



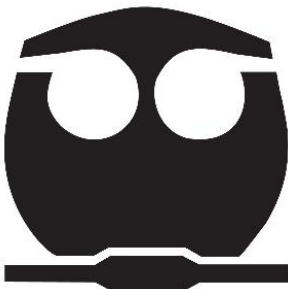
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

**DISEÑO, DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE SUSPENSIONES
ANTIRREFLUJO A BASE DE ALGINATO DE SODIO**

TESIS

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

**PRESENTA:
JESÚS DANIEL CEBALLOS ESPINOSA**



CIUDAD DE MÉXICO

2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: AMADOR GONZALEZ ENRIQUE

VOCAL: Profesor: CAMPOS GONZALEZ TANIA

SECRETARIO: Profesor: LLERA ROJAS VIRIDIANA GISELA

1er. SUPLENTE: Profesor: ZAMORA SALAZAR VERONICA

2do. SUPLENTE: Profesor: ZURITA CRUZ AURORA ANAIS

SITIO DÓNDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Laboratorio de Tecnología Farmacéutica. Edificio “A”, Facultad de Química, Ciudad Universitaria, CDMX.

ASESOR DEL TEMA:

M. en C. Enrique Amador González

SUSTENTANTE:

Jesús Daniel Ceballos Espinosa

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	6
2. MARCO TEÓRICO	8
2.1 ALGINATO DE SODIO	8
2.2 GELIFICACIÓN IÓNICA	9
2.3 SUSPENSIONES	11
2.3.1 COMPOSICIÓN DE LAS SUSPENSIONES	12
• Principio activo	13
• Agente humectante	13
• Agente de suspensión	14
• Coloide protector	15
• Agente floculante.....	16
• Edulcorante.....	16
• Conservador	17
• Otros componentes empleados en la formulación de suspensiones.....	17
2.3.2 VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LAS SUSPENSIONES.....	19
2.3.3 FACTORES FISICOQUÍMICOS QUE AFECTAN LA ESTABILIDAD DE LAS SUSPENSIONES	20
2.3.3.1 FLOCULACIÓN Y DEFLOCULACIÓN.....	20
2.3.3.2 POTENCIAL ZETA	22

2.3.3.3 SEDIMENTACIÓN	24
2.3.3.4 TAMAÑO DE PARTÍCULA	25
2.3.3.5 VISCOSIDAD	26
3. OBJETIVOS	27
Objetivo general	27
Objetivos particulares	27
4. COMPOSICIÓN DE LOS SISTEMAS DISEÑADOS	28
5. MATERIALES Y MÉTODOS	30
5.1 MATERIAS PRIMAS	30
5.2 MATERIAL DE LABORATORIO	31
5.3 EQUIPO DE LABORATORIO	31
5.4 INSTRUMENTOS DE LABORATORIO	31
5.5 PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL	32
➤ Surtido y pesado de materias primas	32
➤ Fabricación de los sistemas	32
➤ Preparación de HCl 0.1 M	34
➤ Evaluación de los sistemas	34
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	35
• VISCOSIDAD	35
• pH DE LOS SISTEMAS	39
• TIEMPO DE FORMACIÓN DE LA Balsa	40

7. CONCLUSIÓN	42
8. REFERENCIAS	43

ÍNDICE DE IMÁGENES

Imagen 1. Lesiones en el revestimiento del esófago ocasionadas por la exposición constante al ácido gástrico (Lynch, 2022)	7
Imagen 2. Algas pardas (<i>Phaeophyceae</i>) de las que es extraído el alginato de sodio (Khanvilkar et al, 2020)	8
Imagen 3. Estructura del alginato de sodio y sus diversas conformaciones en bloque (Jadach et al, 2021)	9
Imagen 4. Modelo “Caja de Huevo” que ilustra la distribución de los bloques G y M del alginato de sodio en presencia de Ca^{2+} (Avendaño et al, 2013)	10
Imagen 5. Acomodo estructural del Ca^{2+} en el modelo de “Caja de Huevo” (Choski, 2015).....	11
Imagen 6. Modelo electrostático de floculación. A) Defloculación, B) Floculación y C) Defloculación (Ofner y Schnaare, 2020).....	21
Imagen 7. Esquema del potencial zeta (Recuperada de Coriolis Pharma. Zeta potencial [Internet], 2023).....	23
Imagen 8. Secuencia de formación de la balsa (Laboratorio de tecnología farmacéutica, 2023).....	35

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es un trastorno gastrointestinal que se desarrolla a partir de la exposición continua del esófago al ácido gástrico provocando, como se muestra en la **Imagen 1**, la irritación e inflamación del revestimiento que posee (Khanvilkar et al, 2020). En México gran parte de la población sufre este trastorno o ha experimentado en algún momento de su vida la regurgitación del ácido gástrico, entre una de las causas se puede encontrar la alta ingesta de irritantes y grasas que conforman la dieta de la población. Sobre la base de los resultados obtenidos en una encuesta nacional realizada con base en los síntomas gastrointestinales en México (SIGAME), se encontró que, en población abierta mexicana, la frecuencia de pirosis y/o regurgitaciones al menos una vez por semana es del 12.1% en quienes presentan los síntomas todos los días y del 49.1% en quienes los presentan al menos una vez al mes. En este estudio se concluye que la ERGE es una enfermedad con una alta prevalencia en nuestro país, que se presenta con pirosis como principal síntoma, y la presencia de sabor amargo en la boca. (Huerta-Iga, 2015)

El tratamiento generalmente está dirigido a la neutralización del ácido gástrico y a la supresión de la producción o secreción del ácido gástrico (Khanvilkar et al, 2020), actualmente existe otra alternativa que se ha desarrollado la cual tiene como objetivo el minimizar la exposición del esófago al efecto irritante del ácido mediante agentes formadores de balsas que en combinación con otros excipientes conforman una suspensión antirreflujo. (Chhanda J. et al, 2007)

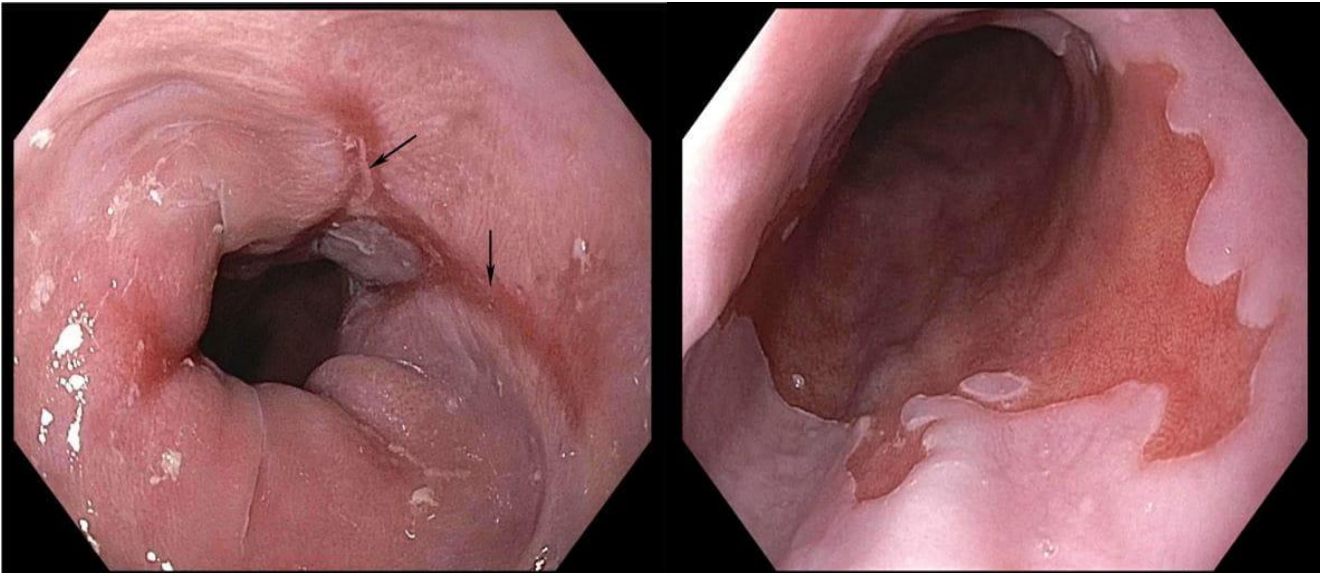


Imagen 1. Lesiones en el revestimiento del esófago ocasionadas por la exposición constante al ácido gástrico (Lynch, 2022)

A diferencia de otras clases terapéuticas para el tratamiento de la ERGE, la acción beneficiosa debida a las preparaciones antirreflujo de este tipo es una función de la formulación completa y no de un solo agente terapéutico, que incluye agentes formadores de balsas, agentes productores de gas (dióxido de carbono) y antiácidos, que actúan en conjunto para obtener una balsa. (Chhanda J. et al, 2007)

La propiedad formadora de balsas de esta clase se atribuye a los agentes capaces de formar una capa gelatinosa y viscosa en contacto con el contenido gástrico o que pueden mantener su estructura viscosa en presencia de ácido gástrico, si ya está formado. Estos son los polímeros que producen soluciones viscosas en medio acuoso. (Chhanda J. et al, 2007). El ácido algínico y los alginatos son los agentes formadores de balsas más comúnmente empleados en las preparaciones antirreflujo (Malmud et al, 1979)

Una característica igualmente importante de una balsa es su flotación sobre el contenido del estómago, lo que le ayuda a alcanzar una posición deseada para exhibir su función de barrera. Se logra mediante la inclusión de agentes productores de gas (dióxido de carbono) en la formulación. Estos son principalmente bicarbonatos, que reaccionan con el ácido gástrico para liberar dióxido de carbono, que queda atrapado dentro de la capa de polímero viscoso e insoluble, impartiendo así flotabilidad a la capa de polímero formada. (Chhanda J. et al, 2007)

2. MARCO TEÓRICO

2.1 ALGINATO DE SODIO

El alginato es un copolímero que se encuentra en la pared celular de las algas marinas pardas (*Phaeophyceae*) como las que se muestran en la **Imagen 2**, se presentan como sales de diferentes metales, principalmente sodio y calcio. Como ya se mencionó anteriormente, el alginato de sodio forma un gel que se convierte en la estructura que da fuerza, resistencia y estabilidad a la barrera física que evita el paso del ácido gástrico hacia el esófago. (Essa et al, 2021)



Imagen 2. Algas pardas (*Phaeophyceae*) de las que es extraído el alginato de sodio (Khanvilkar et al, 2020)

La **Imagen 3** muestra la estructura de este biopolímero no ramificado conformado por monómeros de ácido 1,4-β-D-manurónico (M) y ácido 1,4-α-L-gulurónico (G) y puede tener una composición en bloques heterogéneos (MMMM y GGGG) o bloques homogéneos (GMGM). Sus funciones biológicas en las algas son de tipo estructural y de intercambio iónico. El alginato enriquecido en ácido polimanurónico se encuentra en el tejido de la pared celular joven y/o en las regiones intercelulares, mientras que el alginato rico en poligulurónico se encuentra en la pared celular (Arunkumar, 2017)

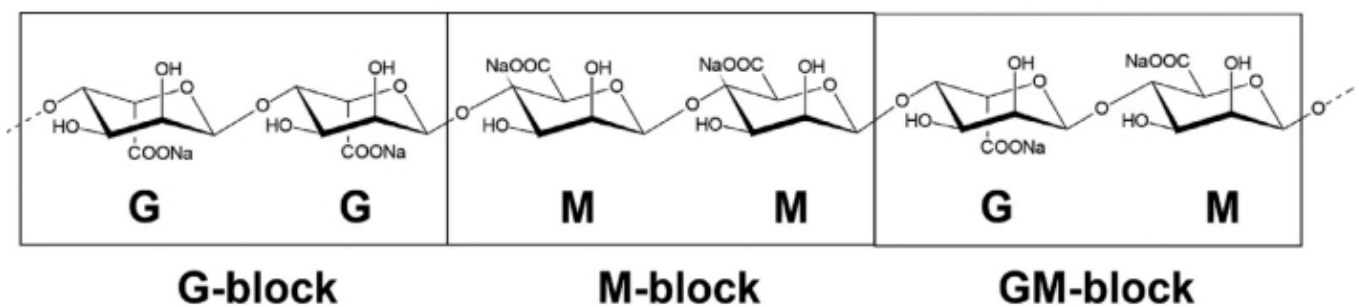


Imagen 3. Estructura del alginato de sodio y sus diversas conformaciones en bloque (Jadach et al, 2021)

2.2 GELIFICACIÓN IÓNICA

La propiedad de gelificación del alginato surge de la disponibilidad de muchos grupos hidroxilo y carboxílicos libres. Esto le da al alginato su naturaleza polielectrolítica. La propiedad de gelificación activada por iones del alginato, que es su capacidad para formar redes supramoleculares a través de la interacción electrostática, es una de sus principales propiedades biofuncionales. La propiedad de formación de gel del alginato está impulsada por la presencia de un catión divalente que induce la asociación de secciones helicoidales de las cadenas poliméricas a través de zonas de conexión. A pesar de la variedad de cationes, el calcio (Ca^{2+}) es el ión reticulante más utilizado para producir gel debido a su baja toxicidad y amplia disponibilidad (Essa et al, 2021)

Factores que influyen en la resistencia de la balsa, incluyen la presencia o ausencia de cationes específicos. Los estudios revelaron que los iones de calcio aumentan la resistencia de la balsa (Davies et al, 1994), mientras que la adición de iones de aluminio, un componente común de muchas formulaciones antiácidas reduce la resistencia de la balsa en sistemas a base de alginato (Washington et al, 1986). La capacidad de los iones de calcio para aumentar la resistencia de la balsa se atribuye a su capacidad para entrecruzar polímeros de ácido algínico, lo que permite que el gel forme una estructura de "huevera", la cual es posible apreciar en la **Imagen 4**, que tiene una gran resistencia inherente (Davis et al, 1994)

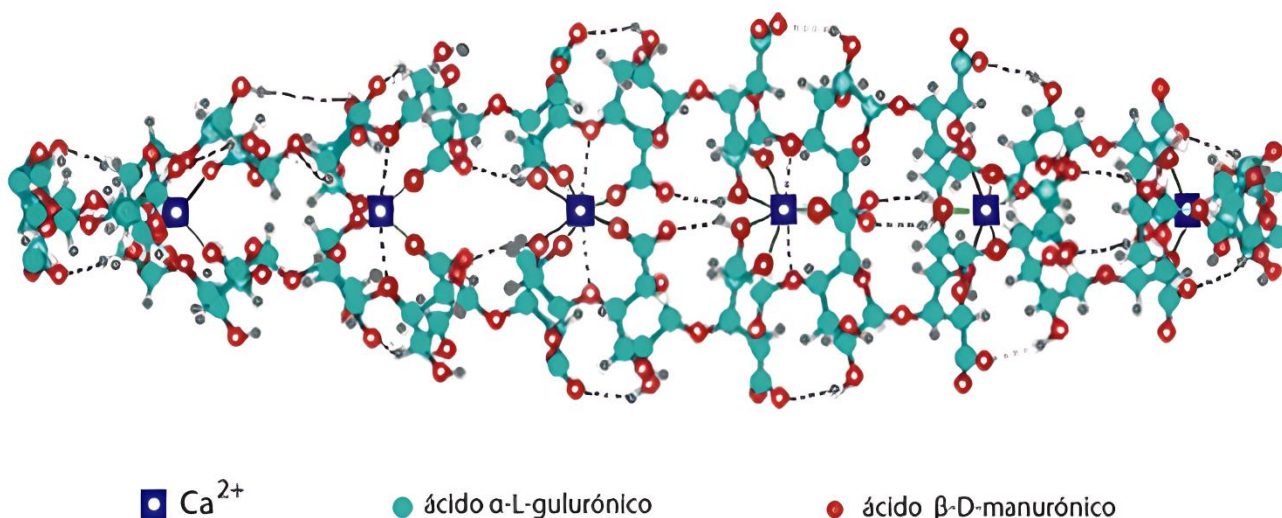


Imagen 4. Modelo "Caja de Huevo" que ilustra la distribución de los bloques G y M del alginato de sodio en presencia de Ca^{2+} (Avendaño et al, 2013)

El ácido manurónico forma enlaces β (1-4), entonces, los segmentos del bloque M muestran una conformación lineal y flexible. El ácido gulurónico, de manera diferente, da lugar a enlaces α (1-4), introduciendo un obstáculo estérico alrededor de los grupos carboxilo, por lo tanto, los segmentos del bloque G proporcionan conformaciones estructurales rígidas y plegadas, responsables de una rigidez pronunciada de las cadenas moleculares. Cuando dos cadenas del bloque G se alinean, se forman sitios de coordinación (Avendaño et al, 2013)

Debido a la forma de bucle de estas cadenas, existen cavidades entre ellas que tienen el tamaño adecuado para acomodar al ión sodio y además están revestidas con grupos carboxílicos y otros átomos de oxígeno electronegativos. En presencia de algunos cationes, se forma una fuerte interacción con los grupos carboxílicos del ácido gularónico de diferentes cadenas, dando lugar a una red tridimensional (gel) insoluble en agua y termorreversible, cuya conformación suele denominarse "Caja de Huevo" (**Imagen 5**). Esto se basa en la dimerización de la cadena y, finalmente, en la mayor agregación de los dímeros (Avendaño et al, 2013)

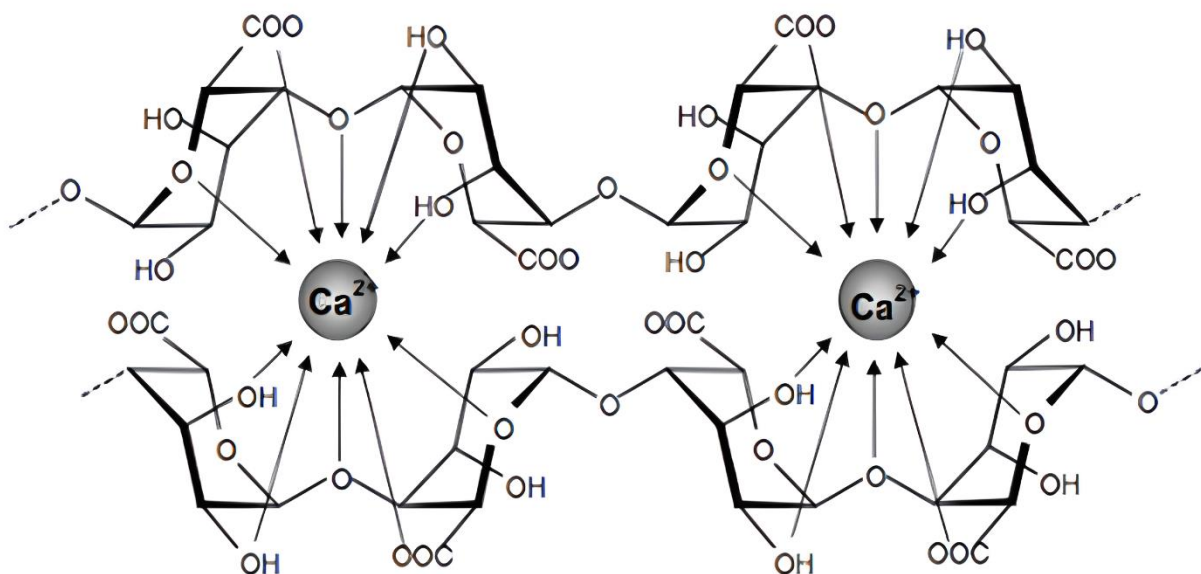


Imagen 5. Acomodo estructural del Ca^{2+} en el modelo "Caja de Huevo" (Chokshi, 2015)

2.3 SUSPENSIONES

Una suspensión farmacéutica es una dispersión gruesa en la que se dispersan partículas sólidas insolubles en un medio líquido. Las partículas tienen diámetros en su mayor parte superiores a $0,1 \mu\text{m}$, y algunas de las partículas se observan bajo el microscopio para exhibir movimiento browniano si la dispersión tiene una baja viscosidad. Las suspensiones antiácidas generalmente contienen una alta concentración de sólidos dispersos. (Sinko, 2011)

De acuerdo con la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos una suspensión se define como: Sistema disperso, compuesto de dos fases, las cuales contienen el o los fármacos y aditivos. Una de las fases, la continua o la externa es generalmente un líquido y la fase dispersa o interna, está constituida de sólidos (fármacos) insolubles, pero dispersables en la fase externa (FEUM, 2018).

Las suspensiones deben poseer propiedades químicas y físicas básicas. La fase dispersa debe asentarse lentamente, y si es que lo hace, debe volver a dispersarse fácilmente con agitación. Las partículas sólidas deben tener un tamaño entre 1 y 50 μm , y una distribución que no genere apelmazamiento al decantar, y la viscosidad debe ser tal que la preparación se vierta fácilmente. Además, el producto debe tener una apariencia elegante, ser resistente a crecimiento microbiano y mantener su estabilidad química. (Felton, 2013)

Las suspensiones se utilizan básicamente para realizar preparaciones de fármacos que no pueden formularse como soluciones debido a que no son solubles o no puede solubilizarse mediante cosolventes, tensioactivos, etc. Encuentran uso en una variedad de vías de administración que incluyen tópica, oral, parenteral, oftálmica, ótica y nasal. (Ofner, Schanaare, 2020)

2.3.1 COMPOSICIÓN DE LAS SUSPENSIONES

Para la fabricación de suspensiones en general se tiene que poner atención en la selección de los excipientes a utilizar, siendo un factor importante a considerar la reología ya que estos al ser procesados mediante operaciones unitarias darán como resultado un granulado o un polvo (Zang, 1997) que formarán parte de la suspensión con lo que el tamaño de partícula del polvo o granulado será un factor importante, ya podrá afectar a la suspensión en su textura, sabor, características reológicas y estabilidad (Villafuerte, 1999)

Los principales componentes de una suspensión son el fármaco y los excipientes funcionales que conforman la formulación ya que influyen en la floculación, controlan la viscosidad y ajustan el pH. Además, se emplean agentes aromatizantes, edulcorantes y colorantes, al igual que conservadores. (Felton, 2013)

A continuación, se describirán algunas de las propiedades más importantes de los excipientes empleados en la fabricación de suspensiones.

- **Principio activo**

La superficie del fármaco a emplear puede ser hidrófila o hidrófoba, las superficies iónicas se humedecen y dispersan fácilmente en vehículos acuosos. La mayoría de los fármacos orgánicos forman partículas con una superficie hidrofóbica y son difíciles de dispersar en un medio acuoso. (Ofner, Schnaare, 2020)

En este trabajo las formulaciones no cuentan con un principio activo, ya que, como se mencionó anteriormente, el mecanismo por el cual se combate el reflujo es mediante la formación de una barrera física que impide su paso por el esófago.

- **Agente humectante**

Los humectantes disminuyen el ángulo de contacto entre el fármaco y el agua para que el fármaco se pueda incorporar a la suspensión. Se utilizan para mejorar el flujo del vehículo líquido a través de la superficie de la partícula, que a su vez aumenta la homogeneidad de distribución de las partículas de fármaco en toda la formulación. (Aulton, 2018)

Los agentes humectantes son tensioactivos que reducen la tensión superficial de un medio acuoso, recubren la superficie de las partículas en suspensión y, por lo tanto, facilitan la humectación de cada partícula.

El objetivo es desplazar el aire de la superficie de las partículas y separar cada partícula de las partículas adyacentes utilizando la concentración mínima necesaria. (Ofner, Schnaare, 2020)

En la **Tabla 1** se encuentran enlistados algunos de los agentes humectantes más utilizados en suspensiones:

Tabla 1. Agentes Humectantes. (Ofner, Schnaare, 2020)

Agente humectante	Carga iónica
Lauril sulfato de sodio	Aniónico
Docusato de sodio	Aniónico
Polisorbato 80	No iónico

Para este caso no fue necesario incluir un agente humectante en las formulaciones ya que cada uno de los componentes empleados presentaban una fácil dispersión o disolución en el medio acuoso utilizado para la fabricación.

- **Agente de suspensión**

Los agentes de suspensión son materiales que se agregan a la formulación para aumentar la viscosidad y retardar la sedimentación. (Ofner, Schnaare, 2020) Sin embargo, este efecto debe balancearse con la facilidad de uso del producto; mientras que una suspensión muy viscosa mostrará poca o ninguna sedimentación, es poco probable que sea amigable para el paciente. El producto debe poder verterse de una botella a una cuchara para su uso oral. (Aulton, 2018)

Hay muchos materiales que entran en esta clasificación e incluyen derivados de celulosa, arcillas, gomas naturales, polímeros sintéticos y algunos materiales diversos. (Ofner, Schnaare, 2020), incluidas las gomas naturales (acacia, xantana) y los derivados de la celulosa como carboximetilcelulosa sódica e hidroxipropilmetilcelulosa. (Felton, 2013)

En la **Tabla 2** se muestran algunos ejemplos de este tipo de agentes, así como su naturaleza, comportamiento reológico e intervalo de concentración en los que comúnmente son empleados.

Tabla 2. Agentes de Suspensión. (Ofner, Schnaare, 2020)

Agente de suspensión	Naturaleza	Comportamiento reológico	Intervalo de concentración (%)
Celulosa microcristalina	Derivado de celulosa	Plástico	0.5 – 2.0
Carboximetilcelulosa	Derivado de celulosa	Pseudoplástico	1.0 – 2.0
Avicel RC 591	Coprocesado	Pseudoplástico	1.0 – 2.0
Bentonita	Arcilla	Plástico/Tixotrópico	1.0 – 6.0
Silicato de Mg y Al	Arcilla	Plástico/Tixotrópico	0.5 – 5.0
Carbómero	Polímero	Plástico	0.1 – 0.4
Povidona	Polímero	Pseudoplástico	5.0 – 10.0
Goma Xantana	Goma	Plástico/Tixotrópico	0.3 – 3.0
Carragenina	Goma	Pseudoplástico	1.0 – 2.0

Para los sistemas diseñados en este trabajo se utilizó Avicel RC 591 en tres concentraciones distintas, el cual es una combinación de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa, y actúa como un vehículo particulado empleado en concentraciones que van del 1 al 2 % en suspensiones farmacéuticas, además de goma xantana que en conjunto modificaron la viscosidad.

- **Coloide protector**

Un coloide protector es un agente de suspensión polimérico absorbido en la superficie de una partícula de suspensión hidrofóbica que le da a la partícula una superficie hidrofílica. (Ofner, Schnaare, 2020) Son materiales que evitarán o retardarán la coalescencia de partículas suspendidas en un medio y, como tal, abarcará cualquier material actuando sobre la superficie de la partícula o en la capa difusa. (Aulton, 2018)

Estos excipientes se utilizan en bajas concentraciones para funcionar como coloides protectores, pero en concentraciones más altas, funcionan como agentes que aumentan la viscosidad. (Felton, 2013)

Como se mencionó anteriormente, el Avicel RC 591 contiene carboximetilcelulosa y ésta actúa como coloide protector debido a su contribución para modificar la viscosidad de los sistemas diseñados y evitar la coalescencia.

- **Agente floculante**

Los agentes floculantes permiten que las partículas en suspensión se unan en agregados sueltos o flóculos. Estos flóculos se asientan rápidamente, pero forman un gran sedimento esponjoso que se redispersa fácilmente. Los materiales que funcionan como agentes floculantes incluyen electrolitos, tensioactivos y polímeros (Ofner, Schnaare, 2020). A mayor viscosidad, la velocidad de sedimentación de las partículas defloculadas disminuye, proporcionando estabilidad adicional a la suspensión (Felton, 2013)

En las formulaciones diseñadas para este trabajo no se empleó un agente floculante, por lo que la viscosidad de los sistemas brindó la estabilidad para evitar la sedimentación de las suspensiones.

- **Edulcorante**

Los edulcorantes se agregan a las suspensiones para producir una preparación más apetecible, para cubrir el sabor del principio activo y demás excipientes. Como ejemplos, el sorbitol, el jarabe de maíz y la sacarosa se utilizan en concentraciones relativamente altas y también contribuyen a la viscosidad de la suspensión. (Ofner, Schnaare, 2020)

Para este trabajo no se empleó ningún edulcorante en las formulaciones ya que no se buscó evaluar el buen sabor de los sistemas.

- **Conservador**

Cada vez que el agua está presente en una multidosis o formulación no estéril de suspensión, se requiere un conservador antimicrobiano para prevenir la contaminación. Ya que los agentes de suspensión y los edulcorantes son buenos medios de crecimiento para los microorganismos. (Aulton, 2018)

Muchos conservantes son iónicos, como el benzoato de sodio, y pueden interactuar y unirse o formar complejos con otros ingredientes de la suspensión. Los conservantes unidos generalmente no son activos. Incluso la actividad de los conservantes neutros, es decir, los parabenos, puede verse comprometida por la adsorción en la superficie de las partículas de la suspensión. (Ofner, Schnaare, 2020) aunque los parabenos no se ionizarán en las condiciones de pH en un producto farmacéutico, por lo que es improbable que interfieran con el comportamiento de floculación de las partículas. (Aulton, 2018)

Siendo metilparabeno y propilparabeno los conservadores utilizados en los sistemas diseñados para este trabajo, debido al efecto sinérgico que presentan al usarse en conjunto.

- **Otros componentes empleados en la formulación de suspensiones**

- ❖ **Buffer:** Un buffer se define como una mezcla de un ácido débil o base y una de sus sales, está diseñado para mantener el pH de un sistema acuoso dentro de los límites. Se pueden usar en formulaciones de suspensión si se requiere un pH particular a la ruta de administración (Aulton, 2018) Además, el pH óptimo se elige para minimizar la solubilidad del fármaco, controlar la estabilidad del fármaco y garantizar la compatibilidad y la estabilidad de otros ingredientes. (Ofner, Schnaare, 2020)

- ❖ **Saborizantes y colorantes:** Los agentes saborizantes mejoran la aceptación del producto por parte del paciente, lo cual es particularmente importante en pacientes pediátricos. Los colorantes están destinados a proporcionar una apariencia más estética al producto final. (Ofner, Schnaare, 2020) Los productos destinados a la dosificación oral a niños generalmente requiere un colorante, edulcorante y saborizante para hacerlos más apetecibles. (Aulton, 2018)
- ❖ **Agente secuestrante:** Los agentes secuestrantes pueden ser necesarios para unir iones metálicos y controlar la degradación oxidativa del fármaco o de otros excipientes de la formula. (Ofner, Schnaare, 2020)

En este trabajo se realizó el diseño de suspensiones antirreflujo por lo cual en las fórmulas se incluyeron, además de los excipientes antes mencionados: un agente productor de CO₂, y un excipiente capaz de proveer al medio cationes Ca²⁺, los cuales son bicarbonato de sodio y carbonato de calcio respectivamente. Debido a que las formulaciones diseñadas no contenían un principio activo, no fue necesaria la adición de un buffer ni de un agente secuestrante.

2.3.2 VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LAS SUSPENSIONES

En la **Tabla 3** se describen las ventajas y desventajas que presentan las suspensiones al ser empleadas como forma farmacéutica de vía oral.

Tabla 3. Ventajas y desventajas de las suspensiones (Adaptado y modificado, Winfield, 2000 y Ofner, Schanaare, 2020)

VENTAJAS	DESVENTAJAS
Preferido para pacientes geriátricos y pediátricos que tienen dificultad para deglutir formas sólidas de dosificación oral como tabletas y cápsulas.	Propensas a presentar problemas de sedimentación.
Principios activos que tienen un sabor desagradable en su forma soluble se puede convertir en derivados insolubles, y al formularlos como una suspensión serán más apetecibles.	Puede ocurrir defloculación y eventualmente formarse un sedimento difícil de redispersar que se describe como "cake".
En las suspensiones orales, el fármaco se administra como un polvo finamente dividido, por lo que la superficie de contacto aumenta incrementando la velocidad de disolución y mejorando la tasa de absorción.	Puede haber exceso de floculación que impide el vertido debido a su efecto sobre las propiedades reológicas.
Pueden usarse para administración oral, inhalación, aplicación tópica, preparación oftálmica, para administración parenteral y como aerosoles, brindando una biodisponibilidad alta.	Mala homogenización ya que el aire puede quedar atrapado en las partículas de sólidos mal humectadas, lo que hace que floten hacia la superficie de la preparación y evita que se dispersen fácilmente por todo el vehículo.
Las formas insolubles de los medicamentos pueden prolongar la acción de un fármaco al prevenir la degradación rápida en la fase continua.	La estabilidad de las suspensiones puede verse afectada negativamente por temperaturas en ambos extremos.
Los principios activos que se degradan en solución acuosa pueden suspenderse en una fase no acuosa.	Algunas suspensiones, como las elaboradas reconstituyendo polvos secos, pueden necesitar almacenamiento en refrigeración.

2.3.3 FACTORES FISICOQUÍMICOS QUE AFECTAN LA ESTABILIDAD DE LAS SUSPENSIONES

2.3.3.1 FLOCULACIÓN Y DEFLOCULACIÓN

Las suspensiones pueden existir esencialmente en dos estados, defloculadas o floculadas, dependiendo de cómo interactúen las partículas de la suspensión. El estado defloculado se define como la condición en la que cada partícula en suspensión existe de forma independiente y se comporta como una sola partícula. La floculación es el estado en el que las partículas en suspensión se atraen entre sí y forman agregados o flóculos unidos libremente. Estos flóculos se comportan como una unidad, pero se rompen fácilmente con el cizallamiento. (Ofner, Schnaare, 2020)

Las partículas coloidales cuando entran en contacto con un medio acuoso adquieren cargas superficiales, producto de estas cargas la suspensión tiende a estabilizarse. Estable, en este caso se refiere a que las partículas sólidas no se conforman o aglomeran a un ritmo significativo. Sin embargo, existen formas de desestabilizar las partículas dispersas. (Concha, 2001)

Los enfoques comúnmente utilizados en la preparación de suspensiones físicamente estables se dividen en dos categorías: el uso de un vehículo estructurado para mantener las partículas defloculadas en suspensión, y la aplicación de los principios de la floculación para producir flóculos que, aunque sedimentan rápidamente, son fácilmente resuspendidos con un mínimo de agitación. La estabilidad física y la apariencia óptimas se obtendrán cuando la suspensión se formule con partículas floculadas en un vehículo estructurado del tipo coloide hidrofílico. Cualquiera que sea el enfoque que se utilice, el producto debe: fluir fácilmente del envase y poseer una distribución uniforme de partículas en cada dosis. (Sinko, 2011)

La **Imagen 6** nos muestra un modelo electrostático de floculación donde **A)** Cada partícula lleva una carga positiva de tal magnitud que las partículas se repelen, por lo tanto, esta condición sería defloculación. **B)** La adición de iones negativos, de un electrolito soluble, hace que la carga positiva de las partículas de la suspensión original se "neutralice" o "proteja" de modo que las partículas ya no se repelen entre sí, sino que se agregan y producen un estado floculado. **C)** La adición adicional de iones negativos puede revertir la carga original de la partícula y producir partículas negativas y, si esta carga negativa es lo suficientemente grande, las partículas se repelerán entre sí nuevamente y se deflocularán. (Ofner, Schnaare, 2020)

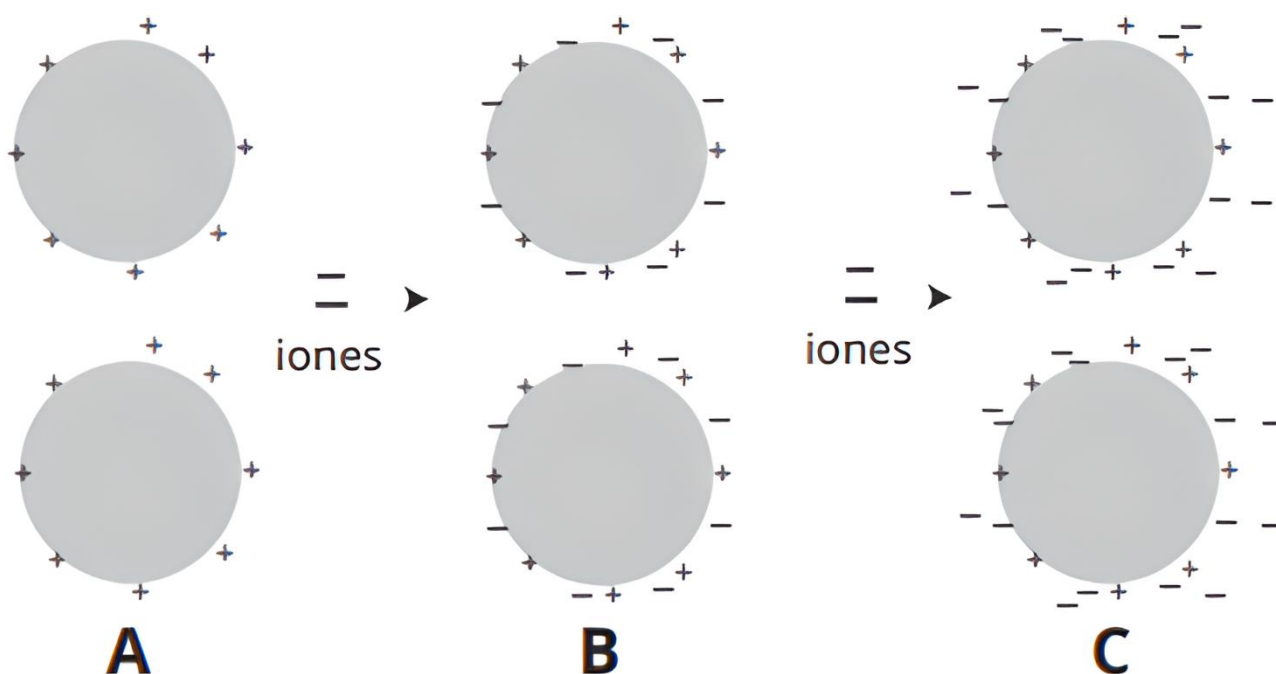


Imagen 6. Modelo electrostático de floculación. A) Defloculación, B) Floculación y C) Defloculación (Ofner, Schnaare, 2020)

A continuación, se muestra en la **Tabla 4** las características de las suspensiones farmacéuticas cuando se presentan en un estado defloculado o floculado, según sea el caso.

Tabla 4. Características de suspensiones defloculadas y floculadas. (Adaptado y modificado, (Ofner, Schnaare, 2020)

DEFLOCULADAS	FLOCULADAS
1.- Las partículas existen en la suspensión como entidades separadas.	1.- Las partículas forman flóculos, que son agregados sueltos.
2.- La velocidad de sedimentación es lenta, dado que cada partícula sedimenta por separado.	2.- La velocidad de sedimentación es alta porque las partículas sedimentan como grandes flóculos.
3.- La sedimentación se forma lentamente desde el fondo del recipiente.	3.- La sedimentación se forma rápidamente desde la parte superior.
4.- La sedimentación se hace finalmente muy compacta, debido al peso de las capas superiores del sólido sedimentado. Las fuerzas de repulsión entre partículas son superadas y se forma una pasta dura (cake) que es difícil o imposible de resuspender.	4.- La sedimentación es poca compacta, y tiene una estructura enrejada. Las partículas no se unen fuertemente unas con otras y no se forma una pasta dura (cake) y densa. El sedimento es fácil de redispersar con agitación suave, con lo cual se vuelve a formar la suspensión original.
5.- La suspensión tiene un aspecto agradable, dado que el sólido suspendido permanecerá así por un tiempo largo. El sobrenadante es turbio.	5.- La suspensión tiene aspecto antiestético, debido a la rápida sedimentación y a la visible región de sobrenadante claro y obvio.

2.3.3.2 POTENCIAL ZETA

La mayoría de los líquidos contienen iones. Estos son átomos y moléculas con carga negativa y positiva llamados cationes y aniones, respectivamente. Cuando una partícula cargada se suspende en un líquido, los iones de carga opuesta serán atraídos a la superficie de la partícula suspendida. Una muestra cargada negativamente atrae iones positivos del líquido y, por el contrario, una muestra cargada positivamente atrae iones negativos del líquido. Como se observa en el esquema de la **Imagen 7**, los iones cercanos a la superficie de la partícula están fuertemente ligados. Los iones que están más lejos se unirán libremente, formando lo que se llama una capa difusa. Dentro de la capa difusa hay un límite teórico llamado plano de deslizamiento (Malvern, 2022)

Los iones dentro de este límite se moverán con la partícula a medida que se mueve dentro del líquido. Cualquier ion fuera de este límite quedará atrás. El potencial eléctrico en el plano de deslizamiento se denomina potencial zeta. Este potencial es una medida de la magnitud de la repulsión o atracción electrostática (o de carga) entre las partículas, y es uno de los parámetros fundamentales que se sabe que afectan la estabilidad. Su medición aporta información detallada de las causas de la dispersión, agregación o floculación, y se puede aplicar para mejorar la formulación de dispersiones, emulsiones y suspensiones. (Malvern, 2022)

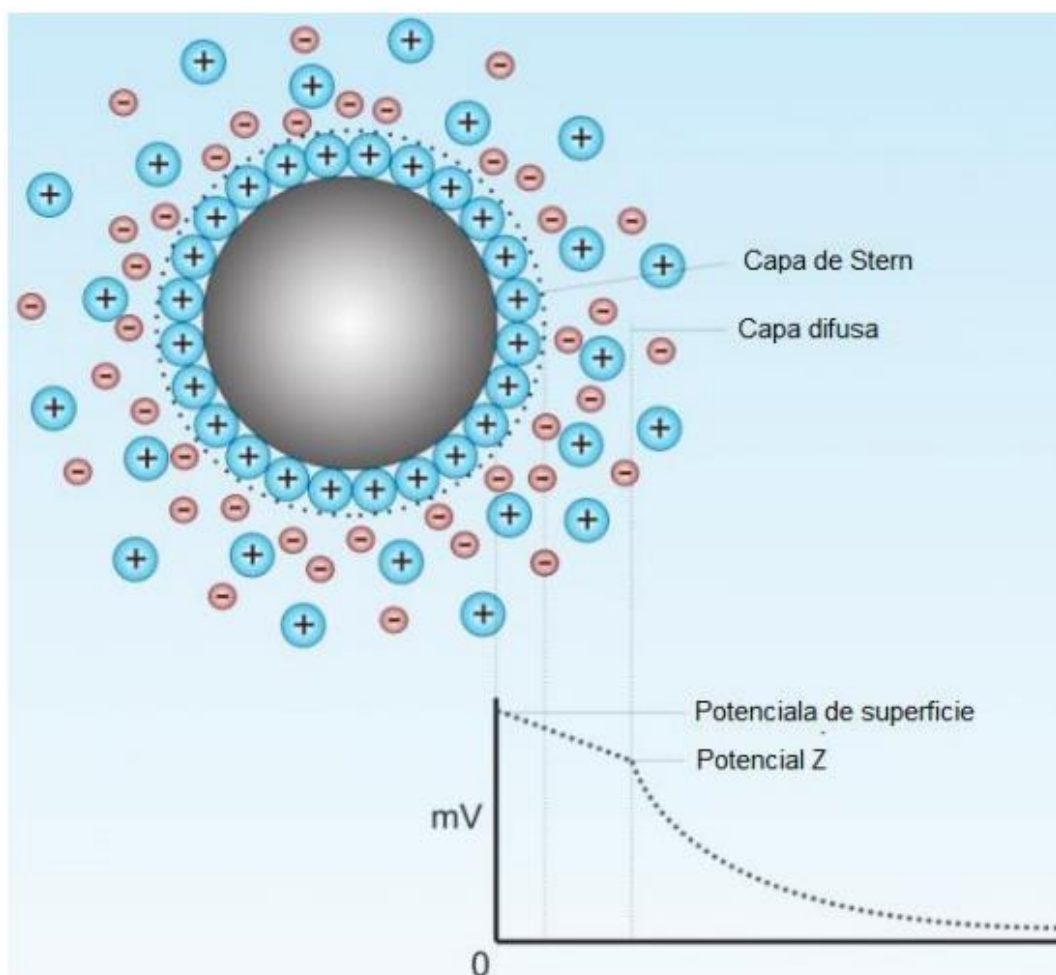


Imagen 7. Esquema del potencial zeta (Recuperada de Coriolis Pharma. Zeta potential [Internet], 2023)

2.3.3.3 SEDIMENTACIÓN

Cuando se estudia la sedimentación en sistemas floculados, se observa que los flóculos tienden a caer juntos, produciendo un límite claro entre el sedimento y el líquido sobrenadante. El líquido por encima del sedimento es claro porque incluso las pequeñas partículas presentes en el sistema están asociadas con los flóculos. Este no es el caso de las suspensiones defloculadas que tienen una variedad de tamaños de partículas, en las que, de acuerdo con la ley de Stokes, las partículas más grandes sedimentan más rápidamente que las partículas más pequeñas. (Sinko, 2011)

El sobrenadante permanece turbio durante un período de tiempo considerablemente mayor. La velocidad inicial de sedimentación de las partículas floculadas está determinada por el tamaño del flóculo y la porosidad de la masa agregada. Posteriormente, la velocidad depende de la compactación y procesos de reordenamiento dentro del sedimento. (Sinko, 2011)

Varios factores influyen en la velocidad de sedimentación de las partículas. La ley de Stokes relaciona el diámetro de las partículas, la densidad de las partículas y del medio, así como la viscosidad del medio. Este comportamiento puede ser explicado a través de la ecuación de Stokes:

$$v = \frac{d^2 g (\rho - \rho_0)}{18\eta}$$

donde v es la velocidad de sedimentación, d es el diámetro de las partículas, ρ es la densidad de las partículas, ρ_0 es la densidad del medio, g es la constante gravitatoria y η es la viscosidad del medio. (Aulton, 2018)

Los conceptos básicos de la ecuación ofrecen una indicación de la importancia de las variables para la suspensión de las partículas, e indicios para disminuir la velocidad de sedimentación de partículas. Claramente, la velocidad de sedimentación de partículas grandes es mayor que las partículas más pequeñas, suponiendo que todos los demás factores permanezcan constantes. Se puede lograr una velocidad más lenta de sedimentación reduciendo el tamaño de partícula. La densidad también tiene una relación directa con la velocidad de sedimentación: las partículas densas se asientan más rápidamente que las partículas menos densas. La velocidad de sedimentación está indirectamente relacionada con viscosidad del medio, lo que permite manipular la sedimentación ajustando la viscosidad del medio. La sedimentación se resuelve aumentando la viscosidad del medio de dispersión. Hay que tener en cuenta que una viscosidad muy alta no es deseable, porque se vierte con dificultad y es igualmente difícil de redispersar y, por el contrario, una viscosidad muy baja genera que las partículas se sedimenten a una mayor velocidad, inclusive, ocasionando la separación de la suspensión (Felton, 2013)

2.3.3.4 TAMAÑO DE PARTÍCULA

La consideración más importante en la formulación de suspensiones es el tamaño de las partículas del fármaco. En la mayoría de las suspensiones farmacéuticas, el diámetro de partícula está entre 1 y 50 μm . La reducción del tamaño de partícula es beneficiosa para la estabilidad de la suspensión ya que la velocidad de sedimentación se reduce a medida que las partículas disminuyen de tamaño. La reducción del tamaño de partícula produce velocidades de sedimentación más lentas y uniformes (Felton, 2013)

Sin embargo, debe evitarse un tamaño de partícula demasiado pequeño, ya que las partículas finas tienden a formar un “cake” compacto al asentarse. El resultado puede ser que el “cake” resiste la ruptura al agitarlo y forma agregados de partículas rígidos. La forma de las partículas también puede afectar el apelmazamiento y la estabilidad del producto. Las partículas muy pequeñas, de menos de 1 μm , tendrán una mayor solubilidad que partículas más grandes, pero también tienen una velocidad de disolución más rápida. Por lo tanto, el tamaño de partícula del sólido disperso en una suspensión puede influir en la velocidad de sedimentación, floculación, solubilidad, velocidad de disolución y, en última instancia, biodisponibilidad. La reducción del tamaño de partícula se logra mediante la molienda en seco antes de la incorporación de la fase dispersa en el medio de dispersión. La molienda es el proceso mecánico de reducir el tamaño de las partículas, que puede lograrse mediante una serie de diferentes tipos de máquinas, como son los molinos. (Felton, 2013)

2.3.3.5 VISCOSIDAD

Una suspensión farmacéutica ideal es aquella que en reposo y durante su almacenamiento, posee una elevada viscosidad, evitándose así los procesos de sedimentación y agregación, pero también tras una agitación simple y manual, disminuye su viscosidad para permitir la reconstitución y homogenización necesaria para la administración de una dosis uniforme. (Ansel, 1993)

La viscosidad es la propiedad de un fluido al oponerse a su flujo cuando se aplica una fuerza. Los fluidos de alta viscosidad presentan una cierta resistencia a fluir y los de baja viscosidad fluyen con facilidad. La fuerza con la que una capa de fluido en movimiento arrastra consigo a las capas adyacentes de fluido determina su viscosidad. La viscosidad solo se manifiesta en fluidos en movimiento, ya que cuando el fluido está en reposo adopta una forma tal en la que no actúan las fuerzas tangenciales que no puede resistir.

Es por ello por lo que, llenado un recipiente con un líquido, la superficie de este permanece plana, es decir, perpendicular a la única fuerza que actúa en ese momento, la gravedad, sin existir por tanto componente tangencial alguna. (UNAM AMYD QUÍMICA, 2022)

Las características de viscosidad de una suspensión pueden ser alterados no solo por el vehículo utilizado, sino también por el contenido de partículas sólidas. A medida que aumenta la proporción de partículas sólidas en una suspensión, también lo hace la viscosidad. En la mayoría de los casos, la estabilidad física de una suspensión farmacéutica se controla a través de la fase dispersa, y no por medio el medio de dispersión. (Felton, 2013)

3. OBJETIVOS

Objetivo general

Diseñar una suspensión antirreflujo a base de alginato de sodio que presente las mejores características de viscosidad, pH y tiempo de formación de la balsa.

Objetivos particulares

- Estudiar el efecto de la variación en las concentraciones de sus componentes, como lo son el Avicel RC 591, carbonato de calcio y bicarbonato de sodio, a través de un diseño factorial 2^3 .
- Evaluar los sistemas diseñados contra una suspensión antirreflujo que actualmente se encuentra en el mercado, con relación a la viscosidad, pH y tiempo de formación de la balsa.

4. COMPOSICIÓN DE LOS SISTEMAS DISEÑADOS

Mediante un diseño de experimentos 2^3 se obtuvieron los sistemas empleados en este trabajo, teniendo un total de 9 sistemas (denominados del 0 al 8) siendo el "0" una suspensión formulada con los puntos medios de cada variable, y la número 9 la suspensión antirreflujo de referencia (Picot ADV).

El trabajo contó con dos niveles de concentración (alta y baja), las variables independientes fueron la cantidad añadida de Avicel RC 591, bicarbonato de sodio y carbonato de calcio. Las variables dependientes fueron la viscosidad, el pH del sistema y tiempo de formación de la balsa. En cuanto a los demás componentes de la formulación: el alginato de sodio, la goma xantana y los parabenos, se mantuvo la concentración fija para cada uno de los sistemas.

En la siguiente **Tabla 5** se muestra la composición para cada uno de los sistemas diseñados, así como los niveles de concentración de los componentes que variaron para cada uno.

Tabla 5. Composición de los sistemas (g/300g de suspensión).

Sistema	Avicel RC 591	NaHCO ₃	Ca ₂ CO ₃	Alginato de Na	Goma Xantana	Parabenos	Propilenglicol	Agua Desionizada
0	4.5	7.5	4.5	15	1.2	0.9	5	c.b.p
1	3	6	3	15	1.2	0.9	5	c.b.p
2	6	6	3	15	1.2	0.9	5	c.b.p
3	3	9	3	15	1.2	0.9	5	c.b.p
4	6	9	3	15	1.2	0.9	5	c.b.p
5	3	6	6	15	1.2	0.9	5	c.b.p
6	6	6	6	15	1.2	0.9	5	c.b.p
7	3	9	6	15	1.2	0.9	5	c.b.p
8	6	9	6	15	1.2	0.9	5	c.b.p

* A cada sistema se añadió agua desionizada cbp 300g de suspensión

*Sistema 0 corresponde al punto central en el diseño de experimentos planteado para las formulaciones

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 MATERIAS PRIMAS

- Avicel RC 591®
Lote: S/L
Proveedor: FMC
- Bicarbonato de Sodio
Lote: 130807
Proveedor: Química Barsa
- Carbonato de Calcio
Lote: 1286
Proveedor: Droguería Cosmopolita
- Alginato de Sodio Protanal LFR 5/60 ®
Lote: 4084171699
Proveedor: DUPONT
- Goma Xantana
Lote: 22085
Proveedor: JUNGBUNZLAUER
- Metilparabeno
Lote: M-132212-AL
Proveedor: Química Barsa
- Propilparabeno
Lote: 73092
Proveedor: Schering Ploug
- Propilenglicol
Lote: S/L
Proveedor: ALVI
- Ácido Clorhídrico
Lote: 129795-CQM
Proveedor: CONQUIMEX
- Agua Desionizada
Lote: N/A
Proveedor: N/A

5.2 MATERIAL DE LABORATORIO

- Vasos de precipitados de 400 mL
- Vasos de precipitados de 250 mL
- Matraz volumétrico de 1000 mL
- Probeta graduada de 100 mL
- Probeta graduada de 50 mL
- Pisseta de agua destilada
- Charolas de pesado
- Espátula de doble punta
- Espátula de plástico
- Varilla de vidrio
- Tamiz de plástico
- Frascos de cristal con tapa y sello hermético

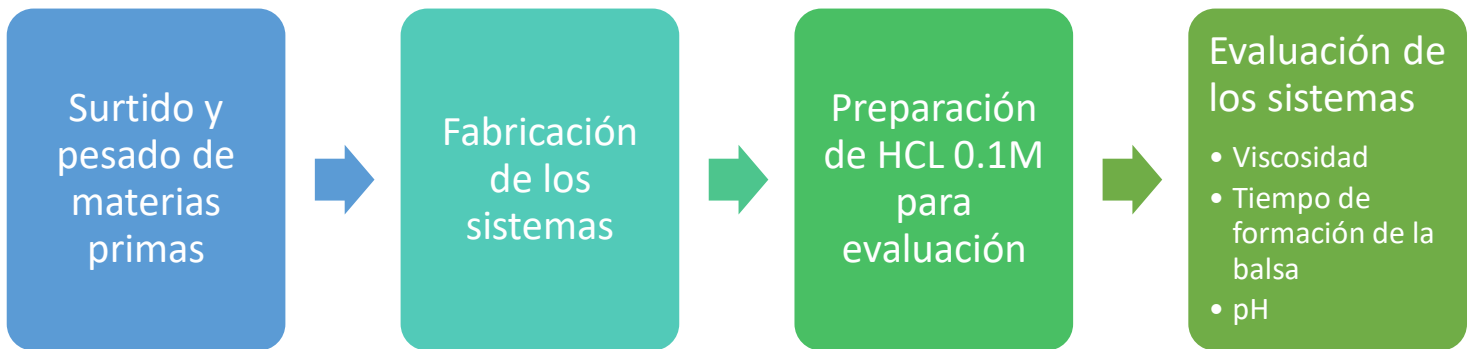
5.3 EQUIPO DE LABORATORIO

- Agitador "IKA-RW 20" digital con propela y llave
- Potenciómetro "pH 510 Series" OAKTON
- Viscosímetro "RVDV-II+ Pro" BROOKFIELD digital
- Ultra-turrax "IKA-WERK"

5.4 INSTRUMENTOS DE LABORATORIO

- Balanza Analítica Precisa 321
- Cronómetro

5.5 PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL



➤ Surtido y pesado de materias primas

- Se pesaron e identificaron cada una de las materias primas como está señalado en la **Tabla 3** para cada uno de los sistemas.
- Se taró y se registró el peso de un vaso de p.p. de 400 mL donde se realizó la fabricación final de los sistemas.

➤ Fabricación de los sistemas

- En un vaso de p.p. de 400 mL previamente tarado (registrar su peso) se añadieron 120 mL de agua desionizada posteriormente en el mismo vaso se tamizó el Avicel RC 591 ® poco a poco para incorporarlo con ayuda del agitador de propela a 700 rpm durante 10 minutos. **(Mezcla A)**
- Mientras tanto, en un vaso de p.p. de 250 mL se colocaron 100 mL de agua desionizada y en el mismo vaso se tamizó el bicarbonato de sodio, se agitó a 400 rpm durante 7 minutos. Completado el tiempo, se detuvo el agitador mecánico y

se incorporó a este mismo vaso el carbonato de calcio tamizándolo poco a poco en su totalidad, se mezcló a 500 rpm por 10 minutos más. **(Mezcla B)**

- Finalizado el tiempo anterior, nuevamente se detuvo el mezclado y se incorporó en el vaso que contenía a la **Mezcla B** el alginato de sodio tamizándolo poco a poco a través de la malla, se modificó la velocidad de agitación a 800 rpm durante 10 minutos. **(Mezcla C)**
- Se añadieron 30 mL de agua desionizada a un vaso de p.p. de 50 mL y en el mismo vaso se tamizó con cuidado el total de la goma xantana, se realizó la agitación manual con ayuda de una varilla de vidrio hasta que desaparecieron los grumos en la mezcla. **(Mezcla D)**
- En otro vaso de p.p. de 50 mL se agregaron los 5 g de propilenglicol y se solubilizaron los parabenos mediante agitación manual con una varilla de vidrio. **(Mezcla F)**
- Ya con todas las mezclas bien integradas en cada uno de los vasos, se transfirieron la **Mezcla F** a la **Mezcla C** y se agitó a 800 rpm durante 5 minutos. **(Mezcla FC)**
- Posteriormente, se añadió la **Mezcla D** al vaso de p.p. de 400 mL que contenía a la **Mezcla A**, se agitó a 700 rpm durante 10 minutos. Cumplido el tiempo, se realizó un mezclado con Ultraturrax durante 3 minutos para homogeneizar completamente la mezcla y obtener mayor viscosidad de ésta. **(Mezcla AD)**
- Después se añadió la **Mezcla FC** al vaso de p.p. de 400 mL que contiene la **Mezcla AD** para obtener el producto final, con ayuda de la tara del vaso se añadió agua desionizada cbp 300g de suspensión antirreflujo y se mezcló a 1300 rpm durante 5 minutos. **(Mezcla final)**

- Se repitió este procedimiento para cada uno de los sistemas señalados en el diseño de experimentos.

➤ **Preparación de HCl 0.1 M**

- Se colocaron 200 mL de agua desionizada en un matraz volumétrico de 1000 mL, en una probeta graduada se midieron 8.5 mL de HCl concentrado y se añadieron lentamente al matraz volumétrico que contenía el agua, se enfrió a temperatura ambiente y se aforó con agua hasta la marca y se agitó levemente para homogeneizar.

➤ **Evaluación de los sistemas**

- Se realizó el perfil de viscosidad a cada uno de los sistemas a 2.5, 5, 10, 20, 50 y 100 rpm, en un equipo BROOKFIELD “RVDV-II+ Pro” empleando aguja No. 3 o 4 dependiendo la viscosidad resultante a temperatura ambiente.
- Con ayuda de un potenciómetro se midió el pH y se registró para cada sistema.
- En una probeta graduada de 100 mL se colocaron 70 mL de HCl 0.1 M y se adicionaron 10 mL de la suspensión antirreflujo fabricada, al tiempo que se puso en marcha el cronómetro una vez que la suspensión tocó el HCl y una vez terminada la reacción y formada la balsa en la parte superior de la probeta se detuvo el cronómetro y se registró el tiempo de formación de la balsa.
- Se repitió la evaluación a cada uno de los sistemas fabricados, así como a la suspensión de referencia.

En la **Imagen 8** se muestra el proceso de formación de la balsa una vez que los sistemas entran en contacto con el ácido clorhídrico. Cuando la suspensión antirreflujo fue adicionada en la probeta que contenía el HCl se pudo observar cómo se llevaba a cabo la reacción de neutralización que producía el CO₂, éste al quedar atrapado dentro del gel formado por el alginato de sodio provocó su flotabilidad y la formación de la balsa sobre la superficie, de esta manera se simuló el comportamiento que tiene una suspensión antirreflujo una vez que llega al estómago después de ser ingerida por un paciente.



Imagen 8. Secuencia de formación de la balsa. (Laboratorio de tecnología farmacéutica, 2023)

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

- **VISCOSIDAD**

Para cada uno de los sistemas se evaluó su perfil de viscosidad partiendo de una velocidad de 2.5 rpm hasta llegar a 100 rpm para poder observar su comportamiento, fueron medidas en un viscosímetro Brookfield “RVDV-II+ Pro” empleando una aguja No.4, posteriormente se reportaron solo las viscosidades a 20 rpm en la **Tabla 6**.

Tabla 6. Viscosidad de los sistemas (menor a mayor)

Sistema	Viscosidad (cP)
1	212
0	420
5	1185
2	1320
9 (Referencia)	1605
3	5060
6	5280
7	5380
8	6020
4	6990

Se realizó un análisis estadístico mediante Statgraphics, obteniendo los siguientes gráficos que se incluyen a continuación. En primera instancia podemos observar en el **Gráfico 1** los perfiles de viscosidad en donde los sistemas presentaron un comportamiento pseudoplástico ya que su viscosidad (eje Y) disminuyó conforme iba aumentando la velocidad del viscosímetro (eje X).

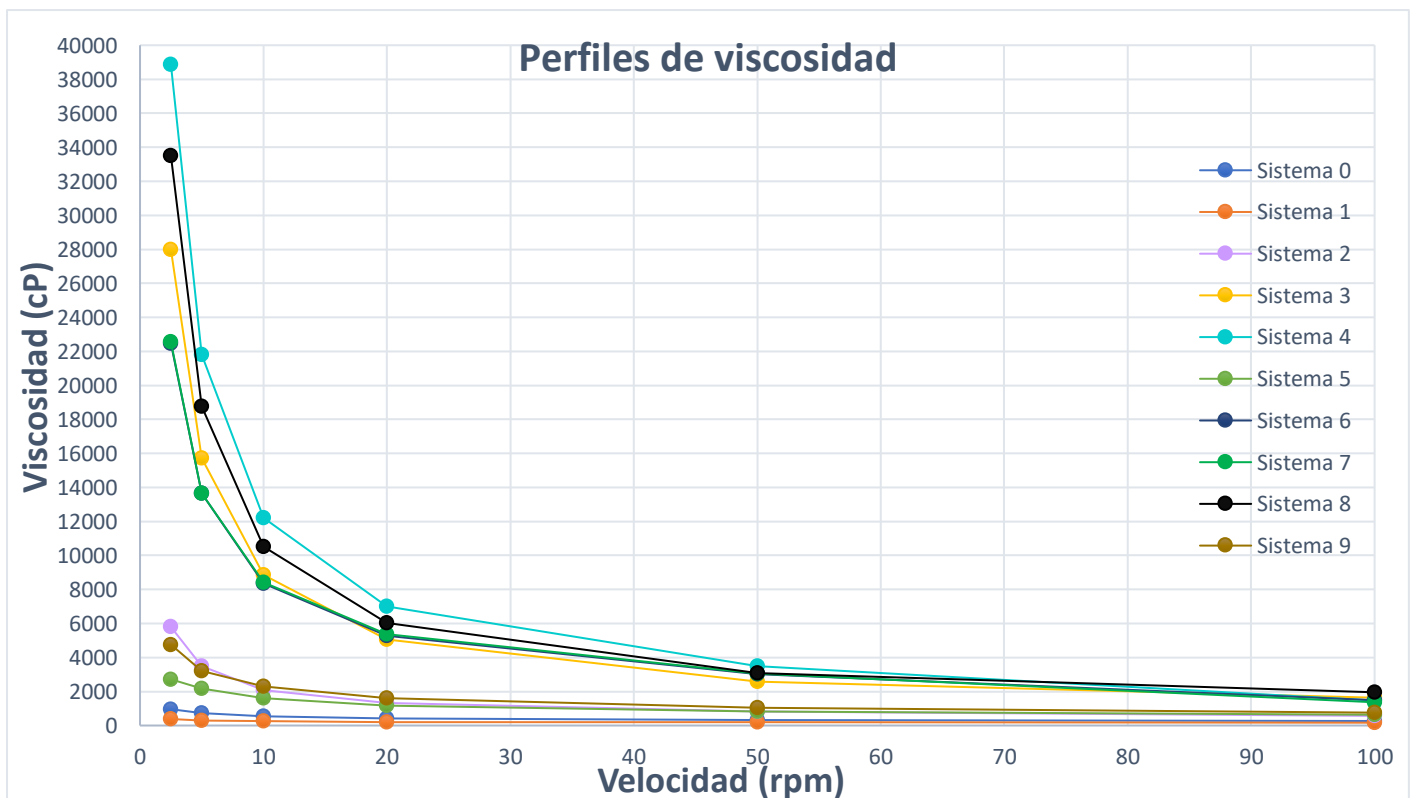


Gráfico 1. Perfil de viscosidad de cada sistema diseñado.

Empleando un software de análisis estadístico se aplicó el modelo ajustado multiplicativo para poder observar el comportamiento de los sistemas en cuanto a su viscosidad y se encontró que para cada uno estuvo mayormente afectada por la concentración de bicarbonato de sodio y Avicel RC 591 añadidos. Esto se explica ya que el Avicel al tener en su composición CMC (carboximetilcelulosa) se ve afectado por los iones generados al disociarse el bicarbonato de sodio lo cual afecta directamente la viscosidad del sistema, debido a la interacción de cargas presentes en los cationes Na^+ que interactúan con las cargas (-) presentes en la estructura de la CMC.

En el **Gráfico 2** se presentan todos los sistemas y es posible observar el comportamiento que tienen a distintas velocidades, es importante señalar que aun con formulaciones distintas hay algunos sistemas que en cierta velocidad tienen un comportamiento igual, lo cual se ve reflejado en la intersección de sus respectivas líneas.

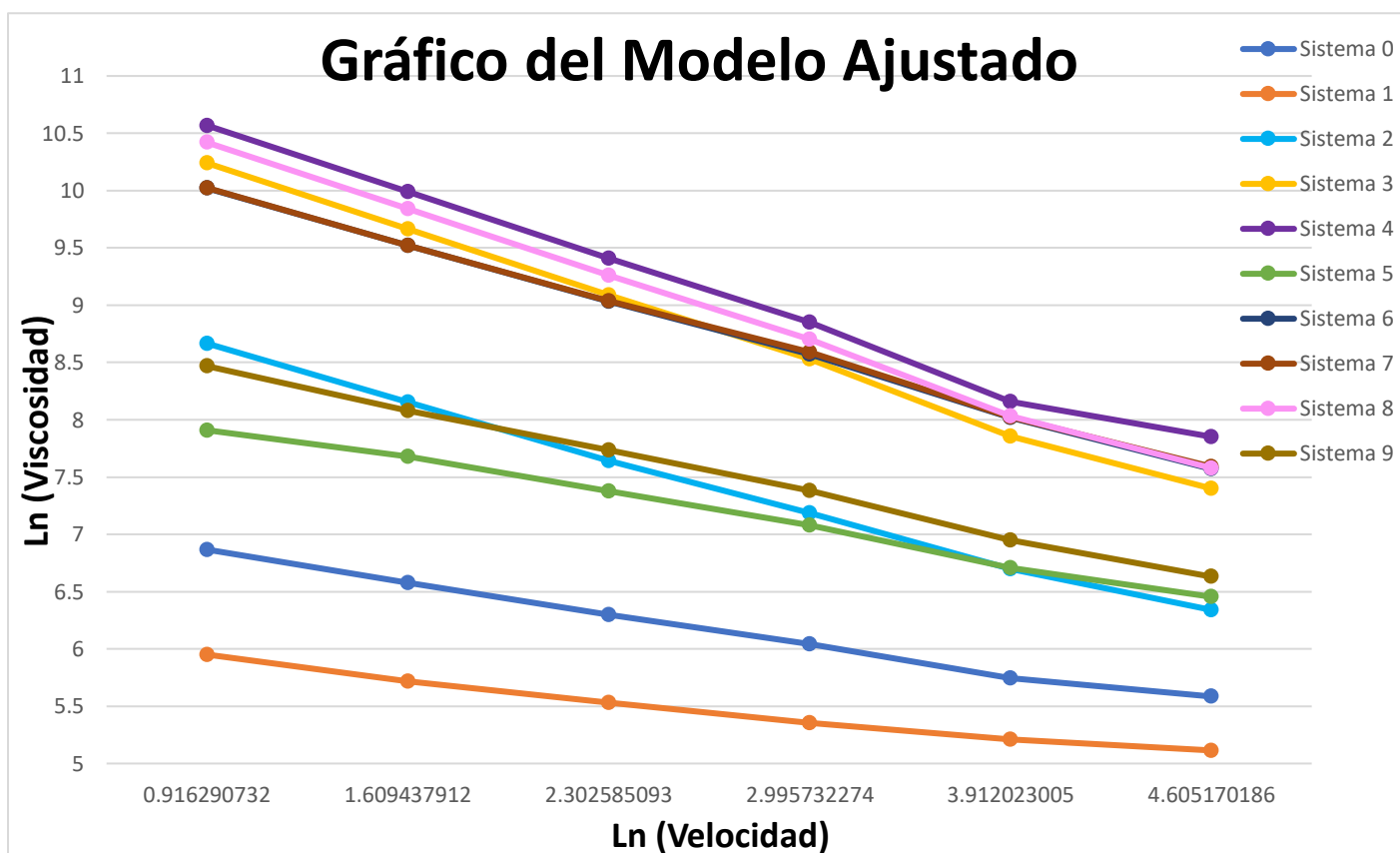


Gráfico 2. Modelo Ajustado (Ln).

El sistema 9 representa a la suspensión de referencia (Picot ADV) y tanto el sistema 5 como el 2 son los que presentan un comportamiento similar al del sistema de referencia.

Al contar con la ecuación de la recta obtenida para cada sistema en el **Gráfico 2**, que explica cada uno de los comportamientos de las formulaciones es posible evaluar en $t=0$ y de esta forma obtener la ordenada al origen la cual representaría la viscosidad estimada del sistema en reposo, las cuales se reportan en la **Tabla 7**, de igual manera se observa como la velocidad con la que disminuye la viscosidad es diferente en cada una de las formulaciones.

Tabla 7. Viscosidad estimada en reposo (menor a mayor)

Sistema	Viscosidad aproximada en reposo (cP)	Pendiente
1	442.0	- 0.224781
0	1265.0	- 0,351364
5	4010.4	- 0,402435
Referencia	7266.0	- 0,496031
2	9530.5	- 0.629558
7	39517.5	- 0,655942
6	39608.5	- 0,660255
3	54398.9	- 0,774076
8	64899.8	- 0,774134
4	72316.0	- 0,752816

Buscamos tener un sistema en el cual la viscosidad estimada en reposo sea alta de tal modo que se garantice la estabilidad de la suspensión, evitando la formación de “Cake” o separación de la formulación, pero que al aumentar la velocidad disminuya su viscosidad a un punto que facilite su manipulación y sea más fácil dosificarla antes de administrarse por el paciente. La pendiente nos hace referencia a cuánta viscosidad pierde con la agitación, a mayor pendiente es mayor la disminución de su viscosidad.

- **pH DE LOS SISTEMAS**

Como podemos observar en la **Tabla 8**, el pH de los sistemas estuvo entre 8.27 a 8.62, siendo los sistemas 7 y 8 los que presentaron mayor pH. Esto debido a que fueron las suspensiones que tenían el nivel de concentración alto para el carbonato de calcio y el bicarbonato de sodio, por lo que el pH aumentó en comparación con los demás sistemas. Mientras que la suspensión de referencia presentó un pH de 8.47 por lo que se encuentra dentro del rango en el que están todos los sistemas diseñados.

Tabla 8. pH de los sistemas

Sistema	pH
0	8.40
1	8.27
2	8.37
3	8.50
4	8.55
5	8.39
6	8.53
7	8.60
8	8.62
Referencia	8.47

El pH es un factor crítico para todas aquellas formulaciones que se encuentran en formas líquidas acuosas, ya que puede ejercer un efecto sobre la solubilidad del principio activo condicionando la estabilidad de los mismos, la tolerancia biológica de la forma farmacéutica y la actividad del principio activo, en este caso al ser una suspensión antirreflujo que no contiene principio activo la importancia de contar con un pH alcalino recae en que es necesario para que al entrar en contacto con el ácido gástrico que tiene un pH entre 1.0 – 2.0 pueda suceder una reacción redox que tendrá como resultado la generación del gas CO₂ que propicia la flotabilidad de la balsa al quedar atrapado dentro del gel formado también en esas condiciones.

- **TIEMPO DE FORMACIÓN DE LA BALSA**

Tabla 9. Tiempos de formación de la balsa para cada sistema.

Sistema	Tiempo de formación de la balsa (s)
3	08:75
4	09:35
2	12:94
8	14:22
7	16:00
5	19:91
1	21:23
0	24:20
6	27:79
Referencia	40:03

En cuanto al tiempo de formación de la balsa reportados en la **Tabla 9**, se encontró que las variables que más afectaron fueron nuevamente la concentración de bicarbonato de sodio y de igual manera la concentración de carbonato de calcio, el **Gráfico 3** nos muestra el impacto que tienen estos dos componentes, se visualiza que hay un efecto contrario entre uno y el otro, mientras mayor sea la concentración de bicarbonato de sodio en el sistema menor será el tiempo y contrario a esto, con una concentración alta de carbonato de calcio el tiempo será mayor.

Gráfica de Efectos Principales para Tiempo de formación de la balsa

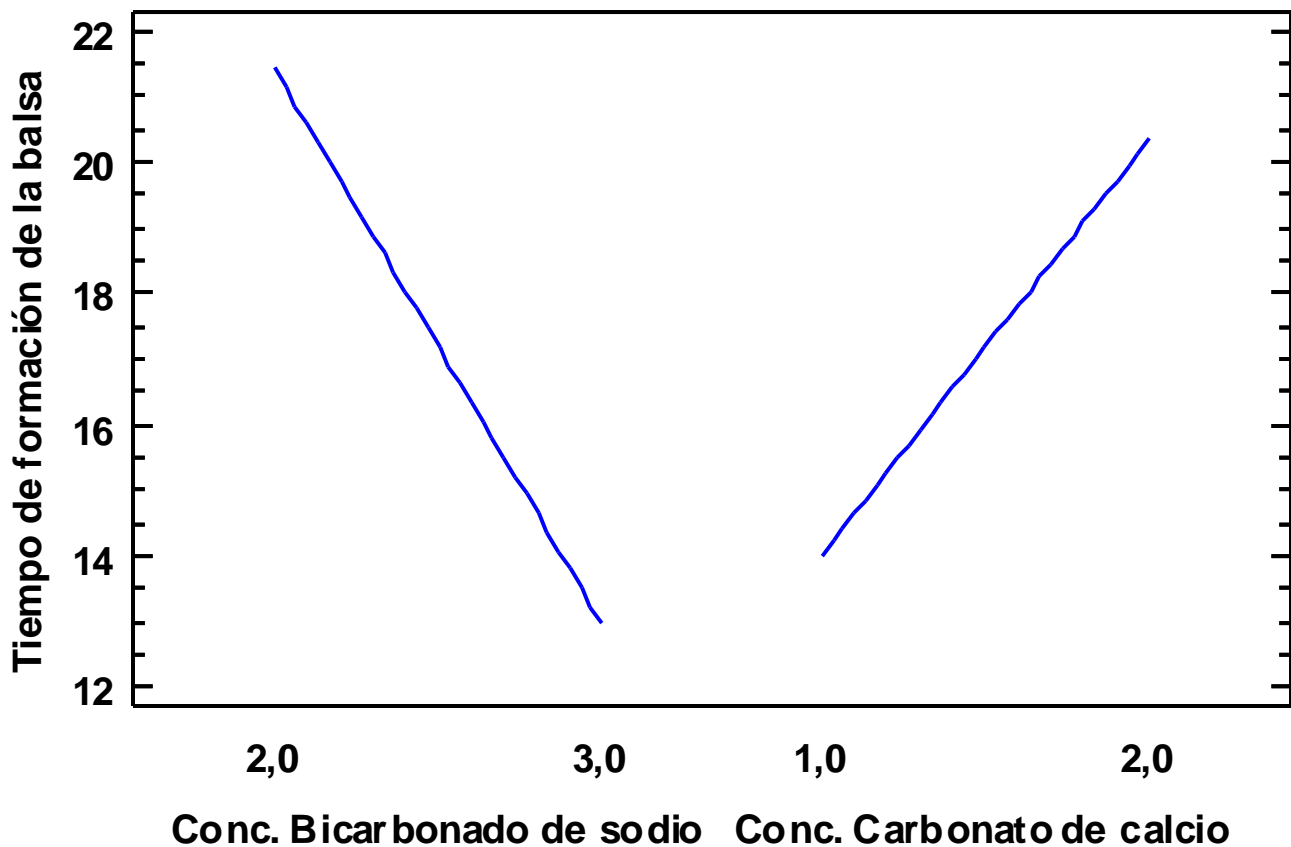


Gráfico 3. Principales variables que afectan el tiempo de formación de la balsa.

Esto se explica ya que los carbonatos presentes en las formulaciones reaccionan con el ácido presente en el estómago y generan una reacción de neutralización que tiene como uno de sus productos gas CO_2 , el cual es atrapado entre el gel formado por el alginato de sodio lo cual genera su flotabilidad y formación de la balsa en la parte superior del estómago. Es importante mencionar que el alginato de sodio forma una barrera física gracias a la interacción de los iones Ca^{2+} provenientes del carbonato de calcio y entre mayor es la cantidad de estos iones presentes en el medio, la balsa tendrá mayor fuerza y resistencia, debido al arreglo que adquieren conocido como “Caja de huevo”.

7. CONCLUSIÓN

Se diseñaron 8 sistemas de suspensión antireflujo a base de alginato de sodio que presentaron distinto comportamiento en sus características dependiendo de la variación en las concentraciones de los componentes que las conforman, por lo que se estudió el efecto de dichas variaciones sobre pH del sistema, viscosidad aproximada en reposo y tiempo de formación de la balsa. Siendo el sistema 2 el que presentó las mejores características teniendo un pH de 8.37 el cual es óptimo para garantizar que se lleve a cabo la reacción redox cuando entre en contacto con el ácido del estómago, viscosidad aproximada en reposo de 9530.5 cP la cual brinda estabilidad a la formulación debido a que evita la rápida sedimentación, pero permite que la reacción generadora del CO₂ sea rápida y propicie una eficaz formación de la balsa, además es importante señalar que dicha viscosidad disminuye considerablemente con el aumento de velocidad de agitación lo que provoca su fácil dosificación. En cuanto al tiempo de formación de la balsa fue de 12:94 segundos lo que indica una rápida formación de la barrera física que protegerá al esófago del daño causado por el reflujo. Mientras que la suspensión Picot ADV presentó una viscosidad estimada al reposo de 7266 cP, pH de 8.47 y tiempo de formación de la balsa de 40.03 s. Por lo cual se obtuvo un sistema con mejores características en comparación con la suspensión antireflujo comercial Picot ADV

Se estudió el efecto de las variaciones en las concentraciones de sus componentes lo cual se vio reflejado en el aumento o disminución de la viscosidad y el tiempo de formación de los sistemas diseñados. Siendo el Avicel RC 591 el principal factor que afectó a la viscosidad de los sistemas. En cuanto al bicarbonato de sodio se observó que, al aumentar su concentración en la formulación, el tiempo de formación de la balsa disminuyó, y por el contrario con el carbonato de calcio se observó que a medida que la concentración aumentó en los sistemas, su tiempo de formación de la balsa también aumentó.

8. REFERENCIAS

1. Gayatri Khanvilkar, Tejas Gunjekar, Hao Gao, Sangmesh Torne. Sodium Alginate for Anti-reflux Suspensions – Study of Effect of Alginate Quality and Formulation Variables.
2. Huerta-Iga F. Síntomas gastrointestinales en México. Un estudio epidemiológico SIGAME. Remes-Troche JM 1.^a ed. ASECOM Editorial, S.A. de C.V. 2015. p. 29-42.
3. Chhanda J. Kapadia y Vidya B. Mane (2007) Agentes formadores de balsas: formulaciones antirreflujo, desarrollo de fármacos y farmacia industrial, 33:12, 1350-1361, DOI: 10.1080/03639040701385691
4. Malmud, L. S., Charles, N. D., & Littlefield, J. (1979). The mode of action of alginic acid compound in the reduction of gastroesophageal reflux. J. Nuc. Med., 20(10), 1023–1028.
5. Davies, N. M., Farr, S. J., Kellaway, I. W., Taylor, G. & Thomas, M. (1994). A comparison of the gastric retention of alginate containing tablet formulations with and without the inclusion of excipient calcium ions. Int. J. Pharm., 105, 97–101.
6. Washington, N., Washington, C., Wilson, C. G., & Davis, S. S. (1986). The effect of inclusion of aluminum hydroxide in alginate-containing raft-forming antacids. Int. J. Pharm., 28, 139–143.
7. Avendaño Romero G. C., López Malo A., Palou E. (2013) Propiedades del alginato y aplicaciones en alimentos. Temas Selectos de Ingeniería de Alimentos (Vol. 7) No. 1 Págs 87-96.
8. Ebtessam A. Essa, Toka T. Elebyary, Magdy M. Abdelquader, Gamal M. El Maghraby, Amal A. Elkordy. Smart liquids for oral controlled drug release: An overview of alginate and non-alginate based systems.

9. Arunkumar K. Extraction, isolation, and characterization of alginate. In: Sudha PN, editor. Industrial Applications of Marine Biopolymers. Boca Raton: CRC Press; 2017. pp. 19-35
10. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Duodécima edición, 2018, página 10.
11. Lachman L. L., Lieberman H. A., Kanig J. L. 1986. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. 3ra edición, Philadelphia, Lea & Febiger. Pp 517-535.
12. Zang J. 1997, Effect of Drug Particle Size on Content Uniformity of Low-Dose Solid Dosage Forms Int. J. Pharm. Num. 154 pag. 10.
13. Villafuerte R. L. 1999 Productos Farmacéuticos Sólidos Vol. 1, Editorial Tampico México: IPN. Pp 69-80.
14. F. Concha, Manual de Filtración y Separación, Diario EL Sur S.A, Red Cettec, Chile, 2001.
15. Aulton M (2018). Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines. 5ta Ed, Elsevier págs. 427-445.
16. Sinko, P. J. Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. Sixth Ed. Wolters Kluwe. Baltimore 2011 pag 747, 752, 753
17. Felton, L. A. (Ed.). (2013). Remington: Essentials of pharmaceuticals. Pharmaceutical Press pág 459.
18. Ofner C. and Schnaare R. 2020 Suspensiones. Dupont. Recuperado el 20 de abril de 2023 de: [Suspensions dupont.en.es.pdf](#)
19. Aulton M. 2004, Farmacia: La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. 2ª Ed. España: Elsevier pág 10
20. Winfield J. 2000 Pharmaceutical Practice. 2ª Ed. China: Churchill Livingstone; pág 223.

21. Ansel, Howard C. 1993 Introduction to Pharmaceutical Dosage. 3 edition. Philadelphia, Lea & Febiger pag. 139-154.
22. Malvern Panalytical, Capítulo 10: Teoría del tamaño y medición. Recuperado el 10 de noviembre del 2022 de <https://www.malvernpanalytical.com/es/products/measurement-type/zeta-potential>
23. (S/f). AMYD QUÍMICA, UNAM. Capítulo 4 La Viscosidad. Recuperado el 10 de noviembre de 2022, de https://amyd.quimica.unam.mx/pluginfile.php/2639/mod_resource/content/1/Cap%C3%ADtulo%204.-%20La%20viscosidad.pdf