



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Escuela Nacional de Estudios Profesionales
"ZARAGOZA"

24
2 ej



ESTUDIO DEL EFECTO DE UN TENSOACTIVO
ANFOTERO Y DEL PH EN LA SUSPENSION
DE BENZOILMETRONIDAZOL.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLGO
P R E S E N T A :
MARIO MONTALVO GARRIDO



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.

CONTENIDO

1. INTRODUCCION.
2. ANTECEDENTES.
 - 2.1 Definiciones
 - 2.2 Características fisicoquímicas.
 - 2.2.1 Clasificación
 - 2.2.2 Humectación
 - 2.2.3 Doble capa eléctrica
 - 2.2.4 Efecto de excipientes
 - 2.2.5 Vehículos estructurados
 - 2.2.6 Tamaño de partícula
 - 2.2.7 Evaluación de estabilidad física
 - 2.3 Características del principio activo
3. FUNDAMENTO.
4. OBJETIVOS.
5. HIPOTESIS.
6. MATERIAL.
7. DESARROLLO.
8. PROCEDIMIENTOS.
9. RESULTADOS.
10. DISCUSION DE RESULTADOS.
11. CONCLUSIONES.
12. SUGERENCIAS.
13. BIBLIOGRAFIA.

1. INTRODUCCION

1

Las diferentes formas farmacéuticas son utilizadas con la finalidad de prevenir o aliviar enfermedades, estas formas frecuentemente son combinaciones de principios activos y excipientes. De acuerdo al número de fases se clasifican en homogéneos (una sola fase) y heterogéneos (más de una fase).

Dentro de los sistemas farmacéuticos heterogéneos, los más conocidos son las suspensiones y emulsiones. En general las suspensiones son utilizadas para aquellos fármacos que son insolubles en agua, el incremento del uso de suspensiones como forma farmacéutica enfatiza la necesidad de una evaluación de los factores que controlan la estabilidad física (5).

De estos fármacos fue seleccionado uno que aún es frecuentemente utilizado para el tratamiento de parasitosis intestinal es el Benzoilmtronidazol.

Dentro de las formas en que puede ser administrado esté se encuentran las suspensiones. A continuación se describirán los aspectos teóricos del efecto que tienen los excipientes y las variables en el proceso de fabricación que son importantes de considerar en la etapa de formulación de suspensiones.

2. ANTECEDENTES.

Al desarrollar una formulación es importante considerar la estabilidad física, química y biológica del medicamento, esto permite garantizar que se producirá el efecto terapéutico deseado.

En esta etapa es importante la selección de los excipientes empleados en la formulación, en base a sus propiedades físicas, químicas y biológicas, que permitan predecir una posible interacción entre esta y el principio activo. (7,5)

Las características de los medicamentos que se emplean, son muy variadas y los fines para los cuales se va a usar el producto imponen con frecuencia diversas limitaciones, dando como resultado que la formulación de una suspensión es el fruto de un amplio estudio de cada uno de los factores fisicoquímicos que puedan influir con el preparado. (7,18,22,28)

El uso de suspensiones como forma farmacéutica tiene justificación, debida a la existencia de casos en que el principio activo presenta problemas en su solubilidad, o características de sabor desagradable (puede "adsorverse" el fármaco en una partícula inerte y suspenderse posteriormente para enmascarar el sabor desagradable). También se tiene la desventaja en pacientes con problemas de deglución o cuando el principio activo es inestable como es el caso de algunos antibióticos.

Las suspensiones tienen una alta eficiencia con respecto a

formas sólidas en su biodisponibilidad, debido a que las partículas del activo presentan una superficie mayor en el sitio de absorción.

A continuación se presentan algunas definiciones de suspensiones características fisicoquímicas a considerar para su formulación.

2.1 DEFINICIONES.

Una suspensión farmacéutica es una preparación de principios activos no solubles dispersos en vehículos líquidos, en lo que respecta a su definición existen varias, como por ejemplo: (1)

"Las suspensiones farmacéuticas pueden definirse como sistemas heterogéneos sólidos-líquidos formados por partículas sólidas insolubles suspendidas o dispersas en una fase líquida. La fase sólida se conoce como fase dispersa o discontinua, mientras que a la fase líquida se denomina fase dispersante o fase continua, siendo esta última considerada como la más completa definición que expresa lo que es una suspensión.

Las suspensiones farmacéuticas son sistemas complejos contienen además del principio activo, una serie de otras sustancias tales como colorantes, edulcorantes agentes de conservación, suspensores, etc. (3, 19)

2.2 CARACTERISTICAS FISICOQUIMICAS.

Una suspensión al ser formulada debe presentar ciertas características físicas:

1. Tener una adecuada velocidad de sedimentación
2. Una vez que ha sedimentado ser fácilmente redispersable
3. La suspensión al ser agitada deberá fluir con facilidad del frasco en el cual se encuentra contenida.

4. Poseer un aspecto homogéneo, sin grumos burbujas o partículas.

Lo que se busca es hallar una condición en que las partículas se encuentren en una distribución uniforme por un tiempo -- "indefinido". (7,13,18)

2.2.1 CLASIFICACION.

En general se tienen tres tipos de sistemas de suspensión -- que son :

Disperso.

Coagulado.

Floculado.

En el sistema disperso las partículas se comportan en forma individual e independiente en el medio de dispersión. El proceso de sedimentación es relativamente lento con cada una de las partículas precipitando separadamente. (2,8,17,24)

En el sistema coagulado, las partículas adquieren una película en la superficie existiendo una adsorción entre la superficie de las mismas (coagulos) que se comportan como una unidad. (4,7,8,15).

Este tipo de suspensión forma un empaquetamiento difícil de redispersar. Mientras que el sistema floculado hay una atracción entre las partículas, que origina la formación de redes estructuradas que son fáciles de redispersar.

La mayoría de las suspensiones son floculadas formando dos capas una transparente y un sedimento redispersable, ver figura 1 (2,7,8,11,13,20,24,30).

2.2.2 HUMECTACION.

La dispersión de un polvo insoluble en un vehículo es un paso importante en el proceso de manufactura de una suspensión. (11 18)

Determinados sólidos se humedecen fácilmente con el agua y otros no, el grado de humectabilidad depende de su afinidad al agua, o sea si se trata de materiales hidrófilos o hidrófobos.

Las sustancias hidrófilas se humedecen fácilmente con agua teniendo esta un aumento en sus viscosidad, mientras que la hidrófobas repele al agua pero generalmente se pueden humedecer con líquidos apolares.

Si tenemos partículas hidrofóbicas de redispersión difícil flotan en la superficie del líquido debido a su elevada energía interfacial. Mediante el uso de tensoactivos es posible disminuir el ángulo de contacto originando la humectación del principio activo, disminuyendo la energía interfacial.

La selección del agente tensoactivo depende de la partícula a ser humectada; los agentes tensoactivos se clasifican en:

ANIONICOS.

En este grupo se ubican jabones, sulfonatos y sulfatos.

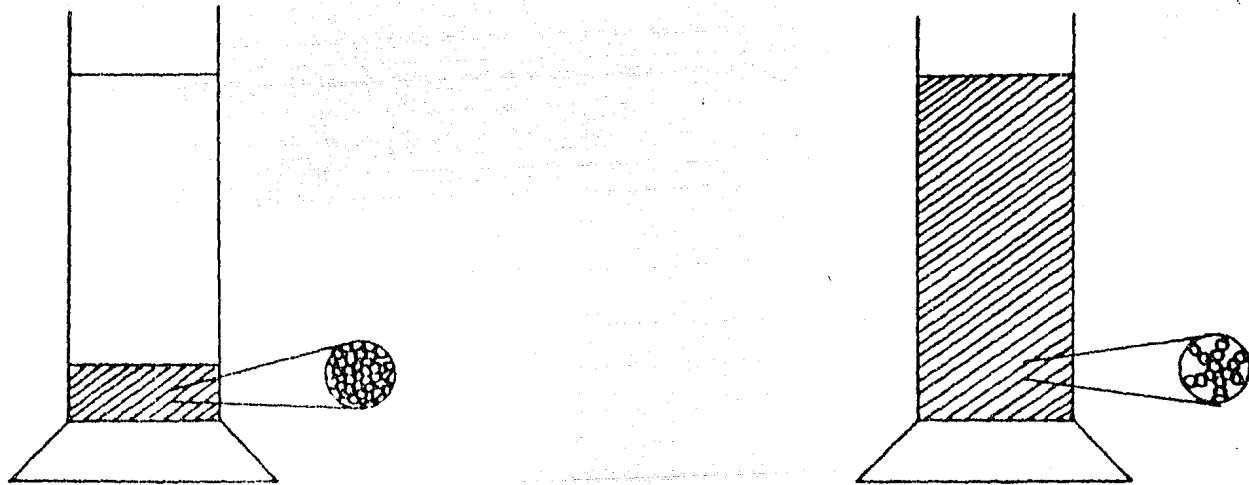


Figura No. 1

Se muestran las diferencias en el tipo de sedimento para una suspensión defloculada (izquierda) y una floculada (derecha).

CATIONICOS.

Formado por aminas primaria, secundaria y terciaria, derivados cuaternarios de amonio.

ANFOTEROS.

Este grupo posee tanto carácter aniónico como carácter catiónico, ejemplos de este grupo lo forman las lecitinas (huevo, soya, etc) la gnetina cuya actividad superficial dependerá del pH de la solución, ya que este acondiciona la carga negativa -- que tendrá el grupo polar. (10,21)

NO IONICOS.

Son utilizados con mayor frecuencia, por su compatibilidad, estabilidad y baja toxicidad, dentro de estos encontramos alcoholes de cadena larga, esteres de glicerol, esteres de acidos grasos con otro alcohol. (5,30)

2.2.3. DOBLE CAPA ELECTRICA.

La teoría de la doble capa es un modelo que explica la estabilidad de suspensiones con el sedimento dependiendo de la interacción de fuerzas de atracción y repulsión que presentan las partículas en la superficie. (2,5,11,24)

Las fuerzas de repulsión están localizadas en la superficie -- teniendo su origen ya sea en la adsorción de iones del medio líquido que la circunda, que pueden ser positivos o negativos, por --

fricción entre partículas y el medio. (2,24)

Esta partícula al ser cargada se ve rodeada de una atmósfera iónica con carga opuesta, formando una doble capa, siendo una capa fija en la superficie (capa estacionaria) y una móvil adyacente a esta fija que se extiende hacia el medio líquido (capa difusa). Ver figura 2. (2,24)

Esta partícula al encontrarse suspendida se mueve en un campo eléctrico y la diferencia de potencial eléctrico entre la partícula en movimiento y el medio se conoce como potencial electrocinético o potencial zeta, que representa la caída de potencial eléctrico de la capa difusa. (2)

En suspensiones de partículas floculadas se tiene un potencial zeta cercano a cero, como se observa en la figura 3, en la que se muestra un gráfico de potencial contra distancia.

Están representadas las fuerzas de atracción y de repulsión la suma de estas fuerzas da origen a la tercera curva, que presenta un pico y dos depresiones como se observa.

Al existir un predominio de la energía de repulsión; la barrera potencial es alta, originando un sistema defloculado que se opone a la colisión de las partículas.

Ahora bien en un sistema floculado las partículas se aproximan a lo que sería un mínimo, siendo la depresión menos pronunciada de la curva, las partículas se acercan a esta distancia formando una estructura suelta.

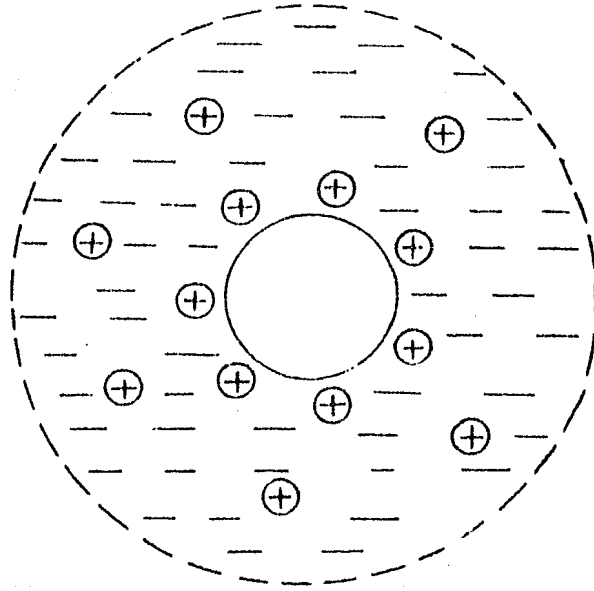


Figura No. 2.

Formación de la doble capa eléctrica

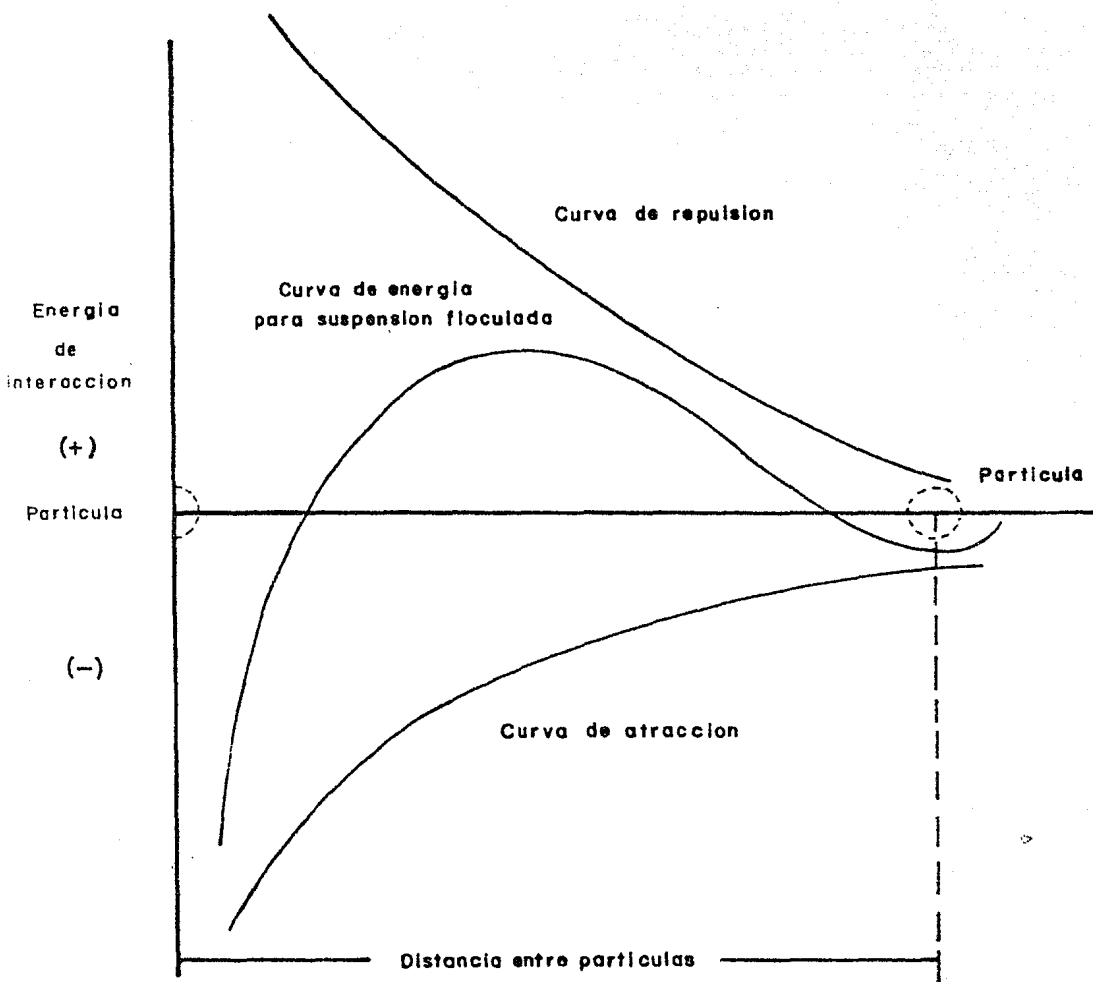


Figura No. 3

Curva de energia de atracción y repulsión.

2.2.4 EFECTO DE EXCIPIENTES SOBRE LA FLOCULACION.

Se ha encontrado que el potencial zeta depende del número de cargas existentes en la superficie, las características básicas de una partícula pueden ser alteradas por la adición de diversos agentes floculantes, los cuales se absorben en la superficie de la partícula. (6)

Todos los excipientes empleados en la formulación tienen efecto mayor o menor sobre la floculación, entre los agentes más importantes que permiten mantener al activo en suspensión tenemos:

ELECTROLITOS:

Mediante el empleo de estos es posible lograr una reducción en la barrera eléctrica entre las partículas disminuyendo el potencial zeta, llevando a este a un valor cercano a cero, es importante tomar en cuenta tanto la carga como el volumen de los iones

La naturaleza de la superficie de la partícula determina la cantidad de electrolito necesaria para reducir la carga.

Sim embargo, consideraciones teóricas sugieren que los electrolitos no se absorben en la superficie del sólido afectando solamente la velocidad de floculación. (2,3,5,6,7,10,11,12,15,19,20,21,24,25)

TENSOACTIVOS:

Estos agentes de superficie al actuar en la interface líquido sólido y penetrar en la partícula su segmento lipofílico origina una carga eléctrica o acentúa la que presenta la partícula.

Dicha carga eléctrica dependerá de las características del tensoactivo siendo estos como se mencionó anteriormente catiónicos, aniónicos, anfóteros y no iónicos. (3,5,6,25)

POLIMEROS:

Se utilizan polímeros de carbohidratos que son compuestos de cadena larga y con un peso molecular elevado que presentan grupos activos en la molécula con un momento dipolar negativo y/o carga negativa. (2,3,7,11,12,13,18,19,20)

Healy describió un simple mecanismo para la floculación por polímeros, asume que las moléculas de polímero se absorben y cubren parte de la superficie de la partícula; la molécula del polímero produce floculación por absorción simultánea entre dos partículas (13)

2.2.5. VEHICULOS ESTRUCTURADOS.

Para la elaboración de suspensiones estables es posible el aprovechamiento de las características reológicas de algunas sustancias; un vehículo estructurado se emplea para suspender "por inclusión" partículas del fármaco ya sean floculadas o defloculadas

Si analizamos la ecuación de Stokes se aprecia que la viscosidad desempeña un papel importante en la sedimentación. (12,13,18,30)

Desde el punto de vista reológico podemos citar algunos ejemplos de vehículos estructurados. (3,11,28,30)

PSEUDOPLASTICOS:

Carboximetilcelulosa sódica.

Alginato sódico.

Avicel RC-591 (a concentraciones 1% de metilcelulosa).

TIXOTROPICOS PSEUDOPLASTICOS:

Veegum HV

Goma Xantano

Carboximetilcelulosa sódica (determinados tipos).

En la practica se pueden emplear mezclas de agentes plásticos y pseudoplásticos, han sido utilizados con éxito mezclas de Veegum y Carboximetilcelulosa.

Por otro lado diversos factores pueden afectar la viscosidad y características de flujo, entre estos se encuentra la presencia de sales, el método empleado para la hidratación y factores relativos al tratamiento previo a que se sometan las sustancias. (18,3)

Debe tenerse precaución con los agentes suspensores, ya que la mayoría son coloides hidrofílicos cargados negativamente que al ser adicionados a suspensiones con agentes floculantes positivos producen una interacción entre ambos disminuyendo el volumen de sedimentación. (3,6,27)

2.2.6. TAMAÑO DE PARTICULA.

Un factor importante relacionado con el volumen de sedimentación de una suspensión es el tamaño de partícula del fármaco - en la mayor parte de las suspensiones farmacéuticas el tamaño de las partículas se encuentra comprendido entre uno y cincuenta micrones. (2,3,7)

La disminución del tamaño de partícula asegura la uniformidad del medicamento administrado y es de utilidad para obtener - velocidades de sedimentación uniformes y lentas.

Esto puede quedar mejor explicado por la ecuación de Stokes aunque sí se presentan problemas de "caking" al disminuirse este demasiado se incrementa el número de puntos de contacto crystalinos. (7,18,22)

El tamaño puede determinarse sobre el sólido antes de preparar la suspensión y sobre el producto, por métodos que utilizan - el microscopio, tamices o el contador Coulter. (3,5,30)

2.2.7. EVALUACION DE LA ESTABILIDAD FISICA.

Entre los métodos para la evaluación de la estabilidad física se encuentran:

VELOCIDAD DE SEDIMENTACION.

La velocidad de sedimentación de una suspensión puede calcularse utilizando la ecuación de Stokes, la cual consiste de una - relación entre densidades del fluido y partícula, la viscosidad -

del medio y el radio de la partícula de tal forma que la velocidad de sedimentación es directamente proporcional al radio de la partícula e inversamente proporcional a la viscosidad del medio como se muestra en la ecuación.

$$V = \frac{2r^2pg}{9n}$$

V = Velocidad de sedimentación.

g = Constante gravitacional.

r = Radio de la partícula.

n = Viscosidad del medio.

Dando como resultado que una suspensión floculada presente la formación de un sobrenadante claro y un sedimento fácilmente redispersable, mientras que en una suspensión defloculada con una velocidad de sedimentación menor origina un sedimento compacto y de difícil redispersión. (2,3,5,11,18,20,24,30)

VOLUMEN DE SEDIMENTACION.

Entre mayor volumen de sedimentación sea presentado existe una mayor floculación que puede ser determinada por la diferencia entre las alturas inicial y final del sedimento, después de cierto tiempo en que la suspensión se ha mantenido en reposo. (2,3,5,7,11,20)

El volumen de sedimentación es un factor importante para determinar la redispersabilidad de una suspensión; la última altura

que provee la medición del volumen de sedimentación es una función del grado de floculación, del tamaño de partícula. (7)

La relación utilizada para expresar el volumen de sedimentación se expresa a continuación.

$$V_s = H_u / H_o$$

V_s = Volumen de sedimentación.

H_u = Altura del sedimento después de cierto tiempo.

H_o = Altura inicial del sedimento.

POTENCIAL ZETA.

La magnitud de este valor nos da una idea de la carga aparente en la superficie de la partícula, es determinada en base al movimiento que en un campo eléctrico desarrolla esta partícula (movilidad electroforética) y de ahí es posible calcular el potencial zeta mediante la siguiente ecuación:

$$PZ = \frac{4nv (9 \times 10^4)}{D}$$

PZ = Potencial Zeta en voltios.

n = Viscosidad del medio en poises.

D = Constante dieléctrica.

v = Movilidad electroforética en cm/seg por vol

La ecuación antes mencionada puede ser reducida a la siguiente expresión, que es válida para suspensiones acuosas a 25°C.

$$PZ = 128 v$$

Donde v es la movilidad electroforética, como no es posible en ocasiones disponer de un zetámetro, el volumen de sedimentación puede ser una medida indirecta de que el potencial zeta se encuentre cercano a cero, por consiguiente el volumen de sedimento se incrementa. (2,24)

MICROSCOPIA.

Por medio de la microfotografía es posible observar si la partícula se encuentra en un estado floculado o defloculado, como también sirve para la observación de la forma cristalina y la determinación del tamaño de partícula. (3,20)

PRUEBAS ACELERADAS DE ENVEJECIMIENTO.

Pueden emplearse ciertas pruebas arbitrarias que consisten esencialmente en someter en forma repetida, alternando calentamientos moderados con enfriamientos o someter a temperaturas elevadas (50 a 60°C) por cierto período de tiempo.

Al someter las suspensiones a una temperatura elevada, se producirá una mayor disolución de las partículas en el medio líquido y un enfriamiento una precipitación del activo; estas pruebas son exageradamente drásticas. (3)

2.3 CARACTERISTICAS DEL PRINCIPIO ACTIVO.

El principio activo es el Benzoilmetronidazol por lo que es importante conocer las características de este para lograr la formulación de la suspensión.

NOMBRE QUIMICO:

1(2-benzoiloxietil-2metil)5nitroimidazol

Benzoato de 1-2-hidroxietyl-2metil-5nitroimidazol.

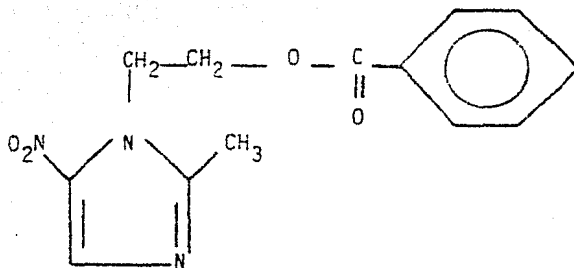
PESO MOLECULAR:

275.13

FORMULA CONDENSADA:

$C_{13}H_{13}N_3O_4$

ESTRUCTURA:



PROPIEDADES FISICAS:

Poivo de color amarillo pálido, con olor aromático, sabor amargo, que se obscurece por exposición a la luz.

SOLUBILIDAD:

Soluble en ácido acético, alcohol, cloroformo, benceno, y en la mayoría de los solventes orgánicos, insoluble en agua.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS:

Es utilizada contra E. histolítica, Giardia lamblia, para el tratamiento de amibiasis extraintestinal e intrainestinal, presenta eficacia en el tratamiento de gingivitis ulcerosa y una elevada actividad tricomonocida, sus propiedades son similares a las del metronidazol.

Sus efectos secundarios más comunes son; náusea, diarrea, cólicos abdominales sólo en ocasiones son de gravedad suficiente para obligar a suspender el tratamiento.

3. FUNDAMENTO

Existe en la población mexicana un alto porcentaje que presenta parasitos intestinales, siendo estos debidos a la situación económica, geográfica y sobre todo a los hábitos higiénicos de ingerir alimentos no saneados o con problemas en su manipulación.

Una de las principales enfermedades gastrointestinales son las parasitosis gastrointestinales que se encuentran relacionadas de manera directa a las condiciones socioeconómicas y culturales de una población en los aspectos de la salud.

Debido al incremento de parasitosis en nuestro país y en especial a ciertas zonas como por ejemplo a Ciudad Netzahualcoyotl este es un grave problema a pesar de que no ocupa un lugar importante en la causa de mortalidad.

Por lo que existe una gran demanda de medicamentos, para combatir este tipo de enfermedades, encontrando entre estos al Benzoilmetronidazol, el cual puede ser administrado en dos formas farmacéuticas, comprimidos y suspensiones; dada su escasa solubilidad en agua, siendo de importancia en el segundo caso (suspensiones) tomar en cuenta factores que afectan de manera directa su estabilidad.

Teniendo como finalidad determinar los parámetros importantes a considerar en la elaboración de éstas para que en un momento dado, los datos obtenidos colaboren para la realización de un

producto estable, que pueda satisfacer la demanda o que mejore - tanto la estabilidad, como la biodisponibilidad de los productos- que se encuentren en el mercado.

4. OBJETIVOS

- Determinar el efecto que tienen los diferentes agentes suspensores (Veegum y Carboximetilcelulosa) en el volumen de sedimentación de una suspensión de Benzoilmtronidazol.

- Determinar el efecto del pH del medio sobre el volumen de sedimentación de una suspensión de Benzoilmtronidazol.

- Evaluar el efecto de un tensoactivo anfótero (Grenetina) en la estabilidad física de una suspensión.

5. HIPOTESIS

- A medida que aumenta la concentración de grenetina es factible que el mayor volumen de sedimentación de la suspensión se encuentre a pH bajo.

6. MATERIAL

NOMBRE	MARCA
Balanza Analítica	Mettler
Malla de diferentes números	H.M.
Espatulas de diferentes tamaños	S.M.
Vaso de precipitados de 30 ml	Pyrex
Vaso de precipitados de 150 ml	Pyrex
Vaso de precipitados de 250 ml	Pyrex
Vaso de precipitados de 600 ml	Pyrex
Bolsas de polietileno	S.M.
Parrilla de calentamiento	Termolyne
Termómetro de -20 a 150°C	
Agitador mecánico	Caframo
Vaso de acero inoxidable 250 ml	H.M.
Probeta de tapón esmerilado 50 ml	Pyrex
Probeta graduada de 100 ml	Pyrex
Frasco ambar de 50 ml	S.M.
Regla graduada de 30 cm	Baco
Matraz aforado de 200 ml	Pyrex
Potenciómetro	Orion

MATERIAS PRIMAS.

Benzoilmetronidazol	Drogería Mercurio	A-0179
Polisorbato 80	Drogería Mercurio	A-0179
Grenetina	Casa Guasco	A-0254
Veegum K	Casa Guasco	A-0160
Biftalato de Potasio	J. T. Baker	
Fosfato monobásico de potasio	J. T. Baker	
Hidróxido de Sodio	J. T. Baker	
Acido Clorhídrico	Merck	

7. CRITERIO DE SELECCION

Consideraciones previas:

En base a la información recopilada la mezcla de agentes - suspensores propuestos para la elaboración del sistema suspensor son:

- Veegum K
- Carboximetilcelulosa de media viscosidad
- Mezcla de Veegum K - Carboximetilcelulosa de media viscosidad.

La razón para la selección de esta mezcla y de los agentes suspensores radica en que se conoce el comportamiento que se -- podría obtener dentro de la suspensión desde el punto de vista -- físico.

El Benzoilmetronidazol utilizado para la elaboración de -- las suspensiones fué pasado a través de malla 80 para obtener -- un tamaño de partícula no mayor a 0.177 mm.

Se realizó un estudio preliminar de tiempo de mezclado y -- temperatura para la adición de los agentes suspensores ya que -- estas condiciones son de importancia para la obtención de una -- suspensión con buenas características físicas.

Dando como resultado el empleo de tiempos de mezclado de -- 15 min. y temperatura de adición de 85°C para el Veegum K; ya -- que a estas condiciones se ve acelerada la dispersión de los si -- licatos, mientras que para la Carboximetilcelulosa de media vis -- cosidad la temperatura fué de 45°C y agitación de 10 min.

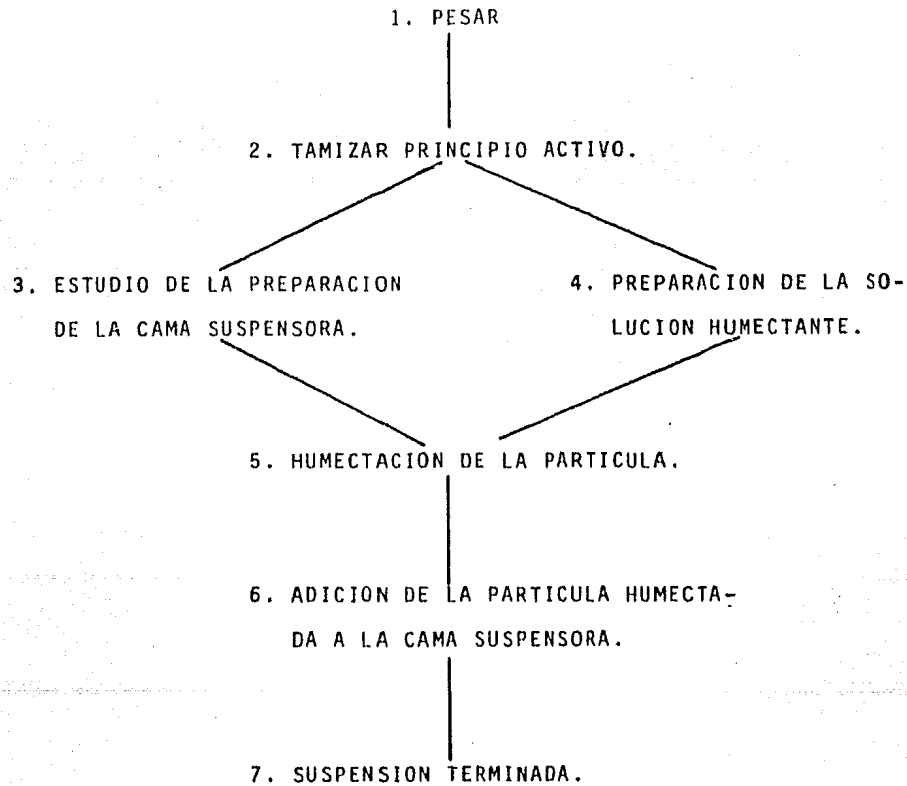
Las condiciones a manejar son:

- Sistema suspensor.
- Cantidad de agente suspensor.
- Cantidad de agente humectante.
- Efecto del pH en la suspensión.

Las variables de respuesta son:

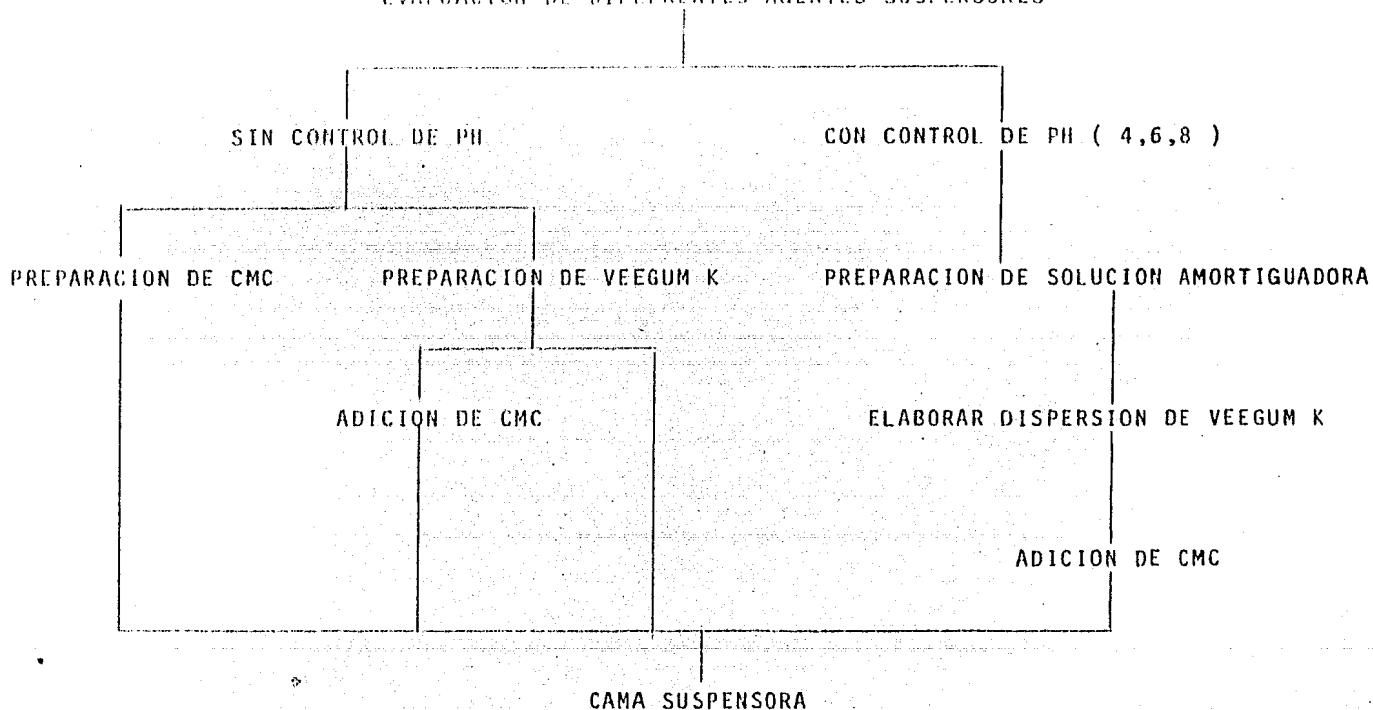
- Facilidad de redispersión.
- Volumen de sedimento
- Aspecto físico que comprende:
 - a). Cambio de coloración del sedimento o del sobrenadante
 - b). Tipo de sedimento
 - c). Adherencia a las paredes del recipiente:
 - d). Presencia de algún olor en particular.

Cabe mencionar con respecto a las pruebas de confrontación que estas no se realizaron ya que se contó con información al respecto que menciona compatibilidad de los excipientes empleados con el Benzoilmetronidazol.

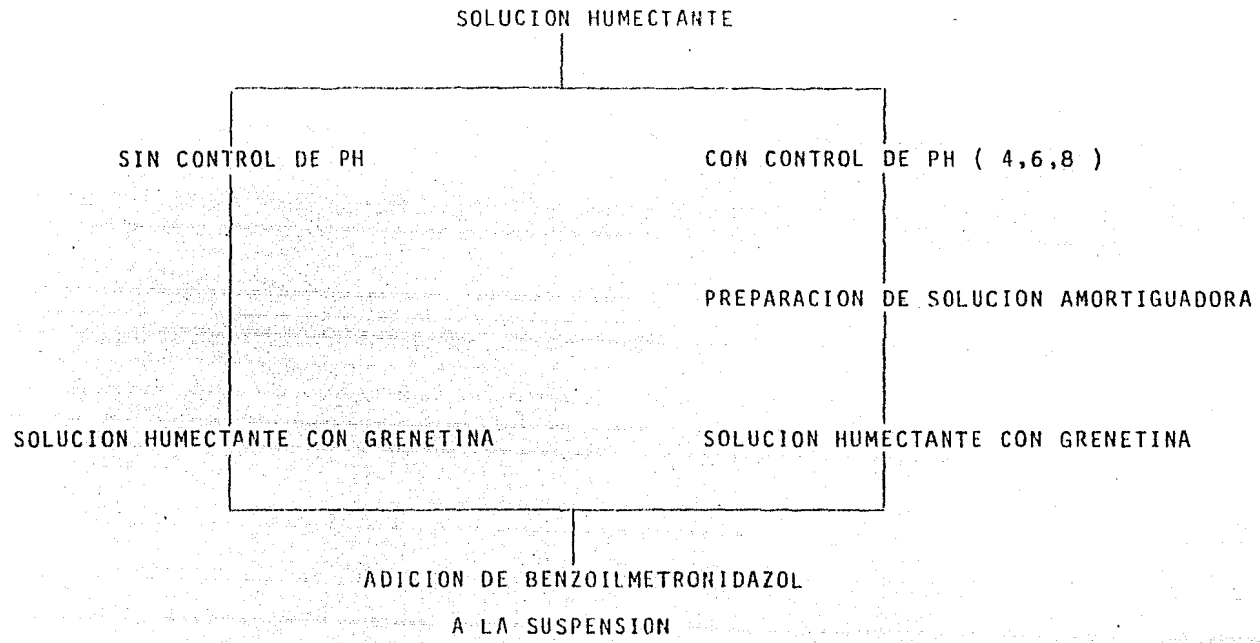


PLAN DE TRABAJO EN BASE A LAS OPERACIONES UNITARIAS CRITICAS EN EL PROCESO DURANTE LA ELABORACION DE UNA SUSPENSION.

EVALUACION DE DIFERENTES AGENTES SUSPENSORES



PASOS REALIZADOS PARA LA ELABORACION DEL SISTEMA SUSPENSOR



PASOS PARA LA ELABORACION DE LA SOLUCION HUMECTANTE

8. METODOLOGIA

1. PESAR.

Todas las materias primas a ser utilizadas son pesadas y colocadas en bolsas de polietileno, siendo guardadas en un desecador hasta su posterior uso en la preparación de las suspensiones.

2. TAMIZAR EL PRINCIPIO ACTIVO.

Se utilizó malla 80 para tamizar el Benzoilmetronidazol seco en forma manual para obtener un tamaño de partícula homogéneo.

3. SOLUCIONES AMORTIGUADORAS.

El sistema amortiguador utilizado fue de fosfatos siendo ajustado a pH de 4, 6 y 8 preparandolo de la manera siguiente:

Solución amortiguadora de pH = 4

En un matraz volumétrico de 200 ml son colocados 50 ml de una solución de Biftalato de Potasio (0.2 M) incorporando a continuación 0.1 ml de Acido Clorhídrico (0.2 M), se lleva al volumen con agua destilada.

Solución amortiguadora de pH = 6

En un matraz volumétrico de 200 ml son colocados 50 ml de una solución de Fosfato monobásico de Potasio (0.2 M) agregando a continuación 5.6 ml de Hidróxido de Sodio (0.2 M) se lleva al volumen con agua destilada.

Solución amortiguadora de pH = 8

En un matraz volumétrico de 200 ml son colocados 50 ml de una solución de Fosfato Monobásico de Potasio (0.2 M) adicionando a continuación 46.1 ml de solución de Hidróxido de Sodio (0.2 M) es llevada al volumen con agua destilada.

Una vez que cada solución amortiguadora es preparada el valor de pH se verifica para cada una de estas.

DISPERSION DE VEEGUM K.

De acuerdo a la cantidad de Veegum K según el diseño, se --procede de la siguiente forma.

En un vaso de acero inoxidable con capacidad de 250 ml e--quipado con un mezclador mecánico, son colocados 50 ml de agua--destilada, que es calentada a una temperatura de $85 \pm 5^{\circ}\text{C}$ una --vez que la temperatura se mantiene constante, se agrega el Vee--gum K con agitación continua hasta su completa dispersión, con--tinuando la agitación hasta llegar a temperatura ambiente, en --el caso de emplear distintos valores de pH será utilizada la so--lución amortiguadora en lugar del agua destilada manteniendo el volumen constante en caso de pérdida por evaporación.

ADICION DE CARBOXIMETILCELULOSA.

Una vez obtenida la dispersión del punto anterior se incor--pora la carboximetilcelulosa hasta que la dispersión de Veegum--K se encuentre a una temperatura de 35°C , se adiciona la carbo--ximetilcelulosa con agitación constante y se continua esta por--un lapso de aproximadamente 10 minutos.

PREPARACION DE CARBOXIMETILCELULOSA.

Según el experimento a realizar se procede de la siguiente manera:

En un vaso de acero inoxidable con capacidad de 250 ml se colocan 50 ml de agua destilada a la que se agrega la carboximetilcelulosa lentamente y con agitación constante hasta obtener una solución traslúcida.

4. ELABORACION DE LA SOLUCION HUMECTANTE.

En un vaso de vidrio con capacidad de 100 ml se colocan 50 ml de agua que se calienta a una temperatura de 50°C y adicionando con agitación constante la cantidad de Gernetina a emplear, según sea el experimento realizado, agitando hasta obtener una solución transparente (se emplea agua o solución amortiguadora según sea el experimento).

5. HUMECTACION DE LA PARTICULA.

Una vez preparada la solución humectante se deja que llegue a temperatura ambiente y con agitación constante se incorpora lentamente el Benzoilmetronidazol agitando hasta completar la humectación.

6. ADICION DE LA SOLUCION HUMECTANTE.

Al tener a la partícula de Benzoilmetronidazol humectada se incorpora esta a la solución con el agente suspensor que corresponda con agitación continua por un lapso de 10 minutos.

7. SUSPENSION TERMINADA.

Una vez terminado el tiempo de agitación del punto anterior se lleva al volumen con agua o solución amortiguadora; se agita por 10 minutos y se coloca en probetas de 50 ml de tapón esmerilado para su observación o en frascos de vidrio color ámbar de 65 ml para someterlos a estabilidad ciclada.

SUSPENSIÓN

AGENTE SUSPENSOR

AGENTE TENSOACTIVO

VEEGUM K

GRENETINA

A ₁	0.75	0.10
A ₂	1.00	0.10
A ₃	1.25	0.10
A ₄	0.75	0.20
A ₅	1.00	0.20
A ₆	1.25	0.20
A ₇	0.75	0.40
A ₈	1.00	0.40
A ₉	1.25	0.40

TABLA I.

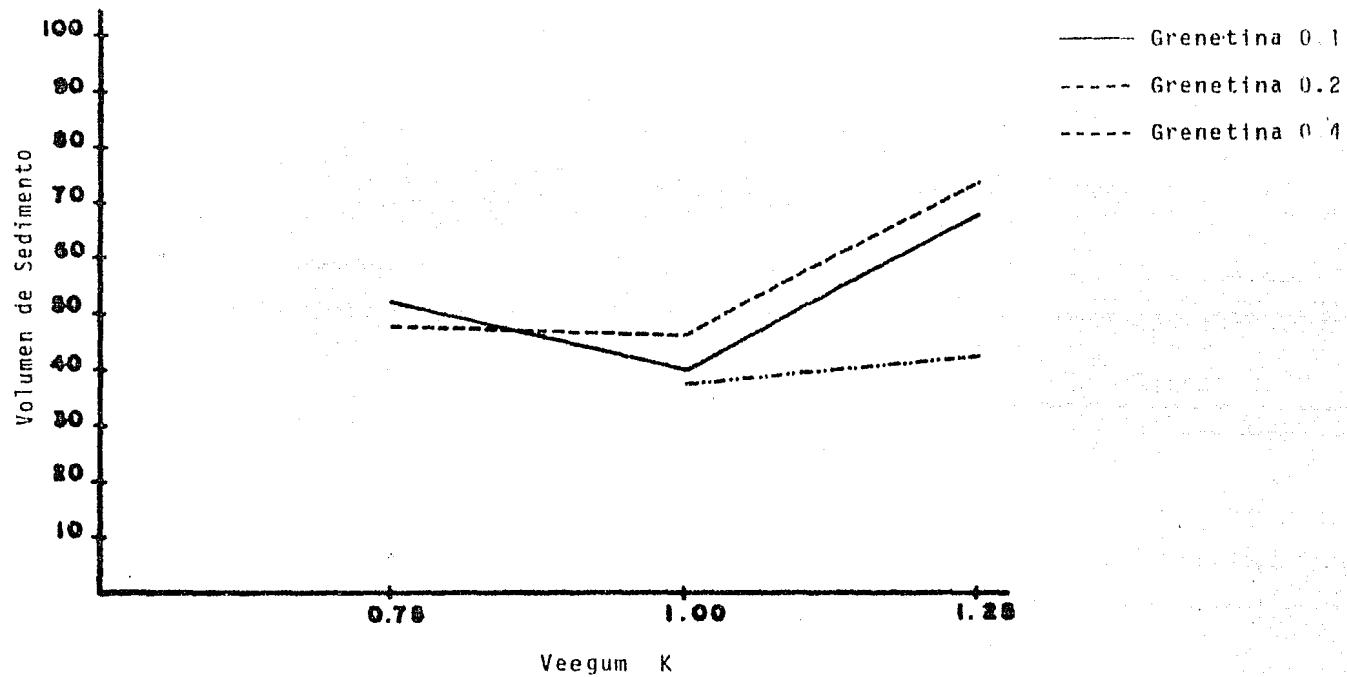
Efecto de la concentración de Veegum K y grenetina en el volumen de sedimentación.

SUSPENSION	Vs 24 hrs.	Vs. 48 hrs	pH 48 hrs.
A ₁	52	36	8.47
A ₂	40	36	6.48
A ₃	68	56	8.41
A ₄	48	36	7.95
A ₅	46	38	6.64
A ₆	48	36	7.92
A ₇	--	--	--
A ₈	37	33	6.20
A ₉	42	40	7.78

TABLA II.

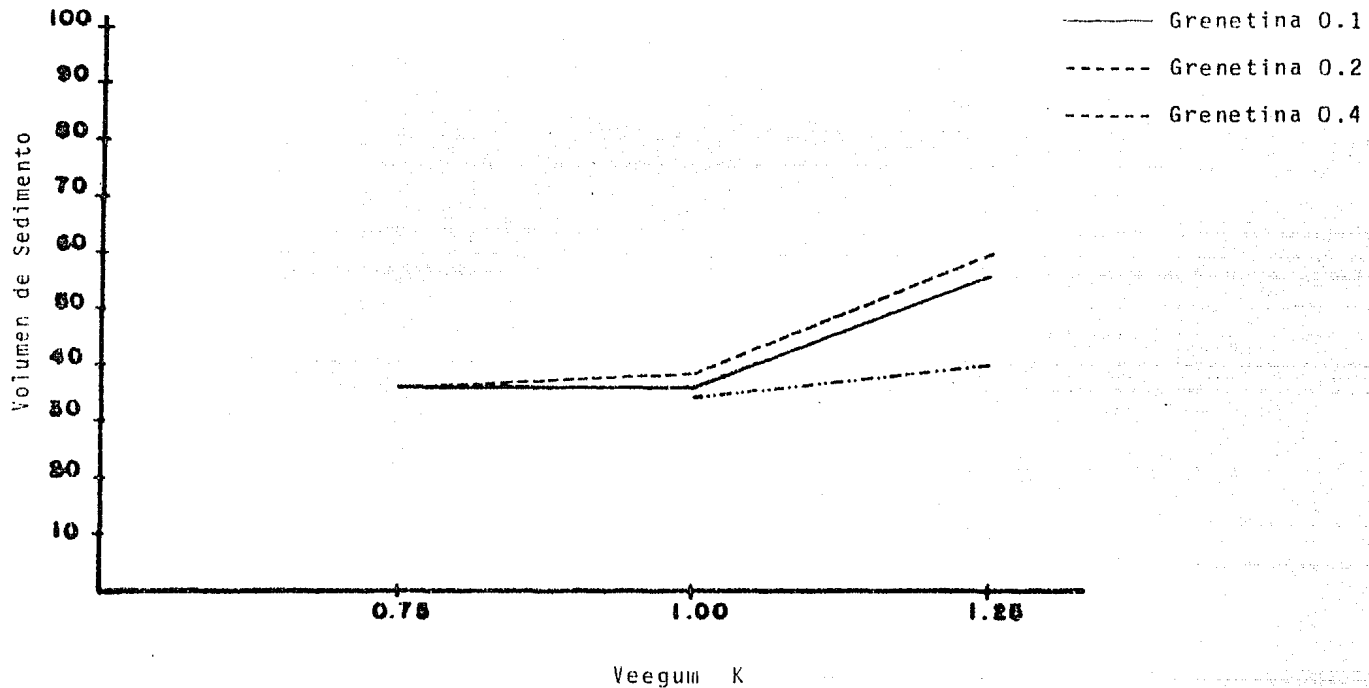
Efecto de la concentración de Veegum K y Grenetina en el volumen de sedimentación.

NOTA: Las suspensiones se mantuvieron a temperatura ambiente para la realización de las observaciones; Vs significa volumen de sedimento al tiempo en que se indica. No se observó cambio en las propiedades físicas.



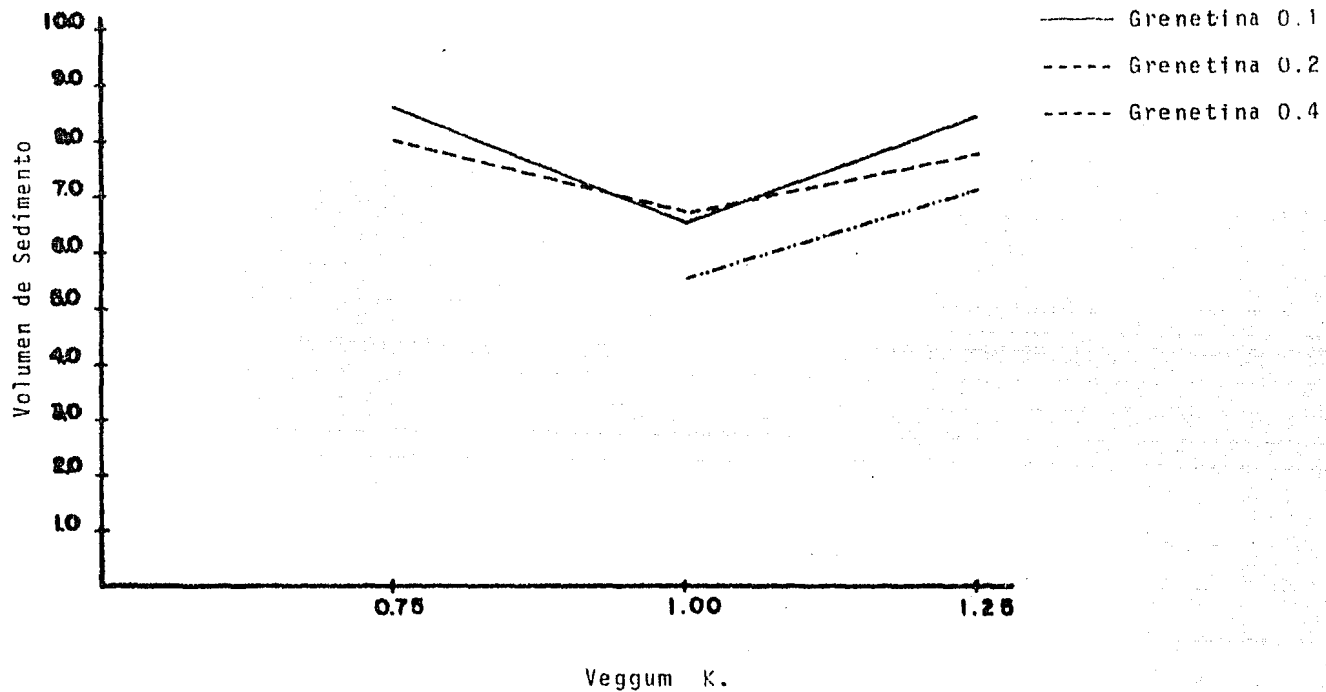
Grafica No. 1

Efecto de la concentración de Veegum K y Grenetina sobre el volumen de sedimento a las 24 hrs.



Grafica No. 2

Efecto de la concentración de Veegum K y Grenetina sobre el volumen de sedimento a las 48 hrs.



Grafica No. 3

Efecto de la concentración de Veegum K y Grenetina sobre el pH.

SUSPENSION

AGENTE SUSPENSOR

AGENTE TENSOACTIVO
GRENETINA

B ₁	Veegum K 1.25	0.40
B ₂	Veegum K 1.25	0.40
B ₃	CMC 0.14	0.40
B ₄	CMC 0.14	0.40

TABLA III.

Comparación del efecto producido por Veegum K y Carboximetilcelulosa de media viscosidad manteniendo constante la concentración de Grenetina.

NOTA: Las suspensiones como se puede observar se realizaron por duplicado.

SUSPENSION	B_1	B_2	\bar{X}	B_3	B_4	\bar{X}
Vs 24 hrs	71	79	75	16	23	19.5
Vs 48 hrs	33	37	35	7	11	9
Vs 72 hrs	32	35	33.5	7	11	9
Vs 96 hrs	31	34	32.5	7	11	9
pH 96 hrs	6.26	7.29	6.77	4.31	4.94	4.62

TABLA IV.

Comparación del efecto producido por Veegum K y Carboximetilcelulosa de media viscosidad manteniendo constante la concentración de Grenetina.

NOTA: Las suspensiones se mantuvieron a temperatura ambiente para la -- realización de las observaciones; Vs significa volumen de sedimento al tiempo que se menciona en cada renglón.

SUSPENSION	AGENTE SUSPENSOR	SOLUCION AMORTIGUADORA
C ₁	Veegum K 1.25	pH = 4
C ₂	Veegum K 1.25	pH = 6
C ₃	Veegum K 1.25	pH = 8
C ₄	CMC 0.14	pH = 4
C ₅	CMC 0.14	pH = 6
C ₆	CMC 0.14	pH = 8
C ₇	Veegum K 1.25 / CMC 0.14	pH = 4
C ₈	Veegum K 1.25 / CMC 0.14	pH = 6
C ₉	Veegum K 1.25 / CMC 0.14	pH = 8

TABLA V.

Efecto del pH del medio de dispersión sobre el agente suspensor y la mezcla de estos.

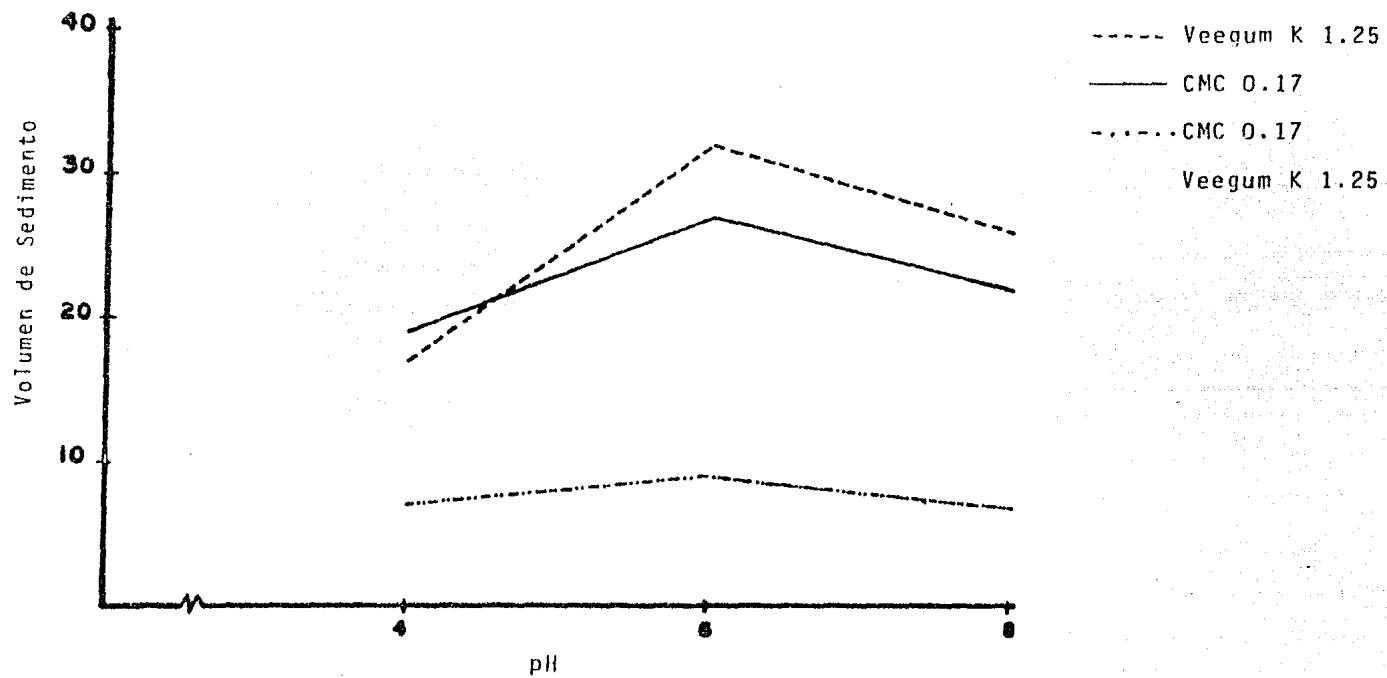
Nota: La concentración de agente tensoactivo Grenetina se mantuvo -- constante en una concentración de 0.2%

SUSPENSION	Vs. 24 HRS	pH FINAL
C ₁	17	4.17
C ₂	32	6.09
C ₃	26	7.83
C ₄	19	4.10
C ₅	27	6.07
C ₆	22	7.73
C ₇	7	4.46
C ₈	9	6.20
C ₉	7	7.78

TABLA VI.

Efecto del pH del medio de dispersión sobre el agente suspensor y mezcla de estos.

NOTA: No se observó cambio en las propiedades físicas.



Grafica No. 4

Efecto del pH del medio de dispersión sobre el volumen de -
sedimento.

SUSPENSION	AGENTE SUSPENSOR	AGENTE TENSOACTIVO
	VEEGUM K	GRENETINA
D ₁	0.50	0.01
D ₂	1.00	0.01
D ₃	0.75	0.02
D ₄	0.75	0.02
D ₅	0.75	0.02
D ₆	0.50	0.03
D ₇	1.00	0.03

TABLA VII.

Efecto de la concentración de grenetina a diferentes concentraciones de Veegum K, manteniendo constante la Carboximetilcelulosa de media-viscosidad, a una concentración de 0.17

SUSPENSION	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	D ₅	D ₆	D ₇
Vs 48 hrs	100	100	96	100	100	98	100
Vs 120 hrs	100	100	95	100	100	98	100
Vs 168 hrs	100	100	94	100	100	97	100
Vs 264 hrs	100	100	95	100	100	96	100
Vs 312 hrs	100	100	96	100	100	96	100
Vs 360 hrs	100	100	96	100	100	96	100
Vs 408 hrs	100	100	96	100	100	96	100
Vs 528 hrs	98	100	96	100	100	96	100
Vs 576 hrs	98	100	95	100	100	96	100
Vs 912 hrs	98	100	95	100	100	96	100

TABLA VIII.

Efecto de la concentración de Grenetina a diferentes concentraciones de Veegum K, manteniendo constante la Carboximetilcelulosa de media-viscosidad.

NOTA: Se mantuvieron a temperatura ambiente; además el promedio de las suspensiones D₃, D₄, D₅ no se escribió pues da 98 para todas.

SUSPENSION	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	D ₅	D ₆	D ₇
Vs 48 hrs	100	100	95	100	100	97	100
Vs 120 hrs	100	100	96	100	100	96	100
Vs 168 hrs	100	100	94	100	100	96	100
Vs 264 hrs	100	100	96	100	100	97	100
Vs 312 hrs	100	100	96	100	100	97	100
Vs 360 hrs	100	100	96	100	100	97	100
Vs 408 hrs	100	100	96	100	100	96	100
Vs 528 hrs	98	100	96	100	100	96	100
Vs 576 hrs	98	100	96	100	100	96	100
Vs 864 hrs	98	100	96	100	100	88	100

TABLA IX.

Efecto de la concentración de Grenetina a diferentes concentraciones de Veegum K, manteniendo constante la Corboximetilcelulosa de media-viscosidad.

NOTA: Se mantuvieron en reciclaje de temperatura a 35°C a ambiente.

Formulación de las suspensiones que presentaron una mayor estabilidad física y se sometieron a condiciones de 35°C -temperatura ambiente.

Microfotografía 1 y 2:

Grenetina 0.03

Veegum K 1.00

C.M.C. 0.17

Benzoilmetronidazol 4.00

Microfotografía 3 y 4:

Grenetina 0.03

Veegum K 1.00

Benzoilmetronidazol 4.00

Microfotografía 5 y 6:

Grenetina 0.03

Veegum K 1.00

C.M.C. 0.17

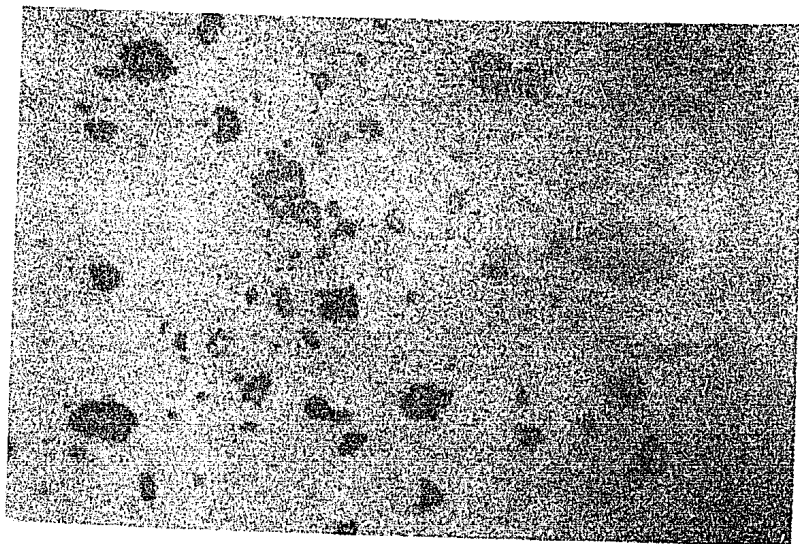
Benzoilmetronidazol 4.00

Microfotografía 7 y 8:

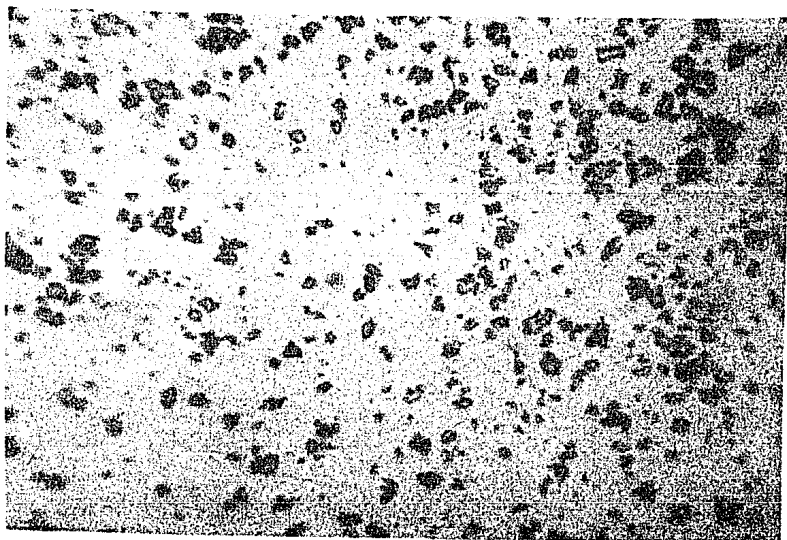
Grenetina 0.03

C.M.C. 0.17

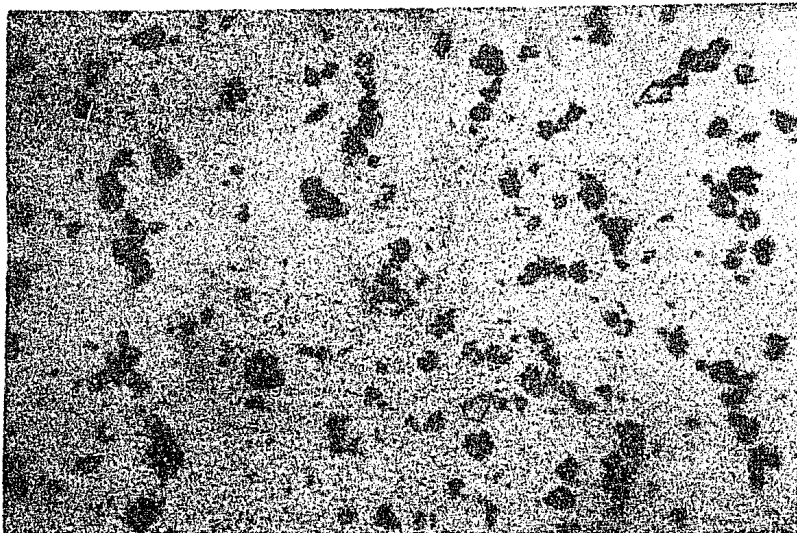
Benzoilmetronidazol 4.00



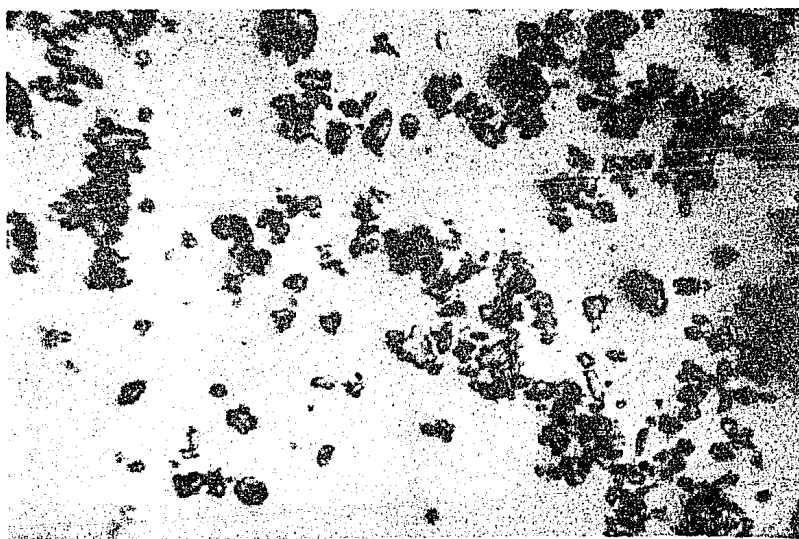
Microfotografía 1:
Suspensión a temperatura ambiente.



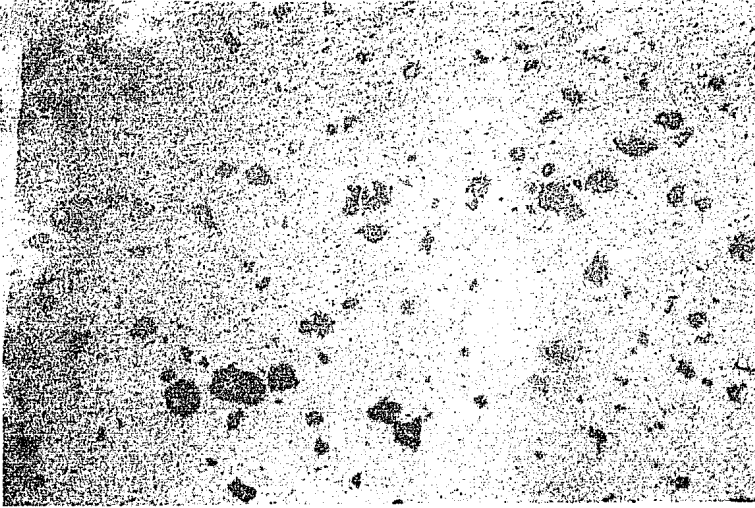
Microfotografía 2:
Suspensión reciclada 35°C-temperatura ambiente.



Microfotografía 3:
Suspensión a temperatura ambiente.

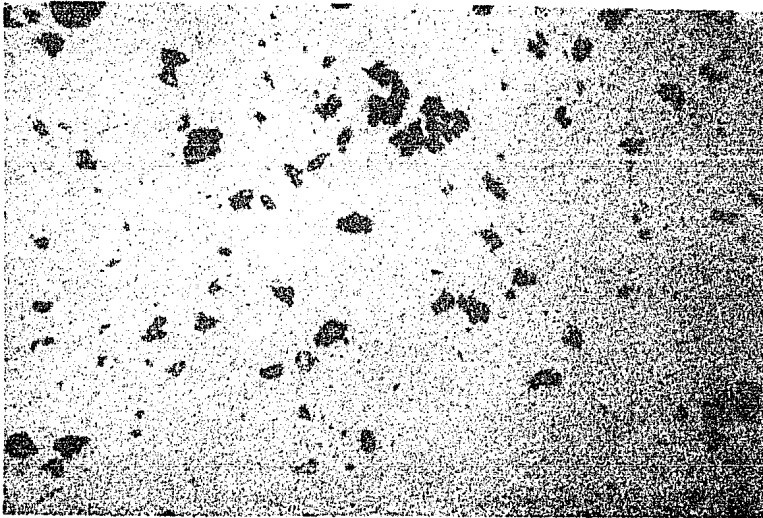


Microfotografía 4:
Suspensión reciclada 35°C- temperatura ambiente.



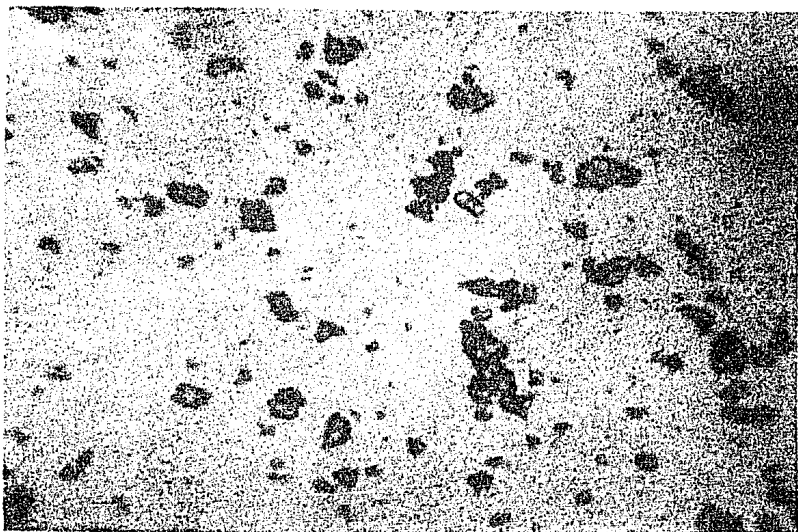
Microfotografía 5:

Suspensión a temperatura ambiente.



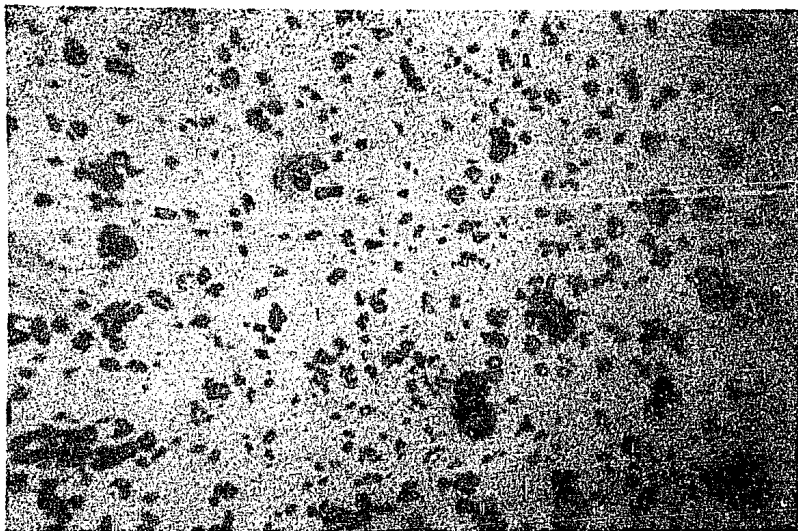
Microfotografía 6:

Suspensión reciclada 35°C-temperatura ambiente.



Microfotografía 7:

Suspensión a temperatura ambiente.



Microfotografía 8:

Suspensión reciclada 35°C-temperatura ambiente.

10. DISCUSION DE RESULTADOS.

En base a los resultados presentados en los estudios preliminares, cuyos datos se encuentran en la tabla II, son obtenidas mejores características físicas al emplear Veegum K -- en concentración del 1.25%, por lo que se utiliza esta para evaluar el efecto de la concentración del tensoactivo anfótero (Grenetina), ya que se muestra una interacción en el rango de concentraciones de 0.1 y 0.2 (Ver gráfica 1 y 2), en el resto de la recta existe una tendencia a un aumento en el volumen de sedimento conforme se disminuye la concentración de Grenetina, pero en estos puntos la interacción que se presenta puede ser debida a:

-Una modificación de la carga de la partícula suspendida que tendría un cambio en el potencial zeta, al exceso de Grenetina o al pH del medio de dispersión ya que la carga se encuentra dada por este.

Al evaluar el pH final de estas suspensiones fué encontrada una inflexión que se muestra en la gráfica 3 a concentraciones de Veegum K del 1%.

En los experimentos posteriores con Veegum K y Carboximetilcelulosa manteniendo constante la grenetina, se comparó el efecto sobre la estabilidad física indicando que por si solos los agentes suspensores, bajo las condiciones que se indican en la tabla III y cuyos resultados aparecen en la tabla IV es producida una suspensión con aceptables características para el Veegum K, recomendando una combinación de ambos -

para mejorar la estabilidad física de la suspensión.

Ya que la carga eléctrica de la Grenetina se encuentra dada por el pH del medio de dispersión, se emplearon diferentes valores de pH (4,6,8) lo que produjo un sedimento más elevado en un pH cercano al valor de 6 en la combinación de Veegum K - Carboximetilcelulosa que se observa en la tabla - VI; al observar esta tabla se encuentra un volumen de sedimento mayor para Veegum K así como para la Grenetina, pero en la mezcla de ambos (Veegum K - Grenetina) a pesar de que el volumen es menor, no debe pasarse por alto de que la concentración de Grenetina afecta de forma directa la estabilidad de la suspensión.

Es ensayada otra posibilidad disminuyendo la cantidad de Grenetina con la mezcla de agentes suspensores, dando lugar a una formulación estable con un volumen de sedimento de elevado (100) que se mantiene a lo largo de 38 días.

De este último estudio fueron seleccionadas las suspensiones más estables, para ser sometidas a cambios de temperatura (35 - 20°C) para encontrar la concentración de Grenetina más adecuada que fué un rango de concentración de 0.01 a 0.03

Como resultado de estos cambios de temperatura las suspensiones no presentaron cambios apreciables en su color, apariencia física y volumen de sedimento.

Solo se observó una tendencia en todas ellas a la formación de un gradiente de partículas cuyo volumen no fué posi-

ble determinar, ni valiendose de una fuente de luz.

Las suspensiones más estables fueron fotografiadas lo que dió como resultado:

Disminución del tamaño de los cristales de las suspensiones que fueron recicladas al ser comparadas contra las suspensiones mantenidas a temperatura ambiente.

Pero además se encontro un ligero grado de floculación como se observa en las fotografías 3 y 4 que aparecen las partículas formando pequeños agregados, siendo observado lo mismo en las fotografías 7 y 8 pero en un menor grado, en el resto de fotografías tomadas era esperada la aparición de estos aglomerados ya que la formulación contiene la mezcla de ambos agentes suspensores pero en su lugar solo aparecieron partículas defloculadas separadas unas de otras.

II. CONCLUSIONES

Se encontró que la solución amortiguadora de fosfatos afecta la estructuración de la mezcla de agentes suspensores formada por (Veegum K y Carboximetilcelulosa de media viscosidad).

Es difícil predecir el efecto que tiene la concentración de - grenetina en el volumen de sedimentación de una suspensión, - ya que se presenta un efecto por el valor del pH del medio de dispersión por lo tanto la carga es diferente, modificando el potencial zeta que denota su efecto al modificar el volumen de sedimento.

Como resultado del estudio realizado se encontró que formulaciones con una concentración de grenetina de 0.01 a 0.03 son estables, no presentando problemas en la humectación del principio activo y al ser utilizadas con sistema suspensor compuesto por Veegum K y Carboximetilcelulosa de media viscosidad una concentración de 1.0 y 0.17 respectivamente producen suspensiones con una buena estabilidad física.

12. SUGERENCIAS.

1. Realizar un estudio empleando otro sistema amortiguador de pH como por ejemplo uno de Acido Cítrico/Citrato de Sodio para observar si el efecto en la estabilidad física se debe al pH del medio o a las especies presentes - en el sistema amortiguador.
2. Elaborar lotes de suspensión de Benzoilmetronidazol empleando una formulación completa que contenga además el sistema de conservadores, saborizante, edulcorante y de ser necesario la presencia de un color.
3. Observar si es posible el empleo de otro tipo de agente suspensor en lugar del Veegum K pero que posea características semejantes por ejemplo otros silicatos de aluminio y magnesio que son de fabricación nacional.

13. BIBLIOGRAFIA

1. Alfred N. Martin
Physical chemical approach to the formulation of pharmaceutical suspensions.
J. Pharm. Sci. 50, 513 (1961)
2. Arancibia A.
Formulación de suspensiones farmacéuticas "Floculación"
Farmaco, Ed. Prat. 26, 740 (1975)
3. Arancibia A.
Formulación de suspensiones farmacéuticas "Formulación"
Farmaco, Ed. Prat. 26, 746 (1975)
4. B. A. Matthews
Orthocinetic coagulation in pharmaceutical suspensions.
J. Pharm. Sci. 62, 173 (1973)
5. B. A. Matthews and C. T. Rhodes
Some studies of flocculation phenomena in pharmaceutical suspensions.
J. Pharm. Sci. 57, 569 (1968)
6. Bernard A. Haines and Alfred N. Martin
Interfacial properties of powdered material; Caking in-liquid dispersions III
J. Pharm. Sci. 50, 756 (1961)

7. Bernard A. Haines and Alferd N. Martin.
Interfacial properties of powdered material; Caking in-
liquid dispersions I
J. Pharm. Sci. 50, 228 (1961)
8. Bernard Ecanow et al.
Conductivity studies of suspensions systems in diferent
states of agregation
J. Pharm. Sci. 71, 456 (1982)
9. D. A. Rawlins and J. B. Kojes
Steric stabilization of suspensations
Drug Developoment and Ind. Pharm. 6, 427 (1980)
10. Dhiren N. Shah et al.
Effect of the pH-zero point of charge relation ship on
the interaction of ionic compounds and polyols with Alu
minium Hidroxide gel.
J. Pharm. Sci. 71, 266 (1982)
11. Everet N. Hiestand.
Theory of coarse suspensions formulation
J. Pharm. Sci. 53, 1 (1964)
12. Everet N. Hiestand.
Physical properties of coarse suspensions
J. Pharm. Sci. 61, 268 (1972)

13. Gerard Levy
Viscosity- stability of aqueous solutions of certain hydrophilic polymers
J. Pharm. Sci. 50, 29 (1961)
14. J. Thuro Cartensen et al.
Sedimentación kinetics of flocculated suspensions III
Effect of zeta potential.
J. Pharm. Sci. 61, 1999 (1972)
15. J. V. Bondi et al.
Effect of absorbed surfactants on particle-particle interaction in hydrofobic suspensions.
J. Pharm. Sci. 62, 1731 (1973)
16. James E. Tingstad.
Physical stability testing of pharmaceutical
J. Pharm. Sci. 53, 955 (1964)
17. James Swarbrick.
Solubilized systems in pharmacy
J. Pharm. Sci. 54, 1129 (1965)
18. Joseph C. Samyn.
An industrial approach suspensions formulation.
J. Pharm. Sci. 50, 517 (1961)

19. Joseph S. Tempio.
Floculation effect of xanthan gum in pharmaceutical suspensions
J. Pharm. Sci. 69, 1209 (1980)
20. Joseph S. Tempio et. al.
Interaction of xanthan gum with suspended solids
J. Pharm. Sci. 70, 554 (1981)
21. Joseph R. et al.
Effect of surface charge and particle size on gel structure of Aluminium hydroxycarbonate gel.
J. Pharm. Sci. 71, 43 (1982)
22. Kenneth J. Frederick
Performance and problems of pharmaceutical suspensions
J. Pharm. Sci. 50, 521 (1961)
23. Robert A. Nash.
Zeta potential in the development of pharmaceutical suspensions.
J. Pharm. Sci. 55, 829 (1966)
24. Robert G. Wilson et. al.
Powdered particle interactions; Suspensions, Floculation- and caking I
J. Pharm. Sci. 52, 757 (1963)

25. Robert G. Wilson et. al.
Powdered particle interactions; Suspension, Flocculation
and caking II
J. Pharm. Sci. 52, 1031 (1963)
26. Robert G. Wilson et. al.
Powdered particle interactions; Suspension, Flocculation
and caking III
J. Pharm. Sci. 53, 782 (1964)
27. Robert G. Wilson et. al.
Powdered particle interactions; Suspension, Flocculation
and caking IV
J. Pharm. Sci. 53, 913 (1964)
28. Shivancadra P. Kabre et. al.
Rheology and suspensions activity of pseudoplastic po-
limers I
J. Pharm. Sci. 53, 492 (1964)
29. W. I. Higuchi
Kinetics of rapid agregation in suspensions
J. Pharm. Sci. 52, 49 (1963)
30. Zatz J. L.
Applications of gums in pharmaceutical and cosmetic sus-
pensions
Ind. Engin. Chem. 23, 12 (1984)