una superposición aditiva de las bandas correspondientes a ambos componentes, manteniendo las señales características de la DXM cristalina. Este comportamiento sugiere interacciones predominantemente superficiales entre los componentes, sin alteraciones estructurales significativas del fármaco. Por el contrario, el espectro de las microesferas obtenidas por secado por aspersión evidenció cambios notables en el perfil espectroscópico de la DXM: ensanchamiento de bandas, disminución de intensidades relativas y desplazamientos sutiles de algunas frecuencias características. Estas modificaciones espectrales indican una transición del estado cristalino hacia una forma más amorfa de la DXM y sugieren la formación de interacciones intermoleculares específicas con la matriz de HPMC, posiblemente mediadas por puentes de hidrógeno entre los grupos funcionales de ambos componentes.

Estos hallazgos confirman que el proceso de secado por aspersión no solo logra la encapsulación física del fármaco, sino que también modifica su estado sólido, lo cual puede influir favorablemente en su velocidad de disolución y biodisponibilidad desde las microesferas.

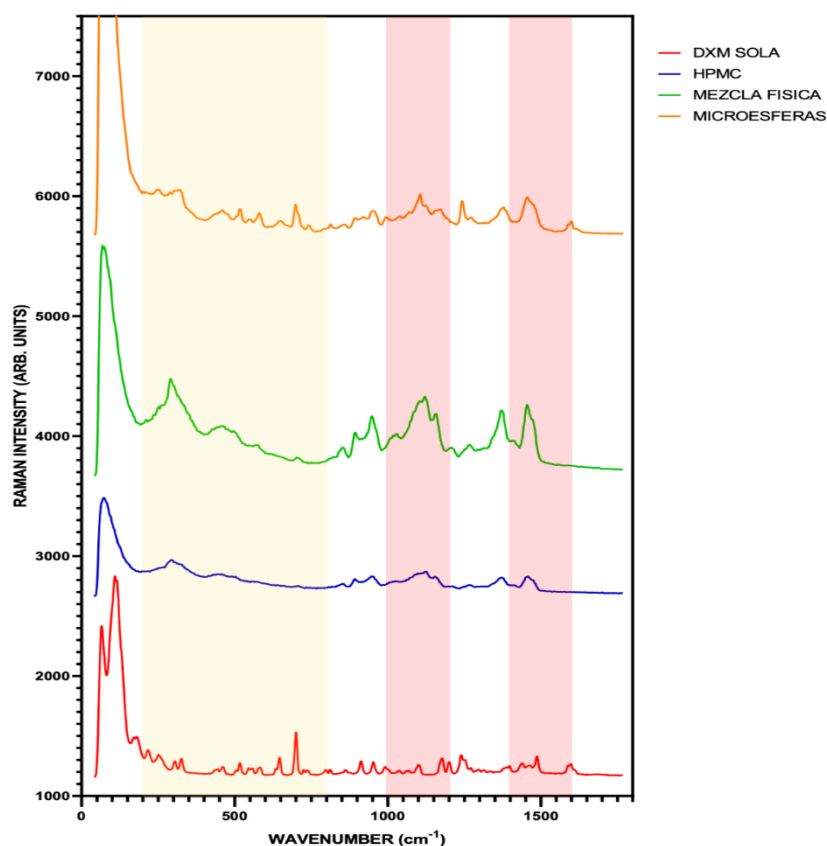


Figura 9. Espectros obtenidos por Raman para DXM pura, HPMC puro, mezcla física DXM/HPMC en proporción 25:75 y microesferas obtenidas por SD. La región amarilla indica un patrón único de bandas para cada componente y las microesferas muestran una combinación de ellas sin nuevas bandas. Las regiones rojas indican integridad molecular tanto del fármaco como del polímero y confirma la presencia de ambos componentes en las microesferas con ausencia de modificaciones estructurales.

Con respecto a los termogramas DSC, se presentaron los siguientes resultados: DXM pura presentó un pico endotérmico agudo en alrededor de los 165°C, correspondiente a su punto de fusión, lo que confirma su naturaleza cristalina (Figura 10.A). En el caso de HPMC, al ser un polímero amorfo, presentó una transición térmica amplia y difusa, sin picos definidos (Figura 10.B).

Con respecto a la Figura 10.C, la mezcla física de DXM/HPMC se conservó parcialmente el pico de fusión de DXM, aunque de menor intensidad, indicando que permanece en estado cristalino, sin interacciones significativas con el polímero bajo condiciones de simple mezclado a través de mortero. En contraste, al analizar las microesferas de DXM/HPMC no se observa dicho pico de fusión, presentando en cambio una transición suave similar a la del polímero. Esta desaparición del pico endotérmico asociado a la fusión de DXM sugiere una pérdida completa de su cristalinidad, indicando que DXM se encuentra molecularmente dispersa en la matriz de HPMC tras el proceso de SD.

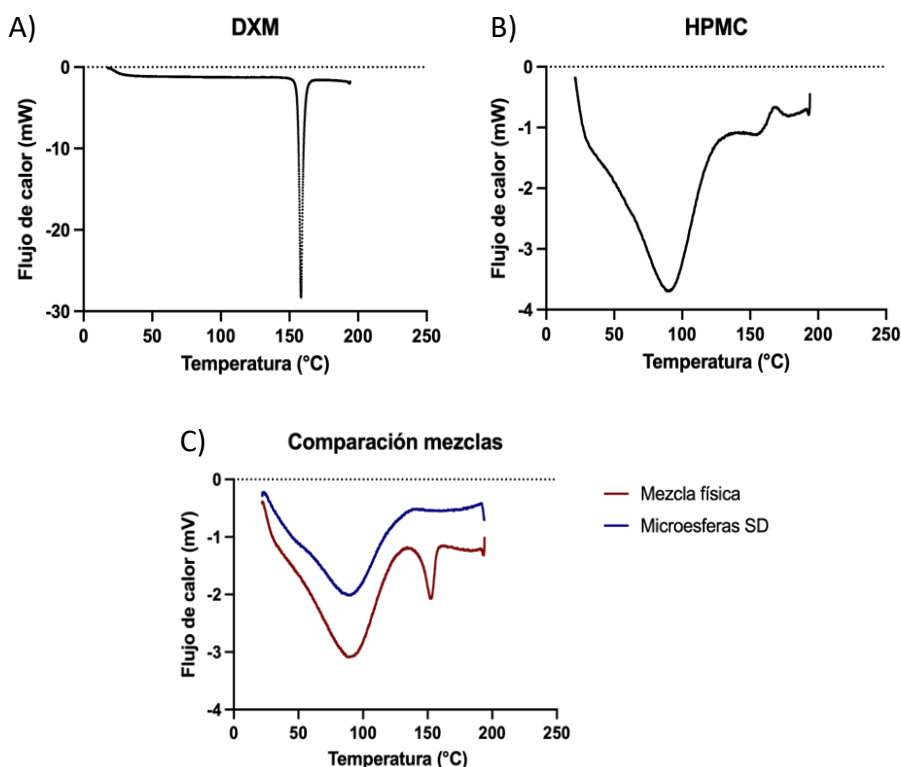


Figura 10. Termogramas obtenidos por calorimetría diferencial de barrido (DSC) para dexmedetomidina (DXM) pura y hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) pura, mezcla física DXM/HPMC y formulación de microesferas obtenidas por SD A) DXM. B) HPMC. C) Superposición de los termogramas de mezcla física de DXM/HPMC y microesferas obtenidas por SD.

6. Simulación de la absorción pulmonar de DXM en modelo computacional *in vitro*

En la Figura 11 se muestra el ajuste del perfil de disolución *in vitro* utilizando el software Berkeley Madonna, aplicando un modelo combinado de primer orden y orden cero. Este modelo permitió describir adecuadamente la cinética bifásica observada, en la que se

identificó una primera fase de disolución rápida, seguida de una etapa más sostenida. Los parámetros obtenidos fueron: una cantidad máxima disuelta ($Q_{\max}$) de 583.982 ng, una constante de disolución de primer orden (k_d) de 33,65 h^{-1} y una constante de disolución de orden cero (k_0) de 611.918 ng/h. El ajuste sugiere que, inicialmente, una fracción del fármaco se libera con rapidez, probablemente asociada a su presencia en la superficie de las microesferas, mientras que la segunda fase responde a un mecanismo de liberación más controlado, atribuible a la difusión de la DXM a través de la matriz de HPMC. Este comportamiento es consistente con el efecto de hinchamiento y formación de gel del polímero, que al activarse de forma progresiva, actúa como una barrera difusiva que modula la salida del principio activo. Esta doble cinética aporta un perfil de liberación favorable para la inducción y mantención del sueño, condición deseable en el tratamiento del insomnio.

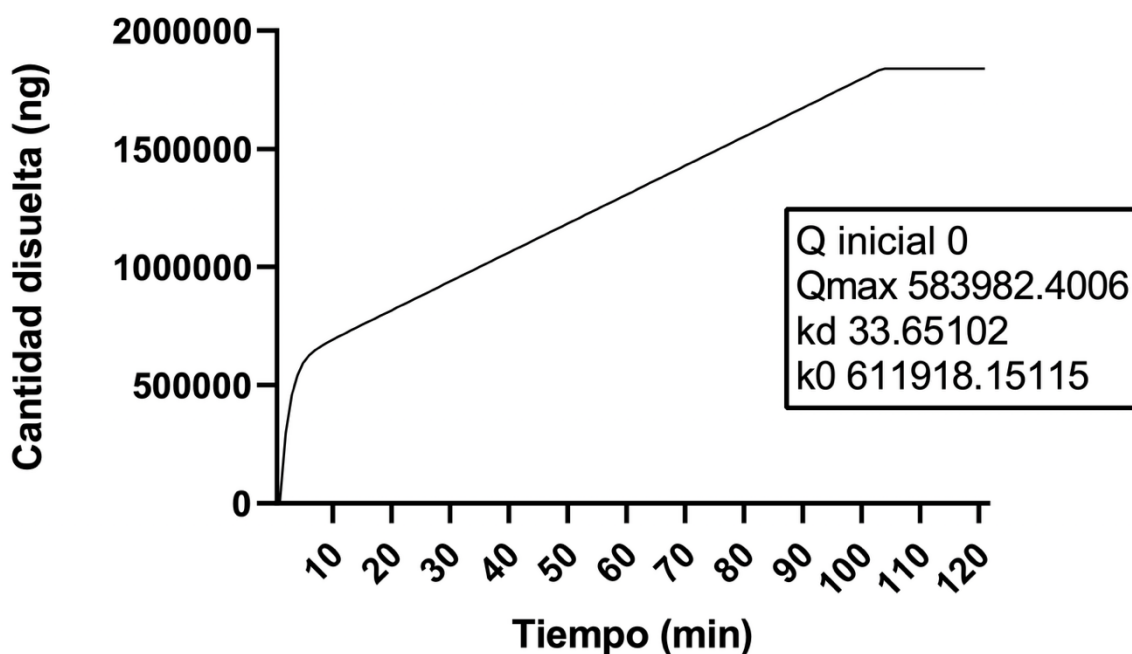


Figura 11. Curva de disolución in vitro de microesferas de DXM/HPMC ajustada mediante un modelo mixto de primer orden y orden cero, utilizando el software Berkeley Madonna.

Discusión

La morfología SEM observada refleja partículas con forma esférica uniforme, superficie lisa a levemente rugosa, sin aglomerados ni evidencias de colapso, características propias de formulaciones SD exitosas (Mahmoudian & Ganji, 2017) empleando HPMC como matriz polimérica, que favorecen estabilidad física y potencial rendimiento respirable adecuado para administración inhalatoria.

El comportamiento detectado en las microesferas al medir su distribución de tamaño de partícula sugiere que presentan una tendencia a formar aglomerados a bajas presiones, atribuibles a fuerzas cohesivas entre partículas (como fuerzas electrostáticas o Van der Waals)(Stein & Thiel, 2017). Sin embargo, al aumentar la presión, estas fuerzas se superan promoviendo la desagregación y permitiendo obtener el tamaño real de las partículas. Este comportamiento es de especial importancia para formulaciones destinadas a inhalación, ya que garantiza que las microesferas presenten un tamaño respirable ($<5\ \mu\text{m}$) bajo las condiciones de flujo y turbulencia generadas por los dispositivos inhaladores.

El análisis combinado de los espectros Raman y los termogramas obtenidos por DSC confirma que el proceso de SD indujo un cambio estructural de DXM desde su forma cristalina hacia un estado amorfo, que, si bien la solubilidad de la DXM en medios acuosos no representa una limitación crítica, esta transformación amorfa podría potenciar aún más su disolución, lo cual es de suma relevancia considerando que la formulación está diseñada para liberar el fármaco de manera rápida en una superficie de absorción reducida.

Además, el análisis por espectroscopía Raman evidenció que, tras el proceso de SD, DXM interactúa estrechamente con la matriz polimérica de HPMC. Este fenómeno se refleja en la fusión de algunas bandas distintivas del espectro de DXM pura, que aparecen como una única banda en el espectro de las microesferas, sugiriendo una reorganización conformacional del principio activo dentro del sistema amorfo. Este hallazgo, en conjunto con los resultados del ensayo de disolución en celdas de Franz, resulta especialmente relevante, ya que podría explicar la disminución en la velocidad de liberación observada después de los primeros 15 minutos. Dicha ralentización puede atribuirse a la difusión controlada del fármaco, al encontrarse parcialmente atrapado en la matriz polimérica de HPMC. No obstante, este comportamiento puede considerarse beneficioso para la aplicación terapéutica propuesta, ya que permitiría no solo abordar el insomnio de

conciliación, sino también contribuir al tratamiento del insomnio de mantenimiento, al sostener niveles plasmáticos eficaces durante un período prolongado. Para estudios futuros convendría explorar otras proporciones de DXM y evaluar matrices alternativas, como gelatina, susceptibles a modificar la cinética de liberación y, por ende, optimizar el perfil terapéutico.

Cabe destacar que la seguridad del uso pulmonar de HPMC se encuentra respaldada por entidades regulatorias internacionales. La Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos, a través de su base de datos de ingredientes inactivos (Inactive Ingredient Database, IID), actualizada en abril de 2025, establece una dosis máxima permitida de 45,67 mg de HPMC por unidad posológica para medicamentos inhalados por vía respiratoria (*U.S. Food and Drug Administration. Inactive Ingredient Database*, s. f.). En la práctica clínica, las formulaciones comerciales de polvos secos inhalables (DPI) contienen entre 5 y 50 mg de mezcla total por cápsula, donde el excipiente representa generalmente menos del 10 % p/p, es decir, ≤ 5 mg (Pilcer & Amighi, 2010). Considerando el diseño de esta formulación experimental y una dosis total estimada de 20 mg por cápsula, incluso la cantidad más alta de HPMC en la mezcla alcanzaría un máximo de aproximadamente 15 mg por unidad posológica, lo que representa menos de un tercio del límite aprobado por la FDA. Estos datos respaldan el perfil de seguridad pulmonar del excipiente dentro de este sistema de administración inhalatoria.

Con respecto a los resultados obtenidos en el ensayo con NGI demostraron que la formulación de microesferas de DXM dispersas en HPMC presenta un desempeño aerodinámico adecuado para administración pulmonar y sobresaliente en comparación con algunos inhaladores DPI del mercado en la actualidad como se indica en la **tabla 3**. La formulación alcanzó un FPF del 41,2%, lo que indica que una porción significativa del polvo emitido corresponde a partículas con diámetro aerodinámico $< 5 \mu\text{m}$, intervalo óptimo para depositarse en bronquiolos y alvéolos. Dado que el producto está destinado a pacientes con capacidad pulmonar preservada, este factor no debería comprometer este rendimiento, reforzando así su potencial clínico.

Se identificó una deposición de polvo importante en el puerto de inducción, lo cual podría atribuirse con aglomeración parcial del polvo o a una dispersión deficiente desde el dispositivo. No obstante, este fenómeno no comprometió la eficiencia general de la

formulación, ya que el FPF se mantuvo dentro del rango aceptado. No obstante, este aspecto podría optimizarse en futuros estudios mediante un nuevo DoE que considere variables adicionales como la carga electrostática y la aglomeración de partículas del polvo.

Tabla 3. Comparación de la formulación propuesta con productos de inhalación DPI disponibles en el mercado chileno.

Nombre del producto	Principio activo	FPF (%)	MMAD (μm)	Referencia
DXM/HPMC	Dexmedetomidina	41	4,9	-
Seretide Diskus®	Fluticasona / Salmeterol	11,3 – 12,5	~4	(Mohan et al., 2017)
Symbicort Turbuhaler®	Budesonida / Formoterol	6,6 – 8,2	3,1 – 3,4	(Kugler et al., 2019)
Spiriva HandiHaler®	Tiotropio	25 – 30	4,7	(Mohan et al., 2017)

Este comportamiento aerodinámico resulta especialmente prometedor considerando que la formulación fue diseñada para liberar DXM de forma rápida y efectiva en la región alveolar. La adecuada dispersión del polvo y la deposición pulmonar lograda podrían traducirse en una absorción sistémica eficiente, permitiendo efectos terapéuticos rápidos con menor variabilidad interindividual.

La simulación del perfil de disolución *in vitro* mediante el software Berkeley Madonna permitió modelar de forma precisa la cinética bifásica de liberación de las microesferas de DXM-HPMC, con una fase inicial rápida (cinética de primer orden) seguida de una liberación sostenida (orden cero), atribuible al comportamiento de difusión controlada del polímero. Estos datos experimentales resultan fundamentales como insumo para el desarrollo de un modelo farmacocinético basado en la fisiológica (PBPK), el cual se encuentra en etapa de elaboración paralela a este trabajo. Si bien en esta tesis no se presenta un modelo PBPK completo, se reconoce que su integración permitirá predecir con mayor exactitud la concentración plasmática en función del tiempo, ajustando la dosis inhalatoria de forma

segura. Dado que la vía inhalatoria evita el metabolismo de primer paso hepático, se espera un aumento considerable en la biodisponibilidad de DXM. Este fenómeno, si bien beneficioso en términos de eficacia, también podría incrementar el riesgo de efectos adversos conocidos de la molécula, como bradicardia o hipotensión. En este sentido, la construcción de un modelo PBPK representa una herramienta clave para anticipar estos escenarios y definir estrategias de dosificación más seguras y eficaces para el uso ambulatorio de esta formulación inhalable.

Conclusión

Se logró formular microesferas respirables de DXM estrechamente dispersa en HPMC, mediante la técnica de SD.

Aunque la eficiencia de encapsulación fue inferior a lo esperado, los estudios de disolución realizados en celdas de Franz demostraron una liberación sostenida y clínicamente relevante de DXM.

El desempeño aerodinámico de la formulación supera ampliamente a otros inhaladores disponibles en el mercado.

Las microesferas inhalables de DXM constituyen una plataforma prometedora para el tratamiento del insomnio, cumpliendo con los requisitos aerodinámicos para alcanzar la región alveolar, siempre que se asegure una adecuada dispersión durante la administración y superando limitaciones de las terapias actuales y abriendo nuevas vías para su uso ambulatorio seguro.

Bibliografía

- Bäckman, P., Cabal, A., Clark, A., Ehrhardt, C., Forbes, B., Hastedt, J., Hickey, A., Hochhaus, G., Jiang, W., Kassinos, S., Kuehl, P. J., Prime, D., Son, Y.-J., Teague, S. P., Tehler, U., & Wylie, J. (2022). iBCS: 2. Mechanistic Modeling of Pulmonary Availability of Inhaled Drugs versus Critical Product Attributes. *Molecular Pharmaceutics*, 19(7), 2040–2047.
<https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.2c00112>
- Bravo, D. (2020). *Termómetro de la Salud Mental en Chile ACHS-UC*.
https://www.uc.cl/site/assets/files/11421/presentacion_termometro_de_la_salud_mental_en_chile_25082020.pdf?it=site/efs/files/11421/presentacion_termometro_de_la_salud_mental_en_chile_25082020.pdf
- Cal, K., & Sollohub, K. (2010). Spray Drying Technique. I: Hardware and Process Parameters. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 99(2), 575–586.
<https://doi.org/10.1002/jps.21886>
- Danza, Á., Cristiani, F., & Tamosiaunas, G. (2009). *Riesgos asociados al uso de Benzodiazepinas*.
https://estrategiaenelaula.sep.gob.mx/storage/recursos/2023/04/LF4NKWHW4o-DOCUMENTOS_Riesgos-de-las-Benzodiacepinas.pdf
- De Zen, L., Divisic, A., Molinaro, G., Solidoro, S., & Barbi, E. (2023). Dexmedetomidine at Home for Intractable Dystonia and Insomnia in Children With Special Needs: A Case Series. *Journal of Pain and Symptom Management*, 66(6), e653–e657.
<https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2023.07.018>
- Duarte-Medrano, G. (2020). *Dexmedetomidina, tendencias y actuales aplicaciones*.
<https://revistachilenadeanestesia.cl/revchilanestv5115031153/>

- Gu, W., Xu, M., Lu, H., Huang, Q., & Wu, J. (2019). Nebulized dexmedetomidine-lidocaine inhalation as a premedication for flexible bronchoscopy: A randomized trial. *Journal of Thoracic Disease*, 11(11), 4663–4670. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.10.59>
- Henriques, P., Bicker, J., Carona, A., Miranda, M., Vitorino, C., Doktorovová, S., & Fortuna, A. (2023). Amorphous nasal powder advanced performance: In vitro/ex vivo studies and correlation with in vivo pharmacokinetics. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 53(5), 723–742. <https://doi.org/10.1007/s40005-023-00630-1>
- Kugler, Sz., Nagy, A., Kerekes, A., Veres, M., Rigó, I., & Czitrovsky, A. (2019). Determination of emitted particle characteristics and upper airway deposition of Symbicort® Turbuhaler® dry powder inhaler. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 54, 101229. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101229>
- Liang, Z., Ni, R., Zhou, J., & Mao, S. (2015). Recent advances in controlled pulmonary drug delivery. *Drug Discovery Today*, 20(3), 380–389. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.09.020>
- Lin, J., Wu, C., Zhao, D., Du, X., Zhang, W., & Fang, J. (2022). The Sedative Effects of Inhaled Nebulized Dexmedetomidine on Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Pediatrics*, 10, 865107. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.865107>
- Madari, S., Golebiowski, R., Mansukhani, M. P., & Kolla, B. P. (2021). Pharmacological Management of Insomnia. *Neurotherapeutics*, 18(1), 44–52. <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01010-z>
- Mahmoudian, M., & Ganji, F. (2017). Vancomycin-loaded HPMC microparticles embedded within injectable thermosensitive chitosan hydrogels. *Progress in Biomaterials*, 6(1–2), 49–56. <https://doi.org/10.1007/s40204-017-0066-x>

- Martonen, T. B., & Katz, I. M. (1993). [No title found]. *Pharmaceutical Research*, 10(6), 871–878. <https://doi.org/10.1023/A:1018913311788>
- Mohan, M., Lee, S., Guo, C., Peri, S. P., & Doub, W. H. (2017). Evaluation of Abbreviated Impactor Measurements (AIM) and Efficient Data Analysis (EDA) for Dry Powder Inhalers (DPIs) Against the Full-Resolution Next Generation Impactor (NGI). *AAPS PharmSciTech*, 18(5), 1585–1594. <https://doi.org/10.1208/s12249-016-0625-9>
- Pilcer, G., & Amighi, K. (2010). Formulation strategy and use of excipients in pulmonary drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 392(1–2), 1–19. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.03.017>
- Pushpakom, S., Iorio, F., Eyers, P. A., Escott, K. J., Hopper, S., Wells, A., Doig, A., Guilliams, T., Latimer, J., McNamee, C., Norris, A., Sanseau, P., Cavalla, D., & Pirmohamed, M. (2019). Drug repurposing: Progress, challenges and recommendations. *Nature Reviews Drug Discovery*, 18(1), 41–58. <https://doi.org/10.1038/nrd.2018.168>
- Shetty, N., Cipolla, D., Park, H., & Zhou, Q. T. (2020). Physical stability of dry powder inhaler formulations. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 17(1), 77–96. <https://doi.org/10.1080/17425247.2020.1702643>
- Stein, S. W., & Thiel, C. G. (2017). The History of Therapeutic Aerosols: A Chronological Review. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*, 30(1), 20–41. <https://doi.org/10.1089/jamp.2016.1297>
- U.S. Food and Drug Administration. *Inactive Ingredient Database*. (s. f.). Recuperado 25 de julio de 2025, de <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/inactive-ingredient-search>

World Health Organization. (1992, enero 1). *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines*.

<https://www.who.int/publications/i/item/9241544228>