

Primeros estudios de preformulación en el desarrollo de una suspensión farmacéutica de micropartículas de Praziquantel destinada a la vía de administración oral

First preformulation studies in the development of a pharmaceutical suspension of Praziquantel microparticles destined to the oral route of drug administration

María Luisa Badillo-García¹, José L. Arias^{1,2,3}

¹ Universidad de Granada, Facultad de Farmacia, Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Granada, España.

² Universidad de Granada, Centro de Investigación Biomédica (CIBM), Instituto de Biopatología y Medicina Regenerativa (IBIMER), Granada, España.

³ Servicio Andaluz de Salud (SAS) – Universidad de Granada, Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.GRANADA), Granada, España.

<http://dx.doi.org/10.30827/ars.v60i4.9986>

Artículo original Original Article

Correspondencia

Correspondence

José L. Arias

Correo electrónico: jlarías@ugr.es

Financiación

Fundings

Sin financiación

Conflicto de interés

Competing interest

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés

Received: 25.07.2019

Accepted: 20.10.2019

RESUMEN

Introducción: Uno de los fármacos de primera línea en el tratamiento de la esquistosomiasis es el Praziquantel. Numerosas son las formas farmacéuticas sólidas orales desarrolladas hasta la fecha, siendo éstas poco adecuadas para determinados grupos de población, ej. tercera edad y Pediatría, y Veterinaria. Este trabajo describe los primeros pasos en el desarrollo de un estudio de preformulación dirigido al diseño de una forma farmacéutica líquida de administración oral para este principio activo.

Método: Se caracterizó la forma y tamaño de las partículas de Praziquantel con las que se pretendía preparar una suspensión acuosa, mediante microscopía electrónica de barrido. Además, se analizó el efecto que el pH y el tipo de electrolito y su concentración tenían sobre el comportamiento de las suspensiones formuladas, gracias a medidas de electroforesis (potencial zeta) y espectrofotometría ultravioleta-visible (turbidimetría en función del tiempo).

Resultados: La población de partículas de fármaco se caracterizó por una forma acicular y un tamaño micrométrico, con una distribución de tamaños heterogénea. Se comprobó cómo controlando la composición del medio de dispersión, en términos de pH y electrolitos, podía definirse la carga eléctrica superficial de las partículas de fármaco y, así su proceso de sedimentación, obteniéndose el sistema más adecuado para la vía de administración oral (sistema floculado).

Conclusiones: Se han definido las condiciones iniciales de formulación de suspensiones acuosas de Praziquantel destinadas a la vía oral. Un control adecuado de la composición de la fase externa resulta fundamental en el establecimiento del mejor sistema (floculado) para esta vía de administración.

Palabras clave: Electroforesis; Esquistosomiasis; Praziquantel; Sedimentación; Suspensión Acuosa.

ABSTRACT

Introduction: One of the first-line drugs against schistosomiasis is Praziquantel. Up to now, numerous oral solid dosage forms have been developed, being they considered of little help to elder patients, pediatrics, and Veterinary. Initial steps in the development of preformulation studies aiming the design of a Praziquantel liquid pharmaceutical dosage form to be administered orally are described.

Method: Size and shape of Praziquantel particles were characterized by scanning electron microscopy. Furthermore, it was investigated the effect of pH and type of electrolyte and its concentration in the aqueous dispersion media on the behaviour of the suspensions. To that aim, electrokinetic determinations (zeta potential) and ultraviolet-visible spectrophotometry measurements (turbidimetry as a function of time) were done.

Results: Drug particles were characterized by an acicular shape and a micrometer size (heterogeneous size distribution). It was observed that controlling the composition of the aqueous dispersion media, in terms of pH and electrolytes, helped in defining the surface electrical charge of the drug particles and, thus the sedimentation profile, obtaining the more adequate system for the oral route of drug administration (floculated system).

Conclusions: Initial conditions to formulate aqueous Praziquantel suspensions for the oral route have been defined. An appropriate control of the composition of the external phase of the suspension is a key aspect when establishing the best liquid pharmaceutical system (floculated) for this administration route.

Keywords: Aqueous Suspension; Electrophoresis; Praziquantel; Schistosomiasis; Sedimentation.

INTRODUCCIÓN

La esquistosomiasis es una enfermedad aguda y crónica causada por helmintos trematodos del género *Schistosoma*, principalmente por las especies *S. haematobium*, *S. japonicum* y *S. Mansoni*⁽¹⁾. Esta enfermedad tropical es la segunda más prevalente tras la Malaria. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que afecta aproximadamente a más de 250 millones de personas en todo el mundo⁽²⁾. En cuanto al manejo de la esquistosomiasis, desafortunadamente no existe una vacuna para hacer frente a esta enfermedad. Por lo tanto, su control se centra principalmente en reducir el número de casos mediante la administración periódica y a gran escala del principio activo Praziquantel, de primera línea en el tratamiento de esta enfermedad.

El Praziquantel se presenta en forma de mezcla racémica de dos enantiómeros, siendo el enantiómero *R* el que presenta mayor actividad antihelmíntica frente a la esquistosomiasis⁽³⁾. El carácter hidrófobo de este fármaco ha condicionado seriamente el desarrollo de formas farmacéuticas aceptables (líquidas) en humanos, especialmente para pacientes ancianos y en Pediatría, y para uso veterinario. Las formas farmacéuticas comúnmente comercializadas son sólidas orales, siendo inapropiadas para los grupos de población indicados, y que además no permiten una dosificación flexible⁽⁴⁾.

En relación a la formulación de formas farmacéuticas líquidas, poco se ha logrado hasta la fecha. De hecho, se ha descrito la formulación de Praziquantel en suspensiones oleosas^(5,6), o incorporado en liposomas⁽⁷⁾ y en nanopartículas, por ejemplo nanopartículas sólidas lipídicas⁽⁸⁾, nanopartículas de poli(metilmetacrilato)⁽⁹⁾, y nanopartículas de quitosán⁽¹⁰⁾. Todas estas formulaciones líquidas han sido diseñadas para la vía de administración parenteral. Hasta donde se tiene constancia, ninguna formulación líquida oral de Praziquantel ha sido desarrollada para la vía de administración oral.

Diversos estudios han descrito cómo el control de la composición del medio de dispersión permite definir las propiedades eléctricas superficiales de las suspensiones farmacéuticas, con la consiguiente importancia que esto puede tener en la obtención de sistemas floculados o defloculados según la vía de administración objetivo⁽¹¹⁻¹³⁾.

En el presente trabajo de investigación se describe una primera aproximación en la realización de estudios de preformulación que posibiliten el desarrollo de una forma farmacéutica líquida de administración oral para este principio activo antiesquistosomiásico. En este contexto, especial atención se presta a la importancia del control de la composición del medio de suspensión (pH y electrolitos) en la obtención de suspensiones floculadas adecuadas para la vía oral. La información proveniente de medidas de electroforesis y de turbidimetría contribuirá en la clarificación de las mejores condiciones de formulación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Materiales

Praziquantel (Fagron Ibérica, España). Cloruro sódico, cloruro cálcico 2-hidrato, cloruro de aluminio 6-hidrato y nitrato potásico (Guinama, España). Hidróxido potásico y acetona (Panreac, España). Ácido nítrico (Analar Normapur, España). Todos estos reactivos químicos contaban con calidad analítica. El agua utilizada en los ensayos era desionizada y filtrada previamente (Milli-Q® Academic System, España).

Métodos

Preparación de las suspensiones acuosas de Praziquantel

Para la formulación de estas dispersiones acuosas se incorporaron las partículas sólidas de principio activo, secuencialmente y bajo agitación mecánica (150 rpm), a un volumen conocido de agua hasta alcanzar una concentración del 0,05% (m/V). Para lograr una suspensión de aspecto homogéneo, a continuación se sometieron las preparaciones a 10 minutos de baño de ultrasonidos (Branson Ultrasonics™ 3510, ≈ 40 kHz de frecuencia).

Morfología y tamaño de las partículas de Praziquantel

La caracterización del tamaño y forma de las partículas de Praziquantel se llevó a cabo mediante microscopía electrónica de barrido (*Scanning Electron Microscopy, SEM*) (microscopio Hitachi modelo S-510, Japón). La preparación de la muestra implicó el vertido de unas gotas de la dispersión acuosa de principio activo (0,05%, m/V) en una rejilla de cobre, y posterior desecación a $40,0 \pm 0,5$ °C en un horno de convección (J.P. SELECTA® S.A., España).

Sedimentación de las suspensiones acuosas de Praziquantel

Se evaluó mediante espectrofotometría ultravioleta-visible (UV-Vis) (espectrofotómetro Perkin-Elmer Lambda 25, LabMakelaar Benelux B.V., Holanda) el proceso de sedimentación de suspensiones formuladas variando los valores de pH o de fuerza iónica de éstas. En concreto, para analizar

el efecto del pH del medio acuoso de suspensión sobre la sedimentación de las partículas de Praziquantel, se prepararon una serie de dispersiones ajustando los valores de pH entre 3 y 9, con HCl o KOH, y fijando una fuerza iónica 10^{-3} M de KNO_3 . En cuanto a la evaluación del efecto del tipo de electrolito y su concentración, se preparó una batería de suspensiones de Praziquantel en la que se fijó una concentración de electrolito de 10^{-5} a 10^{-1} M con KNO_3 , NaCl , CaCl_2 , o AlCl_3 , manteniendo el pH natural de éstas.

Las medidas espectrofotométricas de la sedimentación de todas estas suspensiones de Praziquantel (0,05%, m/V) se realizaron a una longitud de onda de 500 nm, habitual en este tipo de estudios de turbidimetría^(14,15). Antes de realizar estas medidas, las suspensiones se mantuvieron durante 12 horas a $25,0 \pm 0,5$ °C, y bajo agitación mecánica (120 rpm).

Propiedades electroforéticas de las suspensiones acuosas de Praziquantel

Como complemento a los estudios de sedimentación, se caracterizaron las propiedades eléctricas superficiales de las dispersiones acuosas de Praziquantel (0,05%, m/V) mediante electroforesis (Malvern Zetasizer 2000, Malvern Ins-

truments Ltd., Inglaterra). El efecto del pH sobre la carga eléctrica superficial de las partículas se investigó preparando una batería de suspensiones de partículas, ajustando los valores de pH entre 3 y 9, con HCl o KOH, y fijando una fuerza iónica 10^{-3} M de KNO_3 . En relación al análisis del efecto de la fuerza iónica sobre las propiedades electrocinéticas de las suspensiones, se formuló una serie de suspensiones de Praziquantel en la que se fijó una concentración de electrolito de 10^{-5} a 10^{-1} M con KNO_3 , NaCl , CaCl_2 , o AlCl_3 , manteniendo el pH natural de éstas. Todas estas determinaciones ($n = 9$) se realizaron a una temperatura de $25,0 \pm 0,5$ °C, tras 12 horas de contacto de las partículas con el medio de suspensión, bajo agitación mecánica (120 rpm).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Forma y tamaño

Como puede apreciarse en la Figura 1, las partículas de Praziquantel presentaban una morfología acicular, y se encontraban en el rango micrométrico de tamaños. El tamaño medio medido en 200 partículas de las fotografías SEM fue de $24,5 \pm 10,7$ μm , lo que revela una distribución de tamaños heterogénea.

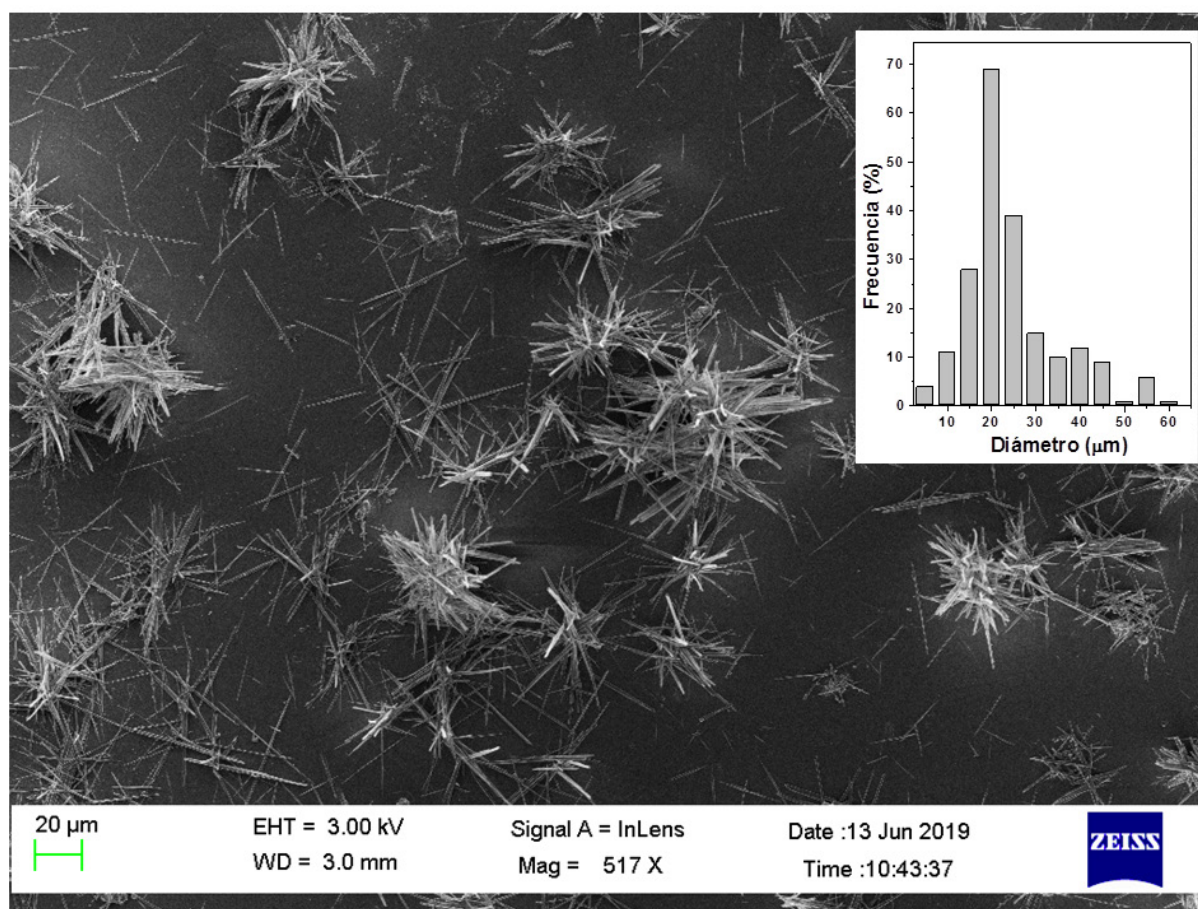


Figura 1. Microfotografía electrónica de barrido de las micropartículas de Praziquantel. Longitud de barra: 20 μm . Figura insertada: Histograma de tamaños de la población de partículas estudiada

Efecto del pH sobre la estabilidad de las suspensiones acuosas de Praziquantel

Diferentes estudios han descrito el efecto que el pH del medio acuoso de dispersión puede tener sobre la carga eléctrica superficial de sólidos de interés farmacéutico, como pueden ser polímeros⁽¹¹⁾ o principios activos⁽¹³⁾. Por este motivo, se abordó en primer lugar el estudio de la influencia que el pH podría tener en las propiedades electroforéticas de las micropartículas de Praziquantel y su sedimentación cuando se encuentra en suspensión acuosa.

La Figura 2a muestra la evolución de los valores de absorbancia A , relativos a su valor inicial A_0 , en función del tiempo. Independientemente del valor del pH, se apreció una clara tendencia a la sedimentación de las micropartículas de fármaco en suspensión, como quedó de manifiesto por la reducción de los valores de A/A_0 con el tiempo. Esta disminución de A/A_0 puede atribuirse a la desaparición de las micropartículas de Praziquantel del camino del haz de luz del espectrofotómetro al ir sedimentando con el tiempo⁽¹³⁾.

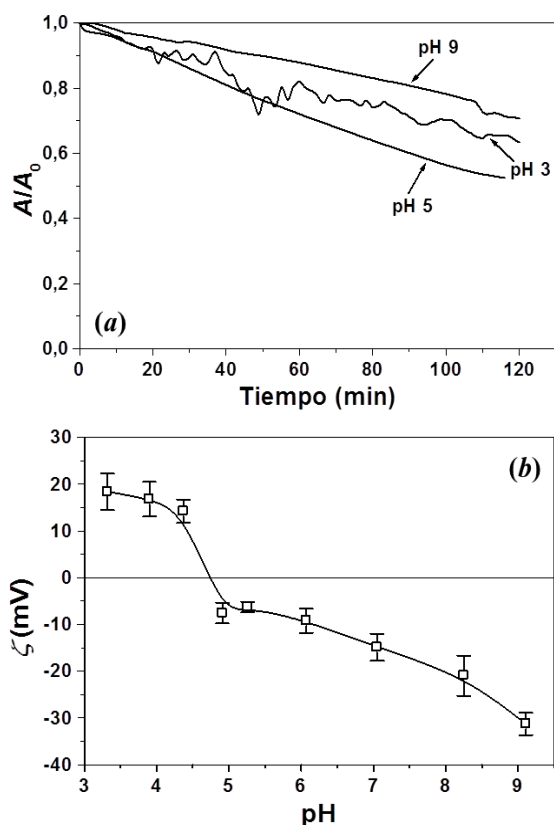


Figura 2. (a) Valores de absorbancia óptica A (relativos a su valor inicial, A_0) en función del tiempo (minutos) de suspensiones acuosas de Praziquantel (0,05%, m/V) a pH 3, 5 y 9. (b) Valores de potencial zeta (ζ , mV) de micropartículas de Praziquantel en función del pH y en presencia de una concentración de KNO_3 0,001 M

Queda patente también en la Figura 2a cómo el pH de la suspensión parece condicionar la velocidad de sedimentación

de las micropartículas de fármaco, siendo el proceso más rápido al pH natural de las suspensiones (pH 5) y mucho más lento a pHs básicos (pH 9). Esto podría ser consecuencia de la formación de sistemas floculados (a pH 5) o defloculados (a pH 9), según la composición del medio acuoso de dispersión.

La formación de sistemas floculados o defloculados se encuentra muy condicionada por el valor de la carga eléctrica superficial de las partículas en suspensión⁽¹¹⁻¹³⁾. Por este motivo, y para confirmar la hipótesis mencionada, se abordó el estudio de la evolución de la carga eléctrica superficial de las micropartículas de Praziquantel (potencial zeta, ζ , en mV) en función del pH del medio acuoso en el que se encontraban en suspensión. En la Figura 2b puede apreciarse claramente el marcado efecto que el pH tiene sobre la carga eléctrica superficial de las micropartículas de Praziquantel. Los valores de ζ fueron positivos para pHs muy ácidos, hecho atribuible a una gran concentración de iones H^+ en la superficie de las micropartículas de principio activo. Por el contrario, para valores de pH moderadamente ácidos, neutros o básicos, la carga eléctrica superficial resultó ser negativa, siendo en valor absoluto cada vez mayor conforme se incrementaba el pH del medio. Finalmente, el punto isoeléctrico de las micropartículas, o pH de $\zeta = 0$ mV se encontró a $\text{pH} \approx 4,7$.

La formación de sistemas floculados en suspensiones, caracterizados por la agregación de partículas en flóculos, depende del balance establecido entre fuerzas atractivas, principalmente debidas a la hidrofobia del sólido en suspensión, y fuerzas repulsivas, atribuibles a repulsiones de carácter electrostático que provienen de la carga eléctrica superficial del sólido suspendido⁽¹²⁾. Si predominan las fuerzas de atracción sobre las de repulsión, entonces las partículas tenderán a estar tan próximas en el medio de suspensión que la atracción hidrófoba entre éstas será lo suficientemente importante como para que se asocien en flóculos. Los sistemas floculados se caracterizan por una más rápida velocidad de sedimentación, ya que los flóculos de partículas pesarán más en el medio acuoso que las partículas que se mantienen individualizadas en éste. Esto es lo que ocurre para valores de pH entorno al punto isoeléctrico del principio activo, lo que justifica la más rápida velocidad de sedimentación detectada para las partículas suspendidas a pH 5 (Figura 2a). Por el contrario, cuanto mayor sea la carga eléctrica superficial entre partículas con carga de igual signo, mayores serán las fuerzas de repulsión entre éstas y más defloculada será la suspensión. Esto podría justificar que la velocidad de sedimentación más lenta detectada en la Figura 2a sea la asociada a las micropartículas suspendidas en un medio acuoso de pH 9 ($\zeta = -30$ mV) (Figura 2b). Teniendo en mente la vía de administración oral para

las suspensiones acuosas de micropartículas de Praziquantel en desarrollo, será preferible un pH ≈ 5 que posibilite la formación de sistemas floculados que, si bien contarán con una sedimentación más rápida, se caracterizarán por una fácil y plena redispersión bajo una pequeña o moderada agitación. Esto debería permitir la dosificación homogénea y exacta de la preparación farmacéutica⁽¹²⁾. Sin embargo, si la suspensión fuera defloculada, a pesar de la más lenta sedimentación de las micropartículas de Praziquantel por separado, el sedimento formado sería tan compacto por la intensa unión entre partículas dentro de éste que la redispersión de la preparación se encontraría seriamente condicionada, no pudiéndose asegurar el prolongado uso de la suspensión con fines farmacéuticos⁽¹¹⁻¹³⁾.

Efectos del tipo de electrolito y su concentración sobre la estabilidad de las suspensiones acuosas de Praziquantel

Al igual que ocurre con el pH, la composición del medio acuoso de suspensión en cuanto a tipo de electrolito y su concentración tiene su efecto sobre las propiedades electroforéticas de sólidos de interés farmacéutico y su perfil de sedimentación⁽¹¹⁻¹³⁾. Por este motivo, la última etapa del presente estudio de preformulación de suspensiones acuosas de micropartículas de Praziquantel se centró en el análisis de los efectos que contraiones monovalentes (Na^+ y K^+), divalentes (Ca^{2+}) y trivalentes (Al^{3+}) podrían tener sobre las propiedades electrocinéticas y proceso de sedimentación de estos sistemas.

La Figura 3 recoge el efecto que los electrolitos NaCl y KNO_3 y su concentración tenían sobre la sedimentación de las suspensiones de micropartículas de Praziquantel. Puede apreciarse cómo el efecto que estos contraiones monovalentes (Na^+ y K^+) tienen sobre las suspensiones es similar en términos generales: la reducción de los valores de A/A_0 con el tiempo (o velocidad de sedimentación) resultó ser más rápida para fuerzas iónicas altas (concentración de electrolito 0,1 M). Esto podría ser consecuencia de la formación de sistemas floculados que, como se ha indicado en el caso del pH (Figura 2), deben sedimentar más rápidamente y tendrían una redispersión más fácil de acometer para su uso en la vía de administración oral. Por otro lado, y como diferencia relevante entre ambos contraiones, se aprecia en la Figura 3 una capacidad ligeramente superior del K^+ , sobre el Na^+ , para la formación de sistemas floculados. Esto podría ser consecuencia del mayor tamaño iónico que presenta el K^+ (radio iónico del K^+ de 1,33 Å, frente a 0,95 Å del Na^+). A fuerzas iónicas de moderadas (10^{-3} M) a altas (10^{-1} M) se aprecia cómo los valores finales de A/A_0 son mayores en las suspensiones que contienen K^+ : $\approx 0,65$ (frente a $\approx 0,45$ para el Na^+) y $\approx 0,55$ (frente a $\approx 0,4$ para el Na^+), respectiva-

mente. Cabe esperar que un mayor valor final de A/A_0 esté asociado a un sedimento más grande o, lo que debería ser lo mismo, una suspensión más floculada (efecto inducido con mayor eficacia por el K^+).

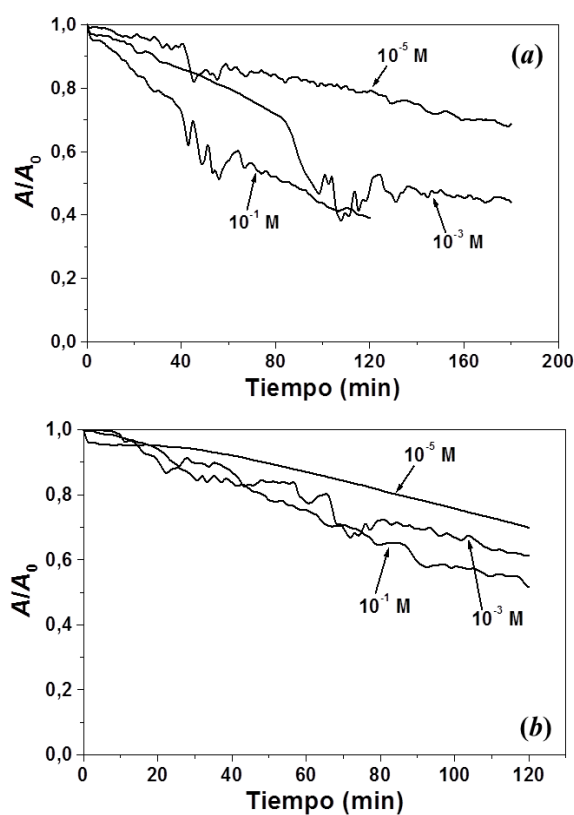


Figura 3. Valores de absorbancia óptica A (relativos a su valor inicial, A_0) en función del tiempo (minutos) de suspensiones acuosas de Praziquantel (0,05%, m/V) a diferentes concentraciones molares de: (a) NaCl , y (b) KNO_3 , y pH 5,5 (pH natural)

En relación al efecto que tienen contraiones divalentes y trivalentes sobre la carga eléctrica superficial y proceso de sedimentación de las micropartículas de Praziquantel en suspensión, podrían inferirse similares comentarios a los descritos previamente, según lo observado en la Figura 4. Se aprecia cómo la velocidad de sedimentación (valores de A/A_0 con el tiempo) fue más rápida para fuerzas iónicas altas (concentraciones 10^{-1} M), debido a la formación de suspensiones floculadas. Los flocúlos de micropartículas de Praziquantel formados pesan más que partículas individuales y, por tanto, deben sedimentar con mayor velocidad. Se aprecian en la Figura también diferencias entre el Ca^{2+} y el Al^{3+} , con respecto a la capacidad para favorecer la formación de suspensiones floculadas. A altas fuerzas iónicas (concentración 0,1 M) se obtuvieron unos valores finales de A/A_0 superiores para el contraión divalente ($\approx 0,6$, frente a $\approx 0,4$ para el Al^{3+}). El mayor valor final de A/A_0 estaría asociado a un sedimento más voluminoso (o un sistema más floculado, inducido con mayor eficacia por el

Ca²⁺), que además debería ser más fácilmente redispersado al realizar una administración oral.

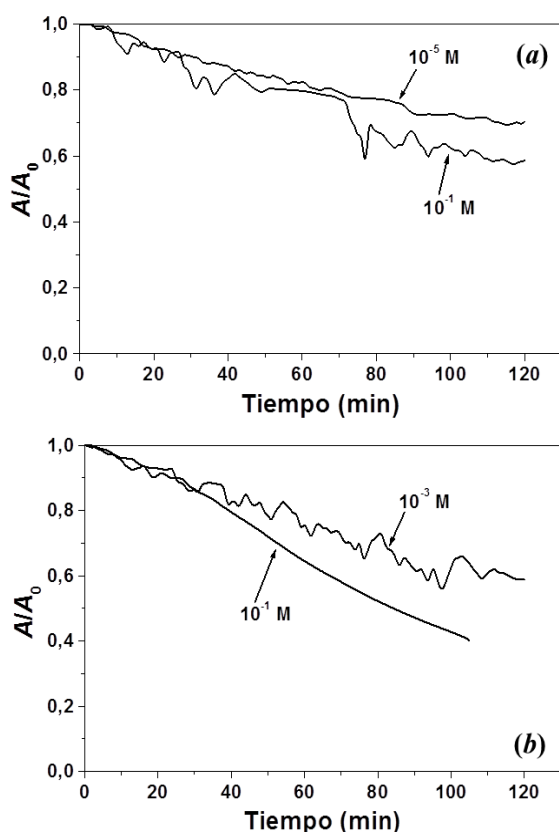


Figura 4. Valores de absorción óptica A (relativos a su valor inicial, A_0) en función del tiempo (minutos) de suspensiones acuosas de Praziquantel (0,05%, m/V) a diferentes concentraciones molares de: (a) CaCl_2 (y pH natural $\approx 5,5$), y (b) AlCl_3 (y pH natural ≈ 4). El menor valor de pH de las suspensiones que contienen Al^{3+} como contraíón, podría ser consecuencia de que este catión es altamente hidrolizable⁽¹⁶⁾

Con el objetivo de cumplimentar la explicación del efecto que el tipo de electrolito y sus concentración tiene sobre los fenómenos observados de sedimentación de las suspensiones de micropartículas de Praziquantel (Figuras 3 y 4), se acometió el estudio de la evolución de la carga eléctrica superficial (ζ , en mV) de este fármaco antiesquistosomíaco en función del electrolito y fuerza iónica del medio acuoso de suspensión (Figura 5). Se apreció que el tipo de electrolito y su concentración tienen un importante efecto sobre las propiedades electroforéticas de Praziquantel. En todos los casos, a bajas fuerzas iónicas las micropartículas presentan una carga eléctrica superficial negativa. Además, y en relación a los contraíones Na^+ , K^+ y Ca^{2+} , un aumento de la concentración de sal reduce los valores de ζ de las micropartículas, lo cual favorece que las fuerzas de atracción hidrófoba predominen sobre las fuerzas de repulsión electrostáticas entre partículas con igual signo de carga eléctrica superficial, y así la formación de suspensiones floculadas

que sedimentarán con mayor velocidad (Figuras 3 y 4). Se confirma además, electroforéticamente, la mayor capacidad del K^+ sobre el Na^+ para favorecer la formación de flóculos más densos (comentada en la Figura 3), al reducir mejor la carga eléctrica superficial en valores absolutos para concentraciones de moderadas a altas. En estos términos, y por su mayor valencia, el contraíón divalente Ca^{2+} supera a los cationes monovalentes estudiados. En cuanto al efecto sobre los valores de ζ de las micropartículas de Praziquantel, mención aparte merece el contraíón trivalente Al^{3+} , por su mayor carácter hidrolizable. Su hidrólisis no sólo reduce los valores de pH de las suspensiones sino que también podría determinar la aparición en el medio de dispersión de diferentes productos de hidrólisis del AlCl_3 , ej. Al^{3+} , $\text{Al}(\text{OH})_2^+$, y $\text{Al}(\text{OH})_2^{2+}$ (16). La adsorción superficial de todas estas especies en las micropartículas de principio activo podría justificar la inversión del signo de la carga eléctrica (a valores positivos), alcanzando valores máximos para fuerzas iónicas moderadas ($\approx +27$ mV a una concentración 10^{-3} M). La tendencia a la electroneutralidad (valores de $\zeta \approx 0$ mV) observada a altas concentraciones de AlCl_3 puede ser consecuencia del típico apantallamiento de la doble capa eléctrica ante atmósferas iónicas muy ricas⁽¹¹⁻¹³⁾.

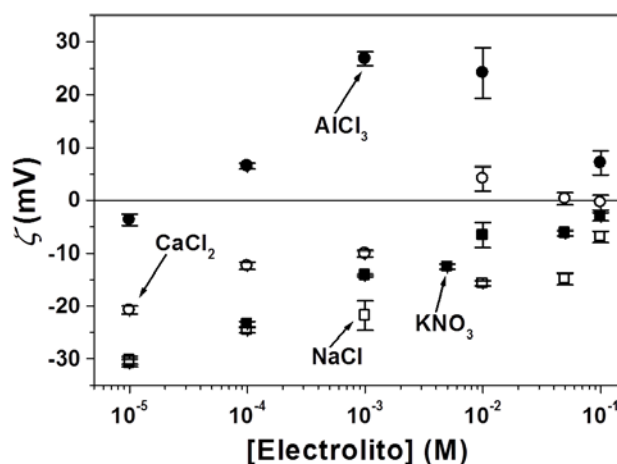


Figura 5. Valores de potencial zeta (ζ , mV) de micropartículas de Praziquantel (0,05%, m/V) en función de la concentración molar de KNO_3 (\blacksquare), NaCl (\square), CaCl_2 (\circ), y AlCl_3 (\bullet), a pH natural

En el caso del tipo de contraíón y su concentración, al igual que lo ocurrido con el pH del medio de suspensión (Figura 2), se podría emplear la información proveniente de este estudio electroforético (Figura 5) para justificar el tipo de suspensión y velocidad de sedimentación de las micropartículas de Praziquantel descrito en las Figuras 3 y 4. Para esto, es preciso tener en cuenta el balance entre fuerzas hidrófobas de atracción y fuerzas electrostáticas de repulsión que debe establecerse en el medio de dispersión⁽¹¹⁻¹³⁾. Independientemente del tipo de contraíón, valores altos de carga eléctrica superficial deben determinar suspensiones

defloculadas (predominio de fuerzas de repulsión) que sedimentarán más lentamente. Esto ocurre a concentraciones bajas ($\approx 10^{-5}$ M) de K^+ , Na^+ y Ca^{2+} , y moderadas ($\approx 10^{-3}$ M) de Al^{3+} . Lo contrario tiene lugar a concentraciones altas ($\approx 10^{-1}$ M) de cualquiera de los contraiones estudiados, y a la concentración baja de Al^{3+} ($\approx 10^{-5}$ M). Es decir, la formación de suspensiones floculadas, cuando los valores de ζ de las micropartículas son bajos (predominio de fuerzas de atracción de naturaleza hidrófoba).

CONCLUSIONES

Se ha desarrollado un procedimiento reproducible para la preparación de suspensiones acuosas de micropartículas de Praziquantel, las cuales podrían constituir una alternativa prometedora a las formas farmacéuticas de este principio activo ya comercializadas. Los estudios de preformulación realizados resaltan el importante papel que la composición del medio de suspensión puede tener en la obtención de sistemas floculados, ideales para la vía de administración oral. Son necesarios más estudios para concretar la composición óptima de estas suspensiones como forma farmacéutica líquida destinada a esta vía de administración.

BIBLIOGRAFÍA

- Zanolla D, Perissutti B, Passerini N, et al. A new soluble and bioactive polymorph of praziquantel. *Eur J Pharm Biopharm.* 2018; 127:19-28. doi: 10.1016/j.ejpb.2018.01.018.
- World Health Organization - Weekly Epidemiological Record. Schistosomiasis: number of people treated worldwide in 2014. *Wkly Epidemiol Rec.* 2016; 91(5):53-60.
- Hong ST. Albendazole and praziquantel: review and safety monitoring in Korea. *Infect Chemother.* 2018; 50(1):1-10. doi: 10.3947/ic.2018.50.1.1.
- Conway J, Bero L, Ondari C, Wasan KM. Review of the quality of pediatric medications in developing countries. *J Pharm Sci.* 2013; 102(5):1419-1433. doi: 10.1002/jps.23474.
- Qian M, Wei L, Hao L, Tang S. Pharmacokinetics of new high-concentration and long-acting praziquantel oily suspensions after intramuscular administration in cattle. *J Vet Pharmacol Ther.* 2017; 40(5):454-458. doi: 10.1111/jvp.12378.
- Tang S, Chen L, Guo Z, et al. Pharmacokinetics of a new ivermectin/praziquantel oil suspension after intramuscular administration in pigs. *Vet Parasitol.* 2012; 185(2-4):229-235. doi: 10.1016/j.vetpar.2011.10.021.
- Mourão SC, Costa PI, Salgado HR, Gremião MP. Improvement of antischistosomal activity of praziquantel by incorporation into phosphatidylcholine-containing liposomes. *Int J Pharm.* 2005; 295(1-2):157-162. doi: 10.1016/j.ijpharm.2005.02.009.
- Xie S, Pan B, Shi B, et al. Solid lipid nanoparticle suspension enhanced the therapeutic efficacy of praziquantel against tapeworm. *Int J Nanomedicine.* 2011; 6:2367-2374. doi: 10.2147/IJN.S24919.
- Malhado M, Pinto DP, Silva AC, et al. Preclinical pharmacokinetic evaluation of praziquantel loaded in poly (methyl methacrylate) nanoparticle using a HPLC-MS/MS. *J Pharm Biomed Anal.* 2016; 117:405-412. doi: 10.1016/j.jpba.2015.09.023.
- Torabi N, Dobakhti F, Faghihzadeh S, Haniloo A. In vitro and in vivo effects of chitosan-praziquantel and chitosan-albendazole nanoparticles on *Echinococcus granulosus* Metacestodes. *Parasitol Res.* 2018; 117(7):2015-2023. doi: 10.1007/s00436-018-5849-z.
- Arias JL, Gómez-Gallo A, Delgado AV, Gallardo V. Study of the stability of Kollidon SR suspensions for pharmaceutical applications. *Colloids Surf A Physicochem Eng Aspects.* 2009; 338:107-113. doi: 10.1016/j.colsurfa.2009.01.001.
- López-Viota M, Arias JL, Gallardo V. Propiedades fisicoquímicas básicas de los sistemas dispersos. En: Martínez Pacheco R, editor. *Tratado de Tecnología Farmacéutica.* Vol. 2. 1ª ed. Madrid: Editorial Síntesis, S.A.; 2016. p. 171-196.
- Cózar-Bernal MJ, Gallardo V, Sáez-Fernández E, et al. Role of the electrokinetic properties on the stability of mebendazole suspensions for veterinary applications. *Int J Pharm.* 2010; 393(1-2):161-166. doi: 10.1016/j.ijpharm.2010.04.031.
- Dragan ES, Mihai M, Schwarz S. Complex nanoparticles based on chitosan and ionic/nonionic strong polyanions: formation, stability, and application. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2009; 1(6):1231-1240. doi: 10.1021/am900109u.
- Piazzini V, Landucci E, D'Ambrosio M, et al. Chitosan coated human serum albumin nanoparticles: a promising strategy for nose-to-brain drug delivery. *Int J Biol Macromol.* 2019; 129:267-280. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.02.005.
- Gallardo Lara V, Ruiz MA, López-Viota J, Salcedo J, Delgado AV. Electrokinetic study of omeprazole drug in aqueous suspensions. *Colloids Surf A Physicochem Eng Aspects.* 2003; 218:21-26. doi: 10.1016/S0927-7757(02)00589-7.