



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

Tesis

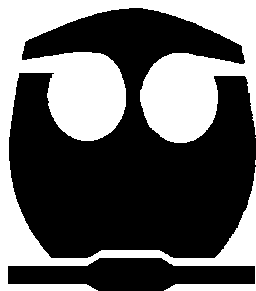
**DESARROLLO DE DOS FORMULACIONES
FARMACÉUTICAS (LÍQUIDA Y SÓLIDA) DEL
CONCENTRADO DE “*Rubus coriifolius*”**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA

LUIS FRANCISCO LÓPEZ OCHOA



MÉXICO, D.F.

AÑO 2008



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	Profa. Norma Trinidad González Monzón.
Vocal	Profa. María del Socorro Alpízar Ramos.
Secretario	Prof. Raúl Lugo Villegas.
1er. Suplente	Prof. Iván Alejandro Franco Morales.
2º. Suplente	Profa. María Guadalupe Díaz Nanclares.

Sitio en donde se desarrolló el tema:

Laboratorio de Tecnología Farmacéutica. Facultad de Química. U. N. A. M.
Avenida Universidad #3000, col. Copilco Universidad, Delegación Coyoacán.

Nombre del asesor del tema:

M. en C. María del Socorro Alpízar Ramos.

Nombre del sustentante:

Luis Francisco López Ochoa.

Agradecimientos...

A la Universidad Nacional Autónoma de México, gracias por todo lo que ofreces y aportas; ciencia, tecnología, arte, jardines, museos, cedes, aulas, bibliotecas, música, profesorado, deporte, "los pumas". Tu comunidad y tus universitarios te distinguen de lo demás como la máxima casa de estudios.

A la Facultad de Química, principalmente al Laboratorio de Tecnología Farmacéutica donde se llevo a cabo la parte experimental de éste trabajo, y al personal del laboratorio, por su apoyo.

A la Profa. M. en C. Ma. Del Socorro Alpízar Ramos, de quién he recibido un gran apoyo día a día. Gracias profesora por estar siempre al pendiente de mí y de mi familia, gracias por su enseñanza y sus consejos, gracias por la ayuda y el rescate en los momentos difíciles. Gracias por despertar en mí ésta pasión por la rama farmacéutica. Siempre estará presente en mi mente y en mi corazón.

A La "Unidad de investigación de farmacología de productos naturales" del Hospital Pediátrico, en Centro Médico Nacional Siglo XXI, principalmente a la Dra. Adelina Jiménez Arellanes, de quién surge esté proyecto con un propósito social.

Al Dr. José Salud Rodríguez Zavala, por su ayuda, su enseñanza y disciplina durante mi estancia en el servicio social. Gracias por todo José, sobre todo por ser más que un profesor, un amigo que escuchaba de mis sueños, de mis dudas, de mis tristezas, y de mis alegrías. Deseo de corazón seamos amigos por siempre.

Al personal del Departamento de Bioquímica del Instituto Nacional de Cardiología "Dr. Ignacio Chávez", por su aceptación y su ayuda durante mi estancia en el servicio social, principalmente a Ricardo Jasso, al Dr. Rafael Moreno, a David Mendoza.

A los profesores encontrados a lo largo de toda mi vida, especialmente aquellos que dejaron una huella imborrable: Salette Monjaráz, Elizabeth Nieto, Ma. de los Angeles Martínez, Ma. Dolores Campos, Constantino López, M. Leticia Jiménez, Silvia Pérez Casas, Marina Gavilanes, Rosa Luz Cornejo, Juan Manuel Peguero, Rafael Rión, Esquivel Rodríguez Baldomero, Plinio Sosa, Yolanda Frías, Gregorio Ochoa, Víctor Pérez, Francisco Rangel.

A mi primera profesora a nivel industrial, Luisa Mendoza, quién siempre estuvo al pendiente de mí. Gracias por tu capacitación, tu ayuda, gracias por procurarnos y cuidarnos a cada uno de tus analistas. Gracias por preguntar siempre a cerca del avance de ésta tesis. Cuentas con mi amistad por siempre Luisita.

Dedicatorias...

Éste esfuerzo esta dedicado principalmente a mi madre, Teresita. Todo esto fue posible a tu esfuerzo, a tu sacrificio, a tu apoyo, mil gracias mamá. Gracias por tu amor, por tu confianza, tu enseñanza, por estar conmigo en mis triunfos y en mis alegrías, por aconsejarme en los momentos de duda, por consolarme en los momentos de tristeza.

A ti papá, José Luis, que sigues siendo mi ejemplo de vida y mi sueño:
“and it’s you when I look in the mirror, and it’s you that makes it hard to let go”

A mis hermanas, Claudia y Mariana, por compartir la vida conmigo, por crecer, aprender y soñar juntos; juntos compartimos los juegos, reímos, nos enojamos, pero en ningún momento nuestras manos se soltaron, las amo.

A mi prometida, Belem, por ser el amor de mi vida. Nos conocimos en ésta facultad, compartimos juntos esta gran carrera, aprendimos juntos durante muchas clases, nos impulsamos el uno al otro a seguir adelante, cruzamos adversidades y al final seguimos juntos.

A mis abuelos, Totoico y Nonoica, que son ejemplo de vida, su fortaleza y sus enseñanzas son grandes valores para cada uno de nosotros, son por siempre patriarcas de esta gran familia.

A mis cinco mamás, gracias por sus oraciones, por cuidarme, consentirme y cobijarme, por su amor y comprensión, por estar siempre al pendiente de mí y de Belem; tía Lupita, tía Lulú, tía Alejandra, tía Chapis, tía Yolis. A mis primas Lucy, Laura y Lilia.

Al Sr. Víctor, a la Sra. Lety y a Oscar, por adoptarme y aceptarme en su casa, por creer en mí y permitirme estar a lado de su hija. Gracias por verme y tratarme como un hijo más.

A esas personas de las cuales recibí su apoyo incondicional, aquellos con los que compartí un sandwich, una galleta, un refresco, aquellos que me dieron su consejo y su regaño, aquellos que me ayudaron a tomar decisiones, con los que compartí los momentos difíciles, las alegrías, los juegos, las tristezas, la convivencia, mis verdaderos amigos, Amilcar Hernández, Griselda Alvarado, Luz Ma. Aldape, Susana Salcedo, Fátima Lino, Margarita López, Dulce Fraustro, Edgar Sevilla,, Liliana García, Adela Terroba, Beatriz Aceves, Federico Leyva, Kyoko Hirata, Soto Julia, Enrique Álvarez, Diana Rocha, Edwin Cruz, Adrián Rodríguez, Cesar Luna, Martín, Francisco Antonio, Mario Merlos, Pablo Hernández, Jesús González, Osiris Medina, Amaury Uribe, Ricardo Estrada, Valeria Ortiz, Montserrat Carvajal, Claudia Cortes, José Manuel Lovera, Gabriel Padilla, Abel Aguilar, Mauricio Garcés, José Luis Bautista, Pedro Rincón, Carlos Piña, Miguel Martínez. A mis amigos, “Los Leopardos” de la prepa 8, a Eliud, Joaquín, Itza, Mario, Arturo, Francisco “El Oso”, Juan Carlos, Ramón “El Tanque” etc.

A todas y cada una de las personas que creyeron en mí. Muchas gracias.

ÍNDICE

I . OBJETIVOS	1
II. INTRODUCCIÓN	3
III. CÁPSULAS	
1. Definición	8
2. Ventajas	8
3. Desventajas	8
4. Origen	9
5. Clasificación	9
6. Cápsulas de gelatina dura	9
6.1 Proceso de fabricación de cápsulas de gelatina dura	10
6.2 Selección del tamaño correcto de la cápsula	11
6.3 Dosificado de cápsulas de gelatina dura	11
6.4 Caracterización de las cápsulas de gelatina dura	13
6.5 Excipientes empleados en la fabricación de cápsulas de gelatina dura	13
IV. SISTEMA DISPERSO DE PARTÍCULAS GRUESAS: SUSPENSIONES	
1. Definición	15
2. Clasificación	15
3. El paso de dispersión	15
4. Propiedades de interfase	
4.1 Energía libre superficial	16
4.2 Potencial de superficie	16

5. Suspensiones. Definición	17
6. Ventajas	17
7. Desventajas	18
8. Características de las suspensiones	18
9. Floculación y defloculación	18
10. Sedimentación y su control	19
10.1 La Ley de Stokes	20
10.2 Efectos de la floculación en la sedimentación	21
10.3 Expresiones cuantitativas de la sedimentación y la floculación	21
11. Formulación de suspensiones	23
11.1 Dispersión de partículas	24
11.2 Vehículos estructurados	24
11.3 Floculación controlada	24
11.4 Tamaño de partícula y distribución	28
12. Componentes de una suspensión	30
13. Preparación de suspensiones	31
14. Determinaciones analíticas	32
V. <i>Rubus Coriifolius</i> Focke	33
VI. DESARROLLO EXPERIMENTAL	37
i. Preformulación de cápsulas de <i>Rubus coriifolius</i> .	38
ii. Formulación de cápsulas de <i>Rubus coriifolius</i> .	
A) Cápsulas del N ^o 1	39
B) Cápsulas del N ^o 0 y 000	42
iii. Evaluación fisicoquímica de las cápsulas de <i>Rubus coriifolius</i> .	44
iv. Perfil de solubilidad del extracto natural de <i>Rubus coriifolius</i> .	44
v. Formulación de suspensión de <i>Rubus coriifolius</i> .	45
vi. Evaluación fisicoquímica de suspensión de <i>Rubus coriifolius</i> .	49
VII. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	50

i.	Preformulación de cápsulas de <i>Rubus coriifolius</i> .	51
ii.	Formulación de cápsulas de <i>Rubus coriifolius</i> .	
	a. Cápsulas del N ^o 1	53
	b. Cápsulas del N ^o 0	58
	c. Cápsulas del N ^o 000	61
iii.	Evaluación fisicoquímica de las cápsulas de <i>Rubus coriifolius</i> .	65
iv.	Perfil de solubilidad del extracto natural de <i>Rubus coriifolius</i> .	68
v.	Formulación de suspensión de <i>Rubus coriifolius</i> .	71
vi.	Evaluación fisicoquímica de suspensión de <i>Rubus coriifolius</i> .	75
VIII. CONCLUSIONES		78
IX. BIBLIOGRAFÍA		80
ANEXO A: Equipos		82

CAPÍTULO I

“OBJETIVOS”

CAPÍTULO I

OBJETIVOS

General.

Desarrollar una formulación de una forma farmacéutica sólida (cápsulas) y una líquida (suspensión) para el extracto etanólico de *Rubus coriifolius* (Rosaceae).

Objetivos particulares.

- 1) Determinar la forma farmacéutica adecuada para el extracto etanólico de *Rubus coriifolius* (Rosaceae) mezclado con maltodextrina, en la cual se mantenga estable y contenga la dosis necesaria para generar su acción farmacológica.
- 2) Realizar estudios de preformulación que establezcan las características del principio activo y sus propiedades reológicas.
- 3) Desarrollar estudios de formulación que definan los excipientes y las operaciones unitarias requeridas para la elaboración de ambas formas farmacéuticas.
- 4) Establecer las especificaciones de calidad de dichas formas farmacéuticas (cápsulas y suspensión).
- 5) Verificar que se cumplen con los criterios de aceptación para cada forma farmacéutica (cápsulas y suspensión).

CAPÍTULO II

“INTRODUCCIÓN”

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN 1, 2, 3, 4, 9, 12, 20

La amebiasis y la giardiasis son enfermedades parasitarias presente en diversos países en desarrollo. A nivel mundial se considera que del 10 al 20 % de la población padece alguna forma de amebiasis, siendo amebiasis intestinal la más importante; ocupando en México el quinto lugar en mortalidad.

En la República Mexicana los estados con mayor incidencia de amebiasis intestinal son Chiapas, Estado de México, Oaxaca, Tabasco y Veracruz. En el caso de la giardiasis, Chiapas, Estado de México, Sinaloa, Jalisco, Veracruz, Yucatán y Distrito Federal son los estados donde prevalece esta enfermedad.

Los protozoarios causantes de estas enfermedades son *Entamoeba histolytica* y *Giardia lamblia* respectivamente.

Para el tratamiento de la amebiasis contamos con fármacos como la Emetina, Cloroquina, Hidroxiquinolinas halogenadas (yodoquinol, clioquinol) y algunos antibióticos como tetraciclinas orales. Por otro lado en el tratamiento contra la *Giardia lamblia* se emplean benzimidazoles (albendazol, mebendazol).

Los nitroimidazoles son los fármacos de primera elección para ambas enfermedades, siendo el metronidazol el de mayor eficacia. Sin embargo, los tratamientos prolongados y dosis altas, provocan a los pacientes diversas reacciones adversas, que van desde dolor de cabeza, náuseas, resequedad de boca, sabor metálico, estomatitis, parestesia, vértigo, debilidad, mareos, oscurecimiento en la orina, y en algunos casos efectos neurotóxicos. Actualmente

se realizan estudios sobre la posible relación del metronidazol con efectos mutagénicos y carcinogénicos.

Dado lo anterior se ve la necesidad de buscar alternativas terapéuticas que no solo sean efectivas, sino también contribuyan a mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Con este objetivo se han desarrollado diferentes proyectos en búsqueda de fármacos de origen natural. En este sentido encontramos diversos componentes presentes en las partes aéreas de la planta de *Rubus coriifolius* (Rosaceae) poseen propiedades antiprotozoarias y antimicrobianas. Diversas especies del género *Rubus* se emplean en el tratamiento de infecciones gastrointestinales.

A partir de *Rubus coriifolius* se han aislado compuestos flavonoides y otros compuestos fenólicos con estas propiedades, entre los cuales se encuentran epicatequina, catequina, hiperina, *B* - sitosterol, ácido gálico, etc. Epicatequina es el flavonoide principal presente en esta planta y se han realizado diversos estudios que confirma su actividad contra los protozoarios causantes de la amebiasis y giardiasis.

La “Unidad de investigación de farmacología de productos naturales” del Hospital Pediátrico, en Centro Médico Nacional Siglo XXI, han realizado extracciones etanólicas sobre las partes aéreas de la planta.

Actualmente se desea desarrollar una forma farmacéutica en la cual los principios activos se mantengan estables, para posteriormente continuar con los estudios clínicos correspondientes.

Diversas formas farmacéuticas son conocidas en nuestros tiempos. Entre las formas farmacéuticas sólidas encontramos a las cápsulas de gelatina dura, las cuales presentan ventajas sobre otras formas farmacéuticas al enmascarar olores

y sabores, son fáciles de administrar y transportar, requieren de un número reducido de excipientes y son atractivas para el paciente.

Una forma farmacéutica que favorece la dosificación de fármacos por vía oral es la líquida, es por esto que tomando en consideración las características físicas del extracto de *Rubus coriifolius*, se propone el desarrollo en esta tesis de una suspensión oral y de cápsulas de gelatina dura.

CAPÍTULO III

“CÁPSULAS”

CAPÍTULO III

CÁPSULAS 9, 11, 13, 14, 17, 21

1.- Definición.

Son formas farmacéuticas sólidas de dosificación única, versátiles ya que permiten la administración de polvos, granulados, suspensiones, tabletas, pastas, microesferas y soluciones, los cuales se encuentran contenidos en una cubierta de gelatina dura o blanda.

2.- Ventajas.

- Son fáciles de deglutir ya que al entrar en contacto con la saliva se tornan resbaladizas.
- Son atractivas.
- Fáciles de administrar y transportar.
- Fáciles de identificar por su variedad de colores que pueden emplearse en su diseño.
- Requiere de un número reducido de excipientes.
- Enmascaran el mal sabor y olor de los fármacos.
- Permiten la administración simultánea de fármacos incompatibles.

3.- Desventajas.

- No pueden administrarse a pacientes inconscientes, bebés o ancianos.
- Si se requiere un efecto terapéutico rápido, no son de primera elección.
- Son susceptibles a la contaminación microbiana.
- Son sensibles a la humedad.
- Se depende de proveedores únicos.
- No pueden emplearse al dosificar fármacos delicuescentes.
- No pueden administrarse a pacientes con trastornos en tracto gastrointestinal.

4.-Origen.

La primera en ser inventada fue la cápsula de gelatina blanda por el farmacéutico francés Mothes en 1833. Un año después Du Blanc realizó mejoras a las cápsulas de gelatina blanda. Lehuby desarrollo las cápsulas de gelatina dura en 1846. Posteriormente en 1848 Murdock creo la cápsula de gelatina dura de dos piezas, la cual fue patentada en 1865.

Al inicio, las cápsulas eran empleadas en la dosificación de pocos fármacos, para los primeros años del siglo XIX su aplicación se incrementa y se refleja en la décima segunda revisión de la Farmacopea de la Unión Americana (USP), donde son incluidas por primera vez.

En nuestros días la gelatina empleada en la manufactura de las cápsulas , se obtiene del material colágeno mediante hidrólisis. Existen dos tipos de gelatina, él "A", que en su mayor parte se obtiene de la piel del cerdo mediante hidrólisis ácida, y él "B" que se obtiene de los huesos y pieles de animales mediante hidrólisis alcalina.

5.-Clasificación.

Existen dos formas de clasificar a las cápsulas. La primera toma en cuenta el tipo de acabado final de la cápsula, clasificándolas en cápsulas de gelatina dura o rígida, y cápsula de gelatina blanda o flexible.

Una segunda forma de clasificar a las cápsulas se realiza al tomar en consideración el mecanismo de liberación del fármaco contenido en las mismas. Así, las cápsulas pueden ser de liberación inmediata (se desintegran rápidamente y liberan el fármaco en menos de 45 minutos), y de liberación controlada (aquellas que se desintegran rápidamente pero el fármaco se disuelve lentamente).

En esta trabajo nos enfocaremos al desarrollo de una formulación empleando cápsulas de gelatina dura como forma farmacéutica sólida.

6.- Cápsulas de gelatina dura.

Son cápsulas de dos piezas o de envasado seco; formadas por dos elementos donde el de mayor tamaño llamada cuerpo se desliza en el interior de la tapa o cabeza de menor tamaño. Estas cápsulas se componen de mezclas de gelatina "A" y "B" con un máximo de 0.15% de dióxido de azufre (para prevenir la descomposición de la gelatina), agua purificada, colorantes aprobados por la SSA, y cuando se requiere cápsulas que impidan el paso de la luz para proteger al fármaco, se adiciona dióxido de titanio como agente opacificante.

Las cápsulas de gelatina dura contienen de un 12% a 16% de agua. Si la humedad es inferior al 12%, las cápsulas se tornan quebradizas. Por el contrario, cuando su porcentaje de agua es mayor al 16%, las cápsulas se tornan flácidas y pierden su forma.

6.1.-Proceso de fabricación de cápsulas de gelatina dura.

El proceso de manufactura de las cápsulas de gelatina dura vacías comprende las siguientes etapas:

- a) Inicia con la fusión de la gelatina para posteriormente mezclar con agua purificada, los colorantes, y agentes opacificantes en su caso. A partir de esta etapa es de primordial importancia el control de la temperatura y viscosidad de la mezcla.
- b) Posteriormente los tanques conteniendo la mezcla de gelatina son acoplados a las líneas de fabricación de cápsulas, es importante indicar que en forma simultánea son fabricados cabezas y cuerpos.
- c) La mezcla de gelatina (a temperatura y viscosidad controlada) es alimentada a los contenedores en los cuales serie de pernos de acero inoxidable, montados en un placa de acero, son sumergidos.
- d) Posteriormente las placas son removidas de la mezcla de gelatina fundida (solución) y transportadas por un túnel de secado.
- e) Una vez concluido el ciclo de secado, cabezas y cuerpo son recortados a una longitud previamente establecida, desprendidos y unidos mediante un proceso mecánico.
- f) Las cápsulas acopladas son recibidas en bolsas de polietileno, las cuales se colocan en cajas de cartón corrugado. Conforme se dosifica el número de cápsulas establecido por caja, se procede a su identificación.
- g) En la siguiente etapa el departamento de Aseguramiento de la calidad toma una muestra representativa del lote misma que es enviada a su evaluación.
- h) Las determinaciones analíticas a las que son sujetas las cápsulas de gelatina dura vacías son:

* Fisicoquímicas: Descripción, dimensiones, peso promedio, variación de peso, humedad (12-16%), arsénico (nomás de 0.8 p.p.m), metales pesados (no más de 50 p.p.m), residuo a la ignición (no más del 2%), dióxido de azufre (no más del 0.15%).

* Microbiológicas: Mesófilos aerobios (no más de 1000 UFC/gramo), ausencia de *E. Coli*, *Salmonella sp.*

- i) Una vez que las cápsulas son aprobadas por Aseguramiento de la Calidad se procede a la impresión de textos. Este grabado puede realizarse en diferentes tintas, en toda la cápsula, en la cabeza o cuerpo exclusivamente, ya sea de forma radial, axial o combinación de ambas.

6.2.-Selección del tamaño correcto de la cápsula.

Podemos encontrar cápsulas de gelatina dura de diversos tamaños, desde las más grandes empleadas en humanos del triple 000 (1.0 –1.7 g), hasta las pequeñas del número cinco (65 – 180 mg). La capacidad de la cápsula depende de la densidad y características del polvo o granulado por dosificar.

En veterinaria en años recientes se ha incrementado la disponibilidad de cápsulas de mayor capacidad, encontrando del número 10, 1 y 12, en las que podemos dosificar de un cuarto de onza a una onza.

En la selección de la cápsula puede aplicarse la “Regla de siete”. Esta regla involucra las siguientes etapas:

< Convierta el peso de su mezcla por dosificar en “grain” (1 grain = 0.065g).

< Reste el número de “grains” al número 7.

< Compare los resultados obtenidos con la siguiente tabla:

Sí el número resultante es...	Cápsula seleccionada
- 3	000
- 2	00
- 1 o 0	0
+ 1	1
+ 2	2
+ 3	3
+ 4	4
+ 5	5

Por ejemplo, sí el contenido de la cápsula debe ser de 690 mg (equivalente a 10 “grains”), por lo tanto $7 - 10 = - 3$, la cápsula que le corresponde es 000 .

6.3.- Dosificado de cápsulas de gelatina dura.

El proceso de dosificado de cápsulas de gelatina dura puede realizarse de forma semiautomática o automática. En el caso particular de las cápsulas de gelatina dura es común que sean empleadas par dosificar polvos o granulados, sin embargo pueden dosificarse también microesferas o tabletas.

◆ Dosificado Semiautomático.-

Empleado durante la fase de desarrollo de la forma farmacéutica, en la preparación de materiales de estudios clínicos. Se emplean llenadoras que dosifican de 50 a 300 cápsulas a la vez. La encapsuladora *Dott – Bonapace* es un ejemplo de éste tipo de máquinas. El procedimiento a seguir durante su operación consiste en la siguiente etapas:

- Colocar las cápsulas vacías en el soporte base de la máquina. La cabeza de las cápsulas debe quedar en la parte superior del soporte.
- Montar el soporte con las cápsulas en la base de la máquina.
- Sujetar el cuerpo de la cápsula a la base de la máquina y posteriormente separar las cabezas de los cuerpos.
- Dosificar el polvo o granulado correspondiente en el interior de las cápsulas.
- Unir las cabezas a los cuerpos.
- Desprender las cápsulas dosificadas.
- Limpiar las cápsulas. Solicitar a Aseguramiento de Calidad su muestreo y análisis.
- Proceder al acondicionado.

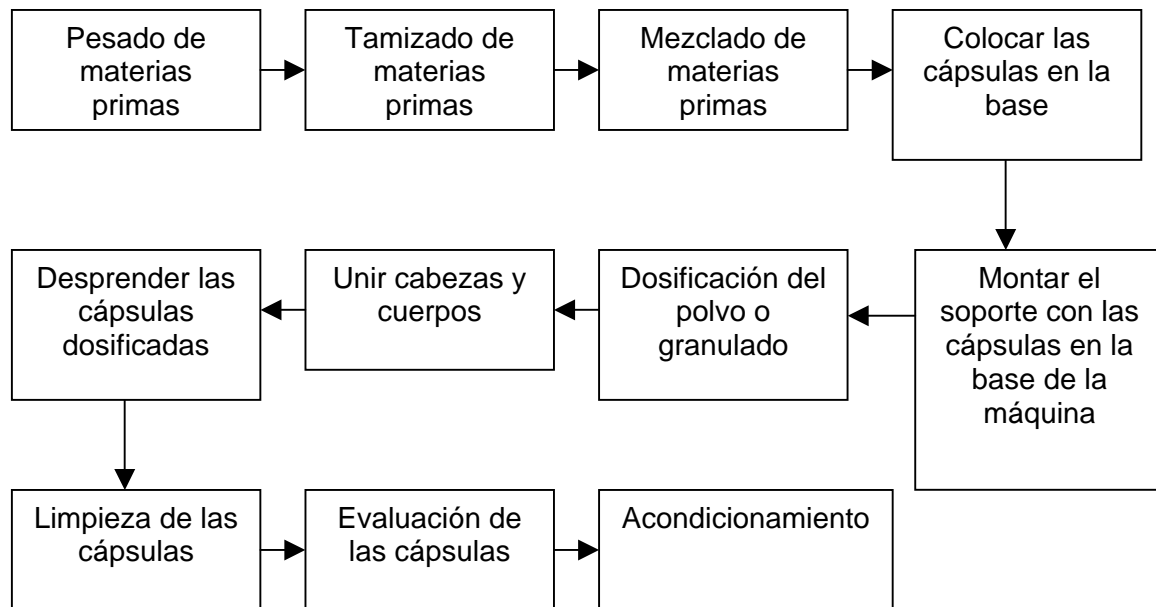


Fig 6.3.1 *Diagrama del proceso de fabricación de cápsulas de gelatina dura a través del dosificado semiautomático.*

♦ Dosificado Automático.- Se emplean máquinas automáticas que en forma continua separan las cápsulas, dosifican el contenido, unen las cápsulas, las limpian y colectan en contenedores.

En ambos casos una vez que se concluye el proceso de dosificado de cápsulas, el departamento de Aseguramiento de la Calidad procede al muestreo y análisis de las mismas.

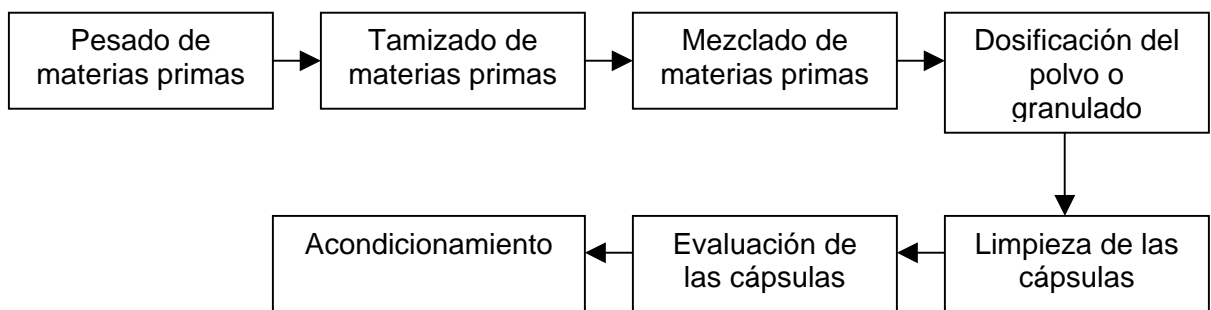


Fig 6.3.2 *Diagrama del proceso de fabricación de cápsulas de gelatina dura a través del dosificado automático.*

6.4.- Caracterización de las cápsulas de gelatina dura.

La caracterización de las cápsulas tiene como objetivo el evaluar las cualidades del producto con respecto al proceso y garantizar su uniformidad en la fabricación de lote a lote.

Los parámetros a evaluar son: descripción, dimensiones, peso promedio, variación de peso, contenido de fármaco, uniformidad de contenido y/o peso, tiempo de desintegración, porcentaje de disolución del fármaco, humedad y límites microbianos.

6.5.- Excipientes empleados en la fabricación de cápsulas de gelatina dura.

Los excipientes más empleados en la fabricación de cápsulas son los diluentes (lactosa, manitol, carbonato de calcio y almidón de maíz) y los lubricantes (Estearato de Magnesio y talco).

CAPÍTULO IV

“SISTEMA DISPERSO DE PARTÍCULAS GRUESAS: SUSPENSIONES”

CAPÍTULO IV

SISTEMA DISPERSO DE PARTÍCULAS GRUESAS 9, 10, 11, 13, 14, 16

1.- Definición.

Un sistema disperso es un sistema bifásico en el cual una fase se encuentra distribuida en forma de partículas o gotitas dentro de la otra fase o continua. En estos sistemas la fase dispersa se denomina con frecuencia interna o discontinua, y la continua se llama externa o medio de dispersión.

2.- Clasificación.

Todas las dispersiones pueden clasificarse en tres grupos, según el tamaño de las partículas dispersadas:

- Dispersiones coloidales, en el cual el tamaño de las partículas dispersas se encuentra dentro de un rango de 1 nm a los 0.5 μm .
- Dispersiones moleculares.
- Dispersiones de partículas gruesas, en las cuales el tamaño de partícula excede los 0.5 μm .

Es en estas últimas cuyo conocimiento es esencial para la preparación farmacéutica de suspensiones (dispersiones sólido - líquido) y emulsiones (dispersiones líquido - líquido).

3.- El paso de dispersión.

En la preparación de suspensiones (o emulsiones) se desea que sean uniformes, que fluyan fácilmente (por vertido o extensión), en las cuales la dispersión de las partículas pueda efectuarse con un gasto mínimo de energía.

Para ello es necesario sobrepasar las fuerzas de atracción entre partículas por la acción del molino coloidal, o mediante el uso de tensoactivos; éstos últimos facilitan la humectación de polvos liófilos y ayudan a eliminar el aire superficial que el corte por sí solo no puede eliminar, y así, reduce la tendencia de las partículas a agregarse.

La reducción de energía libre superficial producida por la adsorción de estos agentes reduce directamente la fuerza direccional termodinámica que se opone a la dispersión de las partículas.

4.-Propiedades de Interfase.

Debido a que las suspensiones y emulsiones son dispersiones de una fase en otra, la dispersión crea un aumento de la superficie de interfase entre las partículas o gotitas dispersas y el medio de dispersión. Cuando se consideran las propiedades de interfase de las partículas dispersas, debe tomarse en cuenta dos factores, independientemente de si la fase dispersa es sólida o líquida.

El primer factor se relaciona con un incremento de energía libre de la superficie específica. El segundo factor se relaciona con la presencia de una carga eléctrica sobre la superficie de las partículas dispersas.

4.1.-Energía libre superficial.

Cuando sólidos y líquidos disminuyen de tamaño, tienden a aglomerarse o adherirse entre sí. Esta agregación es un intento de las partículas de reducir el exceso de energía libre del sistema, el aumento de energía libre se relaciona con el aumento de superficie que se produce cuando disminuye el tamaño promedio de la partícula.

4.2.- Potencial de superficie.

Entre las partículas en 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. Si bien la mayor parte del trabajo teórico sobre potenciales eléctricos de superficie se ha realizado en coloides liófilos, las teorías desarrolladas en este campo se han aplicado al desarrollo de suspensiones y emulsiones.

SUSPENSIONES 9, 10, 11, 13, 14, 16, 17

5.- Definición.

Fisicoquímicamente se define a una suspensión como un sistema bifásico que consiste en un sólido finamente dividido disperso en un sólido, un líquido, o un gas.

Una variedad de formas farmacéuticas entran dentro de ésta definición, como son las mezclas, magmas, geles, lociones. En este sentido todas estas preparaciones son suspensiones, pero el estado de subdivisión del sólido insoluble abarca desde partículas que decantan o sedimentan gradualmente durante el reposo, hasta partículas de naturaleza coloidal.

Es por ello que para términos farmacéuticos una *suspensión* se define como una dispersión de partículas gruesas que contienen material insoluble, finamente dividido, con un tamaño de partícula mayor o igual a $0.1\ \mu\text{m}$, suspendido en un medio líquido. Esta constituido de dos fases, una sólida (fase discontinua o dispersa) y una líquida (fase continua o dispersante).

6.- Ventajas.

- Alta aceptación en pacientes con dificultades para deglutir formas farmacéuticas sólidas.
- La dosis de una preparación líquida puede ajustarse según las necesidades del paciente.
- Puede representar la forma farmacéutica más apropiada para fármacos insolubles o poco solubles.
- Si el fármaco es inestable en un medio acuoso, en la preparación de una suspensión puede utilizarse una forma diferente del fármaco, por ejemplo, un éster o una sal insoluble.
- Presentan diversas formas de administración, existiendo suspensiones orales, tópicas, parenterales, y oftálmicas.
- Presentan sabor agradable para el paciente.
- Presentan mayor biodisponibilidad del fármaco frente a otras formas farmacéuticas como son las tabletas o las cápsulas.
- Se puede obtener una forma farmacéutica líquida a partir de una forma sólida como una tableta, un comprimido, o una cápsula.

7.- Desventajas.

- No pueden administrarse a pacientes inconscientes, bebés o ancianos.
- Si se requiere un efecto terapéutico rápido, no son de primera elección.
- Son susceptibles a la contaminación microbiana.
- Diversos controles en proceso se deben tomar en cuenta durante su fabricación (como es la cantidad de excipientes, la proporción, tiempo de mezclado, etc).
- Depende del proceso de agitación para asegurar la dosis antes de emplearse.
- Se pueden presentar problemas de empastamiento, formación de sedimentos difíciles de redispersar.

8.- Características de las suspensiones.

Diversas características deben cubrir una suspensión bien formulada. Entre las cuales encontramos que las partículas dispersas deben ser de un tamaño tal que no sedimenten rápidamente en el recipiente. Sin embargo, en el caso de que se produzca sedimentación, no debe formarse una pasta dura, sino más bien ser capaz de dispersarse con un mínimo de esfuerzo por parte del paciente. Otra característica de las suspensiones es que deben ser fáciles de verter, tener sabor agradable y ser resistentes al ataque microbiano.

Los tres principales características de las suspensiones son:

- 1) Asegurar la dispersión adecuada de las partículas en el vehículo.
- 2) Reducir al mínimo la sedimentación de las partículas gruesas.
- 3) Prevenir que estas partículas formen una pasta dura, en el caso de que sedimenten.

Las suspensiones deben poseer ciertas propiedades básicas. La fase dispersa debe sedimentar lentamente o no sedimentar y redispersarse con rapidez al agitar. Las partículas no deben aglomerarse al sedimentar y la viscosidad debe permitir que la preparación pueda verterse fácilmente. Las suspensiones deben presentar estabilidad física, química de apariencia atractiva, y ser resistente a la contaminación bacteriana.

9.- Flocculación y deflocculación.

El potencial zeta ζ es un indicador mensurable del potencial presente en la superficie de una partícula. Nos indica la energía necesaria para que dos partículas se mantengan en equilibrio a cierta distancia. Cuando el ζ es

relativamente alto (25 mV o más), las fuerzas de repulsión entre dos partículas son mayores que las de atracción de London; en consecuencia se dispersan y se dice que están defloculadas. Aún cuando se acercan por movimiento arbitrario, las partículas defloculadas resisten la colisión debido a su potencial superficial.

La adición de un ion adsorbido preferencialmente, cuya carga sea de signo opuesto al de la partícula, producirá un descenso progresivo del potencial zeta. A cierta concentración de ion añadido, las fuerzas de repulsión estarán lo suficientemente disminuidas como para que predominen las de atracción; en estas condiciones, las partículas pueden aproximarse más entre sí y formar agregados laxos, llamados “flóculos”, por lo que se dice que el sistema está floculado. Un flóculo se define como dos o más partículas a una distancia determinada en equilibrio energético en potencial zeta óptimo (cercano a 25 milivolts).

Algunos autores restringen el término “floculación” a la agregación que se produce por puentes químicos; la agregación producida por una disminución del potencial de repulsión en el nivel de la doble capa denomina *coagulación*. Para los fines de formulación de suspensiones, el término de floculación se utiliza para designar todos los procesos de agregación, cualquiera fuese su mecanismo.

La adición continua del agente floculante puede revertir el proceso descrito si el potencial zeta aumenta lo suficiente en la dirección opuesta. Así, la adsorción de aniones a partículas defloculadas en suspensión, cargadas positivamente, lleva a la floculación.

El agregado de más aniones puede generar una carga neta negativa sobre las partículas. Cuando se alcanza la magnitud necesaria, puede haber nuevamente defloculación; la única diferencia que existe con el sistema inicial es que la carga neta de las partículas en su estado defloculado es negativa en lugar de positiva.

La tabla 9.1 muestra las principales diferencias entre los sistemas floculados y defloculados.

10.- Sedimentación y su control.

La velocidad de sedimentación en una suspensión está relacionada con el tamaño de las partículas así como con la densidad y la viscosidad del medio de suspensión. El movimiento browniano puede ejercer un efecto significativo, así como la ausencia o presencia de floculación en el sistema.

Tabla 9.1. *Propiedades relativas de las partículas floculadas y defloculadas en suspensión (11).*

<i>Propiedad</i>	<i>Defloculadas</i>	<i>Floculadas</i>
Partículas	Existen en suspensión como entidades separadas.	Forman agregados laxos.
Velocidad de sedimentación	Es baja, dado que cada partícula sedimenta por separado y el tamaño de la partícula es mínimo.	Es alta, porque las partículas sedimentan en flóculos, que son grupos de partículas.
Sedimento	Se forma lentamente.	Se forma rápidamente.
Compactación	Sedimento muy compacto, debido al peso de las capa superiores de material sedimentado. Las fuerzas de repulsión entre partículas son superadas y se forma una pasta dura que es difícil o imposible de resuspender.	Sedimento poco compacto, tiene una estructura enrejada. Las partículas no se unen firmemente unas con otras y no se forma una pasta dura y densa. El sedimento es fácil de redispersar, con lo cual se vuelve a formar la suspensión original.
Aspecto	Aspecto agradable, pues el material suspendido permanece así por un tiempo relativamente largo. El sobrenadante también permanece turbio, aun cuando hay un sedimento visible.	Poco agradable, debido a que sedimenta rápido y a la presencia de una región sobrenadante clara evidente. Esto puede atenuarse si se aumenta el volumen del sedimento. Idealmente el volumen del sedimento debe incluir el de la suspensión.

10.1 Ley de Stokes.

La velocidad de sedimentación de una colección uniforme de partículas esféricas está regida por la Ley de Stokes, que se define como:

$$v = \frac{2 r^2 (\rho_1 - \rho_2) g}{9\eta}$$

donde v es la velocidad de sedimentación (cm/seg), r es el radio de las partículas (cm), ρ_1 y ρ_2 son las densidades (g/cm^3) de la fase dispersa y del medio de dispersión respectivamente, g es la aceleración debida a la gravedad (980.7 cm/seg^2), y η es la viscosidad newtoniana del medio de dispersión (poises = g/cm/seg).

La Ley de Stokes se cumple sólo si el movimiento hacia abajo de las partículas no es lo suficientemente rápido como para causar turbulencia. De acuerdo a la ecuación, si se disminuye el tamaño de las partículas, la velocidad de sedimentación disminuye, siempre y cuando éstas partículas se mantengan en estado defloculado. Cuando el tamaño de las partículas en proceso de sedimentación se reduce hasta aproximadamente $2 \mu\text{m}$, se observa un movimiento browniano arbitrario y la velocidad de sedimentación se aparta de las predicciones teóricas de la Ley de Stokes de manera notoria. El tamaño real donde es significativo el movimiento browniano depende de la densidad de la partícula y de la viscosidad del medio de dispersión.

La velocidad de sedimentación es una función inversa de la viscosidad del medio de dispersión; sin embargo, es indeseable una viscosidad muy alta del medio, en especial si el medio suspensor es newtoniano y no se fluidifica por agitación, dado entonces se hace difícil redispersar el material que ha sedimentado.

10.2 Efectos de la floculación en la sedimentación.

En un sistema defloculado donde hay diversos tamaños de partícula, las partículas grandes sedimentan más rápido, mientras que las pequeñas permanecen suspendidas por un considerable lapso, generando como resultado de que no se forma una separación definida entre el sobrenadante y el sedimento.

Cuando el sistema es floculado, los flóculos tienden a caer juntos, generando un límite definido entre el sedimento y el sobrenadante. Posteriormente el sobrenadante se aclara, demostrando que las partículas muy finas han sido atrapadas en los flóculos. La velocidad inicial de sedimentación en los sistemas floculados está determinada por el tamaño de los flóculos y la porosidad de la masa agregada.

10.3 Expresiones cuantitativas de la sedimentación y la floculación.

Los dos parámetros para medir la cantidad de floculación son el volumen de sedimentación y el grado de floculación.

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_0 .

$$F = V_u / V_0$$

A medida que aumenta el volumen de la suspensión que aparece ocupado por el sedimento, el valor de F , que normalmente varía entre 0 y 1, se incrementa. Por

ejemplo, un valor de $F = 0.75$, significa que el 75% del volumen total en el recipiente está aparentemente ocupado por los flóculos porosos que forman el sedimento. Cuando tenemos que $F = 1$, no hay sedimento aparente aun cuando el sistema está flocculado. Ésta es una suspensión ideal, debido a que en estas condiciones no habrá sedimentación, y por lo tanto la suspensión es estéticamente agradable sin sobrenadante visible, ni compactación.

El grado de floculación, B , relaciona el volumen de sedimentación de la suspensión flocculada, F , con el volumen de sedimentación de la suspensión en estado deflocculada, F_{σ} .

$$B = F / F_{\sigma}$$

El grado de floculación es una expresión del aumento de volumen del sedimento como resultado de la floculación. Si B tiene un valor cercano a 5.0 significa que el volumen del sedimento en el sistema flocculado es cinco veces mayor que en el estado deflocculado. Si una segunda formulación flocculada tiene un valor de B de 6.5, es evidente que debe preferirse esta última suspensión si lo que se desea es un producto lo más flocculado posible. A medida que disminuye el grado de floculación del sistema, B se aproxima a la unidad (Fig. 10.1).

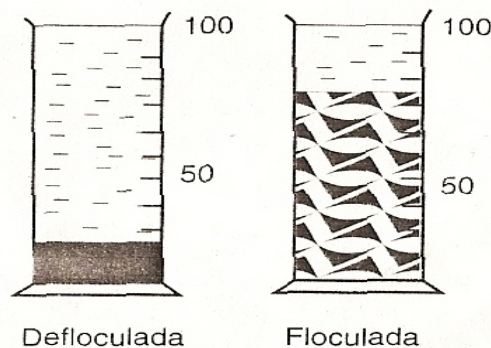


Fig. 10.1 *Parámetros de sedimentación de las suspensiones. Suspensión deflocculada: $F_{\sigma} = 0.15$. Suspensión flocculada: $F = 0.75$; $B = 5.0$ (11).*

11. Formulación de suspensiones.

La formulación de una suspensión depende de que las partículas en suspensión sean floculadas o defloculadas. Uno de los métodos utiliza un vehículo estructurado para mantener las partículas defloculadas en suspensión, otro depende de la floculación controlada como método para impedir la formación de tortas, y un tercero, una combinación de ambos, dando como resultado un producto de estabilidad óptima (fig 11.1).

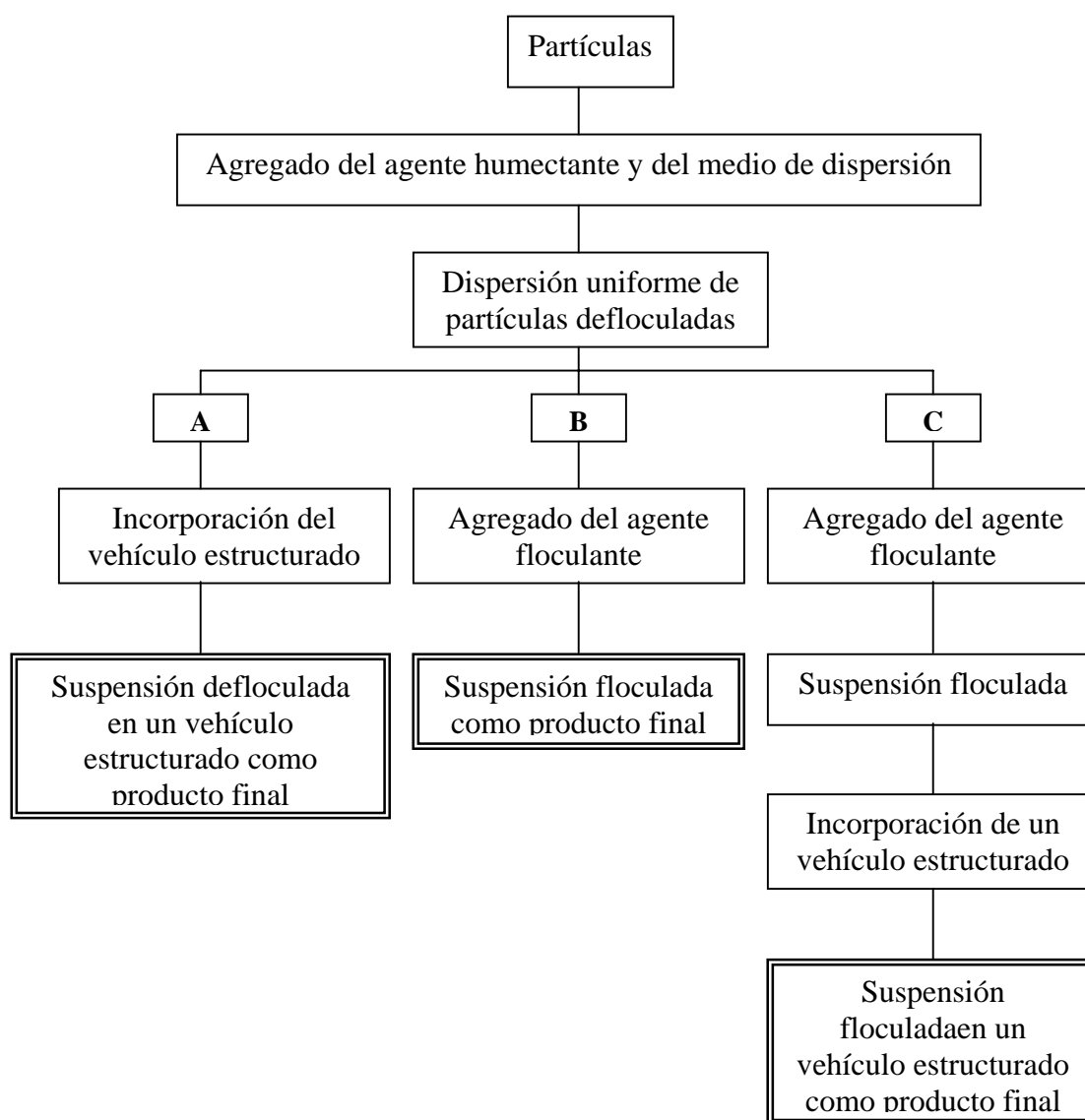


Fig 11.1 *Métodos alternativos para formulación de suspensiones (11).*

11.1 Dispersión de partículas.

Los agentes tensoactivos se usan como humectantes; la máxima eficacia se obtiene cuando los valores HLB están dentro del rango de 7 a 9. Puede usarse una solución concentrada del agente humectante en el vehículo para preparar una suspensión del polvo, después se diluye con la cantidad necesaria de vehículo.

A veces puede usarse en las etapas iniciales alcohol o glicerina para dispersar las partículas, lo que permite que el vehículo penetre en la masa del polvo.

Debe usarse la cantidad mínima del agente humectante, ya que cantidades excesivas pueden producir la formación de espuma, generar un sabor u olor indeseable al producto. Como resultado de la humectación, las partículas dispersas en el vehículo están defloculadas.

11.2 Vehículos estructurados.

Los vehículos estructurados son soluciones acuosas de materiales poliméricos, como los hidrocoloides, que en solución acuosa suelen estar cargados negativamente. Ejemplos son la metilcelulosa, carboximetilcelulosa, bentonita y Carbopol. La concentración empleada dependerá de la consistencia deseada, la que, a su vez, se relacionará con el tamaño y densidad de las partículas suspendidas.

Funcionan como agentes de suspensión que imparten viscosidad y, por tanto, reducen la velocidad de sedimentación de las partículas dispersas. Estos agentes forman sistemas pseudoplásticos o plásticos, que se hacen fluidos por agitación. Los materiales no newtonianos son preferentes a los newtonianos, porque si las partículas sedimentan eventualmente en el fondo del recipiente, su redispersión es facilitada por la fluidificación del vehículo al ser agitado.

Cuando se interrumpe la agitación el vehículo recupera su consistencia original y las partículas redispersadas quedan suspendidas. Si la sedimentación y la compactación han llegado a un punto en el que se ha formado una pasta considerable, la redispersión es imposible.

11.3 Floculación controlada.

Cuando se usa este método, se trata de producir floculación en una dispersión de partículas defloculadas humectadas agregando un agente floculante; entre los cuales encontramos electrólitos, polímeros o tensoactivos. El objetivo es controlar la floculación añadiendo la cantidad de agente floculante que dé como resultado un volumen máximo de sedimentación.

El cuadro 11.3.1 muestra una lista de suspensores usados en la formulación de suspensiones farmacéuticas. Muchos de ellos pueden tener funciones duales como floculantes /estabilizantes y agentes que mejoran de la viscosidad.

Cuadro 11.3.1 *Agentes suspensores empleados en la formulación de suspensiones farmacéuticas (11).*

<i>Tipo de polímero</i>		<i>Ejemplos</i>	<i>Estructura</i>	<i>Nombres comerciales</i>
<i>Derivados de celulosa</i>	<i>Aniónicos</i>	Carboximetilcelulosa (CMC) Celulosa microcristalina	Éter celulosa Celulosa cristalina + éter celulosa	Avicel
	<i>No iónicos</i>	Metilcelulosa (MC) Etilcelulosa (EC) Hidroxietilcelulosa (HEC) Hidroxiopropilcelulosa (HPC) Hidroxiopropilmetilcelulosa (HPMC)	Éter celulosa	MC- Methocel, Metocel, Tylopur, Culminol, Celocol, EC- Ethocel, HEC- atrasol, Cellocize, Bermocol, Tylose, Blanose, HPC- Klucel, Lacrisert, HPMC- Methlose, Pharmacoat, Culminol, Tylose, Celocol
<i>Polímeros naturales</i>	<i>Aniónicos</i>	Alginatos, carragenina, goma xántica, goma arábica, goma tragacanto	Polisacárido	
	<i>No iónicos</i>	Goma guar	Polisacárido	
<i>Polímeros sintéticos</i>	<i>Aniónicos</i>	Carbómeros	Polímero poliacrilato	Carbopol
	<i>No iónicos</i>	Polivinil pirrolidona (PVP) Polivinil alcohol (PVA) Poloxámero		Plasdone, Povidone, Kollidon
<i>Materiales arcillosos</i>		Silicato de aluminio magnesio (Veegum), bentonita, Hectorita	Silicato hidratado de aluminio Hectorita de magnesio	

A) Electrólitos.

Estos reducen las fuerzas eléctrica de repulsión entre partículas, permitiendo que formen flóculos laxos característicos de las suspensiones floculadas. Las mediciones del potencial zeta en la suspensión cuando se añade un electrolito, proporcionan información sobre el grado de floculación. Para obtener una suspensión floculada con un volumen de sedimentación máximo que no se compacte, el potencial zeta debe controlarse para que se mantenga dentro de un cierto rango (por lo general menor de 25), lo cual se logra con el uso apropiado de un electrolito.

B) Polímeros.

Tiene ventajas sobre los agentes floculantes iónicos de ser menos sensibles al agregado de electrolitos. Esto permite usar aditivos como conservadores, saborizantes, colorantes. La efectividad de un polímero como agente floculante depende de la afinidad del polímero por la superficie de la partícula así como la carga, el tamaño y la orientación de la molécula del polímero en la fase continua. Muchos polímeros empleados contienen grupos funcionales polares separados por una cadena hidrocarbonada. Como resultado de esta estructura hay muchos centros activos en una molécula de polímero dada capaces de actuar con la superficie de la partícula. Cada uno de estos centros se adsorbe de manera reversible sobre la superficie de las partículas, estableciendo numerosos equilibrios entre cada centro activo de una molécula polimérica y una partícula.

Al igual que con los agentes floculantes iónicos, los polímeros pueden producir suspensiones floculadas y defloculadas. Se cree que el mecanismo de acción del polímero como floculante se debe a un enlace entre la superficie de dos partículas diferentes; el efecto puede ser muy dependiente de la concentración, como se ilustra en la figura 11.2.

A muy bajas concentraciones de polímero, hay gran número de sitios sobre la superficie de sólidos dispersos para que éste se adsorba. El enlace entre partículas es resultado de una adsorción simultánea de una molécula de polímero sobre la superficie de diferentes partículas.

A bajas concentraciones de polímero, el número de enlaces entre partículas es relativamente bajo. A una concentración un poco más alta del polímero, hay todavía suficientes sitios de enlaces disponibles que permiten formar un agregado adicional entre partículas. A concentraciones altas, se cubre por completo la superficie de la partícula y quedan sitios de enlace insuficientes en las partículas para permitir el enlace entre ellas. En este caso, el polímero permite la formación de un defloculado porque adsorbe capas de polímeros de partículas separadas, lo que previene la atracción de esas partículas por el fenómeno de *estabilización estérica*, esto es, la habilidad de los polímeros adsorbidos a la superficie de las partículas 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. Las suspensiones formuladas con altas concentraciones de polímeros serán defloculadas y luego tenderán a presentar un volumen de sedimentación pequeño.

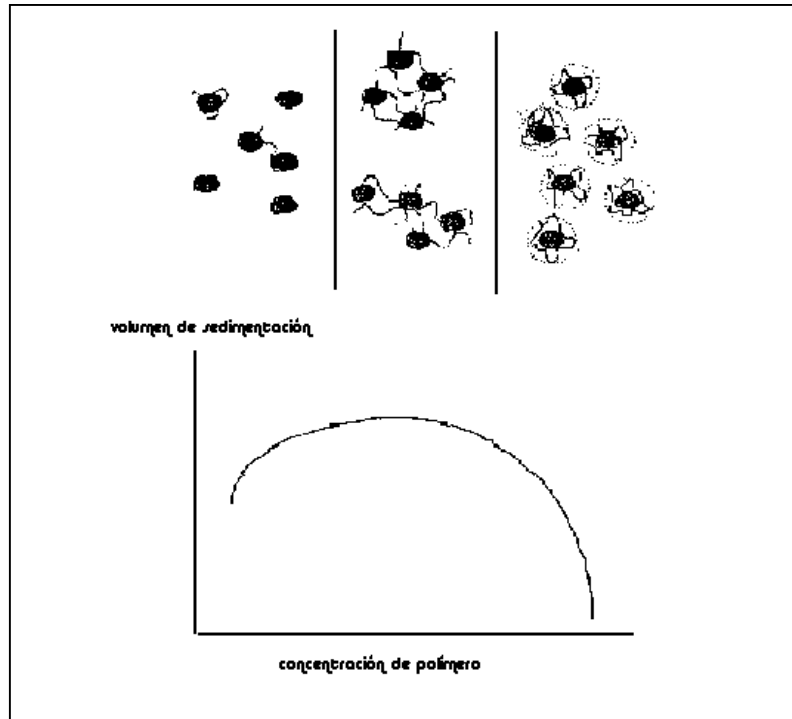


Fig 11.2 *Floculación por polímeros hidrófilos. Cuando se forma gran número de uniones interparticulares. Se logra un grado óptimo de floculación y volumen de sedimentación. Las concentraciones elevadas de polímero implican una suspensión defloculada, por repulsión estérica (11).*

La floculación también depende altamente de la duración y la fuerza de mezclado con estos agentes. Una mezcla continua o vigorosa genera una reorientación del polímero en la superficie de la partícula con menos formación de enlaces entre partículas.

C) Detergentes.

Los detergentes iónicos pueden generar floculación de forma similar a otros electrolitos y reducir el potencial zeta de las partículas dispersas.

Los detergentes no iónicos también reducen el potencial zeta de las partículas, por lo que se puede generar la floculación o la defloculación.

Concentraciones altas de detergentes no iónicos pueden formar parte de una capa hidratada alrededor de las partículas que puede permitir la defloculación por un mecanismo similar al de la estabilización estérica dada por polímeros. Algunos detergentes líquidos pueden inducir floculación por medio de la formación de puentes líquidos entre partículas. Los detergentes con altos pesos moleculares tienen un comportamiento similar al de los polímeros con respecto a su efecto floculante o estabilizador de una suspensión.

D) Vehículos estructurados.

Como se observa en la figura 10.1, una vez generada la dispersión de partículas y su subsiguiente floculación se puede añadir un polímero liófilo para formar un vehículo estructurado. Se debe asegurar de la ausencia de cualquier incompatibilidad entre el agente floculante y el polímero empleado como vehículo estructurado. Una limitación es que todos los vehículos de uso habitual son coloides hidrófilos y llevan una carga negativa. Lo que significa que habrá una incompatibilidad si la carga de las partículas es negativa; por lo que debe emplearse un agente o ion floculante con carga positiva. Esta situación no se presenta con partículas que tienen una carga positiva, ya que el agente floculante negativo que debe emplearse es compatible con el agente de suspensión, de carga similar.

Para evitar la incompatibilidad entre el agente suspensor aniónico y el agente catiónico floculante se debe revertir la carga de la partícula mediante el uso de un tensoactivo cargado positivamente como la gelatina. La adsorción de la gelatina sobre la superficie de la partícula cargada en forma negativa puede revertir la carga de la partícula cuando la fase continua se ajusta a un pH relativamente bajo. Esto permite la floculación con un agente floculante aniónico como los iones citrato ó fosfato.

11.4 Tamaño de partícula y distribución.

Como predice la Ley de Stokes, las partículas de diámetro pequeño tienden a asentarse con mayor lentitud en comparación con partículas de mayor tamaño, sin embargo, las partículas chicas tienen mayor tendencia a empastarse si no están floculadas. Para suspensiones con un porcentaje relativamente alto de sólidos, las

interacciones entre partículas pueden producir más viscosidad o dispersiones tixotrópicas. Las partículas pequeñas tendrán un área de superficie / relación peso que favorece la interacción entre las partículas y puede producir características reológicas deseables.

Además, el tamaño de partícula tiene una implicación importante en la composición biofarmacéutica del fármaco. Las suspensiones acuosas pueden ser útiles como un medio para distribuir fármacos poco hidrosolubles en vías enterales, parenterales y tópicas. Para estos fármacos cuya solubilidad en agua es baja, la velocidad de disolución de las partículas puede ser un factor que limite la absorción. En estos casos, la velocidad y la extensión de la absorción del fármaco puede mejorar con partículas de menor tamaño. Las partículas más pequeñas se disuelven más rápido que las grandes debido al aumento en la superficie por unidad de peso del fármaco.

Por último, la uniformidad de dosis sobre la vida del producto mejorará si se asegura la obtención de un tamaño de partícula pequeño.

La distribución del tamaño de partícula puede desempeñar un papel importante en la estabilidad física de la suspensión. Para una mejor estabilidad se desea una distribución relativamente estrecha del tamaño de partícula, esto provee una velocidad más uniforme y permite predecir las propiedades de la suspensión al momento de elaborar lote a lote de una suspensión final.

La *maduración de Ostwald* es el fenómeno en el que las partículas grandes aumentan de tamaño debido a la disolución de partículas pequeñas. Este fenómeno puede generar una suspensión inestable en términos farmacéuticos, ocasionando un empastamiento del material sólido, lo cual origina un cambio en la biodisponibilidad del producto mediante la alteración en la velocidad de disolución. El uso de un polímero apropiado con afinidad por la superficie del sólido disperso reduce o elimina la cristalización en suspensiones, lo cual puede deberse a la maduración de Ostwald o a la disolución / cristalización, fenómeno causado por fluctuaciones de temperatura.

Este efecto se produce a concentraciones de polímero que proveen cobertura completa de la superficie de las partículas. Así, para proveer acción de protección al inicio de la formulación de la suspensión se agrega un coloide hidrófilo como derivado de celulosa, con una alta afinidad por la superficie de la partícula.

En las suspensiones floculadas, una distribución estrecha de las partículas también tiende a formar flóculos con una estructura más abierta. Si se prepara una suspensión floculada con una distribución amplia del tamaño de partícula del polvo, el flóculo presentará uniones entre las partículas grandes, con pequeñas partículas que llenan el vacío entre las uniones de las partículas grandes. Este flóculo será más denso en comparación con el de la estructura más abierta formado por partículas de tamaño uniforme. Se desea un flóculo con estructura más abierta, ya que tiene propiedades tixotrópicas y un gran volumen de sedimentación.

12. Componentes de una suspensión.

Los principales componentes de una suspensión son el fármaco, los agentes para humidificar el fármaco, agentes para afectar la floculación, componentes para controlar la viscosidad, para ajustar el pH, y el medio externo, por lo general agua. Los componentes secundarios son aquellos que permiten mejorar las cualidades estéticas del producto, como son la apariencia y el sabor del producto, empleando agentes aromatizantes, edulcorantes, saborizantes y colorantes, así como la utilización de conservadores para reducir el riesgo de contaminación microbiana del producto.

El *agente humidificador* es un surfactante apropiado con un valor de HLB de 7 a 9, aunque a veces se emplean surfactantes con valores HLB más altos (polisorbatos, poloxámeros). Estos agentes se usan a concentraciones bajas (de 0.05 al 0.5 %) para permitir el desplazamiento del aire del material hidrófobo y que el líquido rodee a las partículas.

Para permitir la floculación de las partículas, se utilizan *agentes floculantes* como los ya visto (polímeros, detergentes, electrolitos). Generalmente se emplean bajas concentraciones de electrolitos (menor al 1 %) como el cloruro de sodio o de potasio. Puede considerarse la utilización de sales hidrosolubles que poseen iones bivalentes o trivalentes si existen partículas altamente cargadas.

Los *agentes de viscosidad*, como gomas naturales (goma arábica, goma xantan) y derivados de celulosa (carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa), se emplean a bajas concentraciones (menores al 0.1%) para actuar como coloides protectores, aunque en concentraciones mayores estas sustancias actúan como agentes que aumentan la viscosidad y reduce la velocidad de sedimentación de las partículas defloculadas. La elección del agente de viscosidad depende de la finalidad del uso de producto (externo o interno), la infraestructura para su preparación y la duración del período de conservación.

El uso de *buffers* permite mantener la baja solubilidad del fármaco, o bien, para controlar la ionización de conservadores o agentes de viscosidad iónicos, y mantener el pH de las suspensiones dentro de un rango adecuado a su uso.

El *medio externo* es generalmente agua, aunque puede considerarse el uso de otros disolventes polares, como el etanol o la glicerina, para controlar la solubilidad, la estabilidad y el sabor. La elección de la fase externa se basa en las características de sabor, viscosidad, densidad, solubilidad y estabilidad. Para uso externo se pueden emplear líquidos no polares como hidrocarburos alifáticos o ésteres grasos.

Algunos ejemplos de saborizantes empleados en la elaboración de suspensiones son la glucosa, manitol, mentol, miel, sacarina sódica, sorbitol, vainilla. Ejemplos de edulcorantes encontramos el dulcitol, lactosa, maltosa, sacarosa, rafinosa, xilitol.

13. Preparación de suspensiones.

La elaboración de una suspensión en pequeña escala comienza al realizar en forma óptima la dispersión inicial de las partículas por trituración en un mortero, añadiendo el agente humectante al polvo en diferentes proporciones. Una vez humectadas las partículas, la suspensión se transfiere al envase definitivo. El próximo paso depende si las partículas defloculadas deben suspenderse en un vehículo estructurado y flocularse, o bien, lo contrario, flocularse y luego suspenderse, independientemente de los procedimientos alternativos esquematizados en la figura 10.1 se siga, las diversas manipulaciones pueden efectuarse fácilmente en el frasco, en especial si se a preparado previamente una solución acuosa del agente usado para la suspensión.

El primer paso consiste en obtener partículas del tamaño apropiado. Las preparaciones orales no deben ser arenosas, las preparaciones tópicas deben ser suaves al tacto y las preparaciones inyectables no deben provocar irritación tisular. El tamaño y distribución de partícula también deben considerarse en términos de biodisponibilidad, o bien, para controlar la velocidad de liberación. Las partículas más pequeñas (menos de 1 μm) serán más solubles que las más grandes, lo que puede generar problemas con la disolución y luego la formación de partículas de mayor tamaño.

La molienda define el proceso mecánico para reducir y el tamaño de partícula, y se puede realizar en equipos como molino de martillos, molino de bolas, molino de rodillos.

Si las partículas deben de humectarse para reducir la tensión a nivel de la interfase líquido / aire, puede realizarse con una pequeña cantidad de solvente miscible en agua (p.e glicerina, alcohol), luego se agrega un agente suspensor seco en el medio acuoso. A gran escala, las partículas son tratadas previamente con una pequeña cantidad de agua que contiene el agente humidificante, se dejan reposar por varias horas para liberar el aire atrapado. Simultáneamente el agente suspensor debe ser disuelto o disperso en la fracción principal de la fase externa y la mezcla se deja reposar hasta la hidratación completa. Posteriormente las partículas del fármaco humectadas se agregan lentamente a la porción principal del agente suspensor disuelto. Otros excipientes, como electrólitos o buffers, se agregan con cuidado para evitar variaciones de carga de las partículas; luego se agregan los conservadores, saborizantes, y colorantes. Finalmente se reduce el tamaño de las partículas aglomeradas y se homogeniza la mezcla a través de equipos como homogeneizadores con molino o dispositivos ultrasónicos.

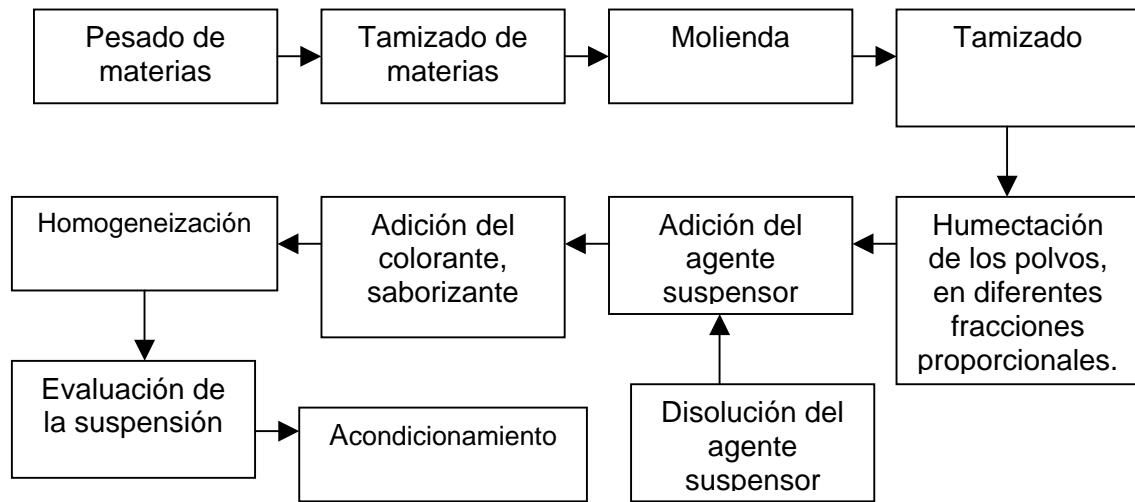


Fig 13.1 Diagrama del proceso de fabricación de suspensión.

14. Determinaciones analíticas.

La calidad de una suspensiones puede determinar por fotomicroscopía, para establecer la configuración, tamaño y floculación de las partículas; a través del contador Coulter, para determinar la distribución del tamaño de las partículas. La estabilidad, es decir, el grado de sedimentación puede realizarse a través del uso de probetas graduadas para medir volumen de sedimentación.

La viscosidad del producto se determina mediante equipos como el viscosímetro de Brookfield.

La densidad del producto permite determinar el grado de aire atrapado en el producto.

Se realizan también determinaciones microbiológicas y eficiencia del conservador.

CAPÍTULO V

“Rubus coriifolius”

CAPÍTULO V

Rubus coriifolius Focke 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 15, 18, 19, 20

Rubus es un género de plantas perteneciente a la familia Rosaceae, la cual presenta cerca de 250 especies, 28 de las cuales cuenta México. Esta familia se caracteriza por presentar plantas en forma de hierbas, arbustos o árboles; en México se les conoce con los nombres de zarzamoras o frambuesas.

La especie *Rubus corrifolius* es una zarzamora silvestre que crece en zonas de climas templados a 1500-2400 m sobre el nivel del mar, como en montañas, bosques de pinos y cañadas.

Físicamente la planta de *Rubus corrifolius* esta definida por flores de color rosa o blanco, racemosas, presenta un tallo de 10 metros de largo con ramas llenas de espinas, sus hojas son alternadas de cinco hojuelas que se extienden a lo largo (5 a 10 cm) y ancho (3 y 5 cm) del tallo, y presenta frutos de forma oblonga, con un tamaño de 2.5 cm de largo y 1 cm de ancho, constituido por numerosas esferas que nacen de un receptáculo y presenta un color que va del rojo al negro.

Esta planta se encuentra distribuida desde México hasta Guatemala; siendo Michoacán, Veracruz, Morelos y Chiapas los estados de México donde se encuentra en abundancia. Es en Chiapas, en las comunidades Mayas donde utilizaban la planta para tratar la diarrea con sangre.

A partir de estudios farmacológicos se ha demostrado que otras especies del mismo genero, como *Rubus ulmifolius*, *Rubus parviflorus*, *Rubus idaeus*, y *Rubus chamaemorus*, han presentado actividad contra diversos tipos de microorganismos como *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Micrococcus luteus*, *Pseudomona aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Aspergillus niger*,.

De dichas especies del género de *Rubus* se han aislado e identificado diversos componentes químicos a los cuales se les atribuye dicha propiedad antimicrobiana, como ácidos carboxílicos, esteroides, cetonas, terpenoides, galotaninos, alcoholes, polifenoles, alcaloides, proantocianidinas, y flavonoides.

De la planta *Rubus corrifolius* también ha logrado confirmar una actividad antiprotozoaria específica contra los protozoarios *Entamoeba histolytica* y *Giardia lamblia*. A partir de las partes aéreas de *Rubus coriifolius* se han aislado compuestos flavonoides y otros compuestos fenólicos con estas propiedades; del extracto activo se aislaron cuatro compuestos que ejercen éste efecto contra

dichos protozoarios, entre los cuales se encuentran (-) epicatequina, (+) catequina, β -sitosterol-O- β -o-glucopiranosido, y ácido elágico (tabla I).

Otros estudios reportan que las partes aéreas de *Rubus c.* presentan actividad antiinflamatoria y activación de macrófagos.

Tabla I. Compuestos activos presentes en el extracto de *Rubus coriifolius*, contra *Entamoeba histolytica* y *Giardia lamblia*.

Compuesto	IC ₅₀ (μg/mL)	
	<i>Entamoeba histolytica</i>	<i>Giardia lamblia</i>
(-) epicatequina	1.9	1.6
(+) catequina	65.5	34.0
β -sitosterol-O- β -o-glucopiranosido	82.16	61.5
ácido elágico	56.5	24.9
Extracto CH ₂ Cl ₂ :MeOH	11.6	55.6

A partir del metabolismo de los flavonoides se obtienen los flavan-3-oles, que son metabolitos secundarios de naturaleza fenólica tipo C6-C3-C6. su estructura base esta constituida por dos anillos bencénicos unidos a través de tres carbonos que forman un anillo pirano. Los anillos son nombrados A, B y C; los carbonos de los anillos A y C se indican con números ordinarios y en el caso del anillo B con números primos (Fig. 1).

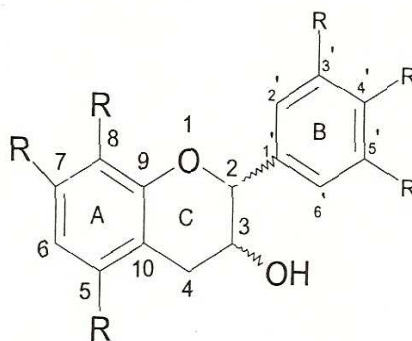


Figura 1. Estructura general de los flavan-3-oles.

Diversas propiedades farmacológicas poseen los flavan-3-oles, entre las cuales destacan efectos antioxidantes, como se ha demostrado en compuestos como epicatequina, epigallocatequina y ácido gálico frente al fenómeno del estrés oxidativo.

Otros compuestos de naturaleza flavonoide también poseen propiedades antioxidantes, como la catequina, el ácido elágico y resveratrol, al ser secuestradores de radicales libres.

También se ha determinado presentar efectos antibacterianos y antifúngicos. A partir de extractos de diversas especies del género *Rubus*, se han aislado e identificado compuestos químicos como flavona, ácido gálico, (+) catequina, quercetina, rutina, y se han realizado pruebas in vitro demostrando ejercer un efecto contra microorganismos como *E. Coli*, *M. luteus*, *P. Aeruginosa*, *B. subtilis*, *S. Aureus*, y contra hongos como *A. niger*, *C. Albicans*.

En cuanto a sus propiedades antiprotozoarias se ha demostrado que la (+) catequina, el ácido elágico, y la (-) epicatequina presentan un efecto contra *Entamoeba histolytica* y *Giardia lamblia*.

En la separación y cuantificación de (+)catequina, (-)epicatequina y el ácido gálico por el método HPLC se han realizado estudios empleando columnas de fase reversa por sistema de gradientes ácido acético al 3% - metanol, y realizando su detección a una longitud de onda de 280 nm. Los tiempos de retención obtenidos en estas investigaciones fueron de siete minutos para el ácido gálico y de veinte minutos para la (-) epicatequina.

La "Unidad de investigación de farmacología de productos naturales" del Hospital pediátrico, en Centro Médico, han realizado extracciones etanólicas sobre las partes aéreas de la planta. El extracto final se mezcla con maltodextrina para facilitar su manipulación (4.47 gramos del polvo contienen 1 gramo de extracto). Diversos estudios han indicado la dosis farmacológica efectiva (154.4 mg de extracto = 690 mg de polvo). Actualmente se desea obtener una forma farmacéutica en la cual los principios activos se mantengan estables, para posteriormente llevar a cabo determinaciones farmacológicas y clínicas.

CAPÍTULO VI

“DESARROLLO EXPERIMENTAL”

CAPÍTULO VI

DESARROLLO EXPERIMENTAL^{9, 10, 11, 13, 16, 17, 21}

A partir de los resultados generados en la “Unidad de investigación de farmacología de productos naturales” del Hospital Pediátrico, en Centro Médico Nacional Siglo XXI, se desea obtener una forma farmacéutica sólida y una líquida, en la cual el extracto de *Rubus coriifolius*.se mantengan estable, para posteriormente llevar a cabo determinaciones clínicas.

I. Preformulación de cápsulas de *Rubus coriifolius*

Se determinó las características reológicas del extracto de *Rubus coriifolius* mezclado con maltodextrina para definir el comportamiento del polvo, sus características de fluidez, de tamaño de partícula y de compresibilidad. Es importante mencionar que 4.47 gramos de polvo contienen 1 gramo de extracto de *Rubus coriifolius*.

Evaluación reológica (Conforme a la referencia PNO: TFDF-001):

1. Distribución del tamaño de partícula.
2. Densidad aparente y densidad compactada.
3. Índice de compresibilidad.
4. Velocidad de flujo.
5. Ángulo de reposo.

Dichas pruebas se realizaron tanto al extracto mezclado con maltodextrina, como al extracto con maltodextrina en presencia de diferentes lubricantes a diferentes concentraciones. El objetivo de estas formulaciones propuestas es analizar si la presencia del lubricante influye en la reología del producto y determinar cual es el más adecuado para favorecer las propiedades reológicas del extracto mezclado con maltodextrina. A continuación se indican los lubricantes propuestos y sus respectivas concentraciones.

<i>Formulación</i>	<i>Lubricante (s)</i>	<i>Concentración sobre la mezcla total</i>
1	Estearato de magnesio	3%
2	Talco	3%
3	Estearato de magnesio + Aerosil 200 (1:1)	1%
4	Monoestearato de glicerilo	7%

II. Formulación de cápsulas de *Rubus coriifolius*.

CÁPSULAS DEL N°1

Partiendo de los resultados obtenidos en la evaluación reológica, se procedió a dosificar el extracto mezclado con maltodextrina en cápsulas del N°1, para lo cual se empleo como equipo la encapsuladora DOTT-BONAPACE. Conforme a los estudios realizados en la “Unidad de investigación de farmacología de productos naturales” del Hospital pediátrico, se desea dosificar 690 mg de polvo por cápsula (dosis farmacológica efectiva - 154.4 mg de extracto = 690 mg de polvo).

1. Primer etapa.

Se analizaron las variantes presentes en el equipo. El objetivo de esta etapa es determinar las condiciones de operación del equipo, estandarizando las variantes tiempo y nivel de vibración.

1. Para la dosificación de las cápsulas se empleó la encapsuladora DOTT-BONAPACE con formato N°1 (anexo A).
2. Se tamizó 50 gramos de extracto de *Rubus coriifolius* por malla 20 para obtener un tamaño de partícula uniforme.
3. Se utilizaron cápsulas del N°1.
4. Se manejaron dos variables en el equipo, tiempo y nivel de vibración. Se trabajaron a cada uno de los niveles de vibración y se analizaron cambios observables en la compactación a diferentes tiempos, hasta determinar el tiempo en el cual no se presentan cambios observables y exista una buena compactación del polvo.
5. Se determinó el peso promedio (30 unidades) de cada condición óptima en la cual el contenido de polvo no presentó variación.

6. Se analizaron los resultados y se determinaron las condiciones adecuadas de tiempo y vibración en las que el peso promedio presentó un coeficiente de variación bajo.

2. Segunda etapa.

Se dosificó únicamente el extracto mezclado con maltodextrina en cápsulas del N°1, para determinar si el producto, a partir de sus propiedades reológicas naturales y sin necesidad de ningún excipiente, lograba obtener la dosis necesaria por cápsula (690 mg de polvo).

1. Se pesaron aprox. 7 g de extracto mezclado con maltodextrina.
2. Se dosificaron 20 cápsulas del N°1 con el extracto de *Rubus coriifolius* a través de la encapsuladora DOTT-BONAPACE en nivel de vibración 1 a un minuto.
3. Se determinó el peso promedio y contenido promedio.

3. Tercera etapa.

Esta etapa tiene como objetivo modificar las características reológicas del extracto natural a través de la granulación vía húmeda del extracto y comparar la cantidad dosificada mediante éste proceso con los resultados obtenidos en la segunda etapa.

1. Se granularon por vía húmeda aproximadamente 10 g de extracto empleando como solvente alcohol etílico al 96% un volumen de 4 mL.
2. Se mezcló durante 5 minutos hasta obtener una masa húmeda. Se dejó secar a temperatura ambiente por un tiempo aproximado de una hora.
3. Una vez obtenido una masa seca, se tamizó por malla 20, para obtener un tamaño de partícula homogéneo.
4. Finalmente se dosificaron 20 cápsulas del N°1 con el granulado seco de *Rubus coriifolius* a través de la encapsuladora DOTT-BONAPACE en nivel de vibración 1 a un minuto.
5. Se determinó el peso promedio y contenido promedio.

4. Cuarta etapa.

Se adicionó una mezcla de lubricantes a los gránulos obtenidos por una vía húmeda. Con base a los resultados obtenidos en la evaluación reológica del extracto mezclado con maltodextrina en presencia de diferentes lubricantes (Capítulo VII, Tabla 2A), se estableció que la mezcla de los lubricantes Estearato

de Magnesio y Aerosil 200, en una relación 1:1 a una concentración del 1%, fueran los lubricantes empleados en esta etapa para favorecer el flujo de la mezcla y comparar la dosificación con los resultados anteriores.

En esta etapa también se utilizaron diferentes números de malla, con el fin de establecer el tamaño de partícula adecuado para el dosificado en cápsulas del N^o1.

1. Se mezclaron 5 g de Estearato de Magnesio y 5 g de Aerosil 200, a fin de obtener la mezcla de lubricantes en una proporción 1:1.
2. Se partió de 10 g de granulado del extracto de *Rubus coriifolius* sobre la cual se adicionó la mezcla de lubricantes al 1% de la mezcla total, es decir, 0.1 g.
3. Se mezcló por un tiempo de 3 minutos.
4. Se tamizó por malla 28.
5. Finalmente se dosificaron 20 cápsulas del N^o1 con la mezcla del granulado seco de *Rubus coriifolius* y los lubricantes (1%) a través de la encapsuladora DOTT-BONAPACE en nivel de vibración 1 a un minuto.
6. Se realizó el mismo procedimiento por malla 60, 100 y 150.
7. Se determinó el peso promedio y contenido promedio para cada caso.

5. Quinta etapa.

Se emplearon por separado dos diferentes lubricantes, Talco y Estearato de magnesio a una concentración del 4% de la mezcla total, y se compararon sus resultados con los obtenidos al utilizar la mezcla de Estearato de Magnesio / Aerosil 200 (1:1), a fin de determinar cuales son los lubricantes apropiados para incrementar la dosificación.

1. Se pesaron aproximadamente 17 g de extracto de *Rubus coriifolius*.
2. El extracto se granuló por vía húmeda al adicionar alcohol etílico al 96% un volumen de 4.5 mL. Se mezcló por 5 minutos, y se dejó secar a temperatura ambiente en un tiempo aproximado de una hora.
3. Se pesaron 10 g del granulado seco y se le adicionó Talco a una concentración del 4% de la mezcla total, esto es 0.4 g. Se mezcló en por un tiempo entre 2 a 3 minutos.
4. Por otro lado, se pesaron 10 g del granulado seco y se le adicionó Estearato de Magnesio a una concentración del 4% de la mezcla total (0.4 g). Se mezcló en por un tiempo entre 3 a 5 minutos.
5. Ambas mezclas se tamizaron por separado (malla 150) para obtener un tamaño de partícula homogéneo.
6. Para cada caso se dosificaron 20 cápsulas del N^o1 a través de la encapsuladora DOTT-BONAPACE en nivel de vibración 1 a un minuto.

7. Se determinó el peso promedio y contenido promedio. Se compararon los resultados obtenidos al emplear Estearato de magnesio ó Talco con los resultados obtenidos al adicionar la mezcla de lubricantes de Estearato de Magnesio /Aerosil 200 (1:1), donde se logró dosificar 243 mg por malla 150 (Capítulo VII; tabla VIII).

CÁPSULAS DEL N^o Y N^o00

Partiendo de los resultados obtenidos en la dosificación de cápsulas del N^o1, se decidió tratar con cápsulas de diferente capacidad, siendo las cápsulas del N^o y N^o000 de mayor tamaño para lograr dosificar la dosis necesaria por cápsula.

1) Primer etapa.

Se dosificó el extracto mezclado con maltodextrina en cápsulas del N^o y del N^o000 con el objetivo de analizar si se lograba alcanzar la dosis necesaria sin necesidad de excipientes en dicha forma farmacéutica.

1. Se pesaron aprox. 7 g de extracto de *Rubus coriifolius*.
2. Se dosificaron manualmente 10 cápsulas del N^o con el extracto de *Rubus coriifolius*.
3. A parte, se pesaron aproximadamente 20 g de extracto, los cuales se utilizaron para dosificar manualmente 20 cápsulas del N^o000 con el extracto de *Rubus coriifolius*.
4. Se determinó el peso promedio y contenido promedio para cada caso.

2) Segunda etapa.

Se llevó a cabo la granulación vía húmeda del extracto de *Rubus coriifolius* con el fin de modificar sus propiedades reológicas naturales y comparar la dosificación con los resultados obtenidos en la primer etapa.

a) Cápsulas N^o.

1. Se granularon por vía húmeda aproximadamente 7g de producto, empleando como solvente alcohol etílico al 96% un volumen de 2.5 mL.

2. Se mezcló el polvo con el solvente durante 5 minutos hasta obtener una masa húmeda. Se dejó secar a temperatura ambiente por un tiempo aproximado de una hora.
3. Una vez obtenido una masa seca, se tamizó por malla 150, para obtener un tamaño de partícula homogéneo.
4. Finalmente se dosificaron manualmente 10 cápsulas del N° con el extracto de *Rubus coriifolius*. Se determinó el peso promedio y contenido promedio.

b) Cápsulas N°000.

1. Se granularon por vía húmeda aproximadamente 20 g de producto, empleando como solvente alcohol etílico al 96% un volumen aproximado de 5.0 mL.
2. Se mezcló el polvo con el solvente durante 5 minutos hasta obtener una masa húmeda. Se dejó secar a temperatura ambiente por un tiempo aproximado de una hora.
3. Una vez obtenido una masa seca, se tamizó por malla 150, para obtener un tamaño de partícula homogéneo y muy pequeño.
4. Finalmente se dosificaron manualmente 20 cápsulas del N°000 con el extracto de *Rubus coriifolius*. Se determinó el peso promedio y contenido promedio.

3) Tercera etapa.

A partir del granulado obtenido por vía húmeda del extracto, se adicionó una mezcla de lubricantes. Los lubricantes empleados fueron nuevamente la mezcla de Estearato de Magnesio y Aerosil 200 en una relación 1:1 al 1 %, para favorecer el flujo de la mezcla y aumentar la dosificación.

a) Cápsulas N°.

1. Se mezclaron 5 g de Estearato de Magnesio y 5 g de Aerosil 200, para obtener la mezcla de lubricantes en una proporción 1:1.
2. Se pesaron aproximadamente 7 g de granulado del extracto de *Rubus coriifolius* sobre la cual se adicionó la mezcla de lubricantes al 1% de la mezcla total.
3. Se mezcló por un tiempo de 3 minutos. Se tamizó por malla 150.
4. Se dosificaron manualmente 10 cápsulas del N° con el granulado de *Rubus coriifolius* + mezcla de lubricantes (Est. de Mg/Aerosil 200) al 1%.

5. Se realizó el mismo procedimiento dos veces más, a fin de obtener datos reproducibles y 3 diferentes lotes.
6. Se determinó el peso promedio y contenido promedio para cada caso.

b) Cápsulas N°000.

1. Se mezclaron 5 g de Estearato de Magnesio y 5 g de Aerosil 200, a fin de obtener la mezcla de lubricantes en una proporción 1:1.
2. Se pesaron aproximadamente 20 g de granulado del extracto de *Rubus coriifolius* sobre la cual se adicionó la mezcla de lubricantes al 1% de la mezcla total.
3. Se mezcló por un tiempo de 5 minutos. Se tamizó por malla 150.
4. Se dosificaron manualmente 20 cápsulas del N°000 con el granulado de *Rubus coriifolius* + mezcla de lubricantes (Est. de Mg / Aerosil 200) al 1%.
5. Se realizó el mismo procedimiento dos veces más, a fin de obtener datos reproducibles y 3 diferentes lotes.
6. Se determinó el peso promedio y contenido promedio para cada caso.

III. Evaluación física y fisicoquímica de las cápsulas de *Rubus coriifolius*.

Se realizó para las cápsulas del N°1, N°0 y N°000 c onforme a la referencia PNO: CC-001 de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), 7ª edición:

- a. Descripción
- b. Dimensiones
- c. Peso promedio y contenido promedio (uniformidad de dosis – MGA 0299)
- d. Tiempo de desintegración (MGA 0261)

IV. Perfil de solubilidad del extracto natural de *Rubus coriifolius*.

Se realizaron pruebas de solubilidad para el extracto de *Rubus coriifolius*. Se pesaron diferentes cantidades del extracto natural, a los cuales se les adicionó un

mililitro de agua purificada, para determinar la cantidad de extracto necesario para disolverse en un mililitro de agua. Los pesos de extracto fueron los siguientes:

19 mg, 46 mg, 100 mg, 145 mg, 205 mg y 400 mg.

Se observó la apariencia de los seis sistemas y se determinó el pH. Posteriormente cada determinación se dividió en mitades iguales (0.5 mL). Una mitad, con una específica cantidad de extracto, se llevó a condiciones de oscuridad, mientras que la otra mitad se llevó a condiciones de luz. Se determinó el pH y se observó la apariencia de cada determinación cada 24 horas hasta completar un intervalo de tiempo de 120 horas.

V. Formulación de suspensión de *Rubus coriifolius*.

Los excipientes necesarios para el desarrollo de una suspensión son los siguientes:

Componentes básicos

- | | |
|------------------------|-----------------------|
| - Agente de suspensión | - Fármaco |
| - Conservadores | - Medio de dispersión |

Componentes adicionales

- | | |
|--------------------------|---------------|
| - Agente regulador de pH | - Dispersante |
| - Colorante | - Edulcorante |
| - Saborizante | |

a. Agente suspensor

Partiendo de la literatura se analizó que el Avicel® RC-591 es uno de los agentes suspensores más empleados debido a las propiedades que genera en las suspensiones, las características de este agente suspensor son las siguientes (*FMC Corporation. Problem Solver and Reference Manual*):

- ✓ Es un agente de viscosidad mediana.
- ✓ Es considerado un agente humidificador.
- ✓ Controla la floculación al reducir la velocidad de sedimentación de las partículas defloculadas.
- ✓ Constituida el 89 % por microcelulosa cristalina, y 11 % por carboximetilcelulosa sódica.
- ✓ Es estable a pH de 3.5 a 11.
- ✓ Es un derivado de celulosa insoluble en agua.
- ✓ Dispersable en agua como coloide o gel, según la concentración.
- ✓ Es utilizado como agente de suspensión de sistemas pseudoplásticos (a concentraciones menores del 1%) y tixotrópicos pseudoplásticos (a concentraciones del 1 - 6%).

Una vez seleccionado el agente suspensor, se decidió analizar fisicoquímicamente diferentes concentraciones de Avicel ® RC-591 con el fin de encontrar la concentración óptima.

Se elaboraron cuatro diferentes sistemas de 50 mL que contenían únicamente una determinada concentración de Avicel ® RC-591, 0.5%, 1%, 2%, y 3%. Cada uno se analizó físicamente, definiendo su apariencia, pH, y determinando cualitativamente su viscosidad.

Los pesos y volúmenes reales de cada sistema fueron los siguientes:

<i>Concentración de Avicel ® RC-591 (%)</i>	<i>Peso real de Avicel ® RC-591 (g)</i>	<i>Volumen real de agua purificada (mL)</i>
0.5	0.251	50.1
1.0	0.501	50.0
2.0	1.013	50.0
3.0	1.503	50.2

b. Conservadores.

Conforme al *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, los conservadores comúnmente empleados en la elaboración de una suspensión son los parabenos. La combinación del Metilparabeno con Propilparabeno ejerce un efecto mucho mayor de conservación del producto, en comparación con el empleo de un solo parabeno. Las concentraciones utilizadas de estos conservadores comprende de 0.015 al 0.2%.

Para cada sistema compuesto por una diferente concentración de Avicel® RC-591 (0.5%, 1%, 2% y 3%) se adicionó la combinación de Metilparabeno / Propilparabeno (1:1) a una concentración del 0.2% (0.1% Metilparabeno + 0.1% Propilparabeno). Se analizó si la combinación de los parabenos ejerce un cambio sobre cada sistema en apariencia, pH, o viscosidad.

El procedimiento para cada sistema fue el siguiente:

1. Se pesaron las respectivas cantidades de los conservadores para 50 mL (0.05 g).
2. Se disolvieron los parabenos con agitación y a una temperatura de 37 °C +/- 0.5°C en un volumen de 15 mL.
3. Se adicionó la cantidad necesaria de Avicel® RC-591 para cada concentración.
4. Se agitó hasta disolver los componentes.
5. Se aforó a un volumen final de 50 mL.

Los pesos y volúmenes reales de cada sistema fueron los siguientes:

<i>Concentración de Avicel® RC-591 (%)</i>	<i>Peso real de Avicel® RC-591 (g)</i>	<i>Peso real de Metilparabeno (g)</i>	<i>Peso real de Propilparabeno (g)</i>	<i>Volumen real de agua purificada(mL)</i>
0.5	0.258	0.050	0.050	50.0
1.0	0.502	0.049	0.051	50.1
2.0	1.002	0.049	0.050	50.2
3.0	1.512	0.049	0.051	50.0

c. Fármaco (extracto natural de *Rubus coriifolius*).

Nuevamente partiendo de los estudios realizados en la “Unidad de investigación de Farmacología de productos naturales” del Hospital Pediátrico, en Centro Médico Siglo XXI, se sabe que cada 4.47 g de polvo (extracto + maltodextrina) contienen 1 g de extracto de *Rubus coriifolius*. La dosis necesaria es de 154.4 mg de extracto, que equivalen a una cantidad de polvo de 690.17 mg. Dicha cantidad de polvo debe estar contenida en cada cucharada de una suspensión (10 mL).

Para este caso, se volvieron a elaborar los mismos cuatro sistemas en un volumen de 10 mL con sus respectivas concentraciones de Avicel® RC-591

(0.5%, 1%, 2%, y 3%) y conteniendo la combinación de los parabenos (1:1) a una concentración del 0.2% (0.1% Metilparabeno + 0.1% Propilparabeno).

Sobre cada sistema se adicionó el extracto natural mezclado con maltodextrina presentando 690 mg por cada 10 mL de suspensión.

Se determinó la apariencia y el pH para cada uno con el fin de decidir la suspensión ideal para el concentrado de *Rubus coriifolius*, a fin de establecer las condiciones en las cuales se presenta una suspensión con una velocidad de sedimentación baja, fácil de resuspender, de aspecto agradable, donde las partículas se mantengan suspendidas.

El procedimiento para cada sistema fue el siguiente:

1. Se pesaron las respectivas cantidades de los conservadores para 50 mL (0.05 g).
2. Se disolvieron los parabenos con agitación y a una temperatura de 37 °C +/- 0.5°C en un volumen de 15 mL.
3. Se adicionó la cantidad necesaria de Avicel ® RC-591 para cada concentración.
4. Se agitó hasta disolver los componentes.
5. Por separado, se tamizó por malla 150 el extracto natural de *Rubus coriifolius*, con el objetivo de tener un tamaño de partícula pequeño y reducir la velocidad de sedimentación.
6. Se agregó la cantidad de extracto natural necesaria para que por cada 10 mL presenten 690 mg de extracto natural(3.450 g para 50 mL).
7. Se aforó a un volumen final de 50 mL.

Los pesos y volúmenes reales de cada sistema fueron los siguientes:

Concentración de Avicel ® RC-591 (%)	Peso real de Avicel ® RC-591 (g)	Peso real de Metilparabeno (g)	Peso real de Propilparabeno (g)	Volumen real de agua purificada (mL)	Peso real de extracto de <i>Rubus coriifolius</i> (g)
0.5	0.2502	0.0510	0.0521	50.1	3.4935
1.0	0.4999	0.0506	0.0524	50.0	3.5003
2.0	1.0004	0.0499	0.0502	50.0	3.5001
3.0	1.5021	0.0503	0.0498	50.1	3.4902

VI. Evaluación fisicoquímica de suspensión de *Rubus coriifolius*.

Una vez definida la concentración ideal del agente suspensor a partir de los resultados obtenidos en los estudios de formulación, se elaboraron tres suspensiones con la concentración de agente de suspensión del 2%, una concentración de conservadores del 0.2% (metilparabeno 0.1% / propilparabeno 0.1%), y la cantidad necesaria de extracto natural para que por cada 10 mL se encuentre la dosis necesaria de 690 mg, a un volumen final de 250 mL.

Los pesos y volúmenes reales de cada sistema fueron los siguientes:

Lote	Peso real de Avicel® RC-591 (g)	Peso real de Metilparabeno (g)	Peso real de Propilparabeno (g)	Volumen real de agua purificada (mL)	Peso real de extracto de <i>Rubus coriifolius</i> (g)
1A	5.0025	0.2504	0.2564	251.0	17.27
2A	5.0005	0.2503	0.2504	250.0	17.25
3A	5.0018	0.2510	0.2515	252.0	17.28

Se determina para cada formulación los siguientes parámetros fisicoquímicos conforme a la FEUM 7ª edición y *Problem Solver and Reference Manual, FMC Corporation*:

1. Descripción: suspensión color café, de aspecto olor y color agradable, homogéneo al agitar.
2. pH: 6-7 (MGA 0701)
3. Volumen de sedimentación (debe ser mayor que el volumen del líquido) y tiempo de sedimentación (menor a una hora).
4. Viscosidad (Método III - MGA 0951)

CAPÍTULO VII

RESULTADOS y ANÁLISIS DE RESULTADOS

“Cápsulas de *Rubus coriifolius*”



CAPÍTULO VII

RESULTADOS y ANÁLISIS DE RESULTADOS

I. Preformulación.

Características reológicas del extracto de Rubus coriifolius.

Las siguientes tablas indican los resultados obtenidos en la evaluación reológica realizada al extracto mezclado con maltodextrina, así como para cada formulación propuesta.

Tabla 1A		
Formulación	Lubricante (s)	Concentración sobre la mezcla total
1	Estearato de magnesio	3%
2	Talco	3%
3	Estearato de magnesio + Aerosil 200 (1:1)	1%
4	Monoestearato de glicerilo	7%

Tabla 2A					
Prueba reológica	Extracto natural de Rubus c.	Formulación 1	Formulación 2	Formulación 3	Formulación 4
Densidad aparente (g/mL)	0.23	0.24	0.26	0.28	0.22
Densidad compactada (g/mL)	0.47	0.46	0.43	0.38	0.40
% de compresibilidad	51	47	39	25	45
Velocidad de flujo (g/s)	Pobre	Pobre	Pobre	7.5	Pobre
Ángulo de reposo (°)	No puede evaluarse	No puede evaluarse	No puede evaluarse	16.5	No puede evaluarse
Tipo de Flujo	Pobre	Pobre	Pobre	Excelente	Pobre

Tabla 3A. Comparación entre las características reológicas del extracto natural, y la adición de la mezcla de lubricantes Estearato de magnesio + Aerosil 200 (1:1) al 1% de la mezcla total

Características reológicas del extracto de <i>Rubus c.</i>			Características reológicas del extracto de <i>Rubus c.</i> + Est. de Mg / Aerosil 200 (1:1) al 1%		
Densidad aparente: 0.2335 g/ml			Densidad aparente: 0.2881 g/ml		
Densidad compactada: 0.4782 g/ml			Densidad compactada: 0.3852 g/ml		
% de Compresibilidad: 51.2 %			% de compresibilidad: 25.2 %		
Ángulo de reposo: no puede evaluarse			Ángulo de reposo: 16.5		
Velocidad de flujo: pobre			Velocidad de flujo: 7.51 g/s		
Tamaño de partícula:			Tamaño de partícula:		
<i>Malla</i>	<i>Abertura (mm)</i>	<i>%</i>	<i>Malla</i>	<i>Abertura (mm)</i>	<i>%</i>
20	0.84	2	20	0.84	0
40	0.42	1	40	0.42	2
60	0.25	2	60	0.25	2
80	0.177	3	80	0.177	3
100	0.149	2	100	0.149	5
150	0.090	9	150	0.090	11
Base		81	Base		77

Dado las características reológicas naturales del extracto, es necesario la adición de una mezcla de lubricantes como es el Estearato de Magnesio / Aerosil 200 (1:1) al 1 % de la mezcla total para favorecer características como la compresibilidad, la fluidez, y modificar el tamaño de partícula. A diferencia de otros lubricantes, como es Talco ó Monoestearato de glicerilo, el Estearato de Magnesio junto con el Aerosil 200 son los lubricantes que favorecen las propiedades de flujo y compresibilidad de nuestro producto.

II. Formulación de cápsulas de *Rubus coriifolius*.

CÁPSULAS DEL N°1

1) Primer etapa.

La siguiente tabla indica para cada nivel de vibración, el tiempo en el cual no se presentaron cambios observables, el peso promedio de 30 unidades (mg), y el coeficiente de variación:

Tabla I				
<i>Nivel de vibración</i>	<i>Tiempo (min)</i>	<i>Peso promedio (mg)</i>	<i>Coeficiente de variación</i>	<i>Desviación estándar (%)</i>
1	1	354.23	10.60	2.99
2	2	432.16	15.39	3.56
3	3	435.63	15.72	3.60
4	6	427.36	20.64	4.83

Con base a los resultados obtenidos, las condiciones óptimas de operación de la encapsuladora DOTT - BONAPACE son nivel de vibración 1 a un minuto, al presentarse menor variación en la dosificación.

2) Segunda etapa.

La tabla N° II presenta el peso promedio y el contenido promedio de 20 cápsulas dosificadas únicamente con el extracto mezclado con maltodextrina:

Tabla II			
Cápsulas del N°1			
<i>Operación estadística</i>	<i>Cápsula vacía</i>	<i>Cápsula dosificada</i>	<i>Contenido</i>
Promedio (mg)	73.65	182.6	108.95
Desviación estándar	1.4244	8.4067	8.5561
Coeficiente de variación (%)	1.9340	4.6039	7.8532

Al observar los resultados obtenidos, es necesario modificar las características reológicas del extracto para favorecer la dosificación de éste en cápsulas del N°1, ya que el producto, por si sólo, no logra alcanzar la dosis necesaria de 690 mg por cápsula.

3) Tercera etapa.

La siguiente tabla muestra el peso promedio y el contenido promedio de 20 cápsulas dosificadas con el granulado del extracto:

Tabla III Cápsulas del N° 1			
<i>Operación estadística</i>	<i>Cápsula vacía</i>	<i>Cápsula dosificada</i>	<i>Contenido</i>
Promedio (mg)	74.05	230.20	156.15
Desviación estándar	1.5381	8.1666	7.9820
Coefficiente de variación (%)	2.0771	3.5476	5.1117

La granulación vía húmeda genera un incremento en la dosificación al permitir la cohesión de las partículas de polvo formando un aglomerado y obtener gránulos de tamaño y forma homogéneos. Esto lo observamos al comparar los resultados de la tabla III con los datos obtenidos en la tabla II, donde se dosificó el extracto de acuerdo a sus características reológicas naturales y se logró dosificar un valor promedio de 108.95 g. Al granular el extracto, se consigue obtener un contenido promedio de 156.15 g. Sin embargo, la cantidad de extracto dosificado en cada cápsula no es aún suficiente para lograr la dosis necesaria de 690 mg.

4) Cuarta etapa.

La siguiente tabla contiene los pesos registrados (pesos de las cápsulas vacías y dosificadas), así como el contenido de granulado de 20 cápsulas, para cada malla.

Malla 28 (mg)			Malla 60 (mg)			Malla 100 (mg)			Malla 150 (mg)		
Cápsulas vacías	Cápsula dosificadas	Contenido	Cápsulas vacías	Cápsula dosificadas	Contenido	Cápsulas vacías	Cápsula dosificadas	Contenido	Cápsulas vacías	Cápsula dosificadas	Contenido
74	273	199	74	282	208	74	309	235	74	316	242
74	289	215	74	295	221	74	309	235	74	319	245
74	285	211	74	286	212	74	310	236	74	316	242
75	285	210	75	280	205	73	308	235	73	324	251
74	289	215	74	275	201	73	310	237	73	325	252
74	283	209	74	285	211	74	309	235	74	321	247
74	288	214	74	276	202	74	310	236	74	326	252
75	288	213	75	290	215	75	317	242	75	329	254
73	278	205	73	279	206	74	310	236	74	314	240
74	283	209	74	282	208	73	303	230	73	306	233
74	279	205	74	289	215	73	302	229	73	309	236
76	293	217	76	304	228	74	300	226	74	312	238
75	285	210	75	286	211	74	302	228	74	311	237
74	279	205	74	284	210	75	308	233	75	312	237
72	284	212	72	286	214	75	315	240	75	320	245
74	286	212	74	295	221	74	313	239	74	325	251
75	278	203	75	289	214	71	312	241	71	326	255
75	279	204	75	291	216	73	304	231	73	311	240
75	282	207	75	294	219	74	301	227	74	309	235
74	277	203	74	284	210	74	299	225	74	302	228

Malla	Peso promedio cápsula vacía (mg)	Peso promedio cápsula dosificada (mg)	Contenido promedio (mg)	Desviación estándar	Coefficiente de variación (%)
28	74.25	283.15	208.90	4.8655	2.3291
60	74.25	286.60	212.35	6.7064	3.1582
100	73.75	307.55	233.80	5.0220	2.1480
150	73.75	317.42	243.79	7.7255	3.1792

Los resultados indican que la mezcla de lubricantes favorece el flujo en el granulado, lo que permite mejorar la dosificación en un incremento mayor al 100%, comparado con la dosificación obtenida al emplear el extracto como tal, sin modificar sus propiedades reológicas naturales (tabla II).

Además observamos que al disminuir el tamaño de partícula se incrementa el contenido promedio por cápsula (a mayor número de malla, menor abertura de poro, menor tamaño de partícula, mayor dosificado). Hasta este punto se logró dosificar hasta 243.79 mg en cápsulas del N^o1, debido a la incorporación de lubricantes que permitieron mejorar notoriamente el flujo del granulado de *Rubus coriifolius*.

5) Quinta etapa

La siguiente tabla indica el peso promedio y el contenido promedio de granulado dosificado en presencia de diferentes lubricantes, a una determinada concentración (Talco al 4%, Estearato de Magnesio al 4% y Estearato de Mg/Aerosil 200 (1:1) al 1%):

Lubricante (s)	Concentración en la mezcla total (%)	Peso promedio cápsula dosificada (mg)	Contenido promedio (mg)	Desviación. estándar	Coef. de variación (%)
Talco	4	282.42	207.68	16.7698	8.0746
Estearato de Mg	4	316.70	242.85	6.8616	2.8254
Estearato de Mg/Aerosil 200 (1:1)	1	317.42	243.79	7.7255	3.1792

Al emplear únicamente Estearato de Magnesio como lubricante en una concentración del 4 %, se permite una dosificación muy similar al emplear la combinación de Estearato de Magnesio /Aerosil 200(1:1) al 1 %. Esto no sucede si se adiciona Talco como lubricante al 4% de la mezcla total; por el contrario, disminuye la dosificación. Como conclusión, tanto el Estearato de Mg al 4% como la combinación de lubricantes Estearato de Mg /Aerosil 200 al 1%, son opciones para permitir una mayor dosificación en cápsulas del N^o1. Estos resultados refuerzan el análisis de los resultados obtenidos en las formulaciones propuestas inicialmente.

Análisis de resultados (Cápsulas del N°1).

Debido a las características reológicas del granulado de *Rubus coriifolius* y a la capacidad de las cápsulas del N°1, sólo se logró dosificar 243.79 mg de extracto por cápsula, un contenido de fármaco muy por debajo de lo deseado (690 mg), por lo tanto se decidió tratar con cápsulas que presenten una mayor capacidad, es por ello que se planteó dosificar el extracto en cápsulas del 0 y 000, las cuales presentan una mayor capacidad. El *diagrama B* muestra un resumen completo de lo realizado en estas etapas y podemos observar como al ir modificando las propiedades reológicas del extracto, se incrementa la dosificación. Al granular el extracto vía húmeda con EtOH (95%), la adición de la mezcla de lubricantes, y reduciendo el tamaño de partícula a malla 150, se obtiene la mayor dosificación (243.79 mg). Sin embargo el máximo contenido obtenido (243.79 mg) esta muy por debajo de lo deseado a dosificar por cápsula (690 mg).

Diagrama B. Resumen del proceso de fabricación de Cápsulas del N°1 de extracto de <i>Rubus coriifolius</i>			
Cápsulas N°1 (condición)	Peso promedio (mg)	Contenido promedio (mg)	Coef variación (%)
Extracto natural de <i>Rubus c.</i>	182.6	108.95	7.8532
Polvo granulado (EtOH 95%)	230.2	156.15	5.1117
Granulado + Estearato de Mg / Aerosil 200 (1:1) al 1% Malla			
28	283.15	208.57	2.3291
60	286.60	212.35	3.1582
100	307.55	233.80	2.1480
150	317.42	243.79	3.1792

CÁPSULAS DEL N°0

1) Primer etapa

Se determinó peso promedio, tanto de cápsula vacía como de cápsula dosificada, y contenido promedio, para cápsulas del N°0. Se compararon los resultados con los obtenidos con cápsulas del N°1 (tabla II) donde también únicamente se dosificó el extracto como tal, sin modificar sus propiedades reológicas.

Tabla VII Cápsulas del N°0			
<i>Operación estadística</i>	<i>Cápsula vacía</i>	<i>Cápsula dosificada</i>	<i>Contenido</i>
Promedio (mg)	93.4	293.0	199.6
Desviación estándar	1.0749	6.2182	6.5353
Coeficiente de variación (%)	1.1509	2.1222	3.2742

Al interpretar los resultados obtenidos, podemos observar que hay una dosificación cercana a 200 mg de extracto de *Rubus coriifolius* sin la necesidad de utilizar excipientes o modificar las características reológicas del producto. El incremento en la dosificación es debido a la capacidad de la cápsula del N°0. Sin embargo, es necesario modificar las propiedades reológicas del producto para conseguir un aumento en la dosificación, para este tamaño de cápsula.

2) Segunda etapa

La tabla N°VIII contiene el peso promedio y contenido promedio de 10 cápsulas del N°0, donde se dosificó el granulado del extracto:

Tabla VIII Cápsulas del N°0			
<i>Operación estadística</i>	<i>Cápsula vacía</i>	<i>Cápsula dosificada</i>	<i>Contenido (mg)</i>
Promedio (mg)	99.1	431.2	332.1
Desviación estándar	1.7288	6.7954	7.7380
Coeficiente de variación (%)	1.7445	1.5759	2.3300

A través de la granulación vía húmeda se genera un granulado uniforme, de tamaño de partícula pequeño y homogéneo. Estas propiedades del granulado permiten generar un contenido promedio de 332.1 mg al dosificarlo en cápsulas del N^o. El contenido promedio es mayor al obtenido durante la primer etapa (199.6 mg) en la cual no se modificaron las propiedades reológicas del extracto. Sin embargo la granulación del extracto no es suficiente para conseguir al menos dosificar la mitad de la dosis necesaria (345 mg).

3) Tercera etapa

A continuación se indican los pesos reales de granulado de *Rubus coriifolius*, así como los pesos reales de mezcla de lubricantes utilizados para cada lote:

N ^o Lote	Peso real de granulado (g)	Peso real de mezcla de Estearato Mg/Aerosil 200 incorporado al granulado (mg)
Lote I	6.7770	68
Lote II	6.5020	65
Lote III	6.8660	68

La tabla número X muestra el peso promedio (de las cápsulas vacías y dosificadas) y el contenido promedio de granulado para 10 cápsulas, de cada lote:

LOTE I	Cápsulas del N ^o		
	Cápsula vacía	Cápsula dosificada	Contenido
Promedio (mg)	95.1	453.6	358.5
Desviación estándar	0.9944	4.5018	4.5276
Coeficiente de variación (%)	1.0456	0.9924	1.2629
LOTE II	Cápsula vacía	Cápsula dosificada	Contenido
Promedio (mg)	92.2	496.8	404.6
Desviación estándar	1.6193	5.2662	4.8579
Coeficiente de variación (%)	1.7563	1.0600	1.2006
LOTE III	Cápsula vacía	Cápsula dosificada	Contenido
Promedio (mg)	93.0	456.8	363.8
Desviación estándar	0.4714	2.8982	2.6161
Coeficiente de variación (%)	0.5068	0.6344	0.7191

Al adicionar al granulado la mezcla de lubricantes, se favoreció notablemente la dosificación en cápsulas de gelatina dura N°0. Al igual que en los datos obtenidos en cápsulas del N°1, la mezcla de lubricantes de Estearato de Magnesio/Aerosil 200 en una relación 1:1, modificó las características reológicas del granulado, favoreciendo su flujo y permitiendo conseguir un contenido promedio mayor a la mitad de la dosis terapéutica (345 mg) en los tres lotes elaborados. Los contenidos promedio obtenidos son 358.5 mg (lote I), 404.6 mg (lote II), y 363.8 mg (lote III).

Análisis de resultados (Cápsulas del N°0).

Con base a los resultados obtenidos en la fabricación de cápsulas del N°1, se decide dosificar la mitad de la dosis necesaria (345 mg). Dicha dosis se consigue al utilizar cápsulas de gelatina dura del número 0, ya que dichas cápsulas presentan un mayor tamaño y una mayor capacidad. En el *diagrama C* se muestra el incremento de la dosificación al ir modificando las propiedades reológicas del extracto. La mitad de la dosificación deseada (345 mg) se obtiene al granular el extracto por vía húmeda, al adicionar la mezcla de lubricantes, y al homogenizar el tamaño de partícula por malla 150. Se incluye el promedio de los tres lotes elaborados, obteniendo un peso promedio de 469.06 mg y un contenido promedio de 375.63 mg.

Diagrama C. Resumen del proceso de fabricación de Cápsulas del N°0 de extracto de <i>Rubus coriifolius</i>			
<i>Cápsulas N°0 (condición)</i>	<i>Peso promedio (mg)</i>	<i>Contenido promedio (mg)</i>	<i>Coef variación (%)</i>
Extracto natural de <i>Rubus c.</i>	293.0	199.6	3.2742
Polvo granulado (EtOH 95%)	431.2	332.1	2.3300
Granulado + Estearato de Mg / Aerosil 200 (1:1) al 1%			
Lote I	453.6	358.5	1.2629
Lote II	496.8	404.6	1.2006
Lote III	456.8	363.8	0.7191
Promedio	469.06	375.63	6.7154

CÁPSULAS DEL N°00

1) Primer etapa

Se registraron los pesos, tanto de las cápsulas vacías como de las cápsulas llenas, así como el contenido de extracto para cada cápsula, se determinó el peso promedio y contenido promedio para cápsulas del N°00. Se compararon los resultados con los obtenidos con cápsulas del N°1 y N°0.

Tabla XI Cápsulas del N°00			
<i>Operación estadística</i>	<i>Cápsula vacía</i>	<i>Cápsula dosificada</i>	<i>Contenido</i>
Promedio (mg)	178.3684	648.5263	470.1578
Desviación estándar	2.1911	26.3425	25.8226
Coefficiente de variación (%)	1.2284	4.0619	5.4923

De manera similar con las cápsulas del N°0, se incrementa la dosificación de manera notoria al modificar el tamaño de cápsula. Las cápsulas del N°00 son cápsulas de mayor capacidad en comparación con las cápsulas del N°1 y 0. Al comparar los resultados obtenidos en cápsulas del N°0, podemos observar que fue necesario modificar las características reológicas del extracto para poder lograr obtener la mitad de la dosis terapéutica, consiguiendo dosificar un contenido promedio de 375 mg. En cápsulas del N°00 se alcanzó a una dosificación promedio de 470.1578 mg de extracto natural sin necesidad de granular y de adicionar la mezcla de lubricantes, sin embargo es necesario modificar las características reológicas del producto para mejorar las propiedades de compactación, incrementar la dosificación y obtener la cantidad deseada.

2) Segunda etapa

La tabla N°XII contiene el peso promedio y contenido promedio de 20 cápsulas del N°00, donde se dosificó el granulado del extracto:

Tabla XII Cápsulas del N°00			
<i>Operación estadística</i>	<i>Cápsula vacía</i>	<i>Cápsula dosificada</i>	<i>Contenido</i>
Promedio (mg)	178.5	783.2	604.7
Desviación estándar	1.9330	14.3071	13.6617
Coefficiente de variación (%)	1.0829	1.8267	2.2592

Nuevamente, la granulación vía húmeda permite incrementar la dosificación, al generar un contenido promedio de 604.7 mg. Tal como se observó en cápsulas del N°1 (tabla III) y en cápsulas del N°0 (tabla VIII) , la granulación vía húmeda es una operación unitaria que favorece las características de nuestro extracto al obtener gránulos con buenas propiedades reológicas. Sin embargo, la granulación del extracto no es suficiente para obtener la dosis necesaria para ejercer un efecto terapéutico (690 mg).

3) Tercera etapa

La siguiente tabla indica los pesos reales de granulado de *Rubus coriifolius*, así como los pesos reales de mezcla de lubricantes utilizados para cada lote en cápsulas del N°000:

N°Lote	Peso real de granulado (g)	Peso real de mezcla de Estearato Mg/Aerosil 200 incorporado al granulado (mg)
Lote IA	20.4330	205
Lote IIA	14.8420	148
Lote IIIA	19.4766	194

La tabla número XIV muestra el peso promedio (de las cápsulas vacías y dosificadas) y el contenido promedio de granulado para 20 cápsulas, de cada lote:

LOTE IA	Cápsula vacía	Cápsula dosificada	Contenido
Promedio (mg)	176.85	981	804.15
Desviación estándar	2.4553	13.4360	13.3466
Coeficiente de variación (%)	1.3884	1.3696	1.6597
LOTE IIA	Cápsula vacía	Cápsula dosificada	Contenido
Promedio (mg)	176.7	879.45	702.75
Desviación estándar	3.1970	15.4118	14.6138
Coeficiente de variación (%)	1.8093	1.7524	2.0795
LOTE IIIA	Cápsula vacía	Cápsula dosificada	Contenido
Promedio (mg)	177.05	875.1	698.05
Desviación estándar	2.1392	18.3987	17.6887
Coeficiente de variación (%)	1.2082	2.1024	2.5340

Finalmente se logra obtener la dosis necesaria a través del uso de cápsulas de mayor tamaño (del N° 000), al granular vía húmeda, y emplear la mezcla de lubricantes. De igual manera que en cápsulas del N°1 y N°0, la dosificación se incrementa al adicionar la mezcla de Estearato de magnesio + Aerosil 200 (1:1) y utilizarla al 1%. Se consigue dosificar 804.15mg (lote I), 702.75mg (lote II), y 698.05 mg (lote III).

Análisis de resultados (Cápsulas del N°000).

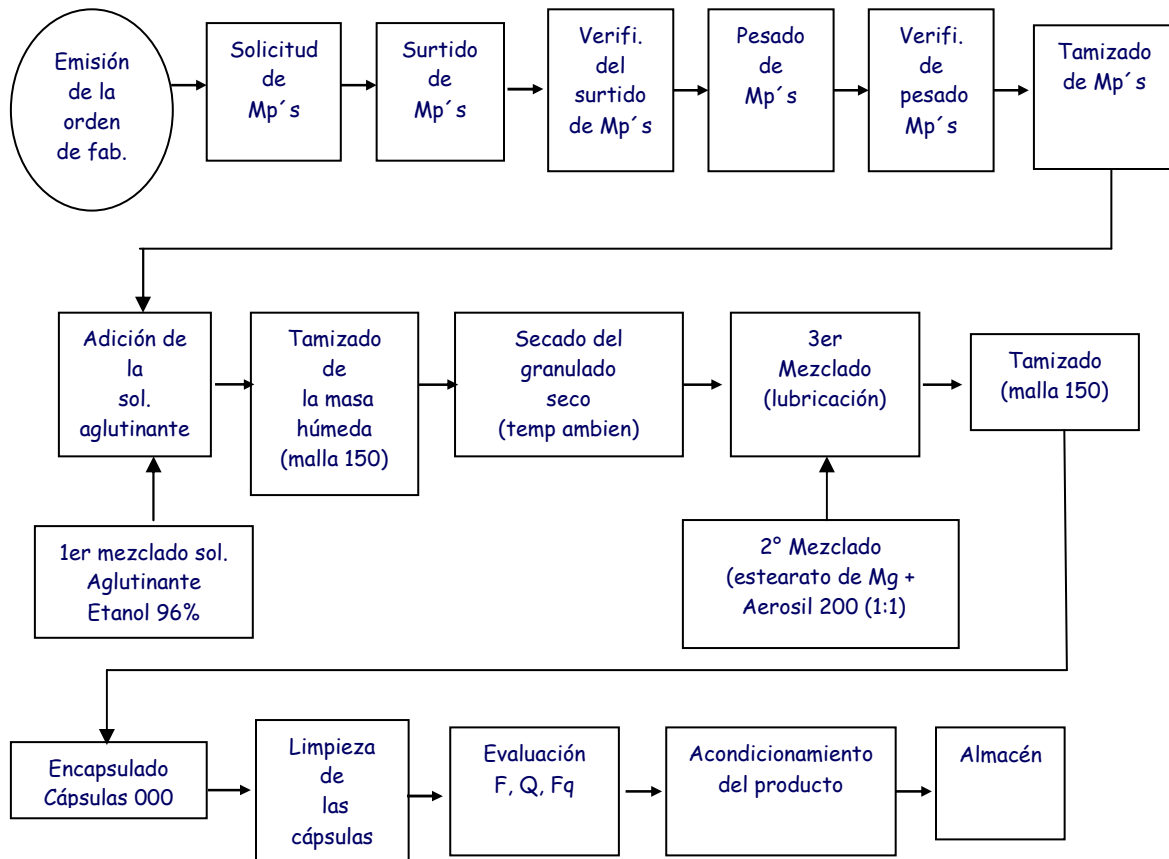
Se logró obtener dosis necesaria (690mg) en cápsulas de gelatina dura del número 000. Para ello fue necesario emplear este número de cápsula (000), debido a su mayor capacidad, granular vía húmeda el extracto e incorporar la mezcla de lubricantes.

Si se compara el proceso obtenido en cápsulas del N°000, observamos que es similar a lo obtenidos en cápsulas del N°1 y 0. Es aquí donde se logra obtener la cantidad de polvo necesaria para ejercer un efecto terapéutico, debido al tamaño de la cápsula que presenta dimensiones mayores de largo y ancho, en comparación con las cápsulas del N°1 y 0; esto se visualiza en los datos obtenidos en las evaluaciones físicas obtenidas para cada tamaño de cápsula. En el *diagrama D* se muestra el incremento de la dosificación al ir modificando las propiedades reológicas del extracto. Se incluye el promedio de los tres lotes fabricados, obteniendo un peso promedio de 911.85 mg y un contenido promedio de 734.98 mg por cápsula del N°000.

Diagrama D. Resumen del proceso de fabricación de Cápsulas del N°000 de extracto de <i>Rubus coriifolius</i>			
<i>Cápsulas N°0 (condición)</i>	<i>Peso promedio (mg)</i>	<i>Contenido promedio (mg)</i>	<i>Coef variación (%)</i>
Extracto natural de <i>Rubus c.</i>	648.52	470.15	5.49
Polvo granulado (EtOH 95%)	682.65	605.87	3.45
Granulado + Estearato de Mg / Aerosil 200 (1:1) al 1%			
Lote IA	981.00	804.15	1.6597
Lote IIA	879.45	702.75	2.0795
Lote IIIA	875.10	698.05	2.5340
Promedio	911.85	734.98	8.1501

El diagrama E muestra el proceso completo de fabricación de cápsulas de *Rubus coriifolius*. Las etapas incluyen la granulación vía húmeda del extracto natural con la solución aglutinante de Etanol al 96%, el tamizado de la masa húmeda y su posterior secado a temperatura ambiente. Posteriormente se genera un 3er mezclado que comprende la lubricación del polvo con la mezcla de lubricantes de Estearato de Magnesio /Aerosil 200 (1:1). Finalmente se dosifica el polvo en cápsulas del N°000 para obtener la dosis necesaria por cápsula, y se realizan las evaluaciones físicas, fisicoquímicas, y químicas de las cápsulas. Se selecciona el material de acondicionamiento de acuerdo a las necesidades, costos, etc (blister de PVC, o bien frasco de PVC con tapa de rosca)

Diagrama E. Proceso de fabricación de cápsulas de *Rubus coriifolius*.



III. Resultados de la Evaluación fisicoquímica de las cápsulas de *Rubus coriifolius*.

a. Descripción.

Para cápsulas del N°1, 0, y 000:

Se logró obtener cápsulas con la siguiente descripción: cápsulas color café oscuro, lisas, libres de polvo, de tamaño específico.

b. Dimensiones.

La siguiente tabla muestra el valor promedio dimensional para cada tipo de cápsula:

Tabla XV Dimensiones						
N° cápsula	Cápsulas de N°1		Cápsulas de N°0		Cápsulas de N°000	
	Largo (cm)	Ancho (cm)	Largo (cm)	Ancho (cm)	Largo (cm)	Ancho (cm)
Promedio	1.98	0.65	2.07	0.75	2.525	1
Des. estándar	0.0410	0	0.0470	0	0.0444	0

Observando los resultados de dimensiones comprendemos el porqué se logra obtener una cantidad mayor de la dosis necesaria (690 mg) en cápsulas del N°000. estas cápsulas presentan dimensiones mayores en comparación con las cápsulas del N°0 y 1; presentando un largo de 2.52 cm y un ancho de 1 cm. Son cápsulas muy grandes que podrían presentar problemas de deglución, y que por su tamaño, no son recomendables para niños y ancianos.

c. Peso promedio y contenido promedio.

Los resultados que se muestran a continuación son los obtenidos en cada proceso final para cada tamaño de cápsula.

<i>Número de cápsula</i>	<i>Peso promedio (mg)</i>	<i>Contenido promedio (mg)</i>	<i>Coef. variación(%)</i>
1	317.42	243.79	3.1792
0	469.06	375.63	6.7154
000	911.85	734.98	8.1501

Dado los resultados obtenidos, se observa que en cápsulas del N°1 se consigue obtener una cantidad menor a la mitad de la dosis, mientras que en cápsulas del N° 0 se obtuvo un contenido promedio de 375.63 mg de granulado por cápsula (extracto granulado vía húmeda / mezcla de lubricantes Estearato de Mg / Aerosil 200 (1:1) al 1%). Este valor promedio representa una cantidad mayor a la mitad de la dosis de 690 mg (345 mg). Es en cápsulas del N°00, por su tamaño y capacidad, donde se presenta una cantidad mayor a la dosis, obteniendo un contenido promedio por cápsula de 734.98 mg (extracto granulado vía húmeda y la mezcla de lubricantes Estearato de Mg / Aerosil 200 (1:1) al 1%).

d. Tiempo de desintegración.

La siguiente tabla muestra los tiempos de desintegración de cada unidad, así como el promedio para cada tamaño de cápsula:

N° cápsula	Cápsulas de N°1	Cápsulas de N°0	Cápsulas de N°000
1	2:19	2:27	2:30
2	2:19	2:22	2:35
3	2:21	2:22	2:35
4	2:19	2:27	2:30
5	2:20	2:29	2:35
6	2:21	2:27	2:30
Promedio	2:20	2:24	2:32
<i>Des. estándar</i>	<i>0.0098</i>	<i>0.0294</i>	<i>0.0273</i>

Analizando los resultados observamos que mientras más pequeña es la capsula, el tiempo en desintegrarse es un poco menor en comparación con las cápsulas más grandes, N°000, que tardan 12 segundos más en desintegrarse. La prueba se concluye satisfactoria debido a que todas las cápsulas se desintegraron en un tiempo menor de 5 minutos.

RESULTADOS y ANÁLISIS DE RESULTADOS

“Suspensión de *Rubus coriifolius*”



IV. Perfil de solubilidad del extracto natural de *Rubus coriifolius*.

Los siguientes resultados son los observados en cada sistema durante el periodo de almacenamiento (120 horas). Se presentan tres tablas, en la primera (tabla XVIII) indica los valores de pH de cada sistema en cada tiempo, la segunda tabla (tabla XIX) presenta los resultados observados en cada sistema en condiciones de luz, y una tercera tabla (tabla XX) expresa los resultados observados en condiciones de oscuridad.

A partir de los resultados obtenidos se concluyó que el extracto natural de *Rubus coriifolius* no es soluble en agua. Este fenómeno puede ser debido al estar mezclado el extracto con la maltodextrina. De acuerdo a los resultados, se argumenta que una cantidad comprendida entre 19 mg y 400 mg no se disuelven en un mililitro de agua purificada. Confirmamos que no se disuelven estas cantidades al observar la separación de dos fases en cada sistema. Esta separación es más evidente al incrementar la concentración de extracto en el sistema (205 – 400 mg).

La formación del sedimento permite reafirmar la formación de una suspensión como forma farmacéutica ideal para éste producto. Es probable controlar la velocidad de sedimentación del producto al adicionar un agente suspensor que actúe formando finas redes que disminuyan la velocidad de sedimentación.

La estabilidad del producto, en términos cualitativos, no es afectada por presencia o ausencia de luz; los cambios observados físicamente en cada sistema en cada condición, y también los valores del pH en el transcurso del tiempo permiten argumentar ésta teoría. La tabla XVIII nos presenta los valores de pH en los sistemas, y observamos que no hay cambios de pH en cada sistema durante transcurso de las 120 horas.

Tiempo	0 horas		24 horas		48 horas		120 horas	
Condición	Luz	Oscuridad	Luz	Oscuridad	Luz	Oscuridad	Luz	Oscuridad
19 mg	7	7	7	7	7	7	7	7
46 mg	7	7	7	7	7	7	7	7
100 mg	7	7	7	7	7	7	7	7
145 mg	7	7	7	7	7	7	7	7
205 mg	6	6	6	6	6	6	6	6

Tabla XIX				
Estabilidad de los sistemas en condiciones de luz en el transcurso del tiempo				
Pesos (mg)	0 horas	24 horas	48 horas	120 horas
19	Sistema homogéneo con poca turbidez, color ámbar muy claro sin grumos visibles.	Sistema semejante al día anterior sin cambios físicos, sin sedimentación visible.	Sistema homogéneo, hay presencia de pequeñas partículas muy finas que se mantienen dispersas en el sistema, no hay cambios en el color.	Se observa una muy ligera separación de fases que al agitar recupera su color inicial.
46	Sistema color ámbar, homogéneo, con presencia de turbidez al agitar.	Hay formación de un fino aglomerado que al agitar parece disolverse y el sistema vuelve a la turbidez del día anterior. No hay cambios de color.	Sistema sin cambios de color, pero con presencia de pequeñas partículas muy finas que se mantienen dispersas en el sistema.	Se observa un ligero sedimento más notorio que el fino aglomerado de las 24 horas. Se resuspende al agitar y recupera su color inicial.
100	Sistema con mayor turbiedad, homogéneo, con presencia de grumos, color ámbar oscuro.	Hay formación de un pequeño sedimento que al agitar parece disolverse y el sistema vuelve a ser homogéneo. No hay cambios de color.	Sistema sin cambios notorios al día anterior, nuevamente se forma un sedimento que genera turbiedad al redispersarlo.	Hay formación de un sedimento similar al los días anteriores. se resuspende al agitar, y recupera su color.
145	Sistema con alta turbiedad, color ámbar oscuro, hay formación de burbujas de aire al agitar.	Sistema con mayor turbiedad al día anterior, sin cambios en el color. Hay formación del mismo aglomerado que se resuspende al agitar.	Sistema sin cambios notorios, nuevamente se forma un aglomerado que genera turbiedad al resuspenderlo.	Sistema con formación del mismo sedimento, que se resuspende al agitar, y se recupera el color y la turbiedad de los días anteriores
205	Sistema color café oscuro, muy turbio, presentando finos puntos, y con alta formación de burbujas al agitar.	Se observa claramente 2 fases, la separación de un sedimento oscuro color café del agua. Este sedimento se resuspende al agitar.	La separación de las fases es notoria. El sedimento se vuelve a dispersar con la agitación. No hay cambios en color.	La separación de las fases es más notoria a los días anteriores. El sedimento se vuelve a dispersar con la agitación. No hay cambios en color.
400	Sistema color café oscuro. La alta turbiedad lo hace opaco, y hay presencia de finos puntos del extracto.	Se observan 2 fases notorias, un sedimento más grande al de 205 mg color café oscuro que se resuspende al agitar.	El sistema presenta las 2 fases, la fase líquida y el sedimento, que al agitar se recupera el color café oscuro de los días anteriores.	El sistema presenta nuevamente el sedimento color oscuro, que al agitar se resuspende. Sin cambios en color y turbiedad.

Tabla XX			
Estabilidad de los sistemas en condiciones de oscuridad en el transcurso del tiempo			
<i>Pesos (mg)</i>	<i>24 horas</i>	<i>48 horas</i>	<i>120 horas</i>
19	Sistema semejante al día anterior sin cambios físicos, sin sedimentación y aparentemente homogéneo.	El sistema es homogéneo, pero hay presencia de pequeñas partículas muy finas que se mantienen dispersas en el sistema, no hay cambios en el color.	Se observa una muy ligera separación de fases similar al sistema en condiciones de luz, que al agitar recupera el color de las 0 horas.
46	Sistema turbio sin cambios en el color, que recupera su homogeneidad al agitar.	Sistema sin cambios de color, pero con presencia de pequeñas partículas muy finas que se mantienen dispersas en el sistema.	Se observa un ligero sedimento, muy semejante al sistema en condiciones de luz. Se resuspende al agitar y recupera su color inicial.
100	Hay formación de un pequeño aglomerado que al agitar parece disolverse y el sistema vuelve a ser homogéneo No hay cambios de color.	Sistema sin cambios notorios al día anterior, nuevamente se forma un aglomerado que genera turbiedad al redispersarlo.	Hay separación de fases con formación de un sedimento similar al los días anteriores. se resuspende al agitar, y recupera su color.
145	Sistema con mayor turbiedad al día anterior, sin cambios en el color. Hay formación del mismo aglomerado que se resuspende al agitar.	Sistema sin cambios notorios, se forma un aglomerado, similar al sistema en condiciones de luz, que genera turbiedad al redispersarlo.	Sistema con separación de fases con formación del mismo sedimento resuspendible, color y la turbiedad similar a los días anteriores
205	Se observa un sedimento oscuro color café del agua. Este sedimento se resuspende al agitar, recuperando la turbiedad del día anterior.	La separación de las fases es más notoria al día anterior. El sedimento se vuelve a dispersar con la agitación. No hay cambios en color.	La separación de las fases es similar al sistema en condiciones de luz. El sedimento se vuelve a dispersar con la agitación. Sin cambios en color.
400	Se observan, un sedimento color café oscuro con un halo alrededor color café que se resuspende al agitar.	El sistema presenta las 2 fases, la fase líquida y el sedimento, que al agitar se recupera el color café oscuro de los días anteriores.	El sistema presenta nuevamente el sedimento color oscuro, que al agitar se resuspende. Sin cambios en color y turbiedad.

V. Formulación de suspensión de *Rubus coriifolius*.

a. Agente de suspensión.

La siguiente tabla indica los cambios observados en los 4 diferentes sistemas con su respectiva concentración de Avicel® RC-591.

Tabla XXI		
Concentración de Avicel® RC-591 (%)	Estabilidad	pH
0.5	Sistema completamente turbio, lechoso, fácil de agitar. La viscosidad no se ve afectada notoriamente por la adición del agente de suspensión.	7.0
1.0	Sistema muy turbio, blanquezo, lechoso, la viscosidad se incrementa muy ligeramente.	7.0
2.0	Sistema color blanco, turbio, aumenta la viscosidad de manera notoria. Requiere mayor tiempo disolver el agente de suspensión	7.0
3.0	Es un sistema completamente blanco, se forma un especie de gel muy turbio, difícil de disolver y agitar. Hay un aumento notorio en la viscosidad debido a la formación de dicho gel.	7.0

Interpretando los resultados, visualizamos que al aumentar la concentración del agente de suspensión, aumenta la viscosidad del medio, y se torna más blanquezo y más turbio. El pH no se ve afectado por aumentar o disminuir la concentración del Avicel® RC-591.

A una concentración del 3% se llega a formar una especie de red muy fina que genera un medio muy viscoso formando un gel muy fino.

b. Conservadores.

La siguiente tabla indica los cambios observados en los cuatro diferentes sistemas con su respectiva concentración de Avicel® RC-591 al agregar la mezcla de conservadores de metilparabeno al 0.1% /propilparabeno al 0.1% (1:1).

Tabla XXII		
Concentración de Avicel® RC-591 (%)	Cambios en apariencia y viscosidad debidas a la adición de la mezcla de conservadores al 0.2% (metilparabeno / propilparabeno 1:1).	pH
0.5	Sin cambios notorios.	7.0
1.0	Sin cambios notorios.	7.0
2.0	Sin cambios notorios.	7.0
3.0	Sin cambios notorios.	7.0

La adición de la mezcla de los conservadores en una concentración final del 0.2 % no presenta un problema en los diferentes sistemas con Avicel® RC-591, ya que no genera cambios en el aspecto, color, viscosidad, etc. El pH tampoco se ve afectado por la presencia de los conservadores en el medio.

c. Fármaco (extracto natural de *Rubus coriifolius*).

La siguiente tabla indica los cambios observados en los 4 diferentes sistemas. Cada sistema presenta una concentración de la mezcla de conservadores al 0.2 % (metilparabeno 0.1% /propilparabeno 0.1%), y su respectiva concentración de Avicel® RC-591.

Tabla XXIII		
Concentración de Avicel® RC-591 (%)	Estabilidad	pH
0.5	Sistema heterogéneo, color café oscuro, turbio, con presencia de partículas muy finas. La apariencia no es buena debido a la rápida separación de las fases sólida y líquida.	7.0
1.0	Sistema heterogéneo, color café claro, con presencia de turbidez debido a partículas en el sistema, de mejor apariencia con respecto al sistema con 0.5 % del agente de suspensión. En la separación de las fases se observa que el volumen del sedimento es menor al volumen del líquido y la separación es más rápida en comparación con el sistema con Avicel® RC-591 al 2%.	7.0
2.0	Sistema heterogéneo, color café claro, turbio, aumenta la viscosidad. Requiere tiempo disolver el agente de suspensión, la apariencia mejora. A diferencia del sistema con 1% de agente de suspensión, la velocidad de sedimentación es menor, el aspecto es más homogéneo debido a que la separación de las fases no es tan rápida ni tan evidente. El volumen del sedimento es mayor al que volumen del líquido.	7.0
3.0	Sistema muy turbio, muy viscoso. Requiere de mayor tiempo disolver el agente de suspensión, el color es entre café y anaranjado, es muy claro. Presenta problemas de fluidez debido a la viscosidad. Hay la formación del gel por la concentración del agente de suspensión. Hay formación de aire debido a la agitación.	7.0

Al comparar cada uno de los sistemas, podemos descartar dos concentraciones debido a que no generan las propiedades que uno desea en una suspensión. En el sistema con Avicel® RC-591 al 0.5 % no se presenta una buena apariencia, debido a que la concentración del agente suspensor es baja la formación del sedimento es rápida y la separación de las fases sólida y líquida es muy notoria. Por lo contrario, en el sistema con Avicel® RC-591 al 3.0 % la separación de las fases es muy lenta debido a que es mayor la concentración del agente de suspensión; sin embargo, la concentración del Avicel® RC-591 permite la formación de un gel que no logra las características que debe cumplir una suspensión. La apariencia de éste sistema tampoco es buena, el medio es muy viscoso, y el medio adquiere aire debido a la agitación.

Al comparar las suspensiones con concentraciones de Avicel RC-591 del 1 y 2% se observó que el volumen del sedimento es menor en el sistema al 1%, y que en el sistema al 2% se mantienen las partículas más dispersar y el sistema es más homogéneo. Al ser menor la concentración del agente suspensor las partículas sedimentan más rápido y se forma un compacto difícil de resuspender; estas características no son las deseadas en una suspensión. En cambio, la suspensión con agente suspensor al 2% presenta una velocidad de sedimentación menor, el aspecto es mucho más agradable, es fácil de redispersar, y las partículas se mantienen en el medio suspendidas por mayor tiempo.

A partir de estos resultados se decidió probar el agente de suspensión a una concentración de 1 y 2 %, para determinar que concentración de Avicel® RC-591 ideal para esta suspensión. Se determinó el volumen de sedimentación de cada sistema por triplicado. Para ello se tomaron de cada suspensión 10 mL y se llevaron a una probeta graduada de 10 mL. Se esperó a que la separación de las fases sea total en un transcurso de un día, y se reportaron las siguientes lecturas:

<i>Concentración de Avicel® RC-591</i>	<i>Volumen del sedimento V_u (mL)</i>	<i>Volumen de la fase líquida (mL)</i>	<i>Volumen de sedimentación F (mL)</i>
2%	6.80	3.20	0.68
2%	6.50	3.50	0.65
2%	6.00	4.00	0.60
1%	3.65	6.35	0.36
1%	3.40	6.60	0.34
1%	3.80	6.20	0.38
Promedio 2%	6.43	3.56	0.64
Promedio 1%	3.61	6.38	0.36

Se determina el volumen de sedimentación F :

$$F = V_u / V_0$$

Ejemplo: si el volumen total de la suspensión (V_0) es de 10 mL y el volumen del sedimento (V_u) es de 6.8 mL ...

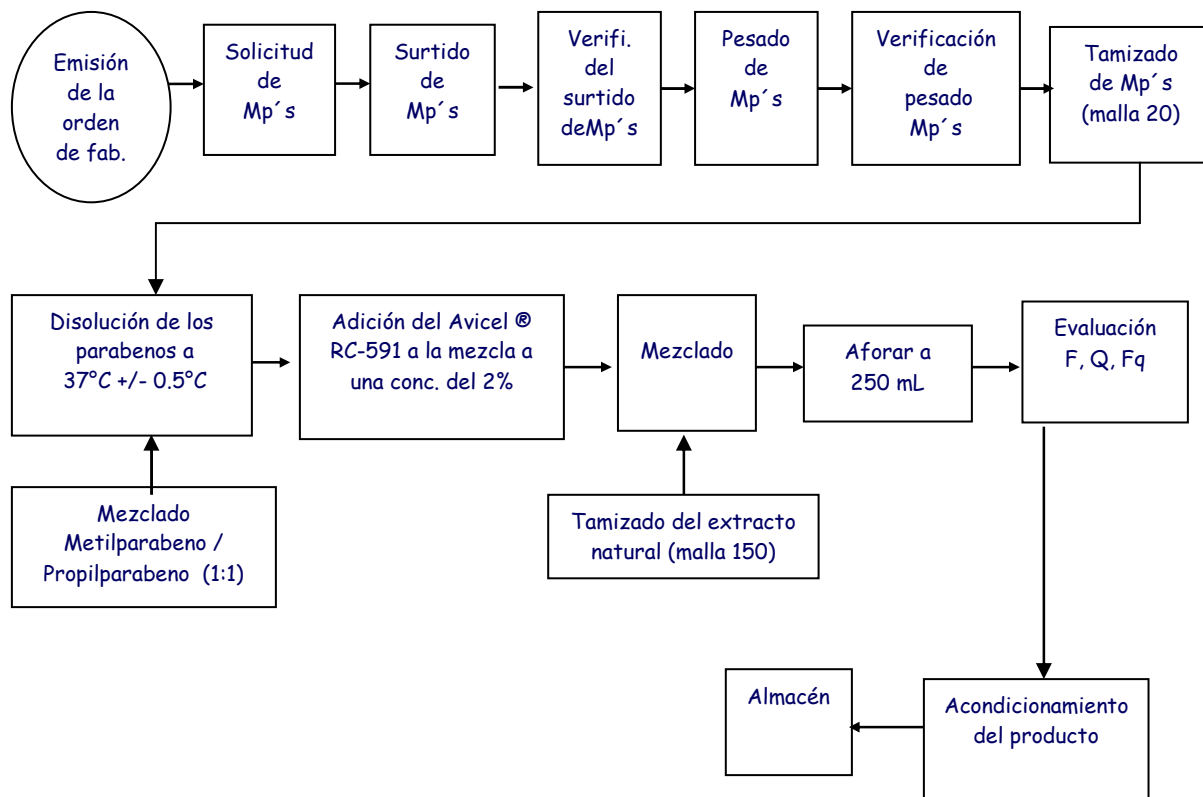
$$F = 6.8 / 10 = 0.68$$

Los resultados de la tabla XXIV reafirman lo interpretado anteriormente. La separación de las fases es más rápida y más notoria en el sistema con Avicel® RC-591 al 1%. En el sistema al 2% la separación es menor, la viscosidad es buena, en comparación con el sistema con agente suspensor al 3%, el aspecto es bueno debido a que las partículas se mantienen mucho más tiempo suspendidas en el sistema, haciendo que éste se vea homogéneo y no hay formación de un paquete difícil de resuspender como en el caso del sistema con 1% de Avicel® RC-591.

Se define que la concentración de Avicel® RC –591 al 2% es la ideal para esta suspensión.

El diagrama F muestra el proceso completo de fabricación de suspensión de *Rubus coriifolius*. Las etapas incluyen el mezclado previo de los parabenos, Metilparabeno y Propilparabeno 1:1, para llevar a cabo su disolución a 37 °C +/- 0.5°C en un volumen de agua purificada de 15 - 20 mL a una concentración final de 0.2%. Posteriormente se agrega la cantidad necesaria de Avicel® RC-591 para obtener una concentración del 2%. Por separado, se tamizó por malla 150 la cantidad a utilizar de extracto natural de *Rubus coriifolius*, con el objetivo de tener un tamaño de partícula pequeño y reducir la velocidad de sedimentación. Finalmente se mezcla la cantidad de extracto natural necesaria para que cada 10 mL presenten 690 mg de extracto natural (17.25 g para 250 mL). Se afora a un volumen final de 250 mL y se realizan las evaluaciones físicas, fisicoquímicas, y químicas de la suspensión. Se selecciona el material de acondicionamiento, para estos fines se realizó en frasco de PVC con tapa de rosca, con una capacidad de 250 mL, color blanco.

Diagrama F. Proceso de fabricación de suspensión de Rubus coriifolius.



VI. Resultados de la Evaluación fisicoquímica de suspensión de *Rubus coriifolius*.

a. Descripción.

En las tres suspensiones se encontraron aspecto similares ya que las tres suspensiones se elaboraron en condiciones similares. Las tres suspensiones se definieron de la misma manera ya que no presentaron diferencias evidentes físicamente.

Se elaboraron tres suspensiones de 250 mL de aspecto agradable sin formación de paquetes, fácilmente resuspendibles, de olor dulce debido a la zarzamora silvestre, de color café claro, homogéneo al agitar, sin grumos y de buena viscosidad.

b. pH

La tabla XXV indica los valores pH de las tres suspensiones:

Tabla XXV Valores pH de las tres suspensiones	
<i>Lote</i>	<i>pH</i>
1A	7.03
2A	6.99
3A	7.05
Promedio	7.023
Desv. estándar	0.0305
Coef. variación (%)	0.4349

Los valores de pH de cada suspensión se encuentran dentro del rango establecido de 6 y 7. El valor promedio es de 7.02.

c. Volumen de sedimentación y Tiempo de sedimentación.

La siguiente tabla indica el volumen de sedimento, el volumen de la fase líquida, el volumen de sedimentación (F) y el tiempo de sedimentación para cada suspensión:

Tabla XXVI Volumen de sedimentación y Tiempo de sedimentación				
<i>Lote</i>	Volumen del sedimento V_u (mL)	Volumen de la fase líquida (mL)	Volumen de sedimentación F (mL)	Tiempo de sedimentación (min)
1A	6.2	3.8	0.62	40
2A	6.7	3.3	0.67	49
3A	6	4	0.6	35
Promedio	6.3	3.7	0.63	41.33
Desviación estándar	0.3605	0.3605	0.03605	7.0945
Coef. variación (%)	5.7230	9.7443	5.7230	17.1643

Se determina el volumen de sedimentación:

$$F = V_u / V_0$$

Ejemplo: si el volumen total de la suspensión (V_0) es de 10 mL y el volumen del sedimento (V_u) es de 6.2 mL ...

$$F = 6.2 / 10 = 0.62$$

El tiempo de sedimentación debe ser menor a una hora, y el volumen del sedimento debe ser mayor que el volumen del líquido .

d. Viscosidad.

La siguiente tabla indica los valores de viscosidad obtenidos a una velocidad de 50 rpm (aguja N²) para cada suspensión:

Tabla XXVII Valores de viscosidad de las suspensiones			
Lote	1A	2A	3A
Lectura	8	8.5	8
Factor	4.5	4	5.2
Viscosidad (cp)	36	34	41
Viscosidad 24 horas (cp)	40	39	45
Promedio (cp)	41.3		

Observamos que los tres lotes presentan valores de viscosidad muy semejantes. La viscosidad del lote 3A es ligeramente mayor al de los dos lotes anteriores, y aumenta a las 24 horas obteniendo un valor de 45 cp.

Observamos que en los tres lotes aumenta significativamente su valor de viscosidad entre 4 y 5 unidades a las 24 horas y el valor promedio de viscosidad de los tres lotes a las cero horas es de 37 cp, mientras que el valor promedio de viscosidad a las 24 horas es de 41.3 cp.

CAPÍTULO VIII

“CONCLUSIONES”

CAPÍTULO VIII

CONCLUSIONES

Se realizaron estudios de preformulación a partir de las características y propiedades del principio activo.

Se desarrolló la formulación de cápsulas para el extracto de *Rubus coriifolius*, siendo en cápsulas del N°000 donde se logra alcanzar la dosis efectiva del extracto de *Rubus coriifolius*, debido al tamaño de estas cápsulas y principalmente a la reología del extracto.

Se desarrolló la formulación de la suspensión para el extracto de *Rubus coriifolius*, la cual posee una concentración de AVICEL RC-591 al 2%, obteniendo una suspensión fácilmente resuspendible, estable y con la dosis necesaria.

Si comparamos los dos procesos de ambas formulaciones, el proceso de elaboración de suspensión de *Rubus c.* resulta más conveniente, ya que implica menores etapas del proceso, menor cantidad de excipientes, y por lo tanto, menores costos.

Se establecieron las especificaciones de calidad de las cápsulas y de la suspensión de *Rubus c.*

ANEXO A

EQUIPOS

- Tamizadora
Marca: TYLER
Modelo: RO – TAP
N° de inventario: 138143
N° de serie: 20875

- Juego de tamices de acero inoxidable de 20cm de diámetro: 20, 40, 60, 80, 100, 150, base y tapa

- Balanza analítica
Marca: METTLER TOLEDO
Modelo: PB 303-S
N° de inventario: 21211740

- Balanza analítica
Marca: METTLER TOLEDO
Modelo: PK 300
N° de inventario: 833536

- Determinador de densidad compactada
Marca: ERWEKA
Modelo: SUM22
N° de inventario: 1915195
N° de serie: 107152125C

- Medidor de velocidad de flujo (Flujómetro)
Marca: ERWEKA
Modelo: DGT
N° de inventario: 580362
N° de serie: 43657

- Desintegrador
Marca: ELECSA
Modelo: DSE30
N° de inventario: 826385

- Aspiradora Industrial
Marca: ELECTROLUX
N°de inventario: 2107014
N°de serie: 051313

- Potenciómetro
Marca: CORNING
Modelo: 340
N°de inventario: 1265203
N°de serie: C1538

- Viscosímetro Brookfield y Juego de agujas para viscosímetro Brookfield
Marca: Brookfield
Modelo: RVT
N°de inventario: 1888593
N°de serie: 114755

- Encapsuladora
Marca: DOTT - BONAPACE
N°de inventario: 565072
N°de serie: 30381/M

BIBLIOGRAFÍA

1. Alanís Ríos, Alma Delia. (-) Epi-catequina, principio con actividad antiprotozoaria *in vitro* contra *Entamoeba histolytica* y *Giardia lamblia* obtenido de las partes aéreas de *Rubus coriifolius* Focke (Rosaceae). Tesis Maestría en Ciencias Químicas (Farmacia, Química Farmacéutica), UNAM, Facultad de Química, México, 200, Pag.1-35.
2. Alanís Ríos, Alma Delia; Calzada, Fernando; Cedillo-Rivera, Roberto; Meckes, Mariana. Antiprotozoal activity of the constituents of *Rubus coriifolius*. *Phytotherapy research*, 2003; 17:681-682.
3. Berlin, B. Y Berlin, E. Medical Ethnobiology of the Highland of Chiapas, México. The gastrointestinal diseases. Princeton University Press. New Jersey, 1996.
4. Bertram G. Katzung. Farmacología básica y clínica. Editorial El Manual Moderno, 7ª edición, 1999. Pags.977- 986.
5. Bruneton, Jean. Farmacognosia, Fitoquímica, plantas medicinales. Segunda edición. Zaragoza, Acribia, 2001, Pag.307,367, 374-391.
6. Cabrera, C.; Jiménez, R.; López, M. C. Determination of Tea Components with antioxidant activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2003, 51, 4427-4435.
7. Choi J, Lee KT Ha J, Yun SY, Ko CD, Jung HJ, Park HJ. Antinociceptive and antiinflammatory affects of Nigaichioside F1 and 23-hidroxytormentonic acid obtained from *Rubus coreanus*. *Biol Pharm Bull*, 2003; 26:1436-1441.
8. Evans, William Charles, Farmacognósia, México, Interamericana Mc Graw-Hill, 13ª edición, 1991, Pag. 197-200, 411-412, 580-585.
9. FEUM, Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Métodos generales de análisis. Secretaría de Salud; comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª edición, México, Secretaría de Salud, 2000.
10. FMC Corporation. Problem Solver and Reference Manual. Pharmaceutical División. 1998. Section 8, 9, 11.
11. Gennaro, Alfonso R. Remington. Farmacia. The Science and Practice of Pharmacy, México, Médica panamericana, 2003. Pags. 365-372, 864-866.

12. Goodman, Louis Sanford & Gilman; Blengio Pinto, José R.; Rivera Muñoz, Bernardo. Las bases farmacológicas de la terapéutica. México, Mc Graw-Hill Interamericana. 2003, Pags. 1051-1062.
13. Handbook of Pharmaceutical Excipients. The Pharmaceutical Press. American Pharmaceutical Association Washington. 2nd Edition. London, 1994.
14. Holmut, Knoll, Kûhn, et al. Tecnología Farmacéutica. Editorial Acribia Zaragoza. España, 1982, capítulo 3 y 7.
15. Jussi-Pekka Rauha, Susana Remes, Marina Heinonen, Anu Hopia, Marja Kähkönen, Tytti Kujala, Kalevi Pihlaja, Heikki Vuorela and Pia Vuorela. Antimicrobial effects of Finnish plant extracts containing flavonoids and other phenolic compounds. International Journal of Food Microbiology, 2000, 56:3-12.
16. L. Reyna A.; L. García A., Manual de Prácticas de Tecnología Farmacéutica II., Evaluación reológica de granulados, Facultad de Química, UNAM, 1998.
17. Lachman, Leon.; Herbet A. Lieberman; Joseph L. Kaning. The theory and practice of Industrial Pharmacy. Philadelphia, Lea & Febiger, USA. 1986, Capítulo 13, pags. 374-397; Capítulo 16, pags. 479-500.
18. Panizzi, C. L. Caponi, S. Catalano, P. L. Cioni and I. Morelli. *In vitro* antimicrobial activity of extracts and isolated constituents of *Rubus ulmifolius*. Journal of Ethnopharmacology, 2002; 79: 165-168.
19. Said-Fernández Salvador et al. Activación con producción de óxido nítrico, de macrófagos humanos por efecto del extracto etanólico de partes aéreas de *Rubus coriifolius* focke. XIII Foro Nacional de Investigación es salud. IMSS 2004 Septiembre 20-24. Morelia, Michoacán.
20. Tay, Lara, Velasco, Gutierrez. Parasitología Médica. 7^a edición. Editorial Méndez. México 2002. Pags.63 - 79, 87 – 93.
21. Voigt, Habil Rudolf. Tratado de Tecnología Farmacéutica. España : Acribia, 1982.
22. Youngken Heber Wilkinson. Tratado de Farmacognósia. México. Ed. Atlante, 1951. Pags. 59-60.
23. Yusuf Yilmaz, Romeo T.Toledo. Major flavonoids in Grape seeds and Skins:Antioxidant Capacity of Catechin, Epicatechin, and Gallic Acid. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2004, 52, 255-260.