

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



13
214

CONTROL DE CALIDAD EN LA PRODUCCION DE
HIDROXIDO DE ALUMINIO

T E S I S

QUE PRESENTA:

ERNESTO NUÑEZ MURUAGA

PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

CLAS Tesis
ADD MH 200
FECHA _____
PROC. 1989



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

CONTROL DE CALIDAD EN LA PRODUCCION DE HIDROXIDO DE ALUMINIO

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE :
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO.

PRESENTA :
ERNESTO NUÑEZ MURUAGA

MEXICO, D. F., 1989.



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

J U R A D O

PRESIDENTE.- PROF. ALICIA GUTIERREZ MURILLO.
VOCAL.- PROF. CARLOS ROMO MEDRANO.
SECRETARIO.- PROF. PEDRO VILLANUEVA GONZALEZ.
1^{er} SUPLENTE.- PROF. JOSE FEDERICO DEL RIO PORTILLA.
2^o SUPLENTE.- PROF. JUAN MANUEL CORTES VAZQUEZ.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA . -

SECRETARIA DE SALUD Y BIENESTAR SOCIAL DEL ESTADO DE MORELOS.

ASESOR.- QUIMICO, CARLOS ROMO MEDRANO.

SUSTENTANTE.- ERNESTO NUÑEZ MURUAGA

DEDICATORIA PARA . -

MI PADRE.- SALVADOR NUÑEZ HERNANDEZ.
MI MADRE.- PETRA MURUAGA CARRILLO.
MI ESPOSA.- VICTORIA GUTIERREZ AGUILAR.
MIS HIJAS.- LUZ ATZIRI Y SARAI, NUÑEZ GUTIERREZ.
MIS HERMANOS.- ROCIO, LUCERO, MARIA DE LA LUZ, SALVADOR,
Y EDUARDO.

AGRADEZCO A TODOS MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS, QUE CON SU ES
TIMULO Y CONFIANZA ME IMPULSARON A TERMINAR ESTA TESIS.

DOY LAS GRACIAS A MIS AMIGOS DE QUIMICA DE MORELOS S. A.
DE C. V., POR LAS FACILIDADES QUE ME PROPORCIONARON PARA
PROFUNDIZAR SOBRE EL DESARROLLO DE ESTA TESIS. ADEMAS
AGRADEZCO EL APOYO Y LAS FACILIDADES QUE ME PROPORCIONA-
RON MIS AMIGOS DE LABORATORIOS FARMASA S. A. DE C. V. -
PARA REALIZAR LAS PRUEBAS CORRESPONDIENTES.

UN RECONOCIMIENTO A TODOS LOS PROFESORES QUE HICIERON PO
SIBLE MI FORMACION PROFESIONAL, AL JURADO DE ESTA TESIS_
Y, EN ESPECIAL, A MI ASESOR DE TESIS; QUIMICO, CARLOS RO
MO MEDRANO.

CONTROL DE CALIDAD EN LA PRODUCCION DE

HIDROXIDO DE ALUMINIO .

C O N T E N I D O

	PAGINA
I.- INTRODUCCION - - - - -	6
II.- GENERALIDADES.- METODOS DE OBTENCION -	9
III.- CONTROL ANALITICO.- METODOS DE ANALISIS FISICOS QUIMICOS Y MICROBIOLÓGICOS - - - - -	109
IV.- RECOMENDACIONES - - - - -	138
V.- CONCLUSIONES - - - - -	144
VI.- BIBLIOGRAFIA - - - - -	146

I

I N T R O D U C C I O N

El hidróxido de aluminio es una materia prima_ que se está produciendo actualmente a escala industrial_ por la gran demanda que tiene en el mercado, debido a la gran diversidad de usos y utilidad de la misma. En ésta tesis se resaltan los valores del hidróxido de aluminio de uso y consumo humano, para la elaboración de Bienes e Insumos para la Salud, e incluyen las áreas de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos principalmente.

La Industria Químico Farmacéutica o Farmoquímica ha desarrollado una tecnología relativamente sencilla que satisface las especificaciones de las materias primas que requiere la Industria Farmacéutica, Cosmética y la Alimenticia, de acuerdo a las especificaciones de las Farmacopeas de varios países.

En ésta tesis se comparan las especificaciones que señalan la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos y la USP (The United States Pharmacopeia).

El hidróxido de aluminio se puede obtener de :

A.- El mineral que contenga proporciones de aluminio justificablemente útil desde el punto de vista económico.

B.- Trióxido de aluminio.

C.- Cloruro de aluminio.

D.- Sulfato de aluminio.

E.- Fosfato de aluminio.

F.- Aluminio metálico.

En todos los casos, el laboratorio de Control de Calidad es el medio a través del cual se evalúan los puntos críticos para decidir la calidad del producto.

Si se cuenta con un laboratorio de Desarrollo, se puede facilitar la optimización de los procesos de fabricación.

bricación, considerando las características del equipo , instalaciones y personal, así como de otras variables.

Farmacológicamente el hidróxido de aluminio se clasifica como antiácido, el cual es útil para neutralizar el ácido clorhídrico en el estómago y, simultáneamente se elimina prácticamente la actividad péptica; sin embargo, no inhibe la actividad de las células secretoras ácidas y sus efectos temporales desaparecen cuando se - descontinúa el medicamento.

Una de las enfermedades más frecuentes que se presentan en toda la República Mexicana es de naturaleza gastrointestinal, en la cual, el hidróxido de aluminio - juega un papel importante, ya que neutraliza eficazmente la hiperacidez y, por su efecto astringente, se reduce - la deshidratación que se produce cuando se presentan las diarreas.

El hidróxido de aluminio es útil como excipiente y aún como principio activo en diversas presentaciones farmacéuticas. Existen en el mercado dulces, en cuya formulación va incluido el hidróxido de aluminio. También se utiliza esta materia prima como abrasivo en pastas dentales y en diversos productos de uso en cosmética utilizándose en aplicaciones tópicas.

En ésta tesis se recomienda utilizar más ampliamente el hidróxido de aluminio, ya que:

- A.- Los costos de los procesos son relativamente bajos.
- B.- Los análisis son rápidos, económicos y sencillos.
- C.- Su aplicación en diversos campos también es enorme.

II - 1

GENERALIDADES . -

II-1-A .- CARACTERISTICAS GENERALES DEL HIDROXIDO DE -
ALUMINIO. (5)

SINONIMOS: Alúmina hidratada; alúmina trihidrato e -
hidrato de aluminio.

FORMULA: AlH_3O_3 , $Al(OH)_3$

MASA MOLECULAR: 77.99

CARACTERISTICAS: Generalmente se obtiene como un polvo blanco amorfo. Prácticamente insoluble en agua, pero soluble en soluciones acuosas alcalinas o en HCl o H_2SO_4 u otros ácidos fuertes en soluciones acuosas. Forma geles en contacto prolongado con agua.

USOS: Adsorbente, emulsificante, intercambiador de iones, en cromatografía, mordiente en telas, medio filtrante, en la fabricación de: vidrio, arcilla viva, papel, cerámica, tintas de impresión, lubricantes, pinturas, detergentes, impermeabilizantes, antitranspirantes, dentríficos, etc. En farmacia se usa preferentemente en forma de polvo desecado, aunque también es útil en la presentación de gel.

CATEGORIA TERAPEUTICA: Como antiácido.

II-1-B .- HIDROXIDO DE ALUMINIO COMO ANTIACIDO .

Se puede definir un antiácido, como un medicamento administrado por vía oral para neutralizar la acidez estomacal, para los propósitos de ésta tesis.

II-1-B-1 .- QUIMICA DE LA ACCION ANTIACIDA. (12) (7)

Las reacciones químicas involucradas en la acción antiácida son sencillas: disminución de la concentración de iones hidronio por reacción de una base más fuerte que el agua: $H_3O^+ + B_1 = HB_1 + H_2O$

NOTA: Para calcular el pH que se produce con la administración de cierta dosis de antiácido, se ha considerado teóricamente que el volumen del fluido gástrico es de un litro y de que no se producen los efectos tampon o salino por la presencia de otras sustancias. Además se considera que el ácido clorhídrico se ioniza un 100 %.

La reacción de neutralización que se verifica resulta función de la interrelación entre el agua y el antiácido, ambos contenidos en un medio ácido, siendo el efecto final un aumento del pH. El pH del jugo gástrico en condiciones normales y en ayuno está entre 0.9 y 1.5 y, el pH fisiológico estomacal en que se debe pasar la acción antiácida ideal se ha establecido entre 3.5 y 4.0. Cuando la neutralización se lleva a valores más altos de pH, ésto resulta desfavorable para la digestión gástrica, ya que se presenta el bloqueo del sistema enzimático estomacal, además de que se corre el peligro de un rebote ácido. A medida que el pH aumenta, las glándulas gástricas tienden a aumentar la secreción de HCl, para restaurar su pH normal.

En la acción antiácida se ha observado que cuanto mayor sea el desplazamiento del pH, mayor es la posibilidad en que se presente un rebote ácido. La aparición y amplitud de éste fenómeno depende de la naturaleza del antiácido, de su concentración, de sus productos de reacción, así como de la respuesta biológica individual.

Si se ingieren cantidades excesivas de ciertos antiácidos, se ejerce una acción antiácida continua y, el pH se puede desplazar más allá del margen apropiado. El bicarbonato de sodio es el antiácido clásico que representa ésta acción. Las reacciones que se producen con el bicarbonato de sodio son: $H_3O^+ + HCO^- = H_2CO_3 + H_2O$ seguida de: $H_2CO_3 = H_2O + CO_2 \uparrow$

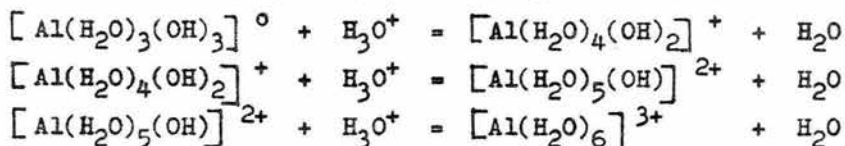
La solubilidad del bicarbonato de sodio hace que la fracción que reste sin neutralizar, experimente la siguiente reacción: $HCO_3^- + H_2O = H_2CO_3 + HO^-$

Esta última reacción dá lugar a que se alcance un pH de 8, o algo superior, en disolución acuosa. En presencia de otras substancias, como sucede en los fluidos del estómago, es muy poco probable que se alcance un pH tan alcalino, excepto si se ha ingerido un gran exceso de bicarbonato. Este antiácido comunmente produce neutralizaciones muy rápidas y se alcanza rápidamente un pH de 7.0

II-1-B-2 .- QUIMICA DE LA ACCION ANTIACIDA DEL $\text{Al}(\text{OH})_3$ (6,14)

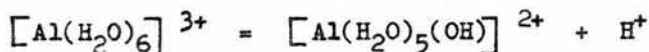
Los antiácidos insolubles como el hidróxido de aluminio no presentan la acción neutralizante inmediata, ya que el $\text{Al}(\text{OH})_3$ sólo es soluble en medio fuertemente ácido o en medio fuertemente básico.

La neutralización del $\text{Al}(\text{OH})_3$ se verifica en una serie de etapas que dependen de la cantidad de antiácido administrado y del pH, en el siguiente orden:



Conforme disminuye la acidez en el estómago, decrece también la velocidad de disolución del $\text{Al}(\text{OH})_3$. La neutralización prosigue a velocidad decreciente hasta que se consigue un pH en el cual resulta insoluble el antiácido, o bien, la disolución es tan lenta desde un punto de vista práctico, que se puede considerar que se ha detenido la reacción.

A medida que prosigue la reacción de neutralización, se hace más intensa la reacción inversa. Los acuocaciones de aluminio se comportan como ácidos débiles



El hexacuocación de aluminio presenta un pKa = 4.9 y, su ionización ejerce un efecto acidificante, el cual resulta de manifiesto cuando se ha detenido la disolución activa de la base.

En la práctica se ha observado que el conjunto de éstas reacciones antiácidas dá lugar a un pH de equilibrio aproximado de 4, siendo indiferente la dosis original administrada.

II-1-B-3 ACCION ANTIACIDA SISTEMICA Y NO SISTEMATICA (4,7,12)

Si los efectos de un antiácido se encuentra limitado al tracto gastrointestinal, se denomina un antiácido no sistemático. Los compuestos que presentan esta acción limitada, son en general, sustancias insolubles, por ejemplo: carbonatos, fosfatos, hidróxidos, óxidos y silicatos de los cationes de aluminio, magnesio, calcio y bismuto III. Sólo el exceso del uso de éstos antiácidos pueden causar efectos sistémicos.

Un antiácido que afecte el pH no solo del tracto gastrointestinal, sino también el de los fluidos corporales, se denomina antiácido sistémico. Estos antiácidos actúan aumentando los niveles de bicarbonato normales de la sangre y de otros fluidos corporales. La acción se produce por variación en la relación siguiente (base)/(ácido) del tampon de carbonato: $pH=6.4 + \log \frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]}$

Resulta así una alcalosis sistémica general, que dependerá de la cantidad y frecuencia de la dosis antiácida.

El nivel normal de bicarbonato se restituye con lentitud desechándose por la secreción urinaria. En consecuencia, todos los antiácidos sistémicos son también alcalinizantes urinarios: $HCO_3^- + H_2O = H_2CO_3 + HO^-$

Aunque ésta reacción no es muy intensa, sí es lo suficiente como para originar un desplazamiento alcalino definido en la orina.

Todos los antiácidos sistémicos verdaderos presentan la característica de ser solubles en agua. Estos compuestos son: bicarbonatos, acetatos o citratos.

Los aniones orgánicos ejercen una acción sistémica demorada. En una primera fase, ejercen una acción antiácida gástrica por la reacción habitual:

$H_3O^+ + B_1^- = HB_1 + H_2O$ Debido a que la mucosa intestinal es permeable para el antiácido orgánico neutralizado, así como para el exceso que resta sin neutralizar, ambas formas pasan al torrente circulatorio, en virtud del gradiente de concentración favorable. Los ácidos acético y cítrico, constituyentes normales del mecanismo de oxidación de los hidratos de carbono, se oxidan a la cantidad equivalente de bicarbonato, por lo que aumentan los niveles sanguíneos del ion bicarbonato, lo mismo que se produce con una ingestión directa, y se produce una alcalosis.

Con el fin de diferenciar los efectos fisiológicos de los antiácidos sistémicos de los no sistemáticos se describen a continuación en las siguientes figuras, una serie de diagramas de balances metabólicos simplificados.

Para comprender los razonamientos matemáticos se basan éstos en la experiencia conocida hasta ahora y se consideran las siguientes hipótesis: Se supone que el nivel de dióxido de carbono en la sangre permanece relativamente constante. Si esto es cierto, todos los cambios de pH se deben atribuir al bicarbonato componente del sistema tampon ácido carbónico-bicarbonato.

El nivel normal de bicarbonato en la sangre - del ser humano se considera de 20 mEq y, para los iones_ de sodio y cloruro se les considera un nivel normal de - 100 mEq.

En la primera figura se presenta la relación - de balances ácido-base sistémicos en la acción digestiva normal.

En la segunda figura se considera la relación_ de balances ácido-base no sistemáticos con la administra_ ción de 10 mEq de $Mg(OH)_2$.

En la tercer figura se describe la relación de balances ácido-base no sistemáticos con la administración de 10 mEq de $Al(OH)_3$.

En la cuarta figura se presenta la relación de balances ácido-base sistémicos con la administración de_ 10 mEq de $NaHCO_3$.

Los modelos que se presentan, representan la - teoría de los compartimentos o de areas delimitadas, lo_ cual sirve para poder cuantificar las condiciones y pro_ cedimientos matemáticos.

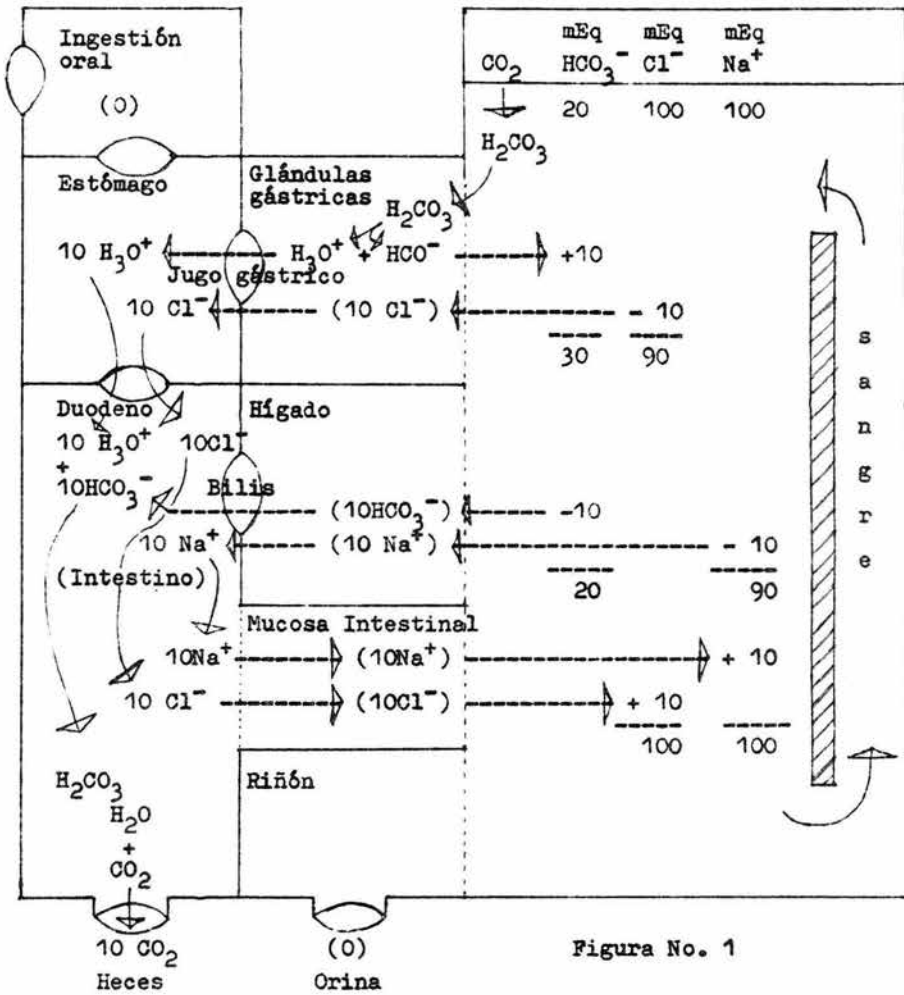


Figura No. 1

RELACIONES DE BALANCES ACIDO BASE SISTEMICOS EN LA ACCION DIGESTIVA NORMAL.

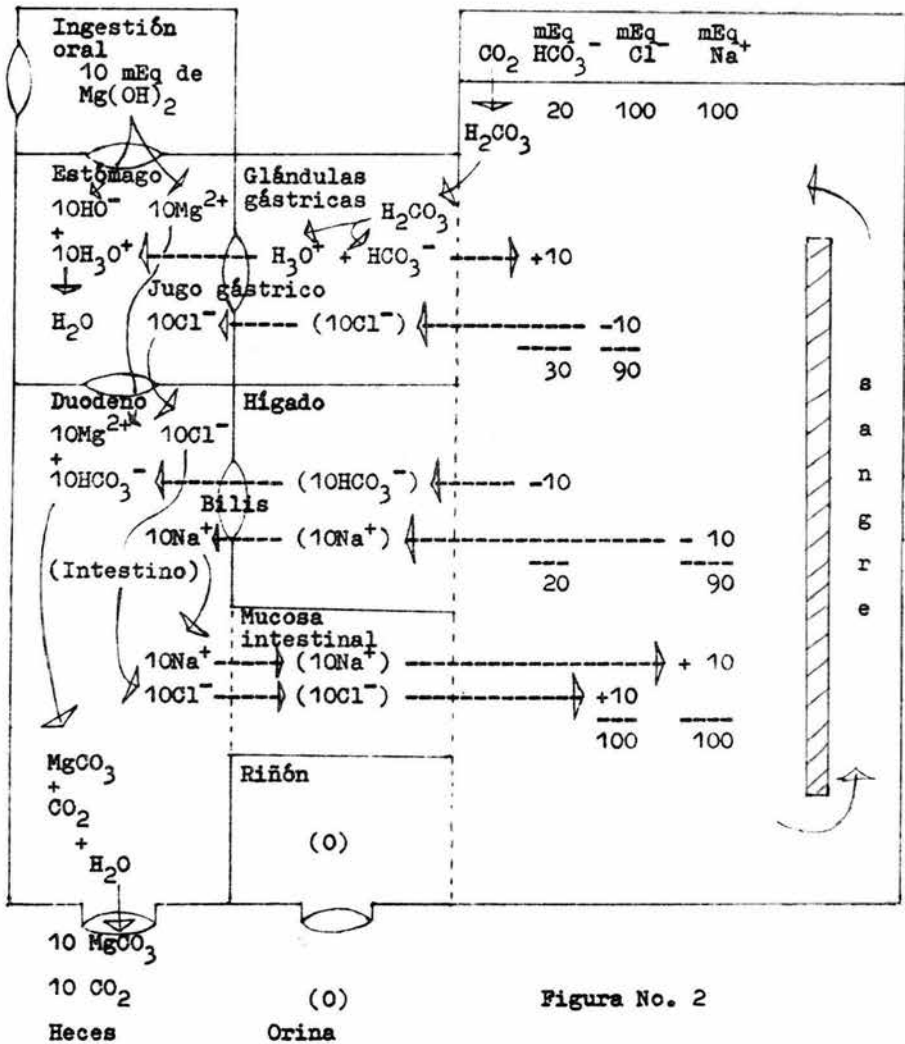


Figura No. 2

RELACION DE BALANCES ACIDO BASE NO SISTEMATICOS EN EL TRACTO GASTROINTESTINAL CON LA ADMINISTRACION DE 10 mEq DE $Mg(OH)_2$.

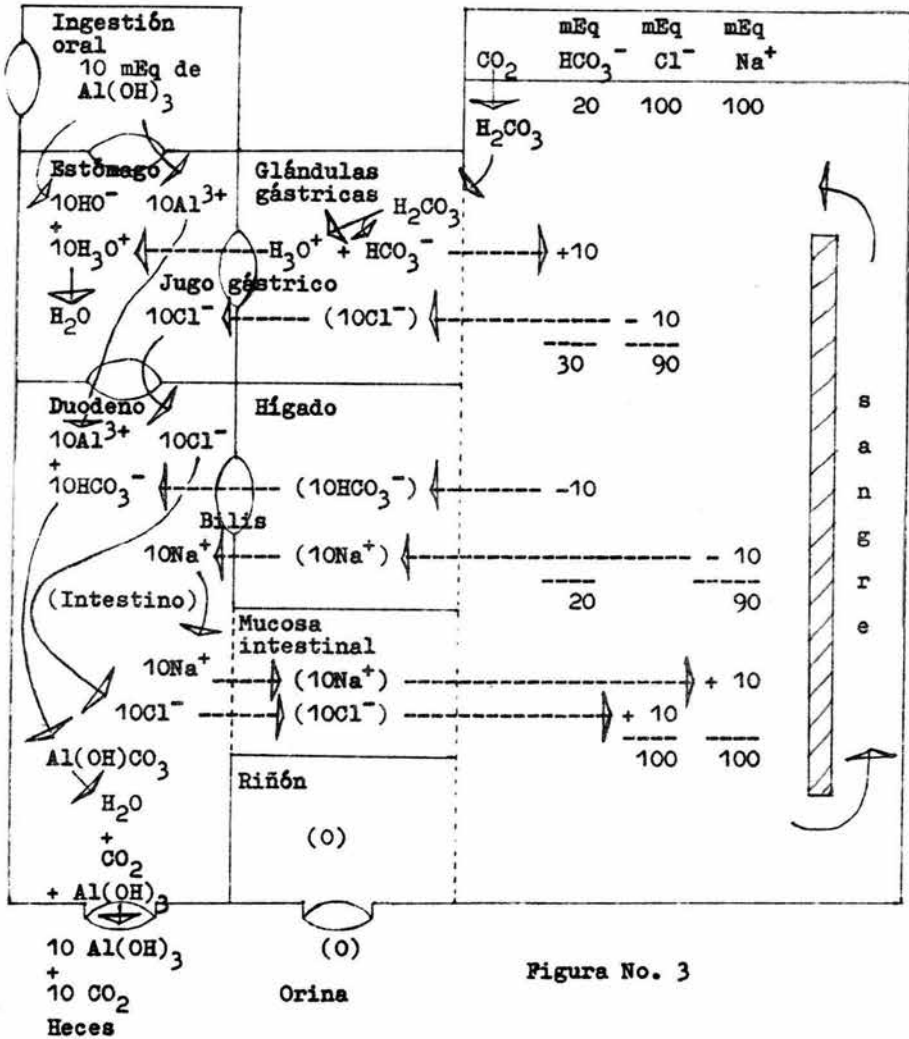


Figura No. 3

RELACION DE BALANCES ACIDO BASE NO SISTEMATICOS EN EL TRACTO GASTROINTESTINAL CON LA ADMINISTRACION DE 10 mEq DE $\text{Al}(\text{OH})_3$.

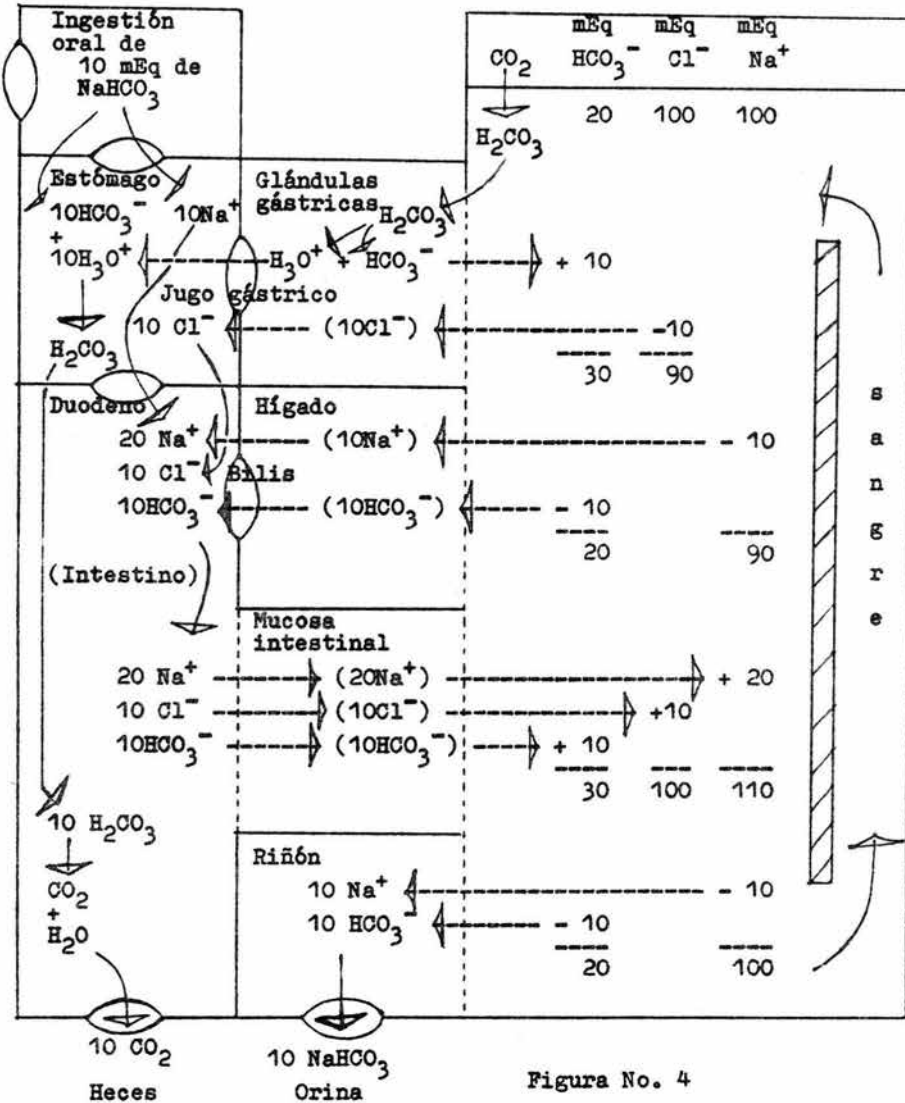


Figura No. 4

RELACION DE BALANCES ACIDO BASE SISTEMICOS EN EL TRACTO GASTRO
INTESTINAL CON LA ADMINISTRACION DE 10 mEq DE NaHCO_3 .

II-1-C .- PRINCIPIOS ACTIVOS ANTIACIDOS. (12)

Los principios activos antiácidos conocidos actualmente, consisten en la utilización de una o más de las siguientes sustancias:

A.- Ingredientes activos conteniendo aluminio: carbonato de aluminio, hidróxido de aluminio (como hidróxido de aluminio-hexitol polímero estabilizado, hidróxido de aluminio-carbonato de magnesio en forma de gel, hidróxido de aluminio-trisilicato de magnesio en forma de gel, hidróxido de aluminio y azúcar hidratada), acetato de dihidroxialuminio y ácido de dihidroxialuminio aminoacético, fosfato de aluminio y carbonato de dihidroxialuminio de sodio.

B.- Ingredientes activos conteniendo bicarbonato; límite de dosis diaria de 200 mEq.

C.- Ingredientes activos conteniendo bismuto; aluminato de bismuto, carbonato de bismuto, subcarbonato de bismuto, subgalato de bismuto y subnitrate de bismuto.

D.- Ingredientes activos conteniendo calcio; como carbonato o fosfato. Límite de dosis diaria de 160 mEq de calcio (8 g de CaCO_3).

E.- Ingredientes activos conteniendo citratos; como ácido cítrico o sal. Límite de dosis diaria de 8 g.

F.- Glicina (ácido aminoacético).

G.- Ingredientes activos conteniendo magnesio; hidrato de aluminato de magnesio sulfato activado, magaldrato, aluminosilicatos de magnesio, carbonato de magnesio, glicinato de magnesio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio y trisilicato de magnesio.

- H.- Leche en polvo o natural.
- I.- Ingredientes activos conteniendo fosfatos: fosfato de aluminio (límite de dosis diaria de 8 g), sal de calcio mono o dibásico (límite de dosis diaria de 2 g), fosfato tricálcico (límite de dosis diaria de 24 g).
- J.- Ingredientes activos conteniendo potasio: bicarbonato de potasio (o carbonato cuando se usa en una preparación efervescente) límite de dosis diaria de 200 mEq, -tartrato de sodio y potasio.
- K.- Ingredientes activos conteniendo sodio: bicarbonato de sodio (límite de dosis diaria de 200 mEq) o carbonato cuando se usa en una preparación efervescente, tartrato de sodio y potasio.
- L.- Ingredientes activos conteniendo silicatos: aluminosilicatos de magnesio, trisilicato de magnesio.
- M.- Ingredientes activos conteniendo tartrato: el ácido tartárico o sus sales (límite de dosis diaria 200 mEq o 15 g de tartrato).

II-1-D .- MEDICAMENTOS ANTIACIDOS EN COMBINACION CON -
INGREDIENTES ACTIVOS NO ANTIACIDOS. (4), (12)

A.- Un medicamento antiácido puede contener cualquier_ ingrediente no antiácido con efecto farmacológico de la_xante que tenga seguridad y efectividad reconocida para_ corregir la constipación causada por un antiácido como - sucede en el uso del hidróxido de aluminio.

En este caso no se exige indicar en las etique_ tas el efecto laxante para esos productos.

B.- Un antiácido puede contener cualquier ingrediente_ con efecto farmacológico de analgésico que tenga seguri_ dad y efectividad reconocida, si éste está indicado para solucionar síntomas concurrentes, como por ejemplo dolor de cabeza en la indigestión ácida.

C.- Un antiácido puede contener cualquier ingrediente_ antiflatulento que tenga seguridad y efectividad recono_ cida, si éste está indicado para solucionar síntomas con_ currentes de gases asociados con malestar del oido, estó_ mago cortado (agrijo) e indigestión ácida.

II-1-E .- DETERMINACION DEL PORCENTAJE DE CONTRIBUCION
DE INGREDIENTES ACTIVOS ANTIACIDOS. (12)

Para determinar la contribución porcentual de un ingrediente activo antiácido, se procederá a realizar lo siguiente: colocar en un matraz erlenmeyer de 250 ml la cantidad de ingrediente antiácido que represente la unidad de dosis recomendada para el mismo. Si se desea humedecer el antiácido, agregar unos mililitros de etanol del 95 %, sin que exceda de 5 ml (ya que un exceso de etanol puede afectar la capacidad de neutralización ácida).

Diluir con agua hasta un volumen de 70 ml y mezclar con agitador magnético a 300 ± 30 RPM durante un período de un minuto.

Analizar la muestra como se indica en la fórmula para calcular el porcentaje de contribución.

Calcular el porcentaje de contribución de cada ingrediente activo antiácido en el producto con la siguiente fórmula:

$$\text{Porcentaje de contribución} = \frac{\text{Ingrediente activo antiácido total en mEq}}{\text{Producto antiácido total en mEq}} \times 100$$

NOTA: Es importante evaluar si los excipientes incluidos en la formulación de una forma farmacéutica contribuyen a incrementar o decrecer el efecto antiácido.

II-1-F .- PREPARACION DE MUESTRAS PARA LA DETERMINACION DE LA DOSIS ANTIACIDA. (12)

1.- MUESTRAS LIQUIDAS.- Colocar una muestra cuidadosamente pesada (calcular previamente la densidad de la misma) de un equivalente de la dosis mínima solicitada.

2.- MUESTRAS DE TABLETAS MASTICABLES Y NO MASTICABLES.

Colocar una muestra cuidadosamente pesada de una tableta cuya composición equivale a la dosis mínima solicitada. A las tabletas se les determinará el peso promedio de 20 tabletas, se pulverizan y después se pasa a través de un tamiz estandarizado del No. 20 U.S., y posteriormente por otra malla estandarizada del No. 100 U.S. Mezclar el material tamizado para obtener una muestra uniforme. Si se desea humedecer, agregar un volumen no mayor de 5 ml de etanol del 95 %.

3.- CAPSULAS.- Las cápsulas deben procesarse de la misma manera que las tabletas, usando el polvo de 20 cápsulas y tamizando como se describió anteriormente.

4.- MUESTRA EFERVECENTE.- Colocar una muestra cuidadosamente pesada equivalente a la dosis mínima solicitada y solubilizar cuidadosamente en agua hasta que termine la reacción. Posteriormente lavar las paredes del recipiente para evitar pérdidas de muestra.

5.- GOMA MASTICABLE CON ANTIACIDO EN LA CUBIERTA.-

Se procede a su análisis como se indica a continuación.

II-1-G-1 .- PROCEDIMIENTO PARA LA DETERMINACION DE LA CAPACIDAD DE NEUTRALIZACION DE ACIDO PARA GOMA MASTICABLE CON ANTIACIDO EN LA CUBIERTA. (12)

Analizar seis piezas de goma masticable individualmente de la siguiente manera:

- i.- Colocar una pieza de goma en un matraz de 250 ml y agregar 50 ml de agua.
- ii.- Pasar 30 ml de HCl 1.0 N y mezclar con un agitador magnético a 300 ± 30 RPM.
- iii.- Mezclar exactamente 15 minutos después de la adición del ácido.
- iv.- Detener la agitación y remover la goma usando un agitador con gendarme o utensilio similar.
- v.- Enjuagar el agitador y la goma con 20 ml de agua en el matraz.
- vi.- Agitar exactamente otros cinco minutos.
- vii.- Iniciar la titulación inmediatamente en un periodo de tiempo que no exceda de 5 minutos, el exceso de HCl 1.0 N con NaOH 0.5 N hasta un pH=3.5 .
- viii.- Checar la solución después de 10 a 15 segundos de haber obtenido el pH de 3.5 para verificar si el pH es estable.
- ix.- Sacar el promedio de los resultados de las seis determinaciones individuales y calcular los mEq totales, requeridos en la dosis mínima, como se indica:

$$\frac{\text{mEq}}{\text{Pieza de goma}} = (30 \text{ ml HCl})(N \text{ HCl}) - (\text{ml NaOH})(N \text{ NaOH})$$

$$\text{mEq total de la dosis mínima requerida} = \frac{\text{No. de piezas de goma en la X}}{\text{dosis mínima}} \times \frac{\text{mEq}}{\text{Pieza de goma}}$$

NOTA: Se recomienda evaluar también el pH inicial, intermedio y final.

II-1-G-2 .- PROCEDIMIENTO PARA LA DETERMINACION DE LA CAPACIDAD DE NEUTRALIZACION DE ACIDO. (12)

i.- Pasar 30 ml de HCl 1.0 N en la solución muestra unitaria mientras se mezcla con agitador magnético a 300 ± 30 RPM.

ii.- Agitar durante 15 minutos exactamente después de la adición del ácido.

iii.- Iniciar la titulación inmediatamente en un periodo de tiempo que no exceda de 5 minutos, titulando el exceso de HCl 1.0 N con NaOH 0.5 N, hasta un pH estable de 3.5 .

iv.- Checar la solución muestra de 10 a 15 segundos después de obtener el pH de 3.5 para asegurar de que el pH permanece estable.

v.- Calcular el número de mEq de la capacidad de neutralización del ácido por la muestra, como se indica a continuación con la siguiente fórmula:

$$\text{mEq totales} = (30 \text{ ml de HCl})(N \text{ HCl}) - (\text{ml NaOH})(N \text{ NaOH})$$

NOTA 1 .- Expresar los resultados usando los factores apropiados, por ejemplo densidad, peso promedio de tabletas, cápsulas, etc., para calcular el mEq total de ácido neutralizado por la dosis mínima requerida.

NOTA 2 .- Se recomienda evaluar también el pH inicial, intermedio y final.

II-1-H-1 .- INDICACIONES EN LAS ETIQUETAS DE LOS ANTI-ACIDOS. (12)

a.- IDENTIDAD.- Los productos deben identificarse como antiácidos.

b.- INDICACIONES.- Estarán limitadas a lo siguiente: - "Para el desahogo de" y, opcional de lo siguiente: "estó mago cortado" y/o "indigestión ácida"; debe mostrar la - opción establecida: y "contraindicación estomacal asocia do con"; opcional como apropiado "éste síntoma" o "éstos síntomas".

c.- ADVERTENCIAS.- En el encabezado se colocará la pa labra "advertencias", que pueden combinarse, pero no rea comodarse, para evitar duplicidades en frases cuya adver tencia sea clara y sobreentendible:

c-i.- "No tomar mas de" (la dosis máxima recomendada , señalando grupos de edad si es posible, expresado en uni dades tales como tabletas o cucharas llenas) en un perío do de 24 horas o, no usar la dosis máxima de éste produc to por un período mayor de dos semanas, excepto bajo la supervisión del médico.

c-ii.- Para productos que causan constipación (como el hidróxido de aluminio) en un 5 % o más de las personas - que toman las dosis recomendadas: "puede causar constipa ción".

c-iii.- Para productos que sean laxantes en 5 % o más de las personas que toman las dosis máxima recomendada : "puede tener efecto laxante".

c-iv.- Para productos que contienen más de 50 mEq de magnesio en la dosis diaria recomendada: "no usar este producto excepto bajo la advertencia y supervisión de un médico, si se tiene dañado el riñón".

c-v.- Para productos que contienen más de 5 mEq de sodio en la dosis máxima recomendada: "no usar este producto excepto bajo la supervisión de un médico, si tiene una dieta restringida de sodio".

c-vi.- Para productos que contienen más de 25 mEq de potasio en la dosis máxima recomendada: "no usar este producto, excepto bajo la supervisión del médico, si tiene dañado el riñón".

c-vii.- Para productos que contienen más de 5 g por día de lactosa en la dosis máxima diaria recomendada: "no usar este producto, excepto bajo la supervisión del médico, si se tiene alergia a la leche y sus derivados".

II-1-H-2 .- PRECAUCIONES EN LA INTERACCION DE DROGAS.(12)

En el encabezado se colocará la leyenda: "precauciones con las interacciones de drogas": Si el producto es antiácido conteniendo aluminio "no tomar este producto si también está tomando antibióticos conteniendo cualquier forma de tetraciclina".

II-1-H-3 .- RECOMENDACIONES PARA SU USO. (12)

Debe especificarse el contenido de las dosis recomendadas por intervalo de tiempo (por ejemplo, cada cuatro horas) o período de tiempo (por ejemplo, cuatro veces al día), señalando si es posible, por grupos de edad e indicando "como lo determine el médico".

II-1-H-4 .- DECLARACION DEL CONTENIDO DE SODIO. (12)

Es importante que se especifique el contenido de sodio por unidad de dosis (por ejemplo: tableta o cucharada), si es de 0.2 mEq (5 mg) o mayor.

II-1-H-5 .- ESPECIFICACIONES DE LOS ANTIACIDOS EN LA LITERATURA MEDICA. (12)

Esta información se proporciona a los profesionales de la salud (pero no al público en general) :

i.- A partir de 1976 el tema de la capacidad neutralizante de un antiácido se calcula como se describió previamente en la hoja número 27, expresada en términos de la "dosis recomendada por intervalo mínimo de tiempo", o para más de una dosis en términos de la "dosis mínima recomendada para el intervalo mínimo de tiempo". Para cumplir con éstas especificaciones, el valor determinado por la prueba de determinación de neutralización de ácido en cualquier punto, debe ser por lo menos el 90 % del valor solicitado. Ningún producto debe etiquetarse como antiácido si tiene una capacidad de neutralización de ácido menor de 5 mEq.

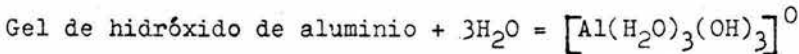
ii.- Puede agregarse una indicación para el desahogo sintomático relativo a hiperacidez asociada con el diagnóstico de úlcera péptica, gastritis, esofagitis péptica, hiperacidez y hernia hiatal.

El pH del jugo gástrico en condiciones normales y en ayuno está entre 0.9 a 1.5 . En ciertos casos, por ejemplo en úlceras, éste nivel de acidez puede resultar irritante y corrosivo.

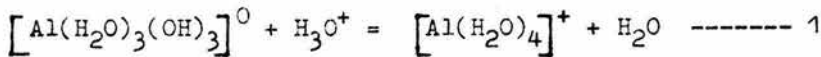
II-1-I .- REACCIONES QUIMICAS DEL ALUMINIO CUANDO SE -
UTILIZA COMO ANTIACIDO. (8), (10)

El modo de acción de un antiácido de aluminio es función del anión presente. En el caso del $\text{Al}(\text{OH})_3$ la acción antiácida va asociada al complejo octaédrico - hexacoordinado de aluminio.

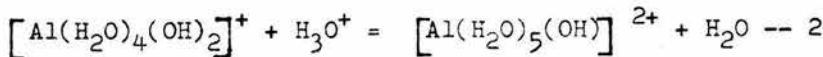
La disolución del hidróxido de aluminio viene limitada por su $K_{ps} = 3.7 \times 10^{-15}$ a 25 °C.



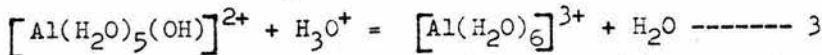
El hidróxido de aluminio continúa disolviéndose en medio muy ácido puesto que no se puede establecer el equilibrio. Conforme se separan las moléculas de la fase sólida y van pasando a la disolución, se forma el catión aluminio por reacción con el ácido clorhídrico presente en el jugo gástrico.



A continuación se verifica la siguiente reacción:



Puede tener lugar una neutralización posterior:



Es poco probable que ésta reacción prosiga hasta su terminación dentro del tracto gastrointestinal, ya que el pK_a del catión hexaco aluminio es 4.85 .

Si se acepta que la reacción antiácida cesa cuando se alcanza un $\text{pH} = 4$ (o un poco antes), se puede calcular la reacción aproximada de las formas hexaco y pentaaco, si se piensa en un tampón que comprenda este par conjugado.

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{sal}]}{[\text{ácido}]}$$

Ecuación reguladora o ecuación de Henderson-Hasselbalch para un ácido débil y su sal.

$$4.0 = 4.85 + \log \frac{[\text{Al}(\text{H}_2\text{O})_5(\text{OH})]^{2+}}{[\text{Al}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}}$$

$$\frac{[\text{Al}(\text{H}_2\text{O})_5(\text{OH})]^{2+}}{[\text{Al}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}} = 0.14$$

Sobre la base de éste cálculo, se puede decir que, en el equilibrio, un 10-15 % de los cationes complejos de aluminio se encuentran en la forma pentacu (2).

En éste momento cesa la disolución del sólido y, como las moléculas del hidróxido de aluminio disueltas ya no se pueden neutralizar, su concentración no puede exceder el valor permitido por el Kps del compuesto. La concentración de equilibrio es tan baja que no ejerce efecto en el pH final.

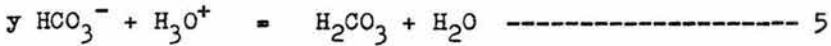
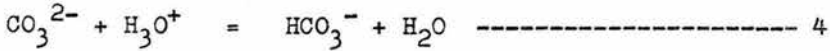
Las reacciones 2 y 3 son las responsables de - por lo menos, la mitad de la reacción antiácida del hidróxido de aluminio.

La reacción 1 no interviene en la reacción antiácida, ya que sólo tiene lugar de una forma prematura durante su preparación (disolución).

Los aniones presentes de éstos complejos secundarios, ejercen una acción neutralizante adicional.

Tanto el ácido carbónico como el anión bicarbonato son ácidos más débiles que el catión hexacu aluminio (pKa 6.4 y 10.2, en comparación con 4.85).

Por lo tanto, en el equilibrio, la reacción :



se verificarán de una forma total ántes que tenga lugar la reacción 3.

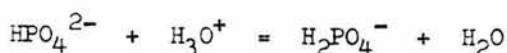
En la acción antiácida del fosfato de aluminio no interviene el catión aluminio hexacoordinado, puesto que la actividad antiácida se debe exclusivamente al ion fosfato terciario; El pka de su ácido conjugado es 12.3 y el dihidrógeno fosfato es 7.2 . Por tratarse de un compuesto electrostático de tipo 3 - 3, el fosfato de aluminio es una substancia insoluble en extremo. Resulta insoluble en disoluciones de ácido acético, aunque se disuelve en ácidos minerales fuertes. Se disuelve en la pequeña cantidad que le permite su Kps, con producción de iones hexaco aluminio:



y de iones fosfato terciario. Este anión se comporta como base fuerte, según la reacción:



que continúa hasta su terminación. Al suceder esto, el equilibrio de solubilidad se altera y, en consecuencia, se disuelve una nueva fracción del antiácido insoluble. Por otra parte, el ion monohidrógeno fosfato reacciona de la siguiente manera:



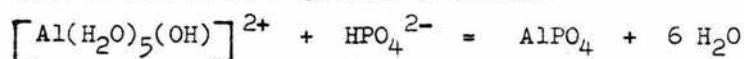
Esta secuencia de reacciones prosigue hasta que se eleva el pH del contenido gástrico hasta un nivel en el cual ya no resulta suficientemente soluble el fosfato de aluminio como para suministrar los iones necesarios para su acción antiácida.

Los iones de aluminio hexacoordinados, que son siempre los productos de reacción de todos los antiácidos de aluminio, imponen ciertas características de este tipo de compuestos. Debido a que éstos cationes no se absorben por el tracto gastrointestinal, los antiácidos de aluminio no ejercen una acción sistémica. Sin embargo, los cationes de aluminio originan una reacción astringente y antiséptica en los fluidos intestinales. Es posible que éstos efectos astringentes interfieran con la secreción de agua de los vasos sanguíneos de la mucosa del intestino grueso. Al ser necesaria ésta agua para mantener un residuo fecal blando, los antiácidos de aluminio ejercen una acción astringente.

La acción astringente de los compuestos de aluminio soluble, por ejemplo el cloruro, se utiliza para combatir las diarreas intensas.

En caso de prolongar el tratamiento con antiácidos de aluminio, o emplear dosis elevadas, se puede - provocar un estreñimiento muy intenso.

Los antiácidos de aluminio (excepto el AlPO_4) interfieren en la absorción de fosfatos de los alimentos según lo indica la siguiente reacción:



El medio alcalino del intestino delgado favorece la precipitación de ésta sal insoluble. Sin embargo, dada la abundancia de fosfatos en los alimentos, éste efecto sólo puede adquirir importancia con un uso muy prolongado de éstos antiácidos, lo que se puede contrarrestar si se asegura la presencia de fósforo en la dieta diaria.

Los geles de aluminio, en particular el hidróxido, poseen excelentes propiedades adsorbentes. Si se usan de una forma continua durante períodos prolongados, se llegan a producir carencias de las sustancias alimenticias traza. Este efecto también puede ser nocivo y puede afectar las medicaciones concomitantes, como por ejemplo, con la administración de antibióticos, - como consecuencia de las propiedades adsorbentes del gel.

El hidróxido de aluminio desecado, que se utiliza en la preparación de comprimidos, es uno de los antiácidos no sistemáticos, usándose principalmente para el tratamiento de la úlcera péptica.

Con el uso del hidróxido de aluminio como antiácido, no existe el peligro de un rebote ácido puesto - que su acción neutralizante viene controlada por la insolubilidad del compuesto.

La presencia de la fase sólida del $\text{Al}(\text{OH})_3$ sin reaccionar, provoca que se ejerza la acción antiácida durante un período de tiempo prolongado. También produce un efecto inhibitorio sobre la pepsina, incluso en condiciones ácidas.

Las propiedades gelatinosas del $\text{Al}(\text{OH})_3$ que queda sin reaccionar, proporciona al preparado cierta acción protectora sobre las mucosas del tracto gastrointestinal, así el hidróxido de aluminio se administra algunas veces como coadyuvante de otros medicamentos, ya que ejerce el efecto de aliviar los dolores que ocasiona la administración de silicatos, corticosteroides y aminofilina, entre otros.

La ingestión simultánea de hidróxido de aluminio con medicamentos, se ha utilizado también para controlar la velocidad de absorción de medicamentos. Así por ejemplo, retarda la absorción del sulfato de atropina y permite que ésta ejerza una acción más duradera, y también se consigue mantener una concentración en sangre más elevada de sulfonamidas, durante un período más prolongado.

El hidróxido de aluminio es el antiácido de aluminio más satisfactorio.

El poder neutralizante del fosfato de aluminio es la mitad del que se consigue con la misma cantidad de hidróxido de aluminio.

II-1-I-1 HIDROXIDOS. (8), (10) y (12)

La capacidad del anión HO^- , para actuar como base es la primordial causa de la acción antiácida, sin embargo, no se puede desdeñar el efecto del catión, pues controla o modera la actividad antiácida del anión por su efecto sobre la solubilidad del compuesto.

El ion hidroxilo del $\text{Al}(\text{OH})_3$ deberá ser un excelente antiácido dado que se comporta como una base fuerte. Su actividad práctica queda limitada cuando su solubilidad queda controlada por el catión.

El hidróxido de sodio es demasiado soluble como para resultar un antiácido útil, puesto que las concentraciones de los iones hidroxilo de sus disoluciones es tan elevado que resulta corrosivo.

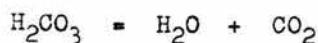
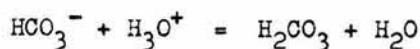
Tanto el hidróxido de magnesio como el de aluminio resultan excelentes antiácidos. El Kps de éstos compuestos presentan unos valores tales que las concentraciones de iones hidroxilo libres son demasiado bajas como para ocasionar la acción corrosiva típica de éste ion.

II-1-I-2 BICARBONATOS. (8), (10) y (12)



El ion bicarbonato es un antiácido muy efectivo, y se utiliza ampliamente en numerosos preparados, principalmente como antiácido casero.

Las reacciones que se verifican son:



Esto resulta desventajoso en dos aspectos. En primer lugar, su acción sistémica puede resultar un inconveniente, especialmente por la automedicación continua.

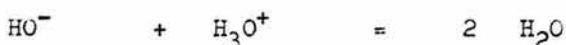
Por otra parte, el desprendimiento de dióxido de carbono puede ocasionar trastornos por dilatación excesiva del estómago e intestinos. La presión de éste gas puede adquirir caracteres peligrosos en pacientes con úlceras, ya que existe la posibilidad de una perforación conocida como peritonitis.

II-1-I-3 OXIDO E HIDROXIDO DE ALUMINIO. (8), (10) y (12)

Las reacciones generales del $\text{Al}(\text{OH})_3$ son:



Las reacciones generales del óxido son:



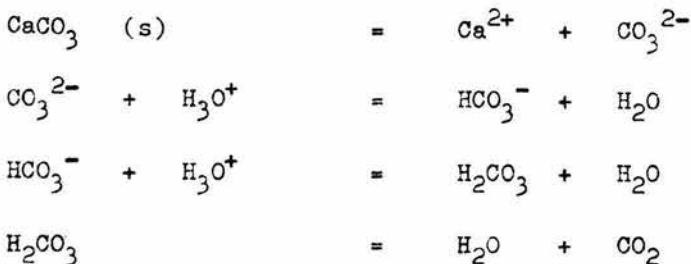
Las reacciones se detienen cuando se alcanza - la concentración del ion hidroxilo permitido por los valores de su Kps y Kw. Por éste motivo, la acción antiácida de éstos compuestos resulta autolimitada. Los cationes disueltos, como consecuencia de la acción antiácida, reaccionan con el bicarbonato presente en la bilis y precipitan carbonatos insolubles en el medio alcalino - del intestino, los cuales se eliminan en las heces. Si se usan con moderación, éste grupo de antiácidos ejercen efectos no sistemáticos.

Estos antiácidos se deben proteger del dióxido de carbono del aire. Si se exponen a atmósferas húmedas o se encuentran en forma de gel, reaccionan con el CO_2 y se forman carbonatos básicos.



II-1-I-4 CARBONATOS. (8), (10) y (12)

El ion carbonato es una base muy fuerte, razón por la cual no se emplean los carbonatos solubles como antiácidos, como por ejemplo el de sodio y el de potasio. En los carbonatos insolubles, la concentración del ion carbonato viene controlada por el Kps del compuesto. Así tenemos las reacciones siguientes:



La reacción se detiene cuando el consumo de los iones hidronio gástricos alcanza un nivel permitido por los valores de su Kb y Kps.

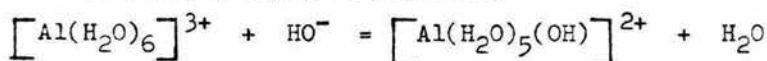
Por éste motivo, los antiácidos de carbonatos insolubles no comunican una alcalinidad excesiva al contenido intestinal.

La precipitación del carbonato básico requiere un control cuidadoso del pH, puesto que es más soluble que el hidróxido en medios alcalinos.

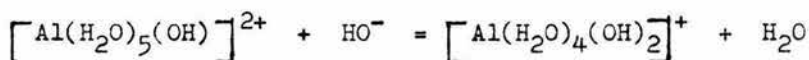
Se asegura un pH bajo si se agrega la cantidad suficiente de bicarbonato sódico a la disolución de carbonato sódico a fin de controlar la reacción con el agua:



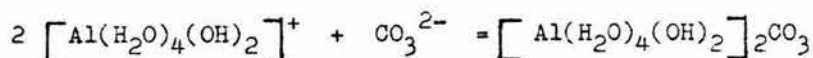
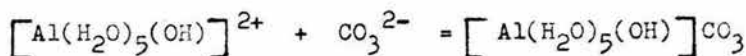
Se consigue el mismo efecto por saturación de la solución de carbonato con dióxido de carbono. Al agregar una disolución de una sal de aluminio soluble a ésta disolución básica, se neutraliza en parte el catión hexacuoaluminio, según la reacción:



y



Si se efectúa la reacción en condiciones que permita mantener un pH moderadamente alcalino, se consigue precipitar el carbonato básico antes de que se llegue a formar el compuesto trihidroxo, como se indica:

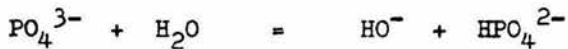


Es probable que predomine éste último compuesto, aunque las bajas temperaturas y el pH favorecen la formación del primero.

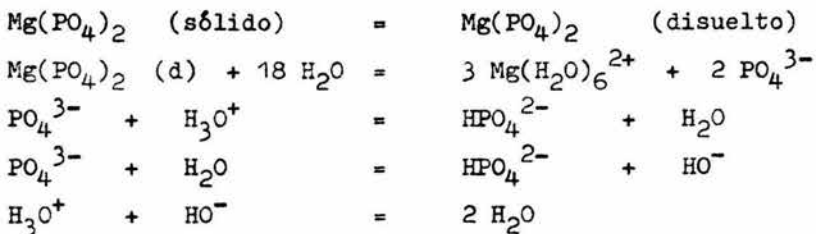
El carbonato básico es inestable y pierde dióxido de carbono si se conserva en recipientes de cierre imperfecto.

II-1-I-5 **POSFATOS.** (8), (10) y (12)

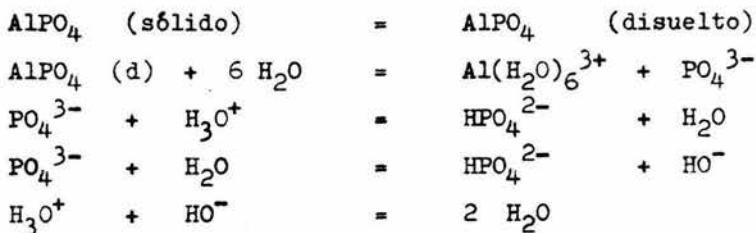
El ion fosfato terciario es de carácter fuertemente básico, su $pK_b \text{ PO}_4^{3-} = 1.7$ del AlPO_4 . Si se encuentra presente en forma soluble, cada ion equivale a otro ion hidroxilo, según la reacción:



Por éste motivo, sólo resultan apropiados como antiácidos los fosfatos terciarios. En este caso, es también el Kps del fosfato insoluble el que determina la amplitud con que se va a verificar la reacción:



δ en el caso del aluminio:



Estos compuestos ejercen efectos no sistemáticos, a menos que se usen cantidades excesivas, ya que los cationes se eliminan por las heces como fosfatos terciarios o secundarios.

II-1-J LISTA DE MEDICAMENTOS DEL SECTOR PRIVADO EN -
CUYA FORMULACION SE INCLUYE AL HIDROXIDO DE ALUMINIO CO-
MO PRINCIPIO ACTIVO. (13)

Existen en el mercado privado una gran canti--
dad de medicamentos en cuyas formu laciones va incluido_
el hidróxido de aluminio, por lo que se señalan los si--
guientes ejemplos:

A.- QUE CONTIENEN GEL DE HIDROXIDO DE ALUMINIO.-

ALCA, ALKA-GEL COMPLEX, ALKA-GEL I.S., DIMESTEL GEL, ES-
PAVEN ALCALINO, GELMADI, KESTOMATIN, MARGEN, RUMALISINE,
SEGEL, TERPALATE Y TISATIN COMPUESTO.

B.- CONTIENEN HIDROXIDO DE ALUMINIO.-

ASCRIPTIN A/D, BUTAZOLIDINA-ALKA 100, DETRILON, DITOPAX,
GELOGEN, HIDROMAG, PEPSAMAR, XYDE COMPUESTO Y ZOLIDIN.

C.- CONTIENEN HIDROXIDO DE ALUMINIO Y MAGNESIO.-

ALBORAL GD, FARGEL, MELOX, MELOX D.P., MELOX PLUS, MELO-
XON, MUCAINE, MYLANTA-2, NEUTRAFORTE, PEPSAMAR COMPUESTO,
PRAMIGEL, SOMALGESIC, STREPTOMAGMA, WINGEL Y ZYMAGEN.

Todos éstos medicamentos se pueden obtener en_
las farmacias de toda la República Mexicana.

A continuación se describen las característi--
cas generales relativas a la publicidad de cada una de -
éstas formas farmacéuticas. Esta publicidad va diri-
gida principalmente a los profesionales de la salud, pe-
ro también puede ser consultada por el público en general.

II-1-J-1 ALCA.- Suspensión, antiácido.

FORMULA.- Cada 100 ml contienen:

Gel de hidróxido de aluminio - - - - -	4.0	g
Oxido de magnesio - - - - -	2.0	g
Clorhidrato de dicitlomina - - - - -	50.0	mg
Vehículo c.b.p. - - - - -	100.0	ml

INDICACIONES.- Como coadyuvante en el tratamiento de la úlcera péptica, gastritis hipersecretoras, pirosis de embarazo. La asociación de sus acciones antiácidas, demulcente y antiespasmódica, procura un alivio sintomático de las manifestaciones del padecimiento.

CONTRAINDICACIONES.- Insuficiencia renal aguda, anaclorhidria. La dicitlomina debe emplearse con precaución en pacientes con glaucoma.

REACCIONES SECUNDARIAS.- Depleción de fósforo, insuficiencia renal, depresión del S. N. C., resequead de boca y visión borrosa.

DOSIS.- De 2 a 4 cucharadas de 5 ml cada 3 o 4 horas según se necesite.

PRESENTACION.- De 250 ml.

REGISTRO DE LA SSA No. 63652

FABRICANTE.- Laboratorios Marcel S.A. de C.V.
Calz. González Gallo # 1707
Guadalajara Jal.

II-1-J-2 ALKA-GEL COMPLEX.-

Suspensión, antiácido, antiflatulento.

FORMULA.- Cada 100 ml contienen:

Gel de hidróxido de aluminio - - - - -	4.0	g
Hidróxido de magnesio - - - - -	4.0	g
Dimetilpolisiloxano - - - - -	1.0	g
Vehículo c.b.p. - - - - -	100.0	ml

INDICACIONES.- Neutralizante de la acidez, acción -
antiespumante del Dimetilpolisiloxano aliviando los sín-
tomos de flatulencia.

CONTRAINDICACIONES.- Insuficiencia renal.

REACCIONES SECUNDARIAS.- El hidróxido de aluminio -
puede causar depleción del fósforo. El hidróxido de
magnesio en insuficiencia renal puede causar depresión -
del S. N. C.

DOSIS MEDIA.- 1 cucharada (15 ml) de 15 a 20 minutos
después de las comidas y al acostarse.

PRESENTACION.- Frasco con 240 ml.

REGISTRO DE LA SSA No. 89074

FABRICANTE.- Química y Farmacia S.A. de C.V.

Apdo. Post. # 951

Monterrey N. L.

II-1-J-3 ALKA - GEL I. S.

Suspensión y tabletas.- Antiácido gastroduodenal.

FORMULAS.-	Cada 100 ml	Cada Tab.
Gel de hidróxido de aluminio	3.7 g	- - - - -
Hidróxido de aluminio desec.	- - - -	400 mg
Hidróxido de magnesio	4.0 g	400 mg
Vehículo c.b.p.	100 ml	1 Tableta.

INDICACIONES.- Neutralizante de la acidez del jugo gástrico, sin irritación gástrica, alcalosis ni constipación. No interviene con el proceso digestivo y, al reaccionar con el ácido clorhídrico no libera dióxido de carbono. Acción protectora en gastritis agudas y crónicas, pirosis del embarazo, hiperacidez gástrica y úlcera péptica.

CONTRAINDICACIONES.- Insuficiencia renal.

PRECAUCIONES.- No administrar tetraciclinas simultáneamente.

REACCIONES SECUNDARIAS.- Depleción de fósforo, insuficiencia renal y depresión del S.N.C.

DOSIS MEDIA.- Una cucharada o de una a dos tabletas cada 2 a 4 horas, de una a tres horas después de los alimentos y al acostarse.

PRESENTACION.- Frasco con 240 ml y caja con 50 Tab.

REGISTROS DE LA SSA Nos. 75356 y 75081

FABRICANTE.- Química y Farmacia S.A. de C.V.

Apdo. Post. # 951

Monterrey N. L.

II-1-J-4 DIMESTEL GEL.

Suspensión.- Antiácido y antiflatulento.

FORMULA.- Cada 100 ml contienen:

Gel de hidróxido de aluminio - - - - -	3.0	g
Hidróxido de magnesio - - - - -	3.0	g
Clorhidrato de dicitlomina - - - - -	50.0	mg
Dimetilpolisiloxano - - - - -	400.0	mg
Excipiente c.b.p. - - - - -	100.0	ml

INDICACIONES.- Gastritis agudas y crónicas, úlcera péptica y duodenal.

CONTRAINDICACIONES.- Insuficiencia renal, anaclorhidria, hipoclorhidria.

PRECAUCION.- No administrar tetraciclinas simultáneamente.

REACCIONES SECUNDARIAS.- Diarreas o constipación.

DOSIS.- Una cucharada después de cada comida y una - antes de acostarse.

PRESENTACION.- Frasco con 225 ml.

REGISTRO DE LA SSA No. 88376

FABRICANTE.- Industrias Químico-Farmacéuticas Americanas S. A.

E. Castellanos Quinto No. 123

México, D. F.

II-1-J-5 ESPAVEN ALCALINO.

Suspensión y tabletas.- Antiácido-antiflatulento.

FORMULAS.- Cada 100 ml contienen: Gel de hidróxido -
de aluminio 13.3 ml, hidróxido de magnesio 4.0 g, dimeti-
cona 1.0 g . Cada tableta contiene: Dimeticona 40_
mg, hidróxido de aluminio desecado 300 mg, óxido de mag-
nesio 50.0 mg .

INDICACIONES.- Acción neutralizante eficaz de la aci-
dez gástrica y alivia las molestias ocasionadas por la -
aerofagia. Se utiliza en hiperacidez gástrica, úlce-
ra péptica, gastritis y cualquier trastorno digestivo -
que se acompañe de hiperacidez y meteorismo. Protec-
tor de la mucosa gástrica contra los efectos de esteroi-
des, salicilatos y derivados de las xantinas.

CONTRAINDICACIONES.- Insuficiencia renal y anaclorhi-
dria. No se administre en forma concomitante a tetra-
ciclinas.

REACCIONES SECUNDARIAS.- Diarrea o constipación.

DOSIS.- Una cucharada (15 ml) o 3 tabletas, una y -
tres horas después de los alimentos y al acostarse.

PRESENTACIONES.- Frasco con 220 ml y caja con 24 ta-
bletas.

REGISTROS DE LA SSA Nos. 70378 y 57741

FABRICANTE.- ICN Farmacéutica S. A.

Calz. Ermita Iztapalapa No. 436

México D. F.

II-1-J-6 GELMADI .

Suspensión.-Antiácido, antiespasmódico y antiflatulento.

FORMULA.- Cada 100 ml contienen :

Gel de hidróxido de aluminio - - - - -	4.0	g
Hidróxido de magnesio - - - - -	3.0	g
Dimetilpolisiloxano - - - - -	0.5	g
Clorhidrato de dicitclomina - - - - -	0.05	g
Vehículo c.b.p. - - - - -	100.0	ml

ACCION E INDICACIONES.- Indicado en padecimientos como úlcera péptica y colón irritable. Contrarresta la distensión abdominal.

Además de su actividad antiflatulenta, neutraliza la acidez libre. Su acción demulcente protege la mucosa y facilita la cicatrización.

CONTRAINDICACIONES.- Sensibilidad a alguno de los componentes de la fórmula; insuficiencia renal.

REACCIONES SECUNDARIAS.- La ingestión no controlada puede producir constipación, nefritis, náuseas, vómito y rash cutáneo.

DOSIS.- 1 cucharada antes de cada comida y antes de acostarse.

PRESENTACION.- Frasco con 180 ml.

REGISTRO DE LA SSA No. 77303

FABRICANTE.- Grupo Medifarma S. A. de C. V.

Matamoros No. 9

Jiutepec Mor.

II-1-J-7 **KESTOMATIN.-** Suspensión y tabletas.

Antiácido, antiflatulento y protector de la mu
cosa gastrointestinal.

FORMULAS.- Cada 100 ml de la suspensión contiene: -
Dimetilpolisiloxano 2.5 g, Gel de hidróxido de aluminio_
6.0 g, Hidróxido de magnesio 2.0 g.

Cada tableta contiene: Dimetilpolisiloxano 250
mg, Hidróxido de aluminio 500 mg.

ACCION.- Resuelve la hiperacidez y la distensión ab-
dominal. Acción antiflatulenta efectiva. Propor-
ciona a la mucosa digestiva una protección extra y dura-
dera contra la hiperacidez.

INDICACIONES.- Hiperacidez gástrica, gastritis y dis-
pepsias por alimentos y medicamentos irritantes. Pi-
rosis del embarazo y por hernia hiatal, meteorismo, fla-
tulencia y aerofagia.

CONTRAINDICACIONES.- Nefropatías graves, paresia in-
testinal.

REACCIONES SECUNDARIAS.- Diarrea, náuseas, dolores -
musculares y erupción cutánea.

POSOLOGIA.- 1 a 2 cucharaditas o 1 a 2 tabletas mas-
ticadas o chupadas ántes de cada alimento y al acostarse.

PRESENTACIONES.- Caja con 20 tabletas. Frasco con -
180 ml.

REGISTROS DE LA SSA Nos. 78765 y 57050

FABRICANTE.- Laboratorios Hormona S.A. de C.V.
Blvd. M. Avila Camacho No. 470
San Andrés Atoto, Naucalpan Edo. de Mex.

II-1-J-8 MARGEN.- Tabletetas.

Antiinflamatorio, antirreumático y antialérgico.

FORMULA.- Cada tableta contiene:

Prednisona - - - - -	0.75	mg
Acido Acetilsalisílico - - - - -	325.0	mg
Acido ascórbico - - - - -	20.0	mg
Gel de hidróxido de aluminio - - - - -	75.0	mg
Excipiente c.b.p. - - - - -	1	Tableta

INDICACIONES.- Enfermedad de Addison, estados asmáticos, asma bronquial refractaria, beriliosis, síndrome de Loeffler, neumonitis lipídica, fiebre reumática, artritis reumatoide, enfermedades de la colágena (LEG), supresión de la reacción inflamatoria en dermatosis alérgica, alergia por alimentos y medicamentos, choque y reacciones anafilácticas, inmunosupresión y alivio de inflamación, trasplantes de órganos, leucemia, linfomas y mielomas.

CONTRAINDICACIONES.- En infecciones micóticas generalizadas y aplicación simultánea de vacunas. No se utilice en influenza ni varicela, ya que su uso se ha asociado al síndrome de Reye en menores de 14 años.

DOSIS.- Adultos de 2.5 a 15 mg 2 a 4 veces al día.

PRESENTACION.- Caja con 20 tabletetas.

REGISTRO DE LA SSA No. 55895

FABRICANTE.- Química Farmacéutica Marilyn S. A.
Av. Inglaterra No. 3109
Guadalajara Jal.

II-1-J-9 RUMALISINE.- Tabletas - Antirreumático.

FORMULA.- Cada tableta contiene:

Fenilbutazona - - - - -	0.10	g
Vitamina B ₁ (16 650 U. I.) - - - - -	0.05	g
Dipirona - - - - -	0.20	g
Gel de hidróxido de aluminio - - - - -	0.20	g
Excipiente c.b.p. - - - - -	0.65	g

ACCION.- Suprime la inflamación y el dolor de los pa-
cientes reumáticos por la acción antineurítica de la vi-
tamina B₁, antálgica de la dipirona, antiinflamatoria y
antálgica de la fenilbutazona. Efecto uricosúrico.

INDICACIONES.- Artritis gotosa aguda y crónica, ar-
tritis anquilosante activa, ataques agudos de osteoartri-
tis.

CONTRAINDICACIONES.- Ulcera gastroduodenal activa, -
insuficiencia hepática, hepatitis, nefritis, discrasias_
sanguíneas, insuficiencia cardiaca, oliguria. No se_
administre durante el embarazo, la lactancia, ni por pe-
riodos prolongados.

REACCIONES SECUNDARIAS.- Náuseas, vómito, gastritis,_
urticaria, constipación o diarrea, edema.

DOSIS.- 1 a 3 tabletas al día.

PRESENTACION.- Caja con 16 tabletas.

REGISTRO DE LA SSA No. 61063.

FABRICANTE.- Briter S. A.
Naranjo No. 65
México, D. F.

II-1-J-10 SEGEL

Suspensión.- Antiácido - antiflatulento.

FORMULA.- Cada 100 ml contienen:

Gel de hidróxido de aluminio - - - - -	7.5	g
Glicina - - - - -	1.5	g
Carbonato de calcio - - - - -	2.0	g
Dimetilpolisiloxano - - - - -	0.5	g

INDICACIONES.- Tratamiento de la hiperacidez y el -
exceso de gases en el tracto gastrointestinal. Esta_
asociación de antiácidos permite su empleo en pacientes_
con nefropatías o cardiopatía agregada, con mayor margen
de seguridad.

CONTRAINDICACIONES.- No se recomienda en pacientes -
con estenosis pilórica, insuficiencia renal, alcalosis.

PRECAUCIONES.- En pacientes con tendencia al estreñi
miento o con antecedentes de cálculos renales.

DOSES.- 1 a 2 cucharadas, 4 veces al día, una hora -
después de cada alimento y al acostarse.

PRESENTACION.- Frasco con 200 ml.

REGISTRO DE LA SSA No. 81642

FABRICANTE.- Laboratorios Diba S. A.

Escorza No. 728

Guadalajara Jal.

II-1-J-11 TERPALATE.- Tabletas masticables.

Medicación auxiliar en el tratamiento de la úlcera péptica gastroduodenal.

FORMULA.- Cada tableta contiene:

Glicirretato de aluminio - - - - -	50	mg
Hidróxido de aluminio desecado - - - - -	300	mg
Hidróxido de magnesio - - - - -	240	mg
Dimetilpolisiloxano - - - - -	50	mg
Excipiente c.b.p. - - - - -	1	Tableta.

ACCION.- El glicirretato de aluminio acelera la cicatrización de la úlcera duodenal, aumentando la resistencia de la mucosa gástrica. Cada tableta posee una capacidad de neutralización de 21.5 mEq. El dimetilpolisiloxano actúa como antiflatulento.

INDICACIONES.- Úlceras gástricas y duodenal. Gastritis y duodenitis aguda y crónica. Gastritis medicamentosa. Pirosis, gastralgias, hiperacidez y flatulencia.

CONTRAINDICACIONES.- No se administre durante el embarazo ni en personas propensas a retención hidrosalina.

DOSIS.- 1 tableta, una a tres horas después de cada alimento.

PRESENTACION.- Caja con 20 tabletas masticables.

REGISTRO DE LA SSA No. 74717

FABRICANTE.- Novag Infancia S. A.
Calz. de Tlalpan No. 3417
México, D. F.

II-1-J-12 TISATIN.-

TISATIN COMPUESTO CAPSULAS - Antirreumático.

FORMULA.- Cada cápsula contiene :

Carisoprodol - - - - -	100	mg
Fenilbutazona - - - - -	200	mg
Prednisona - - - - -	0.75	mg
Acido ascórbico - - - - -	20	mg
Hidróxido de aluminio desecado - - - - -	20	mg
Carbonato de calcio - - - - -	50	mg

INDICACIONES.- Afecciones dolorosas, especialmente - las ocasionadas por inflamación de tejidos. Reumatismo agudo, subagudo y crónico, especialmente en las formas articulares y musculares. Gota. Neuritis, polineuritis y neuralgias.

CONTRAINDICACIONES.- Ulcera gastroduodenal activa, - insuficiencia hepática, hepatitis, nefritis, discraciassanguíneas, insuficiencia cardiaca, oliguria, estados - convulsivos y psicosis grave.

REACCIONES SECUNDARIAS.- Náuseas, vómito, gastritis, urticaria, constipación o diarrea, edema, cara de luna, aumento de peso y apetito, insomnio, irritabilidad, nerviosismo, euforia, hirsutismo.

DOSIS.- 3 a 6 cápsulas al día.

PRESENTACION.- Caja con 20 cápsulas.

REGISTRO DE LA SSA No. 46353

FABRICANTE.- Labys S. A.

Av. Popocatépetl No. 167

México, D. F.

II-1-J-13 ASCRIPTINA/D .- Tabletas.

Analgésico, antirreumático e inhibidor de la adhesividad plaquetaria.

FORMULA.- Cada tableta contiene:

Acido acetilsalisílico - - - - -	325	mg
Hidróxido de aluminio - - - - -	150	mg
Hidróxido de magnesio - - - - -	150	mg
Excipiente c.b.p. - - - - -	1	Tableta

INDICACIONES.- Por su acción analgésica y antiinflamatoria, es útil en el tratamiento de la artritis y otras enfermedades reumáticas. Tiene acción inhibitoria de la adhesividad plaquetaria.

CONTRAINDICACIONES.- Ulcera péptica, diátesis hemorrágicas, hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. No debe administrarse a menores de 15 años con varicela o gripe, ya que su uso se ha asociado con el síndrome de Reye. No es conveniente administrar tetraciclinas ni anticoagulantes durante el tratamiento.

DOSIS.- 3 tabletas cada 6 horas, máximo 12 tabletas por día.

PRESENTACIONES.- Cajas con 48 y 100 tabletas.

REGISTRO DE LA SSA No. 0060M80

FABRICANTE.- Rorer de México S. A. de C. V.
 División del Norte No. 3315
 México, D. F.

II-1-J-14 BUTAZOLIDINA ALKA 100.- Comprimidos -
con capa antiácida - Antirreumático no hormonal.

FORMULA.- Cada comprimido contiene:

1,2-difenil-3,5-dioxo-4-n-butyl pirazolidina	100	mg
Hidróxido de aluminio - - - - -	100	mg
Trisilicato de magnesio - - - - -	150	mg

INDICACIONES.- Espondinitis anquilosante activa, artritis gotosa aguda, artritis reumatoide activa, ataques agudos de osteoartritis.

CONTRAINDICACIONES.- Ulcera péptica, discracias sanguíneas, diátesis hemorrágicas (trombocitopenia, trastornos de la coagulación sanguínea), Insuficiencia cardiaca grave, renal o hepática, hipertensión arterial grave, enfermedad tiroidea e hipersensibilidad a medicamentos. - No usar en pacientes asmáticos, urticaria o rinitis aguda.

DOSIS.- 2 comprimidos al día. Se hacen los ajustes individualmente.

SOBREDOSIFICACION.- Las complicaciones que se presentan son: náuseas, vómito, dolores o ulceraciones gastrointestinales, depresión respiratoria, hipotensión, coma, convulsiones, insuficiencia hepática y renal, trombocitopenia, leucopenia y valores elevados de transaminasas.

PRESENTACION.- Caja con 30 comprimidos.

REGISTRO DE LA SSA No. 64869

FABRICANTE.- Ciba-Geigy Mexicana S.A. de C.V. Div. Farm.
Calz. de Tlalpan No. 1779
México, D. F.

II-1-J-15 **DETRILON.-** Tabletas masticables.
 Antiácido gastrointestinal.

FORMULA.- Cada tableta contiene:

Carbonato de calcio - - - - -	450	mg
Hidróxido de aluminio - - - - -	50	mg
Carbonato de magnesio coprecipitado - - - -	50	mg
Excipiente c.b.p. - - - - -	1390	mg

INDICACIONES.- Hiperacidez gástrica. Algunos sin
 tomas de la úlcera péptica, de las gastritis y de la esofagitis.

CONTRAINDICACIONES.- Insuficiencia renal aguda, especialmente
 cuando se acompaña de fosfato sérico bajo y -
 calcio sérico elevado.

REACCIONES SECUNDARIAS.- Constipación o depleciones
 de fósforo.

DOSIS.- Mastíquese una o dos tabletas tantas veces -
 como sea necesario.

PRESENTACION.- Caja con 24 tabletas.

REGISTRO DE LA SSA No. 74503

FABRICANTE.- Serral S.A. de C.V.
 Adolfo Prieto No. 1008
 México, D. F.

II-1-J-16 DITOPAX.- Tabletetas y suspensión.

Antiácido - antiflatulento.

FORMULA.- Cada tableta contiene: Dimeticona 25 mg, - hidróxido de aluminio - carbonato de magnesio gel coprecipitado 282 mg, hidróxido de magnesio 85 mg.

Cada 100 ml de suspensión contienen: Hidróxido de magnesio 5.674 g, gel de hidróxido de aluminio 32.502 g, dimeticona 1.666 g.

INDICACIONES.- Antiácido y antiflatulento en trastornos gastrointestinales, e incluyen: aerofagia, meteorismo, excesos en el comer y en el beber, o a la ingestión de ciertos agentes terapéuticos. Dispepsia del embarazo. Esofagitis, hernia diafragmática, gastritis - aguda y crónica, úlcera péptica y colecistitis crónica.

CONTRAINDICACIONES.- No se ha observado ninguna.

PRECAUCION.- El magnesio puede causar depresión del sistema nervioso central en presencia de insuficiencia renal. El uso prolongado puede producir constipación o diarrea.

INTERACCIONES FARMACOLOGICAS.- No usar conjuntamente en tratamientos antibióticos que contengan cualquier forma de tetraciclinas.

DOSIS.- 2 cucharadas (20 a 30 ml) o 2 a 4 tabletetas bien masticadas, 1 y 3 horas después de los alimentos.

PRESENTACIONES.- Frascos con 320 ml y caja con 50 tabletetas.

REGISTROS DE LA SSA Nos. 82811 y 82812.

FABRICANTE.- Scheramex

Av. 16 de Septiembre No. 301

México, D. F.

II-1-J-17 GELOGEN.- Sobres con polvo.

Antiácido y anticolinérgico.

FORMULA.- Cada sobre de 4 g contiene:

Hidróxido de aluminio - - - - -	250	mg
Carbonato de magnesio - - - - -	600	mg
Carbonato de calcio - - - - -	2149.5	mg
Fosfato tricálcico - - - - -	1000	mg
Sulfato de atropina - - - - -	0.5	mg

INDICACIONES.- Antiácido eficaz, que además contra-
rresta el espasmo y la hipersecreción gástrica. Su -
presentación en polvo permite su uso en goteo gástrico -
continuo (gastroclisis).

CONTRAINDICACIONES.- Glaucoma e hipertrofia prostáti-
ca y pilórica. Insuficiencia renal.

REACCIONES SECUNDARIAS.- Sequedad de boca, midriasis,
constipación.

DOSIS.- 1 sobre en cada alimento.

PRESENTACION.- Caja con 12 sobres.

REGISTRO DE LA SSA No. 39415

FABRICANTE.- Lab. Gastroenterológicos S.A. de C.V.

Viena No. 56

México, D. F.

II-1-J-18 HIDROMAG.-

Tabletas para chupar, deglutir o mascar - Antiácido.

FORMULA.- Cada tableta contiene:

Hidróxido de aluminio - - - - - 130 mg

Trisilicato de magnesio - - - - - 165 mg

Anetol (aromatizante) - - - - - 0.1 mg

Aldehído benzoico (edulcorante) y

Excipiente c.b.p. - - - - - 600 mg

INDICACIONES.- Antiácido. Protege la mucosa gastrointestinal. No produce alcalosis, hiperacidez de rebote, ni modifica el tránsito intestinal. Se disuelve en la boca y ejerce un efecto inmediato de neutralización gastrointestinal.

CONTRAINDICACIONES.- En anaclorhidria, hipoclorhidria hipopepsia. Insuficiencia hepática.

REACCIONES SECUNDARIAS.- Hipoclorhidria.

POSOLOGIA.- 1 a 2 tabletas cada 3 horas.

PRESENTACION.- Caja con 36 tabletas.

REGISTRO DE LA SSA No. 39423

FABRICANTE.- Lab. Gastroenterológicos S.A. de C.V.
Vienna No. 56
México, D. F.

II-1-J-19 PEPSAMAR Y PEPSAMAR COMPUESTO.-

Tabletas y gel - Antiácidos, demulcente, adsorbente.

FORMULAS.- Cada tableta contiene: Complejo polimerizado de hidróxido de aluminio estabilizado con hexitol - 0.333 g. Gel: Cada 100 ml contienen: Hidróxido de aluminio 4 g, hidróxido de magnesio 3 g .

ACCION.- Neutraliza la hiperacidez gástrica sin producir alcalosis o hiperacidez. Tiene un efecto protector sobre la pared del estómago.

INDICACIONES.- En hiperacidez, pirosis, gastritis, úlcera péptica, dispepsia, tratamiento con corticosteroides, antirreumáticos, ACTH y cuando se administre cualquier medicamento que provoque irritación.

CONTRAINDICACIONES.- Alcalosis, litiasis renal.

PRECAUCIONES.- No se administre concomitantemente con tetraciclinas, puesto que puede inactivarlas.

REACCIONES SECUNDARIAS.- Diarrea o constipación y meteorismo.

DOSIS.- 1 a 2 tabletas o 1 a 2 cucharaditas de gel - cada 2 o 4 horas.

PRESENTACION.- Cajas con 70 tabletas y frascos con 300 ml de gel.

Cuadro básico de medicamentos del Sector Salud claves 1221 (tabletas) y 1222 (gel).

REGISTROS DE LA SSA Nos. 25550 y 62806.

FABRICANTE.- Productos Winthrop.

Louisiana No. 80

México, D. F.

II-1-J-20 XYDE COMPUESTO.- Tabletas.

Antagonista de los receptores gastrina con acción anti-ácida.

FORMULA.- Cada tableta contiene:

Proglumida - - - - -	200	mg
Hidróxido de aluminio - - - - -	100	mg
Trisilicato de magnesio - - - - -	150	mg
Excipiente c.b.p. - - - - -	1	Tableta

ACCION.- Antihipersecretora a nivel gastroduodenal, controlando la secreción ácido péptica. Protege la mucosa gástrica.

INDICACIONES.- Úlcera péptica, gastritis, duodenitis y las lesiones irritativas de la mucosa producidas por fármacos o alimentos.

CONTRAINDICACIONES.- Hipersensibilidad al medicamento.

REACCIONES SECUNDARIAS.- Efecto laxante o constipación.

DOSIS.- 6 tabletas al día en 3 tomas.

PRESENTACION.- Caja con 24 tabletas.

REGISTRO DE LA SSA No. 71983

FABRICANTE.- Cilag de México S. A. de C. V.
Miguel Angel de Quevedo No. 247.
México, D. F.

II-1-J-21 ZOLIDIN.- Tabletas.
Analgésico, espasmódico y antirreumático.

FORMULA.- Cada tableta contiene: Fenil dimetil pira-
zolona metil amino metano sulfonato de magnesio 500 mg, _
hidróxido de aluminio y carbonato de magnesio desecado -
50 mg.

INDICACIONES.- Analgésico, espasmódico y antirreumá-
tico. En el tratamiento sintomático de las enfermedad
des acompañadas de fiebre y dolor.

CONTRAINDICACIONES.- Ulcera gastroduodenal activa, -
insuficiencia hepática, hepatitis, nefritis, discracias_
sanguíneas, insuficiencia cardiaca, oliguria.

PRECAUCIONES.- No se administre durante el embarazo_
la lactancia ni por períodos prolongados.

REACCIONES SECUNDARIAS.- Vómito, náuseas, gastritis,
urticaria, constipación o diarrea, edema.

DOSIS.- 1 o 2 tabletas 3 veces al día.

PRESENTACION.- Caja con 10 tabletas.

REGISTRO DE LA SSA No. 56020

FABRICANTE.- Lab. Kener S. A.

Blvd. Puerto Aereo No. 151-205

México, D. F.

II-1-J-22 ALBORAL "GD".- Suspensión.

Antiácido, anticolinérgico y tranquilizante.

FORMULA.- Cada 100 ml contienen:

Diacepam - - - - -	13	mg
Clorhidrato de dicitlomina - - - - -	66	mg
Gel de hidróxido de aluminio - - - - -	5	g
Hidróxido de magnesio - - - - -	3	g
Excipiente c.b.p. - - - - -	100	ml

INDICACIONES.- En hiperclorhidria, gastritis, esofagitis y úlcera péptica, esofágica y gastroduodenal y cuando las lesiones o trastornos funcionales tienen un fondo psicossomático o predominan problemas de ansiedad, inadaptación y stress.

CONTRAINDICACIONES.- Con algún componente de la fórmula. Glaucoma. Hipertrofia pilórica y prostática. Estreñimiento persistente.

PRECAUCIONES.- No administrarse a menores de 6 años. Produce efectos depresivos adicionales en el SNC cuando se administran psicotrópicos, antihistamínicos, barbitúricos, alcohol y otras drogas.

REACCIONES SECUNDARIAS.- Sequedad de la boca, mareo, fatiga, visión borrosa, náuseas, cefalalgia y disuria. Estreñimiento. Aumento de la presión intraocular.

DOSIS.- 2 a 4 cucharaditas después de las comidas.

PRESENTACION.- Frasco con 300 ml.

REGISTRO DE LA SSA No. 72944.

FABRICANTE.- Lab. Silanes S.A. de C.V.

Amores No. 1404

México, D. F.

II-1-J-23 FARGEL.- Suspensión.

Antiácido auxiliar en el tratamiento de la úlcera gastro duodenal.

FORMULA.- Cada 100 ml contienen:

Clorhidrato de diciclomina - - - - -	50	mg
Gel de hidróxido de aluminio - - - - -	4000	mg
Hidróxido de magnesio - - - - -	2000	mg
Dimetilpolisiloxano - - - - -	500	mg
Vehículo c.b.p. - - - - -	100	ml

INDICACIONES.- Úlcera gastroduodenal, flatulencia, hiperacidez, espasmo del músculo liso, dispepsia funcional, esofagitis, hernia hiatal, gastritis yatrogénica.

CONTRAINDICACIONES.- Emplearse con precaución en el glaucoma.

REACCIONES SECUNDARIAS.- Depleción del fósforo, en insuficiencia renal el hidróxido de magnesio puede causar depresión del SNC.

DOSIS.- De 2 a 4 cucharaditas (5 ml), 1 o 2 horas después de cada alimento y al acostarse.

PRESENTACION.- Frasco con 240 ml.

REGISTRO DE LA SSA No. 89013

FABRICANTE.- Fármacos Continentales S. A.

Av. San Ignacio No. 1831.

Puebla Pue.

II-1-J-24 MELOX.- Suspensión.

Antiácido gastrointestinal.

FORMULA.- Cada 100 ml contienen:

Gel de hidróxido de aluminio - - - - -	3.7	g
Hidróxido de magnesio - - - - -	4.0	g
Vehículo c.b.p. - - - - -	-100	ml

INDICACIONES.- Neutraliza la acidez estomacal, sin producir estreñimiento, no libera dióxido de carbono e interfiere poco en el proceso digestivo. Protege las mucosas gástricas en gastritis agudas y de los efectos de varios medicamentos tales como esteroides, salicilatos y derivados de la xantina.

CONTRAINDICACIONES.- Insuficiencia renal, anaclorhidria.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.- No se administre simultáneamente con tetraciclinas. Puede disminuir la absorción de fenotiazinas, digitálicos y propranolol, por lo que se recomienda espaciar la administración de éstos medicamentos cuando menos una hora.

REACCIONES SECUNDARIAS.- Diarrea y constipación.

DOSIS.- 1 cucharada (15 ml) 1 y 3 horas después de los alimentos y al acostarse.

PRESENTACION.- Frasco con 320 ml.

REGISTRO DE LA SSA No. 54807

FABRICANTE.- Rorer de México S.A. de C.V.

Av. División del Norte No. 3315

México, D. F.

II-1-J-25 MELOX D.P.- Tabletas masticables.

Antiácido y demulcente.

FORMULA.- Cada tableta contiene:

Gel de hidróxido de aluminio - - - - - 400 mg

Hidróxido de magnesio - - - - - 400 mg

Excipiente c.b.p. - - - - - 1200 mg

INDICACIONES.- Tratamiento de las gastritis agudas y crónicas y en úlcera péptica.

CONTRAINDICACIONES.- Insuficiencia renal. - -
Anaclorhidria.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.- No se administren tetraciclinas simultáneamente. Puede disminuir la absorción de fenotiazinas, digitálicos y propranolol, por lo que se recomienda espaciar la administración de ambos medicamentos, cuando menos una hora.

REACCIONES SECUNDARIAS.- Diarrea y constipación.

DOSIS.- 1 o 2 tabletas masticadas 1 y 3 horas después de los alimentos y al acostarse.

PRESENTACION.- Cajas con 50 tabletas masticables.

REGISTRO DE LA SSA No. 74003.

FABRICANTE.- Rorer de México S.A. de C.V.
Av. División del Norte No. 3315.
México, D. F.

II-1-J-26 MELOXON.- Suspensión. Antiácido.

FORMULA.- Cada 100 ml contienen:

Gel de hidróxido de aluminio - - - - -	12	g
Hidróxido de magnesio - - - - -	6	g
Vehículo c.b.p. - - - - -	100	ml

ACCIONES.- Antiácido concentrado con mayor capacidad de neutralización de ácido. Usado en el tratamiento de la úlcera péptica activa. Presenta una capacidad de neutralización de ácido de 28.3 mEq/5 ml, y una capacidad de consumo de ácido de 49.2 ml \pm / 5 ml .

INDICACIONES.- En el tratamiento de la úlcera péptica y para el alivio de la hiperacidez asociada con padecimientos gastrointestinales en donde se necesita un alto grado de neutralización de la acidez gástrica.

CONTRAINDICACIONES.- Insuficiencia renal y anaclorhidria.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.- No se administren tetraciclinas simultáneamente. Pueden disminuir la absorción de fenotiacinas, digitálicos y propranolol, por lo que se recomienda espaciar la administración de ambos medicamentos, cuando menos una hora.

REACCIONES SECUNDARIAS.- Acción constipante o laxante.

DOSIS.- 1 cucharada (15 ml) 1 y 3 horas después de cada alimento y antes de acostarse.

PRESENTACION.- Frasco con 320 ml.

REGISTRO DE LA SSA No. 0304M80

FABRICANTE.- Rorer de México S.A. de C.V.
 Av. División del Norte No. 3315
 México, D. F.

II-1-J-27 MELOX PLUS.- Suspensión y tabletas masti-
cables. Antiácido y antiespumante.

FORMULAS.- Cada 100 ml de suspensión contienen: Gel_
de hidróxido de aluminio 3.7 g, hidróxido de magnesio -
4.0 g, Dimetilpolisiloxano 0.5 g, excipiente c.b.p. 100_
ml. Cada tableta contiene: Hidróxido de aluminio de-
secado 200 mg, hidróxido de magnesio 200 mg, dimetilpoli_
siloxano 25 mg, excipiente c.b.p. 1180 mg.

INDICACIONES.- Acción neutralizante de la acidez; ali_
via el malestar ocasionado por la retención de gases que
se presentan en la aerofagia. Acción demulcente y -
protectora de la mucosa. Indicado en las gastritis -
que cursen con meteorismo, eructos, flatulencia y piro--
sis. Protege las mucosas de los medicamentos como: -
esteroides, salicilatos y derivados de las xantinas.

CONTRAINDICACIONES.- Insuficiencia renal. Ana---
clorhidria.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.- No se administren te-
traciclinas simultáneamente. Disminuye la absorción_
de fenotiacinas, digitálicos y propranolol, por lo que -
se recomienda espaciar ambos medicamentos una hora.

REACCIONES SECUNDARIAS.- Diarrea y constipación.

DOSIS.- 1 y 3 horas después de los alimentos.

PRESENTACION.- Frascos con 320 ml y caja con 50 Tab.

REGISTROS DE LA SSA Nos. 65515 y 76943.

FABRICANTE.- Rorer de México S. A. de C. V.
Av. División del Norte No. 3315.
México, D. F.

II-1-J-28 MUCAINE.- Suspensión.

Antiácido y analgésico gastrointestinal.

FORMULA.- Cada 100 ml contienen:

Gel de hidróxido de aluminio - - - - -	80.10	ml
Hidróxido de magnesio - - - - -	1.95	g
Oxetazafina - - - - -	0.20	g

ACCION.- Elimina simultáneamente la hiperacidez y el dolor. Establece una acción demulcente y de revestimiento de la mucosa gástrica.

INDICACIONES.- Gastritis, duodenitis, úlcera gástrica, úlcera duodenal, esofagitis, hernia hiatal. En general cuando se presenta la asociación hiperacidez-dolor.

CONTRAINDICACIONES.- Pacientes con hipersensibilidad a la oxetazafina. Insuficiencia renal, obstrucción intestinal.

REACCIONES SECUNDARIAS.- Náuseas, desmayos o somnolencia. Su ingestión crónica no controlada puede producir constipación.

DOSIS.- 2 cucharaditas (10 ml) cuando se presente el dolor o malestar.

RECOMENDACIONES.- No ingerir líquidos inmediatamente después de tomar el medicamento pues disminuye su efecto contra el dolor.

PRESENTACION.- Frasco con 300 ml.

REGISTRO DE LA SSA No. 57060.

FABRICANTE.- Wyeth-Vales S. A.

Av. Poniente No. 134 No. 740.

México, D. F.

II-1-J-29 MYLANTA 2 .- Suspensión.

Antiácido, antiflatulento.

FORMULA.- Cada 100 ml contienen:

Gel de hidróxido de aluminio - - - - -	8.0	g
Hidróxido de magnesio - - - - -	8.0	g
Dimeticona - - - - -	0.6	g

INDICACIONES.- Pirosis, acidez estomacal e indigestión ácida, hiperacidez, úlcera péptica, hernia hiatal .
En molestias producidas por exceso de gases.

CONTRAINDICACIONES.- Hipoclorhidria, anaclorhidria, estenosis pilórica, insuficiencia renal.

REACCIONES SECUNDARIAS.- Constipación o laxante.

DOSIS.- 1 a 2 cucharaditas (5-10 ml) entre las comidas y en el momento de acostarse.

PRESENTACION.- Frasco con 150 ml.

REGISTRO DE LA SSA No. 0344M79

FABRICANTE.- Parke Davis.

Cía. Medicinal La Campana S.A. de C.V.
Av. División del Norte No. 3443.
México, D. F.

II-1-J-30 NEUTRAFORTE.- Suspensión.

Antiácido, antiflatulento.

FORMULA.- Cada 100 ml contienen:

Hidróxido de aluminio - - - - -	16	g
Hidróxido de magnesio - - - - -	10	g
Dimetilpolisiloxano - - - - -	1.5	g

INDICACIONES.- En todos los casos en que están asociadas hiperacidez gástrica y flatulencia; úlcera gástrica y duodenal, gastritis aguda y crónica, hernia hiatal, pirosis gravídica, esofagitis.

CONTRAINDICACIONES.- Anaclorhidria e insuficiencia renal.

DOSIS.- 1 cucharadita (5 ml) 4 veces al día.

PRESENTACION.- Frasco con 220 ml.

REGISTRO DE LA SSA No. 80323.

FABRICANTE.- Lab. Aplicaciones Farmacéuticas S.A. de C.V.
Heriberto Frías No. 1035.
México, D. F.

II-1-J-31 PEPSAMAR Y PEPSAMAR COMPUESTO.-

Tabletas y gel.- Antiácidos, demulcentes, adsorbentes.

FORMULAS.- Cada tableta contiene: complejo polimerizado de hidróxido de aluminio estabilizado con hexitol - 0.333 g. Cada 100 ml de gel contienen: Hidróxido de aluminio 4 g, hidróxido de magnesio 3 g.

ACCION.- Neutraliza la hiperacidez gástrica sin producir alcalosis o hiperacidez, además tiene un efecto protector sobre la pared del estómago.

INDICACIONES.- Hiperacidez, pirosis, gastritis, úlcera péptica, dispepsia; tratamiento con corticosteroides, antirreumáticos, ACTH y cuando se administre cualquier medicamento que provoque irritación.

CONTRAINDICACIONES.- Alcalosis, litiasis renal.

PRECAUCIONES.- No se administre concomitantemente con cualquier forma de tetraciclina, porque puede inactivarla.

REACCIONES SECUNDARIAS.- Diarrea, constipación, meteorismo.

DOSIS.- 1 a 2 tabletas o 1 a 2 cucharaditas de gel - cada 2 o 4 horas.

PRESENTACION.- Cajas con 70 tabletas, frascos con 300 ml. Claves 1221 tabletas, y 1222 gel, del cuadro básico de medicamentos del Sector Salud.

REGISTROS DE LA SSA Nos. 25550 y 62806

FABRICANTE.- Productos Winthrop
Louisiana No. 80.
México, D. F.

II-1-J-32 PRAMIGEL.- Comprimidos y suspensión.
Normocinético, demulcente y antiflatulento.

FORMULAS.- Cada comprimido contiene: Monoclorhidrato de metoclopramida 10 mg, Hidróxido de aluminio desecado_ 200 mg, hidróxido de magnesio 200 mg, dimetilpolisiloxano 50 mg, vehículo c.b.p. 1 comprimido.

Cada 100 ml de suspensión contienen: Monoclorhidrato de metoclopramida 0.066 g, gel de hidróxido de - aluminio 3.7 g, hidróxido de magnesio 4 g, dimetilpolisiloxano 0.5 g.

INDICACIONES.- Gastritis, úlcera gastroduodenal, hernia hiatal, dispepsias, hiperclorhidria y aerocolia.

CONTRAINDICACIONES.- Pacientes muy debilitados o con insuficiencia renal, oclusión intestinal, apendicitis, - glaucoma aguda, hipertrofia pilórica.

REACCIONES SECUNDARIAS.- Depleción de fósforo, en pacientes sensibles puede presentarse somnolencia.

DOSIS.- 1 comprimido o cucharada 3 veces al día ántes de cada comida (cada cucharada de 15 ml contiene 10 mg - de metoclopramida).

PRESENTACIONES.- Frasco con 20 comprimidos y frascos con 180 y 240 ml.

REGISTROS DE LA SSA Nos. 87632 y 88438.

FABRICANTE.- Lab. Carnot.

Productos científicos S. A.

Nicolás san Juan No. 1046.

México, D. F.

II-1-J-33 SOMALGESIC.- Cápsulas.

Analgésico y relajante muscular.

FORMULA.- Cada cápsula contiene:

Oxifenilbutazona - - - - -	100	mg
Carisoprodol - - - - -	200	mg
Metildiacépinona - - - - -	2	mg
Hidróxido de aluminio - - - - -	50	mg
Hidróxido de magnesio - - - - -	50	mg

ACCIONES E INDICACIONES.- Controla todos los componentes somáticos y emocionales del paciente reumático; - inflamación, dolor, rigidez muscular, limitación articular, ansiedad, tensión y depresión, con los efectos gastrointestinales neutralizados. Está indicado en el - tratamiento de todos los padecimientos dolorosos, espásticos o inflamatorios del sistema musculoesquelético, - acompañados o no de alteraciones emocionales.

CONTRAINDICACIONES.- Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Edema sistémico o padecimientos - cardiovasculares. Discracias sanguíneas. Lesio-- nes renales o hepáticas. Úlcera gastroduodenal activa, nefritis, insuficiencia cardíaca, oliguria.

REACCIONES SECUNDARIAS.- Náuseas, vómito y gastritis. Retención de sodio y edemas (por la oxifenilbutazona); - somnolencia, urticaria, constipación o diarrea.

POSOLOGIA.- 1 cápsula 3 o 4 veces al día.

PRESENTACION.- Caja con 30 cápsulas.

REGISTRO DE LA SSA No. 77414.

FABRICANTE.- Carter Wallace S. A.

Prolongación Ing. Militares No. 76.

México. D. F.

II-1-J-34 **STREPTOMAGMA.-** Suspensión.

Antidiarreico, adsorbente y protector de la mucosa intestinal.

FORMULA.- Cada 100 ml contienen: Sulfato de dihidroestreptomicina base. Adsorbin (silicato hidratado de aluminio y magnesio) 10 g. Pectina 0.9 g. Gel de hidróxido de aluminio 36 ml (equivalente a 0.882 g de óxido de aluminio). Vehículo c.b.p. 100 ml.

DESCRIPCION.- Posee acción antibacteriana, adsorbe - las bacterias patógenas y sus productos tóxicos e irritantes, protege, calma y reduce la inflamación de la mucosa intestinal y estimula la formación de las heces normales.

INDICACIONES.- Tratamiento específico de las diarreas causadas por microorganismos sensibles a la estreptomicina.

CONTRAINDICACIONES.- Insuficiencia renal. Sensibilidad a la estreptomicina.

REACCIONES SECUNDARIAS.- Su administración puede producir estreñimiento, su uso prolongado puede producir - proliferación de flora resistente a la fórmula.

DOSIFICACION.- 1 cucharada (10 ml) 4 veces al día.

PRESENTACION.- Frasco con 90 ml.

REGISTRO DE LA SSA No. 39364.

FABRICANTE.- Wyeth - Vales S. A.

Av. Poniente No. 134 No. 740.

México, D. F.

II-1-J-35 WINGEL.- Gel y tabletas.

Antiácido, demulcente y antiflatulento.

FORMULA.- Cada 100 ml contienen:

Gel de hidróxido de aluminio - - - - -	4.00	g
Hidróxido de magnesio - - - - -	3.00	g
Dimeticona - - - - -	1.67	g
Vehículo c.b.p. - - - - -	100	ml

Cada tableta contiene: Complejo polimerizado de hidróxido de aluminio (equivalente a 200 mg de hidróxido de aluminio) 333 mg, hidróxido de magnesio 150.0 mg, dimeticona 25.0 mg, excipiente c.b.p. 1 tableta.

INDICACIONES.- Úlcera péptica, hiperacidez gástrica, gastritis, pirosis y acedia gravídica, tratamiento con corticosteroides y cualquier medicación que provoque irritación gástrica.

REACCIONES SECUNDARIAS.- Diarrea o constipación.

DOSIS.- Gel.- 1 cucharada (15 ml) después o entre las comidas y a la hora de acostarse.

Tabletas: 3 tabletas después o entre comidas y a la hora de acostarse.

PRESENTACIONES.- Gel: frasco con 240 ml.

Tabletas: cajas con 50.

REGISTROS DE LA SSA Nos. 68053 y 6864.

FABRICANTE.- Productos Winthrop.

Louisiana No. 80

México, D. F.

II-1-J-36 ZYMAGEN.- Tabletetas.

Antiácido auxiliar en el tratamiento de la úlcera gastro duodenal.

FORMULA.- Cada tableta contiene:

Hidróxido de aluminio desecado - - - - -	180	mg
Hidróxido de magnesio - - - - -	170	mg
Clorhidrato de dicitclomina - - - - -	5	mg
Metilcelulosa - - - - -	50	mg
Dimetilpolisiloxano - - - - -	19	mg
Excipiente c.b.p. - - - - -	1	Tableta

INDICACIONES.- En la úlcera gastroduodenal, flatulen cia, hiperacidez, espasmo del músculo liso, dispepsia - funcional, esofagitis, hernia hiatal, gastritis yatrogé- nica.

CONTRAINDICACIONES.- Glaucoma.

REACCIONES SECUNDARIAS.- Depleción de fósforo. En insuficiencia renal puede presentarse depresión del SNC.

DOSIS.- 1 o 2 tabletas después de cada alimento y al acostarse.

PRESENTACION.- Caja con 30 tabletas.

REGISTRO DE LA SSA No. 88418.

FABRICANTE.- Fármacos Continentales S. A.
Av. San Ignacio No. 1831.
Puebla Pue.



II-1-K LISTA DE MEDICAMENTOS DEL SECTOR PUBLICO EN -
 CUYA FORMULACION SE INCLUYE AL HIDROXIDO DE ALUMINIO CO-
 MO PRINCIPIO ACTIVO. (11)

CLAVE	NOMBRE GENERICO	DOSIS Y VIA DE ADMINISTRA- CION :
-------	-----------------	--------------------------------------

1221	ALUMINIO	
	Tabletas	Adultos
	Cada tableta contiene:	200 a 400 mg 3 veces o más
	Hidróxido de aluminio 200 mg	en 24 horas.
	Envase con 50	Bucal

1222	ALUMINIO	
	Suspensión bucal	Niños y adultos:
	Cada 5 ml contienen:	1 o 2 cucharadas (15 ml)
	Hidróxido de aluminio 350 mg	3 veces o más en 24 horas.
	Envase con 240 ml	Bucal

1223	ALUMINIO Y MAGNESIO	
	Tabletas masticables	adultos:
	Cada tableta contiene:	1 o 2 tabletas 3 veces o -
	Hidróxido de aluminio 200 mg	más en 24 horas.
	Hidróxido de magnesio 200 mg	
	Envase con 50	Bucal

1224	ALUMINIO Y MAGNESIO	
	Suspensión bucal	Niños y adultos:
	Cada 5 ml contienen:	1 a 2 cucharadas (15 ml) -
	Gel de hidróxido de aluminio	3 veces o más en 24 horas.
	185 mg; Hidróxido de magne--	
	sio 200 mg.	
	Envase con 240 ml	Bucal

INDICACIONES.-

Esofagitis	Hernia hiatal
Gastritis	Úlcera péptica
Duodenitis	

CONTRAINDICACIONES (1) EFECTOS INDESEABLES (2)

PRECAUCIONES (3) INTERACCION FARMACOLOGICA (4)

Los antiácidos con magnesio están contraindicados en pacientes con insuficiencia renal (1).

Litiasis renal por oxalatos o fosfatos de calcio (1),(2).

Estreñimiento (2).

Náusea (2).

Vómito (2).

Impacto fecal (2).

Flatulencia (2).

Diarrea (2).

Reducen la absorción de otros medicamentos:

tetraciclinas, clorpromazina, tiroxina y digitoxina_

(4) principalmente.

II-1-L HIDROXIDO DE ALUMINIO EN LA PREPARACION DE
 BIOLOGICOS. (8), (10)

INTRODUCCION.- Los medicamentos en cuya formulación_ se incluyen derivados de productos biológicos, son principalmente de dos tipos:

A.- Toxoides.

B.- Vacunas.

Existen toxoides que son fabricados por establecimientos comerciales de la iniciativa privada, así - como del sector público; sin embargo, la fabricación de_ todas las vacunas en este país se las reserva la federación a través de establecimientos exprofeso, los cuales_ están bajo la responsabilidad de la Secretaría de Salud.

II-1-L-1 TOXOIDES. (8), (10)

Los toxoides son toxinas destoxificadas.

Ciertas especies de bacterias, principalmente las que producen exotoxinas, cuando se multiplican en medios líquidos producen filtrados que son potencialmente tóxicos. Dos ejemplos son: *Clostridium diphteriae* y *Clostridium tetani*. Sus toxinas, cuando están bien destoxificadas son fuertemente antigénicas.

PREPARACION DE LOS TOXOIDES.- Para preparar los toxoides diftérico y tetánico, sólo se usan cepas que pueden producir toxinas potentes. Los filtrados, obtenidos de los cultivos, se destoxifican tratándolos con formaldehído e incubándolos a una temperatura aproximadamente de 40 °C durante un mes o más.

Los toxoides concentrados son más útiles para preparar antígenos múltiples en administraciones en pequeñas dosis.

Los toxoides usados para producir inmunidad contra la difteria y contra el tétanos se preparan en forma no precipitada, generalmente en forma líquida o en forma de precipitado o adsorbida en hidróxido de aluminio. La precipitación se efectúa con la adición de alumbre, hidróxido de aluminio o fosfato de aluminio.

Los toxoides usuales son antígenos simples o múltiples. Los toxoides diftérico y tetánico se expenden en forma líquida y precipitada o adsorbida con hidróxido o fosfato de aluminio y con vacuna antipertúsica o sin ella.

CONSERVACION.- Los toxoides deben conservarse a una temperatura entre 2 y 10 °C, de preferencia a la temperatura más baja.

II-1-L-2 FECHA DE EXPIRACION. (8), (10)

El plazo de vencimiento de los toxoides no debe ser mayor de 2 años a partir de la fecha de elaboración o de la salida del laboratorio fabricante.

USOS.- Las formas precipitadas y adsorbidas de los toxoides producen más alto grado de inmunidad, en virtud de la persistencia más prolongada de sus efectos. Tales toxoides son relativamente insolubles y, cuando se inyectan, la masa insoluble tarda algún tiempo en adsorberse completamente por el tejido.

No es raro que se produzca el llamado absceso estéril, pero éste no suele tener consecuencias importantes.

En una inmunización colectiva, principalmente de pequeños, es posible que la inmunidad primaria artificial se reduzca y, aún desaparezca. Además, la enfermedad puede aparecer en niños mayores que previamente fueron inmunizados; por lo que después de la inmunización primaria, es preciso administrar dosis reactivadoras y efectuar la inmunización de niños de mayor edad.

A continuación se describen las características del único toxoide que existe en el mercado privado.

II-1-L-3 TETANOL BEHRING. (13) Ampolletas.

Immunización activa contra el tétanos.

FORMULA.- Cada ampolleta de 0.5 ml contiene:

Toxoides tetánico adsorbido en hidróxido de
aluminio - - - - - 75 UI
Vehículo c.b.p. - - - - - 1 ampolleta

DESCRIPCION.- Al producirse heridas potencialmente -
tetanígenas en sujetos no vacunados o con inmunización -
incompleta se debe aplicar éste medicamento.

INDICACIONES.- Profilaxis activa contra el tétanos.

CONTRAINDICACIONES.- Estados febriles.

REACCIONES SECUNDARIAS.- Hipertermia transitoria.

DOSIS.- 1 ampolleta por vía intramuscular y una segun
da dosis de refuerzo a las 4 semanas, logran conservar -
la inmunidad por un año.

VACUNACION ACTIVA.- 2 ampolletas por vía intramuscu
lar y una segunda dosis a las 4 semanas. Revacunar -
anualmente.

ALMACENAJE Y ESTABILIDAD.- Conservarse entre 2 y 8 °C
Utilizar el producto únicamente si tiene vigencia la fe
cha que indica el marbete. El producto no debe estar
en congelación.

PRESENTACION.- Caja con 3 ampolletas.

REGISTRO DE LA SSA No. 39582.

FABRICANTE.- Química Hoechst de México S.A. de C.V.
Tecoyotitla No. 412.
México, D. F.

I I - 2

M E T O D O S D E O B T E N C I O N

 D E L

H I D R O X I D O D E A L U M I N I O

II-2-1 INTRODUCCION. (3, 5, 6, 8, 10)

El aluminio es el metal más abundante en la naturaleza y es el tercer elemento más extendido en general, después del oxígeno y el silicio.

Símbolo: Al; peso atómico 26.97; número de orden 13; electrones orbitales, $Ne\ 3s^2 3p^1$; estados de oxidación (+ 1), + 3; Radio atómico 1.25 A; Radios iónicos (número de coordinación 6 en los cristales), 0.675 A - (+3); Potencial de ionización, (II) 18.82 ev, (III) 28.4 ev; Electronegatividad 1.61; % de la corteza terrestre - 8.13; D = 2.7; PF = 659 °C; PE = 2300 °C aproximadamente; calor de fusión = 96 cal/Kg; calor específico 0.22; conductividad calorífica 0.49(100) 0.43(400) cal/cm/seg/°C; Coeficiente de dilatación 27×10^{-6} ; Resistencia a la tracción 7 a 11 Kg/mm² (blando), a 30-40 % de dilatación, - 15 a 20 Kg/mm² (duro), a 4-8 % de dilatación.

II-2-2 ORIGEN.-

El aluminio se encuentra formando un 8.13 % de la constitución de la corteza terrestre, y es el metal más abundante de la misma. Aparece sin embargo, sólo en forma combinada, principalmente en silicatos (feldespato, mica, hornblenda, etc) en la mayoría de las rocas. Los productos de eroción de las mismas dan lugar a los caolines, bauxitas y arcillas, también muy difundidas en la naturaleza. El óxido de aluminio cristalizado se encuentra en la naturaleza como corindón y esmeril; también se encuentra en minerales transparentes y coloreados en forma de rubí (color rojo por vestigios de óxido de cromo), y espinela (color azul por vestigios de titanio y de hierro).

II-2-3 USOS DEL ALUMINIO. (5)

Los usos del hidróxido de aluminio son múltiples, pero los contemplados en ésta tesis se concretan al utilizado directamente para uso y consumo humano y cubre las siguientes áreas en general:

- a.- En los medicamentos se usa como principio activo en la elaboración de antiácidos gástricos, como se describió previamente.
- b.- El hidróxido de aluminio se utiliza como excipiente, aprovechando sus propiedades formadoras de gel y por sus propiedades adsorbentes para dar cuerpo a las formulaciones de varios medicamentos.
- c.- Debido a su astringencia, las sales de aluminio se usan para elaborar diversos desodorantes (antitranspirantes).
- d.- En forma de pastas, el hidróxido de aluminio se emplea tópicamente como protector de la piel, en formulaciones de productos cosméticos, por ejemplo en cremas de uso dermatológico.
- e.- Existen en el mercado nacional varias pastas dentales en cuya formulación se incluye al hidróxido de aluminio como componente de la misma, el cual es utilizado como pulidor y para dar la presentación o forma de gel al producto comercial.
- f.- En la elaboración de productos biológicos se utiliza el hidróxido de aluminio para la fabricación de toxoides, como el toxoide diftérico (anatoxina diftérica o de Ramón) y el toxoide tetánico; y, de vacunas como la vacuna antipertúsica (contra la tos ferina); el cual tiene las características de aumentar las propiedades de in

munización artificial, aprovechando el poder de adsorción del mismo.

E.- Se pueden encontrar dulces en el mercado, en cuya composición está incluido el hidróxido de aluminio.

Existen otras múltiples aplicaciones de los compuestos de aluminio, por ejemplo en la fabricación de pinturas, fabricación de diversos artículos metálicos como: ollas de presión, cafeteras, cacerolas, cucharas (y otros artículos de uso doméstico), láminas, cables, herrería, herramientas; en la fabricación de vidrio, cerámica de gran calidad, etc., etc., pero por no cubrir este campo el QFB como profesionalista, no se contemplan en ésta tesis.

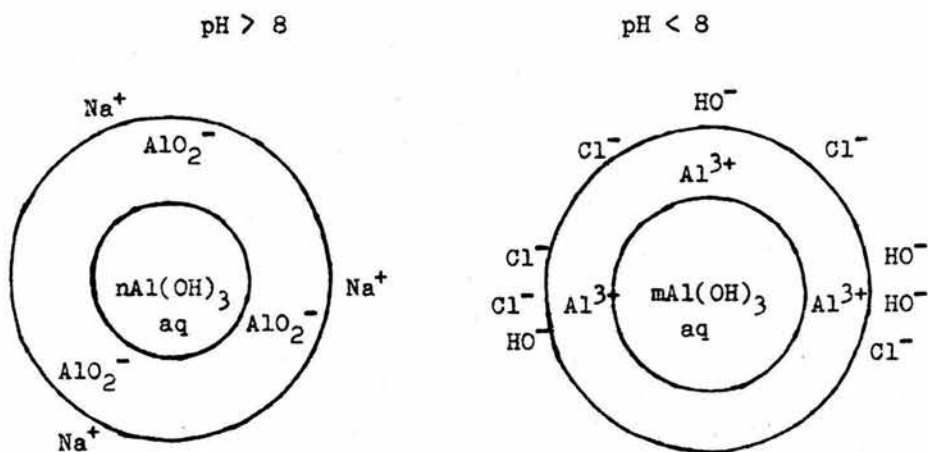
II-2-4 COLOIDES (GEL DE HIDROXIDO DE ALUMINIO. (14)

Se denomina coloide a una fase constituida por partículas tan pequeñas que las fuerzas de superficie de sempeñan un papel muy importante en sus propiedades.

Las dimensiones de las partículas coloidales son de 10^{-1} a 10^{-3} micras. Están formadas por asociaciones de moléculas o pequeños cristales cargados, como consecuencia de la adsorción de iones y separados de la disolución por una sobre capa. Su crecimiento tiene lugar lentamente a causa de las cargas que llevan.

A éste tipo de asociaciones de moléculas se les denominan micelas.

En el caso del hidróxido de aluminio, las micelas de éste se encuentran cargadas positivamente a un pH menor de 8, y negativamente a un pH mayor de 8.



MICELAS DE HIDROXIDO DE ALUMINIO .

II-2-4-1 PROPIEDADES DE LOS COLOIDES. (14) Los coloides se caracterizan por tener las siguientes propiedades: a.- Atraviesan o colman los filtros comunes. Se les puede separar por medio de ultrafiltros, como por ejemplo los de colodión. b.- Sus disoluciones aparecen turbias por reflexión y límpidas por observación directa (efecto Tyndall), cuando sus partículas alcanzan 10^{-2} micras. Las partículas son visibles al ultramicroscopio, por difusión de la luz.

II-2-4-2 CARGA DE LOS COLOIDES. (14) La carga de los coloides depende esencialmente del medio de disolución al momento de la formación de los mismos. Así, la mayor parte de los hidróxidos adsorbe cationes (incluyendo los H^+), en medio ácido, y se cargan positivamente. En un medio suficientemente alcalino, se fijan aniones (incluyendo los HO^-), y quedan cargados negativamente.

II-2-4-3 FLOCULACION (PEPTIZACION). (14) Si se descargan los coloides, es decir, si se destruye la doble capa, las partículas dejan de repelerse y tiene lugar la precipitación, lo cual es conocido como floculación. Esto se puede obtener al adicionar los iones apropiados a la disolución.

La carga del ion floculante tiene gran importancia. Cuanto mayor sea la carga, mayor es el poder floculante y se necesita menor cantidad del electrolito por añadir.

En el proceso de lavado del precipitado, éste puede volver al estado coloidal, proceso que se denomina peptización. Por ésta razón, conviene lavar el precipitado con una disolución de un electrolito conveniente.

En ocasiones, el precipitado evoluciona y ya no es capaz de peptizarse.

II-2-4-4 COLOIDES HIDROFILOS. (14) Algunos coloides tienen la propiedad de adsorber las moléculas polares del agua, siendo un ejemplo típico el hidróxido de aluminio. Con un proceso adecuado de mezclado, el líquido tiende a hacerse viscoso. En éste caso, la floculación dá geles difíciles de lavar y, en algunos casos muy difíciles de deshidratar completamente.

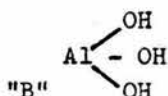
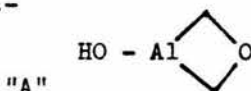
II-2-5 QUIMICA DEL ESTADO TRIVALENTE DEL ALUMINIO. (6) El único óxido del aluminio es la alúmina Al_2O_3 , del cual existen dos polimorfos, cuya naturaleza depende de las condiciones de preparación: $\alpha-Al_2O_3$ y $\gamma-Al_2O_3$. En éstas dos presentaciones se observa un ordenamiento de iones de óxido en empaquetamiento compacto, pero difieren en la composición de los cationes.

El $\alpha-Al_2O_3$ es estable a altas temperaturas y también indefinidamente metaestable a temperaturas bajas. Se encuentra presente en la naturaleza como el mineral corindón y puede prepararse por calentamiento de la $\gamma-Al_2O_3$ o de cualquier óxido hidratado por encima de 1000 °C.

La $\gamma-Al_2O_3$ se obtiene por deshidratación de los óxidos hidratados a bajas temperaturas (≈ 450 °C).

La γ - Al_2O_3 adsorben fácilmente agua y se disuelve en los ácidos. Estas propiedades hacen que ésta presentación sea ideal para utilizarse como materia prima en la Industria Farmacéutica, para elaborar los distintos medicamentos descritos en ésta tesis y otros usos adicionales.

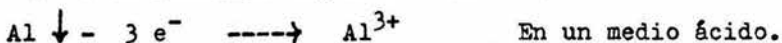
Existen varias formas hidratadas de la alúmina de estequiometrías muy variables, que oscilan desde "A", hasta "B".-



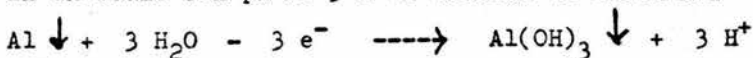
II-2-6 ATAQUE DEL ALUMINIO. (14) El aluminio puro es atacado muy lentamente por los ácidos fuertes, es inatacable por los ácidos y bases débiles y se disuelve rápidamente en las bases fuertes.

En medios de pH amortiguado entre 3 y 10 no se verifica ataque alguno del aluminio puro, ya que se recubre de una película de alúmina poco conductora e impermeable (pasivación), en forma de óxido.

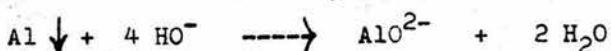
En un sistema electroquímico a $\text{pH} < 3$, se pueden considerar 2 electrodos: uno de aluminio y el otro de platino, el ataque se produce inmediatamente y se disuelve el aluminio según la reacción:



En un medio con pH de 3 a 10 tenemos la reacción:



En medio alcalino con pH 10



II-2-7 CONSIDERACIONES EN LA PRECIPITACION DEL $Al(OH)_3$. (14)

1º.- La precipitación del hidróxido de aluminio va acompañada en general, de fenómenos complicados y lentos de condensación y de formación de coloides.

Hacemos una aproximación definiendo al producto de solubilidad aparente como:

$$| Al (III) | \cdot | HO^- |^3 = s'$$

en donde el $| Al (III) |$ representa al aluminio en el grado de oxidación III, bajo todas sus formas: s' varía con las condiciones de las reacciones.

Los iones básicos y condensados que existen en la disolución exactamente antes de la formación del hidróxido de aluminio son complicados y mal conocidos y, - los equilibrios se alcanzan con mucha lentitud, razón - por la cual la precipitación debe retrasarse premeditadamente, por lo que:

2º.- El equilibrio entre el precipitado y la disolución se alcanza frecuentemente con lentitud, por evolución del precipitado. Pueden hacerse aproximaciones a los fenómenos reales utilizando varios productos de solubilidad aparente, que corresponderán a distintas curvas de solubilidad, según el grado de evolución del hidróxido.

II-2-8 pH DE PRECIPITACION DEL $\text{Al}(\text{OH})_3$. (14)

Con el fin de fijar la curva de solubilidad del hidróxido de aluminio, se considera la concentración inicial de 10^{-2} M del $\text{Al}(\text{OH})_3$, que es la más usual.

Se considera que la precipitación es cuantitativa cuando queda en la disolución 1/1000 de la concentración original existente en la disolución al comienzo de la precipitación, o sea en éste caso es de 10^{-5} M. Además existe la justificación de que, los reactivos generalmente dejan de detectar iones a ésta concentración (próxima a 1 miligramo por litro o ppm).

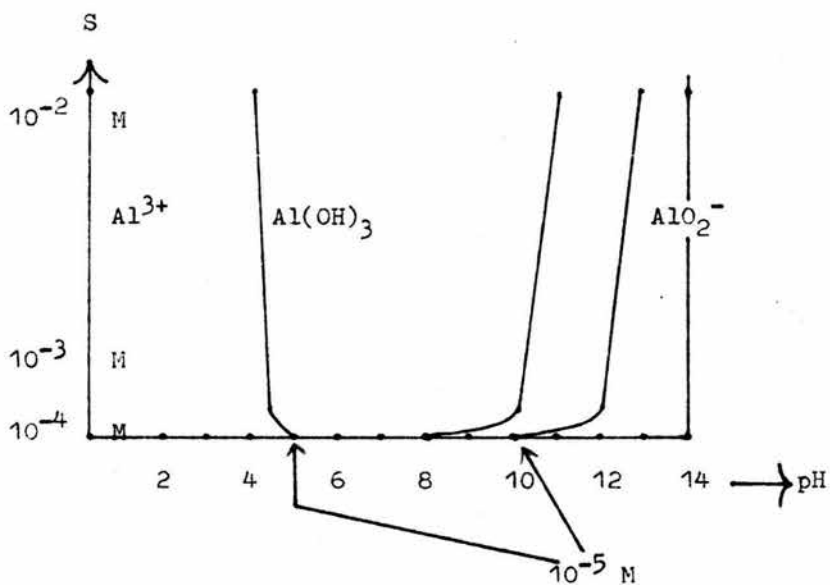
Experimentalmente se ha encontrado que una disolución en medio ácido con $\text{Al}(\text{OH})_3/100$, al empezar a adicionar una base, se comienza a formar un precipitado a $\text{pH} = 4$, y se ha determinado que a un $\text{pH} = 5$, la concentración de los iones Al^{3+} en la disolución no es mayor de 10^{-5} M .

Experimentalmente se ha encontrado que una disolución en medio alcalino, al empezar a adicionar un ácido, se comienza a formar un precipitado a $\text{pH} = 9.2$, pero la precipitación es total a $\text{pH} = 6.2$

Cuando se tiene un hidróxido de aluminio precipitado y se le empieza a adicionar una base en exceso, éste evoluciona y comienza a redisolverse a un $\text{pH} = 8.9$ y se disuelve totalmente a $\text{pH} = 11.9$.

Por todas éstas razones, se determinó que la precipitación del $\text{Al}(\text{OH})_3/100$ es cuantitativa de $\text{pH} = 5$, a $\text{pH} = 9$.

CURVA DE SOLUBILIDAD APARENTE DEL HIDROXIDO DE ALUMINIO EN FUNCION DEL pH, CON $|\text{Al}(\text{OH})_3| = 10^{-2}$ M.



La precipitación es cuantitativa de $\text{pH} = 5$ a $\text{pH} = 9$, por las razones que se describieron previamente.

II-2-9 pH TEORICO DE PRECIPITACION DE LOS HIDROXIDOS. (14)

Los datos que se indican a continuación pueden servir de referencia para separar contaminantes, aplicando los procedimientos individuales respectivos:

Alcalinas	14	Mn (IV)	0.5	
Ca (II)	12.3	Ni (II)	6.2 a 7.7 - 16.2	
Sr (II)	13.3	Co (II)	7.5	- 17
Ba (II)	14.9	Co (III)	0	
Mg (II)	9.5	Zn (II)	6.5	- 14
Al (III)	4.0 - 9 a 12	Cd (II)	8.0	
Be (II)	6.3 - 13.5	Cu (I)	2.0	dismutado
Fe (II)	7.5	Cu (II)	5.2	
Fe (III)	2.0	Pb (II)	7.5	- 13
Cr (II)	6.5	Pb (IV)	0	
Cr (III)	5.0 - 12.5	Bi (III)	4.5	
TR (III)	7.0 - 8.0	Hg (II)	2.4	
Sc (III)	6.0	Ce (III)	7.3 a 7.6	
Ce (IV)	1.0	Sb (III)	0	
Ti (III)	1.0 a 3	Sb (V)	0	
Ti (IV)	0.5	Sn (II)	2.0	13
Zr (IV)	2.0	Sn (IV)	0.5 - 9 a 14	
Th (IV)	3.5	Nb (V) - Ta (V)	0	
U (III)	8.0	V (IV)	4.0 - 8.5 - 14	
U (IV)	3.0	W (VI)	0 - 7	
U (VI)	4.0	Ag (I)	8.5 - 15.7	
Ga (III)	3.0 a 3.5, 9 a 13	Ag (II)	1	
In (III)	3.6 14	Tl (I)	12.2	
Mn (II)	8.5 a 8.8 - 17	Tl (III)	0	
Si (IV)	0 - 7.5			

NOTAS :

- A.- El primer número indica el pH teórico del comienzo de la precipitación de una disolución 10^{-2} M de hidróxido de aluminio. El segundo número es el pH de la redisolución (10^{-2} M de $\text{Al}(\text{OH})_3$), en medio alcalino.
- B.- Puede tener lugar la precipitación de sales básicas antes de la precipitación del hidróxido, por ejemplo: BiOCl , SbOCl , etc.
- C.- La formación de coloides puede impedir la separación de los hidróxidos por filtración; esto se caracteriza en la mayor parte de los hidróxidos correspondientes a los grados de oxidación IV y V.
- D.- La influencia de la temperatura y el efecto salino modifican los valores indicados.
- E.- La solubilidad de los hidróxidos varía con el tamaño y con la perfección de las partículas del precipitado, a veces en grandes proporciones. Se han indicado cuando es posible, dos valores límites.
- F.- La formación de complejos con Cl^- , SO_2^{2-} , etc., puede retardar la precipitación del hidróxido.

II-2-10 FORMACION Y EVOLUCION DE LOS PRECIPITADOS (14)

En el caso del hidróxido de aluminio, la formación y evolución de los precipitados hacia un equilibrio estable es un proceso muy lento.

II-2-10-1 FORMACION DE GERMENES. (14)

La precipitación comienza por la formación de gérmenes cristalinos, constituidos por la asociación de algunos iones. Estos gérmenes aumentan de tamaño por fijación (adsorción) de nuevos iones y el cristal crece.

Cuanto más concentrada es la disolución, y menos soluble es el compuesto, más numerosos son los gérmenes formados en un tiempo dado.

Cuando la formación del gérmen es lento, caso bastante frecuente, como en el del hidróxido de aluminio, se dice que hay sobresaturación.

La formación de gérmenes puede acelerarse por medio de agitación, por frotamiento de las paredes del recipiente o por un agitador mecánico, que origina aristas agudas que favorecen la adsorción de iones, que, a su vez, sirven de punto de partida a los cristales, o por introducción en la disolución de cristales ya formados.

II-2-10-2 CRECIMIENTO DE LOS CRISTALES. (14)

Cuando las partículas crecen, intervienen dos factores:

1º.- La frecuencia con que los nuevos iones llegan a la superficie del cristal ya formado. Esta frecuencia es mayor mientras mayor sea la concentración de la disolución.

Las partículas crecerán más de prisa, cuanto - mayores sean las concentraciones de los iones involucrados. La agitación, que virtualmente hace que los gérmenes ocupen un volumen de disolución, favorece también el crecimiento de los cristales.

2º.- La velocidad con que los iones se van ordenando en la red cristalina. Cuando crecen rápidamente los cristales, las partículas del precipitado crecerán desordenadamente y se obtendrán cristales muy irregulares, - con cavidades y, por consiguiente, con una gran superficie (cristales porosos).

Cuantos menos gérmenes se formen al principio, menos numerosos serán los cristales formados, que serán más gruesos y la precipitación será también más lenta.

Si hay pocos gérmenes, por ejemplo, cuando se mezclan dos reactivos concentrados de una manera rápida, la precipitación es muy rápida, pero los cristales son muy pequeños e imperfectos.

Lo señalado en el párrafo anterior es de importancia primordial en la elaboración de geles de hidróxido de aluminio.

II-2-10-3 EVOLUCION DE LOS PRECIPITADOS. (14)

La superficie, y aún el interior de los cristales son susceptibles de un intercambio incesante con los iones de la disolución.

Mientras no se alcance el equilibrio, la cantidad de iones que se fijan sobre el cristal es mayor que la de los que se separan de él.

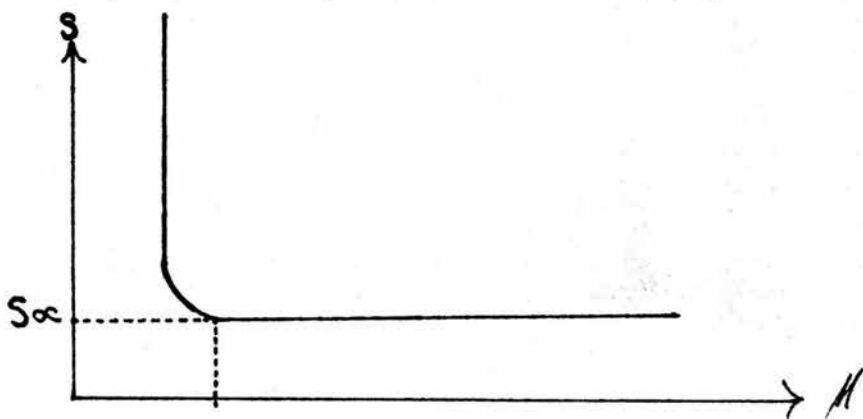
Este intercambio tiende finalmente al equili--
brio entre el cristal perfecto y la disolución saturada.

En particular, cada ion imperfectamente coloca
do en la red del cristal, tiene más tendencia a intercam--
biarse por otro, es más activo y su "solubilidad" es -
grande. La consecuencia es que poco a poco el cris--
tal se perfecciona y su solubilidad disminuye.

Los cristales pequeños tienen puntos activos -
más numerosos (aristas, ángulos) y más activos; son más_
solubles que los grandes; se disuelven más rápidamente y
finalmente, en conjunto, el tamaño de los cristales au--
menta con el tiempo.

Los precipitados amorfos presentan la tenden--
cia a transformarse en precipitados cristalinos. Los
cristales imperfectos se perfeccionan, crecen y la solu-
bilidad disminuye.

En la siguiente figura se observa cómo varía -
muy poco la solubilidad cuando el tamaño de los crista--
les se hace grande. Por el contrario, la solubilidad
varía muy rápidamente para los cristales muy pequeños.



II-2-10-4 FENOMENOS QUE ACOMPAÑAN A LA PRECIPITACION DEL HIDROXIDO DE ALUMINIO. (14)

Si partimos de una disolución en medio ácido, tendremos la forma Al^{3+} , al empezar a adicionar una base se llevará a efecto la neutralización de ésta disolución e implica la formación de iones básicos, por ejemplo : - $Al(OH)^{2+}$. Los iones básicos se condensan :
 $2 Al(OH)^{2+} = Al_2(OH)_2^{4+}$.

Estas condensaciones van acompañadas de deshidratación, en general en forma muy lenta, y luego de pérdida de H^+ a medida que transcurre la neutralización. Poco a poco los iones condensados van creciendo, y su fórmula se va aproximando a la del hidróxido. No existe ninguna diferencia entre éstos iones y las micelas coloidales, tal como se describió previamente.

Finalmente se produce la floculación.

En ésta zona de transición entre el ion sencillo y la floculación del hidróxido es más o menos grande, según se controlen las condiciones de operación. Así en ciertos casos, se puede añadir 2.5 HO^- por Al (III) sin obtener el precipitado del hidróxido.

Este fenómeno es más importante cuanto más elevado es el grado de oxidación.

Cuando el hidróxido ha floculado, continúa en general su evolución, particularmente en caliente y, su solubilidad disminuye, a veces considerablemente.

La redisolución del $\text{Al}(\text{OH})_3$ en un medio ácido va acompañada, en principio, de los mismos fenómenos en sentido inverso con una cierta desface, a causa de la lentitud de los fenómenos. Así, el hidróxido de aluminio, que precipita a $\text{pH} = 5$ no se redisuelve con velocidad notable mas que a $\text{pH} = 0$. La redisolución va asociada con el estado coloidal, luego el tamaño de las micelas disminuye, y con ello la reacción $[\text{Al}^{3+}] / [\text{Al}(\text{III})_T]$ que puede caracterizar arbitrariamente el estado del fenómeno crece, hasta que finalmente no quedan en disolución mas que cationes.

De una forma análoga, la redisolución de un hidróxido al estado de anión en medio alcalino va acompañada de la formación de coloides, que poco a poco dejan lugar a los aniones.

El calentamiento a ebullición de las disoluciones de un medio que no es suficientemente ácido o alcalino, provoca la evolución de los hidróxidos, por lo que los fenómenos se desplazan hacia la precipitación.

Fenómenos análogos se originan en función del tiempo. Así las disoluciones de aluminio vuelven a dar, si no están suficientemente ácidas o alcalinas, un precipitado de hidróxido muy poco soluble.

El fin que se persigue en los precipitados, es de que sean fáciles de centrifugar o de filtrar y tan puros, que satisfagan las especificaciones farmacopeicas.

II-2-10-5 IMPUREZA DE LOS PRECIPITADOS. (14)

A.- ADSORCION.- Los precipitados arrastran impurezas debido a la adsorción. Cuanto mayor es la superficie de los precipitados, más notables son los fenómenos de adsorción.

Los precipitados coloidales son particularmente impuros y, en general encierran residuos de la doble capa que envolvía las micelas.

Para evitar las impurezas de los precipitados, se debe:

- 1.- Realizar la precipitación en disoluciones diluídas.
- 2.- Dejar envejecer los precipitados el tiempo necesario.
- 3.- Agregar sustancias no interferentes que puedan ser adsorbidas con interferencia.
- 4.- Lavar convenientemente los precipitados.

La redisolución, después de la filtración y precipitación del compuesto poco soluble, hace disminuir también la adsorción general, pues la cantidad de ion adsorbido es función de su concentración en la disolución.

B.- OCLUSION.- Cuando la precipitación es rápida y los cristales imperfectos, algunos de los iones extraños al precipitado se encuentran ocluidos en los cristales.

Para evitar la oclusión, se siguen los cuatro puntos señalados anteriormente, para evitar impurezas en los precipitados.

II-2-11 FUENTES DE ABASTECIMIENTO DE $Al(OH)_3$. (8,10)

Los materiales básicos más importantes son las bauxitas. Las clases más interesantes para la obtención de aluminio contienen aproximadamente del 55 al 65 por ciento de alúmina (Al_2O_3); hasta 28 por ciento de hierro; 12 al 30 por ciento de agua y; hasta 24 por ciento de ácido silícico.

Los yacimientos naturales reconocidos mundialmente se encuentran en: el sur de Francia, Hungría, Dalmacia, Austria, Grecia, Rusia, Indias Inglesas y Holandesas, Estados Unidos de Norteamérica, Guayana y en Baja California Norte México.

Se pueden aprovechar los derivados de aluminio para obtener la presentación de hidróxido de aluminio, tales como:

- A.- El mineral que contenga proporciones de aluminio justificablemente útil, desde el punto de vista económico.
- B.- Trióxido de aluminio.
- C.- Cloruro de aluminio.
- D.- Sulfato de aluminio.
- E.- Fosfato de aluminio.
- F.- Aluminio metálico

II-2-12 METODOS DE OBTENCION DEL $\text{Al}(\text{OH})_3$. (8, 10).

La bauxita es la materia prima más comunmente empleada en la obtención del hidróxido de aluminio, y ésta se encuentra en forma de rocas, por lo que es necesario pasarlas a través de un molino apropiado para reducir las a un tamaño adecuado, sin llegar a la pulverización. Después de esto, se deshidratan, para posteriormente realizar su calcinación, en la que además se verifica la destrucción del componente orgánico, al someterse a la acción del calor en un horno expreso.

A continuación se lleva a efecto el molido fino. La bauxita así dispuesta se almacena en silos, - de los cuales se extrae en cantidades exactamente pesadas, de acuerdo a un cálculo previo a un reactor dotado de un sistema de agitación mecánica, que contenga como disolvente sosa concentrada (45% de NaOH aproximadamente).

El óxido de aluminio se convierte en aluminato de sodio ($\text{Na}_2\text{O} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3$) al disolverse.

Las substancias extrañas que adulteran la bauxita, tales como el óxido de hierro, ácido silícico y óxido de titanio, quedan insolubles como lodo rojo en la solución, que dejándose reposar se sedimentan en el fondo del reactor. Posteriormente se elimina el lodo rojo finamente dividido y se separa de la lejía de aluminato. Al pasar a otro contenedor la disolución anterior, se vuelve a repetir el proceso para eliminar los residuos de lodo rojo, obteniéndose finalmente una solución clara.

Se agrega el anhídrido carbónico, cloruro de sodio y algunos cristales de hidróxido de aluminio para que se forme el precipitado de hidróxido de aluminio.

Posteriormente se filtra el precipitado de hidróxido de aluminio, reteniéndose en filtros prensa, lavándose con suficiente cantidad de agua, para eliminar los contaminantes solubles residuales, hasta satisfacer las especificaciones que indica la Farmacopea Nacional por lo menos.

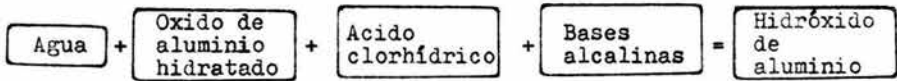
Para eliminar el exceso de agua, se procede a centrifugar el precipitado.

Si se desea obtener gel de hidróxido de aluminio, se procede a mezclar el precipitado mecánicamente hasta obtener una presentación pastosa o de crema. En la mayoría de las ocasiones, en el proceso de mezclado se agrega una pequeña cantidad de cloro, el cual sirve como preservativo del crecimiento de microorganismos.

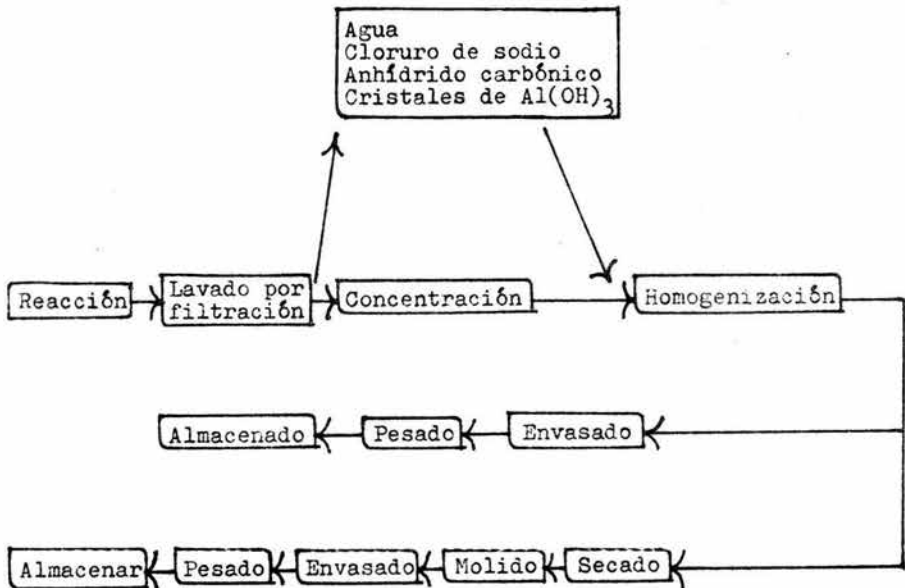
La conservación del gel de hidróxido de aluminio se logra si el recipiente se cierra herméticamente, pues en caso contrario, con el tiempo se deshidrata y se forman verdaderas piedras.

Si se desea obtener el hidróxido de aluminio en polvo, se procede a secarlo en un desecador de charolas y posteriormente se pulveriza completamente en un molino adecuado y pasándolo a través de un tamiz de malla conocida.

II-2-13 DIAGRAMA EN BLOQUES DEL PROCESO DE FABRICACION DEL HIDROXIDO DE ALUMINIO.



FASES DEL PROCESO DE FABRICACION DEL HIDROXIDO DE ALUMINIO



III.- CONTROL ANALITICO .

METODOS DE ANALISIS

FISICOS

QUIMICOS

MICROBIOLOGICOS

DEL HIDROXIDO DE ALUMINIO . -

III.1 METODOS DE ANALISIS. (1, 2, 3, y 12)

Cuando se deja una muestra en manos del responsable del laboratorio de control de calidad, o éste implementa el mecanismo para la toma de la misma, procede de inmediato a realizar una serie de determinaciones tanto físicas, químicas como microbiológicas, para conocer la identidad y calidad de la muestra.

Tradicionalmente el responsable del laboratorio de control de calidad elabora el manual de procedimientos de las técnicas analíticas de las materias primas, productos en proceso intermedio y productos finales de los procesos o productos que continuamente se están desarrollando en su establecimiento. Por ésta razón se recomienda que se cuente con una serie de libros técnicos para consultarlos en los casos en que sea necesario.

Adicionalmente se ha implementado el apoyo de un laboratorio de desarrollo analítico o de investigación, que es útil para optimizar los procesos de fabricación preoperacional, o para crear o introducir nuevas tecnologías a su empresa.

Considerando los altos costos en la adquisición y mantenimiento de los equipos instrumentales sofisticados, también se ha permitido utilizar los servicios de laboratorios externos, los cuales sirven principalmente para dos funciones: 1º confirmar los resultados analíticos reportados por un laboratorio; o 2º realizar y reportar los análisis que en otro laboratorio no podría ser posible realizarlos.

III-2 MUESTREO. (1)

Para que la muestra por analizar sea representativa del lote en cuestión, se deben tomar porciones de diferentes envases del mismo lote de hidróxido de aluminio, considerando que se necesitan por lo menos 200 g de muestra para cada análisis.

Es importante tomar en cuenta que el número de recipientes por muestrear se determinará observando los siguientes criterios:

- 1.- Cuando los lotes estén constituidos por 25 envases o menos, se escogen para su muestreo 4 recipientes - de diferentes lugares.
- 2.- Si están constituidos por 50 envases o menos, se escogen 5 envases.
- 3.- En lotes de más de 50 envases y menos de 100, se muestrean 10 envases.
- 4.- En lotes más grandes, se muestrea un mínimo de - envases equivalentes aproximadamente a la raíz cuadrada del número de envases que constituye el lote.

Proceder a tomar la muestra con el muestreador adecuado, y homogenizar la muestra, mezclando cuidadosamente hasta que se observe uniformidad en la misma.

Separar la cantidad de muestra necesaria para practicar los análisis de control de calidad y conservar por separado en un recipiente herméticamente cerrado una porción de por lo menos 200 g de la muestra, la cual se identificará con la etiqueta correspondiente, los datos del material, lote y del establecimiento fabricante y, - hacer la indicación de que dicha muestra queda como muestra de retención, conservándose en el museo correspondiente.

III-3 ESPECIFICACIONES FARMACOPEICAS DEL $\text{Al}(\text{OH})_3$ (1, 2)

Las legislaciones en los países más desarrollados, como en el nuestro, han señalado que los productos o sustancias de uso y consumo humano, incluyendo sus materias primas, deben satisfacer las especificaciones que señala la Farmacopea Nacional. Esta disposición gubernamental debe cumplirse por los diferentes sectores que procesan bienes, insumos y servicios, e incluyen las áreas de alimentos bebidas y medicamentos.

Cuando se importan productos o materias primas éstos deben satisfacer las especificaciones que señala nuestra Farmacopea Nacional, independientemente de otros análisis que se les practiquen en su país de origen.

En el caso de que se desee exportar productos o materias primas, éstos, además de satisfacer las especificaciones que señala nuestra Farmacopea Nacional, deben cumplir con las especificaciones que señale la Farmacopea del país al que se envían los productos o materias primas.

A continuación se resume en una tabla el contenido de especificaciones Farmacopeicas de nuestra Farmacopea Nacional y se comparan con las que señala la USP (United States Pharmacopeia); Posteriormente se describe el formato que podría utilizar un establecimiento como "certificado de condición sanitaria", del hidróxido de aluminio. Por último se describen las técnicas analíticas que señala la Farmacopea Nacional para analizar el hidróxido de aluminio.

III-3-1 ESPECIFICACIONES FARMACOPEICAS DEL GEL DE --
HIDROXIDO DE ALUMINIO. (1,2)

PRUEBA	USP XXI	FNEUM 5 ^a Ed.
A.-Cada 100 g de gel de - Al(OH) ₃ contienen el - equivalente de Al ₂ O ₃ -----	3.6 a 4.4 g	3.6 a 4.4 g
B.-pH determinado potencie ométricamente -----	5.5 a 8.0	5.5 a 8.0
C.-Cloruro (st. de HCl) -----	0.28 %	0.28 %
D.-Sulfato (st. de H ₂ SO ₄) ---	0.05 %	0.05 %
E.-Arsénico (método I) -----	0.6 ppm	0.6 ppm
F.-Metales pesados (st. Pb) -	5 ppm	5 ppm
G.-Capacidad de neutraliza- ción de ácido por cada - gramo de gel desecado --	NO REPORTADO	pH 4
H.-Límite microbiano (micro bios aerobios) -----	100/ml	100/ml
I.-Límite microbiano (E. - coli) -----	0	0
J.-Límite microbiano (patóge nos) -----	0	0

III-4 CERTIFICADO DE CONDICION SANITARIA No. _____

RESULTADO DEL ANALISIS DEL GEL DE $Al(OH)_3$.

LOTE No. _____ O.P.G. _____ FECHA _____

Nombre, giro y hubicación del establecimiento.

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	RESULTADO
1.-Aspecto - - - - -	Pasta blanca tersa	_____
2.-Identificación - - -	Positiva al aluminio	_____
3.-Pureza Al_2O_3 - - - -	3.6 a 4.4 g/100 g gel	_____
4.-pH - - - - -	5.5 a 8.0	_____
5.-Viscosidad - - - - -	1400 cp mín.	_____
6.-Cloruros - - - - -	0.28 % máx.	_____
7.-Solubilidad en ácido diluido - - - - -	Soluble	_____
8.-Substancias ácido <u>in</u> solubles - - - - -	0.3 %	_____
9.-Capacidad de consumo de ácido - - - - -	20 ml/g mín.	_____
10.-Sulfatos - - - - -	0.05 %	_____
11.-Arsénico - - - - -	0.6 ppm	_____
12.-Metales pesados - -	5 ppm	_____
13.-Hierro - - - - -	20 ppm	_____
14.-Cloro libre - - - -	30 ppm	_____
15.-C.M. microbios aere <u>o</u> bios - - - - -	100/ml	_____
16.-C.M. E. coli - - - -	0	_____
17.-C.M. patógenos - - -	0	_____
OBSERVACIONES: _____		

REALIZO: _____ SUPERVISO: _____

III-5 CARACTERISTICAS, ESPECIFICACIONES Y METODOS DE ANALISIS DEL HIDROXIDO DE ALUMINIO. (5) (1, 2)

SINONIMOS.- Hidrato de aluminio; trihidrato de aluminio; alúmina hidratada; gel de hidróxido de aluminio.

FORMULA.- $Al(OH)_3$.

PESO MOLECULAR=77.99; Al=34.58%, H=3.88, O=61.54% .

DESCRIPCION.- En forma de gel; polvo blanco amorfo; Suspensión blanca viscosa, que dejándose reposar se separa.

III-5-1 SOLUBILIDAD.- Prácticamente insoluble en agua, pero es soluble en soluciones acuosas alcalinas o en HCl, H_2SO_4 y otros ácidos fuertes en presencia de - - agua. En ácido clorhídrico diluido se disuelve completamente en 2 1/2 veces su volúmen a la temperatura ambiente. Si no se disuelve completamente, determinar substancias ácido insolubles. Casi es insoluble en - agua y en alcohol.

III-5-2 SUBSTANCIAS ACIDO INSOLUBLES.- Filtrese la solución de la prueba anterior a través de papel Whatman No. 40, en caso de que ésta no sea completamente - clara. Lávese con una pequeña cantidad del mismo líquido, secar y calcinar. El límite es de 0.3 %.

III-5-3 AGUA.- Siempre que se indique el empleo de agua para la preparación de una solución, para efectuar una valoración, etc., se entenderá de que se trata de agua destilada.

III-5-4 COMPOSICION.- Es una suspensión del gel de $Al(OH)_3$ que contiene, en cada 100 g, el equivalente - de no menos de 3.6 y no más de 4.4 g de Al_2O_3 en forma - de hidróxido de aluminio y de óxido hidratado.

III-5-5 TEMPERATURAS DE ESTANDARIZACION.- Todas las pruebas deben realizarse a $25^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ o $37^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$, especificando el valor de la temperatura en el reporte de análisis correspondiente.

III-5-6 ENSAYO DE IDENTIDAD.- Una solución de la muestra en ácido clorhídrico, dá positivas las reacciones de identidad de las sales de aluminio.

Desarrollar el siguiente procedimiento:

A.- Colocar aproximadamente 1 g de la muestra en 20 ml de HCl diluido.

B.- Para favorecer la disolución, calentar ligeramente hasta cerca de la ebullición.

C.- Enfriar a temperatura ambiente.

D.- Agregar cuidadosamente 20 ml de hidróxido de amonio concentrado. Se produce un precipitado blanco.

NOTA: Si se agrega un exceso de hidróxido de amonio concentrado, hidróxido de sodio 1 N, u otra base fuerte al recipiente que contiene el precipitado blanco, éste se redisuelve.

III-5-7 pH.- Determinar potenciométricamente. Preparar una disolución 1 en 25. El límite es de 5.5 a 8.0 .

III-5-8 CLORUROS.- Depositar 10 g de la muestra en un matraz erlenmeyer; agregar 0.1 ml de S.R. de cromato de potasio y 25 ml de agua; mezclar uniformemente mientras se agrega una solución 0.1 N de nitrato de plata, hasta obtener una coloración rosa persistente. Se requieren no mas de 8 ml de solución 0.1 N de nitrato de plata. El límite no es mayor del 0.28 %.

III-5-9 METODO ALTERNATIVO DE LA DETERMINACION DE Cl^- .

Disolver 1 g de la muestra en 30 ml de ácido nítrico 2 N calentar a ebullición; agregar agua para hacer 100 ml y filtrar si es necesario. Preparar el estándar con ácido clorhídrico al 0.28 %. La muestra no debe presentar más cloruros que el estándar.

III-5-10 SULFATOS.- A 5 g de la muestra, agregar 5 ml de solución 3 N de ácido clorhídrico y calentar hasta disolución. Enfriar, diluir con agua a 250 ml y filtrar si es necesario. Una parte alícuota de 20 ml - del filtrado, contiene no mas sulfatos que los que correspondan a un control que contenga 0.2 ml de solución 0.02 N de ácido sulfúrico. El límite es de 0.05 %.

III-5-11 ARSENICO.- Disolver 8.3 g de la muestra en 20 ml de solución 7N de ácido sulfúrico. Preparar la solución de referencia, excepto que contenga 5 μg de arsénico en lugar de 3 μg (en la Farmacopea Nacional) . El límite es de 0.6 ppm .

A continuación se describe la prueba límite de arsénico.- Esta prueba se basa en la secuencia de 2 reacciones químicas cuantitativas, llevadas a cabo bajo las siguientes condiciones establecidas, a partir del arsénico contenido en un producto dado.

En la primera reacción, el arsénico, en presencia de hidrógeno, forma arsina. En la segunda reacción, la arsina así formada reacciona con una solución de dietilditiocarbamato de plata, formándose un compuesto colorido, el cual es valorado por espectrofotometría.

La prueba debe ser realizada bajo las siguientes condiciones:

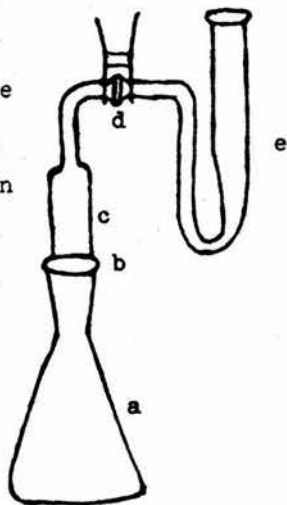
A.- Cuando ésta se aplique en compuestos orgánicos.-

a.- Tomar medidas extremas de seguridad, ya que en algunas muestras se pueden presentar reacciones violentas cuando se digieren con peróxido de hidrógeno.

b.- En los casos de compuestos que contengan alógenos, calentar la muestra a baja temperatura y evitar que hierva al agregar el ácido sulfúrico. Agregar el peróxido de hidrógeno ántes de que se inicie la carbonización para evitar alguna pérdida de arsénico trivalente.

A P A R A T O.- Las letras usadas en ésta prueba, corresponden al diagrama - que se presenta en la siguiente figura.-

El aparato consiste de un matraz donde se genera arsina (a), adaptado a una unidad depuradora (c) y un tubo de absorción (e). Para efectos de ensamble hermético, las juntas (b) y (d) deben ser esmeriladas.



APARATO PARA LA DETERMINACION DE ARSENICO .

Preparación de la solución de referencia de arsénico. -

Transferir 132.0 mg de trióxido de arsénico, -
previamente pulverizado y secado a 105 °C durante una ho-
ra, a un matraz volumétrico de 1000 ml, disolver 5 ml de
solución 1:5 (m/v) de hidróxido de sodio; neutralizar -
con solución 2 N de ácido sulfúrico, agregar 10 ml más -
de solución 2 N de ácido sulfúrico y llevar al volúmen -
con agua recientemente hervida y fría. Mezclar. Con-
servar ésta solución en refrigeración y usarla dentro de
un período no mayor de 30 días.

Transferir 10 ml de la solución anterior a un-
matraz volumétrico de 1000 ml, agregar 10 ml de solución
2 N de ácido sulfúrico y aforar con agua recientemente -
hervida y fría, y mezclar. Cada mililitro de ésta so-
lución de referencia contiene el equivalente de 1 µg de-
arsénico. Conservar ésta solución en recipientes de-
vidrio con tapón esmerilado y usar dentro de un período-
no mayor de tres días.

B.- Cuando ésta prueba se aplique en compuestos "inor-
gánicos" (como en el caso del hidróxido de aluminio). -

Transferir al matraz generador (ver el diagrama
del aparato) un volúmen de la solución preparada como se-
indica en la monografía del producto correspondiente; En
el caso del gel de hidróxido de aluminio se especifica un
límite de 0.6 ppm de arsénico, por lo que se tomarán 0.6-
ml de la solución preparada. Agregar agua hasta obte-
ner un volúmen de 35 ml y continuar con el procedimiento
general.

PROCEDIMIENTO GENERAL .-

A la preparación de la muestra y la de referencia, agregar 20 ml de solución 7 N de ácido sulfúrico, 2 ml de solución de prueba de yoduro de potasio y 0.5 ml de solución de prueba de cloruro estanoso concentrado - acidificado y 1 ml de alcohol isopropílico. Mezclar.

Dejar reposar a temperatura ambiente, durante 30 minutos.

Empacar la unidad depuradora con dos porciones de algodón previamente impregnadas con solución saturada de acetato de plomo y secadas al vacío a la temperatura ambiente, dejando un pequeño espacio entre las dos porciones de algodón. Lubricar las juntas esmeriladas con una grasa adecuada para uso con disolventes orgánicos y conectar a la unidad depuradora al tubo de absorción por medio de una pinza. Transferir 3 ml de solución de prueba de dietilditiocarbamato de plata al tubo de absorción. En caso necesario, usar un volumen mayor de solución de prueba de dietilditiocarbamato de plata al tubo de absorción exactamente medido, considerando la misma cantidad para la referencia, siempre y cuando el volumen del aparato lo permita.

Agregar 3 g de zinc granular (malla No. 20) a la mezcla del matraz e inmediatamente conectar la unidad depuradora ensamblada al matraz generador. Colocar el sistema de baño de agua manteniéndolo a una temperatura de 25 ± 3 °C.

Permitir la formación y paso de hidrógeno por el sistema durante 45 minutos, para desarrollar el color, agitando el sistema suavemente a intervalos de 10 minutos. Desconectar el tubo de absorción y la unidad de puradora del matraz generador. Transferir la solución colorida de la muestra y de la referencia a celdillas de 1 cm y leer en paralelo a una longitud máxima de absorbancia, entre 535 nm y 540 nm en un espectrofotómetro o colorímetro, usando la solución de prueba de dietilditiocarbamato de plata como blanco.

Interferencias químicas.- El cromo, cobalto, cobre, mercurio, molibdeno, níquel, paladio y sus sales, pueden intervenir con la formación de arsina.

El antimonio, que forma estibina, produce una interferencia positiva en el desarrollo del color con la solución de prueba de dietilditiocarbamato de plata. Cuando se sospeche la presencia de antimonio, el color rojo que se produce en la segunda solución de dietilditiocarbamato de plata, puede ser comparada a la longitud de onda de máxima absorbancia entre 535 y 540 nm, en un espectrofotómetro o colorímetro, puesto que a esta longitud de onda la interferencia debida a la estibina es despreciable.

Interpretación.- La absorbancia de la solución colorida de la muestra no debe ser mayor a la obtenida con la solución de referencia.

III-5-12 METODO ALTERNATIVO DE LA PRUEBA DE ARSENICO .-

Varillas indicadoras para la identificación y la determinación cuantitativa de iones arsénico (merck).

Generalidades.- Merckoquant test de arsénico es una prueba rápida de orientación para la determinación cuantitativa de arsénico en aguas, muestras de suelo, material biológico, alimentos líquidos, etc.

Método de determinación.- Añadiendo cinc y ácido clorhídrico a la solución problema, se forma la arsina, la cual tiñe de color amarillo a pardo la zona - - reactiva embebida de bromuro de mercurio (II), que se encuentra en el espacio con gas por encima de la solución.

Modo de empleo .-

- 1.- Introducir la varilla indicadora con la zona - - reactiva hacia abajo en la ranura de la tapa de cierre de la probeta, de modo que quede dividida en dos partes del mismo largo aproximadamente.
- 2.- Pasar 5 ml de la solución problema a la probeta, añadir una cuchara de dosificación del reactivo 1 y agitar cuidadosamente.
- 3.- Añadir 10 gotas del reactivo 2 y cerrar inmediatamente la probeta con la tapa de cierre.
- 4.- Agitar ligeramente 2 o 3 veces durante 30 minutos, sacar la varilla indicadora, sumergirla brevemente en agua y compararla con la escala de colores impreso en el recipiente de las varillas indicadoras.

0	0.1	0.5	1.0	1.7	3.7
.
Blanco	Amarillo bajo	Amarillo naranja	Café claro	Café medio	Café oscuro

C = mg/l o ppm de As.

NOTAS :

A.- Debe evitarse que la piel tenga contacto directo con el reactivo 2 (ácido clorhídrico al 32 %); en caso contrario, ha de lavarse inmediatamente con agua abundante. En caso de lesiones oculares, consultar al médico.

B.- No dejar las varillas indicadoras al alcance de personas no calificadas.

C.- Conservar el envase en lugar fresco y seco.

Influencia de cationes .-

La determinación no se interfiere por la presencia de cationes con una concentración menor de 1000 ppm de: Be^{2+} , Pb^{2+} , B^{3+} , Cd^{2+} , Ca^{2+} , Cr^{3+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , K^+ , Li^+ , Mg^{2+} , Mn^{2+} , Mo^{6+} , Sr^{2+} , Ti^{4+} , U^{6+} , V^{5+} , W^{6+} , Zn^{2+} , Zr^{4+} , Na^+ .

500 ppm de: Ba^{2+} , Rb^+ , Tl^+ .

100 ppm de: Al^{3+} , Ce^{3+} , Ga^{3+} , Th^{4+} , Sn^{2+} .

25 ppm de: Ni^{2+} .

5 ppm de: Co^{2+} , Hg^+ , Hg^{2+} , Ag^+ , Bi^{3+} .

1 ppm de: Sb^{3+} , Se^{4+} .

Se produce sólo una ligera interferencia con -

1 ppm de: Pd^{6+} , Cu^{2+} .

Influencia de aniones.- La determinación - no se interfiere por la presencia de aniones con una concentración menor a 1000 ppm de: acetato, citrato, tartrato, ascorbato, oxalato, SO_4^{2-} , SC^- , Br^- , $\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$, ClO_4^- , $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$, CrO_4^{2-} , OCN^- , EDTA. 500 ppm de: F^- , MnO_4^- , BrO_3^- . 100 ppm de: PO_4^{3-} , NO_2^- , NO_3^- . 25 ppm de: SO_3^{2-} , ClO_3^- . 1 ppm de: SCN^- , S^{2-} , $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$.

III-5-13 METALES PESADOS.- No mas de 5 ppm. Di solver 4 g de la muestra en 10 ml de solución 3N de ácido clorhídrico, calentando si es necesario, filtrar y di luir la muestra con agua a 25 ml.

Solución tipo concentrada de nitrato de plomo.- Se disuelven 159.8 mg de nitrato de plomo en 100 ml de agua, a la que se ha agregado 1 ml de ácido nítrico, en seguida se diluye con agua hasta 1000 ml.

Solución tipo de plomo.- (Debe usarse recientemente preparada). 10 ml de la solución anterior se diluyen con agua hasta 100 ml (C=0.01 mg/ml).

Procedimiento.- Solución "A"; Colocar 2 ml de ácido acético diluido en un tubo de nessler de 50 ml, y 0.5 ml de la solución tipo de plomo y aforar a 25 ml. Solución "B"; Colocar en otro tubo de nessler los 25 ml de la muestra preparada inicialmente.

Adicionar 10 ml de sulfuro de hidrógeno S.R. a cada tubo, mezclar cuidadosamente y dejarlos reposar 10 minutos. Observar con la vista hacia abajo sobre una superficie blanca. El color de la solución "B" no es más oscura que la solución "A".

III-5-14 CAPACIDAD NEUTRALIZADORA DE ACIDO.- Disolver 5 g de la muestra en 100 ml de agua, calentar a 37 °C, agregar 100 ml de solución 0.1 N de ácido clorhídrico previamente calentado a 37 °C, agitar cuidadosamente manteniendo la temperatura a 37 °C; El pH de la solución a 37 °C después de 10, 15 y 25 minutos, no es menor de 1.8, 2.3 y 3.0, respectivamente, y en ningún momento es mayor de 4.0 . Agregar 10 ml de solución 0.5 M de ácido clorhídrico previamente calentado a 37 °C, agitar continuamente durante una hora, manteniendo la temperatura a 37 °C y titular con solución 0.1 M de hidróxido de sodio a pH = 3.5 con un potenciómetro.

No se requieren más de 50 ml de solución 0.1 M de hidróxido de sodio.

III-5-15 VALORACION.- ANALISIS CUANTITATIVO DEL GEL DE HIDROXIDO DE ALUMINIO.- Depositar 25 g de la muestra, en un vaso de precipitados, agregar 15 ml de ácido clorhídrico, calentando suavemente hasta completa disolución. Enfriar, pasar a un matraz volumétrico de 500 ml, llevar al aforo con agua. Pasar 20 ml de ésta solución a un vaso de precipitados adecuado, agregar en el orden indicado y con agitación constante, 25 ml de solución 0.05 M de EDTA y 20 ml de solución reguladora de acetato de amonio - ácido acético. Calentar la solución hasta cerca de ebullición durante 5 minutos. Enfriar, agregar 50 ml de alcohol y 2 ml de S.I. de diti-zona. Titular con solución 0.05 M de sulfato de zinc hasta el vire del indicador. Efectuar una determinación del blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada ml de solución 0.05 M de EDTA equivale a 2.549 mg de trióxido de aluminio.

III-5-16 VISCOSIDAD . -

Por lo general se utiliza el viscosímetro de - brookfield's, que es un instrumento que cuenta con ejes o discos especiales que se sumergen en el seno del líquido por ensayar, al hacerlos girar se mide la viscosidad, re lacionándola con la resistencia a la rotación a una temperatura dada.

Tomar un vaso de precipitados de 400 ml y llenarlo con la muestra por analizar, la cual debe encontrarse perfectamente homogénea. Se recomienda utilizar la aguja No. 2 a 12 RPM. Dejar girar la aguja du rante 30 segundos y leer. Repetir las lecturas por - tres ocasiones y calcular el promedio de las lecturas.

VISCOSIDAD PROMEDIO X FACTOR DE LA AGUJA = Cps .

1 poise = viscosidad absoluta = Es la resistencia, mayor o menor de un líquido para desplazarse en condiciones de finidas a una temperatura determinada.

Como referencia se tiene que el agua pura a 20 °C presenta una viscosidad absoluta de 1 Cp. 1 poise es igual a la fuerza expresada en dinas, necesaria para que 1 cm² de líquido resbale sobre otro cm² del mismo, - situado a 1 cm de distancia, con una velocidad de 1 - cm/seg.

Se han fijado los límites internos en los esta blecimientos para que el gel de hidróxido de aluminio - presente una viscosidad entre 400 y 1000 Cps.

III-5-17 HIERRO.- No más de 20 ppm. Pasar 1 ml de hidróxido de aluminio a un tubo de nessler de 50 ml y añadir 2 ml de ácido clorhídrico diluido. se ca
lienta suavemente para completar la disolución. Dilu
ir con agua de 30 a 40 ml, añadir 3 gotas de agua oxige-
nada y 3 ml de S.R. de tiocianato de amonio. Aforar_
a 50 ml el tubo de nessler con agua y mezclar. Compa
rar con un tubo que contenga 20 ppm.

Preparación de la solución estándar de hierro.

Se disuelven 173 mg de sulfato de amonio férrico en 100 ml de agua, se agregan 5 ml de ácido clorhídrico diluido y se afora a 1000 ml con agua. Un mililitro de ésta solución equivale a 0.02 mg de hierro.

Por lo anterior, tomar 1.0 ml de la solución tipo y llevar a 50 ml en el tubo de nessler y comparar .

La coloración de la muestra no debe ser mas obscura que la solución tipo.

III-5-18 CLORO LIBRE.- No más de 30 ppm. Transferir 100 ml de gel a un frasco erlenmeyer de 500 ml con ayuda de 100 ml de agua. Añadir 2 ml de una solución de yoduro de potasio al 5 % y 10 ml de ácido sulfúrico diluido; tápese y déjese reposar en la obscuridad durante 10 min. Titúlese el yodo liberado con tiosulfato de sodio 0.01 N usando 1 ml de solución soluble de S.I. de almidón de maíz.

Cada ml de tiosulfato de sodio 0.01 N equivale a 3.5 ppm de cloro.

III-5-19 LIMITES MICROBIANOS. (1,2,9) A través -
de éstas pruebas se determina el número de microorganismos que se desarrollan, utilizando medios de cultivo especiales, de materias primas, especialidades farmacéuticas, etc., para evaluar la calidad microbiológica del mismo. Los resultados serán representativos, siempre y cuando se tenga la seguridad de que no existen inhibidores de la proliferación de microorganismos en las muestras ensayadas o bajo las condiciones de la prueba.

Inicialmente se determina si existe o no el desarrollo de microorganismos. Si el resultado es positivo, las muestras se someten a pruebas más específicas para determinar la naturaleza de los microbios.

III-5-19-1 RECOMENDACIONES.- Tanto en la preparación, como en la ejecución de las pruebas se debe proceder con las debidas precauciones de asepsia y trabajar en una área microbiológica acondicionada exprefeso. El hidróxido de aluminio se debe manejar de tal manera que no se altere el número y clase de los microorganismos presentes. Se ha observado en la práctica, que el gel de hidróxido de aluminio presenta excelentes propiedades para que se desarrollen diversos tipos de hongos, por lo que en su almacenamiento se debe preveer ésta situación, por ésta razón, se recomienda adicionar pequeñas cantidades de cloro en los procesos de fabricación del gel de hidróxido de aluminio.

No es conveniente almacenar durante un tiempo excesivo el gel de hidróxido de aluminio.

III-5-19-2 MEDIOS DE CULTIVO.- Los medios de cultivo se preparan combinando las formulaciones que se describen en la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos - Mexicanos 5^a Edición, o, se pueden utilizar los deshidratados comerciales reconstituidos, que tienen los mismos ingredientes, los cuales son equiparables a los primeros.

Cuando se preparan los medios, se disuelven los sólidos solubles en agua, calentando si es necesario hasta completa disolución. Enseguida se agrega un volumen, ya sea de ácido o base, o utilización de soluciones amortiguadoras para obtener el pH final adecuado al medio que se prepara.

A menos que se especifique otra cosa, los medios de cultivo ya preparados, se esterilizan con vapor bajo presión durante el tiempo que ha sido determinado por la experiencia.

El agua utilizada en los medios de cultivo debe ser destilada.

III-5-19-3 CUENTA MICROBIANA AEROBICA TOTAL.- No más de 100 por mililitro o por gramo de muestra. Para las muestras que son suficientemente solubles, se emplea el método de placa o bien, el método de tubo múltiple. Se toman 10 g de hidróxido de aluminio, que se disuelven en una solución amortiguadora de fosfato de potasio monobásico a pH=7.2 y se diluye a 100 ml.

III-5-19-4 METODO DE PLACA . -

Si es necesario, se hace una dilución posterior, de tal manera que 1 ml del preparado contenga entre 30 y 300 colonias. Se mide con una pipeta 1 ml de la solución preparada en el punto III-5-19-3 y se deposita en cada una de dos cajas petri estériles.

Rápidamente se agregan a cada una entre 15 y 20 ml del medio de "agar-digerido de caseína-soya", que previamente ha sido fundido y enfriado aproximadamente a 45 °C.

Las cajas se tapan y la muestra se mezcla con el agar, inclinándolas o moviéndolas circularmente sobre una superficie plana. El contenido de cada caja se deja solidificar a la temperatura ambiente.

Se invierten y se incuban durante 48 horas a 72 horas a la temperatura apropiada, observando el desarrollo que hubiere.

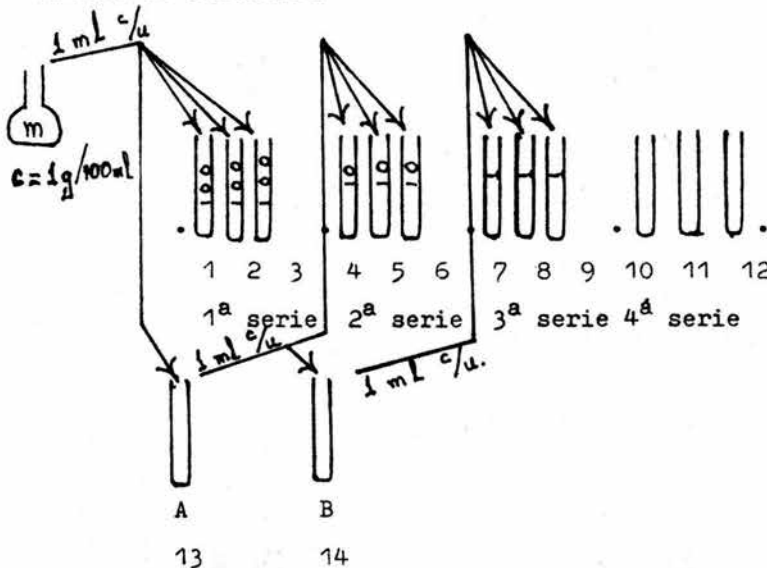
El número de colonias desarrolladas se cuenta en las dos cajas y se promedia. Expresar el número de microorganismos respecto a 1 g o ml de muestra.

NOTA: Se recomienda correr un blanco simultáneamente para corroborar las condiciones de trabajo y la efectividad de los medios de cultivo (esterilidad).

La lectura de las colonias se debe realizar en un cuentacolonia.

III-5-19-5 METODO DEL TUBO MULTIPLE . -

En cada uno de los 14 tubos de ensayo de - - - 20X150 mm, se colocan 9 ml del "medio fluido de digerido de Caseína-Soya" esterilizado. Se toman 12 de ellos_ y se forman cuatro series de tres tubos cada una. Se mide con pipeta de 1 ml de la suspensión de la muestra y se deposita dentro de cada uno de los tres tubos de la - primera serie, que se identifica con la marca "100", y, _ además en un cuarto tubo identificado con una "A" (que - es el décimo tercer tubo, no incluido en la serie de 12) y se mezclan perfectamente su contenido. Del tubo - "A" se toman porciones de 1 ml y se deposita dentro de - otro tubo marcado con una "B" (que es el décimo cuarto - tubo, no incluido en la serie de 12) y se mezcla perfec- tamente el contenido.



En éste esquema se simplifica la serie de dilu- ciones descrita previamente.

El contenido total del tubo "A" es de 100 mg , y el tubo "B" es de 10 mg.

En cada uno de los tres tubos de la segunda serie, marcada "10", se le adiciona con pipeta, 1 ml del contenido total del tubo "A" y, en cada tubo de la tercera serie marcada "1" se coloca, en la misma forma, 1 ml del contenido total del tubo "B". Los residuos no utilizados de los tubos "A" y "B", se desechan.

La cuarta serie de tres tubos, que únicamente contienen los 9 ml del medio de cultivo citado, no se siembran, pues se utilizan como serie de control de comparación.

Todos los tubos se tapan y se incuban, observando subsecuentemente el desarrollo que hubiere. Los tres tubos de control deben permanecer claros y, en las tres series que contienen diluciones de la muestra, se observa que el número de microorganismos, por gramo de muestra, corresponde a las probabilidades indicadas en la tabla que se muestra en la siguiente hoja.

Los tubos que permanezcan claros indican que no existe desarrollo microbiano; en cambio los tubos que presentan turbidez implican desarrollo microbiano.

PROBABILIDADES DE LA CUENTA TOTAL EN EL
METODO DE TUBO MULTIPLE

COMBINACIONES DEL NUMERO DE TUBOS DE CADA SERIE EN LOS QUE HAY DESARROLLO OBSERVADO			NUMERO MAS PROBA- BLE DE MICROORGA- NISMOS/GRAMO DE - MUESTRA.
mg DE MUESTRA EN CADA TUBO			
100	10	1	
3	3	3	1100
3	3	2	1100
3	3	1	460
3	3	0	240
3	2	3	290
3	2	2	210
3	2	1	150
3	2	0	93
3	1	3	160
3	1	2	120
3	1	1	75
3	1	0	43
3	0	3	95
3	0	2	64
3	0	1	39
3	0	0	23

III-5-20-6 PRUEBA PARA ESTAFILOCOCCOS Y PSEUDOMONAS . -

A un gramo de la muestra se le agrega suficiente "medio diluido de digerido-caseína-soya", hasta 100 ml, se mezcla homogéneamente y se incuba.

Se examina, si hay desarrollo, se pasa una porción por medio de un asa de platino, de inoculación, a la superficie de cada una de dos cajas petri que contenga "medio de agar-vogel-johnson" y "medio de agar-cetrimida". Las cajas se tapan, se invierten y se incuban.

Se examinan, incluyendo la tinción de microorganismos - por el método de GRAM: Ninguna de las placas debe presentar las características de la siguiente tabla:

CARACTERISTICAS MORFOLOGICAS DE MICROORGANISMOS SOBRE EL MEDIO DE AGAR SELECCIONADO.

MICROORGANISMO	STAPHYLOCOCCUS AUREUS	PSEUDOMONAS AERUGINOSA	ESCHERICHIA COLI
Medio seleccionado.	Medio de Agar-Vogel-Johnson	Medio de Agar-Cetrimida.	Medio de Agar Mac Conkey.
Características morfológicas de la colonia.	Negra, redondeada de una zona amarilla.	Generalmente verdosas fluorescentes.	Rojo ladrillo. Puede estar rodeadada de una zona precipitada de bilis.
Tinción de Gram	Cocos positivos (en racimos).	Bacilos negativos (delgados)	Bacilos negativos (cocobacilos).

III-5-20-7 PRUEBA DE COAGULASA PARA STAPHYLOCOCCUS AUREUS.

Con la ayuda de una asa de platino para inoculación, se pasan varias colonias sospechosas representativas, de la superficie del "medio de Agar-Vogel-Johnson" a tubos individuales que contengan 0.5 ml de plasma de mamífero cada uno. En baño maría mantenido a 37 °C se incuban, examinándolos cada tres horas y después a intervalos mayores, hasta 24 horas. Si se observa que no hay la más mínima coagulación, la muestra satisface las especificaciones respectivas de la prueba para ausencia de *Staphylococcus aureus*.

TECNICA DE GRAM . -

El método de tinción de Gram es una técnica microbiológica para clasificar a los microorganismos, la cual consiste en :

- 1.- Fijar el frotis por calor, en un portaobjetos.
- 2.- Cubrir con cristal violeta 1 minuto.
- 3.- Lavar con agua. No secar con papel.
- 4.- Cubrir con yodo de gram durante 1 minuto.
- 5.- Lavar con agua. No secar con papel.
- 6.- Decolorar por 10-30 segundos con acetona (30 ml) y alcohol (70 ml) agitando suavemente.
- 7.- Lavar con agua. No secar con papel.
- 8.- Cubrir durante 10 a 30 segundos con safranina (solución al 2.5 % de alcohol al 95 %).
- 9.- Lavar con agua y dejar secar.

III-5-20-8 DETERMINACION DE HONGOS . -

El medio de cultivo comunmente utilizado es el de Agar Dextrosa Sabouraud, para prepararlo se sigue el siguiente procedimiento :

Suspender 65 g del medio deshidratado en un litro de agua destilada. Dejar remojar durante 10 a 15 minutos. Mezclar bien hasta que se obtenga una sus--pensión uniforme. Calentar agitando frecuentemente y hervir durante un minuto.

Distribuir y esterilizar a 121°C a una presión de 15 libras de presión durante 15 minutos.

PREPARACION DEL INHIBIDOR DE CLORANFENICOL.-

Pesar 50 mg de cloranfenicol en un matraz aforado, diluir con 15 ml de alcohol y aforar con agua a - 100 ml.

Agregar 1 ml de éste preparado por cada 100 ml de medio de cultivo.

PROCEDIMIENTO.-

- 1.- Tomar 1 g de muestra de manera estéril y colocarla en una caja petri. (hacerlo por duplicado).
- 2.- Agregar 20 ml del medio de cultivo preparado estéril.
- 3.- Mezclar adecuadamente y dejar solidificar el medio.
- 4.- Incubar a temperatura ambiente durante 6 a 7 días.

EVALUACION.- Determinar el promedio de unidades formadoras de colonias por gramo de muestra.

Límite: 10 colonias / g de muestra.

III-5-20-9 DETERMINACION DE LEVADURAS . -

El medio de cultivo comunmente utilizado es el de Agar Dextrosa y Papa, siguiendo las siguientes instrucciones :

Suspender 39 g del medio deshidratado en un litro de agua destilada. Humedecer de 10 a 15 minutos. Calentar agitando frecuentemente y hervir durante 1 min.

PROCEDIMIENTO . -

- 1.- Tomar 1 g de muestra de manera estéril y colocarla en una caja petri (hacerlo por duplicado).
- 2.- Agregar el medio de cultivo estéril.
- 3.- Mezclar adecuadamente y dejar solidificar el medio.
- 4.- Incubar a temperatura ambiente de 6 a 7 días.

EVALUACION . -

Determinar el valor promedio de las unidades formadoras de colonias por gramo o mililitro de muestra.

LIMITE . -

10 colonias/g de muestra.

I V

R E C O M E N D A C I O N E S . -

IV RECOMENDACIONES.- Considerando lo descrito en ésta tesis, se hacen las siguientes recomendaciones :

- 1.- En cada establecimiento se deben elaborar los manuales de procedimientos necesarios para uniformar critérios y opiniones respecto a la forma en que se debe laborar en el mismo, tomando en cuenta las características y capacidades de los equipos, instalaciones y recursos humanos, así como de los financieros con los que se cuente en el mismo. En todos los casos, se deben seguir las bases teóricas y experimentales de las "buenas prácticas de manufactura" y aplicar el método científico, describiendo las áreas que integran el establecimiento, por ejemplo: producción, control de calidad, acondicionamiento, almacenes, mantenimiento, capacitación, higiene y seguridad, administrativo, etc. y, describiendo metódicamente y analíticamente los parámetros de operación, precauciones, cuidados, formatos, informes, etc., para fijar obligaciones y deslindar responsabilidades en cada caso, tomando en cuenta la división de trabajo, según la organización particular de que se trate.
- 2.- En las últimas fechas se han introducido nuevos términos como en el caso de "validación" o "comprobación" e incluye la operación de los equipos, control de procesos de fabricación y de los análisis de control de calidad, por lo que se recomienda elaborar en cada establecimiento los manuales de validación de cada área, equipo o proceso, y que incluya :

A.- La "reproducibilidad" o repetibilidad de las pruebas o procesos, para conocer la uniformidad con que se realizan los mismos.

B.- Fijar y controlar las "variaciones" permisibles que ocurren rutinariamente durante las pruebas o procesos, para demostrar las condiciones de los objetivos y parámetros propuestos.

C.- Manejo "estadístico" de datos para conocer cuantitativamente todos los procesos desarrollados y, determinar la seguridad y confianza de los mismos.

D.- Métodos de "detección" de contaminaciones, errores o desviaciones, y la forma de corregirlos, para lograr la optimización de las pruebas o procesos.

3.- Obtener, conservar, manejar y distribuir "estándares", con certificación reconocida, para uniformar una misma calidad mínima de productos, en pro de la mayor utilización de ésta materia prima.

4.- La literatura médica, como la que se encuentra publicada en el diccionario de Especialidades Farmacéuticas, en la que el hidróxido de aluminio se encuentra formando parte de algunas formulaciones; ésta se encuentra muy difusa, incompleta e incongruente en muchos casos. En el caso de los antiácidos se nota aún más ésta situación, por lo que se recomienda a los responsables involucrados a realizar un esfuerzo mayor y seguir por lo menos lo que señala la FDA (Food and Drug Administration), y que se encuentra señalado en la presente tesis de las hojas 21 a la 30.

5.- Se hace la observación de que la Secretaría de - Salud, que es el órgano rector gubernamental, tiene a su cargo el fijar la normatividad del proceso de fabricación, comercialización y control sanitario de materiales y productos de bienes, insumos y servicios de uso y consumo humano (incluido el hidróxido de aluminio); pero se observa que en la realidad, no se ha uniformado criterios, puesto que existen registros sanitarios de bienes, e insumos, así como de autorizaciones de publicidad, como la que circula en el diccionario de especialidades farmacéuticas (y otras literaturas médicas), sin considerar los avances científicos actuales, por lo que se recomienda se regule lo siguiente :

A.- **La pozología.-** Actualmente cada fabricante elige la dosis antiácida que "cree conveniente" sin ningún fundamento científico. Se recomienda que cada componente activo antiácido debe contribuir por lo menos con un 25 % de la capacidad total de neutralización del producto (por esta razón, no se deben combinar más de 4 antiácidos activos en la formulación). El producto final terminado debe contener por lo menos 5 mEq/dosis - unidad de capacidad neutralizante y elevar el pH de la secreción gástrica de 3.5 a 5.0 en 10 minutos.

La unidad de dosis en la forma farmacéutica de suspensiones se indica en términos de cucharadas o cucharaditas, e involucran valores de 5, 10 y 15 ml; pero como no se incluye el dosificador en la presentación comercial, cada persona utiliza la cuchara que tenga al alcance de su mano al momento de tomar el medicamento, por lo que no existe uniformidad en la dosificación.

B.- Las formulaciones que contengan aluminio y magnesio deben "balancearse" adecuadamente en sus proporciones, para que no se presente con facilidad el efecto laxante o constipante (se considera cualquiera de éstos - efectos en más del 5 % de los individuos que toman las - dosis máximas) y, advirtiendo adecuadamente a los intersados sobre ello.

C.- El uso indiscriminado de los antiácidos gástricos se ha incrementado, estimulado por los distintos medios de comunicación, por lo que se recomienda que se restrinja la publicidad correspondiente.

D.- Se ha observado que el hidróxido de aluminio y - el hidróxido de magnesio ejercen un efecto sinérgico, lo que permite disminuir las dosificaciones para producir - un efecto antiácido dado, por lo que se recomienda utilizarse con mayor amplitud.

E.- La duración de la acción reguladora del hidróxi- do de aluminio está determinada en gran parte por el mo- mento en que se administre el antiácido; si llega al es- tómago mientras hay alimento, su efecto regulador se prolonga durante dos horas. Una dosis adicional tres horas después de las comidas, extenderá el tiempo de regu- lación en dos horas. Por lo tanto, el intervalo recomendado es de tres horas después de las comidas y al mo- mento de acostarse.

F.- Las incompatibilidades del calcio, magnesio y aluminio hacen decrecer la absorción gástrica de las tetraciclinas. El Al(OH)_3 provoca complejación del antibiótico (tetraciclinas) y disminuye la absorción de digitoxina, fenitofina, corticosteroides, quinidina y warfarina. También altera la absorción de los anticolinérgicos orales, fenotiazinas y productos orales de hierro entre otros. Es recomendable que se haga la indicación de que la administración de otras drogas se haga con una diferencia de por lo menos media hora o una hora antes de la toma del hidróxido de aluminio, para asegurar la absorción y efecto consiguiente.

G.- El uso excesivo del Al(OH)_3 puede llevar a una reducción de fosfatos y, en consecuencia, se observa debilidad muscular, reabsorción de calcio (hipercalciuria) por lo que se recomienda señalar éste efecto en los tratamientos largos.

6.- Se recomienda a los compañeros interesados, que apoyen y profundicen sobre otros usos y aplicaciones del hidróxido de aluminio, puesto que por razones de tiempo, características propias del título de ésta tesis y espacio de la impresión, únicamente se han señalado las especificaciones y controles básicos generales del hidróxido de aluminio. Hay que tener presente de que la problemática se incrementa cuando se combinan varios componentes en especialidades farmacéuticas, puesto incluyen aspectos técnicos no incluidos en ésta tesis.

V. -

C O N C L U S I O N E S .

En términos generales se puede observar que se cumplieron con los objetivos propuestos al inicio de ésta tesis, lo cual me llena de satisfacción. Sin embargo, reconozco que no pude ampliar suficientemente, en especial en lo relativo a las aplicaciones industriales del hidróxido de aluminio.

A través de ésta tesis se pretende inducir a utilizar más ampliamente el hidróxido de aluminio, se han mostrado múltiples ejemplos de formulaciones de diferentes especialidades farmacéuticas en las que se incluye al hidróxido de aluminio, así como un extracto de la literatura médica de los mismos.

Se han descrito las principales reacciones químicas involucradas, de otras interrelaciones, así como las principales reacciones en la fisiología general.

Aunque no se realizó el estudio económico correspondiente, se comenta que se presentan bajos costos en la fabricación del hidróxido de aluminio. Esta materia prima no es tóxica a las dosis recomendadas, es de fácil manejo y conservación, además de que los métodos de análisis son rápidos y sencillos, no se necesitan equipos o instalaciones demasiado costosas en la fabricación y en el control de calidad de la misma.

VI. -

B I B L I O G R A F I A .

VI BIBLIOGRAFIA . -

- 1.- Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos.
Secretaría de Salud.
5^a Edición, México 1988.
- 2.- USP XXI - NF XVI.
The United States Pharmacopeia.
Twenty First Revision - Sixteenth Ed. 1985.
U. S. Pharmacopeia Convention Inc.
12601 Twinbrook Parkway, Rockville Md. USA.
- 3.- Fernando Orozco D.
Análisis Químico Cuantitativo
Editorial Porrúa, 9^a Edición, 1977, México.
- 4.- Clinical Toxicology of Commercial Products, Acute
Poisoning.
The Williams and Wilkinson Co.
4th Ed. 1976, Baltimore USA
- 5.- The Merck Index.
An Encyclopedia of Chemicals Drugs and Biologicals.
Merck and Co. Ins., 10th Ed. 1983 USA.
- 6.- F. Albert Cotton - Geoffrey Wilkinson.
Química Inorgánica Básica.
Ed. LIMUSA, México 1980.
- 7.- Graeme S. Avery - Adis Press Sydney.
Drug Treatment. Principles and Practice of Cli
nical Pharmacology and Therapeutics.
Publishing Sciences Group Ins. Ed. 1976 USA

- 8.- Farmacia.
Remington.
Ed. Médica Panamericana.
17^a Ed. 1987, Buenos Aires Argentina.
- 9.- Manual de Microbiología Médica.
Dr. Ernest Jawetz.
6^a Ed., Editorial El Manual Moderno SA, México 1975.
- 10.- Remington's Pharmaceutical Sciences.
Mack Publishing Co., Ed. Alfonso R. Gennaro.
Easton Pennsylvania USA 17th Ed. 1985.
- 11.- Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Salud.
SSA, IMSS, ISSSTE y DIF.
Consejo de Salubridad General, México 1984.
- 12.- Code of Federal Regulations.
Food and Drugs. 21 Parts 300 to 499.
Office of the Federal Register National Archives and
Records Service, General Services Administration.
US Government Printing Office, Washington 1987.
- 13.- Diccionario de Especialidades Farmacéuticas.
Dr. Emilio Rosenstein.
Ediciones PLM S.A. de C.V.
34^a Ed. 1988, México.
- 14.- Curso de Química Analítica General.
Tomo I .- Soluciones Acuosas y no-Acuosas.
Gaston Charlot.
Toray-Masson S.A. 2^a Ed. 1980, Barcelona España.

