

11
2eje



**Universidad Nacional Autónoma
de México**

**Facultad de Estudios Superiores
CUAUTITLAN**



DESARROLLO DE UNA FORMULACION DE ASTEMIZOL EN SUSPENSION

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A
ROBERTO DIAZ TORRES

Director de Tesis: DRA. RAQUEL LOPEZ ARELLANO
Coasesor: DR. FAUSTINO MUANGOS SANTIAGO

Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx.

1994

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está 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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES U. N. A. M.

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



Departamento de
Exámenes Profesionales

DR. JAIME KELLER TORRES
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN
P R E S E N T E .

AT'N: Ing. Rafael Rodríguez Ceballos
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS TITULADA:

Desarrollo de una formulación de astemizol en suspensión.

que presenta el pasante: Roberto Díaz Torres
con número de cuenta: 8502411-5 para obtener el TITULO de:
Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 21 de abril de 1994

PRESIDENTE	<u>D.A.R. Juan José Díaz Esquivel</u>
VOCAL	<u>D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez</u>
SECRETARIO	<u>Dra. Raquel López Arellano</u>
PRIMER SUPLENTE	<u>O.F.B. David Quintanar Guerrero</u>
SEGUNDO SUPLENTE	<u>O.F.B. Efrén Hernández Baltazar</u>

Doy gracias a Dios por considerarme siempre entre uno de sus preferidos.....

DEDICATORIA

A mis padres, por el gran esfuerzo por darme esta carrera, por el cariño que siempre me han profesado y por la fe que tuvieron en mí.

A mis tíos, por el apoyo desinteresado que me brindaron siempre.

A la memoria de mi bisabuelita Isidra y a la de mi mamá Lupe; dos de las más grandes inspiraciones en mi vida.

A Patricia (mi flaca), por todo su amor, apoyo y confianza.

A mi amiga Azucena, por su confianza, apoyo y cariño.

AGRADECIMIENTOS

- 1. A la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.**
- 2. A la Profesora, Motivación y Amiga, Dra. Raquel López Arellano.**
- 3. Al Dr. Faustino Mijangos Santiago, por su apoyo, enseñanza y amistad.**
- 4. Al Profesor D.A.R. Juan José Díaz Esquivel, por su asesoría en la elaboración de este trabajo, y su apoyo desinteresado.**
- 5. A la Importadora y Manufacturera Bruluart por permitirme realizar este trabajo con uno de sus proyectos.**
- 6. A Celanese Mexicana por el apoyo en la realización de esta tesis.**
- 7. A la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.**

INDICE.**PAGINAS.**

INDICE DE TABLAS	
INDICE DE FIGURAS	
INTRODUCCION	1
<u>I. MARCO TEORICO</u>	2
1. Astemizol	3
1.1 Propiedades fisicoquímicas	3
1.2 Farmacocinética	5
1.3 Aplicaciones clínicas	7
1.4 Farmacología	8
1.5 Dosificación	8
1.6 Presentaciones Farmacéuticas del Astemizol en México	9
2. Suspensiones	10
2.1 Definición	10
2.2 Propiedades interfaciales	10
2.3 Sedimentación	13
2.4 Efecto del hábito cristalino y estructura cristalina	14
2.5 Métodos de evaluación de suspensiones	16
2.6 Formulación de suspensiones	28
3. Excipientes	30
3.1 Carboximetilcelulosa de sodio	30
3.2 Celulosa Microcristalina	31
3.3 Propilenglicol	31
3.4 Parabenos	32
4. Generalidades sobre diseños experimentales	34
<u>II. PARTE EXPERIMENTAL</u>	37
1. OBJETIVOS	38
2. Planteamiento del desarrollo de la formulación	38
3. Material	40
3.1 Material	40
3.2 Equipo	40
3.3 Materias Primas	40
4. Estudios preliminares	42
4.1 Humectabilidad del Astemizol con Propilenglicol	42
4.2 Estabilidad de Astemizol en sistemas Agua/Propilenglicol	42
4.3 Compatibilidad de Astemizol con los excipientes de la formulación	42
4.4 Solubilidad y comportamiento de Propil y Metil parabenos y la mezcla sorbato de potasio- benzoato de sodio en Propilenglicol	42

5. Plan Experimental	43
5.1 Proceso de manufactura	43
5.2 Factores en estudio	45
5.3 Variables de respuesta	45
5.4 Diseño experimental	45
6. Estudios reológicos	47
6.1 Estudio de mantenimiento de tasa de deformación por tiempo constante	48
6.2 Estudio de incremento de tasa de deformación a aceleración constante	48
7. Pruebas físicas	49
7.1 Volumen de sedimentación	49
7.2 Prueba del gotero y consistencia	49
8. Estudio de mantenimiento de tasa de deformación por tiempo constante para evaluar reproducibilidad	50
<u>III. RESULTADOS</u>	51
1. Resultados de los estudios preliminares	52
2. Resultados de los estudios reológicos	52
3. Resultados de las pruebas físicas	55
3.1 Resultados de volumen de sedimentación	55
3.2 Resultados de la prueba del gotero y consistencia	55
4. Resultados de la reproducibilidad en los estudios reológicos	56
<u>IV. ANALISIS DE RESULTADOS</u>	57
<u>V. DISCUSION</u>	66
<u>VI CONCLUSIONES</u>	69
<u>VII ANEXOS</u> (Gráficas de los estudios reológicos)	72
<u>VIII REFERENCIAS</u>	89

INDICE DE TABLAS.

	PAGINA
TABLA I: Propiedades del Astemizol en el espectro ultravioleta.	4
TABLA II: Presentaciones del Atemizol en México.	9
TABLA III: Diferencias entre las suspensiones defloculadas y las floculadas.	12
TABLA IV: Formulación de Astemizol en suspensión.	44
TABLA V: Factores en estudio.	45
TABLA VI: Plan de experiencias.	46
TABLA VII: Resultados cualitativos de los estudios preliminares.	52
TABLA VIII: Resultados del estudio reológico a 4°C.	53
TABLA IX: Resultados del estudio reológico a 25°C.	54
TABLA X: Resultados del estudio reológico a 40°C.	54
TABLA XI: Resultados de la prueba de succión con el gotero y consistencia.	55
TABLA XII: Resultados de los estudios de reproducibilidad.	56
TABLA XIII: Análisis de modelos determinados.	60
TABLA XIV: Análisis de efectos sobre las variables de respuesta.	62
TABLA XV: Formulación optimizada.	71

INDICE DE FIGURAS.

PAGINA

FIGURA 1: Estructura química del Astemizol.	3
FIGURA 2: Medición del volumen de sedimentación.	17
FIGURA 3: Modelo para demostrar los componentes de un flujo viscoso clásico.	18
FIGURA 4: Tipos de flujo.	20
FIGURA 5: Anillo de histéresis.	24
FIGURA 6: Efecto de la concentración de aniones sobre el volumen de sedimentación y el potencial zeta.	27
FIGURA 7: Diagrama de flujo del proceso de manufactura de la suspensión de Astemizol.	44
FIGURA 8: Esquema del viscosímetro HAAKE y sus sistemas periféricos.	47
FIGURA 9: Gráfico de efectos sobre Y1.	63
FIGURA 10: Gráfico de efectos sobre Y2.	63
FIGURA 11: Gráfico de efectos sobre Y3.	64
FIGURA 12: Gráfico de efectos sobre Y4.	64
FIGURA 13: Gráfico de efectos sobre Y5.	65
FIGURA 14: Gráfico de efectos sobre Y6.	65
FIGURA 15: Gráfico de resultados de fuerza de corte contra velocidad de flujo de la corrida 1.	73
FIGURA 16: Gráfico de resultados de viscosidad contra velocidad de corte de la corrida 1.	73
FIGURA 17: Gráfico de resultados de fuerza de corte contra velocidad de flujo a aceleración constante de la corrida número 1.	74
FIGURA 18: Gráfico de resultados de fuerza de corte contra velocidad de flujo de la corrida 2.	75
FIGURA 19: Gráfico de resultados de viscosidad contra velocidad de corte de la corrida 2.	75
FIGURA 20: Gráfico de resultados de fuerza de corte contra velocidad de flujo a aceleración constante de la corrida número 2.	76
FIGURA 21: Gráfico de resultados de fuerza de corte contra velocidad de flujo de la corrida 3.	77
FIGURA 22: Gráfico de resultados de viscosidad contra velocidad de corte de la corrida 3.	77
FIGURA 23: Gráfico de resultados de fuerza de corte contra velocidad de flujo a aceleración constante de la corrida número 3.	78
FIGURA 24: Gráfico de resultados de fuerza de corte contra velocidad de flujo de la corrida 4.	79
FIGURA 25: Gráfico de resultados de viscosidad contra velocidad de corte de la corrida 4.	79
FIGURA 26: Gráfico de resultados de fuerza de corte contra velocidad de flujo a aceleración constante de la corrida número 4.	80
FIGURA 27: Gráfico de resultados de fuerza de corte contra velocidad de flujo de la corrida 5.	81
FIGURA 28: Gráfico de resultados de viscosidad contra velocidad de corte de la corrida 5.	81

FIGURA 29: Gráfico de resultados de fuerza de corte contra velocidad de flujo a aceleración constante de la corrida número 5.	82
FIGURA 30: Gráfico de resultados de fuerza de corte contra velocidad de flujo de la corrida 6.	83
FIGURA 31: Gráfico de resultados de viscosidad contra velocidad de corte de la corrida 6.	83
FIGURA 32: Gráfico de resultados de fuerza de corte contra velocidad de flujo a aceleración constante de la corrida número 6.	84
FIGURA 33: Gráfico de resultados de fuerza de corte contra velocidad de flujo de la corrida 7.	85
FIGURA 34: Gráfico de resultados de viscosidad contra velocidad de corte de la corrida 7.	85
FIGURA 35: Gráfico de resultados de fuerza de corte contra velocidad de flujo a aceleración constante de la corrida número 7.	86
FIGURA 36: Gráfico de resultados de fuerza de corte contra velocidad de flujo de la corrida 8.	87
FIGURA 37: Gráfico de resultados de viscosidad contra velocidad de corte de la corrida 8.	87
FIGURA 38: Gráfico de resultados de fuerza de corte contra velocidad de flujo a aceleración constante de la corrida número 8.	88

**LA IMAGINACION NOS LLEVARA A MENUDO A MUNDOS QUE JAMAS
EXISTIERON. PERO SIN ELLA, NO VAMOS A NINGUNA PARTE.**

CARL SAGAN.

**NO PUEDO CAMBIAR LA DIRECCION DEL VIENTO, PERO SI AJUSTAR MIS
VELAS PARA LLEGAR SIEMPRE A MI DESTINO.**

JIMMY DEAN.

INTRODUCCION.

El presente trabajo tiene por objetivo el desarrollo de una formulación de Astemizol en suspensión mediante el empleo de un diseño factorial 2^3 completo. Los diseños factoriales han tomado un gran auge en los últimos años, ya que debido a ellos se pueden realizar un mínimo de experimentos y obtener mayor cantidad de información que en los diseños tradicionales en los que se variaba un factor a la vez. En un diseño factorial, nosotros variamos diferentes factores a la vez; con ello podemos encontrar el efecto que tiene tal o cual factor sobre una variable determinada, interacciones entre los diversos factores, efectos cuadráticos, en fin una gran cantidad de información que con un diseño tradicional difícilmente se obtendría.

El desarrollo de suspensiones de principios activos tiene gran importancia ya que hay personas renuentes a las formas farmacéuticas sólidas y había la necesidad de elaborar un medicamento alternativo. Por ello la importancia del desarrollo de ésta suspensión; por otro lado existen algunas suspensiones de Astemizol en el mercado pero la mayor parte de ellas tienen problemas de estabilidad tanto física como química.

Dentro del desarrollo farmacéutico se deben de tomar en cuenta factores muy importantes, principalmente aquellos relacionados con la compatibilidad de los excipientes y del principio activo, en el presente trabajo trataremos sobre las características del principio activo (Astemizol), los excipientes y algunos aspectos sobre la formulación de suspensiones; así como de los aspectos teóricos que soportan el desarrollo de estos sistemas y las pruebas a que son sometidas.

I MARCO TEORICO.

ASTEMIZOL

1.1 PROPIEDADES FISICOQUIMICAS //

1.1.1 -NOMBRES QUIMICOS:

2-(4-FLUOROBENZIL)-2-[1-(4-METOXIFENIL)-4-PIPERIDIL]AMINO) BENZIMIDAZOL.
1-[4-FLUOROFENILMETIL]-N-[1-[2-(4-METOXIFENIL)ETIL]-4-PIPERIDINIL]-1H-BENZIMIDAZOL-2-AMINO.

1.1.2 -FORMULA EMPIRICA:

$C_{28}H_{31}FN_4O$

1.1.3 -FORMULA ESTRUCTURAL:

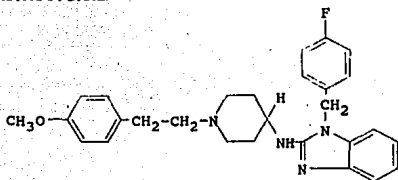


FIGURA 1: Estructura química del Astemizol

1.1.4 -PESO MOLECULAR:

458.58

1.1.5 -COMPOSICION ELEMENTAL:

C,73.32% ; H,6.82% ; F,4.15% ; N,12.22% ; O,3.49%.

1.1.6 -ASPECTO:

Polvo cristalino color blanco a blanco crema, inodoro.

1.1.7 -SOLUBILIDAD:

Soluble en etanol, cloroformo y dimetilformamida, insoluble en agua.

1.1.8 -INTERVALO DE FUSION:

174.9-176.8 grados centigrados.

1.1.9 -ESTUDIOS CALORIMETRICOS:

El astemizol funde a 175.5 grados centigrados, y tiene un valor de entalpia de fusión de 50.6KJ/mol.

1.1.10 -PROPIEDADES ESPECTRALES EN ULTRAVIOLETA:^[1]

Lamda máx. (nm)	Absorbancia	Absortividad molar
<u>En etanol.¹</u>		
219	2.973	27250.229
249	0.707	6480.293
286	0.942	8634.280
<u>En HCl 0.1N</u>		
209	0.631	57889.908
277	0.197	18073.394

TABLA I: Propiedades del Astemizol en el espectro ultravioleta.

¹La concentración usada para esta tabla fué de 100mcg/ml.

1.2 FARMACOCINETICA.

1.2.1 -*ABSORCION:*

El astemizol es sujeto a una absorción rápida y extensiva con concentraciones pico en plasma después de una dosis entre 1 y 4 horas encontrándose una relación lineal de la concentración con la dosis administrada.

Respecto a la biodisponibilidad del astemizol, fué encontrado que la concentración pico en plasma, el tiempo en alcanzar el máximo y el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo no son significativamente diferentes después de la administración de astemizol en tabletas o en suspensión. Sin embargo, la administración concomitante de astemizol por vía oral y alimentos, disminuye significativamente la biodisponibilidad del astemizol y sus metabolitos.

Las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario del astemizol (sin cambios por metabolismo) alcanzadas en una administración en multidosis por vía oral fueron observadas de 1 a 2 semanas de iniciada la administración. Sin embargo, después de la iniciación de la terapia, las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario de astemizol y sus metabolitos fueron observadas de 4 a 8 semanas.//

1.2.2 -*DISTRIBUCION:*

El astemizol se distribuye rápida y extensivamente. Las más altas concentraciones de este y sus metabolitos fueron encontradas en el páncreas, glándulas adrenales, hígado, pulmón, glándulas salivares, riñón y testículos. Por otra parte, las concentraciones más bajas fueron encontradas en tejido graso subcutáneo, piel, músculo, timo, corazón y cerebro. El enlazamiento de astemizol con proteínas plasmáticas fue reportado en un 96.7%. Tras una administración oral sencilla de astemizol (300 mg), el volumen de distribución aparente (Vd) fué de 250 l/kg.//. 25/

1.2.3 -METABOLISMO:

El astemizol se transforma extensivamente en un metabolismo de primer paso via tres rutas metabólicas mayores: O-demetilación oxidativa, hidroxilación aromática al benzimidazol, y N-dealquilación oxidativa al nitrógeno de la piperidina. Los metabolitos hidroxilados resultantes de dos rutas fueron excretados como sus glucurónidos. Los productos metabólicos del astemizol fueron desmetilastemizol, el cual tiene potencia antihistamínica similar a el compuesto padre; el norastemizol, y el 6-hidroxidesmetilastemizol, los cuales son menos potentes y de más corta duración de acción. La duración prolongada del efecto terapéutico del astemizol puede ser atribuida a la recirculación enterohepática del desmetilastemizol y los metabolitos conjugados.///

1.2.4 -EXCRECION:

Después de una administración oral, el astemizol se metaboliza totalmente. Todos los metabolitos del astemizol son ligeramente excretados. Cerca de 5 a 6% de una dosis administrada es recuperado en la orina a los 14 días como glucurónidos de desmetilastemizol y norastemizol. Del 54 al 73% de una dosis de astemizol son excretados en heces fecales a los 14 días. Cada uno de los tres metabolitos aportan de 17 a 30% de la excreción.///

1.2.5 -VIDA MEDIA:

La estimación del tiempo de vida media de la concentración plasmática de astemizol fué difícil porque no podía ser seguida por períodos suficientemente largos de tiempo. Después de una dosis única de 300 mg de astemizol, el tiempo de vida media es de aproximadamente 20 horas. Después de dosis únicas de astemizol de 10, 20 ó 30 mg administradas por via oral, la vida media terminal del astemizol sin cambios por metabolismo es de alrededor de 24 horas, por otra parte, las vidas medias de

eliminación del desmetilastemizol son de 12 y de 18 a 20 días después de una administración sencilla de una dosis de 300 mg de astemizol y después de una administración de largo término de 10 mg diariamente, respectivamente. *(1, 2)*

1.3 APLICACIONES CLINICAS

1.3.1 -APLICACION EN TERAPEUTICA

El astemizol, un antagonista químico de los receptores-H1 de histamina, es efectivo en el tratamiento de rinitis alérgica tanto perene como temporal y parece ser tan efectivo como otros antagonistas de los receptores-H1 de histamina. La aparente ausencia de efectos de depresión sobre el SNC y de efectos anticolinérgicos hacen que la terapia con astemizol sea muy ventajosa en pacientes que demostraron este tipo de efectos con los antihistamínicos convencionales. Otra ventaja es que gracias a su larga duración de acción, la dosis de astemizol es únicamente una vez al día. La única desventaja del astemizol parece ser que a veces se incrementa el apetito y el peso corporal tras dosis prolongadas. *(2)*

34, 36, 39)

Se sugiere que la aplicación del astemizol fué en la profilaxis de pacientes con condiciones alérgicas recurrentes o crónicas (rinitis alérgica, urticaria crónica, conjuntivitis alérgica). *(1, 2)*

Debido a su acción retardada, el astemizol, no es recomendable para el tratamiento de síntomas alérgicos agudos. Además el astemizol es más caro que las preparaciones de antihistamínicos convencionales. El astemizol puede ser limitado primariamente a pacientes con condiciones alérgicas crónicas que son intolerantes a los efectos colaterales de los demás antihistamínicos convencionales. *(1)*

1.4 FARMACOLOGIA

En animales, los estudios farmacológicos han mostrado que el astemizol es un antagonista de los receptores H1 de histamina que exhibe una pequeña penetración de la barrera hematoencefálica. Pues tiene una mayor afinidad por los receptores H1 presentes en pulmón que aquellos presentes en cerebro, por consiguiente el astemizol está exento de efectos sobre el SNC. Además el astemizol, no tiene actividad colinérgica o beta-adrenérgica. Y fué reportado que el astemizol presenta actividad alfa-adrenérgica y antagonismo de serotonina cuando es usado a altas dosis. *(26, 34, 38, 39)*

El astemizol tiene también un considerable margen de seguridad. Grandes dosis de astemizol en perros (2.5 mg/kg), no afectan la función respiratoria o el comportamiento. Pero fué observado un decremento mínimo en la presión sanguínea. *(38)*

1.5 DOSIFICACION

La dosis oral de mantenimiento recomendada para adultos y niños de 12 años de edad y mayores es de 10 mg una vez al día. Para reducir el tiempo para alcanzar la concentración del estado estacionario, se puede administrar una dosis de 30 mg el día 1, 20 mg el día 2 y después dosis de 10 mg diariamente. Todas las dosis deben de ser tomadas con el estomago vacío, una hora antes o 2 horas después de ingerir alimentos. *(1, 25)*

1.6 PRESENTACIONES FARMACEUTICAS DEL ASTEMIZOL EN MEXICO.

<i>LABORATORIO</i>	<i>PRODUCTO</i>	<i>TABLETAS</i> <i>(mg/Tableta)</i>	<i>SUSPENSION</i> <i>(mg/ml).</i>
CHINOIN	ADISTAN	10	2
LIOMONT	ANTAGON I	10	2
SENOSIAIN	ASTESEN	10	2
CILAG	CILERGIL	10	2
JANSSEN	HISMANAL	10	1

TABLA II: Presentaciones del Astemizol en México.

2. SUSPENSIONES

2.1 DEFINICION

Las suspensiones son sistemas heterógenos constituidos por dos fases, en las cuales la fase externa, continua o dispersante, consiste en un líquido o un semisólido y la fase dispersa, interna o discontinua, está formada por partículas sólidas que tienen un mínimo grado de solubilidad en la fase dispersante. Las suspensiones al igual que las emulsiones, se consideran dispersiones gruesas o coloidales, y el tamaño de las partículas, varía entre 0.1 y algunos centenares de micrones. (1)

2.2 PROPIEDADES INTERFACIALES.

2.2.1 -ENERGIA LIBRE SUPERFICIAL.

Cuando materiales líquidos y sólidos disminuyen de tamaño tienden a aglomerarse o adherirse entre sí. Esto lo hacen como un intento por disminuir su energía libre superficial y sucede tanto en medio líquido como en medio gaseoso (1). Este aumento de energía está relacionado con la disminución del tamaño de partícula que conlleva a un aumento en la superficie expuesta (1), la siguiente relación puede ser expresada así:

$$DF = gDA \quad (1)$$

Donde DF es el aumento de energía libre superficial en ergios, DA es el aumento de superficie en cm^2 y g es la tensión interfacial en dinas/cm entre las partículas dispersas (en caso de emulsiones) y el medio de dispersión. Entre más pequeña sea DF menos inestable será la suspensión de partículas. Una forma

común de reducir el DF es la utilización de un agente tensoactivo adsorbido a la interfase entre la partícula y el vehículo, reduciendo así la tensión interfacial^[15]. Lamentablemente, aunque las partículas permanecen dispersas o defloculadas y sedimentan con relativa lentitud, pueden formar una pasta o "torta" dura en el fondo del recipiente, donde se depositan finalmente. Este sedimento puede ser muy difícil de redispersar.^[16, 27]

2.2.2 -FLOCULACION Y DEFLOCULACION.

El potencial zeta, es una indicación del potencial existente en la superficie de una partícula. Cuando es relativamente alto (25 mV o más) las fuerzas de repulsión entre dos partículas son mayores que las fuerzas de atracción^[18]. Por lo tanto las partículas se dispersan y se dice que están defloculadas^[12]. Incluso cuando se acercan por movimiento arbitrario o agitación, las partículas defloculadas resisten a la colisión debido a su gran potencial superficial.^[15]

La incorporación de un ión que tiene una carga de diferente signo a la carga de la partícula reduce poco a poco el potencial zeta. Al llegar a cierta concentración del ión añadido las fuerzas de repulsión disminuyen lo suficiente para que predominen las fuerzas de atracción^[28]. Bajo estas condiciones las partículas se acercan más y pueden formar agregados no compactos llamados floculos y se dice que este sistema está floculado.^[27]

A veces se restringe el término floculación a la agregación debida a puentes químicos; la agregación que incluye una reducción del potencial de repulsión en la doble capa se llama coagulación.^[26]

La adición continua del agente floculante puede revertir el proceso mencionado, si el potencial zeta aumenta lo suficiente en dirección opuesta^[11]. Por ejemplo la adición de aniones a partículas en suspensión cargadas positivamente lleva a la floculación. La adición de más aniones puede generar finalmente una carga neta negativa sobre las partículas. Cuando esto llega a la magnitud necesaria puede haber nuevamente defloculación. La única diferencia con respecto al sistema inicial es que la

carga neta de las partículas en su estado defloculado es negativa y no positiva. (7)

A continuación se presentan las principales diferencias entre suspensiones floculadas y defloculadas. (15)

DEFLOCULADAS	FLOCULADAS
1. Las partículas existen en suspensión como entidades separadas.	Las partículas forman agregados no compactos.
2. La velocidad de sedimentación es baja porque cada partícula sedimenta por separado y su tamaño es mínimo.	La velocidad de sedimentación es alta porque las partículas sedimentan en floculos que son grupos de partículas.
3. El sedimento se forma lentamente.	El sedimento se forma rápidamente
4. El sedimento se hace finalmente muy compacto debido al peso de las capas superiores de material sedimentado. Las fuerzas de repulsión entre partículas son vencidas y se forma una pasta dura difícil o imposible de volver a dispersar.	El sedimento es poco compacto y tiene estructura de andamio o tablado. Las partículas no se unen firmemente ni se forma una torta o pasta dura y densa. El sedimento es fácil de redispersar volviendo a formar la suspensión original.
5. La suspensión tiene aspecto agradable porque el material suspendido sigue estándolo durante un tiempo relativamente largo. El sobrenadante también sigue turbio incluso cuando hay un sedimento visible.	La suspensión tiene aspecto desagradable debido a la rápida sedimentación y a la presencia de una región sobrenadante clara evidente. Esta puede reducirse si el volumen del sedimento se agranda. Idealmente dicho volumen debe incluir el volumen de la suspensión

TABLA III: Diferencias entre las suspensiones defloculadas y las floculadas (15).

2.3 SEDIMENTACION.

Para controlar la sedimentación de partículas en suspensión el farmacéutico debe de conocer las condiciones físicas que afectan a esta tanto en condiciones ideales como no ideales¹³. La sedimentación es manipulada con el empleo de cationes y aniones (PO_4^{3-} , SO_4^{2-} , etc.), y es de gran importancia sobre todo en el aspecto físico. El uso de agentes defloculantes ha evitado en gran medida ésta característica, pero sucede que a la larga el sedimento cuando se usan este tipo de sustancias es más compacto y más difícil de resuspender. Se usan también agentes floculantes, que forman sedimentos no compactos, y de fácil resuspensión; siendo de manera ideal que el sedimento formado sea de un volumen muy cercano al total de la suspensión recién elaborada¹²⁷. El control de la sedimentación tendrá como resultado un mejor tipo de suspensión acorde con nuestras necesidades.¹¹⁹

2.3.1 -VELOCIDAD DE SEDIMENTACION Y LEY DE STOKES.

La velocidad con que sedimentan las partículas en suspensión tiene relación con el tamaño y densidad de éstas y además con la viscosidad del medio de dispersión¹¹⁵.

La velocidad de sedimentación de un grupo uniforme de partículas esféricas esta dada por la ley de Stokes:

$$v = \frac{2r^2(d_1 - d_2)g}{9\eta} \quad (2)$$

donde v es la velocidad de sedimentación en $\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$; r es el radio de la partícula en cm ; d_1 y d_2 son las densidades de la partícula y del medio de dispersión respectivamente. en $\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$; g es la constante gravitacional de $980.7 \text{ cm} \cdot \text{s}^{-2}$, y η es la viscosidad de el medio en poises ($\text{g} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$). Si un sistema farmacéutico contiene menos de 2 g de sólidos por 100 ml de medio sigue la ecuación de Stokes. La ley de Stokes se cumple solo si el movimiento descendente de las partículas no provoca turbulencia.¹¹¹

Aunque las condiciones en una suspensión farmacéutica no son estrictamente iguales a las fijadas para la ley de Stokes, la ecuación suministra los factores que pueden influir en el índice de sedimentación: la velocidad de sedimentación disminuye junto con el tamaño de las partículas siempre que éstas se mantengan en estado defloculado. El velocidad de sedimentación (o índice de sedimentación) es función inversa de la viscosidad del medio de dispersión, pero la viscosidad excesiva es indeseable, especialmente si el medio suspensor es newtoniano, pues se hace difícil redispersar el material sedimentado. También puede ser incómodo retirar una suspensión viscosa de su recipiente. Según la Ley de Stokes el velocidad de sedimentación es menor si es posible reducir la diferencia entre las densidades (d_1 y d_2) de las partículas dispersas y de la fase continua. (24)

2.3.2 -MOVIMIENTO BROWNIANO.

Cuando el tamaño de las partículas en proceso de sedimentación se reduce aproximadamente a 2 micrómetros se observa un movimiento browniano y el índice de sedimentación se aparta marcadamente de las predicciones teóricas de la Ley de Stokes. El tamaño real al cual el movimiento browniano se hace significativo depende de la viscosidad del medio de dispersión, pero algunas de las partículas grandes dispersas pueden permanecer suspendidas durante mucho tiempo debido a este fenómeno. (24)

2.4 EFECTO DEL HABITO Y ESTRUCTURA CRISTALINA.

2.4.1 -EFECTO DEL HABITO CRISTALINO.

El hábito cristalino puede ser definido como la presencia de aglomerados de cristales. Esto es algo que sucede frecuentemente en las suspensiones y es de suma importancia en la redispersabilidad, sedimentación, estabilidad física, y apariencia de las suspensiones. Por ejemplo, el sulfisoxazol puede

tener una forma cristalina geométrica individual con tamaños relativamente similares, pero un aglomerado del cristal puede tener propiedades físicas marcadamente diferentes de aquellas del cristal individual. (19)

Otro ejemplo que podemos citar es el hecho de que existen en el mercado una variedad de sucrosas tales como la sucrosa granulada, la Rock candy, etc., teniendo todas ellas la misma geometría cristalina. Cada una de estas sucrosas, sin embargo, poseen diferentes valores de disolución en agua. El efecto es directamente atribuible al hábito cristalino. De la misma manera muchos de los fármacos cristalinos destinados para la formulación de suspensiones pueden exhibir diferentes propiedades físicas debido a la influencia de diferentes hábitos cristalinos. (19)

Por las razones previamente expuestas, es importante para el formulador farmacéutico especificar el hábito cristalino deseado para los componentes cristalinos de la formulación, especificar los procedimientos de control de calidad así como prever los posibles cambios que puedan ocurrir en el hábito del cristal, los cuales como ya se explicó pueden afectar adversamente la preparación farmacéutica final. (19)

2.4.2 -ESTRUCTURA CRISTALINA.

Una cuestión de importancia fundamental se hace presente cuando las formulaciones son preparadas por técnicas de dispersión o precipitación. Concerniente al efecto, que alguno de los métodos de preparación de partículas tiene inicialmente o subsecuentemente sobre la estabilidad física de suspensiones. Los efectos sobre las propiedades del cristal son más frecuentes cuando es usado el método de precipitación para crear las partículas que serán usadas. Estrechamente vinculadas en importancia a las formas de preparación de las partículas, son la naturaleza del vehículo usado y su efecto sobre las propiedades de la suspensión. (19)

Los factores que controlan las características del cristal involucran básicamente los relacionados con la producción de cambios en el hábito cristalino (formas físicas tales como agujas, platos, prismas) o

cuando no hay cambios en el hábito del cristal. Cuando no hay cambios en el hábito cristalino, los siguientes factores que también pueden ser considerados son: la descomposición del fármaco provocada por "salting in" o "salting out", cambios en el pH con cambios en la distribución del tamaño de partícula, y el efecto del cambio en la temperatura. Cuando hay un cambio en el hábito cristalino, la solvatación y el polimorfismo son de importancia. Es también notable que los valores de absorción fisiológica puedan ser alterados, dependiendo de cual de las formas cristalinas o amorfas sean administradas. (1)

2.5 METODOS DE EVALUACION DE SUSPENSIONES.

2.5.1 -VOLUMEN DE SEDIMENTACION.

La medición del volumen de sedimento producido por una formulación dada de una suspensión ha sido usada para evaluar dichas formas farmacéuticas. El volumen de sedimentación V_s ha sido definido más comúnmente como:

$$V_s = V/V_o * 100 \quad (3)$$

donde V es el volumen final y V_o es el volumen inicial de la suspensión antes de la sedimentación (figura 2). Se considera un volumen de sedimentación adecuado cuando este sea muy cercano al 100 (1)

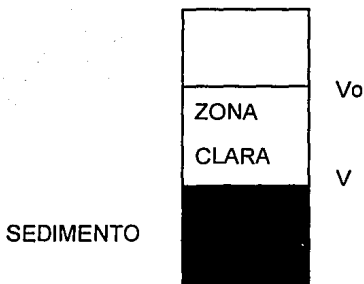


FIGURA 2: Medición del volumen de sedimentación.

2.5.2 -FACILIDAD DE RESUSPENDIBILIDAD.

Obviamente, si una suspensión farmacéutica produce un sedimento en almacenaje, es esencial que este sea fácilmente dispersable para que la uniformidad de la dosis se asegure. Se requiere que la agitación para redispersar sea mínima, pues el formulador debe de considerar el problema que presenta por ejemplo para una persona de 80 años el hecho de tener que agitar mucho. Para evaluar la facilidad de resuspendibilidad, se han hecho varias modificaciones del principio básico. Por ejemplo, la suspensión se coloca en una probeta graduada de 100 ml la cual después de almacenada; sedimenta, posteriormente es sometida a una temperatura de 36°C a 20 rpm. El punto final es tomado cuando la base del recipiente esta libre de sedimento.111

2.5.3 -MEDICION DEL TAMAÑO DE PARTICULA.

Hay sistemas que pueden permitir la agregación o el crecimiento de cristales susceptibles de ser evaluados. La medición del tamaño de partícula de sistemas dispersos es frecuentemente empleada en los procedimientos fundamentales de control de calidad y como estándares para suspensiones farmacéuticas. Utilizándose principalmente la probeta de Andreassen o métodos microscópicos.111

2.5.4 -ESTUDIOS REOLOGICOS.

La reología es el estudio del flujo de la materia. El nombre de esta ciencia fue propuesto inicialmente por Bingham y Crawford para describir el flujo de los líquidos y la deformación de los sólidos.

Al hablar de reología, es necesario hablar de viscosidad que es una expresión de la resistencia de los líquidos a fluir. Si se imagina un bloque de líquido formado por estratos paralelos de moléculas y se mueve la capa superior del líquido, considerando fija la capa inferior, cada uno de los estratos intermedios adquirirán una velocidad directamente proporcional a la distancia que la separa del estrato estacionario (Figura 3).^[1]

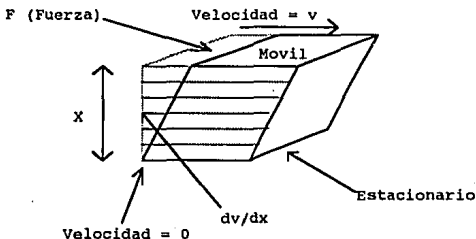


FIGURA 3: Modelo para demostrar los componentes de un flujo viscoso clásico.

La diferencia de velocidad, dv , entre dos planos del líquido separados por una distancia infinitesimal, dx , es el gradiente de velocidad (<<velocidad de corte>>) dv/dx . La fuerza por unidad de área F/A requerida para producir el flujo, se denomina <<fuerza de corte>> que se denota también como τ (Tau).

Las propiedades de flujo de un líquido se expresan en forma cuantitativa en la ecuación de Newton.

$$F/A = \eta \, dv/dr \quad (4)$$

en la que η es denominado coeficiente de viscosidad. Y la velocidad de corte dv/dr se denomina también G ó D .

La unidad de la viscosidad es el "poise" (p), que se define como la fuerza en dinas necesaria para producir una velocidad de $1 \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$ entre dos planos paralelos de líquido cada uno de 1 cm^2 de área y separados por una distancia de 1 cm . La unidad en el sistema c.g.s. es dina seg cm^{-2} (poise= $\text{g}\cdot\text{cm}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$).

El poise es la unidad de la viscosidad dinámica. En algunas ocasiones se emplea la denominada viscosidad cinemática, que es igual a la viscosidad dinámica dividida por la densidad del líquido.

De acuerdo con la ley de Newton, mientras mayor es la fuerza que se necesita para hacer fluir un líquido, mayor es su viscosidad. Los líquidos que siguen la ley de Newton se denominan "newtonianos", y en esta categoría, quedan comprendidos algunos líquidos simples como agua, glicerina, cloroformo, soluciones verdaderas como jarabes y dispersiones coloidales muy diluidas. La mayoría de las dispersiones farmacéuticas, tales como emulsiones, suspensiones y semisólidos, no siguen la ley de Newton y se denominan líquidos "no newtonianos". Dentro de los cuales tenemos a los plásticos, pseudoplásticos y dilatantes.

La viscosidad generalmente se determina en instrumentos capilares o rotacionales. Los viscosímetros rotacionales son particularmente útiles en la determinación de las características de flujo de los líquidos no newtonianos.

El viscosímetro rotacional permite medir la velocidad de flujo de un líquido en situaciones variables de fuerza. Si se llevan a un sistema de coordenadas, la fuerza de flujo contra la velocidad de flujo, se obtiene un gráfico denominado "reograma". Para un líquido newtoniano el reograma es una línea recta que pasa por el origen, ya que, de acuerdo con la ley de Newton, la velocidad de flujo es directamente proporcional a la fuerza que se aplica (figura 3).

La viscosidad del líquido, es la cotangente de la recta. Por lo tanto, será mayor, mientras menor sea la inclinación de la recta. La observación del reograma de un líquido newtoniano, nos indica que la viscosidad no se modifica, cualquiera sea la situación de fuerza a la que el material se someta; es decir, es constante en condiciones isotérmicas. Por esta razón, las características de flujo isotérmico de un

líquido newtoniano, pueden describirse en términos de un valor simple, su viscosidad absoluta.

Las propiedades reológicas de los sistemas heterogéneos, emulsiones, suspensiones y dispersiones coloidales, son bastante más complejas, ya que sus características de flujo, dependen de la velocidad y del tiempo a que el material se somete a deformación. Es interesante señalar que las características reológicas se modifican, o son, en cierta manera, función del tratamiento previo a que haya sido sometido el material.

A continuación se da una descripción de los tipos de flujo <<NO NEWTONIANO>> (figura 4), para complementar lo dicho anteriormente:

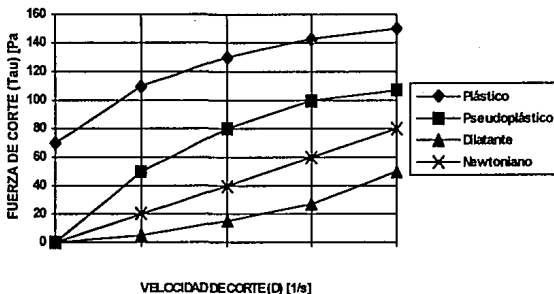


FIGURA 4: Tipos de flujo^{0/4, 16/1}.

a) Flujo plástico

Estos cuerpos se caracterizan por presentar una cierta resistencia a fluir o deformarse. Es decir, no fluyen o deforman bajo la influencia de una fuerza muy pequeña, sino que se necesita sobrepasar un cierto valor para que comiencen a fluir o deformarse.

Un gráfico de un material con flujo plástico, no pasa por el origen, aunque es recta en la mayor parte del reograma. La proyección de la porción recta sobre el eje de las abscisas, la corta en un punto denominado valor umbral. Este valor umbral resultaría de la existencia de flóculos, en una especie de

masa, que se rompería cuando el líquido comienza a fluir.

El flujo plástico se presenta en algunas suspensiones concentradas, como por ejemplo, de óxido de zinc en aceite mineral. Se debería al contacto de las partículas en un sistema floculado, en el cual éstas se mantendrían juntas por las fuerzas débiles de van der Waals, o fuerzas de floculación. Dichas fuerzas son superadas al sobrepasar el valor umbral.

b) Flujo pseudoplástico

A diferencia de los materiales que presentan flujo plástico, los que presentan flujo pseudoplástico no muestran un valor umbral. Se caracterizan por un reograma que nace en el origen o muy próximo a él, pero la velocidad de corte G no aumenta linealmente con la fuerza τ , es decir, la viscosidad no permanece constante cuando el material se somete a agitación y el gráfico no es una recta en ninguna zona.

Muchas soluciones de agentes viscosantes que se emplean en suspensiones, presentan flujo pseudoplástico, tales como gelatina, carboximetilcelulosa, goma tragacanto y otros mucilagos y gomas solubles en agua (11, 13). Estas sustancias están constituidas por moléculas de cadena larga o estructuras complejas, que se encuentran desordenadas y enredadas en reposo, pero que, a medida que se aplica sobre ellas una fuerza, se van alineando en la dirección de dicha fuerza y van presentando una menor resistencia a fluir. De esta manera, el material se hace menos viscoso a medida que la velocidad aumenta.

La mejor manera de expresar el flujo de un cuerpo que presenta características pseudoplásticas es mediante un reograma completo (figura 5). Se han propuesto varias otras formas de expresión, que aun cuando no representan, como el reograma, las características completas del flujo de estos materiales, constituyen procedimientos relativamente satisfactorios para expresar la pseudoplasticidad.

No existe una ecuación para representar el flujo pseudoplástico, que se cimiente sobre bases teóricas sólidas. Generalmente se emplea la ecuación

$$\tau^N = n D \quad (5)$$

El exponente n expresa el comportamiento <<no newtoniano>>; si $n=1$, el material tiene flujo newtoniano; mientras mayor sea n , mayor será también su carácter pseudoplástico. Esta ecuación se emplea generalmente en su forma logarítmica:

$$\log D = n \log \tau - \log n \quad (6)$$

que, en un gráfico, da una línea recta de la cual, se puede obtener n y n .

El valor de n , coeficiente de viscosidad especial, es una constante característica para un determinado material, pero es difícil asignarle un significado físico preciso.

c) Flujo dilatante

El flujo dilatante es un fenómeno inverso al flujo pseudoplástico. Los materiales que lo presentan aumentan su viscosidad cuando se agitan, retornando a un estado de mayor fluidez cuando se dejan en reposo. Por eso estos materiales, se dice que, <<engrosan>> con la agitación.

Para los materiales con flujo dilatante, se emplea la misma ecuación que se utiliza en los pseudoplásticos.

$$\tau^N = n D \quad (7)$$

En este caso, n es inferior a uno. Si n se aproxima a 1, el gráfico tiende a hacerse lineal, y el material se aproxima al flujo newtoniano.

El flujo dilatante suele presentarse en las suspensiones defloculadas que tienen un elevado contenido de sólido. No se presentan en suspensiones en las que el vehículo se encuentra en exceso.

Cuando el material con flujo dilatante se agita, aumenta rápidamente su viscosidad. Esto es importante tenerlo en cuenta en los procesos de manufactura, donde estos materiales pueden producir algunas dificultades, por ejemplo, el aumento de consistencia y solidificación al pasar el material por un molino coloidal u otro equipo empleado para dispersar.

La dilatancia se explica, al menos en forma cualitativa, de la siguiente manera: Cuando sedimenta una suspensión floculada, lo hace en forma compacta ocupando un pequeño volumen. En estas circunstancias, se necesita sólo una pequeña cantidad de líquido para llenar los intersticios que dejan entre sí las partículas, quedando lubricadas y permitiendo que la suspensión fluya. Cuando se agita, el sedimento se expande ocupando un mayor volumen, aumentando el tamaño de los intersticios entre las partículas, y el líquido, se hace insuficiente para llenarlos; de esta manera, quedan partículas sin lubricar, presentando éstas, resistencia a fluir. [13. 18]

d) Tixotropía

Desde hace bastante tiempo se conoce el fenómeno que presentan algunos materiales no newtonianos que al ser agitados experimentan una ruptura de su estructura, la que recuperan al ser dejados nuevamente en reposo. A este fenómeno se le denomina <<tixotropía>>, que significa <<cambiar al tacto>>.

La tixotropía no corresponde a un tipo de flujo, sino más bien, a una característica adicional que pueden presentar cualquiera de los tipos de flujos mencionados, como resultante de la peculiar ruptura y reordenamiento subsecuente de la estructura. Puede presentarse en materiales con flujo plástico, o también, en materiales de flujo pseudoplástico y dilatante.

El reograma de los cuerpos que presentan tixotropía se caracteriza porque si se hace un gráfico con valores crecientes de la fuerza de flujo para obtener una curva ascendente y luego se disminuye la fuerza de flujo, la curva descendente no coincide con la de subida, sino que dejan entre ellas un espacio

denominado <<ciclo o anillo de histéresis>>(Figura 5). Este anillo de histéresis, se usa en algunas ocasiones como una medida del grado de ruptura tixotrópica.^[6, 36]

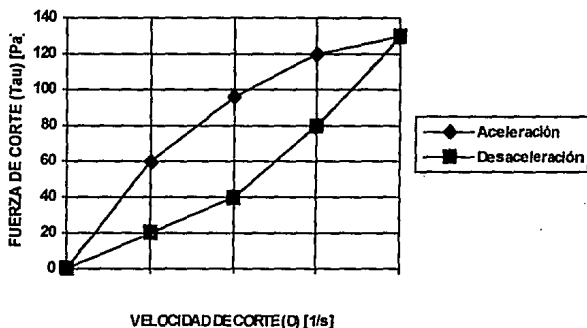


FIGURA 5: Anillo de histéresis.

Esta reportado que los sistemas de carboximetilcelulosa; como lo es el sistema en estudio, presentan un flujo de tipo pseudoplástico^[10]. Se ha encontrado que este tipo de sistemas son explicados por la siguiente ecuación:

$$\tau = a D^n \quad (\text{Ecuación de Ostwald}) \quad (8)$$

donde τ es el la "fuerza de corte"; a es una constante muy relacionada con la viscosidad del sistema ($a=n$ de la ecuación 5, 6 y 7), entre mayor sea el valor de a mayor será la viscosidad del sistema al cual llamaremos "factor preexponencial"; D es la "velocidad de corte"; y n es un "exponente" que nos indica el comportamiento no newtoniano del sistema; en el caso de sistemas pseudoplásticos $n < 1$ y entre mas se aparte n de la unidad mayor será su comportamiento pseudoplástico (al contrario de la ecuación 5 y 7 donde n es el exponente de la fuerza de corte).

La ecuación de Ostwald se cumple también para sistemas dilatantes y Newtonianos; con la salvedad de que en los sistemas dilatantes el exponente n toma valores mayores de la unidad y el comportamiento dilatante se incremente conforme la n del sistema se aleja más de la unidad. Para los sistemas

Newtonianos, el factor n tiene un valor de uno y el factor a es considerado la viscosidad absoluta si se trabaja en un sistema isotérmico.

Se ha encontrado que las características reológicas de algunos sistemas usados como medios de dispersión para suspensiones farmacéuticas; por ejemplo, los geles de Celulosa microcristalina-Carboximetilcelulosa de sodio, varían dependiendo del tiempo de agitación en el proceso de manufactura, el tiempo y temperatura de almacenaje del producto *119*

2.5.5 -PRUEBA DE "STRESS" GRAVITACIONAL Y TERMICO.

Algunos expertos en el campo de formulación de suspensiones dan gran relevancia a las pruebas de "stress" gravitacional y térmico, aunque se tiene gran reserva a cerca de su uso en sistemas sujetos a fuerzas que nunca se encontrarán en la práctica. El uso de almacenaje a temperaturas elevadas es menos popular que el uso del ciclo de temperatura (por ejemplo, +40 a -5°C en 24 horas), el empleo de temperaturas bajas puede ser muy importante en el estudio de crecimiento de cristales. La centrifugación a valores bajos (1000-2000 rpm), puede ser eficaz en predecir estabildades; sin embargo, hay pocos datos reportados a este respecto. Es posible que las pruebas de suspensiones a valores relativamente bajos de centrifugación puedan tener importantes bases teóricas *11*

2.5.6 -DETERMINACION DEL POTENCIAL ZETA.

La determinación del potencial zeta puede ser de gran valor en el desarrollo de suspensiones farmacéuticas, particularmente si es usada la técnica de agregación controlada. Se usa para la determinación un aparato de microelectroforesis, también llamado zetómetro *112, 113*

Hablando más particularmente, en muchas suspensiones, las partículas dispersadas en agua tienen una carga adquirida por adsorción de iones o ionización de grupos superficiales, si están presentes. Si la carga es debida a la ionización, ésta carga dependerá del pH del medio *113*. Como con otras partículas coloidales, las fuerzas de repulsión aumentan por la interacción de las dobles capas eléctricas de

partículas adyacentes¹¹⁴. La magnitud de la carga puede ser determinada por medición de la movilidad electroforética de las partículas bajo la acción de un campo eléctrico.^{17, 81}

La velocidad de migración de las partículas (μE) puede ser determinada microscópicamente con un cronómetro. Para partículas no conductoras, la ecuación de Henry es usada para obtener el "potencial zeta" (ζ) a partir de la velocidad de migración de las partículas (μE).

Esta ecuación puede ser escrita en la forma:

$$\mu E = \frac{\zeta E}{4\pi\eta} \quad (9)$$

donde μE es la velocidad de migración de las partículas, ζ es el potencial zeta, E es la constante dieléctrica de la fase continua y η es su viscosidad.

El potencial zeta puede ser usado como un indicador de la magnitud de las fuerzas repulsivas eléctricas entre las partículas¹¹¹. Los cambios en el potencial zeta por la adición de agentes floculantes, surfactantes y otros aditivos pueden ser usados para predecir la estabilidad del sistema^{128, 131}. Martín¹²³, ha descrito los cambios en un sistema de nitrato de bario en suspensión al cual se le adicionó fosfato de potasio dibásico como agente floculante. El nitrato de bario tiene un potencial zeta positivo; la adición de fosfato reduce la carga y el potencial zeta cae a un punto donde se observa una floculación máxima^{114, 124}. En esta zona no hay formación de sedimento compacto. La posterior adición de fosfato lleva al sistema a un potencial zeta negativo y hacia la formación mas probable de sedimento compacto^{130, 131}. Por lo tanto, la floculación puede ser controlada mediante el uso de especies iónicas con una carga opuesta a la carga de las partículas dispersas en el medio^{112, 117}, como se había comentado anteriormente. Además de los comentarios anteriores, podemos decir que una especie iónica puede actuar tanto como agente floculante, como agente defloculante.

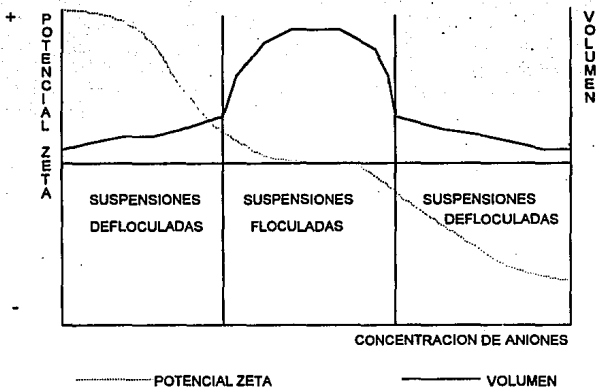


FIGURA 6: Efecto de la concentración de aniones sobre el volumen de sedimentación y el potencial zeta.

2.5.7 -VISCOSIDAD.

La viscosidad de la suspensión es uno de los parámetros más importantes a ser evaluados, pues es muy desagradable tener que retirar una suspensión de su recipiente si esta es demasiado viscosa, además una suspensión con alto grado de viscosidad presenta mayores problemas tecnológicos que una con una viscosidad menor. Por otra parte, una viscosidad demasiado baja trae como consecuencia que la estabilidad de la suspensión sea menor pues la viscosidad se relaciona de manera inversa con la velocidad de sedimentación.^[2, 4]

2.6 FORMULACION DE SUSPENSIONES.

La formulación de suspensiones implica una serie de factores a ser considerados en el desarrollo de estas. Por una parte se tiene que considerar una suspensión de fácil redispersión por agitación y que después de ello el contenido sea uniforme. Además debe tener propiedades de flujo deseables. En fases tempranas de la formulación se debe de tomar la decisión de hacer una suspensión floculada, o defloculada; esto implica una serie de ventajas y desventajas a las que ya se hizo mención anteriormente. Por una parte, el empleo de una suspensión defloculada impide la rápida sedimentación de las partículas, pero puede llegar a formar un sedimento difícil de resuspender. En tanto que una suspensión floculada tiende a sedimentar más rápido pero su redispersión es mucho más fácil. En fin que hay que enfrentarse a una serie de factores a ser controlados para obtener una formulación de las mejores características posibles. *[12, 20]*

2.6.1 -PREPARACION DE SUSPENSIONES.

La actual preparación de suspensiones involucra la elección ingredientes y la determinación del equipo de manufactura a ser usado. Es necesario decir, que cada suspensión es un caso separado y la generalización absoluta no es posible.

Si la suspensión esta hecha por un proceso de dispersión, es mejor la pulverización del sólido por una técnica de micronización. Esto involucra que las partículas sean sujetas a una cámara de aire turbulento en la cual colisionan unas con otras y se fracturan. Y son obtenidas partículas por debajo de 5 micrones. También el secador por rocío es considerado un método para producir una fase sólida dividida finamente. *[18]*

Si la suspensión esta hecha por cristalización controlada, tendrá que ser preparada una solución supersaturada y después subitamente enfriada. Esto causa la formación de muchos cristales de tamaño pequeño, lo contrario a lo que pasaría cuando formamos cristales de manera lenta. *[2]*

La inclusión de materiales tales como agentes suspensores, viscosantes, humectantes, reguladores de

pH, antiespumantes, conservadores, cosolvente y el vehículo, son los constituyentes principales en la formulación de una suspensión, y el formulador tendrá que tomar en cuenta las posibles interacciones que entre ellos pueda haber para evitar problemas^[21, 22, 33, 10].

2.6.2 -METODOLOGIA PARA LA FORMULACION DE SUSPENSIONES USANDO LA TECNICA DE AGREGACION CONTROLADA^[1]

1.-Seleccionar un surfactante no tóxico para la humectación del fármaco. Normalmente se utilizan los materiales aniónicos, pero pueden también ser usados los no-iónicos.

2.-Si es necesario, adicionar un agente suspensor. Cuidando que no haya interacciones químicas o fisicoquímicas entre el surfactante, el agente suspensor, o algún electrolito que pueda ser usado.

3.-Adicionar suficiente electrolito no tóxico para producir agregación.

4.-Verificar que los componentes adicionales, tales como saborizantes, colorantes, humectantes, o preservativos, no modifiquen substancialmente las propiedades del sistema.

5.-Evaluar el producto después de un tiempo de almacenamiento.

- a. Prueba de redispersabilidad.
- b. Prueba de volumen de sedimentación.
- c. Medición del tamaño de partícula antes y después de la prueba de stress térmico.
- d. Pruebas reológicas.
- e. Pruebas de ciclo de estabilidad.

6.-Verificar la estabilidad de la suspensión en el envase final.

3. EXCIPIENTES.

A Continuación se describen los excipientes que se utilizarán en la formulación de la suspensión de Astemizol que se desarrolló. De los cuales daremos un resumen con las características más importantes para ser consideradas en la formulación.

En la parte experimental se tratará más a fondo lo concerniente a las cantidades en que van a ser usados, así como las condiciones experimentales requeridas para tener la mejor formulación posible.

3.1 CARBOXIMETIL CELULOSA DE SODIO (CMC).

3.1.1 -DESCRIPCION

Polvo blanco o ligeramente amarillo, sin olor e higroscópico; se haya también como material granular. El grado más frecuentemente usado es el Hércules que tiene un grado de sustitución (GS) de 0.7. Este GS es definido como el número de hidroxilos sustituidos por unidad de anhidroglucosa. Alcanza un máximo de viscosidad de 3000 cps en una solución al 1%. Tiene una densidad de 0.75 g/ml. Es soluble en agua a todas las temperaturas, dando una solución clara; prácticamente insoluble en la mayoría de los solventes orgánicos. La solución acuosa de CMC presenta un comportamiento de flujo pseudoplástico. Se puede encontrar en diferentes grados de viscosidad; alta, media y baja; la viscosidad es proporcional al grado de polimerización.

La esterilización tanto del sólido como de la solución causa un decremento en la viscosidad. La irradiación de la solución puede causar también una disminución de la viscosidad. La materia prima es estable en almacenaje. Hay que preservar la CMC en contenedores oscuros.

La CMC es incompatible con soluciones de ácidos concentradas y con sales solubles de hierro y algunos otros metales, tales como el aluminio, mercurio y zinc.

Se utiliza en suspensiones farmacéuticas en aproximadamente de 0.25 a 1%.

Finalmente se considera a la CMC no tóxica. (10, 17)

3.2 CELULOSA MICROCRISTALINA.

3.2.1 -DESCRIPCION.

Celulosa parcialmente despolimerizada y purificada. Es un polvo cristalino, blanco, sin olor, sin sabor, compuesto de partículas porosas. Disponible en varios tamaños de partícula con diferentes propiedades.

La densidad aparente es de 0.28 g/ml, y la densidad compactada es de 0.43 g/ml. Es insoluble en agua, ácidos diluidos y la mayoría de los solventes orgánicos, es ligeramente soluble en una solución de hidróxido de sodio 1/20. Su intervalo de fusión es de 260-270°C.

Están disponibles para uso farmacéutico dos grados de celulosa microcristalina, una coloidal (Avicel[®] RC/CL) y dispersable en agua, conteniendo 7.1-11.9% de carboximetilcelulosa de sodio; y otro no dispersable en agua (Avicel[®] PH), usado como aglutinante, desintegrante y diluyente en compresión directa, granulación húmeda y en compactación por rodillos.

Se utiliza en suspensiones aproximadamente en un 0.5-3.0% *µµ*

3.3 PROPILEN GLICOL(PG).

3.3.1 -DESCRIPCION.

Es un líquido claro, viscoso y prácticamente inodoro; tiene un ligero sabor agrio pero en general es dulce.

Es miscible en agua, acetona, cloroformo. Soluble en éter.

Bajo condiciones ordinarias es estable pero a altas temperaturas tiende a oxidarse. Es de gran ayuda en farmacia como humectante y solvente.

Se usa como solvente y cosolvente en soluciones orales en un 10-25%, y en parenterales en un 10-60%. En una proporción de 2-5% aumenta la acción de los parabenos. *[17, 33]*

3.5 METIL Y PROPIL PARABENOS.

3.5.1 -DESCRIPCION.

3.5.1.1 METILPARABENO.

Polvo blanco, casi sin olor y con un ligero sabor desagradable.

Tiene una solubilidad en agua de 0.25g/100g, en propilenglicol de 22g/100g, en glicerina 1.7g/100g, en metanol de 59g/100g, y en éter de 23g/100g. Tiene un pKa de 8.4 a 22°C.

3.5.1.2 PROPILPARABENO.

Polvo cristalino blanco, sin olor y sin sabor. Es ligeramente soluble en agua en un 0.05% w/v a 25°C; 0.3% w/v a 80°C; fácilmente soluble en etanol 50% w/v, soluble en propilenglicol 25% w/v, acetona o dietiléter. Moderadamente soluble en benceno o tetracloruro de carbono. Tiene un pKa de 8.4 a 22°C.

Tanto para el propil como para el metil parabeno, las soluciones acuosas a un pH de 3-6 son estables hasta por arriba de 4 años pero a un pH por arriba de 8 son rápidamente oxidadas en cerca de 60 días a temperatura ambiente.

Otra propiedad que tiene en común es que sus propiedades antimicrobianas se ven reducidas en presencia de surfactantes no-iónicos. Se ha reportado que estos preservativos se llegan a absorber a los plásticos pero la absorción del metilparabeno se reduce cuando existe PG (Propilenglicol) al 30%. En general los envases de polietileno de alta y baja densidad no presentan absorción de metil parabeno. *[33]* Estos preservativos se utilizan en proporciones cercanas de 0.18% de metilparabeno y 0.02% de propilparabeno.

La acción de los parabenos como ya se dijo antes se ve incrementada por la presencia de 2-5% de propilen glicol.¹¹⁷

Estos son los principales excipientes que se utilizaron en el desarrollo de la suspensión de Astemizol. Como vehículo se utilizó agua desionizada.

4. GENERALIDADES SOBRE DISEÑOS FACTORIALES.

Los investigadores realizan experimentos virtualmente en todos los campos del saber, por lo general para descubrir algo acerca de un proceso o sistema en particular. Literalmente, un experimento es una prueba o ensayo. Un experimento diseñado es una prueba o serie de pruebas en las cuales se inducen cambios deliberados en las variables de entrada de un proceso o sistema, de manera que sea posible observar cambios en la respuesta de salida.

Los métodos de diseño experimental tienen un cometido importante en el desarrollo de formulaciones y en la depuración de formulaciones para mejorar el rendimiento. En muchos casos, el objetivo puede ser desarrollar una formulación consistente o robusta; esto es una formulación afectada mínimamente por fuentes de variabilidad externas.

APLICACIONES DEL DISEÑO EXPERIMENTAL

Los métodos de diseño experimental tienen amplia aplicación en muchas disciplinas. En efecto, es posible considerar a la experimentación parte del proceso científico y una de las formas en que aprendemos acerca de la forma en que funcionan los sistemas o procesos. Por lo general este aprendizaje se da a través de una serie de actividades en las cuales hacemos conjeturas acerca de un proceso, realizamos experimentos para generar datos a partir del proceso, y entonces usamos la información del experimento para establecer nuevas conjeturas, que llevan a realizar nuevos experimentos, y así sucesivamente.

El diseño experimental es un medio de gran importancia en el campo de la tecnología farmacéutica para mejorar el rendimiento de un proceso. También se emplea extensamente en el desarrollo de nuevos productos. La aplicación de técnicas de diseño experimental en una fase temprana del desarrollo de un proceso puede dar por resultado:

1. Mejora en el rendimiento del proceso.
2. Menor variabilidad y mayor apego a los requerimientos nominales u objetivo.
3. Menor tiempo de desarrollo.
4. Menores costos globales.

Los métodos de diseño experimental también tienen un cometido importante en las actividades de diseño farmacéutico, en las cuales se desarrollan nuevos productos y se mejoran otros ya existentes.

Algunas aplicaciones del diseño experimental en el diseño farmacéutico son:

1. Evaluación y comparación de métodos de fabricación.
2. Evaluación de materiales.
3. Selección de parámetros de diseño de modo que el producto funcione bien en una amplia variedad de condiciones de uso real; esto es, de modo que el producto sea robusto.

El uso del diseño experimental en el área farmacéutica puede dar por resultado productos con mayor confiabilidad y mejor desempeño en condiciones reales, menores costos, y menor tiempo de diseño y desarrollo del producto. (29)

Los diseños factoriales son diseños experimentales que nos permiten obtener la mayor cantidad de información con el menor número de experiencias. El número de experimentos se escoge como sigue:

- 1.-Se determina el número de variables independientes que serán utilizadas en el estudio.
- 2.-Se escogen los niveles de cada variable independiente a estudiar.
- 3.-Se realiza la siguiente operación N^K ,
donde N es el número de niveles de cada variable, y K son el número de variables independientes a estudiar.

Los diseños experimentales más comúnmente usados, son los diseños 2^K y los 3^K .

Dichos diseños los podemos realizar completos, o en alguna fracción; es decir, si un diseño nos indica que hay que hacer 8 experiencias, no tiene caso dejar de hacer alguna pues es poca la tarea a realizar. Pero si por el contrario el diseño indica la realización de unos 64 experimentos, lo que podemos hacer es escoger que experimentos nos van a dar la información requerida, y cuales podemos desechar por dar información igual a algunos experimentos de los cuales ya escogimos; es decir, escoger una fracción del total de experimentos disponibles para ser realizados. A este tipo de experimentos se les conoce como diseños factoriales fraccionados.

Las técnicas para desechar experimentos, van desde las estadísticas que nos permiten saber cuales son los experimentos que nos dan la misma información; es decir, que están confundidos. Y paquetes estadísticos que aplican estas técnicas y nos dan un número de experimentos mínimo a realizar para obtener resultados satisfactorios en el estudio a realizar.¹⁵

Posteriormente de encontrar cuales serán las experiencias a realizar, se procede a la experimentación, la cual nos dará las variables de respuesta requeridas para proseguir con el análisis estadístico. El cual nos ayudará a encontrar una relación entre las variables independientes y las variables de respuesta.

La utilización de un programa estadístico para encontrar la relación de la que anteriormente hablamos, se ha hecho muy popular, pues para realizar los cálculos de manera manual se necesitan invertir bastantes horas. En el mercado existen una amplia variedad de este tipo de programas, como por ejemplo: Design Ease[®], S.A.S. (Statistical Analysis Software), etc.

Este tipo de programas funcionan alimentándose con la información requerida, y lo que hace el programa es que nos muestra la información necesaria para que podamos escoger entre un conjunto de posibles polinomios. El programa nos muestra en primera instancia la probabilidad de aceptación del modelo general, el cual incluye los efectos principales, interacciones dobles e interacciones triples.

Si la probabilidad de aceptación del modelo es mayor a 95% el modelo se acepta, sino se van eliminando variables de acuerdo a la probabilidad de aceptación de sus coeficientes, la cual debe de ser mayor al 90%. Este procedimiento se realiza hasta que la probabilidad de aceptación del modelo es mayor al 95%.

Si el criterio de probabilidad de aceptación de los coeficientes de las variables independientes no se cumpliera, pero se cumple el criterio de aceptación del modelo; se procede a hacer el análisis de los residuales, el cual debe de ser menor que el error del modelo.^{15, 29}

II. PARTE
EXPERIMENTAL.

1. OBJETIVO:

**-DESARROLLAR UNA FORMULACION DE ASTEMIZOL EN SUSPENSION,
UTILIZANDO UN DISEÑO FACTORIAL PARA SU OPTIMIZACION.**

2. PLANTEAMIENTO DEL DESARROLLO DE LA FORMULACION.

La parte medular de todo desarrollo es la elección de los materiales a usar, por ello vale la pena ahondar al respecto. En el presente trabajo, se hizo la elección de los excipientes, tomando en cuenta que la cantidad de activo es pequeña, que se buscaba una suspensión defloculada, y además los excipientes que se eligieran deberían ser compatibles entre sí. También se trató de no incluir agentes suspensores iónicos por la inestabilidad que pueden proporcionar al sistema. Se buscó entonces un sistema a base de polímeros tomando en cuenta que la molécula de Astemizol tiene una carga negativa, se evitó el uso de gomas naturales; por lo cual se recurrió a un producto a base de celulosa microcristalina (1), la cual presenta cargas negativas lo que la hace ideal para formular una suspensión defloculada de Astemizol. Se han realizado estudios con celulosa microcristalina combinada con carboximetilcelulosa sódica, pero no aportan ningún otro dato que pudiera ayudar para el desarrollo de una formulación. Lo que se hizo primero para determinar el intervalo de concentraciones de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica (alta viscosidad); fué hacer algunas pruebas preliminares con cantidades que reportaban algunos trabajos previos (2); aunque, en tales trabajos se utilizó una carboximetilcelulosa sódica de viscosidad media. Se corrieron 5 pruebas, hasta que se determinó un intervalo en el que podían formularse suspensiones con una viscosidad adecuada; es decir, que tuvieran una viscosidad que les permitiera ser estables y poder retirarse fácilmente del recipiente.

Otra incógnita que se planteaba, era encontrar un conservador o mezcla de conservadores, tal que permitiera tener un buen efecto antimicrobiano, pero que además fuera compatible con el sistema; por lo que se buscó entre los más usados (y que tenemos a disposición), y se escogieron 2, una mezcla de

metilparabeno-propilparabeno, y una mezcla de benzoato de sodio-sorbato de potasio, las cuales se utilizaron a una concentración que pudiera ser disuelta en la suspensión, y que tuviera efecto antimicrobiano(17).

Una vez que se contaba con un intervalo de concentraciones de dos agentes suspensores apropiados, dos opciones en conservadores, ahora lo indicado era buscar un agente tensoactivo para poder incorporar el activo al sistema, se buscó el tensoactivo apropiado, pero ninguno se ajustaba a las necesidades requeridas, ya que los conservadores no eran compatibles con los tensoactivos como el Tween[®], pero debido a la cantidad tan pequeña de activo (0.2 %), podíamos utilizar un agente que disminuyera la tensión superficial del agua en una muy pequeña proporción; lo que nos llevó a considerar a la glicerina y al propilenglicol, pero la glicerina tenía la desventaja de que ya había estudios en los que se demostraba que causaba irritación al tracto digestivo, por lo que las alternativas se redujeron a una sola "propilenglicol"(17). Además, el empleo del propilenglicol, trajo como consecuencia una herramienta más para el desarrollo de la suspensión, ya que se encontró que el propilenglicol era un buen cosolvente para los conservadores seleccionados. También, el propilenglicol no produce espuma en la etapa de fabricación de suspensiones, y así se evitó la incorporación a la formulación de un antiespumante (tan común en las suspensiones). Pero había un problema, el propilenglicol, tiene un sabor desagradable, por lo que se decidió incorporar azúcar a una concentración lo suficientemente alta para cubrir en su totalidad el sabor del propilenglicol y lo suficientemente baja para no aumentar de manera importante la viscosidad de la suspensión.

Para cumplir con el objetivo general planteado y una vez elegidas las materias primas a utilizarse en el estudio, se llevó a cabo la siguiente experimentación:

3. MATERIAL.

3.1 MATERIAL.

- Vásos de precipitado de acero inoxidable.
- Propelas.
- Vasos de precipitado de vidrio.
- Probetas graduadas.
- Vidrios de reloj.
- Agitadores de vidrio.

3.2 EQUIPO.

- Agitador de velocidad variable marca "Cafrano".
- Viscosímetro HAAKE RV20, con Reocontrolador RC20.
 - Controlador de temperatura y registrador HAAKE F3, con un baño de agua HAAKE C.
 - Motor M5, y sistema rotor tazón NV ST.
 - Software Rotovisco Rotation RV20 versión 2.0

3.3 MATERIAS PRIMAS.

- Astemizol (Fabricante:Hans Rahn & Co Zurich; Proveedor: SICA S.A.).
- Avicel[®] RC 591 (Celulosa microcristalina conteniendo 8.3-13.8% de Carboximetilcelulosa de sodio), (Fabricante: FMC; Proveedor: Electroquímica Mexicana S.A. de C.V.)
- Carboximetilcelulosa de sodio de viscosidad alta (Fabricante y Proveedor: OCA S.A.de C.V.)
- Propilén glicol (Fabricante y Proveedor: Astroquim S.A. de C.V.).
- Metil y propil parabenos (Fabricante y Proveedor: Vitadrog S.A. de C.V.).

-Benzoato de sodio (Fabricante y Proveedor: Vitadrog S.A. de C.V.).

-Sorbato de potasio (Fabricante y Proveedor: Vitadrog S.A. de C.V.).

-Agua desionizada.

-Azúcar.

4. ESTUDIOS PRELIMINARES.

4.1 HUMECTABILIDAD DE ASTEMIZOL CON PROPILLEN GLICOL.

Se colocaron 200 mg de Astemizol en 100 ml de soluciones de propilen glicol al 7, 10, 15 y 20%. Se evaluaron visualmente, si todo el Astemizol se incorporaba al medio, y si había o no flotamiento del activo.

4.2 ESTABILIDAD DEL ASTEMIZOL EN SISTEMAS AGUA/PROPILENGLICOL.

Los sistemas preparados en el punto anterior se mantuvieron en observación durante 3 meses para verificar que no ocurran cambios físicos.

4.3 COMPATIBILIDAD DE ASTEMIZOL CON CADA EXCIPIENTE (AVICEL[®], C.M.C., PARABENOS Y LA MEZCLA SORBATO DE POTASIO-BENZOATO DE SODIO).

Se colocaron mezclas 1:1 de Astemizol (200 mg) con cada uno de los excipientes y se evaluó si había cambio de color, después de 3 meses de almacenaje a temperatura ambiente.

4.4 SOLUBILIDAD Y COMPORTAMIENTO DE PARABENOS Y LA MEZCLA SORBATO DE POTASIO-BENZOATO DE SODIO EN PROPILENGLICOL.

Se disolvió la mezcla de los parabenos (0.1/0.01g de metilparabeno/propilparabeno) en 7 ml de propilen glicol, y se evaluó la solubilidad y el comportamiento de estos visualmente. Posteriormente esa solución se completó a 100 ml con agua desionizada y se evaluó la velocidad de solubilización de la mezcla, la formación de cristales, y flotamiento.

Se procedió de igual manera para la mezcla de sorbato de potasio-benzoato de sodio, pero de estos se colocaron 0.5g de cada uno.

5. PLAN EXPERIMENTAL.

5.1 PROCESO DE MANUFACTURA (Figura 7)

Se fabricaron lotes de 500 ml.

- 1.-En un volumen de agua de 400ml, preparar un jarabe con 100g de azúcar refinada a una temperatura de 50°C, filtrar posteriormente el jarabe.
- 2.-Adicionar al jarabe anterior la CMC de sodio lentamente hasta se disperse totalmete.
- 3.-Ahi mismo agregar lentamente el Avicel RC 591 hasta que se incorpore completamente (a este sistema de agua y polimeros le llamaremos A).
- 4.-En un vaso de precipitado agregar aproximadamente la mitad del propilen glicol a usar (aproximadamente 17.5ml), y disolver en ese sistema los parabenos ó la mezcla de benzoato de sodio-sorbato de potasio hasta completa solubilización (este sistema lo llamaremos B).
- 5.-En un recipiente aparte, adicionar la mitad restante de propilenglicol (aproximadamente 17.5ml), e incorporar lentamente y con agitación 1g de Astemizol (previamente tamizado por malla 100)(a este sistema le llamaremos C).
- 6.-En el recipiente donde se encuentra el sistema A, vertir con agitación el sistema B y una vez homogeneizados, incorporar el sistema C también hasta homogeneización.

Nota: No dejar de agitar durante todo el proceso.

La velocidad de agitación durante todo el proceso es de aproximadamente 300 rpm.

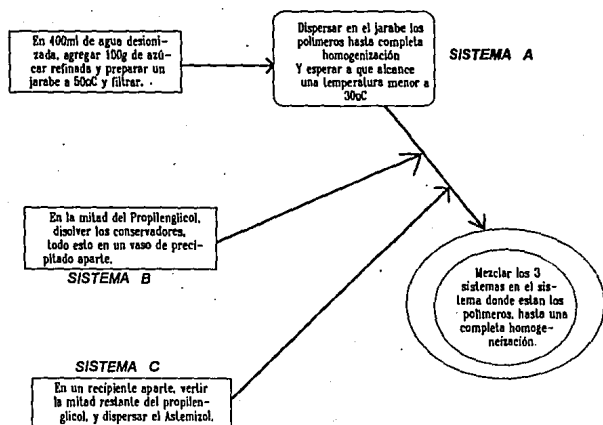


FIGURA 7: Diagrama de flujo del proceso de manufactura de la suspensión de Astemizol.

5.1.1 FORMULACION.

INGREDIENTE	Cantidad (%)
ASTEMIZOL	0.2
AVICEL RC 591	variable
CARBOXIMETILCELULOSA	variable
PROPILEN GLICOL	7.0
CONSERVADOR	variable
AZUCAR	20.0
AGUA DESIONIZADA c.b.p.	100.0 ml

TABLA IV: Formulación de Astemizol en suspensión.

5.2 FACTORES EN ESTUDIO.

FACTORES (Unidades)	NIVELES	
	-1	+1
P1=CARBOXIMETILCELULOSA DE SODIO(%)	0.05	0.2
P2=AVICEL [®] RC 591 (%)	0.5	1.5
P3=TIPO DE CONSERVADOR	A	B

TABLA V: Factores en estudio.

A= BENZOATO DE SODIO/SORBATO DE POTASIO (0.5%/0.5%)

B= METILPARABENO/PROPILPARABENO (0.1%/0.01%)

5.3 VARIABLES DE RESPUESTA.

Las variables de respuesta que se van a trabajar serán un factor preexponencial n (muy relacionado con la viscosidad), y un exponente n (que indica el tipo de flujo). Las corridas se hicieron a 4, 25 y 40°C. Las variables antes mencionadas se explicaron con mayor detalle en la sección 2.5.4. del capítulo I "Marco Teórico" (página 18).

5.4 DISEÑO EXPERIMENTAL.

El diseño experimental que se utilizó para este trabajo fue un diseño factorial completo 2^3 completo; es decir, se trabajaron con 3 variables a 2 niveles. Como ya se explicó anteriormente, se trabajó en términos de variables codificadas; el nivel inferior de estudio se denotó con un (-1) y el nivel superior con un (+1).

CORRIDA	[%]CMC (X ₁)	[%]AVICEL (X ₂)	TIPO DE CONSERVADOR (X ₃)
8	-1	-1	-1
6	+1	-1	-1
7	-1	+1	-1
5	+1	+1	-1
4	-1	-1	+1
2	+1	-1	+1
3	-1	+1	+1
1	+1	+1	+1

TABLA VI: Plan de experiencias.

6. ESTUDIOS REOLOGICOS.

Los dos estudios reológicos se realizaron en un Viscosímetro HAAKE, modelo RV20, con un reocontrolador RC20. Este aparato está conectado a un controlador y registrador de temperatura HAAKE F3, con un baño HAAKE C. El viscosímetro tiene un motor M5.

Cuenta el viscosímetro con una serie de rotores y "tazones" para realizar los estudios reológicos dependiendo de la viscosidad de los sistemas utilizados. En este estudio se utilizó un sistema rotor/tazón NV ST; el cual se escogió después de hacer algunas pruebas preliminares con otros sistemas rotor/tazón y observar en cual se presentaba menor ruido del aparato.

El sistema anterior está conectado a una computadora, la cual utiliza un Rotovisco Software Rotation RV20 versión 2.0; para facilitar el manejo del equipo y la adquisición de datos.

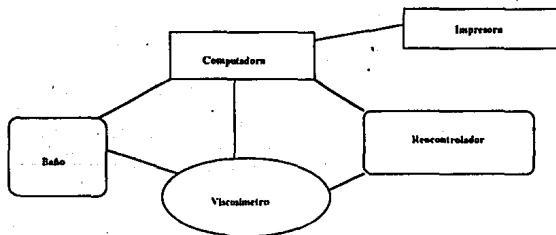


FIGURA 8: Esquema del viscosímetro HAAKE y sus sistemas periféricos.

6.1 ESTUDIO DE MANTENIMIENTO DE VELOCIDAD DE FLUJO POR TIEMPO CONSTANTE.

Se programó el software para dar un salto hasta una velocidad de flujo de 20 [1/s], mantenerse por 3 min, hacer 12 lecturas y dar otro salto y hacer lo mismo a velocidades de flujo de 50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600 [1/s]. Todo el estudio se llevó a cabo isotérmicamente a temperaturas de 4, 25 y 40°C.

El software permite graficar los datos que se van obteniendo, lo cual es de gran ayuda para este tipo de estudios. Las gráficas obtenidas en este estudio fueron de dos tipos, a saber:

1. Fuerza de corte τ (en unidades de [Pa] (pascales) contra Velocidad de flujo D en unidades de [1/s] (inverso del tiempo en segundos) (D vs τ)
2. Viscosidad η (en unidades de [cP] (centipoises) contra velocidad de flujo D en unidades de [1/s] (inverso del tiempo en segundos). (η vs D).

6.2 ESTUDIO DE INCREMENTO DE VELOCIDAD DE FLUJO A ACELERACION CONSTANTE.

Este estudio se llevó a cabo programando el software para ir aumentando su velocidad de flujo de 0 a 600 [1/s] en 10 min a aceleración constante y después desacelerar de manera constante de velocidades de flujo de 600 a 0 [1/s] también en 10 min.

Las pruebas se realizaron a temperaturas de 4, 25 y 40°C. Se obtuvo un tipo de gráfica que fué τ vs D .

Esta prueba fue únicamente para ver si los sistemas presentaban tixotropia.

7. PRUEBAS FISICAS.

Se realizaron dos tipos de pruebas para poder discernir cual o cuales formulaciones escogeríamos como las mas adecuadas pues todas tenían características reológicas bastante buenas, pero se tenía que escoger una que además de características reológicas adecuadas, tuviera un volumen de sedimentación cercano a la unidad o la unidad, y que tuviera la consistencia (viscosidad) adecuada para ser administrada con gotero, que no fuera desagradable tomarla, y además que esa consistencia le permitiera ser lo mas estable posible y no sedimentar; por lo que la prueba de volumen de sedimentación sería muy necesaria. Estas pruebas serian determinantes, pues para evaluar la reproducibilidad se escogería la suspensión que tuviera las mejores características en general.

7.1. VOLUMEN DE SEDIMENTACION.

Poner 100 ml de cada una de las suspensiones en una probeta y evaluar cuanto ha cambiado el volumen de sedimentación en el transcurso de un mes. Se trabajó a temperatura ambiente.

7.2 PRUEBA DEL GOTERO Y CONSISTENCIA.

Con un gotero de vidrio de 10 ml se succionó cada una de las suspensiones y se evaluó que suspensiones tenían la consistencia adecuada para succionarse con el gotero. Y también se evaluó si no tenía una consistencia desagradable para su administración. Para evaluar la consistencia, se realizó un panel de consumidores de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-U.N.A.M. y de Importadora y Manufacturera Bruluart S.A. de C.V.

8. ESTUDIO DE MANTENIMIENTO DE TASA DE DEFORMACION POR TIEMPO CONSTANTE PARA EVALUAR REPRODUCIBILIDAD.

En este estudio se corrió igual que el estudio 4.1 pero solo a la corrida número 3 a las tres temperaturas por triplicado; pues se determinó (como más adelante se verá), que la corrida 3 es la que presenta mejores características reológicas y de uso.

III. RESULTADOS.

1.RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS PRELIMINARES

<i>PRUEBA</i>	<i>RESULTADO</i>
Humectabilidad del Astemizol con Propilenglicol.	Buena.
Estabilidad de Astemizol en sistemas Agua/Propilenglicol.	Estable.
Compatibilidad de Astemizol con los excipientes de la formulación.	No parece haber interacciones, por lo menos físicas.
Solubilidad de Propil y Metil parabenos en Propilenglicol.	Solubles
Solubilidad de Sorbato de potasio y Benzoato de sodio en propilenglicol.	Parcialmente solubles

TABLA VII: Resultados cualitativos de los estudios preliminares.

2.RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS REOLOGICOS

A las gráficas resultantes de las pruebas reológicas (Ver Anexos) se les asignó un número de prueba tomando en cuenta la siguiente nomenclatura:

- 1.-Los números de prueba constan de 3 dígitos, y en algunos también de una letra C.
- 2.-El primer número se refiere al número de corrida y es un número del 1 al 8.
- 3.-Los siguientes dos números son la temperatura a la cual se corrió la prueba y pueden ser 04 (4°C), 25 (25 °C) y 40 (40°C).
- 4.-Y finalmente si tiene el número de tres dígitos una letra C significa que la prueba se llevó a cabo a aceleración constante como ya se indicó en la parte experimental de este trabajo en el punto (4.2). Si el número de tres dígitos no tiene esta letra C quiere decir que la prueba se llevó a cabo como en el punto (4.1) de la parte experimental.

Ejemplo:

La prueba 304 significa que es la corrida número 3 a 4°C.

La prueba 440C significa que se hizo la corrida 4 a 40°C a aceleración constante para observar si hay tixotropía.

A continuación se muestran las tablas de resultados de los estudios reológicos.

Estos resultados, son el producto de un análisis de regresión que el viscosímetro HAAKE tiene como una opción dentro de su "software".

CORRIDA	FACTOR PREEXPONENCIAL(a)	EXPONENTE(n)	R ²
8	0.12150	0.7056	0.99
6	0.41800	0.6625	1.00
7	0.32570	0.6955	1.00
5	2.38000	0.5012	1.00
4	0.23640	0.6461	0.98
2	0.89890	0.5552	0.99
3	1.21000	0.5620	1.00
1	2.94700	0.4879	1.00

TABLA VIII: Resultados del estudio reológico a 4°C

CORRIDA	FACTOR PREEXPONENCIAL(n)	EXPONENTE(n)	R ²
8	0.04778	0.7938	0.99
6	0.53740	0.6039	1.00
7	0.54510	0.5861	1.00
5	2.40500	0.4614	1.00
4	0.14990	0.6900	1.00
2	2.69000	0.4830	1.00
3	1.20400	0.5277	1.00
1	2.30400	0.4791	1.00

TABLA IX: Resultados del estudio reológico a 25°C

CORRIDA	FACTOR PREEXPONENCIAL(a)	EXPONENTE(n)	R ²
8	0.04531	0.7238	0.97
6	0.14190	0.6936	0.99
7	0.11680	0.7237	0.99
5	1.48500	0.4699	0.99
4	0.10160	0.6533	0.99
2	0.35400	0.6009	0.99
3	0.66790	0.5336	0.99
1	1.71000	0.4884	1.00

TABLA X: Resultados del estudio reológico a 40°C

3.RESULTADOS DE LAS PRUEBAS FISICAS

3.1.RESULTADOS DE VOLUMEN DE SEDIMENTACION.

Ninguna de las 8 suspensiones sedimentó al cabo de 3 meses a temperatura ambiente.

3.2.RESULTADOS DE LA PRUEBA DEL GOTERO.

SUSPENSION	CONSISTENCIA	SUCCION CON EL GOTERO
1	NO ACEPTABLE.	MALA
2	MAS O MENOS ACEPTABLE.	REGULAR
3	ACEPTABLE	MUY BUENA
4	ACEPTABLE	BUENA
5	NO ACEPTABLE	MALA
6	NO ACEPTABLE	MALA
7	ACEPTABLE	BUENA
8	MAS O MENOS ACEPTABLE	REGULAR

TABLA XI: Resultados de la prueba de succión con el gotero y consistencia.

4. RESULTADOS DE LA REPRODUCIBILIDAD EN LOS ESTUDIOS REOLOGICOS

Para asignar el número de prueba en las gráficas se utilizó la misma nomenclatura que para la parte de "resultados de estudios reológicos"; agregando únicamente una i para la primera replica y dos ii para denotar la segunda replica. Y juntas la prueba original, la primera replica i y la segunda replica ii tenemos 3 replicas por cada temperatura, y con esta sola prueba se estimó la reproducibilidad de toda la población a cada temperatura.

Se utilizó para esta prueba la corrida número 3 ya que fué esta la que presentó los mejores resultados en todas las pruebas anteriores.

CORRIDA	FACTOR PREEXPONENCIAL(a)	EXPONENTE(n)	R ²
CORRIDA 3 A 40°C			
304	1.2100	0.5620	1.00
304i	1.3670	0.5402	0.99
304ii	1.1260	0.5842	1.00
C.V.=8.092%		C.V.=3.195%	
CORRIDA 3 A 25°C			
325	1.204	0.5277	1.00
325i	0.6984	0.5771	0.99
325ii	0.7247	0.5671	1.00
C.V.=26.538%		C.V.=3.826%	
CORRIDA 3 A 40°C			
340	0.6679	0.5336	0.99
340i	0.5288	0.5623	0.99
340ii	0.5078	0.5653	0.99
C.V.=12.504%		C.V.=2.580%	

TABLA XII: Resultados de los estudios de reproducibilidad

IV. ANALISIS DE **RESULTADOS.**

En los estudios se observó que las pruebas permitieron empezar el desarrollo de la formulación de Astemizol en suspensión. Se observó que el conservador que parece tener mejores características de solubilidad y que bibliográficamente está reportado que tiene un mejor espectro antimicrobiano más amplio es la mezcla de metilparabeno y propilparabeno [17].

Con respecto a los reogramas obtenidos (Ver Anexos) y apoyándonos en los resultados de las tablas VIII, IX y X (Capítulo III, inciso 2), podemos ver que hay una clara relación entre la viscosidad (Factor preexponencial [a]) y la concentración de polímeros; ya que a medida que la concentración aumenta, la viscosidad (Factor preexponencial [a]) también se ve aumentada.

La relación de la viscosidad con respecto a la temperatura se observa también de manera clara de los reogramas presentados; haciéndose el sistema menos viscoso conforme aumenta la temperatura.

Con relación al comportamiento pseudoplástico de los sistemas; también se ve una clara relación entre la concentración de polímeros y dicho comportamiento, siendo los sistemas más pseudoplásticos conforme se aumenta la concentración de polímeros lo que concuerda con lo encontrado por Martín en 1961 [23].

Además se puede ver que no hay relación entre la temperatura y el carácter pseudoplástico del sistema, por lo menos en el rango de temperatura utilizado.

Se puede observar también que todos los sistemas presentan tixotropía no importando la concentración de polímeros, tipo de conservador, ni la temperatura de trabajo; aunque, se ve que esta propiedad cambia un poco dependiendo de la concentración de polímeros; aumentando conforme aumenta la concentración. No se observa dependencia de la temperatura en lo que se refiere a la tixotropía.

También podemos decir que las pruebas físicas arrojan información interesante, ya que con las puras pruebas reológicas no podemos afirmar cuál es la formulación óptima, pero con las pruebas físicas nos podemos dar una idea más clara al respecto. Y podemos ver que la corrida 3 (o prueba 3), tiene las características más idóneas para pasar a otras etapas del desarrollo de una formulación de Astemizol en suspensión como son las pruebas microbiológicas, las de estabilidad, y la etapa de escalamiento. La formulación 3 (corrida 3), además contiene la mezcla de Metilparabeno-Propilparabeno que como ya se dijo anteriormente, es la mezcla de conservadores que tiene mejores características de solubilidad así

como antimicrobianas.

Con respecto al estudio de reproducibilidad de la corrida 3, podemos decir que donde hay mayores coeficientes de variación es en la temperatura de 25°C, esto probablemente se debió a un error en el manejo del viscosímetro HAAKE. Con respecto a las otras temperaturas, podemos ver que los coeficientes de variación son menores pero se nota que cuando determinamos el factor preexponencial (muy relacionado con la viscosidad) la variación es mayor que cuando determinamos el exponente (tipo de flujo).

MODELO PROPUESTO.

(Para los estudios reológicos)

$$Y_i' = b_0 + b_1 X_1 + b_2 X_2 + b_3 X_3 + b_{12} X_1 X_2 + b_{13} X_1 X_3 + b_{23} X_2 X_3 + b_{123} X_1 X_2 X_3'' \quad (10)$$

MODELOS DETERMINADOS

$$Y_1 = 0.12 - 2.49X_1 + 10.20X_1X_2 + 0.27X_2X_3 \quad (11)$$

$$Y_2 = -0.64 + 9.39X_1 + 0.46X_2 - 0.50X_3 + 1.41X_1X_2 + 10.70X_1X_3 + 0.42X_2X_3 - 7.73X_1X_2X_3 \quad (12)$$

$$Y_3 = 0.08 - 2.52X_1 - 0.12X_2 - 0.11X_3 + 7.37X_1X_2 + 1.07X_1X_3 + 0.23X_2X_3 - 1.11X_1X_2X_3 \quad (13)$$

*
Y1=FACTOR PREEXPONENCIAL A 4°C.
Y2=FACTOR PREEXPONENCIAL A 25°C
Y3=FACTOR PREEXPONENCIAL A 40°C
Y4=EXPONENTE A 4°C.
Y5=EXPONENTE A 25°C
Y6=EXPONENTE A 40°C

**
X1=CONCENTRACION DE CARBOXIMETILCELULOSA DE SODIO
X2=CONCENTRACION DE AVICEL RC 591
X3=TIPO DE CONSERVADOR

$$Y_4 = 0.68 - 0.63X_1X_2 - 0.37X_1X_3 - 0.06X_2X_3 + 0.52X_1X_2X_3 \quad (14)$$

$$Y_5 = 0.90 - 1.63X_1 - 0.20X_2 - 0.08X_3 + 0.61X_1X_2 + 0.06X_2X_3 \quad (15)$$

$$Y_6 = 0.68 - 0.63X_1X_2 - 0.38X_1X_3 - 0.06X_2X_3 + 0.51X_1X_2X_3 \quad (16)$$

ANÁLISIS DE LOS MODELOS DETERMINADOS

RESPUESTA	COEFICIENTE	VALOR DEL COEFICIENTE	PROBABILIDAD DEL COEFICIENTE	R ²	PROBABILIDAD DEL MODELO	C.V. (%)
Y ₁	b ₀	0.12		0.9851	0.9999	14.08
	b ₁	-2.49	0.9449			
	b ₁₂	10.20	0.9999			
	b ₂₃	0.27	0.9981			
Y ₂	b ₀	-0.64		1.0000	0.9871	1.66
	b ₁	9.39	0.9868			
	b ₂	0.46	0.9667			
	b ₃	-0.50	0.9641			
	b ₁₂	1.41	0.9237			
	b ₁₃	10.70	0.9884			
	b ₂₃	0.42	0.9635			
b ₁₂₃	-7.73	0.9860				
Y ₃	b ₀	0.08		0.999	0.9827	2.68
	b ₁	-2.52	0.9608			
	b ₂	-0.12	0.9027			
	b ₃	-0.11	0.8733			
	b ₁₂	7.37	0.9883			
	b ₁₃	1.07	0.9084			
	b ₂₃	0.23	0.9466			
b ₁₂₃	-1.11	0.9225				

TABLA XIII: Análisis de modelos determinados.

RESPUESTA	COEFICIENTE	VALOR DEL COEFICIENTE	PROBABILIDAD DEL COEFICIENTE.	R2	PROBABILIDAD DEL MODELO	C.V. (%)
Y ₄	b0	0.68		0.9726	0.9978	3.23
	b12	-0.63	0.9994			
	b13	-0.37	0.9769			
	b23	-0.06	0.9953			
	b123	0.52	0.9895			
Y ₅	b0	0.90		0.9956	0.9990	2.00
	b1	-1.63	0.9991			
	b2	-0.20	0.9990			
	b3	-0.08	0.9973			
	b12	0.61	0.9897			
Y ₆	b23	0.06	0.9941	0.9905	0.9997	1.88
	b0	0.68				
	b12	-0.63	0.9999			
	b13	-0.38	0.9965			
	b23	-0.06	0.9994			
	b123	0.51	0.9985			

TABLA XIII: Análisis de modelos determinados.(Continuación)

ANÁLISIS DE EFECTOS SOBRE LAS VARIABLES DE RESPUESTA.

$$\%EFECTO=[b_i/b_0]*100 \quad (17)$$

RESPUESTA	COEFICIENTES	VALOR DE COEFICIENTES	% EFECTOS
Y ₁	b ₁₂	10.20	8500
	b ₁	-2.49	2075
	b ₂₃	0.27	225
Y ₂	b ₁₃	10.70	1671.9
	b ₁	9.39	1467.2
	b ₁₂₃	-7.73	1207.8
	b ₁₂	1.41	220.3
	b ₃	-0.50	78.1
	b ₂	0.46	71.9
Y ₃	b ₂₃	0.42	65.6
	b ₁₂	7.37	9212.5
	b ₁	-2.52	3150
	b ₁₂₃	-1.11	1387.5
	b ₁₃	1.07	1337.5
	b ₂₃	0.23	287.5
	b ₂	-0.12	150
b ₃	-0.11	137.5	

TABLA XIV: Análisis de efectos sobre las variables de respuesta.

RESPUESTA	COEFICIENTES	VALOR DE COEFICIENTES	EFECTO
Y ₄	b ₁₂	-0.63	92.6
	b ₁₂₃	0.52	76.5
	b ₁₃	-0.37	54.4
	b ₂₃	-0.06	8.8
Y ₅	b ₁	-1.63	181.1
	b ₁₂	0.61	67.8
	b ₂	-0.20	22.2
	b ₃	-0.08	8.9
	b ₂₃	0.06	6.7
Y ₆	b ₁₂	-0.63	92.6
	b ₁₂₃	0.51	75
	b ₁₃	-0.38	55.9
	b ₂₃	-0.06	8.8

TABLA XIV: Análisis de efectos sobre las variables de respuesta(Continuación)

A continuación mostramos de manera gráfica los efectos que ejercen los factores en estudio sobre las variables de respuesta.

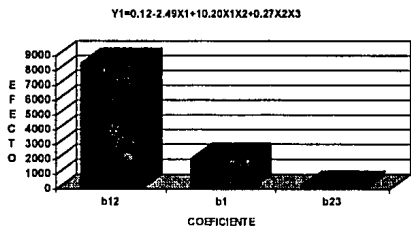


FIGURA 9: Gráfico de efectos sobre Y1

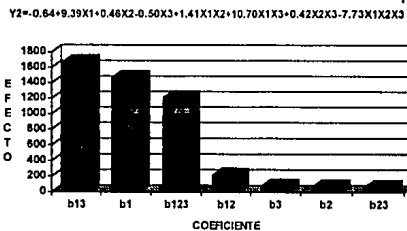


FIGURA 10: Gráfico de efectos sobre Y2

$$Y_3 = 0.08 - 2.52X_1 - 0.12X_2 - 0.11X_3 + 7.37X_1X_2 + 1.07X_1X_3 + 0.23X_2X_3 - 1.11X_1X_2X_3$$

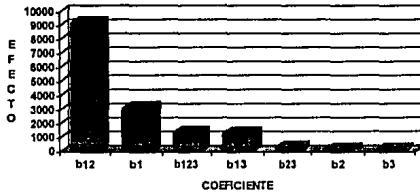


FIGURA 11: Gráfico de efectos sobre Y3

$$Y_4 = 0.68 - 0.63X_1X_2 - 0.37X_1X_3 - 0.06X_2X_3 + 0.52X_1X_2X_3$$

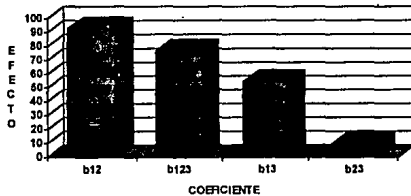


FIGURA 12: Gráfico de efectos sobre Y4

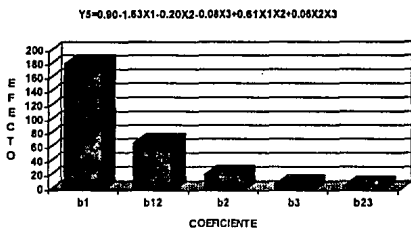


FIGURA 13: Gráfico de efectos sobre Y5

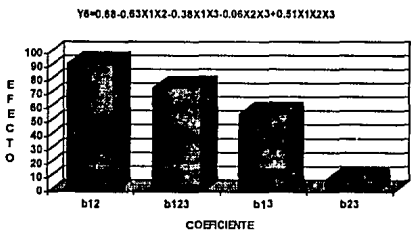


FIGURA 14: Gráfico de efectos sobre Y6

V DISCUSSION

Se puede observar de los modelos determinados para cada una de las variables de respuesta, que el factor que más influye sobre tales variables es la interacción entre la concentración de Avicel[®] RC 591 y la concentración de Carboximetilcelulosa de sodio (X_1X_2), en contraste con los efectos por separado (X_1 y X_2) que influyen de manera secundaria. Esto nos indica que la formulación de suspensiones con ambos polímeros a concentraciones relativamente bajas nos da tan buenas características reológicas como si usáramos concentraciones relativamente altas de cada polímero por separado. Lo anterior es importante ya que podemos disminuir el costo de una suspensión mediante la incorporación de dos polímeros a concentraciones bajas.

Se pueden obtener otros datos muy interesantes; por ejemplo, las interacciones del tipo de conservador con la concentración de Avicel[®] RC 591 (X_1X_3), tipo de conservador con la concentración de Carboximetilcelulosa de sodio (X_2X_3) y la interacción de las concentraciones de ambos polímeros con el tipo de conservador; son muy importantes, ya que en la formulación de suspensiones se debe de tomar en cuenta el tipo de conservador como un aporte a las características reológicas del sistema.

Con respecto al efecto de la temperatura sobre las características reológicas, se puede decir que hay un efecto inverso pues conforme aumenta la temperatura, el "factor preexponencial" se ve disminuido y viceversa; esto ya había sido reportado, pero no se había llegado a un modelo estadístico como en este caso. Se observa también que el factor exponencial no se ve afectado por la temperatura, es decir que el tipo de flujo es independiente de la variable temperatura.

Se observó que las características reológicas de una suspensión se ven alteradas por el efecto de la temperatura; pues se ve en los diferentes modelos determinados, que los efectos sobre las variables de respuesta cambian de acuerdo a la temperatura que se este trabajando.

Se puede decir además que la elección de la mejor suspensión en base a sus características reológicas no fué posible, ya que no hay alguna especificación en lo que a viscosidad se refiere. Por ello, se hizo necesario seleccionar la mejor suspensión en base a sus características funcionales como la de succión con el gotero.

El volumen de sedimentación tampoco fué un parámetro muy recomendable para elegir la mejor suspensión, ya que ninguna de las formulaciones sedimentó al cabo de 3 meses de almacenamiento a

temperatura ambiente.

En general la formulación que presentó mejores características funcionales, fué la formulación número 3; la cual se escogió para pasar a la etapa posterior, el escalamiento.

VI CONCLUSIONES.

En base a los resultados obtenidos y una vez realizado el correspondiente análisis de los resultados, podemos concluir lo siguiente:

1. Se realizó el desarrollo de una suspensión de Astenizol en suspensión con características reológicas y funcionales aceptables.
2. Se determinaron modelos estadísticos para explicar el comportamiento reológico de formulaciones de Astenizol a 3 temperaturas 4°C, 25°C y 40°C.
3. Se encontró que el efecto del tipo de conservador es un factor que debe de tomarse en cuenta en las características reológicas de una suspensión.
4. Las variables que más afectan a las respuestas en estudio son las interacciones de la concentración de Avicel[®] RC 591 con la concentración de Carboximetilcelulosa de sodio.
6. De acuerdo al punto anterior es más conveniente formular suspensiones con mezclas de polímeros que utilizando únicamente un polímero como agente suspensor.
7. El efecto de la temperatura es determinante en que variables independientes influyen sobre una variable de respuesta determinada.
8. La temperatura no afecta la pseudoplasticidad del sistema.
9. Se encontró que la corrida que tuvo mejores características reológicas; así como físicas, fué la número 3.

10. De acuerdo al punto anterior la formulación óptima fue la siguiente:

MATERIAL	CANTIDAD (%)
Astemizol	0.2
Carboximetilcelulosa de sodio (viscosidad alta)	0.05
Avicel RC 591 (Celulosa microcristalina)	1.5
Metilparabeno-Propilparabeno	0.1-0.01
Propilenglicol	7
Azúcar refinada	20
Agua desionizada c.b.p.	100

TABLA XV: Formulación optimizada.

11. Con respecto a la reproducibilidad podemos decir que son reproducibles los estudios reológicos cuando lo que se desea determinar son los exponentes (tipo de flujo), pero no hay reproducibilidad en lo que se refiere a la determinación de los factores preexponenciales (muy relacionado con la viscosidad).

VII ANEXOS

(Gráficas de los estudios reológicos)

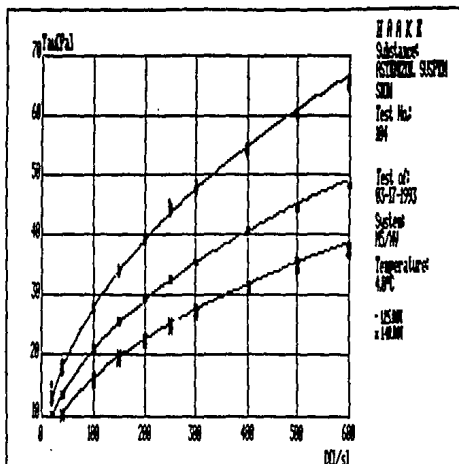


FIGURA 15

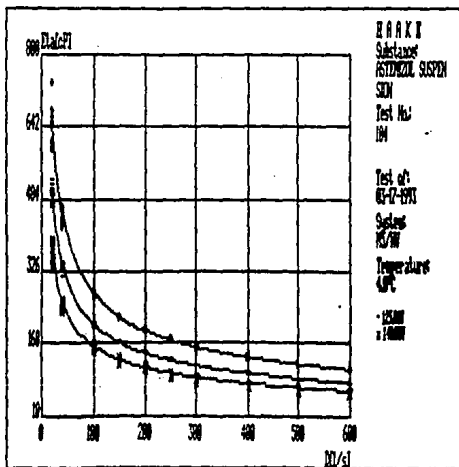


FIGURA 16

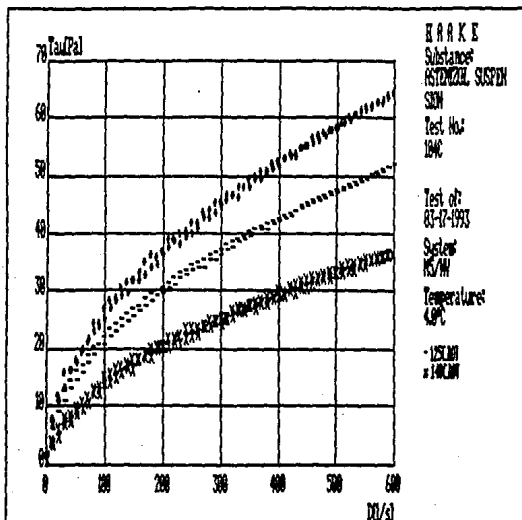


FIGURA 17

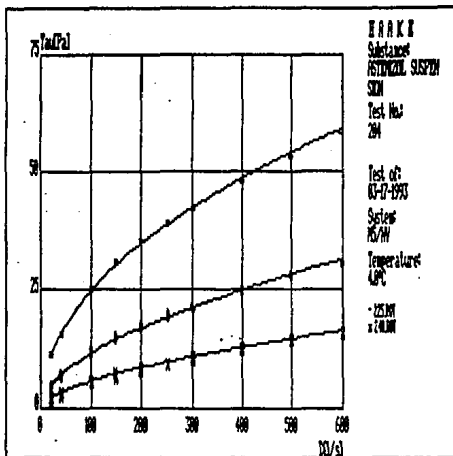


FIGURA 18

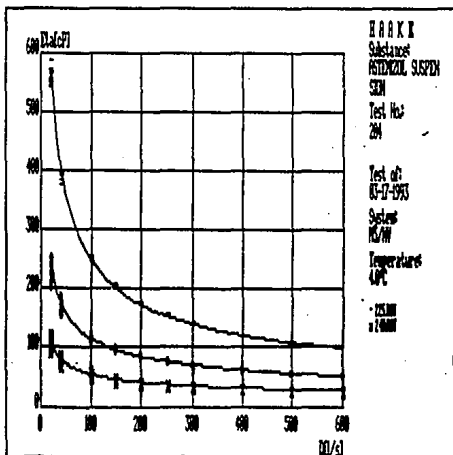


FIGURA 19

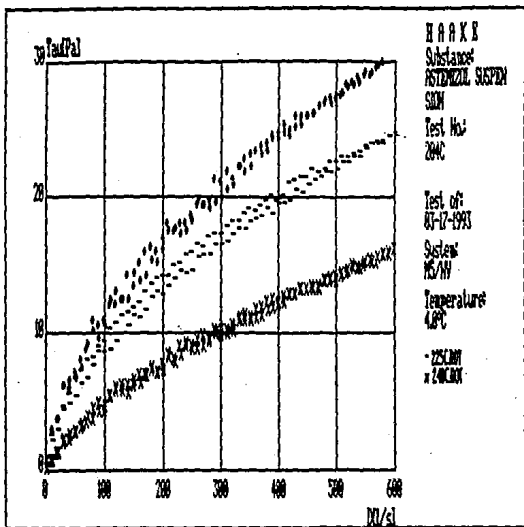


FIGURA 20

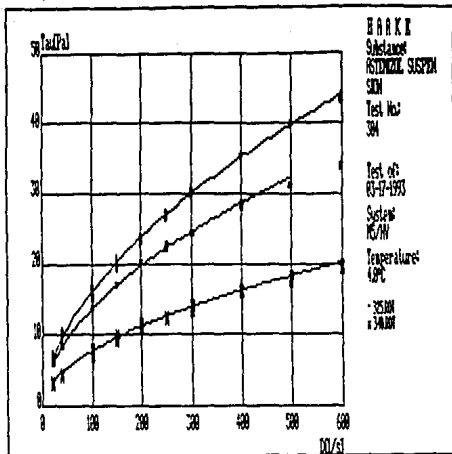


FIGURA 21

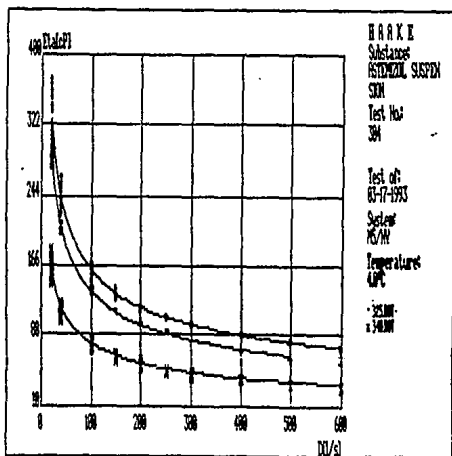


FIGURA 22

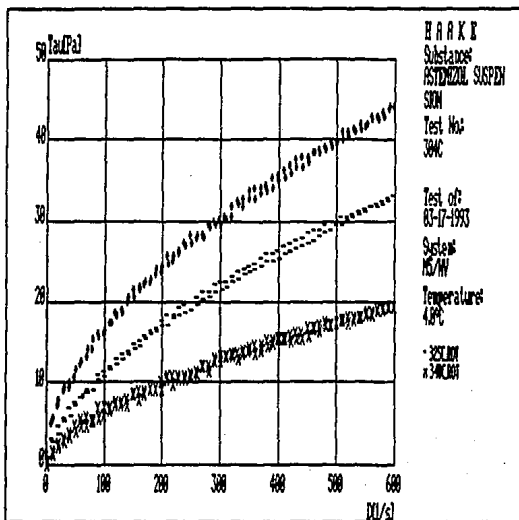


FIGURA 23

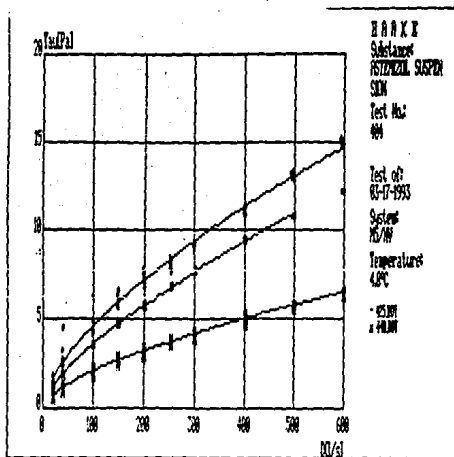


FIGURA 24

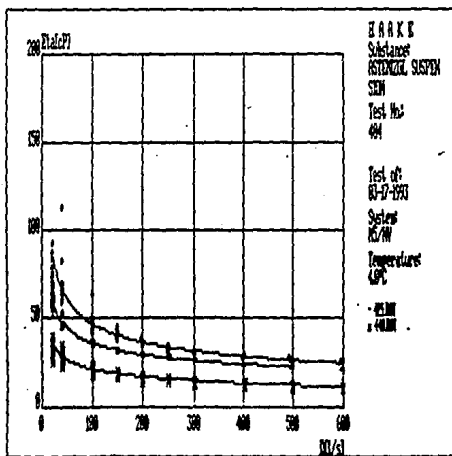


FIGURA 25

ESTA TESIS NO DEBE
 SALIR DE LA BIBLIOTECA

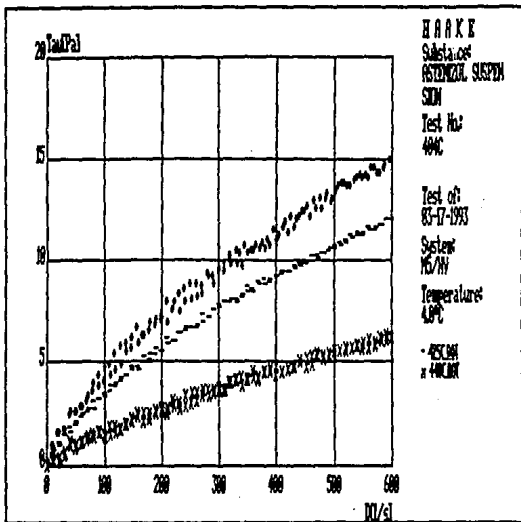


FIGURA 26

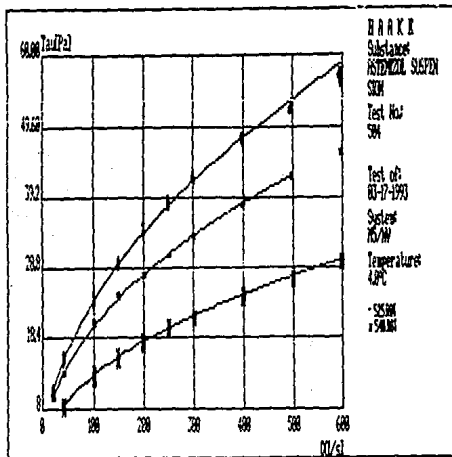


FIGURA 27

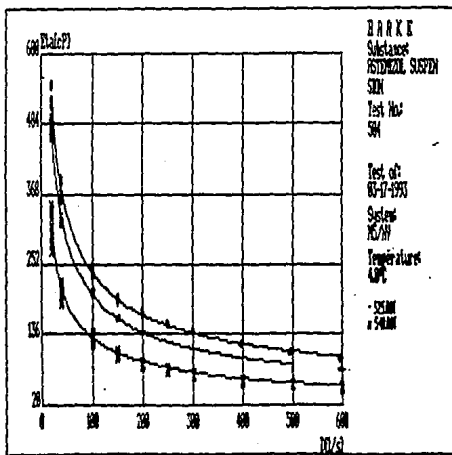


FIGURA 28

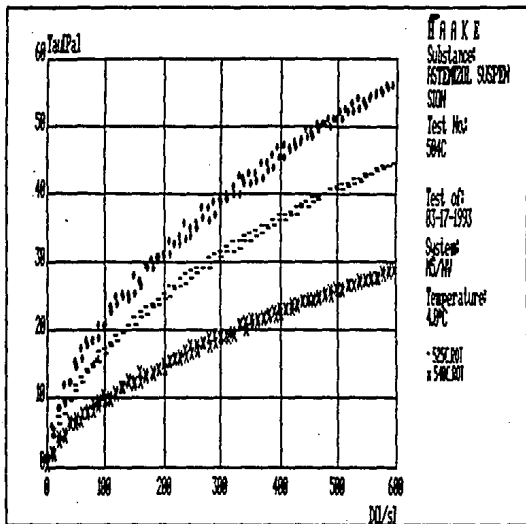


FIGURA 29

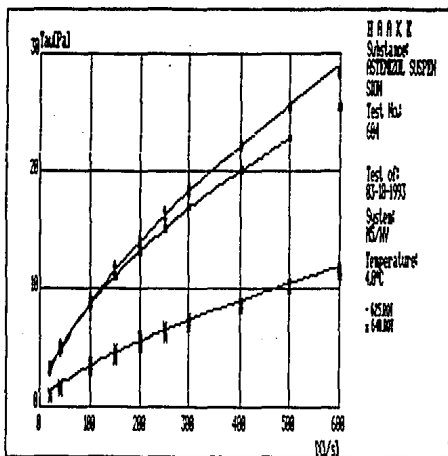


FIGURA 30

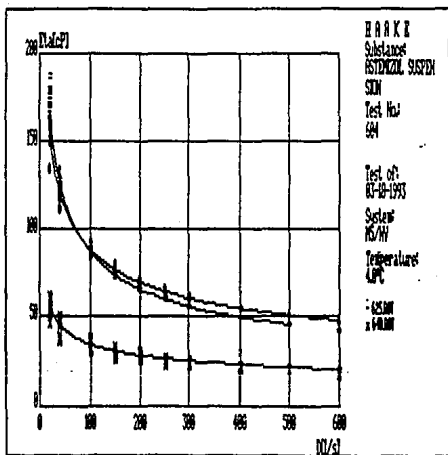


FIGURA 31

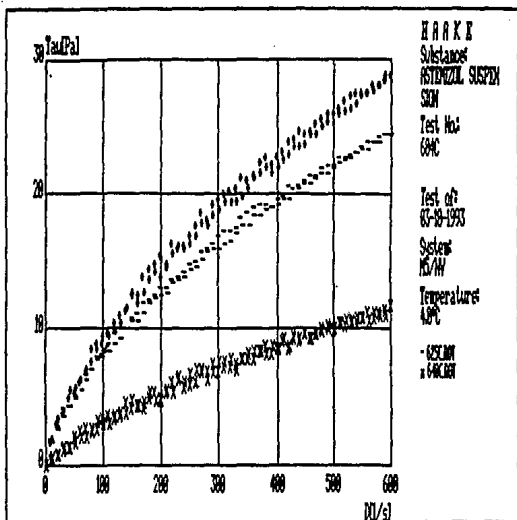


FIGURA 32

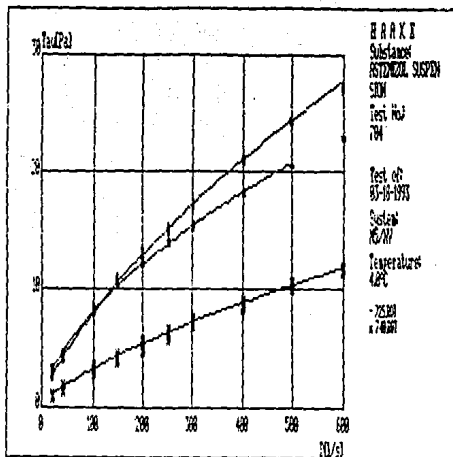


FIGURA 33

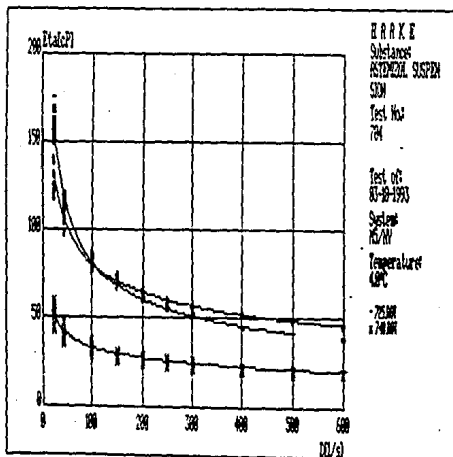


FIGURA 34

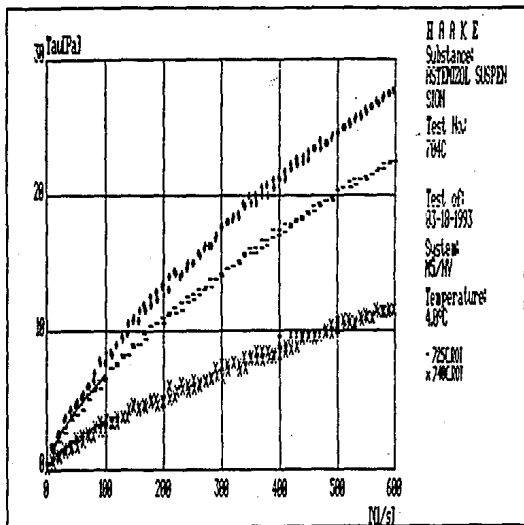


FIGURA 35

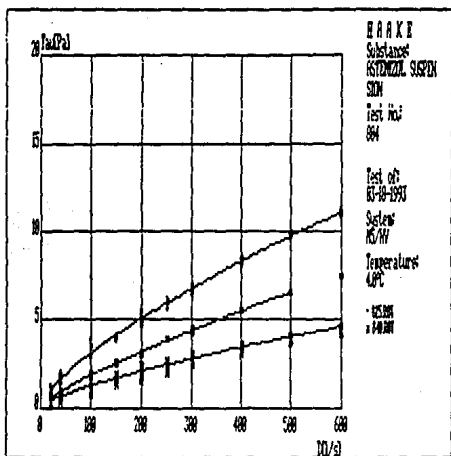


FIGURA 36

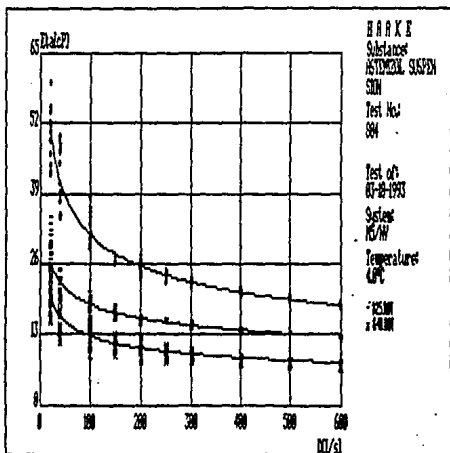


FIGURA 37

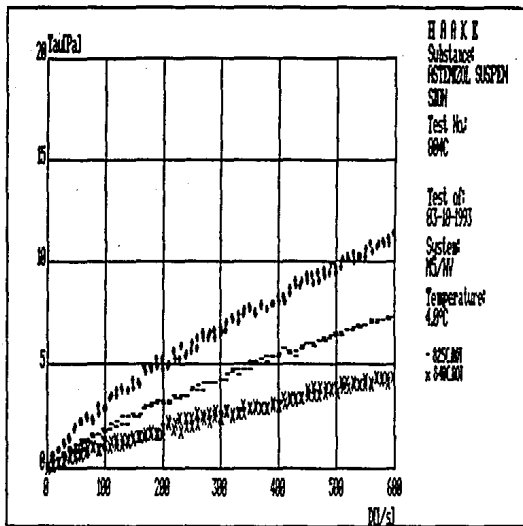


FIGURA 38

VIII REFERENCIAS.

- 1.-AL-OBAID, A. M., y SALEEM MIAN, M., Analytical Profile of Astemizol. *Anal. Prof. Drugs Subs.* 20, 173-208 (1991).
- 2.-ANSEL, H., y POPOVICH, N., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Ed Lea & Febiger, E.U.A., 5 ed, pp 225-240 (1990).
- 3.-ARANCIBIA, A., *Formulación de Suspensiones Farmacéuticas.* *ilFarmaco.* 26, 721-751 (1971).
- 4.-BARKER, G., y RHODES, C., *Modern Pharmaceutics*, Ed. Marcel Dekker, E.U.A., 2 ed, pp 339-347 (1990).
- 5.-BOX, GEORGE E.P., HUNTER, W.G., HUNTER, J.S., *Estadística para investigadores*, Edit. Reverté, España, pp 299-363 (1988).
- 6.-COUX, N. M., *Mécanique et Rhéologie Des Fluides Enjénie Chimique*, Edit. Technique et Documentation, 2ed., 96-100 (1988).
- 7.-DELGADO, A., GALLARDO, V., PARERA, A., y GONZALEZ-CABALLERO, F., A Study of Electrokinetic and Stability Properties of Nitrofurantoin Suspensions. I: Electrokinetics. *J. Pharm. Sci.* 79, 82-86 (1990).
- 8.-DELGADO, A., GALLARDO, V., PARERA, A., y GONZALEZ-CABALLERO, F., A Study of the Electrokinetic and Stability Properties of Nitrofurantoin Suspensions. II: Flocculation and Redispersion Properties as Compared with Theoretical Interaction Energy Curves. *J. Pharm. Sci.* 79, 709-715 (1990).
- 9.-DESIGN EASE, serial #2E0365, versión 2.01 (1991), Stat- ease Inc., 2021 E. Hennepin, Suite 191, Minneapolis, MN 55413.
- 10.-DOLTZ-PLANAS, M., GONZALEZ-RODRIGUEZ, F., BELDA-MAXIMINO, R., y HERRAEZ-DOMINGUEZ, J. V., Thixotropic Behavior of Microcrystalline Cellulose-Sodium Carboxymethylcellulose Gel. *J. Pharm. Sci.* 77, 799-801 (1988).
- 11.-ECANOW, B., WEBSTER, J. M., y BLAKE, M. J., Conductivity Studies of Suspension Systems in Different States of Aggregation. *J. Pharm. Sci.* 71, 456-457 (1982).
- 12.-FLORENCE, A. T., y ATTWOOD, D., *Physicochemical Principles of Pharmacy*, Ed. Chapman and Hall, E.U.A., 2 ed, pp 256-279 (1988).

- 13.-FMC, Avicel RC/CL (Boletín RC-16), E.U.A., pp 3-7 (1986).
- 14.-GALLARDO, V., DELGADO, A., PARERA, A., y SALCEDO, J., Electroforetic Study of Nitrofurantoin in Aqueous Suspensions. Effect of the Addition of a Polymeric Thickener. *J. Pharm. Pharmacol.* 42, 225-229 (1990).
- 15.-GENNARO, A. R., Remington FARMACIA, Edit. Médica Panamericana, Argentina, 17 ed, pp 363, 439-460, 908-909, 2003-2004, 2048-2043 (1987).
- 16.-HAINES, B. A., y MARTIN, A. N., Interfacial Properties of Powdered Material; Caking in Liquid Dispersions (I). *J. Pharm. Sci.* 50, 228-232 (1961).
- 17.-Handbook of Pharmaceutical Excipients, Ed. American Pharmaceutical Association, E.U.A., pp varias (1986).
- 18.-HELMAN, J., Farmacotecnia Teórica y Práctica, Ed. Continental, México D.F., pp 501-510, 1836-1855, 2400-2401 (1981).
- 19.-LACHMAN, L., et. al., The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Ed. Lea & Febiger, E.U.A., 3 ed, pp 479-501, 703-704, 794-795 (1986).
- 20.-LADURON, P. M., JANSSEN, P. F. M., GOMMEREN, W., y LEYSEN, J. E., In Vitro and in Vivo Binding Characteristics of a New Long-Acting Histamine H₁ Antagonist, Astemizole. *Mol. Pharmacol.* 21, 294-300 (1982).
- 21.-LUCKS, J. S., MULLER, B. W., y MULLER, R. H., Inorganic Suspensions-Interaction with Salts and ionic Surfactants. *Int. J. Pharm.* 58, 229-235 (1990).
- 22.-LUCKS, J. S., MULLER, B. W., y MULLER, R. H., Polymeric and Emulsion Carriers-Interaction with Antiflocculants and ionic Surfactants. *Int. J. Pharm.* 63, 183-188 (1990).
- 23.-MARTIN, A.N., *J. Pharm. Sci.*, 50, 513 (1961).
- 24.-MARTIN, A., Physical Pharmacy, Ed. Lea & Febiger, E.U.A., 3 ed, pp 544-552 (1983).
- 25.-MARTINDALE. Astemizole, The Extra Pharmacopoeia, The Pharmaceutical Press, Londres, 29 ed., p 445 (1989).
- 26.-MATTHEWS, B. A., Orthokinetic Coagulation in Pharmaceutical Suspensions. *J. Pharm. Sci.* 62, 172-174 (1973).

- 27.-MATTHEWS, B. A., y RHODES, C. T., Some Studies of Flocculation Phenomena in Pharmaceutical Suspensions. *J. Pharm. Sci.* 57, 569-573 (1968).
- 28.-MATTHEWS, B. A., y RHODES, C. T., Use of Derjaguin, Landau, Verwey, and Overbeek Theory to Interpret Pharmaceutical Suspensions Stability. *J. Pharm. Sci.* 59, 521-525 (1970).
- 29.-MONTGOMERY, D. C., Diseño y Análisis de experimentos, Grupo Editorial Iberoamérica, México D.F., pp 1-10 (1991).
- 30.-NASH, R. A., *Drug & Cosmetic Ind.* 97, 843 (1965).
- 31.-NASH, R. A., *Drug & Cosmetic Ind.* 98, 39 (1966).
- 32.-ROSENSTEIN, E., Diccionario de especialidades farmacéuticas, Edit. P. L. M., 37 ed., México, pp 16, 69, 85, 219, 503 (1991).
- 33.-RUNESSON, B., y GUSTAVII, K., Stability of Parabens in the presence of Polyols. *Acta Pharm. Suec.* 23, 151-162 (1986).
- 34.-SEPPALA, T., y SAVOLAINEN, K., Effect of Astemizole on Human Psychomotor Performance. *Curr. Ther. Res.* 31, 638-644 (1982).
- 35.-STANKO, G. L., y DeKAY, H. G., Evaluation of Suspensions Using Electrokinetic Measurements. *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.* 47, 104-107 (1958).
- 36.-TANNER, R. I., *Engineering Rheology*, Oxford Science publication (Clarendon Press); Oxford, Gran Bretaña, pp 10-19 (1992).
- 37.-U. S. P. XXI-N. F. XVI. The United States Pharmacopoeia, 21 revisión, 1985.
- 38.-VAN WAUWE, J., AWOUTERS, F., NIEMEGERES, C. J. E., JANSSENS, F., VAN NUETEN, J. M., y JANSSEN, P. A. J., In Vivo Pharmacology of Astemizole, a New Type of H₁-Antihistaminic Compound. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 251, 39-51 (1981).
- 39.-WAUQUIER, A., y NIEMEGERES, C. J. E., Effect of Chlorpheniramine, Pyrilamine and Astemizole on Intracranial Self-stimulation in Rats. *Eur. J. Pharmacol.* 72, 245-248 (1981).