



# Universidad Nacional Autónoma de México

Escuela Nacional de Estudios Profesionales "ZARAGOZA"

**Selección del Agente Suspensor para la Optimización de  
la Estabilidad Física y Química de una Suspensión de  
Acido Oxolínico.**

**T E S I S**

Que para obtener el título de:

**QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO**

**P r e s e n t a :**

**CATALINA HERNANDEZ HERNANDEZ**

México, D. F.

1982



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.

# TESIS CON FALLA DE ORIGEN

## CONTENIDO

1. INTRODUCCION
2. FUNDAMENTACION DEL TEMA
  - 2.1. Definiciones
  - 2.2. Consideraciones biofarmacéuticas.
  - 2.3. Características físicas y fisicoquímicas.
  - 2.4. Control de la floculación.
  - 2.5. Evaluación de estabilidad física.
  - 2.6. Características del principio activo.
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
4. OBJETIVOS
5. HIPOTESIS
6. MATERIAL Y METODOS
  - 6.1. Material
    - 6.1.1. Material y equipo para elaboración de suspensiones.
    - 6.1.2. Materias primas.
    - 6.1.3. Material y equipo para la evaluación de estabilidad física y química.
  - 6.2. Métodos
    - 6.2.1. Métodos de elaboración de suspensiones.
    - 6.2.2. Métodos de evaluación de estabilidad física.
    - 6.2.3. Métodos de evaluación de Estabilidad Química.
    - 6.2.4. Metodos de evaluación Microbiológica.
7. DESARROLLO

7.1. Consideraciones previas.

7.2. Desarrollo experimental.

## 8. RESULTADOS

8.1. Resultados del estudio de selección de sistema suspensor.

8.2. Resultados del estudio de selección del porcentaje del -- sistema suspensor.

8.3. Resultados del estudio de estabilidad física y química -- de las 2 mejores suspensiones.

## 9. DISCUSION DE RESULTADOS

9.1. Discusión de resultados del estudio de selección de ---- sistema suspensor.

9.2. Discusión de resultados del estudio de selección de ---- porcentaje del sistema suspensor.

9.3. Discusión de resultados del estudio de estabilidad ---- física y química de las 2 mejores suspensiones.

## 10. CONCLUSIONES

## 11. PROPOSICIONES

## 12. BIBLIOGRAFIA

### 1. INTRODUCCION

El desarrollo de las formas farmacéuticas puede ser considerado como el proceso a través del cual se llega a la determinación o definición de las propiedades físicas y químicas consideradas importantes en la formulación de un producto estable. ( 1 )

Al desarrollar una formulación se busca la estabilidad física que es importante porque puede afectar la actividad terapéutica así como la estabilidad química del principio activo. ( 2 )

Es de gran importancia la selección previa de cada uno de los excipientes en base a una investigación bibliográfica que nos permita predecir la interacción entre ellos así como su posible efecto sobre la apariencia, uniformidad, principio activo y biodisponibilidad que le conferirá a este último.

Lo anterior se puede lograr llevando a cabo estudios de estabilidad iniciados desde el momento en que se propone una formulación para asegurar que los componentes de esa fórmula son estables entre sí corroborando con estudios experimentales lo citado por la literatura. ( 3 )

Las pruebas de estabilidad acelerada son usadas para que en un tiempo más corto, se pueda seleccionar excipientes, empaque y condiciones de elaboración más adecuadas para una forma farmacéutica. ( 4 )

Cabe señalar que dentro de una formulación hay excipientes que son determinantes, en el caso particular de suspensiones, el agente suspensor es el agente "clave" que mantiene al principio activo disperso dentro del sistema permitiendo una administración adecuada así como una pre-

sentación física aceptable. Para esta selección se deben - de tomar en cuenta todas las interacciones de tipo químico y fisicoquímico del sistema.

En este caso las pruebas de estabilidad acelerada - a diferentes temperaturas son de gran ayuda pues se pueden utilizar como auxiliares para discriminar diversas formu-- laciones, analizando aspectos físicos y químicos aunque -- para el presente trabajo se hace mayor hincapié en los as- pectos físicos dejando para posteriores trabajos los ---- aspectos de cinética química.

## 2. FUNDAMENTACION DEL TEMA

Para realizar la optimización de una formulación es necesario el conocimiento de lo que es la forma farmacéutica, tipo de excipientes generalmente usados, así como las características físicas y químicas que se pretenden alcanzar.

En el caso de una suspensión es primordial el conocimiento de las características fisicoquímicas que implica el sistema como base para la selección de los excipientes.

### 2.1. Definiciones.

Una suspensión farmacéutica es una preparación de principios activos no solubles, dispersos en vehículos líquidos. ( 5,6 )

Existen otras definiciones en cuanto a sus características fisicoquímicas considerandolas como sistemas heterogéneos consistentes de dos fases, la fase continua o externa, generalmente líquida o semisólida y la fase interna dispersa consistente en partículas que son esencialmente insolubles y dispersas en la fase continua. ( 1,6 )

### 2.2. Consideraciones biofarmacéuticas.

Desde el punto de vista biofarmacéutico las suspensiones presentan una forma farmacéutica altamente eficiente con respecto a su biodisponibilidad.

Generalmente la velocidad de absorción de un principio activo en suspensión esta limitada por su velocidad de disolución, hay que considerar que las partículas del activo presentan un area de superficie grande en los sitios de absorción.

Entre los factores más críticos a considerar en la formulación de suspensiones para obtener propiedades biofarmacéuticas óptimas están : tamaño de partícula, formación de complejos no absorbibles, forma de cristal y viscosidad. ( 1,40 )

### 2.3. Características físicas y fisicoquímicas.

Las características físicas que se persiguen son :

1. El principio activo no debe sedimentar rápido.
2. Las partículas que sedimentan deben de redispersarse fácilmente.
3. La suspensión debe fluir fácilmente del envase que la contenga.

Es decir que se busca la condición en la que las partículas permanescan uniformemente distribuidas indefinidamente, solo que esa condición es raramente alcanzada por lo que se busca que al sedimentar pueda redispersarse fácilmente. ( 9 )

La mayoría de las suspensiones farmacéuticas estables son floculadas y son aquellas en las que las partículas permanecen como floculos en forma de agregados que sedimentan rápidamente y que forman 2 capas una clara libre de partículas y un sedimento fácil de redispersar. ( 1, 2 )

En la formulación de cualquier forma farmacéutica se deben de tomar en cuenta las siguientes características

Estructura, pureza interacciones posibles con los excipiente, formas cristalinas, pH, pKa, densidad, punto de fusión del principio activo, tamaño de partículas, grado de humectación, estabilidad del principio activo en varios valores de pH y carga electrostatica.

Otros aspectos a tomar en cuenta son propiedades farmacológicas: mecanismo y sitio de absorción, mecanismo y sitio de absorción, mecanismo de acción, metabolismo, -- productos de degradación, etc.

La estabilidad de una suspensión acuosa se atribuye al grado de hidratación y carga electrostática, que dependen principalmente de la composición química y estructura de las partículas en la interfase líquido-sólido. ( 13 )

### 2.3.1. Humectación de la partícula.

La introducción de una partícula dentro del vehículo es un paso crítico en la preparación de una suspensión estable.

Las partículas hidrófobas son materiales que son extremadamente difíciles de dispersar y frecuentemente -- flotan sobre la superficie del fluido debido a la pobre -- humectación de las partículas . ( 1,6,8,10 )

Estas características se pueden modificar por el -- uso de tensoactivos ( surfactantes ) para disminuir la -- tensión interfacial. ( 6,8,10 )

Existen muchas formas de llevar a cabo una buena -- selección del agente tensoactivo ( humectante ) y esto va a depender de la partícula, uno de los más usados son los surfactantes no iónicos que contienen en su molécula una -- parte polar y una no polar, exhiben una alta actividad de superficie en concentraciones muy bajas, dentro de este -- tipo se encuentran los derivados polioxietilados del sorbitol ( polisorbatos ) cuyo mecanismo de acción involucra una difusión gradual orientada. ( 11 )

### 2.3.2. Propiedades interfaciales de las partículas suspendidas.

#### 2.3.2.1. Efecto de la tensión interfacial.

Al disminuir la tensión interfacial permite una mejor humectación de la partícula lo cual influye en la estabilidad de una suspensión, a continuación se considera su efecto así como el efecto del área de superficie en base a la energía libre de superficie.

La gran área de superficie que resulta del contacto de las partículas con el medio se asocia con la alta energía libre de superficie que hace que el sistema sea termodinámicamente inestable, esta energía esta representada por la siguiente ecuación:

$$\Delta F = \gamma_{SL} \cdot A$$

$F$  = Energía libre de superficie.

$A$  = Área de superficie.

$\gamma_{SL}$  = Tensión interfacial entre el sólido y el líquido.

Analizando la ecuación se entiende que:

Si el área de superficie disminuye y la tensión interfacial también, la energía libre de superficie disminuye y el sistema se estabiliza, esto sucede en la floculación ya que disminuye el área de superficie al aglomerarse las partículas en floculos y la tensión interfacial entre las partículas ( que puede ser por el uso de tensoactivo).  
( 6 )

#### 2.3.2.2. Doble capa eléctrica.

Las partículas presentan al medio suspensor una capacidad electrostática, pueden llegar a ser cargadas principalmente de 2 formas:

- A) Adsorción de una especie iónica presente en el medio.
- B) Las cargas de la partícula aumentan por la ionización posible de ciertos grupos funcionales de la partícula en contacto con el medio.

Las partículas cargadas son rodeadas por una atmosfera iónica, de iones cargados opuestamente, estos iones forman una doble capa eléctrica consistente de una capa fija en la superficie de las partículas ( fig. 1 b-b' ) y una capa móvil adyacente a la estacionaria y que se extiende al medio.

Las partículas suspendidas junto con la capa fija se mueven en un campo eléctrico ( b-b' — d-d' ) y la diferencia en el potencial eléctrico entre la superficie de la capa fija y la región electroneutra que la rodea ( c-c' — d-d' ) es conocida como potencial zeta. ( 6, 12 )

Cuando el potencial zeta tiende a cero por la neutralización de las cargas, permite que las partículas permanescan en suspensión , la neutralización puede ser de potenciales positivos o negativos. ( fig. 2 )

Las partículas estan sujetas a fuerzas de tipo London Vander Waals y fuerzas de repulsión debido a la interacción de la doble capa eléctrica que rodea a la partícula. ( 1,6,10,12 )

Se considera que la floculación de 2 partículas se puede llevar a cabo cuando la barrera de potencial eléctricoes tan bajo que la repulsión no tiene efecto alguno. ( 12 )

El uso del potencial zeta para la floculación de suspensiones es muy utilizado pues se ha encontrado que la floculación esta en función del potencial zeta. ( 12,24, 26,27,43 )

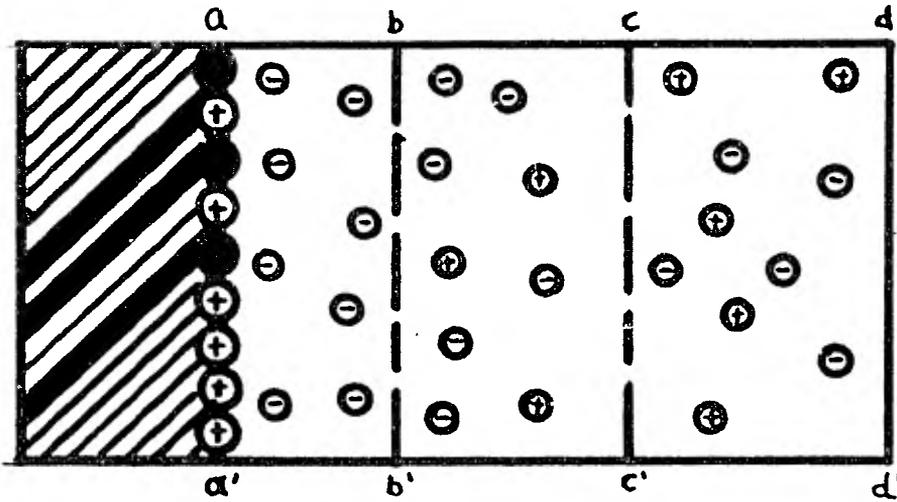


Figura 1

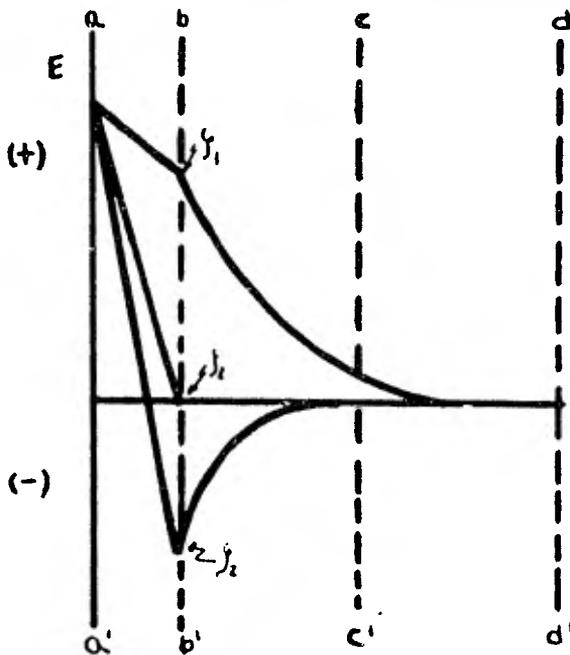


Figura 2

Neutralización de potenciales.

- 1 positivo
- 2 cero
- 3 negativo

## 2.4. Control de la floculación.

A mayor grado de floculación mayor estabilidad física de la suspensión, y esto se puede conseguir por el control de la floculación, haciendo uso de agentes adecuados que nos permiten mantener en suspensión al principio activo, estos agentes son :

Electrolitos.

Surfactantes.

Polímeros.

### 2.4.1. Electrolitos.

Se usan para reducir la barrera eléctrica entre las partículas por disminución del potencial zeta y la formación de un puente entre las partículas adyacentes, se toma en cuenta no solo la carga sino también el tamaño iónico y la capacidad de hidratación, los efectos de los electrolitos son regidos por la ley de Schulze-Hardy. ( 17, 26,43 )

### 2.4.2. Surfactantes.

Estos agentes de superficie activa actúan en las interfaces de líquidos y sólidos por orientación de su tallo hidrófobico ( No polar ) y sus cabezas hidrófilicas ( polares ), como cualquier otra superficie ionizada, la cabeza polar entra en la doble capa para ejercer la misma conducta que un ión. Pueden ser ionicos o no ionicos, actúan también como agentes humectantes auxiliando a otros agentes suspensores. ( 13 )

### 2.4.3. Polímeros.

Generalmente se usan polímeros de carbohidratos, que son compuestos de peso molecular alto de cadena larga que contienen grupos activos.

Se pueden clasificar como cationicos, anionicos y no ionicos, más solo se refieren a cationicos y anionicos- porque en solución los no ionicos muestran un potencial  $\zeta$  negativo.

En la formulación con polímeros se hace uso de agentes ( surfactantes ) que dan a la partícula cierta carga.

El mecanismo por el cual se cree que actúan es el siguiente:

Una vez que la partícula adsorbió parte de la molécula del surfactante para adquirir cierta carga, las partículas se repelen unas con otras y en la ausencia del polímero defloculan. ( fig. 3 a )

Al adicionar el polímero este interactúa con el exceso del surfactante en solución y también con el adsorbido en la partícula, en concentraciones bajas, un número limitado de segmentos del polímero están disponibles y las moléculas del surfactante libre y las micelas en solución compiten efectivamente con las partículas cargadas opuestamente. El incremento de la concentración del polímero hace más segmentos disponibles tal que la molécula del polímero puede interactuar simultáneamente con 2 partículas ( fig. 3b), la unión adyacente de las partículas probablemente es debido a la unión resultante de la adsorción simultánea a más de una partícula.

Una mayor concentración del polímero puede atacar la superficie total de la partícula por lo que la posibilidad de la unión de las partículas se ve reducida pues al estar la partícula cubierta por el polímero sus cargas pueden causar otra vez la separación de las partículas y la defloculación de las mismas. ( fig. 3 c )

El mecanismo de adsorción ha sido estudiado por di-

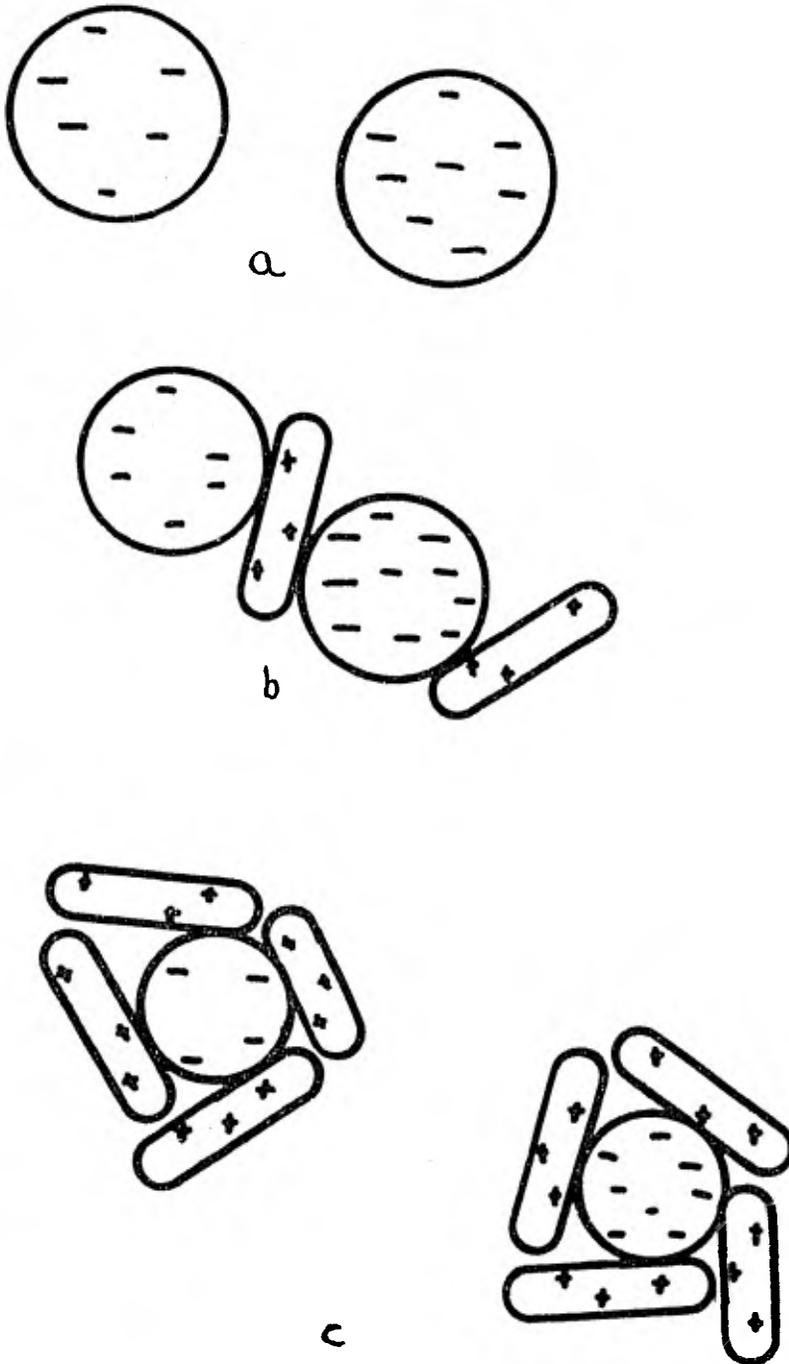


Figura 3

ferentes métodos. ( 14,22,36 )

La efectividad del uso de polímeros para la estabilidad de suspensiones se ve apoyado por muchos trabajos -- pues también confieren ciertas características reológicas-- adecuadas a la suspensión. ( 14 a 20 )

## 2.5. Evaluación de estabilidad física.

Ya se ha mencionado que la estabilidad de la sus--- pensión se busca por alcanzar un sistema floculado, tales-- sistemas pueden ser evaluados en cuanto a su floculación -- por evaluación de :

- Velocidad de Sedimentación.
- Volumen o Índice de sedimentación
- Potencial zeta.
- Microfotografía.

### 2.5.1. Velocidad de sedimentación.

Se ha encontrado que una suspensión floculada se--- dimenta rápidamente formandose 2 capas, la del sobrenadante claro libre de partículas y un sedimento que se redis--- persa fácilmente. Lo contrario de una suspensión deflocu--- lada que sedimenta lentamente pero forma un sedimento muy-- duro y difícil de redispersar. ( 12 )

### 2.5.2. Volumen o Índice de sedimentación.

A mayor volumen de sedimentación , mayor flocula--- ción este método implica la medición de la altura inicial-- y de la altura del sedimento despues de cierto periodo de-- almacenaje, este estudio práctico se usa frecuentemente en la Industria para la evaluación de la estabilidad de las -- suspensiones . ( 12,15,24,25,34 )

Volumen de sedimentación o Índice de Sedimentación es la razón de las dos alturas.

$$I_s = H_u/H_o$$

$H_u$  = Altura del sedimento después de --  
cierto tiempo.

$H_o$  = Altura inicial.

### 2.5.3. Medición potencial zeta.

Esta medición se lleva a cabo por determinar la movilidad electroforética y de ahí calcular el potencial zeta. ( 12,24,26 )

$$\zeta = \frac{4 n v}{D} ( 9 \times 10^4 )$$

$\zeta$  = Potencial zeta en voltios.

$n$  = Viscosidad del medio de dispersión en poises.

$D$  = Constante dieléctrica.

$v$  = Movilidad electroforética en cm/seg por volt / cm.

El factor (  $9 \times 10^4$  ) convierte unidades electrostáticas en voltios.

También se ha estudiado el uso del índice de sedimentación y potencial zeta para observar el grado de floculación, ya que al aumentar el volumen de sedimentación se ha visto que el potencial zeta tiende a cero. ( 12, 26-27 )

### 2.5.4. Método Microscópico.

Se observa por medio de microfotografía, si hay -- agregación de las partículas ( floculación ) es observable

esta medición se debe de apoyar por cualquiera de las anteriores. ( 19,38 )

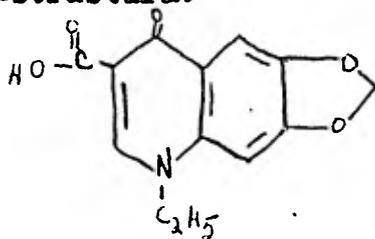
## 2.6. Características principio activo.

Dado que el principio activo de la suspensión a estudiar es el ácido oxolinico se darán algunos antecedentes

Nombre químico: Acido 5-etil-5,8-dihidro-8-oxo-1,3-dioxolo-[4,5-g]quinolin-7-carboxilico.

PM = 261.2 fórmula condensada :  $C_{13}H_{11}NO_3$

Estructura:

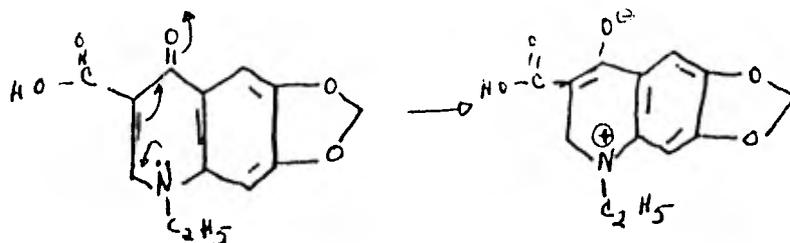


Es un derivado de la quinolina con actividad antimicrobiana, contra gram negativos, incluyendo escherichia coli, proteus y klebsiella, pseudomonas auroginosas usualmente resistente, posee mayor potencia que el ácido nalidixico.

El compuesto es estable y no está sujeto a degradación significativa por condiciones ambientales, ácidos -- alcalis, agentes oxidantes y reductores. ( 29,30 )

El ácido oxolinico se absorbe del tracto gastrointestinal; es metabolizado originando un producto desetilado, conjugado con ácido glucuronico es excretado en ambas formas en la orina, se usa en el tratamiento de infecciones del tracto urinario, crónicas y agudas ( 29,31 )

En un medio ácido se considera el siguiente equilibrio de la molécula:



De acuerdo al mecanismo por el cual actúan los polímeros para dar estabilidad a la suspensión y a las características de interacciones electrostáticas que se citaron se eligieron polímeros de tipo aniónico, ya que la partícula del principio activo presenta una carga positiva al medio.

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La selección del agente suspensor y sus proporciones dentro de una suspensión, es crítico para su estabilidad física.

El problema que se plantea es que de los agentes -- suspensores propuestos se seleccione los que den mayor estabilidad a la suspensión.

Esta selección se hace principalmente en base a las características físicas que le confieran a la suspensión -- así como al posible efecto de degradación que puedan tener sobre el ácido oxolinico.

En el presente trabajo se emplea, Carboximetilcelulosa-celulosamicrocristalina, metilcelulosa-goma Xantana -- así como goma Xantana como único agente suspensor, que son polímeros de tipo anionico , estos polímeros se proponen -- en base a las propiedades de los polímeros hidrófilicos -- actúan como coloides estructurados a diferencia de los --- surfactantes no reducen la tensión interfacial y sus soluciones difieren en viscosidad. No solo hacen variar el potencial zeta sino también forma una barrera mecánica.

#### 4. OBJETIVOS

- 1) Seleccionar el sistema suspensor que de mayor -- estabilidad física a la suspensión.
- 2) Seleccionar el porcentaje del sistema suspensor-- dentro de la formulación que de mayor estabili-- dad física a la suspensión.

## 5. HIPOTESIS

- 1) Al variar el sistema y concentración del agente-suspensor, cambiaran las características de apariencia, índice de sedimentación, redispersión y viscosidad.
  
- 2) Al variar el sistema y concentración del agente-suspensor el ácido oxolinico podría sufrir de---gradación.

## 6. MATERIAL Y METODOS

### 6.1. Material

#### 6.1.1. Material y equipo para la elaboración de -- suspensiones.

1. Malla No. 80
2. Equipo tamizador
3. Balanza Analítica
4. Espátulas de diferentes tamaños
5. Vasos de precipitado de 150, 500, 1000 ml. de --  
capacidad
6. Parrilla con agitación
7. Termometro de -20 a +150 °C
8. Agitador mecánico con propela de 3 aspas
9. Embudos de vidrio tallo corto . (Diametro 10 --  
y 12 cm.)
10. Vasos de acero inoxidable de 1 y 3 litros
11. Probetas de vidrio de 50 y 100 ml
12. Potenciometro
13. Homogenizador
14. Botellas de vidrio claro de 250 ml

#### 6.1.2. Materias primas.

1. Agua desionizada
2. Glicerina
3. Alcohol
4. Polisorbato 80
5. Azúcar granulada
6. Acido benzoico
7. Acido oxolinico
8. Celulosa microcristalina

9. Carboximetilcelulosa
10. Metilcelulosa
11. Goma xantana
12. Solución de hidróxido de sodio 0.1 N

Todas las materias primas son grado farmacéutico.

6.1. . Material y equipo para la evaluación de --  
estabilidad física y química .

1. Regla de 30 cm
2. Viscosimetro brookfield . ( modelo RVF )
3. Termometro -20 a +150 °C
4. Potenciometro
5. Espectrofotometro
6. Placas de cromatografía con capa de 25 u de --  
avicel . ( Aualteoh )
7. Cámara de cromatografía
8. Lámpara de ultravioleta
9. Microjeringa de 10 ul
10. Matraces aforados de 100, 500, 100, 50 y 10 ml
11. Pipetas volumetricas de 10, 5, 2 y 1 ml
12. Embudos de tallo corto (8 cm. de diametro.)  
reactivos
13. Solución de hidróxido de sodio 0.1 N
14. Solución de ácido clorhídrico 0.1 M
15. Acido oxolinico std.
16. Propanol
17. Agua destilada
18. Hidróxido de amonio concentrado

## 6.2. Métodos

### 6.2.1. Métodos de elaboración de suspensiones.

#### 6.2.1.1. Métodos de elaboración de suspensiones -- sistema suspensor Metilcelulosa-Goma Xantana.

Antes de describir el método de preparación general para las suspensiones que contienen el sistema suspensor de Metilcelulosa--Goma Xantana, se hacen las siguientes -- consideraciones.

Para la elección del sistema suspensor se probaron tres proporciones entre los agentes suspensores Metilcelulosa y Goma Xantana estas proporciones son :

- a) 1.0 : 1.5
- b) 1.0 : 1.0
- c) 1.5 : 1.0

Probándose en un porcentaje fijo del 0.8% dentro -- del total de la suspensión correspondiendo a 16 gr. para - 2 litros de suspensión a continuación se muestran las cantidades usadas para cada agente suspensor.

#### Metilcelulosa -- Goma xantana

- |    |                    |                    |
|----|--------------------|--------------------|
| a) | 6.4 gr. -- 9.6 gr. | ( A <sub>1</sub> ) |
| b) | 8.0 gr. -- 8.0 gr. | ( A <sub>2</sub> ) |
| c) | 9.6 gr. -- 6.4 gr. | ( A <sub>3</sub> ) |

Los excipientes de la formulación de las suspensión de ácido oxolinico que estan presentes en todas las formulaciones son los siguientes:

- |                   |                                |
|-------------------|--------------------------------|
| 1) Glicerina      | 5) Acido benzoico              |
| 2) Alcohol        | 6) Acido oxolinico             |
| 3) Polisorbato 80 | 7) Sabor ( aceite de Naranja)  |
| 4) Azúcar         | 8) Color ( Amarillo 6 al 0.5%) |

El ácido oxolinico se encuentra en una concentración de 100 mg / 5 ml de la suspensión,.

En cuanto a los otros excipientes no se dan cantidades por pertenecer la formulación a una compañía privada.

Paso 1.

Colocar en un recipiente de acero inoxidable de 500 ml. de agua desionizada y adicionar lentamente con agitación a una temperatura de 80 a 90 °C la cantidad correspondiente de Metilcelulosa, agitar hasta dispersar completamente. ( Aprox. 10 min. de agitación )

Paso 2.

Agregar 500 ml de agua desionizada a la dispersión del paso 1 y agregar lentamente con agitación la cantidad correspondiente de Goma Xantana esparciendolo sobre la mezcla hasta dispersar perfectamente. ( 12 min de agitación )

Paso 3.

En un vaso de acero inoxidable de 1 litro equipado con un mezclador mecanico, adicionar 500 ml de agua desionizada, calentar a 75 °C y agregar el Azúcar hasta disolver perfectamente se deja enfriar y pasar la solución a través de un filtro al vaso que contiene la mezcla de los pasos 1 y 2.

Paso 4.

Adicionar al lote la cantidad correspondiente de glicérina y ácido benzoico, agitando por 6 minutos.

Paso 5.

Medir en un vaso de acero inoxidable de 1 litro 350 ml. de agua desionizada y calentar a 40°C , agregar el polisorbato 80 dejar enfriar y agregar el ácido oxolinico , agitar por 10 minutos, despues adicionar al vaso de

acero inoxidable del paso 1.

Paso 6.

Adicionar el sabor disuelto en alcohol y agitar para incorporar durante 10 minutos.

Paso 7.

Agregar el color , mezclando por 10 minutos.

Paso 8.

Tomar una muestra de la suspensión y checar el pH - ajustar a un valor entre 3.5-4.5 por la adición de ----- hidróxido de sodio 0.1 N y aforar al volumen final.

Paso 9.

Pasar al lote a través de un homogenizador por 10--- minutos dejar reposar toda la noche.

Paso 10 .

Tomar una muestra y determinar viscosidad y pH.

Paso 11.

Determinar contenido del principio activo por el -- método espectrofotométrico.

Paso 12.

Pasar a botellas de vidrio claro de 250 ml, un volumen de 200 ml.

6.2.1.2. Método de elaboración de suspensiones con sistema suspensor carboximetilcelulosa -- celulosa microcristalina.

Las consideraciones hechas en el inciso 6.2.1.1.-- tambien se aplican a este caso pues tambien se probaron las tres propuestas en ese inciso, quedando de la siguiente forma :

Carboximetilcelulosa -- Celulosa Microcristalina

- a) 6.4 gr. -- 9.6 gr. para la proporción  
1.0 -- 1.5 ( B 4 )
- b) 8.0 gr. -- 8.0 gr. para la proporción  
1.0 -- 1.0 ( B 5 )
- c) 9.6 gr. -- 6.4 gr. para la proporción  
1.5 -- 1.0 ( B 6 )

Tambien incluye los exipientes mencionados en ese inciso.

Paso 1 .

Colocar en un recipiente de acero inoxidable 500-- ml de agua desionizada y adicionar lentamente con agitación a temperatura ambiente la cantidad correspondiente -- de celulosa microcristalina y agitar hasta dispersar completamente .

Paso 2 .

Agregar 500 ml de agua desionizada a la dispersión del paso 1. y agregar lentamente con agitación la cantidad correspondiente de carboximetilcelulosa , mezclar -- hasta uniformizar.

Despues de este paso se repiten todos los pasos - ( del 3 al 12 ) que se marca en el inciso 6.2.1.1.

6.2.1.3 Método de elaboración de suspensiones con sistema suspensor de goma xantana .

En este caso como el sistema suspensor consiste - en un solo agente se probaron 3 porcentajes diferentes;

- a) 0.2 % correspondiente a 4.0 gr. de goma xantana en la suspensión .
- b) 0.3 % correspondiente a 6.0 gr. de goma xantana en la suspensión .
- c) 0.8 % correspondiente a 8.0 gr. de goma xantana en la suspensión .

Las cantidades mencionadas son para 2 litros de - suspensión .

## Paso 1.

Colocar en un recipiente de acero inoxidable 750.0 ml de agua desionizada y adicionar lentamente con agitación la cantidad correspondiente de goma xantana , agitar hasta dispersar completamente .

A continuación se repiten los pasos del 3 al 12 -- que se marcan en el inciso 6.2.1.1.

## 6.2.2. Método de evaluación de estabilidad física

## 6.2.2.1. Medición del volumen de sedimentación o índice de sedimentación.

La sedimentación se evaluó usando la medición de la altura inicial de la -- suspensión y la altura final del sedimento para despues hacer una razón entre los dos y evaluarque tanto ha sedimentado.

$$I_s = \frac{H_u}{H_o}$$

$I_s$  = Índice de sedimentación

$H_u$  = Altura final del sedimento

$H_o$  = Altura inicial de la suspensión.

## 6.2.2.2. Medición de redispersión.

Esta evaluación fue cualitativa-- ( no se incluye en la tabla de resultados ; pero en la discusión de resultados se -- indica si fué o no fácilmente redispersable). La prueba consiste en una vez que la muestra ha adquirido la temperatura ambiente y -- midiendo previamente el índice de sedimentación , se agita manualmente por 30 seg. y se observa si redisperso completamente .

#### 6.2.2.3. Medición de Viscosidad .

Se llevó a cabo usando un viscosímetro -- Brook-field (RVF) a 50 rpm. con aguja -- 3 por 3 minutos a  $25^{\circ}\text{C}$  ,  $\pm 1^{\circ}\text{C}$  ( el - control de temperatura se hizo usando un-baño en el caso que se necesitara .

### 6.2.3. Métodos de evaluación de Estabilidad Química.

#### 6.2.3.1. Medición del pH.

La medición se llevo a cabo usando un potenciómetro a 25 °C .

#### 6.2.3.2. Analisis químico de contenido de principio-activo por el método espectrofotométrico .

1. Tomar una alicuota de la suspension -- previamente dispersa de 5 ml con una pipeta volumétrica, pasar a un matraz aforado de 10 ml. enjuagando la pipeta con una solución de NaOH 0.1N

2. Tomar 10 ml de la solución anterior y -- se pasan a un matraz aforado de 100 ml. aforando al volumen final con la solución de NaOH 0.1N

3. De la solución anterior se toman 2 ml y se llevan a un matraz aforado de 100 ml, se afora -- al volumen final con una solución de HCl 0.1N .

4. Leer en un espectrofotometro UV. a 260nm usando como blanco la solución de HCl 0.1N.

El estandard del ácido oxolinico se -- trata de la misma forma que las muestras , utili-- zando 100 mg.

#### 6.2.3.3. Analisis cromatográfico.

Se lleva a cabo para comprobar si existen- productos de degradación en las muestras.

Se usaron placas de 20 por 20 cms con una

con una capa de 250 u de Avicel ( RC 591 ) con indicador.

1. De la última dilución que se obtiene -- del analisis químico se tomaron 5 ul con una microjeringa de 10 ul y se aplico a la placa.

Lo anterior se repite para cada muestra y el estandard de ácido oxolinico.

2. Una vez seca la placa se introduce la - placa en una camara de cromatografía previamente - saturada con la mezcla de solventes ( Propanol--- agua-hidroxido de amonio concentrato en proporciones de 7:2:1 respectivamente ) .

3. Una vez que el solvente ha ascendido - aprox 14 cm sacar la placa y secar en un horno a - 110 °C por 15 minutos.

4. Una vez seca la placa examinarla bajo una lampara de luz ultravioleta.

Esta prueba no se incluy en la tabla de - resultados por ser solo un artificio para compro- - bar si existia degradación , la cual no existio -- en ninguna muestra.

#### 6.2.4. Método de evaluación microbiologica

##### 6.2.4.1. Cuenta total de bacterias.

1. De la suspensión redispersada - toman 10 ml con una pipeta esterilizada - y se llevan a un matraz Erlen meyer de 250- ml que contenga 90 ml del medio de cultivo- Infusión cerebro corazón ( BHI ).

2. De ladilución anterior se toma 1 ml y se lleva a un tubo de ensayo que -- contenga 9 ml de BHI.

3. La dilución anterior se repite en forma sucesiva 3 veces.

4. De las cinco diluciones obtenidas se -- incuban a 37°C por 48 hrs.

5. las muestras obtenidas en el paso 4 se siembran en placas de Agar soya-tripticaseina- incubando a 37 °C por 48 hrs.

6. Se lleva a cabo la cuenta de bacterias.

#### 6.2.4.2. Presencia de patógenos

1. De la dilución obtenida en el paso 1 de la cuenta de bacterias se toma 1 ml. y se siembra en cada uno de los siguientes medios:

Mac conkey

Xilosa-lactosa-dextrosa.

Verde brillante.

Vogrl jhonson.

## 7. DESARROLLO

### 7.1. Consideraciones previas.

En base a los datos proporcionados por bibliografía se seleccionó cada uno de los sistemas suspensores a manejar.

Las características que se tomaron en cuenta son :  
Características polares de las moléculas, así como las cualidades reológicas y apariencia física que dan los polímeros a las suspensiones. ( 6,7,10,14 a 17, 19,32, 34 a 37 )

Los sistemas a manejar son :

- a) Metilcelulosa-Goma Xantana.
- b) Carboximetilcelulosa-Celulosa Microcristalina.
- c) Goma Xantana.

Las materias primas se pasaron por malla No. 80 -- para obtener un tamaño de partícula homogéneo, para prevenir el efecto de variación de tamaño de partícula, sobre la estabilidad de la suspensión. ( 1,6,20,39 )

El ácido oxolinico se usa micronizado ya que así se mejora la velocidad de absorción. ( 40 )

Se llevo a cabo un estudio preliminar de mezclado -- adecuados ya que tales condiciones son críticas para la obtención de una buena suspensión. ( 20,41 )

### 7.2. Desarrollo experimental.

Las variables a manejar son :

- i Sistema suspensor
- ii Proporción de los agentes suspensores.
- iii Concentración del agente suspensor.

El estudio se lleva a cabo con 3 sistemas de agentes suspensoros, los 2 primeros sistemas , Metilcelulosa--Goma Xantana ( A ) y Carboximetilcelulosa-Celulosa Microcristalina ( B )

Los 2 sistemas anteriores se probaron en 3 proporciones diferentes entre sí a una concentración constante - dentro de la suspensión ( 0.8% ) esta se fijo con pruebas previas.

El tercer sistema Goma Xantana ( C ) se variará en la concentración total.

Metilcelulosa--Goma Xantana	Carboximetil Celulosa	Celulosa Microcristalina
1.5--1.0	1.0--1.5	
1.0--1.0	1.0--1.0	
1.0--1.5	1.5--1.0	

Goma Xantana

0.2%

0.3%

0.4%

Las 9 suspensiones se elaboraron como se señaló en la sección 6.2.1. , despues se procedió a evaluar su estabilidad física durante 10 días, a temperatura ambiente --- eligiendose las 3 suspensiones que tengan las mejores características de estabilidad física.

Se evaluaron cinco muestras de cada suspensión.

iii) las 3 mejores suspensiones seleccionadas del - primer estudio se volvieron a elaborar variando el porcentaje de concentración del sistema dentro del total de la - suspensión, en estas suspensiones también se evaluaron las

características de estabilidad física durante 10 días a -- temperatura ambiente.

De las suspensiones de escogieron las 2 mejores en cuanto estabilidad para seguir el estudio de estabilidad-- física y química a diferentes temperaturas para poder discernir entre éstas cuál es la mejor.

La suspensión más estable en sus características -- físicas y químicas nos indicará cual es el sistema suspensor más efectivo para la optimización de la formulación.

El rango de viscosidad a manejar será de 300 a 600-- cps. ya que este rango incluye a las suspensiones orales - de características de flujo aceptables.

Para la selección del porcentaje del sistema sus --  
pensor dentro de la formulación se usaron las siguientes -  
cantidades para las dos suspensiones seleccionadas de este-  
sistema.

En las dos suspensiones se probaron 3 porcentajes-  
del sistema suspensor dentro de la formulación para 2 ---  
litros:

- a) 0.6 % correspondiente a 12 gr. dentro de la sus-  
pensión
- b) 0.8 % correspondiente a 16 gr. dentro de la sus-  
pensión
- c) 1.0 % correspondiente a 20 gr. dentro de la sus-  
pensión.

Metilcelulosa--Goma Xantana en proporción 1.0 a 1.0

- a) 6.0 gr.--6.0 gr.
- b) 8.0 gr.--8.0 gr.
- c) 10.0 gr.--10.0 gr.

Metilcelulosa--Goma Xantana en proporción 1.0 a 1.5

- a) 4.8 gr.--7.2 gr.
- b) 6.4 gr.--9.6 gr.
- c) 8.0 gr.--8.0 gr.

DIAGRAMA DE FLUJO DEL DESARROLLO DEL TRABAJO

SELECCION DEL AGENTE SUSPENSOR PARA LA OPTIMIZACION DE LA ESTABILIDAD FISICA Y QUIMICA DE UNA SUSPENSION DE ACIDO OXOLINICO

INVESTIGACION BIBLIOGRAFICA

SELECCION DEL SISTEMA SUSPENSOR  
ELABORACION DE LAS SUSPENSIONES

EVALUACION DE ESTABILIDAD

- APARIENCIA
- INDICE DE SEDIMENTACION
- REDISPERSION
- VISCOSIDAD
- pH

SELECCION DE LAS 3 MEJORES SUSPENSIONES

SELECCION DEL PORCENTAJE DEL SISTEMA SUSPENSOR  
ELABORACION DE LAS SUSPENSIONES

EVALUACION DE ESTABILIDAD

- APARIENCIA
- INDICE DE SEDIMENTACION
- REDISPERSION
- VISCOSIDAD
- pH

SELECCION DE LAS 2 MEJORES SUSPENSIONES

EVALUACION DE ESTABILIDAD FISICA Y QUIMICA  
A : 4, 25, 37, 45 y 60 °C

SELECCION DE LA SUSPENSION MAS ESTABLE

## 8. RESULTADOS.

8.1. Resultados del estudio preliminar de Estabilidad física .

- I. Las tablas 1 y 2 muestran los resultados del estudio preliminar para la selección del sistema y proporción del sistema suspensor .
- II. Las tablas 3 y 4 muestran los resultados del estudio preliminar para la selección de porcentaje del sistema suspensor .
- III. Las tablas 5--9 muestran los resultados del estudio de estabilidad física y química de la suspensión con sistema suspensor Metilcelulosa --Goma Xantana en proporción de 1 a 1 al 0.8% de agente suspensor ( Suspensión A<sub>2</sub> 0.8 % ) durante tres meses a 5 temperaturas diferentes.
- IV. Las tablas 10--14 muestran los resultados del estudio de estabilidad física y química de la suspensión con sistema suspensor Goma Xantana al 0.4 % durante tres meses a 5 temperaturas diferentes.

Los signos negativos que aparecen en las tablas, indican que no hay cambio en sus características.

Los signos positivos que aparecen en las tablas, indican que existe cambio en su apariencia.

SUSPENSION	VISCOSIDAD	pH
A <sub>1</sub>	360	4.1
A <sub>2</sub>	470	4.15
A <sub>3</sub>	635	4.1
B <sub>4</sub>	170	4.1
B <sub>5</sub>	160	4.1
B <sub>6</sub>	120	4.1
C <sub>7</sub>	250	4.1
C <sub>8</sub>	190	4.1
C <sub>9</sub>	315	4.1

TABLA No. 1  
CARACTERISTICAS INICIALES DE LAS SUSPENSIONES DE  
ACIDO OXOLINICO CON DIFERENTES SISTEMAS SUSPENSORES

SUSPENSION	A <sub>1</sub>	A <sub>2</sub>	A <sub>3</sub>	B <sub>4</sub>	B <sub>5</sub>	B <sub>6</sub>	C <sub>8</sub>	C <sub>7</sub>	C <sub>9</sub>
APARIENCIA	Color: - Olor : - Sabor: -	Completamente se- dimentada.	Completamente Sedimentada.	Color: - Olor : - Sabor: -	Color: - Olor : - Sabor: -	Color: - Olor : - Sabor: -			
I <sub>s</sub>	0.9721	1.0	1.0	0.9737	0.0923	0.0606	1.0	0.7660	1.0
pH	4.1	4.15	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1
VISCOSIDAD	260	400	515	40	40	30	200	120	315

TABLA No. 2

Características de las Suspensiones de Acido Oxolinico con diferentes Sistemas Suspensores despues de 10 días

SUSPENSION	VISCOSIDAD	pH
A <sub>2</sub> ( 0.6 % )	310	4.1
A <sub>2</sub> ( 0.8 % )	470	4.1
A <sub>2</sub> ( 1.0 % )	660	4.1
A <sub>3</sub> ( 0.6 % )	500	4.2
A <sub>3</sub> ( 0.8 % )	650	4.2
A <sub>3</sub> ( 1.0 % )	1100	4.1
C <sub>7</sub>	210	4.1
C <sub>8</sub>	120	4.1
C <sub>9</sub>	315	4.1

TABLA No. 3  
 CARACTERISTICAS INICIALES DE LAS SUSPENSIONES DE  
 ACIDO OXOLINICO CON DIFERENTES PORCENTAJES Y SISTEMAS  
 SUSPENSORES

SUSPENSION	A <sub>2</sub> (0.6%)	A <sub>2</sub> (0.8%)	A <sub>2</sub> (1.0%)	A <sub>3</sub> (0.6%)	A <sub>3</sub> (0.8%)	A <sub>3</sub> (1.0%)	C <sub>2</sub>	C <sub>7</sub>	C <sub>7</sub>
APARIENCIA	Sedimen-- tación - completa.	Color : - Olor : - Sabor : -	Sedimen-- tación -- parcial - solo cam- bio de -- color.	Color: - Olor : - Sabor: -					
I <sub>s</sub>	0.4326	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.785	1.0
pH	4.0	4.0	3.95	4.25	4.15	4.1	4.0	3.9	3.95
VISCOSIDAD	235	410	535	350	475	810	190	109	315

TABLA No. 4

Características de las Suspensiones de Acido Oxolinico  
con diferentes Sistemas y porcentajes de Suspensores despues de 10 días.

PRUEBAS	ESPECIFICACIONES	INICIAL	15 DIAS	PRIMER MES	SEGUNDO MES	TERCER MES
DESCRIPCION	Suspensión de -- Color Naranja -- Claro con Olor y sabor Caracteris- ticos a Naranja.	Color Naran- ja Claro -- Olor y Sabor caracteristi- cos a Naranja	Color : - Olor : - Sabor : -			
I <sub>s</sub>	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
VISCOSIDAD	300-600	310	310	310	310	310
pH	3.5-4.5	4.1	4.05	4.15	4.15	4.1
CONTENIDO	95-105	101.47	101.72	101.18	101.48	99.50

TABLA No. 5

Resultados de la Estabilidad de Suspensiones de Acido Oxolinico A<sub>2</sub> ( 0.8 % )  
a 4 °C durante 3 meses.

PRUEBAS	ESPECIFICACIONES	INICIAL	15 DIAS	PRIMER MES	SEGUNDO MES	TERCER MES
DESCRIPCION	Suspension de -- color Naranja -- claro con olor y sabor caracte--- rísticos;	Color:Naran- ja claro. Olor y Sabor Caracteris-- ticos.	Color : - Olor : - Sabor : -			
I <sub>s</sub>	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
VISCOSIDAD	300-600	460	450	440	440	440
pH	3.5-4.5	4.15	4.15	4.2	4.25	4.2
CONTENIDO	95-105	101.47	101.10	101.22	101.42	98.82

TABLA No. 6

Resultados de Estabilidad de Suspensiones de Acido Oxolinico A<sub>2</sub> ( 0.8 % )  
a T. A. durante 3 meses.

PRUEBAS	ESPECIFICACIONES	INICIAL	15 DIAS	PRIMER MES	SEGUNDO MES	TERCER MES
DESCRIPCION	Suspensión de -- color Naranja -- claro con olor y sabor caracte---risticos.	Color:Naranja claro. Olor y Sabor Caracteris---ticos.	Color : - Olor : - Sabor ; -	Color : - Olor : - Sabor : -	Color : - Olor : - Sabor : -	Color : - Olor : - Sabor : -
I <sub>s</sub>	1.0	1.0	0.9762	0.9516	0.9680	0.9708
viscosidad	300-600	460	430	440	390	420
pH	3.5-4.5	4.15	4.15	4.2	4.2	4.3
CONTENIDO	95-105	101.47	<b>101.10</b>	<b>101.22</b>	101.09	101.23

TABLA No. 7

Resultados de Estabilidad de Suspensiones de Acido Oxolinico A<sub>2</sub> (0.8% )  
a 37°C durante 3 meses.

PRUEBAS	ESPECIFICACIONES	INICIAL	15 DIAS	PRIMER MES	SEGUNDO MES	TERCER MES
DESCRIPCION	Suspensión de - color Naranja - claro con olor y sabor característico a Naranja.	Color Naranja claro. Olor y sabor característicos a Naranja	Color : - Olor : - Sabor : -	Color : - Olor : - Sabor : -	Color : + Olor : + Sabor : +	Color : + Olor : + Sabor : +
I <sub>s</sub>	1.0	1.0	0.9730	0.9681	0.7529	0.4783
VISCOSIDAD	300-600	460	440	430	390	360
pH	3.5-4.5	4.15	4.15	4.2	4.2	4.3
CONTENIDO	95-105	101.47	101.06	100.07	101.49	101.83

TABLA No. 8  
Resultados de Estabilidad de Suspensiones de Acido Oxolinico A<sub>2</sub> ( 0.8 % )  
a 45°C durante 3 meses.

PRUEBAS	ESPECIFICACIONES	INICIAL	15 DIAS	PRIMER MES	SEGUNDO MES	TERCER MES
DESCRIPCION	Suspensión de -- color Naranja -- Claro con olor y sabor caracte-- tico a Naranja.	Color Naranja Claro. Olor y sabor característicos a Naranja.	Color : + Olor : - Sabor : -	Color : + Olor : + Sabor : +	Color : + Olor : + Sabor : +	Color : + Olor : + Sabor : +
I <sub>s</sub>	1.0	1.0	0.7116	0.4156	0.3207	0.2851
VISCOSIDAD	300-600	460	383.3	280	143	60
pH	3.5-4.5	4.15	4.1	4.1	4.0	4.0
CONTENIDO	95-105	101.47	101.25	101.97	101.73	101.57

TABLA No.9

Resultados de Estabilidad de Suspensiones de Acido Oxolinico A<sub>2</sub> ( 0.8 % )  
a 60 °C durante 3 meses.

PRUEBAS	ESPECIFICACIONES	INICIAL	15 DIAS	PRIMER MES	SEGUNDO MES	TERCER MES
DESCRIPCION	Suspensión de -- Naranja Claro -- con olor y sabor -- característicos -- a Naranja.	Color Naran- ja Claro --- Olor y sabor caracteristi- cos a Naranja	Color : - Olor : - Sabor : -			
I <sub>s</sub>	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
VISCOSIDAD	300-600	310	310	310	310	310
pH	3.5-4.5	4.1	4.05	4.15	4.15	4.1
CONTENIDO	95-105	101.1	100.90	101.88	101.82	101.86

TABLA No. 10  
Resultados de la Estabilidad de Suspensiones de Acido Oxolinico C<sub>9</sub> ( 0.4 % )  
a 4 °C durante 3 meses.

PRUEBAS	ESPECIFICACIONES	INICIAL	15 DIAS	PRIMER MES	SEGUNDO MES	TERCER MES
DESCRIPCION	Suspensión de - Color Naranja --ja Claro con olor y sabor sabor caracteris- ticos a Naranja.	Color Naran- ja Claro, olor y sabor ---- caracteriti- cos a Naranja	Color : - Olor : - Sabor : -			
I <sub>s</sub>	1.0	1.0	0.9522	0.9468	0.9635	0.9541
VISCOSIDAD	300-600	310	310	310	305	310
pH	3.5-4.5	4.1	4.05	4,1	4.1	4.05
CONTENIDO	95-105	101.1	101.08	101.47	101.15	101.20

TABLA No. 11  
Resultados de Estabilidad de Suspensiones de Acido Oxolinico C<sub>9</sub> ( 0.4 % )  
a T.A. durante 3 meses.

PRUEBAS	ESPECIFICACIONES	INICIAL	15 DIAS	PRIMER MES	SEGUNDO MES	TERCER MES
DESCRIPCION	Suspensión de - Color Naranja - Claro con olor y sabor característicos a Naranja.	Color Naranja Claro, olor y sabor característicos a Naranja.	Color : - Olor : - Sabor : -	Color : - Olor : - Sabor : -	Color : - Olor : - Sabor : -	Color : + Olor : - Sabor : -
Is	1.0	1.0	0.9630	0.9356	0.9532	0.1736
VISCOSIDAD	300-600	310	300	300	295	300
pH	3.5-4.5	4.1	4.05	4.1	4.1	4.05
CONTENIDO	95-105	101.1	101.26	101.79	101.17	101.17

TABLA No. 12  
Resultados de la Estabilidad de Suspensiones de Acido Oxolinico C<sub>9</sub> ( 0.4 % )  
a 37 °C durante 3 meses.

PRUEBAS	ESPECIFICACIONES	INICIAL	15 DIAS	PRIMER MES	SEGUNDO MES	TERCER MES
DESCRIPCION	Suspensión de Color Naranja -- Claro con olor y sabor -- sabor característicos a Naranja.	Color Naranja Claro, olor -- sabor característicos a Naranja.	Color : - Olor : - sabor : -	color : + Olor : + Sabor : +	Color : + Olor : + Sabor : +	Color : + Olor : + Sabor : +
I <sub>s</sub>	1.0	1.0	0.9632	0.1259	.1417	0.150
VISCOSIDAD	300-600	310	300	290	260	230
pH	3.5-4.5	4.1	4.05	4.0	4.05	4.0
CONTENIDO	95-105	101.1	101.56	101.41	101.93	101 59

TABLA No. 13  
 Resultados de la Estabilidad de Suspensiones de Acido Oxolinico C<sub>9</sub> ( 0.4 % )  
 a 45 °C durante 3 meses.

PRUEBAS	ESPECIFICACIONES	INICIAL	15 DIAS	PRIMER MES	SEGUNDO MES	TERCER MES
DESCRIPCION	Suspensión de - color Naranja - Claro con olor y sabor característico a Naranja.	Color Naranja Claro, olor y sabor característicos a Naranja.	Color : + Olor : + Sabor : +			
I <sub>s</sub>	1.0	1.0	0.1749	0.1218	0.0854	0.0727
VISCOSIDAD	300-600	310	203.3	46.33	40.0	20.0
pH	3.5-4.5	4.1	4.0	3.9	3.9	3.7
CONTENIDO	95-105	101.1	101.72	101.99	101.40	101.8

TABLA No. 14

Resultados de la Estabilidad de Suspensiones de Acido Oxolinico C<sub>9</sub> ( 0.4 % )  
a 60 °C durante 3 meses.

## 9. DISCUSION DE RESULTADOS

### 9.1. Resultados del Estudio preliminar de Estabilidad Física.

9.1.1. Las tablas 1 y 2 se muestran las características iniciales y después de 10 días.

Suspensiones con sistema :

Metilcelulosa — Goma Xantana

1.0 — 1.5 ( A<sub>1</sub> )

1.0 — 1.0 ( A<sub>2</sub> )

1.5 — 1.0 ( A<sub>3</sub> )

No cambiaron su apariencia física , ( A<sub>1</sub> presenta un mínimo de sedimentación ) .

La viscosidad disminuyó en todas las suspensiones, la suspensión A<sub>1</sub> fué la que más descenso mostro.

Las suspensiones A<sub>2</sub> y A<sub>3</sub> presentaron menor descenso, conservando su viscosidad dentro del rango de viscosidad establecido, por lo que estas 2 suspensiones se eligieron para continuar el estudio de determinación del porcentaje óptimo.

Suspensiones con sistema :

Carboximetilcelulosa — Celulosa Microcristalina

1.0 — 1.5 ( B<sub>4</sub> )

1.0 — 1.0 ( B<sub>5</sub> )

1.5 — 1.0 ( B<sub>6</sub> )

La suspensión B<sub>4</sub> presento un caso especial ya que si se observa la Tabla 2 no hay cambio en su apariencia y presenta una sedimentación mínima y en cuanto a su viscosidad, hubo un descenso muy marcado conserva do un alto volumen de sedimentación solo que al agitarse la suspensión sedimentó posiblemente a que la red formada por los polímeros no era lo suficientemente firme y se destruye con el movimiento.

Las suspensiones B<sub>5</sub> y B<sub>6</sub> resultaron muy inestables, pues presentaron cambios en todas sus características, excepto el pH.

Estas 3 suspensiones no se tomaron en cuenta para continuar el estudio.

Suspensiones con :

Goma Xantana

0.2 % ( C<sub>7</sub> )

0.3 % ( C<sub>8</sub> )

0.4 % ( C<sub>9</sub> )

Las tres suspensiones de este tipo resultaron estables, la suspensión C<sub>7</sub> presentó cambio en su volumen de sedimentación

Las suspensiones C<sub>8</sub> y C<sub>9</sub> resultaron muy estables.

La viscosidad de las 3 suspensiones disminuyó ligeramente

Se decidió repetir las 3 suspensiones para discernir cual era la mejor.

9.1.2. Las tablas 3 y 4 nos muestran las características iniciales y despues de 10 días ,

Suspensiones con sistema :

Metilcelulosa--Goma Xantana en una proporción de 1.0 a 1.0 - al 0.6 , 0.8 y 1.0 % dentro del total de la suspensión.

Suspensión A<sub>2</sub>

0.6 % Cambió en todas sus características.

Descenso de viscosidad 2 cps.

0.8 % No hubo cambios en sus características físicas.

Descenso de viscosidad 60 cps.

1.0 % No hubo cambios en sus características físicas.

Descenso de Viscosidad en 125 cps.

Se eligió la suspensión con el sistema al 0.8 % por sus carac-

terísticas y estar dentro de rango de viscosidad, de 300 a 600 cps.

Suspensiones con sistema :

Metilcelulosa—Goma Xantana en una proporción de 1.0 a 1.5 --  
al 0.6 , 0.8 y 1.0 % dentro del total de la suspensión.

Suspensión A<sub>3</sub>

0.6 % Sus características de Apariencia física y p H --  
no variaron , descenso de viscosidad 150 cps.

0.8% Sus características físicas no variaron, pH varió  
en 0.05, descenso de viscosidad 175 cps.

1.0% Sus características físicas no variaron , pH ---  
varió en 0.05, descenso de viscosidad 240 cps.

De estas tres suspensiones no se eligió ninguna pues presenta  
mayor descenso en el valor de su viscosidad.

Suspensiones con sistema :

Goma Xantana

0.2 % ( C<sub>7</sub> )

0.3% ( C<sub>8</sub> )

0.4 % ( C<sub>9</sub> )

Suspensión C<sub>7</sub> Presentó sedimentación parcial, cambio de color  
disminución de pH y disminución de viscosidad --  
en 11 cps.

Suspensión C<sub>8</sub> No cambio en sus características físicas, varió  
el pH en 0.1 , descenso de viscosidad en 70 cps.

Suspensión C<sub>9</sub> No hubo cambio en sus características físicas --  
variación de pH en 0.15, Viscosidad constante.

De estas tres suspensiones se eligió la suspensión con 0.4 % -  
de Goma Xantana ( C<sub>9</sub> ) por mantener sus características físicas y man-  
tenencia de la viscosidad dentro del rango propuesto, de 300 a 600 cps.

9.1.3. Discusión de los resultados de la Estabilidad física - química de las 2 mejores suspensiones.

Suspensión con sistema suspensor :

Metilcelulosas:--Goma Xantana en proporción de 1.0 a 1.0 al- 0.8% en el total de la formulación. ( Suspensión A<sub>2</sub> )

Temperatura 4 °C

Apariencia No varia durante los tres meses de estudio.

I<sub>0</sub> No hay sedimentación

Viscosidad Aumentó paulatinamente, aumento total de 70 cps.

pH Aumento en 0.35 unidades.

Contenido Hasta el segundo mes se mantiene constante con una desviación std de 0.22096 .

Al tercer mes presenta disminución del 1.94 %

Temperatura Ambiente.

Apariencia No varió.

I<sub>0</sub> No varió.

Viscosidad Los primeros 15 días disminuyó 10 cps. del 1er. al 3 er. mes se mantuvo un valor constante, disminución total de 20 cps.

pH Presenta variaciones de 0.05.

Contenido Hasta el 2o. mes se mantuvo constante con una desviación standard de 0.1728, al 3 er. mes presento una disminución del 2.61 % .

Temperatura 37 °C.

Apariencia No varió.

I<sub>0</sub> Presento una variación mínima , desviación standard de 0.0175.

Viscosidad Disminución paulatina de la viscosidad, hasta 40 cps.

Presenta ligeras variaciones, con una desviación--  
standard de 0.0612.

Contenido No varió durante los tres meses del estudio presen-  
ta una desviación standard de 0.168

Temperatura 45 °C.

Apariencia Hasta el primer mes conservó sus características---  
físicas , al 2o. y 3 er. mes presente cambios en --  
su apariencia, se produjo sedimentación, formando -  
2 capas, una clara libre de partículas y un sedi---  
mento suave . fácil de redispersar.

I<sub>s</sub> Disminución paulatina hasta llegar a 0.4783.

Viscosidad Disminución paulatina, hasta disminuir 100 cps del-  
valor inicial.

pH Presentó ligeras variaciones con una desviación  
std de 0.0612.

Contenido No varió significativamente, durante los tres meses  
desviación std. 0.1681

Temperatura 60 °C.

Apariencia Desde los primeros 15 días mostró cambios en sus---  
características físicas, cambiando de color, olor y  
sabor , al tercer mes presentó cambios aun más ----  
drásticos, pues sedimento completamente en 2 fases--  
el supernadante libre de partículas de color Naranja'  
claro transparente y un sedimento de color Naranja-  
más tenue, fácil de redispersar.

I<sub>s</sub> Disminución paulatina hasta llegar a 0.2851.

Viscosidad Disminuyó paulatinamente de 300 a 30 cps.

pH Disminuyó paulatinamente de 4.15 a 4.0 .

Contenido : Presenta variaciones a lo largo del estudio  
con una desviación estd. de ; 0.2711

Suspensión con sistema suspensor:

Goma Xantana al 0.4 % en el total de la suspensión ( Suspensión C<sub>9</sub> )

Temperatura 4 °C.

Apariencia No varió.

Is No varió.

Viscosidad No varió.

pH Varió  $\pm 0.05$

Contenido Se mantiene constante con una desviación std, de 0.4732

Temperatura ambiente.

Apariencia No varió

Is No varió

Viscosidad no varió

pH Varió  $\pm 0.05$

Contenido Se mantiene casi constante con una desviación --  
std. de 0.4742.

Temperatura 37 °C.

Apariencia Se mantiene constante hasta el segundo mes ----  
al tercer mes existió sedimentación drástica que  
al volver a dispersar se observó que fué fácil y  
que no volvió a sedimentar rápidamente hasta --  
después de 9 días ( esto a temperatura ambiente)  
Las características de olor y sabor se mantuvie-  
ron.

Is Hasta el segundo mes se mantiene casi constante-  
con una desviación std, de 0.0271 .

Viscosidad Después de 15 días descendió 10 cps de su valor-  
inicial y se mantuvo en ese valor durante los --  
siguientes dos meses y medio.

pH Varió en  $\pm 0.05$  .

**Contenido** Se mantuvo casi constante con una desviación std. de 0.2808 .

**Temperatura** 45 °C.

**Apariencia** Después 15 días comenzó a variar sus características físicas, hasta que el segundo y tercer mes -- se habían cambiado todas las características físicas, las suspensiones sedimentadas mostraron dos capas, un supernadante de color naranja claro libre de partículas y un sedimento fácil de redispersar, esto fue hasta el primer mes ya que para el segundo mes y tercero el supernadante no era tan claro y tendía a un naranja más oscuro.

**Is** Desde el primer mes se observó una drástica sedimentación hasta llegar a 0.15

**Viscosidad.** Fue disminuyendo paulatinamente de 310 a 230cps.

**pH** Presentó una disminución de 4.1 a 4.0

**Contenido** Presentó variaciones a lo largo del estudio con una desviación std. de : 0.69047

Temperatura 60 °C .

Apariencia Desde los primeros 15 días variaron sus características físicas presentándose una sedimentación drástica el supernadante era de color Naranja --- claro transparente libre de partículas y un sedimento suave que fué fácil de redispersar, conforme paso el tiempo el supernadante fué adquiriendo un color oscuro hasta que el tercer mes el supernadante era de color "Negro" , con olor a azúcar quemada y sabor amargoso, fácil también de redispersar.

Is Sedimentación drástica desde los primeros 15 días hasta el tercer mes en el que su valor fué de --- 0.0727 .

Viscosidad Su viscosidad fué descendiendo paulatinamente -- de 310 a 20

pH Descendió paulatinamente de 4.1 a 3.7 .

Contenido Presenta variaciones a lo largo del estudio -- desviación std : 0.6504

### 10. CONCLUSIONES

De los estudios preliminares se deduce:

1) Los sistemas suspensores más efectivos son :

- a) Metilcelulosa—Goma Xantana en proporción 1.0 a 1.0 ( A<sub>2</sub> )
- b) Metilcelulosa—Goma Xantana en proporción 1.0 a 1.5 ( A<sub>3</sub> )
- c) Goma Xantana al 0.2 , 0.3 y 0.4 % ( C<sub>7</sub> , C<sub>8</sub> , C<sub>9</sub> )

2) El sistema y porcentajes más efectivos son :

- a) : Metilcelulosa—Goma Xantana en proporción 1.0 a 1.0 al — 0.8 % en el total de la suspensión.
- b) Goma Xantana al 0.4 % en el total de la suspensión.

3) Del estudio de estabilidad física y química de las 2 mejores suspensiones a diferentes temperaturas durante tres meses, se concluye:

El mejor sistema suspensor es :

Metilcelulosa — Goma Xantana en proporción de 1.0 a 1.0 al — 0.8 % dentro de la formulación. ( suspensión A<sub>2</sub> 0.8% ).

Con lo cual se ven cumplidos los objetivos iniciales.

## 11. PROPOSICIONES

- 1) Realizar los estudios de estabilidad para determinar la cinética de descomposición del principio activo dentro de la formulación propuesta.
- 2) Llevar a cabo la determinación de potencial zeta para checar el comportamiento de los polímeros en la estabilización de la suspensión
- 3) Llevar a cabo los estudios de disponibilidad del principio activo que le confiere la formulación.
- 4) Probar otros saborizantes y colorantes en la suspensión C<sub>9</sub> ( 0.4%).

## 12. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Leon Lechman, et.al. "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy". Philadelphia, Lea & Febiger 1976, U.S.A.
- 2.- Tingstad E.J. "Physical stability testing of Pharmaceuticals" J. Pharm. Sci. 53,955(1964)
- 3.- Valades Maldonado M.L. "Estabilidad de Medicamentos " Rev. Mex. Ciencias Farmaceuticas 1 , 19 (1969)
- 4.- Pope G. D. "Accelerated stability for prediction of Drug product stability".D. & C. November 1980 - pags. 54.
- 5.- United States Pharmacopea XX.
- 6.- Alfre N. Martin et. al. Physical Pharmacy Philadelphia Lea & Febiger 1969. U.S.A.
- 7.- J. Wallace (FMC Corp. ) in sharing the information from suspensions. 1977.
- 8.- Joas Helwan " Farmacotecnia Teoria y Práct ica" Tomo VI 1a. edición (1981 )
- 9.- Sceer J. Alma. " Practical Guidelines for Suspension -- Formulation" D. & C. Ind. April 1980 pag. 40.
- 10.- Heistan H. H. E. " Theory of Coarse Suspensi3n Formulati3n ". 53,1 (1964).
- 11.- Wan S.C. et. al. " CMC of Polysorbates " J. Pharm. -- Sci. 63,136 (1974)

- 12) Alfred N. Martin "Physical Chemical Approach to the —  
Formulation of Pharmaceutical Suspensions".  
J. Pharm. Sci. 50, 513 (1961).
- 13.- Priessing P. " A Theory of Coagulation useful for ———  
Design " Ind. & Eng. Chem. 54,38(1962).
- 14.- Zetz I.J. et. al. "Flocculation of Sulfamerazine Suspen-  
sions by a Cationic Polymer" J.Pharm.Sci. 68,1491  
(1979).
- 15.- Felmeister Alvin , et. al. "Polymer Induced Flocculation-  
of Pharmaceutical Suspensions" Ibid 62,2026 (1973)
- 16.- Foernzler E. et. al. " The Effect of Thixotropy on Sus---  
pension Stability " Journal of American Pharma----  
ceutical Association, 49,249 (1960).
- 17.- Lopez Anthony A complete course in canning 11th ed. ----  
The canning Trade, 1981., pag. 457
- 18.- Joseph. C. Seayn " An Industrial Approach to Suspension ---  
Formulation " J.Pharm. Sci. 50,517 (1961)
- 19.- Tempio S. J. et. al. " Flocculation Effect of Xanthan ----  
Gum in Pharmaceutical Suspensions.J.Pharm. Sci --  
69,1209,(1980).
- 20.- Scaer J. A. et. al. "Practical Guidelines of Suspension--  
Formulation " D. & C. Ind. May 1981 Page 39-94.
- 21.- Halsten E. "Physical Properties of Coarse Suspensions" ---  
J.Pharm. Sci. 61,268,(1972).
- 22.- Garvey M.J. "Flocculation of Sterically Stabilized Dis---  
persions under Better Than  $\theta$  Conditions" ----  
J.Colloid Interface Sci. 61,194 (1977).

- 23.- Corry D. W. "On the Interaction of Polystyrene Latices and Poly ( L-Lysine ) / J, of Colloid Interface - Sci. 63, 151 (1978).
- 24.- Kayes J. B. "Pharmaceutical suspensions: relation between zeta potential, sedimentation volume and suspension stability. J.Pharm.Pharmac.29,199 (1977)
- 25.- Sbarbati E. N. Estabilidad de Medicamentos  
Edit. El Ateneo. Capitulo 8 page. 114-121  
1975 Argentina.
- 26.- Nash, A. et. al. "Zeta potential in the Development of-  
Pharmaceutical Suspensions " J.Pharm.Sci.55,829(1966).
- 27.- Matthews A.B.et.al. "Some Studies of Flocculation Phenomena  
in Pharmaceutical Suspensions" Ibid.57,569 (1968).
- 28.- The Merck Index Ninth Edition Published by Merck & Co. Inc.  
Rahaway, N,J, USA.1976
- 29.- Research report Oxolinic Acid Warner Lambert. (1968)
- 30.- Keninsky D. et. al. "Quinoline Antibacterial Agents. --  
Oxolinic Acid and Related Compounds. J.Med.Chem.  
11,160 (1968).
- 31.- Martindale The extra Pharmacopoeia 27 Ed.  
27 ed. The Pharmaceutica Press. 1977.
- 32.- Levy G. "Viscosity -stability of Aqueous Solutions of --  
Certain Hydrophilic Polymers." J.Pharm.Sci.50,429  
(1961)
- 33.- Araujo E.O. "Emulsifying Properties of a new Polysacche-  
ride Gum" Ibid, 56,1142,(1967).
- 34.- Scaer J.A. "Practical Guidelines for Suspension Formula-  
tion" D & C Ind. June 1981 52.

- 36.- Rawlins A.D. "Steric Stabilization: The effect of adsorbed polymer on Suspension Redispersibility".  
J.Pharm.Pharmac. 31,50P (1979)/
- 37.- Kayes J.B. et.al. "Steric Stabilization : The adsorbed Polymer Layer Thickness" Ibid. 30,75P(1978)
- 37.- Tutorial Pharmacy.
- 38.- Davidson L.H. "Handbook of Water-Soluble Gums and Resins"  
Edit. Mac. Graw Hill. (1980) Pages, 24-2.
- 39.- Kenneth J.F. "Performance and Problems of Pharmaceutical Suspensions" J,Pharm. Sci. 50,531 (1961)
- 40.- SYMPOSIUM " A New Drug Entry A systematic Approach --  
to Drug Development" Indiana (1970).
- 41.- Oldshue J.Y. "Mixing of Solid-Liquid Suspensions"  
J.Pharm. Sci. 50,523(1961).