

**UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE FARMACIA  
DPTO. TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA  
TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II**

**MATERIAL DE APOYO PARA EL APRENDIZAJE  
DE SISTEMAS HETEROGÉNEOS:  
SUSPENSIONES**



**PROF. EVELYN PÉREZ**

**OCTUBRE, 2010**

## TEMA Nº 2. SISTEMAS HETEROGÉNEOS: SUSPENSIONES.

**CONTENIDO PROGRAMÁTICO:** Concepto, justificación, ventajas y desventajas. Clasificación según la vía de administración. Aspectos físicoquímicos a ser tomadas en consideración para garantizar la estabilidad y biodisponibilidad en formulaciones líquidas heterogéneas (suspensiones). Suspensiones floculadas y defloculadas, agentes floculantes, parámetros de floculación, herramientas de formulación, criterios de formulación. Constituyentes: principios activos (polvos hidrofílicos e hidrofóbicos) y excipientes (humectantes, levigantes, floculantes, vehículos estructurados). Proceso de manufactura: magistral e industrial. Envase. Empaque. Criterios de selección. Consideraciones sobre almacenamiento y transporte. Controles de calidad de producto en proceso y terminado. Dispensación. Aplicaciones farmacéuticas y cosméticas. Problemas.

**DURACIÓN: 7 horas**

**Objetivo general:** Elaborar suspensiones estables como Forma Farmacéutica.

**Objetivos específicos:** al finalizar el estudio de este tema el estudiante estará en capacidad de:

- Definir las suspensiones como forma farmacéutica.
- Justificar las suspensiones como forma farmacéutica.
- Clasificar las suspensiones según diversos criterios.
- Explicar los aspectos físico-químicos involucrados en la estabilidad física de las suspensiones.
- Establecer diferencias entre las suspensiones floculadas y defloculadas.
- Justificar los ingredientes que debe llevar una suspensión para garantizar la estabilidad física.
- Establecer diferencias entre los diferentes criterios de formulación.
- Establecer técnicas de manufactura generales para la elaboración de suspensiones.
- Establecer criterios para la escogencia del sistema envase-cierre.
- Diseñar rótulos que identifiquen suspensiones como formas farmacéuticas.
- Identificar los controles de calidad aplicados durante el proceso y al producto de una suspensión.
- Establecer las indicaciones que deben dársele al paciente en el momento de dispensar una suspensión.
- Explicar con ejemplos la aplicabilidad de suspensiones en la elaboración de productos farmacéuticos y cosméticos.

### **Bibliografía recomendada.**

Muktans, Y. (2004 – 2005) Guía Spilva de las Especialidades Farmacéuticas. XXVIII Edición. Global Ediciones. Caracas. Venezuela.

Vila, J. (2001) Tecnología Farmacéutica. Editorial Síntesis. Madrid. España. Cap. 4. p. 299 – 316.

Swarbrick, J., et.al. (2000). Coarse Dispersions in Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 20 TH Edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia - USA. Cap. 22. p. 316 - 322.

1ª UNIDAD. TEMA Nº 2.

---

Nairn J.G., (2000). Solutions, Emulsions, Suspensions and Extracts in Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 20 TH Edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia - USA. Cap. 39. p. 721 - 737.

Lieberman, H. et. al. (1996) Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems. Vol. 1. Second Edition. Edit. Marcel Dekker INC. Cap. 2. p. 17-52

Patel, N., et. al. (1986). Pharmaceutical Suspensions in The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. Lachman L., et. al. Third Edition. Lea & Febiger. Philadelphia. Cap. 16. p. 479 – 501.

Martin, A. (1993). Physical Pharmacy. Fourth Edition. Lea & Febiger. USA. Cap. 18. p. 477 – 486.

Villalonga, F. (1980). Sistemas Farmacéuticos Heterogéneos en Farmacotecnia teórica y práctica. Helman, José. 1ª Edición. Compañía Editorial Continental, S.A. México. Tomo II. Cap. 15. p. 449 – 522.

Shaw D., J. (1973). Introducción a la química de superficies y coloides. Primera edición. Editorial Alambra, S.A.. Madrid – España. Cap. 5. p. 106 – 119.

## **SISTEMAS HETEROGÉNEOS: SUSPENSIONES.**

Son sistemas heterogéneos líquidos formados por partículas sólidas de principios activos poco solubles o insolubles, suspendidos en una fase líquida.

Bajo esta forma farmacéutica se dispensan principios activos tales como: antibacterianos (metronidazol) Metren<sup>®</sup>, para administrar por vía oral; Ampicilina como polvo para suspensión vía oral; Calamina, alcanfor, mentol, para suspensiones tópicas, en el tratamiento del acné; Antimicóticos (ketoconazol) Ketazol<sup>®</sup>; Corticoides en suspensiones de uso oftálmico (dexametasona) Dexamin<sup>®</sup>; Hidróxido de aluminio y magnesio en suspensiones antiácidas orales, Maalox<sup>®</sup>; Antidiarréicos como caolín y pectina en suspensiones orales, Kaopectate<sup>®</sup>; Analgésicos, (ibuprofeno) Ibutan<sup>®</sup>; Antihistamínicos, (astemizol) Asemin<sup>®</sup>. Antiprotozoarios (secnidazol) Seczol<sup>®</sup>; Radio opacos como sulfato de bario microonizado.

### **Justificación:**

Se trata de una forma farmacéutica con diversidad de principios activos y de administración por distintas vías: oral, tópica, oftálmica y parenteral.

Como el principio activo se encuentra en suspensión será la forma farmacéutica de elección, cuando la biodisponibilidad en otras formas farmacéuticas como tabletas y cápsulas este limitada.

Es la forma de elección cuando el principio activo en forma de solución, este sujeto a fenómenos de degradación hidrolítica, no corregible. Seleccionándose para este fin la forma estequiométricamente equivalente, pero poco soluble en agua.

Igualmente cuando el sabor desagradable de la droga en solución no pueda corregirse, podrá buscarse el equivalente poco soluble y dispensarla en suspensión.

Constituye una buena opción para el tratamiento en pediatría y geriatría.

En cuanto a biodisponibilidad se refiere, las suspensiones representan una ventaja cuando se les compara con tabletas y capsulas, pues aquí el proceso se retrasa más que en las suspensiones, pues previo a la disolución esta la desintegración de la tableta o la disolución de la cápsula de gelatina.

### **Desventajas:**

- Mayor dificultad para seguir el régimen de dosificación, pues es difícil transportar el frasco y la cucharilla.
- Requiere un mayor control de variables para garantizar la estabilidad de los principios activos que en el caso de cápsulas y tabletas.

### **Clasificación:**

De acuerdo con la vía de administración: orales, tópicas (oftálmicas, aplicación en piel) y parenterales.

De acuerdo a la forma de la obtención: floculadas y defloculadas.

### **Características Ideales de una Suspensión:**

- Estable físicamente.
- Estable químicamente.
- Optimas propiedades reológicas.
- Adecuadas propiedades organolépticas.
- Buena calidad microbiológica.
- Alta vida de estantería.

### **Estabilidad Física de las Suspensiones:**

El mayor problema de las suspensiones reside en la tendencia a la sedimentación, que ocurre formando empaquetamientos compactos que dificultan la redispersión y homogeneización al momento de la administración. Es una inestabilidad donde están involucrados numerosos factores, a saber: tamaño de partículas, tensión interfasial sólido-líquido, viscosidad del medio de dispersión, potencial de superficie de la partícula, densidades de las partículas y el medio de dispersión.

### **Tamaño de partículas:**

Cuando las sustancias sólidas se pulverizan, aumentan de superficie específica, es decir, se incrementa el área que ocupa la unidad de peso de la sustancia. Ello determina un incremento de la energía libre superficial, que las partículas intentarán reducir a expensas de la reagrupación. De esta manera, después que se les dispersa en agua por ejemplo, tienden a unirse llegando a formar masas duras difíciles de redispersar, dadas las fuerzas de atracción entre ellas. La tendencia de las partículas a unirse, es acelerada por el movimiento de las moléculas de la fase externa o fase dispersante, que chocan contra las partículas imprimiéndoles mayor velocidad.

### **Potencial de Superficie:**

Las partículas dispersas en agua, adquieren una carga dada por fenómenos de ionización de la propia sustancia, o por adsorción iones existentes en el medio. Esa carga determina en las partículas su comportamiento frente a otras de manera que pueden presentarse efectos repulsivos, si la carga es lo suficientemente grande, en cuyo caso las partículas no se unen. Requiriéndose que el potencial sea de aproximadamente 50 mV, para que las fuerzas repulsivas sean mayores que las fuerzas de atracción de London. Si el potencial es menor, las partículas se unen formando agregados.

### **Interfase Sólido- Líquido:**

Se entiende por interfase la zona que delimita o separa físicamente dos fases, cada una de las cuales presenta características de homogeneidad en sí mismas. Es sinónimo de frontera.

Según el estado físico en el que se encuentren las fases, podemos hablar de interfase sólido-sólido, sólido-líquido, sólido-gas, líquido-líquido, líquido-gas y gas-gas. (Cómo se vio en el tema de sistemas coloidales).

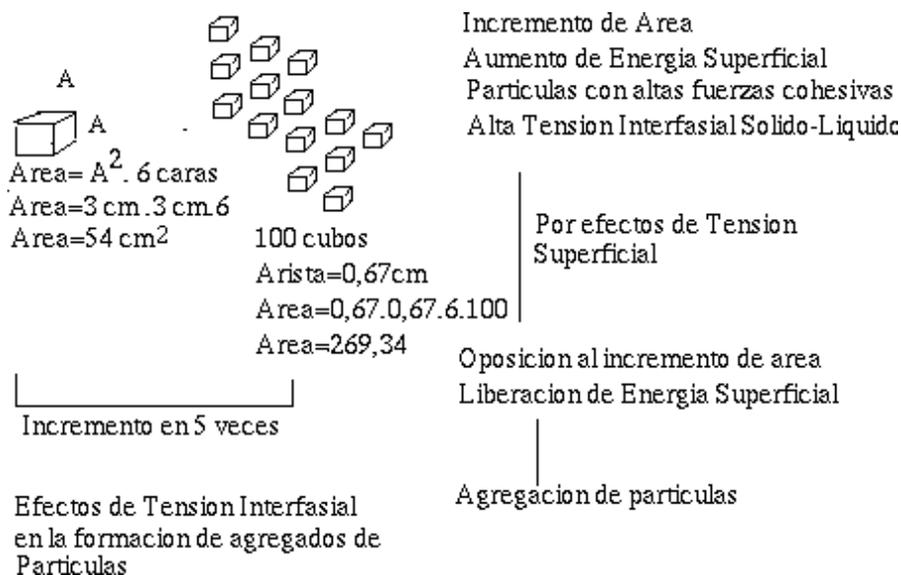
Un ejemplo de interfase sólido-sólido, es la zona de separación entre partículas de polvos diferentes mezclados en el que hay partículas de un sólido rodeadas por partículas de otro sólido. En el caso de la interfase sólido-líquido, las partículas de sólido están rodeadas por moléculas del líquido, en la interfase líquido-aire las moléculas de un líquido están cubiertas por partículas de gas y en las sólido-aire, las partículas de sólido están rodeadas por partículas de aire.

La existencia de esa interfase que separa físicamente las dos fases, es lo que ha llevado a clasificar a los sistemas en homogéneos y heterogéneos. En los primeros, aun cuando hay dos fases solutos y solventes, el sistema se caracteriza por ser homogéneo no hay interfase limitante entre soluto y solvente, pero si entre la solución y el aire. En los sistemas heterogéneos hay clara diferenciación de fases, sólido-líquido, llamadas Suspensiones, líquido-líquido las Emulsiones, en las que también hay una interfase, Sistema Heterogéneo y aire.

Esa interfase tiene un espesor la suficientemente grande para permitir la separación física de las fases, pero lo suficientemente reducida para que el acercamiento de las partículas tenga lugar haciéndose evidente la manifestación de fuerzas repulsivas, las cuales compiten con la magnitud de las fuerzas cohesivas existentes entre las partículas de cada fase por separado.

El comportamiento de un sólido poco soluble en agua, se ilustra en la Figura 1.

**Figura 1**



Una partícula cúbica de 3 cm de arista, ocupa un área de  $54 \text{ cm}^2$ . Cuando se pulveriza para obtener 100 partículas de 0,67 cm de arista, el área se incrementa a  $269.34 \text{ cm}^2$ , es decir, que se incrementa 5 veces. El incremento de área, lleva consigo a un aumento de la energía superficial y como las partículas no tienen afinidad por el agua, intentan reducir el área superficial, reducir la energía superficial y en consecuencia las partículas se van atrayendo unas con otras hasta que están lo suficientemente cercanas, como para que las fuerzas atractivas sean evidentes y se unan, formando agregados de partículas. Este fenómeno es consecuencia de la Tensión Interfasial sólido-líquido, entendido como la fuerza que se opone al aumento de superficie.

La tensión Interfasial sólido-líquido, representa entonces el factor que va a determinar la separación de fases en una suspensión, es decir es un factor de inestabilidad física de las suspensiones.

- **Tensión Interfasial Sólido-líquido:**

La tensión interfasial líquido-sólido se define como la fuerza por unidad de área que se opone al aumento de superficie. En los líquidos la presencia de esta fuerza es fácilmente evidenciable, así por ejemplo, una gota de mercurio sobre una superficie lisa como el vidrio, adopta la forma esférica, dada las altas fuerzas cohesivas entre las partículas, que teniendo mayor afinidad por si mismas se oponen al aumento de superficie, por lo que no se esparcen sobre el vidrio sino que queda en forma de gota, formando con la superficie un ángulo muy superior a los  $90^\circ$ . Se dice entonces que el mercurio tiene partículas con grandes fuerzas cohesivas, que se oponen al aumento de superficie, exhiben una alta tensión superficial, un alto ángulo de contacto con ausencia de mojadura.

En los sólidos el fenómeno se pone en evidencia por la aglomeración de partículas en el agua, por ejemplo, con evidencias de sedimentación o flotación, como ocurre en la dispersión de azufre precipitado en agua.

Bajo estas condiciones el agua no penetra a través de los capilares del sólido, no desaloja el aire existente entre las partículas del sólido y las partículas sedimentan o flotan.

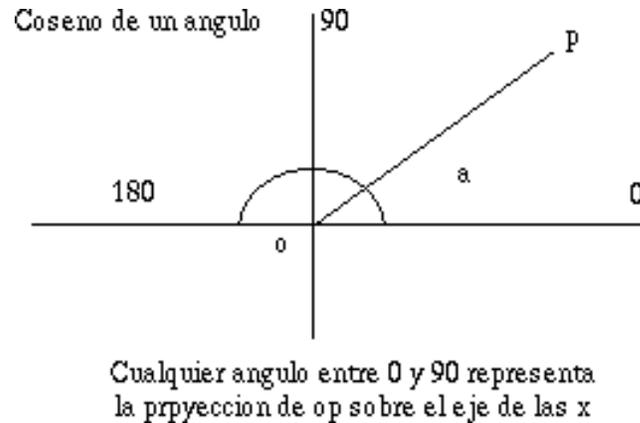
- **Angulo de Contacto y Mojado:**

Cuando se añade una gota de un líquido sobre una superficie limpia sólida se observa que el líquido puede esparcirse o quedarse formando una gota. Se pueden identificar varias interfases: sólido-líquido, sólido-aire y líquido-aire. La formación de una gota es consecuencia de que las fuerzas cohesivas líquido-líquido son mayores que las fuerzas de adhesión sólido-líquido.

Para que haya esparcimiento las fuerzas de atracción líquido-sólido deben superar a las fuerzas de atracción líquido-líquido. Según Young el ángulo de contacto esta dado por la ecuación:

$$\text{Cos. Angulo de contacto} = \frac{-1}{Tl/a}$$

En la Figura 2, se ilustra el concepto de coseno. Sea el ángulo formado por "oOP", el coseno representa la proyección del segmento "oP" sobre el eje de las "x". Vease figura 2. En la Tabla 1, se presentan los valores de cosenos de varios ángulos. Nótese que a medida que aumenta el ángulo, disminuye el coseno, pues la proyección sobre el eje "x" es menor. Para 0° (cero grados) el coseno vale 1; para 90°, vale cero pues no hay proyección del segmento sobre el eje "x". Para valores comprendidos entre 0°, 90° y 180° ocurre similarmente. El coseno de 90° es cero y coseno de 180° es igual a -1.

**Figura 2**

Para comprender la ecuación de Young es necesario considerar varios aspectos. Se dice que hay mojadura decreciente desde ángulo 0° a 90° y no hay mojadura a valores mayores de 90°. Según la ecuación de Young:

$$\text{Cos. Angulo de contacto} = \frac{W_s/l}{Tl/a} - 1$$

Un ángulo de cero implica que el coseno es igual a 1:

$$1 = \frac{W_s/l}{Tl/a} - 1$$

Por lo tanto:

$$2 = \frac{W_s/l}{Tl/a}$$

Significa que el trabajo necesario para esparcir la fase líquida sobre la sólida, es bajo con respecto a la Tensión interfasial líquido-aire ya que:

$$2 Tl/a = W_s/l$$

Veamos ahora las Figuras 3 y 4:

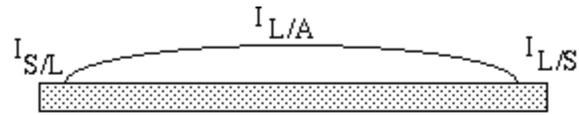
**Figura 3**

Humectación



En  $I_{L/S}$  se genera una Tension Interfasial  
 $I_{S/L}$  se genera una Tension Interfasial  
 $I_{L/A}$  se genera una Tension Interfasial

**Figura 4**



El trabajo necesario para esparcir el liquido sobre el solido es inversamente proporcional a la  $T_{S/L}$   
 A mayor afinidad Liquido Solido menor  $T_{S/L}$   
 Menor el trabajo para lograr el esparcimiento  
 Mayor Esparcimiento  
 Menor es el angulo de Contacto  
 Mayor el coseno del angulo

Cuando el ángulo es cero hay esparcimiento, hay mayor atracción sólido-líquido, y el trabajo que es necesario aplicar para que ello ocurra ( $Ws/l$ ) es menor que si no hay esparcimiento (fuerzas de atracción líquido-sólido son bajas).

La mayor afinidad líquido-sólido, indica baja tensión interfasial sólido-líquido, que se ve reflejado en un menor ángulo de contacto y un alto valor de coseno (1). Convencionalmente, se ha establecido que la máxima mojadura ocurre a  $0^\circ$ , la mínima a  $90^\circ$ , la ausencia de mojadura a valores de  $180^\circ$ .

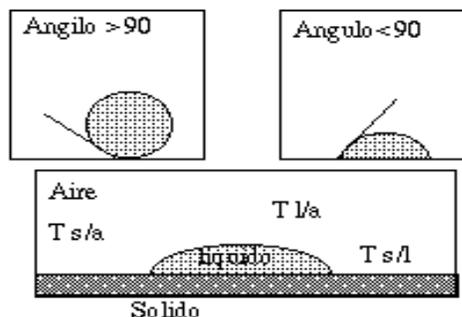
Consiste básicamente en determinar el valor del ángulo formado entre la lámina y la película de líquido adherida, por medición del ángulo opuesto, ya que geoméricamente, ángulos opuestos por el vértice son iguales. Es un método que no permite determinar con exactitud el ángulo de contacto, lo que implica dificultad para determinar la eficiencia relativa de los agentes humectantes. En cuanto al coeficiente de esparcimiento no hay mucha información al respecto, ya que resulta bastante difícil medir directamente la tensión superficial en la superficie de los sólidos.

Un procedimiento útil usado en la industria consiste en determinar el tiempo que demora una dispersión del humectante en penetrar un peso dado de una torunda de algodón. Cuando se trata de una loción tópica su evaluación es por aplicación sobre el cuerpo.

Se dice que es convencional porque hasta las gotas de parafina causan cierta mojadura. En la Figura 5, se ilustran estos ángulos.

**Figura 5**

Angulo de Contacto



**Tabla 1**

<b>ANGULO</b>	<b>COSENO</b>
0	1
1	0.99
36	0.80
70	0.34
80	0.17
90	0
100	-0.17
110	-0.34
143	-0.80
172	-0.99
180	-1

**Factores que modifican el ángulo de contacto:**

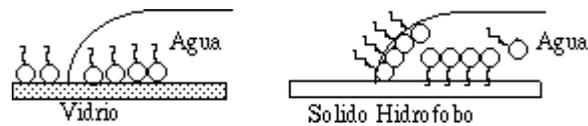
De acuerdo con lo visto anteriormente, los factores que reduzcan la tensión interfasial sólido-líquido, favorecerán el esparcimiento, reducirán el ángulo de contacto y favorecerán la mojadura. Por ello influyen en este ángulo:

## 1. Agentes de actividad superficial:

En el primer caso los agentes anfifílicos se orientan en la interfase, con sus cadenas hidrocarbonadas hacia el aire o superficie hidrofóbica, mientras que la porción polar lo hacia el medio polar, reducen las tensiones interfasial sólido-líquido y por ende aumenta la atracción sólido-líquido disminuyendo el ángulo de contacto.

En la Figura 6, se ilustra la distribución de los anfifílicos en una superficie como el vidrio o una superficie hidrofóbica. Nótese la importancia de que el agente anfifílico se distribuya en las dos interfases, sólido-líquido y líquido-aire, para que se produzca la reducción de las tensiones interfasiales correspondientes. Los anfifílicos útiles para este fin son los tensoactivos no iónicos, que actúan como humectantes, cuyo HLB esta comprendido entre 6 y 9.

Figura 6



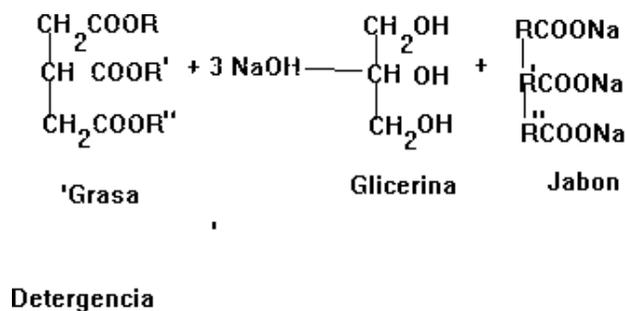
Hemos dicho que el mayor grado de mojadura se logra cuando el ángulo es cero, pues determina el equilibrio entre fuerzas de atracción líquido-líquido y sólido-líquido. Los agentes tensoactivos humectantes son aquellos que reducen el ángulo de contacto. Será mejor aquel que provoque disminuciones similares en las fuerzas citadas. También es importante que su concentración predomine en las interfases y no en la solución, luego deberá tener dificultad para formar micelas, es decir, que tenga una concentración crítica micelar alta, permitiendo una alta concentración mayormente distribuida en las interfases, para que pueda actuar reduciendo las  $T_{l/a}$  y  $T_{s/l}$ .

## 2. Rugosidad de la superficie:

La rugosidad de una superficie determina que el ángulo de contacto se aleje más del valor  $90^\circ$ . Si es menor de  $90^\circ$ , el líquido debe aplanar la superficie, tapando capilares y poros. Es como si formara una película superficial de líquido sobre la superficie del sólido. Ahora el ángulo no se forma sobre superficie sólida, sino sobre la película acuosa y la atracción líquido-líquido es mayor que líquido-sólido inicial, por lo que el ángulo disminuye sensiblemente.

- **Detergencia:** Es el proceso por el cual se puede eliminar la suciedad por fenómenos químicos superficiales. Los jabones son útiles para estos fines, vease Figura 7. Los jabones se obtienen por saponificación de aceites, o grasas ( $C_{14}$ ) con sustancias alcalinas como hidróxidos de potasio, sodio, amonio, calcio, zinc y magnesio. También con aminas orgánicas como trietanolamina. Generalmente, se obtienen in situ. Los jabones alcalinos, producen emulsiones aceite en agua con un pH entre 9 y 10, tienen sabor amargo y efecto laxante. Precipitan en presencia de soluciones concentradas de iones multivalentes. Precipitan en medio ácido, con la ruptura de la emulsión. La alcalinidad provoca reacciones de irritación y sensibilización.

Figura 7



Los jabones metálicos divalentes, como el de calcio tienen uso en preparaciones dermatológicas. Los jabones de aminas orgánicas emplean la trietanolamina con ácido oleico o esteárico. Forman emulsiones o/w pH 7,5 - 8. Incompatibles con pH ácido.

Las limitaciones de los jabones está dada por su incompatibilidad con medio ácido, ya que precipita el ácido graso insoluble. Los jabones de sulfato de alquilo, sulfonatos de alquil arilo, y derivados de óxidos de polietileno no tienen estos problemas.

### **Mecanismo de la Detergencia:**

La suciedad es una mezcla de sustancias oleosas y partículas de polvo. Es un proceso en el que están involucrados cambios o modificaciones en la energía superficial.

El mecanismo químico físico es una competencia entre las afinidades sucio-superficie y detergente-superficie. El detergente deberá tener la capacidad de humectar la superficie, penetrar la interfase sucio-superficie, reduciendo la tensión interfasial correspondiente. Adicionalmente deberá, flocular, suspender, emulsificar o solubilizar las partículas de sucio.

Si la suciedad es grasa o aceite, el fenómeno de la detergencia consistirá en reducir el ángulo de contacto para que las partículas asuman forma esférica que puede desprenderse con facilidad. La eficacia de los detergentes aumenta con el aumento de la temperatura hasta 45°C pues a esas temperaturas funden las grasas, haciéndose líquidas por lo que el detergente actúa como se describió para grasas líquidas.

Serán buenos detergentes los que se adsorban en las interfases sólido-agua y suciedad-agua. Cuando se adsorbe a la interfase aire-líquido, forma espuma, lo que es un indicativo de detergencia. Ello es lo que sucede con detergentes no iónicos, que no hacen espuma de allí el efecto psicológico del público.

El proceso por el cual se evita la redeposición de la suciedad sobre la superficie, es debida a que el agente al adsorberse en la suciedad y sobre el material limpio, por efectos de hidratación crea capas cargadas de igual signo, que se repelen.

Es importante destacar: ¿qué sucede si se forman micelas del anfifílico?. Esta no tiene relación directa con la acción detergente pues no se orientan en la interfase por tanto no reducen la Tensión interfasial. Realmente actúan como reservorio y reponen las moléculas del anfifílico que se disuelven al mezclar el detergente con agua.

- **Repelencia al agua:**

Es el proceso inverso de la humectación y tiene como finalidad aumentar el ángulo de contacto tanto como se posible.

### **Aplicaciones de los procesos de humectación y detergencia:**

1. Estabilización de suspensiones, por el empleo de agentes humectantes asociados o no a los levigantes.
2. El carácter hidrofóbico y de poca mojabilidad de ciertos principios activos puede reducirse por la incorporación de agentes levigantes y tensoactivos humectantes.

Ejemplos de los primeros son la glicerina y el propilenglicol. Ejemplo de los agentes humectantes: el Tween 80. Ambos logran efectos similares pero por mecanismos diferentes. El levigante, reduce el tamaño de las partículas, penetra a través de los intersticios existentes en las partículas de sólido, expulsan el aire y dejan al sólido con una película de gran afinidad por el agua. Los humectantes que tienen un HLB entre 6 y 9, desalojan el aire, adsorbido por el sólido, reducen el ángulo de contacto sólido-líquido, por reducción de la tensión interfasial sólido-líquido, favoreciendo la mojadura. Aquí el agente forma una película monomolecular dada por las características de estructura bipolar que posee (lipídica y polar), la última es la responsable del incremento de afinidad por el agua. Es importante destacar que las cantidades empleadas no pueden ser excesivas pues provocan efectos indeseables, sabor desagradable, espuma y defloculación de partículas.

Ello redundaría en una dispersión más uniformemente distribuida en cuanto a principio activo se refiere. Por otra parte, las partículas de un sólido que presenta problemas de humectación por su carácter hidrofóbico, son difícilmente solvables, y determinan una formulación con baja viscosidad. Adicionalmente, al incorporarse en agua, la presencia de aire determina la tendencia a flotar.

También se han empleado en la manufactura de tabletas, con la finalidad de reducir el ángulo de contacto y favorecer la interacción de la tableta con los fluidos estomacales, favoreciendo la desintegración de las tabletas.

Habría que tener presente que estudios realizados sobre la disponibilidad biológica de principio activo, con agentes tensoactivos, indican que su presencia en una formulación puede afectar la biodisponibilidad. Las razones y los mecanismos no se conocen exactamente, pero se han vinculado con modificación de la permeabilidad de la membrana estomacal, cuando se emplean a concentraciones menores de ccm. Otros casos indican disminución de la biodisponibilidad cuando hay formación de micelas, ejemplo el yodoformo. Estas micelas presentan tamaño demasiado grande para atravesar la mucosa. Se ha visto que el yoduro de sodio con polisorbato 20, aumenta la biodisponibilidad por disminución de la tensión interfasial del mucus estomacal. Esto significa que es importante evaluar la influencia de estos agentes en la biodisponibilidad de los principios activos con los que se asocian.

La aplicación del fenómeno de la detergencia, está vinculado con las preparaciones dermatológicas. Bajo la forma de jabones líquidos con iodopolivinilpirrolidona, asociado con detergentes no iónicos (quirúrgico). Cloruro de benzalconium, como antiséptico en infecciones dermatológicas. Ketoconazol, en champú para el tratamiento de la dermatitis seborreica causada por candidas. Ácido salicílico, resorcina y azufre en forma de jabón (para el tratamiento del acné). Véase Tabla 2.

En preparaciones cosméticas en la que se combinan diversos agentes tensoactivos para la obtención de champús de diferentes características, cabello seco, cabello graso, cabello mixto, cabello maltratado, para el uso en niños y bebés.

**Tabla 2**

<b>PRODUCTO</b>	<b>INGREDIENTES</b>	<b>USO</b>
Betadine, Jabón Líquido	Iodopolivinil pirrolidona asociado a detergentes no iónicos.	Uso lavado pre y post-operatorio del personal quirúrgico, heridas y quemaduras.
Decomed, Jabón líquido antiséptico	Cloruro de benzalconium, éter sulfato de ácidos grasos, dietabolamina de ácidos grasos de coco, bronidox.	Acné, seborrea, espinillas, aseo del bebé. Antiséptico en infecciones dermatológicas causadas por estafilococos aureus.
Diadex pHIS, Jabón antiséptico.	Genapol 40g, texapon 1g, timol 0.3g, lanolina 0.6g, excipientes csp 100 ml.	Lavado preoperatorio del cirujano, auxiliares y pacientes. Aseo del bebé. Coadyuvante en la asepsia de heridas y quemaduras.
Povidine, Jabón Líquido	Iodopolivinil pirrolidona y texapon.	Uso antiséptico de uso externo.
Nopucid, Champú	Butóxido de piperonilo 0.15%, decametrina 0.02%.	Escabiosis y pediculosis. Erradicación de piojos, pulgas, preventivo y terapéutico.
Somergan, Champú	Hexacloruro de gammabenceno (Lindano) 1%, vehículo inerte 99%.	Ectoparasitocida, escabiosis y pediculosis del pubis, cabeza y cuerpo.
Acnil, Jabón	Acido salicílico 1g y azufre precipitado 3g.	Tratamiento del acné y dermatitis seborreica.
Albepir, Champú anticasca con acondicionador	Piritionato de zinc al 2%.	Champú anticasca con acondicionador, controla la producción excesiva de grasa en el cuero cabelludo, así como el prurito y la descamación.
Betapirox, Champú loción anticasca	Piroctona Olamina 1%.	Champú anticasca, controla la producción exagerada de células del cuero cabelludo. Ejerce una actividad antibacteriana y antimicótica. Pitiriasis capitis y dermatitis seborreica.
Caduril, Champú	Carbamida 5g, Acido salicílico 2g, base especial csp 100g.	Dermatitis seborreica y afecciones descamativas del cuero cabelludo.
Ketazol, Champú	Ketoconazol 20mg/g.	Caspa, dermatitis seborreica y otras dermatomycosis.

### Diferencia de densidades Fase Interna - Fase Externa:

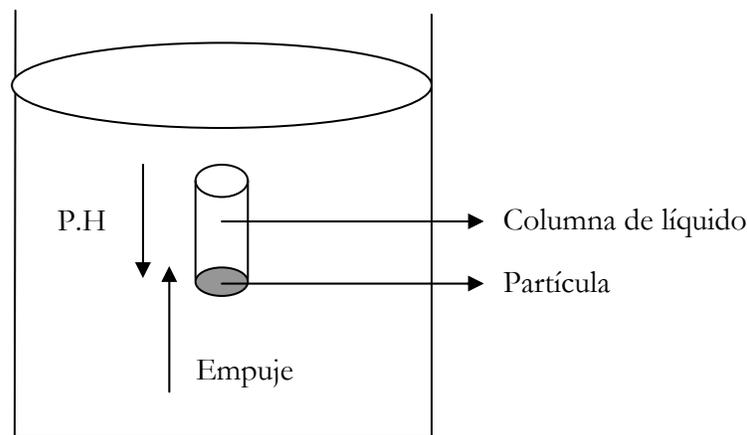
La diferencia de densidades entre las partículas en suspensión y el líquido, determina que las partículas floten, sedimenten o se mantengan suspendidas. En la Figura 8, se ilustra un recipiente con agua y una partícula sólida. Por encima de la partícula se forma una columna de líquido que tiene una masa y por ende ejerce una fuerza hacia abajo.

Por otra parte, hay una fuerza por debajo de la partícula que intenta impulsarla hacia arriba. La primera, es la Presión Hidrostática ( $m \cdot g \cdot h$ ) y la segunda, el empuje. Si la Presión Hidrostática es superior al empuje la partícula va hacia abajo y si el empuje es mayor que la presión hidrostática va hacia arriba.

Como la Presión Hidrostática es directamente proporcional al volumen del líquido, también será directamente proporcional a la masa y a la densidad: luego líquidos de alta densidad ejercen mayor presión hidrostática que los líquidos de baja densidad.

Por su parte, el empuje depende de la densidad de la partícula, así que partículas poco densas son impulsadas hacia arriba, mas fácilmente que las partículas mas densas.

**Figura 8**



Veamos que sucede cuando hay diferencias entre las densidades de las fases interna y externa de una suspensión.

Según Stokes:

$$V_s = \frac{2 \eta \cdot R^2 \cdot (D_i - D_e) \cdot g}{9\eta}$$

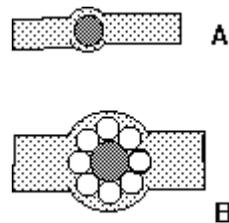
Si la densidad del sólido ( $D_i$ ), es mayor que la del líquido ( $D_e$ ), la diferencia de densidades es positiva, por lo tanto la velocidad de sedimentación ( $V_s$ ) será positiva y la partícula será impulsada fácilmente hacia abajo por su peso, y el peso de la columna de líquido, el empuje del líquido no puede ofrecer mayor resistencia y no puede oponerse al descenso.

En cambio si la densidad del sólido es menor que la del líquido, el empuje tiene mayor fuerza y la partícula flota. En la ecuación la  $V_s$  será negativa. La velocidad con la cual sedimenta la partícula, o flota será tanto mayor cuanto mayor sea la diferencia de densidades.

### Viscosidad.

Es la fuerza que se opone al flujo. La diferencia que hay entre caminar en el agua y fuera del agua esta dada por la viscosidad, el agua es mas viscosa y opone mayor resistencia que el aire, por ello nos podemos mover con mayor dificultad en el agua. Veamos ahora la Figura 9.

Figura 9



Se representan dos partículas con diferente grado de hidratación o solvatación. En la partícula "A" la cantidad de líquido que se opone al movimiento es mucho menor que en "B". Se dice entonces que en "B" hay mayor viscosidad. Ello se explica por que a mayor grado de hidratación, mayor es la fricción y mayor cantidad de capas de líquido se oponen al movimiento.

Si se analiza en base al coeficiente de difusión:

$$D = \frac{RT}{6 \pi \eta R N}$$

El coeficiente de difusión ( $m^2 / seg$  o  $Cm^2 / seg$ ) es inversamente proporcional a la viscosidad. Luego a mayor viscosidad menor difusión. Significa que en un medio de baja viscosidad las partículas se mueven con facilidad, chocan y son mas probables los efectos de formación de agregados.

### Criterios a tomarse en consideración para formular una suspensión Estable Físicamente.

1. El tamaño de partículas es responsable de la velocidad a la cual sedimenta, mientras mayor tamaño mayor es la velocidad de sedimentación. Al formular una suspensión es importante que el tamaño de partículas sea reducido ( $0,5 \mu$ ). De manera que tampoco sean tan intensos los efectos de la tendencia a la aglomeración por efectos de la energía libre.
2. La adición de agentes viscosantes como gomas, derivados de la celulosa, juega papel múltiple. Por una parte cubre las partículas de una capa o película que evita la unión de las partículas; adicionalmente confiere una carga y por ende un potencial zeta estabilizante, que contribuye a dotar a las partículas de fuerzas repulsivas, a lo que

hay que añadir la tendencia que tienen de hincharse en presencia de agua, formando con la partícula una estructura altamente solvatada, con las subsecuentes consecuencias de alta fricción y viscosidad que contribuye a estabilizar el sistema.

Otro aspecto importante está definido por que dadas sus características de coloides hidrofílicos son capaces de proporcionar a las suspensiones propiedades reológicas deseables como son pseudoplasticidad y tixotropía. De manera que en reposo las partículas permanecen suspendidas y por simple agitación, antes de administrar, se homogeneiza y redispersa con facilidad, garantizando una dosis uniforme. Otra propiedad que confieren es la transformación de una sustancia que es inicialmente hidrofóbica en hidrofílica, es decir que se ve incrementada la interacción con el medio de dispersión. Este procedimiento se conoce como elaboración de suspensiones con coloides protectores, que difieren de su mecanismo floculante, en que parte de la cadena es adsorbida en la superficie de la partícula con la porción remanente proyectada hacia afuera donde se encuentra el medio de dispersión, estas proyecciones se juntan formando flóculos.

3. El carácter hidrofóbico y de poca mojabilidad de ciertos principios activos puede reducirse por la incorporación de tensoactivos humectantes y agentes levigantes.

Para aumentar la densidad de la fase acuosa y reducir así las diferencias pronunciadas con relación a la densidad del sólido, puede recurrirse a la substitución parcial de la fase acuosa como tal, por jarabes.

La estabilidad física óptima de las suspensiones depende de que las partículas en suspensión deban flocularse o permanecer defloculadas. Uno de los métodos utiliza vehículo estructurado, descrito anteriormente, para mantener las partículas defloculadas. Otro método depende de la floculación controlada como medio para impedir la formación de pastas o tortas y un tercer método combina los dos.

El procedimiento de la floculación controlada consiste en añadir a la dispersión defloculada, electrolitos, polímeros o tensoactivos, en cantidad suficiente hasta obtener el máximo valor de volumen de sedimentación. Los electrolitos son los más usados, actúan reduciendo las fuerzas eléctricas repulsivas, para que las partículas formen copos no compactos. Se produce una disminución del potencial zeta alrededor de 25 mV. El ión añadido puede ser de carga opuesta a la de la partícula y depende de la concentración añadida. Bajas concentraciones bajan el potencial, concentraciones mayores lo llevan a cero y un exceso genera un nuevo potencial con la carga del ión añadido. El efecto de la floculación conduce a altos volúmenes de sedimentación.

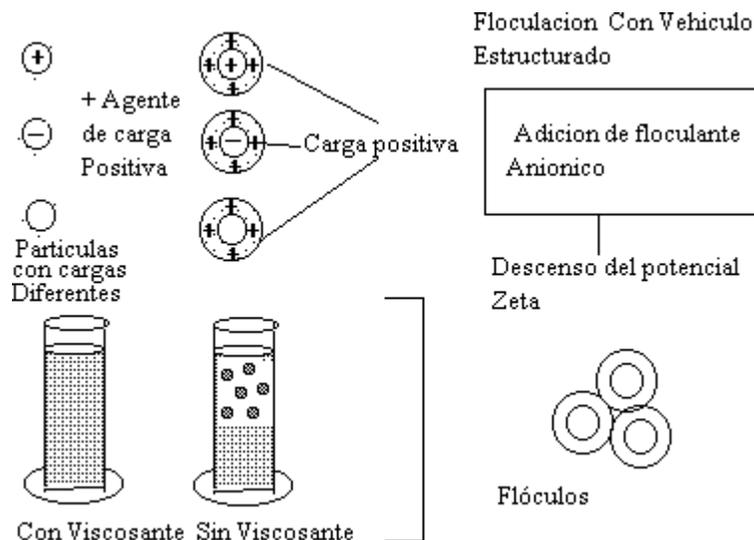
La obtención de suspensiones por floculación en vehículo estructurado es la combinación de los anteriores. Es decir, el vehículo es un mucílago de goma o dispersiones derivadas de la celulosa. Y se utiliza un ión floculante. La desventaja de este procedimiento viene dada porque las sustancias empleadas en vehículos estructurados son de carga negativa. Luego si la carga de la partícula es negativa, y también la del vehículo estructurado, la adición de un ión de carga positiva puede coagular al agente suspensor o viscosante, perdiéndose el efecto estabilizante de este último. Si es útil para partículas cargadas positivamente, ya que el ión adicionado debe ser negativo y es compatible con el suspensor. En la Tabla 3, se

presentan las diferencias entre suspensiones defloculadas y floculadas. En la Figura 10, se ilustra el esquema de la floculación.

**Tabla 3**

SUSPENSIÓN DEFLOCULADA	SUSPENSIÓN FLOCULADA
Partículas suspendidas como entidades separadas.	Partículas que forman agregados no compactos.
Velocidad de sedimentación baja porque cada partícula sedimenta por separado. El sedimento se forma lentamente.	Velocidad de sedimentación alta porque las partículas sedimentan como agregados o flóculos. El sedimento se forma rápidamente.
Alto potencial zeta, las partículas se encuentran ionizadas o con la carga que adsorbieron del medio	Bajo potencial zeta por el agregado de electrolitos para formar los flóculos
El volumen de sedimento es bajo debido a que las partículas sedimentan individualmente formando empaquetamientos compactos	El volumen del sedimento es alto debido a que las partículas forman agregados laxos denominados flóculos y al sedimentar no forman empaquetamientos compactos
Sedimento duro, las partículas se empaquetan ordenadamente formando una torta dura. Difícil redispersión.	Sedimento flojo, los agregados de partículas no permiten la distribución uniforme. Fácil redispersión.
Aspecto agradable ya que las partículas permanecen mucho tiempo en suspensión.	Aspecto desagradable, se observan dos fases.

**Figura 10**



### **Crecimiento de Cristales:**

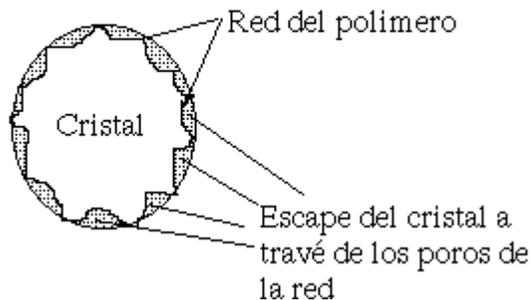
Es una inestabilidad física caracterizada por agregación de partículas llamado crecimiento de cristales y es consecuencia de las fluctuaciones de la temperatura durante el almacenamiento. El crecimiento de cristales determina cambios en la distribución de tamaño que alteran la velocidad de absorción y la biodisponibilidad. El crecimiento de cristales es particularmente importante en los casos de que la droga sea sensible a incrementos de solubilidad por efectos de cambios de temperatura.

Ello se explica porque al modificarse la temperatura, aumentar la solubilidad, se forma una solución saturada, que al reestablecerse la temperatura inicial, determina la cristalización en forma de cristales más grandes.

La forma de corregir esta incompatibilidad física es mediante la adición de polímeros o surfactantes. Se ha sugerido como mecanismo el que el polímero forma una película no condensada, a manera de red alrededor y cuando el cristal tiende a crecer, solo tiene oportunidad de expandirse a través de los poros de la red. Luego solo crecerá lo que le permita el tamaño de los poros. El crecimiento de cristales se ha visto en Suspensiones de acetaminofen y se ha controlado con polivinil pirrolidona. También en suspensiones de sulfatiazol se ha controlado con polivinil pirrolidona. El efecto se ilustra en la Figura 11. Esto explica el porque en la evaluación de la estabilidad física de las suspensiones uno de los factores evaluados al aplicar el stress de temperatura sea el crecimiento de cristales.

**Figura 11**

Mecanismo de polimeros en el control del crecimiento de cristales



### **Escogencia de promotores de viscosidad:**

**los agentes**

Antes de escoger los polímeros que van a ser empleados para aumentar la estabilidad de las suspensiones, deben tomarse en cuenta algunas consideraciones:

- Compatibilidad biológica: el polímero escogido dependerá de la vía de administración. Por ejemplo: oral o tópica sobre la piel.
- Compatibilidad fisicoquímica: debe considerarse la carga de los ingredientes que sean incorporados en la suspensión.

- **Origen (natural o sintético):** si son de origen natural se tiene que considerar el lugar donde crece la planta, los cambios climáticos, la calidad del polímero puede variar de una planta a otra, lo que hace que las características de un mismo polímero no sean reproducibles. Además, son mucho más vulnerables que los sintéticos a los ataques microbianos. En el caso de los polímeros sintéticos y polímeros naturales modificados, como derivados de la celulosa y la quitina, se espera que sus características sean más reproducibles que los exudados de plantas. De igual forma pueden sufrir degradación y necesitan ser preservados.
- **Viscosidad:** la concentración utilizada del polímero tiene un efecto directo en la velocidad de sedimentación de las suspensiones.

### **Agentes promotores de viscosidad:**

**Polímeros naturales:** son polímeros solubles en agua ampliamente encontrados en la naturaleza, son derivados de exudados de plantas, extractos de semillas, extractos de algas marinas, y procesos de fermentación de ciertos microorganismos.

- **Alginatos:** es un polisacárido aniónico de algas marinas, compuesto de grupos lineales de ácidos manosilurónico y gulosilurónico. Se pueden conseguir sales monovalentes o divalentes solubles en agua. Se puede producir un gel si un alginato hidratado se pone en contacto con iones calcio o ciertos polivalentes. Sus geles presentan un pH entre 3 – 4. Sus soluciones exhiben propiedades de flujo pseudoplástico.
- **Goma Arábica (acacia):** es un polisacárido exudado aniónico, es un complejo altamente ramificado del ácido arábigo. Es soluble en agua fría o caliente. La adición de etanol disminuye su viscosidad y causa su precipitación cuando alcanza concentraciones del 60%. Sus soluciones por debajo del 40% exhiben propiedades de flujo newtoniano. Mayores concentraciones exhiben propiedades de flujo pseudoplástico. Sus dispersiones son muy susceptibles a la contaminación microbiana por lo que es necesaria su preservación. Es muy utilizada para la estabilización de coloides y como emulsificante.
- **Carragenina:** es un polisacárido aniónico derivado de algas marinas. Existen diferentes tipos que se identifican según las unidades básicas que se repiten en su estructura. Todas sus formas son solubles en agua caliente menos la forma “λ” que es soluble en agua fría. A determinadas concentraciones puede presentar tixotropía. Sus soluciones pueden presentar un pH de 6 – 10.
- **Goma guar:** es un polisacárido de semillas no iónico, contiene una cadena central de manosa con ramificaciones de una unidad de galactosa cada dos unidades de manosa. Es soluble en agua. Necesita de tres horas para hidratarse y obtener su máxima viscosidad, tiempo que puede disminuirse por calentamiento. Su viscosidad disminuye rápidamente al agregar solventes miscibles a las soluciones acuosas del polímero. Exhibe propiedades de flujo pseudoplástico. Se obtiene su máxima viscosidad a pH cercano a 6 y pierde su viscosidad por encima de pH 10.
- **Goma Karaya:** es un exudado complejo polisacárido aniónico, compuesto de galactosa, ramnosa y ácido glucurónico parcialmente acetilado. Es la menos soluble

de los polímeros de exudados. Sus partículas se hinchan en agua y forman una dispersión coloidal. En concentraciones de 2 – 3 % forma geles. Sus dispersiones en agua tienen un pH entre 4 – 5. No tolera solventes orgánicos miscibles en agua. Su mayor aplicación es como laxante.

- **Goma Locust Bean:** es un polisacárido de semillas no iónico, con una cadena central de manosa. Tiene solubilidad limitada en agua fría, se hidrata completamente a 82,2°C. El método de preparación de la solución afecta la viscosidad de la solución final. Es uno de los más eficientes viscosantes de los polímeros naturales junto con la goma guar, tragacanto, karaya. Sus soluciones exhiben propiedades de flujo pseudoplástico. Combinaciones con otras gomas como la goma xantan, forman geles.
- **Goma tragacanto:** es un polisacárido aniónico, compuesto de una parte soluble tragacantita y una parte insoluble basorina. Se hincha en agua fría, para producir una dispersión coloidal altamente viscosa. Es la más eficiente de los polímeros naturales. El calentamiento en la preparación de las soluciones puede producir una pérdida en la viscosidad final de las dispersiones. Su dispersión exhibe propiedades de flujo pseudoplástico. Sus dispersiones son estables a un amplio rango de pH.
- **Goma Xantan:** es un biopolisacárido natural, aniónico, compuesto de diferentes monosacáridos, manosa, glucosa y ácido glucurónico. Es soluble en agua y puede tolerar hasta el 50% de solventes orgánicos miscibles en agua. Exhibe propiedades de flujo pseudoplástico. Sus soluciones pueden tolerar iones divalentes y trivalentes, particularmente a valores de pH ácido.

#### Derivados de la celulosa:

- **Carboximetilcelulosa:** es un polímero aniónico. Soluble en agua caliente o fría. Las sales que contengan cationes polivalentes causan precipitación o gelificación de la celulosa. El comportamiento reológico de sus dispersiones depende de su grado de sustitución. Los productos de carboximetilcelulosa de baja sustitución exhiben tixotropía y los de alta sustitución exhiben pseudoplasticidad.
- **Etilcelulosa:** sus formas comerciales son insolubles en agua por el alto grado de hidrofobicidad del sustituyente etilo. Los de baja sustitución son solubles en agua. Se utiliza como viscosante de sistemas alcohólicos.
- **Hidroxietilcelulosa:** es un polímero no iónico. Es soluble en agua en un amplio rango de temperatura. Sus dispersiones en agua pueden tolerar la adición de algunos solventes orgánicos miscibles en agua y exhiben flujo pseudoplástico.
- **Metilcelulosa:** es un éter de celulosa no iónico. Es soluble en agua fría, insoluble en agua caliente. Cuando sus soluciones se calientan se tornan opacas y se forma un gel rígido que es reversible con el enfriamiento. Exhibe propiedades de flujo pseudoplástico.
- **Hidroxipropilmetilcelulosa:** es un éter de celulosa no iónico. La sustitución del grupo metilo le imparte la capacidad de gelificación térmica. La fuerza del gel y la temperatura a la cual se forma dependerá de la sustitución del polímero y de su concentración en agua. Exhibe propiedades de flujo pseudoplástico.

**Celulosa microcristalina:** se combina con carboximetilcelulosa para aumentar la viscosidad de las soluciones acuosas. Sus dispersiones coloidales exhiben propiedades de tixotropía.

**Chitosan:** es un derivado de la quitina, un componente importante presente en el esqueleto de los invertebrados. La mayor fuente se encuentra en el exoesqueleto de los crustáceos. Se obtiene por la remoción de la proteína y el carbonato de calcio que se encuentra en la concha de los crustáceos. Es soluble en agua en condiciones ácidas. El pH de sus soluciones debe estar por debajo de 6 para evitar la precipitación o gelificación. Es mejor formularlo a pH entre 2 – 3. Sus soluciones ácidas son compatibles con polímeros no iónicos, pero incompatibles con sulfatos y la mayoría de los polímeros solubles en agua.

#### **Polímeros sintéticos:**

- **Carbómero (Acido poliacrílico):** su dispersión en agua tiene un pH entre 2,8 – 3,2. Al neutralizarlo con una base produce grupos carboxilato cargados negativamente. Estos grupos hacen que la estructura se desenrolle y aumente la viscosidad de la dispersión. Es soluble en una amplia variedad de solventes orgánicos. Es un viscosante eficiente en su forma neutralizada. Por encima de pH 10 pierde su viscosidad.
- **Polivinilpirrolidona:** se forma por la polimerización de N-vinilk-2-pirrolidona. Es soluble en agua fría y muchos solventes orgánicos, tales como alcoholes y algunos solventes clorinados. Sus soluciones pueden exhibir muy baja viscosidad. Actúa como coloide protector. Puede formar complejos con ciertas sustancias, propiedad que es útil para aumentar la solubilidad o causar la precipitación de otras sustancias.
- **Polivinilalcohol:** se obtiene de la hidrólisis del acetato de polivinilo. Es soluble en agua y sus soluciones toleran concentraciones de 30% de alcohol.

#### **Polímeros de origen mineral:**

- **Silicato de aluminio y magnesio:** es un complejo de silicato. Las dispersiones acuosas pueden ser preparadas dentro de un rango de pH de 3,5 – 11.

#### **Estabilidad Química de las Suspensiones:**

Los principios activos en suspensión que presenta aunque baja, cierta solubilidad, presentan una cierta concentración disuelta en la fase acuosa, equivalente a la solubilidad. Si la droga es sensible a la hidrólisis, lo que se degrada es lo que esta en solución. Por equilibrio dinámico pasa droga no disuelta a solución y sigue degradándose. Es el proceso de degradación que caracteriza a las suspensiones y es denominada de Pseudo Cero Orden, ya que la degradación depende de la cantidad disuelta.

La ecuacion que la define es:

$$C_t = C_o - K_s \cdot t$$

Donde “Ct” es la concentración a tiempo “t”, Co la concentración inicial en solución, “t” el tiempo en el cual se determina cada concentración “Ct” y “Ks” es la Constante Aparente de

degradación de Pseudo Cero Orden, que es igual a concentración Inicial  $C_0$  x  $K_1$  que es la constante específica de velocidad.

Cuando se determinan concentraciones a diferentes tiempos y se representan dichos valores, en escala aritmética,  $C_t$  ordenada y tiempo en la abscisa, se obtiene una línea recta con pendiente negativa, que corresponde numéricamente al valor de la  $K_s$ . Como se conoce la Concentración inicial (solubilidad, se puede determinar el valor de  $K_1$ , ya que:

$$K_s = C_0 \cdot K_1$$

Si dicho procedimiento se repite colocando muestras a diferentes temperaturas: 45°C, 55°C, 60°C se obtienen las constantes específicas de velocidad a 45, 55 y 60 °C.

Como según Arrhenius:

$$\text{Log } K = \text{Log } A_0 - E_a/2,303 \cdot 1/T$$

Se representan gráficamente en escala semilogarítmica los valores de "K" a las diferentes temperaturas vs sus respectivos inversos de temperatura en grados absolutos. Por extrapolación de la línea recta obtenida con pendiente negativa se puede obtener el valor de  $K_{25^\circ\text{C}}$ , útil para determinar el  $t_{90\%}$ . Si los valores de  $t_{90\%}$  son bajos, se practican modificaciones en los componentes de la formulación, hasta obtener un valor mínimo de K a 25°C y con ello un mayor tiempo de estantería. Pueden incorporarse sistemas amortiguadores que proporcionen a la formulación un pH de máxima estabilidad.

### **Calidad Microbiológica:**

La presencia de agua en las suspensiones, así como de derivados polisacáridos, como suspensores y de agentes tensoactivos como humectantes, así como la posible presencia de jarabes y de glicerina a concentraciones inferiores hiposmóticas, obliga a la preservación dada la afinidad de ciertos microorganismos por dichas sustancias.

### **Criterios para la selección de agente antimicrobianos:**

El agente de conservación antimicrobiano debe ser: no tóxico, no irritante, estable al calor de manera que no se altere durante la aplicación de stress de temperatura en ensayos de estabilidad, compatible con componentes de la formulación, compatible con envases y tapones, efectivo a bajas concentraciones, amplio espectro, estable en amplio rango de pH, no volátil: la transferencia de masa disminuye la concentración, inerte frente a equipos.

El estudio de las monografías de los agentes de conservación antimicrobianos es fundamental para su elección. La concentración que se emplee del agente depende de varios factores:

- a.-Tipo de microorganismos, pues varía de un microorganismo a otro.
- b.-De la rapidez con la que un microorganismo se desarrolla y por ende la velocidad con la que desea que sean destruidos.

c.- De la rapidez con la cual se desarrolla el microorganismo y por ende la velocidad a la que se desea destruirlos.

### **Características Reológicas Ideales de las Suspensiones:**

Las propiedades reológicas en las suspensiones tienen gran incidencia sobre la estabilidad física, así como la dosificación y la administración.

Al rotularlas "Agítese antes de Usar", indica varias implicaciones: alta viscosidad durante el reposo y baja viscosidad después de la agitación. Significa que en reposo, las partículas se mantienen más o menos suspendidas y la sedimentación no es máxima. Después de la agitación, esta última provoca la redispersión de las partículas, con la subsiguiente distribución homogénea de la dispersión, lo que aunado a la reducción de la viscosidad favorecerá el flujo de la dispersión fácil y homogénea, lográndose que paciente dosifique con facilidad el producto. Todo este proceso culmina cuando después de la ingesta del medicamento el frasco es cerrado y dejado en reposo, retornando la viscosidad a su valor inicial, dejándolo en condiciones de estabilidad física.

Esto significa que en una suspensión debe intentarse una formulación cuyas propiedades reológicas evidencien la asociación de características de Pseudoplasticidad con Tixotropía.

Las Gomas acacia, tragacanto, derivados de la celulosa como la carboximetilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica, proporcionan a las suspensiones propiedades de flujo pseudoplástico. Las arcillas como la bentonita el veegum y un derivado de la metilcelulosa como es la celulosa microcristalina, proporcionan tixotropía. Las proporciones a las que se podrían asociar para obtener pseudoplasticidad y tixotropía, deberán determinarse experimentalmente. Así para una suspensión de un principio activo en particular, se incorporarían mezclas de porcentajes variables, evaluándose los respectivos reogramas, y los índices de sedimentación. La mejor mezcla será aquella que con menor cantidad proporcione una buena propiedad pseudoplástica y tixotrópica, con un máximo volumen de sedimentación durante el reposo.

La evaluación del mejor volumen de sedimentación se logra comparando el volumen de sedimentación de la suspensión recientemente elaborada ( $V_{s1}$ ) y después de someter a stress ( $V_{s2}$ ). El índice de sedimentación, esta dado por la expresión:  $I_s = V_{s1}/V_{s2}$ , a menor diferencia entre  $V_{s1}$  y  $V_{s2}$  el cociente tiende a 1, luego mas estable es la suspensión. Luego entre dos agentes suspensoros será mejor aquel que determine una suspensión con mas alto índice de sedimentación. Para un mismo agente, será mejor aquella proporción que determine una suspensión con más alto índice de sedimentación.

Por otra parte, en las suspensiones floculadas, debe tenerse precaución de acondicionar la formulación para que el valor de fluencia sea fácilmente superable por una ligera agitación del frasco. Considerando que se emplean en la obtención de estas suspensiones, floculantes como fosfatos, habrá que evaluar con cuidado la cantidad que de ellos se incorpore, pues un exceso de los mismos podría conducir a una neutralización del potencial zeta, en cuyo caso, el efecto será negativo. La cantidad a incorporar será aquella capaz de provocar el máximo volumen de sedimentación.

La incorporación de levigantes como la glicerina, y de agentes humectantes como el Tween 80 son de utilidad. Los primeros, actúan reduciendo el tamaño de partículas, desalojando el aire entre partículas, cubriéndolas de una capa de líquido de naturaleza polar, que favorecerá la interacción posterior con el agua (solvatación), e incrementando la viscosidad para una mayor estabilidad física.

Los agentes tensoactivos humectantes como el Tween 80, actúan reduciendo el ángulo de contacto agua sólido, favorecen la humectación o mojadura (solvatación), incrementándose la viscosidad y estabilizándose el sistema.

### **Calidad Organoléptica:**

La percepción del sabor es una propiedad inherente a las papilas gustativas. Cabe esperar que el sabor amargo de las drogas se perciba más en la forma farmacéutica suspensión, que en cápsulas y tabletas. De allí que la corrección de dicha propiedad organoléptica sea importante más aún cuando la falta de precauciones en este sentido, pueden tener efectos indeseables: náuseas, vómitos. Las primeras provocan alteración de la motilidad estomacal y con ello influencia sobre la disponibilidad biológica. Las segundas, provocan la expulsión del medicamento y como consecuencia adicional rechazo por parte del paciente con la subsiguiente ruptura del régimen de dosificación.

Los sabores pueden clasificarse en dulces, salados, amargos, ácidos, oleosos. Tal vez es el sabor amargo uno de los más difíciles de enmascarar. Se enmascaran bien con jarabes de cerezas, menta, o cítricos como limón, naranja.

Como el sabor no es independiente del olor se incorporarían esencias en aquellos casos en los que el aroma del propio jarabe saborizante no lo proporcione.

Los jarabes elaborados con tinturas deben ser estudiados con detenimiento ya que contienen alcohol en su formulación que pudiera ser incompatible con gomas, naturales o sintéticas, sobre las cuales tiene un efecto deshidratante y precipitante.

El pH de los jarabes saborizantes debe ser evaluado, pues determinan un pH en la formulación que podría determinar incompatibilidades químicas o de actividad biológica de los agentes de conservación antimicrobianos, ya que ellos tienen un pH o rango de pH donde son estables y activos, por ejemplo: los parabenos: metil y propil, tienen rango de pH (4-8) por debajo de 4 sufren hidrólisis ácido y por encima de 8 hidrólisis alcalina. Dada la función éster que los identifica.

### **Calidad Biofarmacéutica:**

La disponibilidad biológica de principios activos en suspensión dependerá básicamente de la rapidez a la cual el principio activo se libere en el estómago y de la velocidad a la cual se disuelva.

En la forma farmacéutica suspensión, el principio activo se encuentra en mayor proporción bajo la forma no disuelta, así llega al estómago, si se disuelve rápidamente habrá una buena

disponibilidad biológica. La rapidez a la cual se disuelve el principio activo depende del tamaño de partículas ya que a menor tamaño mayor superficie específica mayor área de contacto y mayor velocidad de disolución, drogas micronizadas del rango de  $0,5 \mu$  tienen una buena disponibilidad

Como el principio activo debe difundir hacia el fluido estomacal deberá hacerlo rápidamente. La rapidez a la cual lo haga dependerá de la viscosidad de la fase dispersante. A mayor viscosidad menor velocidad, menor biodisponibilidad. Por ello en la elección de viscosantes o suspensores, habrá que tener presente esta consideración.

Adicionalmente un incremento en la viscosidad retrasa el vaciamiento gástrico. Habrá que tener presente que existen drogas que interactúan con viscosante formando complejos no absorbibles, de allí que debe haber plena compatibilidad entre estos últimos y los principios activos.

Los agentes tensoactivos utilizados como humectantes pueden tener incidencia apreciable sobre la biodisponibilidad. El mecanismo exacto no se conoce, pero se supone efectos sobre permeabilidad de la membrana, así como posibles efectos adjudicables a la formación de micelas, que por efectos de coeficiente de reparto aceite agua alto, tienen dificultad para dejar en libertad el principio activo.

### **Evaluación de la calidad de las Suspensiones:**

**Ensayos de estabilidad acelerada:** las suspensiones son sometidas a condiciones de  $40^{\circ}\text{C}/75\%\text{H.R.}$ , durante 6 meses para garantizar su estabilidad física por 2 años. (International Conference of Harmonization)

Son estudios donde se aceleran las condiciones ambientales, para ver el incremento en la tasa de degradación o cambios físicos de una sustancia o un producto, bajo condiciones moderadamente exageradas. Son útiles para predecir el comportamiento en condiciones normales de almacenamiento. Estos estudios de estabilidad, acompañados de los estudios de estabilidad natural a las condiciones de la zona respectiva, nos van a dar una idea de la potencialidad del producto, si el producto tiene la capacidad de durar dos años o más. Si esos estudios dan data que nos permita estimar que el producto va a poder vivir dos años o más, eso se manda a la autoridad sanitaria y esta fija el período de validez tentativo.

Período de validez tentativo: es el período de validez que la autoridad sanitaria otorga basados en estudios incompletos. Para los ensayos de estabilidad acelerada por seis meses, si el producto tiene una buena expectativa de vida, la autoridad sanitaria le asigna dos años como período tentativo, ese período provisional está sujeto a comprobación. Es un período que está sujeto a extensión. No se hacen extensiones del período de validez sin comprobación.

Los datos obtenidos pueden ser usados para evaluar los efectos de exposiciones cortas a condiciones fuera de las normales de almacenamiento. Los resultados de estudios de estabilidad acelerada no son siempre predictivos de cambios físicos en las condiciones normales de almacenamiento. No se puede decir en un estudio acelerado y menos en estrés, que porque la forma cambió de color o porque le pasó algo, que los caracteres

organolépticos ya se alteraron. Se continúa el estudio natural para comprobar que a través de los años que el producto mantiene su color, su aspecto.

**Tamaño de partículas:** microscopio óptico, contador Coulter.

**Propiedades Reológicas.** (las vimos en sistemas coloidales)

**Volumen de Sedimentación:**

Es la relación entre el volumen del sedimento alcanzado en el equilibrio  $V_u$  y el volumen de la suspensión  $V_o$ .  $F = V_u/V_o$ . Cuando el volumen del sedimento se mantiene alto, el valor del índice de sedimentación es alto. Es un valor que oscila de 0 a 1. La suspensión ideal es la que presenta un índice de 1 y significa que la totalidad de la suspensión es sedimento, es decir que las partículas o flóculos están uniformemente distribuidos en toda la suspensión, no hay sobrenadante claro visible.

**Grado de Floculación:**

Representa la relación entre el volumen de sedimentación de la suspensión floculada “ $F_f$ ”, y el volumen de sedimento de la suspensión defloculada “ $F_d$ ”.

$$B = F_f/F_d$$

Un valor de  $B=5$ , significaría que  $F_f/F_d= 5/1$  es decir que la suspensión floculada presenta un sedimento 5 veces mayor que la suspensión defloculada. Mientras mas alto sea el valor de  $B$  es indicativo de que la suspensión floculada esta conformada por flóculos muy porosos y por ende estable. Cuando el valor de “ $B$ ” tiende a 1, la formulación presenta un sedimento compacto tal vez difícil de redispensar, condición indeseable.

**Vehículos, antioxidantes y quelantes utilizados en las Suspensiones:**

Sacarosa	Soluble en agua. Invierte a temp >60°C. Al 85% casi saturada. Desventaja cristalización estable entre pH 4 y 8. Fuera hidroliza. pH neutro D=1,32 g/cc. Incompatible con etanol a con. >30%
Sorbitol Sol	70% p/p sorbitol pH 4-6 Viscosidad 110 cps D =1,30 Estable al pH. Propiedades quelantes Compatible con etanol
Enmascarantes de sabor amargo	Jbes Cereza Canela Zarparrilla Acido Citrico frutas
Enmascarantes del sabor salino	Jbe canela, citricos
Esencias	Poco solubles (ricas en terpenos y sesquiterpenos)
Agua Aromaticas	2% y 10% talco( insoluble pH neutro) Carbonato OMg, pH alcalino Agua Rosas 5 gts para 1000 cc y 1% talco.
Esencias solubles	Desterpinizadas. Conc. HSA.
Soluciones extractivas	Extractos fluidos(1:!) y Tinturas 10% -20%
	Grado alcoholico mayor o igual de 70 o. Precipitan resinas y taninos ppor cambio de polaridad(dilución con agua) Tratamiento si resinas y taninos no tienen actividad terapéutica. Con el doble del volumen de agua , 1% de talco y filtracion
Antioxidantes	Palmitato de Ascorbilo Poco soluble en agua soluble en alchoho 1:125. Tenox BHT sol/ROH
Quelantes	Ac Citrico, EDTA y sus sales

**Agentes de conservacion antimicrobiano:**

Prservativos	Caracteristicas
Acidos Organicos y sus Sales	Acido Benzoico, Benzoato de Sodio Acido Sórbico Sorbato de Potasio 0,1-0,3% pH de actividad antimicrobiana menor o igual a 4,5 para que predomine la forma neutra que es la activa sobre el microorganismo
Parabenos o Esteres del acido para hidroxibenzoico	Ester metilico o metilparabeno y ester propilico o propilparabeno. El metil solo activo contra bacterias y poco efectivo contra hongos, Asociacion 0,18% del metilparabeno y 0,02% del propilparabeno Estables entre pH 4-8. Fuera sufren hidrolisis acida o alcalina Por tanto se emplea exceso 10% Alergeno. Efecto punzante en mucosa oftalmica Adsorbido por envases de plastico y tapones
Sale Amonio Cuaternario	Cloruros de benzalconium, Cetilpiridinio y benzetonio Actividad a pH alcalino Cloruro de benzalconium solo para uso topico, (ofthalmico,nasal,oticas-culutorios-gargaris lociones) Espectro limitado a gram positivas pero no contra gran negativas y pseudomonas Por tanto se asocia con clorobutanol , Polimixin B Reaccion en agua alcalina, por tanto incompatible para sustancias estables en pH acido. Reduce Tension superficial.
Alcoholes sustituidos	Cloeobutanol y Alcohol bencilico Sensibles a la temperatura, Actividad oH 5 y 5,5. Amplio espectro Incompatible con sustancias que dan pH alcalino Uso oftalmicas nasales y oticas
Organomercuriales	Thimerosal, Nitrato de fenil mercurio. Desventajas el uso prolongado, inscrustaciones en mucosas ya que el mercurio no es metabolizado por el organismo

Después de realizar los ensayos de estabilidad acelerada, la mayor estabilidad estará dada por aquella suspensión que presente menores variaciones entre los índices de sedimentación y de floculación.

Otras propiedades evaluadas son pH, propiedades organolépticas, calidad microbiológica.

En caso de suspensiones parenterales, se evalúa la esterilidad: ausencia de pirógenos, isotónía, paso a través de agujas, crecimiento de cristales.

En el caso de gotas, peso por gotas y volumen de las gotas. Se determina la equivalencia entre el número de gotas por ml y el vol de 1 gota. Se determina el peso del número de gotas de la masa 1 ml y se determina el peso de 1 gota.

### PROBLEMAS:

Para cada formulación:

- Justifique cada uno de los ingredientes de la formulación e indique las dosis usuales.
- Indique el uso de la preparación.
- Identifique y corrija las incompatibilidades terapéuticas y tecnológicas que se le presenten en la formulación.
- Realice los cálculos correspondientes para preparar 30 ml de formulación.
- Explique razonadamente la técnica de manufactura.
- Escriba la fórmula final.
- Elabore el rótulo que llevará la preparación.
- Indique la manera de dispensar la fórmula y las recomendaciones que debe dar al paciente.

<p>Formulación 1:</p> <p>Rp/ Azufre precipitado 3 %                      Agua csp 50 ml                      HSA y Rtse. Loción parasiticida.                      Uso externo.</p>	<p>Formulación 2:</p> <p>Rp/ Acido salicílico 4 %                      Mentol 5 %                      Oxido de zinc 5 %                      Glicerina 10 %                      Alcohol 10 ml                      Agua 50 ml                      HSA y Rtse. Loción.                      Uso externo.</p>
<p>Formulación 3:</p> <p>Rp/ Calamina 2 %                      Talco 7 g                      Oxido de zinc 40 %                      Agua csp 100 ml                      HSA y Rtse. Loción antiprurítica.                      Uso externo.</p>	<p>Formulación 4:</p> <p>Rp/ Mentol                      Alcanfor aa 1 %                      Calamina 5 %                      Agua 90 ml                      HSA y Rtse. Loción antiprurítica.                      Uso externo.</p>

## 1ª UNIDAD. TEMA Nº 2.

<p>Formulación 5:</p> <p>Rp/ Resorcina 3 % Azufre precipitado 5 % Propilenglicol 5 ml Alcohol 70º 40 ml HSA y Rtse. Loción antibacteriana. Uso externo.</p>	<p>Formulación 6:</p> <p>Rp/ Clorhidrato de clindamicina 1 g Resorcina 7 % Azufre precipitado 3 % Glicerina 5 ml Agua 40 ml HSA y Rtse. Loción. Uso externo.</p>
<p>Formulación 7:</p> <p>Rp/ Aldactone 40 tab. Propilenglicol 7 % Alcohol 50 ml HSA y Rtse. Loción antiandrogénica. Uso externo.</p>	<p>Formulación 8:</p> <p>Rp/ Clindamicina 300 mg Urea 10 % Aldactone 40 tab. HSA y Rtse. Loción. Uso externo.</p>
<p>Formulación 9:</p> <p>Rp/ Griseofulvina 5 g Vehículo csp 60 ml HSA y Rtse. Suspensión. Uso interno.</p>	<p>Formulación 10:</p> <p>Rp/ Hidróxido de aluminio 3 g Hidróxido de magnesio 1 % Jarabe simple 20 ml HSA y Rtse. Suspensión. Uso interno.</p>
<p>Formulación 11:</p> <p>Rp/ Subcarbonato de bismuto 6 g Agua 100 ml HSA y Rtse. Suspensión. Uso interno.</p>	<p>Formulación 12:</p> <p>Rp/ Diclofenac potásico 10 g Vehículo csp 50 ml HSA y Rtse. Suspensión. Uso interno.</p>
<p>Formulación 13:</p> <p>Rp/ Metronidazol 4 % Jarabe simple 50 ml HSA y Rtse. Suspensión. Uso interno.</p>	<p>Formulación 14:</p> <p>Rp/ Bactrimel® 500 mg Dispersión de CMC al 2% 30 ml HSA y Rtse. Suspensión. Uso interno.</p>
<p>Formulación 15:</p> <p>Rp/ Kaolín 12 % Pectina 6 g Vehículo 100 ml HSA y Rtse. Suspensión. Uso interno.</p>	<p>Formulación 16:</p> <p>Rp/ Ibuprofeno 250 mg Agua 50 ml HSA y Rtse. Suspensión. Uso interno.</p>
<p>Formulación 17:</p> <p>Rp/ Carbonato de calcio 5 g Vehículo csp 100 ml HSA y Rtse. Suspensión. Uso interno.</p>	<p>Formulación 18:</p> <p>Rp/ Sulfadiacina Sulfamerazina aa 5 g Sulfametazina Vehículo csp 100 ml HSA y Rtse. Suspensión. Uso interno.</p>

1ª UNIDAD. TEMA Nº 2.

Formulación 19:			Formulación 20:		
Rp/	Sulfametoxazol	1 g	Rp/	Brugesic ®	3 g
	Trimetoprim	2 g		Vehículo csp	100 ml
	Vehículo csp	100 ml		HSA y Rtse. Suspensión.	
	HSA y Rtse. Suspensión.			Uso interno.	
	Uso interno.				

NOTA:

Trabajar las cantidades en unidades de peso y hacer la equivalencia por la densidad. En algunos casos se puede asumir un peso para la solución que se tenga que preparar.

SE DISPONE DE LO SIGUIENTE:

Soluciones alcohólicas de mentol, alcanfor, fenol al 20 %. Papel aluminio.

C.M.P.: 120 mg

<b>Índice de contenido</b>	<b>Pág.</b>
<i>Contenido programático</i>	1
<b>SISTEMAS HETEROGÉNEOS: SUSPENSIONES</b>	1
<i>Objetivos</i>	1
<i>Bibliografía Recomendada</i>	1
<i>Justificación</i>	3
<i>Desventajas</i>	3
<i>Clasificación</i>	3
<i>Características ideales de una Suspensión</i>	4
<i>Estabilidad Física de las Suspensiones</i>	4
<i>Tamaño de las Partículas</i>	4
<i>Potencial de Superficie</i>	4
<i>Interfase Sólido-Líquido</i>	4
<i>Tensión Interfasial Sólido-Líquido</i>	6
<i>Angulo de Contacto y Mojado</i>	6
<i>Factores que modifican el ángulo de contacto</i>	9
<i>Detergencia</i>	10
<i>Repelencia al agua</i>	11
<i>Aplicaciones de los procesos de humectación y detergencia</i>	11
<i>Diferencia de densidades Fase Interna-Fase Externa</i>	14
<i>Viscosidad</i>	15
<i>Criterios a tomarse en consideración para formular una Suspensión Estable Físicamente</i>	15
<i>Crecimiento de Cristales</i>	18
<i>Escogencia de los agentes promotores de viscosidad</i>	18
<i>Agentes promotores de viscosidad</i>	19
<i>Estabilidad Química de las Suspensiones</i>	21
<i>Calidad Microbiológica</i>	22
<i>Características Reológicas Ideales de las Suspensiones</i>	23
<i>Calidad Organoléptica</i>	24
<i>Calidad Biofarmacéutica</i>	24
<i>Evaluación de la Calidad de las Suspensiones</i>	25
<i>Problemas</i>	29
<i>Aplicaciones Cosméticas</i>	32