

541.34514  
A 696c  
1966  
F.C.C. QQ

077811

EJ: 1

V

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS



ESTUDIO SOBRE LA PRODUCCION DE SUSPENSIONES FARMACEUTICAS  
USO DE NUEVOS AGENTES

**T E S I S**

PRESENTADA COMO REQUISITO PARA OPTAR EL TITULO PROFESIONAL

DE

**DOCTORA EN QUIMICA Y FARMACIA**

POR:

*Teresa Arias Mendoza*



SAN SALVADOR,

JULIO DE 1966.



U N I V E R S I D A D   D E   E L   S A L V A D O R .

Rector

Dr. Fabio Castillo Figueroa.

Secretario

Dr. Mario Flores Macal.

F A C U L T A D   D E   C I E N C I A S   Q U I M I C A S .

Decano

Dr. Víctor Alejandro Berdugo.

Secretario

Dra. Leticia Calles de Romero H.



J U R A D O S

PRIMER EXAMEN PRIVADO DE DOCTORAMIENTO

Dr. Víctor Ortíz

Dr. Gin Y. Kwok

Dr. Julio César Morán Ramírez.

SEGUNDO EXAMEN PRIVADO DE DOCTORAMIENTO

Dr. Carlos Mata Gavidia

Dr. Julio César Morán Ramírez

Dr. Elías Alvarado Cornejo.

T E S I S

Dr. Carlos Mata Gavidia

Dra. Concha Lemus de Berry

Dra. Leticia Calles de Romero H.

D E D I C A T O R I A

Al Todopoderoso

cuya misericordia siempre me acompañó.

A mis padres:

Fernando Arias y Rosa Olivia Mendoza,

por cuyo esfuerzo y para satisfacción suya llegué  
a la meta.

A mis hermanos:

Morena de Rivera, Carmen, Fernando, Alfonso, Ro--  
berto e Irma,

con especial cariño.

A mis profesores, compañeros y amigos.

Mis sinceros agradecimientos por la colaboración prestada para llevar a cabo este trabajo, a los doctores:

Gustavo A. López

Francisco Hernández Roque y

Clorys Ruth Rodríguez.

ESTUDIO SOBRE LA PRODUCCION DE SUSPENSIONES FARMACEUTICAS.

USO DE NUEVOS AGENTES.

A) INTRODUCCION

B) 1- Suspensiones por los métodos clásicos.

2- Suspensiones con nuevos agentes: Plasdone (P.V.P.)  
Carbopol 934, Veegun, Micro-Cel, Bentonita, Pectina  
y sus derivados y Carboximetilo de Celulosa Sódica.

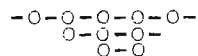
C) ESTUDIO DE NUEVAS FORMULAS.

D) TRABAJOS PRACTICOS.

E) NORMAS DE CALIDAD DE LAS SUSPENSIONES Y CONTROL DE  
CALIDAD DE LAS MISMAS.

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

(Química de la Pectina, métodos tradicionales).



## A) INTRODUCCION

Estudio sobre la Producción de Suspensiones Farmacéuticas.

Suspensión: Como operación farmacéutica, se dá el nombre de suspensión a la que tiene por objeto dividir un cuerpo sólido en el seno de un líquido en el que no es soluble.

También se define diciendo que son sólidos llevados al mayor grado de división y suspendidos en el seno de un líquido en el cual no son solubles.

Las suspensiones que no son emulsiones verdaderas, sino pseudo-emulsiones, constituyen un sistema heterogéneo en el cual una de las fases es un sólido o sea la sustancia que se va a suspender, la fase intermedia está constituida por un agente suspensor que puede ser por ejemplo: Bentonita, Hectorita, Gel de Hidróxido de Aluminio, Veegum (preparado por la casa Vanderbiet), lo mismo se pueden usar las gomas naturales como la goma arábiga, tragacanto, goma karaya; también pueden emplearse sustancias derivadas de la Celulosa, tales como la Metil Celulosa, Carboxi Metilo de Celulosa Sódica y los alginatos como el Alginato de Sodio.

Actualmente se usan agentes de suspensión modernos, tales como : Plasdone, conocido comercialmente como P.V.P., Carbopol, Veegum, Micro-Cel y Carboxi Metilo de Celulosa Sódica.

La goma Tragacanto y otras gomas vegetales tienen buen poder espesante y suspensoide; pero, estas gomas vegetales presentan el inconveniente de que los mucílagos que se preparan con ellas son susceptibles a la formación de fungosidades. Este inconveniente no es muy serio -- cuando hay adición de preservativos derivados del Acido Parahidroxibenzoico que conservan los mucílagos en buen estado.

## B) SUSPENSIONES POR LOS METODOS CLASICOS

Los métodos clásicos de suspensión se basan en el empleo de las gomas vegetales como agente suspensor, actualmente este método de suspensión tiende a desaparecer, debido a que las suspensiones con el empleo de estas gomas se enmohecen. Se emplea más este método de suspensión en el recetario farmacéutico con fórmulas que deben ser tomadas en un tiempo corto, como por ejemplo: en fórmulas que lleven Subnitrato de Bismuto (antidiarréico), Terpina se suspende con Goma Arábiga, etc.

Uno de los mucílagos más empleados es el de goma Acacia, en fórmulas de recetario se emplea con mucha frecuencia para suspender sales antidiarréicas, son fórmulas que se hacen para suministrarlas en corto tiempo y se hacen en pequeñas cantidades como por ejemplo: frascos de 60 cc.; 120 cc. y 240 cc., son suspensiones en las cuales el principio activo puede ser una Sulfa, un antibiótico o una sal de Bismuto. Cuando se emplea esta última la suspensión debe hacerse con goma al 2% porque de lo contrario al emplear la goma al 10%, como suele usarse, las sales de Bismuto con la goma se cementan y en este caso ocurre una incompatibilidad física.

Otras gomas que se emplean en suspensiones son la goma Arábiga, Tragacanto, goma Karaya. Los métodos de preparación de estos mucílagos los da el Formulario Nacional y la Farmacopea de los Estados Unidos, sus métodos de preparación casi son iguales para todos ellos, -- pues llevan el Acido Benzoico como preservativo, y el método consiste en disolver la goma en fragmentos pequeños o en forma de polvo en agua destilada caliente.

A continuación doy el método de preparación del mucílago de goma Acacia:

### Mucílago de Goma Acacia (Formulario Nacional)

#### Método de preparación

Acacia en fragmentos pequeños	350 gms.
Acido Benzoico	2 "
Agua Destilada c.s.p.	1000 ml.



Técnica: Poner la goma Acacia en una botella graduada, de boca ancha, de una capacidad que no exceda de 1.000 ml., lavar la goma con agua fría destilada, botar esta agua de enjuague y agregar -- nueva cantidad suficiente de agua destilada caliente en la cual -- el Acido Benzoico ha sido previamente disuelto; completar con agua destilada hasta obtener 1.000 ml., agitar la botella suavemente -- con movimientos de rotación de un lado a otro cuando la Acacia se haya disuelto se obtendrá el mucílago.

El mucílago de Acacia también puede prepararse de la manera siguiente: disolver el Acido Benzoico en 400 ml. de agua destilada con la ayuda del calor y añadir esta solución a 350 gms. de polvo de Acacia, en un mortero se tritura hasta que la Acacia quede disuelta. Añadir entonces suficiente agua destilada para hacer 1.000 ml.

Usos: Es un agente de suspensión.

Actualmente estos métodos de suspensión con las gomas tiende a desaparecer por los inconvenientes ya citados, hoy se emplean -- agentes de suspensión modernos, los cuales ofrecen muy buenas ventajas y su precio es relativamente barato; los agentes modernos suspenden uniformemente los polvos y dan un acabado perfecto a las suspensiones y las mantienen estables por mucho tiempo.

## 2- SUSPENSIONES CON NUEVOS AGENTES

El uso de los nuevos agentes de suspensión, tales como Plasdone, conocido comercialmente como P.V.P., Carbopol 934, Veegun, Micro-Cel, Bentonita, Pectina y sus derivados, y la Carboxi Metilo de Celulosa Sódica ofrecen las mejores ventajas para obtener suspensiones estables por mucho tiempo. Son los agentes de suspensión que -- más se emplean actualmente y relativamente son de bajo precio si se comparan con las ventajas que ofrecen, sobre todo para fabricación industrial.

Estos agentes de suspensión pueden ser de origen vegetal y -- de origen mineral. Entre los de origen vegetal tenemos la Celulose microcristalina (llamada Avicel), la Carboxi Metilo de Celulosa Sódica

dica, Ester del Polietilenglicol, la Pectina y sus derivados, el -- Carbopol 934 y el Plasdone. Entre los suspensores de origen mineral tenemos: el Caolín, Veegun o Hectorita (que es un Silicato de Magnesio y Aluminio coloidal), la Bentonita (que es un Silicato de Aluminio Coloidal, nativo y de origen volcánico), y el Micro-Cel (que es un Silicato de Calcio Sintético).

A continuación se hace un estudio de cada uno de estos agentes de suspensión con sus propiedades físicas y químicas y sus respectivos usos. Este estudio los incluye en dos grupos: los de origen vegetal y los de origen mineral. Estudiaremos los de origen vegetal, en primer lugar, pues son los más numerosos.

#### NUEVOS AGENTES SUSPENSORES.

Celulosa: La Metil Celulosa (Methocel) y la Carboxi Metil Celulosa - Sódica (C.M.C.) son derivados químicos de la Celulosa, que actúan como agentes suspensores y espesantes. Ambas pueden obtenerse en diferentes tipos de viscosidades (de 15 a 4.000 Centipoises).

La Carboxi Metil Celulosa Sódica puede presentar tres tipos de Viscosidades que son: Alta, Media y Baja Viscosidad.

La Metil Celulosa es agente no iónico.

Celulosa Microcristalina: (AVICEL de la American Viscosa Corporation)

La Celulosa Microcristalina se deriva de una clase especial de Celulosa de madera alfa purificada. Por medio de una hidrólisis ácida fuerte se le quitan las porciones de celulosa amorfa que unen a los cristales de Celulosa Microcristalina en forma de manojos.

La Celulosa Microcristalina comercial se prepara secando por medio de rociado una solución de los cristales libres o sueltos.

Además de las propiedades que poseen la mayoría de los compuestos de Celulosa de ser inertes y absorbentes, no es fibrosa, fluye libremente y tiene una gran área superficial. La mayoría de las partículas tienen diámetros que varían de uno a diez micrones. Su densi

dad es de 1.539 a 1.545, su peso molecular es de 36.000.

La Celulosa Microcristalina tiene varias aplicaciones en la industria farmacéutica: en tabletas, dispersiones estables, suspensiones, emulsiones y geles.

Avicel: Otro producto moderno y de gran uso en productos farmacéuticos y en la industria es el Avicel, que es una forma de Celulosa Microcristalina; es una forma no fibrosa de Celulosa, se conoce en el mercado con el nombre de Avicel y tiene muchos usos.

Avicel se presenta en dos grados, que son: el llamado simplemente Avicel y está indicado principalmente para productos alimenticios y farmacéuticos.

Avicel Technical Grade: (Anteriormente llamado Avirin) está indicado especialmente para usos industriales.

Propiedades físicas de Avicel: En estado seco es blanco como la nieve, es un polvo que fluye con facilidad, inodoro, insaboro y metabólicamente inerte. Se presenta en una forma muy pura. Las características de adsorción y las formas particulares en que se presenta hacen a AVICEL especialmente indicado en preparaciones alimenticias y productos farmacéuticos. Por consiguiente, es un producto que se puede guardar sin riesgos de que se arruine en tiempo húmedo normal y a temperatura normal.

Pequeñas partículas de Avicel se liberan del polvo al ser triturado mecánicamente y en medio húmedo. Ejemplos de estas partículas coloidales de Avicel son las dispersiones, geles tixotrópicos y suspensiones fluidas.

Estas dispersiones son muy útiles en trabajos de fórmulas químicas. También para determinar el volumen se usan estas propiedades coloidales de Avicel. Estos grados en que se presenta Avicel son de mucha utilidad en el comercio y han sido preparados especialmente para estos usos.

Usos farmacéuticos de Avicel. Se usa para estabilizar suspensiones y emulsiones, aerosoles, etc.

6

Propiedades de Avicel en Polvo.- Polvo de color blanco, es un carbohidrato de fórmula química  $(C_6H_{10}O_5)_n$ . El aspecto que presentan las partículas es en forma de varillas rígidas. Las partículas miden 53 micrones, índice de refracción 1.55; densidad 18 ó 19, insoluble en agua, pero se dispersa fácilmente en ella, parcialmente soluble en álcali diluido, insoluble en ácidos orgánicos y en ácidos diluidos.

Análisis Químico de Avicel.

Humedad, %	4.0 ± 0.5
Hierro, p.p.m. Máximo	8.
Calcio, p.p.m. "	30.
Cobre, p.p.m. "	4.
Productos orgánicos extraíbles	
p.p.m. Máximo	300.
Residuo de ignición, p.p.m.	
Máximo	300.

Toxicidad: Avicel Celulosa Microcristalina es reconocida como de máxima calidad por expertos agentes y está certificada por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos.

Usos: Se usa tanto en laboratorios como en la industria. Formas especiales de Avicel se utilizan para fabricar geles y para suspensiones.

P e c t i n a: La Pectina es otro agente de suspensión muy usado actualmente. Es una sustancia mucilaginosa que se extrae de frutos cítricos o del bagazo de manzanas. Algunas variedades comerciales, generalmente ape "grado 100", contienen 50% de dextrosa y se destinan a la manufactura de jaleas. La Pectina, que experimenta rápidamente hidrólisis en ciertos valores de pH, requiere un pH favorable en las suspensiones para que éstas sean estables.

Pectina N.F.: Las Pectinas son sustancias muy difundidas en los vegetales que se encuentran en diversos frutos y raíces. Por su construcción química tienen caracteres de hidratos de carbono, coloidales hidrosolubles y forman geles que tienen la propiedad de absorber gran cantidad de agua.

Generalmente se nombra la Pectina por un número de grado que corresponde al número de kilogramos de azúcar que se requiere para formar una buena jalea con un kilogramo de Pectina. El Formulario Nacional incluye dos productos de Pectina, con los nombres de pasta de pectina y pasta tenue de pectina. Se emplea ácido benzoico como preservativo. La Pectina tiene aplicación como agente estabilizador.

Además de la Pectina, que como venos tiene mucho empleo en las suspensiones, se emplean mucho sus derivados como por ejemplo: PECTINA CON DEXTROSA, PECTINA N.F., marca EXCHANGE (Alta Viscosidad), POLIPECTATO DE SODIO y ACIDO POLIGALACTURONICO, marca EXCHANGE. Todos estos productos son fabricados por la casa "SUNKIST GROWERS", U. S. A.

#### Pectina con Dextrosa ("SUNKIST GROWERS").

Descripción: Pectina Cítrica de calidad N.F. mezclada con dextrosa. La mezcla tiene un promedio de 85 a 88% de Pectina y de 12 a 15% de Dextrosa.

Solubilidad: Muy despacio, pero casi completamente soluble en 20 partes de agua. Se disuelve más rápidamente en agua si la Pectina es primeramente humedecida con alcohol o espolvoreada lentamente dentro del agua que es revuelta rápidamente con un agitador.

Viscosidad: 2.2 gramos humedecidos con 5 cc. de alcohol y disueltos en 95 cc. de agua destilada fluyen de un Viscosímetro Saybel Furoi a 100 grados Farengeith, en 45.5 a 42 segundos.

Usos: Como agente de suspensión y los usos que indica la Pectina N.F.

Ventajas: Cuando la adición de pequeñas cantidades de dextrosa puede ser hecha a preparaciones líquidas sin ninguna desventaja, el uso de la Pectina con Dextrosa, asegura una viscosidad uniforme y constante con la seguridad de la calidad de Pectina N.F.

#### Pectina N. F. (Alta Viscosidad) (SUNKIST GROWERS)

Descripción: Ester netílico del Acido Poligalacturónico purificado. Es un carbohidrato purificado, obtenido del extracto ácido diluido de

La porción interior de la corteza de las frutas cítricas. Contiene no menos de 7% de grupos metoxil y no menos de 78 de ácido Galacturónico sobre una base libre de humedad y cenizas. El pH de la solución de Pectina al 1% es de 3.6 a 4.2.

#### Acción y Usos:

- 1) Oralmente en enfermedades gastro-intestinales: especialmente en disenterias bacilares y diarreas; también estimula la cicatrización de úlceras gastro-intestinales.
- 2) En preparaciones laxantes.
- 3) En pastas y ungüentos: para la cicatrización de heridas, -- quemaduras y úlceras externas.
- 4) En suspensiones no solamente como medicamento, sino también como un estabilizador y para impartir la consistencia fluida deseable.
- 5) Hemorragias post-operativas: oral, tópica o parenteral. Se ha tendencia a coagular la sangre circulante. Su efecto es reducir el tiempo de coagulación o sangrado, posiblemente a través de la estimulación del sistema endotelial.
- 6) Como sustituto del plasma: investigaciones clínicas han colocado las soluciones de Pectina en la lista de los principales sustitutos del plasma. Las otras acciones farmacológicas de la Pectina, tales como la corrección del tiempo de sangrado anormalmente largo y del efecto desintoxicante de los productos de la degradación poligalacturónica, posiblemente son factores adicionales en la terapia para el shock de emergencia.
- 7) Pectina probada en alimentos: se reporta que no aumenta la producción de pepsina o ácido o altera el tiempo de vaciado del estómago.

#### Polipectato de Sodio (SUNKIST GROWERS)

Descripción: Soluble directamente en agua formando una solución muy

viscosa de Polipectato de mayor peso molecular que el que se forma por ácido y carbonato de sodio. Susceptible de precipitarse con cantidad excesiva de solución alcohólica, ácidos y metales pesados alcalinotérreos.

Usos:

- 1) Puede ser usado en cantidades como 0.1 hasta 0.2% para espesar salsas de tomate, jugos de frutas y otros productos similares. Para este uso el Polipectato ha de ser seco, -mezclado con otros ingredientes secos para ayudar a la dispersión y luego añadir a la salsa en caliente o al jugo -- con buena agitación.
- 2) Para estabilizar emulsiones y suspensiones donde el pH del producto final es neutro o ligeramente alcalino.
- 3) Para preparación de dispersiones coloidales de sales metálicas como: "plata pectizada", para uso como bactericida.
- 4) En cultivos bacteriológicos y en media diferencial.
- 5) En medio de cultivos para producción de penicilina, etc.
- 6) Puede usarse para hacer gelatinas dietéticas, también para inyecciones subcutáneas, cuando se necesite o se desee rebajar la capacidad de absorción medicamentosa.

Acido Poligalacturónico Exchange (SUNKIST GROWERS)

Descripción: El peso básico molecular de la unidad de Acido Dihidrogalacturónico (la mitad de la fórmula anterior) es 176. Es un material carbohidrato blanco amorfo. Insoluble en el agua y los disolventes orgánicos. Soluble en las soluciones de hidróxido metálico -alcalino diluido y en las bases orgánicas y amoniacales pesados y alcalinotérreos.

Especificaciones:

- Mínimo: 85% Acido anhidrogalacturónico base libre de humedad.  
 Máximo: 25% de ceniza en forma de carbonato.  
 Máximo: 10% de humedad.

Obtenido por la esterificación de las pectinas.

Usos: El Acido Poligalacturónico es un producto altamente purificado especialmente conveniente como un producto intermedio cuando se usa en reacciones químicas con otros materiales. Las investigaciones indican que las posibles adaptaciones del uso del Acido Poligalacturónico son numerosas, por ejemplo: este producto en combinación con preparaciones tóxicas, aparentemente disminuye su toxicidad sin alterar su acción terapéutica.

#### SUSPENSIONES CON PECTINA.

##### Técnica de Preparación:

En un mortero se comienza por triturarla con una porción de un jarabe que figure en la fórmula, hasta obtener una masa blanda. Se diluye ésta, progresivamente, con la porción restante de los jarabes y finalmente con el vehículo, que contendrá ya en solución las sustancias hidrosolubles que entran en la fórmula.

##### Ester del Polietilenglicol:

Es un nuevo agente suspensor, es también un agente no iónico y se le conoce como el Monoestearato de Polietilenglicol 400. Es un sólido blando, se dispersa con facilidad en agua caliente, es incompatible con el fenol.

##### Carbopol 934:

Es una goma hidrófila, constituida por un polímero de alto peso molecular, con gran cantidad de grupos carboxilos: fundamentalmente es un polímero vinilcarboxílico. Se presenta como un polvo blanco, finamente dividido, que se dispersa fácilmente en agua, dando una solución ácida (el pH de la solución acuosa al 1% es aproximadamente 3). Por neutralización de la solución se transforma en un gel límpido. La viscosidad no es afectada prácticamente por la temperatura. No se degrada por ataque de bacterias o mohos.



El Carbopol 934 es un agente suspensor muy eficaz y permite obtener suspensiones de gran estabilidad. Espesante muy eficaz a pH - suspensores a 6.

Sus soluciones se preparan adicionándole lentamente al agua -- con agitación rápida (agitador mecánico). No es preciso calentar, - pero es recomendable mantener la agitación hasta obtener una dispersión coloidal uniforme. De acuerdo con otra técnica, se puede obtener esta dispersión asociando al Carbopol 934 un poco de azúcar en - un mortero; el azúcar actúa como agente dispersador, que permite ligar fácilmente el agua, obteniéndose por trituración una dispersión exenta de grumos, fácil y rápidamente. Alcalinizando a un pH adecuado (por lo general aproximadamente 7), la solución se espesa. Un es pesamiento adecuado (posterior a la neutralización) se consigue con 5 por 1.000 de Carbopol 934, siendo el álcali preferido carbonato só dico (por ejemplo al 10%).

Misek y colaboradores comprobaron que el Carbopol 934 es un va lioso agente suspensor para muchas sustancias medicamentosas. En mu chas ocasiones algunos iones metálicos polivalentes (Óxido de Zinc , subcarbonato de Bismuto), serían incompatibles, con lo que la capacidad suspensora se rebaja. Pero, en ciertas ocasiones esto no tiene lugar, por ejemplo con el óxido de Zinc, como Lee y Nobles han recono cido e interpretado teóricamente, cuando el óxido de Zinc se añade a la solución de Carbopol 934, ya neutralizada ( a pH 7 o más alto), mientras sucede lo contrario cuando el óxido se añade a la solución antes de la neutralización.

Debido a la circunstancia de que algunos electrólitos puedan - afectar el grado de viscosidad de las soluciones de Carbopol 934 y - por lo tanto, la estabilidad de las suspensiones, Schwarz y Levy estu diaron el efecto de la eventual interacción entre diversos bacteri ostáticos y el Carbopol 934. Ninguno de los bacteriostáticos exper imentados (metilparabeno, propilparabeno, fenol, acetato de Fenilmer curio, timerosal, cloruro de benzalconio) interfieren en las funciones suspensoras del Carbopol 934 cuando se usan en las concentracion es a que normalmente se emplean con fines conservadores. En ca s

bio, el ácido benzoico y el benzoato de sodio ocasionan una sensible alteración de la viscosidad, o formación de precipitado.

Suspensiones con Carbopol 934, se obtienen, por ejemplo, en mortero, triturando los ingredientes con pequeña cantidad de solución -- suspensora hasta obtener pasta homogénea, a continuación se añade gradualmente, diluyendo, el resto de la solución de Carbopol 934.

Se pueden preparar también las suspensiones utilizando Carbopol 934 en forma de sal sódica, en seco, de manera que el agua se añada a la mezcla de las sustancias a suspender y el Carbopol 934 (sal sódica), triturando.

Pl a s á o n e: Polivinilpirrolidona.- Polividonun.- P.V.P.- Isoplasma.- Kollidon.- Huvisteel.- Periston.- Plasmosan PVP. Macroscé.- Polidone.- Subtosan.- Virrisil. (Producto de la casa "BAYER", Alemania).

Peso molecular medio: 25.000

Polímero de Polivinilpirrolidona.- El peso molecular depende del procedimiento de preparación.

Propiedades Físicas: Polvo blanco, masas de color amarillo pálido, de aspecto parecido a la albúmina. Muy soluble en el agua (solución coloidal transparente, viscosa). Soluble en muchos disolventes orgánicos, pH de la solución acuosa 4.5 - 7. La solución acuosa es estable y puede esterilizarse en autoclave.

Usos: Agente de suspensión y como antidiarréico, vómitos y shock.

Carboximetilcelulosa Sódica C.M.C. Celulosa.

Gránulos blancos, soluble en agua (solución coloidal), insoluble en etanol, éter y la mayoría de los disolventes orgánicos. La solubilidad en agua depende del grado de sustitución y, asimismo, la viscosidad (5-2.000 c.p.s. en solución al 1%). La solubilidad es análoga en frío que en caliente, a diferencia de lo que sucede con la Metilcelulosa. La presencia de sales metálicas influye poco sobre la --

viscosidad. Las soluciones son estables entre pH 2 y 10. Por debajo de pH 2 se producen precipitaciones; por encima de pH 10, la viscosidad decrece. El pH de la solución acuosa al 1% es de 6.5 - 8.

Incompatibilidades: Clorocresol, Nitrato de Fenilmercurio, fenol, ácido tánico, sales de Aluminio y de Hierro.

Usos: En general como coloide protector y viscosizante, principalmente tiene aplicación como agente de suspensión, como también sus derivados.

#### SUSPENSIONES DE ORIGEN MINERAL

Entre los suspensores de origen mineral tenemos el Silicato Coloidal de Magnesio y Aluminio, conocido comercialmente como Veegun, Es un agente suspensor mineral que se emplea para estabilizar. Es agente inorgánico, emulsivo, suspensorio y espesativo que se obtiene de una base natural mineral por medio de un proceso de refinación. Esta sustancia es compatible en un amplio intervalo de pH (de 1 a 11), con alcohol propílico, isopropílico, acetona y agentes similares. La glicerina y el Propilenglicol son compatibles en concentración de 40 y 50%. La viscosidad de las suspensiones de Veegun crece con el tiempo y con las temperaturas altas. Se emplea con éxito la concentración de 1 a 4% para estabilizar físicamente las suspensiones.

Veegun.- Descripción (Producto de la casa Vanderbiet, U.S.A.)

La Hectorita o Veegun es un Silicato de Magnesio y Aluminio coloidal. La Hectorita forma parte del grupo de Montmorillonita de "Clays", descrita por primera vez en 1936 y para la que Stresse y Hoffman propusieron el nombre de Hectorita, alusivo a ser extraída en Héctor (California). Está estrechamente relacionada con la Bentonita, diferenciándose por ser fundamentalmente un Silicato de Magnesio, casi totalmente desprovisto de Aluminio. Otras particularidades de su constitución han conducido a considerar a la Hectorita como una especie mineral distinta; su exacta composición química aún no se ha determinado aún cuando se han establecido fórmulas para ella. La Hectorita no purificada no es tan satisfactoria como agente suspensor como la Bentonita

ta, sus propiedades son utilizadas, empero, cuando por fraccionamiento físico se le eliminan carbonatos, sílice, etc., materiales no hidratables. En esta forma se encuentra en el mercado con el nombre comercial de Veegun. El Veegun se presenta en láminas o flóculos finos blancos, insolubles en agua, pero que se embeben rápidamente por hidratación. Es incoloro, inodoro y atóxico y puede usarse tanto por vía interna como externa. Como agente suspensor se emplea en concentraciones de 1.5 al 2.5%. Puede usarse como agente espesante. El Veegun H.V. es una variedad provista de gran viscosidad.

#### Veegun Hectorita.

Es un silicato de Magnesio y Aluminio coloidal. La Hectorita o Veegun forma parte del grupo de Montmorillonita de "Clays", descrita por primera vez en 1936 y para la que Stresse y Hoffman propusieron el nombre de Hectorita, alusivo a ser extraída en Héctor (California). Está estrechamente relacionada con la Bentonita, diferenciándose por ser fundamentalmente un Silicato de Magnesio, casi totalmente desprovisto de Aluminio. Otras particularidades de su constitución han conducido a considerar la Hectorita como una especie mineral distinta; su exacta composición química no se ha determinado, aún cuando se han establecido fórmulas para ella. La Hectorita no purificada no es tan satisfactoria como agente suspensor como la Bentonita, sus propiedades son, empero, utilizadas cuando por fraccionamiento físico se le eliminan carbonatos, sílice, etc., materiales no hidratables. En esta forma se encuentra en el mercado, con el nombre comercial de Veegun.

El Veegun se presenta en láminas o flóculos finos blancos, insolubles en agua, pero que se embeben rápidamente por hidratación. Es incoloro, inodoro y atóxico, y puede usarse tanto por vía interna como externa.

Mascardo y Berr, estudiando comparativamente la eficacia de este producto como agente suspensor frente a la Bentonita, reconocieron su superioridad en relación a ésta, para todo un grupo de sustancias medicinales ensayadas. Se comporta idénticamente a la Bentonita ante los

cambios de pH y presencia de alcohol y electrólitos. Como ella muestra tixotropía.

Como agente suspensor, el Veegun es empleado habitualmente en concentraciones del 1.5 al 2.5 %.

Puede usarse como agente espesante. El Veegun H.V. es una variedad provista de gran viscosidad. Este producto estudiado comparativamente con otros agentes suspensores, demostró poseer una capacidad suspensora superior. La eficacia del Veegun H.V. como agente suspensor para diversas sustancias insolubles se debe quizás a su propiedad de formar geles tixotrópicos por reposo, que no obstante se destruyen con ligera agitación.

El Veegun es más eficaz que la Bentonita, la Metil Celulosa y el Alginato de Sodio para la suspensión de Cloruro de Zinc, Oxido de Zinc, etc.

El empleo del Veegun, como valioso agente suspensor, siendo aniónico tal como sucede con la Bentonita, encuentra ciertas limitaciones y que presenta incompatibilidades cuando se asocia a drogas catiónicas orgánicas. Por consiguiente, estos dos agentes suspensores sólo pueden usarse en fórmulas con drogas aniónicas o no iónicas.

Sobre la Bentonita, además de su mayor eficacia, el Veegun ofrece la ventaja de ser de color blanco, resultado las suspensiones con este producto generalmente más claras. Por ser de composición más uniforme, su capacidad suspensora revela también mayor uniformidad.

En estos últimos años ha aumentado mucho la utilización de ésteres celulósicos como agentes suspensores. Entre ellos los más empleados en suspensiones para uso interno son la Metilcelulosa y la Carboximetilcelulosa.

El Veegun es un agente de suspensión superior a otros. Un coloi de protector inorgánico con propiedades tixotrópicas, Veegun está indicado cuando existen problemas en las suspensiones acuosas.

- 1) Veegun impide la sedimentación de las sustancias suspendidas.
- 2) El Veegun controla la fluidez. Las suspensiones que tienden

a asentarse son fácilmente redispersas en presencia de Veegun.

- 3) Veegun es particularmente beneficioso para obtener productos con dosis uniformes.
- 4) Veegun no tiende a formar geles irreversibles como lo hacen las gomas orgánicas.
- 5) El Veegun suspende con mayor eficiencia y con igual viscosidad que las gomas orgánicas. Esto es cierto en viscosidades ligeras donde Veegun desempeña un papel importante debido a tixotropía.

El Veegun suspende una gran variedad de suspensiones acuosas que contienen sustancias pesadas, tales como: pigmentos, resinas, abrasivos, talco, arcilla, dióxido de Titanio, Azufre coloidal, hidróxido de Aluminio, sales de Bismuto, óxidos de Hierro y Calamina.

Muchos laboratorios estudian las suspensiones que indican la superioridad de Veegun sobre las gomas orgánicas. Por ejemplo:

1) La suspensión de NYTAL 300 (talco) fue preparada en dispersión acuosa de Veegun, Alginato de Sodio, Carboxinetilcelulosa Sódica de alta viscosidad y tragacanto en cada 65 centipoises. Después de dos días de reposo, los siguientes porcentajes de sustancias quedaron suspendidas: 100% de Veegun, 75% de Alginato de Sodio, 30% de Carboxinetilcelulosa y 30% de Tragacanto. Iguales resultados se obtuvieron con suspensiones de azufre coloidal, pirofilita y arcilla.

2) En otro estudio con NYTAL 300, la suspensión fue preparada con Veegun a 50 centipoises y en mediana viscosidad con Carboxinetilcelulosa en 50 cps. y 150 cps.

#### Suspensiones con Veegun:

El Veegun debe usarse preferentemente en forma de dispersión acuosa al 5%, en proporción del 30 al 50% en relación al volumen total de la suspensión (correspondiente al 1.5 ó 2.5 del producto sólido). La dispersión se debe preparar añadiendo los flóculos de Veegun a casi la totalidad del agua necesaria para el magna al 5%, frag

cionadamente (en fracciones de 5 gramos), agitando continua y vigorosamente durante la adición, mejor con un homogenizador eléctrico de gran rapidez. Completar el volumen, una vez se haya incorporado todo el Veegun.

Utilizando agua caliente, la dispersión se acelera y la viscosidad final es sensiblemente superior. Otro tanto sucede con el empleo de agua dura, pero se requiere mayor agitación para obtener -- una dispersión uniforme. La dispersión acuosa de Veegun es estable en una amplia escala de pH (de 1 a 11), así como con cantidades elevadas de la mayor parte de disolventes orgánicos.

El magma de Veegun no requiere la adición de un conservador y las suspensiones no presentan muestras de desarrollo fúngico y bacteriano.

Ejemplos de Suspensiones empleando Veegun.

Suspensiones Orales:

Kaolín-Pectina.	% en peso
Veegun	
A. C.M.C. (7 MSP)	0.88
Agua	0.22
B. Caolín	17.50
Pectina	0.44
C. Sacarosa	0.09
Glicerina	1.75
Sabor	c.s.
Preservativo	c.s.

Procedimiento:

- 1) La mezcla seca de Veegun y CMC se agrega al agua lentamente, agitando continuamente hasta que se disuelva bien.
- 2) Agregue B y mezcle.

## 3) Mezcle C y añada a 2.

En este tipo de producto las dificultades más frecuentes como la formación de un pozo debido a que se sedimenta o debido a envejecimiento, se evitan con solo agitar y con el uso de la mezcla de -- Veegun y Carboximetil de Celulosa como los agentes de suspensión . Esta fórmula suspende el Caolín uniformemente y lo mantiene suspendido por mucho tiempo. La suspensión crece en aparente viscosidad debido a tixotropía.

<u>ANALGESICOS ORALES</u> - Suspensión		% en peso
	Veegun	1.00
A.	Agua	90.60
	Sulfocarbolato de Zinc	0.40
B.	Salicilamida	10.00
	Subsalicilato de Bismuto	3.00
C.	Etanol	4.00
	Preservativo	c.s.

Procedimiento:

- 1) Agregue el Veegun al agua lentamente, agitando constantemente hasta que sea homogéneo.
- 2) Añada B a A despacio, agitando con suavidad.
- 3) Agregue C y agite hasta que todo quede homogéneo.

Las sales de Bismuto son muy difíciles de suspender satisfactoriamente. Esta fórmula tiene muy buena fluidez y es estable por - mucho tiempo.

<u>Antiácido Líquido. Suspensión</u>		% en peso
	Veegun	0.80
A.	Agua	16.00



	% en peso
B.	Carboximetilcelulosa Sódica (Viscosidad Ligera) 0.60
	Agua 16.80
C.	Sorbo (Sorbitán) 16.80
	Hidróxido de Magnesio 3.20
D.	Hidróxido de Aluminio 3.20
	Sacarosa 0.20
	Agua 42.40
E.	Preservativo c.s.

Procedimiento:

- 1) Agregue el Veegum al agua lentamente, agitando con suavidad hasta que sea homogéneo.
- 2) Dispersar la Carboximetilcelulosa Sódica en el agua y agregar a 1. Añadir C. Mezclar hasta uniformidad.
- 3) Agregar D a 2 lentamente con agitación.
- 4) Añadir E y homogenize.

Esta fórmula es estable por mucho tiempo y mantiene una consistencia fluída.

Los antiácidos líquidos son muy difíciles de suspender en algunas fórmulas porque tienden a asentarse con el tiempo o se gelatinizan por el envejecimiento. El ligero asentamiento que ocurre con el envejecimiento en esta fórmula, puede fácilmente dispersarse al agitarlo.

<u>Triple Sulfa. Suspensión</u>	% en peso
A.	Veegum 1.000
	Jarable simple 90.60

	% en peso
B. Citrato de Sodio	0.78
Sulfadiazina	2.54
C. Sulfamerazina	2.54
Sulfametazina	2.54
Solución de Acido Cítrico al 5% a pH 5.6	c.s.
D. Preservativo	c.s.
Sabor y color	c.s.

#### Procedimiento:

- 1) Preparar el jarabe simple, agregar Veegum lentamente, agitar constantemente hasta que sea homogéneo.
- 2) Añada B a 1 y mezclar.
- 3) Secar la mezcla C y añadir a 2. Mezclar hasta que quede homogéneo.
- 4) Preparar Buffer a pH 5.6 con D.
- 5) Agitar al día siguiente.

El Veegum actúa como el agente de suspensión en este producto que contiene tres sulfas en un medio azucarado. Esta fórmula es líquida y permanece estable por mucho tiempo.

#### B e n t o n i t a .

La Bentonita es un Silicato de Aluminio coloidal, nativo, de origen volcánico. Existen muchas variedades de Bentonita según su procedencia, variando muchas de ellas en la composición. Sus propiedades, especialmente su poder de hidratación, están relacionadas -- con la proporción variable de cationes que figuran en su constitución. (Incluso ha sido posible hacer variar sus propiedades, modificando la preparación de sus cationes naturales, resultando diferentes tipos con propiedades distintas ).

Existen dos tipos de Bentonita de propiedades marcadamente

distintas: a) la llamada Bentonita Sódica (más rica en Sodio que -- las otras, aunque su contenido medio en  $\text{Na}_2\text{O}$  sea apenas el 2.5% del total) y que absorbe gran cantidad de agua, hinchándose intensamente y manteniéndose en suspensión en dispersiones acuosas diluídas. b) la Bentonita Cálctica que, por el contrario, solo absorbe pequeña cantidad de agua, sin hinchamiento sensible y que sedimenta rápidamente en dispersiones en agua con baja concentración.

Fundamentalmente, la estructura molecular de la Bentonita está constituida por láminas de Sílice-Oxígeno y láminas de hidróxido de aluminio, formando una estructura de tipo Si-Al-Si. Moléculas de -- agua no separable por desecación se fijan, por ligaduras a cada estructura Si-Al-Si.

Cuando la Bentonita está dispersa en agua, este líquido tiende a separar individualmente cada una de las estructuras Si-Al-Si, constituyendo micelas. Estas micelas, una vez dispersas, no coalescen, -- debido a que entre ellas se repelen por sus cargas electroquímicas.

A los iones sódicos absorbidos por estas micelas se debe en -- gran parte la propiedad que la Bentonita presenta, de hidratarse al permitir que el agua penetre en ella embebiéndola. Debido a esta hidratación con formación de hidroxiliones, la Bentonita pasa a presentar una estructura en red, a la que debe su facultad de actuar como agente suspensor. (Dado que las propiedades suspensoras de la Bentonita se deben a la formación de los hidroxiliones, es contraproducente someter a la Bentonita a un lavado con ácido, que por neutralizar aquéllos conduce a la pérdida de sus propiedades suspensoras).

La Bentonita se presenta en polvo muy fino o en forma granulo--sa, inodora, con ligero gusto terroso. En polvo es casi blanca, pero la forma granular es de color amarillo claro o crema. Es insoluble en agua, pero la absorbe en gran cantidad, formando suspensiones muy viscosas, de consistencia variable según la cantidad de agua adicionada, o geles. Una Bentonita de buena calidad aumenta por absorción de agua, de 12 a 14 veces su volumen.

El valor del pH del medio de dispersión de las suspensiones de Bentonita ejerce una marcada influencia sobre la estabilidad de dichas suspensiones. Por encima de un pH 7, su capacidad suspensora aumenta, alcanzando el máximo entre 9-11, siendo sus suspensiones notablemente más estables que a valores de pH inferiores. Por esta razón, en las fórmulas que contienen Bentonita se incluyen también sustancias de reacción alcalina, como el hidróxido Cálcico y el óxido de Magnesio. Una alcalinidad más elevada, así como la acidez, provocan la gelatinización de la Bentonita, anulando su facultad de actuar como agente suspensor.

Los electrólitos y el alcohol también pueden modificar las propiedades suspensoras, disminuyéndolas en muchos casos, aunque la adición de un electrólito, en pequeñas concentraciones, puede aumentar su capacidad como agente suspensor.

La Bentonita permite la obtención de preparaciones tixotrópicas, propiedad que puede ser utilizada, como ya se ha citado, para evitar la sedimentación de las sustancias insolubles.

La Bentonita es, en general, muy buen agente suspensor para suspensiones destinadas a uso interno. A veces, su color pardo puede ser desfavorable. Las suspensiones de Bentonita pueden provocar una ligera sensación de astringencia en la boca.

Tiene reacción alcalina, lo que en algunos casos también puede ser una desventaja. Su carácter gelatinoso queda reducido cuando los líquidos que se le asocian tienen un pH no superior a 7.

### B e n t o n i t a (F.E.U.)

La Bentonita es un Silicato hidratado de Aluminio coloidal y autóctono.

Descripción: La Bentonita es un polvo muy fino, inodoro, insípido y casi incoloro, exento de arena. Se presenta también en forma de granos pequeños.

Solubilidad: Es insoluble en agua, pero se infla hasta un volumen --

unas ocho veces mayor al añadirsele agua y produce una suspensión o - pasta opalescente. Es insoluble en los disolventes orgánicos, en los cuales no se infla.

Identificación: A 100 cc. de agua destilada colocados en un cilindro con un tapón de cristal de 10 cc. de capacidad, agréguese 2 gramos de Bentonita en porciones fraccionadas, dejando que se sedimente cada una antes de añadir la próxima. La masa del fondo se infla gradualmente - hasta ocupar un volumen aparente de no menos de 15 cc.

Tenuidad del polvo: Agréguese 2 gramos de Bentonita a 20 cc. de agua destilada contenidos en un mortero. Déjese inflar, extiéndase uniformemente con una mano de mortero y dilúyase la mezcla con agua destilada hasta 100 cc. Viértase la suspensión a través de un tamiz # 200 -- normal y lávese cuidadosamente el tamiz con agua. No se percibe arena al frotar con los dedos la tela de alambre del colador.

Pérdida a la Deseccación: Deseccada a peso constante a 110 C. la Bentonita pierde por lo menos 5% a lo más 8% de su peso.

Reacción: Una suspensión de Bentonita al 2% en agua destilada tiene un pH de 9 a 10.

Arsénico: La Bentonita llena los requisitos del ensayo para Arsénico.

Conservación: En recipientes bien cerrados.

Magma de Bentonita (F.E.U.)

Bentonita	50 gms.
Agua destilada c.s.p.	1.000 ml.

Preparación: Remojar la Bentonita, en porciones divididas, sobre 800 ml de agua destilada caliente, dejando las porciones separadas hasta que llegue a estar completamente húmedo, sin agitar. Dejarlo en reposo y agitar de vez en cuando durante 24 horas. Seguir agitando hasta que se obtenga un magma uniforme; agregar suficiente agua destilada para obtener 1.000 ml. y mezclar a fondo.

Mixtura de Caolín con Pectina. (Formulario Nacional, U.S.A.)

Caolín		200 gm.
Pectina		10 gm.
Goma Tragacanto en polvo		5 gm.
Acido Benzoico		2 gm.
Sacarina Sódica		1 gm.
Glicerina		20 ml.
Aceite de Menta Piperita		0.75 ml.
Agua destilada	c.s.p.	1.000 ml.

Preparación: Mezclar el caolín con 500 ml. de agua destilada. Triturar la pectina, tragacanto en polvo y sacarina sódica con la glicerina, y agréguela a la mezcla anterior. Con agitación constante, disolver el ácido benzoico en 300 ml. de agua destilada hirviendo. Dejar la mezcla en reposo a temperatura ambiente y hasta que toda la pectina se haya disuelto. Agregar el aceite de Menta Piperita a la mixtura de Caolín con agua, mezclar suavemente y finalmente agregar suficiente agua destilada para hacer un volumen total de 1.000 ml.

Peso Específico: El peso específico de la Mixtura de Caolín con Pectina es de no menos de 1.10 y de no más de 1.15 .

Residuo de Ignición: Pesar 10 gramos de la Mixtura de Caolín con Pectina en un crisol enfriado y tarado. Determinar el volumen dividiendo sus pesos.

Micro - Cel. (Celite Division, Johns Manville, U. S.A.)

Es un Silicato de Calcio sintético, es un procedimiento de ayuda moderno; es el resultado de años de investigación. Micro-Cel presenta diferentes combinaciones de propiedades y provee las mejores para las fórmulas químicas.

Propiedades Físicas: Es de color blanco, absorbe en un porcentaje de

240 a 560%; absorbe aceite en una cantidad de 220 a 490%; su densidad varía de 5-15, el tamaño promedio de cada partícula es de 1.6 -- 3.8; su pH varía de 8-10.

Micro-Cel es un producto nuevo y perfeccionado para usos industriales y farmacéuticos de la Celite Division of Johns-Manville, técnicamente procesado y especialmente designado para dichos usos.

Este nuevo tipo de Silicato de Calcio sintético hidratado en forma de polvo, llamado Micro-Cel, combina en extremo líquidos de alta absorción con sólidos de muy baja densidad. Los Rayos X muestran que las partículas de Micro-Cel miden 0.02 micrones y el área de superficie es de 175 sq.m/gm. En consecuencia, literalmente, Micro-Cel es "el polvo que fluye como un líquido".

Micro-Cel presenta muchos grados de variación que pueden actuar de muy distintas maneras, ya sea como dispersantes, extensores, absorbentes o como agentes de suspensión.

Usos Farmacéuticos: Micro-Cel se usa en productos farmacéuticos como un portador de varias vitaminas que se presentan en estado líquido y en varias preparaciones medicinales en estado de polvo.

Ciertos grados de Micro-Cel han demostrado propiedades antiácidas. Los grados de Micro-Cel usados en productos farmacéuticos son los siguientes: A, B y E.

<u>Propiedades Físicas de estos Grados:</u>	A	B	E
Color	blanco	blanco	blanco
Densidad	7.5	14.5	5.4
Transparencia (Método Tappi)	65.	60.	68.
Absorción de agua (% en peso)	425.	240.	560.
Absorción de aceite (% en peso)	375.	220.	490.
pH (con 10% de agua adherida)	9.2	9.1	8.4
Humedad (% en peso)	6.	5.5	5.
Peso específico	2.33	2.20	2.45
Indice de refracción	1.53	1.52	1.55
Tamaño de las partículas (micrones)	3.1	3.8	2.1

Análisis Químico. (% en peso).

Sílice (SiO <sub>2</sub> )	50.8	52.9	54.3
Cal (CaO)	24.0	22.6	25.1
Alúmina (Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )	5.8	3.6	3.6
Oxido ferroso (Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )	1.3	1.2	1.2
Magnesia (MgO)	0.4	0.4	0.5
Alcalis (Na <sub>2</sub> O + K <sub>2</sub> O)	1.2	1.3	1.3
Pérdida a ignición	18.5	18.0	14.0



## C) ESTUDIO DE NUEVAS FORMULAS

Este estudio lo he hecho con fórmulas antidiarréicas de uso interno como son: el Paltimato de Cloramfenicol, suspensión de Caolín -- con Neomicina, suspensión de Sulfasuxidina y suspensión de Diyodohidroquinoleína. Estos antidiarréicos son muy usados actualmente.

Con los agentes de suspensión modernos estas fórmulas se preparan sin mayores dificultades. Entre estos agentes de suspensión he encontrado que la Carboximetil Celulosa y el Mono estearato de Polietilen Glicol suspenden uniformemente las sales antidiarréicas ya mencionadas y las mantienen en buen estado durante un largo tiempo. Después de pasado mucho tiempo de estar en reposo sufren una ligera sedimentación que se puede ver en el fondo del frasco; esta sedimentación con facilidad se descompone, con solo agitar el frasco, pues vuelve a ser uniforme la suspensión y ya no se tiene el problema antiguo de -- que las sales suspendidas se endurecían hasta formar un cemento y así en esta forma se descomponían y se echaban a perder; todo esto sucedía por el uso de agentes de suspensión no muy adecuados como son el empleo de las gomas vegetales, pues éstas se llenan de fungosidades y se cementan. Esta cementación no se descompone con solo agitar y las suspensiones hasta cambian de color y tienen mal olor, debido a la -- descomposición que sufren. Actualmente estos problemas están solucionados con el empleo de agentes de suspensión derivados de la Celulosa y de origen mineral que se obtienen en muy buena pureza y de precio -- bajo. Además, se emplean preservativos modernos como son: Metil, Propil y Butil parabén, Benzoato de sodio, Parasepto Metílico y Acido -- Benzoico; estos preservativos mantienen las suspensiones por mucho -- tiempo en buen estado y son los que más se usan estas fórmulas.

Entre los saborizantes que más se emplean en las suspensiones -- tenemos varios, por ejemplo: la Esencia de Granadina (marca Esrolco), Alcohol de Vainilla, Esencia de Mandarina (Esrolco), Esencia de Piña, Esencia de Cereza y Esencia de Fresa. Estos son los sabores más usados y que también le dan color a las suspensiones. También se usan -- otros colorantes certificados, por ejemplo: Amarillo al 1%, Verde al

10%, Rojo Cochinilla al 1% y Rojo al 1%.

A continuación presento el trabajo de cuatro fórmulas hechas en el laboratorio:

Suspensión de PALMITATO DE CLORAMFENICOL.

Fórmula para hacer 10 litros.

Palmitato de Cloramfenicol	550 gms.
Monoestearato de Polietilen glicol # 4000	100 "
Propilen glicol	625 ml.
Carboximetilo de Celulosa	75 gms.
Metil parabén	2.5 "
Acido Cítrico	5.0 "
Esencia de Granadina (Esrolco)	58.8 ml.
Sacarina Sódica	10.0 gms.
Tween 80	200.0 ml.
Cloroformo	20.0 ml.
Alcohol de Vainilla	100.0 ml.
Jarabe simple	c.s.p. 10. lts.

Técnica de Preparación:

- 1) En 30 litros de agua destilada a 60 grados centígrados, disolver primero el Metil parabén, luego Carboximetilo de Celulosa y por último, el Mono estearato de Polietilen glicol.
- 2) Sobre el jarabe simple se va incorporando el ácido cítrico.
- 3) Por aparte en 50 cc. de agua disolver la sacarina.
- 4) Después incorporar las esencias, el Tween 80, Palmitato de Cloramfenicol, Propilen glicol y agregarlo al jarabe.
- 5) Juntar las soluciones y pasarlas por un molino coloidal o un molino de vibración hasta que presente un aspecto homogéneo.

La suspensión tiene un color amarilloso y un suave olor a vainilla. Esta fórmula tiene muy buen aspecto y se mantiene estable por mucho tiempo.

Suspensión de CAOLIN CON NEOMICINA.

Fórmula para hacer 10 litros

Sulfato de Neomicina	200	gms.
Pectina de Manzana (en 2.5 litros de agua destilada)	80	"
Bentonita (en 2.5 litros de agua destilada)	100	"
Caolín Coloidal	1500	"
Gel de Hidróxido de Aluminio (en pasta)	500	"
Dextrosa	1000	"
Sacarina soluble	5	"
Cloruro de sodio	45	"
Lactato de Calcio	80	"
Cloruro de Potasio	33	"
Benzoato de Sodio	10	"
Glicerina	800	ml.
Sorbita f. líquida	700	"
Amarillo al 1%	100	"
Esencia de Mandarina (Esrolco)	10	"
Agua con Metil y Propil parabén c.s.p.	10	litros

Preparación:

- 1) En 2.5 litros de agua destilada disolver 80 gms. de Pectina de manzana, 0.5 gms. de Metil parabén (conservador) y 0.5 gms. de Propil parabén (conservador).
- 2) En 2.5 litros de agua destilada caliente disolver 100 gms. de Bentonita, 0.5 gms. de Metil parabén (conservador) y 0.5 gms. de Propil parabén (conservador).
- 3) Agregar a la solución de Pectina la solución de Bentonita, el Caolín Coloidal y el Gel de Hidróxido de Aluminio.
- 4) Aparte disolver en 2 litros de agua destilada la dextrosa, cloruro de sodio, lactato de calcio, cloruro de potasio, ben-

zoato de sodio, glicerina, sorbita, Sulfato de Neomicina, --  
 esencia de mandarina y el colorante amarillo al 1% y la saca  
 rina soluble.

5) Agregar a la solución 3 la solución 4.

### Suspensión de SULFASUXIDINA.

Fórmula para 10 litros.

Sulfasuxidina	1.000 gms.
Pectina	80 "
Bentonita	100 "
Caolín Coloidal	1.500 "
Gel de Hidróxido de Aluminio	500 "
Dextrosa	1.000 "
Sacarina soluble	5 "
Cloruro de Sodio	45 "
Lactato de Calcio	80 "
Cloruro de Potasio	33 "
Benzoato de Sodio	10 "
Glicerina	800 ml.
Esencia de Piña	10 ml.
Colorante Verde al 10%	3.5 ml.
Carboximetil Celulosa	32.5 gms.
Agua con Metil y Propil parabén c.s.p.	10 litros

### Preparación:

- 1) Disolver la Pectina en agua con los conservadores Metil y -  
 Propil parabén.
- 2) Disolver la Bentonita en agua destilada y caliente con la -  
 otra mitad de los conservadores (0.5 gms.)
- 3) Agregar a la solución 1 la solución 2, también agregar a es-  
 tas soluciones el Caolín y el gel de Hidróxido de Aluminio.
- 4) Disolver en unos 5 litros de agua destilada las demás sales  
 junto con la Sulfasuxidina. Mezclar todas estas soluciones  
 y pasarlas por el molino de vibración hasta que todo quede -

homogéneo.

La suspensión es de color verde y tiene un suave olor a piña.

### Suspensión de DIYODOHIDROXIQUINOLIN.

Fórmula para 1 litro

5-7 diyodo-8-dihidroxi quinoleína	100	gms.
Metil celulosa	5	"
Metil parabén (conservador)	3	"
Propil parabén (conservador)	1.5	gms.
Butil parabén (conservador)	1.5	"
Caolín	100	"
Alcohol de Vainilla	10	ml.
Colorante Amarillo al 2%	1	"
Jarabe simple	300	"
Agua destilada c.s.p.	1.000	ml.

### Preparación:

- 1) En 300 cc. de agua destilada disolver la Metil Celulosa con los conservadores.
- 2) En otros 300 cc. de agua destilada suspender el Caolín y la Diyodohidroxiquinoleína.
- 3) Sobre el jarabe simple incorporar el alcohol de vainilla y el amarillo al 2%.
- 4) Juntar las soluciones y pasarlas a través de un molino coloidal o un homogenizador. La suspensión es de color amarillo y con suave olor a vainilla.

### Fórmulas de Especialidades.

He recopilado una serie de especialidades de laboratorios extranjeros y nacionales y, en casi todas ellas se emplea la Pectina, Magma de Bentonita, Hidróxido de Aluminio y la Carboximetil Celulosa como los agentes de suspensión.

Daré algunos nombres de ellas junto con sus respectivas fórmulas y el nombre de la casa que las produce. Estas fórmulas me han servido de base para ensayar las mías.

KALTIN (Abbott)

con Neomicina. Cada 30 ml. contienen:

Caolín	6 gms.
Pectina	0.13 gms.
Tintura de Belladona (equivalente a 0.1 gm. de total de alcaloides)	0.30 ml.
Sulfato de Neomicina	0.30 gms.
Lactato de Sodio	0.80 "
Cloruro de Potasio	0.33 "
Cloruro de Sodio	0.47 "

Con agentes correctivos y preservativos.

PARAPECTOLIN (Rorer)

Cada 30 cc. contienen:

Paregórico (equivalente a)	3.75 ml.
Caolín (especialmente purificado)	5.5 gms.
Pectina	0.16
Sabor y base	

DIAMYCIN (United American Pharmaceuticals).

Cada 30 cc. contienen:

Dihidroestreptomicina básica (equivalente a 375 mgm. como Sulfato)	300 mg.
Sulfaguanidina	1.75 gms.
Caolín	2.92 "
Pectina	0.26 "

Con Parasecto Metílico como preservativo en una solución con sabor a cerezas.

DIAREXAN. (American Medicinal Corporation)

Cada 30 cc. contienen:

Atapulgita activada	3.9 gms.
Pectina	0.3 "
Fenosulfonato de Zinc	60 mg.

KAOMYCIN. (Upjohn)

Cada 100 cc. contienen:

Sulfato de Neomicina	1.015 gms.
Caolín	19.72 "
Pectina	0.44 "
(suspendidos con Metil Celulosa)	
Vehículo y agentes saborizantes	c.s.p. 100 cc.

NEUTROGEL. (Arsal)

Cada 100 cc. contienen:

Trisilicato de Magnesio	10. gms.
Caolín Coloidal	4.4 "
Hidróxido de Aluminio	4. "
Bentonita	2.6 "
Procaína Clorhidrato	0.1 "
Aromáticos, edulcorantes, etc.	c.s.p. 100 cc.

NEUTROPECTINA CON NEOMICINA. (Arsal)

Cada 100 cc. contienen:

Neomicina Sulfato	1 gm.
Pectina Cítrica	1 "
Caolín	10. gms.
Gel de Trisilicato de Aluminio y Magnesio	3 "
Agua Destilada, aromáticos y edulcorantes	c.s.p. 100 cc.

STREPTOMAGMA. (Wyeth)

Cada 30 cc. contienen:

Dihidroestreptomicina Sulfato	0.30 gms.
Caolín	2.92 "
Pectina	0.26 "
Gel de Hidróxido de Aluminio	10.65 cc.
Petrolato líquido, glicerina, sacarina soluble, vainillina, ácido benzoico y agua destilada	c.s.
Metil, Propil y Butil parabeno	0.03%, 0.01% y 0.04%
Benzoato de Sodio	0.625 %

SIMECO. (Wyeth)

Cada 5 cc. contienen:

Hidróxido de Aluminio	215 mg.
Hidróxido de Magnesio	80 "
Simeticón (Metilpolisiloxano activado)	25 "
Metil parabeno, Propil parabeno, Sorbitol, sabor y agua	c.s.

POLDEMAN AD. (Winthrop)

Cada 100 cc. contienen:

Succinilsulfatiazol	5 gms.
Sulfadiazina	5 "
Metilbromuro de Homatropina	0.017 gms.
Caolín medicinal	20 gms.
Pectina	0.5 "
Sabor, excipiente y agua purificada	c.s.p. 100 cc.

ATASORB. (Lilly)

Cada 100 cc. contienen:

Atapulgita (Silicato hidratado de Al y Mg)	13. gms.
Sulfato de Neomicina	1.07 "
Pectina	1.0 "
Metil parabeno	0.050 "



cont. ATaSORB (Lilly)

Butil parabeno	0.015 gms.
Propil parabeno	0.015 "
Acido Benzoico	0.10 "
Vehículo con correctivos c.s.p.	100 cc.

STRYCITAL.

Cada 5 cc. contienen:

Sulfato de Estreptomicina (equivalente en base : pura a)	0.25 gms.
Ftalilsulfacetamida	0.50 "
Caolín	0.50 "
Metilbromuro de Homatropina	1.5 mg.
y excipientes	c.s.

KANTREXIL. (Bristol)

Cada 15 cc. contienen:

Kantrex (actividad expresada en Kanamicina)	300. mg.
Aminopentamida	0.1 "
Pectina	75. "
Subcarbonato de Bismuto	750. "
Atapulgita activada	1.500. "

OPTAZOL. (Hormona)

Cada 100 cc. contienen:

Furazolidona	333. mg.
Caolín	14. gms.
Pectina	0.70 "
Vehículo c.s.p.	100. cc.

POLIMAGMA. (Wyeth)

Cada 30 cc. contienen:

Sulfato de Dihidroestreptomicina	300. mg.
Sulfato de polinixina B	120.000 U.

cont. POLIMAGMA

Atapulgita	3. gms.
Pectina	270. mg.
en gel de alúmina especial	

CREMOSUCCIDINA.

Cada 100 cc. contienen:

Sulfasuccidina	10. gms.
Pectina	1 "
Caolín	10 "
Acido Benzoico	0.30 gms.
Alcohol etílico	5.0 ml.
Vehículo c.s.p.	100. "

AMABAGYL.

Cada 100 ml. contienen:

5-7 diyodo-8-dihidroxiquinotefina	10. gms.
Jarabe de azúcar aromatizado con vaini lla	40 ml.
Agua destilada c.s.p.	100 "

## CUALIDADES DE UNA BUENA SUSPENSION.

La suspensión debe presentar buen aspecto al mirarla a través del envase; debe ser fluída. Los polvos suspendidos deben presentar un aspecto homogéneo y repartir la dosis en igual proporción. Debe presentar el mismo color y olor. Cuando la suspensión presente sedimento con solo agitar el frasco, tendrá que ser luída y en esa forma se tendrán dosis uniformes.

Los defectos más frecuentes de una suspensión se deben: 1. De demasiados agentes que suspender y, 2. por demasiado agente suspensor o por falta de agua, por ejemplo: el uso de la Pectina o Bentonite en mucha cantidad puede producir un endurecimiento o cementación de la suspensión que no se vuelve fluída con solo agitar, o puede producir un coartado o resquebrajamiento que lleva a perder la suspensión. Por consiguiente, debe haber un equilibrio perfecto de los ingredientes.

Muchas suspensiones presentan un color en la superficie, distinto al del fondo, es decir, presentan un color no uniforme y esto se puede deber al uso de un colorante no adecuado para esta clase de suspensiones o se debe a la cementación de las mismas. Otro indicio de descomposición de las suspensiones es el apareamiento de un olor distinto del que debe presentar la suspensión y, este cambio de olor generalmente es suficiente para desechar las suspensiones.

La Viscosidad que presenta una buena suspensión debe ser de término medio, ni muy fluída ni muy viscosa; 100 cc. de una suspensión fluyen de un Viscosímetro Saybelfurol a 100 grados Farengeith en 47 a 53 segundos.

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

- Remington. Edición X.
- Formulario Nacional U.S.A. Edición XI.
- Farmacopea de los Estados Unidos. Edición XVI.
- Folleto de la Johns-Manville. Micro-Cel "The powder that FLOWS like a liquid". FA-53A 11-61. Celite Division.
- FMC Corporation. American Viscose Division. Avicel Sales. Marcus Hook. Pennsylvania. (Folleto).
- Products Sales Department. Sunkist Growers, Ontario, California, U.S.A.
- Farmacopea E.E.U.U. Edición XV.