



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE QUÍMICA

**“DISEÑO DE FORMULACIONES PARA UNA SUSPENSIÓN
DE UN ANALGESICO Y UN ANTI-INFLAMATORIO”**

T E S I S

Que para obtener el Título de
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

p r e s e n t a

ROGELIO ADALBERTO VILORIA CRUZ

MEXICO, D. F.

1 9 8 3



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.

INDICE

	Pág.
I. OBJETIVOS.	1
II. GENERALIDADES.	2
II.1. Algunas propiedades fundamentales de los sistemas dispersos.	2
II.1.A. Definición y clasificación.	2
II.1.B. Tamaño de partícula.	3
II.1.C. Propiedades reológicas.	4
II.1.D. Propiedades de superficie.	5
II.2. Suspensiones.	6
II.2.A. Definición y clasificación.	6
II.2.B. Estabilidad física de las suspensiones.	8
II.2.C. Suspensiones floculadas y defloculadas.	15
II.2.D. Métodos de evaluación de suspensiones.	18
II.2.E. Métodos de preparación de suspensiones.	22
II.2.F. Formulación de suspensiones.	24

	Pág.
II.3. Monografías.	26
II.3.A. Acetaminofén.	26
II.3.B. Naproxén.	34
III. PARTE EXPERIMENTAL Y RESULTADOS.	41
IV. DISCUSION Y CONCLUSIONES.	100
V. BIBLIOGRAFIA.	108

I. OBJETIVOS

Dentro de los sistemas dispersos se encuentran las suspensiones, formas farmacéuticas que generalmente se emplean como una alternativa a las formas de dosificación sólidas.

Existen diferentes maneras de fabricar una suspensión utilizando un gran número de excipientes con objeto de obtener una formulación que sea, estable física, química y microbiológica.

Los principales objetivos de este estudio son los siguientes:

- Desarrollar una metodología para preparar una suspensión de un analgésico-antipirético como es el acetaminofén y un anti-inflamatorio como es el naproxén.
- Examinar los factores que deben tomarse en cuenta en la elaboración de las suspensiones, como son: Tamaño de partícula, humectación, estabilidad física, viscosidad y densidad de los agentes suspensores, volumen y velocidad de sedimentación y redispersabilidad.
- Comparar las propiedades de diferentes excipientes usados en la elaboración de suspensiones.

II. GENERALIDADES

II.1. ALGUNAS PROPIEDADES FUNDAMENTALES DE LOS SISTEMAS - DISPERSOS

II.1.A. Definición y Clasificación.

El término sistema disperso se refiere a un sistema en el cual una sustancia (la fase dispersa) está distribuida homogéneamente en una segunda sustancia (la fase continua o vehículo). Como se muestra en la Tabla No. 1, las fases dispersas y continuas pueden ser sólidas, líquidas o gaseosas (1), y de acuerdo a eso se clasifican los diversos tipos de sistemas dispersos.

Tabla No. 1

TIPO DE SISTEMAS DISPERSOS (1)

Fase dispersa	Fase continua	Tipos
Líquido	Gas	Aerosol líquido
Sólido	Gas	Aerosol sólido
Gas	Líquido	Espuma
Líquido	Líquido	Emulsión
Gas	Sólido	Espuma sólida
Líquido	Sólido	Emulsión sólida
Sólido	Líquido	Suspensión
Sólido	Sólido	Suspensión sólida

II.1.B. Tamaño de partícula.

En la Tabla No. 2, se presenta una clasificación de diversos sistemas de interés farmacéutico de acuerdo al tamaño de partícula.

La media y el rango del tamaño de partícula, tienen gran efecto sobre las propiedades de los sistemas dispersos (1). En una suspensión o emulsión éstos parámetros están directamente relacionados con la estabilidad física de la formulación (2), y con la uniformidad de contenido del principio activo.

Tabla No. 2 DIMENSIONES DE PARTICULAS DE DIVERSOS SISTEMAS
DISPERSOS

Tamaño de partícula (micras)	Tamaño aproximado del tamiz	Tipos
< 0.2	-----	Coloides
0.2 - - - 10	-----	Emulsiones y sus pensiones finas.
10 - - - 50	-----	Emulsiones y sus pensiones ordina rias.
50 - - - 100	325 - 140	Rango de polvos muy finos.
150 - - - 1000	100 - 18	Rango de polvos normales.
1000 - - - 3350	18 - 6	Tamaño promedio de granulo.

II.1.C. Propiedades reológicas.

La reología es el estudio de las propiedades de los fluidos. En los sistemas dispersos puede ser aplicada al estudio de factores tales como la sedimentación de partículas dispersas o las propiedades de flujo.

II.1.D. Propiedades de superficie.

Una de las propiedades más importantes de un sistema disperso es la tensión interfacial que existe entre las fases continua y dispersa (9).

Las partículas dispersas tienden a cargarse eléctricamente debido a la adsorción de iones que existen en el medio de dispersión, a la presencia de grupos funcionales, a impurezas o a las diferencias en las constantes dieléctricas entre el medio y la partícula (1, 9).

La Figura No. 1, muestra la distribución de cargas eléctricas en una interfase sólido-líquido. En una atmósfera circundante de partículas cargadas positivamente AA', habrá una gran atracción de cargas negativas del medio hacia las partículas. Algunas de las cargas están muy estrechamente unidas formando así la capa fija (o Stern), AA' y BB' (1, 11). En la periferia de ésta área están las cargas positivas adicionales, BB' a DD', las cuales son relativamente móviles debido a que la energía térmica está siempre en un estado de movimiento constante dentro de la fase continua. Estas dos capas son conocidas como la doble capa eléctrica (1, 9). La segunda capa (BB' a DD'), se conoce también como la doble capa difusa.

Potencial Zeta.- Cuando una partícula cargada eléctricamente es colocada en un campo eléctrico, ésta migra hacia el electrodo que

tiene carga opuesta, así también los iones de la capa de Stern y las ligaduras de otras moléculas presentes en la fase continua son acarreados hacia el electrodo correspondiente. Aunque no se conoce también la relación exacta entre el Potencial Zeta y la doble capa difusa, supuestamente ambas son de la misma magnitud. El Potencial Zeta también refleja los cambios que hay en la primera capa (9).

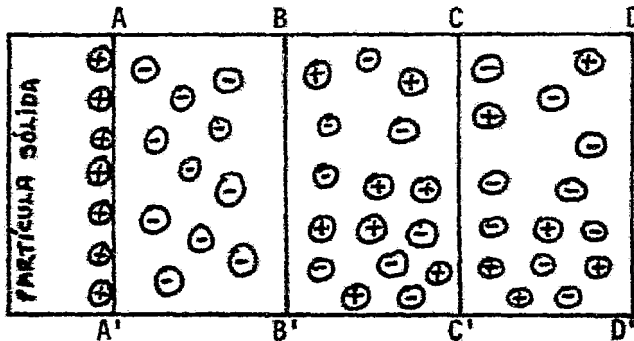


Figura No. 1

II.2. SUSPENSIONES

II.2.A. Definición y Clasificación.

Una suspensión es un líquido opaco constituido por sustancias activas insolubles, dispersas en el vehículo empleado. Según la naturaleza del líquido dispersante pueden ser fluidas o consistentes. En las primeras el dispersante es un líquido de escasa viscosidad. En las segundas, la fase continua es una sustancia líquida de consistencia sumamente viscosa y forman un grupo importante de pomadas o ungüentos medicinales, en los que el compuesto activo es sólido y está disperso en el excipiente (3).

Las suspensiones se denominan mixturas o magmas, según sea su estabilidad y la forma de prepararlos. Las mixturas son suspensiones poco estables obtenidas generalmente por simple dispersión de un

polvo en un líquido, mientras que los magmas son relativamente estables y más viscosos.

Pueden administrarse oralmente en gotas y cucharadas o bien aplicarse externamente.

Las suspensiones se presentan en 2 tipos: Suspensiones de fármacos unidos con un agente suspensor en medio acuoso o no acuoso y polvos secos mezclados conteniendo el fármaco, el agente suspensor, y otros adyuvantes, todo a ser dispersado en el agua cuando sea requerido (preconstituido) (3).

Generalmente las suspensiones son empleadas como una alternativa a las formas de dosificación sólida -como son las tabletas y cápsulas- especialmente cuando el fármaco es empleado para administración pediátrica o cuando la dosificación requerida da como resultado una tableta de un tamaño difícil de deglutir o ingerir. Muchos de los fármacos recientemente descubiertos son básicamente hidrofóbicos por lo tanto poco solubles en agua y para obtener una dosificación apropiada de estos fármacos en una solución se necesitaría un volumen demasiado grande mientras que en una suspensión permitiría el desarrollo de una forma de dosificación líquida conteniendo una apropiada cantidad de fármaco en un volumen razonablemente pequeño. También se ha visto que los fármacos son más resistentes a la hidrólisis y a la oxidación en suspensión que en solución.

Las suspensiones también presentan ciertas limitaciones como forma farmacéutica. Primeramente la uniformidad y exactitud de las dosis, por lo cual generalmente se emplea para fármacos que tienen intervalos de dosificación y tolerancia amplios. Así mismo para obtener una formulación de una suspensión efectiva y elegante es mucho más difícil de llevar a cabo que el de una tableta o cápsula de un mismo fármaco.

II.2.B. Estabilidad física de las suspensiones.

Una formulación adecuada de una suspensión es la que presenta una dispersión uniforme de partículas en el momento en que el paciente usa el producto independientemente de cual sea la vía de administración. Por consiguiente es necesario considerar los factores que afectan a la dispersión y agregación de las partículas. Estos factores son las interacciones partícula-vehículo y partícula-partícula y las propiedades reológicas del vehículo. Las interacciones partícula-vehículo tienen relación directa con la humectación y la dispersión de partículas; las interacciones partícula-partícula juegan un papel importante en los mecanismos de floculación (2); también, las propiedades reológicas tendrán gran importancia en las propiedades físicas de las suspensiones.

Interacción Partícula-Vehículo.

El incremento de la energía libre de superficie, ΔF , el cual resulta de dividir una sustancia en finas partículas y dispersarlas en un medio líquido, puede ser calculado por la siguiente ecuación - (2).

$$\Delta F = \gamma_{SL} \Delta A \quad \text{ec. (1)}$$

donde:

γ_{SL} = tensión interfacial sólido-líquido.

ΔA = incremento del área de superficie al disminuir el tamaño de partícula.

Cuando las partículas son altamente energéticas tienden a aglomerarse en grandes masas para obtener un mínimo de energía libre de superficie. Este fenómeno ocurre por igual en el aire como en medio líquido y es responsable de la aglutinación de partículas sólidas en suspensión. Por lo cual las partículas intentan llevar a cabo la estabilidad termodinámica por adherencia interparticular.

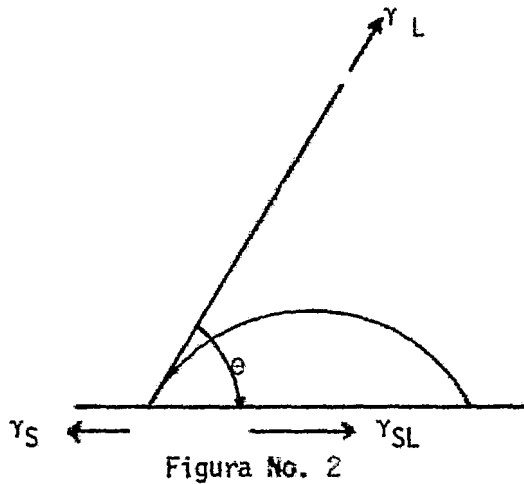
Como se puede observar en la ecuación No. 1, la estabilidad se logra por disminución de la tensión o área interfacial (idealmen-

te, una suspensión sería termodinámicamente estable cuando $\Delta F = 0$ - (2)).

Humectación.

La dispersión inicial de partículas en una suspensión constituye el primer paso importante en la elaboración de suspensiones. Los polvos que son humectados con dificultad por vehículos acuosos son llamados hidrófobos.

Las partículas de polvos hidrofóbicos tienden a aglutinarse y flotar en la superficie del vehículo. Las capas de aire adheridas a la partícula hacen más difícil la humectación (2), el líquido difícilmente desplaza al aire que rodea y allí es donde se forma un ángulo de contacto (θ) entre el sólido y el líquido (ver Figura No. 2). Este ángulo de contacto resulta de un equilibrio de tres tensiones interfaciales: líquido-gas, sólido-líquido y sólido-gas. El concepto ángulo de contacto es importante porque proporciona un método para conocer el grado de humectación de los sólidos (1).



La observación práctica de la humectación puede ser ilustrada mediante el comportamiento de una gota colocada en una superficie plana y homogénea de un sólido. Si la gota desaparece totalmente en el sólido, su ángulo de contacto, (θ), es igual a cero, es decir, hay una humectación total. El término no humectación puede ser útil teniendo como base $\theta = 90^\circ$; para una humectación parcial $0 < \theta < 90^\circ$

La ecuación de Young ayuda a comprender mejor el proceso de humectación:

$$\cos \theta = \frac{\gamma_S - \gamma_{SL}}{\gamma_L} \quad \text{ec. (2)}$$

donde:

γ_S , γ_{SL} , y γ_L = son las tensiones interfaciales del sólido-gas, sólido-líquido y líquido-gas respectivamente.

En la ecuación No. 2, se puede observar la dependencia de θ con respecto a las tensiones interfaciales, y por lo tanto la humectación es favorecida si γ_S es grande y γ_L , γ_{SL} son pequeñas (9).

Los agentes que abaten la γ_{SL} son llamados agentes humectantes.

Interacción partícula-partícula.

En las interacciones partícula-partícula intervienen las fuerzas de atracción y repulsión eléctrica que resultan de las interacciones de la doble capa difusa. La energía total de estas interacciones (V_T) entre dos partículas está definida por la siguiente ecuación (1).

$$V_T = V_A + V_R \quad \text{ec. (3)}$$

donde:

V_A y V_R = son las fuerzas de atracción y repulsión respectivamente.

La atracción y repulsión interparticular resulta de las cargas eléctricas que reside en la superficie de éstas. La presencia de cargas eléctricas en la superficie de la partícula así como la distribución de iones alrededor de ésta, tienen gran influencia en la floculación y defloculación de las suspensiones.

La superficie de las partículas pueden también llegar a solvarse por presencia de iones en sus alrededores, la cual también disminuye la formación de agregados (2).

Movimiento browniano.

El movimiento browniano surge cuando una partícula experimenta un movimiento casual debido al choque molecular, éste movimiento es suficiente para llevar a cabo la colisión de pequeñas partículas de un tamaño entre 1 y 5 micras y prevenir así la sedimentación (siempre y cuando la influencia de la densidad de la partícula, y la den-

sidad y viscosidad del medio sean nulas). El movimiento browniano - es relativamente inefectivo para producir el contacto de partículas mayores a 5 micras.

Sedimentación.

Podemos definir la sedimentación como la formación de agregados de partículas en la parte inferior de la fase continua.

Cuando la sedimentación es efectuada por la densidad de la - partícula, la viscosidad y densidad del medio, la velocidad de sedimentación (V), es determinada por la ley de Stokes:

$$v = \frac{2 (\rho_1 - \rho_0) r^2 g}{9\eta} \quad \text{ec. (4)}$$

donde:

ρ_1, ρ_0 = densidades de la partícula y medio respectivamente

r = radio de la partícula.

g = fuerza de gravedad.

η = viscosidad.

Como se puede observar en la ecuación No. 4, si la diferencia entre la densidad de las partículas, y la de la fase continua es mínima, la sedimentación puede ser prevenida. Pero, si la densidad de la partícula es menor que la del medio tendremos el caso inverso a la sedimentación que viene siendo la cremación (formación de nata) - que es la formación de una película de partículas sólidas en la parte superior de la fase continua. Por lo tanto, los parámetros más viables de controlar son la viscosidad y el tamaño de partícula.

Cuando la viscosidad es muy alta la velocidad de sedimentación de las partículas es muy pequeña pero, existe la posibilidad de que cuando sedimenten las partículas haya compactación (caking) del sedimento.

II.2.C. Suspensiones floculadas y defloculadas.

Las fuerzas de atracción provocan la formación de agregados. Cuando el agregado está formado de redes interparticulares el fenómeno es conocido como floculación. La floculación resulta de la colisión y combinación de partículas en suspensión.

La formación de agregados como paquetes sólidos en la parte inferior de la fase continua debido al reacomodo unitario de partículas, se le conoce como defloculación. En las suspensiones deflocula

das existen mayores posibilidades de que haya empastelamiento (caking). En la Tabla No. 3, encontramos las diferencias entre las propiedades de las suspensiones floculadas y defloculadas.

Tabla No. 3

PROPIEDADES DE SUSPENSIONES FLOCULADAS
Y DEFLOCULADAS (4)

Defloculadas

Las partículas en la suspensión se encuentran como entidades separadas.

La velocidad de sedimentación es pequeña, ya que cada partícula sedimenta separadamente.

El sedimento es formado lentamente.

El sedimento final queda muy estrechamente unido, debido al peso de las capas superiores. Las fuerzas de repulsión entre las partículas son vencidas y hay formación de "caking".

La suspensión tiene una agradable apariencia, ya que el material suspendido queda relativamente un largo tiempo suspendido.

Floculadas

Las partículas forman agregados flojos (no definidos).

La velocidad de sedimentación es alta, ya que las partículas sedimentan como un floculo más pesado.

El sedimento es formado rápidamente.

El sedimento es poroso. Entre una y otra partícula no forman ligaduras estrechas ni duras. El sedimento es fácil de redispersar.

La suspensión tiene apariencia desagradable, debido a la rápida sedimentación y la presencia de la región de nata es obvia.

II.2.D. Métodos de evaluación de suspensiones.

Volumen de sedimentación y grado de floculación.

El volumen de sedimentación es el parámetro de evaluación de suspensiones empleado más comúnmente y está definido de la siguiente manera:

$$F = \frac{Vu}{Vo} \quad \text{ec. (5)}$$

donde:

F = volumen de sedimentación.

Vu = altura del último sedimento.

Vo = altura original del sedimento.

Este parámetro nos indica el equilibrio Vu y Vo teniendo los siguientes valores: $F = 1$, $F > 1$ y $F < 1$.

Cuando $F < 1$ tenemos el caso más común, en el cual la altura del último sedimento (Vu) es menor que el volumen original (Vo). Si $F > 1$ tenemos el caso inverso al anterior el cual las partículas forman una capa esponjosa arriba de la superficie del vehículo.

Cuando $F = 1$ el sedimento es igual al volumen total de la suspensión y se dice que se encuentra en estado de floculación equilibrada. Este tipo de suspensión es la más aceptable porque no presenta sedimentación ni formación de nata.

El grado de floculación es un buen parámetro de evaluación de la floculación entre 2 suspensiones, el cual describe las relaciones entre el volumen de sedimentación de una suspensión floculada (F) y el volumen de sedimentación de una suspensión defloculada (F_{∞}). La expresión matemática es la siguiente:

$$B = \frac{F}{F_{\infty}} \quad \text{ec. (6)}$$

Redispersabilidad.

Una suspensión no debe producir sedimento rápidamente ya que es necesario lograr una uniformidad en la dosis en el momento en que sea administrada al paciente. Pero, cuando se ha producido la sedimentación debe ser mínima la agitación requerida para obtener una redispersión adecuada.

Una de las formas de evaluar la redispersabilidad es la siguiente: la suspensión se coloca en un cilindro graduado, el cual - después de almacenar y dejar sedimentar se pone a girar 360° a 20

rpm. El punto final es dado cuando la parte interna de la base de la graduación está limpia de sedimento.

Tamaño de partícula.

En las suspensiones el tamaño de partícula está relacionado con la floculación, sedimentación, la formación de nata y con su bio disponibilidad.

La medida del tamaño de partícula de sistemas dispersos es a menudo empleada como control cualitativo fundamental de las suspensiones ya que éste parámetro es útil en la evaluación de la agregación y crecimiento de cristales.

Existen varios métodos para determinar tamaño de partícula, así como su distribución, siendo los más comunes el empleo del microscopio óptico, por mallas y por determinación de la velocidad de sedimentación (2, 9, 14).

Estudios reológicos.

El principal parámetro en este punto es la viscosidad que para nuestros fines es la más importante.

Las evaluaciones pueden ser rápidas y simples o detalladas y complejas, dependiendo de la naturaleza del producto. La concentración de los agentes suspensores y la adecuada hidratación de éstos, y la adición de electrolitos afectan directamente a la viscosidad.

La determinación de la viscosidad puede efectuarse de 2 maneras: operando a una velocidad de desplazamiento y cuando existe más de una velocidad de desplazamiento.

Determinación del potencial zeta.

Este parámetro tiene mucha trascendencia en el desarrollo de una suspensión floculada, particularmente si el control del sedimento (formación del agregado) es mediante electrolitos.

El potencial zeta es de gran importancia práctica en la estabilidad de sistemas dispersos (11); puede ser determinado fácilmente midiendo la movilidad electroforética de partículas en suspensión o emulsión. Uno de los instrumentos más comúnmente usados es el zetámetro. La movilidad esta dada por la siguiente ecuación (9).

$$\mu_z = \frac{4\pi}{E} V_{\Omega} \quad \text{ec. (7)}$$

donde:

μ_z = movilidad electroforética.

η = viscosidad.

E = campo eléctrico aplicado.

V = velocidad de la partícula.

II.2.E. Métodos de preparación de suspensiones.

Las suspensiones pueden ser preparadas por dispersión del polvo en un vehículo apropiado o por efecto de precipitación.

Métodos de precipitación.- Los métodos de precipitación más comunes son los siguientes: precipitación por cambio en la solubilidad, por cambios de pH en el medio y por doble descomposición.

Los fármacos insolubles en agua pueden ser precipitados disolviéndolos en solventes orgánicos miscibles en agua, y después adiicionando la fase orgánica al agua bajo condiciones controladas. Ejemplo de solventes orgánicos usados son: etanol, metanol, propilenglicol y polietilenglicol.

Un gran número de factores están involucrados en el uso de este método. Uno de éstos factores y el más importante puede ser el

control del tamaño de partícula, además de la influencia del solvente sobre las características del cristal, los factores adicionales son: posible preparación bajo condiciones estériles, toxicidad inherente del solvente, la cantidad de solvente empleado, control de temperatura, método de secado del precipitado y finalmente lavado del precipitado.

El método de cambios de pH del medio es más fácilmente realizable y no presenta la misma dificultad que el método de precipitación de un solvente orgánico. Sin embargo, esta técnica es solamente aplicable a fármacos cuya solubilidad depende del valor del pH.

La elaboración de suspensiones por doble descomposición implica solamente una reacción química, involucrando algunos factores físicos.

Métodos de dispersión.- En los métodos de dispersión utilizados para la preparación de suspensiones, la fase sólida es fácilmente humectada y dispersada en el vehículo. El uso de surfactantes es conveniente para una humectación uniforme de sólidos hidrófobos. El uso de agentes suspensores, así como polímeros sintéticos, gomas naturales, o arcillas, pueden ser usadas en la elaboración de suspensiones dependiendo de la aplicación de éstas.

II.2.F. Formulaci3n de suspensiones.

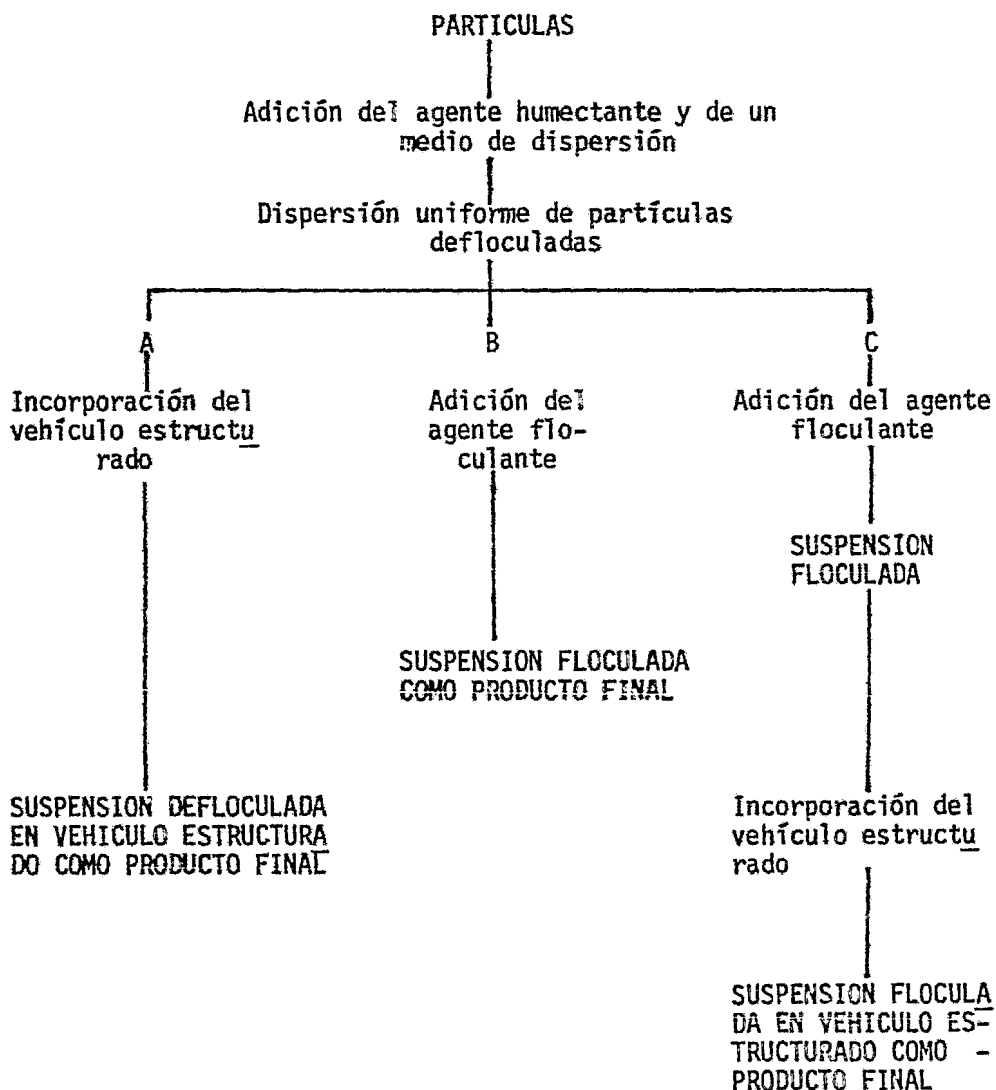
Hay varios criterios para considerar que una suspensi3n est3 correctamente formulada: resumiendo pueden ser las siguientes:

1.- Una uniforme dispersi3n de part3culas debe ser obtenida antes y durante el uso del producto. Aqu3 deben tomarse en cuenta - la velocidad de formaci3n del sedimento durante su uso, as3 como su redispersabilidad. Una suspensi3n ideal es aquella que presenta f3cil redispersi3n, permaneciendo suspendido suficiente tiempo para lograr obtener una dosis adecuada en el momento en que sea usado el - producto.

2.- Las caracter3sticas del flujo deben ser de una forma tal que el producto cumpla con su funci3n correctamente, dependiendo del tipo de suspensi3n, si es de uso oral o t3pico o inyectable.

3.- El tama1o de part3cula indica las caracter3sticas del - f3rmaco, as3 como su funci3n a cumplir. Por ejemplo: si el tama1o de part3cula de una suspensi3n de uso oral es el adecuado se logra - obtener una actividad adecuada del f3rmaco as3 como una biodisponibi- lidad 3ptima.

La alternativa más viable para la formulación de suspensiones es la siguiente:



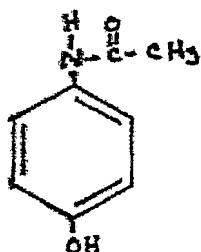
II.3. MONOGRAFIAS

II.3.A. Acetaminofén (5, 6, 13, 15).

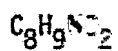
Nombres químicos y sinónimos.

4-hidroxi-acetanilida; 4-acetamidofenol; N-acetilaminofenol;
N-acetil-p-amino-fenol; paracetamol; acetaminofenol.

Fórmula desarrollada:



Fórmula condensada:



Peso molecular:

151.15

Descripción:

Poivo blanco, cristalino, inodoro, sabor ligeramente amargo.

Solubilidad:

1 en 70 de agua, 1 en 20 de agua hirviendo, 1 en 7 de alcohol (95%), 1 en 10 de etanol, 1 en 13 de acetona, 1 en 10 de alcohol metílico, 1 en 9 de propilenglicol, 1 en 15 de S. R. de hidróxido de sodio, insoluble en éter.

Estabilidad:

Es muy estable en soluciones acuosas teniendo su máxima estabilidad a pH entre 5 y 7. El tiempo de vida media en una solución -buffer a pH = 6, fue estimado en 21.8 años; la degradación es catalizada por ácidos y bases a pH = 2, $t_{1/2} = 0.73$ años y a pH = 9, $t_{1/2} = 2.28$ años. Los productos de degradación son: p-aminofenol y ácido acético.

El acetaminofén forma complejos con polietilenglicol 4000 y polivinilpirrolidona. Esta complejación incrementa la velocidad de disolución y la solubilidad del acetaminofén.

Ensayos de identidad:

a) A 10 ml de una solución (1:100), añadir 1 gota de S.R. de cloruro férrico: aparece un color azul violeta.

b) Disolver alrededor de 500 mg en 10 ml de S.R. de hidróxido de sodio en un pequeño frasco con tapón esmerilado. Enfriar hasta 10°C, añadir lentamente 0.5 ml de cloruro de benzoilo disuelto en 1 ml de éter y agitar. Filtrar el precipitado, lavar con 3 ml de agua, recristalizar de alcohol metílico al 10% caliente; filtrar, secar durante 30 min. a 105°C; el benzoato así obtenido funde entre - 170 y 172°C.

Temperatura de fusión:

Entre 169 y 172°C.

Ensayos de pureza:

Contiene no menos del 98% de $C_8H_9NO_2$

pH:

Una solución saturada, tiene un pH entre 5.5 y 6.5.

Humedad:

No más de 0.5%, determinada por el método de Karl Fisher.

Residuo de ignición:

No más de 0.1%.

Sulfatos:

Agitar 1 g con 25 ml de agua, filtrar y añadir 2 ml de ácido

acético diluido, seguidos por 2 ml de S.R. de cloruro de bario; la mezcla no demuestra más sulfatos que los correspondientes a 0.2 ml de solución 0.02 N de ácido sulfúrico (200 ppm).

Cloruros:

Agitar 1 g con 25 ml de agua y filtrar, añadir 1 ml de ácido nítrico diluido; el filtrado demuestra no más cloruros que los correspondientes a 0.2 ml de solución 0.02 N de ácido clorhídrico (140 ppm).

Sulfuros:

Poner en un vaso de precipitado de 50 ml alrededor de 2.5 g, añadir 5 ml de alcohol y 1 ml de ácido clorhídrico diluido. Fijar en la parte inferior de un vidrio de reloj un pedazo de papel reactivo de acetato de plomo humedecido con agua. Cubrir el vaso con el vidrio de manera que el papel de acetato de plomo quede cerca del pico del vaso. Calentar hasta ebullición el papel reactivo no debe presentar coloración o manchas cafés o negras.

Metales pesados:

Agitar 1 g con 20 ml de agua durante 3 minutos; filtrar y ajustar el volumen con agua hasta 23 ml. Añadir 2 ml de ácido acético diluido; el límite de metales pesados es de 10 ppm.

Sustancias fácilmente carbonizables:

Disolver 500 mg en 10 ml de S.R. de ácido sulfúrico: la solución no adquiere más coloración que la solución colorimétrica A. - (NF XII).

p-Aminofenol libre:

Disolver 500 mg en 10 ml de alcohol isoamílico calentando ligeramente sobre baño de vapor y extraer con 15 ml de agua. Extraer la solución acuosa con 5 ml de alcohol isoamílico, y luego con 15 ml de éter. Deshechar el agua y juntar los extremos con la solución original del alcohol isoamílico. Añadir 20 ml de éter y 5 ml de metanol a la solución combinada de alcohol isoamílico y extraer con tres porciones de 5 ml de solución 0.02 N de ácido clorhídrico, coleccionando los extractos ácidos en un matraz volumétrico de 50 ml. - Añadir a éste 4.0 ml de solución de fenol (1:100) recién preparada y 5 ml de una solución de hipobromito de sodio recién preparada (diluir 5 ml de S.R. de bromo con 25 ml de agua y añadir 25 ml de S.R. de carbonato de sodio). Aforar con una solución 0.02 N de ácido clorhídrico y mezclar. Después de 30 minutos determinar la absorbancia de ésta solución en una celdilla de 1 cm a 630 nm usando un blanco preparado con 15 ml de solución 0.02 N de ácido clorhídrico, tratados como arriba se indica, comenzando con: "Añadir a ésta 4.0 ml de ...". La absorbancia de la muestra no es más grande que la obtenida por 15 ml de una solución de p-aminofenol (1:60,000) en solución de 0.02 N

de ácido clorhídrico, tratados de la misma manera (0.05%).

Valoración:

Pesar exactamente alrededor de 250 mg de paracetamol y pasarlos a un matraz volumétrico de 100 ml. Añadir 1 ml de solución 0.1 N de ácido clorhídrico y llevar a volumen con metanol. Determinar simultáneamente la absorbancia de esta solución y la de una solución de patrón de referencia de paracetamol de la misma forma que el problema y que contenga alrededor de 10 mcg/ml. Utilizar celdillas de 1 cm a 249 nm y comparar contra metanol que contenga 1 ml de solución 0.1 N de ácido clorhídrico por cada 100 ml. Calcular la cantidad de $C_8H_9NO_2$, en mg en la muestra por la siguiente fórmula:

$$25 C \cdot (Au/As).$$

donde:

C = representa la concentración exacta de la solución del patrón de referencia, en mcg por ml.

As = la absorbancia de la solución del patrón de referencia

Au = la absorbancia de la solución del problema

Conservación:

En recipientes herméticos, al abrigo de la luz.

Toxicología:

Efectos colaterales de paracetamol son generalmente leves, - sin embargo, se tienen reportadas reacciones hematológicas, también han ocurrido erupciones de la piel.

Los síntomas de sobre dosis incluyen: vómito, hemorragia - gastrointestinal, daños al hígado, edema cerebral y necrosis renal - tubular, hiperglicemia e hipoglicemia.

El uso prolongado de paracetamol no produce metahemoglobine-- mia o cianosis.

Farmacodinamia:

El paracetamol por lo general se absorbe rápidamente en el - tracto gastrointestinal y comienza a actuar dentro de 15 a 30 minu-- tos con una duración de 2 a 3 horas. La difusión es a través de to-- dos los cuerpos fluidos, cerca del 25% se une a proteínas plasmáti-- cas.

Es el metabolito principal de la acetanilida o acetofenetidi-- na, por lo que es probablemente el responsable directo del efecto - analgésico de aquellos fármacos. Se ha demostrado que dosis equiva-- lentes de paracetamol y acetanilida producen analgesia equivalente. Con la aplicación de paracetamol se obtienen concentraciones más al-- tas y más rápidamente en el plasma que acetanilida.

El paracetamol se excreta rápidamente en gran cantidad por la orina, cerca del 3% inalterado y el remanente después de una conjugación en el hígado es eliminado en forma de sulfato etéreo o glucorónido.

Usos:

Analgésico en casos de dolor de cabeza, jaqueca, dismenorrea, migrañas, neuralgias y dolores artríticos y reumáticos. También se usa como analgésico y antipirético en dolores acompañados por fiebre.

Dosis:

Dosis usual: 325 a 650 mg 4 a 6 veces al día si es necesario.

Rango de dosis usual: 325 mg a 3.9 g diariamente.

Dosis pediátrica usual: Niños menores de 1 año: 60 mg.

De 1 a 4 años: 60 a 120 mg

De 4 a 8 años: 120 a 240 mg

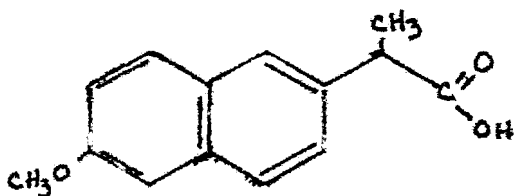
De 8 a 12 años: 240 mg (4 a 6 veces al día si es necesario).

II.3.3. Naproxén (6, 12).

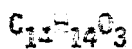
Nombres químicos:

Ácido α -2-(6'-metoxi-2'-naftil)-propiónico; ácido (+)-6-metoxi- α -metil-2-naftalenacético; ácido (+)- α -(6-metoxi-nafta-2-il)-propiónico.

Fórmula desarrollada:



Fórmula condensada:



Peso molecular:

230.27

Descripción:

Pólvo cristalino, blanco, sabor amargo picante, inodoro.

Solubilidad: (a temperatura ambiente).

Solvente	mg/ml
CHCl_3	>10
CH_2Cl_2	>10
Et_2O	>10
C_6H_6	>10
$(\text{CH}_3)_2\text{CO}$	>10
MeOH	>10
Hexano	Insoluble
IPrOH	>10
H_2O	Prácticamente insoluble

Estabilidad:

Estabilidad acelerada: El estudio de estabilidad acelerada - fue hecho por exposición del naproxén a 60°C , humedad 43% y 79%, y - luz fluorescente por un período de 6 semanas. Las muestras fueron - analizadas inicialmente y después a intervalos de 1, 3 y 6 semanas - por cromatografía gas-líquido. En los resultados obtenidos no se en - contró descomposición ni cambio de apariencia significativa.

Estabilidad normal:

Fue hecha por exposición de naproxén a 45°C, 37°C y 25°C, por un período de 24 meses, las muestras fueron analizadas inicialmente y después a los 6, 12, 18 y 24 meses por cromatografía gas-líquido, obteniéndose los mismos resultados que es estabilidad acelerada.

Ensayos de identidad:

Espectro de infrarrojo:

El espectro infrarrojo en pastilla de bromuro de potasio, - presenta picos en las siguientes longitudes de onda características:

Asignación	Longitud de onda cm ⁻¹
Eter metílico aromático	1260
Dobles ligaduras aromáticas	1600 - 1625
Grupo carbonilo (carboxilato)	1725

Espectro de resonancia magnética nuclear:

Asignación	Frecuencia δ ppm
>CH-CH ₃ (doblete)	1.50
-O-CH ₃	3.82
-CH-COO (cuarteto)	3.66
Protones aromáticos	7.13 - 7.83

Espectro ultravioleta:

λ max = 271 nm

Temperatura de fusión:

153 - 156°C

Rotación específica:

El ácido libre a 25°C, en una solución al 1% en cloroformo -
presenta una rotación específica entre + 61.5° y + 68.5°.

Difracción de rayos X:

La difracción de rayos X del naproxén no presenta polimorfis--
mo.

Ensayos de pureza:

El naproxén debe contener no menos del 97% de $C_{14}H_{14}O_3$ calcu-
lado en base seca.

Metales pesados:

No más de 30 ppm.

Sustancias extrañas relacionadas:

No más de 1%.

Pérdida al secado (3 hrs/105°C/vacío):

0.5% máximo.

Claridad de la solución (1% en CHCl_3):

Debe ser clara y libre de materia extraña.

Conservación:

Consérvese en recipientes bien cerrados al abrigo de la luz.

Valoración por cromatografía en capa fina:

Solución tipo de naproxén.- Pesar exactamente alrededor de 12 mg de naproxén en un matraz volumétrico de 10 ml, disolver y aforar con metanol (concentración: ± 1.2 mg/ml).

Preparación de la muestra: Agitar la suspensión magnéticamente y con pipeta volumétrica, tomar 1.0 ml, transferir a un matraz volumétrico de 50 ml, lavar la pipeta con metanol, coleccionar los lavados en el mismo matraz, aforar con metanol y mezclar. Solución problema (concentración: ± 1.2 mg/ml).

Aplicación en la placa: Con ayuda de un lápiz, dividir la placa en 5 carriles. Con una jeringa, aplicar en dos de los carriles, en forma de banda, 100 μl de la solución problema en cada uno de ellos. En otros dos carriles aplicar en cada uno, en la misma forma, 100 μl de la solución tipo. Dejar un carril sin aplicar, para ser usado como blanco.

Introducir la placa en una cámara saturada con el sistema de solventes: acetato de etilo:ácido acético 99:1, dejar ascender el solvente 16 cm arriba del punto de aplicación, sacar la placa y dejar evaporar.

Observar la placa a la luz ultravioleta a 254 nm, marcar con un lápiz en sentido horizontal las zonas del problema, del tipo y del blanco ($R_f \pm 0.6$).

Con ayuda de una hoja de afeitar o una espátula raspar las zonas y transferir el polvo de cada una a sus respectivos tubos.

A cada uno de los tubos, agregar con pipeta 4.0 ml de metanol, agitar y centrifugar.

Determinar las densidades ópticas del problema (A_p) y del tipo (A_s) a 260 - 270 nm.

Cálculos:

$$\frac{A_p}{A_s} \cdot C \cdot D \cdot \frac{1}{V} = \text{mg de naproxén/ml.}$$

donde:

C = concentración de la solución tipo ± 0.12 .

V = volumen de la muestra problema.

Toxicología:

Efectos secundarios perjudiciales que ocasionalmente ocurren, incluyen: náusea, vómito, dispepsia, constipación, hemorragia gastrointestinal, insomnio o somnolencia, dolor de cabeza, vértigo, erupciones de la piel, disturbios visuales.

Farmacodinamia:

El naproxén es fácilmente absorbido en el tracto gastrointestinal. Se une extensamente a proteínas plasmáticas y tienen un tiempo de vida media de 14 horas aproximadamente. Cerca de la mitad de la dosis es excretada en orina en 24 horas y cerca de 94% en 5 días, siendo la mayor parte en forma de glucurónido.

Usos:

Analgésico, antiinflamatorio y antipirético, es usado en el tratamiento de artritis reumatoide, osteoartritis.

Dosis:

Dosis inicial: 250 a 375 mg 2 veces al día; luego mantener la dosis entre 375 y 750 mg diariamente, divididos en 2 dosis.

III. PARTE EXPERIMENTAL Y RESULTADOS

Diseño de estudio.

El trabajo experimental realizado consta de las siguientes etapas.

Etapa 1.- Determinación de algunas propiedades físicas de los principios activos: densidad aparente de acetaminofén y naproxén.

Etapa 2.- Selección de agentes humectantes, los factores examinados fueron los siguientes: a) Humectación, mediante dos métodos: portaobjetos y caja petri. Punto de humedad. b) Prueba de estabilidad física acelerada, medición del tamaño de partículas de acetaminofén. c) Pruebas de inhibición del crecimiento de cristales variando el pH.

Etapa 3.- Determinación de algunas de las propiedades físicas de los agentes suspensores, los factores examinados fueron los siguientes: a) Viscosidad. b) Densidad relativa. c) Humectación. d) Punto de humedad. e) Punto de flujo.

Etapa 4.- Selección de agentes suspensores con agentes humectantes, los factores examinados fueron los siguientes: a) Determinación

nación del volumen y velocidad de sedimentación y redispersabilidad.

b) Pruebas de estabilidad física acelerada.

Etapa 5.- Selección de las combinaciones probadas y evaluación con otros adyuvantes, los factores examinados fueron los siguientes: a) Determinación del volumen y velocidad de sedimentación y redispersabilidad. b) Pruebas de estabilidad física y química.

ETAPA 1. Determinación de algunas propiedades físicas de los principios activos.

Sustancias:

Acetaminofén.

Naproxén.

Determinación de la densidad aparente:

Materiales:

Probeta graduada de 25 ml con tapón esmerilado.

Balanza de 0.01 g de sensibilidad

Procedimiento:

**Pesar exactamente 10 g (m) de cada una de las sustancias y -
medir el volumen que ocupan, colocándolas en una probeta de 25 ml.
Compactar el polvo dejando caer la probeta libremente sobre su base
10 veces de una altura de aproximadamente 1 cm y leer el volumen (Va)**

Calcular la densidad aparente (Da) según la fórmula:

$$D_a = \frac{m}{V_a}$$

Resultado:

Naproxén:

$$m = 10 \text{ g}$$

$$V_a = 28 \text{ ml}$$

$$D_a = \frac{10 \text{ g}}{28 \text{ ml}} = 0.356 \text{ g/ml}$$

Acetaminofén:

$$m = 10 \text{ g}$$

$$V_a = 24 \text{ ml}$$

$$D_a = \frac{10 \text{ g}}{24 \text{ ml}} = 0.434 \text{ g/ml}$$

ETAPA 2. Selección de agentes humectantes.

a) Pruebas de humectación.

Sustancias:

Polietilenglicol 400 (pluracol 400), Polioles, S.A.; monoestearato de sorbitán (span 60), Canamex, S.A. de C.V.; monoestearato de polioxietilén sorbitán (tween 60), Canamex, S.A. de C.V.; polioxipropileno y polioxietileno (pluronic L-101), Polioles, S.A.; monolaurato de sorbitán (span 20), Canamex, S.A. de C.V.; alcohol polioxietilén laurílico (brij 23-T), Canamex, S.A. de C.V.; polioxipropileno y polioxietileno (pluronic L-62), Polioles, S.A.; sorbitol 70%, Canamex, S.A. de C.V.

Tabla No. 4 Agentes humectantes y concentración empleada por cada 100 ml

Agentes humectantes	Concentración (%)
Polietilenglicol 400	1.0
Span 60 y Tween 60 HLB = 8	1.0
Sorbitol 70%	1.0
Pluronic L-101	100.0
Span 20	1.0
Brij 23-T	1.0
Pluronic L-62	1.0
Agua destilada	100.0

Procedimiento de preparación de las muestras:

Disolver las sustancias de prueba en agua destilada y llevar al volumen de acuerdo con la concentración que se encuentra en la ta
bla No. 4.

Método I

Materiales:

Portaobjetos.

Procedimiento:

En un portaobjetos colocar una pequeña cantidad de la sustancia a humectar, formar una capa uniforme del polvo. Sobre la capa - colocar una gota del agente humectante.

La interpretación de la humectación de acuerdo a la figura -
No. 3 es la siguiente:

Ligera: cuando la gota presenta un ángulo de contacto mayor de 90° ; es decir, que después de un determinado tiempo de observación (3 min), la gota difícilmente humecta el lugar que ocupa.

Buena: se presenta cuando el ángulo de contacto de la gota - disminuye hasta formar un ángulo de 0° . La humectación es rápida - (menos de 3 min).

No humectación: la gota presenta un ángulo de contacto de -
= 180° sin humectar el polvo después de 3 minutos de observación.

PRUEBA DE HUMECTACION

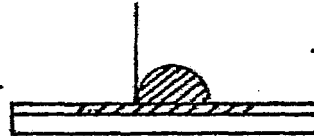
METODO I PORTAOBJETOS - GOTA

- 48 -



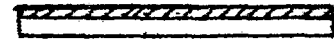
$$\theta = 180^\circ$$

NO HUMECTACION



$$\theta = 90^\circ$$

HUMECTACION LIGERA



$$\theta = 0^\circ$$

BUENA HUMECTACION

Figura No. 3

Tabla No. 5 Resultados de la prueba de humectación de acetaminofén y naproxén con diferentes agentes humectantes de acuerdo al método I (portaobjetos).

Agente humectante	Conc. en %	Tipo de humectación	
		acetaminofén	naproxén
Polietilenglicol 400	1.0	ligera	ligera
Span 60 y Tween 60 HLB = 8	1.0	buena	ligera
Sorbitol 70%	1.0	ligera	no humectación
Pluronic L-101	directo	buena	buena
Span 20	1.0	buena	buena
Brij 23-T	1.0	buena	buena
Pluronic L-62	1.0	buena	buena
Agua destilada	directo	ligera	no humectación

Metodo II.

Materiales:

Caja petri.

Tela monyl 12 1/2 - 103.

Balanza de 0.01 g de sensibilidad.

Procedimiento:

En la caja petri colocar un volumen adecuado del agente humectante en solución; por otro lado pesar en la tela monyl 12 1/2 - 103, 2 g de acetaminofén o naproxén, y sumergirla en el agente humectante. Observar la humectación en un tiempo determinado (15 minutos máximo). Si no hay humectación total, pesar el producto sin humectar y sacar la diferencia.

Calcular el % de humectación con la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de humectación} = \frac{\text{CPA} - \text{CSH}}{\text{CPA}} \cdot 100$$

donde:

CSH = cantidad de sustancia sin humectar.

CPA = cantidad de sustancia pesada originalmente.

Nota: El polvo humectado atraviesa la tela monyl, por lo que es posible pesar el polvo sin humectar.

Tabla No. 6 Resultados de la prueba de humectación de naproxén con diferentes agentes humectantes de acuerdo al método II (caja petri).

Agente humectante	Para naproxén		
	Concentración (%)	Tiempo (min)	Cantidad Humectada (%)
Brij 23-T	1.0	3.5	100.0
Sorbitol 70%	1.0	15.0	0.0
Polietilenglicol 400	1.0	15.0	21.5
Span 60 y Tween 60 HLB = 8	1.0	15.0	80.0
Span 20	1.0	6.5	100.0

Nota: Con acetaminofén no se realizarón las pruebas según el Método II debido a que no presenta problemas para humectarse.

Determinación del punto de humedad:

Aparatos y materiales:

Espátula.

Vaso de precipitados.

Pipeta graduada de 10 ml.

Balanza de 0.01 g de sensibilidad.

Procedimiento:

Pesar 2 g de acetaminofén o naproxén. Adicionar el agente humeante gota a gota y mezclar perfectamente cada vez que se adicione. El punto final es observado cuando los polvos húmedos forman una masa coherente que no se separe ni se quiebre.

Tabla No. 7 Resultados del punto de humedad de naproxén y acetaminofén con agentes humectantes

Agentes humectantes	Concentra_ ción (%)	Para napro_ xén (ml)	Para acetami_ nofén (ml)
Brij 23-T	1.0	1.65	1.1
Span 20	1.0	3.3	2.0
Polietilenglicol 400	1.0	5.3	+
Tween 60 y Span 60 HLB = 8	1.0	1.4	2.1
Sorbitol 70%	1.0	+	++
Agua destilada	100.0	+	3.0

+ No se determinó

++ Difícil de medir (humectación irregular)

b) Prueba de estabilidad física acelerada.

Tabla No. 8 Formulaciones empleadas para las pruebas de estabilidad física acelerada de acetaminofén y naproxén con agentes humectantes.

Sustancias	Cantidad en %			
	Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 4
Acetaminofén	6.00	6.00	6.0	- - -
Naproxén	- - -	- - -	- - -	2.50
Span 20	0.111	- - -	- - -	- - -
Brij 23-T	- - -	0.045	- - -	- - -
Pluronic L-62	- - -	- - -	0.052	0.045
Agua destilada cbp	100.0	100.0	100.0	100.0

Procedimiento para la preparación de las suspensiones:

Lote No. 1.

Disolver el span 20 en 11 ml de agua destilada; con esta solución humectar el acetaminofén. Aforar a 100 ml con agua destilada.

Mezclar bién y colocar 7 ml en frascos viales claros vidrio tipo I - de 10 ml, taparlos con tapón gris butilo 809 y sellar con casquillo de aluminio.

Lote No. 2.

Disolver el brij 23-T en 4.5 ml de agua destilada. Seguir el mismo procedimiento del lote No. 1.

Lote No. 3.

Disolver el pluronic L-62 en 5 ml de agua destilada. Seguir el mismo procedimiento del lote No. 1.

Lote No. 4.

Disolver el pluronic L-62 en 4.5 ml de agua destilada; con esta solución humectar al naproxén. Seguir el mismo procedimiento del lote No. 1.

Aparatos y materiales:

Estufas.

Frascos viales vidrio tipo I

Tapón gris butilo 809

Casquillo de aluminio.

Procedimiento:

Identificar los frascos viales y colocarlos a las siguientes temperaturas del ciclado:

- | | | |
|---------------|----------------|------------------|
| 1) 5°C : 37°C | 3) T.A. : 37°C | 5) 5°C : 45°C |
| 2) 5°C : T.A. | 4) T.A. : 45°C | 6) T.A. (Blanco) |

T.A. = temperatura ambiente.

Colocar los frascos viales a la primera temperatura durante 8 horas y a la segunda temperatura 15 horas durante una semana. Hacer las observaciones respectivas.

La interpretación del crecimiento de cristales es la siguiente:

X = Escasamente aparecen cristales sobre la superficie del sedimento comparado con el blanco.

XX = Los cristales son perceptibles a simple vista, su crecimiento es mínimo en comparación con el blanco.

XXX = La mayor parte de la superficie del sedimento tiene cristales mayores en comparación con el blanco.

XXXX = La cantidad de cristales es muy abundante en todo el sedimento y su tamaño es mucho mayor al del blanco.

Tabla No. 9 Resultados de estabilidad física acelerada de -
 acetaminofén y naproxén con los agentes humectantes
 tes.

Formulación	Crecimiento de cristales	Otras observaciones
Acetaminofén-span 20	XXX	Leve oscurecimiento
Acetaminofén-brij 23-T	XXXX	
Acetaminofén-pluronic L-62	X	
Naproxén-pluronic L-62	No.	

Determinación de la distribución del tamaño de partícula de - acetaminofén en los agentes humectantes.

Aparatos y materiales:

Microscopio óptico con micrómetro integrado Hoffman-Printer - Boswarth, S.A. Reichert Austria.

Lámpara: modelo 370, watts 115, American optical company.

Material de vidrio perfectamente limpio.

Se prepararon las muestras a partir de las formulaciones de la Tabla No. 8.

Procedimiento:

Colocar una gota de la muestra en un portaobjetos, homogeni--zar cuidadosamente con un cubreobjetos.

Observar al microscopio. Medir el tamaño a un determinado número de partículas seleccionando varios campos de observación. Después hacer un análisis estadístico de la distribución de estas partículas.

Tabla No. 10

Resultado de la distribución del tamaño de partícula de acetaminofén con span 20 y brij 23-T.

Rango de tamaño de partícula (micras)	Tamaño medio (micras)	Acetaminofén-span 20				Acetaminofén-brij 23-T			
		frecuencia		frecuencia		frecuencia		frecuencia	
		Inicial	Después de ciclar entre T.A. : 45°C	Inicial	Después de ciclar entre T.A. : 45°C	Inicial	Después de ciclar entre T.A. : 45°C	Inicial	Después de ciclar entre T.A. : 45°C
			%		%		%		%
3.3 - 16.5	8.25	149	49.6	87	29	89	29.6	41	13.6
16.5 - 33	24.75	95	31.6	136	45.3	121	40.3	78	26.0
33 - 66	49.5	48	16.0	51	17	62	20.6	89	29.6
66 - 132	99.0	7	2.3	21	7	27	9.0	91	30.3
132 - 165	148.0	1	0.3	5	1.6	1	0.3	1	0.3
		$\Sigma X=300$		$\Sigma X=300$		$\Sigma X=300$		$\Sigma X=300$	

c) Pruebas de inhibición del crecimiento de cristales varian
do el pH.

Tabla No. 11 Formulación empleada en pruebas de inhibición
de crecimiento de cristales

Sustancias	Cantidad en %
Acetaminofén	6.0
Brij 23-T	3,5
Agua destilada c.b.p.	100.0

Procedimiento de manufactura:

Humectar el acetaminofén con brij 23-T, mezclar perfectamente y aforar con agua a 100 ml. Ajustar el pH con ácido clorhídrico - 0.1 N.

La formulación de la Tabla No. 11, se ajustó a pH = 4, 5 y - 6 con la finalidad de ver si era posible inhibir o retardar el crecimiento de cristales, para lo cual se realizaron pruebas de estabilidad física acelerada.

NOTA: Para la realización de ésta prueba se empleó brij 23-T porque con este excipiente el acetaminofén presentó un gran crecimiento de cristales y es más fácil observar cualquier variación en la suspensión.

Tabla No. 12

Resultado de la prueba de inhibición del crecimiento de cristales de acetaminofén con brij 23-T, a pH = 4, 5 y 6

pH	Crecimiento de cristales	Otras observaciones
4	XXXX	Coloración rosa
5	XXX	Coloración rosa
6	XXX	Coloración rosa

ETAPA 3 . Determinación de algunas de las propiedades físicas de los agentes suspensores

Sustancias:

Celulosa microcristalina (avicel RC-581) FMC de México; silicato de aluminio coloidal hidratado (bentonita USP-BC), Volclay american colloid company; carboximetilcelulosa sódica (CMC visc. media 40 PA), Dow Chemical; hidroxipropil celulosa (kluccel MF), Química - Hércules; metil celulosa (methocel 4000 cps) Dow Chemical; silicato de magnesio y aluminio coloidal hidratado (veegum K), Vita Drog S.A.; carbopol 940 y carbopol 934, Centerquin S.A. de C.V.; goma de tragacanto, Vita Drog, S.A.

Tabla No. 13 Concentración de los agentes suspensores empleados.

Agente suspensor	Concentración en %
Avicel RC-581	1.5
Veegúm K	1.5
Bentonita USP-BC	1.0
Goma de tragacanto	1.0
Avicel RC-581	1.0
CMC visc media 40 PA	1.0
CMC visc. media 40 PA	2.0
Carbopol 940	1.0
Klucel MF	2.0
Methocel 4000 cps	1.0
Klucel MF	0.5
Carbopol 940	0.5
Carbopol 934	1.0
Jarabe	40.0

Procedimiento para la preparación de los agentes suspensores.

Aparatos y materiales:

Agitador mecánico (Lightnin Model V-12 mixer)

Material de vidrio perfectamente limpio.

Las formulaciones conteniendo avicel RC-581, veegúm K y jarabe se preparan de la siguiente manera: calentar agua destilada a 60°C, adicionar el agente suspensor, agitar hasta disolución total. Aforar a 100 ml con agua destilada.

Las formulaciones conteniendo goma de tragacanto, CMC visc. - media, carbopol 934 y 940, klucel MF, methocel 4000 cps, se preparan

de la siguiente manera: adicionar la cantidad indicada del agente - suspensor en agua destilada a temperatura ambiente y calentar hasta 60°C; agitar hasta disolución total. Aforar a 100 ml con agua destilada.

a) Determinación de la viscosidad de los agentes suspensores

Aparatos y materiales:

Viscosímetro Brookfield Syncro-electric Mod; RVF.

Material de vidrio perfectamente limpio.

Procedimiento:

Colocar en un vaso de precipitados la solución del agente suspensor, seleccionar la aguja y la velocidad de rotación.

Colocar la aguja dentro del vaso con la solución, hacer girar la aguja durante un minuto aproximadamente. Tomar la lectura por triplicado.

Calcular la viscosidad de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\eta = L.O. \times \text{Factor}$$

donde:

n = viscosidad.

L.O. = lectura observada

El factor dependerá de la aguja y de la velocidad de rotación seleccionada.

b) Determinación de la densidad relativa de los agentes suspensores.

Aparatos y materiales:

Picnómetro brand silver brand (10 ml).

Material de vidrio perfectamente limpio.

Procedimiento:

a) Pesar el picnómetro vacío (M_1).

b) Pesar el picnómetro con agua destilada (M_2).

c) Pesar el picnómetro con cada uno de los agentes suspensores (M_3).

Calcular la densidad relativa con la siguiente ecuación:

$$d = \frac{M_2 - M_1}{M_3 - M_1} d'$$

donde:

d' = densidad absoluta del agua.

d = densidad relativa del agente suspensor.

Tabla No. 14

Resultados de la densidad relativa y viscosidad
de los agentes suspensores

Agente suspensor	Concentración en %	Densidad relativa	Viscosidad (cps)
C.M.C. visc. media	2.0	1.0078	575.00
Carbopol 940	1.0	1.0075	510.00
Klucel MF	2.0	1.0040	175.00
C.M.C. visc. media	1.0	1.0014	
Carbopol 940	0.5	1.0021	120.00
Carbopol 934	1.0		150.00
Avicel RC-581	1.5	1.0075	225.00
Avicel RC-581	1.0	1.0047	160.00
Goma de tragacanto	1.0	1.0062	475.00
Klucel MF	1.0	1.0022	
Methocel 4000 cps	1.0	1.0017	
Veegum K	1.5	1.0111	10.00
Bentonita USP-BC	1.0	1.0084	7.00
Jarabe	40.0		10.00

c) Prueba de humectación con agentes suspensores.

El procedimiento empleado para realizar esta prueba es el mismo que se utilizó para los agentes humectantes (Método I portaobjetos).

Tabla No. 15 Resultados de la prueba de humectación de acetaminofén y naproxén con diferentes agentes suspensores de acuerdo al método I (portaobjetos).

Agente suspensor	Conc. en %	Tipo de humectación	
		Naproxén	Acetaminofén
Veegum K	1.5	ligera	buena
Carbopol 940	0.5	ligera	ligera
CMC visc. media	1.0	no humec tación	buena
Methocel 4000 cps	1.0	ligera	buena
Klucel MF	1.0	buena	buena
Bentonita USP-BC	1.0	ligera	buena
Avicel RC-581	1.0	no humec tación	ligera
CMC visc. media	2.0	no humec tación	buena
Carbopol 940	1.0	ligera	ligera
Avicel RC-581	1.5	no humec tación	no humec tación
Carbopol 934	0.5	no humec tación	ligera
Goma de tragacanto	1.0	no humec tación	buena
Jarabe	40.0	no humec tación	buena

d) Determinación del punto de humedad.

Aparatos y materiales:

Espátula.

Vaso de precipitado.

Pipeta graduada de 10 ml

Balanza de 0.01g de sensibilidad

Procedimiento:

Pesar 2 g de acetaminofén o naproxén. Adicionar el agente sus pensor gota a gota y mezclar perfectamente cada vez que se adicione. El punto final es observado cuando los polvos húmedos forman una masa coherente que no se separe ni se quiebre.

e) Determinación del punto de flujo.

Procedimiento:

Después de determinar el punto de humedad, seguir adicionando el agente suspensor gota a gota, mezclar perfectamente. El punto fi nal se observa cuando la cantidad de vehículo adicionado al polvo, - permite que la mezcla fluya uniformemente a través de una espátula.

Tabla No. 16 Resultado del punto de humedad y punto de flujo -
de los agentes suspensores con acetaminofén.

Agente suspensor	Conc. en %	Punto de humedad (ml)	Punto de flujo (ml)
CMC visc media	2.0	3.0	5.0
Klucel MF	1.0	1.2	1.6
Bentonita USP-BC	1.0	3.6	5.0
Methocel 4000 cps	1.0	1.4	3.0
CMC visc. media	1.0	2.8	4.8
Veegum K	1.5	2.4	11.2
Avicel RC-581	1.5	3.0	+
Carbopol 940	1.0	4.0	9.0
Avicel RC-581	1.0	4.0	+
Goma de tragacanto	1.0	2.0	5.2
Jarabe	40.0	2.8	4.6

La prueba con naproxén no se realizó, debido a que no presenta humectación aceptable con ninguno de los agentes suspensores (excepto con klucel MF).

+ No fue posible medirlo.

ETAPA 4. Selección de agentes suspensores con agentes humectan
tes.

En esta etapa se lleva a cabo una evaluación por separado de -
cada uno de los ingredientes de las suspensiones, frente al acetaminofén
y naproxén juntos, empleando como agente humectante span 20 y plur
oric L-62 con la finalidad de ver que influencia tienen en el volumen
y velocidad de sedimentación, redispersabilidad y su estabilidad
física.

Procedimiento de manufactura por cada 100 ml.

Lotes 5, 8.

Calentar 80 ml de agua destilada a 80°C, y disolver el agente
suspensor, dejar enfriar. Por otro lado disolver span 20 en 10.5 ml
de agua destilada, con esta solución humectar acetaminofén y naproxén.
Añadir el agente suspensor, agitar y aforar a 100 ml con agua destilada.

Lotes 6, 7, 9, 10, 11, 12.

En 80 ml de agua destilada adicionar el agente suspensor calen
tar hasta 60°C, agitar durante todo el proceso hasta disolución total,
dejar enfriar. Por otro lado disolver span 20 en 10.5 ml de agua des
tilada con esta solución, humectar acetaminofén y naproxén. Añadir -
el agente suspensor, agitar y aforar a 100 ml con agua destilada.

Lotes 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19.

El procedimiento para la elaboración de suspensiones es el mismo que se emplea para los lotes anteriores, solamente que aquí el pluronic L-62 se disuelve en 8,5 ml de agua destilada, para humectar el acetaminofén y naproxén en lugar de span 20.

Tabla No. 17

Formulaciones empleadas en pruebas de estabilidad física acelerada
en la selección de agentes suspensores con agentes humectantes

Materias Primas	Cantidad en %															
	Lote 5	Lote 6	Lote 7	Lote 8	Lote 9	Lote 10	Lote 11	Lote 12	Lote 13	Lote 14	Lote 15	Lote 16	Lote 17	Lote 18	Lote 19	
Acetaminofén	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	
Naproxén	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	
Avicel RC-581	-	-	-	1.0	-	-	-	-	-	-	-	1.5	-	-	-	
CMC visc. media	-	-	-	-	-	-	-	1.0	-	-	-	-	-	-	1.0	
Methocel 4000 cps	-	-	-	-	-	1.0	-	-	-	-	-	-	-	1.0	-	
Goma de tragacanto	-	-	1.0	-	-	-	-	-	-	-	1.0	-	-	-	-	
Veegúm K	-	1.5	-	-	-	-	-	-	-	1.5	-	-	-	-	-	
Klucel MF	-	-	-	-	2.0	-	-	-	-	-	-	-	2.0	-	-	
Bentonita	-	-	-	-	-	-	1.5	-	-	-	-	-	-	-	-	
Span 20	0.108	0.108	0.108	0.108	0.108	0.108	0.108	0.108	-	-	-	-	-	-	-	
Pluronic L-62	-	-	-	-	-	-	-	-	0.085	0.085	0.085	0.085	0.085	0.085	0.085	
Azúcar refinada	40.0	-	-	-	-	-	-	-	40.0	-	-	-	-	-	-	
Agua destilada cbp	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	

- a) Determinación del volumen y velocidad de sedimentación y - redispersabilidad.

Determinación de la velocidad de sedimentación.

Materiales:

Probeta graduada de 50 ml con tapón esmerilado.

Regla.

Procedimiento:

Colocar 50 ml de cada formulación en una probeta graduada de 50 ml. Medir la altura del sedimento original. Hacer mediciones del sedimento, a diferentes intervalos de tiempo. Durante todo el proceso no mover ni agitar la suspensión. Graficar altura del sedimento contra tiempo.

Determinación de la redispersabilidad.

Procedimiento:

Después de medir el volumen de sedimentación. agitar moderadamente, 3 ocasiones dando vueltas a la probeta con cada una de las suspensiones y observar la redispersión y homogenización.

La interpretación de la redispersabilidad es la siguiente:

Buena: La redispersión y homogeneización es muy rápida, la base de la probeta está limpia de sedimento.

Regular: La redispersión es lenta así como la homogeneización, necesita de mayor agitación.

Difícil: La redispersión y homogeneización se dificultan por lo tanto necesitan de una agitación vigorosa, y en algunos casos puede haber compactación.

Determinación del volumen de sedimentación.

Procedimiento:

Siguiendo el mismo procedimiento que para velocidad de sedimentación, medir la altura del sedimento a los 7 días y dividirlo entre la altura del sedimento original. Para calcular el volumen de sedimentación se emplea la siguiente fórmula:

$$F = \frac{Vu}{Vo}$$

donde:

Vu = altura final del sedimento.

Vo = altura original del sedimento.

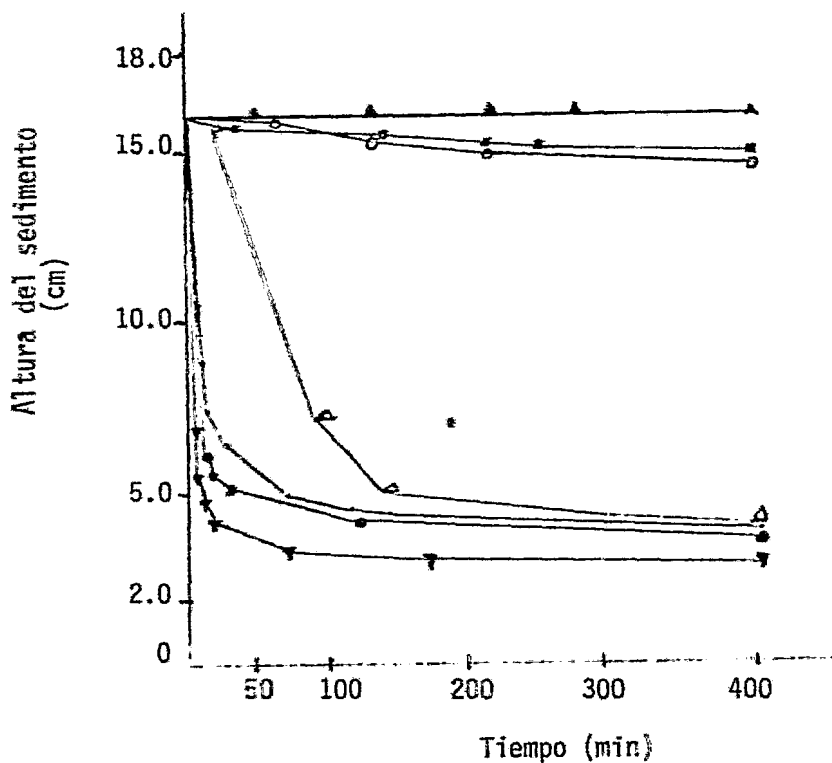
Tabla No. 18 Resultados del volumen de sedimentación y redispersabilidad realizadas a temperatura ambiente a las formulaciones de la Tabla No. 17.

Lote No.	Volumen de sedimentación	Redispersabilidad
5	0.22	buena
6	0.176	buena
7	1.0	buena
8	0.71	buena
9	0.12	difícil
10	0.30	difícil
11	0.21	buena
12	0.23	regular
13	0.10	buena
14	0.08	buena
15	0.98	buena
16	0.71	buena
18	0.1	difícil
19	0.2	regular

NOTA: La formulación 9 no fue posible determinar la velocidad de sedimentación debido a que la formación del sedimento fue por paquetes unitarios, no definiéndose la altura del sedimento.

Gráfica No. 1

Velocidad de sedimentación de las formulaciones
de la 5 a la 12 de la Tabla No. 17



Lote 5 • Jarabe

Lote 6 ▼ Veegúm K

Lote 7 ▲ Goma de tragacanto

Lote 8 ■ Avicel RC-581

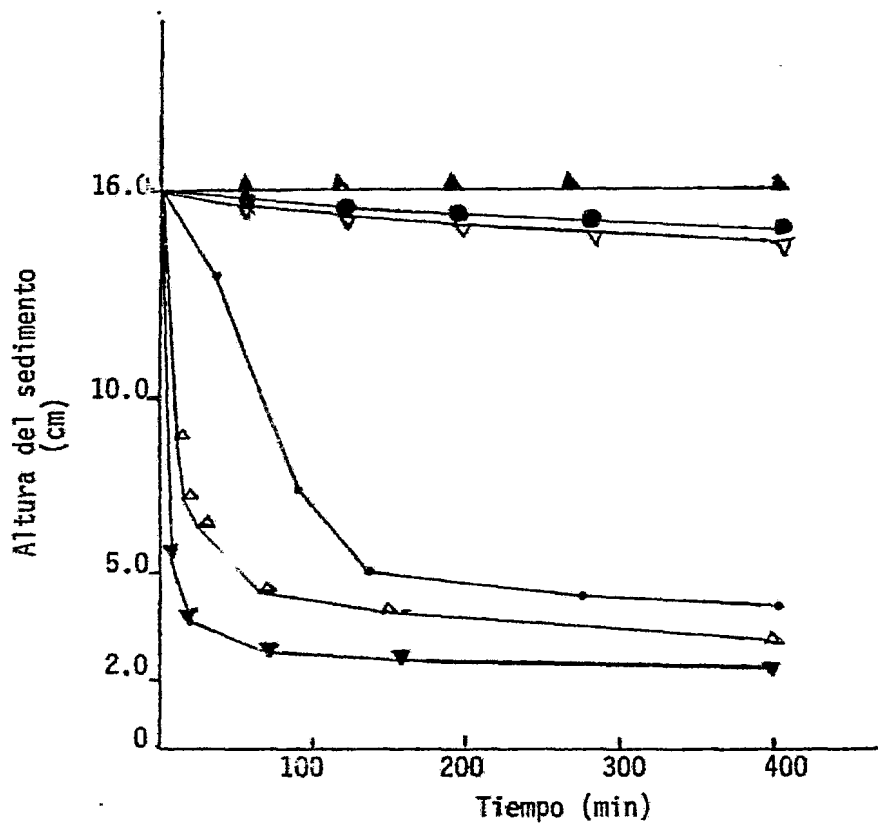
Lote 10 ◦ Methocel 4000 cps

Lote 11 • Bentonita USP-BC

Lote 12 ▲ CMC visc. media

Gráfica No. 2

Velocidad de sedimentación de las formulaciones
de la 13 a la 19 de la Tabla No. 17



Lote 13 \triangle Jarabe

Lote 14 \blacktriangledown Veegum K

Lote 15 \blacktriangle Goma de tragacanto

Lote 16 \bullet Avicel RC-581

Lote 18 ∇ Methocel 4000 cps

Lote 19 \bullet CMC visc. media

b) Pruebas de estabilidad física acelerada.

Para la realización de esta prueba se utilizaron 15 formulaciones de suspensiones de las cuales las primeras (de la 5 a la 12) solamente contenían acetaminofén y naproxén como principios activos y span 20 como agente humectante. Las otras formulaciones contenían acetaminofén y naproxén como principios activos y pluronic L-62 como agente humectante.

NOTA: Las formulaciones 5 a 12 fueron hechas con la finalidad de ver si el crecimiento de cristales disminuía o se retardaba con la presencia del agente suspensor. En las otras formulaciones como ya es sabido por los datos de estabilidad física de acetaminofén - agente humectante, el pluronic L-62 fue el que presentó el menor crecimiento de cristales de acetaminofén.

El procedimiento utilizado para realizar esta prueba es el mismo que se empleó en la prueba de estabilidad física acelerada para agentes humectantes.

Tabla No. 19 Resultados de la prueba de estabilidad física acelerada de acetaminofén y naproxén en combinación con diferentes agentes suspensores y agentes humectantes.

Lote No.	Crecimiento de cristales	Otras observaciones
5	No	Buena redispersión, rápida <u>se</u> dimentación.
6	XX	La formulación original tiene coloración gris opalescente, formación de nata.
7	X	Leve oscurecimiento, <u>buena re</u> dispersión.
8	XXX	Difícil redispersión.
9	XXXX	Leve oscurecimiento, difícil redispersión.
10	No	Leve oscurecimiento, forma--- ción de nata.
11, 17, 18	No	Leve oscurecimiento, difícil redispersión, alta viscosidad
12	XXX	Leve oscurecimiento, forma--- ción de nata.
13,16	XX	Buena redispersión.
14,19	X	Buena redispersión.
15	X	Regular redispersión, alta - viscosidad.

Después de realizar una evaluación en esta etapa 4, se seleccionaron y combinaron los mejores agentes humectantes y agentes suspensores para mejorar las características de las suspensiones en el volumen y velocidad de sedimentación y redispersabilidad así como en la estabilidad física, para lo cual se prepararon 11 lotes de suspensiones; las formulaciones de estos lotes se muestran en la Tabla No. 20.

Tabla No. 20

Formulaciones empleadas para evaluar agentes suspensores
con agentes humectantes

Materias primas	Cantidad en %											
	Lote 20	Lote 21	Lote 22	Lote 23	Lote 24	Lote 25	Lote 26	Lote 27	Lote 28	Lote 29	Lote 30	
Acetaminofén	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	
Naproxén	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	
Avicel RC-581	-	-	1.5	1.5	-	1.5	-	-	-	1.5	1.0	
CMC visc. media	-	-	-	1.0	-	-	-	-	0.5	-	0.5	
Methocel 4000 cps	1.0	1.0	1.0	-	1.0	1.0	1.0	-	-	-	-	
Goma de tragacanto	1.0	1.0	-	-	-	-	-	1.0	-	-	-	
Veegúm K	-	-	-	-	1.5	-	1.5	-	1.5	-	-	
Span 20	-	0.108	0.108	0.108	-	-	0.108	-	0.108	-	-	
Pluronic L-62	0.085	-	-	-	0.085	0.085	-	0.085	-	0.085	0.085	
Azúcar refinada	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	
Agua destilada cbp	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	

Procedimiento de manufactura por cada 100 ml.

Lotes: 20, 21.

En 70 ml de agua destilada a temperatura ambiente adicionar -
goma de tragacanto, agitar y disolver calentando a 60°C, dejar en---
friar a 40°C, adicionar methocel 4000 cps disolviendo con agitación,
calentar a 60°C, adicionar azúcar refinada, disolverla y dejar en---
friar a temperatura ambiente. Por otro lado disolver span 20 en -
10.5 ml de agua destilada y pluronic L-62 en 8.5 ml de agua destila-
da. En el lote No. 20, el acetaminofén y el naproxén se humectan -
con pluronic L-62 y en el lote No. 21, con span 20; mezclar perfecta
mente y añadir los agentes suspensores, agitar y aforar a 100 ml con
agua destilada.

Lotes: 22, 25.

En 70 ml de agua destilada a temperatura ambiente adicionar -
methocel 4000 cps, agitar y disolver calentando a 60°C, a esta tempe
ratura adicionar avicel RC-581, disolviendo con agitación adicionar
azúcar refinada, agitar hasta disolver totalmente. Por otro lado di
solver span 20 en 10.5 ml de agua destilada y pluronic L-62 en 8.5 ml
de agua destilada. En el lote No. 22, al acetaminofén y naproxén se
humectan con span 20 y en el lote No. 25 con pluronic L-62. Mezclar
perfectamente y añadir los agentes suspensores, aforar a 100 ml con
agua destilada.

Lotes: 24, 26.

En 70 ml de agua destilada a temperatura ambiente adicionar - methocel 4000 cps, agitar y calentar a 60°C, adicionar veegúm K di-- solviendo con agitación. Adicionar azúcar refinada, agitar y disol-- ver totalmente. Por otro lado disolver span 20 en 10.5 ml de agua - destilada y pluronic L-62 en 8.5 ml de agua destilada. En el lote - No. 24, acetaminofén y naproxén se humectan con pluronic L-62 y en - el lote No. 26, con span 20. Mezclar perfectamente y añadir los - agentes suspensores. Aforar a 100 ml con agua destilada.

Lotes: 23, 30

En 70 ml de agua destilada adicionar CMC, agitar y disolver, calentar a 60°C, a esta temperatura adicionar avicel RC-581 y agitar para disolver, adicionar azúcar refinada, agitar y disolver totalmente. Por otro lado disolver el span 20 en 10.5 ml de agua destilada y pluronic L-62 en 8.5 ml de agua destilada. En el lote No. 23 al - acetaminofén y naproxén se humectan con span 20 y en el lote No. 30 con pluronic L-62 mezclando perfectamente. Después adicionar los - agentes suspensores, aforar a 100 ml con agua destilada.

Lote: 27.

En 70 ml de agua destilada adicionar la goma de tragacanto, - agitar y disolver calentando a 60°C, adicionar azúcar refinada y di-

solver. Por otro lado preparar span 20 en 10.5 ml de agua destilada y humectar al acetaminofén y naproxén. Después añadir el agente sus pensor y aforar a 100 ml con agua destilada.

Lote: 28

En 70 ml de agua destilada adicionar CMC, calentar hasta 60°C para disolver, adicionar veegúm K y agitar para disolver, conservar la temperatura para adicionar azúcar refinada y disolver. Por otro lado disolver span 20 en 10.5 ml de agua destilada con esta solución, humectar acetaminofén y naproxén. Por último adicionar el agente - suspensor y aforar a 100 ml con agua destilada.

Lote: 29

Calentar 70 ml de agua destilada a 60°C, adicionar avicel - RC-581, agitar y disolver, adicionar azúcar refinada, agitar y disol ver. Por otro lado preparar pluronic L-62 en 8.5 ml de agua destila da y humectar acetaminofén y naproxén. Por último adicionar el agen te suspensor, aforar a 100 ml con agua destilada.

a) Determinación del volumen y velocidad de sedimentación y redispersabilidad.

El procedimiento utilizado para realizar esta prueba es el mismo que se empleó en la etapa 3.1, para evaluar volumen y velocidad de sedimentación y redispersabilidad.

Tabla No. 21 Resultados de la evaluación del volumen de sedimentación y redispersabilidad.

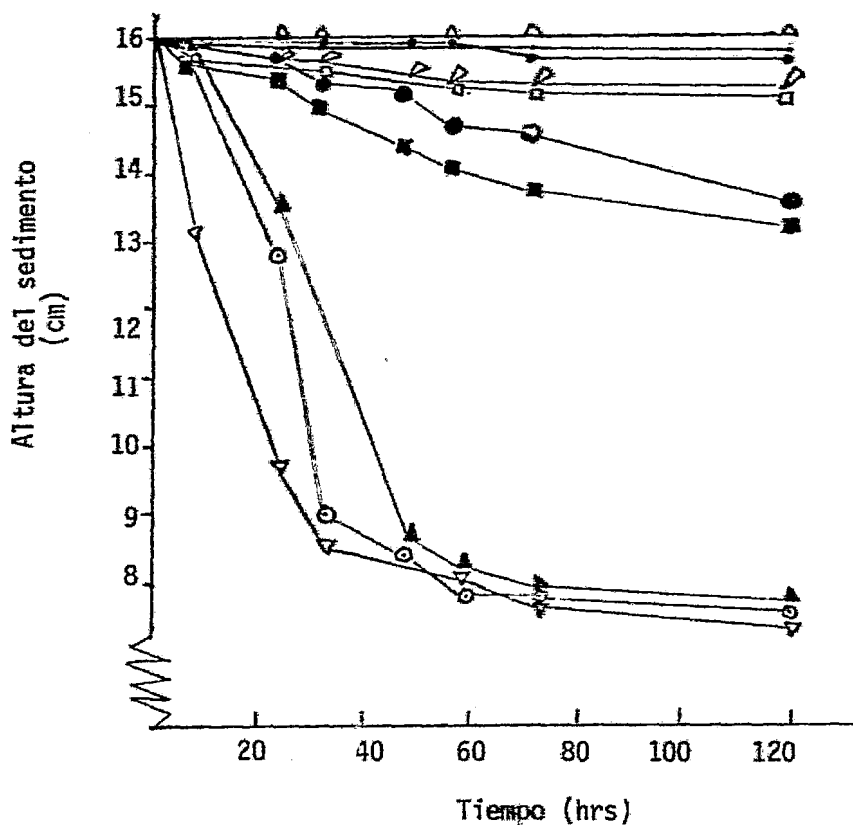
Lote No.	Volumen de sedimentación	Redispersabilidad
20	1.0	++
21	1.0	++
22	0.956	regular
23	0.99	regular
24	0.46	buena
25	0.94	buena
26	0.85	buena
27	0.937	buena
28	0.48	buena
29	0.83	buena
30	0.47	buena

++ Viscosidad muy elevada, formación de gel.

Gráfica No. 3

Velocidad de sedimentación de las formulaciones

de la Tabla No. 20



Lote 20 Δ Methocel 4000 cps - Goma tragacanto - Pluronic L-62

Lote 21 Δ Methocel 4000 cps - Goma tragacanto - Span 20

Lote 22 ∇ Methocel 4000 cps - Avicel RC-581 - Span 20

Lote 23 \blacksquare Avicel Rc-581 - CMC visc. media - Span 20

Lote 24 ∇ Methocel 4000 cps - Veegúm K - Pluronic L-62

Lote 25 \square Avicel RC-581 - Methocel 4000 cps - Pluronic L-62

Lote 26 \bullet Methocel 4000 cps - Veegúm K - Span 20

Lote 27 \bullet Goma de tragacanto - Pluronic L-62

Lote 28 \blacktriangle CMC visc. media - Veegúm K - Span 20

Lote 29 \blacksquare Avicel RC-581 - Pluronic L-62

Lote 30 \circ Avicel RC-581 - CMC visc. media - Pluronic L-62

b) Pruebas de estabilidad física acelerada.

El procedimiento utilizado para realizar esta prueba es el mismo que se empleó en la prueba de estabilidad física acelerada para agentes humectantes.

Tabla No. 22 Resultados de estabilidad física acelerada de la combinación de agentes suspensores con agentes humectantes.

Lote No.	Crecimiento de cristales	Otras observaciones
20	No	Gelificación
21	No	Gelificación
22	XXX	
23	XXXX	
24	XX	
25	XX	Gelificación
26	XXX	
27	XXX	Leve oscurecimiento
28	XX	Leve oscurecimiento
29	X	
30	X	

ETAPA 5. Selección de las combinaciones probadas y evaluación con otros adyuvantes.

Para la realización de esta etapa fueron seleccionadas las formulaciones que presentaron las mejores características en la etapa 4, del estudio. A estas formulaciones se les adicionó otros adyuvantes: benzoato de sodio como conservador, color rojo FD&C No. 3 al 0.5% y sabor frambuesa. En la Tabla No. 23 se muestran las formulaciones finales. En todos los lotes se utilizó PVP granulando el acetaminofén para probar la inhibición del crecimiento de cristales.

Procedimiento de manufactura por cada 100 ml.

En todos los lotes el acetaminofén es previamente granulado con PVP en alcohol a través de malla No. 12, secado a 45°C, y triturado por malla No. 60.

Lotes: 31, 33.

En 70 ml de agua destilada adicionar CMC visc. media calentar hasta 60°C para disolver, adicionar avicel RC-581 y disolver, adicionar azúcar refinada y benzoato de sodio, disolver a la misma temperatura. Por otro lado preparar pluronic L-62 en 9 ml de agua destilada y humectar con ésta al naproxén, mezclar perfectamente, añadir acetaminofén y los agentes suspensores anteriormente preparados. Por último adicionar el color y sabor, mezclar perfectamente y aforar a 100 ml con agua destilada.

Lote: 32

Calentar 70 ml de agua destilada a 60°C, y adicionar avicel - RC-581, agitar hasta disolver, adicionar azúcar refinada y benzoato de sodio. Después seguir el mismo procedimiento de los lotes 31, - 33.

Lote: 34

En 70 ml de agua destilada adicionar goma de tragacanto y disolver calentando hasta 60°C, adicionar azúcar refinada y benzoato de sodio. Después seguir el mismo procedimiento de los lotes 31, - 33.

Lote: 35

En 70 ml de agua destilada adicionar la goma de tragacanto y disolver calentando a 60°C. Disolver el cloruro de sodio, adicionar azúcar refinada y benzoato de sodio. Después seguir el mismo procedimiento de los lotes 31, 33.

Lotes: 36, 37.

En 70 ml de agua destilada adicionar CMC visc. media. Calentar hasta 60°C, para disolver totalmente, adicionar azúcar refinada y benzoato de sodio. Después seguir el mismo procedimiento de los lotes 31, 33.

ETAPA 5 SELECCION DE LAS COMBINACIONES PRUEBADAS Y EVALUACION CON OTROS ADYUVANTES

Tabla No. 23 Formulaciones de suspensiones con color, sabor y conservador

Materias primas	Cantidad en %						
	Lote 31	Lote 32	Lote 33	Lote 34	Lote 35	Lote 36	Lote 37
Acetaminofén	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
Ibuprofén	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
Xantano K	-	-	-	-	-	1.5	1.0
Goma de tragacanto	-	-	-	1.0	1.0	-	-
CMC visc media 40 P.A.	0.5	-	0.75	-	-	0.5	0.75
Avicel Rc-581	1.0	1.5	1.0	-	-	-	-
Piuronic L-62	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09
Azúcar refinada	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0
Sabor frambuesa	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
Color rojo #3 0.5% C.S.							
Benzoato de sodio	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
Polivinilpirrolidona	0.05	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06
Cloruro de sodio	-	-	-	-	0.6	-	-
Agua destilada	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

a) Determinación del volumen de sedimentación y redispersabilidad.

El procedimiento utilizado para realizar esta prueba es el mismo que se empleó en la etapa 4, para evaluar volumen y velocidad de sedimentación y redispersabilidad.

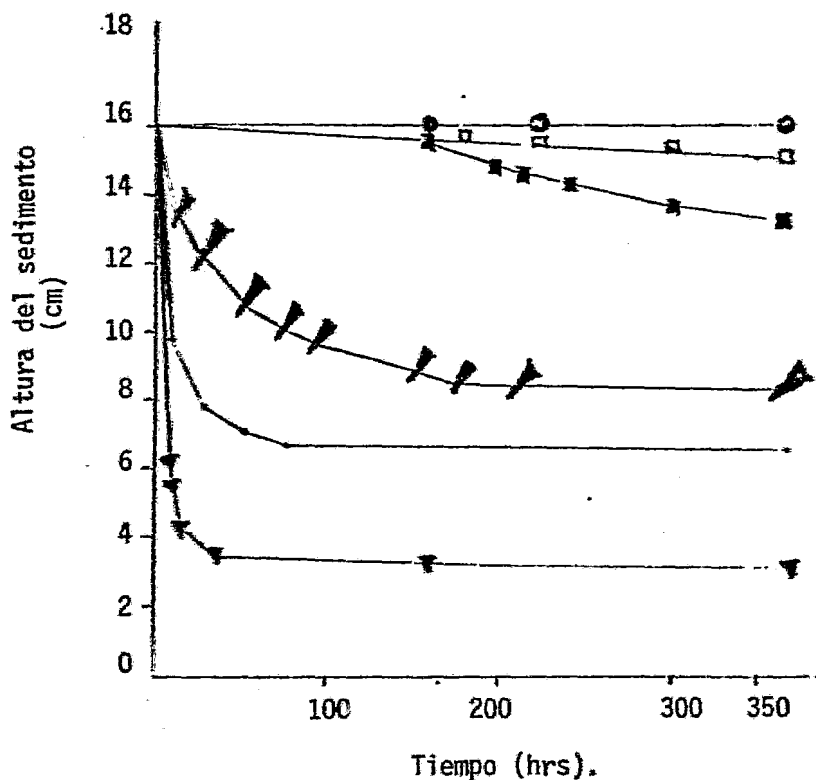
Tabla No. 24 Resultados de la evaluación del volumen y redispersabilidad de acuerdo a las formulaciones de la Tabla No. 23.

Lote No.	Volumen de sedimentación	Redispersabilidad	Viscosidad (cps)
31	0.4	Buena	80.0
32	0.5	Buena	85.0
33	1.0	Regular	600.0
34	0.94	Regular	1475.0
35	0.82	Regular	825.0
36	0.19	Buena	75.0
37	0.9	Buena	725.0

NOTA: El pH de todas las formulaciones se ajustó a 5 ± 0.2 .

Gráfica No. 4

Velocidad de sedimentación de las formulaciones
de la Tabla No. 23



Lote 31 • CMC visc. media - avicel RC-581 - Pluronic L-62

Lote 32 ▲ Avicel Rc-581 - Pluronic L-62

Lote 33 ● CMC visc. media - avicel RC-581 - Pluronic L-62

Lote 34 □ Goma de tragacanto - Pluronic L-62

Lote 35 ■ Goma de tragacanto - Pluronic L-62

Lote 36 ▼ Veegüm K - CMC visc. media - Pluronic L-62

Lote 37 ● Veegüm K - CMC visc. media - Pluronic L-62

b) Determinación de pruebas de estabilidad física a temperatura fija.

Procedimiento:

Identificar los frascos y colocarlos a las siguientes temperaturas:

- | | | |
|------------------|---------|---------|
| 1) T.A. (Blanco) | 2) 5°C | 3) 37°C |
| 4) 45°C | 5) 60°C | |

Colocar los frascos durante 30 días a cada una de las temperaturas. Hacer las observaciones respectivas.

Resultados de estabilidad física a temperatura fija.

A continuación se encuentran los resultados de la prueba de estabilidad física a temperatura fija de las formulaciones de la Tabla No. 23.

La apariencia en todos los lotes preparados para esta última fase fue:

ligero oscurecimiento a 45°C.

coloración café a 60°C

crecimiento de cristales perceptibles en todos los casos.

Estabilidad química de acetaminofén y naproxén.

Procedimiento:

Al mismo tiempo que se realizaron las observaciones de la prueba de estabilidad física, se determinó cuantitativamente el - naproxén y acetaminofén sometidos a temperatura ambiente y a 60°C durante 30 días.

Determinación cuantitativa de los principios activos por - cromatografía en capa fina:

Aparatos y materiales:

Espectrofotómetro Unicam SP-800 o equivalente equipado con celdas de 1 cm de espesor.

Agitador super-mixer (Lab-Line Inst)

Centrifuga

Equipo para cromatografía en placa fina:

Placas de vidrio de 20 x 20 cm cubiertas con una capa de - sílica gel GF₂₅₄ (Merck) de \pm 0.25 mm de espesor.

Cámara para cromatografía (30 x 28 x 9 cm)

Gabinete examinador con fuente de luz ultravioleta (Chroma - to Vue) de 254 nm

Jeringa Hamilton de 100 mcI de capacidad

Reactivos:

Metanol R.A.

Sistema de solventes: acetato de etilo:ácido acético -
99:1.

Solución tipo de naproxén y acetaminofén: Pesar con exactitud 25 mg de naproxén y 60 mg de acetaminofén. Transferirlos a un matraz volumétrico de 50 ml. Disolver y llevar a la marca con metanol. (Concentración: \pm 0.5 mg/ml de naproxén y 1.2 mg/ml de acetaminofén).

Procedimiento:

Preparación de la muestra:

Vaciar el contenido de un frasco en un vaso de precipitados. Agitar magnéticamente con suavidad la suspensión durante 10 min. Tomar de la muestra en agitación 2 ml y transferirlos a un matraz volumétrico de 100 ml. Adicionar 40 ml de metanol y agitar en el super-mixer durante 3 minutos. Llevar a la marca con metanol (Concentración: \pm 0.5 mg/ml de naproxén y \pm 1.2 mg/ml de acetaminofén). Solución P.

Cromatografía en placa fina:

Dividir la placa en 5 carriles de 3 cm de ancho. Aplicar con una microjeringa 100 μ l de la solución problema por duplicado y 100 μ l de la solución tipo también por duplicado. Dejar un

carril sin aplicar para usarse como blanco. Colocar la placa en una cámara para cromatografía forrada interiormente con papel filtro y conteniendo 200 ml del sistema: acetato de etilo:ácido acético 99:1. Dejar ascender el solvente 16 cm arriba del punto de aplicación y sacar la placa. Dejar evaporar el solvente y observarla bajo la luz ultravioleta en el gabinete oscuro. Marcar las zonas correspondientes al naproxén y al acetaminofén de acuerdo a la referencia (Rf naproxén: ± 0.8 y Rf acetaminofén: ± 0.5).

Transferir las porciones de sílica correspondientes al naproxén incluyendo la muestra de referencia y las porciones de sílica correspondientes al acetaminofén incluyendo la muestra de referencia a tubos de ensayo de 15 ml. Adicionar 4 ml de metanol a los tubos conteniendo el naproxén y 8 ml de metanol a los tubos - conteniendo el acetaminofén. Agitar los tubos en el super-mixer durante 30 segundos y centrifugar a 2500 rpm durante 15 minutos.

Determinar la densidad óptica en el espectrofotómetro en - celdas de 1 cm de espesor a 249 nm el acetaminofén y a 268-278 el naproxén.

Cálculos:

Calcular la cantidad de naproxén en el problema con la siguiente fórmula:

$$\frac{A_p}{A_s} \times \frac{P_s}{50} \times 100 \times \frac{100}{M} \times \frac{1}{100} = \text{mg de naproxén/ml}$$

Calcular la cantidad de acetaminofén en el problema con -
la siguiente fórmula:

$$\frac{A_p}{A_s} \times \frac{P_s}{50} \times 100 \frac{100}{M} \times \frac{1}{100} = \text{mg de acetaminofén/ml}$$

donde:

A_p = absorbancia de la muestra problema

A_s = absorbancia de la muestra de referencia

P_s = peso de la muestra de referencia (mg)

M = volumen de la muestra problema (ml)

$$\frac{\text{mg de naproxén encontrados}}{\text{mg de naproxén etiquetados}} \times 100 = \% \text{ de naproxén en la muestra.}$$

$$\frac{\text{mg de acetaminofén encontrados}}{\text{mg de acetaminofén etiquetados}} \times 100 = \% \text{ de acetaminofén en la muestra}$$

Tabla No. 25

Resultados de estabilidad química de acetaminofén y naproxén

Lote No.	mg de naproxén/ml	% correspondiente a la cant. etiq.	mg de acetaminofén/ml	% correspondiente a la cant. etiq.	Temperatura
31	26.00	101.0	64.51	107.52	T.A.
31	23.80	95.2	57.81	96.35	60°C
32	26.63	106.52	62.05	103.41	60°C
32	25.00	100.0	63.06	105.10	T.A.
34	26.25	105.0	-	-	60°C
34	23.75	95.0	62.64	104.41	T.A.
35	25.0	100.0	60.94	101.56	T.A.
35	26.59	106.36	64.32	107.2	60°C
36	26.04	104.16	-	-	60°C
33	26.08	104.34	64.15	106.93	60°C
37	-	-	63.0	105.0	60°C
34	-	-	62.22	103.70	60°C

IV. DISCUSION Y CONCLUSIONES.

Discusión de los resultados.

En el presente trabajo se diseñó un sistema práctico y eficaz para formular suspensiones. Se emplearon como sustancias prototipo acetaminofén y naproxén las cuales tienen las siguientes características: el naproxén es un fármaco hidrófobo por lo cual se hace necesario el uso de agentes humectantes en la formulación de suspensiones acuosas, el acetaminofén presenta problemas de estabilidad física tal como crecimiento de cristales debido a su solubilidad parcial en agua (1:70).

El estudio se llevó a cabo de la siguiente manera: se seleccionó un tamaño de partícula para los ingredientes activos entre malla 60 y malla 200 y se determinó su densidad aparente.

En la etapa 2 se efectuó la selección de agente humectante para lo cual se hicieron pruebas de humectación empleando dos diferentes métodos en un total de 8 agentes humectantes incluyendo el agua. De los resultados obtenidos se apreció que el acetaminofén es hidrofílico y no requiere de humectación especial, el naproxén fue mejor humectado con brij 23-T, span 20 y pluronic L-62. A las suspensiones obtenidas con estos 3 agentes humectantes se les hizo pruebas de estabilidad física acelerada y los resultados obtenidos con acetaminofén fueron los siguientes:

El brij 23-T provocó mayor crecimiento de cristales de acetaminofén en las suspensiones como se observó visualmente y por medio del microscopio después de ciclar a 45°C y temperatura ambiente.

Span 20 presentó buena capacidad humectante pero, debido a su sabor desagradable y a provocar un mayor crecimiento de cristales de acetaminofén que con el pluronic L-62 y fue descartado de las formulaciones finales por provocar un obscurecimiento ligero en éstas.

Pluronic L-62 provocó en el acetaminofén mínimo crecimiento de cristales y su capacidad de humectación fue bastante aceptable.

El naproxén con pluronic L-62 no presentó cambios en su apariencia física ni tampoco crecimiento de cristales, al final de las pruebas de estabilidad.

A través de las pruebas de punto de humedad se determinó la concentración y cantidades óptimas del agente humectante.

La última fase de la etapa 2 consistió en realizar pruebas de inhibición de crecimiento de cristales variando el pH y empleando una combinación de acetaminofén con brij 23-T, el resultado mostró que a pH de 6 los cristales de acetaminofén tienen menor crecimiento, después a pH 5 y por último a pH 4 la diferencia no fue realmente significativa. Todas las suspensiones presentaron cambios de coloración al someterlas a los diferentes pHs y temperaturas.

En la etapa 3 se llevó a cabo la selección de agentes suspensores para lo cual se determinó su viscosidad y densidad relativa - también se hicieron pruebas de humectación y como se puede observar en los resultados de la Tabla No. 15, con respecto al naproxén, la humectación no fue aceptable, excepto con Klucel MF (1 %).

De las determinaciones realizadas de punto de humedad y punto de flujo se encontraron las cantidades necesarias de agente suspensor en las formulaciones de suspensiones con acetaminofén.

En la etapa 4 se elaboraron suspensiones conteniendo: acetaminofén, naproxén, agente suspensor y agente humectante en agua. Todas las suspensiones fueron homogeneizadas en molino coloidal. A estas suspensiones se les determinó volumen y velocidad de sedimentación y se desarrollaron pruebas de estabilidad física acelerada. De acuerdo a los resultados obtenidos las mejores formulaciones fueron las que contenían como agentes suspensores: goma de tragacanto (1 %) y avicel RC-581 (1 %). Las suspensiones conteniendo methocel 4000 cps (1 %) mostraron baja velocidad de sedimentación pero, su redispersión fue difícil.

En la misma etapa 4 se efectuaron combinaciones de agentes suspensores entre sí y con agentes humectantes.

A las formulaciones hechas se les determinó volumen y velocidad de sedimentación, las suspensiones que mostraron alta viscosidad

como fueron la preparada con methocel 4000 cps (1 %) - goma de tragacanto (1 %) presentaron gelificación.

Las formulaciones que presentaron las mejores características fueron las que contenían:

Avicel RC-581 (1.5 %); goma de tragacanto (1 %) ya que tuvieron buena redispersabilidad, alto volumen de sedimentación y baja velocidad de sedimentación.

Con estas formulaciones se desarrollaron pruebas de estabilidad física acelerada, las preparaciones en que se formó un gel no hubo crecimiento de cristales en todas las demás formulaciones si hubo crecimiento en mayor o menor proporción.

En la etapa 5 se llevó a cabo una evaluación de las suspensiones de acuerdo a los resultados de las etapas anteriores y adicionando otros adyuvantes.

De acuerdo a los resultados de volumen de sedimentación y redispersabilidad las formulaciones que presentaron más alto volumen - fueron las que contenían:

Goma de tragacanto (1 %)

Veegum K (1 %) - CMC (0.75 %).

De acuerdo a la velocidad de sedimentación las formulaciones que presentaron mejores características fueron las que contenían co-

no agentes suspensores:

CMC (0.75 %) - Avicel RC-581 (1 %)

Veegúm K (1 %) - CMC (0.75 %)

Goma de tragacanto (1 %)

En los resultados de pruebas de estabilidad física todas las formulaciones presentaron crecimiento de cristales, las suspensiones sometidas a 60°C presentaron cambios de coloración de rosa a café y a 45°C ligero oscurecimiento. En las pruebas de estabilidad química de naproxén y acetaminofén y de acuerdo a los resultados de los ensayos no hubo cambios aparentes en la concentración de los principios activos.

Conclusión.

De acuerdo con los resultados obtenidos en el presente trabajo podemos concluir lo siguiente:

Se diseñó una metodología práctica, sencilla y económica para la formulación y evaluación de suspensiones.

En la preparación de cada una de las suspensiones de prueba - se empleó el método de dispersión, con el cual se evaluaron diferentes agentes humectantes y suspensores para poder incorporar el naproxén y el acetaminofén en suspensión. Con acetaminofén, no fue necesaria la adición de agentes humectantes en la mayor parte de los casos, mientras que con naproxén se encontró que debe ser humectado - con tensoactivos con valor de HLB de 7 a 9 tales como, el span 20, - el pluronic L-62 o brij 23-T, lo que fue comprobado cualitativamente con el método de portaobjetos y semicuantitativamente con el método de caja petri diseñado en el estudio. De estos tensoactivos se observó que el brij 23-T provocaba coloración a las suspensiones con - el almacenamiento, y el span 20 impartía un sabor desagradable, por lo que el pluronic L-62 que además provocó el menor desarrollo de - cristales fue el elegido para las pruebas siguientes.

En las pruebas con agentes suspensores se evaluaron parámetros tales como volumen y velocidad de sedimentación, redispersabilidad, tendencia al empastamiento, densidad y viscosidad y se encon-

tró que la goma de tragacanto al 1% produce suspensiones estables, - consistentes y con viscosidad adecuada con buena redispersabilidad, lo mismo que el avicel RC-581 y el veegúm K, pero éste último requiere de substancias que impartan mayor viscosidad a las suspensiones - como son la CMC de viscosidad media, la metilcelulosa o la hidroxipropil metilcelulosa en concentraciones adecuadas.

De las combinaciones de suspensores probadas junto con conservadores, edulcorantes, electrolitos, saborizantes, etc, se encontró que las que mejores propiedades mostraron fueron:

Avicel RC-581 (1 %) - CMC viscosidad media (0.05 %)

Avicel RC-581 (1.5 %)

Veegúm K (1.5 %) - CMC viscosidad media (0.5 %)

Con las que se obtuvieron viscosidades de 75 - 85 cps y Veegúm K (1.0 %) CMC viscosidad media (0.75 %), aunque con viscosidad elevada pero, con buena redispersabilidad, mientras que con goma de tragacanto (1 %) se incrementa demasiado la viscosidad aún al adicionar cloruro de sodio (0.6 %) y tiende a la gelificación.

Para detener el crecimiento de los cristales de acetaminofén se observó el efecto de pH, de granular con polivinilpirrolidona y - de cada uno de los adyuvantes probados, sin embargo, la solubilidad parcial del acetaminofén en agua provocó en todos los casos un crecimiento apreciable del tamaño de los cristales con cambios mínimos de temperatura.

Por lo anterior se puede decir que no sería mayor problema - formular una suspensión de fármacos con propiedades similar a naproxén con las combinaciones probadas, sin embargo, fármacos con propiedades como las del acetaminofén no es recomendable que estén en suspensión si se emplean métodos como los reportados en este trabajo.

V. BIBLIOGRAFIA

1. Banker G.S., Rhodes C.T.
Modern Pharmaceutics, Volume: 7
Marcel Dekker, Inc. New York and Basel.
2. Dittert L.W.
Sprowls' American Pharmacy
Seventh Edition
J.B. Lippincott Company, Philadelphia Toronto, 1974.
3. Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos
Cuarta edición
S.S.A. México 1974
4. Remington's
Pharmaceutical Sciences
15 edition 1975
Marck Publishing Company. U.S.A.
5. Fármacos 1973
Cámara Nacional de la Industria de Laboratorios Químico
Farmacéuticos.

6. Martidale
The Extra Pharmacopoeia, 27th edition
7. Carstensen T.J. and Kenneth S.E., J. Pharm. Sci.
Vol. 59, No. 5, may 1970, 669-670.
8. Carstensen T.J. and Kenneth S.E., J. Pharm. Sci.
Vol. 59, No. 5, may 1970, 671-676.
9. Lackman L., Lieberman H., Kanig J.
Theory and Practice of Industrial Pharmacy
Eds., Lea & Febiger, Philadelphia, Pa., 1976.
10. Martin N.A., Swarbrick J. and Cammarata A.
Physical Pharmacy
Eds. Lea & Febiger, Philadelphia, Pa. 1978.
11. Matthews B.A. and Rhodes C.T. J. Pharm. Sci.
Vol. 57, No. 4, april 1968, 569-573
12. File 4.
Syntex, S.A.
13. United States Pharmacopoeia XIX 1975

14. Beaubien L.J. and Vanderwielen A.J. J. Pharm. Sci.
Vol. 69, No. 6, June 1980, 651-655.
15. Matthews B.A. and Rhodes C.T. J. Pharm. Sci.
Vol. 59, No. 9, September 1970, 1360-1362.
16. Hiestand E.N. J. Pharm. Sci.
Vol. 53, No. 1, 1964, 1-18.