



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

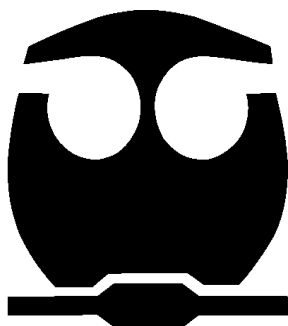
---

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**DESARROLLO DE UN PRODUCTO GENERICO COMO  
PREPARADO FARMACÉUTICO: SUSPENSION ORAL  
CONTENIENDO COMO PRINCIPIOS ACTIVOS,  
HIDRÓXIDO DE ALUMINIO E HIDRÓXIDO DE  
MAGNESIO.**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**



**PRESENTA**

**MARCELINO CÁZARES VENEGAS**

**MÉXICO, D.F.**

**2012**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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:**      **Profesor:**      NORMA TRINIDAD GONZALEZ MONZON

**VOCAL:**            **Profesor:**      MARIA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS

**SECRETARIO:**    **Profesor:**      RAUL LUGO VILLEGAS

**1er. SUPLENTE:**    **Profesor:**      ANGEL AVILA VILLAGRAN

**2do. SUPLENTE:**    **Profesor:**      GEORGINA MARGARITA MAYA RUIZ

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

**LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA**

**FIRMA**

**ASESOR DEL TEMA:**

**MARÍA DEL SOCORRO ALPÍZAR RAMOS** \_\_\_\_\_

**SUPERVISOR TÉCNICO:**

**GEORGINA MARGARITA MAYA RUIZ** \_\_\_\_\_

**SUSTENTANTE:**

**MARCELINO CÁZARES VENEGAS** \_\_\_\_\_

**DESARROLLO DE UN PRODUCTO GENERICO COMO  
PREPARADO FARMACÉUTICO: SUSPENSION ORAL  
CONTENIENDO COMO PRINCIPIOS ACTIVOS,  
HIDRÓXIDO DE ALUMINIO E HIDRÓXIDO DE  
MAGNESIO.**





## OBJETIVOS

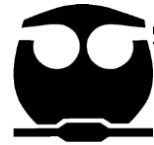
---

### **1.-Objetivo General**

- Desarrollo farmacéutico de una suspensión oral de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio, que controle la acidez estomacal, para ampliar la gama de productos que se realizan en el laboratorio de tecnología farmacéutica.

### **2.-Objetivos Específicos**

- Determinar los excipientes requeridos de acuerdo a su estabilidad en la suspensión y compatibilidad con los principios activos.
- Adaptar una metodología analítica para identificar y cuantificar los principios activos en el preparado farmacéutico.
- Cumplir con los parámetros físicos de una suspensión oral de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio en el desarrollo farmacéutico.



## **INTRODUCCIÓN**

Se desarrolló una formulación con los principios activos: hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio base en suspensión oral, con el objeto de ampliar la gama de productos que posee el laboratorio de tecnología farmacéutica II y que puede servir como insumo para el laboratorio de análisis de medicamentos EP (clave 1705), donde puede ser analizado bajo norma farmacopéica. Se prepararon distintas formulaciones en donde los objetivos fueron:

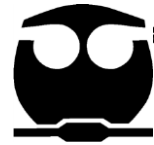
- Mantener en forma cuantitativa los principios activos,
- Controlar el agente viscosante,
- Controlar el tamaño de partícula de los principios activos necesarios para hacer una suspensión lo más estable posible.

Los parámetros que se determinaron fueron:

- Color.
- Aspecto esto es, que tan viscosa se observa a simple vista, se mide utilizando un viscosímetro.
- Densidad, se determinó con un picnómetro.
- pH se determinó con un potenciómetro.

La cantidad de cada uno de los principios activos:

hidróxido de aluminio por cada cien mililitros.



## INTRODUCCIÓN

---

hidróxido de magnesio por cada cien mililitros.

Una vez seleccionada la formulación, se realizó la elaboración de pruebas piloto las cuales fueron:

Identificación de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio así como la cuantificación de cada uno de ellos considerando como metodología analítica la establecida en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

La suspensión oral de hidróxido de aluminio y magnesio es un antiácido, diseñado para el tratamiento de aquellos pacientes que cursen con enfermedad ácido-péptica y padecimientos gastrointestinales en los que sea necesario un alto grado de neutralización de la acidez gástrica como: úlcera péptica, gastritis aguda y crónica, esofagitis, herida diafragmática, colecistitis crónica o personas que sufren de gastritis, ya sea producido por la bacteria *Helicobacter pylori* o por la ingesta de alimentos con un alto contenido de irritantes que afectan la mucosa del estómago provocándole ulceración y dolores abdominales y en ocasiones sangrados.

La formulación propuesta tiene como principios activos:

- Hidróxido de magnesio que sirven para el doble propósito de elevar rápidamente el pH del jugo gástrico y contrarrestar el efecto estíptico del hidróxido de aluminio que puede ocasionar estreñimiento en algunos pacientes.



## INTRODUCCIÓN

---

- Hidróxido aluminio es un antiácido no sistémico, que ejerce una acción localizada a nivel del tracto gastrointestinal, administrándose por vía oral, utilizándose en las dispepsias con gastritis crónica y úlcera gastroduodenal o péptica. Por la acción amortiguadora de la acidez que permite elevar el pH gástrico a valores de alrededor de 4, por lo que no inhibe la digestión péptica.





## **GENERALIDADES**

El principal uso de una suspensión antiácida es el de controlar el exceso de ácido en el estómago (gastritis). Realiza su función, reaccionando con el ácido clorhídrico del estómago para formar sal y agua, según una reacción de neutralización, reduciendo de esta forma la acidez gástrica:



La función que tienen los antiácidos consiste en neutralizar al HCl secretado por las células de la pared gástrica. Desde el punto de vista cuantitativo todos los antiácidos son similares en términos de su capacidad para neutralizar el ácido, que se define como la cantidad de HCl 1 N (expresada en miliequivalentes) que puede hacerse llegar a un pH igual a 3,5 en 15 minutos.

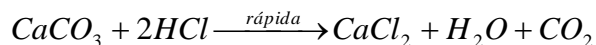
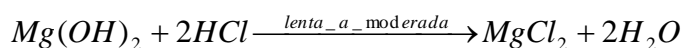
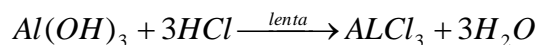
### **Antiácidos**

Los hidróxidos de aluminio y magnesio son los constituyentes más frecuentes de los preparados antiácidos. Se emplean también bicarbonato de sodio y carbonato de calcio, lo mismo que otros carbonatos, silicatos y fosfatos. Los antiácidos reaccionan con el HCl para formar cloruros, agua y dióxido de carbono para neutralizarlo por las siguientes reacciones químicas:



## GENERALIDADES

---



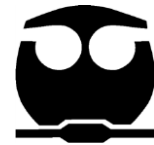
La utilidad de los antiácidos depende de sus tasas de disolución y reactividad, de los efectos fisiológicos del catión, de la solubilidad en el agua y de la presencia o ausencia de alimentos en el estómago. El  $CaCO_3$  puede neutralizar con rapidez y eficacia el HCl (según el tamaño de partícula y la estructura de los cristales); sin embargo, el  $Ca^{2+}$  puede activar de manera adversa los procesos dependientes de éste ión, lo que causa secreción de gastrina y HCl. El  $CaCO_3$  libera  $CO_2$ , que puede producir distensión abdominal y eructos con reflujo de ácido.

Los hidróxidos de aluminio y magnesio son relativamente insolubles; por tanto, no se acumulan radicales  $OH^-$  en concentraciones corrosivas.

El  $Mg(OH)_2$  reacciona con rapidez relativa con el  $H^+$ . El carbonato relacionado,  $MgCO_3$ , aunque más soluble, reacciona con mayor lentitud a causa de su estructura cristalina.

El  $Al(OH)_3$  actúa con lentitud relativa, puede formar conglomerados complejos, y ofrece capacidad neutralizante sostenida. Por tanto, las combinaciones de hidróxido de  $Mg^{2+}$  y  $Al^{3+}$  brindan una capacidad neutralizante relativamente rápida y sostenida.

El magaldrato es un complejo de aluminato de hidroximagnesio que en el ácido gástrico se convierte rápidamente en  $Mg^{2+}$  e  $Al(OH)_3$ , los cuales se



## GENERALIDADES

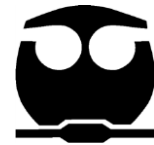
---

absorben mal y por tanto, tienen un efecto antiácido sostenido, con efectos equilibrados sobre la motilidad intestinal. Algunos preparados antiácidos combinan el  $\text{Al}(\text{OH})_3$  y el  $\text{NaHCO}_3$  para lograr un efecto rápido del carbonato como el efecto sostenido del  $\text{Al}(\text{OH})_3$

### **Propiedades farmacológicas de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio.**

Efectos en el tubo digestivo. Las propiedades neutralizantes del ácido gástrico con estos principios activos son aproximadamente paralelas a las observadas in vitro, el pH alcanzado depende de la forma y la dosificación del antiácido y de que si el estómago se encuentra vacío o lleno. Los compuestos se eliminan del estómago vacío en aproximadamente 30 min. Por si sola, la presencia de alimentos eleva el pH pilórico gástrico a cerca de 5 durante una hora aproximadamente, y prolonga los efectos neutralizantes de los antiácidos durante unas dos horas.

En general, para un tratamiento adecuado probablemente se requiera antiácido suficiente para conservar un pH gástrico de 4 o más. La elevación del pH incrementará la secreción de gastrina, lo que origina secreción compensadora de ácido y pepsina. Este efecto puede ser más pronunciado en los pacientes de úlcera duodenal que en los individuos normales. La neutralización afecta también la actividad enzimática de la pepsina en el jugo gástrico. La neutralización parcial incrementa la actividad péptica, y la enzima es cuatro veces más activa a un pH de 2 que a un pH de 1,3. La



## GENERALIDADES

---

actividad de la pepsina disminuye con la neutralización ulterior, pero ocurre proteólisis activa hasta que el pH pasa de 5, por arriba de este valor, la pepsina se inactiva de manera irreversible. El aumento de pH suprime también la autoactivación catalizada por ácido de la pepsina a partir del pepsinógeno. Por tanto, en equilibrio, la elevación del pH gástrico reduce la actividad de pepsina. También las partículas de  $\text{Al}(\text{OH})_3$  pueden reducir dicha actividad, por adsorción, por arriba de un pH igual a 3. Después de la administración de los antiácidos, la secreción de ácido gástrico persiste después de haber vuelto el pH al valor al cual el ión  $\text{H}^+$  inhibe normalmente la secreción de gastrina, este rebote es pequeño, salvo después de administrar grandes dosis de  $\text{CaCO}_3$ , que puede causar un rebote intensificado y sostenido de la secreción.

La alcalinización del contenido del estómago incrementa la motilidad gástrica por acción de la gastrina. El  $\text{Al}^{3+}$  puede relajar al músculo liso del estómago y retrasar el vaciamiento gástrico, efectos a los que se opone el  $\text{Mg}^{2+}$ . Por tanto, la ingestión concurrente de  $\text{Al}(\text{OH})_3$  y el  $\text{Mg}(\text{OH})_2$  tiene relativamente poco efecto en el vaciamiento gástrico. La alcalinización del contenido gástrico incrementa también la presión en el segmento inferior en el esófago, y la depuración esofágica.

Los antiácidos afectan la motilidad y la actividad secretora del intestino. Como se indicó, las sales de magnesio incrementan la motilidad intestinal, en tanto que las de aluminio la disminuye; por tanto, muchos antiácidos



## GENERALIDADES

---

comerciales contienen mezclas de compuestos de aluminio y magnesio, a fin de que no se produzcan cambios importantes de la función intestinal. A causa de su capacidad para promover la secreción y formar compuestos insolubles, el  $\text{CaCO}_3$  tiene efectos impredecibles en la motilidad gastrointestinal.

### **Absorción, distribución y eliminación de los principios activos.**

Es variable el grado en que se absorben los distintos antiácidos, los que contienen aluminio, calcio o magnesio se absorben menos que los que contienen  $\text{NaHCO}_3$ . Los antiácidos insolubles que no han reaccionado pasan por los intestinos y se eliminan por las heces. Cuando entran en el intestino los productos de los antiácidos que han reaccionado, se absorben algunos de los cationes.

En las personas con función renal normal, las pequeñas acumulaciones subsecuentes de  $\text{Al}^{3+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$  no plantean problema alguno; en caso de insuficiencia renal, el  $\text{Al}^{3+}$  puede contribuir a la osteoporosis, la encefalopatía y la miopatía proximal. Los  $\text{Al}(\text{OH})_3$  y el  $\text{Mg}(\text{OH})_2$  que no han reaccionado pueden pasar por los intestinos como compuestos originales. El  $\text{Al}^{3+}$  se excreta también en las heces en forma de carbonatos e hidróxidos, el  $\text{Mg}^{2+}$  se elimina como diversas sales solubles. Ambos cationes pueden formar fosfatos insolubles y otros compuestos.



### **Interacciones farmacológicas.**

Al alterar tanto el pH gástrico como el urinario, los antiácidos pueden hacer lo mismo con la tasa de disolución y absorción, la biodisponibilidad, la eliminación renal de diversos fármacos. Como ya se señaló, los compuestos de  $Al^{3+}$  y  $Mg^{2+}$  alteran la motilidad gástrica, lo hacen al ritmo en que llegan los fármacos a la superficie de absorción del intestino delgado. Los compuestos de  $Al^{3+}$  son notables por su proclividad a la adsorción de fármacos y la formación de complejos insolubles que no se absorben a menos que también se vea afectada la biodisponibilidad, las tasas alteradas de absorción tienen poca trascendencia clínica cuando los fármacos se administran de manera crónica en dosis múltiples. En general, es prudente evitar la administración concurrente de antiácidos y fármacos que deben absorberse por vía oral. Podrá evitarse la mayor parte de las interacciones, si los antiácidos se toman dos horas antes o dos horas después de la ingestión de otros fármacos.

Por tanto, muchos antiácidos disminuyen la biodisponibilidad de otros fármacos, por una combinación de factores. Esta disminución puede tener trascendencia clínica en el caso del hierro, la teofilina, antibióticos del grupo de las quinolonas, tetraciclinas, isoniazida y ketoconazol (se reduce su disolución al aumentar el pH). Existen también pruebas de que los antiácidos disminuyen la biodisponibilidad de etambutol, algunos fármacos antimuscarínicos, benzodiazepinas, fenotiazinas, ranitidina, indometacina,



## GENERALIDADES

---

fenilhidantoina, nitrofurantoína, vitamina A, procainamida. Se ha comprobado que disminuyen también la biodisponibilidad de atenolol y propanolol e incrementan la de metoprolol. Los antiácidos aumentan también la disolución y la absorción de las fórmulas ácidas de las sulfonamidas, la tasa de absorción de la levodopa y la concentración sanguínea de ácido valproico.

### **Aplicaciones terapéuticas.**

Las enfermedades ácido-pépticas incluyen a la úlcera péptica (gástrica y duodenal), reflujo gastroesofágico y estados hipersecretorios patofisiológicos como el síndrome de Zollinger-Ellison.

Las úlceras pépticas son heridas abiertas o áreas lesionadas en el recubrimiento del estómago (gástricas) o en la parte superior del intestino delgado (duodenales).

- **Úlcera péptica, úlcera duodenal o gástrica, úlcera duodenal**

Las úlceras son erosiones (desgaste o corrosión) en el revestimiento del estómago o el duodeno (la primera parte del intestino delgado que conecta con el estómago). Una úlcera presente en el estómago se llama úlcera gástrica y en el duodeno úlcera duodenal y ambas se conocen con el nombre de úlceras pépticas.

La mayoría de las úlceras son erosiones de la primera capa del revestimiento interior y, si el orificio lo atraviesa por completo, se llama una perforación del



## GENERALIDADES

---

revestimiento intestinal, lo cual puede causar shock y es una emergencia médica.

- **Úlcera péptica, Enfermedad de úlcera péptica, Úlcera estomacal**

La úlcera gástrica es una ruptura en el tejido normal que recubre el estómago.

### **Causas, incidencia y factores de riesgo**

Normalmente, el revestimiento del estómago y el intestino delgado tienen mecanismos de protección que previenen los daños por los ácidos irritantes producidos en el estómago. Por muchas razones, estos mecanismos protectores se pueden deteriorar, llevando a la destrucción de este revestimiento y ocasionado una inflamación (gastritis) o una úlcera.

La causa más común de este daño es una bacteria llamada *Helicobacter pylori* y la mayoría de las personas con úlceras pépticas tienen este organismo viviendo en el tracto gastrointestinal. Por otro lado, muchas personas tienen esta bacteria viviendo en su tracto gastrointestinal, pero no tienen una úlcera.

Otros factores hacen mucho más probable que una persona desarrolle una úlcera, con o sin *Helicobacter pylori* y son, entre otros:

- Uso de aspirina y medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINES) como ibuprofeno o naproxeno.
- Consumo excesivo de alcohol.





## GENERALIDADES

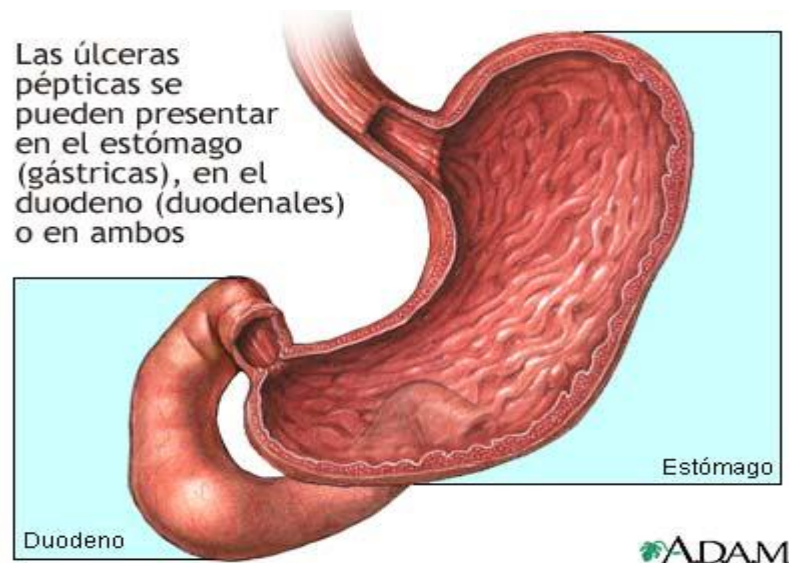
---

- Consumo de tabaco.

Además, si una persona tiene antecedentes familiares de úlceras o tiene sangre tipo O, presenta mayor probabilidad de desarrollar una úlcera duodenal. Existe una rara condición llamada síndrome de Zollinger-Ellison en la cual un tumor en el páncreas secreta una sustancia que causa úlceras en todo el estómago y el duodeno.

Alguna vez, la creencia popular era que el estrés causaba úlceras, pero esto no es cierto. Es posible que el estrés haga que la persona experimente más dolor por una úlcera y puede dificultar más el proceso de cicatrización de la misma, pero el estrés no causa una úlcera.

Ubicación de las úlceras péptica o duodenal.

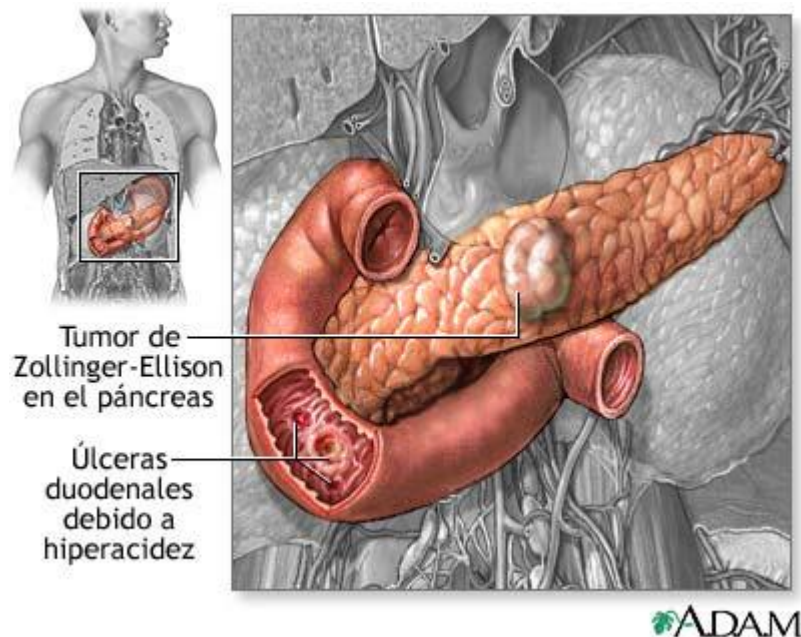


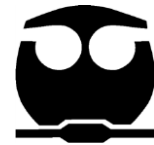


## GENERALIDADES

---

Una causa importante de la úlcera péptica, aunque mucho menos común que la bacteria *H. pylori* o los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), es el síndrome de Zollinger-Ellison, en el cual se produce una cantidad excesiva de ácido como respuesta a la sobreproducción de la hormona gastrina, que a su vez es causada por tumores del páncreas o el duodeno. Estos tumores, que por lo general son malignos, se deben extirpar y suprimir la producción de ácido para aliviar la reincidencia de la úlcera.





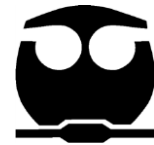
## **GASTRITIS**

Una de las enfermedades más comunes del estómago es la gastritis, que se manifiesta a través de la inflamación de este órgano. Las causas son muy variadas, siendo las más frecuentes la irritación de la mucosa gástrica por la ingesta de alimentos irritantes y la sobreproducción de jugos gástricos, así como por la disminución de los mecanismos de defensa del estómago contra sus propios ácidos.

El estómago está cubierto de una membrana mucosa que debido a los factores que la protegen, resiste muy bien los ácidos y enzimas que el mismo estómago segrega para digerir los alimentos. Cuando los factores defensivos son superados por los factores agresivos, la mucosa se puede irritar o inflamar, a esta inflamación se le llama gastritis.

La gastritis puede tener múltiples orígenes, siendo el más común, la ingesta de algunos fármacos como la aspirina y otro tipo de antiinflamatorios, otra causa de la gastritis es la bacteria llamada *Helicobacter pylori*, la cual es capaz de sobrevivir en el medio extremadamente ácido del estómago y causar una inflamación crónica de la mucosa que recubre la cavidad gástrica.

Dentro de los fármacos que pueden controlar el ácido en el se incluye un grupo de compuestos inorgánicos cuya característica común, es neutralizar el HCl tras reaccionar con él en la luz gástrica. Con la comercialización de los



## GENERALIDADES

---

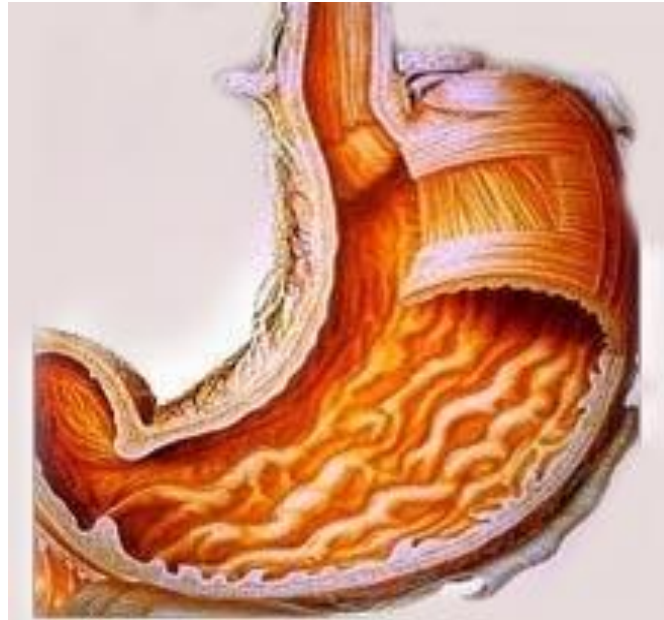
modernos antisecretores, los antiácidos han sido relegados a un lugar secundario en el tratamiento de las enfermedades relacionadas con el ácido. Se diferencian dos grupos de antiácidos: los óxidos e hidróxidos de metales di-trivalentes (aluminio y magnesio en especial) y las sales de ciertos cationes comunes.

El estómago es el principal órgano del sistema digestivo, es como una bolsa irregular en la que se producen ácidos que permiten la transformación de los alimentos en una sustancia casi líquida, para que pueda ser absorbida por el intestino delgado.

En el estómago también se lleva a cabo la absorción de agua, algunos medicamentos y del alcohol, que pasa directamente al torrente sanguíneo, por eso sus efectos en la salud son inmediatos.

Este órgano tan importante, puede afectarse de muchas formas y son varios los factores de riesgo que las ocasionan, una de las enfermedades más frecuentes es la gastritis.

La gastritis es una inflamación de la mucosa interior del estómago, que puede llegar a producir sangrado, úlceras y la erosión de las paredes internas, ocasionando dolor, muchas molestias, náuseas, vómitos, inflamación, acidez gástrica y en ocasiones hasta sangrado.



## **PREPARADO FARMACÉUTICO:**

### **SUSPENSIÓN ORAL.**

Una suspensión puede definirse como un sistema disperso, compuesto de dos fases, las cuales contienen el o los principios activos y aditivos. Una de las fases, la continua o la externa es generalmente un líquido y la fase dispersa o interna, está constituida de sólidos (principios activos) insolubles, pero dispersables en la fase externa.

Hay ciertos criterios que una suspensión bien formulada debe cumplir. Las partículas dispersas deben de ser de un tamaño tal que no sedimenten rápidamente en el recipiente, sin embargo, en el caso de que se produzca sedimentación, no debe formarse una pasta dura, sino más bien ser capaz de redispersarse agitándola. Por último, el producto debe ser fácil de verter,



## GENERALIDADES

---

tener sabor agradable, y ser resistente al ataque microbiano (1). Por otra parte, también podemos definir a una suspensión farmacéutica como una dispersión en la cual existen partículas sólidas insolubles dispersas en un medio líquido. Estas partículas presentan, en su mayoría, un diámetro superior a  $0,1 \mu$ . Las suspensiones contribuyen en farmacia y medicina a la administración, en una forma aceptable al paladar, de sustancias insolubles. Una suspensión aceptable debe poseer determinadas cualidades, entre las cuales se encuentran las siguientes: la sustancia suspendida no deberá sedimentarse rápidamente, las partículas que se sedimenten en el fondo del recipiente no deben formar un sedimento o torta dura y consistente, a fin de que puedan volver a dispersarse con facilidad por agitación y formar una mezcla uniforme; y, por último, la suspensión no ha de ser demasiado viscosa, para que pueda verterse fácilmente por la boca del recipiente.

Los tres puntos principales en la formulación de una suspensión oral son:

1. Asegurar la dispersión adecuada de las partículas en el vehículo.
2. Reducir al mínimo la sedimentación de las partículas dispersas.
3. Prevenir que estas partículas formen una pasta dura, en el caso de que sedimenten.

### **Reología**

La reología es la rama de la física que se ocupa de la deformación y el flujo de la materia. Es importante en muchos campos, para el farmacéutico la



## GENERALIDADES

---

reología es importante en cuanto al flujo de emulsiones a través de molinos y bombas coloidales, la preparación de ungüentos sobre placas o molinos de rodillos, la trituración de suspensiones con mortero y las propiedades mecánicas de los envases de plástico o vidrio y los cierres de goma.

Los factores reológicos que influyen en estos procesos son los siguientes:

- a) Floculación y defloculación.
- b) Velocidad de sedimentación.
- c) Volumen de sedimentación.
- d) Grado de floculación.
- e) Densidad relativa.
- f) Viscosidad
- g) pH

### **a) Floculación y defloculación.**

El potencial zeta, ( $\zeta$ ) es una indicación mensurable del potencial presente en la superficie de una partícula. Cuando  $\zeta$  es relativamente alto (25 mV o más). Las fuerzas de repulsión entre dos partículas son mayores que las fuerzas de atracción de London; en consecuencia se dispersan y se dice que están defloculadas. Aún cuando se acercan por movimiento arbitrario,



## GENERALIDADES

---

las partículas defloculadas resisten la colisión debido a su alto potencial superficial.

La adición de un ión adsorbido preferencialmente, cuya carga sea de signo opuesto al de la partícula, producirá un descenso progresivo de  $\phi_z$ . A cierta concentración de ión añadido, las fuerzas de repulsión estarán lo suficientemente disminuidas como para que predominen las de atracción; en estas condiciones, las partículas pueden aproximarse más entre sí y formar agregados laxo, llamados flóculos. Se dice entonces que el sistema está floculado. La adición continua del agente floculante puede revertir el proceso descrito si el potencial zeta aumenta lo suficiente en la dirección opuesta. Así, la adsorción de aniones a partículas defloculadas en suspensión, cargadas positivamente, lleva a la floculación. Eventualmente el agregado de más aniones puede generar una carga neta negativa sobre las partículas. Cuando esto alcanza la magnitud necesaria, puede haber nuevamente defloculación; la única diferencia que existe con el sistema inicial es que la carga neta de las partículas en su estado defloculado es negativa en lugar de positiva. Algunas de las principales diferencias entre suspensiones de partículas floculadas y defloculadas se presentan en el cuadro siguiente:





## GENERALIDADES

Defloculadas	Floculadas
1. Las partículas existen en suspensión como entidades separadas.	1. Las partículas forman agregados laxos.
2. La velocidad de sedimentación es baja, dado que cada partícula sedimenta por separado y el tamaño de la partícula es mínimo.	2. La velocidad de sedimentación es alta, porque las partículas sedimentan en flóculos, que son grupos de partículas.
3. Un sedimento se forma lentamente.	3. Un sedimento se forma rápidamente.
4. El sedimento se hace finalmente muy compacto, debido al peso de las capas superiores de material sedimentado. Las fuerzas de repulsión entre partículas son superadas y se forma una pasta dura que es difícil o imposible de resuspender.	4. El sedimento es poco compacto, y tiene una estructura enrejada. Las partículas no se unen firmemente unas a otras y no se forma una pasta dura y densa. El sedimento es fácil de redispersar, con lo cual se vuelve a formar la suspensión original.
5. La suspensión tiene un aspecto agradable, dado que el material suspendido permanece así por un tiempo relativamente largo. El sobrenadante también permanece turbio, aun cuando exista un sedimento visible.	5. La suspensión es poco agradable, debido a la rápida sedimentación y a la presencia de una región sobrenadante clara evidente. Esto puede atenuarse si se aumenta el volumen del sedimento. Idealmente, el volumen del sedimento debe incluir al de la suspensión.

### b) Velocidad de sedimentación.

La velocidad de sedimentación en una suspensión está relacionada con el tamaño de las partículas así como con la densidad y la viscosidad del medio de suspensión. De acuerdo con la ley de Stokes, la velocidad de sedimentación de una colección uniforme de partículas esféricas está regida por la siguiente expresión:

$$v = \frac{2r^2(\rho_1 - \rho_2)g}{9\eta}$$



## GENERALIDADES

---

Donde:

$v$  = velocidad final en cm/seg.

$r$  = radio de las partículas en cm.

$\rho_1$  y  $\rho_2$  = densidades ( $\text{g/cm}^3$ ) de la fase dispersa y del medio de dispersión respectivamente.

$g$  = aceleración debida a la gravedad ( $980.7 \text{ cm/seg}^2$ ).

$\eta$  = viscosidad newtoniana del medio de dispersión (en poises).

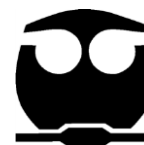
La ley de stokes se cumple sólo si el movimiento hacia abajo de las partículas no es suficientemente rápido como para causar turbulencia.

### **c) Volumen de sedimentación.**

El volumen de sedimentación,  $F$ , es la relación entre el volumen de equilibrio del sedimento  $V_U$  y el volumen total de la suspensión,  $V_0$ , así:

$$F = \frac{V_u}{V_0}$$

A medida que aumenta el volumen de la suspensión que aparece ocupado por el sedimento, el valor de  $F$ , que normalmente varía entre cerca de 0 y 1, se incrementa. Cuando  $F= 1$ , no hay sedimento aparente aún cuando el sistema está floculado. Esta es la suspensión ideal, debido a que en estas condiciones no habrá sedimentación, tampoco habrá compactación. Más



## GENERALIDADES

---

aún, la suspensión es estéticamente agradable, ya que no hay un sobrenadante claro visible.

### **d) Grado de floculación ( $\beta$ ).**

Un parámetro mejor para comparar sistemas floculados es el grado de floculación.  $\beta$ , que relaciona el volumen de sedimentación de la suspensión floculada,  $F$ , con el volumen de sedimentación de la suspensión en estado defloculado,  $F_{\infty}$ , el cual se expresa como:

$$\beta = \frac{F}{F_{\infty}}$$

El grado de floculación es, por tanto, una expresión del aumento de volumen del sedimento como resultado de la floculación.

### **e) Densidad relativa.**

Es una prueba en la relación que existe, entre el peso de un volumen de una sustancia y el peso del mismo volumen de agua, a una temperatura dada.

### **Calibración del picnómetro.**

A menos que se indique otra cosa en la monografía individual, efectuar esta calibración y todas las mediciones a 25 °C.

- Ensamblar y pesar el picnómetro vacío y seco en una balanza analítica, registrando el peso en gramos, hasta la cuarta cifra decimal.



## GENERALIDADES

---

- Retirar el tapón del tubo capilar y el tapón esmerilado con el termómetro.
- Llenar el picnómetro con agua destilada recientemente hervida y enfriada a 20 °C.
- Colocar el tapón esmerilado con el termómetro adaptando cuidadosamente y dejar que el exceso de agua salga por el tubo capilar.
- Verificar que no haya burbujas en el interior del cuerpo del picnómetro y del capilar.
- Colocar el picnómetro lleno y ensamblado, pero sin tapa, en un baño a 25 °C.
- El nivel del agua del baño, quedará arriba de la marca de graduación del picnómetro. Al llevar a la temperatura exacta de 25 °C, ajustar el volumen del capilar. De tal manera que el menisco del líquido quede tangente al aforo.
- Secar muy bien el exterior y la boca del capilar.
- Colocar la tapa ajustándola bien.
- Sacar el picnómetro y secarlo escrupulosamente por todo el exterior con papel adsorbente, hasta que no queden gotas ni rastro de humedad, tener especial cuidado con la base del ramal y en la comisura de la junta del tapón esmerilado con el cuello del cuerpo.



## GENERALIDADES

---

- Registrar el peso hasta la cuarta cifra decimal.

Calcular el peso del agua contenida en el picnómetro mediante la siguiente fórmula:

$$C = B - A$$

Donde:

C = Peso del agua en gramos.

B = Peso del picnómetro lleno con agua en gramos.

A = Peso del picnómetro vacío en gramos.

### **Procedimiento**

Proceder como se indica en el párrafo para la calibración del picnómetro, sustituyendo el agua por la muestra. Calcular el peso de la muestra.

La densidad relativa de la muestra se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$DR = \left( \frac{D}{C} \right)$$

Donde:

DR = densidad relativa de la muestra.

D = Peso de la muestra en gramos.

C = Peso del agua en gramos, medidas a 25 °C.



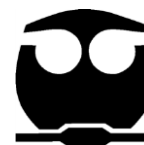
**f) Viscosidad.**

Los métodos están basados en la medición de la resistencia que ofrece un fluido, cuando se le aplica una fuerza que lo induce al movimiento, bajo condiciones establecidas.

Los términos que a continuación se definen son empleados en la determinación de la viscosidad.

**Viscosidad absoluta.** Es la fuerza por unidad de área, necesaria para mantener una unidad de velocidad gradiente. En la escala de viscosidad absoluta, la unidad básica es el poise. Sin embargo, la viscosidad comúnmente se encuentra expresada en centipoises (cPs) que es una unidad más adecuada ( $1 \text{ poise} = 100 \text{ cPs}$ ).

**Viscosidad cinemática.** Es el cociente de la viscosidad absoluta y la densidad de un fluido. En la escala de la viscosidad cinemática las unidades empleadas son el stoke y el centistoke ( $1 \text{ stoke} = 100 \text{ centistokes}$ ).



## GENERALIDADES

---

### **Método III.**

Este método consiste en medir la resistencia que ofrece un fluido al movimiento rotatorio y es aplicable a fluidos no newtonianos.

Aparato. Viscosímetro tipo “Broockfield” este tipo de viscosímetro está compuesto de un cabezal que tiene accesorios integrados útiles para la medición.



**Calibración.** Esta se lleva a cabo calculando la constante K individualmente para cada envase, aguja y velocidad que se requiera, con un fluido de referencia, como lo indica el manual del aparato correspondiente.

### **Procedimiento.**

Si se requiere, preparar la muestra como se indica en la monografía del producto correspondiente, vaciar el envase para la muestra.



## GENERALIDADES

---

- Introducir ambos en el baño y equilibrar la temperatura de la muestra a la temperatura requerida para la prueba, una vez estabilizada la temperatura requerida para la prueba.
- Proceder a seleccionar las rpm y el número de aguja indicados en la monografía del producto correspondiente.
- Introducir la aguja en la muestra en forma inclinada para evitar que queden burbujas en la parte inferior.
- Una vez adentro, atornillarla en el tornillo macho.
- Centrarla de tal modo, que el oleaje que produzca al girar sea el mismo en todos los puntos alrededor de la aguja.
- Ajustar el cabezal de tal forma que el menisco de la muestra quede en la marca de la aguja.
- En estas condiciones proceder a nivelar el cabezal, guiándose por la burbuja para la nivelación.
- Encender el aparato y dejar que funcione libremente entre 30 s. y un minuto. Al cabo de este tiempo, oprimir el embrague para detener la escala y anotar la lectura señalada en esta, repetir la operación tres veces y promediar las lecturas.

**Cálculos.** Para obtener la viscosidad absoluta de la muestra en centipoises, multiplicar la lectura promedio obtenida, por el factor correspondiente de la siguiente tabla:





## GENERALIDADES

Aguja rpm	1	2	3	4	5	6	7
0,5	200	800	2000	4000	8000	20000	80000
1,0	100	400	1000	200	4000	10000	40000
2,0	50	200	500	100	2000	5000	20000
2,5	40	160	400	800	1600	4000	16000
4,0	25	100	250	500	1000	2500	10000
5,0	20	80	200	400	800	2000	8000
10	10	40	100	200	400	1000	4000
20	5	20	50	100	200	500	2000
50	2	8	20	40	80	200	800
100	1	4	10	20	40	100	400

### g) pH

La escala de pH es una serie de números que expresan el grado de acidez (o alcalinidad) de una solución, en comparación con la cantidad total de ácido o base de algún material previamente determinado, por medio de una titulación acidimétrica (o alcalimétrica). Esta prueba se basa en la determinación de la actividad de iones hidrógeno, empleando un instrumento potenciométrico, con sensibilidad para reproducir valor de pH de 0,05 unidades usando un electrodo indicador al ión hidrógeno como electrodo de vidrio y un electrodo de referencia apropiado, tal como el de calomel o el de cloruro de plata. El aparato detecta el potencial en milivolts y en unidades de pH a través del par de electrodos.

El pH se define convencionalmente como el logaritmo negativo de la actividad del ión hidrógeno. Para las mediciones de pH, se utiliza ampliamente el electrodo de vidrio. Porque da una respuesta inmediata a los



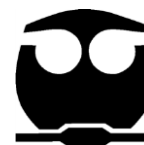
## GENERALIDADES

---

cambios rápidos de las concentraciones de iones hidrógeno aún en soluciones poco reguladas. Como el mecanismo de este electrodo, no implica un cambio de electrones, resulta ser el único electrodo sensible a los iones hidrógeno, al cual no perturban los agentes de oxidación o de reducción. Los valores de pH, de las soluciones o suspensiones que son solo parcialmente acuosas y que pueden considerarse solamente como “valores aparentes de pH” pueden medirse con un electrodo adecuado y normalizado adecuadamente el medidor de pH, como los valores de pH dependen de la temperatura, las mediciones se efectúan a determinadas temperaturas constantes. Las soluciones empleadas para determinar el pH se preparan con agua exenta de dióxido de carbono.

**Aparato.** Este aparato opera sobre el principio de equilibrio cero, proporcionando lecturas del tipo digital o de aguja de deflexión directa con escala amplia. La fuente de energía puede ser corriente directa o alterna.

**Calibración.** Seleccionar dos soluciones amortiguadoras, patrón de referencia certificadas para calibración, cuya diferencia en pH no exceda de 4 unidades. Llenar el recipiente con una de las soluciones amortiguadoras para calibración, teniendo en cuenta la temperatura a la cual el material de prueba es medido. Colocar el control de temperatura a la de la solución y ajustar el control de calibración hasta hacer que los valores de pH observados sean idénticos a los tabulados. Enjuagar los electrodos y los recipientes con varias porciones de la segunda solución amortiguadora,



## GENERALIDADES

---

seleccionada para la calibración. Llenar los recipientes a la misma temperatura a la que el material es medido. El pH de la segunda solución amortiguadora está dentro de  $\pm 0.07$  unidades de pH del valor tabulado. Si se observa mayor desviación revisar los electrodos y si están afectados, reemplazarlos. Ajustar el control de calibración para hacer que el valor de pH observado sea igual al valor tabulado. Repetir la calibración hasta que las dos soluciones amortiguadoras den valores observados de pH dentro de 0,05 unidades de los valores tabulados, sin más ajuste de los controles. Evitar frotar los electrodos durante las mediciones, ya que se pueden cargar electrostáticamente y provocar alteraciones en la lectura.



**Ajuste del aparato.** Aplicar el mismo procedimiento descrito para la calibración. Pero utilizando patrones secundarios. Esto se realiza inmediatamente antes de cada determinación.



## GENERALIDADES

---

**Procedimiento.** Efectuar las determinaciones a  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  a menos que se indique otra cosa en la monografía correspondiente. Ajustar el aparato de acuerdo al punto anterior, a continuación, lavar los electrodos y recipientes varias veces con agua destilada, dejando que los electrodos escurran el agua y secar el recipiente con papel absorbente. Ajustar la temperatura con el control a la que tiene la solución de prueba. Enjuagar los electrodos y el recipiente con la solución de prueba. Posteriormente llenar el recipiente con esta solución y efectuar la determinación de pH. Repetir el procedimiento con una segunda muestra. La diferencia no debe ser mayor a 0,05.



## MONOGRAFÍAS

### Principios activos.

#### 1. Gel de Hidróxido de Aluminio.

**Sinónimos:** Aluminio hidróxido gel; Aluminio hidróxido gel desecado; Aluminio hidróxido coloidal; Aluminio óxido hidratado; Alúmina hidratada; Trihidrato de aluminio.

**Descripción:** Polvo fino, blanco, inodoro, de aspecto voluminoso.

**Fórmula Empírica:**  $\text{Al}(\text{OH})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$

**Peso Molecular:** 78

**Datos Físico-Químicos:**

**Solubilidad:**

Agua	Insoluble
Etanol	Insoluble
Ácidos dil.	Soluble
Álcalis	Soluble

**Riqueza:** 47.0 - 60.0 % en  $\text{Al}_2\text{O}_3$

**Propiedades y usos:** El hidróxido de aluminio es un antiácido no sistémico, que ejerce una acción localizada a nivel del tracto gastrointestinal, administrándose por vía oral, utilizándose en las dispepsias con hiperclorhidria, gastritis crónica y úlcera gastroduodenal o péptica. El hidróxido de aluminio neutraliza el pH gástrico más lentamente que los antiácidos de



calcio o magnesio, y su paso a través del estómago vacío puede ser tan rápido que no ejerza ningún efecto neutralizante sobre el ácido estomacal.

Para reducir los efectos de la constipación inducidos por el hidróxido de aluminio, se le asocia a menudo con un antiácido que contenga magnesio, como el óxido de magnesio o hidróxido de magnesio. Otras veces se compleja con magnesio, como en el caso del almasilato, hidrotalcita y magaldrato; estas combinaciones o complejos pueden, además, compensar la lenta actividad neutralizante del hidróxido de aluminio.

El hidróxido de aluminio capta iones fosfato en el tracto gastrointestinal para formar complejos insolubles, reduciendo la absorción de fosfatos, y siendo utilizado por este motivo en casos de hiperfosfatemia en pacientes con fallo renal crónico.

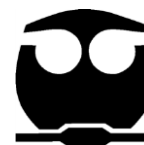
Así mismo se emplea como coadyuvante en la adsorción de vacunas.

Efectos adversos: El hidróxido de aluminio tiene en común con otros compuestos de aluminio sus propiedades astringentes, lo que puede originar náuseas, vómitos y constipación; dosis elevadas pueden causar obstrucción intestinal.

Dosificaciones excesivas o incluso normales en individuos con dietas bajas en fosfatos, pueden conducir a un agotamiento del ión fosfato acompañado por un incremento de la resorción y excreción urinaria de calcio, con el consiguiente riesgo de osteomalacia.

Las sales de aluminio, en general, no son bien absorbidas en el tracto gastrointestinal, y los efectos sistémicos son bastante raros en pacientes con la función renal normal.

Sin embargo, se ha de tener cuidado en pacientes con fallo renal crónico a los que se administre hidróxido de aluminio como agente ligante de fosfatos; se ha producido



## GENERALIDADES

---

osteomalacia, encefalopatías, demencia y anemia microcítica. Reacciones adversas parecidas se han asociado con el contenido en aluminio de los fluídos para diálisis.

Cuando se usa como coadyuvante para la aplicación de vacunas adsorbibles se ha observado la formación de granulomas.

- Dosificación:** Vía oral: - Antiácido: dosis de hasta 1 g.  
- Captador de fosfato: dosis de hasta 10 g.
- Precauciones:** Ha de utilizarse con precaución en individuos con porfiria.  
En tratamientos prolongados y en pacientes con insuficiencia renal puede haber acumulación de aluminio en el organismo.  
Se recomienda realizar determinaciones bimensuales en los niveles séricos de fosfato, especialmente en individuos sometidos a hemodiálisis.
- Incompatibilidades:** Puede disminuir la absorción de otros medicamentos en el tracto gastrointestinal si se usan conjuntamente, como en el caso del atenolol, captopril, cimetidina, digoxina, sales de hierro, isoniazida, ketoconazol, nitrofurantoína, penicilamina, quinolonas antibacterianas tipo ciprofloxacina, ranitidina y tetraciclinas, aconsejándose espaciar, al menos, una hora su administración y la de estos fármacos.  
Los antiácidos pueden disminuir el efecto del sucralfato, y aumentar la excreción renal de los salicilatos.



## GENERALIDADES

---

### 2. Pasta de Hidróxido de Magnesio

Sinónimos: Magnesia hidratada; Hidrato magnésico; Óxido magnésico hidratado.

Descripción: Polvo fino blanco, con ligerísimo viso grisáceo, formando pequeños grumos, inodoro.

Fórmula Empírica:  $Mg(OH)_2$

Peso Molecular: 58.32

Datos Físico-Químicos:

pH susp. acuosa  
al 1%: 9,5 – 10,5

Solubilidad:

Agua Prácticamente insoluble

Etanol Prácticamente insoluble

Cloroformo Prácticamente insoluble

Éter Prácticamente insoluble

Ácidos diluidos Soluble

Pérdida por desecación: < 2.0 %

Pérdida por calcinación: 30.0 - 32.5 %

1 g de  $Mg(OH)_2$  equivalen a 17 mmol de magnesio.





## GENERALIDADES

---

Propiedades y usos:	<p>El hidróxido de magnesio actúa como antiácido gástrico no absorbible, administrándose por vía oral.</p> <p>Actúa neutralizando el ácido clorhídrico en el estómago, aumentando el pH gástrico, lo que reduce también la formación y actividad de la pepsina. No libera dióxido de carbono.</p> <p>La duración de la acción es corta y viene determinada por el tiempo de vaciamiento del estómago, incrementándose con los alimentos.</p> <p>Muchas veces se administra en preparados antiácidos conjuntamente con sales de aluminio, como el hidróxido de aluminio, para contrarrestar el efecto laxante de las sales de magnesio.</p> <p>También se utiliza como laxante osmótico, y como aporte de magnesio por vía oral.</p> <p>También se utiliza como aditivo alimentario.</p>
Efectos adversos:	<p>La ingestión de sales de magnesio puede causar irritación gastrointestinal y diarrea.</p> <p>Tras la administración oral es poco común que se produzca hipermagnesemia, excepto en casos de insuficiencia renal.</p> <p>Los principales síntomas de hipermagnesemia son: pérdida de reflejos tendinosos, depresión respiratoria, que llevan a un bloqueo neuromuscular. También se puede producir náusea, vómito, rubor de la piel, sed, hipotensión debida a una vasodilatación periférica, confusión, debilidad muscular, somnolencia, bradicardia, coma y paro cardíaco.</p>
Dosificación:	<p>Se utiliza por vía oral como:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Antiácido: dosis hasta 1 g (1-2 cucharaditas de café), 20 - 60 minutos después de las comidas o cuando se presenten las molestias, durante un periodo máximo de dos semanas sin control clínico.</li></ul>



## GENERALIDADES

---

- Laxante: dosis hasta 5 g (1/2 -1 cucharada sopera) administrados preferentemente en ayunas.

**Interacciones:** Los antiácidos, incluyendo las sales de magnesio, interaccionan con una gran cantidad de sustancias, debido a alteraciones del pH gástrico y alteraciones del vaciado, y por formación de complejos no absorbibles. Las interacciones pueden minimizarse separando la administración de la medicación y los antiácidos, al menos 2 ó 3 horas.

**Precauciones:** Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal, debido al riesgo de hipermagnesemia. Está contraindicado en situaciones de desequilibrio electrolítico y en enfermedades agudas del tracto gastrointestinal, tales como apendicitis. Deberá realizarse un especial control médico en casos de insuficiencia hepática, ancianos y pacientes debilitados. No se recomienda el uso de antiácidos en niños menores de 6 años.

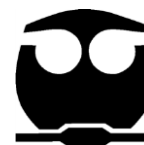
## Excipientes

### 1. Hidroxipropilmetilcelulosa

**Sinónimos:** HPMC

**Descripción:** Polvo blanco, con puntos grises

**Fórmula empírica:**  $C_6H_7O_2(OH) \cdot (OCH_3)$



## GENERALIDADES

---

Peso molecular:	162.14
Categoría terapéutica:	Edulcorante, viscosante, para preparaciones farmacéuticas.
Datos Físico-Químicos:	
	Solubilidad:
	Agua                   Muy poco soluble
	Éter, Etanol y Acetona               Muy soluble
Propiedades y Usos:	Es efectivo en un amplio rango de pH (4 - 8).
Modo de utilización:	Soluble en agua fría e insoluble en agua caliente. La solución presenta pseudoplasticidad y es no tixotrópico, la viscosidad de este disminuye al aumentar la temperatura
Observaciones:	Si el producto a preservar es una emulsión es recomendable añadir el conservador tanto a la fase acuosa como a la oleosa.
Efectos adversos:	Ocasionalmente puede producir reacciones de hipersensibilidad.
Dosis	0.3 -2 %



## GENERALIDADES

---

### 2. Avicel RC 591

**Descripción:** Polvo cristalino de color blanco, inodoro e insipido. Consiste de un 89 % de celulosa microcristalina y un 11 % de carboximetilcelulosa sódica. Es estable en un rango de pH alto.  
La celulosa microcristalina de Avicel RC-591 es un vehículo versátil, con amplios usos farmacéuticos.

**Categoría terapéutica:** Viscosante, estabilizador de la emulsión.  
Emulsor aceite/ agua.

**Datos Físico-Químicos:**

pH: 4 a 11

Solubilidad:

Agua insoluble

**Propiedades y Usos:** Regulador y modificante de la viscosidad, da características tixotrópicas.

**Modo de utilización:** Agregar Avicel al agua mientras se agita.  
Agregar los coloides protectores (si procede).  
Agitar 10-15 minutos.  
Agregar otros ingredientes.  
Homogeneizar en 200 PSI.

**Dosificación:** 0,1 – 2.0 %



### 3. Sorbitol en solución al 70%.

El sorbitol es un alcohol polihídrico con la mitad de poder endulzante que la sacarosa. Se encuentra en muchas frutas y vegetales, pero industrialmente se prepara por reducción de la glucosa.

**Sinónimos:** Sorbita, Sorbol, D-glucitol, D-sorbitol, E-420.

**Fórmula empírica:**  $C_6H_{14}O_6$

**Peso molecular:** 182.2

**Categoría terapéutica:** Coadyuvante farmacéutico.

#### **Sorbitol polvo:**

Sinónimos: E-420i.

Descripción: Polvo cristalino blanco, inodoro.

Fórmula molecular:  $C_6H_{14}O_6$

Peso molecular: 182,2

Punto de Fusión: aprox. 95°C

Solubilidad:

Agua	Soluble
Etanol	Poco soluble (algo más en caliente)
Éter	Insoluble



## GENERALIDADES

---

### Sorbitol solución al 70%:

Sinónimos: E-420ii. Sorbitol solución 70% no cristalizable. Jarabe de sorbitol.

Descripción: Líquido viscoso límpido, ligeramente amarillento en masa, inodoro.

Fórmula molecular:  $C_6H_{14}O_6$

Peso molecular: 182,2

Densidad: > 1,290 g/mL

Índice de refracción: 1.4550 - 1.4650

Contenido: 68 - 72% en D-Sorbitol

Solubilidad:

Agua Miscible

Glicerina Miscible

Propilenglicol Miscible

### Propiedades y Usos:

En grandes dosis tiene propiedades laxantes, y se utiliza por vía oral como laxante osmótico.

También se usa como agente edulcorante en varios preparados farmacéuticos "sin azúcar" y en cantidades limitadas en productos para diabéticos (no provoca aumento de la glucemia en el organismo y tiene casi el mismo poder energético que el de la glucosa).

El sorbitol tiene propiedades humectantes y estabilizantes, usándose en varios productos farmacéuticos y cosméticos, incluyendo dentífricos.

También se emplea como vehículo para soluciones orales o tópicas.

Por vía oral, añadido al 20 o 30% en jarabes con sacarosa, reduce la cristalización de ésta.

Favorece la absorción de las vitaminas del grupo B.



- Farmacocinética:** El sorbitol se absorbe pobremente desde el tracto gastrointestinal después de su administración oral o rectal. Es metabolizado en el hígado a fructosa y glucosa. Pequeñas cantidades de sorbitol inalterado se excretan en la orina y en las heces.
- Efectos adversos:** Un exceso de sorbitol por vía oral puede producir diarrea, flatulencia y distensión abdominal.
- Incompatibilidades:** Sustancias oxidantes.  
Preparaciones que contengan concentraciones superiores al 40% en alcohol.  
La adición de Polietilenglicoles líquidos a la solución de sorbitol con agitación fuerte, producen una masa cerosa, soluble en agua, con punto de fusión de 35 - 40°C.
- Precauciones:** Debe ser administrado con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática.
- Dosificación:**
- Como humectante ..... 3 - 15 %
  - Como edulcorante ..... 25 - 90 %
  - Vehículo en soluciones orales y tópicas... 25 - 90 %
  - Aglutinante y humectante en comprimidos.. 3 - 10%
- Observaciones:** Cuando se utilice el sorbitol como excipiente en dosis máxima diaria que exceda de 2 g, se deberá indicar:  
Declaración cuantitativa en cartonaje exterior y acondicionamiento primario.  
Advertencia en el prospecto: "Puede causar molestias de estómago y diarrea. No debe utilizarse



## GENERALIDADES

---

en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa".

### 4. Metilparabeno (Nipagín, Nipagín Sódico)

Tiene aplicaciones como espesante, agente gelificante y estabilizante. Se usa al 1% en champús y lociones; al 0.5% en maquillaje líquido, y al 0.5-1% en pastas de dientes. En el caso de la carboximetilcelulosa entrecruzada, su función es la de fibra absorbente.

Sinónimos: Metilo p-hidroxibenzoato; Metilparaben.

Descripción: Polvo cristalino blanco, con ligero olor.

Fórmula empírica:  $C_8H_8O_3$

Peso molecular: 152.15

Categoría terapéutica: Conservador para preparaciones farmacéuticas.

Datos Físico-Químicos:

Punto de fusión: 125 - 128°C

Solubilidad:

Agua	Muy poco soluble (1:400)
Alcohol	Libremente soluble (1:3)
Éter	Libremente soluble(1:10)





## GENERALIDADES

---

Nipagín sódico: Sal sódica del nipagín; E-219.  
Sinónimos: metilparabeno sódico.

Fórmula empírica:  $C_8H_7NaO_3$

Solubilidad:

Agua	Libremente
Etanol	soluble (1:2)
Aceites fijos	Soluble (1:50)
	Prácticamente insoluble

1,14 g de Nipagín sódico equivalen aproximadamente a 1 g de Nipagín.

Propiedades y Usos: El Nipagín inhibe el crecimiento de hongos, bacterias, levaduras y gérmenes. Se usa como conservante en preparaciones farmacéuticas. Es efectivo en un amplio rango de pH (4 - 8).

Modo de utilización: Puede usarse disolviéndolo directamente en el producto a preservar o en el agua utilizada en la preparación. En cualquier caso, esta operación debe realizarse a temperatura elevada y con fuerte agitación para que el Nipagín quede dispersado uniformemente en la preparación. Si el producto a preservar no puede ser calentado, entonces puede utilizarse la sal sódica, que es libremente soluble en agua. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la sal sódica es alcalina y que por tanto su adición puede aumentar el pH de la preparación, con lo cual éste deberá ser debidamente corregido con ácido cítrico, tartárico o acético. La práctica más usual es usar el Nipagín previamente disuelto en metanol, etanol, glicol o propilenglicol, o bien en aceites esenciales.



## GENERALIDADES

---

- Observaciones: Si el producto a preservar es una emulsión es recomendable añadir el conservador tanto a la fase acuosa como a la oleosa.
- Efectos adversos: Ocasionalmente puede producir reacciones de hipersensibilidad.
- Dosificación: 0,1 – 0,2 %

### 5. Propilparabeno (nipasol, nipasol sódico)

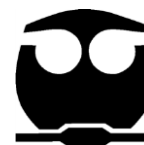
- Sinónimos: Propilo p-hidroxibenzoato; propilparabeno E-216.
- Descripción: Polvo cristalino prácticamente blanco, formando pequeños grumos, prácticamente inodoro.
- Fórmula empírica:  $C_{10}H_{12}O_3$
- Peso molecular: 180.20
- Categoría terapéutica: Conservante de productos farmacéuticos.

#### Datos Físico-Químicos:

Punto de fusión: 95 - 98°C

#### Solubilidad:

Agua	Muy poco soluble (1:2000)
Alcohol	Libremente soluble



## GENERALIDADES

---

Éter

Libremente soluble

### **Nipasol sódico:**

Sal sódica del nipasol; E-217.

Descripción: Polvo cristalino blanco, inodoro e higroscópico.

Fórmula empírica:  $C_{10}H_{11}NaO_3$

Peso molecular: 202,2

Solubilidad:

Agua	Muy soluble (1:1)
Etanol	Poco soluble
Aceites fijos	(1:50)
	Prácticamente insoluble

1,12 g de nipasol sódico equivalente a 1,0 g de nipasol.

### Propiedades y Usos:

El Nipasol es un antibacteriano y antifúngico efectivo contra la mayoría de microorganismos que pueden afectar a las preparaciones farmacéuticas.

Es efectivo en un amplio rango de pH (4 - 8), a diferencia de otros conservadores, como el ácido fórmico o el ácido benzoico, que sólo son efectivos si el producto a preservar tiene un pH muy ácido.

### Modo de utilización:

Igual que para el Nipagín.

### Efectos adversos:

Ocasionalmente puede causar reacciones de hipersensibilidad (dermatitis de contacto).

### Dosificación:

0,1 – 0,2 %.

### Observaciones:

Si la preparación contiene agua se utiliza la



sal sódica, que es libremente soluble en ella.

## 6. Propilenglicol

Sinónimos: 1,2-propanodiol; metiletilenglicol.

Descripción: Líquido límpido, viscoso, prácticamente inodoro, de sabor dulce y ligeramente ácido que recuerda a la glicerina.

Fórmula:  $C_3H_8O_2$

Fórmula estructural:  $CH_3CH(OH)CH_2OH$

Peso Molecular: 76,06

Solubilidad:

Agua	Miscible
Acetona	Miscible
Alcohol	Miscible
Glicerina	Miscible
Cloroformo	Miscible
Éter	Soluble (1:6)
Aceites minerales	Inmiscible
Aceites fijos	Inmiscible

Punto de ebullición: 188 °C

Viscosidad: 0,581 poises a 20 °C



## GENERALIDADES

---

Estabilidad:	Es estable en envases bien cerrados. Se oxida por acción del calor. Las mezclas con glicerina, agua o alcohol son químicamente estables.
Conservación:	En envases bien cerrados y al abrigo de la luz. Absorbe humedad en contacto con el aire.
Incompatibilidades:	Con oxidantes.
Aplicaciones:	Como solvente o cosolvente: 5 - 80 %. Como humectante: ~15 %. Como conservador: 15 - 30 %

### 7. Agua destilada (purificada)

El agua purificada puede ser obtenida a partir de agua potable por un proceso de destilación de ósmosis inversa, tratamiento por intercambio iónico u otro método apropiado, y no contiene sustancias adicionales. Se utiliza como aditivo en la fabricación de preparados farmacéuticos pero no debe emplearse como aditivo para la fabricación de inyectables.

### 8. Ácido cítrico

Sinónimos:	Ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico, Ácido oxitricarbalílico
Descripción:	Sólido cristalino en polvo, color blanco.
Fórmula empírica:	$C_6H_8O_7$



## GENERALIDADES

---

Peso molecular: 192,13

Categoría terapéutica: Conservador de productos farmacéuticos.

### Datos Físico-Químicos:

Punto de fusión: 95 - 98°C

#### Solubilidad:

Agua 56,7 g/100 mL agua

Etanol 38,3 g/100 mL etanol

Éter 1,1 g/100 mL éter

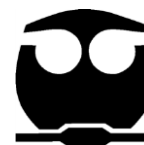
Estabilidad Estable durante varios años en condiciones de almacenamiento adecuadas.

Densidad relativa 1,67 g/cm<sup>3</sup>

pH 1,8 (sol. 5%)

Propiedades y Usos: Preparación citratos, extractos de aromas, confecciones, bebidas, sales efervescentes, acidificante, medicina, acidulante, antioxidante en alimentos, acondicionador agua, agente limpiador y para pulir metales.

Efectos adversos: No se han evidenciado efectos carcinogénicos, mutagénicos ni teratogénicos. En ciertos individuos puede manifestarse leves reacciones de sensibilización.



## GENERALIDADES

---

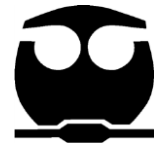
Dosificación:

Incompatibilidades: El ácido cítrico reacciona con sustancias básicas, generándose calor. Las soluciones acuosas del producto tienen efecto corrosivo sobre metales, incluyendo acero inoxidable 304, zinc, cobre, aluminio y níquel. Esta reacción podría desprender hidrógeno, el cual puede originar mezclas explosivas. Estas soluciones también descomponen productos basados en cemento y atacan algunos plásticos como nylon, policarbonatos, poliamidas, polímidas o acrílicos

# DESARROLLO EXPERIMENTAL





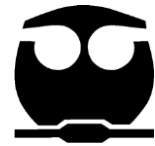


#### **4.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Formular una suspensión oral de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio, como preparado farmacéutico, con el objetivo de ampliar la gama de productos que se elaboran en el laboratorio de tecnología farmacéutica.

#### **4.2 HIPÓTESIS**

El preparado farmacéutico formulado debe mantener en forma homogénea a los principios activos de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio, evitando su sedimentación, controlando el tipo de agente viscosante y su tamaño de partícula de los principios activos en la suspensión necesarios para hacerla estable.

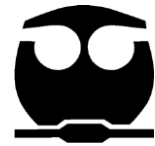


## METODOLOGÍA

**Estudio bibliográfico de las características fisicoquímicas de los principios activos:** Con el propósito de establecer las características fisicoquímicas del hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio, en cuanto a solubilidad, pH, estabilidad, y de esta forma identificar las incompatibilidades al momento de incorporarlos a los excipientes.

**Estudio Bibliográfico de las características fisicoquímicas de los excipientes:** Para establecer cada uno de los excipientes que serían utilizados en la formulación con el fin de mantener las propiedades de la forma farmacéutica.

Determinar las concentraciones de utilización descritas por la literatura, además de detectar posibles incompatibilidades entre ellos, e incompatibilidades con los principios activos.



## Estudios de factibilidad

**Nombre del proyecto:** Desarrollo de un producto genérico como preparado farmacéutico; suspensión oral, conteniendo como principios activos hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio.

**Clave:** macv020609

**Fecha de solicitud:** 10/06/08

**Solicitado por:** M.F. Alpizar Ramos Socorro

**Fecha tentativa de lanzamiento:**

### Datos generales:

1. Principios activos y dosis:

hidróxido de aluminio	3.7g
hidróxido de magnesio	4.0 g
cbp	100 mL.

2. Forma farmacéutica: Suspensión.

3. Vía de administración: Oral.

4. Tipo de liberación : Rápida.

5. Indicación terapéutica: está indicada en el alivio de los síntomas producidos por enfermedades como gastritis y úlcera gástrica y/o duodenal.



**Productos en el mercado Nacional e internacional:**

	Producto	Compañía	Características
Nacional	Espasven Alcalino	ICN FARMACEUTICA, S.A. DE C.V.	Suspensión y tabletas masticables
	Gelan Plus	Chinoín, Productos Farmacéuticos	suspensión
	Plusgel	Productos Farmacéuticos Collins	Suspensión
Internacional	Noax	Laboratorios Carnot	Gel
	Pramigel	Laboratorios Carnot	Suspensión
	Pepto Bismol	Richardson-vicks, S.A. de C. V.	Suspensión
	Melox	Sanofi Aventis	Suspensión

**Proveedor de los fármacos y costos**

**1. Para hidróxido de aluminio**

<b>Fabricante</b>
• Química U.S.P. de México, S.A. de C.V. USP
• Síntesis y Procesados de México, S.A. de C.V.
• Cía. Química Industrial Neumann, S.A. de C.V.
• Cipo, S.A. de C.V.
• Abaquim, S.A.

**2. Para hidróxido de Magnesio**

<b>fabricante</b>
• Química y Farmacia
• Astroquim
• Padoquimia
• Macame y Cía.
• Química y Farmacia



**Farmacopeas en las que se encuentra registrado:**

<b>Farmacopea</b>	<b>Materia prima</b>	<b>Preparado farmacéutico</b>	<b>páginas</b>
<b>FEUM 8<sup>a</sup> ed.</b>	<b>Hidróxido de aluminio y magnesio</b>	<b>Suspensión oral</b>	<b>1387-1340</b>
<b>USP</b>	<b>Alumina and magnesia oral suspension</b>	<b>Suspensión oral</b>	<b>53-54</b>

**Proceso de fabricación propuesto:**

- Áreas: Laboratorio de tecnología farmacéutica
- Equipos: Balanza analítica, balanza granataria, parrilla de agitación.
- Materiales: vaso de precipitados de 250 mL, pipetas graduadas de 10, 5 y 1 mL, agitador de vidrio, agitador magnético, recipiente de plástico de 150 ó 200 mL.
- Materias primas:
  1. Metilparabeno,
  2. Propilparabeno,
  3. Caboximetilcelulosa sódica,
  4. Tween 20,
  5. Manitol,
  6. Gel de Hidróxido de aluminio,
  7. Gel de Hidróxido de magnesio.



### Cronograma tentativo de actividades

Actividad	Tiempo estimado	Fecha programada
Pruebas reológicas	2 semanas	17 de junio 2008
Preformulación	4 semanas	31 de junio 2008
Formulación	2 semanas	21 de julio 2008
Estabilidad	3 meses	12 de agosto 2008
Acondicionamiento	2 semanas	15 de noviembre 2008

### Estimación de horas hombre

Tipo de actividad	personal	Horas estimadas
Pruebas reológicas	1 persona	100 horas
Preformulación	1 persona	200 horas
Formulación	1 persona	200 horas
Estabilidad	1 persona	250 horas
Acondicionamiento	1 persona	100 horas

### Perfil del producto

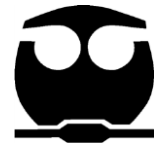
**Nombre del proyecto:** Desarrollo de un producto genérico como preparado farmacéutico; suspensión oral, contenido como principios activos hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio.

**Clave:** macv020679

**Fecha de solicitud:** 10/06/08

**Solicitado por:** M.F Alpízar Ramos Socorro

**Fecha tentativa de lanzamiento:** 29 de noviembre 2008



**Datos generales:**

- **Fármaco y dosis:**  
  
hidróxido de aluminio 3,7g  
  
hidróxido de magnesio 4.0 g  
  
por cada 100 mL. del preparado farmacéutico.
- **Forma farmacéutica:** Suspensión.
- **Vía de administración:** Oral
- **Tipo de liberación:** Rápida
- **Indicación terapéutica:** está indicado en el alivio de los síntomas producidos por enfermedades como gastritis y úlceras gástrica y duodenal.

**Mercado:** Nacional

**Restricción de diseño:**

1. Apariencia del producto: Suspensión líquida de color blanco
2. Material de empaque: envases de plástico de color de 320 mL
3. Restricciones de excipientes: ninguna
4. Restricciones del proceso: ninguna
5. Límite de costo por unidad: ninguna
6. Tipo de producto : Genérico intercambiable



a) Se parte de un producto existente en la empresa: Sí

b) Se requiere mantener la imagen de la empresa: Sí

**Estudios especiales:** Se analiza la apariencia, el color, pH, densidad relativa y la cantidad de principios activos contenidos en cada 100 mL de la suspensión, realizándolo en el laboratorio de Análisis de Medicamentos.

**Observaciones:** ninguna

### **Protocolo de preformulación:**

#### **1.- Perfil del producto**

➤ Principios activos y dosis:

Gel de hidróxido de aluminio equivalente a 3,7 g.

Gel de hidróxido de magnesio equivalente a 4,0 g.

Por cada 100 mL de suspensión.

➤ Indicación terapéutica: Antiácido en hiperacidez por enfermedad de gastritis, úlceras gástrica y duodenal.

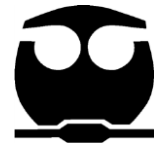
➤ Vía de administración: oral

➤ Forma farmacéutica: suspensión

➤ Restricciones de diseño: ninguno

➤ Restricciones de proceso: reología del fármaco





## DESARROLLO EXPERIMENTAL

---

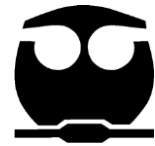
- Restricciones del material de empaque: recipiente de color ámbar o blanco.
- Límite de costo: ninguno
- Fecha límite para conclusión del proyecto: 31 de diciembre

### **Características de los principios activos:**

- Nombres comunes: hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio
- Nombres químicos: hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio
- Fórmulas condensadas:  $\text{Al}(\text{OH})_3$  y  $\text{Mg}(\text{OH})_2$
- Pesos molecular: 77.98 y 58.31 respectivamente.
- Propiedades del preparado farmacéutico: Suspensión homogénea, color blanco y viscosa, libre de grumos.

### **Método analítico farmacopeico**

No menos del 90.0% y no mas del 110.0% de la cantidad indicada en el marbete de hidróxido de aluminio y no menos del 90.0% y no más del 110.0% de la cantidad indicada en el marbete de hidróxido de magnesio. Puede contener agentes saborizantes y antimicrobianos adecuados.



- Sustancias relacionadas de acuerdo a la vía de síntesis: Identificación de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio MGA 0511 (FEUM 8<sup>a</sup> Edición) identificación de aluminio (B) y magnesio (A).

**Desempeño biológico:**

Clasificación biofarmacéutica

Evaluación de los excipientes:

1. Metilparabeno
2. Propilparabeno
3. Avicel RC 591
4. Hidroxipropilmetilcelulosa
5. Propilenglicol
6. Sorbitol al 70%
7. Sacarina Sódica
8. Ácido cítrico.

Se reporta que ninguno de estos excipientes tiene interacción con los principios activos ni entre ellos mismos.

**Ensayos de formulación para la suspensión de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio.**



## DESARROLLO EXPERIMENTAL

---

Se fabricaron diversas suspensiones, modificando las cantidades de excipientes hasta obtener el producto deseado.

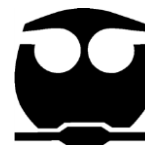
### **Materiales y Métodos.**

#### **Equipos**

- Balanza de Precisión analítica.
- Parrilla con agitador magnético.
- Potenciómetro (para medir el pH).
- Agitador de hélice (Kaframo).
- Dos Charolas de plástico
- Soporte universal.
- Ultraturrax

#### **Material**

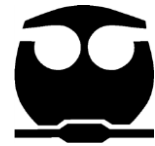
- Agitador de vidrio
- Espátula
- Tres vasos de precipitados de 250 mL.
- Piseta.
- Dos vasos de precipitados de 50 mL.
- Cuatro vasos de precipitados de 100 mL.
- Dos pipetas graduadas de 2 mL.



## DESARROLLO EXPERIMENTAL

---

- Pipeta graduada de 10 mL.
- Probeta de 25 mL.
- Dos probetas de 100 mL
- Soporte universal.



## Reología de la Suspensión

### Densidad Relativa.

1. Pesar el picnómetro perfectamente limpio y seco. (A)
2. Pesar el picnómetro con la muestra. (D)
3. Lavar el picnómetro.
4. Enjuagar con agua destilada varias veces y llenarlo con agua
5. Secar perfectamente el picnómetro por la parte exterior. (C)
6. Pesar el picnómetro con agua. (B)

Calcular la densidad relativa (DR) con la siguiente ecuación:

$$DR = \frac{(D - C)}{(B - A)}$$

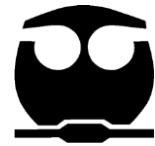
Donde:

(D-C) = masa de la suspensión

(B-A) = masa del agua

### Viscosidad

Colocar la muestra en un vaso de precipitados de 100 mL, seleccionar la aguja y la velocidad de rotación del viscosímetro Brookfield.



## DESARROLLO EXPERIMENTAL

---

Introducir la aguja dentro de la probeta con la muestra, hacer girar la aguja durante 10 minutos y tomar la lectura.

Calcular la viscosidad de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\eta = (\text{lectura observada})(F)$$

Donde:

$\eta$  = Viscosidad en centipoises.

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

### **Volumen de sedimentación.**

Colocar en una probeta de 100 mL la muestra (100 mL), medir el volumen inicial posteriormente dejar reposar por 24 horas y medir el volumen de equilibrio del sedimento.

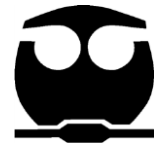
El volumen de sedimentación se calcula con la siguiente ecuación:

$$F = \frac{V_u}{V_o}$$

Donde:

$V_u$ = Volumen de equilibrio del sedimento.

$V_o$ =Volumen total de la suspensión.



**pH (MGA 0701.)**

1. Efectuar las determinaciones a  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  a menos que se indique otra cosa en la monografía correspondiente.
2. Ajustar el aparato con las soluciones amortiguadoras requeridas y ajustar la temperatura con el control a la que tiene la solución de prueba.
3. Lavar los electrodos y recipientes varias veces con agua destilada, dejando que los electrodos escurran el agua y secar el recipiente con papel absorbente.
4. Colocar el recipiente con la solución.
5. Efectuar la determinación de pH.
6. Repetir el procedimiento con una segunda muestra. La diferencia no debe ser mayor a 0,05.

Se probaron diferentes formulaciones en las cuales tenían contenían una proporción diferente de avicel, carboximetilcelulosa sódica e hidroxipropilmetilcelulosa.

**Fórmula 1**

<b>Materias primas</b>	<b>Cantidad</b>
Equivalente a hidróxido de aluminio	3,7 g.
Equivalente a hidróxido de magnesio	4,0 g.
Metilparabeno	0,18 g.
Propilparabeno	0,02 g.
Carboximetilcelulosa sódica de viscosidad media	1,0 g.
Twen 20	2,0 g.
Sorbitol al 70%	
Agua c.b.p.	100 mL

En las cuales se observó inestabilidad física, se presentó grumos suspendidos y al agitar mostraba un sedimento de 5.0 mL en el fondo de la probeta.

**Fórmula 2**

<b>Materias primas</b>	<b>Cantidad</b>
Equivalente a hidróxido de aluminio	3,7 g.
Equivalente a hidróxido de magnesio	4,0 g.
Metilparabeno	0,18 g.
Propilparabeno	0,02 g.
Avicel RC 591	1,5 g.
Twen 20	2,0 g.
Agua c.b.p.	100 mL

Esta formulación no se aceptó, se observaron dos fases en la probeta una 33 mL de agua y una segunda de 67 mL de la suspensión, que al agitar se observa un sedimento en el fondo de 5 mL.





### Fórmula 3

Esta formulación se agrega el sobitol al 70% para disolver a los parabenos, la carboximetilcelulosa de media viscosidad y el avicel RC 591 para mejorar la estabilidad física de la suspensión.

Materias primas	Cantidad
Equivalente a hidróxido de aluminio	3,7 g.
Equivalente a hidróxido de magnesio	4,0 g.
Metilparabeno	0,18 g.
Propilparabeno	0,02 g.
Avicel RC 591	2,0 g.
Carboximetilcelulosa sódica de viscosidad media	0,5 g.
Twen 20	2,0 g.
Sorbitol al 70%	10 mL
Agua c.b.p.	100 mL

En los resultados obtenidos se observó que aún no se tenía la estabilidad física adecuada, así como las concentraciones de los principios activos aún no eran los adecuados.

### Fórmula 4

Materias primas	Cantidad
Equivalente a hidróxido de aluminio	3.7 g.
Equivalente a hidróxido de magnesio	4.0 g.
Metilparabeno	0.18 g.
Propilparabeno	0.02 g.
Avicel RC 591	2.0 g.
Carboximetilcelulosa sódica de viscosidad media	1.0 g.
Twen 20	2.0 g.
Sorbitol al 70%	15 mL
Agua c.b.p.	100 mL



## DESARROLLO EXPERIMENTAL

Presenta estabilidad física adecuada pero las concentraciones de los principios activos aún no son los adecuados.

Se llegó a la siguiente formulación la cual fue positiva.

### Fórmula I

Capacidad: 100 mL

Materias primas	Cantidades
Gel de hidróxido de aluminio <sup>1</sup>	26,5 g.
Gel de hidróxido de magnesio <sup>2</sup>	13,7 g.
Metilparabeno	0,1 g.
Avicel RC 591	1,5 g.
Hidroxipropilmetilcelulosa	0,5 g.
propilenglicol	2,0 mL
Acido cítrico	0,08g.
Sacarina sódica	0,3g.
Sorbitol al 70%	10 mL
Agua	c. b. p. 100 mL

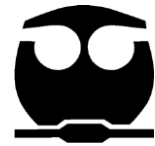
<sup>1</sup>Equivalente a 3.7 g de hidróxido de aluminio.

<sup>2</sup>Equivalente a 4.0 g de hidróxido de magnesio.

Esta formulación presentó estabilidad física adecuada y la concentración de los principios activos fueron los adecuados, por lo que se consideró adecuada.

### Excipientes utilizados en la formulación I:

- 1) Agente viscosante: Hidroxipropilmetilcelulosa, Avicel RC 591 y sacarina sódica la cual otorgan estabilidad a las partículas para mantener la suspensión.
- 2) Agente conservador: metilparabeno y acido cítrico el cual le otorgan protección a la forma farmacéutica frente a contaminación microbiológica.



- 3) Sorbitol 70%: Utilizado como vehículo libre de azúcar, otorga propiedades estabilizantes y viscosantes, además de proporcionar un sabor dulce y refrescante.
- 4) Propilenglicol: Utilizado para solubilizar a los agentes preservantes.

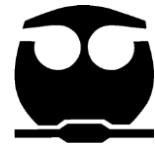
#### **Principios activos utilizados en la formulación.**

- 5) Hidróxido de magnesio: Es un compuesto que posee una potente acción neutralizante del ácido gástrico.
- 6) Hidróxido de aluminio: Actúa con lentitud relativa, puede formar conglomerados complejos y ofrece capacidad neutralizante sostenida.

Por lo tanto, las combinaciones de hidróxido de  $Mg^{2+}$  y  $Al^{3+}$  brindan una capacidad neutralizante relativamente rápida y sostenida.

#### **Procedimiento para la preparación de la suspensión de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio propuesta.**

1. En un vaso de precipitados de 250 mL. (vaso 1) agregar 30 mL. de agua y añadir 1,5 g. de avicel RC 591 para hidratarlo con agitación constante con ayuda de un agitador de propela.
2. En otro vaso de precipitados de 250 mL (vaso 2) se agregan 20 mL. de agua y se adicionan 0.5 g. de hidroxipropilmetilcelulosa con agitación constante hasta que se forme una solución viscosa homogénea (gelatinosa) con ayuda de un agitador de propela; Agregar en el orden siguiente:



## DESARROLLO EXPERIMENTAL

---

- a. Mezclar en un vaso de 100 mL 0.1 g. del metilparabeno en 2 mL de propilenglicol y agregar a la mezcla anterior (vaso 2) con agitación constante.
  - b. Agregar en el orden siguiente y con agitación constante 13.7g. de la pasta de hidróxido de magnesio, 26.5 g. del gel de hidróxido de aluminio, 0,08 g de ácido cítrico, 0,3 g de sacarina sodica y 10 mL del sorbitol al 70%.
3. Agregar la mezcla anterior (vaso 2) al vaso 1.
  4. La suspensión obtenida se coloca en una probeta de 100 mL y llevar a un volumen final de 100 mL con agua si es necesario.
  5. Tapar con parafilm y reposar por 24 hrs.

### **Estandarización del procedimiento de fabricación final y especificaciones del producto terminado**

El ajuste de la cantidad del agente viscosante y la cantidad de principios activos para la formulación, fue un punto determinante para tener el producto con las características deseadas.

### **Características finales del producto terminado que se determinaron:**

1. Aspecto: color y olor.
2. Peso específico (Densidad).

Procedimiento revisado en página 65



3. Viscosidad

Procedimiento revisado en página 65

4. Volumen de sedimentación.

Procedimiento revisado en página 66

5. pH

Procedimiento revisado en página 67

6. Valoración de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio.

**Para efectuar la cuantificación de los principios activos se deben preparar los siguientes reactivos:**

**I. Preparación y valoración del EDTA-2Na 0.05 M**

**II. Valoración de Sulfato de Zinc-7H<sub>2</sub>O 0.05 M**

**A. Preparación y valoración del EDTA-2Na 0.05 M**

18.6g de EDTA-2Na en 1000 mL

Valoración del EDTA-2Na 0.05 M

1. Pesar 200mg de carbonato de calcio sustancia de referencia y agregarlo a un vaso de precipitados de 400 mL.
2. Agregar 10 mL. de agua y agitar (hasta formar una suspensión).
3. Cubrir el vaso con un vidrio de reloj.



## DESARROLLO EXPERIMENTAL

---

4. Añadir 2 mL de solución de ácido clorhídrico al 10% m/v (preparado a partir de 22 mL de HCl RA y aforarlo a 100 mL con agua destilada).
5. Agitar para disolver el  $\text{CaCO}_3$ .
6. Lavar las paredes del vaso, la parte exterior de la pipeta graduada y el vidrio de reloj con agua.
7. Llevar a un volumen de 100 mL con agua.
8. Añadir 30 mL de EDTA·2Na contenido en una bureta de 50 mL.
9. Agregar 20 mL de SR de NaOH. (Preparar en un matraz volumétrico de 100 mL disolviendo 4 g. de NaOH y llevarlo a volumen con agua destilada).
10. Agregar 300 mg de SI de azul de Hidroxinaftol.
11. Continuar con la titulación la solución de EDTA·2Na hasta color azul.
12. Efectuar cálculos para determinar la molaridad

### **B. Valoración de Sulfato de Zinc·7H<sub>2</sub>O 0.05 M**

14.4 g. de sulfato de zinc·7H<sub>2</sub>O en 1000 mL de agua.

Valoración de sulfato de zinc·7H<sub>2</sub>O 0.05 M



## DESARROLLO EXPERIMENTAL

---

1. Medir 10,0 mL de SV de EDTA·2Na, colocarlo en un vaso de precipitados y agregar en el orden siguiente.
2. 10 mL de SR de acetato de amonio- ácido acético. (Preparar en un matraz volumétrico de 100 mL disolviendo 7.71 g de acetato de amonio en 80 mL de agua y 5.7 mL de ácido acético glacial, llevando al aforo con agua)
3. 50 mL de alcohol.
4. 2 mL de SR de ditizona. (preparar disolviendo 25,6 mg de ditizona en 100 mL de etanol).
5. Titular con solución de sulfato de zinc hasta vire a rosa.
6. Calcular la molaridad considerando que cada mL de SV de EDTA·2Na 0.05 M es equivalente a 14.39 mg de Sulfato de Zinc.

### **6. Valoración de Hidróxido de Aluminio e Hidróxido de Magnesio.**

Las muestras preparadas se valoraron según lo especificado en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos en la monografía de suspensión de hidróxido de aluminio e hidróxido magnesio en la parte de valoración.

#### **Preparación de la muestra a valorar.**

1. Pesar el equivalente a 1200 mg. de hidróxido de aluminio.
2. Agregar 20 mL. de agua, y agitar.



3. Agregar lentamente 10 mL. de ácido clorhídrico.
4. Filtrar y recibir el filtrado en un matraz volumétrico de 200 mL. y aforar.

### **C. Valoración de Hidróxido de Aluminio.**

#### **Procedimiento para la valoración de hidróxido de aluminio.**

1. Tomar 10,0 mL. de la muestra anterior y pasarlo a un matraz erlenmeyer de 300 mL.
2. Agregar 20 mL. de agua con agitación continua.
3. Agregar 25.0 mL. de solución valorada de EDTA · 2Na 0.05M.
4. Agregar 20 mL. de solución amortiguadora de acetato de amonio-ácido acético pH 4.8 (Preparar en un matraz volumétrico de 100 mL, disolver 7,7 gramos de acetato de amonio en 20,0 mL de agua, ajustar el pH a 4.8.
5. Calentar casi a punto de ebullición durante 5 minutos y enfriar.
6. Agregar 50 mL de alcohol y 2 mL. de solución reactivo de ditizona y mezclar.
7. Titular el exceso de EDTA con solución valorada de sulfato de zinc 0.05M hasta cambio de color verde violeta a rosa.
8. Correr un blanco de reactivos, sustituyendo la muestra por 10 mL de agua y hacer las correcciones necesarias.





#### **D. Valoración de hidróxido de Magnesio.**

##### **Procedimiento para la valoración de hidróxido de magnesio.**

1. Pesar lo equivalente a 40 mg de hidróxido de magnesio y pasarlos a un matraz erlenmeyer de 500 mL.
2. Agregar 200 mL de agua.
3. Agregar 20 mL de trietanolamina y con agitación continua.
4. Agregar 10 mL de solución amortiguadora de cloruro de amonio-hidróxido de amonio pH 10.9.
5. Agregar 3 gotas de Solución Indicadora de negro de eriocromo T.
6. Enfriar la solución a 3 ó 4 °C por inmersión del matraz en baño de hielo.
7. Titular con solución valorada de EDTA · 2Na hasta punto final azul.
8. Correr un blanco de reactivos sustituyendo la solución de la muestra por agua.

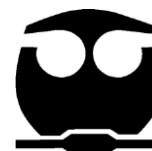


RESULTADOS

---

# RESULTADOS





## RESULTADOS

---

### Para la fórmula aprobada

Capacidad: 100 mL

<b>Materias primas</b>	<b>Cantidades</b>
Gel de hidróxido de aluminio	26,5 g.
Gel de hidróxido de magnesio	13,7 g.
Metilparabeno	0,1 g.
Avicel RC 591	1,5 g.
Hidroxipropilmetilcelulosa	0,5 g.
propilenglicol	2,0 mL
Acido cítrico	0,08g.
Sacarina sódica	0,3g.
Sorbitol al 70%	10 mL
Agua	c. b. p. 100 mL

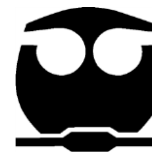
### Aspecto:

Suspensión homogénea, viscosa de color blanca, libre de grumos y partículas extrañas, se vacía con fluidez.

### Densidad Relativa (DR)

Datos:

	<b>Peso en g.</b>
Peso del picnómetro vacío (A)	33.0454
Peso del picnómetro más agua (B)	57.4537
Peso del picnómetro vacío (C)	33.0679
Peso del picnómetro más muestra (D)	59.4802



## RESULTADOS

---

Fórmula a utilizar:

$$DR = \frac{(D - C)}{(B - A)}$$

Donde:

(D-C) = Peso de la suspensión.

(B-A) = Peso del agua.

Cálculo:

$$DR = \frac{(59.4802 - 33.0678)}{(57.4537 - 33.0454)} \qquad DR = 1.082$$

## Viscosidad

Datos:

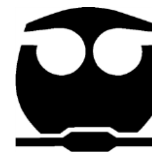
Fórmula	Tiempo En min.	Lectura	RPM	Aguja	Factor (F)	Viscosidad en cps ( $\eta$ )
5	10	11	50	4	40	440

Fórmula

$$\eta = (\text{lectura observada})(F)$$

Donde:

$\eta$  = Viscosidad en centipoises.



## RESULTADOS

---

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

Cálculos:

$$F_5 = \eta = (11) (40) = 440$$

### Volumen de sedimentación y pH

Datos:

Fórmula	V <sub>u</sub> en mL	V <sub>T</sub> en mL	F	pH
5	100	100	1.0	8.0

Fórmula:

$$F = \frac{V_u}{V_o}$$

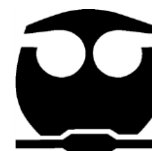
Donde:

V<sub>u</sub>= Volumen de equilibrio del sedimento.

V<sub>o</sub>=Volumen total de la suspensión.

Cálculos:

$$F_5 = \frac{100}{100} = 1.0$$



## RESULTADOS

### Valoración del EDTA-2Na 0.05 M y del sulfato de zinc 0.05 M.

#### Valoración de EDTA-2Na.

Tabla de resultados de EDTA-2Na

Muestra	Peso de $\text{Ca}_2\text{CO}_3$ (en mg)	Volumen gastado de EDTA-2Na (en mL.)	Molaridad
1	200.5	43.5	0.0471
2	201.8	42.6	0.0473
3	210.9	44.6	0.0472
Molaridad Promedio			0.0472

Fórmula a utilizar.

$$M = \frac{P}{(V)(100.09)}$$

Donde:

P = Peso en miligramos de carbonato de calcio tomados.

V = Volumen, en mililitros, gastados de la solución de edetato disódico.

100.09 = masa molecular del  $\text{CaCO}_3$

Calculos:

$$M_1 = \frac{205.0\text{mgCa}_2\text{CO}_3}{(43.5\text{mLEDTA-2Na})(100.09)} = 0.0471$$

$$M_2 = \frac{201.8\text{mgCa}_2\text{CO}_3}{(42.6\text{mLEDTA-2Na})(100.09)} = 0.0473$$

$$M_3 = \frac{210.9\text{mgCa}_2\text{CO}_3}{(44.6\text{mLEDTA-2Na})(100.09)} = 0.0472$$

$$\text{Promedio} = 0.0472 \text{ M}$$



## RESULTADOS

### Valoración del Sulfato de Zinc 0.05 M

Tabla de resultados del  $ZnSO_4$

Muestra	Volumen de EDTA-2Na (en mL)	Volumen de la solución de $ZnSO_4 \cdot H_2O$ (en mL)	Molaridad
1	10	9.7	0.0486
2	10	9.7	0.0486
3	10	9.7	0.0486
Molaridad Promedio			0.0486

Fórmula:

$$M = \frac{(E)(M)}{V \text{ de } ZnSO_4}$$

Donde:

E = Volumen de EDTA-2Na

M = Molaridad real del EDTA-2Na en mililitros.

V = Volumen gastado de la solución de  $ZnSO_4 \cdot H_2O$  en mililitros.

Cálculos:

$$M_1 = \frac{(10mLEDTA-2Na)(0.0472)}{9.7mLZnSO_4} = 0.0486$$

$$M_2 = \frac{(10mLEDTA-2Na)(0.0472)}{9.7mLZnSO_4} = 0.0486$$

$$M_3 = \frac{(10mLEDTA-2Na)(0.0472)}{9.7mLZnSO_4} = 0.0486$$

Promedio = 0.0486M

CV = 0.0%



## RESULTADOS

Tabla de resultados del hidróxido de aluminio

Muestra	Peso en grs.	Volumen gastado de $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$	Gramos de $Al(OH)_3$	% de $Al(OH)_3$
1	30.0410	8.7	3.874	104.7
Blanco		25		

Fórmula

$$gAl(OH)_3 / 100mLSusp. = \frac{(V_B - V_M)mLZnSO_4 \left(\frac{Mr}{Mt}\right)ZnSO_4 - \left(\frac{3.9 \times 10^{-3} gAl(OH)_3}{mLdeEDTA \cdot 2Na}\right)}{Pm \times \left(\frac{10mL}{200mL}\right) \times (Dm)} \times 100$$

Donde:

$V_B$  = Volumen gastado del sulfato de zinc en el blanco.

$V_M$  = Volumen gastado del sulfato de zinc en la muestra.

$Mr$  = Molaridad real del sulfato de zinc.

$Mt$  = Molaridad teórica del sulfato de zinc.

$Pm$  = Peso de la muestra.

$Dm$  = Densidad de la muestra.

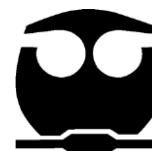
Calculos:

$$Mtra = \frac{(25 - 8.7)mLZnSO_4 \left(\frac{0.0486}{0.05}\right)ZnSO_4 - \left(\frac{3.9 \times 10^{-3} gAl(OH)_3}{mLdeEDTA \cdot 2Na}\right)}{(30.041g) \left(\frac{10mL}{200mL}\right) \left(\frac{1mL}{1.082}\right)} \times 100 = 3.9g.$$

Cálculo del % de hidróxido de aluminio en la muestra de la suspensión:

$$\begin{array}{l} \text{Si } 3.7g \text{ Al(OH)}_3 \longrightarrow 100.0\% \\ \quad 3.9g \text{ Al(OH)}_3 \longrightarrow X \end{array} \quad X = 104,7\%$$





## RESULTADOS

### Valoración del hidróxido de magnesio.

Tabla de resultados del hidróxido de magnesio.

Muestra	Peso en g.	Volumen gastado de la solución de EDTA-2Na en mL.	Gramos de Mg(OH) <sub>2</sub>	% de Mg(OH) <sub>2</sub>
1	30.0410	23.0	3.857	96.0
Blanco		0.1		

Formula a utilizar:

$$gMg(OH)_2 / 100mLSusp. = \frac{(V_B - V_M)mLEDTA\cdot 2Na \left(\frac{Mr}{Mt}\right)EDTA\cdot 2Na - \left(\frac{2.916 \times 10^{-3} gMg(OH)_2}{mLdeEDTA\cdot 2Na}\right)}{PmX \left(\frac{10mL}{200mL}\right)X(Dm)} \times 100$$

Donde:

V<sub>B</sub> = Volumen gastado de la solución de edetato disódico en el blanco.

V<sub>M</sub> = Volumen gastado de la solución de edetato disódico en la muestra.

Mr = Molaridad real de la solución de edetato disódico.

Mt = Molaridad teórica de la solución de edetato disódico.

Pm = Peso de la muestra.

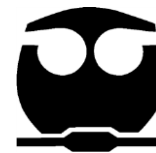
Dm = Densidad de la Muestra.

Calculos:

$$Mtra = \frac{(23 - 0.1)mLEDTA\cdot 2Na \left(\frac{0.0472}{0.05}\right)EDTA\cdot 2Na - \left(\frac{2.916 \times 10^{-3} gMg(OH)_2}{mLdeEDTA\cdot 2Na}\right)}{(30.041g) \left(\frac{10mL}{200mL}\right) \left(\frac{1mL}{1.082}\right)} \times 100 = 3.857g.$$

Cálculo del % de hidróxido de magnesio en la muestra de la suspensión:

$$\begin{array}{l} \text{Si } 4.0g \text{ Mg(OH)}_2 \longrightarrow 100.0\% \\ \quad 3.857g \text{ Mg(OH)}_3 \longrightarrow X \qquad \qquad X = 96.0\% \end{array}$$



## **ANALISIS DE RESULTADOS**

Con los resultados obtenidos se puede decir que:

La formulación 1, no presenta una estabilidad física adecuada ya que se observó un volumen de sedimentación menor a uno y también presentaba una formación de pasta compacta en la parte inferior de la probeta que era difícil de dispersar al momento de agitar por lo que no se hicieron otras pruebas.

En la formulación 4, se probaron otros agentes viscosantes con el objetivo de retardar el tiempo de sedimentación aumentando la carboximetilcelulosa de media viscosidad y agregando avicel RC 591 el resultado es una suspensión con una buena estabilidad física pero no una adecuada cantidad de principios activos.

Se aceptó la formulación I en la cual se corrigieron los errores y se obtuvo una formulación final, se observa que se tiene una buena estabilidad física y al valorar los principios activos de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio, se obtuvieron los resultados satisfactorios.



## CONCLUSIONES

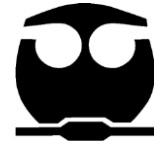
---

### **CONCLUSIONES**

Finalmente se concluye que sí se obtuvo una forma farmacéutica de suspensión como preparado farmacéutico con hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio para el laboratorio de tecnología Farmacéutica. Y se realizaron algunas pruebas que se realizan en el Laboratorio 1E.

La suspensión formulada y de acuerdo con las pruebas reológicas hechas, cumple con una estabilidad física dentro de los parámetros señalados en las monografías.

Al valorar la suspensión mediante la metodología que se menciona en la monografía de la suspensión de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio descrita en la FEUM octava edición, se obtiene resultados dentro del rango esperado.



## CONCLUSIONES

---

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Betram G. Katzung, M.D. PhD. Farmacología básica y clínica 3ª edición. Editorial, El manual moderno, S.A. de S.C.
2. Dr. Emilio Rosenstein Ster. Diccionario de especialidades farmaceuticas, PLM. 50ª edición.
3. Goodman y Gilman. Farmacología, Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9ª Edición. Volumen 1. Editorial McGraw-Hill Interamericana.
4. Lachman L., Lieberman H. A., and Kaning J. L. The theory and practice of industrial pharmacy. 3ª edición. Editorial, Lea & Febiger, Philadelphia, 1986.
5. Lieberman H. A., Lachman L., and Kaning J. L. Pharmaceutical Dosage Forms, Disperse Systems. Volume 2. Editorial, Marceldekker, INC. New York and Brasel.
6. Remington, Ciencias Farmacéuticas.
7. Ronald H. Girdwood, James C. Petrie. Terapéutica Medica. 1ª edición. Editorial, El manual moderno, S.A. de C.V.
8. Rowe Raymond, Paul J. Sheskey. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 4ª ed. Pharmaceutical Press. 2003.
9. Vadecum Farmacéutico. 2ª edición Editorial, Reza Editoriales S:A: de C.V.
10. Farmacotecnia teoría y practica.
11. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos



## CONCLUSIONES

---

### PAGINAS CONSULTADAS EN INTERNET

1. [www.altana-pharma.com.mx/php/pacientesgastritis](http://www.altana-pharma.com.mx/php/pacientesgastritis).
2. [mazingher.sisib.uchile.cl/repositorio/ap/ciencias\\_quimicas\\_y\\_farmaceuticas/ap-fisquim-farm14/c21.2.html](http://mazingher.sisib.uchile.cl/repositorio/ap/ciencias_quimicas_y_farmaceuticas/ap-fisquim-farm14/c21.2.html)
3. Algunas curiosidades sobre los antiácidos. M<sup>a</sup> Jesús Martín Díaz IES Jorge Manrique, Tres Cantos (Madrid)  
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/medmaster/a699048-es.html>
4. [centros5.pntic.mec.es/ies.victoria.kent/Rincon-C/Curiosid/Rc-61.htm](http://centros5.pntic.mec.es/ies.victoria.kent/Rincon-C/Curiosid/Rc-61.htm)
5. Suspensiones concentradas  
[www.corinter.com.co/productos/hidrox\\_aluminio.htm](http://www.corinter.com.co/productos/hidrox_aluminio.htm)