



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**ELABORACIÓN DE UN GUIÓN EXPERIMENTAL PARA LA  
FABRICACIÓN DE UNA SUSPENSIÓN DE BENZOIL  
METRONIDAZOL PARA EL LABORATORIO DE  
TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

**PRESENTA**

**CINTHIA ELIZABETH HERNÁNDEZ GONZÁLEZ**

**MÉXICO, D.F.**

**2015**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:**           **Profesor: Arturo Rodríguez Peñalosa**

**VOCAL:**               **Profesor: Enrique Amador González**

**SECRETARIO:**       **Profesor: Verónica Zamora Salazar**

**1er. SUPLENTE:**      **Profesor: Ángel Ávila Villagrán**

**2° SUPLENTE:**       **Profesor: Elvia Sosa Zavala**

## **SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

**LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA, FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.**

TRABAJO REALIZADO CON EL APOYO DEL PROGRAMA UNAM-DGAPA-PAPIME

CLAVE DEL PROYECTO: PE200814

NOMBRE DEL PROYECTO: MEJORAMIENTO DE LA ENSEÑANZA TEÓRICA Y EXPERIMENTAL EN EL  
DESARROLLO, FORMULACIÓN, FABRICACIÓN Y EVALUACIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS LÍQUIDAS Y  
SEMISÓLIDAS

## **ASESOR DEL TEMA:**

\_\_\_\_\_

**M. EN I. VERÓNICA ZAMORA SALAZAR**

## **SUSTENTANTE (S):**

\_\_\_\_\_

**CINTHIA ELIZABETH HERNÁNDEZ GONZÁLEZ**

**ÍNDICE**

	Página
<b>CAPÍTULO 1</b>	5
INTRODUCCIÓN	6
OBJETIVOS	7
Objetivo principal	7
Objetivos secundarios	8
<b>CAPÍTULO 2</b>	
MARCO TEORICO	
Suspensiones	9
1. Definición	9
2. Clasificación de las suspensiones	9
3. Ventajas de las suspensiones	9
4. Desventajas de las suspensiones	10
5. Suspensión IDEAL	10
6. Estabilidad de las suspensiones	11
7. Consideraciones reológicas	21
8. Componentes principales de las suspensiones farmacéuticas	25
9. Etapas importantes en la fabricación de las suspensiones farmacéuticas	30
10. METRONIDAZOL	32
<b>CAPÍTULO 3</b>	38
DISEÑO EXPERIMENTAL	39
1. Materia prima, instrumentos y material de laboratorio empleados en la fabricación de la suspensión farmacéutica	39
2. Planteamiento del diseño	40
3. Composición porcentual de las formulaciones	41
4. Esquema representativo del diseño del experimento	41
5. Metodología experimental	42
5.1. Caracterización del principio activo: Benzoil metronidazol	42
5.2. Preparación de la suspensión	43
5.3. Evaluación del producto terminado	43
<b>CAPÍTULO 4</b>	45
RESULTADOS	46
1. Caracterización del principio activo	46
2. Resultados de evaluación de la suspensión	47
<b>CAPÍTULO 5</b>	56
DISCUSIÓN	57
1. Justificación de la formulación	57
2. Reología del benzoil metronidazol	58
3. Parámetros evaluados en las suspensiones	59
3.1. Viscosidad	59



---

3.2. pH	63
3.3. Volumen de sedimentación	65
3.4. Reograma	66
<b>CAPÍTULO 6</b>	68
CONCLUSIONES	69
<b>ANEXOS</b>	70
1. Guión del Procedimiento	71
2. Avicel RC-591	79
3. Carboximetilcelulosa sódica	80
4. Polisorbato 80 (Tween 80)	81
5. Solución del sorbitol al 70%	81
6. Sacarina sódica	82
7. Fosfato monobásico de sodio	82
8. Fosfato dibásico de sodio	83
9. Metilparabeno	83
10. Propilparabeno	84
11. Etanol	85
12. Determinación del tamaño de partícula	86
13. Análisis estadístico para la viscosidad	86
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	90



# **CAPÍTULO 1**

# **INTRODUCCIÓN**



## INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica es la principal fuente de innovación en la salud, debido a que los medicamentos son la tecnología más usada en el tratamiento, prevención y rehabilitación de las enfermedades.

Las formas farmacéuticas líquidas son las más empleadas en la población pediátrica (especialmente en edades de entre 0 y 4 años) y en pacientes que no pueden deglutir, entre las cuales se encuentran las suspensiones orales. Las suspensiones orales son sistemas heterogéneos en donde el fármaco se encuentra en dispersión, por lo tanto es necesario conocer su funcionalidad y el proceso de fabricación.

En este trabajo, se desarrolló un guión experimental para la fabricación de una suspensión de benzoil metronidazol en donde la formulación del vehículo constituye en un factor relevante, determinado por la concentración del agente suspensor y del agente viscosante. Estableciendo un diseño experimental se formularon distintas suspensiones con el objetivo de evaluar las características reológicas de viscosidad, pH, volumen de sedimentación, así como la caracterización del principio activo.

El principio activo utilizado fue el benzoil metronidazol, análogo del metronidazol, un fármaco con acción antimicrobiana contra protozoos y bacterias anaerobias, indicado inicialmente contra infecciones vaginales contra *Trichomonas vaginalis* y posteriormente contra infecciones provocadas por protozoarios.



## **OBJETIVOS**

### **Objetivo principal**

Desarrollar un guión experimental para la fabricación de una suspensión de benzoil metronidazol, para su aplicación en cursos del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica I.

### **Objetivos secundarios**

- Evaluar las características reológicas de tamaño de partícula, ángulo de reposo y velocidad de flujo del benzoil metronidazol.
- Seleccionar un diseño experimental de una suspensión de benzoil metronidazol en donde los factores sean la concentración del agente suspensor y el agente viscosante.
- Evaluar las características reológicas de viscosidad, pH y volumen de sedimentación de las suspensiones fabricadas.
- Analizar el efecto de la concentración del agente suspensor y del agente viscosante en la velocidad sedimentación.





# **CAPÍTULO 2**

# **MARCO TEÓRICO**



## SUSPENSIONES

### 1. Definición

Una suspensión se define como un sistema heterogéneo, compuesto de una fase dispersa (generalmente un fármaco o principio activo) distribuida uniformemente en una fase líquida (vehículo), y en donde el fármaco presenta la mínima solubilidad. (Gennaro, 2003)

La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) define a las suspensiones como: “Sistema disperso compuesto de dos fases, los cuales contienen el o los fármacos y aditivos. Una de las fases, la continua o la externa es generalmente un líquido y la fase dispersa o interna, está constituida de sólidos (fármacos) insolubles, pero dispersables en la fase externa.”(FEUM, 2014)

### 2. Clasificación de las suspensiones

De acuerdo a la FEUM las suspensiones se clasifican dependiendo de la vía de administración:

- i. Oral
- ii. Parenteral
- iii. Rectal
- iv. Tópica
- v. Oftálmica

Las suspensiones al ser consideradas sistemas dispersos, se clasifican dependiendo del tamaño de partícula (Allen, 2005):

- i. Dispersiones gruesas: usualmente presentan un tamaño de partícula entre 10 y 50  $\mu\text{m}$ .
- ii. Dispersiones finas: presentan un tamaño de partícula 0.5 y 10  $\mu\text{m}$ .
- iii. Dispersiones coloidales: presentan un tamaño de partícula entre 1.0 nm – 0.5  $\mu\text{m}$ .

### 3. Ventajas de las suspensiones

- i. Las suspensiones orales permiten formular fármacos insolubles en agua y presentar una mejor estabilidad que en solución.



- ii. Este tipo de sistema disperso permite ocultar el desagradable sabor que presentan la mayoría de los fármacos.
- iii. Presentan una buena biodisponibilidad, al liberar rápidamente el principio activo.
- iv. Son de fácil administración a pacientes pediátricos y pacientes que no pueden deglutir.

#### **4. Desventajas de las suspensiones**

La principal desventaja de las suspensiones es la formación de un sedimento duro (también llamado “cake”), esto se refiere a la formación de un depósito de partículas al fondo del recipiente no redispersable en el medio suspensor, formado a partir de la interacción de fuerzas moleculares entre las partículas.

Las suspensiones no solo pueden presentar problemas de sedimentación, en el proceso de formulación destacan el crecimiento de cristales y la adsorción de partículas al envase.

Pueden presentar una mayor contaminación microbiológica, por lo tanto es necesaria la adición de conservadores.

#### **5. Suspensión IDEAL**

Una suspensión ideal posee ciertas características:

- i. Las suspensiones deben tener una buena apariencia, por lo cual es necesario tener una distribución uniforme del tamaño de partícula, tener un área superficial específica, la inhibición del crecimiento de las partículas, evitar los polimorfismos de las partículas, así como propiedades implicadas en la formulación de la suspensión.
- ii. El medio suspensor no debe permitir la sedimentación de partículas, o en dado caso debe tener una sedimentación lenta donde las partículas formen un sedimento en el fondo del recipiente y este debe ser fácil de resuspender, y que el medio mantenga uniformidad en toda la suspensión después de la agitación.
- iii. Las suspensiones deben poseer la viscosidad necesaria que permita retirar la dosis fácilmente y que dificulte o prolongue la sedimentación de las partículas.



Para obtener una suspensión ideal es necesaria la estabilidad física de la suspensión, que es definida como la condición en la que las partículas no se sedimentan y en la que permanecen uniformemente distribuidas por toda la dispersión. Estas son las características de una condición ideal, pero la suspensión más cercana a la ideal es aquella en donde las partículas sí llegan a sedimentar pero deben ser fáciles de resuspender con una agitación moderada. (Sinko, Singh, 2011)

## **6. Estabilidad de las suspensiones**

### **6.1 Sistemas Floculado y Defloculado**

En el estudio de la estabilidad de las suspensiones se entiende que una suspensión ideal es aquella en donde las partículas se encuentran uniformemente distribuidas en toda la dispersión, sin embargo existen dos tipos de sistemas el floculado y el defloculado. Un sistema floculado es aquel en donde las partículas sedimentan rápidamente y son fácilmente resuspendibles; en cambio un sistema defloculado es aquel donde las partículas sedimentan lentamente dependiendo del tamaño de partícula, formando un sedimento duro y difícilmente resuspendible. (Sinko, Singh, 2011) (Kulshreshtha, 2010)

### **6.2 Propiedades de las partículas en suspensión**

Para poder entender los sistemas floculado y defloculado es necesario conocer el comportamiento y características que presentan las partículas en suspensión.

Las partículas en suspensiones tienden a flocular, es decir, que las partículas se juntan entre sí hasta formar conglomerados; existen conglomerados porosos los cuales se mantienen unidos por fuerzas de London-Van der Waals. Cuando en una suspensión, por distintas condiciones del medio se forma un sedimento duro en donde las partículas están adheridas por interacciones moleculares fuertes, por el crecimiento y la fusión de cristales, se les denomina agregados. (Kulshreshtha, 2010)

#### **6.2.1 Propiedades interfaciales**

Como se sabe las partículas deben encontrarse uniformemente distribuidas en la dispersión, lo que conlleva a tener una gran superficie de contacto o interfaz la cual afecta la estabilidad de las



suspensiones. Las propiedades interfaciales incluyen la energía libre superficial y el potencial de superficie. (Kulshreshtha, 2010)

### 6.2.1.1 Energía libre superficial

Las partículas poseen una superficie muy grande en las suspensiones debido a la pulverización en el proceso de fabricación, esta superficie se asocia con una energía libre de superficie que hace que el sistema sea termodinámicamente inestable, lo que indica que las partículas son altamente energéticas por lo tanto tienden a agruparse disminuyendo la superficie total y reduciendo la energía libre superficial.

La formación de un flóculo o de un agregado toma en consideración la tendencia de que el sistema va a alcanzar un estado termodinámicamente más estable. Por lo que el incremento de trabajo  $W$ , o de la energía libre superficial  $\Delta G$ , provocado por la división del sólido en partículas más pequeñas y consecuentemente el incremento del área superficial total  $\Delta A$ , es expresado de tal manera:

$$\Delta G = \gamma_{SL} * \Delta A$$

Donde  $\gamma_{SL}$  es la tensión interfacial entre el medio líquido y las partículas sólidas. Acercándose a un estado más estable, el sistema tiende a reducir la energía libre superficial, llegando al equilibrio cuando  $\Delta G=0$ .

La tensión interfacial puede ser reducida por un surfactante, lo cual no significa que  $\Delta G$  sea cero. Las fuerzas de la superficie de cada partícula afectan el grado de floculación o de agregación. La mayoría de las partículas aglomeradas presentan fuerzas de tipo Van der Waals, pero en los casos de un sedimento duro o un agregado y debido a que las partículas experimenta una presión por encima de ellas poseen una mayor fuerza de atracción que de repulsión. En cambio en los sistemas floculados se presentan también fuerzas de tipo Van der Waals, pero en su caso se producen fuerzas de repulsión debido a la interacción de las dobles capas eléctricas que rodean a cada partícula. (Sinko, Singh, 2011)



### 6.2.1.2 Potencial de superficie

El potencial de superficie existe cuando las partículas sólidas dispersas en una suspensión presentan una carga en relación con el medio líquido. Las partículas sólidas se cargan de distintas maneras; si la suspensión contiene electrolitos, una posibilidad es la adsorción selectiva de una especie iónica lo que conduce a la formación de partículas cargadas. Los surfactantes, son adsorbidos en la interfase solido-líquido, pueden ionizar de manera que las partículas adquieran una carga positiva o negativa. Las partículas sólidas también pueden ser cargadas por la ionización de un grupo funcional; el signo y la magnitud de la ionización dependen del pH del vehículo.

### 6.2.2 Dobles capas eléctricas

En una solución electrolítica acuosa, las partículas pueden adsorber selectivamente una especie de carga. Cuando la especie adsorbida es un anión, las partículas se cargan negativamente; los iones que le dan la carga a las partículas, en este caso aniones, se denominan iones potencialmente determinantes o co-iones. Las fuerzas eléctricas y el movimiento térmico mantienen una distribución equitativa de los iones en solución, el resultado es un estado de equilibrio donde algunos cationes se acercan a la superficie y el resto de los cationes son distribuidos en cantidades decrecientes hasta alejarse de la superficie cargada. La doble capa eléctrica se forma para neutralizar las partículas cargadas en una suspensión. (Kulshreshtha, 2010)

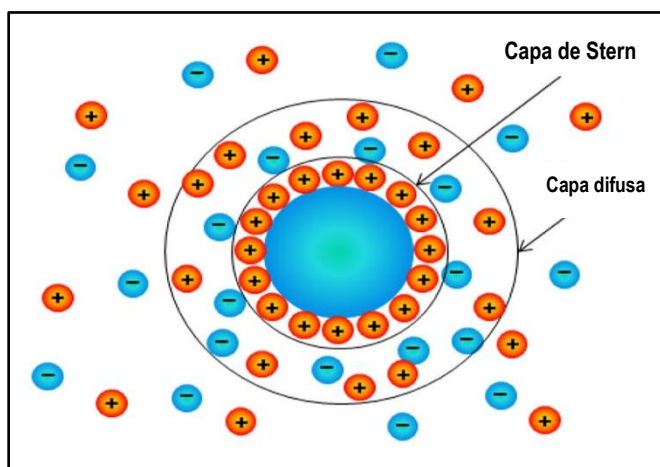


Figura 1. Representación de la doble capa eléctrica.

Fuente: <http://spie.org/x91382.xml>



### 6.2.3 Nernst y potencial zeta

El potencial eléctrico depende de la ubicación exacta de la partícula en la suspensión, el potencial de la capa difusa cambia a medida que se aleja de la partícula. La diferencia del potencial eléctrico entre la superficie real de la partícula y la región electroneutral se denomina como electrotermodinámica o potencial de Nernst (E). La diferencia del potencial entre la capa difusa y la región electroneutral se conoce como electrocinética o potencial zeta (z).

El potencial de Nernst posee poca influencia en la formulación de una suspensión estable, el potencial zeta tiene un efecto significativo sobre el mismo. El potencial zeta determina el grado de repulsión entre las partículas adyacentes similarmente cargadas. Cuando el potencial zeta se reduce las fuerzas de atracción entre las partículas (fuerzas de van der Waals) superan las fuerzas de repulsión y las partículas se unen para formar flóculos. La magnitud de la superficie y potencial zeta están relacionados con la carga de la superficie y el espesor de la doble capa. (Kulshreshtha, 2010)

### 6.2.4 Interacciones de la floculación y la defloculación

Un sistema defloculado presenta un potencial zeta mayor cuando las fuerzas de repulsión sustituyen a las fuerzas de atracción. En este tipo de sistemas las partículas permanecen suspendidas durante un periodo de tiempo largo y una pequeña porción de estas partículas se encuentran en el sedimento debido a la fuerza gravitacional. En el proceso de sedimentación primero caen las partículas más grandes, seguido por las partículas más pequeñas que llenan el vacío entre las grandes y las partículas situadas en la parte inferior del sedimento se compactan por el peso de las partículas de encima. En ambas situaciones las partículas aumentan su proximidad, por tanto son atraídas por una gran cantidad de fuerzas de Van der Waals-London y el sedimento o “cake” que se forma es difícil de redispersar. Tras la adición de una pequeña cantidad de electrolito, el potencial zeta del sistema se reduce y las fuerzas de atracción sustituyen a las fuerzas de repulsión, produciendo la floculación.

La floculación también puede ser provocada por agentes distintos de los electrolitos (como surfactantes) de floculación. La floculación se produce en el mínimo de energía secundaria cuando las partículas están muy separadas una de la otra. Cuando las partículas chocan, se crean agregados sueltos de partículas o flóculos. Al ser estos flóculos más grandes y pesados que las partículas individuales, se instalan más rápido que las partículas desfloculadas. Sin embargo, ya que



los flóculos son estructuras sueltas, no forman un sedimento duro como en las suspensiones defloculadas, por lo cual se resuspende con agitación.

### 6.3 Sedimentación de las suspensiones

La sedimentación es un aspecto importante en la estabilidad de las suspensiones. Como se ha mencionado con anterioridad, la sedimentación excesivamente lenta provoca la formación de un residuo sólido compacto difícilmente resuspendible.

#### 6.3.1 Teoría de sedimentación: Ley de Stokes

La teoría aceptada sobre la cinética de sedimentación fue propuesta por George Gabriel Stokes. La ley de Stokes aporta información necesaria para determinar que parámetros de la suspensión se deben de controlar, a fin de retrasar la velocidad de sedimentación de las partículas. La velocidad de sedimentación es expresada de la siguiente manera:

$$v = \frac{d^2(\rho_1 - \rho_2)g}{18\eta} = \frac{2r^2(\rho_1 - \rho_2)g}{9\eta}$$

Dónde:

$v$  = velocidad de sedimentación

$g$  = aceleración gravitacional

$\rho_1$  = densidad del sólido (fase dispersa)

$\rho_2$  = densidad del líquido (medio de dispersión)

$d$  ó  $r$  = diámetro o radio de la partícula

$\eta$  = viscosidad del medio

La aceleración gravitacional ( $g$ ) es una constante y la densidad del sólido no puede cambiarse, los demás factores pueden manipularse con el fin de minimizar la velocidad de sedimentación:

- i. El tamaño de partícula, debe ser pequeño y uniforme como sea posible. Las partículas más pequeñas producen una lenta sedimentación.
- ii. La viscosidad del medio ( $\eta$ ) puede aumentarse agregando un agente viscosante.
- iii. La densidad del líquido ( $\rho_2$ ) puede manipularse de manera tal que se mejore la velocidad de sedimentación, esto indica que debe aumentarse la densidad. Si se igualaran las densidades del líquido y del sólido, el término sería cero, por lo tanto la velocidad de





sedimentación también sería cero y las partículas en suspensión no sedimentarían. Aunque esta condición es difícil de llevar a cabo existen modificadores de la densidad (como el sorbitol o manitol) que si bien el término no llegaría a ser cero, si puede reducir el valor. (Kulshreshtha, 2010) (Thompson, 2006)

### **6.3.2 Sedimentación en sistemas floculados y defloculados**

La sedimentación de los sistemas floculados, los flóculos tienden a caer juntos produciendo un límite entre el sedimento y el líquido sobrenadante. En el caso de las suspensiones defloculadas, las partículas tienen un intervalo de tamaño de partículas, donde de acuerdo a la ley de Stokes las partículas grandes sedimentan más rápido que las pequeñas, debido a esto no se produce ningún límite visible entre el sedimento y el líquido sobrenadante, observándose la suspensión turbia. Si el sobrenadante líquido es claro o turbio durante la fase inicial de la sedimentación es un buen indicador de si el sistema es floculado o defloculado, respectivamente.

La velocidad inicial de sedimentación de la partícula floculada o defloculada es determinada por el tamaño del flóculo y la porosidad de la masa del agregado. Subsecuentemente, la velocidad depende de la compactación y reordenamiento del proceso dentro de la sedimentación. (Sinko, Singh, 2011)

Como se ha mencionado el sistema defloculado tiene la ventaja de tener una velocidad de sedimentación lenta, lo que permite una dosificación uniforme. No obstante, cuando se produce la sedimentación se forma un "cake" difícil de redispersar. En cuanto a las suspensiones floculadas las partículas sedimentadas se separan rápidamente, y puesto que el sedimento está suelto la redispersión ocurre después de un almacenamiento prolongado. Una condición intermedia conocida como floculación controlada puede ser creada para obtener el producto más aceptable.

### **6.3.3 Parámetros de sedimentación**

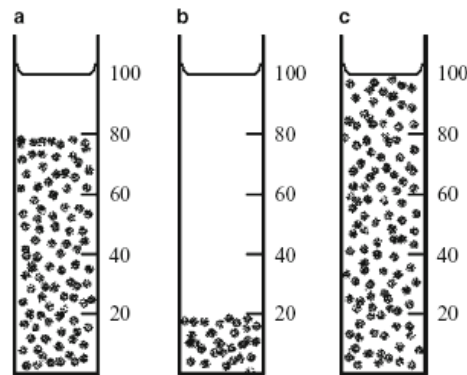
Los dos parámetros útiles que se derivan de la sedimentación son el volumen de sedimentación  $F$ , y el grado de floculación  $\beta$ .

El volumen de sedimentación  $F$ , es definido como la relación del volumen del sedimento  $V_u$ , el volumen original de la suspensión  $V_o$  antes del sedimento. Expresado:



$$F = V_u / V_o$$

El volumen de sedimentación tiene un intervalo de 1 a menos 1,  $F$  es normalmente menor que 1 y en este caso, el volumen final del sedimento es menor que el volumen original de la suspensión. Cuando el volumen de sedimentación de un sistema floculado equivale al volumen original de la suspensión  $F$  es igual a 1, en un caso como este se dice que es un “equilibrio de floculación”, por tanto no muestra un sobrenadante claro en reposo.



**Figura 2.** Grados de floculación. La figura a muestra el 80% de sedimento  $F= 0.8$ , la figura b muestra el 20% de sedimento  $F= 0.2$ , la figura c muestra un valor de  $F= 1$  es decir, un sistema ideal.

**Fuente:** Kulshreshtha Alok K., Singh Onkar N., Wall G. Michael, Pharmaceutical Suspensions, From Formulation Development to Manufacturing, 2010.

Es posible tener valores de  $F$  mayores a 1, cuando el volumen final del sedimento es más grande que el volumen original de la suspensión; esto sucede porque se forma una red de flóculos porosos que salen del medio de dispersión y por tanto un vehículo adicional debe añadirse.

El volumen de sedimentación sólo da una idea cualitativa de la sedimentación de la suspensión debido a que carece de cualquier punto de referencia significativo. Un parámetro más aplicable para la floculación es el grado de floculación,  $\beta$ , que relaciona el volumen de sedimentación de la suspensión floculada,  $F$ , con el volumen de sedimentación de la suspensión cuando es defloculada,  $F_\infty$ . Si se considera una suspensión completamente defloculada, el volumen de sedimentación final será relativamente más pequeño. Escribiendo este volumen como  $V_\infty$ , basado en la ecuación, tenemos que:

$$F_\infty = V_\infty / V_o$$



Donde  $F_{\infty}$ , es el volumen final de la suspensión defloculada. El grado de floculación  $\beta$ , es definido bajo la siguiente ecuación:

$$\beta = \frac{F}{F_{\infty}} = \frac{V_u/V_o}{V_{\infty}/V_o} = V_u/V_{\infty}$$

El grado de floculación es un parámetro más fundamental que el volumen de sedimentación ( $F$ ), debido a que es la relación entre el volumen de sedimentación del sistema floculado y defloculado. (Kulshreshtha, 2010) (Sinko, Singh, 2011)

#### 6.3.4 Floculación controlada

Una suspensión parcialmente floculada debe proporcionar un producto con propiedades de sedimentación deseables. La floculación debe ser controlada y la viscosidad debe ser la adecuada para la redispersión.

La floculación controlada puede conseguirse mediante el control de tamaño de partícula y el uso de agentes floculantes. Los agentes floculantes más comunes son los electrolitos, los agentes surfactantes y los polímeros.

En la fabricación de las suspensiones el primer paso es la humectación de las partículas ya reducidas, seguidos de la adición de los componentes de la suspensión. Dependiendo de la carga de los agentes humectantes y las partículas la dispersión podría ser floculada o defloculada, en el caso de ser defloculada el paso siguiente es la adición de un agente floculante.

#### 6.4 Efecto del tamaño de partículas en suspensión

Las partículas finamente divididas son fundamentales para reducir la sedimentación. De manera que es necesario tener un control sobre el tamaño de partícula para evitar consecuencias indeseables, por ejemplo si las partículas son muy finas forman un “cake” duro si la suspensión no se flocula.

Además de los efectos sobre la sedimentación, el tamaño de partícula tiene otro efecto. Para una suspensión concentrada, existe una interacción significativa entre partículas lo que puede conducir a



dispersiones viscosas o tixotrópicas. Las partículas más pequeñas tienen mayor efecto en el aumento de la viscosidad del sistema debido a que tienen mayor área superficial.

Las partículas pequeñas mejoran la uniformidad de la dosis, principalmente cuando las dosis pequeñas son retiradas del contenedor. La distribución del tamaño de partícula debe ser estrecha, ya que permite una velocidad de sedimentación uniforme, mejorando las propiedades de suspensión del producto terminado.

### **6.5 Engrosamiento de la partícula**

El engrosamiento de partícula es también conocido como maduración de Ostwald, el crecimiento de cristales es un factor importante en la sedimentación, la estabilidad física, redispersibilidad, apariencia y biodisponibilidad de la suspensión.

El tamaño de las partículas en una dispersión no permanece constante a lo largo de su vida útil. Una de las razones por la cual ocurre este fenómeno es la formación de cristales. Generalmente las partículas no son monodispersas, es decir, existe un intervalo de valores del tamaño de partícula. Las partículas más pequeñas presentan una energía libre de superficie mayor a las partículas grandes, por tanto estas partículas son más solubles en el medio de dispersión.

La temperatura también tiene un efecto sobre las partículas; cuando la temperatura aumenta las partículas pequeñas se disuelven reduciendo más su tamaño, por el contrario cuando la temperatura disminuye el fármaco recristaliza en la superficie de las partículas existentes aumentando poco a poco el tamaño de las partículas. Este tipo de situación ocurre habitualmente con fármacos poco solubles.

El problema del engrosamiento de partícula puede ser eliminado estableciendo un intervalo estrecho del tamaño de partícula. El uso de agentes surfactantes o coloides poliméricos pueden prevenir el crecimiento de cristales, ya que son adsorbidos en la superficie de las partículas, a menor capacidad de solubilización del agente surfactante previene el crecimiento de cristales.

El crecimiento de cristales en suspensión puede deberse también por fármacos con estructura polimórfica. La estructura metaestable (la forma menos estable del fármaco) es la más soluble.



Como la forma metaestable cambia a la forma más estable, la solubilidad disminuye, y la cristalización se produce. Este problema se puede evitar mediante la exclusión de la forma metaestable de la dispersión y mediante el uso del polimorfo más estable del fármaco. Un ejemplo es el metronidazol amorfo o anhidro que en suspensiones acuosas se presenta en su forma de monohidrato. (Kulshreshtha, 2010)

## 6.6 Humectación de las partículas

En la fabricación de suspensiones es necesaria una dispersión uniforme de partículas en el vehículo. Debido a que las partículas suspendidas son insolubles y deben estar dispersas homogéneamente en el vehículo, se tiene que humectar adecuadamente el polvo insoluble, es decir, el aire en la superficie de las partículas debe ser desplazado por líquido.

Muchos de los fármacos son hidrófobos y no permanecen humectados lo que lleva a forma grandes grumos porosos dentro del líquido o tienden a permanecer en la superficie de la dispersión. Los polvos finos son más susceptibles a este problema debido a la mayor área superficial. La baja adhesión de polvos hidrófobos se produce debido a la alta tensión interfacial entre las partículas y el medio de dispersión. Debido a esta tensión, el ángulo de contacto entre las fases sólida y líquida sigue siendo muy alto. Mediante el uso de agentes activos de superficie o también llamados surfactantes.

Los agentes humectantes también llamados surfactantes, son moléculas adsorbidas en la interfase. Sus estructuras moleculares contienen una porción hidrófila y otra hidrófoba, la cadena hidrocarbonada se adsorbe sobre la superficie hidrófoba de las partículas y el extremo polar permanece en el medio líquido. Se orientan hacia las interfaces para reducir la energía libre interfacial y conseguir la humectación deseada. También, como se ha mencionado, disminuye el ángulo de contacto entre una superficie y el líquido, y ayudan a desplazar la fase de aire de la superficie y a reemplazarla con una fase líquida. (Thompson, 2006)

Los surfactantes con valor de HLB (Balance Hidrofílico-Lipofílico por sus siglas en inglés) entre 7 y 9, aunque a veces se recomiendan surfactantes con valores más altos de HLB. La mayoría de los surfactantes se utilizan en concentraciones de hasta 0,1% como agentes humectantes. Demasiado



surfactante puede producir espuma o sistemas defloculados, los cuales pueden ser indeseables. (Gennaro, 2003)

Los surfactantes pueden mejorar su capacidad de humectación mediante el uso de disolventes miscibles en agua tales como alcohol, glicerol y glicoles. Estos agentes reducen la tensión interfacial líquido-aire, ayudando a la penetración de disolvente en los aglomerados sueltos de polvo y por lo tanto desplazar el aire de los poros de las partículas individuales.

### **6.7 Uso de vehículos estructurados**

Los vehículos estructurados son agentes que confieren viscosidad, reducen la velocidad de sedimentación en sistemas dispersos y frecuentemente confieren un grado de tixotropía. Los vehículos estructurados actúan atrapando las partículas de forma que no se produzca la sedimentación, es decir, las partículas no se pueden agregar o sedimentar debido a que están atrapadas en una red.

Este tipo de vehículos poseen características tixotrópicas, en agitación es un líquido fácil de verter mientras que en reposo es un gel sin sedimentación o un vehículo de alta viscosidad. La concentración de polímero en un vehículo estructurado depende de la consistencia necesaria de la preparación y en el tamaño de las partículas. (Kulshreshtha, 2010)

## **7. Consideraciones reológicas**

Las consideraciones reológicas son de gran importancia en la estabilidad física de las suspensiones, debido a que la viscosidad bajo los fundamentos de la ley de Stokes modifica la velocidad de sedimentación. El control de la viscosidad en las suspensiones es un factor relevante para asegurar la exactitud de la dosificación y la facilidad de aplicación. Si las partículas en una suspensión consiguen asentarse demasiado rápido, puede que la dosificación no se realice en forma correcta.

Las suspensiones diluidas se comportan como un sistema newtoniano en el que sólo una pequeña cantidad de sólidos en comparación con el medio de dispersión que está presente, puede



afectar a la viscosidad de la totalidad del producto. La viscosidad permanece constante en los sistemas newtonianos.

Las suspensiones floculadas concentradas muestran una alta viscosidad cuando se encuentran estáticas, debido a la alta atracción entre partículas, por lo que se requiere una fuerza mínima para superar esa atracción. Una vez que se aplica esa fuerza, la viscosidad disminuye sustancialmente.

Un flujo pseudoplástico, se encuentra principalmente en soluciones poliméricas, muestran una disminución de la viscosidad como el incremento del esfuerzo de corte, cuando la fuerza es retirada la consistencia de los productos aumenta y la viscosidad original regresa.

El principio de la tixotropía también se puede aplicar a las suspensiones farmacéuticas. Cuando la fuerza aplicada es retirada de estos sistemas, el aumento de la viscosidad es más lento que en el sistema pseudoplástico. La velocidad de movimiento de fluido en cualquier fuerza de corte dado variará en los sistemas tixotrópicos, dependiendo de si la viscosidad está aumentando o disminuyendo. Este tipo de sistema es deseable para suspensiones farmacéuticas. En la botella, la viscosidad de los productos será lo suficientemente alto como para mantener las partículas en suspensión durante el tiempo de conservación. Cuando se agita la botella, los productos se vuelven delgados y los seguirán siendo delgada durante un período suficiente de tiempo, incluso después de la retirada de la fuerza para permitir una retirada dosis exacta. (Kulshreshtha, 2010)

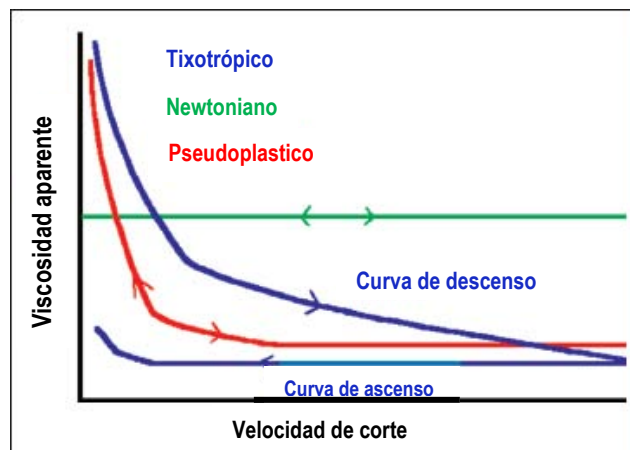


Figura 3. Comportamiento de la viscosidad.

Fuente: FMC biopolymer (2014).



## 7.1 Factores que afectan la Reología

Los parámetros físicos más importantes que influyen en las propiedades reológicas incluyen contenido de fase dispersa, tamaño y distribución de tamaño de partícula, viscosidad del medio de dispersión, el comportamiento reológico del medio de dispersión y la temperatura.

### 7.1.1 Contenido de Fase Dispersa

El contenido de la fase dispersa  $\phi$  es el parámetro físico más importante que afecta a la viscosidad de las dispersiones. Se considera la relación del volumen de la fase dispersa y el volumen total de la dispersión. Si  $\phi$  aumenta, también aumenta la viscosidad. La contribución del contenido de fase sólida a la viscosidad total se puede entender por la ecuación Einstein (Florence, 2011):

$$\eta_s = \eta_o (1 + 2.5\phi)$$

Donde  $n_s$  es la viscosidad de la suspensión y  $n_o$  es la viscosidad del medio de dispersión. Por lo tanto, si el valor de  $\phi$  es menor (menor contenido de sólidos), más cercana es la viscosidad total de la suspensión a la viscosidad del medio de dispersión.

Sin embargo, en la práctica, la mayoría de suspensiones farmacéuticas son más concentradas, y no se aplica a sistemas coloidales sujetos a fuerzas Brownianas (resultado del impulso de las partículas por las moléculas del medio dispersor debido a la agitación térmica y la fluctuación en un tiempo corto), las interacciones eléctricas y las fuerzas de van der Waals. En tales casos, las partículas permanecen en forma de agregados de dos o más partículas y el medio de dispersión queda atrapado dentro del agregado. Esta situación reduce el volumen efectivo del medio de dispersión y aumenta el volumen efectivo de la fase dispersa.

### 7.1.2 Tamaño de partícula y distribución de tamaños

En dispersiones diluidas, la viscosidad es independiente del tamaño de partícula. Sin embargo, en una suspensión concentrada, el efecto del tamaño de partícula sobre la viscosidad depende del contrapeso de fuerzas hidrodinámicas y brownianas. El aumento en el tamaño de partícula incrementa la viscosidad de una suspensión. En las dispersiones, las partículas más pequeñas se agregan a una velocidad más rápida que las partículas más grandes.





La distribución del tamaño de partícula también puede jugar un papel importante en la determinación de la viscosidad de la dispersión. Una suspensión que posee una distribución de tamaño de partícula amplia muestra una viscosidad más baja, a una que tiene una distribución de tamaño de partícula estrecha.

Si la suspensión tiene demasiadas partículas pequeñas, tienden a ocupar los espacios dentro de las partículas más grandes por tanto, se reducen las interacciones entre las partículas grandes. De esta manera, las partículas más pequeñas y la dispersión actúan como medio de una fase pseudocontinua que transporta a las partículas más grandes en suspensión. Por tanto, el contenido efectivo de la fase dispersa se reduce, lo que reduce la viscosidad. (Kulshreshtha, 2010)

### 7.1.3 Temperatura

La temperatura puede afectar la viscosidad del medio de dispersión. Generalmente, un aumento de la temperatura provoca que la viscosidad tienda a bajar. La temperatura puede afectar la viscosidad de una suspensión mediante la modificación de propiedades interfaciales y por lo tanto inducir o reducir la floculación. La floculación aumenta la viscosidad. El aumento de temperatura provoca la expansión de volumen, del medio de dispersión y del sólido. Sin embargo, el medio líquido se expande más que el sólido, dando lugar a una disminución del valor  $\phi$  y una disminución en la viscosidad. (Kulshreshtha, 2010)

### 7.1.4 Viscosidad

La viscosidad es una medida de la resistencia que opone un sistema a fluir bajo una tensión aplicada. Cuanto más viscoso un líquido, mayor fuerza se debe aplicar para que fluya a un rapidez particular. Esto se expresa en términos matemáticos por la ley de Newton de flujo viscoso:

$$\frac{F}{A} = \eta \frac{dv}{dr}$$

Donde  $F/A$  es la tensión de deslizamiento, la fuerza por unidad de área que se requiere para efectuar flujo;  $dv/dr$  es la velocidad de deslizamiento;  $\eta$  es el coeficiente de viscosidad, conocido solo como viscosidad.

La unidad tradicional de medida de la viscosidad es el poise (P), que se define como la fuerza de deslizamiento (cizallamiento) en dinas requerida para producir una velocidad de 1 cm/s entro dos



planos paralelos de un líquido, cada uno de 1 cm<sup>2</sup> de área y separados por una distancia de 1 cm. La unidad de viscosidad común en farmacia es el centipoise (cP), que equivale a 0.01 P. (Thompson, 2006)

## **8. Componentes principales de las suspensiones farmacéuticas**

### **8.1 Principio activo**

El principio activo debe tener la característica principal de ser poco soluble en agua. Idealmente se prefiere tener un tamaño de partícula uniforme, sin embargo, siempre existe una distribución del tamaño. Con el uso de molinos de alta velocidad de impacto se produce una distribución estrecha del tamaño de partículas.

### **8.2 Agentes humectantes**

Los agentes humectantes son agentes surfactantes que reducen la tensión superficial de un medio acuoso, recubren la superficie de partículas en suspensión y facilitan la humectación de cada partícula. El objetivo es desplazar el aire desde la superficie de las partículas y para separar cada partícula de las partículas adyacentes usando la concentración mínima necesaria.

Dado que los agentes humectantes son agentes surfactantes, que se adsorben sobre la superficie de las partículas y dependiendo de la concentración, pueden recubrir parcialmente la superficie o formar una monocapa completa. Si el surfactante está cargado, la partícula tendrá la misma carga que él, mientras que si el surfactante es no iónico, la superficie de la partícula será hidrofílico pero sin carga.

Generalmente se emplea un agente humectante o surfactante apropiado con valor HLB de 7 a 9, aunque a veces se recomiendan surfactantes con valores HLB más altos. Estos agentes se utilizan en bajas concentraciones (0.05 a 0.5%) para permitir el desplazamiento del aire del material hidrófobo y que el líquido rodee a las partículas y posibilite una dispersión adecuada. (Gennaro, 2003)

En pequeña escala, las partículas deben humidificarse por completo con una pequeña cantidad de solvente miscible en agua, para reducir la tensión a nivel de la interfase líquido/aire. Después se



agrega el agente suspensor en el medio acuoso. De manera alternativa, el agente suspensor debe triturarse con las partículas del principio activo utilizando una cantidad pequeña de glicerina o alcohol y completando el volumen con agua diluyente.

Existe una clasificación general de los surfactantes: aniónicos, catiónicos, anfótericos y no iónicos.

### 8.2.1 Clasificación de los surfactantes

Tipo de surfactante	Características
<b>Surfactante catiónico</b>	Se usan generalmente como conservadores en formulaciones farmacéuticas debido a sus propiedades antimicrobianas, en lugar de los surfactantes <i>per se</i> . Este tipo de surfactante al ser iónico, existe la posibilidad de interacción e incompatibilidad con otras especies cargadas en la suspensión. Ejemplo: cloruro de cetilpiridino.
<b>Surfactantes aniónicos</b>	Se utilizan en suspensiones farmacéuticas como por ejemplo, el lauril sulfato de sodio. Sin embargo, los surfactantes aniónicos pueden afectar el tracto gastro-intestinal inferior y actúan como laxantes en ciertas concentraciones. Por lo tanto se limitan a usos que requieren bajas concentraciones. Al ser de naturaleza iónica, existe el potencial para la interacción y la incompatibilidad con otras especies cargadas dentro de la suspensión.
<b>Surfactantes anfotericos</b>	Son moléculas iónicas bipolares, es decir, tienen tanto un ácido y un grupo básico en la misma molécula, así como tener ambas partes hidrófilos y lipófilos en la molécula. Se utilizan principalmente en la fabricación de suspensiones cosméticas, y no precisamente para medicamentos internos. Ejemplo: betaina cocamidopropilamina.
<b>Surfactantes no-iónicos</b>	Es el grupo más grande de los surfactantes utilizados en la formulación de suspensiones farmacéuticas. Los surfactantes como el Polisorbato o Tween®, con excepción de los ésteres de sorbitán, contienen restos de polioxietileno de diferentes longitudes de cadena como el componente hidrófilo y la parte lipófilica son ácidos grasos o ácidos grasos sustituidos.

Tabla 1. Clasificación de los surfactantes.

### 8.3 Agentes suspensores

Los agentes suspensores son materiales añadidos a una suspensión para retardar la sedimentación. Hay muchos materiales que entran en esta clasificación y que incluyen derivados de celulosa, arcillas, gomas naturales, polímeros sintéticos y unos pocos materiales diversos. La mayoría de los agentes de suspensión son neutros o tienen carga negativa y generalmente son eficaces en un intervalo de concentración de 1 a 5%.



Siendo de naturaleza polimérica, la mayoría de agentes de suspensión tienen regiones hidrofílicas e hidrofóbicas en su estructura molecular y pueden interactuar con una superficie de la partícula de la suspensión. Algunos agentes son adsorbidos a la superficie de la partícula confiriéndole una carga neutra o negativa según el tipo de agente suspensor.

Agente suspensor	Comportamiento reológico	Carga iónica	Intervalo de concentración (%)
<b>Derivados de la celulosa</b>			
Metilcelulosa	Pseudoplastico/plástico	Neutral	1-5
Hidroxipropilmetilcelulosa	Pseudoplastico	Neutral	0.3-2
Carboximetilcelulosa sódica	Pseudoplastico	Aniónico	1-2
Celulosa microcristalina con carboximetilcelulosa sódica	Pseudoplástico/tixotropico	Aniónico	0.5-2
<b>Polímeros</b>			
Carbomero	Plástico	Aniónico	0.1-0.4
Povidona	Newtoniano/pseudoplastico	Neutral	5-10
<b>Gomas</b>			
Goma xantana	Plástico/tixotropico	Aniónico	0.3-3
Carragenina	Newtoniano/pseudoplastico	Aniónico	1-2

**Tabla 2.** Agentes suspensores

Fuente: FMC biopolymer (2014).

#### 8.4 Coloide protector

Un coloide protector es un agente suspensor polimérico que se adsorbe en la superficie de una partícula hidrófoba dando la partícula una superficie hidrófila. La carboximetilcelulosa sódica y la hidroxipropilmetilcelulosa son ejemplos de coloides, si se agregan en concentraciones menores al 0.1%. (Gennaro, 2003)

#### 8.5 Agente floculante

Los agentes floculantes permiten a las partículas en suspensión enlazar o juntar los agregados o flóculos sueltos. Estos flóculos se depositan rápidamente, pero forman un gran sedimento esponjoso que se vuelve fácilmente dispersable. Los materiales que funcionan como agentes floculantes incluyen electrolitos, agentes surfactantes y polímeros; los mismos materiales que sirven como agentes humectantes y agentes de suspensión.



## 8.6 Modificadores de pH y Buffers

El pH óptimo se elige para minimizar la solubilidad del fármaco, controlar la estabilidad del fármaco, y garantizar la compatibilidad y la estabilidad de otros ingredientes. Generalmente existe un intervalo de pH óptimo, que permite la estabilidad física y química de las suspensiones farmacéuticas acuosas. Llegar al pH óptimo puede requerir su modificación durante la formulación y fabricación; con la adición de un ácido o una base se puede obtener el pH indicado pero no se mantendrá durante la fase de almacenamiento debido a que los iones pueden ser adsorbidos por las partículas suspendidas con la consiguiente desviación de pH.

Los sistemas amortiguadores son capaces de tolerar cambios en la fuerza iónica, manteniendo el pH en rango óptimo. Los mejores sistemas de amortiguación son sales de ácido polivalentes débiles. En la tabla 3 se enlistan los amortiguadores más utilizados en formulaciones farmacéuticas, aunque existen otras sales y ácidos no enlistados, que también pueden ser utilizados. Las restricciones para el uso de estos componentes son que el amortiguador o buffer debe ser lo suficientemente soluble, debe estar aprobado para el uso de productos farmacéuticos y aceptablemente seguro para su uso en la vía de administración prevista.

Modificadores de pH y buffers		
Ácido acético	Bicarbonato de potasio	Citrato de sodio
Ácido cítrico	Citrato de potasio	Glicolato de sodio
Ácido fumárico	Fosfato de potasio	Hidróxido de sodio
Ácido málico	Acetato de sodio	Acido succínico
Ácido nítrico	Bicarbonato de sodio	Acido tartárico
Acetato de potasio	Fosfato de sodio	Trolamina

**Tabla 3.** Agentes amortiguadores

**Fuente:** Kulshreshtha Alok K., Singh Onkar N., Wall G. Michael, *Pharmaceutical Suspensions, From Formulation Development to Manufacturing*, 2010.

## 8.7 Edulcorante

Los edulcorantes son añadidos a las formulaciones para producir una preparación más agradable al paladar del paciente además de cubrir el sabor del fármaco y demás componentes. Los edulcorantes como el sorbitol, el jarabe de maíz y la sacarosa, se utilizan en concentraciones elevadas y contribuyen a la viscosidad de la suspensión. Otros agentes edulcorantes como la sacarina y el



aspartame son agregados en concentraciones relativamente bajas y no afectan la viscosidad del sistema.

La palatabilidad de los medicamentos orales es un factor importante en la aceptación del paciente está incluye el sabor, la sensación en la boca y la dulzura. Debido a que en las suspensiones los fármacos son insolubles y no interactúan con los receptores de la lengua, no es necesario el uso de edulcorantes sin embargo en varios casos es necesario ocultar los componentes de la formulación como los conservadores o los sistemas amortiguadores.

### 8.8 Conservador

Los conservadores son necesarios en la mayoría de las suspensiones farmacéuticas, debido a que la presencia de agentes suspensores y edulcorantes favorecen el crecimiento de microorganismos. Algunos de los conservadores son iónicos, como el benzoato de sodio, que puede interactuar o formar complejos con otros componentes de la suspensión. Existen también los conservadores neutros, por ejemplo, los parabenos que a pesar de su actividad neutra se puede ver comprometido por la adsorción sobre la superficie de las partículas.

Conservador	Intervalo de concentración (%)
<b>Alcoholes</b>	
Etanol	>20
Propilenglicol	15-30
<b>Ácidos</b>	
Ácido sorbico	0.05-0.2
Acido benzoico	0.1-0.5
<b>Parabenos</b>	
Metilparabeno	0.2
Propilparabeno	0.05

**Tabla 4.** Conservadores

Fuente: FMC biopolymer (2014).

### 8.9 Saborizantes

Los saborizantes son utilizados principalmente para mejorar la palatabilidad de los medicamentos orales, es decir, aumentar la aceptación del paciente por los medicamentos.



En la actualidad hay una variedad de sabores diferentes los cuales en su mayoría son mezclas complejas de distintos componentes. La selección de un saborizante dependerá en gran medida de cada formulación así como la interacción que puede presentar en la fase continua y causar problemas de estabilidad química o física.

### **8.10 Colorantes**

Los colorantes están destinados a proporcionar una mejor apariencia estética al producto final. Al igual que la mayoría de los componentes pueden ser incompatibles químicamente con otros ingredientes. Los colores que se utilizan en la industria farmacéutica son de dos tipos: colorantes solubles y pigmentos insolubles.

### **8.11 Agente complejante**

Los agentes complejantes suelen ser necesarios para unirse a los iones metálicos esto para controlar la degradación oxidativa, tanto del fármaco o demás componentes. Estos agentes también llamados quelantes, son moléculas que tienen la capacidad de formar complejos estables con iones metálicos, especialmente con iones divalentes o trivalentes incluyendo metales traza y metales pesados. Algunos ejemplos son el edetato disódico, el ácido edético y el ácido cítrico. (Kulshreshtha, 2010)

## **9. Etapas importantes en la fabricación de las suspensiones farmacéuticas (Ofner, 2000)**

### **9.1 Humectación del principio activo**

Los fármacos sólidos pueden presentar una superficie polar o hidrófila que logra ser humectada simplemente esparciendo el sólido sobre la superficie del líquido y dejándolo en reposo.

En cambio los fármacos de origen orgánico presentan una superficie hidrófoba y requieren un grado de asistencia para su humectación total. El agente humectante se puede disolver en aproximadamente en la mitad del volumen final del medio, seguido por la adición del fármaco sobre la superficie del líquido con un tiempo de reposo y una etapa de mezcla para dispersar uniformemente el sólido. Alternativamente el fármaco puede ser añadido a la solución del



humectante en porciones con agitación, aunque la agitación excesiva tiene la desventaja de producir espuma que puede ser difícil de disipar.

Los fármacos también pueden ser humectados con una pequeña cantidad de solvente miscible en agua como la glicerina o el propilenglicol, produciendo una pasta gruesa. Esta pasta se añade a la solución que contiene el agente humectante o al vehículo. El agente humectante puede disolverse antes de ser añadido a la suspensión o mezclarse con el fármaco desde un principio.

### **9.2 Dispersión del agente suspensor**

Para lograr que las partículas permanezcan en suspensión, es necesario que los agentes suspensores estén uniformemente dispersados para cumplir con su función. La mayoría de los agentes que son hidrófilos con una simple hidratación es suficiente para una dispersión completa.

Los agentes suspensores derivados de la celulosa a pesar de ser solubles en agua presentan ciertos problemas. A medida de que son añadidos en agua, la capa externa de las partículas comienza a disolverse produciendo un tipo del gel con el polímero no hidratado en polvo por dentro. Si esta capa no es dispersada rápidamente las partículas tenderán a permanecer como una masa y lograr la dispersión completa será lenta o casi imposible. La forma de evitar este problema es que el agente suspensor debe ser dispersado en un vehículo acuoso antes de que se forme un gel, esto puede lograrse añadiendo el agente en el medio acuoso en pequeñas porciones con alta fuerza de corte y dejando reposar la dispersión para disminuir la espuma o burbujas de aire.

### **9.3 Combinación del principio activo y el agente suspensor**

Como el fármaco y agente de suspensión deben ser dispersados uniformemente durante la preparación de la suspensión se pueden combinar en estado seco y dispersado en el vehículo acuoso utilizando el método más apropiado.

### **9.4 Proceso final**

El producto final de la fabricación de la suspensión es usualmente pasado por un homogenizador o malla coloidal, esto para mejorar la distribución de todos los componentes y la desintegración de grumos. Cabe mencionar que la humectación del fármaco y el agente suspensor no puede depender de este proceso final.



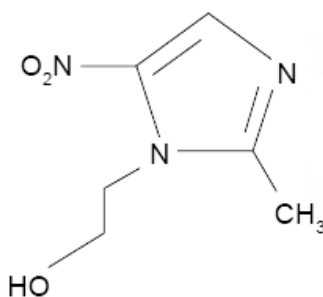


## 10. METRONIDAZOL

### 10.1 Antecedentes

El metronidazol es un compuesto sintético derivado del nitroimidazol, que posee actividad antibacteriana y antiprotozoaria. Fue sintetizado por Cosar y Julou a finales de la década de los 50's, a partir de investigaciones anteriores que indicaban que al agregar grupos nitro a derivados del furano se incrementaba el poder antimicrobiano (Bendesky, 2001); e introducido en el año de 1959 para el tratamiento de la vaginitis por tricomona. (Tripathi, 2008)

Es descrito como un polvo cristalino de color blanco a amarillo claro; inodoro; sensible a la luz pero no al aire; es soluble en agua y etanol, y poco soluble en cloroformo y éter. (Sweetman, 2006)



**Figura 4.** Estructura del Metronidazol  
(2-Metil-5-nitro-1H-imidazol-1-etanol)

### Espectro de acción o acción antimicrobiana

El metronidazol se desarrolló principalmente con el objetivo de atacar infecciones por *Trichomonas vaginalis*, tiempo después se amplió su uso a infecciones provocadas por protozoarios.

En la actualidad el metronidazol posee una acción antimicrobiana bien establecida contra protozoos, como *Balantidium coli*, *Blastocystis hominis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis* y *Trichomonas vaginalis*; y bacterias anaerobias, entre las que podemos encontrar *Bacteriodes* y *Clostridium spp*, *Gardnerella vaginalis* y *Helicobacter pylori*.

Se tiene conocimiento de que es útil en el tratamiento de la enfermedad de Crohn, así como de afecciones dérmicas. Se ha descubierto que tiene funciones como radiosensibilizador en la radioterapia en pacientes con ciertos tumores y que en combinación con agentes alquilantes mejora la terapia antitumoral.



## 10.2 Mecanismo de acción

En general en mecanismo de acción del metronidazol se basa en mecanismos como los antibacterianos y antiparasitarios. El metronidazol se encuentra inactivo hasta que se metaboliza y se reduce, y por lo cual su metabolismo es en base a la eliminación del potencial reductor de microorganismos anaerobios y microaerofilicos. (Bendesky, 2001)

La eliminación del potencial reductor se da mediante la acción de proteínas transportadoras de electrones como el piruvato: ferredoxina oxidorreductasa o flavodoxina localizadas en el interior del parasito/bacteria, las cuales llevan a cabo la reducción del grupo nitro del metronidazol que resulta en la formación de N-(2-hidroxietil) del ácido oxámico y de actamida.

El mecanismo de acción también implica la reducción de las nitrorreductasas de microorganismos únicamente anaerobios a un radical nitro altamente reactivo que produce citotoxicidad al dañar el DNA y otras biomoléculas esenciales formando un aducto, que es la desestabilización de la doble hélice del DNA y rotura de las hebras en los microorganismos sensibles, evitando una replicación posterior. El ambiente aerobio atenúa la citotoxicidad del metronidazol porque inhibe su activación reductiva. Los anaerobios que desarrollan resistencia al metronidazol tienen una deficiencia en el mecanismo que genera radicales nitro reactivos. (Sweetman, 2006) (Tripathi, 2008)

Se ha señalado que el metabolito hidroxilado es considerablemente más activo que el metronidazol. El metronidazol inhibe la inmunidad mediada por células, induce mutagénesis y causa radiosensibilidad, que es la capacidad de tejidos o células de ser más o menos sensible a las radiaciones ionizantes. (Tripathi, 2008)

Su actividad está determinada por la reducción del grupo nitro hasta su forma hidroxilamina correspondiente. Los electrones encargados de su activación en los protozoos están producidos principalmente por proteínas transportadoras de electrones de bajo potencial redox, de tipo piruvato-ferredoxina-oxidorreductasa (PFOR), y transferidos al fármaco mediante ferredoxina. (Ruiz, Guillén, 2005)



## 10.3 Farmacocinética

### 10.3.1 Absorción

En dosis orales el metronidazol se absorbe fácilmente y casi por completo después de la administración. En dosis únicas de 250 y 500 mg se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de 6 y 12  $\mu\text{g/mL}$  respectivamente, después de 1 hora de su administración. Se produce acumulación y en consecuencia concentraciones superiores en administración de dosis múltiples. En el caso del benzoato de metronidazol administrado por vía oral se hidroliza en el tubo digestivo liberando el metronidazol que a su vez es absorbido. (Sweetman, 2006)

La biodisponibilidad presenta valores de  $\pm 90\%$  por vía oral. La biodisponibilidad del metronidazol en supositorios rectales es del 62 al 82% y concentración máxima de 4 a 5.5  $\mu\text{g/mL}$ , y las concentraciones eficaces se obtienen al cabo de 5 a 12 horas. La administración intravenosa de una dosis de 7.5 mg/Kg cada 6 horas produce una concentración plasmática de entre 18 y 26  $\mu\text{g/mL}$ . En supositorios vaginales la absorción es pobre alcanzando una biodisponibilidad de 20 a 25%, tras dosis graduales de 500 mg se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de 2  $\mu\text{g/mL}$ . La absorción tópica del metronidazol se reporta como mínima.

### 10.3.2 Distribución

La administración oral e intravenosa del metronidazol es ampliamente distribuida por los tejidos y fluidos corporales (como bilis, leche materna, líquido cefalorraquídeo, saliva, semen, y secreciones vaginales), debido a la unión de proteínas plasmáticas en un porcentaje no mayor al 20%.

### 10.3.3 Metabolismo

El metronidazol se metaboliza principalmente en el hígado por oxidación de la cadena lateral y formación de glucurónido.

Las principales modificaciones efectuadas sobre el metronidazol son sobre sus cadenas alifáticas, involucrando reacciones de la fase I y fase II, obteniendo las formas metabólicas hidroxilada y acetilada, así como los metabolitos conjugados con glucorónidos.

Las reacciones efectuadas en la fase 1 participan los complejos enzimáticos de citocromos P450 (CYP450). Cabe mencionar que uno de los productos del metabolismo del metronidazol es el 1-(2-



hidroxietil)-2-hidroximetil-5-nitroimidazol (metabolito hidroxilado) reportando una actividad bacteriana de entre 30 y 65% en comparación con el metronidazol, puede ser detectado en plasma y orina.

#### 10.3.4 Excreción

La mayor parte de las dosis administradas de metronidazol se excreta por la orina, principalmente en forma de metabolitos; una pequeña cantidad puede aparecer en las heces.

Los valores medios de eliminación varían entre 6 y 12 horas en individuos sanos. El metabolito hidroxilado del metronidazol es el que se encuentra en mayor cantidad en la orina y junto con el metabolito acetilado y demás metabolitos representan el 80 y 90% de todos los metabolitos encontrados en la orina, mientras que únicamente entre el 6 y 18% corresponde al metronidazol.

#### 10.4 Uso terapéutico

El metronidazol se administra por vía oral en comprimidos o, como benzoato de metronidazol, en suspensiones orales; los comprimidos se administran con o después de la comida y la suspensión, como mínimo 1 hora antes de la comida. También se administra por vía rectal en supositorios, en crema o gel por vía tópica, o en perfusión intravenosa de metronidazol o hidrocloreto de metronidazol. Las dosis se expresan en términos de metronidazol base.

**Amebiasis:** actúa como amebicida en todas las zonas de infección por *Entamoeba histolytica*. Se administra en dosis de 400 a 800 mg tres veces al día por vía oral de 5 a 10 días, otra alternativa es la administración de 35 a 50 mg (Kg/día).

**Giardiasis:** la dosis habitual de metronidazol es de 2 g al día vía oral durante 3 días sucesivos, o 400 mg tres veces al día durante 5 días, 500 mg dos veces al día durante 7 a 10 días. Una pauta alternativa para los niños es de 15 mg (Kg/día) en tomas fraccionadas.

**Tricomoniasis:** se administra metronidazol por vía oral como dosis única 2 g, como una pauta de 2 días de 800 mg en la mañana y 1.2 g por la tarde, o en una pauta de 7 días de 600 mg a 1 g divididos en 2 o 3 tomas. La pareja sexual también debe ser tratada. Si es necesario repetir el tratamiento, se recomienda un intervalo de 4 a 6 semanas entre las pautas. La dosis infantil alternativa es de 15 mg (Kg/día) en dosis fraccionadas durante 7 días.



**Vaginitis bacteriana:** se trata similar a la tricomoniasis, el metronidazol suele administrarse por vía oral en una dosis única de 2 g o como una pauta de 5 a 7 días de 400 o 500 mg dos veces al día. De forma alterna, también se aplica localmente 5 g de un gel al 0.75% una o dos veces al día durante 5 días.

**Gingivitis ulcerosa necrosante aguda:** se administra 200 mg de metronidazol por vía oral tres veces al día durante 3 días; se emplean dosis similares en las infecciones dentales agudas. También se emplea un gel dental al 25% como coadyuvante en el tratamiento de las infecciones periodontales crónicas.

**Úlcera gastroduodenal ocasionada por *Helicobacter pylori*:** las pautas típicas son metronidazol más un antibiótico administrados con un inhibidor de la bomba de protones como ranitidina o citrato de bismuto. La dosis usual de metronidazol es de 400 mg dos veces al día excepto cuando se administra con omeprazol y amoxicilina, en cuyo caso se emplean 400 mg de metronidazol tres veces al día. El tratamiento se continúa por una semana.

**Enfermedad de Crohn:** el metronidazol tiene un papel de adyuvante en el tratamiento de la enfermedad. Se administra en una dosis de 250 mg cuatro veces al día con ciprofloxacina 500 mg dos veces al día, ha sido útil en pacientes en la fase activa aguda de la enfermedad de Crohn.

### 10.5 Interacciones farmacológicas

Debido a que el metronidazol es un inhibidor del CYP2C9 lo que puede bloquear el metabolismo de los sustratos de esta isoenzima como la warfarina, la fenitoina y el ibuprofeno. La fenitoina acelera el metabolismo del metronidazol. La cimetidina incrementa las concentraciones plasmáticas de metronidazol y puede aumentar el riesgo de efectos adversos neurológicos.

La administración conjunta del metronidazol y el alcohol no ha demostrado tener efectos colaterales, aunque algunos estudios han asociado psicosis aguda o confusión, el hecho es que no se tienen pruebas convincentes, aun así se recomienda precaución. (Bendesky, 2001) (Sweetman, 2006)



## 10.6 Efectos adversos

Los efectos adversos del metronidazol suelen depender de la dosis. Los más frecuentes son los trastornos gastrointestinales como náuseas, vómito, diarreas o estreñimiento. También se ha descrito debilidad, mareo, ataxia, cefalalgia, somnolencia, insomnio y cambios en el estado de ánimo.

La neuropatía periférica, que suele presentarse en forma de entumecimiento u hormigueo en las extremidades, y las convulsiones epileptiformes se han asociado a dosis elevadas o a un tratamiento prolongado de metronidazol. Otros efectos adversos son malestar uretral y color oscuro de la orina.

**Carcinogenia y mutagenia.** El metronidazol es mutageno en algunos estudios realizados en bacterias y más aún su metabolito hidroxilo, pero los estudios efectuados en células de mamíferos in vitro e in vivo no han demostrado de forma rotunda un efecto mutageno.

No existe uniformidad entre los datos limitados, en lo concerniente a la genotoxicidad en humanos y a pesar de que el metronidazol se ha clasificado como carcinógeno en animales, la evidencia de carcinogenicidad humana es ambigua. (Sweetman, 2006)

Datos recientes han demostrado que el metronidazol y su metabolito hidroxilado tienen la capacidad de inducir el daño al DNA en linfocitos humanos manifestados como rompimientos de cadena sencilla y aberraciones cromosómicas, aunque varía la respuesta según los individuos. Existen suficientes evidencias para aceptar la actividad carcinogénica del metronidazol en animales experimentales, produciendo linfomas, cáncer pulmonar y fibroadenomas mamarios y adenocarcinomas.

Desde 1960 hasta la actualidad se han llevado a cabo diferentes estudios en poblaciones humanas terapéuticamente expuestas al fármaco. Pese a que la mayoría de los datos son negativos, en un estudio de ellos el carcinoma broncogénico aumentó significativamente en el grupo que tomó metronidazol. La Agencia Internacional sobre el Cáncer (IARC por sus siglas en inglés) clasifica al metronidazol dentro del grupo 2B, es decir que es un agente con evidencia insuficiente para ser considerado carcinógeno humano, pero con suficiente evidencia de carcinogenicidad animal. (Bendesky, 2001)



# **CAPÍTULO 3**

# **DISEÑO EXPERIMENTAL**

**DISEÑO EXPERIMENTAL****1. Materia prima, instrumentos y material de laboratorio empleados en la fabricación de la suspensión farmacéutica.**

En la siguiente tabla se muestra la materia prima utilizada en la fabricación de la suspensión.

<b>Materia prima</b>	<b>Lote</b>	<b>Proveedor</b>	<b>No. CAS</b>
<b>Benzoil Metronidazol</b>	0905001900	Donación por Laboratorios Silanes	6596-32-9
<b>Avicel RC-591</b>	D235N	FMC, BioPolymer	-
<b>Carboximetilcelulosa sódica de media viscosidad</b>	A2705	Química Barsa	9004-32-4
<b>Tween 80</b>	---	Química Barsa	9005-65-6
<b>Solución de sorbitol al 70%</b>	ADMX-016291	Química Barsa	50 - 70 -4
<b>Sacarina sódica</b>	20091129	Química Barsa	128-44-9
<b>Fosfato monobásico de sodio</b>	10049-21-5	J.T. Baker	10049-21-5
<b>Fosfato dibásico de sodio</b>	SA05	Quimper	7558-79-4
<b>Metilparabeno</b>	14-132212-AL	Química Barsa	99-76-3
<b>Propilparabeno</b>	70011	Conjunto Lar de México	94-13-3

Tabla 5. Materia prima en la fabricación de la suspensión.

Equipo e instrumentos utilizados en el proceso de fabricación de la suspensión

<b>Equipo o instrumento</b>	<b>Marca</b>	<b>Modelo</b>
<b>Agitador ULTRATURRAX®</b>	Janke y Kunkel	-
<b>Agitador con propela</b>	IKA	RW 20
<b>Parilla de agitación</b>	IKA	C-MAG H57
<b>Balanza analítica</b>	OHAUS Explorer	-
<b>Potenciómetro</b>	OAKTON ION 510 Series	Color azul
<b>Viscosímetro</b>	BROOKFIELD	RVDVE
<b>Tamizadora</b>	Retsch	AS 200
<b>Juego de tamices</b>	NEWARK	-
<b>Flujómetro</b>	ERWEKA	E-018
<b>Determinador de densidad compactada</b>	ERWEKA	SVM 22

Tabla 6. Equipo e instrumentos utilizados en la fabricación de la suspensión.

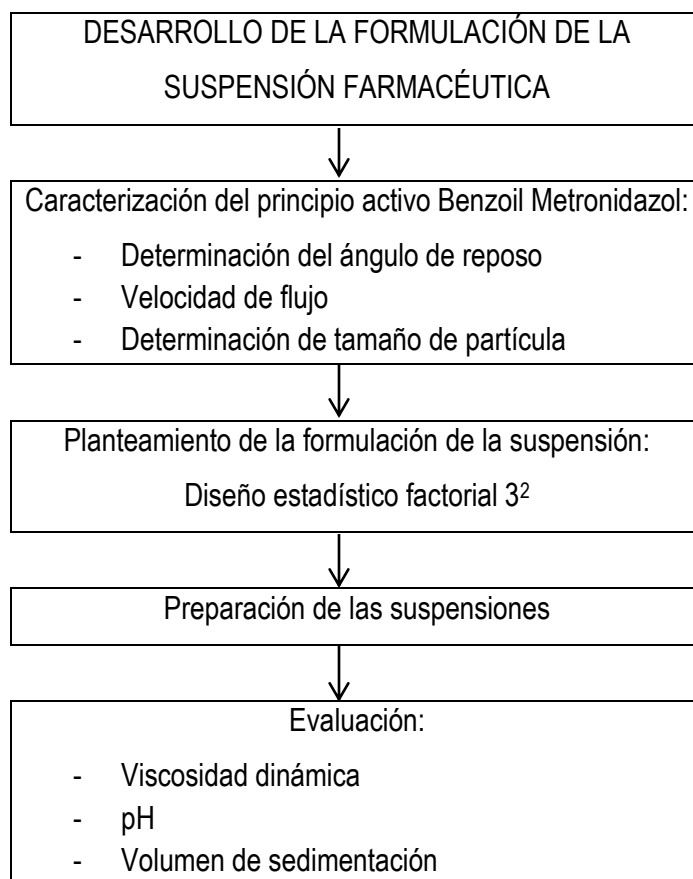




## Material de laboratorio

- Cronómetro
- Probeta graduada 50, 100 y 250 mL
- Vaso de precipitado 50, 100, 250 y 400 mL
- Espátula de acero inoxidable acanalada
- Piseta
- Agitador de vidrio
- Agitador magnético
- Malla #30

## 2. Planteamiento del diseño





### 3. Composición porcentual de las formulaciones

Componente	F1 (%)	F2 (%)	F3 (%)	F4 (%)	F5 (%)	F6 (%)	F7 (%)	F8 (%)	F9 (%)
Benzoil Metronidazol	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
Avicel RC-591	1.0	1.0	1.0	1.25	1.25	1.25	1.5	1.5	1.5
Carboximetilcelulosa sódica de media viscosidad	0.5	0.75	1.0	0.5	0.75	1.0	0.5	0.75	1.0
Tween 80	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
Solución de sorbitol al 70%	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
Sacarina sódica	0.16	0.16	0.16	0.16	0.16	0.16	0.16	0.16	0.16
Fosfato monobásico de sodio	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
Fosfato dibásico de sodio	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
Metilparabeno	0.18	0.18	0.18	0.18	0.18	0.18	0.18	0.18	0.18
Propilparabeno	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
Etanol	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0
Agua destilada c.b.p.	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

Tabla 7. Composición porcentual de las formulaciones.

### 4. Esquema representativo del diseño del experimento

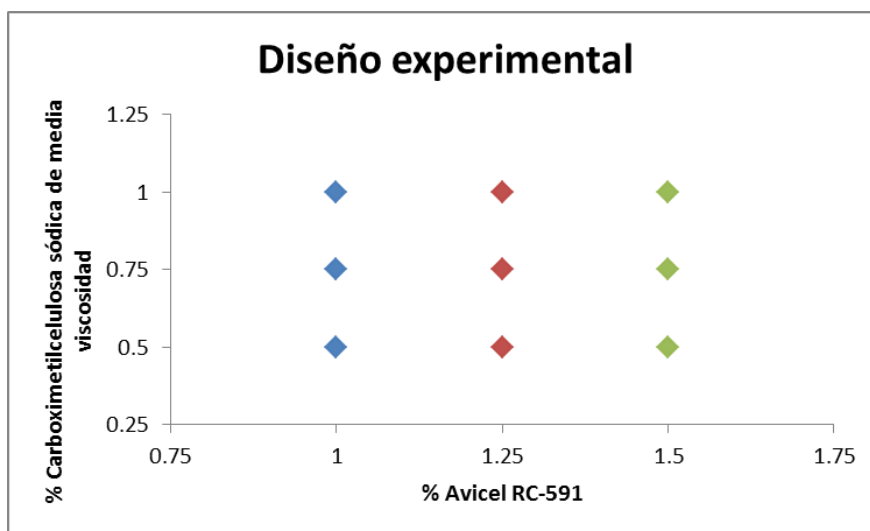


Gráfico 1. Diseño experimental de la fabricación de las suspensiones.



## 5. Metodología experimental

### 5.1 Caracterización del principio activo: Benzoil Metronidazol

#### a) Velocidad de Flujo

1. Se pesó un vaso de precipitado ( $m_i$ ) y, se agregó una cantidad de principio activo y se volvió a pesar el vaso de precipitado ( $m_f$ ).
2. Se adicionó la cantidad de principio activo en el cono del flujómetro.
3. Se procedió a activar el flujómetro al mismo tiempo que se accionó un cronómetro.
4. Se registró el tiempo (s) en que tardó en pasar todo el principio activo por el flujómetro, y se determinó la velocidad de flujo en base a la siguiente formula.

$$v = \frac{m_f - m_i}{s}$$

#### b) Ángulo de reposo

1. Se colocó un cilindro sobre un corcho en una superficie plana y libre de vibraciones.
2. Se llenó el cilindro con el principio activo hasta la mitad del cilindro.
3. Se retiró en un solo movimiento el cilindro dejando una cantidad de principio activo sobre el corcho. Se registró el ángulo de reposo.
4. Se realizó la prueba por triplicado.

#### c) Tamaño de partícula

1. Se pesó la cantidad de 25 g de principio activo, basado en la FEUM 10ed.
2. Se pesó un juego de tamices ( $m_i$ ). No. de malla 40, 60, 80, 100, 140, 200, y se agregó la cantidad de principio activo.
3. Se colocaron los tamices en la Tamizadora Resch durante 10 minutos.
4. Se pesó cada uno de los tamices ( $m_f$ ).
5. Se determinó el porcentaje retenido (%R) con la siguiente expresión:

$$\%R = \left( \frac{m_f - m_i}{25} \right) * 100$$



## 5.2 Preparación de la suspensión

En esta sección se explicará de manera general la preparación de las nueve suspensiones establecidas en el diseño experimental. El procedimiento detallado se encuentra en el anexo 1 donde se presentan las mejores formulaciones.

1. Se pesaron las cantidades correspondientes de materia prima de la tabla 8, para lotes de 250 mL.
2. Se disolvió el metilparabeno y el propilparabeno en 20 mL de etanol (mezcla A).
3. Se disolvió la sacarina en 10 mL de agua destilada (mezcla B).
4. Se disolvió el fosfato monobásico de sodio y el fosfato dibásico de sodio en 10 mL de agua destilada (mezcla C).
5. En un vaso de precipitado de 250 mL se colocó 75 mL de agua destilada, se dispersó el Avicel RC-591 con agitación mecánica por 5 minutos, y se homogenizó en el Ultraturrax por 30 segundos.
6. Se adicionó la cantidad indicada de Carboximetilcelulosa sódica de media viscosidad a la dispersión de Avicel RC-591 con agitación mecánica por 10 minutos.
7. En un vaso de precipitado de 250 mL se añadió 50 mL de agua destilada, la solución de sorbitol al 70 % y el Tween 80 hasta su disolución, posteriormente se añadió el Benzoil Metronidazol (previamente tamizado) manteniendo agitación por 10 minutos.
8. A la mezcla de Avicel RC-591 y CMC sódica se añadió la mezcla A, seguido por la mezcla B y la C hasta la incorporación de los componentes, en seguida se agregó la mezcla de Benzoil Metronidazol con agitación mecánica por 15 minutos.

## 5.3 Evaluación del producto terminado

Después de la fabricación de las suspensiones se procedió a evaluar los siguientes parámetros.

### a) Viscosidad dinámica.

La viscosidad se midió con el viscosímetro Brookfield con aguja del no. 3, exceptuando las suspensiones que contienen un porcentaje de CMC sódica de 1% que se midieron con la aguja del no. 4.



**b) pH**

El pH se midió con un potenciómetro OAKTON ION 510 Series.

**c) Volumen de sedimentación**

El volumen de sedimentación se registró durante los tiempos de 24, 48, 72, 96 horas, una semana y un mes.

1. Cada una de las suspensiones se colocaron en una probeta de 100 mL y se dejaron en un lugar libre de vibraciones.
2. Se registró el volumen de sedimentación en el tiempo indicado, anotando las observaciones que se produjeran en el sedimento.

**d) Reograma**

1. La viscosidad de las suspensiones se midió con aguja del no. 3 a las velocidades de 0.5, 1.0, 2.5, 5, 10, 20, 50 y 100 rpm.
2. Las mediciones se realizaron efectuando agitación por 2 minutos y dejando 2 minutos de reposo entre cada medición



# **CAPÍTULO 4**

# **RESULTADOS**

**RESULTADOS****1. Caracterización del principio activo**

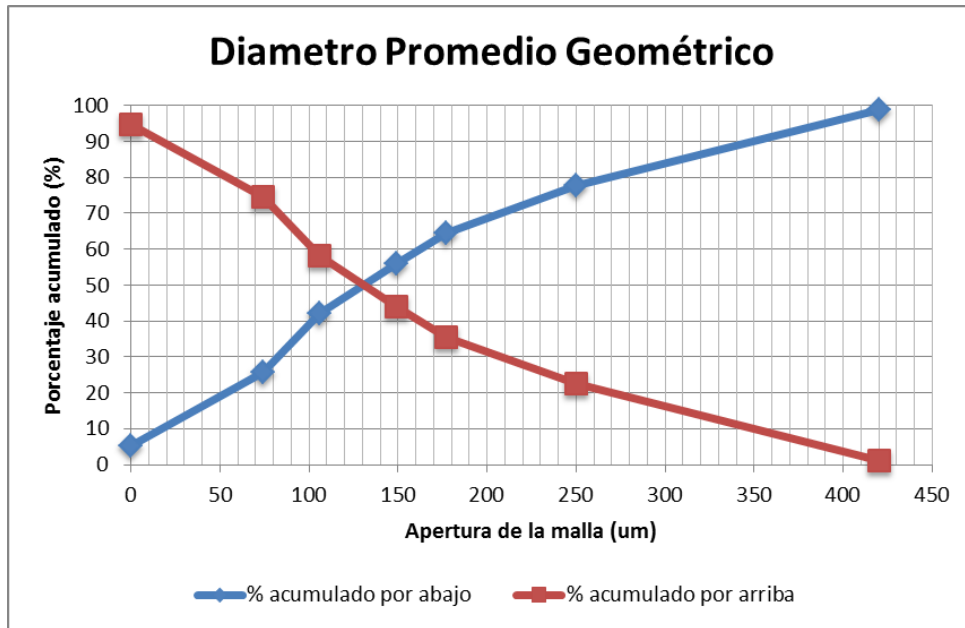
a) y b) Velocidad de Flujo y Ángulo de reposo

<b>Velocidad de Flujo</b>	4.1102 g/s
<b>Ángulo de reposo</b>	71.55°

c) Tamaño de partícula

<b>Malla no.</b>	<b>Tamaño de apertura (µm)</b>	<b>Masa inicial (g)</b>	<b>Masa final (g)</b>	<b>Cantidad retenida (g)</b>	<b>% Retenido</b>	<b>Diámetro promedio geométrico (µm)</b>
40	420	390.8	391.1	0.3	1.2	<b>130.000</b>
60	250	363.6	368.9	5.3	21.2	
80	177	357.1	360.4	3.3	13.2	
100	149	371.4	373.5	2.1	8.4	
140	106	351.1	354.6	3.5	14	
200	74	294.0	298.1	4.1	16.4	
Base	0	367.7	372.8	5.1	20.4	

**Tabla 8.** Resultados de tamaño de partícula del benzoil metronidazol. El diámetro promedio geométrico se determinó mediante el gráfico 2.



**Gráfico 2.** Diámetro promedio geométrico. Es la relación del porcentaje acumulado por abajo y por arriba, en donde el punto de intersección indica el diámetro promedio geométrico que es de 130  $\mu\text{m}$ .

## 2. Resultados de evaluación de la suspensión

### a) Viscosidad

Los resultados que se muestran en primera estancia son función del número de la formulación:

No. de Formulación	Viscosidad cP	
	Medida a 1 minuto	Medida a 2 minutos
F1	495.3	502
F2	585.3	591.3
F3	694.7	700.7
F4	1118	1123.3
F5	1190	1174.7
F6	1348.7	1347.3
F7	2728	2589.3
F8	2330.7	2340
F9	2525.3	2520

**Tabla 9.** Resultados de viscosidad de las formulaciones fabricadas por número de formulación.

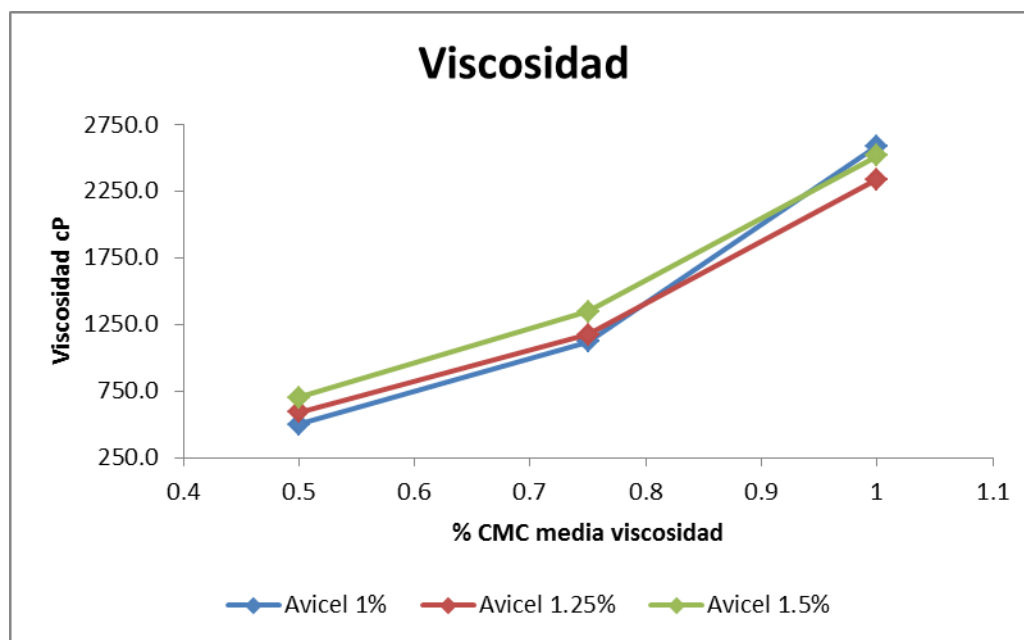




A continuación los resultados de la viscosidad se ven representados en función de los porcentajes de la concentración de Avicel RC-591 y de la Carboximetilcelulosa sódica de media viscosidad, para una mejor interpretación.

Viscosid cP						
% Avicel RC-591						
% CMC	1		1.25		1.5	
	a 1 minuto	a 2 minutos	a 1 minuto	a 2 minutos	a 1 minuto	a 2 minutos
0.5	495.3	502	585.3	591.3	694.7	700.7
0.75	1118	1123.3	1190	1174.7	1348.7	1347.3
1	2728	2589.3	2330.7	2340	2525.3	2520

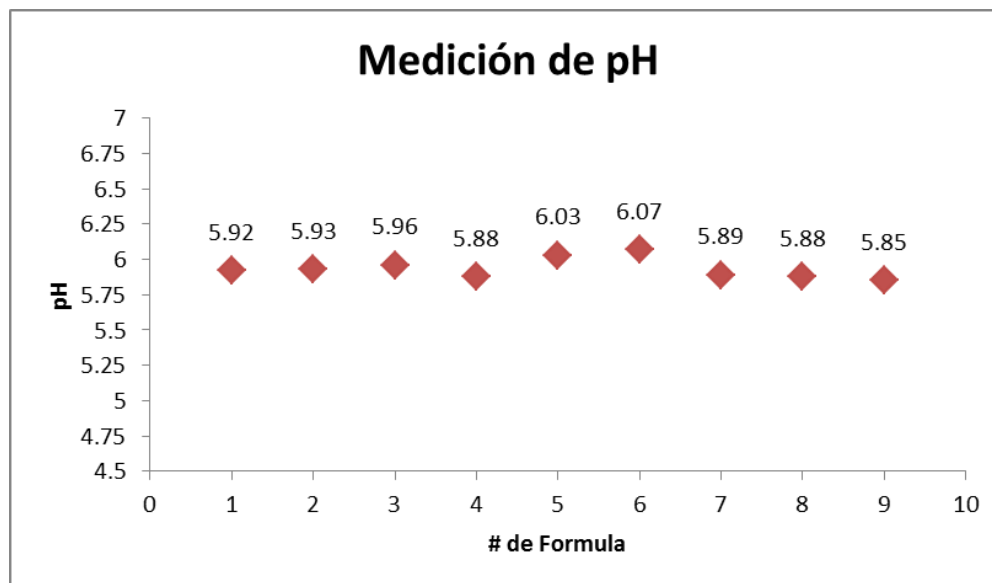
**Tabla 10.** Resultados de viscosidad de las formulaciones fabricadas dependiendo de la concentración de Avicel RC-591 y CMC sódica.



**Gráfico 3.** Viscosidad de las suspensiones fabricadas. Se graficaron tres formulaciones a cada concentración de Avicel RC-591, mostrando la viscosidad que presenta cada formulación en relación con la concentración de carboximetilcelulosa sódica de media viscosidad



## b) Evaluación de pH



**Gráfico 4.** Medición de pH de las suspensiones fabricadas. El grafico muestra los valores de pH obtenidos de las nueve suspensiones fabricadas, la FEUM indica que para una suspensión de benzoil metronidazol el pH debe encontrarse en un intervalo de 4.5 a 7. Como se indica en la escala de pH los resultados de la suspensión se encuentran dentro de este intervalo.

## c) Volumen de sedimentación

Suspensión	Volumen de sedimentación					
	Tiempo					
	24 hr	48 hr	72 hr	96 hr	1 semana	1 mes
F1	13 ml	13 ml	12 ml	12 ml	12 ml	11 ml
F2	17 ml	15 ml	14 ml	13 ml	13 ml	11 ml
F3	0 ml	0 ml	0 ml	0 ml	0 ml	0 ml
F4	14 ml	13 ml	12 ml	12 ml	11 ml	10 ml
F5	0 ml	0 ml	0 ml	0 ml	0 ml	0 ml
F6	0 ml	0 ml	0 ml	0 ml	0 ml	0 ml
F7	16 ml	15 ml	14 ml	14 ml	13 ml	13 ml
F8	0 ml	0 ml	0 ml	0 ml	0 ml	0 ml
F9	0 ml	0 ml	0 ml	0 ml	0 ml	0 ml

**Tabla 11.** Resultados de volumen de sedimentacion de las formulaciones fabricadas.



## Descripción del sedimento y sobrenadante

### Suspensión F1

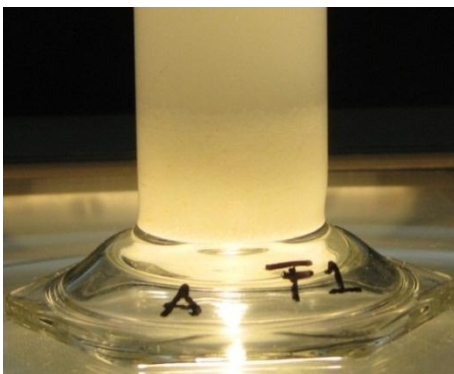


Imagen F1 a)

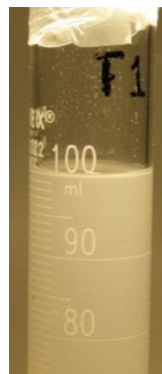


Imagen F1 b)

La suspensión presentó un sedimento blanquecino ligeramente amarillo (Imagen F1 a)) con presencia de cristales color ámbar, el sedimento se observó poroso, es decir, las partículas no se encuentran compactadas sino que se observan espacios entre las mismas. Mostró un sobrenadante claro alrededor de los 90 mL a 100 mL, por debajo de este volumen el sistema se observa turbio.

### Suspensión F2

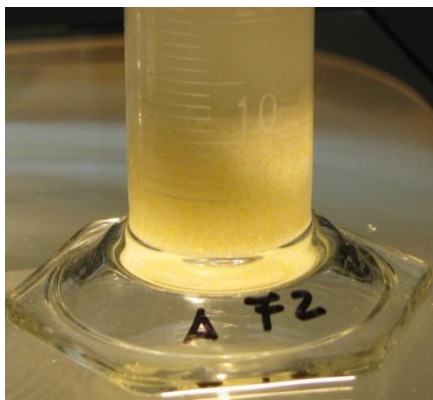


Imagen F2 a)



Imagen F2 b)

La suspensión presentó un sedimento amarillento con presencia de cristales color ámbar, el sedimento al igual que la suspensión F1 se observó poroso. Mostró un sobrenadante claro alrededor de los 90 mL a 100 mL, por debajo de este volumen la suspensión se observa turbia.



### Suspensión F3

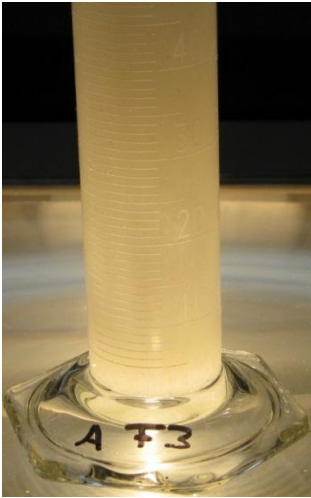


Imagen F3 a)



Imagen F3 b)

La suspensión no presentó ningún tipo de sedimento, pero si la presencia de cristales color ámbar a lo largo de la probeta lo que le da una apariencia a la suspensión de tener un color amarillento. No se mostró ningún tipo de sobrenadante claro, la suspensión se observó turbia con presencia de flóculos a lo largo del sistema pero sin formar ningún tipo de sedimento.

### Suspensión F4

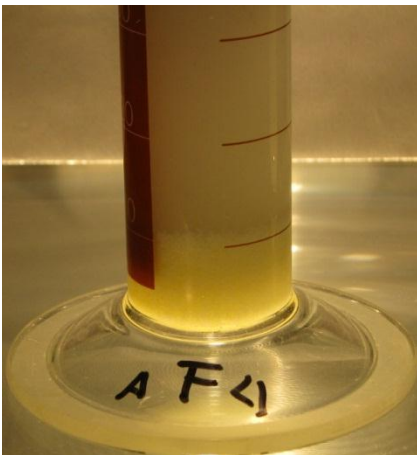


Imagen F4 a)



Imagen F4 b)

La suspensión presentó un sedimento amarillento con presencia de cristales de color ámbar tanto en el mismo sedimento como en todo el sistema; el sedimento se mostró poroso por lo que las partículas no se observaron compactadas. No se observó un sobrenadante claro, por lo que la suspensión se observa turbia, a pesar de que el sedimento es color amarillo el sistema se observa blanco.



### Suspensión F5

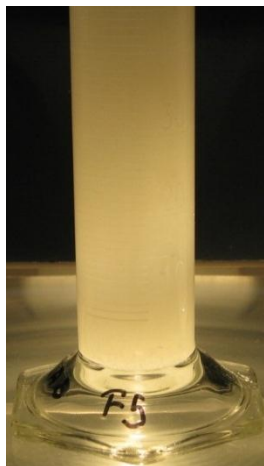


Imagen F5 a)



Imagen F5 b)

La suspensión no presentó ningún tipo de sedimento, se observó la distribución del fármaco a lo largo de todo el sistema, la presencia de cristales color ámbar fue menor que en las suspensiones anteriores. No mostró ningún tipo de sobrenadante claro.

### Suspensión F6



Imagen F6 a)



Imagen F6 b)

La suspensión no presentó ningún tipo de sedimento, se observó la distribución del fármaco a lo largo del sistema, mostrando un color amarillento por la presencia de cristales color ámbar formados a lo largo de toda la probeta. No se observó ningún sobrenadante claro, por lo cual tiene la apariencia de ser un sistema homogéneo.



### Suspensión F7



Imagen F7 a)

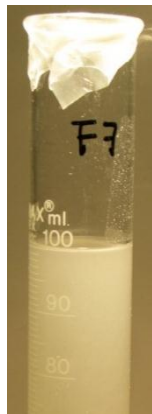


Imagen F7 b)

La suspensión presentó un sedimento blanco ligeramente amarillo con presencia de algunos cristales color ámbar; el sedimento se observó poroso. No se mostró un sobrenadante claro por lo que a partir del sedimento el sistema se observó turbio y de color blanco.

### Suspensión F8

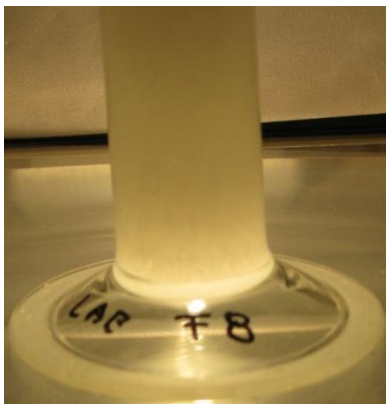


Imagen F8 a)



Imagen F8 b)

La suspensión no presentó ningún tipo de sedimento, mostró una distribución del fármaco a lo largo de la probeta aunque con formación de flóculos que no llegan a sedimentarse y con presencia de algunos cristales color ámbar. No se observó ningún sobrenadante claro. La suspensión pasó de un color blanco a amarillento por presencia de la formación de cristales.



## Suspensión F9

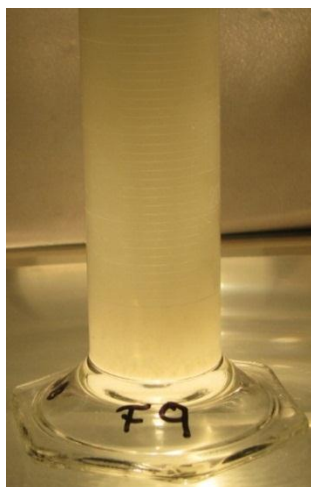


Imagen F9 a)

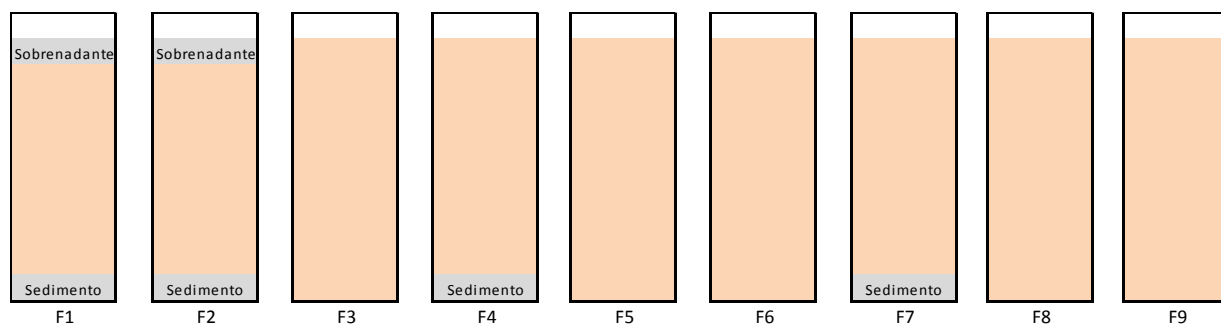


Imagen F9 b)

La suspensión no presentó ningún tipo de sedimento, mostró una distribución del fármaco a lo largo de la probeta aunque con formación de flóculos que no llegan a sedimentarse y con presencia de algunos cristales color ámbar. No se observó ningún sobrenadante claro. La suspensión pasó de un color blanco a amarillento por presencia de la formación de cristales.

La aparición de cristales color ámbar se presentan en mayor proporción del lado más expuesto a la luz. Con lo que suspensión cambia de color de blanquecino a amarillento.

A continuación se muestra un esquema en donde se aprecia el sedimento y sobrenadante de las suspensiones fabricadas.



**Figura 5.** Esquema representativo del volumen de sedimentación de las suspensiones fabricadas. Como se muestra en el esquema solo cuatro de las suspensiones mostró un sedimento y dos mostraron un sobrenadante claro.



## d) Reograma

Velocidad (rpm)	Suspensión Base	Suspensión F5
	Viscosidad (cP)	Viscosidad (cP)
0.5	5000	4000
1	5000	3500
2.5	3800	3000
5	3000	2400
10	2350	1900
20	1750	1425
50	1090	960
100	725	680

Tabla 12. Resultados del reograma de la suspensión F5 y su suspensión base.

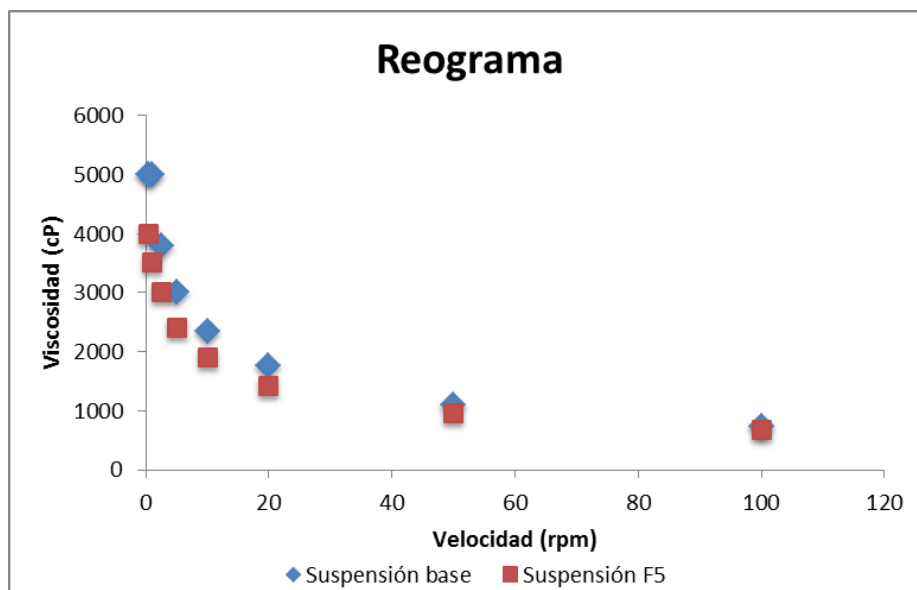


Gráfico 6. Reograma de la suspensión F5 y su suspensión base\*. El reograma presente muestra la relación entre la viscosidad y la velocidad de la aguja de medición, como se observa a mayor velocidad aplicada disminuye la viscosidad de las suspensiones. \*La suspensión base se refiere a la suspensión sin fármaco (placebo).





# **CAPÍTULO 5**

# **DISCUSIÓN**



## DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos de las formulaciones se analizarán y discutirán a partir de la justificación de la formulación, y después a partir de la evaluación del producto terminado junto con un análisis estadístico.

### 1. Justificación de la formulación

Para la formulación de este proyecto se investigó en la literatura los componentes principales para la fabricación de las suspensiones farmacéuticas, a partir de ahí se encontraron y analizaron los distintos elementos que permiten la elaboración de las mismas. En la siguiente tabla se muestran los excipientes utilizados y la función presente en la suspensión:

<b>Excipiente</b>	<b>Función</b>
<b>Avicel RC-591</b>	Agente suspensor
<b>Carboximetilcelulosa sódica de media viscosidad</b>	Agente viscosante
<b>Tween 80</b>	Agente humectante
<b>Solución de sorbitol al 70%</b>	Agente humectante
<b>Sacarina sódica</b>	Edulcorante
<b>Fosfato monobásico de sodio</b>	Modificador de pH
<b>Fosfato dibásico de sodio</b>	Modificador de pH
<b>Metilparabeno</b>	Conservador
<b>Propilparabeno</b>	Conservador

Tabla 13. Excipientes utilizados en la formulación y su función.

El motivo por el cual se utilizaron los excipientes mencionados se indicara a continuación según el orden en el que aparecen en la lista.

Para esta formulación era esencial contar con un buen agente suspensor, debido a que la reología presentada por el fármaco indicaba tener un tamaño de partícula amplio, por tanto se necesitaba una agente suspensor que lograra contener en el medio a las partículas más grandes. Así pues el agente elegido fue el Avicel RC-591, debido a que su composición le permite tener buenas propiedades suspensoras ya que está compuesto por celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica, que por su estructura y a la buena dispersión en medio acuoso permite



que los microcristales de celulosa formen una red polimérica que contenga a las partículas, de forma que disminuye la velocidad de sedimentación y el empaquetamiento de las partículas no permita la formación de un sedimento duro.

La carboximetilcelulosa sódica de media viscosidad se utilizó como agente viscosante, debido a que este forma una red polimérica permite que el medio adquiera las características de un flujo tixotrópico o pseudoplástico y por tanto la viscosidad se vea aumentada, de esta forma también puede disminuir la velocidad de sedimentación de las suspensiones.

Como se menciona en la literatura para que el fármaco pueda contenerse en una suspensión es necesario el uso de agentes humectantes, en el caso de esta formulación se utilizaron dos agentes humectantes el Tween 80 (polisorbato 80) y la solución de sorbitol al 70%, ya que pueden desplazar el aire de las partículas permitiendo que el líquido que está alrededor tenga una mejor interacción permitiendo que estas se mantengan cerca del agente suspensor y por tanto estén dispersas en el medio.

La sacarina sódica se ocupó como edulcorante, para favorecer el sabor y la aceptación de la suspensión. El fosfato monobásico y dibásico de sodio se ocuparon como un par de buffers que permiten que el pH de la suspensión se mantenga estable y en el rango establecido por la Farmacopea (FEUM, 2014).

Debido a que no se trata de una suspensión extemporánea, es necesario el uso de conservadores en la elaboración de estas, en este caso se utilizaron metilparabeno y propilparabeno los cuales tienen las propiedades de preservar la vida media de la suspensión.

## **2. Reología del Benzoil metronidazol**

Para la caracterización del principio activo se realizaron las pruebas de velocidad de flujo y ángulo de reposo, los cuales comparados con la literatura nos indican que como polvo tiene malas propiedades de flujo.

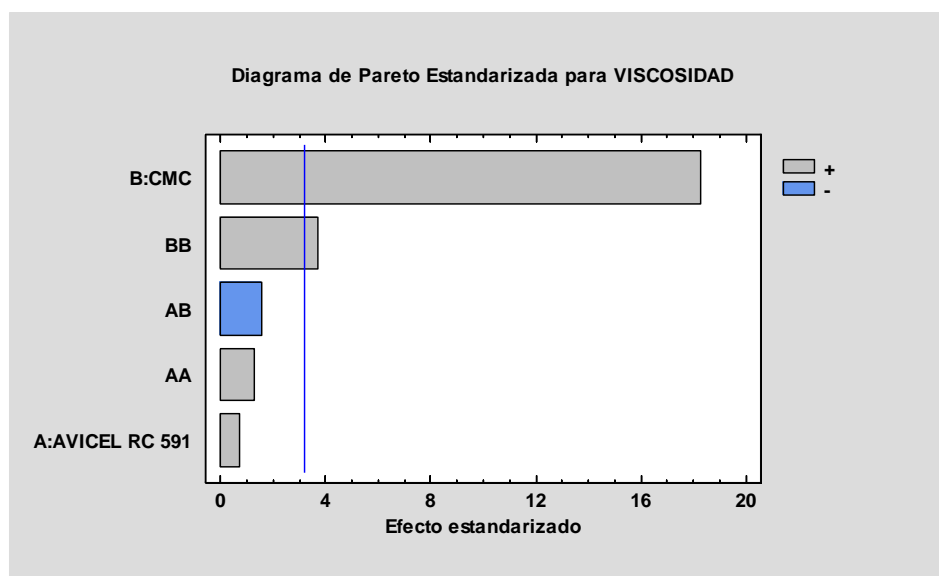
En la determinación del tamaño de partícula se obtuvo el diámetro promedio geométrico (130  $\mu\text{m}$ ), en cuanto al porcentaje retenido indica que existe un intervalo amplio del tamaño de partícula. El no tener un rango de partícula sesgado contribuyó a los resultados de velocidad de sedimentación que se muestran más adelante.



### 3. Parámetros evaluados en las suspensiones

#### 3.1 Viscosidad

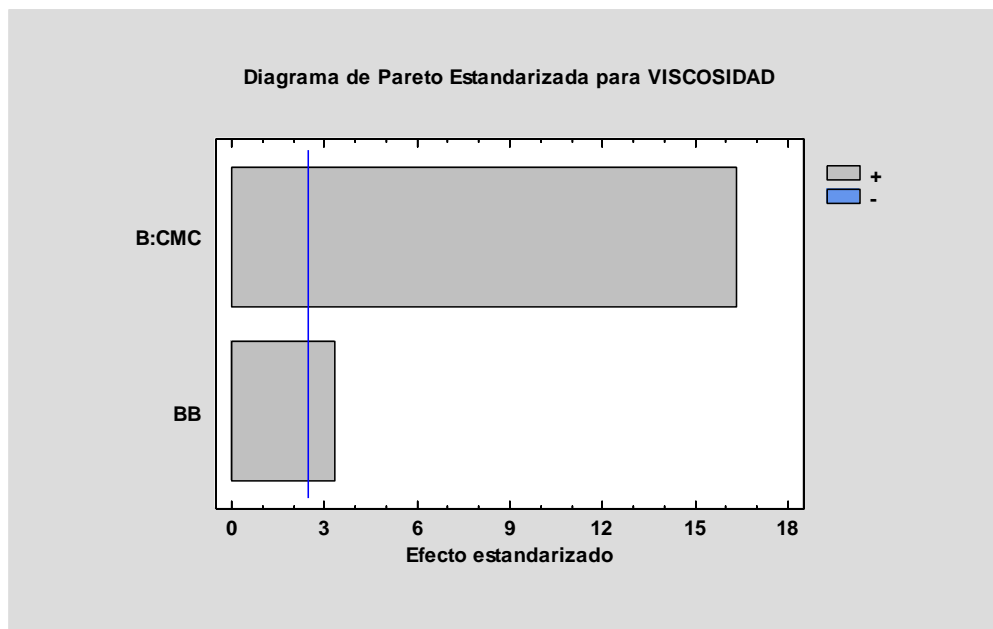
Como se presentó en los resultados, para un mejor análisis en la viscosidad de las formulaciones se decidió considerar si el agente suspensor (Avicel RC-591) y el agente viscosante (Carboximetilcelulosa sódica de mediana viscosidad) tenían un efecto sinérgico en la viscosidad de las suspensiones. Por tanto se realizó un análisis estadístico con ayuda del programa de Statgraphics Centurion, que arrojó los siguientes gráficos:



**Gráfico 7.** Diagrama de Pareto estandarizado para viscosidad, donde B está representando a la carboximetilcelulosa sódica y A para el Avicel RC-591. BB y AA es el efecto doble de CMC sódica y Avicel RC-591 respectivamente. AB es la combinación de la CMC sódica y el Avicel RC-591. Los signos + y - representan si tiene un efecto positivo o negativo respectivamente.

Como se observa en el gráfico el Avicel RC-591 no presenta ningún efecto sobre la viscosidad de las suspensiones debido a que como lo indica el gráfico debe sobrepasar la línea para poder tener un efecto sobre la viscosidad, en combinación con la CMC sódica el efecto es negativo por lo cual la viscosidad se ve disminuida. Por lo tanto, se efectuó un filtro eliminando la presencia del Avicel RC-591, el efecto doble y la combinación con la CMC sódica.

A continuación se mostrara el estadístico con el filtro mencionado, las etapas de cómo se obtuvo este resultado se muestran en los anexos correspondientes:



**Grafico 8.** Diagrama de Pareto estandarizado para viscosidad filtrado. B representa la carboximetilcelulosa sódica de media viscosidad, BB es el efecto doble de la CMC sódica. El diagrama muestra un efecto positivo de la CMC sódica sobre la viscosidad.

El diagrama de Pareto estandarizado para viscosidad muestra que la Carboximetilcelulosa sódica tiene un efecto positivo sobre la viscosidad, debido a los filtros efectuados ya no se observa la presencia del Avicel RC-591. La viscosidad es dependiente de la concentración de CMC sódica, a mayor concentración mayor será la viscosidad de la suspensión.

Realizando un análisis de varianza:

Análisis de Varianza para Viscosidad					
Fuente	Suma de cuadrados	Gl	Cuadrado medio	Razón-F	Valor-P
<b>B:CMC</b>	5.62344E6	1	5.62344E6	266.24	0.0000
<b>BB</b>	232562.0	1	232562.0	11.01	0.0160
<b>Error total</b>	126732.0	6	21122.0		
<b>Total (corr.)</b>	<b>5.98273E6</b>	<b>8</b>			

**Tabla 14.** Análisis de Varianza para la viscosidad.

R-cuadrada = 97.8817 %

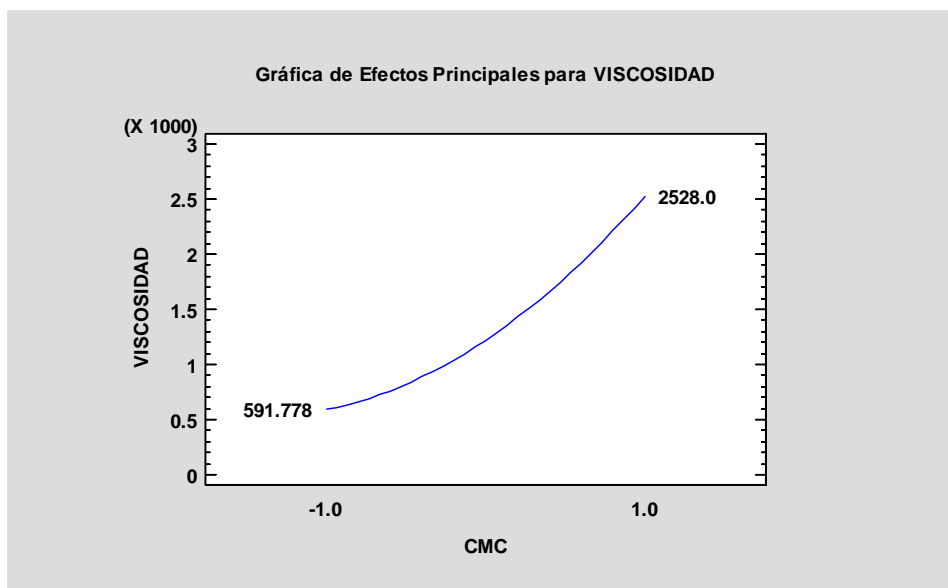
R-cuadrada (ajustada para d.f.) = 97.1756 %

Error estándar de Est. = 145.334

Error medio absoluto = 96.1483



Para el análisis de varianza la muestra fueron las nueve suspensiones fabricadas, dado que B (CMC sódica) y BB (efecto doble de CMC sódica) tienen valores de P menores a 0.05 existe una diferencia significativa entre los grupos con un nivel de confianza del 95%. Es decir que la concentración de la CMC sódica afecta considerablemente la viscosidad de las suspensiones.

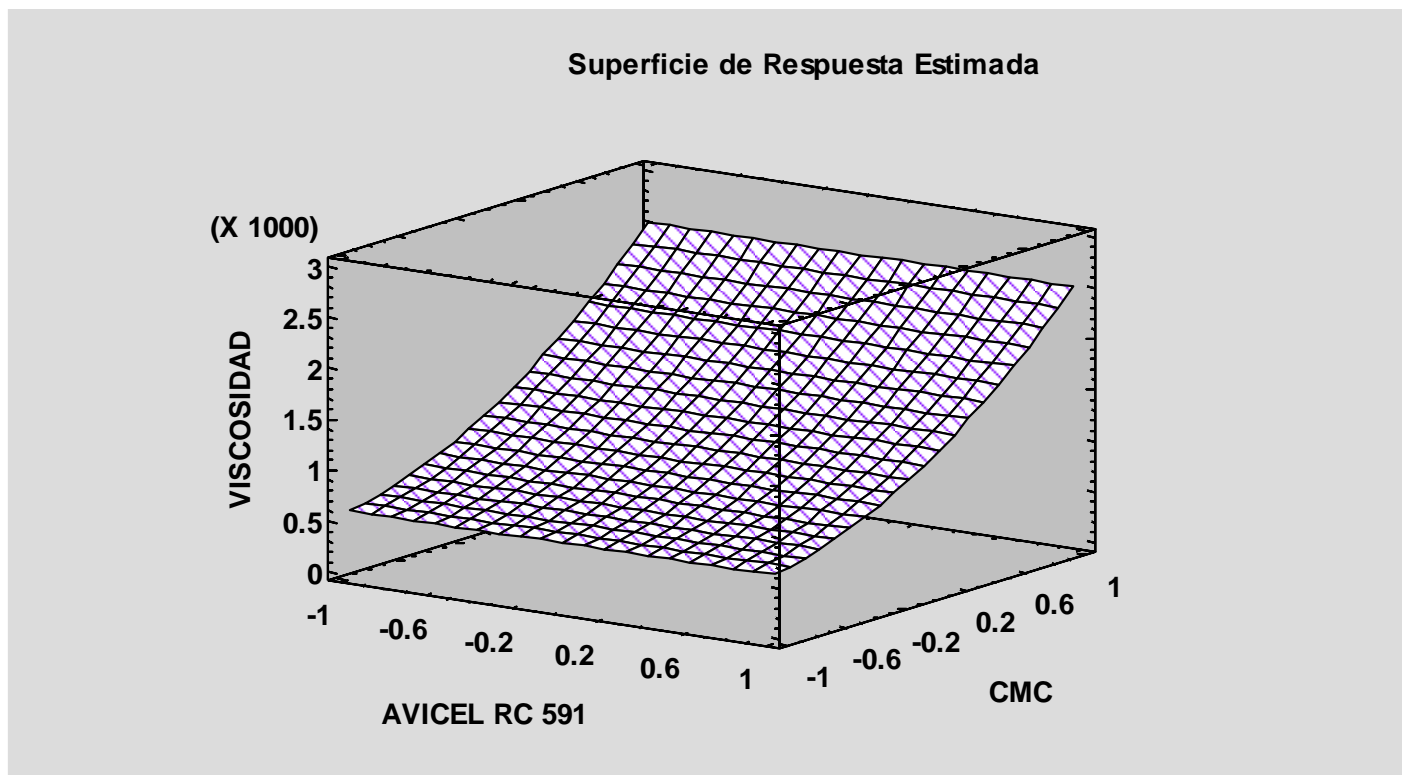


**Gráfico 9.** Gráfico de tendencia entre la concentración de CMC sódica y la viscosidad. El gráfico muestra la tendencia de la carboximetilcelulosa sódica sobre la viscosidad.

En el gráfico 9 se muestra la tendencia de la carboximetilcelulosa sódica sobre la viscosidad donde realizando una regresión lineal y obteniendo una  $r^2$  más cercana a 1, que en este caso es de 0.978817, se obtienen los coeficientes para presentar una ecuación de segundo grado que indica el comportamiento de la concentración de CMC sódica sobre la viscosidad:

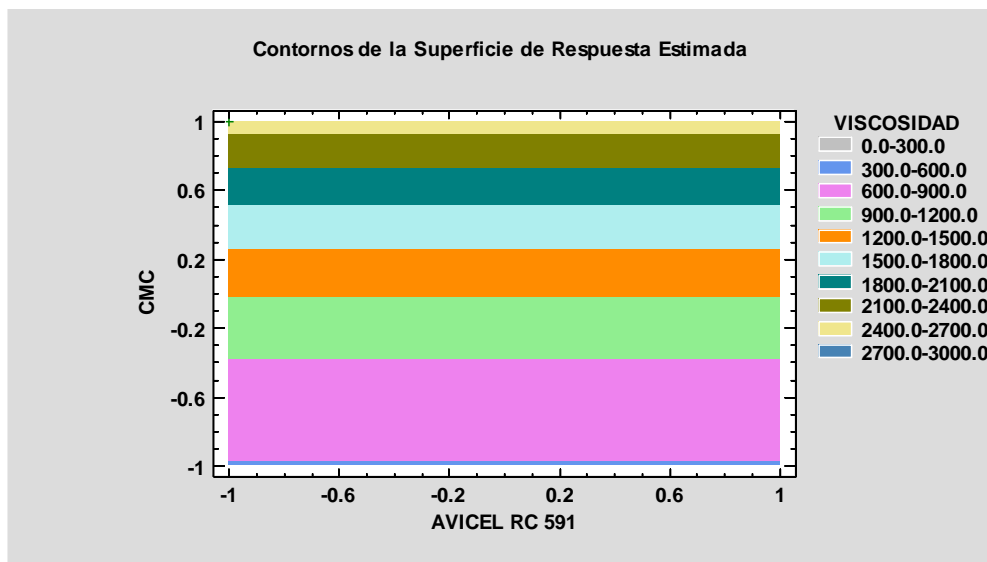
$$\text{VISCOSIDAD} = 1218.89 + 968.111 \cdot \text{CMC} + 341.0 \cdot \text{CMC}^2$$

Según la ecuación presentada y observando la gráfica 9 anterior se puede determinar que la interacción entre la carboximetilcelulosa sódica y la viscosidad, sigue una tendencia potencial.



**Grafico 10.** Gráfico de superficie de respuesta estima para la viscosidad. El grafico muestra solo la respuesta de la CMC sódica sobre la viscosidad, conforme aumenta la concentración aumenta la viscosidad del sistema. El Avicel RC-591 no muestra ninguna respuesta.

Como se ha mencionado debido a que el Avicel RC-591 no produjo un efecto significativo sobre el sistema por lo que fue descartado del análisis, el gráfico 10 de superficie de respuesta estimada representa el efecto de la concentración de CMC sódica sobre la viscosidad de forma que solo se observa una curvatura en el esquema correspondiente a este resultado. La respuesta de superficie muestra una tendencia potencial en donde un ligero incremento en la concentración del CMC sódica la viscosidad se verá afectada en gran instancia, este efecto se aprecia mejor en el grafico 11:



**Grafico 11.** Gráfico de Contornos de la superficie de respuesta estimada. El grafico muestra el incremento de la viscosidad conforme aumenta la concentración de CMC sódica, el Avicel RC-591 muestra un efecto lineal debido a que se descartó para este análisis.

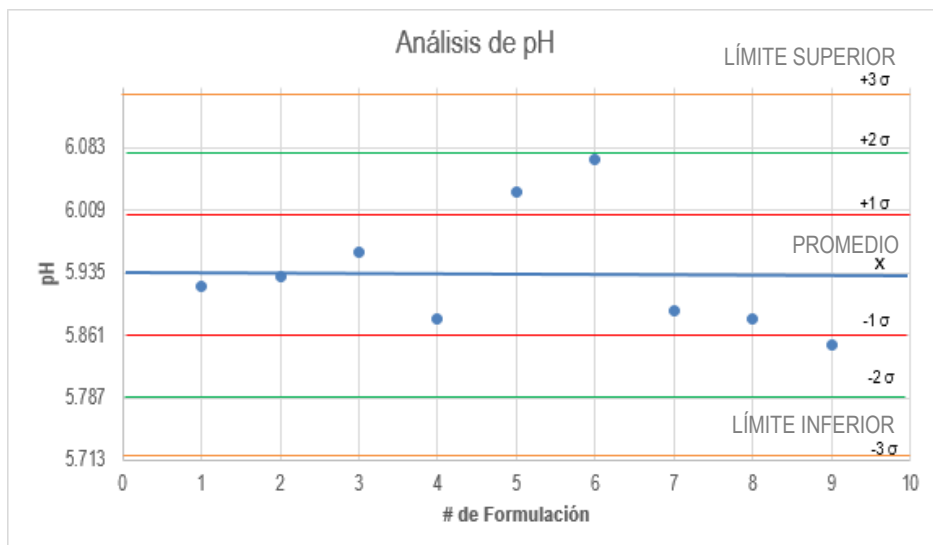
Como se observa en el grafico 11, el incremento de la viscosidad se ve afectada con una concentración mínima de CMC sódica pero conforme aumenta la concentración de está el incremento de la viscosidad se vuelve más lento.

### 3.2 pH

El potencial de hidrogeno o pH, se registró para cada formulación. El pH indicado en la 11<sup>a</sup> edición de la FEUM para la suspensión de benzoil metronidazol es entre los valores de 4.5 y 7; como se en el gráfico 4 todas las formulaciones fabricadas se encuentran en este intervalo, por tanto cumple con el requerimiento establecido.

Para un mejor análisis de los resultados, se determinó el promedio de todos los valores así como los límites inferior y superior,  $-3\sigma$  y  $+3\sigma$  ( $\sigma$ , desviación estándar) respectivamente, esta información se muestra en el siguiente gráfico:





**Gráfico 11.** Análisis de pH, se muestra el promedio  $\bar{x} = 5.934$  y la desviación estándar con un valor de  $\sigma = 0.0737$ . Ninguna de las suspensiones supera los límites inferior y superior.

En la gráfica 11 muestra que ninguno de los registros de pH de las formulaciones sale de los límites inferior y superior establecidos ( $\pm 3\sigma$ ), por lo que tienden a no salirse de estos valores. Este efecto se logró debido a que en la formulación se utilizaron el fosfato monobásico de sodio y el fosfato dibásico de sodio, como un par de buffers que permiten mantener el pH constante.

Para analizar los datos de pH dependiendo de si la concentración de Avicel RC-591 tiene algún efecto sobre este, se realizó un ANOVA:

Registro de pH					
Concentración de Avicel RC-591					
	1.00%		1.25%		1.50%
F1	5.92	F4	5.88	F7	5.89
F2	5.93	F5	6.03	F8	5.88
F3	5.96	F6	6.07	F9	5.85

**Tabla 15.** Resultados de pH conforme la concentración de Avicel RC-591.



ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	0.02162222	2	0.01081111	<b>2.97553517</b>	0.12654161	<b>5.14325285</b>
Dentro de los grupos	0.0218	6	0.00363333			
Total	0.04342222	8				

**Tabla 16.** Análisis de Varianza ANOVA para el pH. El valor de F es el grado de parecido entre las medias que se están comparando y el valor crítico para F se obtiene por medio de tablas determinado por los grados de libertad. La diferencia entre el valor F y el valor crítico para F comprobara si son significativamente diferentes.

Analizando los datos obtenidos se tiene que el valor de F es menor al valor crítico para F, al tener esta relación indica que no existe una diferencia significativa entre los grupos de distintas concentraciones de Avicel RC-591, es decir, que el agente suspensor no tiene ningún efecto sobre el pH y por tanto este se mantendrá constante a cualquiera de sus concentraciones.

### 3.3 Volumen de sedimentación

Las formulaciones F1, F2, F4 y F7 presentaron la formación de un sedimento que como se describió en los resultados, se caracteriza por el cambio de color de blanco a amarillento y por un engrosamiento de las partículas a lo largo de la dispersión. El Benzoil Metronidazol es un análogo del Metronidazol, utilizado frecuentemente en la fabricación de suspensiones debido a su poca solubilidad en medios acuosos mostrando una mejor estabilidad en suspensión, pero esta estabilidad se puede ver afectada debido a que el Benzoil Metronidazol es una sal anhidra que al encontrarse en un sistema acuoso puede transformarse a su forma hidratada, particularmente llamado monohidrato.

El monohidrato del benzoil metronidazol se caracteriza principalmente por el crecimiento o engrosamiento de las partículas. Éste fenómeno se favorece por distintos factores, uno de ellos es tener un rango amplio en la distribución del tamaño de partícula por lo que tienden a sedimentar rápidamente, característica que se puede apreciar en los resultados de la reología del principio activo ya que no se tiene una distribución uniforme en el tamaño de las partículas, por tanto es posible que se favoreciera el engrosamiento de éstas debido a esta causa; otro factor es la disminución de la temperatura, ya que se tiene información que indica que a temperaturas de 2 a



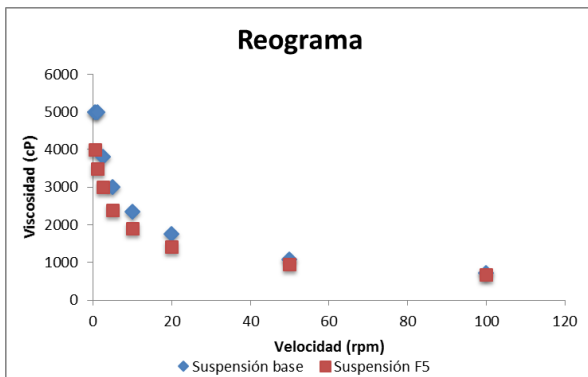
8°C se forma el monohidrato de benzoil metronidazol, pero esta característica puede excluirse debido a que todas las formulaciones se mantuvieron a temperatura ambiente entre 18 y 20 °C; por último, según lo reportado en la literatura (Zietsman, 2007), el crecimiento de las partículas puede deberse al polimorfismo del fármaco, en donde una de las estructuras es más soluble y que cuando cambia posteriormente a su otra forma menos soluble se produce una recristalización que da como resultado cristales más grandes.

Aunado al fenómeno de la precipitación se encontró un cambio en la coloración del fármaco de las suspensiones cambiando de un tono blanquecino a un color amarillo o ámbar, esto se produjo en primera instancia a que no se tomaron las medidas indicadas para el fármaco de protegerse de la luz. Aunque, cabe mencionar que con la posible formación del monohidrato de benzoil metronidazol, éste es aún más sensible a la luz que la forma anhidra por tanto esta característica colabora en gran medida al cambio de coloración ya que en las formulación donde no se observó ningún sedimento o formación de cristales permanecieron del mismo color desde el inicio hasta el término de la prueba.

Con respecto a los excipientes que se utilizaron en la fabricación de las suspensiones los factores relevantes fueron el agente suspensor y el agente viscosante. En primera instancia el Avicel RC-591 o agente suspensor se utilizó en tres distintas concentraciones, en donde las que presentaron las concentraciones de 1.25% y 1.5% mostraron tener mayor poder suspensor que las que contenían el 1% de Avicel RC-591. En segunda instancia se utilizaron tres concentraciones de Carboximetilcelulosa, la cual favoreció a la dispersión del fármaco mostrando que a las concentraciones de 0.75% y 1% las partículas se mantuvieron dispersas. Analizando estos resultados se puede decir que el Avicel RC-591 y la Carboximetilcelulosa sódica de media viscosidad poseen cierta sinergia al mantener dispersas las partículas del fármaco ya que a las concentraciones altas de Avicel RC-591 y CMC sódica el sedimento es mínimo o inexistente.

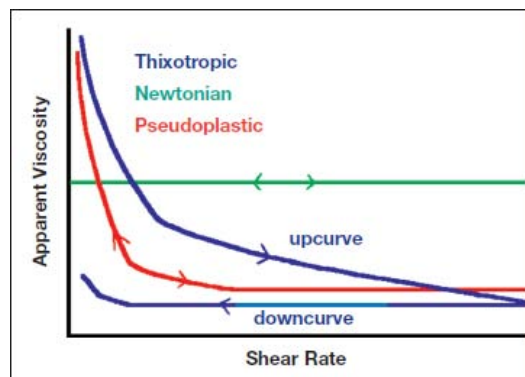
### **3.4 Reograma**

El reograma presentado muestra la relación entre la viscosidad y la velocidad de corte, para lo cual se utilizó la suspensión F5 y su respectivo placebo (suspensión base) debido a que representan la media de las concentraciones utilizadas de Avicel RC-591 y Carboximetilcelulosa sódica de media viscosidad.



**Gráfico 6.** Reograma de la suspensión F5 y su placebo.

**Fuente:** FMC biopolymer (2014).



**Figura 3.** Comportamiento de la viscosidad.

Al realizar la comparación de la tendencia de los resultados obtenidos con la literatura se aprecia que ambas suspensiones tienen un comportamiento tixotrópico, en reposo presenta una viscosidad mayor y cuando se le aplica una fuerza de corte disminuye la viscosidad inicial. En la literatura (Dell, 2001) indica que el Avicel RC-591 a concentraciones menores al 1% tendrá un comportamiento pseudoplástico y a concentraciones mayores al 1% tiene propiedades tixotrópicas; la suspensión F5 y base poseían una concentración de 1.25% de Avicel RC-591, a esta concentración se observa que la suspensión tiene un comportamiento tixotrópico.



# **CAPÍTULO 6**

# **CONCLUSIONES**



## CONCLUSIONES

Las características reológicas del benzoil metronidazol lo clasifican como un polvo con poca fluidez, así como tener un intervalo de tamaño de partícula amplio, que afecta a la sedimentación de la suspensión.

Se desarrolló un guión experimental para la fabricación de una suspensión de benzoil metronidazol para el laboratorio de tecnología farmacéutica con el uso de diseño de experimentos que permitió determinar las interacciones de las concentraciones de la carboximetilcelulosa sódica de media viscosidad y el Avicel RC-591.

La carboximetilcelulosa sódica de media viscosidad le confiere a la suspensión viscosidad, conforme aumenta la concentración aumenta la viscosidad. La estructura del Avicel RC-591 permite que el fármaco se mantenga en suspensión.

Las características reológicas efectuadas a las suspensiones fabricadas determinan que tienen un pH estable, que la viscosidad es establecida por la concentración de carboximetilcelulosa sódica y que el volumen de sedimentación dependerá de la presencia del Avicel RC-591.

El efecto sinérgico del Avicel RC-591 y la carboximetilcelulosa sódica previene la sedimentación de las partículas en la suspensión.

La elaboración del guión experimental considera tres formulaciones estableciendo una concentración fija de Avicel RC-591 de 1.5%, y las tres diferentes concentraciones de carboximetilcelulosa sódica de 0.5%, 0.75% y 1%, en función del menor volumen de sedimentación y el tipo de sedimento.



# ANEXOS



## 1. Guión del Procedimiento

### TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

Suspensión de Benzoil Metronidazol			Procedimiento de Fabricación	
			PNO:	En vigor:
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	Sustituye a:	
			Próxima revisión:	

Página 1 de 8

Lote No. \_\_\_\_\_

Fecha de inicio: \_\_\_\_\_

Fecha de término: \_\_\_\_\_

**1.- Tamaño estándar del lote:** 250.0 mL

**2.- Descripción:** Suspensión blanca, fácil de resuspender, color y olor característico.

**3.- Seguridad:** El personal involucrado en la manufactura y control de suspensiones, deberá portar bata blanca limpia en buen estado y cerrada. Cofia, cubrebocas y guantes de cirujano. No debe portar ningún tipo de maquillaje o joyería. Durante la operación de los equipos deberá cuidadosamente las instrucciones de seguridad de los mismos y las indicaciones del profesor que actué como supervisor.

#### 4.- Material y equipo

Material	Capacidad	Cantidad
Cronometro	N/A	1
Probeta graduada	100 mL	1
	250 mL	1
Vaso de precipitado	400 mL	1
	250 mL	2
	100 mL	1
	50 mL	3
Espátula de acero inoxidable acanalada	N/A	1
Piseta	N/A	1
Agitador de vidrio	N/A	1
Agitador magnético	N/A	1
Malla #30	N/A	1
Tubos de ensaye	10 mL	9
Gradilla	N/A	1

- Balanza analítica
- Agitador ultraturax
- Agitador con propela IKA
- Parrilla de agitación
- Potenciómetro
- Viscosímetro Brookfield



**5.- Orden de producción**

FORMULA 1					SURTIDO				
					Inicio: _____ hr.				
					Terminó: _____ hr.				
Clave	Componente	Porcentaje (%)	Para 250 mL	Cantidad pesada	No. Lote	Surtió	Fecha	Verificó	Fecha
	Benzoil Metronidazol	4.0	10.0 g						
	Avicel RC-591	1.5	3.75 g						
	Carboximetilcelulosa sódica de media viscosidad	0.5	1.25 g						
	Tween 80	0.2	0.5 g						
	Solución de sorbitol al 70%	10.0	25.0 g						
	Sacarina sódica	0.16	0.4 g						
	Fosfato monobásico de sodio	0.2	0.5 g						
	Fosfato dibásico de sodio	0.04	0.1 g						
	Metilparabeno	0.18	0.45 g						
	Propilparabeno	0.02	0.05 g						
	Etanol	8.0	20 mL						
	Agua destilada c.b.p.	100.0	250 mL						

FORMULA 2					SURTIDO				
					Inicio: _____ hr.				
					Terminó: _____ hr.				
Clave	Componente	Porcentaje (%)	Para 250 mL	Cantidad pesada	No. Lote	Surtió	Fecha	Verificó	Fecha
	Benzoil Metronidazol	4.0	10.0 g						
	Avicel RC-591	1.5	3.75 g						
	Carboximetilcelulosa sódica de media viscosidad	0.75	1.875 g						
	Tween 80	0.2	0.5 g						
	Solución de sorbitol al 70%	10.0	25.0 g						
	Sacarina sódica	0.16	0.4 g						
	Fosfato monobásico de sodio	0.2	0.5 g						
	Fosfato dibásico de sodio	0.04	0.1 g						
	Metilparabeno	0.18	0.45 g						
	Propilparabeno	0.02	0.05 g						
	Etanol	8.0	20 mL						
	Agua destilada c.b.p.	100.0	250 mL						



FORMULA 3					SURTIDO				
					Inicio: _____ hr.				
					Terminó: _____ hr.				
Clave	Componente	Porcentaje (%)	Para 250 mL	Cantidad pesada	No. Lote	Surtió	Fecha	Verificó	Fecha
	Benzoil Metronidazol	4.0	10.0 g						
	Avicel RC-591	1.5	3.75 g						
	Carboximetilcelulosa sódica de media viscosidad	1.0	2.5 g						
	Tween 80	0.2	0.5 g						
	Solución de sorbitol al 70%	10.0	25.0 g						
	Sacarina sódica	0.16	0.4 g						
	Fosfato monobásico de sodio	0.2	0.5 g						
	Fosfato dibásico de sodio	0.04	0.1 g						
	Metilparabeno	0.18	0.45 g						
	Propilparabeno	0.02	0.05 g						
	Etanol	8.0	20 mL						
	Agua destilada c.b.p.	100.0	250 mL						

## 6.- Procedimiento

6.1	Surtido y pesado de materias primas	Realizó	Verificó
	a. Verificar orden y limpieza de la central de pesadas.		
	b. Verificar la limpieza del material empleado en el pesado de materias primas.		
	c. Verificar la identificación de las materias primas surtidas		
	d. Pesar e identificar las materias primas.		
	e. Registrar en la bitácora de la balanza analítica empleada la información requerida.		
	f. Trasladar las materias primas pesadas al cubículo de proceso asignado.		
	g. Verificar orden y limpieza de la central de pesadas.		

6.2	Fabricación del granel	Realizó	Verificó
	a. Verificar orden y limpieza del cubículo asignado.		
	b. Identificar el cubículo asignado.		
	c. En un vaso de precipitado de 50 mL, verter 20 mL de etanol. Disolver el metilparabeno, cuando se haya disuelto adicionar el propilparabeno. (Mezcla A)		



	Realizó	Verificó
d. Por separado en un vaso de precipitado de 50 mL, disolver la sacarina sódica en 10 mL de agua destilada. (Mezcla B)		
e. En otro vaso de precipitado de 50 mL, disolver los fosfatos en 10 mL de agua destilada. (Mezcla C)		
f. En un vaso de precipitado de 250 mL, verter 75 mL de agua destilada, agregar lentamente el Avicel RC-591 y dispersar con ayuda del agitador mecánico con hélice durante 5 minutos.		
g. Agitar la dispersión de Avicel RC-591 en un equipo ultraturrax durante 30 segundos.		
h. Adicionar a la dispersión de Avicel RC-591 la Carboximetilcelulosa sódica (CMC) previamente hidratada, incorporar utilizando el agitador mecánico con hélice durante 10 minutos.		
i. Por separado en un vaso de precipitado de 250 mL verter 50 mL de agua destilada y adicionar la solución de sorbitol y Tween 80 hasta solubilizar, agitar ayudándose de una barra magnética.		
j. Adicionar el Benzoil Metronidazol previamente pasado por una malla #30 y dispersar manteniendo agitación por 10 minutos.		
k. Añadir a la mezcla de Avicel RC-591 y CMC, la mezcla A y B hasta su completa incorporación, y posteriormente la mezcla C manteniendo agitación constante. (Mezcla D)		
l. En un vaso de precipitado de 400 mL incorporar la Mezcla D y la mezcla de Benzoil Metronidazol empleando el agitador mecánico con hélice durante 15 minutos.		
m. Trasladar la mezcla anterior a una probeta de 250 mL, llevar a 250 mL con agua destilada.		
n. Verificar el orden y limpieza de las áreas y equipos empleados.		

Conciliación parcial: Volumen teórico: \_\_\_\_\_ mL (1) Volumen real: \_\_\_\_\_ mL (2)

% Rendimiento =  $2/1 \times 100 = \frac{\quad}{\quad} \times 100 = \quad$

Observaciones

---

---

---



6.3	Evaluación de la suspensión	Realizó	Verificó
	<b>Descripción</b>		
	Reportar la apariencia, color y olor de la suspensión		
	<b>Viscosidad</b>		
	a. Verificar orden y limpieza del cubículo de control fisicoquímico.		
	b. Verificar la limpieza del viscosímetro.		
	c. Colocar 200 mL de la suspensión fabricada en un vaso de precipitado de 250 mL.		
	d. Colocar la aguja ___ en el viscosímetro y fijar la velocidad a 50 rpm.		
	e. Verificar que la temperatura de la suspensión se encuentre a $25 \pm 2^\circ \text{C}$ .		
	f. Introducir la aguja en la muestra, una vez dentro centrar el vaso.		
	g. Encender el viscosímetro y dejar que funcione libremente durante un minuto y anotar la lectura, dejar un minuto de reposo entre cada lectura. 1) Inicio: ___ hrs. Término: ___ hrs. Lectura: _____  2) Inicio: ___ hrs. Término: ___ hrs. Lectura: _____  3) Inicio: ___ hrs. Término: ___ hrs. Lectura: _____		
	h. Llevar a cabo la determinación anterior por triplicado (esperar 2 minutos de funcionamiento del viscosímetro y dos minutos de reposo entre cada determinación) 1) Inicio: ___ hrs. Término: ___ hrs. Lectura: _____  2) Inicio: ___ hrs. Término: ___ hrs. Lectura: _____  3) Inicio: ___ hrs. Término: ___ hrs. Lectura: _____		
	i. Registrar en la bitácora del viscosímetro la información requerida.		
	j. Trasladar el material usado para la determinación de la viscosidad al cubículo asignado.		
	k. Verificar orden y limpieza del cubículo de control fisicoquímico.		



	<b>pH</b>	<b>Realizó</b>	<b>Verificó</b>
	a. Verificar orden y limpieza del cubículo de control fisicoquímico.		
	b. Verificar la limpieza del potenciómetro.		
	c. Colocar 75 mL de la suspensión fabricada en un vaso de precipitado de 100 mL.		
	d. Verificar la calibración del potenciómetro.		
	e. Introducir el electrodo en la suspensión.		
	f. Esperar un valor estable de pH y anotar la lectura. 1) pH: _____		
	g. Lavar el electrodo y secar suavemente.		
	h. Colocar el electrodo en la solución de cloruro de potasio.		
	i. Registrar en la bitácora del potenciómetro la información requerida.		
	j. Trasladar el material usado en la determinación de pH al cubículo de proceso asignado.		
	k. Verificar orden y limpieza del cubículo de control fisicoquímico.		
	<b>Volumen de sedimentación</b>	<b>Realizó</b>	<b>Verificó</b>
	a. Colocar aproximadamente 100 mL de la suspensión en una probeta graduada de 100 mL.		
	b. Sellar perfectamente la probeta con parafilm.		
	c. Medir el volumen total de la suspensión contenido en la probeta y registrar. Volumen: _____ mL		
	d. Colocar la probeta identificada en un lugar seguro y libre de vibraciones.		
	e. Verificar el volumen de sedimentación a las 24, 48, 72, 96 horas y a la semana de concluir la fabricación, reportar la lectura. Volumen a las 24 horas: _____ mL Volumen a las 48 horas: _____ mL Volumen a las 72 horas: _____ mL Volumen a las 96 horas: _____ mL Volumen a la semana: _____ mL		
	<b>Resuspendibilidad</b>	<b>Realizó</b>	<b>Verificó</b>
	Identificar nueve tubos de ensayo de la siguiente manera: 1a, 1b, 1c, 2a, 2b, 2c, 3a, 3b y 3c.		
	b. Medir 10 mL de agua en cada tubo y marcar con un plumón indeleble la altura que indica el líquido.		
	c. Vaciar el agua y secar perfectamente los tubos.		
	d. Vaciar la suspensión hasta la altura marcada en cada uno de los tubos.		
	e. Colocar los tubos en una gradilla y sellarlos con parafilm.		



		Realizó	Verificó
	f. Colocar la gradilla en un lugar seguro y libre de vibraciones.		
	g. Después de 24 horas de colocados los tubos, contar el número de inversiones de los tubos 1 requeridas para redispersar cualquier sedimento, registrar. 24 hrs) Tubo 1a: _____ inversiones		
	24 hrs) Tubo 1b: _____ inversiones 24 hrs) Tubo 1c: _____ inversiones		
	h. Después de 48 horas de colocados los tubos, contar el número de inversiones de los tubos 2 requeridas para redispersar cualquier sedimento, registrar. 48 hrs) Tubo 2a: _____ inversiones 48 hrs) Tubo 2b: _____ inversiones 48 hrs) Tubo 2c: _____ inversiones		
	i. Después de 72 horas de colocados los tubos, contar el número de inversiones de los tubos 2 requeridas para redispersar cualquier sedimento, registrar. 72 hrs) Tubo 3a: _____ inversiones 72 hrs) Tubo 3b: _____ inversiones 72 hrs) Tubo 3c: _____ inversiones		
	j. Después de una semana de colocados los tubos, contar el número de inversiones de todos los tubos requeridas para redispersar cualquier sedimento, registrar. 1 semana) Tubo 1a: _____ inversiones 1 semana) Tubo 1b: _____ inversiones 1 semana) Tubo 1c: _____ inversiones 1 semana) Tubo 2a: _____ inversiones 1 semana) Tubo 2b: _____ inversiones 1 semana) Tubo 2c: _____ inversiones 1 semana) Tubo 3a: _____ inversiones 1 semana) Tubo 3b: _____ inversiones 1 semana) Tubo 3c: _____ inversiones		
<b>6.4</b>	<b>Acondicionamiento</b>	<b>Realizó</b>	<b>Verificó</b>
	a. Verificar orden y limpieza del cubículo asignado		
	b. Identificar el cubículo asignado.		
	c. Colocar la suspensión fabricada en un frasco con tapa.		
	d. Acondicionar el producto.		



MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO							
Material	Clave	No. Lote	P/ pieza	Realizó	Fecha	Supervisó	Fecha

Conciliación de acondicionamiento: Número de piezas teóricas acondicionadas: \_\_\_\_\_ (1)

Número de piezas reales acondicionadas: \_\_\_\_\_ (2)

% Rendimiento:  $2/1 \times 100 = \frac{\quad}{\quad} \times 100 = \quad$

**Observaciones:**

---

---

---

---

**CONCILIACIÓN FINAL**

Volumen teórico: \_\_\_\_\_ (1) Merma de Control de Calidad: \_\_\_\_\_

Volumen final obtenido: \_\_\_\_\_ (2)

% Rendimiento final:  $2 / 1 \times 100 = \quad$

**Comentarios finales**

---

---

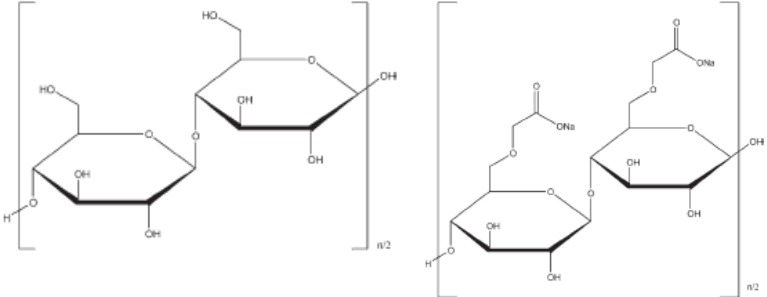
---

---



## Monografías de Excipientes

## 2. Avicel RC-591

<b>Nombre</b>	<b>Avicel RC-591</b>
<b>Nombre químico, No. de CAS</b>	Celulosa microcristalina [9004-34-6] Carboximetilcelulosa sódica [9004-32-4]
<b>Estructura</b>	
<b>Descripción</b>	Celulosa microcristalina                      Carboximetilcelulosa sódica Polvo blanquecino inodoro e insípido. El tamaño de partícula varía de fino a grueso. La proporción de cada componente corresponde: Celulosa microcristalina                      82-89% Carboximetilcelulosa sódica                      11-18%
<b>Solubilidad</b>	Insoluble en disolventes orgánicos y ácidos diluidos. El polvo en agua produce una dispersión o gel opacos de color blanco.
<b>Viscosidad</b>	En una dispersión acuosa de concentración 1.2% p/v, corresponde una viscosidad de 39-91 cP.
<b>pH</b>	El Avicel RC-591 coloidal se muestra estable en un rango de pH de 3.5 -11.
<b>Incompatibilidades</b>	El Avicel coloidal al ser aniónico por naturaleza, flocula cuando se le añade pequeñas cantidades de electrolitos, polímeros catiónicos o tensoactivos.
<b>Uso</b>	El Avicel RC-591 produce dispersiones tixotrópicas que son útiles como vehículos de suspensión.
<b>Uso en la Formulación</b>	Agente suspensor
<b>Observaciones</b>	Su viscosidad no se ve afectada por la temperatura.



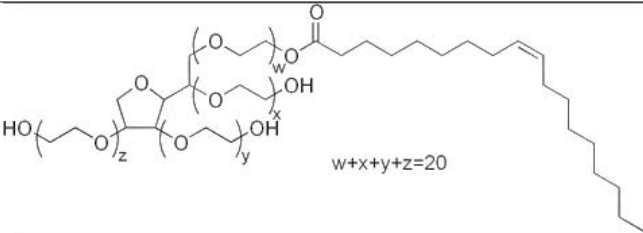


### 3. Carboximetilcelulosa sódica

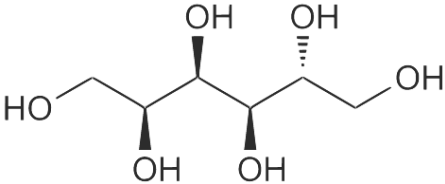
<b>Nombre</b>	<b>Carboximetilcelulosa sódica</b>												
<b>Nombre químico, No. de CAS</b>	Carboximetilcelulosa sódica [9004-32-4]												
<b>Estructura</b>													
<b>Descripción</b>	Polvo o gránulos de color blanco a amarillo pálido.												
<b>Solubilidad</b>	Prácticamente insoluble en acetona, alcohol, glicoles, éter y tolueno. Su solubilidad en agua varía con el grado de sustitución del polímero. Se dispersa tanto en agua fría como caliente para formar disoluciones coloidales claras.												
<b>Densidad</b>	0.52 g/cm <sup>3</sup>												
<b>Viscosidad</b>	Varía según los grados básicos de viscosidad <table border="1"><thead><tr><th></th><th>Concentración (% p/v)</th><th>Viscosidad (cP)</th></tr></thead><tbody><tr><td><b>Baja viscosidad</b></td><td>1</td><td>10 – 15</td></tr><tr><td><b>Media viscosidad</b></td><td>1</td><td>1500 – 2500</td></tr><tr><td><b>Alta viscosidad</b></td><td>1</td><td>8000 – 12000</td></tr></tbody></table>		Concentración (% p/v)	Viscosidad (cP)	<b>Baja viscosidad</b>	1	10 – 15	<b>Media viscosidad</b>	1	1500 – 2500	<b>Alta viscosidad</b>	1	8000 – 12000
	Concentración (% p/v)	Viscosidad (cP)											
<b>Baja viscosidad</b>	1	10 – 15											
<b>Media viscosidad</b>	1	1500 – 2500											
<b>Alta viscosidad</b>	1	8000 – 12000											
<b>pH</b>	Su pK <sub>a</sub> es de 4.3. El pH de una disolución acuosa 1% p/v es de aproximadamente 7.5.												
<b>Incompatibilidades</b>	La CMC sódica como molécula aniónica grande, tiene incompatibilidades potenciales con compuestos cuaternarios de nitrógeno, como los cloruros de Bencetonio y de Benzalconio, así como con los ácidos y las sales de algunas bases débiles, también es incompatible con las sales de hierro solubles y con metales como aluminio, mercurio y zinc.												
<b>Uso</b>	Es usada en formulaciones orales, tópicas y algunas parenterales. Se utiliza como agente viscosante para preparados líquidos y en geles de aplicación tópica. También es usada en cosméticos y productos comestibles.												
<b>Uso en la Formulación</b>	Agente viscosante												
<b>Observaciones</b>	Es higroscópico y en condiciones de humedad alta absorbe grandes cantidades de agua. Está disponible en tres grados básicos de viscosidad: bajo, medio y alto. Generalmente no es tóxico y no es un material irritante.												



#### 4. Polisorbato 80 (Tween 80)

<b>Compuesto</b>	<b>Polisorbato 80 (Tween 80)</b>
<b>Nombre químico, No. de CAS</b>	Polioxietileno 80 sorbitan monooleato [9005-65-6]
<b>Estructura</b>	
<b>Descripción</b>	Líquido viscoso de color amarillo a ámbar, con ligero olor característico.
<b>Solubilidad</b>	Soluble en agua y etanol
<b>Densidad</b>	1.060 – 1.090 g/ml
<b>Viscosidad</b>	350 – 480 cP
<b>pH</b>	En dispersiones acuosas de 5.5 – 7.5
<b>Incompatibilidades</b>	Es incompatible con sustancias como bases, sales de metales pesados y agentes oxidantes fuertes.
<b>Uso</b>	Es utilizado como agente tensoactivo no iónico. Se utiliza principalmente como emulsificante.
<b>Uso en la Formulación</b>	Agente humectante
<b>Observaciones</b>	Es estable en una amplia gama de pH, no reacciona en presencia de concentraciones altas de electrolitos.

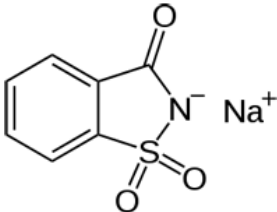
#### 5. Solución de sorbitol al 70%

<b>Nombre</b>	<b>Sorbitol al 70%</b>
<b>Nombre químico, No. de CAS</b>	D-glucitol, D-sorbitol [50-70-4]
<b>Estructura</b>	
<b>Descripción</b>	Líquido claro, incoloro e inodoro, con la consistencia de jarabe, de sabor dulce
<b>Solubilidad</b>	Soluble en agua, metanol, etanol, isopropanol, ácido acético, fenol, piridina y acetamina. Prácticamente insoluble en la mayoría de compuestos orgánicos
<b>Densidad</b>	1.285 g/cm <sup>3</sup>
<b>Viscosidad</b>	110 cP
<b>pH</b>	5.0 – 7.5
<b>Incompatibilidades</b>	Incompatibilidad con agentes oxidantes fuertes.



<b>Uso</b>	Humectante, plastificante, agente edulcorante, diluyente en tabletas y capsulas.
<b>Uso en la Formulación</b>	Humectante del principio activo.
<b>Observaciones</b>	Tiene la propiedad de autoconservación, pero en concentraciones menores requiere precauciones contra microorganismos.

## 6. Sacarina sódica

<b>Nombre</b>	<b>Sacarina sódica</b>
<b>Nombre químico, No. de CAS</b>	Sacarina sódica anhidra [128-44-9]
<b>Estructura</b>	
<b>Descripción</b>	Cristales o polvo blanco, inodoro o ligeramente aromático, eflorescente. Posee un gran poder edulcorante.
<b>Solubilidad</b>	1 g en 1.2 mL de agua; 1 g en 50 mL de alcohol; 1g en 3.5 mL de propilenglicol.
<b>Densidad</b>	0.8 – 1.1 g/mL
<b>pH</b>	Presenta un pH de 6.6 en solución.
<b>Incompatibilidades</b>	No se reporta
<b>Uso</b>	Es un poderoso agente edulcorante utilizando en bebidas, productos alimenticios, y en formulaciones farmacéuticas como tabletas, polvos, geles, suspensiones y enjuagues bucales.
<b>Uso en la Formulación</b>	Edulcorante
<b>Observaciones</b>	El poder edulcorantes es de alrededor de 300 a 500 veces más dulce que la sacarosa en disolución. En concentraciones moderadas a altas se percibe un resabio amargo.

## 7. Fosfato monobásico de sodio

<b>Nombre</b>	<b>Fosfato monobásico de sodio</b>
<b>Nombre químico, No. de CAS</b>	Ácido de fosfato de sodio Fosfato monobásico de sodio anhidro [7558-80-7]
<b>Formula</b>	NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>
<b>Descripción</b>	Polvo cristalino de color blanco, inodoro.
<b>Solubilidad</b>	Soluble en agua, ligeramente soluble en etanol.
<b>Densidad</b>	1.915 g/cm <sup>3</sup>

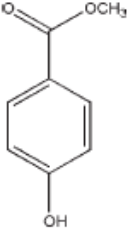


<b>pH</b>	En una solución acuosa al 5% p/v, el pH corresponde a 4.1-4.5
<b>Incompatibilidades</b>	Incompatibilidad con materiales alcalinos y carbonatos, hierro, metales pesados y ácido fuertes.
<b>Uso</b>	Agente amortiguador, agente emulsionante, agente complejante.
<b>Uso en la Formulación</b>	Agente amortiguador
<b>Observaciones</b>	Es usado generalmente como excipiente en formulaciones farmacéuticas parenterales, orales y tópicas.

## 8. Fosfato dibásico de sodio

<b>Nombre</b>	<b>Fosfato dibásico de sodio</b>
<b>Nombre químico, No. de CAS</b>	Fosfato dibásico de sodio [7558-79-4]
<b>Formula</b>	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>
<b>Descripción</b>	Polvo cristalino de color blanco, inodoro.
<b>Solubilidad</b>	Muy soluble en agua, aumentando en agua caliente o en ebullición; prácticamente insoluble en etanol.
<b>Densidad</b>	1.53 g/cm <sup>3</sup>
<b>pH</b>	En solución acuosa al 1% p/v, el pH es de 9.1
<b>Incompatibilidades</b>	Incompatible con alcaloides, antipirina, hidrato clórico, acetato de plomo, resorcinol y glucanato de calcio.
<b>Uso</b>	Agente amortiguador, agente complejante.
<b>Uso en la Formulación</b>	Agente amortiguador
<b>Observaciones</b>	Es usado en formulaciones farmacéuticas como agente amortiguador y agente complejante. También es usado en productos alimenticios como emulsificante.

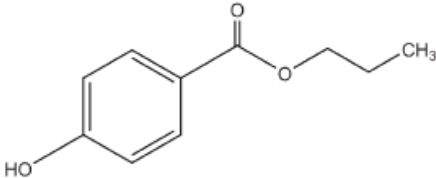
## 9. Metilparabeno

<b>Nombre</b>	<b>Metilparabeno</b>
<b>Nombre químico, No. de CAS</b>	Metil-4-hidroxibenzoato [99-76-3]
<b>Estructura</b>	
<b>Descripción</b>	Es un polvo cristalino de color blanco, inodoro o casi inodoro, con un sabor ligeramente quemante.
<b>Solubilidad</b>	1g/400mL de agua (0.25%), o 3 mL de alcohol. Soluble en glicerina (1g/60mL) y propilenglicol (1g/5mL). Insoluble en aceite




	mineral; la solubilidad en aceites fijos varía.								
<b>Densidad</b>	1.352 g/cm <sup>3</sup>								
<b>pH</b>	pK <sub>a</sub> = 8.4								
<b>Incompatibilidades</b>	La actividad antimicrobiana del metilparabeno o de otros parabenos es considerablemente reducida en presencia de surfactantes no iónicos como el polisorbato 80.								
<b>Uso</b>	Es un agente antimicrobiano utilizado frecuentemente en productos alimenticios, cosméticos y formulaciones farmacéuticas.								
<b>Uso en la Formulación</b>	Agente antimicrobiano.								
<b>Observaciones</b>	En formulaciones farmacéuticas se utiliza en las siguientes concentraciones: <table border="1"><thead><tr><th>Uso</th><th>Concentración (%)</th></tr></thead><tbody><tr><td>Inyecciones IM, IV</td><td>0.065-0.25</td></tr><tr><td>Soluciones nasales</td><td>0.033</td></tr><tr><td>Soluciones orales y suspensiones</td><td>0.015-0.2</td></tr></tbody></table>	Uso	Concentración (%)	Inyecciones IM, IV	0.065-0.25	Soluciones nasales	0.033	Soluciones orales y suspensiones	0.015-0.2
Uso	Concentración (%)								
Inyecciones IM, IV	0.065-0.25								
Soluciones nasales	0.033								
Soluciones orales y suspensiones	0.015-0.2								

## 10. Propilparabeno

<b>Nombre</b>	<b>Propilparabeno</b>
<b>Nombre químico, No. de CAS</b>	Propil 4-hidroxibenzoato [94-13-3]
<b>Estructura</b>	
<b>Descripción</b>	Es un polvo blanco, cristalino, inodoro e insípido.
<b>Solubilidad</b>	1g/2500mL de agua (0.004%), o en 1.5 mL de alcohol.
<b>Densidad</b>	0.426 g/cm <sup>3</sup>
<b>pH</b>	pK <sub>a</sub> = 8.4
<b>Incompatibilidades</b>	La actividad antimicrobiana del propilparabeno es considerablemente reducida en presencia de surfactantes no iónicos.
<b>Uso</b>	Es un agente antimicrobiano utilizado frecuentemente en productos alimenticios, cosméticos y formulaciones farmacéuticas.
<b>Uso en la Formulación</b>	Agente antimicrobiano
<b>Observaciones</b>	Es muy eficaz cuando se le usa combinado con otro conservador, como el metilparabeno.



## 11. Etanol

<b>Nombre</b>	<b>Etanol</b>
<b>Nombre químico, No. de CAS</b>	Etanol [69-17-5]
<b>Estructura</b>	
<b>Descripción</b>	Líquido incoloro, volátil de olor característico.
<b>Solubilidad</b>	Miscible en cloroformo, glicerina, éter y agua.
<b>Densidad</b>	0.789 g/cm <sup>3</sup>
<b>Viscosidad</b>	1.074 cP
<b>pH</b>	pK <sub>a</sub> = 15.9
<b>Incompatibilidades</b>	En condiciones ácidas, la solución de etanol es vigorosamente reactiva con materiales oxidantes. Es incompatible con recipientes de aluminio y muy interactivo con algunas drogas.
<b>Uso</b>	Agente antimicrobiano, desinfectante, solvente.
<b>Uso en la Formulación</b>	Solvente
<b>Observaciones</b>	Altamente Flamable.



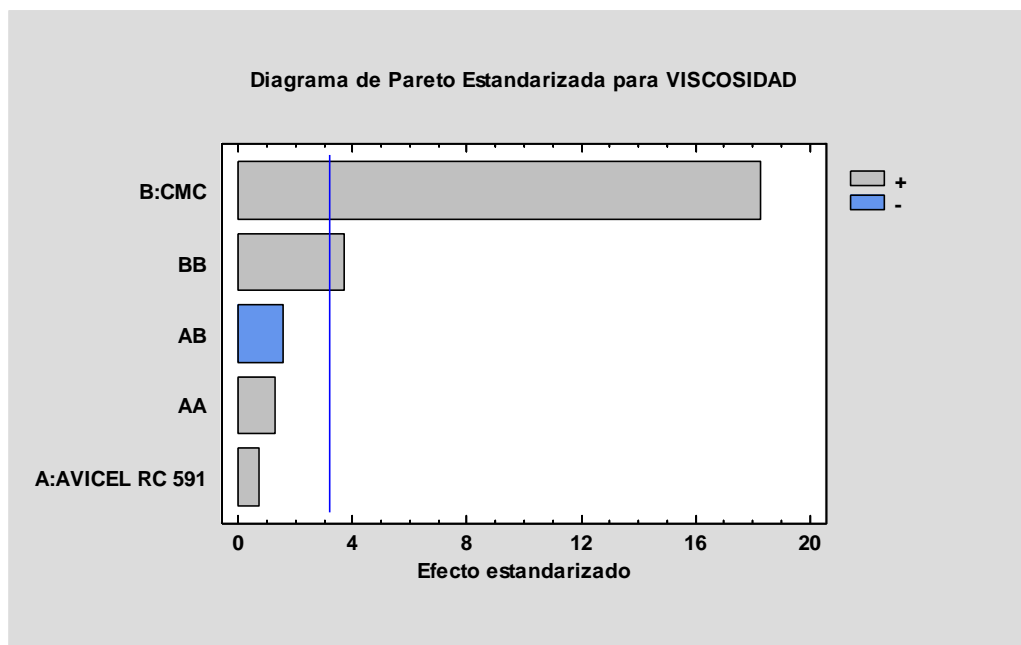
## Obtención de resultados y análisis estadístico.

### 12. Determinación de tamaño de partícula.

Malla no.	Apertura (um)	Masa inicial (g)	Masa final (g)	Cantidad retenida (g) $Cr = (mf - mi)$	% retenido $\% r = cr \left( \frac{100}{25} \right)$	% Acumulado por abajo	% Acumulado por arriba
40	420	390.8	391.1	0.3	1.2	(100-1.2)= 98.8	1.2
60	250	363.6	368.9	5.3	21.2	(98.8-21.2)= 77.6	(21.2+1.2)=22.4
80	177	357.1	360.4	3.3	13.2	64.4	35.6
100	149	371.4	373.5	2.1	8.4	56	44
140	106	351.1	354.6	3.5	14	42	58
200	74	294.0	298.1	4.1	16.4	25.6	74.4
Base	0	367.7	372.8	5.1	20.4	5.2	94.8

**Tabla 17.** Determinación del tamaño de partícula. A partir de la cantidad retenida se obtiene el porcentaje retenido, para obtener el porcentaje acumulado por abajo se determina por la diferencia entre cada valor empezando por 100.

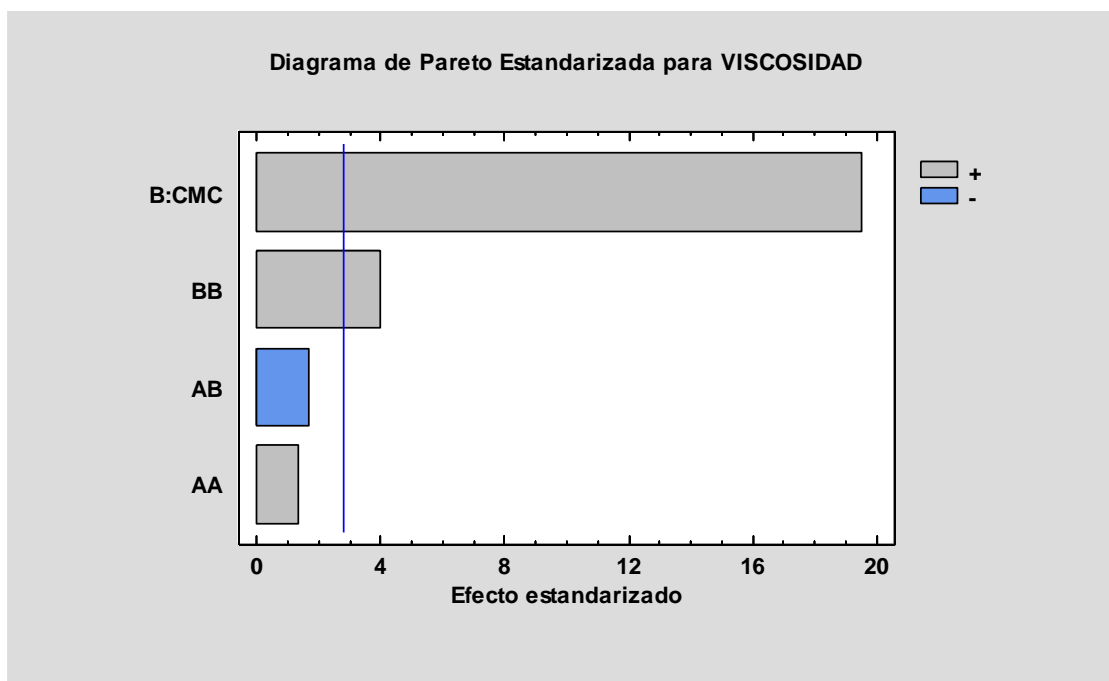
### 13. Análisis estadístico para la viscosidad.



**Grafico 7.** Diagrama de Pareto estandarizada para viscosidad, donde B está representando a la carboximetilcelulosa sódica y A para el Avicel RC-591. BB y AA es el efecto doble de CMC sódica y Avicel RC-591 respectivamente. AB es la combinación de la CMC sódica y el Avicel RC-591. Los signos + y - representan si tiene un efecto positivo o negativo respectivamente.



Dado que A: Avicel RC-591 no tiene ningún efecto significativo se decidió eliminar del sistema dejando el siguiente gráfico:



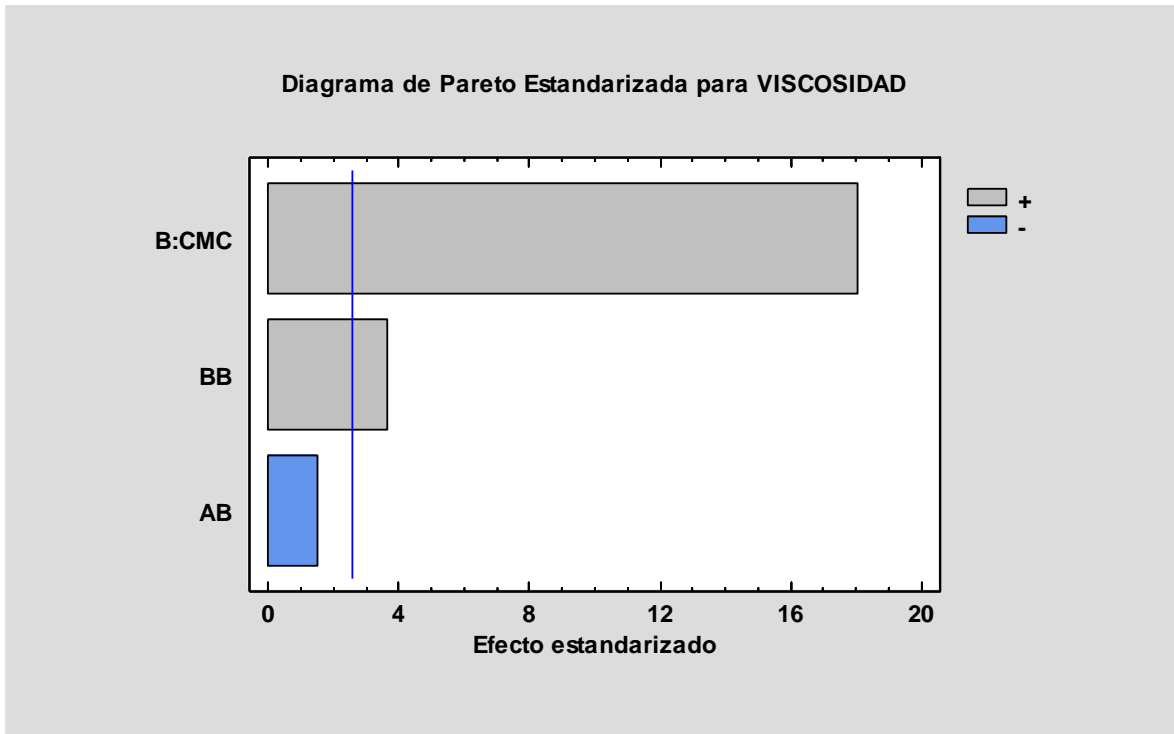
**Grafico 13.** Diagrama de Pareto estandarizada para viscosidad. En el grafico se eliminó el Avicel RC-591 (A), por lo cual solo se observa el efecto doble del Avicel, su combinación con la CMC sódica. La CMC sódica mantiene su efecto sobre la viscosidad al igual que el efecto doble de esta.

### Análisis de Varianza para VISCOSIDAD

Análisis de Varianza para Viscosidad					
Fuente	Suma de cuadrados	Gl	Cuadrado medio	Razón-F	Valor-P
<b>B:CMC</b>	5.62344E6	1	5.62344E6	379.55	<b>0.0000</b>
<b>AA</b>	27066.9	1	27066.9	1.83	0.2479
<b>AB</b>	40401.2	1	40401.2	2.73	0.1740
<b>BB</b>	232562.	1	232562.	15.70	<b>0.0167</b>
<b>Error total</b>	59264.2	4	14816.0		
<b>Total (corr.)</b>	5.98273E6	8			

**Tabla 18** .Análisis de Varianza para la viscosidad considerando el efecto doble del Avicel RC-591, la combinación con CMC sódica, el efecto de la CMC sódica y su efecto doble.



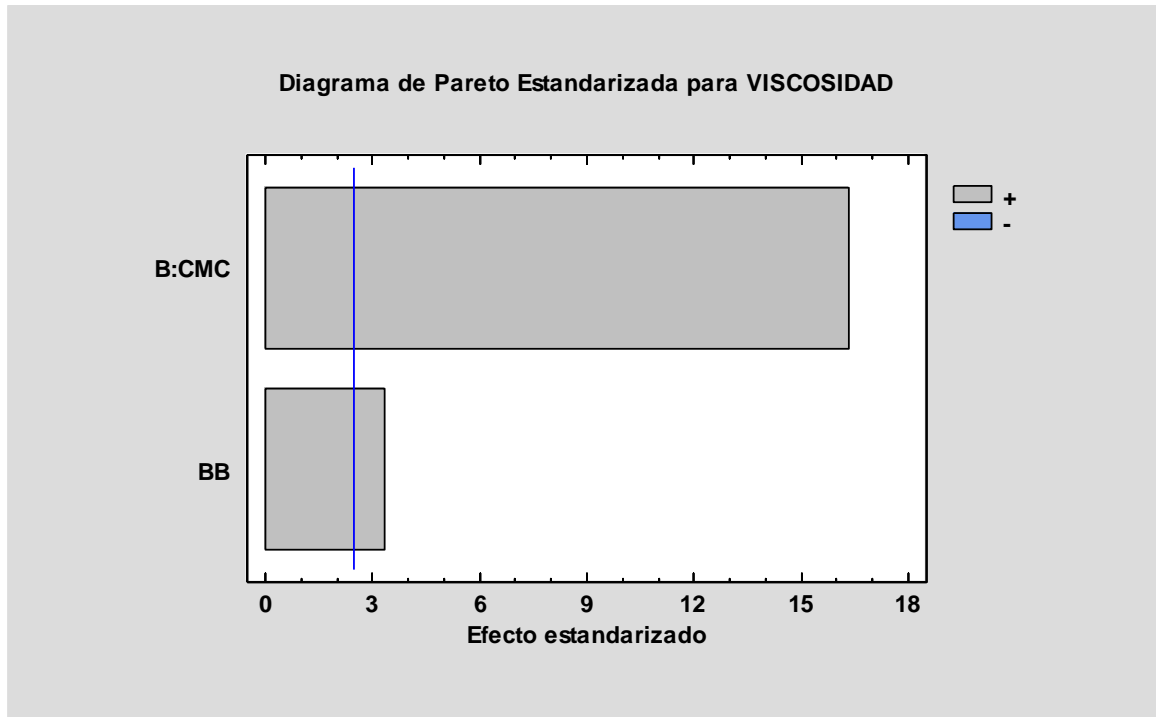


**Grafico 14.** Diagrama de Pareto estandarizada para viscosidad, se eliminó el efecto doble del Avicel RC-591. Solo se observa la combinación de Avicel RC-591 y la CMC sódica que muestran un efecto negativo, la CMC sódica y su efecto doble mantienen un efecto positivo.

### Análisis de Varianza para VISCOSIDAD

Análisis de Varianza para Viscosidad					
Fuente	Suma de cuadrados	GI	Cuadrado medio	Razón-F	Valor-P
<b>B:CMC</b>	5.62344E6	1	5.62344E6	325.69	<b>0.0000</b>
<b>AB</b>	40401.2	1	40401.2	2.34	0.1866
<b>BB</b>	232562.	1	232562.	13.47	<b>0.0144</b>
<b>Error total</b>	86331.0	5	17266.2		
<b>Total (corr.)</b>	5.98273E6	8			

**Tabla 19.** Análisis de Varianza para viscosidad. Como se observa las variables B y BB muestran un efecto significativo.



**Grafico 7.** Diagrama de Pareto estandarizada para viscosidad muestran el efecto de la CMC sódica y su efecto doble.

### Análisis de Varianza para VISCOSIDAD

Análisis de Varianza para Viscosidad					
Fuente	Suma de cuadrados	Gl	Cuadrado medio	Razón-F	Valor-P
<b>B:CMC</b>	5.62344E6	1	5.62344E6	266.24	<b>0.0000</b>
<b>BB</b>	232562.	1	232562.	11.01	<b>0.0160</b>
<b>Error total</b>	126732.	6	21122.0		
<b>Total (corr.)</b>	5.98273E6	8			

**Tabla 14.** Análisis de Varianza para la viscosidad.

**BIBLIOGRAFÍA**

- 1.- Gennaro Alfonso R., *Remington Farmacia*, 20ª edición, Editorial Panamericana, 2003, pp 2323-2326.
- 2.- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 11ª edición, Secretaria de Salud, 2014.
- 3.- Allen Loyd V., Jr., PhD, *Ansel's Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems*, 8ª edición, Editorial Lippincott Williams & Wilkins, 2005, pp 386-404.
4. - Florence Alexander T., Attwood Davis, *Physicoquimical principles of pharmacy*, 5ª edición, Editorial Pharmaceutical Press, 2011, pp 254-259
- 5.- Sinko Patrick J., Singh Yashveer, *Martin's physical pharmacy and pharmaceutical sciences, Physical chemical and biopharmaceutical principles in the pharmaceutical sciences*, 6ª edición, Editorial Lippincott Williams & Wilkins, 2011, pp 410-419.
- 6.- Kulshreshtha Alok K., Singh Onkar N., Wall G. Michael, *Pharmaceutical Suspensions, From Formulation Development to Manufacturing*, Springer, 2010, capítulo 2, capítulo 3.
- 7.- Thompson Judith E., *Practica contemporánea en Farmacia*, 2ª edición, Editorial McGraw Hill, México, 2006, capítulo 18, capítulo 28.
- 8.- Andrés Bendesky, Daniel Menéndez, *Metronidazol: una visión integral*, 2001
- 9.- Sean C. Sweetman, *Mertindale: Guía completa de consulta farmacoterapéutica*, 2ª edición, Pharma editores, 2006, pp768-772.
- 10.- Tripathi KD, *Farmacología en odontología: Fundamentos*, Editorial Medica Panamericana, 2008, pp 401-403
- 11.- V. Ausina Ruiz, S. Moreno Guillén, *Tratado SEIMC de enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, Editorial Medica Panamericana, 2005, pp 140
- 12.- FMC biopolymer (2014). Recuperado de: <http://www.fmcbiopolymer.com/Pharmaceutical/Products/Avicelforsuspensions.aspx>
- 13.- Nicole T. Vu, PhD Vasileios Aloumanis, MS Michael J. Ben, MS Thomas C. Kupiec, PhD, *Stability of metronidazole benzoate in syrpend sf one-step suspensions system*, 2008.
- 14.- Zietsman Sharon, Gareth Kilian, *Formulation development and stability studies of aqueous metronidazole benzoate suspensions containing various suspending agents*, (2007).
- 15.- G.H. Zhao, N. Kapur, *Characterisation of the interactive properties of microcrystalline cellulose-carboxymethyl cellulose hydrogels*, 2011.



- 16.- Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, *Handbook of pharmaceutical excipients*, 6ª edición, Pharmaceutical Press, 2009.
- 17.- Dell Sheila M., Ph.D. and Colliopoulos John A., M.S., *Avicel® RC/CL, Microcrystalline Cellulose and Carboxymethylcellulose Sodium, NF, BP*, FMC biopolymer, 2001,
- 18.- Ofner Clyde M. and Schnaare Roger I., *Suspensions*, FMC biopolymer, 2000.