

720396

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA



EFFECTO DE LOS IONES ALCALINO-TERREOS
EN LA ESTABILIDAD DE SUSPENSIONES
CON PECTINA

TESIS PROFESIONAL

MARIA VICTORIA SIAÑEZ GUTIERREZ
ORALIA MERCEDES VILLANUEVA REYNOSO

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO



1978



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.

PRESIDENTE: ETELVINA MEDRANO DE JAIMES.
VOCAL: MIGUEL A. CEVALLOS LEAL.
JURADO ASIGNADO: SECRETARIO: ANDRES ZUÑIGA PADILLA.
1er. SUPLENTE: HECTOR JARA FARJEAT.
2do. SUPLENTE: RAFAEL ZENDEJAS GUIZAR.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

LABORATORIO DE CONTROL FARMACEUTICO.
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS.

NOMBRE COMPLETO Y FIRMA DE LAS SUSTENTANTES:

MARIA VICTORIA SIAÑEZ GUTIERREZ.

ORALIA MERCEDES VILLANUEVA REYNOSO.

NOMBRE DEL ASESOR DEL TEMA:

ETELVINA MEDRANO DE JAIMES.

A NUESTROS PADRES:

LAURA REYNOSO M.
M. VILLANUEVA C.
CARLOS VILLANUEVA R.

MA. CLEMENCIA GUTIERREZ R.
IGNACIO SIAÑEZ A.

CON TODO CARIÑO Y ADMIRACION POR SU
VALIOSA DEDICACION Y ORIENTACION
PARA ALCANZAR LAS METAS PLANEADAS.

A NUESTROS HERMANOS,
CON TODO CARIÑO.

A NUESTROS MAESTROS Y COMPAÑEROS.

A NUESTROS AMIGOS.

AGRADECEMOS LA COLABORACION DE:

ARCILLAS Y MINERALES METALICOS, S.A.

LAS MAESTRAS DE EL LABORATORIO DE
CONTROL FARMACEUTICO.

ABBOT LABORATORIES DE MEXICO, S.A.

Y DE TODAS AQUELLAS PERSONAS QUIENES EN UNA FORMA
DIRECTA O INDIRECTA CONTRIBUYERON A LA REALIZACION
DE ESTE TRABAJO.

TEMARIO

I.- Introducción.

II.- Generalidades:

1.- Arcillas:

- 1.1 Composición mineralógica.
- 1.2 Composición química.
- 1.3 Propiedades de las arcillas.
- 1.4 Formación de las arcillas.
- 1.5 Clasificación de las arcillas.
- 1.6 Minerales de la arcilla.
- 1.7 Clasificación de los minerales de la arcilla.
- 1.8 Estructura de los minerales de la arcilla.
- 1.9 Forma de los minerales de la arcilla.
- 1.10 Propiedades de los minerales de la arcilla.

2.- Formulación de Suspensiones Farmacéuticas:

- 2.1 Introducción.
- 2.2 Energía libre de las partículas en suspensión.
- 2.3 Humectación de las partículas y flotación.
- 2.4 Velocidad de sedimentación de las partículas - en suspensión.
- 2.5 Características reológicas de las suspensiones. Flujos plástico, pseudoplástico y dilatante. El fenómeno no tixotrópico.
- 2.6 Suspensiones defloculadas y floculadas. Floculación.
- 2.7 Formulación de suspensiones. Vehículos Estructurales.

3.- Tipos de Inestabilidad que Presentan las Suspensiones:

- 3.1 Crecimiento de partículas.
- 3.2 Formación de masas compactas.

4.- Métodos de Control para las Suspensiones Farmacéuticas:

- 4.1 Tamaño de partícula.
- 4.2 Viscosidad.
- 4.3 Grado de floculación.
- 4.4 Pruebas para la evaluación de la estabilidad - de las suspensiones.

5.- Pectina Cítrica:

- 5.1 Fuentes de obtención. Composición química.
- 5.2 Descripción. Solubilidad.
- 5.3 Usos Farmacéuticos.
- 5.4 Incompatibilidades.
- 5.5 Métodos analíticos para el control de la calidad.

6.- Caolín Coloidal:

- 6.1 Historia y distribución.
- 6.2 Obtención.
- 6.3 Composición química.
- 6.4 Descripción. Solubilidad. Propiedades.
- 6.5 Uso farmacéutico. Dosis.
- 6.6 Métodos analíticos para el control de la calidad.

7.- Atapulgita:

- 7.1 Historia y distribución.
- 7.2 Obtención.
- 7.3 Composición química. Variedades del grado farmacéutico.
- 7.4 Descripción. Solubilidad. Propiedades.
- 7.5 Uso farmacéutico. Dosis.
- 7.6 Métodos analíticos para el control de la calidad.

III.- Parte Experimental.

IV.- Conclusiones.

V.- Bibliografía.

I

INTRODUCCION

I.- INTRODUCCION.

En nuestro medio se presentan numerosas enfermedades gastrointestinales, que traen como consecuencia la presencia de diarreas; es por ello que una de las formas farmacéuticas más usadas en nuestro país, son las suspensiones antidiarréicas.

En la industria farmacéutica, se emplean las suspensiones cuando los principios activos presentan problemas de insolubilidad, inestabilidad, mal sabor, etc.

Dentro de los principios activos utilizados en las suspensiones antidiarréicas, pueden mencionarse la pectina y las arcillas medicinales (caolín y atapulgita).

En el mercado, la asociación caolín-pectina se encuentra en el 30% de las formulaciones antidiarréicas y la asociación atapulgita-pectina, en el 18% de dichas formulaciones.

Uno de los problemas más importantes que se tienen en las suspensiones en las que se asocia la pectina con las arcillas medicinales, es el que presentan una gelificación irreversible en un tiempo de vida de anaquel relativamente corto, y esto trae como consecuencia que se reduzca el periodo de vida útil de dichos medicamentos. En este caso, la vida útil de estas suspensiones se ve reducida hasta en un 50%, es decir, que sólo tenemos un periodo de vida útil del producto del orden de 12 a 18 meses.

El fenómeno de gelificación irreversible encontrado en las suspensiones antidiarréicas formuladas con cao--lín-pectina o atapulgita-pectina, parece ser potencializada por la presencia de iones calcio, a ciertas concentra--ciones críticas, los cuales normalmente se encuentran en - las arcillas; dichos iones provocan la inestabilidad del - medicamento y finalmente, la gelificación del mismo.

Al término del periodo de vida útil de las suspen--siones, es decir, después de que la gelificación se ha e--fectuado, el medicamento es inutilizable, porque no puede--garantizarse la uniformidad del contenido, debido a que no es posible llevar a cabo una resuspensión homogénea de sus constituyentes; además, la administración del medicamento--no es posible, porque al gelificarse, el contenido no flu--ye del envase en que se encuentra,

Considerando que este fenómeno causa importantes - repercusiones económicas desfavorables, tanto para el fa--bricante y distribuidor como para el consumidor, el traba--jo que se presenta a continuación, es un estudio de labora--torio que tiene como fin mostrar un método mediante el que pueda reducirse el efecto de los iones calcio en las sus--pensiones, permitiendo aumentar significativamente la vida útil del medicamento.

II
GENERALIDADES.

1.- ARCILLAS:

El Reino Mineral se divide en 5 grupos:

- 1) Minerales metálicos.
- 2) Minerales no metálicos.
- 3) Minerales combustibles.
- 4) Rocas industriales.
- 5) Aguas subterráneas.

En este trabajo nos limitaremos a los minerales no metálicos, que se pueden definir, de una manera general, - como minerales que en estado natural son de aspecto terroso, vítreo y compacto, y más o menos deleznable; carecen de brillo metálico, no son conductores ni elásticos y poco maleables.

Dentro de éstos se encuentran las arcillas, llaman se así a las sustancias cuya composición química general - consiste en silicatos hidratados de aluminio y ocasionalmente de magnesio. Entre sus propiedades características - más importantes se encuentran el tamaño de grano y la propiedad de desarrollar plasticidad cuando se mezclan con la cantidad adecuada de agua; esta última propiedad permite - su moldeo y la conservación de la forma después de secarlo al aire.

1.1 COMPOSICION MINERALOGICA:

Las arcillas están constituidas por minerales arcillosos y otras sustancias acompañantes, las cuales se toman como impurezas, aunque éstas pueden ser beneficiosas - en realidad y hasta muy necesarias para comunicar a la ar-

cilla propiedades singulares y especialmente deseadas.

Son raras las arcillas que tienen un 100% de minerales correspondientes a un solo tipo, aunque los hay hasta con un 95% de pureza; como los caolines sedimentarios - que contienen hasta un 99% de caolinita. Las impurezas más comunes en las arcillas son los remanentes de la roca matriz, que pueden ser macroscópicos o de grano fino.

Los macroscópicos pueden ser: cuarzo, mica, feldespato, pirita, calcita, etc., los que pueden ser eliminados por procesos mecánicos tales como cribado y lixiviación.

Los de grano fino pueden ser: sílice libre o coloidal, óxidos de metales alcalino o alcalino-térreos, o impurezas de origen orgánico.

1.2 COMPOSICION QUIMICA:

Están constituidas por alúmina (óxido de aluminio), sílice (óxido de silicio) y agua en proporciones definidas, las que dan lugar a los diversos tipos de arcillas que se conocen. Además, vienen acompañados de óxidos de hierro, - óxidos de metales alcalinos y alcalino-térreos, y de óxido de titanio.

1.3 PROPIEDADES DE LAS ARCILLAS:

Las propiedades de las arcillas son cinco:

a) Plasticidad.- La mayoría de las arcillas se vuelven plásticas cuando se mezclan con proporciones varia

bles de agua. La plasticidad puede definirse como la capacidad del material para sufrir una deformación permanente en cualquier dirección sin romperse, sometido a un esfuerzo superior a su límite de elasticidad. Las propiedades -- que definen la plasticidad de una arcilla son: el tipo de mineral de la arcilla, el tamaño y forma de la partícula, la materia orgánica, las sales solubles y los iones absorbidos, así como la cantidad y calidad de minerales arcillosos.

b) Resistencia.- La propiedad de resistencia ~~pa~~ primaria y en seco es muy importante, porque la mayoría de los productos estructurales de la arcilla son tratados, al menos una vez, y deben tener la suficiente fuerza para conservar la forma. La resistencia primaria es la resistencia del material de la arcilla en la humedad. La resistencia en seco es la resistencia de la arcilla después de que se ha secado. La plasticidad y la resistencia primaria están estrechamente relacionadas y son afectadas por las mismas variantes. La resistencia en seco depende de la proporción de partículas finas presentes, la forma de las diversas -- partículas, el grado de hidratación de la fracción coloidal, el método de formación del material y la duración del secamiento.

c) Encogimiento.- Encogimiento del secado y decocción son propiedades importantes de la arcilla empleada en la fabricación de productos arcillosos. El encogimiento

es la pérdida en volumen de una arcilla cuando se seca o se cuece. El encogimiento del secado depende del contenido de agua, el carácter de los minerales de la arcilla y el tamaño de partícula de los constituyentes. El encogimiento por cocción depende de los materiales volátiles presentes, los tipos de cambios de fase cristalinos que tienen lugar durante la cocción y las características de deshidratación de los minerales de la arcilla.

d) Grado de Vitrificación.- El grado de temperatura de vitrificación o formación de cristales es una propiedad muy importante de los materiales estructurales. La vitrificación se debe a un proceso de fusión gradual, en el cual algunos de los constituyentes más fusibles comienzan a producir una creciente cantidad de líquido que forma el material de unión vidrioso del producto final de la cocción. El grado de vitrificación desarrollado depende de la duración de la cocción, así como de la temperatura alcanzada. Generalmente, el grado de vitrificación se regula por la cantidad de encogimiento y porosidad que se necesita en el producto final. Existe un límite práctico para la cantidad de encogimiento y reducción de la porosidad que puede alcanzarse a una temperatura dada.

e) Color.- El color es importante en la mayoría de los productos estructurales de la arcilla, particularmente el mantenimiento de color uniforme. El color de un producto está influido por el estado de oxidación del hie-

rro, el estado de división de los minerales del hierro, la temperatura de cocción y el grado de vitrificación, la proporción de alúmina, cal y magnesio en el material de la arcilla y la composición de los gases durante la cocción. Otros constituyentes también afectan al color, pero los minerales portadores del hierro finamente divididos son considerados como los colorantes principales.

1.4 FORMACION DE LAS ARCILLAS:

En la naturaleza los elementos geológicos más difundidos son las arcillas, que son una asociación de minerales arcillosos (silicatos complejos hidratados de aluminio), de pequeño tamaño de partícula, originados por la alteración hidrotermal de rocas ígneas ácidas, como el granito o los feldespatos; también de la alteración de las rocas ígneas volcánicas, productos piroclásticos, cenizas volcánicas y los constituyentes comunes, que son: mica, hornblenda y en menor escala berilio, nefelita, etc.

Las arcillas se forman por la acción de fenómenos atmosféricos y del agua ácida sobre feldespatos en la roca matriz. Puede decirse que es una lixiviación natural, con eliminación del alcali y de 4 moléculas de sílice. La alteración o descomposición de los feldespatos por interperisismo se denomina caolinización. La acción del agua sobre el feldespato ortoclasa se lleva a cabo de acuerdo con la siguiente reacción:

riores;

d) en deltas, que son arenosas y de composición irregular;

e) glaciales, formadas por la acción de grandes masas de hielo sobre rocas cristalinas (no han sido localizadas en México), y

f) eólicas.

B) Desde el punto de vista comercial:

a) Arcilla china o China Clay.- Son caolines -- blancos de gran calidad encontrados en los Estados Unidos, Inglaterra, Alemania y muchos otros países. Varios tipos de caolín se emplean en la manufactura de cerámica (alfarería, refractarios y porcelana), papel, goma, pintura, plásticos, insecticidas, adhesivos, catalizadores y tinta.

b) Arcilla esferoidal o "Ball Clays".- Están -- compuestas principalmente de caolinita, pero generalmente son de color mucho más obscuro que la arcilla china. El término arcilla esferoidal se emplea para una arcilla refractaria de grano fino y muy plástica. Esta finura, junto con la montmorillonita y la materia orgánica, da a las arcillas esferoidales excelente plasticidad y resistencia, -- por estas razones las citadas arcillas se emplean comúnmente en productos de alfarería y en artículos sanitarios.

c) Arcilla refractaria.- Este término se emplea para arcillas que soportan temperaturas de 1 500°C o más.

Las arcillas refractarias más comunes son la arcilla pobre o arcilla que aparece directamente bajo los yacimientos de carbón. No todas las arcillas pobres son arcillas refractarias, ya que muchas contienen materiales que hacen descender el punto de fusión por debajo de los 1 500°C. La mayoría de las arcillas refractarias son plásticas, pero algunas no, y tienen mucha dureza.

Las arcillas refractarias se emplean en la industria de refractarios, las fundiciones emplean arcilla refractaria para ligar arenas y obtener moldes para fundido de los metales.

d) Arcilla dura.- Este término se aplica a un tipo especial de arcilla refractaria. Está compuesta esencialmente de caelinita y son también refractarias, pero no son plásticas.

e) Arcilla diaspórica.- Es un tipo especial de arcilla, compuesta de diaspora y caolinita; se emplea casi exclusivamente en la industria de refractarios para fabricar ladrillos refractarios. Sin embargo, después de la calcinación se emplea a veces como material abrasivo.

f) Mullita.- Es un producto de conversión a alta temperatura de muchos silicatos de aluminio, como la caolinita, pirita, topacio, dumortierita, pirofilita, sericita, andalucita, kianita y silimanita. La mullita se emplea en los refractarios para producir materiales de alta resistencia y gran refractariedad.

g) Bentonita.- Esta arcilla, compuesta principalmente de montmorillonita, deben su formación a la alteración de las cenizas volcánicas. Las propiedades de la bentonita dependen casi completamente del tipo y cantidad de montmorillonita presente.

Se usa en la industria del petróleo en los catalizadores y lodos de perforación. El lodo de perforación está formado de bentonita, agua, un material consistente (como barita) y varios electrolitos; este lodo se hace circular continuamente por el agujero mientras progresa el taladro. La bentonita, especialmente la variedad de sodio, proporciona al lodo gran viscosidad, eficacia en la cortadura y una propiedad llamada tixotropía; un cuerpo tixotrópico actúa como un fluido cuando se agita y como una gelatina espesa cuando está inmóvil.

Las bentonitas se emplean también como arcillas blanqueadoras para extraer las materias colorantes de aceites y como absorbentes de aceites, insecticidas, alcaloides, vitaminas y muchas otras materias. Generalmente, las montmorillonitas de calcio tienen mejores propiedades decolorantes que la variedad de sodio. Las bentonitas también se emplean en productos cosméticos, tinturas, esmaltes, emulsiones medicinales, agentes formadores y engrudos.

h) Arcillas de atapulgita.- Son silicatos de aluminio y magnesio hidratados. Se llaman comunmente Tierra de Batán, nombre aplicado a todo material terroso natural que decolora los aceites vegetales o minerales. Las

arcillas de atapulgita se emplean para la neutralización, desodorización, decoloración y refinado de los aceites minerales y vegetales, grasas y ceras, así como para una segunda etapa del refinado y regeneración del aceite. Estas arcillas también se emplean como absorbentes para extraer el agua y el aceite de pisos comerciales e industriales, y para absorber alcaloides, vitaminas, carbohidratos y muchos otros compuestos. El cristal de atapulgita tiene forma alargada y actúa como buen agente suspensor, que es difícil de flocular a causa del impedimento físico de que un cristal desplace a otro. La atapulgita se emplea extensamente en lodos de perforación en las formaciones de agua salada, ya que las suspensiones son resistentes a la acción floclante de los electrolitos. También se utilizan como catalizadores y rellenos y en purificadores de agua.

1) Arcillas mixtas.- La mayoría de las arcillas y esquistos contienen mezclas en diferentes proporciones de illita, clorita, caolinita y montmorillonita, más una variedad de minerales no arcillosos. El mayor consumo de estas arcillas mixtas es en la industria de productos estructurales de arcilla; esta industria fabrica ladrillos, tejas de desagüe, tubos de alcantarillas, canalones, azulejos, barro cocido y otras materias.

1.6 MINERALES DE LA ARCILLA:

En esencia, los minerales de la arcilla son silicatos hidratados de aluminio; en algunos de ellos los elementos alcalinos y alcalino-térreos se presentan como constituyentes principales. También en algunos de ellos el magnesio, el hierro o ambos substituyen parcial o totalmente al aluminio.

Durante muchos años, algunos investigadores han sugerido que las arcillas se componen de partículas extremadamente pequeñas de un limitado número de minerales cristalinos; esta es actualmente la idea generalmente aceptada sobre minerales de la arcilla. No es nueva, pero hasta que no se descubrió el análisis por difracción de rayos X no se pudo probar la naturaleza cristalina de los minerales de la arcilla, de grano extremadamente pequeño.

1.7 CLASIFICACION DE LOS MINERALES DE LA ARCILLA:

Todavía no se ha propuesto ninguna clasificación satisfactoria de los minerales de la arcilla, la clasificación que se expone a continuación ha demostrado ser utilizable. Se hace en ella una subdivisión fundamental entre grupos amorfos y cristalinos, pese a que los componentes amorfos son relativamente raros y de poca importancia.

1) Amorfos:

Grupo de la alófana.

II) Cristalinos:

A) Tipo de dos capas (estructuras laminares compuestas de unidades de una capa de tetraedros de sílice y una capa de octaedros de alúmina).

1.- Equidimensional

Grupo de la caolinita: caolinita, nacrita, dickita, etc.

2.- Alargado

Grupo de la haloisita.

B) Tipos de tres capas (estructuras laminares compuestas de dos capas de tetraedros de sílice y una capa central dioctaédrica o trioctaédrica).

1.- Estructura expansionable

a) Equidimensional

Grupo de la montmorillonita: montmorillonita, sauconita, etc.

Vermiculita

b) Alargado

Grupo de la montmorillonita: nontronita, saponita, hectorita.

2.- Estructura no expansionable

Grupo de la illita.

C) Tipos de capas mixtas regulares (pila ordenada de tipos estructurales alternos).

Grupo de la clorita.

D) Tipos de estructura en cadena (similares a la hornblenda; cadenas de tetraedros de sílice unidos entre -

sí por grupos octaédricos de oxígenos e hidroxilos con átomo de aluminio y magnesio).

Atapulgita
Sepiolita
Palygorskita

En los primeros trabajos realizados con minerales de la arcilla, el nombre de alófana se asoció con los constituyentes amorfos de la arcilla. El estudio de esta materia mediante la difracción de rayos X demostró que una parte de ella era realmente cristalina, pero que otra gran parte era amorfa. Se ha propuesto que el término alófana se emplee para designar todas estas materias amorfas minerales de la arcilla, independientemente de su composición.

Grupo de la caolinita.- Quizá los minerales de la arcilla mejor conocidos sean los del grupo de la caolinita. Este grupo está formado por tres especies distintas de minerales, son la caolinita, la nacrita y la dickita. La anauxita también se ha definido como mineral de características análogas a las de la caolinita, pero con una razón molecular sílice-alúmina más alta.

Grupo de la haloisita.- Los minerales de este grupo son parecidos químicamente a la caolinita, pero poseen diferentes características estructurales. El mineral haloisita adopta dos formas, una tiene la misma composición química de la caolinita; la otra es más hidratada, con 4 moléculas

de agua en vez de 2 moléculas de agua en su composición.

Grupo de la montmorillonita.- La montmorillonita tiene como característica fundamental su estructura expansible, es decir, la facultad de adsorber cantidades variables de agua entre las capas de unidades individuales.- Los miembros de este grupo muestran una notable variación en la razón $\text{SiO}_2/\text{R}_2\text{O}_3$. También puede producirse una sustitución de aluminio por hierro y magnesio. La montmorillonita rica en hierro se llama nontronita y la rica en magnesio, saponita.

Vermiculita.- Las vermiculitas tienen también una estructura expansible. Difieren de la montmorillonita - en que sólo puede tener lugar un grado limitado de expansión y en que el tamaño de sus partículas es mayor. Se ha considerado a las vermiculitas como estrechamente emparentadas con las micas.

Illita.- Este término se propuso, no como un nombre específico de un mineral de la arcilla, sino como denominación general para los minerales micáceos de la arcilla. Abarca cualquier mineral de la arcilla del tipo de la mica con un espaciado según el eje c de 10 angstroms y que no presente ninguna característica de estructura expansible.

Grupo de la clorita.- Las cloritas constituyen un grupo de silicatos hidratados verdes que contienen hierro-ferroso y están íntimamente emparentadas con las micas.

Tipos de estructura en cadena.- Son minerales de la arcilla con estructura en cadena parecida a la de la hornblenda y diferentes de las hojas micáceas de los grupos anteriores de minerales arcillosos. La atapulgita es una arcilla rica en magnesio. La sepiolita o espuma de mares es un silicato magnésico hidratado, fibroso, que se asemeja en algo a la atapulgita.

1.8 ESTRUCTURA DE LOS MINERALES DE LA ARCILLA:

Las estructuras atómicas de los minerales de la arcilla consisten en combinaciones de dos unidades estructurales básicas.

Una unidad está formada por tetraedros de sílice; cada tetraedro está constituido por un átomo de silicio equidistante de cuatro átomos de oxígeno o por iones hidroxilo dispuestos en los vértices del tetraedro con el átomo de silicio en el centro. Los grupos tetraédricos de sílice están dispuestos formando una red hexagonal que se repite en dos direcciones para formar una lámina, con la composición $\text{Si}_4\text{O}_6(\text{OH})_4$. Los vértices de todos los tetraedros apuntan en la misma dirección y sus bases están todas en el mismo plano. La estructura compuesta de esta unidad-

de magnesio o de ambos. Esta estructura es continua sólo - en una dirección y su anchura se limita a unas 11.5 unidades angstrom.

Mediante el empleo del microscópio electrónico ha sido posible una determinación precisa de la forma y tamaño de las partículas de los diversos minerales de la arcilla. Con este instrumento se pueden observar directamente las partículas de los minerales hasta con 15 000 aumentos. La ampliación fotográfica puede seguidamente incrementar varias veces este aumento.

1.10 PROPIEDADES DE LOS MINERALES DE LA ARCILLA:

Las diferentes propiedades de los minerales de la arcilla tienen importancia, porque de ellas depende el uso económico de los materiales arcillosos.

Intercambio iónico.- Es una propiedad de suma importancia que tienen los minerales de la arcilla de retener ciertos cationes y aniones que son fácilmente intercambiables con otros cationes y aniones. Los cationes intercambiables más comunes en los minerales arcillosos son Ca^{++} , Mg^{++} , H^+ , K^+ , NH_4^+ y Na^+ ; los aniones intercambiables más comunes son SO_4^{-2} , Cl^{-1} , PO_4^{-3} y NO_3^{-1} .

Son dos las causas principales de la capacidad de intercambio de los minerales de la arcilla. Los enlaces rotos a lo largo de los bordes de las unidades sílice-alúmina dan lugar a las cargas no saturadas que se compensan

mediante cationes de cambio; además, algunos aniones pueden ser adsorbidos por substitución de los iones hidroxilo descubiertos y como consecuencia del acoplamiento estructural de algunos de ellos con las unidades tetraédricas. Esta propiedad de intercambio iónico y la reacción de intercambio son de importancia fundamental en todos los campos en que se utilizan materiales arcillosos.

Sistema agua-arcilla.- Otra propiedad importante de los minerales de la arcilla es su capacidad para retener agua. Esta agua es de dos tipos, agua que se cede a baja temperatura y agua estructural OH. La primera se elimina calentando entre 100 y 150°C. Es el agua que se halla en los poros, en las superficies y a lo largo de los bordes de los minerales que componen el material; es también el agua intercalada entre las capas de celdillas unitarias de minerales tales como la montmorillonita. También es de este tipo el agua que ocupa los espacios tubulares existentes entre las unidades estructurales alargadas de los minerales sepiolita-atapulgita-palygorskita.

La configuración de esta agua de baja temperatura y los factores que la controlan determinan, en gran parte, las propiedades plásticas, aglomerantes, de suspensión, de consistencia y otras características de los materiales arcillosos que, a su vez, rigen su utilización económica.

Deshidratación.- Se produce al calentar los materiales arcillosos. De este modo se pierde toda el agua (adsorbida, interlaminar o estructural OH) retenida por los minerales de la arcilla. El calentamiento de los materiales arcillosos produce también cambios en las estructuras de los minerales de la arcilla. A temperaturas relativamente altas estos cambios estructurales facilitan la formación de nuevas fases minerales. Estas modificaciones estructurales son especialmente importantes en la cocción de los materiales arcillosos.

Reacciones orgánicas de los minerales de la arcilla.- Esta propiedad de los minerales de la arcilla es su capacidad para reaccionar con las materias orgánicas. Se emplean arcillas de alta capacidad adsorbente para decolorar aceites, mientras que hay otras que suministran catalizadores para el craqueo de compuestos orgánicos.

Algunas técnicas analíticas para materiales arcillosos se basan en las reacciones orgánicas de dichos minerales. También se utilizan materias orgánicas en la identificación de minerales de la arcilla mediante técnicas colorantes.

Propiedades ópticas.- Las propiedades ópticas de los minerales de la arcilla suelen ser difíciles de determinar, debido a su tamaño extremadamente pequeño y a causa de las variaciones inherentes a los propios minerales de -

la arcilla. Las substituciones dentro de la estructura y - las variaciones de la cantidad de agua interlaminar se reflejan en los cambios de las propiedades ópticas.

2.- FORMULACION DE SUSPENSIONES FARMACEUTICAS:

2.1 INTRODUCCION:

Las suspensiones son sistemas heterogéneos constituidos por dos fases, en las cuales la fase externa, continua o dispersora consiste en un líquido o un semisólido y la fase interna, discontinua o dispersa está formada por partículas sólidas que tienen un mínimo grado de solubilidad en el vehículo o medio dispersante.

Las suspensiones, al igual que las emulsiones, se consideran dispersiones groseras, y el tamaño de partícula varía entre 0.1 y 100 micras. Las suspensiones farmacéuticas, según su vía de administración, se clasifican en tres grupos: orales, parenterales-oftálmicas y dermatológicas.

Existen diversas razones que justifican el empleo de suspensiones en preparados farmacéuticos; muchas veces, en la formulación de un preparado, el fármaco no tiene opción de elegir entre diversas formas de un mismo fármaco, resultando que la única forma farmacológicamente activa no es soluble en los vehículos aceptables desde un punto de vista farmacéutico. Otra razón, es que el sabor desagradable de un fármaco se puede suprimir transformando lo en un compuesto insoluble, puesto que los corpúsculos gustativos perciben sólo las sustancias disueltas, el derivado insoluble se puede formular como suspensión en un vehículo agradable. También se emplean suspensiones cuando

se desea prolongar el efecto de un fármaco; en algunas ocasiones, la formulación de suspensiones puede ser un buen procedimiento para mejorar la estabilidad química de algunos fármacos.

Las suspensiones farmacéuticas deben tener determinadas características y cumplir con algunos requisitos que son importantes para que desarrollen eficazmente la finalidad terapéutica a la cual se destinan. El preparado debe estar constituido por partículas pequeñas, distribuidas uniformemente en el seno del vehículo, manteniéndose suspendidas sin sedimentar; si éstas con el tiempo sedimentan, - en ningún caso, deben formar un sedimento duro en el fondo del frasco, sino que deben ser fácilmente redispersadas -- por una agitación suave del frasco; esto es importante para asegurar la uniformidad de la dosis. No debe producirse el fenómeno conocido como "crecimiento de cristales" y el fármaco no debe sufrir procesos de degradación química, -- dentro de límites razonables de tiempo.

El producto en suspensión deberá tener una viscosidad adecuada, que permita su salida sin dificultad del interior del frasco y, en el caso de los preparados de uso externo, tener la fluidez adecuada para que pueda esparcirse fácilmente en la zona de aplicación y no se escurra de ella. En el caso de suspensiones parenterales y oftálmicas, existen algunos requisitos adicionales, tal como un determinado tamaño de partícula y la esterilidad. También se se

fiala, generalmente, como requisito, que el producto tenga lo que se denomina "elegancia farmacéutica", concepto que involucra la idea de color, olor, sabor, buen aspecto y aceptable por el paciente.

En suma, una suspensión debe entregar al paciente una dosis ~~uniforme~~, terapéuticamente activa del fármaco, en un preparado agradable de tomar o usar.

En muchas ocasiones, la formulación de un producto determinado plantea algunas exigencias básicas, tales como tamaño de cristal, viscosidad y densidad del medio, adición de otras sustancias, temperatura de almacenamiento, etc., que pueden interferir con el cumplimiento de las características generales señaladas.

Para emprender con éxito el diseño y la formulación de suspensiones es necesario considerar muchos factores que influyen tanto en el proceso de fabricación como en la estabilidad del producto. Para abordar estos problemas, es necesario el conocimiento y comprensión de algunos principios y características fisicoquímicas de los sistemas heterogéneos en general, y de las suspensiones en particular.

2.2 ENERGÍA LIBRE DE LAS PARTICULAS EN SUSPENSION:

La división de un sólido en pequeñas partículas aumenta enormemente su área superficial, paralelo a esto se produce un aumento en la energía libre de las partículas.-

Estas, al encontrarse en un estado de alta energía, tienden a reagruparse de manera de reducir su área y en consecuencia su energía libre. Por esta razón, las emulsiones y suspensiones son sistemas termodinámicamente inestables, ya que los glóbulos de una emulsión y las partículas de una suspensión tienen tendencia a adherirse unos a otros para reducir su energía libre.

La energía libre de una suspensión se expresa con la ecuación:

$$\Delta F = \gamma_{sl} \cdot \Delta A \dots\dots (1)$$

donde: ΔF = aumento en la energía libre después de la reducción del tamaño de partícula (ergs).

γ_{sl} = tensión interfacial entre sólido y líquido (dina/cm).

ΔA = aumento del área superficial (cm²).

Por la ecuación podemos observar que el sistema se hace más estable cuando ΔF tiende a cero. ΔF puede reducirse si reducimos γ_{sl} , por la adición de un agente humectante o tensoactivo; sin embargo, aún cuando las partículas permanezcan dispersas y defloculadas, y que la velocidad de sedimentación sea muy pequeña, a la larga estas partículas sedimentarán, formando en el fondo del recipiente una masa que es imposible de resuspender, y esto es importante dependiendo del tiempo de vida del medicamento.

Por este motivo, ahora se prefiere una formulación más compleja pero más segura, en la que se reduce ΔF , no

reduciendo γ_{SL} , sino ΔA . Las partículas de mayor tamaño sedimentan más rápidamente, pero no forman masas compactas sino aglomerados de partículas flojos y porosos llamados - flóculos, los cuales por su tamaño sedimentan rápido, pero por su naturaleza porosa basta un mínimo esfuerzo para resuspenderlos nuevamente.

2.3 HUMECTACION DE LAS PARTICULAS Y FLOTACION:

Al tratar de introducir las partículas sólidas en un medio líquido, con frecuencia, se produce el fenómeno - llamado flotación. Generalmente, se debe a una humectación defectuosa del sólido. En estas circunstancias, la capa de aire que rodea a las partículas no alcanza a ser desplazada por el líquido, provocando la formación de aglomerados de partículas que flotan en la superficie del líquido haciendo muy difícil la dispersión de éstos en el medio. Este fenómeno ocurre cada vez que una sustancia hidrófoba se pone en contacto con el agua, o sustancias hidrofílicas se colocan en un medio no polar.

Respecto a la facilidad con que se humectan en un medio líquido, los sólidos se clasifican en sustancias hidrofílicas, las que se humectan fácilmente en agua u otros solventes polares; y sustancias oleofílicas o hidrófobas, las que se mojan mejor en un medio no polar. En general, - denominanse liofílicas las sustancias que se dispersan espontáneamente en un medio líquido y liofóbicas aquellas --

que no se humectan.

La humectación de un sólido por un líquido se describe en términos del ángulo de contacto, en el punto en que se juntan las tres fases involucradas, y las tensiones interfaciales en las interfaces correspondientes: sólido-líquido, líquido-aire y sólido-aire, como puede observarse en la figura 3:

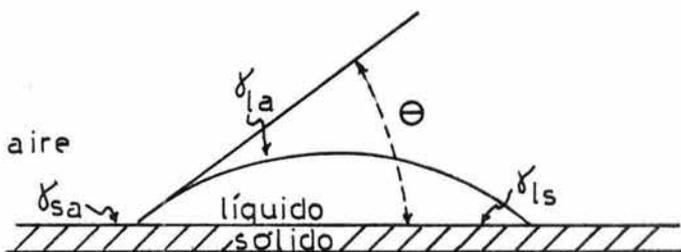


Fig. 3. Tensión interfacial entre un sólido y un líquido y ángulo de contacto.

La humectación en función de los factores señalados se expresa en la siguiente ecuación:

$$\gamma_{sa} = \gamma_{sl} + \gamma_{la} \cos \theta \dots \dots (2)$$

en donde: γ_{sa} = tensión interfacial sólido-aire.

γ_{sl} = tensión interfacial sólido-líquido.

γ_{la} = tensión interfacial líquido-aire.

θ = ángulo de contacto.

Por otra parte, la tensión interfacial entre un sólido y un líquido se expresa en términos del trabajo de --

adhesión, utilizando la ecuación de Dupré:

$$W_{sl} = \gamma_{sa} + \gamma_{la} - \gamma_{sl} \dots \dots \dots (3)$$

en la que W_{sl} corresponde al trabajo de adhesión entre el sólido y el líquido, es decir, el trabajo necesario para separar 1 cm² de interfase sólido-líquido para formar - dos interfases sólido-aire y líquido-aire.

Reemplazando la ecuación (2) en la ecuación (3), - obtendremos la llamada ecuación de Young, que describe la humectación de una partícula sólida:

$$W_{sl} = \gamma_{sl} + \gamma_{la} \cos \theta + \gamma_{sa} - \gamma_{sl} \dots \dots \dots (4)$$

simplificando, tenemos:

$$W_{sl} = \gamma_{la} (1 + \cos \theta) \dots \dots \dots (5)$$

De lo anterior, deducimos que mientras menor sea el ángulo de contacto, será ~~mayor~~ mayor la humectación del sólido por el líquido. Los agentes tensoactivos tienen la propiedad de reducir el ángulo de contacto.

Cuando se trata de preparar una suspensión de una sustancia hidrófoba en un medio acuoso, las partículas -- flotan en la superficie del líquido debido, como se dijo, - a la presencia de aire adherido a las partículas o humectadas insuficientemente. Esta flotación puede evitarse usando agentes tensoactivos, que entonces se llaman humectantes. También en algunas ocasiones se recomienda el empleo de sustancias fuertemente hidrofílicas, que forman disper

siones coloidales como la carboximetilcelulosa, gomas naturales, o mediante la adición de sustancias hidrofílicas - insolubles como aerosil, bentonita, Veegum, etc.

En general, es difícil medir el ángulo de contacto experimentalmente, su discusión resulta útil en la comprensión del fenómeno de la humectación. Aunque la fórmula de Young puede resolver muchos problemas, es poco usada en la práctica, pues hay poca información sobre las tensiones superficiales. En la práctica se usan dos técnicas, desarrolladas por la industria de las pinturas pero que pueden aplicarse en Farmacia, que involucran la determinación del punto de humectación y del punto de flujo. El punto de humectación mide la cantidad mínima de vehículo necesaria para mojar todo el polvo. El punto de flujo mide la cantidad mínima de vehículo necesaria para que la mezcla fluya. Un bajo punto de humectación combinado con un bajo punto de flujo, con una pequeña diferencia entre ambos, indican una buena dispersión o defloculación.

El método del punto de humectación consiste en incorporar el humectante al polvo, mezclandolos en un vidrio de reloj con una espátula; el vehículo se añade gota a gota, mezclando muy bien después de cada adición. El punto final se alcanza cuando la mezcla forma una masa coherente, es decir, que al tomar un poco de ella y apretarla entre los dedos, al soltarla mantiene la forma. La exactitud de los valores del punto final dependen del polvo, el vehícu-

lo y el humectante empleados. El punto de humectación se expresa en ml/100g, y puede tener valores de 15 a 45, teniendo el humectante una concentración de 10%. Entre más bajo es el valor del punto de humectación es mejor el humectante.

El punto de flujo también se determina mezclando el humectante con el polvo, pero en un vaso de precipitados en lugar de un vidrio de reloj; se añade entonces el vehículo, incorporándolo por medio de una agitación vigorosa. El punto final se alcanza cuando al tomar un poco de la mezcla con la espátula, ésta fluye formando un hilo. El punto de flujo se expresa en ml/100g, pudiendo tener valores de 50 a 250, teniendo el humectante una concentración de 10%. Como en el caso anterior, la exactitud de los valores del punto final dependen del polvo, el vehículo y el humectante usados. Entre menores sean los valores del punto de flujo será mejor el agente humectante.

Estas pruebas no deben ser hechas a una sola concentración del humectante, sino a varias concentraciones para obtener datos más representativos del comportamiento del humectante a diferentes concentraciones, y así poder escoger la concentración del humectante más adecuada para nuestra formulación.

2.4 VELOCIDAD DE SEDIMENTACION DE LAS PARTICULAS EN SUSPENSION:

Las partículas en suspensión tienen tendencia a dirigirse hacia el fondo del recipiente que las contiene, en un proceso denominado sedimentación. Este fenómeno se expresa por medio de la ecuación de Stokes:

$$V = \frac{ds}{dt} = \frac{2r^2(\delta_1 - \delta_2)g}{9\eta} = \frac{D^2(\delta_1 - \delta_2)g}{18\eta} = \frac{\text{cm}}{\text{seg}} \dots (6)$$

donde: r = radio de las partículas (cm).

δ_1 = densidad de las partículas (g/cm³).

δ_2 = densidad del medio dispersante.

g = aceleración de la gravedad (980.7 cm/seg²).

η = viscosidad del medio que rodea a las partículas (cp).

La ecuación de Stokes fue derivada para suspensiones que contengan no más del 10% de partículas en suspensión, es decir, muy diluidas, de partículas perfectamente esféricas, rígidas y de tamaño uniforme, que sedimentan a una velocidad que no produce turbulencia. En estas condiciones, las partículas no se interfieren unas con otras, sedimentando individualmente sin ninguna interacción entre ellas, ni con el medio dispersante. Estas condiciones no son las que se encuentran en los preparados farmacéuticos, en los que, por lo general, se tienen suspensiones bastante más concentradas, con partículas de tamaño y forma no u

niformes que interactúan entre sí y con el medio dispersante. Por lo tanto, la ecuación de Stokes no es exacta para expresar en forma cuantitativa la velocidad de sedimentación de una suspensión farmacéutica; sin embargo, nos da indicaciones muy útiles de los factores que intervienen en el proceso de sedimentación.

Higuchi, enfocando el problema de otra forma, ha imaginado que el fenómeno puede formularse como un movimiento de la fase líquida externa, a través de un lecho formado por la fase interna sólida; aplicando esta idea y empleando la ecuación de Kózeny, obtuvo la siguiente relación:

$$\mu = \frac{(\delta_1 - \delta_2) g}{k \eta S_v^2} \cdot \frac{\epsilon^2}{1 - \epsilon} \dots \dots (7)$$

donde: μ = velocidad de flujo lineal.

ϵ = factor de la porosidad del lecho sólido.

$1 - \epsilon$ = volumen de la fase interna.

S_v = área superficial específica en cm^2 por cm^3 .

k = constante de Kózeny, aproximadamente igual a 5.

η , δ_1 , δ_2 y g tienen el significado ya indicado.

Para partículas de radio, r , uniformes y esféricas, la ecuación se simplifica:

$$\mu = \frac{(\delta_1 - \delta_2) g r^2}{9 k \eta} \cdot \frac{\epsilon^2}{1 - \epsilon} \dots \dots (8)$$

Si bien las concepciones del proceso de sedimentación, que plantean la ecuación de Stokes, por un lado, y la de Higuchi-Kozeny por otro, son bastante diferentes y la primera es aplicable a suspensiones muy diluidas, donde las partículas sedimentan libremente y la segunda es válida sólo para suspensiones relativamente concentradas, ambas tienen varios términos en común y que, en todo caso, pueden ser tomados en cuenta por el formulador en orden de obtener preparados que tengan una mejor estabilidad a la sedimentación.

Por ejemplo, la diferencia de densidad entre la fase sólida y el medio líquido tiene bastante importancia, ya que el producto adquirirá mayor estabilidad a la sedimentación, mientras menor sea esta diferencia. Sin embargo, la modificación de la densidad, tanto del medio líquido como del sólido, si bien pueden contribuir en una forma limitada a prevenir la sedimentación, no constituye el factor de mayor importancia en el proceso. Bastante mayor importancia tienen otros tres factores, que consideraremos en forma separada y que son: el tamaño de las partículas, la viscosidad y la floculación.

1) Tamaño de las partículas:

Tanto en la ecuación de Stokes como en la de Higuchi-Kozeny el tamaño de las partículas interviene en forma directa en el proceso de sedimentación, en relación a su -

radio elevado al cuadrado. El tamaño de las partículas es uno de los factores más importantes en la sedimentación de las suspensiones.

En la mayoría de las suspensiones farmacéuticas el tamaño de partícula fluctúa entre 1 y 50 micras, aún cuando otros autores extienden el rango hasta 0.1 micras y de hecho, algunos preparados pueden contener partículas de mayor tamaño, alcanzando algunos cientos de micras.

En la mayor parte de las situaciones, una reducción del tamaño de partícula produce un efecto benéfico en la estabilidad de una suspensión a la sedimentación; sin embargo, es necesario tener en cuenta que, en algunos casos, una reducción del tamaño de partícula puede aumentar la inestabilidad química del preparado.

En la industria farmacéutica se emplean diversos procedimientos para reducir el tamaño de los sólidos que se utilizan en suspensiones. Entre los más importantes se pueden mencionar la micropulverización, la micronización, el método de "spray-drying" y la precipitación controlada con ultrasonidos.

La micropulverización utiliza diversas clases de molino: de alta velocidad, de impacto u otro tipo. En este método, por lo general, se obtienen pocas partículas muy finas, de tamaño inferior a 10 micras. Por otra parte, solo ocasionalmente se produce en su superficie una carga e-

lectrostática. El principal inconveniente que presenta es que las partículas tienen una distribución de tamaño muy amplia, normalmente entre 10 y 50 micras. Estos tamaños no son muy adecuados para los productos inyectables ni preparados oftálmicos; pero son satisfactorios para preparados orales y dermatológicos.

Con la micronización se obtienen partículas más pequeñas y con menores variaciones, debido a que el proceso permite una cierta clasificación o selección de las partículas, según sus tamaños. Pueden obtenerse partículas de dimensiones inferiores a 10 micras. En la micronización, se emplean los denominados molinos de energía fluida y la molienda se obtiene sometiendo el material sólido a una corriente de un fluido elástico a alta velocidad en un espacio confinado. Generalmente se emplea aire u otro gas inerte como fluido; las partículas se introducen en la cámara de molienda mediante un chorro de gas y allí adquieren una violenta turbulencia, por la alta velocidad sónica o ultrasónica del chorro que las impulsa. La división de las partículas se produce por los choques de unas con otras. Las partículas pequeñas van siendo eliminadas y transportadas a una cámara colectora, las de mayor tamaño son llevadas nuevamente a la cámara de molienda.

La micronización es el procedimiento que se emplea para moler principios activos sólidos que van a emplearse

en preparados oftálmicos y parenterales, en los cuales el tamaño de partícula debe ser, por lo general, inferior a 10 micras. El método tiene, en cambio, el inconveniente de desarrollar carga electrostática en la superficie de las partículas.

La cristalización controlada con el empleo de ultrasonidos ha sido desarrollada por Cohn y Skauen, para producir partículas de tamaño muy pequeño. El procedimiento consiste en el enfriamiento brusco de una solución, saturada y caliente, del fármaco con aplicación simultánea de ultrasonidos.

Utilizando la técnica del "spray-drying" se puede obtener también partículas muy pequeñas, adecuadas para preparar suspensiones, de tamaño uniforme y esféricas.

ii) Viscosidad:

Como puede apreciarse al observar la ecuación de Stokes, la viscosidad representa un factor importante en la sedimentación. La viscosidad η , de una suspensión diluida y de partículas esféricas, se expresa mediante la ecuación de Einstein:

$$\eta = \eta_0 (1 + k\theta) \dots \dots (9)$$

donde: η_0 = viscosidad de la fase continua.

k = constante, con un valor de 2.5.

θ = fracción de volumen de la fase dispersa.

Esta ecuación es válida para un sistema muy diluido. Se han sugerido diversas modificaciones para describir la viscosidad de suspensiones más concentradas, como lo son los preparados farmacéuticos y cosméticos. Para suspensiones moderadamente concentradas se ha propuesto la fórmula siguiente:

$$\eta = \eta_0 (1 + a\theta + b\theta^2 + c\theta^3 + \dots) \dots \dots (10)$$

donde a, b y c son constantes; a tiene un valor aproximado de 2.5, pero b y c pueden variar ampliamente, dependiendo del tamaño de las partículas, de su forma y de la interacción entre ellas y de las partículas con el medio. De todas formas, esta ecuación es válida sólo para las suspensiones que presenten viscosidad newtoniana.

Las suspensiones farmacéuticas y cosméticas, en general, no presentan viscosidad newtoniana. Por ello, antes de avanzar sobre esta materia, resulta importante desarrollar algunos conceptos fundamentales sobre viscosidad y características de flujo de los sistemas no newtonianos.

2.5 CARACTERISTICAS REOLOGICAS DE LAS SUSPENSIONES. FLUJOS PLASTICO, SEUDOPLASTICO Y DILATANTE. EL FENOMENO TIXOTROPICO.

Al estudiar los sistemas dispersos, es interesante referirse a la reología que tiene particular importancia en estos sistemas y que representa un valioso aporte para-

la resolución de algunos problemas de la formulación de suspensiones.

La reología es el estudio del flujo de la materia. Viene del griego reos, fluir. El nombre de esta ciencia -- fue propuesto inicialmente por Bingham y Crawford para describir el flujo de los líquidos y la deformación de los sólidos. La reología tiene mucha aplicación en diversos problemas de la formulación y fabricación de preparados farmacéuticos y cosméticos.

Como se sabe, la viscosidad es una expresión de la resistencia de los líquidos a fluir. Si se imagina un block de líquido formado por estratos paralelos de moléculas y se mueve la capa superior del líquido, considerando fija la capa inferior, cada uno de los estratos intermedios adquirirá una velocidad directamente proporcional a la distancia que lo separa del estrato estacionario, como puede apreciarse en la figura 4:

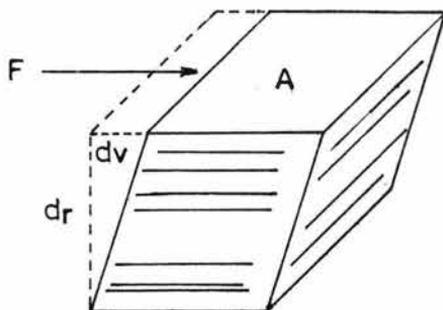


Fig. 4. Representación esquemática del flujo, para explicar el concepto de viscosidad.

La diferencia de velocidad, dv , entre dos planos - del líquido separados por una distancia infinitesimal, dr , es el gradiente de velocidad o velocidad de flujo (rate of shear) dv/dr . La fuerza por unidad de área, F/A , requerida para producir el flujo se denomina "shearing stress".

Las propiedades de flujo de un líquido se expresan en forma cuantitativa en la ecuación de Newton:

$$\frac{F}{A} = \eta \cdot \frac{dv}{dr} \dots\dots\dots (11)$$

en la que η es el denominado coeficiente de viscosidad.

La unidad de viscosidad es el "poise", que se define como la fuerza necesaria para producir una velocidad de 1 cm/seg entre dos planos paralelos de líquido, cada uno de 1 cm² de área, y separados por una distancia de 1 cm. - La unidad en el sistema c.g.s. es dina seg/cm².

$$\eta = \frac{F}{A} \cdot \frac{dr}{dv} = \frac{\text{dina} \times \text{cm}}{\text{cm}^2 \times \text{cm/seg}} = \frac{\text{dina seg}}{\text{cm}^2}$$

$$\frac{\text{dina seg}}{\text{cm}^2} = \frac{\text{gr} \times \text{cm/seg}^2 \times \text{seg}}{\text{cm}^2} = \frac{\text{gr}}{\text{cm seg}}$$

En la práctica se emplea el centipoise, que es la centésima parte del poise. La fluidez ϕ , corresponde al valor recíproco de la viscosidad:

$$\phi = \frac{1}{\eta} \dots\dots\dots (12)$$

El poise es la unidad de viscosidad dinámica. En -

algunas ocasiones se emplea la llamada viscosidad cinemática, que es igual a la viscosidad dinámica dividida por la densidad del líquido. La unidad de viscosidad cinemática es el stokes.

De acuerdo con la ley de Newton, mientras mayor es la fuerza que se necesita para hacer fluir a un líquido, mayor es su viscosidad. Los líquidos que siguen la ley de Newton se denominan "newtonianos", y en esta categoría, quedan comprendidos algunos líquidos simples como agua, glicerina, cloroformo, soluciones verdaderas como jarabe y dispersiones coloidales muy diluídas. La mayoría de las dispersiones farmacéuticas, tales como emulsiones, suspensiones y semisólidos, no siguen la ley de Newton y se denominan líquidos "no newtonianos".

Como ya se expresara, en los líquidos newtonianos, la velocidad de movimiento que adquiere un líquido, dv/dr o G , es directamente proporcional a la fuerza, F , que se aplica sobre él, y la viscosidad viene a ser:

$$\eta = \frac{F}{G} \dots \dots (13)$$

La viscosidad generalmente se determina en instrumentos capilares o rotacionales. Los viscosímetros rotacionales son particularmente útiles en la determinación de las características de flujo de los líquidos no newtonianos.

El viscosímetro rotacional permite medir la veloci

dad de flujo de un líquido en situaciones variables de fuerza. Si se llevan a un sistema de coordenadas, la fuerza de flujo contra la velocidad de flujo, se obtiene una gráfica denominada reogrâma. Para un líquido newtoniano el reogrâma es una línea recta que pasa por el origen, ya que, de acuerdo con la ley de Newton, la velocidad de flujo es directamente proporcional a la fuerza que se aplica.

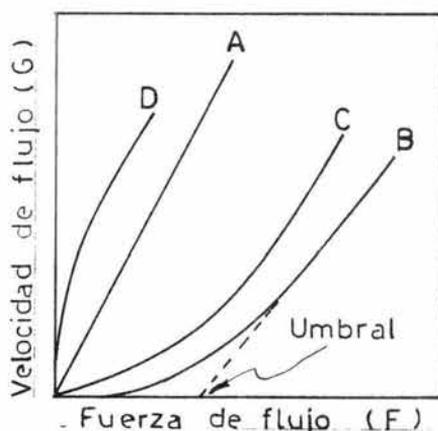


Fig. 5. Curvas características de los diferentes tipos de flujo. A, flujo newtoniano. B, flujo plástico. C, flujo pseudoplástico. D, flujo dilatante.

La viscosidad del líquido, es la cotangente de la recta. Por lo tanto, será mayor, mientras menor sea la inclinación de la recta. La observación del reogrâma de un líquido newtoniano, nos indica que la viscosidad no se modifica, cualquiera que sea la situación de fuerza a la que el material se someta, es decir, es constante en condiciones isotérmicas. Por esta razón, las características de --

flujo isotérmico de un líquido newtoniano, puede describirse en términos de un valor simple, su viscosidad absoluta.

Las propiedades reológicas de los sistemas heterogéneos, emulsiones, suspensiones y dispersiones coloidales, son bastante más complejas, ya que sus características de flujo dependen de la velocidad y del tiempo a que el material se somete a deformación. Es interesante señalar que las características reológicas se modifican, o son, en --- cierta manera, función del tratamiento previo a que haya sido sometido el material. Cuando se estudian las propiedades de los líquidos o materiales no newtonianos en un viscosímetro rotacional y se llevan a un sistema de coordenadas, la velocidad de flujo contra la fuerza de flujo, se obtienen reogramas de características correspondientes a los tipos de flujos plástico, pseudoplástico o dilatante.

a) Flujo Plástico:

Los líquidos y materiales que presentan flujo plástico se denominan cuerpos de Bingham, en homenaje a E.C. - Bingham, que fué quien primero describió sus propiedades. - Estos cuerpos se caracterizan por presentar una cierta resistencia inicial a fluir o deformarse, es decir, no fluyen o se deforman bajo la influencia de una muy pequeña fuerza, sino que necesita sobrepasar un cierto valor para -- que comiencen a fluir o deformarse.

La gráfica de un cuerpo con flujo plástico, como -

puede observarse en la figura 5, no pasa por el origen, -- aunque es recta en la mayor parte del reograma. La proyección de la porción recta sobre la abscisa, la corta en un punto denominado "yield value" o valor umbral. Este valor umbral resultaría de la existencia de flóculos, en una especie de malla, que se romperían cuando el líquido comienza a fluir.

El flujo plástico se presenta en algunas suspensiones concentradas, como por ejemplo, de óxido de zinc en aceite mineral. Se debería al contacto de las partículas en un sistema floculado, en el cual éstas se mantendrían juntas por las débiles fuerzas de van der Waals, o fuerzas de floculación. Dichas fuerzas son superadas al sobrepasar el valor umbral. Este viene a ser, a fin de cuentas, el "shearing stress", en dinas/cm², necesario para sobrepasar el umbral; cuando se sobrepasa el umbral, la velocidad de flujo o "rate of shear", G, se hace directamente proporcional a la fuerza (F-f), superior, o en exceso al umbral. Por esta razón, para describir el flujo de los cuerpos llamados plásticos, se emplea la ecuación:

$$(F - f) = UG \dots\dots (14)$$

en la que: F = fuerza de flujo ("shearing stress").

f = umbral ("yield value").

G = velocidad de flujo ("rate of shear").

U = viscosidad plástica.

La viscosidad plástica U , puede entonces definirse en términos de la fuerza de flujo, en exceso del umbral, - requerida para inducir una unidad de velocidad de flujo G .

b) Flujo Seudoplástico:

A diferencia de los cuerpos que presentan flujo -- plástico, los que presentan flujo pseudoplástico no mues--- tran un valor umbral. Se caracterizan por un reograma que nace en el origen o muy próximo a él, pero la velocidad de flujo, G , no aumenta linealmente con la fuerza, F , es de-- cir, la viscosidad no permanece constante cuando el materi al se somete a agitación y la gráfica no es recta en ningun a zona.

Muchas soluciones de agentes viscosantes que se em plean en suspensiones, presentan flujo pseudoplástico, ta-- les como la gelatina, carboximetilcelulosa, goma tragacante y otros mucílagos y gomas solubles en agua. Estas substancias están constituidas por moléculas de cadena larga o estructuras complejas, que se hallan desordenadas y enreda das en reposo, pero que, a medida que se aplica sobre ---- ellas una fuerza, se van alineando en la dirección de di-- cha fuerza y van presentando una menor resistencia a fluir. De esta manera, el material se hace menos viscoso a medida que aumenta la velocidad. Estos cuerpos disminuyen su viscosidad con la agitación, por eso, en inglés, se denominan "shear rate thinning".

La mejor manera de expresar el flujo de un cuerpo que presenta características pseudoplásticas es mediante su reograma completo. Se han propuesto varias otras formas de expresión, que aún cuando no representan, como el reograma, las características completas del flujo de estos cuerpos, constituyen procedimientos relativamente satisfactorios para expresar la pseudoplasticidad.

Algunos autores emplean como valor de viscosidad, la cotangente de una recta (viscosidad newtoniana) proyectada desde algún punto del reograma sobre el origen. A este valor se le llama "viscosidad aparente".

Otros autores utilizan el llamado "índice de pseudoplasticidad", que corresponde a la relación de dos viscosidades, que se obtienen de los valores recíprocos de la inclinación de una gráfica de F contra G, de rectas proyectadas desde puntos del reograma correspondientes a baja velocidad de flujo, cerca del origen, y a alta velocidad de flujo, cuando la curva tiende a hacerse lineal. El índice de pseudoplasticidad queda expresado entonces por la fórmula:

$$\text{índice de pseudoplasticidad} = \frac{\eta \text{ a baja velocidad}}{\eta \text{ a alta velocidad}} \dots \dots (15)$$

No existe ecuación para representar el flujo pseudoplástico, que se cimiente sobre bases teóricas sólidas. Generalmente, se emplea la ecuación:

$$F^n = \eta' G \dots \dots (16)$$

El exponente n expresa el comportamiento "no newtoniano"; si $n \neq 1$, el material tiene flujo newtoniano; mientras mayor sea n , mayor será también su carácter pseudoplástico. Esta ecuación se emplea generalmente en su forma logarítmica:

$$\log G = n \log F - \log \eta' \dots \dots (17)$$

que, en una gráfica, da una línea recta, de la cual se puede obtener n y η' .

El valor η' , coeficiente de viscosidad especial, es una constante característica para un determinado material, pero es difícil asignarle un significado físico preciso.

c) Flujo Dilatante:

El flujo dilatante es un fenómeno inverso al flujo pseudoplástico. Los cuerpos que lo presentan aumentan su viscosidad cuando se agitan, retornando a un estado de mayor fluidez cuando se dejan en reposo. Por eso estos cuerpos, se dice que, "engrosan" con la agitación y se denominan, en inglés, "shear rate thickening" (Figura 5).

Para los cuerpos con flujo dilatante, se emplea la misma ecuación que se utiliza en los pseudoplásticos (Ec.16).

En este caso, n es inferior a 1. Si n se aproxima a 1, la gráfica tiende a hacerse lineal, y el material se aproxima al flujo newtoniano.

El flujo dilatante suele presentarse en las suspensiones defloculadas que tienen un elevado contenido sólido. No se presenta en suspensiones en las que el vehículo se encuentra en exceso.

Cuando el material con flujo dilatante se agita, aumenta rápidamente su viscosidad. Esto es importante tenerlo en cuenta en los procesos de fabricación, donde estos materiales pueden producir algunas dificultades, por ejemplo: el aumento de consistencia y solidificación al pasar el material por un molino coloidal u otro equipo empleado para dispersar.

La dilatancia se explica, al menos en forma cualitativa, de la manera siguiente: cuando sedimenta una suspensión defloculada, lo hace en forma compacta ocupando un pequeño volumen. En estas circunstancias, se necesita sólo una pequeña cantidad para llenar los intersticios que dejan entre sí las partículas, quedando lubricadas y permitiendo que la suspensión fluya. Cuando se agita, el sedimento se expande ocupando un mayor volumen, aumentando el tamaño de los intersticios entre las partículas, y el líquido, se hace insuficiente para llenarlos; de esta manera, quedan partículas sin lubricar, presentando éstas, resistencia a fluir.

La dilatancia se puede comprobar con suspensiones al 50% en peso, de silicato de potasio o almidón fino en agua fría. También se presenta en suspensiones concentradas de dióxido de titanio.

d) Tixotropía:

Desde hace bastante tiempo se conoce el fenómeno - que presentan algunos cuerpos no newtonianos que al ser agitados experimentan una ruptura de su estructura, la que recuperan al ser dejados nuevamente en reposo. A este fenómeno se le llama "tixotropía", que significa "cambiar al tacto". Generalmente, se describe como una transformación isotérmica, reversible sol-gel.

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

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

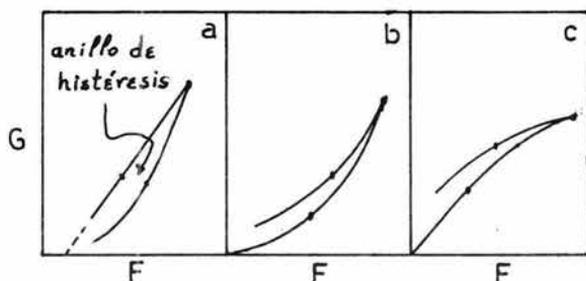


Fig. 6. Curvas de diferentes flujos que presentan tixotropía. a, Plástico. b, Seudoplástico. c, Dilatante.

La ruptura tixotrópica suele expresarse también -- por la ecuación:

$$M = \frac{2(U_1 - U_2)}{1 \left(\frac{v_2}{v_1} \right)^2} \dots \dots (18)$$

en la que: M = índice tixotrópico o coeficiente de ruptura tixotrópica, expresado en dina seg/cm².

U_1 = viscosidad plástica calculada de una curva de descenso con una velocidad de flujo máxima de v_1 .

U_2 = igual que U_1 , pero con velocidad de flujo v_2 .

2.6 SUSPENSIONES DEFLOCULADAS Y FLOCULADAS. FLOCULACION:

Las partículas de una suspensión pueden permanecer en ella, manteniendo su individualidad o pueden asociarse entre sí formando aglomerados que incluyen diversas parti-

culas. Cuando se unen entre sí, formando conglomerados en los que las partículas aparecen unidas débilmente en forma de copos o flóculos sueltos, de gran porosidad, se habla de una suspensión floculada. Por el contrario, cuando las partículas permanecen separadas, manteniendo su individualidad, se habla de una suspensión defloculada o peptizada.

Ambos tipos de suspensiones tienen diferentes formas de sedimentar y conducen a sedimentos de características diferentes.

Las suspensiones floculadas, en general, sedimentan con celeridad, dejando en la parte superior del recipiente que las contiene un estrato claro que se forma rápidamente. Los flóculos sedimentan como tales, de manera que lo hacen en forma conjunta todas las partículas, grandes y pequeñas; el sedimento es esponjoso, ocupa un volumen considerable y el producto se resuspende con una agitación suave.

Las suspensiones defloculadas o peptizadas tienen una manera diferente de sedimentar. El sedimento se forma lentamente debido a que la velocidad de sedimentación es pequeña, porque cada partícula sedimenta separadamente y el tamaño de partícula es mínimo. El sedimento va volviéndose compacto debido al peso de las partículas de las capas superiores; se vencen las fuerzas de repulsión entre las partículas y se forma la masa compacta, la cual es muy difícil, si no imposible de resuspender.

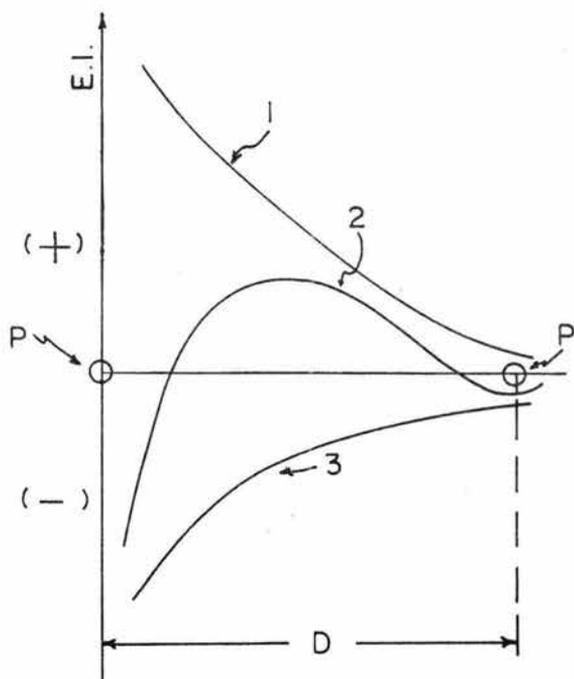
El hecho de que una suspensión sedimente en una u otra forma, depende, de acuerdo a las teorías más aceptadas, a la interacción de las fuerzas de atracción y repulsión que presentan las partículas en suspensión. Las fuerzas de repulsión residen en la superficie de las partículas y se pueden originar por ionización de las moléculas de la superficie, por la adsorción de iones del medio líquido que las rodea y por la fricción de las partículas con el líquido. La carga puede tener su origen en una o más de estas causas.

Los iones forman alrededor de las partículas una doble capa, que consiste, en una capa fija en la superficie y otra móvil, adyacente a la estacionaria, que se extiende hacia el medio líquido y se le llama capa difusa. Las partículas suspendidas, junto con su capa fija, se mueven en un campo eléctrico, y la diferencia de potencial eléctrico entre la partícula que se mueve y el medio que la rodea se denomina potencial zeta o potencial electrocinético, que viene a representar la caída de potencial a través del estrato difuso y se define, como el trabajo necesario para traer una unidad de carga desde el infinito hasta la periferia de la capa fija de la partícula.

Por otra parte, las partículas están sometidas a la fuerza de atracción de tipo London-van der Waals.

La figura 7 muestra una gráfica de la energía potencial de dos partículas situadas a una distancia defini-

da. Están representadas las fuerzas de atracción London---van der Waals y las de repulsión; la suma de ambas fuerzas da origen a una tercera curva que muestra un pico y dos de presiones.



E.I. - Energía de -
interacción.

D - Distancia entre
las partículas.

P - Partículas.

1 - Curva de repul--
sión.

2 - Curva de ener--
gía para una suspen--
sión floculada.

3 - Curva de atrac--
ción.

Fig. 7. Curvas de energía potencial debidas a la in-
teracción entre partículas en suspensión.

Quando hay un predominio de la energía de repul--
sión, la barrera de potencial es alta, y se opone a la co-
lisión de las partículas. El sistema, por lo tanto, se man-
tiene defloculado y finalmente, el proceso de sedimenta---

ción que se produce, forma un sedimento apretado, en el -- que las partículas más pequeñas van llenando los poros que quedan entre las mayores. Las partículas de más al fondo, -- van siendo aplastadas por las que se van depositando sobre ellas. La aproximación de las partículas hace que superen la barrera de energía y queden en la zona de depresión, en estrecho contacto unas con otras. Por este mecanismo una -- suspensión defloculada conduce frecuentemente a un sedimento muy compacto, que es difícil de resuspender por agita-- ción.

En el caso de una suspensión floculada, las partí-- culas se aproximarían hasta una distancia denominada mínimo secundario, correspondiente a la depresión menos pronun-- ciada de la curva. Las partículas pueden acercarse hasta -- esa distancia para formar sedimentos con una estructura sulta. La floculación en este mínimo secundario permite que la suspensión se redisperse fácilmente, debido a que la e-- nergía, en esta depresión de la curva, no es muy grande.

a) Medición de la Floculación:

La floculación de una suspensión puede expresarse-- en términos de la altura de su sedimento. Generalmente se-- emplea una relación de la última altura que ocupa éste, -- contra la altura original de la suspensión. En la ecuación:

$$F = \frac{H_u}{H_o} \dots \dots (19)$$

H_u es la altura aparente del sólido luego de la sedimentación y H_o es la altura total de la suspensión original. Otros autores expresan esta misma relación en términos de volúmenes, de manera que:

$$F = \frac{V_u}{V_o} \dots \dots \dots (20)$$

en la que V_o y V_u tienen los mismos significados que se señalan para H_o y H_u , pero referidos a volúmenes. El volumen de sedimentación, F , de una suspensión puede tener los valores de 1, menor que 1 y aún mayor que 1. Es difícil imaginar que F sea mayor que 1, ya que el volumen del sedimento debería ser mayor que el volumen original; esto puede explicarse en una suspensión floculada que al diluirla con el vehículo, el sedimento ocupa un volumen mayor que el original.

El grado de floculación de una suspensión se expresa algunas veces con el valor β , que compara el volumen de sedimentación de una suspensión floculada y el de la misma, pero al estado defloculado. Una suspensión defloculada, en general, presenta un volumen de sedimentación muy pequeño, que se denomina F_∞ , de modo que:

$$F_\infty = \frac{V_\infty}{V_o} \dots \dots \dots (21)$$

β viene a ser entonces:

$$\beta = \frac{F}{F_\infty} = \frac{V_u/V_o}{V_\infty/V_o} = \frac{V_u}{V_\infty} \dots \dots \dots (22)$$

Otra forma de apreciar el grado de floculación de una suspensión lo constituye la determinación de potencial zeta de las partículas. Este puede obtenerse en forma aproximada, midiendo la movilidad electroforética de ellas. Las partículas migran al polo opuesto a la carga que poseen a una velocidad dependiente de su potencial zeta. La velocidad de migración de las partículas se define como la movilidad, en cm/seg, en una celda en la que existe un potencial de 1 v/cm. Las partículas se observan en la microcelda con microscopio y se mide el tiempo que demoran en recorrer una distancia determinada en un gradiente de potencial. El aparato que se emplea se denomina zetámetro -- (Figura 8).

El potencial zeta (PZ) se calcula mediante la ecuación:

$$PZ = \frac{4\pi\eta}{\epsilon} \cdot \frac{v}{E} (9 \times 10^4) \dots (23)$$

en la que: v = Velocidad de migración (cm/seg).

η = viscosidad del medio (poises).

ϵ = constante dieléctrica del medio.

E = gradiente de potencial (volts/cm).

El factor 9×10^4 convierte unidades electrostáticas en volts.

En suspensiones acuosas y a 25°C, el potencial zeta tiene un valor aproximado, dado por la ecuación:

$$PZ = 128 \frac{v}{E} \dots \dots \dots (24)$$

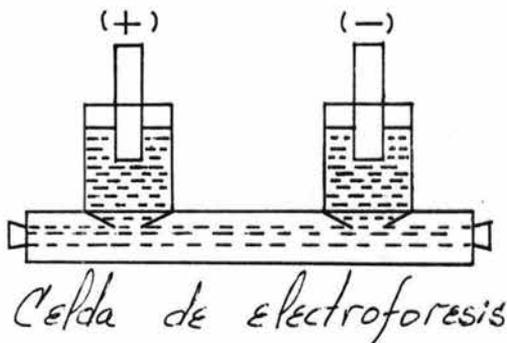
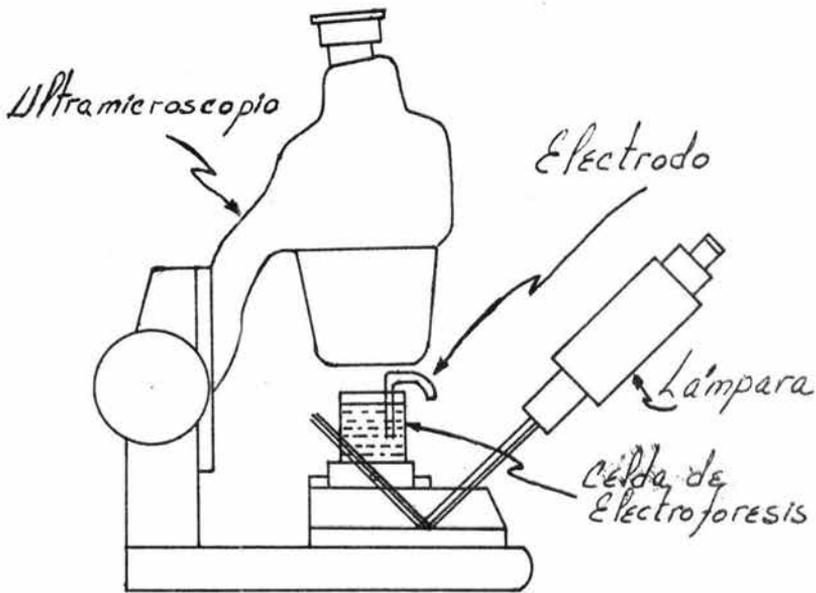


Fig. 8. Esquema del zetámetro, mostrando el ultramicroscopio y la celda de flujo.

b) Diagrama de Floculación:

Martin, utilizando los volúmenes de sedimentación y los valores del potencial zeta, ha desarrollado lo que se denomina un diagrama de caking o de floculación.

En la figura 9 puede verse el diagrama de caking de una suspensión que contiene partículas positivas.

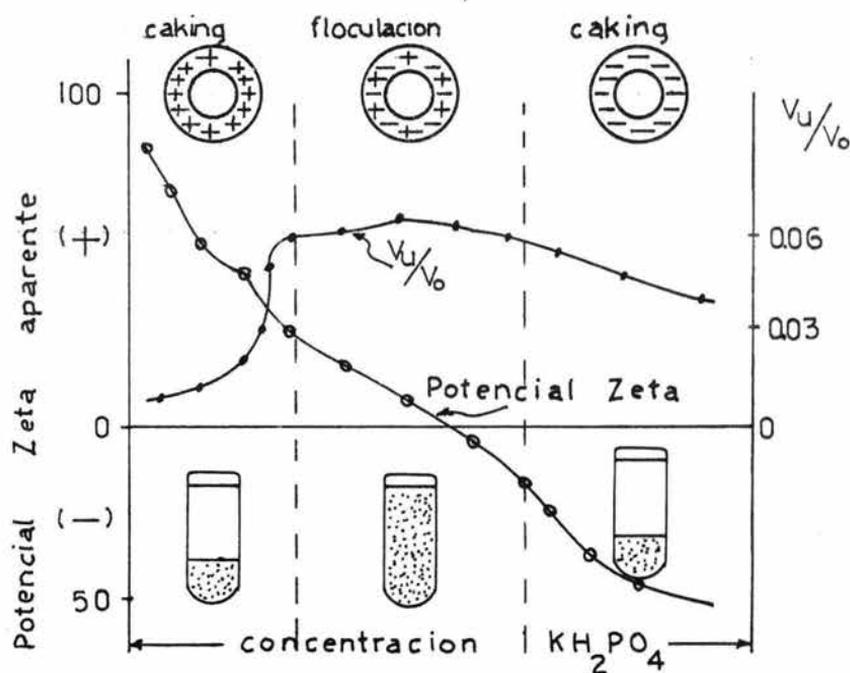


Fig. 9. Diagrama de caking. Floculación de una suspensión de subnitrito de bismuto con fosfato potásico mono básico.

Al principio, las partículas tienen una alta carga positiva (potencial zeta elevado). La adición de un agente

floculante como el fosfato potásico monobásico, reduce la carga y el potencial zeta decae hasta un punto en que la suspensión presenta el máximo de floculación.

Por su parte, la curva que muestra la relación V_u/V_o , presenta un valor inicial bajo y luego sube, alcanzando su máximo en la misma zona en que el potencial zeta se aproxima a su mínimo.

También puede apreciarse que la adición de un exceso de agente floculante invierte la carga de la partícula, haciendo crecer el potencial zeta, produciéndose en forma paralela, una disminución de la floculación.

c) Procedimientos para Flocular una Suspensión:

Para producir la floculación de una suspensión se emplean sustancias denominadas agentes floculantes. El empleo de electrolitos como agentes floculantes para producir suspensiones con un sedimento redispersable ha sido descrito por varios autores. Se emplean electrolitos negativos para flocular partículas positivas y las negativas pueden ser floculadas con electrolitos positivos. Martin, ha empleado el electrolito negativo fosfato monobásico de potasio para flocular partículas de subnitrate de bismuto cargadas positivamente. Por otra parte, partículas cargadas negativamente, como la sulfamerazina, pueden ser floculadas con electrolitos con carga positiva, como el cloruro de aluminio.

La adición de los electrolitos como agentes floculantes se explica, generalmente, admitiendo que los iones, reducen la barrera eléctrica entre las partículas. También formarían puentes, permitiendo un cierto grado de unión entre ellas. De esta manera, se formarían los flóculos que producen la sedimentación suelta y redispersable. Ecanow y Wilson han postulado que la formación de uniones químicas entre las partículas en suspensión y los iones del agente floculante serían más importantes en la floculación, que la simple neutralización de la carga superficial de las partículas. Probablemente esta formación de uniones químicas conduciría a una reducción del potencial zeta. En todo caso, como puede apreciarse en el diagrama de caking, existe una buena correlación entre los valores del potencial zeta y el grado de floculación de la suspensión.

Algunos detergentes, tanto iónicos como no iónicos se han empleado como agentes floculantes.

Se pueden emplear tensoactivos aniónicos, del tipo del dioctil sulfosuccinato sódico (Aerosol OT) o laurilsulfato de sodio, para flocular partículas positivas y tensoactivos catiónicos, como cloruro de benzalconio o cloruro de cetilpiridinio, para flocular partículas negativas. El tensoactivo de carga contraria a la partícula produciría una baja del potencial zeta de ella, favoreciendo de esta manera la floculación.

Nash, ha empleado tensoactivos no iónicos asocia--

dos con electrolitos para disminuir el potencial zeta y -- provocar la floculación de una suspensión.

En suspensiones farmacéuticas se ha propuesto el - empleo de polímeros liofílicos como agentes floculantes. - La acción de estos polímeros generalmente se explica, admi- tiendo que estas sustancias constituidas por largas molé- culas tienden a ser adsorbidas en la superficie de las par- tículas, dejando segmentos de estas moléculas que se ex--- tienden en el medio líquido; estos mismos segmentos serían capaces de formar puentes con otras partículas, aproximán- dose éstas y produciendo la floculación.

La acción floculante de algunos hidrocoloides poli- electrolitos, es dependiente del pH y de la fuerza iónica- del medio. Kragh y Largston han estudiado suspensiones de- cuarzo, caolín y sílice y su floculación con gelatina, com- probando que la floculación depende en forma importante -- del pH.

La gelatina, por ser una proteína que tiene en sus moléculas grupos amino y carboxílico, puede comportarse co- mo una sustancia aniónica o catiónica de acuerdo al pH -- del medio en que se encuentre. De este hecho, se podría su- poner su empleo como agente floculante de partículas nega- tivas o positivas, empleándola como anión o catión en el - rango de pH adecuado. En la Universidad de Chile, en la Fa- cultad de Química y Farmacia, Departamento de Farmacia, se han efectuado algunas experiencias preliminares para estu-

diar la floculación de algunas suspensiones de fármacos tales como sulfadiazina, sulfametoxipiridazina, caolín y carbón, con gelatina. Pudiéndose comprobar la dependencia del pH en el grado de floculación y también, la importancia de la concentración, existiendo una concentración óptima para cada substancia.

2.7 FORMULACION DE SUSPENSIONES. VEHICULOS ESTRUCTURALES:

Las suspensiones farmacéuticas son sistemas extraordinariamente complejos, debido a que contienen, además del principio activo, generalmente formando la fase dispersa, una serie de otras substancias, tales como colorantes, edulcorantes, soluciones tampón, preservativos, viscosantes, etc., con el objeto de hacerla aceptable desde un punto de vista farmacéutico. Por lo tanto, se apartan bastante de los sistemas más simples que se suelen emplear en los estudios y trabajos de investigación. Por esta razón, resulta bastante difícil señalar caminos precisos que involucren técnicas universales, aplicables en cualquier caso o situación. Las características de los fármacos que se emplean son muy variadas y los fines para los cuales se va a usar el producto imponen, con frecuencia, diversas limitaciones. De ello resulta que, la formulación de una suspensión farmacéutica debe ser el resultado de un amplio estudio de cada uno de los factores fisicoquímicos que pueden influir en el preparado, conjuntamente con cuidadosas con-

sideraciones de la finalidad que con ella se persigue.

De cualquier manera, se han planteado tres criterios generales en base a los cuales puede abordarse la formulación de suspensiones farmacéuticas. Ellos son, el empleo de vehículos estructurales, utilización de sistemas floculados y los sistemas defloculados.

a) Vehículos Estructurales:

Samyn, ha propuesto aprovechar las características reológicas de algunas sustancias para formular suspensiones estables a la sedimentación y farmacéuticamente aceptables. Este procedimiento ha sido llamado por otros autores como el empleo de vehículos estructurales.

Al analizar la ecuación de Stokes se puede apreciar que la viscosidad desempeña un papel importante en la sedimentación. En la figura 10 se pueden observar las gráficas de flujo de tres tipos de líquidos.

En una suspensión existen dos situaciones de fuerza de flujo, "shearing stress", de importancia: la pequeña fuerza producida por las partículas al sedimentar y la fuerza mayor que se ejerce al agitar o verter el frasco que contiene el preparado. Se puede esperar, que la fuerza producida por la sedimentación de las partículas sea muy débil, sobre todo si se trata de partículas pequeñas y la diferencia de densidad entre éstas y el líquido es reducida, y éste último tiene una viscosidad moderada. En la figura 10

el punto A representa la fuerza de flujo producida por una partícula, y el punto B, la la fuerza mayor que se ejerce - al verter el frasco. Para un líquido newtoniano, curva 1, - la viscosidad es la misma en los dos puntos de la curva. - Para evitar la sedimentación, con un vehículo de este tipo, sería necesario aumentar la viscosidad en una forma excesi va y el producto no podría vaciarse del frasco.

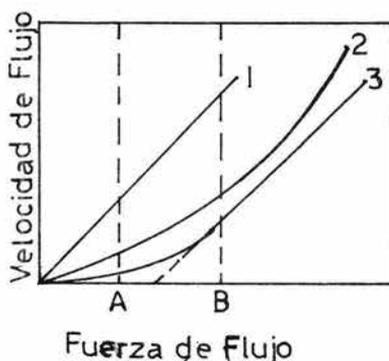


Fig. 10. Esquema para explicar la aplicación de los diversos tipos de flujo a vehículos de suspensiones. 1, New toniano. 2, seudoplástico. 3, plástico.

Para un vehículo de flujo seudoplástico, curva 2, - la viscosidad del punto A es superior a la que existe en B. Esto significa que con la pequeña fuerza inducida por la eventual caída de una partícula, la viscosidad real de un vehículo seudoplástico es mucho mayor que cuando se vierte el producto. Desde este punto de vista, puede apreciarse - con claridad que un vehículo seudoplástico, resultará me-- jor agente de suspensión que un vehículo newtoniano.

En el caso de un agente de suspensión con flujo -- plástico, en el punto A la fuerza es inferior al "yield value" o valor umbral y no debería producirse sedimentación; en cambio, en el punto B el valor umbral es superado y el líquido fluye. Una suspensión con estas características no sedimentará en reposo y se podrá verter con facilidad del frasco.

Lo esencial en este caso hipotético es que el valor umbral de la suspensión se encuentre, efectivamente, entre los puntos A y B. Si éste fuera superior a B, el líquido resultaría difícil de verter; si, en cambio, fuera menor que A, se produciría una sedimentación de las partículas. Además, es interesante considerar que el punto A -- puede reducirse empleando partículas pequeñas y disminuyendo la diferencia de densidad entre partículas y medio.

En la práctica se pueden emplear una mezcla de agentes suspensores plástico y seudoplástico. Algunos derivados de la celulosa como carboximetilcelulosa, alginato de sodio, bentonita, Veegum, carbopol, son, entre otras, sustancias que presentan flujo plástico o seudoplástico y que pueden emplearse en suspensiones farmacéuticas.

Samyn, ha empleado con éxito mezclas de carboximetilcelulosa con Veegum, y ha hecho presente además, diversos factores que pueden influir en la viscosidad y características de flujo de estas sustancias. Entre otros, señala que la viscosidad puede ser afectada por la presencia -

de sales, el método que se emplee en la hidratación y varios otros factores relativos al tratamiento previo a que se sometan estas sustancias.

El mismo Samyn, propone un procedimiento, que consulta tres etapas, para encarar la formulación:

a) La determinación de las características de las partículas en lo relativo a tamaño, forma y distribución de tamaño.

b) La preparación de una formulación preliminar que contenga el sólido en la proporción adecuada; el agente dispersante o humectante si fuera necesario; el medio viscosante a emplear, constituido por la mezcla de sustancias de flujo plástico y pseudoplástico; una sal típica de la formulación y, eventualmente, glicerina y sacarosa si estas sustancias van a estar presentes en la formulación. Se prepara una serie de estas suspensiones con los viscosantes a concentraciones variables y se estudian las características reológicas con un viscosímetro. De esta forma se elige el vehículo que resulte más adecuado.

c) El tercer paso consiste en adicionar los elementos que faltan para completar la formulación y efectuar pequeños ajustes de concentración de los agentes viscosantes para llevarla a las mismas características de flujo que se encontraron adecuadas para la formulación preliminar.

Por otra parte, otro autor, Chong, propone el si--

guiente procedimiento para la formulación de suspensiones:

- a) Determinar el carácter iónico del fármaco.
- b) Determinar el carácter iónico de cada uno de los demás ingredientes de la formulación. Si es posible, usar ingredientes no iónicos.
- c) Determinar la densidad del fármaco y el tamaño de la partícula más grande que va a ser suspendida. En este punto, seleccionar el agente suspensor o viscosante más adecuado.
- d) Después de incorporar el agente suspensor y el resto de los ingredientes, determinar la densidad del medio de suspensión.
- e) Determinar la velocidad de sedimentación de las partículas.
- f) Determinar la concentración del agente suspensor.
- g) Formular el medio de suspensión y comprobar su comportamiento reológico antes de añadir el fármaco en polvo.

Con lo anterior, puede observarse con claridad lo que se señala al principio, es decir, que no existen técnicas generales aplicables a cualquier caso, sino que cada autor puede proponer un diferente método de formulación de suspensiones; no obstante, puede observarse que tienen puntos en común y que las diferencias se deben, más bien, a que cada uno da más importancia a un diferente factor. Por ejemplo, Chong habla de los caracteres iónicos de los componentes de la formulación, cosa que Samyn no menciona; --

por otro lado, Samyn habla de un estudio concienzudo de el comportamiento reológico de la suspensión para lograr la formulación más adecuada y Chong lo menciona, pero no le da tanta importancia. Sin embargo, ambos factores son importantes para obtener una buena formulación.

b) Suspensiones Floculadas:

En el caso de la formulación de suspensiones con vehículos estructurales, se trata de evitar la sedimentación, dejando las partículas en el interior de un vehículo con una cierta estructura y que tiene una viscosidad mayor en reposo que cuando se somete a agitación.

En el caso de las suspensiones floculadas, se procura tener preparados que, si bien sedimentan, el sedimento que forman es fácilmente redispersable por una simple agitación suave.

Generalmente se estima, que una suspensión floculada que muestra una capa de líquido claro en su parte superior, por sobre el nivel que alcanza el sedimento, no es aceptable desde un punto de vista farmacéutico. Por lo tanto, a las suspensiones floculadas se les suele adicionar un agente suspensor, como gomas, carboximetilcelulosa, bentonita, carbopol u otra, que le confieran una cierta estructura para mantener los flóculos en suspensión.

La mayoría de los agentes suspensores son coloides hidrofílicos cargados negativamente y cuando se adicionan-

a suspensiones que contienen agentes floculantes cargados positivamente, se produce una interacción entre ambos, formando una masa que sedimenta rápidamente, perdiendo el agente suspensor sus características de tal.

Los iones fosfato y otros agentes floculantes negativos que se emplean para flocular partículas cargadas positivamente, son compatibles con estos agentes suspensores y no presentan problemas.

Martin, ha propuesto un procedimiento para preparar suspensiones floculadas, partiendo siempre de partículas cargadas positivamente, que pueden flocularse con electrolitos negativos y emplear los agentes suspensores comúnmente utilizados en los preparados farmacéuticos que, como se dijo, poseen en general, carga negativa. En el caso de partículas de medicamentos que tienen carga negativa, éstas se cargan previamente en forma positiva empleando gelatina a un pH inferior a su punto isoelectrico, aminas de ácidos grasos u otras sustancias con carga positiva.

La técnica propuesta por Martin involucra las siguientes etapas:

i) Primeramente las partículas se recubren con una sustancia cargada positivamente, que sea, naturalmente, inocua. Generalmente, se adicionan en el recubrimiento agentes colorantes y aromatizantes.

ii) Luego, las partículas se floculan con algún agente floculante negativo hasta llevar el producto a la zona en-

que no se produce "cake".

iii) Finalmente, se adiciona una pequeña cantidad de uno o una mezcla de agentes suspensores, y la suspensión se somete nuevamente a observación para asegurar una buena --
Floculación.

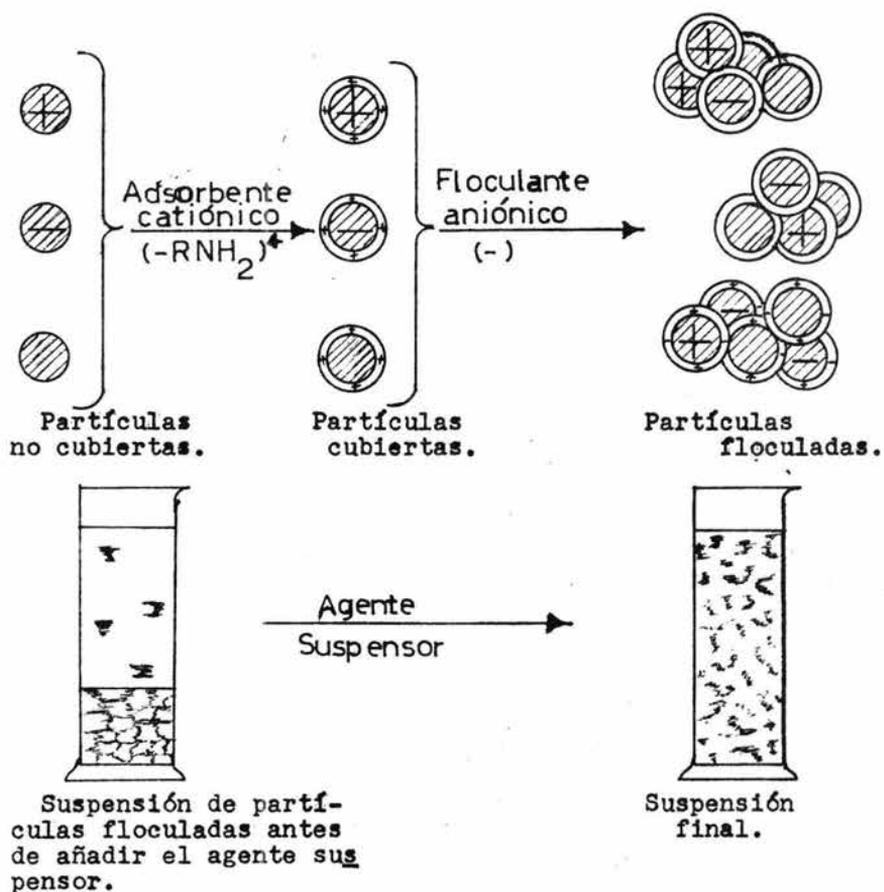


Fig. 11. Secuencia de los pasos involucrados en la preparación de una suspensión estable, sin importar la carga inicial de las partículas.

c) Suspensiones Defloculadas:

También pueden formularse suspensiones estables a la sedimentación, empleando sistemas fuertemente defloculados. Esto se logra mediante el empleo de los llamados agentes defloculantes, que en general, consisten en sales inorgánicas polimerizadas de ácidos sulfónicos del tipo alquil-aril o aril-alkil, que se adsorben en la superficie de las partículas y alteran su carga. Estos tienen nombres comerciales como Daxad, Darvan, Marasperse. Su acción no está completamente aclarada, pero al parecer, producen una carga negativa en la partícula o acentúan su carácter, si éstas ya tienen carga negativa. Esto reduce la fuerza de cohesión de las partículas produciéndose una fuerte repulsión entre ellas, evitando de esta manera, la formación de flóculos y aglomerados.

Estos agentes defloculantes no son adecuados para el empleo en preparados parenterales; en éstos se puede usar lecitina, cuya acción está, en cierta manera, relacionada con los agentes defloculantes.

Los electrolitos inorgánicos también pueden emplearse como agentes defloculantes, sin embargo, son menos efectivos que los polielectrolitos orgánicos, para estos fines.

Por otra parte, los agentes tensoactivos, también se utilizan para deflocular suspensiones. Actúan en esta -

forma, cuando aumentan el valor del potencial zeta de las partículas. Los aniónicos, como el dioctilsulfosuccinato de sodio y el laurilsulfato de sodio, pueden incrementar la carga de las partículas negativas y los catiónicos, como las sales de amonio cuaternarias, la de las partículas positivas.

Las partículas que logran un valor máximo de potencial zeta alcanzan un punto de máxima estabilidad con respecto a la dispersión, desde un punto de vista termodinámico. Por este procedimiento se trata de producir una suspensión estable desde el punto de vista de un sistema coloidal.

El empleo de agentes suspensores, que no alteran el potencial zeta establecido para el sistema, representa un medio de aumentar la estabilidad de la suspensión. De la misma forma, el tamaño de las partículas debe ser muy pequeño, y la diferencia de densidad entre las partículas y el medio debe ser mínima para lograr que el producto se mantenga en suspensión en forma permanente.

3.- TIPOS DE INESTABILIDAD QUE PRESENTAN LAS SUSPENSIONES:

3.1 CRECIMIENTO DE PARTICULAS:

La estabilidad física de las suspensiones es uno de los problemas de mayor importancia en la formulación de estos preparados. Una de las formas mediante las cuales -- las suspensiones experimentan deterioro físico, es el llamado crecimiento de cristales, que consiste en el aumento de tamaño de las partículas suspendidas. Esta transformación puede producirse en forma rápida o lentamente. El fenómeno tiene importancia por diversas razones; las partículas de mayor tamaño, por lo general, sedimentan con más facilidad y puede ser difícil redispersarlas. Ellas confieren a los preparados una textura arenosa no apropiada para su aplicación tópica, especialmente oftálmica. Los cambios de tamaño de las partículas producen también alteraciones en la viscosidad y características reológicas del producto.

Ya en 1958, Higuchi, señalaba la escasa atención que, hasta ese momento se había dedicado a la investigación del crecimiento de cristales en suspensiones farmacéuticas.

El crecimiento de cristales de una fase sólida de una suspensión, constituida por partículas de una determinada substancia, ocurre sólo si la actividad termodinámica de esa misma substancia en solución en la fase líquida, es mayor que la de las partículas sólidas. En otras palabras,

la concentración de la substancia en la solución, en contacto inmediato con la partícula, debe ser mayor que la solubilidad del cristal en cuestión. Este estado de supersaturación se puede alcanzar, ya sea por la disolución de una forma termodinámicamente más energética de la substancia o enfriando una solución ya saturada.

Es evidente, por tanto, que para suspensiones mantenidas a temperatura constante que experimentan crecimiento de cristales, al menos parte de la fase suspendida debe ser metaestable. Puesto que esta parte poseería siempre mayor solubilidad, la solución saturada resultante sería supersaturada con respecto a la forma estable.

Esta condición metaestable se puede producir como resultado de diferentes situaciones. Los sólidos al estado amorfo presentan mayor solubilidad que las correspondientes formas cristalinas. Aún en el caso de cristales estables, éstos pueden transformarse en metaestables por tratamientos mecánicos que tienden a aumentar la energía libre del sistema.

La diferencia de tamaño de los cristales produce notables diferencias de solubilidad.

Otro de los factores que pueden influir en el crecimiento de cristales, es el llamado "hábito del cristal"; el término se refiere a la forma externa del cristal y depende de los tamaños relativos de sus caras características. El "hábito" que tome o adopte un cristal, depende de-

factores que influyen en la velocidad de crecimiento de éste durante el proceso de su preparación, tales como temperatura, agitación, velocidad de enfriamiento, pH, solvente, tensión superficial, etc. En general, las condiciones de preparación de una sustancia al estado cristalino son bastante diferentes a las del medio ambiente de que se le rodea en una suspensión farmacéutica, esto puede determinar el favorecimiento de la formación de cristales de "hábitos diferentes" en el preparado farmacéutico.

El polimorfismo puede ser otra causa de la modificación del tamaño de los cristales de una suspensión. Los polimorfos son cristales de una misma sustancia que tienen diferente estructura. Las distintas formas polimorfas de una sustancia pueden tener diferentes características de solubilidad. En una suspensión puede producirse el cambio de un polimorfo metaestable a otro estable con crecimiento de cristal. La existencia de polimorfos es muy frecuente en moléculas de fármacos.

En algunas ocasiones los diversos polimorfos de un mismo fármaco, pueden tener diferencias notables en su actividad terapéutica. Ello se debe a que pueden existir diferencias entre ellos, en la solubilidad en agua, coeficiente de partición lípido-agua, en la velocidad de disolución y otros factores que tienen influencia en la absorción de los fármacos.

Se pueden señalar criterios generales para tratar-

de evitar o reducir el fenómeno del crecimiento de cristales de las suspensiones. Puesto que la causa radica en la existencia, dentro de la suspensión, de partículas en un estado energético mayor que el de la forma estable, cualquier medida tendiente a reducir esa diferencia de energía debería producir un aumento de la estabilidad del sistema, en ese sentido. Esto puede lograrse reduciendo la tensión interfacial con el empleo de un tensoactivo adecuado. También es importante, elegir para la formulación la forma -- cristalina más estable, tratar de emplear para la suspensión partículas que presenten tamaños con poca variación y, en lo posible, no emplear sistemas de molienda que aumenten la energía libre de ellas.

En una suspensión se producen, durante el almacenamiento y debido a las fluctuaciones de temperatura, periódicas disoluciones y cristalizaciones de la sustancia suspendida. La viscosidad del medio tiene mucha importancia en la velocidad de estos procesos, ya que dependen en forma importante de la velocidad de difusión. Por esta razón, un aumento de la viscosidad del vehículo puede ser favorable para prevenir el fenómeno.

3.2 FORMACION DE MASAS COMPACTAS:

Hemos observado que las suspensiones floculadas y las defloculadas tienen distintas formas de sedimentar, y nos dan como resultado sedimentos de diferentes caracterís

ticas.

En las suspensiones flocculadas, las partículas --- grandes y pequeñas sedimentan juntas y rápidamente en forma de flóculos; el sedimento forma una masa porosa y las - partículas no se ligan fuertemente entre sí, por lo que no se forma una masa compacta. Este tipo de sedimento puede - ser fácilmente redispersado, renovando así a la suspensión original. Esta suspensión puede ser desagradable a la vis- ta, debido a la presencia de una región sobrenadante clara, la cual se debe a la rapidez y totalidad con que sedimen- tan las partículas.

En cambio, en las suspensiones deflocculadas, las - partículas sedimentan en forma individual, haciéndolo más- rápidamente las más grandes, pues son las más afectadas -- por la aceleración de la gravedad, y posteriormente las -- partículas más pequeñas. El proceso de sedimentación es -- lento, no se produce con prontitud la formación de un es- trato de líquido claro en la parte superior del frasco, de- bido a que las partículas más pequeñas demoran mucho en se- dimentar y aquellas de tamaño inferior a 2 micras pueden - mantenerse en suspensión por un tiempo muy prolongado, es- to se debe a que en partículas de este tamaño, el movimien- to Browniano predomina sobre la sedimentación. En estas -- suspensiones, el sedimento ocupa un pequeño volumen y las- partículas se aplastan unas a otras en el fondo del frasco, siendo muy difícil redispersarlas, cuando no imposible.

El sedimento que forman es duro, como cementado y en lengua inglesa se le llama "cake". Es evidente que es importante evitar la tendencia al "caking" de una suspensión farmacéutica, ya que si el sedimento contiene a el principio activo, no se podrá asegurar una uniformidad de dosis, aún después de una agitación vigorosa del producto.

4.- MÉTODOS DE CONTROL PARA LAS SUSPENSIONES FARMACEÚTICAS.

No existen métodos oficiales para evaluar las características generales y la estabilidad física de las suspensiones farmacéuticas, como se han descrito para otras formas farmacéuticas. Ninguna farmacopea proporciona más que una vaga indicación para su control. Algunos factores, como la resuspendibilidad, no pueden definirse exactamente; otros, como el grado de sedimentación, tienen sólo un limitado interés general, aunque pueden representar elementos de comparación muy útiles entre partidas diferentes de un mismo producto.

Varios autores, han revisado, en los últimos años, los métodos que más se emplean para evaluar algunas características de las suspensiones. Analizaremos brevemente algunos de los parámetros más empleados y los procedimientos utilizados para su medición.

4.1 TAMAÑO DE PARTICULA.

El tamaño de partícula se determina sobre el sólido, antes de preparar la suspensión y sobre el producto. - Generalmente se determina la distribución de tamaño, llevando a un sistema de coordenadas el porcentaje de partículas contra el tamaño.

El proceso básico empleado para la medición, clasi

ficación o fraccionamiento de partículas sólidas finas, involucra a las técnicas directas e indirectas.

Las técnicas directas, miden la dimensión actual - de la partícula por medio del uso de una escala calibradora, como en el microscopio y el tamizado.

Los métodos indirectos hacen uso de algunas de las características de las partículas, que pueden ser relacionadas con su tamaño por ejemplo: velocidad de sedimentación, permeabilidad y propiedades ópticas.

Microscopio.- La técnica microscópica es una de las más precisas dentro de los métodos directos. Aquí, las partículas son medidas directa e individualmente y no agrupadas estadísticamente como en otros métodos. La medición lineal de las partículas se hace con una escala calibrada, generalmente incorporada dentro del microscopio.

Las desventajas de este método es que es tardado, tedioso y generalmente requiere más destreza que en otras técnicas. Las ventajas que ofrece, es el que proporciona información sobre el grosor y la forma de las partículas y provee un registro permanente a través del uso de microfotografías.

Tamizado.- Este es uno de los métodos más sencillos y más frecuentemente usados para la determinación de la distribución del tamaño de partícula.

En esta técnica, las partículas de una masa de polvo son puestas sobre un tamiz, hecho de aberturas uniformes, y por aplicación de algún tipo de movimiento al tamiz se hacen pasar las partículas más pequeñas que las aberturas del tamiz a través de éste.

El límite más bajo para tamices de malla de alambre es de 43 micras (malla # 325); sin embargo, con la introducción de tamices electroformados se ha logrado reducir este límite a un rango de 5 micras.

Los problemas que se presentan en esta técnica son: taponamiento de las aberturas por las partículas de mayor tamaño o irregulares, e ineficiente presentación de las partículas a la superficie del tamiz. El uso de movimientos horizontales y verticales del tamiz, corrientes de aire, movimientos periódicos repentinos en sentido contrario al tamizado y ciclos continuos de movimiento, han sido utilizados en un intento de eliminar estos problemas.

Los tamices deben, de preferencia, ser de acero inoxidable, por ser menos reactivo que la generalidad de los metales.

El tamizado se encuentra influenciado por el tipo de movimiento que se imprima al tamiz, el tiempo de tamizado y la cantidad de polvo por tamizar; por lo tanto, al hacer un análisis de tamaño de partícula por medio de tamices, debe estandarizarse el tipo de movimiento del tamiz, el tiempo de tamizado y la cantidad de polvo para tamizar,

para así poder obtener resultados reproducibles.

El tamizado, cuando es aplicable, ofrece las siguientes ventajas: es rápido, requiere de poca destreza, el equipo es relativamente barato y puede ser adaptado rápidamente para dar una serie dada de fracciones de tamaño.

Comercialmente encontramos una gran variedad de tamizadores, y entre los más importantes tenemos los siguientes:

1) Tamizador Sónico (Allen-Bradley y ATM), es un tamizador de laboratorio que utiliza la oscilación sónica para clasificar partículas. La acción de un pulso mecánico es utilizada para reducir el taponamiento y aglomeración de partículas finas. La combinación de agitación sónica y mecánica permite tamizar partículas por debajo de las 5 micras. Se encuentran disponibles tamices U.S. estándar para esta unidad, desde malla # 3.5 a # 400, y la precisión de los tamices electroformados es de 150 a 5 micras.

2) En el Sprout-Waldron Gyro-Whip, el movimiento aplicado es circular y limitado a el plano horizontal.

3) El Sweco Vibro-Energy Separator, combina la vibración del tamiz con el movimiento circular de los tamices rotatorios, con el propósito de aumentar la eficiencia del tamizado. Este aparato nos da buenas separaciones y mediciones muy precisas en un amplio rango de mallas, desde --

muy grandes hasta la finura de la malla # 325. Puede separar materiales en estado seco o húmedo a alta velocidad.

4) El Simmons V-Screen, emplea centrifugación para tamizar y una corriente de aire para evitar el taponamiento de la malla.

Contadores de Tamaño de Partícula Automáticos.- El Coulter Counter, el HIAC Counter y el Gelman Automatic Particle Counter, son tres ejemplos de equipos contadores automáticos.

1) Coulter Counter, determina el número y tamaño de las partículas suspendidas en un líquido electricamente conductor. Las partículas atraviesan una pequeña abertura y desplazan a el electrolito, produciendo un cambio en la resistencia entre los electrodos; la magnitud del pulso del voltaje es proporcional a el volumen de la partícula, y los pulsos resultantes son entonces amplificados, medidos y -- contados automáticamente.

2) El HIAC Counter, mide la distribución de tamaño de las partículas suspendidas tanto en gases como en líquidos. El modelo estandar medirá tamaños desde 2 a 2 500 micras, a presiones arriba de 3 000 psi. Básicamente, en este instrumento las partículas pasan por una ventana, una a una; cada partícula, al pasar, dependiendo de su tamaño inte---

rrumpe alguna porción de un rayo de luz, esto causa una --
disminución instantánea en el voltaje de un fotodetector, --
la cual es proporcional al tamaño de la partícula.

3) El Gelman Counter, usa los principios de la disper--
sión de la luz para contar partículas en el aire, en un --
rango de 0.5 micras y mayores.

4.2 VISCOSIDAD.

Puede ser de utilidad el determinar la viscosidad --
al vehículo de suspensión y a el preparado completo. Un es--
tudio de la viscosidad y las características reológicas --
del vehículo y la suspensión completa, es de mucha impor--
tancia durante el desarrollo de una formulación, y también
para los controles de producción de partida a partida.

Generalmente se emplean viscosímetros rotacionales; --
estos instrumentos miden el obstáculo viscoso o resisten--
cia que presenta un fluido cuando un cuerpo rotante es su--
mergido en éste, el valor de esta resistencia u obstáculo--
está en función de la velocidad de rotación y el tipo de -
flujo que posea el fluido. En el viscosímetro rotacional, --
el fluido se encuentra sujeto a un flujo entre las paredes
de un recipiente y una aguja sumergida en él; la velocidad
de flujo puede ser alterada simplemente, cambiando la velo-
cidad del elemento rotante.

Los diversos instrumentos de este tipo, permiten la medición de viscosidades aparentes tan bajas como 5×10^{-3} poises y tan altas como 10^9 poises.

Los viscosímetros rotacionales comunmente usados son los modelos Brookfield, esto es debido a que la Brookfield ofrece a la industria una amplia gama de equipo para la medición y el control de la viscosidad, instrumentos -- que van desde modelos simples y portátiles hasta unidades-- acopladas a un proceso, que no sólo miden la viscosidad y producen un registro permanente, sino que también contro-- lan todo el proceso.

A continuación se describen algunos de los modelos de la Brookfield:

a) Viscosímetros Synchro-lectric y Equipo Auxiliar.

El viscosímetro Synchro-lectric es un instrumento-portátil en el que se utilizan ejes o discos especiales, - que se sumergen en el seno del fluído por ensayar, haciendolos girar; la viscosidad se mide relacionándola con la - resistencia a la rotación. Puede ser usado en plantas o la boratorio, y ya sea que se trabaje con materiales newtonia nos o no newtonianos, las determinaciones de la viscosidad son muy precisas.

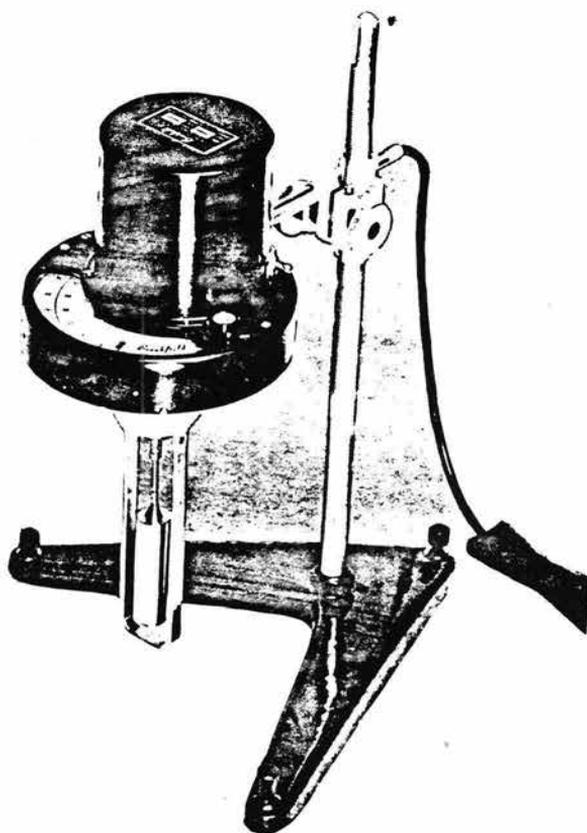
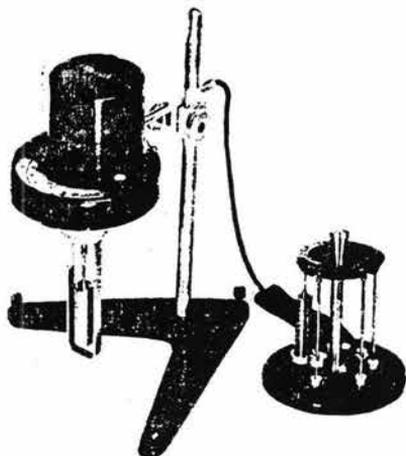


Fig. A. Fotografía de un viscosímetro Brookfield Synchroelectric.

Dentro de esta línea se tienen 9 modelos, y la selección de modelo adecuado a nuestras necesidades dependerá de el número de velocidades, el rango de velocidades y los valores mínimo y máximo de el rango de cp , que se ajusten a nuestros requerimientos.

El viscosímetro Synchro-lectric puede hacer determinaciones de viscosidad en un rango de 10^{-2} a 10^6 poises, dependiendo de el modelo y la aguja empleados.

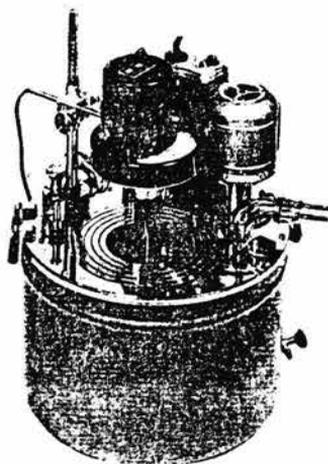


El sistema de soporte de estos instrumentos está diseñado para proveer un soporte firme y fácilmente ajustable a el nivel deseado, por medio del uso de un trípode, como base, y tornillos niveladores; el modelo A, tiene un sistema de cremallera para un control de la inmersión simple y positivo.

La Brookfield proporciona fluidos de referencia para la calibración de los viscosímetros, estos estándares son fluidos silicónicos permanentemente estables y claros; sirven para todos los modelos Synchro-lectric y tienen una serie de valores, desde 5 hasta 100 000 cps.

b) Baños de Temperatura Constante:

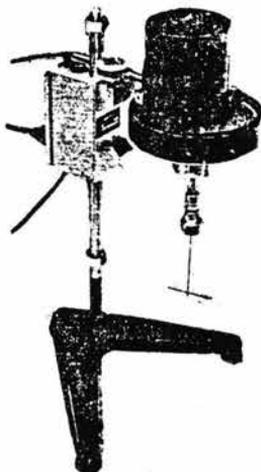
Estos baños son unidades de precisión, adecuadas para el uso en los viscosímetros Synchro-lectric; se encuentran disponibles en dos modelos: de tanque y circulante. El estricto control de la temperatura se logra por medio de un termorregulador electrónico y un relé electrónico de trabajo continuo. Poseen una precisión de 0.01°C . Estas unidades pueden ser empleadas en el trabajo habitual del laboratorio.



c) Helipath Stand:

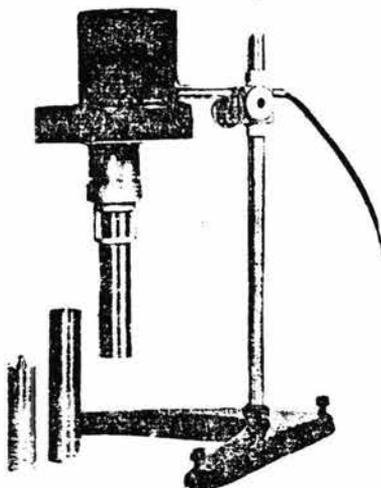
Con este instrumento es fácil el probar, estudiar y controlar materiales altamente plásticos, geles y semigeles. Está equipado con una aguja especial, una barra en forma de T, que desciende automáticamente en forma espiral a través del material, proporcionando en esta forma una me

dición constante de material intacto.



d) Adaptador para viscosidad ultra-baja:

Consiste en una aguja cilíndrica montada simétrica-
mente dentro de un tubo concéntrico, ésto provee efectos -
amplificadores que hacen posible las determinaciones den-
tro del rango de viscosidad ultra-baja, de 0 a 10 cp, con-
una reproducibilidad de 0.02 cp.

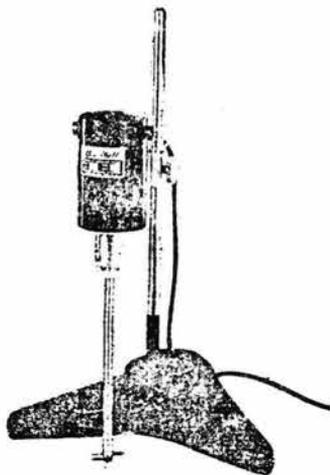


e) Adaptador para Muestras Pequeñas:

Está constituido por una serie de agujas cilíndricas y una cámara para la muestra forrada, que pueden ser adaptadas para su uso en cualquier viscosímetro Brookfield. Las combinaciones entre la cámara forrada y las diferentes agujas proporcionan mediciones de la viscosidad desde 5 -- hasta 20 000 000 cps, utilizando un pequeño volumen de la muestra, de 2 a 10 ml. Es muy adecuado para el análisis -- reológico.

f) Counter-Rotating Mixer:

El mezclador Brookfield utiliza dos ejes concéntricos que giran opuestamente, equipados con un propulsor y -- manejados por un motor de 1/10 de H.P. Este singular diseño crea un patrón de flujo anular no turbulento, con más -- de 80 000 "cortes" (parecidos a tijeretazos) por minuto. -- La velocidad rotacional relativa puede variarse de 0 a --- 20 000 rpm por medio de un control reostático.

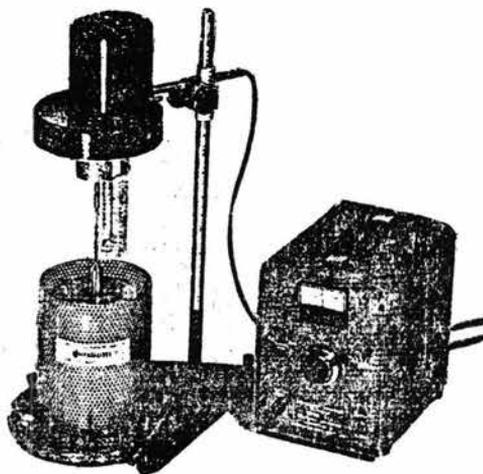


g) Thermosel:

El sistema Brookfield Thermosel permite llevar a cabo determinaciones de viscosidad a más de 500°F (260°C), con una precisión de 1%. Mediciones de la viscosidad de adhesivos fundidos calientes, resinas, ceras, asfalto y un amplio rango de materiales de procesos químicos son realizados usando una pequeña muestra de 10 ml.

Los componentes básicos son un termocontenedor, una cámara para la muestra removible y aguja, así como un controlador de temperatura SCR. Este equipo es muy compacto, pues requiere menos de 2 ft^2 (aproximadamente 0.186 m^2) de espacio libre.

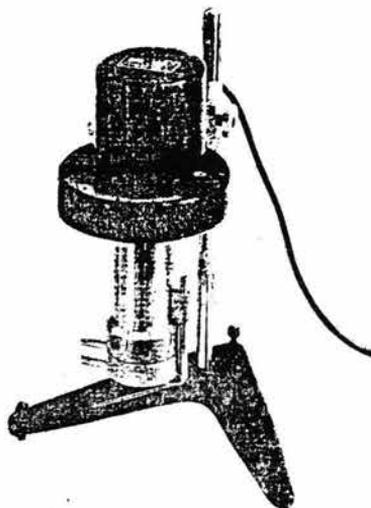
El sistema Thermosel puede ser adaptado para su uso en cualquier viscosímetro Brookfield estandar.



h) Microviscosímetro Wells-Brookfield:

Operando con el mismo principio del viscosímetro - Synchro-lectric, este instrumento es un diseño geométrico para medir micromuestras (1 ml), tanto de naturaleza newtoniana como no newtoniana, a velocidades de flujo conocidas y constantes. La cámara para la muestra está equipada con una camisa de agua para poder tener un buen control de la temperatura.

Las características del diseño de el Cone-Plate -- Viscometer lo hacen muy adecuado para la investigación médica y biofísica. Sin embargo, es aplicable en cualquier caso en el que se requiera medir pequeñas muestras con precisión.

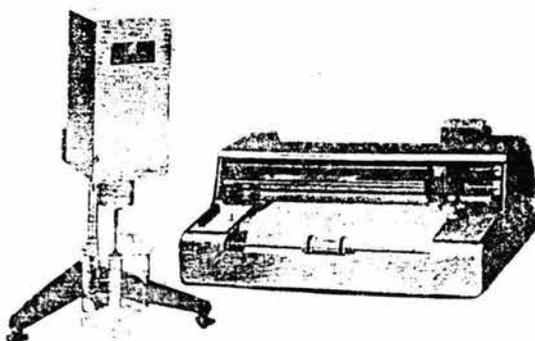


i) Rheolog:

Es un viscosímetro de laboratorio, para determina-

ción y registro continuos de la viscosidad en el laboratorio. Este instrumento proporciona un registro permanente de la viscosidad sobre una base continua, además, determina las propiedades no newtonianas, tal como la pseudoplasticidad, la plasticidad y la dilatancia. Así, en una forma sencilla pueden obtenerse curvas de flujo de materiales -- tixotrópicos, reopéticos, materiales dependientes del tiempo y materiales dependientes de la temperatura. Dependiendo del modelo, pueden hacerse determinaciones desde 0 a 64 000 000 cps. La relación de los rangos máximo a mínimo puede ser tan grande como 80 000:1.

El Rheolog puede ser fácilmente acoplado a manómetros e indicadores estandar o a registradores automáticos. Señales neumáticas o eléctricas, opcionales, pueden ser -- transmitidas hasta una distancia de 200 ft (60.96 m).



Viscosímetros Brookfield acoplados a el proceso para el control automático de la viscosidad y consistencia.

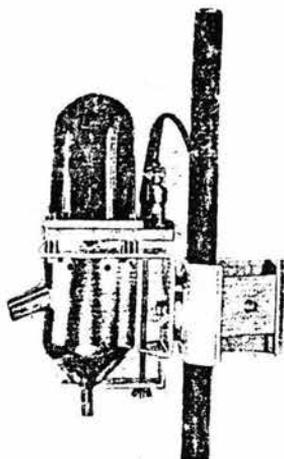
La Brookfield ha desarrollado y probado un gran nú

mero de instrumentos automáticos para ser usados en la manufactura de diversos productos. Se ha puesto particular atención en hacer de estos instrumentos un resistente equipo industrial, fácil de mantener y limpiar. Su operación es continua y su respuesta instantánea. Estos viscosímetros pueden ser utilizados instalando la cámara para muestras en una corriente lateral a la línea principal o directamente en el reactor o tanque de mezclado.

Existen cámaras para muestras adecuadas para materiales poco viscosos y para materiales extremadamente viscosos. Las velocidades de muestreo pueden ser tan bajas como 60 cm^3 por minuto o tan altas como muchos litros por minuto. En el tanque o reactor, el elemento sensor puede ser sumergido directamente en el material, si hubiera una fuerte turbulencia, se usa un tubo para proteger a la aguja y asegurar un buen muestreo.

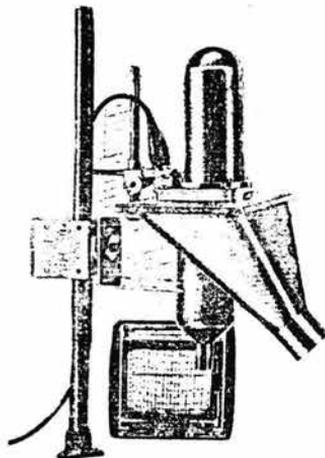
j) Viscosel modelo VTA:

Este instrumento está diseñado para ser usado en procesos abiertos a la atmósfera, para obtener una estimación automática de la pérdida de solvente en atomizados, remojos e impresiones. Está equipado para transmitir una señal neumática a un receptor-controlador adecuado, y existe una versión completamente neumática, para ser usada en locaciones peligrosas.



k) Regulador de consistencia modelo CRA:

El regulador de consistencia Brookfield está equipado para transmitir una señal neumática o eléctrica a un receptor-controlador apropiado. Este transductor fue diseñado para ser usado en la medición de la viscosidad o consistencia de fluidos muy viscosos o suspensiones con un alto contenido de sólidos.



Este modelo difiere del Viscosel y el Viscometran en el diseño de la aguja y su suspensión. La suspensión de la aguja se realiza por medio de un eje sólido con los soportes adecuados, lo cual previene que la aguja sea desplazada.

1) Viscometran modelo VT:

El Viscometran es usado en procesos bajo presión o vacío. Transmite una señal eléctrica a un receptor-controlador adecuado. Es muy adecuado para la medición continua de la viscosidad en reacciones químicas, para la determinación del punto final. Ha tenido gran aceptación en la manufactura de resinas, adhesivos y conversiones de almidón.



4.3 GRADO DE FLOCULACION.

El grado de floculación se determina, generalmente, mediante el volumen o altura de sedimentación (H_u/H_0) en probetas graduadas, o utilizando el zetámetro, para determinar el valor del potencial zeta.

4.4 PRUEBAS PARA LA EVALUACION DE LA ESTABILIDAD DE LAS-SUSPENSIONES.

Antiguamente, los laboratorios fabricantes de productos farmacéuticos solían evaluar la estabilidad de las preparaciones farmacéuticas sometiénolas a observación durante un año o más tiempo, por ser éste el que normalmente permanecían almacenados y en uso.

Como este método era muy lento y antieconómico, la mayoría de los laboratorios recurrieron a estudios acelerados a temperaturas más altas, pero el criterio alcanzado era, con frecuencia, arbitrario, y no estaba basado en los principios fundamentales de la cinética. Así, por ejemplo, algunos de los fabricantes emplearon la norma de que el almacenamiento de líquidos a 37°C daba lugar a una descomposición dos veces mayor que a la temperatura ambiente normal, mientras que otros fabricantes suponían que la degradación se aceleraba veinte veces más de lo normal. Levy ha señalado que estos coeficientes arbitrarios de la temperatura de estabilidad no podían ser asignados a todas las --

preparaciones líquidas y a otros tipos de productos farmacéuticos.

Actualmente, los métodos para evaluar la estabilidad de un producto farmacéutico son estudios rigurosos, científicamente diseñados, en los que los datos resultantes son analizados por una computadora, si esto es posible.

En el caso de las suspensiones farmacéuticas, tenemos lo siguiente:

Una suspensión estable debe redispersarse homogéneamente con una agitación moderada y fluir con facilidad de su envase a través de su vida de anaquel, con ningún cambio apreciable en la distribución de tamaño de partícula, la forma cristalina o la disponibilidad fisiológica del principio activo en suspensión con el tiempo (dentro de límites razonables).

Siguiendo esta definición, los estudios que se hacen para evaluar la estabilidad de una suspensión, son los siguientes:

A) Como la resuspendibilidad es uno de los factores más importantes para la aceptación de una suspensión, así, la medición de los volúmenes de sedimentación y su facilidad de redispersión forman dos de los procesos básicos de evaluación más comunes.

El volumen de sedimentación se obtiene de la relación de la última altura del sedimento (H_u), cuando la sus

pensión sedimenta en un cilindro bajo condiciones estandar, sobre la altura inicial de la suspensión total (H_0). Entre mayor sea esta fracción será mejor la resuspendibilidad.

Los métodos que utilizan el volumen de sedimentación, obtenido en un cilindro, nos ofrecen una aproximación práctica para la determinación de la estabilidad física de los sistemas en suspensión. Para llevar a cabo este estudio, deben tenerse muestras con diferentes grados de envejecimiento, que deben permanecer en absoluto reposo; se obtienen las relaciones H_u/H_0 de cada una y se grafican como las ordenadas y el tiempo como las abcisas.

Debe notarse que aunque H_u es llamada la "última" altura del sedimento, en realidad significa la altura del sedimento a un tiempo dado.

La curva empezará al tiempo cero con el valor de 1.0 y la curva será horizontal o descenderá gradualmente al ir aumentando el tiempo. Las mejores suspensiones, obviamente, producirán líneas más horizontales o que tengan la menor pendiente descendente.

Para ayudar a cuantificar la resuspendibilidad, hasta un cierto límite, puede usarse un aparato de agitación mecánica que simula el movimiento del brazo humano durante el proceso de agitación del producto y puede darnos resultados reproducibles cuando es usado bajo condiciones controladas. Sin embargo, debe recordarse que las condicio

nes de prueba no son las mismas que se encuentran durante el uso del producto, por lo que deben considerarse pruebas posteriores. A pesar de esto, los resultados de esta prueba nos proveen de una útil guía.

B) La sedimentación de las partículas en una suspensión puede ser seguida utilizando un Brookfield-Helipath Stand. La aguja, una barra en forma de T, se hace descender lentamente dentro de la suspensión y las lecturas del viscosímetro muestran la resistencia que la aguja va encontrando a diferentes niveles de la suspensión sedimentada. Esta técnica nos indica a que nivel es mayor la estructura de la suspensión debido a la aglomeración de las partículas, esto se debe a que la aguja desciende al mismo tiempo que gira, cambiando constantemente de posición y midiendo continuamente muestras en reposo.

Los datos que se obtienen de muestras con diferentes grados de envejecimiento y almacenamiento, en completo reposo, nos indican cuando se llevan a cabo los cambios indeseables. Graficando la lectura del viscosímetro contra el número de giros de la aguja, haciendo las mediciones en muestras en completo reposo y diferentes grados de envejecimiento, podemos observar como sedimentan las partículas con el tiempo.

Las mejores suspensiones mostrarán una menor velocidad de incremento en las lecturas del viscosímetro con -

los giros de la aguja, es decir, la curva en la gráfica será estable por un mayor periodo de tiempo.

C) Todas las suspensiones deben ser sometidas a variaciones cíclicas de temperatura, como en la técnica de congelación-descongelación, para promover el crecimiento de las partículas y determinar los cambios que pueden ocurrir después de un largo periodo de almacenamiento. Por tanto, es de primordial importancia el determinar si hay cambios en el tamaño absoluto de la partícula, la distribución de tamaño de partícula y el hábito del cristal, puesto que la disponibilidad fisiológica y en consecuencia el efecto terapéutico de el principio activo pueden ser influenciados por estos cambios.

Un contador y medidor electrónico de partículas, tal como el Coulter Counter, o un microscopio, pueden ser empleados para determinar los cambios en la distribución de tamaño de partícula y en el tamaño absoluto de las partículas. Las alteraciones en el hábito cristalino pueden ser detectados por medio de la difracción de rayos X o un exámen microscópico.

D) Estabilidad Química. Debido a la gran cantidad de ingredientes usados en la mayoría de las formulaciones farmacéuticas, existe la posibilidad de que ocurra una interacción entre ellos, así como que cada uno tenga características diferentes de degradación. La situación ideal sería-

el estudiar el patrón de degradación de cada ingrediente - de la formulación individualmente, pero esto es difícil, - tardado y caro, como para ser llevado a cabo.

Afortunadamente, para los propósitos de predicción de la estabilidad no es necesario el determinar los mecanismos de degradación, generalmente, es posible el evaluar la estabilidad de cualquier componente de una preparación farmacéutica por medio de la determinación de alguna propiedad de la degradación como una función del tiempo; si esta dependencia puede ser relacionada con los ordenes cinéticos de las reacciones químicas, puede ser obtenida la dependencia de la degradación con respecto a la temperatura.

Con información de este tipo, obtenida a través de condiciones de prueba exageradas y de corta duración, nos permite la determinación de la estabilidad química de un principio activo, ingredientes, colorantes y preservativos, por un prolongado periodo de almacenamiento.

En la práctica, generalmente, se hacen las siguientes determinaciones a las suspensiones, como producto terminado:

- a) Tamaño de partícula.
- b) Velocidad de sedimentación.
- c) Volumen de sedimentación, también llamado Índice de sedimentación.

- d) Resuspendibilidad.
- e) Límite de partículas en suspensión.
- f) Uniformidad de distribución de partículas.
- g) Viscosidad.
- h) pH.
- i) Determinaciones que requiera el principio activo.
- j) Esterilidad (sólo para suspensiones parenterales y-oftálmicas).

5.- PECTINA CITRICA.

5.1 FUENTES DE OBTENCION. COMPOSICION QUIMICA.

La pectina cítrica es un carbohidrato purificado, - obtenido del extracto ácido diluido de la porción interior de la cáscara de las frutas cítricas o del desecho de las manzanas después de la obtención de la sidra. Consiste --- principalmente de ácidos poligalacturónicos parcialmente - metoxilados.

La estructura propuesta para la pectina cítrica in dica la presencia de grupos funcionales reactivos, los cu les formarán sales con los iones metálicos.

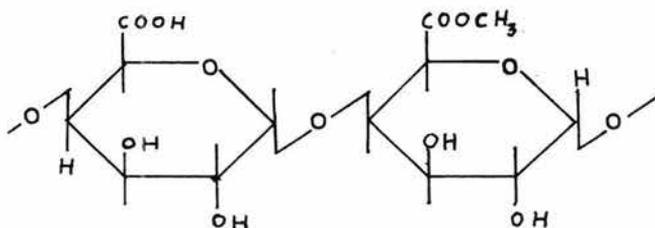
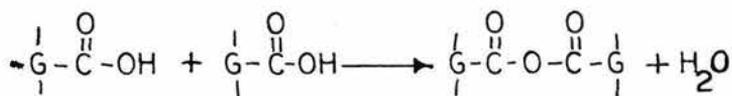


Fig. 12. Residuos de ácidos galacturónicos unidos - por enlaces 1,4- α .

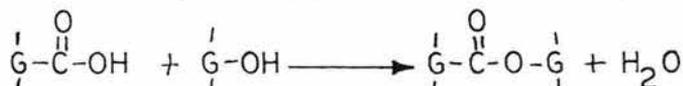
Una solución de pectina está formada por unidades- macromoleculares, las cuales se forman por tres posibles - caminos:

1) Formación de anhídridos entre los grupos carboxilo:



ii) Uniones éster entre grupos carboxilo e hidroxilo:

G = residuos de galactosa.



iii) Enlaces hidrógeno entre grupos -OH y -COOH. El calentamiento disociaría rápidamente esta unión en moléculas lineales.

5.2 DESCRIPCION. SOLUBILIDAD.

Polvo grueso o fino, amarillento, casi sin olor y con un sabor mucilaginoso.

Casi completamente soluble en 20 partes de agua a 25°C, formando una solución coloidal opalescente, viscosa, que fluye fácilmente y es ácida al papel tornasol; insoluble en alcohol o en alcohol diluido y en otros solventes orgánicos; se disuelve más rápidamente en agua, si primero es humectada con alcohol, glicerina o jarabe, o si se mezcla primero con 3 o más partes de sucrosa.

La pectina en polvo se puede obtener comercialmente en una forma altamente refinada y estandarizada a un determinado poder de gelificación ("setting power") o grado de gelificación ("jelly grade"), por la adición de dextro-

sa y otros azúcares. La fuerza estandard usada generalmente es el "grado 100", una parte del cual nos dará 100 partes de azúcar en solución con respecto a una gelatina de fuerza y firmeza estandares que contiene 65% de azúcar. Para propósitos de cosmética, se emplea la pectina del "grado 190", más o menos. Para propósitos medicinales, se usa la pectina pura, sin azúcares añadidos. La pectina U.S.N.F. puede ser estandarizada a el "grado 150" por medio de la adición de azúcares y puede contener citrato de sodio u otros tampones.

5.3 USOS FARMACEUTICOS:

Se ha establecido que la pectina reduce el tiempo de coagulación de la sangre y ha sido empleada como un hemostático para hemorragias internas y externas, siendo administrada oralmente o usada como una compresa. También ha sido utilizada intravenosamente como una solución al 1%, - en solución tamponada de cloruro de sodio como un substituto del plasma, pero como es retenida parcialmente por el hígado y los riñones, tal uso no es aconsejable.

En medio ácido, la pectina es un eficiente agente-emulsificante y suspensor, por lo que es usado en la preparación de productos farmaceuticos.

Se le utiliza en el tratamiento de la diarrea; las moléculas intactas de los ácidos poligalacturónicos pueden

tener una acción adsorbente en el intestino. Actualmente es usada en mezclas con arcillas medicinales (caolín, atapulgita) para el tratamiento de la diarrea.

5.4 INCOMPATIBILIDADES:

Es incompatible con el ácido salicílico y el ácido tánico. La pectina es precipitada de una solución por un exceso de alcohol. Los metales, especialmente los metales pesados, forman con ella derivados insolubles. En presencia de alcalis, la pectina sufre una hidrólisis progresiva que da como resultado la desmetilación, seguida por el rompimiento de las uniones glicosídicas de las unidades de ácido galacturónico.

Las soluciones ácidas frías son más estables, pero puede provocarse la hidrólisis de la solución por un calentamiento prolongado de ésta. Las pastas de pectina pueden presentar licuefacción, debida a una hidrólisis, la cual va acompañada de un crecimiento de cierto tipo de hongos.

Recientemente se ha encontrado una gelificación irreversible que se presenta en suspensiones de pectina-caolín y pectina-atapulgita, la cual parece deberse a los iones calcio presentes en las arcillas; dicha gelificación reduce la vida de anaquel de tales suspensiones en un 50%, aproximadamente.

5.5 METODOS ANALITICOS PARA EL CONTROL DE LA CALIDAD:

La pectina cítrica debe cumplir con las siguientes especificaciones (N.F. XIII, pags. 525-26):

- a) Descripción.
- b) Solubilidad.
- c) Ensayos de identidad: para diferenciarla de las gomas y del tragacanto; para identificarla como tal.
- d) Pérdida al secado: pierde no más del 10% de su peso.
- e) Arsénico: no más de 3 ppm.
- f) Plomo: no más de 5 ppm.
- g) Salmonella: negativa.
- h) Almidón: no debe producirse ni un ligero color azul.
- i) Ensayo para grupos metoxi: no menos del 6.7%.
- j) Ensayo para ácido galacturónico: no menos del 74%.

6.- CAOLIN COLOIDAL.

6.1 HISTORIA Y DISTRIBUCION:

El nombre de caolín se deriva de la palabra china-"kaoling" que significa "cerro alto", a veces se le llama-arcilla china (China clay) o arcilla de pocelana, debido a su uso en cerámica, y es un valioso producto comercial.

Las arcillas fueron altamente estimadas como remedios, de acción interna, desde el tiempo de Hipócrates. -- "Terra Sigilata" o "la tierra con un sello impreso" era una forma de arcilla que era colectada, purificada e identificada bajo supervisión oficial. El Dr. Herman Schelenz, - el eminente historiador de la Farmacia, dice que el uso de este sello o impresión sobre las tabletas de arcilla, hace varios miles de años, fue el origen de la marca de fábrica. Galeno y otros de los primeros autores, escribieron mucho-acerca de sus propiedades; las consideraban como alexifármacos o alexitéricos, términos que se usaban en la Medicina y Farmacia antiguas para denominar antídotos para ciertos alimentos.

La experimentación moderna ha confirmado estas antiguas teorías, demostrando la notable capacidad adsorptiva de ciertas arcillas para alcaloides, colorantes, bacterias y sus toxinas. También se cree que las arcillas recubren - la membrana mucosa inflamada del tracto gastrointestinal,-

evitando que siga siendo dañada.

Los yacimientos de caolín pueden ser encontrados en diferentes partes de la República Mexicana. Los yacimientos de caolín se asocian con rocas riolíticas, ampliamente distribuidas en nuestro territorio, derivándose el caolín de la alteración de los feldespatos de dichas rocas. Los depósitos de caolín se presentan, generalmente, en forma de mantos cuando los fenómenos de alteración se han efectuado totalmente; en otras ocasiones aparecen en formas irregulares, dependiendo del lugar que provengan y los grados de descomposición de las riolitas. Dependiendo de lo anterior es la calidad del material que se explota.

Dentro de las zonas de caolín podemos encontrar caolín de mejor calidad, que se distingue del menos puro por su color, que es blanco-amarillento, por ser más blando y ligeramente untuoso, caracteres que facilitan su separación.

Como zonas productoras de caolín, son ampliamente conocidas las de los municipios de Comonfort, Neútlá, Celaya y León, en Guanajuato; en el estado de Hidalgo, los municipios de Yexthó, Jaso, Tepeji del Río, Tula, Zacualtípan e Ixmiquilpan; en Zacatecas, el municipio de Zacatecas; y en Guerrero, Puebla y Chihuahua.

6.2 OBTENCION:

El caolín nacional se encuentra en el mercado tal-

y como se extrae de los yacimientos.

El caolín se extrae en minas de cielo abierto y es colectado manualmente; no debe secarse en hornos porque pierde parte de sus propiedades adsorbentes y cambia ligeramente su color.

Debido a su heterogeneidad, las arcillas nacionales requieren del desarrollo y aplicación de una tecnología adecuada que los haga apropiados para reunir las especificaciones que requieren las industrias.

6.3 COMPOSICION QUIMICA:

La fórmula del mineral puro es $(OH)_8Si_4Al_4O_{10}$. Su análisis químico teórico es:

SiO ₂	46.5%
Al ₂ O ₃	39.5%
H ₂ O	14.0%

En él hay pequeñísimos indicios de magnesio, calcio y hierro, siendo éste último el que le da el ligero tinte amarillento que se observa en algunas muestras. Una muestra de caolinita analizada, dió la siguiente composición:

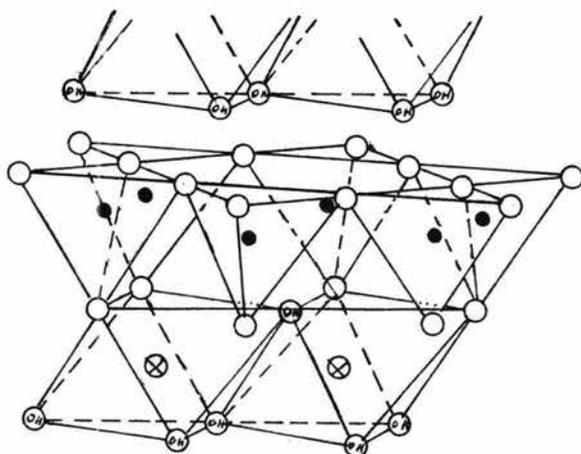
SiO ₂	46.31%	CaO	0.43%
Al ₂ O ₃	39.91%	FeO	0.27%
MgO	0.44%	H ₂ O	12.67%

El grupo de minerales de la caolinita se compone - del tipo de cristal 1:1, es decir, una capa de sílice se - condensa con una capa de gibsita para formar una unidad de capa. Este tipo de cristal 1:1 difiere del tipo 2:1 en que contiene una sola capa de sílice. En consecuencia, un lado de la capa es una superficie de grupos hidroxilo y el otro lado es una superficie de átomos de oxígeno. Las micelas o partículas se construyen por el acomodamiento de capas individuales, una sobre la otra, por lo tanto, los grupos hidroxilo de una capa se oponen a los átomos de oxígeno de la capa adyacente. Los puentes de hidrógeno entre los hidroxilos y oxígenos enfrentados, sirven como fuerza de unión entre las capas individuales, formándose así una partícula. Esta estructura es neutra, porque no hay substitución isomórfica en este mineral.

En la figura 13 se muestra un diagrama de la estructura de la caolinita y en las figuras 14 y 15 pueden observarse fotografías de muestras de caolinita bien cristalizada y pobremente cristalizada, observadas en el microscopio electrónico.

6.4 DESCRIPCION. SOLUBILIDAD. PROPIEDADES.

El caolín es una variedad pura de arcilla que se produce por meteorización y descomposición del feldespato del granito.



○ oxígenos. ⊗ aluminios. OH hidroxilos. ● silicios.

Fig. 13. Diagrama de la estructura de la capa de caolinita.

El caolín es una arcilla blanda y muy fina, que se desmorona en polvo cuando se aprieta entre los dedos y tiene un tacto ligeramente jabonoso. Es blanco o blanco con un tinte amarillento muy pálido; su densidad es de 2.3 y es insoluble en agua. Los ácidos y los alcalis diluidos no afectan al caolín, pero el HCl concentrado lo descompone parcialmente y el calentamiento prolongado con H_2SO_4 concentrado lo convierte en sílice insoluble y sulfato de aluminio. Cuando está seco, el caolín es inodoro, pero cuando se humedece desprende un olor a arcilla; tiene un sabor ligeramente terroso.

Al someter el caolín en bruto al proceso de lixi-

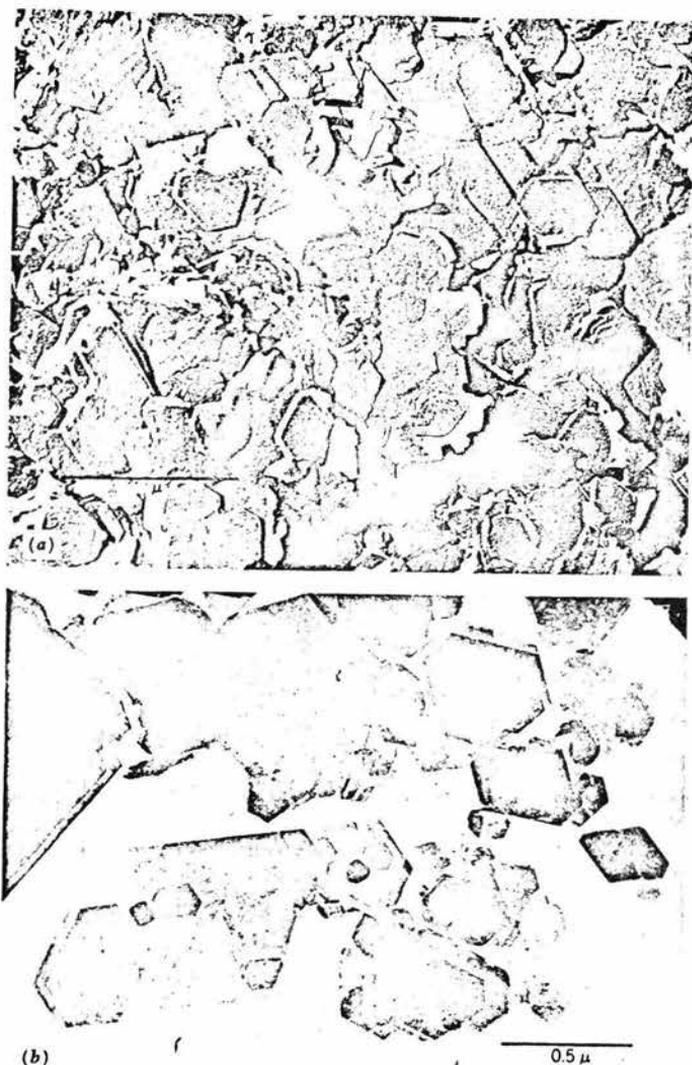


Fig. 14. Caolinita bien cristalizada, Georgia; vista al microscópio electrónico. (a) réplica; (b) transmisión.

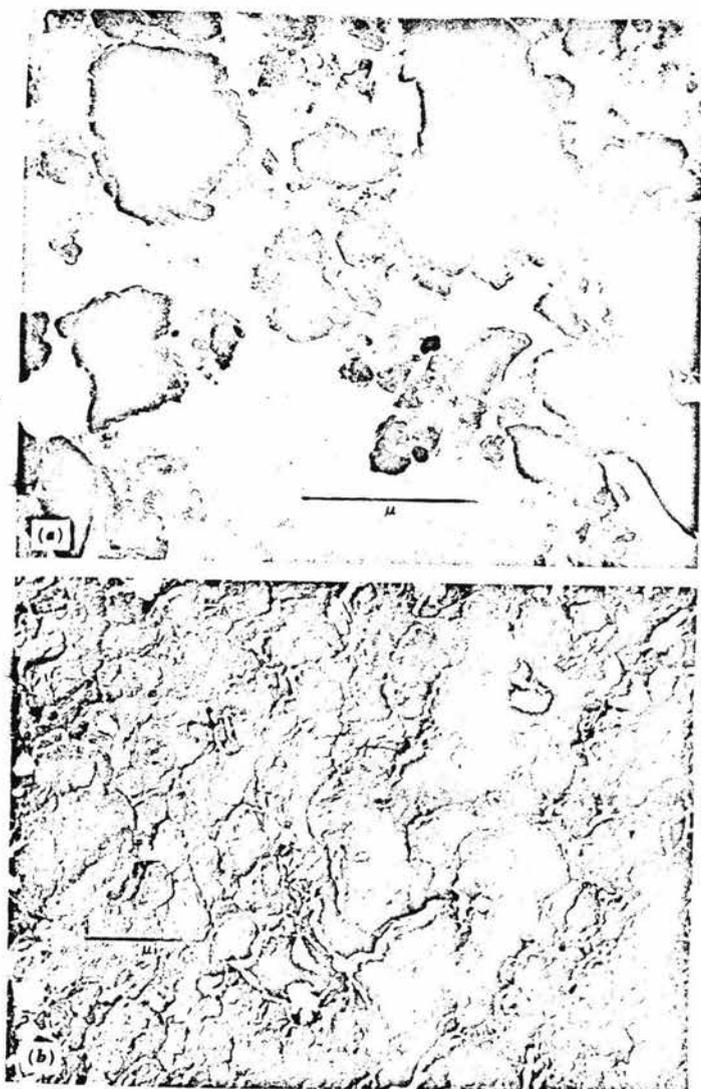


Fig. 15. Caolinita pobremente cristalizada, Stafford shire, Inglaterra; vista al microscopio electrónico. (a) transmisión; (b) réplica.

viación se producen varios grados, que difieren en el tamaño de las partículas presentes. La variedad que contiene las partículas más pequeñas es de naturaleza grandemente coloidal y es el tipo que se usa para la administración interna; una variedad más gruesa, que no contiene materia coloidal, se usa para ayudar a la filtración y para ciertos preparados, como las bizmas de caolín. Las dos variedades pueden distinguirse por su comportamiento con el agua.

El caolín coloidal consta de partículas muy finas, de diversas formas y tamaños, muchas de ellas extraordinariamente pequeñas, frecuentemente de menos de 2 micras de diámetro. Las partículas exhiben el movimiento Browniano cuando se suspenden en agua. El caolín medicinal consta, en proporción hasta del 75% a 90%, de partículas de diámetro menor a 3 micras, es decir, verdadera arcilla. Este caolín recibe también el nombre de caolín ligero.

El caolín más grueso consta de partículas finas, ninguna de las cuales exhibe el movimiento Browniano; generalmente son planas y de ángulos irregulares, se le suele llamar caolín pesado.

Propiedades:

El mineral caolinita tiene una pequeña capacidad de intercambio de cationes (5-15 meq por 100g). La causa principal de esta capacidad de intercambio son los enlaces interrumpidos alrededor de las aristas de las unidades sí-

lice-alúmina. La capacidad de intercambio de aniones es -- también escasa, excepto cuando los hidroxilos estructura-- les se substituyen o el anión se adsorbe a causa de un enlace epitaxial.

La porosidad, y en consecuencia, la capacidad ad-- sortiva, se incrementa cuando disminuye el tamaño de partí-- cula. La capacidad de intercambio iónico también aumenta -- al disminuir el tamaño de partícula, debido a que el núme-- ro de enlaces rotos o valencias no satisfechas aumentan ba-- jo estas condiciones. Por tanto, el tamaño de partícula es un factor muy importante en la determinación de las propie-- dades de la caolinita.

La caolinita no contiene agua de interposición en-- tre las capas del paralelepípedo fundamental, no obstante, posee la capacidad de adsorber agua.

En el análisis térmico diferencial (DTA), la caoli-- nita muestra una fuerte aguja endotérmica aproximadamente a 620°C, y un fuerte pico exotérmico a unos 980°C, que la-- diferencian muy bien de los otros minerales arcillosos. -- (figura 16).

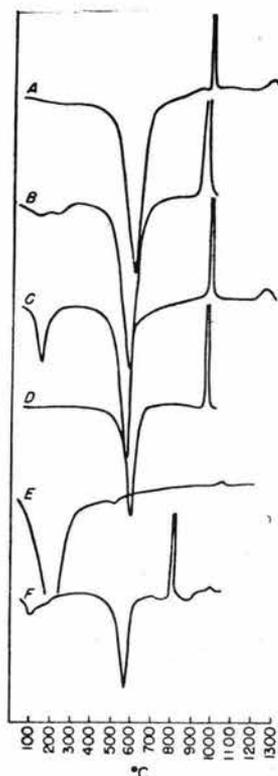
6.5 USO FARMACEUTICO. DOSIS.

Su indicación es de adsorbente-constipante. Cuando se administra oralmente adsorbe sustancias tóxicas del -- tracto alimenticio e incrementa la masa de las heces. Se -

Curvas térmicas diferenciales, escala B:

- (A) caolinita, Georgia; bien cristalizada;
 (B) caolinita, Illinois; - pobremente cristalizada;
 (C) haloisita hidratada, - Indiana;
 (D) anauxita, Ione, California;
 (E) alófana, Iyo, Japón.

Figura 16.



emplea en el tratamiento sintomático de la colitis, enteritis, disenteria y diarrea asociada con el envenenamiento - por alimentos y envenenamiento por alcaloides. El caolín - es propenso a contaminarse considerablemente por bacterias, incluyendo *Bacillus anthracis*, *Clostridium tetani* y *Cl. welchii*. Cuando se le usa en talcos debe ser esterilizado.

Dosis: 3 a 12g en 24 horas.

6.6 METODOS ANALITICOS PARA EL CONTROL DE LA CALIDAD:

El caolín (ligero) debe reunir los siguientes requisitos (Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos; 3a. edición; pags. 612-14):

- a) Descripción.
- b) Solubilidad.
- c) Ensayos de identidad: para sílice y aluminio.
- d) Pérdida al secado: pierde no más del 1.5% de su peso.
- e) Pérdida por ignición: pierde no más del 15% de su peso.
- f) pH: determinado en una suspensión al 10%, p/v, es entre 6.5 y 8.5.
- g) Carbonatos: negativos.
- h) Hierro: debe producirse cuando más un ligero color rosa.
- i) Cloruros: la opalescencia no debe ser mayor que la de la solución tipo.
- j) Plomo: no más de 10 ppm.
- k) Arsénico: no más de 2 ppm.
- l) Sustancias solubles en ácidos: el residuo pesa, cuando más, 10 mg.
- m) Partículas gruesas: el residuo pesa, cuando más, 25 mg.
- n) Partículas de diámetro mayor de 10 micras: el peso de la porción líquida (suspensión) tomada, por ml a 20°C, es cuando menos de 1.0086g.

o) Partículas de diámetro mayor de 3 micras: el peso de la porción líquida (suspensión) tomada, por ml a 20°C, es cuando menos de 1.0063.

p) Velocidad de sedimentación: después de 2 horas de reposo, el nivel del sedimento está cuando más en la marca de 99 ml. A las 24 horas de reposo, el nivel de sedimentación está cuando más en la marca 87 ml.

q) Capacidad de adsorción al azul de metileno: 1 g de caolín debe adsorber 15 mg de azul de metileno.

En el presente trabajo se propone adicionar una especificación más:

r) Contenido de ión calcio.

Los límites del contenido de ión calcio deben ser determinados experimentalmente para cada arcilla.

7.- ATAPULGITA.

7.1 HISTORIA Y DISTRIBUCION:

El nombre de atapulgita fue empleado por primera vez por De Lapparent en 1935 en un mineral que se encontró en una tierra de Fuller de Attapulcus, Georgia; de Quincy, Florida y Mornmorion, Francia. La estructura de la atapulgita fue estudiada primeramente por De Lapparent y después, en más detalle, por Bradley.

Este, habiendo analizado la estructura de la atapulgita, observó que, probablemente, es monoclinica y que la fórmula ideal, derivada de la anfibolita, puede expresarse así: $(OH_2)_4(OH)_2 Mg_5 Si_8 O_{20} \cdot 4H_2O$, con dos moléculas por cada unidad celular. El reemplazo parcial del aluminio por el magnesio, a base de dos por tres, es extenso, pero no puede, probablemente, ser completo.

Mucho del material descrito como palygorskita es claramente igual a la atapulgita, pero debido a que las descripciones de la palygorskita son frecuentemente vagas, la relación exacta de este mineral, tanto con la sepiolita como con la atapulgita, no puede ser determinada siempre.

Como en el caso de la clorita, los minerales sepiolita, atapulgita y palygorskita, pueden ser mucho más abundantes y extendidos de lo que ahora se cree; esto se debe a que estos minerales son fácilmente pasados por alto en -

los análisis de minerales de la arcilla, debido a que son parcialmente solubles en ácidos y con frecuencia se encuentran en material calcáreo, y serán destruidos si los carbonatos son solubilizados con ácidos antes de intentar la identificación de estos minerales arcillosos.

Desde hace muchos siglos, el caolín se viene empleando casi exclusivamente como principal adsorbente de sustancias tóxicas en los preparados adsorbentes intestinales, pero recientemente se ha encontrado que la atapulgita activada es superior para este propósito.

Las atapulgitas activadas son sustancias altamente adsorptivas y tienen mayores capacidades de adsorción -- comparadas con la atapulgita natural. Esta propiedad ofrece muchas aplicaciones potenciales en la formulación de -- nuevas preparaciones farmacéuticas y en el desarrollo de -- procesos de purificación.

Las atapulgitas activadas han demostrado tener excelentes capacidades adsorptivas para variadas sustancias, tales como el azul de metileno, alcaloides, toxina diftérica y bacterias. En estos casos, son 5 a 8 veces superiores al caolín en poder adsorbente, por lo que existe sobrada -- justificación para su empleo en los preparados adsorbentes intestinales.

En cuanto a los yacimientos de atapulgita en México, no se sabe mucho acerca de ellos, sólo que actualmente

están en explotación los yacimientos que se encuentran en Santo Domingo, Michoacán y Celaya, Guanajuato.

7.2 OBTENCION:

La atapulgita se colecta manualmente en la mina, - se seca un poco al sol y después en un horno rotatorio para completar la evaporación del agua. Entonces se lleva la atapulgita a temperaturas de calcinación para activarla y - enseguida se envasa en costales sellados. El laboratorio - farmacéutico debe esterilizar los costales para asegurar - su esterilidad.

7.3 COMPOSICION QUIMICA. VARIEDADES DEL GRADO FARMACEUTICO:

Fórmula prototipo: $(OH_2)_4(OH)_2 Mg_5 Si_8 O_{20} \cdot 4H_2O$

Análisis químico teórico:

SiO ₂	57.0%
MgO	23.0%
H ₂ O	19.0%

Es una arcilla rica en magnesio, como puede verse - por el análisis típico de una arcilla de Attapulgu:

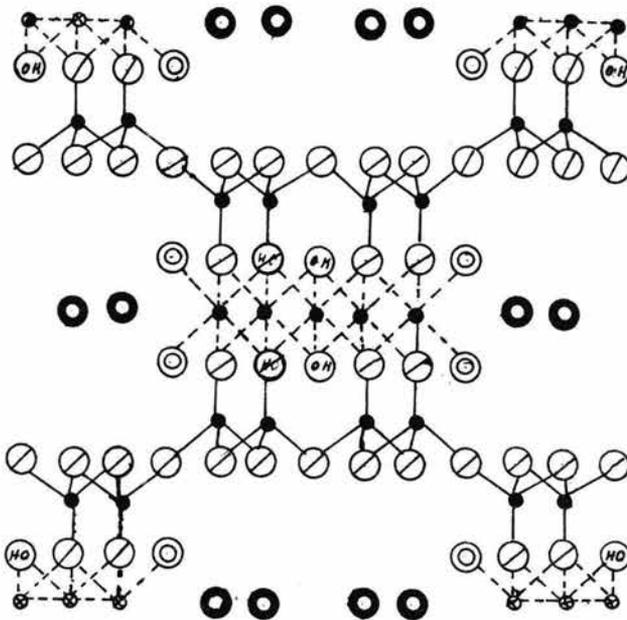
SiO ₂	55.03%
Al ₂ O ₃	10.24%

Fe_2O_3	3.53%
MgO	10.49%
K_2O	0.47%
H_2O (eliminada a 150°C)...9.73%	} ... 19.86%
H_2O (eliminada a mayores temperaturas)..10.39%	

La estructura se halla compuesta de cadenas anfíbo-
lormes, cada una de las cuales se engarza mediante oxígeno
por sus cuatro esquinas a sendas cadenas continuas. Cade--
nas intersticiales de moléculas intersticiales de agua se-
hallan también paralelas al eje c y separan las cadenas an-
fibólicas. Las cavidades acomodarán a 4 moléculas de agua-
por célula unitaria, y esta agua contará para la pérdida-
por deshidratación a bajas temperaturas.

La estructura es similar a la encontrada en otros-
minerales arcillosos que son fibrosos, estos minerales re-
cuerdan a la anfíbolita en sus características estructura-
les, excepto en que sólo es continua en una sola dirección,
en la otra dirección está limitada a una anchura de aproxi-
madamente 11.5 \AA (figura 17).

La capacidad adsorbente de la atapulgita puede au-
mentarse mediante un tratamiento térmico específico, estas
arcillas tratadas térmicamente se denominan atapulgitas ac-
tivadas. De acuerdo con el grado del tratamiento térmico,-
las atapulgitas activadas pueden presentarse de modo que -



⊙ H₂O. ⊙ OH hidroxilo. ⊙ Mg o Al. ⊙ OH₂. ⊙ oxígeno.
 ● silicio.

Fig. 17. Presentación esquemática de la estructura de la atapulgitita.

contengan distintos contenidos de materia volátil, principalmente agua. Los productos finales pueden clasificarse en atapulgitita activada LVM, atapulgitita activada RVM y atapulgitita activada HVM.

La atapulgitita activada LVM es una atapulgitita térmicamente tratada que contiene una pequeña proporción de humedad, su pérdida a la ignición es de 6% a 1 800°F.

La atapulgitita activada RVM contiene más humedad, y

su pérdida a la ignición es de 9% a 1 800°F.

La atapulgita activada HVM contiene la mayor cantidad de humedad y es una atapulgita de un grado coloidal extremadamente fino, su pérdida a la ignición es de 19% a 1 800°F (982.2°C). Todas las atapulgitas activadas tienen un color crema claro.

Comercialmente, un proveedor de los E.Ú. nos proporciona la atapulgita activada bajo el nombre de "Pharmasorb", en grados regular y coloidal. La atapulgita activada regular es procesada para minimizar las propiedades coloidales y mantener al mismo tiempo su capacidad adsorptiva en grado óptimo. La atapulgita activada coloidal es procesada para desarrollar al máximo sus propiedades coloidales. El tamaño de partícula promedio del tamaño regular es de 2.9 $m\mu$, y en el grado coloidal es de 0.14 $m\mu$. La atapulgita activada tiene un área superficial muchas veces mayor que el caolín.

En México, el proveedor nos proporciona solo un tipo de atapulgita activada para ser usada en las suspensiones farmacéuticas, bajo el nombre de "Adsorbín".

7.4 DESCRIPCION. SOLUBILIDAD. PROPIEDADES.

Es un polvo ligero de color crema claro. Insoluble en agua y alcalis diluidos; parcialmente soluble en ácidos,

los cuales extraen una porción del calcio y el magnesio. - Algunas muestras de estos minerales tienen una textura fibrosa y una apariencia parecida al papel o cartón, debido al enmarañamiento de las fibras. Otras, tal como el material de Attapulgis, Georgia, son compactas y criptocristalinas.

La atapulgita se muestra en las micrografías electrónicas como unidades en forma de cilindros alargados y en haces de fibras (figura 18). Las fibras individuales, con frecuencia, tienen muchas micras de longitud y una anchura de 50 a 100 Å. No hay evidencia de una forma tubular como la encontrada en la haloisita. Frecuentemente, en micrografías de alta amplificación se revela el exterior acanalado y estriado característico. Algunas veces las fibras individuales están inclinadas, y la masa de agregados parece estar entrelazada; esta maraña de fibras producen esa textura de tejido, como la encontrada en el papel, y es indudablemente responsable por la forma, parecida a papel o cuero, en que este mineral es encontrado a veces.

Propiedades:

Hemos visto que la atapulgita se caracteriza por partículas fibrosas, que son una aglomeración de agujas. - Esto da a la atapulgita una partícula altamente porosa. La capacidad de intercambio de la atapulgita puede ser considerada como intermedia entre la de la montmorillonita y la

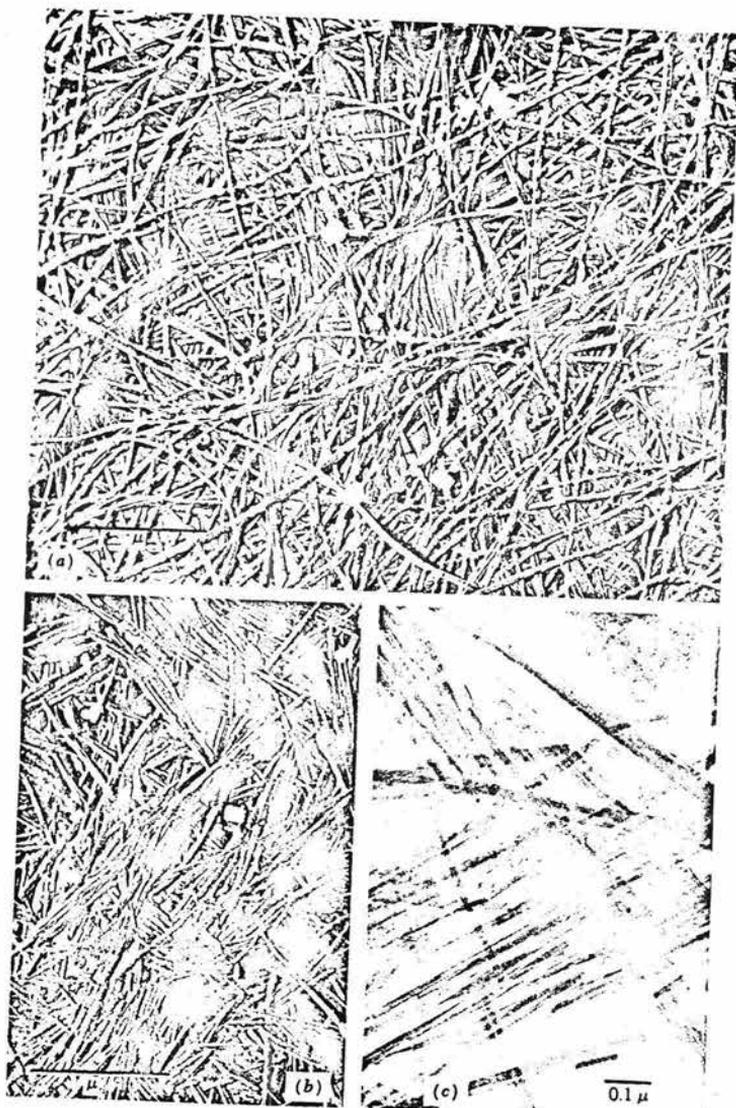


Fig. 18. Atapulgita de Attapulgis, Georgia, vista al microscopio electrónico. (a) y (b), réplicas; (c) transmisión.

caolinita; esto proviene, tanto de la substitución isomórfica dentro del cristal como de las uniones rotas en los bordes de los cristales. La variación en la capacidad de intercambio catiónico no será distinta a la que se encuentra en los minerales sin substitución isomórfica.

La capacidad de intercambio resultante de la substitución isomórfica es lo suficientemente alta para enmascarar algo de la variación en la capacidad de intercambio debida al tamaño de partícula.

El tamaño de partícula no afectará las propiedades de este mineral en el grado en que lo hace con las micas, caolines, talcos y pirofilitas. Se observarán variaciones en la densidad de masa, capacidad adsorptiva y el área superficial con los diferentes tamaños de partícula, pero en un menor grado, debido a su porosidad interna; así, por ejemplo, la porosidad se incrementará al disminuir el tamaño de la partícula, sin embargo, como cada partícula posee una porosidad interna, el cambio no será tan grande como para los materiales que carecen de ella.

Los canales, de una anchura determinada, que se encuentran en las agujas están disponibles para moléculas de dimensiones lo suficientemente pequeñas para caber en ellos, el agua y los iones intercambiables satisfacen esta condición y por tanto, los encontramos en los canales.

Los minerales arcillosos pertenecientes al grupo sepiolita-atapulgita-palygorskita, adsorberían moléculas -

polares alrededor de sus bordes. Determinaciones cuidadosas en el cambio de las propiedades ópticas de la atapulgita, en tratamiento con etilenglicol, sugieren que algunas moléculas orgánicas penetran en los canales. Nederbragt y de Jong, presentaron evidencia, basada en la adsorción selectiva de varias n-parafinas, que indica que algunas cadenas alifáticas son adsorbidas en los canales abiertos o en las estrías alrededor de los bordes de las partículas, y tal vez también en el interior de los canales.

Barrer y Mackenzie, mostraron que en adición a la adsorción substancial sobre las superficies externas, el agua y el amoníaco, y posiblemente (a una menor intensidad), alcohol metílico y alcohol etílico, pueden entrar en los canales intercristalinos de la atapulgita; los canales no están, sin embargo, igualmente disponibles para el nitrógeno, oxígeno o dióxido de carbono. Así, la polaridad, más bien que las dimensiones moleculares, gobiernan los resultados. Estos autores señalaron que los canales de la atapulgita son de considerable tamaño, y que cristales perfectos deben ser capaces de acomodar pequeñas especies no polares. Ellos propusieron que los cationes distribuidos a trechos a lo largo de los canales, junto con las moléculas de agua, pueden proveer una barrera de alta energía que se opone a la difusión en los canales.

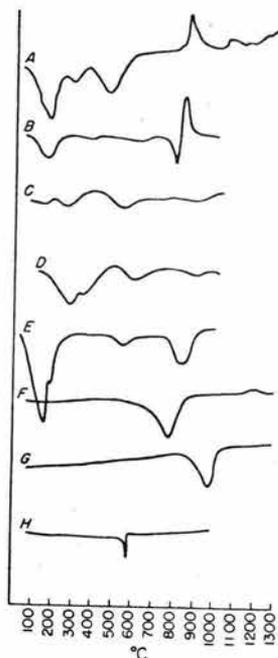
La curva del análisis térmico diferencial (DTA) de la atapulgita es muy diferente de la de otras arcillas. Se

presentan fuertes agujas endotérmicas germinadas entre 100° y 200°C , una aguja endotérmica débil entre 250° y 300°C , u na aguja endotérmica moderadamente germinada en los 500°C - y un pico exotérmico en 875°C , aproximadamente, que ascien de gradualmente hasta los 950°C . (figura 19).

Figura 19.

Curvas térmicas diferen
ciales, escala A.

- (A) atapulgita, Attapulgus, Georgia;
- (B) sepiolita, Salinelles, Francia;
- (C) palygorskita, Norte de Africa;
- (D) palygorskita, de Cai--llere;
- (E) pirofilita, Carolina - del Norte;
- (F) vermiculita, Arizona;
- (G) talco, Vermont;
- (H) cuarzo, colecciones de la universidad de Illinois.



Las propiedades de viscosidad y sedimentación de - las suspensiones acuosas de las atapulgitas activadas esta dounidenses (Pharmasorbs) varían dependiendo del método de preparación. Las suspensiones pueden ser preparadas por me

dio de agitación a altas velocidades, pregelificación, prehumectación y una combinación de estos dos últimos métodos, a temperatura ambiente y a temperaturas elevadas.

Debe usarse diferente método de preparación para cada tipo de atapulgita activada, dependiendo si es del grado regular o coloidal, para poder preparar las mejores suspensiones con cada una de ellas; tales suspensiones tendrán las máximas viscosidades y mostrarán un mínimo de sedimentación de la arcilla.

Para el grado regular, las mejores suspensiones se preparan dispersando el material, en una concentración de 30%, en agua a 60°-70°C con ayuda de un agitador mecánico de alta velocidad; entonces, el gel es diluido a la concentración requerida.

Para el grado coloidal, las suspensiones con las mejores propiedades de viscosidad y suspensión se preparan por medio de una prehumectación del material, a una concentración de 15%, en agua a 20°-25°C durante 12 a 18 horas; el gel es entonces agitado y diluido a la concentración requerida. Contrariamente a lo que pudiera pensarse, se obtienen inferiores suspensiones si la prehumectación se lleva a cabo con agua a 70°C.

7.5 USO FARMACEUTICO. DOSIS.

La atapulgita activada es altamente absorbente y adsorbente, y se le emplea por ambas propiedades, así como

un agente suspensor y emulsificante. Sin embargo, es difícil formar emulsiones estables utilizando a la atapulgita activada como el único agente suspensor.

Ha sido determinado que no es tóxica y se le emplea en las preparaciones farmacéuticas con los mismos propósitos que el caolín ligero; puede ser usada para adsorber algunos alcaloides, bacterias, tintes, olores, toxinas y virus. También puede ser utilizada como una base para talcos y ungüentos no grasos, y en la preparación de tabletas.

Se ha observado que las suspensiones acuosas de la atapulgita activada (estadounidense) regular, tienen viscosidades muy bajas a las concentraciones menores de 25%; arriba de esta concentración, la viscosidad se incrementa marcadamente. Debido al hecho de que la atapulgita activada regular tiene una baja viscosidad en suspensiones acuosas, puede ser usada como un ingrediente de las suspensiones farmacéuticas, con la ventaja de poder aprovechar sus propiedades terapéuticas pero sin causar ningún problema, como el que a veces provocan las sustancias que producen una alta viscosidad.

Las viscosidades de las suspensiones acuosas de la atapulgita activada (estadounidense) coloidal son mucho mayores que las viscosidades de las correspondientes suspensiones de atapulgita activada regular. Las altas viscosidades de las suspensiones acuosas, producidas por la atapul-

gita activada coloidal, la hacen adecuada para su uso como agente suspensor en las preparaciones farmacéuticas. Las suspensiones acuosas de la atapulgita activada coloidal -- son tixotrópicas, y esta propiedad puede ser usada ventajosamente en la formulación de suspensiones farmacéuticas.

Dosis: En el "Martindale, The Extra Pharmacopeia" se reporta que una dosis adecuada de atapulgita activada es de 4g en 30ml, lo cual posiblemente se refiera a 3 cucharadas (10 ml) en 24 horas. No se encontró reportada la atapulgita en ninguna otra farmacopea.

7.6 METODOS ANALITICOS PARA EL CONTROL DE LA CALIDAD:

No se encuentran sus especificaciones en ninguna farmacopea, por lo que cada proveedor tiene sus propias especificaciones y éstas son diferentes de un proveedor a otro, como puede verse a continuación:

El proveedor nacional de atapulgita activada se apega a las siguientes especificaciones:

- a) Inspección física.
- b) Ensayos de identidad: positivos para sílice, magnesio, y aluminio.
- c) Pérdida a la ignición: de 5.5 a 9.0%
- d) Carbonatos: negativos.
- e) Metales pesados: menos de 20 ppm.

- f) pH: de 6.0 a 7.5.
- g) Prueba de sedimentación: no menos de 160 mm.
- h) Capacidad de adsorción: No menos del 85%.
- i) Residuo retenido por malla # 325: no más del 0.05%.

Por otra parte, el proveedor estadounidense reúne las siguientes especificaciones:

- a) Descripción.
- b) Solubilidad.
- c) Pérdida al secado: 17%.
- d) Pérdida a la ignición: 25%.
- e) pH, determinado en una suspensión al 2%: de 7.5 a 9.5.
- f) Peso específico: 2.36.
- g) Volumen empacado: $12.5 \pm 10\%$.
- h) Adsorción al azul de metileno: 85% como mínimo.

Como en el caso del caolín, también se propone el-
adicionar una especificación más:

(i)(j) Contenido de ión calcio.

Los límites del contenido de ión calcio deben ser-
determinados experimentalmente para cada arcilla.

III

PARTE EXPERIMENTAL

La parte experimental tiene por objetos:

A) Confirmar la acción endurecedora de los iones calcio, provenientes de algunas arcillas medicinales (especialmente la atapulgita), sobre las soluciones de pectina de las preparaciones antidiarréicas clásicas.

B) Proponer una acción correctiva, práctica y eficaz.

Para lograr estos objetivos, los pasos a seguir -- son los siguientes:

1.- Estudiar los cambios reológicos de las soluciones de pectina en presencia del ión calcio.

2.- Establecer los límites de ión calcio que aseguran un grado de vaciabilidad adecuado en las soluciones de pectina.

3.- Comprobar que los límites encontrados en el punto anterior son válidos cuando se utilizan en formulaciones que asocian arcillas medicinales y pectina.

NOTA: Deberá encontrarse un método analítico preciso y reproducible que permita determinar los contenidos de ión-calcio en las arcillas medicinales.

4.- Fijar los límites de ión calcio que deberán contener las arcillas medicinales para asegurar un grado de -

vaciabilidad adecuado en las preparaciones elaboradas con ellas.

5.- Proponer un sistema que permita que las arcillas con contenidos de ión calcio mayores que el límite superior puedan ser aprovechables, ajustandolas a los límites de seguridad correspondientes.

EXPERIMENTO I.

OBJETIVO: Determinación del comportamiento de la viscosidad de soluciones de pectina en función de las concentraciones crecientes de ión calcio.

Para hacer dicha determinación es preciso fijar de antemano las siguientes variables:

- a) tipo de pectina.
- b) tipo de frasco.
- c) forma de agitación.
- d) modelo de viscosímetro.
- e) concentración de pectina en la solución.
- f) temperatura.
- g) pH.
- h) tipo de sal cálcica para proveer los iones calcio.

Las variables se fijaron de la manera siguiente:

- a) Se usará pectina cítrica N.F.
- b) El frasco que se empleará para la determinación del grado de vaciabilidad será de vidrio, transparente, redondo, de 120 ml de capacidad, para un contenido de 100 ml y con un diámetro de boca de 24 mm.
- c) La agitación se hará de arriba a abajo, efectuando 10 movimientos rápidos y regulares.
- d) El viscosímetro a usar será del tipo rotatorio, propio para flujos pseudoplásticos; en este caso se usó un vis

cosímetro Brookfield Synchro-lectric modelo LVF.

e) Las pruebas se harán con soluciones de pectina a --- tres concentraciones, que son las más usuales en los prepara dos antidiarréicos, a saber: 0.5%, 1.0% y 1.5%, sobre ba se anhidra.

f) Para la determinación de la viscosidad la temperatu ra se ajustará a 20°C.

g) El pH se fijará entre los límites de 5.5 y 6.5, por ser los más comunes en las preparaciones antidiarréicas.

h) Como fuente de ión calcio se utilizará cloruro de - calcio dihidratado.

FORMA DE OPERAR:

Se prepara una solución madre de pectina al 2%, -- p/p (calculado sobre base seca), utilizando solución bu--- ffer de fosfatos de pH 5.8, para estabilizar el pH.

Técnica de fabricación:

a) pesar la pectina (142.5 g).

b) humectarla con glicerina (5 g).

c) calentar la solución buffer a casi punto de ebulli--- ción y suspender el calentamiento (7 125 ml de soln. bu--- ffer).

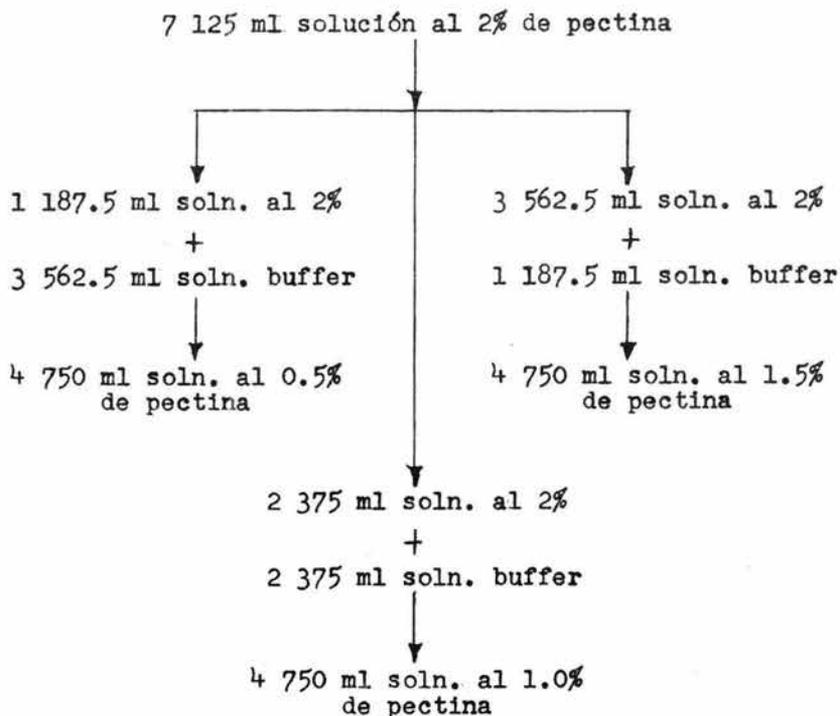
d) Disolver la pectina en esta solución, procurando que al agregarla se le haga pasar por un tamiz para obtener --

gránulos pequeños que se disuelvan rápidamente, con una agitación vigorosa y constante.

e) una vez disuelta la pectina, poner a ebullición durante 10 minutos, con el fin de eliminar las peroxidadasas.

f) enfriar la solución y reponer el agua perdida durante la ebullición; enseguida hacer las diluciones correspondientes para obtener las soluciones al 0.5%, 1.0% y 1.5%, como se muestra en el siguiente diagrama:

Diagrama de preparación de las soluciones de pectina al 0.5%, 1.0% y 1.5%.



Después de tener las tres soluciones de pectina, - se comprueba y, si es necesario, se ajusta el pH; enseguida se determina la viscosidad de cada una de las soluciones obtenidas en un viscosímetro Brookfield Synchro-lectric modelo LVF, utilizando la aguja # 2 a 30 rpm.

Para determinar la influencia de los iones calcio sobre la viscosidad de las soluciones de pectina, se hicieron 45 fracciones en cada dilución, añadiendo cantidades crecientes de ión calcio que van desde 0.01 mg Ca^{++}/ml hasta 10.0 mg Ca^{++}/ml . Cubriendo dicho rango en la siguiente forma:

Diagrama de concentraciones de ión calcio usadas en las soluciones de pectina al 0.5%, 1.0% y 1.5%, dentro del rango de 0.01 mg Ca^{++}/ml a 10.0 mg Ca^{++}/ml .

0.01 mg Ca^{++}/ml	1.5 mg Ca^{++}/ml	3.0 mg Ca^{++}/ml
0.1	1.6	3.5
0.2	1.7	4.0
0.3	1.8	4.5
0.4	1.9	5.0
0.5	2.0	5.5
0.6	2.1	6.0
0.7	2.2	6.5
0.8	2.3	7.0
0.9	2.4	7.5
1.0	2.5	8.0
1.1	2.6	8.5
1.2	2.7	9.0
1.3	2.8	9.5
1.4	2.9	10.0

Como fuente de ión calcio se usó una solución de cloruro de calcio dihidratado con una concentración de 200 mg Ca^{++}/ml , que se prepara como sigue:

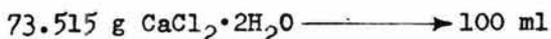


Diagrama de llenado de los frascos (igual para las tres-
soluciones de pectina).

frasco	[Ca ⁺⁺] mgCa ⁺⁺ /ml	ml Soln. CaCl ₂ ·2H ₂ O	ml buffer	ml Soln. pectina
1	0.01	0.005	4.995	95
2	0.1	0.05	4.95	95
3	0.2	0.10	4.90	95
4	0.3	0.15	4.85	95
5	0.4	0.20	4.80	95
6	0.5	0.25	4.75	95
7	0.6	0.30	4.70	95
8	0.7	0.35	4.65	95
9	0.8	0.40	4.60	95
10	0.9	0.45	4.55	95
11	1.0	0.50	4.50	95
12	1.1	0.55	4.45	95
13	1.2	0.60	4.40	95
14	1.3	0.65	4.35	95
15	1.4	0.70	4.30	95
16	1.5	0.75	4.25	95
17	1.6	0.80	4.20	95
18	1.7	0.85	4.15	95
19	1.8	0.90	4.10	95
20	1.9	0.95	4.05	95
21	2.0	1.00	4.00	95
22	2.1	1.05	3.95	95
23	2.2	1.10	3.90	95
24	2.3	1.15	3.85	95
25	2.4	1.20	3.80	95
26	2.5	1.25	3.75	95
27	2.6	1.30	3.70	95
28	2.7	1.35	3.65	95
29	2.8	1.40	3.60	95
30	2.9	1.45	3.55	95
31	3.0	1.50	3.50	95
32	3.5	1.75	3.25	95
33	4.0	2.00	3.00	95
34	4.5	2.25	2.75	95
35	5.0	2.50	2.50	95
36	5.5	2.75	2.25	95
37	6.0	3.00	2.00	95
38	6.5	3.25	1.75	95
39	7.0	3.50	1.50	95
40	7.5	3.75	1.25	95
41	8.0	4.00	1.00	95
42	8.5	4.25	0.75	95
43	9.0	4.50	0.50	95
44	9.5	4.75	0.25	95
45	10.0	5.00	0.00	95

Una vez que han sido llenados los frascos para cada dilución de pectina, se cierran hermeticamente y se llevan a una estufa a 68°C, durante 4 semanas. Después de pasado este periodo se retiran los frascos de la estufa y se enfrían a 20°C. Se determina, entonces, la viscosidad de cada una de las muestras y se procede a graficar estos valores, con el fin de poder observar los cambios en la viscosidad de cada una de las soluciones de pectina en función de las concentraciones crecientes de ión calcio.

RESULTADOS OBTENIDOS:

Viscosidad y pH iniciales de las soluciones de pectina:

Soln. de pectina	Viscosidad	pH
al 0.5%	5.0 cp	5.8
al 1.0%	23.0 cp	5.8
al 1.5%	65.0 cp	5.8

La mayor parte de las lecturas de la viscosidad -- que se encuentran en la siguiente tabla fueron hechas en un viscosímetro Brookfield Synchro-lectric LVP, con la aguja # 2 a 30 rpm. Sin embargo, algunas muestras tenían viscosidades muy elevadas y no pudieron ser leídas a estas revoluciones por minuto, teniendo que ser modificadas dichas revoluciones por minuto, y por lo consiguiente el factor de conversión, para poder obtener la lectura de estas muestras.

Las lecturas de la viscosidad en las que se cambio el número de revoluciones se encuentran marcadas con los símbolos +, ++ y +++.

Viscosidades después de 4 semanas de envejecimiento artificial de las muestras, dadas en cp.

frasco	Soln. al 0.5%	Soln. al 1.0%	Soln. al 1.5%
1	0	0	0
2	0	0	15
3	3	1	37
4	5	4	--
5	10	10	62
6	48	25	160
7	43	55	210
8	30	106	219
9	35	130	311
10	21	161	352
11	40	160	315
12	70	190	394
13	25	184	394
14	55	191	570
15	86	150	387
16	115	211	575
17	60	193	594
18	25	208	525
19	40	185	527
20	25	255	580
21	46	211	535
22	54	182	850
23	55	173	1 845 +
24	120	328	2 250 ++
25	95	380	1 985 +
26	38	335	2 050 ++
27	70	375	2 125 +
28	125	237	1 997.5 +
29	116	216	1 535 +
30	95	532	1 072 +
31	123	402	850 +
32	40	550	1 387.5 +
33	38	620	1 237.5 +
34	111	441	2 940 +++
35	60	285	2 570 +++
36	116	694	1 500 +++
37	110	617	1 500 +++
38	162	682	1 050 +++

frasco	Soln. al 0.5%	Soln. al 1.0%	Soln. al 1.5%
39	227	334	1 400
40	172	631	1 460
41	150	751	950
42	142	794	1 550
43	90	650	1 360
44	226	682	2 250
45	120	605	320

+ = lectura hecha con aguja # 2 a 12 rpm.
 ++ = lectura hecha con aguja # 2 a 6 rpm.
 +++ = lectura hecha con aguja # 3 a 12 rpm.

Factores de conversión:

Aguja # 2 a 30 rpm 10

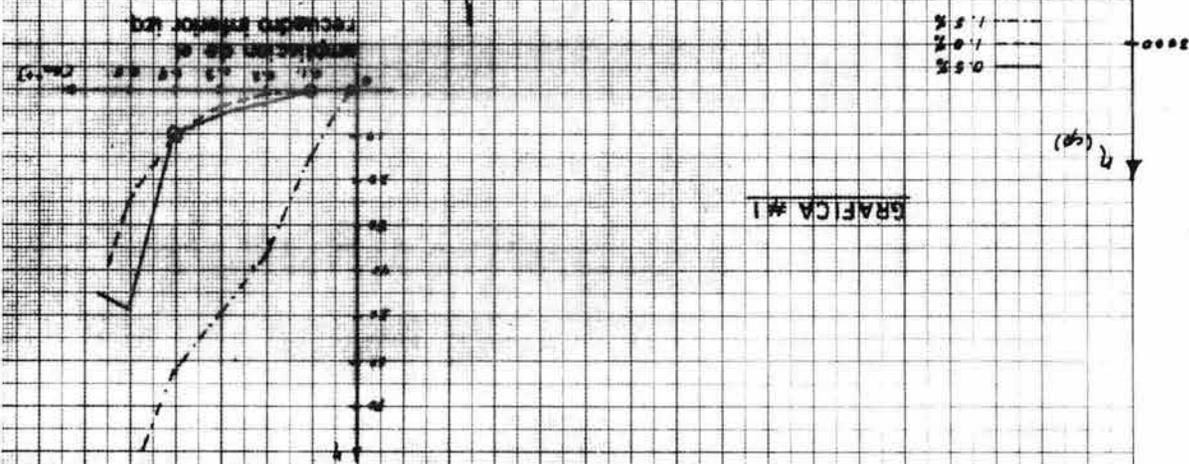
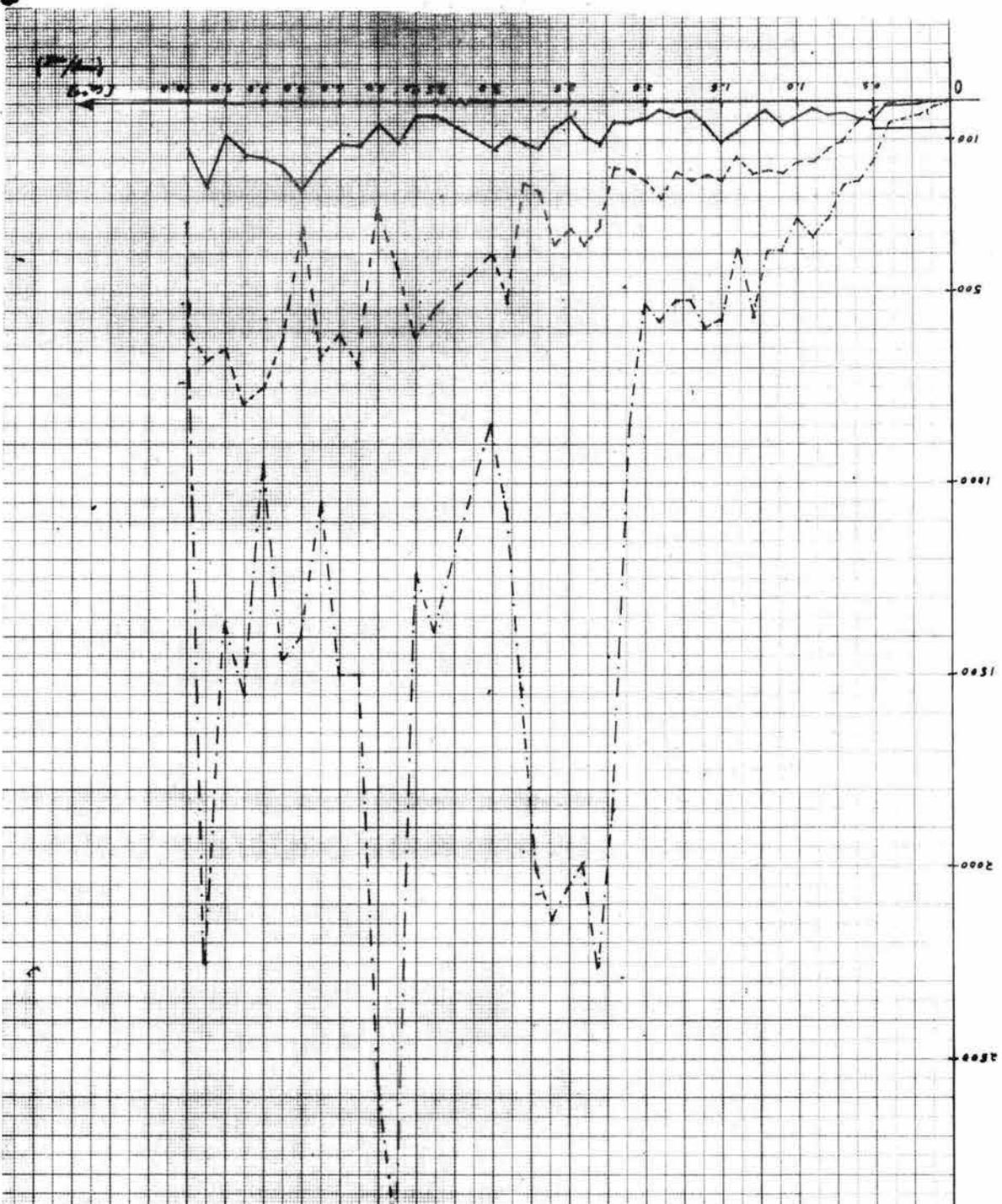
Aguja # 2 a 12 rpm 25

Aguja # 2 a 6 rpm 50

Aguja # 3 a 12 rpm 100

Para obtener la viscosidad en centipoises, se multiplica la lectura obtenida en la escala del viscosímetro por el factor correspondiente, el cual depende de que número de aguja se esté usando y a que revoluciones por minuto.

En la gráfica # 1 se observa gráficamente la influencia de las concentraciones crecientes de ión calcio en la viscosidad de soluciones de pectina a tres concentraciones diferentes: 0.5%, 1.0% y 1.5%.



GRAFICA #1

10

[Handwritten signature]

CONCLUSIONES:

Por la gráfica y los datos anteriores, puede observarse que los iones calcio sí influyen en el comportamiento de la viscosidad de las soluciones de pectina.

Este efecto consiste en un incremento de la viscosidad en función de las concentraciones crecientes de ión calcio, y al aumentar la concentración de pectina en la solución dicho incremento en la viscosidad es cada vez más marcado. Por otra parte, también puede verse que al aumentar la concentración de la solución de pectina después de cierta concentración de ión calcio, la viscosidad aumenta y disminuye bruscamente sin ninguna relación; siendo estos cambios en la viscosidad más pronunciados y comenzando a producirse a una menor concentración de ión calcio conforme aumenta la concentración de la solución de pectina.

Se observa, también, que a concentraciones muy bajas de ión calcio la viscosidad tiende a disminuir notablemente, sin importar la concentración de la solución de pectina.

Analizando los resultados obtenidos, se concluye - que a concentraciones de 0.01 y 0.1 mg Ca^{++} /ml la viscosidad tiende a cero; de 0.2 a 0.3 mg Ca^{++} /ml la viscosidad empieza a aumentar y a 0.4 mg Ca^{++} /ml la viscosidad es igual o mayor que la viscosidad inicial, sin importar la concentración de la solución de pectina.

A concentraciones mayores de $0.4 \text{ mg Ca}^{++}/\text{ml}$, ya puede observarse claramente el incremento en la viscosidad, - siendo mayor dicho incremento en la viscosidad al aumentar la concentración de la solución de pectina.

EXPERIMENTO II.

OBJETIVO: Determinación del contenido máximo de ión calcio de una solución de pectina con un grado de vaciabilidad adecuado después de una agitación moderada.

Para conocer la relación "viscosidad máxima-vaciabilidad", en las condiciones ya especificadas en el experimento anterior, se procederá a determinar la concentración máxima de ión calcio que permita, en un tiempo establecido, alcanzar la viscosidad más alta a la cual todavía se consigue hacer fluir la solución del frasco tipo. Esta concentración de ión calcio será el límite máximo permisible en una solución de pectina a una concentración x.

FORMA DE OPERAR:

Proceder a la preparación de las muestras de las soluciones de pectina a las tres concentraciones indicadas (0.5%, 1.0% y 1.5%) y contaminarlas con concentraciones crecientes de ión calcio, en la misma forma como se indica en el experimento I.

Una vez que han sido llenados los frascos y cerrados hermeticamente, se llevan a una estufa a una temperatura de 68°C durante un periodo de 8 semanas.

Después de pasado este periodo, se retiran los frascos de la estufa y se enfrían a 20°C; enseguida se hace la prueba de vaciabilidad, agitando cada frasco de la -

manera antes indicada, y se anota la concentración de ión-calcio más elevada que permita un grado de vaciabilidad adecuado. Esto se hace para cada una de las diluciones de pectina.

Determinar también la viscosidad correspondiente a cada muestra, obteniendo así la viscosidad máxima permisible para una suspensión antidiarréica.

RESULTADOS OBTENIDOS:

Viscosidad y pH iniciales de las soluciones de pectina:

Soln. de pectina	Viscosidad	pH
al 0.5%	7.5 cp	5.8
al 1.0%	21.0 cp	5.8
al 1.5%	65.0 cp	5.8

Como en el caso del experimento I, algunas de las muestras no pudieron ser leídas con la aguja # 2 a 30 rpm, cambiándose el número de revoluciones por minuto; dichas muestras se encuentran marcadas con los símbolos + y ++.

Además, se encuentran en la tabla de resultados, al lado de los valores de la viscosidad, números entre paréntesis que corresponden a observaciones sobre el estado y vaciabilidad de la muestra.

Viscosidades después de 8 semanas de envejecimiento artificial de las muestras, dadas en cp.

frasco	Soln. al 0.5%	Soln. al 1.0%	Soln. al 1.5%
1	0	2	2
2	1	1	5
3	9	15	15
4	3	64	--
5	43	137	136
6	94	222 (1)	185 (1)
7	139	283 "	299 "
8	120	291 "	559 "
9	155	370 "	664 (2)
10	174	405 "	617 "
11	206	444 "	900 "
12	160	415 "	1 920 "+
13	220 (1)	435 "	710 "
14	209 "	380 "	976 (3)
15	216 "	375 "	1 915 "+
16	235 "	462 "	2 115 "+
17	219 "	568 "	2 157.5 "+
18	205 "	658 "	1 737.5 "+
19	284 "	585 "	2 132.5 "+
20	253 "	780 (2)	2 030 "+
21	354 "	I 385 (3)+	2 500 (4)+
22	320 "	545 "	2 235 (5)+
23	320 "	681 "	2 415 "+
24	286 "	673 "	4 140 "++
25	310 "	785 (4)	1 975 "+
26	320 "	921 "	2 945 "++
27	313 "	910 "	2 915 "++
28	344 "	1 537.5 (5)+	4 235 "++
29	339 "	931 "	4 875 "++
30	316 (2)	2 277.5 "+	(6)
31	326 "	1 987.5 "+	"
32	343 "	1 675 "+	"
33	375 "	1 687.5 "+	"
34	345 "	2 240 "+	"
35	475 "	2 525 "++	"
36	599 "	4 445 "++	"
37	520 "	4 525 "++	"
38	463 "	3 900 "++	"
39	580 "	2 750 "++	"
40	630 "	1 485 "++	"
41	740 "	1 860 "++	"
42	439 "	3 400 "++	"
43	617 "	2 240 "++	"
44	666 "	2 940 "++	"
45	647 "	1 835 "++	"

+ = lectura hecha con aguja # 2 a 12 rpm.
++ = lectura hecha con aguja # 2 a 6 rpm.

OBSERVACIONES:

Solución de pectina al 0.5%:

(1) Comienza a pegarse un poco de muestra en las paredes, pero puede vaciarse la muestra con facilidad.

(2) Queda pegada bastante muestra en las paredes del frasco, hay una ligera dificultad para vaciar la muestra.

Solución de pectina al 1.0%:

(1) Comienza a pegarse un poco de muestra en las paredes del frasco, pero puede ser vaciada con facilidad.

(2) Queda pegada bastante muestra en las paredes del frasco, ligera dificultad para vaciar la muestra.

(3) Se observa una gel suave dentro del frasco, que se desbarata al agitar, la muestra es muy viscosa. Ligera dificultad para vaciar la muestra.

(4) Hay una mayor dificultad para vaciar la muestra, se sigue observando la gel suave dentro del frasco.

(5) Sigue observandose la presencia de gel en el frasco, que se desbarata al agitar, pero hay mucha dificultad para vaciar la muestra pues no fluye por sí sola, sino que debe golpearse el fondo del frasco para hacerla salir.

Solución de pectina al 1.5%:

(1) Empieza a presentarse una gel suave en el fondo -- del frasco, queda pegada muestra en las paredes del frasco.

(2) Se observa un mayor volumen de gel suave, queda pe gada mucha muestra en las paredes del frasco. Ligera dificultad para vaciar la muestra.

(3) Mucha dificultad para vaciar la muestra, debe pe-- garse en el fondo del frasco para hacerla salir.

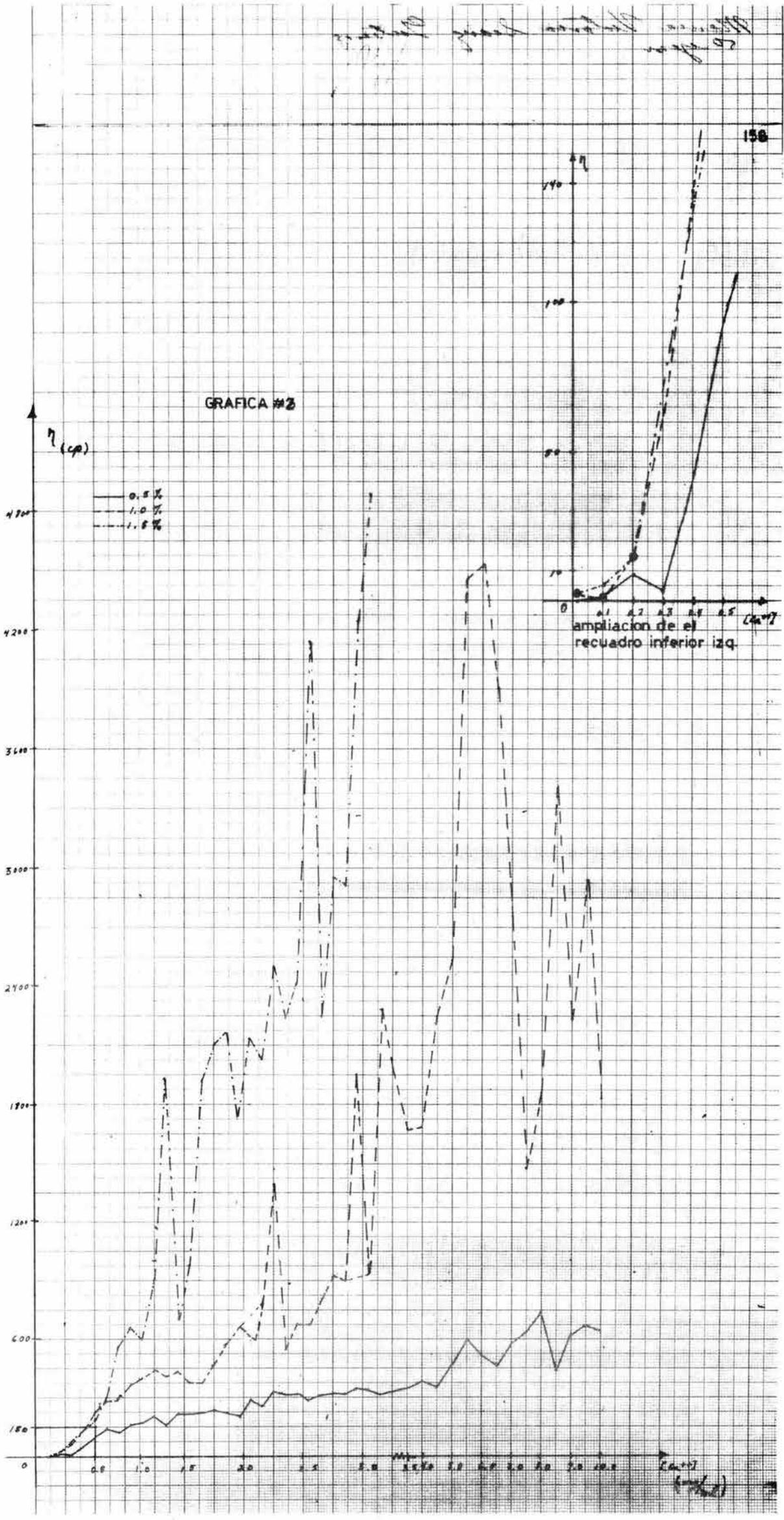
(4) La muestra se observa enteramente como un gel, pero se desbarata al agitarla. Debe pegarse en el fondo del frasco para poder vaciar la muestra.

(5) Se observa lo mismo que en el punto (4), sólo que después de vaciar la muestra queda pegada una capa de gel en el fondo del frasco, de aproximadamente 4 mm de espesor; además, queda pegada mucha muestra en las paredes del frasco.

(6) No es posible hacer la medición de la viscosidad de la muestra, pues ésta no fluye del frasco. Hay mucha dificultad para sacar la muestra del frasco, y al salir lo hace en trozos de gel.

En la gráfica # 2 puede observarse el comportamiento de la viscosidad de las tres soluciones de pectina en función de las concentraciones crecientes de ión calcio, y con el doble del periodo de envejecimiento artificial. (Con respecto al experimento I).

Informe de los resultados de las pruebas de laboratorio



CONCLUSIONES:

Después de analizar los datos y observaciones, se deduce que los contenidos máximos de ión calcio que permiten un grado de vaciabilidad adecuado en las soluciones de pectina, después de una agitación moderada, son los siguientes:

Para la solución de pectina al 0.5%.- Es de 2.8 mgCa⁺⁺/ml, correspondientes a un contenido de 2.8% de ión calcio y de 4.0% de CaO en la arcilla.

Para la solución de pectina al 1.0%.- Es de 1.8 mgCa⁺⁺/ml, correspondientes a un contenido de 1.8% de ión calcio y de 2.57% de CaO en la arcilla.

Para la solución de pectina al 1.5%.- Es de 0.7 mgCa⁺⁺/ml, correspondientes a un contenido de 0.7% de ión calcio y de 1.0% de CaO en la arcilla.

Se observa también, que la viscosidad correspondiente al índice de vaciabilidad que se consideró adecuado, varía en las diferentes concentraciones de la solución de pectina, como puede observarse a continuación:

Solución de pectina al 0.5%.- La viscosidad correspondiente a la concentración de ión calcio elegida es de 339 cp.

Solución de pectina al 1.0%.-- La viscosidad correspondiente es de 585 cp.

Solución de pectina al 1.5%.-- La viscosidad correspondiente es de 559 cp.

Por lo anterior, puede concluirse que no existe una relación entre el índice de vaciabilidad y la viscosidad.

EXPERIMENTO III.

OBJETIVO: Comprobación de la influencia de los iones calcio sobre la viscosidad de la pectina en formulaciones típicas antidiarreicas que asocien arcillas medicinales con diversos contenidos de ión calcio y pectina.

FORMA DE OPERAR:

A) Es necesario, primeramente, encontrar un método analítico preciso y reproducible que permita determinar los contenidos de calcio de las arcillas medicinales.

Después de probar diferentes técnicas, se eligió la siguiente:

Reactivos: HNO_3 al 10%
NaOH al 40%
Trietanolamina
Solución valorada de E.D.T.A. 0.01 M.
Calceína-Indicador mixto

Técnica:

Pesar 500 mg de arcilla y colocarlos en un matraz-aforado de 100 ml, agregarles 10 ml de HNO_3 al 10%, agitar, calentar a 90°C durante 10 minutos; enfriar y aforar con agua, agitar y filtrar por papel cerrado. Tomar de la solución filtrada 25 ml exactamente medidos y colocarlos en un matraz Erlenmeyer de 300ml, agregar 75 ml de agua destilada y suficiente NaOH al 40% para alcalinizar la solución a

un pH de 12, después se le incorporan 5 ml de trietanolamina y 30 mg de Calceína-Indicador mixto; agitar para disolverlo bien y titular con la solución de E.D.T.A. 0.01 M -- hasta que la fluorescencia verde desaparezca de la solu---ción.

Un ml de solución 0.01 M de E.D.T.A. = 0.000408 g Ca

NOTA: La calceína se utiliza mezclada con KNO_3 , a razón de 1:99. Una mezcla de calceína-indicador mixto está compuesta de: 0.2 g de calceína, 0.12 g de timolftaleína y 20 g de KNO_3 . En el punto final de la valoración se extingue la fluorescencia verde de la solución y aparece un color rosa violáceo no fluorescente.

B) Para realizar este experimento se juzgó conveniente el elegir preferentemente arcillas con un bajo contenido de ión calcio, separando un número suficiente de fracciones y contaminando cada fracción con una cantidad creciente de cloruro de calcio dihidratado, hasta conseguir una concentración máxima permisible en las especificaciones generales de farmacocepas y proveedores.

NOTA: Para la atapulgita el límite máximo de ión calcio permisible en las especificaciones generales es de aproximadamente 3%, expresado en CaO ; para el caolín no hay límite, por lo que se toma como referencia el de la atapulgita.

Para realizar lo anterior, se siguen los pasos mencionados a continuación:

1) Elección de las arcillas para formular las suspensiones antidiarréicas, con un bajo contenido de ión calcio.

Las arcillas seleccionadas fueron las siguientes:

- 1.- Caolín Inglés importado (CI).
- 2.- Caolín Coloidal N.F., nacional (CCNF).
- 3.- Atapulgita nacional (A).
- 4.- Atapulgita nacional con tratamiento térmico (At).
- 5.- Atapulgita importada (Pharmasorb coloidal) (Ph).

NOTA: Con el fin de abreviar, en algunas ocasiones se referirá a las arcillas arriba mencionadas utilizando las siglas que aparecen subrayadas y entre paréntesis al final del nombre de cada arcilla.

Las concentraciones de ión calcio en las arcillas seleccionadas, después de haber sido analizadas con el método anteriormente descrito, fueron de:

1.- CI.....	0.13%
2.- CCNF.....	0.16%
3.- A	0.88%
4.- At	0.88%
5.- Ph	2.50%

Se hicieron 25 fracciones de cada una de las suspensiones fabricadas con las 5 diferentes arcillas, y se contaminaron con las siguientes concentraciones de ión cal

cio:

0.01 mg Ca ⁺⁺ /ml	0.8 mg Ca ⁺⁺ /ml	1.6 mg Ca ⁺⁺ /ml
0.1 "	0.9 "	1.7 "
0.2 "	1.0 "	1.8 "
0.3 "	1.1 "	1.9 "
0.4 "	1.2 "	2.0 "
0.5 "	1.3 "	2.25 "
0.6 "	1.4 "	2.50 "
0.7 "	1.5 "	2.75 "
		3.00 "

Estas concentraciones se eligieron tomando como referencia el límite máximo de ión calcio permisible en las especificaciones generales para la atapulgita, que es de a proximadamente un 3.0%, expresado en CaO.

Antes de pasar a el campo de la formulación, es importante el mencionar que tanto la atapulgita importada como la atapulgita nacional tuvieron un tratamiento previo a la fabricación de la suspensión, los cuales mencionamos a continuación:

Tratamiento térmico de la atapulgita nacional:

Poner en un recipiente 260 g de atapulgita y 500ml de agua destilada, agitar lentamente (20 rpm) durante 1 hora. Agregar 2 litros de agua destilada y llevar a ebulli-ción, durante 4 horas. Debe tenerse cuidado de que una vez que la suspensión ha alcanzado la ebullición, el calentamiento posterior sea el mínimo necesario para mantenerla, para evitar derrames y proyecciones de la mezcla.

Después de este tratamiento la arcilla queda lista

para ser empleada en la fabricación de la suspensión anti-diarréica, ya que no habrá necesidad de hidratarla.

Lavado ácido de la atapulgita importada:

Debido a que esta arcilla venía con un alto contenido de ión calcio (aproximadamente 2.5%) fue lavada con - HCl al 10% durante 10 minutos a 90°C, quedando después de este lavado con un contenido de 0.6% de calcio.

2) Fórmula de la suspensión antidiarréica seleccionada:

Arcilla	10.0	g
Ac. Benzoico	0.1	g
Nipagin	0.05	g
Nipasol	0.015	g
Ac. Fosfórico	0.7	g
d-Sorbitol al 70%	16.0	g
Pectina Cítrica N.F.	1.0	g
Dióxido de Titanio	1.0	g
Agua c.b.p.	100.0	ml

Antes de comenzar con la fabricación de las suspensiones, se hicieron los cálculos necesarios para el número de muestras que fueron planeadas, en este caso 25 más una, por las pérdidas de fabricación, entonces tendremos:

Arcilla	260.0	g
Ac. Benzoico	2.6	g
Nipagin	1.3	g
Nipasol	0.39	g
Ac. Fosfórico	18.2	g (21.41 ml)
d-Sorbitol al 70%	416.0	g (350 ml)
Pectina Cítrica N.F.	26.0	g
Dióxido de Titanio	26.0	g
Agua c.b.p.	2600.0	ml

3) Técnica de Fabricación de la suspensión antidiarréica:

a) Hacer una mezcla de la arcilla con agua para hidratarla, dejandola reposar durante toda la noche.

b) Preparar, por separado, la solución de pectina en caliente, dejandola hervir 20 minutos.

c) A la solución de pectina caliente se le agrega el dióxido de titanio (grado reactivo analítico), incorporándose bien micronizado.

d) Enfriar la mezcla (se observa un aumento en la viscosidad).

e) Pasar la mezcla a otro recipiente de mayor capacidad; si quedaran restos en el recipiente inicial, se lava éste con d-sorbitol para bajar las últimas fracciones de pectina.

f) Agregar después el resto de el d-sorbitol.

g) Después, agregar la pasta de arcilla-agua.

h) Añadir los conservadores disueltos en agua caliente.

i) Finalmente, incorporar el ácido fosfórico.

NOTA: El Pharmasorb coloidal (atapulgita importada) debe ser hidratado suficientemente, dejandosele hidratar por 24 horas, más o menos, usando una relación arcilla-agua de 1:7; si la arcilla no está bien hidratada, al agregarla al resto de la formulación se formarán grumos, con la consiguiente alteración de la viscosidad, apariencia y una dis-

tribución no homogénea del principio activo.

Si al agregar la arcilla a los demás ingredientes de la formulación se llegaran a formar grumos, se homogeniza la suspensión pasandola por un molino coloidal u otro equipo similar.

4) Una vez que se ha terminado de fabricar las suspensiones antidiarréicas con las diferentes arcillas, se procede a llenar los frascos tipo (mencionados en el experimento I) como se indica en la tabla I, para las suspensiones fabricadas con caolín inglés, caolín coloidal NF, atapulgita nacional y atapulgita nacional tratada, y en la tabla II, para las suspensiones fabricadas con la atapulgita importada lavada.

Una vez llenados los frascos se contaminan con concentraciones crecientes de ión calcio.

Para la adición de las concentraciones crecientes de ión calcio a los frascos que contienen suspensión anti-diarréica, se prepara una solución de cloruro de calcio dihidratado (como fuente de ión calcio) con una concentración de 60 mg Ca^{++}/ml , que se prepara en la siguiente forma:

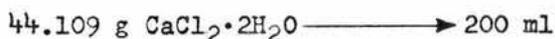


TABLA I

Diagrama de llenado de los frascos, para las suspensiones fabricadas con caolín inglés, caolín coloidal N.F., atapulgita nacional y atapulgita nacional tratada.

frasco	[Ca ⁺⁺] mg Ca ⁺⁺ /ml	ml Soln. CaCl ₂ ·2H ₂ O	ml H ₂ O dest.	ml suspensión
1	0.01	0.02	4.98	95
2	0.1	0.17	4.83	95
3	0.2	0.33	4.67	95
4	0.3	0.50	4.50	95
5	0.4	0.67	4.33	95
6	0.5	0.83	4.17	95
7	0.6	1.00	4.00	95
8	0.7	1.17	3.83	95
9	0.8	1.33	3.67	95
10	0.9	1.50	3.50	95
11	1.0	1.67	3.33	95
12	1.1	1.83	3.17	95
13	1.2	2.00	3.00	95
14	1.3	2.17	2.83	95
15	1.4	2.33	2.67	95
16	1.5	2.50	2.50	95
17	1.6	2.67	2.33	95
18	1.7	2.83	2.17	95
19	1.8	3.00	2.00	95
20	1.9	3.17	1.83	95
21	2.0	3.33	1.67	95
22	2.25	3.75	1.25	95
23	2.50	4.17	0.83	95
24	2.75	4.58	0.42	95
25	3.00	5.00	0.00	95

La siguiente tabla nos muestra el llenado de los frascos con la suspensión fabricada con la atapulgita importada lavada. Con esta arcilla se comenzó la contaminación con ión calcio a partir de 0.7 mg Ca⁺⁺/ml, debido a que fue lavada y quedó con 0.6% de ión calcio.

TABLA II

frasco	[Ca ⁺⁺] mg Ca ⁺⁺ /ml	ml Soln. CaCl ₂ ·2H ₂ O	ml H ₂ O dest.	ml suspensión
1	0.6	0.00	5.00	95
2	0.7	0.17	4.83	95
3	0.8	0.33	4.67	95
4	0.9	0.50	4.50	95
5	1.0	0.67	4.33	95
6	1.1	0.83	4.17	95
7	1.2	1.00	4.00	95
8	1.3	1.17	3.83	95
9	1.4	1.33	3.67	95
10	1.5	1.50	3.50	95
11	1.6	1.67	3.33	95
12	1.7	1.83	3.17	95
13	1.8	2.00	3.00	95
14	1.9	2.17	2.83	95
15	2.0	2.33	2.67	95
16	2.25	2.75	2.25	95
17	2.50	3.16	1.84	95
18	2.75	3.58	1.42	95
19	3.00	4.00	1.00	95

5) Envejecer aceleradamente las preparaciones en una estufa a 68°C durante 4 semanas, después de este tiempo se retiran de la estufa, enfriarlas a 20°C y hacer las determinaciones de viscosidad de cada una de ellas. Observar especialmente la preparación que contiene una cantidad de iones calcio similar a la que contenía la solución de pectina que tenía la más alta concentración de ión calcio que permitía aún una vaciabilidad adecuada.

6) En este experimento se prepararon también, con fines de comparación, muestras adicionales que se dejaron a-

temperatura ambiente durante 4 semanas; para ello se usaron las siguientes arcillas: caolín inglés, caolín coloidal N.F., atapulgita nacional y atapulgita importada (Pharmasorb coloidal).

Las arcillas se contaminaron con las siguientes -- concentraciones de ión calcio:

CI, CCNF y A: 0.01, 0.3, 0.5, 1.0, 1.2, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0 y blanco.

Ph: 2.51, 3.5, 4.0, 4.5 y 5.5.

todas expresadas en mg Ca⁺⁺/ml.

OBSERVACIONES SOBRE LA FABRICACION DE LAS SUSPENSIONES:

a) Hidratación de la arcilla:

Se observó que para los caolines y la atapulgita nacional, la hidratación o prehumectación es muy sencilla y no presenta problemas. Pero con respecto al Pharmasorb, este tratamiento previo es muy importante debido a que de él depende que obtengamos buenas o malas suspensiones de esta arcilla; como ya se indicó, este tratamiento previo es diferente para cada grado del Pharmasorb (coloidal o regular). En este caso, se usó Pharmasorb coloidal por lo que la hidratación se realizó con agua a temperatura ambiente (aproximadamente 20°C) y usando una relación arcilla-agua de 1:7; si dicha relación es menor que la indicada -- pueden presentarse dos problemas:

i) Que se presente la formación de grumos durante la fabricación.

ii) Que no se formen grumos durante la fabricación, pero que después de un tiempo de haber sido envasada la suspensión, la arcilla adsorba agua del medio, secando la suspensión e inutilizandola.

Por lo anterior, podemos darnos cuenta de la importancia de que la prehumectación de esta arcilla sea la adecuada para el grado que se esté empleando de la arcilla y poder evitar problemas posteriores.

b) Tratamiento térmico de la atapulgita nacional:

El tratamiento térmico a que se somete la atapulgita nacional es eficaz, ya que logra que podamos obtener suspensiones más estables de esta arcilla.

Las suspensiones fabricadas con atapulgita no tratada tienen buena apariencia y viscosidad adecuada inicialmente, pero su velocidad de sedimentación es alta, por lo que la suspensión no es estable por mucho tiempo. Por otra parte, las suspensiones fabricadas con atapulgita tratada tienen, inicialmente, buena apariencia y una viscosidad adecuada, aunque ligeramente menores a las que se obtienen con las suspensiones de atapulgita no tratada, pero su velocidad de sedimentación es baja, por lo tanto, la suspensión es estable por mayor tiempo.

RESULTADOS OBTENIDOS:

A) A temperatura ambiente:

Viscosidades iniciales de las diferentes suspensiones:

Suspensión fabricada con:	Viscosidades
Caolín inglés	555 cp
Caolín coloidal N.F.	115 cp
Atapulgita nacional	105 cp
Pharmasorb coloidal	526 cp

Viscosidades de las muestras después de 4 semanas a -- temperatura ambiente, dadas en cp.

frasco	[Ca ⁺⁺] mg Ca ⁺⁺ /ml	CI	Agita- ciones	CCNF	Agita- ciones	A	Agita- ciones
1	0.01	562	10	37	40	65	10
2	0.3	524	10	40	40	63	10
3	0.5	524	10	41	40	70	10
4	1.0	487	10	44	40	86	10
5	1.2	464	10	47	40	80	10
6	1.5	495	10	47	40	94	10
7	2.0	510	10	51	40	107	10
8	2.5	505	10	57	40	116	10
9	3.0	500	10	60	40	119	10

frasco	[Ca ⁺⁺] mg Ca ⁺⁺ /ml	Ph coloidal	Agitaciones
1	2.51	728	10
2	3.50	740	10
3	4.00	815	10
4	4.50	954	10
5	5.50	1 790 *	10

* = lectura hecha con aguja # 2 a 12 rpm.
El resto de las lecturas fue hecho con aguja # 2 a 30 rpm.

OBSERVACIONES:

CI.- Se observa una ligera baja en la viscosidad, con respecto a la inicial, pero más bien tiende a permanecer - constante.

CCNF.- Las viscosidades de las muestras son poco me- nos de la mitad de la viscosidad inicial; sin embargo, pue de observarse que las viscosidades aumentan con la concen- tración del ión calcio, muy ligeramente.

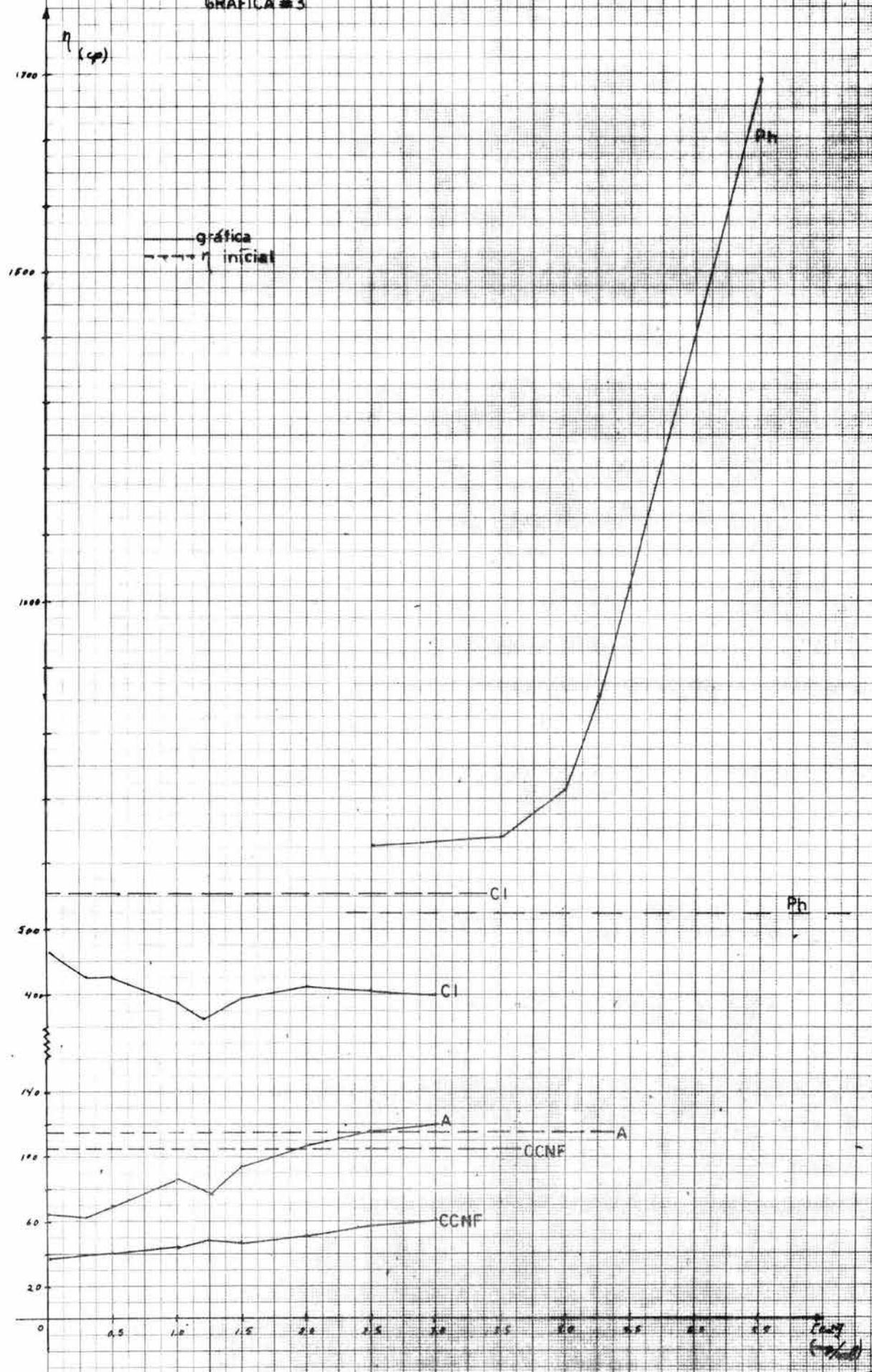
A.- Las viscosidades de las muestras son inferiores a la viscosidad inicial, a excepción de las dos últimas, pero podemos observar que el aumento o disminución de la viscosidad de las muestras está relacionada en forma directa con el aumento o disminución en la concentración de iones calcio, respectivamente.

Ph coloidal.- En las viscosidades de todas las muestras se observa un notable incremento con respecto a la inicial viscosidad, lo cual se debe a las altas concentraciones de ión calcio; y puede verse que la viscosidad aumenta cada vez más a medida que se incrementan las concentraciones de ión calcio.

En la gráfica # 3 pueden observarse gráficamente los resultados descritos anteriormente.

Handwritten notes at the top of the page, possibly including a date and page number.

GRAFICA #3



B) Con envejecimiento artificial a 68°C:

Viscosidades y pH iniciales de las diferentes preparaciones:

Suspensiones fabricadas con:	Viscosidad	pH
Caolín inglés	555 cp	1.9
Caolín coloidal N.F.	115 cp	1.7
Atapulgita nacional	105 cp	1.8
Atapulgita nacional tratada	24 cp	1.6
Pharmasorb coloidal	526 cp	1.8

Viscosidades de las muestras después de 4 semanas de envejecimiento artificial a 68°C, dadas en cp.

frasco	CI	A	At	# agitaciones para CI, A y At	CCNF	Agitaciones
1	5	5	5	10	5	15
2	9	6	5	10	3	10
3	15	8	6	10	4	15
4	30	9	7	10	5	15
5	151	14	10	10	5	15
6	94	11	11	10	7	15
7	200	10	15	10	5	50
8	160	14	16	10	9	20
9	210	15	15	10	10	20
10	150	16	16	10	10	70
11	126	17	20	10	10	20
12	255	15	20	10	13	25
13	169	15	15	10	15	40
14	279	10	20	10	11	30
15	330	13	20	10	14	50
16	410	13	20	10	12	50
17	315	10	23	10	14	50
18	380	15	23	10	12	50
19	258	17	22	10	13	50
20	284	15	25	10	17	50
21	325	15	22	10	15	50
22	290	15	25	10	14	50
23	365	13	25	10	15	50
24	443	18	23	10	25	50
25	370	15	26	10	15	50

Las lecturas fueron hechas con aguja # 2 a 30 rpm en un viscosímetro Brookfield Synchro-lectric LVF.

OBSERVACIONES:

El límite máximo de ión calcio que permite una vaciabilidad adecuada en una solución de pectina al 1% fue de 1.8 mg Ca^{+2} /ml, por lo que se observaron especialmente las preparaciones que contenían esta concentración de ión-calcio.

Caolín inglés (CI).- No hubo problemas de vaciabilidad ni presencia de gel en ninguna de las muestras, aunque se observa que la viscosidad de las muestras permanece muy -- por debajo de la concentración original, sobre todo a las concentraciones más bajas de ión calcio.

Caolín coloidal N.F. (CCNF).- La viscosidad de estas - muestras se redujó al mínimo; se observó la presencia de una masa compacta en el fondo del frasco, la cual se resuspendió después de un promedio de 50 agitaciones (la cual - no es una agitación moderada). Lo más probable es que es--tos problemas se deban a que el tamaño de partícula de este caolín se encontraba fuera de especificación, era muy - grande, por lo tanto, su velocidad de sedimentación es alta.

Atapulgita nacional (A).- En este caso, la viscosidad de las muestras también se redujó al mínimo, y se observó-

la presencia de sedimento en el fondo del frasco, pero éste no presento problemas cuando fue resuspendido, aunque - la suspensión no era estable pues sedimentaba rápidamente.

Atapulgita nacional tratada (At).- En estas muestras, a pesar de su baja viscosidad inicial, la suspensión sí es estable y no presenta problemas de resuspendibilidad. Se observó que la viscosidad de las muestras dependía de la - concentración del ión calcio en ellas. Así, tomando como - base la viscosidad inicial, pueden establecerse los lími-- tes superior e inferior de contenido de ión calcio, dentro de los cuales no se presentan problemas ni de fluidifica-- ción ni de gelificación de la suspensión; tenemos entonces, que los límites son de 1.6 a 1.8 mg Ca^{++}/ml , que equivalen- a un contenido de 1.6 a 1.8% de ión calcio en la arcilla.

Pharmasorb coloidal (atapulgita importada).- No se pudieron obtener las viscosidades de estas muestras y es por ello que no aparece la gráfica de las suspensiones fabrica das con esta arcilla.

Después de ser sacadas de la estufa y una vez en-- friadas a temperatura ambiente todas las muestras, se ob-- servó en todas ellas dos fases bien separadas, una de e--- llas gelificada y la otra sedimentada; después de la agita ción de las muestras ambas fases se mezclaban, pero no sa-- lían del frasco.

Las muestras que contenían 0.6 y 0.7 mg Ca^{++}/ml , se pudieron vaciar del frasco pero con dificultad, y su viscosidad no pudo ser determinada porque la muestra no era homogénea, pues se observaban pequeños trozos de gel dentro de ella.

Las muestras con un contenido de 0.8 a 1.1 mg Ca^{++}/ml se ven ligeramente fluídas en el frasco, pero no salen de él, sólo golpeando fuertemente en el fondo de éste.

Las muestras con un contenido de 1.2 a 3.0 mg Ca^{++}/ml se ven como si estuvieran secas y no salen de él por ninguna forma.

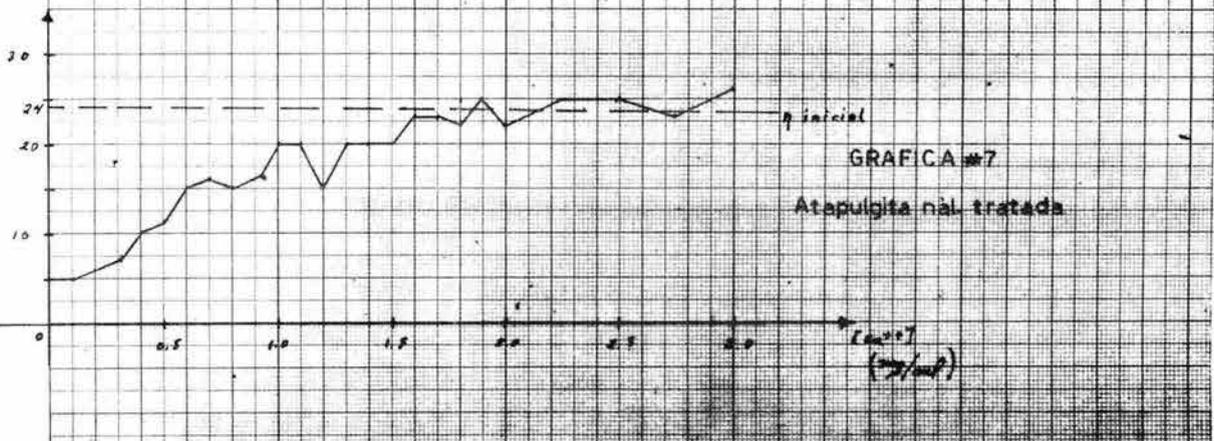
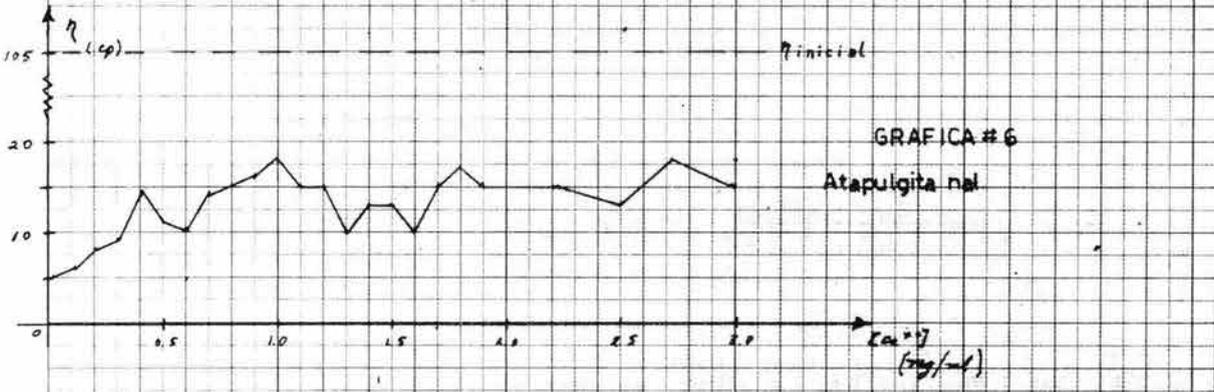
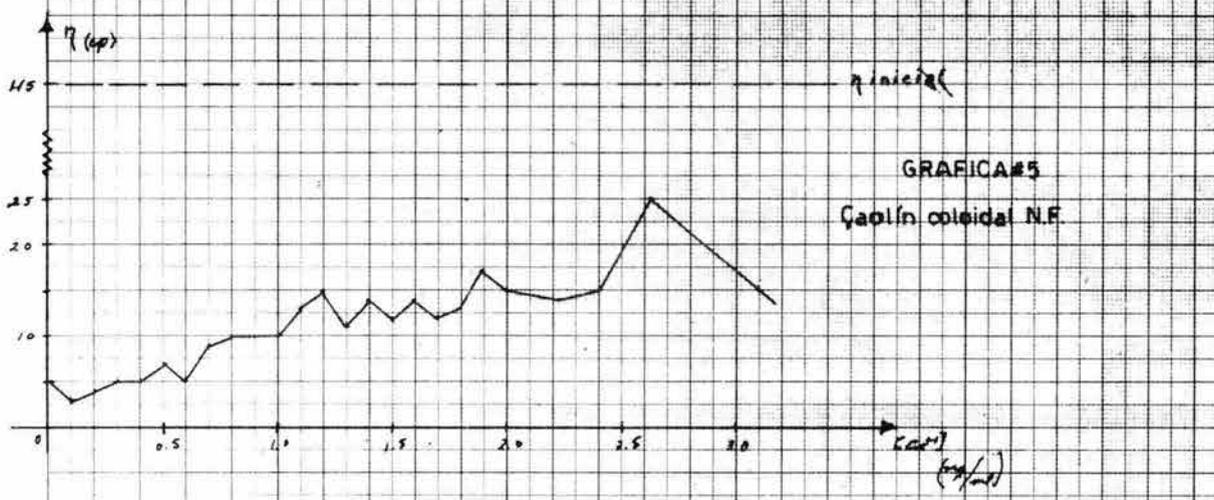
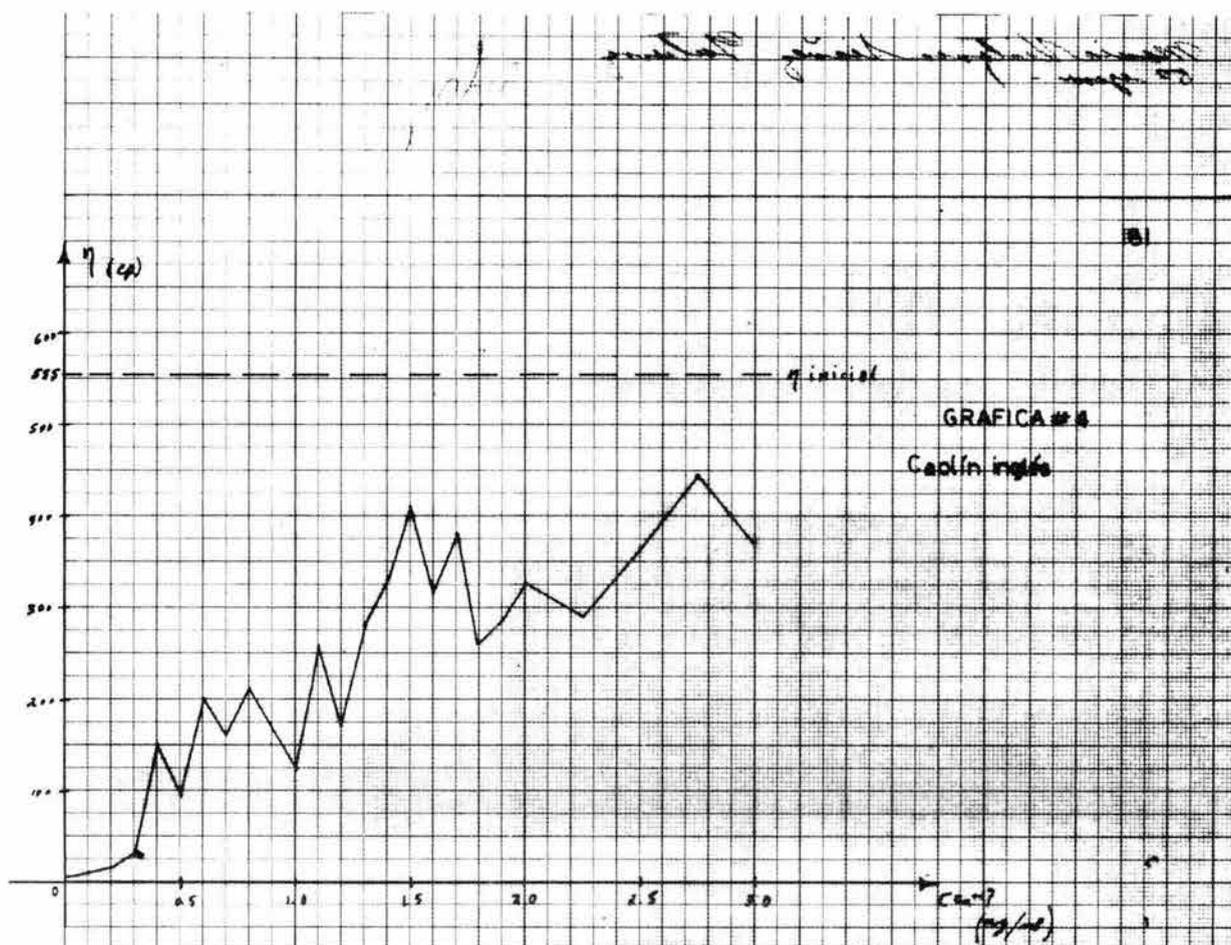
Estos resultados los atribuimos a la gran absorción que posee esta arcilla, pues observamos que había absorbido parte del agua del medio, lo cual parece indicar que la dosis de la arcilla es muy alta, y por tanto, inadecuada. Además de la presencia de un factor desconocido que ayudó a efectuar una gelificación rápida y total, la única diferencia de esta arcilla, en comparación con las demás arcillas usadas en el experimento, es un alto contenido de ión calcio natural, por lo que se procedió a lavar la arcilla con HCl al 10% durante 10 minutos a 90°C , inicialmente, para así disminuir su contenido de ión calcio a uno similar al de las otras arcillas y poder agregar la sal cálcica como en las demás preparaciones.

En las gráficas # 4, #5, # 6 y # 7 podemos observar gráficamente los resultados descritos.

CONCLUSIONES:

El efecto de los iones calcio en las suspensiones que contienen caolín-pectina, es de fluidificación de la suspensión, es decir, su viscosidad baja, siendo más pronunciada esta baja en la viscosidad a las concentraciones muy bajas de caolín, pero aún a concentraciones relativamente altas de ión calcio, como la de 3.0 mg Ca /ml, sigue presentandose el efecto fluidificante, aunque en menor escala. Por esto, podría proponerse el aumentar la concentración de pectina en la suspensión, especialmente cuando los caolines presenten muy bajos contenidos de ión calcio, para ayudar a mantener una buena viscosidad en la suspensión.

En cambio, las suspensiones con atapulgita-pectina en su formulación, son muy sensibles a los cambios en la concentración de ión calcio, tanto si disminuye como si aumenta, y es por ello que pueden definirse límites de aceptación, superior e inferior, de contenido de ión calcio en esta arcilla. Los límites de contenido de ión calcio en la arcilla, encontrados en este experimento, son de 1.6 a 1.8%.



EXPERIMENTO IV

OBJETIVO: Proponer las condiciones de control y fabricación para evitar en lo posible este fenómeno de inestabilidad tan frecuente en las suspensiones antidiarreas.

Para esta finalidad, proceder en la siguiente forma:

a) Determinación de un límite de ión calcio para la aceptación o rechazo de las partidas de arcillas medicinales.

b) Establecer las condiciones para los lavados ácidos de las arcillas que sobrepasan el límite superior permisible.

FORMA DE OPERAR:

a) Estos límites se determinaron de los resultados -- del experimento III.

Se observó que para los caolines no hay un límite máximo de ión calcio para su aceptación.

Sin embargo, para la atapulgita nacional tratada y el Pharnasorb coloidal (atapulgita importada), los límites de aceptación son 1.6% a 1.8% de ión calcio en la arcilla; observandose que el contenido de calcio no debe ser menor de 1.6% porque se presentará el problema de fluidificación

de la suspensión, y no debe ser mayor de 1.8% porque tendremos el problema de gelificación de la suspensión.

b) Para establecer las condiciones de los lavados ácidos de las arcillas con un contenido de ión calcio mayor que el límite superior, se llevaron a cabo los siguientes pasos:

1) Análisis de ión calcio en la arcilla:

Este paso es importante, porque lo primero que debemos saber es el contenido de ión calcio para observar si excede el límite superior de aceptación y en tal caso lavarla para que sea aprovechable, y si no lo rebasa no hay que lavarla.

Hemos observado que sólo las atapulgitas poseen límites de aceptación, por lo que nos concentraremos en ellas; sin embargo, en este experimento no se usó la atapulgita nacional debido a que su contenido de ión calcio era muy bajo, lo cual hace innecesario el lavado ácido. Por esta misma razón, tampoco se utilizaron el caolín inglés y el caolín coloidal N.F. en este experimento.

La única arcilla utilizada en este experimento fue el Pharmasorb coloidal, debido a que su contenido de ión calcio era de 2.5%, el cual excede el límite máximo de aceptación (1.8%).

2) Determinación de la concentración de HCl para el lavado ácido:

Se usaron soluciones de HCl, por ser éste un poco más eficaz que el HNO_3 , cubriendo un rango de concentraciones de 0.15% a 2.5%. Este rango se cubrió de la forma siguiente:

0.15%	0.22%	0.50%
0.17%	0.23%	1.00%
0.175%	0.24%	2.50%
0.20%	0.25%	

3) Determinación de la temperatura a usar en los lavados ácidos:

La temperatura a usar en este experimento es la temperatura ambiente, por ser la más adecuada para extraer pequeñas cantidades de ión calcio, que es lo que se busca; además, esta temperatura es muy recomendable para trabajar a nivel de fabricación.

Si se deseara extraer casi todo el calcio de la arcilla, debiera emplearse una concentración de HCl del 10%, a una temperatura de 90°C y por un tiempo de 10 minutos; pero esta no es la finalidad de los lavados propuestos.

4) Determinación del tiempo de lavado de la arcilla:

Se escogieron dos tiempos de lavado: a 1 hora y a 24 horas, al final de cada periodo de lavado se elimina el sobrenadante y se toma una muestra de la arcilla, la cual-

se lava y se seca en una estufa a 105°C , para después de--
terminar el contenido de ión calcio con el que quedó la ar-
cilla después de el lavado ácido.

De esta forma, es posible determinar el tiempo de-
lavado y la concentración de HCl adecuados para extraer la
cantidad de ión calcio que se desea.

c) Para demostrar la eficacia del lavado ácido se fa--
bricaron suspensiones con el Pharmasorb lavado y dejado --
dentro de los límites permisibles de ión calcio. También,-
se fabricaron suspensiones con el caolín inglés, el caolín
coloidal y la atapulgita nacional tratada, para mostrar --
que con ellas no se presenta el problema de la gelifica---
ción.

Se prepararon dos muestras para cada arcilla, las--
cuales se llevaron a una estufa a 68°C , durante 4 semanas;
después de este tiempo, se sacaron de la estufa y fueron -
enfriadas a 20°C , para poder hacer las determinaciones de-
viscosidad correspondientes.

RESULTADOS OBTENIDOS:

En la tabla siguiente se reportan los contenidos de
de ión calcio en la arcilla (Pharmasorb) después de cada -
lavado. En algunos de los lavados se usó un Pharmasorb que
se había hidratado, secado y molido previamente a el lava-

do ácido, con lo que se alteró su tamaño de partícula y se sedimentaba más rápidamente que el Pharmasorb coloidal que se usó tal como venía; los resultados de los lavados con esta arcilla se encuentran marcados con el símbolo *. El resto de los lavados se hizo con el Pharmasorb tal como venía.

Tabla de resultados de los lavados ácidos del Pharmasorb, para encontrar el tiempo de lavado y la concentración adecuados a nuestros requerimientos:

Conc. del HCl	1 hora 10gPh/100ml ác.	24 horas 10gPh/100ml ác.	1 hora 10gPh/200ml ác.
2.5%	0.16% *	0.19%	0.16%
1.0%	0.26% *	0.23%	0.20%
0.5%	0.42% *	0.39%	0.20%
0.25%	1.21% *	1.47%	0.59%
0.20%	--	1.57% *	--
0.15%	--	1.76% *	--
0.175%	--	1.96%	--
0.20%	--	1.96%	--
0.22%	--	1.86%	--
0.23%	--	1.69%	--
0.24%	--	1.66%	--

Como puede observarse por los resultados de la tabla anterior, el tamaño de partícula también influye en la extracción del ión calcio por el ácido clorhídrico.

Se escogió el lavado de 24 horas con HCl al 0.24% para lavar la arcilla que se empleará en la preparación de

de las muestras; el contenido de ión calcio original del - Pharmasorb coloidal era de 2.5%.

Resultados obtenidos después de la fabricación de la suspensión antidiarréica con el Pharmasorb coloidal lavado y las arcillas con un bajo contenido de ión calcio.

Viscosidades y pH iniciales de las preparaciones con - las diferentes arcillas:

Muestra con	Contenido de Ca^{++}	Viscosidad	pH
CI	0.13%	421 cp	1.9
CCNF	0.16%	132 cp	2.0
A	0.88%	112 cp	2.0
At	0.88%	108 cp	2.0
Ph (lavado)	1.66%	380 cp	2.2

Viscosidades de las muestras después de 4 semanas de - envejecimiento artificial, dadas en cp:

Preparación con:	Muestra 1	Muestra 2
CI	7.0	6.0
CCNF	4.0	4.0
A	207.0	180.0
At	190.0	184.0
Ph (lavado)	930.0	930.0

OBSERVACIONES:

CI.- Se observan dos fases bien separadas, se resuspende bien pero sedimenta muy rápido, a tal grado que al - terminar la medición de la viscosidad (1 minuto) se observa un sedimento considerable en el fondo del recipiente para la muestra.

CCNF.- Las mismas observaciones que para el CI.

A.- Se observan dos fases, pero se resuspende bien y tiene una buena vaciabilidad. Hay un aumento en la viscosidad.

At.- Se observan dos fases, pero el sedimento tiene un mayor volumen que el que se observó en la suspensión -- con Atapulgita no tratada; presenta buena resuspendibilidad y vaciabilidad. También se observó un aumento en la -- viscosidad. Al agitar la preparación se produce espuma, pero desaparece rápidamente.

Ph (lavado).- Solo se observa una fase, no hay sedimentación; presenta un considerable aumento en la viscosidad pero no hay problemas de vaciabilidad, la suspensión -- fluye perfectamente fuera del frasco.

CONCLUSIONES:

A) El lavado ácido es eficaz para reducir el contenido de ión calcio de las arcillas que sobrepasan el límite superior de aceptación, por lo tanto, pueden ser aprovechables.

B) Las concentraciones pequeñas de ión calcio producen un efecto fluidificante en las suspensiones antidiarréicas que contienen pectina y caolín.

C) En el caso de las suspensiones fabricadas con ata--

pulgita nacional tratada y no tratada, se registro un aumento en su viscosidad sin presentar problemas de vaciabilidad, pero ambas presentaban dos fases bien separadas después de estar en reposo, con lo que se pierde el buen aspecto de la suspensión.

D) Las suspensiones fabricadas con el Pharmasorb lavado, que se encontraba dentro de los límites de aceptación, conservaron su buen aspecto, pues no mostraban separación de fases y a pesar del gran aumento en su viscosidad no presentaban problemas de vaciabilidad ni signos de gelificación.

IV
CONCLUSIONES

Se confirmó que los iones calcio poseen un efecto-gelificante sobre las soluciones de pectina, al igual que sobre las suspensiones antidiarréicas que en su formulación asocian a la pectina con una arcilla medicinal (especialmente la atapulgita), aunque en éstas últimas el efecto no es tan marcado.

En las suspensiones que contienen caolín-pectina, sólo se observó un efecto fluidificante sobre las suspensiones, es decir, una baja en su viscosidad aún a altas -- concentraciones de ión calcio, pero dicho efecto fluidificante es más pronunciado a concentraciones muy bajas de este ión.

Las suspensiones que contienen atapulgita-pectina, son muy sensibles a las variaciones en la concentración de ión calcio, por lo que es posible establecer límites, inferior y superior, en el contenido de ión calcio en la arcilla para que ésta pueda ser empleada en la fabricación de la suspensión, sin que se presenten problemas posteriores. Los límites determinados en este estudio son de 1.6% y 1.8% de ión calcio en la arcilla, para el límite inferior y el límite superior, respectivamente.

Las arcillas cuyo contenido de ión calcio es mayor que el límite superior, pueden hacerse utilizables por medio de un lavado ácido, para eliminar el excedente de ión-calcio; el tiempo de lavado y la concentración de HCl que-

se emplearán, depende de la cantidad de ión que se requiera eliminar.

Por lo anterior, puede observarse la conveniencia de incorporar la determinación del contenido de ión calcio de las arcillas medicinales, como parte de sus especificaciones, debido a que este ión tiene una gran influencia en la estabilidad de este tipo de suspensiones antidiarréicas.

V
BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA:

1.- "Riqueza Minera y Yacimientos Minerales".

González Reyna, Jenaro. 3a Edición. Congreso Geológico Internacional. XX Sección. México. (1956). pp: 389-94, 421.

2.- "Chemical Index of Mineral Species & Varieties".

Hey, Max H. Jarrold & Sons. London. (1950). pp: 126, 146.

3.- "Clays, Their Occurrence, Properties and Uses".

Ries, Heinrich. 1a Edición. John Wiley & Sons. (1906). pp: 42-48, 165, 167-68, 457-58.

4.- "Clay Mineralogy".

Grim, R.E. Editorial Mac Graw-Hill. New York. (1953). pp: 45, 52-55, 58-59, 113-17, 183, 287, 290, 383.

5.- "Enciclopedia Salvat de la Ciencia y la Tecnología".

1a Edición. Salvat Editores. Barcelona, España. --- (1964). pp: Tomo I, 633-37; Tomo II, 499-500; Tomo IX, 169-170.

6.- "Enciclopedia de la Tecnología Química".

Kirk, E., Raymond & Othmar, Donald F. 1a Edición en español. UTEHA. (1961). pp: Tomo II, 661-71, 687-88, 697-98; Tomo XIV, 518-19.

7.- "Las Arcillas: I. Clasificación, Identificación, Usos y Especificaciones Industriales".

Liberto de Pablo. Boletín de la Sociedad Geológica-

Mexicana. Tomo XXVII. No. 2. (1964).

8.- "Evaluación y Características de Arcillas Localizadas en la Zona del Bajío para su Industrialización".

Balleza Sánchez, José Fco. Tesis. Universidad Iberoamericana. (1963). pp: 8-13.

9.- "Arcillas Industriales". Hernández, V.A.

10.- "The Effect of Calcium in Calcium-rich Clays in the Stability of Pectin-Clay Therapeutic Suspensions".

Canadian Journal of Pharmaceutical Sciences. Volumen 3. No. 4. (1968). pp: 93-96.

11.- "Consideraciones Teóricas sobre la Formulación de Suspensiones Farmacéuticas".

Arancibia, A. "El Farmaco". Editorial Prat. Volumen 26. Fascículo 12. (1957). pp: 721-52.

12.- "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy".

Lachman, Leon; Lieberman, Herbert A. & Kanig, Joseph L. Lea & Febiger. Philadelphia. (1970).

13.- "Remington's Pharmaceutical Sciences".

Anderson, Bendush, Chase, Gennaro, Gibson, Granberg, Harvey, King, Martin, Swinyard. 15th Edition. Mack Publishing Company. Easton, Pennsylvania. (1975).

14.- "Physical Pharmacy".

Martin, Alfred N.; Swarbrick, James & Cammarata, Arthur. 2nd Edition. Lea & Febiger. Philadelphia. (1973). pp: 456-59, 516-26.

15.- "Martindale, The Extra Pharmacopoeia".

26th Edition. The Pharmaceutical Press. London. (1972). pp: 128-29, 133-34.