



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

**ESTUDIOS DE COMPATIBILIDAD PARA
DEXAMETASONA EN UNA MATRIZ HIDROFÍLICA
POR CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE
BARRIDO.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A:
NALLELY ALPÍZAR MARTÍNEZ

DIRECTORA: DRA. SANCHEZ GONZALEZ ELIZABETH
GUADALUPE

ASESOR: Q.F.B. RODRIGUEZ GASPAR HUMBERTO
DANIEL

ASESOR: DR. HERNANDEZ ABAD VICENTE JESUS



CIUDAD DE MÉXICO

AGOSTO 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTO AL FINANCIAMIENTO:

Investigación realizada gracias al Programa UNAM-PAPIIT IT200323.
Efectividad antihiper glucemiante de las matrices monolíticas de silicio
que contienen glibenclamida preparadas por el método sol-gel.*

DEDICATORIA

A mis padres, por apoyarme durante toda mi trayectoria académica y permitirme llegar a donde estoy hoy, logrando uno de mis más grandes sueños, sin ustedes nada hubiera sido posible. Gracias por siempre alentarme e inspirarme para lograr mis metas, los amo.

A mis hermanas, por ser mis compañeras incondicionales y hacer que la meta siempre parezca más cerca. Gracias por todas esas palabras de aliento cuando más las necesitaba, por siempre motivarme y creer en mí, pero, sobre todo, gracias por su amor incondicional.

A mi novio por acompañarme en esta última etapa y ayudarme a cumplir este sueño. Gracias por confiar incondicionalmente en mí y hacerme sentir segura; tus palabras fueron una pieza clave para hoy encontrarme aquí, gracias.

1. Tabla de contenido

2. Resumen	6
3. Introducción	6
4. Marco teórico	7
4.1. Leucemia	7
4.1.1. Leucemia en niños	7
4.1.2. Tratamiento	8
4.2. Glucocorticoides	9
4.2.1. Mecanismo de acción	9
4.2.2. Efectos secundarios	10
4.2.3. Dexametasona	11
4.3. Liberación modificada	12
4.3.1. Formas farmacéuticas de liberación retardada.	12
4.3.2. Formas farmacéuticas de liberación prolongada.	13
4.4. Preformulación farmacéutica	16
4.4.1. Estudio de compatibilidad	17
4.5. Análisis térmico	18
4.5.1. Calorimetría Diferencial de Barrido	18
4.5.2. Calorímetro Diferencial de Barrido	20
4.5.3. Compatibilidad por DSC	21
5. Planteamiento del problema	21
6. Pregunta de investigación	22
7. Objetivos	22
7.1. Objetivo general	22
7.2. Objetivos específicos	23
8. Métodos	23
8.1. Universo	23
8.2. Técnicas, reactivos, materiales, equipos e instrumentos	23
8.2.1. Técnicas	23
8.2.2. Reactivos	23
8.2.3. Materiales	23
8.2.4. Equipos e instrumentos	24

8.3.	Variables	24
8.4.	Hipótesis	24
8.5.	Diseño de estudio	24
8.6.	Procedimiento	24
8.6.1.	Calibración del DSC.....	24
8.6.2.	Preparación de las muestras	25
8.6.3.	Análisis térmico.....	25
9.	Resultados y análisis de resultados.....	25
10.	Conclusión.....	36
11.	Referencias bibliográficas.....	37
12.	Apéndice.....	42

2. Resumen

La dexametasona es un fármaco que juega un papel importante en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda infantil. Por eso, existe un gran interés en desarrollar formulaciones que reduzcan su toxicidad manteniendo su eficacia antileucémica.

En el presente estudio se propusieron 3 formas farmacéuticas de liberación modificada y se determinó mediante Calorimetría Diferencial de Barrido la compatibilidad entre dexametasona y excipientes empleados en formulaciones de matriz hidrofílica: hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa monohidratada, almidón y celulosa microcristalina. Se encontró que la dexametasona es compatible con hidroxipropilmetilcelulosa y lactosa monohidratada, pero presenta una interacción térmica con almidón y celulosa microcristalina.

3. Introducción

La dexametasona es un componente clave en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) infantil, sin embargo, su uso se asocia a diversos efectos secundarios graves. Por tal razón, es de interés diseñar formulaciones de dexametasona que permitan reducir su toxicidad al tiempo que conservan su efecto antileucémico. ^(1,2)

El desarrollo de formas farmacéuticas de liberación modificada (FFLM) de dexametasona permite un mejor control de la concentración plasmática terapéutica del fármaco, y con ello, una disminución en la incidencia y gravedad de los efectos secundarios, así mismo, permite la reducción del número y la frecuencia de las dosis necesarias para mantener la respuesta terapéutica deseada, lo que favorece el cumplimiento terapéutico por parte del paciente y en consecuencia se preservan las tasas de supervivencia actuales. ⁽³⁾

Para elaborar productos farmacéuticos de calidad es indispensable un diseño adecuado de la formulación por ello se deben realizar estudios de preformulación para seleccionar los principios activos y excipientes adecuados. ⁽⁴⁾ La preformulación consta del estudio de compatibilidad entre los fármacos y los excipientes de una formulación farmacéutica; una de las técnicas eficientes para predecir la compatibilidad fármaco-excipiente es la Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC). ^(5,6)

En consecuencia, en este trabajo se realizaron estudios de compatibilidad fármaco-excipiente, mediante Calorimetría Diferencial de Barrido, para tres formulaciones de matrices hidrofílicas de dexametasona ya que son formas

farmacéuticas de liberación modificada que emplean excipientes baratos y seguros, son fáciles de fabricar e implican un bajo costo de producción. ^(3,7)

4. Marco teórico

4.1. Leucemia

La leucemia es una neoplasia maligna de las células hematopoyéticas que afecta a los órganos hematopoyéticos como la médula ósea; se caracteriza por la proliferación distorsionada de glóbulos blancos (leucocitos) anormales y en consecuencia una sobrepoblación de la médula ósea, lo que a su vez provoca una disminución de la producción y la función de las células hematopoyéticas normales. En la mayoría de los casos, las células leucémicas son expulsadas hacia la sangre donde se acumulan e infiltran en varios órganos del cuerpo. ^(8,9)

La leucemia puede ser clasificada como linfoide/linfoblástica o mieloide/mieloblástica si se origina de una célula linfoide o mieloide, respectivamente, y como aguda o crónica, según el grado de diferenciación celular: en la leucemia aguda se involucran células indiferenciadas o inmaduras y el inicio de la enfermedad es súbito y rápido, mientras que, en la leucemia crónica las células implicadas son más diferenciadas, pero no funcionan en forma normal y la progresión es lenta. De acuerdo con lo anterior, hay cuatro tipos generales de leucemia: linfoide aguda (LLA), mieloide aguda (LMA), linfoide crónica (LLC), y mieloide crónica (LMC). ⁽⁸⁻¹⁰⁾

4.1.1. Leucemia en niños

La leucemia es la neoplasia maligna más frecuente en niños y adolescentes ya que constituye el 30% de todos los cánceres durante la infancia. De los cuatro tipos de leucemia antes mencionados, la LLA es la enfermedad más importante en la hematología pediátrica ya que es la neoplasia más común en menores de 15 años, representando el 76% de las leucemias en niños. ⁽¹¹⁾

Se denomina LLA a la proliferación incontrolada de blastos (células) linfoides o linfoblastos en fase precursora B/T, es decir, la LLA es el aumento anormal de precursores de linfocitos B y T; dicha proliferación se debe a alteraciones genéticas. ^(9,10)

4.1.2. Tratamiento

El tratamiento para la leucemia consiste en la destrucción de las células leucémicas de diferente manera: quimioterapia y radioterapia. La quimioterapia consiste en una combinación de fármacos que permite eliminar de manera gradual, en la mayor parte de los pacientes, las células leucémicas. La radioterapia en cambio desempeña una función pequeña y se aplica esencialmente con fines paliativos o para tratar la leucemia que infiltra los testículos o el SNC. ⁽¹¹⁾

Por lo general, el tratamiento de la LLA se divide en cuatro etapas: ⁽¹²⁾

- Etapa I: prefase.
- Etapa II: inducción.
- Etapa III: ciclos de consolidación o intensificación.
- Etapa IV: mantenimiento o tratamiento continuo de erradicación.

La etapa I consiste en la administración, de cinco a siete días, de glucocorticoides (prednisona 20 a 60 mg/día o dexametasona 6 a 16 mg/día, ambos IV o VO) solos o combinados con otro fármaco (p. ej. vincristina, ciclofosfamida). Esta etapa tiene por propósito la reducción segura del tumor para evitar el síndrome por lisis tumoral: liberación súbita a la circulación de productos intracelulares de las células neoplásicas que saturan la capacidad renal de eliminación. ⁽¹³⁾

La etapa II consiste en terapia múltiple combinada en la cual se administran de cuatro a ocho fármacos de modo secuencial, con el fin de destruir la mayoría de los linfoblastos. Los medicamentos más utilizados en niños son glucocorticoides (prednisona o dexametasona), vincristina y L-asparaginasa; pero, en casos de riesgo elevado, el tratamiento se refuerza con fármacos adicionales, como antraciclinas, alquilantes o antimetabolitos. A menudo se prefiere la dexametasona sobre la prednisona porque penetra la barrera hematoencefálica y también actúa en los blastocitos leucémicos en reposo. El objetivo de esta etapa es lograr la remisión completa, definida por la presencia de menos de 0.01% de linfoblastos entre las células nucleadas de la médula ósea. ^(11,12)

La etapa III inicia cuando el individuo concluye su tratamiento sin sufrir recaída alguna, pudiéndose administrar diferentes esquemas, entre ellos dosis altas de fármacos no utilizados durante la inducción como el metotrexato parenteral, o la administración de nueva cuenta del régimen de inducción. ⁽¹¹⁾ La finalidad de la etapa III es, una vez que el paciente se encuentra en remisión, erradicar por completo las células leucémicas residuales. ⁽¹²⁾

Finalmente, en la etapa IV se administra a diario 6-mercaptopurina por vía oral y una vez por semana el metotrexato por la misma vía, además de terapia intratecal por dos o tres años. ⁽¹¹⁾

Si todas las etapas anteriores se completaron y no hubo recaída de la LLA, se avanza a una etapa de vigilancia por un periodo mínimo de dos años. Lo ideal es que la vigilancia se establezca por toda la vida del paciente. ⁽¹¹⁾

4.2. Glucocorticoides

Los glucocorticoides son un componente integral en el tratamiento de LLA debido a sus propiedades linfocíticas y antiproliferativas (capacidad de suprimir la mitosis en los linfocitos). ^(2,14) Por definición, los glucocorticoides son fármacos antiinflamatorios, antialérgicos e inmunosupresores derivados del cortisol o hidrocortisona, hormona producida por la corteza adrenal. ⁽¹⁵⁾

Existe una gran variedad de glucocorticoides, sin embargo, la prednisona había sido el glucocorticoide estándar de elección para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en niños antes de ser reemplazado gradualmente por la dexametasona. ⁽¹⁶⁾

4.2.1. Mecanismo de acción

Los glucocorticoides se unen a receptores de glucocorticoides (GR, por sus siglas en inglés) localizados en el citosol de la mayoría de las células y que pueden actuar como factores de transcripción dependientes de ligandos. La interacción de los glucocorticoides con los GR resulta en la disociación de las proteínas de choque térmico de los receptores y en cambios conformacionales de estos últimos, lo que a su vez induce la translocación de los GR al núcleo. En el núcleo celular, los glucocorticoides se unen a elementos de respuesta e inducen cambios en la transcripción provocando respuestas antiproliferativas y apoptóticas en las células sensibles (figura 1). ^(14,17)

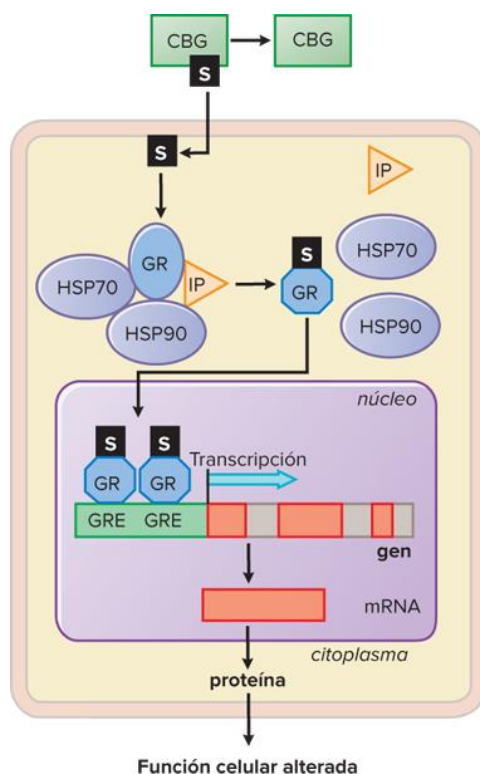


Figura 1. Mecanismo de acción de los glucocorticoides. Obtenida de L.L. Brunton, B.A. Chabner, B.C. Knollmann: Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 13ª ed: McGraw Hill Education ⁽¹⁸⁾

Los efectos inmunomoduladores de los glucocorticoides se deben a su acción en las células B y las células T a través de diferentes vías moleculares: su efecto sobre las células B es a través de la regulación positiva de la interleucina-10 (IL-10), una citoquina antiinflamatoria, y la regulación negativa de la señalización del receptor tipo Toll 7; por su parte, las células T se modulan mediante la regulación de su expresión de citoquinas y la señalización del receptor de células T. ⁽¹⁷⁾ Por otro lado, la prevención o disminución de la inflamación ocurre debido a la inhibición o reducción de la síntesis de factores esenciales en la respuesta inflamatoria: prostaglandinas, leucotrienos y factor activador de plaquetas; así como la reducción de la expresión de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, incluyendo IL-1 y IL-6, lo que da como resultado una menor liberación de factores vasoactivos y quimioactivos, disminución de la secreción de enzimas lipolíticas y proteolíticas, disminución de la extravasación de leucocitos a las áreas de lesión y, en última instancia, disminución de la fibrosis. ^(18,19)

4.2.2. Efectos secundarios

Debido a que la mayoría de las células humanas expresan GR, el uso de glucocorticoides se asocia a diversos efectos secundarios que pueden afectar diferentes órganos. Algunos de estos efectos son: vértigo, náuseas, vómito,

convulsiones, cambios de conducta, insuficiencia cardíaca, hipertensión, hiperglucemia, irritación gastrointestinal, pancreatitis aguda, alteración renal, supresión suprarrenal, cataratas, glaucoma, miopatía, dolor muscular, osteoporosis, osteonecrosis, acné puntiforme, adelgazamiento de la piel con estrías y equimosis, susceptibilidad a infecciones, aumento de la grasa visceral, facial, supraclavicular y de la nuca, y disminución del crecimiento en niños. ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

En general, la gravedad de los efectos secundarios es una función de la dosis y la duración del tratamiento, pero existe una marcada variación individual. ⁽¹⁸⁾

4.2.3. Dexametasona

La dexametasona es un glucocorticoide muy potente de acción prolongada. Se utiliza principalmente como agente antiinflamatorio o inmunosupresor, por lo que es un componente clave en el tratamiento de la LLA infantil ya que induce la apoptosis en células linfoides inmaduras. ^(1,20)

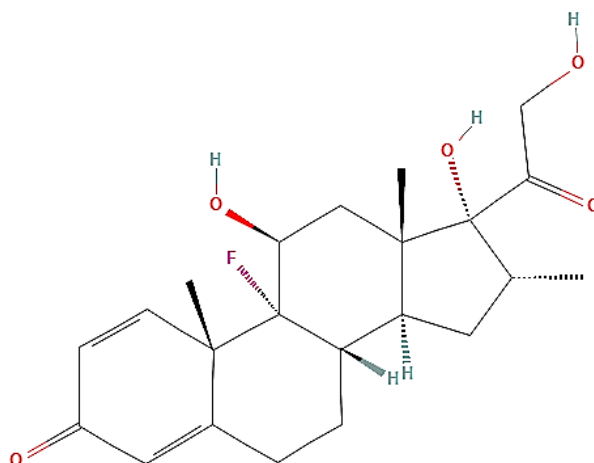


Figura 2. Estructura química de dexametasona. Obtenida de: PubChem. Dexamethasone. ⁽²¹⁾

La dexametasona es una molécula pequeña con un peso molecular de 392.5 g/mol (figura 2). Respecto a sus características físicas y químicas, la dexametasona es un polvo cristalino blanco o amarillo claro, poco soluble en acetonitrilo; ligeramente soluble en alcohol, metanol y acetona; muy soluble en éter; con una solubilidad en agua de 89.0 mg/L a 25 °C y con un punto de fusión de 260-264 °C. ^(21,22)

La dexametasona reporta dos formas cristalinas (forma A y B), de las cuales la Forma A es la forma comercializada. La Forma A exhibe un punto de fusión de 260- 264 °C mientras que la Forma B funde a 269-273 °C, sin embargo, a una

velocidad de calentamiento, la fusión se desplaza a un rango de temperatura mayor. ⁽²³⁾

De acuerdo con la Clasificación Biofarmacéutica, la dexametasona se considera un fármaco de Clase I (Alta solubilidad, Alta permeabilidad), con una permeabilidad de cerca del 60% por lo que se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal. ⁽²⁰⁾ Después de la administración oral, la biodisponibilidad es del 76%, con una subsecuente excreción en orina de hasta el 65% de la dosis dentro de las 24 horas. ^(24,25) La unión de la dexametasona a las proteínas plasmáticas es de alrededor del 77%, que es menos que para la mayoría de los otros glucocorticoides, uniéndose principalmente a CBG (también llamada transcortina) y albúmina sérica. ^(18,24) La concentración máxima se alcanza después de 0.75 – 1.5 h (0.5 – 2.0 h) y la vida media biológica es de 3.6 – 4.0 h. ⁽²⁵⁾

La dosis de dexametasona, vía oral, en niños para condiciones inflamatorias, reacciones alérgicas y neoplasias es de 0.024-0.34 mg/kg/día dividida en 4 dosis, es decir, se administra cada 6 horas. ⁽¹⁸⁾

4.3. Liberación modificada

La FDA describe la liberación modificada como una forma de dosificación (por ejemplo, tableta, gránulo, cápsula) diseñada intencionalmente para alterar la liberación del fármaco, lo que resulta en cambios en el inicio y la duración de la acción terapéutica, es decir, una forma farmacéutica de liberación modificada (FFLM) libera el fármaco a diferente velocidad que una forma farmacéutica convencional. Algunas de las razones por las cuales se modifica la liberación de un fármaco desde su forma de dosificación son: reducir la frecuencia de los regímenes de dosificación y reducir los efectos adversos asociados con la concentración máxima en plasma. ^(5,26)

Las FFLM, de acuerdo con las características de liberación del fármaco, se pueden clasificar en: ⁽⁵⁾

- Formas farmacéuticas de liberación retardada.
- Formas farmacéuticas de liberación prolongada.

4.3.1. Formas farmacéuticas de liberación retardada.

Las formas farmacéuticas de liberación retardada se definen como formas farmacéuticas que liberan el o los principios activos en un momento posterior al momento inmediato después de la administración, es decir que muestran un tiempo de retardo en las concentraciones cuantificables del fármaco en la sangre. ⁽⁵⁾

Las formas de dosificación de liberación retardada tienen por propósito: ⁽⁵⁾

- Proteger los medicamentos del entorno ácido del estómago.
- Reducir la irritación gástrica causada por el medicamento.
- Dirigir la liberación del medicamento hacia el intestino delgado o el colon para mejorar la eficacia terapéutica o aumentar la absorción del medicamento.

Los mecanismos para la liberación retardada pueden ser: ⁽⁵⁾

- Liberación dependiente del pH.
- Liberación independiente del pH.
- Liberación basada en el tiempo.
- Liberación basada en enzimas.

4.3.2. Formas farmacéuticas de liberación prolongada.

Las formas farmacéuticas de liberación prolongada se definen como formas de dosificación en la que el principio activo se libera durante un período de tiempo prolongado después de su ingestión, lo que permite una reducción en la frecuencia de administración en comparación con una forma de dosificación de liberación inmediata. ⁽⁵⁾

No todos los fármacos pueden incorporarse en formas de dosificación de liberación prolongada, por lo que los fármacos que son adecuados para estos sistemas de entrega generalmente incluyen aquellos que tienen una o más de las siguientes características: ^(3,5,6,26)

- Cinética de un modelo monocompartimental abierto.
- Baja solubilidad ya que un fármaco de alta solubilidad podría disolverse muy rápido dificultando la prolongación de la liberación.
- Alta permeabilidad intestinal, en otras palabras, que fármaco se debe absorber bien en todas las regiones del tubo digestivo.
- Tiempo de vida media 4-6 h; si es menor, la dosis de fármaco tendría que ser muy alta y si es mayor, el fármaco puede acumularse en el organismo.
- Ausencia de metabolitos farmacológicamente activos.
- Amplio margen de seguridad.
- Dosis no mayor de 125-325 mg para limitar el tamaño del sistema de administración.
- Factibilidad tecnológica, es decir, se cuenta con equipos y materias primas.

Las ventajas de las formas de dosificación de liberación prolongada son: ⁽³⁾

- Mejor control de la concentración plasmática terapéutica del fármaco.

- Mejora del cumplimiento terapéutico por parte del paciente, debido a la reducción del número y la frecuencia de las dosis necesarias para mantener la respuesta terapéutica deseada.
- Disminuye la incidencia y gravedad de los efectos secundarios.
- Reduce el coste económico al mejorar el tratamiento de la enfermedad.

Por otro lado, las desventajas de dichas formas de dosificación son: ⁽³⁾

- El control de la liberación del fármaco es complicado ya que depende de diversos factores fisiológicos como el pH gastrointestinal, la actividad enzimática, la velocidad de tránsito gástrico e intestinal, los alimentos y la gravedad de la enfermedad.
- Debido a las altas dosis de los fármacos, si el producto está mal elaborado y se libera rápidamente puede provocar una sobredosificación.
- Costo más elevado que el producto convencional.

Se han desarrollado diversos sistemas de entrega de liberación prolongada, estos son: ⁽⁵⁾

- Sistemas de matriz hidrofílica o soluble.
- Sistemas de matriz insoluble.
- Sistemas controlados por membrana.
- Sistemas de bomba osmótica.

4.3.2.1. Matriz hidrofílica

Un sistema de matriz hidrofílica describe una formulación que contiene un fármaco en una matriz de polímero hidrofílico no entrecruzado. ⁽⁵⁾

Los componentes de una matriz hidrofílica son: ^(3,5)

- Fármaco
- Polímero hidrofílico: debe experimentar una hidratación/hinchazón rápida, presentar solubilidad independiente del pH, permanecer suficientemente intacto durante el paso a través del tubo digestivo y no ser tóxico. Algunos ejemplos son: hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, alginatos, goma xantana y carbopol, los cuales representan el 20-80% de la masa; cuanto mayor sea la cantidad de polímero en la forma de dosificación, más lenta será la velocidad de liberación del fármaco.
- Modificador de la matriz: modifica los intersticios del gel, es decir, forma poros en el gel, lo que a su vez altera la velocidad y magnitud de hidratación (hidratación más uniforme y rápida) y en consecuencia cambia la velocidad de liberación del fármaco. Algunos ejemplos son: azúcares, polioles y sales solubles, las cuales representan el 20-30% de la masa.

- Solubilizante. Se agrega en caso de que el fármaco presente baja solubilidad en los líquidos gastrointestinales.
- Modificador de pH. Se adiciona si los fármacos son ionizables para facilitar la liberación.

En una matriz hidrofílica, el fármaco se libera de manera sostenida debido a la capa de gel que se forma tras la hidratación del polímero, ya que ésta actúa como una barrera de difusión que ralentiza la liberación del principio activo; la formación de dicha capa debe ocurrir rápidamente para evitar una liberación prematura e incontrolada del fármaco. Al entrar en contacto la matriz con el fluido gastrointestinal acuoso, el polímero se hincha formando una capa de gel externa que rodea el interior de la matriz que está seco, como se muestra en la figura 3. El agua difunde a través esta capa de gel provocando que con el tiempo los polímeros en la superficie externa se relajen y se desenreden entre sí y gradualmente erosionen, tras la erosión, la nueva superficie se hidrata y se forma una nueva capa de gel en la superficie; eventualmente, toda la matriz experimenta hidratación y puede erosionarse por completo. Si la matriz contiene modificadores, a medida que el agua difunde a través de la capa de gel, los excipientes de la superficie externa se disuelven y forman numerosos poros, en consecuencia, se modifica la velocidad de hidratación del polímero y la liberación del fármaco. ^(3,5,7)

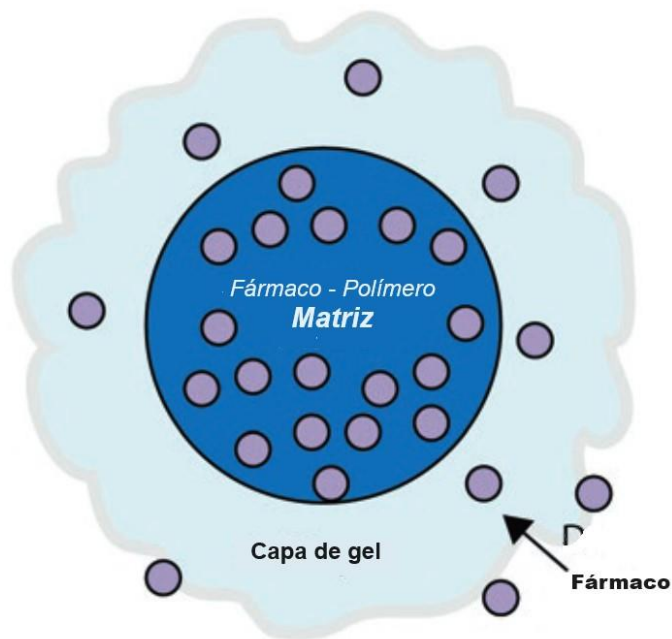


Figura 3. Matriz hidrofílica: formación de la capa de gel y difusión del fármaco a través de ésta. Obtenida y modificada de: Brunaugh AD, Smyth HDC, Williams III RO. Essential Pharmaceutics. Springer; 2019. ⁽⁵⁾

La liberación del principio activo está controlada principalmente por la difusión de éste a través de la capa de gel (figura 3) y/o por la erosión de ésta última: en el caso de fármacos solubles en agua, la liberación inicia con la disolución de la sustancia farmacéutica que se encuentra en la superficie produciendo una liberación rápida y brusca conocida como efecto “burst”, posteriormente se libera mediante la difusión a través de la capa de gel y finalmente se libera por erosión de la matriz; si el fármaco es insoluble en agua, la liberación ocurre después de la erosión de la matriz de polímero con una mínima difusión. ^(3,5,7)

Las ventajas de la fabricación de matrices hidrofílicas como sistemas de liberación prolongada son: ^(3,7)

- Excipientes baratos y seguros.
- Se requieren proporciones bajas de excipientes, lo que permite la incorporación de cantidades elevadas de principio activo.
- Fácil de fabricar: compresión directa, granulación húmeda o granulación seca.
- Equipos de fabricación accesibles.
- Bajo costo de producción.

Por otro lado, las desventajas de las matrices hidrofílicas son: ⁽³⁾

- La liberación del fármaco depende de dos procesos de difusión: penetración del agua a través de la matriz hidratada y la difusión del fármaco disuelto a través de la matriz hidratada.
- Si la capa externa de la matriz hidratada se erosiona, el perfil de liberación se puede hacer más complejo.
- La producción a gran escala puede dar problemas; se requiere constancia de lote a lote en los materiales formadores y parámetros de fabricación.
- Se necesitan polímeros distintos para controlar bien la velocidad de cada principio activo.

4.4. Preformulación farmacéutica

La formulación farmacéutica es el proceso de convertir un candidato a fármaco en un producto farmacéutico. Descubrir y desarrollar nuevos productos farmacéuticos es un proceso largo, complejo y costoso, ya que se deben seleccionar los principios activos y excipientes idóneos para diseñar una formulación de calidad. ^(4,6)

Con el propósito de reducir el tiempo y los costos de desarrollo, antes de comenzar con la formulación propiamente dicha, se lleva a cabo la etapa de preformulación pues proporciona información fundamental para realizar la selección de excipientes y diseñar la forma de dosificación. La preformulación

consiste en la caracterización de las propiedades fisicoquímicas del principio activo que afectan el proceso farmacéutico, su estabilidad, su interacción con excipientes y determinan su biodisponibilidad. ⁽⁶⁾

Las propiedades que generalmente se evalúan en los estudios de preformulación son: ^(6,27)

- Caracterización del principio activo
 - Solubilidad acuosa y no acuosa
 - Pka
 - Disolución
 - Coeficiente de partición
 - Higroscopicidad
 - Punto de fusión
 - Entalpía de fusión
 - Polimorfismo y cristalinidad
 - Morfología
 - Tamaño y forma de partícula
 - Densidad
 - Flujo del polvo
 - Compresibilidad
- Estabilidad en solución y en estado sólido
 - Hidrolisis
 - Fotolisis
 - Oxidación
- Compatibilidad con excipientes

4.4.1. Estudio de compatibilidad

El estudio de compatibilidad en una formulación farmacéutica predice la posible incompatibilidad de sus componentes debido a las interacciones entre fármacos, fármacos y excipientes y/o excipientes entre sí. La interacción entre dos o más componentes produce cambios en las propiedades químicas, físicas, microbiológicas o terapéuticas de la formulación farmacéutica, por eso, los estudios de compatibilidad son muy importantes para garantizar la estabilidad de las formulaciones farmacéuticas. ^(28,29)

En los últimos años, los métodos térmicos han sido ampliamente utilizados para determinar la compatibilidad entre los componentes de las formulaciones farmacéuticas. ⁽²⁸⁾

4.5. Análisis térmico

Los métodos térmicos convencionales consisten en medir una respuesta de un material (generalmente en forma de cambios de energía/temperatura o masa) como resultado de la aplicación de calor a la muestra. ⁽³⁰⁾

Algunos métodos termoanalíticos son el análisis térmico diferencial (DTA), calorimetría diferencial de barrido (DSC) y termogravimetría (TG), siendo la DSC el método de análisis térmico más utilizado en el campo farmacéutico. ^(28,31)

4.5.1. Calorimetría Diferencial de Barrido

La DSC es un método analítico utilizado para medir la temperatura y energía asociada a los eventos térmicos que tienen lugar después de aplicar o extraer calor de manera lineal a una muestra. Los datos de un análisis por DSC se pueden expresar gráficamente (termogramas) en términos de flujo de calor en función de la temperatura como se muestra en la figura 4. ⁽³¹⁾

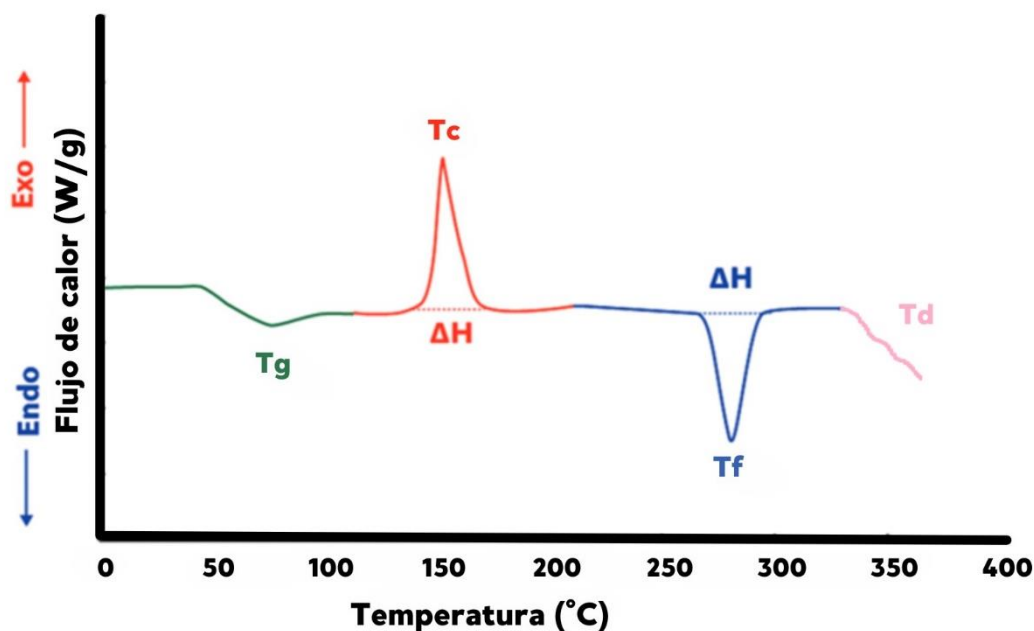


Figura 4. Gráfico DSC de un compuesto hipotético. Tg temperatura de transición vítrea, Tc temperatura de re-cristalización, Tf temperatura de fusión y Td temperatura de descomposición. Obtenida y modificada de Brunaugh AD, Smyth HDC, Williams III RO. Essential Pharmaceutics. Springer; 2019. ⁽⁵⁾

El método consiste en colocar la muestra (generalmente en cantidades de aproximadamente 5-10 mg) en un crisol metálico junto con un crisol de referencia (generalmente vacío para eliminar influencias del flujo de calor como absorción de calor por el crisol o pérdida de calor por convección) en un horno y calentar o enfriar a una velocidad controlada, generalmente de 5 a 10°C/min. Cuando se aparece una diferencia de temperatura entre la muestra y la referencia como resultado de un evento térmico, se evalúa la temperatura y la energía asociada con éste. ⁽³¹⁾

Los eventos térmicos que se pueden caracterizar mediante esta técnica son la fusión, la cristalización, las transiciones vítreas y las reacciones de descomposición (figura 4). ⁽³¹⁾

La fusión es un evento térmico muy estudiado, ya que el punto de fusión permite: ⁽⁵⁾

- Identificar polimorfos. Debido a que los polimorfos tienen arreglos moleculares diferentes se requieren diferentes cantidades de energía para que ocurra la fusión y, por lo tanto, tendrán diferentes puntos de fusión.
- Determinar la pureza de una sustancia farmacéutica.
- Evaluar la compatibilidad de los componentes de una formulación farmacéutica.
- Decisiones de fabricación: por ejemplo, un compuesto con un punto de fusión demasiado bajo puede ablandarse al exponerse al calor producido durante el procesamiento.

Durante la fusión, la temperatura de la muestra es menor que la de referencia debido a que la energía suministrada contribuye a la ruptura de los enlaces sólido-sólido y no al aumento de temperatura. Posterior a la fusión, la temperatura vuelve a aumentar y, por lo tanto, al examinar la diferencia de temperatura entre la muestra y la referencia, se ve un pico endotérmico (figura 4). ⁽³¹⁾

Las ventajas de este método analítico son el pequeño tamaño de muestra requerido, el amplio rango de temperatura disponible en la mayoría de los instrumentos comerciales (típicamente de -120 a 600 °C) y la simplicidad y rapidez de la medición. ⁽³¹⁾

4.5.1.1. Factores que afectan los termogramas.

Existen diversos factores que pueden alterar significativamente el perfil de DSC o termograma obtenido. Los parámetros críticos en un análisis térmico son: ⁽³¹⁾

- Muestra: forma, masa, tamaño de partícula, tipo de crisol, etc.
- Calibración: línea base, temperatura, flujo de calor, capacidad calorífica
- Referencia: igual a la masa de la muestra, tipo de crisol

- Método: velocidad de calentamiento, temperatura de inicio, manejo de datos
- Atmósfera: tasa de flujo

4.5.2. Calorímetro Diferencial de Barrido

El calorímetro diferencial de barrido es el instrumento que mide el flujo de calor hacia o desde la muestra. Existen dos tipos de calorímetros: de compensación de potencia y de flujo de calor. El calorímetro de compensación de potencia cuenta con dos hornos separados (figura 5), en éste la potencia eléctrica suministrada a la muestra se varía para que la diferencia de temperatura entre la muestra y la referencia sea igual a 0, es decir, lo que se mide es la potencia eléctrica que se requiere para mantener la temperatura lineal. Por su parte, el calorímetro de flujo de calor tiene un horno único con un termopar en contacto con cada crisol (figura 5), en este caso se mantiene la potencia, es decir, se calienta la muestra y la referencia a una velocidad constante y se mide directamente la diferencia de temperatura entre la muestra y la referencia. ^(27,31)

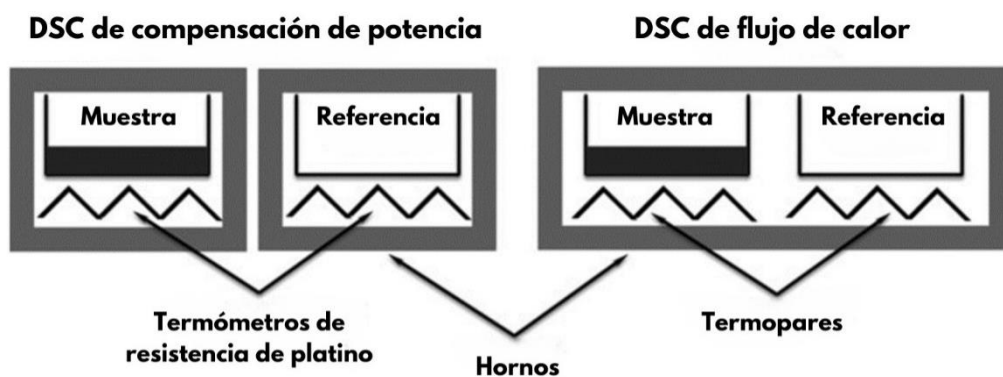


Figura 5. Esquema del DSC tipo compensación de potencia y de flujo. Obtenida y modificada de Müllertz A, Perrie Y, Rades T. *Analytical Techniques in the Pharmaceutical Sciences*. New York: Springer; 2016. ⁽³⁰⁾

Dentro del sistema ocurre un retraso térmico ya que la transferencia de calor entre el horno, la muestra y la referencia no es instantánea; primero se calienta el horno que a su vez calienta la parte inferior del crisol, posteriormente se calienta la parte de la muestra en contacto con el crisol y finalmente se calienta toda la muestra. Este retraso térmico se puede minimizar utilizando muestras pequeñas, recipientes con buena transferencia de calor y una tasa de calentamiento lenta, sin embargo, como el retraso térmico no se puede eliminar por completo, es necesario calibrar el equipo. ⁽³¹⁾

La calibración se ejecuta con estándares trazables con temperaturas de transición conocidas bajo las mismas condiciones a las que se analizará la muestra; el punto

de fusión obtenido se compara entonces con el valor conocido y se aplica una corrección, generalmente a través del software. Los estándares de calibración de temperatura más utilizados en DSC son los metales puros como el indio, el plomo y el estaño, ya que están disponibles en alta pureza y tienen puntos de fusión conocidos. ⁽³¹⁾

4.5.3. Compatibilidad por DSC

La DSC es una herramienta eficiente para predecir la compatibilidad fármaco-excipiente ya que la mezcla física de estos componentes puede provocar cambios en su punto de fusión si hay interacciones entre sí. ⁽⁵⁾

La compatibilidad por DSC se evalúa comparando el termograma del fármaco y los excipientes por separado con la curva de la mezcla física de principio activo-excipiente en una proporción de 1:1 para maximizar la posibilidad de observar una interacción. Se asume que las propiedades térmicas (punto de fusión, entalpía, etc.) de las mezclas son la suma de los componentes individuales si los componentes son compatibles entre sí. Cambios en el termograma debido a la desaparición o desplazamiento del pico del componente, aparición de nuevos picos característico, cambios en las entalpías esperadas, o un desplazamiento significativo en la fusión de los componentes representan interacción entre los compuestos. Sin embargo, pequeños cambios en la altura, forma y anchura del pico pueden deberse a posibles diferencias en la composición de la mezcla y no a una incompatibilidad. ^(28,32)

Las interacciones pueden ser químicas o físicas: las interacciones químicas involucran cambios en la estructura molecular del fármaco mientras que las interacciones físicas sólo producen modificaciones de algunas propiedades fisicoquímicas. La incompatibilidad química generalmente se debe a reacciones redox, ácido base o hidrólisis en tanto que la incompatibilidad física involucra cambios en la solubilidad, adsorción de un medicamento sobre un excipiente o la formación de una mezcla eutéctica. ^(28,33)

5. Planteamiento del problema

En México, el cáncer infantil es la primera causa de muerte por enfermedad en niños de 5-14 años y la sexta en niños menores de cinco años, siendo la LLA el cáncer más común en niños y adolescentes mexicanos; cada año se presentan 2000 casos nuevos en menores de 18 años. Sin embargo, la supervivencia de los pacientes con LLA se ha incrementado notablemente en las últimas décadas

debido a un diagnóstico oportuno, un aumento en inversión en infraestructura de atención médica, y el uso de esquemas de tratamiento cada vez más efectivos. ⁽³⁴⁾

Durante décadas, los glucocorticoides han jugado un papel muy importante en el tratamiento del cáncer linfoide, ya que actúan a través del GR para detener el crecimiento e inducir la apoptosis en el tejido linfoide. Desafortunadamente, no todos los pacientes responden a los glucocorticoides y la dosificación está restringida por efectos secundarios inmediatos y a largo plazo. ⁽³⁵⁾

La dexametasona es el glucocorticoide de elección en el tratamiento de la LLA infantil, por ello, se han propuesto alternativas para la administración de este agente quimioterapéutico con el fin de producir resultados similares con efectos secundarios más aceptables. ⁽³⁵⁾ En este proyecto, se proponen Formas Farmacéuticas de Liberación Modificada de dexametasona, pues éstas permiten un mejor control de la concentración plasmática terapéutica del fármaco y con ello, una disminución en la incidencia y gravedad de los efectos secundarios. Así mismo, debido a que la dosis de dexametasona vía oral para neoplasias en niños se administra cada 6 horas, el desarrollo de estas formas farmacéuticas permite la reducción del número y la frecuencia de las dosis necesarias para mantener la respuesta terapéutica deseada, lo que favorece el cumplimiento terapéutico por parte del paciente y en consecuencia se preservan las tasas de supervivencia actuales. ^(3,18)

Finalmente, para garantizar la seguridad y la eficacia de las formulaciones propuestas, se diseñaron estudios de compatibilidad fármaco-excipientes por Calorimetría Diferencial de Barrido para las tres formulaciones farmacéuticas de dexametasona planteadas. ⁽³²⁾

6. Pregunta de investigación

¿El desarrollo de una forma farmacéutica de liberación modificada de dexametasona permite la administración oral de dicho fármaco solo una vez al día para tratar la leucemia linfoblástica en niños?

7. Objetivos

7.1. Objetivo general

Analizar las formulaciones de formas farmacéuticas de liberación modificada de dexametasona, mediante Calorimetría Diferencial de Barrido, para evaluar la compatibilidad fármaco-excipientes.

7.2. Objetivos específicos

- Proponer formulaciones de un granulado pediátrico de liberación modificada de dexametasona mediante la formulación de este fármaco en una matriz de polímero hidrofílico no entrecruzado.
- Evaluar la compatibilidad fármaco-excipientes de diferentes formulaciones de matrices hidrofílicas con dexametasona mediante un análisis térmico por el método de Calorimetría Diferencial de Barrido.

8. Métodos

8.1. Universo

Sistemas de matriz hidrofílica que contienen dexametasona en una matriz de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) modificada con lactosa monohidratada, celulosa microcristalina o almidón.

8.2. Técnicas, reactivos, materiales, equipos e instrumentos

8.2.1. Técnicas

Calorimetría Diferencial de Barrido

8.2.2. Reactivos

- SRef dexametasona micronizada (DEX), lote B1022/1 11010, proveedor Crystal Pharma.
- Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).
- Lactosa monohidratada (LAC), proveedor Farmacia París.
- Celulosa Microcristalina (CM)
- Almidón de maíz (ALM)
- Indio, polvo de 99.99% de pureza, proveedor Sigma Aldrich.

8.2.3. Materiales

- Crisoles de aluminio para muestras no volátiles marca Perkin Elmer, número de parte 0219-0041, lote: 140122 y 210446.
- Tapas de aluminio para crisoles para muestras no volátiles marca Perkin Elmer, número de parte 0219-0041, lote: 604222 y 210234.
- Espátula de acero inoxidable para balanza microanalítica.
- Pinzas planas de acero inoxidable marca Perkin Elmer.
- Pyris Software Thermal Analysis, version 13.4.0.0036 Perkin Elmer.

- Vidrio de reloj de 4 cm de diámetro.
- Tanque de gas nitrógeno con manómetro.

8.2.4. Equipos e instrumentos

- Balanza microanalítica. Modelo MT5, marca Mettler Toledo.
- Calorímetro Diferencial de Barrido (DSC) por fujo de calor. Modelo 8000, marca Perkin Elmer, número de inventario: 02576144.
- Equipo de cómputo OptiPlex X3 con procesador Intek Core (TM) i5-8500, CPU @ 3.00 GHz, memoria RAM de 32.0 GB, Microsoft Windows 10, 64 bits.
- Intracooler PolyScience .

8.3. Variables

Variable de estudio: Compatibilidad fármaco-excipiente.

8.4. Hipótesis

Mediante un análisis térmico por el método de Calorimetría Diferencial de Barrido se puede determinar que los componentes de las formulaciones de matriz hidrofílica propuestas son compatibles entre sí, es decir, que no hay interacción entre la dexametasona y los excipientes.

8.5. Diseño de estudio

Estudio Experimental

8.6. Procedimiento

8.6.1. Calibración del DSC

Se pesaron 5 mg de indio en el crisol de aluminio, se colocó la tapa y se selló. Se introdujo el crisol de muestra y el de referencia (un crisol de aluminio vacío y sellado) en el DSC y se realizó el análisis térmico de 120 a 170 °C, a una velocidad de calentamiento de 10 °C min⁻¹ y bajo una atmósfera de nitrógeno con un flujo de 10 mL/min. Se calculó el punto de fusión del indio y se comparó con el valor conocido (156.6 °C).

8.6.2. Preparación de las muestras

Se pesaron de 2 a 3 mg de cada reactivo: dexametasona, HPMC, lactosa monohidratada, celulosa microcristalina y almidón; en crisoles de aluminio, se taparon y se sellaron.

Para las mezclas físicas de fármaco-excipiente, se pesaron 5 mg de dexametasona y 5 mg de excipiente: HPMC, lactosa, celulosa microcristalina y almidón; se colocaron ambos reactivos en el vidrio de reloj y se homogenizaron con la espátula haciendo ligeros movimientos circulares. Posteriormente, se pesaron 2 mg de las mezclas en crisoles de aluminio, se taparon y se sellaron.

8.6.3. Análisis térmico

Se introdujo el crisol con la muestra en el DSC y se llevó a cabo el análisis térmico con un programa de temperatura de 50 °C a 300 °C, a una velocidad de calentamiento de 25 °C min⁻¹ y bajo una atmósfera de nitrógeno con un flujo de 10 mL/min. Se determinó el punto de fusión de cada uno de componentes individuales y se identificaron en el termograma de las mezclas; si se presentan cambios en el comportamiento de fusión del fármaco o los excipientes indica una interacción.

9. Resultados y análisis de resultados.

El desarrollo de formulaciones pediátricas es un proceso complejo ya que algunos excipientes aceptables en formulaciones para pacientes adultos no son adecuados para su uso pediátrico. Por tal razón, se propusieron formulaciones de matrices hidrofílicas de dexametasona ya que son FFLM que emplean excipientes económicos y seguros, y son fáciles de fabricar mediante compactación con rodillo, lo que permite que la forma de dosificación sean gránulos, una forma farmacéutica sólida adecuada para niños, evitando así la necesidad de formular líquidos ya que generalmente requieren muchos excipientes y pueden presentar un riesgo toxicológico para los pacientes pediátricos. ^(3,36,37)

Los éteres de celulosa son candidatos idóneos para la formulación de matrices hidrofílicas ya que son directamente compresibles, se hidratan fácilmente a temperatura corporal y los cambios en el proceso de fabricación no modifican de manera significativa la liberación del fármaco, por esa razón, se propuso el HPMC como polímero de la matriz hidrofílica. ⁽⁷⁾ El HPMC es un excipiente muy versátil pues está disponible en diferentes variedades con diferentes pesos moleculares y grados de sustitución; de acuerdo con Tewari D. y During T. se prefieren los grados de peso molecular más altos para fármacos altamente solubles puesto que

su liberación está controlada principalmente por la difusión a través de la capa de gel, mientras que, los grados de peso molecular más bajos se prefieren para fármacos de baja solubilidad ya que se requiere la erosión de la matriz para una liberación efectiva del fármaco. ⁽³⁸⁾ En la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) se indica que la dexametasona es casi insoluble en agua por eso se sugiere que para el desarrollo de la formulación propuesta se emplee HPMC de bajo peso molecular como es Benecel K4M. ^(22,38) En el estudio de Tewari D. y During T. se analizaron los perfiles de liberación de un fármaco de baja solubilidad con diferentes grados de HPMC, obteniendo una liberación de aproximadamente el 60% en 24 h con Benecel K4M, por este motivo se propuso la adicción de modificadores de matriz a la formulación planteada con el objetivo de alcanzar una liberación de dexametasona cercana al 100% en 24 h; los modificadores de matriz propuestos son lactosa monohidratada, celulosa microcristalina y almidón de maíz, pues en otras investigaciones se han empleado con HPMC para controlar la liberación de distintos fármacos. ⁽³⁸⁻⁴⁰⁾

En la tabla 1 se presentan las formulaciones propuestas de dexametasona en una matriz hidrofílica.

Tabla 1. Formulaciones de dexametasona en una matriz de polímero hidrofílico no entrecruzado.

Formulación	Fármaco	Polímero hidrofílico	Modificador de matriz
1	Dexametasona	Hidroxipropilmetilcelulosa	Lactosa monohidratada
2	Dexametasona	Hidroxipropilmetilcelulosa	Celulosa microcristalina
3	Dexametasona	Hidroxipropilmetilcelulosa	Almidón de maíz

Para garantizar la estabilidad y seguridad de las formulaciones farmacéuticas propuestas se realizaron estudios de compatibilidad fármaco-excipiente mediante Calorimetría Diferencial de Barrido. En la tabla 2 se muestran los parámetros calculados para los eventos térmicos identificados en los termogramas de cada componente individual y de las mezclas binarias fármaco-excipiente. Estos termogramas están disponibles en el apéndice A.

Tabla 2. Parámetros DSC de dexametasona, excipientes y sus mezclas binarias.

Muestras	Pico (°C) Punto máximo	ΔH (Jg ⁻¹)	Descripción	Origen
DEX	269.43	139.80	Pico endotérmico agudo	Fusión
HPMC	289.24	-1.65	Pico exotérmico ancho	Descomposición
LAC	153.15 223.25	101.02 154.41	Pico endotérmico agudo Pico endotérmico agudo	Pérdida de agua Fusión α lactosa
ALM	296.06	15.05	Pico endotérmico ancho	Fusión
CM	-	-	-	-
DEX- HPMC	268.37 -	11.15 -	Pico endotérmico ancho -	Fusión DEX -
DEX-LAC	152.58 221.88 266.43	36.82 48.89 71.99	Pico endotérmico agudo Pico endotérmico agudo Pico endotérmico agudo	Perdida de agua Fusión α lactosa Fusión DEX
DEX-ALM	278.98 -	6.55 -	Pico endotérmico ancho -	-
DEX-CM	276.89 -	19.04 -	Pico endotérmico ancho -	-

- Ausencia de un evento endotérmico

El termograma de DEX (Apéndice A) mostró un evento endotérmico a 269.43 °C asociado al punto de fusión, un valor ligeramente superior a 5 °C respecto al reportado en la literatura de 260-264 °C. ^(21,23) El punto de fusión se desplazó a la derecha a causa de la velocidad de calentamiento, ya que conforme ésta aumenta, la transición se observa a temperaturas más altas debido a que la transferencia de calor entre el horno, la muestra y la referencia no es instantánea; por lo que cuando a la muestra se le haya suministrado el calor necesario para fundir, el horno registrará una temperatura mayor. ⁽³¹⁾

La velocidad de calentamiento se elevó porque la DEX estaba micronizada lo que resulta en una amplia distribución de tamaños y formas de partículas con tendencia a agregarse y aglomerarse, ocasionando que la fusión no sea homogénea y se observen varias señales. ^(28,31) Al elevar la velocidad de calentamiento se logró obtener una sola señal, ya que a medida que se incrementa la velocidad de calentamiento, la anchura de la transición de fusión aumenta y, por lo tanto, la resolución (capacidad de medir transiciones cercanas) disminuye, lo que significa que señales que se encuentran muy cercanas se pierden o es difícil identificarlas. ⁽³¹⁾

El termograma de HPMC (Apéndice A) se caracterizó por un evento exotérmico a 289 °C relacionado con la descomposición de la muestra. El perfil térmico de HPMC obtenido es similar al perfil reportado en el estudio de Lim Woo-Sub, et al., ya que a pesar de que en la literatura se establece el punto de descomposición de

HPMC a 225-230 °C, en este estudio se indica que cuanto mayor es la tasa de calentamiento, mayor es la temperatura de pirólisis del HPMC. ^(27,41) La curva de DSC de la mezcla binaria DEX:HPMC (figura 6) mostró el pico fusión de DEX con una variación en la forma del pico y en la relación altura-anchura debido a posibles diferencias en la geometría de la muestra de la mezcla. ⁽⁴²⁾ Por otro lado, el pico exotérmico observado en el termograma del HPMC no se observa en la curva de DSC de la mezcla binaria dado que el punto de descomposición no es un valor muy reproducible pues depende del tiempo y velocidad de calentamiento, estructura interna y otras condiciones del medio (oxígeno, humedad, etc.). No se encontraron evidencias de interacciones entre DEX y HPMC, además, en otros estudios se ha identificado, mediante FTIR y análisis térmico, compatibilidad entre DEX y HPMC. ^(43,44)

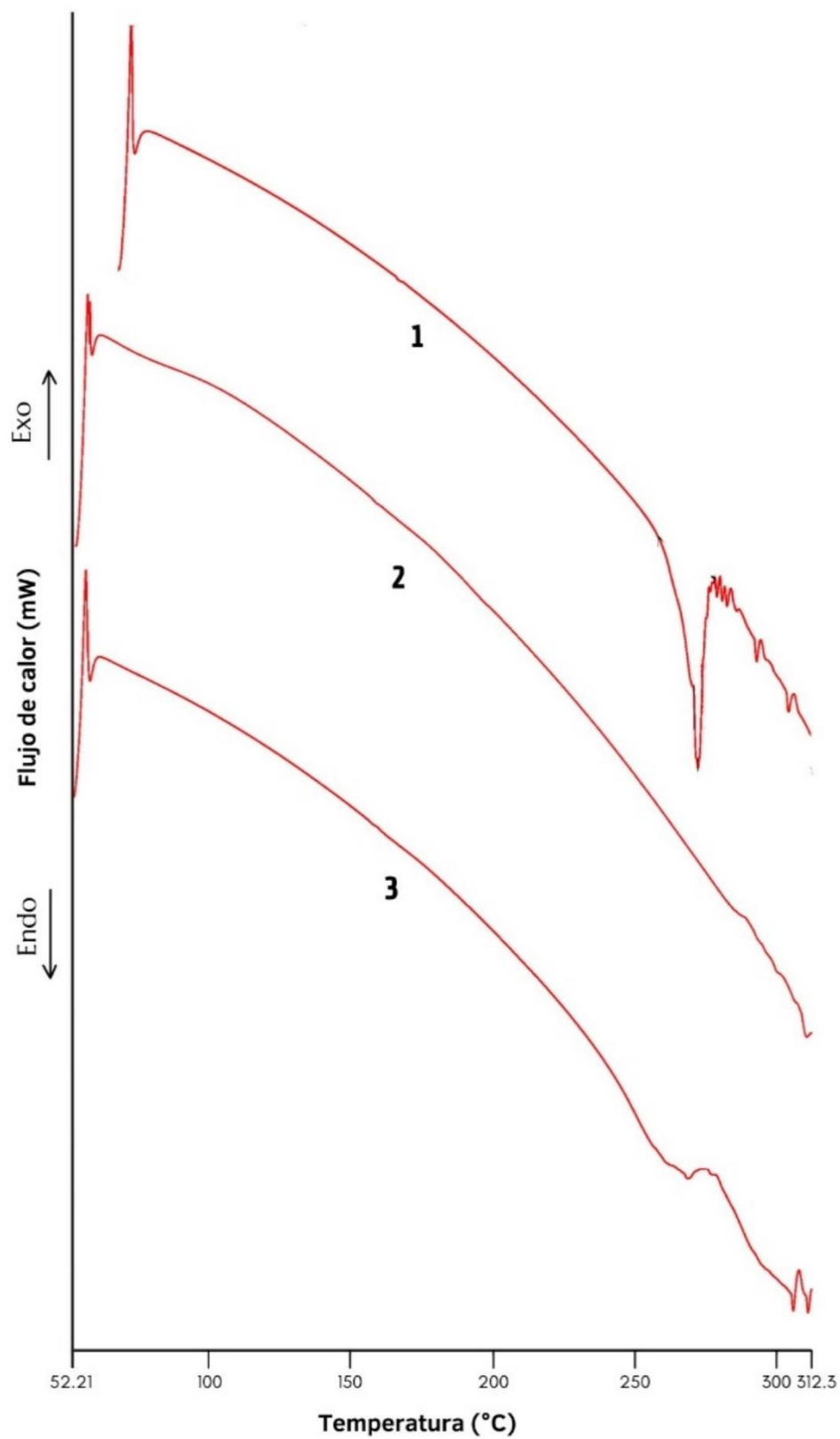


Figura 6. Termogramas DSC de dexametasona DEX (1), hidroxipropilmetilcelulosa HPMC (2) y mezcla física 1:1 de DEX:HPMC (3).

El termograma de LAC (Apéndice A) mostró dos eventos endotérmicos característicos de la lactosa monohidratada: a 153 °C se detectó la pérdida de agua cristalina y a 223 °C se presentó la fusión de la forma cristalina alfa; además, se observa un evento exotérmico a aproximadamente 170 °C atribuido a la cristalización de la lactosa amorfa a α lactosa. ^(45,46) Los eventos térmicos de DEX y LAC se mantuvieron en el termograma de su mezcla binaria (figura 7) y por lo tanto no se encontraron evidencias de interacciones. Los picos correspondientes a la fusión de DEX y LAC se desplazaron ligeramente a una temperatura más baja, 266 °C y 221 °C, respectivamente, debido a que cuando se mezclan dos sustancias, la pureza de cada una puede reducirse y, por lo general, se obtienen puntos de fusión ligeramente más bajos. ⁽³³⁾ Existen diversos comprimidos de DEX en el mercado formulados con LAC, lo que confirma los datos obtenidos, es decir, que la DEX y la LAC son compatibles. ^(47,48)

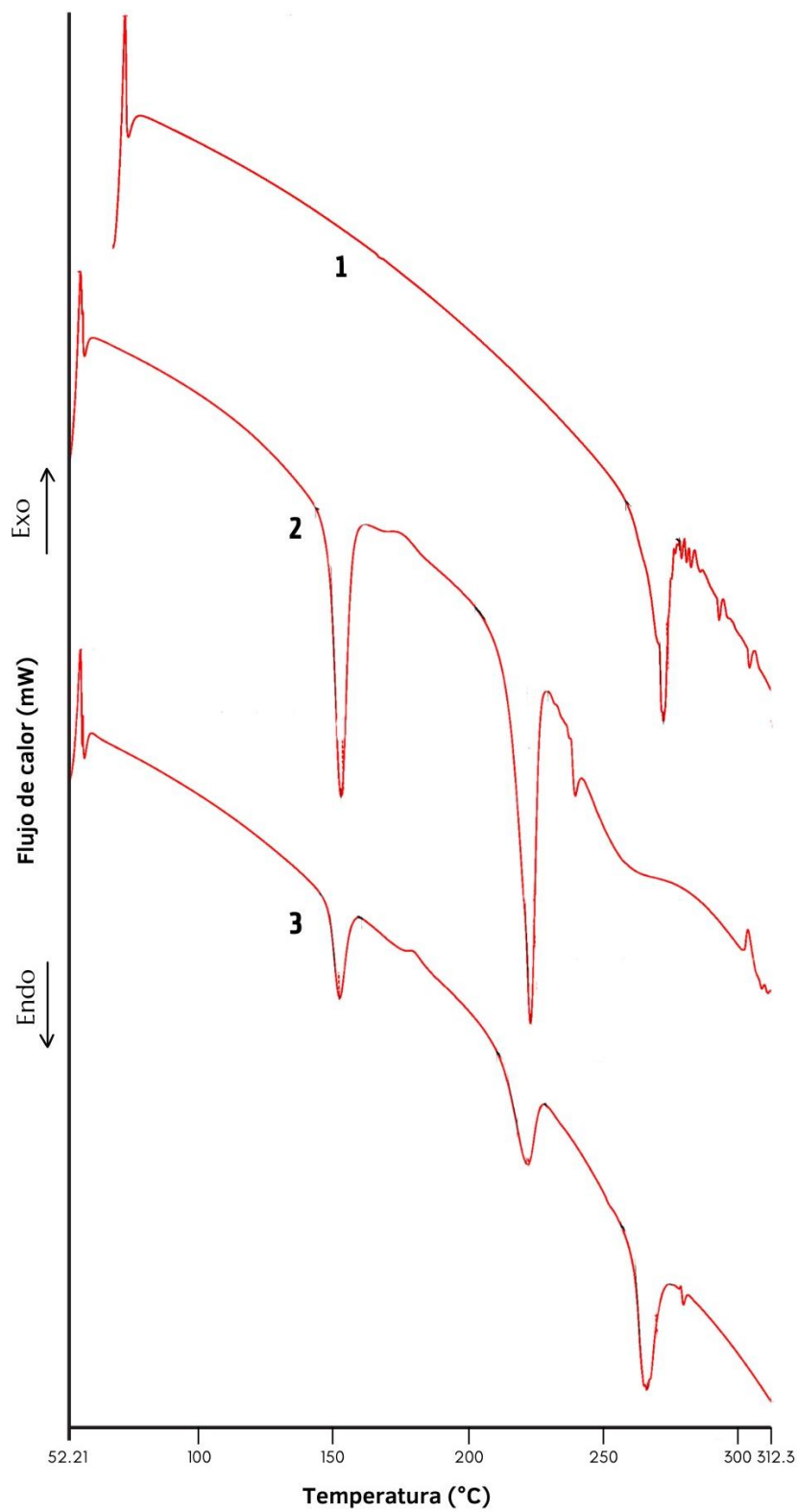


Figura 7. Termogramas DSC de dexametasona DEX (1), lactosa monohidratada LAC (2) y mezcla física 1:1 de DEX:LAC (3).

El termograma de ALM (Apéndice A) mostró un pico endotérmico a 296 °C asociado al punto de fusión, este valor es superior al reportado en la literatura debido al aumento de la velocidad de calentamiento. ^(31,49) En la mezcla binaria (figura 8), el pico endotérmico detectado a 278 °C puede tratarse de una superposición del pico de fusión de DEX (269 °C) y de ALM (296 °C) ya que en el mercado existen comprimidos de DEX que contienen ALM, lo que indicaría que sí son compatibles. ^(33,48) Sin embargo, las curvas DSC no proporcionaron información concluyente sobre la compatibilidad de DEX-ALM por lo que es necesario el uso de técnicas auxiliares o llevar a cabo el análisis térmico de la mezcla binaria en la proporción en que se encuentran la DEX y el ALM en la formulación, ya que se sabe que se la mezcla física 1:1 maximiza la posibilidad de observar una interacción por lo que en la proporción en que se encuentran en la formulación farmacéutica puede no presentarse una interacción. ⁽³²⁾

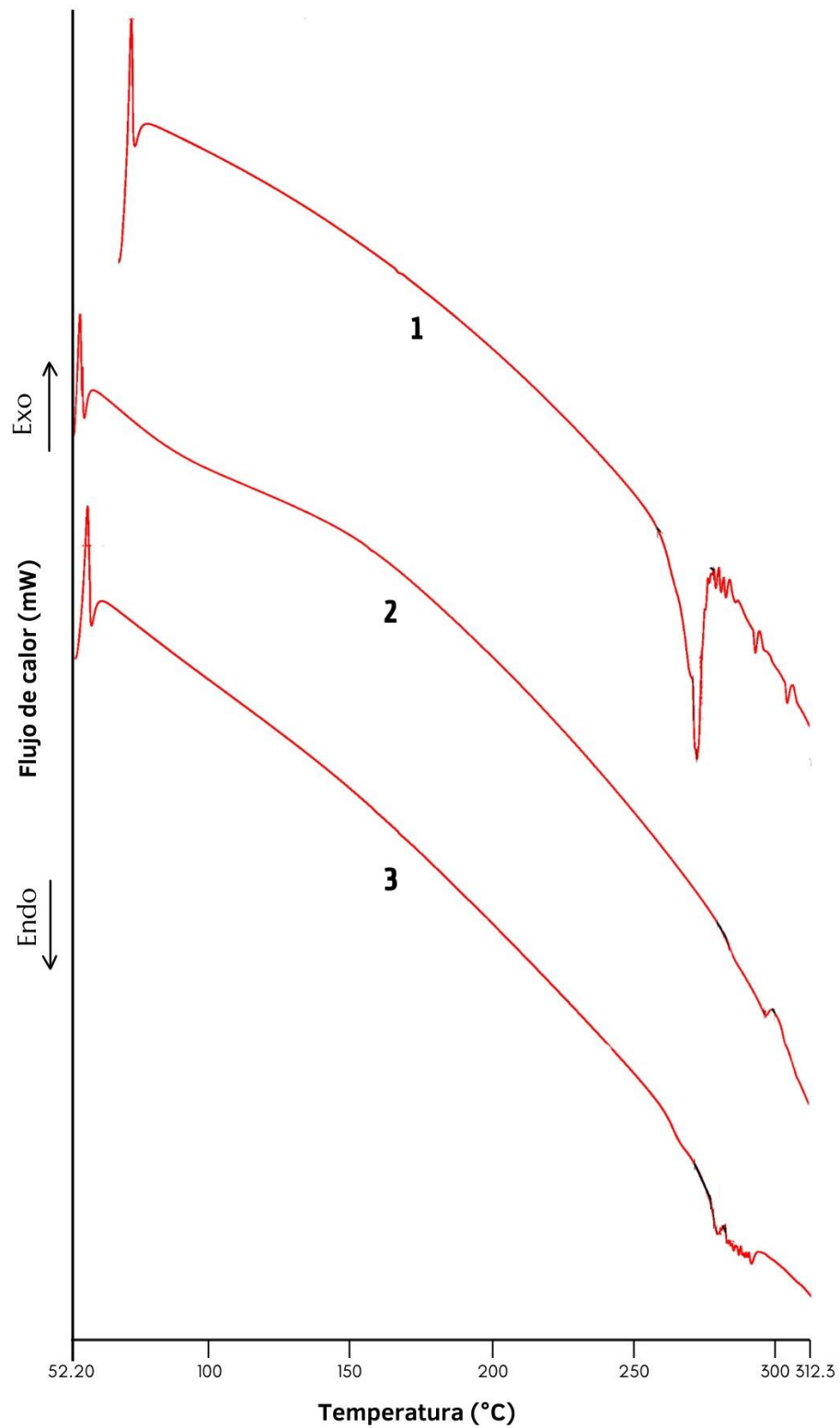


Figura 8. Termogramas DSC de dexametasona DEX (1), almidón ALM (2) y mezcla física 1:1 de DEX:ALM (3).

No se detectaron eventos térmicos para CM debido a su naturaleza ya que consiste principalmente de agregados cristalinos, es decir, tienen un alto grado de cristalinidad que le confiere una mayor estabilidad térmica y por eso las temperaturas de inicio de descomposición son muy altas, reportándose el inicio de la degradación arriba de los 300 °C. ⁽⁵⁰⁾ En la mezcla binaria (figura 9) el punto de fusión de DEX se desplazó a temperaturas más altas lo que podría deberse a una interacción fármaco-excipientes, sin embargo, en el estudio Santos WM, et al., se evaluó la compatibilidad DEX-CM mediante FTIR y no se mostraron cambios en el estado cristalino de la DEX, por lo que probablemente la interacción entre estos compuestos sea inducida por el calor. Es necesario evaluar la compatibilidad DEX-CM mediante técnicas complementarias para confirmar la interacción indicada por DSC. ⁽³³⁾

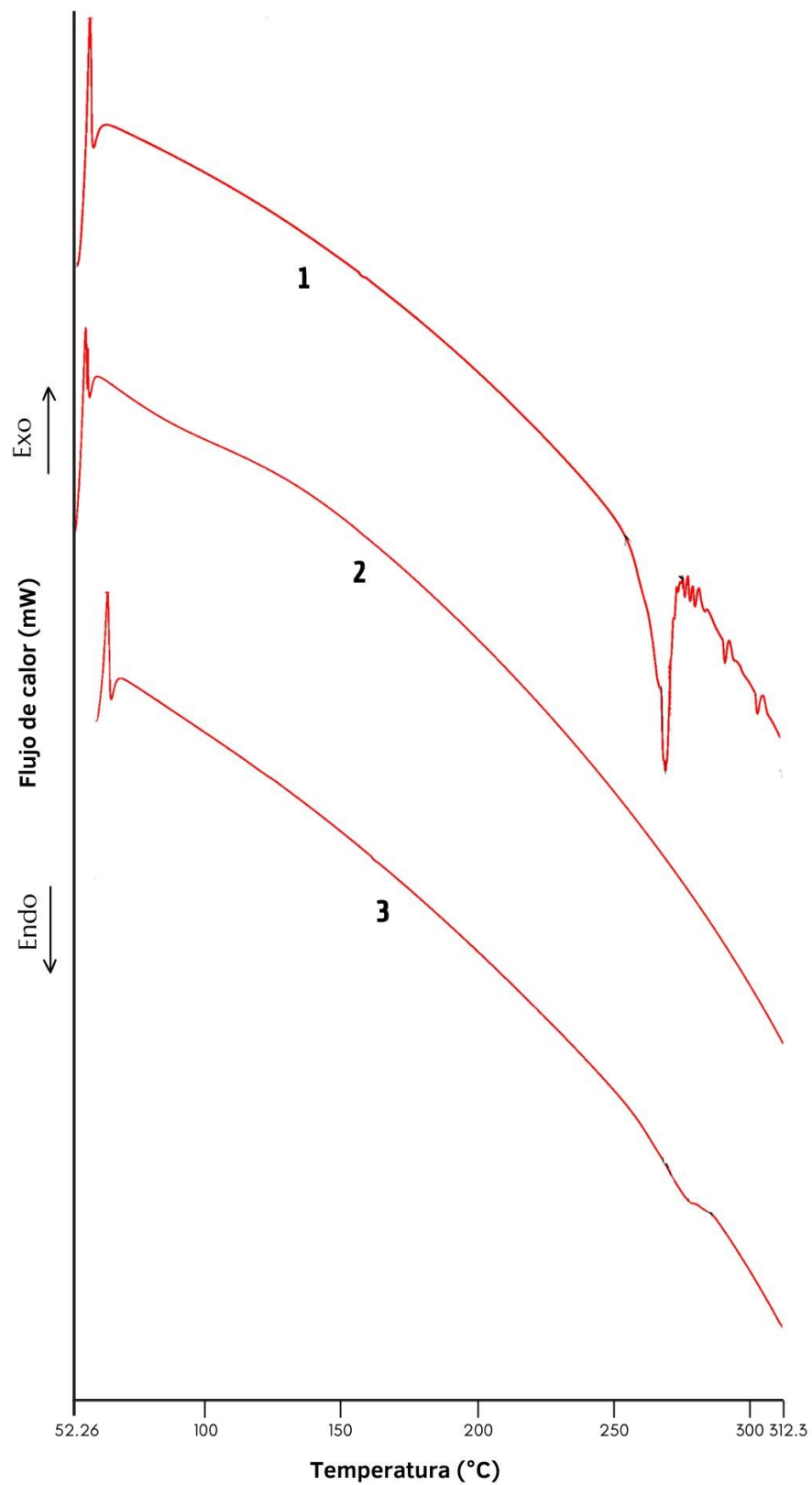


Figura 9. Termogramas DSC de dexametasona DEX (1), celulosa microcristalina CM (2) y mezcla física 1:1 de DEX:CM (3).

A partir de los resultados obtenidos mediante el análisis térmico por Calorimetría Diferencial de Barrido se demostró que la DEX es compatible con HPMC y LAC, pero presenta una interacción térmica con ALM y CM. De acuerdo con la literatura, el HPMC se considera un material no tóxico y no irritante, aunque su consumo oral excesivo puede tener un efecto laxante, por otro lado, la LAC no tiene un efecto tóxico en individuos sanos, pero se esperan efectos adversos en pacientes con afecciones preexistentes de malabsorción de lactosa o glucosa-galactosa, galactosemia, diabetes o hipersensibilidades. Conforme a lo anterior, se propone el desarrollo de un sistema de matriz hidrofílica para liberar dexametasona con la siguiente formulación: HPMC como polímero hidrofílico en una proporción del 79%, LAC como modificador de matriz en una porción del 20.75% y 5 mg de DEX representando un 0.25 % del granulado obtenido por granulación seca y dosificado en sobres de 2 g. ^(3,27,51)

La formulación propuesta está diseñada para pacientes pediátricos, sin embargo, está contraindicada en galactosemia e intolerancia a la lactosa, por ello se sugiere evaluar la compatibilidad de DEX-ALM y DEX-CM mediante técnicas complementarias para confirmar o descartar la interacción indicada por DSC con el propósito de desarrollar formulaciones alternas en caso de que el paciente presente alguno de los trastornos metabólicos antes mencionados. ^(33,36)

10. Conclusión

Con base en los resultados obtenidos, se determinó que es posible evaluar la compatibilidad fármaco-excipientes de las formulaciones de matriz hidrofílica propuestas por Calorimetría Diferencial de Barrido, demostrando que la DEX es compatible con HPMC y LAC pero presenta una interacción térmica con ALM y CM; por tal motivo, la formulación ideal pediátrica de un granulado de matriz hidrofílica para liberar DEX podría desarrollarse con HPMC como polímero hidrofílico y LAC como modificador de matriz.

11. Referencias bibliográficas

1. Jackson RK, Irving JAE, Veal GJ. Personalization of dexamethasone therapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *bjh*. 2016;173(1):13–24.
2. McNeer JL, Nachman JB. The optimal use of steroids in paediatric acute lymphoblastic leukaemia: no easy answers. 2010;149(5):638–52.
3. Aulton ME. Farmacia. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. 2a ed. España: Elsevier; 2004.
4. Jones TM. Preformulation Studies. En: Pharmaceutical Formulation: The Science and Technology of Dosage Forms [Internet]. 2018 [citado el 9 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://books.rsc.org/books/edited-volume/38/chapter/45951/Preformulation-Studies>
5. Brunaugh AD, Smyth HDC, Williams III RO. Essential Pharmaceutics. Springer; 2019.
6. Aulton ME, Taylor KMG. Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines. 5a ed. Elsevier; 2018.
7. Pose Vilarnovo B. Efecto de las ciclodextrinas sobre la cesión de fármacos en matrices de hidroxipropilmetilcelulosa. Universidad de Santiago de Compostela; 2005.
8. McCance KL, Huether SE. Fisiopatología. Bases biológicas de la enfermedad en adultos y niños. [Internet]. 8a ed. Ciudad de México: Editorial Médica Panamericana; 2020 [citado el 23 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://bit.ly/3kOzCvX>
9. Failace R, Fernandes F. Hemograma: manual de interpretación. [Internet]. 6a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2017 [citado el 28 de noviembre de 2022]. Disponible en: bit.ly/3wwO0fh
10. BMJ Best Practice Overview of leukaemia [Internet]. Grupo Editorial BMJ; 2022 [citado el 29 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://bestpractice-bmj-com.pbidi.unam.mx:2443/topics/en-gb/272/pdf/272/Overview%20of%20leukaemia.pdf>
11. Gómez Almaguer D, Jaime Pérez JC, Herrera Rojas MÁ. Leucemia linfoblástica aguda. En: Hematología La sangre y sus enfermedades [Internet]. 4a ed. McGraw Hill Interamericana; 2015 [citado el 1 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://accessmedicina-mhmedical-com.pbidi.unam.mx:2443/content.aspx?bookid=1732§ionid=121014862#1126323255>

12. Hoelzer D. Leucemia linfocítica aguda. En: Harrison Principios de Medicina Interna [Internet]. 21a ed. McGraw Hill Education; 2022 [citado el 1 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://accessmedicina-mhmedical-com.pbidi.unam.mx:2443/content.aspx?sectionid=267821901&bookid=3118&ResultClick=2#1192786806>
13. Rovelo Lima JE, García Rodríguez FM, Alvarado Silva C, Jiménez Villanueva X, Abohard-Hassan Z, Sosa Duran EE. Síndrome de lisis tumoral. GAMO. julio de 2010;9(4):175–9.
14. Isaacs C, Wellstein A, Riegel AT. Hormonas y fármacos relacionados en la terapia contra el cáncer. En: Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica [Internet]. 13a ed. Ciudad de México: McGraw Hill Interamericana; 2019 [citado el 10 de enero de 2023]. Disponible en: <https://accessmedicina-mhmedical-com.pbidi.unam.mx:2443/content.aspx?bookid=2457§ionid=202830114#1159043248>
15. Serra HA, Roganovich JM, Rizzo LFL. Glucocorticoides: paradigma de medicina traslacional. De lo molecular al uso clínico. revmed Buenos Aires. 2012;72(2):158–70.
16. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. The lancet. 2020;395(10230):1146–62.
17. Sagar Madamsetty V, Mohammadinejad R, Uzielienė I, Nabavi N, Dehshahri A, García-Couce J, et al. Dexamethasone: Insights into Pharmacological Aspects, Therapeutic Mechanisms, and Delivery Systems. ACS Biomater Sci Eng. 2022;8(5):1763–90.
18. Schimmer BP, Funder JW. Hormona adrenocorticotrófica, esteroides suprarrenales y corteza suprarrenal. En: Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica [Internet]. 13a ed. Ciudad de México: McGraw Hill Interamericana; 2019 [citado el 28 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://accessmedicina-mhmedical-com.pbidi.unam.mx:2443/content.aspx?bookid=2457§ionid=191984577>
19. Katzung BG. Farmacología básica y clínica. 2a ed. México: McGraw Hill; 2013.
20. Assessment report pursuant to Article 29(4) of Directive 2001/83/EC, as amended [Internet]. European Medicines Agency; 2012 [citado el 10 de enero de 2023]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/dexamethasone-alapip-article-29-referral-assessment-report_en.pdf
21. PubChem. Dexamethasone [Internet]. [citado el 30 de enero de 2023]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5743>

22. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 11a ed. Vol. 1. México: Secretaría de Salud, Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2014.
23. Varsa S RB, Sanphui P, Chernyshev V. Polymorphs and isostructural cocrystals of dexamethasone: towards the improvement of aqueous solubility. *CrystEngComm*. 2022;24(34):6045–58.
24. Sweetman SC. Martindale. The Complete Drug Reference. 36a ed. Londres: Pharmaceutical Press; 2009.
25. Notes on the Design of Bioequivalence Study: Dexamethasone [Internet]. World Health Organization; 2021 [citado el 11 de enero de 2023]. Disponible en: https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/BE_Dexamethasone_October2021.pdf
26. Seminario Sistemas Farmacéuticos. Liberación Modificada. Día 1 [Internet]. 2022 [citado el 30 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=JlrJZN6msig>
27. Niazi SK. Handbook of Preformulation: chemical, biological and botanical drugs. 2a ed. Florida: CRC Press; 2019.
28. Wesolowski M. Thermoanalytical methods in pharmaceutical technology. *J Therm Anal*. septiembre de 1992;38(9):2239–45.
29. El'tsova NO, Golubitskii GB, Budko EV. Analytical methods for studying the stability of pharmaceutical compositions and the compatibility of their components. *J Anal Chem*. el 1 de octubre de 2014;69(10):917–28.
30. Müllertz A, Perrie Y, Rades T. Analytical Techniques in the Pharmaceutical Sciences. New York: Springer; 2016.
31. Craig D, Reading M. Thermal analysis of pharmaceuticals. Florida: CRC Press; 2007.
32. Gorain B, Choudhury H, Pandey M, Madheswaran T, Kesharwani P, Tekade RK. Chapter 11 - Drug–Excipient Interaction and Incompatibilities. En: Tekade RK, editor. Dosage Form Design Parameters [Internet]. Academic Press; 2018 [citado el 1 de febrero de 2024]. p. 363–402. (Advances in Pharmaceutical Product Development and Research). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128144213000117>
33. Santos WM, Nóbrega FP, Andrade JC, Almeida LF, Conceição MM, Medeiros ACD, et al. Pharmaceutical compatibility of dexamethasone with excipients commonly used in solid oral dosage forms. *J Therm Anal Calorim*. julio de 2021;145(2):361–78.

34. Leucemia infantil [Internet]. Instituto Nacional de Salud Pública; 2021 [citado el 6 de febrero de 2023]. Disponible en:
https://insp.mx/assets/documents/webinars/2021/CISP_Leucemia.pdf
35. Pufall MA. Glucocorticoids and Cancer. En: Glucocorticoid Signaling Advances in Experimental Medicine and Biology [Internet]. New York: Springer; 2015 [citado el 6 de febrero de 2023]. Disponible en:
https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2895-8_14
36. Excipients in the Paediatric Population: A Review.
37. Aulton ME, Taylor KMG. Aulton's pharmaceuticals : the design and manufacture of medicines. 5a ed. Edinburg: Elsevier; 2018.
38. Tewari D, Durig T. Customizing HPMC to minimize drug variability. En: Guide to Controlled release. Pharmaceutical Technology; 2017.
39. Moussa E, Siepmann F, Flament MP, Benzine Y, Penz F, Siepmann J, et al. Controlled release tablets based on HPMC:lactose blends. Journal of Drug Delivery Science and Technology. 2019;52:607–17.
40. Levina M, Rajabi-Siahboomi AR. The Influence of Excipients on Drug Release from Hydroxypropyl Methylcellulose Matrices. J Pharm Sci. el 1 de noviembre de 2004;93(11):2746–54.
41. Lim WS, Choi JW, Iwata Y, Koseki H. Thermal characteristics of Hydroxypropyl Methyl Cellulose. J Loss Prev Process Ind. marzo de 2009;22(2):182–6.
42. Botha SA, Lötter AP. Compatibility Study Between Oxprenolol Hydrochloride, Temazepam and Tablet Excipients using Differential Scanning Calorimetry. Drug Dev Ind Pharm. enero de 1990;16(2):331–45.
43. Agarwal R, Rana D, Salave S, Benival D. Dexamethasone Loaded Electrospun Nanocomposite Ocular Insert: In-vitro Drug Release and Mechanical Assessment. Curr Nanomedicine. 2022;12(2):150–8.
44. Rathore S, Naidu DMA. Formulation and evaluation of dexamethasone matrix tablets for the treatment of Polycystic Ovary syndrome. Acta Biomed. 94(2).
45. Kaialy W, Martin G, Ticehurst M, Royall P, Mohammad M, Murphy J, et al. Characterisation and Deposition Studies of Recrystallised Lactose from Binary Mixtures of Ethanol/Butanol for Improved Drug Delivery from Dry Powder Inhalers. AAPS J. el 1 de noviembre de 2010;13:30–43.

46. Gombás Á, Szabó-Révész P, Kata M, Regdon G, István E. Quantitative Determination of Crystallinity of α -Lactose Monohydrate by DSC. J Therm Anal Calorim. el 1 de mayo de 2002;68:503–10.
47. :: CIMA ::. Resultados de la búsqueda de medicamentos [Internet]. [citado el 31 de enero de 2024]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
48. DEXAMETASONA 4 MG - PLM [Internet]. [citado el 1 de febrero de 2024]. Disponible en: https://www.medicamentosplm.com/peru/Home/productos/dexametasona_4_mg_tabletas/505/101/61826/210
49. Química Córdoba S.A. [Internet]. [citado el 8 de diciembre de 2023]. Disponible en: <http://www.quimicacordoba.com.ar/productos-buscador.php?id=902>
50. Physicochemical, spectroscopic and thermal properties of microcrystalline cellulose derived from corn cobs.
51. Information for the package leaflet regarding lactose used as an excipient in medicinal products for human use.

12. Apéndice

Apéndice A

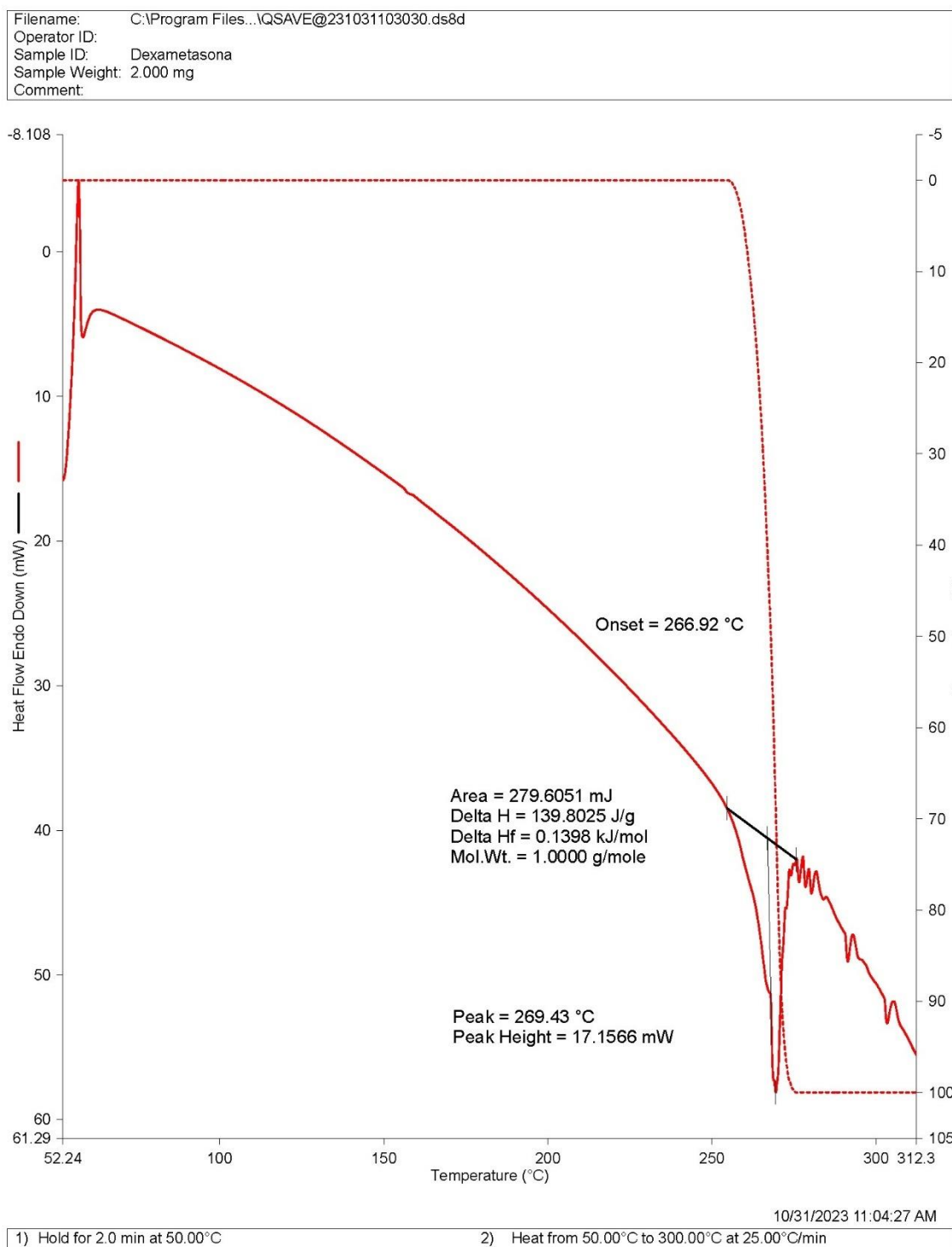


Figura 10. Termograma de dexametasona (DEX).

Filename: C:\Program Files...\QSAVE@231026125045.ds8d
 Operator ID:
 Sample ID: Dexametasona
 Sample Weight: 3.000 mg
 Comment:

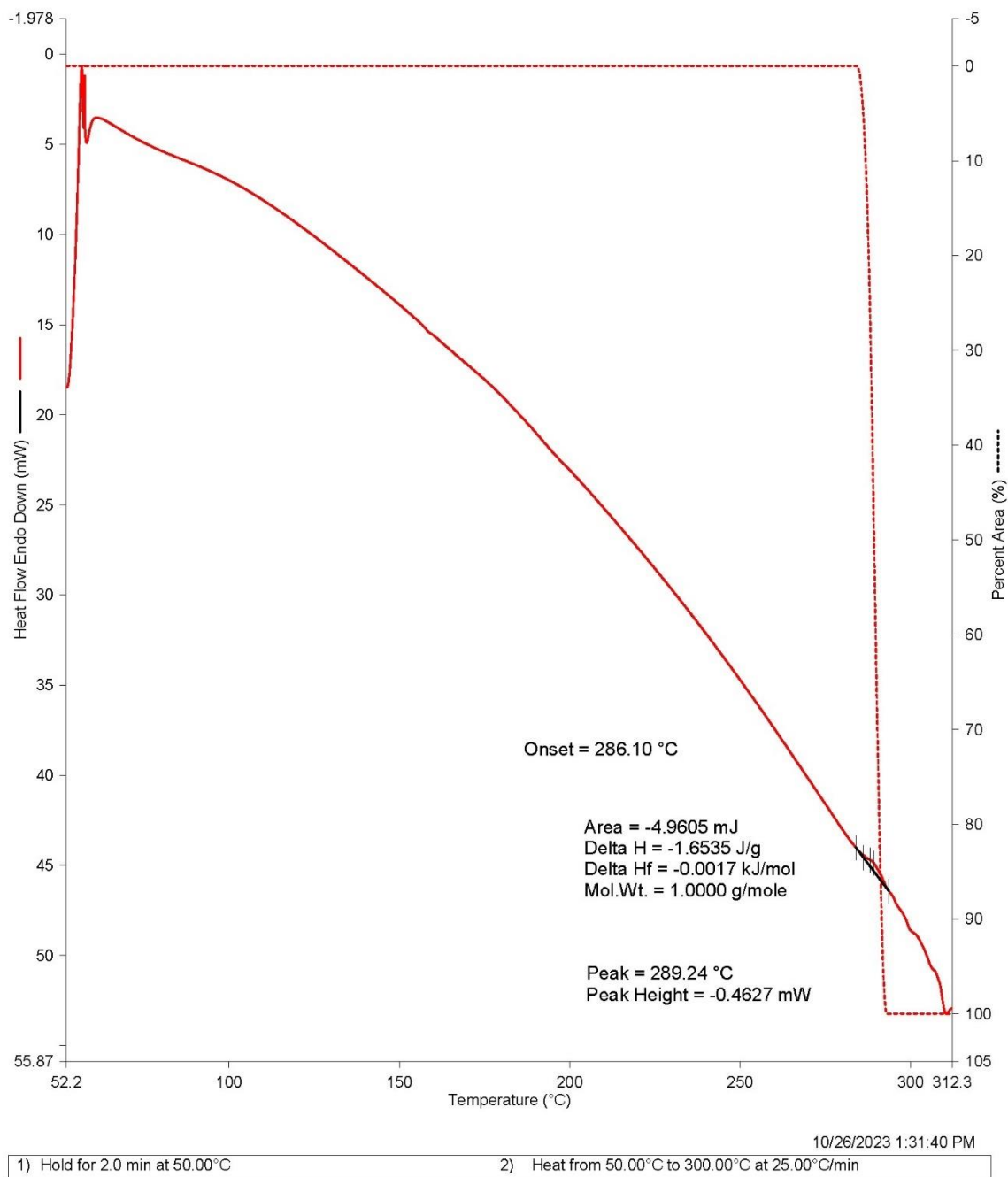


Figura 11. Termograma de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

Filename: C:\Program Files...\QSAVE@231026135041.ds8d
 Operator ID:
 Sample ID: Dexametasona
 Sample Weight: 3.000 mg
 Comment:

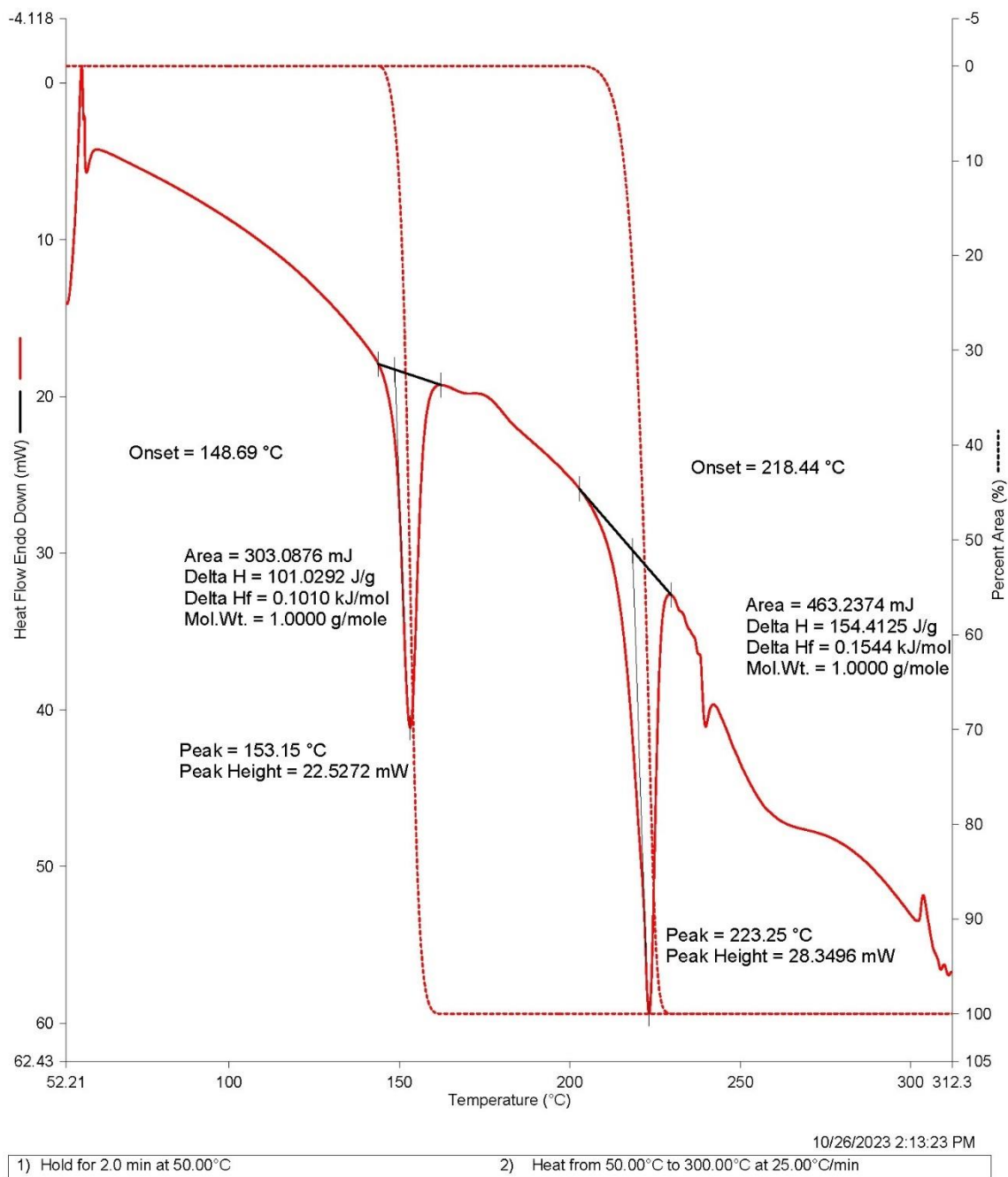


Figura 12. Termograma de lactosa monohidratada (LAC).

Filename: C:\Program Files...\QSAVE@231026145524.ds8d
 Operator ID:
 Sample ID: Dexametasona
 Sample Weight: 2.000 mg
 Comment:

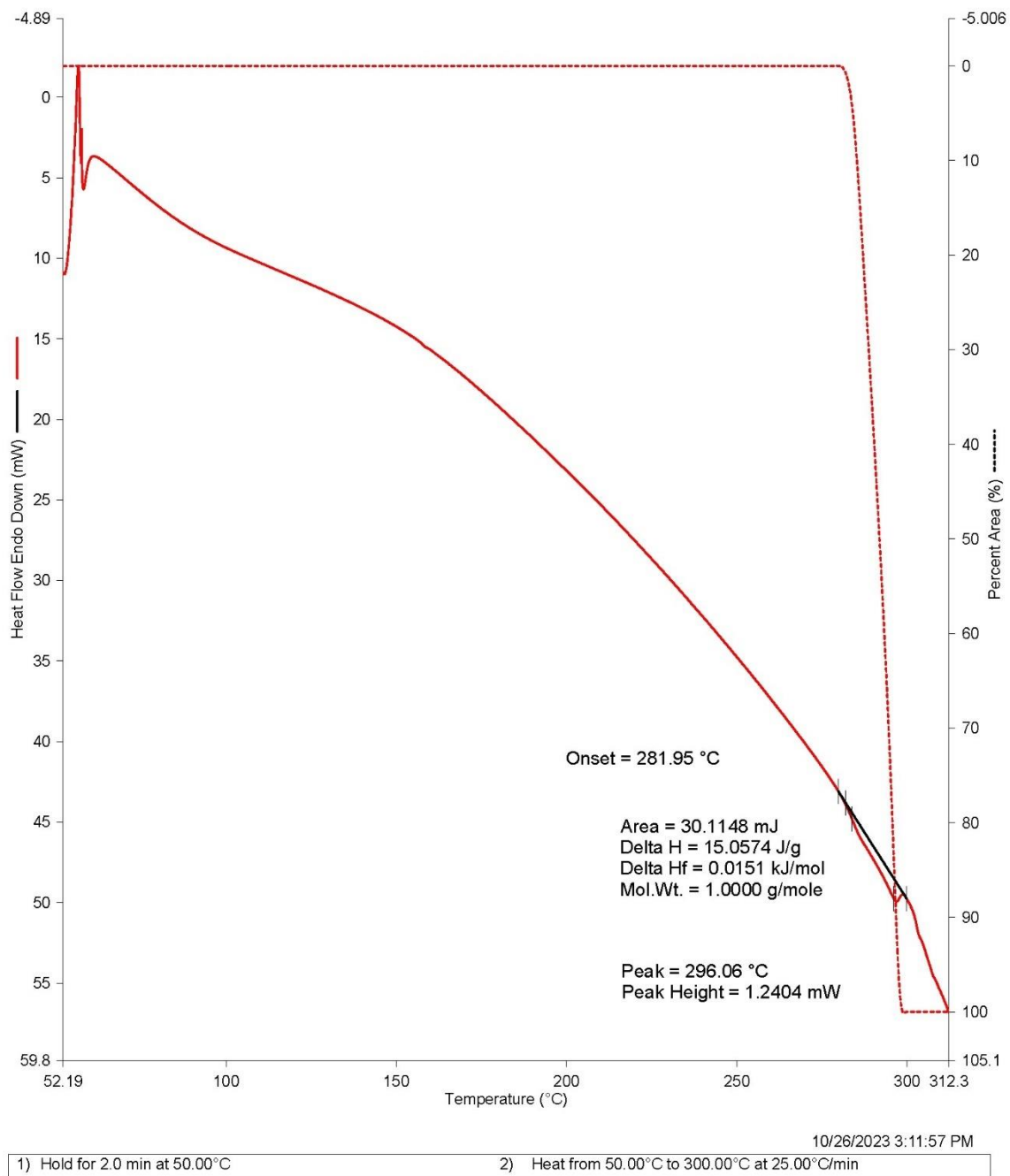


Figura 13. Termograma de almidón (ALM).

Filename: C:\Program Files...\QSAVE@231026163903.ds8d
Operator ID:
Sample ID: Dexametasona
Sample Weight: 3.000 mg
Comment:

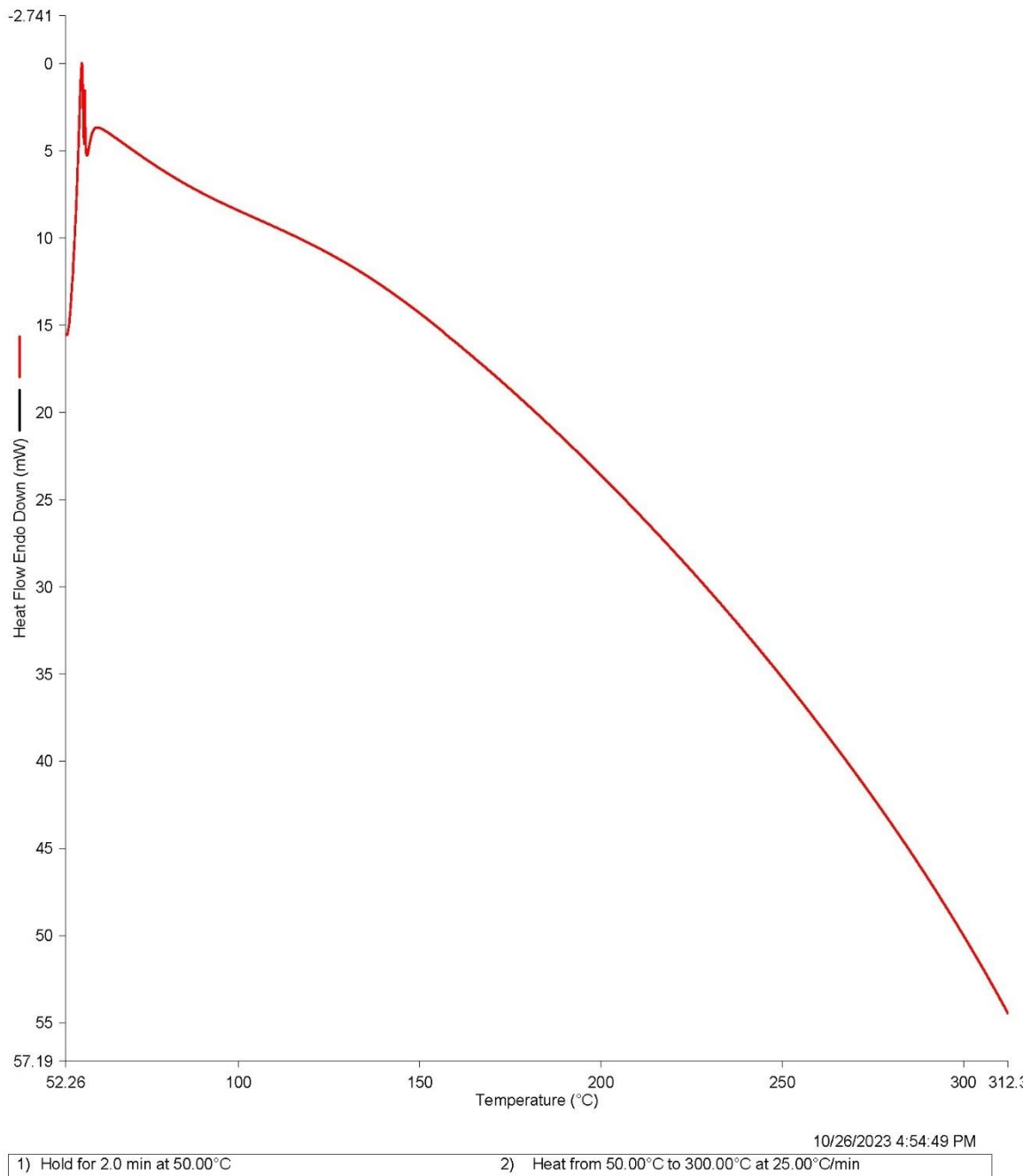


Figura 14. Termograma de celulosa microcristalina (CM).

Filename: C:\Program Files...\QSAVE@231031115721.ds8d
 Operator ID:
 Sample ID: Dexametasona
 Sample Weight: 2.500 mg
 Comment:

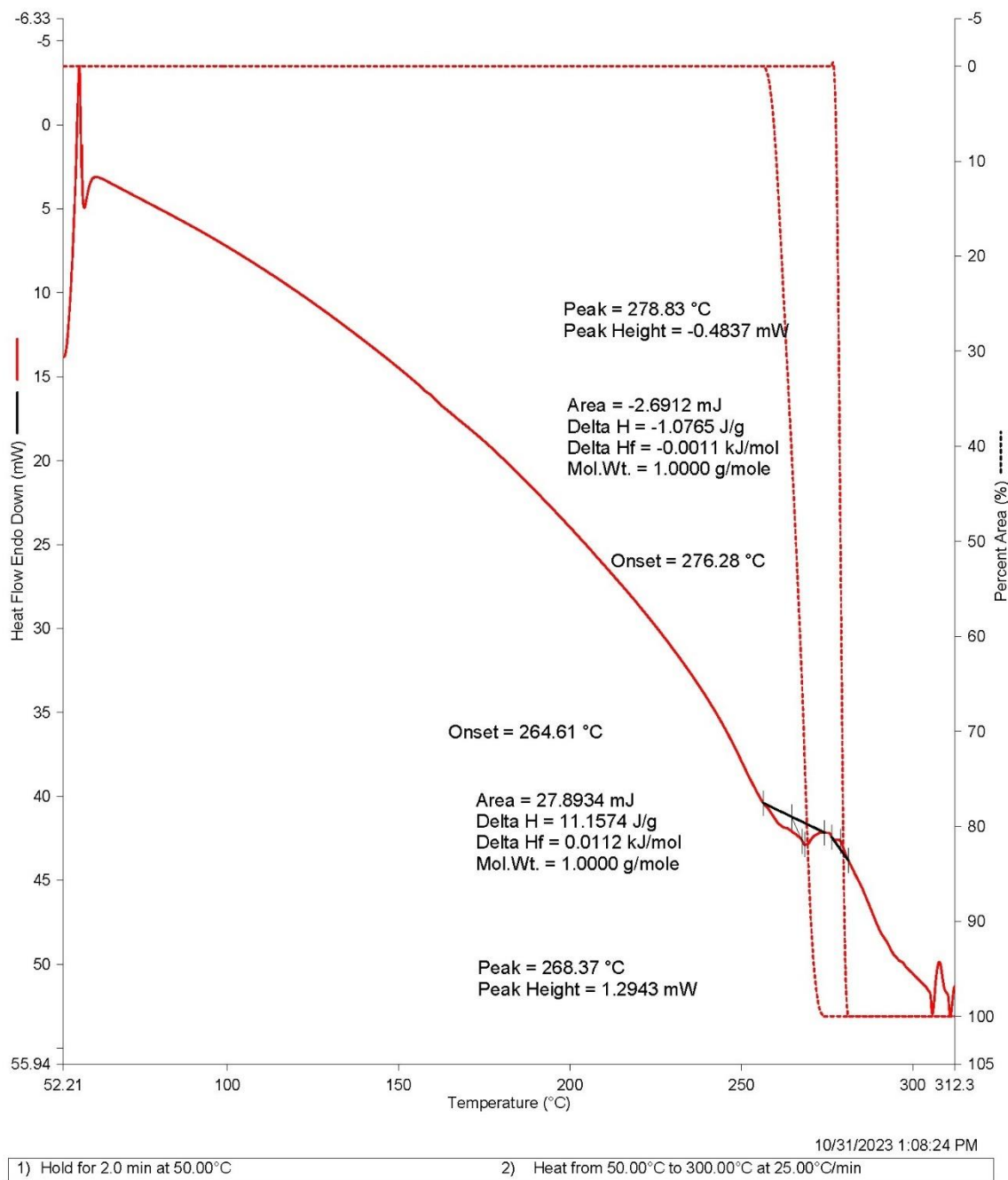


Figura 15. Termograma de mezcla de dexametasona con hidroxipropilmetilcelulosa (DEX-HPMC).

Filename: C:\Program Files...\QSAVE@231031143549.ds8d
 Operator ID:
 Sample ID: Dexametasona
 Sample Weight: 2.500 mg
 Comment:

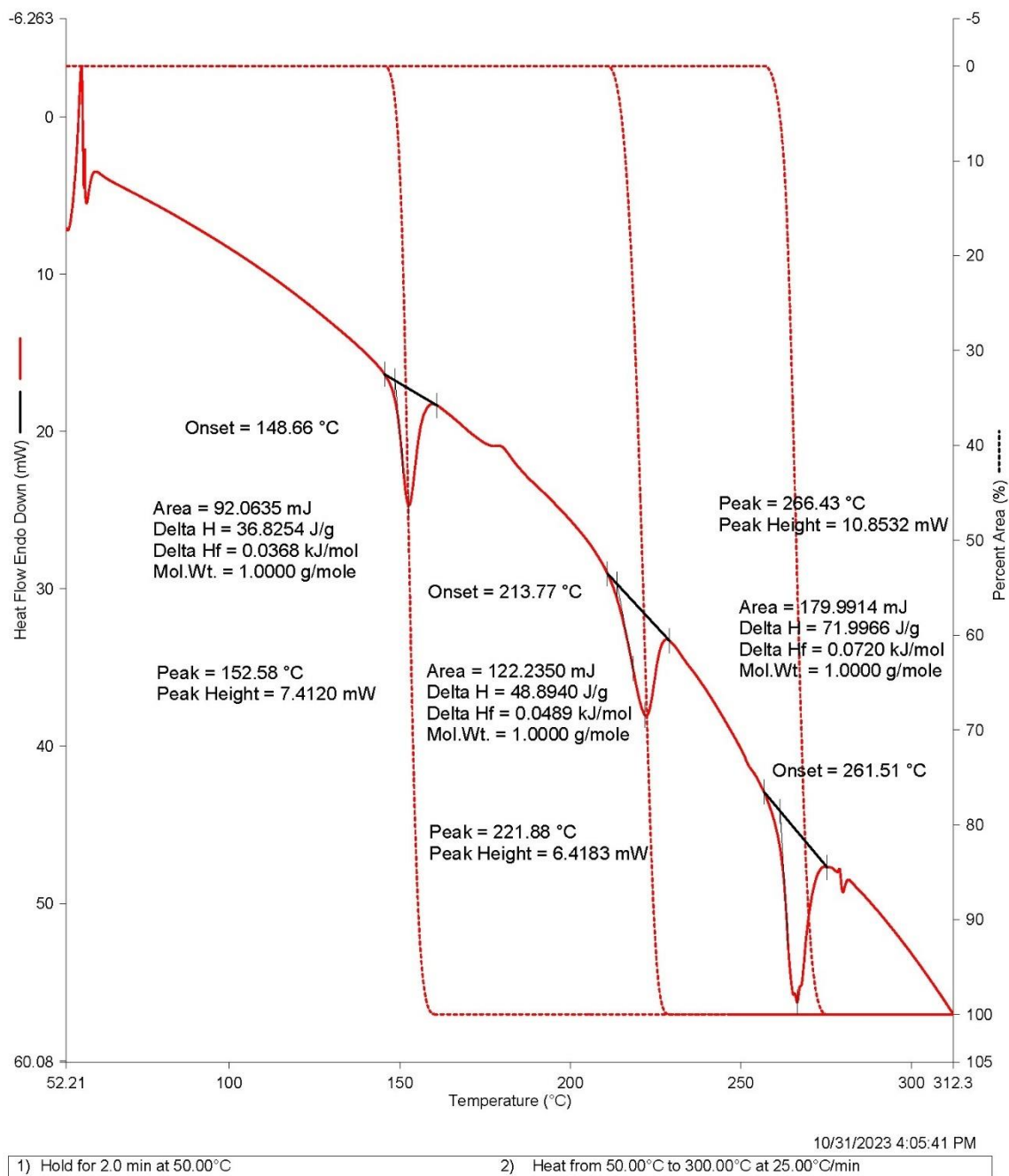


Figura 16. Termograma de mezcla de dexametasona con lactosa monohidratada (DEX-LAC).

Filename: C:\Program Files...\QSAVE@231108100153.ds8d
 Operator ID:
 Sample ID: Dexametasona
 Sample Weight: 2.000 mg
 Comment:

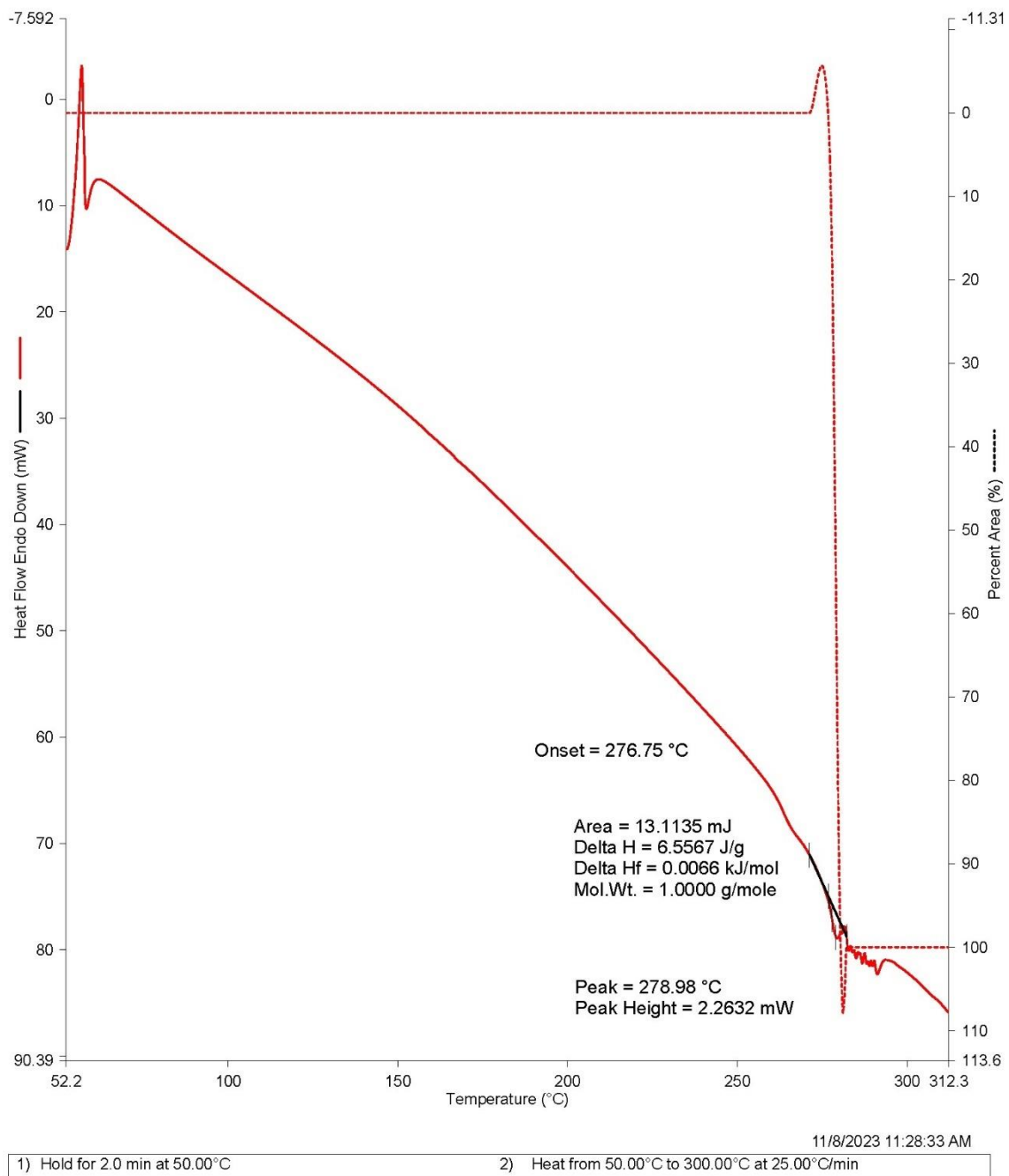
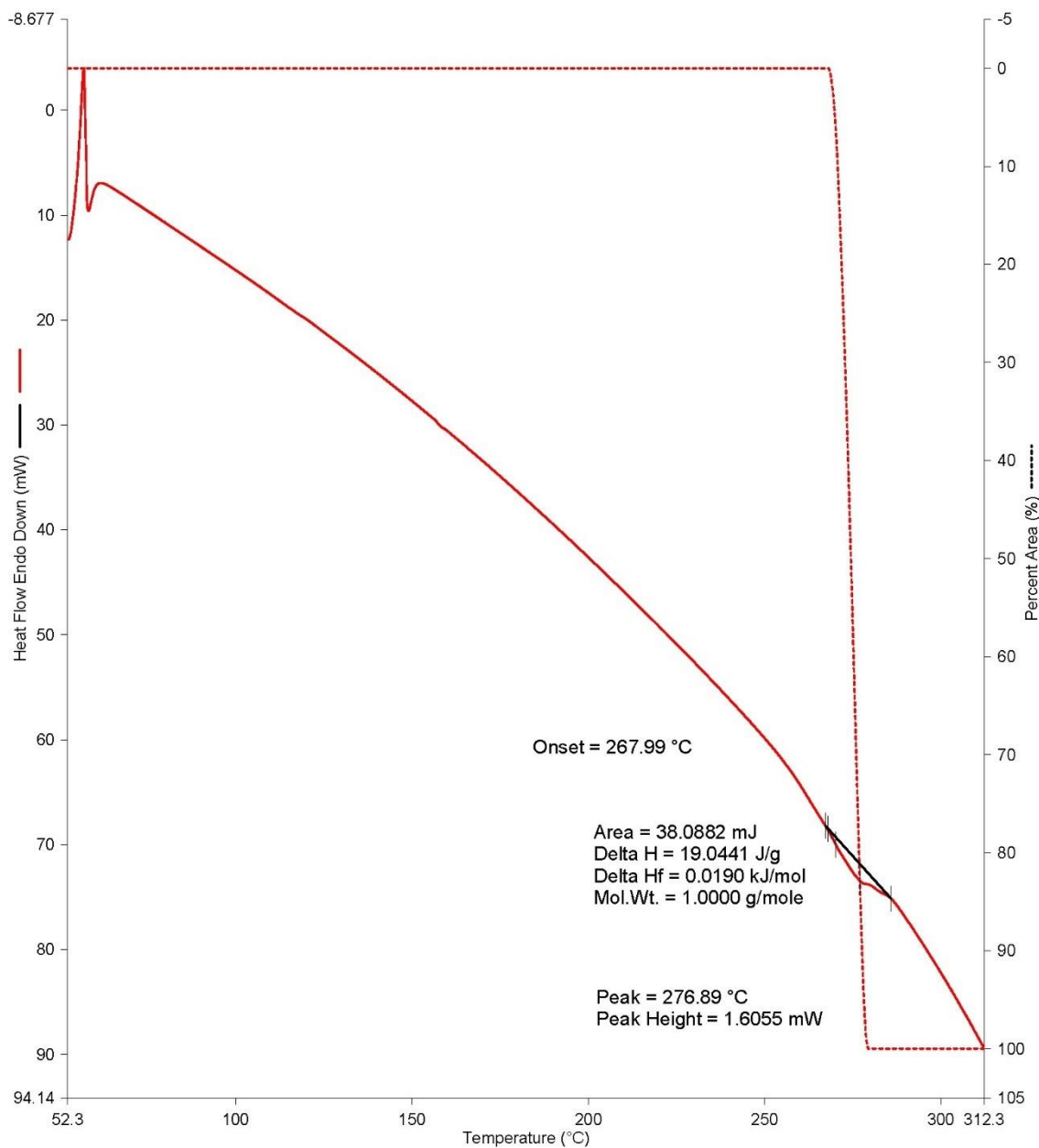


Figura 17. Termograma de mezcla de dexametasona con almidón (DEX-ALM).

Filename: C:\Program Files...\QSAVE@231108142407.ds8d
 Operator ID:
 Sample ID: Dexametasona
 Sample Weight: 2.000 mg
 Comment:



11/8/2023 2:41:37 PM

1) Hold for 2.0 min at 50.00°C
 2) Heat from 50.00°C to 300.00°C at 25.00°C/min

Figura 18. Termograma de mezcla de dexametasona con celulosa microcristalina (DEX-CM).