

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA

Antiácidos Orales, a base de $Al(OH)_3$ y $Mg(OH)_2$,
Evaluación de su Calidad Fisicoquímica.



Informe de Tesis
Presentado por

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central

HECTOR JOSUE DE LEON MALDONADO

Para optar al título de
Químico Farmacéutico.

Guatemala, febrero de 1996.

D.L
†(701)QF

*JUNTA DIRECTIVA DE LA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA*

<i>DECANO</i>	<i>LIC. JORGE RODOLFO PEREZ FOLGAR</i>
<i>SECRETARIA</i>	<i>LICDA. ELEONORA GAITAN IZAGUIRRE</i>
<i>VOCAL I</i>	<i>LIC. MIGUEL ANGEL HERRERA GALVEZ</i>
<i>VOCAL II</i>	<i>LIC. GERARDO LEONEL ARROYO CATALAN</i>
<i>VOCAL III</i>	<i>LIC. MIGUEL ORLANDO GARZA SAGASTUME</i>
<i>VOCAL IV</i>	<i>BR. ANA MARIA RODAS CARDONA</i>
<i>VOCAL V</i>	<i>BR. HAYRO OSWALDO GARCIA GARCIA</i>

ACTO QUE DEDICO

- A DIOS: Por proporcionarme vida, sabiduria y fe en mi andar universitario.
- A MIS PADRES: Héctor de León.
Mirella Maldonado de de León.
Mil gracias por su comprensión y sacrificio por lo cual se ha hecho posible la culminación de este triunfo.
- A MIS HERMANOS: Chiky y Geovanni quienes me brindaron su apoyo, amor y comprensión.
- A MIS ABUELITAS: Roslinda Arrega y Hortensia de León.
De ellas es mi triunfo.
- A MIS TIOS Y PRIMOS: Con Amor.
- A Felisa Estrada.
Por su amor, comprensión y ayuda a la realización de mis logros alcanzados.
- A MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS EN GENERAL.

AGRADECIMIENTO

A Lic. Luis Fernando Girón por su asesoría, comprensión y tiempo que proporcionó para la realización de dicha investigación.

A los Licenciados Elfego López y Estuardo Serrano por su valiosa colaboración y sincera amistad que forjamos en este tiempo.

INDICE

	Página
1. RESUMEN.....	1
2. INTRODUCCION.....	3
3. ANTECEDENTES.....	5
4. JUSTIFICACION.....	16
5. OBJETIVOS.....	17
6. HIPOTESIS.....	18
7. MATERIALES Y METODOS.....	19
8. RESULTADOS.....	27
9. DISCUSION DE RESULTADOS.....	34
10. CONLUSIONES.....	37
11. RECOMENDACIONES.....	38
12. REFERENCIAS.....	39

1. RESUMEN

Existe información disponible referente a diferentes tipos de investigaciones realizadas, acerca de productos antiácidos a base de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio, de hidróxido de aluminio como materia prima y producto terminado, a nivel nacional como internacional. En dichos estudios se demuestra que el hidróxido de aluminio en un período corto de tiempo sufre transformaciones en su molécula por falta de estabilización en la formulación y procesos de fabricación, lo que produce una disminución en la capacidad de consumo de ácido.

Debido la razón expuesta, en la presente investigación se efectuó un análisis de la calidad fisico-química de algunos geles de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio fabricados en Guatemala, los parámetros de referencia evaluados, corresponden a las normas que se especifica en la Farmacopea de los Estados Unidos USP XXIII edición.

Para elegir la muestra a evaluar, se investigó en el Departamento de Control de Alimentos y Medicamentos de la Dirección General de Servicios de Salud, la cantidad de productos farmacéuticos registrados a base de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio. Con base a la información obtenida, se consideró un nivel de confianza de 95% y con un límite de error de 20% para tener finalmente 17 muestras; la selección de los productos se hizo al azar y el muestreo de los mismos por conveniencia, en determinados establecimientos

farmacéuticos de la ciudad capital y a nivel departamental.

La evaluación físico-química se realizó por duplicado, incluyó las pruebas de Identificación de Aluminio, Identificación de Magnesio, Determinación de pH, Capacidad de consumo de ácido, y Cuantificación del Hidróxido de Aluminio e Hidróxido de Magnesio.

Los resultados obtenidos se expresaron en porcentaje con base a la información indicada en la etiqueta de cada producto y los límites de tolerancia expresados en la Farmacopea de los Estados Unidos XXIII edición. Para cuantificar la capacidad de consumo de ácido se consideró el límite inferior en miliequivalentes de cada ingrediente neutralizante de la fórmula, ya que la dosis y la cantidad del principio activo es independiente por producto para esta prueba y la norma usada, señala este procedimiento para la evaluación respectiva.

Por último se hizo una relación de los datos obtenidos en la cuantificación del hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio y la capacidad de consumo de ácido en aquellos productos que cumplen con las especificaciones de los ensayos antes mencionados.

Se concluye, que la evaluación fisicoquímica realizada a diversos productos antiácidos utilizados en Guatemala cumplen con algunas especificaciones de la Farmacopea de los Estados Unidos USP XXIII edición, pero no satisfacen en su totalidad con las requeridas por dicha Farmacopea.

2. INTRODUCCION

La calidad de un producto farmacéutico depende de su diseño, fabricación, características, el servicio de mercadotecnia; lo cual determina si el medicamento satisface las necesidades del consumidor(1).

Existen factores físicos como luz, pH y temperatura y factores químicos como, polimorfismo, reacciones de óxido reducción, hidrólisis y factores microbiológicos, que alteran la naturaleza y propiedades de los medicamentos.

Los geles a base de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio son productos altamente sensibles a procesos de transformación química, que de acuerdo a la función para la cual se producen pueden considerarse como deterioro del producto. Los geles de hidróxido de aluminio que se prescriben para la terapia antiácida, a medida que envejecen, pierden su capacidad para neutralizar la secreción ácida (2); dicha pérdida resulta de transformaciones en su identidad química, debido a la pérdida de moléculas de agua provenientes del hidróxido de aluminio, transformándose en un óxido de aluminio polimerizado que disminuye progresivamente su capacidad neutralizante.

Por lo anterior, y en consideración al elevado consumo de estos productos en Guatemala, en esta investigación se evaluó la calidad fisicoquímica de algunos antiácidos

comercializados, por medio de la prueba de capacidad de consumo de ácido y la cuantificación respectiva de sus principios activos.

3. ANTECEDENTES

3.1 PROPIEDADES FISICOQUIMICAS Y CARACTERISTICA DE LOS ANTIACIDOS

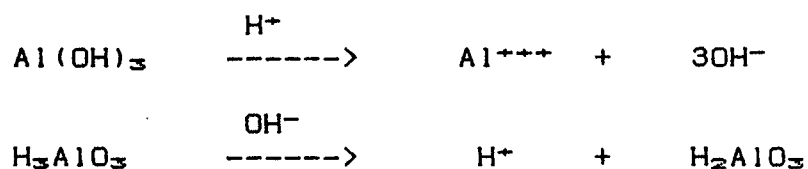
Hem SL, describe que los antiácidos constituyen una de las drogas más ampliamente usadas por automedicación. Se realizó estudios sobre antiácidos los que revelan que son de uso regular para la terapia de ulcera con el fin de eliminar ardores e hiperacidez. Lo cual demuestra que el mecanismo de acción básica de los antiácidos es la neutralización del ácido y en ello radica su efectividad (3).

La suspensión del hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio oral es una mezcla que contiene cantidades variables de óxido de aluminio (en forma de hidróxido de aluminio), óxido de aluminio hidratado e hidróxido de magnesio.

Los antiácidos a base de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio según describe la Farmacopea de los Estados Unidos USP XIX edición, deben contener entre 3.1-4.0% de óxido de aluminio y entre 1.4-2.2% de hidróxido de magnesio; lo cual indica una combinación entre 4.5-6.2% de ambos principios activos. Dichos porcentajes se presentan en base de peso/peso. Además puede contener agentes saborizantes, edulcorantes y antimicrobianos.

El gel de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio descrito arriba se clasifica como ANTIACIDO; cuya dosis usual es de 15 ml, cuatro a seis veces al día. (4).

3.2 CARACTER ANFOTERICO DEL HIDROXIDO DE ALUMINIO



Según Calvet E, el comportamiento anfotérico del hidróxido de aluminio limita el intervalo de pH en que este puede precipitar en forma completa. La precipitación se inicia a un pH 3 y es completa cerca de un pH neutro. Este precipitado comienza a redisolverse al aumentar el pH, debe tenerse en cuenta las constantes de ionización básica y ácida del hidróxido de aluminio $K_b=2 \cdot 10^{-32}$ y $K_a=4 \cdot 10^{-13}$ respectivamente, ya que la solubilidad es mínima alrededor de un pH 5.4.

Las sales de hidróxido de aluminio tratadas con amoníaco producen un precipitado amorfo, gelatinoso, soluble en ácidos y que se reduce a polvo por desecación. Este, al colocarse en agua a temperatura de ebullición se deshidrata paulatinamente forma el $\text{Al}_2\text{O}_3\text{H}_2$ (bohemita) que es insoluble en ácidos y álcalis y que por deshidratación posterior a 300 °C produce $(\text{AlO}_2\text{H})_n$ (diáspora), el cual a 420 °C deja como residuo $(\text{Al}_2\text{O}_3)_n$ (coridón) (5).

3.3 ESTRUCTURA DEL GEL HIDROXIDO DE ALUMINIO

Mecanismo de Estabilización por sorbitol.

Nail SL y otros, describen el efecto del sorbitol sobre el gel de Hidróxido de Aluminio preparado a partir de la reacción de una solución de cloruro de aluminio con una solución fuerte de amoníaco a pH 7, la cual se estudió por difracción de rayos X y espectroscopía IR, lo cual determina la presencia de grupos hidroxilo en la molécula del hidróxido de aluminio.

Los geles de hidróxido de aluminio que han sido estabilizados con sorbitol pierden en un período de 6 meses, menos del 10% de su capacidad de consumo de ácido, mientras que los geles sin sorbitol pierden mas del 60% de su capacidad de consumo de ácido. El mecanismo por el cual el sorbitol estabiliza el gel se explica por la inhibición de la reacción de polimerización.

Según Nail SL y otros, el Sorbitol no es incorporado en la estructura del $Al(OH)_3$, esta conducta puede ser explicada por el hidrógeno ligado a los grupos hidroxilo del sorbitol y el borde de las partículas de hidróxido de aluminio inhibiéndose el fenómeno de polimerización conforme al envejecimiento. Esto permite generalizar que el efecto estabilizante de otros compuestos polihidroxilados, desarrollan un mecanismos similar (6).

3.4 FACTORES QUE AFECTAN LA HOMOGENIDAD, EN LA PRECIPITACION DEL GEL HIDROXIDO DE ALUMINIO.

Según Serna CJ y colaboradores, existen variables que afectan la reacción de nitrato de aluminio con carbonato de sodio para producir el hidróxido de aluminio precipitado. Entre estas se incluye el incremento de temperatura y la disminución de la concentración de los reaccionantes, lo cual favorece las condiciones para llevar a cabo una precipitación homogénea del gel de hidróxido de aluminio (7).

3.5 ESTRUCTURA DEL GEL DE HIDROXIDO DE ALUMINIO.

MECANISMO DE ENVEJECIMIENTO.

Nail SL y colaboradores, a través de mediciones de pH, capacidad de consumo de ácido, grado de hidroxilación del aluminio, actividad de cloruro y difracción de rayos X, al producir hidróxido de aluminio por medio de la reacción de $AlCl_3$ y $NH_4(OH)$, demostraron que ocurre polimerización del $Al(OH)_3$; como resultado del envejecimiento largas partículas altamente ordenadas resistentes al ataque de los ácidos; lo cual se relaciona directamente con la disminución del pH a través del tiempo y disminución en la capacidad de neutralización ácida.

Como resultado del envejecimiento, el gel de hidróxido de aluminio precipitado recientemente, es transformado de una fase amorfa a una fase cristalina semejante a microcristales acunados.

La espectroscopía IR del gel de $\text{Al}(\text{OH})_3$, recientemente preparado presenta bandas de absorción bien definidas en el grupo hidroxilo, mientras que aparecen deformaciones en la región del grupo hidroxilo del espectro del gel de hidróxido de aluminio después de un tiempo determinado y los cuales se incrementan a medida que el tiempo transcurre (8).

3.6 COMPARACION DE ANALISIS ESPECTROSCOPICO IR Y DIFRACCION DE RAYOS X DEL GEL DE HIDROXIDO DE ALUMINIO.

Nail SL y colaboradores, demostraron que la espectrofotometría IR es más sensible que la difracción de rayos X para detectar los cambios estructurales que ocurren en el gel de $\text{Al}(\text{OH})_3$. Para examinar los cambios, la formación de picos, y posición en el espectro IR, se observaron los incrementos de degradación de los geles antiguos. El incremento de la degradación es la responsable de la pérdida de reactividad ácida observada durante el envejecimiento. Por ello, el análisis IR se recomienda para la evaluación de la degradación los geles de hidróxido de aluminio a medida que envejecen(9).

3.7 VEHICULOS PARA ESTABILIZACION DEL GEL DE HIDROXIDO DE ALUMINIO.

Kerkhof y colaboradores, prepararon un gel de hidróxido de aluminio a partir de cloruro de aluminio, bicarbonato sódico y carbonato de sodio a pH 6.5. El gel fue dividido en cuatro porciones y diluido al 3.3 por ciento de Al_2O_3 . Una porción fue diluida con una solución acuosa de cloruro de potasio (72 mEq/15 mL). La segunda porción fue diluida con propilenglicol y la tercera porción fue diluida con agua saturada con dióxido de carbono y la cuarta con agua bi-destilada que sirve como control.

Un segundo gel de hidróxido de aluminio fue preparado como antes y dividido en tres porciones, diluidos con 3.6% de óxido de aluminio con soluciones acuosas equivalentes a 40, 20, y 10 mEq de cloruro de potasio/15 mL.

Las muestras fueron continuamente evaluadas hasta los 120 días. La solución con 10-mEq/15 mL resultó en un 30% mejorada después de 120 días comparada con la dilución de agua bi-destilada. Por lo que la solución con 10 mEq de cloruro de potasio/15 mL no son objetables para producir un producto farmacéutico aceptable (10).

3.8 ANALISIS TERMAL DIFERENCIAL DEL GEL DE HIDROXIDO DE ALUMINIO.

Naill SL, y colaboradores describen el desenvolvimiento del orden de envejecimiento del gel de hidróxido de aluminio preparado por la reacción de cloruro de aluminio e hidróxido de amonio con pH 7 final, y se evaluó por análisis diferencial termal. Los cambios físicos detectables por análisis termal diferencial cuando el gel es calentado son: pérdida de agua de hidratación en el rango de 100 - 200 ° C y pérdida de agua en la estructura del hidróxido:



La temperatura a la cual la deshidroxilación y el doble puente de hidrógeno ocurre, es una característica que permite la identificación del hidróxido de aluminio cristalino (11).

3.9 MECANISMOS DE INTERACCION ENTRE POLIALCOHOLES Y GEL DE HIDROXIDO DE ALUMINIO.

Shalt DN y colaboradores, estudiaron los cambios en la velocidad de neutralización e interacción entre polialcoholes e hidróxido de aluminio por medio de espectroscopia IR. Se pronosticó que el hidrógeno libre de

los polialcoholes es el responsable de ésta interacción. Esto se comprobó con tres polialcoholes (Manitol, Sorbitol, e Inositol) y se demostró que el Inositol no interactúa con el hidróxido de aluminio por ser cíclico. Se concluye que el uso de polialcoholes como el sorbitol mejora la estabilidad en las formulaciones antiácidas, debido a su interacción con el hidróxido de aluminio (12).

3.10 ESTUDIO DE LA ESTABILIDAD DEL HIDROXIDO DE ALUMINIO POR ANALISIS TERMAL DIFERENCIAL.

González IM, estudió los cambios que ocurren durante el tratamiento térmico del hidróxido de aluminio en relación directa con la eficacia terapéutica del hidróxido de aluminio como antiácido gástrico, ya que su efecto terapéutico depende exclusivamente de la capacidad de esta sustancia para reaccionar con los iones hidronio. Se puede afirmar que el hidróxido de aluminio cuando se almacena por largos períodos de tiempo, presentará modificaciones disminuyendo su capacidad para neutralizar ácidos (13).

3.11 DETERMINACION DE LA CALIDAD ANTIACIDA DE ALGUNOS GELES DE HIDROXIDO DE ALUMINIO E HIDROXIDO DE MAGNESIO QUE SE EXPENDEN EN FARMACIAS COMERCIALES E INSTITUCIONES DE SALUD.

López ER, analizó 16 antiácidos de los más utilizados de 32 productos registrados en Guatemala en 1984, a los cuales se les practicaron ensayos químicos específicos descritos en la Farmacopea de los Estados Unidos Americanos, XIX edición, para determinar la calidad antiácida de los mismos. De lo cual se concluyó que los geles de Hidróxido de Aluminio e Hidróxido de Magnesio analizados no cumplieron plenamente las especificaciones de calidad requeridas por dicha Farmacopea (14).

3.12 EVALUACION DE SUSPENSIONES ANTIACIDAS CONTENIENDO HIDROXIDO DE ALUMINIO E HIDROXIDO DE MAGNESIO.

Según Hem SL y colaboradores, las suspensiones antiácidas no pueden evaluarse con una simple prueba, ya que la composición, propiedades antiácidas y calidad varían ampliamente entre los productos. Por ello, la selección de un producto antiácido y el desarrollo de un régimen de dosis se basa en una evaluación íntegra de estas características. Además, como estos productos son capaces de reaccionar durante el tiempo relativamente corto que permanecen en el estómago, los cambios de un producto a otro deben ser con precaución ya que no todos los antiácidos poseen las mismas características (15).

3.13 ESTUDIO COMPARATIVO DE SEIS ESTABILIZANTES DEL GEL DE HIDROXIDO DE ALUMINIO.

Pedroza NL, evaluó el poder estabilizante de los siguientes compuestos: sorbitol, polietilenglicol 400, polietilenglicol 6000, glicerina, propilenglicol y solución diluída de cloruro de potasio sobre el gel de hidróxido de aluminio. Se prepararon 7 suspensiones del gel de hidróxido de aluminio incluyendo una muestra control; fueron analizadas por envejecimiento natural y acelerado a los cuales se le hicieron los siguientes análisis: valoración de óxido de aluminio, pH y capacidad para consumir ácido, según lo especificado en la USP XX edición. Los resultados indican que el polietilenglicol 6000 al 1%, glicerina, propilenglicol al 2%, no tienen efecto estabilizante sobre el gel del hidróxido de aluminio. Para el polietilenglicol 400 al 1% no hubo diferencia significativa con la muestra control.

Para el Cloruro de Potasio a razón de 10 meq/ml se observó una mayor estabilidad para consumir ácido en comparación con la muestra control.

Para el sorbitol al 1% se comprobó su poder estabilizante sobre el gel de hidróxido de aluminio ya que se observaron diferencias significativas en todas las pruebas (17).

**3.14 ESTUDIO DEL ANEJAMIENTO DEL GEL HIDROXIDO DE ALUMINIO
E HIDROXIDO DE MAGNESIO POR ANALISIS INFRARROJO Y
MEDIO DE LA CAPACIDAD DE CONSUMO DE ACIDO.**

Echeverria SL, midió la capacidad para consumir ácido de un gel de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio preparado según las normas de la Farmacopea USP XX. Para su análisis utilizó los métodos de dicha Farmacopea y un método de análisis infrarrojo el cual mide las variaciones que presenta el espectro de absorción. En el análisis infrarrojo no produjo los resultados efectivos por modificación de la técnica. En la prueba para consumir ácido se comprobó que la potencia antiácida del gel de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio desciende a medida que transcurre el tiempo y que en 48 días la concentración de óxido de aluminio se encuentra por debajo de los límites estipulados por la USP XX (18).

4. JUSTIFICACION

Los antiácidos preparados a base de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio, están entre los medicamentos de mayor demanda en el país debido, entre otras razones, a que su acción es local y su precio accesible a la mayoría de la población.

Sin embargo, debido a la falta de estabilización del hidróxido de aluminio este compuesto es polimerizado, lo que contribuye, con una disminución de su reactividad y por lo tanto el producto carecerá de su capacidad neutralizante.

Debido a que en Guatemala, no existe un control gubernamental estricto y permanente de medicamentos, en 1984 se realizó una investigación para evaluar la calidad antiácida de algunos geles de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio fabricados en el país (15), por medio del cual se determinó que la calidad de éstos era insatisfactoria respecto a la Farmacopea vigente.

Es por ello, que a través de esta investigación se evaluó la calidad fisicoquímica de algunos productos antiácidos fabricados en Guatemala.

5. OBJETIVOS

5.1 Evaluar la calidad fisicoquímica de los geles de hidróxido de aluminio y magnesio registrados, fabricados y expendidos en Guatemala, respecto al efecto neutralizante en la hiperacidez gástrica.

5.2 Establecer si los geles fabricados a base de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio analizados se encuentran dentro de los límites establecidos por la Farmacopea de los Estados Unidos USP XXIII edición, por medio de la determinación de la capacidad de neutralización de ácido y cuantificación de sus principios activos.

6. HIPOTESIS

Los antiácidos a base de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio registrados y fabricados en Guatemala, respecto a su composición y función antiácida se encuentran dentro de los límites establecidos por la Farmacopea de los Estados Unidos XXIII edición.

7. MATERIALES Y METODOS

7.1 UNIVERSO DE TRABAJO

Diecisiete antiácidos elegidos según diseño experimental, seleccionados con base en la lista de productos que poseen registro sanitario y fabricados en Guatemala.

7.2 RECURSOS

7.2.1 RECURSOS HUMANOS

Autor del trabajo: Br. Héctor de León M.

Asesor: Lic. Luis Fernando Girón.

7.2.2 RECURSOS INSTITUCIONALES

7.2.2.1 Departamento de Análisis Aplicado.

7.2.2 RECURSOS MATERIALES

7.2.3.1 Equipo:

-Agitador magnético

-Balanza analítica

-Soporte

-Potenciómetro

-Estufa

-Baño de maría

7.2.3.2 Instrumentos:

-Buretas

-Pipetas

-Vasos de precipitar de 50, 100, 250,

400ml.

- Balones aforados de 50, 100, 250, 1000ml
- Matraces volumétricos
- Termómetro
- Tubos de ensayo
- Embudos

7.2.3.3 Reactivos:

- Agua destilada
- Acido clorhídrico 0.1 N y TS
- Amoníaco TS
- Carbonato de amonio TS
- Cloruro de amonio (1:50) y TS
- EDTA disódico 0.05 M
- Fosfato sódico TS
- Hidróxido de amonio 6 N
- Hidróxido de sodio 0.1 N y 1 N
- Sulfato de zinc 0.05M

7.3 METODOS Y PROCEDIMIENTO

Para efectuar el siguiente trabajo de investigación se consultó la Farmacopea de los Estados Unidos USP XXIII edición (17).

7.3.1 Identificación del hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio:

Ensayo A:

A la solución obtenida al mezclar 5g de gel en 10 ml de ácido clorhídrico diluido, agregar 5 gotas de rojo de metilo TS, calentar a ebullición y adicionar amoníaco TS, hasta que el color de la solución cambie a un amarillo profundo. Continuar la ebullición por 2 minutos y filtrar. El filtrado debe ser utilizado para la identificación de magnesio.

-Identificación de magnesio:

Soluciones de sales de magnesio en presencia de cloruro de amonio no producen precipitado cuando son neutralizadas con carbonato de amonio TS. Pero en la subsecuente adición de fosfato sódico TS se obtiene un precipitado blanco cristalino, el cual es insoluble en amoníaco TS.

Ensayo B:

Lavar el precipitado obtenido en A con solución caliente de cloruro de amonio (1:50) y disolver el precipitado en HCl. La solución responde a la identificación de aluminio.

-Identificación de aluminio:

Soluciones de sales de aluminio precipitan con hidróxido de amonio 6 N, obteniéndose un precipitado blanco y gelatinoso, que es insoluble en exceso de hidróxido de amonio 6 N. Con hidróxido de sodio 1 N o sulfuro de sodio TS presentan el mismo precipitado el cual es soluble en exceso de ambos reactivos.

7.3.2 Valoración de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio:**-Ensayo de preparación:**

Transferir aproximadamente 20 g (pesar con exactitud) de gel de hidróxido de magnesio, previamente bien agitado, a un vaso de precipitar; adicionar 20 ml de agua destilada, agitar lentamente, adicionar 10 ml de HCl.

Cuando sea necesario calentar para ayudar a la solución. Dejar que la solución enfríe, luego filtrar en un matraz aforado de 200 ml, lavar el residuo del precipitado, adicionar las aguas del lavado al balón y llevar a volumen, mezclar continuamente.

7.3.2.1 Determinación de hidróxido de aluminio:

Con pipeta volumétrica trasvasar 10 ml de la solución anterior a un vaso de precipitar de

250 ml y adicionar 20 ml de agua, luego agregar en el orden siguiente y con continua agitación: 25 ml de EDTA disódico 0.05 M y 20 ml de buffer de ácido acético-acetato de amonio TS, calentar cerca del punto de ebullición por cinco minutos; enfriar la solución. Adicionar 50 ml de alcohol, 2 ml de ditizona y mezclar.

Titular con sulfato de zinc 0.05 M, hasta que el color cambie de verde violeta a rosado; preparar un blanco, sustituir los 10 ml del ensayo de preparación por agua destilada y realizar las correcciones necesarias.

Cada ml de EDTA disódico 0.05 M, consumido equivale a 2.459 mg de óxido de aluminio (Al_2O_3).

7.3.2.1 Determinación de hidróxido de magnesio:

Transferir 10 ml del ensayo de preparación, en un vaso de precipitar de 400 ml, adicionar 200 ml de agua destilada, 20 ml de trietanolamina y mezclar. En seguida adicionar 10 ml de buffer de amoníaco TS y 3 gotas de solución indicadora de negro de ericromo TS y 5 ml de alcohol absoluto agitar continuamente. Enfriar la solución

entre 30°C y 40°C por inmersión del vaso de precipitar en baño de hielo, agitar nuevamente y titular con EDTA disódica 0.05 a un punto final azul.

Preparar un blanco en el que se sustituyen 10 ml del ensayo de preparación por agua destilada y realizar las correcciones necesarias.

Cada ml de EDTA disódico 0.05 M consumido equivale a 2.916 mg de hidróxido de magnesio.

7.3.3 Determinación de pH:

Entre 7.3 y 7.9 determinado potenciométricamente.

7.3.4 Capacidad de consumo de ácido:

Este método se basa en la determinación de la cantidad de ácido consumido por un gramo de la sustancia o preparado farmacéutico problema.

Recomendación Especial: Todos los ensayos deben realizarse a temperatura de $37 \pm 3^\circ\text{C}$.

Calibración del potenciómetro: Calibrar el potenciómetro a pH 4 usar soluciones reguladoras patrón 0.05 M de biftalato de potasio y 0.05 M de tetraoxalato de potasio y chequear el funcionamiento exacto a pH 1.

-Agitador magnético: Transferir 100 ml de agua a un vaso de 250 ml que contenga una barra magnética de 40 X 10 mm. Ajustar la potencia del agitador magnético para producir una velocidad de agitación de 300 rpm cuando la barra de agitación está centrada en el vaso. Esto se determina por medio de un tacómetro óptico adecuado.

Preparación de la muestra: Agitar el envase hasta que el contenido sea uniforme y determinar la densidad. Transferir una cantidad de la mezcla uniforme equivalente a la dosis mínima etiquetada a un vaso de 250 ml, añadir agua hasta completar un volumen total de 70 ml y mezclar en el agitador magnético por 1 minuto.

Procedimiento: Transferir 30 ml de solución 1 N de ácido clorhídrico y agregar a la preparación problema mientras se está agitando con el agitador magnético. Agitar durante 15 minutos exactamente medidos después de la adición del ácido y en un período que no exceda de 5 minutos adicionales, titular el exceso de ácido clorhídrico con solución 0.5 N de hidróxido de sodio hasta obtener un pH estable de 3.5 (por no menos de 15 segundos).
Cálculos: Calcular el número de mEq de ácido

consumido y expresar el resultado en términos de mEq de ácido consumido por g de la sustancia problema.

Cada ml de solución 1.0 N de ácido clorhídrico es igual a 1 mEq de ácido consumido.

El ácido consumido por la dosis mínima recomendada en la etiqueta es menor a 5 mEq y no menor que el número de mEq calculados por la fórmula: $0.55 (0.0385A) + 0.8 (0.0343M)$, en donde 0.0385 y 0.0343 son las capacidades de neutralización de ácido en mEq, de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio respectivamente y A y M son las cantidades, en mg de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio en la prueba específica basados en la cantidad etiquetada.

A una solución de 5g de gel en 10 ml de ácido clorhídrico diluido, agregar 5 gotas de rojo de metilo TS, calentar a ebullición y adicionar amoníaco TS, hasta que el color de la solución cambió a un amarillo profundo. Continuar la ebullición por 2 minutos y filtrar: el filtrado se utilizó para la identificación de magnesio.

8. RESULTADOS

8.1 Identificación del Aluminio y Magnesio

Se determinó cualitativamente que todos los productos analizados contienen estos elementos como puede observarse en las tablas No. 1 y 2.

Tabla No.1 Identificación de Hidróxido de Magnesio

MUESTRA	1era determinación	2da determinación	RESULTADO
1	+	+	+
2	+	+	+
3	+	+	+
4	+	+	+
5	+	+	+
6	+	+	+
7	+	+	+
8	+	+	+
9	+	+	+
10	+	+	+
11	+	+	+
12	+	+	+
13	+	+	+
15	+	+	+
16	+	+	+
17	+	+	+

Tabla No.2 Identificación de Hidróxido de Aluminio

MUESTRA	1era determinación	2da determinación	RESULTADO
1	+	+	+
2	+	+	+
3	+	+	+
4	+	+	+
5	+	+	+
6	+	+	+
7	+	+	+
8	+	+	+
9	+	+	+
10	+	+	+
11	+	+	+
12	+	+	+
13	+	+	+
15	+	+	+
16	+	+	+
17	+	+	+

8.2 Determinación de pH:

Esta prueba se realizó por método potenciométrico y los resultados obtenidos para cada muestra se compararon con los valores que refiere la USP XXIII edición y que corresponden a un intervalo de 7.3 a 7.9. Estos resultados demostraron que en promedio sólo un 23.53% se encuentra dentro de la norma establecida como puede observarse en la tabla No.3.

Tabla No.3 Determinación de pH

MUESTRA	1er análisis	2do análisis	PROMEDIO	INTERPRETACION
1	7.76	7.80	7.78	Aprobado
2	8.35	8.32	8.34	No aprob.
3	8.48	8.41	8.45	No aprob.
4	7.11	7.19	7.15	No aprob.
5	8.23	8.16	8.20	No aprob.
6	8.19	8.12	8.16	No aprob.
7	8.28	8.27	8.28	No aprob.
8	8.58	8.51	8.55	No aprob.
9	7.78	7.71	7.75	Aprobado.
10	8.46	8.44	8.45	No aprob.
11	8.96	8.98	8.97	No aprob.
12	8.09	8.13	8.11	No aprob.
13	7.91	7.88	7.90	Aprobado.
14	8.11	8.17	8.14	No aprob.
15	7.80	7.77	7.79	Aprobado.
16	8.59	8.52	8.56	No aprob.
17	8.08	8.03	8.06	No aprob.

Rango: (7.3-7.9)

8.3 Determinación de capacidad de consumo de ácido:

Esta prueba se realizó por medio de la retrovaloración de ácido hasta alcanzar un pH de 3.5, según las condiciones requeridas por la norma establecida.

Para este análisis se realizó la determinación previa de la densidad y se utilizó la referencia estipulada en la etiqueta de cada producto respecto a las cantidades de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio por dosis. Con ello se obtuvo el rango mínimo de miliequivalentes teóricos para cada producto.

Al comparar los datos teóricos con los obtenidos experimentalmente se determinó que solamente un 5.88% se

encuentra por encima del límite inferior el cual está establecido como el requerimiento mínimo para cada producto, como puede observarse en la tabla No. 4.

Tabla No. 4 Determinación de capacidad de consumo de ácido

MUESTRA	M I L I E Q U I V A L E N T E S					RESULTADO
	Totales etique- tados	1era determinación		2da determinación		
		Total real	Lim.inf acep.*	Total real	Lim.inf acep.*	
1	45.73	25.65	30.44	25.76	30.41	No aprobado
2	50.60	25.60	35.67	25.53	31.23	No aprobado
3	53.79	24.30	40.58	24.53	35.34	No aprobado
4	56.58	21.00	41.29	23.08	36.27	No aprobado
5	69.51	28.20	52.82	29.35	47.40	No aprobado
6	111.36	29.30	87.27	29.55	76.30	No aprobado
7	52.65	25.70	40.78	26.05	35.77	No aprobado
8	57.80	27.67	43.85	27.85	38.35	No aprobado
9	36.31	22.03	27.55	21.76	23.75	No aprobado
10	54.46	27.47	41.18	26.75	36.03	No aprobado
11	53.23	29.32	39.48	29.30	34.64	No aprobado
12	57.93	29.30	42.97	29.55	37.15	No aprobado
13	47.64	25.00	36.35	26.05	32.98	No aprobado
14	53.96	27.75	40.50	27.75	35.41	No aprobado
15	51.24	23.25	36.65	23.68	34.02	No aprobado
16	63.34	36.00	23.65	35.77	20.99	Aprobado
17	52.94	22.35	39.19	22.85	34.22	No aprobado

* Límite inferior aceptado.

8.4 Cuantificación del Hidróxido de Aluminio:

Para obtener el porcentaje de concentración teórico se utilizaron los datos de referencia de hidróxido de aluminio que se indican en las etiquetas de los productos analizados y los valores de densidad previamente determinados. Con esto se obtuvo el porcentaje de

concentración de este compuesto y los resultados promedio obtenidos fueron comparados con el rango de referencia que es de 90 a 110%. Con esto se determinó que sólo un 17.65% de los productos analizados se encuentran por encima del límite inferior requerido como mínimo para ser aceptado. Mientras que un 82.35% contienen una concentración menor a la estipulada por la USP XXIII edición, como puede observarse en la tabla No.5.

Tabla No.5 Cuantificación del Hidróxido de Aluminio

MUESTRA	1er análisis	2do análisis	PROMEDIO	RESULTADO
1	98.87	96.91	97.89	Aprobado.
2	78.05	88.19	83.12	No aprob.
3	72.93	78.08	75.51	No aprob.
4	64.12	65.97	65.05	No aprob.
5	37.99	36.50	37.25	No aprob.
6	59.73	61.91	60.82	No aprob.
7	62.84	67.03	64.94	No aprob.
8	50.20	55.78	52.99	No aprob.
9	109.24	110.82	110.03	Aprobado.
10	64.75	63.67	64.21	No aprob.
11	60.99	58.08	59.24	No aprob.
12	56.69	53.91	55.30	No aprob.
13	25.27	24.30	24.79	No aprob.
14	37.34	40.54	38.94	No aprob.
15	83.12	90.22	86.67	No aprob.
16	23.97	31.95	27.96	No aprob.
17	91.14	98.30	94.72	Aprobado.

Rango (90.00% - 110.00%)

8.5 Cuantificación del Hidróxido de Magnesio:

Para obtener el porcentaje de concentración teórico se utilizaron los datos de referencia de hidróxido de magnesio que se indican en las etiquetas de los

productos analizados y los valores de densidad previamente determinados. Con esto se obtuvo el porcentaje de concentración de este compuesto y los resultados promedio obtenidos fueron comparados con el rango de referencia que es de 90 a 110% de lo etiquetado.

Con esto se determinó que un 52.94% de los productos analizados se encuentran dentro del rango. Mientras que un 41.18% contienen una concentración inferior y un 5.88% contienen una concentración mayor a la estipulada por la USP XXIII edición, como puede observarse en la tabla No.6.

Tabla No.6 Cuantificación del Hidróxido de Magnesio

MUESTRA	1er Análisis	2do Análisis	PROMEDIO	RESULTADO
1	100.59	106.03	103.31	Aprobado.
2	82.99	81.86	82.43	No aprob.
3	96.24	98.64	97.44	Aprobado.
4	72.71	79.90	76.31	No aprob.
5	96.08	92.74	94.41	Aprobado.
6	89.74	94.21	91.98	Aprobado.
7	80.67	77.53	79.10	No aprob.
8	95.10	93.01	94.06	Aprobado.
9	93.51	92.33	92.92	Aprobado.
10	100.86	99.81	100.34	Aprobado.
11	60.81	64.42	62.62	No aprob.
12	51.08	52.42	51.75	No aprob.
13	91.69	92.14	91.92	Aprobado.
14	82.17	78.17	80.17	No aprob.
15	72.77	70.17	71.47	No aprob.
16	138.60	141.78	140.19	No aprob.
17	92.64	90.72	91.68	Aprobado.

Rango (90.00% a 110.00%)

Para globalizar los resultados se hizo el siguiente análisis en el cual se anota el porcentaje aceptado por la USP XXIII:

ANALISIS	PROMEDIO
Identificación de $\text{Al}(\text{OH})_3$	100.00
Identificación de $\text{Mg}(\text{OH})_2$	100.00
Determinación de pH	23.53
Capacidad de consumo de ácido	5.88
Cuantificación de $\text{Al}(\text{OH})_3$	17.65
Cuantificación de $\text{Mg}(\text{OH})_2$	52.94

9. DISCUSION DE RESULTADOS

De acuerdo a los requisitos establecidos por la USP XXIII, para los medicamentos antiácidos se requiere que los resultados se encuentren dentro del rango establecido para los valores de pH, cuantificación de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio, y capacidad de consumo de ácido para la aprobación de dicho producto en cuanto se refiere a su naturaleza físico-química.

9.1 Identificación de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio:

Como se mostró en los resultados anteriores los iones Aluminio y Magnesio están presentes en todos los medicamentos analizados (100.00%); sin embargo, los resultados son cualitativos y la prueba es específica para los iones aluminio y magnesio no así para los hidróxidos de aluminio y magnesio, con lo cual al momento de realizar la identificación se someten a condiciones extremas con el fin de encontrar el hallazgo de los mismos.

9.2 Determinación del pH:

Para maximizar la eficacia de los geles de hidróxido de aluminio y magnesio es necesario que se encuentren dentro del rango estipulado de 7.3 a 7.9 con el fin de mantener la capacidad anfótera del aluminio debido a que a un pH mayor del rango indicado los iones hidroxilo aumentan en la molécula de hidróxido de aluminio y a un pH menor del

rango especificado disminuyen el número menor de iones hidroxilo con lo que las aguas de neutralización son menores y el efecto de neutralización es mucho menor.

En este estudio se demostró que el 23.53% de los medicamentos antiácidos analizados se encuentran dentro del rango aceptado, mientras que el 76.48% se encuentran fuera del rango establecido, lo cual puede deberse a otros factores en la composición del producto.

9.3 Capacidad de consumo de ácido:

La evaluación in vitro de la capacidad de consumo de ácido, constituye una prueba de suma importancia ya que se utiliza como referencia para poder calcular el efecto neutralizante de estos geles in vivo. En este estudio se demostró que es mínima la proporción de antiácidos que cumplen con esta norma, solamente el 5.88%. Sin embargo, hay que destacar que de ese porcentaje, al hacer la cuantificación de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio se demostró que su contenido está fuera del límite requerido, lo cual orienta a creer que dentro de su fórmula dicho medicamento puede contener adulterantes con capacidad antiácida.

El 17.65% de los antiácidos analizados se demostró que se encontraban dentro del rango de las cuantificaciones del hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio exigido por la edición XXIII de la USP; con esto se demuestra que no necesariamente los hidróxidos de aluminio y magnesio deben

estar a una concentración determinada para hacer su efecto neutralizante, sino la materia prima utilizada para la fabricación de estos medicamentos debe tener su período de vigencia y que el producto en su formulación posea adecuados estabilizantes para evitar la polimerización del hidróxido de aluminio para mantener su capacidad de consumo de ácido.

9.4 Cuantificación del Hidróxido de Aluminio y Magnesio:

El método evalúa todo el Aluminio y Magnesio presente en la fórmula, los resultados demuestran que la mayoría de productos antiácidos no cumplen con la composición indicada en la etiqueta.

10. CONCLUSIONES

10.1 Los medicamentos antiácidos analizados en la presente investigación no se encuentran dentro de los límites de concentración de sus principios activos, pH y la capacidad de neutralización de ácido establecidos por la Farmacopea de los Estados Unidos USP XXIII edición.

10.2 De acuerdo con los resultados en Guatemala, algunos Laboratorios Farmacéuticos no llevan a cabo un estricto control de calidad de los medicamentos antiácidos que asegure sus óptimas propiedades terapéuticas.

10.4 De acuerdo con la información bibliográfica y la incongruencia entre los resultados del contenido de aluminio y magnesio y los correspondientes al ensayo de capacidad de consumo de ácido, es evidente que el hidróxido de aluminio debe ser estabilizado correctamente en los medicamentos antiácidos que contengan este principio activo dentro de su fórmula, ya que debido a su polimerización pierde su actividad terapéutica.

11. RECOMENDACIONES

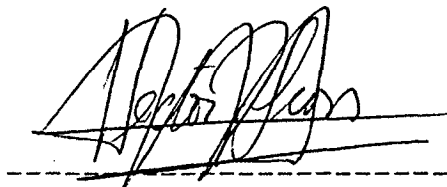
- 11.1 La Industria Farmacéutica responsable de la elaboración de medicamentos deben actualizarse con las normas exigidas por los diferentes Organismos Internacionales que regulan la calidad de los productos Farmacéuticos.
- 11.2 Que la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de a conocer los resultados de investigaciones similares a la presente, con el fin de mejorar el control de calidad de los medicamentos.
- 11.3 Que la escuela de Química Farmacéutica continúe realizando investigaciones sobre esta materia, con el propósito de evidenciar la calidad de los medicamentos que se distribuyen en Guatemala.

12. REFERENCIAS

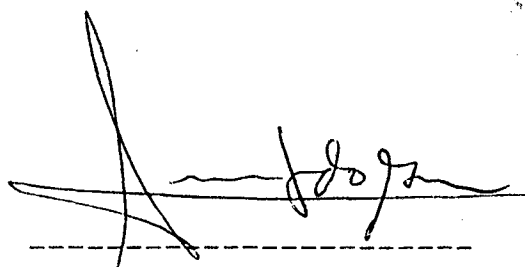
1. Feigenbaum AV, Control Total de la Calidad. 2 ed. cecsa. México: 1996. 871p.
2. Nail SL, White JL, Hem SL, Structure of Aluminum Hydroxide Gel I: Initial Precipitate. J.Pharm.Sci. 1976;65(8):1188-1191.
3. Hem SL. Physicochemical Properties of Antiacids. J.Chem.Ed. 1975;52(6):383-385.
4. The United State Pharmacopeia. Twentytwo. Revisión Oficial. United States Pharmacopeial Convention INC. USA, 1990.
5. Calvet E. Química General. Barcelona: Salvat, 1936.
6. Nail SL, White JL, Hem SL. Structure of Aluminum Hydroxide Gel III. Mechanism of Stabilization by Sorbitol. J.Pharm.Sci. 1976;65(8):1195-1198.
7. Serna CJ, White JL, Hem SL. Factors Affecting Homogeneous Precipitation of Aluminum Hidroxide Gel. J.Pharm.Sci. 1978;67(8):1179-1181.

8. Nail SL, White JL, Hem SL, Structure of Aluminum Hydroxide Gel I: Aging Mechanism. J.Pharm.Sci. 1976;65(8):1192-1194.
9. Nail SL, White JL, Hem SL, Comparison of IR Spectroscopic Analysis and X-Ray Diffraction of Aluminum Hydroxide Gel. J.Pharm.Sci 1975;64(7):1166-1169.
10. Kerkhof NJ, Hem SL, White JL. Vehicle for Stabilizing Aluminum Hydroxide Gel. J.Pharm.Sci. 1975;64(12):2030-2032.
11. Nail SL, White JL, Hem SL. Differential Thermal Analysis of Aluminum Hydroxide Gel. J.Pharm.Sci. 1976;65(9):1391-1393.
12. Shalt DN, White JL, Hem SL, Mechanism of Interaction between Poluols and Aluminum Hydroxide Gel. J.Pharm.Sci. 1981;70(10):1101-1104.
13. Gonzales IM. Estudio de la Estabilidad de Hidróxido de Aluminio por Análisis Termal Diferencial. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, (Tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 1981. 43p.

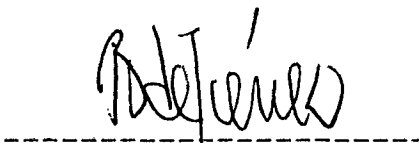
14. López ER, Determinación de la Calidad Antiácida de algunos Geles de Hidróxido de Aluminio e Hidróxido de Magnesio que se Expenden en Farmacias Comerciales e Instituciones de Salud. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, (Tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 1984, 35p.
15. Hem SL, "et al". Evaluation of Antiacid Suspensions Containing Aluminum Hydroxide and Magnesium Hydroxide. Am.J.Hosp.Pharm. 1986;39:1925-1930.
16. The United State Pharmacopeia. Twenty tree. Revisión Oficial. United States Pharmacopeial Convention INC. USA, 1,995.
17. Pedroza NL, Estudio Comparativo de Seis Estabilizantes del Gel de Hidróxido de Aluminio: Universidad de San Carlos de Guatemala, (Tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 1985, 53p.
18. Echeverria SL, Estudio del Añejamiento del Gel Hidróxido de Aluminio por Análisis Infrarrojo y Medición de la Capacidad de Consumo de Acido: Universidad de San Carlos de Guatemala, (Tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 1983, 46p.



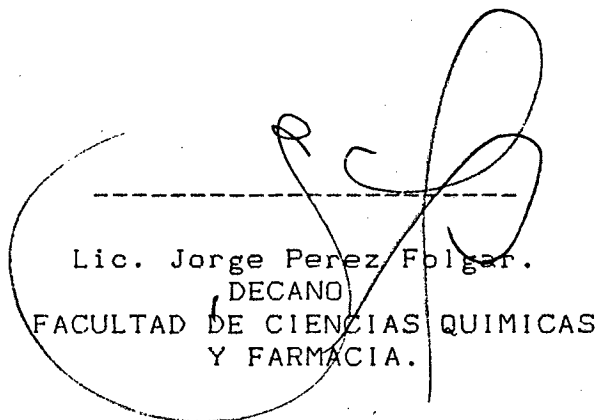
Héctor Josué de León Maldonado.
AUTOR.



Lic. Luis Fernando Girón.
ASESOR.



Licda. Beatriz Battez de Jimenez.
DIRECTORA DE ESCUELA DE
QUIMICA FARMACEUTICA.



Lic. Jorge Perez Folgar.
DECANO
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS
Y FARMACIA.