

50524
99



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"ZARAGOZA"

REFORMULACION DE UNA SUSPENSION DE BENZOIL
METRONIDAZOL UTILIZANDO CARBOPOL COMO AGENTE
SUSPENSOR.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO

P R E S E N T A :

ERIKA VAZQUEZ MAISON



MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MAYO 2003

A



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**



FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES "ZARAGOZA"

JEFATURA DE LA CARRERA DE QUÍMICO
FARMACÉUTICO BIÓLOGO

ASUNTO: ASIGNACIÓN DE SINODALES

ESTIMADOS MAESTROS:

La Dirección de la Facultad de Estudios Superiores "Zaragoza", ha nombrado a ustedes como Sinodales del Examen Profesional del (la) señor (ita):

Vázquez Maison Erika

para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo.

Les agradeceré se sirvan revisar el trabajo escrito intitulado: **Reformulación de una suspensión de benzoil metronidazol utilizando carbopol como agente suspensor**

Y asistir en la fecha que después se les hará saber al Examen de Recepción Profesional.

PRESIDENTE	Q.F.B. MAURO ARRIETA SANCHEZ
VOCAL	Q.F.B. FRANCISCA ROBLES LOPEZ
SECRETARIO	MA. CIRENIA SANDOVAL LOPEZ
SUPLENTE	Q.F.B. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ
SUPLENTE	Q.F.B. LETICIA HUERTA FLORES

ATENTAMENTE.
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
México, D.F. a, 12 de Marzo de 2003

Q.F.B. ROBERTO CRUZ GONZÁLEZ MELÉNDEZ
JEFE DE LA CARRERA

ZARAGOZA
DIRECCIÓN DE LA CARRERA
DE QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

c c p Departamento de Control de Egresados
c c p Interesado

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

13

*Por darme vida, inteligencia y sabiduría.
dedicado especialmente a*

DIOS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

C

AGRADECIMIENTOS

*A mi padre:
Alberto Vázquez Santiago.*

A quien nunca podré darle algo de lo mucho que me ha dado. Por el sacrificio de 30 años trabajando sin escucharlo quejarse, pero sobre todo por su gran ejemplo de responsabilidad durante mi vida.

*A mi madre:
Ma. Elena Maissón Castañeda*

Quien con su amor, paciencia y confianza supo guiarme en el logro de mis metas. Sin ti me hubiera derrumbado a medio camino por tu apoyo te doy las gracias y mi cariño. Se que con esto podrás demostrar lo que siempre les dijiste a todos que es "Erika puede".

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

D

A mi esposo:

Miguel Ángel Licea Delgado.

*Por ser un pilar y un apoyo en mi vida.
Siempre estarás a mi lado, en mi corazón
y en mi alma, con todo mi amor gracias
por tu apoyo.*

A mi hijo:

Miguel Ángel Licea Vázquez

*Por ser el tesoro más grande que Dios y la
vida me han dado, sé que por ti lograre lo
que nunca imagine y sé que realizare todos
mis planes y proyectos , hijo mío un beso
te quiero.*

A mis hermanos:

*Que siempre estuvieron en el momento
en que les necesite y que nunca me
fallaron sin importar cual fuese el
problema, el tiempo o la hora de mi
necesidad, gracias Paty, Sonia, Laura y
en especial a Beto por haber sido el que
mas paciencia tubo conmigo desde
niños.*

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

E

A las profesoras:

Q.F.B. Francisca Robles López.

Q.F.B. Ma. Cirenía Sandoval López.

Por apoyarme sin condición alguna en la realización del presente trabajo, tanto teórico como práctico, así mismo el haberme brindado su amistad, conocimiento y educación durante mi preparación profesional.

A todos mis compañeros, amigos y maestros:

Que durante el tiempo que nos hemos conocido me brindaron momentos agradables compartiendo problemas, esfuerzos y logros dentro y fuera de la facultad.

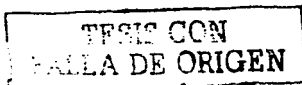
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

F



TABLA DE CONTENIDO

1.	INTRODUCCIÓN	3
2.	FUNDAMENTACIÓN TEORICA	5
2.1	Estudio de preformulación	5
2.2	Estudio de formulación	7
2.3	Estudio de reformulación	9
3.	CARACTERIZACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO	10
3.1	Benzoil Metronidazol	10
3.2.	Propiedades fisico-químicas	10
4.	SUSPENSIONES	12
4.1	Suspensión	12
4.1.1	Componentes de una suspensión	14
4.2	Suspensión oral	16
4.2.1	Suspensión floculada	17
4.2.2.	Suspensión defloculada	18
4.3	Ventajas de una suspensión oral	19
4.4	Desventajas de la suspensión oral	20
4.5	Causas y soluciones al desarrollar una suspensión oral	20
5.	CARBOPOL.	24
5.1	Historia	24
5.2	Propiedades generales	24
5.2.1	Función	27
5.2.2	Aplicación de los Carbopoles	27
5.2.3	Macroviscosidad y Microviscosidad	28
5.2.4	Aplicación del Carbopol a suspensiones	30
5.2.5	Efecto de la densidad de entrecruzamiento	32
5.3	Química de los carbopoles	32
5.4	Tipos de carbopoles	33
5.5	Toxicología del carbopol	35





6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	36
7. OBJETIVO	37
7.1 Objetivos particulares	37
8. HIPÓTESIS	38
9. METODOLOGÍA	39
9.1 Material	39
9.2 Método	40
9.3 Caracterización del principio activo	41
9.4 Evaluación física y química de la suspensión oral	43
9.5 Compatibilidad del principio activo con los excipientes	46
9.6 Formulación	46
9.6.1 Método de fabricación	47
10. RESULTADOS	48
10.1 Caracterización del principio activo	48
10.1.1. Espectroscopia UV del principio activo	51
10.2 Pruebas de compatibilidad	53
10.3 Formulación propuestas	54
10.4 Evaluación física y química de la suspensión oral	56
10.4.1 espectroscopia de la suspensión oral	59
10.5 Optimización del método	60
11. ANÁLISIS DE RESULTADOS	62
12. CONCLUSIONES	66
13. SUGERENCIAS	67
14. REFERENCIAS	68

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



1. INTRODUCCIÓN

En los tejidos del hombre y otros vertebrados habitan una gran cantidad de amibas diferentes, por lo común en la cavidad oral o en el tracto intestinal. Algunas de estas son patógenas. El agente causal de la amibiasis, es un protozooario patógeno común transmitido por agua contaminada y ocasionalmente por alimentos.

Entamoeba histolytica es una amiba anaerobia, los trofozoitos carecen de mitocondrias. Como *Giardia* los trofozoitos de *Entamoeba* producen quistes. Los quistes germinan en las células de la mucosa intestinal. El desarrollo continuo produce ulceración de la mucosa del intestino, causando diarrea y fuertes retortijones intestinales. A la diarrea la sustituye una condición conocida como disentería, que se caracteriza por el paso de exudados intestinales, sangre y moco. Si no se atiende los trofozoitos de *E. histolytica* pueden migrar al hígado, pulmón y cerebro. El desarrollo en los tejidos pueden causar abscesos y otros daños tisulares.

La amibiasis se puede tratar con los fármacos metronidazol y cloroquina. La amibiasis se diagnostica fácilmente al examinar muestras de heces, por los quistes morfológicamente distintos de *Entamoeba histolytica*. La enfermedad se presenta con baja incidencia en regiones donde hay una practica sanitaria del tratamiento de las aguas del drenaje. El tratamiento ineficaz de las aguas de desecho o el uso de las aguas superficiales no tratadas para beber son los casos usuales de amibiasis.¹

El presente trabajo pretende la reformulación de la suspensión oral de Benzoil Metronidazol la cual es utilizada en el tratamiento de la amibiasis, para lo cual



se realizaran estudios de compatibilidad fármaco-excipientes ya que se utilizara un nuevo agente suspensor el cual será un Carbolpol tratando de obtener así una suspensión más efectiva, económica, la cual es aceptada y que cumpla con las especificaciones marcadas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª edición.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



2. Fundamentación teórica.

2.1 Estudio de preformulación.

El desarrollo de los productos en la industria farmacéutica y de los sistemas de control de calidad, los cuales comenzaron con el producto final y a contracorriente llegaron las materias primas y el diseño de los productos hicieron que la etapa conocida como preformulación, fuera una parte indispensable en el diseño de una forma farmacéutica.

Se define como estudio de preformulación al proceso ubicado dentro de la investigación farmacéutica y que consiste en reunir y generar toda la información sobre un principio activo en estudio que facilite el desarrollo de una formulación, asegurando su estabilidad, seguridad y calidad, desde su fabricación hasta el momento de su administración. De igual forma la preformulación es una serie de estudios que preceden al establecimiento de la fórmula final y de las instrucciones de trabajo para la producción de una forma farmacéutica, además de ayudar a establecer los estándares de calidad.²

Durante la etapa de preformulación, el químico o farmacéutico encargado deberá ser capaz de caracterizar y estandarizar química y físicamente al fármaco y, con esta información, seleccionar aquél que deba emplearse, considerando en todo momento no desviarse demasiado de lo que requiera exactamente el formulador y el responsable del desarrollo de las técnicas analíticas.

Durante el estudio de preformulación deberán considerarse varios parámetros que conllevan a la sección de la presentación química y física más conveniente, estos parámetros son:³

- ✓ Caracterización del principio activo.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



- ✓ Parámetros fisicoquímicos que afectan la biodisponibilidad del principio activo.
- ✓ Estabilidad y compatibilidad del principio activo con los excipientes.
- ✓ Estudio de funcionalidad de principios activos y excipientes.
- ✓ Dentro de este estudio farmacéutico deberán de cumplirse varios parámetros durante la selección de excipientes:
 - ❖ Deberán de ser sustancias químicamente definidas.
 - ❖ Disponibilidad en el ámbito comercial.
 - ❖ Calidad adecuada y uniforme.
 - ❖ Aceptabilidad legal y sanitaria.
 - ❖ Costo reducido y calidad alta.
 - ❖ Existencia en cantidad adecuada.
 - ❖ De preferencia disponible y usada en otros productos de la compañía.

Estabilidad.

- ❖ Compatibilidad con excipientes.
- ❖ Compatibilidad con material de empaque primario.

Nivel de concentración mínima efectiva

- ❖ Cantidad mínima posible.
- ❖ Concentración mínima efectiva.

Evaluación de excipientes

- ❖ Cuando menos dos proveedores, en los excipientes críticos.

Cuando son controlados cada uno de los puntos anteriores se logra desarrollar una formulación exitosa estable y efectiva farmacológicamente, a diferencia de cuando estos parámetros no son controlados adecuadamente, trae consigo una serie de implicaciones que van desde el

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



alargamiento en el tiempo del desarrollo, altos costos y una cosa muy importante una mala estabilidad del producto.⁴

2.2 Estudio de formulación.

La etapa de formulación se encuentra sumamente ligada a preformulación, después de haber realizado estudios de compatibilidad se podrá elegir una serie de excipientes con los cuales se tenga planeado formular, de acuerdo a la forma farmacéutica. En general para la forma farmacéutica que se desarrolle se tendrá que hacer siempre por lo menos para cada categoría de excipiente la selección de tres.⁵

Antes de empezar con el desarrollo de una formulación deberán considerarse una serie de directrices que ayudaran en la optimización de este proceso.

El formulador deberá conocer la hoja de datos analíticos del principio activo, esta hoja describe las propiedades físicas y químicas. Es esencial que cuando se diseñe la fórmula se tenga en cuenta los siguientes datos específicos del principio activo:⁶

- ✓ Fórmula estructural.
- ✓ Pureza del principio activo.
- ✓ Reacciones y producto de degradación.
- ✓ Descripción del compuesto.
- ✓ pH y pka.
- ✓ Densidad.
- ✓ Punto de fusión.
- ✓ Solubilidad: en diversos componentes orgánicos (agua, alcohol, glicerina, entre otros)



- ✓ Sensibilidad del principio activo (humedad, aire, temperatura, luz)
- ✓ La carga estática del principio activo.
- ✓ Propiedades farmacológicas.
- ✓ Toxicología del principio activo.
- ✓ Métodos analíticos.

Cuando se encuentra en la etapa final del desarrollo del producto, es necesario conocer desde un principio las limitaciones de la formulación propuesta a causa de alguna incompatibilidad entre el principio activo y los excipientes.

Es aconsejable realizar un estudio previo de preformulación, en donde se realice un estudio de compatibilidad y caracterización de excipientes así como de proveedores para evitar estos problemas.

Durante el desarrollo de la suspensión deberán de establecerse varios tipos de formulaciones, dentro de las que tenemos:²

- ❖ Prototipo de una formulación sencilla y económica.
- ❖ Prototipo de una formulación funcional.

También se deberán considerar varios puntos:

- ❖ Determinar las características probables del producto (variables dependientes).
- ❖ Determinar la factibilidad del uso de un proceso y de ciertos excipientes (variables independientes).
- ❖ Seleccionar constantes de la formulación.



Una vez cumplidos los puntos que engloban todo el proceso de formulación, se desarrolla el producto para someterlo a una estabilidad acelerada en material de empaque primario.

2.3 Estudio de reformulación.

Esta etapa involucra retomar los estudios anteriores de preformulación y formulación para mejorar formas farmacéuticas ya existentes y que sean producidas a nivel industrial, esto puede ser originado por un cambio de proveedor de alguna materia prima o la innovación del laboratorio, disminución de costos o bien para mejorar la calidad y estabilidad del producto.⁷

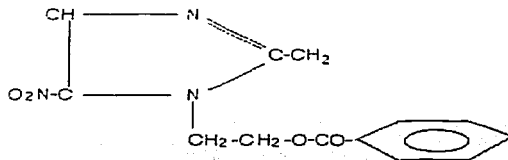
TESIS CON
LA DE ORIGEN



3. CARACTERIZACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO

3.1 Benzoil Metronidazol.⁸

Fórmula desarrollada



Fórmula condensada: $C_{13}H_{13}O_4N_3$

Peso molecular: 276,26.

Nombre químico: 1-(2-benzoil-oxietil)-2-metil-5-nitroimidazol

Porcentaje: C = 56.72%

H = 4.76%

N = 15.25%

Propiedades físicas.

Descripción: Polvo cristalino de color amarillo muy pálido inodoro con sabor débilmente amargo.

Punto de fusión: 98° - 102° C

3.2 Propiedades físico-químicas

Solubilidad:⁹

Agua	Insoluble
Alcohol	Soluble
Anhídrido acético	Muy soluble
Eter	Poco soluble
Benceno	Fácilmente soluble
Acetona	Fácilmente soluble
HCl 1:2	Fácilmente soluble
NaOH S.R.	Insoluble
Acido acético glacial	Muy soluble

TIPO DE
A DE ORIGEN

**Identificación: Absorción en UV e I.R.****Absorción UV:**

La molécula tiene dobles enlaces, en los anillos de imidazol y aromático del benzoato, que puede absorber luz U.V. Se observan máximos a 230 y 310nm y un mínimo a 260nm.⁹

Absorción IR

Los grupos característicos que presenta son:⁹

GRUPO		Frecuencia	Intensidad
C = CH	C - H	3140	Débil
C - CH ₃		3000	Débil
C - H		3030	Débil
C = C		1610	Débil
NO ₂	N = O	1530 Y 1350	Fuerte Y Media
CH ₂ - CH ₂		1475	Fuerte
CO - O	C - O	1040	Media
C - NO ₂	C - N	835	Media
CO - O - C	C - O - C	1270 Y 1285	Fuertes
CH	Aromáticos	744	Media
CH		712	Fuerte
C = O		1720	Fuerte

Valoración.

Cada mililitro de ácido perclórico equivale a 27.53mg de benzoil metronidazol. Contiene no menos del 98% y no más del 102% calculado con referencia a la sustancia.¹⁰

**Perdida por secado.**

No más del 0.5%⁸

Residuo de ignición.

No más del 0.1%

Metales pesados.

No más de 20ppm

pH.

Presenta un pH de 3.7 a 5.8⁸

Temperatura de fusión

Entre 98°C y 102°C.

Cromatografía en capa fina.

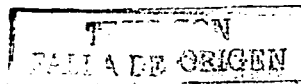
Rf aproximado de 0.55.⁹

4. SUSPENSIONES

4.1 Suspensión

" Las suspensiones son un sistema disperso, compuesto de dos fases, las cuales contienen él o los principios activos y aditivos. Una de las fases, la continua ó externa es generalmente un líquido o un semisólido y la fase dispersa ó interna, esta constituida de sólido (principio activo) insoluble pero dispersable en la fase externa. En el caso de inyectables deben ser estériles"¹⁰

Una suspensión de fórmula correcta debe satisfacer ciertos criterios tales como:





- ❖ Las partículas dispersadas deben tener un tamaño tal que no sedimente rápidamente en el recipiente.
- ❖ Sabor, color, olor agradable.
- ❖ La fase dispersa debe ser fácilmente redispersable por agitación y producir una dosis uniforme para su administración.
- ❖ Debe tener opacidad.
- ❖ La fase dispersa al sedimento no debe formar una pasta dura (caking).
- ❖ No debe presentar crecimiento de cristal.
- ❖ La viscosidad de la suspensión debe ser tal que el preparado fluya con facilidad del contenedor.
- ❖ No debe presentar degradación física, química por el tiempo de vida de anaquel del producto.
- ❖ No debe presentar crecimiento microbiano.
- ❖ El mayor inconveniente que se presenta en la mayoría de las suspensiones, es la separación en reposo o sedimentación.

Los tres tipos principales de problemas propios de la suspensión son:

1. Dispersión inadecuada de las partículas en el vehículo
2. Sedimentación de las partículas dispersas
3. Empastelamiento de estas partículas en el sedimento con resistencia a la redispersión.



4.1.1 Componentes de una suspensión ^{11,12,13,14,15.}

Todas las fórmulas de una suspensión contienen en general los siguientes componentes:

Principio activo
Agente humectante
Agente suspensor
Agentes conservadores
Agentes edulcorantes
Agentes buffer o sistemas buffer
Agentes secuestrantes
Sabor
Color
Agua.

Dependiendo de las características del principio activo, así como las correspondientes especificaciones del producto se incluirán o eliminarán algunos otros componentes, pero en sí la mayor parte de las suspensiones presentan estos componentes.

a) Agentes humectantes.

Los agentes humectantes son sustancias que modifican las características hidrofóbicas de las partículas y de esta forma disminuyen el ángulo de contacto del sólido en el líquido, favoreciendo de esta forma la dispersión del mismo, y evitando la flotación del principio activo.

Las características que deben de considerarse dentro de la elección de un agente humectante son las siguientes:

Valor del H.B.L. (Balance hidrofílico-lipofílico): Para un agente humectante. Solubilidad del principio activo en el agente humectante.

TRABAJO CON
FALLA DE OSMEN



Durante la formulación debe de usarse el mínimo de agente humectante necesario para producir la dispersión adecuada de las partículas, cantidades excesivas pueden producir espuma o dar un sabor u olor indeseable al producto e invariablemente producir una defloculación de las partículas que se encuentran dispersas.

b) Agentes suspensoros

Son sustancias que evitan la sedimentación de las partículas suspendidas, es decir ajustan la viscosidad de tal manera que los flóculos o partículas se mantengan en suspensión, con la característica que permita agitar y verter fácilmente. Estos agentes producen un vehículo estructurado, es decir forman una red mecánica donde atrapan a las partículas, formando una película resistente y no modificando la densidad de la suspensión.

En un agente suspensor deberán considerarse sus características reológicas, así como el procedimiento de manufactura y mecanismo de dispersión ya que de esta forma se utilizara el más adecuado.

c) Agentes conservadores

Son sustancias que evitan que la suspensión sufra un ataque microbiológico. Esto con la finalidad de conservar el producto todo el tiempo de vida útil y este no llegue a presentar una contaminación ya sea por hongos y/o microorganismos.

d) Agentes edulcorantes

En la mayoría de las suspensiones orales el uso de un agente edulcorante es necesario ya sea para enmascarar sabores desagradables y en ocasiones por cuestiones de estética. Dependiendo de las características



que se deseen en la suspensión se realizará la elección del agente edulcorante.

e) Agentes buffer

Dependiendo de especificaciones farmacopeicas o características de estabilidad del producto se determinara el uso de agentes buffer es decir sustancias que ajustan el pH requerido.

f) Agentes secuestrantes

Ciertos compuestos en presencia de trazas de metales pesados sufren degradación por lo que se hace imprescindible el uso de sustancias que eviten esta degradación, estas sustancias actúan formando un complejo con estos metales.

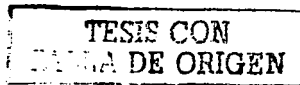
g) Sabor y color

Como se menciona anteriormente en ocasiones la suspensión muestra un sabor o un aspecto desagradable por lo que es necesario el uso de estas sustancias ya sea para enmascarar el sabor o dar al producto una estética aceptable hacia el consumidor.

4.2 Suspensión oral

Las suspensiones orales constituyen la fracción más grande de las suspensiones farmacéuticas. Esta clase es muy efectiva farmacológicamente como consecuencia de numerosos factores, uno de ellos es debido al tamaño de partícula empleada que le provee una mayor biodisponibilidad, la cual se ve aumentada en proporción inversa a la disminución del tamaño. Así, mismo son mas aceptadas por pacientes pediátricos y geriátricos en comparación de otras formas farmacéuticas sólidas.¹⁶

Las suspensiones orales deberán presentar las siguientes características:





1. El medicamento en suspensión no deberá sedimentar rápidamente, para ello existen dos prototipos fundamentales de suspensiones:
 - A) Se admite que el producto insoluble sedimente, pero se puede suspender de nuevo con facilidad, se produce separación de fases, pero no se presenta apelmazamiento.
 - B) El principio activo insoluble se mantiene en suspensión con escasa o nula separación de fases .
2. Las partículas del medicamento que presenten sedimentación deberán redispersarse con gran facilidad y mínimo esfuerzo al agitarse.
3. La suspensión no debe ser demasiado viscosa esto con fines de dosificación.
4. La suspensión debe presentar una estabilidad física y química durante el tiempo de caducidad del producto.
5. La suspensión oral debe presentar una resistencia al ataque microbiológico.

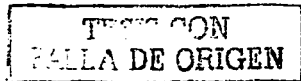
Se debe determinar la consistencia física del producto en presencia de todos los excipientes de la fórmula ya que estos influyen de manera determinante sobre el agente suspensor.

Cuando se desarrolla la formulación de una suspensión oral, se desea una estabilidad física óptima, esto depende de que las partículas en suspensión deban flocularse o permanecer defloculadas. La bibliografía clasifica a las suspensiones en Floculada y Defloculada.

4.2.1 Suspensión floculada.

Este tipo de suspensión cumple con las siguientes características:

Forman agregados suaves, esto debido a fuerzas de tipo Vander Walls entre partículas.





- ❖ Presentan fuerzas de atracción entre las partículas.
- ❖ Sufren sedimentación rápida y uniforme.
- ❖ Presentan un máximo volumen de sedimentación.
- ❖ Forman un sobrenadante claro.
- ❖ Son de fácil redispersión.
- ❖ No forman empastelamiento o caking.

4.2.2 Suspensión defloculada.

Este tipo de suspensión presenta las siguientes características:

- ❖ Microscópicamente presenta partículas individualmente aisladas.
- ❖ Sufren sedimentación lenta y variable de acuerdo al tamaño de partícula.
- ❖ Presentan un mínimo volumen de sedimentación.
- ❖ Forman un sobrenadante turbio.
- ❖ Son de difícil redispersión.
- ❖ Forma sedimento empastelado o caking.

Los problemas e inconvenientes que se presenta en la mayoría de las suspensiones, es la separación en reposo o sedimentación. Al formular o reformular una suspensión el propósito no es eliminar esta sedimentación, sino reducirla al mínimo, es decir disminuir la velocidad de sedimentación. La velocidad a la cual sedimentan las partículas en una suspensión tiene relación con su tamaño, densidad y con la viscosidad del medio de suspensión. La velocidad de sedimentación de una colección de partículas esféricas esta regida por la **ley de Stokes**, expresada de la siguiente manera:

$$V = 2r^2(p_1 - p_2)g/9\eta$$

Donde V es la velocidad terminal en cm/seg, r es el radio de las partículas en cm, p_1 y p_2 son las densidades (g/cm^3) de la fase dispersa y del medio



dispersante respectivamente, g es la aceleración debida a la gravedad (980.7 cm/seg^2) y n es la viscosidad newtoniana del medio de dispersión en poises.

La ley de stokes solo se cumple si el movimiento hacia abajo de las partículas no es suficientemente rápido para causar turbulencia. La ecuación de stokes suministra los factores que pueden influir en la velocidad de sedimentación: la velocidad de sedimentación disminuye con el tamaño de las partículas siempre que estas se mantengan en estado defloculado¹⁷

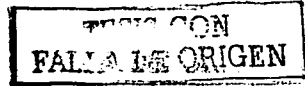
4.3 Ventajas de una suspensión oral

Las suspensiones ofrecen una variedad de ventajas en comparación a otras formas farmacéuticas, algunas de ellas se mencionan a continuación:¹⁸

- ❖ Suelen ser mas aceptadas en pacientes pediátricos y geriátricos.
- ❖ Son generalmente administradas a personas con problemas de deglución.
- ❖ En numerosas ocasiones el uso de suspensiones mesura el sabor desagradable de ciertos fármacos.
- ❖ Los fármacos formulados en suspensiones son más biodisponibles comparadas con las tabletas y cápsulas.
- ❖ Las suspensiones acuosas son útiles como forma farmacéuticas para administrar principios activos insolubles o pocos solubles.

Por otra parte la presentación final del medicamento deberá cumplir las siguientes características:

- ❖ El principio activo deberá estar protegido de factores que afecten su estabilidad física y microbiológica.
- ❖ Enmascaramiento de sabor, olor y color desagradable.





- ❖ Estéticamente aceptable.
- ❖ Formulación sencilla y económica.
- ❖ Manufactura fácil.
- ❖ Económica a gran escala.
- ❖ Estar contenido en el material de empaque adecuado.
- ❖ Contar con una dosificación uniforme.

4.4 Desventajas de la suspensión oral

Las desventajas que presentan las suspensiones son:

- ❖ Dosis múltiples.
- ❖ Dosis inexactas

4.5 Causas y soluciones al desarrollar una suspensión oral.

Cuando se desarrolla una suspensión oral una serie de dificultades se presentan, por lo que es necesario saber la causa de este problema para poder aplicar la acción correctiva correspondiente. Los problemas más comunes que se encuentran en el desarrollo se menciona a continuación:

> AGREGACIÓN O APELMAZAMIENTO.

Causa: Aumento en el tamaño de cristales, con fusión de cristales hasta la formación de un aglomerado o un cuerpo compacto sólido. El sistema esta defloculado.

Solución: Modificar las características granulométricas del principio activo.

Aumentar la densidad de la suspensión oral

Aumentar la viscosidad del vehículo de la suspensión oral

Determinar el *potencial zeta* de la suspensión¹²



> FENÓMENO DE CRISTALIZACIÓN POSTERIOR

Causas: *Polomorfismo* del principio activo. Combinación de entidades del principio activo con diferentes estructuras (polvos cristalinos con polvos amorfos)

Se presenta una gran diferencia entre la características granulométricas.

Las variaciones en la temperatura pueden producir enfriamiento de una solución saturada.

Un exceso de agente tensoactivo provoca que el principio activo se solubilice con una posterior precipitación.

Solución: Reducir la tensión interfacial para reducir la energía superficial libre de las partículas.

Evitar el uso de entidades cristalinas diferentes.¹³

Utilizar principios activos que no presenten grandes diferencias granulométricas, o en su caso utilizar un homogenizador dentro del proceso de fabricación para homogenizar el tamaño de partícula.

Crear sobre las partículas un recubrimiento protector, esto se logra con la adición de un coloide protector .

Determinar la concentración óptima del agente tenso activo. Para su posterior variación en el vehículo de suspensión.

> DEFLOCULACIÓN DE LA SUSPENSIÓN

Causas: Concentración excesiva de electrolitos, causando un cambio en el potencial zeta de la suspensión.

Cristalización posterior de la suspensión.



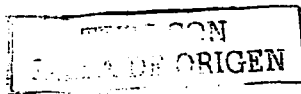
- Solución:** Determinar las propiedades del medicamento.
- Determinar la concentración óptima del agente tensoactivo, polímeros y electrolitos utilizados en la formulación.
- Determinar la carga iónica del medicamento, agente de floculación y agente de suspensión .
- Determinar una prueba a base de floculación controlada. ¹³

> FLOTACIÓN

- Causas:** El principio activo con características hidrofóbicas no está lo suficientemente humectado por el agente humectante, lo cual provoca que se presente aire a las partículas.
- Solución:** Emplear en la formulación un agente humectante con características hidrofílicas.
- Utilizar un agente tensoactivo no-iónico para reducir el ángulo de contacto interfacial entre partículas.
- Añadir a la formulación un exceso de una sustancia macromolecular con características fuertemente hidrofílicas.

> SEDIMENTACIÓN DE LA SUSPENSIÓN

- Causas:** Cantidad insuficiente del agente suspensor o tiene deficiente rendimiento
- Efecto electrolítico.
- Solución:** Evaluar diferentes concentraciones del agente de suspensión para mejorar la viscosidad.
- Aumentar las características *tixotrópicas* del sistema.





Determinar la cantidad de electrolitos y las cargas iónicas.

> VARIACIÓN DE pH

Causas: Sistema buffer insuficiente.

La carga superficial de las partículas se encuentra alterada.

Se presenta degradación del principio activo.

Contaminación microbiológica.

Solución: Modificar el sistema buffer, evitando el uso de excesivo de sales.

Determinar el carácter iónico del principio activo, agente tensoactivo y de los polímeros presentes en la formulación.

Determinar la estabilidad del principio activo y el tipo de productos de degradación.

Controlar el sistema de conservadores, realizar prueba de eficiencia de conservadores.

> CAMBIO EN LAS CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

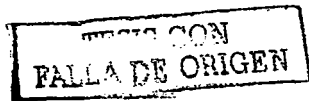
Causas: El saborizante presenta elevada reactividad. Los aldehídos se oxidan con facilidad y pueden actuar como agentes reductores para el principio activo.

Los esteres efectúan intercambios con los radicales alcohólicos y/o ácidos para formar ésteres más estables.

Reacción de los colorantes con el principio activo

La suspensión lleva una carga excesiva de aire.

El agente de suspensión se floclula.





Solución: Realizar un estudio de evaluación de saborizante. Este estudio se realizará de acuerdo al tipo de compuesto orgánico.

Determinar la reactividad de los saborizantes y colorantes. Determinar la estabilidad del colorante al pH empleado.

Evitar el atrapamiento de aire por parte del producto, ya sea desairear el producto o adicionar un agente antiespumante.

Determinar el contenido de electrolitos en la suspensión oral.

5. CARBOPOL

5.1 HISTORIA

Existe información científica de los polímeros Carbopol mejor conocidos como hidrogeles desde los 50's y desde entonces existe en el mercado, utilizándose en el área farmacéutica, cosmética, alimenticia, etc. La primer resina Carbopol con grado tópica y oral fue la 934P, dando su impacto en las formas sólidas de dosificación y formulación de tabletas para liberación controlada, gracias a sus propiedades como modulador de la liberación del principio activo.

Recientemente existe un número enorme de resinas Carbopol, pero las más nuevas son la 971 NP y 974 NF, que son de uso oral especialmente la última.¹⁹

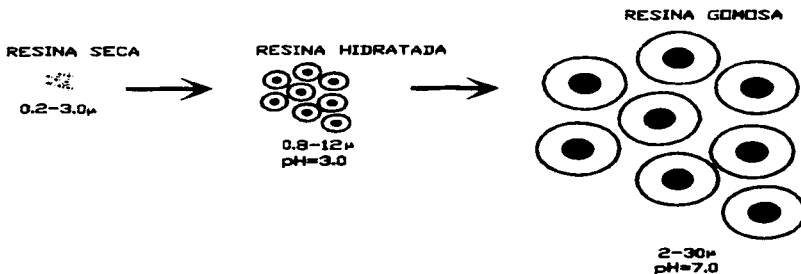
5.2 Propiedades generales.

Los carbopoles son polímeros de ácido acrílico de muy alto peso molecular, que están químicamente entrecruzados con los alcoholes polialquénlicos o con glicol divinilo. Los polímeros Carbopol son polvos floculados de partículas primarias de un diámetro promedio de 0.2 micrones. Cada



partícula puede ser vista como una estructura de cadenas de polímero con pesos moleculares en el orden de los billones. Los polímeros entrecruzados no se disuelven en agua, sino que forman dispersiones coloidales de gel. Los carbopoles se hinchan en agua por arriba de 1000 veces su volumen original (y 10 veces su diámetro original) para formar un gel cuando estos son neutralizados a pH de 4 – 6 con una base adecuada. Figura 1.

FIGURA 1. Tamaño de partículas de las resinas de carbopol.



Debido a que el pka del Carbopol es de 6 ± 0.5 , los grupos carboxilato sobre la parte posterior del polímero se ioniza, resultado en repulsión entre las partículas negativas, las cuáles se añaden al hinchamiento del polímero.

Esto resulta en una suspensión hidrocoloide de geles de Carbopol.

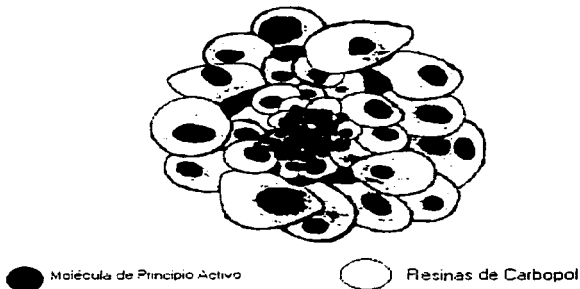
La formulación resultante tendrá una gran cantidad de partículas de micro gel hinchadas, con espacios intersticiales en los cuales las partículas suspendidas son atrapadas. Los microgeles de Carbopol son fácilmente movidos por agitación, pero una vez que la agitación cede, la estructura de



macrogel se forma inmediatamente otra vez. Esto permite que las suspensiones altamente viscosas sean agitadas fácilmente, con recobro instantáneo una vez que la agitación termina.

Los carbopoles se utilizan en las suspensiones orales para hacerlas más espesas, para modificar las características de flujo, para suspender ingredientes insolubles, y para proporcionar bioadhesión. Estos polímeros unidos a través de enlaces cruzados de ácido acrílico proporcionan una habilidad excelente para suspender ingredientes insolubles y eliminan el problema de sedimentación, incluso cuando son utilizados a muy bajos niveles. Los carbopoles se hinchan cuando son hidratados y neutralizados, formando una dispersión coloidal. Los ingredientes insolubles en las suspensiones son entonces atrapados permanentemente en los espacios intersticiales entre las partículas del hidrogel.²⁰ Figura 2.

FIGURA.2 Encapsulado o atrapamiento del principio activo insoluble.



2014
UNIVERSIDAD DE ORIENTE



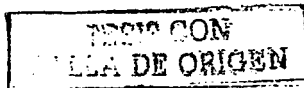
5.2.1 Función

Los polímeros Carbopol tienen la capacidad de ser moduladores de la liberación del principio activo, adhesivos biológicos, modificadores de las propiedades reológicas de los líquidos (fluidez), viscosantes; dar consistencia específicas a formulaciones líquidas y aglutinantes, por su estructura química y su capacidad de aglomerar las partículas sólidas.²¹

5.2.2 Aplicación de los carbopoles.

Por su versatilidad, la familia de polímeros Carbopol han incursionado en distintos rangos de aplicación tanto en la industria cosmética, alimenticia y farmacéutica. En el área farmacéutica específicamente sus aplicaciones son:²²

- ❖ Liberación Controlada en tabletas y cápsulas.
- ❖ Bioadhesión en aplicaciones bucales, oftálmicas, intestinales, nasales, vaginales y rectales.
- ❖ Espesantes para obtener una amplia gama de viscosantes y propiedades de flujo en lociones, cremas, geles y sistemas transdérmicos.
- ❖ Ingredientes en suspensiones insolubles para aplicaciones orales, suspensiones, tópicos y tabletas.
- ❖ Emulsificantes tópicos en sistemas aceite-agua.



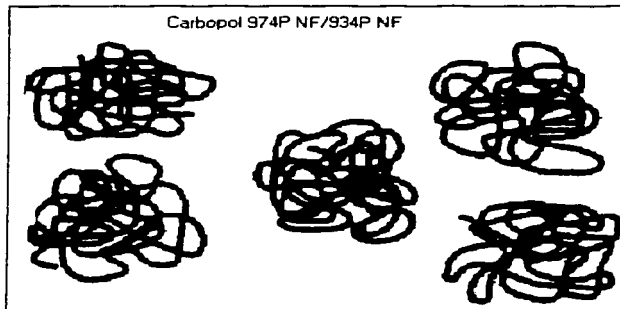


5.2.3 Macroviscosidad y Microviscosidad

Las resinas Carbopol que son mas altamente entrecruzadas químicamente tales como Carbopol 974P-NF o Carbopol 934P-NF tienen una estructura de gel tipo "bola u ovillo" como se muestra en la figura 3. Debido a la gran cantidad de enlaces entrecruzados que restringen al polímero, este no puede expandirse fácilmente y se requiere mayores concentraciones para llenar los espacios entre las partículas dilatadas. Esto indicaría que el Carbopol 971P-NF tiende a ser mas eficiente a bajos niveles que el Carbopol 934P-NF o que el Carbopol 974P-NF . Figura 4 ²³

FIGURA 3. Efecto de la densidad de entrecruzamiento en la estructura de gel

Estructura de Gel tipo "Bola de hilo u ovillo"





Continuación. FIGURA 3 Efecto de la densidad de entrecruzamiento en la estructura de gel.

Estructura de gel tipo 'red de pesca.'

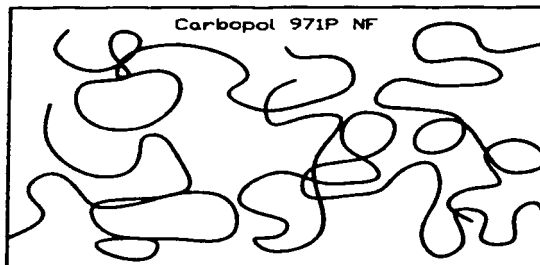
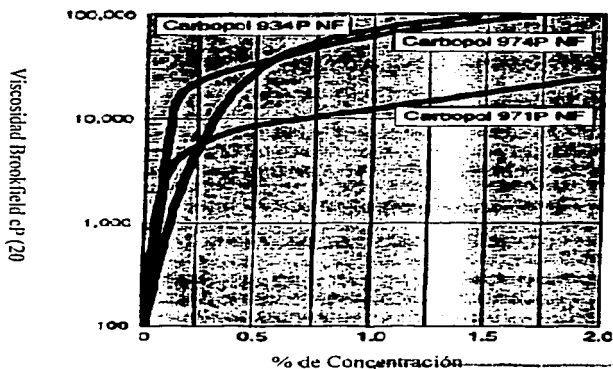


FIGURA 4. Niveles de eficiencia entre carbopoles.

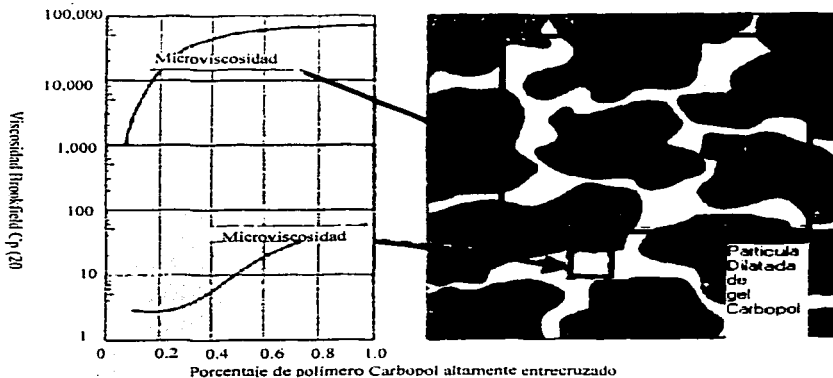


77 001
FALLA DE ORIGEN



La figura 5 muestra los resultados de un estudio en el que se prepararon geles de resina Carbopol con alto y ligero grado de entre cruzamiento químico, usando soles de oro con un tamaño de partícula de 0.1 micrones. Cuando estos geles fueron analizados usando dispersión de luz quasi-estática (QELS), se encontró que los geles de mayor viscosidad tales como Carbopol 934P-NF y Carbopol 974P-NF no eran homogéneos en viscosidad, por el contrario, presentan zonas de macroviscosidad muy alta y zonas de microviscosidad de capa de agua.²³

FIGURA. 5 Macroviscosidad y Microviscosidad



5.2.4 Aplicación del Carbopol a suspensiones.

Los beneficios de las resinas de Carbopol en formulaciones de suspensiones orales son los siguientes:

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



- ❖ Las resinas de Carbopol son efectivas y seguras en aplicaciones orales.
- ❖ Tienen muy altos valores de rendimiento, incluso a bajas concentraciones.
- ❖ Pueden enmascarar el sabor amargo de ciertos fármacos.
- ❖ Las suspensiones que contienen Carbopoles son estables sobre un rango amplio de pH.
- ❖ Son estables a congelamiento y descongelamiento repetidos de una formulación y al autoclave.
- ❖ Son bioadhesivas, permitiendo una mayor biodisponibilidad en suspensiones orales. Debido a su naturaleza química, los carbopoles se hinchan fácilmente en agua, proporcionando una superficie adhesiva para el contacto máximo con la mucina (la glicoproteína predominante en la capa mucosa).
- ❖ Tienen falta de soporte para el crecimiento de hongos y bacterias.
- ❖ No presenta interferencia con la actividad terapéutica de los fármacos.
- ❖ Los carbopoles son de 10 a 50 veces más eficientes en proporcionar valor de rendimiento o habilidad suspensora que las celulósicas o gomas naturales, permitiendo de esta manera que las partículas dispersadas permanezcan suspendidas permanentemente. El valor del rendimiento proporcionado por las resinas Carbopol proporciona estabilidad a las suspensiones, al prevenir la sedimentación de sólidos.²⁴



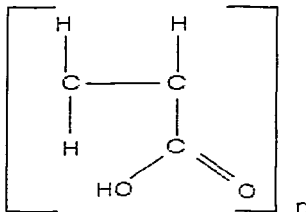
5.2.5 Efecto de la densidad de entrecruzamiento sobre la habilidad suspensora.

Se ha postulado que después de la hidratación, los polímeros ligeramente entrecruzados químicamente como Carbopol 971P-NF presentan una estructura de gel tipo "red de pesca". Debido a que hay pocos sitios de entrecruzamiento que restrinjan el polímero, este se expande fácilmente a bajas concentraciones. En consecuencia los espacios intersticiales entre las partículas dilatadas de gel son eliminados, y no hay diferencia significativa entre micro y macroviscosidad. Debido al entrecruzamiento limitado, el polímero carece de rigidez. Incluso a altas concentraciones, este proporciona un pequeño valor de rendimiento.

BFGoodrich promueve tres resinas de carbopol para uso en suspensiones orales: Carbopol 974P-NF, Carbopol 974P-NF y el Carbopol 971P-NF. El Carbopol 974P-NF tiene un perfil de viscosidad similar al del Carbopol 934P-NF en una formulación semisólida; ambos son polímeros con alto grado de entrecruzamiento que produce geles de alta viscosidad con reología similar a la de la mayonesa.²⁴

5.3 Química de los carbopoles

Estructura general de los carbopoles.





Peso molecular: 603,000

Fórmula estructural: $-(\text{CH}_2 - \text{COH}_2) - = \text{C}_n$

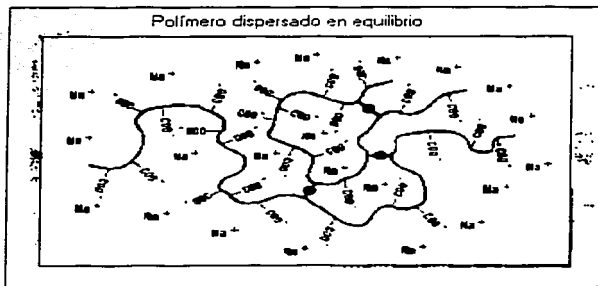
Fórmula empírica: $-(\text{C}_3\text{H}_4\text{O}_2)_x - (\text{C}_3\text{H}_5)_y -$

Apariencia: es un polvo blanco esponjoso e higroscópico con olor ligeramente ácido.

Su tamaño es de 0.2 micrones de diámetro y conglomerados desde 2 a 7 micrones.²⁵

La figura 6 nos muestra la estructura general que presenta el polímero de carbopol.

FIGURA 6. Estructura general del carbopol



5.4 Tipos de carbopoles

Las resinas Carbopol se clasifican de acuerdo a su grado de aplicación ya sea tópica u oral. Los tipos de las diferentes resinas farmacéuticas existen debido a sus propiedades especiales y el uso a sus posibles aplicaciones.²⁶ Existe una variedad extensa de polímeros con aplicaciones farmacéuticas, en las tablas 1 y 2 se indican los de uso oral y algunos ejemplos de uso tópico.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Tabla 1 Resinas de uso oral, tipo polimerización y porcentos residuales del solvente de síntesis.²⁵

Carbómero	Síntesis:polimerización	Solvente residual
934 NF	Alilsucrosa	Benceno < 100ppm
971 NF	Alilpentaeritritf	Acetato de etilo < 0.7%
974 NF	Alilpentaeritritol	Acetato de etilo < 0.5%

"P" se denomina a las resinas de grado oral.

"NF", "USP" aprobados por la Farmacopea de Estados Unidos y otras farmacopeas

Tabla 2 Resinas Carbopol de uso tópico o mucoadhesivo y sus porcentos de solvente residual.²⁶

Carbómero	Solvente residual
910 NF	Benceno < 0.2%
934 NF	Benceno < 0.2%
940 NF	Benceno < 0.2%
941 NF	Benceno < 0.2%
980 NF	Cosolvente benceno < 0.3%

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



5.5 Toxicología de los carbopoles

Las resinas Carbopol han tenido una extensa revisión y evaluación toxicológica. La toxicidad de los Carbómeros ha sido analizada por un Panel de Expertos de la industria cosmética, los cuales han demostrado con sus resultados que los Carbopoles pueden ser utilizados como ingredientes cosméticos. Este resultado y las subsecuentes pruebas reafirman una baja toxicidad e irritación potencial.

Como resultado de las pruebas y las propiedades de los polímeros, el número en la utilización de Carbopoles en el mercado a aumentado, mientras cada vez son más aceptados en la industria Farmacéutica, Cosmética y en la aplicación de detergentes.²⁷

FALLA DE ORIGEN



6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A menor edad, la amibiasis tisular es más grave al igual que en los pacientes desnutridos pero el pronóstico dependerá básicamente de la forma clínica, la oportunidad del tratamiento y de las complicaciones.

El Benzoil Metronidazol se formula en suspensión, debido a que no irrita la mucosa gastrointestinal y además no es amargo, sabor difícilmente de enmascarar en una formulación. El Metronidazol Benzoil en forma de suspensión oral es particularmente adecuado para niños, pero también puede ser usado en adultos con la misma eficacia y buena tolerancia que las tabletas de Metronidazol.

Por lo anterior se pretende la reformulación de una suspensión oral de Metronidazol benzoil optimizando su fabricación ya que el producto va dirigido principalmente a la población infantil y esta forma farmacéutica es mas aceptada que una forma farmacéutica sólida (tabletas). Esta suspensión debe cumplir con todos los requerimientos de calidad y estabilidad preestablecidos, esto con el fin de que pueda competir con los ya existentes en el mercado.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



7. OBJETIVO GENERAL

Reformulación de una suspensión de Benzoil Metronidazol en la cual el agente suspensor sea un Carbopol.

7.1 Objetivos particulares

- ❖ Realizando un estudio de reformulación se optimizara la fórmula de una suspensión de Benzoil Metronidazol.
- ❖ Comprobar la eficacia de los carbopoles como agentes suspensores.
- ❖ Verificar que la nueva fórmula de Benzoil Metronidazol cumpla con las características establecidas por la FEUM 7ª edición y las NOM 059, NOM 072 y NOM 177.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



8. HIPÓTESIS

Con la formulación establecida de la suspensión de Benzoin Metronidazol, se realizara una reformulación utilizando Carbopol como agente suspensor obteniendo así una nueva formulación que cumpla con los requisitos establecidos por la Farmacopea de los estados Unidos Mexicanos 7ª edición y las NOM 059, NOM 072 y NOM 177.

TRABAJA CON
FALLA DE ORIGEN



9. Metodología.

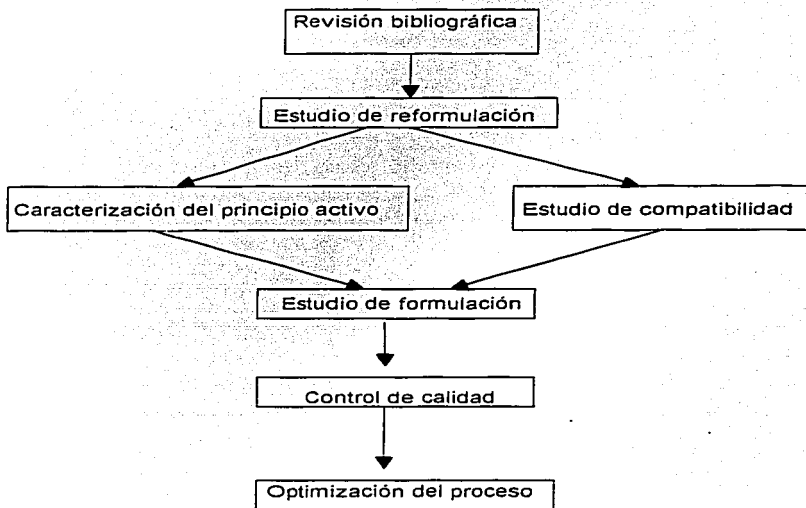
9.1 Material

Papel glassine	
Cucharones	
Espátulas de acero inoxidable	
Barras magnéticas	
Nombre	Marca
<u>Vidrio</u>	
Vasos de precipitados 50, 250 y 500mL	Kimax
Vasos de acero inoxidable de 500mL y 1L.	Kimax
Vaso de acero inoxidable de 2L.	Kimax
Probetas de 100mL y 1000mL.	Pyrex
Pipetas volumétricas 1y 10mL	Kimax
Pipetas graduadas 1, 5 y 10mL	Kimax
Matraces volumétricos 5 y 10 mL	Pyrex
<u>Equipo</u>	
Potenciómetro	COLE-PARMER
Espectrofotómetro UV/VS	PERKIN ELMER
Balanza analítica	OHAUS
Parrilla de agitación y calentamiento	CORNING
Viscosímetro Brookfield	EQUIPAR
<u>Reactivos</u>	
Benzoil Metronidazol	D. Mercurio
Carbopol 934P NF	BF Goodrich
Carbopol 974P NF	BF Goodrich
Azúcar en polvo	Comercial
Benzoato de sodio	D. Mercurio
Agua destilada	
Saborizante	Derman
Hidróxido de sodio	Productos químicos Monterrey



9.2 Método

El procedimiento a seguir en la reformulación es:





9.3 Caracterización del principio activo.

Ensayos de Identidad.

Absorción UV:

La molécula tiene dobles enlaces, en los anillos de imidazol y aromático del benzoato, que puede absorber luz U.V.

MGA 0367. El espectro de UV de una solución etanólica cuya concentración final sea 0.001% en un intervalo de 210 a 350nm, se observan máximos a 230 y 310nm y un mínimo a 260nm, y presenta las mismas longitudes de onda que una solución similar de la Sref de benzoil metronidazol⁸

Absorción IR

MGA 0351. El espectro IR de una dispersión de la muestra en bromuro de potasio, exhibe máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda que una preparación similar de la Sref de benzoil metronidazol.

Los grupos característicos que presenta son:⁸

GRUPO		Frecuencia	Intensidad
C = CH	C - H	3140	Débil
C - CH ₃		3000	Débil
C - H		3030	Débil
C = C		1610	Débil
NO ₂	N = O	1530 Y 1350	Fuerte Y Media
CH ₂ - CH ₂		1475	Fuerte
CO - O	C - O	1040	Media
C - NO ₂	C - N	835	Media
CO - O - C	C - O - C	1270 Y 1285	Fuertes
CH	Aromáticos	744	Media
CH		712	Fuerte
C = O		1720	Fuerte

**Valoración.**

MGA 0991. Titulación no acuosa. Disolver 250mg de la muestra en 50mL de ácido acético glacial y 10 mL de anhídrido acético, titular con solución 0.1N de ácido perclórico, determinando el punto final potenciométricamente. Efectuar una determinación en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de solución 0.1N de ácido perclórico equivale a 27.53mg de benzoil metronidazol.

Pérdida por secado.

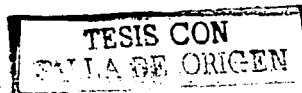
Es común que los compuestos orgánicos se encuentren contaminados con agua u otros disolventes que durante el proceso de fabricación no es posible eliminar completamente, el Benzoil Metronidazol no contiene agua de cristalización y el proceso de fabricación implica una recristalización de acetato de etilo, por lo que es necesario determinar la cantidad de material volátil de cualquier naturaleza que pueda estar en la sustancia. *MGA 0671.* No mas de 5%. Determinar en un gramo de muestra. ⁸

Residuo de ignición.

Es un ensayo mediante el cual se determina materia inorgánica que se encuentre como contaminante en el material orgánico analizado. *MGA 0751.* No mas del 0.1%. Determinar en un 1g de muestra.

Metales pesados.

Es importante su determinación, debido a los efectos tóxicos dentro del organismo. *MGA 0561.* No más de 20ppm. Determinar sobre el residuo obtenido en la prueba anterior.





pH.

Es una prueba que nos indica la pureza de la sustancia, Con un pH de 3.7 a 5.8.

Temperatura de fusión

MGA 0471. Entre 98°C y 102°C.

Cromatografía en capa fina.

En una cámara de vidrio usando como fase móvil una mezcla de Benceno – Acetona 7:3 colocar la placa de vidrio cuyo espesor de silica gel sea de 0.25mm y aproximadamente 2 microlitros de la solución sobrenadante de la muestra de Metronidazol Benzoil diluido en alcohol por cinco minutos, se revelara con lámpara de luz UV de 254nm, obteniendo una sola mancha con un Rf aproximado de 0.55.³

9.4 Evaluación física y química de la suspensión oral

Aspecto

Vaciar el contenido de 10 envases de la muestra, previamente agitados, a probetas limpias y secas, provistas de tapón. Observar bajo condiciones adecuadas de visibilidad. El contenido debe vaciarse con fluidez y debe ser una suspensión homogénea, viscosa, libre de grumos y de partículas extrañas. Después de 24 horas de reposo puede presentar ligera sedimentación que al agitarse debe resuspenderse.

pH

MGA 0701. Entre 4.5 y 7.0



Ensayos de identidad.

MGA O367. Proceder Como se indica en la valoración; el espectro UV obtenido con la preparación de la muestra corresponde con el obtenido con la preparación de referencia; emplear celdas de 1cm y metanol como blanco de ajuste.

MGA 0241, Capa delgada.

Soporte: Gel de sílice 60 F₂₅₄ capa de 0.25 mm de espesor .

Fase móvil: Mezcla de Benceno-Metanol (70:30)

Preparación de referencia: Preparar una solución de benzoil metronidazol, de pureza conocida, en una mezcla de volúmenes iguales de acetona y metanol que contenga 1.25 mg/mL de metronidazol.

Preparación de la muestra: Pasar una alícuota de la muestra, previamente agitada, equivalente a 1.25 mg de metronidazol, a un matraz volumétrico de 100mL, agregar 50mL de una mezcla de acetona-metanol (1:1), agitar mecánicamente durante 15min, llevar al aforo con la misma mezcla, agitar y filtrar.

Procedimiento: Aplicar a la cromatoplaca en carriles separados, 0.1mL de la preparación de referencia y 0.1mL de la preparación de la muestra. Desarrollar el cromatograma con la fase móvil hasta $\frac{1}{4}$ partes arriba de la línea de aplicación, retirar la cromatoplaca de la cámara, marcar el frente de la fase móvil, secar con corriente de aire y observar bajo la luz ultravioleta. La mancha principal obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra, debe corresponder en tamaño, color y R_f a la mancha obtenida con la preparación de referencia.



Limites microbianos.

MGA 0571. La muestra no debe contener más de 100 UFC/mL de mesófilos aerobios, no más de 10 UFC/mL de hongos y levaduras y debe estar ausente de microorganismos patógenos.

Valoración.

MGA 0361.

Preparación de referencia: Pesar una cantidad de benzoil metronidazol, de pureza conocida, equivalente a 1.25mg de metronidazol. Pasar a un matraz volumétrico de 100mL, disolver y llevar al aforo con metanol, mezclar. Pasar una alícuota de 5mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 50mL, llevar al aforo con metanol y mezclar. Esta solución contiene 12.5ug/mL de metronidazol.

Preparación de la mezcla: Pasar una alícuota de la muestra, previamente agitada, equivalente a 125mg de metronidazol a un matraz volumétrico de 100mL que contenga 70mL de metanol y que este en agitación mecánica, proseguir agitando durante 15min. llevar al aforo con el mismo disolvente y mezclar. Pasar un volumen de la solución anterior a un tubo de centrifuga y centrifugar a 1500rpm durante 10min. Pasar un alícuota de 1mL del líquido sobrenadante a un matraz volumétrico de 10mL llevar al aforo con metanol y mezclar. Pasar una alícuota de 5mL de esta solución a un matraz volumétrico de 50mL, llevar al aforo con metanol y mezclar.

Procedimiento. Determinar la absorbancia de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra a la longitud de onda de máxima absorbancia de 310nm aproximadamente, utilizando celdas de 1cm y metanol como blanco de ajuste. Calcular la cantidad en miligramos de



metronidazol ($C_6 H_9 N_3 O_3$) en el volumen de muestra tomada por medio de la fórmula siguiente:

$$DC(A_m/A_{ref})$$

en donde D es el factor de disolución de la muestra; C es la cantidad por mililitro de metronidazol en la preparación de referencia; A_m y A_{ref} son las absorbancias obtenidas con la preparación de la muestra y con la preparación de referencia, respectivamente.

9.5 Compatibilidad del principio activo con los excipientes

En frascos transparentes se colocó el principio activo y los excipientes en una proporción de (1 :1). Las muestras se colocaron en las estufas de 20°C, 40°C, 50°C, y 60°C, así como en la cámara de luz blanca a temperatura ambiente.

Los muestreos se llevaron a cabo una vez por semana durante tres meses siendo analizadas por el método de cromatografía en capa fina, para la cual se disolvían las muestras en etanol y comparándolas con un estándar preparado el mismo día de análisis. Las muestras se eluyeron en una mezcla de benceno-acetona (7:3)

9.6 Formulación

Para llevar a cabo el estudio de formulación fueron propuestas varias formulaciones variando únicamente al agente suspensor y manteniendo constante los demás excipientes incluyendo al principio activo. Las formulaciones propuestas son las siguientes:

**Tabla 3 Formulaciones propuestas**

Formulas	Excipientes (gramos/100mL.)							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Carbopol 934P-NF	0.3g	-	0.4g	-	0.5g	-	1.0g	-
Carbopol 974P-NF	-	0.3g	-	0.4g	-	0.5g	-	1.0g
Metronidazol benzoil	4.0g	4.0g	4.0g	4.0g	4.0g	4.0g	4.0g	4.0g
Agua destilada	18g	18g	18g	18g	18g	18g	18g	18g
Azúcar	60g	60g	60g	60g	60g	60g	60g	60g
Benzoato de sodio	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
Agua destilada	33g	33g	33g	33g	33g	33g	33g	33g

9.6.1 Método de fabricación

a) Lotes de 100mL.

En un vaso de precipitados de 50mL. colocar 18g de agua destilada adicionar el carbopol y agitar hasta obtener una mezcla homogénea, posteriormente vaciar 4.0g. de metronidazol benzoil y agitar hasta su incorporación con el carbopol (mezcla A).

En otro vaso de precipitados de 250mL. colocar 33g de agua destilada calentar en una placa de calentamiento y adicionar 60g de azúcar y agitar hasta disolver en su totalidad, llevar a ebullición, dejar enfriar a unos 80°C aproximadamente y disolver 0.2g de benzoato de sodio, en un vaso de precipitados de 250mL. limpio y seco filtrar el jarabe a través de una bolsa de lana y dejarlo enfriar (mezcla B).

Una vez fría la mezcla B se adiciona la mezcla A y se agitan con una barra magnética a una velocidad moderada hasta la formación de una suspensión uniforme, se incorpora el saborizante y se a completa a 100 mL. agua destilada.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



10 . RESULTADOS

10. 1 Caracterización del principio activo

Los resultados obtenidos para el principio activo y de acuerdo con lo estipulado en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª edición son los que se presentan a continuación en las tablas 4 y 5 :

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



TABLA No 4. Caracterización del principio activo: Metronidazol BenzoiL.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA
REPORTE DE ANÁLISIS DE MATERIA PRIMA

PRODUCTO: BENZOIL METRONIDAZOL
USO: TESIS

MÉTODO: FEUUM 7ª EDICIÓN
ÁREA: FARMACEUTICA

ANÁLISIS	LIMITES	RESULTADOS
Aspecto	Polvo cristalino, color blanco cremoso, inodoro, sabor débilmente amargo	Polvo cristalino blanco, sabor débilmente amargo, inodoro.
Ensayos de identidad		
A. IR	A. Exhibe máximos solamente a las mismas longitudes de onda que una Sref de metronidazol benzoiL	A. Prueba no realizada
B. UV	B. Exhibe máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda que una Sref de metronidazol benzoiL	B. Si cumple con las especificaciones
Valoración	No menos del 98% y no más del 102%	1) 101.78 2) 98.99 3) 99.86
OBSERVACIONES:		ANÁLIZO: VAZQUEZ MAISON ERIKA FECHA: RESULTADO: APROBADO
ELABORADO POR:	APROBADO POR:	VIGENCIA
ERIKA VÁZQUEZ	FRANCISCA ROBLES	Vo.Bo.
		HOJA: 1 / 2

TEST CON
FALLA DE ORIGEN

TABLA No 5. Caracterización del principio activo: *Metronidazol Benzoil*.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA
REPORTE DE ANÁLISIS DE MATERIA PRIMA

PRODUCTO: BENZOIL METRONIDAZOLMÉTODO: FEUUM 7ª EDICIÓNUSO: TESISÁREA: FARMACÉUTICA

ANÁLISIS	LIMITES	RESULTADOS	
pH	pH = 3.7 – 5.8	pH = 4.74	
Residuo de la ignición	No mas de 0.1% con 1g exactamente de muestra	0.897%	
Metales pesados	No mas de 20ppm	15ppm	
Temperatura de fusión	Entre 98°C y 102°C	98.5 – 99°C	
Perdida por secado	No mas del 0.5%	0.134%	
OBSERVACIONES:		ANALIZO: VAZQUEZ MAISON ERIKA FECHA: RESULTADO: APROBADO	
ELABORADO POR: ERIKA VÁZQUEZ	APROBADO POR: FRANCISCA ROBLES	VIGENCIA: Vo.Bo.	HOJA: 2 / 2

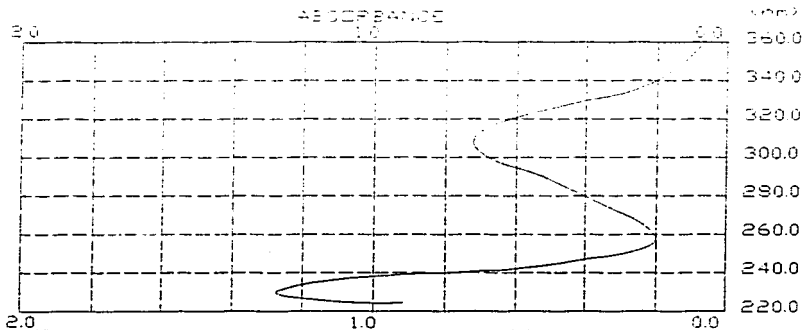
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



10.1.1 Espectroscopia UV del principio activo.

El espectro de UV de la muestra de benzoil metronidazol obtenido siguiendo el método de la FEUM 7ª edición se presenta a continuación en la figura 7:

FIGURA No 7. Espectro de UV del benzoil metronidazol.



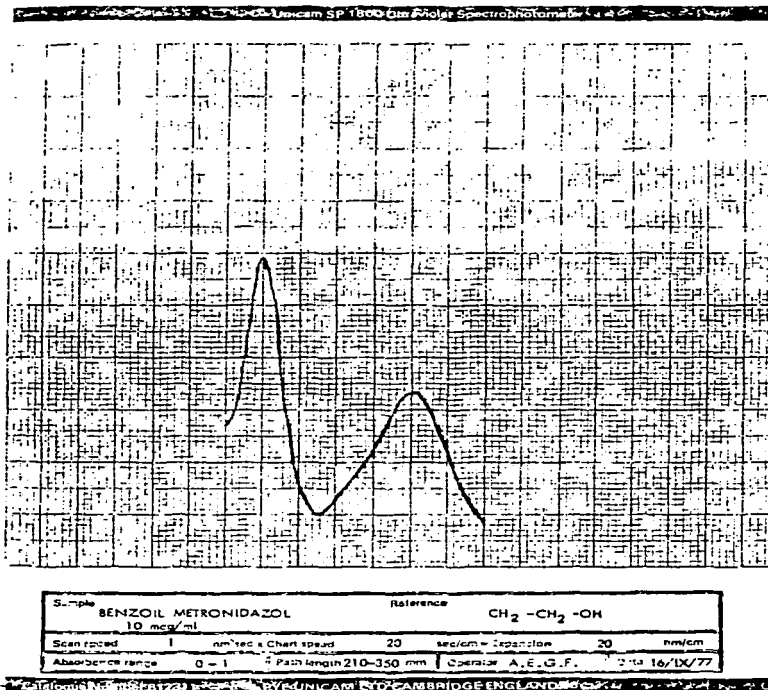
Los máximos y mínimos registrados para el principio activo de Benzoil Metronidazol son los siguientes:

Longitud de onda	Dato
309.0 nm (Max)	0.337 ABS
259.2 nm (Min)	0.083 ABS
229.6 nm (Max)	0.554 ABS

El comportamiento de la muestra del benzoil metronidazol mostrado anteriormente es similar a la reportada por la literatura la cual se presenta a continuación en la figura 8 :



FIGURA No 8. Espectro de UV del benzoil metronidazol reportado en la literatura.⁹



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



10.2 Pruebas de compatibilidad.

Debido a que los excipientes de la formula original se cambiaron fue necesario realizar pruebas de compatibilidad para el cual se utilizo un sistema de elusión Benceno – Acetona (7:3) y se sometió a temperaturas de 20, 40, 50 y 60°C obteniendo los siguientes resultados:

Tabla 6 Estudio de compatibilidad Fármaco – Excipiente a diferentes temperaturas

Muestras	Semanas											
Benzoil												
Metronidazol +	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Crbopol 974P-NF	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Carbopol 934P-NF	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Azúcar	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Benzoato de sodio	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(-) No presento degradación

(+) Presento degradación

La prueba anterior se realizo por duplicado para su confiabilidad obteniendo el mismo resultado para la segunda muestra.

En todas las temperaturas se logro obtener satisfactoriamente un resultado negativo por lo que no hubo degradación o interacción entre el principio activo y los excipientes.

Con el mismo propósito también se realizaron pruebas a luz blanca y el resultado fue el mismo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Tabla 7 Estudio de compatibilidad Fármaco – Excipiente expuesto a Luz Blanca

Muestras	Semanas											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Benzoil												
Metronidazol +												
Carbopol 974P-NF	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Carbopol 934P-NF	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Azúcar	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Benzoato de sodio	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(-) No presento degradación

(+) Presento degradación

10. 3 Formulaciones propuestas.

Para realizar el estudio de reformulación se utilizaron diferentes concentraciones del carbopol 974NP-NF y del carbopol 934P-NF sin embargo al obtener las primeras formulaciones se observó que con el carbopol 934P-NF la suspensión presentaba mejor apariencia y con una cantidad menor que al utilizar carbopol 974P-NF por lo que se decidió utilizar solo carbopol 934P-NF para la optimización de la fórmula final. Las concentraciones utilizadas se muestran en la siguiente tabla:



Tabla No 8 Cantidades utilizadas de agente suspensor en la fabricación de lotes piloto en la suspensión oral de Benzoil Metronidazol.

Excipientes	Concentraciones		
	A	B	C
Formulas			
Carbopol 934P-NF	0.3g	0.4g	0.5g
Metronidazol benzoil	4.0g	4.0g	4.0g
Agua destilada	18g	18g	18g
Azúcar	60g	60g	60g
Benzoato de sodio	0.2	0.2	0.2
Agua destilada	33g	33g	33g

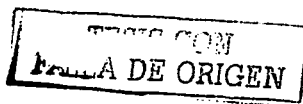
La formulación B de Carbopol 934P- NF, se observo a simple vista y presento una buena viscosidad, por lo que se procedió a practicarle las pruebas correspondientes a la suspensión oral de Benzoil Metronidazol conforme a lo establecido en Farmacopea y la Norma Oficial Mexicana. Una vez concluidas estas pruebas la fórmula obtenida que cumplió con las características de una suspensión oral es la siguiente:

FORMULA B :

Cada 100ml contienen:

Benzoil metronidazol	3.48 %
Carbopol 934P-NF	0.34 %
Agua destilada	15.57 %
Azúcar	51.90 %
Benzoato de sodio	0.17 %
Agua destilada	28.54 %
Agua desionizada c.b.p	100.00ml

Con la formula obtenida se procedió a realizar las pruebas de control de calidad de acuerdo con la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª edición.





10.4 Evaluación Física y Química de la suspensión oral.

TABLA No 9. Caracterización de la suspensión de Benzoil Metronidazol.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA" LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA REPORTE DE ANÁLISIS FORMA FARMACÉUTICA			
PRODUCTO: <u>BENZOIL METRONIDAZOL</u>		F. FARMACÉUTICA: <u>SUSPENSION</u>	
USO: <u>TESIS</u>		ÁREA: <u>FARMACÉUTICA</u>	
ANÁLISIS	LIMITES	RESULTADOS	
Aspecto	El contenido debe vaciarse con fluidez y debe ser una suspensión homogénea.	<i>Es un suspensión homogénea sin partículas extrañas el vaciado es fluido con buena viscosidad.</i>	
Color	Sin limite	<i>Amarillo pálido</i>	
Olor	Sin limite	<i>Un olor agradable a azúcar sin el saborizante</i>	
Valoración	No menos del 98% y no más del 102%	1) 98.04g 2) 99.3g 3) 98.8g	
pH	pH = 4.5 – 7.0	1) 5.68 2) 5.24 3) 5.35	
Viscosidad	Sin limite	1) 1280 y 940cps 2) 1073 y 808.7cps	
OBSERVACIONES:		ANÁLIZO: VAZQUEZ MAISON ERIKA	
		FECHA: 26/04/03	
		RESULTADO: APROBADO	
ELABORADO POR: ERIKA VÁZQUEZ	APROBADO POR: FRANCISCA ROBLES	VIGENCIA	Vo.Bo. HOJA: 1 / 3

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

TABLA No 10. Caracterización de la suspensión de: *Benzoil Metronidazol*.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA
REPORTE DE ANÁLISIS FORMA FARMACÉUTICA

PRODUCTO: BENZOIL METRONIDAZOLF. FARMACÉUTICA: SUSPENSIONUSO: TESISÁREA: FARMACÉUTICA

ANÁLISIS	LIMITES	RESULTADOS		
Densidad	Sin limite	1) 1.223 2) 1.225 3) 1.229		
Ensayos de identidad A. Espectro UV B. C.C.F.	A. 560 B. 5.5	Abs. 552nm Rf. 5.3		
Variación de volumen	Cumple con los requisitos	Si cumple con los requisitos		
Tamaño de partícula	Sin limite	1) 0.2 - 20 micras 2) 0.2 - 10 micras 3) 0.2 - 15 micras		
Velocidad de sedimentación	Cumple con los requisitos	Si cumple con los requisitos		
OBSERVACIONES:		ANÁLIZO: VAZQUEZ MAISON ERIKA FECHA: 26/04/03 RESULTADO: APROBADO		
ELABORADO POR: ERIKA VÁZQUEZ	APROBADO POR: FRANCISCA ROBLES	VIGENCIA:	Vo.Bo.	HOJA: 2 / 3

**EFECTOS CON
FALLA DE ORIGEN**



TABLA No 11. Caracterización de la suspensión de Benzoil Metronidazol.

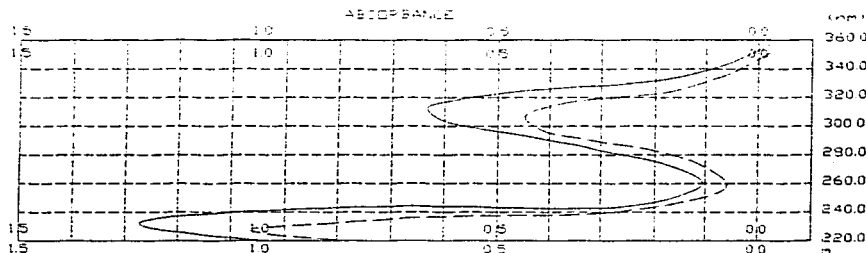
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO				
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"				
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA				
REPORTE DE ANÁLISIS FORMA FARMACÉUTICA				
PRODUCTO: BENZOIL METRONIDAZOL			F. FARMACÉUTICA: SUSPENSION	
USO: TESIS			ÁREA: FARMACÉUTICA	
ANÁLISIS	LÍMITES		RESULTADOS	
Redispersabilidad	Cumple con los requisitos		Si cumple con los requisitos	
Límites microbianos	La muestra no debe contener más de 100 UFC/mL de mesofilos aerobios, no más de 10 UFC/mL de Hongos y levaduras.		0 UFC/mL mesofilos aerobios 0 UFC/mL Hongos y levaduras	
OBSERVACIONES:			ANÁLIZO: VAZQUEZ MAISON ERIKA FECHA: 26/04/03 RESULTADO: APROBADO	
ELABORADO POR: ERIKA VÁZQUEZ	APROBADO POR: FRANCISCA ROBLES	VIGENCIA	Vo.Bo.	HOJA: 3 / 3



10.4.1 Espectroscopia ultravioleta de la suspensión oral

La figura 9 muestra el espectro de UV de la suspensión de Benzoil Metronidazol obtenida en la reformulación y la cual es comparada con un estándar observándose que el comportamiento es idéntico y los máximos y mínimos son casi iguales:

FIGURA No 9. comparación con un estándar de benzoil metronidazol y la suspensión obtenida en al reformulación.



- Muestra estándar de Benzoil Metronidazol
- - - Muestra de la suspensión reformulada de Benzoil Metronidazol



Los máximos y mínimos obtenidos son los siguientes:

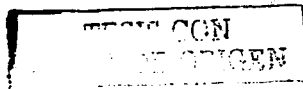
Estándar de referencia		Muestra de la reformulación	
Longitud de onda	Dato	Longitud de onda	Dato
308.8 nm (max)	0.711 ABS	308.4 nm (max)	0.552 ABS
259.6 nm (min)	0.195 ABS	259.6 nm (min)	0.156 ABS
229.2 nm (max)	1.263 ABS	229.2 nm (max)	1.025 ABS

10.5 Optimización del método.

Con los resultados obtenidos de la evaluación física y química de benzoil metronidazol se procedió a optimizar un método de fabricación para diez lotes de 100mL. y nueve lotes de un litro el cual se menciona a continuación:

Método de fabricación para lotes de un litro.

- A. En un vaso de acero inoxidable de 500ml colocar 18g de agua destilada y adicionar 0.4g de Carbopol 934P-NF, agitar con una propela de moño a una velocidad de 300rpm aproximadamente de 25 a 30min. Obteniendo una mezcla homogénea, translúcida la cual debe presentar la menor cantidad de burbujas.
- B. Una vez obtenida A adicionar 4.0g de Benzoil Metronidazol y agitar aproximadamente durante 10min. a 260rpm incorporando completamente ambos productos.
- C. En otro vaso de acero inoxidable de 1000ml calentar 33g de agua destilada y disolver 60g de azúcar agitar a 260rpm y calentar hasta ebullición. Permitir enfriar a unos 80°C y disolver 0.2g de Benzoato de sodio. Filtrar el jarabe en un vaso limpio y seco de acero inoxidable de 2000ml.
- D. Vaciar la mezclas A en la mezcla C cuando este ya se encuentre FRÍA y agitar a 260rpm durante 10min. aproximadamente logrando la incorporación de ambas mezclas.





- E. Adicionar el saborizante, ajustar el pH con hidróxido de sodio y continuar agitando a 1000rpm de 15 a 20min. obteniendo una suspensión homogénea.
- F. Pasar el producto obtenido a un frasco blanco o ámbar de boca ancha identificado con el nombre del producto y número de lote.
- G. Tomar una muestra representativa y proceder a realizar los controles establecidos para producto a granel

TESIS CON
FOLIA DE ORIGEN



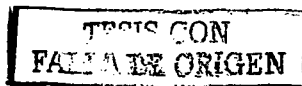
11. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Para lograr reformular la suspensión de Benzoil Metronidazol fue necesario realizar varias pruebas con los Carbopoles a utilizar, esto debido a que el comportamiento de estos es diferente. Se comenzó por practicar con los Carbopoles por si solos utilizando concentraciones diferentes observando de esta forma su capacidad viscosante y calculando los tiempos de agitación para lograr un gel transparente visto a contra luz. Concluida esta prueba se procedió a elegir a los carbopoles que presentaron mejor viscosidad y apariencia comenzando de esta forma la reformulación de la suspensión de Benzoil Meronidazol.

Una vez que se eligieron los carbopoles a utilizar estos fueron sometidos a la prueba de compatibilidad de la cual se obtuvieron resultados satisfactorios debido a que todos los resultados fueron negativos tanto en las diferentes temperaturas a las que se sometieron así como a la exposición a luz blanca, es decir, no existió interacción fármaco excipiente, lo cual es comprobado con la prueba de cromatografía en capa fina. Con estas pruebas concluidas sé tenía más la seguridad de que no habría mayor problema para realizar la reformulación.

Terminadas las pruebas de compatibilidad se procedió a fabricar pequeños lotes utilizando a los carbopoles 974P-NF y 934P-NF utilizando diferentes concentraciones observando lo siguiente:

Al utilizar el carbopol 974P-NF en las concentraciones de 0.3g y de 0.4g la suspensión presentaba muy poca viscosidad para la fabricación de la suspensión en cuanto a la concentración de 0.5g la viscosidad y la apariencia eran buenas





pero no se podía elegir hasta que no se tuvieran los resultados de el otro carbopol.

En cuanto al Carbopol 934P-NF al utilizarlo en la concentración de 0.3g la viscosidad no era la requerida para suspensión, con la concentración de 0.4g la viscosidad y la apariencia eran buenas para la fabricación de la suspensión y la concentración 0.5g ya era demasiado viscosa por lo que no era útil para la reformulación.

Observando los resultados anteriores se concluyo que el carbopol 974P-NF a una concentración de 0.5g y el Carbopol 934P-NF en concentración de 0.4g son los ideales para llevar acabo la reformulación de la suspensión de metronidazol benzoil, sin embargo

se eligió al Carbopol 934P-NF debido a que se requería menos cantidad y mostraba una mejor viscosidad y apariencia que el carbopol 974P-NF por lo que una vez teniendo este resultado se comenzó a obtener un método de fabricación y proponer la reformulación final de la suspensión de Benzoil Metronidazol.

Para obtener el método de fabricación se realizaron lotes piloto de 100mL calculando las cantidades de todos los excipientes y del principio activo, durante la fabricación el mayor problema que se presento fue la obtención del gel de Carbopol ya que se requiere de bastante tiempo para la disolución total del polvo ya que no deben de quedar grumos de polvo o de gel antes de adicionar el Benzoil metronidazol. Una vez disuelto todo el polvo de Carbopol la suspensión siempre quedara homogénea al final.

Es importante hacer notar que en la preparación del jarabe de acuerdo con el método de fabricación hay que llevarlo a ebullición, esto es para concentrarlo, sin



embargo para poder mezclarlo se debe dejar enfriar completamente para evitar una inversión de azúcares ya que al ocurrir esto la suspensión no se formara.

Durante el proceso de fabricación nunca se debe de dejar de agitar para evitar la formación de grumos o que la suspensión no se mezcle.

Una vez que se obtuvo la suspensión de Benzoil Metronidazol se realizaron las pruebas mínimas requeridas para esta forma farmacéutica de acuerdo con la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª edición y el Diario Oficial Mexicano, los resultados obtenidos se pueden observar en las tablas de la 6 a la 10 tanto de la caracterización del principio activo como con la suspensión terminada, todos los resultados fueron favorables y entraron dentro de los límites de aceptación para aprobar la nueva formulación de la suspensión de Benzoil Metronidazol.

También se obtuvo el espectro de UV de la suspensión la cual fue comparada con un estándar de la muestra. El comportamiento fue el mismo en cuanto a los máximos y mínimos la diferencia no es muy notoria y al obtener el resultado de la valoración con estos datos entran en el rango marcado en la FEUM 7ª edición por lo que la dosis es aceptada.

Otro punto importante dentro de la presentación de la suspensión es su apariencia ya que al ser dirigida a la comunidad infantil principalmente esta debe ser aceptada a simple vista y posteriormente por su sabor por lo que se le dio un agradable sabor naranja, la apariencia que esta presenta es bastante agradable, la cual tiene un ligero color amarillo por lo que fue uno de los motivos de elegir el sabor naranja para combinar el color con el sabor y tratar de que la suspensión sea más aceptada, como ya se menciona por esta comunidad principalmente.



Se puede decir que dentro de la reformulación uno de los logros más notorios fue la cantidad de volumen de sedimentación ya que esta desapareció casi por completo, en la mayoría de las suspensiones este es uno de los problemas más frecuentes de controlar por lo que el agente suspensor muchas veces viene en gran cantidad, al reformular la suspensión de Benzoil Metronidazol y al utilizar al Carbopol 934P-NF como agente suspensor se redujo la cantidad de este y se controló la sedimentación además de que el poco sedimento que se forma se resuspende con una ligera agitación y el tiempo de sedimentación tiene un periodo muy largo por lo que no se alcanza a notar si ya sedimento o no con facilidad a simple vista.

Al final se obtuvo una suspensión la cual cumple con las características mínimas requeridas para esta forma farmacéutica y también se cumplió con el objetivo propuesto, así como con la hipótesis planteada en este proyecto, dando como resultado *una suspensión de Benzoil Metronidazol utilizando al Carbopol 934P-NF como agente suspensor.*

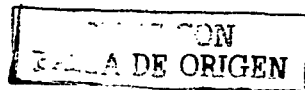
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



12. CONCLUSIONES

El Carbopol al ser utilizado como agente suspensor proporciona excelentes resultados, ya que al utilizarlo en la fabricación de la suspensión oral de Benzoid Metronidazol por lo que se logra obtener una suspensión oral que cumple con las características establecidas para las suspensiones, en la cual se observó una viscosidad buena y un volumen de sedimentación difícil de percibir a simple vista. Es importante mencionar que el método de fabricación no es fácil de obtener ya que se debe tener cuidado de disolver perfectamente el carbopol esto es debido a su habilidad para humedecerse la cual provoca la formación de grumos de polvo seco y por lo tanto dificultad para obtener una mezcla homogénea, sin embargo al obtener la mezcla homogénea de un gel de carbopol y al ser utilizado los resultados son excelentes. Tal vez el único inconveniente que se puede mencionar es el tiempo de agitación ya que requiere de bastante tiempo para lograr obtener un gel de carbopol por lo antes mencionado, así como el tiempo y la velocidad de agitación que se requiere al momento de ajustar el pH.

Al trabajar con diferentes concentraciones de carbopol se puede observar el comportamiento diferente aun cuando se está trabajando con un mismo tipo de carbopol, en este caso el Carbopol 934P-NF se está variando 0.1g entre concentraciones, las diferentes viscosidades que presentan es muy notoria y no es necesario en ese momento medirla ya que a simple vista se denota la diferencia





13. SUGERENCIAS

1. Se recomienda realizar el estudio de estabilidad para la suspensión de Benzoil Metronidazol.
2. Buscar la forma de reducir el tiempo y la velocidad de agitación para obtener el gel de carbopol.
3. En lo que se refiere a la fabricación se recomiendan los siguientes puntos:
 - ✓ Lavar o enjuagar perfectamente la propela antes de introducirla en las diferentes mezclas a fabricar.
 - ✓ No se debe adicionar los excipientes o las mezclas sin agitación
 - ✓ Es recomendable fabricar primero el jarabe y colocarlo en baño de hielo para enfriarlo, mientras se prepara la mezcla B.
 - ✓ Antes de adicionar el Benzoil Metronidazol al Carbopol 934P-NF limpiar la propela perfectamente y observar que la mezcla no contenga grumos o bolas de Carbopol así como burbujas grandes de aire.
 - ✓ Cuando se obtenga la mezcla B dejar enfriar el castramo ya que al obtener la suspensión y ajustar el pH si no está frío se calentará más por el tiempo de agitación y por la velocidad que se aplica, corriendo el riesgo de quemar el equipo.

El Carbopol es un polvo al que se debe de conocer antes de comenzarlo a trabajar por lo que se recomienda realizar pequeñas pruebas de disolución del mismo para observar su comportamiento y facilitar su manejo a la hora de utilizarlo en la fabricación de cualquier forma farmacéutica la cual nos permita el uso de este producto.

RECIBO CON
FALLA DE ORIGEN



14. REFERENCIAS

1. BROCK D. Microbiología. Edit. Prentice Hall Hispanoamericana S.A. USA. 1991: 596-597.
2. FIESE, F.E. Preformulation in the theory and Practice of industrial Pharmacy. 2ªEd. USA.1986: 171-185.
3. CARTENSEN, J.T. Preformulation in Modern Pharmaceutics. Edit. Marcel Dekker, USA. 1990: 450-457.
4. ROMAN, F.D. Innovación y Desarrollo Farmacéutico. Edit. AFM. México 1990: 64-67.
5. Seminario de Actualización en la Industria Química Farmacéutica. USB: México, 1998: 1-20.
6. POOLE, J.W. Preformulación. McNeil Consumer Products E.M.C. Corporation 1982: 1-6
7. MARTÍNEZ, R. Reformulación de un agente antibacterial urinario y validación del método analítico. Tesis Profesional, F.E.S. Zaragoza, UNAM, 1998: 15
8. Revista de ciencias farmacéuticas,(9), 1978: 59

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



9. GUTIÉRREZ, F.A. Proposición a la FNEUM de la monografía del Benzoil Metronidazol y de la forma Farmacéutica Suspensión de Benzoil Metronidazol, Tesis Profesional, Facultad de Química, UNAM, 1978: 18-29.
10. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª Edit. Tomo 1, México, 2000: 115 y 870
11. MARTIN, E.W. Mack publishing co. Easton, PA 1980:306-316
12. HAINES, B.A. AND MARTIN, A.N. J. Pharm. Sci. (50) 1961: 228,754,756.
13. KENNON, L AND STRZ, J.K. Theory and practice of industrial pharmacy. Edit. Lieberman and Kanig, 2ª Ed. Philadelphia, 1976:162-183.
14. NASH, R.A. Drug & Cosm. Ind. 97, 843, 1965:98,40,1966.
15. BOYLAN J.C. Drug Develop. Communic, (2) 1976:325.
16. MONTEJO DE GARCINI, V.G. Tecnología farmacéutica. Texto para el Ingeniero farmacéutico. Edit. Acribia, Zaragoza, España. 1981: 126-127.
17. Remington's. Ciencias Farmacéuticas 16ª Ed. Easton, Pennsylvania, Edit. Mack Publishing Company, 1980: 306-316.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DE LA BIBLIOTECA



18. Remington's. Ciencias Farmacéuticas 17ª Ed. Easton, Pensylvania, Edit. Mack Publishing Company, 1980:439-442.
19. Boletín Farmacéutico. Cápsulas y tabletas de liberación controlada The Proven Polymers in Pharmaceutical (17) 1994: 8-9.
20. Boletín Farmacéutico. Cápsulas y tabletas de liberación controlada The Proven Polymers in Pharmaceutical (17) 1994: 8-9.
21. Bulletin. The Proven Polymers in Pharmaceutical, BF Goodrich, 1994: 1-7.
22. Bulletin. Oral Suspensions. The Proven Polymers in Pharmaceutical, BF Goodrich, 1994: 1-18.
23. Bulletin. Polymers for Pharmaceutical Applications, The Proven Polymers in Pharmaceutical BF Goodrich, 1995: 1-3.
24. Bulletin. Nomenclature and Chemistry The Proven Polymers in Pharmaceutical BF Goodrich, 1994: 1-5.
25. Bulletin. Product Guide. The Proven Polymers in Pharmaceutical BFGoodrich, 1994: 1-6.
26. Bulletin. Toxicology Studies, The Proven Polymers in Pharmaceutical BFGoodrich 1994: 1-17.