

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA

UNAN-LEÓN

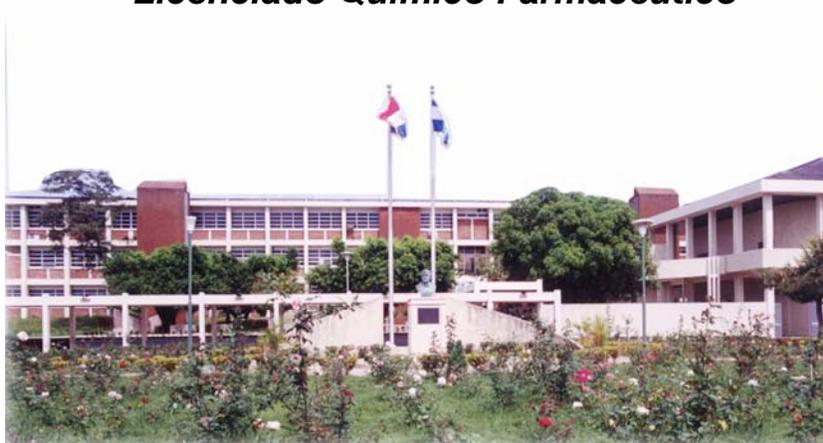
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

CARRERA DE FARMACIA



DISEÑO Y ELABORACIÓN DE UNA SUSPENSIÓN DE LECHE DE MAGNESIA EN EL LABORATORIO MAURICIO DÍAZ MÜLLER

Monografía para optar al título de
Licenciado Químico Farmacéutico



Autores:

Rodrigo Antonio Castillo Martínez

Jorge Silvio García Guillén

Tutor:

Lic. María Mercedes Pacheco Solís

León, Abril de 2004

Opinión del Tutor

El presente trabajo sobre la elaboración de una suspensión de “Leche de Magnesia” realizado por los bachilleres **Rodrigo Antonio Castillo Martínez y Jorge Silvio García Guillén** tienen mucho mérito e importancia, ya que logra alcanzar dos aspectos fundamentales de la formación académica profesional de nuestros egresados como son:

1. El logro de obtener un producto farmacéutico de utilidad y poniendo en práctica los conocimientos adquiridos durante su formación académica.
2. Aportar a la sociedad, poniendo a su disposición productos farmacéuticos que contribuyan a su bienestar y de fácil acceso económico.

Igualmente este trabajo representa un aporte a la Universidad, pues se pretende que la formulación lograda en este estudio sirva de base para que el Laboratorio “Mauricio Díaz Müller elabore la suspensión de “Leche de Magnesia” a nivel comercial que compita con las ya existentes extranjeras.

Felicito al equipo investigador por su esfuerzo y dedicación, y por haber obtenido la visión de utilizar los conocimientos adquiridos en la elaboración de algo útil y beneficioso a la comunidad.

Lic. Msc. María Mercedes Pacheco Solís

Agradecimientos

A nuestro ***Padre celestial*** por darnos el pan de la vida y poner en nuestro destino la sabiduría para poder salir adelante.

A nuestros ***padres*** porque han hecho posible terminar esta obra con su confianza y la fortaleza que nos brindan para ser luchadores.

A nuestra ***familia*** que nos ha apoyado con muchos consejos.

A nuestra tutora ***María Mercedes Pacheco Solís***, por su extrema colaboración y su gran amistad que hasta hoy nos da.

Al ***Laboratorio Mauricio Díaz Müller***, por habernos facilitado la materia prima por el cual fue culminado dicho trabajo.

Al ***Departamento de Microbiología de la Facultad de Medicina*** por permitirnos hacer uso de su laboratorio y de esa manera lograr la medición del tamaño de las partículas.

Al ***Lic. Vernon Pashelli Montenegro***, por estar siempre a disposición de ayudarnos y dar valiosos aportes en nuestro trabajo monográfico.

Gracias a todas aquellas personas que no mencionamos, pero que de alguna manera contribuyeron en nuestro trabajo, que Dios los bendiga de todo corazón a todos, muchas gracias.

Dedicatoria

A **Dios**, mi padre eterno, sin él esto solo fuera un sueño, gracias por ayudarme a vencer todos los obstáculos y haberme dado el sueño más anhelado.

A mis padres **Pedro Antonio Castillo Gámez y Martha Dolores Martínez Romero**, los que con amor y extrema paciencia nunca perdieron la Fe en mí y dieron lo máximo a pesar de muchas dificultades no desistieron, gracias.

A mi hijo **Kevin Antonio Castillo Hernández**, la razón más grande de mi vida el por qué de mi lucha, mi inspiración gracias hijo, te amo.

A mi esposa **María de Jesús Hernández Solórzano**, la persona que me apoya y aconseja, gracias amor.

A mis hermanos, **Claudia y Edwin**, gracias por aconsejarme y desearme éxito, los quiero mucho.

A mi amigo, **Jorge Silvio García** por su valiosa ayuda en la realización de este trabajo y a mi cuñada **Carla Elizabeth Hernández**, por ayudar a transcribir mi monografía.

*Rodrigo Castillo
Martínez*

Dedicatoria

A **Dios** profundamente quiero dedicar la finalización de este trabajo monográfico que es la culminación de mi carrera y por todas las innumerables bendiciones con que han llenado mi vida y por permitirme alcanzar una de mis metas.

A mis padres **Rigoberto García Pinell y Maritza Guillén de García** los que han dedicado su vida, esfuerzos y sacrificios para llegar a lograr una de mis metas con gran anhelo.

A mis **hermanos** que con mucho amor y paciencia me apoyaron a lo largo de estos años.

A mi amigo **Rodrigo Antonio Castillo Martínez**, por haber culminado este trabajo en conjunto.

A mis primos **García Poveda** por su apoyo incondicional.

Jorge Silvio García Guillen

Contenido

<i>Introducción</i>	7
<i>Objetivos</i>	10
<i>Marco Teórico</i>	12
<i>Material y Método</i>	31
<i>Resultados y Análisis</i>	40
<i>Conclusión</i>	53
<i>Recomendación</i>	55
<i>Bibliografía</i>	57
<i>Anexos</i>	59

Introducción

Las suspensiones farmacéuticas son sistemas heterogéneos y termodinámicamente inestables en los que las partículas suspendidas tienden a sedimentar, dando lugar a una forma en la que no existe uniformidad de dosis. En los sistemas dispersos en general y en particular en las suspensiones, la estabilidad se refiere a una situación en la cual las propiedades críticas no cambian moderadamente durante un tiempo determinado. Los parámetros que describen la estabilidad física de las suspensiones se relacionan estrechamente. El tamaño de partícula de la fase dispersa es uno de los más importantes, ya que influye directamente en la velocidad de sedimentación, además de influir en la viscosidad y la capacidad de floculación del sistema, que a su vez se relacionan con el comportamiento de flujo, la sedimentación y la redispersabilidad.

Para el diseño y formulación de suspensiones orales es necesario tener conocimientos previos de tecnología ya que cada una de ellas presenta características propias para su elaboración.

En el proceso de formulación es necesario considerar varios factores como la forma farmacéutica que se desea elaborar, las propiedades físicas y químicas del principio activo que sirven de criterios para seleccionar los auxiliares de formulación, la composición básica del fármaco, los excipientes de formulación seleccionados para su elaboración en base a criterios, las concentraciones utilizadas en la fórmula de cada uno de los componentes, la descripción del método de preparación, las especificaciones que se deben cumplir, el tipo de envase y condiciones de almacenamiento ideal para la suspensión que se desea preparar.

En el caso de las suspensiones acuosas como oleosas es importante realizar todos los controles para asegurar una buena calidad en este producto, sin embargo, no es fácil conseguir preparaciones estables debido a la calidad de la materia prima y esto conlleva a controles rigurosos de estos excipientes, además de una escogencia

minuciosa de acuerdo a sus características físico químicas en combinación con el principio activo.

La suspensión de leche magnesia tiene mucho tiempo en el mercado nacional y ha sido una herramienta de gran importancia contra los problemas de acidez, además de su efecto laxante que es por todos conocido. El Laboratorio Mauricio Díaz Müller ha venido apoyando nuestro trabajo para la realización de una fórmula de leche magnesia que cumpla con los patrones de referencia ya existentes en el mercado y asegure buena calidad y bajo costo en relación a la competencia. Proponemos diseñar y elaborar una suspensión de leche de magnesia que cumpla con las especificaciones establecidas y que entre a la amplia gama de fármacos de calidad producidos por dicho Laboratorio.

Objetivos

Objetivo General

Obtener una suspensión de leche de magnesia que reúna las características de aceptabilidad y cumpla con las especificaciones establecidas.

Objetivos Específicos

1. Caracterizar una suspensión de hidróxido de magnesio ya existente en el mercado nacional para utilizarla como muestra de referencia.
2. Diseñar una fórmula cuali-cuantitativa de leche de magnesia, a partir del magma de magnesia.
3. Elaborar una suspensión de leche de magnesia con características semejantes a la muestra de referencia.
4. Realizar los controles necesarios para verificar el cumplimiento de las especificaciones de la fórmula elaborada.

MARCO TEORICO

Suspensiones Orales

Son sistemas heterogéneos en los que la fase externa o continua es líquida o semisólida y la fase interna o dispersa está constituida por partículas sólidas insolubles en el medio utilizado. El diámetro medio de las partículas puede variar según los casos, desde 0.1 micras hasta algunas centenas de micras.

Las suspensiones son utilizadas con tres finalidades principales: uso oral, aplicación tópica en la piel y mucosas o para administración parenteral.

Las suspensiones representan un sistema termodinámicamente inestable, esto es que las partículas dispersas en razón de una gran superficie y energía libre, tienden a agruparse y reducir el área inicial que representa y así mismo su nivel energético aglomerándose y formando sedimento compacto difícil de redispersarse.

Desde el punto de vista galénico, interesa obtener suspensiones que no se depositen rápidamente o que se puedan suspender con facilidad por medio de agitación y que esto origine un producto de aspecto homogéneo, y que no se observen aglomeración de partículas. Interesa finalmente que no halla crecimiento de cristales durante el almacenamiento.

El empleo de las suspensiones se justifica por:

1. La insolubilidad de los fármacos en los vehículos habitualmente utilizados.
2. El mal sabor que pueden presentar los compuestos en solución o en estado de polvo.
3. Presentarse una acción medicamentosa prolongada de un fármaco, ya que retarda su absorción.
4. El mejoramiento de su estabilidad.

Entre los factores que influyen grandemente en las cualidades del medicamento obtenido tenemos:

1. La concentración deseada.
2. El tamaño de los cristales escogidos.
3. La viscosidad.
4. La densidad de la fase dispersante y los coadyuvantes.
5. La temperatura de almacenamiento.
6. La agitación a que son sometidas durante el transporte.

En las suspensiones las partículas tienden a depositarse en el fondo del recipiente que las contienen, debido a la fuerza de gravedad ejercida sobre ellas, y para reducir el fenómeno de sedimentación, se tiene que reducir el tamaño de las partículas y la densidad y aumentar la viscosidad de la fase dispersante.

Las partículas suspendidas en el sistema están regidas por dos fuerzas:

1. Las fuerzas de atracción de Vanderwalls.
2. Las fuerzas de repulsión debido a las cargas eléctricas.

Tipos de sedimentos:

1. Sedimento defloculado.
2. Sedimento floculado.

Sedimento defloculado: velocidad de sedimentación es lenta debido a que las partículas conservan su individualidad, el volumen de sedimento es pequeño y difícil de redispersar, las fuerzas que predominan son las de atracción.

Características del sedimento defloculado:

1. El volumen del sedimento es pequeño.

2. Es difícil de dispersarse.
3. El volumen sobrenadante es turbio.

El fenómeno de este tipo de sedimentación, es debido a que las partículas al estar sometidas a fuerzas repulsivas elevadas las afectan dos factores:

1. la fuerza de gravedad.
2. la energía libre superficial.

Es por eso, que a un tiempo relativamente largo la fuerza de gravedad producirá un aumento de la concentración de partículas en el fondo del sistema, con lo cual la distancia entre las partículas disminuye hasta tal punto que las fuerzas atractivas serán de mayor intensidad que las repulsivas y las partículas comienzan a unirse entre sí y formando los sedimentos compactos difícil de redispersar denominados *caking*.

Una suspensión defloculada tiene la ventaja de que la sedimentación ocurre lentamente, pero una vez que tiene lugar es un proceso irreversible y no se podrá restituir ni utilizar el sistema.

Sedimento floculado:

1. el volumen del sedimento es grande.
2. el líquido sobrenadante es transparente.
3. predominan las fuerzas de repulsión.
4. fácilmente redispersable.

En este tipo de sedimento la velocidad de sedimentación es más rápida, debido a la formación de flóculos, el volumen de sedimento es grande, fácil de redispersar, predominan las fuerzas de repulsión y las partículas se encuentran ligadas débilmente, en este tipo de sedimento las partículas tienen fuerzas repulsivas pequeñas lo que provoca antes de la sedimentación un aumento del número de partículas por unidad de volúmenes en la parte inferior del sistema y la distancia entre

las partículas no es tan pequeña como para que las fuerzas de atracción superen a la de repulsión.

Este tipo de sedimento esta regido por la ley de Stokes, por lo cual las partículas grandes sedimentan primero formando un estrato inferior y sobre ésta se van depositando las partículas pequeñas y es por este fenómeno que el volumen de sedimento es grande. En este tipo de sedimentación difícilmente se da la formación de *caking*.

En el sedimento floculado el líquido sobrenadante es transparente, debido a los diferentes estratos que se forman en cambio en la sedimentación defloculada el liquido sobrenadante es turbio.

Propiedades reológicas de las suspensiones: Las suspensiones deben de presentar propiedades tixotrópicas en reposo que al aplicar agitación facilita la redispersión y fluidez. Para que las suspensiones presenten estas características dependerán del agente suspensor que se utiliza de las concentraciones de éstos y, también si el sistema es floculado o defloculado.

Generalmente los sistemas floculados presentan propiedades plásticas o pseudo plásticas.

En el caso de las suspensiones defloculadas va a depender del vehículo que se esté utilizando.

Método de preparación de suspensiones. Los principales aspectos teóricos que se deben considerar en la preparación de una suspensión son:

1. fragmentación de las partículas.
2. velocidad y modo de sedimentación.
3. crecimiento de cristales.
4. redispersabilidad.

En la preparación de una suspensión las partículas deben de estar homogéneamente dispersas en el vehículo por un tiempo determinado y que sean fácilmente suspendidas cuando éstas sedimenten.

Método de precipitación. No es utilizado a nivel industrial, el método consiste en la variación de las condiciones del sistema.

Este tipo de variación la podemos realizar por medio de variación de ph o por medio de una previa solubilización de principio activo en solventes orgánicos y posterior incorporación de agua.

Método de dispersión. Este método es el más usual y consiste en dispersar el sólido fragmentado en el vehículo.

Este método de preparación se realiza en 4 fases:

- 1) Pulverización de la fase interna.
- 2) Mezcla y homogenización de la fase dispersante.
- 3) La estabilización del sistema.
- 4) La homogenización.

Una vez escogida la fórmula para su preparación se puede utilizar el método físico y método químico.

Método físico. Este método es el más utilizado y se divide en dos grupos:

1. método de fragmentación en seco.
2. método de fragmentación en medio líquido.

El método de fragmentación en seco se realiza en tres etapas:

1. fragmentación y tamizado del principio activo para una repartición granulométrica lo más fina posible.

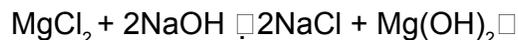
2. se dispersa el principio activo en la fase dispersante conteniendo los coadyuvantes escogidos (agentes floculantes, espesantes, aromatizantes, etc., utilizando un agitador eléctrico.
3. homogenización de la suspensión.

El método por fragmentación en medio líquido. Se utiliza un molino de bolas colocando dentro del mismo el principio activo y los coadyuvantes de la fase dispersante, realizándose simultáneamente la fragmentación y dispersión.

Método químico. Este método es raramente utilizado. Sin embargo, se utiliza para la preparación del magma de magnesia obtenida por una precipitación de doble descomposición.

En las suspensiones las partículas tienden a depositarse gracias a la fuerza de la gravedad sobre ellas ejercidas. Cuanto menor es el tamaño y las densidades de las partículas y más viscosa sea la fase dispersante, más lento será el sedimento.

Para la producción de magma de magnesia por precipitación de doble descomposición se obtiene a partir de sulfato de magnesio o cloruro de magnesio en presencia de hidróxido de sodio en cualquiera de las dos propuestas, para dar como producto en el caso de sulfato de magnesio sulfato de sodio y un precipitado de hidróxido de magnesio (magma), para cloruro de magnesio el producto que se forma es cloruro de sodio y un precipitado de hidróxido de magnesio (magma), lo que se plasma en las siguientes reacciones que detallaremos a continuación:



FORMULACIÓN DE SUSPENSIONES

Sedimentación:

El proceso de sedimentación se puede estudiar mediante la ecuación de Stokes, con la condición de que el sistema cumpla ciertos requisitos.

En el caso de las suspensiones farmacéuticas puede asumirse que aquellos que poseen menos de 2 g. de sólido por 100 ml cumplen la ecuación de Stokes. Según el balance de densidades se producirá el depósito (sedimentación) de partículas de la suspensión, caso más corriente, o bien su flotación (equivalente a la formulación de cremas en las emulsiones). Esta ecuación predice que la mayoría de las suspensiones farmacéuticas experimentarán la sedimentación de sus partículas durante el tiempo de almacenamiento previo a su utilización. Esta ecuación también nos indica los recursos tecnológicos por los que podemos retrasar el proceso: Disminución del tamaño de partícula o aumento de la viscosidad del medio.

Existen casos en que no es posible asumir que una suspensión cumpla los requerimientos de Stokes. Es el caso de suspensiones concentradas (más de 10 gr. de sólido/100 ml), con tamaño heterogéneo, o si la forma de la partícula es irregular. Puede decirse que la velocidad de sedimentación disminuye con la viscosidad del medio aunque este no sea el único factor que controle el proceso. Cuando se trata de formular una suspensión, es importante evaluar la velocidad de sedimentación en el sistema. En la práctica se suele expresar la magnitud de este proceso mediante el cociente R entre V_s o volumen de la capa de sedimentación y V_t (volumen total de suspensión). El valor de R también se puede obtener mediante el cociente entre la altura de la capa de sedimentación, h_s y la altura inicial de la suspensión h_0 .

La repercusión que el proceso de sedimentación tiene sobre la estabilidad difiere según el tipo de suspensión de que se trate. Pueden distinguirse tres casos, según existan o no agregados y si estos son floculados o coagulados (aglomerados). Si en una suspensión no existe agregación de ningún tipo, las partículas se encuentran de manera individual, no estando asociadas. Cuando una suspensión de este tipo (defloculada) se deja en reposo, se origina un sedimento por acción de la gravedad. Debido al pequeño tamaño (son partículas aisladas), este proceso de sedimentación transcurre más lentamente que cuando existen agregados. Sin embargo, la capa de sedimento que se crea es muy baja, es decir muy compacta, ya que las partículas se pueden empaquetar de forma densa por su menor tamaño. A medida que el

sedimento crece, se crea cierta presión (por peso) sobre las partículas situadas en el sedimento, lo cual hace que se empaqueten aún más densamente. Si la presión es suficiente, se pueden superar las barreras energéticas de repulsión que mantiene separadas a las partículas, y estas pueden unirse de forma irreversible.

Por otra parte, estando las partículas tan cerca es fácil que se produzca *caking* por crecimiento cristalino.

Tamaño de partícula:

A la hora de formular una suspensión hay que obtener un tamaño de partículas adecuado y además garantizar que éste se mantenga. En cuanto a la administración de una suspensión las partículas mayores de 5 micras ocasionan una textura desagradable. El tamaño se manipula con el fin de controlar la velocidad de liberación del principio activo. Por otra parte se ha visto cómo el tamaño reduce la velocidad de sedimentación.

El tamaño de partícula puede experimentar variaciones durante el almacenamiento de una suspensión por distintas razones.

Cuando una suspensión se prepara mediante precipitación, se suele observar un efecto drástico del método de preparación en la estabilidad del sistema. Ello suele deberse a modificaciones relativas a los cristales obtenidos. Es posible distinguir dos situaciones, según se produzca o no un cambio en el hábito cristalino. Los cristales de un producto pueden aglomerarse con distintas formas que se denomina "hábitos cristalinos". Estos aglomerados de cristales se forman mediante fuerza de Van der Waals que son más débiles que las que origina la estructura interna del cristal.

El hábito cristalino corresponde, por tanto a la apariencia externa del cristal, y no debe confundirse con su estructura interna o sistema cristalino que corresponde a la ordenación molecular.

Una modificación en el hábito cristalino puede ocasionar diferencias importantes en lo que se refiere a la redispersabilidad, la sedimentación, la estabilidad física y la apariencia de la suspensión. Un símil es el de la sacarosa, que puede presentarse en formas muy diversas (granulada, terronas, etc.) a partir de las cuales la velocidad de disolución es diferente aún estando todas constituidas por los mismo cristales. De forma análoga, los agregados que se originan en una suspensión pueden ser diferentes según se haya utilizado un tipo u otro de hábitos cristalinos. Cuando se produce una alternación de éste, el hecho de que existan especies polimorfas o amorfas y/o solvatos determina la mayor o menor repercusión de dicho cambio.

Reología: ésta describe cómo se deforma un cuerpo sometido a esfuerzos producidos por fuerzas externas. Los cuerpos en este contexto pueden ser sólidos o líquidos, los principios de la reología pueden ser aplicados al estudio de los siguientes factores: cómo afecta la viscosidad de una suspensión en la sedimentación de partículas dispersas, el cambio en las propiedades de fluidez de las suspensiones. Los sistemas coagulados sedimentan más lentamente que los floculados, pero originan sedimento no redispersables. Si se trata de flóculos, el sedimento que se origina es menos compacto que en cualquiera de las otras dos situaciones y será, en general, redispersable.

Las propiedades reológicas de una suspensión farmacéutica ideal se deducen fácilmente de lo hasta aquí expuesto. Mientras la suspensión se encuentra en reposo, durante el almacenamiento, es deseable que posea una elevada viscosidad; así se evitan los procesos de sedimentación, *caking* y agregación. Pero también interesa que tras una agitación simple (por ejemplo, manual enérgica), la viscosidad se reduzca para permitir la reconstitución y homogenización correcta. Tras efectuar la retirada de la dosis, interesa que la elevada viscosidad inicial se recupere rápidamente para evitar proceso de inestabilización.

El comportamiento reológico depende, por una parte del tipo de sistema que se trate (floculado o no) y de las propiedades reológicas del vehículo.

Los sistemas floculados presentan una viscosidad aparente más elevada que las suspensiones originales correspondiente. Ello se debe a que una fracción de la fase dispersante queda retenida entre los flóculos. Si el grado de floculación en una suspensión es muy elevado, ésta suele poseer comportamiento tixotrópico, plástico o pseudoplástico. Cuando la floculación es muy intensa se pueden formar estructuras resultantes de la unión de varios flóculos.

Una ventaja adicional en este caso es que las variaciones introducidas en la fase dispersa tienen una menor repercusión que en el caso anterior sobre las propiedades globales del sistema.

En cambio, cuando una suspensión se corresponde a un sistema defloculado, el comportamiento reológico de la misma está determinado fundamentalmente por las propiedades del medio de dispersión y las modificaciones que en el flujo puedan ocasionar las partículas. Las suspensiones defloculadas concentradas suelen presentar dilatación, una característica que hay que evitar en una suspensión farmacéutica. Como se sabe, cuando un sistema defloculado sedimenta, se originan sedimentos difíciles o imposibles de redispersar. Cuando el medio de dispersión es un fluido newtoniano, la única forma de retrasar el proceso es mediante un aumento de su viscosidad. Esta solución no tiene mucha utilidad real, ya que se dificulta también la redispersión. En el caso de sistemas defloculados, los vehículos no newtonianos constituyen la mejor elección. Se escogen vehículos plásticos o pseudoplásticos, de forma que en reposo sus viscosidades aparentes sean elevadas y retrasen la sedimentación, mientras que, bajo agitación la viscosidad disminuya y se pueda realizar una administración fácil y adecuada.

Así se puede concluir, en resumen, que los sistemas floculados cumplen generalmente los requisitos reológicos de las suspensiones farmacéuticas. Ello se debe a que generalmente presentan propiedades de tixotropía y plasticidad adecuada. Únicamente es necesario en algunas ocasiones aumentar la viscosidad del medio de dispersión. Los sistemas defloculados se comportan como newtoniano, por ello se

necesita un vehículo de propiedades no newtonianas. Además, los sistemas defloculados concentrados suelen originar un comportamiento dilatante.

Ensayos de las suspensiones

Algunos de los parámetros más utilizados y los procedimientos usados para su medición se describirán a continuación:

1. Viscosidad:

Puede ser útil determinar la viscosidad al vehículo de suspensión y al preparado completo. Generalmente se emplean viscosímetros rotacionales.

2. Grado de floculación:

Se determina generalmente mediante el volumen o altura de sedimentación (H_u/H_o) en probetas graduadas o utilizando el Zetámetro que mide la movilidad electroforética de las partículas.

3. Medida de densidad:

La densidad de los agentes suspensores es determinada pignométricamente. La densidad de una solución es determinada con densímetro digital.

4. Redispersabilidad:

Se realiza en un recipiente de 100 cm³ con un diámetro de 5 cm. Los contenedores son llenados a la mitad con suspensión y volteados en inversiones a 20 ciclos por minuto.

5. Centrifugación:

La aplicación de una fuerza centrífuga permite acelerar el proceso de sedimentación. Sin embargo, también puede ocasionar la pérdida de la estructura floculada del sistema y originar sedimentos no redispersables. Por ello, los resultados de este ensayo han de interpretarse con precaución, puesto que el comportamiento observado puede no corresponderse con el seguido por el sistema

en condiciones de almacenamiento normales. Este ensayo tiene más utilidad en la etapa de formulación, para comparar la estabilidad relativa de series de suspensiones, que para predecir la estabilidad real.

6. Volumen de sedimentación:

La estabilidad física de una suspensión suele evaluarse en función de la velocidad de sedimentación, el volumen o la altura del sedimento y la facilidad de redispersión del producto.

En las suspensiones floculadas se presentan tres tipos de sedimentos de acuerdo al valor de F :

1. Aquellos para los cuales $F = 1$ ($V_u = V_o$)
2. Aquellos para los cuales $F < 1$ (valor usual)
3. Aquellos para los cuales $F > 1$ se trata de suspensiones que después de diluir con el líquido dispersante dan un sedimento en el cual el volumen es superior a la suspensión no diluida.

Tipos de alteraciones de las suspensiones

1. Alteraciones de carácter organoléptico:
 - a. Sedimentación
 - b. Fluctuación
 - c. PH
 - d. Dificultad de redispersión
2. Alteraciones microbiológicas:
 - a. Se manifiesta por apareamiento de hongos.
3. Alteraciones físicas de los componentes:
 - a. Consiste en la cristalización de las sustancias disueltas.

4. Alteraciones químicas de las sustancias activas:
 - a. Incompatibilidades o degradaciones moleculares se dan cuando existen sustancias activas insolubles.

5. Alteraciones causadas por recipientes:
 - a. En ciertos casos las sustancias activas son sensibles a las variaciones de pH, por lo cual será necesaria la utilización de vidrio neutro o recipiente plásticos.

Composición de una suspensión de magma de magnesia

- Principio activo
- Agente suspensor
- Edulcorante
- Conservadores
- Saborizante
- Agua destilada

Principio Activo:

Son sustancias naturales o sintéticas que ejercen un efecto farmacológico en el organismo, siendo en este caso un efecto laxante y antiácido.

Agentes suspensores:

Son compuestos que pueden utilizarse para aumentar la viscosidad y retardar la sedimentación de la fase externa de una suspensión. Estos deben ser inocuos y no presentar actividad farmacológica en las concentraciones en que se emplean, se pretende que pequeñas concentraciones produzcan un apreciable aumento de la viscosidad y que las propiedades reológicas no se alteren con el tiempo de almacenamiento.

El formulador debe seleccionar el agente suspensor más apropiado, sólo o en combinación, y a la apropiada concentración. Se debe considerar los siguientes factores durante su selección: la capacidad de suspensión en el sistema; compatibilidad química con todos los excipientes; pH, apariencia, sabor y costo.

Los agentes suspensores pueden tener comportamiento plástico, pseudoplástico, newtoniano y tixotrópico. Dentro de los pseudoplásticos tenemos la goma arábica y de tragacanto, metilcelulosa, alginatos, carboximetilcelulosa sódica y el carbopol.

Edulcorante:

Se incluyen en las suspensiones para producir un medicamento más agradable. Para enmascarar el mal sabor que pueda tener el principio activo. Dentro de los agentes edulcorantes comúnmente usados están: El manitol, sacarina sódica y jarabe simple que se usa para aumentar la viscosidad y retardar la sedimentación de las partículas de la suspensión.

Conservadores:

Son requeridos en las formulaciones para disminuir el crecimiento de microorganismo que pudiera originar el agente suspensor, el edulcorante, y el medio dispersante de la suspensión.

Saborizantes:

Son necesarios en las formulaciones de suspensiones principalmente en las de uso pediátrico. Dentro de los sabores preferidos usados en las formulaciones para niños incluyen: fresa, piña, chicle, mandarina, naranja. Para mantener una completa efectividad del saborizante se recomienda que el producto se conserve a temperaturas < de 25°C.

Agua destilada:

Líquido que se utiliza para ejercer la disolución de los excipientes además de su función de vehículo para completar volumen.

MAGMA DE MAGNESIO

Nombre Genérico: Suspensión de Hidróxido de Magnesio

Nombre de Patente: Leche de Magnesia

Nombre Químico: Hidróxido de Magnesio

Formas de Presentación disponibles: tabletas, suspensiones orales.

Masa Molecular relativa: 58.32 g.

Propiedades Organolépticas: pasta blanca, inodora, insípido.

Propiedades Físico-Químicas: soluble en soluciones de sales amónicas y ácidos diluidas, casi insoluble en agua etanol; punto de ebullición 2.36, punto de fusión descompone a 350°C. No tóxico. Tiene un pH 10.

Categoría: Antiácido y laxante.

Leche de Magnesia en suspensión acuosa de 7 a 8.5% de Hidróxido de Magnesio comúnmente empleados como antiácidos gástricos y laxantes. Su acción antiácida se efectúa mediante un recubrimiento en las paredes gástricas aumentando el ph que disminuye la sensación irritante del estómago.

Pruebas de Identidad:

- Disuélvase 10 mg en 1 ml de HCL (~ 70 g/L) SR y añádase 1 ml de cloruro amónico (100g/L) SR, 0.5 ml de bifosfato disódico (100g/L) SR y 1 ml de amoniaco (~ 100g/L) SR.
- Disuélvanse 10 mg en 1 ml de HCL (~ 70 g/L) SR y añádanse 2 ml de Hidróxido Sódico (~ 80 g/L) SR; se forma un precipitado blanco, gelatinoso, insoluble en un exceso de Hidróxido sódico (~ 80 g/L) SR. Añádase unas gotas de yodo SR, el precipitado pasa a pardo oscuro.

- Preparación del Magma de Magnesio: El magma de magnesia (leche de magnesia) es una suspensión de Hidróxido de magnesio que contiene no menos de 7% y no más de 8.5% de $Mg(OH)_2$.
- Disuélvase el sulfato de magnesio en suficiente agua destilada para completar 650 ml, colóquese en una vasija de unos 5000 ml de capacidad y caliéntese hasta ebullición.
- Disuélvase el Hidróxido de sodio en suficiente agua purificada para completar 1000 ml, añádase esta solución lentamente a solución hirviente de sulfato de magnesio y déjese hervir durante 30 minutos más. Trasládese la mezcla a un recipiente cilíndrico de una capacidad no menor a 5000 ml y llénese con agua purificada caliente.
- Déjese en reposo hasta la sedimentación y extráigase el líquido sobrante. Lávese repetidamente con agua purificada caliente para eliminar los sulfatos según la prueba que se haga del líquido sobrenadante con SR de cloruro de bario. Concéntrese la mezcla para evaporación hasta que contenga no menos de 7 % de Hidróxido de magnesio.

Descripción: Suspensión más o menos viscosa, blanca, opaca de la cual se separa por el reposo de una cantidad variable de agua. Tiene un pH = 10, absorbe gas carbónico de la atmósfera, es alcalino al tornasol y a la fenolftaleína.

Valoración: Se disuelve una muestra en cantidad sobrada de solución volumétrica de ácido sulfúrico y se valora el exceso de ácido con NaOH usando rojo de metilo como indicador.

Conservación: En envases firmemente cerrados a temperatura que no exceda de 35°C. No debe permitirse que congele.

Incompatibilidades: A veces se olvida que la leche de magnesia tiene reacción alcalina y las incompatibilidades de esta reacción. Así, neutraliza las sales de reacción ácida y libera los alcaloides de las soluciones de sus sales.

Usos: Es antiácido gástrico y catártico suave, se emplea también como colutorio alcalino.

Dosis: 5 a 30ml; usual como antiácido, 5ml; usual como laxante, 15 ml.

Límite microbiano: Su conteo total de microbios aeróbicos no excede de 400 por gramo, y aprueba los requerimientos de la prueba de ausencia de *Echerichia coli*.

Propiedades Farmacológicas: Es menos irritante para la mucosa gastrointestinal y por ello es preferible en algunos casos. No relaja el músculo liso gástrico y no genera retraso del vaciamiento gástrico y estreñimiento.

Mecanismo de acción: Regularmente se ha creído que los laxantes actúan de una de las maneras siguientes:

- Retención de líquido intraluminal por medio de mecanismos hidrófilos u osmóticos.
- Decremento de la absorción neta de líquido, por efectos sobre el transporte de líquidos y electrolíticos en los intestinos delgados y grueso.
- Efectos sobre la motilidad al inhibir las concentraciones segmentadoras o estimular las propulsivas.
- Los laxantes que contienen magnesio estimulan la liberación de colecistocinina, lo cual da pie a acumulación intraluminal de líquido y electrolitos, así como a incremento de la motilidad intestinal. Se calcula que, por cada miliequivalente adicional de Mg^{+2} en la luz intestinal, el peso fecal aumenta alrededor de 7 g. La

dosis habitual de sales de magnesio contiene 40 a 120 meq de Mg^{+2} y produce 300 a 600 ml de heces en el transcurso de 6 horas.

- La mayoría de los pacientes tolera razonablemente bien las preparaciones que contienen magnesio, sin embargo es necesario utilizarlas con precaución o evitarlas en pacientes con insuficiencia renal, cardiopatía o anomalías preexistentes de electrolíticos y en pacientes que reciben tratamiento con diuréticos.
- En estas circunstancias es necesario ejercer vigilancias por si aparecieran hipermagnesemia, hiperfosfatemia, hiperpotasemia, hipernatremia e hipocalcemia.
- El mecanismo de acción antiácida es una reacción de neutralización ácido – base



MATERIAL Y METODO

Es un tipo de estudio experimental en el que se trata de obtener una suspensión de leche de magnesia que reúna las características adecuadas a la comercialización por el Laboratorio Mauricio Díaz Müller.

Para el diseño y elaboración de una suspensión de leche de magnesia, se procedió a caracterizar dos suspensiones ya existentes en el mercado nacional para definir los patrones de referencia, en seguida se escogieron los excipientes y auxiliares para la formulación en desarrollo, así mismo, se selecciona una mezcla de agentes suspensores como la carboximetil celulosa sódica de baja viscosidad y el Veegun. Al principio activo de magma de magnesia se le realizó análisis físico-químico y microbiológico. Luego se efectúa una variación en la cantidad del citrato de sodio y sacarina sódica para mejorar las propiedades organolépticas, se hacen los análisis de control de calidad al producto terminado para verificar si cumple con las especificaciones obtenidas por las muestras de referencia.

Materia prima utilizada en la formulación.

Magma de magnesio	Principio activo
C.M.C sódica de baja viscosidad	Suspensor
Veegun	Suspensor
Citrato de sodio	Floculante
Metil parabeno	Conservante
Propil parabeno	Conservante
Sacarina sódica	Edulcorante
Menta piperita	Aromatizante
Agua destilada	Vehículo

Variables a analizar

- viscosidad
- densidad
- redispersabilidad
- ph
- factor F

El equipo y material usado en la elaboración de la suspensión de leche de magnesia:

- Agitadores de varilla.
- Agitador eléctrico. RW 20 JK JANKE IKA-WERK
- BEACKER PYREX: 250ml, 100ml.
- BALANZA OHAUS: 5 LIBRAS
- Balanza analítica SARTORIUS: 200g d, 0.1mg
- Centrifugadora CLICAL CENTRIFONE ciclos 50/60 Precisión scientific. Co. Chicago USA
- Cocina CORNING. HOT PLATE. Pc-101.
- Espátula
- Probetas EXAX TD 25°C: 100ml, 50ml.
- Pipetas exass: 1 ml, 10ml.
- Pana plástica
- PH de cinta prolabo
- Microscopio NIKON Ys 100, 100/110/120v, 0.5A, 50-60Hz, T1AI 250vx2, 313091.
- Tubos de ensayo
- Termómetro. CMC Cutis Mathenson Scientific. Inc Cat N°227-934 Made in USA.
- Viscosímetro CM TAC 001 1 Contraves Viscometer Mr S₂.

Materiales utilizados en análisis Físico-Químico y Microbiológico:

- platos petri.
- Tubos de ensayos.
- Erlenmeyers 250 ml kimax , kimble, usa, numero 26600.
- Espátula.
- Balanza de brazo OHAUS: 5 LIBRAS
- Guantes, boquilla.

- Gorro, gabacha.
- Pipetas de 1, 10 ml fisher brand ,20 centígrados numero 13-671-102F.
- Cocina CORNING. HOT PLATE. Pc-101.
- Auto clave.
- Bicker pirex de 250 ml.
- Mechero.
- Probeta de 100ml pirex, usa, numero 3044, tc 20 grados centígrados.
- Balón de 100ml. Tc 20 grados centígrados pirex, usa.
- Balanza analítica electronic balance, ac 115 v, 50/60hz ,11va, ser no 4704233, weight CAL 99.9996, tokio japan A &D company limited.
- Clamp, fisher gastaloy- r made in usa 3361-4.
- Peachimetro fisher accument model 230A, ph/ion meter fisher scientific company, volts 120, amp .016 Hz 50/60.
- Bureta kimax, usa, td 20 grados centígrados, cap 25 ml.
- Balones de 50(5580) ,200 ml(5581) pirex usa tc 20 grados centígrados.

Los ensayos realizados a todas las fórmulas elaboradas con las diferentes concentraciones de agentes suspensores fueron:

- 1- Volumen de sedimentación
- 2- Densidad aparente
- 3- Redispersabilidad
- 4- Viscosidad
- 5- Centrifugación
- 6- pH

Todos los ensayos fueron realizados basándose en metodologías descrita anteriormente.

DEFINICIÓN DE VARIABLE

TABLA Nº 1

Variables	Concepto	Método	Indicador
Densidad aparente	Relación entre la masa (peso) y volumen expresado generalmente en g/ml.	Se coloca la suspensión en una probeta graduada de 100ml, se pesa y el resultado se resta con el peso de la probeta vacía.	1-1.2 g/ml.
Factor F	Es la medida del sedimento en equilibrio donde $F = V_u/V_o$	Se determina mediante probeta graduada por un período de tiempo de 14 días.	F<1 usual
Redispersabilidad	Es el número de movimiento de bamboleo de alrededor de 90° que es necesario para que el sedimento quede completamente redispersado.	Los contenedores son llenados a la mitad y volteados en inversiones hasta completa redispersión.	5-25 ciclos por minuto.
Viscosidad	Es la resistencia al flujo de un líquido por la aplicación de una fuerza.	Viscosímetro rotacional	18-30 Cps
Centrifugación	Es la aplicación de una fuerza centrífuga que permite acelerar el proceso de sedimentación.	Se colocan tubos equilibrados que giran a gran velocidad. La fuerza centrífuga que resulta de esta rotación concentra en el fondo del tubo la sustancia más densas y en la parte superior queda el líquido transparente.	100-850 ciclos para dispersarlo.
pH	Es la medida de la acidez o basicidad que puede presentar una suspensión.	Cinta papel pH	8.5-12

Procedimiento de elaboración de la formulación:

1. Pesar cada uno de los componentes.
2. Diluir la pasta de magnesio en agua destilada aproximadamente en 20 ml.
3. Humectar la carboximetil celulosa sódica de baja viscosidad y el Veegun con 30ml agua destilada.
4. Agitar hasta completa homogenización.
5. Incorporar la pasta de magnesio diluida a la mezcla de Veegun y carboximetil celulosa sódica.
6. Adicionar a esta mezcla 1.2g de citrato de sodio disueltos en 10 ml. de agua y 0.035g de Sacarina.
7. Agitar manualmente con agitador de varilla por 5 minutos.
8. Disolver el metil y propil parabeno en 23ml de agua destilada a ebullición.
9. Incorporar inmediatamente a la mezcla y aforar a 120 ml.
10. Agitar manualmente por 5 minutos y simultáneamente adicionar 0.0036 ml. de menta Piperita.
11. Envasar en frasco de 120ml color ámbar.
12. Almacenar en lugar fresco a temperatura entre 36.5-37.0°C.

MÉTODO DE ANÁLISIS FÍSICO QUÍMICO Y MICROBIOLÓGICO DEL PILOTO DE SUSPENSIÓN

Método físico químico para cuantificación de suspensión de hidróxido de magnesio:

- Con una pipeta se toma un volumen equivalente a 400mg hidróxido de magnesio.
- Se toma un becker de 400 ml y se adicionan 200ml de agua destilada y 20ml de trietanolamina se agita por unos minutos.

- A esta mezcla se le adiciona 10 ml de buffer, cloruro de amonio y amoniaco.
- Después se le adicionan 3 gotas de una solución indicadora de negro de erio cromo preparado, disolviéndose 200mg de negro de erio cromo en una mezcla de 15 ml de trietanolamina y 5 ml de alcohol di hidratado y mezclar.
- Enfriar la solución entre 3 y 4 grados centígrados por inmersión después remover y titular con EDTA 0.05 M. hasta el punto final de color azul.
- Preparar una determinación en blanco sustituyendo 10 ml de agua por la preparación ensayada y hacer las correcciones necesarias.
- Cada ml de EDTA 0.05 M consumido es equivalente a 2.916 mg de hidróxido de magnesio.

Método microbiológico (límite microbiano):

- Se toma la muestra de al menos 6 frascos de leche magnesia se limpian los frascos con alcohol de 70 grados y se deja secar por unos minutos.
- Se prepara una muestra de 90 ml de solución reguladora de fosfatos ph 7.6 y se le adicionan 10 ml de las 6 muestras siendo esta la primera dilución. Se toma 1 ml de la primera dilución y se le adiciona a 9 ml de solución reguladora y así mismo con la siguiente dilución.
- Estas diluciones se siembran en Agar TCS y saburaud por duplicado.
- Se toman de las muestras 1 ml para 9 ml de los caldos C. Selenito Cístina , lactosado y BHI.
- En caso de una posible proliferación de microorganismos específicos para cada medio de cultivo se lleva a cabo una resiembra.
- Para selenito positivo los agares específicos para resiembra son XLD, SS; Para lactosado positivo el agar utilizado es endo agar y el EMB; para BHI el agar cetrimide y el bair parker .

- El periodo de incubación es de 24 a 48 horas para hongos y para levaduras es de 48 a 72 horas.
- Se acepta el medicamento si el conteo de bacterias aerobias mesófilas es no mayor de 100 UFC/ml. para hongos y para levaduras no mayor de 10 UFC/ ml. para *E. coli*, *salmonella*, *stafilococcus aureus*, *pseudomona auroginosa*, *proteus cerratius* y *klebsiella* ausencia.

Procedimiento para determinar tamaño de partículas

- Se toma 1 gota de la muestra y se pone en un portaobjetos.
- Se coloca en el microscopio con el lente de 40x.
- Se mide el tamaño tomándose 6 partículas para obtener una media aproximada.
- Se toman 6 campos por cada 6 partículas medidas en cada uno de éstos y el tamaño medido de cada partícula se multiplica por 3.7 para dar el resultado en micrómetros.
- Este resultado se compara con el patrón de referencia para tener una mejor apreciación en cuanto al tamaño y homogeneidad del sistema.

La bibliografía nos dice que el diámetro de las partículas varía de 0.1 micras hasta algunas centenas de éstas, en el caso de nuestra suspensión no aparece fundamento que nos indique un tamaño estándar por eso estudiamos el comportamiento de el patrón de referencia para poder hacer modificaciones para garantizar una mayor estabilidad en nuestra fórmula.

Especificaciones

- Aspecto: Líquido con partículas dispersas

Características organolépticas

- Color: blanco

- Sabor: dulce con menta característico a leche magnesia
- Olor: inodoro y en el caso de tener saborizantes a menta
- Redispersabilidad: 2 ciclos por 5 segundos
- Viscosidad: 18-134 cpa
- Densidad: 1.021g/ml.
- Ph: 8.5-12
- Factor f: .05-0.99

RESULTADOS Y ANALISIS

Se escogieron dos muestras de referencia existentes en el mercado nacional, con el objetivo de evaluar las variables más importantes de estabilidad.

Ensayos realizados a los dos patrones de referencia.

Tabla No. 2

Muestra	Factor f.	Densidad a.	Viscosidad	Centrifug.	Redis pers.	Ph	Tamaño de partícula
1	1.00	0.97g/ml	30cpa/20c	550 ciclos	5c/3s	10.9	2.92 um
2	0.97	1.00 g./ml	24cpa/20c	805 ciclos	20c/10s	10.5	2.87 um

De acuerdo a los resultados de la tabla No. 2 podemos apreciar que las fórmulas en estudio cumplen con las especificaciones establecidas, presentando semejanzas en sus valores.

Estos resultados representan una fuente de información para comparar la fórmula obtenida y garantizar que ésta cumple con las especificaciones obtenidas a través de los ensayos realizados.

Para la realización de la elaboración de la suspensión de leche de magnesia, realizamos análisis físico-químico y microbiológico de la materia prima a utilizar.



Laboratorio de Control de Calidad
de Medicamentos (UNAN-LEÓN)



Informe de análisis

Número	828	Grupo farmacológico	EXCIPIENTE	Fecha de recepción	08/04/03
Código				Fecha de fabricación	
Nombre genérico	HIDROXIDO DE MAGNESIO			Fecha de vencimiento	08/2007
Nombre comercial	PASTA DE HIDROXIDO DE MAGNESIO			Fabricante y/o procedencia	LABORATORIOS MAURICIO DIAZ MULLER NICARAGUA
Forma farmacéutica	MATERIA PRIMA	Reg. Sanit. País de Origen			
Número de lote	M - 0803340	Reg. Sanit. en Nicaragua			
Presentación		Fabricado para	PRODUCCION		
Motivo de solicitud	ANALISIS FISICO-QUIMICO	Fecha de Análisis	08/05/03		

Ensayo practicado	Resultado ensayo	Especificaciones
DESCRIPCION:	PASTA DE COLOR BLANCO. INODORO	CUMPLE
IDENTIFICACION:	POSITIVO HIDROXIDO DE MAGNESIO	CUMPLE
SOLUBILIDAD:	SOLUBLE HCL 3 N	CUMPLE
CANTIDAD ENCONTRADA:	31 G Mg(OH) ₂ / 100 G	29 G - 33 G Mg(OH) ₂ / 100 G

Observaciones: ESTE PRODUCTO CUMPLE CON LAS ESPECIFICACIONES DE LA USP XXIV

Bibliografía: USP XXIV PAG. 1005, 1006

[Signature]
Departamento Físico Químico

Departamento Microbiología

[Signature]
Vo.Bo. Dr. Laboratorio



Laboratorio de Control de Calidad
de Medicamentos (UNAN-LEÓN)



Informe de análisis

Número	828	Grupo farmacológico	EXCIPIENTE	Fecha de recepción	08/04/03
Código				Fecha de fabricación	
Nombre genérico	HIDROXIDO DE MAGNASIO			Fecha de vencimiento	08/2007
Nombre comercial	PASTA DE HIDROXIDO DE MAGNESIO			Fabricante y/o procedencia	
Forma farmacéutica	MATERIA PRIMA			LABORATORIOS MAURICIO DIAZ MULLER LEON - NICARAGUA.	
Número de lote	M-0803340			Reg. Sanit. País de Origen	
Presentación				Reg. Sanit. en Nicaragua	
Motivo de solicitud	ANALISIS MICROBIOLÓGICO			Fabricado para	
				PRODUCCION	
				Fecha de Análisis	
				08/06/03	

Ensayo practicado	Resultado ensayo	Especificaciones
LIMITE MICROBIOLÓGICO		
BACTERIAS AEROBIAS MESOFILAS	< 10 UFC / ML	NO > 100 UFC / ML
STAPHYLOCOCCUS AUREUS	AUSENCIA	AUSENCIA
PSEUDOMONA AERUGINOSA	AUSENCIA	AUSENCIA
SALMONELLA	AUSENCIA	AUSENCIA
SHIGUELLA	AUSENCIA	AUSENCIA
E COLI	AUSENCIA	AUSENCIA

Observaciones: ESTE PRODUCTO CUMPLE CON LAS ESPECIFICACIONES DE LA USP XXIV. EN CUANTO A LOS PARAMETROS ANALIZADOS.

Bibliografía: USP XXIV / NF19. PAG 1814 - 1818 < 61 >

Departamento Físico Químico

Departamento Microbiología

Vo. Bo. Dir. Laboratorio

MATRIZ CUALI-CUANTITATIVA DE UNA SUSPENSIÓN DE MAGMA DE MAGNESIO

Tabla No. 3

Componentes	1	2	3	4	5	6	7	8
Hidróxido de magnesio	32.9 g							
Carboxi metil celulosa sódica	0.6g	0.6g	0.6g	0.6g	1.2g	1.8g	1.44g	1.44g
Veegun	1.2g	1.2g	1.5g	1.2g	1.2g	1.8g	1.44g	1.44g
Citrato de sodio	1.8g	1.2g						
Metil parabeno	-	0.216 g						
Propil parabeno	0.072 g	-	0.072 g					
Jarabe simple	-	9.6ml	-	-	-	-	-	-
Sacarina sódica	-	-	0.024g	0.06	0.040g	0.035	0.035g	0.035g
Menta piperita	-	-	-				0.0625g	0.06g
Agua destilada csp	120ml							

En la fórmula No. 1 se utilizó solamente propil parabeno, ya que en ese momento era la opción más conocida, en la fórmula No. 2 se procedió a utilizar metil parabeno, en éste se utilizaba mayor cantidad que el agente conservante anterior para ejercer dicho efecto, y además, se probó como agente edulcorante el jarabe simple, el cual afectaba la coloración de la suspensión haciéndola más opaca.

La combinación de agentes conservadores ofrece mayores resultados en las formulaciones, es por eso que utilizamos una mezcla de metil y propil parabeno para asegurar un buen resultado microbiológico. En el caso del edulcorante nos inclinamos a la sacarina sódica, ya que se utilizaba menor cantidad en comparación al jarabe simple y no afectando la coloración, además que su sabor era más agradable.

En el caso del citrato de sodio se redujo su cantidad en la última fórmula, debido a su sabor salitre que afectaba su aspecto organoléptico.

Estas fórmulas se fueron descartando al efectuar ensayos de estabilidad como viscosidad, centrifugación y redispersabilidad, además de su aspecto organoléptico, solamente aceptando las 3 últimas fórmulas con mayor similitud en cuanto a los ensayos practicados de estabilidad.

A continuación se presentan las tres fórmulas más afines de las cuales, se modificó la 6 y la 7, para escoger la 8 con una mejor estabilidad y aspecto organoléptico.

MATRIZ CUALI-CUANTITATIVA DE UNA SUSPENSION DE MAGMA DE MAGNESIO

Tabla No. 4

Componentes	Fórmula 6.	Fórmula 7.	Fórmula 8.
Hidróxido de Magnesio	32.9	32.9	32.90
Carboximetil Celulosa Sódica	1.8	1.44	1.44
Veegún	1.8	1.44	1.44
Citrato de Na.	1.8	1.8	1.2
Metil parabeno	0.216	0.216	0.216
Propil parabeno	-	-	0.072
Sacarina sódica	0.035	0.035	0.034
Menta Piperita	-	0.0625ml	0.06ml
Agua destilada csp.	120ml	120ml	120ml

Aquí las fórmulas 6 y 7 fueron reguladas para obtener la suspensión 8, esta fue la que se acercó más a la estabilidad deseada después de cumplir con los ensayos, estando dentro de las especificaciones establecidas por las muestras de referencia.

Posteriormente se hizo una extrapolación en el Laboratorio de Producción Mauricio Díaz Müller comprobándose que la fórmula propuesta cumple con las especificaciones al pasar los ensayos de control de calidad efectuados en el Departamento de Análisis Drogas y Medicamentos de la Facultad de Ciencias Químicas. Luego se realizaron los ensayos de estabilidad obteniéndose los siguientes resultados.

Resultados de los ensayos de las fórmulas propuestas

Tabla No. 5

Ensayos	Fórmula propuesta
viscosidad	130cpa/32c
Centrifugación	386 ciclos/sin <i>Caking</i>
ph	10.5
redispersabilidad	2 ciclos
sedimentación	Sin sedimento.
Tamaño de partícula	5.20 um homogénea

Se logra apreciar que el tamaño de las partículas de las fórmulas propuestas es mayor en relación a las muestras de referencia, y esto se debe a las características de la materia prima lo que viene a ser una ventaja, ya que conserva su homogeneidad y limita la formación de *caking*, además de aumentar la redispersabilidad.

Ensayos realizados a la fórmula propuesta
Tabla No. 6

Ensayos	Especificaciones	Días	Fórmulas ensayadas		
			6	7	8
Densidad	1.0235	1	1.00g/ml	1.07g/ml	0.962g/ml
		7	1.05g/ml	1.05g/ml	1.02g/ml
		14	1.08g/ml	1.08g/ml	1.05g/ml
Factor F	Menor de 1 usual	1	0.98	0.98	1.00
		7	0.95	0.90	1.00
		14	0.91	0.87	1.00
Redispersabilidad	Menor de 10 ciclos por segundos	1	13/30	15/30	3/5
		7	10/29	13/20	6/10
		14	10/15	10/10	6/10
Viscosidad en el sistema SMR2	18- 130 cps	1	16	18	95
		7	15	22	120
		14	28	16	130
pH	8.5-12	1	8.5	8.5	10.5
		7	10.3	10.5	11
		14	10.3	11.5	11.0
Centrifugación	900 ciclos	1	835	815	892
		7	830	817	394
		14	800	860	386

La viscosidad se midió por 14 días a temperatura ambiente y en la centrifugación la muestra se dispersó sin obtener *caking*.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Tabla No. 7

Componentes	Cantidad	Cantidad	Función
Magma de Magnesio	32.90g	27.42 g	Principio activo
Omc sódica de baja viscosidad.	1.44g	1.20 g	Suspensor
Veegun	1.44g	1.20 g	Suspensor
Citrato de sodio	1.20g	1.00 g	Floculante
Metil parabeno	0.216g	0.18 g	Conservante
Propil parabeno	0.072g	0.06 g	Conservante
Sacarina sódica	0.034g	0.028 g	Edulcorante
Menta piperita	0.06 ml.	0.05 ml.	Aromatizante
Agua destilada csp.	120 ml.	100 ml.	Vehículo

Aquí se presenta la fórmula propuesta con las debidas correcciones en la concentración de sus excipientes, cumpliendo con las características organolépticas y de estabilidad deseadas.

Extrapolación de formulación de leche de magnesia

Cuadro No. 8

Compuestos	Fórmula A	Fórmula B
Magma de magnesio	274.16g	274.16g
Carboxi metil celulosa sódica de baja viscosidad	12.00g	12.00g
Veegun	12.00g	12.00g
Citrato de sodio	10.00g	10.00g
Metil parabeno	1.80g	1.80g
Propil parabeno	0.60g	0.60g
Sacarina sódica	0.28g	-
Menta piperita	-	-
Agua destilada csp	1000ml	1000ml

Como se logra apreciar la concentración de sus agentes suspensores se mantiene igual debido que estos ejercen una gran influencia en la viscosidad, aquí garantizamos una viscosidad por encima de 100 centipois en el sistema smr2 a temperatura ambiente y una homogeneidad en el sistema sin aumento significativo del sedimento, la redispersabilidad del sistema tarda 2 ciclos sin formación de *caking*.

Ensayos de estabilidad de la extrapolación efectuada en el Laboratorio Mauricio

Díaz Müller

Tabla No 9

Ensayos	Formula A	Formula B
Viscosidad	132 cpa /32? c	131cpa /32? c
Centrifugación	356c/ sin <i>caking</i>	360c/ sin <i>caking</i>
pH	10.5	10.5
Sedimentación	Sin sedimento	Sin sedimento
Tamaño de partículas	5.22um	5.21um

Es claro el parecido con la fórmula propuesta y esto es debido a la utilización de las mismas cantidades en la extrapolación con la diferencia que estas no presentan edulcorantes y aromatizantes.

Tabla comparativa de los ensayos de estabilidad de la fórmula propuesta en relación con las muestras de referencia.

Tabla No 10

Muestras	Factor F	Dens.	Visc.	cent.	Redisp.	pH	Tamaño de partic.
1	1	0.97g/ml	30 cpa	550c	5c/3s	10.9	2.92um
2	0.96	1g/ml	24cpa	805c	20c/10c	10.5	2.87um
Propuesta	1	1.05g/ml	130cpa	386c	6c/10s	11	5.20um

El tamaño de las partículas de las muestras de referencia en relación a la fórmula escogida, demuestra que al tener menor tamaño, las fuerzas de atracción de estas es mas grande y al estar en estado de reposo por un determinado tiempo, estas forman *caking*; sin embargo, al tener partículas de mayor tamaño en relación a las muestras las fuerzas de repulsión son mayores, lo que dificulta la formación de *caking*, apreciándose en los ensayos posteriores. En cuanto a la viscosidad, el tamaño de las partículas homogéneas en el sistema y la influencia de los agentes suspensores a concentraciones ya señaladas son los responsables del notable aumento de la viscosidad que a su vez hace mas lenta la sedimentación y por consecuencia las

partículas quedan suspendidas por mayor tiempo en el sistema haciéndola mas estable en comparación a las muestras de referencia.

Una vez finalizada la elaboración de la leche de magnesia, se procedió a realizarle los análisis físico-químico y microbiológico al producto terminado, detallado a continuación

Laboratorio de Control de Calidad de Medicamentos (UNAN-LEÓN)

Informe de análisis

Número	<input type="text"/>	Grupo farmacológico	Fecha de recepción	02/24/04
Código	<input type="text"/>	LAXANTE / ANTIACIDO	Fecha de fabricación	02/23/04
Nombre genérico	HIDROXIDO DE MAGNESIO		Fecha de vencimiento	<input type="text"/>
Nombre comercial	<input type="text"/>		Fabricante y/o procedencia	DEPARTAMENTO DE TECNOLOGIA FARMACEUTICA (TRABAJO MONOGRAFICO)
Forma farmacéutica	SUSPENSION		Reg. Sanit. Pais de Origen	<input type="text"/>
Número de lote	<input type="text"/>		Reg. Sanit. en Nicaragua	<input type="text"/>
Presentación	FRASCO DE 120 ML		Fabricado para	PRUEBA PILOTO
Motivo de solicitud	ANALISIS FISICO QUIMICO		Fecha de Análisis	02/25/04

Ensayo practicado	Resultado ensayo	Especificaciones
DESCRIPCION	SUSPENSION DE ASPECTO LECHOSA OLOR Y SABOR A MENTA SIN PARTICULAS VISIBLES	CUMPLE
pH	10.2	CUMPLE SEGUN PATRON DE REFERENCIA (pH= 8.5-11)
CANTIDAD ENCONTRADA	455.8 MG/5ML	382.5-467.5 MG/5 ML
PORCENTAJE RECUPERADO:	107.25%	90-110%

Observaciones ESTE PRODUCTO CUMPLE CON LAS ESPECIFICACIONES ESTABLECIDAS EN LA USP XXIV. EN CUANTO A LOS PARAMETROS ANALIZADOS.

Bibliografía USP 24 / NF 19 PAG. 72.73

Departamento Físico Químico *[Firma]* Departamento Microbiología *[Firma]* Vo Bo: Dir. Laboratorio



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
LEON, NICARAGUA, C.A.

Ref.:

RESULTADO DE ANÁLISIS

Fecha de Elaboración : 16 de Febrero de 2004.
 Nombre Genérico : Hidróxido de Magnesio
 Fecha de Análisis : 24 de Febrero de 2004.
 Grupo Farmacológico : Laxante / Antiácido.
 Concentración : 425 mg/5ml.
 Elaborado : Ensayo Piloto de Fabricación.
 Procedencia : Monografía
 Análisis Microbiológico : Límite Microbiano.

<u>ENSAYO PRACTICADO</u>	<u>RESULTADOS</u>	<u>ESPECIFICACIONES</u>
Escherichia coli	Ausencia	Ausencia
Staphilococcus aureus	Ausencia	Ausencia
Salmonella	Ausencia	Ausencia
Pseudomona aureginosa	Ausencia	Ausencia
Bacteria Aerobia Mesófila	Ausencia	No mayor de 100/ml.
Hongos Levadura	10 UFC/ml	No mayor de 10 UFC/ml

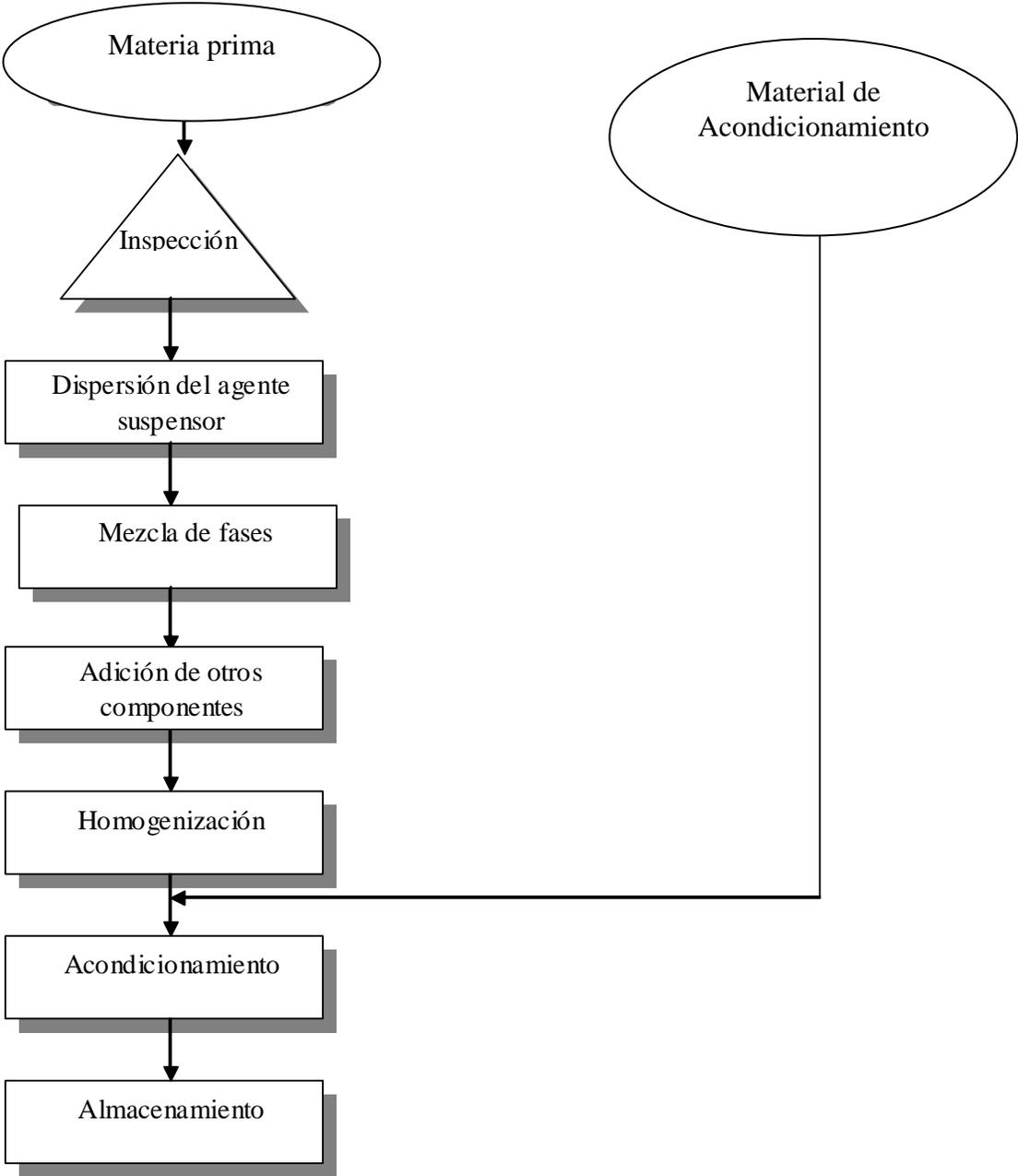
OBSERVACIONES: El medicamento se acepta por cumplir con las especificaciones.

BIBLIOGRAFÍA: Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Pág. 1733-1741.

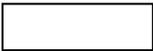
Analista
 Lic. Lissett Aráuz

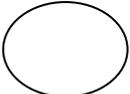
Director de Laboratorio
 Control de Calidad

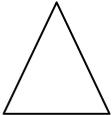
FLUJOGRAMA DE PROCESO



Claves

 Actividad

 Inicio o fin

 Inspección

5 ml. contienen:
Hidróxido de Mg..... 425 mg.

Excipientes..... c.s.p.

ADVERTENCIAS

PRODUCTO MEDICINAL
MANTENGA FUERA DEL ALCANCE
DE LOS NIÑOS

NO TOMAR EN CASOS DE DOLOR
ABDOMINAL, VÓMITOS, EMBARAZO
O LACTANCIA, INSUFICIENCIA RENAL
O SI SE TOMAS POR DOS SEMANAS

NO ADMINISTRAR CONJUNTAMENTE
CON TETRACICLINA O COMPUESTOS
DE HIERRO.

CONSERVESE A TEMPERATURA
AMBIENTE.

Producto Centroamericano
hecho en Nicaragua por los
Laboratorios "Mauricio Díaz Müller"
UNAN-León



Leche de
Magnesia

Suspensión

LAXANTE/ANTIACIDO

Contenido
120 ml

Con menta

Indicaciones:

Laxante eficaz. Alivia el estreñimiento, agruras, malestar es-tomacal, acidez e indigestión.

Vía de Administración: Oral

Dosis:

Como Laxante. Niños y adultos mayores de 12 años de 2 a 4 cucharadas; niños de 6 a 11 años de 1 a 2 cucharadas; niños de 2 a 5 años de 1 a 3 cucharaditas, seguido de un vaso de líquido.

Como Antiácido. Adultos, de 1 a 3 cucharaditas hasta 4 veces al día, según indicación médica

Fecha de fabricación:

Fecha de vencimiento:

Lote N°

Conclusión

La suspensión de leche de magnesia posee una adecuada estabilidad física, ya que los resultados se encuentran dentro de los rangos establecidos cumpliendo con los objetivos propuestos.

La combinación de agentes suspensores demuestra que la suspensión posee una mejor estabilidad aumentando un poco la viscosidad, compitiendo con la misma calidad que la muestra de referencia.

En los controles realizados a la suspensión de leche de magnesia los resultados obtenidos están dentro de los parámetros establecidos por lo que planteamos que dicha suspensión es estable físicamente, ya que al establecer los ensayos de centrifugación observamos que se redispersaba con menor cantidad de ciclos de agitación y a su vez comparada con la formulación que circula en el mercado nacional y a la cual se sometió a los mismos ensayos lo que conlleva a asegurar que no se dará la formación de *caking*.

Recomendación

Nuestro trabajo de formulación de una suspensión de leche de magnesia estable, recomendamos que se efectúe la producción a mayor escala en el Laboratorio Mauricio Díaz Müller para su comercialización por cumplir con las especificaciones establecidas por la muestra de referencia.

Bibliografía

- Handbook of pharmaceutical excipients 1994 2 ed. Edited by Ainley Wade and Paul J. Weller. p. 180, 269, 607, 310, 304.
- Poveda, P., Manual de Tecnología Farmacéutica. p. 128-173.
- Vila Jato José Luis. Tecnología Farmacéutica. Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas. Vol. 1, Editorial síntesis p. 299-316. 1997.
- Formulario terapéutico nacional. 5 ed. 2001 MINSA, Managua. p. 92-93.
- Alfred Goodman Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 7 ed. Editorial médica panamericana.1988 Junín 831, primer piso Buenos Aires Argentina. p. 294, 934,936.
- VOIGT R. Tratado de Tecnología Farmacéutica. Editorial Acribia Zaragoza España 3 ed. p. 56-57. 1982.
- Munguía Baldelomar Ana Lucia, Suazo Saborio Martha Massiel, elaboración de una suspensión de metronidazol utilizando mezclas de agentes suspensores, tesis para licenciado químico farmacéutico, p. 3-18. 2003. León, Nicaragua. Biblioteca UNAN-León.

Anexos

Carboximetil celulosa sódica

Nombre químico: sal sódica del éter carboximetílico de celulosa.

Peso molecular: 90000-70000 g.

Descripción: polvo blanco cremoso, inodoro, higroscópico.

Solubilidad: se dispersa fácilmente en agua fría para formar soluciones coloidales; solubles en agua a altas temperaturas, insolubles en la mayoría de los solventes orgánicos.

La carboximetil celulosa sódica en solución acuosa tiene un comportamiento pseudo plástico; la viscosidad es directamente proporcional al grado de polimerización. La viscosidad disminuye dependiendo de la sustancia y del volumen del material.

Incompatibilidad: con sales de ácido fuerte y es soluble en sales de hierro y algunos metales como aluminio, mercurio, y zinc; también es compatible con goma xantha.

Densidad: 0.75g/ml.

Constante de ionización: Pka4.30

Punto de fusión: aproximadamente 227°C-252°C.

Contenido de humedad: típicamente contiene menos del 10 % de agua, de cualquier modo de la CMC sódica es higroscópica y absorbe cantidades significativas de agua a temperaturas mayores de 37°C en humedades relativas de casi 80%.

Estabilidad: CMC es estable, aunque el material es higroscópico. A altas condiciones de humedad puede absorber más del 50% de agua.

Las soluciones acuosas son estables entre ph 2 -12 menores de 2 la precipitación ocurre mientras que a ph mayores de 12 la solución de viscosidad disminuye rápidamente. La CMC es estable a temperaturas por encima de 160°C, sin embargo

este proceso disminuye la viscosidad y produce algunas deterioraciones en las propiedades de la solución preparada.

Silicato de magnesio y aluminio:

Sinónimo: Veegum

Es un complejo polimérico de magnesio, aluminio silicato, oxígeno y agua. El average químico es convencional expresado en óxidos.

Aplicaciones en tecnología farmacéutica:

El silicato de magnesio y aluminio ha sido usado por muchos años en las formulaciones de tabletas, ungüentos, cremas y suspensiones orales y tópicas como agente estabilizante y suspensor además de su combinación con otros suspensores.

Usos:

- Agente suspensor oral 0.5-2.5%.
- Modificador de la viscosidad..... 2-10 %.
- Estabilizador de emulsión..... 1-5 %.

Sacarina Sódica

Nombre químico: Sal sódica dihidratada de 1,1- dióxido de 1,2 benzisotiazol-3(2H)ona.

Peso molecular: 241.19 g

Densidad: 0.84g/cm³.

Punto de fusión: >226°C-230°C

pH: 6.6.

Descripción: Cristales blancos o polvo cristalino blanco, inodoro o de tenue olor aromático y sabor intensamente dulce, incluso en soluciones diluidas es una trescientas veces más dulce que la sacarosa.

Solubilidad: 1g en 1.5 ml de agua y 50ml de alcohol.

Uso: Como edulcorante en vehículos, alimentos enlatados, bebidas, jarabes y dietas para diabéticos en sustitución de la sacarosa.

Citrato de Sodio

Nombre químico: Trisodio – 2- hidroxipropano-1, 2,3 –tricarboxilato dihidratado.

Fórmula empírica: $C_6H_5Na_3O_3 \cdot 2H_2O$.

Peso molecular: 294.10 g

Usos: agente alcalinizante, buffer y floculante.

En tecnología el citrato de sodio es utilizado en la fabricación de medicamentos como regulador del ph y floculante en las suspensiones la concentración óptima en las suspensiones orales es de 0.3-2.0%

Metil Parabeno

Nombre químico: Metil 4- hidroxibenzuato (99-76-3)

Peso molecular: 152.15 g

Categoría funcional: preservativo antimicrobiano.

Aplicaciones: Formulaciones farmacéuticas o tecnológicas. El metil parabeno es usado como preservativo antimicrobiano sólo o en combinaciones con otros parabenos.

Descripción: Polvo cristalino blanco.

pH: 4.8.

El metil parabeno tiene menos actividad que el parabeno, su actividad antimicrobiana incrementa al combinarse con el metil, etil, propil y butil parabeno y se reduce por la presencia de surfactantes no iónicos.

Incompatibilidad: Con algunas sustancias como bentonita, magnesio tricilicato, talco, tragacanto, alginato de sodio, aceites esenciales, sorbitol.

Propil Parabeno

Nombre químico: Propil 4 hidroxibenzoato.

Fórmula empírica: $C_6H_{12}O_3$.

Peso molecular: 180.20 g

Uso: Conservativo antimicrobiano: en todas las presentaciones farmacéuticas a concentraciones diferentes, para suspensiones orales su concentración es de 0.01-0.02%

Polvo blanco cristalino amorfo.

Agua

Líquido incoloro, inoloro e inodoro se utiliza en tecnología como diluyente y vehículo para muchas presentaciones farmacéuticas.

Fórmula empírica: H_2O

Peso Molecular: 18 g.

Volumen utilizado: csp