

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
--------------------	-----	-----	-----	---------------------	-----	-----	-----

Datos del Alumno

Nombre :	
Matrícula :	Licenciatura :
Domicilio :	
Teléfono :	Celular :
Correo Electrónico :	CURP :

Datos del Proyecto

Nombre del Proyecto :							
Lugar donde se realizó el Servicio Social :							
Dependencia :							
Entidad Federativa :							
Municipio :				Localidad :			
Fecha de Inicio	Día	Mes	Año	Fecha de Término	Día	Mes	Año

PARA SER LLENADO POR LOS ASESORES

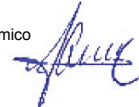
Sector: _____ Tipo: _____
Orientación: _____

FIRMAS

Asesor Interno
Nombre, firma y No. Económico



Asesor Externo
Nombre, firma y No. Económico



Alumno
Nombre, firma

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



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

Ciudad de México a 13 de septiembre de 2021.

**ASUNTO: Notificación de término
de proyecto de servicio social**

Dr. Juan Esteban Barranco Florido
Jefe del Departamento de Sistemas Biológicos
PRESENTE:

Por este medio informo de la terminación del proyecto específico de Servicio Social: *“Aplicaciones del ácido poli láctico-co-glicólico en la formación de sistemas de liberación prolongada, Análisis bibliográfico y propuestas de formulación”*, que realizó la alumna: **María Guadalupe Hernández Albarrán matrícula 2162027814**, en el laboratorio de Farmacia Molecular y Liberación Controlada de la UAM-Xochimilco (en modalidad remota a distancia), durante el periodo comprendido del 10 de diciembre de 2020 al 10 de junio de 2021, cumpliendo un total de 480 horas. Sin otro particular de momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE:

Dr. Jorge Esteban Miranda Calderón
ASESOR, No Eco. 38889

Ccp: Responsable del Servicio Social del D.S.B.



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

Ciudad de México a 13 de septiembre de 2021.

**ASUNTO: Notificación de término
de proyecto de servicio social**

Dr. Juan Esteban Barranco Florido
Jefe del Departamento de Sistemas Biológicos
PRESENTE:

Por este medio informo de la terminación del proyecto específico de Servicio Social: *“Aplicaciones del ácido poli-láctico-co-glicólico en la formación de sistemas de liberación prolongada, Análisis bibliográfico y propuestas de formulación”*, que realizó la alumna: **María Guadalupe Hernández Albarrán matrícula 2162027814**, en el laboratorio de Farmacia Molecular y Liberación Controlada de la UAM-Xochimilco (en modalidad remota a distancia), durante el periodo comprendido del 10 de diciembre de 2020 al 10 de junio de 2021, cumpliendo un total de 480 horas. Sin otro particular de momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE:

Dr. Carlos Tomás Quirino Barreda
ASESOR, No Eco. 38889

Ccp: Responsable del Servicio Social del D.S.B.

Universidad Autónoma Metropolitana

Unidad Xochimilco

División de Ciencias Biológicas y de la Salud
Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

Reporte de Servicio Social

Nombre del Proyecto Específico: Aplicaciones del ácido poli láctico-co-glicólico en la formación de sistemas de liberación prolongada, Análisis bibliográfico y propuestas de formulación (Modalidad remota a distancia)


PROYECTO GENÉRICO CORRESPONDIENTE: Obtención de materias primas, principios activos, medicamentos y productos biológicos

Laboratorio de liberación modificada y farmacia molecular

Alumna: Hernández Albarrán María Guadalupe

Matricula: 2162027814


Asesor interno: Dr. Jorge E. Miranda Calderón 38889


Asesor externo: Dr. Carlos Tomás Quirino Barreda 8531

Diciembre 2020 - Junio 2021

Índice

1. Introducción	3
2. Objetivos	4
3.1 Hipotiroidismo	5
3.1.2 Prevalencia	5
3.1.3 Afecciones principales causadas por el hipotiroidismo	6
3.2 Levotiroxina sódica	7
3.2.1 Características de la molécula de levotiroxina	8
3.3 Administración oral	11
3.4 Administración parenteral	12
3.5 Sistemas de liberación modificada	14
3.5.1 Sistemas de liberación controlada	15
3.5.2 Micropartículas	22
3.5.3 Polímeros biodegradables	24
3.5.4 Ácido poli láctico-co-glicólico	25
3.5.6 Implantes in-situ	26
4 Método	28
4.1 Formulación propuesta	30
4.1.2 Elaboración de una emulsión O/W	31
4.1.3 Caracterización de las micropartículas	32
5 Resultados y discusión	35
6 Conclusiones	38
7 Bibliografía	39

1. Introducción

Los sistemas de liberación modificada son formas farmacéuticas que logran modificar el lugar o la velocidad a la que es liberado un fármaco. Dentro de estas se pueden encontrar los sistemas de liberación controlada que representan una opción atractiva para mantener concentraciones adecuadas de fármacos en el organismo pues logran dirigir a un sitio blanco específico, reducir efectos adversos, mantener niveles terapéuticos por periodos prolongados de tiempo, controlar la liberación de principio activo, reducir la frecuencia de dosificación de medicamentos aumentando así el cumplimiento por parte del paciente.

Las micropartículas son un tipo de sistema de liberación controlada que garantizan la eficacia, seguridad y estabilidad de las moléculas, pueden formarse con polímeros biodegradables que con el paso del tiempo se erosionan y se desechan por procesos metabólicos en el cuerpo, un ejemplo de este tipo de polímeros es el ácido poli láctico-co-glicólico que es utilizado en el desarrollo de micropartículas, actualmente aprobado por la FDA para elaborar sistemas de administración por vía parenteral, por esta razón se considera adecuado para la elaboración de implantes in situ que pueden tener ventajas al ser un método menos invasivo y doloroso para el paciente, ayudando así a la mejora de cumplimiento por parte de este para la administración de medicamentos que necesiten de administración diría y constante.

Un padecimiento que requiere de una medicación constante es el hipotiroidismo, enfermedad que se caracteriza por ser una condición en la cual la producción de hormonas tiroideas se encuentra disminuida, por lo que la regulación de estas hormonas mediante levotiroxina sódica resulta fundamental para un buen funcionamiento del organismo. Los errores de medicación por parte los pacientes con esta afección y el margen de error que tiene la vía oral generan un efecto en la disminución de la concentración de niveles plasmáticos, por lo cual se buscan alternativas que ayuden a mantener una biodisponibilidad de fármaco adecuada.

2. Objetivos

2.1 General

a. Examinar la información bibliográfica sobre las aplicaciones del ácido poli láctico-co-glicólico (PLGA) en la formación de sistemas de liberación prolongada mediante la consulta en bases de datos digitales para resumir los aspectos importantes en el diseño de sistemas implantables de formación in situ y microparticulados.

2.2 Específicos

a. Revisar la información relacionada al diseño de sistemas de liberación controlada de fármacos con PLGA como polímero modulador de la liberación.

b. Proponer una formulación de sistemas de liberación controlada por medio de formación de implantes in situ para comprobar la utilidad del PLGA como polímero modulador de la liberación.

3. Antecedentes

3.1 Hipotiroidismo

El hipotiroidismo se caracteriza por ser una condición en la cual la producción de hormonas tiroideas se encuentra disminuida (Parlá Sardiñas, 2012). Causando un déficit de la hormona tiroidea que se pueden clasificar en distintos tipos como; el hipotiroidismo primario (dado por alteración de la glándula tiroides), hipotiroidismo secundario (por causas hipofisarias, es decir, un déficit de estimulación de la hormona estimulante de la tiroides TSH) o hipotiroidismo terciario (por causas hipotalámicas) (Leiva Suero, *Morales Solís, Villacís Valencia, & Quishpe Jara, 2017), (Piera Fernández, 2003).

Esto puede representar un problema ya que las funciones que desempeñan las hormonas tiroideas son bastantes amplias, actuando básicamente en todas las células y tejidos, además son necesarias para un buen funcionamiento del organismo, participando así en la regulación del metabolismo de los hidratos de carbono y lípidos, con efecto en el crecimiento, en el sistema cardiovascular, respiratorio, digestivo, sistema nervioso central, sexual e incluso se describen efectos sobre otras glándulas endocrinas (Ramírez Pulgarín, 2016).

3.1.2 Prevalencia

La disfunción tiroidea se encuentra entre los desórdenes más comunes del sistema endocrino con un impacto sustancial debido a su alta prevalencia a nivel mundial y su relación con altas tasas de morbilidad-mortalidad. Se estima que esta enfermedad está presente en más de 10% de los adultos (Andrey Álvarez, 2020), México tiene una prevalencia de hipotiroidismo del 3 a 8%; ocupando el quinto lugar con respecto a otros países (Instituto mexicano del Seguro Social, 2016).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que se ha establecido una prevalencia de 1 a 10% de hipotiroidismo en la población en general, registrándose entre un 3.4 a 6% durante la infancia y se incrementa en personas de edad

avanzada, alcanzando valores del 16 % en hombres mayores de 70 años y el 20% en mujeres mayores de 60 años.

3.1.3 Afecciones principales causadas por el hipotiroidismo

Dentro de las principales afecciones podemos encontrar aquellas que son causadas en el sistema cardiovascular, esto es porque la frecuencia cardíaca aumenta en presencia de hormonas tiroideas, además estas hormonas juegan un papel importante en la regulación de la fisiología cardíaca, vascular y metabólica. En personas que tienen hipotiroidismo la frecuencia cardíaca se ve disminuida, además se pueden causar algunos efectos que resultan ser dañinos como derrame pericárdico, disminución de la sensibilidad a la insulina, afectar la contractilidad cardíaca, hipertensión diastólica y arritmia (Udovcic, 2017).

El hipotiroidismo también está asociado de una manera frecuente con la obesidad ya que como se mencionó anteriormente las hormonas tiroideas juegan un papel importante en el metabolismo de lípidos y glucosa, la ingesta de alimentos y la oxidación de grasas. De esta manera la disfunción tiroidea se asocia con cambios en el peso y la composición corporal, la temperatura corporal y el gasto energético total y en reposo. Estas complicaciones traen consigo la disminución de la termogénesis y de la tasa metabólica, mostrando que se correlaciona con un índice de masa corporal (IMC) más alto (Sanyal, 2016).

Se ha demostrado que el tratamiento con levotiroxina sódica en personas con disfunción tiroidea reduce los efectos que trae consigo el hipotiroidismo, por ejemplo, se logra reducir el colesterol LDL, el colesterol total, los triglicéridos, la hipertensión, la disfunción diastólica y la frecuencia cardíaca se ve mejorada. Además, los pacientes con miocardiopatías pueden demostrar una mejor contractilidad cardíaca y volumen sistólico con el tratamiento (Sanyal, 2016).

Por lo tanto la levotiroxina sódica es el tratamiento de elección por ser seguro, efectivo, normaliza los niveles de laboratorio y mejora los síntomas en la mayoría de pacientes (Sanyal, 2016).

3.2 Levotiroxina sódica

La levotiroxina sódica es un análogo sintético de las hormonas tiroideas (ver ilustración 1), perteneciente a la clase III del sistema de clasificación biofarmacéutica por lo que tiene una alta solubilidad y una baja permeabilidad (Tréchet, P. 2019), además forma parte del grupo No. 5 del cuadro Básico y catálogo de Insumos del Sector Salud. La levotiroxina sódica es uno de los fármacos de mayor venta a nivel mundial. Sin embargo, muchos de los pacientes tienen una respuesta terapéutica inadecuada y hasta 30% de los pacientes en control con este medicamento permanecen sobre tratados o subtratados (Rojas*, 2016)

De manera normal en el organismo se crea una respuesta a la liberación de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) por la glándula pituitaria, la glándula producirá y secretará tiroxina (T_4), que luego se convierte mediante una desyodación (por las 5'-desyodasas tipo I o tipo II) en su metabolito activo triyodotironina (T_3). Mientras que la T_4 es el principal producto secretado por la glándula tiroides, la T_3 ejerce la mayoría de los efectos fisiológicos de las hormonas tiroideas, estas hormonas tiroideas actúan sobre casi todas las células del cuerpo, este mismo proceso es realizado cuando el paciente con hipotiroidismo es tratado con levotiroxina pues el organismo humano no es capaz de diferenciar entre la hormona natural (T_4) y la levotiroxina sintética (Drugbank, s.f.).

3.2.1 Características de la molécula de levotiroxina

La tiroxina (véase ilustración 1) es un compuesto de yodotironina que tiene sustituyentes yodo en las posiciones 3, 3', 5 y 5'. Por acción de desyodasas se transforma en T₃ en los órganos periféricos, al igual que la hormona endógena, siendo capaz de ejercer su acción en los receptores T₃.

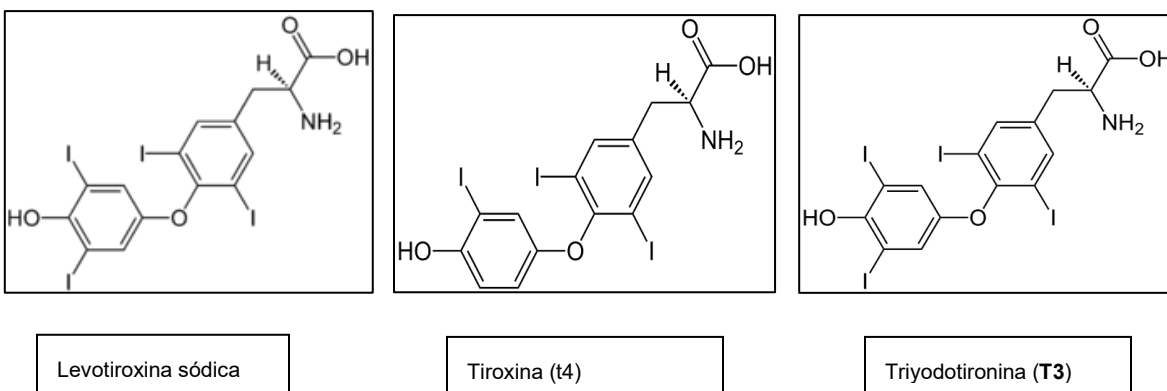


Ilustración 1 comparación de la estructura molecular de levotiroxina sódica y las principales hormonas tiroideas. Se puede observar que la molécula de levotiroxina es igual a la molécula de la hormona T₄, por lo cual se considera a la levotiroxina como análogo de esta hormona

Tabla 1 Propiedades químicas y físicas de Levotiroxina

Propiedad	Descripción	Fuente
Nombre IUPAC	Sodio; (2S) -2-amino-3- [4-(4-hidroxi-3,5-diyodofenoxi) -3,5-diyodofenil] propanoato	Recuperado de https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/23666112 el 08 02 2021
Aspecto físico	Polvo casi blanco o amarillo pálido; inodoro e higroscópico. Estable al aire seco, puede adquirir un leve color rosado por exposición a la luz	(Calderón, 2015)
Peso molecular	776,87 g / mol	Recuperado de https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/23666112 el 08 02 2021

Propiedad	Descripción	Fuente
Formula química	$C_{15} H_{11} I_4 N O_4$	Recuperado de https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/23666112 el 08 02 2021
Punto de fusión	235.5 C	Recuperado de https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/23666112 el 08 02 2021
Solubilidad	Ligeramente soluble en agua (0.105 mg / ml) Poco soluble en alcohol. Insoluble en benceno, acetona, cloroformo y éter	(Calderón, 2015)
Log P	4.12	Recuperado de https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/23666112 el 08 02 2021
Rotación óptica específica	-4,4 grados a 20 C / D (3% en hidróxido de sodio 0,13 N en etanol al 70%	Recuperado de https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/23666112 el 08 02 2021
pKa	0.27	Recuperado de https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/23666112 el 08 02 2021
Punto de ebullición	576.3 C	Recuperado de https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/23666112 el 08 02 2021

Algunos medicamentos como levotiroxina difieren en sus parámetros biofarmacéuticos dentro de las diferentes formulaciones y presentan inconvenientes en la biodisponibilidad por su interacción con otros fármacos, alimentos, así como por la administración por parte del paciente. Por esto es importante evaluar el cumplimiento del objetivo farmacoterapéutico y los factores relacionados con la ineficacia de este medicamento (Castillo, 2015).

En un estudio realizado por la Universidad Nacional de Colombia se evaluó el fallo terapéutico de levotiroxina en 124 pacientes con hipotiroidismo. En este estudio se evalúan las distintas causas que pueden llevar al fallo terapéutico ya que este es considerado como un problema que causa más de la mitad de las hospitalizaciones por eventos adversos, por lo cual resulta importante evaluar la correcta administración y biodisponibilidad del medicamento.

Las variables incluidas fueron sociodemográficas (edad, género, peso corporal, estado socioeconómico estable y escolaridad), clínicas (morbididades como dislipidemia, obesidad, depresión y gastritis), uso/administración (dosis, uso de agua al momento de medicarse, marca comercial y suministro) y de resultado (fallo terapéutico). Sin embargo, las variables que pueden comprometer aún más la eficacia del medicamento de manera frecuente son aquellas que tienen que ver con el uso/administración del medicamento, en la tabla 2 se pueden observar los resultados de acuerdo al estudio mencionado.

Tabla 2 Resultados de variables de uso, administración y medicamentos de mayor consumo que pueden llevar al fallo terapéutico en personas con hipertiroidismo

Variable	Porcentaje de los pacientes del estudio que lo lleva a cabo
Administración con otras bebidas	8.9%
Administración con agua	91.1%
Fraccionaban la tableta	11%
No fraccionaban la tableta	89%
Dosis inadecuada	57%
Dosis adecuada	43%
Dificultades con la formulación	1.61%
Falta de abasto en farmacias	10.48%
Almacenaje adecuado por parte de los pacientes	12.90%
Almacenaje inadecuado	87.1%
Administración 1 hora antes del desayuno	62.1%
Suspensión del medicamento en alguna ocasión	60.4%
Medicamentos de mayor consumo por pacientes con hipotiroidismo (Vía oral)	
Omeprazol	13.76%
Calcio + Vitamina D	11.93%
Losartán	7.34%
Acetaminofén	5.50%

Estas variables se han clasificado como factores de riesgo que pueden llevar al fallo terapéutico, como se observa en la tabla 2 están relacionadas con una inadecuada administración por parte del paciente, así como por una mala dosificación y disposición de levotiroxina, en este último punto es importante señalar que los participantes también mencionaron que una de las causas por las que no se conseguía el medicamento también era por falta de tiempo. Por lo cual, se considera importante emplear formas farmacéuticas que permitan la dosificación por tiempos más prolongados teniendo el menor rango de error en los pacientes para asegurar un efecto terapéutico. Por tanto se propone un implante in situ que permita disminuir la manipulación del medicamento, además de evitar olvido y tomas inadecuadas por parte del paciente.

3.3 Administración oral

La vía oral es, sin duda, la más utilizada para la administración de medicamentos, presentando ventajas por su sencillez, seguridad y comodidad; además de ser la vía de administración con más aceptación por parte de los pacientes, sin embargo, para obtener la máxima seguridad y eficacia del uso de los medicamentos hay que tener en cuenta aspectos como la biodisponibilidad, la tolerancia gastrointestinal, las interacciones, tanto entre fármacos administrados simultáneamente, como entre fármaco y alimento (Barrueco, 2008) también se trata de la vía con mayor margen de error, teniendo niveles de biodisponibilidad inexactos, la acción es lenta ya que es dependiente del vaciamiento gástrico y de la absorción intestinal, esta última puede resultar irregular en algunas ocasiones, también los medicamentos pueden verse afectados por acción enzimática del propio del tracto gastrointestinal. Además, si se tienen problemas o afectaciones dentro del sistema digestivo el efecto terapéutico del medicamento igualmente se ve comprometido.

Este tipo de administración requiere que el paciente esté completamente consiente, coopere y sea puntual en la toma del medicamento para asegurar un efecto terapéutico. La mayoría de los medicamentos que son administrados por esta vía son metabolizados por el hígado presentando así un efecto de primer paso.

La levotiroxina se encuentra en presentación de tabletas, es decir, una presentación sólida por lo que se deben plantear problemas de biodisponibilidad, ya que los comprimidos deben disgregarse primero, posteriormente deberán dispersarse en los fluidos gástrico antes de la disolución de los principios activos. Al ser una forma compacta, si la disgregación no se realiza de forma adecuada, puede retrasar la absorción y generar deficiencias en el efecto terapéutico.

3.4 Administración parenteral

En la administración parenteral se necesita atravesar una o más capas de la piel para la administración de un medicamento, de forma que el fármaco llegue al torrente sanguíneo directamente o a través de los diferentes tejidos donde se administra. Los medicamentos para administración parenteral se deben preparar mediante procedimientos que garanticen el cumplimiento de los requisitos establecidos por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) para esterilidad, pirogénos, partículas extrañas., etc.

Existen cuatro formas de administración parenteral, en la ilustración 2, podemos observar de una manera gráfica las distintas vías parenterales así como la correcta aplicación de medicamento para cada una, dentro de la vía parenteral podemos encontrar:

1. Vía intramuscular (IM) en donde el medicamento es inyectado en el musculo y el efecto aparece a los 15 minutos debido a la vascularización de la zona, el volumen máximo es esta vía es hasta de 15 mL.
2. Vía intravenosa (IV) la cual se basa en la introducción del medicamento en vena, es la vía más rápida, ya que la biodisponibilidad del medicamento es inmediata, en la vía intravenosa, se pueden administrar volúmenes entre 500-1000 mL.
3. Vía subcutánea (SC) en la cual el medicamento es introducido en la región subcutánea, es decir, debajo de la piel, sin llegar al musculo. La absorción

por esta vía es lenta, el volumen que se puede administrar en esta vía es entre 1.5- 2 mL.

- Vía intradérmica (ID) esta es utilizada con fines terapéuticos, preventivos o de diagnóstico, su volumen es hasta de 0.03 mL, las agujas que se usan son aquellas de 25-27 G y bisel medio (Elsevier, 2017).

VÍA PARENTERAL 4 FORMAS DE ADMINISTRACIÓN DE INYECTABLES		Vía	Usos	Aplicación	Utilidad
<p>Generación Elsevier www.generacionelsevier.es</p>	Intramuscular	Vacunas, analgésicos, antiinflamatorios, antibióticos, corticoides, etc.	Medicación en el músculo, no más de 15 ml. Suele utilizarse el cuadrante superior externo del glúteo, deltoides y vasto lateral de la pierna. Para niños menores de 3 años, se aplicará en el vasto lateral de la pierna.	Absorción más rápida que la subcutánea. El efecto aparece a los 15 minutos debido a la vascularización del músculo.	
	Subcutánea	Vacunas, heparinas e insulinas.	Introducir entre 1,5 ml y 2 ml. Las zonas más usadas para esta vía son la cara externa del brazo, cara anterior del muslo, tejido laxo del abdomen y la zona escapular de la espalda.	Absorción lenta	
	Intravenosa	Medicación urgente, tratamientos de sueroterapia y administración de fármacos diluidos.	Mediante la canalización de una vía venosa periférica o un catéter central.	Absorción inmediata.	
	Intradérmica	Pruebas cutáneas, vacunas.	Introducir en la dermis una cantidad de medicamento no superior a 0,3 ml. La zona más usada para el uso de esta vía es la cara anterior del antebrazo.	Fines terapéuticos, preventivos o de diagnóstico con el fin de observar si desencadena una respuesta inflamatoria local: Test de Mantoux, Test de Shick o pruebas de alergia.	

Ilustración 2 Aplicación de las diferentes vías parenterales (Elsevier, 2017)

Además de ofrecer cuatro diferentes vías, la vía parenteral ofrece un efecto rápido del fármaco, pues el medicamento no debe pasar por un proceso de absorción, ya que es posible que entre de manera directa al torrente sanguíneo, otra de sus ventajas es que el fármaco no se ve comprometido pues este no es biotransformado por el hígado y se evita el efecto de primer paso. A las ventajas que nos puede ofrecer la vía parenteral se le puede añadir que la dosis del medicamento empleado siempre será la deseada, asegurando así un efecto terapéutico adecuado y aprovechándose la totalidad del fármaco.

Así mismo esta vía es la mejor opción cuando no es posible emplear la vía oral y en casos de emergencia es la vía de mejor opción pues el paciente pudiera estar inconsciente y aun así se le podría administrar medicamento.

Como desventaja podemos mencionar que se necesita de asistencia para aplicar este tipo de formas farmacéuticas, sin embargo esto podría asegurarse que el uso y administración del medicamento sea el adecuado al ser aplicado por un profesional de la salud y se podrían evitar errores por parte del paciente, otra de sus desventajas es que una vez administrado el fármaco este no podrá retirarse de la circulación, por ello se requiere que las dosis sean solo las necesarias para disminuir posibles efectos adversos. No obstante el avance en dispositivos médicos o nuevos materiales de empaque favorece cada vez más la autoadministración, dejando de lado la necesidad de apoyo especializado.

La vía parenteral resulta una opción útil para evitar errores de medicación por parte del paciente, y en el caso de los implantes se puede asegurar que el fármaco requerido será constantemente administrado al paciente, asegurando que siempre se mantenga la dosis requerida, evitando fluctuaciones plasmáticas y al ser una forma farmacéutica que permite administraciones únicas con periodos de vida útil prolongados resultan ser una de las mejores opciones cuando se requiere administrar algún fármaco de manera constante y prolongada. Estos implantes tratan de sistemas de liberación controlada que logran que la liberación se module de tal manera que se mantienen constantes en el tiempo los niveles plasmáticos terapéuticos.

3.5 Sistemas de liberación modificada

Los sistemas de liberación modificada son formas farmacéuticas que cambian el lugar o la velocidad a la que es liberado el principio activo, dentro de estos sistemas se encuentran dos grupos:

1. Sistemas de liberación retardada, donde el fármaco es liberado en un momento distinto al de la administración pero el efecto terapéutico no es prolongado.
2. Sistemas de liberación controlada, en este tipo de sistemas la liberación del fármaco es de forma gradual en el tiempo a velocidades limitadas y el efecto terapéutico sí es prolongado.

Dentro de las ventajas que ofrecen este tipo de sistemas podemos encontrar que permiten dirigir a un sitio blanco específico donde se requiere el efecto terapéutico para poder limitar efectos adversos, permiten mantener niveles terapéuticos por periodos prolongados de tiempo, la velocidad de liberación del principio activo es controlable y predecible, permiten reducir la frecuencia de dosificación de medicamentos aumentando así el cumplimiento por parte del paciente, también brindan la posibilidad de reducir la formación de metabolitos tóxicos y también disminuye trastornos asociados con la intolerancia gástrica cuando se recurre a la administración oral (M.Rabasco, 2001).

Tras la necesidad de prolongar el tiempo de niveles plasmáticos adecuados de un fármaco este tipo de sistemas resulta viable.

3.5.1 Sistemas de liberación controlada

Los sistemas de liberación controlada permiten conseguir un efecto terapéutico uniforme, disminuir la frecuencia de la administración y mantener niveles plasmáticos adecuados del principio activo.

En los gráficos siguientes se ilustra los diversos estados que se tienen con las distintas formas de administración de medicamentos con el objetivo de ofrecer un ejemplo más claro de cómo los sistemas de administración controlada ayudan a mantener dosis adecuadas de fármacos a nivel plasmático.

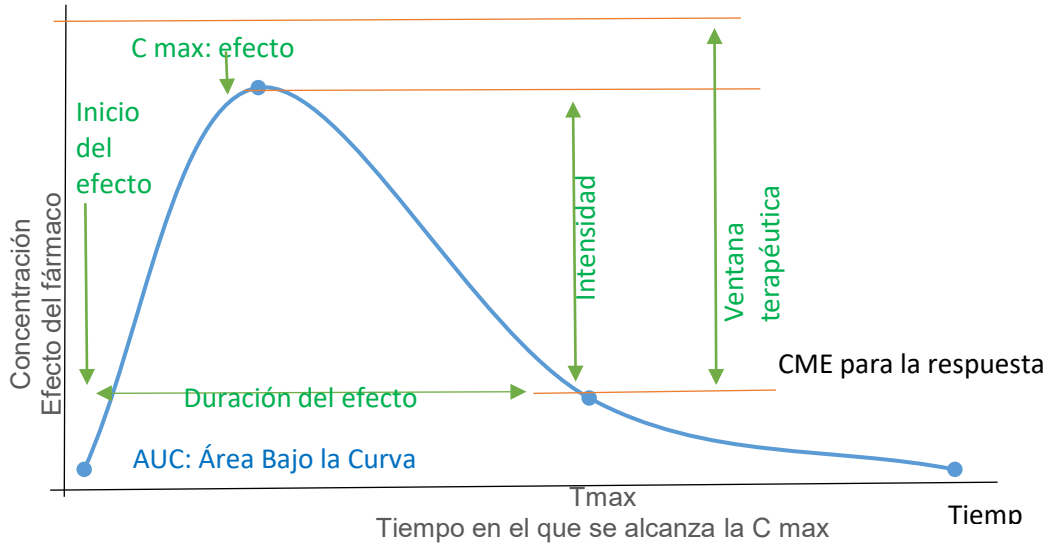


Ilustración 3 modelo de una curva farmacocinética

En la ilustración 3 se muestra una curva farmacocinética, podemos observar que existe un tiempo de absorción de fármaco, en este tiempo lo que ocurre es que en el caso de una tableta esta debe tener una disgregación primero para poder liberar el principio activo, una vez liberado, el principio activo deberá ser absorbido para llegar a presentar una biodisponibilidad. Este tiempo puede llegar a ser más o menos tardado dependiendo del tipo de tableta empleada. Para formas farmacéuticas que se encuentren en solución o emulsión el paso de disgregación no se lleva a cabo sin embargo sí debe haber primero una absorción del principio activo para un efecto farmacológico.

En el pico de la curva se puede observar la C_{max} que es el efecto máximo, es decir, la eficacia que puede generar el fármaco, después de esto se puede observar una pendiente que indicaría la eliminación del fármaco. También podemos observar que existe una ventana terapéutica que es aquella dosis de fármaco que es necesaria para tener el efecto terapéutico adecuado en el paciente, esta ventana terapéutica es muy importante ya que si no se alcanzan niveles plasmáticos óptimos el fármaco no hará el efecto deseado, por consecuencia el paciente no tendría mejoría y el padecimiento por el cual se esté recetando el medicamento no disminuiría. Por otro lado si la dosis es más grande que esta ventana terapéutica se puede llegar a niveles tóxicos causando daño al paciente.

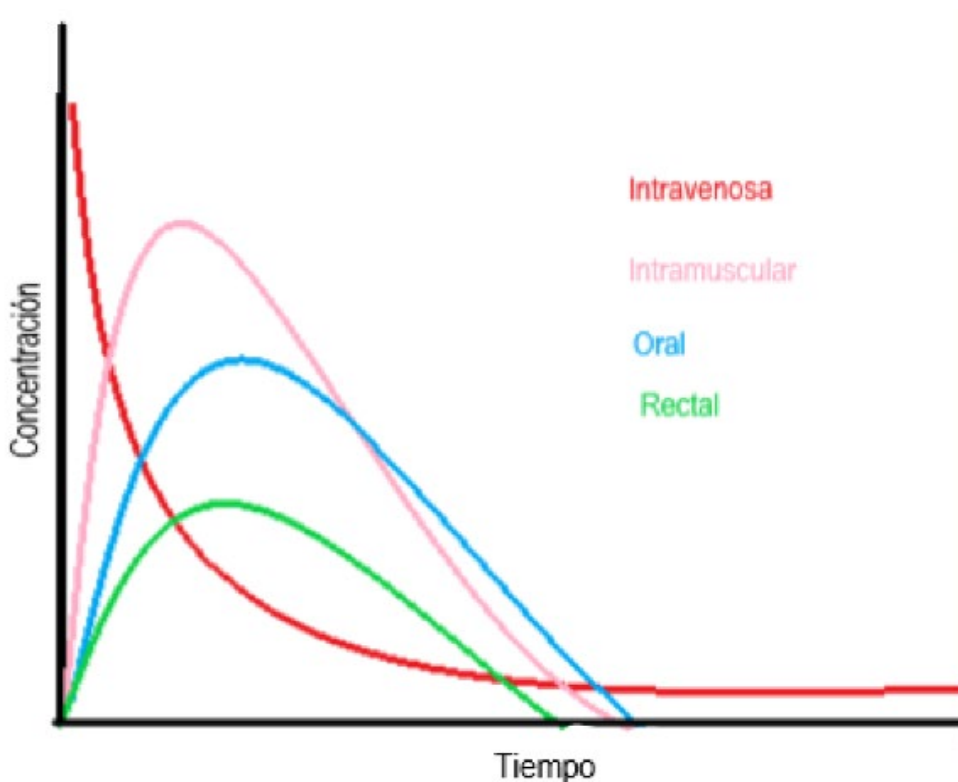


Ilustración 4 Concentraciones plasmáticas alcanzadas por las diferentes vías de administración.

En la ilustración 4 podemos observar como las concentraciones plasmáticas varían según la vía de administración utilizada. Como se puede observar para las vías oral, intramuscular y rectal se necesita un periodo de absorción para alcanzar niveles plasmáticos del fármaco, sin embargo para la vía intravenosa solo se puede observar la eliminación; esto es porque cuando se usa esta vía el medicamento es administrado de manera directa en el torrente sanguíneo por lo que no necesita una etapa de absorción.

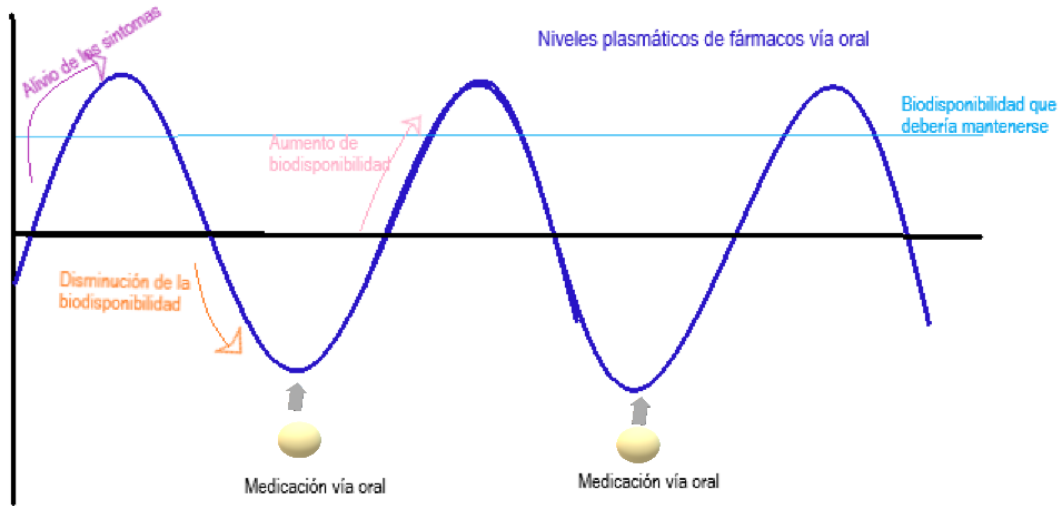


Ilustración 5 Fluctuaciones provocadas en la medicación con tabletas

La ilustración 5 muestra las concentraciones plasmáticas de un fármaco obtenidas al tomar un medicamento, como se puede observar tras la medicación los niveles del fármaco aumentan pero con el paso del tiempo estos van disminuyendo hasta que nuevamente se hace una medicación. Este efecto puede ocurrir con cualquier medicamento, por diversos factores como lo puede ser la administración del fármaco a destiempo, dosificaciones inapropiadas, así como una mala absorción del fármaco.

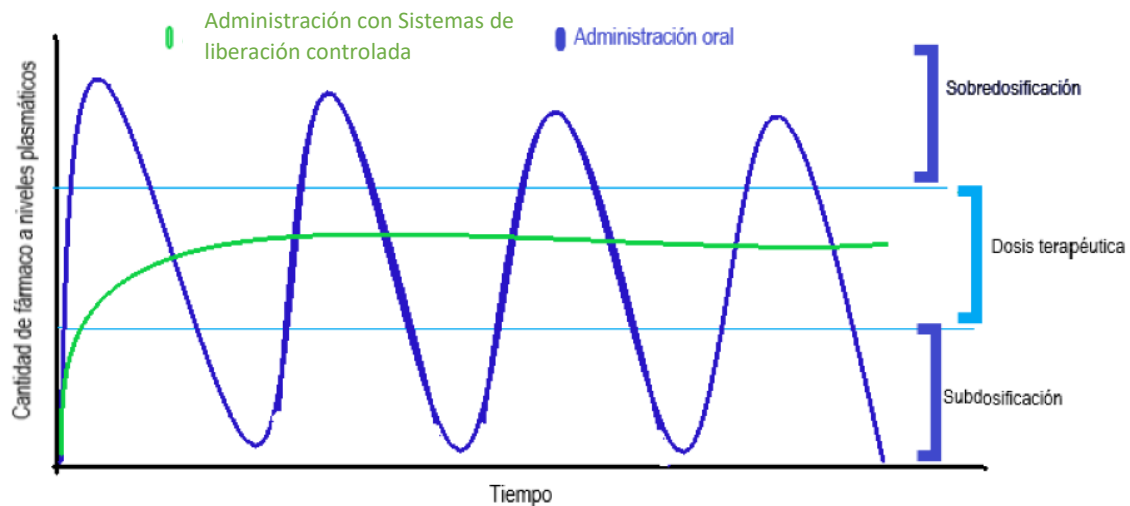


Ilustración 6 Fluctuaciones plasmáticas vs concentración ideal de fármacos.

En la ilustración 6 se demuestran las fluctuaciones (líneas azules) entre la sobredosificación, dosificación baja con respecto al rango terapéutico buscado; con las clásicas formas de dosificación no es posible lograr un adecuado control del efecto del principio activo, ya que sus concentraciones plasmáticas eficaces se obtienen a través de una administración intermitente, con cambios constantes e impredecibles en las concentraciones, las cuales se sitúan frecuentemente en niveles subterapéuticos o supraterapéuticos como se logra observar en la imagen, en contraste con la concentración plasmática que ofrece un sistema de liberación controlada (línea verde). Lo que se busca en esta investigación es lograr un implante biodegradable que cumpla con esas características de dosificación (SLC). Por lo tanto en esta investigación nos enfocaremos en los sistemas de liberación controlada que son aquellos con los que se consigue una mayor duración de los niveles plasmáticos eficaces y una liberación del principio activo perfectamente definida y reproducible (M. "Rabasco, 2001).

Los principios fisicoquímicos que rigen el funcionamiento de estos sistemas son

1. Sistemas controlados por disolvente: Se trata de sistemas activados por el disolvente, en este sistema el principio activo se encuentra dentro de un núcleo donde también se resguarda un agente osmótico, ambos están rodeados de una membrana permeable al agua, el principio activo es liberado como consecuencia de la entrada del disolvente en su interior.
2. Sistemas controlados químicamente: Son aquellos en los que la liberación de un principio activo está controlada bien por una reacción química hidrolítica o enzimática, que rompe uniones lábiles de un polímero, o bien por una ionización o preconización (M. "Rabasco, 2001). Este tipo de dispositivos pueden ser bioerosionables que presentan una ventaja ya que no es necesario retirarlos del cuerpo una vez que han cumplido su función pues son reabsorbidos por el organismo.

Dentro de estos sistemas se diferencian aquellos que están constituidos por polímeros que son capaces de desintegrarse, ya sea química o enzimáticamente,

en fragmentos pequeños que luego son eliminados del organismo por las vías de excreción, a estos polímeros se les conoce como polímeros biodegradables. Estos sufren una bioerosión tipo III de acuerdo con Heller, es decir, la bioerosión se produce sobre moléculas hidrófobas, lineales o ramificadas, que se convierten en pequeñas moléculas por hidrólisis de uniones lábiles existentes en las cadenas polimérica.

Esta bioerosión la ocupa la gran mayoría de los polímeros utilizados actualmente por vía parenteral, para lograr una liberación controlada (M.Rabasco, 2001).

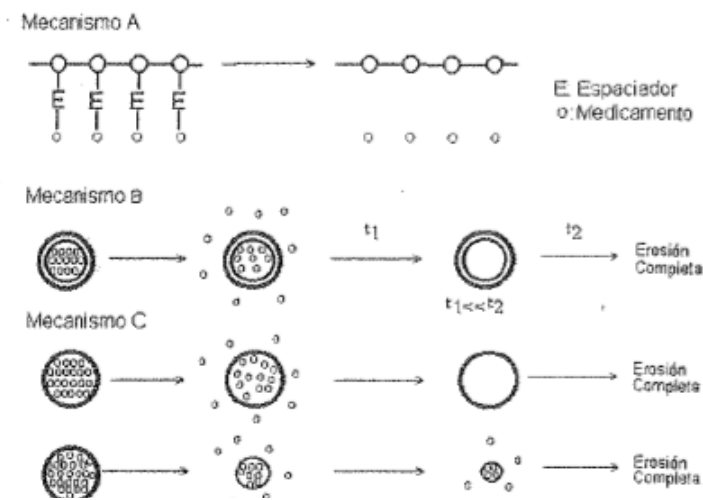


Ilustración 7 Muestra los diferentes mecanismos de bioerosión de polímeros, tomada de *TECNOLOGIA FARMACÉUTICA Vol. 2*

En el mecanismo A de la ilustración siete se muestra que el principio activo se encuentra unido covalentemente a las cadenas polimérica a través de un espaciador E, el cual sufre una reacción hidrolítica que permite liberar el principio activo del sistema polimérico. En una fase posterior tiene lugar la fragmentación de la cadena polimérica a pequeñas moléculas.

En el mecanismo B de esta misma ilustración, el principio activo se encuentra incluido en una matriz polimérica que está rodeada por una membrana, también de naturaleza polimérica, esto permite controlar la liberación del principio activo. Evidentemente, primero tiene lugar la difusión del principio activo a partir de la matriz polimérica y, únicamente cuando ha transcurrido este proceso (durante un tiempo tiempo) tiene lugar la bioerosión de la membrana. Mediante un adecuado control de

la membrana se puede conseguir una liberación según una cinética de orden 0, es decir, se consigue una velocidad de liberación constante (M.Rabasco, 2001).

El mecanismo C puede presentar dos modalidades: en la primera el principio activo está uniformemente repartido en una matriz polimérica y el proceso de liberación se realiza por difusión del principio activo. Una vez que se ha liberado el principio activo, tiene lugar la biodegradación de la matriz polimérica para dar lugar a pequeñas moléculas fácilmente eliminables del organismo. En la segunda modalidad, el proceso de liberación del principio activo viene controlado por la erosión de la matriz polimérica.

También existen otro tipo de polímero en el cual este sufre una protonación o ionización previa a su disolución, pero los fragmentos no son lo suficientemente pequeños para ser eliminados por las vías de excreción (M.Rabasco, 2001).

- 3 Sistemas controlados por difusión: en este tipo de sistemas el fármaco pasa del lugar con mayor concentración al lugar con menor concentración siguiendo las leyes de difusión de Fick.

Dentro de los sistemas controlados por difusión podemos encontrar la siguiente clasificación

a) Sistemas monolíticos o matriciales, en donde el principio activo está en forma de suspensión o solución y se encuentra distribuido de manera uniforme dentro de un polímero. La velocidad de liberación del principio activo en los dispositivos de tipo monolítico no sigue una cinética de 6 orden cero, es decir, no es constante. Al principio la liberación es más rápida y por esta razón se emplean para la fabricación de sistemas de bajo costo en los que no es preciso controlar demasiado la velocidad de liberación.

b) Sistemas reservorio, como su nombre lo indica este tipo de sistemas tiene un reservorio del principio activo que además está rodeado de una membrana polimérica, es decir tiene dos capas para la difusión del principio activo.

3.5.2 Micropartículas

Las micropartículas (MP) son sistemas coloidales con un tamaño de partícula comprendido entre 1 y 1000 nm; siendo un tipo de sistema de liberación controlada que garantizan la eficacia, seguridad y estabilidad de las moléculas, además tienen un gran potencial terapéutico (Chávez, 2009), se han utilizado de manera exitosa para distintos fines de los cuales se pueden mencionar la encapsulación de principios activos como citostáticos, antiinflamatorios, péptidos y hormonas (Cuahutencos Escobar, 2017), son consideradas como sistemas de liberación de fármacos (SLF), formados por la combinación polímero-fármaco, en los que el fármaco se dispersa homogéneamente en la matriz polimérica. Estos sistemas tienen algunas ventajas sobre los sistemas implantables, ya que por su tamaño pueden colocarse directamente en el lugar deseado, actuando como reservorio del fármaco y favoreciendo su lenta liberación (Frota, 2018). Las características de una micropartícula ideal serían; selectividad por el tejido diana, biocompatible, sistema de liberación del fármaco controlado y sostenido (Cuahutencos Escobar, 2017).

Además su uso como sistemas de acarreadores tienen ventajas como:

- 1 Permiten transformar compuestos líquidos en sólidos, facilitando su manejo.
- 2 Protección de compuestos inestables al medio ambiente (oxígeno, luz, humedad).
- 3 Pueden ser modificadas químicamente para actuar en un sitio específico.
- 4 Disminución de la dosis de fármaco administrado. Si se usa como sistema de administración parenteral se evita el efecto de primer paso hepático y disminuye la incidencia de efectos adversos.
- 5 Mejor utilización de los fármacos (optimización). Al disminuir la cantidad de fármaco utilizada disminuyen los costos de fabricación.
- 6 Disminución de fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas.
- 7 Mejoramiento sustancial de la biodisponibilidad del fármaco.
- 8 Optimización del tratamiento y aceptación por el paciente.
- 9 Enmascaramiento de olores o sabores en caso de ser usadas en vía oral (Garcés, 2017).

De manera habitual las micropartículas son elaboradas con materiales poliméricos y pueden ser obtenidas por varios métodos físicos y químicos

1. Métodos químicos
 - a) Polimerización
 - b) Condensación interfacial

- 2 Métodos físicos
 - a) Físico-químicos
 - b) Coacervación
 - c) Gelación iónica
 - d) Tecnología de fluidos supercríticos
 - e) Evaporación de solvente

- 3 Físico mecánicos
 - a) Secado por atomización
 - b) Extrusión (Garcés, 2017).

Sin embargo, los métodos comúnmente empleados son modificaciones de extracción/evaporación de solvente, separación de fases, secado por atomización y estrategias de formación in situ para la preparación in vivo (Busatto, 2018).

Para el desarrollo de este tipo de sistemas se deben tener ciertas consideraciones farmacéuticas como:

1. Tipo de material
2. Ruta de preparación
3. Tamaño de las micropartículas
4. Cantidad de fármaco incorporad
5. Carga
6. Fármaco liberado
7. Efecto del almacenamiento
8. Propiedades de la superficie,
9. Antigenicidad,

10. Biofase y toxicidad del sistema de liberación
11. Fármaco y biocinética del sistema de liberación (Chávez, 2009)
12. No se debe afectar la estabilidad y la actividad biológica del fármaco durante el proceso de síntesis.
13. El rendimiento de las micropartículas y la eficiencia de entrapamiento del fármaco a debe ser alto
14. La distribución de tamaños de partículas debe ser estrecha.
15. Las micropartículas no deben agregarse, para facilitar su inyectabilidad.
16. El perfil de liberación debe ser reproducible dentro de condiciones preestablecidas (Busatto, 2018).

Como se ha mencionado las micropartículas son elaboradas con materiales poliméricos, entre los biopolímeros utilizados en el desarrollo de sistemas de micropartículas para la liberación controlada de fármacos se destacan los poliésteres alifáticos, formados por unidades monoméricas de ácido láctico y de ácido glicólico, conocidos por el acrónimo PLGA. Estos polímeros son biocompatibles, biodegradables y presentan gran fortaleza mecánica.

3.5.3 Polímeros biodegradables

Se define como polímero biodegradable aquel que se puede convertir completamente en gas carbónico y agua, bajo ciertas condiciones, en un período no mayor de 30 días de acuerdo con la Norma ASTM D 5488-94. Estos polímeros biodegradables pueden ser de origen natural como los polihidroxi-alcianoatos, los polisacáridos (celulosa, almidón, quitina) o pueden ser sintéticos como el ácido poliláctico, el ácido poliglicólico, la policaprolactona, el alcohol polivinílico, entre otros. Las principales aplicaciones de los polímeros biodegradables están orientadas hacia la producción de empaques, suturas, mini-implantes bioabsorbibles y la liberación controlada de fármacos (Zuluaga, 2013)

De manera general los biopolímeros utilizados en el desarrollo de sistemas de micropartículas para la liberación controlada de antígenos destacan los poliésteres alifáticos, formados por unidades monoméricas de ácido láctico y de ácido glicólico (PLGA). Estos biopolímeros están disponibles comercialmente para uso médico y

han sido aprobados por la FDA (Food and Drug Administration) para elaborar sistemas para la administración de sustancias activas por vía parenteral (Rosas, 2007)

3.5.4 Ácido poli láctico-co-glicólico

El ácido poli láctico-co-glicólico (PLGA) es un compuesto de tipo poliéster que corresponde al homopolímero lineal de L-ácido láctico y a copolímeros lineales de L-ácido láctico y glicólico (Rosas, 2007), véase ilustración ocho.

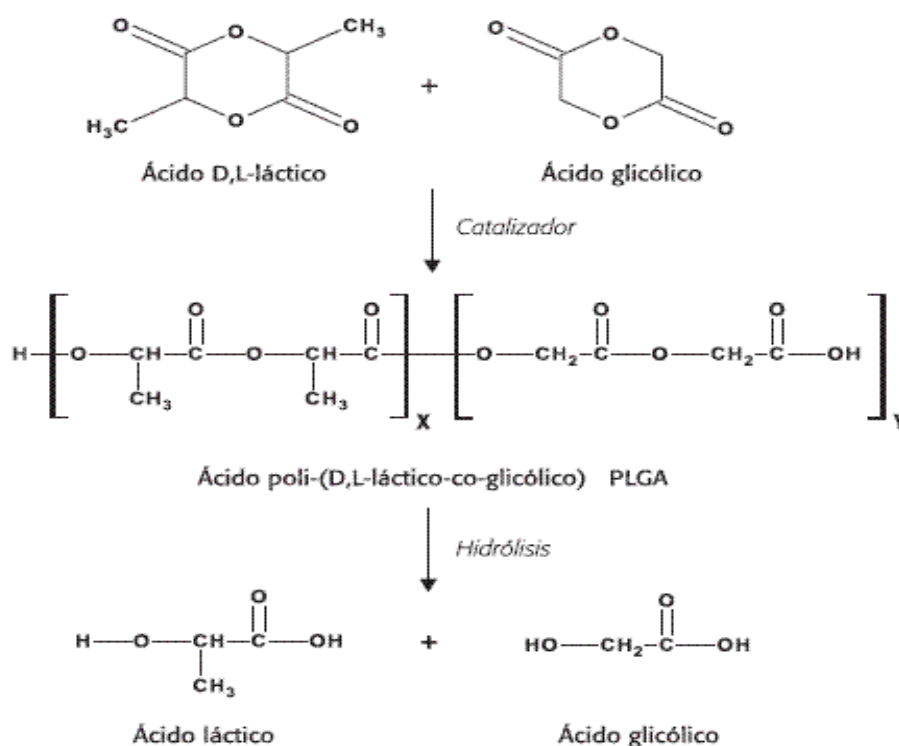


Ilustración 8 Síntesis e hidrólisis del copolímero poli-(D, L-láctico-co-glicólico), PLGA, Ilustración tomada de (Rosas, 2007)

En la tabla tres se describen las propiedades fisicoquímicas que presenta este polímero PLGA.

Tabla 3 Características del PLGA

Propiedad	Descripción
Solubilidad	Es soluble en gran número de solventes orgánicos e insolubles en soluciones acuosas. En un medio acuoso tienen la capacidad de absorber agua e hincharse, lo cual es una de las propiedades características, según el peso molecular y la composición monomérica (Rosas, 2007)
Peso molecular y viscosidad intrínseca	Este biopolímero es comúnmente utilizado para la elaboración de sistemas de micropartículas para la liberación controlada tienen un peso molecular de entre 12.000 y 200.000 g/mol. (Rosas, 2007)
Degradación	<p>La degradación del PLGA ocurre por hidrólisis no enzimática (ilustración 8) y genera como productos finales, ácido láctico y ácido glicólico los cuales son posteriormente eliminados del cuerpo por medio del ciclo de Krebs (Rosas, 2007) se eliminan del organismo en forma de dióxido de carbono y agua (Peniche, 2017).</p> <p>Los resultados obtenidos hasta el momento revelan que los sistemas de micropartículas elaborados con biopolímeros de PLA/PLGA constituyen sistemas seguros para la liberación controlada de moléculas con actividad biológica (Rosas, 2007).</p>

3.5.6 Implantes in situ

Debido a su naturaleza inyectable, la colocación de implantes es menos invasiva y dolorosa para el paciente, mejorando así la comodidad y el cumplimiento (Patel, 2010). Los sistemas de micropartículas formadas *in situ* (ISM) fueron desarrollados

por primera vez por Kranz y Bodmeier este sistema garantiza la administración de un fármaco en el organismo de manera sostenida.

Los ISM se forman a partir de una fase interna compuesta por una disolución de polímero en un disolvente biocompatible y el fármaco (Fase A) que se emulsiona en una fase externa oleosa (Fase B). Seguido de la inyección, el polímero gelifica por la disminución de la cantidad de disolvente en las micro gotas como consecuencia de su difusión hacia medio exterior al entrar en contacto con los fluidos corporales. Como resultado de este proceso, las micropartículas son formadas *in situ* y el fármaco encapsulado se libera de manera controlada (Peniche, 2017).

El preparado se inyecta subcutáneamente de manera líquida y solidifica en el organismo. El mecanismo de liberación del fármaco se basa en inyectar un polímero biodegradable de ácido poliláctico-co-glicólico disuelto en un vehículo biocompatible para formar un gel líquido que se mezcla con un principio activo antes de la administración, y formar así una solución inyectable. La solución se inyecta subcutáneamente con una aguja de pequeño calibre, tras lo cual se forma *in situ* un implante sólido esférico, este mecanismo es mostrado en la ilustración nueve. Este implante se biodegrada para liberar el fármaco a lo largo de un periodo de tiempo determinado (ALARCÓ, 2012).

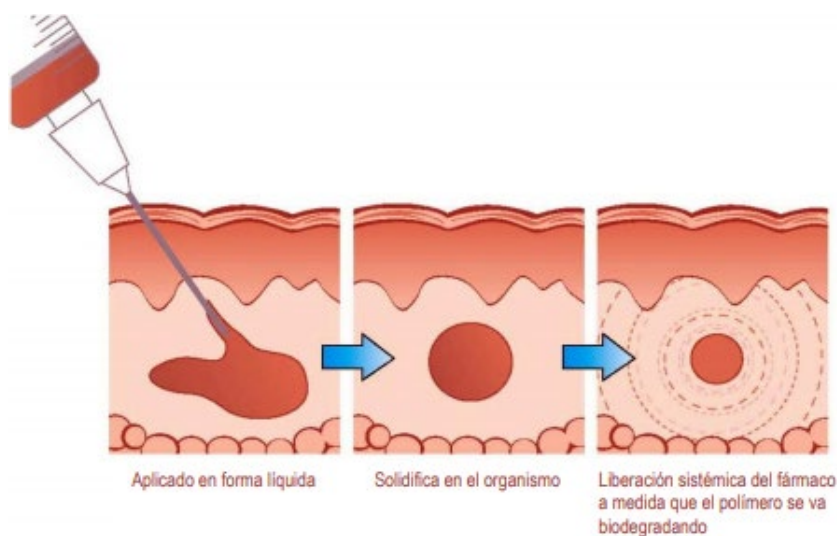


Ilustración 9 Aplicación de un implante *in situ*

4. Método

Mediante el uso de herramientas bibliográficas digitales se obtuvo la información relacionada al diseño de sistemas de liberación controlada de fármacos presentada en el presente trabajo, siendo las principales fuentes de datos utilizadas Pubmed, Scielo, biblioteca digital de la Universidad Autónoma Metropolitana, así como la consulta de tesis de grado de distintas universidades, de entre las que destacan, la universidad de Colombia, la Universidad de Madrid así como la Universidad Autónoma metropolitana unidad Xochimilco.

Una vez seleccionada la información esta fue leída, sintetizada y ordenada para su posterior redacción, además se revisó la información relacionada al diseño de sistemas de liberación controlada de fármacos con PLGA como polímero modulador de la liberación. Por último, de acuerdo con distintas formulaciones con PLGA se seleccionan los excipientes y se propone una formulación (tabla cuatro) para un sistema de liberación controlada de Levotiroxina sódica a partir de un implante subdérmico de un polímero biodegradable (PLGA), como una alternativa diferente a la vía oral, tomando en cuenta las ventajas que puede ofrecer la vía parenteral y el tipo de sistema de entrega.

En la ilustración nueve se muestra un esquema general de la preparación de un implante de micropartículas de PLGA cargadas con el fármaco levotiroxina sódica, con esta formulación y este procedimiento se esperaría un rendimiento de proceso del 9.72%.

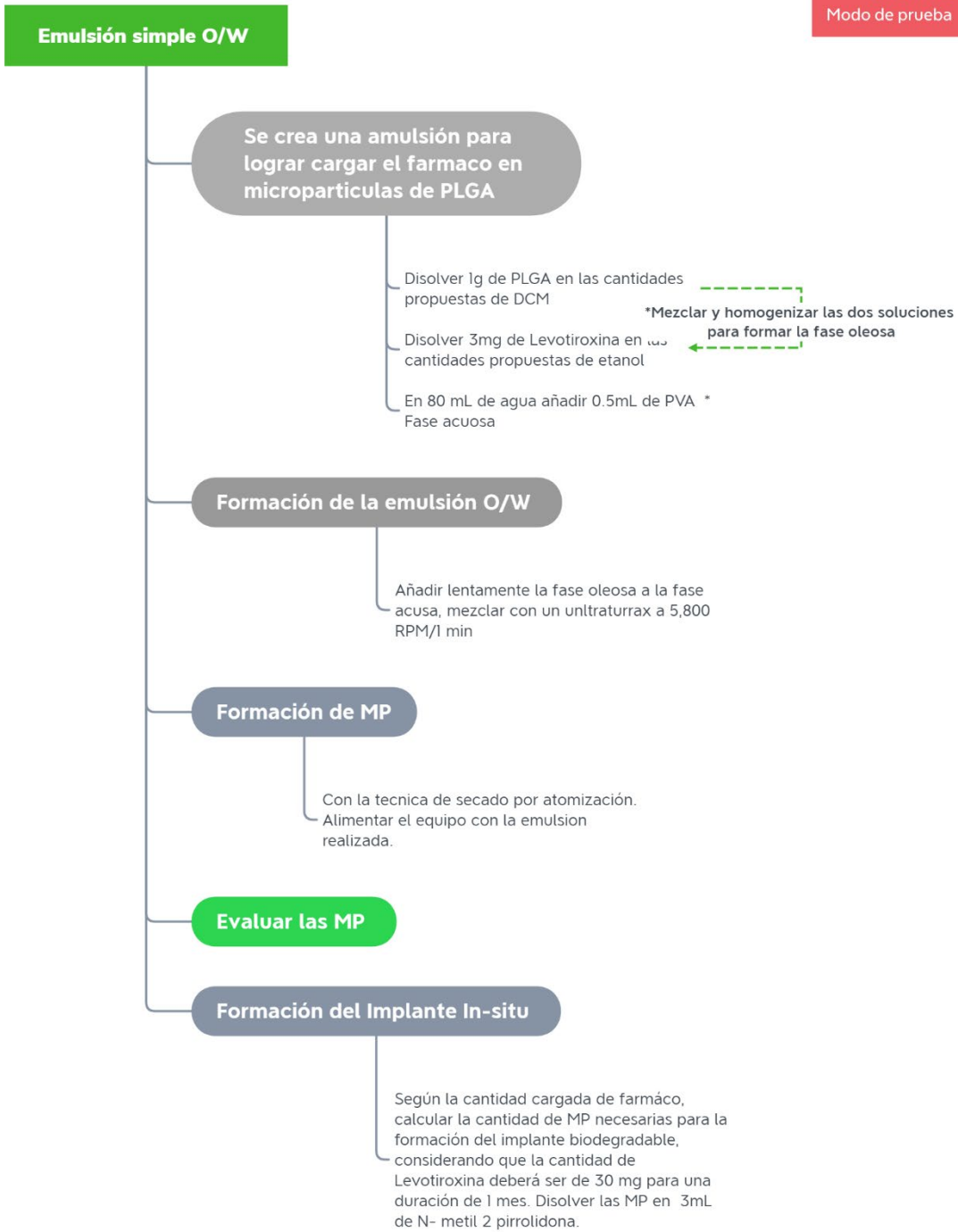


Ilustración 10 esquema general del proceso de formación de implante de micropartículas de PLGA, cargadas con levotiroxina sódica

4.1 Formulación propuesta

Tabla 4 Formulación para la formación de micropartículas de PLGA

Formulación	Función
Levotiroxina	Principio activo
Diclorometano	Disolvente
Etanol	Disolvente
Alcohol polivinílico (PVA)	Emulsionante
Ácido poli láctico-co-glicólico (PLGA)	polímero biodegradable
Agua destilada	
N- metil 2 pirrolidona	disolvente biocompatible

Tabla 5 Cantidades calculadas para la elaboración de micropartículas de PLGA

Cantidades para 100 mL de emulsión O/W						
Fase oleosa	Cantidades				Fase acuosa	Cantidades
Diclorometano	20 mL	19 mL	15 mL	10 mL	Agua destilada	80mL
Etanol	0 mL	1 mL	5 mL	10 mL	PVA	0.5% (0.5mL)
PLGA	1g					
Levotiroxina	3 mg					

Tabla 6 Condiciones para el equipo de secado por atomización

Condiciones para micropartículas por secado por atomización	
Flujo de aire	357 L/min
Aspiración	85%
Alimentación	10%
Boquilla	0.7 mm
Temperatura de entrada	110°C-130°C

Se propone la formulación de la tabla 4. Para las cantidades de los disolventes se proponen distintas combinaciones (tabla cinco) buscando una mejor solubilidad para el fármaco. A continuación, se describe la metodología para la elaboración de las micropartículas.

4.1.2 Elaboración de una emulsión O/W

a) Elaboración de la fase oleosa

1. Medir la cantidad de diclorometano a ocupar (ver tabla Cantidades para 100 mL de emulsión O/W) colocarlo en un vaso de precipitado de 50 mL, tapar el vaso de pp.
2. Pesar 1 g de PLGA, añadirlo al vaso del paso anterior y solubilizar hasta homogenizar, tapar la solución.
3. Medir la cantidad de etanol a ocupar (ver tabla Cantidades para 100 mL de emulsión O/W), pesar 1g de Levotiroxina y añadirlo al etanol, disolver, esta solución añadirla al vaso de precipitado que contiene el DCM y el PLGA, homogenizar y verificar que no exista ningún tipo de precipitado visible.

b) Elaboración de la fase acuosa

4. Medir 80 mL de agua destilada y colocarla en un vaso de precipitado de 200 mL. Agregar 0.5 mL de PVA y homogenizar.

c) Elaboración de la Emulsión

5. Añadir la solución del inciso a) en la solución del inciso b) de manera lenta e inmediatamente agitar con un ultraturrax a 5,800 rpm durante 1 minuto. Verificar que la emulsión O/W se haya formado.

d) Elaboración de las MP

6. Alimentar el equipo de secado por atomización con la emulsión realizada, utilizando las condiciones descritas en la tabla seis “condiciones para micropartículas por secado por atomización”.

e) Caracterización de micropartículas

7. Una vez obtenidas las MP estas deberán ser caracterizadas de acuerdo a los parámetros de la tabla siete, obteniendo los resultados aproximados a la misma.

f) Elaboración del implante

8. De acuerdo a la cantidad de fármaco retenido en las MP se colocará una cantidad de MP que equivalga a 30 mg de Levotiroxina sódica. Estas serán disueltas en 3mL de N- metil 2 pirrolidona, para ser inyectadas de manera subdérmica y formarán con el agua tisular y la temperatura corporal (37°C) el implante biodegradable.

4.1.3 Caracterización de las micropartículas

Tabla 7 Propiedades esperadas de las micropartículas de PLGA cargadas con levotiroxina

Parámetro	Descripción	Dato esperado	Equipo y/o Técnica
Tamaño y morfología	La morfología es importante en el desarrollo para la forma se desea una forma esférica y regular ya que estas características ayudan a tener una menor superficie de contacto, por lo tanto, una liberación más controlada	100-150 nm Esferas con superficie lisa	Microscopia óptica y microscopia electrónica de barrido, difracción de luz láser.
Potencial Z	Es una medida que demuestra la estabilidad de las dispersiones, se define como la carga eléctrica que posee la partícula en un sistema coloidal, expresada en milivolts (mV)	-30 mV	Zetasizer

Parámetro	Descripción	Dato esperado	Equipo y/o Técnica
Eficacia de la encapsulación	Se define como el porcentaje de fármaco que fue encapsulado dentro de las micropartículas respecto con lo que fue pesado de manera inicial Es necesario extraer el fármaco de las MP	-	Espectrofotometría UV
Interacciones moleculares	El estudio de interacciones se realiza principalmente para determinar si alguno de los componentes de la formulación sufre algún cambio como degradación. Los componentes se evalúan por separado y finalmente se evalúan en la formulación comparando los resultados	Sin interacciones	Calorimetría diferencial de barrido, difracción de rayos X y Espectroscopia IR

Parámetro	Descripción	Dato esperado	Equipo y/o Técnica
<p>Evaluación de cinética de liberación</p>	<p>Las MP poseen cinéticas de doble comportamiento en donde la primera fase de liberación es un efecto burst o liberación rápida del fármaco, esto es por qué parte del principio activo se encuentra en la parte más externa de la partícula, una vez liberado esta porción del fármaco se da paso a una cinética más lenta y controlada que tiene mecanismos de difusión y erosión</p>	<p>Liberación controlada de Levotiroxina durante 30 días</p>	<p>-</p>

5. Resultados y discusión

La formulación propuesta fue basada en evidencia científica de diversos autores que han realizado implantes in situ con distintos fármacos, utilizando PLGA para la formación de las micropartículas.

En un artículo realizado por Elena Lagreca y colaboradores en el 2020 se describe la técnica de emulsión única, en donde se disuelve el polímero y el fármaco juntos, añadiendo posteriormente esta solución en una fase acuosa y formando finalmente la emulsión, como uno de los procedimientos más utilizados para la encapsulación de fármacos. En otro artículo escrito por Orestes Darío López Hernández²; Martha Gómez Carril se describe que este método tiene algunas ventajas como ser rápido, realizable en el laboratorio, así como a escala industrial, permitiendo la obtención de micropartículas en una sola etapa, por estas razones es el método que se propone para la formulación presentada en este trabajo.

También se plantea una emulsión O/W ya que en una tesis realizada por Felipe Andrés Beltrán en el 2017 se logra un aumento en la carga del fármaco dentro de las micropartículas con este signo de emulsión que con una emulsión W/O, lo cual se considera deseable, en este mismo trabajo de Andrés se realizaron pruebas para las condiciones a emplear en el equipo de secado por atomización, por lo tanto, en el trabajo presente se propusieron las condiciones que mejores resultados arrojaron (tabla cinco) teniendo una temperatura de entrada de 110 °C para asegurar la evaporación de la fase acuosa de la emulsión, esta temperatura no afecta al fármaco ya que el punto de fusión de este es de 232 °C, pero sí ayudaría a evaporar los disolventes.

Para la selección de disolventes se tuvo como referencia una lista de disolventes que aparece en el artículo de Elena Lagreca en la que describe los más utilizados para representar la fase orgánica de una emulsión para la preparación de micropartículas de PLGA dentro de las cuales se encuentra el diclorometano y el etanol, además de ser los más utilizados, su punto de ebullición es bajo siendo para el diclorometano 40 °C y para el etanol 79 °C, asimismo el uso de estos disolventes ayudará a tener un tamaño de poro pequeño en las micropartículas. De acuerdo con

este mismo artículo se describe que el tamaño de los poros se puede modular con los solventes utilizados en el proceso; es decir, solventes con una menor volatilidad da lugar a poros grandes, mientras que solventes con una mayor volatilidad da lugar a poros más pequeños. Esperando entonces que los poros de las micropartículas de esta investigación sean pequeños logrando así que la difusión del fármaco sea lenta para lograr la liberación prolongada.

Como agente emulsionante se propone el uso de PVA que de acuerdo con Elena Lagreca no solo simplifica el procedimiento, sino que también aumenta la encapsulación de fármacos, además se ha demostrado que el PVA ayuda a producir dimensiones de MP pequeñas, esperando que el tamaño de las micropartículas, planteadas en este trabajo se encuentre entre 100-150 nm para poder ser inyectado con jeringas y agujas convencionales según los autores Javier E. Rosas y José L. Pedraz. La cantidad de PVA fue propuesta según el libro Essentials of pharmaceuticals, Linda Felton, 2012.

Para la formación del implante se cita a Carlos Julio Peniche y colaboradores, quienes diseñan una formulación de un implante biodegradable para la liberación de risperidona en el 2017, dentro de su método podemos encontrar que ocupan NMP como disolvente de micropartículas, por lo tanto se propone el uso de este disolvente dentro de la formulación propuesta en este trabajo por sus propiedades biodegradables y tóxicas favorables.

Además en el artículo de Peniche, 2017 logran prolongar la liberación del fármaco hasta por 60 días haciendo uso de distintos aceites. Para esta formulación no se consideró necesario pues el tiempo que se espera para que la liberación del fármaco sea del 100 por ciento es de 30 días, de igual manera una vez realizados los ensayos correspondientes se podría considerar el uso de aceites como el aceite de maní, sésamo o algodón para prolongar el tiempo de la liberación. Otra forma de prolongar la liberación del fármaco puede ser utilizando un PLGA de porciones 75:25, este fue un ensayo encontrado en un artículo de Javier E. Rosas y José L. Pedraz donde logran observar una liberación de la siguiente manera: primera liberación (pulso) en el primer día seguido de una liberación sostenida durante todo

el período de estudio(175 días), comparado con un PLGA 50:50 se obtuvieron las siguientes liberaciones: primer pulso (día 1) y un segundo pulso (entre los días 30 y 63). Una forma más de controlar la liberación del fármaco es utilizando PLGA de Peso Molecular Promedio (Mw) altos, esto fue encontrado en un artículo realizado por Ravi B. Patel, quien utilizando PLGA de 33 kDa se consiguió una liberación del fármaco más lenta, esto porque las micropartículas se precipitan más rápido con una matriz más rígida y tienden a hincharse menos que los polímeros PLGA con Mw más pequeños, si los polímeros se hinchan de un manera rápida dará lugar a la liberación del fármaco debido a la erosión del polímero, lo cual no es deseable hasta una tercera fase de la cinética de liberación.

En la tabla 7 se describe la caracterización de las MP así como los resultados esperados; se espera un tamaño de micropartículas entre 100-150 nm para que estas puedan ser colocadas por la vía subcutánea con jeringas y agujas convencionales. Para el potencial Z se espera que este sea -30 mV ya que generalmente las MP de PLGA producidos por el método de emulsificación muestran una forma esférica con una superficie lisa y un valor negativo del potencial Z debido a la presencia de grupos carboxilo al final de las cadenas del polímero.

En la eficacia de encapsulación se espera que sea apropiada para disolver las micropartículas equivalentes a 3 mg de Levotiroxina en 3 mL de NMP, se esperaría también que no existieran interacciones moleculares entre excipientes y fármaco que llegara a degradar algún componente y con esto comprometer la eficacia de la formulación.

6. Conclusiones

Los sistemas de liberación modificada actualmente generan interés para crear nuevas formulaciones que ayuden a una mejor administración de fármacos que requieren de dosis diarias así como de dosis frecuentes, ayudando a disminuir y prevenir los errores de medicación por parte de los pacientes que, ya sea por olvidos, falta de recursos o conocimientos llegan a comprometer la eficacia del medicamento, principalmente cuando estos son de toma oral ya que no requieren de ningún tipo de intervención médica.

Las micropartículas son sistemas de liberación modificada que ayudan a retener el fármaco en una matriz polimérica que con el paso del tiempo va liberando el fármaco al organismo por difusión manteniendo concentraciones plasmáticas adecuadas, añadiendo esto a un sistema que solo requiera una única intervención al mes como el implante de formación in situ se lograría que los pacientes disminuyan malos hábitos de medicación, ayudando así a mejorar la calidad de vida de los pacientes que lleguen a necesitar medicación de por vida como lo son aquellos con hipotiroidismo los cuales requieren niveles plasmáticos de T4 y T3 para que el organismo funcione de manera adecuada.

Se esperaría que la formulación aquí propuesta mediante la recopilación de información científica sea adecuada para el fin esperado, pues resultaría ser una opción diferente a la vía oral para la administración de levotiroxina con todos los beneficios que la formulación y el fármaco ofrecen.

Bibliografía

Ahmed, T. A., Ibrahim, H. M., Samy, A. M., Kaseem, A., Nutan, M. T. H., & Hussain, M. D. (2014). Biodegradable injectable in situ implants and microparticles for sustained release of montelukast: in vitro release, pharmacokinetics, and stability. *AAPS PharmSciTech*, 15(3), 772-780. doi: 10.1208/s12249-014-0101-3.

ALARCÓ, D. D. (06 de 2012). Innovaciones farmacéuticas para la administración de medicamentos. Valencia. Recuperado el 03 de 2021, de https://www.uv.es/ramcv/2012/VI.I_04_01_Dr.Rius_y_presentacion.pdf

Andrey Álvarez, C., José Mario Rodríguez, A., & Alicia Salas, B. (2020). Abordaje del hipotiroidismo subclínico en el adulto. *Revista Médica Sinergia*, 5(2). doi:10.31434/rms.v5i2.358.

Barrueco, N., Martínez Fernández-Llamazares, C., Durán, E., Martínez Marín, M. T., & Relaño García, C. (2008). Administración de medicamentos por vía oral: Interacciones medicamento - alimento. *Index de Enfermería*, 17, 53-57. Retrieved from http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1132-12962008000100012&nrm=iso

Blume, H. H., & Schug, B. S. (1999). The biopharmaceutics classification system (BCS): Class III drugs better candidates for BA/BE waiver? *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 9(2), 117-121. doi:https://doi.org/10.1016/S0928-0987(99)00076-7.

Busatto, C. A. (2018). Diseño y evaluación de nuevos sistemas basados en microparticulas biodegradables para su aplicación a la liberación controlada de progesterona. Argentina Recuperado el 2021, de <https://bibliotecavirtual.unl.edu.ar:8443/bitstream/handle/11185/1072/Tesis.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Calderón, K. Y. (2015). Caracterización de eventos adversos y problemas relacionados con Levotiroxina reportados al programa distrital de farmacovigilancia. Bogotá, Colombia.

Castillo, J. S., & Gutiérrez, J. J. L. (2015). Fallo terapéutico de levotiroxina en el manejo de hipotiroidismo en una institución de salud de Bogotá, D. C. Un estudio analítico de prevalencia. *Revista Colombiana de Ciencias Químico - Farmacéuticas*, 44, 16-33. Retrieved from http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74182015000100002&nrm=iso

Chávez, L. B. (2009). Elaboración y caracterización de micropartículas parenterales por el método A1/O/A2 - evaporación del solvente optimizado. Lima, Perú. Recuperado el 20 de Febrero de 2020, de <https://core.ac.uk/download/pdf/323347319.pdf>

Cuahutencos Escobar, E. (2017). Obtención de micropartículas y de una matriz de liberación controlada conteniendo un agente antitumoral de estaño utilizando la técnica de sol-gel. Ciudad de México, México Recuperado el 23 de Febrero de 2020, de <http://148.206.107.11/F/2CPBFGCS7QPNDMSQ9GB4Q1TFLX2PBLDVMEK1K1B72YUVGDKGTT-29653?func=full-set&set number=000580&set entry=000005&format=999>

Drugbank. (s.f.). Recuperado el 09 de 02 de 2021, de <https://go.drugbank.com/drugs/DB00451>

Elsevier. (27 de 03 de 2017). *Elsevier*. Recuperado el 25 de 01 de 2021, de <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/via-parenteral-4-formas-de-administracion-de-inyectables>

Escobar, E. C. (2017). *Biblioteca UAM-X*. Recuperado el 20 de 02 de 2021, de <https://biblioteca.xoc.uam.mx/tesis.htm?fecha=00000000&archivo=cdt145311qode.pdf&bibliografico=181279>

Frota, H. B. M., Menezes, J. E. S. A., Siqueira, S. M. C., Ricardo, N. M. P., Araújo, T. G., Souza, C. A. G., . . . Santos, H. S. d. (2018). PREPARAÇÃO, CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA E LIBERAÇÃO CONTROLADA DE MICROPARTÍCULAS DE GALACTOMANANA CONTENDO ALANTOÍNA. *Química Nova*, 41, 544-549. Retrieved from http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422018000500544&nrm=iso

Garcés, F. A. (2017). Desarrollo y caracterización de micropartículas de pramipexol obtenidas mediante secado por atomización. Concepción, Chile. Obtenido de http://repositorio.udec.cl/jspui/bitstream/11594/2735/3/Tesis_Desarrollo_y_caracterizacion_de_microparticulas.pdf

Lagrecia, E., Onesto, V., Di Natale, C., La Manna, S., Netti, P. A., & Vecchione, R. (2020). Recent advances in the formulation of PLGA microparticles for controlled drug delivery. *Progress in biomaterials*, 9(4), 153-174. doi:10.1007/s40204-020-00139-y.

Leiva Suero, L. E., Morales Solís, J., Villacís Valencia, S., & Quishpe Jara. (2017). Hipotiroidismo, enfoque actual. *Revista Universitaria con proyección científica, académica y social*, 4, 31-40. Recuperado el 2021.

Linda A. Felton, P. C. (2012). *Essentials of Pharmaceutics*. Albuquerque: College of Pharmacy.

M^{ra}Rabasco, A. (2001). Nuevas formas de administración. En J. L. Jato, *Tecnología farmacéutica* (págs. 383-434). Madrid.

National Center for Biotechnology Information (2021). PubChem Compound Summary for CID 23666112, Levothroid. Retrieved February 23, 2021 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Levothroid>

Parlá Sardiñas, J. (2012). Hipotiroidismo. *Revista Cubana de Endocrinología*, 23, 208-212. Retrieved from http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532012000300004&nrm=iso

Patel, R. B., Solorio, L., Wu, H., Krupka, T., & Exner, A. A. (2010). Effect of injection site on in situ implant formation and drug release in vivo. *Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society*, 147(3), 350-358. doi:10.1016/j.jconrel.2010.

Peniche, C. J., Peniche, H., Bada, N., Sáez, V., Acosta, N., & Peniche, C. A. (2017). Diseño de una formulación parenteral para la liberación prolongada de risperidona basada en un sistema de gelificación in situ. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 36, 1-11. Retrieved from http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002017000100003&nrm=iso

Piera Fernández, M. (2003). Hipo e hipertiroidismo. *Farmacia Profesional*, 17(3), 37-41. Retrieved from <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-hipo-e-hipertiroidismo-13044506ER>

Ramirez Pulgarín, S., Martínez Sánchez, L. M., & Jaramillo Jaramillo, L. I. (2016). Enfermedad tiroidea: una aproximación clínica y genética. *Archivos de Medicina (Col)*, 16(2), 359-372. Retrieved from <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=273849945014>

Rojas, J. M. (2016). Levotiroxina. *REVISTA MEDICA DE COSTA RICA Y CENTROAMERICA*, 135-137.

Rosas, J. E., & Pedraz, J. L. (2007). Microesferas de PLGA: un sistema para la liberación controlada de moléculas con actividad inmunogénica. *Revista Colombiana de Ciencias Químico - Farmacéuticas*, 36, 134-153. Retrieved from http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74182007000200003&nrm=iso

Sanyal, D., & Raychaudhuri, M. (2016). Hypothyroidism and obesity: An intriguing link. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 20(4), 554-557. doi:10.4103/2230-8210.183454.

Social, I. M. (2016). *Guías de Práctica Clínica*. Recuperado el 01 de 2021, de <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/265GER.pdf>

Tréchet, P. (2019). Comment on: Levothyrox® New and Old Formulations: Are They Switchable for Millions of Patients? *Clinical Pharmacokinetics*, 58(7), 977-978. doi:10.1007/s40262-019-00784-y.

Udovicic, M., Pena, R. H., Patham, B., Tabatabai, L., & Kansara, A. (2017). Hypothyroidism and the Heart. *Methodist DeBakey cardiovascular journal*, 13(2), 55-59. doi:10.14797/mdcj-13-2-55.

Urrejola, M. C., Soto, L. V., Zumarán, C. C., Peñaloza, J. P., Álvarez, B., Fuentesvilla, I., & Haidar, Z. S. (2018). Sistemas de Nanopartículas Poliméricas II: Estructura, Métodos de Elaboración, Características, Propiedades, Biofuncionalización y Tecnologías de Auto-Ensamblaje Capa por Capa (Layer-by-Layer Self-Assembly). *International Journal of Morphology*, 36, 1463-1471. Retrieved from https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022018000401463&nrm=iso

Zuluaga, F. (2013). ALGUNAS APLICACIONES DEL ÁCIDO POLI-L-LÁCTICO. *Revista de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales*, 37, 125-142. Retrieved from http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-39082013000100009&nrm=iso