



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

FORMULACION DE UNA SUSPENSION PARA
UN FASCIOLICIDA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

ANGEL CLAUDIO CORTES FUERTE



MEXICO, D. F.



EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA

2005

m350850



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

FORMULACION DE UNA SUSPENSION PARA UN FASCIOLICIDA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A:

ANGEL CLAUDIO CORTES FUERTE

MEXICO, D. F.

2005

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: ANGEL CLAUDIO
CORTES FUERTE

FECHA: 1 - Diciembre 2005

FIRMA: [Firma manuscrita]

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: PROFRA. NORMA TRINIDAD GONZALEZ MONZON

VOCAL: PROFRA. MARIA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS

SECRETARIO: PROF. MARTIN RUEDA ESPINOSA

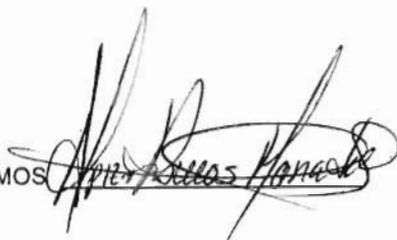
1er. SUPLENTE: PROF. ANGEL AVILA VILLAGRAN

2do. SUPLENTE: PROFRA. MARIA GUADALUPE DIAZ NANCLARES

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA: LABORATORIO DE TECNOLOGIA FARMACEUTICA. FACULTAD DE QUIMICA. UNAM.

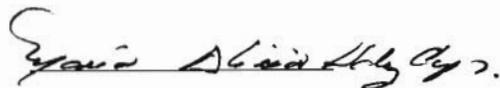
ASESOR DE TESIS:

M en C. MARIA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS



SUPERVISOR TÉCNICO:

M en C. ALICIA HERNANDEZ



SUSTENTANTE:

ANGEL CLAUDIO CORTES FUERTE



CAPITULO 1. OBJETIVO

Desarrollar una formulación de suspensión para un fasciolicida.

CAPITULO 2. INTRODUCCIÓN

La fasciolosis es una zoonosis parasitaria causada por el trematodo *Fasciola hepatica*, es responsable de grandes pérdidas económicas en todo el mundo y aunque su distribución es cosmopolita, se encuentra preferentemente en los países con climas tropicales y subtropicales. Esta zoonosis se relaciona con la mala aplicación de las normas sanitarias o la escasez de las mismas en los criaderos y granjas, lo cual se presenta con mucha frecuencia en los países en vías de desarrollo, como es el caso de México. Cuando este parásito se encuentra ya alojado en el hígado del hospedero (habitualmente ganado bovino y ovino), causa trastornos digestivos. Esto conlleva a una disminución o falta de aumento de peso en animales en desarrollo y de engorda, con la consecuente baja producción de carne, también se reduce la producción de leche y lana.

La fasciolosis es causada por el trematodo *Fasciola hepatica* y *F. gigantica*. Estos trematodos producen cuadros sistémicos y fenómenos alérgicos durante su migración en el huésped definitivo (mamíferos herbívoros y el hombre), así como lesiones de leves a graves en conductos biliares. Algunos otros nombres de la fasciolosis son: Distomatosis hepática, Hígado podrido, Mal de botella, Palomilla y Conchuela de hígado picado.

El fasciolicida alfa (5-cloro-2-metil-6-(1-naftiloxi)-1H-benzimidazol) es un compuesto químico con propiedades fasciolíticas importantes que necesita ser reformulado para una adecuada administración y para tener un método estandarizado de producción de la forma farmacéutica. Una formulación en la que pueda dosificarse de forma sencilla en los animales de diferente peso corporal y que sea fácilmente manejable.

El fasciolicida alfa es un compuesto de reciente síntesis que ha demostrado tener actividad contra los trematodos antes descritos. La mayoría de los fasciolicidas disponibles en la actualidad son eficaces contra las formas maduras del parásito, otras en cambio son eficaces contra el parásito en los estadios juveniles. En cambio el fasciolicida ha mostrado resultados prometedores contra los estadios juveniles y adultos de la *F. hepática* en las pruebas tanto *in vitro e in vivo*, como en las pruebas farmacocinéticas.

Su alta insolubilidad en agua impide el uso de una forma farmacéutica en la que el fasciolicida estuviera disuelto en agua, como jarabes o una solución oral, o bien polvos para reconstituir. Las cápsulas de gelatina dura y las tabletas permiten la administración de este tipo de compuestos insolubles en agua, sin embargo presentan la característica de la dosificación única, que para el caso del fasciolicida resulta una desventaja, pues para su administración se debe ajustar la dosis al peso del animal.

Una suspensión es una forma farmacéutica, en la cual existe uno o más fármacos (fase dispersa) en una fase acuosa (fase dispersante) donde estos no son solubles.

Las suspensiones pueden ser la opción para resolver el problema de la administración de fármacos poco solubles, estas deben ser lo suficientemente viscosas para mantener las partículas del fármaco separadas unas de otras, pero también lo suficientemente fluidas para permitir su fácil administración. La viscosidad requerida en la suspensión, depende de la tendencia del principio activo a sedimentar (formación de una torta), que a su vez depende del tamaño de la partícula y de la densidad del polvo (reología del polvo) y de la interacciones que el mismo principio activo ejerza sobre si mismo (fuerzas de atracción y repulsión).

Las suspensiones favorecen la estabilidad química del fármaco, por no tener al mismo en solución.

La fabricación de una suspensión es sencilla, rápida y no requiere de equipo muy costoso.

La formulación de la suspensión que contiene al fasciolicida alfa, está sustentada en el estudio del comportamiento de los diferentes componentes de la suspensión en cada una de las etapas de fabricación, en cuanto a viscosidad, apariencia, formación de flóculos, volumen de sedimentación y en la etapa final, estabilidad de la suspensión.

La viscosidad de esta suspensión esta determinada por el tamaño de partícula del fasciolicida alfa, la concentración del agente suspensor "Avicel[®]" y el tipo de partícula de este, la presencia de un agente antimicrobiano en forma de sal sódicas (metilparabeno) y otro que no es sódico (propilparabeno).

La aspecto de la suspensión esta determinada principalmente por el principio activo (fasciolicida alfa), así como por el agente suspensor (Avicel[®]), también depende de estos la formación de flóculos y el volumen de sedimentación.

CAPITULO 3. GENERALIDADES

3.1.- Fasciolosis

El agente causal *F. Hepatica* es un gusano hermafrodita que mide hasta 3 cm de longitud y cerca de 1.5 cm de ancho, es de color café blanquecino, su tegumento esta formado por una capa citoplásmica continua sin límites celulares y cuyos núcleos se localizan por debajo la capa muscular superficial. La superficie del tegumento tiene numerosas espinas. Tienen una forma característica debido a la presencia en el extremo anterior de un cono cefálico; ligeramente por encima y debajo de éste, se encuentran las ventosas oral y ventral (acetábulo), esta última muy prominente le sirve como órgano de fijación. Debajo de la ventosa ventral se abre el poro genital. El tiempo de vida de la *F. Hepatica* oscila entre 3 y 5 años.

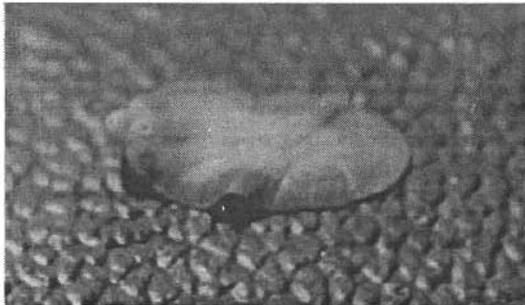


Figura 1. *Fasciola hepatica* adulta, extraída durante la intervención quirúrgica de una mujer con fasciolosis.

En el ciclo de vida de la *F. Hepatica* el hombre se infesta al ingerir berros, lechuga, alfalfa, etc.; los cuales llevan adheridas las metacercarias, que son la forma infestante del parásito. También puede infestarse al beber agua de manantiales contaminados y

posiblemente al consumir hígados parcialmente cocidos de animales infestados con formas juveniles de la Fasciola en migración.

Una vez que se encuentra en el animal, la fasciola se autofecunda y produce huevecillos que son expulsados en las heces fecales, llegando al agua y madurando en una o dos semanas, dentro de ellos una larva ciliada, el miracidio, empuja el opérculo y sale al exterior donde se moviliza activamente en busca de un huésped intermediario. Este intermediario es un caracol pulmonado de agua dulce del género *Limnaea*, al que invade utilizando acciones mecánicas e histolíticas; ya que en su interior se convierte en espiroquiste; el que por el principio de poliembrionia (de un solo embrión se derivan muchos) produce la primera generación de redias, aproximadamente 20 días después. Una semana después las redias producen una segunda generación, que al transformarse en cercarias abandonan el caracol y maduran en el agua (un miracidio se transforma en alrededor de 500 cercarias). Las cercarias pierden la cola, se redondean y enquistan en plantas acuáticas y en material inerte como los plásticos y el cartón, transformándose en metacercarias (forma infestante para los animales herbívoros y el hombre).

Cuando las metacercarias son ingeridas por el hombre, al llegar al duodeno se desenquistan y se convierten en formas juveniles o distomas, las cuales atraviesan la pared celular hasta llegar a la cavidad peritoneal. De esta última migran hasta alcanzar el hígado, perforan la cápsula hepática, se introducen y continúan su camino por el parénquima hepático causando a veces serios daños, hasta penetrar en los conductos biliares en donde se convierten en adultos unos dos o tres meses más tarde.

Algunas formas juveniles se extravían durante la migración y se alojan en el peritoneo, donde suelen causar cuadros graves. También pueden parasitar en forma errática otras estructuras como el páncreas, pulmón y tejido subcutáneo.

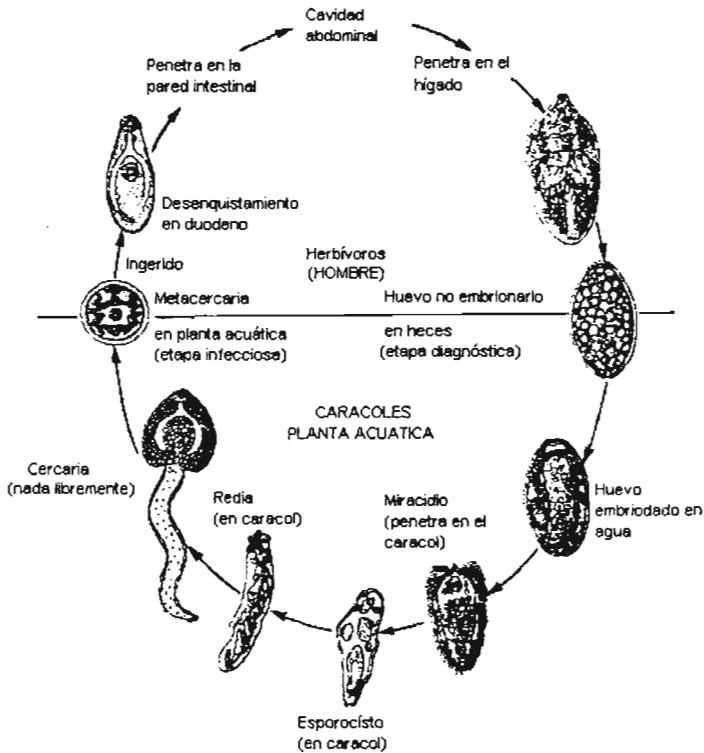


Figura 2. *Fasciola hepatica*; *Fasciola gigantica*-Ciclo de vida del trematodo del hígado.

Cuando este parásito se encuentra ya alojado en el hígado del hospedero (habitualmente ganado bovino y ovino), causa trastornos digestivos. Esto conlleva a una disminución o falta de aumento de peso en animales en desarrollo y de engorda, con la consecuente baja producción de carne. También se reduce la producción de leche y lana, lo que puede repercutir en la salud de las crías; además de que el índice de abortos es mayor y puede conducir a infertilidad precoz.

El control de la infección puede lograrse

- 1) Deseccando aguas estancadas o instalando sistemas de drenaje adecuados en zonas afectadas o bien por el uso de molusquicidas (por el caracol del género *Limnaea*).
- 2) Por medio de antihelmínticos en el tratamiento de los animales.

El control del caracol es bastante difícil y costoso, además de que algunos molusquicidas son letales para otro tipo de animales; es por ello que la quimioterapia es el procedimiento elegido para el control y/o eliminación del trematodo *F. Hepática* en las zonas endémicas

La mayoría de los fasciolicidas disponibles en la actualidad son eficaces contra las formas maduras del parásito, sin embargo solo el diamfenetide (Coriban®) y el triclabendazol (Fasinex®) han demostrado tener eficacia contra los estadios juveniles del parásito. En el caso de Coriban® se ha reportado que su eficiencia decrece a medida que el parásito alcanza su madurez. Para el triclabendazol, el fasciolicida más ampliamente usado para el tratamiento de esta infección, se han reportado casos de *F. Hepatica* resistente a este principio activo en ganado ovino y bovino.

Ya se han identificado resistencias a un número de fasciolicidas tanto in vitro como in vivo. Se sabe que triclabendazol a 10 mg/Kg reduce su eficacia contra fasciola de 2 semanas de vida de 98 a 60%. En Australia, el Triclabendazol usado en ovejas a 10 mg/Kg fue ineficaz contra Fasciola de 2, 4, 6 y 12 semanas de vida; y a dosis de 20, 45 y 67 mg/Kg fue ineficaz contra Fasciola de 4 y 6 semanas de vida, es más, a dosis de 100 mg/Kg su eficacia se redujo a menos del 80% contra Fasciola de 6 semanas de vida.

Recientemente en Australia, el éxito de combinaciones sinérgicas de fármacos de diferentes grupos químicos previenen la resistencia y se han usado en casos de *Fasciola* probadamente resistentes. Triclabendazol – Clorsulon o Triclabendazol – Luxabendazol (un nuevo benzimidazol de espectro ampliado) alcanzan alta eficacia contra cepas de *Fasciola* de 6 semanas de edad a dosis menores de las usualmente recomendadas individualmente. También han mostrado fuerte efecto sinérgico las combinaciones Closantel (7.5 mg/Kg) – Triclabendazol, Closantel – Clorsulon y Closantel – Luxabendazol.

Con el objeto de estudiar más moléculas que puedan convertirse en una alternativa terapéutica para esta zoonosis, se diseñó el 5-cloro-2-metiltilio-6-(1-naftiloxi)-1H-bencimidazol (fasciolida alfa), que ha demostrado ser eficaz contra la *fasciola hepatica* en todos sus estadios, según los estudios realizados.

El principio activo, fasciolida alfa es un compuesto de reciente síntesis 5-cloro-2-metiltilio-6-(1-naftiloxi)-1H-bencimidazol, para la síntesis de este compuesto se parte de materias primas de fácil adquisición como son la 3,4-dicloroanilina y de pasos sencillos de síntesis, que sin embargo el hecho de ser fáciles no implica que estos sean rápidos, por lo que obtener el principio activo es tardado.

El fasciolida alfa es una sustancia casi insoluble por lo que solo es posible mojarla usando una forma de agitación muy vertiginosa como el Ultraturrax (maquina de mezclado de líquidos).

3.2.-Las suspensiones y sus componentes.

3.2.1.-Definición.

Una suspensión es un sistema heterogéneo que consiste en dos fases, una es continua o externa, que es generalmente un líquido o un semisólido y la otra es dispersa o interna, que es insoluble en la primera.

Para los preparados farmacéuticos que se conocen como suspensiones se debe hacer hincapié en que es un sólido disperso en un líquido, y que el estado de subdivisión del mismo tiene como límite inferior aproximadamente $0.1\ \mu\text{m}$, de ahí hasta partículas que decantan o sedimentan durante el reposo.

Una suspensión farmacéutica puede definirse como una dispersión grosera que contiene material insoluble, finamente dividido, suspendido en un medio líquido.

Una suspensión aceptable debe poseer ciertas cualidades, por ejemplo, que la fase dispersa no debe sedimentar rápidamente, las partículas que sedimentan no han de formar un sólido difícil de resuspender ("cake o torta") con agitación y se forma una mezcla uniforme y homogénea a la vista. La suspensión no debe ser demasiado viscosa, para que pueda ser vertida fácilmente y no se dificulte su administración.

La mayoría de las suspensiones se llegan a separar con el tiempo; sin embargo, el objetivo principal al desarrollar la formulación no es evitar esta sedimentación, sino disminuir al máximo su velocidad de sedimentación, permitir la fácil resuspensión del sólido y evitar que se aglomeren las partículas formando una "torta".

Además de las propiedades físicas, químicas y farmacológicas que deben ser óptimas, factores como el tamaño de partícula, el área superficial, la inhibición del crecimiento de cristales y los cambios polimórficos tienen una importancia especial.

Finalmente es deseable que la suspensión contenga ingredientes fáciles de adquirir, que puedan incorporarse a la mezcla con cierta facilidad y que pueda ser preparada usando métodos y equipos estandarizados.

Una suspensión es una clase particular de dispersión, con la fase dispersa o fase suspendida que es dispersada uniformemente por agitación mecánica, en la fase dispersante llamada el medio suspensor o vehículo. La fase interna, consiste de una distribución homogénea o heterogénea de partículas sólidas, teniendo un tamaño específico, la uniformidad es mantenida a lo largo de la suspensión o vehículo, mediante el uso de algún o algunos agentes suspensores. Además al contrario de las disoluciones, las partículas suspendidas exhiben un grado mínimo de disolución en la fase externa. En una suspensión coloidal los sólidos son menores de 1 μm de tamaño. En una suspensión tosca los sólidos de menor tamaño son de aproximadamente 1 μm . El límite superior práctico, en una suspensión tosca es aproximadamente 50-75 μm . cuando uno o más tipos de partículas sólidas constituyen la fase interna y estos tienen un efecto farmacéutico o fisiológico se conoce como suspensión farmacéutica.

Existen tres clases generales de suspensiones farmacéuticas: las oralmente administradas, las aplicadas externamente (tópicas) y las inyectables (parenterales).

3.2.2.- Suspensiones orales

El volumen de los sólidos de una suspensión oral pueden variar considerablemente, por ejemplo las preparaciones antibióticas pueden contener 125-500 mg de material sólido activo en una dosis de 5 mL por cucharada, considerando que el fármaco se puede concentrar en un menor volumen de líquido, puede proporcionar la misma cantidad de

fármaco insoluble en una o dos dosis de 1 mL. Antiácidos y suspensiones radiológicas contienen cantidades altas de material suspendido para administración oral. El vehículo puede ser un jarabe una solución de sorbitol, etc. Y puede contener saborizantes y/o colorantes artificiales, agentes suspensores, siempre teniendo en cuenta que esto puede afectar la estabilidad de las suspensión, también hay que ajustarse a las necesidades del consumidor y la apariencia de la suspensión para con el mercado.

3.2.3.- Suspensiones tópicas

Históricamente la aplicación externa de una preparación es el ejemplo más viejo de una suspensión farmacéutica. Preparación de Calamina USP así como otras preparaciones dermatológicas están estrechamente asociadas al desarrollo técnico de las suspensiones farmacéuticas.

Por que la seguridad y las consideraciones de toxicidad son importantes en términos de aceptabilidad dermatológica, primero se introdujeron muchos agentes en forma de suspensión en formulaciones tópicas.

En suma, la acción protectora y las propiedades cosméticas de las preparaciones tópicas usualmente requieren una alta concentración de la fase dispersa, a menudo en exceso del 20%. Por consiguiente, las preparaciones tópicas representan el mejor ejemplo de suspensiones que exhiben proporciones de sedimentación bajas. Varios vehículos farmacéuticos se han usado en la formulación de preparaciones tópicas incluyendo diluciones aceite en agua o agua en aceite en bases de emulsiones, cremas dermatológicas, magmas y suspensiones de arcilla.

3.2.4.- Suspensiones parenterales

Los sólidos contenidos en las suspensiones parenterales normalmente están entre 0.5 y 5.0%, salvo las formas insolubles de penicilina en las que las concentraciones de antibiótico pueden exceder del 30%. Estas preparaciones estériles son designadas para vías como la intramuscular, intradérmica, intra-articular, o administración subcutánea. La viscosidad de las suspensiones parenterales debe ser baja para facilitar su administración. Los vehículos comunes para las suspensiones parenterales incluyen conservador 0.9% (como los parabenos), solución salina o un aceite vegetal aceptable.

El factor primario que gobierna la selección de ingredientes es la seguridad. Suspensiones oftálmicas deben de prepararse de manera estéril, el vehículo empleado debe de ser isotónico y acuoso en su composición.

3.2.5.- Aplicaciones de las suspensiones

Una suspensión es a menudo seleccionada como una forma de dosificación de fármacos insolubles y fluidos no acuosos cuando la forma de administración requiere que así sea, para que llegue al sitio de acción o para que no se comprometa su estabilidad y entonces sea seguro. Para la administración oral, el sabor de un fármaco amargo o desagradable puede ser enmascarado escogiendo a menudo una forma insoluble del fármaco activo.

Una suspensión acuosa es una forma de dosificación oral útil para fármacos insolubles o pobremente solubles. La gran área superficial de las partículas del fármaco disperso facilita la absorción, al contrario de las partículas de fármacos contenidas en tabletas o cápsulas, la disolución del fármaco en suspensión, comienza en los fluidos

gastrointestinales. Las partículas más pequeñas se disuelven más rápidamente que las partículas de mayor tamaño.

Las suspensiones parenterales son una forma de dosificación ideal para liberaciones prolongadas. En la administración de un fármaco en suspensión acuosa u oleaginosa este se está liberando constantemente del lugar de administración, ya sea subcutáneo o intramuscular. El depósito actúa como reservorio del fármaco liberándose de este lentamente, pero esto depende de la solubilidad relativa del fármaco a los fluidos del organismo en la zona aplicada, del vehículo en el cual fue suspendido, pero en general siempre se desea que sea una liberación prolongada, por lo cual se escogen vehículos que así lo permitan.

Sólidos hidrofóbicos e hidrofílicos

Sólidos solubles, sin tener en cuenta el tamaño de la partícula, los sólidos que tienen una tensión interfacial baja en el agua son llamados sólidos hidrofílicos. Estos sólidos incluyen arcillas (bentonita, kaolín, talcos de magnesio, aluminio y silicatos): sales de bismuto, sulfato de bario, carbonatos, hidróxidos, u óxidos de calcio, magnesio, zinc, y aluminio; y dióxido de titanio. La hidrofilia de una pizca de polvo de un compuesto, puede investigarse con la ayuda de la absorción de humedad. Se dicen polvos insolubles a los que absorben humedad debajo de las humedades relativas de 70-80% a temperatura ambiente.

Sólidos finos insolubles que no son fácilmente humedecidos a través del agua y tienen una tensión interfacial relativamente alta son llamados sólidos hidrófobos. Estos incluyen un gran número de compuestos orgánicos de baja densidad y sustancias farmacéuticas como carbón vegetal y azufre. La naturaleza hidrofóbica de este último grupo está acentuada por el aire atrapado o adsorbido en la superficie de estas partículas. Los materiales hidrofóbicos pueden ser disueltos por aceites y líquidos semipolares y son

llamados sólidos lipofílicos; recíprocamente los materiales hidrofílicos se comportan como los sólidos lipofóbicos en aceites.

Sólidos hidrofílicos pueden suspenderse fácilmente en agua sin la ayuda de un tensoactivo o agente de mojado y recíprocamente sólidos hidrofóbicos pueden suspenderse fácilmente en aceites sin la ayuda de un surfactante de lípidos.

Consideración del tamaño de partícula

El diámetro del tamaño de partícula y la distribución del tamaño de partícula de fármacos insolubles son consideraciones importantes en la estabilidad de una suspensión farmacéutica.

El tamaño de partícula del fármaco es un factor importante en la apariencia del producto, en las proporciones y la solubilidad del fármaco, en la absorción *in vivo*, la facilidad para resuspender la suspensión y en la estabilidad de la misma. Las partículas de fármacos insolubles rara vez son esferas uniformes o cubos, aun después de la reducción del tamaño de partícula. Las distribuciones amplias del tamaño de partícula generalmente llevan a una suspensión con una alta densidad. Los sistemas con diferentes formas (agujas, filamentos o prismas) frecuentemente producen suspensiones con una baja densidad.

El crecimiento de cristales o el cambio en el tamaño de partícula en un fármaco en suspensión y fármacos ligeramente solubles pueden ocasionar problemas serios en la estabilidad de la suspensión y esto puede deberse a uno o más de los mecanismos siguientes:

- Una disminución en el tamaño de partícula aumenta su solubilidad.
- Un cambio en la temperatura de almacenamiento, mayor a 20°C

- Formas polimórficas que cambian a otras formas cristalinas más estables. Los cambios en los cristales tienden a aumentar la solvatación o la hidratación.
- Una reducción en el tamaño de partícula cambia el área de contacto con el líquido y eso puede aumentar o disminuir la solubilidad y por lo tanto aumentar o disminuir el tiempo que hay que agitar para incorporar en fármaco a la suspensión.

El crecimiento de cristal y cambios en distribución de tamaño de partícula generalmente pueden ser controlados empleando uno o algunas de los procedimientos siguientes y técnicas:

1. Selección de partículas con un intervalo específico de microcristales entre 1 y 10 μm .
2. Selección de la forma cristalina que posea más estabilidad en agua. La forma cristalina más estable generalmente es la que tiene el punto de fusión más alto.
3. No debe ser usada mucha energía durante el proceso de reducción del tamaño de partícula. La formación de los microcristales es mejor cuando se controla la técnica de precipitación evitando el choque frío.
4. Usar algún agente que reduzca la tensión interfacial entre el sólido y el vehículo.
5. Usar un coloide protector, como gelatina, goma o un derivado de celulosa, que inhibe la disolución y la formación de cristales.
6. Una viscosidad alta en la suspensión retarda la disolución y consecuentemente la formación de cristales.
7. Evitar temperaturas extremas durante la producción o el almacenamiento de la suspensión.
8. La sobresaturación de la suspensión favorece la formación de cristales y desestabiliza la suspensión.
9. Un rápido enfriamiento o choque frío favorece la formación de cristales.

10. Experimentar con la forma de cristalización con diferentes solventes para obtener cristales con diferente forma y estabilidad.
11. Las impurezas o sustancias extrañas durante la cristalización afectan la reproducibilidad y la agregación de las partículas
12. Las condiciones de cristalización y el control de las mismas es esencial para evitar variaciones en la forma, el tamaño del cristal y en su punto de fusión.

3.2.6.- Estabilidad de suspensiones

La estabilidad química de un fármaco en suspensión es controlada por el hecho de que, la degradación se relaciona con la concentración del fármaco en disolución, en lugar de a la concentración total del fármaco en el producto. Generalmente un fármaco en suspensión solo se descompone gradualmente tanto como se disuelve la fase sólida, es decir siempre hay disuelta una parte igual del fármaco en la suspensión que corresponde a su solubilidad.

La degradación de un fármaco en una suspensión generalmente sigue una cinética de orden cero. Con una proporción constante que depende de la solubilidad y el punto de saturación de el fármaco en suspensión. Reduciendo la solubilidad del fármaco en suspensión, disminuye la porción del mismo que se degrada. La potencia de una suspensión puede ser mejorada seleccionando un valor de pH o un intervalo donde el fármaco es menos soluble o una sal que no sea soluble en la fase dispersante. También puede describirse descomposición en suspensiones como una difusión controlada del proceso o catálisis iniciada por factores medio ambientales como oxígeno, luz y trazas de metales.

Es una regla que las suspensiones farmacéuticas son afectadas por factores tanto físicos como químicos.

Por que una suspensión existe en más de un estado (líquido y sólido), hay diferentes maneras en las que el sistema puede sufrir cambios físicos o químicos, algunas de las dificultades más obvias envueltas en la predicción de la estabilidad son las basadas en las relaciones hidrostáticas simples (ley de Stoke's, etc) usada para predecir el asentamiento de partículas esféricas, la defloculación, partícula libre cayente, que no son afectados por la interacción partícula-partícula o interacciones partícula-vehículo. Suspensiones que exhiben un flujo no Newtoniano son difíciles de definir en términos de las relaciones de estabilidad básica. Además suspensiones que se describen en términos de una sola partícula representativa no reflejan la influencia de la entera distribución del tamaño de partícula.

Las predicciones de la estabilidad química son a menudo complicadas por la dificultad de determinar el pH dentro de la suspensión, por que a menudo hay cambios en la superficie del electrodo por las partículas que lo cubren, diferencias entre el volumen de suspensión e interacciones del sobrenadante con el vehículo. Una elevada temperatura acelera la prueba de estabilidad, frecuentemente produce efectos en la viscosidad, solubilidad de la partícula y tamaño de distribución.

Suspensiones defloculadas

El método empírico de producir suspensiones farmacéuticas es basado en un esfuerzo por preparar una dispersión defloculada estable de un fármaco en un vehículo conveniente para la suspensión. En el pasado, a menudo una serie de suspensiones eran preparadas usando diferentes concentraciones de un agente suspensor, para identificar la

concentración que daba la mejor apariencia y estabilidad a la suspensión, la preparación final normalmente se pasaba a través de un homogenizador o molino de coloide para mejorar la dispersión final. Se producían suspensiones homogéneas viscosas de buena apariencia; sin embargo, después de algún tiempo, las partículas del fármaco sedimentaban formando un paquete duro (torta) que era casi imposible de resuspender aunque se usara un movimiento vigoroso. Partículas pequeñas y/o los agregados pequeños alcanzaban el fondo del recipiente durante un periodo de tiempo, con lo que se producían capas compactas de sólidos.

La interacción entre partículas es relativamente grande, cuando distancia entre partículas es pequeña y las débiles fuerzas de atracción de van der Waals, disminuyen exponencialmente cuando la distancia es apreciablemente grande. Por factores como estos las condiciones frecuentemente llevan al fenómeno de "torta" o sedimento y requiere de agitación vigorosa para la resuspensión.

La inestabilidad física de las primeras suspensiones defloculadas llevó a otros métodos para producir suspensiones farmacéuticas físicamente estables. Por ejemplo, la densidad del vehículo se hizo casi igual a la densidad de los cristales o partículas del fármaco en suspensión. Si las partículas de fármaco son bastante pequeñas y el vehículo suficientemente viscoso, las partículas permanecen suspendidas indefinidamente de acuerdo con la ley de Stoke's.

La ley de Stoke's es la siguiente:

$$V = d^2 \frac{(\rho_s - \rho_L) g}{18 \eta}$$

Donde:

V = velocidad de sedimentación (cm/seg).

d = diámetro de la partícula (cm).

ρ_s = densidad de la partícula (g/mL).

ρ_L = densidad del medio de dispersión (g/mL).

g = aceleración de la gravedad (980.7 cm/seg²).

η = viscosidad (g/cm seg).

Se observa en esta ecuación que el cuadrado del diámetro es directamente proporcional a la velocidad de sedimentación, lo cual nos dice que las partículas pequeñas sedimentan más lentamente que las partículas grandes.

Es importante resaltar que la ecuación es válida para suspensiones diluidas (menor a 2g/100 mL), partículas esféricas (con una dispersión homogénea) y además que no presente interacciones moleculares. Resulta evidente que con las limitaciones antes mencionadas la ley de Stoke's no proporciona datos precisos, aunque en la mayoría de los casos, es de gran ayuda para estimar la velocidad de sedimentación de las suspensiones.

La ley de Stoke's también establece que al aumentar la viscosidad del medio de dispersión habrá una disminución de la velocidad de sedimentación, sin embargo, hay que tener en cuenta que suspensiones demasiado viscosas resultan difíciles de administrar y

que una suspensión con un alto grado de viscosidad no garantiza que no se forme una torta en la suspensión.

Por que la densidad de cristales o partículas de fármacos orgánicos se encuentra entre 1.1 y 1.5 g/cm³, los únicos vehículos líquidos para el uso oral con densidades bastantes altas para ser consideradas son la solución de Sorbitol (USP) 1.29 g/cm³, Jarabe (USP) 1.31 g/cm³ y jarabe de maíz alto-fructosa 1.41 g/cm³. En la práctica, sin embargo, es sumamente difícil preparar suspensiones por emparejamiento de densidades, solo por que la dilución con agua y otros líquidos reducen la densidad del vehículo. No obstante, el uso de líquidos de alta densidad como vehículos tiene un efecto venéfico en la estabilidad física.

Las velocidades aproximadas establecidas, para las partículas no floculadas de varios tamaños que en promedio estaban en el rango de 0.2-200 µm, en las diferencias de densidad entre las partículas sólidas y el líquido suspendido de 0.2 y 2.0 g/cm³, respectivamente, con viscosidad absoluta en el líquido suspendido entre 1 y 1000 centipoise (cp o mPa s).

De acuerdo con el análisis hecho por los investigadores, suspensiones del tipo permanente que tienen una viscosidad de menos de 0.14 cm por año a 25°C, pueden obtenerse con un líquido suspensor de una viscosidad de 1000 cp, una diferencia de 0.2 g/cm³ o menos y un tamaño medio de la partícula del sólido suspendido de 0.2 µm. Este es un conjunto difícil de criterio que debe encontrarse para la mayoría de las suspensiones farmacéuticas.

Tabla 1. Clasificación de algunos sólidos insolubles de uso farmacéutico según su densidad

Sólidos	Densidad cristalina (g/cm ³)
Hidrofilicos	
Oxido de aluminio	4.0
Bentonita	2.2
Bicarbonato de bismuto	6.9
Dinitrato de bismuto	4.9
Carbonato de calcio	2.6
Oxido de calcio	3.3
Fosfato dibásico de calcio	2.3
Sulfato de calcio hidratado	2.4
Oxido férrico	5.3
Kaolín	2.4
Silicato de aluminio y magnesio	2.0
Carbonato de magnesio	3.0
Oxido de magnesio	2.8
Oxido de magnesio pesado	3.6
Talco	2.7
Dióxido de titanio	4.3
Oxido de zinc	5.5
Hidrofóbicos	
Aspirina	1.4
Ácido benzoico	1.3
Ácido bórico (polvo)	1.4
Estearato de calcio	1.0
Celulosa microcristalina	1.5
Griseofurvina	1.4
Estearato de magnesio	0.9
Parafina	0.9
Fenobarbital	1.3
Acetato de prednisolona	1.1
Progesterona	1.1
Acido estearico	1.4

Porque la distribución del tamaño de partícula en la mayoría de las suspensiones farmacéuticas es arriba de $1\ \mu\text{m}$, sistemas defloculados se separan muy despacio en fases, con las partículas más grandes que sedimentan más rápidamente que las partículas más pequeñas. Finalmente, estas forman un sedimento firme que es difícil de resuspender. Cuando los investigadores observaron al microscopio la suspensión dispersa, esta consiste en partículas individuales y no muestra ninguna asociación clara.

Las suspensiones defloculadas son producidas por tres métodos.

Repulsión mutua a grande potencial- ζ

Esto es mejor logrado por la adsorción de un electrolito (KCl) o polielectrolito dispersante (hexametáfosfato de sodio) en la superficie de las partículas suspendidas a crear una repulsión mutua fuerte entre las partículas suspendidas. Por ejemplo, estabilidad moderada es lograda cuando el potencial ζ esta entre ± 30 y ± 60 mV, y buena a excelente estabilidad física es lograda cuando el potencial ζ esta entre ± 60 y ± 100 mV. En tanto el tamaño y la densidad de las partículas suspendidas aumente más allá de $1\ \mu\text{m}$ y $1.0\ \text{g}/\text{cm}^3$, respectivamente, el efecto del potencial ζ se ve disminuido.

Adsorción de un pequeño coloide hidrofílico o lipofílico en grandes partículas suspendidas

Cuando un coloide protector hidrófilo se encuentra fuertemente hidratado, como es la gelatina, esta se encuentra adsorbida en la superficie de las partículas suspendidas, la afinidad de esta por el agua excede la atracción mutua de partículas adyacentes con

otras. El coloide protector y las moléculas de agua forman puentes de hidrógeno lo cual forma una capa de hidratación protectora para cada una de las partículas suspendidas.

Impedimento estérico debido a la adsorción de un tensoactivo no iónico o polielectrolito.

Adsorción de un polímero no iónico (goma de celulosa) o surfactante (polisorbato 80) de cadenas lo suficientemente largas crea e impide a las partículas suspendidas adyacentes acercarse lo suficiente para unirse con otras por impedimento estérico. La estabilización por impedimento estérico. La estabilización estérica tiene una ventaja por encima de la estabilización electrostática, la estabilización por impedimento estérico es relativamente insensible a la presencia de electrolitos en el vehículo.

Por que muchas suspensiones farmacéuticas no son capaces de alcanzar un estado de repulsión electrostática completa y mantener a las suspensiones en un estado defloculado, muchos investigadores consideran la técnica como inaplicable.

Suspensiones floculadas

Las definiciones siguientes deben aclarar las confusiones que existen entre los siguientes tres términos: floculación, aglomeración y coagulación. El termino agregación puede aplicar a los tres.

Floculación se refiere a la formación de un agregado flojo de partículas discretas formando una red debido a la adsorción física de macromoléculas y la formación de puentes por la interacción química (precipitación), o cuando el largo alcance de las fuerzas de atracción de van der Waals exceden el corto alcance de las fuerzas de repulsión. Al floculo se refiere como a un floculo estable cuando normalmente contiene

cantidades variantes de medio líquido o vehículo dentro de la red que forma debido a su estructura.

En aglomeración, un gran número o masa de partículas son estrechamente unidas como agregados en un estado sólido o líquido. Coagulación o sobrefloculación se refieren a la masa de partículas solo en un estado líquido y algunas veces en la forma de un gel fluido. Partículas agregadas o sistemas sobrefloculados, incluyendo películas de superficie adsorbidas, están en contacto superficial con cada una de las otras, y cada masa o coágulo es una unidad. Las partículas de tal coágulo son unidas por fuertes fuerzas de unión película-película. Suspensiones coaguladas como suspensiones defloculadas son vigiladas a todo momento.

Poco después de fabricadas las suspensiones, se toman pasos para prevenir el crecimiento de las micropartículas en las suspensiones, por que la proporción de partículas pequeñas solubles es más alta que la de los cristales grandes, el crecimiento de los cristales esta favorecido termodinámicamente, este fenómeno tiende a promover la formación de una torta o agregado de partículas que sedimentan.

La creación de una cubierta protectora o capa límite (con un coloide hidrofílico) sobre las partículas ofrece una mejor protección contra el crecimiento de los cristales, pero claro que las barreras protectoras pueden o no flocular, las partículas del sustrato, la señal y la carga potencial de la superficie de las mismas partículas (incluso aquellas con una capa doble) pueden ser floculadas o dispersas (defloculadas).

En contraste con las suspensiones defloculadas, las suspensiones floculadas son consideradas más estables farmacéuticamente (aunque coloidalmente inestables), siempre pueden ser resuspendidas mediante agitación suave. Puede producirse severa sobrefloculación por la adición excesiva del agente floculante o por la exposición prolongada a temperaturas extremas (hielo ciclos de deshielo) puede producirse un

coágulo o aglomerado y volverse un sistema irreversible (aún con agitación vigorosa). El término placa es usado para describir esencialmente aglomerados compactos, considerando que el término coágulo es reservado para masas de partículas más espesas o tridimensionales. En la ausencia de un coloide protector se lleva a cabo la formación de cristales o el crecimiento de estos. Algunos autores se refieren al floculo estable como un estado parcialmente floculado. Dicho simplemente a mayor contacto partícula-partícula más alto es el grado de floculación.

Las principales ventajas de un floculo estable son las siguientes.

Los agregados tienden a romperse con facilidad mediante la aplicación de una agitación moderada, como agitación en la botella o en un frasco pequeño, o por el flujo a través de un orificio pequeño (aguja hipodérmica y/o jeringa) y forman una red extendida de partículas nuevamente cuando la fuerza ya no se aplica. Por consiguiente imparte una estructura estable a la suspensión con prácticamente ningún aumento de la viscosidad.

En contraste con los sistemas defloculados, el floculo estable se forma rápidamente, normalmente con un alto volumen de sedimento, y puede ser fácilmente resuspendido aun cuando la suspensión ha estado almacenada por largos periodos de tiempo. La compactación del sedimento no es rápida y se mantiene una uniformidad de la suspensión con agitación periódica razonable, los flóculos estables pueden ser producidos empleando técnicas asépticas y en el las suspensiones pueden usarse vehículos que sean seguros para la aplicación intramuscular.

Las suspensiones farmacéuticas son preparadas usando varios métodos. La elección depende de las propiedades del fármaco y de la clase de suspensión deseada. Los siguientes ejemplos ilustran como se puede preparar una suspensión por procedimientos de floculación.

1. El agente de mojado, polisorbato 80 (no mas de 0.1-0.2% de la concentración final), se disuelve en aproximadamente la mitad del volumen final del vehículo acuoso. Un surfactante aniónico puede ser usado como agente de mojado. Este agente es sin embargo sensible a los cambios de pH y a los cambios de concentración de electrolitos.
2. Partículas ultrafinas del fármaco a la concentración final deseada son uniformemente y cuidadosamente extendidas sobre la superficie del vehículo, y con esto se permite que el fármaco se moje tranquilamente por un periodo de 16 h (de noche)
3. Se hace un mojado del fármaco y este se pasa a través de una malla de alambre fino (malla tamaño 100 para el más grande de 120 μm) para quitar el polvo pobremente húmedo. Un solo paso a través de un molino de coloide puede lograr el mismo resultado.
4. Un concentrado del fármaco es agitado suavemente con un impulso tipo mixer.
5. Una pequeña cantidad de solución de cloruro de aluminio hexahidratado 10 % p/v se agrega a el fármaco cuando la suspensión esta casi lista, mediante una bureta o dejándolo caer desde una pipeta hasta el punto final en que la suspensión alcanza la floculación (cero de potencial- ζ). Para determinar el punto final, se retiran muestras pequeñas y se transfieren a una probeta graduada, una cantidad igual de vehículo se agrega a cada uno, y las probetas se agitan suavemente y se dejan reposar. La muestra con una proporción de sedimento más alto, que muestre un sobrenadante claro se considera que esta en el punto final o exacto para lograr la floculación. Una disolución de 10% de cloruro dihidratado de calcio también puede ser usado como agente de floculación, en este caso pueden requerirse 1-2% de la sal de calcio para formar un floculo estable. Si el fármaco falla al intentar flocularse en la presencia de aluminio, de iones polivalentes de calcio, se considera que las partículas de fármaco insoluble son cobradas positivamente (incorporadas a la suspensión), y el procedimiento se repite, al

mismo tiempo se pueden usar agentes de floculación polivalentes como el hexametáfosfato de sodio (10% p/v) o citrato trisódico al 10%.

6. Después de que el punto final de la floculación ha sido establecido y verificado, los otros componentes (conservadores, colorantes, saborizantes, amortiguadores, etc.) son agregados y disueltos en el vehículo líquido, y el volumen de la suspensión es ajustado al volumen final con el vehículo líquido.

Otro popular método de preparación de suspensiones orales consiste en suspender el fármaco en una solución de un coloide hidrofílico (gelatina o goma) o un magma de bentonita diluido o coloide de silicato de magnesio aluminio. La concentración del agente suspensor o floculante en agua, sorbitol, solución de jarabe es de entre 0.1 y 1%. La sobrefloculación puede ser invertida adicionando cantidades pequeñas de un tensoactivo conveniente o bien con el uso de un agente defloculante polivalente. Debido a que no se pueden usar arcillas en productos inyectables, se describen aquí otros dos métodos.

Un método, especialmente usado para preparar suspensiones físicamente estables (sin torta), consiste en un tratamiento de un concentrado acuoso en solución de la forma soluble o sal del fármaco (ácido o base) con una solución correspondiente solución de un ácido o base fuerte. Un ácido o base libre se precipita al llegar a un pH al que existe una solubilidad casi nula en agua. La concentración de los reactivos en solución y el orden de adición puede ser variado para producir un floculo aceptable y estable. Es necesario que el electrolito así formado durante la precipitación pueda ser separado por decantación o filtración, decolorado y/o mantenidas su estabilidad física y química. Este procedimiento puede llevarse a cabo bajo condiciones asépticas.

Un floculo estable también puede ser producido por dispersión de partículas insolubles en un vehículo turbio consistente de una fina dispersión de partículas o emulsificado semipolar, gotitas de líquido sobre el fármaco insoluble son absorbidas en su superficie

produciendo un floculo estable. Vehículos turbios acuosos tiene que ser preparados mediante la interacción de tensoactivos no iónicos y conservadores. La concentración de conservador y tensoactivo para la formación del vehículo turbio puede ser reducida mediante la adición de sorbitol al vehículo.

Vehículos estructurados

Otra técnica para la preparación de una suspensión estable esta basada en el concepto de la estructura vehículo, en que la viscosidad de la preparación, bajo condiciones estáticas de muy baja ruptura son almacenadas por largo tiempo. Se dice que el vehículo se comporta como un cuerpo falso que es capaz de mantener las partículas suspendidas permanentemente.

Los vehículos estructurados son usualmente no considerados para la preparación de suspensiones parenterales debido a su alta viscosidad, pues los sistemas existentes no facilitan su uso.

Componentes

Los principales componentes de una suspensión son el principio activo, tensoactivos y agentes suspensores. Los tensoactivos se usan para disminuir la tensión superficial entre las partículas sólidas y el vehículo, lo que permite el desplazamiento de aire de la superficie del material hidrófobo, para que el líquido que rodea las partículas las humecte y se forme una dispersión adecuada. Si se decide usar un tensoactivo hay que tener en cuenta que al reducir la tensión superficial entre las partículas se favorece la defloculación.

Los agentes viscosantes actúan como coloides protectores, que a concentraciones altas modifican considerablemente la viscosidad y reducen la velocidad de sedimentación de

las partículas defloculadas, o bien, proporcionan estabilidad a una suspensión floculada. La elección de un agente viscosante apropiado depende de la finalidad del uso del producto.

Otros componentes de las suspensiones son los conservadores, colorantes y saborizantes. Los conservadores como su nombre lo indica conservan la suspensión libre de microorganismos, los más comúnmente usados son los parabenos, ácido benzoico, sales de amonio cuaternario., los colorantes se usan para mejorar el aspecto de la suspensión, la elección del colorante generalmente esta relacionada con el sabor de la suspensión por ejemplo, rojo claro para un sabor fresa o rojo para un sabor cereza. El uso de los saborizantes en las suspensiones es muy común, así como lo es también en otras formas farmacéuticas como los jarabes o algunas tabletas masticables en las que se desea enmascarar un mal sabor de un fármaco. En algunos casos la elección de algún colorante o saborizante es difícil ya que estos tienen interacciones con el fármaco o modifican la absorción en el lugar que se desea, o bien no enmascara correctamente el sabor del fármaco. Pueden ocurrir otras interacciones de tipo electrostático con los componentes de la suspensión como por ejemplo el agente suspensor o el coloide protector en el caso de tenerlo y con esto se tendría que hacer un balance de cargas.

CAPITULO 4. DESARROLLO EXPERIMENTAL

4.1.- Planteamiento del problema

El fasciolicida alfa es un compuesto reciente, la síntesis de este fármaco es compleja, y cada vez que se le sintetiza tiene una apariencia diferente (color y tamaño de partícula), debido a que no se tiene una técnica estandarizada de fabricación, lo cual dificulta que se pueda tener un fármaco con características intrínsecas iguales.

La dificultad principal de incluir al fasciolicida alfa en alguna formulación que tenga un vehículo acuoso es su nula solubilidad.

Se pretende que la suspensión sea de fácil fabricación, reproducible y que cualquier persona con conocimientos en formulaciones la pueda elaborar.

El Avicel® (celulosa microcristalina) es un agente suspensor, que facilita al fármaco encontrarse en suspensión, con ello se evita que el fármaco forme una torta dura y difícil de resuspender (cake), esto se debe a que es un vehículo estructurado (recomendado para formular suspensiones)

4.2.- Descripción del fasciolicida alfa

El fasciolicida alfa es un compuesto de color blanco, con un tamaño de partícula similar al talco, es insoluble en agua, con un olor característico, fácilmente forma grumos al agregarlo al agua. Solo se moja después de agitarlo vigorosamente.

4.3.- Estudios de preformulación

Una vez que se conocieron y analizaron las características del fasciolítico alfa (solubilidad en agua, color, tamaño de partícula), se decidió formularlo en una suspensión, pues es más fácil administrarlo al ganado bovino y ovino (principal aplicación), además de que se puede ajustar la dosis al peso del animal. La suspensión no debe de ser muy viscosa pues esto dificultaría la administración.

Debido a la dificultad para conseguir el fasciolicida alfa se utilizó mebendazol, el cual posee características similares al fasciolicida alfa en cuanto a su insolubilidad y su reología.

4.3.1.- Desarrollo experimental

Determinación de las características de apariencia y viscosidad de una suspensión de Avicel®.

Esta determinación se hizo para los tres tipos de Avicel® que se recomiendan en la formulación de suspensiones:

Avicel RC-581, polvo blanco, uniforme, de grueso tamaño de partícula (35% retenido en una malla # 200).

Avicel RC-591, polvo blanco, uniforme, de fino tamaño de partícula (45% retenido en una malla # 325).

Avicel CL-611, polvo blanco, uniforme, de fino-mediano tamaño de partícula (50% retenido en una malla # 325).

Las características de cada uno de ellos, hace que se comporten de manera diferente en una suspensión.

4.3.1.1.- Procedimiento

Preparación de una suspensión de Avicel® RC-581 al 10%.

- 1.- Pesar 10g de Avicel® RC-581.
- 2.- Colocar en un vaso de precipitados de vidrio de 250 mL, 80 mL de agua purificada.
- 3.- Colocar el vaso en una parrilla con magneto e incorporar el Avicel® RC-581 lentamente con agitación constante.
- 4.- Determinar las características de la suspensión (aparición, viscosidad).

Resultados:

Pasta blanca muy espesa, de color amarillo pálido, de consistencia cremosa, no apta para una suspensión.

Comentario:

La viscosidad no se determinó debido a que no parecía una suspensión, sino que, más bien parecía una crema, por lo anterior se consideró no apta para una suspensión.

El Avicel® es un polvo blanco fácilmente dispersable hasta que se satura el medio.

4.3.1.2.- Preparación de una suspensión de Avicel® a una concentración de 2.5%.

Tipos de Avicel® usados:

Avicel® RC-581.

Avicel® RC-591.

Avicel® CL-611.

Procedimiento

- 1.- Pesar 2.5g del Avicel® correspondiente.
- 2.- Colocar en un vaso de precipitados de vidrio de 250 mL, 80 mL de agua purificada.
- 3.- Colocar el vaso en una parrilla con magneto e incorporar el Avicel® correspondiente de forma lenta y con agitación constante.
- 4.- Determinar las características de la suspensión (aparición y viscosidad).

Resultados:

Avicel® RC-581:

Suspensión de color blanco, de consistencia lechosa y con grumos, el Avicel sedimenta en poco tiempo (5 min. Aproximadamente) y se resuspende fácilmente.

La viscosidad se determinó utilizando un viscosímetro de la Marca Brookfield con una aguja del número 1, con lo cual se obtuvo que esta era de 31 cp.

Comentario: Polvo blanco de apariencia gruesa, fácilmente dispersable.

Avicel® RC-591:

Suspensión de color blanco, de consistencia cremosa, el Avicel sedimenta en poco tiempo (7 min. Aproximadamente) y se resuspende fácilmente.

La viscosidad se determinó utilizando un viscosímetro de la Marca Brookfield con una aguja del número 1, con lo cual se obtuvo que esta era de 76 cp.

Comentario: Polvo blanco de apariencia fina, fácilmente dispersable.

Avicel®CL-611:

Suspensión de color blanco, de consistencia cremosa sin grumos, no sedimenta rápidamente, cuando sedimenta se resuspende fácilmente.

La viscosidad se determino utilizando un viscosímetro de la Marca Brookfiel con una aguja del número 1, con lo cual se obtuvo que esta era de 83 cp.

Comentario: Polvo blanco de apariencia muy fina, fácilmente dispersable.

Después de estos experimentos, se decidió probar otras concentraciones de los diferentes tipos de Avicel® (3.5, 4.0 y 4.5%), con los datos de todos los experimentos se elaboro la siguiente tabla:

Tabla 2. Determinación de la viscosidad de suspensiones de Avicel® a diferentes concentraciones.

Tipo de Avicel®	Porciento de Avicel®	Viscosidad (cp)
RC-581	2.5	31
	3.0	41
	3.5	122
	4.0	176
	4.5	935
RC-591	2.5	76
	3.0	110
	3.5	395
	4.0	1920
	4.5	9800
CL-611	2.5	166
	3.0	390
	3.5	12900

Después de las pruebas anteriores y de analizar las características de las suspensiones anteriores se decidió trabajar con el Avicel® RC-591.

4.3.1.3.- Preparación de tres suspensiones de Avicel® RC-591.

Se manejaron concentraciones de 2.5, 3.0 y 3.5%, después de la preparación de las suspensiones se colocó una porción de cada una de ellas en una probeta de vidrio de 50 mL, para determinar el volumen de sedimentación de cada una de ellas. Los resultados fueron los siguientes:

Tabla 3. Determinación del volumen de sedimentación de las suspensiones de Avicel® RC-591 A diferentes tiempos.

Tiempo (horas)	Concentración de Avicel® RC-591	Volumen del sedimento (mL)
24	2.5%	44.5
	3.0%	48.5
	3.5%	49.0
48	2.5%	43.5
	3.0%	47.5
	3.5%	47.0
72	2.5%	44.0
	3.0%	46.5
	3.5%	47.0

4.3.1.4.- Preparación de tres suspensiones de Avicel® RC-591.

Se manejaron concentraciones de 2.5, 3.0 y 3.5%, además a cada una de ellas se les adicionó metilparabeno sódico en un 0.18% y propilparabeno en un 0.02%, para vez como se modificaba su viscosidad, los resultados son los siguientes:

Avicel® RC-591 al 2.5% viscosidad = 19 cp

Avicel® RC-591 al 3.0% viscosidad = 21 cp

Avicel® RC-591 al 3.5% viscosidad = 29 cp

Una fracción de 50 mL de cada una de las suspensiones anteriores se colocó en una probeta de vidrio de 50 mL y se dejó reposar durante 72 horas. Al finalizar el periodo se determinó el número de inversiones que hay que hacer a la probeta para que la suspensión se homogenice completamente, los resultados fueron los siguientes:

Avicel® RC-591 al 2.5% resuspensión con 3 inversiones

Avicel® RC-591 al 3.0% resuspensión con 8 inversiones

Avicel® RC-591 al 3.5% resuspensión con 13 inversiones

4.3.1.5.- Formulación de una suspensión de Mebendazol.

Debido a la dificultad para obtener el principio activo (Fasciolicida alfa), se decidió probar un principio activo con una reología parecida a la del Fasciolicida alfa, que en este caso fue el Mebendazol, este fármaco también es hidrofóbico. El Fasciolicida alfa está recomendado para ser formulado en suspensión al 10% pues es la dosis en la que tiene un efecto óptimo contra la *fasciola hepática*, por lo que en esta suspensión se formuló el Mebendazol al 10% como debería de estar el Fasciolicida Alfa en la suspensión.

Los conservadores se agregaron en un 0.18% para Metilparabeno sódico y en un 0.02% para Propilparabeno.

La concentración de Avicel® RC-591 estuvo en una concentración de 2.5, 3.0 y 3.5% para cada suspensión (tres suspensiones una para cada concentración de Avicel® RC-591).

Resultados:

En el caso de las tres suspensiones se observa un semisólido con grumos de color café claro.

Debido al resultado anterior se decide agitar en Ultraturrax por 5 minutos, esta acción solo hace que desaparezcan los grumos de cada una de las suspensiones pero sigue teniéndose un semisólido que no se deshace al agitar vigorosamente, siendo la menos viscosa la de 2.5% de Avicel® RC-591 y esto aumenta conforme aumenta la concentración de Avicel® RC-591.

Debido a los resultados anteriores se decide hacer dos suspensiones a diferentes concentraciones de Avicel® RC-591 (1.0 y 2.0%) y diferentes tipos de agitación para incorporar el Avicel® RC-591 (Ultraturrax y Caframo), y usando la misma concentración de los conservadores.

Resultados

Suspensiones agitadas en Ultraturrax

Suspensión con Avicel® RC-591 al 1.0%; suspensión de color beige homogénea de apariencia cremosa, no sedimenta rápidamente, con una viscosidad de 99.5 cp.

Suspensión con Avicel® RC-591 al 2.0%; suspensión de color beige homogénea de apariencia cremosa, no sedimenta rápidamente, con una viscosidad de 300 cp.

Suspensiones agitadas en Caframo

Suspensión con Avicel® RC-591 al 1.0%; suspensión de color beige que más bien parece un semisólido, con grumos, que forma una nata en la parte superior de la suspensión, sedimenta rápidamente, fácil de resuspender, con una viscosidad de 115 cp.

Suspensión con Avicel® RC-591 al 2.0%; semisólido de color beige con grumos, que no sedimenta rápidamente, con una viscosidad de 310 cp.

4.4.- Formulación de una suspensión del Fasciolicida Alfa al 10%.

Los conservadores se agregaron en un 0.18% para Metilparabeno sódico y en un 0.02% para Propilparabeno.

La concentración de Avicel® RC-591 fue del 1.0%.

La suspensión se agito con Ultraturrax

Resultados:

Suspensión blanca poco viscosa, de buena fluidez, fácil resuspensión, que se sedimenta rápidamente (menos de 5 minutos), con una viscosidad de entre 200-250 cp.

Se tomo una muestra del experimento anterior 50 mL y se coloco en una probeta de vidrio de 50 mL para medir el volumen de sedimentación a las 48 horas y determinar las veces que se necesitaba invertir la probeta y homogeneizar la suspensión.

Resultados:

Sedimento entre 24-25 mL.

Resuspensión en 5 inversiones.

Uso de dos agentes humectantes para disminuir la formación del sedimento (silicón líquido, glicerina) y un agente tensoactivo (Tween 80).

La glicerina se uso a una concentración de 0.5%.

El silicón líquido se uso en una concentración de 1.0%

El tensoactivo Tween 80 se uso en una concentración de una gota por 50 mL de suspensión.

Resultados:

Los humectantes y el tensoactivo no evitan la formación del sedimento y/o la separación de las fases de la suspensión, aunque la disminuyen ligeramente, en el caso del tensoactivo Tween 80 la formación del sedimento disminuyo aun más que con los humectantes, pero se sigue presentando.

4.4.1. -Formulación final.

Componente	Concentración
Metilparabeno sódico	0.18%
Propilparabeno	0.02%
Avicel® RC-591	1.0%.
Fasciolicida Alfa	10.0%
Agua purificada	Cuanto baste para 100%

Agitada utilizando un aparato Ultraturax

SUSPENSIÓN DEL FASCIOLICIDA ALFA			PNO TF A – 001 Manufactura	
			A- 001	Pag. 1 de 3
Escrita por: A. C. Cortés F.	Revisada por: M. S. Alpizar	Aprobado por: M. Ivette Gómez	En vigor: Octubre del 2005	
			Sustituye a: Nuevo	

Fecha de inicio: _____ Producto: _____
Fecha de término: _____ Lote: _____
Cantidad: _____

1.- Tamaño estándar del lote: 100 mL

2.- Descripción: Suspensión de color blanco, homogénea, con una viscosidad entre 200-250 cP, de fácil manejo y administración.

3.- Formulación:

No. Clave	No. Análisis	Componente	p/100 mL	p/1L
_____	_____	Metilparabeno sódico	0.02 g	0.2 g
_____	_____	Propilparabeno	0.18 g	1.8 g
_____	_____	Avicel® RC-591	1.0 g	10.0g
_____	_____	H ₂ O purificada c.b.p.	100 mL	1 L

4. Material y Equipo:

- 2 Vasos de precipitados de 250 mL.
- Probeta de vidrio de 50 mL.
- Espátula.
- Pipeta Pasteur.
- Piseta.
- Parrilla con agitador magnético (Coming PC 420).
- Magneto de 3 cm.
- Agitador de vidrio.
- Balanza (Mettler PK 36).
- Viscosímetro (Brookfiel, Modelo RVT).
- Agitador Ultraturrax (Janke & Kunkel T-45).

SUSPENSIÓN DEL FASCIOLICIDA ALFA			PNO TF A – 001 Manufactura	
			A- 001	Pag. 2 de 3
Escrita por: A. C. Cortés F.	Revisada por: M. S. Alpizar	Aprobado por: M. Ivette Gómez	En vigor: Octubre del 2005	
			Sustituye a: Nuevo	

5.- Seguridad:

El personal involucrado en la manufactura y control de la suspensión, debe portar bata (blanca, en buen estado, limpia y abotonada), cofia, cubrebocas y guantes de látex.

No debe portar ningún maquillaje o joyería y ha de usar zapatos cerrados. Deben seguir cuidadosamente todas las instrucciones e indicaciones de seguridad del equipo utilizado.

6.- Procedimiento:

6.1.- Verificar el orden y limpieza de la central de pesadas.

Vo. Bo. Operador Vo. Bo. Control de calidad

6.2.- Verificar la identidad de cada una de las materias primas.

Vo. Bo. Operador Vo. Bo. Control de calidad

6.3.- Verificar el control de calidad de las materias primas.

Vo. Bo. Operador Vo. Bo. Control de calidad

6.4.- Verificar las pesadas de cada una de las materias primas.

Vo. Bo. Operador Vo. Bo. Control de calidad

6.5.- Verificar el orden y limpieza del cubículo de fabricación.

Vo. Bo. Operador Vo. Bo. Control de calidad

6.6.- En un vaso de precipitados de 250 mL se colocan 60 mL de agua purificada, agregar el propilparabeno agitando magnéticamente, esperar a que este se disuelva, agregar el metilparabeno sódico, esperar a que se disuelva, agregar el Avicel® RC-591 lentamente manteniendo la agitación, cambiar el tipo de agitación por Ultraturax, agregar el Fasciolicida alfa lentamente hasta que se homogenice la suspensión.

6.7.- Aforar por peso a 100 mL con agua purificada.

Vo. Bo. Operador Vo. Bo. Control de calidad

SUSPENSIÓN DEL FASCIOLICIDA ALFA			PNO TF A – 001 Manufactura	
			A- 001	Pag. 3 de 3
Escrita por: A. C. Cortés F.	Revisada por: M. S. Alpizar	Aprobado por: M. Ivette Gómez	En vigor: Octubre del 2005	
			Sustituye a: Nuevo	

6.8.- Determinar viscosidad y apariencia de la suspensión.

Vo. Bo. Operador

Vo. Bo. Control
de calidad

7.- Determinaciones del producto a granel:

Apariencia _____

Viscosidad _____

Valor esperado:
200-250 cP

La viscosidad se determina con una aguja # 1 a 50 rpm.

Temperatura 20 °C

8.-Observaciones:

CAPITULO 5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El aumento de la concentración de Avicel RC-591 dentro de la formulación, aumenta la viscosidad de la suspensión, sin embargo cuando la concentración de Avicel sobrepasa el 2.0%, el aumento de la viscosidad hace que la suspensión se convierta en una suspensión poco fluida o bien en un semisólido difícil de administrar. El uso de una concentración elevada de Avicel evita que se forme un sedimento o torta, que con el tiempo sea muy difícil de resuspender.

Como se observa en los resultados de los experimentos, en el que se comparan los tres tipos de Avicel, a medida que disminuye el tamaño de partícula del Avicel la viscosidad aumenta a una misma concentración. Al disminuir el tamaño de partícula, la torta que se forma cuando la suspensión esta en reposo es más difícil de resuspender. Cuando el tamaño de partícula del Avicel es mayor es más fácil resuspender la suspensión, pero su apariencia se ve afectada. Por los resultados obtenidos se llego a la formulación final en la que se eligió al Avicel RC-591, que es fácilmente resuspendible, de buena viscosidad y con buena apariencia.

Al agregar los conservadores (metil-parabeno sódico y propil-parabeno), a la suspensión la viscosidad de esta se ve afectada, pues uno de ellos se encuentra en forma de sal y un aumento en la concentración de iones disminuye la viscosidad.

Al probar la facilidad de resuspensión de las suspensiones, con cada tipo de Avicel, se encontró que se favorece la viscosidad de la suspensión y ésta es más difícil de resuspender al aumentar la concentración de Avicel.

Al trabajar con Mebendazol se observo, que este tiene un tamaño de partícula muy pequeño y como era de esperarse éste aumentaría la viscosidad de la suspensión.

Al formular las primeras suspensiones utilizando Mebendazol se observó que, la forma de agitar la suspensión para incorporar el Mebendazol era muy importante. Cuando se agitaba la suspensión utilizando otro medio que no fuera el Ultraturrax se incorporaba aire a la suspensión y esta formaba en su superficie una nata.

Al llegar a una formulación estable con Mebendazol se decidió sustituir este por el fasciolicida alfa, que es el fármaco de interés, con lo cual se obtuvo una suspensión de buenas características de viscosidad, resuspensión y fluidez, la apariencia de la suspensión fue buena, pues, se observaba la división de la suspensión en una fase muy clara (vehículo) y una fase prácticamente sólida (fármaco y agente suspensor). Para corregir esto, se aumentó la concentración de Avicel, con lo que aumentó la viscosidad y por lo tanto disminuyó la fluidez.

CAPITULO 6. CONCLUSIONES

A pesar de la dificultad para poder incorporar el Fasciolicida Alfa, a una suspensión, se llevo a formular una suspensión en la que el fármaco es estable, además ésta suspensión es fácil de fabricar, económica y rápida, tiene una apariencia aceptable y es funcional.

A la suspensión obtenida pueden determinársele otras pruebas, como estabilidad, solubilidad y mejorar su apariencia, por lo que se deja abierta la posibilidad de seguir trabajando con ella en otras investigaciones.

CAPITULO 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Tamayo Esquivel David. *Escalamiento de la síntesis y desarrollo de una forma farmacéutica para el fasciolicida alfa*. Tesis de Licenciatura. Universidad Nacional Autónoma de México, 2001; 2-93.
2. Raymond C. Rowe. Paul J. Weller. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Fourth edition. pp. 108-110, 161-163
3. James Swarbrick, James C. Boylan. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Suspension by Robert A. Nash. Second edition. pp. 2654-2667.
4. Hebert A. Lieberman, Martin M. Rieger, Gilbert S. Banker. *Pharmaceutical Dosage Forms, Disperse Systems Volume 3. Chapter 2 (theory of suspensions)*. pp. 13-47
5. Rivera F. N, Froylán Ibarra V. F., Olazarán J. S., Vera M. Y., Castillo B. R., Hernández C. A. Eficacia del 5-cloro-2-metil-6-(1-naftiloxi)-1H-benzimidazol contra diversas edades de *Fasciola hepatica* en ovinos Pelibuey; *Vet. Méx.* 2002, 23(1); 55-62.
6. Martínez B. K., Rodríguez B. R. Hematoma Hepático por Fascioliasis; *Gaceta Médica de México*: Volumen 138: Número, Mayo-Junio año 2002.
7. Quiroz R.H. *Parasitología y enfermedades parasitarias de animales domésticos*. Limusa: México, 1989; 232.

8. Velasco C.O., Aguirre A.M.T. *Enfermedades parasitarias: Fasciolosis*. 365-371.
9. Trejo C. L., Giles H. I., Casildo N. J., Mariaca E. A. "Las fasciolosis y su hospedero intermediario en México"; Seminario Internacional de Parasitología Animal: Cuernavaca, Morelos, 1986; pp. 127-135.
10. Atias A. *Fasciolosis en parasitología clínica*. Pub. Téc. Mediterráneo; Chile, 1991; 334-340.
11. Ibarra F., García E., Fernández M., Vera Y., Castillo R., Hernández A. *Eficacia fasciolicida de dos compuestos de síntesis química in vitro e in vivo en ovinos*. *Vet. Méx.* 1997, 28(4); 291-296.
12. Ibarra F., Vera Y., Castillo R. *Eficacia fasciolicida del compuesto alfa contra estadios juveniles y adultos en ovinos*. *Vet. Méx.* 1997, 28(4); 297-301.
13. Eckert J., Schneider G., Wolf K. FASINEX® (triclabendazole)-a new fasciolicide. *Berl. Munich. Eierarztl. Wschr.* 1984, 91; 349-356.
14. Fairweather J., Boray J. C. *Fasciolicides: Efficacy, Actions, Resistance and its Management*. *The Vet. J.* 1999, 158(2); 81-112.
15. Viqar Zaman. *Atlas color de Parasitología Clínica*. Panamericana, 2ª edición, Argentina, 1988, 204-205.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

16. Tabibi S. E., Rhodes C. T. *Disperse Systems. In Modern Pharmaceutics*. Banker S. B., Ed Marcel Dekker. USA, 1995; 299-319.
17. Martin A., Bustamante P. Chun A. H. C. *Physical Pharmacy*. LEA & FEBIGER, USA, 1993; 477-486.
18. Ibarra V. F., Montenegro N. C., Flores C. J., Hernández C. A., Castillo B. R. *Evaluación de cuatro vehiculos para formular un fasciolicida experimental*. Vet. Méx. 1999, 31(1); 47-51.
19. Remington J., et al. *Farmacia de Remington*. Ed. Panamericana. Argentina, 1998, tomo 2, 2323-2326.
20. Dárr A. *Tecnología Farmacéutica*, Acribia. España, 1981; 167-170.
21. Boray J. C., Crowfoot P. D., Strong M. B., Allison J. R., Schellenbaum M., Orelli Von M., Sarasin G. Treatment of immature and mature fasciola hepatica infections in sheep with triclabendazole. *Veterinary Record*. 1983; 111, 315-317.
22. *United States Pharmacopea* 24; 53, 1020.
23. Loja O. D., Alvizuri E. J., Vilca V. M., Avilés G. R., Sánchez M. M.: Hematoma Hepático Subcapsular por Fasciola, *Revista de gastroenterología del Perú*, Vol. 23(2), 2003; 142-148.