



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**FORMULACIÓN DE UNA SUSPENSIÓN DE INDOMETACINA**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**PRESENTA**

**MARTÍN BALTAZAR LÓPEZ PÉREZ**



MÉXICO, D.F.

2006



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

**Jurado asignado**

**Presidente      MARIA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS**

**Vocal            FRANCISCO GARCIA OLIVARES**

**Secretario      RAUL LUGO VILLEGAS**

**1er. Suplente    IVAN ALEJANDRO FRANCO MORALES**

**2º Suplente     EFREN HERNANDEZ BALTAZAR**

**Laboratorio de Tecnología Farmacéutica**

**Asesor del tema**

**M.en F. Maria del Socorro Alpizar Ramos**

**Supervisor Técnico**

**Q.F.B Ma. Eugenia Ivette Gómez Sanchez**

**Sustentante**

**Martín Baltazar López Pérez**

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco antes que nada a Dios por iluminar mi camino y por darme su bendición.

Agradezco a mi hermana Josefina Soledad López Pérez, a mi cuñado Ricardo Rodríguez Mendoza y a mi sobrina Claudia Soledad Rodríguez López por estar siempre conmigo y en todo momento.

Agradezco al Ingeniero Javier Gachuz Pérez por el apoyo y la confianza brindada durante estos años.

Agradecimientos especiales a mis maestras Maria del Socorro Alpizar Ramos, Isaura Luisa Carrera García por el apoyo académico y por ser parte importante en mi formación profesional.

**GRACIAS**

<b>INDICE</b>	<b>pagina</b>
1. OBJETIVO	1
2. INTRODUCCIÓN	2
2.1 Suspensiones	4
2.2 Importancia para la dosificación	17
2.3 Fármaco en estudio: Indometacina	18
3. Generalidades	19
3.1 Que es una suspensión	19
3.1.1 Clasificación de las suspensiones	20
3.1.2 Vías de administración	20
3.1.3 Componentes	21
3.1.4 Fenómenos de estabilidad	25
3.2 Indometacina	30
4. Desarrollo experimental	39
5. Análisis de resultados	50
6. Conclusiones	51
7. Bibliografía	52

## **CAPITULO I**

### **1. OBJETIVOS:**

Determinar la concentración del agente suspensor Avicel RC-591, que genere una suspensión estable.

Desarrollar una formulación de suspensión de Indometacina 25mg/5mL.

## **CAPITULO II**

### **2.-INTRODUCCIÓN**

El desarrollo de una forma farmacéutica ya sean soluciones, suspensiones, cápsulas, tabletas, inyectables, etc. deben de estar previamente definidos considerando la actividad terapéutica deseada.

El avance de la industria farmacéutica le permite al formulador contar con una gran variedad de materias primas y materiales apropiados para facilitar su desarrollo.

En el caso particular de esta tesis, el trabajo experimental consiste en el desarrollo de una formulación de un fármaco antiinflamatorio no esteroide (Indometacina) en una forma farmacéutica líquida oral (suspensión) que contenga 25mg/5mL y que como tal proporcione ventajas sobre otras formas de dosificación que contengan el mismo fármaco.

Existen tres tipos de dispersiones para la preparación de una suspensión, en donde el tamaño de la partícula influye directamente sobre la estabilidad del sistema.

Las dispersiones se clasifican como:

- 1.-Dispersiones moleculares.
- 2.-Dispersiones coloidales.
- 3.-Dispersiones de partículas gruesas.

Las suspensiones pueden ser de tipo floculado o defloculado. Donde el estado de floculación o defloculación puede ser controlado mediante el uso de electrolitos, polímeros o tensoactivos. El agente utilizado puede proporcionar cualquiera de estas características, según sea el caso.

Para la preparación de una suspensión es necesario tener el conocimiento previo de la compatibilidad de los excipientes que se van a utilizar, el comportamiento de las partículas dispersas, del medio de dispersión que va a ser utilizado y de esta manera facilitar el desarrollo.

La preparación de una suspensión floculada puede ser llevada a cabo mediante el uso de agentes suspensores poliméricos derivados de celulosa. Como el Avicel RC – 591 que es una mezcla triturada compuesta de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio con un tamaño de partícula coloidal; que ayuda a incrementar la viscosidad y a retardar la sedimentación.

El uso de este agente suspensor polimérico generalmente es efectivo en una concentración de entre 1 – 5% a la cual presentará floculación. Y en donde la concentración intermedia utilizada de Avicel RC-591, presenta en la suspensión un comportamiento reológico tixotrópico, proporcionando a la formulación las características óptimas deseadas de estabilidad y flujo necesarias para poder ser dosificada.



## **2.1.- Definición**

Las suspensiones son sistemas heterogéneos con dos fases, en donde una fase que generalmente es un sólido insoluble finamente dividido se le denomina fase dispersa y a la otra fase que puede ser líquido, sólido o gas se le denomina fase dispersante.

Debido a que dentro de esta definición podemos incluir a una variedad de formas farmacéuticas y vías de administración, como son las orales, las parenterales, las oftálmicas y las tópicas; por lo tanto solamente nos enfocaremos a las suspensiones orales de dispersiones sólido – líquido, ya que este tipo de dispersión es usada básicamente en preparados farmacéuticos en donde el fármaco es insoluble y no puede ser preparado como solución .

### **Tipos de dispersiones**

Durante el desarrollo de una formulación es indispensable considerar el tipo de dispersión que se desee utilizar, ya que el tamaño de la partícula dispersa influirá directamente en la formulación.

Existen tres tipos de dispersiones para la preparación de una suspensión y se clasifican según el tamaño de partícula en:

- 1.-Dispersiones moleculares
- 2.-Dispersiones coloidales
- 3.-Dispersiones de partículas gruesas

Las dispersiones moleculares (soluciones verdaderas) son moléculas pequeñas o iones que se encuentran en solución.

Las dispersiones de partículas gruesas son aquellas en donde el tamaño de partícula excede los 0.5  $\mu\text{m}$ , visibles en suspensión.

Las dispersiones de partículas coloidales son aquellas en las que el tamaño de las partículas dispersas se encuentran dentro de un intervalo de 1nm a los 0.5  $\mu\text{m}$  y las cuales son de gran importancia para el desarrollo de nuestra suspensión.

## **Dispersiones coloidales**

Las dispersiones coloidales son aquellos sistemas que tienen por lo menos dos fases separadas, en los cuales por lo menos una o más son dispersas, con un tamaño de partícula que mide entre 1-10nm a 0.5micras y la otra fase continua (medio de dispersión) o vehículo, que también puede presentar dimensiones de partícula de tamaño coloidal. Por lo que el sistema puede contener una o más sustancias con tamaño de partícula coloidal.

Las dispersiones coloidales se distinguen por tener un tamaño de partícula intermedio en suspensión. El estado coloidal se le puede asignar a cualquier categoría de sustancia con este intervalo de dimensiones.

Debido al pequeño tamaño de las partículas coloidales una fracción apreciable de sus átomos, iones o moléculas están localizados en la capa limitante, entre una partícula y el aire (superficie) o entre una partícula y un líquido o un sólido (interfase).

Las propiedades de las dispersiones coloidales se rigen en gran parte por la naturaleza de la superficie de sus partículas, por lo que los estudios de los sistemas coloidales y de los fenómenos de superficie o de interfase se encuentran directamente relacionados.

### **Características de las dispersiones coloidales.**

Las partículas de las dispersiones coloidales tienen como característica que no son visibles en el microscopio óptico, ya que miden de 1nm a 0.5 micras, y siempre suelen observarse en el microscopio electrónico.

Las partículas coloidales pasan a través del papel filtro común, pero son retenidas por las membranas de diálisis. Debido al tamaño de partícula, las dispersiones coloidales frecuentemente no sedimentan, ya que el movimiento Browniano presente mantiene a las partículas dispersas en suspensión.

Una clasificación útil creada (por Wolfgang Ostwald) para las dispersiones coloidales está basada en la interacción entre la fase dispersa y el medio de dispersión, refiriéndose en su mayor parte a las dispersiones de sólidos en líquidos.

Las dispersiones coloidales se dividen en:

Dispersiones liófilas

Dispersiones liófilas

### **Dispersiones liófilas.**

Las dispersiones liófilas son aquellas que tienen una gran afinidad al solvente, presentando una atracción considerable entre la fase dispersa y el vehículo líquido, existiendo una gran solvatación. Si el medio de dispersión es el agua, el sistema se denomina hidrófilo.

Ciertos sólidos como bentonita, celulosa microcristalina, almidón, gelatina, goma arábiga y povidona, se hinchan, se dispersan o se disuelven espontáneamente en agua. Este tipo de dispersiones pueden ser a su vez subdivididas en:

- Soluciones verdaderas formadas por polímeros solubles en agua
- Soluciones gelificadas formadas por polímeros que se encuentran en altas concentraciones a temperaturas en las que su solubilidad en agua es baja.
- Dispersiones particuladas formadas por polímeros en las cuales los sólidos no forman soluciones moleculares sino que permanecen en el estado de partículas discretas.

Las dispersiones particuladas son aquellas donde los sólidos permanecen como partículas discretas, estos sólidos particulados hidrófilos tienen como característica de hincharse y dispersarse de manera espontánea al contacto con el agua, debido a su gran superficie específica estas partículas se encuentran muy hidratadas. Éste tipo de dispersiones particuladas aumentan la viscosidad aparente de la dispersión utilizando concentraciones bajas de sólidos.

En una microfotografía electrónica de transmisión de Avicel RC-591 celulosa microcristalina de grado espesante. Las agujas o bastones son pequeños cristales individuales de celulosa. Tienen un promedio de tamaño de 0.3micras de largo y 0.02micras de espesor que son dimensiones coloidales.

### **Dispersiones liófbas.**

Las dispersiones liófbas son aquellas que presentan poca o ninguna atracción entre la fase dispersa y el medio de dispersión, por lo que no pueden dispersarse espontáneamente en el solvente. Si el medio de dispersión es el agua el sistema es denominado hidrófobo.

Debido a que el agua es el vehículo más frecuentemente utilizado, la mayoría de los fármacos de importancia farmacéutica se encuentran como dispersiones hidrófbas de sólidos orgánicos insolubles dispersos en agua.

Las dispersiones acuosas de compuestos orgánicos insolubles habitualmente poseen bajo grado de hidratación. Debido a la falta de atracción entre la fase dispersa y la fase continua, las dispersiones hidrófobas son intrínsecamente inestables, para estabilizar una dispersión de sólidos hidrófobos es necesario sobrepasar las fuerzas de atracción entre partículas, estas pueden ser estabilizadas mediante la reducción del tamaño de partícula por la acción de un molino coloidal o mediante el uso de un agente surfactante.

La reducción del tamaño de partícula trae consigo un aumento en la energía libre de superficie proveniente del aumento de la superficie específica, por lo que de manera espontánea los sólidos muy pequeños tienden a aglomerarse o adherirse entre sí a una manera de reducir la energía libre superficial de la dispersión, y el sistema tiende a volver a un estado energéticamente más estable que se manifiesta por fenómenos de floculación, sedimentación y compactación.

Si son controlados estos fenómenos físicos se tendrá éxito en la obtención de las suspensiones, de lo contrario estas se degradarán.

### **Fuerzas y factores que inciden en la estabilidad de las partículas**

Cuando se consideran las propiedades de interfase de las partículas dispersas, se deben tomar en cuenta dos factores, independientes de la fase (sólida o líquida).

- 1) Energía libre superficial
- 2) Potencial de superficie

Las suspensiones farmacéuticas son sistemas heterogéneos muy inestables, en particular las de dispersiones hidrófobas. Considerando el tamaño de los polvos usados para preparar las suspensiones farmacéuticas y las considerables tensiones superficiales de estos sólidos, cuando se disminuye el tamaño de las partículas se crea un aumento significativo de la energía libre de superficie, por lo que se logra entender que existirá una extraordinaria tendencia en esas dispersiones para aglomerar sus partículas, en un intento de las partículas de reducir el exceso de energía libre del sistema, destruyendo la suspensión y evolucionando así el sistema espontáneamente al estado de mínima energía libre llegando al estado termodinámicamente más estable.

Una reducción de energía libre superficial solo puede lograrse mediante el agregado de un agente humectante (surfactante), que se absorbe en la interfase entre la partícula y el

vehículo, lo que reduce la tensión de interfase, provocando que las partículas permanezcan dispersas y sedimenten con relativa lentitud.

Los potenciales eléctricos de superficie se presentan en coloides liófilos. Ya que entre las partículas de un medio líquido existen fuerzas tanto de atracción como de repulsión, el equilibrio entre ambas determina si dos partículas que se aproximan llegarán a estar en contacto o serán rechazadas hasta una cierta distancia.

Una fuerza repulsiva es aquella que tiende a mantener las partículas sólidas separadas en suspensión. Las cargas eléctricas del mismo signo (positivas) de las partículas de acuerdo a la ley de Coulomb, generará una fuerza repulsiva entre todas y cada una de las partículas tendiendo en consecuencia a mantenerlas separadas, aumentando la estabilidad del sistema. De manera contraria, toda fuerza de atracción es aquella que tiende a reunir a las partículas, por lo que la fuerza atractiva tenderá a sumarse al efecto de la energía superficial, reduciendo la estabilidad de estos sistemas. Las fuerzas atracción se denominan en términos generales fuerzas de Van Der Waals.

El potencial puede ser modificado al adicionar cierta concentración de iones negativos de un electrolito soluble en la fase líquida por lo que será posible disminuir, neutralizar, aumentar o cambiar el signo del potencial electrocinético.

Además de estas fuerzas existen otros factores que inciden en la estabilidad de una suspensión, debidos a fuerzas ajenas a las partículas:

- Movimiento Browniano
- Campo gravitatorio

El campo gravitatorio, es un factor que influye indirectamente favoreciendo la acción de las fuerzas atractivas entre las partículas.

En los sistemas farmacéuticos heterogéneos podemos utilizar la ley de Stokes para visualizar en que manera este campo puede afectar la estabilidad del sistema. La ecuación de Stokes nos indica que la velocidad con que las partículas se desplazan hacia el fondo del recipiente es una función de la aceleración de la gravedad. Por lo que al aumentar el número de partículas por unidad de volumen en esa región se favorece el efecto de las fuerzas atractivas que son muy intensas para pequeñas distancias.

Esto produce como resultado que la fase líquida existente entre las partículas sea desplazada (exprimida) de entre ellas, y que las partículas entonces se unan fuertemente formando un aglomerado que resulta muy difícil de resuspender.

El movimiento Browniano, es un factor que se caracteriza por un desplazamiento irregular de las partículas de pequeña dimensión (tamaño coloidal) cuando estas se encuentran suspendidas en un medio líquido (viscoso), el movimiento Browniano se opone fundamentalmente a la fuerza gravitatoria que tiene el efecto de provocar la sedimentación de las partículas en el fondo del recipiente que contiene a la suspensión.

### **Comportamiento No-Newtoniano de las suspensiones**

Para que una suspensión pueda ser vertida fácilmente de su recipiente implicaría tener una baja viscosidad, lo que llevaría a una rápida sedimentación de las partículas sólidas en suspensión que al unirse unas a otras producirían un sedimento difícil de dispersar.

Considerando la ecuación de Stokes donde nos dice que la velocidad de sedimentación es inversamente proporcional a la viscosidad del medio. Por lo tanto la velocidad de sedimentación de las partículas más pequeñas tiende a asentarse con más lentitud en comparación a las más grandes en un medio viscoso.

Para poder lograr esto en una suspensión farmacéutica se utilizan en la formulación materiales que presenten tixotropía.

Este tipo de comportamiento se observa frecuentemente en suspensiones formuladas con agentes suspensores poliméricos (como magma de bentonita, dióxido coloidal de sílica o la celulosa microcristalina) que le confieren a la suspensión una alta viscosidad aparente, retardando la sedimentación y el empastamiento de las partículas en suspensión y que son fácilmente fluidificables por agitación.

Dado que cuando se desea verter una parte de la suspensión de su recipiente para dosificar esta debe de ser bien agitada, por lo que la agitación destruye la estructura tixotrópica del sistema rompiendo las uniones entre partículas suspendidas o entre cadenas enredadas de polímeros por deslizamiento disminuyendo la viscosidad aparente de la suspensión haciendo que el vertido sea fácil y es reconstruida lentamente por el movimiento Browniano.

Muchos preparados farmacéuticos son dispersiones de sólidos en vehículos líquidos o semisólidos y su utilidad depende de sus propiedades de flujo (deseadas).

La viscosidad aparente no depende solamente de la temperatura, la composición y velocidad o la tensión de deslizamiento, sino también de sus antecedentes de agitación y del tiempo que han estado sometidos a esta.

La mayoría estos sistemas muestran un comportamiento No-Newtoniano de flujo independientes del tiempo, y en ocasiones dependiente del tiempo. Cuando una suspensión farmacéutica es formulada con materiales que presentan tixotropía, estas son fácilmente fluidificables mediante agitación y fácilmente vertidas de su contenedor.

Este comportamiento reológico puede prevenir la sedimentación, agregación y la formación de cake (torta) en la suspensión. Considerandose por lo tanto un factor determinante en la estabilidad física del sistema.

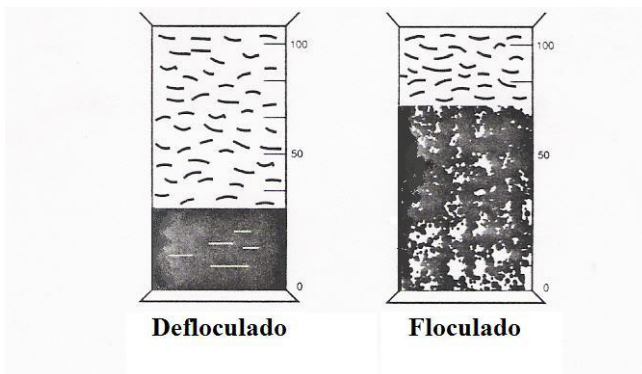
## **Tipos de suspensiones**

Las suspensiones pueden existir esencialmente en dos estados: defloculados o floculados, dependiendo de cómo interaccionen las partículas en las mismas.

El estado defloculado es definido como la condición donde cada partícula en suspensión existe en forma independiente y se comporta como una partícula individual repeliéndose una a otra.

La floculación es el estado donde cada partícula de la suspensión se aproxima una a otra para formar enlaces flojos de agregados o flóculos.

Figura 1



### **Suspensiones defloculadas**

Las partículas de una suspensión defloculada, además de estar sometidas a fuerzas repulsivas, están sometidas a la acción de otros dos factores. Uno de ellos es la energía libre superficial, que tenderá a aglomerarlas para disminuir la superficie de la interfase, el otro factor es la acción de la gravedad, y en la que acabo de algún tiempo mas o menos largo esta fuerza producirá un aumento en la concentración de las partículas del sistema en el fondo del recipiente, por lo que la distancia entre las partículas disminuirá, hasta un punto en el que las fuerzas atractivas serán de mayor intensidad que las repulsivas y las partículas comenzaran a aglomerarse uniéndose fuertemente entre sí (eliminando la fase líquida que existe entre ellas).



Las suspensiones de este tipo deben de ser siempre resuspendidas por una suave agitación ya que de lo contrario, se producirá al cabo de un cierto tiempo un sedimento de pequeño volumen y muy adherido debido a que las partículas están fuertemente unidas entre sí y serán muy difíciles o imposibles de redispersar.

Este tipo de suspensión defloculada está caracterizado por:

- Intensas fuerzas repulsivas entre las partículas
- Largo tiempo de sedimentación
- Pequeño volumen de sedimento

### **Suspensiones floculadas.**

La floculación se refiere a la formación de una floja agregación de partículas discretas.

La floculación es el estado donde cada partícula de la suspensión atrae a otra formando una floja agregación de partículas discretas o flóculos.

Las partículas de una suspensión floculada tienen fuerzas repulsivas de menor intensidad, lo que hace que antes que la sedimentación aumente en el fondo del recipiente, ya la distancia entre ellas es lo bastante pequeña como para que la fuerza de atracción sobrepasen a las de repulsión.

En este caso, como la concentración no es lo suficientemente grande, y por lo tanto la distancia entre las partículas no es muy pequeña las fuerzas atractivas no llegan a ser tan intensas como para eliminar por completo la fase líquida entre las partículas. El resultado final es que las partículas se aglomeran en una formación laxa o flóculos sumamente livianos que forman una red de partículas que a su vez por estar sometidos a la acción de la gravedad se acumularan en la región inferior del recipiente formando un sedimento voluminoso.

Este tipo de suspensiones floculadas están caracterizadas por:

- Fuerzas repulsivas de pequeña intensidad entre partículas
- Menores tiempos de sedimentación
- Gran volumen de sedimento

Floculación por polímeros.

Los polímeros son de gran importancia como agentes floculantes, por lo que son muy útiles en la preparación de una forma farmacéutica como una suspensión oral, debido a que presenta ventajas sobre los agentes floculantes iónicos, ya que los polímeros son menos sensibles cuando se le adiciona electrolitos por lo que es posible agregar a la suspensión diferentes aditivos como agentes enmascarantes de sabor, colorantes, conservadores; que le pueden proporcionar una mejor apariencia y aceptación en caso que la suspensión la necesitara.

La efectividad que tiene un agente suspensor polimérico como agente estabilizante de una suspensión depende en gran medida de la afinidad del polímero por la superficie de la partícula (que se desea suspender), así como la carga, el tamaño y la orientación de la molécula del polímero en la fase dispersante (continua).

Los agentes suspensores poliméricos son materiales adicionados a una suspensión para incrementar la viscosidad y retardar la sedimentación.

Hay muchos materiales poliméricos que caen dentro de esta clasificación como los derivados de celulosa, arcillas, gomas naturales, polímeros sintéticos.

La mayor parte de los agentes suspensores tienen una carga negativa o neutra, cualquiera de las dos y generalmente son efectivos en un rango de concentración de 1 a 5%.

Los polímeros utilizados para el desarrollo de una forma farmacéutica presentan en su molécula grupos funcionales polares separados por una cadena hidrocarbonada por lo que la estructura del polímero presenta muchos centros activos con la capacidad de (adsorberse) con la superficie cada partícula.

Se piensa que el mecanismo de acción del polímero como agente floculante se debe a un enlace entre la superficie de dos partículas diferentes.

Podemos explicar esto si se considera que en la estructura existen muchos centros activos por lo que cada uno de estos activos tenderá a actuar de una manera reversible sobre la superficie de la partícula, por lo que en cierto momento cualquier centro activo tenderá a adsorberse mientras otro se desorberá de una manera simultánea.

Por lo que se establecerán numerosos equilibrios entre la molécula del polímero y el de la partícula dispersa.

Debido a la fuerte atracción que presentan los polímeros, las partículas dispersas permanecerán siempre unidos a cualquier centro activo, por lo que es improbable que todos los sitios activos se desorban de manera simultánea.

Mediante el uso de polímeros se puede desarrollar ambos tipos de suspensiones floculadas y defloculadas el efecto que se desee va a depender de la concentración utilizada.

Cuando se utilizan bajas concentraciones de polímero, se encuentran disponibles un gran número de sitios sobre la superficie de los sólidos dispersos para que este se adsorba. Por lo que a bajas concentraciones de polímero, el número de enlaces que existen entre partículas es bajo. A una concentración un poco más alta (intermedia) de polímero, existen todavía suficientes sitios de enlaces disponibles que permiten formar un agregado adicional entre partículas. Por lo que a esta concentración la floculación y el volumen de sedimentación resultan óptimos.

Cuando se utilizan altas concentraciones de polímero, se cubrirá por completo la superficie de la partícula, quedando sitios de enlaces insuficientes en las partículas para permitir el enlace entre ellas, a estas concentraciones el polímero permite la formación de un defloculado debido a que absorbe capas de polímeros de partículas separadas, lo que previene (impide) la atracción de esas partículas (por el fenómeno de estabilización estérica). El fenómeno de estabilización estérica se refiere a la capacidad que tienen los polímeros adsorbidos de prevenir el acercamiento y la cohesión de las partículas dispersas debido a que la mezcla de polímeros adsorbidos a la superficie de la partícula es desfavorable en términos energéticos.

Cuando se formula una suspensión con concentraciones relativamente altas de polímero estas serán defloculadas y tenderán a formar un volumen de sedimento pequeño.

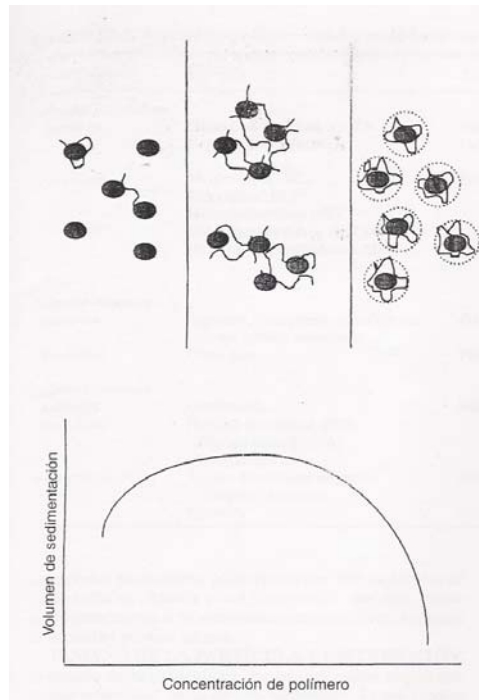


Figura 2.

Para poder obtener la floculación deseada debemos de tomar en cuenta un factor como lo es la duración del tiempo de mezclado y la magnitud de la mezcla durante la formulación. Ya que un mezclado suave puede originar una suspensión floculada, de tal manera, un mezclado más vigoroso puede dar como resultado una reorientación del polímero en la superficie de la partícula con menos formación de enlaces entre partículas.

Una característica que presentan los polímeros en la fase continua es su conformación, ya que también pueden tener un efecto en el grado de floculación cuando se utilizan concentraciones en las que se produce la floculación, los polímeros presentan en la fase continua una conformación lineal y generalmente serán floculantes más efectivos que enrollados en la fase continua.

Diversos polímeros utilizados en la formulación de suspensiones farmacéuticas pueden tener dos funciones, pueden ser utilizados como floculantes - estabilizantes y como agentes viscosantes.

Ejemplo:

Polímero derivado de celulosa

Celulosa microcristalina con Carboximetilcelulosa de sodio

Estructura: celulosa cristalina + éter celulosa

Comportamiento reológico: plástico/ tixotrópico

Carga iónica: aniónico

Nombre comercial: Avicel RC-591

## **2.2.- Importancia para la dosificación**

Las suspensiones como forma farmacéutica presentan ventajas sobre otras formas de dosificación como las tabletas y cápsulas. Por ejemplo con facilidad se ajusta la dosis, en pacientes infantiles y geriátricos su administración es fácil, en ocasiones pueden mezclarse con jugos para favorecer su aceptación.

Además de que cuando el fármaco presenta un sabor desagradable, este puede ser frecuentemente superado saborizando el vehículo empleado.

La biodisponibilidad de esta forma farmacéutica como tal es relativamente alta, en comparación de las cápsulas y tabletas que contengan el mismo fármaco en el mismo orden. Como base teórica, uno puede esperar que la biodisponibilidad del fármaco de una suspensión pueda ser igual o mejor que aquella que se encuentra contenida en una forma sólida como las tabletas o cápsulas; tomando en consideración la primera hora después de su administración.

Sin duda esto se debe a que las tabletas como forma sólida deben, de sufrir una desintegración previa antes de ocurrir la disolución. En cambio las suspensiones ya cuentan con la dispersión del fármaco como partículas discretas.

En una suspensión, el fármaco se encuentra presente en forma de partículas sólidas, las cuales tienen que dispersarse en el medio gastrointestinal y de esta manera disolverse en él. La velocidad de disolución y el potencial de biodisponibilidad del fármaco puede ser afectada por factores físicos como lo son el tamaño de partícula, forma de la partícula, dispersabilidad y poliformismo.

Tomando en consideración que el sistema gastrointestinal presenta condiciones de hidrodinámica con una suave agitación, debemos de tomar en cuenta que para que la formulación de la suspensión presente eficacia, el agente suspensor utilizado debe de permitir una fácil y libre dispersión del fármaco en el sistema gastrointestinal, por lo que la suspensión debe de ser fácilmente redispersable por agitación para verter una cantidad precisa de dosis del fármaco durante la administración.

### 2.3.-Indometacina

Es el ácido 1-(4-clorobenzoil)-5- metoxi-2-metil -1H-indol-3-acético. Su fórmula empírica es  $C_{19}H_{16}ClNO$  y su fórmula estructural es:

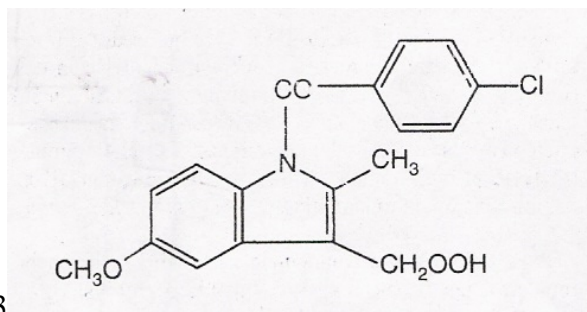


Figura 3

#### Descripción:

La indometacina tiene un peso molecular de 357.80. Es un polvo blanco amarillento con un punto de fusión de 156° a 160° C. Inodoro o con olor suave; sabor ligeramente amargo.

Es insoluble en agua y en hidrocarburos, pero soluble en alcoholes, acetona, dicloruro de etileno y acetonitrilo. Es soluble pero inestable en soluciones alcalinas.

Tanto la forma sólida como sus soluciones se deben proteger de la luz solar. La sal sódica en estado seco es bastante estable.

#### Presentaciones comerciales:

##### **INDOCID®**

Cápsulas y supositorios  
(Indometacina, MSD)

Forma farmacéutica y formulación: cápsulas con 25mg, cápsulas de liberación prolongada con 75mg, supositorios con 100mg,

##### **INDOCID®**

Suspensión oftálmica  
(Indometacina, MSD)

Forma farmacéutica y formulación: suspensión oftálmica es una suspensión de Indometacina al 1% para aplicación ocular.

## **CAPÍTULO 3. GENERALIDADES**

### **3.1- Las suspensiones y su utilidad**

#### **3.1.1.-Definición**

Las suspensiones son sistemas heterogéneos con dos fases, en donde una fase que generalmente es un sólido insoluble finamente dividido se le denomina fase dispersa o interna y a la otra fase que puede ser un líquido, un sólido o un gas se le denomina fase externa, vehículo o medio de suspensión.

La fase interna, consiste de una distribución homogénea o heterogénea de partículas sólidas con un intervalo específico de tamaño, que se mantienen uniformemente dispersas en toda la fase externa con la ayuda de una simple o una particular combinación de agentes suspensores.

Diferente de las soluciones, las partículas suspendidas exhiben un grado mínimo de solubilidad en la fase externa. Cuando una o más tipos de partículas sólidas constituyen la fase interna y estas tienen utilidad farmacéutica o actividad fisiológica, el sistema se conoce como suspensión farmacéutica.

Las suspensiones son frecuentemente utilizadas como una forma de dosificación cuando el fármaco es insoluble en agua y en fluidos acuosos en la dosis requerida para su administración y cuando intentos para solubilizar el fármaco mediante el uso de cosolventes, surfactantes, y otros agentes solubilizantes comprometan la estabilidad o la seguridad y, en el caso de la administración oral, las propiedades del sabor de la forma de dosificación. Para la administración oral, el sabor amargo o desagradable del fármaco puede ser frecuentemente enmascarado escogiendo una forma insoluble del fármaco activo.

Una suspensión acuosa es una forma de dosificación útil para administrar fármacos insolubles o escasamente solubles. La extensa área superficial de los fármacos dispersos asegura un alto grado de disponibilidad para la absorción. Diferente de los fármacos contenidos en tabletas o cápsulas, la disolución de las partículas del fármaco en suspensión y su absorción comienzan en los fluidos gastrointestinales.

Las partículas de menor tamaño finamente divididas se disuelven rápidamente y tienen una solubilidad relativamente mayor que partículas similares de mayor tamaño.



### **3.1.1.- Clasificación de las suspensiones**

En general existen tres clases de suspensiones farmacéuticas y se clasifican en orales, tópicas (de aplicación externa) y parenterales (inyectables).

### **3.1.2.- Vías de administración**

#### **3.1.2.1- suspensiones orales**

El contenido de sólidos de una suspensión oral puede variar considerablemente, por ejemplo la preparación de un antibiótico puede contener de entre 125-500mg de material sólido activo en una dosis de 5 mL, mientras que un menor volumen de líquido concentrado se puede proveer la misma cantidad de fármaco insoluble en dosis de 1 o 2 mL.

Suspensiones de antiácidos y radiológicas contienen cantidades relativamente altas de material suspendido para administración oral. El vehículo utilizado en la suspensión puede ser un jarabe, una solución de sorbitol o una goma espesante, etc. Se le pueden adicionar, agentes suspensores, saborizantes artificiales, colorantes. Tomando en cuenta que el sabor y la sensación en la boca son consideraciones importantes de la formulación.

#### **3.1.2.3.- Suspensiones tópicas**

La aplicación externa es históricamente el ejemplo más viejo de una suspensión farmacéutica. La loción de Calamina USP así como otras preparaciones farmacéuticas dermatológicas están estrechamente asociadas con el desarrollo técnico de las suspensiones farmacéuticas. Por que la seguridad y la toxicidad son tratados con aceptabilidad en términos dermatológicos, muchos agentes suspensores nuevos fueron introducidos por primera vez en formulaciones tópicas.

En adición, la acción de protección y propiedades cosméticas de una loción tópica usualmente requieren el uso de una alta concentración de la fase dispersa (en exceso del 20%). Por lo tanto, la loción tópica representa el mejor ejemplo de suspensiones exhibiendo esta una baja velocidad de asentamiento. Una variedad de vehículos fueron usados en la preparación de lociones tópicas, incluyendo diluciones aceite en agua o agua en aceite en bases de emulsiones, cremas dermatológicas, magmas y suspensiones de arcillas.

#### **3.1.2.4.- suspensiones parenterales**

Los sólidos contenidos en las suspensiones parenterales usualmente están entre 0.5 y 5.0%, excepto para formas insolubles de penicilina en el cual la concentración del antibiótico puede exceder el 30%. Estas preparaciones estériles son designadas para administración intramuscular, intradérmica, intra-articular, o administración subcutánea. La viscosidad de las suspensiones parenterales deben de ser lo suficientemente baja para facilitar la inyección. Comúnmente los vehículos utilizados para las suspensiones parenterales incluyen conservadores, solución salina al 0.9%, o un aceite vegetal aceptable.

El factor primario que guía la selección de los ingredientes inyectables es la seguridad.

Las suspensiones oftálmicas deben de ser preparadas de una forma estéril, el vehículo empleado debe ser esencialmente isotónico y en composición acuosa.

#### **3.1.3.- Componentes de las suspensiones**

Las suspensiones están compuestas principalmente por un fármaco que generalmente es insoluble en agua (hidrofóbo), agentes suspensores, surfactantes y conservadores. Además se pueden emplear en la formulación: saborizantes (en casos cuando el fármaco tiene sabor amargo y se desea enmascarar), colorantes, aromatizantes etc.

Los agentes suspensores comúnmente usados en suspensiones farmacéuticas son gelatinas, gomas naturales (tragacanto, xántica), y derivados de celulosa tales como carboximetilcelulosa de sodio, celulosa microcristalina o la mezcla de ambos (Avicel RC-591), metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, los cuales se absorben sobre las partículas insolubles, incrementando la fuerza de la capa de hidratación formada alrededor de las partículas suspendidas a través de enlaces de hidrógeno e interacciones moleculares, estos agentes no reducen la tensión de interfase ni de superficie. Muchos de estos agentes actúan como coloides protectores en bajas concentraciones (< 0.1%) y en concentraciones relativamente más altas (>0.1%) actúan como agentes viscosantes ayudando a retardar la sedimentación de las partículas.

### **Agentes surfactantes (humectante)**

Una técnica frecuentemente utilizada en farmacia es el uso de agentes surfactantes, que sirven para modificar las características de humectación de los sólidos involucrados, ya que una humectación adecuada será propicia para producir una buena suspensión.

Los surfactantes son probablemente los aditivos más usados para modificar las características de humectación, debido a que diversos sólidos son humectados con facilidad por un medio líquido, mientras que otros sólidos no lo son.

Los surfactantes son de naturaleza anfipática, la estructura de su molécula tiene una región polar (hidrofílica) y una región no-polar (hidrofóbica).

Los agentes surfactantes pueden reducir la tensión de interfase y el ángulo de contacto entre las partículas sólidas y el vehículo líquido aumentando la humectación de las partículas sólidas en el sistema.

Cuando partículas sólidas insolubles son adicionadas en un vehículo líquido que contiene al agente humectante, la penetración de la fase líquida sobre la partícula debe de ser lo suficientemente rápida para permitir que se escape el aire de entre las partículas. El resultado de la humectación de las partículas es su pronta separación aplicando una lenta agitación. Se dice que entonces que tal sistema está defloculado.

Los surfactantes pueden provocar la dispersión de sólidos por floculación utilizando diferentes mecanismos. Frecuentemente es deseable promover la floculación en una suspensión mediante la incorporación de este tipo de agentes, ya que las partículas floculadas se caracterizan por estar débilmente enlazadas, asentarse rápidamente, por no formar una torta y ser fácilmente resuspendidas.

De acuerdo con la teoría de HLB (balance hidrofílico - lipofílico) el mejor intervalo para humectar o separar a las partículas por medio de agentes surfactantes no-iónicos se encuentra entre un valor de 7-10. La concentración usualmente utilizada de los agentes surfactantes varía desde 0.05 a 0.5%, dependiendo de la cantidad de sólidos contenidos en la suspensión.

El uso de los agentes surfactantes para aumentar la humectación del fármaco insoluble frecuentemente puede mejorar la biodisponibilidad de la formulación, y además de retardar el crecimiento de cristales. La mayoría de los surfactantes tienen un sabor amargo.

## **Tipos de surfactantes usados como humectantes farmacéuticos:**

Las moléculas surfactantes pueden ser clasificadas en base a la naturaleza de los grupos hidrofílicos dentro de la molécula.

1) Surfactantes aniónicos, en donde el grupo hidrofílico lleva una carga negativa tales como carboxil ( $\text{RCOO}^-$ ), sulfonato ( $\text{RSO}_3^-$ ), o sulfato ( $\text{ROSO}_3^-$ ).

Ejemplos de importancia farmacéutica incluyen:

Laurato de potasio  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10} \text{COO}^- \text{K}^+$ , laurilsulfato de sodio  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10} \text{SO}_4^- \text{Na}^+$ .

2) Surfactantes no-iónicos, donde el hidrófilo no lleva carga, sin embargo, su alta solubilidad en agua deriva a partir de sus grupos altamente polares tales como los grupos hidroxil o polioxietileno ( $\text{OCH}_2 - \text{CH}_2 \text{O} -$ ).

Ejemplos de importancia farmacéutica son los ésteres de sorbitán (Spans) y polisorbatos (Tweens).

La clase principal de compuestos utilizados en sistemas farmacéuticos son la de los surfactantes no-iónicos debido a que presenta importantes ventajas en lo que respecta a la compatibilidad, estabilidad y toxicidad potencial.

## **Conservadores**

Los conservadores para el control del crecimiento microbiano es una consideración muy importante, no solamente en los efectos que tiene sobre la estabilidad química de los ingredientes sino que también sobre la integridad física del sistema.

Muchos sistemas coloidales dispersos fueron determinados inestables a causa de que estos se aglomeraban con el tiempo, por lo visto este efecto no fue debido a su añejamiento, sino por la continua actividad microbiana la cual gradualmente disminuía el potencial zeta del sistema. Si tales sistemas habían sido adecuadamente conservados, estos no formarían aglomerados, no obstante tendrían que permanecer en un estado de dispersión coloidal.

Lo mismo sucedió en aquellos sistemas preparados inicialmente mediante un procedimiento de floculación controlada y que deflocularon después por la falta de una conservación adecuada.

La suficiente conservación es un problema que se dificulta particularmente en suspensiones de antiácidos en donde el valor de pH debe de ser mayor de 6 o 7, intervalo que frecuentemente componen la eficacia de los conservadores orales comúnmente aceptados tales como parabenos, benzoatos y sorbatos.

Endulzantes, surfactantes no- iónicos y agentes suspensores tales como las arcillas, gelatinas, lecitina, gomas naturales y derivados de celulosa son particularmente susceptibles de crecimiento microbiano.

El uso de agentes antimicrobianos catiónicos tales como cloruro de benzalconio, está usualmente contraindicada, ya que estos agentes catiónicos pueden ser inactivados por los componentes de la formulación o estos pueden alterar la carga de las partículas suspendidas. Un buen conservador farmacéutico de suspensiones orales o tópicas no tiene que ser estéril para prevenir el crecimiento microbiano.

La disminución del valor de pH tendrá que ser usado completamente para aumentar la eficiencia de conservación del sistema, sin afectar adversamente la estabilidad física de las suspensiones farmacéuticas.

### **Tipos de conservadores usados en suspensiones farmacéuticas**

<b>Agente</b>	<b>Intervalo de concentración (%)</b>
Etanol	> 20
Propilenglicol	15-30
Alcohol benzílico	0.5-3
Cloruro de benzalconio	0.004- 0.02
Ácido sórbico	0.05-0.2
Ácido benzóico	0.1-0.5
Metilparabeno	0.1-0.2
Propilparabeno	0.01-0.1

### **3.1.4.- Estabilidad de las suspensiones**

#### **Tecnología de las suspensiones**

Las suspensiones líquidas orales deben tener las siguientes características:

- 1.- Las partículas dispersas deben de ser pequeñas y uniformes, no deben de asentarse rápidamente.
- 2.- Si las partículas se asientan, estas deben de ser fácilmente dispersadas.
- 3.- La suspensión no debe de ser demasiado viscosa para no interferir con el vertido y dispersión.
- 4.- La redispersión debe de producir una dosis uniforme para la administración.
- 5.- La suspensión debe de ser química y físicamente estable durante la vida de anaquel del producto.
- 6.- La formulación final debe de ser agradable para el paciente.

La apropiada selección, contenido y combinación de los ingredientes es una meta para el formulador.

#### **Proceso de fabricación**

- 1.- Pulverizar en seco las partículas insolubles para suspensión hasta un tamaño pequeño y uniforme, esto es importante para mantener el absoluto control del fármaco a que desarrolle cristalización durante la fabricación de la suspensión, para asegurar de que la superficie del sólido se encuentre libre de impurezas, y para prevenir variaciones en la estabilidad física de la suspensión terminada.
- 2.-Es práctico dejar que las partículas sólidas insolubles primeramente sean humectadas por completo, sin agitación en una mínima cantidad del vehículo acuoso que contiene la cantidad apropiada del agente humectante, para liberar lentamente el aire atrapado y para reducir el número de aglomerados no humectados.
- 3.-El agente suspensor debe de ser disuelto o dispersado en el volumen total del vehículo acuoso. El equipo apropiado y el tiempo suficiente para la dispersión deben de ser empleados para permitir la completa hidratación y conseguir una adecuada viscosidad. Cada agente suspensor utilizado debe de tener una función específica en la formulación.

- 4.- La solución de partículas humectadas deben de ser lentamente adicionadas con la ayuda de una lenta agitación en el volumen total del vehículo líquido
- 5.- Cuando se requiera ajustar el pH de la suspensión mediante la adición de electrolitos, tales como ácidos, bases y soluciones amortiguadoras o ajustar la tonicidad con sales y electrolitos, estos deben de ser cuidadosamente controlados para prevenir la variación en la carga en la partícula.
- 6.- Molinos coloidales, homogenizadores, aparatos ultrasónicos o bombas deben de ser usados solamente después de la fabricación completa, para reducir el número de partículas escasamente humectadas y partículas aglomeradas. El ajuste tiene que ser completado como un proceso final durante la transferencia de la suspensión a los tanques o contenedores de llenado apropiados,
- 7.- La suspensión completamente terminada debe ser cuidadosamente conservada contra el crecimiento microbiano.

### **Estabilidad de las suspensiones**

La estabilidad química de un fármaco en suspensión es controlada por el hecho de que la degradación está relacionada con la concentración del fármaco en disolución, más que de la concentración total del fármaco en el producto. Generalmente un fármaco en suspensión se descompone solamente si se disuelve gradualmente la fase sólida, esto es, siempre existe una cantidad del fármaco disuelta en suspensión que corresponde a su solubilidad.

La degradación de un fármaco en suspensión generalmente sigue una cinética de orden cero, con una proporción constante que depende únicamente de la solubilidad y de la saturación del fármaco insoluble en suspensión. Reduciendo la solubilidad del fármaco en suspensión, disminuye la porción de degradación del fármaco suspendido. La potencia y estabilidad puede ser mejorada por la selección de un valor de pH o un intervalo donde el fármaco sea lo menos soluble o reemplazando el fármaco en un derivado menos soluble o una sal.

La descomposición de las suspensiones también puede describirse como un proceso controlado de difusión o como una catálisis iniciada por factores ambientales como oxígeno, luz y trazas de metales.

Como una regla, el problema de estabilidad de una suspensión es complicada por el hecho de que las suspensiones farmacéuticas son afectadas en lo mínimo como en lo mucho por factores físicos o químicos. Esto basado en la suposición de que una suspensión existe en más de un estado (líquido y sólido), hay diferentes maneras por el cual el sistema puede sufrir un cambio físico o químico.

Algunas de las dificultades mas obvias involucradas en las predicciones hechas sobre la estabilidad están basadas en las relaciones hidrostáticas simples (ley de Stoke's, etc.) usadas para determinar el asentamiento que asumen las partículas esféricas, defloculadas o partículas que caen libremente, lo cual es una interacción de partícula-partícula o partícula-vehículo. La mayoría de las suspensiones farmacéuticas no concuerdan con tan simple presunción. Aquellas suspensiones que exhiben un flujo no-Newtoniano son difíciles de definir en términos de la expresión básica de estabilidad.

Las suspensiones que se describen en términos de una sola partícula representativa no reflejan la influencia de la completa distribución del tamaño de partícula.

Las predicciones de la estabilidad química son a veces complicadas por la dificultad de determinar el valor de pH de las suspensiones, ya que frecuentemente hay cambios en las lecturas, debido al líquido unido a la capa superficial de los electrodos.

Si dos electrodos son usados en el sistema, uno en el sobrenadante y otro en el sedimento, cada electrodo debería exhibir el mismo valor de pH en ambas porciones de la suspensión.

Una elevada temperatura acelera la prueba de estabilidad, que frecuentemente tendrá un efecto adverso pronunciado sobre la viscosidad, solubilidad y distribución del tamaño de partícula de la suspensión.

Evaluación de las suspensiones.

Determinar la estabilidad de una suspensión evaluando el comportamiento del producto terminado. La suspensión debe ser evaluada en el envasado final. Se debe de evaluar más de un lote del producto, conforme al criterio establecido de fabricación del primer lote. El producto debe ser evaluado después de su fabricación, después de realizar pruebas a temperaturas establecidas de almacenamiento y después de realizar pruebas a condiciones de tensión.



Evaluación de la estabilidad física.

Diferentes pruebas son empleadas para evaluar la estabilidad física de las suspensiones. La mayoría de las pruebas frecuentes son evaluaciones de sedimentación, por volumen de sedimentación y grado de floculación.

Las pruebas de estabilidad de las suspensiones es un problema difícil al que tiene que enfrentarse el formulador, ya que no hay pruebas estandarizadas disponibles para determinar la estabilidad de la vida de anaquel del producto.

Debe de ser claro qué tipo de estabilidad está bajo investigación, ya que no todas las formulaciones usan el mismo sistema de estabilización. Los factores que afectan la agregación, la floculación y formación de torta son diferentes. Los distintos tipos de inestabilidades requieren de métodos de prueba diferentes, resultando diferentes grados de fiabilidad.

Las pruebas aceleradas de estabilidad son difíciles y arriesgadas. Pruebas a temperaturas elevadas ( $>25^{\circ}\text{C}$ ) son frecuentemente usadas, sin embargo causan un gran cambio en las propiedades físicas, tales como la viscosidad. Cambios irreversibles pueden ocurrir a causa de la precipitación o descomposición de los polímeros en la dispersión. Temperaturas elevadas pueden cambiar drásticamente la solubilidad del fármaco suspendido. Durante el ciclo de temperaturas frío-caliente, la capa de saturación alrededor de las partículas suspendidas cambiará, resultando una gran tendencia para la agregación de las partículas, particularmente en aquellas suspensiones que no tienen un tamaño de partícula uniforme. Temperaturas elevadas también afectarán la hidratación de los polímeros, afectando la capacidad de los polímeros para estabilizar la suspensión.

Los protocolos para las pruebas de estabilidad deben de ser consideradas especialmente por las propiedades del producto.

**Tabla 1. Pruebas pasivas para la evaluación de la estabilidad física de las suspensiones.**

- 1.- Apariencia
- 2.- Color
- 3.- Olor
- 4.- Sabor
- 5.- pH
- 6.- Gravedad específica
- 7.- Velocidad de sedimentación
- 8.- Volumen de sedimento
- 9.- Potencial zeta
- 10.- Compatibilidad con el envase
- 11.- Compatibilidad con la tapa de revestimiento
- 12.- Examen microscópico (Fotomicrografía)
- 13.- Determinación de tamaño de partícula
- 14.- Distribución uniforme de partícula

**Tabla 2. Pruebas activas para la evaluación de la estabilidad física de las suspensiones.**

- 1.- Redispersabilidad
- 2.- Viscosidad
- 3.- Mediciones reológicas
- 4.- Pruebas de tensión-vibración-transportación
- 5.- Ciclos acelerados de temperaturas (frío-caliente)
- 6.- Ciclos de congelamiento-descongelamiento

### **3.2.-Indometacina**

#### **Fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINES)**

Los fármacos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos de esta categoría incluyen muy diversos compuestos que casi nunca tienen relación química alguna aunque casi todos son ácidos orgánicos, pero que comparten algunas actividades terapéuticas y efectos colaterales. El compuesto prototípico sería el ácido acetilsalicílico (aspirina) y en algunos señalamientos se les conoce como “fármacos similares a aspirina” pero el nombre más usado es el de antiinflamatorios no esteroides (AINES).

Se han sucedido notables progresos con objeto de dilucidar el mecanismo de acción de los antiinflamatorios no esteroides. Se piensa que el aspecto más importante del mecanismo de acción de estos compuestos es la inhibición de la ciclooxigenasa, enzima encargada de la biosíntesis de prostaglandinas y otros autacoides similares.

#### **Mecanismo de acción de los antiinflamatorios no esteroides**

Los antiinflamatorios no esteroides inhiben muy diversas reacciones in vitro, pero antes de 1971 no se habían definido sus efectos antiinflamatorios, antipiréticos y analgésicos, fecha en que Vane y colaboradores, y Smith y Willis comprobaron que pequeñas concentraciones de aspirina e indometacina inhibían la producción enzimática de prostaglandinas. En esa fecha, se tenían algunas pruebas de que las prostaglandinas participaban en la patogenia de la inflamación y la fiebre, y ello reforzó la hipótesis de que la inhibición de la biosíntesis de dichos autacoides podría explicar diversas acciones clínicas de esos medicamentos.

Otras observaciones ulteriores reforzaron dicho criterio, incluido el dato de que las prostaglandinas se liberan siempre que hay un daño celular, que aparecen en exudados inflamatorios, y que los antiinflamatorios no esteroides inhiben la biosíntesis y liberación de estas sustancias en todas las células estudiadas. No obstante, los antiinflamatorios de esta categoría casi nunca inhiben la formación de eicosanoides, como los leucotrienos que también contribuyen a la inflamación, ni modifican la síntesis de otros mediadores inflamatorios. Persisten las diferencias de opinión en cuanto a si los antiinflamatorios no esteroides puedan tener otras acciones que contribuyan a sus efectos terapéuticos.

## **Inhibición de la biosíntesis de prostaglandina por acción de los antiinflamatorios no esteroides.**

Los principales efectos terapéuticos de los AINES son consecuencia de su propiedad de inhibir la producción prostaglandínica. La primera enzima en la vía sintética de prostaglandina es la prostaglandina de endoperóxido sintetasa o ciclooxigenasa de ácidos grasos; esta enzima transforma al ácido araquidónico en productos intermediarios inestables, PGG<sub>2</sub> y PGH<sub>2</sub>, se sabe ahora que hay dos formas de la ciclooxigenasa llamadas ciclooxigenasa-1 (COX-1) y ciclooxigenasa -2 (COX-2). La primera es una isoforma constitutiva que aparece en vasos sanguíneos, estómago y riñones, en tanto que la segunda se presenta en situaciones de inflamación por citocinas y mediadores inflamatorios. La biotransformación de los productos de ciclooxigenasas PGG<sub>2</sub> / PGH<sub>2</sub> difiere de un tejido a otro y depende de las actividades enzimáticas metabolizantes de PGG<sub>2</sub> / PGH<sub>2</sub> particulares que existan. El ácido araquidónico también puede ser transformado por medio de 12- lipooxigenasa en 12-HPETE\* y 12-HETE\*\*, o por medio de la vía de la 5-lipooxigenasa en diversos leucotrienos. El ácido acetilsalicílico y los antiinflamatorios no esteroides inhiben a la enzima ciclooxigenasa y la producción de prostaglandinas, pero no suprimen las vías de la lipooxigenasa ni la formación de leucotrienos.

La mayor parte de los AINES son ácidos orgánicos y a diferencia del ácido acetilsalicílico constituyen inhibidores competitivos reversibles de la actividad de la ciclooxigenasa. En la forma de ácidos orgánicos, dichos compuestos casi siempre se absorben adecuadamente después de ser ingeridos, luego se ligan ávidamente a las proteínas plasmáticas y se excretan por filtración glomerular o secreción tubular. A diferencia de la aspirina, cuya duración de acción depende de la velocidad de síntesis de nueva ciclooxigenasa, la duración de acción de otros AINES, que son inhibidores reversibles de dicha enzima, depende más bien de su eliminación farmacocinética desde el organismo. En términos generales, los antiinflamatorios de dicha categoría se dividen en dos grupos, es decir, los que tiene vida media breve (menos de 6 horas) y larga (más de 10 horas).

\* En el caso del ácido araquidónico, los metabolitos reciben el nombre de ácidos hidroperoxieicosatetraenoicos (HPETE).

\*\* Todos los HPETE pueden transformarse en su ácido graso hidroxilado (HETE) mediante una peroxidasa o por mecanismos no enzimáticos.

La aspirina y otros inflamatorios no esteroides son ácidos orgánicos y por esta razón se acumulan en los sitios de inflamación, lo cual constituye una propiedad farmacocinética atractiva de los productos que se pretende usar como antiinflamatorios.

Sus efectos antiinflamatorios con una menor incidencia de las propiedades ulcerógenas características de fármacos aspiriniformes han orientado a los esfuerzos actuales para obtener productos antiinflamatorios no esteroides con mayor selectividad por COX-2 y no por COX-1.

Hay pruebas adecuadas de que las dosis terapéuticas de aspirina y otros antiinflamatorios no esteroides disminuyen la biosíntesis de prostaglandinas en seres humanos, y también existe una correlación de orden de espectros razonablemente satisfactoria entre la potencia de dichos fármacos como inhibidores de la ciclooxigenasa, y su actividad antiinflamatoria, pero la indometacina constituye una excepción notable dado que es más potente en valoraciones antiinflamatorias, que con el método de inhibición enzimática.

**Inflamación.** El proceso de inflamación incluye una serie de fenómenos que pueden ser desencadenados por diversos estímulos (agentes infecciosos, isquemia, interacciones antígeno-anticuerpo, y lesiones térmicas o físicas de otra índole). Cada tipo de estímulo desencadena un patrón característico de reacción o respuesta que constituye una variante relativamente menor del mismo fenómeno. A nivel macroscópico, la respuesta por lo común se acompaña de los conocidos signos clínicos como eritema, edema y dolor (hiperalgesia) a la palpación y espontáneo. Las respuestas inflamatorias surgen en tres fases diferentes y cada una al parecer es mediada por mecanismos distintos: 1) una fase transitoria aguda que se caracteriza por vaso dilatación local y mayor permeabilidad capilar; 2) una fase subaguda tardía que se identifica más bien por infiltración de leucocitos y fagocitos, 3) una fase proliferativa crónica en que se advierten degeneración y fibrosis tisulares.

En el proceso global, intervienen muchos mecanismos. La habilidad para desencadenar una respuesta de esta índole es esencial para la supervivencia dados los innumerables agentes patógenos y lesivos ambientales existentes, aunque en algunas situaciones y enfermedades la respuesta que se expone puede ser intensificada y perpetuada sin un beneficio manifiesto.

**Dolor.** Casi siempre los antiinflamatorios no esteroides son clasificados como analgésicos leves, pero esta clasificación no es del todo precisa. En la evaluación de la eficacia analgésica, el tipo de dolor y también su intensidad son importantes. En algunas formas de dolor posoperatorio, por ejemplo, los antiinflamatorios de esta categoría pueden ser mejores que los analgésicos opioides. Aún más, son particularmente eficaces en situaciones en que la inflamación ha sensibilizado a los receptores del dolor a estímulos mecánicos o químicos que normalmente son indoloros. El dolor que acompaña a la inflamación y lesión tisular quizás es consecuencia de la estimulación local de las fibras del dolor y mayor sensibilidad a él (hiperalgesia), en parte como consecuencia de una mayor excitabilidad de las neuronas centrales de la médula espinal (“sensibilización central”).

**Fiebre.** La regulación de la temperatura corporal necesita un equilibrio finísimo entre la producción y pérdida de calor; el hipotálamo regula el punto “prefijado” en que se conserva la temperatura del cuerpo. En la fiebre, el nivel de este punto “termorregulador” aumenta y los antiinflamatorios no esteroides intervienen en su normalización. Los fármacos en cuestión no influyen en la temperatura corporal si aumenta por factores como el ejercicio o incremento de la temperatura ambiental.

La fiebre puede ser consecuencia de infección o secuela de lesión tisular, inflamación rechazo de injerto, cáncer u otros cuadros patológicos. Un signo común de dichos cuadros es la mayor formación de citocinas, IL-1 $\beta$ , IL-6, interferones alfa y beta y TNF $\alpha$ .

Las citocinas incrementan la síntesis de PGE<sub>2</sub> en órganos periventriculares cerebrales, en el área hipotalámica preóptica o muy cerca de ella, y PGE<sub>2</sub>, al aumentar la cantidad de cAMP, estimula al hipotálamo para elevar la temperatura corporal, lo cual genera incrementos en la generación de calor y disminución en la pérdida del mismo. Los AINES suprimen esta respuesta al inhibir la síntesis de PGE<sub>2</sub>. Las pruebas de tales fenómenos incluyen la propiedad de las prostaglandinas, y en especial PGE<sub>2</sub>, de producir fiebre cuando se introduce en goteo a los ventrículos cerebrales o se inyectan en el hipotálamo. Además, la fiebre es un efecto colateral frecuente de las prostaglandinas si son administradas a mujeres como abortifacientes. Los antiinflamatorios no esteroides no inhiben la fiebre causada por las prostaglandinas si estas últimas se aplican de manera directa, pero si inhiben la generada por agentes que estimulan la síntesis de IL-1 y otras citocinas que

quizás originen en incremento térmico, cuando menos en parte, al inducir la síntesis endógena de prostaglandinas.

### **Propiedades farmacológicas:**

La Indometacina posee notables propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas, que son semejantes a las de los salicilatos.

Los efectos antiinflamatorios de la indometacina se manifiestan en sujetos con artritis reumatoide y otros tipos de estas enfermedades que incluyen gota aguda. El fármaco en cuestión es más potente que la aspirina, pero las dosis que toleran los sujetos con artritis reumatoide no producen efectos que sean superiores a la de los salicilatos. La indometacina posee propiedades analgésicas diferentes de sus efectos antiinflamatorios, y hay datos de que actúa a nivel de sistema nervioso central y del periférico; es también antipirética.

La indometacina constituye un potente inhibidor de la ciclooxigenasa que forma prostaglandinas, y también anula la movilidad de los polimorfonucleares. A semejanza de otros antiinflamatorios no esteroideos, desacopla la fosforilación oxidativa a concentraciones supratrapéuticas y deprime la biosíntesis de los mucopolisacáridos.

Después de ingerir, la indometacina se absorbe en forma rápida y casi por completo en el tracto gastrointestinal. La concentración máxima en el plasma se alcanza en término de 2 horas en el sujeto en ayuno, pero puede tardar un poco más si el medicamento se ingiere después de las comidas.

No se han valorado en forma definitiva las concentraciones plasmáticas necesarias para lograr el efecto antiinflamatorio, pero quizá sean menores de 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Las concentraciones en “equilibrio” dinámico en plasma después de administración durante largo tiempo son de 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ , en promedio.

La indometacina se liga 90% a las proteínas plasmáticas y también lo hace en forma extensa a los tejidos. Su concentración en el LCR es pequeña, pero la que priva en líquido sinovial es igual a la del plasma en término de cinco horas de la administración.

La indometacina es convertida primordialmente en metabolitos inactivos, incluidos aquellos que se forman por O-desmetilación (en promedio, 50%), conjugación con ácido glucorónico (en promedio, 10%) y N- deacilación. Algunos de los metabolitos

mencionados son detectables en plasma, y los metabolitos libres y conjugados se eliminan por orina, bilis y heces. Hay recirculación enterohepática de los conjugados y quizá de la propia indometacina. Se sabe que el 10 a 20% del fármaco se excreta sin modificaciones en orina, y ello se debe en parte a la secreción tubular. La vida media en plasma es variable, quizá por la recirculación enterohepática, pero es de unas tres horas en promedio.

### **Aplicaciones terapéuticas**

Está indicado en las etapas activas de:

- Artritis reumatoide
- Artritis reumatoide juvenil moderada o intensa
- Osteoartritis
- Artropatía degenerativa de la cadera
- Espondilitis alquilosante
- Artritis gotosa aguda.

Ante la gran incidencia y gravedad de los efectos colaterales, que conlleva la administración de indometacina por largo tiempo (INDOCID), no se le usa a menudo como analgésico o antipirético. Sin embargo, tiene utilidad probada como antipirético en algunas situaciones (como enfermedad de Hodking) cuando la fiebre sea rebelde a otros fármacos.

Rhymer y Gengos (Symposium ,1983.) revisaron datos de investigaciones con indometacina como antiinflamatorio en seres humanos. La mayor parte de tales ensayos mostró que el fármaco reduce el dolor, disminuye la hinchazón y la hipersensibilidad articulares; incrementa la potencia de prensión manual y reduce la duración de la rigidez matinal.

En los efectos comentados, la indometacina es mejor que el placebo y el cálculo de su potencia en relación con los salicilatos señala que es de 10 a 40 tantos mayor. En forma global, 66% de los enfermos se beneficia de la indometacina de manera característica si se inicia el tratamiento con 25mg dos o tres veces al día. Sin embargo si con 75 a 100 mg del producto no se logra alivio en término de dos a cuatro semanas, habrá que considerar otro tratamiento.

La incidencia y gravedad de los efectos colaterales de la indometacina limitan su utilidad terapéutica; no obstante, dado que los efectos mencionados son mejor tolerados si se ingiere



por la noche, una forma adecuada de aprovechar la eficacia de este fármaco, reduciendo al mínimo los efectos adversos e indeseables, es consumir una dosis grande (incluso 100mg) a la hora de acostarse y dejar para la terapéutica diurna la combinación con otros antiinflamatorios no esteroides mejor tolerados.

De este modo, el paciente puede dormir mejor y aminorar la gravedad y duración de la rigidez matinal, así como lograr la analgesia satisfactoria hasta media mañana.

La indometacina suele ser más eficaz que la aspirina en el tratamiento de la espondilitis anquilosante y la osteoartritis; es muy útil para combatir la gota aguda, pero no es uricosúrica.

Los enfermos de síndrome de Bartter han sido tratados de manera satisfactoria con indometacina y otros inhibidores de la prostaglandina sintetasa. Los resultados suelen ser impresionantes; sin embargo, el estado de los enfermos se deteriora rápidamente si se interrumpe el tratamiento y se necesita la terapéutica a largo plazo para controlar la enfermedad con el fármaco que sea mejor tolerado.

La indometacina tiene dos usos como mínimo en obstetricia y neonatología. Puede utilizarse como agente tocolítico para suprimir las contracciones uterinas en trabajo de parto pretérmino.

Además, con la administración del antiinflamatorio es posible controlar la insuficiencia cardíaca en neonatos causada por la persistencia del conducto arterioso.

Un régimen característico entraña aplicarla por vía intravenosa a dosis de 0.1 a 0.2 mg/kg de peso cada 12 horas, en un total de tres dosis. El cierre satisfactorio puede ocurrir en más de 70% de los neonatos que reciben el antiinflamatorio. El tratamiento anterior está indicado en prematuros que pesan de 500 a 1 750 g, en quienes, desde el punto de vista hemodinámico su conducto arterioso persistente es importante; también es útil en quienes se han intentado otras maniobras de sostén. Como dato inesperado, el tratamiento con indometacina puede disminuir la incidencia y gravedad de la hemorragia intraventricular en neonatos de bajo peso.

La limitación principal para tratar a los neonatos es la toxicidad renal y se interrumpe la administración del fármaco si la diuresis disminuye a menos de 0.6mL/kg/h. Las contraindicaciones de la indometacina incluyen insuficiencia renal, enterocolitis, trombocitopenia o hiperbilirrubinemia.

### **Efectos tóxicos:**

Un porcentaje altísimo de enfermos (35-50%) que reciben las dosis terapéuticas usuales de indometacina presentan síntomas indeseables y en promedio 20% debe abandonar su empleo. Casi todos los efectos colaterales dependen de la dosis.

Los síntomas y complicaciones gastrointestinales consisten en anorexia, náuseas y dolor abdominal. Se han señalado úlceras solas o múltiples en todas las vías gastrointestinales superiores, a veces con perforaciones y hemorragia. La pérdida de sangre oculta puede ocasionar anemia sin que haya úlceras. También se han señalado casos de pancreatitis aguda. Es posible la aparición de diarrea y a veces se acompaña de lesiones ulcerosas del intestino. Casi nunca se afecta el hígado, pero también se han notificado algunos casos letales de hepatitis e ictericia. El efecto más frecuente en SNC (y de hecho el más común de los colaterales) es la cefalea frontal intensa que surge en 25 a 50% de las personas que ingieren indometacina durante largo tiempo. También es frecuente observar mareos, vértigo, obnubilación y confusión mental. Se ha sabido de casos de depresión profunda, psicosis, alucinaciones y suicidio.

Las reacciones hematopoyéticas incluyen neutropenia, trombocitopenia y, en infrecuentes ocasiones anemia aplásica. La función plaquetaria se altera con la indometacina. Las reacciones de hipersensibilidad se manifiestan en la forma erupciones, prurito, urticaria y, como cuadro más grave, crisis agudas de asma. Los sujetos sensibles a la aspirina pueden presentar reacción cruzada con la indometacina. Esta última no debe utilizarse en embarazadas, mujeres que amamantan a su hijo, personas que operan maquinaria o individuos con trastornos psiquiátricos, epilepsia o mal de Parkinson. El fármaco también está contraindicado en individuos con nefropatías o lesiones ulcerosas de estómago o intestinos.

### **Interacciones medicamentosas.**

La concentración plasmática total de indometacina y la de sus metabolitos inactivos aumenta si se administra de manera concomitante probenecid, tal vez por la menor secreción tubular del antiinflamatorio. Sin embargo, no se ha sabido si la dosis de

indometacina debe ajustarse cuando se utilizan los dos medicamentos mencionados. La indometacina no interfiere en el efecto uricosúrico del probenecid. Se ha dicho que la indometacina no modifica los efectos de los anticoagulantes orales. Sin embargo, puede ser peligrosa proporcionarla de modo concomitante por el mayor peligro de hemorragia gastrointestinal. La indometacina antagoniza los efectos natriurético e hipertensivo de la furosemida; también puede disminuir los efectos antihipertensivos de los diuréticos tiazídicos; los agentes de bloqueo  $\beta$ -adrenérgicos o los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

No se recomienda el uso concomitante de indometacina con otros antiinflamatorios no esteroides debido a que puede aumentar la toxicidad gastrointestinal con poco o ningún aumento de la eficacia.

## CAPITULO 4. DESARROLLO EXPERIMENTAL

El éxito en el desarrollo de una forma farmacéutica es resultado en buena forma del establecimiento claro y preciso del producto que se requiere desarrollar, para lograrlo es indispensable iniciar con el establecimiento del perfil de éste producto.

### 4.1.-Perfil del producto.

Nombre del proyecto: Suspensión oral de Indometacina

Clave: SI-01

Fecha de solicitud: 25 septiembre, 2005

Solicitado por: Ma. del Socorro Alpizar Ramos

Fecha tentativa de lanzamiento: 16 de enero, 2006

Datos generales:

- Tipo de producto: Nuevo
- Fármaco(s): Indometacina
- dosis: 25 mg / 5mL
- Forma farmacéutica: Suspensión oral
- Vía de administración: Oral
- Tipo de liberación: Inmediata
- Indicación terapéutica: Antiinflamatorio
- Características organolépticas: Suspensión opalescente blanco-amarillenta, sin sabor y sin olor
- Presentación: Frasco con 125mL
- Mercado: Nacional

## **4.2.- Planteamiento del problema**

La Indometacina es un fármaco antiinflamatorio no-esteroide con propiedades antipiréticas y analgésicas. Generalmente se encuentra en presentaciones de cápsulas, supositorios, inyectables y suspensiones oftálmicas. Por lo que se propone el desarrollo de una suspensión líquida oral, ya que presenta ventajas sobre otras formas de dosificación, por ejemplo cuando el paciente presenta problemas de deglución.

El reto que se presenta para el desarrollo de la formulación es lograr que el fármaco se mantenga disperso en un vehículo y que la suspensión sea lo suficientemente homogénea y con la viscosidad para que al ser vertida del recipiente fluya fácilmente (25mg/5mL.).

El Avicel RC-591 es un agente suspensor utilizado para la preparación de suspensiones líquidas ya que incrementa la viscosidad y retarda la sedimentación del fármaco disperso evitando la formación de la característica torta dura en el fondo del recipiente.

Es ampliamente recomendado en formulaciones donde es necesario suspender materiales sólidos. Se dispersa en una forma suave y rápida en agua utilizando un equipo de mezclado estándar, formando una dispersión coloidal uniforme o un gel opaco dependiendo de la concentración utilizada.

Para que la preparación del Avicel RC-591 alcance su máxima funcionalidad debe de ser dispersada y distribuida en el volumen total de agua antes de agregar cualquier otro excipiente de la suspensión, ya que la dispersión es severamente afectada en presencia de electrolitos, azúcares, polioles y alcoholes. Excepto cuando se adicionan los conservadores antimicrobianos (parabenos) ya que estos se tienen que disolver previamente en agua una temperatura de 60- 70 ° C y el calentamiento de la dispersión de Avicel RC – 591 está contraindicada.

## **4.3.-Preformulación**

La Indometacina es un fármaco derivado del Indol. Es un polvo fino homogéneo blanco-amarillento insoluble en agua, inodoro con sabor ligeramente amargo, es sensible a la luz, estable al aire y a temperaturas elevadas.

#### **4.4.- Ensayos de compatibilidad de componentes.**

El objetivo de esta etapa es determinar si existe alguna incompatibilidad entre los excipientes y el fármaco en estudio, a fin de seleccionar aquellos que favorezcan la estabilidad del fármaco.

Para lo cual se prepararon mezclas uno a uno de cada uno de los excipientes preseleccionados y el fármaco en estudio. Estas mezclas se almacenaron durante ocho días en una gaveta en condiciones de luz-oscuridad a temperatura ambiente, observando que conservan la homogeneidad con una apariencia física adecuada después del tiempo transcurrido.

#### **4.5.-Evaluación de concentración del agente suspensor**

##### **Material y equipo**

Vasos de precipitados de 250mL.

Vasos de precipitados de 500mL.

Espátula de cromo-Niquel.

Probeta graduada de vidrio de 100 mL.

Pipeta Pasteur.

Piseta

Parrilla eléctrica con agitador magnético de 3cm.

Balanza analítica

Viscosímetro Brookfield, modelo RVT.

##### **Materias primas**

Avicel RC- 591

Polisorbato 20

Metilparabeno

Propilparabeno

Indometacina

Agua destilada

#### 4.5.1.- Procedimiento general de elaboración

- 1.- Pesar exactamente alrededor la cantidad establecida de Avicel RC-591.
- 2.- En un vaso precipitados de vidrio de 250 mL, agregar 200 mL de agua destilada.
- 3.- Colocar el vaso en una parrilla eléctrica, dispersar el Avicel RC-591 agitando con magneto hasta su total incorporación.
- 4.- Observar la apariencia de la suspensión.
- 5.- Se evaluarán las siguientes concentraciones del Avicel RC-591 1.5%, 2.0%, 2.5%, 3.0%, 3.5% P/V.

#### 4.5.2.- Cuadro de resultados.

Concentración de Avicel RC-591	Apariencia	Observaciones
1.5%	Suspensión homogénea blanca opalescente, durante reposo presenta una región sobrenadante turbia	El Avicel se dispersa inmediatamente al contacto con el agua, el tiempo de agitación para lograr la dispersión y alcanzar la homogeneidad es de aproximadamente 10 minutos. La suspensión presenta una viscosidad muy baja, sedimenta rápidamente y se resuspende fácilmente con agitación suave
2.0%	Suspensión homogénea blanca opalescente, durante reposo presenta una pequeña región sobrenadante turbia y un mayor volumen de sedimento	El Avicel se dispersa inmediatamente al contacto con el agua, el tiempo de agitación para lograr la dispersión y alcanzar la homogeneidad es de aproximadamente 13 minutos. La suspensión presenta una viscosidad baja, sedimenta rápidamente y se resuspende fácilmente con agitación suave
2.5%	Suspensión homogénea blanca opalescente, durante reposo el sedimento ocupa casi la totalidad del volumen	El Avicel se dispersa inmediatamente al contacto con el agua, el tiempo de agitación para lograr la dispersión y alcanzar la homogeneidad es de aproximadamente 16 minutos. La suspensión presenta una viscosidad media, presenta buena fluidez y se resuspende fácilmente con agitación suave

3.0%	Suspensión homogénea blanca opalescente, durante reposo el sedimento ocupa la totalidad del volumen	El Avicel se dispersa inmediatamente al contacto con el agua, el tiempo de agitación para lograr la dispersión y alcanzar la homogeneidad es de aproximadamente 19 minutos. La suspensión presenta una viscosidad adecuada, buena fluidez, y se resuspende rápidamente mediante una suave agitación
3.5%	Suspensión homogénea blanca opalescente, durante reposo se observa un aumento en el sedimento	El Avicel se dispersa al contacto con el agua, el tiempo de agitación para lograr la dispersión y alcanzar la homogeneidad es de aproximadamente 21 minutos. La suspensión presenta una viscosidad alta, poca fluidez y se resuspende lentamente con agitación vigorosa

#### 4.5.3. Determinación de la viscosidad.

La determinación de la viscosidad se llevó a cabo mediante el uso de un viscosímetro (marca Brookfield) a 30 RPM con aguja del número 2.

Concentración de Avicel RC-591	Temperatura ° C	Viscosidad (cP)	% escala de fuerza de torsión
1.5%	25.3	130.7	9.8
2.0%	25.3	273.3	20.6
2.5%	25.3	445.3	33.5
3.0%	25.3	653.4	48.8
3.5%	25.3	964.0	72.2

Después de los resultados obtenidos se decidió trabajar con una concentración de 3.0% P/V del agente suspensor, debido a que a esta concentración la suspensión presenta una viscosidad, homogeneidad, fluidez adecuada y se resuspende rápidamente mediante una suave agitación, por lo que se evaluará el efecto que tienen los parabenos en la viscosidad de la suspensión.



#### 4.6.- Evaluar el efecto de los parabenos.

4.6.1.-Procedimiento de fabricación (preparar 200 mL de suspensión al 3.0%).

- 1.- Pesar exactamente alrededor de 6.0g de Avicel RC-591, 0.4g de metilparabeno, 0.1 g de propilparabeno.
- 2.- En un vaso de precipitados de 250 mL, agregar 200 mL de agua destilada, colocar el vaso en una parrilla eléctrica y calentar el agua hasta una temperatura de 60-70 ° C aproximadamente.
- 3.- Agregar los conservadores, disolver primero el metilparabeno y enseguida el propilparabeno, dejar enfriar hasta temperatura ambiente.
- 4.- Dispersar el Avicel RC-591 aplicando una agitación constante con magneto hasta su incorporación total.
- 5.- Observar como se ve afectada la dispersión y la viscosidad de la suspensión con y sin parabenos.

Resultados y observaciones:

Suspensión de Avicel RC-591	Temperatura °C	Viscosidad (cP)	% escala de fuerza de torsión
Sin parabenos	25.3	653.3	48.8
Con parabenos	25.3	522.1	39.3

Comparando ambos experimentos, se observa que en la suspensión que contiene los parabenos la viscosidad se ve abatida ligeramente en comparación con el vehículo sin conservadores, en lo que respecta a la dispersión del Avicel RC-591 esta no se ve afectada.

## 5.-FORMULACIÓN

5.1.- Formular 100 mL de suspensión a una concentración del 3.0% P/V del agente suspensor Avicel RC- 591 que contenga 25mg/5mL de Indometacina.

Procedimiento:

1.-

Pesar	Materia prima
0.5g	Indometacina
3.0g	Avicel RC-591
0.2g	Metilparabeno
0.05g	Propilparabeno
0.12g	Polisorbato 20

2.- En un vaso de precipitados de 250 mL, agregar 100 mL de agua destilada, colocar el vaso en una parrilla eléctrica y calentar el agua hasta una temperatura de 60-70 ° C aproximadamente.

3.- Agregar los conservadores, disolver primero el metilparabeno y enseguida el propilparabeno, dejar enfriar hasta 25 ° C aproximadamente.

4.- Dispersar el Avicel RC-591 agitando con magneto hasta su total incorporación.

5.- Adicionar 0.12g (aproximadamente 2-3 gotas) del agente tensoactivo (polisorbato 20), y enseguida adicionar la Indometacina con agitación constante hasta observar una homogeneidad de la suspensión.

### 5.1.2- Observar las características de sedimentación y la apariencia física de la suspensión.

Procedimiento:

1.-Mantener la suspensión en reposo durante 8 días en una gaveta en condiciones de luz-oscuridad a temperatura ambiente.

2.- Observar

Resultados:

Después de permanecer en reposo durante 8 días, la suspensión conserva las características iniciales con una aparente estabilidad, por lo que se determinará la estabilidad física mediante el uso de probetas graduadas de 100 mL a temperatura ambiente.

### 5.2.1.- Determinación del volumen de sedimentación.

Procedimiento:

- 1.- Preparar 100 mL de suspensión a una concentración del 3.0% P/V del agente suspensor Avicel RC- 591 que contenga 25mg/5mL de Indometacina.
- 2- En una probeta graduada de 100 mL verter una cantidad necesaria de suspensión.
- 3.- mantener la suspensión en reposo durante 7 días.
- 4.- Medir el volumen de sedimento a diferentes tiempos (días).

Resultados:

Días	Horas	Volumen de sedimento (mL)
1	24	100
7	168	98

Solamente se tomaron las lecturas del volumen inicial y final. Se observa que la suspensión sedimenta 2 mL.

La suspensión presenta una estabilidad física adecuada, mediante un vertido suave de la probeta se observa que no hay formación de aglomerados.

### 5.2.2.-Cálculos del volumen de sedimento

El volumen de sedimentación de la suspensión puede ser calculada mediante:

$$F = V_u / V_o$$

Donde el volumen de sedimentación, F, es la relación entre el volumen de equilibrio del sedimento  $V_u$ , y el volumen total de la suspensión  $V_o$ .

$$F = 98\text{mL} / 100\text{mL}, F = 0.98$$

Cuando el valor de  $F = 1$ , se dice que es una suspensión ideal o que se encuentra en equilibrio de sedimentación. Por lo que podemos decir que nuestra suspensión cumple con las características deseadas.

### 5.3. Determinación de la densidad relativa, viscosidad y cuantificación del principio activo.

Preparar 250 mL de suspensión al 3.0 % P/V de Avicel RC-591 contenga 25mg/5mL de Indometacina.

Procedimiento:

1.-

Pesar	Materia prima
1.25g	Indometacina
7.5g	Avicel RC-591
0.5g	Metilparabeno
0.125g	Propilparabeno
0.30g	Polisorbato 20

2.- En un vaso de precipitados de 500 mL, agregar 250 mL de agua destilada, colocar el vaso en una parrilla eléctrica y calentar el agua hasta una temperatura de 60-70 ° C aproximadamente.

3.- Agregar los conservadores, disolver primero el metilparabeno y enseguida el propilparabeno, dejar enfriar.

4.- Dispersar el Avicel RC-591 aplicando una agitación constante con magneto hasta su incorporación.

5.- Adicionar 0.30g (aproximadamente 5 gotas) del agente tensoactivo (polisorbato 20) y enseguida adicionar la Indometacina con agitación constante hasta observar una homogeneidad de la suspensión.

6.-Preparación de un blanco para la cuantificación del principio activo

#### 5.3.1.- Determinación de la densidad relativa de la suspensión

Procedimiento según FEUM. Octava edición. MGA 0251 paginas383-384.

Calcular el peso del agua contenida en el picnómetro mediante la siguiente fórmula:

$$C = B - A$$

Donde:

C = Peso del agua en gramos.

B = Peso del picnómetro lleno con agua en gramos.

A = Peso del picnómetro vacío en gramos.

Medición de la densidad relativa mediante el uso de un picnómetro (capacidad 25mL)

Peso del picnómetro vacío = 20.6824g

Picnómetro + agua = 45.4503g

Peso del agua = 24.7679g

La densidad relativa de la muestra se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$DR = (D/C)$$

Donde:

DR = Densidad relativa de la muestra

D = Peso de la muestra en gramos

C = Peso del agua en gramos, medidas a 25°C

Peso de la suspensión = 28.1316g

DR = peso de la muestra/ peso del agua

DR = 1.1358

### **5.3.2.-Cuantificación del principio activo**

Del marbete: Cada 5mL contiene 25 mg de Indometacina

Para cuantificación del principio activo pesar una cantidad de suspensión que contenga 50mg de Indometacina.

#### **Tratamiento de la muestra:**

- Pesar 11.358g de suspensión
- Pasar la muestra a un matraz volumétrico, adicionar 10 mL de agua destilada, dejar reposar 10 minutos, agitar ocasionalmente
- Agregar 75 mL de metanol , agitar perfectamente, llevar a 100 mL con metanol
- Filtrar con papel filtro
- Tomar 5.0 mL del filtrado con pipeta volumétrica
- Pasarlos a un matraz volumétrico de 100mL adicionar volúmenes iguales de metanol y de solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2 para un volumen final de 100 mL
- Ajustar con un blanco de solución amortiguadora de fosfatos pH 7.0 –metanol (1:1)
- Medir la absorbancia a 318nm

### 5.3.3.- Determinación espectrofotométrica

Cálculo teórico de contenido de Indometacina tomando 193 como valor de A (1%,1cm) a un máximo de 318nm

Resultados:

Absorbancia teórica 0.483

Absorbancia experimental 0.524

Concentración de indometacina en la muestra analizada =108.6%

### 5.3.4.-Determinación de la viscosidad

La determinación de la viscosidad se llevó acabo mediante el uso de un viscosímetro (marca Brookfield) con aguja del número 2.

RPM	Temperatura °C	Viscosidad (cP)	% escala de fuerza de torsión
30	25.3	656.0	49.3

### 5.4.- Formulación final.

Cada 100 mL de suspensión contiene:

Componente	concentración
Principio activo	
Indometacina	500 mg
Aditivos	
Avicel RC-591	3000 mg
Metilparabeno	200 mg
Propilparabeno	50 mg
Polisorbato 20	100 mg
Agua purifica cbp	100 mL



## **CAPITULO 5. ANÁLISIS DE RESULTADOS**

Experimentalmente se comprobó la compatibilidad de las materias primas utilizadas en la formulación, mismas que favorecieron a que la suspensión presentara una adecuada apariencia y homogeneidad.

Durante los ensayos para obtener una viscosidad adecuada se observó que a concentraciones de 1.5%, 2.0% P/V de Avicel RC-591, la viscosidad que presenta la suspensión no es la adecuada. Después de mantener a la suspensión en reposo esta sedimenta y se resuspende rápidamente.

A medida que se fue aumentando la concentración de Avicel RC-591 (2.5%), la viscosidad se va incrementando aproximándose a las características deseadas.

Al evaluar una concentración del 3.0 % P/V de agente suspensor Avicel RC-591, se observa que la suspensión presenta una viscosidad adecuada con buena fluidez y un equilibrio en el volumen de sedimentación satisfactorio.

Al evaluar la concentración del 3.5% se observa una suspensión demasiado viscosa con poca fluidez, por lo que se decidió utilizar una concentración del 3.0% de agente suspensor como base para formular la suspensión de Indometacina 25mg/5mL.

Durante el proceso de preparación de la suspensión, es muy importante realizar una buena agitación y un tiempo de agitación adecuado, ya que de un buen mezclado dependerá la homogeneidad y la dispersión del fármaco en suspensión.

La suspensión de Indometacina se colocó en probetas graduadas para determinar su estabilidad física, observándose que después de permanecer 8 días en reposo ésta presenta una buena estabilidad. La suspensión mediante la inversión de la probeta graduada no presenta formación de grumos, se resuspende rápidamente y es vertida fácilmente de su recipiente.

El porcentaje de Indometacina contenida en la muestra analizada cumple con lo indicado en el marbete. La suspensión de Indometacina a esta concentración del agente suspensor Avicel RC-591 presenta estabilidad con buenas características de fluidez, homogeneidad y apariencia.



## **CAPITULO 6. CONCLUSIONES**

Se desarrollo una formulación de suspensión de Indometacina estable de apariencia adecuada, que cumple con las expectativas que se plantearon al inicio de ésta tesis.

Se determinó la concentración de Avicel RC-591, con la cual se fabricó la suspensión de Indometacina 25mg/5mL, estable, que cumple con las especificaciones preestablecidas.

El desarrollo de esta formulación podrá ser complementado al integrar en la misma excipientes que favorezcan su aceptación como sabor y color. Así mismo es conveniente determinar su fecha de caducidad.

## **BIBLIOGRAFÍA:**

- 1.- Clyde M. Ofner III, Roger L. Schnaare, and Joseph B. Schwartz. Pharmaceutical Dosage Forms. Disperse Systems Vol. I. Chapter 6 Oral Aqueous Suspensions. Editorial Marcel Dekker Inc. 1988, pp. 197-198,231-233, 243-246, 253-253.
- 2.- Lachman. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. Edit. Lea & Febiger 1986, pp. 479-481,488-491.
- 3.- José Herman. Farmacotecnia Teórica y Práctica. Compañía Editorial Continental, S,A; México. Tomo II 1980, pp. 501-513.
- 4.- Remington J; et al. Remington Farmacia. Dispersiones Coloidales. Editorial Médica Panamericana. Argentina. 1998, pp. 334-336, 341-346, 355-356.
- 5.- Remington J; et al. Remington Farmacia. Dispersión de partículas gruesas. Editorial Médica Panamericana. Argentina. 1998, pp. 365-372, 384.
- 6.- Remington J; et al. Remington Farmacia. Reología. Editorial Médica Panamericana. Argentina. 1998, pp. 390- 396.
- 7.-Hebert A. Lieberman, Martin M. Rieger and Gilbert S. Banker. Pharmaceutical Dosage Forms. Disperse Systems Vol. I. Chapter 5 Pharmaceutical Suspensions. Editorial Marcel Dekker Inc. 1988, pp. 151-159, 163-175, 180-185, 190-192.
- 8.-James Swarbrick, James C. Boylan. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Surfactants in Pharmaceutical Products and Systems. Owen I. Corrigan, Anne Marie Healy. Second edition. 2002,Vol. 3 pp. 2639-2641,2643,2645-2646.

- 9.- James Swarbrick, James C. Boylan. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Suspensions. by Robert A. Nash. Second edition. 2002, Vol. 3 pp. 2654-2664.
- 10.- Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. McGRAW-HiLL Interamericana. Novena Edición 1999, Vol. I pp. 661-668, 679-680.
- 11.- PLM Diccionario de Especialidades Farmacéuticas-PLM. DEF. Edición 51 México 2005, pp. 1800-1804.
- 12.- Barbara McVAN, RN. Referencias Farmacéuticas. Editorial El manual moderno S.A de C.V. México,D.F.- Santafé de Bogotá. 2002, pp. 936-939.
- 13.- Vademécum Farmacéutico (IPE). Rezza Editores. Sexta Edición 1997, pp. 1060-1064.
- 14.- Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, Paul J. Weller. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Published by the Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association. Fourth edition 2003, pp. 108-111.
- 15.- Bertram G. Katsung. Farmacología básica y clínica. Editorial El manual moderno México, D,F. – Santafé de Bogotá. Octava edición 2002, pp. 671-675, 680-681.
- 16.- British Pharmacopeia. 2004 Volume I London : The Stationery office pp.1020-1021.
- 17.- British Pharmacopeia. 2004 Volume III London : The Stationery office pp.2502-2503.