

720387

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA



ESTUDIO Y FORMULACION DE UN ANTIACIDO
DE ACCION CONTROLADA
(TEMA MANCOMUNADO)

T E S I S

Que Para Obtener el Título de

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P r e s e n t a n

BENITO QUINTERO PEREZ

EDUARDO JIMENEZ LEYVA

México, D. F.

1978



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

CLAS TESIS 1978
ABO M.C. ~~297~~
FONA _____
FROG 299
• _____



JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE:

PRESIDENTE: ETELVINA MEDRANO DE JAIMES
VOCAL: ANDRES ZUÑIGA PADILLA
SECRETARIO: MIGUEL LOT HELGUERAS
1er. Suplente: JOSE LUIS IBARMEA AVILA
2o. Suplente: HECTOR JARA FARJEAT

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

LABORATORIOS SILANES, S. A.

SUSTENTANTES: BENITO QUINTERO PEREZ
EDUARDO JIMENEZ LEYVA
ASESOR: Q. F. B. MIGUEL LOT HELGUERAS
SUPERVISOR TECNICO: Q. F. B. JOSE ANTONIO MARTINEZ VENEGAS

A Papá y Mamá:

Dos grandes seres, a quienes debo
la alegría de vivir.

A mis Hermanos:

Yolanda, Toño, Ricardo, Jorge,
Mary, Bili y Tere por la con--
fianza y el apoyo que siempre -
me han brindado.

A Maria Estela:

Por tu cariño, tu comprensión
y por esos detalles tan tuyos -
que han hecho sentirme en la -
luna.

A mi madre.

Por el inigualable cariño que
me ha proporcionado.

A mis hermanos,

A quienes pido se superen tanto
o mas que yo.

A toda mi familia,

por su valiosa ayuda moral y
material que me ha permitido
seguir adelante.

A mi abuelo Adolfo,

Quién siempre soñó en verme
un profesionista.

Benito.

A todos aquellos compañeros de escuela con los cuales convivimos en nuestra segunda casa.

Tambien para todos nuestros amigos, por su amistad, compañerismo y ayuda, sin lo cual estaríamos incompletos en esta vida; esperamos que siempre nos recuerden como nosotros los recordaremos.

Agradecemos al QFB Miguel Lot H.
su valiosa ayuda en la dirección --
del presente trabajo.

Damos las gracias al QFB. José Antonio
Martínez por su asesoría técnica en el -
desarrollo de esta tesis.

Muchas gracias al QFB Antonio Torres
Tello de M. por habernos dado la oportu-
nidad de iniciarnos en nuestra profe-
sión.

Agradecemos a los Laboratorios
Silanes S. A. por las atenciones
prestadas durante el desarrollo-
de este trabajo.

I N D I C E

I. - INTRODUCCION.

II. - GENERALIDADES.

1. Definición de antiácidos
2. Clasificación, características, ventajas, desventajas y usos terapéuticos de los antiácidos.
3. Propiedades de la secreción gástrica. Características de un antiácido ideal.

III. - PLAN DE TRABAJO.

1. Elección del antiácido
2. Determinación de la capacidad neutralizante.
3. Determinación de la velocidad de acción, duración de acción y pH máximo alcanzado.
4. Valoración de productos del mercado.
5. Elección de la dosis.
6. Elección y características de la forma farmacéutica.

IV. - RESULTADOS.

V. - CONCLUSIONES.

VI. - BIBLIOGRAFIA.

I INTRODUCCION

Existen en la actualidad varios cientos de preparaciones antiácidas, las cuales se encuentran dentro de los medicamentos más populares de automedicación, que proliferan en muchos casos, desconociéndose su eficacia y los riesgos que las mismas presentan.

El uso común que se da a los antiácidos es el de neutralizar la acidez gástrica (malestar conocido popularmente como agruras). En la ciencia médica su uso está encaminado a aliviar el dolor de la úlcera duodenal, úlcera péptica, Esofagitis péptica y acidez común.

La mayoría de los antiácidos son efectivos debido a su capacidad de elevar el pH del contenido gástrico desde 1 a 5 o más, sin embargo su efecto no es prolongado.

La Pepsina, enzima proteolítica del jugo gástrico, es la responsable de las perforaciones de la pared gastrointestinal; esta enzima es activa a pH 1.5 - 3.5 y disminuye notablemente su actividad a pH de 5, por lo tanto, si es posible alcanzar este pH por medio de los antiácidos es justificable su uso.

El principal objetivo del presente trabajo, consiste en el desarrollo de una forma farmacéutica sólida antiácida, que disminuya tanto los riesgos que presentan las preparaciones antiácidas existentes, como los que implica el uso indiscriminado de estos medicamentos tan populares.

Esta forma farmacéutica será formulada sobre bases científicas, con las cuales se busca obtener un control de la actividad antiácida en el

estómago, con el fin de disminuir los efectos secundarios y/o adversos - de los antiácidos, los cuales pueden ser peligrosos, debido al uso continuo de los mismos y a la automedicación. Por lo tanto el principal interés de este estudio, es el de obtener un mejor producto que sea eficaz, confiable y que ofrezca los menores riesgos posibles al consumidor.

II GENERALIDADES

1. - DEFINICION DE ANTIACIDOS. -

Los antiácidos se definen como fármacos que al ser ingeridos, -- reaccionan con el ácido clorhídrico, neutralizándolo y reduciendo así la acidez del contenido gástrico, aumentando el pH del mismo.^{1, 2}

Se observa que al disminuir la acidez gástrica existe una relación entre la actividad de la pepsina (enzima digestiva propia del jugo gástrico) y la elevación del pH, la cual se expresa en las curvas de pH actividad de la pepsina, donde se ve que esta enzima es activa a pH 1.5 a 3.5, disminuye su actividad a pH mayor de 5 y se desnaturaliza irreversiblemente a pH 8.0

Está comprobado mediante estudios gastroenterológicos que la -- pepsina es la principal responsable de las propiedades digestivas del jugo gástrico. El ácido y la pepsina son secretados en respuesta a una estimulación del sistema parasimpático y de la hormona gastrina, la cual es liberada del Antrum gástrico en respuesta a una serie de estímulos en la -- que se incluye la disminución de la acidez gástrica.¹

2. - CLASIFICACION, CARACTERISTICAS, VENTAJAS, DESVENTAJAS Y USOS TERAPEUTICOS DE LOS ANTIACIDOS. -

La disminución de la acidez gástrica se puede obtener de dos formas:

a) Neutralizando el ácido clorhídrico con sustancias alcalinas o no alcalinas, pero que dan lugar a sales neutras, en cuyo caso el pH del jugo

gástrico puede elevarse a 9.0 o más. Estos fármacos solubles son absorbibles por ser solubles, son de acción rápida y corta, mientras que los no absorbibles producen efectos prolongados y no provocan alcalosis, por lo tanto, son los más útiles.

b) Con sustancias que al combinarse con el ácido clorhídrico dan origen a un ácido más débil, el cual eleva el pH hasta 3 o 4 sin llegar a la neutralidad, son los llamados antiácidos amortiguadores, algunos de ellos incluidos en el grupo de antiácidos no sistémicos.²

ANTIACIDOS ABSORBIBLES

1. - Bicarbonato de sodio. - Tiene poder neutralizante moderado es muy soluble y de acción rápida, es el ingrediente que contribuye más al rápido alivio del dolor producido por la ulceración péptica. Al reaccionar con el ácido clorhídrico se libera dióxido de carbono, lo que provoca eructación de los gases, actuando así como un carminativo. Por su alta solubilidad es de corta duración y las complicaciones potenciales que puede producir en el organismo, son la alcalinización sistémica y el rebote ácido. - Esto ocurre al absorberse del lumen intestinal, alterando el pH del fluido extra celular, dando lugar a la alcalosis metabólica y la orina alcalina.

Cuando el riñón es normal, es capaz de excretar bicarbonato y sodio produciendo la orina alcalina, pero cuando hay falla renal el peligro de alcalosis metabólica o sistémica es más alto. El bicarbonato de sodio, debe contra indicarse a pacientes con dieta baja en sodio, como parte de un régimen encaminado a controlar la retención de fluidos en falla del co-

razón, cirrosis o en el síndrome nefrótico y^{1, 4, 5} en pacientes que padecen úlcera gástrica^{1, 4, 5}.

Reacción:



ANTIACIDOS NO ABSORBIBLES

Estas sustancias no se absorben o se absorben muy poco, por lo que generalmente no presentan efectos sistémicos. Su capacidad neutralizante es suficiente para elevar el pH a aproximadamente 4.0, con la cual se disminuye la actividad proteolítica de la pepsina, siendo esto suficiente para permitir la curación o alivio de la úlcera.⁵

1. - Hidróxido de Aluminio. - Este compuesto reacciona con el ácido clorhídrico, mediante la siguiente reacción:



El hidróxido de aluminio es altamente insoluble; por lo que no causa alcalosis. Su efecto se atribuye tanto a sus propiedades antiácidas como adsorbentes. Tiene una velocidad de acción lenta, pero más rápida -- que la de las sales de magnesio. Actúa de la siguiente manera:

El cloruro de aluminio formado, permite que el pH del jugo gástrico se mantenga en 4.0, actuando como amortiguador. Forma complejos con proteínas y fosfatos, inhibe la pepsina y también estimula la secreción de la mucosa; además puede formar complejos con Tetraciclina y Atropina, disminuyendo marcadamente su absorción. El hidróxido de aluminio -

al igual que todas las sales de aluminio tienden a ser constipantes, esta desventaja puede ser contrarrestada usando aceite mineral, pero lo más frecuente es combinarlo con antiácidos laxantes como el Oxido de Magnesio o el Trisilicato de Magnesio. El uso excesivo de compuestos que contienen aluminio pueden causar debilidad, debida a la hipofosfatemia; en donde el Hidróxido de Aluminio enlaza fosfato por formación de sales insolubles, esto es indeseable, porque disminuye el nivel de fosfato en la sangre y debilita los músculos, principalmente los de los hombros. Esta acción casi no se observa cuando la medicación se alterna con leche o cuando se emplean dietas altas en proteínas. La propiedad de eliminar fosfato puede ser usada en el tratamiento de insuficiencia renal.^{1, 4, 5, 6}

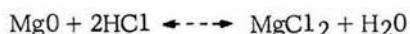
2. - Fosfato de Aluminio. - El fosfato de aluminio teóricamente tiene la ventaja sobre el Hidróxido de aluminio de no disminuir la concentración de fosfato en la sangre. Si bien no la disminuye, sí la aumenta, lo que también es una desventaja, pues el paciente deberá tener un control sobre su régimen de consumo de fosfato. Otra desventaja es su baja capacidad neutralizante.⁵

3. - Acetato de Dihidroxi Aluminio. - Esta sustancia posee capacidad neutralizante equivalente a la del Hidróxido de aluminio. Se cree que tiene una velocidad de neutralización mayor que el Hidróxido de aluminio. Su desventaja es la misma que para las sales de aluminio.⁵

4. - Carbonato de aluminio básico. - Este complejo de carbonato e hidróxido de aluminio, comparte las propiedades del Hidróxido de aluminio, pero es más eficiente enlazando fósforo.

Se ha usado con este fin en Uremia, pero tiene muy poco uso.⁵

5. - Oxido de Magnesio. - Este antiácido es prácticamente insoluble y no produce efectos sistémicos. La neutralización es más lenta que con otros antiácidos, y por tanto no es efectivo, sino hasta que se convierte en cloruro de magnesio, por la acción del ácido gástrico, teniendo la siguiente reacción:



Tiene una velocidad de acción más lenta, pero una duración de acción más prolongada. Su capacidad neutralizante in vitro sobrepasa a todos los demás antiácidos, pero el pH se ve aumentado hasta 9.0, lo cual no es ventajoso. El cloruro de magnesio formado, cuando llega al intestino en exceso, siendo una sal soluble y poco absorbible, puede actuar como purgante o laxante y provocar diarrea, siendo esta desventaja que se puede contrarrestar por el uso de combinaciones de este compuesto con sales de aluminio. Una pequeña proporción de iones magnesio puede absorberse, esto es de poca importancia, a menos que exista enfermedad renal, en cuyo caso los compuestos de magnesio se deben usar con precaución.

1, 2, 4, 5

6. - Trisilicato de Magnesio. - Este compuesto reacciona con el ácido clorhídrico de la siguiente forma:



El cloruro de magnesio reacciona con el contenido intestinal para formar el carbonato de magnesio, que se excreta por las heces y el cloruro de sodio, el cual se reabsorbe.

El trisilicato de magnesio presenta una velocidad de neutralización menor que el Hidróxido de aluminio, el pH que alcanza es de 5.0. El dióxido de Silicio formado es un absorbente efectivo, y además presenta una consistencia gelatinosa, lo cual puede ser teóricamente una ventaja en úlcera, ya que pudiera ser que cubriera la mucosa gástrica y mantuviera un pH elevado debajo de su superficie.^{1, 2, 5}

7. - Carbonato de Calcio. - Es un antiácido muy efectivo, tiene baja solubilidad y tiende a precipitarse en el intestino, formando jabones de Calcio insolubles, al combinarse con los ácidos grasos. Reacciona con el ácido clorhídrico de la siguiente forma:



En el intestino delgado, se vuelve a generar el carbonato de calcio, y el cloruro de sodio formado se reabsorbe. Se han reportado muy pocos casos de calcinosis sistémica, lo cual ocurre cuando se pierde cloruro, ya sea por vómito o aspiración. Una pequeña fracción de iones calcio se absorbe y esto puede dar lugar al síndrome alcalino, principalmente cuando se toman grandes cantidades de leche, aunque esta complicación se puede deber más al uso de bicarbonato de sodio; sin embargo, cuando se usa el carbonato de calcio solo, puede ocurrir una forma reversible de hipercalcemia y uremia. El carbonato de calcio también es un agente constipante.

te, pero esta desventaja puede ser contrarrestada usando compuestos que contienen magnesio. Del síndrome de la leche alcalina puede resultar hipercalcemia, uremia y calcificación metastática, lo cual ha llegado a ser bien reconocido y por ello, se trata de evitar el uso de este antiácido.^{1, 2, 4, 5}

OTROS ANTIACIDOS NO ABSORBIBLES

Carboximetil celulosa sódica, sal de un ácido pílcarboxílico, parecida a la mucina gástrica, forma una capa gelatinosa y pegajosa con fuerte acción cubriente. En soluciones sirve como un amortiguador y en estado sólido puede actuar como resina de intercambio iónico para el ión H^+ .

Es usada en tabletas y en forma líquida en la terapia de la úlcera péptica. También se usa como catártico y como auxiliar, ayudando a depositar ciertos medicamentos sobre la mucosa gastro intestinal.⁵

Ultimamente se han probado otros tipos de antiácidos como las sales de bismuto y las preparaciones de silicón, como el polimetil siloxano en el alivio de los síntomas de la úlcera péptica, con más o menos buenos resultados, aunque tienen la desventaja que la neutralización de la acidez es muy pobre.⁴

LOS ALIMENTOS

Algunos alimentos también tienen propiedades antiácidas, este es el caso de las proteínas. Las características antiácidas de las proteínas, dependen de su naturaleza anfotérica, la cual proporciona la Capacidad de Neutralización de las mismas. La carne, la crema, la leche entera, la le

che sin nata, son algunas de las proteínas antiácidas. La leche entera y la crema vienen a ser las mejores, ya que, además del efecto amortiguante poseen grasas que retardan el tiempo de vaciado del estómago, lo que da un efecto más prolongado a su actividad.

USOS TERAPEUTICOS DE LOS ANTIACIDOS

En la terapia gastroenterológica, el principal uso que se le da a los antiácidos, como ya se ha descrito antes, es en el alivio del dolor en úlceras pépticas y duodenales poco avanzadas. También son efectivos para aliviar los dolores producidos por la esofagitis péptica. El uso en gastritis simple se cree que es menos efectivo, porque en este caso, la secreción gástrica es generalmente baja.

No hay evidencia de que los antiácidos influyen sobre la velocidad de alivio de las úlceras, aunque sí se ha comprobado que la ulceración llega a desaparecer.¹

Además de los casos ya mencionados, los antiácidos deberán usarse frecuentemente, sólo cuando los dolores se presenten, ya que su valor como agentes profilácticos es muy pobre.¹

Cuando las enfermedades gástricas son más avanzadas, además del uso de antiácidos se requerirán medidas adicionales para el alivio completo del paciente, las cuales consisten en: reposo en cama, evitar el alcohol, tabaco, mucha cafeína y el uso de fármacos como salicilatos, fenil butazona y corticosteroides, los cuales irritan la mucosa gástrica y quizás aumenten la acidez gástrica.⁴

Es importante aclarar, que la administración de los fármacos antiácidos, deberá hacerse una hora después de los alimentos, ya que así el efecto de ellos se prolonga hasta unas 2 horas o más, lo que no sucede cuando se administran antes de los alimentos, en donde el efecto neutralizante, sólo dura de 15 a 30 minutos, debido al vaciado continuo del estómago.^{1, 6}

Cuando se administran antiácidos con anticolinérgicos, la dosis del antiácido y el anticolinérgico se debe ajustar a cada paciente por separado. Los fármacos anticolinérgicos no reducen la capacidad péptica digestiva del jugo gástrico (en contra de lo que se creía que inhibían la actividad péptica), pero facilita la neutralización del jugo gástrico al retardar la permanencia de los alimentos y de los antiácidos en el estómago. El uso de fármacos sedantes es inútil en la terapia de úlceras.^{1, 4}

3. - PROPIEDADES DE LA SECRECIÓN GÁSTRICA. CARACTERÍSTICAS DE UN ANTIACIDO IDEAL. -

a) Jugo Gástrico. -

Es el conjunto de productos de secreción de las glándulas tubulares del estómago, que se encuentra aún después del ayuno, y se diferencia del contenido gástrico en que éste se constituye, no sólo por los productos de secreción, sino también por los alimentos que se ingieren.

b) Composición y Propiedades del Jugo Gástrico. -

La cantidad de jugo gástrico que secreta el estómago es variable. En reposo y en ayunas segrega unos 8 a 15 ml por hora, pero en general-

secreta en el día de 1.5 a 2.5 lts. su composición y fuerza digestiva, -- también varía. Se constituye por ácido clorhídrico, mucus y enzimas como pepsina, catepsina, renina, cuajo y lipasa gástrica.

El jugo gástrico es un líquido claro, incoloro, inodoro, con un pH de 0.7 a 1.70.⁸ El ácido clorhídrico se forma a partir del cloro (proviene del cloruro de sodio) e hidrógeno y se secreta en el interior del estómago como tal. El jugo gástrico normal está presente en proporción de 0.5%; el ácido clorhídrico proporciona el medio ácido para la acción de la pepsina, convierte el pepsinógeno en pepsina, hincha las fibras de las proteínas, por lo que permite el más fácil acceso de la pepsina para desdoblarlas; precipita el caseinógeno de la leche; ayuda a la inversión de la sacarosa en glucosa y fructuosa; además se le asigna un papel antiséptico, ya que posiblemente destruye microorganismos que penetran con los alimentos.

El Mucus actúa como protector, aísla contra la irritación y neutraliza el ácido del contenido gástrico.

La principal acción del jugo gástrico depende de la presencia de la pepsina, enzima proteolítica débil que hidroliza la unión peptídica a un pH óptimo de 1.3 a 2.0, el cual se consigue con la secreción del ácido clorhídrico. Sin embargo se sabe experimentalmente que en las dos primeras horas después de una comida el pH del jugo gástrico es de 5 a 6 por la acción amortiguante de las proteínas, y a este pH, la pepsina es inactiva,^{7, 8} y si el pH aumenta hasta 8, lo cual se consigue con antiácido, esta enzima se desnaturaliza irreversiblemente.

Con cada comida hay una marcada estimulación de la secreción gástrica, y este estado de hipersecreción a veces continúa por más tiempo que cuando está presente en el estómago suficiente alimento para amortiguar la acidez del jugo gástrico; por lo tanto, si no existieran amortiguadores, se observaría la recurrencia del dolor de úlcera péptica 2 a 3 horas después de cada comida.^{3, 6}

AL ANTIACIDO IDEAL

Después de estudiar las propiedades y características de los antiácidos existentes y conocer las propiedades de la secreción gástrica, podemos ahora determinar las características que debe poseer un antiácido ideal:

1. - Debe producir una neutralización inmediata y prolongada del Ácido Clorhídrico en el estómago, llevando el pH inicial, que es de 1.0 a 2.0 hasta un rango de pH de 3.0 a 5.5.^{2, 3, 4}

2. - Que tenga suficiente poder antiácido, que reduzca la acidez, manteniendo el pH arriba de 1.5, aún en presencia de grandes cantidades de ácido clorhídrico en el jugo gástrico.

3. - Que no eleve demasiado el pH del contenido gástrico, puesto que provocaría los siguientes disturbios:

a) Provocar el rebote ácido (secreción gástrica excesiva), lo que sucede cuando el pH se eleva a más de 7.0 por un tiempo de 15 minutos.

b) Inducir el rápido vaciado del estómago, perdiendo así, parte de la actividad antiácida.

c) Promover la digestión de las propias paredes del estómago por la Tripsina y Erepsina.²

4. - No debe producir efectos tóxicos generales como la alcalosis sistémica.²

5. - Su acción debe estar confinada al tracto gastrointestinal.²

6. - No debe interferir con los procesos digestivos.^{2, 4}

7. - No debe producir constipación, ni diarrea.²

8. - No debe desarrollar Dióxido de carbono, ya que éste, expande el estómago y puede provocar ruptura de la pared gástrica, principalmente donde existe úlcera.²

9. - Que no disuelva la mucina gástrica, sino que permita que ésta proteja a la pared estomacal.²

10. - Que sea de aspecto y sabor agradable.²

11. - Que conserve sus características básicas, óptimas, para que su actividad permanezca inalterada, aún cuando el producto se almacene por un período prolongado de tiempo.²

12. - Ha de ser económico, pues se trata de un medicamento de uso continuo y prolongado.²

III PLAN DE TRABAJO

1. - ELECCION DEL ANTIACIDO.

Al desarrollar formas farmacéuticas antiácidas, uno de los principales problemas con que nos enfrentamos, es el de la elección del antiácido ideal. Como hasta ahora hemos visto, ninguna de las sustancias mencionadas en el capítulo anterior cumple con dichos requisitos por sí solas, por lo que es necesario considerar la mezcla de 2 o más sustancias. Por lo tanto en la elección del antiácido es necesario tomar en cuenta varios factores como son: Sus propiedades físicas, químicas, farmacológicas, - fisicoquímicas y por último su costo.

A continuación se enumeran dichos factores en una forma más completa:⁹

- a) Capacidad de Neutralización total.
- b) Velocidad de Neutralización.
- c) Duración de acción.
- d) Efecto sobre el balance ácido-base del cuerpo.
- e) Efectos colaterales.
- f) Interacciones con otros fármacos.
- g) Costo.

Desde el punto de vista teórico, teniendo esta información puede elegirse el antiácido, pero dicha elección debe reforzarse con estudios -- prácticos in vitro, e in vivo.

2. - DETERMINACION DE LA CAPACIDAD NEUTRALIZANTE.

La capacidad de neutralización puede definirse como la cantidad total de ácido neutralizado (ácido clorhídrico 0.1N), ya sea por una dosis individual de antiácido o por unidad de peso de antiácido, a un valor de -- pH dado.^{9, 11, 12} (Este valor de pH se ha establecido en 2.0 ± 0.2 pues se considera que es el punto final de la neutralización).

Existen varios métodos para la determinación de la capacidad neutralizante:

A) Método USP. -

Este método ha sido la base de muchos estudios acerca de la capacidad neutralizante de antiácidos in vitro^{9, 12, 16} y se fundamenta en la -- adición de un exceso de ácido clorhídrico 0.1N a una dosis dada de antiácido. La mezcla se mantiene a 37°C con agitación continua durante una hora, al término de este tiempo el ácido que no reaccionó, se titula con Hidróxido de sodio 0.1N. Este método nos da la capacidad neutralizante en miliequivalentes de ácido clorhídrico neutralizado. Dichas unidades son con -- las que se encuentran familiarizados los médicos, lo cual facilita su labor.

B) Método FDA. -

Este método consiste en 2 pruebas:

- a) Prueba preliminar antiácida.
- b) Prueba de la capacidad neutralizante.

La primera consiste en determinar si la muestra del antiácido tomada, puede considerarse como tal o no, y la segunda nos dá directamente los miliequivalentes de ácido clorhídrico neutralizados por una dosis de

antiácido. El método tiene una aplicación aceptable, ya que es sencillo, rápido y reproducible, lo que lo hace superior al método USP.

a) Prueba Preliminar antiácida. -

1o. Ajustar el potenciómetro a pH 4.0 con solución amortiguante y checar exactitud, midiendo el pH del ácido clorhídrico 0.1N, el cuál será de aproximadamente de 1.0.

2o. Colocar en un vaso de precipitados de 100 ml, una muestra exactamente pesada de antiácido y llevarla a un volumen de 40 ml con agua. Mezclar agitando a 300 ± 30 rpm durante un minuto, adicionar 10 ml de ácido clorhídrico 0.5N a la solución problema continuando la agitación durante 10 minutos más, a la misma velocidad. Al final de este tiempo tomar lectura del pH.

3o. Si el pH es menor a 3.5 la muestra no se puede considerar como antiácido. Si el pH es igual o mayor a 3.5 se hace la prueba de capacidad neutralizante.

b) Prueba de Capacidad Neutralizante. -

1o. Ajustar el potenciómetro con solución amortiguadora y checar exactitud, midiendo el pH del ácido clorhídrico 0.1N, el cual será de 1.0.

2o. Colocar una muestra exactamente pesada en un matraz de 250 ml y llevar a un volumen de 70 ml con agua y agitar a 300 ± 30 rpm, durante un minuto; agregar 30 ml de ácido clorhídrico 1N a la mezcla sin suspender la agitación. Seguir agitando durante 15 minutos.

3o. Titular inmediatamente el exceso de ácido clorhídrico 1N en un período que no exceda de 5 minutos con Hidróxido de sodio 0.5N, hasta

un pH establecido de 3.5, checar si éste se mantiene 10 a 15 segundos.

40. Calcular el número de miliequivalentes con la siguiente fórmula:

$$\text{meq} = N \text{ HCl} \times V \text{ HCl} - V \text{ NaOH} \times N \text{ NaOH}$$

C) Método propuesto por A. M. Corrente. -

Este método es útil para desarrollar formulaciones antiácidas, y nos ayuda a determinar la velocidad de neutralización y observar gráficamente las fluctuaciones del pH al incrementar la adición de ácido clorhídrico, al igual que la capacidad amortiguadora del antiácido. Es aplicable tanto a formas farmacéuticas sólidas antiácidas, como en antiácidos simples. Se puede pensar en su aplicación a formas líquidas antiácidas.

Método. - Colocar 100 ml de agua destilada en un vaso de precipitados de 500 ml (el cual estará en baño maría a temperatura constante de -37.5°C), agitar magnéticamente y adicionar la muestra del antiácido (polvo o tabletas) y medir el pH de la mezcla después de 10 minutos.

Durante los 15 segundos siguientes agregar 10 ml de ácido clorhídrico 0.1N y después de 45 segundos de mezclado medir el pH. Mezclar 9 minutos más y medir el pH. Durante los 15 segundos siguientes, agregar otros 10 ml de ácido clorhídrico 0.1N y después de 45 segundos medir pH, de la misma forma al término de 9 minutos más, medir el pH. Repetir las operaciones a intervalos de 10 minutos hasta que las lecturas de pH, tanto de 45 segundos como de 9 minutos, sean semejantes. Este será el punto final, el cuál casi siempre se encuentra a pH de 2 ± 0.2 .

Es importante hacer notar que la determinación se ve influida por-

varios factores, los cuales deben tomarse en consideración, entre ellos:

1o. Temperatura. - Cuando ésta se varía, el pH también varía, -- por lo cual debe mantenerse constante.

2o. Velocidad de Agitación. - Deberá ser adecuada para que el - - mezclado sea completo, y que permita que las partículas estén en íntimo contacto con el líquido.

3o. Tiempo de las lecturas. - Están fijadas, considerando que estas lecturas son los extremos de las fluctuaciones del pH con cada incremento de ácido. La de 45 segundos después de la adición de ácido, asegura el mezclado completo. En los siguientes 9 minutos, se asegura que la acción amortiguadora del antiácido es completa.

En el presente trabajo se utilizarán los dos últimos métodos para, determinar la capacidad neutralizante del antiácido o mezcla de antiácidos que hayamos elegido en base a las características ya mencionadas en las generalidades. El método de CORRENTE nos proporcionará gráficamente la capacidad neutralizante, los cambios de pH de los cuales se determina la capacidad amortiguadora del antiácido, lo que nos dará una - - idea de su comportamiento y esto puede relacionarse a las condiciones in vivo.^{10, 11}

3. - DETERMINACION DE LA VELOCIDAD DE ACCION, DURACION DE ACCION Y pH MAXIMO ALCANZADO.

a) Velocidad de Acción. - Se define como el tiempo que tarda un antiácido para alcanzar un pH deseado (que generalmente es 3.0), al reac--

cionar con ácido clorhídrico 0.1N, deseándose que sea lo más rápido posible y se considera satisfactorio si se logra alcanzar en 10 minutos o -- menos.¹¹

b) Duración de Acción. - Es un tiempo aproximado en minutos; durante el cual se mantiene un nivel de pH establecido o deseado, el cual es de 3.0 a 5.5.

c) pH Máximo Alcanzado. - Es el máximo valor de pH que alcanza el antiácido y es deseable que dicho pH no exceda de 7.0 y cuando esto -- llegue a ocurrir, no debe ser por un tiempo mayor a 15 minutos.¹⁸

Todos los parámetros mencionados darán la información necesaria para llegar a una formulación adecuada, que además nos permita obtener una correlación de nuestros resultados in vitro, con los obtenidos in vivo.

Existen varios métodos para determinar dichos parámetros al mismo tiempo, algunos de ellos se complementan entre sí, otros varían condiciones y/o utilizan equipo más sofisticado entre éstos se encuentran: el método de Rosset-Rice,¹⁸ basado en condiciones de hiperacidez gástrica; el método de Holbert¹⁹ que usa jugo gástrico artificial, en lugar del ácido clorhídrico 0.1N que se usa en casi todos los métodos (el volumen de jugo se mantiene constante); el método de Dale-Booth,¹¹ proporciona mejores resultados y es sencillo, práctico, económico y rápido. Este último es el que consideramos más adecuado y será nuestra base para llevar a cabo este estudio.

El fundamento del método es el siguiente:

De acuerdo a Fuchs²⁰ el estómago humano contiene, inmediatamente

te después de una comida, el equivalente a cerca de 50 ml de ácido clorhídrico 0.1N, y durante las 2 horas siguientes secreta 240 ml de ácido clorhídrico 0.1N. El procedimiento es el mismo que usaron Rosset y Flexner,¹⁷ el cual ha mostrado una correlación muy cercana con los estudios in vivo en perro y en humano.¹⁷

La prueba simula al estómago y registra el cambio de pH con respecto al tiempo, después de administrar una dosis de antiácido.

Procedimiento. -

Ajustar el potenciómetro a pH 4.0 y pH 7.0 usando soluciones amortiguadoras (buffers) a una temperatura de 37.5°C.

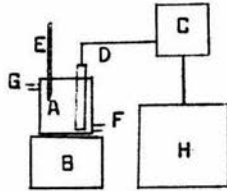
Colocar en un vaso de precipitados de 500 ml, 50 ml de ácido clorhídrico 0.1N y agregar una dosis dada de antiácido ya sea sólida o líquida. Agitar la mezcla a una velocidad constante, mantenida a una temperatura constante de 37.5°C. Registrar el pH al minuto, 3, 5 y 10 minutos. Después efectuar las lecturas cada 10 minutos, adicionando inmediatamente después de cada lectura, 2ml de ácido clorhídrico 1.0N. Repetir esta operación durante 2 horas o hasta que el pH se encuentra abajo de 2.0.

Equipo. -

El sistema usado consta del siguiente equipo:

Un vaso de vidrio con chaqueta del mismo material, con entrada y salida, ambas conectadas a un baño con termorregulador y bomba, la cual permite la recirculación del agua, asegurando la temperatura constante de 37.5°C. El vaso se coloca en una plancha de agitación magnética,

colocando un magneto en la mezcla para mantener la agitación constante. Por último un potenciómetro con escala de pH de 0 a 14.0 y con los electrodos sumergidos en la mezcla durante toda la determinación. En la siguiente figura se puede observar claramente el aparato usado.



A = Vaso de reacción encaquetado de 500 ml. B = Agitador magnético. C = Potenciómetro. D = Electrodos. E = Pipeta para adición de HCl . F = Entrada de agua de recirculación. G = Salida de agua de recirculación. H = Registrador del pH.

4. - VALORACION DE PRODUCTOS DEL MERCADO.

Nuestro trabajo está encaminado a mejorar las formas sólidas antiácidas deglutibles existentes en el mercado que contengan el, o los antiácidos que habrán de elegirse; por lo que el primer paso después de dicha elección, será determinar los tres parámetros anteriormente enunciados de esos productos por el método descrito y posteriormente, establecer las características que pueden ser mejoradas para proceder con la preformulación de nuestra forma sólida.

5. - ELECCION DE LA DOSIS.

Después de haber elegido el antiácido o la combinación de antiácidos y sus proporciones, se buscará una dosis promedio o base, que nos --

permita comparar dichas mezclas, en cuanto a duración de acción, para seleccionar la adecuada.

Dicha dosis puede calcularse empíricamente con los resultados obtenidos en la determinación de la capacidad neutralizante y velocidad de acción. Esta dosis encontrada para el antiácido o la combinación de antiácidos, será comprobada posteriormente, evaluándola por el método de Dale.

6. - ELECCION Y CARACTERISTICAS DE LA FORMA FARMACEUTICA.

La finalidad de este estudio, es lograr una forma farmacéutica -- que se acerque más a las características de el antiácido ideal, por lo que se debe buscar el excipiente adecuado para obtener un control de la actividad antiácida.

El control de la actividad en antiácidos, ha sido poco estudiada y sólo encontramos un estudio,²¹ en el que se busca controlar la acción de los antiácidos incorporándolos en sustancias hidrocoloides como: Metil celulosa, Carboximetil celulosa, Goma de Algarroba, Goma de Acacia, Goma de Tragacanto, Arabinogalactama, Goma de Sterculia, Agar, Bentonita y otros; éstos hidrocoloides forman una capa alrededor de las partículas activas, la cual al humectarse permite la liberación de las partículas activas por mecanismos de difusión, lo que reditúa en un control de la actividad. Además, las propiedades adherentes de los hidrocoloides, evitan que la sustancia activa se elimine rápidamente al adherirse a las paredes

del estómago, aumentado su permanencia en el mismo, logrando de esta manera, obtener el control de la actividad y una acción más duradera. Lo anterior significa una ventaja sobre las preparaciones antiácidas comunes que son eliminadas rápidamente.

Basándonos en estas consideraciones, usaremos Carboximetil celulosa y Goma de Tragacanto y se elegirá una de las dos, la que nos de mejores resultados al incorporar el antiácido.

a) Elección del Hidrocoloide y su Concentración. -

De acuerdo a Karlan y Cox,²¹ se debe utilizar una concentración de hidrocoloide del 35% con el 65% restante de antiácido en relación al total de la mezcla. Esta concentración será nuestro punto de partida, probaremos 35% + 10% de Concentración de Hidrocoloide, las mezclas serán evaluadas y comparadas, para después elegir el hidrocoloide y la concentración a la que será usado.

b) Factores Limitantes de la Forma Farmacéutica. -

Estos factores se podrán observar hasta que hayamos elegido el antiácido y el hidrocoloide, ya que de acuerdo a sus características, será el grado de limitación a que nos enfrentaremos.

IV RESULTADOS

1. - ELECCION DEL ANTIACIDO.

De acuerdo a lo que establecimos en el plan de trabajo para hacer nuestra elección, comparando las sustancias antiácidas que han dado los mejores resultados en la terapia antiácida, vienen a ser los siguientes: - Bicarbonato de Sodio, Carbonato de Calcio, Hidróxido de Aluminio y Oxido de Magnesio, de los cuales ya hemos mencionado sus propiedades, - ventajas y desventajas. De ahí concluimos que el Hidróxido de Aluminio y el Oxido de Magnesio forman la mezcla adecuada, puesto que tienen una capacidad de neutralización elevada; velocidad de neutralización relativamente alta, duración de acción más prolongada que el carbonato y el bicarbonato y no afectan el equilibrio ácido-base del organismo, pues no se absorben. Sus efectos adversos se anulan al usarlos en combinación, tienen poca o nula interacción con fármacos y su costo es bajo.

2. - DETERMINACION DE LA CAPACIDAD NEUTRALIZANTE.

Para los métodos que se eligieron (FDA Y CORRENTE), hemos establecido en una forma arbitraria la cantidad a ensayar de 1 gramo de antiácido. Se probaron el óxido de magnesio, el hidróxido de aluminio y mezclas de los dos en diferentes proporciones que son: 1:9, 2:8, 3:7, 4:6, - - 5:5, 6:4, 7:3, 8:2 y 9:1 respectivamente.

Los datos obtenidos por el método FDA se muestran en la tabla 1-presentada a continuación:

TABLA 1

DETERMINACION DE LA CAPACIDAD NEUTRALIZANTE METODO FDA

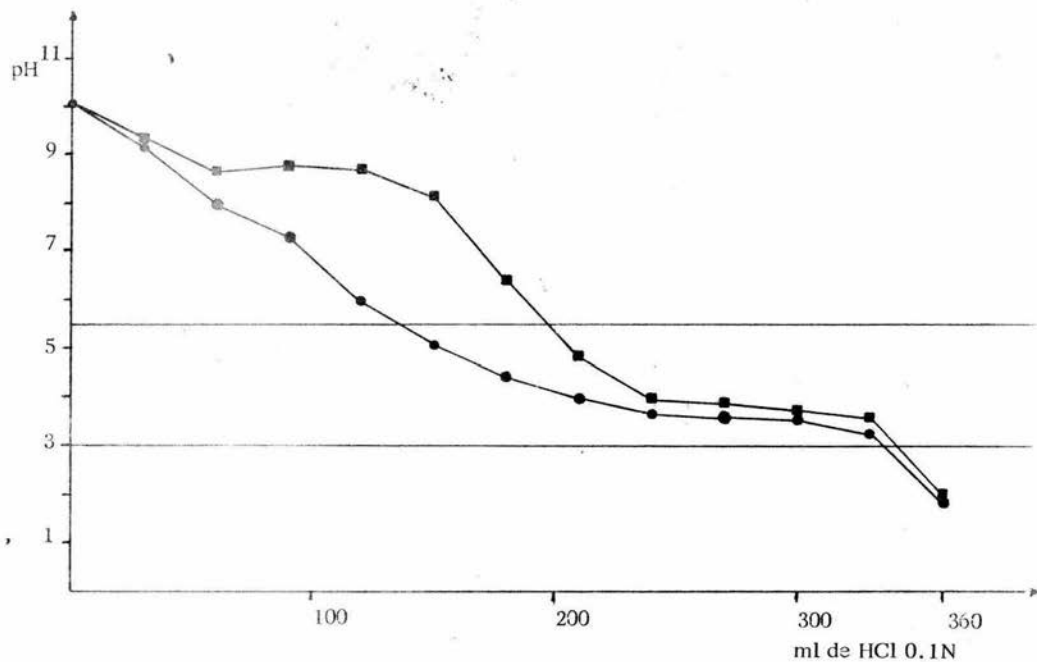
MgO (g)	Al(OH) ₃ (g)	Pba. Preliminar	ml de HCl 1 N	ml de NaOH 0.5 N	meq
0	1.0	+	30	35.5	12.25
0.1	0.9	+	30	35.0	12.50
0.2	0.8	+	30	31.1	14.45
0.3	0.7	+	30	27.5	16.25
0.4	0.6	+	30	18.7	20.65
0.5	0.5	+	30	17.75	21.12
0.6	0.4	+	30	10.95	24.52
0.7	0.3	+	30	5.1	27.45
0.8	0.2	+	30	1.2	29.40
0.9	0.1	+	50	35.3	32.35
1.0	0	+	50	30.9	34.55

Como podemos ver en la tabla 1. el óxido de magnesio tiene mayor capacidad neutralizante que el hidróxido de aluminio, por lo que la proporción que se elija deberá contener mayor proporción de óxido de magnesio para obtener así una capacidad de neutralización aceptable. Además la proporción de antiácidos en la mezcla deberá estar balanceada, para que los efectos de ambos se neutralicen entre sí.

Los datos obtenidos por el Método de Corrente, se presentan en la tabla No. 2 y se presentan sólo las gráficas de las mejores mezclas.

GRAFICA 1

DE TERMINACION DE LA CAPACIDAD NEUTRALIZANTE MEZCLA $MgO: Al(OH)_3$ 7:3

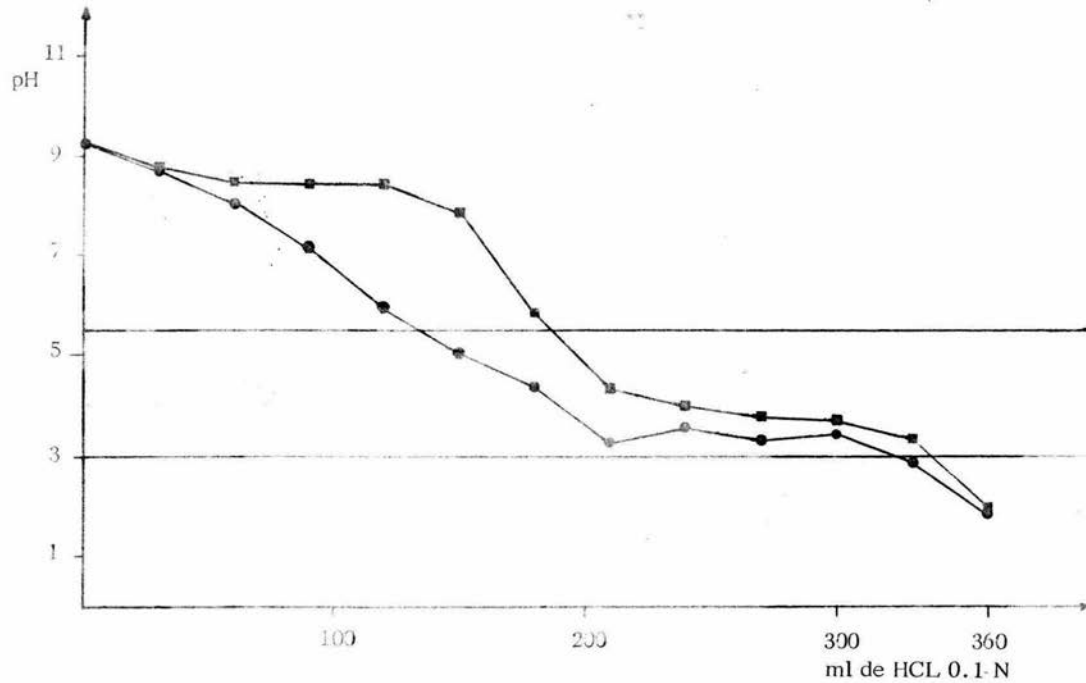


● ● ● pH a los 45 seg.

■ ■ ■ pH a los 10 min.

GRAFICA 2

DETERMINACION DE LA CAPACIDAD NEUTRALIZANTE MEZCLA $MgO:Al(OH)_3$ 6:4



○ — ○ pH a los 45 seg.

■ — ■ pH a los 10 min.

Al graficar los datos de la tabla 2, pH contra ml de Acido Clorhídrico, apreciamos que las mezclas Oxido de Magnesio: Hidróxido de Aluminio 7:3 y 6:4 respectivamente, son las que presentan los mejores resultados, pues mantienen los valores de pH dentro de los límites por mayor tiempo, tanto su lectura a los 45 segundos, como la de los siguientes 9 minutos se mantiene en los límites, lo que indica que alcanza rápidamente los niveles de pH y se mantiene dentro de los mismos por un tiempo mayor que las otras mezclas. Podemos pensar por otra parte que una de estas dos proporciones ha de ser adecuada para nuestros fines, por lo que las hemos de evaluar con la prueba de velocidad de acción, duración de acción y pH máximo alcanzado, para poder elegir la mezcla adecuada.

3. - DETERMINACION DE VELOCIDAD DE ACCION POR EL METODO DE DALE.

El siguiente paso es evaluar las formas farmacéuticas sólidas antiácidas existentes en el mercado, por el método de Dale, descrito ya en el plan de trabajo, para determinar las propiedades de dichas formas sólidas y la forma y el grado en que pueden ser mejoradas, para posteriormente con esta información proceder a la preformulación, de esta nueva forma.

4. - VALORACION DE PRODUCTOS DEL COMERCIO.

Se evaluaron por el método de Dale, cuatro formulaciones que contenían combinaciones de antiácidos a base de sales de Magnesio y Aluminio y son las siguientes:

Formulación 1 :

Gel de Al (OH) ₃ desecado	200 mg.
Mg (OH) ₂	200 mg.
Excipiente c. b. p.	1 tableta

Formulación 2 :

MgO	185 mg.
Al (OH) ₃	300 mg.
Metil Celulosa	100 mg.
Excipiente c. b. p.	1 tableta

Formulación 3 :

Gel de Al (OH) ₃ desecado	400 mg.
Mg (OH) ₂	400 mg.
Excipiente c. b. p.	1 tableta

Formulación 4:

Histidinato básico de aluminio	400 mg.
Mg (OH) ₂	400 mg.
Excipiente c. b. p.	1 tableta

Se evaluó una dosis individual y una dosis doble en las formulaciones 1 y 2 que son deglutibles; las formulaciones 3 y 4 solo dosis individual, pues son masticables. La muestra, en este caso, la tableta fue colocada directamente en el vaso de prueba, en el caso de las masticables se trituró la tableta en un mortero, pesándose el equivalente al peso promedio de las tabletas y en esa forma se colocó para efectuar la prueba.

Se evaluaron estas dos formas masticables únicamente para fines comparativos.

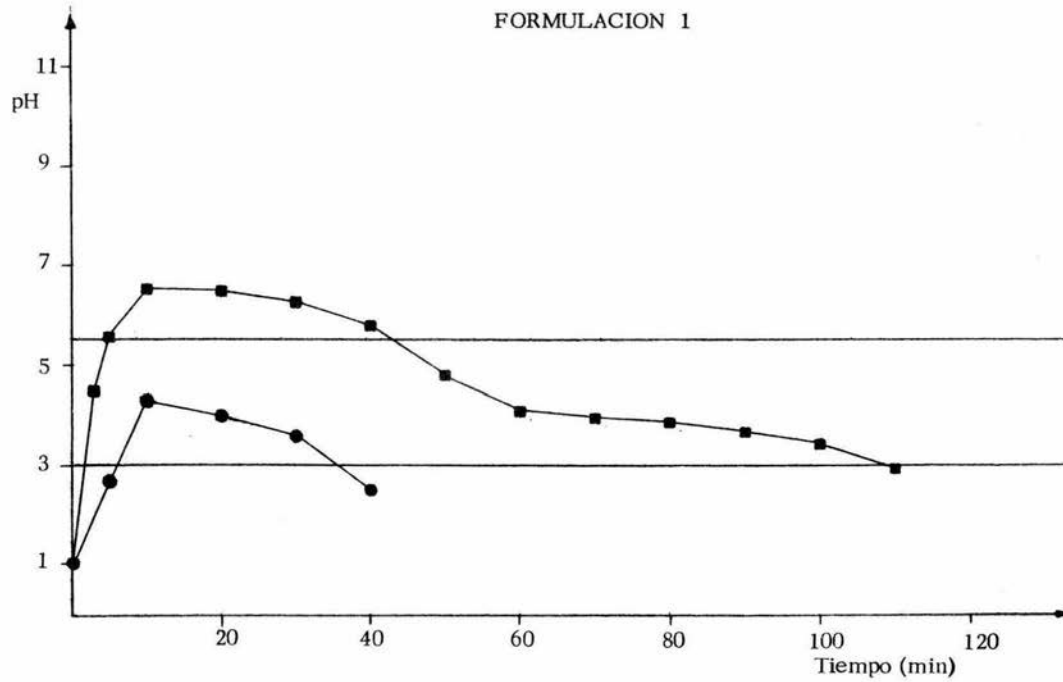
Los resultados se observan en la tabla 3 y en las gráficas, obtenidas de los mismos, que presentamos a continuación:

TABLA 3

EVALUACION DE LA VELOCIDAD DE ACCION, DURACION Y pH MAXIMO
 ALCANZADO DE LOS PRODUCTOS COMERCIALES. METODO DE DALE
 VALORES DE pH OBTENIDOS

Tiempo en minutos	Formulación 1		Formulación 2		Formulación 3	Formulación 4
	1 tab.	2 tab.	1 tab.	2 tab.	1 tab.	1 tab.
0	1.05	1.05	1.05	1.05	1.05	1.05
1	1.30	3.60	1.30	2.62	4.00	5.70
3	1.85	4.45	2.80	8.92	5.45	5.65
5	2.70	5.55	4.41	9.12	6.08	6.45
10	4.25	6.50	6.52	8.75	6.59	7.22
20	4.00	6.48	4.61	7.96	6.35	5.72
30	3.60	6.25	3.71	6.00	6.08	5.55
40	2.50	5.85	2.30	5.25	5.45	5.52
50	----	4.75	----	4.65	5.22	5.40
60	----	4.05	----	4.12	3.80	4.95
70	----	3.90	----	3.81	3.61	3.80
80	----	3.80	----	3.75	3.50	2.85
90	----	3.65	----	3.52	3.31	1.90
100	----	3.40	----	3.33	1.95	----
110	----	2.90	----	2.95	----	----

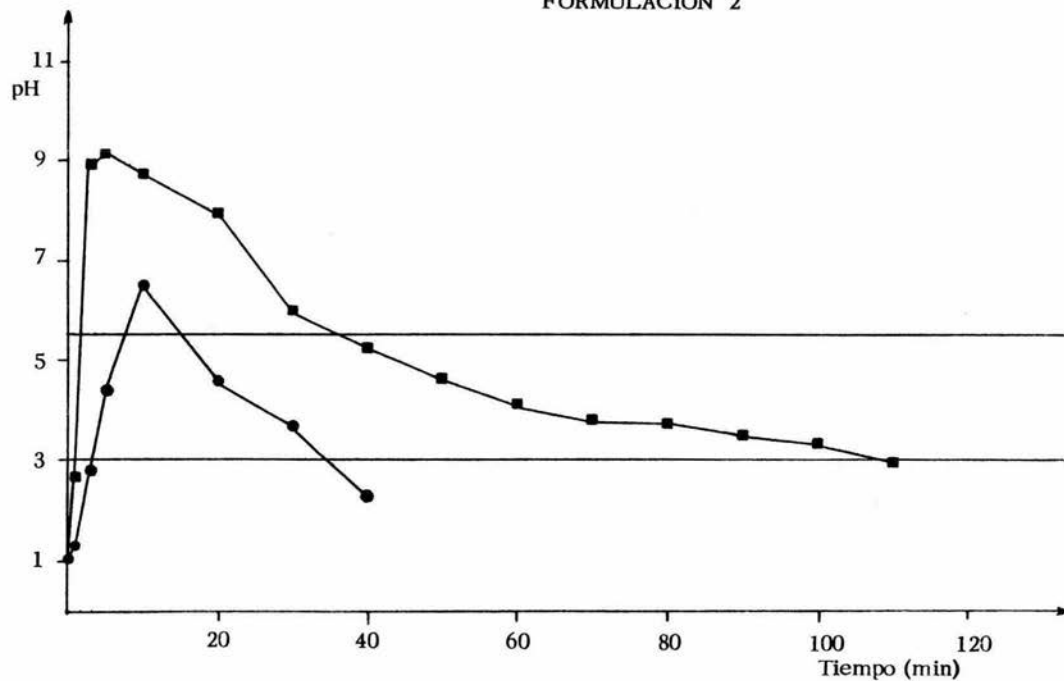
GRAFICA 3
VALORACION DE LA DURACION DE ACCION
FORMULACION 1



■ — ■ — ■ 2 Tabletas

● — ● — ● 1 Tableta

GRAFICA 4
VALORACION DE LA DURACION DE ACCION
FORMULACION 2

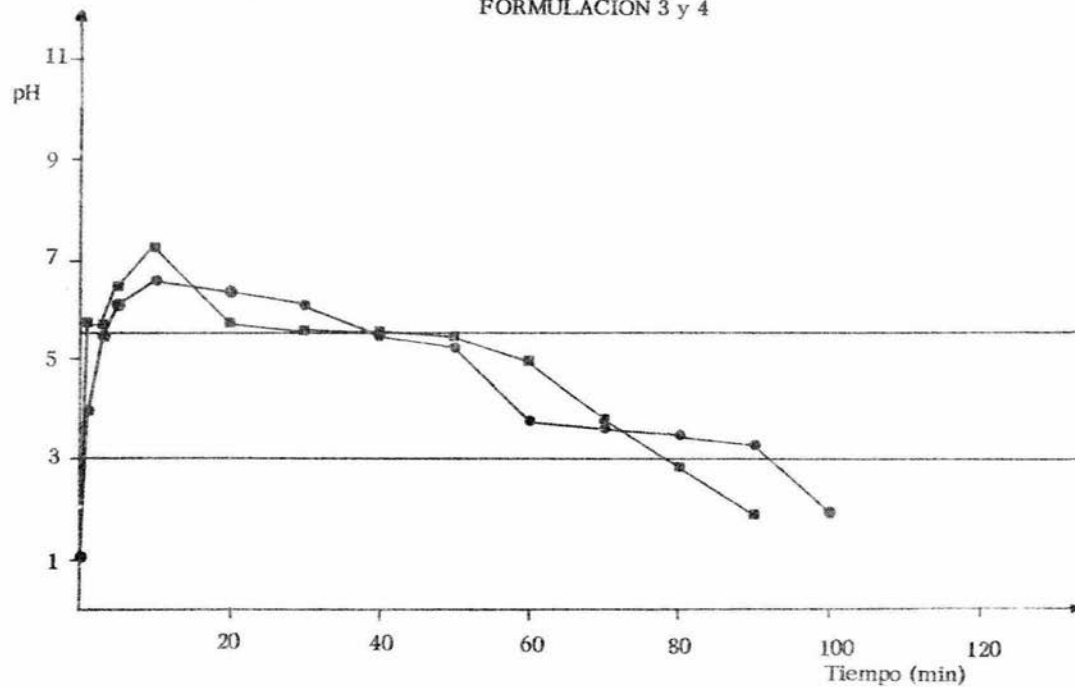


● — ● 1 Tableta
■ — ■ 2 Tabletas

GRAFICA 5

VALORACION DE LA DURACION DE ACCION

FORMULACION 3 y 4



●—●—● Formulación 3 - 1 tableta

■—■—■ Formulación 4 - 1 tableta

De las gráficas 3, 4 y 5 podemos observar lo siguiente:

Una sola tableta tiene corta duración y no es la adecuada, en el caso de la doble dosis en la formulación 1, la duración real de ésta, es de aproximadamente una hora y en la formulación 2, aunque tiene mayor duración que la 1 presenta el inconveniente de elevar el pH a más de 7 - por aproximadamente 22 minutos, lo cual puede provocar el rebote ácido. Por lo que respecta a las formulaciones 3 y 4 tienen comportamientos similares con una duración dentro de los límites de 40 a 50 minutos.

Como se puede observar en las 3 gráficas, las cuatro formulaciones entran en los límites de pH, aproximadamente a los 40 minutos después de iniciada la prueba, esto es también una desventaja por el tiempo de vaciado del estómago.

De los resultados anteriores hemos establecido las siguientes alternativas a seguir:

a) Evitar una doble administración y lograr una duración de 90 minutos dentro de los límites de pH, cuando menos, con una sola dosis.

b) Lograr una acción rápida y que aunado a esto se mantenga dentro de los límites de pH.

De lo anterior podemos concluir que la duración de acción mínima de nuestra formulación antiácida sea de 90 minutos, además debemos encontrar la dosis mínima que logre alcanzar este tiempo, al efectuar la valoración de la misma. Posteriormente buscaremos el excipiente que permita el control de la actividad dentro de los límites de pH 3.0 a 5.5.

5. - ELECCION DE LA DOSIS.

Para determinar cuál será nuestra dosis base, debemos hacer las siguientes consideraciones:

El método de Dale para determinar duración de acción indica que para que el antiácido tenga una duración de 90 minutos, necesita neutralizar 210 ml. de ácido clorhídrico. Valiéndonos de los resultados y gráficas obtenidos en la determinación de la capacidad neutralizante método de A. M. Corrente, podemos calcular empíricamente la dosis necesaria para neutralizar la cantidad de ácido antes mencionada. El cálculo se facilita, pues la cantidad de antiácido probada fue de 1 gramo. La siguiente relación nos da la dosis:

1.0 g. de antiácido --- neutraliza x ml. de HCl 0.1N

y g. de antiácido --- neutraliza 210 ml. de HCl 0.1N

El valor de X es el que se obtiene de las gráficas del método de Corrente para capacidad neutralizante, y es el valor a pH 2.0. De esta manera sólo nos queda calcular Y.

Se prueban las siguientes 5 mezclas para fines comparativos:

MgO:Al(OH)₃ 7:3, 6:4, 5:5, 4:6 y 3:7

Ejemplo: Mezcla 7:3

1 gramo de la mezcla 7:3 - neutraliza 340 ml de HCl 0.1N

x gramos - neutralizan 210 ml de HCl 0.1N

$$X = \frac{1 \text{ g} \times 210 \text{ ml}}{340 \text{ ml}} = 0.61764 \text{ g.}$$

$$X = 617.64 \text{ mg.}$$

Se obtuvieron las siguientes dosis:

Proporción MgO : Al (OH) ₃	Dosis encontradas
7:3	617.64 mg.
6:4	617.64 mg.
5:5	656.25 mg.
4:6	677.40 mg.
3:7	700.00 mg.

Dosis promedio:

Se elige por conveniencia la dosis de 650 mg., la cual se evalúa por el método de Dale. En la tabla siguiente se presentan los resultados de dicha valoración.

TABLA 4

EVALUACION DE LA DURACION DE ACCION DE DIFERENTES
 PROPORCIONES DEL ANTIACIDO ELEGIDO
 VALORES DE pH OBTENIDOS

Proporción (MgO: Al(OH)₃)

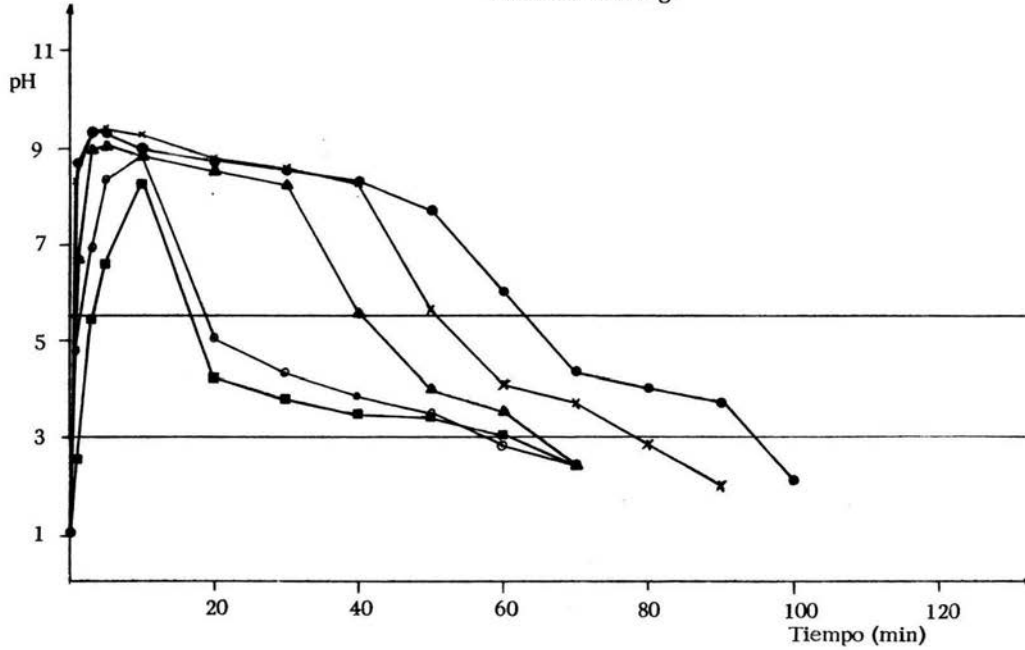
Dosis 650 mg

Tiempo (minutos)	7:3	6:4	5:5	4:6	3:7
0	1.05	1.05	1.05	1.05	1.05
1	8.70	8.30	6.70	4.75	2.55
3	9.35	9.31	8.95	6.90	5.45
5	9.31	9.40	9.02	8.35	6.60
10	9.02	9.28	8.80	8.80	8.22
20	8.71	8.75	8.50	5.05	4.22
30	8.55	8.55	8.20	4.32	3.80
40	8.41	8.25	5.52	3.82	3.50
50	7.70	5.62	4.00	3.51	3.42
60	6.02	4.09	3.52	2.85	3.05
70	4.37	3.71	2.40	2.40	2.40
80	4.02	2.85	----	----	----
90	3.72	2.00	----	----	----
100	2.12	----	----	----	----

GRAFICA 6

DURACION DE ACCION DE DIFERENTES PROPORCIONES $MgO:Al(OH)_3$ USANDO

DOSIS DE 650 mg.



- Proporción 7:3 $MgO:Al(OH)_3$
- ×—×—× Proporción 6:4 $MgO:Al(OH)_3$
- ▲—▲—▲ Proporción 5:5 $MgO:Al(OH)_3$
- ⊖—⊖—⊖ Proporción 4:6 $MgO:Al(OH)_3$
- Proporción 3:7 $MgO:Al(OH)_3$

De los datos obtenidos podemos ver que la mezcla que más se acerca al objeto propuesto, es decir, duración de 90 minutos es la 7:3 MgO: -- Al(OH)₃. Además comprobamos la utilidad del método de Corrente para el cálculo de la dosis necesaria para obtener esa duración.

Esto se observa claramente en las curvas obtenidas de los datos - de la tabla 4, donde es notable la diferencia de cada mezcla. Por lo tanto la mezcla 7:3 será la que se usa en nuestra formulación.

6. - ELECCION Y CARACTERISTICAS DE LA FORMA FARMACEUTICA

a) Elección del Hidrocoloide y su concentración.

Se prepararon lotes piloto en las siguientes proporciones:

Mezcla antiácida	Hidrocoloide
75%	25%
65%	35%
55%	45%
100%	0%

De los granulados obtenidos se pesó y se valoró una dosis equivalente a 650 mg de antiácido, por el método de Dale.

Los resultados se presentan en las tablas 5 y 6 y en las gráficas 7 y 8.

TABLA 5

EVALUACION DE LA DURACION DE ACCION DE LA MEZCLA $MgO: Al(OH)_3$
7:3 INCORPORADA EN DIFERENTES CONCENTRACIONES DE CMC

POR EL METODO DE DALE

VALORES DE pH OBTENIDOS

Tiempo (min)	Cantidad de CMC en %			
	25	35	45	0
0	1.05	1.05	1.05	1.05
1'	1.80	2.00	1.60	8.70
3'	4.00	4.20	2.30	9.35
5'	5.70	5.70	3.80	9.31
10'	7.25	6.90	6.20	9.02
20'	6.62	6.55	6.40	8.71
30'	6.15	6.20	6.15	8.55
40'	4.70	5.35	5.70	8.41
50'	3.95	4.35	4.95	7.70
60'	3.60	3.90	4.15	6.02
70'	3.10	3.42	3.70	4.37
80'	2.20	2.72	3.20	4.02
90'	----	----	2.60	3.72
100'	----	----	----	2.12

GRAFICA 7

EVALUACION DE LA DURACION DE ACCION DE LA PROPORCION 7:3 $MgO:Al(OH)_3$

INCORPORADA EN DIFERENTES CONCENTRACIONES DE CMC

Dosis: 650 mg.

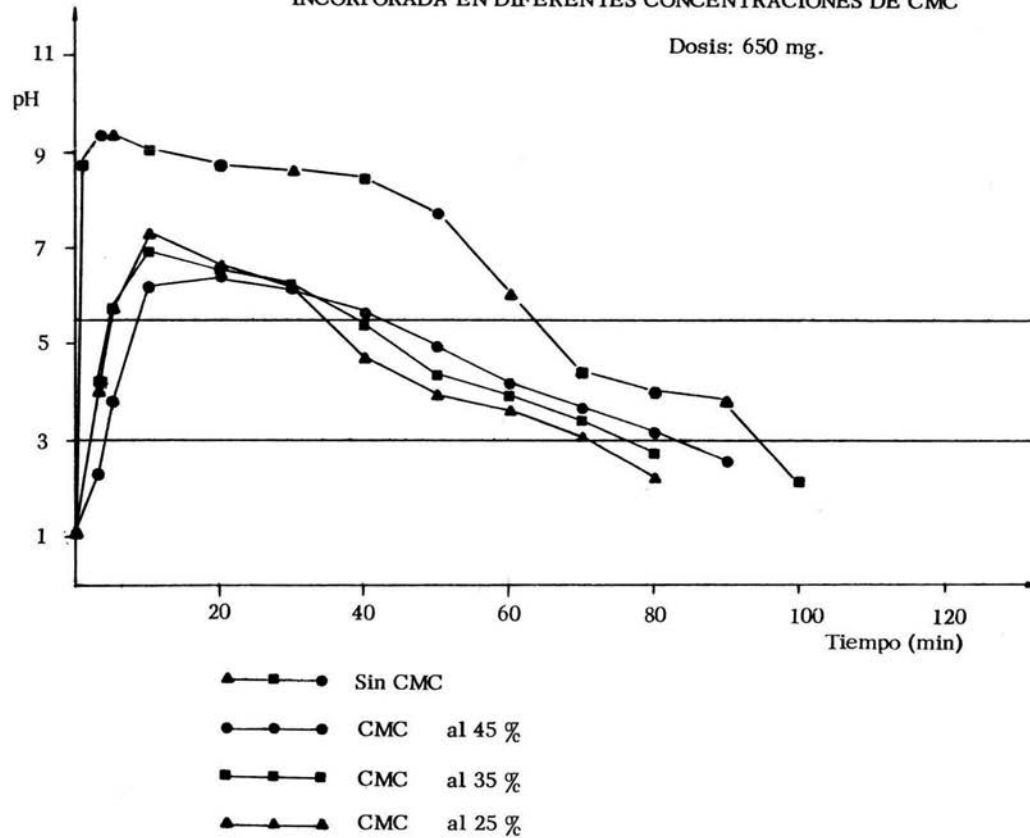


TABLA 6

EVALUACION DE LA DURACION DE ACCION DE LA MEZCLA $MgO: Al(OH)_3$
 7:3, INCORPORADA EN DIFERENTES CONCENTRACIONES DE GOMA DE
 TRAGACANTO POR EL METODO DE DALE.
 VALORES DE pH OBTENIDOS

Tiempo (minutos)	CANTIDAD DE GOMA DE TRAGACANTO EN %			
	25	35	45	0
0	1.05	1.05	1.05	1.05
1	2.70	1.85	1.60	8.70
3	4.40	4.00	2.10	9.35
5	5.30	4.80	3.70	9.31
10	7.30	6.90	4.90	9.02
20	7.10	6.60	5.05	8.71
30	5.92	5.55	4.65	8.55
40	5.05	4.75	4.41	8.41
50	4.15	4.55	4.10	7.70
60	3.95	4.10	3.75	6.02
70	3.72	3.82	3.65	4.37
80	3.15	3.25	3.15	4.02
90	1.85	2.10	2.50	3.72
100	----	----	----	2.12

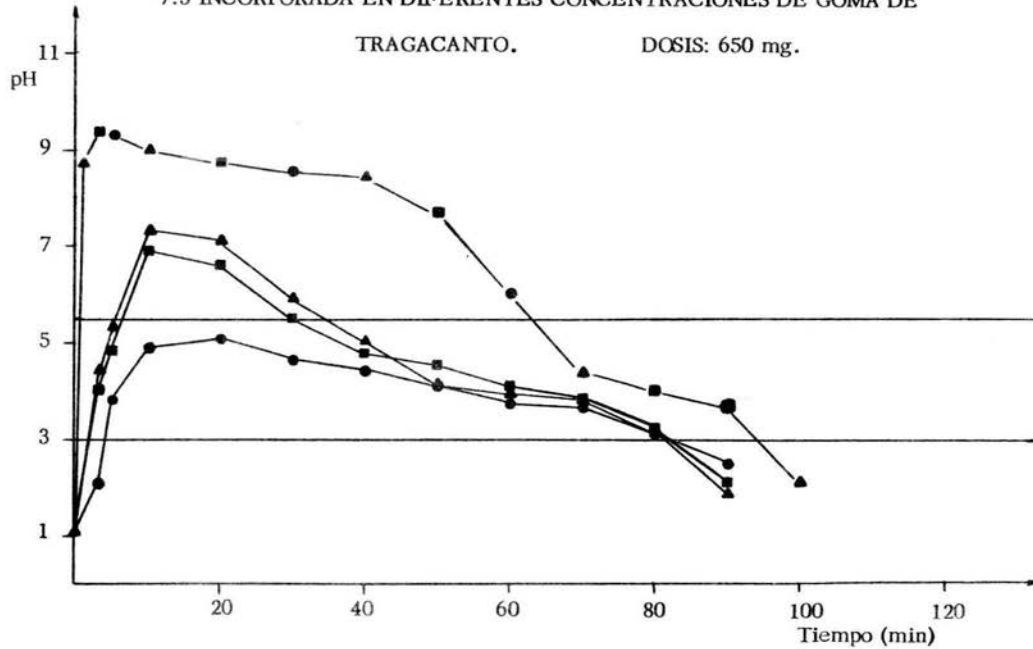
GRAFICA 8

EVALUACION DE LA DURACION DE ACCION DE LA PROPORCION $MgO:Al(OH)_3$

7:3 INCORPORADA EN DIFERENTES CONCENTRACIONES DE GOMA DE

TRAGACANTO.

DOSIS: 650 mg.



- ▲—■—● Sin goma de tragacanto
- Goma de tragacanto al 45%
- Goma de tragacanto al 35%
- ▲—▲—▲ Goma de tragacanto al 25%

De los resultados anteriores concluimos lo siguiente:

1. - Que sí hay influencia del hidrocoloide sobre el comportamiento -- del antiácido, en lo que respecta a su acción, puesto que existe -- un control sobre la elevación del pH y el mantenimiento del mis- - mo dentro de los límites establecidos.
2. - La concentración a elegir de hidrocoloide es la de 45%, lo cual se observa claramente en las gráficas.
3. - El hidrocoloide a elegir viene a ser la goma de tragacanto, ya que incorporándole a ésta, la mezcla antiácida, el pH se mantiene dentro de los límites aceptables, dando un mayor tiempo de duración- dentro de ellos, que al incorporar la misma en Carboximetil celu- losa.
4. - El hidrocoloide engloba al antiácido en una forma tal, que controla su actividad, manteniendo el pH en niveles adecuados, aunque también es cierto que influye sobre su duración de acción acortándola. Ambos efectos se observan en los resultados y gráficas anteriores. De acuerdo a este último efecto, se decidió incrementar la dosis - de antiácido a 700 mg. , con lo cual se asegurará la duración que - hemos venido buscando. Esta dosis se incorporó en Goma de Tra - gacanto al 45% y en Carboximetil celulosa al 45%, sólo para fines- comparativos.

Los resultados se presentan en la tabla No. 7 y la gráfica No. 9 - que se muestran a continuación:

TABLA 7

EVALUACION COMPARATIVA DE LA DURACION DE ACCION, VELOCIDAD DE ACCION DE LA MEZCLA $MgO : Al(OH)_3$ 7:3, INCORPORADA EN CARBOXIMETILCELULOSA Y GOMA DE TRAGACANTO AL 45% USANDO

EL METODO DE DALE.

VALORES DE pH OBTENIDOS

Tiempo (min)	C M C	Dosis: 700 mg.
		G. TRAGACANTO
0	1.05	1.05
1	2.15	1.45
3	5.41	2.45
5	6.58	3.70
10	8.40	5.15
20	6.68	5.50
30	6.52	5.10
40	5.92	4.80
50	4.82	4.70
60	3.86	4.55
70	3.52	4.25
80	3.15	4.02
90	2.75	3.60
100	----	3.22
110	----	2.55

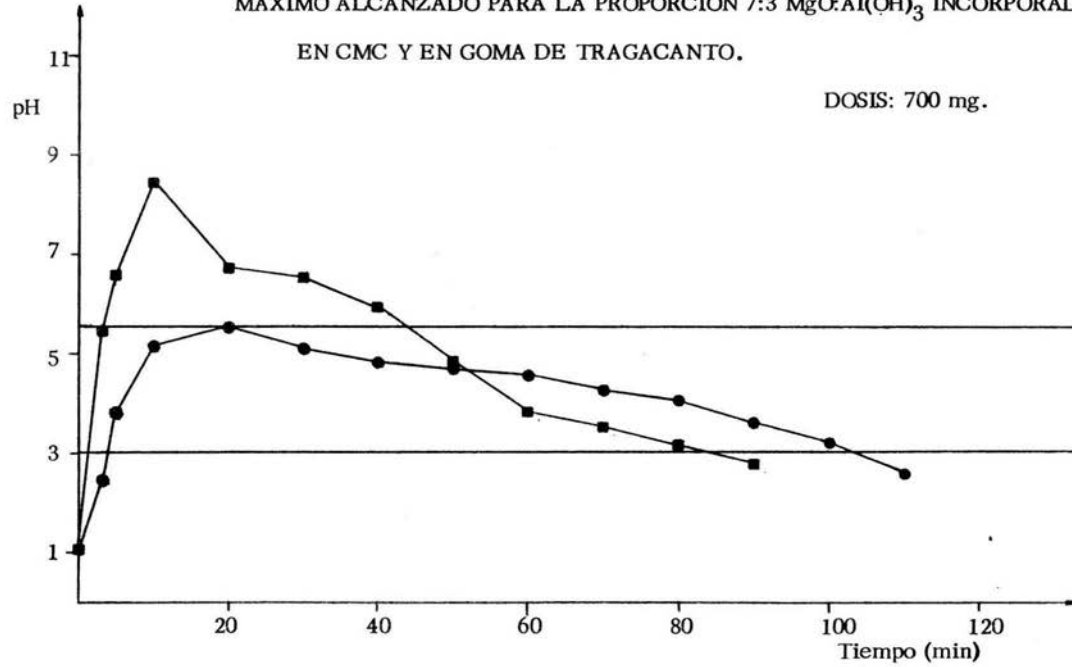
GRAFICA 9

EVALUACION DE LA VELOCIDAD DE ACCION, DURACION DE ACCION Y pH

MAXIMO ALCANZADO PARA LA PROPORCION 7:3 $MgO:Al(OH)_3$ INCORPORADA

EN CMC Y EN GOMA DE TRAGACANTO.

DOSIS: 700 mg.



■ — ■ — ■ Carboximetilcelulosa al 45 %

● — ● — ● Goma de tragacanto al 45 %

Con estos datos hemos comprobado que la Goma de Tragacanto al 45% es el hidrocoloide adecuado y que 700 mg de antiácido es la dosis - - adecuada para nuestros propósitos. El siguiente paso es transformar el granulado en una forma farmacéutica apropiada, que sea de fabricación - sencilla y reproducible y que sea comoda su administración al paciente.

b) Factores Limitantes en la Elección de la Forma Farmacéutica.

Nuestros estudios anteriores, permiten ver la necesidad de que -- la forma farmacéutica sólida deberá tener un peso aproximado de 1,275 - mg., que equivale a la dosis de 700 mg. de antiácido. Sobre esta base, - se debe considerar otro factor que influye en la elección de la forma far- macéutica y que es muy importante:

Densidad de los Polvos y el Granulado. - Los antiácidos, por sus - propiedades físicas son poco densos y ocupan un gran volumen, lo cual di - ficulta el manejo de grandes dosis en formas farmacéuticas sólidas. Al - ser incorporados al hidrocoloide y al resto de los excipientes, tales pro- piedades se modifican, observándose un aumento en la densidad y adhesi- vidad del granulado. Sin embargo, se observó que era imposible llenar a un peso tan alto en una cápsula, por lo que se desechó la idea de usar di- cha forma farmacéutica.

Se determinó entonces que la forma farmacéutica debería ser una- tableta de forma apropiada para contener la cantidad de antiácido neces- aria.

c) Proceso de manufactura.

En la preparación del granulado se siguió la técnica de granulación

por vía húmeda, el granulado obtenido, se secó en un horno, posteriormente se tamizó por malla No. 18 y el polvo resultante se mezcló con los demás excipientes.

Esta mezcla final se llevó a compresión.

La tableta obtenida tiene las siguientes características:

Longitud: 18.25 mm.

Anchura: 12.20 mm.

Espesor: 5.05 mm.

Dureza: 13.1 Kg.

Peso promedio: 1.295 g.

Friabilidad 0.28 %

Tiempo de Desintegración: 12 min.

Prueba preliminar FDA: (+)

Capacidad Neutralizante FDA: 24.56 meq.

De las tabletas obtenidas se determinó su velocidad de acción y duración de acción in vitro, para comprobar si conservaba las mismas propiedades que presentó el granulado, o bien si fueron mejoradas.

La tabla No. 8 muestra los resultados obtenidos, que se observan gráficamente en la curva No. 10.

TABLA 8

EVALUACION DE LA VELOCIDAD DE ACCION Y DURACION DE ACCION POR
EL METODO DE DALE DE LA TABLETA ANTIACIDA OBTENIDA.

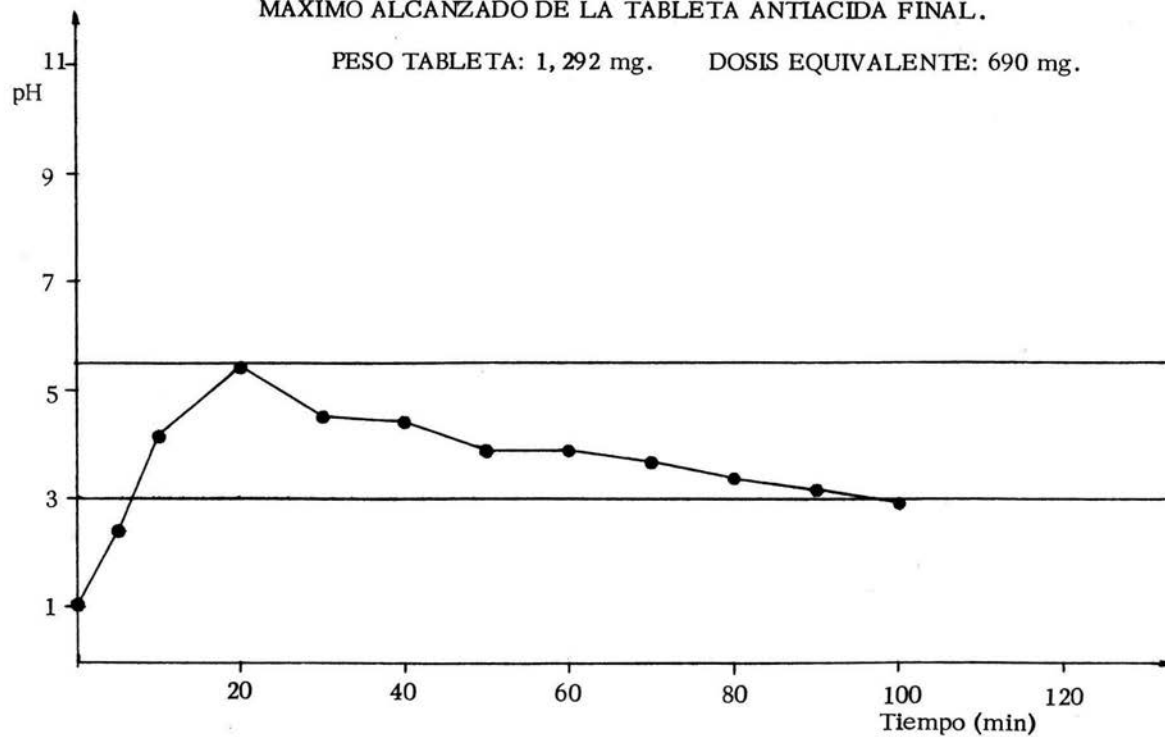
VALORES DE pH OBTENIDOS

Peso tableta: 1, 292 mg.	Dosis equiv. 690 mg
Tiempo (min)	Tableta
0	1.05
1	1.09
3	1.42
5	2.40
10	4.15
20	5.40
30	4.52
40	4.42
50	3.91
60	3.90
70	3.72
80	3.47
90	3.23
100	2.90

EVALUACION DE LA VELOCIDAD DE ACCION, DURACION DE ACCION Y pH

MAXIMO ALCANZADO DE LA TABLETA ANTIACIDA FINAL.

PESO TABLETA: 1, 292 mg. DOSIS EQUIVALENTE: 690 mg.



Como se puede ver en la gráfica No. 10, la tableta no sólo conserva, sino que mejora las propiedades que ya se habían obtenido en el granulado, llegándose al resultado que nos habíamos propuesto, que era el de obtener una forma farmacéutica sólida antiácida con una duración de 90 minutos dentro de los límites de pH, con una velocidad de acción adecuada, administrándose en una sola dosis y probablemente con una mayor permanencia en el estómago, que las tabletas comunes.

V CONCLUSIONES

1. - El antiácido elegido con propiedades antiácidas adecuadas es una mezcla de Hidróxido de Aluminio y Oxido de Magnesio.
2. - La proporción determinada para nuestra formulación es: tres partes de Hidróxido de Aluminio, por siete partes de Oxido de Magnesio.
3. - La dosis encontrada para alcanzar el objetivo deseado es, de 700 mg. de la mezcla antiácida.
4. - El método usado para la determinación de la velocidad de acción, duración de acción y pH máximo alcanzado es el propuesto por Dale Booth.
5. - La concentración de hidrocoloide adecuada es la de 45%, eligiéndose la Goma de Tragacanto que resultó ser superior a la Carboximetilcelulosa en el control de la liberación del antiácido.
6. - La forma farmacéutica sólida elegida, es la tableta.
7. - La tableta final obtenida tiene una duración de acción de 90 minutos dentro de los límites de pH establecidos.
8. - El pH máximo alcanzado por la tableta final es de 5.4, asegurándose así la eliminación del efecto del rebote ácido.

VI BIBLIOGRAFIA

1. Today's Drugs. Br. Med. Jour. p. 35-36, 3 Jan. 1970.
2. Litter M. Compendio de Farmacología. Cap. 28, Editorial El Ateneo, 8a. reimpression, 1976.
3. Piper, D.W., et. al. Gastroenterology 52: 6 (1009-1018) June, 1967.
4. Stokes, J. F. et. al. The Practitioner 206: 35-38, Jan 1971.
5. Drill's Pharmacology in Medicine, Cáp. 46, Editorial Mc Graw-Hill-Book Co. 4a. edición, 1971.
6. Barreras, R.F. Postg. Med. 57: 4 (121-124), Apr. 1975.
7. Kimber, D. C. Manual de Anatomía y Fisiología. Cáp. 17 Editorial "La Prensa Médica Mexicana", 4a. reimpression, 1969.
8. Houssay, B.A. Fisiología Humana. Sección IV Editorial "El Ateneo", 4a. edición, 1974.
9. Fung, Ho-Leung, et. al. Am. Jour. Pharm. Ed. 38: 3(436-442), 1974.
10. Pritchard, M. H. Gut 8: (73-76), 1967.
11. Dale, J. K., et. al. J.A.P.A. 46: 3(170-177), Mar. 1955.
12. Hem, S.L.J. Chem. Ed. 52: 6(383-385), Jun. 1975.
13. United States Pharmacopeia, XVIII p. 26, 1970. Mack Publ. Co., - - Easton, P. A.
14. Food and Drug Administration, Chapt. 1 Title 21 p. 134.
15. Corrente, A. M. J.A.P.A. 43: 4(242-245), Apr. 1954.
16. Packman, E. W., et. al. Am. Jour. Pharm. p. 162-164, 1973
17. Rossett, M.E., et. al. Ann. Int. Med. 18: (193), 1943

18. Rossett, M.E. , et. al. Gastroenterology 26: (240), 1954.
19. Holbert, J.M. , J.A.P.A. , 36: (149-151), 1947.
20. Fuchs, C. , Drug and Cosmetics Ind. 64: (692), 1949.
21. Kaplan, L.L. , et. al. , U.S. Patent 3, 555, 151; Jan, 1971.