



68  
Lej

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA



EXAMENES PROFESIONALES

TÍTULO DE LA TESIS : FAC. DE QUÍMICA

“ PROPUESTA DE LA FORMULACIÓN DE UNAS TABLETAS BUCALES  
RECONSTITUYENTES DEL EQUILIBRIO HIDROELECTROLÍTICOS ,  
ÁCIDO-BÁSICO Y ENERGIZANTE ”.

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIOLÓGICO

PRESENTA

ROBERTO RODRÍGUEZ POLA

México, D.F.  
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

1999

270762



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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 esta 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.

## **JURADO ASIGNADO :**

**Presidente :** José Benjamin Robles García

**Vocal :** María del Socorro Alpizar Ramos

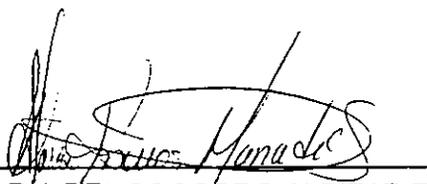
**Secretario :** Juan Manuel Peguero Zambrano

**1er. Suplente :** José Luis Ortega Cervantes

**2do. Suplente :** Liliana Aguilar Contreras

## **DESARROLLADO EN :**

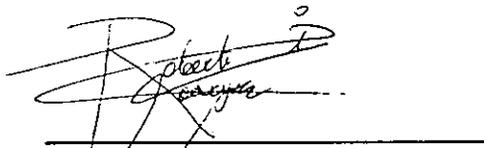
Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Circuito Escolar Interior, Ciudad Universitaria, Facultad de Química, Edificio A.



Q.F.B. MARIA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS  
**Asesora**



Q.F.B. JUAN MANUEL PEGUERO ZAMBRANO  
**Supervisor Técnico**



ROBERTO RODRIGUEZ POLA  
**Sustentante**

# A G R A D E C I M I E N T O S



**G**RACIAS, SEÑOR , POR HABER PUESTO EN MIS  
MANOS LOS MEDIOS QUE POR TU INFINITA  
MISERICORDIA LLEVAN ALIVIO , SALUD Y  
ESPERANZA A LOS ENFERMOS .

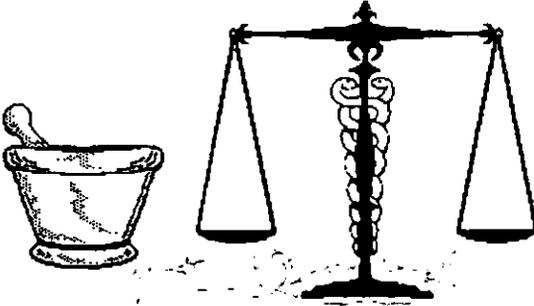


**M**E ENORGULLEZCO DE LA PROFESIÓN QUE ME  
HAS ENCOMENDADO Y CON HUMILDAD TE PIDO ME  
HAGAS DIGNO DE ELLA .



**G**UÍAME , OH SEÑOR , PARA QUE NUNCA  
LA IRRESPONSABILIDAD O LA EXCESIVA  
AMBICIÓN EMPAÑEN MIS ACTIVIDADES .





**A**L Farmacéutico Jorge Rodríguez León ( mi padre ) , a quien fue el primero que me enseñó este arte y su compromiso que conlleva , así como a Gladys Pola Brindis ( mi madre ) , que por su apoyo , paciencia , cariño , esfuerzo e ilusiones de ambos nunca hubiera iniciado y terminado esta carrera universitaria.



**¡ GRACIAS !**

**A** mi Hermano Salvador por el apoyo recibido al inicio de mi carrera.

Í N D I C E

# ÍNDICE

	Página
<b>Agradecimientos.</b> .....	i
<b>Índice.</b> .....	iv
<b>Objetivos.</b> .....	ix
<b>Capítulo 1. Introducción.</b> .....	1
<b>Capítulo 2. Prólogo a las Formas Farmacéuticas Sólidas.</b> .....	4
<b>2.2. Tabletas (comprimidos)</b> .....	4
<b>2.1.1. Ventajas y Desventajas</b> .....	4
<b>2.1.2. Formulación</b> .....	6
<b>2.1.3. Los Ingredientes</b> .....	8
<b>A. Los ingredientes activos</b> .....	8
<b>A.1. Los fármacos</b> .....	8
<b>B. Los ingredientes "no activos"</b> .....	8
<b>B.1. Los que afectan las características de compresibilidad de la tableta</b> .....	8
<b>B.1.1. Los Diluyentes</b> .....	8
<b>B.1.2. El Cemento o Adhesivo</b> .....	9
<b>B.1.3. Los Lubricantes, Antiadherentes y Deslizantes</b> .....	9
<b>B.2. Los que afectan la biofarmacéutica, la estabilidad físico - química y las consideraciones mercadotécnicas de la tableta</b> ...	11
<b>B.2.1. Los Desintegrantes</b> .....	11
<b>B.2.2. Los Pigmentos o Colorantes</b> .....	12
<b>B.2.3. Los Saborizantes y Edulcorantes</b> .....	13
<b>B.2.4. Los Componentes Misceláneos (Buffers, Absorbentes)</b> ...	13
<b>2.2. Procesos de Fabricación</b> .....	14
<b>2.2.a. Granulación Húmeda</b> .....	16
<b>2.2.b. Compresión Directa</b> .....	17

	Página
2.2.c. Granulación Seca .....	19
2.2.1. Propiedades de una Tableta .....	20
2.3. Tabletas Recubiertas (Grageas) .....	21
2.3.1. Recubrimiento por Azúcar "Sugar Coating" .....	23
2.3.2. Recubrimiento por Película "Film Coating" .....	25
2.3.3. Defectos del "Film" .....	30
<b>Capítulo 3. Formas Farmacéuticas Presentes en el Mercado ( Preparaciones y Soluciones de Electrolitos ).</b> .....	<b>31</b>
3.1. Soluciones Electrolíticas para la Rehidratación Oral .....	31
A. Electrolit Pediatrico .....	31
B. Electrolit DX- 5 .....	31
C. Pedialyte SR 90 .....	32
D. Hidraplus .....	32
E. Solural .....	33
F. Vida Suero Oral .....	33
G. Electrolitos PTN .....	33
H. Dresh .....	34
3.2. Preparados de Potasio y Cloro .....	34
A. Corpotasin Cl .....	34
3.3. Bebidas Deportivas .....	35
A. Gatorade .....	35
B. Enerplex .....	35
C. Marca propia de Comercial Mexicana .....	36
D. Lagarto .....	36
E. Hydra Fuel .....	37
F. Ultra Fuel .....	37
G. Break Through .....	38
H. Iced Tea .....	39
I. Sport Cooler .....	39

<b>Capítulo 4. La Farmacocinética y Farmacodinamia de los Principios Activos.</b> .....	40
4.1. Sacarosa ( azúcar común ) .....	40
4.2. Dextrosa ( glucosa ) .....	41
4.3. Sodio .....	43
4.4. Potasio .....	45
4.5. Calcio .....	47
4.6. Magnesio .....	49
4.7. Fosfato .....	51
4.8. Cloruro .....	54
4.9. Agua .....	55
4.10. Equilibrio Ácido–Base .....	58
<b>Capítulo 5. Especificación de los Ingredientes</b> .....	61
5.1. Sacarosa .....	61
5.2. Glucosa .....	64
5.3. Ácido Cítrico .....	68
5.4. Cloruro de Sodio .....	72
5.5. Cloruro de Potasio .....	74
5.6. Cloruro de Calcio .....	76
5.7. Sulfato de Magnesio .....	79
5.8. Citrato de Sodio .....	82
5.9. Fosfato Tricálcico .....	85
5.10. Fosfato Dicálcico .....	88
5.11. Sacarina .....	89
5.12. Avicel (101) .....	93
5.13. Estearato de Magnesio .....	95
5.14. Dioxido de Silicio .....	97
<b>Capítulo 6. Selección de los Saborizantes, Aromatizantes y Colorantes.</b> .....	99
6.1. Conceptos generales .....	99
6.2. Saborizantes y Aromatizantes .....	100

	Página
6.2.1. Jugo de Cereza .....	100
6.2.2. Jugo de frambuesa .....	100
6.2.3. Corteza de naranja dulce .....	101
6.2.4. Corteza de limón .....	101
6.2.5. Ácido cítrico .....	102
6.3. Colorantes .....	102
6.3.1. FD & C Amarillo No. 6 .....	102
6.3.2. FD & C Amarillo No. 10 .....	105
6.3.3. FD & C Rojo No. 40 .....	106
6.3.4. FD & C Azul No. 2 .....	108
<b>Capítulo 7. Construcción y Caracterización del Prototipo de la Formula .....</b>	<b>110</b>
7.1. Consideraciones preliminares .....	110
7.2. Formulación del Prototipo .....	113
7.3. Evaluación Reológica del Prototipo .....	115
7.4. Resultados e Interpretaciones Reológicos .....	119
1. Tamaño de Partícula .....	119
2. Densidad Aparente y Compacta .....	123
3. Densidad Verdadera .....	125
4. Velocidad de Flujo .....	126
5. Angulo de Reposo .....	126
7.3. Resúmenes Reológicos .....	127
<b>Capítulo 8. Análisis y Conclusiones. ....</b>	<b>128</b>
8.1. Análisis .....	128
8.2. Conclusiones .....	131
<b>Bibliografía. ....</b>	<b>132</b>

## Objetivos

1. Desarrollar la formulación de unas tabletas bucales reconstituyentes del equilibrio hidroelectrolítico, ácido – básico y energizante.
2. Diseñar prototipos y realizar una matriz idónea evaluando y analizando su comportamiento reológico del polvo.
3. Evaluar las posibilidades de la compactación de la formulación por compresión directa de los polvos.

# CAPÍTULO 1.

## INTRODUCCIÓN.

El sudor constituye la forma principal de pérdida de calor en climas cálidos. La temperatura corporal se eleva cuando se perturba la pérdida de calor, cuando la humedad es alta, o cuando aumenta la producción de calor a consecuencia de la actividad física.

Hay ciertas actividades laborales que provocan un clima artificial extremadamente caliente, como los trabajadores de la industria del vidrio, caucho, el acero y la minería. En las actividades de la construcción, agrícola, etc. provocan gran deshidratación extrema.

Toda pérdida de agua va acompañada de la correspondiente disminución en el contenido de electrólitos del cuerpo, provocando sed como síntoma primario.

Aunque hay individuos habituados a temperaturas altas, por el clima en que viven o el trabajo que desempeñan, toleran mucho mejor la exposición al calor que las personas habituadas a temperaturas bajas. Pero existe un fenómeno llamado aclimatación, la cual proporciona una serie de cambios fisiológicos que mejoran la respuesta al calor.

La función principal de unos dos millones de glándulas sudoríferas del organismo es la termorregulación. El sudor es normalmente un líquido hipotónico que contiene varios sólidos disueltos ( $K^+$ ,  $Mg^{2+}$ , etc.), principalmente NaCl en el sudor, esta concentración de cloruro de sodio en el sudor depende fundamentalmente de la alimentación, por lo que, la cantidad de sal por litro de sudor varía mucho (5 lts. de sudor pueden contener 2 a 20 g de sal). Un régimen rico significa mayor excreción de sal por los riñones y las glándulas sudoríferas. Los demás solutos principales del sudor son el potasio, el amoníaco y la urea y una sudoración intensa puede resultar en una deficiencia de potasio de hasta 9 meq / L.

La máxima producción de sudor en la mayor parte de la gente es del orden de dos litros por hora, pero no debe persistir por mucho tiempo en condiciones

normales. Los sujetos habituados a ambientes cálidos y del ejercicio físico extenuante pueden sudar hasta tres litros por hora o más.

La exposición del organismo al calor desencadena las siguientes respuestas :

1. Vasodilatación periférica, para enfriar más sangre en la superficie por radiación y conducción.
2. Secreción de sudor, enfriamiento por evaporación.
3. Aumento de producción de hormonas antidiuréticas, mecanismo de conservación de agua.
4. Aumenta la frecuencia cardiaca, para enfriar más sangre.

La exposición prolongada puede provocar varias reacciones fisiológicas : Fatiga, Cefalea, Calambres musculares, Vértigo, Vómito, Náuseas, Anorexia, Sincope, Agotamiento, Apatía, Estreñimiento o diarrea, Colapso ( etapas finales ).

En los deportistas es común el trastorno fisiológico llamado Golpe por calor, es el efecto más grave por calor y se acompaña de una mortalidad elevada , consiste en una suspensión brusca de la sudoración después de exposición a un calor intenso, lo predispone : la mala aclimatación, obesidad, el no consumo de electrolitos, humedad relativamente alta, actividad física intensa en un ambiente cálido. Por la que una buena hidratación oral antes y durante el ejercicio, previene el trastorno.

Otro trastorno común son los calambres por calor, que se evita mediante la ingestión de grandes cantidades de líquidos conteniendo sodio, potasio y glucosa.

El ejercicio es parte esencial de la vida del ser humano en la actualidad. Sin embargo para un buen rendimiento es necesario un aporte adecuado de energía, minerales y agua, antes, durante y después del ejercicio.

En la realización de resistencia atlética se consumen aproximadamente 1500 calorías durante la 1ra. hora de esfuerzo, esto sumado en un ejercicio sostenido, puede dar lugar a una reducción excesiva de las reservas de glucógeno ( del hígado y musculos ) con la aparición de hipoglucemia y fatiga evidente.

Los maratonistas que han perdido la conciencia durante el evento, se han encontrado concentraciones bajas de sodio, debido a pérdidas exageradas en el sudor.

La estabilidad hidroelectrónica del organismo se mantiene a pesar del equilibrio adecuado entre ingestión y excreción de sales y agua. Existen mecanismos fisiológicos que regulan la ingestión y excreción de estas sustancias, de manera que su contenido corporal permanece constante.

En condiciones anormales puede requerirse la administración parenteral de cantidades variables de agua y sales, a fin de reponer pérdidas excesivas que hubiesen tenido lugar por las vías normales de excreción, o por conductos fistulosos.

Esta administración debe estar en relación directamente proporcional con el gasto energético necesario en la realización del deporte, así como con su duración e intensidad de la misma. para ayudar a mantener la homeostasis, al cubrir deficiencias específicas de electrolitos o de líquidos.

En lo que se refiere al requerimiento diario de electrolitos no hay acuerdo unánime. Son aproximadamente de 80 mEq. de sodio y de 100 mEq. de cloro y de 60 mEq. de potasio. Se ignoran con exactitud los requerimientos diarios de calcio, magnesio, fósforo y otros, aunque en una "dieta equilibrada" provee al organismo de todos ellos.

## CAPÍTULO 2

### PRÓLOGO A LAS FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS

#### 2. 1. Tabletas ( comprimidos ).

Según La Farmacopea De los Estados Unidos Mexicanos (6ta. edición) define a las tabletas como : " Un preparado sólido que contiene una dosis por unidad de uno o más fármacos, adicionados o no de excipientes, generalmente de forma discoide, ranurados y de tamaño variado; obtenido por compresión uniforme de las partículas de polvos o gránulos ".

#### 2.1.1. Ventajas y Desventajas.

Las ventajas y desventajas se comparan entre las otras formas farmacéuticas en características físicas, químicas y biológicas así como en su producción a nivel industrial.

#### VENTAJAS

1. Ellos forman una unidad en la dosis. Además ofrecen una gran aptitud entre las otras formas de dosificación por la gran precisión de la dosis y el menor contenido de su variabilidad.
2. Su costo es inferior de todas las formas de dosificación.
3. Son ligeros y más compactos de todas las formas de dosificación.
4. Son en general fáciles y baratos en su empaque y transportación entre todas las formas de dosificación.
5. La identificación del producto es simple y barato, no requiere de un paso adicional de proceso cuando se emplea un monograma resaltado en la cara del punzón o pigmentos para colorearlos.

6. Ellas presentan una evidente facultad especial en relación al perfil del producto : tal como es en la forma enterica o de liberación retardada.

7. Presentan una excelente superioridad a la producción a larga escala.

8. Tienen la mejor combinación de las propiedades químicas, mecánicas y en la estabilidad microbiologica de entre las otras formas orales, por lo que su fecha de vencimiento serán más lejanas.

9. Comparado con los polvos de que se derivan, las tabletas presentan una superficie libre expuesta al aire mínima, esto favorece a su estabilidad.

10. Tiene la destreza de transformarse en otra forma farmacéutica como una suspensión, solución, etc.

11. Es la forma farmacéutica que presenta menos incompatibilidades , por su muy bajo contenido acuoso y la posibilidad de separar materiales reactivos entre sí.

12. Una gran facilidad al ingerirlo con la menor tendencia por permanecer sobre el estómago sobre todo cuándo se recubre , de tal manera que la desintegración de la tableta no sea excesivamente rápida.

### **DESVENTAJAS**

1. Algunos principios activos resisten la compresión dentro de la dura compactación, esto se debe a su naturaleza amorfa o floculenta, característica de su baja densidad.

2. Principios activos con escasa humedad, con disolución lenta, provoca una dosificación grande, para una absorción óptima en el tracto gastrointestinal. Cualquier combinación de estas característica dificulta formular y manufacturar una tableta que aún proporcione una competencia o una viabilidad del principio activo.

3. Saborear principios activos amargas, con un olor inaceptable, o drogas que son sensible al oxígeno o humedad atmosférica deben encapsularse o inmovilizarse previo a la compresión (si es factible o práctico), o las tabletas requerirán recubrimiento (coating).

4. Los lactantes y pacientes en estado de coma, no pueden ingerir, aunque queda como recurso el diluirlos en líquidos pero ésta maniobra perjudica la exactitud posológica.

En resumen, las anteriores ventajas y desventajas de las tabletas en comparación a otras formas de dosificación oral, las tabletas provee ventajas a los farmacéuticos por el mínimo espacio de almacenamiento requerido así como facilidad de distribución y posible control; para los pacientes su uso es conveniente, por su bajo costo; y su flexibilidad en la dosificación (tabletas con escisión), además presenta precisión y exactitud de la dosificación, en general.

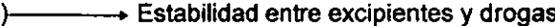
### **2.1.2. Formulación.**

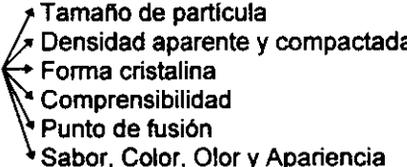
La formulación de las formas sólidas orales, ha entrado a un cambio constante en el desarrollo de tabletas, como la introducción de troqueles de alimentación continua, de alta velocidad y ahora de compresiones de ultra-alta-velocidad, con sistemas automatización de control de peso, y la disposición de muchos nuevos materiales de compresión directa.

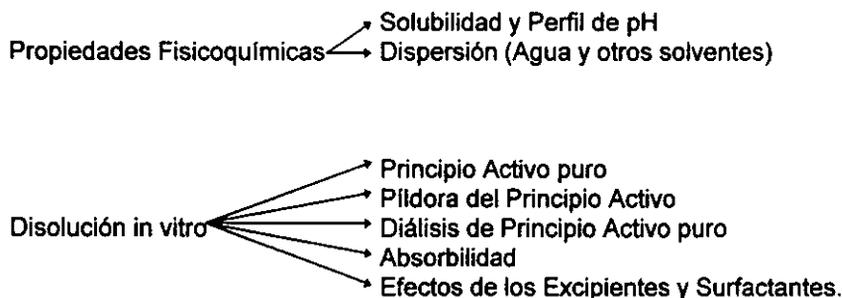
#### **2.1.2.a. Estudios de Preformulación.**

Es importante que el formulador tenga un perfil completo fisicoquímico de los ingredientes activos utilizados, previo a la iniciación del desarrollo de la formulación. Esto es usualmente responsable de los químicos farmacéuticos, investigar y proveer los datos en las drogas.

Estabilidad (estado sólido) 

Estabilidad (solución) 

Propiedades Fisicomecánicas 



Esto maximiza los cambios de la sucesión de la formulación en la aceptación del producto, y provee la base de la optimización de la calidad del principio activo y su desempeño.

**2.1.2.b.** Un acercamiento sistemático a la tableta como producto calificado.

Esta basado en las siguientes etapas :

- I.** Identificación de la situación óptima para el principio activo liberado en el tracto gastrointestinal por el principio activo en particular (aceptando una ruta oral de administración). Esta basado en 2 consideraciones :
  - ⇒ La región del intestino que mejor absorbe el principio activo en particular.
  - ⇒ La estabilidad del principio activo en el espacio de cada segmento del intestino.
- II.** Identificación del método de manufactura (compresión directa, granulación húmeda o seca, doble compresión, etc.).
- III.** Compatibilidad entre los ingredientes.
- IV.** Preparación de las formulaciones sondeo en evaluaciones "*in vivo*" e "*in vitro*".
- V.** Pruebas "*in vitro*".
- VI.** Pruebas "*in vivo*" en animales y humanos o directamente en el hombre.
  - ⇒ Verificación o establecimiento preliminar del rango de seguridad.
  - ⇒ Estudios de toxicidad.
  - ⇒ Modelos Farmacocinéticos en un modelo animal.
- VII.** Desarrollo de estabilidad, bioavilidad, validación y otros datos requeridos para nuevos principios activos.

### **2.1.3. Los Ingredientes.**

Los ingredientes es cada uno de los componentes que integran y forman parte de una tableta, proporcionando sus características físico-químicas, químico-biológicas y mecánicas de la misma.

Lo forman 2 grupos :

#### **A. Los ingredientes activos.**

Es la parte farmacológica del producto. Lo integran.

##### **A.1. Los fármacos.**

Según la FDA, un fármaco es una sustancia "que está prevista para el empleo en el diagnóstico, curación, mitigación, tratamiento o prevención de una enfermedad o para alterar la estructura o función del cuerpo".

#### **B. Los ingredientes "no activos".**

Son los que dan forma, consistencia y todas las otras características que no puede proporcionar por si sola el ingrediente activo. Se clasifican en otros 2 grupos por su función y son :

##### **B.1. Los que afectan las características de compresibilidad de la tableta.**

###### **⇒B.1.1. Los Diluyentes.**

Es un ingrediente empleado para reducir la concentración de una sustancia activa para obtener un efecto beneficioso dado, puede o no ser inerte, ello puede significar efectos en las propiedades biofarmacéuticas, químicas y físicas de la tableta.

Por ejemplo :

- Cereales sólidos hidrolizados (Maltrons y Mor-Rex)
- Almidón USP, Almidón para compresión directa.
  - Fosfato de calcio dibásico dihidratado NF
  - Lactato de calcio trihidratado granular NF
  - La Lactosa USP (anhidra o hidratadas).
    - Sulfato de calcio dihidratado NF
    - Base ó Polvo de Sacarosa USP
    - Celulosa microcristalina NF
      - Dextrosa (Cerelesa)
      - Emdex y Celutab

- Manitol USP
- Amilosa
- Sorbitol
- Inositol
- etc...

### ⇒B.1.2. Los Adhesivos.

Son adicionados en la formulación de la tableta para proporcionar cohesividad a los polvos, allí provee la unión a formas granulares, que debajo de la compactación forma una masa cohesiva dirigida a formar la tableta. La formación de gránulos es la conversión de los polvos (partículas de diferentes tamaños) a gránulos, el cual proporciona un flujo uniforme en la tolva (deposito de alimentación) para mantener el sistema, llenando uniformemente la cavidad del troquel (matriz). Además los gránulos atrapan menos polvos del aire en la compresión. Por ejemplo :

- Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y Hidroxipropilcelulosa (Klucel)
  - Almidón pregelatinizado (Amijel)
  - Carboximetilcelulosa (CMC)
  - Polivinilpirrolidona (PVP)
  - Goma de Tragacanto
  - Etilcelulosa (Ethocel)
  - Pasta de Almidón
  - Alginato de sodio
  - Gelatina-Acacia
    - Gelatina
    - Glucosa
    - Sacarosa
    - Sorbitol
    - Acacia
    - etc...

### ⇒B.1.3. Los Lubricantes, Antiadherentes y Deslizantes.

La función principal de los lubricantes es reducir la fricción al interponerse entre tabletas y durante el troquel en la compresión y eyección. Muchos de los lubricantes poseen propiedades de antiadherencia o de deslizantes.

⊗ Los lubricantes reducen la fricción entre gránulos y durante la compresión con el punzón y su eyección.

Los Lubricantes se clasifican según su solubilidad con el agua :

- a) Solubles en agua.
- b) Insolubles en agua.

En general los (b) son mas efectivos que los (a) y son usados a una baja concentración.

(a)

Lubricante insoluble en agua	% usado
Estearato de magnesio calcio o sodio	1/4-2
Ácido estearico	1/4-2
Sterotex	1/4-2
Talco	1-5
Ceras	1-5
Stearowet	1-5

(b)

Lubricante soluble en agua	% usado
Ácido bórico	1
Benzoato de sodio + Acetato de sodio	1-5
Cloruro de sodio	5
Carbowax 400 o 600	1-5
Benzoato Acetato o Oleato de sodio	5
Lauril sulfato de sodio	1-5

⊗ Los Antiadherentes impide la adherencia en el punzón y en menor grado a las paredes del troquel.

Los Antiadherentes son útiles en fórmulas donde hay tendencia a aglomerarse fácilmente. Son usados :

Antiadherentes	% usado
Talco	1-5
Estearatos de magnesio	<1
Lauril sulfato de sodio	<1
Almidón de maíz	3-10
Silicona (Syloid)	0.5-3
Cab-O-Sil	1-3

⊗ Los Deslizantes incrementa las características de flujo de los gránulos.

En general los materiales que son deslizantes son escasamente un lubricante. Ellos pueden minimizar el grado de fisura y fragilidad que exhiben a menudo por la compactación directa de las fórmulas. Ellos actúan minimizando la tendencia de los gránulos a separarse o segregarse debido a la excesiva vibración. Los principales deslizantes usados son :

Deslizantes	% usado
Talco	5
Harina de maíz	5-10
Cab-O-Sil	1-3
Syloid	0.5-3
Aerosil	1-3

**B.2.** Los que afectan la biofarmacéutica, la estabilidad físico-química y las consideraciones mercadotecnicas de la tableta.

⇒**B.2.1.** Los Desintegrantes.

El propósito de un desintegrante es facilitar la disolución de una tableta después de la administración. Los agentes desintegrantes pueden ser adicionados previo a la granulación o durante la etapa de lubricación previo a la compresión o en ambas etapas del proceso. La efectividad firme de muchos desintegrantes es afectado por la posición asociada con la tableta.

Hay 6 categorías básicas de desintegrantes y son :

**1) Almidones**

- Almidón natural de papa o maíz
- Primojel ( Explotab )
- Almidón pregelatinizado ( National 1551, Amijel )
- Almidón de maíz modificado ( Sta Rx 1500 )

**2) Arcillas o Silicatos**

- Veegum HV
- Bentonita

### 3) Celulosas

- Almidón de celulosa purificada
- Metilcelulosa
- Carboximetilcelulosa de Sodio
- Carboximetilcelulosa

### 4) Alginatos

- Alginato de sodio

### 5) Gomas

- Agar
- Guar
- Karaya
- Pectina
- Tragacanto

### 6) Misceláneos

- Esponja natural
- Sufactantes
- Resinas
- Mezclas efervescentes
- Silicato de aluminio hidratada

#### ⇒B.2.2. Los Pigmentos o Colorantes.

Los colores son incorporados dentro de la tableta generalmente por una o mas propósitos :

1ro. Los colores pueden ser usados para identificar al producto visualmente dentro de la línea de producción.

2do. Los colores pueden ayudar a minimizar la posibilidad de admisión errónea de mezclas durante la manufactura.

3ro. Y quizá de menor importancia, la adición de colorantes por su valor estético y de mercadeo.

Entre los colorantes más usados FD & C y D & C son :

- Rojo No. 8, 12, 19, 33, 36, 37
- Naranja No.5
- Verde No. 3
- Azul No. 2

- Carbonato de calcio
- Extracto de Annotto
- Dioxido de titanio
  - Carotenos
  - Talco
  - etc...

### ⇒B.2.3. Los Saborizantes y Edulcorantes.

Los Saborizantes y Edulcorantes son normalmente usados para mejorar el gusto de la tableta en la boca.

Los saborizantes son incorporados en forma sólida o en rocío seco en aceite , usualmente en la etapa de lubricación, a causa de la sensibilidad de estos materiales a la mezcla y su tendencia a volatilizarse con el calor (durante la desecación de los gránulos).

Los edulcorantes son adicionados en forma primordial a tabletas degustadas usando frecuentemente :

- La Sacarosa
- La Lactosa
- El Manitol
- Dextrosa
- Sacarina ( 500 grados de edulcoración que la sacarosa )
- Aspartame ( 180 grados de edulcoración que la sacarosa )

### ⇒B.2.4. Los componentes Misceláneos ( Buffers y Absorbentes ).

Los absorbentes son capaces de retener cantidades grandes de líquidos sin humedecerse por fuera. Esto permite a muchos aceites y extractos fluidos fusionarse e incorporarse dentro de las tabletas. Son capaces de sostener 50 % de peso en agua. Entre los más usados están :

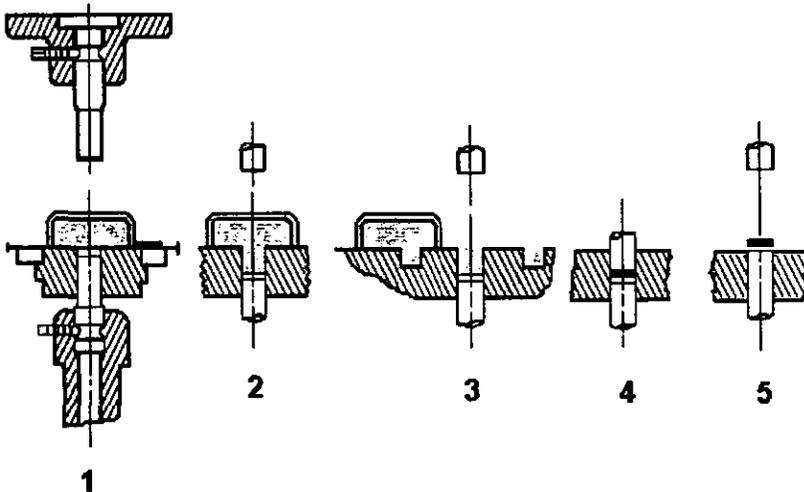
- Dioxido de silicón ( Syloid, Cab-O-Sil, Aerosil )
  - Carbonato de magnesio
  - Silicato de magnesio
  - Oxido de magnesio
  - Fosfato tricálcico
    - Bentonita
    - Caolín
    - etc..

## 2.2. Procesos de Fabricación.

Las tabletas son fabricadas por compresión de una fórmula que contiene un principio activo o más y excipientes hasta formar una tableta prensada. Las prensas de tabletas son de 2 tipos básicos :

1. El de estación simple o de compresión de un simple punzón y
2. La multi-estacional presión rotatoria.

El análisis físico de la compresión más esquemática es la que se describe a continuación se inicia en una matriz o espacio cerrado metálico, en la cual se aloja un punzón inferior, sobre la cual se forma la cavidad que será llenada por los granulos ( 1 , 2 ), a continuación desciende el punzón metálico superior ( 3 ) que opera la compactación de la misma ( 4 ), la cual ya finalizada, el punzón superior ascienden junto con el inferior empujando el comprimido hacia arriba ( 5 ).



Hay tres principales métodos para manufacturar una tableta y son :

1. Por Granulación Húmeda
2. Por Granulación Seca
3. Por Compresión Directa

Las etapas de cada una de ellas y diferencias son :

#### Granulación Húmeda

1. Molienda de Principios Activos y Excipientes.
2. Mezcla de polvos molidos.
3. Preparación de la solución Adhesiva.
4. Mezclar la solución Adhesiva con los previos polvos mezclados y formar una masa.
5. Tamizar la masa húmeda usando malla 6 a 12.
6. Deshidratar los gránulos húmedos.
7. Los residuos de los gránulos secos tamizar a través de una malla 14 o 20.
8. Mezclar los gránulos tamizados con agentes Lubricantes y Desintegrantes.
9. Comprimirlo a tableta.

#### Granulación Seca

1. Molienda de los Principios Activos y Excipientes.
2. Mezclar los polvos molidos.
3. Comprimir fuertemente a tabletas duras en forma de balas.
4. Tamizar las balas.
5. Mezclar con agentes Lubricantes y Disgregante.
6. Comprimirlo a tableta.

#### Compresión Directa

1. Molienda de los Principios Activos y Excipientes.
2. Mezclar los ingredientes.
3. Comprimirlo a tableta.

### 2.2.a. GRANULACIÓN HÚMEDA

Es un método antiguo, que es ampliamente usado, es evidente que la compresión directa es mucho mas simple y menos costoso en su proceso. Las ventajas que presenta son :

- La cohesividad y compresibilidad de los polvos se mejora por la adición de un adhesivo, cubriendo individualmente a las partículas del polvo, provocando la cohesión con otros, esto forma aglomerados, llamados gránulos . Por este método, las propiedades de los componentes de la formulación son modificados superando sus deficiencias en el tableteado. Durante el proceso de compactación, los gránulos son fragmentados y con las superficies libres de polvo, mejora la compresibilidad. Disminuyendo así la presión empleada y por consiguiente la necesidad de estar comprimiendo resulta a la larga en la mejoría de la vida media de la maquinaria.
- La dosis alta de los principios activos provoca poco flujo y propiedades carentes de compresibilidad. Al ser preparado por granulación húmeda se obtiene un conveniente flujo y compresión por cohesión. En su caso la proporción de agentes adhesivos es menor en la granulación húmeda que por el método de compresión directa para impartir una adecuada compresibilidad.
- Presenta una buena distribución y uniformidad en la solubilidad del principio activo (en dosis bajas) y color dentro de la solución adhesiva en la granulación húmeda. Esto representa una ventaja diferente por encima a la compresión directa, donde esta uniformidad del principio activo y la dispersión del color suele ser un problema.
- La granulación húmeda previene la segregación de los componentes de una mezcla de polvos homogéneos durante el proceso, transporte y manipulación de la misma.
- La velocidad de disolución de un principio activo hidrofobico puede mejorarse por la granulación húmeda con los cambios apropiados de solvente y adhesivos.

### **Las limitaciones de la granulación húmeda**

Una de las más grandes desventajas de la granulación húmeda es su costo, por su proceso largo, a causa de su mano de obra, tiempo, equipo, energía y espacio requeridos. Sin embargo se han hecho en años recientes varias mejoras al método de granulación húmeda y esto reduce su costo. Esto incluyen a :

- Una mezcladora de doble capa con un dispersor de obstrucción adicionando una solución adhesiva y provoca una aglomeración, con un forro caliente y un aspirador de aire de fácil liberación. Provocando una acelerada desecación. Esta unidad, operada apropiadamente, puede producir una completa granulación.
- Un Equipo fluidizador deshidratador de cama con un "spray" caliente, con los adhesivos y otros componentes, granulando y secando simultáneamente.

La granulación húmeda es sensible para principios activos que presentan alguna incompatibilidad con solventes anhidros en las soluciones adhesivas empleadas para provocar la granulación. Si se emplea solventes que presentan un riesgo para la salud o explosión, usar equipos a prueba de explosión y modificadores del aire y con equipo con vapor caliente facilita la remoción del solvente.

Finalmente las propiedades de una tableta son afectados por el tipo de formulación y el método de la manufactura, y entre estos dos factores presenta un alto grado de interrelación. Una formulación excelente es crítico a la manufactura satisfactoria de la tableta. No obstante, la formulación se designa acorde a las necesidades, ventajas y limitaciones del método de manufactura y el equipo a emplear.

#### **2.2.b. COMPRESIÓN DIRECTA**

Hasta 1950 la inmensa mayoría de las tabletas del mundo eran producidas por un proceso de granulación. La disponibilidad de nuevas formas de excipientes, particularmente los agentes diluyentes y adhesivos y la invención de nuevas maquinarias

tableteadoras, han permitido la compresión de tabletas. Sin embargo, estos evidentes avances no fueron universalmente adoptados en forma inmediata.

El desarrollo de la compresión directa fue posible por la disponibilidad comercial de vehículos con propiedades fluidificantes y de compresibilidad. El primer vehículo con tales propiedades fue la lactosa "spray-dried", en los años 1960's apareció la celulosa microcristalina, el primer efectivo adhesivo seco y diluyente. El almidón Sta-Rx 1500, es un almidón compresible que mantiene sus propiedades de desintegración, etc.

La simplicidad del proceso de compresión directa es obvia, pero esta aparente simplicidad fue la causa de su inicial fracaso, el cambio de las formulaciones desde el proceso de granulación a compresión directa.

#### **Ventajas de la compresión directa son :**

1. Economía
2. Eliminación del calor y humedad
3. Disociación a primer partícula (optimización de la desintegración)
4. Estabilidad
5. Uniformidad de tamaño de partícula

#### **Limitaciones de la compresión directa.**

Es técnicamente posible tabletear casi todos los principios activos a baja dosis (< 50 mg) con un cambio propio de excipientes y de tableteadora. Los problemas encontrados en la compresión directa a baja dosis es la uniformidad de distribución del principio activo (en la mezcla) y posible rigidez durante la compresión.

A alta dosis, se presenta el gran volumen, pobre compresibilidad y pobre flujo del polvo, no presentan un favorable compresión directa.

La selección de excipientes por sus propiedades es extremadamente crítico en la formulación para tabletas de compresión directa. Esto es más preciso para los vehículos-adhesivos por sus propiedades de compresibilidad y fluidibilidad.

El costo de los excipientes para la compresión directa es en general mas costoso en comparación de los vehículos usados en la granulación

Muchos ingredientes activos no son compresibles en su forma cristalina o en su forma amorfa.

La uniformidad en el color en muchas ocasiones no es completa, aunque se puede corregir con el empleo de la micropulverización obteniendo un matiz pastel en las tabletas.

### **2.2.c. GRANULACIÓN SECA**

Se refiere a la granulación de una mezcla de polvos por compresión y sin el uso de calor y solventes. Las ventajas son menos equipo y espacio. Se elimina la necesidad de soluciones adhesivas, equipos de mezclado en caliente y el costo y tiempo de las etapas de consumo de solventes requeridos por la granulación húmeda. Todas estas situaciones pueden ser usados para las siguientes situaciones :

1. Para mezclas de excipientes sensibles .
2. Para materiales sensibles al calor.
3. Para mejorar la desintegración, en partículas pequeñas, la cual no es garantizada por la adición de un adhesivo.
4. Para mejorar la solubilidad, con materiales solubles anhidros que tienden a facilitar esa propiedad.
5. Para mejorar la mezcla, donde no hay migración de los ingredientes activos como ocurre durante la etapa de deshidratación en la granulación húmeda.

#### **Algunas de las desventajas son :**

1. Esto requiere una especialización en la cantidad impuesta en la presión para tabletear en forma óptima para crear las tabletas comprimidas.
2. Esto no permite la uniformidad de la distribución de color, como puede ser perfeccionado en la granulación húmeda, donde no puede ser adicionado dentro de una solución adhesiva.

3. El Proceso tiende a crear mas polvo que en la granulación húmeda, incrementando la potencial contaminación cruzada.

### **2.2.1. Propiedades de una Tableta.**

Sin importar el método de manufactura adoptada, la tableta resultante debe ser de calidad. Los atributos de una buena tableta son los siguientes :

1. La tableta debe ser suficientemente dura y resistente a la abrasión por la manipulación demostrada durante la manufactura, empaque, envío y empleo. Esta propiedad es valorado por dos pruebas :

1. a) el de dureza y
1. b) de friabilidad.

2. El principio activo en la tableta debe ser bioviable, estas propiedades son monitoriadas por dos pruebas :

2. a) La prueba de desintegración.
2. b) La prueba de disolución.

Aunque, la viabilidad del principio activo en la tableta o en otras formas de dosificación es un problema complejo, y es el resultado de estas dos pruebas no resuelven el problema, pero es un índice de biavilidad.

3. Las tabletas deben tener un peso y un contenido individual del principio activo uniforme y constante. Estas características son medidas por 2 pruebas :

3. a) la prueba de variación de peso
3. b) La prueba de uniformidad de dosis.

4. Las tabletas deben presentar una apariencia elegante y debe tener las características de color, forma y otras marcas que identifican al producto. La marca es usualmente un monograma de la manufacturación. Muchas tabletas además tienen el número correspondiente a la lista de los productos en la National Drug Code de la Food and Drug Administration de los Estados Unidos. Otras marcas pueden aparecer en algunas tabletas es un control.

5. Las tabletas debe poseer todos los atributos funcionales, donde el principio activo sea estable y eficaz.

### **2.3. Tabletas Recubiertas (Grageas)**

La aplicación de recubrimiento (coating) a las tabletas, el cual es una etapa adicional en el proceso de manufactura, incrementando el costo de la producción; Por lo tanto, la decisión de recubrir es usualmente basado en una o mas de los siguientes causas :

1. Para enmascarar el, sabor, olor o color del principio activo.
2. Para proveer una protección física y química del principio activo.
3. Para un control del principio activo (liberación, disolución etc.).
4. Para proteger el principio activo desde el entorno gástrico del estomago con un coating enterico resistente al ácido.
5. Para incorporar otros principios activos a la formula adjunta en el recubrimiento evitando una incompatibilidad química o que provee una liberación secuencial del principio activo.
6. Para mejorar la elegancia farmacéutica por el uso de colores especiales y contrastar la impresión.

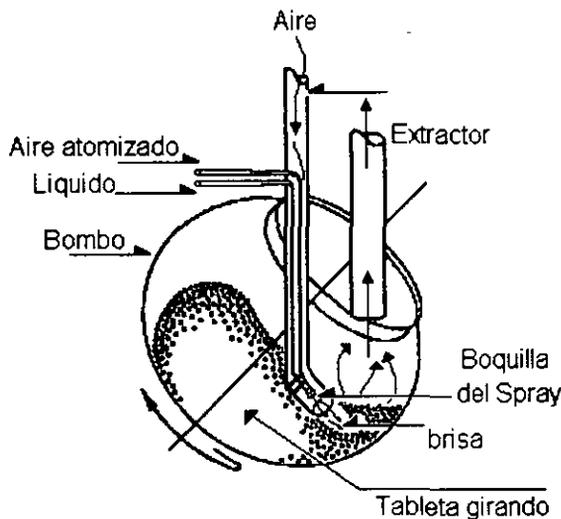
El proceso de recubrimiento puede ser mejor descrito por una discusión inicialmente por factores importantes que son comprendidas y exhiben sus complejas interacciones. Hay 3 componentes principales involucradas en el recubrimiento de las tabletas y son :

1. Propiedades adecuadas de la tableta.
2. Proceso de recubrimiento
  - Equipo de recubrimiento
  - Parámetros del proceso de recubrimiento
  - Equipos auxiliares que facilitan
  - Proceso de automatización en el recubrimiento
3. Composición del recubrimiento

Las propiedades adecuadas que debe presentar una tableta para poder soportar la etapa de recubrimiento debe ser :

- a. Resistentes a la abrasión y al despostillamiento.
- b. No debe ser quebradizo, ni reblandecerse con el calor.
- c. Que no le afecte la composición química del recubrimiento , porque se puede presentar rugosidad en forma temprana durante el proceso de recubrimiento.
- d. Debe ser completamente lisa sin imperfecciones, dado que el "Film coatings" se adhiere a toda la superficie expuesta.
- e. La forma más adecuada para el recubrimiento de la tableta es la esfera, por que facilita el continuo rodamiento y con el mínimo contacto tableta-tableta.
- f. Debe tenerse cuidado de que la tableta no presente una superficie hidrofóbica, por que dificultaría su recubrimiento , esto se puede ajustar con la adición apropiada de surfactantes.

El proceso de recubrimiento es relativamente simple, la cual consiste en aplicar el recubrimiento de una solución a una capa de tabletas en movimiento con un uso concurrente de aire caliente para facilitar la evaporación de el solvente.



La distribución del recubrimiento es llevado a cabo por el movimiento de las tabletas en forma perpendicular ( bombo o paila de recubrimiento ) o vertical (recubrimiento por suspensión de aire).

### **Proceso de Fabricación**

En muchos casos, el proceso de recubrimiento es la etapa crítica del ciclo de producción, debido a que será la presentación final del producto y su calidad del producto será juzgada al final de la etapa de producción.

El tipo de proceso que se escoge depende del tipo de recubrimiento necesario, la durabilidad del núcleo de la tableta ( dureza ), y lo económico del proceso ( dado que presenta un incremento en costo de energía y trabajo ), el valor de los solventes orgánicos utilizados y el posible daño que causaría al medio ambiente, por lo que el costo final del proceso recibe una gran énfasis.

#### **2.3.1. RECUBRIMIENTO POR AZÚCAR "SUGAR COATING"**

Todavía es ampliamente usado a causa de la excelente apariencia de la tableta terminada. El proceso involucra varias etapas, la duración fluctúa desde horas a días. El operador que se encarga del recubrimiento, determina la cantidad de la solución adicionada, el método y velocidad de flujo, cuanto aire caliente aplicar y proporción del tiempo así como la rapidez del giro de las tabletas dentro del bombo. Nuevas técnicas utiliza sistemas de rocío y grados variables de automatización que provee una eficiencia en el recubrimiento y uniformidad del producto.

El proceso de recubrimiento por azúcar involucra las siguientes etapas :

1. sello
2. subrecubrimiento
3. La aplicación del jarabe ( suavemente )
4. El acabado
5. El pulido o brillo

(1) El sello previene la impregnación de la mezcla dentro de la tableta, un sello es una cubierta aplicada. Este proceso se necesita un bombo.

Se puede utilizar "Shellac" que es un efectivo sellante, pero la desintegración y el tiempo de disolución de la tableta tiende a ser mayor a causa de la polimerización del "Shellac".

"Zein" es una proteína soluble en alcohol derivado del maíz que es usado como un efectivo sellante, la cual no se reportado alteraciones en el tiempo de disolución o desintegración.

(2) El subrecubrimiento o engrosado es aplicado para redondear el borde y establecer su cuerpo y forma final de la tableta. Es un revestimiento de azúcar que puede incrementar el peso de la tableta por un 50 a 100 %. El subrecubrimiento consiste en etapas alternadas de solución adhesiva pegajosa, seguida por una eliminación del rocío de la solución y su consiguiente secado, las subsecuentes capas son aplicadas de igual manera hasta conseguir los objetivos iniciales.

(4) El acabado o alisado es la etapa en que las imperfecciones en la superficie de la tableta causado por la etapa de subrecubrimientos se alisa, y además le imparte su color final. Esta etapa requiere de habilidad y destreza. Los colorantes se puede adicionar en esta fase, lo que provee una base de tinte para colorear uniformemente. En general los que no se le adiciona color son bastante más pulidos; Una aplicación prematura a rugosas tabletas puede provocar una apariencia moteada en la finalización del recubrimiento.

(5) El pulido es el lustre obtenido en esta etapa final, del proceso de recubrimiento por azúcar. Las tabletas pueden ser pulidas en el bombo limpio utilizado en el proceso o en bombos de pulido forrado con lona, con la aplicación cuidadosa de polvo de cera (de abeja o carnauba) o soluciones tibias de estas ceras en nafta o otros solventes volátiles adecuados.

### **2.3.2. RECUBRIMIENTO POR PELÍCULA "FILM COATING"**

Este proceso esta relacionado con el desarrollo de los bombos y técnicas desarrolladas alrededor de ellas, como se tiene :

1. El método de bombo por lluvia : Es un proceso lento, no es muy reproducible, requiere mucha habilidad del operador para obtener un producto óptimo, requiere de un removedor del solvente adecuado. Es muy fácil que se originen problemas en el acabado de la tableta.
2. El método de bombo por rocío: Es un proceso eficiente, versátil y automatización controlable de la aplicación del liquido. Se puede adicionar 1 a 5 boquillas de spray (rocío).
3. Procesos Variables : Es un conjunto de elementos que pueden combinarse para mejorar el control, la optimización y la calidad consistente del producto. Las variables son :
  - a. Bombos Variables ( diseñados a la necesidades, velocidad y capacidad final ).
  - b. Procesadores de Aire ( calidad del aire, temperatura, flujo "velocidad, volumen y balance" ).
  - c. Spray Variables ( velocidad del rocío, el grado de atomización, el diseño, distancia entre la boquilla y el lecho ).

#### **Materiales Usados en Film Coating**

Los primeros materiales de recubrimiento utilizados son las técnicas con azúcar, shellac y recubrimiento por cera. Los últimos 50 años se ha abierto la variedad de polímeros que se ha usado para el recubrimiento, el ideal film coating debe presentar los siguientes atributos :

1. Solubilidad en solventes escogidos en la preparación.
2. Solubilidad requerida para el uso proyectado, soluble en libre de agua, bajo de agua o dependiente de pH ( recubrimiento enterico ).
3. Capacidad para producir un producto elegante para la vista.

4. Estable en la presencia de calor, luz, humedad, aire y otros substratos que pueden ser impermeables ( la capa "film" no debe envejecer ).
5. Esencialmente no color, sabor o olor.
6. Compatibilidad con las comunes soluciones aditivas para grajear.
7. No toxicidad, ni actividad farmacológica y fácil aplicación para partículas o grageas.
8. Resistencia al agrietamiento, y proveer una buena mezcla, contra la luz , olor o barrera contra la sublimación del principio activo.
9. Fácil proceso de impresión en equipos de alta velocidad.

Los materiales filmicos se dividen en dos grandes grupos :

- a. Materiales no entericos.
- b. Materiales entericos.

(a) entre ellos están :

La hidroxipropil metilcelulosa, USP  
La metil hidroxietilcelulosa  
Etil celulosa, NF  
Hidroxipropilcelulosa, FCC  
Povidona, USP  
Carboximetilcelulosa de sodio, USP  
Polietilen glicoles ( PEG )  
Los Polimeros de acrilato

(b) Algunas de las mas importantes razones para el recubrimiento enterico son los siguientes :

- 1.b. Protección contra los principios activos labiles al ácido, por los fluidos gástricos, enzimas y ciertos antibióticos.
- 2.b. Previene el dolor gástrico y nauseas debido a la irritación del principio activo.
- 3.b. Liberación programada del principio activo por acción local en el intestino.

4.b. Liberar los principios activos que se absorben óptimamente en el intestino delgado como su sitio de absorción primaria en su forma mas concentrada.

- Un recubrimiento enterico ideal debe poseer las siguientes características :
  1. Resistencia a los fluidos gástricos ( pH 1.5 a 4.0 ).
  2. Susceptibilidad dispuesta a la permeabilidad de los fluidos intestinales.
  3. Compatibilidad con varios de los componentes de las soluciones de recubrimiento y los principios activos o excipientes.
  4. Estabilidad exclusiva y en soluciones de recubrimiento ( el recubrimiento no debe presentar cambios en el envejecimientos ).
  5. Formación continua ( interrumpidamente ) del film.
  6. No tóxico.
  7. De bajo costo.
  8. Fácil aplicación con los equipos especializados.
  9. Facilidad presente en la impresión.
  
- Entre los más comúnmente utilizados están :
  - El Ftalato de acetato de celulosa ( CAP )
  - Ftalato de hidroxipropil de metilcelulosa
  - Ftalato de polivinil acetato ( PVAP )
  - Los polímeros de acrilato
  
- Los Solventes, su función es dispersar los polímeros y otros ingredientes sobre la superficie de la tableta en forma adecuada. Algunas de las consideraciones para considerar un solvente ideal son los siguientes :
  - 1.1. Poder dispersar o disolver el sistema de polímeros.
  - 1.2. Que presente fácil dispersión contra los otros componentes, dentro del sistema de solventes.
  - 1.3. Pequeñas concentraciones de polímeros ( 2 a 10 % ), no resulta de un sistema de solución extremadamente viscosa ( > 300 cps ), creando problema en el proceso.

- 1.4. Que presente poco color, sabor, olor, no costoso, no tóxico, inerte y no inflamable.
- 1.5. Que presente una rápida velocidad de secado ( la capacidad de recubrir 300 kg de peso en 3 a 5 hrs. ).
- 1.6. Que no presente un impacto ambiental.

Los solventes más usados son : éter solo o combinado con agua, etanol, metanol, isopropanol, cloroformo, acetona, metiletilcetona y cloruro de metileno. Por consideraciones ambientales y económicas, el agua es el solvente preferido, pero varios de los polímeros no se puede aplicar en sistemas acuosos. En principios activos que realmente se hidrolizan en presencia de agua puede ser mas efectivo el recubrimiento con una base de solventes no acuosos.

Los plasticidas, modifican la calidad del film, por técnicas plasticidas internas o externas. Los plasticidas internos son aquellos que modifican químicamente a la unidad del polímero, alterando sus propiedades físicas del polímero. Por el control del grado y tipo de sustitución y la longitud de las cadenas, las propiedades del polímero pueden ser alterados significativamente. A menudo se usa plasticidas externos como aditivo a la formula de la solución de recubrimiento, obteniendo los efectos deseados al "film". Un plasticida externo no puede ser un liquido no volátil o otro polímero, en la cual incorporándolo con el "film" primario del polímero, cambia la flexibilidad, la fuerza de tensión o propiedades de adhesión del "film" resultante. La concentración de los plasticidas depende de muchos factores, incluyendo la química de los polímeros, el método de aplicación y otros componentes presentes en el sistema.

Se recomienda un nivel de plasticidas a un rango de 1 a 50 % por su peso del "film" aplicado. Algunos de los más comunes plasticidas usados son : el aceite de castor; el propilenglicol; la glicerina; los polietilenglicoles de bajo peso molecular serie 200 y 400; y los surfactantes, polisorbatos ( Tweens ), ester de sorbitan ( Spans ) y ester de ácidos orgánicos. Donde los polietilenglicoles y los propilenglicoles son usados en sistemas acuosos de recubrimiento. Preferentemente el aceite de castor y

el Spans son usados en forma primaria en soluciones de recubrimiento con solventes orgánicos.

- Los colorantes son usados para proveer sus color distintivo y elegancia de la forma de dosificación sólida. El polvo colorante usado debe ser fino < 10 micrones. Los colorantes usados deben ser certificados por la FD & C (Food Drugs and Cosmetic) o D & C ( Drug and Cosmetic).

Dependiendo del matiz la concentración del colorante en la solución de recubrimiento depende del tinte puede ser < que 0.01 % , y si es muy intenso el color designado puede ser > al 2.0 %.

Los materiales inorgánicos ( p/e : los óxidos de hierro ) y los colorantes de origen natural ( p/e: caramelos, carotenoides, clorofila, indigo, flavonas, etc. ). Son usados en la preparación de soluciones de recubrimiento.

- Los opacos extendidos, son polvos inorgánicos usados en las formulaciones de las soluciones de recubrimiento, que provee mas el color pastel e incrementa la capa de recubrimiento.

El material más común usado para este propósito es el dióxido de titanio. Algunos otros materiales usados son los silicatos ( talco, silicato de aluminio ), carbonatos ( carbonato de magnesio ), sulfatos ( sulfato de calcio ), óxidos ( oxido de magnesio ) y hidróxidos ( hidróxidos de aluminio ).

- Componentes misceláneos en la solución de recubrimiento son :

⇒ Los saborizantes o endulzantes, para enmascarar olores o mejoramiento del sabor.

Los surfactantes son usados para solubilizar los ingredientes insolubles o inmiscibles y para facilitar la disolución rápida.

⇒ Los antioxidantes son incorporados para estabilizar el sistema de color a la oxidación y cambio de color.

⇒ Los antimicrobianos son adicionados para prevenir el crecimiento microbiano en la composición de recubrimiento durante la preparación y almacenamiento de la tableta.

### 2.3.3. DEFECTOS DEL "FILM"

Esto representa los defectos de la calidad final del recubrimiento final de la tableta, esto puede presentarse por la mala formulación del recubrimiento, por el medio ambiente, por cuestiones de almacenamiento, etc. :

- ◆ adherente y aglutinante.
- ◆ aspereza.
- ◆ el efecto de la cascara de naranja ( despellejamiento ).
- ◆ punteado y hinchado.
- ◆ ampollamiento.
- ◆ " film " deslustrado.
- ◆ variación de color.
- ◆ agrietamiento.

## CAPITULO 3

### FORMAS FARMACÉUTICAS PRESENTES EN EL MERCADO ( PREPARACIONES Y SOLUCIONES DE ELECTROLITOS )

#### 3. 1. Soluciones Electrolíticas para la Rehidratación Oral.

#### **A. Electrolit Pediatrico**<sup>1</sup>. Solución Oral. Solución rehidratante.

Forma Farmacéutica y Formulación : Cada 100 ml de solución contienen.

Sustancia	Cantidad	mmol / L
Glucosa	2.000 g	Glucosa 111
Cloruro de sodio	0.350 g	Sodio 90
Citrato de sodio	0.290 g	Cloro 80
Cloruro de potasio	0.150 g	Potasio 20
Vehículo c.b.p.	100 ml	Citrato 10

#### **B. Electrolit DX- 5**<sup>2</sup>. Solución Oral. Solución rehidratante.

Forma Farmacéutica y Formulación :

Cada 100 ml contienen.

Cloruro de sodio	12 mg
Cloruro de potasio	149 mg
Cloruro de calcio	30 mg
Cloruro de magnesio	41 mg
Lactato de sodio	314 mg
Dextrosa	5 mg
Vehículo c.b.p.	100 ml

Cada 1000 ml suministran en iones.

Sodio	30 mEq
Potasio	20 mEq
Calcio	4 mEq
Magnesio	4 mEq
Cloruro	30 mEq
Lactato	28 mEq

<sup>1</sup> LABORATORIOS PISA , S. A. de C. V. ( México)

<sup>2</sup> LABORATORIOS PISA , S.A. de C.V. ( México )

**C. Pedialyte SR 90**<sup>3</sup>. Solución esterilizada, Suero oral rehidratante.

**Forma Farmacéutica y Formulación :** Cada 100 ml proporcionan.

En peso		En iones por 1000 ml	
Cloruro de sodio	0.468 g	Sodio	90 mEq
Citrato de sodio	0.098 g	Potasio	20 mEq
Citrato de potasio	0.216 g	Cloruro	80 mEq
Glucosa	2.5 g	Citrato	30 mEq
Agua c.b.p.	100 ml		

**D. Hidraplus**<sup>4</sup>, Electrolitos orales.

**Forma Farmacéutica y Formulación :**

Cada 100 ml de solución contienen :

Cloruro de sodio	11.7 mg
Cloruro de potasio	138.0 mg
Cloruro de calcio	22.0 mg
Cloruro de magnesio	19.0 mg
Lactato de sodio	314.0 mg
Glucosa	5.0 g
Agua inyectable c.b.p.	100 ml

mEq aproximados por litro :

Sodio	30
Potasio	20
Calcio	4
Magnesio	4
Cloruro	30
Lactato	28

<sup>3</sup> ABBOTT LABORATORIES DE MÉXICO, S.A. de C.V.

<sup>4</sup> Baxter, S.A. de C.V. ( México )

**E. Solural**<sup>5</sup>, Polvo, Para rehidratación oral.

Cada sobre con polvo contiene.

Sustancia	Contenido
Glucosa	20.0 g
Cloruro de potasio	1.5 g
Cloruro de sodio	3.5 g
Citrato trisódico dihidratado	2.9 g

Hecha la dilución en 1 litro de agua, cada 1000 ml suministra.

Sodio	90 mmol
Cloro	80 mmol
Potasio	20 mmol
Citrato	10 mmol
Glucosa	111 mmol
Osmolaridad	311 mmol

**F. Vida suero Oral**<sup>6</sup>, Polvo para Solución Oral.

Forma Farmacéutica y Formulación :

Cada sobre de 27.9 g contiene.

Glucosa	20.0g
Cloruro de potasio	1.5 g
Cloruro de sodio	3.5 g
Citrato trisódico dihidratado	2.9 g

Contenido en mmol / L de los siguientes iones.

Sodio	90
Cloruros	80
Potasio	20
Citrato	10
Glucosa	111

**G. Electrolitos PTN**<sup>7</sup>, Polvo.

Básicamente igual al Suero Vida Oral.

<sup>5</sup> LABORATORIOS INFAN, S.A. de C.V. ( México )

<sup>6</sup> S.S.A., I.M.S.S., I.S.S.S.T.E., D.I.F.

<sup>7</sup> PROTEIN, S.A. de C.V. ( México )

**H. Dresh**<sup>8</sup>. Comprimidos y Polvo para Solución Oral.**Forma Farmacéutica y Formulación :**

Tabletas : 20 comprimidos equivalentes a 40 g, cada comprimido equivale a 2 g peso neto.

Polyo : 65 g rinde 1 litro.

**Ingredientes :**

Sacarosa ( azúcar común )	Dextrosa ( glucosa )
Ácido cítrico	Cloruro de sodio
Cloruro de potasio	Cloruro de calcio
Citrato de sodio	Sulfato de magnesio
Fosfato tricálcico	Saborizante y Colorante artificial ( naranja, limón y pifia )

**3. 2. Preparados de Potasio y Cloro.****A. Corpotasin Cl**<sup>9</sup>, Tabletas efervescentes, suplemento de potasio y cloro.

**Forma Farmacéutica y Formulación :** Cada tableta contiene.

Sustancia	Cantidad
Bicarbonato de sodio	0.500 g
Cloruro de potasio	0.372 g
Monoclorhidrato de L-lisina	0.913 g
Ácido cítrico	0.320 g

Excipiente, c.b.p. 1 tableta.  
Cada tableta proporciona  
10 mEq de potasio y 10 m Eq  
de cloro.

<sup>8</sup> PROTEIN, S.A de C.V. ( México ) " Discontinuado en el mercado "

<sup>9</sup> SmithKline Beecham Farmacéutica ( México )

### 3. 3. Bebidas Deportivas.

#### **A. Gatorade<sup>10</sup>.** Bebida deportiva.

**Ingredientes :** Agua, Jarabe de Glucosa – Fructosa, Ácido cítrico, Sal, Citrato de sodio, Fosfato Monopotásico, Goma estearica, Aceite vegetal brominado, Colorantes Artificiales y Saborizantes naturales.

**Información Nutricional :** Tamaño de la porción 240 ml.

Nutrimento		% Aportación diaria
Sodio	110 mg	5 %
Potasio	30 mg	1 %
Carbohidratos totales	14 g	5 %

#### **B. Enerplex<sup>11</sup>.** Bebida hidratante y vigorizante.

**Ingredientes :** Agua, jarabe de alta fructosa, polímeros de glucosa, ácido cítrico, sorbato de potasio, sabor artificial, mezcla de vitaminas y minerales.

**Electrólitos y Amortiguadores del ácido láctico :**

Sodio	11.09 mg
Potasio	42.73 mg
Calcio	13.85 mg
Magnesio ( succinato )	13.85 mg

<sup>10</sup> STOKELY-VAN CAMP, INC. ( E.U.A. )

<sup>11</sup> SABORMEX, S.A de C.V. ( México )

**C. Marca propia de Comercial Mexicana**<sup>12</sup>. Bebida rehidratante.

**Ingredientes** : Agua, Fructosa, Glucosa, saborizantes naturales y otros sabores, Ácido cítrico, Citrato de sodio, Monofosfato de potasio, colorantes artificiales y 0.05 % de Benzoato de sodio como conservador.

<b>Sabor</b>	<b>Mezcla de colorantes</b>	<b>Sodio</b>	110 mg
Uva	Rojo No. 5 y Azul No. 1	<b>Potasio</b>	30 mg
Lima – Limón	Amarillo No. 5 y Azul No. 1	<b>Carbohidratos</b>	14 g
Naranja	Amarillo No. 5 y Amarillo No. 6	<b>Azúcar</b>	14 g

**D. Lagarto**<sup>13</sup>. bebida rehidratante.

**Ingredientes** : Agua, Fructosa, Glucosa, Ácido cítrico, Citrato de sodio, Monofosfato de potasio, Benzoato de sodio, sabor natural ( lima–limón, uva, naranja ) y otros sabores naturales, colorantes artificiales , uva ( Rojo No. 5 y Azul No. 1 ) , lima–limón ( Amarillo No. 5 y Azul No. 1 ) , naranja ( Amarillo No. 5 y Amarillo No. 6 ) .

**Información Nutricional** : Tamaño de la porción 250 ml .

<b>Electrolitos</b>		<b>% Aportación diaria</b>
Sodio	110 mg	5 %
Potasio	30 mg	1 %
Carbohidratos totales	14 g	5 %

<sup>12</sup> Comercial Mexicana S.A. de C.V. ( México )

<sup>13</sup> THE LAGARTO COMPANY ( E.U.A )

### E. Hydra Fuel<sup>14</sup>. Sport Drink.

**Ingredientes :** Agua filtrada, Polímero de Glucosa & Glucosa, cristales puros de Fructosa, saborizante 100 % natural, beta-caroteno, Ácido cítrico, Fosfato de potasio, Ácido ascórbico, Succinato de magnesio, Cloruro de sodio, Aspartato de magnesio, Cromo trivalente.

**Información Nutricional por Porción ( 473 ml ) :**

Minerales y Electrolitos	Cantidades	% U.S. RDA
Potasio	99 mg	*
Magnesio	25 mg	6
Cloruro	77 mg	*
Fosfatos ( buffer ácido láctico )	240 mg	*
Carbohidratos	33 g	
Sodio	50 mg	

\* No establecido por U.S. RDA.

### F. Ultra Fuel<sup>15</sup>. Sport Drink.

**NOTA :** Es parecida su formulación en electrolitos a Hydra Huel únicamente varia en la cantidad y el tipo de carbohidratos y esta adicionado con vitaminas.

**Ingredientes :** Agua filtrada, Polímero de Glucosa ( polímeros complejos largos ), cristales puros de Fructosa, saborizante 100 % natural, beta - caroteno, Ácido cítrico, Fosfato de potasio, Ácido ascórbico, Succinato de magnesio, Cloruro de sodio, Cromo trivalente, Niacinamida, Riboflavina, Piridoxina hidrociorada, Mononitrato de tiamina, Biotina.

<sup>14</sup> TWIN LABORATORIES, INC. ( U.S.A. )

<sup>15</sup> TWIN LABORATORIES, INC. ( U.S.A. )

<b>Porción</b>	473 ml
<b>Carbohidratos, 100 g</b>	33 %
<b>Sodio, 55 mg</b>	2 %
<b>Potasio, 99 mg</b>	3 %

### G. Break Through<sup>16</sup>. Sport Drink.

**Ingredientes :** Agua, contiene carbohidratos complejos Glucosa y polímeros de Fructosa de maíz y otros sacaridos, Maltodextrina ( polímeros de glucosa ) , electrolitos ( Gluconato de calcio, Citrato de sodio, Cloruro de potasio, Cloruro de sodio, Gluconato de magnesio ), Ácido málico, Ácido cítrico, Ácido ascórbico, saborizantes naturales de limón.

**Perfil Electrolítico :** 475 ml .

<b>Sodio</b> ( Na <sup>+</sup> )	60 mg
<b>Calcio</b> ( Ca <sup>2+</sup> )	16 mg
<b>Magnesio</b> ( Mg <sup>2+</sup> )	4 mg
<b>Potasio</b> ( K <sup>+</sup> )	45 mg
<b>Cloruro</b> ( Cl <sup>-</sup> )	86 mg

<sup>16</sup> Weider Health & Fitness, Inc. ( U.S.A.)

**H. Iced Tea**<sup>17</sup>. Sport Drink.

**Ingredientes** : Agua filtrada, concentrado de té 100 % natural, saborizante de mandarina natural, Ácido cítrico, Citrato de potasio, vitamina C, L-carnitina, Policromato de cromo, Aspartame.

**I. Sport Cooler**<sup>18</sup>. Sport Drink.

**Ingredientes** : Agua purificada ( triple filtración ), alta Fructosa jarabe de maíz, saborizante natural, Benzoato de potasio, Sorbato de potasio, Ácido ascórbico, Carbonato de magnesio, FD & C Rojo No. 40 y FD & C Azul No. 1.

**Información Nutricional :**

<b>Porción</b>	237 ml
<b>Sodio</b>	5 mg
<b>Carbohidratos</b>	25 g
<b>Potasio</b>	55 mg
<b>Magnesio</b>	12.5 mg

<sup>17</sup> TWIN LABORATORIES, INC. ( U.S.A. )

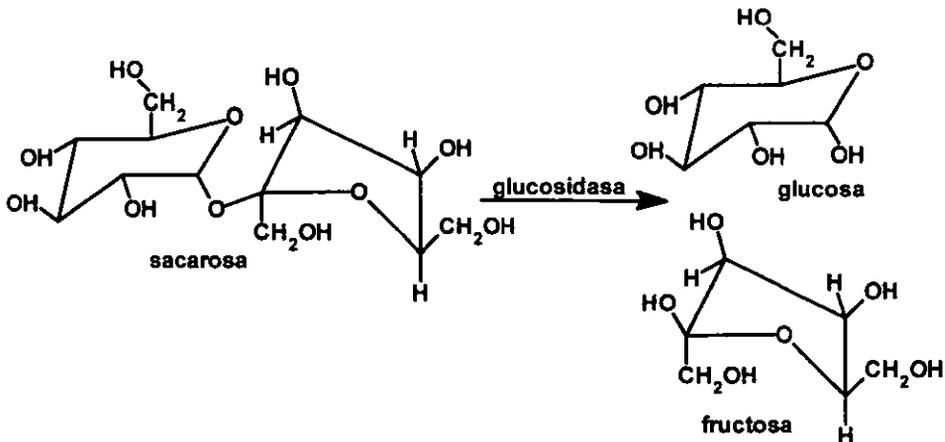
<sup>18</sup> Sport Beverage Co. A Division of Strength Systems USA Labs, Inc. ( U.S.A. )

# CAPÍTULO 4

## LA FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS.

### 4. 1. Sacarosa ( azúcar común ).

Está ampliamente extendido en el reino vegetal y falta en el organismo animal , antes de que sean absorbidos a través de la pared intestinal, deben ser fraccionados en carbohidratos sencillos ( glucosa y fructosa ) , este desdoblamiento tiene lugar por la  $\alpha$  - glucosidasa de la mucosa del intestino.



La  $\alpha$  - glucosidasa hidrolizan a los glucósidos ( disacáridos, oligosacáridos ) que contienen glucosa en forma  $\alpha$  , donde el sustrato más importante de esta enzima es la maltosa por lo que se le llama maltasa.

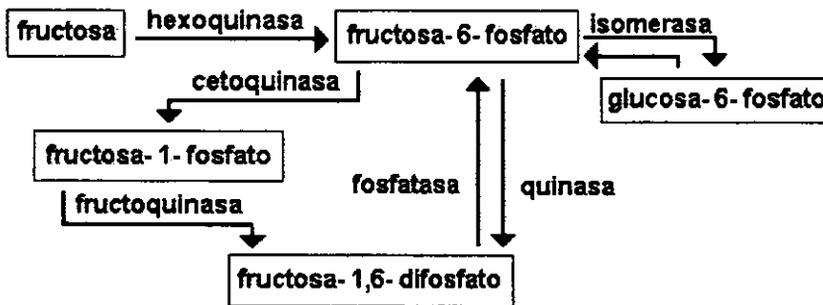
Si se intenta suministrar al organismo disacáridos ( lactosa o sacarosa ) por vía parenteral ( inyección en el torrente circulatorio ) son eliminados sin

modificación en la orina. Por lo que para ser utilizados por el organismo es preciso que estos disacáridos sean previamente desdoblados.

Los monosacáridos formados ( glucosa y fructosa ) en la digestión pasan en su mayor parte a través de la vena porta al hígado. Mientras se verifica la reabsorción puede subir la glucemia en la sangre de la porta de 0.2 % a 0.4 %. La velocidad de absorción es rápida para ambos monosacáridos ( deben ser fosforilados para su entrada en el epitelio intestinal ) , donde ya en la vena porta se encuentra en forma libre.

La fructosa es utilizada por algunos tejidos ( hígado ) , igual como la glucosa , primero la fructosa es convertida en fructosa - 6 - fosfato por una hexoquinasa , finalmente entra en la glicólisis por una isomerasa , la cual tiene un equilibrio de reacción (  $K = 0.3$  ), que controla el ritmo de la glicólisis. Por el contrario, en el cerebro, músculo y en el hígado la fructosa se convierte en fructosa - 1 - fosfato , fructosa - 1 , 6 - difosfato y finalmente a fructosa - 6 - fosfato.

#### Metabolismo de la fructosa



#### 4. 2. Dextrosa ( glucosa ).

El principal carbohidrato que circula en el cuerpo es la glucosa. Esta glucosa en sangre proviene de la absorción a nivel intestinal , en la desintegración de reservas de glucógeno y en parte por síntesis a partir de otros metabolitos a nivel de hígado.

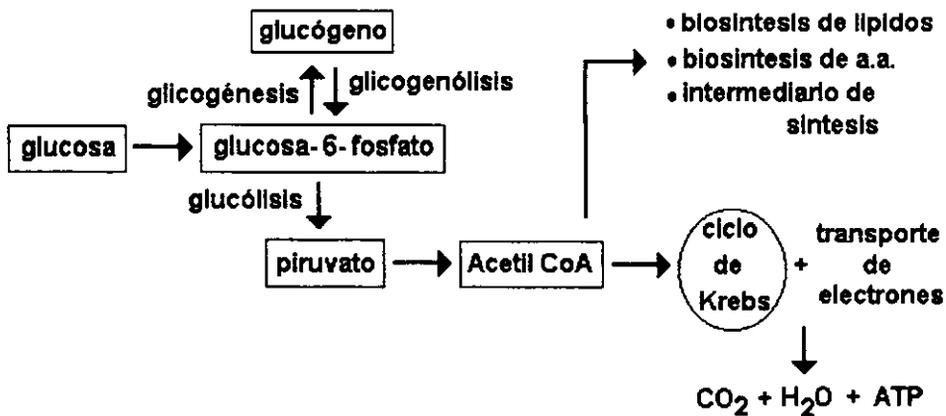
La concentración de glucosa en sangre es mayor que en el citoplasma de las células. Su paso a través de las membranas celulares depende de su gradiente

de concentración y también por difusión facilitada con un portador involucrado. En general, el proceso de transporte es facilitado por la hormona insulina, pero no es así para las células del hígado ni para la mayor parte de células nerviosas.

El catabolismo de la glucosa dentro de las células ( glicólisis ) es la fuente principal de acetilcoenzima A para la mayor parte de tejido, es oxidado por el ciclo de Krebs, con producción de  $\text{CO}_2$ , Agua y ATP ( fosfato de alta energía ), esta energía proporcionada por la oxidación impulsa directamente los diversos procesos que requieren energía en la célula.

Los sobrantes pasajeros de glucosa ( absorbida o sintetizada ), en cantidad superior a las necesidades intermediarias para producir fosfato de alta energía, se convierte en glucógeno. Este homoglucano es almacenado en gránulos intracelulares, sobre todo en hígado y músculo esquelético.

#### Etapas principales en el metabolismo de la glucosa



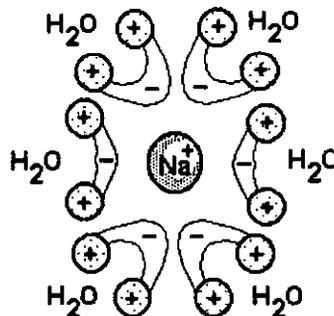
Una vez que ha penetrado en la célula, la glucosa es aprisionada rápidamente en el citoplasma y convertida en glucosa - 6 - fosfato, utilizando la energía del fosfato terminal del ATP ( iones magnesio y glucocinasa ). Esta reacción es esencialmente irreversible y la membrana plasmática es impermeable a glucosa - 6 - fosfato, de manera que no puede escapar de la célula. La glucocinasa es inhibida por un exceso de glucosa - 6 - fosfato, así pues, la producción de este fosfato está regulada para que corresponda a su ritmo de utilización en la célula.

### 4. 3. Sodio.

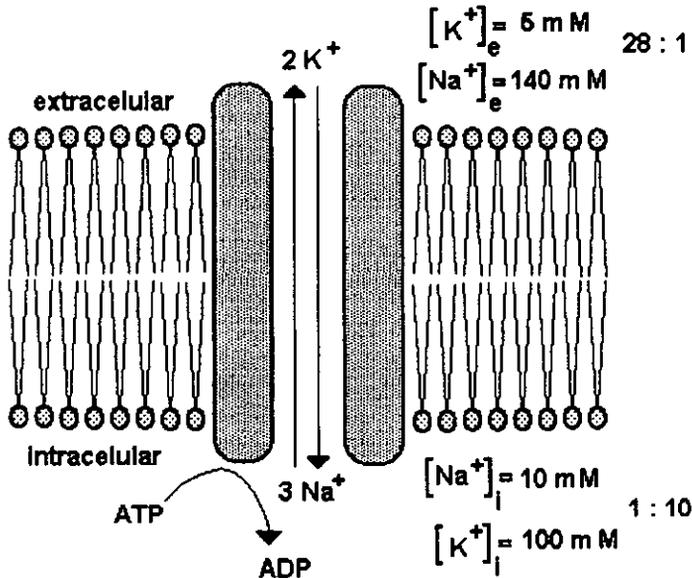
El ion sodio [  $\text{Na}^+$  ] es uno de los electrólitos más importantes , su abundancia relativa en el cuerpo humano es del 0.1 a 1 % , es un ion fijo , es decir existe en forma iónica en todas las circunstancias fisiológicas. Una característica del [  $\text{Na}^+$  ] es que presenta una solvatación de su ion , es decir , en su proceso de disolución de su sal respectiva , forma una fuerte afinidad de las moléculas de agua formando una película fuertemente adherida alrededor del ion.

Su absorción depende del equilibrio electrolítico del cuerpo humano en ese instante , así como su concentración en mEq / L , administrada por vía oral se absorbe generalmente por difusión pasiva y en menor grado por transporte activo.

#### Solvatación del ion sodio

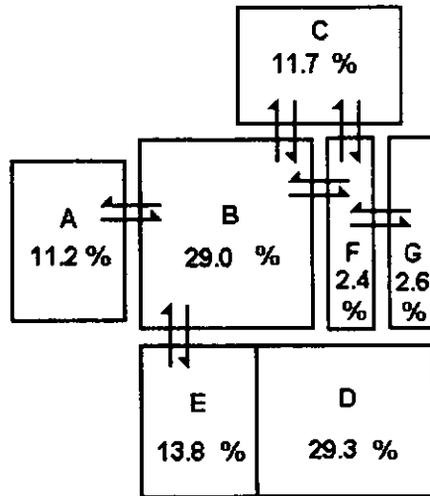


El radio iónico es  $0.95 \text{ \AA}$  , con una electronegatividad de 0.9 , lo cual permite una capa de solvatación delgada , esto se refleja en las membranas celulares que sean ligeramente permeables a los iones de sodio hidratados , estos iones penetran por poros de la membrana y son expulsados activamente por un mecanismo que utiliza energía derivada de ATP conocido como la bomba de sodio – potasio , transporta el  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  a través de la membrana contra un gradiente de concentración y un potencial eléctrico.



**Distribución del sodio corporal en un varón adulto normal**

- A. Sodio plasmático
- B. Sodio en líquido intersticial
- C. Sodio en tejido conectivo denso y cartilago
- D. Sodio óseo no intercambiable
- E. Sodio óseo intercambiable
- F. Sodio intracelular
- G. Sodio transcelular



Su función en el cuerpo humano es mantener el equilibrio de Gibbs – Donnan y el potencial de membrana en las células , con el fin de mantener la homeostasis de :

→ Las membranas nerviosas en sus cambios de potencial de membrana.

- En la sinapsis y la unión efectora entre dos células nerviosas.
- En la transmisión neuromuscular.
- El potencial de membrana ( 90 mV ) de todas las células del cuerpo humano.
- También cumple función importante en la génesis y la corrección de los equilibrios del metabolismo ácido – base.

Dado que el ion  $\text{Na}^+$  es el principal soluto extracelular , su concentración puede ser usada como índice de osmolalidad , directamente para el líquido extracelular e indirectamente para el líquido intracelular.

En una sudoración excesiva ( de un líquido hipotónico ) , por la excesiva ingestión de agua pura , provoca un déficit de sodio extracelular.

Cuando el ejercicio físico en un clima caluroso y seco se asocia con la ingestión de agua pero sin ingestión de tabletas de sal para reemplazar su pérdida por la transpiración , o en la misma disminución en la ingesta de agua , es un exceso de sodio extracelular. Los síntomas de este desequilibrio son: mucosas secas y pegajosas , sed intensa ; la lengua es rugosa y seca , la temperatura alta.

#### 4. 4. Potasio.

El ion potasio [  $\text{K}^+$  ] es uno de los electrolitos más importantes, su abundancia relativa en el cuerpo humano es 0.1 a 1 % , es un ion fijo , es decir existe en forma iónica en todas las circunstancias fisiológicas.

Su radio iónico es 1.33 Å y su electronegatividad de 0.8, lo que permite una capa de solvatación , una permeabilidad en la membrana celular similar al del ion sodio [  $\text{Na}^+$  ].

Su función en el cuerpo humano , así como su regulación en la membrana celular es idéntico al ion sodio [  $\text{Na}^+$  ] , esto es debido a que están asociados en forma paralela en su fisiología. Pero en forma discrepante , debido a que el ion [  $\text{Na}^+$  ] es un ion extracelular y el ion [  $\text{K}^+$  ] un ion intracelular.

Las sales de potasio son agentes terapéuticos importantes , pero muy peligrosas si se emplean en la forma inadecuada.

Un exceso de potasio extracelular despolariza la membrana , por lo tanto , puede estimular o bloquear la fibra nerviosa según sea el caso , llegando incluso a un paro cardiaco.

Una disminución de potasio extracelular , desplaza el potencial de membrana en reposo , acercándolo al valor de descarga , con un umbral inicialmente disminuido , es decir provoca una respuesta lenta en la fibra nerviosa.

Casi todo el potasio ingerido en la dieta normal es absorbido en el tracto gastrointestinal , dependiendo del equilibrio electrolítico del cuerpo humano como su concentración en mEq / L consumidas del ion. Los excesos son eliminados por el riñón principalmente , así como en el sudor.

Este catión es filtrado libremente por el glomérulo y es reabsorbido casi en su totalidad en los túbulos proximales. La cantidad excretada por la orina, que normalmente es equivalente al 10 % de la cantidad filtrada.

Debido a que los mecanismos de conservación de potasio del organismo son bastantes eficaces , siempre hay déficit de potasio, simplemente en la concentración de potasio en la transpiración en sólo de alrededor de 10 mM , las perdidas cutáneas debidas a un ejercicio excesivo en un ambiente cálido puede originar un disminución de  $K^+$  , los síntomas son debilidad generalizada , reflejos disminuidos o ausentes , flaccidez de los músculos.

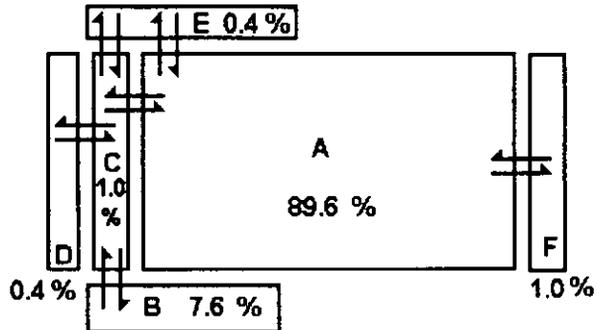
Interviene en el equilibrio ácido – base por lo menos parcialmente y en forma independiente entre sí , por el equilibrio de otros cationes y aniones. Cuando la concentración extracelular de  $H^+$  aumenta , ( acidosis ), existe un desplazamiento de  $K^+$  desde las células hacia el líquido extracelular y viceversa. Simplemente la alteración de 0.1 unidades de pH del plasma puede estar acompañada por un cambio de signo opuesto de 0.6 mM en la concentración plasmática de  $K^+$ .

Todos los elementos celulares de la sangre ( eritrocitos , leucocitos , plaquetas ) tienen elevados contenidos intracelulares de potasio que pueden ser liberados en el suero ( o plasma ) y también tienen mecanismos de transporte para acumularlo ( bomba  $Na^+ - K^+$  ).

Una pérdida o ganancia en la masa corporal ( particularmente muscular ) lleva a una reducción o aumento paralelo en el contenido orgánico total de potasio, esto se observa comúnmente en deportistas que practican el fisiculturismo.

### Distribución del potasio corporal

- A. Potasio intracelular.
- B. Potasio óseo total.
- C. Potasio en líquido intersticial.
- D. Potasio plasmático.
- E. Potasio en tejido conectivo denso y cartilago.
- F. Potasio transcelular.



### 4. 5. Calcio.

El ion calcio (  $Ca^{2+}$  ), presenta una abundancia relativa en el cuerpo humano del 1 a 10 % siendo el 5to. elemento en abundancia corporal, la mayor parte se encuentra en el hueso , está presente en pequeñas cantidades en el líquido extracelular y en menor grado en al estructura y el citoplasma de células de los tejidos blandos.

El ión  $Ca^{2+}$  , puede tener los siguientes numeros de coordinación ( seis , siete o ocho ) y usualmente se enlaza directamente al oxigeno o nitrogeno en los aminoacidos de proteínas y enzimas. Su radio iónico es  $r = 0.99 \text{ \AA}$  con un radio iónico mas largo que el magnesio (  $r = 0.65 \text{ \AA}$  ). Por lo tanto el  $Ca^{2+}$  , tiene mas baja densidad de carga ( carga por unidad de volumén ). El orden de magnitud en las reacciones de sustitución del  $Ca^{2+}$  , son más rápidos que los del  $Mg^{2+}$ .

El ion  $\text{Ca}^{2+}$ , desempeña funciones fisiológicas importantes, muchas de las cuales no son bien conocidas.

- Es esencial para la integridad funcional de nervios y músculos, donde ejerce una gran influencia sobre la excitabilidad y la liberación de neurotransmisores.
- Es necesario para la contracción muscular, la función cardíaca.
- El mantenimiento de la integridad de las mucosas, adhesividad celular y función de las membranas celulares individuales.
- En la coagulación de la sangre.
- Interviene como mediador en las acciones intracelulares de muchas hormonas.

Para desempeñar estas funciones, el ion  $\text{Ca}^{2+}$ , debe estar disponible en los tejidos apropiados y en la concentración adecuada.

Hay una serie de controles endocrinos que mantiene las concentraciones plasmáticas del ion  $\text{Ca}^{2+}$ , dentro de los límites estrechos. Son tres factores endocrinos que controlan su metabolismo: hormona paratiroidea (PTH), calcitonina (proteína) y vitamina D.

La absorción intestinal tiene lugar en los segmentos proximales del intestino delgado, aproximadamente un tercio del el ion  $\text{Ca}^{2+}$  ingerido es absorbido. Involucra dos pasos diferentes.

1. La captación del el ion  $\text{Ca}^{2+}$ , en el polo mucoso.
2. El flujo en el polo seroso del epitelio intestinal.

Es mediada por canales específicos del ion  $\text{Ca}^{2+}$ , o por un portador ( el mecanismo aún no ha sido aclarado ).

El calcio sérico total en suero es la suma de los componentes ionizados y no ionizados. El calcio no ionizado está compuesto por calcio unido a proteínas ( principalmente albúmina ) y el que forma complejo con pequeños ligandos ( fosfato, citrato, sulfato ).

Unido a Proteínas 40 %	}	No difusibles
En complejos 13 %		
Ionizado 47 %	}	Difusibles

Normalmente , la concentración citoplasmática del ion  $\text{Ca}^{2+}$  , se mantiene dentro de límites muy bajos (  $\sim 0.1$  a  $1 \mu\text{M}$  ) , por extrusión del ion intracelular ( retención estructural en el hueso ) y por su secuestro dentro de los organelos celulares , en particular el retículo endoplasmático y en músculo.

#### 4. 6. Magnesio.

El magnesio presenta una abundancia relativa en el cuerpo humano es de 0.01 a 0.1 % , el ion magnesio (  $\text{Mg}^{++}$  ) , es el segundo catión en abundancia en los líquidos intracelulares sólo es excedido por el potasio , es el cuarto catión más abundante en el líquido extracelular. Por lo que el magnesio es fundamentalmente un ion intracelular.

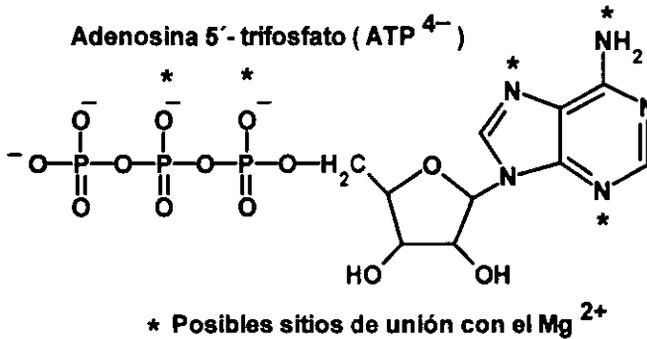
Los importantes efectos biológicos del magnesio dependen de su capacidad de formar quelatos débiles con enzimas y otras estructuras de la célula ( proteínas , ácidos nucleicos , fosfolípidos ) .

El magnesio intracelular libre tiene un papel fundamental en la fisiología celular y cataliza procesos enzimáticos vinculados con la transferencia , almacenamiento y utilización de la energía. Es un cofactor de todas las enzimas que intervienen en las reacciones de transferencia de fosfatos que utilizan adenosintrifosfato ( ATP ) y otros trifosfatos de nucleótidos como sustrato. Muchas otras enzimas también están bajo la influencia de este ion.

El ión  $\text{Mg}^{2+}$  es importante en la hidrolisis y el nivel de reacción de energía de los compuestos de fosfato , formando complejos. En la década de los 50's

se descubrió que el ión  $Mg^{2+}$  además de el  $Na^+$  y el  $K^+$  puede formar complejos con el ATP y ADP. Las constantes de estabilidad son determinados desde  $MgATP^{2-}$  a pH 8.0 en un buffer no quelante.

Hay cierta incertidumbre en la estructura exacta de los complejos nucleotido ión metalicos en solución, algunas de las estructuras son basadas en estudios espectroscopicos y algunas determinaciones estructurales de rayos X.



Por el papel fundamental del ATP en el metabolismo de los carbohidratos, grasas, ácidos nucleicos y proteínas y los muchos procesos celulares dependientes de la energía del ATP, el déficit de magnesio están acompañados por diversas perturbaciones estructurales y funcionales.

El ion magnesio desempeña un papel vital en la asociación reversible de partículas intracelulares y en la fijación de macromoléculas a organelos subcelulares ( la fijación de RNAm a los ribosomas depende del ion magnesio, la funcionalidad de las subunidades ribosomales ).

Los efectos del  $Mg^{++}$  sobre el sistema nervioso central son similares a los del  $Ca^{++}$ , desempeña un papel importante en la transmisión neuroquímica y la excitabilidad muscular, El déficit no es frecuente, solo en estados de deshidratación excesiva, causa irritabilidad, desorientación, convulsiones y temblores. El ion  $Mg^{++}$  tiene un efecto depresor directo sobre el músculo esquelético. Los efectos cardíacos del exceso de  $Mg^{++}$  son similares a los del  $K^+$ .

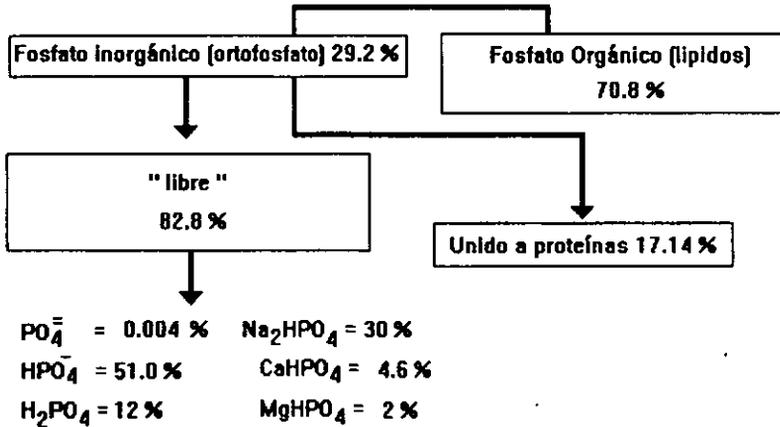
En un adulto promedio de 70 Kg tiene unos 1,000 mmol ( 2,000 mEq ) del ion  $Mg^{++}$  en su organismo.

- ⇒ El 50 % de esta en el hueso , el 30 % presente en el esqueleto constituye una reserva intercambiable , la movilización del catión desde esta reserva ósea es bastante rápida en los niños pero no en los adultos.
- ⇒ El 45 % como catión intracelular , su  $[Mg^{++}]_{intracelular}$  oscila entre 2.5 y 15 mM / kg.
- ⇒ El 5 % en el líquido extracelular, su  $[Mg^{++}]_{plasma}$  es de 0.75 a 1.1 mM ( 1.5 a 2.2 mEq / L ), donde  $\frac{2}{3}$  esta como catión libre y  $\frac{1}{3}$  fijado en las proteínas plasmáticas.
- ⇒ El contenido de magnesio en la mayoría de los tejidos es de 6 a 9 mM / kg peso húmedo donde la mayoría de este magnesio se localiza en estructuras de la membrana ( microsomas , mitocondrias y membranas plasmáticas ).

El ion  $Mg^{++}$  ingerido , solo  $\frac{1}{3}$  es absorbido en el yeyuno y el íleon , es excretado principalmente por el riñón y en condiciones normales, un 3 à 5 % del ion filtrado es excretado por la orina. La reabsorción se produce en los túbulos proximales. Pequeñas cantidades son excretadas en la leche y la saliva.

#### 4. 7. Fosfato.

El ion fosfato es un ion lábil debido a que pueden ser incorporados o eliminados de los líquidos corporales en formas diferentes de las de un ion cargado. En la sangre existen dos formas de fosfatos la orgánica y la inorgánica. La abundancia relativa en el cuerpo humano es del 1 a 10 %.

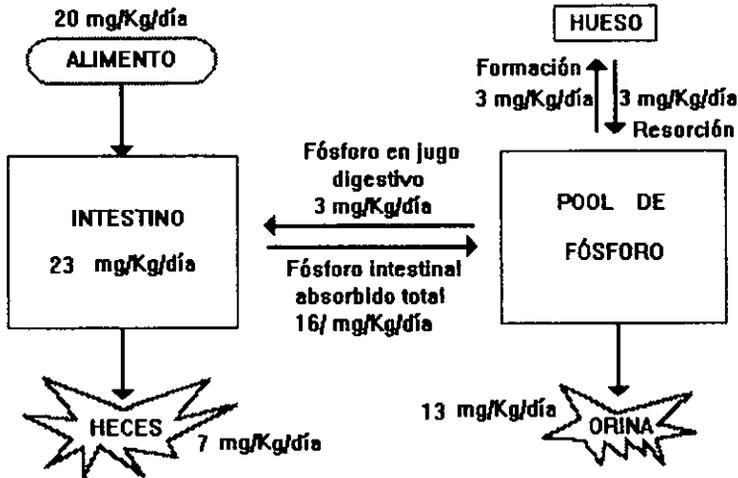
**Distribución del Fosfato plasmático**

El fosfato desempeña un papel vital como un constituyente dinámico del metabolismo intermedio y energético, modifica la concentración de  $\text{Ca}^{++}$  en los tejidos. Además, los iones fosfato actúan como buffers en los líquidos intracelulares y desempeñan un papel principal en la excreción renal de iones  $\text{H}^+$ .

El fosfato es importante en la formación integral de varios compuestos como los nucleótidos, los fosfolípidos, las fosfoproteínas y los ácidos nucleicos. Así como intermediario en reacciones enzimáticas (coenzimas).

El fosfato es absorbido, y en cierta medida secretado, en el tracto gastrointestinal. El transporte de fosfato desde la luz intestinal es un proceso activo que requiere energía y hay factores que modifican el grado de su absorción intestinal, altas cantidades de  $\text{Ca}^{++}$  o  $\text{Al}^{3+}$  disminuyen su absorción, la vitamina D estimula su absorción.

En el adulto, alrededor de  $\frac{2}{3}$  del fosfato ingerido es absorbido en el intestino y, de éste, casi todo es excretado en la orina.

**Metabolismo del Fosfato en el adulto humano normal**

El fosfato está presente en el plasma y el líquido extracelular, en las membranas celulares y líquido intracelular, en el colágeno y tejido óseo.

En el líquido extracelular, el fosfato se encuentra principalmente en forma inorgánica y sólo existe un pequeño componente de fosfato esterificado.

La concentración plasmática del fosfato inorgánico varía con la edad, más del 90 % del fosfato plasmático es filtrable y la mayor parte es reabsorbible en forma activa por el segmento inicial del túbulo proximal.

Una vez que el fosfato llega a los líquidos y tejidos del organismo, ejerce poco efecto farmacológico. Si el ion es introducido en el tracto gastrointestinal, el fosfato absorbido se excreta rápidamente. Si se administran grandes cantidades por esa vía, gran parte del anión puede escapar de la absorción. Esta propiedad produce una acción catártica por lo que se emplean como laxantes suaves. La ingestión de grandes cantidades de fosfatos monosódico disminuye el pH urinario.

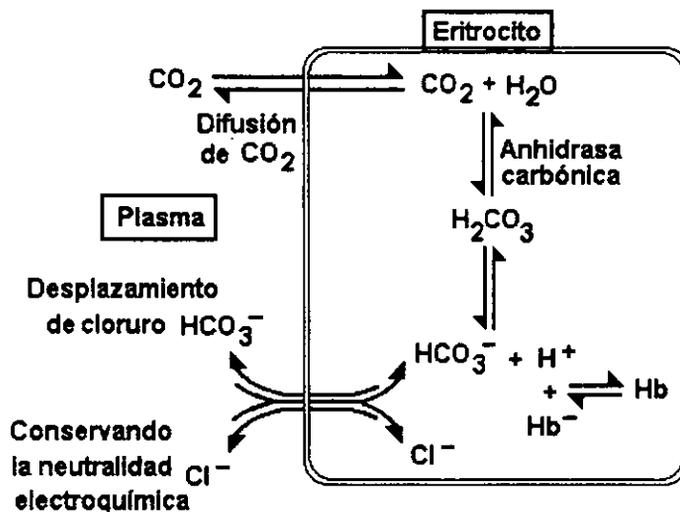
### 4. 8. Cloruros.

El anión cloruro  $\text{Cl}^-$  es un ion fijo , presenta una solvatación similar a la del ion sodio , su abundancia relativa en el cuerpo humano es del 0.1 a 1 %. Es el principal anión en abundancia en los líquidos extracelulares ( 106 mM ) y en los líquidos intracelulares ( 4 mM ) no es significativo.

Las funciones del ion  $\text{Cl}^-$  , en el organismo es esencial , debido a que interviene el equilibrio de las membranas celulares , desempeña un papel importante en la transmisión neuroquímica y la excitabilidad muscular , interviene en el transporte de bióxido de carbono en la sangre ( desplazamiento de cloruro ). Es secretado el ion cloruro en el estomago como ácido clorhídrico , en el jugo intestinal , jugo pancreático. Interviene en la regulación de la presión osmótica.

En las membranas de las células nerviosas es libremente permeable a los iones de cloruro , pero mucho menos que el  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  , la cual no hay una bomba activa que modifique directamente la cantidad de iones de cloruro en uno a otro lado. Por lo tanto , los iones de cloruro se distribuyen simplemente según la diferencia de potencial a través de la membrana , de tal manera que el potencial de cloro (  $E_{\text{cl}}$  ) , está muy cerca del potencial de membrana (  $E_m$  ). En estado de equilibrio las cargas negativas en el interior de la membrana son suficientemente fuertes para expulsar los iones de cloruro que tienden a atravesar la membrana siguiendo el gradiente de concentración. En consecuencia el anión  $\text{Cl}^-$  está concentrado principalmente fuera de la membrana , y en estado de reposo hay muy poca transferencia de ion cloruro.

El ion  $\text{Cl}^-$  interviene en el transporte de bióxido de carbono en la sangre como ion bicarbonato , donde cada ion bicarbonato que se difunde a través de la membrana del eritrocito está acompañada de la captación de un ion de cloruro, de manera que se conserva el equilibrio electroquímico , este mecanismo se denomina el desplazamiento de cloruro.



El déficit del anión  $\text{Cl}^-$  es común en la deshidratación de cualquier origen, la cantidad excretada en los líquidos corporales es casi igual a la cantidad excretada del catión  $\text{Na}^+$ , eliminándose como cloruro de sodio, especialmente en el sudor, lagrimas, saliva y secreciones gastrointestinales. Por lo que su déficit es paralela al del ion sodio, su sintomatología es similar.

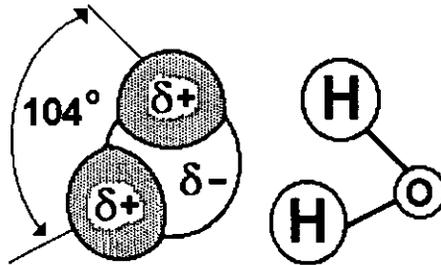
#### 4. 9. Agua.

El agua presenta distintas propiedades físicas y químicas que le dan la versatilidad en el organismo vivo y son:

- Es un buen termo – regulador, dada a la capacidad de absorber grandes cantidades de calor.
- Es una sustancia activa químicamente.
- Es un solvente ideal, sostiene grandes concentraciones de solutos, por su hidratación presente en moléculas polares.

Todas estas propiedades es debida a la características estructurales presentes en ella, de hecho presenta una polaridad tal, que le proporciona una

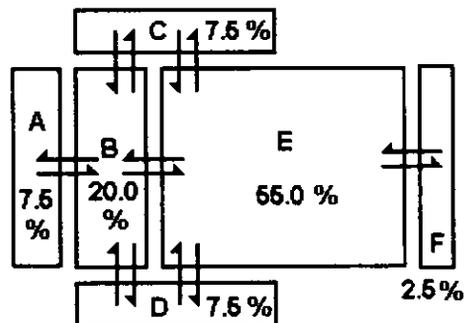
tendencia a asociarse o unirse entre sí para formar una red espacial de moléculas no enlazadas de una manera muy rígida , posee una forma pseudocristalina.



La cantidad acuosa total constituye el 66 % del peso corporal, excluyendo el tejido adiposo que sólo contiene 0.1 litro de agua por kilo. Si se excluye el contenido de lípidos en los tejidos , el contenido acuoso alcanza el 73.2 % del peso corporal. Las proporciones medias de peso corporal total que corresponden al agua en adultos son del 60 % para el varón y el 50 % en la mujer; el valor más bajo en la mujer depende de una mayor proporción de tejido adiposo.

#### Distribución del agua corporal total en un adulto joven normal

- A. Agua plasmática
- B. Agua en linfa y líquido intersticial
- C. Agua en tejido conectivo denso y cartilago
- D. Agua en hueso ( unido a la estructura cristalina del hueso )
- E. Agua intercelular
- F. Agua transcelular ( cefalorraquídeo , pleural, pericardio, peritoneal, intraocular, sinovial y del tracto digestivo )



El agua corporal total se distribuye en dos compartimientos el líquido intracelular 66 % de los solutos orgánicos totales , y el líquido extracelular que contiene el 33 %.

Como la osmolaridad a través de las membranas plasmáticas está igualada , el agua se distribuye de acuerdo con la cantidad de solutos impermeables a cada compartimento.

El equilibrio de agua corporal en un individuo implica mecanismos de control que regulan los ingresos y salidas y la integración de éstos con otros mecanismos de control. Esto son :

**Pérdidas de agua obligadas** : El vapor de agua en el aire espirado , corresponde una pérdida de aproximadamente 0.4 litros al día , pero la perdida puede ser mucho mayor si aumenta la ventilación ( trabajo muscular , ejercicio , etc. ). No existe ninguna regulación ejercida sobre esta pérdida.

A la pérdida de agua por evaporación cutánea también le corresponde aproximadamente 0.4 litros al día , y no puede controlarse. La pérdida de agua con el sudor forma parte de los mecanismos reguladores de la temperatura y varía entre 0.1 y 8 litros al día. La pérdida de agua con las heces es de aproximadamente 0.2 litros al día , sin embargo , puede aumentar hasta más de 20 litros al día en caso de diarrea intensa de origen infeccioso ( cólera ).

La capacidad máxima del riñón para concentrar la orina es de unos 1300 mosmol / Kg ; y requiere una pérdida obligada de un litro de orina. La orina tiene unas cuatro veces mayor molalidad que el plasma.

**Ingreso de Agua** : La dieta normal es de aproximadamente 0.8 litro / día y hay además , 0.4 litro generado por metabolismo oxidativo. Por lo tanto , se necesita cuando menos 0.5 litros de agua para equilibrar las pérdidas basales , su regulación para conservar el equilibrio hídrico depende de mecanismos centrales relacionados con el beber y la sensación de sed.

La pérdida de agua hasta el 6 % del peso corporal produce confusión mental , debilidad , taquicardia. La perdida del 14 % del peso corporal , origina oliguria

intensa o anuria , aumento de concentración de solutos plasmáticos, confusión , pérdida del conocimiento y caída de la presión arterial , con taquicardia , debido a la disminución de volumen de líquido circulante.

El exceso de agua ingerida , muy superiores a las necesidades fisiológicas , se eliminan rápidamente por riñón , sudor o transpiración.

#### **Contenido de electrólitos de los principales líquidos corporales**

Líquido corporal	Na <sup>+</sup> (mEq/l)	K <sup>+</sup> (mEq/l)	Cl <sup>-</sup> (mEq/l)	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mEq/l)
Saliva	9	25.8	10	10-15
Jugo gástrico	60.4	9.2	84.0 -14	
Jugo pancreático	141.1	4.6	76.6	121
Orina	40 - 90	20 - 60	40 -120	
sudor	45	4.5	57.5	
Plasma	137-147	2.5-5	90-110	

#### **4. 10. Equilibrio Ácido – Base.**

Es el riñón el único órgano capaz de excretar una cantidad apreciable de ácido ; en consecuencia el balance de hidrogeniones externos se mantiene por la excreción de ácido en la orina.

En condiciones normales en el humanos se producen unos 150 moles de hidrogeniones al día , mientras que la producción neta como ácido fijo es de apenas 50 a 100 mM por día.

Estos hidrogeniones se derivan en mayoría de la hidrólisis del ATP, por la reacción reversible :



Y en menor grado se deriva de la siguiente reacción reversible ( un 10 % aproximadamente de hidrogeniones ) :



Aproximadamente se producen 15 moles de  $\text{CO}_2$  diarios por metabolismo, pero se excreta como  $\text{CO}_2$  por los pulmones, en condiciones normales y en consecuencia, no contribuyen a la producción neta de ácido.

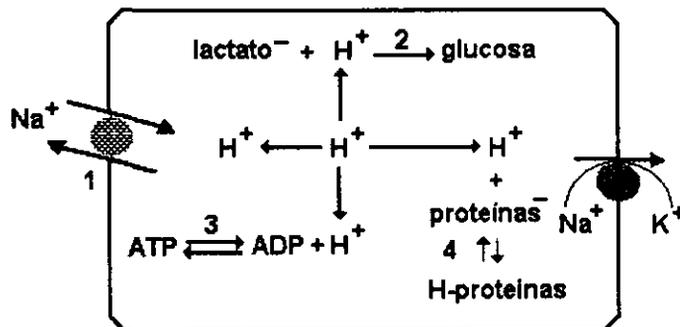
El mantenimiento del pH sanguíneo normal se logra por mecanismos buffer renales y pulmonares e extrarrenales, y estas son:

1. Sistema buffer ácido carbónico – bicarbonato.
2. Sistema buffer de la hemoglobina.
3. Sistema buffer de fosfato inorgánico y proteínas plasmáticas.
4. Sistema buffer de regulación de ácidos fijos.

En el estado basal, el organismo humano produce aproximadamente 12,000 a 13,000 mEq de ácido carbónico y aproximadamente 40 a 60 mEq de ácidos fijos (no volátiles), en un periodo de 24 hrs., la cual en se puede incrementar hasta 20 veces durante el ejercicio máximo, pero se mantiene en concentraciones normales de hidrogeniones en el plasma.

### Procesos celulares que participan en la regulación del pH intracelular

1. intercambiador  $\text{Na}^+ - \text{H}^+$  unido a la membrana.
2. ciclo del sustrato
3. hidrólisis reversible del ATP
4. regulación intracelular por proteínas



Los trastornos ácido – base principales son :

1. La alcalosis respiratoria.
2. La acidosis respiratoria.
3. La acidosis metabólica.
4. La alcalosis metabólica.

La alcalosis respiratoria , es debida principalmente por una hiperventilación , aumentando la eliminación de  $\text{CO}_2$  por los pulmones y elevando así el pH de la sangre , por la reducción de la  $\text{Pco}_2$ .

La acidosis respiratoria , causada por la retención de  $\text{CO}_2$  debido a una ventilación inapropiada , provoca un descenso del pH , por un aumento de la  $\text{Pco}_2$  disminuye la relación  $\text{HCO}_3 - \text{Pco}_2$ .

La acidosis metabólica , es por pérdida de aceptores de protones ( bicarbonato , en una diarrea ) o a una ganancia de dadores de protones ( ácido láctico , ejercicios extenuantes ).

La alcalosis metabólica , es caracterizado por un aumento en la concentración de bicarbonato en el líquido extracelular , inducida por la pérdida de  $\text{H}^+$  , o por la administración de sales alcalinizantes como el bicarbonato de sodio.

# CAPÍTULO 5

## ESPECIFICACIÓN DE LOS INGREDIENTES.

### 5.1. Sacarosa.

#### i. Categoría Funcional.

La sacarosa es clasificada como agente revestidor . En tabletas y cápsulas como diluyente ( vehículo ) . Esta clasificado como agente endulzante en tabletas y cápsulas ; Agente granulante ; Agente incrementador de viscosidad , de solubilidad ; Agente preservador ( almíbar ) ; Farmacéuticamente como una fuente de energía metabólica . Es un antioxidante ( en la forma de azúcar invertida ) . La U.S.P. lo incluye en la categoría de auxiliar farmacéutico.

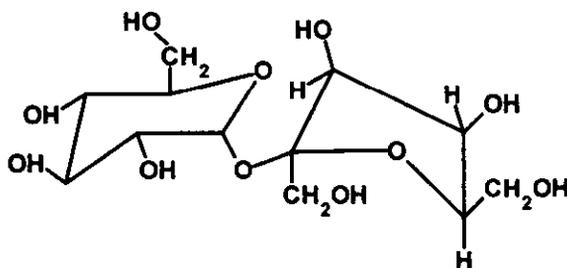
#### ii. Sinónimos.

Azúcar de mesa ;  $\beta$  - D - Fructofuranosil -  $\alpha$  - D glucopiranosida ;  $\alpha$  - D - glucopiranosil -  $\beta$  - D - fructofuranosida ; azúcar de caña ; azúcar de remolacha.

#### iii. Nombre químico y su registro CAS.

Sacarosa [ 57 - 50 - 1 ]

#### iv. Formula.



[  $C_{12}H_{22}O_{11}$  ] P. M. 342.30

#### **v. Propiedades físico químicas.**

→ Cristales monoclinico esferoidal , terrones o polvo duro , blanco , brillantes , cristales secos , sabor dulce , inodoro , las soluciones son neutras al tornasol , es estable en el aire.

→ Es combustible.

→ D 1.5877 g / cm<sup>3</sup> .

→ Rotación óptica + 33.6 grados.

→ Solubilidad : Muy soluble en agua ( 1 g se disuelve en 0.5 ml de agua ) , mas en agua hirviendo , ligeramente soluble en alcohol ( en 170 ml de alcohol y en 100 ml de metanol ) , moderadamente soluble en glicerol y piridina , casi insoluble en cloroformo y éter.

→ pKa = 12.62

→ La sacarosa no se reduce en reactivo Fehling`s formando una osazona o una mutorotación. Durante la hidrólisis la rotación óptica cae y es negativa cuando se completa la hidrólisis.

#### **vi. Condiciones de estabilidad.**

Buena estabilidad a temperatura ambiente , el azúcar pulverizada es higroscópica y a una humedad relativa moderada absorbe hasta 1 % de humedad , la caramelización sucede cuando se calienta a temperaturas por encima de 160 , Se descompone a 160 – 186 °C por carbonización , En soluciones diluidas es altamente factible el ataque por microorganismos provocando la fermentación, pero es resistente en la descomposición bacteriana en altas concentraciones. El almacenaje es en recipientes bien cerrados.

#### **vii. Incompatibilidades.**

La sacarosa pulverizada está frecuentemente contaminado con rastros de metales pesados. Estos puede formar una serie de incompatibilidades con ingredientes activos ( por ejemplo , ácido ascórbico ). La sacarosa puede también estar contaminado con sulfitos ( debido al proceso de refinamiento ) con el contenido

de sulfitos , puede provocar los cambios de color que pueden ocurrir en las tabletas recubiertas ( confitadas ). Hay un límite para el contenido de sulfitos en el certificado de los colores en el revestimiento , Máximo hasta , 1 ppm ( calculado como sulfuros ).

En presencia de ácidos diluidos o concentrados la sacarosa es hidrolizada o invertida a glucosa y fructosa ( azúcar invertida ) , lo mismo sucede con la enzima invertasa. Las soluciones diluidas son objeto del ataque por microorganismos.

### **viii Cuidados.**

Hay que tener cuidado la administración a pacientes diabetes mellitus.

Se ha comprobado mayor incidencia de caries dental en niños , administrando diariamente medicamentos líquidos con sacarosa. El pH de la placa dental se encontró más bajo en pacientes administrados con 15 ml de diversos medicamentos que contienen sacarosa administrados por vía bucal por 60 s. debido a la fermentación ácida en ella.

Hay niños hiperkinéticos que al administrar sacarosa les provoca exacerbaciones , actividad motora , etc. pero es una frecuencia muy baja en la población.

Hay individuos que tienen una deficiencia congénita a la sacarosa en el intestino resultando una diarrea osmótica , este padecimiento es muy bajo en el mundo , se han reportado 250 casos en la literatura mundial medica.

En una dosis oral de  $DL_{50}$  (  $35.4 \pm 7$  g / Kg machos y  $29.7 \pm 7$  g / Kg en hembras ) en ratas. Extrapolando esta dosis en humanos equivale a 0.45 Kg de dulces en un niño de 11.3 kg de peso , esto de provoca una gastroenteritis aguda en los animales y produce vomito en humanos.

En una administración intravenosa del 50 % en las soluciones ( 200 a 300 ml ) provoca una diuresis o una baja en la presión intercranial.

La sacarosa se considera el carbohidrato más carcinogénico que los otros a causa de que es fácil su conversión en la placa dental.

Hay algunos estudios que ha mostrado un aumento en afecciones coronarias.

### **Ix. Aplicaciones en fórmulas farmacéuticas.**

El azúcar comprimible es utilizado en la fabricación de tabletas y contiene 95 a 98 % de sacarosa. Los aditivos se pueden incluir como el almidón , maltodextrina , azúcar invertido y lubricantes . El azúcar para confitar contiene nada menos que un 95 % de sacarosa en un polvo fino con almidón de maíz . El jarabe contiene un 85 % de sacarosa.

### **x. Comentarios.**

La sacarosa ( azúcar común ) su absorción es algo más lenta que la de la glucosa.

## **5.2. Glucosa.**

### **I. Categoría Funcional.**

Esta clasificada como agente revestidor . En tabletas y cápsulas como diluyente ( vehículo ) . Esta clasificado como agente endulzante en tabletas y cápsulas . Agente granulante ; Agente incrementador de viscosidad , de solubilidad ; Farmacéuticamente como una fuente de energía metabólica e intermediario metabólico.

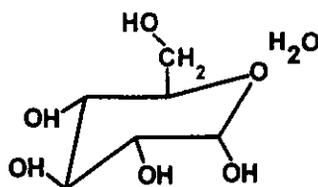
### **II. Sinónimos.**

D (+) glucosa , dextrosa , azúcar sanguínea , azúcar de uva , azúcar de maíz , dextroglucosa , glucopiranosas.

### **III. Nombre Químico y su Registro CAS.**

Dextrosa anhidra [ 50 – 99 – 7 ]

Dextrosa monohidratada [ 5996 – 10 – 1 ]

**iv. Fórmula.**

[  $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$  ] P.M. 198.17

[  $C_6H_{12}O_6$  ] P.M. 180.16

C 40.00 % : H 6.72 % : O 53.29 %

**v. Propiedades Físico Químicas.**

→ Cristales incoloros o polvo blanco granular, inodoro, sabor dulce, tiene la configuración D y es dextrorrotatorio.

→ Combustible.

→  $d$  1.544 g / cm<sup>3</sup>

→ p.f. 146 °C

**La forma  $\alpha$  monohidratada**

→ Solubilidad: Fácilmente soluble en agua ( 1 g se disuelve en 1 ml de agua ) muy ligeramente soluble en agua hirviendo, ligeramente soluble en alcohol ( 1 g en 60 ml de alcohol ).

**La forma anhidra**

→ pH de la solución 0.5 M es 5.9.

→ Solubilidad: Fácilmente soluble en agua ( 1 g se disuelve en 1.1 ml de agua a 25 °C, en 0.8 ml a 30 °C, en 0.41 ml a 50 °C, en 0.28 ml a 70 °C, en 0.18 ml a 90 °C ), muy ligeramente soluble en agua hirviendo; poco soluble en metanol ( 1 g a 120 ml a 20 °C ); escasamente soluble en alcohol absoluto, éter, acetona; soluble en caliente en ácido acético glacial, piridina y anilina.

#### **vi. Condiciones de Estabilidad.**

Buena estabilidad a temperatura ambiente , la glucosa es ligeramente higroscópica a una humedad relativa moderada absorbe hasta 1 % de humedad . En soluciones diluidas es altamente factible el ataque por microorganismos provocando la fermentación , pero es resistente en la descomposición bacteriana en forma cristalina . El almacenaje debe ser en recipientes bien cerrados en un lugar fresco y seco.

#### **vii. Incompatibilidades.**

La glucosa está frecuentemente contaminado , con rastros de metales pesados ( FEUM no más de 5 ppm ) . Esto puede formar una serie de incompatibilidades con ingredientes activos ( por ejemplo , ácido ascórbico ) . La glucosa puede también estar contaminado con sulfitos ( debido al proceso de refinamiento ) con el contenido de sulfitos , puede provocar los cambios de color que pueden ocurrir en las tabletas recubiertas ( confitadas ) . Hay un límite para el contenido de sulfitos en el certificado de los colores en el revestimiento , máximo hasta , 1 ppm ( calculado como sulfuros ) .

Debido a que la glucosa se obtiene por la hidrólisis del almidón o desechos celulósicos por ácidos o enzimas , puede haber en impurezas azúcares extraños , almidón soluble o dextrinas ( goma de almidón ) la cual dependiendo de las impurezas provoca cambios de color y densidades diferentes en solución.

Muchos diuréticos como la furosemida y la tiazida decrece la tolerancia de la glucosa y puede provocar diabetes mellitus con hiperglicemia y glucosuria , por lo que hay que monitorear los niveles de glucosa en sangre en la terapia de diuréticos.

Los purgantes inhibe la absorción de glucosa en el intestino.

#### **viii Cuidados.**

Precaución al utilizar en pacientes en coma diabético , delirium tremens , en presencia de hemorragia intracraneal o intrarraquídea en enfermedades cardíacas y pulmonares , en insuficiencia renal grave o en obstrucción urinaria o hipovolemia.

La administración parenteral prolongada , principalmente con glucosa al 70 % , puede dañar la producción de insulina e inducir el desarrollo de hipocalcemia.

Tener precauciones en pacientes que están recibiendo corticosteroides o corticotropina y en aquellos propensos o francamente diabéticos , o con antecedentes de hipersensibilidad a la sustancia.

### **ix. Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas.**

La glucosa es usada en combinación con otros ingredientes en la forma de inyectables intravenosos con la gran variedad de aplicaciones clínicas

En la dosis varia según las necesidades del paciente pero hay que tener en cuenta que un individuo normal puede metabolizar cerca de 800 mg por Kg de peso por hora , esto corresponde aproximadamente a un litro de solución al 5 % para un individuo normal promedio.

En soluciones concentradas de glucosa es importante que en la aplicación de la inyección no cause una irritación local de la tensión osmótica de la sangre.

En la clínica se utiliza soluciones al 5 , 10 y 50 % p / v para la restitución de agua y alimento. Puede ser administrada por vía oral , nasal y parenteral ambas formas anhidras y hidratada.

Las soluciones de dextrosa al 2.5 % es hipotónicas , 5 % es isotónica y al 10 y 50 % es hipertónicas.

### **x. Comentarios.**

Procedencia : se forma en las plantas por fotosíntesis , también en la sangre. La fuente de energía para organismos vivientes , se encuentra en estado natural en frutas frescas y otras partes de las plantas.

Los carbohidratos es la principal fuente de energía de rápida utilización , de todos el más fácil y rápida absorción es la glucosa , que se realiza en el intestino delgado igual que otros monosacáridos , pero la glucosa administrada aisladamente no se absorbe tan eficientemente , como cuando se administra conjuntamente con compuestos que contienen sodio.

En la sangre humana normal contiene 0.08 – 0.1 % .

DL i.v. en conejos 35 g / Kg.

La glucosa es el carbohidrato más importante que circula en el cuerpo, su concentración en ayunas en sangre venosa periférica es de 600 – 800 mg / lt. Su paso a través de las membranas celulares depende del gradiente de concentración y de la difusión facilitada por un transportador.

La glucosa se biotrasforma mediante reacciones oxidativas ( glucólisis ) o bien puede almacenarse como glucógeno ( en hígado y músculo estriado ).

### **5.3. Ácido Cítrico.**

#### **I. Categoría Funcional.**

Es un importante metabolito en nuestro sistema bioquímico ( ciclo de ATC ) ácido que interviene en el metabolismo intermediario de los carbohidratos , es astringente y es utilizado en condiciones de inflamación en piel , semejante a quemaduras de piel e irritaciones bucales. Es utilizado como regulador buffer en sistemas líquidos farmacéuticos , saborizante y conservador.

Ingrediente para sales efervescentes , elixires , alcalinizante en orina para disolver el ácido úrico , agente dispersante , antioxidante sinergista en alimentos, agente secuestrante , propiedades antiácidas en malestares estomacales , diaforética ( que promueve la sudoración , respiración , especialmente la profunda ) , febrífuga ( que hace desaparecer o disminuir la fiebre ) , anticoagulante, antirreumática, antiescorbútica , agente acondicionador del agua , refrescante y diurética.

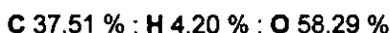
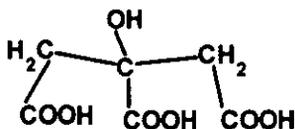
#### **II. Sinónimos.**

Ácido 2 – hidroxí – 1, 2, 3, – propanotricarboxílico , Ácido hidroxipropanotricarboxílico , Ácido 3 metilol 1, 3, 5 pentanotriico.

#### **III. Nombre Químico y su Registro CAS.**

Ácido cítrico CAS : [ 77 – 92 – 9 ]

Ácido cítrico monohidratado CAS : [ 5949 – 29 – 1 ]

**iv. Formula.****v. Propiedades Físico Químicas.**

→ Hay dos formas, anhidra que no contiene menos que el 99.5 % y no más del 100.5 % de  $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$  calculado con referencia a la sustancia anhidra o con una molécula de agua de hidratación.

→ Cristales incoloros o blancos, granular o finos, translúcidos, inodoro, sabor fuerte a ácido, la forma hidratada es fluorescente en aire seco.

→ Combustible.

→  $\text{pK}_1 = 3.128$

→  $\text{pK}_2 = 4.7661$

→  $\text{pK}_3 = 6.396$

→  $d \ 1.542$  ( forma monohidratada );  $d \ 1.665$  ( forma anhidra ).

→ p.f.  $153^\circ\text{C}$  ( forma anhidra ).

→ p.eb. se descompone antes de hervir.

→ Los cristales monohidratados pierden el agua de cristalización en aire seco o a una temperatura entre  $40$  a  $50^\circ\text{C}$ .

→ Es poco deliscuecente en aire húmedo.

→ pH de la solución  $0.1 \text{ N}$  es  $2.2$  ( forma monohidratada ).

→ Solubilidad: un gramo se disuelve en  $0.5 \text{ ml}$  de agua ( muy soluble ), en  $2$  de alcohol ( muy soluble ) y en  $3 \text{ ml}$  de éter ( poco soluble ).

→ La forma monohidratada 1 g se disuelve en 2.17 ml en éter , 0.007 ml de cloroformo , 15.43 ml de alcohol , 5.28 ml de etil acetato.

#### **vi. Condiciones de Estabilidad.**

Buena estabilidad a temperatura ambiente , el ácido cítrico es relativamente higroscópica y a una humedad relativa moderada absorbe hasta 0.5 % de humedad en la forma anhidra y no más de 8.8 % en la forma hidratada , se descompone a temperaturas mayores que su p. f .

El almacenaje es en recipientes bien cerrados , ambiente fresco y seco por su relativa delicuescencia.

#### **vii. Incompatibilidades.**

Incompatibilidades farmacéuticas con tartrato de potasio , sales alcalinas como carbonatos y bicarbonatos, acetatos y sulfitos.

Por sus propiedades ácidas reaccionara con sales con propiedades básicas en medios acuosos o en ambientes húmedos con desprendimiento de CO<sub>2</sub> si la reacción es propicia para su formación como en las sales efervescentes.

Se usa siempre por vía oral por su irritación en tejidos . En soluciones acuosas diluidas es propicia a la fermentación en reposo.

El ácido cítrico eleva los niveles de antibióticos en sangre , facilitando su absorción.

#### **viii. Cuidados.**

Excepto por su acción local irritante , es mas sobre el efecto sobre el sistema metabólico , todo es oxidado en el cuerpo y eliminado a través del pulmón por bióxido de carbono.

Por esta razón los citratos de sodio y potasio tiende a alcalinizar el sistema y la orina , administrado en cantidades tóxicas , el ácido cítrico y los citratos producen en animales los mismos sintomatología de la deficiencia de calcio y es el resultado de la quelación del calcio.

Únicamente en altas dosis aparece ácido cítrico sin cambio en la orina , para la eficiencia de la oxidación del ácido cítrico puede ser reemplazado por la glucosa provocando hipoglucemia.

Su ingestión frecuente o en grandes dosis puede provocar erosión en los dientes e irritación local.

LD50 i.p. en ratas es de 975 mg / kg.

### **ix. Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas.**

A una concentración del 1.6 % es usado en colirios y cerca del 20 % es empleado para enjuagues bucales , es un ingrediente en los siguientes sistemas solución anticoagulante citrato : dextrosa y citrato : fosfato : dextrosa.

En los almíbar contienen el 1 % w / v de ácido cítrico hidratado , tintura de limón y almíbar , es un vehículo saborizante , particularmente en drogas.

Es ingrediente en las sales efervescentes con el carbonato de calcio o bicarbonato de sodio y presentaciones afines farmacéuticas.

### **x. Comentarios.**

En la bioquímica humana el ácido cítrico es un importante intermediario en los ciclos metabólicos , como el ciclo de Krebs . El ácido cítrico es importante en la relación de la formación de cálculos urinarios . En mujeres disminuye el tiempo de su ciclo de menstruación , incrementándose el tiempo de la ovulación y se mantiene elevada en los siguientes días hasta el nuevo periodo . En ambos sexos en la administración de estrógenos incrementa la excreción urinaria de ácido cítrico , los andrógenos decrece la excreción y con la progesterona no afecta en la acción de los estrógenos.

En la infección urinaria con *B. proteus* consume ácido cítrico en la orina en su metabolismo y produce una alta alcalinización por la conversión de urea y amonía.

## **5.4. Cloruro de Sodio.**

### **i. Categoría Funcional.**

Es el principal ion extracelular de las células , por lo que se utiliza como terapia en las deficiencias de estos iones , es un conservador a altas concentraciones , expectorante

### **ii. Sinónimos.**

Sal de cocina , sal de mar , hálito , sal de roca , sal común , sal.

### **iii. Nombre Químico y su Registro CAS.**

Cloruro de sodio CAS : [ 7647 - 14 - 5 ].

### **iv. Formula.**

NaCl P.M 58.44

Cl 60.66 % : Na 39.34 %

### **v. Propiedades Físico Químicas.**

→ En su base seca no más que el 99.5 % de NaCl .

→ No es combustible.

→ Cristales cúbicos , blancos , incoloros o transparentes , sabor salino , algo higroscópico.

→ En solución es neutral.

→ pH 6.7 - 7.3

→ d 2.165

→ d 1.202 en solución saturada.

→ p.f. 801 °C, donde pequeñas cantidades se volatiliza.

→ Solubilidad : 1 g se disuelve en 2.8 ml de agua ( soluble ) , 2.6 ml de agua caliente , en 10 ml de glicerina ( soluble ) , muy soluble en alcohol . Su solubilidad decrece en agua con HCl y es menos soluble en HCl concentrado.

**vi. Condiciones de Estabilidad.**

Es muy estable en presencia de otras sales por ser una sal neutral , no posee propiedades oxido reductoras y en solución no provoca la descomposición de la sal es muy estable , solo en presencia de otros metabolitos puede provocar la fermentación. Su conservación es en recipientes cerrados. No es higroscópica , por lo que en presencia de aire húmedo es muy estable.

**vii. Incompatibilidades.**

No hay incompatibilidad con sustancias químicas y con los fármacos mas conocidos. La sal usualmente contiene rastros de calcio y magnesio pero esto no provoca inestabilidad con otros principios activos o sustancias químicas.

**viii. Cuidados.**

El cloruro de sodio es un irritante gástrico que puede provocar náuseas , vómito y tener efecto de purgante en volúmenes grandes y concentrados.

LD<sub>50</sub> oral en ratas es de 3.75 g / kg.

**ix. Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas.**

La dosis es oral es de 1 g en tres tomas diarias , el rango usual es de 3 a 6 g diarios.

En soluciones inyectables , es necesario que este en una solución isotónica para los tejidos del cuerpo , la cual es aproximadamente 9 g en 1000 ml.

En inhalación de la solución de cloruro de sodio facilita la liquefacción y expectoración de moco viscosos , en la fibrosis quística.

El cloruro de sodio se absorbe lentamente de los depósitos subcutáneos cuando se administra en soluciones isotónicas.

Las soluciones de cloruro de sodio al 0.9 % es isotónica , solución salina fisiológica , al 0.45 % es hipotónica y al 3% es hipertónica.

**x. Comentarios.**

El cloruro de sodio comprende el 90 % de los constituyentes inorgánicos en el suero de la sangre. Determina la presión osmótica de los fluidos intestinales y el

grado de hidratación de los tejidos donde el sodio mediante un proceso activo que arrastra al cloro por atracción electroquímica y al agua por atracción osmótica. Donde es menos absorbido el ion cloruro, que en un aumento relativo incrementa el nivel de bicarbonato provocando alcalosis, en el estomago se forma ácido clorhídrico.

La deficiencia de cloruro de sodio provoca la irritación muscular. Se absorbe fácilmente en el intestino

En el suero hay  $[Na^+]$  142 mEq / L y de  $[Cl^-]$  103 mEq / L.

## **5.5. Cloruro de Potasio.**

### **i. Categoría Funcional.**

Es utilizado como terapia de deficiencia de potasio; en soluciones tampón; aditivo en alimentos; es diurético; sustituto de la sal.

Sustancia que ejerce su acción farmacológica al liberar, por disociación, potasio que ejerce sus efectos sobre la actividad cardíaca, muscular y renal.

### **ii. Sinónimos.**

Muriato potásico,

### **iii. Nombre Químico y su Registro CAS.**

Cloruro de potasio CAS : [ 7447- 40 -7 ].

### **iv. Formula.**

K Cl          P.M. 74.56  
Cl 47.56 % : K 52.44 %

### **v. Propiedades Físico Químicas.**

→ No es combustible.

→ Cristales transparentes, blancos, cristales en forma de agujas, prismáticos o cúbico, con fuerte sabor salino.

→d 1.987 .

→p.f. 772 °C.

→Se sublima a 1500 °C .

→Solubilidad : un gramo se disuelve en 2.8 ml de agua ( soluble ) , en 1.8 ml en agua caliente , en 14 ml de glicerol , en 250 ml de alcohol ( ligeramente soluble ) , insoluble en éter y acetona. Disminuye su solubilidad en agua con ácido clorhídrico , cloruros de sodio o magnesio.

#### **vi. Condiciones de Estabilidad.**

Es muy estable en presencia de otras sales por ser una sal neutral , no posee propiedades oxido reductoras y en solución no provoca la descomposición de la sal es muy estable . Su conservación es en recipientes cerrados . No es higroscópica , por lo que en presencia de aire húmedo es muy estable.

#### **vii. Incompatibilidades.**

No hay incompatibilidad con sustancias químicas y con los fármacos más conocidos. La sal usualmente contiene rastros de calcio y magnesio pero esto no provoca inestabilidad con otros principios activos o sustancias químicas.

Pero entre los fármacos que modifican la distribución transcelular de iones potasio son las catecolaminas (  $\beta$  - adrenérgicas y  $\alpha$  - adrenérgicas ) , las hormonas pancreáticas ( insulina y glucagón ) , así como la aldosterona.

#### **viii. Cuidados.**

Las sales de potasio esta contraindicado en daño renal , con oliguria , anuria o azotemia , y deshidratación aguda. Puede provocar hipercalcemia , hay que monitorear las concentraciones de calcio en el plasma sanguíneo debido al peligro a la depresión cardiaca , arritmias o paro.

Los complementos orales de potasio deberán administrarse con suma precaución debido a que sus presentaciones diferentes en sales liberan cantidades variables de potasio.

### **ix. Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas.**

Se usa por vía oral o parenteral . Es ingrediente en soluciones de remplazo incluyendo la solución de Ringer`s, la inyección de lactato de Ringer`s y la solución salina de lactato de potasio.

La dosis usual oral es de 1 g en 6 dosis diarias , debido a posible daño local en la ingestión en las tabletas es recomendable ingerirlas en soluciones diluidas.

La dosis intravenosa es de 0.3% en soluciones de 1000 ml. equivalente a 3 g o a cerca de 40 mEq. de KCl , administrado en un periodo de 4 hrs. el rango usual en la administración intravenosa es del 1 a 3 g.

El inicio y duración del efecto del potasio varían de acuerdo a la forma farmacéutica usada . Tabletas bucales con recubrimiento de azúcar que contienen cloruro de potasio embebido en una matriz de cera , liberan el medicamento en forma lenta ( 1-2 hrs. ) Preparaciones líquidas de potasio se absorben con mayor rapidez que las tabletas ( por lo general 30 min. ) ; también se excretan con más rapidez.

### **x. Comentarios.**

La ingesta oral diaria de potasio de un adulto promedio es de 50 a 100 mEq por día . Un decaimiento de potasio suficiente para causar hipocaliemia generalmente requiere de una pérdida de 200 o más mEq de potasio del almacenamiento total corporal , para la prevención de la hipocaliemia , la dosis usualmente está dentro del rango de 20 mEq por día.

El potasio se absorbe lenta pero eficazmente en el aparato digestivo.

## **5.6. Cloruro de Calcio.**

### **i. Categoría Funcional.**

Agente desecante y desecante , secuestrante en alimentos y como principal fuente de iones de calcio en deficiencias y terapia clínica.

### **ii. Sinónimos.**

Cloruro anhidro de calcio ; dihidrato de cloruro de calcio ; cloruro de calcio cristalizado.

**iii. Nombre Químico y su Registro CAS.**

Cloruro cálcico CAS : [ 10043 – 53 – 4 ].

Cloruro cálcico dihidratado CAS : [ 22691 – 02 –7 ].

**iv. Formula.**

a)  $\text{CaCl}_2$  P. M. 110.99 Ca 36.11 % : Cl 63.89 %

b)  $\text{CaCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$

c)  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  P. M. 147.02

e)  $\text{CaCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$

d)  $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

**v. Propiedades Físico Químicas.**

→ El cloruro de calcio contiene el equivalente de no menos del 99.0 % de  $\text{CaCl}_2$  y no más que el 107 % de  $\text{CaCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ .

→ Gránulos , fragmentos , escamas o cristales blancos y duros , deliscuecentes.

→ La solución acuosa es neutra o ligeramente alcalina.

→ d a) 2.15

c) 0.835

d) 1.71

→ p.f. a) 772 °C

b) 260 °C

→ p.eb. a) por encima de 1600 °C

d) pierde  $4\text{H}_2\text{O}$  a 30 °C y  $6\text{H}_2\text{O}$  a 200 °C.

→ Solubilidad : En todas las formas son solubles en un gramo se disuelve en 1.2 ml de agua ( con la liberación de mucho calor ) y 10 ml de alcohol.

**vi. Condiciones de Estabilidad.**

Por su alta capacidad de hidratarse , hasta con  $6\text{H}_2\text{O}$  , en aire húmedo , con deliscuecencia , y su alta solubilidad en agua es conveniente su conservación en frascos herméticamente cerrados en un lugar fresco y seco.

### **vii. Incompatibilidades.**

Es muy estable en presencia de otras sales por ser una sal neutral , no posee propiedades oxido reductoras . No hay incompatibilidad con sustancias químicas y con los fármacos más conocidos.

Pero por su alta higroscopicidad provoca inestabilidad con otros principios activos o sustancias químicas , debido al agua y no por la sal misma sea reactiva.

### **viii. Cuidados.**

Por causar irritabilidad no puede ser usada en inyecciones intramusculares y por consiguiente en dosis repetitivas es capaz de generar pequeños disturbios en la digestión por su absorción tan alta.

En la aplicación intravenosa requiere gran precaución por la posibilidad de una depresión en la función cardíaca , causa tromboflebitis en las venas , en pacientes con insuficiencia renal o en individuos por sensibilidad conocida a la sustancia.

Con su uso puede aparecer descenso moderado de la presión arterial , debido a la vaso dilatación.

No debe ser suministrada en alimentación forzada a lactantes ya que puede producir lesiones necróticas y ulceraciones gastrointestinales.

### **ix. Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas.**

El cloruro de calcio es efectivo en la inyección intravenosa para el tratamiento de hipocalcemia , pero es irritante para las venas que otras sales de calcio , pero la inyección intravenosa es un antídoto específico en el envenenamiento por magnesio.

Es componente de la solución Ringer`s.

La dosis usual oral es de un gramo , en cuatro tomas diarias , el rango es de 1 a 2 g , es recomendable de ingerirlo diluido en solución o con algún vehículo emoliente ( como la leche ) para evitar irritación local en el estomago.

En niños e infantes es de 300 mg por kg de peso diariamente, dividido en 4 dosis, en soluciones al 2 % .

#### **x. Comentarios.**

El cloruro de calcio por su alta solubilidad en agua , teóricamente es la sal de calcio que se absorbe más rápidamente.

LD<sub>50</sub> i. v. en ratones es de 42.2 mg / Kg.

El calcio se absorbe con facilidad en el duodeno y yeyuno proximal a pH 5.0 a 7.0 cuando las concentraciones de hormona paratiroidea y vitamina D son adecuadas . Las sales de calcio se eliminan principalmente en heces y en menor grado , en orina.

### **5.7. Sulfato de Magnesio.**

#### **i. Categoría Funcional.**

Es un ion importante en la osmolaridad , por el efecto terapéutico del ion como anticonvulcionante , deficiencia de magnesio o por la acción de la precipitación del ion sulfato como antídoto en la intoxicación de bario , es un catártico en la acción de la morfina , barbitúricos , quinina , salicilatos , etc. , es utilizado como lavativa gástrica para evitar la absorción de drogas en el intestino . Tiene acción antiinflamatoria local en soluciones saturadas para epidermitis , celulitis , etc. ; lociones cosméticas y suplemento dietético.

Laxante , es útil como colagogo.

#### **ii. Sinónimos.**

Sal de Epsom ; Sal inglesa.

#### **iii. Nombre Químico y su Registro CAS.**

Sulfato de magnesio anhidro CAS : [ 7487- 88 - 9 ].

Sulfato de magnesio heptahidratado CAS : [ 10034 - 99 - 8 ].

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

**iv. Formula.**

a)  $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  P. M. 246.47

b)  $\text{MgSO}_4$  P. M. 120.38

Mg 20.20 % : O 53.16 % : S 26.63 %

c)  $\text{MgSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$

d)  $\text{MgSO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

**v. Propiedades Físico Químicas.**

→ a) Cristales incoloros , parecido en agujas , sabor amargo salino , olor salino , eflorescente en caliente en aire seco , pH entre 5 y 9.2 una solución ( 1 : 20 ).

→ b) Polvo blanco , neutro al tomasol sus soluciones entre 6 - 7.

→ No es combustible.

→ p.f.

a) pierde  $1\text{H}_2\text{O}$  entre  $70 - 80^\circ\text{C}$  , pierde  $4\text{H}_2\text{O}$  a  $100^\circ\text{C}$  , pierde  $5\text{H}_2\text{O}$  a  $120^\circ\text{C}$  , pierde  $6\text{H}_2\text{O}$  a  $150^\circ\text{C}$  ; pierde  $7\text{H}_2\text{O}$  a  $200^\circ\text{C}$  , la cual reabsorbe rápidamente en aire húmedo.

b) se descompone a  $1124^\circ\text{C}$ .

→ d

a) 1.678      b) 2.65

→ Solubilidad : un gramo se disuelve en 0.8 ml de agua ( muy soluble ) , y en 1 ml de glicerina ( soluble ).

a) poco soluble en alcohol , muy ligeramente soluble en agua hirviendo.

b) más rápidamente soluble en agua caliente ; casi insoluble en etanol.

**vi. Condiciones de Estabilidad.**

Por su alta capacidad de hidratarse , hasta con  $7\text{H}_2\text{O}$  , en aire húmedo , sin deliscuecencia , y su alta solubilidad en agua es conveniente su conservación en frascos herméticamente cerrados en un lugar fresco y seco.

Aún que es una sal relativamente neutra en solución acuosa , posee ciertas propiedades reductoras a convertirse en sulfito el sulfato y ciertas propiedades básicas [  $\text{HSO}_4^-$  ]

**vii. Incompatibilidades.**

No debe ser administrada con el sulfato de poliximina B , los tartratos de sodio y potasio , los fosfatos y arsenatos solubles , ni con los bicarbonatos alcalinos a menos que estén diluidos.

Inhibe la absorción de cumarinas , anticoagulantes , la absorción de hierro y de la tetraciclina.

Su excreción aumenta cuando la diuresis es inducida por la dextrosa y otros medicamentos , como antibióticos ( aminoglucósidos , viomicina , capreomicina ) y en la ingesta de alcohol.

**viii. Cuidados.**

No debe ser administrada por períodos largos , ni en pacientes con hipersensibilidad a la sustancia.

Puede causar depresión en el sistema nervioso central sin importar la vía de administración y causar la muerte en 10 min. a 2 hrs dependiendo de la dosis y frecuencia , el ion calcio es su antídoto.

**ix. Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas.**

Su dosis en soluciones catárticas es de 15 g en forma oral , con un rango de 10 a 30 g. La dosis como anticonvulsionante administrado intramuscularmente es de 1 g en 25 al 50 % en solución , intravenosamente la dosis usual es del 4g en 10 % en solución y en dosis parenteral la U.S.P. establece el rango de 1 a 10 g diarios.

En la forma de inyectables de sulfato de magnesio va desde 10 , 25 y 50 % w / v en concentraciones en variedades de formas.

Su dosis a 15 g por vía oral es catártico , con 5 g es laxante y con 2 a 4 g. es utilizado para la colecistitis.

**x. Comentarios.**

Sustancia catártica ( purgante ) salina , de absorción intestinal lenta , con lo que disminuye la absorción normal de agua del intestino aumentando el contenido intestinal , lo que lleva a su vez a la estimulación del peristaltismo

Se usa por vía oral como laxante o como colagogo ( aumenta la expulsión de bilis ), esta contraindicado en períodos largos.

El magnesio es un catión , el segundo más abundante intracelular, a una dosis equivalente a 15 g de sulfato de magnesio se produce evacuación semilíquida en 1-2 hrs. Con esta dosis se retienen 400 ml. de agua en el intestino ; con dosis menores se obtiene un efecto laxante de mayor latencia. Retienen líquidos en el intestino por su efecto osmótico , aumentando directamente el tránsito intestinal.

Las sales de magnesio son pobremente absorbidas en el tracto gastrointestinal ( el sulfato de magnesio se absorbe en una tercera parte ). Esta absorción se realiza en el intestino delgado por un sistema de transporte activo relacionado con el sistema de transporte de calcio. Su excreción es renal , reabsorbiéndose en el túbulo proximal entre un 95 y 97 % del catión filtrado.

Su mecanismo de acción es reconstituyente de los valores de magnesio conservándolo , como anticonvulsionante , reduce las contracciones musculares interfiriendo con la liberación de acetilcolina en la unión mioneural.

♦ **Cloruro de magnesio :**

Sustancia catártica salina leve. Se administra por vía oral , para disminuir la absorción de agua en el intestino y estimular la secreción de jugos entericos , aumentando el contenido intestinal , estimulando los reflejos peristálticos.

Por vía endovenosa se utiliza para la hipomagnesemia y para corregir la concentración del ion magnesio en soluciones , en hemodiálisis y en la diálisis peritoneal.

También se utiliza en la fórmula de soluciones electrolíticas equilibradas para el aporte hidroelectrolítico por vía parenteral.

## **5.8. Citrato de Sodio.**

### **I. Categoría Funcional.**

Es diurético , sudorífico y expectorante ; Sustancia antiácida ; Es reconstituyente de metabolitos citratos y sodio en deficiencias. Es anticoagulante *in vitro* ; Es sequestrante y tampón ; Refrescante en bebidas.

Sustancia antiácida que se usa para el tratamiento de la acetonemia , la hiperclorhidria , la gastralgia y la acidosis.

**ii. Sinónimos.**

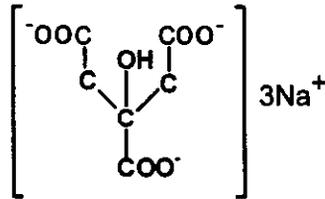
Citrato trisódico , Citrato sódico , 2 - hidroxí - 1, 2 ,3 - propanotricarboxilato trisódico , Sodio hidroxipropanotricarboxilato.

**iii. Nombre Químico y su Registro CAS.**

Citrato sódico CAS : [ 68 - 04 - 2 ].

Citrato sódico dihidratado CAS : [ 6132 - 04 - 3 ].

**IV. Formula.**



**v. Propiedades Físico Químicas.**

- El citrato de sodio se encuentra en la forma anhidra y dihidratada.
- Cristales incoloros o blancos , polvo cristalino o granular , inodoro , estable en el aire, agradable sabor ácido, salino, ligeramente delicuescentes en aire húmedo.
- p.f . pierde agua 2 H<sub>2</sub>O a 150 °C.
- p.eb. descompone al rojo.
- Combustible.
- pH 8.0 en solución.

→ Solubilidad : un gramo se disuelve 1.5 ml de agua , soluble , insoluble en alcohol .

#### **vi. Condiciones de Estabilidad.**

La forma anhidra contiene más del 1 % de su peso en agua , y la forma hidratada del 10 al 13 % de su peso. A 180 °C por 18 hrs.

Por su capacidad de hidratarse , hasta con  $2H_2O$  , en aire húmedo , con ligera deliscuecencia , por lo que interacciona con diversas sales y principios activos aumentando por la presencia de agua con capacidad de reaccionar con el por sus propiedades alcalinas y reductoras y por su solubilidad en agua es conveniente su conservación en frascos herméticamente cerrados en un lugar fresco y seco.

#### **vii. Incompatibilidades.**

Como posee propiedades ligeramente básica la sal en solución , reaccionara esta sal con sales ácidas muy débiles , débiles y fuerte y por ende con principios activos.

Además tiene ciertas propiedades oxido reductoras en condiciones propicias a bicarbonato.

#### **viii. Cuidados.**

No administrar a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la sustancia. Pacientes con disminución de la función renal , edemas pulmonar o periférico y durante la etapa de gestación

Monitorear la cantidad de ion sodio en la administración intravenosa debido a depresiones en la presión del pulso y el trabajo del ventrículo izquierdo. Verificar el pH de la sangre.

#### **ix. Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas.**

Se administra por vía oral , rectal o intravenoso.

La dosis usual de citrato de sodio donde es usado como un alcalinizador sistemático es de 1 a 2 g. durante 2 a 4 hrs son requeridas.

El citrato de sodio es administrado oralmente e intravenosamente ( en soluciones al 2.5 % ) en el tratamiento del envenenamiento de plomo.

Como anticoagulante en soluciones de citrato de sodio al 4 % w / v , soluciones anticoagulantes de ácido cítrico – dextrosa y soluciones anticoagulante de citrato fosfato dextrosa.

#### **x. Comentarios.**

LD<sub>50</sub> i. p. en ratas es de 6.0 mmol / Kg.

En el cuerpo humano el citrato de sodio es oxidado a bicarbonato de sodio y de esta forma se excreta en el organismo por lo que a dosis altas acidifica la sangre y la orina.

La adición de citrato a la fórmula permite la corrección más temprana de la acidosis metabólica en niños deshidratados por diarrea aguda y disminuye la frecuencia y gravedad de los vómitos y el índice de fracasos de la terapia de hidratación oral.

El citrato favorece la óptima absorción así como la incorporación del potasio a la célula.

### **5.9. Fosfato Tricálcico.**

#### **i. Categoría Funcional.**

Es un diluyente en Tabletas y cápsulas, como principio activo es un antiácido en el tratamiento de hiperacidez gástrica , suplemento alimenticio de fosfato y calcio , otros usos son rellenos para tabletas y cápsulas , también como agente anti-empalmante.

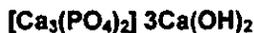
Polvo abrasivo en las pastas dentales , para disminuir la caries dental y como diluyente para polvos o extractos vegetales.

#### **ii. Sinónimos.**

Orto fosfato cálcico ; Fosfato tricálcico ( es una hidroxiapatita ) ; Fosfato cálcico precipitado ; Orto fosfato tricálcico ; Fosfato cálcico terciario ; Fosfato de calcio.

**iii. Nombre Químico y su Registro CAS.**

Fosfato cálcico tribásico [ 12167 – 74 – 7 ].

**iv. Formula.**

Ca 38.76 % : O 41.26 % : P 19.97 %

**v. Propiedades Físico Químicas.**

→ El fosfato de calcio tribásico es una mezcla variable de diferentes fosfatos de calcio , que aproximadamente tiene la siguiente composición  $10\text{CaO} \cdot 3\text{P}_2\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$  , después de la ignición contiene lo equivalente a no menos que el 90.0 % de fosfato de calcio tribásico ,  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  .

→ Polvo blanco cristalino inodoro e insípido , Estable en el aire.

→ d 3,18 g / cm.<sup>3</sup>

→ p.f. 1670 °C.

→ No es inflamable.

→ Solubilidad : Soluble en ácidos minerales diluidos , escasamente soluble en agua , alcohol y ácido acético , soluciones diluidas HCl o  $\text{HNO}_3$ .

→ Higroscopicidad : En humedades relativas entre acerca de 15 – 65 % . La humedad de equilibrio contiene cerca del 2.0 % , pero en humedades relativas del 75 % , absorbe pequeñas cantidades de humedad.

**vi. Condiciones de Estabilidad.**

Guardarlo en un recipiente bien cerrado. Es estable y fácil almacenamiento.

**vii. Incompatibilidades.**

Influye en la absorción de la vitamina D en el intestino , es poco soluble los fosfatos con hormonas, Forma complejo de calcio con tetraciclina.

Potencia los efectos cardiacos de los digitálicos e interfiere en la absorción de tetraciclinas y por lo tanto su acción antimicrobiana.

Las cefalosporinas son incompatibles con sales de calcio . El calcio reduce la actividad neuromuscular ( parálisis neuromuscular y depresión respiratoria ) producido por los aminoglucosidos , antibióticos , kanamicina , neomicina , poliximina y estreptomina.

En combinación con el exceso de consumo de leche causa el síndrome alcalino – de leche.

### **viii. Cuidados.**

Está contraindicada en pacientes con tratamiento con digitálicos o en pacientes con hipersensibilidad a la sustancia.

No hay casos documentados de intoxicación industrial por exposición observado . La ingestión o inhalación de cantidades excesivas puede resultar en depósitos de cristales de fosfato tricálcico en los tejidos . Estos cristales produce inflamación y causa lesiones en el tejido en las áreas depositadas.

En ingestiones de grandes cantidades causa síntomas de irritación gastrointestinal , nauseas , vómito , calambres y diarrea . Hay irritación local al contacto con los ojos con el material sólido . En la inhalación de aire altamente concentrada resulta con una irritación no específica del tracto respiratorio.

### **ix. Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas.**

Cápsulas : diluyente / relleno

Tabletas : diluyente / relleno

Agente fluidizante y agente no empalmazante.

La dosis oral usual es de 1 a 5 g en tres intervalos de tiempo , para la dosis como un antiácido gástrico es de 6 g o más diarios.

### **x. Comentarios.**

El fosfato tricálcico [  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  ] provee un cantidad más alta de calcio que el fosfato dibásico de calcio [  $\text{CaHPO}_4$  ].

## **5.10. Fosfato dicálcico.**

### **I. Categoría Funcional.**

Acción anabólica y hematopoyética , reconstituyente del Sistema Nervioso y Muscular. Se ha usado por vía oral , en la composición de jarabes de clorhidrato y lactofosfato de calcio. Está contraindicado en pacientes que sufren trastornos hepáticos o que se encuentran en tratamiento con digitálicos y personas con antecedentes de hipersensibilidad al calcio. Potencia los efectos cardíacos de los digitálicos e interfiere en la absorción de las tetraciclinas. Entre las reacciones adversas esta sal puede ocasionar están : estreñimiento , eructos y flatulencia en algunos pacientes.

### **II. Sinónimos.**

Ortofosfato dicálcico ; fosfato bicálcico ; fosfato cálcico secundario ; Fosfato de calcio e hidrógeno ; Fosfato monoácido de calcio ; Fosfato monocálcico ; Dihidrato de ortofosfato de calcio e hidrógeno.

### **III. Nombre químico y su registro CAS.**

Fosfato cálcico dibásico , anhídrico CAS [ 7757-93-9 ]

Fosfato cálcico dibásico , dihidratado CAS [ 7789-77-7 ]

### **IV. Fórmula.**



( P.M. 172.10 )

Y



( P.M. 136.06 )

Ca 29.46 % , H 0.74 % , O 47.04 % , P 22.77 %

### **V. Propiedades físico químicas.**

Polvo cristalino blanco , cristales triclinicos ( anhídrico ) y monoclinicos ( dihidratado ) , insípido , inodoro. Estable en el aire , y su suspensión acuosa es neutra al tomasol. En la naturaleza se encuentra en la forma mineral llamada monetita.

→ Solubilidad : Soluble en ácidos clorhídrico diluido al 2M , solución al 2M de ácido nítrico y acético . Insoluble en alcohol . Ligeramente soluble en agua ( Hidrato ).

→ Densidad : 2.35.

→ Punto de fusión : pierde agua a 109 ° C.

→ pH : 7.4 ( Solución al 20 % ).

→ No inflamable.

#### **vi. Condiciones de estabilidad.**

Aunque es relativamente estable en el aire del ambiente por lo que se debe conservar en recipientes herméticamente cerrados.

#### **vii. Incompatibilidades.**

Acidos ; Interfiere con la absorción de tetraciclinas.

#### **viii Cuidados.**

Evitar la ingestión , inhalación y contacto con la piel y membranas mucosas .

#### **ix. Aplicaciones en fórmulas farmacéuticas.**

USP : Diluyente en Tabletas y Cápsulas.

Excipiente para la compresión directa , se usa el *EmcomPress*.

Agente Absorbente y Espesante en Cremas y Linimentos.

#### **x. Comentarios.**

Suplemento de alimentos ; Productos medicos ; Vidrios ; Fertilizante ; Estabilizante de plásticos ; Acondicionador de masa.

### **5.11. Sacarina.**

#### **I. Categoría Funcional.**

La sacarina , la sacarina cálcica y la sacarina sódica esta en la lista de agentes edulcorantes por la FDA.

Agente edulcorante sintética sin propiedades nutritivas. Se usa , por vía oral , como sustituto no calórico de azúcar en diabéticos y obesos y , en general, cuando no conviene la ingestión de sacarosa.

Es un edulcorante muy potente 60 mg de sacarina tienen igual potencia edulcorante que unos 30 mg de sacarosa. La dilución aumenta la potencia edulcorante relativa de la sacarina.

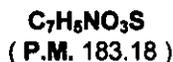
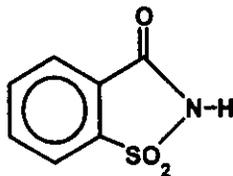
## II. Sinónimos.

o-benzosulfimida , glusida , imida benzoilsulfónica ; sacarina soluble ; benzosulfimida ; sulfimida benzoica, imida ortosulfobenzoico ; garantosa ; sicoso soluble ; cristalosa ; glucosimida ; dihidro oxobencisosulfanol ; dióxido de bencisotiazolinona ; 1 , 2 - bencisotiazol - 3 ( 2H ) - ona 1 , 1- dioxida ; 2 , 3 - dihidro - 3 - oxobenzisosulfonazola ; 1 , 2 - dihidro - 2 - ketobenzisosulfonazole ; Saxin ; Sacarimida ; Sacarinol ; Zaharina.

## III. Nombre químico y su registro CAS.

Sacarina , CAS : 81- 07- 2 ( anhído del ácido sulfimido ortobenzoico ).

## IV. Formula.



C 45.89 % , H 2.75 % , N 7.65 % , O 26.20 % , S 17.50 %

## V. Propiedades físico químicas.

Polvo de color blanco , cristalino , cristales monoclinicos , sabor muy dulce ( 500 veces el de la caña de azúcar ) , sin olor o de leve olor aromático. En solución diluida es entre 300 y 500 veces más dulce que la sacarosa. Sus soluciones son ácidas al papel de tornasol.

→ p.f. : 226 – 230 ° C.

→ Densidad : 0.828 g / ml .

→ pH : 2.0 ( 0.35 % en solución acuosa ).

→ pKa = 1.6 ( 25 ° C ) .

→ Solubilidad : Es bastante soluble en solución diluida de amoníaco , en soluciones de hidróxidos alcalinos y en soluciones de bicarbonatos alcalinos con desprendimiento de CO<sub>2</sub> ; es soluble en acetato de amilo , acetato de etilo , benceno y alcohol ( 1g en 31 ml ) ; sólo ligeramente soluble en agua ( 1g en 290 ml ) , agua hirviendo ( 1g en 25 ml ) , 1g en 12 ml de acetona y cerca de 50 ml de glicerol . Poco soluble en cloroformo y éter.

#### vi. Condiciones de estabilidad.

Como tiene propiedades de un ácido débil , evitar el contacto de álcalis dado que hay desprendimiento de CO<sub>2</sub> , indicando una reacción química.

Estable en su almacenamiento y colocar en recipientes herméticos.

#### vii. Incompatibilidades.

El hidrógeno enlazado al nitrógeno es débilmente ácido y , por consiguiente , reacciona con los álcalis.

#### viii. Cuidados.

##### CARCINOGENICIDAD :

En 1977 la FDA pronuncio el riesgo en el uso de la sacarina . En 1983 se impuso una moratoria en los riesgos en forma instituida , demorado por la demostración conclusiva del riesgo en los humanos . Esta moratoria fue extendida en 1987.

En 1985 la American Medical Association concluyo que la sacarina induce en especies especificas cambios en los tejidos de la vejiga en la administración a largas dosis en ratas , sus efectos son confinados hasta en la 2da. Generación . La dosis no nocivo fue 1 % de sacarina en la dieta diaria . Esta cantidad equivale a 500 mg / Kg / d . Los efectos carcinogenos en las ratas es por la exposición en útero y en dosis muchos más altas que puede ser consumido por los humanos.

En humanos hay un riesgo incrementado del 2.0 % adicional al riesgo basal , estimado con la ingestión de sacarina en un excedente de 150 mg / d , en el cáncer de vejiga.

URTICARIA :

Puede ocasionar prurito , urticaria , eczema y otras erupciones.

FOTOSENSIBILIDAD :

Es observada en el 12 % de 42 pacientes en la hipersensibilidad a la sacarina.

**ix. Aplicaciones en fórmulas farmacéuticas.**

En las formulaciones alimenticias , la sacarina se usa en forma de sales sódicas y cálcicas . Se añade bicarbonato de sodio para proporcionar solubilidad en agua . Se usa para endulzar vehículos , artículos comestibles enlatados , bebidas y refrescos . En los productos farmacéuticos es usada en inyecciones intramuscular e intravenosa , tabletas rectales , tabletas sublinguales , tabletas masticables , cremas tópicas , soluciones nasales , soluciones orales , suspensiones orales , jarabes , elixires , y soluciones rectales.

**x. Comentarios.**

No debe ser administrada a pacientes con antecedentes conocidos de hipersensibilidad a la sustancia . Se ha recomendado que se ingestión diaria no exceda de un gramo , a causa de un posible efecto carcinógeno que se observado en ratas . Entre las reacciones adversas que puede ocasionar está , las de hipersensibilidad y fotosensibilidad.

PELIGROS : La Academia Nacional de Ciencia de los Estados Unidos ( National Academy of Sciences ) ha establecido que la sacarina es un agente cancerígeno débil en animales y un agente cancerígeno potencial para el hombre. Los productos que lo contienen deben llevar etiquetas de precaución . Los productos que contienen sacarina debe indicar la leyenda " El uso de este producto es peligroso para su salud " .

La intoxicación se puede manifestar por diversos trastornos digestivos como náuseas , vómito y diarreas . En tales casos , la conducta que se debe adoptar es brindar tratamiento sintomático.

## 5.12. Avicel ( 101 ) .

### I. Categoría Funcional.

Principal constituyente de las fibras vegetales , el algodón es la forma natural más pura conteniendo cerca del 90 % . La forma microcristalina es usado en combinación de agentes aglutinantes , como agente disgregante en la manufacturación de tabletas . Es un diluyente en capsulas . Es un agente suspendante y agente emulsificante en preparaciones de geles.

Concentraciones de 5 a 20 % son usados para la acción desintegrante , deslizante , antiadherente y adhesión en tabletas . Sobre el 30 % es usado como diluyente en cápsulas.

Se incluye en productos como spray nasales , inyecciones intravenosas , suspensiones , jarabes , polvos tópicos y tabletas vaginales.

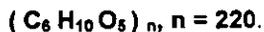
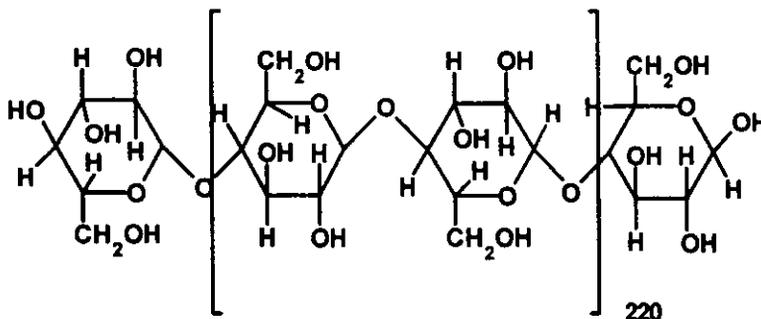
### ii. Sinónimos.

Celulosa microcristalina , Alfa Celulosa , Gel Celulosa , E460 , Avicel PH 101.

### iii. Nombre químico y su registro CAS.

Celulosa [ 9004-34-6 ]

### iv. Formula.



Polisacarido donde las unidades de glucosa eslabonado es una celubiosa.

**v. Propiedades físico químicas.**

Substancia blanca , polvo no fibroso , la forma de la partícula es como una vara rígida.

→ Densidad : 1.55 ( densidad bruta , 0.3 – 0.5 ) , densidad en volumen 18 -19 lb / ft<sup>3</sup>.

→ Índice de Refracción : 1.55 .

→ Solubilidad : insoluble en ácidos diluidos , disolventes orgánicos y aceites : se hincha en álcalis diluidos . Se dispersa en agua formando geles estables o suspensiones trasvasables ( no se disuelve ) . Absorbe materiales aceitosos y siruposos.

**vi. Condiciones de estabilidad.**

Es un ingrediente inactivo en los productos farmacéuticos.

**vii. Incompatibilidades.**

No existe citado en la literatura.

**viii Cuidados.**

Estable , higroscópico y forma geles en contacto con el agua por lo que se debe guardar en recipientes herméticamente cerrados.

**ix. Aplicaciones en fórmulas farmacéuticas.**

Auxiliar en estabilización y emulsionado ; agente suspensorio ; ligante y desintegrante para tabletas.

Uso	Concentración (%)
Compresión de la Tableta / Diluyente (Granulación húmeda)	5 - 20
Compresión de la Tableta / Diluyente (Compresión directa)	5 - 20
Disintegrante en Tabletás	5 - 15
Deslizante en Tabletás	5 - 15
Antiadherente	5 - 20
Absorbente	-----
Diluyente en Cápsulas	10 - 30



**v. Propiedades físico químicas.**

Polvo ligero , blanco , suave , insípido , inodoro .

→Densidad : 1.03 - 1.08 .

→p.f. : 88.5 ° C ( puro ) y 132 ° C ( calidad técnica ) .

→Solubilidad : Insoluble en agua y alcohol.

→Reactividad : Se descompone con ácidos diluidos.

→No inflamable.

**vi. Condiciones de estabilidad.**

Estable , no por sí mismo es polimerizable . Guardar en frascos herméticos y en un lugar fresco.

**vii. Incompatibilidades.**

Sustancias ácidas , alcalinas , sales de hierro . Evitar la mezcla con sustancias y materiales oxidantes . Usar con precaución con drogas que son incompatibles con los álcalis.

**viii. Cuidados.**

Es una sustancia inerte , clasificado como sustancia no peligrosa por el Department of Transportation Regulation . Generalmente se considera como una sustancia no peligrosa para la salud debajo de condiciones normales de uso . El polvo en nube de estearato de magnesio puede ser explosivo.

**ix. Aplicaciones en fórmulas farmacéuticas.**

USP : Tabletas y cápsulas como lubricante.

BP / EP : Lubricante , como auxiliar farmacéutico.

Otros : Deslizante y antiadherente.

**x. Comentarios.**

Usos : Agente deslustrante , estabilizante y lubricante en plásticos , emulsionante en cosméticos , agente antiapelmazante , ligante y emulsionante , como suplementos en dieta.

## **5.14. Dioxido de Silicio.**

### **i. Categoría Funcional.**

Agente antiapelmazante en alimentos , relleno en cosméticos.

### **ii. Sinónimos.**

Sílice ( Silica ) , Aerogel<sup>1</sup> de sílice ( Calidad por pureza y tamaño de malla ) , sílica anhidrida , Dioxido de Silicio , Aerosil , Cab-O-Sil , Syloid

### **iii. Nombre químico y su registro CAS.**

Sílice CAS [ 7631 - 86 - 9 ]

### **iv. Fórmula.**



O 53.25 % , Si 46.75 %

P. M. 60.0

### **v. Propiedades físico químicas.**

Cristales incoloros o polvo blanco amorfo , insípido e inodoro.

→ Densidad : 2.2 ( amorfo ) - 2.65 ( cuarzo ) .

→ p.f. : 1,710 ° C .

→ e. : 2,230 ° C .

→ Solubilidad : Insoluble en agua purificada , forma una dispersión coloidal.

Soluble en soluciones calientes de hidróxidos de álcalis , insoluble en ácidos excepto fluorhídrico que la ataca fácilmente formando tetrafluoruro de silicio gaseoso.

→ Reactividad : Cuando está finamente dividido , calentado y es amorfo se funde lentamente con los álcalis , disolviéndose lentamente y forma silicatos alcalinos , los que también se pueden obtener por fusión de la sílice en polvo con carbonatos alcalinos en exceso . Se combina químicamente con la mayoría de óxidos metálicos.

<sup>1</sup> Dispersión de un gas en un sólido o en un líquido, es lo inverso a aerosol.

→Otras Características : Tiene alta constante dieléctrica , gran resistencia al calor y choque. No combustible.

#### **vi. Condiciones de estabilidad.**

El dióxido de silicio coloidal es higroscópico , absorbe gran cantidades de agua con su licuefacción , almacenar en recipientes cerrados herméticamente.

#### **vii. Incompatibilidades.**

El uso de dióxido de silicio es un excipiente que ha tenido consecuencias clínicas únicamente por las preparaciones con dietilestilbestrol.

#### **viii. Cuidados.**

Tóxico por inhalación ; exposición constante al polvo puede producir silicosis. En aplicaciones Intraperitoneal y subcutáneamente puede provocar reacciones en los tejidos y granulomas . Peritonealmente no hay riesgo alguno.

#### **ix. Aplicaciones en fórmulas farmacéuticas.**

N F : Agente suspendante e agente incrementador de la viscosidad , agente deslizante y agente antiapelmazante.

Otros : Agente condicionador de flujo y para desintegración en tabletas.

#### **x. Comentarios.**

Se presenta abundantemente en la Naturaleza en forma cristalina y amorfa . La arena ordinaria es dióxido de silicio amorfo , el cuarzo , la ágata , el pedernal , la amatista , el topacio y el ónice son formas cristalinas del dióxido de silicio . El ópalo es ácido silícico amorfo.

El gel de sílice es ácido silícico preparado por métodos especiales . Tiene la propiedad de absorber cantidades relativamente grandes de vapores de varios productos químicos que se puede recuperar por calefacción.

La silicosis es una enfermedad de los pulmones producida por el polvo de sílice o de silicatos al acumularse en los pulmones.

## CAPÍTULO 6

# SELECCIÓN DE LOS SABORIZANTES , AROMATIZANTES Y COLORANTES.

### 6.1. Conceptos generales.

La elección del sabor para disimular el mal sabor de sustancias medicinales facilita al paciente su ingestión y absorción. Hay cuatro sabores primordiales : **dulce , amargo , ácido y salino** , son , en parte , la consecuencia de una acción fisicoquímica , y en parte , de una acción psíquica. Para disimular el sabor salado , se pueden utilizar los siguientes agentes de sabor , enumerados en orden decreciente de importancia :

1. Jarabe de naranja
2. Jarabe de zarzaparrilla compuesto
3. Jarabe de ácido cítrico
4. Jarabe de cereza
5. Jarabe de frambuesa
6. Jarabe de regaliz

Para disimular el sabor amargo , ( como referencia quinina ) se pueden utilizar los siguientes agentes de sabor , enumerados en orden de importancia :

1. Jarabe de frambuesa
2. Jarabe de cerezas
3. Jarabe de zarzaparrilla
4. Jarabe de ácido cítrico
5. Jarabe de regaliz
6. Jarabe de naranja

## 6.2. Saborizantes y Aromatizantes.

### 6.2.1. Jugo de Cereza.

Es el zumo exprimido del fruto maduro, fresco del *Prunus cerasus* fám. Rosáceas , y contiene no menos de 1 % de ácido málico,  $\text{HOOCCH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{COO}$ .

**Descripción y propiedades :** Líquido claro, de aroma característico y sabor agrio , que se altera con la luz. Cuando está recién preparado tiene color rojo o anaranjado rojizo. El índice de refracción es de no menos de 1.3500 a 25 °, y el peso específico es entre 1.045 y 1.075.

**Conservación :** En recipientes firmemente tapados que lo protejan de la luz , y evítese el calor excesivo.

**Usos :** Para preparar el jarabe de cereza U.S.P.

Jarabe de cereza .....	475 ml
Sacarosa .....	800 g
Alcohol.....	20 ml
Agua destilada .....	1000 ml

**Usos ( jarabe de cereza ) :** Como vehículo de buen sabor. Es particularmente útil para disimular el sabor salado de los bromuros y cloruros.

### 6.2.2. Jugo de Frambuesa.

Este es el líquido que se exprime del fruto maduro y fresco del *Robus rubi idæus* o del *Robus strigosus*, fám. Rosáceas.

**Descripción y propiedades :** Líquido claro f, de aroma y sabor agrio característicos. Cuando está recién preparado tiene color rojo o anaranjado rojizo. Se altera en la luz. Su peso específico es de 1.025 a 1.045 a 25 ° , y su índice de refracción no menos de 1.3445. Adquiere color pardo oliváceo o verde amarillento cuando se añaden 2 ml de solución seminormal de hidróxido de sodio a un volumen igual del jugo.

**Conservación :** En recipientes firmemente tapados que lo protejan de la luz y donde no haya color excesivo.

**Usos :** Como agente de sabor y para preparar el jarabe de frambuesa

U.S.P.	Jugo de frambuesa .....	475 ml
	Sacarosa.....	800 g
	Alcohol.....	20 ml
	Agua destilada.....	1000 ml

**Incompatibilidades ( jarabe de frambuesa ) :** El jugo se prepara con 1.5 % de ácido cítrico , y por consiguiente , tiene reacción ácida y es incompatible con las sustancias alcalinas.

**Usos ( jarabe de frambuesa ) :** Como vehículo de sabor agradable , para disimilar el sabor salado de algunas drogas como los bromuros.

### **6.2.3. Corteza de Naranja Dulce.**

La corteza externa , fresca , del fruto maduro de *Citrus sinensis* , fám. *Rutáceas*.

**Componentes:** Un aceite volátil de naranja, el 90 % contiene *d*-limonina y el 10 % citral , decil aldehídos , metil antranilato , linool y terpinol. Se obtiene por el prensado de la semilla , flores o corteza de naranja.

**Descripción y propiedades :** Color amarillo , naranja olor cítrico y sabor amargo depende de la especie del árbol de naranjo. D 0.842- 0.846 g / ml.

**Conservación :** En recipientes firmemente tapados , de preferencia a la temperatura que no pase de 25 ° C.

**Usos :** Aromatizante , agente de sabor e imparte un color amarillento a los preparados cosméticos , alimenticios y en productos farmacéuticos orales.

**Dosis usual :** 4 ml.

### **6.2.4. Corteza de Limón.**

Se obtiene por el prensado de la semilla o corteza de *Citrus limon* fam. *Rutáceas* , un aceite volátil y contiene principalmente ácidos palmíticos oleico y linólico , terpenos , limoneo , aceite volátil , hesperidina , citral.

**Características :** No secante , olor , color y gusto característico del fruto; el sabor amargo se cambia por el refinado del álcali , puede ser blanqueado , desodorizado e hidrogenado. d 0.91-0.92 g / ml .Ópticamente activo , Combustible , Soluble en alcohol , aceites vegetales y ácido acético glacial.

**Conservación :** En recipientes firmemente tapados que se protejan de la luz y donde no reciba directamente la luz solar ni calor excesivo.

**Usos :** Aromatizante y saborizante en productos cosméticos , alimenticios y en productos farmacéuticos orales.

**Dosis usual :** 0.1 ml.

### **6.2.5. Ácido cítrico.** ( ver capítulo 5 sección 5.3. ).

**Usos :** En solución se usa a menudo como substitutivo del zumo de limón y para preparar el jarabe de ácido cítrico U.S.P.

Tintura de limón ..... 10 ml

Ácido cítrico..... 10 g

Agua destilada ..... 10 ml

Jarabe..... 1000 ml

**Dosis :** 0.3 a 2 g .

**Conservación :** En recipientes lavados previamente con agua destilada.

**Incompatibilidades :** El jarabe tiene las reacciones características del ácido que contiene. Por tanto , no es apropiado como vehículo de ingredientes alcalinos.

## **6.3. Colorantes.**

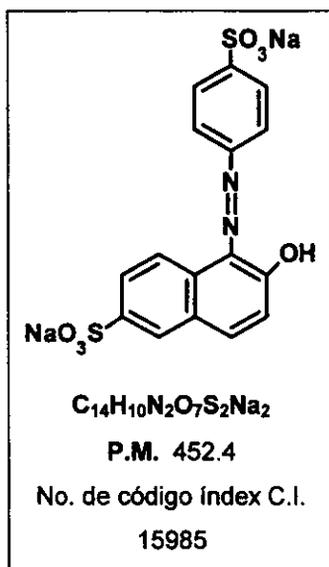
### **6.3.1. FD & C Amarillo No. 6 .**

**I. Categoría Funcional.** FD & C Amarillo No. 6 es un colorante monoazo certificado , que se usa como aditivo colorante desde 1986 en alimentos , drogas y cosméticos.

**ii. Sinónimos.** Amarillo naranja S ; Amarillo crepúsculo "puesta de sol"  
FCF ; alimento Amarillo 3 ; E110.

**iii. Nombre Químico y su Registro CAS.** Es principalmente la sal disódica del ácido 6 - hidroxí - 5 - [ ( 4 - sulfofenil ) azo ] - 2 - naftalen sulfónico.  
CAS : [ 2783 - 94 - 0 ]. Puede contener pequeñas cantidades de la sal trisódica del ácido 3 - hidroxí - 4 - [ ( 4 - sulfofenil ) azo ] - 2 , 7 - naftalendisulfónico.  
CAS : [ 50880 - 65 - 4 ].

**iv. Formula.**



**v. Características.**

1. La suma del material volátil a 135° , Cloruros y sulfatos no debe ser mayor del 13 % , en impurezas.
2. El material insoluble en agua no más del 0.2 %.
3. El contenido de plomo no más de 10 ppm.
4. El contenido de arsénico no más de 3.0 ppm.
5. El contenido de mercurio no más del 1.0 ppm.
6. El color total no menos del 87.0 %.
7. Su color es anaranjado.

**vi. Condiciones de Estabilidad.** Debido a que son colorantes solubles en agua , y con propiedades colorimétricas , es necesario guardar en recipientes color ámbar y herméticos. En un lugar fresco , seco y oscuro.

**vii. Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas.** Se utiliza en productos administrados por vía oral , alrededor de 350 productos farmacéuticos son utilizados en la industria farmacéutica de Estados Unidos de América , entre ellos antibióticos , complejos vitamínicos , antiasmáticos , antianginosos , antihipertensos , antiácidos , sedantes e hipnóticos , y casi todos los diferentes tipos de fármacos. Así como la variedad de formas farmacéuticas , elixires , emulsiones , soluciones , cápsulas , tabletas , suspensiones , polvos , tabletas sublingual , gránulos , jarabes , etc.

**viii. Datos de Toxicidad Animal.** Hay un incremento en la incidencia de adenomas en la médula adrenal esto fue en un estudio con ratas , estos efectos no fueron confirmados por otros estudios. Sea estimado que la dieta diaria aceptable del colorante amarillo 6 no debe ser mayor a 2.5 mg / Kg / d.

Una escaso incremento en las aberraciones cromosomales fue encontrado en hámsters , en la ingesta de grandes dosis ( 1.5 g / kg ) , en estas dosis no se encontró los mismos resultados en el uso como modelo ratones. Esto concluye que el amarillo 6 no tiene efectos mutagénicos en el humano.

**ix. Datos de Toxicidad en Humanos.**

**A. Reacciones Pseudo alérgicas.** En estudios doble-ciego se encontró que de 10 a 36 niños fue encontrada urticaria recurrente con la dosis oral de amarillo 6 de 0.1 mg. con un grupo con urticaria o angiodermia , así como en 45 pacientes con moderada asma no desarrollaron bronco constricción con un grupo normal en dieta normal oral de 20 mg de amarillo 6. En ambos casos no se considera determinante la relación de sus síntomas con el amarillo 6. Hubo cambios positivos en la ingesta oral de amarillo 6 , 0.1 mg en dos pacientes y en 8 pacientes de 1 mg en una serie de 504 pacientes con asma o rinitis. Los síntomas fueron similar a la observada en la alergia clásica de la aspirina ( asma , urticaria y rinitis ) , estos pacientes que reaccionaron tienen alergia a la tartrazina menos uno.

**B. Intolerancia Gastrointestinal.** La intolerancia gastrointestinal se manifiesta por vomito , dolor abdominal y gases , fue descrito en una mujer de 53 años de edad en una ingesta a las 6 hrs. de amarillo 6 en tabletas de rifampina / isoniazida equivalente a la ingestión de 1 mg de amarillo 6. Aunque no esta completamente establecida su intolerancia esta asociado psicológicamente en pacientes.

**x. Efectos Secundarios.** Puede causar reacciones de hipersensibilidad con alguna frecuencia a la tartrazina, fue encontrado en pacientes estudiados que al ser intolerantes al amarillo 6 eran intolerantes a la tartrazina y algunos eran intolerantes a la aspirina.

**xi. Comentarios.** Altamente utilizado en alimentos como en mayonesas, cátsup, dulces, postres, panaderías, condimentos y sopas. Muy usado en cosméticos,

incluyendo shampoo , colonias , perfumes , cremas , lociones , pastas dentífricas , etc.

**xii. Restricciones.** El producto que contenga este colorante debe indicar " Este producto contiene el colorante Amarillo 6 que puede provocar reacciones alérgicas ".

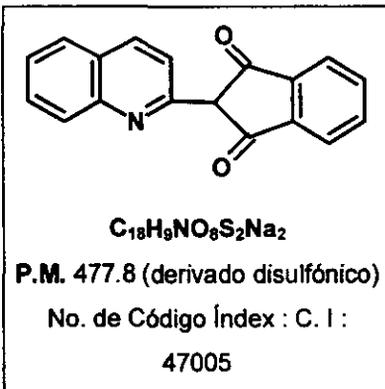
### **6.3.2. FD & Amarillo No. 10.**

**i. Categoría Funcional.** es compuesto quinonaftalona , amarillo de quinoleína , amarillo quinolina , clasificado como un aditivo colorante usado en drogas y cosméticos.

**ii. Sinónimos.** amarillo alimento 13 , amarillo de quinolina , SD & C Amarillo No. 10.

**iii. Nombre Químico y su Registro CAS.** Sal disódica del ácido disulfónico de la 2 - ( 2 - quinolil ) - 1 , 3 - indantolína. Técnicamente es una mezcla de los ácidos mono , di y trisulfónico.

#### **iv. Formula.**



#### **v. Características.**

1. Tiene una pureza del 82 %
2. Color Amarillo
3. Faltan datos de alcance internacional.

**vi. Condiciones De Estabilidad.** Debido a que son colorantes solubles en agua , y con propiedades colorimétricas , es necesario guardar en recipientes color ámbar y herméticos. En un lugar fresco , seco y oscuro.

**vii. Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas.** Se utiliza en drogas orales , y se utiliza en aproximadamente en 230 productos farmacéuticos orales en Estados Unidos de América entre ellos antibióticos , complejos vitamínicos , antiasmáticos , antianginosos , antihipertensos , antiácidos , sedantes e hipnóticos , y casi todos los diferentes tipos de fármacos. Así como la variedad de formas farmacéuticas , elixires ,

emulsiones , soluciones , cápsulas , tabletas , suspensiones , polvos , tabletas sublingual , gránulos , jarabes , etc.

**Viii. Datos de Toxicidad Animal.**

**A. Reacciones de Hipersensibilidad.** El colorante amarillo 10 es un compuesto quinolínic que no a demostrado reacciones de sensibilidad.

**x. Efectos Secundarios.** Son extremadamente raras las sensibilidades.

**xi. Comentarios.** El amarillo 10 es usado en la cosmetología en lápiz de labial , shampoo , acondicionador de aire , líquidos , cremas y lociones , colonias , etc.

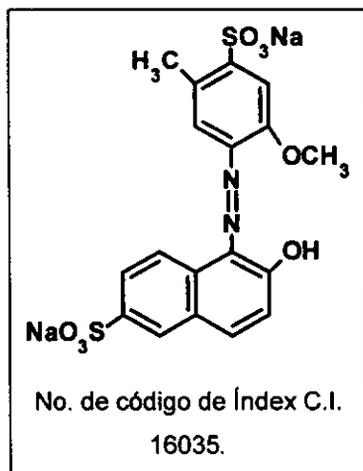
**6.3.3. FD & C Rojo No. 40**

**I. Categoría Funcional.** FD & C Rojo No. 40 es un colorante monoazo , usado como un aditivo colorante en alimentos , drogas y cosméticos.

**ii. Sinónimos.** Allura ; Rojo Allura AC ; C.I. Rojo Alimento 17.

**iii. Nombre Químico y su Registro CAS.** Es principalmente la sal disódica del ácido 6 – hidroxí – 5 – [ ( 2 – metoxi – 5 – metil – 4 – sulfofenil ) azo ] – 2 – naftalensulfónico.

**iv. Formula.**



**v. Características.**

1. En impurezas la suma del material volátil a 135 °C, cloruros y sulfatos , calculados como sales de sodio , no debe ser mayor del 14 %.
2. En materia insoluble en agua no es más del 0.2 %.
3. El contenido de plomo no es más de 10 ppm.
4. El contenido de arsénico no es más de 3.0 ppm
5. El color total no es menos del 85.0 %.
6. El color del colorante es rojo.

**vi. Condiciones de Estabilidad.** Debido a que son colorantes solubles en agua , y con propiedades colorimétricas , es necesario guardar en recipientes color ámbar y herméticos. En un lugar fresco , seco y oscuro.

**vii. Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas.** Esta incluido desde 1971 , en el uso de drogas orales , y se utiliza en aproximadamente en 170 productos farmacéuticos orales en Estados Unidos de América entre ellos antibióticos, complejos vitamínicos , antiasmáticos , antianginosos , antihipertensos , antiácidos , sedantes e hipnóticos , y casi todos los diferentes tipos de fármacos. Así como la variedad de formas farmacéuticas , elixires , emulsiones , soluciones , cápsulas , tabletas , suspensiones , polvos , tabletas sublingual , gránulos , jarabes , etc.

**VIII. Datos de Toxicidad Animal.** En base a estudios en animales se ha establecido que la dieta aceptable diaria oral del Rojo 40 es de 7 mg / Kg / d. No se ha observado advertido efectos teratogénicos en dosis mayores de 1 g / Kg / d en ratas.

**ix. Datos de Toxicidad en Humanos.**

**A. Reacciones de Hipersensibilidad.** No se ha encontrado reacciones de foto sensibilización en humanos.

**x. Efectos Secundarios.** No se ha encontrados efectos asociados al color rojo 40.

**xi. Comentarios.** Desde que se decertifico el FD & C rojo No. 2 en 1976, el color rojo No. 40 se certifico como colorante para alimentos , como dulces , cereales , panadería , bebidas carbonatadas y en comidas de animales , desde 1971. En cosmetología esta en la lista permanentemente desde 1975 y los tipos de productos que se utiliza están shampoo , colonias , cremas y lociones , agua de colonia , pasta dental , etc.

**xii. Restricciones.** Está restringido su uso en aquellos medicamentos que se utilicen en el área de los ojos , en soluciones inyectables o en suturas quirúrgicas.

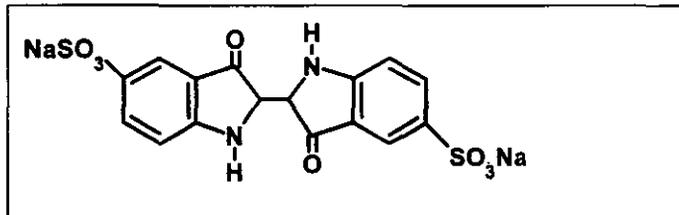
### 6.3.4. FD & Azul No. 2.

**I. Categoría Funcional.** Es un colorante indigoide , produce una tonalidad color uva. Fue aprobado para su uso en alimentos y drogas orales en 1987 y para suturas quirúrgicas en 1971.

**II. Sinónimos.** Carmín Índigo , Indigotina, C.I. azul alimento 1 , C.I. 73015 , E132 , Indigotindisulfonato sódico , ceruleinum , azul X.

**III. Nombre Químico y su Registro CAS.** 2 - ( 1,3 - Dihidro - 3 - oxo - 5 - sulfo - 2 H - índol - 2 - ilidina ) - 2 , 3 - dihidro - 3 - oxo - 1 H - indole - 5 - sulfónico sal ácida disódica ; disodio 5, 5' - indicotin disulfonato ; sodio indigotin disulfonato.

#### iv. Formula.



P.M. 466.37

C 41.20 % H 1.73 %

N 6.01 % Na 9.86 %

S 13.75 % O 27.45 %

**v. Características.** Polvo azul oscuro con un brillo cobrizo. Sensible a la luz , en solución forma un color azul o sonrojo - púrpura. Un gramo se disuelve en 100 ml de agua a 25 ° , significativamente soluble en alcohol , prácticamente insoluble en solventes orgánicos.

**vi. Condiciones de Estabilidad.** Es muy sensible a los agentes oxidantes. El color es cambiado por el ácido nítrico , cloratos , etc. El color de la solución acuosa tiñe permanentemente.

**vii. Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas.** Es usado como un colorante aditivo en tabletas orales y cápsulas. Usado también en algunas suturas

de nylon. Algunos inyectables , contienen 0.8 % de índigo carmín , es disponible en ampollas de 5 ml , para su uso diagnostico.

**VIII. Datos de Toxicidad Animal.** Está estimada la dieta diaria de indigo carmín de 2.5 mg / Kg / día .

**ix. Datos de Toxicidad en Humanos.**

**A. Inyecciones Intravenosa.** Es usado en el diagnostico por urólogos durante la cistoscopia , la dosis usual es de 5 ml ( 20 mg ) por la vía i.v. . Provoca la siguientes reacciones : estimulación alpha – adrenérgica , cefalea , edema pulmonar , arritmia cardiaca y hipertensión. Cambios de hemodinamia transitorios. Estas reacciones no han sido descritas para las otras rutas de administración.

**B. Reacciones de Hipersensibilidad.** En una serie de 45 pacientes se observo moderada asma , sin broncoconstricción en una administración oral de 20 mg. Hay presente alergia por contacto ( dermatitis ) relacionado por exposición ocupacional del colorante.

## CAPÍTULO 7

# CONSTRUCCIÓN Y CARACTERIZACIÓN DEL PROTOTIPO DE LA FORMULA .

### 7.1. Consideraciones preliminares.

Para el diseño y establecimiento de las cantidades finales de cada uno de los ingredientes , en la formulación de las tabletas reconstituyentes del equilibrio hidroelectrolítico , ácido-básico y energizante , primero se organizo los datos obtenidos en la bibliografía como puntos de referencia sistematizados en tablas .

La primer tabla establece la dosis máximas y mínimas orales de cada uno de los ingredientes , así como las dosis media letal en ratas y humanos ( ver TABLA No.1 " Dosis orales máximas y mínimas terapéuticas vs. LD<sub>50</sub> en ratas y humanos de cada uno de los ingredientes " ).

La segunda tabla se elabora con el fin de que el bosquejo de la formulación no escape de lo establecido en la terapéutica de la rehidratación corporal, para observar las concentraciones establecidas en todas las formas farmacéuticas y soluciones orales descritas en el capítulo 3 , esquematizándola en un cuadro. ( ver TABLA No. 2 " mEq / L máximos y mínimos de ion o substratos en las formas farmacéuticas orales " ).

Con el mismo propósito anteriormente descrito pero ahora para las Bebidas Deportivas , se representa en otra tabla. ( ver TABLA No. 3 " Cantidades máxima y mínima de los ingredientes en las Bebidas Deportivas " ).

**Tabla No.1**

Dosis orales máximas y mínimas terapéuticas vs. LD<sub>50</sub> en ratas y humanos de cada uno de los Ingredientes.

Ingredientes	Dosis máximas y mínimas orales terapéuticas	LD50 oral [ g / Kg. / día ] en ratas	LD50 extrapolado a humanos
Sacarosa	95 a 98 % del peso de la tableta	40.0 machos 30.0 hembras	2.8 Kg.
Dextrosa	5 a 25 g	35.0 i.v. conejos	2.4 Kg.
Ácido Cítrico	0.2 a 1.6 g	975 mg / Kg. i.p.	68.0 g
Citrato de sodio	0.004 a 2.5 g	6.0 mmol / Kg. i.p.	110.0 g
Cloruro de sodio	3 a 6 g	3.75	0.3 Kg.
Cloruro de potasio	1 a 6 g		
Cloruro de calcio	1 a 2 g	42.2 mg / Kg. i.v. ratones	3.0 g i.v.
Sulfato de magnesio	0.06 a 2 g		5 g laxante 10 a 30 g catártico
Fosfato tricálcico	1 a 5 g		> 6 g es un antiácido
Colorante artificial	175 mg amarillo 6 y 10	1.5 g / Kg. hámsters	110.0 g posible mutagénico
	490 mg rojo 40	1.0 sin efectos teratogénicos	70.0 g sin efectos teratogénicos

**Tabla No. 2**

mEq / L máximos y mínimos de ion o substratos en las formas farmacéuticas orales.

Ion o sustrato	mEq / L máximos y mínimos en las formas farmacéuticas orales	
Glucosa	111	mEq
Citrato <sup>3-</sup>	30	mEq
Na <sup>+</sup>	30 – 90	mEq
K <sup>+</sup>	20	mEq
Cl <sup>-</sup>	30 – 80	mEq
Ca <sup>++</sup>	4	mEq
Mg <sup>++</sup>	3.24 – 4.20	mEq

**Tabla No. 3**

Cantidades máxima y mínima de los ingredientes en las Bebidas Deportivas

Ingredientes <sup>1</sup>	Cantidades máximas y mínimas en 100 ml de Bebidas deportivas	Equivalencia en mEq / L
Carbohidratos	56.0 mg – 71.4 mg	1.6 – 2.1
Sodio	0.021 mg – 0.46 mg	0.01 – 0.2
Cloruro	0.163 mg – 0.181 mg	0.046 – 0.05
Potasio	0.095 mg – 0.210 mg	0.02 – 0.05
Calcio	0.033 mg – 0.066 mg	0.016 – 0.033
Magnesio	0.008 mg – 0.066 mg	0.007 – 0.05

<sup>1</sup> Solo se describe a los electrolitos y sustancias activas de la formulación a proponer.

Como segundo punto de referencia en la formulación del prototipo , es señalar las características que se necesitan para diferenciar a estas tabletas , la cual se enumeran a continuación :

- A. Una tableta bucal capaz de desleírse en la boca ( semejante a una golosina agrídulce - salado en forma de pastilla ).
- B. La pastilla debe provocar la salivación , sensación necesaria en situaciones de deshidratación.
- C. Posológicamente y Farmacologicamente seguro.
- D. Alcanzar una equivalencia semejante a un suero líquido oral.
- E. El bosquejo de los rangos de la dosificación , será especificado para un adulto saludable promedio de 70 Kg. .
- F. De fácil reconstitución por medio de sorbos de agua , con el fin ; de que en el tracto intestinal , la disolución final , sea como un suero líquido o una bebida deportiva.

## **7.2. Formulación del prototipo.**

Con ambos puntos de referencias bibliográficas y características de la tableta establecidas anteriormente ; se consiguió llegar a las cantidades totales de sales e ingredientes necesarios , que proporcionan la cantidad adecuada de electrolitos y carbohidratos.

El contenido total de estas sales y carbohidratos adicionados en la formulación prototipo ( sin contemplar los aditivos necesarios para la compactación del polvo a una tableta troquelada ) están especificados en la siguiente tabla.

INGREDIENTES	CANTIDAD TOTAL
Sacarosa	2.1400 g
Dextrosa	20.0000 g
Ácido Cítrico	1.6000 g
Citrato de sodio	2.5000 g
Cloruro de sodio	3.0000 g
Cloruro de potasio	1.5000 g
Cloruro de calcio	0.2000 g
Sulfato de magnesio	0.4000 g
Fosfato dicálcico	0.6600 g
<b>PESO TOTAL</b>	<b>32.0000 g</b>

Donde este peso total de polvos ( 32.0 g ) , que es la dosis completa , se repartió en tabletas no mayores de un peso individual de 2.00 g , por lo que , la dosis se completa al ingerir 16 tabletas , esto disminuye la sobredosificación accidental.

Ahora al hacer la reconstitución por sorbos de agua , hasta llegar a 1000 ml en la administración de las 16 tabletas se llega a las siguientes concentraciones finales en mEq / L de los principales iones .

Ion o sustrato	mEq / L totales en 16 tabletas
Carbohidratos	117 mEq
Citrato	54 mEq
Fosfatos	5 mEq
Na <sup>+</sup>	61 mEq
K <sup>+</sup>	20 mEq
Cl <sup>-</sup>	73 mEq
Ca <sup>++</sup>	13 mEq
Mg <sup>++</sup>	6.6 mEq

### 7.3. Evaluación Reológica del Prototipo.

Con el fin de complementar el estudio de la preformulación del prototipo y la caracterización de la nueva formulación, se establece una evaluación reológica del polvo en una matriz ( 4 x 3 ) con todos los aditivos incorporados, en donde :

**A.** Se mantiene constante la cantidad total de principios activos (sales químicas inorgánicas) ; Así como la sacarosa (133.70 mg \*) y la sacarina (6.00 mg \*) ; presente en la formulación del prototipo final.

PRINCIPIOS ACTIVOS (P.A.)	CANTIDADES POR TABLETA
Ácido Cítrico	0.1000 g
Citrato de sodio	0.1563 g
Cloruro de sodio	0.1675 g
Cloruro de potasio	0.0938 g
Cloruro de calcio	0.0125 g
Sulfato de magnesio	0.0250 g
Fosfato dicálcico	0.0413 g
<b>Total (P.A.)</b>	<b>0.6164 g</b>

\* Cantidades por tableta

**B.** El número 4 en la matriz indica la variación de los ingredientes no constantes de la formulación del prototipo y que pueden afectar de un modo importante la reología del polvo así como el proceso de compactación directa y son los siguientes : dextrosa , el avicel ( 101 ) , el estearato de magnesio y el dióxido de silicio.

**C.** El número 3 de la matriz indica el número de fórmulas mínimas necesarias para poder observar las variaciones presentes entre los ingredientes constantes y no constantes que pueden afectar la reología de las fórmulas prototipos , la cual se explica a continuación :

VARIACIONES	PROTOTIPO	PROTOTIPO	PROTOTIPO
	I	II	III
Dextrosa : P. A.	1 : 1	0.5 : 1	1.4 : 1
Avicel : P. A.	1.3 : 1.0	1.7 : 1.0	0.9 : 1.0
Mg ( C <sub>18</sub> H <sub>35</sub> O <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O : P. A.	0.03 : 1.00	0.06 : 1.00	0.015 : 1.000
Si O <sub>2</sub> : P. A.	0.016 : 1.00	0.024 : 1.000	0.012 : 1.000
Dextrosa : Sacarina	100 : 1	50 : 1	145 : 1
Mg ( C <sub>18</sub> H <sub>35</sub> O <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O : Si O <sub>2</sub>	2 : 1	4 : 1.5	1.00 : 0.75

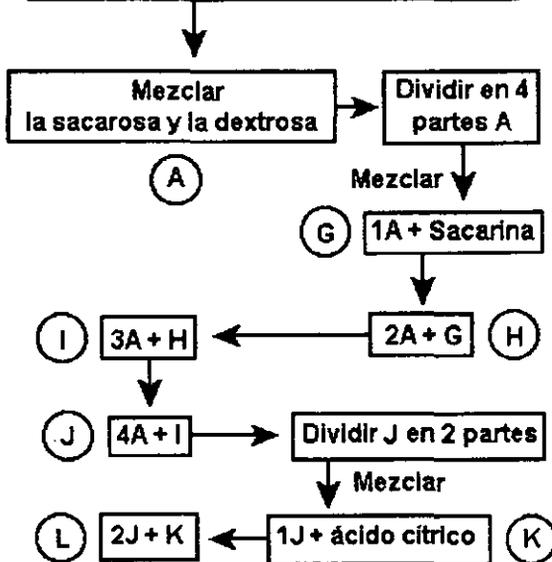
Con los antecedente previos , se llega evidentemente a los ingredientes y peso totales de cada prototipo <sup>2</sup> , que están desglosados en la siguiente tabla :

INGREDIENTES	PROTOTIPO I	PROTOTIPO II	PROTOTIPO III
P.A.	616.40 mg	616.40 mg	616.40 mg
Sacarosa	133.70 mg	133.70 mg	133.70 mg
Sacarina	6.00 mg	6.00 mg	6.00 mg
Dextrosa	592.45 mg	301.40 mg	871.00 mg
Avicel (101)	798.15 mg	1064.20 mg	532.10 mg
Estearato de Magnesio	20.00 mg	40.00 mg	10.00 mg
Dioxido de Silicio	10.00 mg	15.00 mg	7.50 mg
Total <sup>2</sup>	2176.70 mg	2176.70 mg	2176.70 mg

El proceso de manufacturación de cada prototipo, se realizara como lo indican los siguientes diagramas para favorecer la homogeneidad entre las partículas del polvo y una evaluación reológica fiable :

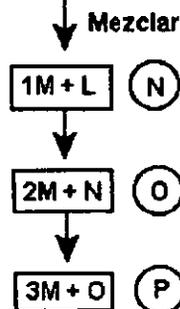
<sup>2</sup> Cantidad total descrito por tableta.

Identificar, Pesar y Tamizar ( malla 20 )  
en forma individual cada uno de los  
Ingredientes que forman cada  
PROTOTIPO.



Mezclar todos los  
principios activos  
( P. A. )  
y dividirlo en  
3 partes

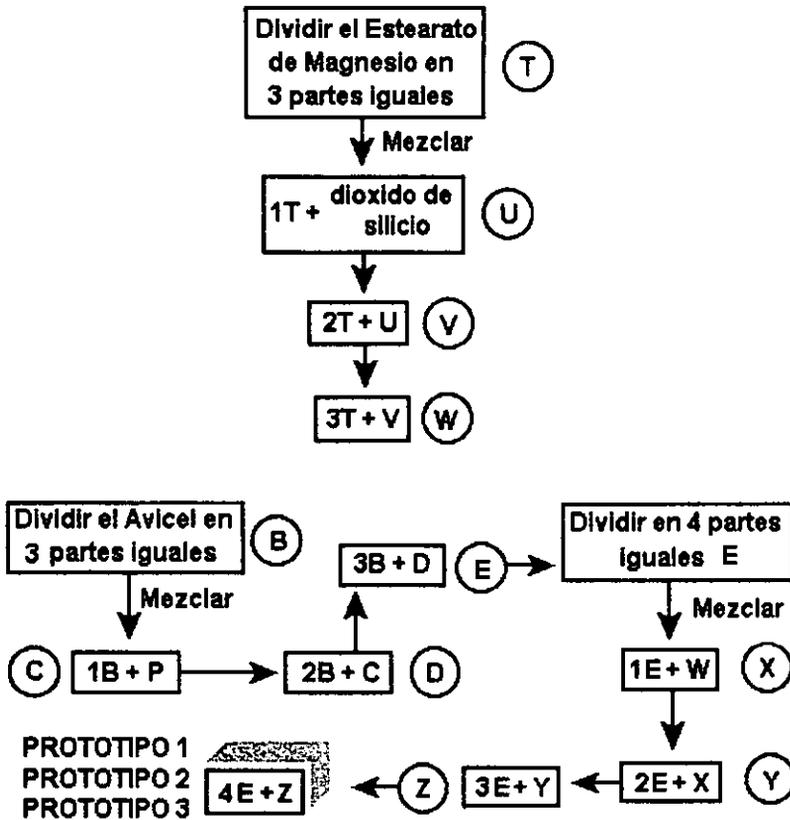
( M )



( N )

( O )

( P )



Finalmente quedan por establecer cuales pruebas reológicas básicas se pretenden realizar , a cada prototipo , y estas son :

1. El tamaño de partícula
2. Densidad aparente y compacta
3. Densidad verdadera → Densidad Granular
4. Velocidad de flujo
5. Angulo de reposo → Propiedades de Flujo

#### **7.4. Resultados e Interpretaciones Reológicas.**

Las evaluaciones reológicas establece la descripción individual de las partículas , así como su comportamiento en masa y el espacio que se encuentra :

- En los intersticios de las partículas.
- Como los poros abierto o cerrados de las partículas.

Los resultados finales de cada una de las cinco pruebas reológicas de los tres prototipos se describe a continuación :

**1. TAMAÑO DE PARTÍCULA** : Su principio es la separación física de las partículas en su forma y dimensiones que caracterizan a ella , por medio de métodos mecánicos.

En donde el tamaño de partícula influye, entre otros factores :

- a. El promedio de peso de la tableta.
- b. El tiempo de desintegración.
- c. La friabilidad del gránulo.
- d. El flujo de granulo.

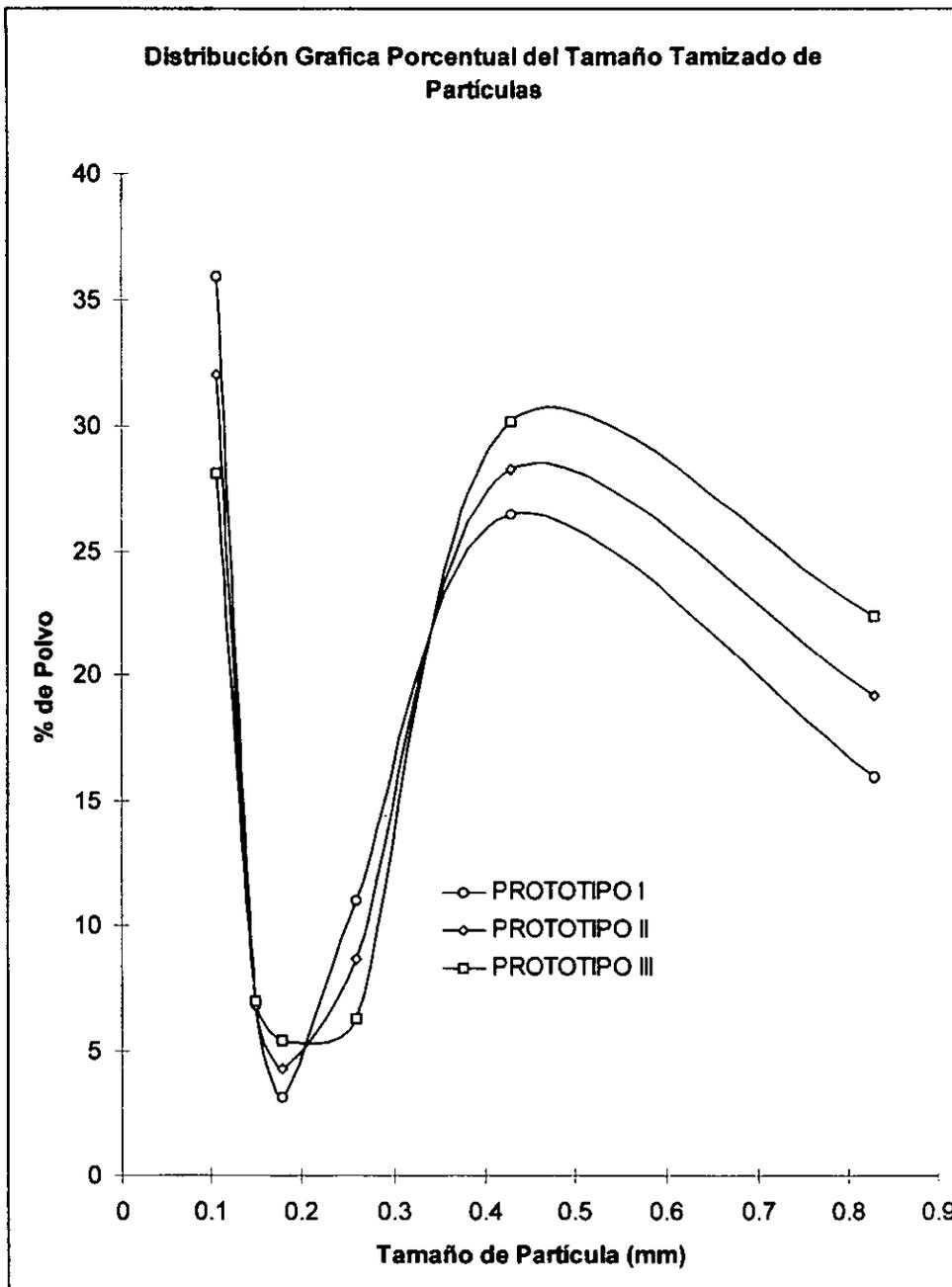
En el que se utilizaron un juego de mallas de acero inoxidable U .S .P. , para esta prueba , desde el No. 20 , 40 , 60 , 80 , 100 , 150 y base . La cual corresponde una luz ( abertura en milímetros ) mínima y máxima descrito en la siguiente cuadro.

No. de Malla U.S.P.	Luz ( mm ) mínima - máxima
Base	0.000 - 0.106
150	0.105 - 0.150
100	0.149 - 0.178
80	0.177 - 0.260
60	0.250 - 0.430
40	0.420 - 0.830
20	> 0.840

Los resultados fueron obtenidos por triplicado para cada uno de los prototipos, estos se promediaron en forma estadísticamente individual , en la manera de que cada uno de ellos como si fueran frecuencias relativas individuales y acumuladas, ver a continuación :

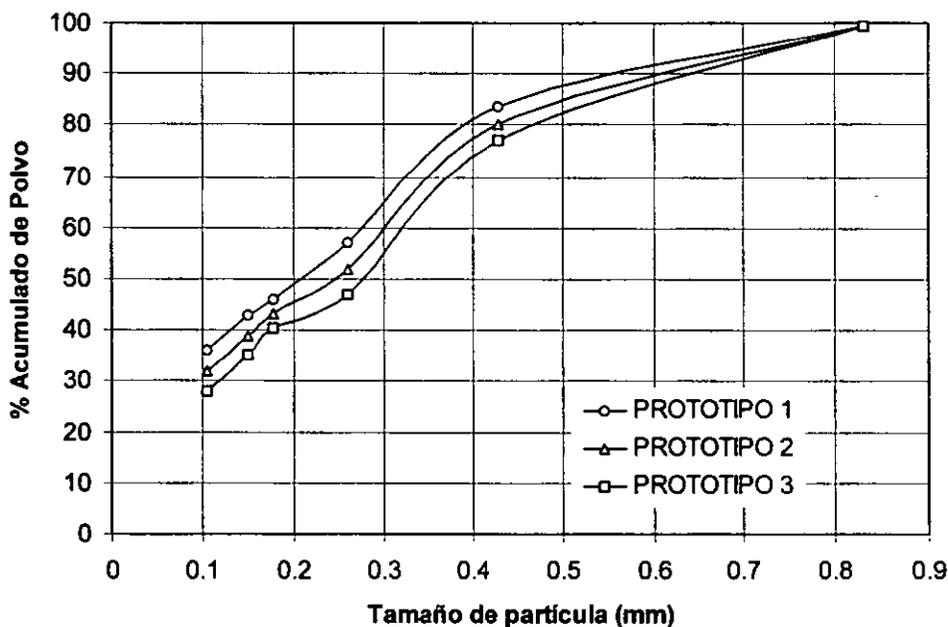
No. MALLA	PROTOTIPO I		PROTOTIPO II		PROTOTIPO III	
	Peso de polvo	% de polvo	Peso de polvo	% de polvo	Peso de polvo	% de polvo
20	0.064	0.65	0.070	0.7	0.076	0.8
40	1.572	16	1.882	19.2	2.192	22.4
60	2.607	26.5	2.776	28.3	2.945	30.2
80	1.084	11	0.852	8.7	0.619	6.3
100	0.307	3.12	0.418	4.3	0.530	5.4
150	0.686	7	0.671	6.8	0.656	7
Base	3.532	35.9	3.141	32	2.750	28.1

**Distribución Grafica Porcentual del Tamaño Tamizado de Partículas**



	PROTOTIPO I		PROTOTIPO II		PROTOTIPO III	
No. M A LL A	<sup>3</sup> Peso de polvo acumulado	<sup>4</sup> Por ciento de polvo acumulado	<sup>3</sup> Peso de polvo acumulado	<sup>4</sup> Por ciento de polvo acumulado	<sup>3</sup> Peso de polvo acumulado	<sup>4</sup> Por ciento de polvo acumulado
20	9.852	100	9.81	100	9.768	100
40	9.788	99.52	9.74	99.3	9.692	99.4
60	8.216	83.52	7.858	80.1	7.5	77
80	5.609	57.02	5.082	51.8	4.555	46.8
100	4.525	46.02	4.23	43.1	3.936	40.5
150	4.218	42.9	3.812	38.8	3.406	35.1
Base	3.532	35.9	3.141	32	2.75	28.1

Distribución Ascendente Acumulada Porcentual del Tamaño Tamizado de Partícula



<sup>3</sup> Frecuencia acumulada ( ascendente ).

En la gráfica anterior que es una gráfica de frecuencia acumulada de los porcentos de polvo determinados por peso en cada tamiz , se puede extrapolar al 50% , encontrando el diámetro medio promedio del polvo en cada prototipo.

	PROTOTIPO 1	PROTOTIPO 2	PROTOTIPO 3
Diámetro medio ( mm )	0.207	0.24	0.28

**2. DENSIDAD APARENTE Y COMPACTA :** Consiste en determinar el volumen que ocupa una masa conocida de partículas incluyendo los poros abiertos y excluyendo los poros abiertos (densidad aparente), así como incluyendo ambos tipos de poros abiertos y cerrados (densidad compactada). Para calcular el porcentaje de Compresibilidad y su flujo. Los resultados fueron obtenidos por triplicado para cada uno de los prototipos, en la cual fueron promediados , llegando a los siguientes resultados :

Dcom = Densidad Compactada      % C = Porciento de Compresibilidad

**PROTOTIPO I**

Numero de Compactaciones										
	10	20	30	50	80	100	150	200	300	400
Dcom	0.703	0.726	0.726	0.744	0.750	0.760	0.763	0.764	0.773	0.783
% C	18.9	22.8	22.8	25.8	26.8	28.5	29.0	29.2	30.7	32.4
Flujo	Regular		P o b r e							

Densidad Aparente = 0.591 g / ml

**PROTOTIPO II**

Numero de Compactaciones										
	10	20	30	50	80	100	150	200	300	400
Dcom	0.617	0.634	0.648	0.662	0.675	0.682	0.693	0.693	0.698	0.701
% C	21.64	25.06	27.76	30.57	33.01	34.52	36.6	36.6	37.65	38.20
Flujo	Regular	P o b r e					M u y P o b r e			

Densidad Aparente = 0.507 g / ml

<sup>4</sup> Frecuencia relativa acumulada ( ascendente ).

**PROTOTIPO III**

Numero de Compactaciones										
	10	20	30	50	80	100	150	200	300	400
Dcom	0.770	0.791	0.812	0.816	0.819	0.823	0.834	0.834	0.850	0.858
% C	15.27	18.41	21.56	22.15	22.6	23.2	24.85	24.85	27.24	28.44
Flujo	Bueno	Regular	Pobre							

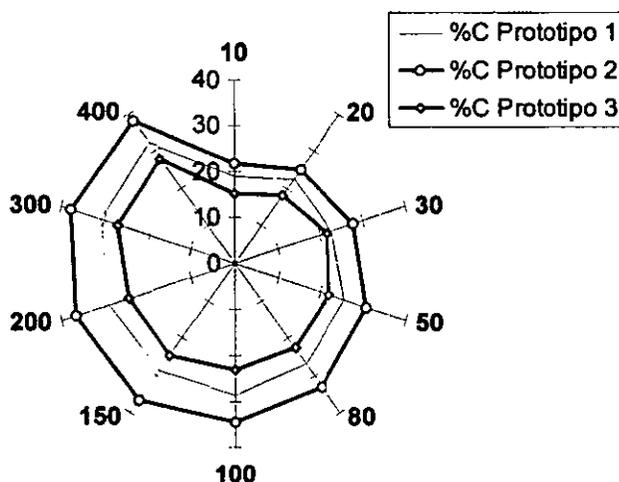
Densidad Aparente = 0.668 g / ml

El flujo descrito en las tablas anteriores son interpretaciones correlacionadas por el porcentaje de compresibilidad ( % C ) , determinados por la densidad aparente y compactada. Estos parámetros de interpretación son los siguientes :

% COMPRESIBILIDAD	FLUJO	% COMPRESIBILIDAD	FLUJO
5 a 15	Excelente	12 a 16	Bueno
18 a 21	Regular **	23 a 35	Pobre **
33 a 38	Muy Pobre	> de 40	Muy muy pobre

\*\* Al adicionar un 0.2 % de deslizante es necesario para mejorar su flujo.

**Compactibilidad Grafica Radial del Por ciento de Compresibilidad**



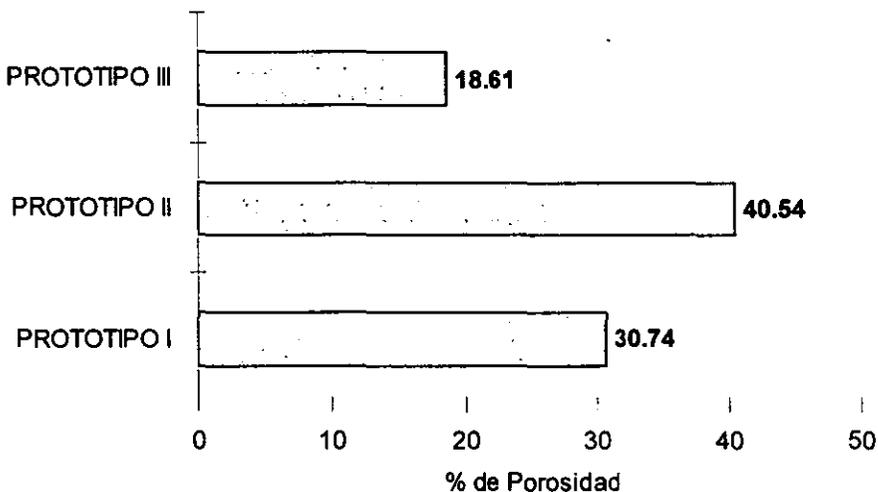
Donde cada uno de los 10 ejes radiales indica el número de compactaciones realizadas a cada prototipo y a la vez esta dividido en unidades que representa el porcentaje de compresibilidad calculada.

**3. DENSIDAD VERDADERA :** Es la determinación que calcula el volumen ocupado por una masa conocida de partículas excluyendo los poros abiertos y cerrados, calculando así la porosidad entre ellas ( intergranular ), que nos indica el espacio vacío disponible necesario para la compresión del polvo.

Los resultados fueron obtenidos por triplicado para cada uno de los prototipos, en la cual fueron promediados , llegando a los siguientes resultados :

	PROTOTIPO I	PROTOTIPO II	PROTOTIPO III
Densidad Verdadera	0.853	0.853	0.823
% Porosidad	30.71	40.56	18.83

**Variación Grafica del Porcentaje de Porosidad de los Prototipos**

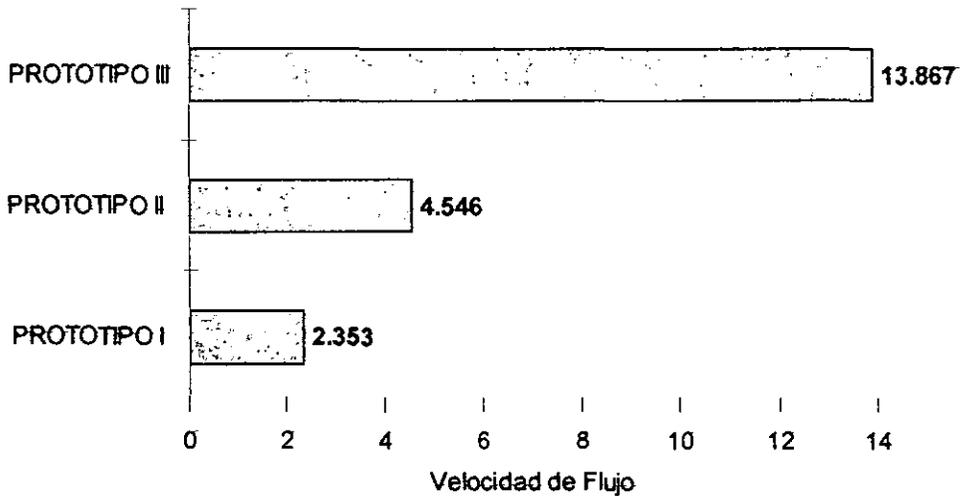


**4. VELOCIDAD DE FLUJO :** Es la variación del movimiento ( fluidez ) de una masa de polvo con respecto al tiempo en forma constante.

Los resultados fueron obtenidos por cuadruplicado, para cada uno de los prototipos, en la cual fueron promediados , llegando a los siguientes resultados :

	PROTOTIPO I	PROTOTIPO II	PROTOTIPO III
Velocidad de Flujo ( g / seg. )	2.353	4.546	13.867

**Variación Grafica de la Velocidad de Flujo de cada Prototipo**



**5. ANGULO DE REPOSO :** Es el ángulo que se mantiene cuando el polvo esta en reposo, después de un desplazamiento controlado del mismo. Todo esto indica la fluidez del polvo.

Los resultados fueron obtenidos por quintuplicado, para cada uno de los prototipos , en la cual fueron promediados , llegando a los siguientes resultados :

	PROTOTIPO I	PROTOTIPO II	PROTOTIPO III
Angulo de Reposo	21.102	no hubo flujo normal	20.088
Fluidez	Excelente	irregular	Excelente

La fluidez descrito en el cuadro anterior son relaciones entre el ángulo de reposo calculados e interpretados por la siguiente tabla :

ANGULO DE REPOSO ( GRADOS )	FLUIDEZ
< de 25	Excelente
25 a 30	Buena
30 a 40	Regular ***
> de 40	Pobre

\*\*\* necesita adicionar 0.2 % de deslizante para mejorar el flujo.

### 7.5. Resúmenes Reológicos.

	PROTOTIPO I	PROTOTIPO II	PROTOTIPO III
Dextrosa : P. A.	1 : 1	0.5 : 1	1.4 : 1
Avicel : P. A.	1.3 : 1.0	1.7 : 1.0	0.9 : 1.0
Mg ( C <sub>18</sub> H <sub>35</sub> O <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O : P. A.	0.03 : 1.00	0.06 : 1.00	0.015 : 1.000
Si O <sub>2</sub> : P. A.	0.016 : 1.00	0.024 : 1.000	0.012 : 1.000
Dextrosa : Sacarina	100 : 1	50 : 1	145 : 1
Mg ( C <sub>18</sub> H <sub>35</sub> O <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O : Si O <sub>2</sub>	2 : 1	4 : 1.5	1.00 : 0.75
Diámetro medio (mm)	0.207	0.24	0.28
Flujo	Regular	Pobre	Bueno
% Compresibilidad	18.9	21.64	15.27
Densidad Aparente	0.591	0.507	0.668
Densidad Verdadera	0.853	0.853	0.823
% Porosidad	30.71	40.56	18.83
Velocidad de Flujo ( g / seg. )	2.353	4.546	13.867
Angulo de Reposo	21.102	no hubo flujo normal	20.088
Fluidez	Excelente	irregular	Excelente

## CAPÍTULO 8

### ANÁLISIS Y CONCLUSIONES

#### 8.1. Análisis.

Previamente se estudiara el análisis de tres importantes gráficas del capítulo anterior , que se simplifican en 2 puntos :

**A.** La distribución gráfica porcentual del tamaño de partícula , indica continuidad lineal de intervalos de distribución en el tamaño de las partículas , la cual son prácticamente semejantes , esto se confirma en la distribución ascendente acumulada porcentual , donde posee una pendiente y continuidad lineal homogénea en cada prototipo y no varia , en forma diferente al adicionar más o menos ingredientes no activos.

**B.** La compactibilidad graficada en forma radial se obtiene una figura semicircular , donde mas hacia el centro este la gráfica , alcanza una mejor compactibilidad , en la cual , el prototipo 3 es el mejor entre todos.

Analizaremos comparativamente los prototipo II y III , debido a que es el peor y mejor representantes reológicos en el diseño de la matriz :

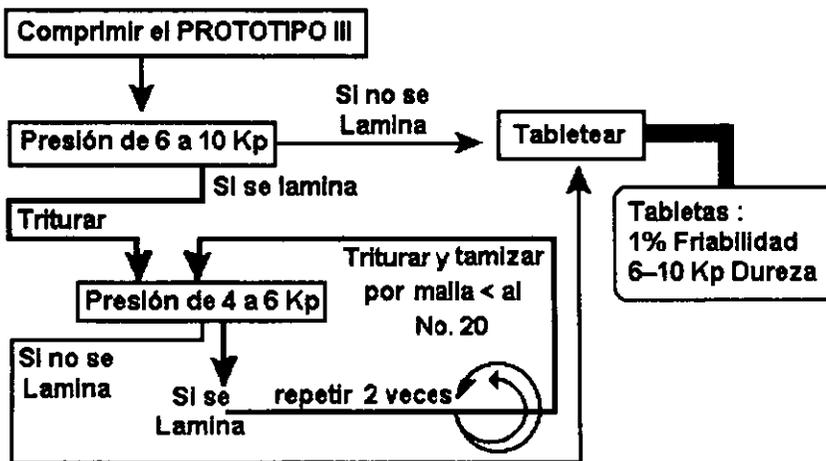
PROTOTIPO II		PROTOTIPO III
>	Concentración de Avicel , Estearato de Magnesio y Dióxido de silicio	<
<	Dextrosa	>
<	Diámetro promedio de Partícula	>
<b>Pobre</b>	Flujo	<b>Bueno</b>
>	% Compresibilidad	<
<	Densidad aparente	>
>	Densidad verdadera	<
>	% de Porosidad	<
<	Velocidad de Flujo	>
<b>Irregular</b>	Angulo de Reposo	<
<b>Irregular</b>	Fluidez	<b>Excelente</b>

- El PROTOTIPO III es el que tiene la menor concentración de los siguientes ingredientes : Avicel ( 101 ) , Estearato de Magnesio y Dióxido de Silicio. Sus propiedades de flujo es la mejor entre los tres prototipos , lo que indica que el desplazamiento entre las diferentes partículas es más equilibrada , con respecto al PROTOTIPO II , la cual hay , un mayor desplazamiento entre las partículas , se comprueba en su densidad granular , que indica más masa en un volumen constante ( densidad verdadera ) y con un vacío entre poros menor ( densidad aparente ) , y por lo consiguiente una mayor compactibilidad entre si mismo , comportándose con una fluidez irregular.

- Todo lo contrario sucede con el PROTOTIPO III , la cual es un polvo menos compactable , con una fluidez excelente. Esto se verifica con el diámetro promedio de la partícula , la cual es mayor el del Prototipo III , con respecto al Prototipo II , lo que ocurre es que en la formulación posee una mayor cantidad de partículas finas que gruesas , esto se observa en el porcentaje acumulado de polvo , que al 50 % acumulado representa el rango aproximado de tamaño de partícula de 0.0 hasta 0.2 y el otro 50 % el rango de 0.2 a 0.8 % aproximadamente.

Hay más polvo fino que grueso en los prototipos por lo que el prototipo con mayor presencia de partículas gruesas y finas en equilibrio producirá estratos de menor porosidad que los que se obtiene con polvos totalmente uniformes , ya que las partículas finas tienden a llenar los intersticios que hay entre las grandes.

Finalmente el mejor comportamiento reológicos y por lo tanto con altas probabilidades de compactación por compresión directa , es el PROTOTIPO III y el peor el PROTOTIPO II, la cual se propone el siguiente proceso de manufacturación :



Si al intentar tabletear el polvo , se lamina aun repitiendo la precompresión más de dos veces intentando formar gránulos , puede ser a consecuencia de las características del polvo , las más importantes son :

1. Algunas sales de la formula son higroscópicas que favorece una deliquesencia , en presencia de humedad .
2. Las sales empleadas en la formulación provoca en disolución electrolitos con cargas eléctricas por lo tanto posee una capacidad de transferir cargas eléctricas (conductividad eléctrica ).
3. Otra característica es que los principios activos son sales con formas cristalinas que al haber rotura al tabletearías , provoca una liberación de energía , contraproducente en ocasiones.

## **8.2. Conclusiones.**

En base a lo establecido en los objetivos iniciales , concluimos al finalizar el estudio que :

1. Se desarrollo una formulación para la fabricación de tabletas bucales reconstituyentes del equilibrio electrolitico , ácido – básico y energizante.
2. También se evaluaron reologicamente las formulaciones desarrolladas encontrando que el prototipo con mejor comportamiento reológico ( pre – estudio con una matriz 3 x 4 ) y probabilidades lógicas de una compresión directa del polvo en forma favorable , es el PROTOTIPO III.

## BIBLIOGRAFÍA <sup>1</sup>

- Handbook of PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS , U.S.A. , American Pharmaceutical Association , The Pharmaceutical Society of Great Britain.
- Helman J., Farmacotécnica Teórica y Práctica, Cía. Editorial Continental S. A. de C. V. , Vol. IV págs. 1619 – 1723.
- Diccionario de Especialidades Farmacéuticas , México D.F. , Ediciones PLM. , S.A. de C.V. , 1995 , 41 ava. edición.
- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos ( F.E.U.M. ) , México D.F. , 1994 , 6 ta. Edición , No. 1834 , Comisión permanente de la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos , págs 425 – 426 , 458 – 459 , 571 – 572 , 628 – 629 , 706 , 707 , 749 – 750 , 764 – 766.
- Hawley, Diccionario de Química y de Productos Químicos , 1993 , Barcelona España , Ediciones OMEGA , págs 104 , 180 , 185 , 233 , 511 , 627 , 629 , 684 , 818 , 879 – 880 , 891 y 892 , 902 – 903 , etc.
- Guías de Buenas Prácticas de Manufacturas para la Fabricación de Farmoquímicos , México D.F. ; 1993 , 2 da. Edición , Monografía técnica No. 5 , Comisión permanente de la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
- Smolinske Susan C. , Handbook of Food , Drug , and Cosmetic Excipients , 1992 , United States .
- Goodman y Gilman , Las bases Farmacológicas de la Terapéutica , México D.F. , 1991 , Octava edición , Editorial medica panamericana , págs 667 – 695 , cáp 27.

---

<sup>1</sup> Clasificado por año de edición.

- 
- The Merck Index , 1989 , Rahway , N. J. , U.S.A., Merck & Co., Inc., Eleventh Edición, págs. 252 , 256 , 363, 654, 699 – 700, 1213, 1359 – 1360, 1401, 1686, 1917, 5525, 8075, 8238.
  - Kokko J. P. , Tannen R. L. , Líquidos y Electrolitos , Buenos aires Argentina , 1988 , Editorial médica Panamericana.
  - Guía profesional de Medicamentos , México D. F. , Manual moderno , 1987 , 2 da. edición , págs. 809 – 810 y 567 – 575 y cáp. 64.
  - Lachman , Lieberman y Kanig , The Theory and Practice of Industrial Pharmacy , United States of America , 1986 , Third Edición , Lea & Febiger .
  - Larios Aznar Pedro , Sustancia Activa , México D. F. , Ediciones Croissier , 1985 , Tomo I, II, III y IV. págs 116 , 159 , 211 – 212 , 408 , 547 , 60 , 612.
  - Olea Franco Pedro y Sánchez del Carpió Francisco , Manual de Técnicas de Investigación Documental , México D.F. , Editorial Esfinge , S.A., 1984 , 13 ava. edición.
  - Rodríguez Carranza Rodolfo , Vademécum académico de medicamentos , México D. F. , UNAM , 1984 , Tomo I , pág. 199 – 200 , 392 – 393 , 510 – 511.
  - Rangel L. R. , Fundamentos de Química Analítica , México D. F. ; 1984 , 2 da. Edición ; Editorial Limusa S.A de C.V . ; vol. I .
  - J. Wood , W. Keenan , W.Bull , Química General , México D.F. ; 1984 , Editorial Harla ( Harper & Row Latinoamericana ) .
  - J. David Rawn , Biochemistry , United States of America , 1983 , Harper & Row , Publishers , New York.

- 
- Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas , México D.F. , 1983 , Undécima Edición , Salvat Mexicana de Ediciones , S.A. de C.V.
  - Cuadro básico de medicamentos del sector público , México D. F. , Talleres gráficos de la nación , 1979 , págs. 315 – 316.
  - Hazards of Medication , United States of América , Company Lippincott J.B. , 1978, 2 da. Edición , págs 466 , 498 , 522 y 571.
  - The Merck Index , 1976 , Rahway , N. J. , U.S.A. , Merck & Co. , Inc. , Ninth Edición.
  - Metheny M. N. , Snively W. D. , Terapéutica de Líquidos y Electrolitos , México D.F., 1970 , 1 ra. Edición , Editorial Interamericana , S.A.
  - Osol Arthur and Pratt Robertson , The United States DISPENSATORY , Philadelphia USA , J. B. Lippincott Company , 1967 , 27th Edition , Págs. 212 , 219 , 320 , 407, 683 – 684 , 946 , 1050 , 1052.
  - Leuthardt Franz y S. Edlbacher , Tratado de Química Fisiológica , Madrid , España , 1962 , 2da. Edición , Editorial Aguilar.
  - Osol Arthur and Pratt Robertson , The United States DISPENSATORY , Philadelphia USA , J. B. Lippincott Company , 1960 , 25th Edition.
  - William Snively and Michael Sweeney , Manual Práctico del Balance de los Líquidos , 1ra. Edición , Argentina, 1959 , Editorial la Medica.
  - E.F. Cook y E.W. Martín , Farmacia Práctica de Remington , México, D.F. , 1953 , Unión Tipográfica Editorial Hispano Americana. Págs 407 , 461 , 638, 1139.