



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

PROFESOR DE INVESTIGACION
DR. J. G. GONZALEZ

ELABORACION DE UN PROYECTO DE
PRACTICA DE TECNOLOGIA
FARMACEUTICA III : SUPOSITORIOS.

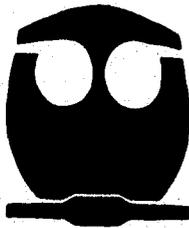
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A :

SUSANA ANTONIO MONTERO



MEXICO, D.F.

1996

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

8
2j



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

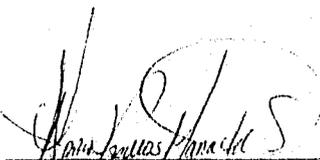
JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE	Prof. Joaquín Pérez Ruelas.
VOCAL	Prof. Norma T. Gonzalez Monzón.
SECRETARIO	Prof. Ma. del Socorro Alpizar Ramos.
1er. SUPLENTE	Prof. J. Benjamín Robles García.
2do. SUPLENTE	Prof. A. Esperanza Pardavé Mejía.

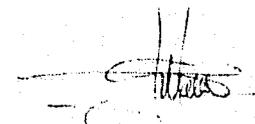
SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

Laboratorio de Tecnología Farmacéutica. Departamento de Farmacia. Facultad de Química, U.N.A.M.

Asesor del tema


Q.F.B. Ma. del Socorro Alpizar Ramos.

Sustentante


Susana Antonio Montero.

AGRADECIMIENTOS

Y

DEDICATORIAS

Agradezco a DIOS, por tener siempre una puerta abierta para mí.

A mis padres Sara y Heberto, que con su apoyo, comprensión y confianza me ayudaron a creer en mí. Por que siempre están conmigo. Para ustedes mi amor infinito.

Con todo cariño y agradecimiento a mis tíos Carmelita y Aquiles, por haber sido base fundamental en el logro de esta meta. Por sus consejos, regaños y preocupaciones, mi eterno amor y agradecimiento.

A mis hermanos Ma. Elena y Marco A. por su inmenso cariño, por su apoyo y por todos sus consejos.

A Victoria y a Montero por ser mis amigos. Agradezco su compañía, su cariño y todos esos lindos momentos que nunca olvidaré.

Una dedicatoria muy especial para mis abuelas Victoria y Alicia, con mucho amor, esperando darles una gran satisfacción.

A todos mis familiares que siempre estuvieron al pendiente de mis logros, por que sigamos siendo la familia alegre, especial y unida de siempre.

A todos mis amigos por ser mis compañeros en esta aventura. Cada uno ocupa un lugar especial en mi mente.

Agradezco de manera especial el apoyo de la Q.F.B. Ma. del Socorro Alpizar R. para la realización de ésta tesis. Agradezco sobre todo su amistad.

UNA DEDICATORIA ESPECIAL PARA TI...

C O N T E N I D O

CAPITULO I	Página
INTRODUCCION.....	1
CAPITULO II	
OBJETIVO.....	2
CAPITULO III	
FORMAS FARMACEUTICAS Y VIAS DE ADMINISTRACION.....	3
CAPITULO IV	
RECTO Y ABSORCION RECTAL DE LOS FARMACOS.....	16
CAPITULO V	
SUPOSITORIOS.....	26
CAPITULO VI	
FORMULACION.....	56
CAPITULO VII	
PROTOCOLO DE PRACTICA:	
SUPOSITORIOS DE PARACETAMOL (300 mg).....	64
CAPITULO VIII	
RESULTADOS.....	69
CAPITULO IX	
ANALISIS DE RESULTADOS.....	82

Página

CAPITULO X

CONCLUSIONES.....85

CAPITULO XI

BIBLIOGRAFIA.....87

CAPITULO I

INTRODUCCION

CAPITULO I

INTRODUCCION:

El presente trabajo de tesis: "Desarrollo de una práctica para Tecnología Farmacéutica III: Supositorios", tiene como objetivo, estructurar una práctica que de apoyo al Laboratorio de Tecnología Farmacéutica III, de tal manera que se cuente con un protocolo a seguir fundamentado en los aspectos teóricos necesarios, una formulación a preparar y por lo tanto esperar la obtención de un producto que presente las características de calidad especificadas para la forma farmacéutica de supositorio.

La tesis se ha estructurado de tal manera que sigue una secuencia que va de lo teórico a lo práctico, tratando de introducirse primeramente en todos los términos y aspectos indispensables para el entendimiento y buena aplicación de la forma farmacéutica; incluye una breve revisión de la anatomía involucrada, las características que hacen de ella una buena vía de administración, sus características de absorción, los factores que afectan a esta absorción y los padecimientos más comunes que pueden hacer que su empleo no sea posible. Continuamos dando la revisión propia de la forma farmacéutica supositorios, incluyendo definiciones, métodos, ensayos usuales, etc.; la formulación nos provee la información necesaria acerca de sus componentes, y la proporción en que estos se encuentran adicionados, terminando la parte teórica con el protocolo de la práctica.

Con la parte experimental, llegamos a la fabricación de los supositorios de Paracetamol, incluyendo los análisis fisicoquímicos pertinentes, que nos llevan a concluir la obtención de un producto que presenta características que cumplen con especificaciones incluidas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 6ª edición, pudiendo decir que se llega a la obtención de un producto de calidad farmacéutica deseada.

CAPITULO II

OBJETIVO

CAPITULO II

OBJETIVO:

- Estructurar una práctica que de apoyo al laboratorio de Tecnología Farmacéutica III, de tal manera que se cuente con un protocolo a seguir fundamentado en los aspectos teóricos necesarios, una formulación a preparar y por lo tanto esperar la obtención de un producto que presente las características de calidad especificadas para la forma farmacéutica de supositorios.

CAPITULO III

FORMAS FARMACEUTICAS Y VIAS DE ADMINISTRACION

CAPITULO III

FORMAS FARMACEUTICAS Y VIAS DE ADMINISTRACION:

La absorción describe la velocidad a la cual un fármaco abandona el sitio de administración y la medida en que lo hace. Sin embargo, el parámetro más importante, es la biodisponibilidad del fármaco. El término indica el grado en que el fármaco alcanza su sitio de acción o un líquido desde el cual tiene acceso a su sitio de acción (7). Por ejemplo, un fármaco que es absorbido en el estómago y el intestino, debe pasar primero a través del hígado antes de llegar a la circulación sistémica. Si el principio activo es metabolizado en el hígado o excretado en la bilis, parte del mismo será inactivado o desviado antes de alcanzar la circulación general y ser distribuido a sus sitios de acción. Si la capacidad metabólica o excretora del hígado para el agente en cuestión es grande, la biodisponibilidad de la sustancia (efecto del primer paso) disminuirá. Esta reducción de la biodisponibilidad es una función del sitio anatómico en el cual se realiza la absorción; también otros factores anatómicos, fisiológicos y patológicos pueden afectar la biodisponibilidad, y la elección de la vía de administración del fármaco debe estar basada sobre la comprensión de estas condiciones. Los factores que modifican la absorción de un fármaco pueden alterar su biodisponibilidad.

Además de los factores fisicoquímicos que afectan el transporte a través de las membranas, diversas variables influyen sobre la absorción de los fármacos. Sin tener en cuenta el sitio, la absorción depende de la solubilidad del agente (7)(16). Los fármacos administrados en solución acuosa son absorbidos más rápidamente que en solución oleosa, suspensión o forma sólida ya que se mezclan con más rapidez con la fase acuosa en el sitio de absorción. En el caso de los que se administran en forma sólida, la velocidad de disolución puede constituir el factor limitante de su absorción. Las condiciones locales en el sitio de absorción alteran la solubilidad, en particular en el tracto gastrointestinal. La concentración de un fármaco afecta su velocidad de absorción. Los fármacos ingeridos o inyectados en soluciones concentradas, son absorbidos más rápidamente que los agentes administrados en soluciones de baja concentración. La circulación hasta el sitio de absorción también afecta éste proceso. Un mayor flujo

sanguíneo, estimulado por masaje o la aplicación local de calor aumenta la velocidad de absorción de un fármaco; un menor flujo sanguíneo producido por shock u otros factores patológicos, pueden retardar la absorción. El área de la superficie absorbente a la que es expuesto el fármaco, es uno de los determinantes más importantes de la velocidad de absorción de los distintos agentes. Estos son absorbidos muy rápidamente en las superficies con un área extensa, como el epitelio alveolar, la mucosa intestinal ó en unos pocos casos, también la piel después de una aplicación intensa. La superficie absorbente, está determinada principalmente por la vía de administración. Cada una de estos factores en forma separada o en conjunto, pueden ejercer efectos profundos sobre la eficacia y toxicidad de un fármaco (7).

En cuanto a las vías de administración, a menudo es posible elegir la mejor vía para un agente terapéutico, en consecuencia, el conocimiento de las ventajas y desventajas de las diferentes vías de administración es de vital importancia. En la administración enteral el fármaco se coloca directamente en el aparato gastrointestinal, aunque ésta vía es muy conveniente, segura y económica, hay muchos factores que afectan en la absorción, haciéndola impredecible. Sus desventajas incluyen la incapacidad para absorber algunos compuestos debido a sus características físicas (tales como la polaridad), enosis como resultado de la irritación de la mucosa gastrointestinal, destrucción de algunos compuestos por las enzimas digestivas o el bajo pH gástrico, irregularidad en la absorción o propulsión en presencia de alimentos o de otros agentes, necesidad de la cooperación del paciente, además de estar expuesta a una considerable variabilidad de paciente a paciente y aún en el mismo paciente en diferentes ocasiones. Por tanto, se ha hecho un gran esfuerzo especial por la industria farmacéutica para desarrollar formas farmacéuticas con mejores características de absorción. Los recubrimientos entéricos se introdujeron desde hace mucho tiempo, para resistir la acción de los líquidos gástricos, y para que la forma farmacéutica se desintegrara y disolviera después de su paso al intestino (19). El propósito fue evitar que el fármaco se degradara en el estómago, evitar las náuseas y el vómito provocado por la irritación gástrica local, para obtener altas concentraciones locales del fármaco en el intestino donde se desea que el fármaco actúe, para producir un efecto retardado del fármaco, o para liberar un fármaco en el intestino y obtener así una absorción óptima. Las capas entéricas por lo general son grasas, ácidos grasos, ceras, goma laca o ftalato de acetato de celulosa. Sin embargo un problema importante es la gran variabilidad del tiempo de vaciamiento gástrico, especialmente con diferentes dietas; mediciones en humanos, demostraron una variación desde unos cuantos minutos hasta un tiempo de 12 horas para el caso de

tabletas con capa entérica a través del píloro.

Se han introducido medicamentos con capas laminadas más complejas, llamados **medicamentos de liberación sostenida**; el fármaco puede ser aplicado en forma soluble a la capa externa de una tableta que contenga un núcleo insoluble. Otro poco del fármaco se coloca dentro del núcleo, de modo que se puede disolver en el líquido intestinal cuando éste entre en él a través de los poros de la matriz.

Por tanto, se administra una dosis inicial en la capa externa seguida de una liberación retardada desde el núcleo. Una variación de esto consiste en pequeñas píldoras de fármaco con diferentes capas que se disuelven a velocidades distintas; así, el total de la dosis se libera en un periodo prolongado.

La velocidad del movimiento del preparado a lo largo del tubo digestivo puede también afectar la cantidad absorbida. Si el contenido intestinal se mueve muy rápido, una porción del fármaco se puede perder en las heces. La variabilidad de la absorción de los fármacos a partir de formulaciones de liberación sostenida puede ser muy grande. Un peligro evidente de las preparaciones de liberación sostenida es que una dosis mayor que la habitual se administra en una sola vez, suponiendo que la liberación sostenida proporcionara una velocidad de absorción continua y lenta. Si la velocidad de liberación real fuese inesperadamente alta daría por resultado niveles potencialmente tóxicos; si fuera inesperadamente baja daría por resultado niveles terapéuticos inadecuados. Cualquiera de los dos casos podría poner en peligro al paciente. Las formas de liberación sostenida son más adecuadas para fármacos con vida media corta (menos de cuatro horas)(7). En ocasiones se desarrollan formas llamadas de liberación sostenida para compuestos cuya vida media es más prolongada (mayor de doce horas). Estos productos, generalmente más costosos, no deben prescribirse a menos que se hayan demostrado sus ventajas específicas. Los reglamentos federales en los Estados Unidos, establecen que todas las preparaciones de liberación sostenida se deben considerar como fármacos nuevos; por lo que su seguridad y eficacia se deben demostrar antes que se puedan introducir al uso clínico.

Los preparados parenterales de acción prolongada se conocen desde mucho antes que los orales. La necesidad de aumentar la duración del efecto de algunos fármacos tales como las hormonas esteroidales, insulina, penicilina, etc., estimularon la búsqueda de procedimientos que permitieran administrarlos a intervalos más largos.

evitando las molestias de la inyección demasiado frecuente. Existen una gran cantidad de métodos que se emplean para producir una prolongación del efecto en preparados parenterales. Se suelen dividir en:

Métodos fisiológicos: los cuales se basan en administrar el medicamento, cuya acción se desea prolongar, con otro fármaco u otra sustancia, que tenga la propiedad de retardar o inhibir la eliminación del fármaco del torrente sanguíneo, ya sea evitando o haciendo más lenta su excreción o produciendo un retardo en la biotransformación; también es posible producir una prolongación del efecto, retardando la absorción y el paso al torrente circulatorio(17).

Métodos físicos: se basan principalmente en efectuar modificaciones en el vehículo en que se administra el preparado inyectable. Dentro de éste grupo se incluyen los "pellets" en los cuales existe total ausencia de solvente o excipiente líquido y el preparado se administra en forma de un sólido que se implanta en el tejido. Otro procedimiento utilizado, emplea un vehículo miscible con el agua (trietilenglicol). El principio activo se disuelve en el solvente y se inyecta al tejido muscular o subcutáneo en forma de disolución, al ponerse la solución en contacto con el medio acuoso del tejido, el principio activo precipita depositándose en forma de cristales macroscópicos, desde donde pasa lentamente a la circulación general. Este método es conocido con el nombre de método de los "genocristales"(17).

Métodos químicos: se basa en efectuar una modificación química del principio activo transformándolo en un compuesto insoluble, con el que se preparan suspensiones de cristales o de microcristales que al ser inyectados, forman depósitos en los tejidos. El compuesto insoluble se desdobra dejando en libertad al principio activo que difunde a la circulación general y ejerce su acción farmacológica. Entre las modificaciones realizadas se encuentran la formación de complejos, sales, ésteres, etc.(17).

Las formas farmacéuticas de acción sostenida tanto orales como parenterales, con excepción de algunos preparados parenterales destinados a una acción local, circuitos, como los anestésicos locales, se basan en mantener una concentración sanguínea del fármaco constante y trata de que el principio activo se libere de tal manera que su ingreso al torrente sanguíneo se produzca a una velocidad igual a la de eliminación. Sin embargo, inmediatamente que el fármaco ingresa al torrente sanguíneo, se distribuye en todo el organismo, estableciéndose después de un corto tiempo el llamado equilibrio de distribución. Al distribuirse el medicamento en otros compartimientos, fluidos, tejidos y órganos, pueden

producir algunos efectos colaterales indeseables, ya sean tóxicos o farmacológicos que no corresponden al efecto clínico que se desea obtener. Recientemente se han desarrollado algunas formas farmacéuticas que pueden colocarse de manera directa en el sitio de acción, entregando ahí el principio activo por un tiempo prolongado, de esta manera el preparado se administra una vez al mes o incluso a intervalos más prolongados.

Las vías de administración enterales son llamadas de absorción mediata o indirecta, en dicha absorción interviene la mucosa digestiva, la cual es capaz de absorber sustancias en toda sus extensión, desde la boca hasta el recto, pero su potencia y velocidad en ese sentido, varían en las distintas porciones de dicha mucosa, siendo la más rápida en la mucosa bucal.

En la vía sublingual, la absorción se lleva a cabo a través de la mucosa bucal, el medicamento, se deposita bajo la lengua, en donde la mucosa, la cual posee un epitelio poliestratificado, es capaz de una absorción manifiesta, absorbiendo mejor los fármacos con un alto coeficiente de partición aceite/agua, es decir, que son muy liposolubles y que penetran por difusión, ejemplos: la trinitrina, esteroides hormonales, nicotina y cocaína.

La vía oral, toma en cuenta tanto el preparado farmacéutico, así como también los sitios de absorción. En el estómago, la absorción se lleva a cabo a través de la mucosa gástrica, la cual posee un epitelio cilíndrico monoestratificado semejante al intestinal. Es importante como sitio de absorción de medicamentos, pero no tanto como el epitelio intestinal, sitio de absorción por excelencia. La excreción gástrica puede influir sobre la absorción intestinal posterior de varios fármacos, esto obliga en muchos casos a proteger a estas sustancias con productos insolubles en el medio ácido, con el fin de lograr una concentración óptima en el intestino. El estómago tiene importancia para regular la velocidad de absorción de los fármacos en el intestino delgado, ya que la misma comienza una vez que los fármacos han flanqueado el esfínter pilórico, lo que depende de la velocidad de evacuación gástrica, que según los casos puede ser de un minuto a cuatro horas. Cuando un medicamento se administra en ayunas o media hora antes de la comida, en solución diluida, pasa rápidamente por el píloro y se absorbe por el intestino; si se administra el medicamento durante o después de las comidas, con el estómago lleno, éste se mezcla con los alimentos y sale con ellos en dos ó tres horas, ésta forma de administración es necesaria en el caso de sustancias irritantes. En cuanto al pH gástrico y al pK del fármaco, en el estómago se absorben bien los ácidos débiles poco ionizados, y no se absorben las bases débiles ni las fuertes, algo se absorben las bases muy débiles.

La parte principal de la absorción en el tubo digestivo se realiza en la mucosa del intestino delgado, lo que se debe principalmente a su gran superficie absorbente. Al igual que el epitelio de la mucosa gástrica, el intestino delgado se comporta como una membrana lipídica, con pequeños poros acuosos, aplicándose las leyes generales de transporte por las membranas. Como sucede con el estómago, la mucosa intestinal es permeable especialmente para las formas no ionizadas liposolubles. En el intestino se absorben principalmente las bases débiles, siempre que sus formas no ionizadas sean liposolubles. La mayoría de los fármacos se absorben por difusión simple, siguiendo un gradiente de concentración, algunas sustancias lo hacen por medio de transporte especializado, por difusión facilitada y por medio de transporte activo. La velocidad de absorción en el intestino, depende fundamentalmente de la actividad motora del estómago, es por tanto variable, pero en términos generales, se acepta que alrededor de las tres cuartas partes de una dosis se absorben entre una y tres horas. Otro factor que influye es la concentración de los fármacos en el intestino, también son importantes las secreciones digestivas que afectan el pH y por tanto a la absorción. Una vez atravesada la barrera del epitelio intestinal, los fármacos pasan a los capilares sanguíneos o vasos linfáticos y de ahí a la vena porta y al hígado (que puede modificar la composición química de los fármacos), y de ahí a la circulación.

Entre las formas farmacéuticas líquidas, de administración oral, se encuentran:

Jarabes: Se denomina jarabes a los preparados para uso oral, que contienen entre 45% y 65% p/v de azúcar. Es una forma farmacéutica líquida de consistencia viscosa característica. Los jarabes se usan desde hace mucho tiempo y antes de descubrirse el azúcar, se preparaban con miel (mielitos); su empleo se generalizó ampliamente por que enmascara el sabor desagradable de algunos fármacos y se conserva mucho tiempo. Entre los sustitutos de azúcar, se encuentran los edulcorantes de síntesis, como los ciclamatos y la sacarina.

Elixires: Son preparados que contienen azúcar en cantidades muy inferiores a la de los jarabes, pero siempre arriba de un 20 %, de 5 % a 18 % de alcohol. A veces contiene glicerol y casi siempre agentes aromatizantes. Algunas veces se colorean con los colorantes permitidos, por sí mismos no se usan, pero se emplean como vehículos de fármacos generalmente no heroicos. Por su contenido alcohólico ofrecen la posibilidad de disolver sustancias poco solubles en agua y en ocasiones, esto se favorece por la inclusión de agentes tensoactivos no iónicos.

Suspensiones: Las suspensiones son preparados líquidos que contienen el

medicamento suspendido en un grado de trituración correspondiente a la utilización a la que se destinan y que en casos se preparan utilizando coadyuvantes adecuados. Las suspensiones destinadas para uso oral y dosificadas a cucharadas pueden denominarse mixturas(20); al igual que las suspensiones, también son llamadas mixturas las emulsiones destinadas para uso oral, las cuales son preparados líquidos dispersos que generalmente constan de dos líquidos insolubles entre sí y de los cuales uno es acuoso.

Los fármacos se administran con mayor frecuencia por vía oral mediante formas farmacéuticas sólidas, entre las cuales destacan las tabletas y las cápsulas.

Las tabletas se pueden definir como formas farmacéuticas sólidas de dosificación única que contienen principios activos junto con diluyentes apropiados o sin ellos y que se preparan mediante compresión o moldeado.

Las cápsulas representan una forma farmacéutica que sirve para la administración de medicamentos en polvo y también líquidos. En general las cápsulas son preparados farmacéuticos con dosificación unitaria. Son cuerpos huecos moldeados y generalmente elásticos que contienen principios activos encerrados en un recipiente o cubierta blanda y soluble de una forma conveniente de gelatina.

Existen otras formas farmacéuticas sólidas destinadas para la administración oral, entre ellas se encuentran:

Los comprimidos que son formas farmacéuticas dosificadas, sólidas, generalmente en forma de cilindro plano con superficies biplanas o biconvexas.

Las grageas son comprimidos con medicamentos dosificados que están provistas de un recubrimiento coherente y uniforme y que están destinadas a ingerirse sin dividir.

Las píldoras son unas pequeñas formas posológicas sólidas redondas.

En relación a la administración parenteral de los fármacos, las principales vías de administración son la intravenosa, la subcutánea y la intramuscular. La absorción en los sitios de inyección subcutáneos e intramusculares, se producen por simple difusión a lo largo del gradiente entre el depósito del fármaco y el plasma(7). La velocidad está limitada por la superficie de las membranas capilares absorbentes y por la solubilidad de la sustancia en el

líquida intersticial. La presencia de canales acuosos relativamente grandes, permite la difusión indiscriminada de moléculas en forma independiente de su solubilidad en lípidos. Las moléculas más grandes, como las proteínas, alcanzan lentamente la circulación por medio de los canales linfáticos.

Los fármacos que llegan a la circulación sistémica por cualquier vía, excluyendo la intraarterial, están sometidos a una posible eliminación por su primer paso en el pulmón antes de su distribución en el resto del organismo. Los pulmones actúan como sitio temporario de depuración para un cierto número de agentes, en particular de aquellos que son bases débiles y se encuentran preferentemente no ionizados al pH sanguíneo. Los pulmones también proporcionan una vía de eliminación para las sustancias volátiles. Los preparados destinados para inyección o infusión, son formas farmacéuticas que deben administrarse en el torrente sanguíneo, en los tejidos o en los órganos. Son soluciones, suspensiones o emulsiones; al administrar pequeñas cantidades (hasta 50 ml) del medicamento, se habla de inyección mientras que en el caso de cantidades mayores se trata de infusión.

La vía subcutánea de administración es empleada para fármacos que no son irritantes a los tejidos y no los necrosan. La absorción por ésta vía es lenta, sostenida y uniforme, así como los efectos obtenidos; de acuerdo a los vehículos puede retrasarse o acelerarse la absorción, por ejemplo, a menor solubilidad en el vehículo, menor absorción. El calor local aumenta la absorción por vaso dilatación al igual que la aplicación de masajes vigorosos, por el contrario el uso de vasoconstrictores retarda la absorción, la cual también puede disminuirse por medio del frío.

La vía de administración intramuscular es una vía muy usada, las soluciones acuosas se absorben fácilmente; las soluciones y suspensiones de fármacos en aceites inyectadas por vía intramuscular, se absorben muy lentamente y en grado uniforme. Los medicamentos como los preparados de depósitos de penicilina, se absorben también lentamente en el músculo, las sustancias irritantes que no se pueden administrar por vía subcutánea, se administran por vía intramuscular.

La vía intraperitoneal es un método muy utilizado en los laboratorios de investigación, y rara vez se usa en la clínica, ya que los riesgos de infección y de adherencia son grandes e impiden que su uso sea recomendado. Sin embargo ofrece una gran superficie de absorción desde la cual los compuestos pasan con rapidez a la circulación, principalmente

a través de la vena porta, en consecuencia las pérdidas debido al primer paso hepático son posibles.

Mediante la vía intravenosa de administración, los fármacos en solución acuosa pueden introducirse a la circulación directamente por una vena, los factores que dificultan la absorción de los fármacos no intervienen, y se obtiene la concentración deseada de un fármaco con una rapidez y exactitud que no son posibles de obtener por ninguna otra vía. Algunas soluciones irritantes e hipertónicas sólo pueden administrarse por la vena, pues la pared de los vasos sanguíneos es relativamente insensible y el medicamento, si se inyecta lentamente se diluye mucho en la sangre. Los fármacos preparados en un vehículo oleoso y los que precipitan o hemolizan los eritrocitos, no deben darse por ésta vía, por lo que si no está específicamente indicado, los fármacos no deben introducirse por ésta vía.

En ocasiones es necesario inyectar un fármaco en una arteria, para localizar su efecto en un órgano o tejido, la vía de administración es llamada **intraarterial**, es un método que se usa sobre todo en tumores localizados, deben emplearlo sólo personas experimentadas.

La barrera hematoencefálica y la barrera sangre-líquido cefalorraquídeo a menudo impiden o retardan la absorción de fármacos en el sistema nervioso central, en consecuencia, cuando se desean efectos locales rápidos, sobre las meninges o el eje cerebroespinal, como en la anestesia raquídea o en las infecciones agudas del sistema nervioso central, se utiliza la vía de administración llamada **intratecal o raquídea**, en la cual los fármacos son inyectados directamente en el espacio subaracnoideo espinal, atravesando a la dura madre.

En el caso en el cual no se atraviese a la dura madre y sólo se llegue al hueso de la médula espinal, la vía de administración es llamada **epidular**.

Entre las ventajas y desventajas de las administraciones enterales y parenternles se encuentran las siguientes:

Vía enteral: Entre las ventajas podemos mencionar que la vía oral además de ser el método más antiguo para administrar fármacos, es la vía más segura, cómoda y económica, es fácil de administrar y la absorción es segura la mayoría de las veces. Entre las desventajas podemos mencionar a la posibilidad de irritación gástrica con ciertos medicamentos, destrucción de algunos fármacos con los jugos digestivos, algunos fármacos son mal absorbidos en el tracto gastrointestinal, los efectos no son muy rápidos, no puede emplearse

ésta vía en caso de vómitos, ni en personas inconscientes o que no cooperan.

Vía parenteral: Con respecto a la vía parenteral podemos mencionar que la absorción es más rápida y más completa, se evita la posible destrucción del fármaco en el tubo digestivo, se puede emplear cuando la vía oral es imposible de usar, con ésta vía se preserva al estómago de la acción irritante de los fármacos, especialmente en el caso de lesiones previas, como úlceras. Con respecto a las desventajas, podemos decir que es una vía dolorosa, debe realizarse por otra persona, como enfermeras, médicos, etc., lo que encarece el tratamiento además de necesitar jeringas, agujas, etc. Los preparados y los instrumentos deben ser estériles, lo que incrementa su costo, existe la posibilidad de infección con formación de abscesos, producción de reacciones adversas serias, sobre todo con la vía intravenosa.

Además de la mucosa del conducto digestivo, muchos fármacos se absorben bien en otras mucosas del organismo. Algunos fármacos pasan a la circulación por las mucosas de la vagina, la forma farmacéutica utilizada son los llamados óvulos que son formas farmacéuticas generalmente ovoides o cónicas que contiene el o los principios activos disueltos o dispersos en una sustancia que funde a la temperatura del cuerpo, también son utilizadas las tabletas vaginales. Existen otros fármacos que se absorben a través de la conjuntiva, entre las formas farmacéuticas utilizadas se encuentran las gotas oftálmicas que son preparados líquidos que contienen principios activos disueltos, emulsionados o suspendidos, destinados para su uso sobre el ojo, contenidos generalmente en envase multidosis y que se dosifican por gotas, utilizan como vehículo agua o aceite. También podemos nombrar a las pomadas oftálmicas, las cuales son geles con deformabilidad plástica que se destinan a su uso sobre el ojo. Otros fármacos también pueden absorberse a través de las mucosas nasales y las del oído, la forma farmacéutica utilizada son las llamadas gotas nasales y óticas respectivamente, las cuales al igual que las gotas oftálmicas, son preparados líquidos que contienen principios activos disueltos, contenidos generalmente en envases multidosis, que se dosifican por gotas. En muchos casos se aplican medicamentos en esos sitios para tratamiento local, pero a veces se hace lo mismo para obtener efectos generales.

Los medicamentos líquidos usados en forma tópica sobre las encías, mucosa bucal y garganta, son llamados colutorios, los cuales generalmente son de consistencia semilíquida y para su aplicación se emplea un pincel de mango largo, un escobillón o un hisopo de algodón que se puede desechar o quemar luego de la aplicación.

Los fármacos también pueden absorberse por vía rectal empleando la forma farmacéutica de supositorios, ésta vía de administración, es conveniente en casos en los que el paciente vomita o está inconsciente, además el fármaco pasa en pequeña proporción por el hígado antes de llegar a la circulación general, evitando así el efecto del primer paso.

Entre otros sitios de administración enterales, en los cuales la absorción se lleva a cabo en zonas distintas a la de la mucosa intestinal, se encuentra la mucosa respiratoria, cuya forma farmacéutica utilizada son los aerosoles. Los fármacos gaseosos y volátiles inhalados se absorben por el endotelio pulmonar o las mucosas de las vías respiratorias, y así llegan a la circulación con rapidez. Las soluciones de los fármacos pulverizadas producen pequeñas gotitas en el aire aspirables con el aire inhalado. éste método tiene la ventaja de que la absorción es instantánea y si hay un padecimiento pulmonar, se puede aplicar el fármaco en el sitio de la lesión. Así se administra la adrenalina en el tratamiento del asma bronquial, las principales desventajas son la incapacidad de regular la dosis, lo incomodo del procedimiento y el hecho de que muchos medicamentos gaseosos y volátiles irritan el endotelio pulmonar. Los inhaladores son dispositivos en cuyo interior se encuentran los llamados inhalantes, los cuales son fármacos o combinación de fármacos, los cuales en virtud de su alta presión o tensión de vapor pueden ser transportados por una corriente de aire a los conductos nasales en donde ejercen su acción terapéutica. Funcionan insertándolos en la nariz y cuando el paciente aspira, el aire pasa a través del dispositivo y transporta al fármaco volatilizado hacia los conductos nasales y de ahí a las vías respiratorias. Por otra parte se encuentran los nebulizadores, los cuales forzan la división de soluciones o la dispersión de polvos, dando lugar a la forma fluidizada de estos, es decir que dan lugar a la formación de niebla. Estos dispositivos son llamados también atomizadores o pulverizadores. Es importante que el paciente reciba el tamaño de partícula adecuado o globulito porque él mismo condiciona el nivel del árbol bronquial al que actuará. Un tamaño de partícula próximo a 30 micras alcanzará la tráquea, de 30 a 10 micras los bronquiolos terminales, de 10 a 3 micras los conductos alveolares y de 3 a 1 micra los sacos alveolares, si son menores de éste último tamaño, es probable que más del 50 % del principio activo no se deposite en ninguna parte y se elimine sin actuar.

Pocos fármacos penetran la piel intacta y su absorción es proporcional a su solubilidad en los lípidos, la absorción puede favorecerse mezclando los principios activos con sustancias grasas y friccionándolas en la piel. Las formas posológicas tópicas, constan por lo común, de uno o varios principios activos, contenidos en un excipiente líquido o pastoso. Entre las formas farmacéuticas que se utilizan para aplicar sobre la piel se encuentran:

Aerosoles: Que son preparaciones envasadas a presión, para su aplicación, se les libera a través de una válvula con un orificio pequeño, que proporciona una niebla fina de líquido, semilíquido o sólido, la que se dirige sobre la superficie epidérmica a tratar.

Lociones: Son dispersiones líquidas con sólidos finamente divididos, mantenido en suspensión con ayuda de tensoactivos y espesantes. En ocasiones son emulsiones del tipo aceite/agua. Las lociones tiene tendencia a decantarse o a estratificarse, por lo que el marbete recomendará la agitación previa al uso, se aplican por frotamiento o vertiéndolas sobre la piel y lavando.

Linimentos: Son variables de las lociones, son soluciones o dispersiones de fármacos en aceite, soluciones alcobólicas de jabón o bien emulsiones, se aplican por frotamiento o masaje.

Geles y jaleas: Son formas farmacéuticas de consistencia semirígida, generalmente sin agentes grasos, destinados a aplicarse sobre membranas mucosas, son lavables, es decir, que se eliminan con facilidad, casi siempre son transparentes y a veces trishcidos. Requieren generalmente el agregado de conservadores sobre todo antifúngicos, no penetran la piel, por lo que se usan para una acción de superficie.

Glicerolados: Poseen las mismas características reológicas de los geles y las jaleas, difieren en su constitución, integrada en éste caso por un poliol, glicerol o semejante, agua y un material coloidógeno, en general, almidón, derivados de amilosa, etc., pueden ser simples usados como protectores y emolientes, o bien medicados.

Cremas dérmicas: Son sistemas semisólidos formados por una emulsión, sea ésta de agua /aceite o bien aceite/agua. Son de consistencia blanda. Se aplican por masaje, fluyen con facilidad y de manera uniforme.

Pomadas: El nombre es aplicable a toda forma tópica semisólida, sin embargo, desde el punto de vista terapéutico, se consideran genuinas pomadas las preparaciones semisólidas con características de flujo plástico. Tienen una tensión de fluencia definida, si la fuerza de incción o masaje aumenta, por encima de ella, la resistencia al flujo disminuye, es un sistema que fluye con dificultad, su composición fundamental es de materiales hidrófobos puros o bien con aditamentos para hacerlos eventuales aceptores de agua. incluso algunos tienen agua

en emulsiones ya sea agua/aceite o bien aceite/agua que es el caso menos frecuente, y que acerca a éste tipo de pomadas aceite/agua a las cremas siendo la diferencia la mayor fluidez de las cremas.

Ungüentos: Son pomadas que fluyen con facilidad y no son sistemas emulsionados.

Pastas dérmicas: Son pomadas de mucha consistencia y bajo flujo. Contienen además de los componentes habituales una proporción importante de polvos insolubles, casi siempre hidrófilos (óxido de zinc, almidón, caolín, etc.). Su cualidad reológica particular, es la de ser de flujo dilatante, de modo que al aumentar la fuerza de aplicación, aumenta la resistencia que ofrecen. Por la presencia de sólidos insolubles se emplean para lesiones que tengan tendencia a la exudación, formación de costras, etc.

Polvos dérmicos: Son formas farmacéuticas sólidas de molienda muy fina, destinados a espolvorearse sobre la piel.

Existen medicamentos a los cuales se les ha llamado **transdérmicos**(9), debido a que la ruta empleada para la administración del fármaco, es la transdérmica, la cual ofrece varias ventajas sobre otros métodos de liberación, ya que en algunos casos, la liberación oral del fármaco, puede ser contra indicada o el fármaco se absorbe pobremente por ésta vía, también ofrece ventajas en el caso en que la concentración del fármaco se ve afectada por el efecto del primer paso. La piel proporciona una gran área superficial para la difusión del fármaco. Por debajo de la barrera del estrato córneo, hay una extensa capa de capilares, los fármacos absorbidos, no son expuestos al efecto degradativo de enzimas. El ejemplo más relevante de fármaco que ha sido administrado por ésta vía es la nitroglicerina, la cual también se ha administrado por vía sublingual.

CAPITULO IV

RECTO Y ABSORCION RECTAL

CAPITULO IV

RECTO Y ABSORCIÓN RECTAL DE LOS FARMACOS:

forma en que se ingieren, no pueden llegar a las células (porque no pueden atravesar la mucosa intestinal y llegar a la sangre), no podrían ser usados por las células aún cuando llegaran a ellas. En consecuencia, deben modificarse en lo que se refiere a composición química y estado físico. Este fenómeno de modificar la composición química y física de los alimentos para que puedan ser absorbidos y utilizados por las células de la economía se llama digestión y es la función del aparato digestivo. Los órganos principales del aparato digestivo (23), forman un tubo que se extiende a todo lo largo de las cavidades ventrales del cuerpo (ver figura 1). Está abierto en ambos extremos. Este tubo suele llamarse aparato alimentario o aparato gastrointestinal. Está formado por los siguientes órganos: boca, faringe, esófago, estómago e intestino. Hay varios órganos accesorios situados en los digestivos principales o que desembocan en los mismos; son glándulas salivales, dientes, hígado, vesícula biliar, páncreas y apéndice. El conducto alimentario es un tubo, cuyas paredes están compuestas de cuatro capas de tejido; a saber: revestimiento mucoso, túnica submucosa de tejido conectivo por la cual cursan los vasos sanguíneos principales, túnica muscular y túnica fibroserosa. En el tubo digestivo hay varios tipos de glándulas que proporcionan secreciones diferentes. En el intestino grueso la secreción es el moco; la secreción depende sobre todo de estímulos táctiles directos de las células calciformes superficiales, y tal vez de reflejos nerviosos locales que interesen las criptas de Lieberkühn. El moco del intestino grueso evita escoriaciones de la mucosa; pero, además sus características pegajosas aseguran la cohesión del bolo fecal, además, protege la mucosa contra la actividad bacteriana intensa que existe en el seno de la masa fecal, y por su alcalinidad (pH de 8.0) protege contra los ácidos formados en la misma (23).

Refiriéndonos a las divisiones del intestino grueso (ver figura 2)(16), a los primeros 5 a 8 centímetros iniciales de éste se les denomina ciego, ésta porción está situada en la fosa iliaca derecha. Como su nombre lo sugiere, el apéndice vermiforme, parece un gran gusano, tanto por su tamaño como por su forma. La longitud aproximada de éste tubo cerrado es de 8 a 10 centímetros y se extiende desde la porción más inferior del ciego. La estructura de las

paredes apendiculares es semejante a la del resto del intestino. Su cubierta de mucosa puede inflamarse y producir un trastorno que recibe el nombre de apendicitis.

La siguiente porción anatómica es el colon, se divide en las porciones ascendente, transversal, descendente y sigmoidea :

1.- El colon ascendente tiene dirección vertical del lado derecho del abdomen y llega hasta el borde inferior del hígado. El ileon desemboca en el intestino grueso en la unión del ciego y el colon ascendente; la zona de desembocadura tiene forma semejante a una letra T. La válvula ileocecal permite que pase material desde el ileon hasta la siguiente porción del intestino delgado, pero no en dirección opuesta.

2.- El colon transversal pasa en sentido horizontal a través del abdomen, por debajo del hígado, estómago y bazo. Esta parte del colon está por encima del intestino delgado. Se extiende desde el ángulo hepático hasta el ángulo esplénico, dos puntos en los cuales el colon se dobla sobre sí mismo para formar ángulos de 90 grados.

3.- El colon descendente tiene dirección vertical del lado izquierdo del abdomen, y se extiende desde un sitio por abajo del estómago hasta el nivel de la cresta iliaca.

4.- El colon sigmoideo es la porción del intestino grueso que desciende por debajo de la cresta iliaca; describe una curva en forma de S; la porción inferior de la curva, que se une al recto, se inclina hacia la izquierda.

El recto es el segmento terminal del aparato digestivo. Presenta dos curvaturas, una superior, cóncava, hacia adelante y otra inferior, cóncava hacia atrás. Se distinguen dos segmentos: uno superior o pelviano y otro inferior perineal o anal. El segmento pelviano se ensancha para formar la ampollita rectal que puede adquirir dimensiones considerables por la acumulación de materia fecal. La longitud total del recto en el adulto es de 15 a 19 cm por término medio. De los que 12 a 14 cm constituyen el segmento pelviano y aproximadamente 6 cm el segmento perineal. El ano, parte terminal del recto, responde a los esfínteres interno y externo. La estructura del recto es parecida a la del colon (de hecho no existe ningún límite definido entre estos dos órganos).

Del exterior al interior se encuentran cuatro capas (16):

- Una túnica serosa peritoneal.
- Una túnica muscular con una capa superficial de fibras longitudinales y una capa profunda de fibras circulares.
- Una túnica submucosa que contiene el plexo venoso hemorroidal.
- Una túnica mucosa que presenta los caracteres generales de la del intestino grueso, pero se distingue por algunas particularidades. Sobre la superficie interna del recto vacío se encuentran repliegues mucosos longitudinales, que desaparecen cuando el órgano se distiende. El recto pelviano presenta repliegues permanentes en forma de media luna: son las válvulas rectales (llamadas de Houston) que forman pliegues transversales. Esta mucosa está formada por una sola capa de células epiteliales cilíndricas, caracterizada, a diferencia del intestino, por la ausencia de vellosidades.

El segmento perineal del recto posee las columnas y las válvulas de Morgani, que forman relieves longitudinales en forma de "nidos de palomas". La mucosa rectal cambia con la edad por incorporación de pigmentos y su espesor varía por incorporación de tejido conjuntivo o por atrofia.

El recto está irrigado por tres tipos de venas hemorroidales (ver figura 3)(16)(17):

- Las venas hemorroidales superiores que se reúnen en la vena mesentérica inferior, la cual se vacía en la vena porta, conduciendo directamente la sangre hacia el hígado.
- Las venas hemorroidales medias e inferiores que llegan a la vena cava inferior mediante las venas ilíacas internas, llevando directamente la sangre a la circulación general (evitando así al hígado).

Esta red de venas nace a partir de un plexo submucoso común: el plexo hemorroidal, que forma una importante anastomosis entre las venas porta y cava, de tal manera que es difícil saber por qué vía serán arrastrados los principios activos que habrán alcanzado, después del paso por la mucosa, ésta corriente sanguínea. El curso de las venas determina el camino que un fármaco seguirá en el organismo. Cual de las circulaciones sea alcanzada por el fármaco aplicado, depende del lugar de liberación de éste en el recto.

La red linfática también comprende tres grupos de canales (16)(17):

- Los canales inferiores que van desde el ano hasta los ganglios inguinales superficiales.

- Los canales medios que siguen los vasos hemorroidales medios y terminan en un ganglio hipogástrico.

- Los canales superiores que drenan especialmente la linfa de la ampolla rectal y de la parte superior del recto y terminan en el ganglio de la cadena mesentérica inferior. Se cree que la vascularización es más importante en la mujer, por el hecho de que numerosos fármacos se absorben más rápidamente en la mujer que en el hombre.

En cuanto a su inervación (16), el recto está inervado por:

- Los plexos hemorroidales superiores.

- Los plexos hemorroidales que nacen de los plexos hipogástricos.

- El nervio hemorroidal o anal que es una rama del plexo sacro.

El recto tiene una función mecánica doble. Sirve de depósito a la materia fecal y para la expulsión de ésta en el momento de la defecación. La mucosa rectal posee unas propiedades de absorción no despreciables, que se aprovechan en la terapéutica con supositorios y lavativas nutritivas.

Según Ravaud haciendo estudios sobre la absorción de los principios activos incluidos en los supositorios, el recto ofrece tres vías de absorción (16) :

- La vía venosa directa.

- La vía linfática.

- La vía venosa indirecta, por el hígado.

Ravaud admite que el supositorio permanece en la región anal; por éste motivo, los principios activos sólo son transportados por las dos primeras vías, evitando así, la barrera hepática. Sólo entran en juego las venas inferiores y medias que conducen al principio activo mediante la vena ilíaca a la vena cava inferior. Esta disposición anatómica explica el hecho de que ciertos fármacos, que son metabolizados por el hígado, sean más activos por vía rectal que por vía oral. Años más tarde, Bucher, realiza un trabajo en ratas, utilizando supositorios de fosfato de sodio radioactivo y encuentra, según la situación del supositorio en el recto, un 75 % de la radioactividad en la circulación general y un 25 % en la vena porta, o un 50 % en las dos vías. Este hecho demuestra que

la barrera hepática no se evita totalmente. Los canales linfáticos juegan también un papel importante y, a través del canal torácico, conducen a la vena subclavia izquierda. Según Fabre y Regnier ésta vía sólo tiene significado para fármacos liposolubles. En general se considera que el recto está totalmente vacío salvo en el momento de la defecación. Sin embargo no debe excluirse la posibilidad de que existe una cierta cantidad de materia fecal en periodos de reposo del recto. Además de estas pequeñas cantidades de materia fecal, la ampolla rectal contiene una pequeña cantidad de agua (de 3-5 ml según algunos autores) que contiene en solución sustancias mucosas del tipo "mucina"(14).

Se considera que el pH del líquido rectal, es próximo a la neutralidad, del orden de 7.2 a 7.4. El poder regulador del líquido rectal es insignificante puesto que más bien su pH está en función de la naturaleza de las sustancias, y en particular, de los principios activos administrados.

La liberación del principio activo en el recto, no puede ocurrir hasta que el supositorio se haya fundido o disuelto. Si el supositorio se funde en el tramo inferior del recto, los fármacos ganan principalmente la circulación mayor, directamente a través de la gran vena cava. Si la liberación ocurre en el tramo superior del recto, los fármacos son conducidos al hígado a través de la vena porta. Es posible una rápida e intensiva absorción del principio activo si el supositorio se funde o disuelve en pocos minutos en el tramo inferior del recto. Según lo anterior, un principio activo, sólo puede ser absorbido después de su liberación, disolución y difusión en el líquido rectal. El conjunto de estos procesos, puede englobarse bajo el término de "cinética de liberación o de disposición" y los fenómenos de absorción bajo el término de "cinética de absorción"(14)(16).

Estas dos cinéticas están íntimamente relacionadas, además de estar bajo la influencia de numerosos factores.

La cinética de liberación comprende dos etapas principales:

1º.- La destrucción de la forma farmacéutica la cual está en función del excipiente que la compone. La temperatura rectal es cercana a los 37 ° C por lo que se estima que la masa debe fundir a una temperatura comprendida entre los 32.6 ° C y los 37 ° C, la temperatura óptima es de 36.5 ° C. Previo a la fusión, la masa sufre un reblandecimiento y licuefacción del supositorio, que permiten que el medicamento se extienda por la ampolla rectal, con lo que se favorece la liberación del principio activo. Mientras más elevado sea

el punto de fusión del excipiente, aparecen más tardíamente los efectos farmacológicos deseados y estos simplemente no aparecen cuando el punto de fusión del excipiente se encuentra entre 42 ° C a 43 ° C (16).

Sea cual sea el excipiente utilizado, éste se convierte después de su fusión, en una masa más o menos viscosa que forma una película en la superficie de la mucosa y a partir de ésta película, el principio activo difunde hacia el medio rectal. Las características que presente la película formada, dependerá de las propiedades físicas de los excipientes, de tal manera que la consistencia de la película, dependerá de la dureza de la masa, una masa semiblanda se extenderá más fácilmente que una dura, sin embargo, éste factor es despreciable si la masa posee un punto de fusión claramente inferior a 37 ° C. Por otra parte, la viscosidad del excipiente fundido, influye en la velocidad de liberación del fármaco, pues a mayor viscosidad menor velocidad de liberación. La capacidad de extensión de la película está en función inversa con la viscosidad, pues mientras más viscoso sea un excipiente, menor será su capacidad de extensión, es posible aumentar esta capacidad de extensión adicionando agentes tensoactivos en la formulación.

2°.- Transferencia del principio activo a los líquidos del recto. Esta etapa de la cinética de liberación se refiere a la transferencia del principio activo a partir de una película de excipiente, fundido o disuelto, extendida sobre la mucosa rectal (paso limitante), hacia los líquidos del recto, la cual está en función no sólo de las propiedades de la película formada, sino también de su estado en el supositorio y de ciertas características fisicoquímicas propias del principio activo, entre las que se encuentran:

- El estado del principio activo en el supositorio: Es sabido que los principios activos contenidos en los supositorios, pueden encontrarse disueltos o en suspensión. Estudios realizados, han demostrado que un principio activo disuelto en el excipiente, se libera mucho más lentamente que uno que se encuentra en suspensión, de acuerdo a lo anterior, podemos decir que lo ideal sería utilizar una base lipofílica para un principio activo hidrófilo, sin embargo la utilización de una base hidrofílica para un principio activo lipófilo no resulta indispensable pues la liberación del principio activo en éste caso, resulta más lenta que a partir de excipientes grasos.
- Solubilidad del principio activo: Los principios activos que son muy liposolubles y que se encuentran en pequeñas cantidades, tienen poca tendencia a difundir hacia el líquido rectal, por otra parte los fármacos poco liposolubles que se encuentran presentes

en concentraciones próximas a las de saturación, difunden fácilmente hacia el líquido rectal.

- Coeficiente de partición del fármaco entre la base grasa y el fluido rectal: Los principios activos liposolubles se disuelven primero en la base grasa antes de pasar a la interfase película-líquido rectal por difusión simple. Por otra parte los principios activos hidrosolubles deben ser transportados a la interfase película-líquido rectal por diversos mecanismos de transporte (ejemplo: sedimentación). Llegando a esta interfase, el fármaco puede ser mojado por la fase acuosa y ser liberado de la fase grasa por disolución (14)(16).

- Tamaño de las partículas del principio activo: Partículas muy pequeñas provocan un aumento en la viscosidad de la masa fundida, provocando una reducción en la velocidad en que se efectúan las etapas siguientes. Se ha demostrado que existe una buena absorción del principio activo con tamaños de partículas comprendidos entre 50 y 100 micras, y una mala absorción con partículas comprendidas entre 300 y 420 micras. Lo anterior debido a que los cristales pequeños se extienden mejor y son solubilizados más rápidamente en los líquidos del recto además de que pueden abandonar la fase grasa con mayor velocidad (14).

Una vez que el principio activo se ha disuelto, difunde hacia la membrana biológica, a la cual debe de atravesar para llegar así a la circulación general, o bien la impregnará para ejercer así su acción local.

Por otra parte existen factores que influyen en la cinética de absorción de un fármaco por vía rectal entre los cuales podemos destacar a:

- La localización del supositorio después de su administración: Si el principio activo se libera en la parte superior de la ampolla rectal, éste sufrirá el efecto del primer paso.

- Duración de la retención del supositorio en el recto: Resulta obvio pensar que si por alguna razón el sujeto llegara a rechazar el supositorio, la cantidad total absorbida del principio activo es menor.

- El pH del líquido rectal: En condiciones normales, la absorción rectal se realiza mediante un mecanismo de transporte pasivo, que depende del coeficiente de reparto aceite/agua del fármaco, del pKa del principio activo y del pH del medio que baña a las membranas. La absorción rectal depende, por lo tanto, del grado de ionización del fármaco (se absorbe el fármaco que no se encuentra ionizado). El poder regulador del líquido rectal es muy pequeño y fácilmente modificado por adición de sustancias reguladoras apropiadas, en la preparación de los supositorios con lo que se puede favorecer y aumentar la absorción de numerosos fármacos (14)(16).

- Concentración del principio activo en el líquido rectal: La difusión pasiva es el principal mecanismo de transporte a través de las membranas, por lo que la velocidad de difusión depende directamente del gradiente de concentración del principio activo en el líquido rectal. A mayor concentración, mayor velocidad de absorción. Cabe mencionar que la absorción de dosis pequeñas es más completa y la de dosis altas es más prolongada. La concentración del fármaco en el líquido rectal está en función de su solubilidad y de su velocidad de disolución en este medio, así como también del estado del principio activo (sal, tamaño de los cristales, estado cristalino, etc.).

Por otra parte existen factores fisiopatológicos capaces de influir en la absorción rectal; un sujeto con fiebre presenta una mayor absorción del principio activo, por el contrario, los individuos que presentan problemas en el tránsito gastrointestinal con diarreas, no deben ser tratados con una terapia rectal sistémica (7). Lo mismo ocurre por otra parte, con los sujetos que sufren hemorroides pues en este caso la aplicación de supositorios sería para ejercer una acción local. Entre las patologías más frecuentes en el recto, se encuentra la formación de abscesos, como consecuencia de infecciones causadas por el paso de gérmenes del canal del ano y del recto, hacia los tejidos circunvecinos, estos abscesos dejan como consecuencia trayectos fistulosos que hacen persistir la infección crónicamente (18). El dolor es el síntoma principal, éste es continuo y rápidamente progresivo hasta el desarrollo completo del absceso. La fiebre es de poca cuantía o no existe. En algunos casos estos abscesos requieren de una abertura externa dando origen a la formación de una fistula, las cuales comprenden el 85 % de todas las infecciones del periné. El síntoma principal de las fistulas es la salida continua o intermitente de secreción purulenta por el o los orificios secundarios o externos. El cierre transitorio de un trayecto fistuloso puede ocasionar la formación de nuevos abscesos.

Otra patología que puede presentarse y hacer imposible la absorción rectal mediante la aplicación de supositorios es la incontinencia anal, entendiéndose como continencia anal a la habilidad de efectuar la defecación a voluntad. El acto es un fenómeno en el que participan una serie de reflejos que precisan de la integridad anatómica y funcional del aparato esfinteriano y de su inervación (18).

También pueden presentarse fisuras anales, las cuales son úlceras situadas en el canal del ano, de evolución aguda o crónica. Este padecimiento se presenta por igual en ambos sexos y es más frecuente entre la tercera y quinta década de la vida, sin embargo, las fisuras de evolución aguda no son raras en los niños. El síntoma primordial es el dolor que se caracteriza por ser intenso, ardoroso, los pacientes lo describen como sensación de quemadura y directamente relacionado con la defecación. El sangrado es otro síntoma casi constante en la fisura anal. La sangre es de un rojo brillante, generalmente escasa y aparece en forma de frías sobre el bolo fecal o en el papel de aseo (18).

La enfermedad hemorroidaria es sin duda uno de los padecimientos más frecuentes de la especie humana. Al parecer la presencia de hemorroides está en relación directa con la edad y quizá un 50 % de los sujetos mayores de 50 años, las tengan en grado variable. El padecimiento es de 2 a 3 veces más frecuentes en hombres que en mujeres. El término deriva del adjetivo griego "haimorrhoides" que significa "flujo de sangre" y enfatiza así el síntoma más prominente en la mayoría de los casos, aunque esto no sea aplicable a un gran número de pacientes que no presentan hemorragia. Entre los síntomas se encuentran el dolor y el prurito, hay un aumento progresivo de volumen localizado en los márgenes del ano debido a la trombosis. La piel se toma de color violáceo y al tacto hay dolor intenso y consistencia dura. La trombosis puede reabsorberse y no dejar secuela y otras veces queda un colgajo cutáneo. Puede presentarse hemorragia por ruptura de las hemorroides internas. La trombosis es una complicación secundaria a la dificultad de retorno de la sangre de una hemorroide externa o al estrangulamiento de una hemorroide interna, con hipertonia del esfínter y congestión (18).

Prolapso es una voz que deriva del latín, significa caída de una viscera. El prolapso del recto se produce en grados diversos y con base en ello se clasifican en parcial y completo. En el prolapso parcial sólo se exterioriza la mucosa rectal y en el completo de primer grado, toda la pared de la viscera. Cuando la masa exteriorizada está formada además, por peritoneo y su contenido, el prolapso es completo y de segundo grado. El prolapso parcial más común es el que causa la enfermedad hemorroidaria. La

exteriorización de mucosa sin hemorroides constituye una rareza; se le ve en forma muy ocasional en niños. El prolapso completo se produce con el esfuerzo para evacuar o con otros que incrementan la presión intra-abdominal. Se considera que la causa principal de éste padecimiento es la hipotonía acentuada del esfínter anal (18).

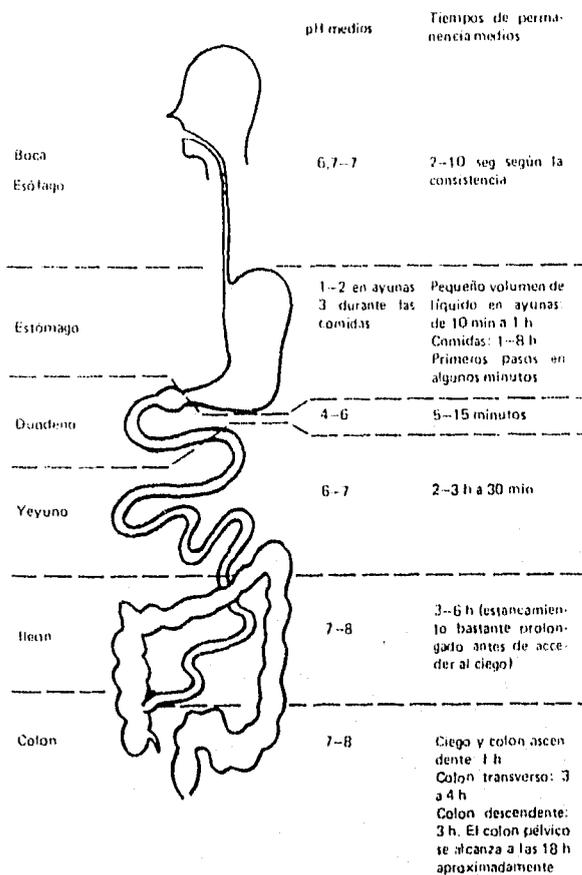


FIGURA 1: TIEMPO DE TRANSITO Y PH EN EL APARATO DIGESTIVO.

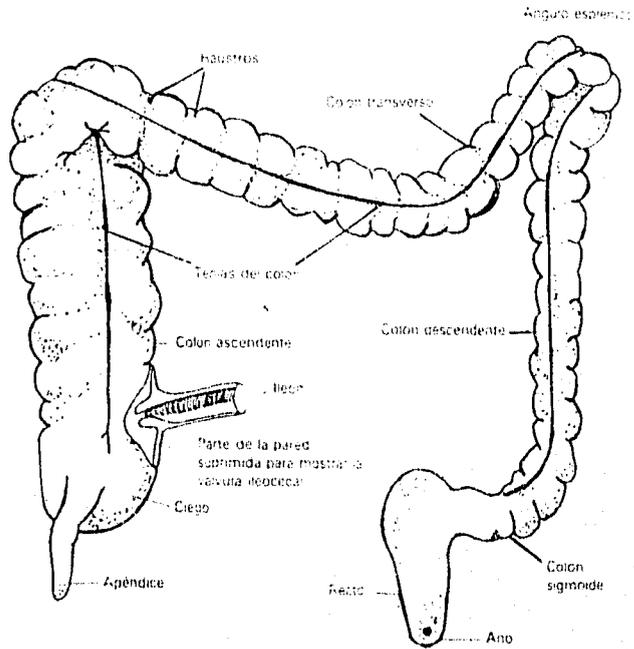


FIGURA 2: DIVISIONES DEL INTestino GRUESO.

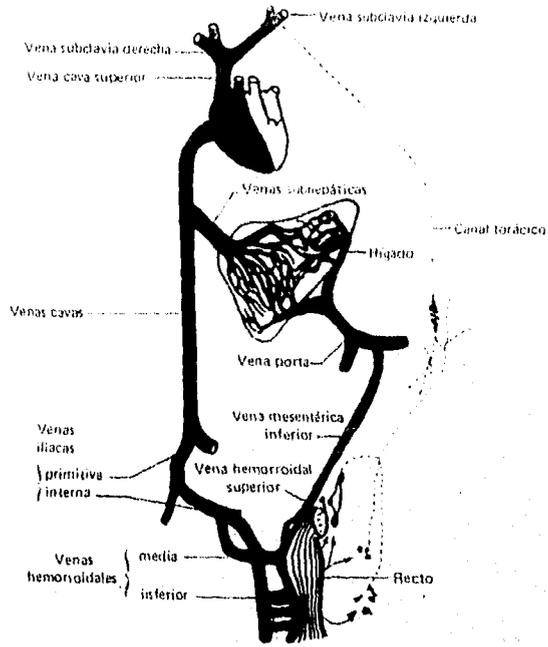


FIGURA 3.

CAPITULO V

SUPOSITORIOS

CAPITULO V

SUPOSITORIOS:

Las primeras referencias de esta forma farmacéutica muy generalizada en la actualidad datan de 4000 a 5000 años a. de J.C. En el comienzo se aplicaron para ejercer una acción local o para la evacuación del intestino. Los egipcios lo usaban para el tratamiento tópico de afecciones rectales, pero también para la acción general a fin de atenuar el dolor y para afecciones no localizadas en el recto. También fueron utilizados por los hebreos. En la india se administraban del tamaño de un dedo pulgar, para una acción tópica solamente. Hipócrates (460 a 377 años a. de J.C.) da indicaciones sobre ellos como un modo de administrar catárticos con base de jabón y miel. No está claro si los médicos de su época los administraron también para una acción general. Dioscórides, médico griego del siglo I, da en forma de supositorios semillas de adormidera y mandrágora para provocar sueño profundo. Más tarde Galeno aconseja supositorios evacuantes a base de jabón. En el mismo sentido los emplea Paracelso. Los excipientes utilizados por Galeno eran lana, seda, fibras de lino, cortadas en pequeños fragmentos que impregnaba con principios activos. También aconsejaba triturar tocino, cera de abejas, talco y jabón, con los principios activos, para luego extender la masa sobre fibras textiles. Tras abandonarse por un largo período, vuelven a usarse en forma incrementada los supositorios en el siglo XIX a raíz del empleo de la manteca de cacao que se haya muy apropiada para su elaboración. En la misma época aparecen los primeros moldes de madera. Hacia 1880 aparecen los primeros moldes metálicos y es a partir de entonces cuando se encuentra justificado el empleo de esta vía para la administración de fármacos de acción general (17).

El término supositorio incluye preparaciones sólidas para introducir en cualquier orificio del cuerpo excepto la boca; desde un punto de vista más restringido, sólo serían supositorios las formas sólidas que se insertan en vagina o recto. Según el diccionario de términos médicos de Salvat se define como supositorio, a la forma farmacéutica sólida, a base de una sustancia fusible por el calor natural del cuerpo, destinada a ser introducida en una cavidad natural, vagina, recto, uretra. En la mayor parte de Europa y de los países Latinoamericanos, se definen como preparaciones rígidas o semirrígidas que se obtienen por colado o compresión en moldes apropiados para obtener una forma fácil de introducir en el recto, donde debe fundirse disolverse o disgregarse a su temperatura natural. Según la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (1), los supositorios son preparaciones

sólidas a temperatura ambiente que contienen el o los principios activos y aditivos; de forma cónica, cilíndrica o de bala; destinadas a introducirse en el recto o uretra; se funden, ablandan o disuelven a temperatura corporal. Normalmente son administrados como una dosis única para acción local o absorción sistémica del medicamento.

Los supositorios proporcionan grandes ventajas sobre las formas farmacéuticas orales, sobre todo cuando el principio activo empleado posee sabor desagradable o cuando la misma provoca problemas gástricos, náuseas, vómitos o en los casos de personas que presentan problemas para tragar y por razones obvias, en todos los casos en que sea posible, la medicación inyectable es reemplazada por la rectal. En el caso en que se desee una acción rápida el supositorio no puede reemplazar a la inyección endovenosa, por el contrario cuando la vía parenteral puede provocar una acción demasiado rápida o cuando la vía oral es mal soportada o el principio activo se ve afectado por los jugos gástricos, entonces es muy recomendable la vía rectal. Por otra parte, no son aconsejables los supositorios, cuando existen lesiones del recto, debido a que en éste caso, la mucosa pierde selectividad y entonces podrían ser absorbidos hasta algunos de los excipientes de la formulación; tampoco es recomendable su uso para lograr una acción generalizada en lactantes, debido a que la mucosa es muy sensible y el fármaco podría absorberse masivamente. La eficacia de un supositorio dependerá de que éste sea retenido esto se logra al darle las condiciones necesarias. Se debe evitar que por fusión proximal al esfínter, la masa se derrame en el exterior y que también como consecuencia de la contracción de dicho esfínter anal, el supositorio sea expulsado. El primer inconveniente se puede evitar, al seleccionar la base correcta en la formulación; el segundo, se evita dándole forma de torpedo al supositorio, de modo que la parte más ancha se encuentre a un cuarto del extremo, disminuyéndose gradualmente el diámetro; de éste modo, la contracción rectal, hace ascender al supositorio evitando su expulsión. El peso de los supositorios suele ser de 0.50 g para los lactantes, de 1 g para niños y de 2 a 3 g para adultos.

Conociendo la anatomía del recto y las formas de distribución de un principio activo en el organismo a partir del recto, los supositorios se clasifican en tres grupos (16):

- 1.- Supositorios de acción mecánica.
- 2.- Supositorios de acción tópica local.
- 3.- Supositorios de acción sistémica.

Los supositorios de acción mecánica son aquellos cuyo excipiente actúa sin que exista una absorción marcada como el caso de los supositorios de glicerina o manteca de cacao pura, las cuales son utilizados como laxantes, estos supositorios actúan por vía mecánica excitando al intestino por vía refleja, lo anterior puede considerarse como el origen

del empleo de los supositorios (p. ej. supositorios de jabón o los confeccionados con tallos de coles). La acción de contacto de estos supositorios inicia el reflejo de la defecación.

Entre los supositorios de acción tópica local se incluyen los supositorios antihemorroidales como por ejemplo los de ratania de la Farmacopea Francesa o los de tainio en la Farmacopea Británica, ambas sustancias actúan gracias a sus propiedades astringentes. Incorporadas a diversos excipientes también pueden encontrarse agentes vasos constrictores o hemostáticos (p. ej. preparaciones de Hamamelis o de Castaño de Indias). Los supositorios de B-nafтол que se emplean contra los oxuros también actúan, en parte, de una manera local.

Por otra parte los supositorios de acción sistémica, contienen sustancias destinadas a ser absorbidas y cuya acción se manifiesta en regiones del organismo alejadas del recto. Pueden ser divididos en dos grupos (16):

- Supositorios nutritivos.
 - Supositorios medicamentosos.
- Supositorios nutritivos: Son utilizados durante el transcurso de ciertas enfermedades en las cuales el sistema gastrointestinal es incapaz de asimilar los alimentos. Se recurre entonces a la alimentación rectal. Aunque el recto puede absorber ciertas sustancias nutritivas, es incapaz de digerir por ello sólo podrán administrarse por esta vía alimentos directamente asimilables como las peptonas.
- Supositorios medicamentosos: Contienen principios activos destinados a ser absorbidos, los cuales poseen acción general o sólo local.

- Existe otra manera de clasificar a los supositorios, la cual se basa en el estado de distribución del principio activo en la base, es decir, se clasifican en base a su estructura interna, de tal manera que podemos tener las siguientes divisiones (21):

- Supositorios de solución.
- Supositorios de emulsión.
- Supositorios de suspensión.

Se obtienen supositorios de solución cuando el principio activo es soluble en la base, el supositorio aparece entonces como una solución solidificada. La mayor parte de los activos son solubles en pequeña proporción en las base lipofílicas. Los supositorios de solución no presentan condiciones de absorción favorables, por lo que su preparación no posee por tanto un gran significado.

Los supositorios de emulsión se obtienen al incorporar un activo líquido en una base lipofílica, el cual no es soluble en ésta, el supositorio aparece entonces como una emulsión

solidificada. Los supositorios de emulsión tampoco muestran buenos resultados de absorción, su obtención es por tanto de baja importancia.

La mayor parte de los principios activos muestran una baja solubilidad en las bases lipofílicas, por lo que la mayor parte de los supositorios constituyen suspensiones solidificadas. En la preparación de supositorios de suspensión pueden presentarse dificultades especialmente en lo que se refiere a la distribución uniforme del principio activo en cada supositorio, así como en todos los supositorios del lote. El supositorio vaciado en primer lugar, suele poseer el menor contenido en principio activo y en último el mayor. Además frecuentemente la punta del supositorio posee una mayor riqueza en principio activo. De estos fenómenos hay que responsabilizar a la sedimentación de las partículas del principio activo en la masa en fusión. La exactitud de la dosificación solamente puede alcanzarse cuando la sedimentación de las partículas es baja en la masa fundida. La sedimentación de un sólido en un líquido se realiza según la ley de Stokes:

$$v = 2 / 9 r^2 (\delta_1 - \delta_2) / \eta \cdot g [\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}]$$

donde:

v = velocidad de sedimentación.

r = radio de la partícula de la fase dispersa.

δ_1 = densidad de la fase dispersa.

δ_2 = densidad del medio dispersante.

g = aceleración de la gravedad.

η = viscosidad dinámica.

De la fórmula se deduce que la velocidad de sedimentación es dependiente de:

- 1.- El tamaño de partícula del principio activo.
- 2.- La densidad del principio activo y la densidad de la base del supositorio.
- 3.- La viscosidad de la masa fundida.

De acuerdo a lo anterior se llega a determinadas exigencias para la obtención de supositorios de suspensión:

El radio de la partícula debe ser lo más pequeño posible, pues la velocidad de sedimentación crece con el cuadrado del radio medio de la partícula. Por lo anterior es conveniente la utilización de los principios activos finamente pulverizados. La densidad del principio activo y de la base del supositorio deben ser lo más cercanas posible; la masa fundida debe poseer una alta viscosidad en el momento del vaciado. Hasta el momento de la solidificación de la masa fundida, no termina la sedimentación de las partículas. Por ello es

muy favorable que el intervalo entre la temperatura de fusión de la masa y el punto de solidificación sea muy pequeño. La masa fundida debe ser agitada antes de vaciar cada supositorio, para que cada uno obtenga la cantidad de principio activo prescrita. Las sustancias incorporadas deben estar uniformemente repartidas en todos y cada uno de los supositorios, de esta manera se garantiza la exactitud de la dosificación. La lógica exigencia sobre la exactitud de la dosificación, ofrece en la fabricación de supositorios, grandes dificultades y obliga por tanto a poseer una técnica de trabajo adecuada y constante para cada tipo de supositorio. Los supositorios se prescriben y mezclan según su masa, pero se fabrican por vaciado según volumen. En esta técnica existen fuentes de error que deben evitarse tomando las medidas adecuadas. Durante el proceso de fabricación, existe una pérdida, debido a que parte de la masa permanece fijada a los aparatos, por lo que resulta pertinente un suplemento del 5 % para compensación de pérdidas durante la preparación de pequeñas cantidades y de un 2 a 3 % en la fabricación de un gran número de supositorios. Esta compensación debe hacerse tanto en el cálculo de las cantidades necesarias del medicamento como también en el de la base del supositorio. Para dicho cálculo, puede disponerse de dos métodos (21):

- 1.- Dosificación considerando la masa del supositorio.
- 2.- Dosificación considerando el volumen del supositorio.

1.- Dosificación por masa: Si los supositorios se preparan una vez sólo con la base y otra vez con el principio activo, la masa de ambos supositorios puede ser diferente. Una determinada masa de la base del supositorio, se ve desplazada por el principio activo. La relación de desplazamiento de ambos se expresa por el llamado factor de desplazamiento, el cual nos indica cuantos gramos de base de supositorio se desplazan por un gramo de medicamento. Los factores de desplazamiento para principios activos pueden obtenerse experimentalmente o por cálculo. Se deducen de la densidad de la base y de la densidad del principio activo:

$$F.D. = \text{Densidad de la masa} / \text{Densidad del principio activo.}$$

El factor de desplazamiento sirve solamente para una determinada base y para los correspondientes principios activos elaborados con una determinada forma cristalina o tamaño de partícula. El factor de desplazamiento debe determinarse por tanto para cada caso, si se ha de llegar a una exacta dosificación de los supositorios. Existen métodos más fáciles para el cálculo de la dosificación por masa:

Antes de la preparación propiamente dicha de los supositorios, se moldeará un supositorio de prueba, y se calculará la masa del supositorio terminado el cual deberá contener la dosificación deseada del principio activo. Del peso obtenido, se resta la cantidad de principio activo, obteniéndose así la masa de base para un supositorio, la cual se multiplicará por el número de supositorios que se desean fabricar, en éste caso al igual que en todos los que involucren la producción de supositorios a baja escala, debe ser adicionado un 5 % de exceso para compensar pérdidas.

2.- Dosificación volumétrica: Es posible alcanzar una exactitud en la dosificación de supositorios, tomando en cuenta el volumen como referencia para el cálculo de los componentes. El método consiste en colocar un número conocido de supositorios, los cuales contienen una masa deseada, en un recipiente de fundido adecuado, se los fonde y se marca borde superior del menisco. La ventaja de éste método consiste en que la marca en el recipiente de fundido es independiente de la base para supositorios utilizada y del principio activo, y sirve para el número de supositorios y molde determinados. El calibrado precisa realizarse sólo una vez. Un recipiente de fundido adecuado para éste método es el vaso termostatzado según König, el cual consiste en un recipiente de vidrio de doble pared. Lleva una escala para leer mejor el volumen necesario. La camisa del vaso se llena de agua y cuya temperatura puede controlarse mediante un pequeño termómetro. La varilla de vidrio perteneciente al vaso según König y que sirve para remover el medicamento, debe encontrarse en el recipiente durante el calibrado. El vaso precalentado a 35° C se llena con las sustancias activas finamente pulverizadas en las cuales, como en la base de supositorios hay que contar con una compensación del 5 % de pérdida. Con la base rallada y fundida en un baño de agua o de cualquier otro modo apropiado, se prepara una dilución concentrada, con base fundida se llena en pequeñas porciones hasta la división calculada. Los supositorios se vierten en el molde a la temperatura más baja posible. El peligro de una solidificación prematura de la masa en las paredes del vaso es muy pequeño debido a la camisa de agua. La ventaja de éste método es que permite una dosificación exacta con la técnica de trabajo correcta. Como consecuencia de las paredes uniformemente atemperadas, la masa en fusión puede vaciarse a la temperatura más baja posible, y consecuentemente con alta viscosidad, de tal manera que se garantiza una distribución de sustancia activa uniforme en todos los supositorios, en el supuesto de que la masa se homogeneice removiéndola antes del vaciado de cada supositorio. El vaso es adecuado para la preparación de hasta 25 supositorios.

La exactitud de dosificación de los supositorios, no es dependiente únicamente de que las cantidades de cada componente sean correctas, sino que será también influenciada por la velocidad de sedimentación de las partículas del principio activo.

La forma farmacéutica de supositorio ha adquirido un gran desarrollo en los últimos tiempos y la mayoría de los laboratorios se ven necesitados de incorporar a su lista de medicamentos, algunos con esta forma, de tal manera que los supositorios y sus formulaciones han sido muy estudiados. Los supositorios contienen junto a los principios activos, algunos coadyuvantes, los cuales se subdividen en bases de supositorios destinados a ser el componente que dé la forma al supositorio y otros coadyuvantes que se utilizan para evitar dificultades de fabricación, los cuales se adicionan a las masas de supositorios o para mejorar sus propiedades. El excipiente debe adaptarse al fin terapéutico por un lado, y a la producción industrial por el otro. De la elección del excipiente depende la eficacia del producto. La elección de los excipientes ha sido durante mucho tiempo guiada por consideraciones ajenas a la de la biodisponibilidad relativa del principio activo. La elección se realiza básicamente en función de los caracteres fisicoquímicos del principio activo:

1.- Si es hidrosoluble, es preferible incorporarlo en una base grasa, cuyo punto de fusión sea un grado inferior a la temperatura rectal.

2.- Si es poco soluble, es interesante utilizarlo en partículas muy pequeñas, modificar el pH del líquido rectal o incluso variar la constante dieléctrica del excipiente.

3.- Si es líquido, o si presenta un poder disolvente frente al excipiente, es útil seleccionar un excipiente cuya consistencia (para un excipiente hidrosoluble) o cuyo punto de fusión (para un excipiente graso) admita esta adición.

4.- Además si puede reaccionar con ciertos excipientes (u otros principios activos) para dar lugar a mezclas eutécticas cuyo punto de fusión disminuye mucho, necesita la utilización de masa de consistencia y de punto de fusión convenientes.

5.- Si presenta una cierta hidrofilia, o si está constituido por solutos acuosos o hidroglicerizados, es recomendable seleccionar un excipiente con suficiente poder emulsivo.

6.- Si su densidad es elevada, conviene elegir un excipiente de velocidad de solidificación rápida. La propia presentación del excipiente tiene, por último, un marcado efecto sobre su capacidad de extensión. En un trabajo reciente se ha demostrado que los excipientes grasos presentados en escamas, envejecen peor que las bolas o los bloques, lo que se traduce en una disminución de su capacidad de extensión. Esta primera

elección permite regular las velocidades de liberación y de absorción del principio activo a partir de la masa siendo esto de vital importancia para la obtención del efecto terapéutico deseado, ya que de ella dependerá que el supositorio realice un efecto local o un efecto sistémico, en el caso en que cada uno de ellos se desee.

Por otra parte cualquiera que sea la naturaleza química del excipiente, es deseable que éste reúna las siguientes condiciones:

- Fundir, dispersarse o solubilizarse en presencia de agua a la temperatura rectal.
- Si opera por fusión, el intervalo entre el punto de fusión y el de solidificación debe ser pequeño.
- Ser compatible con el principio o principios activos que integran la fórmula.
- Debe ser inocuo y tolerado y no ocasionar irritación a una mucosa sensible o inflamada.
- Liberar rápidamente los agentes terapéuticos incorporados a él.
- Contraerse lo suficiente al solidificar y no adherirse a los moldes.
- Poseer alta viscosidad a la temperatura de vaciado habitual.
- Mojar a los principios activos para conseguir una distribución uniforme de las partículas en la base fundida.
- Ser fácil de manipular.
- Poseer dureza y consistencia adecuadas.
- Poseer buena estabilidad.

La clasificación para los excipientes procede de la siguiente manera (17):

- Bases lipofílicas.
- Bases hidrofílicas.

Entre las bases lipofílicas podemos encontrar a:

1.- Excipientes a base de ésteres grasos, cuya acción depende de su fusión a la temperatura del cuerpo para que liberen al principio activo. Entre estos excipientes destacan la manteca de cacao, los aceites hidrogenados y los glicéridos semisintéticos.

Manteca de cacao: Desde su introducción en 1852, la manteca de cacao ha sido muy utilizada por poseer un gran número de los requerimientos con que debe cumplir

una base para supositorios, sin embargo es muy susceptible de enranciarse, fundirse en climas cálidos y modificar su punto de fusión por formación de eutécticos, además de contraerse muy poco al solidificar y por consecuencia de adherirse a los moldes, por lo anterior y por el hecho de presentar 3 formas polimórficas metaestables y una estable, las cuales hacen que su punto de fusión, considerado entre 34 ° y 36 ° C varíe; Con lo anterior en la actualidad se considera que la manteca de cacao se halla lejos de ser una buena base para supositorios, por lo que se ha intentado su modificación mediante el agregado de distintos agentes o directamente su reemplazo por otro excipiente más práctico. Se han sugerido agregados como cera o cearlins. La incorporación de oleato de calcio, esperma de ballena, colesterol, lecitina, lanolina, casi siempre dan buenos resultados tanto para agregar agua o soluciones, como para elevar el punto de fusión de la base, que puede bajar por agregado de algunos coadyuvantes o principios activos. La parafina, también es una buena opción para elevar el punto de fusión. La incorporación de agentes tensoactivos hidrofílicos, como el monoestearato de sorbitán polioxietilénico, al 5 a 10 % , aumenta significativamente el poder de absorción del agua. Las ceras suelen agregarse en porción de más del 3 %. Por lo general se utilizan más de una de estos agentes a la vez.

Aceites hidrogenados : Fueron muy estudiados durante la última guerra. El primero en introducirse en 1934 fue el aceite de maní hidrogenado, con distintos puntos de fusión entre 38 ° y 41 ° C. Se usaron para su hidrogenación aceites de coco y de palma. El primero contiene ácidos de cadena corta y el segundo también, con doble ligadura en forma de glicéridos. Sin embargo la mezcla de glicéridos con ácidos grasos de cadena corta, ocasiona muchos problemas de orden técnico, debido a la baja consistencia que presentan, además de resultar irritantes para la piel y mucosas. Al igual que en el caso de la manteca de cacao, se pueden efectuar modificaciones en el punto de fusión y permitir mayor incorporación de agua, por adición de algunas sustancias tales como cera, alcohol cetílico, y otros alcoholes de alto peso molecular, esperma de ballena, agentes tensoactivos aniónicos y no iónicos, etc. Los aceites hidrogenados no son muy usados en la actualidad, pero abrieron el camino a los glicéridos semisintéticos.

Glicéridos semisintéticos: Como se ha visto anteriormente, la hidrogenación de un aceite no basta para conferir las condiciones deseable a una base para supositorios. Los excipientes a base de glicéridos semisintéticos, se preparan saponificando aceites, incluso los de coco y palma, y por acidificación del medio, se obtienen los ácidos grasos. Estos se preparan por destilación fraccionada al vacío, constituyendo la cabeza los ácidos de

C₆ a C₁₀ y la cola los no saturados, generalmente de C₁₈ en adelante. Se aprovecha entonces para su reesterificación con glicerol el destilado intermedio constituido preponderantemente por los ácidos grasos saturados de 12, 14 y 16 átomos de carbono, pero que contiene también ácidos no saturados. Este conjunto se hidrogena catalíticamente y luego se reesterifica con glicerol para obtener tri, di y monoglicéridos semisintéticos. Con el procedimiento anterior se obtienen una gran variedad de productos, que se diferencian entre sí por sus diferentes puntos de fusión, plasticidad y poder emulsionante. El punto de solidificación suele ser 1 °C ó 2 °C inferior al de fusión. El índice de yodo de estos glicéridos sintéticos es bajo, lo que permite una mejor conservación. Estas bases ingresaron en los niveles oficiales en 1959. La viscosidad de algunas masas pueden variar por el agregado de distintos principios activos. La adición de un 2 % de monoestearato de aluminio, aumenta la viscosidad de las bases grasas y por toxitropía se mantiene la suspensión de diversos agentes.

Por bases **hidrofilicas** para supositorios se entiende en general, geles solubles en agua, que muestran consistencia sólida a temperatura ambiente. A temperatura más elevada licúan. Como materia prima se han utilizado :

- 1.- Excipientes a base de glicogelatina, que absorbe agua, se disuelve y libera así al principio activo.
- 2.- Excipiente a base de polímeros hidrosolubles o hidrodispersables como polietilenglicoles, sus derivados, y agentes tensoactivos.

Glicogelatinas: Los supositorios con bases de glicogelatina, se han utilizado muy especialmente para promover rápida evacuación, aunque pueden destinarse a otros fines por incorporación de distintos agentes medicamentosos. En general se usan cuando otras masas se tornan quebradizas por el agregado de ciertos principios activos. Estos supositorios se emplean especialmente para fármacos hidrosolubles e incorporación de extractos sólidos. Los supositorios con éste tipo de excipientes deben conservarse en lugar fresco y si han de almacenarse por mucho tiempo debe agregarse algún conservador microbiano. Para la preparación de supositorios se requieren concentraciones de 20 a 30 % de gelatina y con la disminución de glicerina. Tice y Moore estudiaron la conveniencia de reemplazar la glicerina por otros polialcoholes, entre ellos por propilenglicol. El sarbitol o manitol pueden ser empleados siempre que se acompañen de glicerina o propilenglicol. Si se emplean solos dan preparados muy duros.

También los propilenglicoles pueden emplearse reemplazando la parte proporcional de glicerina.

Polímeros hidrosolubles o hidrodispersables: Los polietilenglicoles (PEG) se estudiaron ampliamente como excipientes potenciales de supositorios. Son polímeros del etilenglicol, que se presentan en distinto estado físico, según su estructura y peso molecular. Se les designa también como polioxietilenglicoles, en ambos casos seguidos de una cifra que significa su peso molecular promedio, salvo PEG 1500, que es una mezcla de partes iguales de polietilenglicoles 300 y 1540. Los polímeros más bajos estarían constituidos de cadenas en zig-zag y a medida que aumenta el peso molecular, aumenta también hasta predominar la forma sinuosa. Son en general, masas solubles en agua, de alto punto de fusión 40 °C a 60 °C, lo que si bien constituye una ventaja para su empleo en países tropicales, requieren mayor temperatura para su fusión y esto puede no convenir a la estabilidad de algunos principios activos, por el motivo anterior, los supositorios con estas bases pueden ser almacenados a temperatura ambiente alta. Los polietilenglicoles presentan algunas incompatibilidades debidas en general a su función éter y también a sus impurezas (p. ej. incompatibilidad y precipitación con fenoles). Existen diversa mezclas de polietilenglicoles que se han preparado con el fin de mejorar sus propiedades físicas y químicas. Se han utilizado los tensoactivos utilizados ya sea en un 100 % de la base de supositorios o incorporándolos en un alto porcentaje a otras bases grasa o hidrofílicas. Con estos agentes , la liberación y, por lo tanto la absorción de los fármacos, puede ser acelerada o retardada. La aceleración es posible explicarse por la fijación de una cierta cantidad de fluido rectal y formación de una emulsión que aumenta el área interfacial, lo que permite una distribución más rápida entre las fases. El retardo se debería a un aumento de la solubilidad del fármaco en el excipiente con la consiguiente modificación del coeficiente de partición.

Existen otras clases de excipientes varios que contienen desintegrantes, gomas, mezclas efervescentes, gluten, etc. Otras masas para supositorios se hallan en el mercado, preparadas por la unión de dos alcoholes grasos de 10 a 18 átomos de carbono. La síntesis se realiza de modo tal que el carbono conteniendo la función alcohólica de uno se une al segundo carbono del otro. Por la ramificación de la molécula, estos productos tienen un punto de fusión más bajo que el de los respectivos alcoholes y si se hace variar la longitud de las cadenas, se obtienen productos de diferentes puntos de fusión. A veces a estos productos se adicionan agentes tensoactivos no iónicos que permiten la incorporación de principios activos disueltos en agua o alcohol. Este tipo de

base admite elevado porcentaje de agua o soluciones acuosas (más del 30 %) y también de agentes liposolubles o aceites (entre 30 y 40 %) así como esencias (más del 20 %). En el caso del agua, como la emulsión que se forma es del tipo agua en aceite, no debe temerse por la evaporación de esta ni la cristalización de los agentes incorporados.

En la fabricación de supositorios, pueden aparecer dificultades, eligiendo la base de supositorios adecuada, se pueden eliminar muchos problemas tecnológicos. Sin embargo existen sustancias auxiliares que se utilizan para eliminar aquellos problemas que aún pudieran presentarse, son llamadas coadyuvantes, las cuales pueden responder a las exigencias generales para todas las sustancias auxiliares:

- Indiferencia fisiológica.
- Indiferencia terapéutica.
- Compatibilidad.

Coadyuvantes que influyen en la viscosidad: Este tipo de coadyuvantes son adicionados con el fin de modificar la viscosidad y estabilizar así las propiedades físicas de los supositorios. Su trabajo consiste ya sea en aumentar el tiempo de sedimentación de las partículas del principio activo suspendido o en modificar el intervalo de fusión. Entre las sustancias utilizadas se encuentran: el estearato de magnesio (2-5 %), dióxido de silicio dispersado (aerosil) (0.5-3 %), monoestearato de glicerol (5 %), junto con parafina espesa (2- 5 %) y bentonita (5-15 %). Aunque estas sustancias logran elevar la viscosidad su utilización debe realizarse muy críticamente , pues pueden incrementar la fragilidad y la dureza, así como también modificar el intervalo de fusión de los supositorios, también se puede ver alterada la liberación de los principios activos. Aquellos principios activos que disminuyen el punto de fusión y los que se incluyen en la base en forma líquida o semisólida, pueden llevar a un ablandamiento de la masa de supositorios los cuales presentarían problemas en su utilización y almacenamiento, sin embargo estos problemas pueden ser eliminados por adición de estas sustancias que elevan la viscosidad y también con la adición de sustancias que poseen un punto de fusión mayor como las ceras.

Coadyuvantes Tensioactivos: Las propiedades emulsionantes de las bases para supositorios, se pueden ver mejoradas con la adición de sustancias tensioactivas como los tweens los cuales influyen en la liberación y la absorción pero también la homogeneidad de la sustancia activa, pues al disminuir la tensión superficial se hace posible que los

principios activos sean mojados de tal manera que las partículas puedan distribuirse uniformemente en la masa fundida, lográndose así una dosificación exacta y una liberación continua de principio activo. Los tensoactivos se caracterizan por su estructura anfófila, entendiéndose con esto que las sustancias presentan una parte hidrofílica y una hidrofóbica. La parte lipofílica del tensoactivo se disuelve en la fase oleosa y la hidrofílica en la fase acuosa. Lo anterior solo es posible en la interfase por lo que el tensoactivo se acumula en ella y disminuyen la tensión superficial. El mecanismo anterior representa el modo la forma en que actúan los agentes tensoactivos.

Colorantes: El coloreado de los supositorios tienen principalmente un motivo de seguridad. Con tonos de color diferenciables pueden evitarse confusiones en el envasado, en la expedición a los pacientes y en su utilización en las estaciones sanitarias. Se puede realizar una diferenciación de supositorios que contienen principios activos en diferentes dosificaciones. Por otra parte, durante el almacenamiento pueden aparecer coloraciones en algunos supositorios, si éste fenómeno, no altera la efectividad del medicamento (p.ej. supositorios de aminofenazona), puede enmascarse la coloración si los supositorios se han coloreado previamente. El coloreado de los supositorios debe ser uniforme, reproducible, además se exige buena estabilidad del color y autenticidad a la luz así como compatibilidad con el resto de los componentes de la formulación. Los colorantes utilizados pueden ser: Colorantes orgánicos naturales, soluciones de colorantes orgánicos artificiales y pigmentos.

Conservadores: los conservadores son sustancias que inhiben y limitan el crecimiento de microorganismos, tratando de obtenerse así una pureza microbiana del producto. Los conservadores deben poseer un amplio espectro de actividad bacteriostática y preferiblemente bactericida, su actividad debe continua y rápida, no debe ser alergénico, ni tóxico, ni irritante y debe ser compatible con el resto de los componentes de la formulación, debe poseer estabilidad química y física, además de ser fácil de adquirir y poseer un bajo costo.

Antioxidantes: Se entiende por antioxidante, toda sustancia capaz de inhibir la oxidación y que se puede agregar para esta finalidad a los productos farmacéuticos expuestos a deterioro por procesos oxidativos, como ranciedad en los aceites y grasas o inactivación de algunos principios activos en el ambiente de sus formas posológicas, estas sustancias al igual que los conservadores y colorantes, deben ser objeto de estudios previos, muy precisos, de compatibilidad con el principio activo.

CARACTERIZACIÓN DE LAS BASES:

Previo a la fabricación de los supositorios, tanto a la base utilizada, así como al resto de los componentes de la formulación, se les debe realizar una serie de análisis que garanticen las condiciones necesarias para ser utilizados en la preparación de los supositorios. A continuación se presentan las pruebas previas aplicables a los excipientes grasos.

Densidad: La densidad se mide a temperatura oficial de 15 ° C, aunque en algunos casos es necesario efectuarla a temperaturas más elevadas. En general la densidad de las grasas disminuye 0.00068 por cada grado de incremento en la temperatura y aumenta de la misma manera con cada grado de disminución.

Índice de refracción: Esta prueba sirve para caracterizar al excipiente y para establecer la composición de mezclas. El índice de refracción de una sustancia está basado en la refracción que existe entre la velocidad de la luz en el aire y su velocidad en la sustancia que se analiza. Se define también como la relación entre el seno del ángulo incidente formado por la incidencia de un rayo de luz en la sustancia dada, entre el seno del ángulo de refracción formado por el mismo rayo refractado dentro de esta sustancia. Los índices de refracción dados en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos son para línea D de sodio (uniforme a 589.0 y 589.6 nm). Y deben ser lecturas tomadas a 25 ° C +/- 0.2 ° C, a menos que se especifique lo contrario. Los aparatos utilizados son los llamados refractómetros, que pueden ser de Abbe, u otros de igual o mayor exactitud. La calibración se realiza con la ayuda de un patrón de referencia para verificar el control de temperatura y la limpieza del mismo (sustancias de referencia: agua destilada o monobromonaftaleno a 20 ó 25 °C y 20 ° C).

Índice de acidez: Es la cantidad en miligramos de hidróxido de potasio necesarios para neutralizar los ácidos libres de un gramo de excipiente. También se puede expresar en mililitros de solución 0.1 N de hidróxido de sodio para neutralizar los ácidos libres de 10 gramos de excipiente. El índice de acidez es característico de cada grasa y permite calcular la cantidad de ácidos grasos libres, los cuales pueden generar incompatibilidades y ser causa de la irritación de la mucosa rectal. Es deseable que el valor obtenido sea menor de 0.2 como miligramos de hidróxido de potasio.

Índice de saponificación: Este análisis se basa en la reacción química que se lleva a cabo bajo condiciones establecidas, entre los ácidos grasos totales contenidos en un producto dado y una solución alcohólica de hidróxido de potasio. Como productos de reacción se obtiene las sales derivadas de los ácidos correspondientes. El índice de saponificación es la cantidad en miligramos de hidróxido de potasio requeridas, para llevar a cabo la hidrólisis alcalina de los ácidos contenidos en un gramo de grasa o aceite. Se considera satisfactorio el análisis del excipiente, si el índice se halla entre 200 y 240.

Índice de esterificación: El índice o valor de éster es la cantidad en miligramos de hidróxido de potasio necesarios para saponificar los ésteres de un gramo de muestra. La diferencia entre el índice de saponificación y el índice de acidez, constituye el valor de índice del índice de éster.

Fración insaponificable: La representa la parte del excipiente insoluble en agua pero que no se saponifica con los hidróxidos alcalinos.

Índice de yodo: El índice de yodo es el número de granos de yodo que en determinadas condiciones puede fijarse en 100 gramos de excipiente y da una idea de la cantidad de ácidos no saturados y, por ende, de las posibilidades de enranciamiento. Resulta aceptable un valor menor de 7.

Índice de hidroxilo o de acetilo: Es el número de miligramos de hidróxido de potasio equivalente al contenido de hidroxilo en 1.0 gramo de sustancia o es la cantidad en miligramos de hidróxido de potasio necesarios para neutralizar el ácido acético utilizado en la acetilación de 1.0 gramo de excipiente. Con él se conoce el contenido en grupos hidroxilo. En los excipientes grasos un bajo índice de hidroxilo significa una mejor estabilidad de los medicamentos sensibles a los radicales $-OH$ y una más rápida velocidad de solidificación lo que lleva a una más eficaz producción. Este índice da una idea del grado de hidrofilia.

Índice de peróxido: Es el número que expresa en miliequivalentes de oxígeno activo, la cantidad de peróxido contenido en 1000 gramos muestra, el índice de peróxido también se expresa como los mililitros de solución 0.001 N de tiosulfato sódico empleados para valorar el yodo liberado de yoduro de potasio por 1.0 gramo de excipiente. El suplemento de la Farmacopea Suiza establece que excipientes con índice de peróxidos de 0 a 3 pueden almacenarse, de 3 a 6 deben usarse prontamente pues su

conservación es limitada y de 7 a 10 deben purificarse. De lo anterior se deduce que el índice de peróxidos es una característica del estado de conservación del excipiente. Un producto de bajo índice de peróxidos resiste mejor su deterioro. Existe un gran número de factores que influyen en el proceso de enranciamiento de los excipientes, tales como las condiciones de almacenamiento, temperatura, naturaleza del producto y hasta pequeñas cantidades de agua.

Punto de fusión: Se realizan dos tomas de temperatura, una en la cual la muestra se licúa y otra en la cual la muestra se aclara. El punto de licuefacción se puede determinar por dos métodos: 1.- Por fusión en ascenso, 2.- Por desplazamiento.

1.- **Punto de fusión en ascenso:** Se realiza formando en un capilar una columna de 1 centímetro de alto más o menos, con el excipiente, éste capilar cargado, abierto por los dos lados y previamente enfriado sobre hielo por 2 horas, se fija a un termómetro y se sumerge el sistema a un vaso de agua que se va calentando lentamente y cuando la temperatura se encuentra en unos 5 ° C por debajo de la calculada, entonces se procura que el termómetro avance medio grado por minuto. En el punto de fusión subirá el excipiente empujado por el agua.

2.- **Punto de fusión por desplazamiento:** Se realiza de manera semejante a la anterior, con la diferencia de que en lugar de capilar se utiliza un tubo en U. En el punto de fusión el excipiente bajará por el tubo.

El punto de fusión claro será la temperatura a la cual el excipiente licuado pasa de opalescente a claro, la observación se debe realizar con una fuerte iluminación sobre un fondo oscuro.

Punto de solidificación : Es la temperatura a la cual una sustancia, en este caso el excipiente graso, pasa del estado líquido al sólido, cuando el líquido se enfría resulta ser un índice de pureza útil, si se libera calor cuando se presenta la solidificación, demuestra cualquier impureza disuelta presente solamente en el líquido y no en el sólido. Las sustancias puras presentan un punto de solidificación o congelación bien definido, pero las mezclas generalmente solidifican sobre un rango de temperaturas. El procedimiento consiste en fundir la sustancia a una temperatura que no pase de 20 ° C del punto de congelación esperado y se vierte dentro de un tubo de prueba a una altura de 50 a 57 mm. A continuación ensamblar el aparato con el bulbo del termómetro del tubo de prueba sumergido hasta la mitad entre el fondo y la superficie. Se llena el baño con un líquido adecuado a una temperatura entre 4 ° y 5 ° C abajo del punto de congelación esperado. Cuando la muestra se ha enfriado por lo menos 5 ° C arriba de su punto de

congelación, la temperatura del baño se ajusta entre 7 ° y 8 ° C abajo de dicho punto. La muestra se agita continuamente durante el resto de la prueba. Las lecturas observadas en el termómetro del tubo se anotan cada 30 segundos, la agitación se suspenderá cuando la temperatura permanezca constante, o comience a elevarse ligeramente. Se continúa anotando la temperatura cada 30 segundos, por lo menos durante 3 minutos después de que la temperatura empieza a descender nuevamente, después de permanecer constante. El promedio de por lo menos cuatro lecturas consecutivas, que varían no más de 0.2 ° C, constituyen la temperatura de solidificación o congelación. Si el intervalo entre el punto de fusión y solidificación es de más de 10 ° C, debe modificarse el excipiente. Es deseable que no haya una diferencia mayor de 3 ° a 4 ° C entre el punto de fusión y el de solidificación.

Por otra parte existen tratamientos especiales aplicables a los principios activos y al resto de los excipientes o coadyuvantes de la formulación, los cuales generalmente son polvos insolubles en la masa, estos deben poseer cierta tenuidad para facilitar su incorporación, con el menor riesgo de sedimentación. El tamaño de partícula deseable es aquel menor a 100 micras. En general se entienden por polvos las masas de sólidos secos triturados cuyas partículas aisladas exhiben una muy diferente forma y tamaño en dependencia del proceso de obtención, y de trituración. Estos agregados secos reciben en los distintos ámbitos industriales una designación muy diferente. Entre los ensayos que se realizan a los polvos se encuentran:

1.- Determinación del tamaño de partícula: Este ensayo representa el examen más importante para enjuiciar a los polvos. Se puede realizar haciendo un análisis por tamizado, el cual es un método sencillo para calcular cuantitativamente los componentes de un polvo por sus diferentes tamaños de partícula. El aparato utilizado es la máquina de ensayos por vibraciones del tipo THYR1.

2.- Determinación de la capacidad para correr : Esta determinación sirve para el cálculo de las propiedades de corre y fluir del polvo.

MÉTODOS DE FABRICACION DE SUPOSITORIOS:

Existen diferentes métodos de fabricación de supositorios, los cuales son aplicables dependiendo de las exigencias de la producción. Entre estos métodos se encuentran:

- La preparación a mano.
- La preparación por compresión.
- La preparación por fusión de excipiente.

- La preparación de fórmulas magistrales de supositorios por fusión.
- La preparación industrial de supositorios.

Preparación a mano: Este método es utilizado cuando se carecen de los moldes adecuados para realizar la fabricación de los supositorios. Si el punto de fusión del excipiente es próximo o inferior a 37 ° C, se facilita la operación. El excipiente se ralla y se mezcla en un mortero junto con el principio y el resto de los componentes de la formulación los cuales se deben encontrar en forma de polvo fino o disueltos en algún disolvente como por ejemplo alcohol tratando de formar con ellos una masa plástica, una vez obtenida la masa, se le da forma cilíndrica colocándola en la palma de la mano, también se puede darles forma con una espátula en un pildrero. Suele aplicarse en las manos o en la mesa en la que se le da forma, algo de talco o almidón para que no se adhiera. El largo cilindro formado, se corta en el tamaño deseado y se le da forma a uno de los extremos agudizándolos para facilitar su introducción en el recto. El método resulta primitivo.

Preparación por compresión: Se puede realizar la preparación de la mezcla de manera semejante a la anterior o también fundiendo el excipiente e incorporando en él los principios activos y resto de la formulación, para dar origen a una solución, emulsión y/o suspensión. Esta mezcla se deja solidificar, se enfría y se ralla. La masa rallada se coloca en el cilindro del aparato utilizado para la preparación de supositorios por compresión, se realiza la compresión accionando a mano el volante contra una pieza que actúa como molde de los supositorios, ubicada en el extremo del cilindro. Una vez terminada la operación, una ligera compresión expulsa los supositorios. Esta máquina manual es de rendimiento bajo. Este método presenta como inconveniente, el hecho de que a veces queda atrapado aire en los supositorios, lo cual los hace frágiles y de peso variable, además de que facilitan los procesos de oxidación que pueden afectar a los fármacos y a los excipientes.

Preparación por fusión del excipiente: La preparación de los supositorios por fusión es la más práctica y utilizada, pues la industria en general sólo emplea este procedimiento. Es un método que da buenos rendimientos y que además facilita la mecanización. Con este método, tanto la dispersión de los agentes insolubles o la disolución de los solubles se logra mejor con el excipiente fundido por lo que aún en el procedimiento por fusión, se requiere del paso previo de la fusión. Los moldes utilizados para la fabricación de supositorios, son comúnmente de cobre, aluminio, cromados,

niquelados, etc. Son de diferentes tamaños y con forma generalmente cónica o de torpedo. Los moldes más cómodos de manejar son los que cuentan con un reducido número de celdas (25 a 50), pues se facilita su limpieza, armado y desarmado. Los moldes multiplacas verticales, están constituidos por placas que tienen en una o en las dos caras semiceldas. Las placas son numeradas y se mantienen ensambladas mediante vástagos, siendo el conjunto ajustado en un marco. Los moldes semiautomáticos están constituidos de dos placas superpuestas que cuando se ajustan forman celdas cónicas o tipo torpedo. Existen también moldes de material plástico de poliestireno o polietileno, acetato de celulosa, cloruro de polivinilo plastificado u otro material plástico termoformable, que a la vez sirven como envases definitivos. También pueden ser utilizados lubricantes en la fabricación de los supositorios, aunque en general con los excipientes modernos, los moldes no requieren de ser lubricados, pues en general se acepta que un molde bien limpio, seco y convenientemente enfriado, elimina la necesidad del lubricante, pues la compresión del supositorio con el frío, es suficiente para facilitar su desprendimiento. Los supositorios a base de manteca de cacao si requiere de ser lubricado el molde. Como lubricantes suelen usarse solución alcohol de jabón, solución de laurilsulfato de sodio, silicones, etc. La siguiente mezcla ha sido recomendada: aceite de ricino, jabón duro, alcohol y agua en una proporción 1:2:18:2.

Preparación de fórmulas magistrales de supositorios por fusión: Por preparación magistral de supositorios, se entiende la preparación de medicamentos no patentados y a baja escala. Frente a una receta, el farmacéutico debe estudiar la cantidad total de cada una de los principios activos y del excipiente que integrarán la fórmula. En estos casos se emplean muy pequeñas cantidades de materias primas, para determinar la fórmula exacta del supositorio en base al peso de cada uno, siendo que el peso es variable y depende de la capacidad de los moldes y de la contracción del excipiente, se requiere de hacer uso del factor de desplazamiento (f), que es el peso del excipiente expresado en gramos que desplaza un gramo de agente medicamentoso, insoluble en el excipiente, y que por lo tanto se incorpora por suspensión. Una vez obtenido este valor, la Farmacopea Helvética V proporciona una fórmula para el cálculo de la cantidad necesaria de un excipiente dado:

$$M = F - (f \cdot S)$$

La fórmula anterior para el caso de un supositorio con un solo principio activo, para el caso de supositorios que contiene más de un principio activo se utiliza la fórmula siguiente:

$$M = F - [(f_1 \cdot S_1) + (f_2 \cdot S_2) + \dots + (f_n \cdot S_n)]$$

siendo M= Cantidad de excipiente que se requiere, F= capacidad en gramos del molde para el excipiente dado, f= factor de desplazamiento, S= cantidad de principio activo en gramos. Existe otra fórmula con la cual puede llevarse a cabo el cálculo del valor del factor de desplazamiento:

$$f = \frac{x - (y - p)}{p}$$

siendo p = número de gramos del principio activo necesarios para preparar 10 supositorios, x = el peso de 10 supositorios con excipiente puro y y = el peso del molde vacío. Existen otras fórmulas que son auxiliares para el cálculo de la cantidad de excipiente necesaria para la fabricación de determinado número de supositorios.

Preparación industrial de supositorios: La fabricación de grandes lotes de supositorios, exige la mecanización de las operaciones de trabajo; la calidad de los supositorios se refleja principalmente en su contenido en principio activo, sin embargo éste es uno de los problemas más frecuentes durante un proceso de fabricación. Los análisis indican que en la producción industrial, se presentan menos problemas, en comparación con los que se fabrican a pequeña escala, pues la posibilidad de error disminuye en lotes grandes. La tecnología de fabricación comprende:

- 1.- La preparación de las sustancias.
- 2.- Fundido excipiente y homogencizado de la masa fundida.
- 3.- Vaciado de la masa fundida al molde o al envase primario.
- 4.- Enfriado del molde o contenedor.
- 5.- Separación del supositorio del molde o cerrado del contenedor.
- 6.- Encelofanado del supositorio.
- 7.- Acondicionamiento final.

1.-El preparado de las sustancias incluye el triturado, pesado y en su caso el mezclado de los principios activos, así como el pesado y la fusión de la base para los supositorios. La molienda se realiza mecánicamente o con martillos (Fit 2 Patrick); para pequeñas cantidades son adecuados los molinos de aspas, en tanto que para grandes cantidades es recomendable utilizar molino de bolas.

2.- La fusión de la base se realiza de manera práctica, utilizando marmitas de acero inoxidable de alta capacidad, en las cuales es posible controlar la presión y la temperatura con la ayuda de barómetros y termómetros integrados, cuentan con un agitador y/o aspas de teflón. La masa se funde uniformemente a la temperatura deseada y entonces estará lista para ser empleada en el proceso de fabricación. La siguiente técnica es la recomendada para mezclar la sustancia activa con la base fundida: Se coloca en el recipiente de fusión la base a ser fundida, se funde y entonces se le añade los coadyuvantes restantes y el activo o activos previamente mezclados y homogeneizados cuando esto sea necesario, el agitador deberá marchar rápidamente. Se homogeneiza la mezcla aproximadamente durante 15 minutos, se baja la velocidad del agitador para evitar la formación de burbujas, lo anterior manteniendo la temperatura constante.

3.- Vaciado o llenado de los supositorios: Para lograr el vaciado, se requiere de un instrumento de vaciado o llenado, el cual debe cumplir con las siguientes exigencias:

- Poseer una capacidad apropiada a las exigencias de la producción.
- Debe garantizarnos un ritmo continuo de trabajo.
- Debe garantizarnos la exactitud de dosificación de los supositorios (mejora la calidad).
- Debe ser sencilla y clara de construcción así como de fácil servicio y limpieza.

Un aparato de vaciado, constará de un recipiente de doble camisa, que estará conectado a un termostato para mantener la temperatura constante, un agitador o aspas de teflón, el cual se encargará de repartir uniformemente el principio activo en la base líquida y en el fondo del recipiente se encontrará el grifo de salida de la masa fundida. El vaciado de los supositorios se puede realizar de manera individual o de una sola vez para todo un molde, superponiéndole un marco de tal manera que la masa sobrante pueda añadirse nuevamente al excipiente fundido. Pueden aparecer dificultades en el vaciado de los supositorios si se enfría la masa fundida en el fondo del recipiente, solidifica y taponan el grifo de salida. Este problema es posible solucionarlo mediante el aporte de calor al grifo con un chorro de aire caliente. La limpieza de estos equipos es generalmente simple. Si se trata de excipientes solubles basta con tratarlos con agua caliente hasta la disolución, en el caso de excipientes no solubles en agua, se eliminan los residuos, con

ayuda de agua caliente, la cual deberá contener a un agente tensoactivo. Los moldes utilizados en la fabricación de los supositorio pueden ser clasificados en manuales, moldes semiautomáticos y moldes automáticos.

Los moldes manuales, son armados, luego llenados con un exceso, se dejan enfriar hasta que comiencen a solidificar, sin estar aún duros los supositorios, se les quita el exceso con una espátula, se alisan y se someten entonces al frío de la heladera. Una vez solidificados, se desaman y se desprenden los supositorios con los dedos, empleando para ello guantes de cirujano.

En el caso de los moldes semiautomáticos, el equipo de moldes consta de una unidad frigorífica, que pueden ser armarios o túneles frigoríficos, constan de dos guías y se requiere de dos obreros para la fabricación, uno llena el molde, el otro quitará el exceso después del enfriamiento, y en el retorno, los supositorios se endurecen completamente, entonces el primer obrero los desprende.

Para el caso de los moldes automáticos, se realizan todos los pasos anteriormente señalados, de una manera mecánica. El llenado se realiza con ayuda de bombas dosificadoras y tanto la eliminación del exceso, como el desprendimiento de los supositorios se realizan también mecánicamente. Las máquinas utilizadas para esta caso pueden ser rotativas, las cuales constan de una torre provista de moldes de pequeña capacidad colocados de manera radial, estas máquinas son de movimiento rápido y la refrigeración se realiza mediante la circulación forzada de un fluido frigorífico. También es posible encontrar máquinas en línea, las cuales constan de rieles que transportan moldes de gran capacidad que pasa por túneles frigoríficos con movimiento lento. La maquinaria utilizada en la fabricación automática consta de cuba de fusión y mezcla, de un recipiente con termostato, agitador, dispositivo de inyección, dispositivo de calentamiento por infrarrojo o lámina caliente para cubrir la depresión debida a la contracción y facilitar la eliminación del excedente de masa, así como también de un dispositivo de apertura de los moldes.

En la producción industrial de los supositorios, puede alcanzarse el grado más alto de mecanización. Los envases plásticos obtenidos por estampado (moldeo al vacío), proporcionan simultáneamente molde y envase. Estos moldes se presentan normalmente en forma de tiras plásticas con diverso número de celdas que permiten su fraccionamiento en el número que se desee. Este tipo de envases hechos de materiales plásticos, poseen grandes ventajas, entre las que destaca el hecho de que ocupan una pequeña masa y por lo tanto resultan muy ligeros, poseen una buena resistencia mecánica o resistencia a la rotura y por otra parte cuentan con una óptima calidad higiénica. El calor para los supositorios fabricados con estos envases no constituye un problema, ya que la masa ocupa toda la celda la cual conserva su forma y el supositorio recobra su rigidez si se enfría, lo anterior los convierte en los envases de elección en los países

cálidos. Uno de los pocos inconvenientes que presentan éste tipo de envases, es el hecho de que sufre un enfriamiento más lento que el de los moldes metálicos, con lo cual puede ocurrir una sedimentación del principio activo durante el recobro de la rigidez. Ante el empleo de un material sintético, debe comprobarse siempre la compatibilidad con el principio activo y resto de la formulación, pues pueden presentarse por ejemplo: cesión de iones extraños, sensibilidad frente a disolventes, termolabilidad, etc. Entre los materiales más importantes utilizados en la confección de estos envases plásticos utilizados en la fabricación de supositorios se encuentran: el polietileno, el poliestireno, el PVC (cloruro de polivinilo) o los materiales metaloplásticos. El polietileno, se divide en polietileno de alta densidad y de baja densidad, el primero es elástico, blando, casi transparente y deformable por calor. El segundo es termoestable (resiste agua hirviendo). El de baja densidad se utiliza como hoja soldable, como manguera y como recipiente de plasma sanguíneo y el de alta densidad como tapón de frascos, tubos de comprimidos y de pomadas. El poliestireno, puede ser rígido y transparente o resistente al golpe por adición de caucho, ambos tipos se trabajan para botes (povos tópicos o talcos) y cajas (supositorios). El cloruro de polivinilo o PVC, se presenta también en dos tipos, PVC duro y blando. Como material de envasado solo se utiliza PVC blando (frascos, botes, láminas, etc.), la hoja de PVC se utiliza principalmente para los envases llamados plaquetas o blister. Por su principio de fabricación la plaqueta se llama también envase embutido. Una máquina completamente automática utilizada para la obtención directa de supositorios en envases primarios, comprende las siguientes estaciones: Estación de obtención de envases, estación de vaciado, estación de enfriado, estación de fundido y estación de corte. Estas máquinas alcanzan una gran producción de supositorios para la cual se requerirá de solo un operario. Los trabajos complementarios de los supositorios el vaciado y la limpieza de los moldes y equipo, los cuales se encuentran entre los de mayor duración, junto con el fundido de la base durante un proceso de fabricación, por lo que requieren de ser planificados. El valor de la producción se ve elevado al preparar normas de trabajo en las cuales se describan la secuencia y la duración aproximada de cada paso, así como los aparatos utilizados, dando una serie de datos físicos necesarios. Estas instrucciones son la base para una buena organización del trabajo y ofrecen una gran garantía de calidad. El control final de la calidad de los supositorios ha de realizarse por medio del control analítico de los medicamentos antes de que cada lote pueda ser utilizado.

Durante el proceso de fabricación de los supositorios, pueden presentarse una serie de inconvenientes o situaciones que afectan la calidad del producto, entre estos se encuentran:

Separación de los líquidos o polvos insolubles: La causa principal de este inconveniente es una solidificación lenta, la cual puede corregirse disminuyendo la temperatura de la masa durante el llenado y/o la temperatura de refrigeración. Otra causa puede ser que los agentes insolubles fueron mal dispersados, lo cual puede evitarse utilizando para el caso de los polvos, un tamaño de partícula más fino, o en el caso de los líquidos realizando una emulsión más estable.

Aumento en la viscosidad de la masa: Esto es debido a que algunos principios activos, al ser calentados a una determinada temperatura, por un determinado tiempo, tienden a gelificar, la solución a este problema se da con la utilización de un mayor tamaño de partícula del polvo anhidro.

Resquebrajaduras o fisuras: Este problema se presenta debido a que hay una contracción despareja de la masa en el supositorio de tal manera que la superficie sufre una contracción menor en comparación con la que se da en el centro del supositorio, el motivo por el cual ocurre lo anterior es que la temperatura a la cual se vació el supositorio fue demasiado alta y la del molde demasiado baja. Una refrigeración demasiado prolongada también puede ocasionar este inconveniente. Una modificación en la temperatura podría solucionar el problema. Por otra parte una falta de plasticidad del excipiente también da origen a un problema similar, en cuyo caso lo más conveniente sería sustituirlo por otro menos problemático.

Superficie desigual: En el caso en que los supositorios presentan una superficie desigual, ya sea escamosa o rugosa, el motivo puede residir en el molde mismo, sin embargo también puede deberse a una mala refrigeración en cuyo caso el problema se soluciona al enfriar por más tiempo y a una menor temperatura. Por otra parte si la superficie presenta huecos, la causa principal es un congelamiento rápido con inclusión de aire, esto se evita aumentando la temperatura de la masa y de los moldes en el caso de moldes metálicos.

Pesos irregulares: Se presentan cuando hay una mala distribución de los polvos, o cuando hay una inclusión de aire, lo anterior se puede deber ya sea a una excesiva viscosidad de la masa o debida a una mala agitación de la misma.

Los supositorios los cuales incluyen alguna esencia en su formulación generalmente son confeccionados con una base de naturaleza grasa la cual sufre normalmente un descenso en su punto de fusión y por consiguiente en su punto de ablandamiento, es claro que la acertada elección del excipiente a utilizar juega un papel importante en la calidad final del producto. Frecuentemente se presenta la necesidad de incorporar a un excipiente graso, una solución acuosa, alcohólica, glicerinada, glicólica, extractiva, etc. En cuyo caso es posible observar la separación de la parte hidrofílica hacia alguna parte del recipiente de fusión, esta separación se puede dar en el molde después del vaciado, antes de que el supositorio solidifique, se logra la homogeneidad de

la masa mediante una agitación constante y eficaz, se debe proceder al llenado de los moldes con la masa a una temperatura próxima a la del espesamiento y se debe elegir un excipiente que permita la formación de una emulsión relativamente estable.

CARACTERIZACION DE LOS SUPOSITORIOS

Una vez terminados los supositorios, estos son sometidos a una serie de análisis mediante los cuales se garantiza que el producto sea de calidad, la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos señala a los siguientes ensayos como las pruebas requeridas para la forma farmacéutica de supositorios:

- 1.- Hermeticidad.
- 2.- Límites microbianos.
- 3.- Identidad.
- 4.- Valoración.
- 5.- Aspecto.
- 6.- Uniformidad de dosis.

La cual se puede demostrar por los métodos de:

- Variación de masa.
- Uniformidad de contenido.

- 7.- Licuefacción:
- 8.- Temperatura de fusión.
- 9.- Tiempo de fusión.

Otras bibliografías indican ensayos tales como:

- 10.- Resistencia a la rotura.
- 11.- Liberación de los principios activos (disolución).
- 12.- Tolerancia (irritabilidad).
- 13.- Capacidad de extensión:

Los ensayos anteriores se llevan a cabo de la siguiente manera:

Hermeticidad: Sumergir 20 supositorios en su envase primario en un baño de agua a 40 ° C durante 1 hora, sacarlos y presionar cada uno. Ninguno de los envases debe presentar fuga. También puede realizarse la prueba de vacío con solución de azul de metileno al 2 %.

Límites microbianos: No debe contener más de 100 UFC/ g de mesófilos aerobios, no más de 10 UFC/ g de hongos y levaduras y estará ausente de

microorganismos patógenos. Este ensayo en sí es un conjunto de pruebas cuyo objetivo es evaluar la calidad sanitaria de productos farmacéuticos (materias primas, productos intermedios y terminados), mediante el recuento de organismos mesófilos aerobios, hongos filamentosos y levaduras, así como también la investigación de microorganismos objetables en dichos productos.

Ensayos de identidad: Los ensayos de identidad serán característicos de cada principio activo empleado, y se pueden llevar a cabo mediante reacciones que den como resultado una coloración determinada, así como también a través de métodos espectrofotométricos en cuyo caso la interpretación estará en función del espectro de absorción obtenido con la solución de la muestra preparada de la misma manera que se indique en el caso de la valoración, el cual deberá presentar los máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda que la solución de referencia. La espectrofotometría consiste en la medida de la absorción por las diferentes sustancias, de una radiación electromagnética de longitudes de onda situadas en una banda definida y estrecha, esencialmente monocromática. Para una mayor comodidad en las referencias, el intervalo espectral puede considerarse como si estuviera constituido por dos zonas, la ultravioleta (190 nm - 380 nm) y la visible (380 nm - 780 nm).

Valoración: Este ensayo consiste en la determinación ya sea volumétrica o espectrofotométrica de la cantidad de principio activo contenido en la forma farmacéutica analizada tratando de dar una idea de la concordancia existente entre el librote estipulado y la cantidad real hallada. El método empleado dependerá de la cantidad contenida y de las características mismas del principio activo, pues en el caso de cantidades grandes es posible valorar volumétricamente y para cantidades pequeñas se prefieren los métodos espectrofotométricos, siempre y cuando la molécula posea una estructura tal que la haga capaz de absorber.

Aspecto: La superficie debe ser lisa, regular, homogénea y sin fisuras. No debe presentar eflorescencia ni cristalización de los principios activos.

Uniformidad de dosis: La uniformidad de dosis se puede demostrar por los métodos de Variación de masa o por el de uniformidad de contenido. El método de variación de masa es aplicable cuando el producto por analizar contiene 50 mg o más de un principio activo, incluyendo los productos en los cuales el principio activo constituye el 50 % o más de la masa total del preparado farmacéutico.

Variación de masa: Se realiza de la siguiente manera: Pesar individualmente 20 supositorios tomados al azar y determinar el peso promedio. No más de dos de los pesos individuales se desvían del peso promedio por más del 5.0 % y ninguno se desvía por más del 10 %.

Uniformidad de contenido: El ensayo de uniformidad de contenido de los preparados farmacéuticos de dosis única, está basado en el ensayo de los contenidos

individuales del ingrediente activo de un número de unidades de dosis únicas, para determinar si los contenidos individuales están dentro de los límites establecidos con respecto al porcentaje de contenido de la muestra y se debe aplicar cuando el principio activo se encuentre en menores proporciones que los establecidos por variación de masa. Para determinar la uniformidad de dosis seleccionar no menos de 30 unidades.

Licuefacción: Este ensayo se basa en la medición del tiempo en que un supositorio rectal se funde, empleando un aparato que simule las condiciones *in vivo*. La prueba se aplica a tres supositorios, siendo el tiempo máximo aceptado de 15 minutos en promedio.

Temperatura de fusión: Se entiende por temperatura de fusión como la temperatura a la cual una sustancia sólida se colapsa y se funde completamente. Esta es una determinación clásica. Se han sugerido varios métodos, Malangenou lo determina de manera sencilla, con cierta aproximación, colocando un alambrito en la masa antes de que el supositorio solidifique en el molde. Luego sumerge el supositorio en agua y va aumentando su temperatura cada 2 a 3 minutos. La temperatura a la cual el supositorio abandona el alambre es el punto de fusión. En el caso de supositorios con excipientes liposolubles, la temperatura de fusión no deberá ser mayor de 37 °C con un intervalo de fusión bien definido. Previo a la determinación de la temperatura de fusión deben mantenerse los supositorios a temperatura ambiente uniforme durante 24 horas. Uno de los métodos empleados en la determinación de la temperatura de fusión, utiliza un aparato (figura 4) constituido de un tubo lleno de agua, mantenido a temperatura constante, que está graduado en su parte superior la cual es más angosta, y contiene una especie de jaulita para sostener el supositorio por debajo del nivel del agua. Después de introducir el supositorio, se cierra la jaulita hecha de espiral de vidrio. Luego se pone de nuevo el tapón de goma con el tubo de vidrio de manera que el supositorio quede depositado libremente sobre la parte superior doblada del tubo de vidrio. Enseguida se coloca el tubo con el supositorio, dentro de otro tubo de vidrio por el que pasa agua a la temperatura deseada, de manera que el punto cero de la escala graduada coincida con el nivel de agua del tubo grande. De esta manera el agua templada penetra en el interior del tubo de control. Debe usarse un termostato para mantener una temperatura constante durante el ensayo. Cuando el nivel de agua del tubo de control coincida con el del tubo grande, debe comenzarse la observación. Existe otro método llamado del tubo capilar el cual es aplicado por la Sociedad Argentina de Farmacéuticos y Bioquímicos Industriales, la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, también sugieren el método del capilar para la determinación del punto de fusión, el cual consiste en llenar un capilar sellado por un lado, con la base del supositorio a analizar, este se sumerge unido al bulbo de un termómetro en un baño maría de un líquido especial el cual mantenga una temperatura

homogénea, y se observa la temperatura a la cual se presente la fusión total de la masa obteniéndose así el intervalo de fusión.

Tiempo de fusión: Esta determinación se realiza con el mismo aparato empleado para la prueba de temperatura de fusión, con la diferencia de que aquí lo que varía es el tiempo y la temperatura permanece constante: $37^{\circ}\text{C} \pm 0.50$. En el momento en que la temperatura se ha estabilizado en el aparato, es entonces cuando se coloca el supositorio, previa exposición de 24 horas a temperatura ambiente, en el tubo de prueba y es desde entonces cuando se empieza a medir el tiempo hasta la fusión completa. Se considera aceptable un tiempo de fusión entre 30 y 40 minutos. Setnicar y Fautelli tratando de acercarse lo más posible a las condiciones del recto, al realizar pruebas *in vitro*, proponen un método en el que se emplea un tubo de celofán semipermeable sumergido en un baño de agua a 37°C . Con este dispositivo, se reproducen casi todas las condiciones del recto en cuanto a temperatura, presión, semipermeabilidad, transmisión de calor, etc.

Resistencia a la rotura: Este ensayo es útil para determinar la igualdad de consistencia en diferentes lotes o en diferentes etapas de un mismo lote. Los supositorios que se sometan a la prueba deberán permanecer por lo menos 24 horas a la temperatura del ensayo, lo mismo que la cámara en la que se hace la prueba. La Chemische Werke Witten, ha desarrollado un aparato (figura 5) que consta de un soporte en el cual va colocada una plataforma sobre la que se pone el supositorio. Sobre el supositorio se cuelga un varillaje con travesaño sobre el cual, mediante un dispositivo de material plástico, se inserta un cono adecuado a la punta del supositorio. Este travesaño con varillaje se lleva a un peso de 600 gramos poniendo la cantidad necesaria de municiones dentro de la vaina atomillable. La demás carga se consigue mediante pesas de 200 gramos agregadas a determinados intervalos. Si la rotura se presenta dentro de los primeros 20 segundos, después de agregar la última pesa, solamente se considera la mitad de su peso en la suma total. Si el supositorio resiste más de 40 segundos la última pesa agregada, se suma su peso completo, es decir 200 gramos, en todos los casos deben sumarse los 600 gramos a que se ha hecho referencia más arriba. Se aconseja tener en cuenta los siguientes valores:

- Para supositorios con excipiente liposoluble:

A temperatura constante de $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C} = 1$ a 4 Kg (óptimo de 2 a 2.5 Kg), a temperatura constante de $30^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C} =$ no menos de 2 Kg.

- Para supositorios con excipientes hidrosoluble, a temperatura constante de $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C} =$ no menos de 2 Kg, a temperatura constante de $30^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C} =$ no menos de 2 Kg.

Liberación del principio activo: Se han utilizado pruebas *in vivo* e *in vitro* para establecer la velocidad de liberación y de absorción de los principios activos desde el

excipiente. Las pruebas *in vivo* se realizan por verificación de algún efecto farmacológico o por la medición de los niveles del fármaco en orina y sangre. Las pruebas *in vitro* pueden realizarse de distintas maneras. Algunas veces se suele agregar algún antiséptico al supositorio y se estudia la zona de inhibición en un medio determinado y frente a un medio determinado y frente a un germen que se selecciona. Peterson y Guidas emplearon distintos compuestos de teofilina incorporados a bases diferentes que colocan en solución isotónica de cloruro de sodio a 37.5 ° C, valorando después el fármaco liberado en la solución. Existen otros tantos métodos *in vitro* empleados para determinar la cantidad de principio activo liberado.

Tolerancia: El ensayo de tolerancia en los animales se hace con 20 cobayos de los dos sexos con un peso de 400 gramos más o menos. Se colocan supositorios de 120 mg diariamente en el recto. Después de 5 semanas el comportamiento del animal debe ser normal. Los animales son sacrificados, con el fin de buscar lesiones sospechosas. Pueden hacerse ensayos clínicos en el hombre, trabajando con voluntarios a los que se aplica todos los días durante algunas semanas, un supositorio. Los fenómenos de intolerancia se manifiestan por sensaciones subjetivas tales como quemadura, molestia, necesidad de defecar, etc). Un control endoscópico de la mucosa rectal permite asegurar ausencia de lesiones macroscópicas.

Capacidad de extensión: Esta determinación se aplica para verificar la acción de ciertos tensoactivos. Czetsch - Lindenwald miden la capacidad de extensión a 40 ° C de los excipientes depositados sobre una hoja de papel de filtro impregnada de goma arábiga, de glicerina y de agua en una proporción 10:10:80, en tanto que Vиллемey realiza esta prueba depositando el excipiente a 37 ° C sobre un vidrio de reloj.

Existen supositorios especiales que se salen de las características y condiciones generales que presentan los supositorios comunes. Existen los supositorios con cobertura, la cual puede ser de azúcar, la utilización de la cobertura se recomienda en los países tropicales como una manera de protección de esta forma farmacéutica. Sin embargo este tipo de supositorios resultan frágiles y sensibles a la humedad, si el núcleo se dilata, la capa azucarada puede estallar, una manera de prevenir este inconveniente es dejar un espacio en el cuerpo del supositorio. Hay también supositorios efervescentes que son utilizados en casos de estreñimiento, pues incluyen como principio activo a una sustancia capaz de dar lugar a la formación de anhídrido carbónico en el medio húmedo rectal, provocando la distensión del recto favoreciendo así a la defecación. El cuidado que se debe tener con este tipo de supositorios es que su manufactura se efectuará al abrigo de la humedad y sus envases deben ser impermeables a esta. Se han confeccionado supositorios de capas los cuales son útiles en el caso en que algunos de los componentes de la formulación resultaran incompatibles entre sí, las capas pueden

formarse con masas diferentes interponiendo entre ellas una capa de excipiente inerte. Los supositorios que cada vez son más utilizados, son los supositorios de gelatina, los cuales ofrecen la ventaja de poder contener principios activos incorporados en excipientes o vehiculos pastosos o fluidos, los cuales se liberan rápidamente a 37 ° C. También se han elaborado los llamados tapones rectales, los cuales son blandos, se introducen fácilmente en el recto, no funden ni se disuelven y se preparan de modo que se pueden retirar del recto, uno de los materiales utilizados en su fabricación es el polietileno. Este tipo de tapones son utilizados para administrar principios activos capaces de ser metabolizados por el hígado, de tal manera que se logra una introducción más profunda del activo el cual se encuentra contenido en un algodón, cubierto de una capa de alginato la cual favorece la introducción, evitando así que parte de él sea absorbido por la vena hemorroidal que se encuentra en los últimos 2 a 3 cm del final del recto, que es la única que desemboca en la vena cava, librándose así el paso por el hígado de la porción capaz de ser absorbida en este lugar y lográndose de esta manera un mejor efecto terapéutico. Este tipo de tapones son muy utilizados en la terapia hemorroidal.

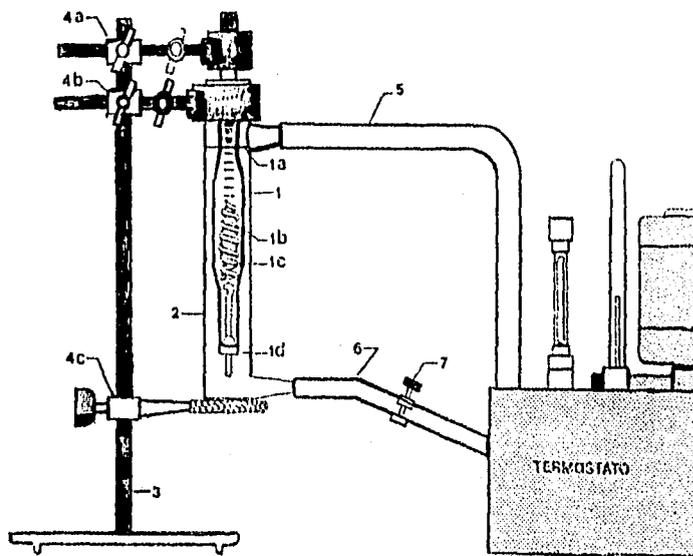


FIGURA 4: APARATO PARA DETERMINAR EL P. F. Y EL TIEMPO DE FUSION DE LOS SUPOSITARIOS, DE LA FIRMA EFWEKA-APPARATEBAU GmbH FRANKFURT/MAIN.

- 1.-TUBO DE PRUEBA.
- 1a.-NIVEL DE AGUA EN TUBO Y CILINDRO.
- 1b.-SUPOSITARIO.
- 1c.-JAULITA.
- 1d.-TAFON.
- 2.-CILINDRO.
- 3.-SOPOFTE.
- 4a, 4b, 4c.-PINZAS.
- 5, 6.-TUBOS DE COMA.

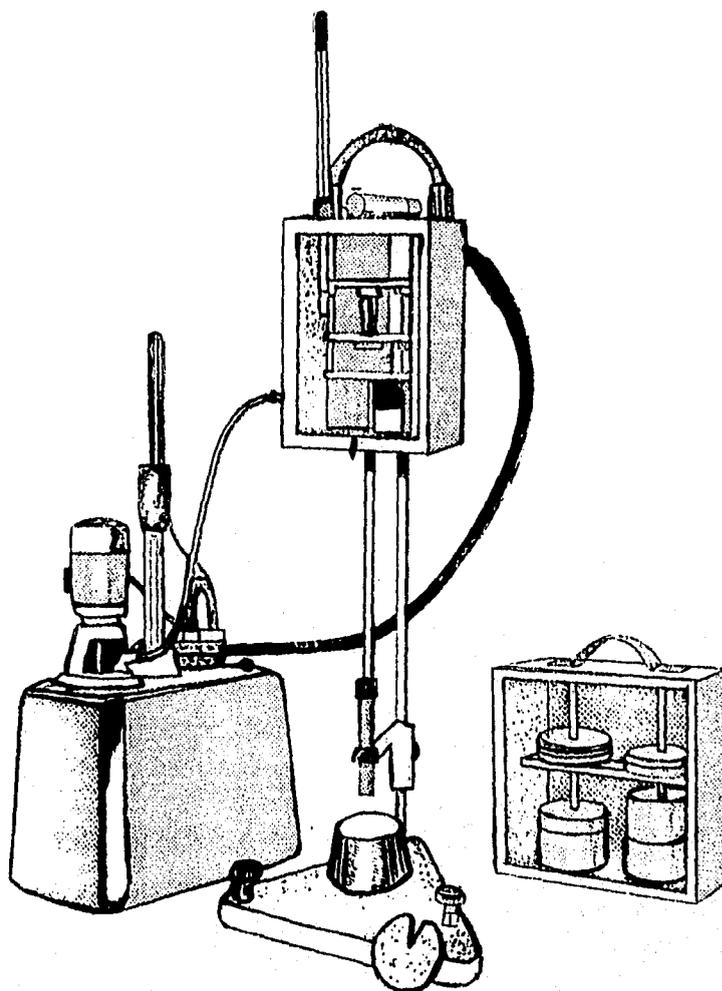


FIGURA 5: APARATO PARA DETERMINAR LA RESISTENCIA A LA ROTURA DE LOS SUPOSITOPIOS, DE LA FIRMA ERWEKA APPARATEBAU GmbH, FRANKFURT/MAIN.

CAPITULO VI

FORMULACION

CAPITULO VI

FORMULACION:

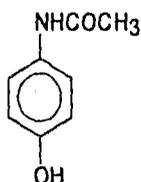
Para conseguir un medicamento de calidad, entendiéndose por calidad a la suma de todos los factores que contribuyen directa o indirectamente, a su eficacia, seguridad, aceptación y estabilidad, uno de los objetivos más importantes durante el desarrollo de un medicamento, es el entendimiento de las propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas del ingrediente activo, así como también de las propiedades de los coadyuvantes involucrados; por otra parte, un producto farmacéutico, no podrá tener mayor calidad que la de los ingredientes con los cuales fue preparado. Un estudio de preformulación, permite anticipar problemas e identificar caminos lógicos para el desarrollo de la tecnología del medicamento. Con lo anterior podemos deducir, que una formulación se inicia a nivel laboratorio. En cada experimento realizado, se anotan las condiciones de operación y los resultados obtenidos, con el fin de lograr la mejor técnica de fabricación. Una consideración primordial en la selección del equipo piloto, es comprobar que el área de fabricación dispone de él, otra condición no menos importante, es la posibilidad de que el equipo permita semejar y extrapolar las condiciones, de tal manera que se obtengan productos con las mismas características en el momento de efectuar una escalación. Sin embargo antes de realizar cualquier trabajo en el laboratorio, debe realizarse una revisión exhaustiva de la literatura referente al ingrediente activo y al resto de los componentes de la formulación, así como también acerca de la forma farmacéutica deseada. El farmacéutico, debe ser capaz de caracterizar y estandarizar química y físicamente al principio activo y a los coadyuvantes, estableciendo sus atributos funcionales, incluyéndose también a la forma farmacéutica a desarrollar. Lográndose lo anterior, se tiene la posibilidad de llegar a la obtención de un producto de calidad, sin que por ello se descuide el desarrollo del proceso y el desarrollo analítico implicados.

En base a lo anterior, a continuación se da la información acerca del principio activo, el excipiente y los coadyuvantes de la formulación desarrollada para fabricar los supositorios de Paracetamol en el laboratorio de Tecnología Farmacéutica.

PRINCIPIO ACTIVO:

Paracetamol: N-acetil-p- aminofenol-N- (4-hidroxifenil) acetamida; p-acetamidofenol; 4' hidroxiacetilanilida; p- acetilaminofenol. P.M: 151.2. Fórmula empírica: $C_8H_9NO_2$

Fórmula estructural:



Preparación: Se reduce p- nitrofenol y el p- aminofenol resultante, se acetila calentando una muestra de anhídrido acético y ácido acético glacial. El producto crudo puede purificarse mediante recristalización a partir de una mezcla de etanol y agua o de otro disolvente apropiado.

Descripción: Polvo blanco, cristalino e inodoro que posee un ligero sabor amargo, funde entre 168 °C y 172 °C; su pH (solución saturada) se encuentra entre 5.3 y 6.5; tiene un pKa de 9.51.

Solubilidad: Un gramo se disuelve en 70 ml de agua, en 20 ml de agua hirviendo, 10 ml de alcohol, 50 ml de cloroformo y 40 ml de glicerina, es ligeramente soluble en éter.

Características farmacológicas y usos terapéuticos: El cuadro básico de medicamentos, en su edición de 1984, clasifica al Paracetamol en el grupo 02: Analgésicos y en el subgrupo: Analgésicos antipiréticos, junto con el ac acetilsalicílico y los derivados de la pirazolona(dipirona). El Paracetamol se considera como uno de los derivados del para-aminofenol, es el metabolito activo de la fenacetina y representa una alternativa efectiva de la aspirina, como agente analgésico y antipirético, no obstante, a diferencia de la aspirina, su actividad anti-inflamatoria es débil y rara vez tiene utilidad clínica, una ventaja sobre la aspirina, es que no resulta irritante a la mucosa gástrica. Por ser bien tolerado, carecer de las muchas acciones colaterales de la aspirina y ser de venta libre, ha ganado un lugar prominente como analgésico casero común, sin embargo la sobre dosis puede causar daño hepático fatal. Es eficaz en una amplia variedad de estados artríticos y reumáticos, que se acompañan de dolor musculoesquelético, así como en el dolor de la cefalea, dismenorrea, mialgias y neuralgias. Reviste particular utilidad como analgésico y antipirético en pacientes sensibles a la aspirina. Raras veces induce efectos adversos y puede ser bien tolerado por los pacientes sensibles a la

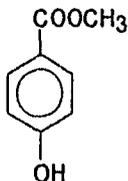
aspirina. En forma ocasional se produce una reacción de sensibilidad en cuyo caso hay que suspender el fármaco. El Paracetamol no produce metahemoglobinemia, agranulocitosis, ni anemia, diferencia de lo que ocurre con algunas veces con la acetanilida y la fenacetina que son sus precursores directos. Aunque se ha indicado que las dosis grandes potencian a los anticoagulantes, las dosis pequeñas no influyen sobre el tiempo de la protombina. La actividad antipirética del Paracetamol, reside en la estructura amino-benceno, el grupo amida, lo hace un compuesto menos tóxico que sus precursores. No se ha explicado con exactitud en forma satisfactoria, porque el Paracetamol es un analgésico antipirético efectivo, pero sólo un agente anti-inflamatorio débil, pues inhibe poco la biosíntesis de las prostaglandinas. El Paracetamol se metaboliza principalmente por las enzimas microsómicas hepáticas, se absorbe con rapidez y casi por completo en el tracto gastrointestinal. La concentración plasmática alcanza un máximo en 30 a 60 minutos y su tiempo de vida media plasmática es de 2 horas después de dosis terapéuticas. La distribución del Paracetamol es bastante uniforme en la mayoría de los líquidos orgánicos. Su unión a proteínas es variable, solo un 20 a 50 % puede unirse en las concentraciones encontradas durante la intoxicación aguda. Después de dosis terapéuticas, puede recuperarse de un 90 a 100 % del fármaco en la orina, en el primer día, principalmente después de la conjugación hepática con ácido glucurónico (cerca del 60 %), ácido sulfúrico (aproximadamente 35 %) o cisteína (cerca del 3 %) también se detectan pequeñas cantidades de metabolitos hidroxilados y desacetilados. Los glucurónidos constituyen la mayor proporción de metabolitos de numerosos fármacos que contienen un fenol, alcohol o un grupo carboxilato. En general son inactivos y mediante un sistema de transporte de aniones son secretados en la orina y la bilis. Los glucurónidos formados a partir de fenoles o alcoholes (éteres de glucurónidos) son químicamente estables. Sin embargo ambos tipos de glucurónidos son metabolizados por acción enzimática en el intestino, luego de la excreción biliar, con la posterior reabsorción del fármaco liberado. Este ciclo enterohepático puede prolongar la acción del agente. Una cantidad mucho menor estimada en un 3 % se oxida por el sistema P-450 hepático a un intermediario químicamente reactivo, el cual se conjuga a su vez con el glutatión hepático, dando origen a una sustancia atóxica. Esta conjugación con el glutatión, un tripéptido que contiene sulfhidrilo, usualmente no es importante desde el punto de vista cuantitativo, sin embargo contribuye a la inactivación de intermediarios inestables y potencialmente tóxicos, producidos durante algunas reacciones de biotransformación y en consecuencia es importante. Sin embargo, después de dar dosis masivas únicas de Paracetamol, el glutatión hepático se agota, y el intermediario brillante reactivo en exceso, se fija mediante enlaces covalentes a las macromoléculas hepatocelulares vitales, ocasionando necrosis. Se ha observado necrosis hepática y muerte por sobredosis. Puede ocurrir daño hepático si un adulto toma más de

10 gramos en una dosis o si un niño de 2 años toma más de 3 gramos. El mejor indicador de un lesión hepática en potencia, es la vida media de eliminación del Paracetamol. Toda vida media mayor de 4 horas se asocia siempre con daño hepático. Los niveles plasmáticos mayores de 300 microgramos / ml a las 4 horas de la ingestión son compatibles con lesiones hepáticas, mientras que los menores de 120 microgramos / ml a las 4 horas de la ingestión por lo general, no. En las dosis terapéuticas recomendadas el Paracetamol es en general bien tolerado. Los pacientes que muestran hipersensibilidad a los salicilatos solo rara vez exhiben sensibilidad al Paracetamol y fármacos relacionados. **Sobredosis:** Como se ha visto, el efecto adverso más grave de la sobredosis aguda del Paracetamol, es una necrosis hepática dosis-dependiente, potencialmente fatal. Aunque también puede presentarse necrosis tubular renal y como hipoglucémico. El diagnóstico temprano es vital en el tratamiento de la sobredosis del Paracetamol, en todos los casos debe realizarse un lavado gástrico, de preferencia dentro de las primeras 4 horas después de la ingestión. El principal tratamiento antidoto consiste en la administración de compuestos sulfhidrilo que tal vez actúen, en parte reponiendo los depósitos hepáticos de glutatión. La N- acetilcisteína por vía oral es particularmente efectiva. El antidoto se recomienda si han transcurrido menos de 24 horas desde la ingestión del Paracetamol, aunque el tratamiento resulta más efectivo cuando se administra antes de las 10 horas posteriores a la ingestión. **Dosis:** La dosis usual, adultos, oral, es de 300 miligramos a 1 gramo, 3 o 4 veces por día; La usual, pediátrica, oral, es de 175 mg / metro cuadrado de superficie corporal 4 veces por día o 60 mg 3 o 4 veces por día en niños menores de 1 año; 60 a 120 mg 3 o 4 veces por día en niños de 1 a 2 años; 120 mg 3 o 4 veces por día en niños de 3 a 5 años y 150 a 325 mg 3 o 4 veces por día en niños de 6 a 12 años. La dosificación a niños menores de 6 años y su uso por más de 10 días queda bajo responsabilidad médica.

CONSERVADORES:

Metilparabeno: (Metilparasept). Fórmula empírica: $C_8H_8O_3$; P.M. 152.15.
Preservativo antimicrobiano.

Fórmula estructural:



Casas comerciales: BAYER, Inolex Chemical.

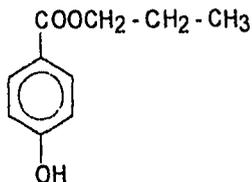
Descripción: Blanco, casi sin olor, ligeramente irritante, muy soluble en metanol, soluble en propileglicol y éter.

pKa: 8.4 (22 °C).

Propiedades: Sus propiedades antimicrobianas se ven disminuidas considerablemente en presencia de surfactantes no iónicos. También se ven disminuidos con un incremento en el pH. Aplicación en formulación farmacéutica: 0.05 % a 0.25 %, 0.18 % junto con propilparabeno (0.02 %) en el caso de los parenterales.

Propilparabeno: Fórmula empírica: $C_{10}H_{12}O_3$; P.M: 180.20. Preservativo antimicrobiano.

Fórmula estructural:



Descripción: Polvo blanco, cristalino, de olor y sabor ligeros, soluble en etanol (50 % peso/ volumen), propileglicol(25 % peso / volumen).

pKa: 8.4.

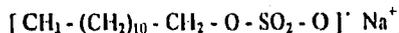
Propiedades: Sus propiedades antimicrobianas se ven reducidas en presencia de surfactantes no iónicos. Puede provocar reacciones alérgicas cutáneas.

Aplicaciones en formulaciones farmacéuticas: 0.05 % a 0.25 %. Aumenta su efecto en presencia de 2 % a 5 % de propileglicol.

TENSOACTIVO:

Lauril Sulfato de Sodio: Agente emulsificante aniónico. Fórmula empírica: $C_{12}H_{25}NaO_4S$; P.M. 288.38.

Fórmula estructural:



Descripción: Apariencia: Cristales blancos o amarillos claros.

Propiedades: Estable a pH:7. Su hidrólisis ocurre en solución a pH:4. Incompatible con materiales catiónicos y ácidos. (pH: 2.5), pues causan una disminución

de la actividad del surfactante catiónico. Es incompatible con algunas sales de alcaloides. Precipita con sales de Potasio.

Uso farmacéutico: 0.5 % a 2.5 %.

EXCIPIENTE:

Base para supositorios NOVATA: Utilizada en la manufactura de supositorios y óvulos vaginales. Es una mezcla de mono, di o tri- glicéridos de ácidos grasos naturales saturados con ramificaciones entre C_{12} y C_{18} . El producto cumple con las especificaciones de la Farmacopea Alemana.

Apariencia: Base blanca, de olor ligero, al fundirla forma un líquido color amarillo claro. Se presenta en forma de hojuelas o pastillas y en trozos. NOVATA está disponible en varias clasificaciones, los cuales se diferencian principalmente en el punto de ebullición y en los valores de hidroxilos. El pequeño intervalo entre los puntos de fusión y solidificación, provee ventaja durante el proceso de manufactura, pues los supositorios solidifican rápidamente, evitando así que se formen sedimentos del principio activo. Las propiedades dermatológicas de NOVATA, pueden ser definidas como inocuas, esto debido a su carácter neutral y saturado. De los diferentes tipos de base NOVATA que hay se escogieron las bases NOVATA B y NOVATA BD. El tipo B es elegida debido a su amplia versatilidad. Resulta ideal para emplearse en procesos que se llevan a cabo bajo condiciones normales pues es de rápida y fácil manufactura. Siendo estas algunas de las razones que hacen del tipo B, un excipiente elegible en la fabricación de supositorios. Posee un rango de fusión de 33 °C a 35.5 °C, un punto de solidificación de 31 °C a 33 °C, su densidad a 20 °C es de 0.955 a 0.975, el índice de refracción es de 1.4520, un valor de yodo máximo de 0.3, su valor de saponificación es de 225 a 240, un valor de hidroxilo de 20 a 30, el porcentaje de materia insaponificable es como máximo de 0.5 y su valor máximo de acidez es de 0.3. Por su parte, el tipo BD, fue elegido por ser una base con un muy bajo valor de hidroxilo, que la hace efectiva en la manufactura de supositorios con principios activos capaz de reaccionar con grupos hidroxilos libres. Su rango de fusión se encuentra entre 33.5 °C a 35.5 °C, su punto de solidificación oscila entre 32 °C a 34 °C, su densidad a 20 °C es de 0.955 a 0.975, posee un índice de refracción aproximado a 1.4530, el valor de saponificación es de 230 a 245, un valor de yodo máximo de 0.3, un valor de hidroxilo mayor de 15, el porcentaje de materia insaponificable máximo de 0.5, y un valor de acidez máximo de 0.3.

Todas las anteriores son las características particulares de los componentes de la formulación desarrollada; según esta información teórica, podemos decir que son sustancias compatibles entre sí, con lo cual se puede garantizar la obtención de un

producto de calidad, esto analizado desde el punto de vista de que ninguno de los componentes verá afectada, al menos de manera alarmante, sus propiedades individuales, sin dejar por ello de actuar como un todo perfectamente integrado. Si nos ponemos a analizar a nuestro principio activo, la estructura del Paracetamol nos muestra un hidrógeno que lo hace actuar como ácido débil, el cual es factible de reaccionar con grupos hidroxilos libres en el medio de dispersión y tener la posibilidad de formar puentes de hidrógeno que lo harían más afín al excipiente retardando por tanto su liberación, el hecho de que la base NOVATA utilizada, se caracterice por poseer un bajo valor de hidroxilo la hace ideal para nuestros fines. Por su parte, los conservadores utilizados, el metil y el propil- parabeno, se ven afectados como ya se mencionó, por la presencia de surfactantes no iónicos disminuyendo sus propiedades antimicrobianas, el Lauril Sulfato de Sodio empleado, es un tensoactivo aniónico, que resulta ideal para éste caso. Cabe mencionar que a cada uno de los componentes se les realizaron los controles de calidad pertinentes, en lo que toca al principio activo, se envió a analizar al Laboratorio de Control Analítico de la Facultad, realizándosele los análisis referidos para el Paracetamol en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 6ª edición, obteniéndose los siguientes resultados:



FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

DEPARTAMENTO DE CONTROL ANALÍTICO

Boletín de Análisis N° 3000249 F

MUESTRA <u>PARACETAMOL 98 %</u>	FORMA <u>S/N</u>
CLAVE: <u>23</u>	EMPACADO POR <u>Q.F.B. MA. DEL SOCORRO ALPIZAR R.</u>
PROCEDENCIA <u>LABORATORIO DE TECNOLOGIA FARMACEUTICA. FACULTAD DE QUIMICA</u>	ANÁLISIS N° <u>A.I.-11-95</u>
FECHA DE RECEPCIÓN <u>13-SEPTIEMBRE-1995</u>	FECHA INFORME <u>19-SEPTIEMBRE-1995</u>

DETERMINACIÓN Y MÉTODO	RESULTADOS	LÍMITES
Determinaciones solicitadas: FEUM, 6a. Ed., (1990), pág. 687		
1.- Identificación de Paracetamol:		
1.1.- Espectroscopía I.R.:	Se anexa gráfica	
2.- Contenido de Agua: Método: Karl-Fischer Muestra utilizada: 0.2561 g	0.15 %	No más de 0.5 %
3.- p-Aminofenol libre:	Cumple con la norma	No más de 0.005 %
4.- Valoración. Paracetamol:	99.4 % Base seca	98.0 % - 101.0 % Base seca

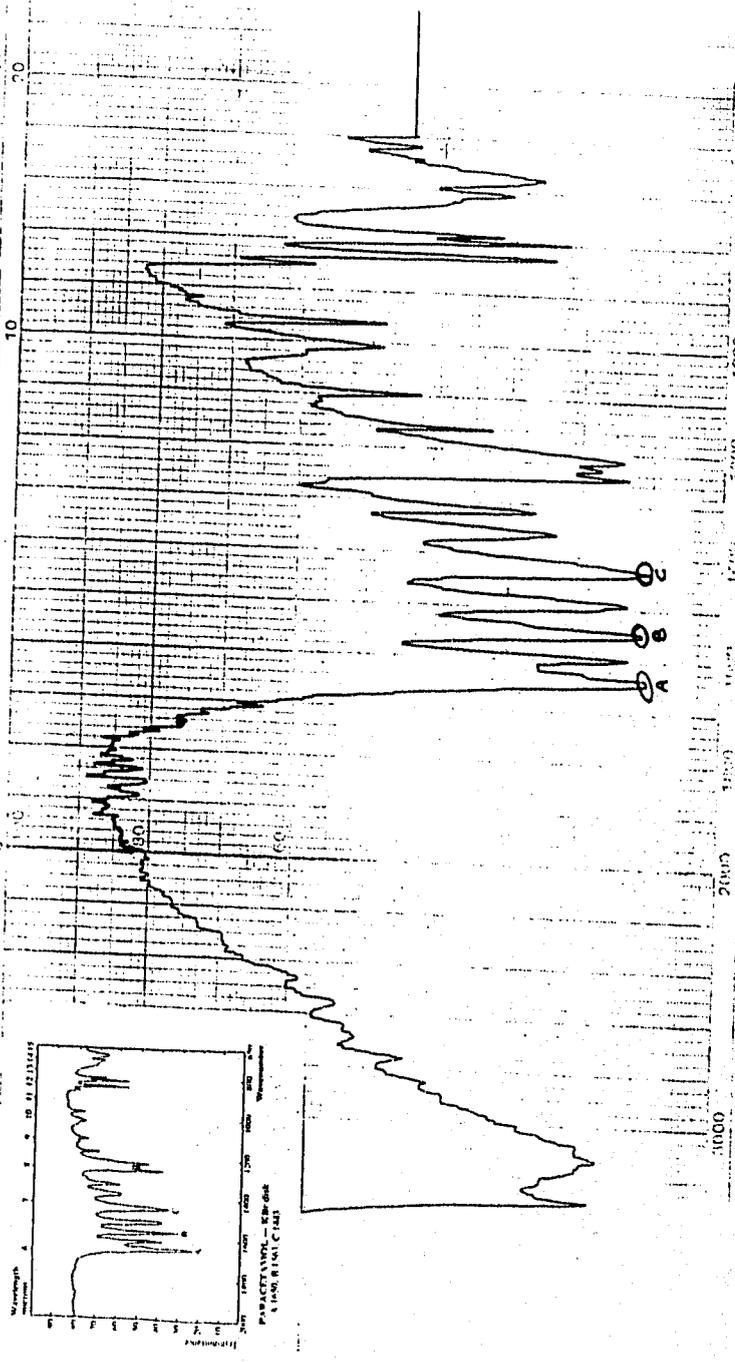
OBSERVACIONES a) Se recibieron en el Departamento de Control Analítico, aproximadamente 15 g de muestra, contenidos en una bolsa de plástico.

Anal. Socorro Alpizar R.
Imp. OFB MS Lugo (Gremio) Pab. 27

ANALISTA *R. L. MORA*
R. L. MORA

TYPE: UNICAM - Model 6
SP3-100

SCAN TIME: 3
EXPANSION: 10
RESOLUTION: 20
TOP: 20
BOTTOM: 20



OPERATOR: Z.L. Alpa
DATE: 18-September-95
REF. NO.: 24/95
TECHNICIAN: Pastilla
ANALYSIS No. A.I. - 11-95
CONCENTRATION: DATA HANDLING
NO. 1013 708 171.6
Revised Pg. 04/27

CAPITULO VII

PROTOCOLO DE PRACTICA: SUPOSITORIOS DE PARACETAMOL (300 mg)

TECNOLOGIA FARMACEUTICA Facultad de Química, UNAM.				
Supositorios de Paracetamol. (300 mg)		PEO. de	PEO. TFSE-005	Pag 1 de 5
Método: Fusión de excipiente.		Manufactura		
Escrita por: Susana A. Montero	Revisada por: M.S. Alpizar R.	Aprobada por: J. Pérez Ruelas	En vigor: Noviembre, 1995.	Substituye a: NUEVA.
<p>Objetivo: Al finalizar la práctica los alumnos describirán la metodología a seguir al elaborar supositorios, así como los controles de proceso y requerimientos sanitarios involucrados en su manufactura.</p> <p>Introducción: Se define como supositorios a las formas farmacéuticas sólidas a base de una sustancia fusible por el calor del cuerpo, destinada a ser introducida en una cavidad natural, vagina, recto o uretra. Sin embargo, la FEUM define el término supositorios como: Sólido ovoide o cónico que tiene el o los principios activos disueltos o dispersos en una sustancia que funde a la temperatura del cuerpo, destinado a uso rectal. Aunque algunos autores denominan supositorios a las formas sólidas que se aplican por vagina o recto. Las ventajas que ofrecen los supositorios son:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Opción de administración de un fármaco cuando este tiene mal sabor. - Cuando el fármaco provoca problemas gástricos. - Util para administrar fármacos cuando existe hemesis. - Sustituye a las formas orales cuando hay dificultad para tragar. <p>Entre las desventajas se encuentran:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No es recomendable cuando existen lesiones en el recto. - No son aconsejables en lactantes debido a la sensibilidad de la mucosa. - La disponibilidad del paciente, entre otras. <p>Los componentes principales en la formulación de supositorios son:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 o más principios activos. - Conservadores. - Tensoactivos. - Antioxidantes. - Colorantes. - Base o excipiente. <p>Entre los métodos de preparación se pueden mencionar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Moldeado a mano. - Compresión. - Fusión de excipiente. <p>Las determinaciones físicoquímicas a realizar al producto terminado son:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aspecto. - Homogeneidad. - Peso. - Temperatura de fusión. - Tiempo de fusión. - Resistencia a la rotura. - Tiempo de disolución, entre otras. 				

TECNOLOGIA FARMACEUTICA																								
Facultad de Química, UNAM.																								
Supositorios de Paracetamol. (300 mg)		PEO. de Manufactura	PEO.TFSE-005 Pag 2 de 5																					
Método: Fusión de excipiente.																								
Escrita por: Susana A. Montero.	Revisada por: M.S. Alpizar R.	Aprobada por: J. Pérez Buelas.	En vigor: Noviembre, 1995. Substituye a: NUEVA.																					
<p>1.- Tantaño estándar de lote: 100 supositorios.</p> <p>2.- Descripción: Supositorios en forma de torpedo, blancos, opacos, lisos y homogéneos, con un peso aproximado a 1.5 gramos.</p> <p>3.- Formulación:</p> <table border="0"> <thead> <tr> <th></th> <th>1 Supositorio</th> <th>100 supositorios</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Paracetamol (F.N.E.U.M.)</td> <td>0.3169 g</td> <td>31.69 g</td> </tr> <tr> <td>Metilparabeno (F.N.E.U.M.)</td> <td>0.00283 g</td> <td>0.283 g</td> </tr> <tr> <td>Propilparabeno (F.N.E.U.M.)</td> <td>0.00315 g</td> <td>0.03115 g</td> </tr> <tr> <td>Lauril sulfato de Sodio (F.N.E.U.M.)</td> <td>0.0393 g</td> <td>3.93 g</td> </tr> <tr> <td>Base NOVATA (B o BD)</td> <td>1.1976 g</td> <td>119.76 g</td> </tr> <tr> <td></td> <td><u>1.5569 g</u></td> <td><u>155.70 g</u></td> </tr> </tbody> </table> <p>Nota: En las cantidades se incluye un 5 % de exceso de todos los componentes de la formulación considerando pérdidas durante el proceso.</p> <p>4.- Material y equipo:</p> <ul style="list-style-type: none"> Máquina para supositorios ERWEKA G.m.b.H Tipo 5G3W. Balanza analítica: Sartorius, Oertling. Balanza granataria Ohaus. Tamiz de acero inoxidable No. 100 (149 micras).(1) Calibrador Vernier.(1) Cronómetro. (1) Termómetro (-20 °C - 150 °C). (2) Parrilla eléctrica con agitación magnética. Barra magnética.(1) Selladora eléctrica. Vaso p.p. de 400 ml. (1) Vaso p.p de 250 ml (2) Vidrio de reloj. (3) Espátula de acero inoxidable con mango de madera. (1) Contenedores primarios de PVC con capacidad aprox. a 1.5 g. (100) Charola de aluminio acondicionada para sostener a los contenedores. (1) Tijeras. (1) Matríz Kitasato de 1 litro c/ manguera y tapón de hule.(1) Soporte universal.(1) Pinzas de 3 dedos con nuez.(1) Tubo de ensaye de 22 x 175 con tapón horadado.(1) Agitador de vidrio.(1) Navaja.(1) Charola de plástico de 28 x 40 x 9 cm.(1) Hilo de cáñamo. 					1 Supositorio	100 supositorios	Paracetamol (F.N.E.U.M.)	0.3169 g	31.69 g	Metilparabeno (F.N.E.U.M.)	0.00283 g	0.283 g	Propilparabeno (F.N.E.U.M.)	0.00315 g	0.03115 g	Lauril sulfato de Sodio (F.N.E.U.M.)	0.0393 g	3.93 g	Base NOVATA (B o BD)	1.1976 g	119.76 g		<u>1.5569 g</u>	<u>155.70 g</u>
	1 Supositorio	100 supositorios																						
Paracetamol (F.N.E.U.M.)	0.3169 g	31.69 g																						
Metilparabeno (F.N.E.U.M.)	0.00283 g	0.283 g																						
Propilparabeno (F.N.E.U.M.)	0.00315 g	0.03115 g																						
Lauril sulfato de Sodio (F.N.E.U.M.)	0.0393 g	3.93 g																						
Base NOVATA (B o BD)	1.1976 g	119.76 g																						
	<u>1.5569 g</u>	<u>155.70 g</u>																						

TECNOLOGIA FARMACEUTICA Facultad de Química, UNAM.				
Supositorios de Paracetamol. (300 mg) Método: Fusión de excipiente.		PEO. de Manufactura	PEO:TFSE-005	Pag 3 de 5
Escrita por: Susana Montero.	Revisada por: M.S. Alpizar R.	Aprobada por: J. Pérez Ruelas.	En vigor: Noviembre, 1995	Substituye a: NUEVA.
<p>5.- Seguridad: El personal responsable de la manufactura y control de los supositorios debe portar bata blanca, limpia, en buen estado, abotonada, cofia, cubre boca, guantes de cirujano en buen estado. No portar joyería, ni maquillaje. Se deben observar cuidadosamente las instrucciones e indicaciones de seguridad del equipo y las señaladas por el profesor.</p> <p>6.- Procedimiento:</p> <p>6.1.- Surtido y pesado de materias primas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verificar el orden y la limpieza de la central de pesadas asignada. - Verificar la identidad de cada uno de los contenedores de las materias primas requeridas. - Verificar la aprobación de las materias primas requeridas. - Verificar la pesada de las materias primas requeridas. - Identificar las materias primas pesadas. - Trasladar las materias primas pesadas e identificadas al cubículo de manufactura. - Verificar orden y limpieza del cubículo de pesadas una vez que se ha terminado el proceso de pesado y surtido. <p>6.2.- Manufactura del granel:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verificar orden y limpieza de cubículo y equipo asignados. - Identificar cubículo asignado. - Tamizar el lauril sulfato de Sodio, el propilparabeno y el metilparabeno, através de la malla No. 100(149 micras). - Conectar la fuente de corriente del regulador de temperatura de la máquina para supositorios, con el fin de lograr un calentamiento aproximado a 40 °C, antes de vaciar la mezcla ya preparada. <p>Preparación de la mezcla:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Colocar la base NOVATA B o BD en un vaso de precipitado de 400 ml. Fundir en parrilla eléctrica con agitación magnética, a una temperatura no mayor de 40 °C. - Una vez fundida la base, agregar poco a poco y manteniendo la agitación, el Lauril sulfato de Sodio, el Propilparabeno y el Metilparabeno, previamente pesados y tamizados. - Una vez obtenida la suspensión homogénea, agregar poco a poco el Paracetamol, hasta su completa incorporación. <p>6.3.- Fabricación de los supositorios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verificar limpieza de área y equipo. - Identificar cubículo asignado. - Colocar la mezcla obtenida, la cual será una suspensión, en el depósito de la máquina para supositorios, la cual debe encontrarse a una temperatura aproximada a 40 °C para mantener la base fundida. - Colocar la charola de aluminio acondicionada con los contenedores a ser llenados, en la placa móvil de la máquina para supositorios. <p>Acondicionamiento de la charola de aluminio con los contenedores:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cortar los carretes de contenedores en tramos de 5 unidades. - Fijarlos en la charola de aluminio con ayuda de pedazos pequeños de maskin tape o plastilina blanca. - Una vez colocados los contenedores, proceder al llenado de los mismos con ayuda de la palanca dosificadora de la máquina para supositorios. - Dejar solidificar a los supositorio. - Una vez solidificados los supositorios se realizará el sellado con ayuda de la selladora eléctrica. 				

TECNOLOGIA FARMACEUTICA										
Facultad de Química, UNAM.										
Supositorios de Paracetamol. (300 mg)		PEO. de	PEO. TFSE-005	Pag 4 de 5						
Método: Fusión de excipiente.		Manufactura								
Escrita por: Susana A. Montero	Revisada por: M.S. Alpizar R.	Aprobada por: J. Pérez. Ruelas.	En vigor: Noviembre, 1995.	Substituye a: NUEVA.						
<p>- Al finalizar el proceso de manufactura de los supositorios, verifique el orden y limpieza del cubículo y equipo utilizados.</p> <p>- Colocar en bolsas de polietileno el producto obtenido.</p> <p>- Registre en las bitácoras de cubículos y maquinaria (equipo) la información solicitada.</p> <p>Conciliación parcial: No. teórico de supositorios: 100 supositorios. (1) No. obtenido de supositorios: _____ supositorios. (2) Mermas: _____ supositorios. Muestra para control de calidad: _____ supositorios. Rendimiento: $\frac{2}{1} \times 100 = \frac{\quad}{100} \times 100 = \quad \%$</p> <p>Observaciones:</p> <hr/> <hr/> <hr/> <p>6.4.- Acondicionamiento: Cada equipo entregará acondicionado el producto obtenido, para lo cual deberá consultar las presentaciones de supositorios de Paracetamol existentes en el mercado, así como las leyendas y marbetes que debe de llevar exigidos por las autoridades sanitarias (SSA). Cada equipo entregará junto con su reporte el granel sobrante debidamente identificado.</p> <p>Conciliación final: Cantidad teórica: 100 supositorios. Cantidad obtenida: _____ Supositorios. Mermas de acondicionamiento: _____ supositorios. Mermas por control al producto terminado: _____ supositorios.</p> <p>Rendimiento final: $\frac{\text{supositorios obtenidos}}{\text{supositorios teóricos}} \times 100 = \frac{\quad}{100} \times 100 = \quad \%$</p> <p>Comentarios finales:</p> <hr/> <hr/> <hr/> <p>Nota: Las pruebas a realizar al producto terminado son:</p> <table> <tr> <td>- Temperatura de fusión.</td> <td>- Tiempo de fusión.</td> <td>- Hermeticidad.</td> </tr> <tr> <td>- Aspecto y homogeneidad</td> <td>- Variación de peso.</td> <td>- Dimensiones.</td> </tr> </table>					- Temperatura de fusión.	- Tiempo de fusión.	- Hermeticidad.	- Aspecto y homogeneidad	- Variación de peso.	- Dimensiones.
- Temperatura de fusión.	- Tiempo de fusión.	- Hermeticidad.								
- Aspecto y homogeneidad	- Variación de peso.	- Dimensiones.								

TECNOLOGIA FARMACEUTICA Facultad de Química, UNAM.			
Supositorios de Paracetamol. (300 mg)		PEO. de	PEO: TFSE-005
Método: Fusión de excipiente.		Manufactura	Pag 5 de 5
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	Substituye a:
Susana A. Montero.	M.S. Alpizar R.	J. Pérez Ruelas.	NUEVA.
		En vigor:	
		Noviembre, 1995.	

Metodología de los ensayos a realizar al producto terminado:

Aspecto y homogeneidad:

El ensayo consiste en observar el aspecto final de los supositorios obtenidos, el resultado de la observación debe ser:
Supositorios de color blanco, opacos, lisos y de apariencia homogénea, sin cristalizaciones ni asentamientos de los componentes insolubles. Realizar el ensayo a 3 supositorios tratando de que sean de diferentes etapas del proceso es decir tomar del inicio del llenado, de la mitad del llenado y del final del llenado de los supositorios.

Peso:

El ensayo tiene como objetivo determinar la variación de peso existente entre los supositorios de un mismo lote por medio del cálculo de la desviación estándar y del valor del coeficiente de variación, se realiza de la siguiente manera:
Pesar 10 supositorios de manera individual, calcular a partir de los datos obtenidos el promedio, la desviación estándar y el coeficiente de variación. El valor obtenido nos dará una idea de lo homogéneo que resultó el proceso de llenado de los contenedores primarios, reflejando por tanto la habilidad del operario al realizar dicha operación y la facilidad con la que fluye la masa.

Dimensiones:

El ensayo se realiza de la siguiente manera: Utilizando 10 supositorios, medir sus dimensiones con ayuda de un calibrador Vernier, se debe medir el ancho mayor, el ancho menor y el largo. Con los datos obtenidos, realizar el cálculo del promedio, desviación estándar y el coeficiente de variación.

Hermeticidad:

El ensayo se realiza de la siguiente manera: Colocar 20 supositorios en un matraz Kitasato de un litro el cual contiene agua y un colorante (adicionado al 2 %), que servirá como indicador de la existencia de fuga (el colorante puede ser cristal violeta, azul de metileno o rojo de fenol por ejemplo). Colocar un tapón de hule en la boca del matraz, conectar al vacío por 15 minutos. Después de este tiempo sacar los supositorios, secarlos y abrirlos para detectar colorante dentro de ellos. El porcentaje de hermeticidad aceptado es del 100 %. Otra manera de realizar el ensayo es colocando los 20 supositorios en un depósito con agua calentada a una temperatura máxima de 40 °C, durante 10 a 15 minutos, sacar los supositorio y oprimirlos de tal manera que si existe fuga, al oprimirlos dejarán escapar el material fundido del interior. El criterio de interpretación de los resultados es el mismo que se mencionó anteriormente.

CAPITULO VIII

RESULTADOS

CAPITULO VIII

RESULTADOS:

Fabricación de lotes piloto: Se fabricaron 2 lotes pilotos con el fin de comprobar si la formulación cumpliría con las características de calidad deseadas. El tamaño de los lotes pilotos fue de 25 supositorios de Paracetamol (300 mg), con peso aproximado de 1.5 gramos. Uno de los lotes identificado como TFIII - NBPI se elaboró utilizando la base NOVATA B y el otro identificado como TFIII - NBDPI se elaboró utilizando la base NOVATA BD. De lo anterior se obtuvieron los siguientes resultados:

DIMENSIONES	Lote TFIII - NBPI			Lote TFIII - NBDPI		
	Ancho mayor.(mm)	Ancho menor.(mm)	Largo.(mm)	Ancho mayor.(mm)	Ancho menor.(mm)	Largo.(mm)
1	10.26	8.52	29.60	10.14	8.30	29.72
2	10.20	8.50	30.10	10.38	8.60	29.40
3	10.00	8.20	30.20	10.12	8.30	30.56
4	10.14	8.20	29.90	9.96	8.18	29.34
5	10.22	8.30	29.72	10.06	7.94	30.38
Promedio	10.164	8.344	29.90	10.132	8.264	29.880
Desv. est.	0.1013	0.1570	0.2511	0.1553	0.2384	0.5612
Coef. var.	0.9975	1.8827	0.8398	1.5328	2.8859	1.8783
Límite superior. (Prom. + 2 Desv.Est.)	10.366	8.658	30.4022	10.4426	8.7408	31.0024
Límite inferior. (Prom. - 2 Desv.Est.)	9.961	8.030	28.2204	9.8214	7.7872	28.7576

PESO	Lote TFIII - NBPI	Lote TFIII - NBDPI
No. de supositorio.	Peso. (g)	Peso. (g)
1	1.540	1.525
2	1.515	1.540
3	1.542	1.585
4	1.520	1.490
5	1.515	1.579
Promedio	1.526	1.5438
Desv. est.	0.0135	0.0393
Límite superior. (Prom. + 2 Desv.Est.)	1.5530	1.6224
Límite superior. (Prom. - 2 Desv.Est.)	1.4990	1.4652

FUSION	Lote TFIII - NBPI		Lote TFIII - NBDPI	
No. de supositorio.	Temperatura de fusión. (°C)	Tiempo de fusión. (min)	Temperatura de Fusión. (°C)	Tiempo de fusión. (min)
1	36 - 36,5	9' 10"	35,5 - 36,5	9'30"
2	36 - 36,5	9' 15"	36,0 - 36,5	9'45"
3	36 - 36,5	9' 5"	35,5 - 36,6	9'30"
Promedio	36 - 36,5	9' 10"	35,66 - 36,53	9'35"

HERMETICIDAD	Lote TFIII - NBPI	Lote TFIII - NBDPI
Porcentaje.(%)	70	60

CICLADO	Lote TFIII - NBPI	Lote TFIII - NBDPI
Temperatura.(°C)	Apariencia.	Apariencia.
- 10	Blanco, opaco, homogéneo.	Blanco, opaco, homogéneo.
40	Blanco, opaco, homogéneo.	Blanco, opaco, homogéneo.
Ambiente	Blanco, opaco, homogéneo.	Blanco, opaco, homogéneo.

Rendimiento: El rendimiento inmediato a la producción, sin descontar muestra para control de calidad, fue de un 100 %.

Desarrollo del Procedimiento Estándar de Operación (PEO).

Fabricación de lotes: Una vez comprobado con los lotes piloto que la formulación desarrollada cumplió con características de calidad deseadas; se fabricó un lote de 100 supositorios de Paracetamol (300 mg), con la base NOVATA B el cual se identificó como: Lote TFIII - NBP2 y otro lote de 100 supositorios de Paracetamol con la base NOVATA BD identificado como: Lote TFIII - NBDP2. Obteniéndose los siguientes resultados:

DIMENSIONES	Lote TFIII - NBP2			Lote TFIII - NBDP2		
	Ancho ayor.(mm)	Ancho enor.(mm)	Largo.(mm)	Ancho ayor.(mm)	Ancho enor.(mm)	Largo.(mm)
No. de supositorio.						
1	9.75	8.05	28.00	9.36	7.72	30.48
2	9.56	7.86	28.90	9.20	8.04	30.20
3	9.43	8.05	28.30	9.44	8.24	30.52
4	9.80	8.18	30.30	9.12	8.32	29.90
5	9.18	7.04	28.80	9.46	8.34	29.14
6	9.47	7.68	29.50	9.70	8.16	30.40
7	9.52	7.85	29.30	9.52	8.00	30.54
8	9.62	7.84	29.30	9.53	8.34	29.20
9	9.24	7.79	28.50	9.70	8.32	29.36
10	9.35	7.94	28.60	9.58	8.40	29.70
Promedio	9.49	7.828	28.95	9.4610	8.1880	29.9440
Desv. est.	0.2023	0.3128	0.6704	0.1919	0.2123	0.5627
Coef. var.	2.1319	3.9967	2.3157	2.0291	2.5932	1.8793
Límite superior. rom. + 2Desv.Est)	9.8946	8.4536	30.2908	9.8448	8.6126	31.0694
Límite inferior. rom. - 2Desv.Est.)	9.0854	7.2024	27.6092	9.0772	7.7634	28.8186

PESO	Lote TFIII - NBP2	Lote NBDP2
No. de supositorio.	Peso.(g)	Peso.(g)
1	1.498	1.542
2	1.622	1.510
3	1.472	1.543
4	1.557	1.527
5	1.630	1.518
6	1.590	1.526
7	1.511	1.546
8	1.472	1.580
9	1.561	1.499
10	1.480	1.575
Promedio	1.5393	1.5366
Desv.est.	0.0610	0.0262
Coef. var.	3.9636	1.7065
Límite sup. (Prom. + 2 Desv.Est.)	1.6613	1.5890
Límite inf. (Prom. - 2 Desv.Est.)	1.4173	1.4842

FUSION	Lote TFIII - NBP2		Lote TFIII - NBDP2	
No. de supositorio.	Temperatura de fusión.(°C)	Tiempo de fusión.(min)	Temperatura de fusión.(°C)	Tiempo de fusión.(min)
1	35.5 - 36.5	9'20"	35.0 - 36.5	9'20"
2	35.0 - 36.5	9'40"	35.5 - 36.5	9'45"
3	35.5 - 36.5	9'35"	35.5 - 36.5	10'05"
Promedio	35.33 - 36.5	9'31"	35.33 - 36.5	9'42"

HERMETICIDAD	Lote TFIII - NBP2	Lote TFIII - NBDP2
Porcentaje. (%)	65	75

CICLADO	Lote TFIII - NBP2	Lote TFIII - NBDP2
Temperatura.(°C)	Apariencia.	Apariencia.
- 10	Blanco, opaco, homogéneo.	Blanco, opaco, homogéneo.
40	Blanco, opaco, homogéneo.	Blanco, opaco, homogéneo.
Ambiente	Blanco, opaco, homogéneo.	Blanco, opaco, homogéneo.

Evaluación a productos del mercado:

Al realizar las pruebas anteriores de control de calidad para un mismo número de supositorios de paracetamol que los utilizados en las pruebas de los lotes piloto, con dos marcas comerciales conocidas representadas como Laboratorio A siendo esta la marca de mayor demanda nacional, y Laboratorio B, se obtuvieron los siguientes resultados:

DIMENSIONES						
Dimensión.	Ancho mayor.(mm)		Ancho menor.(mm)		Largo.(mm)	
	Prom.	Desv.Est.	Prom.	Desv.Est.	Prom.	Desv.Est.
Laboratorio A	8.632	0.0708	7.609	0.2095	26.271	0.4271
Laboratorio B	8.672	0.1110	7.588	0.2081	25.989	0.4178

Nota: Los resultados se reportan en el valor del promedio y la desviación estándar obtenidos.

PESO		
Parámetro	Peso.(g)	
	Prom.	Desv.Est.
Laboratorio A	1.2029	0.0111
Laboratorio B	1.2030	0.0107

Nota: Los resultados se reportan en el valor del promedio y de la desviación estándar obtenidos.

FUSION		
Laboratorio.	Temperatura de fusión.(°C)	Tiempo de fusión.(min)
Laboratorio A	35 - 36.5	9'45"
Laboratorio B	35.5 - 36.5	9'55"

Nota: Los resultados representan el valor promedio obtenido.

HERMETICIDAD	
Laboratorio.	Porcentaje.
Laboratorio A	100 %
Laboratorio B	100 %

Nota: Los resultados representan el porcentaje de hermeticidad obtenido en la prueba.

CICLADO			
Laboratorio.	Temperatura de 40 °C.	temperatura de - 10 °C.	Temperatura ambiente.
Laboratorio A.	Blanco, opaco, homogéneo.	Blanco, opaco, homogéneo.	Blanco, opaco, homogéneo.
Laboratorio B	Blanco, opaco, no homogéneo.	Blanco, opaco, no homogéneo.	Blanco, opaco, no homogéneo.

Nota: Los resultados están dados en base a la aspecto de los supositorios.

Con todos los datos obtenidos, se construyeron las siguientes Tablas comparativas entre los productos comerciales y los lotes fabricados en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica:

DIMENSIONES				
Laboratorio.	Laboratorio A	Laboratorio B	Lote TFIII-NBP1	Lote TFIII-NBDP1
Parámetro.	Desv.Est.	Desv.Est.	Desv.Est.	Desv.Est.
Ancho mayor.(mm)	0.0708	0.1110	0.1013	0.1553
Ancho menor.(mm)	0.2095	0.2081	0.1570	0.2384
Largo.(mm)	0.4271	0.4178	0.2511	0.5612

Nota: En este cuadro se muestran los resultados de la desviación estándar obtenidos.

PESO				
Laboratorio.	Laboratorio A	Laboratorio B	Lote TFIII-NBP1	Lote TFIII-NBDP1
Parámetro	Desv.Est.	Desv.Est.	Desv.Est.	Desv.Est.
Peso	0.0111	0.0107	0.0135	0.0393

Nota: En este cuadro se muestran los resultados de la desviación estándar obtenidos.

FUSION				
Parámetro	Laboratorio A	Laboratorio B	Lote TFIII-NBP1	Lote TFIII-NBDP1
Temperatura de fusión. (°C)	35 - 36.5	35.5 - 36.5	36 - 36.5	35.66 - 36.53
Tiempo de fusión. (°C)	9'45"	9'55"	9'10"	9'35"

Nota: Los resultados representan el valor promedio obtenido.

HERMETICIDAD				
Parámetro	Laboratorio A	Laboratorio B	Lote TFIII-NBP1	Lote TFIII-NBDP1
Hermeticidad.(%)	100	100	70	60

Nota: Los resultados representan el porcentaje de hermeticidad obtenido en la prueba.

CICLADO				
Parámetro	Laboratorio A	Laboratorio B	Lote TFIII-NBP1	Lote TFIII-NBDP1
Ciclado a 40 °C.	Blanco, opaco, homogéneo.	Blanco, opaco, no homogéneo.	Blanco, opaco, homogéneo.	Blanco, opaco, homogéneo.
Ciclado a - 10 °C -	Blanco, opaco, homogéneo.	blanco, opaco, no homogéneo.	Blanco, opaco, homogéneo.	Blanco, opaco, homogéneo.
Ciclado a temp. amb.	Blanco, opaco, Homogéneo.	Blanco, opaco, no homogéneo.	Blanco, opaco, homogéneo.	Blanco, opaco, homogéneo.

Nota: Los resultados estan dados en base al aspecto de los productos después de se sometidos al ensayo.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Rendimiento:

Conciliación de producción :

Lote TFIII- NBP2: Cabe mencionar que independiente del rendimiento obtenido descontando la muestra para control de calidad, el rendimiento neto de producción fue del 98 %.

No. teórico de supositorios: 100 supositorios.(1)

No. obtenido de supositorios: 63 supositorios.(2)

Muestras para control de calidad: 35 supositorios.

Rendimiento: $\frac{2}{1} \times 100 = \frac{63}{100} \times 100 = 63\%$ Lote TFIII- NBP2.

Lote TFIII- NBDP2: En este caso el rendimiento neto de producción fue de 95 %.

No. teórico de supositorios: 100 supositorios.(1)

No. obtenido de supositorios: 60 supositorios.(2)

Muestras para control de calidad: 35 supositorios.

Rendimiento: $\frac{2}{1} \times 100 = \frac{60}{100} \times 100 = 60\%$ Lote TFIII- NBDP2.

Otros de los resultados obtenidos con respecto al producto terminado fue la valoración de uno de los lotes de supositorios elaborados en el laboratorio de Tecnología Farmacéutica y su comparación con el resultado de la valoración de uno de los productos comerciales, de tal manera que, aunque este análisis no será requerido por el profesor para los productos elaborados por los alumnos, ya que se introduce en una disciplina aparte de la tecnología farmacéutica como es el control analítico, no deja de ser importante, pues el resultado obtenido será un reflejo claro de la calidad que presenten los supositorios como producto terminado, esto con respecto a la eficacia terapéutica y confiabilidad de los mismos, pues nos dará a conocer si el producto cumple con la cantidad de principio activo

especificada en el marbete. Como dije, éste análisis se le realizó únicamente a uno de los lotes fabricados (Lote TFIII-NBP2) y a una de las marcas comerciales utilizadas como estándares durante el trabajo, obteniéndose los siguientes resultados:



FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM
DEPARTAMENTO DE CONTROL ANALÍTICO

Licencia Suscripción N° 060249 F

MUESTRA <u>PARACETAMOL SUPOSITORIOS</u> <u>300 mg</u>	LOTE <u>TF11-160995</u>
PROCEDENCIA <u>LABORATORIO DE TECNOLOGIA FARMACEUTICA. FACULTAD DE QUIMICA.</u>	ENVIADO POR <u>Q.F.B. MA. DEL SOCORRO ALPIZAR R.</u>
FECHA DE RECEPCION <u>28-SEPTIEMBRE-1995</u>	ANÁLISIS N° <u>A.I.-13-95</u> FECHA INFORME <u>6-OCTUBRE-1995</u>

DETERMINACIÓN Y MÉTODO	RESULTADOS	LÍMITES
Determinación solicitada: 1.- Valoración de Paracetamol. Cantidad etiquetada: Cantidad encontrada: FEUM, 6a. Ed., (1994), pág. 1326.	300 mg/supositorio 303.1 mg/supositorio 101.0 %	90.0 % - 110.0 %

OBSERVACIONES a) Se recibió en el Departamento de Control Analítico, una bolsa de plástico con 10 supositorios, empacados en envase preformado.
b) Como Sustancia de Referencia se utilizó Paracetamol, No. Control: ECA-S-A-1.

Ma. Socorro Alpizar R.
ANALISTA

R. L. Mora
ANALISTA
R. L. MORA



FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM
DEPARTAMENTO DE CONTROL ANALÍTICO

Cuenta Sabana N° 0000249 F

MUESTRA <u>PARACETAMOL SUPOSITORIOS</u>	LOTE <u>520328</u>
<u>100 mg</u>	ENVIADO POR <u>Q. E. B. MA. DEL SOCORRO ALPIZAR R.</u>
PROCEDENCIA <u>LABORATORIO DE TECNOLOGIA FARMA- CEUTICA, FACULTAD DE QUIMICA.</u>	ANÁLISIS N° <u>A. I. -12-95</u>
FECHA DE RECEPCIÓN <u>28-SEPTIEMBRE-1995</u>	FECHA INFORME <u>6-OCTUBRE-1995</u>

DETERMINACIÓN Y MÉTODO	RESULTADOS	LÍMITES
Determinación solicitada: 1.- Valoración de Paracetamol. Cantidad etiquetada: Cantidad encontrada: FEUM, 6a. Ed., (1994), pág. 1326.	100 mg/supositorio 101.4 mg/supositorio 101.4 %	90.0 % - 110.0 %
Nota: Un supositorio se encontró partido en 2 fracciones.		

OBSERVACIONES a) Se recibió en el Departamento de Control Analítico, una bolsa de plástico con 10 supositorios, empacados en envase preformado.

b) Como Sustancia de Referencia se utilizó Paracetamol, No. Control: ECA-S-A-1.

Anal. Quím. Controlada
R. L. MORA

ANALISTA *R. L. MORA*
R. L. MORA

CAPITULO IX

ANALISIS DE RESULTADOS

CAPÍTULO IX

ANÁLISIS DE RESULTADOS:

Observando los valores obtenidos y en base a ellos, puedo hacer el siguiente análisis de resultados:

- Las dimensiones de los supositorios dependen de la forma y el peso de los mismos, en éste caso, la forma fue de torpedo, por lo que se tienen tres medidas diferentes: ancho mayor, ancho menor y largo. Al comparar las desviaciones estándar obtenidas para los productos comerciales, se encuentra que, los valores son homogéneos al igual que para los lotes fabricados en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica. Por otra parte las desviaciones estándar, son muy pequeñas lo cual nos demuestra la mínima variación existente. Cabe mencionar que el intervalo de confianza comprende todos aquellos valores que caigan dentro del promedio ± 2 desviaciones estándar. Siguiendo éste criterio vemos que los valores obtenidos para nuestros productos, cumplen con el mismo.

- Con la determinación de variación de peso, podemos ver que obtenemos valores muy pequeños en cuanto a la desviación estándar se refiere, lo que nos indica al igual que en el caso anterior, que existe una mínima variación en el peso de los supositorios. Considerando individualmente los lotes, si comparamos los coeficientes de variación obtenidos, vemos que el coeficiente de variación obtenido para los supositorios fabricados con la base NOVATA B, identificados como Lote TFIII-NBP2, es mayor que el coeficiente de variación obtenido para el lote fabricado con la base NOVATA BD identificado como TFIII- NBDP2, pues en tanto que éste último se encuentra en un valor de 1.7065, el valor obtenido para el Lote TFIII-NBP2 es de 3.9636, valor que a pesar de ser bueno por no sobrepasar el límite aceptable de $\leq 5\%$ y $< 10\%$, no deja de llamar la atención, por lo diferente que resulta de los otros; un factor que pudo influir en éste caso y que también puede influir en la variación de las medidas de manera importante, es el procedimiento de llenado, pues la homogeneidad que se tenga en el proceso, dependerá de la habilidad adquirida por el operario, ya que el llenado de los supositorios fabricados en el laboratorio de Tecnología Farmacéutica, no se realiza de manera automatizada, sino de manera manual. Por otra parte, también influiría

notablemente el hecho de que existiera diferencias aunque mínimas, en la capacidad de los contenedores primarios.

- En lo que respecta a la fusión, podemos ver que tanto las temperaturas como los tiempos son muy parecidos en todos los casos, y estos valores caen dentro de los valores límites aceptados, ya que la temperatura de fusión no debe ser mayor de 37 °C. Es evidente que los valores obtenidos para los tiempos de fusión de 9'45", 9'55", 9'10" y 9'35" resultan cortos; las presentaciones comerciales mostraron tiempos de fusión semejantes a los tiempos de fusión de los productos fabricados en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, por lo que los resultados pueden ser atribuidos al hecho de que la prueba se realizó no con el equipo especializado, sino con uno acondicionado de acuerdo al material existente en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica.

- La hermeticidad de nuestros productos no fue adecuada (el valor esperado era de 100 %, condición que sí cumplieron los productos comerciales), éste problema se presentó debido a que no se cuenta con la maquinaria ideal para llevar a cabo el sellado de los contenedores, la solución es adquirir una selladora apropiada, que complementara el equipo existente en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica.

- Por otra parte, las pruebas de ciclado, sirvieron para comprobar que nuestro producto mantendría las características obtenidas inicialmente, pues aunque el producto se somete a condiciones extremas, realizando una comparación visual contra el producto mantenido a temperatura ambiente, (esta determinación no lleva una secuencia en el tiempo, ni en la degradación del principio activo, por lo que no se le puede llamar prueba de estabilidad). Con esta prueba pudimos ver que los productos fabricados en nuestro laboratorio, se mantienen iguales sus características iniciales al someterlos a temperaturas extremas. La prueba sirvió por lo tanto, para comprobar que se obtuvo una suspensión estable entre la base, el principio activo y los adyuvantes de la formulación y que los supositorios, no sufren cristalización ni fragmentación por contracción excesiva del excipiente, los resultados anteriores, fueron semejantes para los supositorios fabricados con la base NOVATA B y para los fabricados con la base NOVATA BD; por su parte, los productos comerciales, también presentaron constancia en su aspecto. El producto del Laboratorio B presentaba diferencias significativas en su aspecto desde un inicio.

- Observando los rendimientos netos de fabricación obtenidos, con base NOVATA B (98%) y como con base NOVATA BD (95%), resultan aceptables, pues indican una mínima pérdida durante la fabricación. Los resultados obtenidos hablan muy

bien del excipiente utilizado, el cual no se queda adherido a las paredes de la máquina para supositorios, y por otra parte, de este resultado se puede también decir que la máquina para supositorios ERWEKA existente en el laboratorio de Tecnología Farmacéutica, resulta eficiente para los fines de enseñanza requeridos, pues es evidente que no presenta fuga o goteo de la masa fundida y de que es capaz de mantener una temperatura tal que la masa se encuentre fundida durante el todo proceso de llenado.

- En lo que respecta al resultado obtenido en la valoración del contenido del principio activo los supositorios del Lote TFIII - NBP2 de 101.0 % y éste comparado tanto con el valor obtenido para los supositorios comerciales del Laboratorio B de 101.4 %, así como con los límites aceptados de 90 - 110 %, podemos ver que es correcto, y por lo tanto nos refleja la obtención de productos de calidad pues además de cumplir con características fisicoquímicas requeridas, la cantidad de principio activo de acuerdo a la especificada en el marbete, garantiza una eficacia terapéutica deseable.

CAPITULO X

CONCLUSIONES

CAPÍTULO X

CONCLUSIONES:

- La existencia de un material didáctico y la estructuración de prácticas de laboratorio fundamentadas y organizadas, resultan de vital importancia para dar apoyo al proceso enseñanza-aprendizaje de cualquier disciplina, por lo que la elaboración del presente trabajo de tesis, trae consigo un respaldo teórico y práctico útil para maestros y alumnos de la asignatura de Tecnología Farmacéutica III.

- Esta tesis logra la vinculación necesaria entre los aspectos teóricos y el desarrollo práctico, pues avala suficientemente la información acerca del tema, dando como resultado un mejor desempeño en la experiencia experimental.

- Se llega a la estructuración de un protocolo de práctica, que pretende aclarar las dudas surgidas durante la revisión bibliográfica del tema, sobre todo en lo que respecta a los aspectos de fabricación, envasado, sellado y control de calidad de los supositorios.

- El trabajo práctico, dejará al alumno la experiencia de llevar a cabo la fabricación de un producto de calidad, pues esto lo podrá comprobar al realizar las pruebas relacionadas con la forma farmacéutica de supositorios, y obtendrá los resultados deseados, siempre que su desempeño haya sido el de un profesional, que tiene presente la importancia de las buenas prácticas de manufactura, consciente de su importante papel como tal en el área de la salud.

- El método empleado en la fabricación de los supositorios, refleja su buena estructuración en los resultados de rendimiento obtenidos, pues se puede ver un mínimo de pérdidas en el proceso.

- Se cumplió con el objetivo del trabajo, el cual consistía en llegar al desarrollo de una práctica para el laboratorio de Tecnología Farmacéutica III que sirviera como apoyo para la enseñanza y el aprendizaje del tema de supositorios, como forma farmacéutica sólida, por lo que se puede estar satisfecho de los resultados obtenidos.

- El desarrollo de ésta práctica se vería enriquecido de contar con los equipos necesarios, para así elevar la calidad del producto obtenido, éste es el caso del sellado de los supositorios y de la medición del tiempo de fusión de los mismos, ya que no contamos en la actualidad con el equipo apropiado para llevar a cabo dicho proceso y prueba respectivamente.

- Para finalizar, sugiero incrementar los temas de tesis enfocados hacia este mismo fin, lográndose así una mayor variedad en las prácticas y mejorando aún más la calidad de la enseñanza en nuestro Laboratorio de Tecnología Farmacéutica.

CAPITULO XI

BIBLIOGRAFIA

CAPITULO XI**BIBLIOGRAFIA:**

- 1.- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos;
Sexta Edición;
México 1994.
- 2.- Michael Conn;
Principios de Farmacología;
1ª Edición; Manual Moderno;
México 1994;
p.p: 10 - 14, 337, 344 - 345.
- 3.- Dr Emilio Rosentein Ster;
Diccionario de Especialidades Farmacéuticas (PLM);
39ª Edición;
Ediciones PLM, S.A. de C.V.;
México 1993.
- 4.- Goth - Clark, Brater, Johnson;
Farmacología Médica;
13ª Edición;
Editorial Mosby, División de Times Miror de España S.A.
España 1993;
p.p: 33 - 40, 750 - 753.
- 5.- C.M. Smith, A.M. Reynard;
Farmacología;
Editorial Médica Panamericana;
Argentina 1993;
p.p: 40 - 43, 48 - 52, 419 - 420, 943, 1032.

- 6.- Remington;
Farmacia;
17^a Edición;
Editorial Médica Panamericana;
Argentina, 1992;
p.p: 1510 - 1511,
- 7.- Goodman y Gilman;
Las bases farmacológicas de la terapéutica;
8^a Edición;
Editorial Médica Panamericana;
México 1991;
p.p: 23 - 34, 41 - 44.
- 8.- Fernando D Román;
Innovación y Desarrollo Farmacéutico;
1^a Edición;
Editorial Publicaciones e Impresiones de Calidad. S.A. de C.V.;
México 1990.
p.p: 72 - 101, 103 - 166.
- 9.- Gilbert S. Banker;
Modern Pharmaceutics;
2^a Edition;
Ed. Marcel Dekker, Inc.;
New York, U.S.A. 1990;
p.p: 23 - 89, 143 - 207, 663 - 665, 732.
- 10.- Leon Lachman;
The theory and practice of industrial pharmacy;
Third Edition;
De. Lea and Febiger;
Philadelphia, U.S.A. 1986;
p.p: 564 - 588.
- 11.- Handbook of Pharmaceuticals Excipients;
U.S.A. 1986.

- 12- The Merk Index;
Merk and Inc.;
Boston 1985.
- 13.- Rodolfo Rodríguez Carranza;
Vademecum Académico de medicamentos;
Tomo I;
Editado por la Dirección General de Publicaciones de la U.N.A.M.;
Editora La Prensa;
México, D.F. 1984.
- 14.- Bowman y Rand;
Farmacología: Bases Bioquímicas y Patológicas;
2ª Edición;
Editorial Interamericana;
México 1984;
p.p.: 25.25 - 25.27, 29.29, 29.33, 40.12.
- 15.- Cuadro Básico de Medicamentos;
Edición de 1984.
- 16.- J. M. Aiñche;
Biofarmacia;
Traducción de la 2ª Edición;
Editorial El manual Moderno S.A. de C.V.;
México 1983;
p.p: 1 - 20, 127 - 157, 346 - 372.

- 17.- Dr. José Helman;
Farmacotécnica teórica y práctica;
1ª Edición;
Editorial
México 1980;
p.p: 1511 - 1523, 1531 - 1594, 2023 - 2051.
- 18.- Alarcón S. Donato;
Colon y Recto;
Editado por el Instituto Nacional de Nutrición;
Editor Dr. J. Jesús Villalobos P.;
México D.F. 1979;
p.p: 339 - 350, 351 - 360, 374 - 388, 389 - 398.
- 19.- A. Goldstein;
Farmacología;
1ª Edición en español;
Editorial Limusa;
México 1979;
p.p: 173 -180, 270.
- 20.- PhR Dr. Alfred Därr;
Elementos de Tecnología Farmacéutica;
Editorial Acribia;
Zaragoza, España 1979;
p.p: 104-111.
- 21.- Dr. Alfred Darr;
Tecnología Farmacéutica - Texto para el Ingeniero Farmacéutico;
Traducido de la 4ª Edición Alemana;
Editorial Acribia;
Zaragoza, España 1979;
p.p: 67 - 96.

- 22.- Glenn L. Jenkins;
The art of compounding;
8^a Edition;
The Blakiston Company;
U.S.A. 1951.
- 23.- Guyton Arthur C.:
Tratado de Fisiología Médica;
7^a Edición;
Editorial Interamericana;
México 1989;
p.p: 801 - 811.