



**Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química**

**FABRICACIÓN Y VALORACIÓN
DE SUPOSITORIOS DE
INDOMETACINA**

TESIS MANCOMUNADA

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTAN

**XÓCHITL CRISTINA PALMA AVILÉS
ELIZABETH JUÁREZ DÍAZ**



México, D. F.

2009.



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: M en C. MARIA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS

VOCAL: M en C. RAUL LUGO VILLEGAS

SECRETARIO: Profa. MARIA EUGENIA IVETTE GOMEZ SANCHEZ

1er SUP: M en C ENRIQUE AMADOR GONZALEZ

2do SUP: Prof. JOAQUIN GONZALEZ ROBLEDO

**Este trabajo se realizó en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica
Edificio A**

ASESOR DEL TEMA: M en C. MARIA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS

SUPERVISOR TECNICO: M en C. ENRIQUE AMADOR GONZALEZ

SUSENTANTES:

XÓCHITL CRISTINA PALMA AVILES

ELIZABETH JUÁREZ DÍAZ

Agradecimientos:

Xóchitl

Agradezco a Dios por ayudarme a concluir mi carrera y estar siempre conmigo.

Agradezco a mi abuelita y a mi mamá por apoyarme todo el tiempo no importando las circunstancias. Las amo son muy importantes para mi.

Ejemplo de mujeres fuertes y perseverantes, muchas gracias.

Agradezco a mi esposo e hijos por su apoyo y comprensión

Gracias tía Tere por tus consejos y la amistad que me has brindado toda mi vida ya que me han ayudado a seguir adelante.

Muchas gracias Maestra Alpizar por alentarme y darme todo el apoyo necesario durante este tiempo.

Gracias Quasy S.C por todo el apoyo para terminar este ciclo.

Elizabeth

Agradezco a Dios por tener una puerta siempre abierta para mi, por ayudarme a culminar este sueño: mi carrera.

A mis padres que con su apoyo, comprensión y confianza me ayudaron a creer siempre en mi, para ustedes mi amor infinito, por ser mis guías sin ustedes me hubiera sido muy difícil este momento.

A mis hermanas y mi tío Francisco por estar siempre a mi lado y darme ánimos y no desistir y por todo su amor brindado para mi.

A usted Maestra Alpizar muchas gracias por todo el apoyo que me dio durante este tiempo.

A ti Xóchitl por que has sido parte fundamental y clave para este proyecto de mi vida, por tu maravillosa amistad, por ser increíblemente comprensiva, por la motivación y los momentos compartidos a tu lado por que sin ti no hubiera terminado y concluido este sueño, muchas gracias.

INDICE

CAPITULO I INTRODUCCION	6
CAPITULO II OBJETIVO	8
CAPITULO III DESCRIPCIÓN ANATOMICA Y FISIOLÓGICA DEL RECTO, ADMINISTRACION RECTAL	9
3.1.-Fisiología y Anatomía del recto	9
3.2.-Vascularización sanguínea	11
3.3.-Funciones del recto	12
3.4.-Liberación del principio activo	13
CAPITULO IV SUPOSITORIOS	17
4.1.- Definición	17
4.2.- Ventajas y desventajas de los supositorios	18
4.3.- Clasificación de los supositorios	19
4.3.1.-Clasificación según la vía de administración	19
4.3.2.-Clasificación según su mecanismo de acción	21
4.3.3.-Clasificación según su estructura interna	22
4.4.-Bases para la elaboración de supositorios y excipientes utilizados	25
4.4.1.- Clasificación de las bases para fabricación de supositorios	26
4.4.2.-Aditivos	41
4.5.- Métodos de fabricación	44
4.5.1.- Preparación industrial de los supositorios	49
4.6.- Control de calidad para los supositorios	65
CAPITULO V FORMULACION DE SUPOSITORIOS	75
5.1.-Descripción del principio activo	75

5.2.-Descripción de la base y conservador	77
5.3.-Determinación de la densidad	79
5.4.-Calibración de los moldes	81
CAPITULO VI PROTOCOLO DE LA PRÁCTICA	85
CAPITULO VII VALORACION DE SUPOSITORIOS	92
CAPITULO VIII RESULTADOS	93
CAPITULO IX ANALISIS DE RESULTADOS	106
CAPITULO X CONCLUSIONES	109
CAPITULO XI BIBLIOGRAFIA	111

CAPITULO I

INTRODUCCION

El presente trabajo de tesis "Fabricación y valoración de supositorios de indometacina" tuvo como objetivo desarrollar una formulación de supositorios incluyendo como principio activo la indometacina. La tesis se estructuró de tal manera que sigue una secuencia que va de lo teórico a lo práctico, iniciando con una breve descripción de los términos y aspectos relacionados con la anatomía, y fisiología rectal, ya que es la vía de administración para esta forma farmacéutica, posteriormente se habla de la vascularización rectal y liberación del principio activo, esta información es importante ya que proporciona un panorama general sobre la absorción del principio activo en el recto y que tipo de principios activos pueden absorberse mejor por esta vía, también se presentan los casos en que se recomienda la vía de administración así como las ventajas y desventajas de la misma.

Posteriormente se proporciona la revisión propia de los supositorios como forma farmacéutica incluyendo definiciones, desde la selección de la base adecuada, tipos de base que existen para la manufactura de supositorios, así como los métodos de fabricación que se usan y las pruebas de control de calidad que se le realizan al producto terminado para verificar la calidad de este. Esta información ayuda a tener un panorama general sobre la fabricación de supositorios y a resolver algunos problemas que se podrían presentar durante el proceso.

Con la parte experimental, se llega a la fabricación de los supositorios de Indometacina, que incluye los análisis fisicoquímicos pertinentes, se describe la prueba de valoración que es muy importante para verificar que los supositorios tengan la cantidad del principio activo que se establece y que con ello se llega a concluir sobre la obtención de un producto que presenta las características que

cumplen con las especificaciones incluidas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 9ª edición.

Esta tesis consta de 10 capítulos en los cuáles se describe todo el proceso que se realizó para la obtención de los lotes finales de supositorios de Indometacina.

CAPITULO II

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Desarrollar una formulación para supositorios que incluya como principio activo la Indometacina.

OBJETIVOS PARTICULARES:

- Desarrollar una formulación para supositorios que incluya como principio activo la indometacina, iniciando con la selección de los excipientes para la fabricación de los mismos.
- Diseñar el protocolo de fabricación de los supositorios de Indometacina
- Evaluar la formulación por medio de la prueba de valoración como control de calidad por el método oficial farmacopeico

CAPITULO III

DESCRIPCIÓN ANATÓMICA Y FISIOLÓGICA DEL RECTO

3.1-FISIOLOGÍA Y ANATOMÍA DEL RECTO

El recto constituye la parte terminal del sistema digestivo. Se divide en dos partes, que son: el recto pélvico también conocido como ampolla rectal y el recto perineal o conducto anal como se observa en la figura 1. ^{(2) (3)}

El recto pélvico constituye el 80% de todo el órgano. ⁽²⁾⁽³⁾

El conjunto del recto y el canal anal mide en el adulto 18 cm término medio, de los cuales 14 cm son para el primero y 4 cm para el segundo. ⁽³⁾

El recto esta formado por 3 capas:

- Capa muscular: Constituida por músculo liso, espeso dispuesto en dos planos, el plano superficial formado por fibras longitudinales que descienden hasta la piel de la región anal y el plano profundo que esta constituido por fibras circulares más delgadas arriba que abajo.
- Capa submucosa: Es gruesa y bastante amplia como para permitir el deslizamiento de la mucosa sobre la capa muscular. Esta capa contiene numerosos vasos sanguíneos y linfáticos.
- Mucosa: Se encuentra a nivel de la ampolla rectal es gruesa de tipo intestinal, semejante a la del colon. Esta capa presenta la característica de tener pliegues mucosos longitudinales que desaparecen cuando el órgano se distiende.

El Peritoneo (membrana serosa) tapiza solo una pequeña parte del recto y no figura aquí como en las otras partes del sistema digestivo. El Peritoneo Rectal cubre solo las paredes anterior y lateral; la pared posterior del recto no esta cubierta por peritoneo. ⁽³⁾

El canal anal es la parte terminal del sistema digestivo que continua al recto. Comienza a nivel de la unión ano rectal con las columnas anales, y luego de un trayecto de 3 o 4 cm. termina con el ano.

El canal anal es estrecho, sus paredes contactan entre si y esta rodeado por una musculatura estriada de orden voluntario. ⁽³⁾

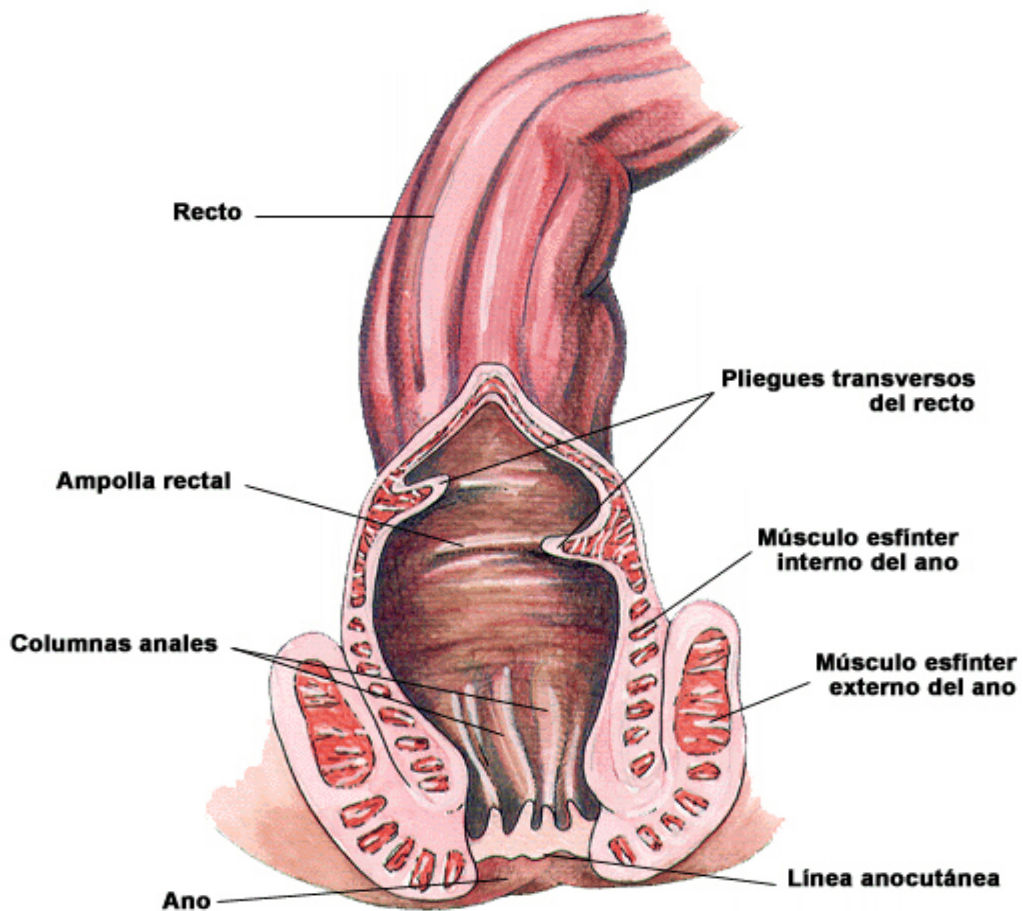


Fig. 1 Esquema del recto (de Illustrated Health Encyclopedia A.D.A.M. Quality Inc.)

3.2.-VASCULARIZACIÓN SANGUÍNEA

Como se observa en la figura número 2, el recto se encuentra irrigado por tres tipos de venas:

a) Venas Hemorroidales Superiores: Estas venas se reúnen en la vena mesentérica inferior, la cual se vacía en la vena porta, conduciendo la sangre directamente al hígado, por lo tanto las moléculas del fármaco pueden entrar en la circulación general directamente o pasar antes por el metabolismo hepático . Cuando las moléculas pasan por el hígado solo una parte de ellas pasaran intactas a la circulación general por lo tanto la biodisponibilidad puede ser menor al 100%. ⁽¹⁾⁽³⁾

b) Venas Hemorroidales Medias: Estas venas llegan a la vena cava inferior mediante las venas iliacas internas, llevando la sangre directamente a la circulación general de esta manera se evita al hígado y en consecuencia el efecto del primer paso. ⁽¹⁾⁽³⁾

c) Venas Hemorroidales inferiores: De la misma manera que las venas hemorroidales medias llegan directamente a la circulación general. ⁽¹⁾⁽³⁾

Este conjunto de venas nace a partir de una ramificación común llamada plexo hemorroidal, que tiene una conexión importante entre la vena porta y cava de esta manera es difícil saber por que vía será arrastrado el principio activo después de su paso por la vía rectal. ⁽¹⁾⁽³⁾

La absorción del fármaco en las venas hemorroidales medias e inferiores evita el efecto del primer paso hepático, pero esto dependerá de la parte del recto en la cual se absorbe directamente el fármaco. ⁽²⁾

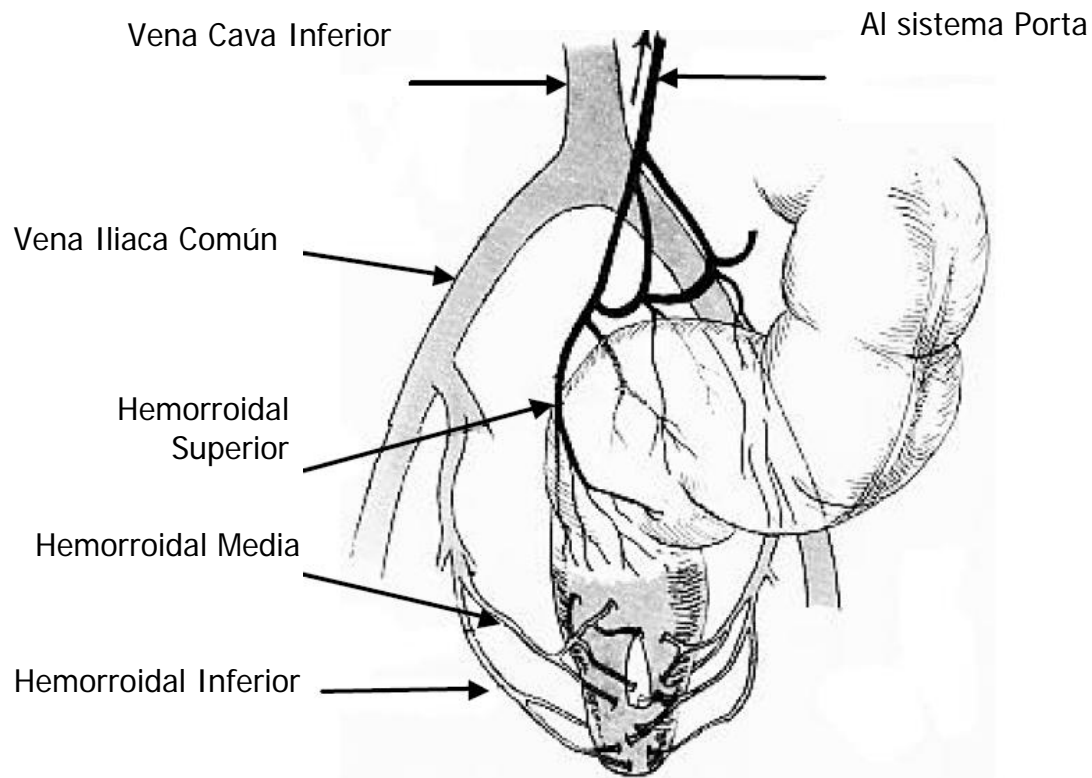


Fig. 2 Circulación Sanguínea (Tomado de W. Lowenthal y W. R. Garnett)

3.3.- FUNCIONES DEL RECTO

El recto presenta una doble función mecánica, sirve de depósito a los materiales fecales y para la expulsión de estos al momento de la defecación. La mucosa rectal posee propiedades de absorción que se pueden aprovechar en la terapéutica de supositorios.

pH Rectal. Algunos estudios experimentales han demostrado que el pH del líquido rectal, es del orden de 7.2 a 7.4. El poder regulador del líquido rectal se considera

insignificante puesto que mas bien su pH esta en función de la naturaleza de las sustancias y en particular de los principios activos administrados. ⁽¹⁴⁾

3.4- LIBERACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO

Antes de que el principio activo ejerza su acción local o general, debe ser liberado de su forma farmacéutica (supositorios rectales).

La absorción del principio activo solo se realiza después de su liberación, disolución y difusión en el líquido rectal. El conjunto de esta cinética se resume en el esquema de la figura número 3.

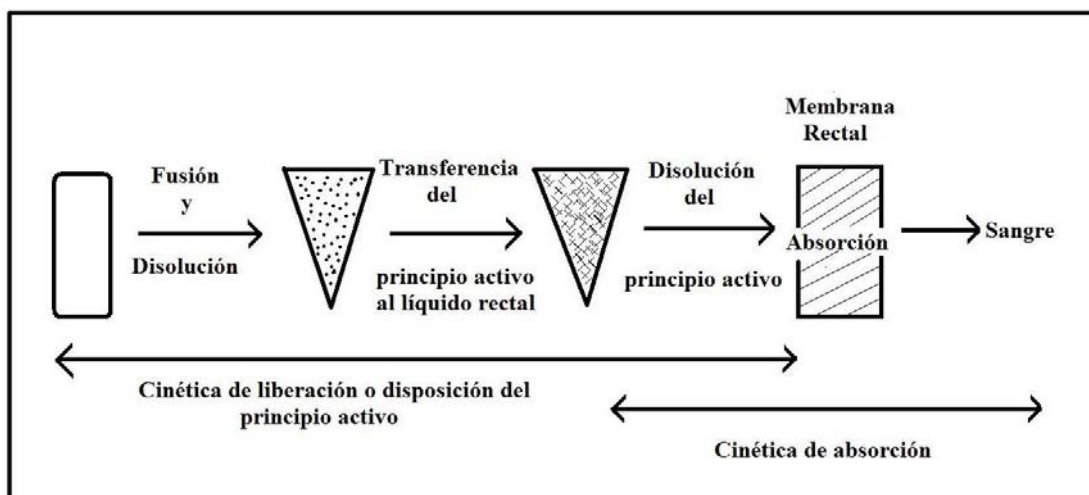


Fig. 3 Cinética de disposición del principio activo, después de la administración rectal. (De J. M. Aiche, J. Ph. Devissaguet y A.M. Guyot Hermann).

Se observa que la cinética de disposición engloba la fusión, disolución y transferencia del principio activo al líquido rectal y la cinética de absorción abarca desde la difusión del principio activo, su absorción y paso al torrente sanguíneo.

La cinética de disposición del principio comprende dos etapas principales:

a) Destrucción de la forma farmacéutica.- En general la destrucción de la forma farmacéutica esta en función del excipiente que la compone. Cuando se trata de un excipiente que se funde en el recto (glicéridos semisintéticos), se toma en cuenta el punto de fusión ya que la temperatura rectal es cercana a los 37°C por lo que es recomendable que la masa funda a una temperatura comprendida entre 32.6 y 37.6 °C.

Para que se lleve a cabo la fusión del excipiente debe sufrir un reblandecimiento y una licuefacción, esto permite que el excipiente se extienda por el recto pélvico (ampolla rectal) y favorezca la liberación del fármaco.

Se sabe que mientras más elevados sean los puntos de fusión de los excipientes utilizados los efectos farmacológicos aparecen más tardíamente. ⁽¹⁾.

Cuando se trata de un excipiente hidrosoluble (gelatina glicerinada o polietilenglicoles), la velocidad de destrucción es proporcional a la velocidad de disolución del excipiente en los líquidos del recto. ⁽¹⁾

Cualquier excipiente utilizado para la fabricación de supositorios, se convierte después de la fusión o disolución en una masa más o menos viscosa que forma una película en la superficie de la mucosa y a partir de esta película el principio activo difunde hacia el medio rectal. Las características de esta película dependen de las propiedades físicas de los excipientes:

- Su Consistencia: Una masa dura se extiende con mayor dificultad que una masa semiblanda.
- Viscosidad después de la fusión: La liberación de un fármaco a partir de un supositorio es más lenta cuanto más elevada es la viscosidad del excipiente fundido.

b) Transferencia del principio activo a los líquidos del recto. La transferencia del principio activo a partir de una película de excipiente fundido o disuelto, extendido sobre la mucosa rectal, esta en función de las propiedades de la película que se forma, el estado del principio activo en el supositorio y algunas características fisicoquímicas importantes :

- Solubilidad del principio activo. Los principios activos deben poseer una buena solubilidad en agua como también una cierta solubilidad en lípidos. La buena solubilidad en agua se requiere para que el principio activo pueda disolverse en el fluido rectal y el líquido tisular que rodea las células. Por otra parte, se necesita cierta solubilidad en lípidos para que los principios activos puedan difundirse a través de las membranas y las capas de tejidos que poseen fundamentalmente un carácter lipídico.
- Coeficiente de reparto. La absorción rectal de los principios activos tiene generalmente por base sencillos procesos de reparto entre la base grasa y el líquido rectal por un lado y entre el líquido rectal y las membranas por otro. La relación de reparto (coeficiente de reparto) es dependiente de la solubilidad del medicamento en las fases hidrofílicas y lipofílicas. Los principios activos que son muy solubles en la base grasa se difunden lentamente al líquido rectal, sobre todo si se encuentran en bajas concentraciones. La aparición del efecto de estos fármacos se demora pero la duración de su acción se alarga. Los principios activos que presentan poca solubilidad lipídica, pero son muy solubles en agua se absorben fácilmente. ⁽²⁾
- Tamaño de las partículas del principio activo: Cuanto menor sea el tamaño de partículas en suspensión, mayor será el grado de dispersión del principio activo en la base más rápidamente se realizara la liberación de este. ⁽¹⁴⁾⁽¹⁾

Por otra parte también existen factores que influyen en la absorción del fármaco por vía rectal los cuales son los siguientes:

- Localización del supositorio después de su administración. Cuando el principio activo es liberado en la parte superior de la ampolla rectal, este puede ser transportado por la sangre hacia el hígado y sufrir el efecto del primer paso.
- Modificación del pH: El poder regulador del líquido rectal es pequeño por lo tanto puede ser modificado fácilmente mediante la adición de sustancias reguladoras apropiadas usadas como excipientes, estos pueden favorecer o aumentar la absorción de numerosos fármacos.
- Concentración del principio activo en el líquido rectal. El mecanismo de transporte a través de la membrana celular se lleva a cabo principalmente por difusión pasiva, la velocidad de difusión depende directamente del gradiente de concentración del principio activo en el líquido rectal. Cuanto más elevada es la concentración mayor es la velocidad de absorción. La concentración del fármaco en el líquido rectal esta en función de la solubilidad y velocidad de disolución del principio activo en este medio que a su vez depende del estado en que se encuentre el principio activo (sal, tamaño de los cristales, estado cristalino etc.).⁽¹⁾

CAPITULO IV

SUPOSITORIOS

4.1.- DEFINICION

Según la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 9ª, edición. Los supositorios son preparaciones que contienen uno o más fármacos disueltos o dispersos en una masa, la cual puede ser soluble o dispersable en agua. Normalmente son administrados como una dosis única para acción local u absorción sistémica del medicamento. La forma, tamaño y consistencia de los supositorios debe ser tal, que la preparación sea apropiada para introducirse en el recto, donde debe fundirse, disolverse o disgregarse a la temperatura corporal normal.

Según la USP 24 los supositorios son cuerpos sólidos de diversos pesos y formas, adaptados para introducirse en el recto, la vagina o la uretra. Generalmente se funden, ablandan o disuelven al entrar en contacto con la temperatura corporal. Un supositorio puede actuar como protector o paliativo (atenuante) para los tejidos locales de la cavidad donde se inserta o como portador de agentes terapéuticos con acción sistémica o local. ⁽⁴⁾⁽¹⁰⁾

La USP describe a los supositorios rectales para adulto como cilíndricos o cónicos puntiagudos de un extremo o de ambos, con un peso aproximado de 2 g, y una longitud de 2.54 cm a 3.81 cm. Los supositorios para bebés ó niños normalmente pesan la mitad que los supositorios para adulto. ⁽⁵⁾⁽¹⁰⁾⁽¹³⁾

Los principios activos que se pueden administrar por medio de supositorios pueden ser los sedantes, tranquilizantes o analgésicos, pero los supositorios se usan más frecuentemente para el tratamiento de los hemorroides. ⁽¹³⁾

El peso del supositorio depende del tipo de base seleccionada. ⁽⁵⁾

4.2.-VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS SUPOSITORIOS

VENTAJAS

Se recomienda la administración vía rectal en los siguientes casos:

- Cuando el paciente presenta vómito.
- Cuando el paciente presenta obstrucción gastrointestinal. ⁽²⁾
- Cuando los principios activos pueden ser inactivados por las secreciones gástricas ácidas, o por las secreciones enzimáticas intestinales. ⁽¹⁾
- Cuando el principio activo se altera por el efecto del primer paso en el hígado. ⁽¹⁾
- Cuando el enfermo no quiere ingerir el medicamento debido a sus características organolépticas desagradables (mal sabor). ⁽²⁾
- Cuando existe algún riesgo de irritación gástrica. ⁽⁹⁾
- Cuando el paciente está en el postoperatorio (puede estar inconsciente o ser incapaz de tragar un fármaco).
- Cuando el fármaco es poco estable al pH del tubo digestivo. ⁽²⁾
- Se recomienda el uso de supositorios en grupos de pacientes como los niños de corta edad y pacientes geriátricos. ⁽¹³⁾

En general los medicamentos administrados por vía rectal se utilizan por sus efectos locales en el tratamiento de hemorroides, rectitis, constipación etc. También se utilizan por su actividad sistémica cuando las otras vías de administración no son prácticas. ⁽¹³⁾

DESVENTAJAS DE LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS EN SUPOSITORIOS

- En algunos países como por ejemplo Estados Unidos de Norteamérica y Reino Unido, la vía rectal para la administración de fármacos no es aceptada por la población en general. ⁽²⁾
- Esta vía presenta una absorción lenta y a veces incompleta del fármaco a comparación de otras vías. ⁽¹⁾
- Algunas personas al utilizar supositorios presentan la aparición de proctitis (Dolor rectal episódico causado por espasmo del músculo elevador del ano, se describe como una molestia vaga en la parte alta del recto). ⁽²⁾⁽²⁵⁾

4.3.-CLASIFICACIÓN DE LOS SUPOSITORIOS

Los supositorios pueden clasificarse según la vía de administración, según el modo de acción y según la estructura interna.

4.3.1- Clasificación según la vía de administración.

Los supositorios se clasifican según la vía de administración que se utilice en:

a) *Supositorios rectales:* Los supositorios rectales presentan una forma cilíndrica o cónica. Generalmente pesan 2 g y miden de 2.54 cm a 3.81 cm de longitud.

Los supositorios infantiles pesan aproximadamente la mitad de lo que pesan los supositorios rectales para adulto. ^{(7) (13)}

b) Supositorios vaginales: La USP describe a los supositorios vaginales, con una forma habitualmente globular u ovoidea que pesan aproximadamente de 3 a 5 g cada uno. ⁽¹⁰⁾

Estas preparaciones son empleadas principalmente para combatir infecciones genitourinarias en las mujeres, para restablecer la mucosa vaginal a su estado normal y para la anticoncepción.

Entre los microorganismos causantes de infecciones vaginales se encuentran: *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*, y *Haemophilus vaginalis*. Los agentes anti-infecciosos que se usan generalmente para combatir este tipo de microorganismos son: nistatina, miconazol, clotrimazol, sulfas etc. Por otra parte, se tiene, el nonoxinol-9 que es un espermicida usado como principio activo para la preparación de supositorios vaginales. ⁽¹⁴⁾

Para la elaboración de supositorios vaginales se utilizan bases hidro-solubles como son los propilenglicoles o mezcla de propilenglicoles de diferente peso molecular y la gelatina glicerizada. Generalmente estas bases son hidrosolubles por lo tanto se pueden disolver fácilmente en la cavidad vaginal. ^{(7) (13)}

c) Supositorios Uretrales: Estos supositorios son delgados y tienen forma de lápiz. Varían en sus dimensiones dependiendo del sexo del paciente. Los supositorios para mujeres son alrededor de 5 mm de diámetro, 50 mm de longitud y 2 g de peso. Los supositorios para hombres tienen 5 mm de diámetro, 125 mm de longitud y 4 g de peso. ⁽¹³⁾

A continuación se presentan en la tabla número 1 algunos ejemplos comerciales de medicamentos que se venden en México en forma de supositorio, incluyendo el principio activo, su acción terapéutica y el laboratorio que los comercializa.

Tabla 1. Ejemplos De Supositorios Que Se Comercian En El Mercado

Nombre Comercial	Principio activo	Acción terapéutica	Laboratorio
Fleet® (infantil)	Glicerol (1.014g)	Laxante	ConsuPharma
Pensodil-S®	Naproxeno sódico (100mg) Paracetamol (200 mg)	Analgésico , antipirético y antiinflamatorio	Loeffler
Sudis®	Paracetamol (300mg)	Analgésico y antipirético	Industria Farmacéutica Andrómaco
Voltaren®	Diclofenaco sódico	Antiinflamatorio, analgésico y antirreumático	NOVARTIS
Vomisin®	Dimenhidrinato (25 mg)	Antivertiginoso y antimético	Rayere

4.3.2.-Los supositorios se clasifican según su mecanismo de acción en:

a) Supositorios de acción mecánica: En estos supositorios el excipiente actúa sin que exista una absorción rectal marcada. Por ejemplo, los supositorios de glicerina que se utilizan como laxantes. ⁽¹⁴⁾

Estos supositorios actúan por vía mecánica. La finalidad es activar la motilidad del intestino por vía refleja, de hecho este fue el origen del empleo de los supositorios, antiguamente se utilizaban supositorios a base de jabón o confeccionados con tallos de coles.

Estos supositorios presentan una acción de contacto que inicia el reflejo de la defecación, que en la constipación se encuentra más o menos disminuido. ⁽¹⁾

Para los supositorios de glicerina además de la acción de contacto se añade un fenómeno de ósmosis debido a la gran atracción de la glicerina por el agua.

De esto resulta una exudación más o menos abundante de la mucosa intestinal que incrementa los movimientos peristálticos. ⁽¹⁴⁾

b) Supositorios de acción local: La acción medicamentosa estará destinada a tratar la mucosa rectal en el lugar de aplicación. Un ejemplo son los supositorios antihemorroidales, ya que en estos interesa que el principio activo se libere de una forma lenta, para que permanezca el mayor tiempo posible en contacto con la parte dañada. ⁽¹⁾⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾

c) Supositorios de acción sistémica: Estos supositorios contienen sustancias destinadas a ser absorbidas por las membranas mucosas del recto con la finalidad de llegar a regiones del organismo alejadas de este.

El modo de acción se da a partir de la absorción de los fármacos a través del sistema hemorroidal, una vez que el principio activo sea liberado, pasando así a la circulación general y actuando de manera específica sobre el órgano afectado.

Los supositorios de acción sistémica pueden ser analgésicos, antirreumáticos, anticonvulsivos y barbitúricos. ⁽¹³⁾

4.3.3.- Los supositorios se clasifican también en base a su estructura interna en tres grupos:

a) Supositorios de solución: Cuando el medicamento es soluble en la base el supositorio aparece como una solución solidificada. En la fabricación de supositorios de solución se debe de cuidar que el principio activo sea completamente soluble en los excipientes en fusión y que después de enfriar y solidificar el supositorio no recristalice ya que la formación de cristales puede conducir a la irritación de la mucosa intestinal.

b) Supositorios de emulsión: Estos supositorios están formados de una emulsión solidificada y contienen una base lipofílica que tiene emulsionantes y un principio activo líquido que no es soluble en grasas.

Todas las bases modernas para los supositorios contienen aditivos emulsionantes de modo que en la elaboración de extractos líquidos para supositorios hemorroidales se obtiene una emulsión solidificada.

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

c) Supositorios de suspensión: Algunos principios activos son poco solubles en bases lipofílicas, por lo cual la mayor parte de los supositorios constituyen suspensiones solidificadas.

Los supositorios de suspensión ofrecen ventajas sustanciales para la acción de los medicamentos.

Al elaborar supositorios de suspensión se presentan algunas dificultades como:

- Una distribución poco uniforme del medicamento en cada supositorio y en el lote completo, por lo regular el supositorio vaciado en primer lugar suele poseer el menor contenido y los últimos el mayor contenido de principio activo.
- La punta del supositorio posee una mayor riqueza del principio activo que el resto del cuerpo.

Estos fenómenos se deben 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 es baja en la masa fundida. ⁽⁹⁾

La sedimentación de un sólido en un líquido se determina según la ley de Stokes:

$$V = \frac{2}{9} \frac{r^2 (\rho_1 - \rho_2)}{\eta} g$$

$$[cm \cdot s^{-1}]$$

Donde:

V= velocidad de sedimentación

r= radio de la partícula en la fase dispersa

ρ_1 = densidad de la fase dispersa

ρ_2 = densidad del medio dispersante

g = aceleración de la gravedad

η =viscosidad dinámica

De esta formula se deduce que la velocidad de sedimentación depende de:

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

Por lo tanto el radio de la partícula debe ser lo más pequeño posible, ya que la velocidad de sedimentación crece con el cuadrado del radio medio de la partícula. Por lo tanto es conveniente la utilización de los principios activos finamente pulverizados.

La densidad del principio activo y la densidad de la base del supositorio deben ser lo más cercanas.

La masa fundida debe tener alta viscosidad a la hora del vaciado en los moldes ya que la sedimentación de las partículas no termina hasta el momento de la solidificación, por esto es también recomendable que el intervalo entre la temperatura de fusión de la masa y el punto de solidificación sean muy cercanos.

Se recomienda que la masa fundida sea agitada antes de vaciar cada supositorio para que cada uno obtenga la cantidad de principio activo establecida. ⁽⁹⁾

4.4.- BASES PARA LA ELABORACIÓN DE SUPOSITORIOS Y EXCIPIENTES UTILIZADOS

Las bases para los supositorios tienen la función de ser el componente que da la consistencia al supositorio. ⁽⁹⁾

Características deseables para las bases destinadas a la elaboración de supositorios. ^{(4) (9) (6)}

- Según el punto de vista farmacéutico y tecnológico, deben ser química y físicamente estables en condiciones de uso y almacenamiento.
- No deben ser reactivas y deben ser compatibles con una amplia variedad de fármacos y agentes auxiliares
- Inodoras
- Con apariencia estética y agradable
- No tóxica, ni sensibilizantes tampoco irritante para tejidos y membranas
- Deben de tener buenas propiedades de expansión-contracción, es decir, que se contraiga lo suficiente para que se remueva con facilidad del molde de supositorio.
- La base debe fundir o disolverse en el orificio del cuerpo al cual va destinada para liberar el fármaco.
- No unirse ni interferir con el fármaco

- Deben tener un pequeño intervalo entre temperaturas de fusión y solidificación.
- Facilidad de elaboración
- Dureza y consistencia adecuada.

4.4.1.- Clasificación de las bases para fabricación de supositorios

Las bases para supositorios se clasifican en dos grupos: bases lipofílicas y bases hidrofílicas. ^{(9) (14)}

Bases lipofílicas

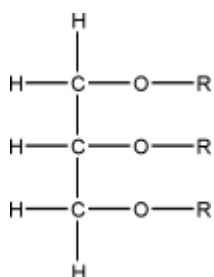
Las bases lipofílicas, son excipientes constituidos por esterios grasos, cuya acción depende de su fusión a temperatura del cuerpo para que libere el principio activo. Antiguamente la base tradicional para la elaboración de supositorios era la manteca de cacao también conocida como aceite de theobroma (la grasa de las semillas de theobroma cacao que se obtiene exprimiendo el aceite de las semillas o mediante la extracción con disolventes), sin embargo, presenta el inconveniente de ser inmisible con los líquidos tisulares, por consiguiente, inhibe la difusión y absorción de los principios activos a bajas temperaturas de calentamiento, (capacidad para estar en más de una forma cristalina), razón por la cual se dejó de utilizar.

Actualmente existen varios sustitutos de la manteca de cacao como son los aceites hidrogenados y los glicéridos semisintéticos que se describen a continuación:

Los sustitutos de la manteca de cacao son bases grasas para la fabricación de supositorios que pueden producirse a partir de diversos aceites vegetales como la parte carnosa del coco o la palma, los cuales se modifican por esterificación, hidrogenación y fraccionamiento para obtener productos de composición y temperaturas de fusión diversas (por ejemplo aceite vegetal hidrogenado y grasa dura), de este modo se les confieren propiedades para reducir la rancidez. De manera simultánea pueden añadirse características deseables, como intervalos cercanos entre las temperaturas de fusión y solidificación e intervalos de fusión que se ajusten a diversas formulaciones y condiciones climáticas. ⁽⁴⁾

Desde el punto de vista químico estos tipos de bases están compuestos principalmente por mezclas de ésteres, triglicéridos de ácidos grasos en el intervalo de C-12 a C-18 y menores cantidades de mono y diglicéridos. Otros aditivos posibles incluyen la cera de abejas, lecitina, polisorbatos, alcoholes grasos etoxilados y glicéridos grasos parcialmente etoxilados. ⁽¹²⁾

Formula estructural



donde $\text{R} = \text{H}$ or $\text{OC}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$;

$n = 8-16$

Figura 4. Estructura química de un triglicérido. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 2ª Ed. American Pharmaceutical association Washington, 1994.

Entre los sinónimos con los que se pueden encontrar son: grasas duras (hard fat en inglés); Akosol, Novata, Wecobee, Witepsol, Suppocire, Glicéridos hidrogenados, Massupol. ⁽¹²⁾

En los últimos años los fabricantes de las materias primas en Estados Unidos han desarrollado más productos de este tipo. Aunque se han descrito diversas bases comerciales, el, Witepsol y Fattibase son las dos con mayor disponibilidad en el comercio para los farmacéuticos, a continuación se describen estas bases:

Witepsol: Sólido quebradizo, ceroso de color blanco. Al fundirse es un líquido transparente a amarillento, casi inodoro, su densidad es de 0.95- 0.98 g/cm³ a 20°C contiene agentes emulsificantes y absorbe pequeñas cantidades de agua.

Fattibase: Sólido, ceroso, blanco opaco, sin olor y de sabor suave. Su densidad es de 0.89g/cm³ a 37°C. Es una mezcla de triglicéridos de palma, centro de palma y aceites de coco y monoestearato de glicérido y estearato de polioxilo, los cuales sirven como agentes emulsificantes y de suspensión, su intervalo de fusión es de 32 a 37 °C. ⁽¹³⁾

Este tipo de base es preferida por muchos farmacéuticos. Tiene la ventaja de la manteca de cacao, pero sin las dificultades asociadas al intervalo sensible del punto de fusión y el polimorfismo de esta. Los supositorios preparados con esta base se remueven bien de los moldes.

Solubilidad: Insoluble en agua y ligeramente soluble en alcohol tibio.

Incompatibilidades: Los sustitutos de la manteca de cacao pueden presentar las mismas dificultades que están relacionadas con el punto de fusión. ⁽¹³⁾

En la siguiente tabla se dan a conocer algunas propiedades típicas de las bases lipofílicas.

Tabla 2 .Propiedades típicas de algunas bases lipofílicas

Base	Densidad a 20°C	Contenido de humedad	Valor de peroxido	Calor específico
Massa estarinum	0.955–0.975 g/cm ³	≤0.2% w/w	≤3	≈2.6 J/g/°C
Novata	0.955-0.975 g/cm ³	≤0.1% w/w	≤ 3	1.9-2.1 J/g/°C
Suppocire	0.950–0.960 g/cm ³	<0.5% w/w	≤1.2	1.7–2.5 J/g/°C
Witepsol	0.950–0.980 g/cm ³	≤0.2% w/w	≤3	≈2.6 J/g/°C ⁽¹²⁾

Solubilidad: fácilmente soluble en tetracloruro de carbono, cloroformo, éter, tolueno, poco soluble en etanol; prácticamente insoluble en agua.⁽¹²⁾

En esta tabla se proporcionan otras propiedades características de estas bases para supositorios

Tabla 3. Propiedades típicas de bases de supositorios lipofílicas ⁽¹²⁾

Base		Valor de acidez	Valor de hidroxilo	Valor de Iodo	Punto de Fusión(°C)	Valor de saponificación	Punto de solidificación (°C)
Cremao	CS-34	<0.3	—	<2	33–35	250	—
	CS-36	<0.3	—	<1	34–37	250	—
Massa Estarinum	B	≤0.3	20–30	≤3	33–35.5	225–240	31–33
	BC	≤0.3	30–40	≤3	33.5–35.5	225–240	30.5–32.5
	C	≤0.3	20–30	≤3	36–38	225–235	33–35
	299	≤0.3	≤2	≤3	33.5–35.5	240–255	32–34.5
Massupol	—	—	≤2	34–36	31–32.5	240–250	—
Massupol 15	—	—	≤3	35–37	31–33	220–230	—
Novata	299	<0.3	<5	<3	33.5-35.5	235-250	31.5-33.5
	A	<0.3	35-45	<3	33.5-35.5	225-240	29-31
	AB	<0.3	25-40	<3	29-31	230-245	29-31
	B	<0.3	20-30	<3	33.5-35.5	225-240	31-33
	BBC	<0.3	20-30	<3	34-36	225-240	30.5-32.5
	BC	<3	30-40	<3	33-33.5	225-240	30.5-32.5
	BCF	≤1	20-30	<3	35-37	225-240	30-32
	BD	<3	<15	<3	33.5-35-5	230-245	32-34
	C	<0.3	20-30	<3	36-38	220-235	33-35

Base		Valor de acidez	Valor de hidroxilo	Valor de lodo	Punto de Fusión(°C)	Valor de saponificación	Punto de solidificación (°C)
	D	<0.3	30-40	<3	40-42	220-235	38-40
	E	<1.0	45-60	<3	33.5-34.5	215-230	29-31
	PK	<0.3	<6	<3	32-35	240-250	—
Suppocire	A	<0.5	20-30	<2	35-36.5	225-245	—
	AM	<0.2	≤6	<2	35-36.5	225-245	—
	AML	<0.5	≤6	<2	35-36.5	225-245	—
	AIML	<0.5	≤6	<3	33-35	225-245	—
	AS ₂	<0.5	15-25	<2	35-36.5	225-245	—
	AS ₂ X	<0.5	15-25	<2	35-36.5	225-245	—
	AT	<0.5	25-35	<2	35-36.5	225-245	—
	AP	<1.0	30-50	<1	33-35	200-220	—
	AI	<0.5	20-30	<2	33-35	225-245	—
	AIX	<0.5	20-30	<2	33-35	220-240	—
	AIM	<0.3	<6	<2	33-35	225-245	—
	AIP	<1.0	30-50	<1	30-33	205-225	—
	B	<0.5	20-30	<2	36-37.5	225-245	—
	BM	<0.2	<6	<2	36-37.5	225-245	—
	BML	<0.5	<6	<3	36-37.5	225-245	—
	BS ₂	<0.5	15-25	<2	36-37.5	225-245	—
	BS ₂ X	<0.5	15-25	≤3	36-37.5	220-240	—
	BT	<0.5	25-35	<2	36-37.5	225-245	—
	BP	<1.0	30-50	<1	36-37	200-220	—
	C	<0.5	20-30	<2	38-40	220-240	—

Base		Valor de acidez	Valor de hidroxilo	Valor de lodo	Punto de Fusión(°C)	Valor de saponificación	Punto de solidificación (°C)
	CM	<0.2	<6	<2	38–40	225–245	—
	CS ₂	<0.5	15–25	<2	38–40	220–240	—
	CS ₂ X	<0.5	15–25	<2	38–40	220–240	—
	CT	<0.5	25–35	<2	38–40	220–240	—
	CP	<1.0	≤50	<1	37–39	200–220	—
	D	<0.5	20–30	<2	42–45	215–235	—
	DM	<0.2	<6	<2	42–45	215–235	—
	NA	<0.5	<40	<2	35.5–37.5	225–245	—
	NB	<0.5	<40	<2	36.5–38.5	215–235	—
	NC	<0.5	<40	<2	38.5–40.5	220–240	—
	NAI 0	<0.5	≤3	<2	33.5–35.5	220–245	—
	NAI 5	<0.5	≤5	<2	33.5–35.5	220–245	—
	NAI 10	<0.5	<15	<2	33.5–35.5	220–245	—
	NAI	<0.5	<40	<2	33.5–35.5	225–245	—
	NAIL	<1.0	<40	<3	33.5–35.5	225–245	—
	NAIX	<0.5	<40	<2	33.5–35.5	220–240	—
	NA 0	<0.5	≤3	<2	35.5–37.5	225–245	—
	NA 5	<0.5	≤5	<2	35.5–37.5	225–245	—
	NA 10	<0.5	≤15	<2	35.5–37.5	225–245	—
	NAL	<0.5	<40	<2	33.5–35.5	225–245	—
	NAX	<0.5	<40	<2	35.5–37.5	220–240	—

Base		Valor de acidez	Valor de hidroxilo	Valor de lodo	Punto de Fusión(°C)	Valor de saponificación	Punto de solidificación (°C)
	NBL	<0.5	<40	<3	36.5–38.5	220–240	—
	NBX	<0.5	<40	<2	36.5–38.5	215–235	—
	ND	<0.5	<40	<2	42–45	210–230	—
Witepsol	H5	≤0.2	≤5	≤2	34–36	235–245	33–35
	H12	≤0.2	5–15	≤3	32–33.5	240–255	29–33
	H15	≤0.2	5–15	≤3	33.5–35.5	230–245	32.5–34.5
	H19	≤0.2	20–30	≤7	33.5–35.5	230–240	—
	H32	≤0.2	≤3	≤3	31–33	240–250	30–32.5
	H35	≤0.2	≤3	≤3	33.5–35.5	240–250	32–35
	H37	≤0.2	≤3	≤3	36–38	225–245	35–37
	H175	≤0.7	5–15	≤3	34.5–36.5	225–245	32–34.5
	H185	≤0.2	5–15	≤3	38–39	220–235	34–37
	W25	≤0.3	20–30	≤3	33.5–35.5	225–240	29–33
	W31	≤0.3	25–35	≤3	35–37	225–240	30–33
	W32	≤0.3	40–50	≤3	32–33.5	225–245	25–30
	W35	≤0.3	40–50	≤3	33.5–35.5	225–235	27–32
	W45	≤0.3	40–50	≤3	33.5–35.5	225–235	29–34
	S51	≤1.0	55–70	≤8	30–32	215–230	25–27
	S52	≤1.0	50–65	≤3	32–33.5	220–230	27–30
	S55	≤1.0	50–65	≤3	33.5–35.5	215–230	28–33
	S58	≤1.0	60–70	≤7	31.5–33	215–225	27–29
	E75	≤1.3	5–15	≤3	37–39	220–230	32–36
	E76	≤0.3	30–40	≤3	37–39	220–230	31–35

Base		Valor de acidez	Valor de hidroxilo	Valor de Iodo	Punto de Fusión(°C)	Valor de saponificación	Punto de solidificación (°C)
	E85	≤0.3	5–15	≤3	42–44	220–230	37–42

Ventajas y desventajas de los sustitutos de la manteca de cacao:

Ventajas:

- Son suaves, no irritables para los tejidos y membranas sensibles.
- Algunas bases, por ejemplo fattibase permite trabajar con mayor facilidad, ya que no presenta formas polimórficas a diferencia de la manteca de cacao.

Desventajas:

- Debido a sus puntos de fusión relativamente bajos, estas bases y sus supositorios deben almacenarse a temperatura ambiente controlada o en el refrigerador.
- Todas las bases grasas producen una liberación deficiente e irregular de los fármacos insolubles en agua, por ello con las bases grasas es conveniente usar sales hidrosolubles del fármaco sobre todo cuando se desea un efecto sistémico.
- Para fármacos que carecen de formas hidrosolubles, las bases grasas no constituyen una buena elección para la fabricación de supositorios. ⁽⁴⁾

Características generales de las bases semisintéticas:

Descripción

Son masas sólidas de color blanco o casi blanco, inodoras, insípidas, opacas, untuosas al tacto. Al calentarlas se transforman en un líquido transparente, incoloro o ligeramente amarillento.

Solubilidad

Estas bases son muy solubles en cloroformo y éter. Muy poco solubles en etanol absoluto, miscibles en aceite e insolubles en agua.

Conservación

Se conservan en recipientes metálicos, de vidrio o en bolsas de material plástico, protegidos del aire o de la luz.

Punto de fusión

Debe estar comprendido entre 32°C y 44 °C. Para las bases de punto de fusión inferior a 35 °C se utilizaran formulaciones cuyos componentes aumenten esta constante, y para las de punto de fusión superior a 37°C se emplearan formulaciones o mezclas de bases que disminuyan esta constante.

Punto de solidificación

Debe estar comprendido entre 29°C y 39 °C. El punto de solidificación debe ser de 20 minutos como máximo.

Índice de yodo

Debe ser inferior a 7

Índice de saponificación

Debe estar comprendido entre 200 y 240.

Índice de Hidroxilo

Debe estar comprendido entre 10 y 60

Bases hidrofílicas para la fabricación de supositorios:

Se entiende en general como bases hidrofílicas para la elaboración de supositorios, a geles solubles en agua que muestran consistencia sólida a temperatura ambiente. A temperaturas más elevadas licuan.

Como materia prima se utilizan principalmente las gelatinas y los propilenglicoles que son solubles en agua, a continuación se da una breve explicación sobre estas bases. ⁽⁹⁾⁽⁴⁾

Bases de gelatina glicerizada:

Constituyen masas elásticas solubles en agua, estas bases constan de 70 partes glicerina, 20 partes gelatina y 10 partes de agua. ⁽¹³⁾

El glicerol presta a la masa cierta untuosidad. La consistencia de la masa viene dada por la, relación de concentraciones de los componentes.

Se debe tomar en cuenta que el glicerol en concentraciones elevadas tiene un efecto laxante. ⁽⁹⁾⁽⁴⁾⁽¹³⁾

Estas bases se emplean con poca frecuencia porque son difíciles de preparar y ofrecen pocas ventajas. ⁽⁴⁾

El material de la base tiene una consistencia suave, por lo cual son adecuadas para la administración vaginal, pero no tienen la firmeza necesaria para la administración rectal.

No se funden pero se disuelven con lentitud en la mucosa vaginal; son recomendables para la liberación sostenida de agentes antimicrobianos locales. Los supositorios de gelatina glicerizada deben humedecerse antes de su inserción.

Se sabe que favorecen el desarrollo de hongos y bacterias, por lo que deben almacenarse en el refrigerador y además añadirseles un conservador (por ejemplo 0.18% de metilparabeno, 0.02% de propilparabeno). ⁽⁴⁾

Bases de Polietilenglicol:

Son masas solubles en agua de punto de fusión relativamente alto. Lo constituyen productos de polimerización del oxido de etileno (HOCH₂-[CH₂-O-CH₂]-CH₂OH) con diferentes masas moleculares. La consistencia y el intervalo de fusión de las masa puede variarse con la fracción de cada propilenglicol por ejemplo el propilenglicol 600 es liquido, el 1500 es semisólido y el 5000 es sólido. ⁽¹²⁾

Los sinónimos con los que se encuentran son:

Carbowax; Carbowax Sentry; Lipo; Lipoxol; Lutrol E; PEG; Pluriol E; Polioxetilenglicol.

Formula Estructural

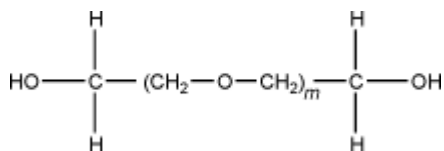


Figura.5 Estructura del oxido de etileno. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 2^a Ed. American pharmaceutical association Washington, 1994.

La aplicación en tecnología y formulaciones es como solvente; base para supositorios; base para ungüentos, lubricante de tabletas y cápsulas.

Los Polietilenglicoles (PEGs) son usados extensamente en una gran variedad de formulaciones farmacéuticas incluyendo preparaciones parenterales, tópicas, oftálmicas, orales y rectales. ⁽¹²⁾

En la tabla 4 y 5 se presentan algunas propiedades típicas de los PEGs

Tabla 4 Densidad de PEGs líquidos y sólidos

PEGs	Densidad en g/cm a 25°C
PEGs líquidos	1.11-1.14
PEGs sólidos	1.15-1.21

Tabla 5 Punto de fusión de algunos Polietilenglicoles

PEGs	Punto de fusión °C
PEG 1000	37-40
PEG 1500	44-48
PEG 1540	40-48
PEG 2000	45-50
PEG 3000	48-54
PEG 4000	50-58
PEG 6000	55-63
PEG 8000	60-63
PEG 20000	60-63

Contenido de humedad: Los polietilenglicoles líquidos son muy higroscópicos, aunque la higroscopicidad disminuye conforme aumenta el peso molecular. Los PEGs sólidos de grado 4000 y superiores, no son tan higroscópicos. ⁽¹²⁾

Solubilidad: todos los polietilenglicoles son solubles en agua y miscibles en otros polietilenglicoles. En soluciones acuosas los PEGs de alto peso molecular forman geles, Los polietilenglicoles líquidos son miscibles en acetona, alcoholes, benceno, y glicerina. Los polietilenglicoles sólidos son solubles en acetona, etanol y metanol; estos son ligeramente solubles en éter, pero insolubles en aceite mineral.

⁽¹³⁾

Tabla 6. Características de los Polietilenglicoles (PEGs) ⁽¹²⁾

Tipo de PEG	Intervalo de peso molecular	Estado físico	Densidad (g/cm³)	Punto de fusión (°C)	Valor de hidroxilo
300	285-315	líquido	1.120	-15 a -8	340-394
400	380-420	líquido	1.120	4-8	264-300
600	570-630	líquido	1.080	20-25	178-197
1000	950-1050	sólido suave	1.080	37-40	107-118
1500	1300-1600	sólido suave	1.080	42-46	70-80
3000	2 700-3 300	sólido suave	1.080	50-56	34-42
3350	3000-3700	hojuelas o polvo	1.080	53-57	30-38
4000	3 000-4 800	hojuelas o polvo	1.080	54-58	25-32
6000	5500 - 6800	hojuelas o polvo	1.080	55-61	16-22
8000	7 000-9 000	hojuelas o polvo	1.080	60-63	12-16
20000		hojuelas o polvo	1.080	≥57	—

Las masas de propilenglicol funden por encima de la temperatura corporal (40-60 °C). Si debe producirse acción del fármaco, el supositorio debe disolverse en el recto para ello se necesitan en general cantidades 10 veces mayores de líquido. No bastan pues los 1-3ml de mucus que se encuentran en el recto, por lo que debe extraerse de la mucosa intestinal una cantidad de líquido adicional. ⁽⁹⁾⁽¹³⁾

Las bases para supositorios de PEG están formuladas para no fundirse a la temperatura del cuerpo, pero si disolverse en los líquidos corporales. Estos supositorios deben humedecerse con agua antes de su inserción.

Ventajas:

- Los supositorios de PEG se preparan fácilmente por fusión.
- Cuando se formulan con una mezcla apropiada de PEG, se disuelven en los líquidos de las cavidades corporales y liberan su(s) ingrediente(s) activo(s), que pueden ser tanto fármacos hidrofílicos como hidrofóbicos. Siempre que haya suficientes secreciones acuosas en la cavidad corporal, permiten una liberación más confiable del fármaco que las bases grasas.
- Como sus puntos de fusión se controlan fácilmente mediante un mezclado adecuado, estas bases y sus supositorios no requieren el monitoreo cuidadoso de las temperaturas de almacenamiento.

Desventajas:

- Son irritantes para los tejidos de las cavidades corporales, de modo que son menos aceptados para los pacientes que los supositorios de base grasa.
- Son incompatibles con una amplia lista de fármacos en particular los sensibles a la oxidación.
- Interactúan con el polietileno y el PVC, de modo que no se debe dispersar en estos recipientes, a menos que los supositorios se resguarden primero con envoltura mecánica. ⁽⁴⁾

4.4.2 ADITIVOS

Hay otros excipientes que pueden ser adicionados con el fin de resolver algunos problemas que se puedan dar antes y después de la fabricación de los supositorios, de antemano deben de cumplir con las exigencias generales previamente establecidas como son: no reactivos y buena compatibilidad.

Coadyuvantes que influyen la viscosidad

Son adicionados con el fin de modificar la viscosidad, y estabilizar así las propiedades físicas de los supositorios. Su función 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, dióxido de silicio (Aereosil) y monoestearato de glicerol. Aunque estas sustancias logran elevar la viscosidad su empleo debe realizarse muy críticamente, pues pueden incrementar la fragilidad y la dureza de los supositorios.

Tensoactivos:

Las propiedades emulsionantes de las bases para supositorios se pueden ver mejoradas con la adición de tensoactivos como “tween” el cual influye en la liberación y la absorción pero también en 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 del principio activo.⁽⁹⁾

Espesantes:

Se usan para mantener el principio activo en suspensión en el excipiente de este modo se evita su depósito en la punta o endurecimiento de la masa.

Estos excipientes pueden disminuir la velocidad de liberación del principio activo. Algunos espesantes utilizados son: Estearato de aluminio, Sílice coloidal y alcohol etílico.

Conservadores:

Son sustancias que tienen como propósito inhibir y limitar el crecimiento de microorganismos, de este modo se obtienen un producto libre de ellos. Los conservadores deben poseer un amplio espectro de actividad bacteriostática o de preferencia bactericida.

Estos conservadores no deben ser tóxicos, irritantes, alergénicos y deben ser compatibles con el resto de los componentes de la formulación. ⁽⁹⁾

En la tabla 7 se muestran algunos ejemplos.

Tabla 7. Ejemplos de aditivos utilizados en la fabricación de supositorios

Excipientes	Ejemplos
Viscosantes	Estearato de aluminio, Aerosil
Antioxidante	BHT, BHA
Tensoactivo	Tween, Span,

Elección de los excipientes necesarios para la fabricación de los supositorios

Una etapa muy significativa para la elaboración de supositorios es la obtención de una formulación idónea. En esta fase se seleccionan los excipientes más apropiados para la realización de la forma definitiva.

Esta elección se realiza en función principalmente de las características fisicoquímicas del principio activo:

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

- Si el principio activo es poco soluble, es recomendable utilizar partículas pequeñas, modificar el pH del líquido rectal o variar la constante dieléctrica del excipiente.
- Si el principio activo puede reaccionar con ciertos excipientes para dar lugar a mezclas eutécticas, cuyo punto de fusión disminuye mucho, se necesita usar masas de consistencia y puntos de fusión convenientes.

4.5- MÉTODOS DE FABRICACIÓN

Para la preparación de supositorios existen los siguientes métodos: La fusión y la compresión. Antiguamente se fabricaban por moldeo a mano (rolado y formado manual).^{(13)(14) (4)}

Según el método de preparación elegido, se requieren cálculos, técnicas de preparación y equipos especiales para que se puedan obtener supositorios con dosis precisas.

A continuación se presentan las ventajas y desventajas de algunos métodos utilizados para la preparación de supositorios así como la descripción de estos.

Preparación manual de supositorios

El moldeamiento manual de supositorios es el método más antiguo y más simple para preparar esta forma de administración. Actualmente este método es poco utilizado, por lo tanto se describirán los métodos de fusión y compresión.⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾

Método de compresión:

En este procedimiento se pueden utilizar todas las bases grasas, que tengan un rango cercano entre el punto de solidificación y fusión. Este método de preparación evita el calor. Para este proceso es necesario que el principio activo, se pulverice finamente y se disperse en la base; una vez que se ha realizado este proceso la mezcla es forzada a presión dentro de un molde utilizando una prensa operada manualmente. Al abrir el molde se libera la presión y el supositorio queda formado.

El proceso de compresión es usado para la fabricación de supositorios que contengan principios activos que son lábiles al calor o que contengan un alto porcentaje de principios activos insolubles en la base.⁽⁴⁾⁽⁹⁾⁽¹⁴⁾

Ventajas

- La distribución de la sustancia activa en los supositorios no se ve influenciada por la sedimentación.
- La exactitud de dosificación es buena

Desventajas

- Se requiere de máquinas especializadas ⁽¹⁴⁾
- Son inadecuados para supositorios que contengan principios activos líquidos

Método de vaciado o método de fusión

Este método es útil para la fabricación individual o en serie de supositorios.

El proceso consiste en fundir la base con ayuda de agitación lenta y constante, se adiciona el principio activo gradualmente obteniéndose así una distribución uniforme del principio activo en la masa fundida, posteriormente se vierte la mezcla fundida en el molde repartiéndola en el número total de cavidades hasta completarlas. Es preciso sobrepasar las cavidades con la masa fundida para compensar la retracción posterior. Una consideración importante que se hace, es que la temperatura de vaciado debe estar cercana a la temperatura de solidificación, para lograr que los supositorios enfríen a temperatura ambiente. A medida que va solidificando se trabaja con la espátula eliminando el producto sobrante. Una vez solidificados los supositorios se procede al desmoldado.

En determinados casos es conveniente lubricar los moldes con parafina o talco previamente para facilitar el desmoldado.⁽¹⁴⁾⁽²⁾⁽⁹⁾

Ventajas de este método

- Los supositorios elaborados por fusión tienen una apariencia elegante y profesional. ⁽⁹⁾⁽¹⁴⁾

Desventajas

- Para la preparación de supositorios por fusión se necesitan moldes especiales. Se recomienda tener cautela al incorporar fármacos sensibles al calor. ⁽⁹⁾

Moldes para supositorios

Los moldes utilizados para la fabricación de supositorios son comúnmente de cobre, aluminio, cromados, niquelados etc. Se presentan en diferentes tamaños y con forma cónica o de torpedo.

Los moldes más fáciles de manejar son los que cuentan con un número reducido de cavidades, ya que se limpian, arman y desarman con rapidez. Los moldes multiplacas verticales, están constituidos por placas que tienen en una o en las dos caras cavidades. 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 cavidades cónicas o de tipo torpedo. Existen también moldes de material plástico de poliestireno, o polietileno, acetato de celulosa, Cloruro de polivinilo plastificado u otro material plástico termoformable (también llamados desechables) que a la vez sirven como envases primarios. ⁽⁹⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾

El polietileno (PE) es químicamente el polímero más simple. Se representa con su unidad repetitiva $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-)_n$, es el más barato y común. Se divide en polietileno de alta densidad PEAD (Las siglas en ingles son las siguientes HDPE o PE-HD), polietileno de baja densidad PEBD (en ingles conocido por las siglas LDPE o PE-LD), polietileno lineal de baja densidad PELBD (en ingles LLPPE), polietileno de ultra alto peso molecular UHWPE y polietileno con formulación de red PEX. ⁽⁹⁾⁽¹⁴⁾

- Polietileno de alta densidad PEAD. Tiene una densidad de 0.941 g/cm^3 . Tiene un bajo nivel de ramificaciones por lo cual su densidad es alta, es resistente a las bajas temperaturas, tiene alta resistencia a la tensión,

- compresión y tracción, es impermeable, inerte, de baja reactividad y no tóxico. Se usa principalmente para la fabricación de: envases para detergentes, lejía, aceites automotor, shampoo, lácteos etc., también se usa para la fabricación de bolsas para supermercados, cajones para pescados, cajones de refrescos y cervezas, se fabrica también con el Tubo para gas, telefonía, agua potable y macetas, bolsas tejidas etc.
- Polietileno de baja densidad PEBD: Es flexible, liviano, transparente, inerte (al contenido), impermeable, no tóxico y de bajo costo. Se usa principalmente para la fabricación de bolsas de todo tipo, para supermercados, boutiques, panificación, congelados etc, también se fabrican envases de alimentos y de productos industriales (como leche y agua), es la base para los pañales desechables, y se fabrican con ellos los contenedores herméticos domésticos y tubos y pomos para cosméticos, medicamentos y alimentos. ⁽⁹⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾

A continuación se presenta una tabla con las propiedades de los polietilenos

Tabla 8. Características de los polietilenos ⁽¹¹⁾

Características	PEBD	PEAD	PELBD
Grado de cristalinidad [%]	40 hasta 50	60 hasta 80	30 hasta 40
densidad [g/cm ³]	0,915 hasta 0,935	0,94 hasta 0,97	0.90 hasta 0.93
Módulo [N/mm ²] a 22-15°C	~130	~1000	-
Temperatura de cristalización [°C]	105 hasta 110	130 hasta 135	121 hasta 125
estabilidad química	buena	excelente	buena
Esfuerzo de ruptura [N/mm ²]	8,0-10	20,0-30,0	10,0-30,0
Elongación a ruptura [%]	20	12	16
Módulo elástico E [N/mm ²]	200	1000	-
Coefficiente de expansión lineal [K ⁻¹]	1.7 * 10 ⁻⁴	2 * 10 ⁻⁴	2 * 10 ⁻⁴
Temperatura máxima permisible [°C]	80	100	-
Temperatura de reblandecimiento [°C]	110	140	-

El PVC (cloruro de polivinilo) se clasifica en dos tipos, el PVC duro y el PVC blando. Para la elaboración de envases solamente se utiliza el PVC blando (frascos, botes y láminas). La hoja de PVC generalmente se utiliza para la fabricación de empaque tipo blister.

El poliestireno PS: Es un polímero termoplástico que se clasifica en PS cristal, PS de alto impacto y poliestireno expandido. El PS cristal es transparente, rígido y quebradizo. El poliestireno de alto impacto es resistente y opaco, y el poliestireno expandido es muy ligero.

Las aplicaciones principales del PS de alto impacto y el PS cristal son la fabricación de envases mediante extrusión-termoformado, y de objetos diversos mediante moldeo por inyección. La forma expandida se emplea principalmente como aislante térmico en construcción. ⁽¹¹⁾

Poliestireno

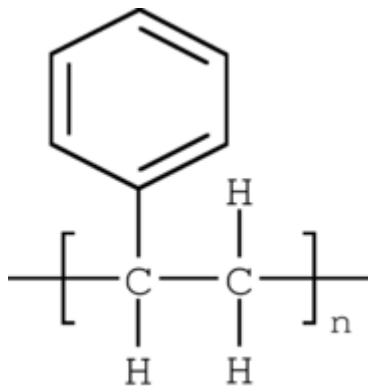


Figura 6 Estructura química del poliestireno

Moldes de aluminio:

Hay gran variedad de estos moldes, las empresas fabrican moldes para supositorios, óvulos vaginales, supositorios uretrales para varones y para mujeres. Estos tienen una capacidad de 1 o 2 ml y de 10 a 1000 cabidades por molde.

(9)(13)(14)

Moldes desechables:

Los moldes desechables tienen la ventaja de no requerir lubricación previa, porque los supositorios simplemente se expulsan del material plástico y se retiran en el momento de uso.



Fig. 7 Molde para la fabricación de supositorios (de www.fimma.net/Moldes.htm)

4.5.1.- PREPARACION INDUSTRIAL DE LOS SUPOSITORIOS

Para la preparación de grandes lotes de supositorios se requiere una alta mecanización de las operaciones de trabajo. La calidad de los supositorios se manifiesta principalmente en su contenido de principio activo.

La tecnología de fabricación comprende las siguientes etapas:

- a) Preparación de las sustancias
 - Preparación de la base
 - Preparación del principio activo
- b) Homogeneización de las masas fundidas
- c) Vaciado de los supositorios
- d) Acondicionamiento final

a) Preparación de las materias primas:

En esta etapa se lleva a cabo la molienda, pesado, mezclado de los principios activos y la fusión de la base.

La molienda del o los principios activos y excipientes se realiza mecánicamente. Cuando se trata de pequeñas cantidades se utilizan los molinos con aspas y cuando se trata de grandes cantidades se utilizan los molinos de bolas.⁽⁹⁾

b) Fundido y homogeneización de los excipientes:

La fusión de la base se realiza bajo agitación en tanques de proceso hechos de acero inoxidable en los cuales se controla la presión y la temperatura mediante el uso de barómetros y termómetros integrados. Estos también cuentan con un agitador.

La masa se funde uniformemente a la temperatura deseada y de esta manera estará lista para emplearse en el proceso de fabricación. Posteriormente se añade el principio activo y se homogeniza mecánicamente.

c) Vaciado de la masa fundida:

Se vierte la masa a través del canal de vertido (sobre los moldes que se mantienen en movimiento con una cinta sin fin). Algunos dispositivos bombean exactamente la cantidad necesaria en cada cavidad o alveolo.

La fase de enfriamiento se lleva a cabo en túneles refrigerados.

En la actualidad se utilizan los moldes de embalaje constituidos por dos *láminas de plástico preformadas y soldadas*. Se inyecta un volumen fijo de masa y posteriormente se cierra la banda superior por termosellado.

El proceso indicado es de fácil ejecución, ya que en la actualidad basta programar el proceso de elaboración en cada uno de los casos.

Según la maquinaria empleada para la fabricación de los supositorios estos pueden ser clasificados en manuales, automáticos y semiautomáticos.

En los moldes automáticos, el llenado se realiza con ayuda de bombas dosificadoras y la eliminación del exceso y el desprendimiento de los supositorios se realiza mecánicamente. ⁽⁸⁾⁽¹⁴⁾

Las máquinas utilizadas para este caso pueden ser rotativas, las cuales tienen una torre provista de moldes de pequeña capacidad, estas máquinas son de movimiento rápido y la refrigeración se realiza mediante circulación forzada de un fluido frigorífico.

También hay máquinas en línea, las cuales se componen de rieles que transportan moldes de gran capacidad que pasan por túneles frigoríficos con movimiento lento.

La máquina utilizada para la fabricación automática de supositorios consta de tanque de proceso donde se lleva a cabo la fusión y mezcla, de recipiente con termostato, agitador, dispositivo de inyección, dispositivo de calentamiento por infrarrojo, así como también un dispositivo de apertura de los moldes. ⁽⁸⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾

d) Acondicionamiento final:

En la producción industrial de supositorios generalmente se utilizan los envases de plástico, obtenidos por estampado (moldeo al vacío), estos sirven simultáneamente como molde y envase. Estos moldes se encuentran regularmente en tiras plásticas con diverso número de cavidades que permiten su fraccionamiento en el número que se desee.

Este tipo de moldes poseen grandes ventajas como por ejemplo, ocupan una masa pequeña y por lo tanto resultan muy ligeros, tienen una buena resistencia mecánica o resistencia a la rotura, cuentan con una buena calidad higiénica. ⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾

El calor para los supositorios fabricados con estos envases no es un problema, ya que la masa conserva su forma y el supositorio, recobra nuevamente su rigidez si se enfría.

Estos envases son los de principal elección en los países cálidos.

Una desventaja que presenta este tipo de envases es que presentan un enfriamiento más lento durante la fabricación a diferencia de los moldes metálicos, lo cual puede traer como consecuencia la sedimentación del principio activo durante el tiempo de solidificación de los supositorios.

Una máquina completamente automática para la fabricación de supositorios en envases primarios comprende las siguientes estaciones:

Estación de formado, estación de llenado, estación de enfriado, estación de fundido y estación de corte. Estas máquinas alcanzan una gran producción de supositorios para la cual se requiere de un solo operario. ⁽⁸⁾⁽¹⁴⁾

La producción se incrementa de manera eficaz, cuando se preparan normas de trabajo en las cuales se describan la secuencia y duración aproximada de cada paso, así como los aparatos utilizados. Estas instrucciones son la base para una buena organización del trabajo y dan una garantía de calidad.

A continuación se presentan dos ejemplos del equipo empleado en la fabricación de supositorios a nivel industrial.

SAAS/2- AP

Máquina automática para la producción de supositorios en las cavidades de aluminio o plástico. Está máquina es robusta y de alta precisión. Sus movimientos mecánicos garantizan un funcionamiento perfecto, sincronizado, predictivo y constante, también garantiza una alta fiabilidad predictiva en todos los dispositivos de seguridad.

Está equipada con los dispositivos de seguridad requeridos por los estándares de predicción de accidentes en las distintas naciones.

Un PLC supervisa la operación de máquinas, las alarmas y la regulación de la temperatura, además proporciona información sobre el progreso de la producción.

Los datos relativos a la supervisión de la línea de producción se comunican a los mensajes de operador en la pantalla de visualización e impresión de operaciones, como opcional también es posible conectarse a un PC. ⁽²⁰⁾

Características originales:

Está máquina fabrica envases de aluminio o plástico por medio de termoformado lineal. Este método copia perfectamente el perfil de la cavidad para garantizar la soldadura uniforme y la dosis adecuada de inyección del producto.

El área de enfriamiento consta de un camino en forma de espiral en el que los supositorios son enfriados por el flujo de aire, logrando así que los supositorios tengan una forma y consistencia optimas.

Permite la producción de supositorios de manera continua ya que la tira permite la elección de cualquier número de supositorios a fabricar. ⁽²⁰⁾



Fig 8. Equipo SAAS 2 (de <http://www.sarong.it/>)
Producción: 5,000 supositorios /hora



Fig. 9 Panel de Control del equipo SAAS 2 (de <http://www.sarong.it/>)

En el panel de control se regulan algunas variables como la temperatura, el número de supositorios que se va a producir, el flujo de aire etc.



Fig. 10 Tanque de producción del equipo SSA 2 (de <http://www.sarong.it/>)

El tanque de producción del equipo esta hecho de acero inoxidable y en el se funde y mezcla la materia prima con la base, la mezcla obtenida pasa a las

maquinas inyectoras las cuales la depositan en los envases primarios que pueden ser de aluminio o plástico.

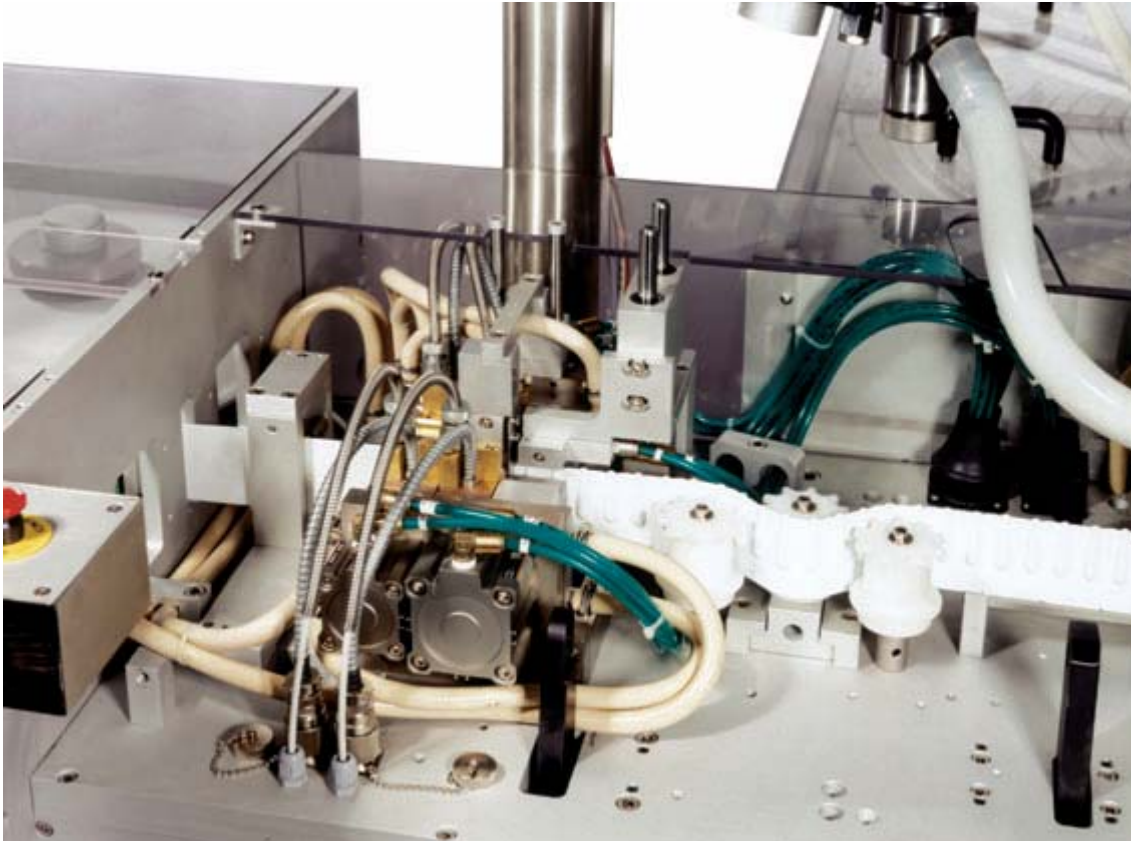


Fig. 11 Estación de termoformado (de <http://www.sarong.it/>)

En la figura se observa la Estación de termoformado, en esta parte se fabrican los envases primarios que también sirven de molde para los supositorios, este proceso generalmente consiste en pasar dos laminas de plástico por la maquinaria, la cual por medio de calor forma los moldes en cada lamina y las solda, de esta manera se forman las cavidades que posteriormente se llenan con las máquinas inyectoras.

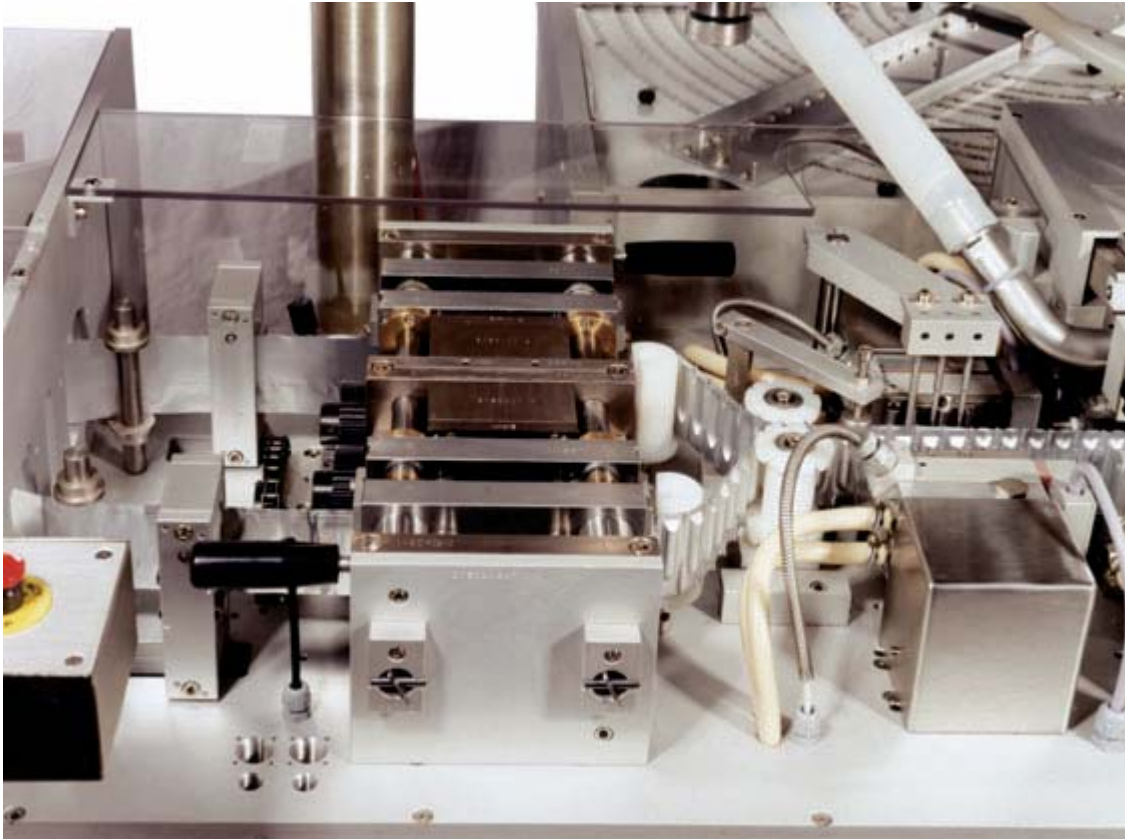


Fig. 12 Estación de empaque de aluminio del equipo SSA 2 (de <http://www.sarong.it/>)

En la figura 12 se observa como entran las laminas de aluminio para el proceso de formado y sellado del molde.

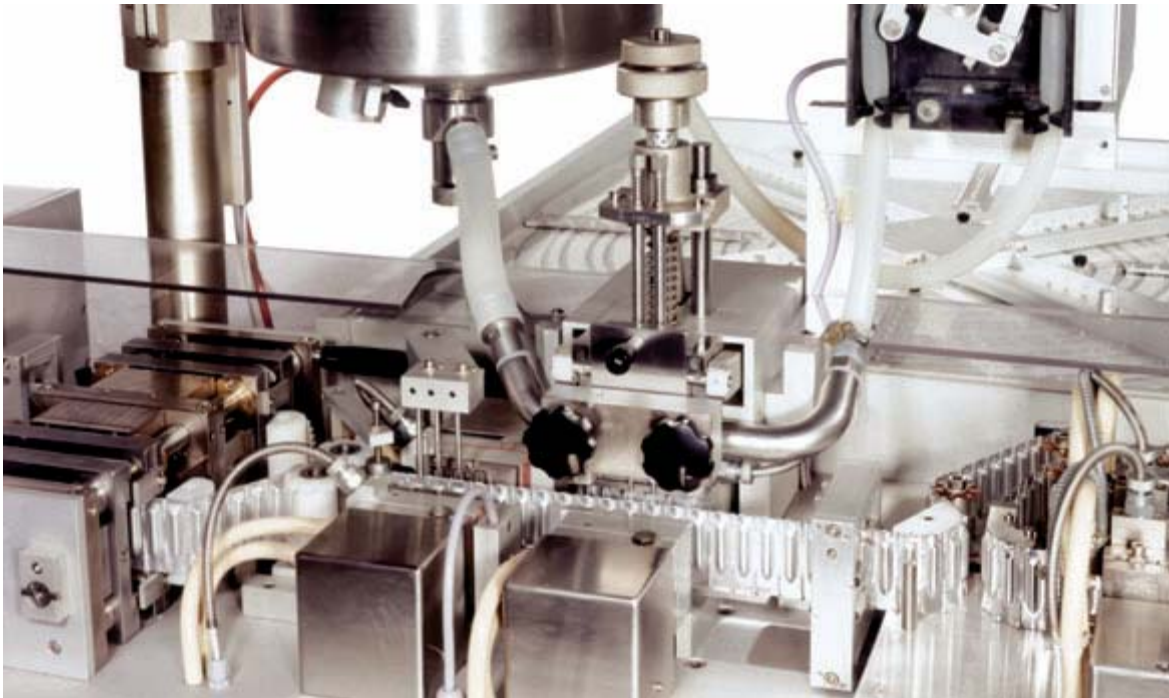


Fig. 13 Estación de llenado (de <http://www.sarong.it>)

En la figura 13 se observa como las máquinas inyectoras llenan cada uno de los moldes.

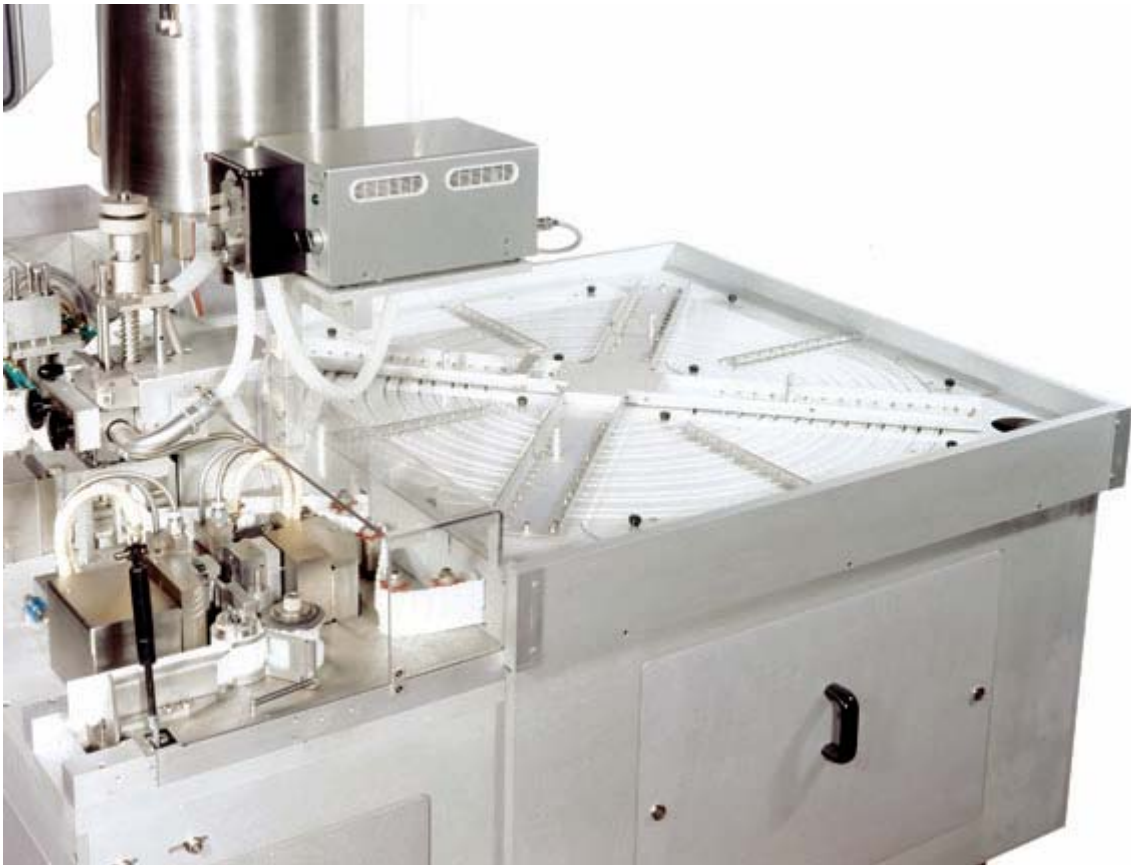


Fig. 14 Estación de refrigeración del equipo SSA 2 (de <http://www.sarong.it/>)

En la figura 14 se observa la estación de refrigeración del equipo que tiene forma de espiral, en esta parte los supositorios con empaque primario son enfriados.

Equipo SAAS 6-AP



Fig. 15 Equipo SAAS 6-AP (de <http://www.sarong.it/>)



Fig. 16 Interfaz (de <http://www.sarong.it/>)



Fig. 17 Estación de termoformado y de llenado (de <http://www.sarong.it/>)
En la figura se observa la estación de termoformado y las máquinas inyectoras.



Fig. 18 Estación de enfriamiento (de <http://www.sarong.it/>)

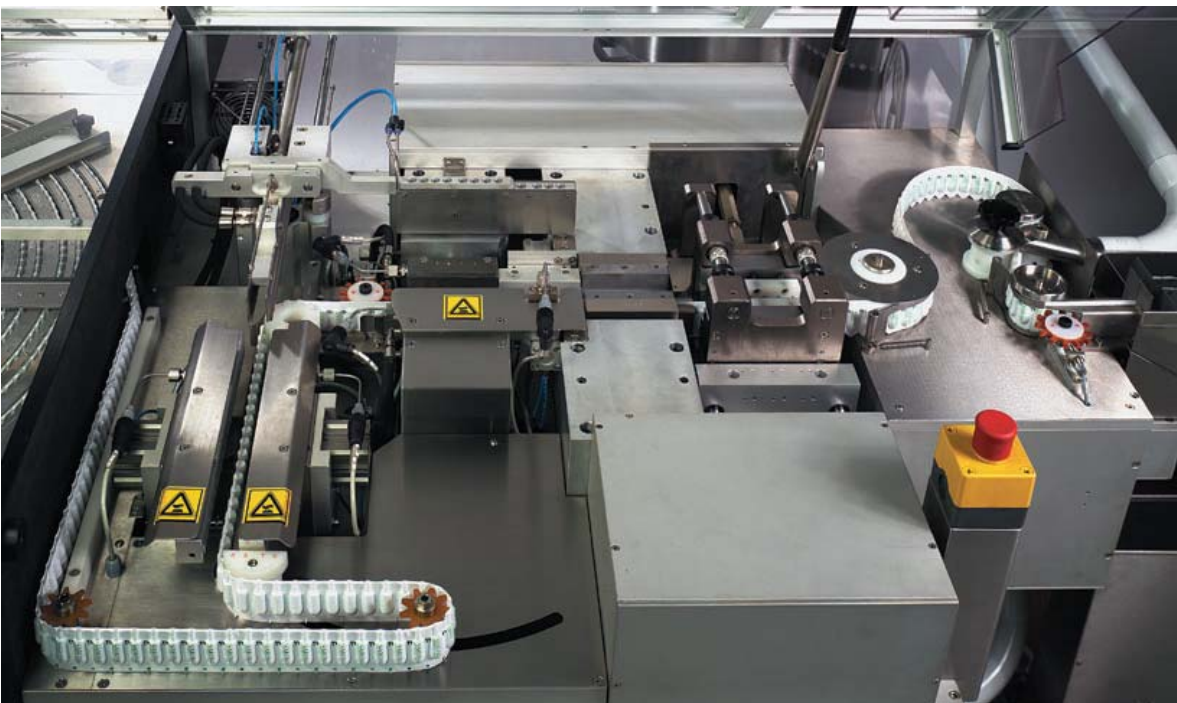


Fig. 19 Unidad de corte (de <http://www.sarong.it/>)

Durante el proceso de fabricación se pueden presentar algunos problemas, a continuación se enumeran.

- Separación de los líquidos o polvos insolubles. La razón principal de este problema es una solidificación lenta, esto se puede corregir disminuyendo la temperatura de la masa durante el llenado o la de refrigeración. Otra posible causa puede ser que los agentes insolubles fueron mal dispersados, lo cual se puede evitar, utilizando en el caso de los polvos un tamaño de partícula más fino ó en el caso de los líquidos realizando una emulsión más estable.⁽¹⁾⁽⁸⁾⁽²⁾

- Fisuras en el supositorio. Este problema es debido a que hay una contracción dispereja de la masa en el supositorio, esto ocurre porque la temperatura a la cual se vació el supositorio fue demasiado alta y la del molde en contraste fue demasiado baja. Un tiempo de refrigeración demasiado prolongado también puede causar este tipo de inconveniente. Una modificación en la temperatura del molde y de la masa podría eliminar este problema.⁽¹⁾⁽⁸⁾

- Pesos irregulares: Este problema se puede presentar cuando hay una mala distribución de los polvos o cuando hay una inclusión de aire, esto se puede presentar porque la masa está excesivamente viscosa o debido a una mala agitación de esta. Para solucionar este problema se debe tener una agitación constante y eficaz durante el proceso y se debe proceder al llenado de los moldes con la masa a una temperatura próxima a la de solidificación, también se recomienda elegir un excipiente que permita la formación de una emulsión relativamente estable.⁽¹⁾⁽⁸⁾

- Aumento de la viscosidad de la masa.-Este problema se debe a que algunos principios activos al ser calentados a una determinada temperatura por cierto tiempo tienden a gelificar. Para resolver este problema se recomienda la utilización de un mayor tamaño de partícula del polvo anhidro.⁽¹⁾⁽⁸⁾

- Superficie desigual.-Algunas veces el supositorio presenta una superficie escamosa o rugosa, cuando se presenta este problema puede ser debido al molde mismo, también puede ser por una mala refrigeración, en este caso el problema puede solucionarse al enfriar por más tiempo y a una menor temperatura. Algunas veces 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.⁽⁸⁾⁽¹⁾

4.6.- CONTROL DE CALIDAD PARA LOS SUPOSITORIOS

Después del desarrollo y fabricación de los supositorios estos, deben ser analizados por medio de algunas pruebas físicas y químicas para garantizar un producto de calidad.⁽⁶⁾

- Aspecto
- Temperatura de fusión
- Peso
- Variación de peso
- Dureza mecánica
- Licuefacción
- Valoración
- Disolución
- Desintegración
- Límites microbianos

Aspecto:

Esta prueba consiste en hacer una inspección visual del supositorio y un corte longitudinal del mismo. Se verifica que el supositorio sea homogéneo, de color y apariencia agradable, de superficie regular, lisa, que no tenga fisuras, cristalizaciones, precipitaciones del principio activo y que no presente eflorescencia.

Cuando se encuentran algunos defectos como estos en los supositorios probablemente se deba a errores en la formulación, como por ejemplo mala elección de los excipientes o también a errores durante la fabricación como son: mala homogeneidad en la mezcla fundida, temperatura de vaciado no apropiadas etc. ⁽⁶⁾

Temperatura de fusión.

La temperatura de fusión es aquella a la cual una sustancia sólida se colapsa y se funde completamente, es importante en la determinación de la velocidad de liberación del principio activo

Para supositorios con excipiente liposoluble, la temperatura de fusión no deberá ser mayor de 37° C con un intervalo de fusión bien definido.

La temperatura de fusión se puede medir a temperatura fija (37°C) en este procedimiento se estudia el tiempo preciso para que se produzca la fusión del supositorio. El procedimiento más sencillo consiste en observar visualmente la marcha del proceso de la fusión.

También puede determinarse la variación de la consistencia de la masa, bien mediante penetrómetros o averiguando la resistencia al aplastamiento provocado por un peso determinado.

La temperatura de fusión también se puede medir a temperatura variable, en este caso el supositorio se somete a un aumento progresivo, uniforme y lento de la temperatura, determinándose las variaciones de consistencia en función de dicha variable por observación visual.

Licuefacción

Esta prueba se basa en la medición del tiempo en que un supositorio rectal se funde, empleando un aparato que simule las condiciones “in vivo”.

La FEUM 9ª Ed. describe un aparato que permite determinar la licuefacción de los supositorios el aparato consta de:

- a) Un cilindro de vidrio de 260 mm de longitud, con un diámetro externo de 50 mm, que se estrecha a un diámetro externo de 22 mm en una longitud de 30 mm en cada extremo y dos conexiones para agua.
- b) Un tubo de celofán para diálisis de 34 cm. a 35cm de largo y cuyo diámetro al inflarse, arroja una medida de 2,85cm, que se debe humedecer, abrir y montar en los extremos del cilindro de vidrio, estirándolo y asegurándose con dos bandas elásticas.
- c) Una bomba para circular agua, conectada al cilindro de vidrio por dos mangueras de hule.
- d) Un termómetro con un rango de escala de 32°C a 45°C y dividido en décimas de grado.
- e) Un cronómetro
- f) Un soporte.

Procedimiento:

Una vez montado el aparato sobre un soporte que permita su ascenso y descenso, se hace circular el agua, a 37°C a través de las dos mangueras de hule y a una velocidad tal, que la mitad inferior del tubo de celofán se colapse y la mitad superior se abra.

La presión hidrostática del agua en el aparato es de cero cuando el tubo comienza a colapsarse. Cuando el termómetro alcanza una temperatura estable de 37°C, se introduce el supositorio muestra y se baja el aparato 30cm; se inicia con el cronometro la medición del tiempo de licuefacción, se detiene en el momento en que el supositorio esta plenamente fundido en el tubo. ⁽⁶⁾

Cuando el supositorio contiene una gran cantidad de fármaco no disuelto es difícil determinar el momento de licuefacción completa, por lo que es conveniente subir el aparato cada dos o tres minutos, para que la parte superior del tubo de celofán se abra al nivel del supositorio, y se facilite la dispersión del material ya fundido. ⁽⁶⁾

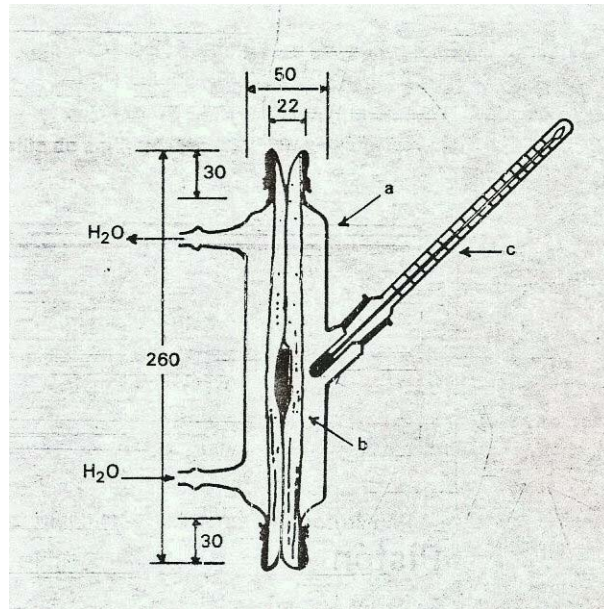


Fig. 20 aparato para medir el tiempo de licuefacción de supositorios rectales (de FEUM 9ª ED.).

Dureza Mecánica (Consistencia de los supositorios)

En esta prueba se mide la fuerza mecánica necesaria para romper un supositorio, esta prueba indica si este es quebradizo frágil o elástico. Para realizar esta prueba la firma Chemische Werke, Witten-Ruhr ha desarrollado un aparato fabricado por Erweka que se ocupa con este fin a continuación se describe:

El aparato consiste en un soporte en el cual va adaptada una plataforma sobre la cual se coloca un supositorio, sobre este se coloca una varilla con travesaño, la cual lleva un peso de 600g, la demás carga se consigue mediante pesas de 200 g cada una, agregadas a determinados intervalos de tiempo.⁽¹⁾⁽¹⁴⁾

El aparato se nivela en posición vertical, con ayuda de los tornillos de la plataforma del soporte, el supositorio y la parte superior de la varilla, junto con el travesaño están colocados en una caja de doble pared, provista de una puerta de plástico deslizante la cual permite la observación de la muestra y el comportamiento de esta durante el desarrollo. Finalmente se hace circular agua por las paredes de la caja con ayuda de un recirculador a temperatura constante.

Una vez que se tienen las condiciones en el equipo se procede al desarrollo de la prueba.

Se coloca la muestra en el aparato, posteriormente se adicionan las pesas de 200 g una a una midiendo el intervalo de tiempo, hasta que se observa la ruptura total del supositorio, una vez que esto suceda se anota el peso total con el que el supositorio se quebró.

Si la rotura del supositorio 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 s después de agregar la última pesa se considera todo su peso en la suma total (200 g).⁽¹⁴⁾⁽¹⁸⁾

En todos los casos se deben de sumar los 600 g mencionados anteriormente.⁽¹⁵⁾⁽²⁾



Fig. 21 Aparato para medir la dureza de los supositorios (de www.erweka.com/Products_Suppository_testers_Hardness_en.html).

Desintegración de los supositorios

La prueba se basa en la medición del tiempo requerido por los supositorios para reblandecerse o desintegrarse en un medio líquido, bajo condiciones establecidas.⁽⁶⁾

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 sostenida con 3 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 L conteniendo agua de 36°C a 38°C.

Además un dispositivo que pueda detener al cilindro a 99 mm por debajo de la superficie del agua y que permita que el cilindro sea invertido cada 10 minutos sin emerger del agua.

El procedimiento consiste en colocar el supositorio sobre el disco inferior, posteriormente insertar este, al cilindro y asegurarlo, se introduce el cilindro en el baño de agua y se opera el aparato, por el tiempo especificado para cada producto; al término de este tiempo o al observar desintegración completa, se saca el cilindro del baño y se verifica el estado del supositorio.

Se repite la prueba con 4 supositorios más.

Se considera que la desintegración se realizó cuando los supositorios moldeados:

- a) Se han disuelto completamente
- b) Sus componentes se han dispersado, reuniéndose en la superficie de las sustancias grasas fundidas en sedimentación los polvos insolubles y los solubles en disolución.⁽⁶⁾

c) Se han reblandecido lo cual puede involucrar un cambio apreciable en la forma, sin separarse necesariamente en sus componentes y no presenta centro sólido, que ofrezca resistencia a la presión con una varilla de vidrio. ⁽⁶⁾

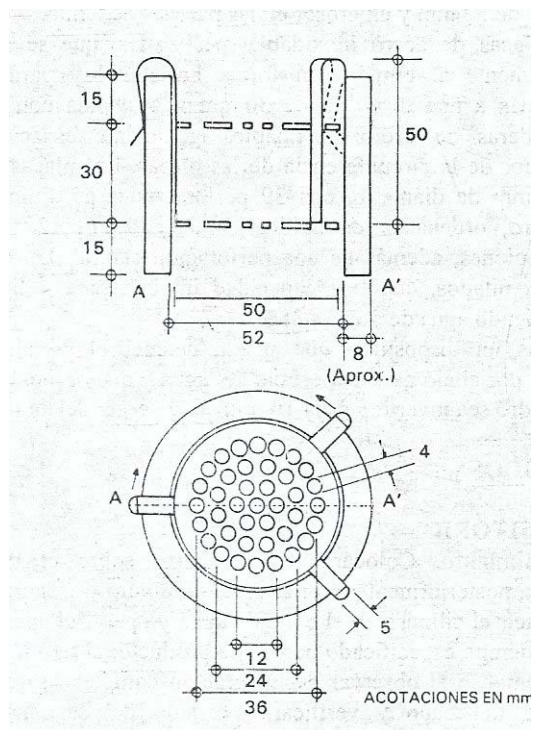


Fig. 22 Aparato para desintegración de supositorios y supositorios vaginales (de FEUM 9ª Ed.).

Uniformidad de dosis

Esta prueba se puede realizar por el método de uniformidad de contenido, se basa en la determinación cuantitativa del contenido individual del principio activo en un cierto número de unidades de formas farmacéuticas de dosis única.

Se analizan 10 supositorios de manera individual, el método a seguir se hace conforme a la valoración indicada en el producto. ⁽⁶⁾

Valoración

Este ensayo se puede realizar, mediante un método volumétrico ó mediante un método espectrofotométrico, y tiene como objetivo determinar la cantidad de principio activo contenido en la forma farmacéutica analizada y compararla con la que se estipula en el marbete. El método seleccionado dependerá de las características del principio activo y de la cantidad de este.

En está prueba se realiza lo siguiente:

Primero se prepara la muestra, se extrae el principio activo, se separan los excipientes de la mezcla, se analiza cuantitativamente.

Por lo general para realizar esta prueba se necesitan no menos de 10 supositorios. Estos supositorios se pesan, se trituran para obtener una muestra analítica homogénea, de la cual se extrae el principio activo y se analiza por algún método analítico de los mencionados anteriormente. ⁽⁶⁾

Límites microbianos

Esta prueba tiene como objetivo evaluar la calidad sanitaria de los productos farmacéuticos ya sea de materias primas, productos intermedios y ya terminados.

Se realiza un recuento de organismos mesófilos aerobios, hongos, levaduras y microorganismos objetables.

No debe contener más de 100 UFC/g de mesófilos aerobios.

No más de 10 UFC/g de hongos y levaduras

Ausencia total de microorganismos patógenos ⁽⁶⁾

Después de que los supositorios han cumplido con las pruebas necesarias establecidas por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) o la United States Pharmacopeia Convention (USP) según sea el caso, se procede a hacer las pruebas de estabilidad del medicamento como lo indica la NOM-073-SSA1-2005 de Estabilidad de fármacos y medicamentos. ⁽²⁴⁾

El envasado de los supositorios se puede realizar de diferentes formas, el objetivo principal es proteger a los supositorios de posibles degradaciones.

En algunas farmacias los supositorios son colocados en envases de plástico ó de vidrio.

En la industria farmacéutica se emplean maquinas de rotular por serigrafiado y el empaquetado se hace mecánicamente con maquinas total ó parcialmente automáticas. ⁽¹⁾

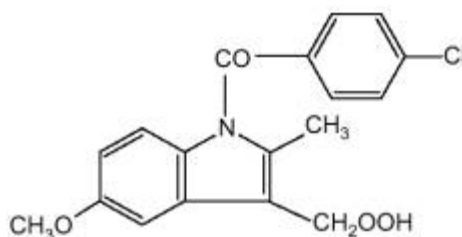
CAPITULO V

FORMULACIÓN DE LOS SUPOSITORIOS DE INDOMETACINA

5.1.- DESCRIPCIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO

Ácido 1-(4-clorobenzoil)-5 metoxi-2-metil, 1H-indol-3-ácetico; indocir SR

Estructura Química



[53- 86-1] C₁₉H₁₆ClNO₄

Figura 23 Estructura química de la indometacina

Descripción:

Polvo amarillo pálido a amarillo tostado, cristalino; inodoro o con olor suave; sabor ligeramente amargo; sensible a la luz; estable al aire y estable al calor, en las condiciones habituales de temperatura ambiente; una forma polimorfica se funde alrededor de 155°C; la otra alrededor de 162°C.

Solubilidad: Un gramo en 50 mL de alcohol, 30 mL de cloroformo o 40 mL de éter; prácticamente soluble en agua.

Es un fármaco no esteroide con propiedades antiinflamatorias, antipiréticas y analgésicas. No es un analgésico simple y debido a sus efectos indeseados,

no debe utilizarse para problemas triviales o menores. Está indicada para artritis reumatoides, espondilitis anquilosante (reumatoide), artrosis, bursitis, tendinitis, artritis gotosa. ^{(5) (11)}

La indometacina es un derivado del ácido acético pertenecientes al grupo de los indolaceticos, inhibidor de la COX-2. Fue introducido en 1963, es un fármaco muy eficaz, pero tiene efectos adversos, por este motivo se limita su uso.

Tiene acciones antiinflamatorias, analgésicas y antiagregantes.

La concentración en líquido sinovial es igual que la plasmática y es máxima a las 5 horas. Se metaboliza por O-desmetilación (50 %), conjugación con ácido glucurónico (10%) y N-desacilación produciendo metabolitos inactivos. Sufre circulación entero hepática. El 10-20% del fármaco se excreta por la orina como tal. ⁽⁵⁾

Se usa principalmente como antiinflamatorio y no como analgésico o antipirético con excepción de fiebres rebeldes (por ejemplo en la enfermedad de Hodgkin), debido a la frecuencia de efectos adversos. En la artritis reumatoide mejora los síntomas de la enfermedad en un 66% con dosis de 25mg cada 8-12 horas o con dosis nocturnas de (hasta 100mg) utilizadas para reducir los efectos adversos. También se usa para el tratamiento de espondilitis anquilopoyetica, artrosis y gota aguda por su potente efecto antiinflamatorio.

Entre los efectos adversos más frecuentes se encuentran los siguientes:

- efectos neurológicos como son cefalea frontal, mareos, vértigo o confusión.
- efectos gastrointestinales, como son hemorragias. ⁽¹¹⁾

5.2.-DESCRIPCIÓN DE LA BASE Y CONSERVADOR UTILIZADOS PARA LA FABRICACIÓN DE SUPOSITORIOS DE INDOMETACINA

La base utilizada para la fabricación de los supositorios de indometacina fue la cera Novata BCF.

La cera novata es una mezcla de mono, di ó triglicéridos de ácidos grasos naturales saturados con ramificaciones entre C_{12} y C_{18}

Descripción: Es de color blanco, de olor ligero, que al fundirse se torna en un liquido de color amarillo claro. Se presenta en forma de hojuelas, escamas, trozos y ralladura. Su densidad es de 0.955-0.975 (20°C), su punto de fusión es de $35-37^{\circ}\text{C}$, punto de solidificación $30-32^{\circ}\text{C}$, índice máximo de acidez 1.0, valor de yodo máximo 0.3, valor de saponificación 225-240, valor de hidroxilo 20-30.

Se usa como aditivo para mejorar la consistencia de los ungüentos, cremas y para la fabricación de supositorios y preparados vaginales. ⁽¹²⁾

Existen diferentes tipos de cera novata, está se clasifica en base a su punto de ebullición y de sus valores de hidroxilo.

Se presenta una ventaja clara en la manufactura de supositorios, al utilizar la cera novata, ya que tiene un pequeño intervalo entre el punto de fusión y de solidificación, está característica hace que los supositorios solidifiquen rápidamente, evitando que el principio activo sedimente.

La cera novata, no irrita la piel, es inocua debido a su carácter neutro y saturado.

Para la manufactura de los supositorios se eligió la cera novata BCF

El conservador utilizado para la fabricación de los supositorios de Indometacina fue el BHT (Butil hidroxitolueno); 2,6-Di-t-butil-4-metilfenol;

[$\text{C}(\text{CH}_3)_3$]₂ CH_3 $\text{C}_6\text{H}_2\text{OH}$; empírica $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}$

Cristales blancos, sólidos, inodoros, insoluble en agua, propilenglicol; soluble en tolueno, benceno, alcoholes, metiletilacetona, acetona, éter y cloroformo.

Usos: Antioxidante, conservador para formas farmacéuticas orales, inyectables, rectales y tópicas, conservador en aceites, grasas, vitaminas con concentraciones oleosas, mezclas de aceites.⁽¹²⁾

5.3 DETERMINACIÓN DE LA DENSIDAD (ρ) DE LA INDOMETACINA

Para determinar la densidad de la Indometacina se realizó una prueba que consiste en comprimir el PA en una prensa hidráulica, para ello se comprimió la indometacina en una tableta. Posteriormente se pesaron alrededor de 5 muestras de aproximadamente 1 g de Indometacina.

Material

2 naves
1 espátula cromo/níquel
1 Vernier
1 vaso de pp. de 100 mL
1 Prensa Hidráulica PERKIN ELMER

Reactivos:

Indometacina
Etanol

Seguridad:

El personal responsable de la manufactura y control de 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.

Procedimiento:

Surtido y pesado de materias primas:

	Realizó	Verificó
a) Verificar el orden y la limpieza del área de pesadas	_____	_____
b) Verificar la limpieza del material empleado en el pesado de materias primas	_____	_____
c) Verificar la identificación y aprobación de las materias primas	_____	_____
d) Pesar individualmente 5 muestras de 1g de Indometacina cada una	_____	_____
e) Registrar en la bitácora de la balanza utilizada la información requerida	_____	_____
f) Trasladar las materias primas pesadas e identificadas al cubículo de manufactura asignado	_____	_____
g) Identificar el cubículo asignado	_____	_____
h) Verificar orden y limpieza del cubículo asignado	_____	_____
i) Llevar cada muestra individual a la prensa hidráulica y comprimir a 60 kg/cm ² .	_____	_____

j) Medir la altura de las tabletas obtenidas, así como el diámetro de cada una.

k) Determinar el volumen con la siguiente fórmula: $Vol = \pi \times r^2 \times h$.

l) Determinar la densidad mediante la fórmula $\rho = \frac{m}{v}$

Resultados:

Indometacina (p.a.)

Descripción: polvo blanco, inodoro

Química Barsa, S de R.L.

Clave 259

Para obtener la altura de la tableta se tomara en cuenta la altura del conjunto de matriz y punzones de la prensa hidráulica, para usarlos para poder calcular la altura de las tabletas obtenidas por compresión en la prensa.

Altura: 4.13 cm

Se pesaron las cinco muestras y se obtuvieron las tabletas de indometacina correspondientes después de la compresión en la prensa hidráulica.

Peso de las muestras (g)	Peso de la tableta obtenida (g)	Altura de la tableta + altura del conjunto de matriz (cm)	Altura de la tableta sola (cm)	Diámetro de la tableta (cm)	Volumen (cm ³)	Densidad (ρ) (g/cm ³)
1.003	0.988	4.76	0.63	1.36	0.9151	1.079
1.002	0.991	4.70	0.57	1.36	0.8280	1.196
1.003	0.987	4.70	0.57	1.36	0.8280	1.192
1.005	0.992	4.76	0.63	1.36	0.9151	1.084
1.004	0.985	4.70	0.57	1.36	0.8280	1.189

Densidad promedio: 1.148 g /cm³

Este dato será relevante para la siguiente determinación.

**5.4-VERIFICACIÓN DEL MOLDE PARA SUPOSITORIOS DE
INDOMETACINA (100mg) CON CERA NOVATA BCF**

El objetivo es conocer la masa de los supositorios obtenidos en el molde a utilizar solo la pura base sin usar el P.A.

Material

Molde para supositorios

Balanza eléctrica digital Santorius

Termómetro (-20°C a 150°C)

Parrilla eléctrica

Caframo Wiarton ont Stirrer type RZR1

Vaso pp. de 600 mL (1)

Vaso pp. de 1000 mL. (1)

Vaso pp. de 250 mL (1)

Espátula de acero inoxidable con mango de madera (1)

Espátula cromo/níquel (1)

Soporte Universal

Agitador de vidrio

Reactivos:

Cera Novata BCF

Talco

Seguridad:

El personal responsable de la manufactura y control de 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.

Procedimiento:

Surtido y pesado de materias primas

a) Verificar el orden y la limpieza del área de pesadas

b) Verificar la identificación y aprobación de las materias primas requeridas.

c) Pesar e identificar las materias primas requeridas

d) Registrar en la bitácora de la balanza utilizada la información requerida

e) Trasladar las materias primas pesadas e identificadas al cubículo de proceso asignado

f) Identificar el cubículo asignado

Realizó Verificó

	Realizó	Verificó
g) Verificar orden y limpieza del cubículo asignado Preparación de la mezcla	_____	_____
h) Colocar la base NOVATA BCF en un vaso de precipitado de 600 mL.	_____	_____
i) Colocar el Caframo en la velocidad 0.5 para iniciar la agitación.	_____	_____
j) Fundir en la parrilla eléctrica con agitación a una temperatura de 40°C a 45°C. Fabricación de los supositorios:	_____	_____
k) Lubricar el molde para supositorios con talco	_____	_____
l) Proceder al llenado colocando la base fundida en el molde para supositorios.	_____	_____
m) Dejar solidificar los supositorios a temperatura ambiente durante 15 minutos y después pasar el molde de los supositorios al refrigerador a una temperatura de 4°C durante 30 minutos.	_____	_____
n) Una vez solidificados los supositorios se procede a desmoldarlos.	_____	_____
o) Pesar los supositorios y sacar peso promedio	_____	_____
p) Al finalizar el proceso de manufactura de los supositorios, verifique el orden y limpieza del cubículo y equipos utilizados.	_____	_____
q) Colocar en bolsas de polietileno el producto obtenido	_____	_____
r) Registre en bitácoras de cubículos y equipo la información solicitada.	_____	_____
 Resultados:		
Descripción de la cera Novata BCF: coco glicérido, se usa como base para supositorios y preparaciones vaginales		
Propiedades: ρ 0.955 – 0.975 (20°C); p.f. 35 -37 °C		
Este ensayo es para determinar ¿Qué volumen ocupa 1 dosis del P.A.?		
Para calcular ¿Qué volumen ocupa 1 dosis del P.A.?		
$\rho = m / v$		
si 100 mg de Indometacina \rightarrow 0.1 g		
X \rightarrow 1 cm ³		

De acuerdo a la densidad obtenida tenemos entonces:

$$\begin{array}{l} 1.148 \text{ g/cm}^3 \rightarrow 1 \text{ cm}^3 \\ \hline 0.1 \text{ g} \rightarrow X \end{array}$$

$X = 0.0871 \text{ cm}^3$ corresponde al volumen de indometacina

Vol. del supositorio (base sola) - Vol. 1 dosis (indometacina) = Vol. Para cada supositorio

Tabla de Peso Promedio

No. De supositorio	Peso promedio (g)
1	1.998
2	2.001
3	2.009
4	2.018
5	1.998
6	2.031
7	1.981
8	1.995
9	1.997
10	1.971
11	2.009
12	2.006
13	1.985
14	1.993
15	1.996
16	2.011
17	1.996
18	1.990
19	1.984
20	1.991
21	1.976
22	1.988

Promedio = 1.996 g

Desviación estándar = 0.013

C.V. = 0.69

Para calcular ¿Qué volumen ocupa 1 dosis del P.A.?

$$\rho = m / v$$

masa = peso promedio = 1.996 g

$$\rho \text{ Novata} = 0.965 \text{ g / cm}^3$$

despejando de la fórmula de la densidad tenemos que:

$$v = m / \rho$$

por lo tanto:

$$v = 1.996 \text{ g} \div 0.965 \text{ g/cm}^3 = 2.0683 \text{ cm}^3$$

el volumen de la base es 2.0683 cm^3

Vol. del supositorio (base sola) - Vol. 1 dosis (indometacina) = Vol. Para cada supositorio

$$2.0683 \text{ cm}^3 \quad - \quad 0.0871 \text{ cm}^3 \quad = \quad 1.9812 \text{ cm}^3$$

ρ Novata

$$0.965 \text{ g/cm}^3 \rightarrow 1 \text{ cm}^3$$

$$\underline{\quad X \quad \rightarrow \quad 1.9812 \text{ cm}^3}$$

X = 1.9118 g de base Cera Novata BCF para cada supositorio

De estos datos obtenemos la cantidad de cera Novata BCF que llevara cada supositorio de Indometacina 100 mg, para la formulación final.

CAPITULO VI
PROCOLO DE LA PRÁCTICA



FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

TECNOLOGIA FARMACEUTICA			
PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACIÓN DE SUPOSITORIOS DE INDOMETACINA (100 mg)			
PF:	Sustituye a: Nuevo	Vigencia:	Pág. 1 de 7
Elaborado por: Elizabeth Juárez Díaz Xochitl Cristina Palma Avilés		Revisado por: M en C Enrique Amador González	
		Aprobado por: M en C. M. S. Alpizar Ramos	

Objetivo:

Al finalizar la práctica el alumno describirá la metodología a seguir al elaborar supositorios, así como los controles de proceso y requerimientos sanitarios involucrados en su manufactura.

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 supositorio 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

Las ventajas que ofrecen los supositorios son:

- Opción de administración de un fármaco cuando tiene mal sabor
- Cuando el fármaco provoca problemas gástricos
- Sustituye a las formas orales cuando hay dificultad para deglutir.

PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACIÓN DE SUPOSITORIOS DE INDOMETACINA (100 mg)

Sustituye a : Nueva

Vigencia:

Pág. 2 de 7

Las determinaciones fisicoquímicas a realizar al producto terminado son:

Aspecto

Homogeneidad

Peso

Dureza

Dimensiones.

1.- Tamaño estándar de lote: 100 supositorios

2.- Descripción: supositorios en forma de torpedo, blancos, opacos, lisos y homogéneos sin fisuras, con un peso aproximado de 2.05 g

3.- Seguridad:

El personal responsable de la manufactura y control de 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.

4.- Formulación:

Materia prima	Cantidad para 1 supositorio	clave	Lote	Análisis	Cantidad para 100 supositorios	Pesado por	Verificado por	fecha
Indometacina	100 mg				10.5 g			
Cera Novata BCF	1.9118 g				200.739g			
Butil Hidroxi Tolueno (BHT)	0.164 mg				0.0172g			

Nota: en las cantidades para 100 supositorios se incluye un 5% de exceso en todos los componentes de la formulación considerando pérdidas durante el proceso.

PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACIÓN DE SUPOSITORIOS DE
INDOMETACINA (100 mg)

PF:	Sustituye a :	Vigencia:	Pág. 3 de 7
-----	---------------	-----------	-------------

5.-Material y equipo:

- Molde para supositorios
- Balanza eléctrica digital Santorius
- Termómetro (-20°C a 150°C)
- Parrilla eléctrica
- Vaso pp. de 600 mL (1)
- Vaso pp. de 1000 mL. (1)
- Vaso pp. de 250 mL (1)
- Espátula de acero inoxidable con mango de madera (1)
- Caframo Wiarton ont Stirrer type RZR1
- Espátula cromo/níquel (1)
- Soporte Universal
- Agitador de vidrio
- Calibrador Vernier
- Charola de plástico
- Durómetro Erweka Apparatebau modelo 5B
- Cronómetro

6.-Procedimiento:

6.1.- Surtido y pesado de materias primas:

	Realizó	Verifico
a) Verificar el orden y la limpieza del área de pesadas	_____	_____
b) Verificar la limpieza del material empleado en el pesado de materias primas	_____	_____
c) Verificar la identificación y aprobación de las materias primas	_____	_____
d) Pesar e identificar las materias primas		
Indometacina	_____	_____
Cera Novata	_____	_____
Butil Hidroxi Tolueno (BHT)	_____	_____
e) Registrarse en la bitácora de la balanza utilizada la información requerida	_____	_____
f) Trasladar las materias primas pesadas al cubículo de proceso asignado	_____	_____
g) Identificar el cubículo asignado	_____	_____
h) Verificar el orden y limpieza del cubículo asignado	_____	_____
i) Sanitizar la mesa de trabajo	_____	_____

PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACIÓN DE SUPOSITORIOS DE INDOMETACINA (100 mg)

PF: _____ Sustituye a: _____ Vigencia: _____ Pág. 4 de 7

Preparación de la mezcla

	Realizó	Verificó
j) Colocar la base NOVATA BCF en un vaso de precipitado de 600 mL.	_____	_____
k) Colocar el Caframo en la velocidad 0.5 para iniciar la agitación.	_____	_____
l) Fundir en la parrilla eléctrica con agitación a una temperatura de 40°C a 45°C	_____	_____
m) Una vez fundida la base, adicionar poco a poco el BHT manteniendo las condiciones de Temperatura y agitación constante.	_____	_____
n) Una vez obtenida la suspensión homogénea, agregar poco a poco la Indometacina, hasta su completa incorporación, nuevamente manteniendo las condiciones de temperatura y agitación.	_____	_____

6.3.- Fabricación de los supositorios:

o) Lubricar el molde para supositorios con talco	_____	_____
p) Llenar el molde con la mezcla obtenida, la cual será una suspensión	_____	_____
q) Dejar solidificar los supositorios a temperatura ambiente durante 15 minutos y después pasar el molde de los supositorios al refrigerador a una temperatura de 4°C durante 30 minutos	_____	_____
r) Una vez solidificados los supositorios se procede a desmoldarlos.	_____	_____
s) Al finalizar el proceso de manufactura de los supositorios, verificar el orden y limpieza del cubículo y equipos utilizados	_____	_____
t) Colocar en bolsas de polietileno el producto obtenido	_____	_____
u) Registrar en bitácoras de cubículos y equipos la información solicitada	_____	_____
v) Tomar muestras para realizar los ensayos	_____	_____

PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACIÓN DE SUPOSITORIOS DE
INDOMETACINA (100 MG)

PF:

Sustituye a :

Vigencia:

Pág. 5 de 7

Conciliación parcial

No. Teórico de supositorios: 100 supositorios (1)

No. Obtenido de supositorios: _____ supositorios (2)

Mermas: _____ supositorios

Muestra para control de calidad: _____ supositorios.

% Rendimiento (2) / (1) x 100 = _____

Observaciones

Evaluar la calidad al producto fabricado

aa) Evaluar aspecto y homogeneidad

Realizó

Verificó

bb) Realizar peso promedio

cc) Evaluar dimensiones

dd) Evaluar la dureza

ee) Realizar la prueba de Valoración.

Comentarios finales:

PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACIÓN DE SUPOSITORIOS DE INDOMETACINA (100 mg)

PF:

Supervisada por:

Vigencia:

Pág. 6 de 7

Metodología de los ensayos a realizar del producto terminado:

Aspecto

El ensayo consiste en observar el aspecto final de los supositorios obtenidos, se realiza mediante el examen macroscópico de la superficie, esta prueba permite verificar la homogeneidad del color y la textura del supositorio.

Los principales defectos que se encuentran son:

- sedimentación
- grietas en la superficie
- cristalización de sustancias activas en la superficie

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 5 supositorios tratando de que sean de diferentes etapas del proceso es decir tomar del inicio del llenado, de la mitad 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, se realiza de la siguiente manera:

Pesar 10 supositorios de manera individual, calcular a partir de los datos obtenidos el promedio y la desviación estándar. 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 y la desviación estándar.

PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACIÓN DE SUPOSITORIOS DE INDOMETACINA (100 mg)			
---	--	--	--

PF:	Supervisada	Vigencia:	Pág. 7 de 7
-----	-------------	-----------	-------------

Dureza

El supositorio tiene que ser suficientemente duro a temperatura ambiente para hacer fácil la manipulación cuando se emplea (el límite es del orden de 3 kgf). El supositorio se somete a una presión creciente mediante discos calibrados hasta su aplastamiento (dentro de una cámara a una temperatura de 37 °C).

El ensayo se lleva de la siguiente manera: Introducir un supositorio en el aparato de dureza. Añadir una a una las pesas de 200 g cada una, dejando transcurrir un minuto antes de cada turno. Sumar el valor 600 al peso de la suma de las pesas necesarias para fracturar el supositorio.

Cuando el supositorio se fractura durante los primeros 20 segundos posteriores a la edición de la última pesa, se descarta de la suma el peso de la misma. Si la fractura ocurre entre los 20 y 40 segundos posteriores a la adición de la última pesa, la suma total debe tomar en cuenta la mitad del peso. Si la fractura ocurre entre los 40 y 60 segundos posteriores a la adición de la última pesa se toma en cuenta la totalidad de la misma.

CAPITULO VII

VALORACION DE SUPOSITORIOS

Valoración MGA 0361 (FEUM 9ª edición)

Se basa en la cuantificación de la cantidad del principio activo en la forma farmacéutica por medio de espectroscopia U.V. , dado que presenta grupos funcionales que permiten caracterizarlo perfectamente por este método a una longitud de onda determinada ($\lambda = 320$ nm).

Esta prueba generalmente involucra 4 pasos para la cuantificación del principio activo que son:

- 1.-Preparación de una muestra homogénea
- 2.-Extracción del principio activo de los excipientes
- 3.-Análisis cuantitativo y selectivo del principio activo.

Procedimiento:

Mezcla disolvente. Mezclar metanol-ácido acético glacial (199:1).

Preparación de la referencia. Pesar una cantidad de la SRef equivalente a 25 mg de indometacina, pasar a un matraz volumétrico de 50 mL, agregar una alícuota de 1 mL de metanol, disolver, llevar al aforo con éter dietílico y mezclar. Pasar una alícuota de 5 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar al aforo con la mezcla disolvente y mezclar. Esta solución contiene 25 $\mu\text{g/mL}$ de indometacina.

Preparación de la muestra. Pesar no menos de 10 supositorios, obtener el peso promedio, fraccionar en pequeñas porciones en un mortero, pesar una cantidad de la muestra equivalente a 25 mg de indometacina, pasar a un embudo de separación de 125 mL, agregar 7.5 mL de agua y 25 mL de éter dietílico agitar hasta que la muestra se disuelva. Pasar la capa etérea a un matraz volumétrico de 100mL, extraer la capa acuosa con 2 porciones adicionales de éter dietílico de 25 mL cada una y combinar con los extractos etéreos en el mismo matraz, descartar la capa acuosa, llevar al aforo con la mezcla disolvente y mezclar. Pasar una alícuota de 5 mL de ésta solución a un matraz volumétrico de 25 mL, llevar al aforo con la mezcla disolvente y mezclar.

Determinar la absorbancia de la preparación de la referencia y de la muestra, a la longitud de onda de máxima absorbancia de 320 nm empleando celdas de 1 cm y la mezcla disolvente como blanco de ajuste.

Calcular la cantidad de $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClNO}_4$ en la porción d muestra tomada, por medio de la siguiente fórmula:

$DC (A_m/A_{ref})$

En donde

D es el factor de dilución de la muestra

C es la cantidad por mililitro de indometacina en la preparación de la referencia

A_m y A_{ref} son las absorbancias obtenidas con la preparación de la muestra y con la preparación de referencia, respectivamente

CAPITULO VIII

RESULTADOS

Fabricación de lotes piloto: Se fabricaron 4 lotes pilotos con el fin de comprobar si la formulación cumpliría con las características deseadas: el tamaño de los lotes pilotos fue de 100 supositorios de Indometacina (100 mg), con un peso aproximado de 2 g. Los lotes se elaboraron utilizando la base NOVATA BCF. De lo anterior se obtuvieron los siguientes resultados:

Aspecto: supositorios blancos homogéneos, sin fisuras ni cristalización en ambos lotes.

Peso promedio

–	LOTE TFIII-NBCFI1	LOTE TFIII-NBCFI2
No. De supositorio	Peso (g)	Peso (g)
1	2.031	2.023
2	2.030	2.034
3	2.030	2.036
4	2.028	2.035
5	2.028	2.037
6	2.035	2.039
7	2.028	2.039
8	2.033	2.039
9	2.023	2.037
10	2.031	2.038
11	2.026	2.039
12	2.034	2.039
13	2.034	2.038
14	2.028	2.041
15	2.029	2.041
Promedio	2.0298	2.037
Desv. Estándar	0.0032	0.0043
Límite superior (Promedio + 2 Desv. Est)	2.0364	2.0456
Límite inferior (Promedio – 2 Desv. Est.)	2.0233	2.0283

Prueba de Dureza.

No. De supositorio	LOTE TFIII-NBCF11	LOTE TFIII-NBCF12
1	2500 gf	2300 gf
2	2900gf	2300 gf
3	2500 gf	2200 gf
4	2800 gf	2200 gf
5	2900 gf	2200 gf
6	2900 gf	2400 gf
7	2500 gf	2500 gf
8	2400 gf	2600 gf
9	2500 gf	2600 gf
10	2500 gf	2600 gf
11	2900 gf	2400 gf
Promedio	2663.63 gf	2390.90 gf

Dimensiones

Dimensiones No. De supositorio	Lote TFIII-NBCF11			Lote TFIII-NBCF12		
	Ancho mayor (cm)	Ancho menor (cm)	Largo (cm)	Ancho Mayor (cm)	Ancho Menor (cm)	Largo (cm)
1	1.03	0.83	3.31	1.05	0.82	3.31
2	1.03	0.81	3.32	1.05	0.82	3.31
3	1.06	0.83	3.32	1.06	0.81	3.30
4	1.03	0.85	3.31	1.06	0.82	3.30
5	1.05	0.85	3.32	1.06	0.81	3.31
6	1.06	0.85	3.31	1.06	0.81	3.32
7	1.06	0.84	3.30	1.05	0.81	3.31
8	1.05	0.83	3.31	1.05	0.81	3.32
9	1.05	0.83	3.32	1.05	0.82	3.32
10	1.03	0.81	3.30	1.06	0.82	3.32
Promedio	1.045	0.833	3.312	1.055	0.815	3.312
Desv. Est.	0.0135	0.0149	0.0078	0.0052	0.0052	0.0078

Peso promedio

	LOTE TFIII-NBCFI3	LOTE TFIII-NBCFI4
No. De supositorio	Peso (g)	Peso (g)
1	2.033	2.027
2	2.030	2.040
3	2.027	2.038
4	2.026	2.041
5	2.026	2.037
6	2.037	2.039
7	2.027	2.039
8	2.035	2.042
9	2.026	2.037
10	2.033	2.039
11	2.026	2.039
12	2.034	2.039
13	2.036	2.036
14	2.028	2.041
15	2.029	2.038
Promedio	2.0302	2.0381
Desv. Estándar	0.0405	0.0348
Límite superior (Promedio + 2 Desv. Est)	2.111	2.107
Límite inferior (Promedio - 2 Desv. Est.)	1.949	1.968

Prueba de Dureza

No. De supositorio	LOTE TFIII-NBCFI3	LOTE TFIII-NBCFI4
1	2400 gf	2200 gf
2	2900gf	2100 gf
3	2500 gf	2600 gf
4	2800 gf	2200 gf
5	2400 gf	2200 gf
6	2400 gf	2400 gf
7	2400 gf	2300 gf
8	2600 gf	2300 gf
9	2200 gf	2200 gf
10	2200 gf	2200 gf
11	2300 gf	2400 gf
Promedio	2463.63 gf	2281.81 gf

Dimensiones

Dimensiones No. De supositorio	Lote TFIII-NBCFI3			Lote TFIII-NBCFI4		
	Ancho mayor (cm)	Ancho menor (cm)	Largo (cm)	Ancho Mayor (cm)	Ancho Menor (cm)	Largo (cm)
1	1.06	0.85	3.30	1.06	0.82	3.30
2	1.03	0.81	3.32	1.05	0.81	3.30
3	1.05	0.83	3.30	1.06	0.82	3.30
4	1.03	0.81	3.30	1.05	0.81	3.30
5	1.05	0.81	3.32	1.05	0.82	3.32
6	1.03	0.81	3.30	1.06	0.82	3.32
7	1.03	0.81	3.30	1.06	0.82	3.32
8	1.03	0.81	3.30	1.06	0.82	3.32
9	1.03	0.81	3.30	1.06	0.82	3.32
10	1.03	0.81	3.30	1.06	0.82	3.32
Promedio	1.037	0.816	3.304	1.057	0.818	3.312
Desv. Est.	0.011	0.013	0.008	0.004	0.004	0.010

Una vez obtenidos los lotes pilotos se tomaron como muestra 10 supositorios del Lote TFIII-NBCFI3 y Lote TFIII-NBCFI4, respectivamente de cada uno, para realizar la prueba de Valoración.

Valoración (FEUM 8ª Edición)

Contienen no menos del 90.0% y no más del 110.0% de la cantidad de $C_{19}H_{16}ClNO_4$, indicada en el marbete.

Preparación de la Sustancia de Referencia de Indometacina SRef

Pureza 99.5%

Peso: 0.0253g

Cálculo de la concentración de la SRef, considerando la pureza:

$25.3 \text{ mg} (99.5/100) = 25.1735 \text{ mg}$ de indometacina

$25.1735 \text{ mg} \rightarrow 50 \text{ mL} \rightarrow 5 \text{ mL} \rightarrow 100 \text{ mL}$

[SRef indometacina] = 0.0251735 mg/mL

Factor de dilución (D) = $(25/ 5) (100) = 500 \text{ mL}$

Peso promedio

Lote TFIII-NBCFI3

No. de supositorio	Peso del supositorio (g)
1	2.0378
2	2.0395
3	2.0403
4	2.0442
5	2.0461
6	2.0449
7	2.0374
8	2.0474
9	2.0439
10	2.0388
Promedio	2.04203
Desv. estándar	0.00366

Lote TFIII-NBCFI4

No. de supositorio	Peso promedio (g)
1	2.0473
2	2.0496
3	2.0415
4	2.0322
5	2.0388
6	2.0538
7	2.0359
8	2.0349
9	2.0483
10	2.0393
Promedio	2.0421
Desv. estándar	7.21×10^{-3}

Muestra	Abs $\lambda=320\text{nm}$	Peso promedio (g)	Cantidad de muestra (g)	% de Indometacina
SRef Indometacina	0.400	-----	-----	-----
LOTE TFIII-NBCFI3	0.367	2.04203	0.25525	92.388
LOTE TFIII-NBCFI4	0.360	2.04216	0.25525	96.540

Rendimiento: el rendimiento inmediato a la producción, fue de un 100%

Desarrollo del Procedimiento Normalizado de Operación (PNO).

Fabricación de lote: Una vez comprobado con los lotes pilotos que la formulación desarrollada cumplió con las características de calidad deseadas; se fabricaron tres lotes de 100 supositorios de Indometacina (100 mg), con la base NOVATA BCF el cual se identificó como : Lote TFIII-NBCFI5 , Lote TFIII-NBCFI6 y Lote TFIII-NBCFI7 , respectivamente. Obteniéndose los siguientes resultados:

Ciclado	Lote TFII-NBCFI5	Lote TFIII-NBCFI6	Lote TFIII-NBCFI7
Temperatura ambiente	Aspecto	Aspecto	Aspecto
	Blanco, opaco, homogéneo	Blanco, opaco, homogéneo	Blanco, opaco, homogéneo
4 °C	Blanco, opaco, homogéneo	Blanco, opaco, homogéneo	Blanco, opaco, homogéneo

Peso promedio

	Lote TFIII-NBCFI5	Lote TFIII-NBCFI6	Lote TFIII-NBCFI7
No. De supositorio	Peso (g)	Peso (g)	Peso (g)
1	2.048	2.049	2.052
2	2.051	2.049	2.046
3	2.051	2.051	2.046
4	2.053	2.048	2.048
5	2.053	2.048	2.051
6	2.053	2.047	2.051
7	2.051	2.053	2.046
8	2.048	2.053	2.045
9	2.051	2.052	2.045
10	2.051	2.051	2.051
Promedio	2.051	2.0501	2.0481
Desv. estándar	1.825×10^{-3}	2.183×10^{-3}	2.846×10^{-3}
Límite superior (promedio + 2 Desv. Est.)	2.0546	2.0544	2.0537
Límite inferior (promedio – 2 Desv.Est.)	2.0473	2.0457	2.0424

PRUEBA DE F PESO PROMEDIO

H_0 =Hipótesis nula

H_1 =Hipótesis alternativa

$H_0: \mu_1 = \mu_2 = \mu_3$

$H_1: \mu_1 = \mu_2 \neq \mu_3$

$H_1: \mu_1 \neq \mu_2 = \mu_3$

$H_1: \mu_1 = \mu_3 \neq \mu_2$

μ_1 = Lote TFIII-NBCFI5

μ_2 = Lote TFIII-NBCFI6

μ_3 = Lote TFIII-NBCFI7

Fuente de la variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrados medios	F	Valor crítico de F
Entre	0.004	2	0.0013	1.05	3.35
Dentro	0.004	27	0.00014		
Total	0.008	29			

F obtenida < valor crítico de **F**

Por lo tanto se acepta la hipótesis nula.

Dimensiones

Dimensiones	Lote TFIII-NBCFI5			Lote TFIII-NBCFI6		
	No. De supositorio	Ancho mayor (cm)	Ancho menor (cm)	Largo (cm)	Ancho Mayor (cm)	Ancho Menor (cm)
1	1.08	0.82	3.30	1.02	0.80	3.25
2	1.05	0.80	3.30	1.07	0.80	3.24
3	1.07	0.81	3.24	1.07	0.83	3.25
4	1.07	0.81	3.30	1.07	0.84	3.23
5	1.08	0.83	3.25	1.08	0.82	3.25
6	1.06	0.85	3.25	1.07	0.80	3.26
7	1.07	0.85	3.24	1.05	0.80	3.25
8	1.06	0.83	3.29	1.07	0.80	3.25
9	1.06	0.85	3.26	1.07	0.81	3.23
10	1.07	0.85	3.25	1.07	0.80	3.25
Promedio	1.067	0.83	3.268	1.064	0.81	3.246
Desv. Est.	9.48×10^{-3}	0.019	0.026	0.017	0.014	9.66×10^{-3}

Dimensiones	Lote TFIII-NBCFI7		
No. De supositorio	Ancho mayor (cm)	Ancho menor (cm)	Largo (cm)
1	1.07	0.81	3.25
2	1.07	0.81	3.25
3	1.07	0.80	3.26
4	1.06	0.81	3.25
5	1.07	0.80	3.25
6	1.07	0.81	3.26
7	1.06	0.81	3.24
8	1.06	0.81	3.25
9	1.06	0.80	3.26
10	1.07	0.82	3.26
Promedio	1.066	0.808	3.253
Desv. estándar	5.16×10^{-3}	6.32×10^{-3}	6.74×10^{-3}

Dureza

	Lote TFIII-NBCFI5	Lote TFIII-NBCFI6	Lote TFIII-NBCFI7
No. De supositorio	Dureza (gf)	Dureza (gf)	Dureza (gf)
1	2400	2400	2300
2	2300	2400	2600
3	2400	2600	2600
4	2400	2400	2100
5	2200	2600	2200
6	2400	2500	2600
7	2000	2600	2200
8	2100	2600	2200
9	2300	2500	2100
10	2100	2400	2600
Promedio	2260	2500	2350

PRUEBA DE F DUREZA

$$H_0: \mu_1 = \mu_2 = \mu_3$$

$$H_1: \mu_1 = \mu_2 \neq \mu_3$$

$$H_1: \mu_1 \neq \mu_2 = \mu_3$$

$$H_1: \mu_1 = \mu_3 \neq \mu_2$$

$$\mu_1 = \text{Lote TFIII-NBCFI5}$$

$$\mu_2 = \text{Lote TFIII-NBCFI6}$$

$$\mu_3 = \text{Lote TFIII-NBCFI7}$$

Fuente de la variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrados medios	F	Valor crítico de F
Entre	147000	2	73500	5.44	3.35
Dentro	147000	27	5444		
Total	294000	29			

F obtenida > valor crítico de **F**

Por lo tanto se rechaza la hipótesis nula.

Valoración

Contienen no menos del 90.0% y no más del 110.0% de la cantidad de $C_{19}H_{16}ClNO_4$, indicada en el marbete.⁽⁶⁾

MUESTRA 1

Preparación de la Sustancia de Referencia de Indometacina SRef

Pureza 99.5%

Peso: 0.0257g

Cálculo de la concentración de la SRef, considerando la pureza:

25.7 mg (99.6/100) = 25.5972mg de indometacina

25.5972 mg → 50 mL → 5 mL → 100 mL

[SRef indometacina] = 0.0255972mg/mL = 25.5972 μ g/mL

Factor de dilución (D) = (25/ 5) (100) = 500

Peso promedio Muestra 1

Muestra 1	Lote TFIII-NBCFI5	Lote TFIII-NBCFI6	Lote TFIII-NBCFI7
No. De supositorio	Peso (g)	Peso (g)	Peso (g)
1	2.0431	2.0575	2.0469
2	2.0387	2.0367	2.0421
3	2.0533	2.0017	2.0525
4	2.0585	2.0472	2.0518
5	2.0496	2.0463	2.0407
6	2.0470	2.0463	2.0420
7	2.0388	2.0625	2.0395
8	2.0558	2.0763	2.0487
9	2.0554	2.0551	2.0519
10	2.0538	2.0513	2.0458
Promedio	2.0494	2.04809	2.04619
Desv.Estándar	7.200×10^{-3}	0.0195	4.944×10^{-3}

MUESTRA 2

Preparación de la Sustancia de Referencia de Indometacina SRef

Pureza 99.5%

Peso: 0.0253g

Cálculo de la concentración de la SRef, considerando la pureza:

25.3 mg (99.5/100) = 25.1735 mg de indometacina

25.1735 mg → 50 mL → 5 mL → 100 mL

[SRef indometacina] = 0.0251735 mg/mL

Factor de dilución (D) = (25/ 5) (100) = 500 mL

Peso promedio Muestra 2

Muestra 2	Lote TFIII-NBCFI5	Lote TFIII-NBCFI6	Lote TFIII-NBCFI7
No. De supositorio	Peso (g)	Peso (g)	Peso (g)
1	2.0605	2.0494	2.0453
2	2.0456	2.0396	2.0370
3	2.0563	2.0486	2.0297
4	2.0527	2.0318	2.0460
5	2.0544	2.0494	2.0463
6	2.0604	2.0492	2.0420
7	2.0465	2.0491	2.0439
8	2.0476	2.0450	2.0427
9	2.0619	2.0451	2.0356
10	2.0580	2.0460	2.0381
Promedio	2.0543	2.0453	2.0406
Desv.Estándar	6.101×10^{-3}	5.671×10^{-3}	5.415×10^{-3}

Resultados de la valoración

Para el cálculo del % de Indometacina se aplicó la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de Indometacina} = (A_m / A_{ref}) [S_{ref}] (D) (\text{peso promedio/cantidad de muestra})$$

donde A_m = absorbancia de la muestra

A_{ref} = absorbancia de la sustancia de referencia de Indometacina

$[S_{ref}]$ = concentración de la Referencia de Indometacina

D = factor de dilución

Muestra 1	Abs $\lambda = 320$ nm	Peso promedio (g)	Cantidad de muestra (g)	% de Indometacina
SRef *	0.457	-----	-----	-----
Lote TFIII-NBCFI3	0.435	2.04940	0.2567	107.34
Lote TFIII-NBCFI4	0.436	2.04809	0.2569	106.94
Lote TFIII-NBCFI5	0.433	2.04619	0.2561	102.89

Muestra 2	Abs $\lambda = 320$ nm	Peso promedio (g)	Cantidad de muestra (g)	% de Indometacina
SRef *	0.400	-----	-----	-----
Lote TFIII-NBCFI3	0.376	2.05439	0.2577	94.32
Lote TFIII-NBCFI4	0.409	2.04532	0.2559	102.86
Lote TFIII-NBCFI5	0.371	2.04066	0.2561	93.02

*Nota: las valoraciones para cada muestra en este caso muestra 1 y 2 se hicieron en diferentes días, por ello la concentración de la SRef de Indometacina es diferente en cada caso, respectivamente.

CAPITULO IX

ANÁLISIS DE RESULTADOS

De acuerdo al desarrollo, manufactura de los supositorios y los resultados obtenidos de los lotes pilotos fabricados, se puede observar que cumplen con las especificaciones establecidas ya que presentan una superficie regular, lisa y homogénea, así como ausencia de fisuras, fenómenos de cristalización y precipitación.

El inconveniente que se observó durante la fabricación de los supositorios, fue el de fisuras (primer lote) probablemente se debió a que la superficie del supositorio no se contrae en el centro; esto ocurre cuando la temperatura con que se vierte la mezcla es demasiado elevada y la del molde demasiado baja, esto se puede solucionar calentando previamente el molde de los supositorios colocándolo en un horno por unos minutos para que la diferencia de temperaturas no sea tan grande; una refrigeración prolongada también es causa de este defecto.

Respecto a la temperatura de fusión de la mezcla esta debe ser uniforme y constante ya que no debe de sobrepasar de los 60 °C, de lo contrario al momento de llevar al molde, el proceso de enfriamiento será mucho más lento. La agitación de la masa fundida debe ser realizada de manera constante y lenta para evitar que el aire quede atrapado en la masa y se obtengan supositorios de bajo peso así como para obtener una dispersión del activo uniforme.

En cuanto al peso de los supositorios se mantiene constante y no hay una diferencia significativa entre ellos, esto se comprobó mediante la prueba estadística de F en donde se compararon los tres lotes finales que son: Lote TFIII-NBCFI5, Lote TFIII-NBCFI6, Lote TFIII-NBCFI7 . Se estableció una hipótesis nula $H_0: \mu_1 = \mu_2 = \mu_3$ en donde todos los lotes son iguales respecto a su peso promedio y una hipótesis alternativa en donde se establece que hay diferencia entre ellos:

$H_1: \mu_1 = \mu_2 \neq \mu_3$, $H_1: \mu_1 \neq \mu_2 = \mu_3$, $H_1: \mu_1 = \mu_3 \neq \mu_2$, el resultado final es que se acepta la hipótesis nula.

Aunque los moldes tienen siempre el mismo volumen con cada supositorio, el peso de éstos puede variar por sedimentación del principio activo o incluso el aire durante la agitación por ello es recomendable una agitación eficiente durante el proceso.

Para garantizar la exactitud de dosificación de los supositorios tanto el principio activo como los excipientes deben estar uniformemente repartidos en todos y cada uno de los supositorios.

Las dimensiones de los supositorios dependen de la forma y el peso de los mismos, en este caso, la forma de torpedo, por lo que se obtienen tres medidas diferentes: ancho mayor, ancho menor y largo. Al comparar las desviaciones estándar obtenidas para los supositorios, se encuentra que los valores son homogéneos para cada lote, las desviaciones estándar son muy pequeñas lo cual demuestra la mínima variación existente al igual que en el caso anterior.

Se valoró mediante la prueba de F que la dureza de los supositorios varía entre los lotes finales, se tiene que trabajar con este parámetro para garantizar que estos resistan el daño de las tensiones mecánicas en el empaquetamiento, transporte, así como un precedente almacenaje y uso.

Este parámetro permite predecir la resistencia que ha de tener el supositorio posterior a su producción, a los diferentes procedimientos antes de llegar al consumidor.

Por otra parte las pruebas de ciclado, sirvieron para comprobar que el producto mantiene las características obtenidas inicialmente; esto se llevó a cabo realizando una comparación visual del producto mantenido a dos temperaturas diferentes, con lo que se obtuvo una suspensión estable en la formulación ya que los supositorios no sufrieron cristalización ni fragmentación por contracción excesiva del excipiente. Esta determinación no lleva una secuencia en el tiempo, y en la degradación del principio activo, por lo que no se puede llamar prueba de estabilidad.

La prueba de valoración que se realizó a tres de los lotes finales de supositorios, sirvió como control analítico, fue muy importante, pues el resultado obtenido es un reflejo claro de la calidad que presentan los supositorios como producto terminado, esto con respecto a la eficacia terapéutica. Además proporciono información directa acerca de la variación en la dosis durante la manufactura, y dio a conocer si el producto cumplía con la cantidad de principio activo especificada.

Para realizar esta prueba se ajustaron las especificaciones que se marcan en la FEUM 8ª edición, debido a que se indicaba en la monografía pesar 12.5 mg de indometacina y no se pueden pesar en la balanza del laboratorio puesto que es una cantidad muy pequeña; como también las valoraciones se hicieron en diferentes días se tuvo que preparar una SRef de Indometacina para cada prueba así como la preparación de los reactivos utilizados.

Al llevar a cabo la prueba fue posible obtener buenos resultados, ya que los supositorios cumplen con las especificaciones establecidas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 8ª edición.

CAPITULO X

CONCLUSIONES

Esta tesis logra la vinculación necesaria entre los aspectos teóricos y el desarrollo práctico, pues avala suficientemente la información acerca del tema, sobre todo en lo que respecta a los aspectos de fabricación y control de calidad de los supositorios.

Se llegó a la estructuración de un protocolo de práctica en donde el resultado final es el establecido al inicio y con ello el producto obtenido es el adecuado que cumple con las especificaciones farmacopeicas requeridas.

El método empleado en la fabricación de los supositorios, refleja una buena estructuración en el protocolo de fabricación, ya que si se sigue el procedimiento tal como se indica se obtendrá un rendimiento adecuado (del 98 al 100%) siguiendo las Buenas Prácticas de Fabricación.

Respecto a la prueba de valoración se concluye que el producto cumple con las especificaciones marcadas en la FEUM 9ª edición.

Contiene no menos del 90.0% y no más del 110.0% de la cantidad de $C_{19}H_{16}ClNO_4$, indicada en el marbete, por lo tanto se obtiene al finalizar un producto de calidad.

Se cumplió con el objetivo de trabajo el cual consistía en desarrollar una formulación para supositorios que incluya como principio activo la Indometacina.

El desarrollo de esta práctica se vería enriquecido de contar con los equipos necesarios para así elevar la calidad del producto obtenido, e incrementar el número de pruebas farmacopeicas que se establecen para los supositorios, tal es

el caso de la prueba de fusión y dureza ya que no se cuenta con el equipo apropiado para llevar a cabo dichas pruebas respectivamente.

CAPITULO XI

BIBLIOGRAFIA

1. Aiche J.M.; Devissaguet J. Ph. . Biofarmacia: Estudio biofarmacéutico de los medicamentos administrados por vía rectal. El manual moderno, 1993. p 346-373
2. Auton E.Michael. Farmacia: la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas.Madrid Elseveir, 2004.p534-543
3. Latarjet Michael,Liard R. Alfredo, Anatomía humana Tomo 2, 4ªEd. 2005, Médica Panamericana.
4. Thompson E. Judith. Práctica Contemporánea en Farmacia. 2ª Ed.McGraw-Hill Interamericana de México, 2006.Cap 23 Bases para supositorios. Cáp. 31 supositorios
5. Remington. Farmacia. 20ª Ed.Médica Panamericana, 2003. Tomo 1 y 2 .p 988-993,1733-1734
6. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 9ª Ed. México 2008. Vol I.p.296 y 401 Vol II. p1796-1798
7. Loyd V. Allen, Jr.Ph D. Secundum Artem Compounding Suppositorie, Part I: Current& practical Compounding Information for the Pharmacist. Vol 3, No. 3
8. Yves Cohen; Pradue Dominique. Análisis Químico Farmacéutico de Medicamentos. Limusa , 2001.Cáp. 55 supositorios

9. Guedas De garcini Vicente Montejo. Tecnología Farmacéutica: Texto para el ingeniero farmacéutico. Acribia Zaragoza.España, 1995.Cáp. 4.
10. USP 24 NF 19, 2000, United States Pharmacopeia Convention, Inc. USA. Ed. USA.
Ainley Wade & Weller J. Paul. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 2^a Ed.American pharmaceutical association Washington,1994. P 512-517
11. Hardman Jud; Limbird Lee. Goodman & Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica. 10^a Ed. McGraw Hill Interamericana, 2003
12. Gower Michael; Ahs Irene. Handbook of Pharmaceutical additives, 2001.p187-188, 360
13. Loyd V. Allen, Jr.Ph D. The art Science and Technology of Pharmaceutical Compounding, Editorial American Pharmaceutical Association Washington, D.C. 2002, Chapter 13 p.189-210.
14. Ansel C. Howard, Popovich G. Nicholas Ph. D., Pharmaceutical Dosege Forms and Drug Delivery Systems, Lea & Febiger 1990. Chapter 11 p.373-388.
15. Lachman Leon; Lieberman HA;Kaning JL, editors. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. 3^a Ed.. Philadelphia: LEA & FEBIGER ,1986. Cap.19 Suppositories.
16. Trillo C. Faulí, Grauet S. Prats; Tratado de Farmacia Galénica, 1.P ED. 1998
17. Hansch Corwin .Comprehensive Medicinal Chemistry Vol 6. Charmin of the editorial Board. p 591

18. Allen V.Loyd; Popovich G. Nicholas;Ansel C. Howard. Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. 8^a Ed. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins, 2005. Cap 12 Suppositories and Inserts.p 316-332
19. Ghosh K.Tapash; Jasti Bhaskara R. Theory and Practice of Contemporary Pharmaceutics.2^a Ed. CRC Press, 2004.
20. <http://www.sarong.it/>
21. <http://www.erweka.com/>
22. <http://adam.about.com/encyclopedia/>
23. <http://www.avera.org/avera/healthinfo/encyclopedia.aspx>
24. Norma Oficial Mexicana NOM-059SSA Buenas prácticas de manufactura
25. Beers M.D. Mark H, Berkow M. D. Robert The Merk Manual of medical information. Home edition, 1999. p.502