

DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGIA
FARMACEUTICA. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

“CARACTERIZACION DE SUSPENSIONES DE HIDROXIDO
MAGNESICO Y ESTUDIO DE DIVERSOS COADYUVANTES EN SU
FORMULACION”.

Ruiz, M.^a A., Cerezo, A. y Avilés, C.

RESUMEN

El hidróxido magnésico, óxido de magnesio hidratado o magnesia hidratada, es un excelente antiácido con ciertas propiedades laxantes, lo que en parte justifica su asociación, con el hidróxido aluminico a efectos farmacoterapéuticos.

Se administra con frecuencia en forma de suspensiones orales de cuyo estudio nos ocupamos en el presente trabajo, empleando ensayos galénicos que permiten determinar las propiedades características de estas formas de administración.

Al respecto, se emplean varias formulaciones comerciales y otras de propia elaboración de acuerdo con las orientaciones de la bibliografía consultada. A éstas últimas se les imprime ciertas modificaciones en su composición (polímeros carboxivinílicos, del ácido metacrílico) con la intención de llegar a optimizar la formulación.

SUMMARY

The Magnesium hydroxide, hydrate oxide magnesium or hydrate magnesia, is the excellent antacid with laxatives properties, this excuse his association with the Aluminum hydroxide.

Were administrated frecuently in orals suspensions, employed galenical experiments for determined the average properties to them.

Were employed several marketables formulations and same of reviews, with made modify (polymers carboxyvinyls, methacryl-acid, etc.) for to improve his physical stability.

INTRODUCCION

A pesar de disponer en la actualidad en el arsenal terapéutico de otros medicamentos antiulcerosos de gran eficacia terapéutica, los antiácidos no sistémicos siguen siendo ampliamente utilizados. En este campo cabe señalar la importancia que tienen las suspensiones orales de hidróxido de magnesio, de las que nos ocupamos en el presente trabajo (1-3). El estudio se ha realizado mediante ensayos galénicos que permiten determinar las propiedades características de estas formas de administración.

Al respecto, se empelan varias formulaciones comerciales y otras de elaboración propia de acuerdo con las orientaciones de la bibliografía consultada. A estas últimas se les imprime ciertas modificaciones en su composición con la introducción de polímeros carboxivinílicos (4) y polímeros del ácido metacrílico (5-6), con la intención de llegar a optimizar la formulación (Tabla I).

TABLA I

Componentes	Fórmula									
	1 ₍₇₎	2 ₍₈₎	3 ₍₉₎	4 ₍₁₀₎	5 ₍₁₁₎	6 [Ⓢ]	7	8	9	10
Hidróxido de magnesio	—	8	—	—	4	4	—	4	4	4
Oxido de magnesio	26,3	—	5,25	5	—	—	4	—	—	—
Sulfato de magnesio	23,7	—	4,75	—	—	—	—	—	—	—
Hidróxido sódico	7,5	—	1,50	—	—	—	—	—	—	—
Cloroformo	1,2	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Carbopol 934	—	—	—	—	1	—	1	—	—	—
Eudragit L	—	—	—	—	—	—	—	2	—	—
Eudispert nv	—	—	—	—	—	—	—	—	2	—
Eudispert hv	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Jbe de flores de naranja	—	—	—	25	—	—	—	—	—	2
Acido cítrico	—	0,1	—	—	—	—	—	—	—	—
Esencia	—	0,05	—	—	—	—	—	—	—	—
Agua destilada c.s.p.	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

6[Ⓢ] = Magnesia San Pellegrino de Lab. Seid, S.A.

PARTE EXPERIMENTAL

Métodos de valoración y dispositivos utilizados.

A todas las fórmulas tanto preparadas como comerciales se las ha sometido a los siguientes ensayos:

- Volumen de Sedimentación.
- Grado de Flocculación.
- Redispersión.

- Determinación del pH. pH/meter Digit 501.
- Test de la lámina sumergida.
- Ensayo Reológico. Viscosímetro Rotatorio Brookfield mod. LVT. Viscosímetro Capilar Canon-Fenske 450.

RESULTADOS

Volumen de Sedimentación:

En las Fig. 1 y 2 en las que se representa H_u/H_o en ordenadas frente al tiempo en abscisas, podemos estudiar el fenómeno de la sedimentación, comprobando así que estas suspensiones presentan los dos tipos de sedimentación —libre estrato y por compacto.

Entre las suspensiones que presentan una sedimentación por libre estrato (Fig. 1), la que presenta mayor altura de sedimento es la que lleva Carbopol 934 y óxido de magnesio como principio activo, formándose el hidróxido por reacción de éste con el agua (fórmula n.º 7).

La otra fórmula que lleva Carbopol 934 (fórmula n.º 5), alcanzó un volumen de sedimento menor sedimentando de forma irregular y difícil de apreciar en un momento dado.

La fórmula n.º 4, lleva como agente suspensor jarabe simple, y no presenta características significativas.

Las fórmulas n.º 1 y 3 sólo se diferencian en la pequeña cantidad de cloroformo presente en 1 y no en 3. En ambas se forma por reacción de sus componentes el hidróxido, presentan un comportamiento similar.

El volumen de sedimento en todos los casos no podemos relacionarlo con la concentración ya que también la presencia del agente suspensor es importante. Así comparando la fórmula n.º 7 (4 g/100 ml) y la n.º 4 (5 g/100 ml) la primera presenta mayor volumen.

Entre las suspensiones que sedimentan por compacto todas presentan igual concentración en $Mg(OH)_2$ (4 g/100 ml) salvo la n.º 2 de concentración doble (8 g/100 ml), en este caso el volumen de sedimento también es doble. La fórmula comercial (preparada extemporáneamente) es la que presenta menor volumen aunque tiene igual concentración (4 g/100 ml). Las suspensiones con Eudispert nv y hv son las que presentan mejor altura de sedimento así como la que lleva Eudragit L. (fórmulas 8, 9 y 10).

Grado de Flocculación:

Para calcularlo hemos elegido la fórmula tipo preparada por simple interposición del principio activo en agua y para comparar con ella las portadoras de coadyuvantes.

En la Tabla II, se recogen las alturas de sedimento, medidas a las 48 horas de las fórmulas elegidas. En ellas nos basaremos para calcular el grado de flocculación que se recoge en la Tabla III. Desde el punto de vista farmacéutico

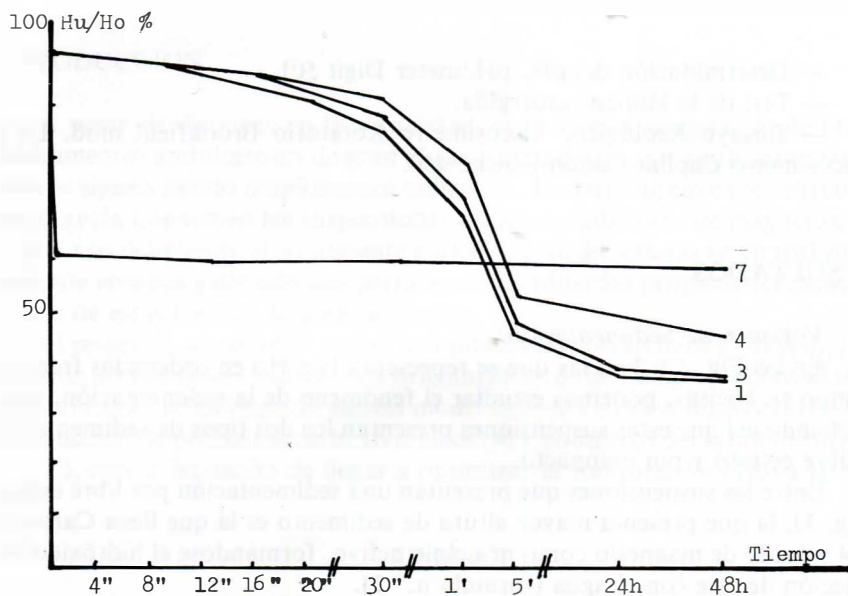


Fig.1.- Suspensiones de $Mg(OH)_2$ que sedimentan por libre estrato.

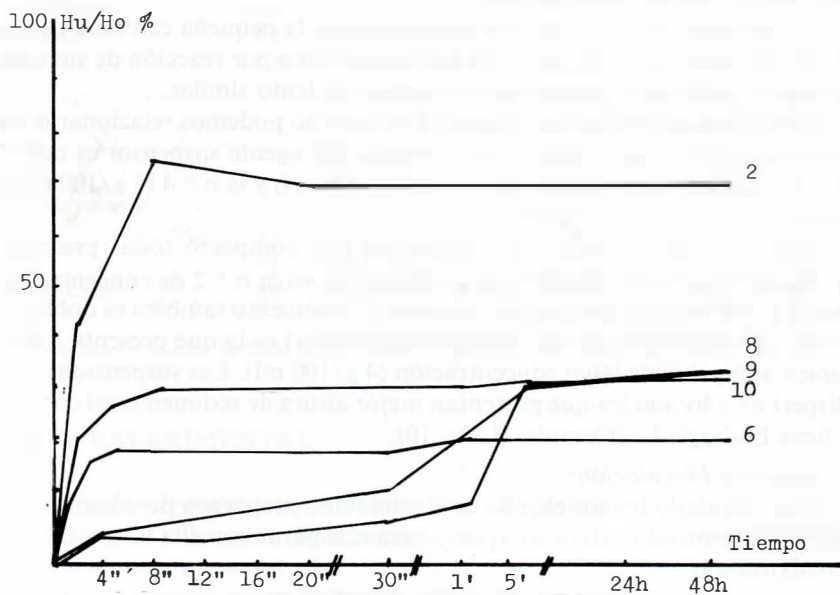


Fig.2.- Suspensiones de $Mg(OH)_2$ que sedimentan por compacto.

TABLA II

Altura de sedimento a las 48 horas.

p. a.	Tipo	Comercial	Carbopol 934	Eudragit L	Eudispert nv	Eudispert hv
Mg(OH) ₂	15	5	30	7,5	7,7	7,5

TABLA III

Grado de floculación.

p. a.	Tipo	Comercial	Carbopol 934	Eudragit L	Eudispert nv	Eudispert hv
Mg(OH) ₂	1	0,333	2,000	0,480	0,513	0,500

interesan suspensiones cuyo grado de floculación sea mayor o igual a la unidad.

La fórmula a la que hemos dado valor igual a la unidad es la preparada según la U.S.P. en concentración 7,5-8 %, en concreto 8 g/100 ml y referida a ella sólo tiene grado de floculación superior a la unidad la fórmula portadora de Carbopol 934, ya desde el momento de preparar la suspensión se observó la formación de flóculos muy esponjosos y grandes. Si comparamos las concentraciones las suspensiones elaboradas con Eudispert nv y hv tendrían un valor igual a la unidad con el tipo hv y algo superior con el nv. Por consiguiente, la comercial, ofrece un valor por debajo de la tipo, se igualan las demás, salvo la portadora de Carbopol 934 que le duplica.

Redispersión:

Las medidas de redispersión expresadas por la agitación necesaria para la reconstrucción del sistema una vez sedimentado, en medias vueltas, frente al n.º de fórmula, se recogen en la Tabla IV.

TABLA IV

Principio activo Mg(OH)₂

N.º Fórmula	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
N.º 1/2 vue.	2	6	3	3	1	3	5	9	100	100

Todas estas suspensiones redispersan bien, se comprueba al observar los valores tan bajos que se obtienen, excepto cuando utilizamos Eudispert nv y hv, que es francamente costosa la redispersión al presentar un sedimento de aspecto denso, compacto y viscoso.

TABLA VI

Diferencia de peso a distintas temperaturas.

Fórmula n.º	10°C	20°C	30°C	40°C
1	0,08700	0,07895	0,08796	0,05963
2	0,05579	0,08386	0,05094	0,05963
3	0,07508	0,07809	0,09499	0,10109
4	0,08120	0,07805	0,08898	0,08763
5	0,04679	0,13418	0,05488	0,04063
6	0,03998	0,03104	0,03129	0,02401
7	0,02085	0,01568	0,03209	0,01073
8	0,02263	0,01963	0,05203	0,02974
9	0,21247	0,24399	0,30063	0,20863
10	0,31116	0,28203	0,27579	0,22969

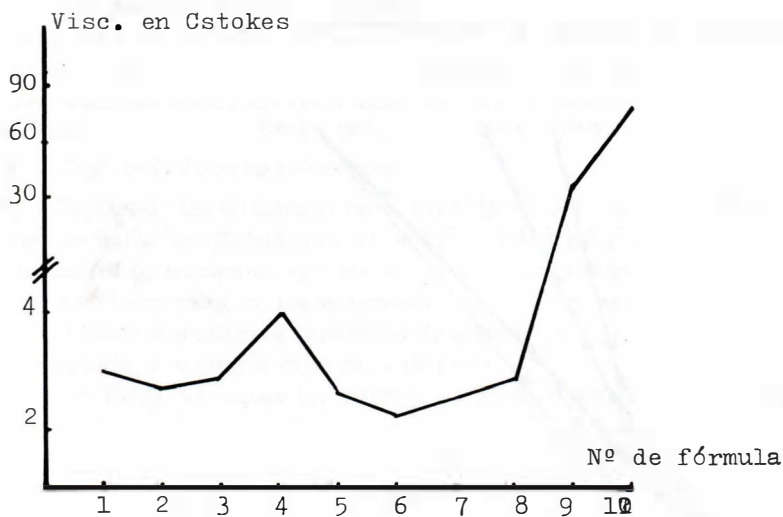


Fig. 5.- Viscosidad cinemática a la temperatura de 20°C.

Ensayos Reológicos:

Para la determinación de las propiedades reológicas de estas suspensiones se ha utilizado el viscosímetro Rotatorio Brookfield mod. LVT, elemento n.º 1, a las temperaturas de 10, 20, 30 y 40°C. Se ha podido comprobar que debido a la rápida sedimentación que se produce en la mayor parte de estas fórmulas, las medidas realizadas a las distintas temperaturas no guardan relación alguna, de ahí que incluyamos solamente un ejemplo, concretamente para la fórmula n.º 1, la fig. 4 ofrece la representación gráfica de la fuerza de deformación ($\text{dinas} \times \text{cm.}^{-2}$) frente a la velocidad en rpm de la citada formulación.

Para comparar con los resultados obtenidos en el ensayo del test de la lámina sumergida, utilizamos el viscosímetro capilar y con él realizamos medidas de viscosidad cinemática a la temperatura de 20°C valores que recoge la fig. 5.

Los reogramas, para las diferentes temperaturas, de todas estas suspensiones están prácticamente superpuestos, lo que da idea de la rápida sedimentación producida, y de que no apreciemos relación alguna entre viscosidad y temperatura. Los ciclos de histéresis son pequeños y solapados unos con otros.

Si observamos los datos de viscosidad cinemática vemos que todas las suspensiones tienen valores comprendidos entre 2 y 3 centistokes, presentando la n.º 4 un valor próximo a 4.

En las suspensiones que llevan como coadyuvantes Eudispert nv y hv los valores son más elevados del orden de 36 y 81 respectivamente lo que está de acuerdo con las características de los sedimentos de estas suspensiones así como con el valor de adherencia obtenido, por lo que de nuevo volvemos a señalar la relación existente entre todos estos ensayos.

CONCLUSION

Por constituir un sistema floculado de fácil redispersión y mejores propiedades de adherencia, consideramos la fórmula n.º 5 de elaboración propia, como la más adecuada:

Hidróxido de Mg	4 p
Carbopol 934	1 p
Agua destilada c.s.p.	100 p

Por lo que de los coadyuvantes utilizados resaltamos la incidencia favorable del polímero carboxivinílico (Carbopol 934) en la obtención de suspensiones orales con características organolépticas y galénicas aceptables.

BIBLIOGRAFIA

- (1) MARTINDALE, THE EXTRA PHARMACOPOEIA, 28.ª ed. Edit. The Pharmaceutical Press. London, 1982, pág. 82.
- (2) THE MERCK INDEX, 9.ª ed. Merck Co., Inc. Rahway, N.J. USA, 1976, pág. 737.
- (3) ESPLUGUES, J. "Perspectivas Terapéuticas con su Fundamento Farmacológico". Vol. VI. Valencia, 1979, pág. 198.
- (4) Catálogo de B.F. GOODRICH, USA, 1981.
- (5) Catálogo de ROHN PHARMA, GMBH, Witerstadt, 1983.
- (6) LEHMANN, K. y DREHER, D. J. Pharm. Tehc. et Prod. MFn., 2(4), 31, 1981.
- (7) POZO, A. del. "Farmacia Galénica Especial". Edit. Romargraf. Barcelona, 1978, Vol. II, pág. 30.
- (8) THE UNITED STATES PHARMACOPEIA XXI, United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, 1985, pág. 30.
- (9) LITTER, M. "Farmacología Experimental y Clínica". 7.ª ed. Edit. El Ateneo. Barcelona, 1986, pág. 868.
- (10) NOGUEIRA PRISTA L. y CORREIA ALVES, A. "Técnica Farmacéutica e Farmacia Galénica". Vol. I, Lisboa 1967, pág. 1.125.
- (11) Chem. Abstract., 54, 3872c, 1960.
- (12) ROSCOE, E. y MILLER, M.D. Radiology, 84, 241, 1965.