

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA  
UNAN - LEON  
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS  
ESCUELA DE FARMACIA**



**TEMA: "FORMULACION DE UNA BASE PARA SUSPENSION  
RECONSTITUIDA A NIVEL PILOTO"**

**MONOGRAFIA PARA OPTAR AL TITULO DE:**

**LICENCIADA EN FARMACIA Y QUIMICA**

**AUTORAS: SILVIA ELENA BALDIZON PICHARDO**

**LEDA MARIA BERTRAND RAMOS**

**TUTOR: LIC. ELENA BALLADARES CUADRA**



**LEON, NICARAGUA 2001**



*Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua*  
*UNAN - LEON*  
*Facultad de Ciencias Químicas*  
*ESCUELA DE FARMACIA*

---

**TEMA:** Formulación de una base para suspensión  
Reconstituida a Nivel Piloto.



*Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua*  
*UNAN - LEON*  
*Facultad de Ciencias Químicas*  
*ESCUELA DE FARMACIA*

---

# DEDICATORIA



w  
42  
B1778  
2001

178.037

C.1

## DEDICATORIA

*Dedico este trabajo monográfico a DIOS quien nos da la vida y el deseo de superarnos para seguir adelante.*

*A mi esposo Carlos A. Pereira P. que con mucho amor y sacrificio me ayudo en todo lo necesario para lograr mi meta.*

*A mis padres Roger Baldizón y María G. Pichardo por su apoyo incondicional y por ayudarme a vencer todos los obstáculos que se han presentado a lo largo de mi vida.*

*A mis hermanos por ayudarme en todo lo necesario para seguir adelante.*

*A mis amigas que con mucho amor y paciencia me apoyaron y me ayudaron a lo largo de estos cinco años, en especial a Leda María Bertrand Ramos.*

**SILVIA ELENA BALDIZON PICHARDO.**





## DEDICATORIA

*Dedico este trabajo monográfico con mucho amor :*

*Principalmente a DIOS, que ha sido mi luz y mi refugio en las dificultades que a lo largo de mi vida se han presentado, y mi paz y alegría en cada momento de felicidad que he vivido.*

*A mis padres Danilo Bertrand H. y Leda Ramos que con su esfuerzo, amor y Paciencia han sido mi apoyo incondicional y me han ayudado a levantarme para seguir adelante en cada dificultad que se me ha presentado.*

*A mis hermanos Danilo y Ulises Bertrand que me han transmitido tranquilidad y alegría.*

*A mis amigas Silvia Baldizón e Ivette Escoto por estar conmigo en los buenos y malos momentos que se han presentado a lo largo de mi carrera.*

**LEDA MARÍA BERTRAND RAMOS.**

---



*Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua*  
**UNAN - LEON**  
*Facultad de Ciencias Químicas*  
**ESCUELA DE FARMACIA**

---

# **AGRADECIMIENTO**



## AGRADECIMIENTO

*Agradecemos:*

- *A DIOS sobre todas las cosas por habernos permitido concluir este trabajo monográfico y por habernos iluminado para lograr una meta más en nuestra vida.*
  - *A nuestra tutora Lic. Elena Balladares Cuadra por habernos brindado su apoyo incondicional en todo lo necesario para poder realizar este trabajo monográfico y por habernos transmitido sus conocimientos a lo largo de nuestra carrera.*
  - *Al Lic. Vernon Pachelli Montenegro por su colaboración en la realización de este trabajo.*
  - *Y a todas las personas que aportaron de forma positiva en nuestra formación profesional.*
-



## INDICE

-INTRODUCCION.....	1
-OBJETIVOS .....	2
-MARCO TEORICO .....	3
-DISEÑO METODOLOGICO .....	19
-RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS .....	22
-CONCLUSIONES .....	28
-RECOMENDACIONES .....	29
-BIBLIOGRAFIA .....	30
-ANEXOS .....	32

---



*Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua*  
*UNAN - LEON*  
*Facultad de Ciencias Químicas*  
*ESCUELA DE FARMACIA*

---

# INTRODUCCION



## INTRODUCCION

Aunque convencionalmente las suspensiones pueden ser administradas inmediatamente hay una categoría de suspensiones que requieren previa mezcla para su administración, este tipo de formulaciones son las suspensiones para reconstituir que son mezclas secas que requieren la adición de agua a la hora de dispersarla. Este tipo de formulaciones son elaboradas para evitar problemas de estabilidad física y química que ha menudo se presentan en las suspensiones convencionales.

El objetivo de este trabajo monográfico es elaborar una base de suspensión para reconstituir y así poder adecuar a la fórmula principios activos insolubles para obtener una suspensión estable que reúna las características de una buena suspensión reconstituida como son:

- a) Buena viscosidad.
- b) Fácil redispersión.
- c) Importante volumen de sedimento.

Al mismo tiempo se pretende ampliar los conocimientos teóricos - prácticos acerca de este tipo de formulaciones siendo este un aporte para la Facultad de Ciencias Químicas de manera, que esta experiencia pueda ser realizada por las futuras generaciones en los laboratorios de esta facultad.



Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua  
UNAN - LEON  
Facultad de Ciencias Químicas  
ESCUELA DE FARMACIA

---

# OBJETIVOS



## **OBJETIVO GENERAL:**

Formular una base para suspensión reconstituida a nivel piloto.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

Seleccionar los excipientes adecuados a la forma farmacéutica:

Determinar el método de preparación.

Realizar los controles necesarios para asegurar la estabilidad de la suspensión elaborada.



Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua  
UNAN - LEON  
Facultad de Ciencias Químicas  
ESCUELA DE FARMACIA

---

# MARCO TEORICO



## MARCO TEORICO

### SUSPENSIONES PARA RECONSTITUIR

Las suspensiones para reconstituir son mezclas secas que necesitan de la adición de agua y agitación en un tiempo determinado para una dispersión homogénea de la misma.

La razón común más importante para la formulación de suspensiones reconstituidas es la inadecuada estabilidad química de la droga en un vehículo acuoso. En estos casos la disolución o la suspensión regular de la droga resulta en una muy corta vida del anaquel.

Otra razón para realizar este tipo de formulaciones es para evitar problemas de estabilidad física que a menudo se presentan en las suspensiones Convencionales, tales como:

- a) Incremento de la solubilidad de la droga debido a cambios de PH de Degradación química.
- b) Incompatibilidad de ingredientes.
- c) Cambios de viscosidad.
- d) Conversiones de polimorfismo y crecimiento de cristales.
- e) Formación de caking.



### **Características requeridas de las suspensiones para reconstituir:**

- 1.- La mezcla de polvos debe ser una mezcla uniforme y de concentraciones apropiadas de cada ingrediente activo.
- 2.- Durante la reconstitución la combinación del polvo debe dispersarse rápidamente y completamente en un vehículo acuoso.
- 3.- Las suspensiones reconstituidas deben dispersarse con facilidad y ser administradas al paciente para proveer una dosis precisa y uniforme.
- 4.- El producto final debe tener una apariencia aceptable.

### **Excipientes de uso frecuente en las suspensiones para reconstituir :**

- 1.- Agente Suspensor.
- 2.- Agente Humectante.
- 3.- Edulcorante.
- 4.- Agentes conservadores
- 5.- Saborizantes.
- 6.- Colorantes.
- 7.- Buffer.



### AGENTE SUSPENSOR:

A la suspensión se le define como un preparado que contiene un material insoluble finamente dividido y suspendido en un medio líquido. Para evitar la aglomeración de las partículas dispersas y para acrecentar la viscosidad del medio, de modo que las partículas sedimenten con mayor lentitud se requiere la presencia de un agente suspensor, el cual tiene la función de formar un coloide protector y esto consiste en envolver las partículas con una película (cargada o no eléctricamente), que reduce la aglomeración.

En la selección de estos hay que considerar los siguientes factores:

- 1.- Capacidad de suspensión en el sistema.
- 2.- Compatibilidad química con todos los componentes.
- 3.- Apariencia y sabor.

Los agentes suspensores se emplean extensamente en la formulación de preparados farmacéuticos para uso oral parenteral y externo. Entre los más comúnmente usados en la suspensiones para reconstituir tenemos:

<u>AGENTE</u>	<u>CARGA IONICA</u>
- Acacia	( - )
- Carboximetilcelulosa sódica	( - )
- Iota Carragina	( - )
- Celulosa microcristalina con carboximetilcelulosa sódica.	( - )
- Povidona	( 0 )
- Propilenglicol alginato	( - )
- Dióxido de Silicona coloidal	( 0 )



- Glicolato sódico de almidón. ( - )
- Tragacanto ( - )
- Goma Xantan ( - )

### AGENTES HUMECTANTES:

La selección de agentes humectantes deben ser cuidadosa por su posible toxicidad. Para que un Agente Humectante actúe eficazmente es necesario que confiera al sistema un equilibrio Hidrófilo-lipófilo comprendido entre seis y nueve.

Las drogas hidrofílicas son humedecidas por un vehículo acuoso, estas drogas pueden ser usualmente incorporadas a suspensiones sin el uso de un agente humectante. Algunas drogas en suspensión sin embargo son hidrofobas ellas repelen el agua y no humedecen con facilidad y para este tipo de droga comúnmente son usadas los surfactantes para ayudar a su dispersión.

Los agentes humectantes deben ser utilizados en bajas concentraciones ya que el exceso de estos pueden producir espumas y otorgan un sabor desagradable.

El polisorbato 80 es un agente humectante común, es no ionico y es químicamente compatible con drogas y con excipientes catiónicos y aniónicos.

Es usado en concentraciones  $< \phi = 0.1 \%$ .

Otro agente humectante común es el laurilsulfato de sodio que es un agente, aniónico y puede ser incompatible con drogas catiónicas.



### **EDULCORANTES:**

Los edulcorantes se utilizan para enmascarar el sabor desagradable de ciertas drogas y alcanzar una aceptación en los pacientes que usan estos productos. Algún incremento en la viscosidad por acción del edulcorante puede ayudar a la suspensión de las partículas de la droga, por ejemplo la sucrosa que puede ejercer las funciones de edulcorante y de agente suspensor y sirve como diluyente en las mezclas secas.

Otros edulcorantes incluyen:

- Manitol.
- Dextrosa.
- Sacarina sódica.

### **AGENTES CONSERVADORES:**

Los agentes conservadores son sustancias que al ser añadidas en determinada proporción a una forma farmacéutica evita la proliferación de microorganismos en condiciones normales de almacenamiento y manipulación.

En el caso de las suspensiones reconstituidas los agentes conservadores son indispensables ya que los agentes suspensores y edulcorantes son frecuentemente un medio propicio para el crecimiento de microorganismos.

Para la selección de los agentes conservadores entre los factores que hay que tomar en cuenta tenemos:

El PH del producto ya que la acidez y alcalinidad del medio tiene marcada influencia sobre el crecimiento o inhibición microbiana, por ejemplo los ácidos benzoicos y salicílicos son mucho más efectivo a medida que



disminuye el PH, es decir que cuanto más ácido es el medio menor es la cantidad de conservador requerida.

La presencia de fármacos con acción bactericida o bacteriostática ya que esto modifica la concentración del agente conservador requerida.

En el caso de las suspensiones reconstituidas un factor muy importante a tomar en cuenta es la solubilidad de los agentes conservadores lo que se convierte en una limitante para su selección ya que la mayoría de ellos requieren bastante tiempo para disolverlos como por ejemplo el ácido sórbico y el metil o propil hidroxibenzoato ( parabenos ), es por eso que se deben seleccionar aquellos que sean fácilmente solubles como el benzoato de sodio y el propionato de sodio para garantizar que una vez reconstituida la suspensión quede ésta protegida del crecimiento de microorganismo.

Así mismo la sucrosa en concentraciones suficientes ( 60 % w/w ) puede ayudar a la prevención de microorganismo.

### **SABORIZANTES:**

La selección de los agentes saborizantes para los productos farmacéuticos especialmente de uso pediátrico y en este caso para las suspensiones reconstituidas es muy importante y hay que considerar varios factores:

Si se desea enmascarar el sabor desagradable de algunos de los componentes de la fórmula o solamente conferirle sabor agradable al medicamento.

El saborizante debe ser compatible con los componentes de la formulación y se utilizan sabores naturales o artificiales que tengan algo en común con el principio activo.



Entre los más usados tenemos sabores frutales como:

- Frambuesa.
- Piña.
- Fresa.
- Naranja.
- Cereza.
- Etc.

#### **COLORANTES:**

En la selección de los mismos hay que considerar los colorantes que legalmente son admitidos por la FDC y deben ser compatibles con el resto de los componentes, así como también su solubilidad, el efecto del PH, la carga iónica de los mismos, el efecto de otros componentes sobre la estabilidad de los mismos para evitar cambios en la coloración del producto final.

#### **BUFFER :**

Para la selección del buffer hay que considerar los siguientes criterios:

- 1.- El buffer debe tener una capacidad adecuada al rango de PH deseado.
- 2.- El buffer debe ser biológicamente seguro para el uso que se desea.
- 3.- El buffer debe mostrar un efecto muy bajo o que no afecte la estabilidad del producto final.
- 4.- El buffer debe permitir un aceptable sabor y color del producto.

Las sales bufferes son comúnmente usadas en las formulaciones farmacéuticos para mantener el PH de estabilidad de los líquidos incorporados.



Generalmente en las suspensiones reconstituidas se utiliza como estabilizante al ácido cítrico y citrato de sodio.

## **Preparación de mezclas secas :**

Existen 3 tipos de preparación de mezclas secas y son:

- 1.- Combinación de polvo.
- 2.- Productos de granulado.
- 3.- Productos de combinación.

### **1.- Combinación de polvo:**

- Se realiza mediante mezclas de los componentes en forma de polvos. Los componentes que se presentan en pequeñas cantidades pueden requerir una operación mezclando 2 fases:
- En la primera fase tales componentes pueden ser mezclados con una porción de un mejor auxiliar que ayude a su dispersión.
- La segunda fase comprende la mezcla del resto de los componentes.

### **Ventajas:**

- Mínima probabilidad para tener problemas de estabilidad.
- Es económico.

### **Desventajas :**

- Presenta problemas de homogeneidad.
- Problemas de segregación.



- Sí hay pobre flujo puede causar pérdida de componentes activos.
- Desmezcla.
- Elevada humedad.

## **2.- Productos Granulados:**

- El proceso usual es granulación por vía húmeda.
- La droga puede ser secada y mezclada con los otros componentes.

La granulación por vía húmeda usualmente consiste en los siguientes pasos:

- a- Humedecimiento de los polvos.
- b.- Granulación de la masa húmeda a través de un tamiz.
- c- Secado de los gránulos.
- d.- Calibración del granulado.

### **Humedecimiento de los Polvos:**

- Para humedecer los polvos se puede utilizar solventes, soluciones aglutinantes o dejar aglomerar el polvo.
- Como solventes se emplea el agua, alcohol, mezclas agua alcohol y agua-alcohol-éter.

El solvente que se elija no debe disolver mucho el polvo o granular, para evitar la obtención de un granulado muy húmedo o muy poroso.



### **Granulación:**

La masa húmeda se hace pasar a través de un tamiz de malla adecuada.

### **Secado:**

El secado se hace en estufas dotadas de aire caliente, calentadas a 30-50°C. La temperatura de secado es muy importante por cuanto algunos componentes pueden experimentar alteraciones.

### **Calibración de granulado:**

Una vez seco el granulado se hace pasar nuevamente por un tamiz de malla más pequeño que los utilizados en la granulación. Esta operación tiene por objeto fragmentar algunos granos que se encuentran aglomerados y se debe realizar por simple agitación y no se debe obligar al granulado a pasar a través de las mallas del tamiz.

### **VENTAJAS:**

- Mejor apariencia.
- Características de flujo.
- Menos problemas de segregación.
- Menos generación de polvo.

### **DESVENTAJAS:**

- Requiere más equipo y energía
- El líquido residual puede reducir la estabilidad del producto.



### **3. - Productos de combinación:**

Los polvos y los componentes granulados pueden ser combinados para vencer algunas desventajas de productos granulados. El método general consiste primero en granular algunos de los componentes y luego mezclarlos con el resto de los componente.

Usualmente se granula la droga y los componentes de partículas finas, entrando o no en el proceso de granulación un porcentaje de diluyente, la presencia de un diluyente ayuda a mejorar el flujo, reduce la segregación y formación de polvo.

#### **VENTAJAS:**

- Costo reducido.

#### **DESVENTAJAS:**

- Se incrementa el riesgo de que la mezcla no sea uniforme.

### **Proceso para la obtención de mezclas secas.**

Para la obtención de mezclas secas se recomienda:

- 1.- Usar el mezclado eficientemente. Evaluar el proceso mediante la verificación de lotes el equipo de la escala piloto, no a escala de laboratorio.
- 2.- Determinar una duración adecuada del tiempo de mezcla.
- 3.- Evitar acumulación de calor y humedad durante el mezclado.



4.- Establecer variaciones en el límite temperatura / humedad. Una regla general es de 70°C y menor o igual al 40 % de humedad relativa.

5.- Proteger de la humedad depositándolo en contenedores que contengan sílica gel.

6.- Realizar los controles de uniformidad del lote tomando muestras de la parte superior, media y del fondo del contenedor de mezclas secas.

Al mezclar los polvos ocurren posibles problemas de flujos, lo que provoca desmezclas, segregación y acumulación de humedad y esto puede ocurrir durante el proceso o cuando la mezcla seca sea completada. El pobre flujo o caking, ocurren a menudo cuando las partículas individuales se fusionan a la vez.

Son muchas las causas reportadas, las cuales incluyen:

\* Pobre estabilidad debido a altas temperaturas.

\* Cambios de superficie.

\* Variación de humedad relativa.

\* Cristalización.

\* Embalaje debido al peso del polvo.

Un método común de medir el flujo, es por determinación del ángulo de reposo. Cuando una mezcla o polvo es vertido hacia una superficie horizontal, se forman una figura cónica y el ángulo formado entre la superficie del cono y la base horizontal es el ángulo de reposo.

Un ángulo de reposo menor o igual a 38 grados indica buen flujo.



Un ángulo de 38 a 42 grados indica que el polvo tiene regular fluidez, pero un ángulo mayor de 42 grados indica pobre flujo.

## **ESTABILIDAD**

### **Estabilidad Química**

La estabilidad química es uno de los elementos más importantes, más en las suspensiones reconstituidas que en las suspensiones convencionales ya que generalmente la droga tiene pobre estabilidad en presencia de agua.

Las drogas que deben de ser formuladas como suspensiones para ser reconstituidas son aquellas que se degradan por hidrólisis, que son fotosensibles y las que son susceptibles a oxidarse.

Las evaluaciones de las suspensiones orales reconstituidas deberán realizarse en un contenedor del mismo material en los cuales el producto será puesto al mercado ya que el reempaque de las suspensiones reconstituidas pueden acelerar la degradación.

Algunas drogas son frecuentemente sometidas a elevadas temperaturas para determinación de la vida media ( Estudios de estabilidad acelerado ). Pero este ensayo no es adecuado para sistemas dispersos, ya que realizado a altas temperaturas, causa grandes cambios en las propiedades físicas tales como:



viscosidad, cambios irreversibles de la degradación o precipitación de los polímeros en la dispersión y pueden causar cambios en la solubilidad de la droga; además puede alterar el orden de la cinética de degradación.

## Estabilidad Física

La estabilidad física se debe evaluar tanto en mezclas seca como en las suspensiones reconstituidas, esto incluye medidas de volumen de sedimento y facilidad de redispersión.

El volumen de sedimento es obtenido midiendo la altura de las partículas sedimentadas.

Un alto volumen de sedimentación indica una buena capacidad de suspensión, en cambio la formación de un sedimento compacto de partículas que no pueden ser redispersadas tendrá un volumen de sedimento menor.

El fenómeno de sedimentación es expresado utilizando la relación siguiente (Volumen de sedimentación F).

$$F = \frac{H_u}{H_o}$$

$H_u$  = altura del sedimento en el equilibrio.

$H_o$  = altura original del sedimento.



Así mismo el tamaño de las partículas es un factor significativo en determinar la elegancia de la formulación, ausencia de caking. El tamaño de la partícula puede tener una profunda influencia en la viscosidad o consistencia de una suspensión si está por arriba del 40% del contenido sólido.

La mayoría de las suspensiones farmacéuticas tienen partículas de un diámetro entre 1 - 50 micrones. La reducción del tamaño de la partícula tiene un efecto provechoso sobre la estabilidad física de una suspensión. El método más eficiente para producir partículas finas es por molienda seca tales como: micropulverización, previa a la suspensión.

Tanto el número de las partículas dispersadas como el tamaño y forma de las partículas pueden influir en las propiedades totales, físicas y químicas de la suspensión farmacéutica de interés.

Es importante tener información sobre las formas de las partículas para conocer el comportamiento de las suspensiones. La forma de la partícula es un factor para comprender el tamaño del sedimento y las características de sedimentación. El tamaño y la forma de las partículas pueden influir en la sedimentación y en la resuspensión del sedimento.

Por otro lado un incremento en la viscosidad produce una disminución en el rango de sedimentación e incrementa la estabilidad física.



La viscosidad es también incrementada por la fracción de volumen de partículas.

El método más común para incrementar la viscosidad es adicionando un agente suspensor, pero también una alta viscosidad es indeseable si esta interfiere con la redispersión de las partículas sedimentadas. La facilidad de redispersión es una evaluación cualitativa y puede ser expresada de la siguiente manera:

- a) Con facilidad.
- b) Moderada.
- c) Dificultosa.
- d) Entortada.

Otra forma de expresar la facilidad de redispersión es por el número de inversiones requeridas para redispersarse .



*Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua*  
*UNAN - LEON*  
*Facultad de Ciencias Químicas*  
*ESCUELA DE FARMACIA*

---

# **DISEÑO METODOLÓGICO**



## Diseño Metodológico

Para iniciar el desarrollo de la formulación de una base para elaborar una suspensión Reconstituida, se investigó a fondo cada uno de los componentes de la fórmula para ver si existía alguna incompatibilidad entre ellos y así evitar cualquier problema que se pudiera presentar durante el desarrollo tecnológico de nuestra formulación.

### Procedimiento:

Se procedió a seleccionar tres principios activos insolubles en agua, así como también dos agentes suspensores comúnmente usados en este tipo de suspensiones a diferentes concentraciones.

Se utilizó como agente edulcorante a la Sacarosa (Azúcar glass) variando las concentraciones de la misma hasta obtener el volumen aparente adecuado, el resto de los componentes y sus concentraciones permanecieron invariables. El resto de los componentes seleccionados fueron ácido cítrico y citrato de sodio como estabilizante de la suspensión, benzoato de sodio como agente conservador y tween 80 como agente humectante.

La técnica de preparación fue la misma en todas las preparaciones realizadas y consistió en lo siguiente:

- 1.- Tamizar todos los componentes de la fórmula .



- 2.- Pesar cada uno de los componentes.
- 3.- Humectar el principio activo con el Tween 80.
- 4.- Preparar el buffer (mezclar ácido cítrico más citrato de sodio).
- 5.- Mezclar el agente suspensor más benzoato de sodio, más el buffer, más el principio activo humectado y la cuarta parte del azúcar.
- 6.- Luego incorporar de forma geométrica el resto del azúcar y homogenizar.
- 7.- Humedecer la mezcla con el alcohol puro y luego hacerla pasar por un tamiz de 0.4mm.
- 8.- Secar aproximadamente a 60° C.
- 9.- Tamizar nuevamente por un tamiz de 0.4mm.

Al granulado obtenido se le determinó el volumen aparente colocando el granulado en una probeta de 100ml para medir el volumen y poder establecer el volumen aparente aceptable para la fórmula deseada .

Luego se procedió a reconstituirla, y al día siguiente a cada una de las suspensiones elaboradas se les determinó:

- a) Volumen de sedimento: Lo cual se realizó colocando cada una de las preparaciones en probetas de 100ml y una vez que el volumen fue constante se procedió a medirlo.
- b). Redispersión: para observar la facilidad de redispersión del sedimento las muestras fueron colocadas en probetas graduadas de 100 ml y una vez que el



volumen de sedimento fue constante se procedió a realizar los movimientos de bamboleo, midiendo el número de inversión para que el sedimento esté totalmente disperso.

c) Viscosidad: Esta se realiza a través de un viscosímetro contravés rotacional.

Finalmente después de valorar los resultados obtenidos se selecciona la fórmula que reunirá las características deseadas.



Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua  
UNAN - LEON  
Facultad de Ciencias Químicas  
ESCUELA DE FARMACIA

---

# RESULTADO Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

TABLA NO. 01  
FORMULA "A"

COMPARACION DEL VOLUMEN APARENTE A DIFERENTES  
CONCENTRACIONES DE AZUCAR GLASS

Componentes	Ensayos	No. 1	No. 2	No. 3
Principio Activo		5%	5%	5%
Goma Xantán		-	1%	1%
Metilcelulosa		1%	-	-
Azúcar Glass		60gr	30gr	20gr
Tween 80		0.08gr	0.08gr	0.08gr
Benzoato de Sodio		0.1gr	0.1gr	0.1gr
Acido Cítrico		0.25gr	0.25gr	0.25gr
Citrato de Sodio		0.25gr	0.25gr	0.25gr
VOLUMEN APARENTE		120ml	78ml	53ml

Como podemos observar en esta tabla, se realizaron 3 ensayos variando la concentración de azúcar glass, la fórmula No. 2 que utilizó una concentración de azúcar Glass de 30%, es con la que se obtuvo un volumen aparente aceptable de 78 ml que ocupa 2/3 del frasco seleccionado para obtener una suspensión reconstituida de 100 ml, en cambio en la fórmula No.1, el volumen aparente sobrepasa la capacidad del frasco y en la fórmula No. 3 a pesar que se ocupa un volumen aparente menor, las características organolépticas, como el sabor, tienen menor ventaja con respecto a la fórmula No. 2.

**TABLA NO. 02**

**DETERMINACION DEL VOLUMEN APARENTE UTILIZANDO TRES  
PRINCIPIOS ACTIVOS INSOLUBLES**

Componentes	P. A			P. A		
	A	B	C	A	B	C
Principio Activo	5%	5%	5%	5%	5%	5%
Metilcelulosa	3%	3%	3%	-	-	-
Goma Xantan	-	-	-	0.70%	0.70%	0.70%
Azúcar Glass	30%	30%	30%	30%	30%	30%
Benzoato de Sodio	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
Acido Cítrico	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%
Citrato de Sodio	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%
Tween 80	0.08%	0.08%	0.08%	0.08%	0.08%	0.08%
Volumen Apparente	75MI	76MI	73MI	79MI	78ML	79MI

Como podemos observar en la tabla No. 2 en todas las formulaciones utilizando tres principios activos insolubles a la misma concentración y dos agentes suspensoros a diferentes concentraciones, el volumen aparente no varió significativamente, manteniéndose en un rango de 73 ml - 79 ml, considerándose aceptable ya que ocupa aproximadamente 2/3 del frasco seleccionado para obtener una suspensión reconstituida de 100 ml.

**TABLA NO. 03**  
**DETERMINACION DEL VOLUMEN DE SEDIMENTO, NUMERO DE INVERSIONES PARA**  
**REDISPERSAR Y APARIENCIA DE DIFERENTES FORMULACIONES**

Componentes	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Principio Activo "A"	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%
Multicelulosa	5%	4%	3%	2%	1%	-	-	-	-	-	-
Goma Xantan	-	-	-	-	-	2%	1%	0.8	0.7	0.6	0.5
Azucar Glass	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%
Tween 80	0.08%	0.08%	0.08%	0.08%	0.08%	0.08%	0.08%	0.08%	0.08%	0.08%	0.08%
Benzoato de Sodio	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
Acido Citrico	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%
Citrato de Sodio	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%
Agua Csp.	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml
Volumen de Sedimento	90ml	93ml	80ml	66 ml	60 ml	87 ml	100ml	100ml	49ml	45ml	26ml
Redispersiones	20 veces	6 Veces	7 veces	75 veces	20 veces	redispersó	1 Vez	8 Veces	5Veces	30 Veces	40 Veces
Apariencia	Altamente Viscoso	Muy Viscoso	Buena Viscosidad	Buena Viscosidad	Poca Viscosidad	Altamente Viscoso	Muy Viscoso	Muy Viscoso	Buena Viscosidad	Baja Viscosidad	Baja Viscosidad

En esta tabla podemos observar los ensayos realizados con el principio activo "A", variando el tipo y la concentración del agente Suspensor. Con metilcelulosa se obtiene un volumen de sedimento entre 60 ml - 93 ml dando mejores resultados a una concentración de 3%, ya que se redispersa fácilmente según parámetros establecidos que son aproximadamente de 1 - 10 veces y aparentemente tiene buena viscosidad, no así al 4 y 5%, que a pesar de tener un volumen de sedimento alto su apariencia no es aceptable por su alta viscosidad. Con Goma Xantan se obtuvo un volumen de sedimento con un rango entre 26 ml - 100 ml, dando mejores resultados a una concentración de 0.7% con un volumen de sedimento de 49 ml y a pesar de que es un poco bajo, tiene una buena redispersión y buena viscosidad, lo contrario sucede a una concentración 0.8, 1 y 2% que a pesar de tener un volumen de sedimento alto, tienen una alta viscosidad, mientras que al 0.6 y 0.5 %, tienen un volumen de sedimento bajo que es difícil de redispersar y presentan baja viscosidad.

**TABLA No. 04**

**DETERMINACION DEL VOLUMEN DE SEDIMENTO, NUMERO DE INVERSIONES PARA REDISPERSAR Y APARIENCIA DE DIFERENTES FORMULACIONES**

Componentes	Ensayos							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Principio Activo "B"	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%
Multicelulosa	5%	4%	3%	2%	-	-	-	-
Goma Xantan	-	-	-	-	2%	1%	0.8	0.7
Azúcar Glass	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%
Benzoato de Sodio	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
Acido Citrico	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%
Citrato de Sodio	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%
Tween 80	0.08%	0.08%	0.08%	0.08%	0.08%	0.08%	0.08%	0.08%
Agua CSP	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml
Volumen de sedimento	95 ml	95 ml no se	98 ml	98 ml	100ml no se	100ml no se	100ml	95 ml
Redispersión	9 Veces	redispersó	1 Vez	7 Veces	redispersó	redispersó	5 Veces	7 Veces
Apariencia	Altamente Viscosa	Muy Viscosa	Muy Viscosa	Muy Viscosa	Altamente Viscosa	Altamente Viscoso	Muy Viscoso	Buena Viscosidad

En esta tabla podemos observar los ensayos realizados al principio activo "B", variando el tipo y la concentracion del agente suspensor, obteniendose mejores resultados con metilcelulosa al 2% ya que presenta un volumen de sedimento de 98 ml y se redispersa fácilmente según parámetros establecidos que son aproximadamente de 1-10 veces y aunque es muy viscoso es menos viscoso que al 3% de metilcelulosa, mientras al 4 y 5% a pesar de tener un buen volumen de sedimento de 95 ml, se redispersan fácilmente y tienen una elevada viscosidad. Con Goma Xantan se obtuvo mejor resultado a una concentración de 0.7% con un volumen de sedimento de 95 ml redispersándose fácilmente y tiene buena viscosidad, no así al 0.8% que a pesar de tener un volumen de sedimento alto de 100 ml y una buena redispersión es muy viscoso. Lo contrario sucede al 1 y 2% que tienen un sedimento alto (100 ml) sin embargo no se redispersan y tienen una elevada viscosidad.

**TABLA No. 5**

**DETERMINACION DEL VOLUMEN DE SEDIMENTO, NUMERO DE INVERSIONES PARA REDISPERSAR Y APARIENCIA DE DIFERENTES FORMULACIONES**

Componentes	1	2	3	4	5	6	7	8
<b>Ensayos</b>								
Principio Activo "C"	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%
Multicelulosa	5%	4%	3%	2%	-	1%	-	-
Goma Xantán	-	-	-	-	2%	1%	0.8	0.7
Azucar Glass	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%
Tween 80	0.08%	0.08%	0.08%	0.08%	0.08%	0.08%	0.08%	0.08%
Benzoato de Sodio	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
Acido Citrico	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%
Citrato de Sodio	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%
Agua Csp	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml
Volumen de sedimento	98ml	88ml	75ml	62ml	100ml	95 ml	70ml	69ml
<b>Redispersión</b>	No se redispersó	5 Veces	7Veces	12Veces	No se redispersó	4 veces	5 Veces	5 Veces
<b>Apariencia</b>	Alamente Viscosa	Muy Viscosa	Buena Viscosidad	Buena Viscosidad	Muy Viscoso	Muy Viscoso	Buena Viscosidad	Buena Viscosidad

En esta tabla podemos observar los ensayos realizados al principio activo "C", variando el tipo y la concentración del agente suspensor, obteniéndose mejores resultados con metilcelulosa al 2%, ya que representa un volumen de sedimento de 62 ml y se redispersa fácilmente según parámetros establecidos que son aproximadamente de 1-10 veces y tiene buena viscosidad, no así al 5%, que a pesar de tener un volumen de sedimento alto no se redispersa fácilmente y aunque al 4% se redispersa fácilmente y ambos tienen un volumen de sedimento alto, para ambos la viscosidad es muy elevada, al 3% sucede lo contrario, tiene un buen volumen de sedimento (75 ml), se redispersa fácilmente, pero es más viscoso que al 2%. Con Goma Xantán se obtuvo mejor resultado a una concentración de 0.7%, presentando un volumen de sedimento de 69 ml, redispersándose fácilmente y tiene buena viscosidad, no así al 0.8% que a pesar de tener un volumen de sedimento de 70 ml y una buena redispersión, es muy viscoso, mientras que al 1% y al 2% a pesar de tener un volumen de sedimento alto son muy viscosos y no se redispersan.

**TABLA No. 6**  
**COMPARACION DE LOS AGENTES SUSPENSORES A LA MEJOR CONCENTRACION**  
**CON RESPECTO A VOLUMEN DE SEDIMENTO, REDISPERSION Y VISCOSIDAD**

Componentes	Principio Activo			A	B	C
Principio Activo	5%	5%	5%	5%	5%	5%
Metilcelulosa	2%	2%	2%	-	-	-
Goma Xantan				0.70%	0.70%	0.70%
Azúcar Glass	30%	30%	30%	30%	30%	30%
Tween 80	0.08%	0.08%	0.08%	0.08%	0.08%	0.08%
Benzoato de sodio	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
Acido cítrico	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%
Citrato de sodio	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%
Agua Csp	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml
Volumen de sedimento	66 ml	98 ml	58 ml	49 ml	95 ml	69 ml
Redispersión	75 veces	7 veces	8 veces	5 veces	7 veces	5 veces
Viscosidad	205 cp	530 cp	120 cp	128 cp	319 cp	126 cp

Como podemos observar en esta tabla se seleccionó metilcelulosa al 2% y Goma Xantan al 0.7%. Con el principio activo "A", se obtuvo mejor resultado utilizando Goma Xantan al 0.7%, ya que el volumen de sedimento fue de 49 ml, además tiene una buena redispersión y una viscosidad de 128 cp; mientras que con metilcelulosa, a pesar de tener un volumen de sedimento mayor y una viscosidad de 205 cp, la suspensión no se redispersa fácilmente.

Con el principio activo "B", se obtuvo mejor resultado con Goma Xantan al 0.7% ya que el volumen de sedimento fue de 95 ml y se redispersa fácilmente y tiene una viscosidad de 319 cp, no así con metilcelulosa que a pesar de tener un volumen de sedimento de 98 ml y redispersarse fácilmente, tiene una elevada viscosidad (530 cp).

Con el principio activo "C", se obtuvo mejor resultado con Goma Xantan al 0.7%, ya que se obtuvo un volumen de sedimento de 69 ml, se redispersa fácilmente y tiene una viscosidad de 126 cp.



*Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua*  
*UNAN - LEON*  
*Facultad de Ciencias Químicas*  
*ESCUELA DE FARMACIA*

---

# CONCLUSIONES



## CONCLUSIONES

Sobre la base de los resultados obtenidos, con goma xantan al 0.7% ensayándola con tres principios activos insolubles es con la que se obtuvo mejores resultados por lo que:

1. Se logró obtener una base para elaborar una suspensión reconstituida a nivel piloto correspondiendo a la siguiente composición cualicuantitativa:

Principio activo	5%
Azúcar glass	30%
Goma Xantan	0.7%
Tween 80	0.08%
Benzoato de sodio	0.1%
Acido Cítrico	0.25%
Citrato de sodio	0.25%
Agua C.S.P.	100 ml

- 2.- La base seleccionada cumple con las especificaciones de suspensiones reconstituidas para los tres principios activos insolubles seleccionados por lo que se puede deducir que podría ser adecuada para incorporar otros principios activos.



*Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua*  
*UNAN - LEON*  
*Facultad de Ciencias Químicas*  
*ESCUELA DE FARMACIA*

---

# RECOMENDACIONES



## RECOMENDACIONES

Se recomienda continuar optimizando esta formulación para futuros trabajos monográficos.



*Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua*  
*UNAN - LEON*  
*Facultad de Ciencias Químicas*  
*ESCUELA DE FARMACIA*

---

# **BIBLIOGRAFIA**



## BIBLIOGRAFÍA

- Herbet A. Liebeman ET.AL

Farmaceutical Dosage Forms : Disperse Systems

Volumen II

Second edition, Revised and expandel.

Páginas: 243-258

- Herbert A. Lieberman.

Joseph L. Kaning.

Third Edition

Lea and Febiger 1968 Philadelphia

Páginas : 459, 460

- José Aniel Pérez

Farmacotecnia

Ediciones S.A Lima, Perú 1967

Páginas: 276, 277, 312



- Remington

Farmacia práctica de Remington  
17va edición

Volumen II

Editorial medica Panamericana

Páginas: 1758, 1761, 1763-1764

- American Pharmaceutical Association

Hanbook of Farmaceutical Excipients

Páginas: 45, 78, 123, 166, 248, 261, 269, 281, 304.





*Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua*  
*UNAN - LEON*  
*Facultad de Ciencias Químicas*  
*ESCUELA DE FARMACIA*

---

# ANEXOS



## A N E X O S

### **METILCELULOSA**

Eter Metílico de Celulosa que Contiene el 27.5 a 31.5% de Grupos Metoxi.

#### **Descripción:**

- Polvo Fibroso o gránulos blancos, las suspensiones acuosas son neutras al tornasol y estables frente a los álcalis y ácidos diluidos.

#### **Solubilidad:**

- Insoluble en éter, Alcohol y cloroformo soluble en ácidos acético glacial y en una mezcla de partes iguales de alcohol y cloroformo se hinchan en agua produciendo una solución coloidal viscosa clara a opalescente insoluble en agua caliente y soluciones salinas saturadas, las sales de los ácidos minerales, en particular de los ácidos polibásicos, fenoles y tanino, hacen coagular a las soluciones de metilcelulosa, pero esto se evita agregando alcohol y diacetato de glicol.

---



**Usos:**

- Sustituto sintético de gomas naturales en aplicaciones farmacéuticas y terapéuticas, se usa como agente dispersante, espesor, emulsificante, cohesivo y revestimiento.

**GOMA XANTAN:**

Polisacárido gomoso de alto peso molecular.

**Descripción:**

Polvo blanco o color crema insípido y de ligero olor orgánico el polvo y las soluciones son estables a 25°C o menos no exhibe polimorfismo las soluciones acuosas son neutras al tornasol.

**Solubilidad :**

1 gr en 3ml de alcohol soluble en agua Caliente y fría.

**Usos:**

Coloide hidrofílico para espesar, suspender, emulsificar y estabilizar sistema de bases acuosas.

---



## TWEEN 80

Formula empírica  $C_{64}H_{125}O_{26}$ .

### Descripción :

Líquido oleoso de color limón o ámbar que tiene olor característico, sabor caliente y un tanto amargo.

PH = 6-8 (Solución acuosa 1:20)

Se descompone a  $25^{\circ}C$

### Solubilidad:

Muy estable en agua, en la que produce una solución inodora y casi incolora. Soluble en alcohol Aceite en Semilla de Algodón, aceite de Maíz acetato de etilo, metanol y toluo; insoluble en Aceite Mineral.

$\eta = 425$  Cps

### Usos :

Se utiliza en productos farmacéuticos Cosméticos y Otros.

### Estabilidad y Condiciones de Almacenamiento:

Los polisorbatos son estables en los electrolitos mezclados con ácidos y bases. Deben preservarse en recipientes que protegen de la Luz y deben almacenarse en condiciones frías.

---



**Incompatibilidades :**

La decoloración o precipitación ocurre con varias sustancias especialmente con fenoles, tanino o componentes ácidos.

**Seguridad:**

Los Polisorbatos son bien tolerados, prácticamente, no irritan son de muy baja toxicidad.

**CITRATO DE SODIO**

Nombre Químico : Sal Trisódica del ácido 2- Hidroxi- 1,2,3 propano

tricarboxílico ( 68-04-02 ), Trisodio -2- Hidroxipropano -  
1,2,Tricarboxilico

dihidratado (6132-04-3)

Formula Empírica :  $C_6H_5 Na_3 O_7 \cdot 2H_2O$

PM = 294.10 Densidad = 1.19 g/Cm<sup>3</sup>

**Descripción:**

Cristales incoloros o polvo blanco cristalino con sabor refrescante salino estable al aire la solución acuosa es levemente alcalina frente al tornasol pero no debe enrojecer la Fenoftaleína. Es estable al aire.

---



**Solubilidad:**

1gr en 1.5 ml de agua a 25° C y 0.6 ml en agua hirviendo insoluble en alcohol.

**Incompatibilidades:**

Es incompatible con las soluciones acuosas ligeramente alcalina y reacciona con Sustancias ácidas, puede precipitar con sales de álcalis. Las sales de Calcio y Estroncio precipitación.

**SACAROSA**

Formula Empírica :  $C_{12} H_{22} O_{11}$

PM = 342.3

Punto de fusión 160°C a 185°C ( con Descomposición )

D = 1.57gr/ml

Rotación específica a 20°C es no menor de 65.9°C.

**Descripción :**

Cristales incoloros o blanco, inodoro y de sabor dulce estable al aire, cuyas soluciones son neutras al tornasol. En soluciones acuosas diluidas al tornasol. En soluciones acuosas diluidas fermenta alcohol y eventualmente ácido acético.

---



- La Sacarosa es hidrolizada por los ácidos minerales diluidos con lentitud en frío y con rapidez al calentarla y formando moléculas de dextrosas y otra de levulosa.

#### Solubilidad:

1gr en 0.5 ml de agua, 170 ml de alcohol y poco más de 0.2 ml de agua hirviendo, insoluble en cloro en forma de éter.

#### Incompatibilidades:

La Sacarosa Puede ser contaminada con trozos de metales pesados. Esto puede producir incompatibilidades con los ingredientes activos. La Sacarosa puede ser contaminada con sulfito, con un alto contenido de sulfito cambia de color. En presencia de ácido concentrado o ácido diluido, la Sacarosa es hidrolizada o convertida a glucosa o fructuosa.

#### Estabilidad Condiciones de almacenamiento:

La buena estabilidad se logra en un cuarto con temperatura moderada y con Humedad Relativa, absorbe el 1% de Humedad. Cuando es calentada a 90° C. Carameliza cuando se calienta aproximadamente a 160°C. Las soluciones diluidas sufren ataque por microorganismos.

---



Usos:

Manufactura de Jarabe, Productos farmacéuticos y adulterantes.

**ACIDO CITRICO**

Nombre químico:

Acido 2- Hidroxi- 1,2,3 Propanotricarboxilico monohidratado.

Formula Empírica:  $C_6H_6O_7 \cdot H_2O$

Peso Molecular = 210.14

Punto de Fusión:  $100^{\circ}C$

Densidad :  $1.665 \text{ g/Cm}^3$

Descripción:

Cristales Traslúcidos incoloros o polvos cristalinos fino o granular blanco, inodoro y de intenso sabor ácido, la forma hidratada y florece en el aire moderadamente seco, pero es un poco deliquescente en el aire húmedo pierde su agua de cristalización a unos  $50^{\circ}C$ . Las soluciones Diluidas pueden enmohecerse ( Fermentación ), y uno de los productos de fermentación es el ácido oleico.

---



**Solubilidad:**

Muy soluble en agua libremente soluble en alcohol, parcialmente soluble en éter.

**Incompatibilidad :**

Es incompatible con el tartrato, álcalis, carbonatos y bicarbonatos alcalinos, acetatos y sulfitos alcalinos. Las soluciones acuosas diluidas pueden fermentar.

**BENZOATO DE SODIO:**

Fórmula empírica:  $C_7H_5O_2$

Peso molecular: 144.11

Densidad:  $1.15 \text{ g/cm}^3$  a  $24^\circ\text{C}$

PH de la solución acuosa a  $25^\circ\text{C} = 8$

**Descripción:**

Polvo granular o cristalino, inodoro, sabor dulce, astringente y salino.

**Solubilidad:**

Un gramo se disuelve en 2ml de agua y 75ml de alcohol.

---



**Incompatibilidades:**

El benzoato de sodio es incompatible con las sales de hierro, de calcio y metales pasados, incluyendo plata y mercurio.

**Usos:**

Antifúngico y bacteriostático, preservativo en concentraciones aproximadamente 0.1%.

