

23
29



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Escuela Nacional de Estudios Profesionales
"ZARAGOZA"

"DESARROLLO DE UNA SUSPENSION
ANTIACIDA CONCENTRADA".

TESIS PROFESIONAL

Que para obtener el Título de:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

Presenta:

CARLOS JASSO MARTINEZ



MEXICO, D. F.

1989.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO

1. INTRODUCCION.....	1
2. FUNDAMENTACION DEL TEMA	
2.1. Algunas propiedades fundamentales de los sistemas dispersos.....	3
2.1.1. Definición.....	3
2.1.2. Clasificación.....	3
2.1.3. Tamaño de partícula.....	3
2.1.4. Propiedades de superficie.....	4
2.2. SUSPENSIONES	
2.2.1. Definición.....	6
2.2.2. Clasificación.....	6
2.2.3. Estabilidad física de las suspensiones	
2.2.3.1. Interacción partícula-vehículo.....	7
2.2.3.2. Interacción partícula-partícula.....	8
2.2.3.3. Humectación de partículas.....	8
2.2.3.4. Movimiento browniano.....	10
2.2.3.5. Sedimentación.....	10
2.3. TIPOS DE SUSPENSION.....	11
2.4. CARACTERISTICAS REOLOGICAS DE LAS SUSPENSIONES	
2.4.1. Definición.....	13
2.4.2. Flujo Newtoniano.....	13
2.4.3. Flujo Plástico.....	14
2.4.4. Flujo Pseudoplástico.....	15

2.4.5. Flujo Dilatante.....	15
2.4.6. Tixotropía.....	15
2.5. FORMULACION DE SUSPENSIONES.....	17
2.6. COMPONENTES DE UNA SUSPENSION ORAL	
2.6.1. El fármaco (tamaño de partícula).....	19
2.6.2. Agente humectante.....	19
2.6.3. Agente de dispersión.....	20
2.6.4. Agente viscosante.....	21
2.6.5. Sistemas reguladores de pH.....	21
2.6.6. Agente conservador.....	22
2.6.7. Modificadores de las características organolépticas.....	23
2.6.7.1. Edulcorantes.....	23
2.6.7.2. Saborizantes y aromatizantes.....	24
2.6.7.3. Colorantes.....	25
2.7. METODOS DE EVALUACION DE SUSPENSIONES	
2.7.1. Velocidad de sedimentación.....	26
2.7.2. Volumen de sedimentación.....	26
2.7.3. Redispersabilidad.....	27
2.7.4. Tamaño de partícula.....	27
2.7.5. Determinación del potencial Zeta.....	28
2.8. MONOGRAFIAS DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS	
2.8.1. Gel de hidróxido de aluminio (pasta).....	29
2.8.2. Gel desecado de hidróxido de aluminio.....	30
2.8.3. Gel de hidróxido de magnesio (pasta).....	32

2.8.4. Hidróxido de magnesio (polvo).....	34
2.8.5. Simeticona (emulsión al 30%).....	36
2.8.6. Usos e incompatibilidades	
2.8.6.1. Usos	
2.8.6.1.1. Hidróxido de aluminio..	37
2.8.6.1.2. Hidróxido de magnesio..	37
2.8.6.2. Incompatibilidades	
2.8.6.2.1. Hidróxido de aluminio..	38
2.8.6.2.2. Hidróxido de magnesio..	38
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	39
4. OBJETIVOS.....	41
5. HIPOTESIS.....	42
6. MATERIAL Y METODOS	
6.1. MATERIAL	
6.1.1. Materias Primas.....	43
6.1.2. Equipo.....	44
6.2. METODOS	
6.2.1. Densidad compactada de los polvos.....	45
6.2.2. Densidad relativa de agentes suspensores..	45
6.2.3. Humectación de polvos.....	46
6.2.4. Índice de flujo.....	46
6.2.5. pH.....	47
6.2.6. Redispersabilidad.....	48
6.2.7. Determinación del tamaño de partícula.....	48

6.2.8. Viscosidad.....	49
6.2.9. Volumen de sedimentación.....	49
7. DESARROLLO EXPERIMENTAL.....	50
8. DISCUSION DE RESULTADOS.....	102
9. CONCLUSIONES.....	109
10. PROPUESTAS.....	111
11. BIBLIOGRAFIA.....	112

INTRODUCCION

En la actualidad se ha estimado que más del 20% de la población puede estar afectada por desórdenes relacionados con la hipersecreción de ácido y pepsina, en muchos casos los problemas son serios y crónicos: ulceración gástrica y duodenal, esofagitis, gastritis y acedias.

Uno de los tratamientos de elección para estas enfermedades es el empleo de antiácidos, sin embargo, se ha observado que debido a las altas dosis requeridas de estos medicamentos tanto en el tratamiento agudo como profiláctico, existe con frecuencia resistencia del paciente a seguir tan alto régimen de dosificación.

Por lo anterior, se planteó la necesidad de poseer un compuesto antiácido de mayor capacidad neutralizante a los existentes, de tal modo que una dosis adecuada pueda ser administrada en un volumen razonablemente pequeño y a intervalos de tiempo mayores.

La formulación propuesta tendrá como principios activos:

- Hidróxido de aluminio, que posee una acción amortiguadora de la acidez que permite elevar el pH gástrico a valores de alrededor de 4, no inhibiendo de ese modo la digestión péptica.
- Hidróxido de magnesio, es un compuesto que posee una potente acción neutralizante del ácido gástrico.
- Simeticona, es una silicona de importante acción adherente sobre la mucosa gástrica que protege a ésta de la acción lesiva del jugo gástrico.

El efecto antiácido de esta combinación es la suma de los efectos antiácidos de cada uno de los efectos individuales, generalmente se recurre a esta combinación para evitar los efectos adversos constipantes o diarréicos que pueden ocasionar el hidróxido de aluminio o el hidróxido de magnesio respectivamente. También se recomienda la combinación de antiácidos con antiflatu lentos, ya que frecuentemente los pacientes que presentan hiperacidez tienen también una acumulación excesiva de gas en el tracto gastrointestinal lo cual produce dolor y malestar que no se alivian con el sólo empleo de antiácidos.

Uno de los principales problemas que se presentaron en el desarrollo de la suspensión, fué la tendencia de los polvos a formar sedimentos compactos no redispersables que no fué posible flocularlos debido al alto contenido de sólidos presentes en la formulación, y a la pequeña cantidad de agua libre, por esta razón fué necesario el empleo de agentes fluidizantes para permitir que la suspensión permaneciera en estado defloculado.

Otro problema que se tuvo que afrontar, fué el de la incorporación de la simeticona, ya que al fluidizar la suspensión, la simeticona se separaba de la suspensión; pero finalmente se llegó a una formulación que presenta gran volumen de sedimentación, fácil redispersabilidad, y emulsificación estable de la simeticona.

2. FUNDAMENTACION DEL TEMA

2.1. ALGUNAS PROPIEDADES FUNDAMENTALES DE LOS SISTEMAS DISPERSOS

2.1.1. Definición. El término sistema disperso se refiere a un sistema en el cual una sustancia (la fase dispersa) está distribuida homogéneamente en una segunda sustancia (la fase continua o vehículo) (15, 16, 17, 18, 19).

2.1.2. Clasificación. Como se muestra en la tabla No. 1, las fases dispersas y continuas pueden ser sólidas, líquidas o gaseosas (18, 19), y de acuerdo a eso se clasifican los diversos tipos de sistemas dispersos.

Tabla No. 1. Clasificación de los sistemas dispersos basados en su estado físico (18, 19).

Fase dispersa	Medio de dispersión	Sistema
Líquido	Gas	Aerosol líquido
Sólido	Gas	Aerosol sólido
Gas	Líquido	Espuma
Líquido	Líquido	Emulsión
Sólido	Líquido	Suspensión
Gas	Sólido	Espuma sólida
Líquido	Sólido	Emulsión sólida
Sólido	Sólido	Suspensión sólida

2.1.3. Tamaño de partícula. En la Tabla No. 2 se presenta una clasificación de diversos sistemas de interés farmacéutico de acuerdo al tamaño de partícula.

La media y el rango del tamaño de partícula tienen gran efecto sobre las propiedades de los sistemas dispersos (18, 19). En una suspensión o emulsión estos parámetros están directamente

relacionados con la estabilidad física de la formulación (21, 17, 19) y con la uniformidad del principio activo.

Tabla No. 2. Dimensiones de las partículas de los sistemas dispersos de interés farmacéutico (16, 17, 19)

Tamaño de partícula		Tamaño aproximado del tamiz	Ejemplos
Micras (μ)	Milímetros		
<0.2	-	-	Coloides
0.2 - 10	0.0002 - 0.010	-	Suspensiones y emulsiones finas
10 - 50	0.010 - 0.050	-	Emulsiones y suspensiones ordinarias
50 - 100	0.050 - 0.100	325 - 140	Rango de polvos muy finos
150 - 1000	0.150 - 1.000	100 - 18	Rango de polvos normales
1000 - 3360	1.000 - 3.360	18 - 6	Tamaño medio de los granulos

2.1.4. Propiedades de superficie. Una de las propiedades más importantes de un sistema disperso es la tensión interfacial que existe entre las fases continua y dispersa (17, 19).

Las partículas dispersas tienden a cargarse eléctricamente debido a la adsorción de iones que existen en el medio de dispersión, a la presencia de grupos funcionales en la partícula, a impurezas o a las diferencias en las constantes dieléctricas entre el medio y la partícula (17, 18).

En la figura No. 1, se muestra la distribución de cargas eléctricas en una interfase sólido-liquido. En una atmósfera circundante de partículas cargadas positivamente AA', habrá una atracción de cargas negativas del medio hacia las partículas. Al

2.2. SUSPENSIONES

2.2.1. Definición. Una suspensión farmacéutica es un líquido opaco constituido por sustancias activas insolubles, dispersas en el vehículo empleado (15,19, 24, 25). Según la naturaleza del líquido dispersante pueden ser fluidas o consistentes. En las primeras, el dispersante es un líquido de escasa viscosidad. En las segundas, la fase continua es una sustancia líquida de consistencia sumamente viscosa y forman un grupo importante de pomadas y ungentos medicinales, en los que el principio activo es sólido y está disperso en el excipiente (25).

2.2.2. Clasificación. Las suspensiones farmacéuticas, según su vía de administración se clasifican en tres grupos: orales, parenterales-oftálmicas, y dermatológicas (15, 16, 17).

Las suspensiones se presentan en dos tipos: Suspensiones de fármacos unidos con un agente suspensor en medio acuoso o no acuoso y polvos secos mezclados conteniendo el fármaco, el agente suspensor, y otros adyuvantes, los cuales van a ser dispersados en el agua cuando sea requerido (preconstituido) (25).

2.2.3. Estabilidad física de las suspensiones. Una formulación adecuada de una suspensión es la que presenta una dispersión uniforme de partículas en el momento en que el paciente usa el producto, independientemente de cual sea la vía de administración. Por consiguiente es necesario considerar los factores que afectan a la dispersión y agregación de las partículas. Estos factores son las interacciones partícula-vehículo, partícula-par

tícula, y las propiedades reológicas del vehículo. Las interacciones partícula-vehículo tienen relación directa con la humectación y la dispersión de partículas; las interacciones partícula-partícula juegan un papel importante en los mecanismos de floculación (21); a la vez, las propiedades reológicas tienen gran importancia en las propiedades físicas de las suspensiones.

2.2.3.1. Interacción partícula-vehículo. El incremento de la energía libre de superficie, F , el cual resulta de dividir una sustancia en finas partículas y dispersarlas en un medio líquido, puede ser calculado por la siguiente ecuación:

$$F = \gamma_{sl} \Delta A \quad \text{ec. (1)}$$

Donde γ_{sl} = tensión interfacial sólido-líquido
 ΔA = incremento del área de superficie al disminuir el tamaño de partícula.

Cuando las partículas son altamente energéticas tienden a aglomerarse en grandes masas para obtener un mínimo de energía libre de superficie. Este fenómeno ocurre tanto en el aire como en medio líquido y es responsable de la aglutinación de partículas sólidas en suspensión, en donde las partículas intentan alcanzar la estabilidad termodinámica por adherencia interparticular.

Como se puede apreciar en la ecuación número 1, la estabilidad física de la suspensión se logra por disminución de la tensión del área interfacial (idealmente, una suspensión sería termodinámicamente estable cuando $\Delta F=0$) (19, 21).

2.2.3.2. Interacción partícula-partícula. En las interacciones partícula-partícula intervienen las fuerzas de atracción y repulsión eléctrica que resultan de las interacciones de la doble capa difusa. La energía total de estas interacciones (V_t), entre dos partículas está definida por la siguiente ecuación:

$$V_t = V_a + V_r \quad \text{ec. (2)}$$

donde: V_a y V_r : son las fuerzas de atracción y repulsión respectivamente.

La atracción y repulsión interparticular resulta de las cargas eléctricas que residen en la superficie de éstas. La presencia de cargas eléctricas en la superficie de la partícula así como la distribución de iones alrededor de ésta, tienen gran influencia en la floculación y defloculación de las suspensiones.

La superficie de las partículas pueden también llegar a solvatare por presencia de iones en sus alrededores, lo cual también disminuye la formación de agregados (16,21).

2.2.3.3. Humectación de partículas. La dispersión inicial de partículas en una suspensión constituye el primer paso importante en la elaboración de suspensiones. Los polvos que son humectados con dificultad por vehículos acuosos son llamados hidrófobos.

Las partículas de polvos hidrófobos tienden a aglutinarse y flotar en la superficie del vehículo. Las capas de aire adheridas a la partícula hacen más difícil la humectación (21), el líquido difícilmente desplaza al aire que la rodea y es ahí en don

de se forma un ángulo de contacto (θ) entre el sólido y el líquido (figura No. 2). Este ángulo de contacto resulta de un equilibrio de tres tensiones interfaciales: líquido-gas, sólido-gas, y sólido-líquido. El concepto de ángulo de contacto es importante porque proporciona un método relativamente sencillo para conocer el grado de humectación de los sólidos (17, 18).

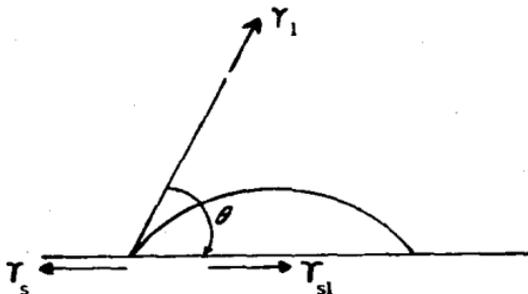


Figura No. 2. Representación esquemática del ángulo de contacto (θ). T_s , T_{sl} y T_l son las tensiones interfaciales del sólido-gas, sólido-líquido, y líquido-gas respectivamente.

La ecuación de Young ayuda a una mejor comprensión del proceso de humectación:

$$\cos \theta = \frac{T_s - T_{sl}}{T_l} \quad \text{ec. (3)}$$

En la ecuación No. 3, se puede observar la dependencia de θ con respecto a las tensiones interfaciales, y por lo tanto la humectación es favorecida si T_s es grande y T_l y T_{sl} son pequeñas (17). Los agentes que abaten la T_{sl} , son llamados agentes humectantes.

2.2.3.4. Movimiento Browniano. El movimiento browniano surge cuando una partícula experimenta un movimiento casual debido al choque molecular, éste movimiento es suficiente para llevar a cabo la colisión de pequeñas partículas de un tamaño entre 1 y 5 micras, y prevenir así la sedimentación (siempre y cuando la influencia de la densidad de la partícula, y la densidad y viscosidad del medio sean nulas). El movimiento browniano es relativamente inefectivo para producir el contacto de partículas mayores de 5 micras (16, 17, 19).

2.2.3.5. Sedimentación. Se puede definir la sedimentación como la formación de agregados de partículas en la parte inferior de la fase continua. En una suspensión las partículas grandes se sedimentan, bajo la acción de la gravedad, siguiendo la Ley de Stokes (ecuación No. 4), pero las partículas de diámetro menor de 5 micras, suspendidas en agua se ven afectadas por el movimiento browniano, que anula en gran parte su sedimentación a la temperatura ambiente, conservándose una cierta libertad de movimiento en el medio.

$$v = \frac{2(\rho_1 - \rho_0) r^2 g}{9\eta} \quad \text{ec. (4)}$$

Donde: ρ_1 y ρ_0 = Densidad de la partícula y del medio dispersante respectivamente.

r = Radio de la partícula.

g = Constante gravitacional.

η = Viscosidad del medio.

Como se puede observar en la ecuación No. 4, si la diferencia entre la densidad de las partículas, y la de la fase continua es mínima, la sedimentación puede ser prevenida. Pero si la densidad de la partícula es menor que la del medio tendremos el caso inverso a la sedimentación, que viene siendo el cremado (formación de nata), que se manifiesta como la formación de una película de partículas sólidas en la parte superior de la fase continua. Por lo tanto, los parámetros más viables de controlar son la viscosidad y el tamaño de partícula (15,19).

2.3. TIPOS DE SUSPENSIONES

Las partículas de una suspensión pueden permanecer en ella, manteniendo su individualidad o pueden asociarse entre si formando aglomerados que incluyen diversas partículas. Cuando se unen entre si, formando aglomerados en los que las partículas aparecen unidas débilmente en forma de copos o flóculos sueltos, de gran porosidad, se habla de una SUSPENSION FLOCULADA. Por el contrario, cuando las partículas permanecen separadas, manteniendo su individualidad, se habla de una SUSPENSION DEFLOCULADA o peptizada (17, 19, 23).

Ambos tipos de suspensiones tienen diferentes formas de sedimentar y conducen a sedimentos de características diferentes, tabla No. 3 y figura No. 3.

Tabla No. 3. Propiedades de suspensiones floculadas y suspensiones defloculadas (23).

DEFLOCULADAS	FLOCULADAS
Las partículas en la suspensión se encuentran como entidades <u>separadas</u> .	Las partículas forman <u>agregados flojos</u> (copos o flóculos).
La <u>velocidad de sedimentación</u> es lenta, ya que cada <u>partícula sedimenta individualmente</u> .	La <u>velocidad de sedimentación</u> es rápida, ya que las <u>partículas sedimentan como un flóculo más pesado</u> .
El <u>sedimento se forma lentamente</u> .	El <u>sedimento se forma rápidamente</u> .
El <u>sedimento final queda muy estrechamente unido</u> , debido al peso de las capas superiores. Las fuerzas de repulsión entre las partículas son vencidas y hay formación de un <u>sedimento compacto ("caking")</u> .	El <u>sedimento es poroso</u> . Entre una y otra partícula no forman <u>ligaduras estrechas ni duras</u> . El <u>sedimento es fácil de redispersar</u> .
La <u>suspensión tiene una agradable apariencia</u> , ya que el material suspendido queda <u>relativamente un largo tiempo suspendido</u> .	La <u>suspensión tiene apariencia desagradable</u> , debido a la <u>rápida sedimentación</u> y la <u>presencia de un sobrenadante es obvia</u> .

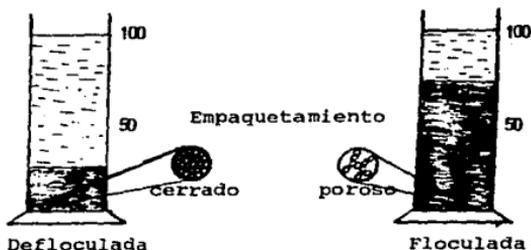


Figura No. 3. Representación esquemática de suspensiones defloculada (coloidalmente estable) y floculada (coloidalmente inestable) (23).

2.4. CARACTERISTICAS REOLOGICAS DE LAS SUSPENSIONES

2.4.1. Definición de reología. Se define como reología al estudio del flujo de la materia (del griego "reos", fluir; y "logos", ciencia). El nombre de esta ciencia fue propuesto inicialmente por Bingham y Crawford para describir el flujo de los líquidos y la deformación de los sólidos (17, 19, 22).

2.4.2. Flujo Newtoniano. Como se sabe, la viscosidad es una expresión de la resistencia de los líquidos a fluir. Si se imagina un bloque de líquido formado por estratos paralelos de moléculas (figura No. 4), y se mueve la capa superior del líquido, considerando fija la capa inferior, cada uno de los estratos intermedios adquirirá una velocidad directamente proporcional a la distancia que la separa del estrato estacionario.

La diferencia de velocidad (dv), entre dos planos del líquido separados por una distancia infinitesimal (dr), es el gradiente de velocidad o velocidad de flujo ("rate of shear") (dv/dr).

La fuerza por unidad de área (F/A), requerida para producir el flujo, se denomina fuerza de corte ("shearing stress") (19, 22).

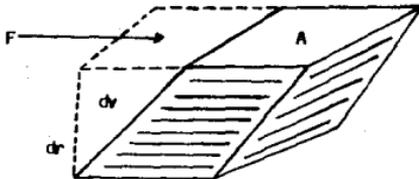


Figura No. 4. Representación esquemática del flujo para explicar el concepto de viscosidad.

Si se llevan a un sistema de coordenadas, la fuerza de flujo contra la velocidad de flujo, se obtiene un gráfico denominado "reograma".

Para un líquido newtoniano el reograma es una línea recta que pasa por el origen, ya que, de acuerdo con la Ley de Newton, la velocidad de flujo es directamente proporcional a la fuerza que se aplica (figura No. 5).

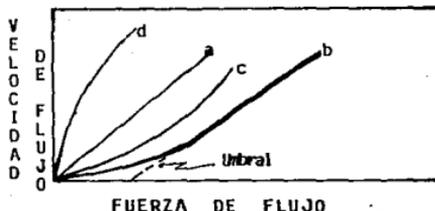


Figura No.5. Curvas características de los diferentes tipos de flujo. a) Flujo Newtoniano. b) Flujo Plástico. c) Flujo Pseudoplástico. d) Flujo Dilatante

2.4.3. Flujo Plástico. Se caracteriza por presentar una cierta resistencia inicial a fluir o deformarse. Es decir, no se inicia el flujo bajo la influencia de una fuerza muy pequeña, sino que es necesario sobrepasar un cierto valor para que comiencen a fluir, o deformarse.

El gráfico de un cuerpo con flujo plástico, como puede apreciarse en la figura No. 5, no pasa por el origen, aunque es recta en la mayor parte del reograma. La proyección de la porción recta sobre la abscisa, la corta en un punto que denomina valor umbral ("yield value"). Este valor umbral resulta de la existencia de flóculos, en una especie de malla, que se rompen cuando el líquido comienza a fluir (19, 22).

2.4.4. Flujo Pseudoplástico. A diferencia de los cuerpos que presentan flujo plástico, los que presentan flujo pseudoplástico no muestran un valor umbral. Se caracterizan por un reograma que nace en el origen o muy próximo a él, pero la velocidad de flujo no aumenta linealmente con la fuerza, es decir, la viscosidad no permanece constante cuando el material se somete a agitación y el gráfico no es una recta en ninguna zona.

Este tipo de flujo lo presentan, sustancias que están constituidas por moléculas de cadena larga o estructuras complejas, que se encuentran desordenadas y enredadas en reposo, pero que a medida que se aplica sobre ellas una fuerza, se van alineando en la dirección de dicha fuerza y van presentando una menor resistencia a fluir. De esta manera, el material se hace menos viscoso a medida que la velocidad aumenta. Estos cuerpos disminuyen su viscosidad con la agitación ("shear rate thinning") (19, 22).

2.4.5. Flujo Dilatante. El flujo dilatante es un fenómeno inverso al flujo pseudoplástico. Los cuerpos que lo presentan aumentan su viscosidad cuando se agitan, retornando a un estado de mayor fluidez cuando se dejan en reposo ("shear rate thickening") (figura No.5).

El flujo dilatante suele presentarse en las suspensiones de floculadas que tienen un elevado contenido sólido. No se presenta en suspensiones diluidas (19, 22).

2.4.6. Tixotropía. Desde hace bastante tiempo se conoce el fenómeno que presentan algunos cuerpos no newtonianos que al ser agitados experimentan una ruptura de su estructura, la que recu-

peran al ser dejados nuevamente en reposo. A este fenómeno se le denomina "tixotropía", que significa "cambiar al tacto". Generalmente, se describe como una transformación isoterma, reversible sol-gel.

La tixotropía no corresponde a un tipo de flujo, sino más bien, a una característica adicional que pueden presentar cualquiera de los tipos de flujo no newtonianos mencionados, como resultado de la peculiar ruptura y reordenamiento subsecuente de la estructura. Puede presentarse en materiales de flujo plástico y se denominan cuerpos de Bingham con tixotropía. También, pueden exhibir esta propiedad algunos cuerpos de flujo pseudoplástico y dilatante.

El reograma de los cuerpos que presentan tixotropía se caracteriza porque si se hace un gráfico con valores crecientes de fuerza de flujo para obtener una curva ascendente y luego se disminuye la fuerza de flujo, la curva descendente no coincide con la ascendente, sino que dejan entre ellas un espacio denominado "ciclo o anillo de histéresis". Este anillo de histéresis, se usa en algunas ocasiones como una medida del grado de ruptura tixotrópica (figura No. 6) (19, 22, 26).

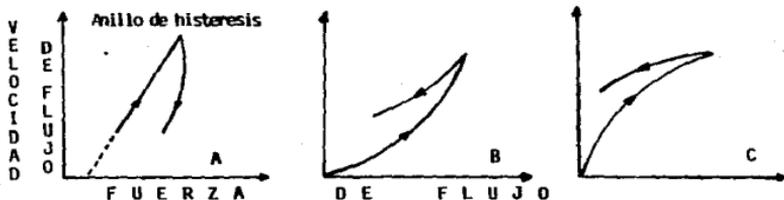


Figura No. 6. Curvas de diferentes flujos que presentan tixotropía. a) Plástico. b) Pseudoplástico c) Dilatante.

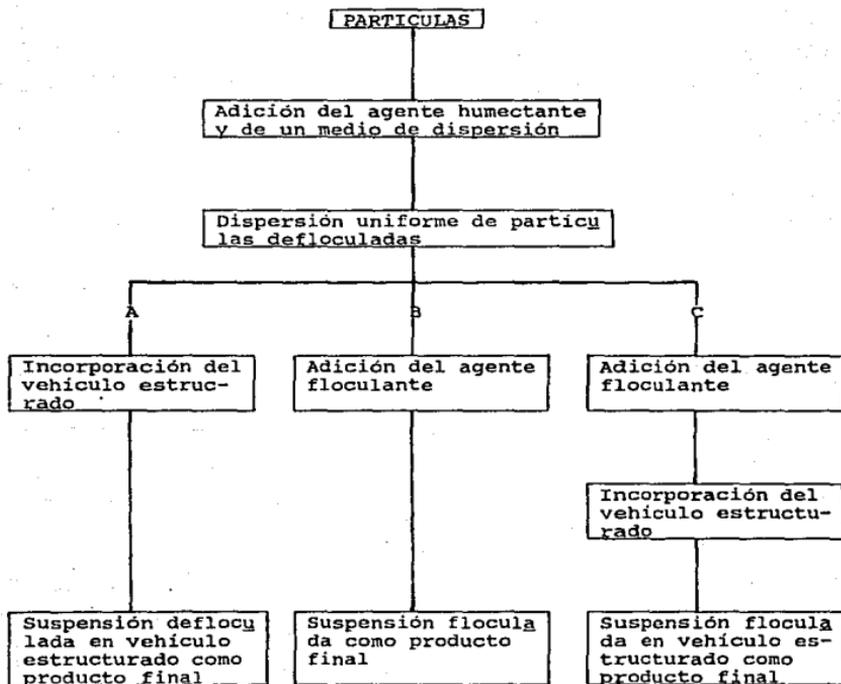
2.5. FORMULACION DE SUSPENSIONES

Hay varios criterios para considerar que una suspensión está correctamente formulada, y que en forma resumida pueden ser los siguientes:

- a. Una dispersión uniforme de partículas debe ser obtenida antes y durante el uso del producto. Aquí deben tomarse en cuenta la velocidad de formación del sedimento durante su uso, así como su redispersabilidad. Una suspensión ideal es aquella que presenta fácil redispersión, permaneciendo suficiente tiempo suspendida para lograr obtener una dosis adecuada en el momento que sea usado el producto.
- b. Las características del flujo deben ser de una forma tal que el producto cumpla con su función correctamente, dependiendo del tipo de suspensión, si es de uso oral, tópico o inyectable.
- c. El tamaño de partícula está en relación a las características del fármaco y a su función a cumplir.

La alternativa más viable para la formulación de suspensiones es la siguiente (17, 23), ver tabla No. 4.

Tabla No.4. Representación esquemática de la formulación de suspensiones (23).



2.6. COMPONENTES DE UNA SUSPENSION ORAL

2.6.1. El fármaco. El factor más importante relacionado con la formulación de una suspensión es el tamaño de las partículas del fármaco

Los dos factores más importantes que determinan la buena presentación de la fórmula son:

- a. Tamaño medio de las partículas
- b. Granulometría

En las suspensiones orales por lo general el tamaño de las partículas varía entre 10 y 50 micras, y la concentración de éstas oscila entre 125 mg, 500 mg o 1000 mg en 5 o 10 ml de suspensión.

Un fármaco cristalino que debe reducirse a una granulometría fina, debería tener inicialmente un tamaño de cristales relativamente uniforme para que se obtenga una granulometría estrecha después de la micronización, que asegure la uniformidad del fármaco administrado, permita obtener velocidades de sedimentación uniformes y lentas, y mejore la biodisponibilidad (17, 19, 23).

2.6.2. Agente humectante. Estas sustancias modificadoras de la tensión superficial se encuentran comúnmente en las suspensiones farmacéuticas cumpliendo el papel de humectantes. Se agregan para disminuir el ángulo de contacto en la interfase sólido-líquido y favorecer así la dispersión del sólido en el líquido.

En las suspensiones orales la elección del tensoactivo tropieza con el inconveniente del sabor poco agradable de muchos de

ellos, o de la formación de abundante espuma durante el proceso de elaboración, sobre todo si está presente un viscosante hidrocoloide.

Lo primero obliga a un mayor trabajo de búsqueda de modificadores del sabor, y el segundo al empleo de sustancias antiespumantes del tipo de las siliconas.

Conviene recurrir a tensoactivos no iónicos por razones de compatibilidad, siendo los más empleados los polisorbatos, constituidos por éteres polioxietilénicos del sorbitán esterificado (16, 17, 23).

2.6.3. Agentes de Dispersión. Las partículas del sólido en suspensión pueden tener de origen, cargas eléctricas superficiales que dificultan o impiden su dispersión homogénea en la fase líquida o que provocan sedimentos apretados que no se redispersan por agitación.

Las sustancias con propiedades iónicas modifican esas condiciones por lo que la presencia de sales y compuestos ionizables en una suspensión tienen influencia en sus propiedades físicas.

La adsorción específica de algún ion existente en el medio, también provoca cambios en la superficie de las partículas.

De la concentración de iones presentes depende entonces el grado de floculación que adquieran las partículas suspendidas.

Al agregar un electrólito apropiado a una suspensión de partículas que se repelen entre sí, éstas van neutralizando su carga superficial y aumentando poco a poco el grado de floculación. La adición de estas sustancias debe estar controlada, ya que un exceso del electrólito revertiría el signo de la carga primera

y crearia nuevamente un sistema defloculado que provocará compactación del sedimento (17, 29).

El empleo de sales minerales como electrólitos floculantes puede ser aprovechable en la preparación de algunas suspensiones orales (29), pero también puede recurrirse al empleo de tensoactivos aniónicos para flocular partículas cargadas positivamente (30).

2.6.4. Agente Viscosante. Los agentes modificadores de la viscosidad utilizados en la preparación de suspensiones orales deben reunir algunos requisitos generales, entre los que pueden mencionarse:

- Ser solubles en agua o hincharse en su presencia, es decir, poseer propiedades fuertemente hidrofílicas, formando mucilagos en medio acuoso.
- No modificar las condiciones reológicas preestablecidas en la preparación del producto.
- Ser compatibles con los demás componentes de la fórmula.
- No poseer de por sí actividad terapéutica, tóxica, ni irritante.

Algunas de estas sustancias actúan además como coloides protectores recubriendo las partículas insolubles, evitando o retardando la formación de agregados y son también utilizadas para estabilizar suspensiones (17, 23).

2.6.5. Sistemas Reguladores de pH. Por razones de estabilidad muchos principios activos requieren un pH determinado que es necesario establecer y mantener. A ese pH debe supeditarse la na

turalidad de los otros componentes de la formulación.

Los sistemas reguladores a base de fosfatos o de citratos, son los más comúnmente empleados, previéndose en cada caso, la posibilidad de interacciones y la influencia sobre el estado eléctrico de las partículas a suspender (23).

2.6.6. Agente Conservador. El medio acuoso de las suspensiones favorece en general el desarrollo microbiano, que puede llegar a desestabilizar la preparación y a tornarla peligrosa para el paciente que la ingiere.

El pH y la presencia de carbohidratos son factores que también entran en juego para determinar una situación más favorable a la contaminación y proliferación de microorganismos.

Los conservadores pueden actuar como bacteriostáticos o como bactericidas. Se acepta que deben cumplir las siguientes exigencias:

- No presentar incompatibilidad química, ni física con los demás componentes de la formulación, ni con el material de empaque, y ser fisiológicamente inactivos
- Que el sistema conservador sea estable a lo largo de toda la vida útil del producto, desde su fabricación hasta su consumo
- Ser inodoros e insípidos y no provocar alteraciones en los caracteres organolépticos del medicamento
- No presentar toxicidad, tampoco provocar irritación, ni sensibilización
- Ser efectivos en el pH de la formulación.

Si bien son numerosos los conservadores de uso farmacéuti-

co, son muy pocos los que cumplen las exigencias anteriores que los hagan aptos para incluirlos en suspensiones orales.

Los ésteres del ácido p-oxibenzoico ocupan en el presente el primer lugar, seguidos por ácido benzoico y su sal sódica, y en último término el ácido sórbico (31).

2.6.7. Modificadores de las Características Organolépticas.

Tratándose de formas farmacéuticas orales es imprescindible que tengan cualidades organolépticas adecuadas, estas características pueden definirse como el conjunto de sensaciones que son capaces de provocar antes, durante y después de su ingestión.

Desde el punto de vista terapéutico, resulta más ventajoso que el paciente ingiera el medicamento sin rechazo alguno, y no con esfuerzo o mediante una acción compulsiva que puede derivar en una modificación de las condiciones fisiológicas digestivas que comprometa la absorción del fármaco (31).

2.6.7.1. Edulcorantes. Las sustancias edulcorantes naturales integran una gran proporción de los sólidos que componen las suspensiones.

La sacarosa, componente oficial de los jarabes, se utiliza en gran cantidad salvo en suspensiones destinadas a enfermos diabéticos. Su sabor dulce característico, agradable y de total aceptación, su gran solubilidad en agua y viscosidad de sus soluciones, hacen de ella una sustancia de intenso empleo en farmacia y constituye un ingrediente casi obligado en toda suspensión para uso pediátrico.

El sorbitol al 70%, también debe considerarse como un agen-

te edulcorante y modificador de la viscosidad. Se le conceptúa un edulcorante suave y agradable, libre de sabor residual acre o amargo, con un 60% de la potencia edulcorante de la sacarosa.

Los edulcorantes sintéticos más empleados son la sacarina sódica y el ciclamato sódico o cálcico. El sabor dulce de la sacarina se considera unas 300 veces más potente que el de la sacarosa y unas 600 veces más que el del sorbitol. deja un sabor residual metálico.

El ciclamato sódico y cálcico tienen un sabor dulce 10 veces menor que el de la sacarina, sin los inconvenientes de sabor residual alguno (5, 23, 31).

2.6.7.2. Saborizantes y Aromatizantes. Son aditivos que incorporados adecuadamente a un medicamento de uso oral, producen modificaciones en el conjunto de sensaciones olfato-gustativas (31).

Los saborizantes son sustancias que actúan exclusivamente sobre los cuatro sabores básicos: dulce, amargo, ácido, y salado. Pero es necesario destacar que, junto a éstas, existen una serie de sensaciones gustativas secundarias, llamadas "táctiles", cuyo punto de partida es también la mucosa bucal: fresco, ardiente, picante, astringente, etcetera. Este tipo de sensaciones accesorias son percibidas además por la nariz.

Por último, tenemos los componentes del aroma, que son percibidos por la mucosa olfativa, directamente por aspiración, o por vía retronasal cuando el material es tomado por la lengua (31).

La corrección del complejo olfato-gustativo de un producto

farmacéutico comprende dos etapas:

- Enmascaramiento de un sabor desagradable, mediante el empleo de saborizantes asociados, generalmente, con aromatizantes.
- Aromatización propiamente dicha, mediante el uso de aromatizantes, para lograr una ingestión lo más aceptable posible.

La elección de estos aditivos requiere, además de una eliminación de los incompatibles desde el punto de vista químico, una selección organoléptica previa de acuerdo a la acción terapéutica del medicamento y la edad de los pacientes a los que es destinado, y ensayos de estabilidad sobre el producto (31, 32, 33).

2.6.7.3. Colorantes. La coloración de un medicamento permite la identificación del mismo y contribuye a definir su aceptación o rechazo por los pacientes (31, 32, 33).

La adición de una sustancia colorante permite además uniformar el color total del preparado, pero muchas veces interfiere en los controles analíticos del mismo.

La lista de sustancias colorantes es larga, más son pocos los que reúnen las condiciones aceptables para su empleo farmacéutico.

En términos generales se exige que además de su inocuidad, los colorantes reúnan estas otras características:

- Estable a los cambios de pH, al calor, al oxígeno, a la luz, a los reductores.
- Alto poder colorante, para reducir su empleo a una cantidad mínima.
- Compatible con los demás componentes de la fórmula y con el material de empaque, para lo cual deben presentar una composi

ción química bien definida y constante, y para el caso de las suspensiones, deberá ser soluble en la fase externa.

Los colorantes naturales presentan la desventaja de la alta proporción (5 a 10 veces más) en que deben emplearse respecto a los colorantes sintéticos, además de las variaciones que presentan las distintas partidas de los mismos.

La concentración usual de un colorante sintético en las suspensiones y emulsiones está comprendida entre 0.005% y 0.001% (23, 31).

2.7. METODOS DE EVALUACION DE SUSPENSIONES

2.7.1. Velocidad de Sedimentación. La velocidad de sedimentación es de gran importancia en la estabilidad física de las suspensiones, ya que se ha encontrado que tiene relación directa con el tipo de suspensión.

Una suspensión floculada sedimenta rápidamente formándose dos capas, la del sobrenadante claro libre de partículas y un sedimento que se redispersa fácilmente. Lo contrario de una suspensión defloculada que sedimenta lentamente pero forma un sedimento muy duro y difícil de redispersar ("caking") (27).

2.7.2. Volumen de Sedimentación. El volumen de sedimentación es una medida relativa de la estabilidad de una suspensión. A mayor volumen de sedimentación mayor floculación; éste método implica la medición del volumen original que ocupa la suspensión y el volumen del sedimento que se observa después de un tiempo

arbitrariamente fijado (12, 17, 18, 19, 23, 27). El volumen de sedimentación está definido por la siguiente ecuación:

$$V_s = \frac{V_s}{V_o} \quad \text{ec. (5)}$$

donde: V_s = volumen de sedimentación

V_u = Volumen del sedimento después de cierto tiempo

V_o = Volumen original de la suspensión.

2.7.3. Redispersabilidad. Una suspensión ideal no debe producir sedimento rápidamente ya que es necesario lograr una uniformidad en la dosis en el momento en que sea administrada al paciente. Pero, cuando se ha producido la sedimentación, debe ser mínima la agitación requerida para obtener una redispersión adecuada.

Una de las formas de evaluar la redispersabilidad es la siguiente: La suspensión se coloca en una probeta con tapón esmerilado, la cual después de estar en reposo por varios días para permitir la sedimentación, se hace girar en 360° a 20 rpm. El tiempo de redispersabilidad o punto final es aquel en el cual la probeta está limpia del sedimento (12, 17).

2.7.4. Tamaño de Partícula. En las suspensiones, el tamaño de partícula está relacionado con la floculación, sedimentación, cremado, y con la biodisponibilidad.

La medida del tamaño de partícula de sistemas dispersos es a menudo empleada como control cualitativo fundamental de las suspensiones, ya que éste parámetro es útil en la evaluación de

la agregación y crecimiento de cristales.

Existen varios métodos para determinar distribución y tamaño de partículas en las suspensiones, siendo los más comunes el empleo del microscopio óptico, determinación de la velocidad de sedimentación, Coulter counter, pipeta de Andreasen y turbidimetría (17, 19, 22).

2.7.5. Determinación del Potencial Zeta. El potencial Zeta es de gran importancia práctica en la estabilidad de sistemas dispersos, ya que se ha estudiado que junto con el volumen de sedimentación, se puede determinar el grado de floculación, porque se ha observado que al aumentar el volumen de sedimentación el potencial zeta tiende a cero. Así, también se ha observado que tiene una correlación directa con la viscosidad de la suspensión (11, 13, 17, 27).

El potencial zeta puede ser determinado midiendo la movilidad electroforética de partículas en suspensión o emulsión. La movilidad electroforética esta dada por la siguiente ecuación:

$$\Upsilon_Z = \frac{4 \pi V n}{E} \quad \text{ec. (6)}$$

donde: Υ_Z = movilidad electroforética

n = viscosidad del medio de dispersión

E = campo eléctrico aplicado

V = velocidad de la partícula

π = 6.1416

2.8. MONOGRAFÍAS DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS

2.8.1. GEL DE HIDROXIDO DE ALUMINIO (5, 23, 24)

- Nombre químico: Hidróxido de Aluminio
- Peso molecular: 78.00
- Fórmula condensada: $\text{Al}(\text{OH})_3$
- Fórmula desarrollada:

OH
HO - Al - OH
- Descripción: El gel de hidróxido de aluminio es una suspensión blanca viscosa, cada 100 gramos contienen el equivalente de no menos 5.5 y no más de 6.7 gramos de $\text{Al}(\text{OH})_3$, en forma de hidróxido de aluminio amorfo en la cual hay una sustitución parcial de carbonato por hidróxido. Puede contener aceite de menta, glicerina, sorbitol, sacarosa, u otros saborizantes, apropiados y también puede contener algún agente antimicrobiano.
- Solubilidad: Insoluble en agua y alcohol; soluble en ácidos minerales diluidos y soluciones de hidróxidos alcalinos.
- Almacenamiento: Conservar en recipientes herméticamente cerrados, y evitar la congelación.
- Identificación: Una solución en ácido clorhídrico responde a la prueba para aluminio.

- Límites microbianos: La cuenta total aerobia microbiana no debe exceder 100 colonias por ml y ausencia de Escherichia coli.
- pH: Entre 5.5 y 8.0.
- Cloruros: 0.28%.
- Sulfatos: 0.05%.
- Arsénico, Método I: 0.6 ppm.
- Metales pesados: 5 ppm.
- Capacidad para neutralizar ácido: No menor del 65% del valor de meq esperados, calculado de los resultados obtenidos del ensayo. Cada mg de $\text{Al}(\text{OH})_3$ tiene un supuesto valor de capacidad para neutralizar ácido de 0.0385 meq.
- Ensayo: Valoración complejométrica con etilendiaminotetraacetato disódico 0.05 M. Cada ml de etilendiaminotetraacetato disódico 0.05 M consumido, es equivalente a 3.90 mg de $\text{Al}(\text{OH})_3$.

2.8.2. GEL DESECADO DE HIDROXIDO DE ALUMINIO (5, 23, 24)

- Nombre químico: Hidróxido de aluminio
- Peso molecular: 78.00
- Fórmula condensada: $\text{Al}(\text{OH})_3$

- **Fórmula desarrollada:**
$$\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{HO} - \text{Al} - \text{OH} \end{array}$$
- **Descripción:** El gel desecado de hidróxido de aluminio es un polvo blanco amorfo, sin olor e insípido, en el cual existe una sustitución parcial de hidróxido por carbonato. Contiene el equivalente de no menos el 76.5% de $\text{Al}(\text{OH})_3$ y puede contener cantidades variables de carbonato básico de aluminio y de bicarbonato.
- **Solubilidad:** Insoluble en agua y alcohol: soluble en ácidos minerales diluidos.
- **Almacenamiento:** Conservar en recipientes herméticamente cerrados.
- **Identificación:** A: Su espectro de absorción infrarroja en una dispersión de bromuro de potasio, exhibe un máximo a la misma longitud de onda que la de una preparación similar RS de gel desecado de hidróxido de aluminio USP.
B: Disolver 500 mg en 10 ml de ácido clorhídrico 3N, calentando suavemente. La solución responde a la prueba para aluminio.
- **pH:** No mayor de 10.0 en dispersión acuosa (1 en 25).
- **Cloruros:** 0.85%.
- **Sulfatos:** 0.6%.

- Arsénico, Método I: 8 ppm.
- Metales pesados: 0.006%.
- Capacidad para neutralizar ácido: No menor del 65% del valor de meq esperados, calculados del resultado obtenido en el ensayo. Cada mg de $\text{Al}(\text{OH})_3$ tiene un supuesto valor de capacidad para neutralizar ácido de 0.0385 meq.
- Ensayo: Proceder de manera similar que con el gel de hidróxido de aluminio.

2.8.3. GEL DE HIDROXIDO DE MAGNESIO (5, 23, 24, 28)

El gel de hidróxido de magnesio es una suspensión acuosa con un contenido no menor de 25%, ni mayor de 27% de $\text{Mg}(\text{OH})_2$, que cuando es diluida al 8% de $\text{Mg}(\text{OH})_2$, con agua destilada, cumple con las especificaciones de USP para "leche de magnesia".

LECHE DE MAGNESIA

- Nombre químico: Hidróxido de magnesio
- Peso molecular: 58.32
- Fórmula condensada: $\text{Mg}(\text{OH})_2$
- Fórmula desarrollada: $\text{HO} - \text{Mg} - \text{OH}$
- Descripción: La leche de magnesia es una suspensión opaca blanca. Cada 100 gramos contienen no menos de 7.0 gramos y no más de 8.5 gramos de $\text{Mg}(\text{OH})_2$. Puede contener no más 0.05% de un aceite volátil o de una mez-

cla de aceites volátiles adecuados como saborizantes.

- **Almacenamiento:** Conservar en contenedores herméticamente cerrados, preferiblemente a una temperatura que no exceda los 30°C. Evitar la congelación.
- **Identificación:** Una solución de 1 ml de leche de magnesia en 2 ml de ácido clorhídrico 3N, responde a la prueba para magnesio.
- **Limites microbianos:** La cuenta total aerobia microbiana no debe exceder 100 colonias por ml, y ausencia de Escherichia coli.
- **Alcalis solubles:** No deberá requerir más de 1 ml de ácido sulfúrico 0.1 N.
- **Sales solubles:** El peso residual no deberá ser mayor de 12 mg.
- **Carbonatos y materia insoluble en ácido:** A 1 ml adicionar 2 ml de ácido clorhídrico 3 N; No deberá presentarse más que una ligera efervescencia, y la solución no debe presentar más que una ligera turbidez.
- **Arsénico, Método I:** 0.6 ppm.
- **Calcio:** No mayor del 0.07%.
- **Metales pesados:** 5 ppm.
- **Ensayo:** Valoración con etilendiaminotetraacetato disódico 0.05 M. Cada ml de etilendiami-

notetraacetato disódico 0.05 M es equivalente a 2.916 mg de $Mg(OH)_2$.

2.8.4. HIDROXIDO DE MAGNESIO (polvo) (5, 23, 24)

- Nombre químico: Hidróxido de magnesio
- Peso molecular: 58.32
- Fórmula condensada: $Mg(OH)_2$
- Fórmula desarrollada: HO - Mg - OH
- Descripción: Polvo voluminoso blanco, muy fino; absorbe lentamente dióxido de carbono cuando se expone al aire. El hidróxido de magnesio secado a 105°C por dos horas, contiene no menos del 95% y no más del 100.5% de $Mg(OH)_2$.
- Solubilidad: Prácticamente insoluble en agua y alcohol; soluble en ácidos diluidos.
- Almacenamiento: Conservar en contenedores herméticamente cerrados.
- Identificación: Una solución 1 en 20 en ácido clorhídrico 3 N, responde a la prueba para magnesio.
- Límites microbianos: Satisface los requerimientos de la prueba para ausencia de Escherichia coli conforme a la prueba de límites microbianos
- Pérdida al secado: No mayor del 2.0% de su peso.

- Pérdida por ignición: Entre el 30.0% y 33.0% de su peso.
- Sales solubles: No mayor de 10 mg.
- Carbonatos: No se debe observar más que una ligera efervescencia.
- Arsénico, Método I: 3 ppm.
- Calcio: 0.7%.
- Metales pesados, Método I: 0.004%.
- Plomo: 0.001%.
- Ensayo: Transferir a un matraz cónico aproximadamente 400 mg de hidróxido de magnesio, previamente secado y exactamente pesado. Adicionar 25 ml de ácido sulfúrico 1 N, y después de que se ha disuelto, adicionar TS rojo de metilo. Titular el exceso de ácido con hidróxido de sodio 1 N. Del volumen de ácido sulfúrico 1 N consumido, restar el volumen de ácido sulfúrico 1 N, correspondiente al contenido de calcio en el hidróxido de magnesio dado por su ensayo. La diferencia es el volumen de ácido sulfúrico 1 N, equivalente al $Mg(OH)_2$ en la porción de hidróxido de magnesio tomada. Cada ml de ácido sulfúrico 1 N es equivalente a 29.16 mg de $Mg(OH)_2$ y a 20.04 mg de Ca.

2.8.5. SIMETICONA (EMULSION AL 30%) (23, 24)

- Nombre químico: α -(trimetilsilil)- ω -metilpoli[oxi(dimetilsilileno)], mezclado con dióxido de silicón.
- Fórmula: $(\text{CH}_3)_3\text{Si}-\left[\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_2\right]_n-\text{CH}_3 + \text{SiO}_2$
- Descripción: La emulsión de simeticona es una forma de simeticona dispersable en agua, compuesta de simeticona, emulsificantes apropiados y agua. Puede contener un apropiado agente viscosante.
 Contiene una cantidad de polidimetilsiloxano $\left(\left[\text{CH}_3\right)_2\text{SiO}\right]_n$ no menor del 85% y no mayor del 110.0% de la cantidad de simeticona indicada en el marbete.
- Almacenamiento: Conservar en contenedores herméticamente cerrados.
- Identificación: El espectro de absorción infrarroja determinado en una celda de 0.5 mm de la solución de la emulsión de simeticona preparada como se indica directamente en el ensayo, exhibe un máximo a la misma longitud de onda que la solución estandar preparada como se indica en el ensayo.
- Límites microbianos: La cuenta total aeróbica microbiana no debe exceder de 100 colonias por gramo.

- Metales pesados,
Método II: 0.001%.
- Actividad antiespumante: El tiempo de actividad antiespumante no deberá exceder de 15 segundos.
- Ensayo: Determinar las absorbancias de las soluciones en celdas de 0.5 milímetros, a una longitud de onda de aproximadamente 7.9 μ m en un espectrofotómetro infrarrojo apropiado, usando un blanco para ajustar el instrumento. Calcular la cantidad en mg de $[-(\text{CH}_3)_2\text{SiO}-]_n$ en cada gramo de emulsión, dado por la siguiente fórmula: $(25C/S)(\text{Au}/\text{As})$, en la cual C es la concentración, en mg/ml de la preparación estandar del RS de dimetilpolisiloxano USP, S es el peso en gramos de la emulsión tomada, y Au y As son las absorbancias de la preparación problema y el estandar respectivamente.

2.8.6. USOS E INCOMPATIBILIDADES.

2.8.6.1. USOS.

2.8.6.1.1. HIDROXIDO DE ALUMINIO. Es un antiácido de acción lenta y no sistémica y la fracción absorbida es muy pequeña. Es muy usado para lograr el alivio sintomático en la úlcera gástrica, y

duodenal, en el reflujo esofágico, y en el tratamiento de la hiperclorhidria. La dosis usual en adultos es de 300 mg ó 14 ml (en suspensión) 4 ó 6 veces al día, después de las comidas y al acostarse (5, 23).

2.8.6.1.2. HIDROXIDO DE MAGNESIO. Es un antiácido gástrico no sistémico y poco catártico. Cuando es usado rutinariamente como un antiácido, el efecto catártico puede ser minimizado por el uso ocasional de carbonato de calcio. La dosis usual en adultos es de 5 ml (en suspensión), 4 veces al día, ó 300 a 600 mg al día (5, 23).

2.8.6.2. INCOMPATIBILIDADES.

2.8.6.2.1. HIDROXIDO DE ALUMINIO. El hidróxido de aluminio es astringente y puede causar constipación. Adsorbe fosfatos, y a dosis excesivas o dosis normales con una dieta baja en fosfatos puede conducir a daños renales u osteomalacia. También reduce la absorción de las tetraciclinas y las vitaminas (5, 23).

2.8.6.2.2. HIDROXIDO DE MAGNESIO. Tiene una reacción alcalina y posee las incompatibilidades típicas de tales reacciones. De este modo, los alcaloides son liberados de sus sales en solución (5, 23).

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La formulación de un medicamento, implica una serie de actividades cuya secuencia está condicionada por factores tales como: forma farmacéutica, principios activos, concentraciones, proceso de fabricación, etcétera; de aquí que sea muy difícil la existencia de una metodología única de formulación.

En general, para obtener una suspensión estable se deben seleccionar cuidadosamente los excipientes y concentraciones a emplear; deben establecerse el pH y la viscosidad, así como el material de envase a ser empleado. Para tal efecto, hay que considerar, que idealmente una formulación debe llevar el menor número de componentes.

Una de las mayores dificultades que se presentan en el desarrollo de una suspensión, es la tendencia que tienen las partículas a sedimentar formando un empaquetamiento sólido en el fondo del contenedor, el cual es difícil de redispersar (17, 18, 19). Una técnica comúnmente empleada para la solución a este problema, es la floculación, que fomenta la agregación y permite la sedimentación de flóculos fácilmente redispersables (12, 17, 19). Lamentablemente esta técnica no es aplicable a suspensiones con alto contenido de sólidos (13). Una alternativa a la floculación es la fluidización, lo cual se logra mediante la adición de electrolitos (13).

Para este caso particular, la suspensión antiácida a formular tendrá como principios activos hidróxido de aluminio, hidró-

xido de magnesio, y simeticona en concentración de 16.0 g, 10.0, y 1.5 g respectivamente por cada 100 ml de suspensión.

Tomando en cuenta que un alto contenido de sólidos en la formulación presenta problemas de formación de "caking", y que la simeticona por ser de naturaleza lipofílica, requiere de emulsificación en la suspensión, es de especial interés centrar el estudio en la selección de los agentes viscosantes, fluidizantes y, emulsificantes adecuados para la obtención de una suspensión antiácida físicamente estable.

4. OBJETIVOS

4.1. Obtener una suspensión antiácida y antiflatulenta con alto contenido de sólidos, de baja viscosidad, y buena fluidez que permita su correcto vertido desde el contenedor para proporcionar una dosificación homogénea.

- a) Evaluar el efecto de diferentes humectantes, emulsificantes, viscosantes, y fluidizantes sobre la estabilidad física de los principios activos.
- b) Evaluación y selección de saborizantes acordes con la formulación.
- c) Evaluación física de la suspensión sometida a estabilidad acelerada.

5. HIPOTESIS

Si la elección de excipientes y sus concentraciones son óptimas, para producir características físicas que permitan obtener buena fluidez y la no compactación de las partículas, se llegará a obtener una suspensión farmacéutica, físicamente estable por lo menos durante dos años a temperatura ambiente.

6. MATERIAL Y METODOS

6.1. MATERIAL

6.1.1. MATERIAS PRIMAS

<u>Nombre</u>	<u>Proveedor</u>
- Acetato de potasio R.A.	J. T. Baker.
- Acido citrico R. A.	J. T. Baker.
- Acido d-tartárico R. A.	J. T. Baker.
- Carboximetilcelulosa sódica (avicel RC-591) NF XVI	Electroquímica Mexicana.
- Carboximetilcelulosa de baja viscosidad NF XVI	Hercules Inter- nacional.
- Citrato de sodio dihidratado R. A.	J. T. Baker.
- Citrato de potasio monohidratado R. A.	J. T. Baker.
- Cloruro de aluminio hexahidratado R. A.	J. T. Baker.
- Cloruro de calcio anhidro R. A.	J. T. Baker.
- Cloruro de magnesio hexahidratado R. A.	J. T. Baker.
- Cloruro de potasio R. A.	Merck.
- Fosfato dibásico de potasio R. A.	J. T. Baker.
- Fosfato monobásico de potasio R. A.	J. T. Baker.
- Fosfato tribásico de sodio R. A.	J. T. Baker.
- Gel desecado de hidróxido de aluminio USP	Corzo, S. A.
- Gel de hidróxido de aluminio USP	Corzo, S. A.
- Gel de hidróxido de magnesio	Corzo, S. A.
- Glicerina USP	Química Lefe
- Goma arábica NF XVI	Dromex, S. A.
- Goma de xantana (Rhodigel-200) NF XVI	Fran Química, S. A.

- Hidróxido de magnesio (polvo) USP	Corzo, S. A.
- Hidróxipropilcelulosa (Klucel LF) NF XVI	Hercules Inter- nacional
- Metilparabeno NF XVI	Helm de México
- Monolaurato de sorbitan (Span 20) NF XVI	Atlas Powder Co.
- Monooleato de sorbitan (Span 80) NF XVI	Atlas Powder Co.
- Polisorbato 60 (Tween 60) NF XVI	Atlas Powder Co.
- Polisorbato 80 (tween 80) NF XVI	Atlas Powder Co.
- Propilenglicol NF XVI	Probain de México
- Propilparabeno NF XVI	Helm de México
- Sacarina sódica USP	Globe Chemical
- Silicato de magnesio y aluminio coloidal (Veegum, Veegum K, Veegum HV) NF XVI	ARTIVI, S.A.
- Simeticona A (al 100%) USP	Dow Corning
- Simeticona AF (emulsión al 30%) USP	Dow Corning
- Simeticona C (emulsión al 30%) USP	Dow Corning
- Sorbitol (Solución al 70%) USP	Arancia polibá- sicos
- Sulfato de potasio R. A.	J. T. Baker
- Tartrato de sodio R. A.	J. T. Baker

6.1.2. EQUIPO

<u>Equipo</u>	<u>Marca y modelo</u>
- Balanza granataria	Cent-O Gram OHAUS 4646
- Balanza analítica	Mettler AE100
- Centrifuga	Beckman TJ-6

- Cronómetro digital	Casio 240 DW-5200
- Estufas de estabilidad	Hotpack 317522
- Fragilizador	E. S. M. - S. A.
- Homogenizador	Homo-Rex 00-HR Tipo U95/30
- Parrilla	Thermolyne Nuova II SP18425
- Potenciómetro	Beckman 45
- Refrigerador	OJEDA RV2P-30
- Viscosímetro	Brookfield LVF
- Material de vidrio de uso común en el laboratorio.	

6.2. METODOS

6.2.1. DENSIDAD COMPACTADA DE LOS POLVOS. (19)

Tarar una probeta de 50 ml de tapón esmerilado, colocar la cantidad necesaria de polvo para completar 50 ml (colocar el tapón), dejar caer 10 veces la probeta desde una altura de 2 cm a un intervalo de 10 segundos entre cada caída, pesar nuevamente la probeta (con el polvo), y calcular la densidad aparente por la siguiente ecuación:

$$\text{Densidad compactada} = \frac{g \text{ probeta c/muestra} - g \text{ probeta vacía}}{\text{volumen del polvo compactado}} \quad \text{ec. (7)}$$

6.2.2. DENSIDAD RELATIVA DE LOS AGENTES SUSPENSORES. (25)

Pesar el picnómetro (a) perfectamente limpio y seco, ensayada pesar el picnómetro con agua (b), luego pesar el picnómetro con cada una de las soluciones de agente suspensor (c). Calcular la densidad relativa con la siguiente ecuación:

$$\text{Densidad relativa} = \frac{b - a}{c - a} \quad \text{ec. (8)}$$

6.2.3. HUMECTACION DE POLVOS. (19)

En un portaobjetos colocar una pequeña cantidad de la sustancia a humectar, formar una capa uniforme de polvo. Sobre la capa colocar una gota de agente suspensor. La interpretación de prueba es de acuerdo a la figura No. 7.

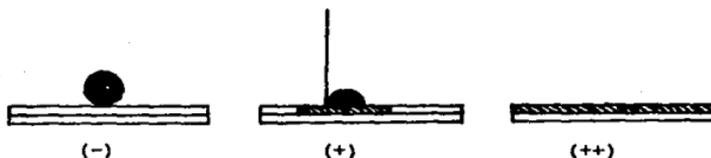


Figura No. 7. (-), No humectación: La gota presenta un ángulo de contacto de 180° sin humectar el polvo, después de 1 minuto de observación.

(+), Ligera humectación: La gota presenta un ángulo de contacto mayor de 90° ; después de 1 minuto de observación, la gota difícilmente humecta el lugar que ocupa.

(++), Buena humectación: El ángulo de contacto de la gota disminuye hasta formar un ángulo de 0° . La humectación es rápida (menos de 1 minuto).

6.2.4. INDICE DE FLUJO. (Implementado en el laboratorio)

Colocar 60 ml de suspensión en un embudo de separación de 60 ml de capacidad, con llave de vidrio con un orificio de 0.235 cm de diámetro interno, acondicionado sobre un anillo de acero sostenido por un soporte universal, dejando 10 cm de separación entre el platillo de una balanza granataria y el pico inferior del embudo. Tarar un vaso de precipitados de 100 ml, y dejarlo sobre el platillo de la balanza. Agregar una pesa de 50 gramos más a la balanza (figura No. 8). Abrir la llave del

embudo para permitir caer la suspensión dentro del vaso hasta nivelar la balanza. Cronometrar el tiempo requerido desde que cae la primera gota hasta que se nivela la aguja.

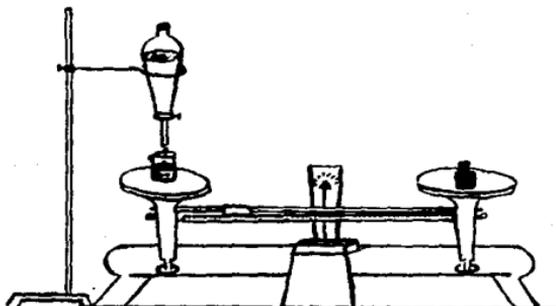


Figura No. 8. Representación esquemática de la determinación del índice de flujo

El índice de flujo se obtiene por la siguiente ecuación:

$$\text{Índice de flujo} = \frac{\text{mg}}{\text{seg}} \quad \text{ec. (9)}$$

donde: mg = 50000 mg de suspensión
seg = tiempo en segundos que tarda en caer la muestra

6.2.5. pH. (25)

Determinación potenciométrica. Ajustar el potenciómetro con solución buffer pH 7 y con pH 10, lavando y secando el electrodo antes y después de cada determinación.

Colocar 30 ml de la muestra en un vaso de precipitados de 50 ml, agitar la muestra con agitador magnético, introducir el electrodo a la muestra y esperar 3 minutos para tomar la lectura, repetir la determinación 3 veces, o hasta que la lectura sea repetitiva.

6.2.6. REDISPERSABILIDAD. (17)

Después de medir el volumen de sedimentación, colocar la probeta en el disco del fragilizador para tabletas, y rotar a 20 rpm durante 5 minutos: la interpretación de la prueba es la siguiente:

Redispersable con facilidad. Cuando la parte inferior de la probeta esta limpia de sedimento.

Redispersable con dificultad. El sedimento se comienza a suspender pero quedan residuos de él en el fondo de la probeta.

No redispersable. Se forma un sedimento que no se resuspende después del tiempo de rotación fijado.

6.2.7. DETERMINACION DEL TAMANO DE PARTICULA. (16)

Método de mallas: Tarar cada una de las mallas (USP) a utilizar (60, 80, 100, 200), y colocar sobre la malla superior (60) 20 gramos de la muestra del polvo, poner la tapa a la malla superior y someterlas a una vibración constante durante 15 minutos, volver a pesar las mallas y por diferencia de peso se obtiene la cantidad de polvo retenido en cada una de ellas. Calcular el diámetro promedio por medio de la siguiente ecuación:

$$d \text{ prom} = \frac{\sum (\% \text{ retenido}) (\text{promedio de abertura})}{100} \quad \text{ec. (10)}$$

donde: d prom = tamaño promedio de partícula

% Retenido = Cantidad en % de polvo que pasa a través de una malla y que es retenido en la malla inmediata inferior.

Promedio de = Es el promedio de diámetros entre dos mallas, **abertura** obtenido del diámetro de abertura de la malla superior y la malla inmediata inferior, donde se ha retenido cierta cantidad de polvo.

6.2.8. VISCOSIDAD. (Implementado en el laboratorio)

Colocar la muestra en una probeta de plástico de 100 ml recortada hasta la marca de 70 ml, seleccionar la aguja y velocidad de rotación del viscosímetro Brookfield LVF.

Introducir la aguja dentro de la probeta con la muestra, hacer girar la aguja durante 3 minutos, y tomar la lectura. Calcular la viscosidad de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\eta = (\text{lectura observada})(F) \quad \text{ec. (11)}$$

Donde: η = viscosidad en centipoises.

F = Factor de viscosidad, que dependerá del número de aguja y de la velocidad de rotación seleccionada.

6.2.9. VOLUMEN DE SEDIMENTACION. (17, 18, 23)

Colocar 50 ml de la suspensión en una probeta de tapón esmerilado, medir la altura inicial del sedimento. Medir la altura del sedimento a un tiempo predeterminado y dividirlo entre la altura inicial del sedimento, y multiplicar por 100, para obtener el volumen de sedimentación

7. DESARROLLO EXPERIMENTAL

En el desarrollo de la suspensión antiácida se realizaron estudios experimentales exhaustivos acerca del comportamiento físico de los principios activos frente a: agentes suspensores, agentes humectantes y agentes fluidizantes principalmente. Los estudios experimentales adicionales se enfocaron a la selección del sistema conservador, edulcorante y saborizante, de acuerdo al pH y a las características organolépticas de la formulación propuesta.

En la figura No. 9, se describe la secuencia del trabajo que se empleo en la formulación de la suspensión.

Con base a los datos obtenidos en cada una de las diferentes etapas, se eligieron las concentraciones y excipientes más adecuados para continuar con el siguiente estudio, así como también las condiciones del método de manufactura.

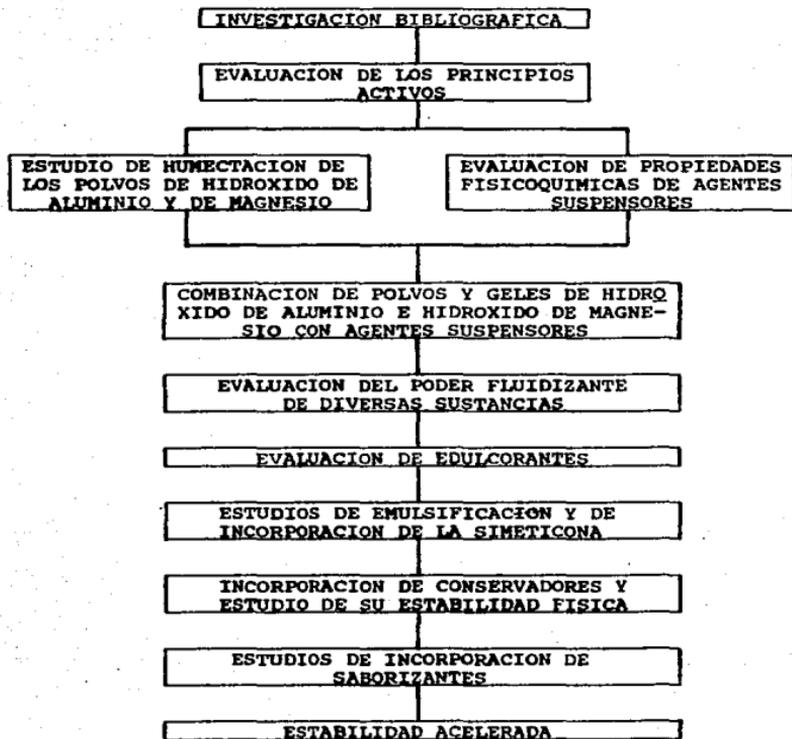


Figura No.8, Panorama general de la secuencia de trabajo en el desarrollo de la suspensión

7.1. EVALUACION DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS.

Dado que en el mercado se cuenta con hidróxidos de aluminio y de magnesio, tanto en polvo como en pasta, el desarrollo de la formulación se inició con el estudio de las propiedades físicas de los principios activos en las dos formas disponibles. Este estudio tuvo como objetivo el efectuar la caracterización física de los hidróxidos de aluminio y de magnesio tanto en polvo como en pasta, así como de la simeticona.

7.1.1. Determinación de la densidad de los hidróxidos de aluminio y de magnesio en polvo. Proceder de acuerdo al método 6.2.1. de la página 45. Los resultados promedio de tres lotes diferentes del mismo proveedor se muestran en la tabla número 5.

7.1.2. Determinación del tamaño de partícula (para los polvos) Según método 6.2.7. de la página 48, los resultados promedio de tres lotes diferentes del mismo proveedor se muestran en la tabla número 5.

Tabla No. 5. Densidad aparente y compactada, y diámetro promedio del hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio en polvo.

Polvo	Densidad (g/ml)		Diámetro Promedio
	Sin compactar	Compactada	
Hidróxido de aluminio	0.1821	0.2186	162.5 μ
Hidróxido de magnesio	0.3191	0.4122	166.3 μ

7.1.3. Determinación de propiedades organolépticas y pH.

Para este estudio se prepararon dispersiones acuosas al 4% de hidróxido de aluminio y de hidróxido de magnesio, en polvo y

en pasta, previamente homogenizados durante 2:30 minutos en homogenizador Homo-Rex, a velocidad 6.5. Las simeticonas se evaluaron a la concentración que se presenta como materia prima (sin diluir).

Para la determinación del pH se procedió de acuerdo al método 6.2.5. de la página 47.

Los resultados promedio de tres lotes diferentes se muestran en la tabla número 6.

Tabla No. 6. Propiedades organolépticas y pH de los principios activos

Substancia	Aspecto	Color	Olor	Sabor	pH
Hidróxido de aluminio (polvo)	Suspensión homogénea	Blanco	Ninguno	alcalino	9.36
Hidróxido de aluminio (pasta)	Suspensión lechosa	Blanco	Ninguno	ligeramente alcalino	8.18
Hidróxido de magnesio (polvo)	Suspensión que sedimenta rápidamente	Blanco grisáceo	Ninguno	Muy alcalino	10.39
Hidróxido de magnesio (pasta)	Suspensión lechosa	Blanco grisáceo	Ninguno	Muy alcalino	10.15
Simeticona "A"	Líquido aceitoso	Grisáceo	Ninguno	Oleoso	-
Simeticona "AF"	Líquido cremoso (viscoso)	Grisáceo	Ligeramente ácido	Aceitoso, ligeramente amargo	3.5
Simeticona "C"	Líquido cremoso	Blanco	Ninguno	Ligeramente ácido	3.5

7.1.4. Determinación del índice de flujo. Se prepararon dispersiones acuosas de hidróxido de aluminio, y de hidróxido de magnesio, en polvo al 10%, y de la pasta al 5%. Las dispersiones

se homogenizaron durante 2:30 minutos en homogenizador Homo-Rex, a velocidad 6.5. Las simeticonas se evaluaron a las concentraciones que se presentan como materia prima. Se procedió de acuerdo al método 6.2.4. página 46, los resultados se muestran en la tabla número 7.

Tabla No. 7. Índice de flujo de dispersiones acuosas de hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, y simeticonas

Sustancia	Índice de flujo (mg/seg)
Hidróxido de aluminio en polvo (10% p/v)	8077.54
Hidróxido de aluminio en pasta (5% p/v)	7331.38
Hidróxido de magnesio en polvo (10% p/v)	8375.21
Hidróxido de magnesio en pasta (5% p/v)	7002.80
Simeticona "A"	470.10
Simeticona "AF"	No fluye desde el embudo
Simeticona "C"	275.66

Análisis de los resultados obtenidos.

Los resultados más significativos obtenidos en esta etapa, fueron los siguientes:

- El diámetro de partícula promedio del hidróxido de magnesio es mayor que el del hidróxido de aluminio.
- El hidróxido de magnesio en polvo es más denso que el hidróxido de aluminio en polvo, en una relación de casi 2 a 1.
- En dispersión acuosa, el hidróxido de magnesio sedimenta más rápidamente que el hidróxido de aluminio.

- Las dispersiones acuosas de los hidróxidos de magnesio y de aluminio en polvo, son más fluidas que las correspondientes a las pastas de los mismos hidróxidos.
- De los polvos y pastas de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio, los primeros presentan un sabor más alcalino, y un mayor pH que las pastas.

Estos resultados (aunque no se puede generalizar a todos los lotes, ya que muchas de las propiedades físicas pueden variar de proveedor a proveedor), permiten predecir que posiblemente el hidróxido de magnesio en polvo presentará problemas de rápida sedimentación y que el hidróxido de aluminio, aunque sedimenta más lentamente y es de menor densidad, probablemente causará problemas de compactación, por lo que se tendrá que buscar un agente suspensor con una densidad adecuada para prevenir tales problemas.

7.2. ESTUDIO DE HUMECTACION DE LOS POLVOS DE HIDROXIDOS DE ALUMINIO Y DE MAGNESIO.

Este estudio tuvo como objetivo, el conocer la facilidad de humectación de los polvos de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio, utilizando diferentes concentraciones de los agentes humectantes más comúnmente empleados en suspensiones farmacéuticas.

7.2.1. Procedimiento de preparación de las muestras. Disolver los agentes humectantes en agua destilada, y llevar a volumen de acuerdo a la concentración que se indica en la tabla

número 8, en esta tabla también se incluyen los resultados obtenidos de acuerdo al método 6.2.3. de la página 46.

Tabla No. 8. Resultados de humectación de los polvos de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio

Agente humectante	% p/v	Tipo de humectación para los polvos de		
		Hidróxido de Aluminio	Hidróxido de magnesio	Hidróxidos de Aluminio y magnesio
Agua destilada (control)	directo	ligera	ligera	ligera
Glicerina	directo	nula	nula	nula
Sorbitol (70%)	directo	nula	nula	nula
Span 80	0.25	ligera	buena	ligera
Span 80	0.125	ligera	buena	ligera
Span 80	0.05	ligera	buena	ligera
Span 20	0.25	ligera	buena	ligera
Span 20	0.125	ligera	buena	ligera
Span 20	0.05	ligera	buena	ligera
Tween 80	0.25	buena	buena	buena
Tween 80	0.125	buena	buena	buena
Tween 80	0.05	buena	buena	buena
Tween 60	0.25	buena	buena	buena
Tween 60	0.125	buena	buena	buena
Tween 60	0.05	buena	buena	buena

De los resultados obtenidos y presentados en la tabla anterior, se puede observar que los hidróxidos de aluminio e hidróxido de magnesio (en polvo), tienen con agua una ligera aunque aceptable humectación, la que es grandemente favorecida con el empleo de tween 80 o tween 60, a una concentración de 0.5%, por

lo que se consideró que con ésta concentración no se tendría problema para la humectación de los polvos.

También, desde este momento se puede elegir como primera opción al tween 80 como agente humectante, sobre el tween 60 y los span 20 y 80, debido a su mayor solubilidad en agua y su sabor menos desagradable. los resultados obtenidos no se consideraron definitivos y únicamente sirvieron de guía para posteriores estudios.

7.3. EVALUACION DE ALGUNAS PROPIEDADES FISICOQUIMICAS DE LOS AGENTES SUSPENSORES.

Este estudio tuvo como objetivo, el conocer algunas propiedades fisicoquímicas de diferentes agentes suspensores de uso común en suspensiones farmacéuticas, para así poder hacer una mejor elección para la suspensión en desarrollo.

Los agentes suspensores evaluados fueron:

- Goma de tragacanto
- Goma arábiga
- Klucel LF (hidroxipropilcelulosa)
- Veegum (silicato de magnesio y aluminio coloidal)
- Veegum K (silicato de magnesio de aluminio coloidal)
- Veegum HV (silicato de magnesio y aluminio coloidal)
- Rhodigel 200 (goma de xantana)
- Avicel RC-591/CMC (carboximetilcelulosa) baja viscosidad
- Klucel LF/Goma arábiga (1:1)

Los agentes suspensores se evaluaron a concentraciones del 0.2% y 0.4%

7.3.1. Procedimiento general para la preparación de las soluciones de agentes suspensores: A 70 ml de agua destilada, adicionar lentamente y con agitación constante, el agente suspensor y en caso necesario calentar a 60°C, agitar hasta disolución total. Llevar a 100 ml con agua destilada.

Los parámetros evaluados fueron:

- Densidad relativa, de acuerdo al método 6.2.2. página 45.
- Índice de flujo, método 6.2.4. página 46.
- pH de agentes suspensores, método 6.2.5. página 47.
- Humectación de polvos de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio con agentes suspensores, método 6.2.3. página 46.

Los resultados promedio son el de dos determinaciones y se muestran en las tablas 9 y 10.

Tabla No. 9. Propiedades fisicoquímicas
de los agentes suspensores.

Agente Suspensor	g p/v	pH	Indice de flujo (mg/seg)
Agua destilada (control)	--	5.70	7656.97
Goma de traga- canto	0.2	6.61	7374.63
	0.4	6.39	7215.01
Goma arábiga	0.2	6.52	7575.76
	0.4	5.61	7451.56
Klucel LF	0.2	6.24	7645.26
	0.4	6.31	7374.63
Veegum	0.2	9.43	7739.94
	0.4	9.59	7727.98
Veegum K	0.2	8.59	7898.89
	0.4	9.37	7575.76
Veegum HV	0.2	10.03	7739.94
	0.4	10.20	7727.97
Rhodigel 200	0.2	6.11	4703.67
	0.4	6.14	3457.81
Avicel RC-591/ CMC (1:1)	0.2	6.90	7530.12
	0.4	6.97	7352.94
Klucel LF/Goma arábiga (1:1)	0.2	5.60	7385.52
	0.4	5.52	7235.89

La densidad a estas concentraciones en todos los casos es de prácticamente 1.0 g/ml.
El índice de flujo indicado es el promedio de 10 determinaciones.

Tabla No. 10. Resultados de la prueba de humectación de los hidróxidos de aluminio e hidróxido de magnesio con diferentes agentes suspensores

Agente Suspensor	(% p/v)	Tipo de humectación para los polvos de		
		Hidróxido de aluminio	Hidróxido de magnesio	Hidróxidos de aluminio y magnesio
Agua destilada (control)	---	ligera	ligera	ligera
Goma de trago-canto	0.2	ligera	ligera	ligera
	0.4	ligera	ligera	ligera
Goma arábiga	0.2	buena	buena	buena
	0.4	buena	buena	buena
Klucel LF	0.2	buena	buena	buena
	0.4	buena	buena	buena
Veegum	0.2	buena	buena	buena
	0.4	buena	buena	buena
Veegum K	0.2	buena	buena	buena
	0.4	buena	buena	buena
Veegum HV	0.2	ligera	ligera	ligera
	0.4	buena	buena	buena
Rhodigel 200	0.2	buena	buena	buena
	0.4	ligera	ligera	ligera
Avicel RC-591/CMC (1:1)	0.2	buena	buena	buena
	0.4	buena	buena	buena
Klucel LF/goma arábiga (1:1)	0.2	buena	buena	buena
	0.4	buena	buena	buena

Análisis de los resultados obtenidos.

Los resultados más significativos en esta etapa fueron los siguientes:

- El pH de los agentes suspensores, es ligeramente ácido o casi neutro, a excepción de los silicatos de magnesio y aluminio coloidal (veegum), que presentan un pH alcalino, pero dado que el agente suspensor se emplea en muy baja concentración,

no tendrá ningún efecto sobre el pH de la suspensión.

- No existe una marcada variación entre los índices de flujo de las soluciones de agentes suspensores, a excepción del Rhodigel 200 (goma de xantana), la cual presenta un menor índice de flujo (aproximadamente 40% menor) que los otros agentes suspensores.
- La humectación de los polvos con las soluciones de agentes suspensores se considera como buena, a excepción del tragacanto y el Veegum HV al 0.2%, con los cuales sólo se tiene una ligera humectación al igual que con el agua la cual se empleo como control.

Con base a estos resultados se consideró, que no es necesario el empleo de un agente humectante dentro de la formulación, ya que con el empleo del agente suspensor en solución es suficiente para lograr una buena humectación de los polvos además de que los agentes suspensores evaluados presentan un sabor ligeramente dulce o insípidos, a diferencia del sabor desagradable de los agentes humectantes.

7.4. COMBINACION DE POLVOS Y PASTAS DE HIDROXIDO DE ALUMINIO E HIDROXIDO DE MAGNESIO CON AGENTES SUSPENSORES

Las concentraciones de los principios activos propuestas para la formulación fueron:

- Hidróxido de aluminio	16.0 %
- Hidróxido de magnesio	10.0 %
- Simeticona	1.5 %

Dado que con el empleo de los hidróxidos en forma de polvo se obtiene un sabor alcalino y una sensación muy terrosa en la suspensión, y que debido a la baja concentración de las pastas existentes actualmente en el mercado, no es posible obtener la concentración propuesta, en esta etapa se llevó a cabo la evaluación del hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio, tanto en polvo como en pasta en forma individual, y diferentes combinaciones de cada uno de ellos frente a los agentes suspensoros, a concentraciones del 0.2% y 0.4%, con la finalidad de conocer su comportamiento, y poder seleccionar al agente suspensor y su concentración que permita obtener las mejores propiedades físicas de la suspensión.

Los agentes suspensoros estudiados fueron los siguientes:

Goma de tragacanto, goma arábiga, hidroxipropilcelulosa, Veegum, Veegum H, Veegum HV, Rhodigel 200, Avicel RC-591:carboximetilcelulosa sódica (1:1), Klucel LF:goma arábiga (1:1).

De un estudio de 180 combinaciones considerando a los hidróxidos en forma de polvo y pasta con los agentes suspensoros anteriormente mencionados, en concentraciones de 0.2% y 0.4%.

7.4.1. Procedimiento de preparación de los agentes suspensoros.

A un vaso de precipitados de 1000 ml, conteniendo 500 ml de agua purificada, adicionar lentamente y con agitación constante 7 gramos del agente suspensor, calentar hasta 60°C y seguir agitando hasta disolución total, llevar a 700 ml con agua purificada. Pasar 200 ml de la solución anterior (al 1%), y llevar a

1000 ml para obtener una concentración del 0.2%. Para la concentración del 0.4%, emplear 400 ml de la solución al 1% y llevar a a 1000 ml con agua purificada.

Pesar las cantidades de las sustancias, de acuerdo a la fórmula seleccionada, completar a 200 ml con la solución correspondiente del agente suspensor, homogenizar cada combinación utilizando el homogenizador Homo-Rex a velocidad 6.5 durante 2:30 minutos.

Los parámetros evaluados fueron:

- pH, método 6.2.5. página 47.
- Viscosidad, método 6.2.8. página 49.
- Volumen de sedimentación a los 8 días a temperatura ambiente, método 6.2.9. página 49.
- Redispersabilidad a los 8 días a temperatura ambiente, método 6.2.6. página 48.

Después del estudio anterior, la formulación seleccionada fue la siguiente:

Sustancia	% (p/v)
a. Hidróxido de aluminio (polvo)	10.66
b. Hidróxido de aluminio (pasta)	5.34
c. Hidróxido de magnesio (polvo)	4.13
d. Hidróxido de magnesio (pasta)	5.87
e. Hidroxipropilcelulosa	0.2 y 0.4
f. Agua purificada, c.p.p.	100.0 ml

Análisis de los resultados.

En esta etapa los resultados más importantes fueron los siguientes:

- El pH de las combinaciones que tienen únicamente polvos, es más alto que en las combinaciones donde se encuentran únicamente los hidróxidos en forma de pasta, y el hidróxido de magnesio es más alcalino que el hidróxido de aluminio, comprobándose así los resultados obtenidos en la etapa de evaluación de los principios activos.
- Se observó que el hidróxido de magnesio en polvo, sedimenta muy rápidamente, y que sin embargo el que presenta problemas de compactación es el hidróxido de aluminio, lo cual ya era esperado, debido a los resultados obtenidos en la evaluación de los principios activos, en donde se observó que el primero tiene un mayor diámetro de partícula y una mayor densidad.
- La viscosidad obtenida con la combinación de únicamente polvos, es mucho menor que con el empleo de las pastas de los mismos hidróxidos.
- El volumen de sedimentación es mucho mayor con el empleo de las pastas o mezcla de polvo con pasta, que en la combinación de polvos.
- La redispersabilidad es en general difícil, porque se forma una suspensión muy viscosa, sobre todo cuando se recurre a la mezcla de los dos hidróxidos en polvo y en pasta.

Por los resultados obtenidos con las diferentes combinaciones de los hidróxidos y los agentes suspensores, se puede concluir que no hay diferencia significativa entre las dos concen-

traciones evaluadas de los suspensores, pero si la hay entre un agente suspensor y otro. El agente suspensor que proporcionó mejores características de redispersabilidad a la suspensión fue la hidróxipropilcelulosa al 0.2% y 0.4%, por lo que se seleccionó para continuar con el estudio de formulación del antiácido.

7.5. EVALUACION DEL PODER FLUIDIZANTE DE DIVERSAS SUSTANCIAS

Dado que la tecnología de floculación fue desarrollada de investigaciones hechas con suspensiones que no contienen más del 10% de sólidos, y que las suspensiones antiácidas que contienen más del 40% de sólidos, no contienen agua libre suficiente para lograr una baja viscosidad y fácil flujo, en recientes años se ha desarrollado una alternativa a la floculación denominada FLUIDIZACION (13, 34). La fluidez de una suspensión antiácida altamente concentrada puede ser incrementada por el empleo de un polielectrolito coloidal o agente defloculante (agente fluidizantes). Para explicar el mecanismo de acción del agente fluidizante existen dos teorías:

- a. Parece ser que el agente fluidizante (cargado electronegativamente) es adsorbido selectivamente sobre las partículas del antiácido cargadas positivamente. Tal adsorción imparte una carga electronegativa sobre las partículas del antiácido, disminuyendo la demanda de agua (13, 34).
- b. La teoría de Derjaguin-Landau-Verwey-Overbeek (DLVO), la cual describe el papel de los electrolitos en la floculación, es otra posible explicación al fenómeno de fluidización (13, 34). Esta teoría puede ser usada para describir el concepto de pé-

dida de agua que es asociada con las partículas antiácidas. Como resultado un gran número de partículas puede ser suspendida en un volumen relativamente pequeño de agua, incrementando así la fluidez de la suspensión.

Esta etapa tuvo el objetivo de evaluar y seleccionar una sustancia así como su concentración que permitiera aumentar la fluidez de la suspensión.

Para este estudio, y en base a la bibliografía se efectuó una selección de sustancias que por sus características químicas pudieran tener un efecto fluidizante sobre la suspensión.

En un estudio de preselección las sustancias evaluadas fueron las siguientes:

- Acetato de potasio
- Acido cítrico.
- Acido tartárico.
- Citrato de potasio monohidratado.
- Citrato de sodio dihidratado.
- Cloruro de aluminio hexahidratado.
- Cloruro de calcio anhidro.
- Cloruro de calcio hexahidratado.
- Cloruro de potasio.
- Fosfato monobásico de potasio.
- Fosfato dibásico de potasio.
- Fosfato tribásico de sodio.
- Tartrato de sodio.

Todas las sustancias fueron de grado analítico de J. T. Baker, las cantidades empleadas variaron de 0.5% al 3.0% de acuerdo a la fórmula general que se presenta en la tabla número 11.

Tabla No. 11. Formulación y cantidades empleadas en el estudio.

Sustancia	g (p/v)
1. Hidróxido de aluminio en polvo	10.66
2. Hidróxido de aluminio en pasta	5.34
3. Hidróxido de magnesio en polvo	4.13
4. Hidróxido de magnesio en pasta	5.87
5. Hidroxipropilcelulosa	0.20
6. Agente fluidizante	0.5 al 3.0
7. Agua purificada, c. b. p.	100.00 ml

7.5.1. Procedimiento de preparación de las muestras para la evaluación del agente fluidizante.

- A. Disolver (1) en 20 ml de (7) a 38°C.
- B. Adicionar la solución de "A", a (1) y (3) y mezclar.
- C. Adicionar (2) y (4) a la mezcla de "B".
- D. Disolver (6) en 20 ml de (7) y agregar a la mezcla obtenida en "C".
- E. Llevar a 100 ml con agua destilada y homogenizar en homogenizador Homo-Rex a velocidad 6.5 durante 2:30 minutos.

Los parámetros evaluados fueron:

- Índice de flujo, método 6.2.4. página 46.
- Sabor de la suspensión.

De las sustancias evaluadas como fluidizantes se seleccionaron aquellas que no proporcionaron un sabor desagradable, y que produjeron un índice de flujo de más de 2000 mg/seg a la suspensión.

Las sustancias evaluadas fueron:

- Acido cítrico ($C_6H_8O_7$).
- Citrato de potasio ($C_6H_5K_3O_7$).
- Citrato de sodio ($C_6H_5Na_3O_7$).
- Fosfato dibásico de potasio (K_2HPO_4).
- Fosfato tribásico de sodio (Na_3PO_4).
- Tartrato de sodio ($C_4H_4NaO_6$).

Dado que de estudios preliminares donde se evaluarón al hidróxido de aluminio y al hidróxido de magnesio, en polvo y en pasta, y que a las concentraciones estudiadas no se observo efecto del agente fluidizante sobre los polvos y si un marcado efecto de fluidización sobre las pastas, en comparación con una preparación control (sin fluidizante) de los mismos hidróxidos, se decidió seguir con estudios de fluidización empleando únicamente a los hidróxidos en forma de pasta, en cantidad equivalente al 6% de hidróxido de aluminio y/o 6% de hidróxido de magnesio. Las cantidades y combinaciones evaluadas se muestran en la tabla número 12.

Tabla No. 12. Cantidades y combinaciones evaluadas en el estudio de fluidización.

SUSTANCIA	COMBINACIONES Y CONCENTRACIONES (% p/v)					
	1	2	3	4	5	6
Hidróxido de aluminio pasta	6.00	6.00	-	-	6.00	6.00
Hidróxido de magnesio pasta	-	-	6.00	6.00	6.00	6.00
Agente fluidizante	-	0.5/1.5	-	0.5/1.5	-	0.5/1.5
Klucel LF	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
Agua purificada, c. b. p. (ml)	100.00	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

7.5.2. Procedimiento general de preparación de las muestras
Semejante al procedimiento 7.5.1. página 67.

Los parámetros evaluados fueron los siguientes:

- pH inicial, y después de 8 ciclos de temperatura a 45°C (15 horas) y 5°C (9 horas) de acuerdo al método 6.2.5 página 47.
- Índice de flujo inicial y después de 8 ciclos de temperatura a 45°C (15 horas) y 5°C (9 horas), método 6.2.4. página 46.
- Volumen de sedimentación a los 8 días a temperatura ambiente, método 6.2.9. página 49.
- Redispersabilidad a los 8 días a temperatura ambiente, método 6.2.6. página 48.

Los resultados obtenidos se muestran en las tablas número 13, 14 y 15, figuras 10 a 15.

Tabla No. 13. Resultados de pH obtenidos en las formulaciones empleando diversos agentes fluidizantes.

Agente Fluidizante	Conc. (% p/v)	Hidróxido de aluminio		Hidróxido de magnesio		Hidróxido de aluminio y magnesio	
		INICIAL	CICLADO	INICIAL	CICLADO	INICIAL	CICLADO
Control (Sin fluidizante)	-	7.53	7.62	10.22	9.95	8.59	grumosa
Citrato de Potasio	0.5	8.34	8.01	10.86	11.06	8.90	8.20
	1.5	8.86	8.71	11.23	11.39	9.16	9.01
Citrato de Sodio	0.5	8.25	7.99	10.87	10.99	8.46	8.19
	1.5	8.83	8.75	11.33	11.27	9.26	8.98
Acido Cítrico	0.5	6.81	7.08	9.83	9.68	8.49	8.25
	1.5	6.12	6.77	9.63	9.54	8.38	7.25
Fosfato Dibásico de Potasio	0.5	8.44	8.17	11.71	11.68	9.10	muy viscosa
	1.5	9.10	9.06	12.32	12.34	9.67	muy viscosa
Fosfato Tribásico de Sodio	0.5	8.66	8.19	11.48	11.94	9.06	8.66
	1.5	9.56	9.14	12.14	12.24	9.76	8.67
Tartrato de Sodio	0.5	7.90	7.88	10.39	10.58	8.82	8.54
	1.5	8.06	8.21	10.50	10.77	8.87	8.88

Tabla No. 14. Resultados del índice de flujo (mg/seg) de las suspensiones al inicio de la prueba y después de 8 ciclos de temperatura de 45°C (15 horas) y 5°C (2 horas).

FLUIDIZANTE		HIDROXIDO DE ALUMINIO		HIDROXIDO DE MAGNESIO		HIDROXIDOS DE ALUMINIO Y MAGNESIO	
AGENTE	% p/v	INICIAL	CICLADA	INICIAL	CICLADA	INICIAL	CICLADA
Control	-	5387.93	4440.50	4496.40	4194.63	41.62	muy viscosa
Citrate de Potasio	0.5	6720.43	6265.66	6518.90	5959.47	5154.64	
	1.5	6666.67	5945.30	5945.30	5945.30	5353.32	5707.76
Citrate de Sodio	0.5	6811.99	5656.11	5387.93	5446.62	6393.86	51.61
	1.5	6605.02	5630.63	5643.34	5624.30	6281.41	5488.47
Acido Citrico	0.5	6553.08	5399.57	5599.10	5393.74	5020.08	14.33
	1.5	6451.61	5444.48	6501.95	5446.62	4541.33	5170.63
Fosfato Dibásico de Potasio	0.5	6361.32	5307.86	5836.98	5241.09	156.74	muy viscosa
	1.5	5820.72	4621.07	4485.08	5144.07	352.01	muy viscosa
Fosfato Tribásico de Sodio	0.5	6045.95	4911.59	6127.45	4897.16	1072.73	88.16
	1.5	5767.01	4545.45	5847.95	4965.24	4416.96	94.99
Tartrate de sodio	0.5	6218.90	5170.63	5747.13	5045.41	5307.86	1248.13
	1.5	6402.05	5070.99	6051.36	4935.83	5482.46	4887.59

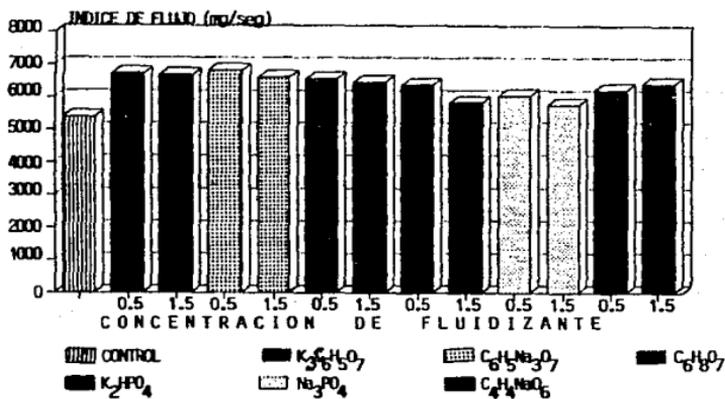


Figura No. 10. Índice de flujo de la suspensión de hidróxido de aluminio. Resultados al tiempo cero

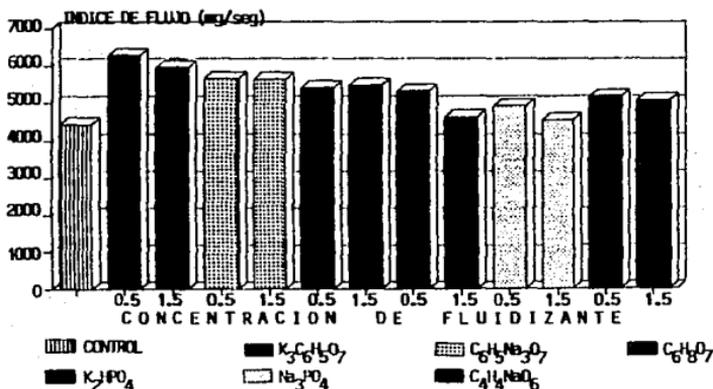


Figura No. 11. Índice de flujo de la suspensión de hidróxido de aluminio. Resultados después de ciclar a 5°C/45°C.

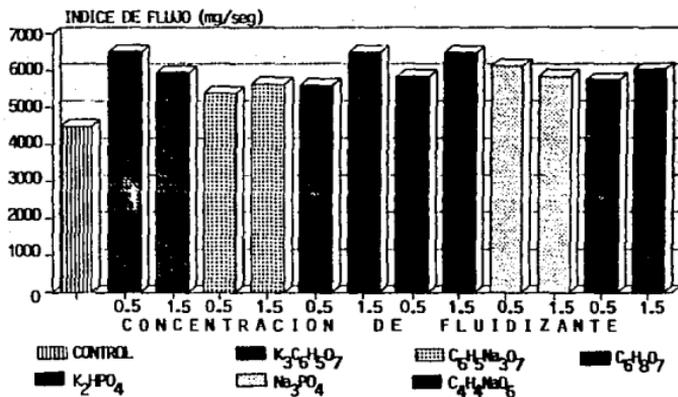


Figura No. 12. Índice de flujo de la suspensión de hidróxido de magnesio. Resultados al tiempo cero.

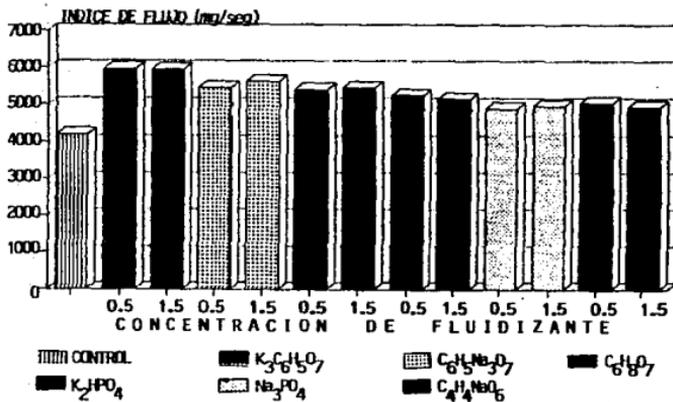


Figura No. 13. Índice de flujo de la suspensión de magnesio. Resultados después de ciclar a 5°C/45°C.

Tabla No. 15. Resultados del volumen de sedimentación y redispersabilidad de las suspensiones a los 8 días a temperatura ambiente

Agente Fluidizante	Conc. (% p/v)	Hidróxido de aluminio		Hidróxido de magnesio		Hidróxidos de aluminio y magnesio	
		Vol. Sed.	Redispersable	Vol. Sed.	Redispersable	Vol. Sed.	Redispersable
Control (sin fluidizante)	-	100.00	con facilidad	100.00	con facilidad	100.00	no redispersable
Citrato de potasio	0.5	56.57	con facilidad	62.50	con facilidad	100.00	con dificultad
	1.5	55.56	con facilidad	59.50	con facilidad	59.20	con facilidad
Citrato de sodio	0.5	57.00	con facilidad	62.10	con facilidad	98.00	con dificultad
	1.5	49.00	con facilidad	53.00	con facilidad	90.00	con facilidad
Acido Cítrico	0.5	59.20	con facilidad	61.60	con facilidad	100.00	con facilidad
	1.5	55.00	con facilidad	49.40	con facilidad	87.50	con facilidad
Fosfato Dibásico de Potasio	0.5	93.56	con facilidad	69.40	con facilidad	(*)	(*)
	1.5	100.00	con facilidad	66.80	con facilidad	(*)	(*)
Fosfato Tribásico de Sodio	0.5	91.00	con facilidad	84.00	con facilidad	100.00	no redispersable
	1.5	89.80	con facilidad	88.00	con facilidad	100.00	no redispersable
Tartarato de Sodio	0.5	66.08	con facilidad	64.40	con facilidad	100.00	con dificultad
	1.5	87.75	con facilidad	65.30	con facilidad	82.00	con facilidad

(Vol. Sed.) Volumen de sedimentación

(*) No se evaluarán debido a su gran viscosidad inicial.

Análisis de los resultados.

De los datos del estudio anterior, se observó que el índice de flujo de las muestras control y con 0.5% de fluidizante, ciclados entre 45°C y 5°C, disminuyó hasta casi cero, no así en las suspensiones con 1.5% de fluidizante, con excepción del fosfato dibásico de potasio y el fosfato tribásico de sodio que desde el tiempo cero mostraron muy bajo poder fluidizante. Las sustancias que mostraron las mejores propiedades fluidizantes para la suspensión fueron: citrato de potasio, citrato de sodio, ácido cítrico y tartarato de sodio. No se observó ninguna diferencia

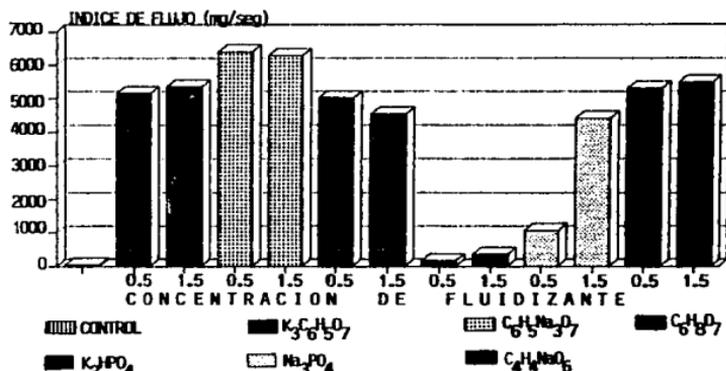


Figura No. 14. Índice de flujo de la suspensión de hidróxidos de aluminio y magnesio. Resultados al tiempo cero.

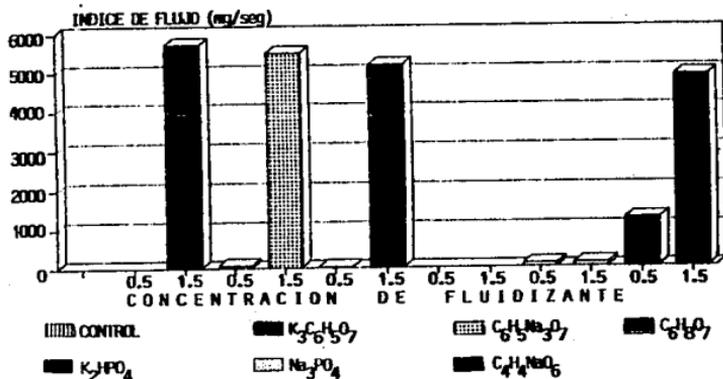


Figura No. 15. Índice de flujo de la suspensión de hidróxidos de aluminio y magnesio. Después de ciclar a 5°C/45°C.

significativa entre ellos, pero se descartaron el ácido cítrico por disminuir demasiado el pH de la suspensión, y el citrato de sodio y tartrato de sodio, debido a que se deseaba tener una formulación con bajo contenido de iones sodio. Por lo tanto, el fluidizante seleccionado para la suspensión fué el citrato de potasio. Con el fin de conocer un poco más a fondo la relación existente entre la disminución en el índice de flujo al emplear la mezcla de las pastas de hidróxidos y la concentración del fluidizante, se efectuó otro estudio empleando las pastas a una concentración equivalente al 9% de cada una de ellas y como fluidizante al citrato de potasio al 1.5%, y otro estudio con pastas en cantidad equivalente al 6% de cada una de ellas con 0.25% de citrato de potasio. Las formulaciones y cantidades empleadas se muestran en la tabla número 16.

Tabla No. 16. Cantidades y combinaciones en el estudio del efecto de la concentración de las pastas y de fluidizante, sobre las propiedades de flujo y coagulación de la suspensión

SUSTANCIA	Cantidades empleadas (% p/v)					
	7	8	9	10	11	12
Hidróxido de aluminio	9.00	0.00	9.00	6.00	0.00	6.00
Hidróxido de magnesio	0.00	9.00	9.00	0.00	6.00	6.00
Citrato de Potasio	1.50	1.50	1.50	0.25	0.25	0.25
Klucel LF	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
Agua purificada, C. B. P.	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

OBSERVACION: Para tener un patrón de comparación sobre el comportamiento de las suspensiones, se preparó una suspensión "control" (sin fluidizante), de cada una de las diferentes combinaciones.

El procedimiento de fabricación de las muestras, y los parámetros evaluados para cada una de las combinaciones fueron los

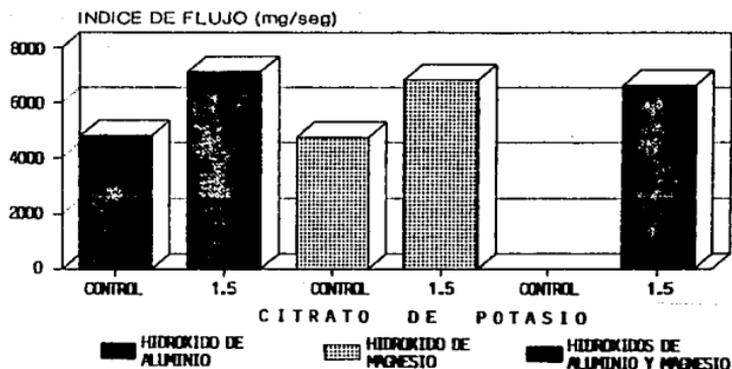


Figura No. 16. Indice de flujo de la suspensión de hidróxidos de aluminio y magnesio en pasta, al 9% p/v, empleando citrato de potasio como agente fluidizante. Resultados al tiempo cero.

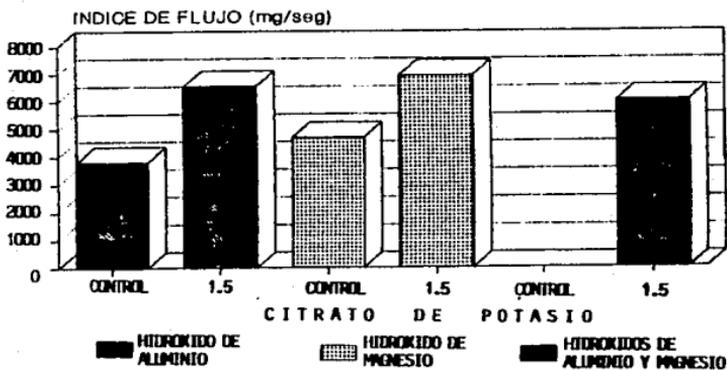


Figura No. 17. Indice de flujo de la suspensión de hidróxidos de aluminio y magnesio en pasta, al 9% p/v, empleando citrato de potasio como fluidizante. Resultados después de ciclar a 5°C/45°C.

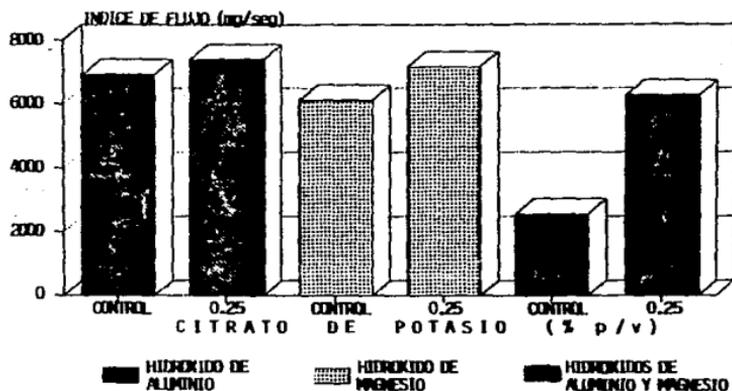


Figura No. 18. Índice de flujo de la suspensión de hidróxido de aluminio y magnesio en pasta al 6% (p/v), empleando citrato de potasio como agente fluidizante. Resultados al tiempo cero.

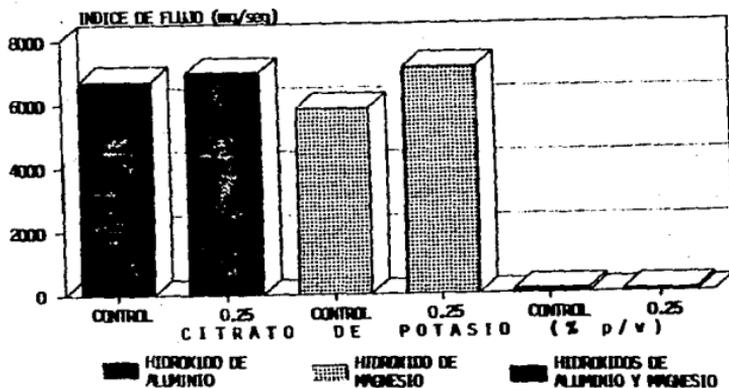


Figura No. 19. Índice de flujo de la suspensión de hidróxido de aluminio y magnesio en pasta al 6% (p/v), empleando citrato de potasio como agente fluidizante. Después de ciclar a 5°C/45°C.

mismos que para las combinaciones de tabla número 12.

Los resultados obtenidos se muestran en las figuras 16, 17, 18 y 19, y en la tabla número 17.

Tabla No. 17. Resultados obtenidos en las suspensiones con pastas al 9% y citrato de potasio al 1.5%, y con pastas al 6% con citrato de potasio al 0.25%

Pasta de (% p/v)	Citrato de Potasio (%)	pH		INDICE DE FLUJO (mg/seg)		Volumen de sedimentación	
		INICIAL	CICLADO	INICIAL	CICLADA		REDISPERSABLE
Hidróxido de aluminio (9%)	Control	7.63	7.37	4807.69	3805.17	97.60	con dificultad
	1.5	8.70	8.31	7122.51	6553.08	88.00	con facilidad
Hidróxido de magnesio (9%)	Control	10.31	10.12	4757.37	4686.04	100.00	con facilidad
	1.5	11.31	11.17	6830.60	6934.81	81.00	con facilidad
Al(OH) ₃ con Mg(OH) ₂ (18%) (1:1)	Control	(*)	(*)	(*)	(*)	(*)	(*)
	1.5	9.06	8.80	6631.30	6009.61	97.00	con facilidad
Hidróxido de aluminio (6%)	Control	7.52	7.68	6896.55	6693.44	91.00	con facilidad
	0.25	7.95	7.68	7374.63	6954.10	60.00	con facilidad
Hidróxido de magnesio (6%)	Control	9.79	10.05	6105.00	5827.51	100.00	con facilidad
	0.25	10.69	10.71	7153.08	7102.27	57.00	con facilidad
Al(OH) ₃ con Mg(OH) ₂ (12%)	Control	8.66	8.01	2540.98	123.06	100.00	no redispersable
	0.25	8.69	8.09	6257.82	83.08	99.00	no redispersable

(*) Suspensión muy viscosa que no fluye al invertir en 180° el vaso que la contiene.

7.5.3. Efecto del cambio de agente suspensor sobre las propiedades del fluidizante en la suspensión.

Para comprobar si existía algún efecto sobre el comportamiento del fluidizante al utilizar diferente agente suspensor, se efectuó un estudio de fluidización de las pastas de hidróxido de aluminio y de hidróxido de magnesio empleándolas en una cantidad equivalente al 6% de cada una de ellas, y utilizando citrato de potasio al 0.5 y 1.5 % (p/v), como fluidizante. Las combinaciones y cantidades empleadas en éste estudio, son las mismas

que se muestran en la tabla número 12, a excepción del empleo de goma arábiga en lugar del klucler LF. El método de manufactura y los parámetros evaluados, fueron los mismos que para las combinaciones de la tabla número 12. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla número 18, y en las figuras 20 y 21.

Tabla No. 18. Evaluación del poder fluidizante del citrato de potasio sobre los geles de hidróxido de aluminio y hidróxido de magnesio utilizando como agente suspensor goma arábiga al 0.2%.

Pasta de (% p/v)	Citrato de potasio (%)	pH		INDICE DE FLUJO (mg/seg)		Volumen de Sedimentación	REDISPERSABLE
		INICIAL	CICLADO	INICIAL	CICLADO		
Hidróxido de aluminio (6%)	control	7.53	7.62	5387.93	4440.50	100.00	con facilidad
	0.5	8.32	8.05	6090.13	6250.00	57.00	con facilidad
	1.5	8.83	8.66	6009.61	4337.14	56.00	con facilidad
Hidróxido de magnesio (6%)	control	10.22	9.95	4496.40	4194.63	100.00	con facilidad
	0.5	11.13	11.05	6172.84	6313.13	49.49	con facilidad
	1.5	11.43	11.31	6024.10	6321.11	50.00	con facilidad
Al(OH)3 con Mg(OH)2 (1:1) (12%)	control	8.59	(*)	41.62	(*)	100.00	no redispersable
	0.5	8.87	8.25	6195.79	131.92	88.00	con facilidad
	1.5	9.27	9.10	6009.61	6257.82	100.00	con facilidad

(*) No se pudo evaluar, la suspensión se torno muy viscosa con gran cantidad de grumos.

Resultados obtenidos.

- Se pudo comprobar que el pH de las suspensiones sometidas a diferentes condiciones de estabilidad, no mostrarón una variación de más del 1% con respecto al pH inicial.
- El pH de las suspensiones con fluidizante es mayor que el pH de las suspensiones control, y que este aumenta con el incremento en la concentración del fluidizante, a excepción de lo que ocurre con el ácido cítrico.
- Con el empleo del agente fluidizante se ve incrementado el índice de flujo de las suspensiones: al tiempo cero no existe variación entre las suspensiones con 0.5% y 1.5% de fluidi-

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

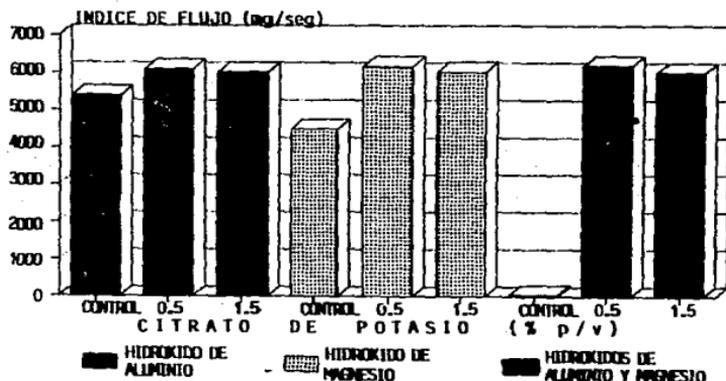


Figura No. 20. Índice de flujo de la suspensión con hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio, empleando goma arábiga como agente suspensor. Resultados al tiempo cero.

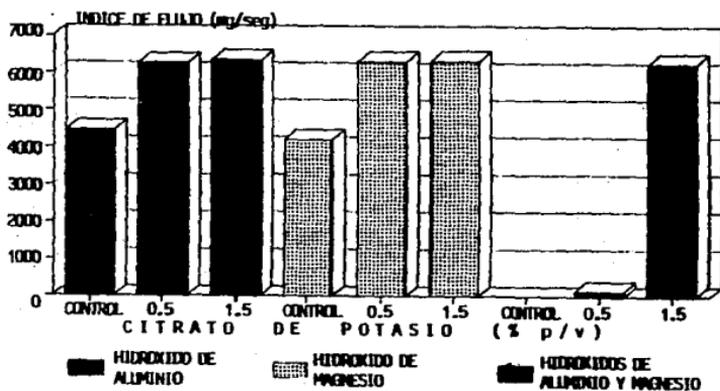


Figura No. 21. Índice de flujo de la suspensión con hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio, empleando goma arábiga como agente suspensor. Resultados después de ciclar a 5°C/45°C.

zante

- Las suspensiones sometidas a temperatura de ciclaje muestran una disminución en el índice de flujo, y esta disminución es más fácilmente observable en las suspensiones con 0.5% de fluidizante.
- Los fluidizantes muestran diferente comportamiento frente a la pasta de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio.
- El índice de flujo presentó una relación inversa con el volumen de sedimentación, a mayor índice de flujo, menor volumen de sedimentación y una fácil redispersabilidad.
- Se observó una disminución en el índice de flujo cuando se emplea la combinación de los dos pastas 1:1 (12% total), sin fluidizante lo cual es debido al gran volumen de los principios activos en la formulación y a la poca cantidad de agua libre existente en el medio, lo cual se puso de manifiesto en el estudio de fluidización empleando las pastas en una cantidad equivalente a 9% de cada una de ellas.
- El efecto de coagulación observado en las suspensiones con la combinación de las dos pastas 1:1 (12% p/v), con fluidizante al 0.5%, después de sometidas a temperatura de ciclaje, es debido probablemente a que la cantidad de fluidizante no es suficiente para permitir que las pastas conserven el estado de sol. Esto se ve apoyado en el hecho de que al emplear el fluidizante al 0.25% en suspensiones con pastas en cantidad equivalente al 6% de cada uno de ellos (en forma individual), y después de ciclados, se presenta una disminución del índice de flujo, lo cual no se observa en las suspensiones con pastas por separado con 0.5% de fluidizante, sin embargo este

efecto se observa en las suspensiones con la combinación de de ambas pastas 1:1 (12% p/v).

- Los agentes evaluados mostrarán un comportamiento similar entre si pero el agente fluidizante que conserva su poder de fluidización durante todas las condiciones evaluadas es el citrato de potasio, y la concentración que se ha encontrado como óptima para la formulación es la de 1.5%

7.6. EVALUACION DE AGENTES EDULCORANTES.

Este estudio tuvo como objetivo, la selección de un agente edulcorante y su concentración apropiada para la formulación, de modo que permitiera obtener un sabor ligeramente dulce, y que no se vieran afectadas las características de flujo, pH y redispersabilidad de la suspensión.

Los edulcorantes evaluados fueron el sorbitol (solución al 70%) y el azúcar granular, en este estudio no se contempló el empleo de sacarina debido a su sabor residual metálico.

Las concentraciones empleadas en el estudio se muestran en la tabla número 19.

Tabla No. 19. Formulación y concentraciones empleadas en el estudio con agentes edulcorantes

SUSTANCIA	% (p/v)
1) Hidróxido de aluminio (pasta)	6.00
2) Hidróxido de magnesio (pasta)	6.00
3) Citrato de potasio	1.50
4) Klucel LF	0.20
5) Agente edulcorante (azúcar o sorbitol 70%)	5, 10, 20
6) Agua purificada, c.b.p.	100.00

7.6.1. Procedimiento general de fabricación de las muestras:

- a) Disolver (4) en 10 ml de (6), y adicionar a (1) y (2).
- b) Disolver (3) y (5), en 20 ml de (6).
- c) Adicionar la solución "b" a la mezcla "a", mezclar y llevar a volumen con (6).
- d) Homogenizar en homogenizador Homo-Rex a velocidad 6.5 durante 2:30 minutos.

OBSERVACION: En este estudio se preparo una suspensión "control" (que no contiene ningún edulcorante) y evaluada de manera similar a las otras suspensiones.

Los parámetros evaluados fueron los mismos que los de la tabla número 12, además se evaluó el sabor de la suspensión, los resultados obtenidos se muestran en la tabla número 20 y figuras número 22 y 23.

Tabla No. 20. Resultados obtenidos de la evaluación con agentes edulcorantes.

Agente Edulcorante (% p/v)	Conc.	pH		INDICE DE FLUJO (mg/seg)		Volumen de Sedimentación	REDISPERSABLE	SABOR
		INICIAL	CICLADO	INICIAL	CICLADO			
-	Control	9.39	9.15	6324.32	6747.99	59.20	con facilidad	alcalino
AZUCAR	5.0	9.38	9.11	6157.64	5973.72	96.11	con facilidad	ligeramente dulce
GRAMULAR	10.0	9.33	9.08	6188.12	6045.95	96.84	con facilidad	dulce
	20.0	9.33	9.04	5636.98	5889.28	96.77	con facilidad	may dulce
	5.0	9.38	9.00	6009.61	6112.47	98.91	con facilidad	insípida
SORBITOL (al 70%)	10.0	9.37	8.95	5813.95	5973.72	97.17	con facilidad	ligeramente dulce
	20.0	9.25	8.74	5393.74	6016.84	97.94	con facilidad	dulce

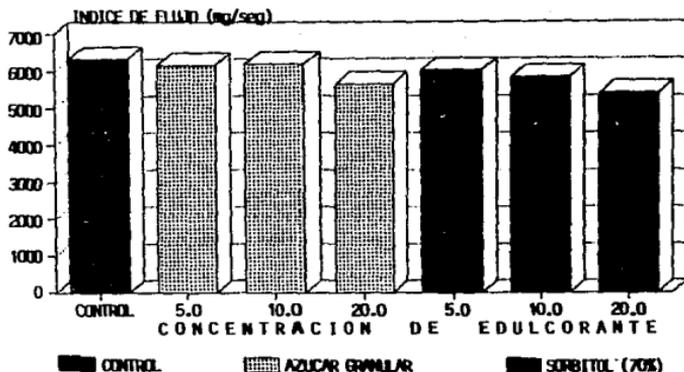


Figura No. 22. Índice de flujo de la suspensión con la incorporación de los agentes edulcorantes. Resultados al tiempo cero.

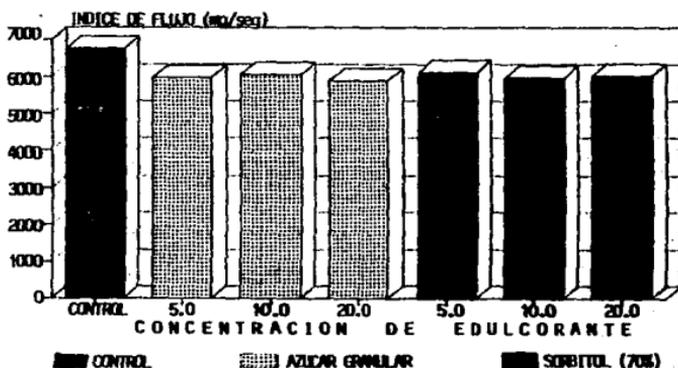


Figura No. 23. Índice de flujo de la suspensión con la incorporación de los agentes edulcorantes. Después de ciclar a 5°C/45°C.

Análisis de los resultados obtenidos.

De acuerdo a los resultados obtenidos se observó que con la incorporación de azúcar ó con sorbitol como agentes edulcorantes se tiene una ligera disminución en el índice de flujo con respecto a la suspensión utilizada como "control", sin embargo las muestras que contienen azúcar, tienen una mayor disminución en el índice de flujo después de cicladas a 45°C y 5°C, con respecto al índice de flujo inicial.

Las suspensiones con azúcar al 10% p/v, son las que mejores propiedades edulcorantes proporcionan a la suspensión, pero tomándose en cuenta que el empleo de sacarosa en preparaciones farmacéuticas orales viene siendo cada vez más restringido, y que con el azúcar hay una mayor disminución del índice de flujo, se eligió al sorbitol (70%) en concentración del 10% (v/v) como agente edulcorante para la formulación.

Hasta esta etapa del desarrollo, la formulación base no presenta problema alguno y es físicamente estable.

En esta etapa se realizó un estudio adicional con el agente edulcorante seleccionado empleando hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio en forma de pasta y en polvo de acuerdo a la concentración propuesta por Dirección Médica, las sustancias y cantidades empleadas se muestran en la tabla número 21, esto con el objeto de observar si hay o no algún efecto sobre el índice de flujo de la suspensión y sobre el sabor de la misma.

Tabla No. 21. Sustancias y cantidades empleadas en el estudio de incorporación del agente edulcorante a la suspensión

SUSTANCIA	% (p/v)
1) Hidróxido de aluminio (polvo)	Equivalentes a
2) Hidróxido de aluminio (pasta)	16 g de Al(OH)
3) Hidróxido de magnesio (polvo)	Equivalentes a
4) Hidróxido de magnesio (pasta)	10 g de Mg(OH)
5) Klucel LF	0.20
6) Citrato de potasio	1.50
7) Sorbitol (70%)	10.00 ml
8) Agua purificada, c. b. p.	100.00 ml

OBSERVACION: Se preparó una suspensión sin sorbitol que se empleo como "control".

7.6.2. Procedimiento general de elaboración de las suspensiones:

- Disolver (5) en 20 ml de (8) y adicionar a (1) y (3), agregar 5 ml de (7) y mezclar.
- Adicionar 5 ml de (7) sobre (2) y (4), mezclar.
- Añadir "b" al paso "a" y mezclar.
- Disolver (6) en 10 ml de (8) y llevar a 100 ml con (8).
- Homogenizar en homogenizador Homo-Rex a velocidad 6.5 durante 2:30 minutos.

Los parámetros evaluados fueron los mismos que para el estudio con agentes edulcorantes. Los resultados se muestran en la tabla número 22.

Tabla No. 22. Resultados obtenidos en la suspensión después de la incorporación de sorbitol (70%).

Sorbitol (% p/v)	pH		INDICE DE FLUJO (cm ³ /seg)		VOLUMEN DE SEDIMENTACION	REDISPERSABILIDAD
	INICIAL	CICLADA	INICIAL	CICLADO		
Control	9.77	9.60	5847.95	5889.28	96.87	con facilidad
10.0	9.64	9.25	5767.81	6009.62	100.00	con facilidad

Con la incorporación de los polvos de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio a la suspensión, se obtiene una sensación gustativa terrosa.

Por los resultados obtenidos, se puede concluir que el empleo de sorbitol en la formulación, es adecuado porque mantiene estable el índice de flujo de la suspensión, pero se tendrá que recurrir al empleo de un edulcorante adicional, debido a que el sabor obtenido es sólo ligeramente dulce.

7.7. ESTUDIOS DE EMULSIFICACION E INCORPORACION DE LA SIMETICONA A LA SUSPENSION.

Esta etapa tuvo como objetivo, el seleccionar al tipo de simeticona de acuerdo a sus propiedades físicas y organolépticas, facilidad de incorporación, y a su estabilidad física dentro de la suspensión. Para tal efecto se realizaron los siguientes estudios:

7.7.1. Facilidad de dilución de la simeticonas. Para éste estudio se prepararon diluciones de las simeticonas "A" (simeticona al 100%), simeticona "AF", y simeticona "C" (emulsiones al

30%). Las cantidades empleadas en el estudio, se muestran en la tabla número 23.

Tabla No. 23. Formulación y cantidades empleadas en las pruebas de dilución y emulsificación de la simeticona

SUSTANCIA	(% p/v)
Simeticona	equivalente a 1.5 (al 100%)
Klucel LF	0.2
Tween 65 (solución al 0.1%)	0.2 v/v
Agua destilada, c. b. p.	100.00 ml

7.7.2. Método de preparación de las emulsiones:

- Pesar en una probeta la cantidad de simeticona necesaria.
- Adicionar a la probeta la solución de tween 65.
- Agregar 10 ml de solución de Klucel LF al 1.0%.
- Llevar a 50 ml con agua destilada y mezclar agitando, dejar las probetas en reposo a temperatura ambiente y efectuar observaciones cada 24 horas.

OBSERVACION: Junto con cada una de las muestras se preparó un "control" (sin tween), para tener un patrón de referencia en su evaluación.

Los resultados obtenidos se muestran en la tabla número 24.

Tabla No. 24. Resultados obtenidos a los 8 días en la prueba de dilución y emulsificación de las simeticonas.

Tipo de Simeticona		Aspecto de la emulsión	Sabor
"A"	Control	Ruptura de la emulsión	A aceite
	Con Tween	Ruptura de la emulsión	A aceite
"AP"	Control	Emulsión homogénea con ligero cremado	A aceite, poco amarga
	Con tween	Homogénea con ligero cremado	A aceite, poco amarga
"C"	Control	Emulsión con tendencia a cremarse	Sin sabor
	Con Tween	Emulsión homogénea	Sin sabor

Las emulsiones que presentarán cremado, se homogenizan fácilmente con agitación suave.

7.7.3. Efecto de la incorporación de la simeticona sobre el índice de flujo y estabilidad física de la suspensión. Se realizarán y evaluarán diferentes formulaciones, las cuales se muestran en la tabla número 25.

Tabla No. 25. Sustancias y cantidades empleadas en el estudio de incorporación de la simeticona a la suspensión.

SUSTANCIA	g (p/v)
1) Hidróxido de aluminio (polvo)	Equivalentes a
2) Hidróxido de aluminio (pasta)	16 g de Al(OH)
3) Hidróxido de magnesio (polvo)	Equivalentes a
4) Hidróxido de magnesio (pasta)	10 g de Mg(OH)
5) Sorbitol (70%)	10.00 v/v
6) Citrato de potasio	1.50
7) Agente suspensor	0.20
8) Simeticona (al 30%)	5.00
9) Agua purificada, c. b. p.	100.00 ml

7.7.4. Procedimiento general de preparación de las muestras:

- a) Disolver (7) en 10 ml de (9) y adicionar a la mezcla de (1) y (3), agregar enseguida 5 ml de (5), mezclar.
- b) Adicionar 5 ml de (5) sobre (2) y (4), mezclar.
- c) Incorporar la mezcla del paso "b" a la del paso "a", mezclar.
- d) Disolver (6) en 10 ml de (9) y adicionar a la mezcla "c".
- e) Incorporar (8) a la mezcla del paso "c".
- f) Aforar a 100 ml con (9), y homogenizar en homogenizador Homorex a velocidad 6.5 durante 2:30 minutos.

Los parámetros evaluados fueron los mismos que los de la tabla número 22. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla número 26, y figuras 24 y 25.

Tabla No. 26. Resultados obtenidos en la suspensión con la incorporación de la simeticona

Agente Suspensor	Simeticona	pH			INDICE DE FLUJO (mg/seg)			VOLUMEN DE SEDIMENTACION	REDISPERSABLE
		A	B	C	INICIAL	CICLADO	8 DIAS A 45°C		
KLUCEL LF (0.2%)	Control	9.59	9.26	9.33	5246.59	5149.33	5224.66	95.65	con facilidad
	"C"	9.55	9.27	9.38	4545.45	4385.97	4382.12	94.00	con facilidad
	"AF"	9.54	9.27	9.36	4255.32	3494.06	3736.92	99.00	con facilidad
GOMA ARABIGA (0.2%)	Control	9.58	9.26	9.34	6485.08	6105.01	6289.31	95.00	con facilidad
	"C"	9.54	9.26	9.34	5347.59	5128.21	5122.95	98.00	con facilidad
	"AF"	9.54	9.25	9.34	5296.61	4472.27	4690.43	99.00	con facilidad

(A) pH inicial

(B) pH a los 8 días a 45°C y 50% humedad relativa

(C) pH después de 8 ciclos de temperatura de 45°C (15 horas) y 5°C (9 horas)

Resultados obtenidos.

Los resultados más sobresalientes en ésta etapa fueron los siguientes:

- La simeticona "A" fué difícil de emulsionar y conseguir una emulsión estable dentro de la suspensión.

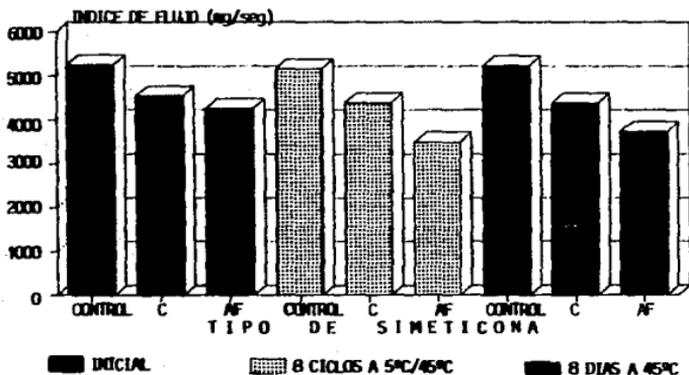


Figura No. 24. Indice de flujo de la suspensión, con la incorporación de la simeticona, empleando Klucel LF como agente suspensor.

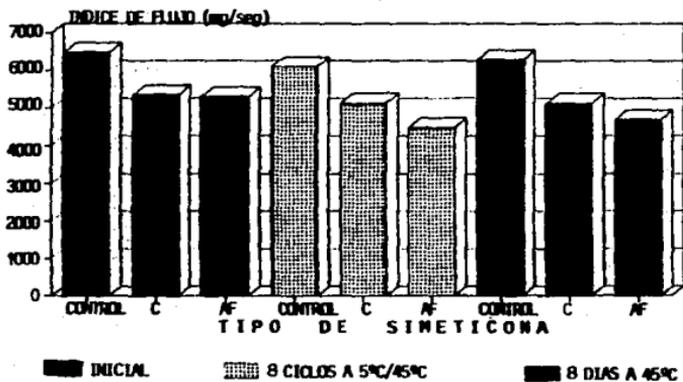


Figura No. 25. Indice de flujo de la suspensión, con la incorporación de la simeticona, empleando goma arábiga como agente suspensor.

- Las simeticona "AF" es la que presenta mejores propiedades de dilución.
- La simeticona "C" es la que mejores propiedades físicas y organolépticas presenta.
- El pH de las suspensiones disminuye ligeramente con la incorporación de las simeticonas.
- El índice de flujo de las suspensiones disminuye con la incorporación de las simeticonas, siendo mayor esta disminución con la incorporación de la simeticona "AF" que con la simeticona "C".
- Las suspensiones con goma arábiga como agente suspensor son más fluidas que las suspensiones preparadas con Klucel LF, pero el comportamiento de las suspensiones es similar con el empleo de ambos agentes suspensores.

De acuerdo a los resultados obtenidos con el empleo de las diferentes simeticonas evaluadas en cuanto a sus propiedades organolépticas, y su efecto sobre el índice de flujo y pH de las suspensiones, se eligió a la simeticona "C" como la apropiada para la formulación de la suspensión.

7.8. SELECCION DEL SISTEMA DISOLVENTE PARA LOS CONSERVADORES.

De estudios realizados en Europa (34), para eficacia de conservadores en suspensiones antiácidas, se observó que la mezcla de metilparabeno y propilparabeno es el sistema conservador más adecuado para éste tipo de formulaciones, por lo que se determi-

nó utilizar esta combinación en la formulación del producto en desarrollo sin embargo, fué necesario seleccionar un sistema de disolventes que permitiera mantener a los conservadores en solución y que además no alterara las características físicas, y organolépticas del producto.

Las sustancias y formulaciones empleadas en el estudio, se muestran en la tabla número 27.

Tabla No. 27. Sustancias y concentraciones empleadas en el estudio de solubilización de los conservadores

SUSTANCIA	F O R M U L A C I O N E S							
	13	14	15	16	17	18	19	20
Nipagin	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14
Nipazol	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06
Sorbitol (70%)	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
Klucel LF	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
Alcohol 96°	2.50	-	-	-	2.50	2.50	-	5.00
Glicerina	2.00	5.00	2.00	-	-	-	10.00	-
Propilenglicol	-	-	2.00	2.00	2.00	-	-	-
Agua destilada c. b. p.	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.00	100.0

7.8.1. Método general de preparación de las muestras:

A. Para las preparaciones que contienen Alcohol:

Disolver los parabenos en el alcohol adicionar el otro cosolvente (en el caso que proceda). Agregar el sorbitol (70%), y 20 ml de solución de klucel LF al 1.0%, llevar a 100 ml con

agua destilada, mezclar perfectamente con agitación mecánica y dejar en reposo.

B. Para las formulaciones que no contienen alcohol:

Disolver los parabenos disolvente o los disolventes según se indique en la tabla número 27, calentando hasta 65°C, y agitando. Dejar enfriar a temperatura ambiente, agregar el sorbitol (70%) y 20 ml de solución de Klucel LF al 1.0%, llevar a 100 ml con agua destilada y dejar en reposo.

Resultados obtenidos.

Al adicionar el sorbitol a la solución de parabenos, se observó un ligero enturbiamiento el que se hace más evidente al adicionar el agua.

A las 24 horas a temperatura ambiente, se observó la presencia de un precipitado de color blanco en todas las formulaciones. Se determinó el pH de cada formulación y se ajustó posteriormente con solución al 10% de hidróxido de sodio a pH 9, el cual es muy parecido al pH de la suspensión antiácida.

Se observó que a un pH de 8, comienza a disminuir la turbidez de la solución de parabenos, y aproximadamente a pH 8.38, se consigue solubilizar completamente la turbidez observada inicialmente en las formulaciones.

Las formulaciones se dividieron en dos partes iguales. Y se colocaron en tubos de ensaye con tapón de polietileno. Un grupo de tubos se colocó a 5°C, y el otro a temperatura de ciclaje de 5°C/45°C (24 por 24 horas), los resultados obtenidos a los 60 días, se muestran en la tabla número 28.

Tabla No. 28. Resultados obtenidos en las formulaciones para la selección del sistema disolvente para los conservadores.

Formulación	Presencia de precipitados	Sabor
13	Ausente	Ligeramente dulce, fresco; se presenta adormecimiento de la lengua.
14	Ausente	Dulce, agradable.
15	Ausente	Ligeramente dulce, residual amargo con sensación abrasiva.
16	Ausente	Ligeramente dulce: picante.
17	Ausente	Ligeramente dulce, algo alcohólico: sensación residual amarga y picante.
18	Ausente	Dulce, ligeramente alcohólica y picante.
19	Ausente	Dulce, agradable.
20	Ausente	Ligeramente dulce, fuertemente alcohólica

Los resultados más relevantes en ésta etapa fueron los siguientes:

- Con el empleo de propilenglicol se obtiene un sabor amargo y muy picante.
- Con el alcohol, se tiene una fácil solubilización de los parabenos, pero el sabor es fuertemente alcohólico y ligeramente picante.
- Con la glicerina, el único inconveniente que se presenta, es el tener que emplear temperatura para lograr la solubilización de los parabenos, pero con el empleo de esta se obtiene un sabor dulce y agradable.

Por los resultados obtenidos en los cuales se demostró que al pH de la suspensión los parabenos no se precipitan y que con

la glicerina se obtiene un sabor ligeramente dulce agradable se seleccionó a ésta a una concentración del 5.0% (v/v), como el disolvente apropiado para de los conservadores de la suspensión antiácida en desarrollo.

7.9. INCORPORACION Y SELECCION DE SABORIZANTES.

Esta etapa tuvo como objetivo el seleccionar un saborizante y su concentración que proporcionen una sensación gustativa agradable a la suspensión antiácida.

7.9.1. Procedimiento. En éste estudio se realizó una evaluación preliminar de diversos saborizantes (40 saborizantes en polvo y 27 saborizantes líquidos) para seleccionar aquellos que proporcionarían un sabor definido y agradable a la suspensión, procediendo de la siguiente manera:

- a) Colocar 50 ml de suspensión en un vaso de precipitados.
- b) Pesar una cantidad del saborizante y adicionar pequeñas cantidades de éste a la suspensión, mezclar.
- c) Probar la suspensión después de cada adición del saborizante, manteniéndola por algunos segundos en la boca, desecharla y enjuagarse con agua.
- d) Seguir adicionando pequeñas cantidades de saborizante a la suspensión, hasta obtener una sensación gustativa agradable y definida o hasta que la cantidad del saborizante adicionado, sea muy grande o resulte organolépticamente desagradable.
- e) Pesar la cantidad remanente de saborizante y obtener por diferencia la cantidad adicionada a la suspensión.

Después de ésta selección primaria, el número se redujo a 13 saborizantes en forma de polvo y 17 saborizantes en forma líquida, con los que se efectuó una selección más detallada, procediendo de la siguiente manera:

- a) Colocar 50 ml de la suspensión en un vaso de precipitados de 100 ml.
- b) Agregar el saborizante a la concentración seleccionada en la primera selección, mezclar perfectamente.
- c) Dar a probar (degustar) las suspensiones a diferentes personas, enjuagándose la boca después de probar cada suspensión.
- d) Anotar las observaciones de cada degustador.

Con las pruebas de degustación de la suspensión, los saborizantes y concentración que mayor aceptación tuvieron, fueron los que se muestran en la tabla número 29.

Tabla No. 29. Saborizantes y concentraciones con mejores propiedades organolépticas para la suspensión.

Saborizante	Forma de	Clave	Proveedor	% (p/v)
Anis	Polvo	693	Felton	0.0986
Menta	Polvo	614	Felton	0.0206
Menta	Polvo	84137M	Givaudan	0.0100
Naranja	Polvo	9/460142	Dragoco	0.0560
Anis	Líquido	1001/E	Givaudan	0.0376
Naranja	Líquido	212	Felton	0.1660
Naranja	Líquido	51.214/c	Firmenich	0.1066
Nuez	Líquido	213	Felton	0.2188
Yerbabuena	Líquido	4/927495	Dragoco	0.0380

Resultados más sobresalientes obtenidos.

- Los saborizantes en polvo son más difíciles de incorporar a la suspensión, que los saborizantes líquidos hidrosolubles.
- Se requiere menor cantidad de los saborizantes líquidos que de los saborizantes en polvo, para obtener sabores y aromas similares.

En general se pudo observar que los saborizantes del tipo de los cítricos así como los frutales, fueron los que mayor aceptación tuvieron por parte de los degustadores.

El saborizante que se seleccionó como el indicado para la suspensión antiácida tomando en cuenta que es el que mejor enmascara el sabor alcalino de la suspensión, dando una sensación suave y refrescante, fue el sabor menta (84137M de Givaudan) a una concentración de 0.010 %.

7.10. ESTABILIDAD ACELERADA.

Este estudio tuvo como objetivo el conocer la estabilidad física de la suspensión al estar expuesta a alta temperatura y a temperatura de ciclaje.

Para esta evaluación se preparó un lote de la suspensión empleando la formulación que mostró los mejores resultados durante el desarrollo de la misma (tabla 27, página 89).

Método de manufactura. Igual al 7.7.4., página 90.

7.10.1. Procedimiento. Colocar la suspensión en frascos de vidrio ambar tipo III de 120 ml con casquillo inviolable, y en frascos de polietileno de alta densidad color amarillo, de 220

mililitros con tapa estriada número 24, identificar los frascos y colocar dos de cada uno a 45°C y otros dos de cada uno someter los a temperatura de ciclaje de 5°C y 45°C (24 por 24 horas).

También se colocaron muestras de 50 ml de la suspensión (por duplicado), en probetas de tapón esmerilado unas de las cuales se sometieron a temperatura de ciclaje a las condiciones anteriormente señaladas para los frascos, y las otras probetas se dejaron a temperatura ambiente. Los parámetros evaluados fueron los mismos que los señalados en la tabla número 24 (7.6.), los resultados obtenidos se muestran en la tabla número 30 y figura número 26.

Tabla No. 30. Resultados obtenidos en la suspensión sometida a estabilidad acelerada empleando dos materiales de empaque diferentes

Material de Empaque	pH			INDICE DE FLUJO (mg/seg)			REDISPERABILIDAD MANUAL
	A	B	C	INICIAL	60 DIAS A 45°C	CICLADO	
Vidrio amber Tipo III	9.37	9.00	9.00	4317.79	3840.25	3822.63	con facilidad
Poliétileno de Alta Densidad	9.37	8.95	8.99	4317.79	3814.19	4085.41	con facilidad

(A) pH Inicial

(B) pH a los 60 días a 45°C y 50% humedad relativa

(C) pH después de ciclos de temperatura de 5°C/45°C (24 por 24 horas) durante 60 días).

El volumen de sedimentación en la muestra colocada a temperatura ambiente durante 60 días fue del 98.00%, redispersable fácilmente con agitación manual moderada.

El volumen de sedimentación de la muestra colocada a temperatura de ciclaje fué del 95.38%, redispersable con agitación manual moderada.

En ambos casos la suspensión presentó un sabor ligeramente dulce, no se observó separación de la simeticona.

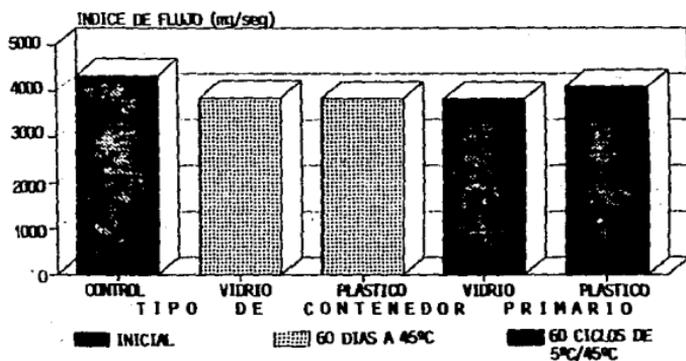


Figura No. 26. Índice de flujo de la suspensión sometida a estabilidad acelerada, empleando dos diferentes materiales de empaque.

7.10.2. Los resultados más relevantes en el estudio de estabilidad acelerada, fueron los siguientes:

- El pH de la suspensión sometida ya sea a 45°C (50% humedad relativa) o a temperatura de ciclaje, muestran una muy ligera disminución (despreciable), con respecto al pH original.
- El índice de flujo de la suspensión se ve afectado por la exposición de la suspensión a periodos de temperaturas de ciclo pero también en éste caso la disminución (máximo 11.47%) puede considerarse como aceptable dada la gran fluidez que aún se presenta en la suspensión
- La redispersabilidad de la suspensión en ambos materiales de empaque evaluados es adecuada cuando se utiliza agitación manual moderada
- De los dos materiales de empaque evaluados se observó que con el frasco de vidrio se tiene la mayor disminución en el índice de flujo de la suspensión (11.47%), además de ser un material más costoso que el polietileno, se descarta como el apropiado para la suspensión antiácida, y se sugiere seguir evaluando al polietileno de alta densidad como el material de empaque para la suspensión.

De los resultados obtenidos en la etapa de estabilidad física acelerada se puede concluir, que la formulación propuesta será físicamente estable durante un período de 2 años a temperatura ambiente.

8. DISCUSION DE RESULTADOS.

8.1. Evaluación de las propiedades físicas de los principios activos se observó lo siguiente:

- De los hidróxidos de aluminio y de magnesio en polvo, el segundo es más denso que el primero en una proporción de casi 2:1, además de presentar también el mayor diámetro de partícula.
- De los hidróxidos de aluminio y de magnesio, son más alcalinos los polvos que las pastas, y entre ellos es más alcalino el hidróxido de magnesio.
- Las dispersiones acuosas de los hidróxidos de aluminio y/o magnesio empleados en forma de polvo, son más fluidas que las correspondientes dispersiones de los mismos hidróxidos en forma de pasta.
- Con el empleo de las pastas se obtienen suspensiones más palatables que con el empleo de los hidróxidos en forma de polvo.
- De las simeticonas evaluadas, se observó que hay gran diferencia entre los diferentes tipos de simeticonas existentes actualmente en el mercado, y la que mejores propiedades organolépticas presento, fué la simeticona "C" (emulsión al 30%).

8.2. Estudio de humectación de los polvos de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio.

Con el empleo de agua se obtiene una ligera aunque aceptable humectación de los hidróxidos de aluminio e hidróxido de

magnesio en forma de polvo. Pero que esta se ve grandemente favorecida con el empleo de tween 80 en concentración de 0.05% (p/v).

8.3. Evaluación de propiedades fisicoquímicas de agentes suspensores.

- La densidad de las soluciones de los agentes suspensores a las concentraciones evaluadas, presentan valores muy cercanos a la densidad del agua (aproximadamente 1 g/ml).
- El pH de las soluciones de los agentes suspensores, es ligeramente ácido o casi neutro (5.57 a 6.97), a excepción de los Veegum, los cuales presentan pH alcalinos.
- No hay una variación marcada entre los índices de flujo de las soluciones de agentes suspensores a las concentraciones evaluadas a excepción del Rhodigel 200 (goma de Xantana), la cual resulta ser de gran viscosidad y por lo tanto de un menor índice de flujo.
- Con el empleo de las soluciones de agentes suspensores se logra una fácil humectación de los hidróxidos de aluminio y de magnesio a excepción de la goma de tragacanto con la cual sólo se tiene una ligera humectación.

8.4. Evaluación de las combinaciones de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio en polvo y/o pasta con los agentes suspensores.

- El pH de las suspensiones es estable a temperatura ambiente.

- La combinación de los hidróxidos en polvo y gel, proporciona una pasta muy viscosa la cual no fluye desde el contenedor, por lo que se pensó en la necesidad de realizar estudios de fluidización para la suspensión.
- De los agentes suspensores evaluados, el único que proporcionó resultados satisfactorios de redispersabilidad de la suspensión fué el Klucel LF al 0.2 y 0.4%.

8.5. Estudio de los agentes fluidizantes.

- El empleo del agente fluidizante, aumenta el pH de la formulación, a excepción del ácido cítrico con el cual disminuye el pH a medida que se incrementa su concentración en la suspensión.
- El índice de flujo se ve grandemente favorecido con el empleo de agentes fluidizantes, hasta cierta concentración arriba de la cual ya no se observa efecto sobre el índice de flujo.
- Al someter las muestras a temperatura de ciclaje (5°C/45°C) disminuye el índice de flujo de las suspensiones, y esta disminución es más notoria en las suspensiones con menor concentración de agente fluidizante, por lo que se llegó a la conclusión de que existe una concentración óptima de agente fluidizante con la cual se logra máxima fluidización y no permite que la suspensión regrese al estado de gel.
- No existe fluidizante ideal para los dos pastas, ya que se presentan diferencias de comportamiento entre una y otra pasta.
- Las sustancias que mejor funcionaron como fluidizantes para

las pasta de hidróxido de aluminio y magnesio fueron el tartrato de sodio, el citrato de sodio, el ácido cítrico y, el citrato de potasio. No se observó diferencia significativa entre el poder fluidizante de dichas sustancias, pero se descartaron a las dos primeras porque se desea poseer un antiácido con bajo contenido en iones sodio, y al ácido cítrico porque disminuye demasiado el pH de la suspensión. Por lo que se selecciono al citrato de potasio al 1.5% (p/v), como el agente fluidizante para la suspensión.

8.6. Estudio con agentes edulcorantes.

- Con el empleo de sacarosa en concentración de 10% (p/v), se obtuvo un sabor dulce y agradable, pero después de someter la la suspensión a ciclaje, se presenta una mayor disminución del índice de flujo, en comparación con lo observado en las suspensiones que contienen como edulcorante sorbitol al 70%, por lo que se decidió emplear a éste, en concentración del 10% (v/v), como el edulcorante apropiado para la formulación, además de que proporciona un sabor ligeramente dulce y fresco a la suspensión.

8.7. Estudios de emulsificación e incorporación de la simeticona a la suspensión.

- Es difícil mantener emulsionada dentro de la suspensión a la simeticona "A", por lo que se recurrió a la alternativa de emplear a las simeticonas emulsionadas que actualmente se en-

cuentran en el mercado, y que resultarán ser más fácilmente incorporadas a la suspensión.

- La simeticona con mejores características de dilución es la simeticona "AF".
- Con la incorporación de las simeticonas, la suspensión sufre una ligera disminución en el pH e índice de flujo, que pueden considerarse como despreciables.

En base a las características de flujo, organolépticas, y estabilidad de la emulsión, se seleccionó a la simeticona "C" (emulsión al 30%), como la adecuada para la suspensión en desarrollo.

8.8. Estudio de solubilización de los conservadores.

- La solubilización de los conservadores en propilenglicol, además de requerir calentamiento, proporciona un sabor muy abrasivo a la suspensión.
- Con el empleo de alcohol, se obtiene una fácil solubilización de los conservadores pero el sabor es fuerte y se evapora más fácilmente de la suspensión, en comparación con la glicerina o el propilenglicol.
- Se seleccionó a la glicerina a una concentración de 5% (v/v), como el disolvente adecuado para la solubilización de los conservadores de la suspensión. Ya que es buen disolvente para los parabenos, además de proporcionar un sabor ligeramente dulce a la formulación, el único inconveniente que se presenta es el tener que hacer uso de temperatura para lograr dicha solubilización.

8.9. Estudio de evaluación e incorporación de los saborizantes.

- Los saborizantes líquidos hidrosolubles, son más fácilmente incorporados a la suspensión que los saborizantes en forma de polvo, además de que se requiere menor cantidad para obtener el mismo sabor.
- Los saborizantes que mejores propiedades organolépticas proporcionan a la suspensión son los del tipo cítrico y los mentolados. Siendo el sabor menta el más adecuado para la suspensión antiácida, pero de acuerdo a las características que se requerían para la suspensión, se seleccionó al sabor menta en polvo (84137M Givaudan), en concentración de 0.010 gramos por cada 100 mililitros de suspensión.

8.10. Estudios de estabilidad acelerada.

- El efecto de disminución en el pH, observado en las suspensiones después de sometidas a 45°C (50% de humedad relativa), y a temperatura de ciclaje de 5°C/45°C (24 x 24 Horas) durante 60 días fue tan pequeño que se puede considerar como despreciable, y tomando en cuenta las condiciones tan drásticas a las que se sometió la suspensión, se puede suponer que el pH no sufrirá variación considerable por lo menos durante 2 años a temperatura ambiente.
- En la evaluación de los diferentes materiales de empaque, Frasco de vidrio ambar tipo III con tapa inviolable, y frasco de polietileno de alta densidad de color beige con tapa

estriada No. 24, de polipropileno color blanco no se observó una variación apreciable entre el pH de las suspensiones, sin embargo si hay una diferencia en cuanto al índice de flujo, ya que la suspensión del frasco de vidrio mostró un mayor descenso en el índice de flujo, y aunque esto no representa un gran problema, el frasco de polietileno de alta densidad es el más aconsejable.

- El volumen de sedimentación obtenido después de ciclar las muestras de la suspensión durante 60 días, fué de 98.00%.
- La suspensión tiene una ligera tendencia a sedimentar en los frascos, pero este sedimento se resuspende fácilmente con agitación manual moderada.
- En ninguna de las suspensiones se observó separación de la símeticona.

9. CONCLUSIONES

Se observo que para la humectación de los polvos de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio sólo se requiere de la solución del agente suspensor, por lo que no se considero necesario el empleo de agentes humectantes en la formulación.

Se llego a la conclusión que para obtener la concentración propuesta de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio, y un sabor poco alcalino, es necesario el empleo balanceado de los hidróxidos tanto en polvo como en pasta, requiriendose también de un agente fluidizante para obtener baja viscosidad en la suspensión. La sustancia que mejores propiedades fluidizantes mostro en la suspensión antiácida, fué el citrato de potasio, pero se vió que no existe en general un fluidizante ideal para las dos pastas utilizadas en la suspensión.

Se concluyó que para este tipo de suspensión, es recomendable el emplear a la emulsión de simeticona, en lugar de simeticona al 100%, con la que se tendria que hacer uso de agentes emulsificantes en la formulación.

Con el empleo de glicerina se consigue la fácil solubilización de los conservadores, además de proporcionar un sabor ligeramente dulce a la suspensión.

El saborizante que mejores propiedades organolépticas proporciona a la suspensión antiácida, es el sabor menta.

De los estudios de estabilidad acelerada en diferentes materiales de empaque, se concluyo que el frasco de polietileno de alta densidad es el más apropiado para éste tipo de formulación.

nes, ya que en este tipo de contenedor no se observarán cambios físicos de la suspensión.

Las características de la suspensión son:

- Suspensión homogénea, fluida, de color blanco, sabor y olor a menta.
- pH: 9.37
- Índice de flujo: 4317.79 mg/seg
- Volumen de sedimentación: 98.0 %
- Redispersable con facilidad usando agitación manual moderada.

En base a los resultados obtenidos durante el desarrollo de la suspensión, y de los resultados de las pruebas de estabilidad física acelerada, se puede concluir que los objetivos planteados se cubrieron satisfactoriamente, al obtenerse una suspensión antiácida concentrada, estable físicamente cuando menos durante dos años a temperatura ambiente y organolépticamente agradable para el paciente.

10. PROPUESTAS

- Las concentraciones de cada uno de los ingredientes y el procedimiento de manufactura, tendrán que afinarse al hacer lotes a escala de producción.
- Deberá comprobarse la estabilidad con las muestras de los primeros lotes de producción a temperatura ambiente y a 37°C, (75% de humedad relativa).
- Evaluar microbiológicamente la eficacia de los conservadores dentro de la suspensión.

BIBLIOGRAFIA

1. DiPalma, J. R. (ed), "Drill's Pharmacology in Medicine", 4th. McGraw-Hill, Inc., New York, 1971.
2. Powell, R. L., O'Dillon, H. D., and Leyland, H. M. Current Therapeutic Research. 14 (3) March, 1972 pp. 123-130
3. Goodman, G. A., Goodman, L. S. y Gilman, A. "Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica", 6a. Editorial Médica Panamericana., Buenos Aires, Argentina, 1982.
4. Gausson, L. "L'Hidroxyde d' aluminium et de magnesium en therapeutique gastrique", Vie. Med. 54 (2) Janvier, 1973 pp.194-196.
5. Reynolds, J. E. F. (ed), "Martindale The Extra Pharmacopoeia" 28th. The Pharmaceutical Press., London, England, 1982
6. Pawlowski, G. J., Krondl, A., and Darke, A. C. "Open Safety-In-Use Trial of a New High-Potency Antacid Product", J. Int. Med. Res. 11, 1983 pp 239-242
7. Auld, M. J. "Use of Simethicone/Enzyme Agent in Relief Gastrointestinal Gas", Current Therapeutic Research. 26 (1) July, 1979 pp 55-61
8. Kimura, K., Treon. J. F. and Benson, F. R., "Therapeutic Use of Methylpolysiloxane" Current Therapeutic Research. 6 (3) March, 1982 pp 202-212

9. Nash, R. A., and Haeger, B. E. "Zeta Potencial in the Developmente of Pharmecutical Suspensions" J. Pharm. Sci. 55 (8) August, 1966 pp 829-837
10. Zats, J. L., Figler, D., and Livero, K. "Fluidization of Aluminun hydroxide Gels Containing Xanthan Gum", Drug Development and Industrial Pharmacy, 12 (4), 1986 pp 561-568
11. Matthews, B. A. and Rhodes, C. T. "Use of the Counter and a Digital Computer for the Evaluation of Stability Ratios in Flocculating Monodisperse Systems", J. Pharm. Sci. 57 (4) April, 1968 pp 557-563
12. Tempio, J. S. and Zatz, J. L. "Flocculation Effect of Gum in Pharmaceutical Suspensions", J. Pharm. Sci. 64 (10) October, 1980 pp 1209-1214
13. Heyd, A., and Dhabhar, J. D. "Enhancing Fluidity of Concentrated Antacid Suspensions", J. Pharm. Sci. 64 (10) October 1975 pp 1697-1699
14. Sanchez-Ocaña, R. "Hipertensión", Ediciones Cronos, S. A., Madrid, España, 1979
15. Ansel, H. C. "Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms", 4th. Lea & Febiger, Philadelphia, 1985
16. Parrott, E. L. "Pharmaceutical Technology", Alpha Editions, Minneapolis, Minnesota, 1970

17. Lachman, L., Lieberman, H. A., and Kaning, J. L. "the Theory and Prectice of Industrial Pharmacy", 3th, Lea & Febiger, Philadelphia, 1986
18. Banker, G. S. and Rhodes, C. T. "Modern Pharmaceutics", Marcel Dekker, Inc., New York, New York, 1979
19. Martin, A., Swarbrick, J., and Cammarata, A. "Physical Pharmacy", 3th, Lea & Febiger, Philadelphia, 1983
20. Dintenfass, L. "The Effect of Temperature on Sedimentation Volume of Pigment Suspensions", Kolloid Zeitschrift. 162 (48) Januar, 1959 p 47
21. Dittert, L. W. "Sprowls American Pharmacy", 7th, J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1974
22. Aranciria, A., "Consideraciones Sobre la Formulaci3n de Suspensiones Farmac3uticas", Il F3rmaco Ed. Prat. 26 (12) Diciembre, 1975 pp 731-740
23. "Remington's Pharmaceutical Sciences", 16th., Osol, A. (ed), Mack Publishing Company., Easton, Pennsylvania, 1980
24. "The United States Pharmacopoeia", 21th., and "The National Formulary", 16th., United States Pharmacopoeial Convention, Inc., Easton, Pa. 1985
25. "Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos", 4a., Secretaria de Salubridad y Asistencia, M3xico, D. F., 1974

26. Dintenfass, L., "A Study in Thixotropy of Concentrated Pigment Suspensions", Kolloid Zeitschrift, 163 (48) Januar, 1959 pp 48-68
27. Tempio, J. S., and Zatz, J. L. "Interaction of Xanthan Gum with Suspended Solids", J. Pharm. Sci. 70 (5) May, 1981 pp 554-558
28. Información Técnica de Corzo, S. A.
29. Martin, A. N., "Physical Chemical Approach to the Formulation of Pharmaceutical Suspensions", J. Pharm. Sci. 50 (6) June, 1961 pp 513-517
30. Hiestand, E. N. "Theory of Coarse Suspensions Formulations", J. Pharm. Sci. 53 (1) January, 1964 pp 1-18
31. Helman, J. "Farmacotecnia Teórica y Práctica", CECSA., México, D. F., 1981, Vol. V, VII
32. Caul, J. F., Cairncross, J. L., y Sjostrom, B. L. "The Flavor Profile in Review", en Flavor Research and Food Acceptance (Little, A. D. ed.). Reinhold, New York., 1958, pp 65-74
33. Pedrero, D. "La Metodología Sensorial en la Industria de los Saborizantes".
34. Brown, M. D., and Garland, R. "High Density Barium-Sulfate Suspensions: An Improved Diagnostic Medium". Radiology, 81 (5) November, 1963 pp 839-846

35. Vanhaecke, E., Remon, J. P., Pijck, J., Aerts, R., and Herman, J. "A Comparative Study Of The Effectiveness Of Preservatives In Twelve Antacid Suspensions". Drug Development and Industrial Pharmacy. 13 (8), 1987 pp 1429-1446