

Mtra. María Elena Contreras Garfias  
Directora de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud  
PRESENTE

Por este medio le informo del término del Servicio Social, cuyos datos son los siguientes :

|                    |     |     |      |                     |     |     |     |
|--------------------|-----|-----|------|---------------------|-----|-----|-----|
| Fecha de Recepción | Día | Mes | Año  | Fecha de Aprobación | Día | Mes | Año |
|                    | 24  | 10  | 2021 |                     |     |     |     |

### Datos del Alumno

|   |   |
|---|---|
| Nombre : Alicia Yazmín Villafaña Ramos  |   |
| Matrícula : 2143026664  | Licenciatura : Química Farmacéutica Biológica |
| Domicilio : Cerrada San Martín No. 1 Col. Barrio San Antonio, Chicoloapan, Edo. de México |   |
| Teléfono : 5582013283   | Celular : 5581023283                          |
| Correo Electrónico : alicivillafana76@gmail.com   | CURP : VIRA960208MMCLML04                     |

### Datos del Proyecto

|  |                      |
|--|----------------------|
| Nombre del Proyecto : Estudio de preformulación de ciclofosfamida en solución acuosa para optimizar la síntesis de polimerosomas cargados con ciclofosfamida mediante la técnica de microfluidos |                      |
| Lugar donde se realizó el Servicio Social : Laboratorio de Farmacia Molecular y de Liberación Controlada. Edif N UIDIS   |                      |
| Dependencia : Universidad Autónoma Metropolitana unidad Xochimilco   |                      |
| Entidad Federativa : Distrito Federal  |                      |
| Municipio : Ciudad de México   | Localidad : Coyoacán |
| Fecha de Inicio  | Fecha de Término     |
| Día 15 Mes 10 Año 18   | Día 15 Mes 04 Año 19 |

### PARA SER LLENADO POR LOS ASESORES

|                         |                   |
|-------------------------|-------------------|
| Sector: 1.- Educativo   | Tipo: 2.- Interno |
| Orientación: 10.- Otros |                   |

### FIRMAS

Dra. Norma Angélica Noguez Méndez. No. Eco. 1

Asesor Interno  
Nombre, firma y No. Económico

*Alicia*

Alicia Yazmin Villafana Ramos

Alumno  
Nombre, firma

Abraham Faustino Vega. No. Eco. 37299

Asesor Externo  
Nombre, firma y No. Económico

Dra. Norma A. Noguez Méndez

Vo. Bo. de la Comisión  
Nombre y firma de la persona que autoriza



Casa abierta al tiempo

## UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

CDMX a 11 de octubre 2021

**Mtra. María Elena Contreras Garfias**

**Directora de la DCBS UAM-X**

**PRESENTE**

Por medio de la presente me permito comunicar a usted que el alumno (a) **Villafaña Ramos Alicia Yazmín** con matrícula **2143026664**, finalizó el proyecto de servicio social: **“Estudio de preformulación de ciclofosfamida en solución acuosa para optimizar la síntesis de polimerosomas cargados con ciclofosfamida mediante la técnica de microfluidos”**. Perteneciente al proyecto genérico: obtención de materias primas, principios activos, medicamentos y productos biológicos en la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco. Laboratorio 106 Farmacia molecular y liberación Controlad del Edif. N de la UDIS, con fecha de inicio: 15 octubre de 2018 y fecha de término: 15 de abril del 2019, cubriendo un total de 480horas.

Agradeciendo su atención a la presente, queda de usted.

ATENTAMENTE

Dra. Norma Angélica Noguez Méndez

No. Eco. 17902

c.c.p. **Dr. Juan Esteban Barranco Florido**. Jefe del DSB-UAMX

**Unidad Xochimilco**

División de Ciencias Biológicas y de la Salud

**Laboratorio de Síntesis de polímeros 005**

**Unidad Interdisciplinaria de Docencia, Investigación y Servicio**

Calzada del Hueso No. 1100, Col. Villa Quietud. Delegación Coyoacán, México, D.F. CP 04960,

Tel:54837280 E-mail: [nanoguez@correo.xoc.uam.mx](mailto:nanoguez@correo.xoc.uam.mx)



Casa abierta al tiempo

## UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

CDMX a 18 de octubre 2021

**Mtra. María Elena Contreras Garfias**  
**Directora de la DCBS UAM-X**  
**PRESENTE**

Por medio de la presente me permito comunicar a usted que el alumno (a) **Villafaña Ramos Alicia Yazmín** con matrícula **2143026664**, finalizó el proyecto de servicio social: **“Estudio de preformulación de ciclofosfamida en solución acuosa para optimizar la síntesis de polimerosomas cargados con ciclofosfamida mediante la técnica de microfluidos”**. Perteneciente al proyecto genérico: obtención de materias primas, principios activos, medicamentos y productos biológicos en la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco. Laboratorio 106 Farmacia molecular y liberación Controlad del Edif. N de la UDIS, con fecha de inicio: 15 octubre de 2018 y fecha de término: 15 de abril del 2019, cubriendo un total de 480horas.

Agradeciendo su atención a la presente, queda de usted.

ATENTAMENTE

---

Dr. Abraham Faustino Vega

No. Eco.  
900028

c.c.p. **Dr. Juan Esteban Barranco Florido**. Jefe del DSB-UAMX

**Unidad Xochimilco**  
División de Ciencias Biológicas y de la Salud

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA  
UNIDAD XOCHIMILCO**

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

Lic. QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

**Proyecto genérico correspondiente:**

Obtención de materias primas, principios activos, medicamentos y  
productos biológicos  
Diseño y desarrollo de formas farmacéuticas

**Informe final de Servicio Social**

Estudio de preformulación de ciclofosfamida en solución acuosa para  
optimizar la síntesis de polimerosomas cargados con ciclofosfamida  
mediante la técnica de microfluidos.

**Asesor interno:** Dra. Norma Angélica Noguez Méndez

**Asesor externo:** Dr. Abraham Faustino Vega

**Nombre del alumno:** Alicia Yazmin Villafaña Ramos

**Matrícula:** 2143026664

**Lugar de realización:** Laboratorio de Farmacia Molecular y Liberación Controlada  
Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco

**Fecha de inicio:** 15 de octubre 2018

**Fecha de termino:** 15 de abril 2019

## Índice

|  |    |
|--|----|
| 1. Introducción.....   | 5  |
| 2. Antecedentes y planteamiento del problema.....                              | 7  |
| 3. Marco teórico.....  | 9  |
| 3.1 Cáncer.....  | 9  |
| 3.1.1 Definición y estadísticas.....   | 9  |
| 3.1.2 Tratamiento del Cáncer y efectos de los agentes<br>antineoplásicos ..... | 9  |
| 3.2 Ciclofosfamida.....  | 11 |
| 3.2.1 Ciclofosfamida como agente terapéutico.....                              | 11 |
| 3.2.2 Características fisicoquímicas de la ciclofosfamida.....                 | 12 |
| 3.2.3 Estabilidad y productos de degradación.....                              | 13 |
| 3.2.4 Toxicidad y efectos adversos de la ciclofosfamida.....                   | 14 |
| 3.3 Sistemas acarreadores de fármacos.....                                     | 15 |
| 3.4 Polimerosomas.....   | 16 |
| 3.5 Preformulación.....  | 17 |
| 4. Objetivos.....  | 18 |
| 4.1 General.....   | 18 |
| 4.2 Específicos.....   | 18 |
| 5. Materiales y métodos.....   | 19 |
| 6. Resultados y discusión.....   | 21 |
| 7. Conclusiones.....   | 34 |
| 8. Perspectivas.....   | 34 |
| 9. Referencias bibliográficas.....   | 35 |

## Índice de figuras

|  |    |
|--|----|
| Figura 1. Estructura química de la ciclofosfamida..... | 12 |
|--|----|

## Índice de tablas

|  |    |
|--|----|
| Tabla 1 Solubilidad de la ciclofosfamida.....  | 12 |
| Tabla 2 Características fisicoquímicas de la ciclofosfamida.....   | 13 |
| Tabla 3 Influencia de la temperatura y la protección de la luz en la estabilidad de mezclas intravenosas de ciclofosfamida preparadas en envase de PVC a concentración de 4 mg / mL..... | 14 |
| Tabla 4 Solubilidad de ciclofosfamida en diferentes disolventes.....   | 21 |
| Tabla 5 Solubilidad.....   | 22 |
| Tabla 6 Elaboración de curva de calibración de ciclofosfamida en agua..  | 23 |
| Tabla 7 Curva de calibración por triplicado de ciclofosfamida en agua....  | 23 |
| Tabla 8 Medición de pH, temperatura ambiente.....  | 26 |
| Tabla 9 Medición de pH, refrigeración.....   | 27 |
| Tabla 10 Medición de pH, 40 °C.....  | 28 |
| Tabla 11 Medición de pH a diferentes temperaturas.....   | 28 |
| Tabla 12 Medición de absorbancias, refrigeración.....  | 30 |
| Tabla 13 Medición de absorbancias, temperatura ambiente.....   | 31 |
| Tabla 14 Medición de absorbancias, 40 °C.....  | 32 |
| Tabla 15 Comparación de la medición de absorbancias a diferentes temperaturas.....   | 32 |

## Índice de gráficas

|   |    |
|---|----|
| Gráfica 1 Curva de calibración 1 de ciclofosfamida..... | 23 |
| Gráfica 2 Curva de calibración 2 de ciclofosfamida..... | 24 |
| Gráfica 3 Curva de calibración 3 de ciclofosfamida..... | 25 |

|   |    |
|---|----|
| Gráfica 4 Curva de calibración promedio de ciclofosfamida.....        | 25 |
| Gráfica 5 pH vs tiempo, temperatura ambiente.....                     | 27 |
| Gráfica 6 pH vs tiempo, refrigeración.....                            | 27 |
| Gráfica 7 pH vs tiempo, 40 °C.....                                    | 28 |
| Gráfica 8 Comparación de pH vs temperatura en función del tiempo..... | 29 |
| Gráfica 9 abs vs tiempo, refrigeración.....                           | 30 |
| Gráfica 10 abs vs tiempo, temperatura ambiente.....                   | 31 |
| Gráfica 11 abs vs tiempo, 40 °C.....                                  | 32 |
| Gráfica 12 abs vs tiempo vs temperatura.....                          | 33 |

## 1. Introducción

El cáncer es un problema de salud mundial, ya que, es una de las causas principales de muerte en todo el mundo, se reportaron casi 10 millones de fallecimientos en 2020. (OMS, 2021). La OMS pronostica que el nuevo número de casos aumente en un 70% en los próximos 20 años.

En México, entre enero y agosto de 2020 se registraron 683 823 defunciones, de acuerdo con el Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI, 2021), de las cuales 9% se deben a tumores malignos (60 421), la distribución porcentual por sexo indica que en este periodo (enero-agosto de 2020) hay más fallecimientos en mujeres (51%) que en hombres (49%) por esta causa, lo que ubica a los tumores malignos en la cuarta causa de muerte para este periodo. (INEGI, 2021)

Los agentes antineoplásicos generalmente se administran dosis elevadas, durante periodos de tiempo extensos; éstos son causantes de muchos efectos tóxicos para los pacientes, tales como: depresión de la médula ósea, náusea, vómito, cistitis, etc.

Para que un fármaco pueda ejercer su función debe estar presente en el sitio de acción a la concentración suficiente y durante un tiempo adecuado. Desde el sitio en el que es introducido, el fármaco encuentra múltiples barreras fisiológicas en su ruta hacia sus objetivos, sin embargo, la mayor parte de los fármacos antineoplásicos no poseen la capacidad de alcanzar los niveles terapéuticos en sus sitios de acción sin producir efectos adversos. Los acarreadores de fármacos mejoran la capacidad de estos para alcanzar el sitio de acción, disminuir la toxicidad y en algunos casos ayudan a combatir los mecanismos de resistencia que las células cancerígenas pueden llegar a desarrollar. (Lin, R., Cui, H., 2015)

Actualmente el desarrollo de fármacos se enfoca en diseñar biomateriales nanoestructurados para construir sistemas que transporten y entreguen fármacos



de manera controlada, dentro de los que podemos mencionar a los liposomas, nanopartículas, polimerosomas, etc.

Los polimerosomas han sido recientemente estudiados como acarreadores de fármacos, estas cápsulas han encontrado aplicaciones en áreas como la administración de fármacos, diagnósticos y modelos celulares, y se realizan mediante el autoensamblaje de copolímeros de bloque anfifílicos, predominantemente con segmentos hidrofóbicos, suaves y gomosos. (Chidanguro, T., Chimire, E., Cheyenne, L., Yoan, S. , 2018)

Citando lo que marca la NORMA Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2015, “Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios”, que define estabilidad a la capacidad de un fármaco, un medicamento o un remedio herbolario contenido en un sistema contenedor-cierre de determinado material, para mantener, durante el tiempo de almacenamiento y uso, las especificaciones de calidad establecidas

Con base en lo anterior se pretende realizar un estudio de preformulación de la ciclofosdamida para recabar datos que sean útiles para poder hacer una optimización de la síntesis de polimerosomas cargados con Ciclofosfamida y así lograr que tener una formulación estable que cumpla con las características de eficacia, calidad e identidad que pide la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

## **2. Antecedentes y planteamiento del problema**

Uno de los factores determinantes en la biodisponibilidad de un medicamento es sin duda la forma en que se dispone de un fármaco, considerando la forma farmacéutica en la que está formulado y la vía de administración (Pabón Varela, Y. & González Julio, L., 2017).

La toxicidad de los principales agentes antineoplásicos son el principal problema de la terapia contra el cáncer, la mayoría está relacionada no sólo con los mecanismos de acción, sino también con la dosis y los esquemas de administración de estos (SALUD, 2018).

Debido a estas problemáticas, la industria farmacéutica se ha dedicado al estudio de formas farmacéuticas innovadoras, en las cuales se puedan reducir la dosis y la frecuencia de administración de los fármacos, así como favorecer el transporte del fármaco al sitio de acción.

Los polimerosomas han sido recientemente estudiados como acarreadores de fármacos para disminuir la toxicidad y favorecer el transporte del fármaco al sitio de acción. El arreglo de los polimerosomas permite la encapsulación no sólo de moléculas terapéuticas como fármacos sino de enzimas, péptidos, proteínas y fragmentos de ácido desoxirribonucleico (ADN) y ácido ribonucleico (ARN) en el interior acuoso, además de incorporar fármacos hidrofóbicos en el interior de la membrana sintética polimérica (Lee, J.S & Feijen, J, 2012).

Los polimerosomas han demostrado poseer propiedades superiores a otros biomateriales como mejor estabilidad, mayor capacidad de carga y un tiempo prolongado en la circulación, comparado con los liposomas.

La selección de los polímeros sintéticos, en especial la masa molecular y las ramificaciones, es de suma importancia ya que éstas características impactan en las propiedades que poseerán las vesículas como sistemas de transporte y liberación de moléculas activas (Discher, 2007).

Sin embargo, antes de realizar cualquier formulación farmacéutica, es necesario realizar un estudio de preformulación previamente, ya que, nos permite identificar aspectos que nos harán llegar a una formulación exitosa o que todos los procesos estén bien fundamentados y así disminuir pérdida de tiempo o de insumos.

En el presente trabajo, se pretende estudiar la solubilidad y degradación de la ciclofosfamida para recabar datos que sean útiles para poder hacer una optimización de la síntesis de los polimerosomas, o bien, proponer parámetros que permitan que el producto sea estable durante su vida de anaquel y así cumpla con la eficacia, seguridad y calidad que es lo que se busca en los medicamentos de hoy en día.

### **3. Marco teórico**

#### **3.1 Cáncer**

##### **3.1.1 Definición y estadísticas**

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer es un término genérico que designa un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo. La característica principal de esta enfermedad es la multiplicación rápida de células anormales que se extienden más allá de sus límites habituales y pueden invadir partes adyacentes del cuerpo o propagarse a otros órganos, a este proceso se le denomina metástasis, siendo esta la principal causa de muerte por cáncer. (OMS,2021)

El cáncer es un problema de salud mundial, ya que, es una de las causas principales de muerte en todo el mundo, se reportaron casi 10 millones de fallecimientos en 2020. (OMS, 2021). La OMS pronostica que el nuevo número de casos aumente en un 70% en los próximos 20 años.

En México, entre enero y agosto de 2020 se registraron 683 823 defunciones, de acuerdo con el Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI, 2021), de las cuales 9% se deben a tumores malignos (60 421), la distribución porcentual por sexo indica que en este periodo (enero-agosto de 2020) hay más fallecimientos en mujeres (51%) que en hombres (49%) por esta causa, lo que ubica a los tumores malignos en la cuarta causa de muerte para este periodo. (INEGI, 2021)

##### **3.1.2 Tratamiento del cáncer y efectos de los agentes neoplásicos**

Tener un diagnóstico correcto, es esencial para un tratamiento adecuado y eficaz, debido a la amplia variedad de tipos que se conocen, hoy en día los pacientes se presentan con enfermedad clínica que amerita tratamiento el cual, de forma óptima, debe ser de carácter multidisciplinario, a fin de evitar la muerte y mantener la calidad de vida. (Granados, M, 2016)

Generalmente la terapia que más se utiliza es la cirugía cuando es posible extirpar el tumor del cuerpo, sin embargo, en ocasiones solo es posible extirpar una parte del tumor, por lo que antes o después de la cirugía se utiliza radiación y quimioterapia en conjunto para reducir el tumor.

### **Quimioterapia**

La quimioterapia es el uso de fármacos para tratar el cáncer, su objetivo es detener directamente el crecimiento celular del tumor dejándolas incapaces de duplicarse o iniciando artificialmente el proceso normal de muerte celular llamado “apoptosis”. En órganos normales, la apoptosis controla la cantidad de células en nuestro organismo en cualquier momento dado y proporciona señales al organismo cuando se necesitan nuevas células. En el caso del cáncer, las células tumorales pueden ser resistentes a la apoptosis o reproducirse más rápidamente que la cantidad de células que mueren, provocando el crecimiento de un tumor

### **Agentes alquilantes.**

Su objetivo principal es el ADN. Son citotóxicos, mutagénicos y carcinogénicos. Para la mayoría, el mecanismo primario de acción es la unión cruzada con los haces de ADN. Son específicos del ciclo celular pero no son específicos de fase. (Fernández, M., 2019)

Dentro de esta clasificación se encuentra la ciclofosfamida, clorambucilo, clormetina, dacarbacina, procarbacina y cisplatino; sus efectos tóxicos son: náuseas y vómitos, cistitis hemorrágica y neumonía intersticial aguda, teratogenia y riesgo aumentado de segundas neoplasias. (Fernández, M., 2019)

## **Antibióticos citotóxicos**

Son sustancias naturales producidas fundamentalmente por hongos capaces de alterar el crecimiento de otras células vivas., en esta clasificación podemos encontrar Bleomicina, Antraciclinas, Doxorubicina, Daunorubicina, en sus efectos tóxicos encontramos fibrosis, neumonitis, mielosupresión, alopecia, náuseas, vómito y miocardiopatía. (Fernández, M., Corral, J., Pérez, B., 2019)

## **Antimetabolitos**

Estos fármacos tienen una estructura similar a la de los componentes del metabolismo intermediario celular, de modo que interfieren en su metabolismo y en concreto en la síntesis de ácidos nucleicos. Ejercen su acción principalmente sobre tumores en rápido crecimiento. (Fernández, M., Corral, J., Pérez, B., 2019) En sus múltiples efectos secundarios encontramos mielosupresión, mucositis, náusea, diarrea, y a dosis altas, neurotoxicidad central.

## **3.2 Ciclofosfamida**

### **3.2.1 Ciclofosfamida como agente terapéutico**

Es el agente alquilante más utilizado, se trata de una molécula inactiva que requiere activación hepática, con la que da lugar a la fosforamida, que es el principal metabolito activo. Por ello se puede administrar por vía oral y no es vesicante cuando se administra por vía intravenosa. (Fernández, M., Corral, J., Pérez, B., 2019)

La ciclofosfamida (fig. 1) se absorbe bien por vía oral (biodisponibilidad >75%), se metaboliza en el hígado, se une a proteínas (15% y sus metabolitos hasta en un 60%), atraviesa la placenta y la barrera hematoencefálica, inicia su acción en 7-21 días y tiene una vida media de entre 3 y 12 horas, excretándose fundamentalmente por el riñón como metabolitos (85- 90%) y un 10-15% con las heces de forma inalterada. (Baltar, -J., 2010).

Sus principales efectos tóxicos son: mielosupresión, alopecia, náuseas y vómitos. También puede causar cistitis hemorrágica por la acción de algunos de sus metabolitos, como la acroleína, sobre el epitelio de la vejiga; una ingesta elevada de líquidos durante 24 o 48 horas puede evitar esta complicación. Es un fármaco muy utilizado en oncología y forma parte de los esquemas de poliquimioterapia, ya que se ha demostrado su actividad en diversas neoplasias (leucemias, linfomas, cáncer de mama, cáncer de ovario y sarcomas). También forma parte de los principales regímenes de inducción previos al trasplante de médula ósea. (Fernández, M., Corral, J., Pérez, B., 2019)

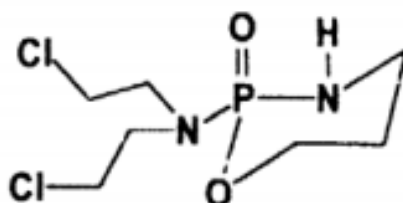


Figura 1. Estructura química de ciclofosfamida

Tomada de Llopis, C. . (Julio, 2009). Modelado farmacocinético de la ciclofosfamida en pacientes con cáncer de mama. Agosto, 2021, de Universitat de València Sitio web: <https://core.ac.uk/download/pdf/71005278.pdf>

### 3.2.2 Características fisicoquímicas de la ciclofosfamida

**Descripción:** Polvo blanco fino cristalino, sufre decoloración por exposición a la luz. En disolución acuosa a temperaturas por arriba de los 30 °C sufre hidrólisis con pérdida de cloro, ver tabla 1 y 2.

#### Solubilidad

Tabla 1 Solubilidad de ciclofosfamida

| Componente | Proporción   |
|------------|--------------|
| Agua       | 1 en 25      |
| Etanol     | 1 en 1       |
| Benceno    | Poco soluble |

|                         |                         |
|-------------------------|-------------------------|
| Etilenglicol            | Poco soluble            |
| Dioxano                 | Poco soluble            |
| Tetracloruro de carbono | Poco soluble            |
| Éter                    | Prácticamente insoluble |
| Acetona                 | Prácticamente insoluble |

Tabla 2 Características fisicoquímicas de la ciclofosfamida

| <b>Característica fisicoquímica</b>      | <b>Resultado</b> |
|--|------------------|
| Punto de fusión                          | 41-45 °C         |
| Masa molecular                           | 279.1 g/mol      |
| Coeficiente de reparto: (n-octanol/agua) | 0.6              |

### 3.2.3 Estabilidad y productos de degradación

En disolución acuosa, la degradación de ciclofosfamida monohidrato puede ser debida a procesos de hidrólisis, a la pérdida del ión cloruro o bien a ambos procesos (Friedman, 1967). La cinética de degradación en estas condiciones es de primer orden. El efecto de la temperatura sobre la degradación de ciclofosfamida ha sido estudiado ampliamente en diferentes vehículos.

Galleli (1967) evidencian que las disoluciones de ciclofosfamida de 4 mg / mL en medio NaCl 0.9%, conservadas en envase de vidrio a temperatura ambiente y sin protección de la luz, presentan un 3.5% de degradación a las 24 horas de su preparación. Del mismo modo, Benvenuto (1981) comprueban que las mezclas intravenosas de ciclofosfamida de 6.6 mg/mL en glucosa 5% (**G5%**), conservadas en envases de vidrio y PVC a temperatura ambiente, sin protección de la luz, son estables durante 24 horas. Ahora bien, la pérdida de actividad de ciclofosfamida



puede deberse bien a su conservación a temperatura ambiente o bien a procesos de fotodegradación, ver tabla 3.

Tabla 3 Influencia de la temperatura y la protección de la luz en la estabilidad de mezclas intravenosas de ciclofosfamida preparadas en envase de PVC a concentración de 4 mg / mL.

| Vehículo         | T(°C) | Luz* | T <sub>90</sub> (días) | IC95% T <sub>90</sub> (días) |
|------------------|-------|------|------------------------|------------------------------|
| <b>NaCl 0.9%</b> | 24    | No   | 2.91                   | 2.39 - 3.71                  |
|                  |       | Si   | 3.75                   | 2.87 - 5.40                  |
|                  | 4     | No   | 8.94                   | 7.46 - 11.14                 |
|                  |       | Si   | 10.83                  | 8.30 - 15.66                 |
| <b>G 5%</b>      | 24    | No   | 3.98                   | 3.66 - 4.39                  |
|                  |       | Si   | 3.14                   | 2.54 - 4.11                  |
|                  | 4     | No   | 11.31                  | 9.56 - 13.85                 |
|                  |       | Si   | 10.71                  | 9.07 - 13.08                 |

Luz\*: Protección de la luz; T: Temperatura T<sub>90</sub>: Tiempo durante el cual la concentración de principio activo es superior al 90% de la concentración inicial; G5%: Glucosa al 5%.

### 3.2.4 Toxicidad y efectos adversos de la ciclofosfamida

Los efectos adversos más frecuentes y limitantes de dosis de ciclofosfamida se producen en la médula ósea y en comparación con otras mostazas nitrogenadas, son más fácilmente reversibles tras la interrupción del tratamiento. Los efectos adversos más frecuentes son leucopenia, trombocitopenia, anemia y raramente hipoprotrombinemia. La mielodepresión de la médula ósea se produce debido a la constante renovación de las células hematopoyéticas, que las hace muy vulnerables a los citostáticos. Cuando esto se produce, las células sanguíneas circulantes no se reproducen y su vida media justifica la aparición diferida de las alteraciones en el hemograma. De hecho, la médula ósea tiene reservas de precursores de leucocitos durante 8-15 días. Por este motivo, la leucopenia no se observa en sangre periférica hasta el décimo día después de aplicar la dosis de tratamiento y su duración puede prolongarse durante 14-28 días. (Llopis, C., 2009).

### **3.3 Sistemas acarreadores de fármacos**

Cuando un fármaco es administrado, inicialmente debe de ser absorbido por el organismo para posteriormente ser distribuido a través del torrente sanguíneo, mediante esta forma llega al órgano o tejido blanco y se genera el efecto farmacológico deseado, sin embargo, al estar el fármaco libre en el torrente sanguíneo llega a otros sitios produciendo efectos no deseados, por lo que dichos efectos pueden ser relacionados con la toxicidad del fármaco, adicionalmente cabe resaltar que el fármaco al estar en torrente sanguíneo llega a ser metabolizado principalmente por el hígado (vía hepática) o es secretado por el riñón a través de la orina por lo que las concentraciones del fármaco se ven afectadas. (Armijo, J., 1997) (Kazunori, K., 1993)

Por lo que podemos sugerir que los procesos normales de un fármaco son: la biodistribución, su farmacocinética y su degradación, estos procesos pueden dificultar el uso de un fármaco, tratando de disminuir estas dificultades se han desarrollado diversos sistemas de administración de los fármacos que modifican la biodistribución y la farmacocinética, para ofrecer tal función el sistema de liberación necesita tener una selectividad muy elevada, así como una alta especificidad al sitio de acción en la célula o en el tejido, esto se ha logrado gracias a los avances en los sistemas biológicos y genómicos los cuales han podido identificar nuevos sitios de acción. (Yamashita, F., 2013) (Zhang, Y., 2013)

Estos diseños tecnológicos son denominados sistemas de liberación de fármacos, estos acarreadores son diseñados basados en diferentes propiedades que presentan diversas moléculas tales como lípidos, polímeros y nanopartículas. (Lavan, D., 2003).

### **3.4 Polimerosomas**

Las vesículas poliméricas, también conocidas como polimerosomas, han acumulado una gran cantidad de interés incluso antes del primer informe de su fabricación a mediados de la década de 1990. (Chidanguro, T., Chimire, E., Cheyenne, L., Yoan, S. , 2018)

Desde entonces, los bloques de copolímero anfipáticos, dendrímeros y derivados de fulerenos han sido clasificados como formadores de vesículas (Förster y Borchert, 2005) y, a su vez, representan una opción como vehículos de liberación de fármacos (Pata y Dan, 2003).

Estas cápsulas han encontrado aplicaciones en áreas como la administración de fármacos, diagnósticos y modelos celulares, y se realizan mediante el autoensamblaje de copolímeros de bloque anfifílicos, predominantemente con segmentos hidrofóbicos, suaves y gomosos. (Chidanguro, T., Chimire, E., Cheyenne, L., Yoan, S. , 2018)

#### **3.4.1 Elaboración de los polimerosomas**

Los polimerosomas pueden poseer diversas formas lo cual depende de las condiciones del proceso de preparación, la composición del copolímero, la naturaleza del disolvente y la temperatura del sistema, se clasifican en vesículas pequeñas y uniformes, vesículas grandes y polidispersas, vesículas atrapadas, vesículas de vacío concéntrico, cebollas y vesículas con tubos en la pared. (Rodríguez, J., Chécot, F., Gnanou, Y., Lecommandoux, S., 2005)

Los métodos de síntesis son variados, pero podemos encontrar principalmente la técnica de microfluídos, hidratación directa, electroformación y co-disolventes orgánicos.

### **3.5 Preformulación**

Antes de proceder a desarrollar cualquier presentación, es de suma importancia investigar determinadas propiedades físicas y químicas fundamentales de la molécula del fármaco y otras propiedades derivadas del polvo del fármaco. De esta información dependen muchos de los pasos y métodos utilizados posteriormente en el desarrollo del preparado. Esta fase inicial de la investigación se conoce como preformulación la cual se describe como los procesos por medio de los cuales se caracteriza física y químicamente al principio activo antes de formularlo y de esta forma poder conseguir calidad durante el desarrollo de la forma farmacéutica, pudiéndose anticipar a los problemas que se pudieran presentar durante la formulación, identificando el mejor camino para la elección de la tecnología requerida para su manufactura y para obtener un producto efectivo, seguro y estable dentro de la formulación seleccionada.

Esta consta de 3 procesos:

- Caracterización del principio activo
- Estabilidad en sólido y en disolución
- Compatibilidad principio activo- excipiente

Aulton, M., (2004)

## **4. Objetivos**

### **4.1 Objetivo general:**

Elaborar un estudio de preformulación de la ciclofosfamida para optimizar la síntesis de polimerosomas cargados con ésta, mediante la técnica de microfluidos.

### **4.2 Objetivos específicos:**

- Calcular la solubilidad de la ciclofosfamida en agua.
- Determinar si la ciclofosfamida sufre degradación y si ésta se debe a temperaturas mayores de 30 °C.
- Optimización de la síntesis de polimerosomas cargados con ciclofosfamida mediante la técnica de microfluidos.

## 5. Materiales y métodos

- **Determinación de la solubilidad de ciclofosfamida**

Se realizarán pruebas de solubilidad en los diferentes disolventes encontrados en la literatura, agua, etilenglicol, dioxano, tetracloruro de Carbono, éter y acetona, esto se basará en la tabla de solubilidad de la FEUM.

- **Cálculo de la solubilidad de ciclofosfamida en agua**

Se realizará una solución de concentración conocida de ciclofosfamida en agua, se calculará la concentración real de la misma utilizando una curva patrón (por triplicado) mediante Espectrofotometría UV-Vis (195 nm)

- **Estudio de degradación de la ciclofosfamida (pH)**

Se elaborará una disolución de concentración conocida que se dividirá en tres diferentes muestras que se someterán a tres temperaturas distintas: temperatura ambiente, refrigeración y 40 °C, durante 15 días y se medirá el pH durante todo el análisis se procederá a graficar los resultados y hacer una comparación entre todas las temperaturas para poder evaluar la influencia de esta variable en la estabilidad de la ciclofosfamida.

- **Estudio de degradación de la ciclofosfamida (Abs)**

Se elaborará una solución de concentración conocida que se dividirá en tres diferentes muestras que se someterán a tres temperaturas distintas: temperatura ambiente, refrigeración y 40 °C, utilizando la espectrofotometría UV-Vis (195 nm) y con ayuda de una curva patrón se calcularán las concentraciones.

- **Cálculo de la velocidad de degradación de la ciclofosfamida**

Se preparará una disolución de ciclofosfamida de concentración conocida y se someterá a tres temperaturas distintas (25, 20 y 40 °C) para poder crear tres gráficos de concentración vs tiempo, posteriormente con ayuda de la ecuación de Arrhenius se calculará la velocidad de degradación de la ciclofosfamida y se hará el análisis de la temperatura a la cual la ciclofosfamida ya no es estable.

- **Reproducción de la síntesis de polimerosomas cargados con ciclofosfamida mediante la técnica de microfluidos.**

Mediante la técnica de microfluidos y utilizando un dispositivo en “T” se realizará la síntesis de polimerosomas. El copolímero se disuelve en una mezcla orgánica de THF:Tolueno (50:50) como fase orgánica, agua destilada como fase interna acuosa (solución de ciclofosfamida a una concentración de 5 mg / mL) y una fase interna de glicerol:agua (20:80) con agitación constante. Los polimerosomas aparecerán horas después de la síntesis.

- **Distribución de tamaño de partícula**

Se utilizará el analizador de distribución de tamaño de partícula mediante difracción de luz láser modelo LA-950 Horiba. Las muestras se leerán por triplicado.

- **Cuantificación de principio activo dentro de los polimerosomas.**

La determinación de las muestras se hace por medio de CLAR (FEUM) utilizando CLAR (FEUM), una Columna C<sub>18</sub> (Agilent Poroshell 120 EC-C<sub>18</sub> 4.6 x 50 mm, tamaño de partícula de 2.7 μm), fase móvil de acetonitrilo:agua (30:70), a un flujo de 0.7 mL/min, un volumen de inyección de 5 μL a 20 °C con un detector de UV a una longitud de onda de 195 nm.

- **Optimización de la síntesis de polimerosomas cargados con ciclofosfamida.**

Con base en los resultados obtenidos en los experimentos se iterará si es viable que se hagan modificaciones al proceso de síntesis.

## 6. Resultados y discusión

### Solubilidad de ciclofosfamida

Antes de proceder a desarrollar cualquier medicamento, es de suma importancia investigar determinadas propiedades físicas y químicas fundamentales de la molécula del fármaco y otras propiedades derivadas del polvo del fármaco. De esta información dependen muchos de los pasos y métodos utilizados posteriormente en el desarrollo de la formulación farmacéutica. (Aulton, M., 2004).

Por tal motivo se comprobó experimentalmente la solubilidad de la ciclofosfamida en los distintos disolventes que se encontraron en la literatura, así como la estabilidad de este, en una disolución de agua expuesta a diferentes condiciones de temperatura, ver tablas 4 y 5.

Tabla 4 Solubilidad de ciclofosfamida en diferentes disolventes

| Diluyente           | Proporción   | Análisis      | Cumple  |
|---------------------|--------------|---------------|---|
| <b>Agua</b>         | 1 en 25      | 200 mg / 5 mL | Si  |
| <b>Etanol</b>       | 1 en 1       | -             | No se realizó por la cantidad de muestra requerida. |
| <b>Benceno</b>      | Poco soluble | 10 mg / 5 mL  | Si  |
| <b>Etilenglicol</b> | Poco soluble | 10 mg / 5 mL  | Si  |
| <b>Dioxano</b>      | Poco soluble | 10 mg / 5 mL  | Si  |



|                                |                         |                |    |
|--------------------------------|-------------------------|----------------|----|
| <b>Tetracloruro de carbono</b> | Poco soluble            | 10 mg / 5 mL   | Si |
| <b>Éter</b>                    | Prácticamente insoluble | No se disuelve | Si |
| <b>Acetona</b>                 | Prácticamente insoluble | No se disuelve | Si |

Tabla 5 Solubilidad tomada de Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 12 Ed.

| <b>Término descriptivo</b>     | <b>Volúmenes aproximados de solvente en mililitros por gramo de sustancia</b> |
|--------------------------------|---|
| <b>Muy soluble</b>             | Inferior a 1  |
| <b>Fácilmente soluble</b>      | De 1 a 10   |
| <b>Soluble</b>                 | De 10 a 30  |
| <b>Moderadamente soluble</b>   | De 30 a 100   |
| <b>Poco soluble</b>            | De 100 a 1000   |
| <b>Muy poco soluble</b>        | De 1000 a 10000   |
| <b>Prácticamente insoluble</b> | Más de 10000  |

Como se puede observar en la Tabla 4 la ciclofosfamida se considera un principio activo soluble (en agua), ya que, por cada gramo de sustancia, requiere 25 mL de agua para completar su disolución, teniendo como referencia lo que marca la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) referenciado en la Tabla 5. En el análisis que se realizó con cada disolvente, se comprobaron las relaciones que se encontraron en la literatura consultada, exceptuando el etanol debido a que no se contaba con la cantidad de muestra requerida.

Una vez obtenidos los resultados de la prueba de solubilidad de manera visual, se procedió a realizar el mismo análisis, pero esta vez de manera cuantitativa (utilizando solamente agua como diluyente).

### **Curva de calibración de ciclofosfamida**

Elaboración de curva de calibración por triplicado de ciclofosfamida en agua (25-250 µg / mL)

Partiendo de una solución madre de 1000 µg / mL de ciclofosfamida en agua

Tabla 6. Elaboración de curva de calibración de ciclofosfamida en agua

| <b>Concentración<br/>µg/mL</b> | <b>Alícuota</b> |
|--------------------------------|-----------------|
| 25                             | 0.125 mL / 5 mL |
| 50                             | 0.250 mL / 5 mL |
| 100                            | 0.500 mL / 5 mL |
| 150                            | 0.750 mL / 5 mL |
| 200                            | 1.000 mL / 5 mL |
| 250                            | 1.250 mL / 5 mL |

Una vez elaborada la curva de calibración, se procedió a leer en el espectrofotómetro, UV-Vis

#### **Condiciones de análisis:**

Longitud de onda: 195 nm

Blanco: agua

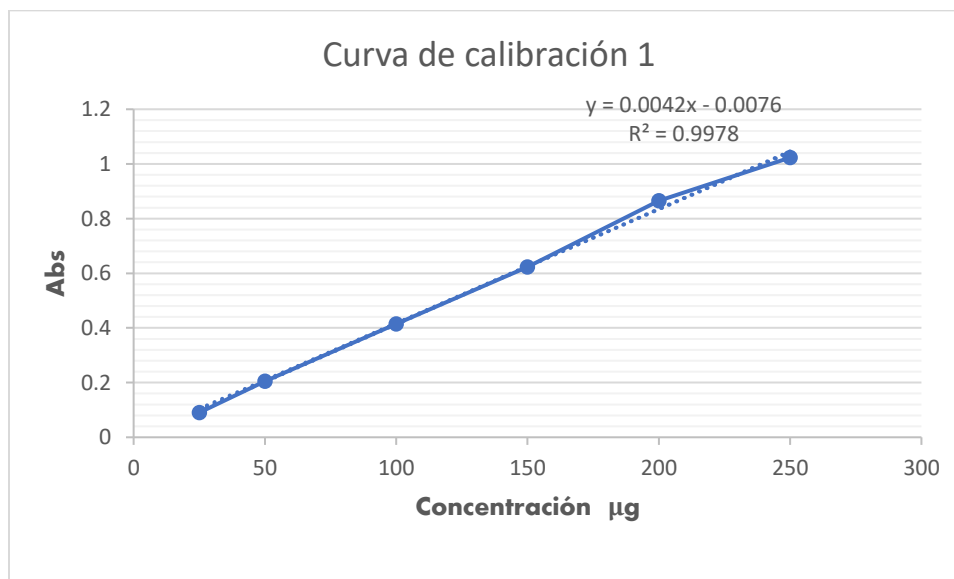
Celda: 1.0 cm

A continuación, se muestran los resultados obtenidos de dichas lecturas, ver tabla 7.

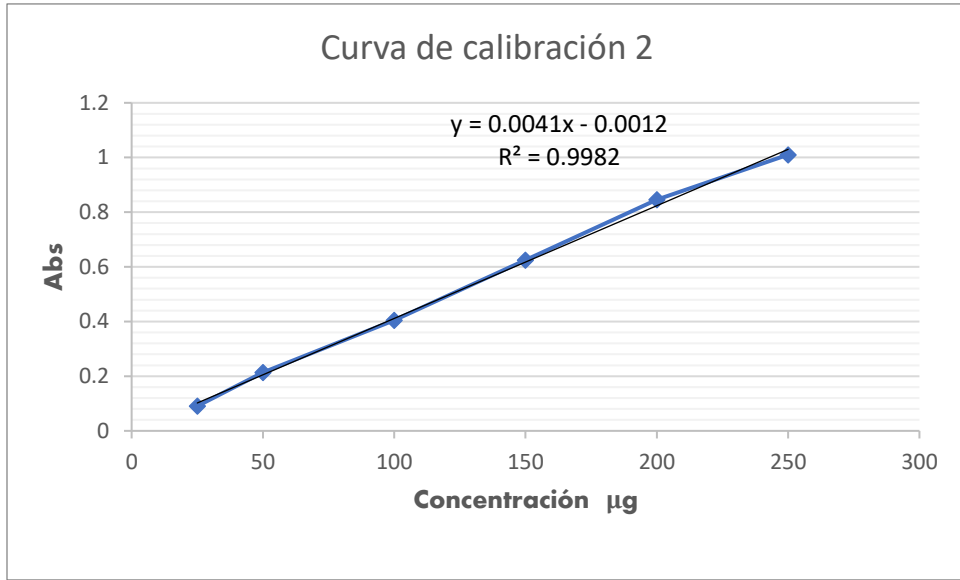
Tabla 7. Curva de calibración por triplicado de ciclofosfamida en agua

| Concentración<br>mcg/mL | Curva de<br>calibración<br>1 | Curva de<br>calibración<br>2 | Curva de<br>calibración<br>3 | Promedio |
|-------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------|
|                         | Abs                          | Abs                          | Abs                          |          |
| <b>25</b>               | 0.0902                       | 0.0905                       | 0.1017                       | 0.0941   |
| <b>50</b>               | 0.2048                       | 0.214                        | 0.2156                       | 0.2115   |
| <b>100</b>              | 0.4141                       | 0.4046                       | 0.4027                       | 0.4071   |
| <b>150</b>              | 0.6224                       | 0.6243                       | 0.6295                       | 0.6254   |
| <b>200</b>              | 0.8654                       | 0.8456                       | 0.8499                       | 0.8536   |
| <b>250</b>              | 1.0231                       | 1.0103                       | 1.0298                       | 1.0211   |

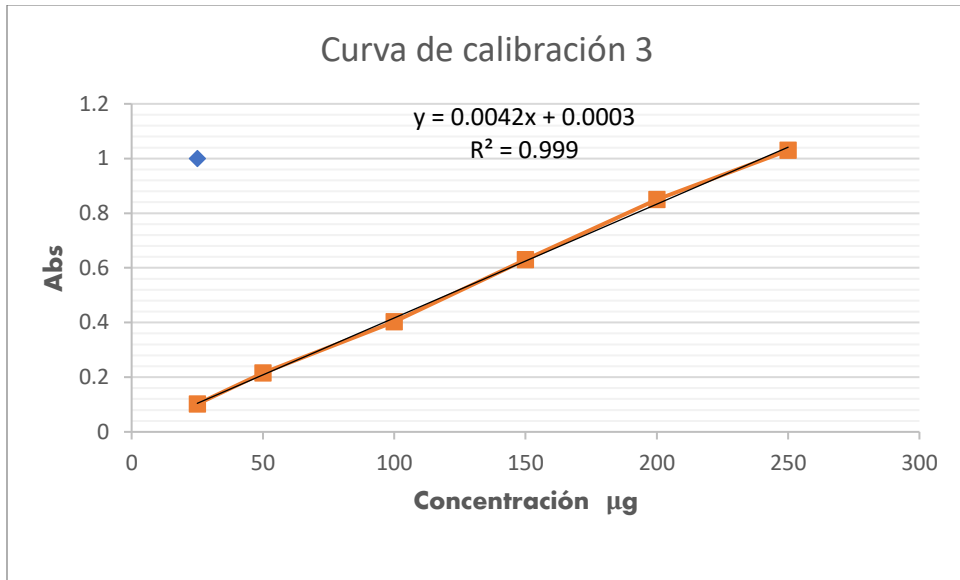
Gráfica 1. Curva de calibración 1 de ciclofosfamida por UV-Vis (195 nm)



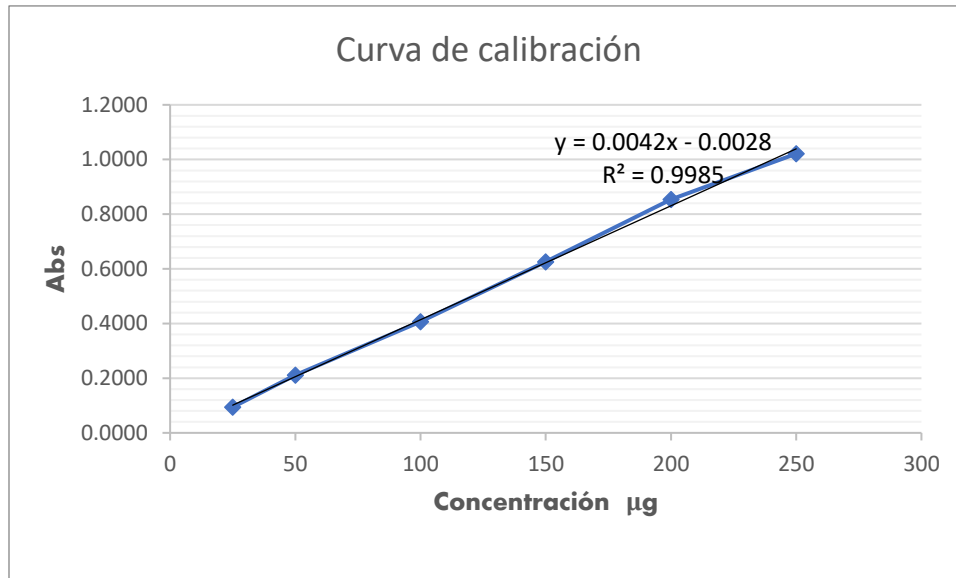
Gráfica 2. Curva de calibración 2 de ciclofosfamida por UV-Vis (195 nm)



Gráfica 3. Curva de calibración 3 de ciclofosfamida por UV-Vis (195 nm)



Gráfica 4. Curva de calibración promedio de ciclofosfamida por UV-Vis (195 nm)



Para tener evidencia cuantitativa que comprobará la solubilidad de ciclofosfamida en agua reportada por Moffat, A., se realizó una solución de concentración conocida (40 µg / mL), se leyó bajo las condiciones analíticas antes mencionadas y con ayuda de la curva de calibración se interpoló para obtener los resultados de la concentración real de la solución para compararla con la teórica.

| Diluyente | Abs (195 nm) | Concentración |
|-----------|--------------|---------------|
| Agua      | 0.1624       | 39.33 µg/mL   |

$$1000 \text{ mg} / 25 \text{ mL} * 0.1 \text{ mL} / 100 \text{ mL} = 0.040 \text{ mg/mL} = 40 \text{ µg/mL}$$

| Concentración teórica | Concentración real |
|-----------------------|--------------------|
| 40 µg/mL              | 39.33 µg/mL        |

Analizando los resultados obtenidos se observa una diferencia de 0.67 µg / mL entre la concentración teórica y la real, al ser una cantidad muy pequeña se considera despreciable.

## Estudio de degradación de ciclofosfamida

Se preparó una solución de concentración conocida (50 µg/mL) de ciclofosfamida en agua, posteriormente se sometió a diferentes condiciones de temperatura ; temperatura ambiente, refrigeración, 40 °C para observar su estabilidad, siendo la temperatura la variable a evaluar en función del tiempo, utilizando pH como parámetro de medición, ver tablas 8, 9,10 y 11.

Tabla 8. Medición de pH, temperatura ambiente

| Tiempo (días) | Temperatura Ambiente |
|---------------|----------------------|
| 1             | 6.66                 |
| 5             | 6.54                 |
| 13            | 5.24                 |
| 15            | 5.12                 |

Grafica 5. pH vs tiempo, temperatura ambiente

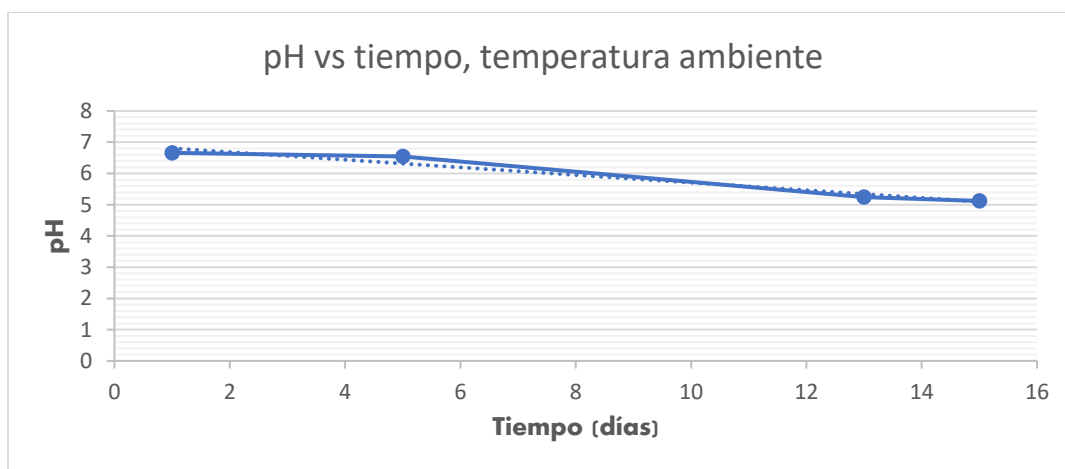


Tabla 9. Medición de pH, refrigeración

| Tiempo (días) | Refrigeración |
|---------------|---------------|
| 1             | 6.66          |
| 5             | 6.64          |
| 13            | 6.17          |
| 15            | 6.11          |

Grafica 6. pH vs tiempo, refrigeración

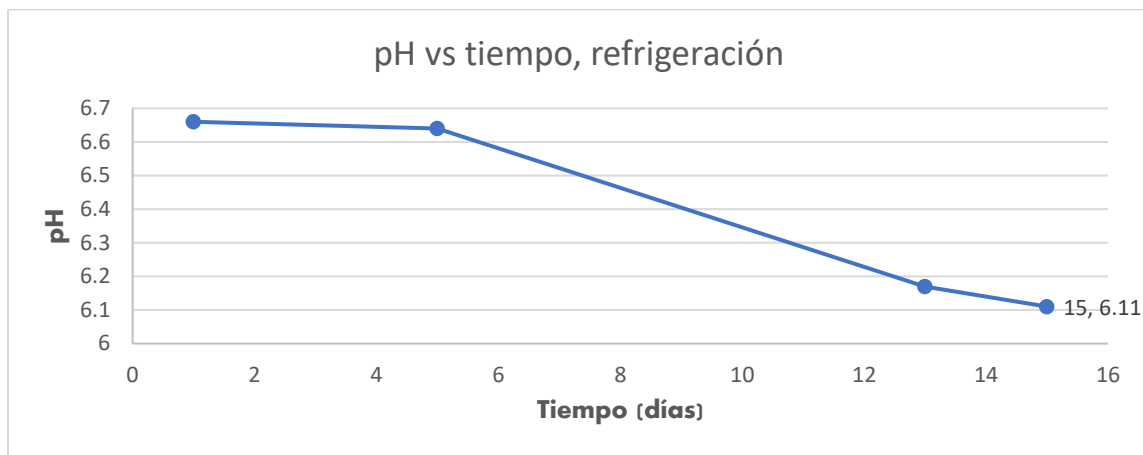


Tabla 10. Medición de pH, 40°C

| Tiempo (días) | 40 °C |
|---------------|-------|
| 1             | 6.66  |
| 5             | 6.36  |
| 13            | 3.27  |
| 15            | 3.02  |

A partir del día 13 se comenzó a percibir un olor extraño que aumentó en la siguiente medición (día 15)

Grafica 7. pH vs tiempo, 40 °C

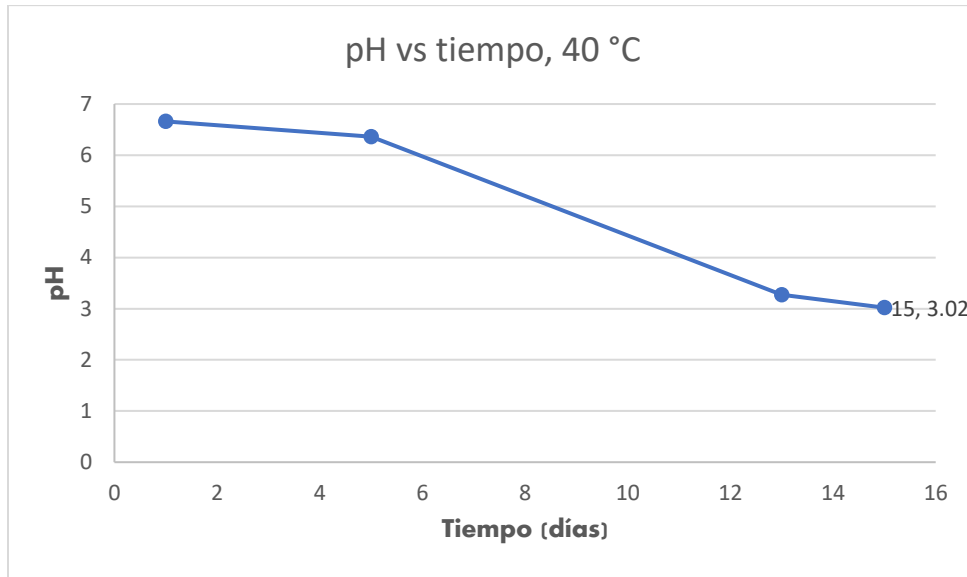
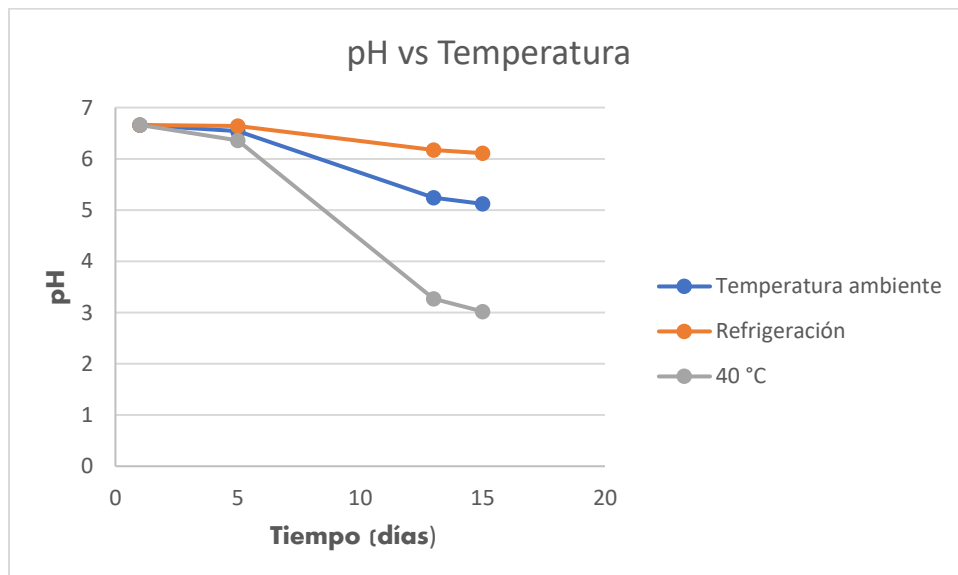


Tabla 11. Medición de pH a diferentes temperaturas

| Tiempo (días) | 40 °C | Temperatura Ambiente | Refrigeración |
|---------------|-------|----------------------|---------------|
| 1             | 6.66  | 6.66                 | 6.66          |
| 5             | 6.36  | 6.54                 | 6.64          |
| 13            | 3.27  | 5.24                 | 6.17          |
| 15            | 3.02  | 5.12                 | 6.11          |

Gráfica 8. Comparación de pH vs temperatura en función de los días.





Citando lo que marca la NORMA Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2015, “Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios”, que define estabilidad a la capacidad de un fármaco, un medicamento o un remedio herbolario contenido en un sistema contenedor-cierre de determinado material, para mantener, durante el tiempo de almacenamiento y uso, las especificaciones de calidad establecidas y del mismo modo menciona que define estudios de estabilidad: a las pruebas que se efectúan a un fármaco, a un medicamento o a un remedio herbolario por un tiempo determinado, bajo la influencia de temperatura, humedad o luz en el envase que lo contiene, para demostrar el periodo de vida útil de éstos y determinar su fecha de caducidad, partiendo de estos conceptos, el pH es un indicativo que nos puede mostrar el estado de un sistema, ya que en condiciones normales de temperatura, este parámetro debería mantenerse estable.

Comparando los resultados obtenidos, se observa en la Tabla 11 que la temperatura es un parámetro crítico que afecta directamente la estabilidad de la molécula, ya que analizando la gráfica 8 se observa con más claridad como la tendencia de los puntos decrece con mayor velocidad en la solución que se sometió a una temperatura de 40 °C, en cambio la que se conservó en refrigeración presenta un comportamiento más estable, al no tener diferencias tan marcadas en sus mediciones, sin embargo, su estabilidad se ve comprometida.

De acuerdo con la literatura consultada, los productos de degradación de la ciclofosfamida son de carácter ácido, por lo que se sospecha que, durante el estudio de estabilidad, se formaron productos de degradación, debido a que el pH iba aumentando conforme aumentaban los días, se puede hacer una relación entre el pH y la temperatura, sin embargo, la metodología no permite que se pueda hacer un análisis cuantitativo.

Por otro lado, se realizó un estudio similar al anterior en el cual la variable que se iba a analizar sería la concentración que, con ayuda de la ecuación de la recta de la curva de calibración, se obtendrían las concentraciones que se estaban buscando.

Tabla 12. Medición de absorbancias, refrigeración

| Refrigeración |        |
|---------------|--------|
| Tiempo (días) | abs    |
| 1             | 0.651  |
| 5             | 0.8391 |
| 7             | 0.8391 |
| 10            | 1.1047 |
| 15            | 1.1376 |

Gráfica 9. Abs vs tiempo, refrigeración

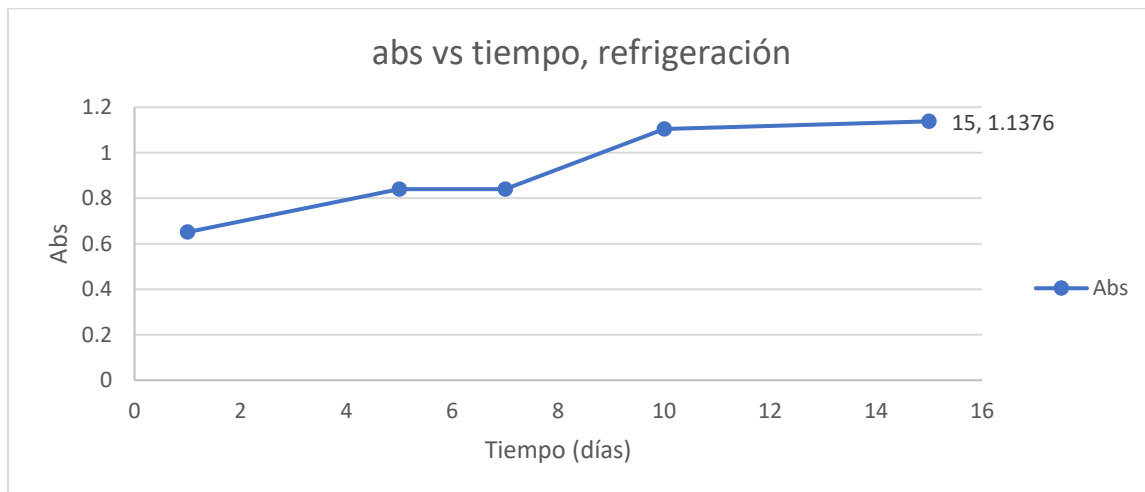


Tabla 13. Medición de absorbancias, temperatura ambiente

| Temperatura ambiente |        |
|----------------------|--------|
| Tiempo (días)        | abs    |
| 1                    | 0.651  |
| 5                    | 1.1595 |
| 7                    | 1.1799 |
| 10                   | 1.2627 |
| 15                   | 1.263  |

Gráfica 10. Abs vs tiempo, temperatura ambiente

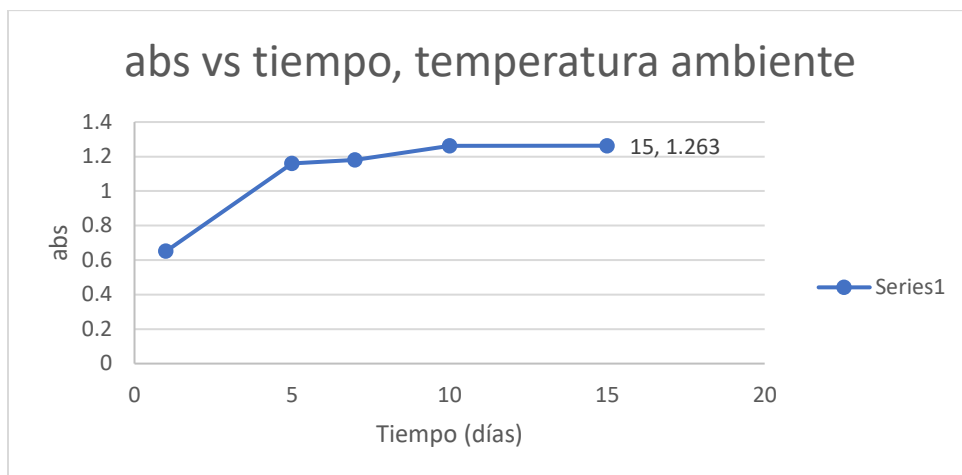


Tabla 14. Medición de absorbancias, 40 °C

| 40 °C         |        |
|---------------|--------|
| Tiempo (días) | abs    |
| 1             | 0.651  |
| 5             | 1.2609 |
| 7             | 1.4402 |
| 10            | 1.6809 |
| 15            | 1.7107 |

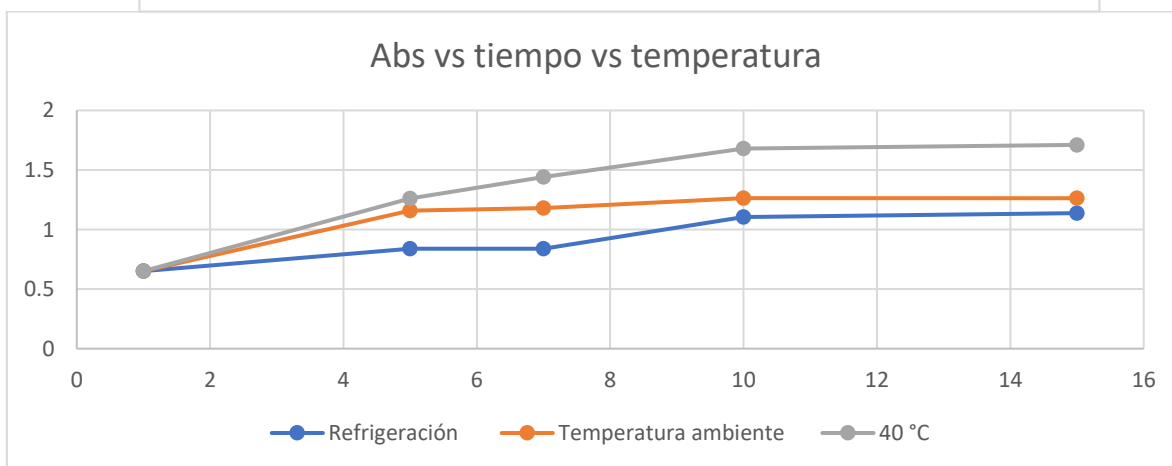
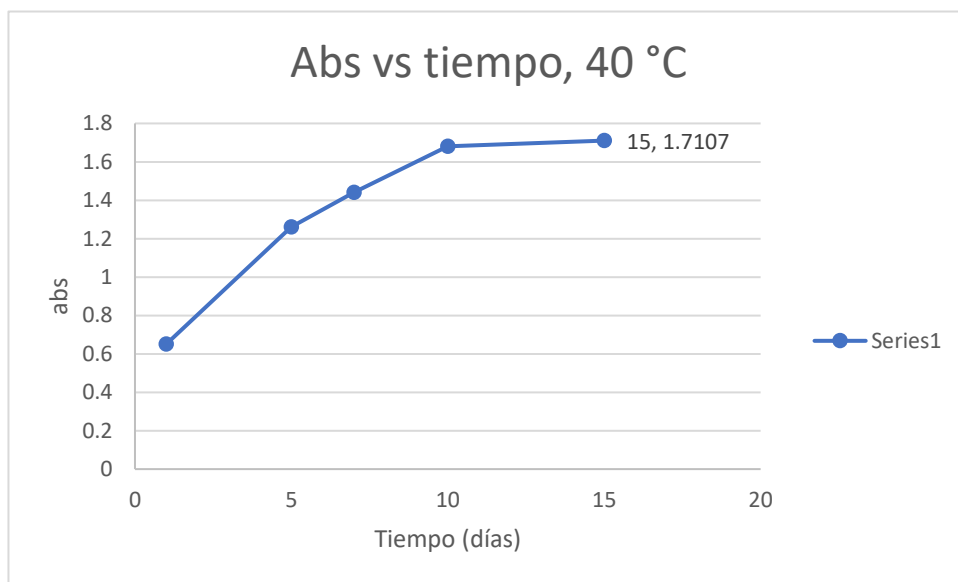
Gráfica 11. Abs vs tiempo, 40 °C

Tabla 15. Comparación de la edición de absorbancias a diferentes temperaturas

| Tiempo (días) | Refrigeración | Temperatura ambiente | 40 °C |
|---------------|---------------|----------------------|-------|
|---------------|---------------|----------------------|-------|

|           |        |        |        |
|-----------|--------|--------|--------|
| <b>1</b>  | 0.651  | 0.651  | 0.651  |
| <b>5</b>  | 0.8391 | 1.1595 | 1.2609 |
| <b>7</b>  | 0.8391 | 1.1799 | 1.4402 |
| <b>10</b> | 1.1047 | 1.2627 | 1.6809 |
| <b>15</b> | 1.1376 | 1.263  | 1.7107 |

Gráfica 12. abs vs tiempo vs tiempo.



Como ya se había mencionado anteriormente, la ciclofosfamida en medios acuosos presenta degradación a temperaturas mayores de 30 °C, sin embargo en este

análisis se tiene una muestra de que la metodología utilizada (UV-Vis, 195 nm) no es la adecuada, ya que conforme iban aumentando los días, las absorbancias también hacían, lo que hace pensar que probablemente el o los productos de degradación que se van formando en la solución absorben a la misma longitud de onda que la ciclofosfamida porque como podemos observar en la gráfica 12, el aumento de las absorbancias es mayor en la solución que se sometió a una temperatura de 40 °C, en comparación con las otras dos soluciones, que es lo que inicialmente esperábamos.

Elaborando un análisis entre la gráfica 8 y la gráfica 12, se puede observar que la ciclofosfamida si presenta degradación en las tres temperaturas analizadas, sin embargo, no se puede realizar un análisis cuantitativo por lo que se sugiere retomar la investigación utilizando un método alternativo de cuantificación, tanto para la ciclofosfamida como para los productos de degradación que se forman durante el estudio de degradación y de esta manera poder comprobar que en disolución acuosa la descomposición del producto es del 50% aproximadamente a los 75 minutos (Llopis, C., 2009)

Con los resultados analíticos obtenidos se decidió no hacer la reproducción de la elaboración de los polimerosomas, debido a que el diluyente utilizado no debe ser agua ya que se confirma que la degradación de la Ciclofosamida en este medio es demasiado rápida, por lo tanto al momento de preparar la formulación un porcentaje alto del principio activo ya está degradado y esto es evidenciado en los resultados obtenidos del trabajo en el que se basó este proyecto, obteniendo un rendimiento bajo de ciclofosfamida encapsulado en los polimerosomas.

## **7. Conclusiones**

Con los resultados obtenidos, se concluye que en la elaboración de polimerosomas cargados con ciclofosfamida mediante la técnica de microfluidos, el diluyente del principio activo no tiene que ser en agua, por lo que se deben buscar otras alternativas de formulación de los mismos o bien optar por otra formulación farmacéutica en donde se elimine la utilización de agua.

También se concluye que la metodología utilizada (UV-Vis) en este proyecto, no es la adecuada para la cuantificación del principio activo por lo que se sugiere optar por la utilización de Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución.

## **8. Perspectivas**

Elaboración de una formulación farmacéutica que no utilice agua en su método de síntesis, utilizando otros disolventes en donde la ciclofosfamida es soluble (etanol, benceno, etilenglicol).

## 9. Referencias bibliográficas

- Armijo, J. A. (1997). Absorción, distribución y eliminación de los fármacos. Farmacología humana. Masson, SA, Barcelona, 47-72.
- Aulton, M., (2004). Farmacia la ciencia del diseño de formas farmaceuticas. España: Elseiver.
- Baltar, -J. . (2010, Mayo). Ciclofosfamida en glomerulitis. 2021, Agosto, de Revista Nefología Sitio web: <https://revistanefrologia.com/es-ciclofosfamida-glomerulonefritis-primarias-secundarias-articulo-X1888970010000603>
- Benedi, J., Gómez, M.. (2006, Febrero). Fármacos antineoplásicos. Farmacias Espacio de Salud, Vol. 20, 60-64. 2021, Agosto, De Elseiver Base de datos.
- Benvenuto J. (1981) Stability and compatibility of antitumor agents in glass and plastic containers . Am J Hosp Pharm, 24, pp.425-433.
- Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. (Agosto, 2019). Ciclofosfamida. Agosto, 2021, de Ministerio de Salud Pública de Cuba Sitio web: [file:///C:/Users/rasec/Downloads/M19025L01%20Ciclofosfamida\\_0](file:///C:/Users/rasec/Downloads/M19025L01%20Ciclofosfamida_0)
- Chidanguro, T., Chimire, E., Cheyenne, L., Yoan, S.. (Octubre 17, 2018). Polymerosomes: Breaking the glass ceiling?. Agosto, 2021, de Small Sitio web: doi: 10.1002/sml.201802734
- Emadi A., Jones, R., Brodsky, R.. (2009, Septiembre 29). Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary. Macmillan Publishers, Volumen 6, 638-646. 2021, Agosto, De Nature Reviews Base de datos.
- Fernández, M., Corral, J., Pérez, B. . (2006). Agentes antineoplásicos. España: Sociedad Española de Oncología Médica.
- Förster, S. y Borchert, K. (2005) Encyclopedia of Polymer Science and Technology. John Wiley y Sons. USA, pp. 1-52.
- Galleli JF. (1967) Stability of studies of drug used in intravenous solutions: Part I. Am J Hosp Pharm, 24, pp. 425-433.

Grandados, M. (2016). Tratamiento del Cáncer, Oncología médica, quirúrgica y radioterapia. México: Manual Moderno.

INEGI. (2021). Estadísticas a propósito del día mundial contra el Cáncer. Agosto 13, 2021, de INEGI Sitio web:

[https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/cancer2021\\_Nal.pdf](https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/cancer2021_Nal.pdf)

Kazunori, K., Masayuki, Y., Teruo, O., & Yasuhisa, S. (1993). Block copolymer micelles as vehicles for drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 24(1-3), 119-132.

Lavan, D. A., McGuire, T., & Langer, R. (2003). Small-scale systems for in vivo drug delivery. *Nature biotechnology*, 21(10), 1184.

Lin, R., Cui, H. (2015) Supramolecular nanostructures as drug carriers. *Current Opinion in Chemical Engineering* pp. 75-83

Llopis, C. . (Julio, 2009). Modelado farmacocinético de la Ciclofosfamida en pacientes con cáncer de mama. Agosto, 2021, de Universitat de València Sitio web: <https://core.ac.uk/download/pdf/71005278.pdf>

Noguez, N., Quirino, C., Macín, S., Melo, V., Rubio, A.. (2014). De los acarreadores de oxígeno (HbCO) a los polimerosomas. Una mirada a las células artificiales. Agosto, 2021, de UNAM Sitio web:

<http://www.scielo.org.mx/pdf/mn/v7n12/2448-5691-mn-7-12-83>

OMS. (2021). Cáncer. Agosto 12, 2021, de OMS Sitio web:

<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

Pata, V. y Dan, N. (2003) The effect of chain length on protein solubilization in polymer-based vesicles (polymersomes). *Biophysical Journal*, 85: 2111-2118.

Rodríguez, J., Chécot, F., Gnanou, Y., Lecommandoux, S., (2005). Toward 'smart' nano-objects by self-assembly of block copolymers in solution. Agosto, 2021, de *Progress in Polymer Science*, 30, pp. 691-724



Yamashita, F., & Hashida, M. (2013). Pharmacokinetic considerations for targeted drug delivery. *Advanced drug delivery reviews*, 65(1), 139-147.

Zhang, Y., Chan, H. F., & Leong, K. W. (2013). Advanced materials and processing for drug delivery: the past and the future. *Advanced drug delivery reviews*, 65(1), 104-120

**Vo. Bo**

**Asesores**



**Dra. Norma A. Noguez Méndez**

No. Eco. 17902



**Dr. Abraham Faustino Vega**

No. Eco.900028