

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

TECNOLOGIA EN LA FABRICACION DE
SUSPENSIONES

GUILLERMO BRUNET FORTEZA

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

LAO TESIS 1973
ADG H. E. 46 2/5
FECHA _____
PRDC _____
9 _____



QUINICA

JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE SEGUN EL TEMA:

PRESIDENTE:	PROFESOR RAMON ULACIA ESTEVE
VOCAL:	PROFESORA ETELVINA MEDRANO DE JAIMES
SECRETARIO:	PROFESOR ANDRES ZUÑIGA PADILLA
1er SUPLENTE:	PROFESORA LUZ DEL CARMEN CAMACHO S.
2do SUPLENTE:	PROFESOR ALFREDO GARZON SERRA

Sitio donde se desarrolló el Tema: Laboratorios Ofimex, S.A.

SUSTENTANTE:	GUILLERMO BRUNET FORTEZA
ASESOR DEL TEMA:	Q.F.B. ANDRES ZUÑIGA PADILLA
SUPERVISOR TECNICO:	I.Q. EDUARDO LOPEZ REYES

Con todo mi amor para:

Anita y Eileen

Para mis Padres:

Martha y Guillermo

Para mis Hermanos:

Francisco, Antonio, Martha, Rocío

Isabel, Alejandra y Jesús.

Cuyo recuerdo y cariño siempre me han acompañado.

Con toda mi admiración y respeto para quien ha sido
un maestro y amigo, Q.F.B. Andrés Zúñiga Padilla

Patentizando todo mi agradecimiento al I. Q. Eduardo
López R. y a los Laboratorios Ofimex, S.A.

Para el equipo que siempre me impulsó a seguir adelante.

A mi maestra María Luisa García Padilla que siempre se ha esforzado para la Superación de la Carrera de Q.F.B.

<u>INDICE</u>	<u>Página</u>
I) INTRODUCCION	1
II) DEFINICION	2
III) CONSIDERACIONES TEORICAS	3
IV) ELECTROKINETICA	11
V) SEDIMENTACION	15
VI) PREPARACION DE SUSPENSIONES	16
VII) TIPOS DE SUSPENSIONES	20
VIII) ESTABILIDAD DE LAS SUSPENSIONES	25
IX) PARTE EXPERIMENTAL	29
X) CONCLUSIONES	31
XI) BIBLIOGRAFIA	34

I) INTRODUCCION.

El avance tecnológico por el que atraviesa México, indudablemente que ha tenido repercusión en la industria farmacéutica, en donde hemos observado cambios profundos tanto en la elaboración de tabletas, cápsulas, suspensiones, inyectables, etc. En este caso particular, el trabajo de tesis, corresponde al desarrollo de las bases teóricas y prácticas, en la fabricación de una suspensión.

Antiguamente, las suspensiones, debían reunir únicamente el requisito de redispersabilidad; En la actualidad, se requiere que esa suspensión sea de volúmen de sedimentación de 100%, otro de los factores importantes que se valoran, en la Bio-disponibilidad, o sea la capacidad de ese medicamento para salir de su forma farmacéutica, y poder ser absorbido por el organismo y llegar a los niveles sanguíneos o terapéuticos.

II) DEFINICION

Fisicoquimicamente podemos definir a las suspensiones como sistemas heterogéneos con dos - fases, una de ellas llamada continua o externa y una segunda- que es la dispersa o discontinua.

Bajo esta definición nos damos -- cuenta de la diversidad de formas farmacéuticas que se presen tan como suspensiones y esto ^{nos} ~~es~~ obliga a escoger un solo tipo para este estudio; las suspensiones orales, no por que el siste ma propuesto por esta tesis no sea efectivo para todos los de más sino por que los trabajos prácticos realizados se basaron- especialmente en suspensiones orales. Estas se presentan como fase continua un líquido y como fase dispersa pequeñas partícu las de sólido.

III) CONSIDERACIONES TEORICAS.

A. - Punto de Humedad: Sabemos que la introducción de un polvo en un vehículo es un paso crítico en la preparación de suspensiones, ya que existen polvos que se humedecen fácilmente por el agua y otros que son difícil o definitivamente no lo hacen, técnicamente se conocen los liofílicos o hidrófilos y los liofobos o hidrofobos respectivamente. Debe recordarse que los primeros aumentan la viscosidad del medio, pero los segundos no. También conocemos que una suspensión es un sistema Heterogeneo, pero dentro de este, existe un determinado grado de compatibilidad entre las dos fases para propiciar el humedecimiento de los polvos.

Ahora bien, cuando el polvo presenta gran afinidad por el agua, el problema no existe, pero cuando éste tiene poca o ninguna afinidad por el agua flotará en la superficie y tendrá por lo tanto mayor o menor facilidad para desalojar el aire englobado dentro de las partículas, esta -- flotación en la superficie originará un ángulo de contacto entre las partículas y el agua, y es el resultado de la acción de tensiones interfaciales, las cuales son específicamente:]

- 1.- Interfase entre líquido - Fase - vapor.
- 2.- Interfase entre sólido - Fase - Líquido.
- 3.- Interfase entre sólido - Fase - vapor.

El químico de desarrollo puede simplificar esto si efectúa varias pruebas con diferentes agentes tenso-activos (surfactantes), los cuales hacen decrecer -- la tensión interfacial entre sólido-líquido, hasta encontrar un buen punto de humedad.

Con respecto a la determinación del punto de humedad de los polvos, existen varias técnicas:

- 1.- Mezclar el polvo hidrófobo con el surfactante íntimamente sobre una placa de vidrio (en caso que sea hidrófobo), de lo contrario, seguir directamente el paso No. 2.

- 2.- El vehículo a usar, es agregado gota a gota y mezclado éste con el polvo entre cada una de las porciones agregadas.

- 3.- El punto final se da cuando los polvos húmedos forman una masa coherente que no se separe o se quiebre.

Desde luego, los valores que se obtengan van a depender directamente del polvo, vehículo y aditivo usado. Los resultados se expresan como ml. de vehículo por 100g. Los valores de 15 a 45, y hasta con 10g. de aditivo son los adecuados, e indiscutiblemente que los mejores valores son aquellos que presentan un valor bajo.

El punto de flujo, es medido, también previa mezcla del aditivo con el polvo en un vaso, el vehículo se agrega y se incorpora mezclando, el punto final se tiene cuando la cantidad de vehículo agregado al polvo, permite que la mezcla fluya de una espátula en un chorro fino. Los resultados se expresan en ml. de vehículo por 100g. y los valores que pueden obtenerse como óptimos hasta con 10% de aditivo son de 50 a 250.

Es conveniente que las determinaciones de ambos puntos tratados anteriormente se hagan con diferentes "surfactantes" y a diferentes concentraciones, pues es increíble que en ocasiones con un pequeño cambio de la concentración se observe como bajan los valores obtenidos para el punto de humedad y flujo.

B.- Interacción de Partículas: Este segundo punto a tratar es de gran importancia pues la interacción y conducta que presentan las partículas entre sí, cuando

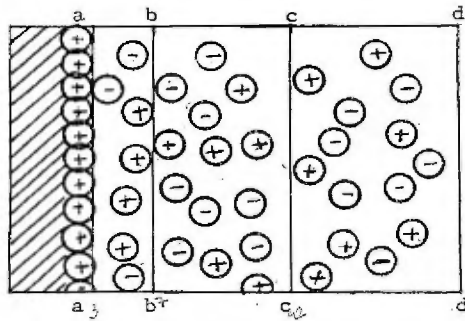
se encuentran en una suspensión es muy diferente.

Debemos conocer que en el seno del vehículo vamos a tener partículas hidrófilas o hidrófobas, - según sea el caso, y la primera diferencia que se puede hacer entre estos dos tipos de sustancias es su comportamiento o sensibilidad a los electrolitos.

Todos los materiales "hidrófobos- en suspensión son muy sensibles a la edición de sales, mien - tras que los hidrófilos no lo son", pero en caso de grandes - cantidades de electrolitos, éstos sí pueden alterarse por el - efecto de "Saltingout".

La estabilidad de los hidrófobos - es también reducida por una baja en el potencial de repulsión - en la doble capa electroquímica, o también por el decrecimien - to del grado de hidratación.

Con respecto a las fuerzas de a - tracción y repulsión entre las partículas que resultan de la doble capa difusa, fuerza iónica, valencia y tamaño del ión, sobre la - superficie e interior de la doble capa, influye en ambos en la carga total, la cual está en un rango de 0 a 50 milivoltios, así como también el grueso de la doble capa, teniendo repercusión en la - capacidad de hidratación. Esto se puede observar en la figura si - guiente.



En ésta figura se puede observar que incrementando la concentración de iones en la solución, el espesor de la doble capa difusa disminuye y la floculación se favorece.

Pero la adsorción específica de un ión por el sistema, también neutraliza las cargas de la superficie de la partícula y favorece la floculación. La concentración y clase de electrolito necesario para efectuar la floculación óptima depende del balance y tipo del ión que esta interaccionando, pero si en un momento dado la cantidad de electrolito que se agrega sobrepasa los límites, aparece una carga diferente o mayor, la cual propicia la defloculación finalmente el "Caking" en la suspensión.

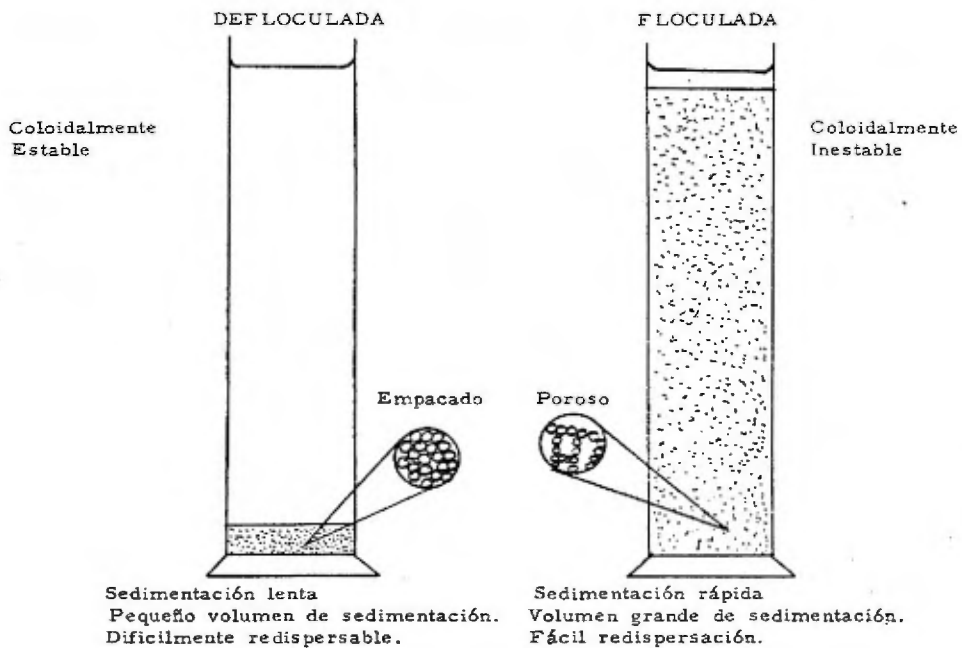
Este efecto de los iones puede ser sistematizado por la regla de Schulze-Hardy, la cual es válida para las partículas hidrófobas y establece que la valencia de los iones, que tienen una carga opuesta a la de la partícula, parece ser que determina la efectividad del electrolito con respecto a las partículas coaguladas. De esto se desprende que la eficiencia en la floculación es incrementada con la valencia de los iones, y vemos que los iones divalentes son 10 veces más efectivos que los monovalentes, y los trivalentes son 1000 veces más efectivos que los monovalentes. Pero debe recordarse que esta regla sólo es válida para los sistemas en los cuales no hay interacción química entre el electrolito floculante y los iones de la doble capa de la partícula adsorbida (surfactante), por la partícula en suspensión. Nótese también que, las fuerzas floculantes son de suficientes magnitudes para inhibir la repulsión electrostática entre las partículas que tienen cargas del mismo signo. Con respecto a las concentraciones posibles a usar para tener una floculación adecuada, puede tomarse como base las siguientes concentraciones de iones: Monovalentes de 25 a 50 milimoles por litro, divalentes de 0.5 a 2.0 milimoles por litro, trivalentes de 0.01 a 0.1 milimoles por litro.

La influencia de la valencia y concentración del ión sobre la floculación de las partículas hidrófobas en suspensión, puede determinarse por la medida del cambio del potencial o por observación del grado de floculación.

En cambio, la regla de Hofmeister se aplica para las partículas hidrófilas en donde se va a tomar en cuenta no solamente la carga, sino también el tamaño iónico y capacidad floculante, de los cationes y aniones: Cs, Rb, NH_4 , K, Na, Li, HPO_4 , BrO_3 , Cl, ClO_3 , Br, NO_3 , ClO_4 , I y CNS.

Los sistemas defloculados, son considerados como peptisados o coloidalmente estable, las partículas de estos sedimentan como entidades individuales y muy lentamente, formando un sedimento denso, el cual es considerablemente más compacto que el sedimento del sistema floculado después de un tiempo determinado; de ahí que en la Industria Farmacéutica se diga que una suspensión defloculada es una "suspensión pobre". En el esquema siguiente, observamos los dos tipos de suspensiones, la A es una suspensión defloculada y que se conoce como coloidalmente estable,

y la B una suspensión floculada y que se conoce como coloidalmente inestable.



IV) ELECTROKINETICA

Las características de las partículas insolubles en dispersión, se encontró que depende grandemente de la carga existente en la superficie de ésta, y relacionado íntimamente a la polaridad del medio dispersante. De esta manera podemos en cualquier momento determinar el potencial Z, y la magnitud de este valor usarlo como un índice de Caking.

Esto se puede observar:

1.- En una suspensión de Sulfamerazina (partícula liófila) que no se presentaba Cake -- cuando se floculaba con iones aluminio.

2.- Se observó que no había Cake cuando una suspensión de Subnitrate de bismuto (partícula liófila) se floculaba con iones fosfato.

Son Los ejemplos más objetivos de una floclación, entendiéndose por esto, que la superficie de las partículas fueron descargadas por iones de carga opuesta. Por lo tanto, si nosotros observamos que la tendencia al Caking decrece y esto se atribuye a la descarga eléctrica de las partículas en suspensión. El potencial electroci-

cinético existente en el sistema nos podrá indicar la dispersión que guardará esa suspensión.

Las partículas dispersas en un sistema siempre tendrán una carga positiva o negativa, dependiendo ésto de la naturaleza de ellas y la polaridad del medio con respecto a la naturaleza de las partículas pueden ser de tipo grupo químico, pH, fuerza iónica y grado de solventación, o sea que si la partícula tiene grupos carboxílicos, aminicos y otra parte ionizable, esto será lo que determine la carga, la diferencia de potencial dentro de la fase dispersa y dispersante, aumenta, mientras la tendencia desigual de los iones para distribuirse por si mismo entre la fase, aumente.

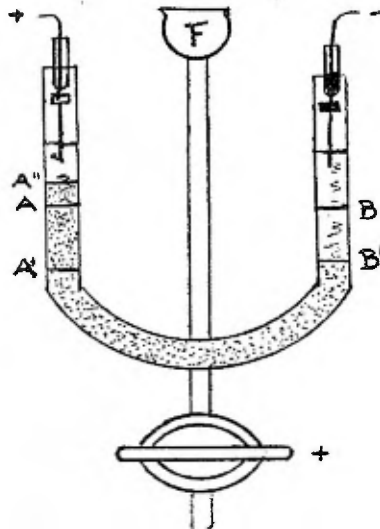
Como se puede ver, el potencial tendrá un signo, preferentemente debido al ión adsorbido en la superficie de la partícula, pudiendo ser este positivo, negativo o cero. Se supone que las partículas hidrófobas en suspensión, son las que tienen un potencial "Z" mayor y la tendencia a flocular es menor, en cambio una partícula floculada generalmente no presenta movilidad electroforética.

Por lo tanto el potencial "Z" es una medida de la movilidad de las partículas y el grado de

floculación y puede ser reducido por la adición de electrolitos, lo cual se verá más adelante. La medida de este potencial -- "Z" se hace por la determinación del movimiento de las partículas cargadas bajo la acción de una fuerza electromotriz y esta movilidad se va a expresar como la velocidad a la que una partícula viaja expresada en cm/seg a través de un sistema en el cual se ha aplicado un potencial electromagnético de un volt por centímetro. Para esta determinación se cuenta con diferentes aparatos, como el Zetameter, La electroforesis con microscopía y la Celda electroforética de Burton, la cual fue usada en el experimento.

El esquema de este aparato es el

siguiente;



Desde luego que los valores obtenidos aquí, los podemos relacionar con otro, como veremos más adelante, para obtener el índice de sedimentación correcto.

V) SEDIMENTACION

Otro de los parámetros que se necesitan determinar, son las velocidades de sedimentación ya sea en una suspensión floculada o defloculada, pero debemos conocer que cuando una partícula se sumerge dentro de un líquido, éste no va a formar una verdadera solución, y debido a eso las condiciones termodinámicas que guarda este sistema van a favorecer su agregación y por lo tanto su sedimentación. Desde luego uno de los recursos del Químico de Desarrollo es abatir la tensión superficial, con lo cual vamos a reducir los cambios de energía libre.

Esta sedimentación ya sea en sistema floculado o defloculado va a darnos una relación de vaolúmen inicial y volúmen final en un tiempo determinado, esto unido al potencial "Z" nos proporciona el índice de sedimentación de una suspensión que difícilmente presentará Caking. Se conoce como Caking al fenómeno de agregación de las partículas que se deposita en el fondo. Debemos tener presente que la sedimentación va a estar influida por el tamaño de la partícula, viscosidad del vehículo, densidad de la partícula y densidad del medio. Desde luego hay diferentes tratamientos matemáticos como son: La Ley de Stokes y La Ley de Perrin.

VI) PREPARACION DE SUSPENSIONES

Preparación de la Fase Insoluble:

Existen diferentes maneras de preparar suspensiones en grado industrial que van desde la dispersión de polvos finamente divididos en un vehículo adecuado hasta obtener esta fase insoluble por una reacción química en el seno del vehículo. Desde luego, esto implica una técnica muy compleja y creemos que una cosa intermedia cambio de pH, cambio en la naturaleza del solvente o un doble desplazamiento en la reacción, estos puntos son los que se tratarán más adelante. El método a seleccionar para obtener pequeñas partículas en el seno del vehículo no solamente se debe seleccionar con respecto a la capacidad o posibilidad del laboratorio lo principal radica en determinar que los cristales obtenidos tengan de preferencia la forma estable, pues de lo contrario, después de un determinado tiempo, puede presentarse Caking por crecimiento de cristales, o bien provocado por efecto de Saltinout o por cambio en el pH. Esto se presenta más que nada cuando hay un cambio en el Habitat del cristal, las solvatación y poliformismo como se dijo.

A. Precipitación de o con solven

te orgánico: Las drogas insolubles en agua, solubles en solven
tes orgánicos que sean miscibles con el agua, son las que po-
demos usar para tener pequeñas partículas, el procedimiento -
consiste en solubilizar la droga en el solvente orgánico selec -
cionado de preferencia en caliente y adicionar esta solución al-
agua bajo constante agitación. Algunos ejemplos de solventes -
son: Etanol, Metanol, Propilenglicol, Polietilenglicol. Varios--
problemas afectan estos procesos, pero uno de los más impor -
tantes, después del control del tamaño de la partícula, es la -
formación polimórfica correcta o el hidrato obtenido, un ejemplo
puede ser ilustrativo y es el siguiente, las dos diferentes formas
de prednisona. Cuando es precipitado del sistema metanol agua
y el sistema acetona agua. Con el primero forma un sesquihidra
to cuando se seca, mientras que con el segundo obtenemos la for-
ma metaestable, anhidra y cristalina, cuya forma es la única que-
se suspende en agua. Esta técnica presenta varias ventajas como-
son:

1.- Posible preparación bajo condicio-
nes estériles.

2.- Poder seleccionar un solvente no-
tóxico.

3.- Determinar y establecer la relación del medio acuoso y solvente orgánico.

4.- Selección del método para agregar una fase a la otra.

5.- Control de la temperatura (enfriamiento y secado).

6.- Método de secado que puede ser aire a presión o vacío.

7.- Lavado del precipitado.

El rango en cuanto al tamaño de partículas que se puede obtener es de 1 a 5 micras.

B. El Método de Cambio pH: Es quizá el más fácil y no presenta los problemas del método anterior pero su limitación es que solamente es aplicable a las drogas en que la solubilidad depende del pH, ejemplo: la suspensión de estradiol puede prepararse de la solución acuosa, si se le cambia el pH, ya que ésta es muy soluble en alcalis como sosa y potasa, y la acidificación se hace con una solución diluída de clorhídrico, cítrico o acético.

Bajo buenas condiciones de agitación, la cantidad de alcali y ácido agregado, el precipitado que se obtiene es de muy buena calidad.

Se puede establecer que mientras más concentradas se usen estas soluciones ,el rango en cuanto a tamaño de partícula es menor.]

C. - Este último punto no es más que una reacción química.

Como ejemplo tenemos:

La preparación de la loción blanca la cual se obtiene por reacción del sulfato de Zinc, Sulfuro de Potasio para obtener Polisulfuro de Zinc.

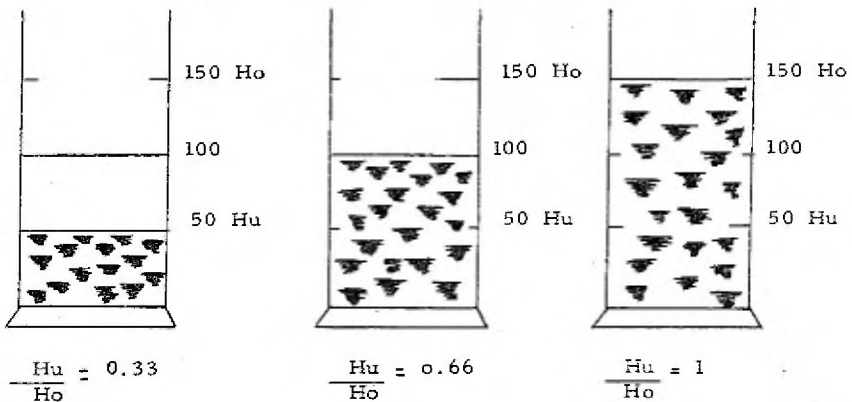
VII TIPOS DE SUSPENSIONES.



Suspensiones Floculadas: Los puntos primordiales en una suspensión floculada son principalmente una relación de sedimentación baja y un potencial "Z" adecuado entre 0 y 50 Volts por centímetro.

En ocasiones será necesario agregar algún protector de coloide o agente suspensor para ayudar a darle "Cuerpo" a la suspensión, tanto la floculación por medio de los electrolitos como el potencial "Z" la podemos determinar fácilmente por la regla de Schulze y Hardy, o bien por algún aparato electroforético adecuado respectivamente.

También podemos saber si la suspensión está floculada o no con la ayuda del manómetro diferencial.



Indudablemente que uno de los puntos principales en los sistemas floculados es obtener floculo pequeño que su relación de volúmen de sedimento también pequeño. Podemos determinar la vida media de relación pero es necesario tomar en cuenta que:

A.- Conocer que en las suspensiones defloculadas es suficiente la fuerza de gravedad para producir Cañking, pero no en los sistemas floculados.

B.- Que la energía interfacial entre las partículas y el vehículo generalmente es bajo.

C.- Tener cuidado con los floculos obtenidos.

D.- Tener cuidado en la floculación ya que la inicial puede ser rápida y el punto de equilibrio obtenerse lentamente, en cuanto al hecho de adicionar un suspensor debe tenerse cuidado con lo siguiente: Pérdida de viscosidad (calentamiento, enfriamiento, desarrollo bacteriano, etc.) Aumento de los cristales (efecto de la temperatura), y destrucción de la estructura (aumento de la viscosidad del medio), esto podría traer por consecuencia aún en una suspensión floculada un Cañking.

Métodos de Floculación: el primer requisito para lograr una floculación correcta, es tener los cristales puros (libre de grasa o algún otro agente contaminante), ya que teóricamente cualquier sustancia hidrofoba al ponerse en agua flocula, pero esto en muchas ocasiones no se logra ver por cristales contaminados. Hay algunos métodos de pretratamiento de cristales como son someterlos a temperatura y vacío, flujo de helio, etc.

Ejemplos:

- a) Floculación por electrolito. Iónico
- b) Floculación por Detergente No Iónico
- c) Floculantes líquidos.
- d) Floculantes Polímeros.

Cada uno de estos va a tener cierta actividad y se puede decir que hasta alguna especificidad para un determinado cristal, pero el Químico de Desarrollo es quien puede decir cual es el floculante adecuado, previos experimentos.

X Suspensiones Defloculadas: Este sistema era el que más se usaba antiguamente y generalmente controlaban tamaño de partícula, viscosidad, densidad y flujo. La adición de polvos al vehículo puede hacerse al igual en el sistema floculado con un surfactante y básicamente un sistema floculado contiene-

agente suspensor (CMC, Metocel, Carbopol, etc.), protector de coloide, incrementador de viscosidad, incrementador de dispersión (defloculante o dispersante), y surfactante. Los controles posteriores para este sistema son: tamaño partícula, densidad del vehículo (glicerina, Pv, Sorbitol), densidad de la partícula y viscosidad del medio. Al incrementar la densidad, debe tenerse cuidado, pues un exceso puede tener un efecto contrario, sobre la viscosidad y romper la estructura por los enlaces de hidrógeno entre las moléculas de agua y el glicol.

Ayuvantes en la Formulación: Estos productos van a utilizarse ya sea en sistemas floculados o defloculados y los podemos enumerar como sigue:

1.- Preservativos. - La selección de éste va a radicar principalmente según sea el vehículo, pH y la acción protectora que se desee (bacterias, hongos y levaduras).

2.- Color .- Estos son usados en pequeñas cantidades y prácticamente no presenta problemas, pues se puede decir que son compatibles con las drogas y la que más le afecta es el pH. Para esto, pueden hacerse aceleradas con respecto al color.

3.- Sabor y Olor. - Se pueden establecer los mismos lineamientos establecidos para el color.

4.- Envases. - Estos deben ser de una calidad lo suficientemente resistente al ataque del agua. Para

ello, las Farmacopeas establecen normas de control.

Técnica de Preparación: Desde luego podemos aseverar que cada suspensión es un problema diferente y no se puede establecer una norma general, por esta razón - creemos que en la técnica de fabricación que se establezca, deben seguirse ciertas normas:

1.- Dispersión: Si esta fue seleccionada para incorporar los polvos, antes de ello debe micronizarse.

2.- Cristalización controlada: lo mejor en este caso es preparar una solución sobre-saturada la cual se enfría de cristales grandes.

En ambos casos se puede hacer una homogenización del producto por medio del molino coloidal, equipo ultrasónico o bien mezcladores de alta velocidad.

La hidratación de las gomas, en caso de usarse se puede lograr por medio de una agitación fuerte, lo cual es aconsejable en ciertos casos, o bien, dando el tiempo suficiente para la hidratación, pero lo más adecuado es adicionar o rociar las gomas con un agente surfactante en solución, la cual puede hacerse en acetona o alcohol, y este proceso nos asegurará - que la viscosidad por hidratación es casi constante.

VIII) ESTABILIDAD DE LAS SUSPENSIONES

El ensayo de la estabilidad en los sistemas heterogéneos (floculados) y (defloculados), es bastante difícil de realizar y los resultados que se obtengan son del todo satisfactorios. La mayoría de ellos son empíricos y realmente no se puede establecer una relación matemática.

A continuación enumeramos los métodos:

- a) Volúmen de sedimentación.
- b) Determinación del potencial "Z"
- c) Métodos Reológicos.
- d) Tixotropía.
- e) Crecimiento de cristales.
- f) Acción del Vehículo.

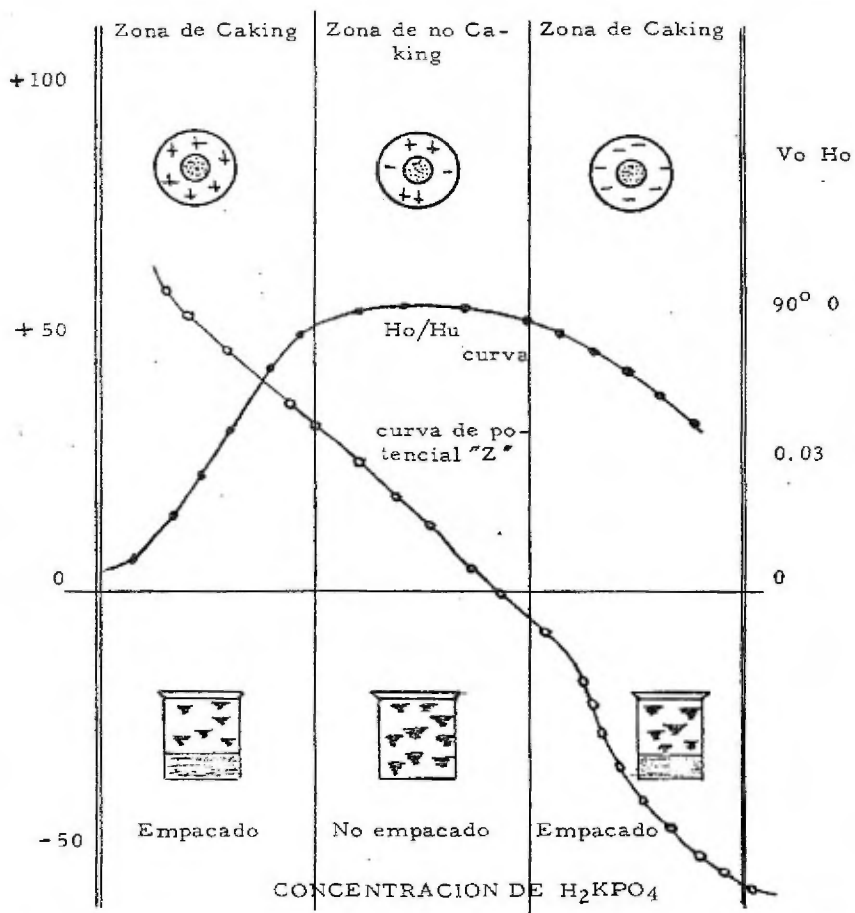
De los puntos anteriores marcados, se tratarán a) y b) un poco más a fondo por ser los parámetros que más nos van a decir sobre la estabilidad de la suspensión.

db
a) Dentro de una suspensión, la re-dispersión es uno de los factores de más importancia para aceptar la o rechazarla, ya que esta se relaciona directamente con el tipo de sedimento formado, la medida de éste, su aspecto y su fácil -- redispersión es importante. El volúmen del sedimento está dado -

por la relación que existe entre la última altura (H_u) del sedimento y la altura inicial (H_o), en un tiempo determinado, pudiéndose efectuar esta prueba en probetas con condiciones ambientales controladas y esta relación se grafica y aquella suspensión que muestre la menor pendiente será la mejor suspensión. Una limitación de este método es la excesiva concentración de algunas suspensiones, en este caso se puede seguir el método de dilución, usando el vehículo sin fase insoluble y en este caso H_u será el volúmen del sedimento del producto diluido y H_o será el volúmen del problema antes de la dilución pudiendo ser la relación H_u/H_o mayor que 1. Otra variante es determinar el volúmen del sedimento absoluto previa defloculación aun ayudándose con la centrífuga y se le da el valor de H_{ug} .

El grado de redispersión se puede determinar previa fabricación de un aparato que imite los movimientos del brazo humano al agitar la suspensión a diferentes tiempos.

b) El otro punto importante en cuanto a predecir la estabilidad de la suspensión es determinar el grado de floculación óptima por medio de la determinación del potencial Z, y graficando este potencial Z contra la relación H_u en las ordenadas y en la absisa la concentración de electrolito según se observa en la gráfica siguiente:



Como se puede observar, los dos puntos anteriores son de mucha importancia.

c) Los métodos reológicos se fundan en la determinación de la viscosidad, propiedades de viscoelasticidad.

d) El crecimiento de cristales en el sistema es indeseable, y cuando esto se presenta, aumenta la velocidad de sedimentación provocando Caking, se puede verificar ésto en la técnica del ciclo de temperatura 2, 3.

e) Se ha observado que algunos agentes suspensores o macromoléculas pueden reaccionar con algún ión o componente del vehículo, con el consecuente decremento de la viscosidad y presentación de Caking.

IX) PARTE EXPERIMENTAL

A continuación se exponen los datos experimentales expresados en potencial "Z" (\bar{Y}) y en volumen de sedimentación hechos a las siguientes suspensiones formuladas para esta tesis.

El cálculo del potencial "Z" se desarrolla:

$$\bar{Y} = 150 \times \frac{V}{E}$$

V = Velocidad de Emigración

E = Gradiente de Potencial

No. 1 (Penicilina G Procaínica y Prednisolona)

$$\text{Fórmula: } V = \frac{1.8 \text{ cm}}{1800 \text{ seg}} = 0.001 \text{ cm/seg}$$

$$E = \frac{25 \text{ V}}{20 \text{ cm}} = 1.25 \text{ v/cm}$$

$$\bar{Y} = 150 \times \frac{0.001}{1.25} = 0.008 (-) \times 1000 = (-) 0.8$$

$$\frac{Hu}{Ho} = 0.906 \text{ en 15 días de observación.}$$

No. 2 (Palmitato de Cloranfenicol)

$$\text{Fórmula: } V = \frac{1.5}{1800} = 0.00083$$

$$\bar{V} = 150 \times \frac{0.00083}{1.25} = 0.000684 \times 1000 = 0.684$$

$$\frac{Hu}{Ho} = 0.947$$

No. 3 (Gel de Hidróxido de aluminio floculado K_2HPO_4)

$$\text{Fórmula: } V = \frac{2.4 \text{ cm}}{1800} = 0.0013$$

$$E = \frac{25 V}{20} = 1.25$$

$$\bar{V} = 150 \times \frac{0.0013}{1.25} = 0.00104 \times 1000 = 1.04$$

$$\frac{Hu}{Ho} = 0.853$$

No. 4 (Gel Hidróxido de aluminio floculado KH_2PO_4)

$$\text{Fórmula: } V = \frac{0.7 \text{ cm}}{1800 \text{ seg}} = 0.00038$$

$$E = \frac{25}{20} = 1.25$$

$$\bar{V} = 150 \times \frac{0.00038}{1.25} = 0.00034 \times 1000 = 0.34$$

$$\frac{Hu}{Ho} = 1.0$$

X) CONCLUSIONES

Después de los expuestos, es obvio que no se puede establecer un patrón para formular suspensiones estables, ya que cada cristal, cada partícula que se quiera suspender, va a ser un caso especial debido a sus propiedades físico-químicas y su comportamiento en el vehículo. Sin embargo, se puede establecer un patrón para determinar las o la fórmula más adecuadas para un determinado producto y se enumeran como sigue:

- 1.- Determinar si el producto por suspender es hidrófobo o hidrófilo.
- 2.- En caso de ser hidrófobo, determinar el surfactante y su proporción más adecuada.
- 3.- Determinar el punto de humedad.
- 4.- Determinar el punto de flujo.
- 5.- Determinar el rango en el tamaño de la partícula y su densidad.
- 6.- Determinar la mejor forma de preparar la fase insoluble, buscando siempre reducir al máximo el rango en el tamaño de partícula.
- 7.- Decidir si se desea una solución floculada o defloculada.
- 8.- Por la Regla de Schulze-Hardy (hidrófobo), o la Regla de Hofmeister (hidrófilos), seleccionar

el electrolito adecuado y su concentración para la floculación óptima.

9.- Como punto clave, podemos citar el que trata de la determinación del potencial Z, la relación H_u/H_o de sedimentación, contra la concentración del electrolito agregado y determinar la zona óptima de no Caking.

10.- Seleccionar el conservador adecuado, así como su color y olor.

11.- Determinar el sabor adecuado.

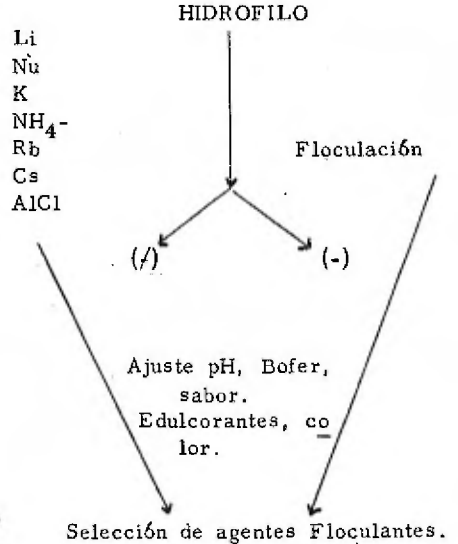
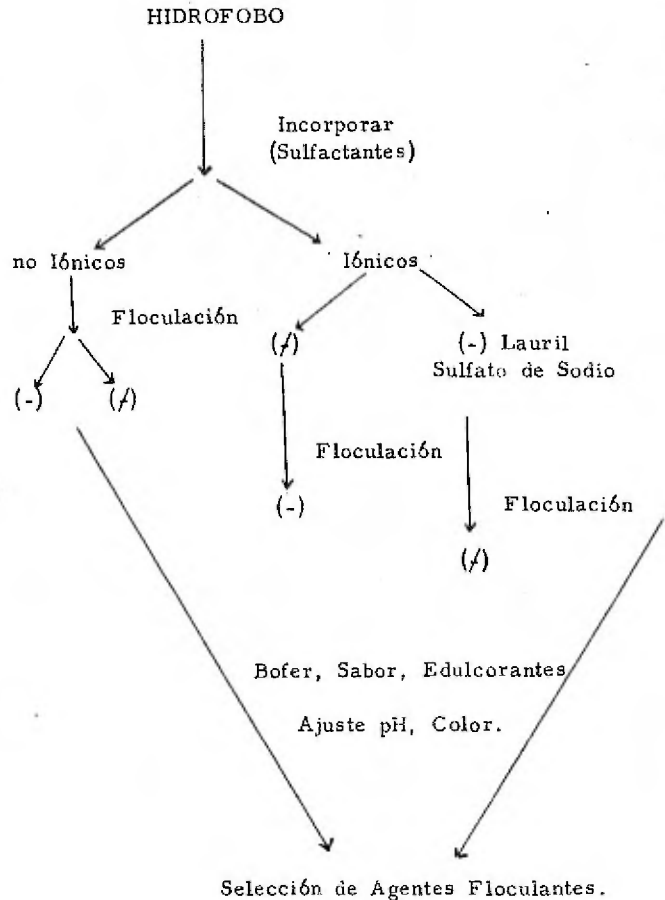
12.- Seleccionar en caso de ser necesario, un agente suspenso con el único fin de darle cuerpo adecuado a la suspensión por incremento de la viscosidad. No olvidar que esto puede ayudar en la floculación.

13.- Seleccionar de acuerdo a lo anterior, el equipo y la técnica adecuada para la fabricación.

14.- Establecer la técnica de control y seleccionar las pruebas de estabilidad tanto físicas como químicas según lo expuesto.

15.- Seguido esto, lo más probable es que al final se tenga una suspensión con un mínimo de separación y una fácil dispersión, así como una gran homogeneidad en el sistema, que nos asegure una dosificación correcta.

Despues de estas consideraciones teórico-prácticas la forma más sencilla y la que dió mejores resultados para la formulación fue siguiendo este resumen.



XI BIBLIOGRAFIA

1. - Lachman L. y Lieberman, H.
The theory and Practice of Industrial Pharmacy.
Pag. 120, 1970
2. - Charles J. y Moustafa, E.
J. Pharm. Pharmacol. 18:697, 1966
3. - Charles J. y Forter, A.
J. Pharm. Pharmacol. 18, suppl. 190 S 1966
4. - Lachman L. y Lieberman, H.
The theory and Practice of Industrial Pharmacy,
Pag. 226, 1970
5. - Hiestand, E.N.
J. Pharm. Sci. 53:1, 1964
6. - Ward, H.T. y Kammermeyer
Ind. Ing. Chem., 32,622, 1940
7. - Haines, B y Martin, A.
J. Pharm. Sci. 50:753, 756, 1961
8. - Determination of Size and Mass of colloidal particles.
Colloid Chemistry
9. - Foernzler, E. y Martin, A.N.
J. Pharm. Am. Assoc. Sci., Ed. 42:249, 1960
10. - Tingstad, J.
J. Pharm. 53:955, 1964

Esta Tesis se Imprimió en Agosto de 1973
empleando el sistema de reproducción Xerox-Offset,
en los Talleres de Impresos Offsali-G, S. A., Av.
Colonia del Valle No. 531 (Esq. Adolfo Prieto),
Tel. 523-21-05 Oficinas Mier y Pesado 349-A
Tel. 523-03-33 México 12, D. F.