

INTRODUCCIÓN

La era industrial de los medicamentos que estamos viviendo exige condiciones a cumplir, para asegurar la estabilidad terapéutica y fármaco- técnico, disponibilidad biológica controlada y una aceptable presentación para el paciente. Esto también se cumple en el caso de las suspensiones que son formas farmacéuticas constituidas por uno o más principios activos insolubles o pocos solubles interpuestos de manera homogénea en un vehículo apropiado de consistencia líquida y de viscosidad variable.

Dalanzo y Semanza, estudiaron en 1960, la diferencia de capacidad de las diferentes cucharas de uso doméstico que se encuentran en el comercio, llegando a proponer una modificación de la denominación de cucharas de café y de té que indican la farmacopea argentina⁽¹⁾.

La mayor actividad de los fármacos modernos exige mas exactitud y uniformidad de dosis, lo que ha provocado que el uso de las distintas cucharas haya ido perdiendo vigencia. Hoy en día estos preparados farmacéuticos del tipo suspensiones son dispensados acompañando una medida de material plástico de un volumen igual de la dosis que debe administrarse por vez.

En las suspensiones debemos considerar los aspectos físicos - químicos de los principios activos que configuran la estabilidad terapéutica y lo

correspondiente a los demás ingredientes de la fórmula que pueden encontrarse como auxiliares fármaco-técnicos en calidad de modificadores de pH, isotonzantes, antioxidantes, secuestrantes, peptizantes, correctivos de sabor, olor o color y agentes suspensorios.

Los productos de drogas son variables en cuanto a sus características de biodisponibilidad y esta variación en la mayoría de los casos se relaciona de modo directo con consideraciones de formulación, para obtener un desempeño óptimo de las drogas es necesario poseer un conocimiento completo de las propiedades fisicoquímicas de estas sustancias antes de formularlas en productos farmacéuticos.

Dentro de los procesos operacionales de manufactura de las suspensiones se incluye la reducción del tamaño de partículas, tamizado y mezclado de sus componentes. Los cambios ocurridos en la fabricación de las suspensiones en las formulaciones establecidas surgen por diferentes causas como:

- ❖ Concentración y densidad del polvo
- ❖ Grado de floculación.
- ❖ Formación de suspensiones del tipo newtonianas y no newtonianas.

En ocasiones hay que considerar el uso de un agente suspensor para hacer algunas suspensiones preliminares con miras a evaluar la estabilidad antes de iniciar ensayos de toxicidad.

A esto se debe que hoy en día se utilice agentes suspensores en la industria farmacéutica, los cuales han ido mejorando su comportamiento con el transcurso del tiempo al formar suspensiones de carácter tixotrópico.

El interés de realizar este trabajo es demostrar los efectos de los agentes suspensores en las formas farmacéuticas reconstituidas que contienen amoxicilina mediante la determinación del principio activo presente en el medio, dentro de un periodo de tiempo determinado (10 días).

Por todo lo expuesto este trabajo constituye un estudio investigativo cuya finalidad es aportar al mejoramiento de la calidad de los medicamentos reconstituidos con el objetivo fundamental de que estos satisfagan las necesidades de paciente, previo cumplimiento de las expectativas de farmacéuticos y médicos.

CAPITULO I

1 SUSPENSIONES

1.1 CONCEPTO

Las suspensiones farmacéuticas pueden definirse como sistemas heterogéneos sólido-líquido formados por partículas sólidas insolubles suspendidas o dispersas en una fase líquida. La fase sólida se conoce generalmente con el nombre de fase dispersa o fase discontinua, mientras que la fase líquida se denomina fase dispersante o fase continua.

Son preparados a partir de principios activos con una estabilidad insuficiente en presencia de agua. Contiene todos los componentes de una suspensión completa de modo que para su empleo es preciso añadir la cantidad de agua necesaria para hacer la suspensión y estas permanecen estables durante el periodo de tiempo señalado por el fabricante, que generalmente es de 7 días. Estas formas farmacéuticas se las conoce con el nombre de suspensiones reconstituidas o suspensiones extemporáneas.

En las suspensiones por vía oral el tamaño de la partícula varía entre 10 y 50 μ y la concentración de estas oscila entre 125mg, 250mg y 500mg en 5 o 10ml de suspensión.

Los numerosos agentes terapéuticos y auxiliares fármaco técnicos existente en la actualidad y el grado de conocimiento alcanzado de los distintos factores que intervienen para asegurar su eficacia como medicamentos, hace que cualquier forma de aplicación, formulación o elaboración de una suspensión farmacéutica, no sea una operación sencilla⁽¹⁾.

1.1.1 MÉTODOS PARA LA DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE LAS PARTÍCULAS:

GENERALIDADES⁽¹⁾

Unos de los sistemas heterogéneos que queremos estudiar son las suspensiones, formadas por una base sólida finamente dividida, suspendida en una fase líquida. Como sabemos que para un conjunto de condiciones dadas la superficie de la interfase partícula-líquida definirá la energía superficial de esa interfase.

Se comprende la necesidad de analizar y estudiar las dimensiones y la forma de las partículas, puesto que estos dos factores son los que establecen la extensión de la superficie de las mismas.

Teniendo en cuenta que los dos métodos más utilizados experimentalmente para determinar las dimensiones de las partículas, son el microscopio y el contador de Coulter,

vamos a definir los diferentes términos para las partículas.

DIÁMETRO DE PROYECCIÓN (d_p)

Es el diámetro de una esfera que tiene la misma superficie que la de la partícula cuando ésta se observa en el microscopio en una dirección perpendicular a su posición más estable.

Observamos una partícula en el microscopio, medimos con un micrómetro ocular su longitud y su ancho, calculamos su superficie y con este valor sustituido en la ecuación calculamos el diámetro correspondiente que en este caso es el de proyección.

$$\text{Superficie} = 4\pi r^2 = 12.57 r^2 = t d^2 \quad (1)$$

DIÁMETRO DE SUPERFICIE (d_s)

Es el diámetro de una esfera que tiene la misma superficie que la que tiene la partícula.

Medimos la superficie total de un gramo de polvo; dividimos esta por el número de partículas y obtenemos la superficie de cada partícula. Sustituimos este valor en la siguiente ecuación y calculamos el diámetro correspondiente que en este caso es el de la superficie.

$$\text{Superficie} = 4 t r^2 = 12.57 r^2 = t d^2 \quad (2)$$

DIÁMETRO DE VOLUMEN (d_v)

Es el diámetro de una esfera que tiene el mismo volumen que el que tiene la partícula. Con un contador de Coulter obtenemos el volumen de una partícula, sustituimos este valor en la siguiente ecuación y calculamos el diámetro correspondiente en este caso el de volumen.

$$\text{Volumen} = \frac{4}{3} \pi r^3 = \frac{1}{6} \pi d^3 = 4.189r^3 = 0.5236d^3 \quad (3)$$

DIÁMETRO DE STOKES (d_{st})

Es el diámetro de una esfera que tiene la misma velocidad de sedimentación que la partícula en cuestión. Medimos la velocidad de sedimentación de la partícula, como veremos más adelante; sustituimos este valor en la ley de Stokes y calculamos el diámetro correspondiente en este caso al de Stokes.

MÉTODOS⁽¹⁾

❖ MICROSCOPIO

Las partículas colocadas en un porta objetos especialmente reticulado, se miden con un micrómetro ocular, contando además el número de ellas en cada cuadro del retículo. Este método se puede usar cuando las partículas son de tamaño muy regular, lo que no es muy frecuente en los sólidos pulverulentos utilizados en farmacia.

❖ **TAMIZADO**

El polvo se tamiza a través de un conjunto de cinco o más tamices con el de malla más gruesa arriba. A las partículas retenidas en el tamiz inferior se les asigna arbitrariamente las dimensiones del promedio de las dos mallas, la superior y la inferior.

❖ **ADSORCIÓN**

Se procede a medir el volumen de gas absorbido por la unidad de masa de polvo. Se calcula mediante este valor la superficie total del polvo y se procede como se indicó anteriormente.

❖ **CONTADOR DE COULTER**

El contador de Coulter esta basado en el cambio de la resistencia eléctrica que produce una partícula suspendida en una medio líquido cuando pasa entre dos electrones.

Este cambio de la resistencia eléctrica es función del volumen de la partícula.

❖ **SEDIMENTACIÓN**

La ley de stokes establece que la velocidad de sedimentación de una partícula esférica suspendida en un medio líquido está dada por:

$$v = \frac{2 r^2 (\rho - \rho_0) g}{9 n_0} \quad (4)$$

En la que v es la velocidad de sedimentación, r el radio de la partícula, ρ la densidad de la partícula, g la aceleración debida a la gravedad y n la viscosidad del medio. El diámetro de stokes se puede calcular mediante la ecuación derivada de la anterior:

$$dst = \frac{18 n_0 h}{(\rho - \rho_0) g t} \quad (5)$$

En la que h es la distancia recorrida por la partícula en un t tiempo⁽¹⁾.

De la ley de stokes se deduce que la velocidad de sedimentación depende del tamaño de la partícula de la

sustancia suspendida, la diferencia de densidades entre la fase dispersa y el medio dispersante y de la viscosidad del medio dispersante⁽²⁾.

1.1.2 ASPECTOS BÁSICOS DE LAS SUSPENSIONES

1.1.2.1 ENERGÍA SUPERFICIAL E INESTABILIDAD DE LAS SUSPENSIONES

GENERALIDADES⁽³⁾

La superficie de muchos de los polvos utilizados en farmacia es del orden de 10^4 cm².

Esto significa que la superficie que le corresponde a un gramo de polvo es del orden de magnitud del metro cuadrado.

Por otra parte la energía superficial de los sólidos es mucho mayor que la energía superficial de los líquidos.

Si pensamos entonces en el grado de finura de los polvos usados para preparar las suspensiones farmacéuticas y las considerables tensiones superficiales de los sólidos, se entiende con facilidad que existirá una extraordinaria tendencia en esas dispersiones para aglomerar sus partículas destruyendo la suspensión y evolucionando así el sistema espontáneamente al estado de mínima energía libre.

En resumen, desde el punto de vista termodinámico, estamos en condiciones de afirmar sin ninguna duda, que las suspensiones farmacéuticas son sistemas heterogéneos muy inestables que tendrán a destruirse aglomerando sus partículas espontáneamente para reducir sus partículas de la interfase sólido - líquido.

❖ REPULSIÓN ELECTROSTÁTICA⁴

La estabilidad de un coloide extrínseco se debe al hecho de que las partículas en suspensión tienen capas eléctricas del mismo signo que se repelen.

❖ ORIGEN DE LAS CARGAS ELÉCTRICAS

La carga eléctrica de superficie se origina por:

- a) La disociación de grupos de superficie que es el medio que determina la generación de cargas de superficie.*
- b) Adsorción de iones que determinan el potencial de superficie.*
- c) Adsorción de sustancias tensoactivas iónicas. La adsorción de los aniones o cationes de sustancias tensoactivas sobre la superficie de sólidos no polares determinan, en general, el signo de las cargas eléctricas de las partículas.*

En los casos (a), (b), (c), la carga eléctrica de las superficies pueden variar mediante el ajuste de la concentración de los iones en solución. La disociación de los grupos de superficie se efectúa mediante el ajuste del pH.

En cambio, en casos de adsorción de grupos la carga eléctrica depende del pX donde X es la concentración del ión en la fase dispersante.

❖ **CAPA DOBLE ELÉCTRICA.**

Una partícula coloidal con cargas eléctricas que se sumergen en una solución iónica atrae los iones pequeños de carga opuesta hacia la superficie y repele a los iones de igual carga.

Estableciéndose un estado de equilibrio cuando los efectos coulómicos son moderados mediante la difusión iónica produciendo una concentración uniforme de los iones de la solución en las que están sumergidas las partículas coloidales.

El equilibrio resultante origina la capa doble en la cual las cargas iónicas contiguas a las superficies de las partículas coloidales neutralizan las cargas eléctricas de estas.

Permitiéndonos la doble capa eléctrica explicar el proceso de electroforesis y el potencial de sedimentación. En el primer caso, la carga que posee la partícula sólida, debido a la doble capa eléctrica que genera hará que esta se oriente y migre hacia el electrodo de carga opuesta. En el segundo caso, al sedimentar las partículas con su doble capa eléctrica hacia el fondo del tubo provocarán una diferente distribución de cargas en la parte superior en

comparación con la parte inferior, lo que hará aparecer entonces una diferencia de potencial en los electrodos⁽¹⁾.

1.1.2.2 TEORÍA DE DERYAGUIN-LANDAU- VERWEY Y OVERBEEK (DLVO)⁽³⁾.

INTRODUCCIÓN

Según esta teoría la interacción entre partículas coloidales consiste en la superposición de repulsión electrostática y la atracción de Vanders Waals. Esta teoría no incluye ninguna consideración acerca de la estabilidad de un sistema coloidal mediante mecanismos esféricos.

Esta teoría considera que la distribución de iones en la capa doble difusa obedece la distribución de Poisson - Boltzman tal como ha sido formulada por Gouy y Chapman.

En este tratamiento se asume lo siguiente:

a.- Que las cargas de superficie de las partículas y las cargas en la solución son difusas.

b.- Que los iones actúan como puntos de cargas siendo la distribución dependiente de la valencia e independiente del volumen, polarización o forma, pues no se puede discernir entre Potasio, Litio o Sodio.

c.- Que el solvente es homogéneo y continuo que afecta la distribución de cargas estrictamente mediante la constante eléctrica.

1.1.2.3 SOBREPOSICIÓN DE CAPAS DOBLES

CONSIDERACIONES GENERALES

Las investigaciones más recientes indican que la interacción de las partículas en suspensión manteniendo σ_0 constante la carga de superficie es la más común, siendo una característica de la mayoría de las superficies sólidas la de no permitir la generación de corrientes eléctricas altas requeridas para mantener el potencial de superficie Ψ_0 constante.

Al respecto, es interesante anotar que la teoría de DLVO fue formulada para cubrir el caso en el que Ψ_0 es constante aun cuando los resultados que se obtienen no serían fundamentalmente diferentes si se le aplica al caso en el que σ_0 es constante, por el simple hecho de que, en todo caso, se origina la repulsión en las capas dobles.

El hecho de que la teoría de DLVO explica satisfactoriamente la estabilidad de las suspensiones de arcilla es una confirmación satisfactoria de la aplicación generalizada de esta teoría.

Vale afirmar que, en todos los casos, cuando se produce la interacción entre las partículas en suspensión aumenta la energía libre de la capa doble de tal modo que debe realizarse trabajo para que las partículas se unan.

En otros términos, esto significa que la interacción entre las partículas origina la repulsión.

1.1.2.3.1 ENERGÍA DE REPULSIÓN

Para calcular la energía de repulsión $E_{r(d)}$, esto es, el trabajo que debe realizarse para que la distancia de separación entre dos partículas disminuya de ∞ hasta d , se tiene:

$$E_{r(d)} = 2 (G_{(d)} - G_{(\infty)}) \quad (6)$$

Donde $G(\infty)$ y $G(d)$ son las energías libres de las capas dobles de las partículas a una distancia infinita y la distancia d , respectivamente. Se incluye el factor 2 porque se produce la interacción mediante el concurso de dos capas dobles.

Según la teoría de DLVO, se consideran varios casos para definir la energía de repulsión.

- ❖ Energía de repulsión entre placas de superficie plana.
- ❖ Energía de repulsión entre partículas esféricas.

❖ ENERGÍA DE REPULSIÓN ENTRE PLACAS DE SUPERFICIE PLANA. -

Para dos placas planas de espesor indefinido se demuestra que la distancia de separación de cara plana a cara plana es $2d$. Las placas se sumergen en una solución iónica en la que la concentración de electrolitos es n_0 , siendo el potencial de superficie ψ_0 .

Las fuerzas en cualquier elemento de volumen de la solución en las que se hallan suspendidas las partículas sólidas deben balancearse cuando se establece equilibrio.

Si se aplica este criterio a un elemento de volumen que está en un plano paralelo a las caras de las placas a una distancia x , se encuentran que operan dos clases de fuerzas que son una fuerza F_x y otra de origen electrostático F_e .

Se aprecia que el componente x de las fuerzas que actúa sobre el elemento de volumen es:

$$F_x = \frac{dp}{dx} \quad (7)$$

Y que la fuerza electrostática por unidad de volumen es:

$$F_e = \frac{d\Psi}{dx} \quad (8)$$

Combinando las expresiones que definen f_x y F_e , se tiene:

$$\frac{dp}{dx} + \rho \frac{d\Psi}{dx} = 0 \quad (9)$$

Si se reemplaza en esta ecuación ρ por la expresión que la define según la ecuación (0) se tiene:

$$\frac{dp}{dx} - \frac{\epsilon}{4\pi} \frac{d^2\Psi}{dx^2} \frac{d\Psi}{dx} = 0 \quad (10)$$

La otra forma de ecuación es la siguiente:

$$\frac{d}{dx} \left[p - \frac{\epsilon}{8\pi} \left(\frac{d\Psi}{dx} \right)^2 \right] = 0 \quad (11)$$

Una vez que se reconoce que

$$\frac{d^2\Psi}{dx^2} \frac{d\Psi}{dx} = \frac{1}{2} \frac{d\Psi}{dx} \left[\frac{d\Psi}{dx} \right]^2 \quad (11 a)$$

Por otro lado es evidente que, tal como indica la ecuación (10) que se satisface la condición de equilibrio cuando:

$$p - \frac{\epsilon}{8\pi} \left[\frac{d\Psi}{dx} \right]^2 = c \quad (12)$$

Tal como lo indica en la teoría que ψ pasa por un mínimo en el punto al cual $d = x$; o sea que $(d\psi / dx) = 0$ de tal manera que la constante C de la ecuación (12) es $C = P_d$. Igualmente, la diferencia de presión y el efecto de campo es igual a P_d en cualquiera de los lugares entre las placas.

Partiendo de la ecuación (9) se establece que:

$$dp = - p d\Psi \quad (13)$$

Si se pone en esta ecuación la expresión que define ρ para un electrolito simétrico, se tiene:

$$dp = - zeN_0 \left[e^{-ze\Psi/KT} - e^{ze\Psi/KT} \right] d\Psi \quad (14)$$

Que puesta en forma más amena es:

$$dp = 2 KT N_0 \sinh \left[\frac{ze\Psi}{KT} \right] d\Psi \quad (15)$$

Integrando esta ecuación entre $P = P_0$ que corresponde a $\psi = 0$ y $P = P_d$ que corresponde a $\psi = \psi_d$ se tiene:

$$P_d - P_0 = F_r = 2 K T N_0 \left[\cosh \left[\frac{ze\Psi}{KT} \right] - 1 \right] \quad (16)$$

Que define la fuerza de repulsión por unidad de área que separa a las superficies de la placas.

El inconveniente con la ecuación (16) es que se desconoce el valor de Ψ_d . Para el caso en el que $d \gg a$ se lo puede estimar mediante la ecuación (01). El potencial en el punto medio en tal caso es:

$$\Psi_d = \Psi_1 + \Psi_2 \cong 2 \left[\frac{K T \Psi_{yo}}{z e} \right] e^{-Kd} \quad (17)$$

Cuando se aplica esta ecuación, ψ tiene un valor moderado ($\leq 25\text{mV}$) volviéndose justificable la evaluación del \cosh ($ze\psi / kt$) de la ecuación (16) mediante una expansión en serie:

$$\cosh\left(\frac{ze\Psi}{kT}\right) = 1 + \frac{1}{2!} \left(\frac{ze\Psi}{kT}\right)^2 + \frac{1}{4!} \left(\frac{ze\Psi}{kT}\right)^4 + \dots \quad (18)$$

De la que se retiene el segundo termino que conduce a la siguiente ecuación:

$$Fr \cong No KT \left[\frac{ze \Psi_d}{KT} \right]^2 = No KT (8 yo e^{-Kd})^2 \quad (18a)$$

O sea:

$$Fr \cong 64 NoKT y_0^2 e^{-2dK} \quad (19)$$

Se aprecia que en esta y las demás ecuaciones $2d = h$. Al respecto de la aplicación de esta fórmula es útil apreciar la variación de γ_0 con respecto a ψ_0 .

TABLA # 1

ψ_0 m.V.	γ_0	ψ_0 m.V.	γ_0
200	0.9600	100	0.7500
180	0.9415	80	0.6528
160	0.9149	60	0.5249
140	0.8765	40	0.3711
120	0.8230	20	0.1968

VARIACIÓN DE γ_0 EN FUNCIÓN DE ψ_0 A 25 °C⁽³⁾.

La forma más conveniente de describir la atracción entre las partículas es mediante la energía potencial, siendo por esta razón conveniente expresar la repulsión del mismo modo.

Con este antecedente un cambio infinitesimal en la energía potencial de repulsión, E_r , es:

$$dE_R = - F_r d h \quad (20)$$

Se justifica el signo menos porque la energía potencial de repulsión decrece a medida que aumenta la distancia de separación entre las partículas. Si se reemplaza la expresión que define F_r mediante la ecuación (19) en la ecuación (20) resulta que:

$$dE_r = -64 N_0 KT \gamma_0^2 e^{-hK} dh \quad (21)$$

Integrando esta ecuación, considerando que $h = \infty$ cuando $E_r = 0$ resulta que:

$$E_r = \frac{64 N_0 KT \gamma_0^2}{K} e^{-hK} \quad (22)$$

Esta ecuación define E_r cuando la separación entre las superficies, $h > \delta$ y ψ_0 es de tal magnitud $\psi \cong 200$ m.V., que $\gamma_0 \cong 1$. Se aprecia que γ_0 se define mediante la (02). La función de Debye y Hueckel, k varía en proporción a $N_0^{1/2}$ siendo evidente que cuando la separación es grande la energía de repulsión decrece a medida que aumenta la concentración del electrolito.

❖ **ENERGÍA DE REPULSIÓN ENTRE PARTÍCULAS ESFÉRICAS. -**

Para resolver este problema se define la interacción entre partículas esféricas considerando la interacción entre dos placas de espesor infinito. Esto es válido cuando $h < a$ o sea cuando, $ka \gg 1$. Con este fin, se considera que las superficies frontales de dos esferas están constituidas por anillos circulares de radio a .

Se establece un nexo entre el área de un anillo y el radio a de la esfera mediante la ecuación:

$$\frac{h_1 - h_0}{2} = a^2 - [a^2 - l^2]^{\frac{1}{2}} \quad (23)$$

Diferenciando y transponiendo términos, se establece que:

$$a \left[1 - \frac{l^2}{a^2} \right] dh = 2 l dl \quad (24)$$

Se reconoce que el incremento de área de la cara de un anillo es igual a $dA_j = 2l\pi dl$; por consiguiente, el incremento de la interacción debido al anillo;

$$dE_R = \Psi_1 dA_j = 2\pi l E(h_1) dl \quad (25)$$

Introduciendo en esta ecuación la expresión que define $2ldl$, se tiene:

$$dE_r = \pi a \left[1 - \frac{l^2}{a^2} \right]^{\frac{1}{2}} E(h) dh \quad (26)$$

Para definir el potencial total de repulsión se debe reemplazar $E(h)$ de esta ecuación por expresiones apropiadas e integrar para incluir todos los valores de h .

Partiendo de la ecuación (22) se establece que:

$$dE_r = \pi a \left[1 - \frac{l^2}{a^2} \right]^{\frac{1}{2}} \frac{64 NoKT \gamma_0^2}{K} e^{-(hK)} dh \quad (27)$$

Si se asume que $(l^2/a^2) \ll 1$, esta ecuación se reduce a:

$$dE_r = \frac{64\pi a N_0 KT \gamma_0^2}{K} e^{-Kh} dh \quad (28)$$

Que se aplica para potenciales comprendidos entre 25mV, y 100mV.

Para calcular E_r , entre dos esferas de igual tamaño se debe integrar esta ecuación entre h_0 e infinito, una vez que en función de distancia, el potencial decae exponencialmente.

El resultado que se obtiene después de la integración entre h_0 e ∞ es:

$$E_r = \frac{64\pi a N_0 KT \gamma_0^2}{K^2} e^{-Kh_0} \quad (29)$$

Partiendo de la ecuación (02) se expanden los exponenciales en γ_0 reteniendo únicamente el término principal, y se obtiene:

$$\gamma_0 \cong \frac{ze \Psi_0}{4 KT} \quad (30)$$

Siendo en tal caso una forma aproximada de la ecuación (29) la siguiente:

$$E_r = \frac{\epsilon a \Psi_0 e^{-kh_0}}{2} \quad (31)$$

En el caso que el potencial $\psi_0 \leq 25 \text{ m.V.}$ la energía de repulsión entre dos esferas de igual tamaño es:

$$E_R = \frac{\epsilon a \Psi_0^2}{2} \ln \left(1 + e^{-kh_0} \right) \quad (32)$$

Finalmente, la otra ecuación que se aplica cuando $K \gg a$ como es el caso de suspensiones no acuosas donde ψ_0 tiene valores inferiores a 10 m.V. es:

$$E_r \cong \frac{\epsilon a^2 \Psi_0^2}{R} e^{-kh_0} \quad (33)$$

Donde $R = 2a + h_0$ es decir, la distancia de centro a centro entre dos partículas esféricas.

1.1.2.3.2 ENERGÍA DE ATRACCIÓN.-

Es la naturaleza de la energía de atracción entre partículas sólidas

La forma de la ecuación de Hamaker que más interesa es la XVII-6a que se aplica a partículas esféricas de igual tamaño que cuando se la expresa con relación a la

distancia de separación, $R = a_1 + a_2 + h$ de centro a centro entre dos partículas tiene la siguiente forma:

$$E_A = -\frac{A_H}{6} \left[\frac{2}{s^2 - 4} + \frac{2}{s^2} + 1 n \frac{s^2 - 4}{s^2} \right] \quad (34)$$

En esta ecuación, $s = R/a$ que representa la distancia de separación reducida.

En el caso que la distancia de separación entre dos partículas esféricas sea $h < a$, la energía de atracción es:

$$E_A = -\frac{A_H}{12} \left[\frac{1}{s - 2} \right] \quad (35)$$

En cambio, cuando $h \ll a$, la energía de atracción es:

$$E_A = -\frac{A_H}{12} \frac{a}{h} \quad (36)$$

Que indica que la decadencia de E_A es inversamente proporcional a la distancia de separación tangencial h entre dos partículas.

Por otro lado, cuando se produce la interacción entre dos partículas con superficies planas sumergidas en un medio de composición diferente, se establece que:

$$E_A = - \frac{A_H}{12 \pi h^2} \quad (37)$$

Que indica que E_A decae lentamente en proporción inversa al cuadrado de la distancia de separación entre las superficies planas.

La corrección de retardación de Casimir y Polder que debe aplicarse a E_A por el carácter electromagnético de la energía de dispersión hace que la proporcionalidad de $E_A \propto 1/h^6$ a medida que aumenta la distancia gradualmente tienda hacia $E_A \propto 1/h^7$.

Para el caso de la interacción entre partículas esféricas a para distancias tangenciales, $h \cong a$, la corrección de retardación hace que la ecuación que define la energía de atracción es:

$$E_A = - \frac{a A_H}{\pi} \left[\frac{2,45 \lambda_0}{120 h_0^2} - \frac{\lambda_0^2}{1045 h_0^3} + \frac{\lambda_0^3}{5,62 \times 10^4 h_0^4} \right] \quad (38)$$

En esta ecuación λ_0 es la longitud de onda característica de London. Se considera que esta es una aproximación adecuada cuando $h \gg 1/6\lambda_0$ que se aplica para suspensiones de partículas de radio de $0,1\mu$ a $1,0\mu$ y para las suspensiones no acuosas.

Las determinaciones directas de la energía de atracción entre cuerpos macroscópicos confirman ampliamente la correcta aplicación de la corrección de retardación.

La corrección de retardación para la atracción entre placas de superficie plana se la aplica mediante un factor f que a medida que aumenta la distancia de separación hace que $EA \propto 1/h_0^2$ tienda hacia $EA \propto 1/h_0^3$.

Se aprecia que la corrección es ínfima cuando $h_0 < 100\text{A}$ y que la corrección es apreciable para separaciones grandes: por ejemplo, $h_0 > 1000 \text{A}$ donde la corrección excede al 60%.

En la tabla 2, se indican las correcciones de retardación para la energía de atracción entre partículas con superficies planas.

TABLA # 2

**CORRECCIÓN DE RETERDACIÓN PARA LA ATRACCIÓN ENTRE
PARTÍCULAS CON SUPERFICIES PLANAS⁽³⁾**

$P = 2 \pi h / \lambda_0$	FACTOR DE CORRECCIÓN (f)
0.2	0.905
0.5	0.770
1.0	0.597
2.0	0.389
3.0	0.282
5.0	0.180
10.0	0.094
10	0.098

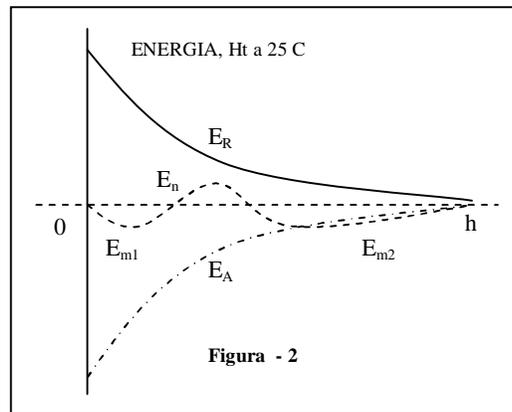
La dificultad que existe para aplicar la corrección de retardación reside en el desconocimiento del valor exacto de λ_0 . Se estima que para el agua $\lambda \approx 1000 \text{ \AA}$ que es también extensible para los líquidos orgánicos de uso común.

1.1.2.3.3 ENERGÍA NETA DE INTERACCIÓN.-

Según la teoría de Deryaguin, Landau Verwey y Overbeek, la energía de interacción E_n entre dos partículas suspendidas en un fluido es la suma de las energías de atracción y repulsión, es decir,

$$E_N = E_R + E_A \quad (39)$$

Se aprecia que E_R y E_A dependen de modo muy diferente de la distancia de separación entre las partículas. Vale comparar por un lado. Las ecuaciones (22), (37) y por otro lado las ecuaciones (31) y (34) para apreciar el significado de la aseveración que queda hecha.



Con el fin de simplificar la aplicación de la ecuación (0) nos referiremos a la interacción entre partículas con superficies planas suspendidas en agua y separadas por la distancia $h = 2d$.

Se aprecia tal como indica la ecuación (22) que la energía de repulsión varía exponencialmente con la distancia. En la fig 2 se trazan las curvas de atracción y repulsión de un par de partículas con superficies planas sumergidas en un fluido líquido. En el mismo gráfico se señala la curva de la energía de interacción E_i .

En la curva de la energía de interacción se registran un punto máximo que define la energía neta, E_n y dos puntos mínimos. El primero E_{m1} que es primario y el segundo, E_{m2} que es el secundario. Por lo visto, es evidente además que cuando $h \rightarrow 0$ que $E_r \rightarrow$ constante y $E_A \rightarrow (\infty)$ y en el caso opuesto; es decir, $h \rightarrow \infty$ que $E_r \rightarrow 0$ y $E_A \rightarrow 0$.

La estabilidad de una suspensión depende de la magnitud de E_n que tiene signo positivo y constituye la barrera energética.

Cuando $E_n < 10 kT$, la energía de repulsión es insuficiente para mantener a las partículas en suspensión. Bajo esta condición las partículas se agregan en el mínimo primario para actuar como una sola unidad cinética. A este fenómeno de agregación, se denomina coagulación.

Por lo dicho se colige que cuando $E_n > 10kT$ que la energía de repulsión mantiene a partículas en suspensión, evitando así la coagulación en el mínimo primario. Cuando el mínimo secundario $\cong 3kT$, las partículas se repelen por ser la energía de atracción ínfima, siendo el sistema estable con respecto a la coagulación.

Ocasionalmente se observan situaciones en las que se produce la agregación de las partículas en el mínimo secundario formando flóculos por el proceso que se denomina floculación.

Sutilmente se establece la distinción entre coagulación y floculación a causa del hecho de que la agregación en la primera es más compacta que en la segunda por la diferencia de magnitudes de la energía de atracción.

En los sistemas acuosos, la estabilidad depende en general de la magnitud de E . Se aprecia que un sistema coloidal es estable cuando E_n está por encima del nivel crítico que es $\cong 10kT^a$.

En el caso que nos ocupa, si se reemplazan E_R y E_A en la ecuación (39) por las expresiones que las definen y se transpone términos, se tiene:

$$E_n = \frac{64N_0KT\gamma_0^2}{K} e^{-Kh} - \frac{A_H}{12\pi h^2} \quad (40)$$

La magnitud de E_n depende de la constante de Hamaker A_H , del potencial de superficie ψ_0 y de la concentración de electrolito en la solución.

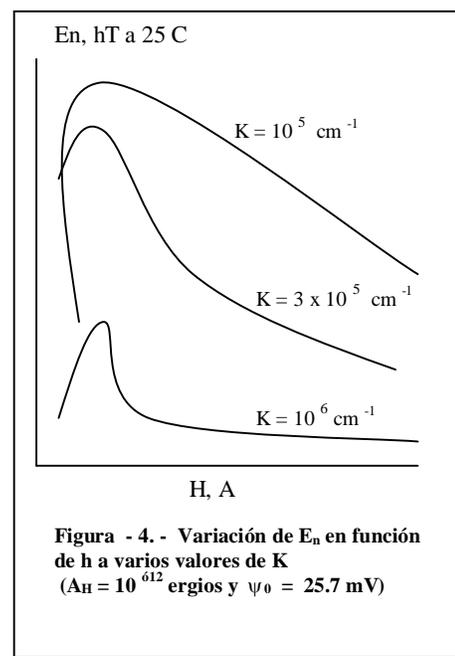
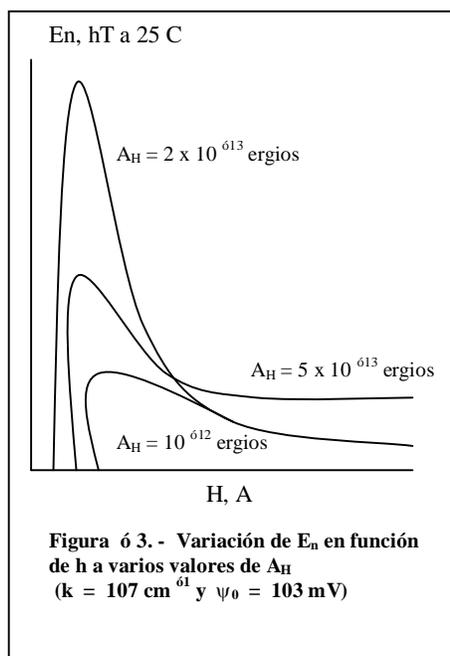
En cambio la magnitud de la constante de Hamaker depende de las propiedades intrínsecas, tanto de las partículas que

constituyen la fase dispersa, como del medio de dispersión y está fuera de control del investigador.

Se aprecia que a medida que disminuye el valor de A_H de 10^{-12} a 10^{-14} ergios que aumenta la influencia de la energía de repulsión. El efecto de la magnitud de A_H sobre el valor de E_n función de la distancia de separación h se muestra gráficamente en la fig 3.

El efecto de ψ_o se manifiesta en la ecuación (40) mediante γ_o en función de ψ_o disminuye a medida que aumenta la magnitud de ψ_o .

Se aprecia además que ψ_o , tiene una influencia directa sobre E_n pues en el caso que K y A_H sean constante, E_n función de h para dos partículas esféricas de 2000 Å de diámetro se trazan las curvas de E_i que se muestran en la fig 4 para $\psi_o = 25,7$ V y $A_H = 10$ ergios.



Estas curvas demuestran que cuando la concentración del electrolito es $\leq 0.001 M$ que $E_n \geq 10 kT$ lo cual asegura una razonable estabilidad de la suspensión. Cuando la concentración de electrolito 1: 1 es $> 10^{-3} M$, el valor de $E_n \rightarrow 0$ lo cual indica que la suspensión se vuelve inestable.

Se ha demostrado experimentalmente que mediante la adición de un electrolito a una suspensión se logra una floculación de la fase dispersa.

La teoría de DLVO permite calcular la mínima concentración de electrolito del tipo 1:1, 2:1,1:3, 2:3,etc, que debe añadirse a una suspensión para que flocule. A esta concentración de electrolito se denomina crítica de floculación.

1.1.3 GRADO DE FLOCULACIÓN.

En una suspensión desfloculada, son partículas que presentan fuerzas repulsivas entre partículas de la fase dispersa, cuando finalmente se sedimenta por efecto de un campo gravitatorio.

En la que:

$$F = \frac{V}{V_0} \quad (41)$$

V = volumen de sedimento

V_0 = volumen original de la suspensión.

Si cogemos otra muestra de esta misma suspensión y la flocculamos mediante el agregado de electrolitos, obteniéndose de esta manera un volumen de sedimentación diferente al anterior:

En la que:

V_n = volumen de sedimento flocculado

$$F_{\infty} = \frac{V_n}{V_o} \quad (42)$$

Uniendo estas dos fórmulas obtendremos el grado de flocculación.

$$B = \frac{F_{\infty}}{F} = \frac{\frac{V_n}{V_o}}{\frac{V_i}{V_o}} = \frac{V_n}{V_i} \quad (43)$$

En la que:

B = grado de flocculación.

Se define al grado de flocculación a la relación que existe entre el volumen del sedimento que se obtiene por reposo, cuando las partículas de la fase sólida están inicialmente separadas en forma completa en el medio dispersante por intensas fuerzas repulsivas y por lo tanto, desfloculadas por completo. Dicho de otra manera

es una expresión del aumento del volumen del sedimento como resultado de la floculación ⁽⁴⁾.

1.1.4 VOLUMEN DE SEDIMENTACIÓN⁽⁴⁾.

El volumen de sedimentación, f es la relación entre el volumen del equilibrio del sedimento V_{sed} , y el volumen total de la suspensión V_{susp} .

$$F = \frac{V_{susp}}{V_{sed}} \quad (44)$$

El volumen de sedimentación es una medida relativa de la estabilidad de una suspensión. Una partida de una suspensión que en un tiempo determinado presente un volumen de sedimentación mayor que el de otra partida de la misma suspensión, en el mismo tiempo se considera que es más estable.

Tanto el equilibrio de floculación como el caso de que el volumen de sedimentación sea mayor que la unidad, resultan situaciones deseables desde el punto de vista farmacéutico para una suspensión.

1.1.5 PRINCIPALES COMPONENTES DE UNA SUSPENSIÓN.

Primero debe considerarse el principio activo y el vehículo.

Dentro de las características del principio activo insoluble están:

- ❖ *Concentración y densidad del polvo*
- ❖ *Facilidad de humectación*
- ❖ *Distribución y dimensión de las partículas*
- ❖ *Grado de floculación*
- ❖ *Caracteres organolépticos*
- ❖ *Condiciones requeridas para su estabilidad química incluyendo incompatibilidades.*

Con respecto al vehículo, lo más común es el agua destilada.

En estas formulaciones generalmente intervienen otras sustancias:

- ❖ *Principios activos solubles en asociación con los insolubles*
- ❖ *Agentes de dispersión (suspensión)*
- ❖ *Reguladores del pH.*
- ❖ *Modificadores del sabor.*
- ❖ *Modificadores de viscosidad.*

Usos de conservadores.

1. - *Reguladores del pH: Como sabemos que para conservar la estabilidad de muchos principios activos requieren de un pH determinado que es necesario establecer y mantener.*

2. - *Modificadores del sabor:* Nos sirven como agentes correctivos del sabor.

3. - *Conservadores:* Cada vez que se prepara una forma posológica farmacéutica líquida o semisólida se deben utilizar agentes conservantes el cual mantendrá la eficacia del principio activo. Entre los conservantes nos encontramos con: Metil y propil parabeno, benzoato de sodio, ácido ascórbico.

4. - *Agentes modificadores de la viscosidad:* Estos agentes deben reunir algunos requerimientos generales como:

- ❖ *Ser solubles en agua*
- ❖ *Ser compatibles con los demás ingredientes.*
- ❖ *No modificar las condiciones reológicas*
- ❖ *No poseer actividad terapéutica tóxica, ni irritante.*

1.1.6 PREPARACIÓN DE SUSPENSIONES⁽²⁾

En la preparación de suspensiones se precisan cuatro etapas:

- ❖ *Trituración de la fase dispersa*
- ❖ *Mezcla y reparto de la fase dispersa en el dispersante*
- ❖ *Estabilización para evitar o disminuir la separación de fases*
- ❖ *Homogeneización distribución uniforme de la fase dispersa en el dispersante.*

Para la obtención de suspensiones, los sólidos se llevan primero al grado de finura necesario por pulverización.

1.1.6.1 CLASES DE SUSPENSIONES⁽⁵⁾

❖ PERMANENTES:

Poseen vehículo estructurado

Evitan la coagulación y la sedimentación

Tienen características tixotrópicas

Las partículas no se pueden agregar o sedimentar porque están atrapadas en una red sino un tipo de suspensión buena.

❖ FLOCULADAS:

Poseen vehículo no estructurado

Estas suspensiones se sedimentan rápidamente

Poseen enlaces débiles

No forman sedimentos (no hay caking)

Se puede suspender fácilmente

Se produce un sistema de dos fases donde el sobrenadante está libre de partículas, estas suspensiones no son muy buenas.

❖ FORMAN CAKING (COAGULACIÓN):

Hay carencia de suspensión

Estas se sedimentan lentamente

Las partículas tienen tiempo para compactarse formando agregados, sedimentándose en forma de una torta dura

siendo difíciles de resuspender, estas suspensiones son de carácter feos.

1.1.6.2 REOLOGÍA DE LAS SUSPENSIONES.

GENERALIDADES

La reología estudia las propiedades de flujo de gases y líquidos y también la deformación de sólidos cuando se someten a la acción de una fuerza.

Los sistemas farmacéuticos heterogéneos están formados por partes sólidas o líquidas dispersadas, en fases generalmente líquidas. Se comprende entonces que las propiedades reológicas de fases líquidas puras y las del sistema heterogéneo en conjunto pueden afectar la estabilidad de estos últimos y también sus propiedades de flujo que son muy importantes en los procesos de la industria farmacéutica. Será conveniente estudiar aquí por lo tanto, ciertas propiedades reológicas fundamentales de fase líquidas.

❖ VISCOSIDAD (FLUIDEZ) ⁽⁶⁾

Definiremos así la viscosidad como algo que se opone, en el líquido, que las moléculas del mismo se desplacen, esto es, la definimos como una resistencia al flujo.

Para que un cuerpo fluya debe realizarse sobre el una fuerza llamada en reología tensión de empuje o fuerza de cizalla.

Con ella está acoplado un gradiente de velocidad dependiente del rozamiento interno de la sustancia, de la viscosidad η , llamado gradiente de cizalla, velocidad de cizallamiento o velocidad de deformación D .

Para la descripción matemática de la viscosidad sirven los coeficientes de viscosidad donde el coeficiente de viscosidad dinámico representa índice de relación entre la tensión de empuje τ y el gradiente de cizalla D .

❖ **FLUIDEZ DE SISTEMAS NEWTONIANOS.**

Se la denomina viscosidad ideal o sistema newtoniano. Donde el gradiente de cizalla es directamente proporcional a la tensión de empuje. Como consecuencia la viscosidad muestra el mismo valor independientemente de la tensión de empuje o del gradiente de cizalla D a igual temperatura, y puede considerarse una constante del material.

❖ **FLUIDEZ DE LOS SISTEMAS NO NEWTONIANOS.**

Son aquellas sustancias cuyo cociente entre la tensión de empuje y el gradiente de cizalla no es constante. Según el tipo de dependencia de los parámetros τ y D se distinguen los 3 fenómenos de fluidez siguientes:

COMPORTAMIENTO PLÁSTICO.

Los cuerpos plásticos, a los cuales pertenecen, no fluyen en condiciones normales.

En primer lugar una tensión de empuje determinada para desencadenar el proceso de fluir.

COMPORTAMIENTO SEUDOPLÁSTICO.

Como sabemos aquí no existe sistema de fluidez. En este tipo de flujo al aumentar la intensidad de la fuerza que produce el flujo, aumenta la fluidez del sistema, o lo que es lo mismo, disminuye la viscosidad.

Este tipo de comportamiento no es una propiedad característica de una sustancia, la misma sustancia puede mostrar un comportamiento de viscosidad ideal pseudoplástico o plástico según la concentración y la temperatura.

COMPORTAMIENTO DILATANTE.

El fenómeno de la dilatación puede explicarse diciendo que en suspensión cada partícula de sólido está rodeada del vehículo material de la suspensión que llena en cantidades mínimas los espacios entre las partículas. Del sistema de cizalla, se ordena las partículas de sólido de modo que crezca el volumen entre ellas y el líquido no basta para llenar los espacios intermedios. Se produce como consecuencia una elevación de la resistencia

fluir, pues todas las partículas ya no están rodeadas de un medio líquido.

❖ TIXOTROPÍA ⁽⁵⁾

Es un sistema en el cual mediante un esfuerzo de corte (como ocurre cuando se agita manualmente), el yiel valúe (vertimiento) se sobrepasa y la suspensión fluye.

Pero en este sistema no se recupera de inmediato la suspensión permitiendo que se pueda verter para su uso.

Concluyendo de esta manera que los sistemas tixotrópicos son los ideales para las suspensiones farmacéuticas.

1.1.6.3 ESTABILIDAD DE LAS SUSPENSIONES

1.1.6.3.1 CRITERIOS DE ESTABILIDAD.

DEFINICIÓN

El criterio que define la estabilidad de una suspensión es el tiempo que transcurre para que la fase dispersa sedimente dejando al líquido supernadante hialino. Obviamente, mientras mayor es el tiempo de sedimentación más estable será la suspensión.

En las suspensiones acuosas el factor que promueve la estabilidad es la repulsión electrostática entre las partículas en suspensión. Un factor crítico en estos sistemas es la realización de reacciones químicas en las superficies que dan origen a la formación de sustancias que alteran la estructura química y el comportamiento físico de las interfaces.

Las reacciones de hidrólisis de superficie son las más comunes.

En el caso de suspensiones que no pueda evitarse la sedimentación, deberá elegirse un agente dispersante con propiedades viscosimétricas que hagan imposibles la sedimentación de las partículas dispersadas, esforzándose en retrasar la sedimentación y otros fenómenos que influyan en la homogeneidad del preparado, tales como aglomeración, flotación y floculación.

Esto se logra con estabilizadores que aumentan la viscosidad del preparado.

No obstante deberán conservar la fluidez de la suspensión.

Dado que las suspensiones son buenos medios de cultivo para microorganismos, es preciso añadir un conservador en estos casos.

1.1.6.3.2 FACTORES QUE INCIDEN EN LA ESTABILIDAD.

La alteración de un medicamento puede manifestarse sobre:

- ❖ Sus características físicas*
- ❖ La integridad química de sus principios activos.*
- ❖ Su estado biológico.*

Y como los métodos de estudio de estas distintas alteraciones son diferentes se acostumbra a distinguir tres tipos de inestabilidad:

- ❖ Inestabilidad física: cuando se alteran las características galénicas de las formas farmacéuticas.*

- ❖ Inestabilidad química: cuando se produce la degradación de un principio activo a través de una reacción química, con la consiguiente disminución de su concentración en el medicamento y aparición del producto o productos de descomposición.*

Las vías por las que transcurre la inestabilidad química son: hidrólisis, oxidación, fotólisis, isomerización, etc.

- ❖ Inestabilidad biológica: cuando se desarrollan gérmenes microbianos (gérmenes, bacterias hongos, levaduras) en el seno de un medicamento.*

La alteración de un medicamento por esta vía puede conducir el aumento de la toxicidad e intolerancia local, así como inestabilidades físicas y químicas subsidiarias.

1.1.6.3.3 CAUSAS DE INESTABILIDAD⁽⁷⁾

Las causas de alteración física, química o biológica que presentan los medicamentos, muchas de ellas comunes a los tres tipos de inestabilidad son:

- ❖ Incompatibilidades*
- ❖ desarrollo microbiano*
- ❖ humedad*
- ❖ temperatura*
- ❖ oxígeno y otros gases atmosféricos*
- ❖ luz y otros gases atmosféricos*
- ❖ el transporte*
- ❖ el envase comercial*
- ❖ tecnología de fabricación*
- ❖ control de procesos, etc.*

Las diferentes causas de inestabilidad aparecen o se introducen en el medicamento en alguna de las tres siguientes etapas:

- ❖ Formulación*
- ❖ Manufactura*
- ❖ Conservación*

Por ejemplo, las incompatibilidades son resultado de una formulación incorrecta, la humedad es generalmente consecuencia de una manufactura no controlada y durante la conservación puede actuar la temperatura si aquella tiene lugar en ambiente excesivamente caluroso. Por lo anterior podría pensarse que formulando correctamente, controlando estrictamente todo el proceso de fabricación

y conservando el medicamento en un ambiente adecuado, no deberían existir inestabilidades, desafortunadamente no es así.

Lo importante es pues producir medicamentos con estabilidad o inestabilidad conocida de antemano, atribuyéndoles si procede una fecha de caducidad.

1.1.6.4 INCOMPATIBILIDADES.

GENERALIDADES⁽²⁾

Por incompatibilidades se entiende las alteraciones degradativas de un preparado farmacéutico que pueden ser provocadas por interacciones entre dos o más componentes.

Son alteraciones no intencionadas que afectan a la acción o que se hacen que no pueda garantizarse una dosificación exacta o que influyan en el aspecto tan negativamente que el preparado farmacéutico haya de ser rechazado por razones estéticas. Si aparece una alteración degradativa solamente al cabo de algún tiempo de almacenamiento se habla de inestabilidad.

No resulta posible una separación clara entre incompatibilidades e inestabilidades sino que más bien ambos fenómenos deben contemplarse en conjunto. Las alteraciones provocadas por los factores ambientales (agentes externos como luz, humedad, temperatura) hay que alinearlas con las inestabilidades.

Primitivamente se entendía por incompatibilidades solamente aquellas de los componentes que aparecían en la fabricación de preparados farmacéuticos, como licuefacción, alteración del sabor u olor, coloración desprendimiento de gas, precipitación, gelificación, etc. Hoy se reúnen estos fenómenos bajo el concepto de incompatibilidades manifiestas. Son alteraciones comprobables por ensayos organolépticos. Junto a ellas se utiliza el concepto introducido por Czetsch-Lindenwald: "Incompatibilidad larvada" para las interacciones no reconocibles visualmente (invisibles u ocultas). Su comprobación resulta posible solamente por el ensayo de liberación o de actividad.

Existen transiciones también entre las incompatibilidades manifiestas y larvadas. Todas las incompatibilidades son siempre dependientes de la concentración. Esto quiere decir que 2 sustancias que a baja concentración no se influyen apreciablemente son compatibles, pero a mayores concentraciones pueden ser incompatibles. Mediante alteraciones de la concentración incompatibilidades larvadas pueden volverse manifiestas y viceversa.

Las interacciones que conducen a incompatibilidades se producen entre:

- ❖ Principios activos entre sí*
- ❖ Principios activos y coadyuvantes*
- ❖ Coadyuvantes entre sí*
- ❖ Principios activos y coadyuvantes con los materiales de los envases o del cierre*

- ❖ *Contaminaciones de las sustancias utilizadas con principios activos y coadyuvantes.*

El número de problemas de incompatibilidad y estabilidad crece continuamente. Para los farmacéuticos es una gran responsabilidad el reconocer a tiempo y evitar las incompatibilidades que puedan aparecer. Un trabajo consiente, significa que no llegue a manos de los pacientes ningún medicamento insuficientemente dosificado o parcial o totalmente desprovisto de actividad. Además se evitan así las pérdidas de medicamentos muy valiosos.

1.1.6.4.1 INCOMPATIBILIDADE FÍSICAS¹⁴

❖ ALTERACIONES DE VISCOSIDAD.

Frecuentemente pueden observarse alteraciones de viscosidad o de consistencia en los preparados farmacéuticos que contengan hidrocoloides (por ejemplo derivados de celulosa semisintéticos.)

Pueden ser provocados por los siguientes agentes:

❖ INFLUENCIAS DE LOS ALCOHOLES

A bajas concentraciones el etanol puede por ejemplo provocar una elevación de la viscosidad en la carboximetilcelulosa sódica, metil celulosa y dextrina. A mayores concentraciones de etanol puede llegarse a una

caída de la viscosidad o incluso a una floculación de los hidrocoloides.

❖ **INFLUENCIA DE LOS CAMBIOS DEL pH.**

Algunos hidrocoloides son sensibles al pH. En general se llega alterando el pH a una caída de la viscosidad. La tabla muestra el pH óptimo de hidrocoloides.

TABLA # 3

<i>HIDROCOLOIDE</i>	<i>Optimo de viscosidad</i>
<i>Derivados parcialmente Sintéticos de celulosa. (Metil-Hidroxietil y Carboximetil celulosa Na)</i>	

❖ **INFLUENCIA DE LOS ELECTROLITOS.**

Por adición de electrolitos puede producirse un deshinchamiento de los hidrocoloides y con ello una caída de la viscosidad. A concentraciones altas de sal también se observa igualmente una precipitación de sustancias macromoleculares. La causa hay que buscarla en una deshidratación o desolvatación de las sustancias hinchables (precipitación por salado).

En los preparados de carboximetil celulosa sódica los iones los metales pesados (Al^{3+} , Fe^{3+} , Cr^{3+} , Ag^+ , Hg^{2+} , Zn^{2+} , Pb^{2+}) provocan ya a bajas concentraciones una disminución de la viscosidad o una precipitación.

Esto se debe a la formación de sales insolubles.

CAPITULO II

2 AGENTES SUSPENSORES

GENERALIDADES⁽¹⁾

Generalmente en las suspensiones se requiere la presencia de un agente suspensor con el objetivo de evitar la aglomeración de las partículas insolubles y aumentar la viscosidad del medio, evitándose de este modo la rápida sedimentación.

Este agente actúa primero como coloide protector al envolver las partículas con una película cargada o no eléctricamente reduciendo la aglomeración y en segundo lugar, actúa como agente espesante que aumentando la viscosidad del medio, reduce la velocidad de sedimentación. El principal problema que se presenta en la elaboración de una suspensión es escoger de forma adecuada el agente suspensor. Debiéndose considerar los siguientes puntos:

- ❖ Su mayor eficacia*
- ❖ Su compatibilidad química con los otros ingredientes que figuran en la fórmula*
- ❖ Su estabilidad principalmente por los efectos que ejerzan sobre el pH, temperatura, aire e hidrólisis.*

Unos de los más difíciles problemas con que a veces se tropieza en la elaboración de una suspensión consisten en

conseguir una preparación en la cual no tenga lugar la aglomeración.

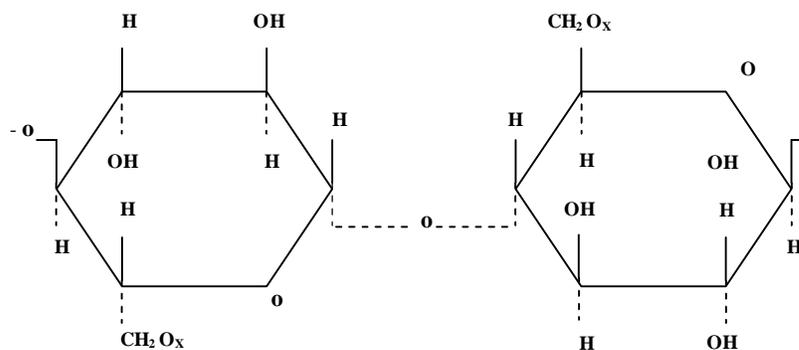
En masa aglutinada de los ingredientes insolubles sedimentados, pasado un cierto tiempo de la elaboración. Puede reducirse esta tendencia aumentando la viscosidad y la densidad del medio o aumentando la cantidad de suspenso empleado.

2.1 - CLASIFICACION DE LOS AGENTES SUSPENSORES

DE ORIGEN VEGETAL	{	a) Exudados vegetales: Goma arábica Goma tragacanto Goma Karaya b) Extraídos vegetales: Goma guar Almidón, pectina c) Extraídos de algas Alginatos Agar y Carragenatos
DE ORIGEN ANIMAL	{	a) Gelatina b) Caseína
DE ORIGEN MINERAL	{	a) Arcilla b) Bentonita c) Veegum
DE CELULOSA MODIFICADA	{	a) Metilcelulosa b) Carboximetilcelulosa c) Celulosa microcristalina
DE SÍNTESIS	{	a) Carboxipolimetileno b) Polivinilpirrolidona

2.1.1 CARBOXIMETILCELULOSA SÓDICA

ESTRUCTURA



DESCRIPCIÓN

Gránulos o polvos solubles en agua, incoloro, inodoro y no tóxico; de pH entre 2 a 10.

Con un punto de ebullición 1.59, índice de refracción 1.51 resistencia a la tracción 560- 1050 Kg/cm.

Los intervalos de peso molecular son desde 21000 a 500000. Como la reacción ocurre en un medio alcalino, el producto es la sal sódica del ácido carboxílico R-O-CH₂COONa.

PROPIEDADES⁽⁸⁾

Es un compuesto que es soluble en agua fría como en agua caliente. Ofreciéndolo en el comercio con grados diferentes de viscosidad bajo, medio y alto.

La viscosidad de la solución de CMC al 1% varía de 5 a 200 cps. Dependiendo del grado de esterificación. Insolubles en líquidos inorgánicos. Reacciona con sales de los metales pesados para formar películas que son insolubles en agua, transparentes relativamente duras e inalterables por materias inorgánicas. Muchas de sus propiedades coloidales son hidrófilas naturales teniendo también propiedades tixotrópicas funcionando también como polielectrolito aniónico.

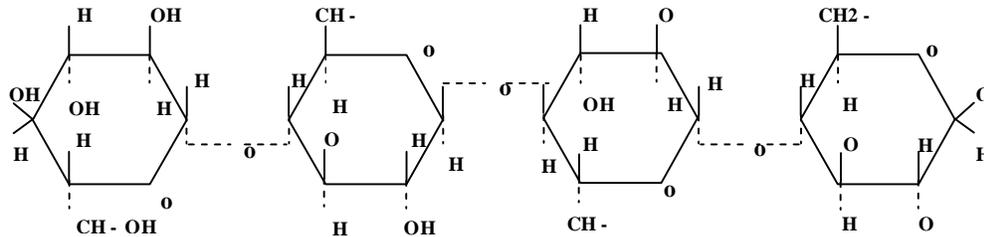
La acidificación a pH 4 reduce la viscosidad entre el 25 y 50% y la alcalinización a pH 11 reduce la viscosidad hasta un 10%.

2.2 AVÍCELES COLOIDALES RC / CL⁽⁹⁾

Resultan de la combinación de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio NF secados por spray.

ESTRUCTURA

Fórmula estructural:



Punto de fusión: 260-270

Peso molecular: 36000g

Fórmula empírica: (C₆H₁₀O₅)_n n = 220

FUNCIÓN

Los microcristales de avicel y los de celulosa microcristalina son todos juntos cadenas solubles de CMC con un poder de partículas de mallas parecidas.

Debido al pequeño tamaño de los microcristales (aproximadamente el 60% de los microcristales en la dispersión son menores al 2% u M), donde un número largo de microcristales se juntan en cada poder de partícula.

El número largo de pequeñas partículas de microcristales ayuda a promover:

- ❖ Reducir mas la relación de fijación de uniformidad*
- ❖ Estabilidad de las suspensiones*

- ❖ *Elegante formulación*
- ❖ *Ausencia de un paquete endurecido*

En presencia de agua y con ligera agitación las partículas de polvo de Avicel RC y CL se hinchan y estas son peptizadas, formando una dispersión de microcristales de celulosa.

Concentraciones menores al 1% de sólido forman dispersiones coloidales.

Concentraciones mayores al 1% de sólidos forman geles tixotrópicos

PROPIEDADES

Se presenta con un polvo blanco dispersable en agua, con tamaño de partícula pequeño que varía entre menos de 1 micrón hasta 100 micrones, según el tipo.

La densidad es de 1.55 presentándose insolubles en ácidos diluidos, disolventes orgánicos y aceites; se hincha en álcalis diluidos. Se dispersa en agua formando geles estables o suspensiones trasvasables. Absorbe materiales aceitosos y siruposos.

2.3 CLASIFICACIÓN DE AVÍCELES⁽⁵⁾

Los principales tipos de avíceles son:

AVICEL RC-591 (11% SCMC)

- ❖ *Se requiere de esfuerzo de corte para funcionalidad*
- ❖ *Dispersiones tixotrópicas por encima de 1.2 %*
- ❖ *Primera opción para la fabricación de suspensiones.*

AVICEL CL-611 (15 % SCMC)

- ❖ *Funcionalidad a bajo esfuerzo de corte*
- ❖ *Dispersiones tixotrópicas por encima de 2.0 %*
- ❖ *Usado para suspensiones extemporáneas, reconstituibles o para minimizar*
- ❖ *La viscosidad de suspensiones manufacturadas.*

2.3.1 DIFERENCIAS ENTRE EL AVICEL RC Y CL

Está compuesto RC 591 de 89 partes de celulosa microcristalina y 11 partes de carboximetilcelulosa de sodio, y el CL 611 de 85 partes de celulosa microcristalina y 15 partes de carboximetilcelulosa.

2.3.1.1 VENTAJAS DEL AVICEL RC y CL

Las ventajas de utilizar el avicel como agente suspensor son:

- ❖ *Cuando se agita en agua, el Avicel se dispersa y forma un sol coloidal uniforme y suave o un gel blanco y opaco dependiendo de su concentración (1.2% o más)*
- ❖ *No posee sabor ni olor*
- ❖ *Estable a un rango de pH 4 a 11*
- ❖ *Los geles que se forman son tixotrópicos*
- ❖ *Mejora la palatabilidad y enmascara sabores desagradables de drogas.*
- ❖ *No requiere hidratación puede ser dispersado y usado inmediatamente si la agitación es lo suficientemente alta. Se pueden requerir tiempos de agitación mayores si se utiliza baja agitación.*
- ❖ *Estable al calor, al congelamiento y al deshielo.*
- ❖ *Proporciona alta tixotropía a baja viscosidad*
- ❖ *La ausencia de cambios reológicos a temperaturas elevadas facilitan significativamente los estudios de estabilidad.*

2.3.1.2 CUALIDADES

Los grados de Avicel RC / CL para productos líquidos como:

- ❖ *Dispersiones opacas*
- ❖ *Suspensiones*
- ❖ *Cremas y ungüentos*
- ❖ *Geles*
- ❖ *Espumas*

Altamente funcionales

- ❖ *Tixotrópicos*
- ❖ *Estabilizadores*
- ❖ *Reguladores de la viscosidad*
- ❖ *Bioadhesores*
- ❖ *Buena estabilidad*
- ❖ *Estables a los cambios de temperaturas*
- ❖ *pH 4-11*
- ❖ *Excelente estabilidad con el tiempo*

2.3.2 PROPIEDADES REOLÓGICAS

2.3.2.1 TIXOTROPÍA

El Avicel es un gel altamente tixotrópico y tiene un rendimiento finito valioso que comienza aproximadamente a una concentración de sólidos al 1 %.

PROCESO

La tixotropía y la producción valiosa del gel son debido a la estructura enrejada formado por los microcristales. Cuando una fuerza corta es aplicada al gel las partículas se separan y bajan con la correspondiente reducción en la resistencia a fluir. Después como la dispersión es dejada en reposo una producción valiosa es la reestabilización y las partículas sólidas reforman la red.

2.3.2.2 EFECTOS DE HIDROCOLOIDES

Si el Avicel se lo mezcla con la carboximetilcelulosa sódica, la tixotropía natural del gel decrece.

Si el Avicel se lo mezcla con la metilcelulosa se obtendrá el mismo efecto anterior.

2.3.2.3 EFECTOS DE LA TEMPERATURA

Las suspensiones preparadas con Avicel muestran cambios mínimos en la viscosidad al ser expuestas a temperaturas elevadas.

2.3.2.4 EFECTO DEL PH

La suspensión es estable en rangos de pH de 4 a 11. Este rango se puede aumentar adicionando coloides protectores.

2.3.3 AVICEL RC Y CL COMO UN AGENTE DE SUSPENSIÓN

El Avicel RC y CL Celulosa microcristalina sola o en combinación de otros hidrocoloides es un excelente agente suspensor. Formulaciones que contienen 1.2 % y 2.0 % de

RC y CL son bien estructuradas en el vehículo de suspensión siendo tixotrópicas y tienen una producción valiosa finita.

2.3.3.1 FLOCULACIÓN / ELECTRÓLISIS

Las dispersiones coloidales del Avicel RC y CL son fácilmente floculadas por una pequeña cantidad de electrolitos. Esta dispersión se asienta pero impide que los materiales suspendidos se endurezcan.

2.3.3.2 COLOIDE PROTECTOR

Las dispersiones coloidales de Avicel RC y CL que contienen una alta concentración de partículas pequeñas de 0.2 μM y tienen una producción finita estable, son suspensiones elegantemente formuladas.

Cuando el Avicel es usado como coloide protector la mezcla de sistemas combina la estabilidad de la solución polimérica con la producción y dispersión de los microcristales formando suspensiones duraderas.

El mejor coloide protector para usar en dispersiones de Avicel es:

- ❖ Goma xantan
- ❖ Carboximetilcelulosa
- ❖ Methocel 90 HG

Cualquier material suspendido debe:

- ❖ *Dejar reposar y poder redispersar*
- ❖ *Guardar una suspensión con una pequeña fase de separación.*

2.4 ESTUDIO DEL PRINCIPIO ACTIVO

AMOXICILINA TRIHIDRATO⁽¹⁰⁾ .

La amoxicilina trihidrato contiene no menos de 90,0 % de $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, calculado en base anhidra. Esta tiene una potencia equivalente a no menos de 900 ug y no más de 1050 ug de $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ por mg calculado en la base anhidra.

IDENTIFICACIÓN

Suspender 10mg en 1ml de agua y adicione 2ml de una mezcla de tártaro cúprico potásico y 6ml de agua; Se producirá inmediatamente un color violeta rojizo.

Disolver 0.1ml de anilina en una mezcla de 1ml de ácido clorhídrico y 3ml de agua. Enfríe esta solución en hielo y adicione 1ml de una solución recientemente preparada de nitrito de sodio al 20% p/v.

Adicione la mezcla resultante goteando a una solución fría de 100mg de amoxicilina trihidrato disuelto en 2ml de hidróxido sódico 5 M, la solución comenzará a desarrollar un color cereza rojiza y se produce también un copioso precipitado café oscuro.

SOLUBILIDAD

Soluble en 400 partes de agua, en 1000 partes de etanol (96%) y en 200 partes de metanol; prácticamente insoluble en cloroformo, en éter y en mezclas de aceites

pH

El pH de una solución acuosa conteniendo 2mg por ml está entre 3.5 y 6. 0.

HUMEDAD.

Contiene entre 11.5% y 14.5 % de humedad.

CRISTALINIDAD

Unas pequeñas partículas montadas en una placa de vidrio con unas gotas de aceite mineral mostrarán una birrefringencia (interferencia de colores) al observarse con microscopio de luz polarizada.

ESTÁNDAR DE REFERENCIA

Amoxicilina USP estándar de referencia. No debe resecarse

2.4.1 MECANISMOS DE ACCIÓN DE LAS PENICILINAS SOBRE LAS BACTERIAS.

En general se cree que las penicilinas actúan por interferencia con el desarrollo de la pared celular bacteriana, específicamente la síntesis del dipeptidoglicano necesario para la rigidez y resistencia de la pared celular.

Las penicilinas efectúan una acilación de la enzima transpeptidasa, que provoca su inactivación y evita la transformación de un enlace cruzado entre dos unidades lineales de peptidoglicano, por transpeptidación y eliminación de D-alanina.

La resistencia a las penicilinas puede en una falla de absorción del antibiótico por parte del organismo, o bien por la producción de penicilinasas.

En la mayor parte de los casos estudiados, parece que la resistencia se debe mas a la falta de absorción que a la síntesis de la penicilinasas.

Las beta-lactamasas presentes en numerosos microorganismos resistentes a las penicilinas provocan apertura del anillo beta-lactámico, los ácidos penicilínicos resultantes carecen casi por completo de actividad antimicrobiana.

2.4.2 MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA AMOXICILINA⁽¹¹⁾

Es un antibiótico semisintético análogo a la ampicilina que tiene un mayor espectro de actividad que la penicilina G, especialmente contra bacterias gram-negativas. La amoxicilina está solo disponible por vía oral, gracias a que el 9.5 % de la dosis ingerida se absorbe por el tracto digestivo, aún en presencia de alimentos. Esto es debido a la introducción de un grupo hidroxilo en la posición para la ampicilina. Sin embargo la amoxicilina no se convierte en ampicilina dentro del organismo.

En dosis equivalentes Amoxicilina logra niveles sanguíneos más altos y más duraderos que los logrados con ampicilina por vía oral.

Amoxicilina logra concentraciones elevadas y persistentes mayores que las logradas con ampicilina en esputo y orina. El espectro de actividad antibacteriana de amoxicilina son similar al de la ampicilina excepto contra las especies de Shigella contra las cuales es menos activa, sin embargo, contra las especies de Salmonella es mejor su actividad que la ampicilina.

La amoxicilina no es activa contra los estafilococos productor es de penicilinas. Está indicada en el tratamiento de infecciones producidas por gérmenes gram-positivos y gram-negativos susceptibles como en:

❖ Infecciones del tracto respiratorio.

- ❖ *Infecciones del tracto urinario, incluidas las venéreas*
- ❖ *Infecciones del tracto digestivo*
- ❖ *Infecciones de la piel y tejidos blandos.*
- ❖ *Infecciones dentales.*

2.4.3 EFECTOS ADVERSOS⁽¹¹⁾

Reacciones de hipersensibilidad: erupciones de la piel, urticaria. Eritema multiforme y síndrome de Steven Jonson, necrólisi y bullas epidérmicas tóxicas y dermatitis exfoliativa han sido reportadas.

Edema angioneurótico, anafiláxis, enfermedad sérica e hipersensibilidad a la inflamación vascular han sido reportadas en raras ocasiones.

En raras ocasiones también pueden presentarse nefritis intersticial.

2.4.4 FENÓMENOS DE HIPERSENSIBILIDAD

No se conoce con exactitud la incidencia de hipersensibilidad a las penicilinas. Después de la exposición la mayor parte de la población genera anticuerpos contra la penicilina. La mayoría de estudios indican que el 1 al 10 % de los pacientes expuestos a la penicilina adquiere algún tipo de reacción alérgica clínica. Ocurre shock anafiláctico en el 0.1 a 0.3 % de

los pacientes tratados con penicilina y que en mas o menos 1 de cada 50.000 pacientes se produce un shock anafiláctico fatal.

La amoxicilina es una penicilina singular por su propensión significativamente mayor a producir ronchas que las otras penicilinas. Todavía no se sabe si todas las erupciones inducidas son de carácter inmunológico.

Las reacciones alérgicas a las penicilinas varían desde fiebre hasta anafilaxia fatal.

Todavía no se cuenta con ninguna prueba segura para identificar a los pacientes que pueden desplegar respuestas anafilácticas frente a la penicilina. Mucho se ha estudiado con miras a desarrollar reacciones intradérmicas con determinantes antigénicos de la penicilina, pero con poco éxito.

2.4.5 EMPACADO Y ALMACENAJE

Preservar en recipientes cerrados a temperatura controlada del cuarto.

Consérvese en un lugar fresco.

2.4.6 COMPOSICIÓN

Cada cápsula contiene 250mg y 500mg de amoxicilina. Cada tableta contiene 1g de amoxicilina.

Cada 5ml de suspensión oral contiene 125mg de amoxicilina. Cada frasco vial con polvo estéril contiene 250 mg de amoxicilina. Cada frasco vial con polvo estéril contiene 500g de amoxicilina.

2.4.7 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN⁽¹¹⁾

Depende de la vía de administración, la edad peso y función renal del paciente, así como la severidad de la infección y sensibilidad del organismo patógeno.

La dosis indicada se recomienda dividir en tres tomas diarias.

VÍA ORAL:

Adultos y niños sobre 40kg: 750mg a 3 g por día administrados en dosis divididas.

Dosis máxima recomendada: 6g/día en dosis divididas.

Enfermedad de Lyme: 4g / por día en caso de eritema crónico aislado y 6 g / día en los casos de manifestaciones generalizadas por ambos casos por un mínimo de 12 días.

Ancianos : Como para adultos a menos que exista evidencia renal severa.

ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA:

Adultos y niños sobre 40 kg: La dosis diaria recomendada es de 750 mg a 6g /día, en dosis divididas.

Niños bajo de los 40kg: la dosis diaria usual es de 20-200mg/ kg /día, en dosis divididas.

ADMINISTRACIÓN INTRAMUSCULAR:

Adultos y niños sobre 40kg: La dosis diaria recomendada es 4g/día y la dosis individual máxima es de 1g.

Niños bajo lo 40kg: 120mg /kg /día en dosis igualmente divididas (2 a 6).

INSUFICIENCIA RENAL:

Promedio de filtración glomerular > 30 ml /min. : No se necesita ajustar la dosis.

Promedio de filtración glomerural 10-30 ml/min: Max. 500mg dos veces al día.

Promedio de filtración glomerural < 10 ml/min: Max. 500mg / día.

PRESENTACIONES

Cápsulas de 250 y 500mg, caja por 100 unidades.

Suspensión : frascos para 60ml, 250mg/5ml.

CAPITULO III

3 PROBLEMA

3.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál de los agentes suspensores utilizado en este estudio en la suspensión reconstituida de amoxicilina mantendrá la concentración después de un tiempo determinado de 10 días?

3.1.1 HIPÓTESIS

La presente investigación demostrará que:

Si se puede mantener la concentración del principio activo durante los 10 días de estudio siempre y cuando se elija correctamente el agente suspensor y su concentración.

3.2 OBJETIVOS

3.2.1 GENERAL

Determinar cual es el mejor agente suspensor que mantiene la concentración del principio activo en la suspensión reconstituida.

3.2.2 ESPECÍFICOS

- ❖ Determine la cantidad de principio activo especificado para el producto, en función del uso de 3 agentes suspensores con diferentes cantidades.*
- ❖ Determinar el mejor agente suspensor.*

3.2.3 COLATERALES

Optar por el título de Doctora en Química y Farmacia.

3.3 VARIABLES DE ESTUDIO

Para la elaboración de este trabajo utilizaré las:

3.3.1 VARIABLES CUALITATIVAS:

- ❖ Sabor.*
- ❖ Apariencia visual.*
- ❖ Olor.*

3.3.2 VARIABLES CUANTITATIVAS

- ❖ *pH.*
- ❖ *Concentración del principio activo.*
- ❖ *Tiempo.*
- ❖ *Peso específico.*
- ❖ *Volumen de sedimentación.*
- ❖ *Tamaño de partícula.*
- ❖ *Durante el desarrollo de este trabajo se consideran otras variables como son los de tipo.*

3.3.3 VARIABLES INTERVINIENTES

- ❖ *Temperatura.*
- ❖ *Tipo de molienda.*

3.3.4 DEFINICIÓN DE VARIABLES

❖ **Apariencia visual:**

Es una cualidad importante, no solo como presentación aparente de una BPM, sino también porque, con frecuencia, recibe una inspección cuidadosa por parte del paciente, y es un punto de referencia para él, y a veces para el médico también, respecto a la identificación.

❖ Sabor

Se debe considerar en estudio de preformulación. Es muy importante esta cualidad porque puede provocar el rechazo a los pacientes por un sabor agradable o simplemente insípido.

❖ Concentración del principio activo

Es la cantidad de sustancia farmacológicamente activa y que va a ejercer el efecto terapéutico

3.4 MATERIALES Y METODOS

Se realizará un estudio de tipo prospectivo descriptivo del "efecto de los agentes suspensores Avicel y CMC sobre la concentración de la suspensión reconstituída de amoxicilina en los lotes producidos en laboratorios Tofis de la ciudad de Guayaquil - Ecuador dentro del período comprendido entre los meses de octubre a enero del 2000."

Dichas suspensiones se preparan con sustancias que contengan Amoxicilina Trihidrato polvo, CMC sódica, sabor fresa, citrato de sodio, propil parabeno, colorante Ariavit rojo # 40, Metil parabeno y Avicel RC 591 - CL 611.

Utilizando aparatos como: micropulverizador, homogenizador planetario, balanzas y envasadora de polvo.

3.4.1 Muestra:

Se tomaría 25 muestra de cada lote producido que contenga en su formulación Avicel y CMC durante los meses de octubre a enero del 2000.

3.4.2 Criterios de inclusión.

Se incluirán las muestras antes señaladas para su estudio respectivo.

CAPITULO IV

4 MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 PARTE PRÁCTICA

4.1.1 TAMAÑO DE PARTÍCULA

❖ DETERMINACIÓN POR MÉTODO DE ODEN⁽³⁾

El objetivo es establecer la distribución de partículas mediante el método de sedimentación de las mismas por acción de las centrífugas: De esta manera se establecerá una distribución de las partículas por su tamaño, este método se conoce también como el método de la velocidad de sedimentación de la centrífuga.

Procedimiento.-

Previamente medir las distancias X_2 y x_1 . Siendo X_2 a distancia desde el centro de rotación hasta el nivel del sistema en los tubos de centrífuga. Y X_1 , es la longitud de la columna coloide.

Añadir a dos tubos opuestos de la centrífuga masas iguales del sistema coloidal, e igualmente en los otros agua destilada para que exista equilibrio de masas.

Realizar pruebas preliminares con el sistema equilibrado a fin de calibrar las revoluciones de la centrífuga a 500 r.p.m.

- ❖ Tomar muestras en intervalos de tiempo fijados: 3, 6, 9,....33 min.
- ❖ Las fracciones que se obtiene colocar en cajas petri previamente taradas y secar en la estufa hasta evaporación total del solvente.
- ❖ Como se pierde masa en cada determinación, aforar el sistema con agua destilada, agitar y continuar con la centrifugación hasta terminar el experimento.
- ❖ Por diferencia de peso determinar los pesos correspondientes a cada fracción de cada partícula.
- ❖ Finalmente realizar las gráficas correspondientes a:
- ❖ h.1) Valores acumulados en gramos vs. El tiempo en minutos (w vs. T), se obtiene una curva. h.2) A la curva obtenida en h.1) le trazamos tangentes y los valores de las tangentes interpoladas al eje de las Y donde se representan los valores de W acumulados son tomados para trazar otro gráfico (w' vs. T), en el cual el eje de la X representa el tiempo en minutos y el eje de las Y los valores de W' , obteniendo también una curva.
- ❖ h.3) Finalmente luego de calcular $\Delta W'/\Delta T$ Y ΔT se grafica ($\Delta w'/\Delta t$ vs. ΔT) obteniendo una curva que nos permite observar la distribución de las partículas según su tamaño.

4.2 ENSAYOS ORGANOLÉPTICOS⁽¹²⁾

❖ Apariencia visual

Examinar visualmente el granulado y luego la suspensión reconstituida, tener en cuenta que el producto debe cumplir con las siguientes especificaciones:

- ❖ Polvo: blanco o ligeramente amarillento.*
- ❖ Suspensión: Homogénea, rosada, ligeramente amarillenta.*

❖ Olor

Acercar hacia la nariz el granulado y luego la suspensión reconstituida, y tener en cuenta la siguientes especificaciones.

- ❖ Polvo: olor aromático (a fruta).*
- ❖ Suspensión: olor aromático (a fruta).*

❖ Sabor

Probar el granulado y luego la suspensión reconstituida, y tener en cuenta las siguientes especificaciones:

- ❖ Polvo: sabor agradable, a fruta y*
- ❖ Suspensión: sabor agradable, a fruta*

❖ pH

Calibrar el potenciómetro con las soluciones tampón de pH=4 y Ph=7.

Formar la suspensión según las especificaciones de la etiqueta del producto, introducir el electrodo en el interior de la suspensión. Esperar un minuto hasta que la lectura se estabilice y entonces anotar su valor.

❖ Especificación: rango de pH entre 5.5 a 8

4.3 PESO ESPECÍFICO

Pesar el picnómetro vacío, luego pesar el picnómetro con agua y finalmente pesar el picnómetro con la suspensión reconstituida hasta la marca de aforo.

El peso específico se calcula según la siguiente fórmula:

$$\rho = (PPM-PPV) / (PPA-PPV)$$

donde:

ρ = peso específico

PPM= peso del picnómetro con suspensión.

PPV= peso del picnómetro vacío.

PPA = peso del picnómetro con agua destilada.

OBSERVACIÓN: el peso específico para la suspensión no se halla especificado, se determinará el mejor valor basándose en las pruebas de análisis en la suspensión reconstituida.

4.4 VOLUMEN DE SEDIMENTACIÓN

Se hace a una temperatura de 20°C, se usa una probeta de 100 ml en donde se coloca la suspensión, este primer volumen corresponde a la altura inicial o H_o , se deja en reposo por 24, 48 o 72 horas, al cabo de este tiempo se mide el nivel en donde está la suspensión completa, esto representa H_s y se saca el porcentaje del volumen de sedimentación aplicando la siguiente fórmula:

$$V_s = \frac{H_s}{H_o} * 100$$

Esta es una prueba importante en la suspensión reconstituida, aceptándose hasta el 3 % de volumen de sedimentación

4.5 IDENTIFICACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO⁽¹⁰⁾

Suspender 10mg en 1ml de agua y adicione 2ml de una mezcla de tártaro cúprico potásico y 6ml de agua; Se producirá inmediatamente un color violeta rojizo.

Disolver 0.1ml de anilina en una mezcla de 1ml de ácido clorhídrico y 3ml de agua. Enfríe esta solución en hielo y adicione 1ml de una solución recientemente preparada de nitrito de sodio al 20% p/v. Adicione la mezcla resultante goteando a una solución fría de 100mg de amoxicilina trihidrato disuelto en 2ml de hidróxido

sódico 5 M, la solución comenzará a desarrollar un color cereza rojiza y se produce también un copioso precipitado café oscuro.

4.6 ENSAYO IODOMÉTRICO.

❖ PREPARACION DE ESTANDAR

Disuelva el solvente (agua), en una cierta cantidad de amoxicilina sin desecar y cuantitativamente diluya poco a poco con agua dest. Hasta obtener una solución que contenga una concentración aproximada de 1.0 mg por ml

En 2 fiolas con tapa esmerilada pipetee cada una de estas, 2 ml de esta solución.

❖ PREPARACION DE LA MUESTRA

Pese aproximadamente 2 a 2.4 ml de la suspensión reconstituida y disuelva poco a poco con agua hasta obtener una concentración aproximada de 1.0 mg por ml.

En 2 fiolas con tapa esmerilada pipetee cada una de estas con 2 ml de esta solución.

4.6.1 PROCEDIMIENTO

❖ **INACTIVACIÓN Y TITULACIÓN.**

Pipetee 2 ml de la solución estándar y 2 ml de la muestra a analizar colóquelos en una fiola y agregue 2 ml de hidróxido de sodio 1.0 N, mezclar por inversión y dejar en reposo por 15 minutos.

A cada fiola adicionar 2 ml de ácido clorhídrico 1.2 N adicionar 10 ml de Yoduro de potasio 0.01 N (solución volumétrica), introducir el tapón inmediatamente y dejar en reposo por 15 minutos. Titular con tiosulfato de sodio 0.01 N para aproximar al punto final, se adiciona una gota de pasta de yoduro de almidón T. S y continuar la valoración hasta el cambio de color azul.

❖ **DETERMINACIÓN DEL BLANCO**

A una fiola conteniendo 2.0 ml de la preparación estándar, adicionar 10.0 ml de Yoduro de potasio 0.01 N (V.S.), a la preparación adicionar inmediatamente 0.1 ml de ácido clorhídrico 1.2 N. Inmediatamente titular con tiosulfato de sodio 0.01 N (V.S.), para aproximar al punto final adicionar una gota de solución de pasta de almidón y continuar la valoración hasta al cambio de color azul.

Tratar similarmente la muestra que contenga 2.0 ml de la preparación muestra.

❖ **CÁLCULO DE DETERMINACION DEL BLANCO**

Calcular los microgramos o unidad equivalente (F) por cada mililitro de tiosulfato 0.01 N consumido en la preparación estándar por la formula:

$$2 CP / B - I$$

En donde:

C = es la concentración en miligramos por mililitro del estándar de referencia en la preparación estándar.

P = es la potencia en microgramos o unidad por miligramos del estándar de referencia.

B = es el volumen en mililitros de tiosulfato 0.01 N consumido en la determinación del blanco.

I = es el volumen de tiosulfato 0.01 N consumido en la inactivación y titulación.

CAPITULO V

5 RESULTADOS E INTERPRETACIÓN:

Los ensayos se realizaron durante 10 días en la suspensión reconstituida, en las siguientes condiciones:

- a. Conservación de la muestra a temperatura ambiente es decir 30°C y a una humedad constante del 80 %.*
- b. Examen organolépticos, pH, volumen de sedimentación, peso específico*
- c. Valoración del principio activo por el método Iodométrico en tiempo 0 y 10 días.*
- d. Tamaño de partícula al tiempo 0 y 10 días.*

❖ **TAMAÑO DE PÀRTÍCULA**

Desde la tabla N° 1 hasta la tabla N° 3, se representan los resultados obtenidos en los cálculos del tamaño de partícula en los agentes suspensores estudiados.

Las tablas están representadas por 5 columnas distribuidas de la siguiente forma:

- a. Tiempo en minutos*
- b. Radio encontrado*
- c. Valores resultantes al acumular los pesos W .*
- d. Valores de W' obtenidos al trazar las tangentes.*
- e. Valores acumulados de $\Delta W'/\Delta t$*

TABLA 1
TAMAÑO DE PARTICULA
AGENTE SUSPENSORES AVICEL 591
SUSPENSIÓN RECONSTITUIDA
CANTIDAD 1.0 g

TIEMPO (min).	RADIO (μ)	W (acumulado)	W φ	$\Delta W'/\Delta t$
3	87.0000	0.7400	0.6800	-
6	61.0000	1.0300	0.9600	0.093
9	50.0000	1.0900	1.0200	0.020
12	43.0000	1.1300	1.0400	0.007
15	39.0000	1.1700	1.0900	0.017
18	35.0000	1.2000	1.1700	0.027
21	33.0000	1.2300	1.2100	0.040
24	31.0000	1.2500	1.2200	0.010
27	29.0000	1.2700	1.2400	0.007
30	27.0000	1.2900	1.2700	0.010
33	26.0000	1.3100	1.3100	0.013

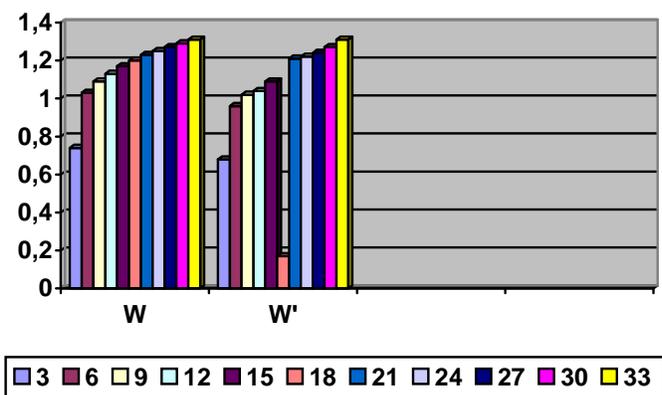


TABLA 2
TAMAÑO DE PARTICULA
AGENTE SUSPENSORES AVICEL 591
SUSPENSIÓN RECONSTITUIDA
CANTIDAD 1.5 g

TIEMPO (min)	RADIO (μ)	W (acumulado)	W $_{g}$	$\Delta W' / \Delta t$
3	92.0000	0.8400	0.8000	-
6	65.0000	1.1100	1.0500	0.083
9	53.0000	1.2000	1.1400	0.030
12	46.0000	1.2300	1.1500	0.003
15	41.0000	1.2600	1.1900	0.013
18	38.0000	1.2900	1.2300	0.013
21	35.0000	1.3100	1.2400	0.003
24	32.0000	1.3400	1.2700	0.010
27	31.0000	1.3600	1.3000	0.010
30	29.0000	1.3900	1.3200	0.007
33	28.0000	1.4100	1.3400	0.007

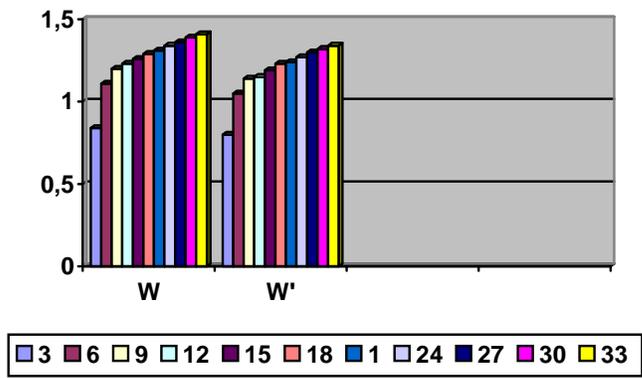


TABLA 3
TAMAÑO DE PARTICULA
AGENTE SUSPENSORES AVICEL 591
SUSPENSIÓN RECONSTITUIDA
CANTIDAD 2.0 g

TIEMPO (min)	RADIO (μ)	W (acumulado)	W $_{g}$	$\Delta W' / \Delta t$
3	94.0000	1.1900	1.1500	-
6	66.0000	1.4000	1.3400	0.063
9	54.0000	1.5300	1.4200	0.027
12	47.0000	1.5700	1.5000	0.027
15	42.0000	1.6000	1.5300	0.010
18	38.0000	1.6300	1.5500	0.007
21	36.0000	1.6500	1.5900	0.013
24	33.0000	1.6700	1.6300	0.013
27	31.0000	1.6800	1.6400	0.003
30	30.0000	1.7000	1.6600	0.007
33	28.0000	1.7200	1.6800	0.007

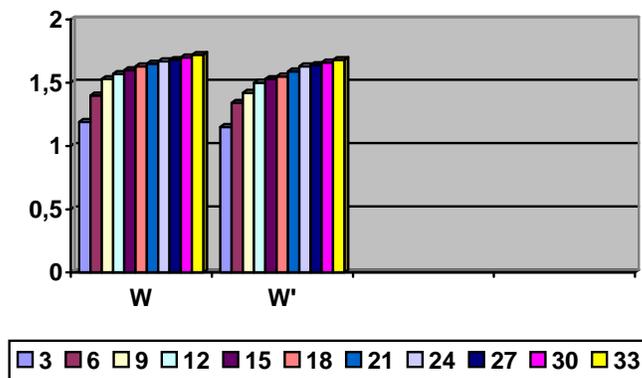


TABLA 1
TAMAÑO DE PARTICULA
AGENTE SUSPENSORES AVICEL 611
SUSPENSIÓN RECONSTITUIDA
CANTIDAD 1.0 g

TIEMPO (min)	RADIO (μ)	W (acumulado)	W $_{\xi}$	$\Delta W'/\Delta t$
3	85.0000	0.6100	0.5000	-
6	60.0000	0.9500	0.8700	0.123
9	49.0000	1.0800	0.9900	0.040
12	42.0000	1.1500	1.0600	0.023
15	38.0000	1.1900	1.1100	0.017
18	35.0000	1.2100	1.1900	0.027
21	32.0000	1.2200	1.2000	0.003
24	30.0000	1.2400	1.2200	0.007
27	28.0000	1.2700	1.2300	0.003
30	27.0000	1.2800	1.2400	0.003
33	26.0000	1.3000	1.2700	0.010

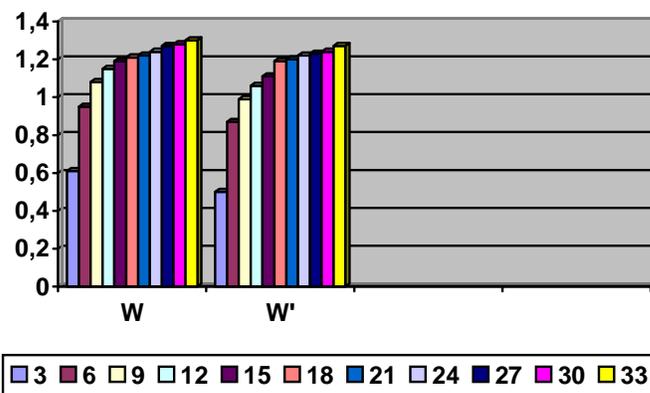


TABLA 2
TAMAÑO DE PARTICULA
AGENTE SUSPENSORES AVICEL 611
SUSPENSIÓN RECONSTITUIDA
CANTIDAD 1.5 g

TIEMPO (min)	RADIO (μ)	W (acumulado)	W ϵ	$\Delta W' / \Delta t$
3	91.0000	0.4100	0.4900	-
6	64.0000	0.9600	0.9100	0.140
9	52.0000	1.2800	1.2100	0.100
12	45.0000	1.3500	1.2700	0.020
15	41.0000	1.4000	1.3400	0.023
18	37.0000	1.4300	1.3600	0.007
21	34.0000	1.4400	1.3900	0.010
24	32.0000	1.4600	1.4500	0.020
27	30.0000	1.4800	1.4100	0.013
30	29.0000	1.5000	1.4300	0.007
33	28.0000	1.5200	1.4500	0.007

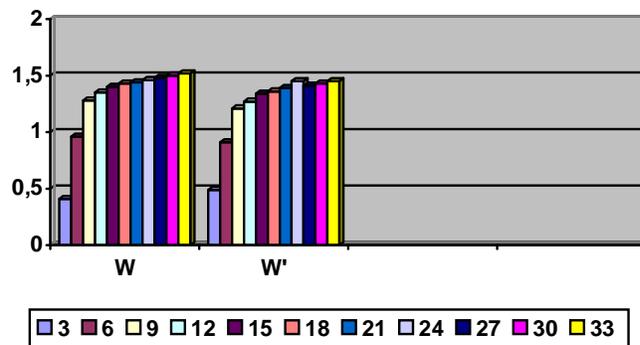


TABLA 3
TAMAÑO DE PARTICULA
AGENTE SUSPENSORES AVICEL 611
SUSPENSIÓN RECONSTITUIDA
CANTIDAD 2.0 g

TIEMPO (min)	RADIO (μ)	W (acumulado)	W ϱ	$\Delta W' / \Delta t$
3	94.0000	0.2200	0.1900	-
6	66.0000	0.9800	0.8200	0.210
9	54.0000	1.4200	1.2600	0.147
12	47.0000	1.5900	1.4300	0.057
15	42.0000	1.7500	1.6300	0.067
18	38.0000	1.8100	1.7900	0.053
21	35.0000	1.8300	1.8100	0.007
24	33.0000	1.8500	1.8200	0.003
27	31.0000	1.8700	1.8300	0.003
30	30.0000	1.8800	1.8400	0.003
33	28.0000	1.9000	1.8500	0.003

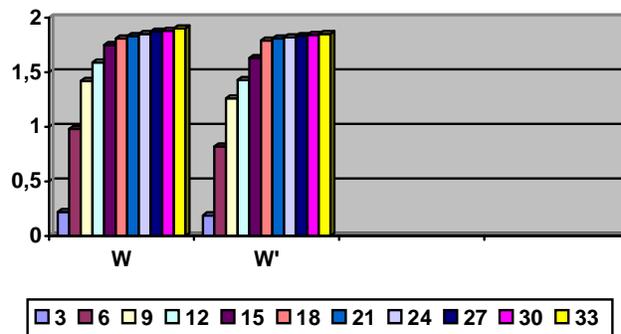


TABLA 1
TAMAÑO DE PARTICULA
AGENTE SUSPENSORES CMC Na
SUSPENSIÓN RECONSTITUIDA
CANTIDAD 250 mg

TIEMPO (min)	RADIO (μ)	W (acumulado)	W ϱ	$\Delta W' / \Delta t$
3	91.0000	0.4700	0.4200	-
6	64.0000	0.6700	0.6000	0.060
9	52.0000	0.7600	0.6700	0.023
12	45.0000	0.8300	0.7000	0.010
15	41.0000	0.8800	0.7400	0.013
18	37.0000	0.9300	0.7700	0.010
21	34.0000	0.9800	0.8700	0.033
24	32.0000	1.0200	0.9200	0.017
27	30.0000	1.0500	0.9600	0.013
30	29.0000	1.1300	1.0400	0.027
33	27.0000	1.1500	1.0800	0.013

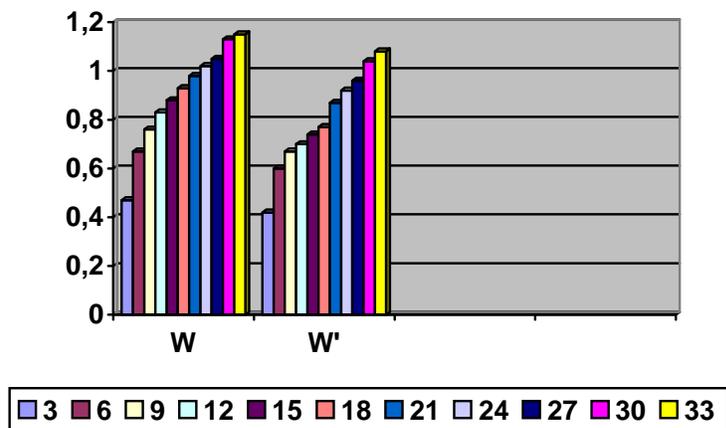


TABLA 2
TAMAÑO DE PARTICULA
AGENTE SUSPENSORES CMC Na
SUSPENSIÓN RECONSTITUIDA
CANTIDAD 288 mg

TIEMPO (min)	RADIO (μ)	W (acumulado)	W ξ	$\Delta W' / \Delta t$
3	90.0000	0.4200	0.3900	-
6	64.0000	0.6400	0.5900	0.067
9	52.0000	0.7500	0.6900	0.033
12	45.0000	0.8100	0.7500	0.020
15	40.0000	0.8700	0.8000	0.017
18	37.0000	0.9100	0.8300	0.010
21	34.0000	0.9700	0.8700	0.013
24	32.0000	0.9900	0.8900	0.007
27	30.0000	1.0200	0.9000	0.003
30	28.0000	1.0800	0.9700	0.023
33	27.0000	1.1000	1.0000	0.010

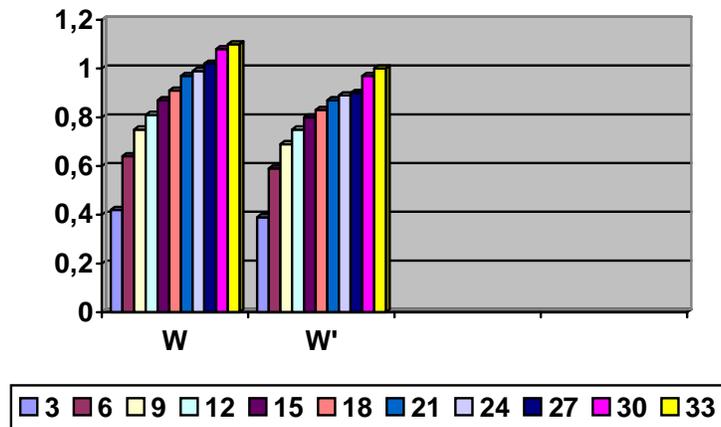


TABLA 3
TAMAÑO DE PARTICULA
AGENTE SUSPENSORES CMC Na
SUSPENSIÓN RECONSTITUIDA
CANTIDAD 350 mg

TIEMPO (min)	RADIO (μ)	W (acumulado)	W ϵ	$\Delta W' / \Delta t$
3	89.0000	0.3600	0.3100	-
6	63.0000	0.6100	0.5100	0.067
9	51.0000	0.7300	0.5800	0.023
12	45.0000	0.7900	0.6000	0.007
15	40.0000	0.8600	0.6400	0.013
18	36.0000	0.8800	0.6600	0.007
21	34.0000	0.9100	0.7400	0.027
24	32.0000	0.9500	0.8000	0.020
27	30.0000	0.9800	0.8400	0.013
30	28.0000	1.0300	0.8600	0.007
33	27.0000	1.0500	0.9000	0.013

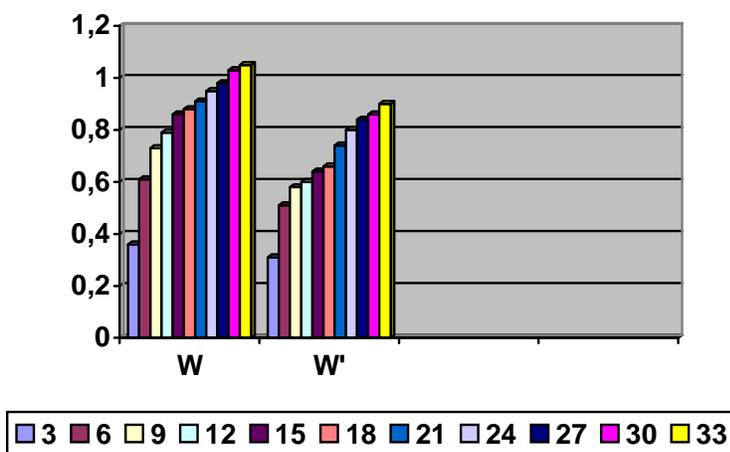


TABLA # 1
ENSAYOS ORGANOLÉPTICOS
AGENTE SUSPENSOR AVICEL 501
SUSPENSIÓN RECONSTITUIDA

CANTIDAD DE AVICEL (g)	ENSAYOS ORGANOLÉPTICOS			TIEMPO DIAS	
	ASPECTO	OLOR	SABOR	0	10
1.0	Suspensión homogénea rosada	Aromático a fresa	Agradable a fresa	Cumple	Cumple
1.5	Suspensión homogénea rosada	Aromático a fresa	Agradable a fresa	Cumple	Cumple
2.0	Suspensión homogénea rosada	Aromático a fresa	Agradable a fresa	Cumple	Cumple

TABLA # 2

**ENSAYOS ORGANOLÉPTICOS
AGENTE SUSPENSOR AVICEL 611
SUSPENSIÓN RECONSTITUIDA**

CANTIDAD DE AVICEL (g)	ENSAYOS ORGANOLÉPTICOS			TIEMPO DIAS	
	ASPECTO	OLOR	SABOR	0	10
1.0	Suspensión homogénea rosada	Aromático a fresa	Agradable a fresa	Cumple	Cumple
1.5	Suspensión homogénea rosada	Aromático a fresa	Agradable a fresa	Cumple	Cumple
2.0	Suspensión homogénea rosada	Aromático a fresa	Agradable a fresa	Cumple	Cumple

TABLA # 3

**AGENTE SUSPENSOR CMC Na
ENSAYOS ORGANOLÉPTICOS
SUSPENSIÓN RECONSTITUIDA**

CANTIDAD DE CMC Na (mg)	ENSAYOS ORGANOLÉPTICOS			TIEMPO DIAS	
	ASPECTO	OLOR	SABOR	0	10
250	Suspensión homogénea rosada	Aromático a fresa	Agradable a fresa	Cumple	Cumple
288	Suspensión homogénea rosada	Aromático a fresa	Agradable a fresa	Cumple	Cumple
350	Suspensión homogénea rosada	Aromático a fresa	Agradable a fresa	Cumple	Cumple

VOLUMEN DE SEDIMENTACIÓN

Las tablas de los resultados siguientes ilustran los valores experimentales obtenidos durante el tiempo de análisis

TABLA # 1

VOLUMEN DE SEDIMENTACIÓN
AGENTE SUSPENSOR AVICEL 591
SUSPENSION RECONSTITUÍDA

CANTIDAD DE AVICEL (g)	VOLUMEN DE SEDIMENTACIÓN %	
	TIEMPO	DIAS
	0	10
1.0	0	60
1.5	0	73
2.0	0	80

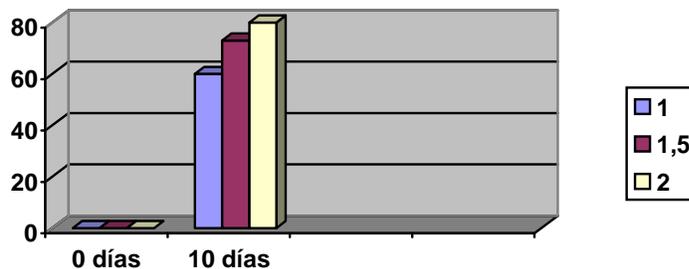


TABLA # 2
VOLUMEN DE SEDIMENTACIÓN
AGENTE SUSPENSOR AVICEL 611
SUSPENSIÓN RECONSTITUÍDA

CANTIDAD DE AVICEL (g)	VOLUMEN DE SEDIMENTACIÓN %	
	TIEMPO	DIAS
	0	10
1.0	0	81
1.5	0	96
2.0	0	100

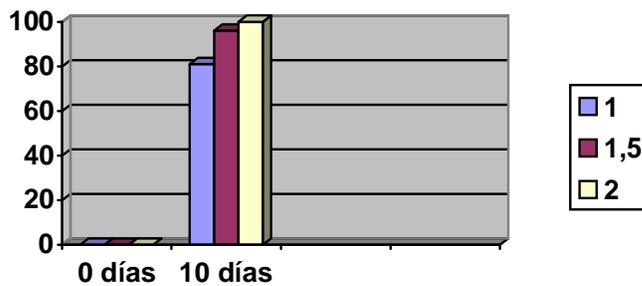
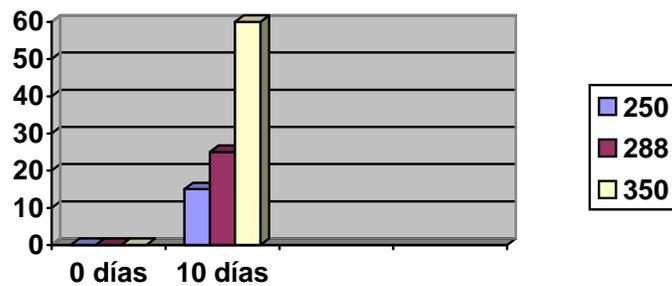


TABLA # 3
VOLUMEN DE SEDIMENTACIÓN
AGENTE SUSPENSOR CMC Na
SUSPENSIÓN RECONSTITUÍDA

CANTIDAD DE AVICEL (g)	VOLUMEN DE SEDIMENTACIÓN %	
	TIEMPO	DIAS
	0	10
250	0	15
288	0	25
350	0	60



PESO ESPECÍFICO

Las tablas de los resultados siguientes ilustran los valores experimentales obtenidos durante el tiempo de análisis.

TABLA # 1
PESO ESPECÍFICO
AGENTE SUSPENSOR AVICEL 591
SUSPENSIÓN RECONSTITUIDA

CANTIDAD DE AVICEL (g)	PESO ESPECÍFICO	
	TIEMPO	DIAS
	0	10
1.0	1.1437	1.1440
1.5	1.1462	1.1465
2.0	1.1470	1.1473

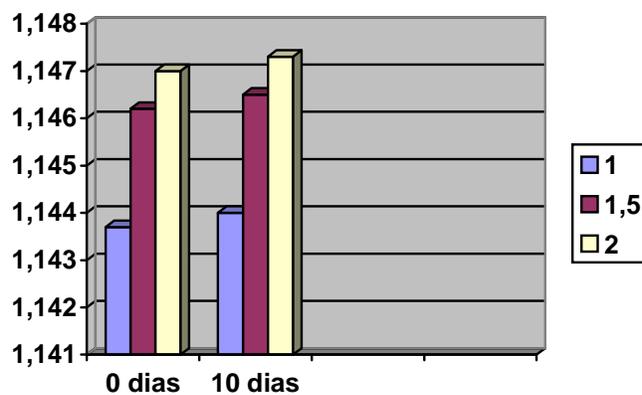


TABLA # 2
PESO ESPECÍFICO
AGENTE SUSPENSOR AVICEL 611
SUSPENSIÓN RECONSTITUIDA

CANTIDAD DE AVICEL (g)	PESO ESPECÍFICO	
	TIEMPO	DIAS
	0	10
1.0	1.1470	1.1474
1.5	1.1476	1.1478
2.0	1.1479	1.1482

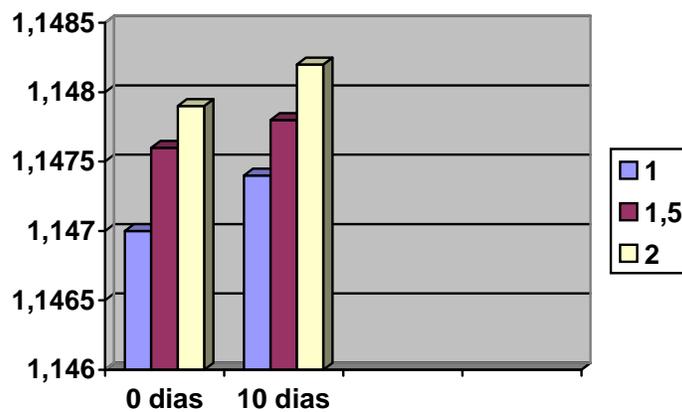
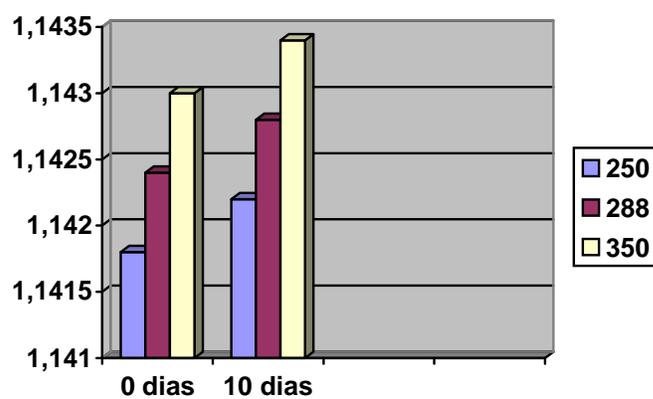


TABLA # 3
PESO ESPECÍFICO
AGENTE SUSPENSOR CMC Na
SUSPENSIÓN RECONSTITUIDA

CANTIDAD DE CMC Na (mg)	PESO ESPECÍFICO	
	TIEMPO	DIAS
	0	10
250	1.1418	1.1422
288	1.1424	1.1428
350	1.1430	1.1434



POTENCIAL DE HIDRÓGENO

Las tablas de los resultados siguientes ilustran los valores experimentales obtenidos durante su análisis.

TABLA # 1
POTENCIAL DE HIDRÓGENO pH
AGENTE SUSPENSOR AVICEL 591
SUSPENSIÓN RECONSTITUIDA

CANTIDAD DE AVICEL (g)	PH	
	TIEMPO	DIAS
	0	10
1.0	5.0	5.0
1.5	5.0	5.0
2.0	5.0	5.0

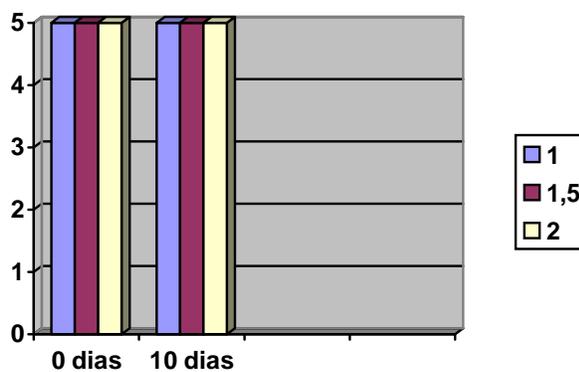


TABLA # 2
POTENCIAL DE HIDRÓGENO pH
AGENTE SUSPENSOR AVICEL 611
SUSPENSIÓN RECONSTITUIDA

CANTIDAD DE AVICEL (g)	PH	
	TIEMPO	DIAS
	0	10
1.0	5.0	5.0
1.5	5.0	5.0
2.0	5.0	5.0

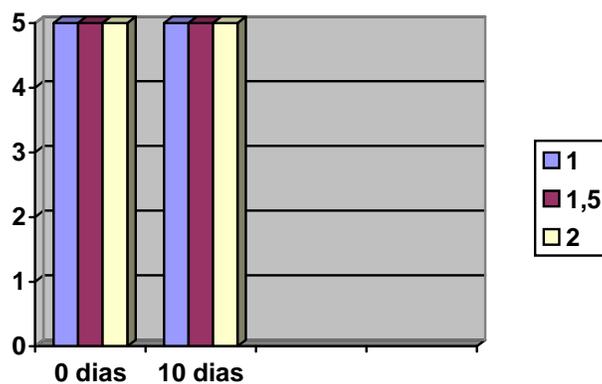
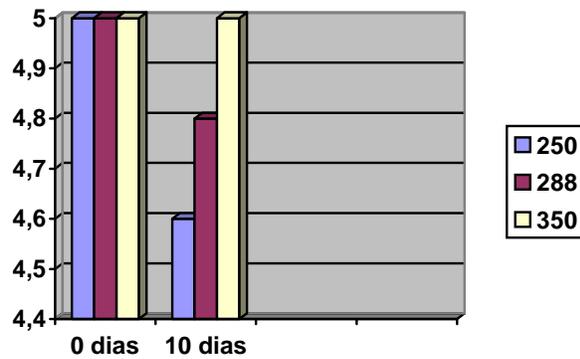


TABLA # 3
POTENCIAL DE HIDRÓGENO pH
AGENTE SUSPENSOR CMC Na
SUSPENSIÓN RECONSTITUIDA

CANTIDAD DE CMC Na (mg)	PH	
	TIEMPO	DIAS
	0	10
250	5.0	4.6
288	5.0	4.8
350	5.0	5.0



MÉTODO IODOMÉTRICO

Las tablas de los resultados siguientes ilustran los valores obtenidos durante el tiempo de análisis.

TABLA # 1
MÉTODO IODOMÉTRICO
AGENTE SUSPENSOR AVICEL 591
SUSPENSIÓN RECONSTITUIDA

CANTIDAD DE AVICEL (g)	CONCENTRACIÓN P.A. %	
	TIEMPO	DIAS
	0	10
1.0	104	99.9
1.5	106	99.9
2.0	110	100

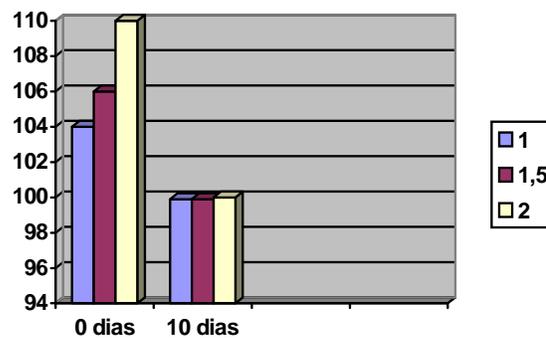


TABLA N # 2
MÉTODO IODOMÉTRICO
AGENTE SUSPENSOR AVICEL 611
SUSPENSIÓN RECONSTITUIDA

CANTIDAD DE AVICEL (g)	CONCENTRACIÓN P.A. %	
	TIEMPO	DIAS
	0	10
1.0	105	99.9
1.5	107	100
2.0	110	100

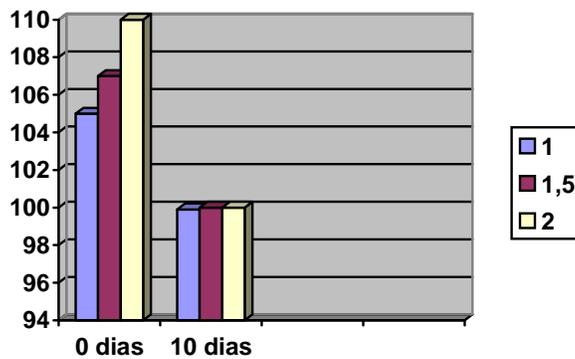
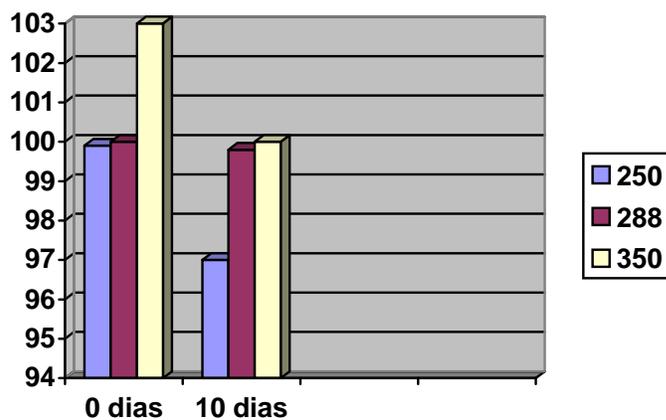


TABLA N # 3
MÉTODO IODOMÉTRICO
AGENTE SUSPENSOR CMC Na
SUSPENSIÓN RECONSTITUIDA

CANTIDAD DE CMC Na (mg)	CONCENTRACIÓN P.A. %	
	TIEMPO	DIAS
	0	10
250	99.9	97
288	100	99.8
350	103	100



5.1 INTERPRETACIÓN

De los resultados obtenidos en la determinación del tamaño de las partículas observamos que al analizar el agente suspensor avicel 591 el tamaño de partículas es mayor conforme agregamos mayor cantidad de este en el medio a suspender pero la cantidad de peso acumulado es mayor demostrándonos que los enlaces entre las partículas son de carácter débiles a diferencia de los resultados obtenidos con el avicel 611 en donde observamos que al incrementar la cantidad del agente en el medio el tamaño de partícula es mayor y la cantidad del peso acumulado es menor debido a que los enlaces son más fuertes manteniéndose la suspensión por mucho más tiempo suspendida. Y con respecto a los resultados obtenidos con el CMCNa observamos que conforme aumentamos la cantidad de este agente en el medio aumenta el tamaño de partícula y disminuye en cantidades mínimas el peso acumulado.

Analizando las tablas de resultados N° 1, 2, y 3 se observa que los ensayos organolépticos de la suspensión reconstituida con diferentes cantidades de agentes suspensores al final del ensayo no han sufrido ningún tipo de deterioro manteniendo sus características iniciales.

Demostrándonos que estos agentes mantienen inalteradas las características propias del producto.

Los resultados obtenidos en el volumen de sedimentación con el agente suspensor Avicel 591 se mantiene en niveles tales que la cantidad de este forma una suspensión del tipo floculada la cuál produce un sedimento que es fácil de suspender.

Con el avicel 611 el volumen de sedimentación se mantiene en niveles tales que al aumentar la cantidad de este agente se forma una suspensión del tipo permanente, la cual se mantiene en suspensión por mucho más tiempo.

Con el CMCNa el volumen de sedimentación es bajo, formándose un sedimento de tipo cake, el cual resulta difícil de resuspender.

Los datos obtenidos en las tablas N° 1, 2, y 3 representan los parámetros del peso específico observándose que el valor al tiempo cero es menor que el valor obtenido al final del estudio.

También nos damos cuenta que estos valores es diferente para cada agente en estudio y que tiene una variación mínima al termino del ensayo que se debe a la perdida de agua en la suspensión reconstituida.

Los resultados obtenidos en la tabla N° 1 y 2 nos confirman que estos agentes suspensores mantienen inalterado el pH de la suspensión reconstituida al termino del ensayo.

En cambio los resultados obtenidos en la tabla N° 3 nos demuestra que si existe variación en el pH al usar como agente suspensor la Carboximetilcelulosa Sódica usando las cantidades de 250 y 288 mg pero en cambio al usar una cantidad mayor de este agente es decir 350 mg confirmamos que el pH no se altera al transcurrir su periodo de análisis.

Los resultados obtenidos en la tabla N° 1, 2 y 3 nos demuestran las cantidades de principio activo que se obtuvieron por este método al transcurrir el periodo de estudio de 10 días cumplen con la especificación (90 - 110%).

Observándose que estos agentes no influyen en la cantidad del principio activo presente en el medio.

CAPITULO VI

6 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

6.1 CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en este estudio confirman que el agente suspensor Avicel 611:

- ❖ Tienen un efecto más predominante en las propiedades reológicas del producto final que los otros suspensores.*
- ❖ El avicel 611 no altera el pH de la suspensión reconstituida, durante el tiempo de estudio a diferencia del CMCNa que disminuye el pH.*
- ❖ El avicel 611 en cantidades de 2.0g nos brindan suspensiones del tipo permanente permitiéndonos obtener una mejor dispersión y uniformidad de dosis en las suspensiones a diferencia de otros agentes en estudio.*
- ❖ El avicel 611 (2.0g), nos permite conservar el 100% del principio activo a diferencia de los otros agentes suspensores, que merman en cierta cantidad la concentración óptima del principio activo.*

6.2 RECOMENDACIONES

Se recomienda trabajar con el mejor agente suspensor del mercado farmacéutico que en este caso es el avicel 611 con una cantidad de 2.0 g por 60ml de suspensión obteniéndose un producto con excelente presentación y calidad, el cual le brindará al paciente el efecto farmacéutico esperado.

Para que el avicel 611 de los resultados deseados, es preciso cumplir con las 4 fases de preparación de las suspensiones, ya que de lo contrario, por mejor que sea el avicel 611, no se obtiene la suspensión óptima esperada.

Se recomienda trabajar con un molino de martillo del tipo micropulverizer que nos permite obtener partículas finas y uniformes.

Es recomendable tener especial atención en el proceso de tapado de los frascos para evitar que adquiera humedad el polvo, ya que este va influir negativamente en la calidad del producto final.

Si las empresas farmacéuticas desean obtener el mejor producto del mercado es necesario que cumplan con las exigencias de las BPM obteniéndose de esta manera la calidad total en la empresa.

ANEXOS

ANEXO 1

DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA

EJEMPLO 1

DATOS DEL PRODUCTO

- ❖ *Tiempo del ensayo: cero o inicial*
- ❖ *Temperatura de ensayo: ambiente*
- ❖ *Revoluciones: 500 rpm = 8.333 rps*
- ❖ *Intervalos de tiempo de toma de muestras: 3,6,9,.....33 min*
- ❖ *Concentración: suspensión al 30%*
- ❖ *Densidad de la suspensión :*
- ❖ *CMCNa : 350 mg- 1.1432 g/ml.*
- ❖ *Densidad del agua : 1.0000 g/ml*
- ❖ *Viscosidad del agua : 0.108 poises*
- ❖ *X1 longitud de la columna del coloide*
- ❖ *X2 distancia desde el centro de rotación hasta el nivel del sistema coloidal en los tubos de la centrifuga*

ECUACIÓN UTILIZADA PARA EL CÁLCULO

$$R = \frac{\ln (X 2 / X 1) 9 \eta}{2 t (\rho_{susp} - \rho_{agua}) W^2}$$

Donde : $W^2 = (2 \pi \text{ rps})^2$

$$R = \frac{\ln(7.6-2.4)*0.9*0.108}{2*180*(1.1432-1.000)*(2\pi*8.333)^2}$$

$$R = 8.9 * 10^{-4} \text{ cm} = 89.0 \mu$$

ANEXO 2

VOLUMEN DE SEDIMENTACIÓN

EJEMPLO 1 CMC 350 mg

- ❖ $H_s = 30 \text{ ml}$ *Volumen sedimentado*
- ❖ $H_0 = 60 \text{ ml}$ *Volumen inicial*

$$V_s = \frac{H_s * 100}{H_0}$$

$$V_s = \frac{30 * 100}{60}$$

$$V_s = 60\%$$

ANEXO 3

PESO ESPECÍFICO

EJEMPLO 1 **CMC 350mg**

- ❖ *PPM =* *Peso del picnómetro con suspensión*
- ❖ *PPV =* *Peso del picnómetro vacío*
- ❖ *PPA =* *Peso del picnómetro con agua destilada*

$$\rho = (PPM - PPV) / (PPA - PPV)$$

$$\rho = (42.3689 - 30.3619) / (40.8670 - 30.3619)$$

$$\rho = 1.1430$$

ANEXO 4

VALORACIÓN IODOMÉTRICA

EJEMPLO 1 **CMC 350mg**

Reactivos:

- ❖ *Hidróxido de Sodio 1.0 N*
- ❖ *Ácido clorhídrico 1.2N*
- ❖ *Yoduro de potasio 0.01 N Solución volumétrica.*
- ❖ *Thiosulfato de sodio 0.01 N Solución volumétrica*
- ❖ *Yoduro de almidón T.S.*

BMt = Blanco de muestra
Mt = Muestra
CBStd = Consumo del blanco de estándar de amoxicilina
CStd = Consumo de estándar

BMt = 9. ml
Mt = 4.48 ml

Consumo de la muestra *BMt -Mt*
 Consumo de la muestra 4.52 ml

CBStd = 9.4 ml
CStd = 5.0 ml

Consumo del estándar *CBStd - CStd*
 Consumo del estándar 4.4 ml

$$\frac{4.4ml - 100\%}{4.52ml - X} = 103\% \text{ Cero tiempo}$$

BMt = 9.3 ml
Mt = 4.9 ml

Consumo de la muestra *BMt -Mt*
 Consumo de la muestra 4.4 ml

CBStd = 9.4 ml
CStd = 5.0 ml

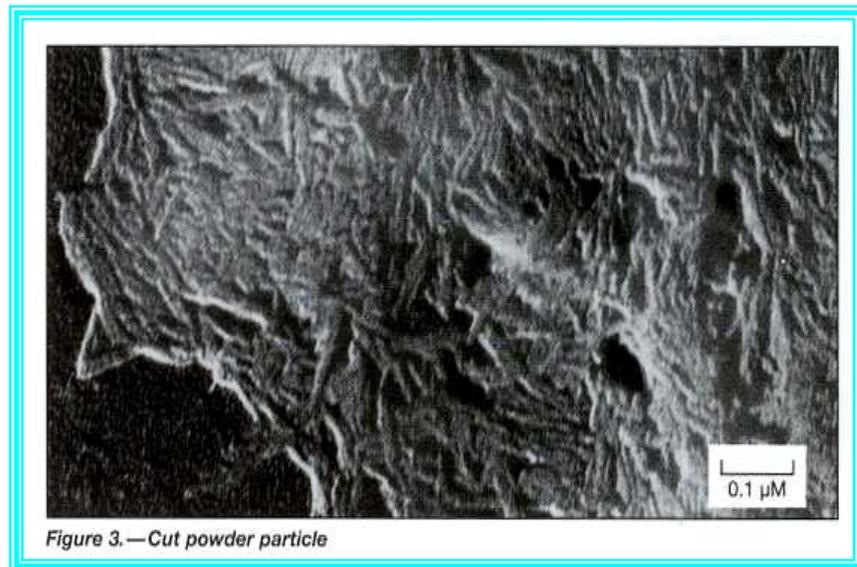
Consumo del estándar *CBStd - CStd*
 Consumo del estándar 4.4 ml

$$\frac{4.4ml - 100\%}{4.4ml - X} = 100\% \text{ Tiempo 10 días}$$

ANEXO 5

FOTOGRAFIAS

De naturaleza altamente compacta el poder de partícula es evidente verse en este electromicrografo.



Estos microcristales crean una estructura enrejada estable para usar en la formulación de suspensiones.



Las dispersiones coloidales del Avicel RC y CL son fácilmente floculadas por una pequeña cantidad de electrolitos. Esta dispersión se asienta pero impide que los materiales suspendidos se endurezcan.

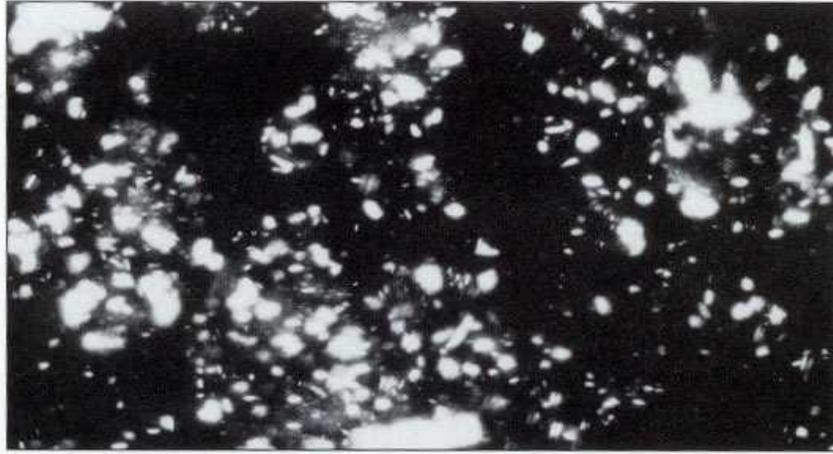


Figure 9.—Flocculated system

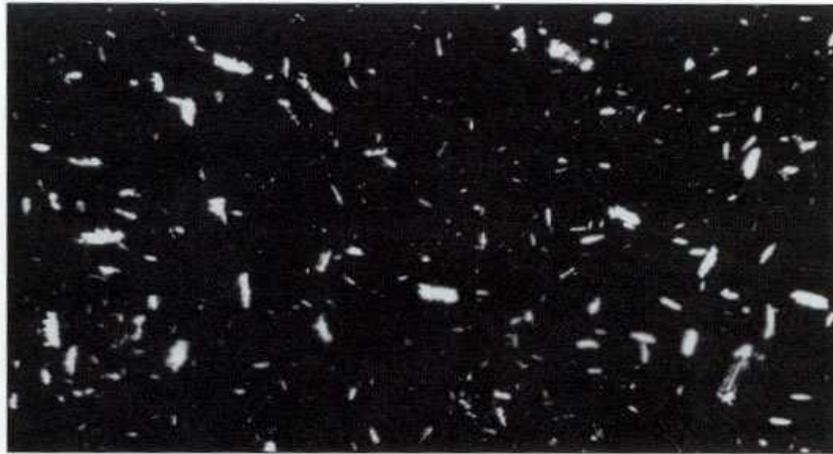


Figure 10.—Fully dispersed system

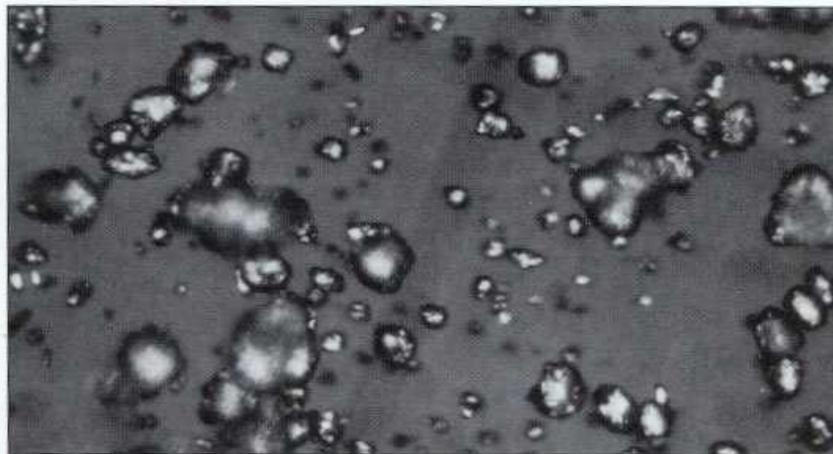


Figure 11.—Undispersed system

Determinación del Volumen de sedimentación



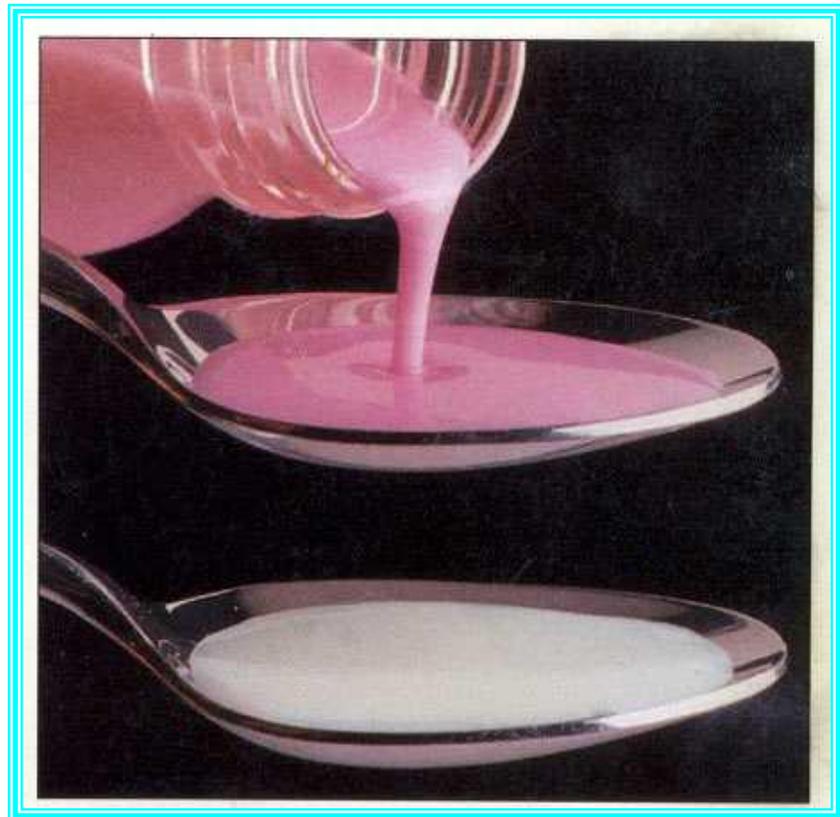
Determinación del Peso Específico



Valoración por Método Iodométrico



ASPECTO IDEAL DE LAS SUSPENSIONES EXTENPORANEAS



BIBLIOGRAFIA

1. Dr. José Helman, Farmacotécnica teórica y práctica. Cia. Editorial Continental, S.A. de C.V, México. Cuarta impresión Noviembre de 1984. Tomos II, VI.
2. Ph R Dr. Alfred Darr, Tecnología farmacéutica. Editorial Acribia-Zaragoza (España). 1^{era} Edición, Página 125; 1981.
3. Dr. Luis A. Romo S, PhD, Coloide física - Coloide química Fenómeno de superficie. Editorial Universitaria. 1^{era} Edición Quito ó Ecuador, Páginas: 579, 580, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603. 1981.
4. Martín Cook Levality Osol. Tice Ven Meter, Farmacia práctica de Remington. Editorial Hispanoamérica. 19^{ena} Edición. Página 408; 1995.
5. Dra. Ina Moreaux De Nouel, Suspensiones farmacéuticas. Revista Farma Internacional. 2000.
6. Dr. Vicente Montejo Garcini Guedas, Tecnología farmacéutica. Editorial Acribia ó Zaragoza (España). 4^{ta} Edición, Página 186; 1981.
7. Sbarbati Norma, Estabilidad de Medicamentos. Editorial El Ateneo. Buenos Aires ó Argentina. Páginas: 135, 136, 139. 1975.
8. Litten Manuel, Farmacología experimental clínica. Editorial Hispanoamérica. 6^{ta} Edición. 1980.
9. Pharmaceutical Emulsions and Suspensions. Revista FMC Corporation. 1994.
10. The official Compendie of Standars. Farmacopea. XXII 1999.

11. Dr. Emilio Rosenstein Ster, Diccionario de especialidades farmacéuticas. 2^{da} Edición. Ecuador. 2000.

12. Laboratorios Tofis. Guayaquil. Metodología analítica del polvo para suspensión de amoxicilina. 2000.

INDICE

INTRODUCCÖN	1
1 <i>SUSPENSIONES</i>	4
1.1 CONCEPTO	4
1.1.1 <i>MÉTODOS PARA LA DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE LAS PARTÍCULAS:</i>	5
1.1.2 <i>ASPECTOS BÁSICOS DE LAS SUSPENSIONES</i>	10
1.1.2.1 <i>ENERGÍA SUPERFICIAL E INESTABILIDAD DE LAS SUSPENSIONES</i>	10
1.1.2.2 <i>TEORÍA DE DERYAGUIN-LANDAU- VERWEY Y OVERBEEK (DLVO)⁽³⁾.</i>	13
1.1.2.3 <i>SOBREPOSICIÓN DE CAPAS DOBLES</i>	14
1.1.2.3.1 <i>ENERGÍA DE REPULSIÓN</i>	15
1.1.2.3.2 <i>ENERGÍA DE ATRACCIÓN.</i>	25
1.1.2.3.3 <i>ENERGÍA NETA DE INTERACCIÓN.</i>	29
1.1.3 <i>GRADO DE FLOCULACIÓN.</i>	34
1.1.4 <i>VOLUMEN DE SEDIMENTACIÓN⁽⁴⁾.</i>	36
1.1.5 <i>PRINCIPALES COMPONENTES DE UNA SUSPENSIÓN.</i>	36
1.1.6 <i>PREPARACIÓN DE SUSPENSIONES⁽²⁾</i>	38
1.1.6.1 <i>CLASES DE SUSPENSIONES⁽⁵⁾</i>	39
1.1.6.2 <i>REOLOGÍA DE LAS SUSPENSIONES.</i>	40
1.1.6.3 <i>ESTABILIDAD DE LAS SUSPENSIONES</i>	43
1.1.6.3.1 <i>CRITERIOS DE ESTABILIDAD.</i>	43
1.1.6.3.2 <i>FACTORES QUE INCIDEN EN LA ESTABILIDAD.</i>	45
1.1.6.3.3 <i>CAUSAS DE INESTABILIDAD⁽⁷⁾</i>	46
1.1.6.4 <i>INCOMPATIBILIDADES.</i>	47
1.1.6.4.1 <i>INCOMPATIBILIDADE FÍSICAS¹⁴</i>	49
2 AGENTES SUSPENSORES	52
2.1 CLASIFICACIÓN DE LOS AGENTES SUSPENSORES	54
2.1.1 <i>CARBOXIMETILCELULOSA SÓDICA</i>	55
2.2 AVÍCELES COLOIDALES RC / CL ⁽⁹⁾	56
2.3 CLASIFICACIÓN DE AVÍCELES ⁽⁵⁾	58
2.3.1 <i>DIFERENCIAS ENTRE EL AVICEL RC Y CL</i>	59
2.3.1.2 <i>CUALIDADES</i>	60
2.3.2 <i>PROPIEDADES REOLÓGICAS</i>	61
2.3.2.1 <i>TIXOTROPÍA</i>	61
2.3.2.2 <i>EFECTOS DE HIDROCOLOIDES</i>	62
2.3.2.3 <i>EFECTOS DE LA TEMPERATURA</i>	62

2.3.2.4	EFEECTO DEL PH	62
2.3.3	AVICEL RC Y CL COMO UN AGENTE DE SUSPENSIÓN	62
2.3.3.1	FLOCULACIÓN / ELECTRÓLISIS	63
2.3.3.2	COLOIDE PROTECTOR	63
2.4	ESTUDIO DEL PRINCIPIO ACTIVO	64
2.4.1	MECANISMOS DE ACCIÓN DE LAS PENICILINAS SOBRE LAS BACTERIAS.	66
2.4.2	MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA AMOXICILINA ⁽¹¹⁾	67
2.4.3	EFECTOS ADVERSOS ⁽¹¹⁾	68
2.4.4	FENÓMENOS DE HIPERSENSIBILIDAD	68
2.4.5	EMPACADO Y ALMACENAJE	69
2.4.6	COMPOSICIÓN	69
2.4.7	DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN ⁽¹¹⁾	70
3	PROBLEMA	72
3.1	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	72
3.1.1	HIPÓTESIS	72
3.2	OBJETIVOS	72
3.2.1	GENERAL	72
3.2.2	ESPECÍFICOS	73
3.2.3	COLATERALES	73
3.3	VARIABLES DE ESTUDIO	73
3.3.1	VARIABLES CUALITATIVAS:	73
3.3.2	VARIABLES CUANTITATIVAS	74
3.3.3	VARIABLES INTERVINIENTES	74
3.3.4	DEFINICIÓN DE VARIABLES	74
3.4	MATERIALES Y METODOS	75
3.4.1	Muestra:	76
3.4.2	Criterios de inclusión.	76
	¡Error! No se encuentra el origen de la referencia. MATERIALES Y MÉTODOS ¡Error! Marcador no definido.	
	¡Error! No se encuentra el origen de la referencia. PARTE PRÁCTICA ¡Error! Marcador no definido.	
4.1.1	TAMAÑO DE PARTÍCULA	77
4.2	ENSAYOS ORGANOLÉPTICOS ⁽¹²⁾	79
	<i>Apariencia visual</i>	
	<i>Olor</i>	
	<i>Sabor</i>	
4.3	PESO ESPECÍFICO	80
4.4	VOLUMEN DE SEDIMENTACIÓN	81
4.5	IDENTIFICACIÓN DEL PRINCIO ACTIVO ⁽¹⁰⁾	81
4.6	ENSAYO IODOMÉTRICO.	82
4.6.1	PROCEDIMIENTO	82

5	<i>RESULTADOS E INTERPRETACIÓN:</i>	85
5.1	INTERPRETACIÓN	110
6	<i>CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.</i>	112
6.1	CONCLUSIONES	112
6.2	RECOMENDACIONES	113; Error!No se encuentran entradas de índice.

INDICE

INTRODUCCIÓN

1	SUSPENSIONES	4
1.1	CONCEPTO	4
1.1.1	MÉTODOS PARA LA DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE LAS PARTÍCULAS:.....	5
1.1.2	ASPECTOS BÁSICOS DE LAS SUSPENSIONES	10
1.1.3	GRADO DE FLOCULACIÓN.	34
1.1.4	VOLUMEN DE SEDIMENTACIÓN ⁽⁴⁾	36
1.1.5	PRINCIPALES COMPONENTES DE UNA SUSPENSIÓN.	36
1.1.6	PREPARACIÓN DE SUSPENSIONES ⁽²⁾	38
2	AGENTES SUSPENSORES	52
2.1.	CLASIFICACIÓN DE LOS AGENTES SUSPENSORES	54
2.1.1	CARBOXIMETILCELULOSA SÓDICA.....	55
2.2	AVÍCELES COLOIDALES RC / CL⁽⁹⁾	56
2.3	CLASIFICACIÓN DE AVÍCELES⁽⁵⁾	58
2.3.1	DIFERENCIAS ENTRE EL AVICEL RC Y CL.....	59
2.3.2	PROPIEDADES REOLÓGICAS.....	61
2.3.3	AVICEL RC Y CL COMO UN AGENTE DE SUSPENSIÓN.....	62
2.4	ESTUDIO DEL PRINCIPIO ACTIVO	64
2.4.1	MECANISMOS DE ACCIÓN DE LAS PENICILINAS SOBRE LAS BACTERIAS.....	66
2.4.2	MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA AMOXICILINA ⁽¹¹⁾	67
2.4.3	EFECTOS ADVERSOS ⁽¹¹⁾	68
2.4.4	FENÓMENOS DE HIPERSENSIBILIDAD	68
2.4.5	EMPACADO Y ALMACENAJE.....	69
2.4.6	COMPOSICIÓN.....	69
2.4.7	DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN ⁽¹¹⁾	70
3	PROBLEMA	72
3.1	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	72
3.1.1	HIPÓTESIS.....	72
3.2	OBJETIVOS	72
3.2.1	GENERAL.....	72
3.2.2	ESPECÍFICOS.....	73
3.2.3	COLATERALES.....	73
3.3	VARIABLES DE ESTUDIO	73

3.3.1	VARIABLES CUALITATIVAS:	73
3.3.2	VARIABLES CUANTITATIVAS	74
3.3.3	VARIABLES INTERVINIENTES.....	74
3.3.4	DEFINICIÓN DE VARIABLES	74
3.4	MATERIALES Y METODOS.....	75
3.4.1	Muestra:	76
3.4.2	Criterios de inclusión.....	76
4	MATERIALES Y MÉTODOS.....	77
4.1	PARTE PRÁCTICA.....	77
4.1.1	TAMAÑO DE PARTÍCULA.....	77
4.2	ENSAYOS ORGANOLÉPTICOS⁽¹²⁾	79
4.3	PESO ESPECÍFICO.....	80
4.4	VOLUMEN DE SEDIMENTACIÓN.....	81
4.5	IDENTIFICACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO⁽¹⁰⁾	81
4.6	ENSAYO IODOMÉTRICO.....	82
4.6.1	PROCEDIMIENTO.....	82
5	RESULTADOS E INTERPRETACIÓN:.....	85
5.1	INTERPRETACIÓN.....	110
6	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	112
6.1	CONCLUSIONES.....	112
6.2	RECOMENDACIONES.....	113
ANEXOS	114	
ANEXO 1	DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE PARTICULA.....	114
ANEXO 2	VOLUMEN DE SEDIMENTACIÓN.....	115
ANEXO 3	PESO ESPECÍFICO.....	116
ANEXO 4	VALORACIÓN IODOMETRICA.....	116
ANEXO 5	FOTOGRAFIAS.....	117
BIBLIOGRAFIA.....	124	