

17



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA

DESARROLLO DE UNA SUSPENSION ORAL
ANTIACIDA DE HIDROXIDO DE MAGNESIO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

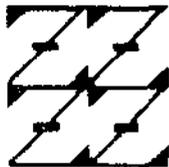
P R E S E N T A

JOSE OMAR ESTRADA VILLAGRANA

UNAM
FES
ZARAGOZA

292630

ASESOR: Q.F.B. FRANCISCA ROBLES LOPEZ



LO MUNDANO ES
EN NUESTRA REFLEXION

MEXICO, D.F.

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado:

PRESIDENTE Q. MA. TERESA MENDOZA MATA
VOCAL Q.F.B. FRANCISCA ROBLES LÓPEZ
SECRETARIO Q.F.B. MAURO ARRIETA SÁNCHEZ
SUPLENTE M. en C. RAMÓN SOTO VÁZQUEZ
SUPLENTE Q.F.B. IDALIA LETICIA FLORES GÓMEZ

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a *Dios* por ayudarme, iluminarme y acompañarme en mi vida y en mis estudios.

Le agradezco a mi mamá *Susana Villagrana Núñez* por amarme y apoyarme todos los días, en especial aquellos donde yo he necesitado cariño y consejo.

Le agradezco a mi papá *Abraham Estrada Ramírez*, que en paz descanse, por darme siempre amor y ánimo para salir adelante en todos los problemas.

Les agradezco a todos los que fueron mis *Maestros* de la carrera por darme conocimiento, educación y por haber tenido paciencia.

CONTENIDO

I. INTRODUCCIÓN	9
II. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA	11
1. Suspensiones	12
1.1. Ventajas y desventajas de la forma farmacéutica ...	14
1.1.1. Ventajas	14
1.1.2. Desventajas	14
1.2. Propiedades interfaciales de las partículas dispersas	15
1.2.1. Energía libre superficial	15
1.2.2. Potencial de superficie	16
1.3. El control de la sedimentación de las partículas dispersadas en una suspensión	17
1.3.1. Índice o velocidad de sedimentación	17
1.3.2. Expresiones cuantitativas de sedimentación y floculación.	20
1.3.2.1. Volumen de sedimentación	20
1.3.2.2. Grado de floculación.	21
1.4. Formulación de suspensiones	22
1.4.1. Componentes de la formulación	22
1.4.2. Componentes de la fase dispersa	23

1.4.2.1	Partículas de fármaco	23
1.4.2.1.1	Hidróxido de magnesio	24
1.4.2.2	Agentes suspensores	30
1.4.2.3	Derivados de la celulosa	31
1.4.2.4	Arcillas	31
1.4.2.5	Gomas naturales	32
1.4.2.6	Gomas sintéticas: Carbopoles	32
1.4.3	Componentes de la fase dispersante	43
1.4.3.1	Colorantes, saborizantes y fragancias	43
1.4.3.2	Endulzantes y/o edulcorantes.	43
1.4.3.3	Conservadores	45
1.4.3.3.1	Parabenos	46

1.5. Métodos alternativos de formulación

de suspensiones

1.5.1	Dispersión de partículas	49
1.5.2	Vehículos estructurados	50
1.5.3	Floculación controlada	51
1.5.4	Floculación en vehículos estructurados	52

1.6. Problemas presentados durante la fabricación

1.6.1	Apelmazamiento	55
1.6.2	Biodisponibilidad (deficiente)	55
1.6.3	Cristalización	56

1.6.4. Defloculación	56
1.6.5. Flotación de partículas suspendidas del medicamento	57
1.6.6. Redispersabilidad deficiente	57
1.6.7. Sedimentación (en un sistema flocculado)	57
1.6.8. Sedimentación	58
1.6.9. Variación de pH	58
1.7. Desarrollo Farmacéutico	59
1.7.1. Definición de desarrollo farmacéutico	59
1.7.2. Funciones del departamento de desarrollo farmacéutico	60
1.7.3. Actividades que se realizan en el desarrollo farmacéutico	62
1.7.3.1. Preformulación	64
1.7.3.2. Formulación	65
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	68
IV. OBJETIVO	69
Objetivo General	69
V. HIPOTESIS DE TRABAJO	70

VI. DIAGRAMA DE FLUJO	71
------------------------------------	----

VII. MATERIAL Y METODOLOGIA	72
--	----

1. MATERIAL	72
--------------------------	----

1.1. Reactivos.....	72
---------------------	----

1.2. Material	73
---------------------	----

1.3. Soluciones	74
-----------------------	----

1.4. Equipo	75
-------------------	----

2. METODOLOGÍA	76
-----------------------------	----

2.1. Caracterización del principio activo de la suspensión antiácida.....	76
--	----

2.2. Compatibilidad principio activo-excipiente.....	78
--	----

2.3. Estabilidad del principio activo	79
---	----

2.3.1. Estabilidad química	79
----------------------------------	----

2.3.2 Estabilidad física	81
--------------------------------	----

2.4. Formulaciones propuestas	82
-------------------------------------	----

2.5. Método de fabricación	83
----------------------------------	----

2.5.1. Para lote de 100 mL	83
----------------------------------	----

2.5.2. Para lote de 1 litro	84
-----------------------------------	----

2.6. Pruebas de control a las formulaciones propuestas	85
--	----

VIII. RESULTADOS	88
IX. ANÁLISIS DE RESULTADOS	95
X. CONCLUSIONES	100
XI. SUGERENCIAS	101
XII. ANEXOS	102
1. Propiedades de excipientes	102
XIII. BIBLIOGRAFIA	113



I. INTRODUCCIÓN.

El ácido clorhídrico secretado como parte de los jugos gástricos, es necesario para la digestión. En particular, mantiene al estómago a un pH bajo (1-2) necesario para la actividad óptima de la enzima digestiva pepsina **(1)**

Los antiácidos son bases que neutralizan el ácido clorhídrico secretado por las células parietales.

Los antiácidos se utilizan en las siguientes enfermedades:

- Indigestión: Dificultad para digerir los alimentos
- Gastritis: Irritación e inflamación del estómago.
- Úlcera: Erosión o lesión en la mucosa gastrointestinal.
- Reflujo gastroesofágico: Reflujo del contenido gástrico hacia el esófago que ocurre de manera fisiológica en individuos sanos.

Existen factores que contribuyen al desarrollo de las enfermedades anteriores, entre ellos se encuentran los siguientes

- a) Una bacteria, *Helicobacter pylori*
- b) Antiinflamatorios no esteroideos, alcohol, tabaco, cafeína, corticosteroides, chocolates y grasas, entre otros **(2)**



En este proyecto se realizaron los estudios de preformulación y formulación para obtener mediante un proceso económico y sencillo, una suspensión de hidróxido de magnesio que contiene Carbopol 971P NF como agente suspensor. Esta suspensión cumple con las especificaciones de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª edición: Aspecto, valoración y límites microbianos.

Los Carbopolies proporcionan los siguientes beneficios a las suspensiones orales:

- a)** Proporcionan viscosidad
- b)** Suspenden fármacos insolubles.
- c)** Modifican las características de flujo.
- d)** Tienen alto rendimiento, incluso a bajas concentraciones
- e)** Al ser bioadhesivos, aumentan el tiempo de residencia de la suspensión en el sitio de absorción, y por lo tanto aumenta la biodisponibilidad del fármaco.
- f)** Son efectivos y seguros.
- g)** Las suspensiones son estables en un rango amplio de pH **(9)**



II. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

Un sistema disperso, es un sistema de dos fases en el cual una fase está distribuida como partículas o gotas en una segunda fase continua. Debido a que cada fase puede existir en el estado sólido, líquido o gaseoso, existen nueve posibles combinaciones. Sin embargo, debido a que los gases son miscibles en todas las proporciones, en realidad son ocho combinaciones. En las dispersiones sólido-líquido la fase dispersa se denomina también fase discontinua o interna, mientras la fase continua se llama fase externa o medio de dispersión.

Todas las dispersiones se clasifican en tres grupos sobre la base del tamaño de las partículas dispersadas.

- a) Dispersiones coloidales, en las cuales el tamaño de las partículas dispersadas es de aproximadamente de 0.01 a $0.5 \mu\text{m}$
- b) Dispersiones moleculares.
- c) Dispersiones burdas, en las cuales el tamaño de las partículas excede de $0.5 \mu\text{m}$. Las suspensiones sólido-líquido y las emulsiones líquido-líquido caen dentro de esta categoría. **(3)**



1. Suspensiones

Una suspensión farmacéutica, puede ser definida como una dispersión burda que contiene material insoluble finamente dividido en un medio líquido. Se administra por vía oral, se inyecta por vía intramuscular o subcutánea, se aplica a la piel o se usa oftálmicamente. **(3)**

Una suspensión de fórmula correcta debe satisfacer ciertos criterios, tales como:

- a) Las partículas dispersadas deben tener un tamaño tal que no sedimenten rápidamente en el recipiente.
- b) Sabor, color, olor agradable
- c) La fase dispersa debe ser fácilmente redispersable por agitación y producir una dosis uniforme para su administración.
- d) Debe tener opacidad
- e) La fase dispersa al sedimentar no debe formar una pasta dura (caking)



- f) No debe presentar crecimiento de cristal.
- g) La viscosidad de la suspensión debe ser tal que el preparado fluya con facilidad del contenedor.
- h) No debe presentar degradación física, química por el tiempo de vida de anaquel del producto
- i) No debe presentar crecimiento microbiano

Los tres tipos principales de problemas propios de las suspensiones son:

- 1) Dispersión inadecuada de las partículas en el vehículo
- 2) Sedimentación de las partículas dispersas.
- 3) Empastelamiento de estas partículas en el sedimento con resistencia a la redispersión. **(3)**



1.1. Ventajas y desventajas de la forma farmacéutica.

1.1.1. Ventajas:

- a)** Forma farmacéutica con principios activos insolubles, ó muy poco solubles.
- b)** Apta para niños y ancianos, por su fácil administración.
- c)** Forma farmacéutica ideal para personas con problemas de deglución
- d)** Mayor biodisponibilidad que sólidos orales.

1.1.2. Desventajas:

- a)** Dosis múltiples
- b)** Dosis inexactas.
- c)** Más inestables termodinámicamente que los sólidos. Sistemas dispersos con energía libre alta, tienden a aglomerarse para disminuirla.



1.2. Propiedades interfaciales de las partículas dispersas.

Cuando se consideran las propiedades interfaciales de partículas dispersas debe tenerse en cuenta dos factores, ya que se trata de una fase dispersa sólida o líquida. El primero se relaciona con un aumento de la energía libre de la superficie, cuando se reduce el tamaño de las partículas y aumenta su superficie específica. El segundo es la presencia de una energía eléctrica sobre la superficie de las partículas dispersas. (3)

1.2.1. Energía libre superficial.

Cuando materiales sólidos y líquidos disminuyen su tamaño tienden a aglomerarse o adherirse entre sí. Este fenómeno puede ocurrir en medio líquido o aire, es un intento de las partículas de reducir el exceso de energía libre superficial del sistema. El aumento de dicha energía tiene relación con el aumento de superficie que se produce cuando disminuye el tamaño de la partícula y puede expresarse así:

$$\Delta G = \gamma \Delta A$$



Donde ΔG es el aumento de energía libre superficial en ergios, ΔA es el aumento de superficie en cm^2 y γ es la tensión interfacial en dinas/cm entre la partícula dispersada y el medio de dispersión. Cuando más pequeño sea ΔG más termodinámicamente estable será la suspensión de partículas. A menudo se reduce ΔG agregando un agente humectante adsorbido a la interface entre la partícula y el vehículo, reduciendo así la tensión interfacial. Lamentablemente, aunque las partículas permanecen dispersas o defloculadas y sedimentan con relativa lentitud, pueden formar una pasta dura en el fondo del recipiente, donde se depositan finalmente. Este sedimento puede ser muy difícil de redispersar. **(1)**

1.2.2. Potencial de superficie.

El potencial zeta, ψ_z , es una indicación mensurable del potencial existente en la superficie de la partícula. Cuando es relativamente alto (25 mV o más) las fuerzas de repulsión entre dos partículas son mayores que las fuerzas de atracción de London. Por lo tanto las partículas se dispersan y se dice que están defloculadas.

(1,2)



La adición de un ion adsorbido preferencialmente cuya carga es de signo contrario a la carga de la partícula reduce progresivamente el potencial zeta. A alguna concentración del ion añadido las fuerzas eléctricas de repulsión disminuyen lo suficiente para que predominen las fuerzas de atracción. En estas condiciones las partículas pueden acercarse más y formar agregados no compactos llamados flocúlos. Se dice que este sistema está floculado. La adición continua del agente floculante puede revertir el proceso mencionado, si el potencial zeta aumenta lo suficiente en la dirección opuesta. Algunas de las principales diferencias entre las suspensiones de partículas floculadas y defloculadas se presentan en la **Tabla I. (1)**

1.3. El control de la sedimentación de las partículas dispersadas en una suspensión.

1.3.1. Índice o velocidad de sedimentación.

La velocidad a la cual sedimentan las partículas en una suspensión tiene relación con su tamaño, densidad y con la viscosidad del medio de suspensión. El efecto browniano puede ejercer un efecto significativo, lo mismo que la ausencia o presencia de floculación del sistema.

**Tabla 1. Propiedades relativas de partículas floculadas y defloculadas en suspensión.**

Fuente: Remington's Ciencias Farmacéuticas 1980

Defloculada	Floculada
Las partículas existen en suspensión como entidades separadas	Las partículas forman agregados no compactos, llamados floculos.
La velocidad de sedimentación es baja porque cada partícula sedimenta por separado.	La velocidad de sedimentación es alta porque cada partícula sedimenta en floculos que son grupos de partículas.
El sedimento se forma lentamente.	El sedimento se forma rápidamente.
El sedimento se hace finalmente muy compacto debido al peso de las capas superiores de material sedimentado. Las fuerzas de repulsión son vencidas y se forma una pasta dura difícil o imposible de redispersar	El sedimento es poco compacto y tiene estructura de andamio o tablado. Las partículas no se unen firmemente ni se forma una torta o pasta dura y densa. El sedimento es fácil de redispersar volviendo a formar la suspensión original.
La suspensión tiene aspecto agradable	La suspensión tiene aspecto desagradable
Potencial zeta alto. > 25 mV	Potencial zeta bajo < 25 mV



Ley de Stokes. La velocidad de sedimentación de una colección uniforme de partículas esféricas está regida por la ley de Stokes, expresada así.

$$V = 2 r^2 (p_1 - p_2) g / 9n$$

Donde V es la velocidad terminal en cm/seg, r es el radio de las partículas en cm, p_1 y p_2 son las densidades (g/cm^3) de la fase dispersa y del medio dispersante, respectivamente, g es la aceleración debida a la gravedad (980.7 cm/seg^2) y n es la viscosidad newtoniana del medio de dispersión en poises (g/cm. seg). **(3)**

La ley de Stokes solo se cumple si el movimiento hacia abajo de las partículas no es suficientemente rápido para causar turbulencia

La ecuación de la ley de Stokes, suministra los factores que pueden influir en la velocidad de sedimentación: la velocidad de sedimentación disminuye junto con el tamaño de las partículas siempre que éstas se mantengan en estado defloculado. El índice de sedimentación es función inversa de la viscosidad del medio de dispersión, pero una viscosidad excesiva es indeseable.

Según la ley de Stokes el índice de sedimentación es menor si es posible reducir la diferencia entre las densidades (p_1 y p_2) de las partículas dispersas y de la fase continua. Esto casi es imposible en la práctica **(3)**



1.3.2. Expresiones cuantitativas de sedimentación y floculación.

Se debe evaluar una formulación en términos de la cantidad de floculación en la suspensión y comparar esto con lo que se encuentra en otras formulaciones. Los dos parámetros para este propósito son:

1.3.2.1. Volumen de sedimentación.

El volumen de sedimentación F , es la relación entre el volumen de equilibrio del sedimento, V_c , y el volumen total de la suspensión, V_o :

$$F = V_c / V_o$$

Cuando aumenta el volumen de sedimentación que aparece ocupado por el sedimento, también aumenta el valor de F que normalmente es casi de 0 a 1. En el sistema donde $F = 0.75$, por ejemplo el 75 % del volumen total en el recipiente está aparentemente ocupado por los floculos porcosos que forman el sedimento



En una suspensión, si es posible hacer que F se acerque más a la unidad, el producto se hace más aceptable, porque el volumen de sobrenadante (considerado antiestético) se reduce progresivamente. Cuando $F = 1$ no hay sedimento visible, aunque el sistema está flocculado. Esta es la suspensión ideal porque en estas condiciones no hay sedimentación ni empastamiento y la suspensión tiene un aspecto estético, ya que, no presenta un sobrenadante claro visible

(1,5,6)

1.3.2.2. Grado de flocculación.

Es un parámetro que relaciona el volumen de sedimentación de una suspensión flocculada, con el volumen de sedimentación de la misma suspensión cuando está deflocculada. Se expresa así

$$B = F / F_1$$

Donde: B : Es el grado de flocculación

F : Es el volumen de sedimentación de la suspensión flocculada

F_1 : Es el volumen de sedimentación de la misma suspensión, cuando está deflocculada



El grado de floculación es una expresión del mayor volumen de sedimento resultante de la floculación. Por ejemplo, si B tiene un valor de 5, esto significa que el sistema floculado es 5 veces mayor que en el estado defloculado. Los flocúlos son muy porosos y existe la estructura conveniente de tipo andamio o tabiado. Si una segunda formulación floculada da un valor B de 6.5, es evidente que debe preferirse esta última suspensión, si lo que se desea es producir la mayor floculación posible. Al disminuir el grado de floculación del sistema, B se acerca a la unidad, que es el valor mínimo teórico.

(1,5)

1.4. FORMULACIÓN DE SUSPENSIONES.

1.4.1 Componentes de la formulación.

Fase dispersa:

- a)** Fármaco (s).
- b)** Agentes suspensoros.

Fase dispersante:

- c)** Colorantes, saborizantes y fragancias.
- d)** Conservadores
- e)** Vehículos líquidos **(8)**



1.4.2. Componentes de la fase dispersa.

1.4.2.1. Partículas de fármaco.

En la mayoría de las suspensiones farmacéuticas el rango del diámetro de la partícula se encuentra entre 1 y 50 μm . Los métodos para la reducción del tamaño de partícula son: molienda seca, secado por spray, micropulverización y pulverizar con fluido de energía, de las cuales las dos últimas son consideradas estándares en la industria farmacéutica

En la micropulverización las partículas son micropulverizadas por un molino de impacto de alta velocidad, debido a que las partículas son raramente menores que 10 μm , un área de carga electrostática sobre la superficie del polvo no es rutinariamente un problema. La distribución de los tamaños de partículas obtenidos es de 10-50 μm . Este rango amplio es la principal desventaja de micropulverización, pero las partículas son adecuadas para suspensiones orales.

La micronización con un molino de fluido de energía, reduce el tamaño de partícula por debajo de 5 μm . La principal desventaja de este método, es que la carga electrostática desarrollada sobre la superficie del polvo, por lo tanto, la colecta de este es muy difícil. Otra desventaja es el costo de la fuente de fluido de energía del equipo en adición al molino **(7, 8)**



1.4.2.1.1. Hidróxido de magnesio

$Mg(OH)_2$ P.M. 58.32

Desechado a 105 °C durante 2 horas, contiene no menos de 95.0 por ciento y no más de 100.5 por ciento de $Mg(OH)_2$

Descripción. Polvo fino, blanco, amorfo e inodoro.

Solubilidad. Soluble en ácidos diluidos, casi insoluble en agua con la que produce una solución alcalina a la fenolftaleína

Ensayo de identidad.

A. MGA 0511. Una solución al 5 por ciento m/v de hidróxido de magnesio en solución 3 N de ácido clorhídrico, da positiva la reacción característica de sales de magnesio. Las soluciones de sales de magnesio en presencia de cloruro de amonio no precipitan. Por otra parte al adicionar SR de carbonato de amonio y SR de fosfato de sodio se produce un precipitado insoluble en solución 6 N de hidróxido de amonio



Color de la solución. MGA 0181. Método II. Disolver 5 g de hidróxido de magnesio en una mezcla de 50 mL de solución 5 M de ácido acético y 50 mL de agua; hervir durante 2 minutos, enfriar y diluir a 100 mL con solución 2 M de ácido acético, filtrar si es necesario, sobre un filtro de porcelana de porosidad adecuada, que previamente ha sido calcinado y tarado. La solución resultante no es más colorida que la solución de referencia B3. **(16)**

Sustancias insolubles en ácido acético. Si se obtuvo residuo en la prueba anterior, lavarlo con agua y calcinarlo a 600 °C. El peso es no más de 5 mg

Sustancias solubles. Hervir durante 2 minutos, 2 g de hidróxido de magnesio con 100 mL de agua, filtrar mientras esté caliente, a través de un filtro de vidrio poroso, enfriar y diluir el filtrado con agua a 100 mL. Titular 50 mL del filtrado diluido, con solución 0.1 N de ácido sulfúrico utilizando SI de rojo de metilo. Se consumen no más de 2 mL de ácido. Evaporar a sequedad 25 mL del filtrado diluido y secar 3 horas a 105 °C. El peso del residuo es no más de 10 mg.

Carbonato. Hervir una mezcla de 100 mg de hidróxido de magnesio y 5 mL de agua, enfriar, agregar 5 mL de solución 6 N de ácido acético. Se observa no más que una ligera efervescencia



Arsénico. MGA 0111. 3 ppm Preparar la solución de la muestra disolviendo 1 g de hidróxido de magnesio en 25 mL de solución 3 N de ácido clorhídrico

Metales pesados. MGA 0561. 40 ppm Disolver 1 g de hidróxido de magnesio en 15 mL de solución 3 N de ácido clorhídrico, evaporar a sequedad con solución sobre un baño maría. Hacia el final de la evaporación, agitar el residuo fuertemente de manera que se obtenga un polvo seco, disolver el residuo en 20 mL de agua y filtrar. Al filtrado, que deberá ser neutro al tornasol, agregarle 2 mL de solución 1 N de ácido acético y diluirlo con agua a 50 mL. **(16)**

Plomo. MGA 0721. 10 ppm. Preparar la solución de la muestra disolviendo 1 g de hidróxido de magnesio en 20 mL de solución 3 N de ácido clorhídrico. Emplear 10 mL de solución diluida de referencia de plomo ($10\mu\text{g}$ de Pb) para el ensayo.



Calcio. MGA 0321. 0.7 por ciento

Solución de nitrato de potasio. Disolver 20.6 g de nitrato de potasio en 2000 mL de solución 0.25 N de ácido clorhídrico

Solución de referencia. Pesar 249.7 mg de carbonato de calcio y transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver en la mínima cantidad necesaria de ácido nítrico, diluir al volumen con solución de nitrato de potasio y mezclar. Pasar 10 mL de esta solución a un segundo matraz volumétrico de 100 mL, diluir al volumen con solución de nitrato de potasio. Pasar 5 mL de esta solución a un tercer matraz volumétrico de 100 mL diluir al volumen con solución de nitrato de potasio y mezclar. Esta solución contiene $5 \mu\text{g}$ de calcio en cada mL.

Solución de la muestra. En un matraz volumétrico de 100 mL, depositar 1 g de hidróxido de magnesio previamente desecado, agregar 25 mL de solución 3 N de ácido clorhídrico, agitar hasta disolución, diluir a volumen con solución de nitrato de potasio y mezclar.

Procedimiento. A 3 matraces volumétricos de 25 mL, agregar, por separado, 5 mL y 10 mL de solución de referencia, respectivamente; a cada matraz agregar 5 mL de solución de la muestra, diluir a volumen con solución de nitrato de potasio y mezclar. Estas soluciones contienen respectivamente 1 y $2 \mu\text{g/mL}$ de calcio de la solución de referencia. Realizar un blanco de reactivos.



Determinar concomitantemente las absorbancias de las soluciones con un espectrofotómetro de absorción atómica, a la línea de emisión del calcio a 422.7 nm, equipado con lámpara de cátodo hueco, flama de óxido nitroso-acetileno y empleando solución de nitrato de potasio como blanco de ajuste. Preparar la curva de referencia construyendo la gráfica con las lecturas promedio para cada preparación, contra las correspondientes concentraciones en $\mu\text{g/mL}$ de calcio, unir los puntos con una línea recta y extrapolarlos hasta interceptar con el eje de concentración. De la intersección determinar la cantidad en μg de calcio/mL del blanco. Calcular el porcentaje de calcio en la muestra multiplicando este valor por 0.05. **(16)**

Cloruros. MGA 0161. 0.1 por ciento

Sulfatos. MGA 0861 0.5 por ciento.

Fierro. 0.07 por ciento

Solución de referencia de fierro Diluir 10 mL de solución al 0.1726 por ciento m/v de sulfato férrico amónico en solución 0.05 M de ácido sulfúrico, con agua a 100 mL. Diluir 5 mL de la solución resultante a 100 mL con agua

Disolver 100 mg de hidróxido de magnesio en 5 mL de solución 2 M de ácido clorhídrico, diluir a 10 mL con agua



Diluir 1.5 mL de la solución resultante a 10 mL con agua y pasar a un tubo de Nessler; agregar 2 mL de solución al 20 por ciento m/v de ácido cítrico y 0.1 mL de ácido mercaptoacético, mezclar, alcalinizar con una solución de 10 M de hidróxido de amonio, diluir a 20 mL con agua y dejar reposar 5 minutos. Cualquier color producido no es más intenso que el obtenido por 10 mL de la solución de referencia de fierro tratado de forma similar.

Perdida por secado. MGA 0671. No más de 2 por ciento. Secar durante 2 horas a 105 °C.

Perdida por ignición. MGA 0670. Entre 30 y 33 por ciento. Incinerar a 800 °C aumentando el calor gradualmente a peso constante.

Valoración. Pesar 400 mg de hidróxido de magnesio, previamente secado a 105 °C durante 2 hr, transferir a un matraz cónico. Agregar 25 mL de solución 1 N de ácido sulfúrico y después de que la solución es completa, agregar SI⁺ de rojo de metilo. Titular el exceso de ácido con solución 1 N de hidróxido de sodio.



La diferencia entre el volumen inicial de solución 1 N de ácido sulfúrico y el volumen de solución 1 N de hidróxido de sodio es el volumen de solución 1 N de ácido sulfúrico equivalente al $Mg(OH)_2$ en la porción de muestra tomada. Cada mL de solución 1 N de ácido sulfúrico equivale a 29.16 mg de $Mg(OH)_2$.

Límite: Contiene no menos de 95 por ciento y no más de 100.5 por ciento de $Mg(OH)_2$. **(18)**

1.4.2.2 Agentes suspensores.

Los agentes suspensores son utilizados para impartir mayor viscosidad y retardar la sedimentación. El formulador debe seleccionar el agente más apropiado, solo o en combinación, y la concentración apropiada. Los factores a considerar durante la selección incluyen habilidad suspensora en el sistema, compatibilidad química con todos los ingredientes, especialmente el fármaco, efecto de rango del pH sobre el fármaco, longitud del tiempo de hidratación, apariencia, fuente, reproducibilidad de estas consideraciones de lote a lote y costo. Incluso si son compatibles, el agente suspensor y fármaco pueden interactuar.

Los agentes suspensores se dividen en arcillas, gomas naturales, gomas sintéticas y derivados de la celulosa. **(8)**



1.4.2.3. Derivados de la celulosa.

Dentro de este grupo los agentes son subdivididos en celulosa, metilcelulosa, etilcelulosa y propilcelulosa. Los derivados de la celulosa son semisintéticos y tienen buena reproducibilidad de lote a lote. Con excepción de la carboximetilcelulosa de sodio, estos son agentes no iónicos y por lo tanto son compatibles con la mayoría de los ingredientes. Estos agentes exhiben usualmente flujo pseudoplástico, sin embargo, la celulosa microcristalina es insoluble en agua y produce dispersiones que exhibe flujo plástico.

1.4.2.4. Arcillas.

Son silicatos de aluminio y/o magnesio los cuales en agua se hidratan para posteriormente formar dispersiones coloidales viscosas. Exhiben tixotropía y son tan útiles para estabilizar una suspensión. Estos agentes deberán ser dispersados en agua con alta velocidad de corte para dispersión óptima e hidratación. Son más estables entre pH 9 y 11.

El silicato de magnesio-aluminio es muy utilizado, éste no tiene sabor y produce una suspensión más aceptable que otras suspensiones. La bentonita es reconocida por su habilidad de hinchamiento.



La atapulgita, bentonita y silicato de magnesio-aluminio en concentraciones de 0.1 al 1 % son utilizados como agentes floculantes para ayudar a la suspensión de muchos fármacos como sorbitol y jarabe. (8)

1.4.2.5. Gomas naturales.

En esta clase se encuentran la acacia, tragacanto, pectina y la goma xantana. La goma xantana es un polisacárido producido por fermentación microbiana, presenta uniformidad de lote a lote y pocos problemas de contaminación microbiana. La goma xantana tiene un comportamiento pseudoplástico y valor de rendimiento. Otra propiedad de la goma xantana, es que su viscosidad es independiente de la temperatura y el pH. (5,8)

1.4.2.6 Gomas sintéticas: Carbopoles.

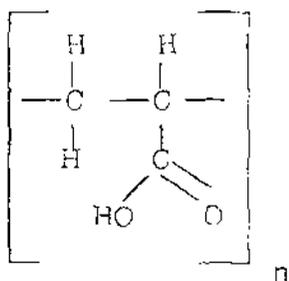


Figura 1:

Estructura general de los Carbopoles
P.M. 603,000



Tienen la ventaja de una buena uniformidad de lote a lote y no existe contaminación microbiana. **(8)**

Los Carbopoles son polímeros de ácido acrílico de muy alto peso molecular, que están químicamente entrecruzados con los alcoholes polialquénlicos o con glicol divinilo. Los polímeros Carbopol son polvos floculados de partículas primarias de un diámetro promedio de 0.2 micrones. Cada partícula puede ser vista como una estructura de cadenas de polímeros interrelacionadas mediante puentes de enlace, dando como resultado polímeros con pesos moleculares en el orden de los billones. Los polímeros entrecruzados no se disuelven en agua, sino que forman dispersiones coloidales de gel. Carbopol 934P NF (grado oral) es entrecruzado con alilsacarosa, y es polimerizado en benceno. Carbopol 974P NF (grado oral) y Carbopol 971P NF (grado oral) son entrecruzados con alilpentaentrol y polimerizados en acetato de etilo.

Los Carbopoles se hinchan en agua por arriba de 1000 veces su volumen original (y 10 veces su diámetro original) para formar un gel cuando estos son neutralizados a pH de 4-6 con una base adecuada. Debido a que el pKa del Carbopol es de 6 ± 0.5 , los grupos carboxilato sobre la parte posterior del polímero se ionizan, resultando en repulsión entre las partículas negativas, las cuales se



añaden a la hinchazón del polímero. Esto resulta en una suspensión hidrocoloide de geles de Carbopol. La formulación resultante tendrá una gran cantidad de partículas de microgel hinchadas, con espacios intersticiales en los cuales las partículas suspendidas son atrapadas. Los microgeles de Carbopol son fácilmente movidos por agitación, pero una vez que la agitación cede, la estructura de macrogel se forma inmediatamente otra vez. Esto permite que las suspensiones altamente viscosas sean agitadas fácilmente, con recobro instantáneo una vez que la agitación termina.

Los Carbopoles se utilizan en las suspensiones orales para hacerlas más espesas, para modificar las características de flujo, para suspender ingredientes insolubles, y para proporcionar bioadhesión. Estos polímeros unidos a través de enlaces cruzados de ácido acrílico proporcionan una habilidad excelente para suspender ingredientes insolubles, y eliminan el problema de la sedimentación, incluso cuando son utilizados a muy bajos niveles. Los Carbopoles se hinchan cuando son hidratados y neutralizados, formando una dispersión coloidal. Los ingredientes insolubles en las suspensiones son entonces atrapados permanentemente en los espacios intersticiales entre las partículas del hidrogel. **(9)**



Macroviscosidad vs Microviscosidad.

Utilizando un viscosímetro Brookfield para estudiar un gel, se determina la macroviscosidad del material.

En las resinas de Carbopol existen espacios intersticiales entre las partículas de gel hinchadas. El líquido en estos espacios intersticiales tiene su propia viscosidad, conocida como microviscosidad.

En la **figura 2**, se puede observar que la microviscosidad y la macroviscosidad para una resina de carbopol altamente entrecruzada difieren grandemente. De hecho, la microviscosidad del fluido intersticial a bajas concentraciones del polímero Carbopol es cercana a la del agua **(9)**

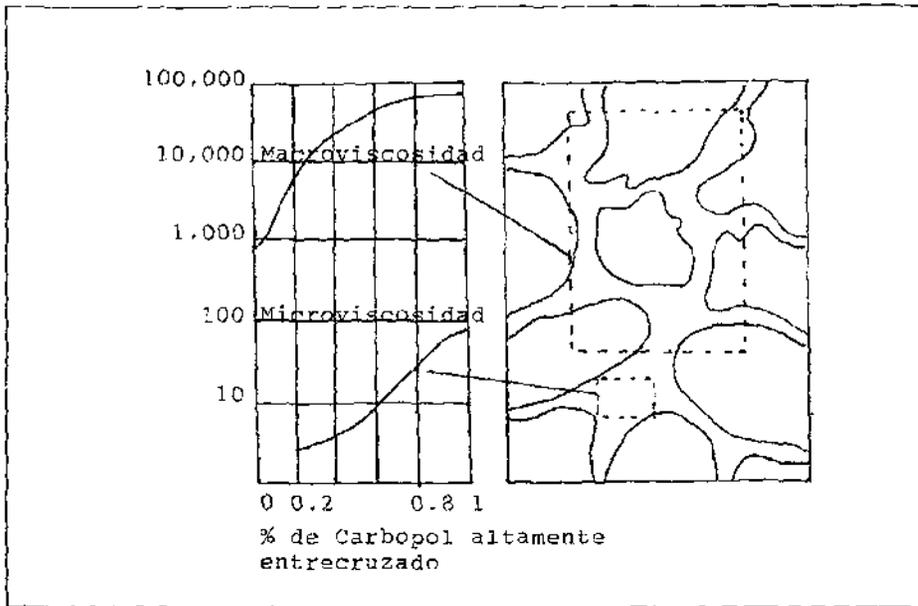


Figura 2. Macroviscosidad versus microviscosidad. (9)

Efecto de la densidad de entrecruzamiento sobre la habilidad suspensora.

Se ha postulado que después de la hidratación, los polímeros ligeramente entrecruzados químicamente como Carbopol 971P NF presenta una estructura de gel tipo "red de pesca". Debido a que hay pocos sitios de entrecruzamiento que restrinjan el polímero, éste se expande fácilmente a bajas concentraciones. En consecuencia, los espacios intersticiales entre las partículas dilatadas de gel son eliminados, y no hay diferencia significativa entre micro y macroviscosidad. Debido al entrecruzamiento limitado, el polímero



carece de rigidez. Incluso a altas concentraciones, éste proporciona un pequeño valor de rendimiento

Las resinas Carbopol que son más altamente entrecruzadas químicamente, tales como Carbopol 974P NF o Carbopol 934P NF tienen una estructura de gel tipo "boia de hilo". Debido a la cantidad de enlaces entrecruzados que restringen al polímero, éste no puede expandirse fácilmente a bajas concentraciones. Por esta razón, existen grandes espacios intersticiales entre las partículas hinchadas de gel las cuales tienen muy poca microviscosidad y no pueden suspender bien a las partículas insolubles. A altas concentraciones, sin embargo, estas partículas rígidas de gel comienzan a tocarse produciendo un sistema con muy alto valor de rendimiento. Ver

figura 3. (9)

BFGoodrich promueve tres resinas de Carbopol para uso en suspensiones orales: Carbopol 934P NF, Carbopol 974P NF y Carbopol 971P NF. El Carbopol 974P NF tiene un perfil de viscosidad similar al del Carbopol 934P NF en una formulación semisólida. ambos son polímeros con alto grado de entrecruzamiento que producen geles de alta viscosidad con reología similar a la de la mayonesa

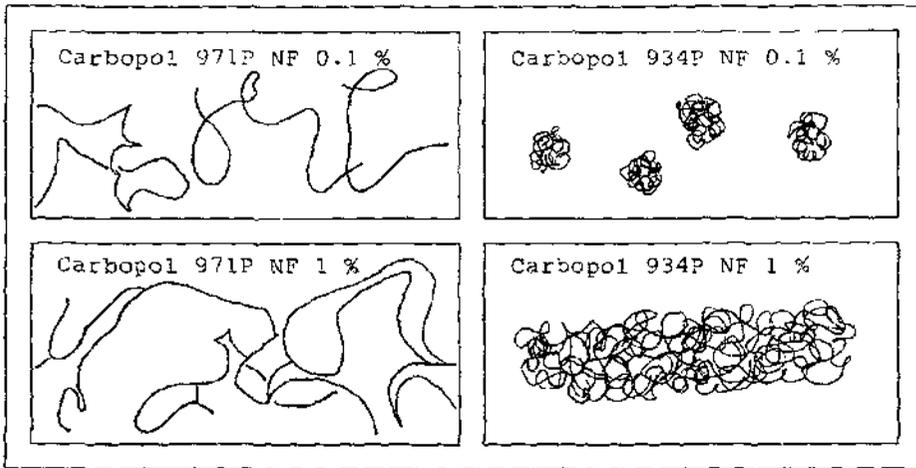


Figura 3. Efecto de la densidad de entrecruzamiento sobre habilidad suspensora. (10)

El rango de viscosidad tanto para Carbopol 934P NF como el 974P NF es de 29,400-39,400 cPs (una solución al 0.5 %, a 20 rpm y a un pH de 7.5). Ambos polímeros tienen alto peso molecular. Contrariamente, el Carbopol 971P NF es un polímero con menor peso molecular, ligeramente entrecruzado químicamente, con un perfil de flujo más alargado, el cual fluirá como la miel en una formulación semi-sólida. El rango de viscosidad para Carbopol 971P NF (grado oral) es de 4,000-11,000 cPs (una solución al 0.5 %, a 20 rpm y a un pH de 7.5). Además el Carbopol 971P NF proporciona muy bajas viscosidades y excelentes valores de rendimiento a niveles muy bajos (9)



En la **figura 4**, se puede observar que los Carbopoles 934P NF y 974P NF forman suspensiones más viscosas conforme aumenta su concentración que el Carbopol 971P NF.

Los beneficios de las resinas de Carbopol en formulaciones de suspensiones orales son los siguientes:

- Las resinas de Carbopol son efectivas y seguras en aplicaciones orales.
- Tienen muy altos valores de rendimiento, incluso a bajas concentraciones.
- Pueden enmascarar el sabor amargo de ciertos fármacos.
- Las suspensiones que contienen Carbopoles son estables sobre un rango amplio de pH.
- Son estables a congelamiento y descongelamiento repetidos de una formulación y al autoclave. **(9)**

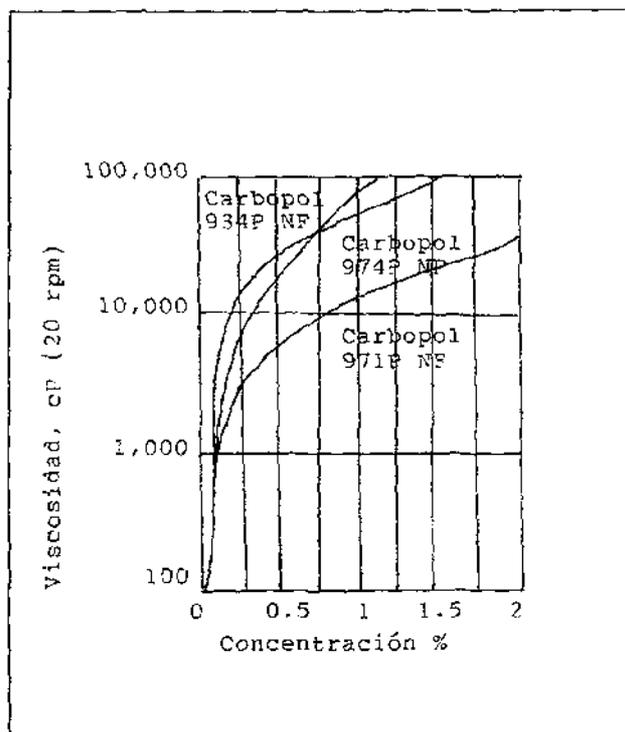


Figura 4. Eficiencia viscosante de Carbopoles en agua (neutralizados a pH 7 con NaOH) (9)

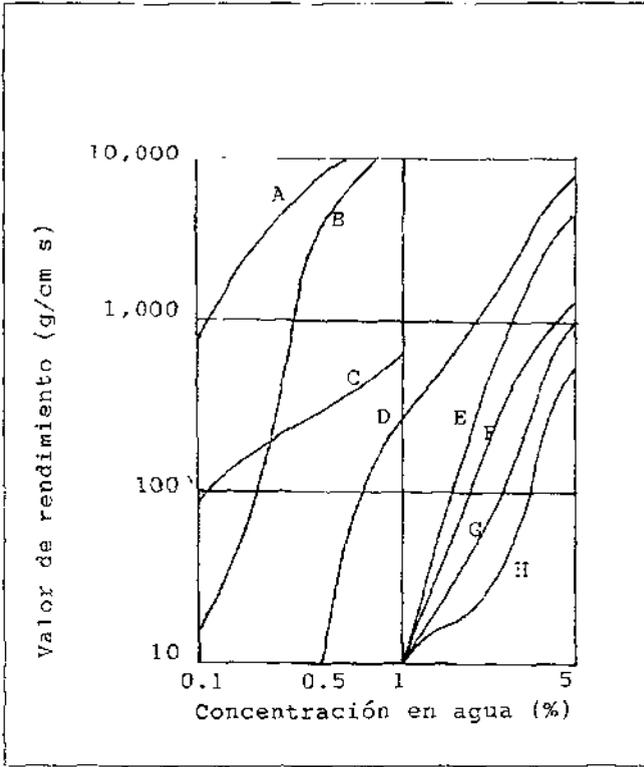
- Son bioadhesivas, permitiendo una mayor biodisponibilidad en suspensiones orales. Debido a su naturaleza química, los carbopoles se hinchan fácilmente en agua, proporcionando una gran superficie adhesiva para el contacto máximo con la mucina (la glicoproteína predominante en la capa mucosa)



La bioadhesión es de interés porque ésta aumenta el tiempo de residencia de una forma farmacéutica en el sitio de absorción, y por lo tanto resulta en un aumento de la biodisponibilidad del fármaco.

Tienen falta de soporte para el crecimiento de hongos y bacterias.

- No presentan interferencia con la actividad terapéutica de los fármacos.
- Los Carbopoles son de 10 a 50 veces más eficientes en proporcionar valor de rendimiento o habilidad suspensora que las celulósicas o gomas naturales, permitiendo de esta manera que las partículas dispersadas permanezcan suspendidas permanentemente. El valor de rendimiento proporcionado por las resinas Carbopol proporciona estabilidad a las suspensiones, al prevenir la sedimentación de sólidos. En la **figura 5** se puede observar que las resinas Carbopol proporcionan valores de rendimiento más altos que los derivados de la celulosa y las gomas naturales. (9)



- A Carbopol 974P NF
- B Carbopol 934P NF
- C Carbopol 971P NF
- D Carrageenan
- E Carboximetilcelulosa
- F Goma xantana
- G Aiginatos
- H: Sincato de
Magnesio-aluminio
Goma tragacanto.
Goma guar.
Hidroxietilcelulosa
Metilcelulosa.

Figura 5. Comparación de valores de rendimiento de Carbopoles y otros agentes suspensorios. (9)



1.4.3. Componentes de la fase dispersante.

1.4.3.1. Colorantes, saborizantes y fragancias.

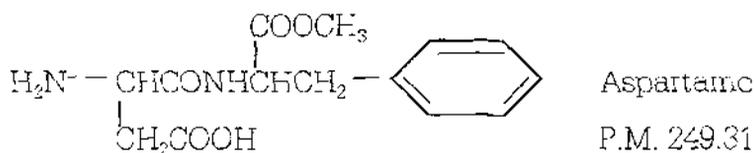
Agentes organolépticos, tales como colorantes, saborizantes o fragancias no deberán normalmente afectar la estabilidad física de suspensiones tópicas u orales. Los colorantes son cationes o aniones que son incompatibles con los otros ingredientes de la formulación. Por ejemplo D&C amarillo No 10, interactúa con compuestos de amonio cuaternario tales como surfactantes.

1.4.3.2 Endulzantes y/o edulcorantes.

Son incluidos para producir un medicamento más agradable. Los fármacos pueden tener un sabor amargo, y agentes suspensores, particularmente arcillas, tienen sabor delicado. Endulzantes viscosos, como sorbitol solución o jarabe son utilizados para impartir viscosidad y para retardar la sedimentación. **(8)**



Figura 6. Estructura del aspartamo.



El aspartamo es un polvo blanco, cristalino, inodoro con un sabor intensamente dulce. Es utilizado como un agente endulzante en bebidas, productos alimenticios y en preparaciones farmacéuticas. El aspartamo puede ser utilizado para enmascarar sabores indeseables; el poder endulzante aproximado es de 180-200 veces que el de azúcar.

En presencia de humedad, el aspartamo se hidroliza para formar los productos de degradación L-aspartil-L-fenilalanina y 3-bencil-6-carboximetil-2,5-dicetopiperazina. El aspartamo también se degrada durante el calentamiento prolongado.

El aspartamo, ha sido utilizado en formulaciones orales farmacéuticas y productos alimenticios como un endulzante y es considerado como un compuesto no tóxico.



Sin embargo, el uso del aspartamo ha sido de interés debido a la formación de los metabolitos potencialmente tóxicos metanol, ácido aspártico y fenilalanina. De estos metabolitos, solamente la fenilalanina se produce en cantidades suficientes con los niveles de ingesta normales de aspartamo para causar preocupación. En un individuo sano, la fenilalanina producida no es dañina, sin embargo es recomendable que se evite la ingesta de aspartamo en pacientes con fenilcetonuria.

Se han reportado varios efectos adversos después de la ingesta de aspartamo, particularmente en individuos que beben grandes cantidades (por arriba de 8 L por día) de bebidas endulzadas con aspartamo. Los efectos adversos incluyen: dolor de cabeza, pérdida de la memoria; síntomas gastrointestinales y síntomas dermatológicos. **(11)**

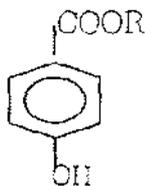
1.4.3.3. Conservadores.

La conservación contra el crecimiento microbiano, es una consideración importante, no sólo en términos de su efecto sobre la estabilidad química de los ingredientes sino también sobre la estabilidad física del sistema. **(8)**



Los endulzantes, surfactantes no iónicos y agentes suspensoros tales como arcillas, gelatina, lecitina, gomas naturales y derivados de la celulosa, son particularmente susceptibles al crecimiento de microorganismos. El uso de conservadores catiónicos como cloruro de benzalconio, es usualmente contraindicado, debido a que los agentes catiónicos pueden ser inactivados por componentes de la formulación o pueden alterar la carga de las partículas suspendidas. Una suspensión oral o tópica bien preservada no tiene que ser estéril para prevenir el crecimiento de microorganismos. El uso de pequeñas cantidades de propilenglicol (5-15%), edetato disódico (cerca de 0.1%) o una disminución del pH, han sido utilizados para incrementar la eficacia de los conservadores sin afectar adversamente la estabilidad de las suspensiones farmacéuticas. (8)

1.4.3.3.1 Parabenos.



R = metil, etil, propil, butil parabeno.

Figura 7. Estructura general de los parabenos.



Son efectivos contra bacterias y hongos en bajas concentraciones, son incoloros e inodores, tienen pocos problemas de sabor en las concentraciones utilizadas, no son irritantes parenteralmente, tienen baja toxicidad, son estables, son activos sobre un amplio rango de pH y temperatura, no son volátiles.

Los ésteres metil y propil del ácido p-hidroxibenzóico son los más utilizados, y son usados frecuentemente en combinación para ampliar el espectro antimicrobiano. **(12, 13, 14, 15)**

La solubilidad en agua disminuye, la solubilidad en lípidos aumenta, la actividad y la toxicidad aumentan con el incremento en la longitud de la cadena alquílica, hasta llegar a butilparabeno como punto máximo.

La utilidad de los parabenos es algo limitada, por su poca solubilidad en agua, que va desde un máximo de 0.25% para el metilparabeno a 0.02% a 25°C para el butilparabeno



Las emulsiones que contienen aceite pueden ser difíciles de conservar, debido a la baja concentración del conservador en la fase acuosa. Esta pérdida de solubilidad en agua es solucionada usando más de un miembro del grupo, por ejemplo, una combinación usada frecuentemente es de 0.18% de metilparabeno y 0.02% de propilparabeno.

Las propiedades antimicrobianas de metil y propilparabeno se reducen en la presencia de surfactantes no iónicos, una reducción que puede ser de magnitud considerable.

Se ha reportado absorción por plásticos. Las botellas de polietileno de baja y alta densidad no absorben a los parabenos. Son decolorados en presencia de hierro.

Los parabenos son principalmente bacteriostáticos. Por esta razón no son considerados satisfactorios para preparaciones oftálmicas de dosis múltiple. El rango de concentración utilizado para el metil y propilparabeno es de 0.05 a 0.25%. Como una regla, la actividad antimicrobiana es incrementada por la combinación de parabenos o por la adición de propilenglicol (2-5%). **(12, 13, 14, 15)**



1.5. Métodos alternativos de formulación de suspensiones (Figura 9)

La formulación de una suspensión que posee estabilidad física óptima depende de que las partículas en suspensión deban flocularse o permanecer defloculadas. Uno de los métodos, utiliza un vehículo estructurado para conservar las partículas en suspensión; otro depende de la floculación controlada como medio de impedir la formación de pastas.

Un tercer método, que combina los otros dos, da un producto de estabilidad óptima. **(3)**

1.5.1. Dispersión de partículas.

Los agentes tensoactivos se usan comúnmente como agentes humectantes. Una solución concentrada del agente humectante en el vehículo puede usarse para preparar una suspensión del polvo que se diluye con la cantidad necesaria de vehículo, a veces puede usarse alcohol y glicerina en las etapas iniciales para dispersar las partículas, permitiendo así que el vehículo penetre en la masa del polvo.



Debe usarse el mínimo de agente humectante necesario para producir una dispersión adecuada de partículas. Cantidades excesivas pueden producir espuma o dar un sabor u olor indeseable al producto. Invariablemente como resultado de la humectación, las partículas dispersas se defloculan. **(3)**

1.5.2. Vehículos estructurados.

Son generalmente soluciones acuosas de materiales poliméricos como los hidrocoloides, que tienen en general carga negativa en solución acuosa. Son ejemplos típicos: metilcelulosa, carboximetilcelulosa, acacia, bentonita y carbopoi.

La concentración empleada depende de la consistencia deseada para la suspensión y ésta depende a su vez del tamaño y la densidad de las partículas suspendidas. Los productos mencionados funcionan como agentes suspensores que imparten viscosidad y como tales reducen la velocidad de sedimentación de las partículas dispersas, conforme a la ley de Stokes, aunque esta última sólo se aplica estrictamente a los líquidos newtonianos, cosa que no son la mayoría de los agentes suspensores usados en la práctica.



Idealmente los agentes suspensores forman sistemas pseudoplásticos o plásticos sometidos a aclaración por rozamiento. Cierta grado de tixotropía también es deseable. Los materiales no newtonianos de este tipo se prefieren a los sistemas newtonianos, por que si las partículas sedimentan finalmente en el fondo del recipiente su redispersión es facilitada cuando el vehículo se aclara al agitarlo. Cuando se deja de agitar su vehículo recupera su consistencia original y las partículas redispersadas quedan suspendidas. Este proceso de redispersión facilitada por un vehículo de aclaración por rozamiento presupone que las partículas defloculadas todavía no han formado una pasta o torta. Si la sedimentación y la compactación han llegado a un punto de empastelamiento considerable, la redispersión es casi imposible.

1.5.3. Floculación controlada.

El formulador toma la dispersión defloculada y humectada de partículas y trata de obtener floculación agregando un agente apropiado, casi siempre electrólitos, polímeros o tensoactivo. El objetivo es controlar la floculación agregando la cantidad de agente floculante capaz de producir el máximo volumen de sedimentación.



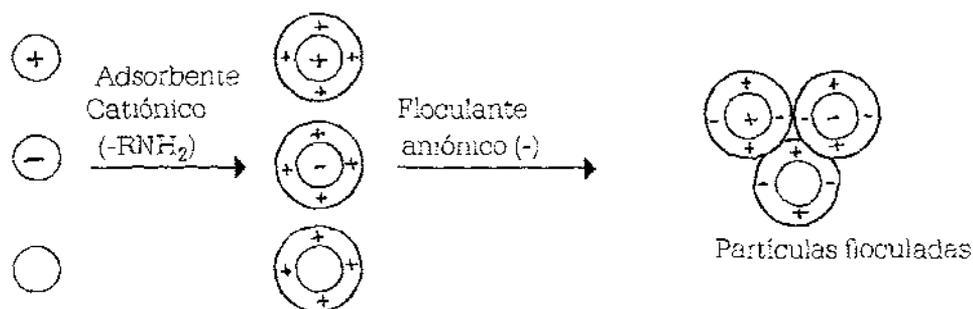
1.5.4. Floculación en vehículos estructurados.

La formulación ideal para una suspensión, podría darse cuando partículas floculadas se apoyan en un vehículo estructurado. El proceso incluye la dispersión de las partículas y su posterior floculación. Finalmente se agrega un polímero hidrófilo para formar el vehículo estructurado. Al desarrollar la formulación es necesario asegurarse de la ausencia de cualquier incompatibilidad entre el agente floculante y el polímero usado para el vehículo estructurado. Aquí se introduce una limitación porque prácticamente todos los vehículos estructurados de uso común son coloides hidrófilos de carga negativa. Esto significa que se presenta una incompatibilidad si la carga de las partículas es originalmente negativa. En este caso la floculación requiere la adición de un agente o ión floculador de carga positiva; en presencia de este material el agente suspensor cargado negativamente puede coagular. Esta situación no aparece cuando las partículas son de carga positiva, pues el agente floculador negativo que el formulador debe de emplear es compatible con el agente suspensor cargado análogamente.



Un método indicado en la **fig. 8** es de utilidad universal. En él, cualquiera que sea el signo de la carga inicial de la partícula, un agente de carga positiva se adsorbe a las partículas y se produce floculación por medio de un floculante aniónico compatible con el coloide hidrófilo usado para mantener los flóculos en suspensión.

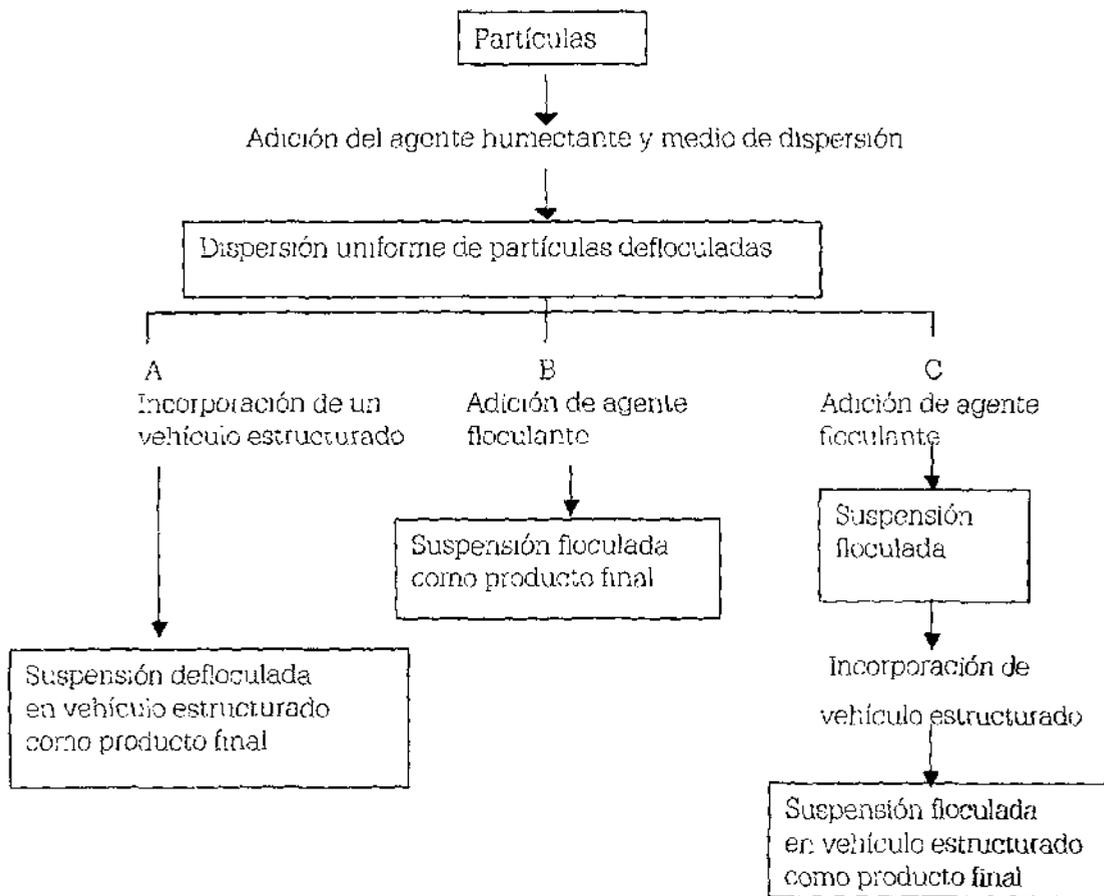
(3)



Partículas
no recubiertas
(+, -, o neutras)

Figura 8. Secuencia de pasos de la preparación de una suspensión estable, cualquiera que sea la carga inicial de las partículas. (3)

Figura 9. Métodos de fabricación de suspensiones. (3)





1.6. Problemas presentados durante la fabricación.

1.6.1. Apelmazamiento.

Causa: Aumento del tamaño de cristales con fusión de cristales hasta formación de aglomeraciones o un cuerpo compacto sólido.
Sistema defloculado.

Solución: Modificar las características granulométricas. Aumentar la densidad y la viscosidad del vehículo.

1.6.2 Biodisponibilidad (deficiente).

Causa: Adsorción del medicamento en la superficie del producto arcilloso como agente de suspensión.

Solución: Determinar el efecto de intercambio superficial entre el agente de suspensión arcilloso y el medicamento para conocer el intercambio potencial. **(16)**



1.6.3. Cristalización.

Causa: Polimorfismo

Solución. Reducir la tensión interfacial para reducir la energía superficial libre de las partículas.

1.6.4. Defloculación.

Causa. Concentración excesiva de electrolitos; causando un cambio del potencial zeta.

Solución: Determinar las propiedades del medicamento. Determinar la concentración del agente tensactivo, de polímero y electrolitos. Determinar la carga iónica del medicamento, del agente de floculación y del agente de suspensión. **(16)**



1.6.5. Flotación de partículas suspendidas del medicamento.

Causa: El medicamento hidrófobo no está humedecido suficientemente por el vehículo de la suspensión, por el aire adherido a las partículas no humedecidas o insuficientemente humedecidas.

Solución: Emplear un agente humectante hidrófilo adecuado, u agente tensioactivo no iónico para reducir el ángulo de contacto interfacial entre partículas. Añadir un exceso de una sustancia macromolecular fuertemente hidrófila.

1.6.6. Redispersabilidad deficiente

Causa: Defloculación.

Solución: Ver apelmazamiento

1.6.7. Sedimentación (en un sistema floculado)

Causa: Ver sedimentación (16)



Solución. Ver sedimentación

1.6.8. Sedimentación.

Causa: Cantidad insuficiente del agente de suspensión; el agente tiene escaso rendimiento.

Solución. Aumentar a razón de pequeños **incrementos** la concentración del agente de suspensión para mejorar el valor de rendimiento. Aumentar las características tixotrópicas.

1.6.9. Variación del pH.

Causa. Sistema amortiguador insuficiente.

Solución: Potenciar el sistema amortiguador evitando un uso excesivo de sales y amortiguadores. **(16)**



1.7. Desarrollo Farmacéutico.

1.7.1. Definición de desarrollo farmacéutico

La investigación y el desarrollo de medicamentos se refiere a hacer todo lo necesario para descubrir y perfeccionar un producto farmacéutico que brinde una novedad terapéutica. Cuando se hace referencia exclusivamente a desarrollo farmacéutico, se trata de un conjunto de actividades que se realizan dentro del conocimiento de la ciencia, la tecnología, el arte y la ética farmacéutica, destinado a obtener el máximo aprovechamiento de un medicamento.

Un grupo de investigación y desarrollo pretende efectuar descubrimientos en fármacos y desarrollarlos hasta su comercialización; sin embargo, también puede realizar investigación farmacéutica en excipientes, tecnología o sistemas terapéuticos novedosos para el nuevo fármaco descubierto, y aún para fármacos conocidos o existentes.

Dentro de este grupo, se realizará la importante función de desarrollo farmacéutico, que se encargará de obtener el medicamento más adecuado, partiendo de aquellas moléculas que han satisfecho los estudios de farmacología y toxicología preclínicos, para darle mejor y más amplia utilización. **(17)**



Un departamento de desarrollo farmacéutico, puede trabajar aislado del equipo de investigación y desarrollo. En este caso manejará fármacos, excipientes, tecnología y formas farmacéuticas o sistemas terapéuticos conocidos, aceptados, de tal manera que alcanzará la innovación necesaria mediante la selección, modificación, combinación de lo ya conocido, con el objetivo de mejorarlo en términos de calidad, disponibilidad, costo, aceptación, eficiencia, seguridad o estabilidad; o para diferenciarlo de los productos similares de la competencia.

1.7.2. Funciones del departamento de desarrollo farmacéutico.

Las funciones de un departamento de desarrollo, varían en gran medida dependiendo de la estrategia de crecimiento y el plan de innovación seleccionado. Si la empresa ha optado por copiar productos, el conocimiento profundo de las posibilidades técnicas del medicamento y de la metodología necesaria para su desarrollo permitirán efectuar las adaptaciones necesarias con eficiencia, con calidad adecuada y con la posibilidad de dar un valor agregado al producto con respecto al de la competencia (17)



Si la alternativa ha sido la de crear, la labor del desarrollo farmacéutico comienza desde la selección de derivados o presentaciones del fármaco con características superiores de índice terapéutico, de estabilidad, e incluye el apoyo para generar mejores patrones de dosificación o indicaciones novedosas, a través del conocimiento de la farmacocinética del compuesto y de la preparación de las presentaciones farmacéuticas más convenientes. Continúa con el desarrollo de fórmulas, técnicas y procesos que permitan una mayor facilidad o conveniencia de administración, la reducción del costo general del tratamiento y termina con la utilización de múltiples formas de administración o liberación del fármaco, y puede incluir la formulación de combinaciones de ingredientes activos, en busca del efecto sinérgico.

Las funciones de un departamento de desarrollo farmacéutico incluyen los siguientes aspectos.

- Sugerir el mayor número y calidad de ideas y promoverlas.
- Participar en la definición del proyecto, los atributos que tendría el producto final y su tecnología



- Desarrollar medicamentos que cumplan con los atributos de calidad adecuados y con los requerimientos regulatorios oficiales.
- Determinar las condiciones y los controles que permitan asegurar la consecución de las características de calidad diseñadas durante la fabricación de cada producto, y transferirlo con claridad a las operaciones correspondientes.
- Colaborar para que no existan desviaciones importantes en la calidad de los productos comercializados y, si existieran corregirlas a la mayor brevedad. (17)

1.7.3. Actividades que se realizan en el desarrollo farmacéutico.

En todos los casos, se parte de fármacos conocidos, sobre los cuales habrá necesidad de obtener la mayor cantidad de información posible, a través de buscar en la bibliografía especializada, caracterizar y evaluar, en lo que se conoce como estudios de **preformulación** cuyo informe de resultados permitirá encontrar las técnicas analíticas apropiadas para el control del compuesto y del producto, **formular** con los excipientes y materiales de empaque



más apropiados, seleccionar la tecnología idónea y **desarrollar los procesos** correspondientes, con vistas primero a realizar los estudios clínicos necesarios y después a fabricar el producto en la escala que así se haya determinado.

Conforme se avanza hacia el conocimiento y la obtención del producto final, será necesario realizar un sinnúmero de pruebas que, por un lado, aseguren que lo que se está desarrollando cumple con los atributos definidos originalmente (eficacia, seguridad, aceptación y estabilidad) y, por el otro, que permitan conocer, con el mayor detalle posible, condiciones que afectan dichos atributos y la mejor forma de controlarlos por medio de especificaciones y límites adecuados. Con esto, se manifiesta la necesidad de contar durante todo el trayecto con un apoyo analítico, dedicado específicamente y que abarque las actividades de desarrollo y validación de técnicas analíticas, el diseño y la realización de las pruebas necesarias para evaluar los ingredientes empleados y cada experimento que se efectúe, incluyendo los estudios de cinética de descomposición, la evaluación de la estabilidad del fármaco y del medicamento, el establecimiento de las condiciones de almacenaje y uso, la fecha de caducidad del producto y de las leyendas técnicas para los materiales de empaque primarios y secundarios. **(17)**



1.7.3.1. Preformulación.

Durante la etapa de preformulación, el químico o farmacéutico encargado deberá ser capaz de caracterizar y estandarizar química y físicamente al fármaco y, con esta información, seleccionar aquél que deba emplearse, considerando en todo momento no desviarse demasiado de lo que requerirá exactamente el formulador y el responsable del desarrollo de las técnicas analíticas.

En esta etapa, lo importante es el entendimiento profundo de las propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas del ingrediente activo. Los estudios de preformulación son esenciales para este entendimiento pues, cuando se realizan en forma adecuada, colaboran para determinar el derivado o forma del fármaco y/o la forma farmacéutica que debe ser seleccionada.

La **Tabla II** muestra la información fisicoquímica típica que debe ser generada en un programa estructurado de preformulación para caracterizar al ingrediente activo. Por ejemplo, datos de solubilidad del fármaco, permitirán la selección de la sal más adecuada a ser utilizada; estudios de estabilidad en solución indicarán la factibilidad de formular un producto inyectable u otra forma líquida; propiedades organolépticas serán la guía en la selección de la presentación farmacéutica y en su formulación.



1.7.3.2 Formulación.

Las actividades de un formulador o encargado del desarrollo del producto incluirán: el establecimiento de los atributos funcionales del ingrediente activo, de los excipientes y de la forma farmacéutica; el desarrollo de la fórmula para el sistema de liberación y administración más adecuado; de los procesos y su transferencia a la escala industrial; la búsqueda de mejoras en la calidad o el costo de los productos existentes en la compañía; la preparación, el empaque y el control de los materiales que serán utilizados para investigación clínica; el seguimiento de la evaluación de cada producto, incluyendo su estabilidad, la investigación de problemas y cualidades que presenta el equipo que utilizará en la manufactura; la selección de los recipientes y del material de empaque más apropiado para conservar el medicamento y, por último proveerá los servicios de asistencia técnica para investigar y solucionar fallas que se presenten durante la fabricación rutinaria de los productos. (17)

**Tabla II. Programa estructurado para estudios de preformulación enfocados a la caracterización fisicoquímica del fármaco.**

Pruebas/métodos	Objetivo
I Fundamentales	
1. Análisis (U.V., IR., R.M.N., isomería óptica, impurezas, C.C.D., pH, titulación, descripción, humedad)	Identidad/pureza/potencia/calidad
2. Solubilidad (separación de fases)	Pureza/métodos/formulación
a. acuosa	Efectos intrínsecos y de pH
b. pKa	Control de la solubilidad/Formación de sales
c. Sales	Solubilidad/higroscopicidad/estabilidad
d. Disolventes	Métodos-separación/Vehículos
e. Coeficiente de partición	Lipofilicidad-absorción/Estructura-actividad
f. Disolución	Biofarmacia
3. Punto de fusión (calorimetría, microscopía con placa de calentamiento)	Polimorfismo/hidratos/solvatos

Fuente: Román F. Innovación y Desarrollo de Medicamentos 1990.

**Tabla II. continuación**

Pruebas/Métodos	Objetivo
II Funcionales	
1 Propiedades organolépticas	Formulación
2 Microscopía	Tamaño de partícula/morfología
3 Densidad real, aparente y compactación	Formulación de productos sólidos
4 Flujo y ángulo de reposo	Formulación de productos sólidos
5 Compresibilidad	Selección de proceso y excipientes
6 Distribución del tamaño de partícula o área superficial (mallas, porosimetría)	Homogeneidad/Selección de proceso
7 Grado de humectación	Liberación controlada de fármacos insolubles
8 Tonicidad	Selección de excipientes en suspensiones y en granulación
9 Compatibilidad con Excipientes (calorimetría, C.C.D)	Formulación de oftálmicos/ Intravenosos
	Selección de excipientes

Fuente: Román F. Innovación y Desarrollo de Medicamentos 1990



III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En el presente trabajo se va a formular una suspensión antiácida de hidróxido de magnesio. Se eligió formular una suspensión debido a que el hidróxido de magnesio es insoluble en agua, además una suspensión presenta mayor biodisponibilidad que una forma farmacéutica sólida (tabletas y cápsulas). Las suspensiones son frecuentemente más efectivas que las tabletas y cápsulas, en la población pediátrica y geriátrica, porque las suspensiones son más fáciles de ingerir.

La formulación va a contener Carbopol como agente suspensor, debido a que los Carbopoles presentan mayores ventajas sobre otros agentes suspensores, tales como los derivados de la celulosa y las gomas naturales, ya que, las resinas de Carbopol son de 10 a 50 veces más eficientes en proporcionar valor de rendimiento, las suspensiones tienen una mayor estabilidad, así como mayor consistencia.



IV. OBJETIVO.

OBJETIVO GENERAL.

Desarrollar una formulación de una suspensión oral antiácida de hidróxido de magnesio que contenga Carbopol (ya sea 934P NF, 974P NF ó 971P NF) como agente suspensor.

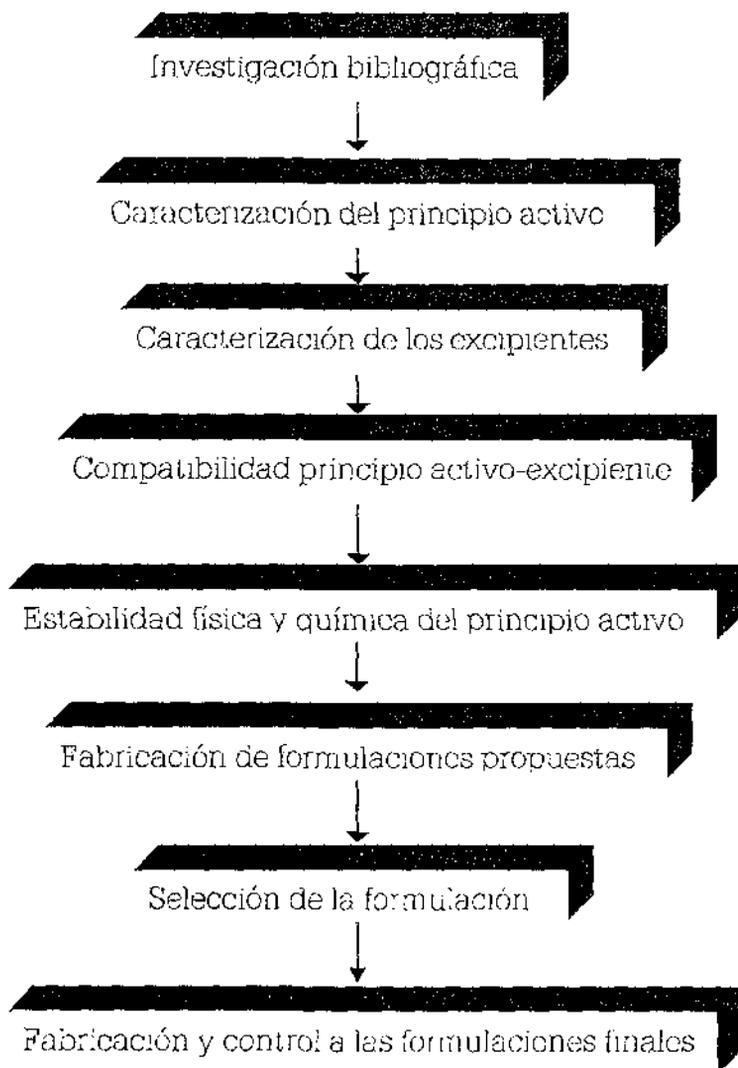


V. HIPÓTESIS DE TRABAJO.

De acuerdo a los resultados obtenidos en la preformulación y formulación, se obtendrá una suspensión oral antiácida de hidróxido de magnesio que cumpla con los requerimientos específicos de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª edición, aspecto, valoración, límites microbianos



VI. DIAGRAMA DE FLUJO



II. MATERIAL Y METODOLOGÍA

. MATERIAL

.1. Reactivos

ácido clorhídrico	J.T.Baker. Lote: K37457
ácido sulfúrico	J.T.Baker Lote: 45284
Hidróxido de sodio	Merck. Lote: 001437
silica gel 60 GF ₂₅₄	Merck. Lote: TA178230640
Peróxido de hidrógeno	J.T.Baker Lote. O15026
Zinc	Merck.
Cloruro de amonio	Merck. Lote: B31083
Hidróxido de amonio	J.T.Baker. Lote: 910497
Carbonato de amonio	Merck. Lote: 1107000A
Fosfato dibásico de sodio anhidro	Merck. Lote: 7917
Fosfato monobásico de potasio	Merck Lote: T44CO3
Etilendiamino tetracetato de sodio	Merck Lote: M-35967
Negro de encromo T	Merck Lote: 98-42
Hidróxido de magnesio (grado farmacéutico)	Lote ENEP. A-0445
Carbopol 934P NF	BFGoodrich Company. Lote: CC73HBB507
Carbopol 974P NF	BFGoodrich Company Lote. CC84AAB420
Carbopol 971P NF	BFGoodrich Company Lote: AJO1066



Metilparabeno	Grado farmacéutico
Propilparabeno	Grado farmacéutico
Propilenglicol	Grado farmacéutico
Aspartamo	Grado farmacéutico
Sabor menta	Marca Deiman

1.2. Material

Vasos de precipitados de 50, 100 y 250 mL	Marca Pyrex
Matraces Erlenmeyer de 125 y 250 mL	Marca Pyrex
Matraces volumétricos de 50, 100 y 250 mL	Marca Pyrex
Pipetas volumétricas de 5, 10 y 25 mL	Marca Pyrex
Pipetas graduadas de 1, 2, 5, y 10 mL	Marca Pyrex
Probeta graduada de 100 mL	Marca Pyrex
Bureta graduada de 25 mL	Marca Pyrex
Tubos de ensayo	Marca Pyrex
Vaso para homogenizador Virtis de 250 mL	Marca Kymax
Frascos viales transparentes con tapón de goma (10 mL)	
Portaobjetos	Marca Corning
Frascos de vidrio con tapa metálica	Marca Gerber
Pinzas para bureta	
Soporte universal	
Espátula de acero inoxidable	



Vasos de acero inoxidable de 1 litro

Vaso de acero inoxidable de 2 litros

1.3. Soluciones

Solución 3 N de ácido clorhídrico

Solución 1 N de ácido sulfúrico

Solución 1 N de hidróxido de sodio

Solución 6 N de hidróxido de amonio

Solución 0.05 M de edetato disódico

Solución al 10 % de hidróxido de sodio m/v

Solución al 10 % de ácido clorhídrico v/v

Solución reactivo de carbonato de amonio

Solución reactivo de fosfato de sodio

Solución reguladora de fosfatos pH 7, 0.05 M

Solución reguladora de fosfatos pH 10, 0.2 M

Solución reguladora de cloruro de amonio-hidróxido de amonio pH 11

1 M

Solución indicadora de rojo de metilo

Solución indicadora de negro de encromo "I"



1.4. Equipo

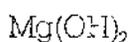
Estufa	Marca MAPSA, modelo H DP-334
Estufas de estabilidad (20°, 40°, 50° y 60°C)	Marca CAISA, modelo IUC.24-21R
Cámara con luz blanca	
Cámara con luz ultravioleta	Marca Camag
Homogenizador	Marca Virtis 45
Viscosímetro	Marca Brookfield, modelo LV
Placa de agitación con calentamiento	Marca Corning. Modelo: SP46925
Balanza analítica	Marca Ohaus. Modelo: AS120
Ro-tap	Marca Tyler
Mezclador	Marca Caframo, modelo RZR1



2. METODOLOGÍA

2.1. Caracterización del principio activo de la suspensión antiácida

Magnesio hidróxido, de



P.M. 58.32

Desecado a 105 °C durante 2 horas, contiene no menos de 95.0 por ciento y no más de 100.5 por ciento de $\text{Mg}(\text{OH})_2$

DESCRIPCIÓN. Polvo fino, blanco, amorfo e inodoro.

SOLUBILIDAD. Soluble en ácidos diluïdos, casi insoluble en agua con la que produce una solución alcalina a la fenoltaleína.

ENSAYO DE IDENTIDAD.

- A.** MGA 0511 Una solución al 5 por ciento m/v de hidróxido de magnesio, en solución 3 N de ácido clorhídrico da positiva la reacción característica de sales de magnesio. Las soluciones de sales de magnesio en presencia de cloruro de amonio no



precipitan. Por otra parte al adicionar SR de carbonato de amonio y SR de fosfato de sodio se produce un precipitado insoluble en solución 6 N de hidróxido de amonio.

VALORACION. Pesar 400 mg de hidróxido de magnesio, previamente secado a 105 °C durante 2 hr, en un matraz cónico. Agregar 25 mL de solución 1 N de ácido sulfúrico y después de que la disolución es completa, agregar SI de rojo de metilo. Titular el exceso de ácido con solución 1 N de hidróxido de sodio. La diferencia entre el volumen inicial de solución 1N de ácido sulfúrico y el volumen gastado de solución 1 N de hidróxido de sodio es el volumen de solución de ácido sulfúrico equivalente al $Mg(OH)_2$ en la porción de muestra tomada. Cada mL de solución 1 N de ácido sulfúrico equivale a 29.16 mg de $Mg(OH)_2$. Límite: Contiene no menos del 95 por ciento y no más del 100.5 por ciento de $Mg(OH)_2$.

DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA

1. Colocar sobre una superficie plana y lisa, malla de acero inoxidable, en el orden indicado:

- | | |
|-------------------|----------------|
| a). Base | f) Malla No 30 |
| b). Malla No. 100 | g) Malla No 20 |
| c). Malla No. 80 | h) Malla No 12 |
| d). Malla No. 60 | i) Tapa |
| e). Malla No 40 | |



2. Pesar 100 g de muestra, equivalente al 100 % de la masa
 3. Colocar la muestra sobre la malla No. 12, tapar.
 4. Deslizar en forma vertical, de modo uniforme durante 10 minutos
 5. Pesar la cantidad de polvo retenido en cada una de las mallas.
 6. Expresar los resultados en porciento bajo el siguiente formato
- | | | | |
|-------|-------|-------|-----------------------|
| RM 12 | RM 40 | RM 80 | RM: Retenido en malla |
| RM 20 | RM 60 | RM100 | |
7. Determinar el tamaño de partícula a partir del número de malla que retuvo mayor cantidad de polvo. **(19)**

2.2. Compatibilidad principio activo-excipiente

Pesar 0.5 g de hidróxido de magnesio, 0.5 g de excipiente y 1 mL de agua destilada. Transferir a un frasco vial. Tapar frasco vial. Colocar frascos a 20 °C, 40 °C, 50°C, 60 °C. Verificar la compatibilidad principio activo-excipiente por medio de cromatografía en capa fina, utilizando como sistema de elución una mezcla de metanol:acetona (1:1), como fase estacionaria sílica gel 60 GF₂₅₄ y como sistema de revelado una cámara con luz ultravioleta a una longitud de onda de 254 nm, una vez por semana durante un mes.



Excipientes:

Viscosante, suspensor

Carbopol 934P NF

Carbopol 974P NF

Carbopol 971P NF

Conservadores

Metilparabeno

Propilparabeno

Cosolvente

Propilenglicol

Edulcorantes

Aspartamo

Azúcar

Saborizante

Sabor menta

2.3. Estabilidad del principio activo

2.3.1. Estabilidad química

a) Hidrólisis alcalina

Introducir 0.5 g de hidróxido de magnesio en un tubo de ensayo, posteriormente adicionar 10 mL de solución al 10 % de hidróxido de sodio m/v y agitar cuidadosamente. Introducir la muestra en la estufa a 60 °C durante 30 minutos. **(21)** Verificar si hay reacción por medio de cromatografía en capa fina, utilizando como sistema de elución mezcla de metanol acetona (1:1), como fase estacionaria sílica gel 60 GF₂₅₄ y como sistema de revelado una cámara con luz ultravioleta a una longitud de onda de 254 nm.



b) Hidrólisis ácida

Introducir 0.5 g de hidróxido de magnesio en un tubo de ensayo, adicionar 10 mL de solución al 10 % v/v de ácido clorhídrico, agitar cuidadosamente. Introducir la muestra en la estufa a 60 °C durante 30 minutos. **(21)** Verificar si hay reacción por medio de cromatografía en capa fina, utilizando como sistema de elución mezcla de metanol acetona (1:1) y como fase estacionaria sílica gel 60 GF₂₅₄ y como sistema de revelado una cámara con luz ultravioleta a una longitud de onda de 254 nm.

c) Oxidación

Introducir 0.5 g de hidróxido de magnesio en un tubo de ensayo, adicionar 10 mL de peróxido de hidrógeno (30.5 %). Introducir la muestra en la estufa a 60 °C durante 30 minutos. **(21)** Verificar si hay reacción de oxidación, por medio de cromatografía en capa fina, utilizando como sistema de elución mezcla de metanol acetona (1:1), como fase estacionaria sílica gel 60 GF₂₅₄ y como sistema de revelado una cámara con luz ultravioleta a una longitud de onda de 254 nm.



d) Reducción

Introducir 0.5 g de hidróxido de magnesio en un tubo de ensayo, adicionar 0.5 g de zinc y 10 mL de agua. Introducir la muestra en la estufa a 60 °C durante 30 minutos. **(21)** Verificar si existe reducción, del principio activo por medio de cromatografía en capa fina, utilizando como sistema de elución mezcla de metanol:acetona (1:1), como fase estacionaria sílica gel 60 GF₂₅₄ y como sistema de revelado una cámara con luz ultravioleta a una longitud de onda de 254 nm.

2.3.2. Estabilidad física

Dispensar 0.5 g de hidróxido de magnesio en 1 mL de agua destilada en 40 viales. Introducir 10 viales en la estufa de 40 °C, 10 viales en la estufa de 50 °C, 10 viales en la estufa de 60 °C y 10 viales en la estufa en la cámara de luz. Verificar por duplicado para cada condición, la estabilidad del hidróxido de magnesio por medio de cromatografía en capa fina, utilizando como sistema de elución mezcla metanol:acetona (1:1), como fase estacionaria sílica gel 60 GF₂₅₄ y como sistema de revelado una cámara con luz ultravioleta con longitud de onda a 254 nm, una vez por semana durante un mes y una vez al segundo mes. **(22)**



2.4. Formulaciones propuestas

Tabla III. Formulaciones propuestas

Excipiente gramos/100mL	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Hidróxido de magnesio	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Carbopol 934P NF	0.3	-	-	0.5	-	-	1	-	-
Carbopol 974P NF	-	0.3	-	-	0.5	-	-	1	-
Carbopol 971P NF	-	-	0.3	-	-	0.5	-	-	1
Metilparabeno	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
Propilparabeno	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
Propilenglicol	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Aspartamo	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
sabor menta	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
Agua destilada c.b.p.	100	100	100	100	100	100	100	100	100



2.5. Método de fabricación.

2.5.1. Para lote de 100 mL:

1. Adicionar el aspartamo, los parabenos, el propilenglicol a un vaso de precipitado de 250 mL que contenga 100 mL de agua destilada, calentar sobre una placa de calentamiento y mezclar hasta disolver completamente los conservadores. (Mezcla 1)
2. Transferir 50 mL de la mezcla 1 a un vaso. Adicionar el hidróxido de magnesio y homogenizar durante 10 minutos. (Mezcla 2)
3. Adicionar lentamente el Carbopol dentro de un vaso de precipitado de 250 mL que contenga 50 mL de la mezcla 1 y mezclar por medio de una barra magnética a una velocidad moderada hasta que la dispersión se encuentre libre de grumos. Neutralizar la dispersión de Carbopol con solución al 18 % de hidróxido de sodio para que el Carbopol adquiera mayor viscosidad
4. Transferir el gel de carbopol a un vaso. Adicionar la mezcla que contiene el hidróxido de magnesio (Mezcla 2) y mezclar para obtener una suspensión uniforme
5. Adicionar el sabor menta al producto terminado.



2.5.2. Para lote de 1 litro.

1. Adicionar el aspartamo, el metilparabeno, el propilparabeno y el propilenglicol a un vaso de acero inoxidable de 2 L. que contenga 1 L de agua destilada. Calentar sobre una placa de calentamiento y mezclar por medio de un Cafraño provisto con una propela de moño hasta disolver completamente los excipientes. (Mezcla 1)
2. Transferir 500 mL de la mezcla 1 a un vaso de acero inoxidable de 1 L. Tomar 100 mL de la mezcla 1 y transferirlos a un vaso. Adicionar 16 g de hidróxido de magnesio y homogenizar durante 10 minutos. Transferir esta mezcla a otro vaso de acero inoxidable de 1 L. Repetir cuatro veces más el paso anterior hasta haber homogenizado 80 g de hidróxido de magnesio. (Mezcla 2)
3. Adicionar lentamente el Carbopol dentro de un vaso de acero inoxidable de 1 L que contenga 500 mL de la mezcla 1 y mezclar con el Cafraño hasta obtener una dispersión libre de grumos
4. Neutralizar la dispersión de Carbopol con una solución al 18 % de hidróxido de sodio para que el Carbopol adquiriera mayor viscosidad



5. Adicionar la mezcla que contiene el hidróxido de magnesio (Mezcla 2) al vaso de acero inoxidable que contiene el gel de Carbopol y mezclar con el Caframo hasta obtener un producto uniforme.

6. Adicionar el sabor menta y mezclar.

2.6. Pruebas de control a las formulaciones finales.

Realizar las pruebas de control a las formulaciones finales.

- a) Aspecto
- b) pH
- c) Valoración
- d) Viscosidad
- e) Volumen de sedimentación
- f) Límites microbianos
- g) Velocidad de sedimentación

a) Aspecto. Vaciar un volumen de la muestra previamente agitada, a probetas limpias y secas, provistas de tapón y observar bajo una fuente de luz. El contenido debe vaciarse con fluidez y la suspensión debe ser de color blanco, opaca, libre de grumos y partículas extrañas. Después de 24 horas puede presentar ligera sedimentación que al agitarse debe reasuspenderse. **(20)**



b) pH. Llevar a cabo la medición del pH de la suspensión utilizando el método de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª edición **(20)**. El límite de pH es de 11.34.

c) Valoración. La suspensión de hidróxido de magnesio contiene por cada 100 g, no menos de 7 g y no más de 8.5 g de $Mg(OH)_2$. Realizar la valoración empleando el método de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª edición **(20)**.

d) Viscosidad. Realizar la prueba de viscosidad según el método de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª edición **(20)**.
Sin límites.

e) Volumen de sedimentación. Medir el volumen de llenado inicial. A las 24 hr medir el volumen final. Calcular el volumen de sedimentación por medio de la siguiente fórmula:

$$V = \frac{\text{Volumen final}}{\text{Volumen inicial}}$$

El límite de volumen de sedimentación es cercano a la unidad **(3)**



f) Límites microbianos. Realizar la prueba utilizando el método de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7^a ed. **(20)**

La muestra no debe contener más de 100 UFC/mL de mesofílicos aerobios, y no más de 10 UFC/mL de hongos y levaduras.

g) Velocidad de sedimentación. Agitar y vaciar la suspensión en una probeta graduada de 100 mL. Dejar reposar la suspensión durante 24 horas y posteriormente, medir la distancia entre el origen y el volumen de sedimento formado. Sin límites. **(8)**



VIII. RESULTADOS.

1. Caracterización del principio activo.

Tabla IV. Caracterización del hidróxido de magnesio

Prueba	Límites	Resultado	Bibliografía
Aspecto	Polvo fino blanco amorfo e inodoro	Cumple con el límite	F E U M. 6ª ed.
Ensayo de identidad	Las soluciones de sales de magnesio en presencia de cloruro de amonio no precipitan. Al adicionar SR de carbonato de amonio y SR de fosfato de sodio se produce un precipitado blanco insoluble en sol 6N de hidróxido de amonio	Cumple con el límite Cumple con el límite	F E U M. 6ª ed.
Solubilidad	Soluble en ácidos diluidos Casi insoluble en agua	Cumple con los límites	F E U M 6ª ed
Valoración	Contiene no menos del 95 % y no más del 100.5 % de $Mg(OH)_2$	Contiene 100.3 % de $Mg(OH)_2$	F E U M 6ª ed.
Distribución del tamaño de partícula	0.149 mm (malta No. 100)	Cumple con el límite	Remington's Ciencias Farmacéuticas 16ª ed



2. Compatibilidad principio activo-excipiente

Tabla V. Compatibilidad del hidróxido de magnesio con los excipientes.

Excipiente	Semana 1				Semana 2				Semana 3				Semana 4			
	20°C	40°C	50°C	60°C												
Carbopol 934P NF	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Carbopol 974P NF	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Carbopol 971P NF	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Aspartamo	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Azúcar	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Propilenglicol	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Propilparabeno	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Metilparabeno	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Sabor menta	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Donde:

+ . El hidróxido de magnesio es compatible con el excipiente.

3. Estabilidad Física del principio activo.

Tabla VI. Estabilidad física del hidróxido de magnesio

Condición	Semana 1		Semana 2		Semana 3		Semana 4		Mes 2	
	M1	M2	M1	M2	M1	M2	M1	M2	M1	M2
0°C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0°C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0°C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
uz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

onde

- No se produce degradación del hidróxido de magnesio



4. Estabilidad Química del principio activo.

Tabla VII. Estabilidad química del hidróxido de magnesio

Condición	Resultado
Hidrólisis alcalina NaOH 10 % m/v	-
Hidrólisis ácida HCl 10 % v/v	-
Oxidación H ₂ O ₂ (30.5 %)	-
Reducción Zn	-

Donde

- : No se produce la degradación del hidróxido de magnesio.

5. Resultados de la Formulación.

De las formulaciones propuestas en la Tabla No. III las que presentaron mejor aspecto físico fueron las siguientes

La formulación No. 4 que contenía Carbopol 934P NF (0.5 g)

La formulación No. 5 que contenía Carbopol 974P NF (0.5 g).

La formulación No. 9 que contenía Carbopol 971P NF (1 g)



Posteriormente, como las formulaciones 4 y 5 presentaban poca viscosidad se procedió a aumentar la cantidad de Carbopol 934P NF y Carbopol 974P NF a 0.6 g. De estas dos formulaciones se eligió la que contenía Carbopol 934P NF, ya que tenía una viscosidad adecuada, no tenía grumos y presentaba ligera sedimentación después de 24 h.

Posteriormente se procedió a fabricar dos lotes de 1 L de cada una de las formulaciones que contenía 6 g de Carbopol 934P NF y 10 g de Carbopol 971P NF para verificar la reproducibilidad en el aspecto entre el lote de 100 mL y el lote de 1 L.

El primer lote fabricado, para la suspensión que contenía Carbopol 971P NF presentaba una viscosidad muy alta por lo que se fabricaron varios lotes hasta encontrar que la concentración de 5 g de Carbopol 971P NF fuera la adecuada.

Por último se fabricaron 3 lotes de cada una de las formulaciones finales siguientes **(Tabla VIII)**:

**Tabla VIII. Formulaciones finales.**

Excipiente	Formulación A	Formulación B
Hidróxido de magnesio	80 g	80 g
Carbopol 934P NF	6 g	-
Carbopol 971P NF	-	5 g
Propilenghcol	50 g	50 g
Metiparabeno	2g	2 g
Propilparabeno	0.4 g	0.4 g
Aspartamo	4 g	4 g
Sabor menta	2 g	2 g
Agua destilada	1000 mL	1000 mL

Se realizaron las pruebas de control a los lotes de cada una de las formulaciones anteriores. Los lotes que presentaron mejores resultados fueron el lote 1 para la formulación A y el lote 2 para la formulación B.

**Tabla IX. Resultados de las pruebas de control de la formulación****A. Lote No. 1.**

Prueba	Límites	Resultados	Bibliografía
Aspecto	Suspensión de color blanco, libre de grumos y partículas extrañas. Presenta ligera sedimentación después de 24 hr que al agitarse debe resuspenderse.	1) Cumple con el límite. 2) Cumple con el límite 3) Cumple con el límite.	F E U M 7 ^a ed
Valoración	Contiene por cada 100 g; no menos de 7 g y no más de 8.5 g de Mg(OH) ₂	Contiene por cada 100g $\bar{x} = 6.86$ g Mg(OH) ₂ $s = 0.2622$ C.V. = 3.82 %	F E U M 7 ^a ed
pH	11.34	$\bar{x} = 11.26$ $s = 0.3857$ C.V. = 2.98 %	-
Viscosidad 6 rpm; aguja 4 Brookfield DVII	Sin límites	1) 2178 cP	-
Volumen de Sedimentación	Cercano a la unidad	$\bar{x} = 0.88$ $s = 0.1317$ C.V. = 14.96 %	Remington's C. Farmacéuticas
Límites microbianos	No más de 100 UFC/mL de mesófilos aerobios y No más de 10 UFC/mL de hongos y levaduras	1) Mesófilos aerobios 0 UFC/mL Hongos y levaduras. 0 UFC/mL 2) Mesófilos aerobios 0 UFC/mL Hongos y levaduras 0 UFC/mL	F. E. U. M 7 ^a ed
Velocidad de sedimentación	Sin límites	$\bar{x} = 3.818 \times 10^{-4}$ cm/s $s = 3.337 \times 10^{-5}$ C.V. = 8.84 %	Pharmaceutical Dosage Forms Disperse systems Vol. 2



Tabla X. Resultados de las pruebas de control de la formulación B.

Lote No. 2.

Prueba	Límites	Resultados	Bibliografía
Aspecto	Suspensión de color blanco, libre de grumos y partículas extrañas. Presenta ligera sedimentación después de 24 hr que al agitarse debe resuspenderse	1) Cumple con el límite 2) Cumple con el límite 3) Cumple con el límite.	F.E.U.M 7ª ed.
Valoración	Contiene por cada 100 g, no menos de 7 g y no más de 8.5 g de $Mg(OH)_2$	Contiene por cada 100g $\bar{x} = 7.33$ g $Mg(OH)_2$ $s = 0.2947$ $C.V. = 4.0204\%$	F.E.U.M 7ª ed.
pH	11.34	$\bar{x} = 11.27$ $s = 0.4780$ $C.V. = 4.2413\%$	-
Viscosidad Aguja 3, 6 rpm Brookfield LV	Sin límites	1) 1700 cP	-
Volumen de Sedimentación	Cercano a la unidad	$\bar{x} = 0.85$ $s = 0.1549$ $C.V. = 18.22\%$	Remington's C Farmacéuticas
Límites microbianos	No más de 100 UFC/mL de mesófilos aerobios y No más de 10 UFC/mL de hongos y levaduras	1) Mesófilos aerobios. 1 UFC/mL Hongos y levaduras: 0 UFC/mL 2) Mesófilos aerobios 0 UFC/mL Hongos y levaduras 0 UFC/mL	F.E.U.M 7ª ed
Velocidad de sedimentación:	Sin límites	$\bar{x} = 8.911 \times 10^{-4}$ cm/s $s = 1.308 \times 10^{-1}$ $C.V. = 14.67\%$	Pharmaceutical Dosage Forms Disperse systems Vol 2



IX. ANÁLISIS DE RESULTADOS.

Con respecto a la caracterización del hidróxido de magnesio, los resultados de aspecto y ensayo de identidad corroboran que la materia prima cumple con las especificaciones para el hidróxido de magnesio (Tabla IV)

Los resultados de solubilidad en la tabla IV resaltan la utilidad que tienen las suspensiones para fármacos insolubles, como es el caso del hidróxido de magnesio.

A partir de los resultados de compatibilidad principio activo-excipiente (Tabla V), se puede observar que no existe incompatibilidad entre el hidróxido de magnesio y las resinas de Carbopol, debido a que los Carbopoles solamente son incompatibles con altas concentraciones de electrólitos, polímeros catiónicos y ácidos fuertes. **(11)**

Con respecto al aspartamo (Tabla V), este es compatible con el hidróxido de magnesio, ya que el aspartamo solamente es incompatible con fosfato dibásico de calcio y con estearato de magnesio. **(11)** Se observó degradación del aspartamo en la primer semana a las temperaturas de 40 °C y 60 °C



El hidróxido de magnesio es compatible con los conservadores metil y propil parabenos (Tabla V), porque se ha reportado que estos solamente son incompatibles con surfactantes no iónicos. **(11)**

El hidróxido de magnesio es compatible con el propilenglicol, ya que, éste último solamente es incompatible con agentes oxidantes, como permanganato de potasio. (Tabla V)

No se observó incompatibilidad entre el hidróxido de magnesio y el sabor menta (Tabla V), debido a que se ha reportado que este último es incompatible con permanganato de potasio, fenol, resorcinol, timol, trióxido de cromo y B-naftol. **(23)**

Los resultados de estabilidad física (Tabla VI) muestran que no se produce degradación del hidróxido de magnesio en las condiciones de temperatura propuestas. Por lo tanto, el hidróxido de magnesio es estable

De acuerdo a los resultados de la estabilidad química, el hidróxido de magnesio no sufre hidrólisis alcalina ni hidrólisis ácida debido a que el hidróxido de magnesio es insoluble en agua, por lo tanto no se disocia. (Tabla VII)



No se observó oxidación del hidróxido de magnesio con peróxido de hidrógeno (Tabla VII), porque la oxidación del hidróxido de magnesio involucraría pasar de Mg^0 a Mg^{+2} , por lo tanto, no hay reacción.

No se produce reducción del hidróxido de magnesio (Tabla VII), porque el E° de oxidación para Mg/M^{+2} es 2.34 y el E° de oxidación para Zn/Zn^{+2} es 0.762, de esta manera, Mg tiene una mayor tendencia a pasar a Mg^{+2} que Zn tiende a pasar a Zn^{+2} . **(24)**

En los resultados de formulación, en la etapa de selección de las formulaciones propuestas (Tabla III), se aumentó la cantidad tanto de Carbopol 934P NF (formulación 4) como la de Carbopol 974P NF (formulación 5) de 0.5 g a 0.6 g para mejorar la viscosidad, ya que, según la ley de Stokes, la velocidad de sedimentación es función inversa de la viscosidad, es decir, a mayor viscosidad, menor velocidad de sedimentación de las partículas.

De las formulaciones 4 y 5, se seleccionó la formulación 4 con 0.6 g de Carbopol 934P NF porque tenía una viscosidad adecuada, no tenía grumos y presentaba un volumen de sedimentación alto, es decir, estaba floculada. En contraste, la formulación 5 con Carbopol 974P NF tenía grumos y presentaba un volumen de sedimentación bajo con empastamiento.



La presencia de grumos, se debió a una mala homogenización del hidróxido de magnesio en el homogenizador Virtis. El volumen de sedimentación bajo, se debió a un rompimiento de la estructura del Carbopol 974P NF, debido a una alta velocidad de mezclado en el homogenizador Virtis

En las pruebas de control para las formulaciones A (lote 1) y B (lote 2) (Tabla VIII), el aspecto físico concuerda con el límite establecido, ya que ambos lotes, presentaron ligera sedimentación, debido al alto valor de rendimiento de los Carbopoles (Tablas IX y X).

Con base a los resultados obtenidos en la valoración del hidróxido de magnesio en las formulaciones A y B, se puede observar que la formulación A con 6 g de Carbopol 934P NF, no cumple con el límite establecido por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª edición, por lo tanto el lote 1 se rechaza

Con lo que respecta al pH (Tablas IX y X), este fue alto debido a que la neutralización ioniza a los Carbopoles y genera cargas negativas a lo largo de la estructura de los polímeros. A partir de lo anterior, es necesario controlar el pH porque la eficiencia de los Carbopoles disminuye fuera del rango de pH 6-11

Con respecto a la prueba de viscosidad, se observaron en ambas formulaciones (A y B), dos tipos de flujo. Plástico y tixotrópico. El flujo plástico, está caracterizado por una disminución de la viscosidad al aumentar la velocidad y requiere una mínima cantidad de fuerza para iniciar el movimiento.

El Flujo tixotrópico, está caracterizado por una disminución de la viscosidad al aumentar la fuerza, seguido por un recobro gradual cuando la fuerza es removida **(10)**

A partir de los resultados del volumen de sedimentación, en ambas formulaciones, éste fue alto y cercano a la unidad, lo que indica que ambas formulaciones son floculadas. (Tablas IX y X)

Al analizar los resultados de velocidad de sedimentación, se puede observar, que ésta fue baja en ambas formulaciones, debido al alto valor de rendimiento que poseen los Carbopoles al suspender fármacos insolubles (Tablas IX y X)

De acuerdo a todo lo anterior, al final se obtuvo una formulación de una suspensión de hidróxido de magnesio que cumple con las especificaciones de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª edición y que contiene Carbopol 971P NF como agente suspensor.



X. CONCLUSIONES.

1) Mediante el estudio de preformulación, se caracterizó al hidróxido de magnesio y se establecieron los excipientes utilizados en las formulaciones propuestas

2) Mediante el estudio de formulación, se obtuvo una suspensión de hidróxido de magnesio que contiene Carbopol 971P NF como agente suspensor, y que cumple con las especificaciones de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª edición

3) El uso de los Carbopoles en las suspensiones, tiene gran utilidad porque proporcionan viscosidad y altos valores de rendimiento al suspender fármacos insolubles y eliminar el problema de sedimentación



XI. SUGERENCIAS.

1) Introducir en la formulación B una solución amortiguadora de hidroxilamina para mantener el pH de la suspensión a 7.

2) Volver a fabricar lotes de 1 L que contengan 6 g de Carbopol 934P NF y realizar las pruebas de control.

3) Realizar la validación del método analítico para la cuantificación del hidróxido de magnesio en la suspensión que contiene Carbopol 971P NF

4) Realizar la prueba de efectividad de los conservadores para la formulación B, según la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª edición.

5) Someter el producto a un estudio de estabilidad acelerada de acuerdo con la NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-073-SSA1-1993, ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS para medicamentos con fármacos conocidos a las condiciones siguientes:

Formas farmacéuticas líquidas y semisólidas a $40^{\circ} \text{C} \pm 2^{\circ} \text{C}$ a humedad ambiente durante 30, 60 y 90 días

Todas las formas farmacéuticas $30^{\circ} \text{C} \pm 2^{\circ} \text{C}$ al inicio y 90 días



XII. ANEXOS.

PROPIEDADES DE EXCIPIENTES.

a) Carbopol.

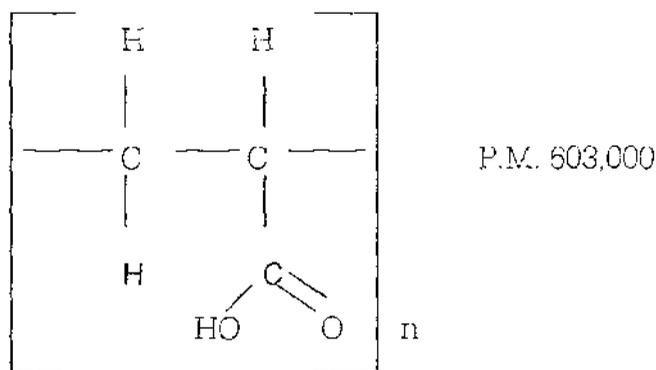


Figura 10. Fórmula estructural de Carbopol.

Descripción. Polvo blanco, higroscópico, ácido y con un olor característico

Propiedades. El pH de una dispersión al 1 % de Carbopol en agua es aproximadamente de 3. Los Carbopoles son solubles en agua, alcohol y glicerina. Los compuestos que neutralizan a los Carbopoles son los siguientes: Hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, bicarbonato de sodio, bórax, aminoácidos, aminas polares.



Los Carbopoles son higroscópicos

Gravedad específica. 1.4

Contenido de humedad en el equilibrio (20 °C y 40 % HR): 8.0%

Viscosidad: Carbopol 934P NF y Carbopol 974P NF (0.5 %) es de 29,400 cP. Carbopol 971P NF (0.5 %) es de 4000-11,000 cP.

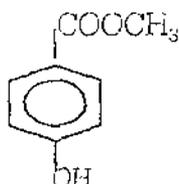
Estabilidad. Los polvos de Carbopoles, no permiten el crecimiento de hongos y levaduras; sin embargo, los microorganismos crecen en dispersiones acuosas sin conservadores. Las dispersiones mantienen su viscosidad en almacenamiento durante periodos prolongados a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas cuando son almacenados sin luz. Ciertos conservadores, como ácido benzoico, benzoato de sodio y cloruro de benzalconio causan una disminución en la viscosidad de las dispersiones de Carbopoles.

Incompatibilidad. Los Carbopoles son incompatibles con fenol, polímeros catiónicos, ácidos fuertes y altas concentraciones de electrólitos. La exposición a la luz causa oxidación, lo cual es reflejado en una disminución en la viscosidad.



Toxicología. No se han reportado reacciones alérgicas en humanos después de la administración tópica de dispersiones de Carbopol. Los Carbopoles son muy irritantes en contacto con los ojos **(11)**

b) Metilparabeno



P.M. 152.15

Figura 11. Fórmula estructural de metilparabeno

Descripción. Polvo blanco, inoloro con un sabor ligeramente quemante.

Propiedades.

Solubilidad:

Disolvente	Solubilidad (g/100 g disolvente)
Agua	0.25
Metanol	59
Propilén glicol	22
Glicerina	1.7
Éter etílico	23



pKa: 8.4 (22 °C)

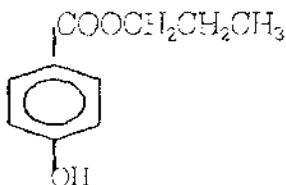
Estabilidad. El metilparabeno debe ser almacenado en un recipiente bien cerrado. Las soluciones acuosas a pH 3.6 pueden ser esterilizadas a 120 °C durante 20 minutos sin descomposición.

Incompatibilidad. Las propiedades antimicrobianas del metilparabeno son reducidas en la presencia de surfactantes no iónicos como Tween 80. Se ha reportado adsorción del metilparabeno por plásticos. En general, botellas de polietileno de alta y baja densidad no adsorben al metilparabeno. El metilparabeno es decolorado en presencia de hierro y está sujeto a hidrólisis por bases débiles y ácidos fuertes.

Toxicología. En ocasiones raras el metilparabeno puede inducir respuestas alérgicas. No se ha reportado alergia por la ingesta de metilparabeno. La toxicidad oral del metilparabeno es baja. **(11)**



c) Propilparabeno.



P.M. 180.20

Figura 12. Fórmula estructural de propilparabeno

Descripción. Polvo blanco, cristalino, inodoro, sin sabor.

Propiedades.

Solubilidad: Muy ligeramente soluble en agua (0.05 % m/v a 25 °C; 0.3 % m/v a 80 °C); fácilmente soluble en etanol (50 % m/v), propilenglicol (25 % m/v), acetona y éter; moderadamente soluble en benceno y tetracloruro de carbono, ligeramente soluble en grasas y aceites

Índice de refracción: 1.5049 (a 14 °C)

Gravedad específica: 1.232 a 14 °C

Estabilidad. El propilparabeno debe almacenarse en recipientes bien cerrados. Las soluciones acuosas a pH 3-6 pueden ser esterilizadas a 120 °C durante 20 minutos sin descomposición.



Propiedades.

pH = 4-6.5 (0.8 % m/v)

Punto de fusión 246-247 °C

Solubilidad: Ligeramente soluble en etanol (95 %), parcialmente soluble en agua. La solubilidad aumenta al incrementar la temperatura y a pH más ácido.

Estabilidad. El aspartamo, es estable en condiciones secas. En la presencia de humedad, ocurre hidrólisis para formar los productos de degradación L-aspartil L-fenilalanina y 3-bencil-6-carboximetil-2,5-dicetopiperazina. La estabilidad en soluciones acuosas ha sido incrementada por la adición de ciclodextrinas y por polietilén glicol 400 a pH 2.

La degradación del aspartamo ocurre también durante calentamiento prolongado.

Incompatibilidad. El aspartamo es incompatible con fosfato dibásico de calcio y con estearato de magnesio.

Toxicología. El uso del aspartamo ha provocado preocupación debido a la formación de los metabolitos tóxicos fenilalanina y ácido aspártico. De estos, solamente la fenilalanina es producida en cantidades suficientes, a niveles normales de consumo de aspartamo.



Se recomienda que la ingesta de aspartamo sea evitada por pacientes con fenilcetonuria.

Se han reportado varios efectos adversos, después del consumo de aspartamo, particularmente en personas que ingieren grandes cantidades de bebidas endulzadas con aspartamo. Los efectos adversos incluyen: dolores de cabeza, pérdida de la memoria, síntomas gastrointestinales y dermatológicos (11)

e) Propilenglicol.

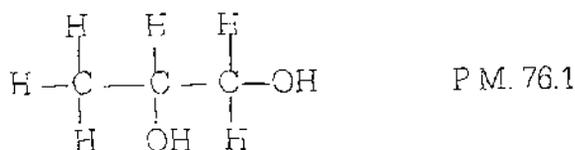


Figura 13. Fórmula estructural de propilenglicol

Descripción: Líquido viscoso, incoloro, inodoro con un sabor dulce y ligeramente agrio

Propiedades.

Punto de ebullición: 188 °C

Índice de refracción: n_D^{20} 1.4324



f) Mentol.

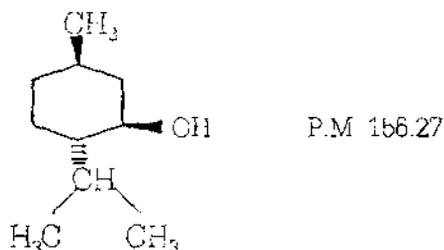


Figura 14. Fórmula estructural de mentol

Descripción. El mentol racémico es una mezcla de partes iguales de los isómeros (1R,2S,5R) y (1S,2R,5S) del mentol. Es un polvo cristalino, incoloro, con un olor y sabor característicos.

Propiedades.

Punto de fusión. 34-36 °C

Índice de refracción: n_D^{20} 1.4615

Solubilidad. Muy soluble en etanol (95 %), cloroformo y éter, muy ligeramente soluble en glicerina; prácticamente insoluble en agua

Estabilidad. El mentol debe almacenarse en un recipiente bien cerrado a una temperatura que no exceda de 25 °C, debido a que este se sublima fácilmente.



Incompatibilidad. Incompatible con B-naftol, butilcloral, trióxido de cromo, fenol, permanganato de potasio, resorcinol y timol.

Toxicología. La inhalación o ingestión de grandes cantidades pueden ocasionar reacciones adversas tales como: ataxia y depresión del sistema nervioso central. **(23)**



XIII. BIBLIOGRAFIA

- 1.** Loebí S. Manual de Farmacología. México. Limusa, 1991: 747-752.
- 2.** Berardi R. Handbook of Nonprescription Drugs. 11ª edición U.S.A. American Pharmaceutical Association, 1996. 204-212.
- 3.** Remington 's. Ciencias Farmacéuticas. 16ª edición. Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1980: 306-316
- 4.** Kayes JB. Microelectrophoretic Properties. Journal of Pharmacy & Pharmacology. 1977; 29: 163-168
- 5.** Tempio JS, Zatz JL. Flocculation Effect of Xanthan Gum in Pharmaceutical Suspensions. Journal of Pharmaceutical Sciences. 1980, 69: 1209-1214.



- 6.** Kayes JB. Relation between Zeta Potential, Sedimentation Volume and Suspension Stability. *Journal of Pharmacy & Pharmacology*. 1977; 29: 199-204.
- 7.** Illig KJ, Mueller RL, Ostrander KD. Use of Microfluidizer Processing for Preparation of Pharmaceutical Suspensions *Pharmaceutical Technology*. 1996; 10:78-88.
- 8.** Herbert AL, Rieger MM, Banker SG. *Pharmaceutical Dosage Forms. Disperse systems*. New York: Marcel Dekker Inc., 1989: Vol.2: 90,91.
- 9.** BFGoodrich. Carbopol. The Proven Polymers in Pharmaceuticals. *Formulating Oral Suspensions U.S.A.* BFGoodrich Speciality Chemicals, 1994: 1-4
- 10.** BFGoodrich. Carbopol. Flow and Suspension Properties. USA: BFGoodrich Speciality Chemicals, 1994. 1-13



- 11.** Wade A, Sélier JP Handbook of Pharmaceutical Excipients. 2^a ed London. The Pharmaceutical Press London, 1994: 21,22.
- 12.** Block SS Desinfection, Sterilization, and Preservation. 2^a ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1977 761,762.
- 13.** Martindale. The Extra Pharmacopeia. 28^a ed. London. The Pharmaceutical Press, 1983: 1281, 1282.
- 14.** American Pharmaceutical Association. Handbook of pharmaceutical Excipients U.S.A.. The Pharmaceutical Society of Great Britain, 1986: 24, 25; 116, 117; 184, 185; 244, 245.
- 15.** Prickett PS, Murray HL, Mercer NH. Potentiation of preservatives (Parabens) in Pharmaceutical Formulations by Low Concentrations of Propylen glicol. J. of Pharm. Sci. 1961, 50 316-320.



- 16.** Pérez VA. Suspensiones. México. Asociación Farmacéutica Politécnica, 1984: VIII31-VIII34.
- 17.** Román F. Innovación y Desarrollo de Medicamentos. México: Asociación Farmacéutica Mexicana, 1990: 241-253; 271-274.
- 18.** S.S. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 6ª ed. México: Comisión Permanente de los Estados Unidos Mexicanos, 2000. 747,748.
- 19.** Helman J. Farmacotecnia; Teórica y Practica. México: CECSA, 1981: 1173-1178
- 20.** S.S. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 7ª ed. México: Comisión Permanente de los Estados Unidos Mexicanos, 2000. 312-319, 398-404, 332-334
- 21.** Connors A., Amidon L. Chemical Stability of Pharmaceuticals U.S.A. John. Wiley & Sons, 1980: 63-70, 80-86.



- 22.** S.S Norma Oficial Mexicana 073-SSA1-1993, Estabilidad de Medicamentos. Diario Oficial. 1996: b9 66
- 23.** Kibbe A Handbook of Pharmaceutical Excipients. 3^a ed. U.S.A.: Pharmaceutical Press, 2000. 334,335; 442,443.
- 24.** Benson W. Cálculos químicos. México. Editorial Limusa, 1992: 276, 277.