



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



"FORMULACION DE MEDICAMENTOS: ESTRATEGIA A
SEGUIR EN EL DISEÑO DE UNA FORMA FARMACEUTICA
PEDIATRICA DE PANTOPRAZOL"

TRABAJO DE SEMINARIO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
GABRIELA GUTIERREZ BARRERA

ASESORES: QFB. ENRIQUE AMADOR GONZALEZ

D.A.R. JUAN JOSE DIAZ ESQUIVEL

DRA. RAQUEL LOPEZ ARELLANO

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

2004



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.



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES



DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
 Jefe del Departamento de Exámenes
 Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautitlán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario:

Formulación de Medicamentos: " Estrategia a seguir en el diseño
de una forma farmacéutica pediátrica de Pantoprazol".

que presenta la pasante: Gabriela Gutiérrez Barrera

con número de cuenta: 8310799-1 para obtener el título de:

Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 17 de Noviembre de 2003

MODULO	PROFESOR	FIRMA
<u>I</u>	<u>Dra. Raquel López Arellano</u>	<u>[Firma]</u> 17 NOV 2003
<u>II</u>	<u>Q.F.B. Enrique Amador González</u>	<u>[Firma]</u> 17 NOV 03
<u>III</u>	<u>D.A.R. Juan José Díaz Esquivel</u>	<u>[Firma]</u> 17-11-03

❖ A Quique, por su invaluable apoyo, comprensión y “acarramiento” hacia una servidora. Para ti, mi total agradecimiento porque gran parte de la presente es por tu culpa!.

❖ A Epi y Au, mis padres porque si lo creían olvidado, la presente es por y para Ustedes: finalmente lo logré!.

❖ A Victor Hugo, Adrián Alejandro y Ethel por ser cómplices. Para Alma y la recién llegada Azul.

❖ A Vladimir por su valioso tiempo y ayuda, además de su orientación técnica.

❖ A Lorena y Ayida por su apoyo y entusiasmo. Además de su amistad incondicional.

❖ Al Sr Silvestre Sánchez y Jose Luis Santoyo por su apoyo y por las facilidades prestadas. Por supuesto a Miguel Angel Salas.

❖ A los amigos presentes y ausentes.

Para saber el valor de:

Un semestre: pregúntale a un estudiante que reprobó el examen final

Un mes: pregúntale a una madre que ha dado a luz prematuramente

Una semana: pregúntale a un editor de una revista semanal

Una hora: pregúntale a los amantes que esperan para verse

Un minuto: pregúntale a la persona que haya perdido el tren, autobús o avión

Un segundo: pregúntale a quién haya sobrevivido a un accidente

Una milésima de segundo: pregúntale al atleta que gana la medalla de plata en las olimpiadas.

El tiempo no espera a nadie, atesora cada momento que tienes.



El secreto de la felicidad no es hacer siempre lo que se quiere, sino querer siempre lo que se hace.

Tolstoi.

INDICE

	INTRODUCCIÓN	1
I	ENFERMEDAD ACIDO PEPTICA	2
	1.1 Enfermedad por Reflujo Gastroesofáfico o ERGE	2
	1.1.1. Fisiología de la ERGE .	3
	1.1.2. Sintomatología de la ERGE	3
	1.2 Fármacos que se utilizan en el tratamiento de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofáfico o ERGE	4
II	PANTOPRAZOL	14
III	OBJETIVO	18
IV	SUPOSITORIOS	19
	4.1 Tipo de supositorios	20
	4.2 Absorción rectal	23
	4.3 Fisiología rectal	23
	4.4 Vehículo de los supositorios	26
	4.5 Bases de los supositorios	27
	4.6 Preparación de los supositorios	29
	4.6.1 Método de moldeado manual	29
	4.6.2 Método de moldeado por compresión	29
	4.6.3 Método de moldeado por fusión	30
V	PROPUESTA DE FORMULACION	31
	5.1 Descripción de los componentes de la fórmula	32
	5.2 Proceso	33
	5.3 Equipo	34
	5.4 Contenedores	36
VI	EVALUACIONES A PRODUCTO TERMINADO	38
VII	PRUEBA DE ESTABILIDAD	39
	7.1 Selección de lotes	39
	7.2 Parámetros a evaluar	40
	7.3 Condiciones del estudio	40
	7.4 Manejo de datos de estabilidad y estimación de la vida de anaquel	41
VIII	CONCLUSIONES	43
IX	BIBLIOGRAFÍA	44
X	ANEXOS	46

INDICE DE FIGURAS

Figura 1	Fármacos que se utilizan en México en enfermedades de esófago, estómago y duodeno	5
Figura 2	Relación de diagnósticos para antiulcerosos	6
Figura 3	Grupo de fármacos utilizados en ERGE	7
Figura 4	Relación de prescripciones para IBP's y antagonistas H ₂ en ERGE	8
Figura 5	Prevalencia por edad y sexo en México de pacientes con ERGE	9
Figura 6	Formas Farmacéuticas de productos utilizados en ERGE	10
Figura 7	Especialidades médicas que atienden la consulta de ERGE	11
Figura 8	Prescripciones de antiulcerosos por el médico especialista	12
Figura 9	Formas farmacéuticas prescritas de antiulcerosos	13
Figura 10	Estructura química del pantoprazol	15
Figura 11	Sitio de acción del pantoprazol	16
Figura 12	Ejemplos de supositorios	20
Figura 13	Supositorios rectales	21
Figura 14	Supositorios vaginales	21
Figura 15	Supositorios uretrales	22
Figura 16	Absorción rectal	24
Figura 17	Rutas de absorción de un fármaco administrado en el tracto gastrointestinal	25
Figura 18	Tanque de proceso o marmita enchaquetada	34
Figura 19	Máquina llenadora tipo SAAS 2 (Sarong)	35
Figura 20	Contenedor para supositorios vista frontal	36
Figura 21	Contenedor para supositorios perspectiva	36
Figura 22	Determinación la vida de anaquel de un producto	41

INDICE DE TABLAS

Tabla 1	Fórmula 1 liberación rápida de un supositorio de pantoprazol	31
Tabla 2	Fórmula 2 liberación lenta de un supositorio de pantoprazol	31
Tabla 3	Proceso de fusión de la base y dispersión del principio activo	33
Tabla 4	Proceso de llenado de contenedores preformados	33
Tabla 5	Capacidad de marmita	34
Tabla 6	Producción de supositorios	35
Tabla 7	Prueba para semisólidos NOM-073-SSA1-1993	40
Tabla 8	Condiciones del estudio para medicamentos a almacenarse en condiciones de refrigeración	40

INTRODUCCIÓN

Desde hace 100 años se sabe que la presencia del ácido, es indispensable para la formación de la úlcera gástrica y duodenal y para el desarrollo de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Sin embargo, recientemente, la terapéutica médica ha sido capaz de controlar la secreción ácida de manera adecuada y suficiente para curar las enfermedades antes mencionadas.

Se reconoce actualmente que la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico presenta una elevada incidencia entre la población infantil que alcanza de 5 a 8% y representa una causa común de consulta al Gastroenterólogo Pediatra.

En la década pasada, con el advenimiento de los inhibidores de la bomba de protones, éstos se constituyeron como el estándar de oro en el tratamiento de la enfermedad ácido-péptica y desplazaron a los bloqueadores H_2 como los fármacos de elección para el manejo de las enfermedades gastrointestinales relacionadas con la secreción ácida de la población adulta. Hoy en día sin embargo, es poca la experiencia que se tiene con el uso de los inhibidores de la bomba de protones en niños.

Algunas características del pantoprazol pueden hacerlo el fármaco de elección en el grupo pediátrico, ya que su perfil farmacológico, su vía de metabolización y la no interacción medicamentosa, le confieren un perfil de seguridad excelente, con la eficacia que ya ha sido reportada previamente en múltiples estudios.

Los objetivos del tratamiento de la enfermedad ácido péptica son el alivio del dolor, promoción de la cicatrización y prevención de las recurrencias, y por ende, las estrategias terapéuticas tienen como finalidad equilibrar los factores agresivos y los de defensa del organismo.

El presente trabajo sólo hace referencia a los supositorios rectales como la forma farmacéutica pediátrica de pantoprazol más viable debido a la edad y la sintomatología (vómito principalmente) que presentan los neonatos (bebés de 0 a 12 meses) en el padecimiento de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico puesto que la vía oral es complicada para la administración de medicamentos.

I.- ENFERMEDAD ACIDO-PEPTICA

Se ha aceptado universalmente que la enfermedad ácido péptica agrupa a todas aquellas lesiones de la mucosa que se desarrollan en las porciones del tubo digestivo que están expuestas a la acción del ácido clorhídrico y de la pepsina.

Es una de las enfermedades más frecuentes del aparato digestivo, afecta del 5% al 10% de la población en la edad adulta y se encuentra distribuida universalmente aunque puede concentrarse en los grandes núcleos de población urbana (2).

Dentro de la enfermedad ácido-péptica se incluyen las siguientes:

Úlcera gástrica

Úlcera Duodenal

Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico o ERGE

La *úlcera gástrica y duodenal* en el humano se relaciona con la pérdida de continuidad de la barrera que evita en condiciones normales la irritación y la autodigestión de la mucosa por las secreciones ácidas.

1.1 ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFAGICO O ERGE

Se define como enfermedad por reflujo gastroesofágico o ERGE al conjunto de síntomas o lesiones en el esófago debidas al paso del contenido del estómago al esófago y consiste en los cambios morfológicos tanto macro como microscópicos que se producen en la mucosa como consecuencia del paso del contenido gástrico o duodenal al esófago (6).

Los individuos normales experimentan en forma diaria episodios asintomáticos de reflujo, de corta duración que no causan lesión esofágica. El reflujo del material contenido en el estómago al esófago no resulta invariablemente en enfermedad. Cuando el reflujo causa síntomas, daño tisular o ambos, la condición resultante es denominada *enfermedad por reflujo gastroesofágico o ERGE* (2).

1.1.1 FISIOLÓGIA DE ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFAGICO

El esófago es la parte inicial del tubo digestivo y su función primordial es el transporte del bolo alimenticio hasta el estómago y evitar el reflujo del mismo del estómago al esófago y de éste a la faringe. Para ello, está constituido como un órgano tubular limitado en sus extremos por dos esfínteres, que constituyen una zona de alta presión, que en condiciones normales impide el paso retrógrado de los alimentos. Su longitud en el adulto es variable, oscilando de 20 a 25 cm, desde el punto de máxima presión del esfínter esofágico superior hasta el borde proximal del esfínter esofágico inferior, y a lo largo de su trayecto se aloja en el cuello, el tórax y el abdomen.

El esófago mide de 8-10 cm en el neonato, alargándose durante los dos-tres primeros años de vida hasta alcanzar su longitud definitiva. (15).

El esófago, a pesar de la simplicidad de su estructura, muestra un alto grado de especialización funcional, sobre todo motora. De hecho, su diseño tiene como único fin mantenerse vacío y eliminar de su luz todo el contenido. No sólo transporta el alimento desde la boca al estómago tras la deglución, su misión primordial, sino también controla el ascenso retrógrado del contenido gástrico, evitándolo en circunstancias normales y participando en su expulsión durante los reflejos del vómito y el eructo.

1.1.2 SINTOMATOLOGÍA DE LA ERGE

En los lactantes, el vómito es un síntoma muy común, casi universal, por lo que se considera socialmente aceptable, y suele desaparecer a los pocos meses. La evolución clínica de los vómitos del lactante hasta su ausencia en el primer año de vida se explica mediante la maduración de su anatomía y la del esfínter esofágico inferior. La alteración del proceso evolutivo normal convierte las regurgitaciones en un estado patológico y puede conducir a complicaciones peligrosas, que pueden llegar a poner en peligro la vida del paciente. (15).

Los objetivos del tratamiento de la ERGE son aliviar los síntomas, curar las lesiones y prevenir recidivas, desde el punto de vista fisiopatológico dos son los objetivos básicos: a) corregir los trastornos de la motilidad y b) suprimir o neutralizar la secreción ácida o en su caso el contenido alcalino. (15).

1.2. FÁRMACOS QUE SE UTILIZAN EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFAGICO

Las sustancias que se usan en el tratamiento sintomático de la enfermedad ácido péptica están dirigidas a inhibir la secreción ácida y aumentar la resistencia mucosa a ésta.

Dentro de los medicamentos que normalmente se prefieren en el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico se incluyen a:

- a) Bloqueadores H₂ o antagonistas H₂
- b) Inhibidores de la bomba de protones o IBP's
- c) Procinéticos: Cizaprida (muy utilizados en lactantes principalmente).

Los bloqueadores H₂ o bloqueadores de histamina, que bloquean los receptores gástricos H₂ de la histamina, de los cuales se tienen a cimetidina, ranitidina, nizatidina y famotidina ya que producen una reducción eficaz de las respuestas ácidas debido a que eliminan el efecto potenciador de la estimulación de estos receptores sobre la respuesta de otros estímulos.

Los bloqueadores de la H⁺/K⁺ ATPasa o también llamados Inhibidores de la bomba de protones (IBP's), como son omeprazol, pantoprazol, lansoprazol y rabeprazol y que son mucho más específicos en el control de la secreción ácida que los bloqueadores H₂. (1).

La figura 1 muestra los grupos de fármacos que se recetan con más frecuencia en México en las enfermedades del estómago, esófago y duodeno, donde se aprecia la utilización de los antiulcerosos como clase terapéutica con el 54% del total de las prescripciones (13'677,000 recetas), siendo un grupo considerable de medicamentos, dentro de los cuales se incluyen a los bloqueadores H₂ (ranitidina principalmente), a los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, pantoprazol, lanzoprazol y rabeprazol). Y por otro lado, se incluye al grupo de los gastroprocinéticos (como cizaprida) con una participación importante con el 22% siendo el segundo grupo de fármacos más recomendados para este tipo de enfermedades ya que se pueden recetar sólo o en combinación con el grupo de los antiulcerosos.



Figura 1. Fármacos que se utilizan en México en enfermedades del Esófago, Estómago y Duodeno

INTE.- Índice Nacional de Terapéutica y Enfermedades

La figura 2 muestra la cantidad de recetas en donde se prescriben los antiulcerosos (se incluyen los bloqueadores H2 y los IBP's) en los diferentes diagnósticos en los que se utilizan, donde se puede apreciar que el 8% de las prescripciones las tiene la ERGE y el 2% le esofagitis que en ocasiones se podrían tomar como enfermedades conjuntas y se tendía el 10% de las prescripciones anuales para este tipo de medicamentos que corresponde aproximadamente a casi un millón de recetas anuales para Esofagitis/ERGE.

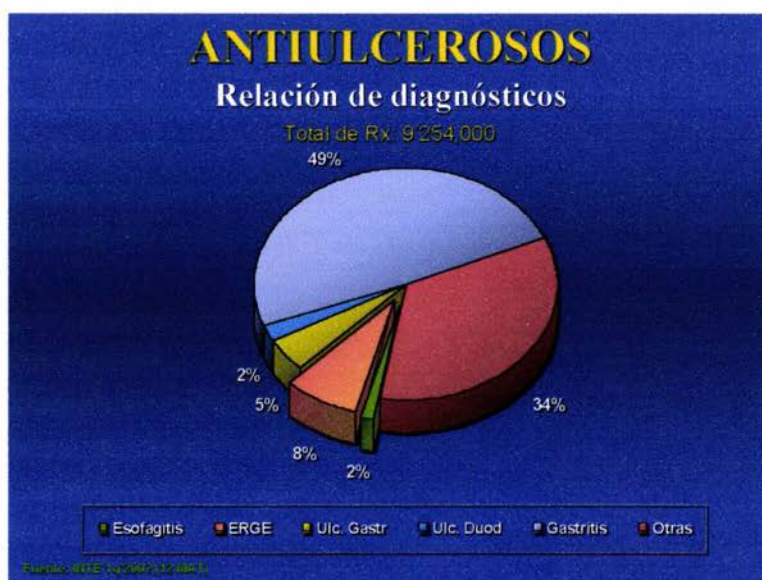


Figura 2. Relación de diagnósticos en donde se recomiendan los antiulcerosos

INTE.- Índice Nacional de Terapéutica y Enfermedades

En la figura 3 se muestra que específicamente en la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico el grupo de fármacos que se utilizan con mayor frecuencia son los gastroprocinéticos con el 49% del total de las prescripciones anuales en donde se incluye principalmente a la cizaprida que por el tipo de enfermedad es de suma importancia puesto que es uno de los medicamentos que se sugieren para corregir la motilidad esofágica y evitar lesiones en el esófago. Pero cabe mencionar, que en algunos países, principalmente Estados Unidos, está prohibido el uso de la cizaprida debido a los efectos secundarios que se presentan, por lo que se deben buscar alternativas para la ERGE y una muy buena alternativa son los antiulcerosos (preferentemente pantoprazol por su eficacia y seguridad), siendo el segundo grupo que se receta con más frecuencia con un 37% de las prescripciones anuales (donde se siguen agrupando a los antagonistas H₂ y los inhibidores de la bomba de protones) y son una alternativa segura para el tratamiento de la ERGE.

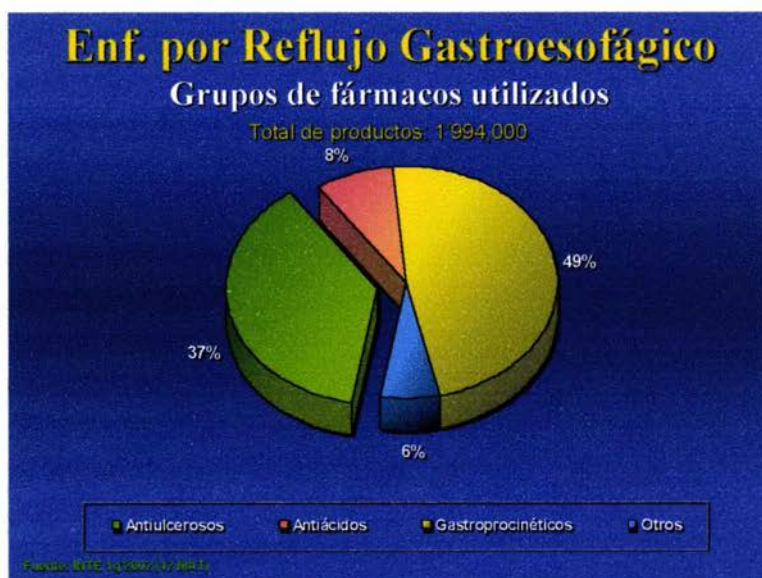


Figura 3. Grupo de fármacos utilizados en Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico.

INTE.- Índice Nacional de Terapéutica y Enfermedades

En la figura 4 se puede apreciar que en la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico o ERGE se dividen ya a los antiulcerosos como grupos de medicamentos que se utilizan para esta enfermedad y cabe mencionar que el 67% de las prescripciones la tienen los IBP's o inhibidores de la bomba de protones como el omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol y recientemente el esomeprazol, ya que proporcionan un respuesta terapéutica más rápida y específica en el control de la secreción ácida, en comparación de los antagonistas o bloqueadores H₂ como ranitidina principalmente, con el 33% de las prescripciones anuales.

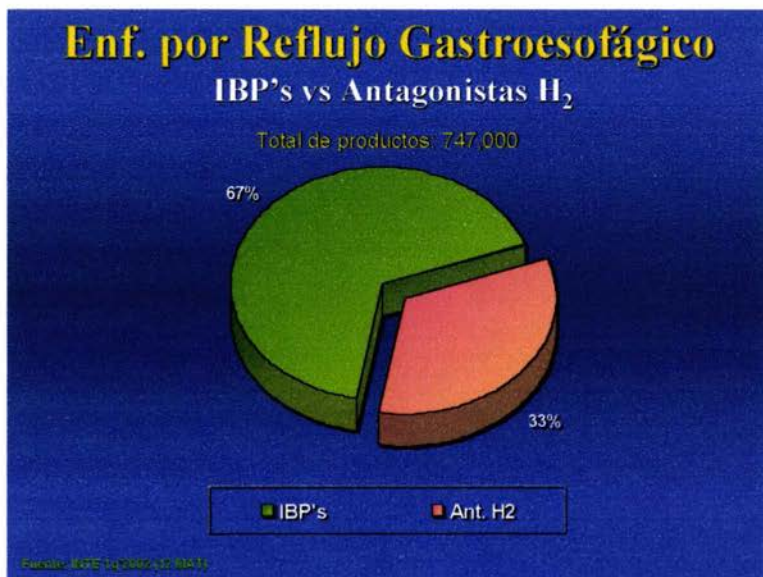


Figura 4. Relación de prescripciones para IBP's y Antagonistas H₂ en ERGE

INTE.- Índice Nacional de Terapéutica y Enfermedades

Ahora bien, en la figura 5 se hace mención de la prevalencia por grupo de edades y sexo en los que se presenta la enfermedad por reflujo gastroesofágico, y cabe destacar, que los neonatos (0-1 años) es el grupo con mayor incidencia para este tipo de enfermedad, siendo un poco más frecuente en los hombres que en las mujeres; seguida de la tercera, cuarta y la mitad de la quinta década de la vida, los que ocupan la mayor consulta del médico.

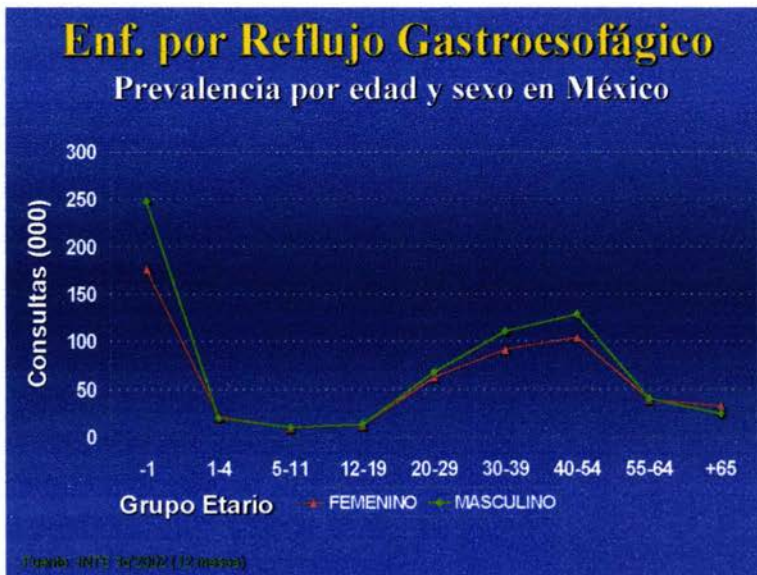


Figura 5. Prevalencia por edad y sexo en México de pacientes con ERGE

INTE.- Indice Nacional de Terapéutica y Enfermedades

Por consecuencia, en base a lo anterior, la figura 6 refiere las formas farmacéuticas de los productos que se utilizan para la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico, donde el 57% corresponde a una forma farmacéutica oral sólida (grageas, cápsulas o tabletas) y el 43% corresponde a la forma farmacéutica oral líquida (gotas pediátricas y jarabe en sus presentaciones comerciales), siendo ésta una forma farmacéutica muy recetada por el médico, además, de tomar en consideración puesto que los únicos productos con estas presentaciones para los neonatos son los bloqueadores H2.

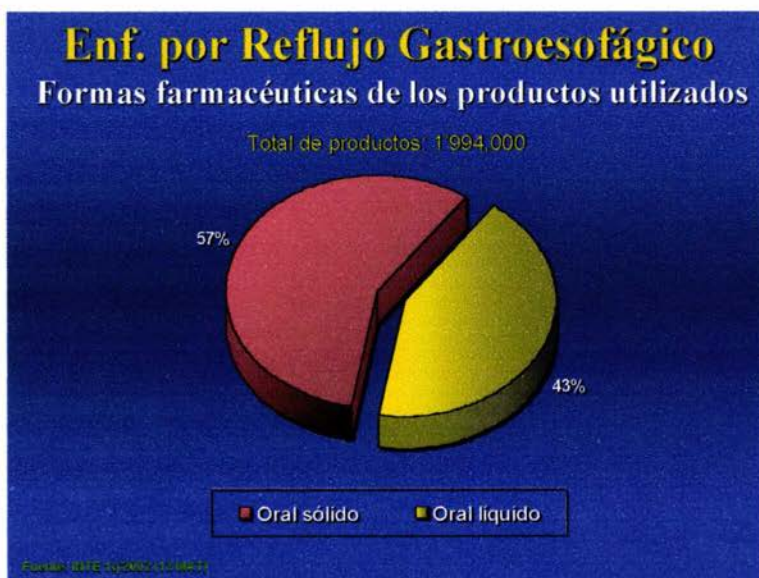


Figura 6. Formas farmacéuticas de los productos recetados en ERGE

INTE.- Índice Nacional de Terapéutica y Enfermedades

Ahora bien, en la figura 7 se hace referencia a la consulta médica, y la(s) especialidad(es) a los que acude el paciente a la misma y es interesante observar que el pediatra recibe la mayor cantidad de consultas para los padecimientos de la enfermedad por reflujo gastroesofágico seguido del gastroenterólogo y el medico general, pero hay que considerar que la visita al gastroenterólogo principalmente es por adultos y no por niños y los que proporcionan la consulta médica a los lactantes y niños son los médicos generales y el pediatra o gastroenterólogo-pediatra, como se cita en gráficas anteriores, siendo el grupo de edades (los neonatos 0-12 meses de edad) con mayor incidencia en ERGE .



Figura 7. Especialidades médicas que atienden la consulta de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico

INTE.- Indice Nacional de Terapéutica y Enfermedades

La figura 8 muestra que principalmente el médico general y muy poco los pediatras prescriben antiulcerosos y no hay que perder de vista que sólo los antagonistas H2 tienen formas farmacéuticas pediátricas (como se observa en la figura 6).



Figura 8. Prescripciones de antiulcerosos por el Médico Especialista

INTE.- Índice Nacional de Terapéutica y Enfermedades

La figura 9 hace mención de las formas farmacéuticas de los antiulcerosos y como se puede observar las únicas formas farmacéuticas pediátricas corresponden a los antagonistas H₂ (ranitidina) como Ranisen® 3% y Azantac® 18% - haciendo referencia en sus nombres comerciales-(aproximadamente 1,400,000 recetas anuales para Azantac® y un total 1,659,000 recetas anuales para ambas presentaciones comerciales), este último cuenta con una diferencia importante de recetas y por ende, en consecuencia hace un mercado muy atractivo para la industria farmacéutica que fabrique IBP's sobretodo para el pantoprazol ya que resulta ser un IBP seguro, rápido y eficaz en el tratamiento de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico en neonatos ya que como se hizo referencia en gráficas anteriores, es el grupo de edad de mayor afluencia a consulta y por lo que se realiza el presente trabajo.

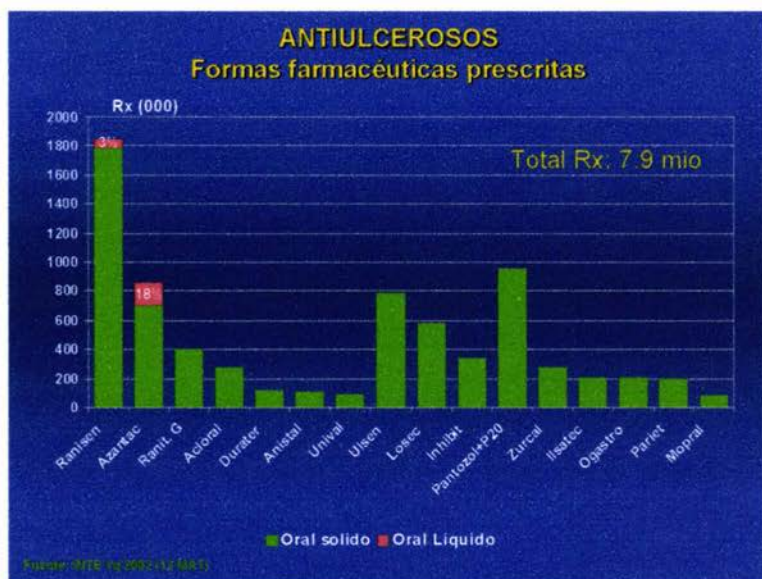


Figura 9. Formas farmacéuticas prescritas de antiulcerosos

INTE.- Índice Nacional de Terapéutica y Enfermedades

II.- PANTOPRAZOL

Es un derivado benzimidazólico sustituido, es un inhibidor irreversible de la bomba de protones que se ha desarrollado para el tratamiento de las enfermedades gastrointestinales relacionadas con la secreción ácida, por tanto, reduce la secreción de ácido gástrico mediante la inhibición de la bomba de protones en las células parietales gástricas.

Su fórmula molecular es $C_{16}H_{14}F_2N_3NaO_4S \cdot 5H_2O$

Su peso molecular es 432.4

El pantoprazol sódico sesquihidratado (es decir que contiene 1.5 moléculas de agua) es soluble en agua, ligeramente soluble en buffer de fosfatos a pH 7.4 y prácticamente insoluble en n-hexano. (1,17).

Dentro de sus características físicas pantoprazol es un preparado de la sal sódica sesquihidratada, un polvo cristalino blanco o casi blanco. 45.1 mg de pantoprazol sesquihidratado sódico corresponden a 40 mg de pantoprazol.(1,17).

En la figura 10 se muestra la fórmula estructural del pantoprazol tanto en su forma inactiva –como profármaco- como en su forma activa – ya en el canal intracelular de la célula parietal-.

La figura 11 muestra el sitio de acción del pantoprazol, específicamente sobre la célula parietal del estómago siendo éste su órgano blanco, sitio en el cual pasa a su forma activa.

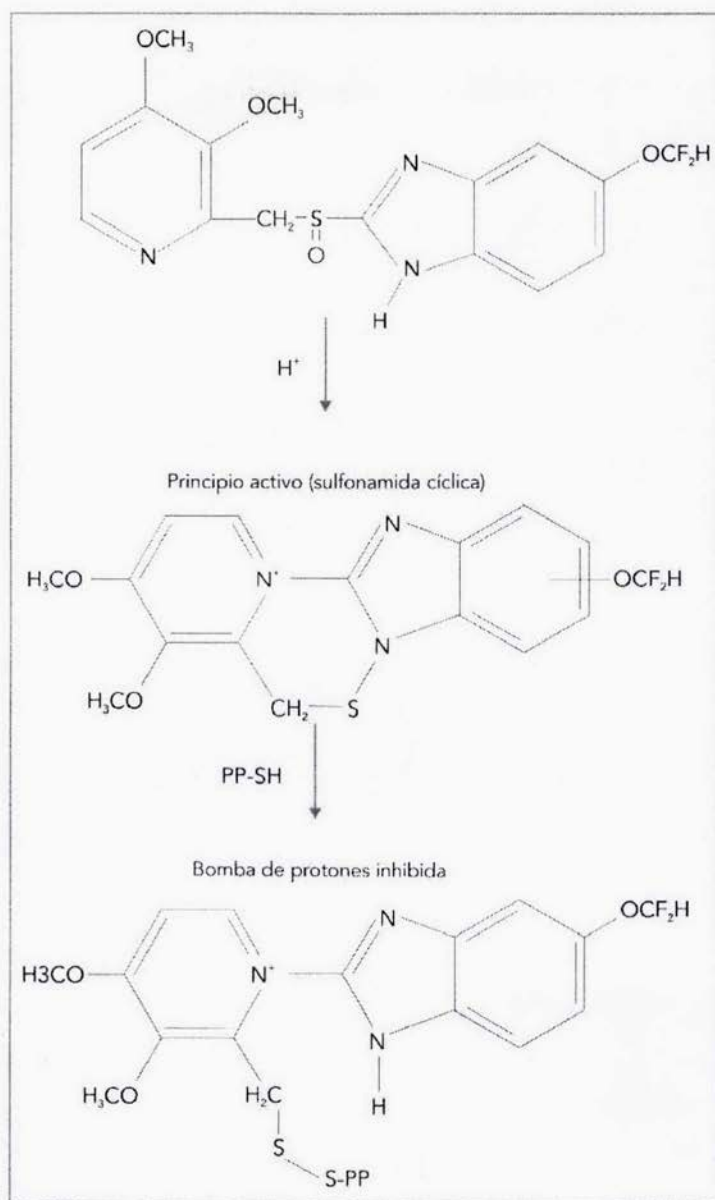
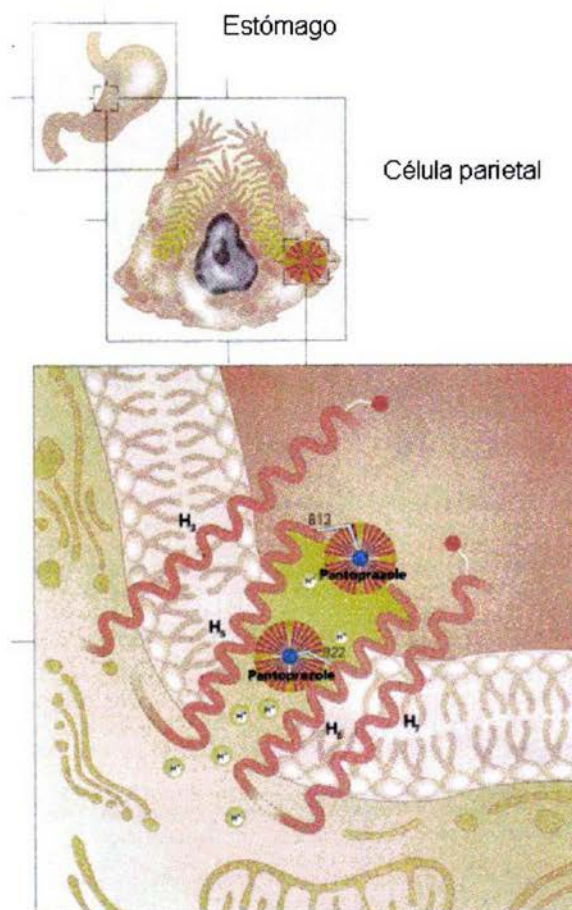


Figura 10. Estructura química del pantoprazol

Pantoprazol, es una base débil que se ioniza intensamente a pH bajo y se acumula rápidamente en la luz canalicular, altamente ácida, de las células parietales estimuladas. En este entorno ácido (pH 1-2), pantoprazol se transforma en el producto activo, una sulfonamida catiónica cíclica que forma enlaces covalentes con los residuos de las cisteínas 813 y 822 en la cara luminal (ácida) de la H⁺/K⁺ ATPasa para formar un sulfuro mixto, con lo que provoca la inhibición irreversible de la función de la bomba de protones.



Canal intracelular de la célula parietal

Figura 11. Sitio de acción de pantoprazol

El pantoprazol se absorbe rápidamente tras la administración oral, la biodisponibilidad absoluta oral estimada es del 77%. Presenta un alto grado de unión a proteínas plasmáticas (aproximadamente del 98%). Sufre un amplio metabolismo hepático transformándose a metabolitos inactivos, siendo la eliminación predominantemente renal, excretándose aproximadamente 80% de una dosis oral en forma de metabolitos urinarios, el resto se excreta en heces, teniendo como origen la secreción biliar (22).

La vida media terminal ($t_{1/2}$) del pantoprazol en su forma activa, es de aproximadamente una hora después de su administración tanto oral como I.V. (22).

La selectividad del pantoprazol se debe a que su principio activo actúa solamente a un $\text{pH} < 3$, permaneciendo prácticamente inactivo a un pH arriba de éste y por tanto solamente puede actuar en el medio extremadamente ácido de las células aprietales gástricas.

Como se menciona anteriormente, existen muchas cisteínas que pueden reaccionar con el pantoprazol activado. De éstas solamente reaccionan las cisteínas en la posición 813 y 822, formando un disulfuro en esta región, la cual se localiza precisamente en la vía de transporte de iones de la enzima H^+/K^+ ATPasa. Esta reacción selectiva inhibe efectivamente la formación de ácido por la bomba de protones. Ya que la reacción es covalente e irreversible, la inhibición es de larga duración en comparación con la corta duración de acción de los antagonistas H_2 . (22).

Respecto a su forma farmacéutica el pantoprazol en su forma oral se presenta en forma de grageas protegida por una cubierta ácido resistente, lo que garantiza que el profármaco llegará intacto a duodeno, en donde será absorbido, asegurando una biodisponibilidad máxima y predecible. La forma farmacéutica I.V. se presenta en frasco ampula conteniendo polvo liofilizado que se reconstituye con solución salina fisiológica (1,22).

III.- OBJETIVO

El objetivo del presente trabajo es plantear la estrategia a seguir para el desarrollo de supositorios pediátricos de pantoprazol

Plantear la formulación y proceso de elaboración del supositorio pediátrico de pantoprazol.

Proponer el posible equipo a utilizar y las condiciones de operación en la manufactura.

Proponer los controles al producto terminado del supositorio rectal de pantoprazol.

IV.- SUPOSITORIOS

Los supositorios son formas farmacéuticas sólidas de diversos pesos y formas, usualmente medicadas, para inserción en el recto, la vagina o la uretra. Después de su inserción los supositorios se ablandan, se funden y se dispersan o se disuelven en los líquidos de la cavidad. (6,17,20)

Se define a los supositorios como preparaciones medicamentosas sólidas a las que se da, mediante excipientes lipofílicos o hidrofílicos, una forma y una dureza que facilitan su introducción al recto; los principios activos son liberados por fusión (a la temperatura del cuerpo) o por disolución en el líquido rectal. El fármaco introducido de ésta manera en la circulación general, actúa específicamente sobre un órgano u otro según su acción farmacológica propia. (6,17,20)

Los medicamentos administrados por vía rectal se utilizan por sus efectos locales, o por su actividad sistémica cuando las otras vías de administración no son prácticas:

*Son particularmente adecuados para administrar fármacos a individuos de muy corta edad o ancianos, especialmente cuando el paciente no puede ingerir medicamentos por vía oral.

*Para los niños es un medio de administración con pocas complicaciones.

*En caso de vómitos, obstrucción intestinal, etc.

*Cuando los principios activos pueden ser inactivados por las secreciones gástricas ácidas, o por las secreciones enzimáticas intestinales.

*También es un método útil de rechazo de intolerancia y rechazo gástrico, y en algunos casos, esta es una forma de administración, la cual es muy efectiva porque es puesto en el sitio de acción de manera rápida. (2,6,7,17,20).

*Renuencia del paciente a ingerir un medicamento debido a sus características organolépticas desagradables o existe algún riesgo de una irritación gástrica.

4.1 TIPOS DE SUPOSITORIOS

En la actualidad se conocen tres tipos de supositorios, como se observan en la figura 12:

Rectales
Vaginales
Uretrales



Figura 12. Ejemplos de supositorios.

Supositorios rectales

Los supositorios *rectales* los describe la USP XXIII:

- para adultos como agudos o afinados en uno de sus extremos o en ambos y con un peso aproximado de 2 gramos y alrededor de 1 a 1.5 pulgadas de longitud (2,4,6,17).
- Los supositorios rectales para lactantes o niños habitualmente pesan la mitad de los supositorios para adultos . (2,4,6,17).

La mayoría de los supositorios rectales actuales tiene forma de torpedo con el vértice o extremo puntiagudo aguzado hacia la base, o extremo en romo, como se ilustra en la figura 13.

Los supositorios rectales administran fármacos que surten efectos sistémicos como tranquilizantes, sedantes, analgésicos y antipiréticos entre otros, o bien locales como antihemorroidales.

Supositorios rectales

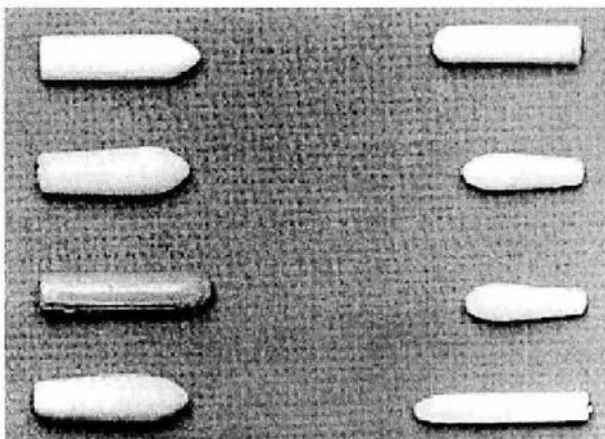


Figura 13. Supositorios rectales

Supositorios vaginales

Los supositorios *vaginales* como lo muestra la figura 14 presentan una forma habitualmente ovoidea y que pesan unos 3 a 5 g cada uno (2,4,6,7,17).

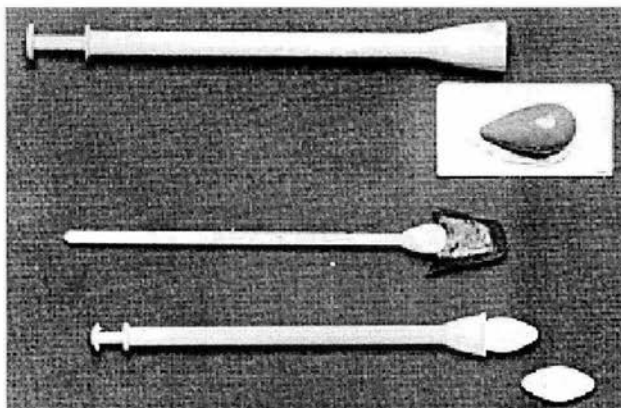


Figura 14. Supositorios uretrales

Supositorios uretrales

Los supositorios *uretrales* como se observan en la figura 15 en ocasiones denominados *candelillas*, no están descritos específicamente en la USP XXIII en cuanto a su peso y dimensión, pero son usualmente de un diámetro de:

Mujeres: 60 – 70 mm y con un peso de 2 g

Hombres: 100 – 150 mm y con un peso de 5 g (2,4,6,7,17).

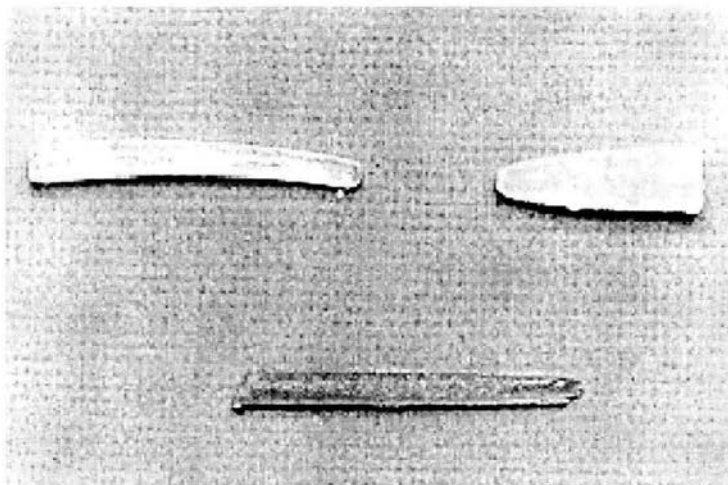


Figura 15. Supositorios uretrales

El presente trabajo sólo hace referencia a los supositorios rectales de pantoprazol como forma farmacéutica pediátrica, ya que en base a la edad de los pacientes neonatos (bebés de 0 a 12 meses) en el padecimiento de ERGE, la administración por vía oral es complicada debido al vómito predominante en la enfermedad por reflujo.

4.2 ABSORCIÓN RECTAL

La absorción de fármacos para actividad sistémica generalmente no se limita a la administración rectal, como lo muestran las figuras 16 y 17.

Antes de ejercer su acción (local o sistémica), el principio activo debe ser liberado de su forma farmacéutica. La absorción del principio activo sólo se realiza después de su liberación, disolución y difusión en el líquido rectal.

Los preparados por vía rectal tienden a quedar confinados en el recto y el colon sigmoide si el volumen es inferior a 50 ml. La información bibliográfica indica que la absorción rectal de los fármacos contenidos en supositorios puede ser errática y sustancialmente distinta de la absorción tras la administración oral.

Los principales factores que afectan la absorción de los fármacos administrados en supositorios por vía rectal son la fisiología ano-rectal, el vehículo del supositorio y las propiedades fisicoquímicas del fármaco. (2,4,18,19, 21).

4.3 FISIOLOGÍA RECTAL

El recto tiene unos 150 mm de longitud y termina en la abertura anal; su área superficial es de 200-400 cm². En ausencia de materia fecal el recto contiene una pequeña cantidad de líquido (1 a 3 ml). El pH del líquido es de 7.2, debido a la baja capacidad buffer el pH del líquido variará según el pH del producto o del fármaco disuelto en él.

El epitelio rectal es de carácter lipóide. El recto está rodeado por las venas hemorroidales inferior, media y superior. Sólo la vena superior conduce sangre hacia el sistema porta, de modo que los fármacos absorbidos por las venas hemorroidales inferior y media evitan el pasaje por el hígado. Por consiguiente, la absorción y la distribución de un fármaco son modificados por su posición en el recto. (2,4,18,19,21).

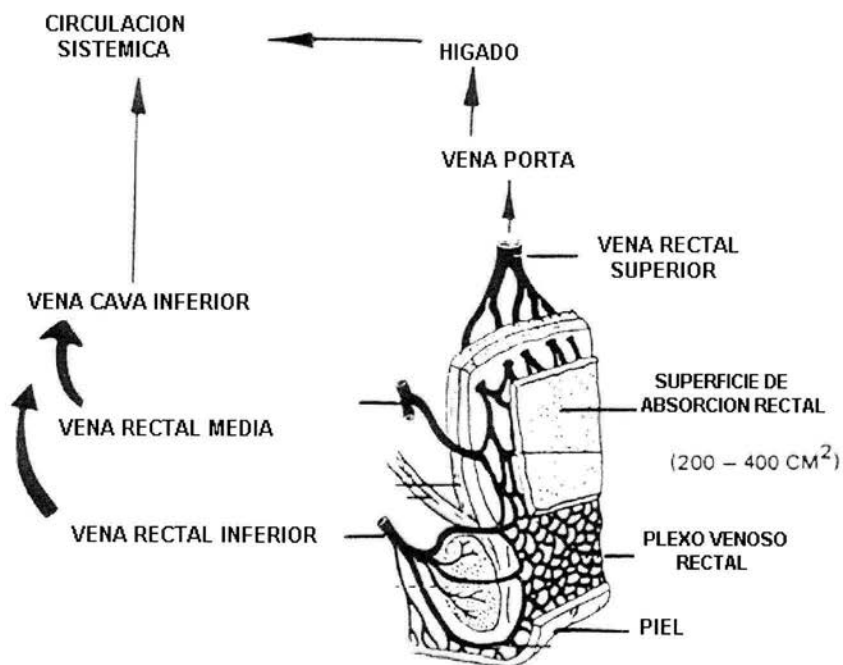


Figura16 . Absorción rectal

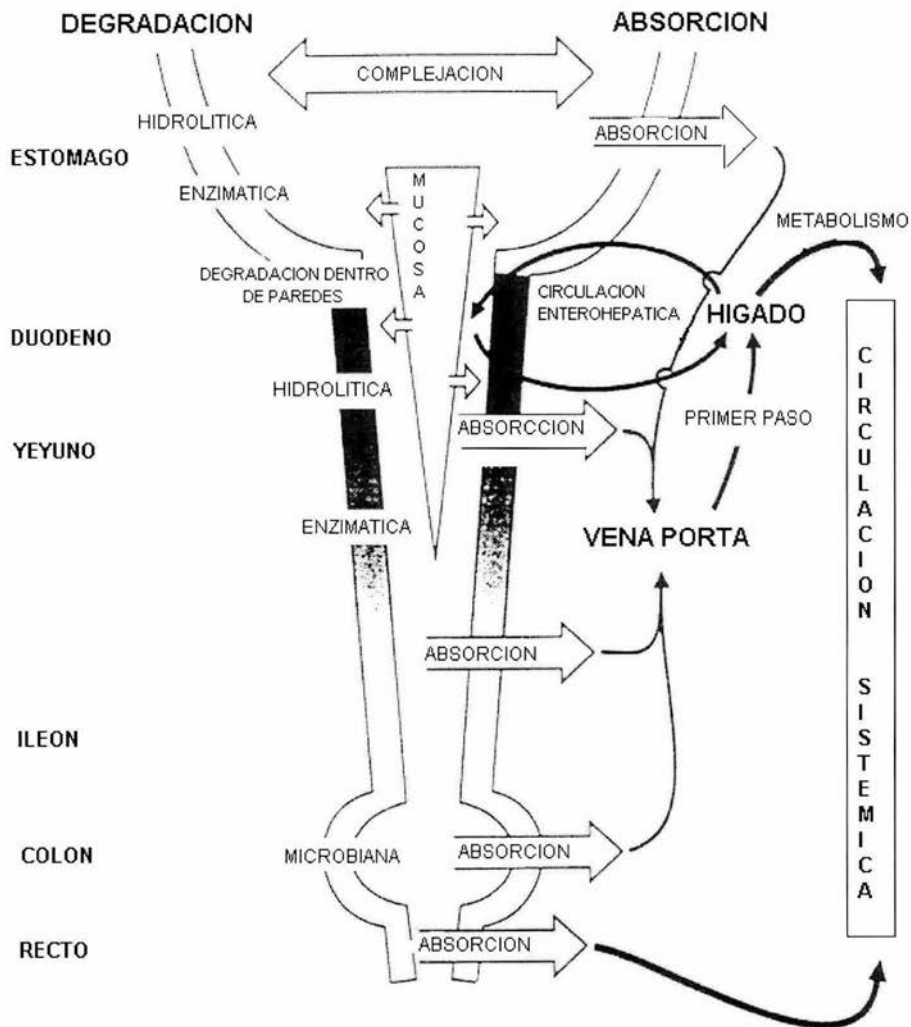


Figura 17. Rutas de absorción de un fármaco administrado en el tracto gastrointestinal

4.4 VEHÍCULO DE LOS SUPOSITORIOS

La base ideal para supositorios debe satisfacer las siguientes especificaciones generales:

La base es atóxica y no irritante para las mucosas

La base es compatible con una variedad de fármacos

La base se funde o se disuelve en los líquidos rectales

La base debe ser estable en su almacenamiento; no debe unirse o interferir de otro modo con la liberación y la absorción del fármaco.

Para que pueda absorberse el principio activo debe de estar en solución. Por lo tanto, la solución debe ser precedida por la disolución del vehículo o de la fusión de éste, seguida por la partición del fármaco desde el vehículo hacia el líquido rectal.

Las bases para supositorios rectales pueden ser clasificadas en dos tipos:

Bases lipofílicas o grasas. El vehículo tradicionalmente empleado fue la manteca de cacao, la cual no es miscible con los líquidos acuosos de los tejidos, pero funde a la temperatura corporal.

Bases hidrosolubles o hidromiscibles. Por ejemplo, los Polietilenglicoles.

Sobre la base de los datos existentes, la biodisponibilidad de un fármaco contenido en un supositorio depende de las propiedades fisicoquímicas del fármaco, así como de la composición de la base. Se debe conocer la velocidad de disolución del fármaco y, cuando corresponde, el coeficiente de partición entre la fase lipídica y la fase acuosa.

Un parámetro de comparación conveniente para la formulación de supositorios es la solubilidad relativa del fármaco en el vehículo. Los fármacos liposolubles presentes en baja concentración en una base de manteca de cacao, por ejemplo, tendrán poca tendencia a difundirse en el líquido rectal. Los fármacos que sólo se disuelven poco en la base lipídica pasan rápidamente al líquido rectal. Por lo tanto, el coeficiente de partición entre la base del supositorio y el líquido rectal es una medida útil. En las bases hidrosolubles y suponiendo una disolución rápida, el paso limitante de la velocidad de absorción sería el transporte del fármaco a través de la mucosa rectal.

En ausencia de evidencias de algún mecanismo sustancial de captación mediado por un transportador, el mecanismo predominante de la penetración de la mucosa colorrectal parece involucrar el pasaje transcelular por las membranas celulares, es decir, transporte pasivo. La facilidad de acceso a la mucosa rectal ha alentado la evaluación de mejoradores de la absorción. Una amplia variedad de sustancias han sido investigadas en cuanto a su capacidad para mejorar la permeabilidad rectal de los fármacos, una de ellas por ejemplo, el EDTA.

Otros promotores de la absorción rectal parecen ejercer su influencia al afectar sus velocidades en las tasas de ingreso y egreso a través de la mucosa rectal. Los agentes tensoactivos no sólo pueden modificar la permeabilidad de la membrana sino que también mejoran la humectación o dispersión de la base y la disolución del fármaco. En todo caso, es evidente que, cualquiera que fuera el mecanismo, el mejoramiento de la absorción rectal de fármacos (sobre todo las que sufren de eliminación presistémica) podrían resultar en la reducción sustancial de las dosis y en un menor riesgo de reacciones adversas.

Evidentemente la biodisponibilidad de un fármaco administrado por vía rectal depende de la naturaleza del fármaco y de la composición del vehículo o base. Las propiedades físicas del fármaco pueden ser modificadas en cierta medida, al igual que las características de la base seleccionada como sistema de administración. (2,4,18,19,21).

4.5 BASES USUALES PARA SUPOSITORIOS

La USP XXIII incluye como bases usuales de supositorios: la manteca de cacao, sustitutos de la manteca de cacao (principalmente aceites vegetales modificados por esterificación, hidrogenación y/o fraccionamiento), gelatina glicerizada, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenglicoles de diferente peso molecular y ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol.

Manteca de cacao y otras bases grasas

El aceite de teobroma o manteca de cacao es un triglicérido natural. Aproximadamente el 40% del contenido de ácidos grasos es insaturado. Como se trata de una manteca natural, existe una considerable variación entre uno y otro lote. Una característica natural del aceite de teobroma es su polimorfismo, es decir su capacidad para existir en más de una forma cristalina. Aunque la manteca de cacao se funde rápidamente a la temperatura corporal, no se mezcla con los líquidos del cuerpo y esto puede inhibir la difusión de los fármacos liposolubles hacia los sitios afectados.

En el mercado existen diversos sustitutos de la manteca de cacao (grasa dura, aceite vegetal hidrogenado) que ofrecen varias ventajas respecto de ella, por ejemplo, menor posibilidad de tornarse rancios y comportamiento de transición de fase (fusión y solidificación) a medida para formulaciones, procesamiento y requisitos de almacenamiento específicos. Sin embargo, como ocurre con la manteca de cacao, estas mezclas de glicéridos semisintéticos también están sometidas a transformaciones polimórficas. Las variaciones entre lotes de las propiedades físicas de todas estas bases, ya sea que se trate de manteca de cacao o de sus sustitutos, pueden causar estragos en las características finales del producto.

Bases hidrosolubles o dispersables

Las bases hidrosolubles para supositorios son relativamente recientes. La mayor parte de ellas están formadas por polietilenglicoles o por una combinación de glicol-surfactante. Las bases hidrosolubles para supositorios tienen la ventaja sustancial de que no dependen de un punto de fusión próximo al de la temperatura corporal. Los problemas de manipulación, almacenamiento y transporte se simplifican considerablemente.

Los polímeros de polietilenglicol están disponibles como polímeros de polietilenglicol (carbowax, poliglicoles) de diferente peso molecular. Pueden prepararse supositorios de diferente punto de fusión y características de solubilidad variables mezclando polietilenglicoles con peso molecular 1000, 4000 o 6000.^(2,4,7,18,21)

Por ejemplo:

Base I		Base II	
Polietilenglicol 1000	96%	Polietilenglicol 1000	75%
Polietilenglicol 4000	4%	Polietilenglicol 4000	25%

La base I funde a baja temperatura y puede requerir refrigeración; la base II tiene mayor estabilidad térmica.

Las bases hidromiscibles pueden incluir ésteres de ácidos grasos de polioxietileno y sorbitán. Estos son solubles (Tween, Myrj) o hidrodispersables (Arlacael) y se usan solos o combinados con otros materiales céreos o grasos. En los supositorios los surfactantes sólo deben usarse si se cuenta con informes de que tales sustancias pueden aumentar o disminuir la absorción de los fármacos.

Hidrogeles

En los últimos años los hidrogeles, definidos como redes macromoleculares que se hinchan pero no se disuelven en agua, han sido recomendados como bases para la administración rectal o vaginal de fármacos. La absorción del agua o "hinchado" de los hidrogeles es consecuencia de la presencia de grupos funcionales hidrófilos fijados a la red polimérica. Los enlaces cruzados entre macromoléculas adyacentes determinan la insolubilidad en agua de estos hidrogeles.

Los hidrogeles empleados para administración rectal o vaginal han sido preparados a partir de polímeros como alcohol polivinílico, hidroxietil metacrilato, ácido poliacrílico o polioxietileno. Aunque todavía no han aparecido en el mercado supositorios o insertos para la administración de fármacos basados en sistemas de hidrogeles, aumentan las investigaciones en esa dirección dado su potencial para la administración controlada de fármacos, la bioadhesión, la retención en el sitio de administración y la biocompatibilidad.

Gelatina Glicerizada

La gelatina glicerizada es un vehículo usado para supositorios vaginales. Para uso rectal puede obtenerse un supositorio más firme aumentando el contenido de gelatina. Este tipo de supositorios deben formarse mediante moldeado y la masa no se puede procesar haciéndosela rodar a mano. Estos supositorios, si no son para uso inmediato, deben contener un conservador como metilparabeno o propilparabeno.(2,4,7,18,19,21).

4.6 METODOS DE PREPARACIÓN DE SUPOSITORIOS

4.6.1 METODO DE MOLDEADO MANUAL

El moldeado a mano de supositorios es el método más antiguo y sencillo. La manipulación requiere mucha pericia, pero evita las complicaciones de la preparación como calor y moldeado.

Se toma la cantidad prescrita del fármaco y suficiente cantidad de aceite de teobroma rallado, en un mortero se trituran los componentes a polvo fino o sin son extractos, se ablandan con alcohol diluido y se frota hasta formar una pasta uniforme,

se agrega entonces la cantidad correcta de aceite de teobroma rallado y se hace una masa incorporando muy bien los constituyentes con la mano del mortero, se da forma a la masa, moldeando con los dedos produciendo una forma de punta redonda.

4.6.2 METODO DE MOLDEADO POR COMPRESIÓN

Uno de los métodos empleados en la elaboración de supositorios es el de compresión, el cual evita el calor. La masa de los supositorios compuesta de una mezcla de aceite de teobroma y fármaco, es forzada a presión dentro de un molde utilizando una prensa operada manualmente. Se fuerza la masa hacia las aberturas del molde, se libera la presión, se quita el molde y luego se abre y se reinstala. En gran escala las máquinas compresoras son operadas por fuerza hidráulica, con enfriamiento por agua y alimentación con un sinfín. La presión se aplica mediante un pistón, para comprimir la masa hacia las aberturas de los moldes.

4.6.3 METODO DE MOLDEADO POR FUSION

Dentro de los métodos de preparación el más común es por fusión, el cual consiste en que el fármaco se disuelve o se dispersa en la base para supositorios. Luego la mezcla se vierte en un molde para supositorios, se deja enfriar y los supositorios terminados se retiran tras abrir el molde. Con este procedimiento pueden formarse desde uno hasta cientos de supositorios.

Se dispone de moldes para supositorios para prepararlos en diversos tipos y tamaños. Los moldes están hechos con aleación de aluminio, bronce o plástico y poseen desde seis cavidades hasta varios cientos de cavidades.

El método de elección para la producción comercial de los supositorios comprende el llenado automático de los moldes o contenedores preformados mediante una bomba dosificadora volumétrica que mide el producto fundido proveniente de un tanque de proceso o marmita con circulación de agua caliente o vapor directamente hacia los moldes o contenedores. Por debajo de la bomba dosificadora se pasan tiras de contenedores preformados que son llenados sucesivamente; éstos se llevan a cámaras de enfriado (para promover la solidificación), se sellan y se envasan. Los procedimientos de control de calidad se llevan a cabo "en línea" con facilidad. (2,4,18,19,21).

V. PROPUESTA DE FORMULACION.

Se plantean las siguientes fórmulas para pantoprazol:

Fórmula 1: (liberación rápida)

Tabla 1. Fórmula de liberación rápida de supositorios de pantoprazol

Ingrediente	% Formula	Cantidad por supositorio
Pantoprazol sodico *	1.5	22.55 mg
Polietilenglicol 1000	93.33	1400 mg
Polietilenglicol 4000	5.16	77.5 mg
Total	100	1500 mg

* pantoprazol sódico 22.55 mg equivalentes a 20 mg de pantoprazol

Fórmula 2: (liberación lenta)

Tabla 2. Fórmula de liberación lenta de supositorios de pantoprazol

Ingrediente	% Formula	Cantidad por supositorio
Pantoprazol sódico *	1.5	22.55 mg
Polietilenglicol 1000	73.33	1100 mg
Polietilenglicol 4000	25.16	377.5 mg
Total	100	1500 mg

Cabe mencionar que se propone la cantidad de 20 mg de pantoprazol debido a la poca experiencia que se tiene con IBP's en niños y los pocos estudios proponen en uso de 20 mg/día de pantoprazol en rangos de edades de 1-12 años de edad ^(11,12) para otros IBP's como omeprazol las dosis que se refieren son de 0.5 mg/Kg/12 hr ⁽⁸⁾ o bien 20 mg/1.73 m² o 40mg/1.73 m² para niños de 4.5-27.0 meses de edad ⁽¹⁰⁾, y para lansoprazol 30mg/1.73m² en edades de 18 días-14 años ⁽⁹⁾, o bien, basados en el peso corporal de 15 mg (< 30Kg) o 30mg (>30Kg) por un período de 8 a 12 semanas ⁽¹³⁾.

5.1 DESCRIPCION DE LOS COMPONENTES DE LA FORMULA:

POLIETILENGLICOLES (PEGS).

Fórmula: molecular $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_m \text{CH}_2\text{OH}$

Donde: m representa el número promedio de grupos oxietileno

Pesos moleculares:	PEG 100	m = 22.3	PM = 950-1050
	PEG 4000	m = 69-84	PM = 3000-4800

Estas mezclas de PEGS se eligieron como bases para los supositorios por las siguientes razones: el punto de fusión del supositorio es relativamente alto (en comparación a las bases grasas), esto permite que resistan climas cálidos ; la liberación del activo no será dependiente del punto de fusión sino de la disolución; la estabilidad física en el almacenamiento es mejor; los supositorios son fácilmente miscibles con los fluidos rectales.

Ambos polietilenglicoles son sólidos a temperatura ambiente

Densidad: 1.15-1.21 g/cm³ a 25° C

Punto de fusión: 37-40° C para PEG 1000
50-58° C para PEG 4000

Solubilidad: Todos los grados de polietilenglicol son solubles en agua y miscibles en todas las proporciones con otros polietilenglicoles, en este caso en particular una vez fundidos.

Viscosidad a 98.9°C ± 0.3° C	para PEG 1000	16.0-19.0 (cSt)*
	para PEG 4000	110-158 (cSt)*

*cSt.- centistocks mm² /seg

PANTOPRAZOL

Vease el capítulo II donde se hace referencia a sus características

5.2 PROCESO

Tabla 3. Proceso de fusión de la base y dispersión del principio del activo

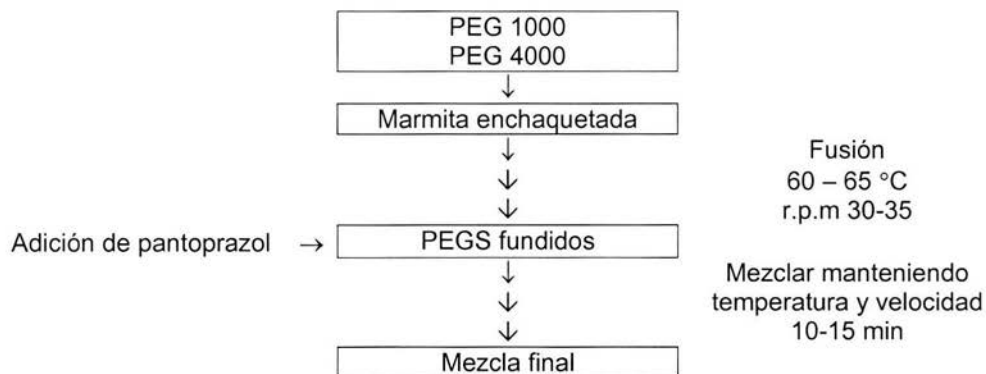
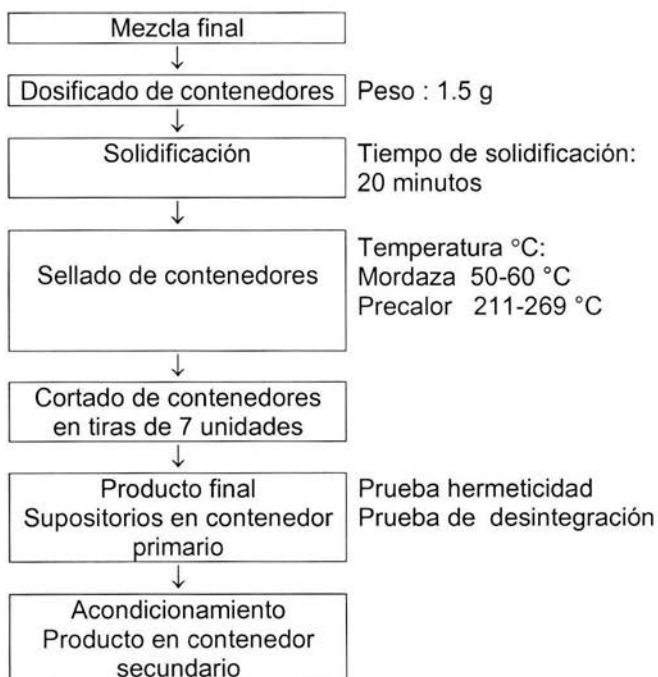


Tabla 4. Proceso de llenado de contenedores preformados



5.3 EQUIPO

Marmita enchaquetada (tanque de proceso), de acero inoxidable con acabado sanitario en todas las partes que están en contacto con el producto, chaqueta para enfriamiento/calentamiento, y con agitación mecánica y con una capacidad entre 10 y 14 galones.

Tabla 5. Capacidad de marmita

Capacidad nominal Galones	Volumen al 100% de capacidad (litros)*	Volumen al 70%** de capacidad (litros)*
10	37.85	26.495
14	52.99	37.09

* Galón USA= 3.785 litros

** Se considera un volumen de trabajo al 70%

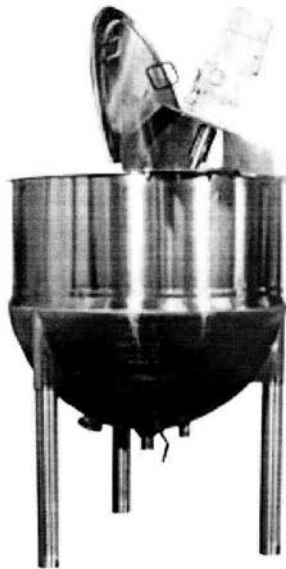


Figura 18. Tanque de proceso (marmita enchaquetada)

Máquina llenadora para la producción de supositorios en contenedores de plástico Cloruro de Polivinilo /polietileno (PVC/PE) preformados tipo SAAS 2 (Sarong).

Producción máxima: 5000 supositorios por hora.

Capacidad del tanque del producto: 30 litros

Espesor del material de empaque: 100 –200 micrometros

Máquina controlada por PLC (Program Logic Computer)



Figura 19. Máquina llenadora tipo SAAS 2 (Sarong)

Tabla 6. Producción de supositorios de acuerdo a condiciones de trabajo

Volumen mezcla fundida (litros)	Número de supositorios	Jornadas de trabajo a razón de 4,000 sup/hora*
26.495	17,663	4.42
37.09	24,726	6.18

*Se considera el equipo al 80% de su velocidad máxima

5.4 CONTENEDORES

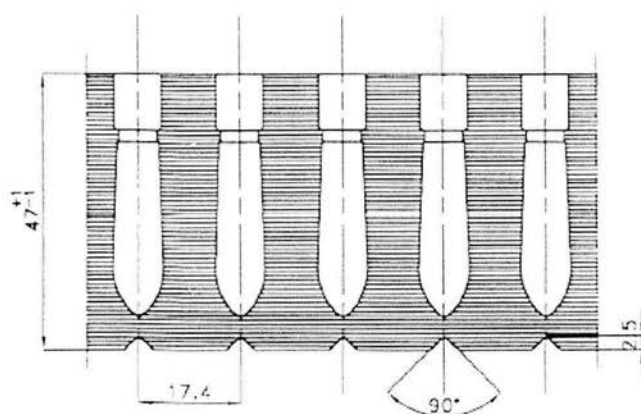


Figura 20. Contenedor para supositorios vista frontal (unidades en mm)

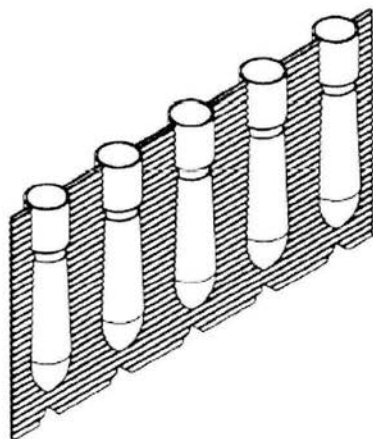


Figura 21. Contenedor de supositorios perspectiva

Características del contenedor

Material: PVC/PE calibre 100-200 micrometros

Color: Blanco

Texto: Azul

Acabado: sin filos ni rebabas cortantes

VI. EVALUACIONES A PRODUCTO TERMINADO

Color

Ensayo: 90-110%

Hermeticidad:* Ninguno de los envases deben presentar fugas.

Desintegración*

Disolución (probable)*

Resistencia a la ruptura*

*En la sección de anexos encontrarán una descripción de las pruebas

*Es posible desarrollar una prueba de disolución para estos supositorios con base a la solubilidad de los polietilenglicoles (PEG'S), sin embargo requiere de un desarrollo analítico.

VII. PRUEBA DE ESTABILIDAD

El objetivo de las pruebas de estabilidad, es proporcionar evidencia documentada de cómo la calidad de un fármaco o un medicamento varía con el tiempo, bajo la influencia de factores ambientales como: temperatura, humedad o luz. Los estudios permiten establecer las condiciones de almacenamiento, periodos de reanálisis y vida útil.

La prueba de estabilidad es una parte integral del, desarrollo de formulaciones. Genera información en la cual basar las propuestas para la vida de anaquel de sustancias y productos farmacéuticos y sus condiciones de almacenamiento recomendadas. Los datos de estabilidad también forman parte de la presentación de expedientes a las agencias regulatorias para la aprobación de licencias.

De acuerdo con el proyecto de modificación a la NOM-073-SSA1-1993 ⁽¹⁶⁾ el producto del presente proyecto se define como “medicamento nuevo”, no porque contenga una nueva entidad molecular sino porque no tiene registro en el país.

7.1 SELECCIÓN DE LOTES

Los estudios de estabilidad deberán llevarse a cabo en el menos tres lotes del medicamento, fabricados con la misma fórmula cuali-cuantitativa y aplicando el método de manufactura que será usado en la manufactura de los lotes de producción para comercialización. Dos de los tres lotes deben ser al menos lotes pilotos, el tercero puede ser de menor tamaño. Cuando sea posible los lotes del medicamento deben ser producidos utilizando diferentes lotes de principio activo.

Los estudios deben llevarse a cabo en el mismo sistema de envase al propuesto para su almacenamiento y distribución.

En este caso por el tipo de producto, el sistema de envase correspondería al contenedor preformado hecho de PVC/PE.

7.2 PARÁMETROS A EVALUAR

Tabla7. PRUEBA PARA SEMISÓLIDOS NOM-073-SSA1-1993

PRUEBA	SUPOSITARIOS Y ÓVULOS
Color	✓
Ensayo	✓
Limite microbiano	✓
Apariencia	✓
Disolución	✓

7.3 CONDICIONES DEL ESTUDIO

Las condiciones del estudio y su duración deben ser suficientes para cubrir el almacenamiento , distribución y uso del medicamento; aplicar las condiciones siguientes:

Tabla 8. Condiciones del estudio para medicamentos a almacenarse en condiciones de refrigeración
(2 °C-8 °C) NOM-073-SSA1-1993 ⁽¹⁶⁾

Tipo de estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo Mínimo	Frecuencia de Análisis
Estabilidad Acelerada	25 °C ± 2° C 60% ± 5% HR	6 meses	0,3 y 6 meses
Estabilidad a Largo Plazo	5 °C ± 3° C	12 meses	0,3, 6, 9 y 12 meses

7.4 MANEJO DE DATOS DE ESTABILIDAD Y ESTIMACIÓN DE LA VIDA DE ANAQUEL

Con los datos de estabilidad a largo plazo, consistentes en cinco puntos (la muestra inicial y las muestras obtenidas cada tres meses durante un año).

La vida de anaquel o la fecha de caducidad se determina a partir de este pequeño conjunto de datos con base en cálculos de los límites de confianza unilaterales al 95%. El concepto de explica en la figura 22.

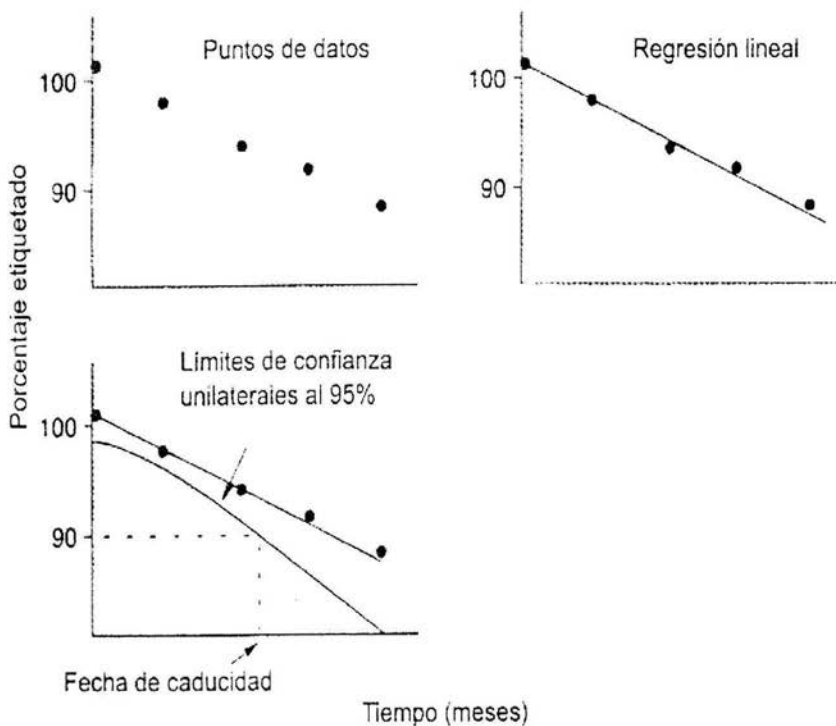


Figura 22. Gráficos para determinar la vida de anaquel de un producto

La gráfica superior izquierda es un ejemplo típico de los puntos de datos. La figura a su derecha muestra la línea de regresión trazada sobre los puntos de datos. La línea de regresión es la línea del límite de confianza al 50% y, en consecuencia, no se considera estadísticamente válida para la estimación de la fecha de caducidad.

La figura en la parte inferior izquierda muestra una línea de confianza al 95% que se traza a lo largo de la línea de regresión.

La vida de anaquel o la fecha de caducidad se obtiene de esta línea corriendo una línea paralela al eje x (tiempo) a partir del límite de especificación más bajo fijado para la formulación específica. En este caso, el 90% de concentración del fármaco se considera el límite de especificación más bajo, y el punto en el eje x (tiempo) en el cual la línea extendida corta la línea del límite de confianza al 95% es la fecha de caducidad.

IX.- CONCLUSIONES

En base al desarrollo del presente trabajo, se concluye que los supositorios rectales de pantoprazol resultarían una adecuada forma farmacéutica pediátrica para la administración de pantoprazol ya que en la actualidad no existe una forma farmacéutica pediátrica de ningún inhibidor de la bomba de protones que se pueda administrar a los neonatos en el alivio de la sintomatología del reflujo gastroesofágico. Y como el motivo primordial de la consulta por parte del paciente con el pediatra y el médico general es el vómito en la enfermedad por reflujo, el pantoprazol, como inhibidor de la bomba de protones, sería un excelente opción debido a que es eficaz, seguro y bien tolerado para el alivio de la sintomatología

La dosis de fármaco propuesta fue de 20 mg basado en estudios recientes que proponen el uso de 20 mg por día en niños de 8 a 14 años de edad y para otros IBP's como omeprazol de 20 – 40 mg por día y de lansoprazol de 15 a 30 mg por día dependiendo del peso del infante.

Los polietilenglicoles PEG 1000 y PEG 4000 se eligieron como bases para los supositorios por las siguientes razones: el punto de fusión del supositorio es relativamente alto (en comparación a las bases grasas), esto permite que resistan climas cálidos ; la liberación del activo no será dependiente del punto de fusión sino de la disolución; la estabilidad física en el almacenamiento es mejor; los supositorios son fácilmente miscibles con los fluidos rectales. Ambos polietilenglicoles son sólidos a temperatura ambiente.

Tanto el tanque de proceso o marmita enchaquetada como la máquina llenadora representan condiciones reales (capacidad en volumen y velocidad de producción) en las áreas de fabricación.

Se definieron y describieron las pruebas a realizarse al producto terminado como son: hermeticidad, desintegración y resistencia a la ruptura.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Fitton A, Wiseman L. Pantoprazol, Revisión de sus propiedades farmacológicas y de su uso en los trastornos de la secreción ácida. *Drugs*, Adis International Ltd. 1996 Mar;51(3):460-482.
- 2 Lieberman, H.A.. et al. *Pharmaceutical dosage forms:disperse systems*. . Marcel Dekker Inc. USA, 1996. Vol 2, 2nd edition pp 447-493.
- 3 Díaz Calderón, Leticia. Reflujo Gastroesofágico. En:Roesch Dietlen Roesch, *Gastroenterología clínica. Ciencia y cultura Latinoamericana*, 1ª edición, México 1999. Vol. 1, Cap 5. pp 32-39.
- 4 Lawrence H. Bolck., *Aplicaciones medicinales: Supositorios en: Remington. Farmacia*, Tomo II.Genaro, Alfonso R. Editor; 19ª edición. Editorial Médica Panamericana, Argentina, 1998. pp 2436-2443.
- 5 *Índice Nacional de Terapéutica y Enfermedades*. IMS Health. 2002. Vol. 1 y 4
- 6 *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*, 5ª edición, México 1988.
- 7 Kibbe, A:H: *Handbook of pharmaceutical excipients*, Pharmaceutical Press,3th edition, USA 2000. pp 392-397
- 8 Kaufman SS, Lyden ER, Brown CR, Davis CK, Andersen DA, Olsen KM, Bergman KL, Horslen SP, Sudan DL, Fox IJ, Shaw Jr BW, Langnas AN. Omeprazole therapy in pediatrics patients after liver and intestinal transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002 Feb;34(2):1994.
- 9 Tran A, Rey E, Pons G,Pariente-Khayat A, D'Athis P, Sallerin V, Dupont C. Pharmacokinetic-pharmacodynamic study of oral lansoprazole in children. *Clin Pharmacol Ther* 2002 May;71(5):359-367.
- 10 Faure C, Michaud L, Shaghghi EK, Popon M, Turck D, Navarro J, Jacqz-Aigrain E. Intravenous omeprazole in children: pharmacokinetics and effect on 24-hour intragastric pH. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001 Aug;33(2):144
- 11 Kromer W. Relative efficacies og gastric proton-pump inhibitors on a milligram basis: desired and undesired SH reactions. Impact or chirality. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2001;(234):3-9.
- 12 Madrazo-de la Garza A, Dibildox M, Vargas A, Delgado J, Gonzalez J, Yañez P. Efficacy and safety of oral pantoprazole 20 mg given once daily for Reflux Esophagitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003 Feb;(36):261-265

- 13 Tolia V, Ferry G, Gunasekaran T, Huang B, Keith R, Book L. Efficacy of lansoprazole in the treatment of gastroesophageal reflux disease in children. *J Pediatr Nutr* 2002;35 Suppl 4:S308-18
- 14 Singh Saranjit. Prueba de estabilidad de fármacos y determinación de la vida de anaquel conforme a los lineamientos internacionales en: *Pharmaceutical Technology*, 1999. pp 37-47
- 15 Diaz-Rubio, Manuel. Trastornos motores del aparato digestivo. Panamericana, 1ª edición, México 1996. pp 3-4, 33, 105-113.
- 16 Proyecto a la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de Medicamentos
- 17 The United States Pharmacopeia XXIII-NF XVIII Rand McNally, 1995 pp 1948.
- 18 Hagg, Stephen W. Suppositories. *Pharmaceutics*. Spring 2002.
- 19 Lloyd V. Allen. The Basics Compounding.- Compounding Suppositories: Part I Theoretical Considerations. *Secundum Artem* Vol 3, No. 4.
- 20 European Pharmacopoeia, Fourth edition. Germany 2002.. pp 192-194, 225-227, 557-558.
- 21 Nuñez Narvaez, Lucia. Calificación de una máquina llenadora de óvulos aplicando el diseño de experimentos. México, 1997. pp 39-64.
- 22 Dibildox, M.; Di Silvio M.. Pantoprazol monografía actualización 1997. México 1997.
- 23 British Pharmacopeia 2002 Vol II; The Department of Health, Social Services and Public Safety. London, pp 1893-1895, A332-A335 Appendix XVII J.

ANEXOS

MGA 0271 DESINTEGRACIÓN DE SUPOSITORIOS, CAPSULAS RECTALES Y VAGINALES Y TABLETAS VAGINALES. (6,20,23)

La prueba se basa en la medición del tiempo requerido por los supositorios para reblandecerse o desintegrarse en un medio líquido, bajo condiciones establecidas.

Aparato:

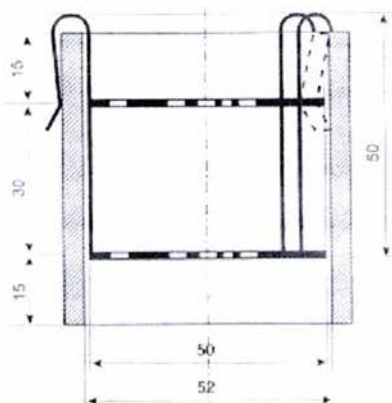
El aparato consta de un cilindro de vidrio o plástico rígido transparente, abierto en ambos extremos, de 60 mm de altura, con un diámetro interno de 52 mm y un grosor en las paredes de 8 mm.

Dos placas de acero inoxidable, perforadas que se fijan internamente al cilindro en forma horizontal y paralela, separadas a una distancia de 30 mm y sostenidas por tres abrazaderas de acero inoxidable, igualmente espaciadas alrededor de la circunferencia de las placas. Las placas son de 50 mm de diámetro, con 39 perforaciones de 4 mm de diámetro, ordenadas en anillos conteniendo 6, 12 y 20 perforaciones, además de una perforación central. Un vaso de precipitados, con una capacidad mínima para 4 litros, conteniendo agua a 36-38° C.

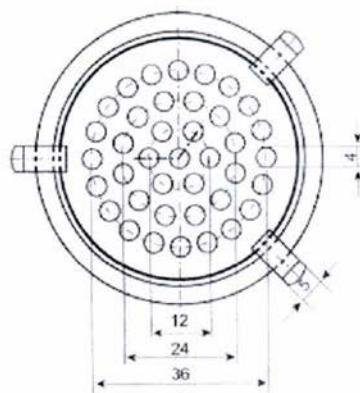
Además un dispositivo que pueda detener el cilindro a 90 mm por debajo de la superficie del agua y que permita que el cilindro sea invertido cada 10 minutos sin emerger del agua.

Procedimiento:

Colocar un supositorio sobre el disco inferior, posteriormente insertar éste, al cilindro y asegurarlo. Introducir el cilindro en el baño de agua y operar el aparato, por el tiempo especificado para cada producto; al término de este tiempo o al observar desintegración completa, secar el cilindro del baño y verificar el estado del supositorio. Repetir la prueba con cuatro supositorios más.



El presente figura muestra del lado izquierdo el esquema del aparato desintegrador para la desintegración de supositorios mostrando las dimensiones en milímetros. Y en la parte inferior, una fotografía de un aparato Erweka Modelo ST30 diseñado para realizar esta prueba



Interpretación:

Se considera que la desintegración se ha realizado, cuando los supositorios moldeados:

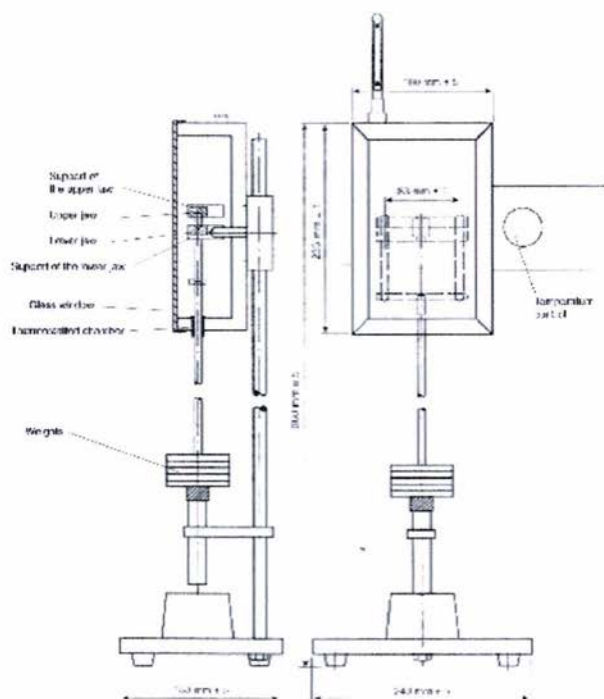
- Se han disuelto completamente
- Sus componentes se han dispersado, reuniéndose en la superficie las sustancias grasas fundidas, en sedimentación los polvos insolubles y los solubles en disolución.
- Se han reblandecido lo cual puede involucrar un cambio apreciable en la forma, sin separarse necesariamente en sus componentes y no tiene centro sólido, que ofrezca resistencia a la presión con una varilla de vidrio.

2.9.24. RESISTENCIA A LA RUPTURA DE SUPOSITORIOS ^(20,23)

Esta prueba determina, bajo condiciones definidas, la resistencia a la ruptura de los supositorios determinada por medio de la masa necesaria para romperlos.

Aparato:

El aparato (ver figura siguiente) consiste de una cámara termoestabilizada cerrada en su parte delantera por una ventana de vidrio y contiene un dispositivo para sostener el supositorio. Dos placas opuestas, la superior desciende verticalmente contra la inferior. Las superficies de las placas son planas, perpendiculares a la dirección del movimiento y más grandes que la zona de contacto con el supositorio, la pieza que sostiene al supositorio es de plástico y se encuentra fija al centro de las placas. La placa superior (bloque de presión superior) está conectado a una suspensión a la cual se pueden adicionar discos (pesas) de 200g cada una. La masa inicial del dispositivo es de 600g. La ruptura de la muestra se lleva a cabo adicionando sucesivamente los discos de 200g a la masa inicial de 600g.



Esta figura muestra del lado izquierdo el esquema del aparato para la determinación de la resistencia a la ruptura de los supositorios con las dimensiones dadas en milímetros. En la parte inferior una fotografía de un aparato Erweka tipo SBT para esta determinación.



Método:

Verificar que el aparato este en posición vertical. Calentar la cámara a 25° C. Los supositorios a evaluarse deben mantenerse por al menos 24 horas a la temperatura de medición requerida. Coloque el supositorio verticalmente entre las placas con la punta hacia arriba. El bloque de presión superior se posiciona cuidadosamente y la cámara de prueba se cierra con la ventana del vidrio; para cada determinación la posición del supositorio debe hacerse de la misma manera con respecto a la dirección en la cual se aplica la fuerza.

Espere un minuto y adicione el primer disco de 200g. Espere nuevamente 1 minuto y adicione otro disco. Repita la operación hasta que el supositorio se colapse.

Interpretación:

La masa requerida para romper el supositorio se calcula por la suma de las masas que actúan sobre el supositorio cuando este se colapse (incluyendo la masa inicial del dispositivo) de la siguiente forma:

Si el supositorio se colapsa dentro de los primeros 20 seg después de colocar el último disco no se toma en cuenta la masa de este último.

Si el supositorio se colapsa entre los 20 y 40 seg después de colocar el último disco usar solamente la mitad de la masa de ese último disco, es decir 100g.

Si el supositorio permanece sin romperse por más de 40 seg después de que se colocó el último disco, use la masa total del disco.

Se recomienda llevar a cabo la prueba a 10 supositorios, asegurándose de que no queden residuos después de cada operación.

MGA 0486 HERMETICIDAD ⁽⁶⁾

Esta prueba está diseñada para la verificación del cierre o sellado de los envases en los que están contenidas diferentes formas farmacéuticas, y a su vez comprobar que éstos sean los adecuados para proteger a las mismas

Método IV. Prueba de sellado para polilaminados.

Sumergir completamente diez tiras de supositorios en solución al 0.1% m/v de azul de metileno en un vaso de precipitados. Colocar el vaso en una cámara de vacío, cerrar la cámara y aplicar vacío lentamente, hasta un diferencial de 380 mmHg. Observar si aparecen burbujas en la solución. Después de obtener el vacío indicado, mantenerlo por un minuto y enseguida introducir lentamente aire a la cámara. No debe observarse ninguna burbuja antes de alcanzar 380 mmHg, ni introducirse colorante en el envase.