



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

EVALUACIÓN DE BASES PARA SUPOSITORIOS.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

MIRIAM CECILIA MORELOS CRUZ

MÉXICO, D.F.

AÑO 2014





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: Profesor: **MARÍA DEL SOCORRO ALPÍZAR RAMOS**

VOCAL: Profesor: **ENRIQUE AMADOR GONZALEZ**

SECRETARIO: Profesor: **IVAN ALEJANDRO FRANCO MORALES**

1er. SUPLENTE: Profesor: **VERONICA ZAMORA SALAZAR**

2° SUPLENTE: Profesor: **VIRIDIANA GISELA LLERA ROJAS**

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA, EDIFICIO A PLANTA BAJA, FACULTAD DE QUÍMICA UNAM.

ASESOR DEL TEMA:

M. en C. MARÍA DEL SOCORRO ALPÍZAR RAMOS

SUSTENTANTE:

MIRIAM CECILIA MORELOS CRUZ

Agradecimiento.

Le agradezco a Dios por su guía y compañía, porque hasta en los momentos más difíciles me dio fortaleza y fe para hacerle frente a cada situación.

A mis padres Miriam y Rafael por darme el valor y la motivación que necesite, por acompañarme en cada paso de mi vida y sobre todo por apoyarme y nunca perder la fe en mi.

A mi hermana Rebe, por siempre permanecer mi lado en cada paso del camino y por brindarme siempre un momento de paz y felicidad. Además de ser mi ejemplo de tenacidad y valentía.

A mis padrinos, Rebeca y Odilón por brindarme el apoyo y la motivación a cada paso del camino pero sobre todo por hacer valido en todo el sentido de la palabra como mis "segundos" padres.

A mi adorada Mamá Coco, por ser el pilar de mi confianza y fe, por guiarme en la vida con amor y tenacidad.

A mi increíble asesora, Socorro Alpizar por ser una guía y un ejemplo pero sobre todo por ser un apoyo a lo largo de todo el camino y por mostrarme que ser valiente no significa que no se tenga miedo.

A los miembros del jurado por sus valiosos comentarios.

A la Facultad de Química y la UNAM por mi formación.

Dedicatoria

Con todo mi cariño y mi amor para mis padres, porque hicieron todo en la vida para que yo pudiera lograr mis sueños, por motivarme y darme la mano cuando sentía que el camino se terminaba, a ustedes por demostrarme que "Las dificultades preparan a las personas comunes para destinos extraordinarios- C. Lewis".

A mi hermana Rebe por enseñarme que detrás de cada dificultad existe una victoria y por mostrarme que siempre es más que una palabra.

A mis padrinos por ser una guía de vida, fortaleza y amor.

A Mamá Coco por demostrar que nunca hay que darse por vencido y por enseñarme que siempre se pueden vencer las adversidades, pero sobre todo por enseñarme que "solo hay dos días en el año en los que te puedes rendir; uno se llama ayer y otro mañana- Dalai Lama"

Y en general a toda mi familia por acompañarme en el sendero de la vida la fuerza porque estarán lejos de mis ojos pero jamás de mis pensamientos y "créanme cuando digo que me encantará hablar y decir las cosas de una manera distinta. Pero no puedo. Es difícil buscar palabras cuando lo que quiero es abrazarlos y quedarme a su lado.-FerDichter"

A mi querida amiga por enseñarme que siempre se puede culpar a la juventud por lo que consideramos inmaduro.

Índice

Capítulo I. Introducción.....	1
Capítulo II. Objetivos.....	2
2.1. Objetivo General.....	2
2.2. Objetivos Específicos.....	2
Capítulo III. Generalidades.....	3
3.1. Formas farmacéuticas sólidas.....	3
3.2. Supositorios.....	5
3.2.1. Ventajas de los supositorios.....	5
3.2.2. Desventajas de los supositorios.....	6
3.2.3. Clasificación de los supositorios.....	6
I. Clasificación de los supositorios en función del efecto producido.	
II. Clasificación de los supositorios en función de la vía de administración.	
III. Clasificación de los supositorios en función de su estructura interna.	
3.3. El recto.....	11
3.3.1. Anatomía rectal.....	11
3.3.2. Vascularización.....	12
3.3.3. Inervación.....	15
3.3.4. Fisiología rectal.....	15
3.3.5. Vía de administración.	16
3.3.6. Liberación y absorción del principio activo.....	16
3.4. Fabricación de supositorios.....	20

3.4.1. Formulaci3n.....	20
3.4.2. Factores que influyen sobre la absorci3n.....	20
3.4.2.1. Dependientes del f3rmaco.....	20
3.4.2.2. Dependientes del excipiente <<base>>.....	21
3.4.2.3. Dependientes del fluido rectal.....	22
3.4.3. Excipientes.....	22
3.4.3.1. Bases.....	22
3.4.3.1.1. Clasificaci3n de las bases.....	23
3.4.3.2. Promotores de la absorci3n del f3rmaco.....	33
3.4.3.3 Tensoactivos.	35
3.4.3.4. Antioxidantes.....	36
3.4.3.5. Conservadores antimicrobianos.....	39
3.5. Fabricaci3n.....	45
3.5.1. M3todos de fabricaci3n.....	45
3.5.2. Factor de desplazamiento.....	50
3.5.2.1. Ecuaci3n.....	50
3.5.2.2. Determinaci3n pr3ctica del factor de desplazamiento.....	51
3.5.2.3. Determinaci3n de la cantidad de la base necesaria.....	51
3.5.3. Fabricaci3n a nivel industrial.....	52
3.5.4. Problemas relacionados con la fabricaci3n.....	56
3.6. Acondicionamiento.....	57
Envases.....	57

Etiquetado.....	60
3.7. Almacenamiento.....	61
3.8. Caracterización de los supositorios.....	61
Capítulo IV. Desarrollo Experimental.	73
4.1. Planteamiento del problema.....	73
4.2. Perfil del producto.....	73
4.3. Estudio de factibilidad.....	75
4.4. Preformulación.....	77
4.5. Calibración del molde.....	79
4.6. Evaluación de la compatibilidad base – fármaco.....	79
4.7. Optimización de la formulación.....	79
4.7. Escalamiento y caracterización del proceso.....	80
Capítulo V. Resultado.	82
5.1. Fármaco.....	82
5.2. Bases.....	82
5.3. Calibración del molde.....	83
5.4. Factor de desplazamiento.....	85
5.4. Emulsión.....	85
5.5. Pruebas de la estabilidad de la emulsión.....	86
Capítulo VI. Discusión.	88
Capítulo VII. Conclusiones	90
Capítulo VIII. Recomendaciones	90

Referencias.....91

Capítulo I. Introducción.

De vital importancia en el desarrollo de una forma farmacéutica es el balance entre el efecto deseado y sus reacciones secundarias con el propósito de evitar o disminuir efectos indeseados, para lo cual la liberación del principio activo es fundamental para garantizar el efecto deseado y está directamente relacionado con el tipo de forma farmacéutica que se elige. En el desarrollo de una forma farmacéutica se deben considerar aspectos como, las implicaciones técnicas en la producción y la comercialización del producto. En este contexto desatacan los supositorios como forma farmacéutica de excelente aplicación en pacientes pediátricos, especialmente en casos de emergencia; los supositorios deben su importancia a las ventajas que presentan, por ejemplo, adecuada biodisponibilidad, posibilidad de lograr efecto local, sistémico o mecánico; mayor estabilidad del fármaco dado que esté no es expuesto al pH del estómago o secreciones enzimáticas intestinales favoreciendo su estabilidad química; protege al paciente de fármacos que causan náuseas, vómito o irritación de la mucosa gastrointestinal, el sabor, olor y color del fármaco no influyen en su aceptación y/o formulación.

Capítulo II. Objetivo.

2.1. Objetivo General.

- Seleccionar una base para formular supositorios.

2.2. Objetivos Específicos.

- Realizar una investigación bibliohemerográfica en relación a los supositorios como forma farmacéutica, así como de los posibles excipientes.
- Evaluar bases comercialmente disponibles para la fabricación de supositorios.
- Fabricar la forma farmacéutica.

Capítulo III. Generalidades.

3.1. Formas farmacéuticas sólidas.

Los medicamentos se definen como toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica (presentación final que se le da a un fármaco²⁰) y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas¹.

Los componentes principales de los medicamentos son los fármacos, los cuales se definen en el artículo 221 de la Ley General de Salud, como: toda sustancia natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento (disposición física que se da a los fármacos y aditivos para constituir un medicamento y así facilitar su dosificación y administración), es claro que cuando se presenta un fármaco en una forma farmacéutica, este se considerará un medicamento.

De acuerdo a Fernando Román las formas farmacéuticas además de permitir la liberación adecuada y segura de una dosis exacta del fármaco o fármacos son necesarias para conseguir uno o varios de los siguientes objetivos²⁰:

- a. Proteger al fármaco del medio ambiente (luz, oxígeno o humedad) para evitar problemas de degradación.
- b. Proteger al fármaco de una degradación química en el jugo gástrico, después de administrarse por vía oral.
- c. Enmascarar el sabor u olor desagradable del fármaco.
- d. Permitir la formulación de formas sólidas de fármacos líquidos.
- e. Proporcionar el efecto terapéutico por un período de tiempo prolongado.
- f. Obtener la acción terapéutica en el área requerida.
- g. Permitir la acción directa del fármaco en circulación sanguínea o en determinados tejidos.
- h. Facilitar la identificación del medicamento, de su modo de empleo o del fabricante.

La denominación que se le da a una forma farmacéutica puede tener por objetivo describir ya sean sus características físicas aparentes, la presencia de ciertos aditivos o del método de fabricación²⁰.

De acuerdo a la clasificación Farmacopeica se consideran como formas farmacéuticas sólidas convencionales a los: polvos, cápsulas, tabletas y supositorios.

Criterios de selección.

Para poder elegir la forma farmacéutica con la que un fármaco será presentado al consumidor es necesario considerar a que mercado está dirigido, los productos disponibles para tratar el padecimiento, las características intrínsecas del fármaco y las características del consumidor al que se pretende llegar²⁰.

a. Consideraciones terapéuticas.

La naturaleza de la enfermedad a la cual va dirigido el medicamento es fundamental para decidir la forma farmacéutica que debe desarrollarse, en esta etapa debe considerarse si se requiere una acción sistémica o local, el tipo de efecto buscado (rápido, lento, corto o prolongado), si se trata con pacientes ambulatorios u hospitalarios²⁰.

b. Consideraciones del paciente.

Lo primero que debe considerarse respecto al paciente es la edad del mismo ya que en el caso de niños menores de cinco años se prefieren usualmente preparaciones líquidas orales (soluciones acuosas, jarabes o suspensiones saborizadas) para ser introducidas directamente en la boca del infante o incorporarlas a su alimento. En caso de que el infante este pasando por una crisis de tos productiva, náusea o vómito, o simplemente sea rebelde existirá la incógnita de saber cuánto del medicamento administrado realmente se ingirió; en tales circunstancias es mejor emplear un producto inyectable o un supositorio²⁰.

En cambio los adultos prefieren las tabletas, mientras en el caso de los pacientes geriátricos emplean preparaciones de acción prolongas y al tener problemas para tragar se prefieren las formas farmacéuticas líquidas²⁰.

3.2. Supositorio.

Es un preparado sólido a temperatura ambiente, que contiene el o los fármacos y aditivos; de forma cónica, cilíndrica o de bala, destinado a ser introducido en el recto, vagina o uretra. Se funde, ablanda o disuelve a la temperatura corporal³.

Un supositorio puede actuar como protector o paliativo para los tejidos locales de la cavidad donde se insertan o como portador de agentes terapéuticos con acción sistémica o local⁴.



Figura 1. Supositorio.

3.2.1. Ventajas de los supositorios^{11, 12, 13, 15}.

- Dosis única
- Mayor biodisponibilidad; se presenta un metabolismo de “primer paso” disminuido, ya que el fenómeno producido por la absorción a través de las venas hemorroidales superiores, es mucho menor al producido por la vía oral.
- Efecto local, sistémico y mecánico.
- El número de excipientes requeridos es reducido, al compararlo con otras formas farmacéuticas sólidas, por ejemplo las tabletas.
- El fármaco no es expuesto al pH del estómago o secreciones enzimáticas intestinales, lo cual favorece su estabilidad química.
- Se pueden administrar a pacientes inconscientes, bebés y ancianos.
- Adecuado para pacientes que no pueden recibir terapia oral (ejemplo: pacientes con mala absorción intestinal)

- Protege al paciente de fármacos que causan náuseas, vómito o irritación de la mucosa gastrointestinal.
- El sabor, olor y color del fármaco no influyen en su administración y/o formulación.

3.2.2. Desventajas de los supositorios^{11, 12, 13, 15}.

- La absorción del o los fármacos depende de la aplicación, ya que si el supositorio es expulsado antes de que se disuelva no se absorberá el principio activo.
- Pueden ocasionar defecación y por lo tanto expulsión en la vía rectal.
- La aplicación requiere capacitación y privacidad.
- Son poco aceptados socialmente.
- Requieren condiciones especiales de transporte y almacenamiento.
- Posible hipersensibilidad al vehículo.
- Lesiones o irritación de mucosas.

3.2.3. Clasificación de los Supositorios.

I. Clasificación de los supositorios en función del efecto producido.

I.I. Acción mecánica.

Provocan la evacuación en caso de estreñimiento. Se utilizan excipientes hidrófilos como la glicerina que, al entrar en contacto con la mucosa, aumentan el peristaltismo por la deshidratación que ocasiona la glicerina en las membranas de la mucosa¹¹.

I.II. Efectos locales.

En este tipo el principio activo ejerce su acción por medio de la disolución o fusión del supositorio, lo que conlleva a la distribución del principio activo en los tejidos de la región^{11,12}. Ejemplos de estos son:

- Los supositorios rectales destinados al alivio del dolor, irritación, picazón e inflamación asociada con hemorroides u otras condiciones anorectales, los cuales con frecuencia contienen: anestésicos locales, vasoconstrictores, astringentes, analgésicos, emolientes y agentes protectores¹¹.
- Supositorios vaginales o insertos se emplean principalmente como anticonceptivos, antisépticos para la higiene femenina y como antimicrobianos¹¹.

- Los supositorios uretrales son empleados generalmente para la preparación de un examen uretral y pueden contener antibacterianos o anestésicos locales¹¹.

I.III. Efectos sistémicos.

El principio activo debe absorberse consiguiendo una biodisponibilidad comparable con la administración parenteral¹¹. Como se presentará más adelante la biodisponibilidad está en función del vehículo utilizado y la absorción en función de la administración.

Este tipo de supositorios usualmente son considerados por los médicos cuando la dosis terapéutica en el supositorio ofrece una absorción satisfactoria bajo las condiciones de la vía rectal¹¹.

II. Clasificación de los supositorios en función a la vía de administración.

II.I. Rectales.

Generalmente cilíndricos o cónicos, con extremo plano; con un peso de aproximadamente 2 g y miden entre 2,54 y 3,81 cm de largo. En el caso de que sean dirigidos a niños, este tipo de supositorios son 50% más pequeños en peso y tamaño¹².

II.II. Vaginales.

También llamados óvulos. Regularmente tienen forma globular u ovoide y su peso va de los 3 a los 5 gramos¹².

En su formulación se emplean bases hidrosolubles como Polietilenglicol (PEG) o la gelatina con el propósito de evitar el goteo^{11,15}. Actualmente están siendo sustituidos por tabletas vaginales, conocidas como insertos.

II.III. Uretrales.

Son delgados y son comúnmente llamados “ramitas”.

Sus dimensiones dependen del público al que están dirigidos^{4,11,15}.

- Para las mujeres miden 5 mm de diámetro y 50 mm de longitud con un peso aproximado de 2 gramos¹¹.

- Para los hombres miden 3 mm de diámetro y 6 mm de longitud con un peso aproximado de 4 gramos¹¹.

III. Clasificación de los supositorios en función a su estructura interna.

III.I. Supositorios en solución.

Es eficaz cuando el fármaco es soluble en la base del supositorio, este aparece como una solución sólida. En este caso, se debe cuidar que el principio activo sea completamente soluble en los excipientes en fusión y que al enfriar no cristalice ya que la presencia de cristales en el supositorio puede causar severas lesiones al paciente^{11,15}.

III.II. Supositorio en emulsión.

Este tipo de supositorios, están formados por una emulsión solidificada, que se compone de una base lipofílica, tensoactivos así como el fármaco hidrofílico en estado líquido^{11, 12, 14}.

La fabricación se realiza al incorporar un principio activo líquido a la base lipofílica, en la cual no es soluble y solidifica¹¹.

En la actualidad la mayoría de las bases modernas para los supositorios contienen aditivos emulsificantes de modo que en la elaboración de extractos líquidos para supositorios hemorroidales se obtienen una emulsión solidificada¹¹.

III.III. Supositorios en suspensión.

Algunos principios activos son poco solubles en bases lipofílicas, por lo cual la mayor parte de los supositorios son suspensiones sólidas¹¹.

Este tipo de supositorios presenta dificultades, como:

- Falta de homogeneidad del fármaco en el lote; en algunas ocasiones los primeros supositorios tienen un mayor contenido de fármaco en comparación con los últimos.

- Pueden presentar poca homogeneidad en la distribución del fármaco en cada supositorio, ya que se puede presentar que en la punta del supositorio exista una mayor concentración de fármaco, debido a la sedimentación de las partículas del principio activo.

En la formulación de este tipo de supositorios se debe considerar la velocidad de Sedimentación¹⁶.

- La velocidad de sedimentación está relacionada con el tamaño de las partículas, así como con la densidad y la viscosidad del medio de suspensión.
- La velocidad de sedimentación de partículas esféricas está regida por la Ley de Stokes¹⁶.

La ley de Stokes establece que la velocidad de sedimentación es igual a:

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

Donde:

g. Constante de gravedad.

ρ_1 . Densidad de las partículas.

ρ_2 . Densidad del medio.

r. Radio de la partícula.

η . Viscosidad del medio de dispersión

Por lo cual la velocidad de sedimentación depende:

- Del radio de la partícula, éste debe ser lo más pequeño posible, por lo cual es conveniente utilizar principios activos en polvos finos.
- La densidad del principio activo y la densidad de la base deben ser lo más cercanas posibles entre sí.

- La masa fundida debe tener alta viscosidad en el momento del vaciado en los moldes, ya que la sedimentación termina hasta el momento de la solidificación, por esto es también recomendable que los intervalos de la temperatura de fusión de la masa fundida y el punto de solidificación sean muy cercanos.

Se recomienda que la masa fundida se mantenga en agitación constante antes de vaciar al molde, para que cada supositorio tenga la cantidad de principio activo establecida.

La exactitud de la dosificación se alcanza cuando la sedimentación es baja en la masa fundida.

3.3. El recto.

3.3.1. Anatomía Rectal.

El origen de la denominación de “recto” (rectum), al órgano en cuestión, está basado en los estudios anatómicos de la era Galénica, en que las observaciones se efectuaban a través de disecciones realizadas en animales⁹.

El recto es la porción del intestino grueso ubicada entre el colon sigmoide y el canal anal, dentro de la pelvis menor. Se extiende desde la unión rectosigmoidea, por delante de la 3ª vertebra sacra, hasta la flexura perineal, por delante del cóccix⁹.

El recto tiene una longitud aproximada de entre 15 y 20 cm, termina en la apertura anal; tiene un área superficial de 200-400 cm², mientras que el área superficial del intestino delgado es de 2 millones de cm², por lo cual se considera que el recto tiene un área superficial limitada al compararla con el intestino delgado^{9, 11}.

El recto posee dos flexuras en el plano sagital: la flexura sacra de concavidad anterior (amoldándose al sacro) y la flexura perineal de convexidad anterior. En el plano coronal el recto presenta tres flexuras laterales: superior de convexidad derecha, intermedia de convexidad izquierda y la más pronunciada de las tres e inferior de convexidad derecha⁹. Estas tres flexuras producen en el interior del recto los pliegues transversos, que son pliegues de aproximadamente 1 o 2 cm de espesor, formados por mucosa, submucosa y por la capa muscular. Estos pliegues se pueden ver por rectoscopia. El pliegue transversal del recto medio [de Kohlrusch] es el más grande y constante, palpable del lado derecho del recto, de 6 a 8 cm por encima del ano. La zona del recto por debajo de estos pliegues se denomina ampolla rectal. Los pliegues transversos del recto superior e inferior [válvulas de Houston] se pueden ver en la pared izquierda del recto⁹.

Entre las paredes, la mucosa del recto es del tipo intestinal, igual que la del resto del colon. La capa muscular del recto está formada por: 1) fibras longitudinales (superficiales) y circulares (profundas) de musculo liso; 2) el musculo rectococcígeo, que extiende desde la 2ª – 3ª vértebra coccígea hasta el recto; 3) los músculos anorrectoperineales, que son fibras que se originan en la capa longitudinal del recto y del canal anal; 4) el musculo rectoperineal, que se extiende desde el recto hasta la uretra membranosa; 5) el músculo anoperineal, formado por células musculares lisas que se extienden desde el canal anal

hasta el periné y 6) el músculo rectovesical, que va desde la capa longitudinal del recto hasta la cara lateral del fondo vesical. El peritoneo sólo los dos tercios superiores de las paredes anterior y laterales del recto, reflejándose hacia la vejiga en el hombre y hacia el sistema genital en la mujer y formando los fondos del saco vesicorrectal y recto uterino, respectivamente⁹.

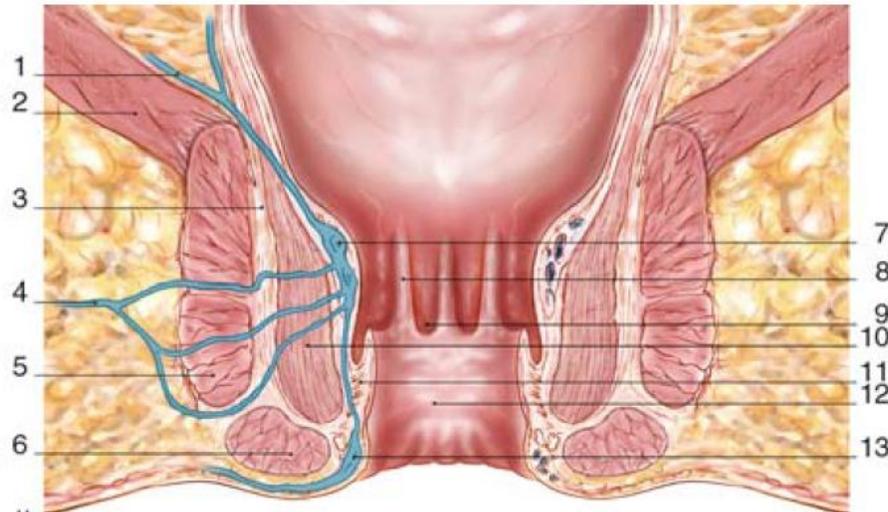


Figura 2. Corte frontal del conducto anal¹⁰.

1. Vena hemorroidal media; 2. Fascículo puborrectal del elevador del ano; 3. Capa muscular longitudinal; 4. Vena hemorroidal inferior; 5. Esfínter externo (fascículo profundo); 6. Esfínter externo (fascículo subcutáneo); 7. Plexo venoso hemorroidal interno; 8. Columna de Morgagni; 9. Línea pectínea; 10. Esfínter interno; 11. Ligamento de Parks; 12. Conducto anal; 13. plexo venoso hemorroidal externo.

3.3.2. Vascularización.

El recto recibe la sangre a través de las arterias rectales superior, media e inferior; éstas arterias forman un plexo arterial submucoso en el cual se anastomosan (se refiere a la unión de unos elementos anatómicos con otros) todas las arterias rectales⁹.

3.3.2.1 Arteria rectal superior.

Esta arteria es la rama terminal de la arteria mesentérica superior; se separa del tronco de las arterias sigmoideas, transcurre por el mesocolon sigmoideo y llega a la cara posterior del recto; allí se divide en dos ramas: derecha e izquierda, que después de penetrar el músculo irrigan principalmente la mucosa que está por encima de las válvulas anales⁹.

3.3.2.2. Arteria rectal media.

Las arterias rectales medias, derecha e izquierda, son ramas de la arteria iliaca interna y a veces de la arteria vesical interior. Estas arterias recorren el piso de la pelvis para luego alcanzar la pared del recto⁹.

3.3.2.3. Arteria rectal inferior.

La arteria rectal inferior, derecha e izquierda son ramas de la arteria pudenda interna; atraviesan transversalmente la fosa isoquional e irrigan ambos esfínteres al igual que la piel que está por debajo de las válvulas anales.

Las venas se originan a partir del plexo submucoso del que surgen tres raíces venosas iguales a las raíces arteriales⁹.

3.3.2.4. Vena rectal superior.

Sigue el trayecto de la arteria homónima y termina en el sistema porta hepático a través de la vena mesentérica inferior⁹.

3.3.2.5. Vena rectal media.

Acompaña a las arterias rectales medias en su recorrido y terminan en la vena ilíaca interna del lado correspondiente⁹.

3.3.2.6. Venas rectales inferiores.

Llevan la sangre venosa del aparato esfinteriano, atraviesan la fosa isquioanal y termina en la vena pudenda interna del lado correspondiente⁹.

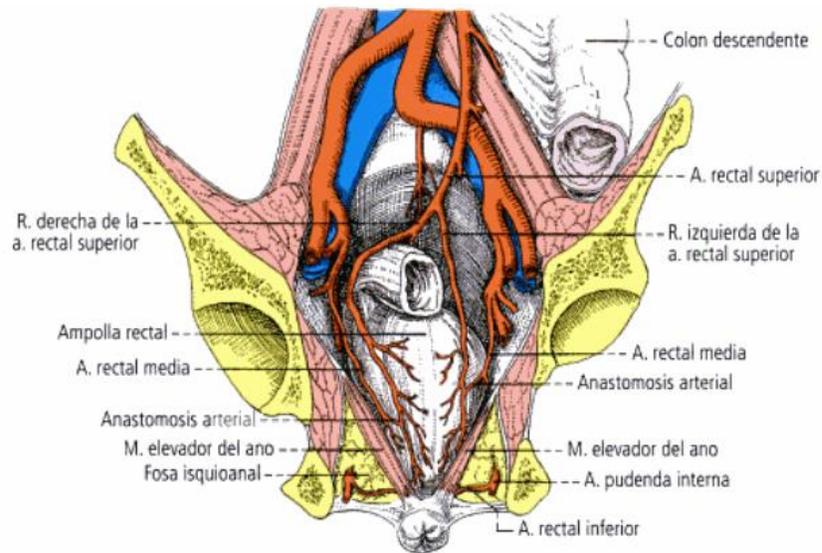


Figura 3. Arterias del recto¹⁰.

3.3.2.7. Linfáticos⁹.

Los vasos linfáticos presentan tres raíces: superior media e inferior que acompañan a las arterias rectales superior, media e inferior, respectivamente. La raíz superior presenta un nodo linfático a nivel de la división de la arteria: el hilo linfático [de Mondor]. La raíz media drena hacia los nodos linfáticos internos. La raíz inferior drena hacia los nodos linfáticos ilíacos comunes y del promontorio (porción intrapelvica), y por otro, a los nodos inguinales (conducto anal extrapélvico).

El nervio anal, ramo del nervio pudendo¹, atraviesa la fosa isquioanal para inervar el músculo esfínter externo del ano.

¹ Es el ramo terminal del plexo sacro (nervio pudendo), constituido por el ramo anterior de S3, S4 y S5. Este descansa sobre el músculo coccígeo.

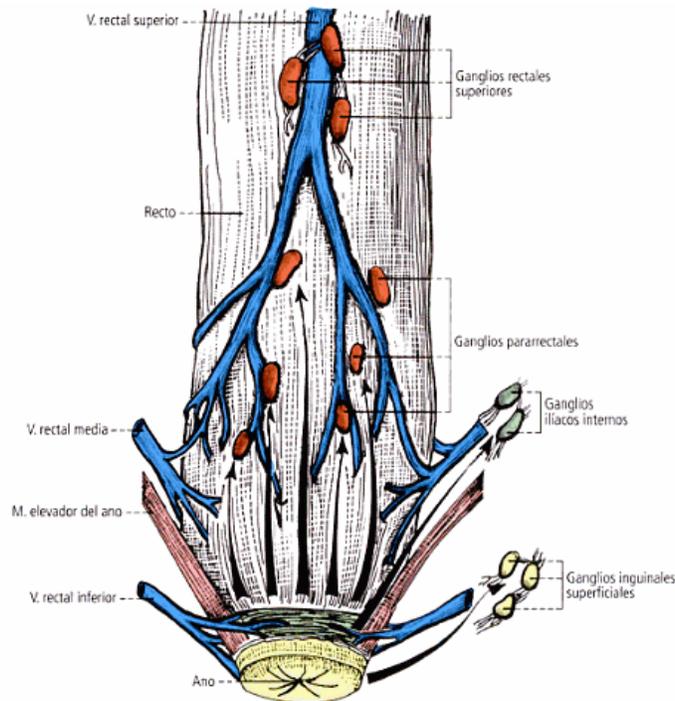


Figura 4. Linfáticos y venas del recto, vista posterior¹⁰.

En rojo, ganglios que reciben vasos linfáticos de la zona superior del recto. En verde, ganglios que reciben vasos linfáticos de la zona media del recto. En amarillo, ganglios que reciben vasos linfáticos de la zona inferior del recto.

3.3.3. Inervación

El recto recibe inervación organovegetativa del plexo hipogástrico superior e inferior, ramos del simpático sacro y ramos parasimpáticos a través de los nervios de los nervios espláncnicos pélvicos. El nervio anal, ramo del nervio pudendo, atraviesa para inervar el músculo esfínter externo del ano.

3.3.4. Fisiología Rectal.

En ausencia de materia fecal el recto contiene una pequeña cantidad de líquido, de 1 a 3 mL. El líquido rectal tiene un pH de entre 6,8 y 7,2, dicho líquido tiene escasa capacidad reguladora de pH. En el estado de reposo, el recto no es móvil; hay microvellosidades en la mucosa rectal. Sin embargo, existe una abundante vascularización de la región submucosa de la pared del recto con vasos sanguíneos y linfáticos¹¹.

3.3.5. Vía de Administración.

La mayoría de los supositorios rectales actuales tiene forma de torpedo con el vértice o extremo ahusado² hacia la base, o extremo romo (Figura 5), según lo recomendado, por Wellcome³ en 1893, los supositorios deben ser insertados por el extremo más grueso hacia adelante, de modo que se evite su expulsión cuando el esfínter anal se contraiga. Durante más de 100 años, ningún estudio correlacionó la inserción de los supositorios con la fisiología anorectal, hasta que en 1991 Abd-El- Maeboud y col., hallaron que la facilidad de inserción, la retención y la falta de expulsión mejoraban cuando la base o extremo romo era insertado hacia adelante; esto fue adjudicado a las contracciones vermiculares invertidas del esfínter anal externo, que facilitan el movimiento del supositorio hacia arriba en el recto. El epitelio rectal es de carácter lipóide y está rodeado por las venas hemorroidales inferior, media y superior (Figura 2.); solo que la vena superior conduce la sangre hacia el sistema porta, de modo que los fármacos absorbidos por las venas inferior y media no pasan por el hígado; por consiguiente, la absorción y la distribución del principio activo son modificados por su posición en el recto, en el sentido de que al menos una parte del fármaco absorbida en el recto pasará directamente a la vena cava inferior, evitando su paso por el hígado^{11, 15, 32, 33}.

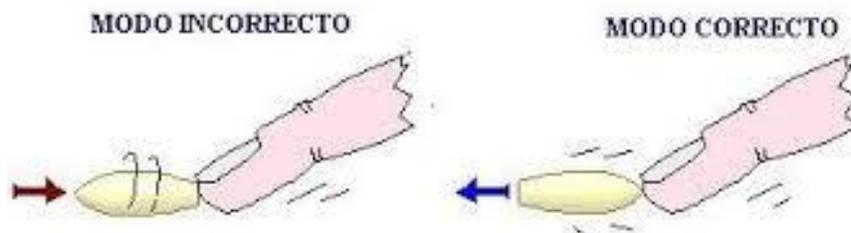


Figura 5. Aplicación correcta de los supositorios rectales de acuerdo al fundamento fisiológico³⁴.

² Ahusado se define en el diccionario de la *Real Academia Española* como un adjetivo de huso (Instrumento manual, generalmente de madera, de forma redondeada, más largo que grueso, que va adelgazándose desde el medio hacia las dos puntas, y sirve para hilar torciendo la hebra y devanando en él lo hilado).

³ Henry Solomon Wellcome (21 agosto 1853 a 25 julio 1936) era un empresario farmacéutico británico que fundó la empresa farmacéutica Burroughs Wellcome & Company³⁴.

3.3.6. Liberación y absorción del principio activo^{11, 13, 15}.

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

La liberación del fármaco o principio activo dependerá de las características del fármaco y del vehículo utilizado; así como de la interacción con el fluido rectal.

Por otro lado, la absorción del fármaco está influenciada por la disolución y difusión en el fluido rectal y el contacto con las zonas de absorción; la absorción aumenta en el caso de fármacos solubilizados en la fase acuosa de una emulsión aceite en agua.

Pero también debe considerarse el tamaño de partícula, la presencia de agentes modificadores de la tensión superficial, el grado de ionización y la adición de reguladores de pH.

La cinética de disposición del fármaco comprende las siguientes etapas:

a. Destrucción de la forma farmacéutica.

En general la destrucción de la forma farmacéutica está en función del excipiente que la compone. Cuando se trata de un excipiente que se funde en el recto, 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 el preparado farmacéutico funda a una temperatura cercana a los 37,0 °C¹¹.

Para que se lleve a cabo la fusión, es necesario que el supositorio se ablande, lo que ocasiona un extendimiento del supositorio por el recto pélvico; este fenómeno favorece la liberación del fármaco.

En caso de que se trate de un supositorio elaborado con una base hidrosoluble, la velocidad de destrucción es proporcional a la velocidad de disolución del excipiente en los líquidos del recto.

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:

- Consistencia. Un semisólido duro se extiende con mayor dificultad que uno semiblando.

- 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 recto¹¹.

La transferencia del principio activo a partir del supositorio fundido o disuelto, a través de la mucosa rectal depende de las propiedades de la base utilizada y de las características fisicoquímicas del fármaco o principio activo en el supositorio.

Los principales factores fisiológicos que afectan la absorción en la vía rectal son el pH y la capacidad reguladora de pH del líquido rectal. Ya que el fluido de la mucosa rectal tiene un pH muy cercano a la neutralidad y poca capacidad reguladora de pH, después de la administración del supositorio, el pH del fluido rectal está determinado por el principio activo que se utiliza. Estos hechos nos llevan a concluir que la adición de agentes reguladores de pH adecuados en los supositorios podrían, en algunos casos incrementar la actividad de absorción del principio activo.

Otros factores que afectan la absorción en la vía rectal son el contenido del colon y la vía de circulación.

El contenido del colon Cuando se desean efectos sistémicos, la mayor absorción puede esperarse en un recto que está vacío con respecto a uno que tiene materia fecal. Un fármaco, obviamente, tendrá mayor oportunidad de absorción al hacer contacto con la de superficie del recto y del colon vacío. Por lo tanto, en algunos casos se considera conveniente, la administración de un enema para producir la evacuación antes de la administración de un supositorio para que el fármaco pueda ser absorbido.

Condiciones como la diarrea, obstrucción en el colon debido a crecimientos tumorales, y la deshidratación del tejido puede tener influencia en la velocidad y el grado de absorción del principio activo.

Ruta de Circulación. Fármacos de absorción por vía rectal, a diferencia de los absorbidos después de la administración oral, pueden evitar la circulación por la vena porta durante su primer paso en la circulación general, permitiendo ejercer efectos

sistémicos. Las venas hemorroidales inferiores reciben el fármaco absorbido e inician su circulación en todo el cuerpo, sin pasar por el hígado. La circulación linfática también ayuda en la absorción de los fármacos administrados por vía rectal^{11, 14}.

La base de supositorio tiene una influencia marcada sobre la liberación de los principios activos. Mientras la manteca de cacao se funde rápidamente a la temperatura corporal, debido a su inmiscibilidad con fluidos, no logra liberar fármacos lipofílicos con facilidad. Para la acción sistémica del fármaco usando una base de manteca de cacao, es preferible incorporar la forma ionizada (sal) en lugar de la forma no ionizada (base) del principio activo para maximizar la biodisponibilidad. Aunque las formas no ionizadas de los fármacos en bases miscibles en agua tales como gelatina glicerinada y el polietilenoglicol, tienden a disolverse lentamente y por lo tanto retardan liberación del principio activo^{11, 14}.

Entre los principales problemas que distinguen a los niños en cuanto al recto se encuentra el estreñimiento, ya que un alto porcentaje de la población infantil, lo padece. Este trastorno es importante ya que afecta directamente la absorción, ya que el principio activo tiene un menor contacto con la superficie rectal.

3.4. Fabricación de los Supositorios.

3.4.1. Formulación^{14, 15}.

Al formular un supositorio se deben considerar los siguientes puntos:

1. Efecto buscado: mecánico, local o sistémico.
2. Vía de Administración: rectal, uretral o vaginal.
3. Velocidad de liberación del fármaco requerida: lenta, rápida o prolongada.

3.4.2. Factores que influyen sobre la absorción rectal.

3.4.2.1. Dependientes del Fármaco.

- **pKa** Se pueden utilizar reguladores de pH, para modificar el pH y favorecer la disolución. Puesto que fundamentalmente se absorbe la fracción no ionizada, debe encontrarse un equilibrio entre estos dos factores. Se intenta conseguir $pH = pKa$ ^{11,15}.
- **Solubilidad.** Cuanto mayor sea la solubilidad del fármaco más fácil y rápida es la cesión (Considerar el pequeño volumen en el que debe disolverse). Si el fármaco está disuelto su velocidad de absorción dependerá en gran medida de su lipofilia⁴.
- **Coefficiente de partición.** Es una consideración importante en la selección de la base de supositorio y en la anticipación de la liberación del fármaco a partir de esa base. Un fármaco lipofílico a baja concentración, que se distribuye en una base lipofílica (en un supositorio), tiene menos tendencia a liberarse a la circulación (que es un medio acuoso), que un fármaco hidrofílico en una base lipofílica^{11, 14}.
- **Tamaño de partícula.** Para los medicamentos no disueltos en un supositorio (suspensión), el tamaño de la partícula del fármaco influirá en su velocidad de disolución y su disponibilidad para la absorción; de modo que, cuanto menor sea el tamaño de partícula mayor es el área de superficie, más fácilmente la disolución de la partícula y mayor será la probabilidad de que ocurra una absorción rápida^{11, 14}. Una mayor reducción en el tamaño de partícula de sólidos insolubles es el método de elección para reducir al mínimo el riesgo de sedimentación. Sin embargo, la presencia de un alto contenido de partículas suspendidas es probable que aumente la viscosidad y puede ocasionar dificultades en el vertido, prolongar la fusión, e inducir fragilidad en la solidificación^{8, 11}.

⁴ Lipofilia: tendencia a atraer o absorber grasas⁴⁰.

- **Concentración de fármaco.** Cuanto más fármaco contiene una base, más disponible estará el fármaco para la absorción. Sin embargo, si la concentración de un fármaco en el lumen intestinal está por encima de una determinada cantidad, diferente para cada fármaco, la tasa de absorción no cambia, por un nuevo aumento en la concentración del fármaco¹¹.

3.4.2.2. Dependientes del excipiente <<Base>>.

- Composición Química. La base debe ser capaz de fundirse o disolverse para que el fármaco pueda estar disponible para la absorción. Si la base interactúa con el fármaco, se inhibirá su liberación por lo tanto la absorción del fármaco resultaría perjudicada. Además, si la base irrita las membranas mucosas del recto, puede iniciar una respuesta del colon y provocar un movimiento intestinal, lo que elimina la posibilidad de liberación del fármaco y la absorción completa^{11, 12, 14, 15}.
- Características de Fusión. El primer requisito para una base de supositorio es que debe ser un sólido a temperatura ambiente pero reblandecerse, fundirse, o disolverse fácilmente a la temperatura corporal para que el principio activo esté totalmente disponible después de la inserción^{8,11}.
- Características Reológicas. La viscosidad de la base fundida puede afectar a la uniformidad de la distribución de sólidos en suspensión puede influir en la liberación y absorción de los fármacos en el recto^{8, 11}.
Se incluye regularmente un aditivo como es la cera microcristalina, para modificar las propiedades reológicas y mantener la homogeneidad pero debe evaluarse el impacto de su efecto sobre liberación del fármaco⁸.
- Viscosidad: la viscosidad de la base influye sobre la distribución homogénea del fármaco, por lo cual, si la viscosidad de la base es baja, será necesario adicionar un agente suspensor como sílica gel para asegurar la distribución homogénea del fármaco^{8, 11}.

3.4.2.3. Dependientes del fluido rectal^{11, 14, 15}.

- Volumen. El volumen del recto vacío es de 1 a 3 mL.
- pH: cercano al estado neutro, de entre 6,8 y 7,2.

3.4.3. Excipientes

Los excipientes ideales deben fundir a menos de 37 °C o deben ser capaces de disolverse en un líquido acuoso que baña la mucosa rectal. Deben ser sustancias inertes, no irritantes para la mucosa rectal <<pues producirían su expulsión>>, inocuas, estables y deben proporcionar al supositorio la consistencia adecuada sin inferir en la cesión del principio activo^{11, 15}.

3.4.3.1. Bases^{11, 15}.

Las bases en la formulación de los supositorios tienen la función de ser el componente que da la consistencia, el volumen y controla la liberación del fármaco en esta forma farmacéutica.

La base ideal para los supositorios según el punto de vista químico, farmacéutico y tecnológico, debe ser:

- No tóxica.
- No irritante ni sensibilizante para los tejidos o las mucosas.
- Compatible con el principio activo, es decir, no debe interactuar químicamente con el fármaco.
- Debe fundirse o disolverse en la cavidad del cuerpo a la cual va destinada para liberar el fármaco.
- Química y físicamente estable en las condiciones normales de uso y de almacenamiento.
- Sin olor.
- Con apariencia estética y agradable.
- Deben tener un pequeño intervalo entre las temperaturas de fusión y solidificación.
- Dureza y consistencia adecuada.
- Buenas propiedades de expansión-contracción; por ejemplo, que se contraiga lo suficiente al enfriarse para que se remueva con facilidad del molde de supositorio.

3.4.3.1.1. Clasificación de las bases.

Las bases usualmente para supositorios son la manteca de cacao, gelatina glicerinada, aceites vegetales hidrogenados, mezcla de polietilenglicoles de diversos pesos moleculares y ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol⁴.

Las bases se clasifican de acuerdo a su afinidad por el agua, en:

a) Lipofílicas^{4, 11, 15}.

Las bases lipofílicas, son excipientes constituidos por esterres grasos, cuya acción depende de su fusión a temperatura corporal, para que libere el principio activo.

➤ Manteca de Cacao.

La base tradicional para la elaboración de supositorios era la manteca de cacao, mejor conocida como aceite de teobroma, esta es una base oleaginosa que se reblandece a 30°C y funde a 34°C. Es una mezcla de triglicéridos líquidos y sólidos (oleico, palmítico y esteárico).

Presenta cuatro polimórfos^{12, 41}.

- α : punto de fusión: 24°C.
- γ punto de fusión: 18 °C.
- β' punto de fusión: 28 a 31°C.
- β punto de fusión: 34 a 35°C.

Los supositorios que tienen como base manteca de cacao se pueden preparar incorporando a la base sólida el principio activo, finamente dividido, a temperatura ambiente, y luego moldeado adecuadamente la masa resultante en cilindros; o bien, fundiendo la base para trabajarla en caliente y permitiendo que la suspensión resultante se enfríe en moldes especiales. Puede agregarse una cantidad apropiada de agentes endurecedores, para contrarrestar la tendencia de algunos principios activos a ablandar la base. Es fundamental que el supositorio terminado se funda a temperatura corporal¹².

Este tipo de supositorios requiere almacenamiento en envases herméticamente cerrados, preferentemente a una temperatura inferior a 30 °C.

Tiene las desventajas de ser altamente oxidable, además de inmisible con los líquidos tisulares, por consiguiente inhibe la difusión y absorción de los principios activos a bajas

temperaturas de calentamiento y por la presencia de polimorfos ha dejado de utilizarse. Por lo que en la actualidad ha sido sustituida por aceites hidrogenados y los glicéridos semisintéticos.

➤ Sustitutos de la manteca de cacao.

Los sustitutos de la manteca de cacao, surgieron durante la segunda guerra mundial, debido a que había escasez de manteca de cacao^{11, 13, 15}.

Son bases para supositorios de tipo graso que pueden obtenerse a partir de una variedad de aceites vegetales, como el coco o de palma, son modificados mediante esterificación, fraccionamiento e hidrogenación; para obtener productos de composición y temperatura de fusión variables (p. ejemplo Aceite vegetal hidrogenado y grasa sólida o dura). Estos productos se pueden diseñar de tal modo que resistan la oxidación y por tanto la descomposición. Al mismo tiempo se puede incorporar características deseables, como poca diferencia entre las temperaturas de fusión y solidificación, e intervalos de fusión que se adapten a diversas condiciones de formulación y climáticas⁴.

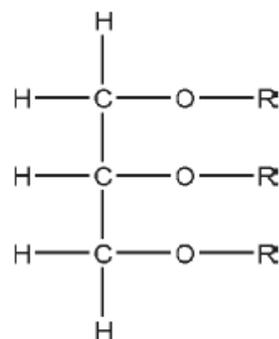
Desde el punto de vista químico este tipo de bases están compuestas principalmente por mezclas de esteres, triglicéridos de ácidos grasos en el intervalo de doce a dieciocho átomos de carbono y menores cantidades de mono y diglicéridos. Otros aditivos posibles son la cera de abejas, lecitina, polisorbatos, alcoholes grasos etoxilados y glicéridos grasos parcialmente etoxilados.

Entre los sinónimos con los que se les puede encontrar están: grasas duras y glicéridos hidrogenados^{11, 13}.

Grasas Duras o Hard Fat^{8, 11, 24}.

Especificación.	FEUM	USP	Farmacopea Europea 6.0.	Farmacopea Británica.
Definición.	Mezcla de monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos, que pueden ser obtenidos por esterificación de ácidos grasos de origen natural con glicerol o por transesterificación de grasa naturales.	Mezcla de glicéridos de ácidos grasos saturados.	Mezcla de monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos, que pueden ser obtenidos ya sea por esterificación de ácidos grasos de origen natural con glicerol o por transesterificación de grasa natural	
Solubilidad.	Fácilmente soluble en éter dietílico y en cloroformo, poco soluble en alcohol; casi insoluble en agua.	No reportado.	Prácticamente insoluble en agua, soluble en éter y ligeramente soluble en etanol anhidro.	Prácticamente insoluble en agua, soluble en éter y ligeramente soluble en etanol anhidro.
Intervalo de fusión.	27° C – 45 °C	27° C – 44 °C	30° C – 45 °C	30° C – 45 °C
Índice de acidez.	No más de 1,0.	No más de 1,0.	Máximo 0, 5	Máximo 0, 5
Índice de hidróxilo.	Entre 5 y no más de 70.	No más de 70.	Máximo 50	Máximo 50
Índice de yodo.	No más de 7,0	No más de 7,0	Máximo 3,0	Máximo 3,0

Índice de saponificación	No difiere en más de 5,0 por ciento de lo indicado en la etiqueta.	215 – 255.	210 – 260.	210 – 260.
Materia insaponificable.	No más de 3,0 por ciento.	No más de 3,0 por ciento.	Máximo 0,6 por ciento.	Máximo 0,6 por ciento.
Índice de peróxidos.	No reportado.	No reportado.	Máximo 3,0	Máximo 3,0



En la que R = H o CO (CH₂)_nCH₃, n = 7-17
 No todos los R pueden ser H al mismo tiempo.

Figura 6. Estructura general de las grasas duras (Handbook of Pharmaceutical Excipients)

Las marcas registradas son las siguientes:

I.I. Witepsol®: bases oleosas blancas y casi inodoras. Es un éter de ácidos grasos vegetales saturados de número par con glicerina.

Es un sólido quebradizo, ceroso de color blanco; al fundirse es un líquido de color amarillo a transparente, casi sin olor; su densidad es de 0,95 a 0,98 g/cm³ a una temperatura de 25 °C. Contiene agentes emulsificantes y absorbe pequeñas cantidades de agua^{11,13}.

Handbook of Pharmaceutical Excipients incluye una lista de más de 20 tipos distintos de Witepsol®.

Los grados H de WITEPSOL son grasas sólidas con un bajo valor de hidroxilo de máximo 15 y se trata principalmente de triglicéridos con proporciones de máximo 15% de diglicéridos y máximo 1% de monoglicéridos³⁷. El H15 es más usado por los farmacéuticos debido a que tienen un punto de fusión (33,5 a 35,5 °C) bastante cercano al de solidificación (32 a 34°C) y no se requiere lubricar el molde ya que el supositorio al solidificar se contrae levemente lo que facilita su desmoldado; a pesar de esto se ha reportado que los supositorios se rompen en pedazos al sacarlos del molde^{11, 13, 15}.

Los grados WITEPSOL E son las grasas sólidas, con un intervalo de fusión por encima de la temperatura corporal que pueden ser utilizados para elevar el punto de fusión en caso de fármacos que disminuyen el punto de fusión³⁷.

Los grados WITEPSOL W son grasas sólidas con valores de hidroxilo de entre 20 – 50; comprenden una mezcla de 65 - 80% de los triglicéridos, 10 - 35% de diglicéridos y 1 – 5% de monoglicéridos, tienen una brecha más amplia entre las temperaturas de fusión y de solidificación, por lo tanto son más elástico, es decir, tienen una mayor resistencia a la ruptura. Solidifican más lentamente. La cantidad de glicéridos parciales retrasa la sedimentación de los ingredientes activos sólidos y promueve la humectación de las membranas mucosas³⁷.

I.II. Novata®: es una mezcla de mono, di y triglicéridos de ácidos grasos saturados de cadena de doce a dieciocho átomos de carbono. Es una masa blanca quebradiza. Su nombre genérico es adeps solidus¹¹.

Las bases Novata® B PH, Novata® BC PH, Novata® BCF PH y Novata® BD PH pueden ser utilizadas como base universal para la fabricación de supositorios a causa de que el valor del índice de hidroxilo, es intermedio. Por otro lado las bases Novata® 299, Novata® A PH y Novata® AB PH, con un alto índice de hidroxilo, permiten incorporar mayores cantidades de sustancias en polvo y el bajo punto de fusión permite la incorporación de las sustancias activas que aumentan el punto de fusión (debido al polimorfismo)³⁸.

I.III. Suppocire®; son ideales para formulaciones sencillas y versátiles para su uso con equipos de fabricación manuales, semiautomáticos o completamente automáticos y se obtienen por esterificación²⁶.

Tabla 1. Ventajas y desventajas de los Sustitutos de la Manteca de Cacao

Ventajas	Desventajas
<p>Son suaves y no irritables a los tejidos o membranas sensibles.</p> <p>Permiten trabajar con más facilidad que con la manteca de cacao ya que no presentan formas polimórficas.</p>	<p>Debido a sus puntos de fusión relativamente bajos, estas bases y sus supositorios deben almacenarse a temperatura ambiente controlada o en el refrigerador.</p> <p>Todas las bases grasas producen una liberación deficiente e irregular de los fármacos insolubles en agua. Por ello, es conveniente utilizar sales ionizadas o 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 los supositorios.</p>

II. Glicéridos semisintéticos: compuestos por mezclas de monoglicéridos, y triglicéridos de ácidos grasos saturados (por lo tanto, menos oxidables). Presentan casi todos los requisitos que se exigen a las bases: funden a temperatura corporal, solidifican rápidamente, tienen

buena capacidad de contraerse durante el enfriamiento y son poco oxidables. Actualmente existen en el mercado una gran variedad de bases sintéticas y semisintéticas, con nombres patentados, que se diferencian en sus propiedades de forma que es posible seleccionar el más idóneo para cada caso^{11, 13, 15}.

b) Hidrofílicas.

Se entiende en general como bases hidrofílicas para la elaboración de los supositorios, a geles solubles en agua que muestran consistencias solidas a temperatura ambiente. A temperaturas más elevadas licuan¹².

Como materia prima se utiliza principalmente las gelatinas y los propilenglicoles que son solubles en agua.

I. Gelatina – glicerizada.

Constituyen masas elásticas solubles en agua, estas bases constan de 70 partes de glicerina, 20 partes de gelatina y 10 partes de agua⁴.

El método de preparación es similar al que se emplea para la base glicerizada del gel de goma¹³.

El glicerol brinda a la masa cierta untuosidad. La consistencia de la masa viene dada por la, relación de concentraciones de los componentes^{11, 13, 15}.

Se debe tomar en cuenta que el glicerol en concentraciones elevadas tiene un efecto laxante¹¹.

El material de la base tiene una consistencia suave y ahulada, por lo cual son adecuadas para la administración vaginal, pero no tiene la firmeza necesaria para la administración rectal¹¹.

No se funde 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^{11, 13}.

Los supositorios de gelatina glicerina son higroscópicos de modo que deben dispensarse en recipientes herméticamente sellados¹³.

Se sabe que favorecen el desarrollo de los hongos (mohos) y bacterias, por lo que deben almacenarse en el refrigerador y además añadirles un conservador (por ejemplo 0,18% de metilparabeno y 0,02% de propilparabeno)^{11,15}.

II. Bases de Polietilenglicol.

Son masas solubles en agua de punto de fusión relativamente alto; la constituyen productos de polimerización del óxido de etileno ($\text{HOCH}_2\text{-}[\text{CH}_2\text{-O-CH}_2]\text{-CH}_2\text{OH}$) con diferentes masas moleculares. La consistencia y el intervalo de fusión de las masas pueden variar con la fracción de cada polietilenglicol, por ejemplo, polietilenglicol el 600 es líquido, el 1500 es semisólido y el 5000 es sólido^{8, 13, 24}.

Los sinónimos con los que se encuentran son:

Carbowax; Carbowax Sentry; Lipoxol; Lutrol E; macrogola; PEG
Pluriol E y Macrogol.^{8,11, 12}.

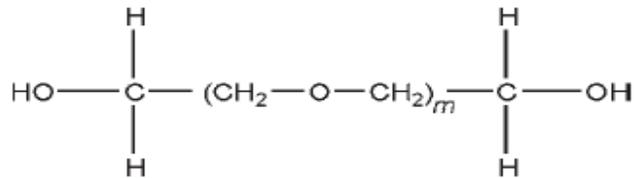


Figura 7. Fórmula estructural de óxido de etileno⁸.

Es un excipiente utilizado en la Industria Farmacéutica, en formulaciones como solvente; base para ungüentos, base para supositorios y lubricante en tabletas y cápsulas⁸.

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

En las siguientes tablas se presentan las propiedades típicas de los PEGs⁸.

Tabla 2. Propiedades típicas de los Polietilenglicoles^{8, 11, 12}.

Grado (PM promedio)	Intervalo de PM	Estado Físico	Densidad 20°C* o 60 °C**	Intervalo de fusión (°C)	Solubilidad en % Peso a 20 °C	pH de la solución al 5%
300	385-315	Líquido	1,1250*	-15 a -8	Completa	4,5 a 7,5
400	380-420	Líquido	1,1254*	4 a 8	Completa	4,5 a 7,5
600	570-630	Líquido	1,1257*	20 a 25	Completa	4,5 a 7,5
1000	950-1050	Sólido suave	1,0926**	37 a 40	80	4,5 a 7,5
1450	1300-1600	Sólido suave	1,0919**	43 a 46	72	4,5 a 7,5
3350	3000-3700	Polvo	1,0926**	54 a 58	67	4,5 a 7,5
4600	4400-4800	Polvo	1,0926**	57 a 61	65	4,5 a 7,5
8000	7000-9000	Polvo	1,0845**	60 a 63	63	4,5 a 7,5

Tabla 3. Densidad de PEGs líquidos y sólidos^{8, 11, 12}.

PEGs	Densidad a 25 °C [g/cm ³]
Líquidos	1,11 – 1,14
Sólidos	1,15 – 1,21

Tabla 4. Punto de fusión de algunos PEGs^{8, 11, 12}.

PEGs	Punto de Fusión [°C]
PEG 1000	37 – 40
PEG 1500	44 – 48
PEG 1540	40 – 48
PEG 2000	45 – 50

Solubilidad.- Todos los grados de PEGs son solubles en agua y miscibles en todas las proporciones. Los PEGs líquidos son solubles en acetona, alcoholes, benceno, glicerina y glicoles. Los PEGs sólidos son solubles en acetona, diclorometano etanol (95%) y metanol; ligeramente solubles en éter e insolubles en aceite mineral⁸.

Tabla 5. Ventajas y desventajas de los PEGs como base para supositorios^{11, 12}.

Ventajas	Desventajas
<p>Los supositorios de PEG se preparan fácilmente por fusión.</p> <p>Cuando se formulan con una mezcla apropiada de PEG, se disuelven en los líquidos corporales y liberan el principio activo, que pueden ser tanto fármacos hidrofílicos como para hidrófobos.</p> <p>Permiten una Liberación más confiable.</p> <p>No se requiere un monitoreo estricto de las temperaturas durante el almacenamiento, ya que sus puntos de fusión se controlan con facilidad, con mezclado adecuado.</p>	<p>Son irritantes para los tejidos de las cavidades corporales, de modo que son menos aceptados por los pacientes que los supositorios de base grasa.</p> <p>Son incompatibles con una amplia lista de fármacos en particular los SENSIBLES A LA OXIDACIÓN.</p> <p>Existe una interacción entre el PEG y el polietileno y el PVC, de modo que no debe utilizarse estos materiales en el acondicionamiento a menos que se emplee una envoltura mecánica.</p>

La base de supositorio empleada tiene una gran influencia en la liberación del ingrediente activo incorporado. Mientras la manteca de cacao se funde rápidamente a temperatura corporal, es inmiscible con líquidos corporales lo que impide la difusión de fármacos liposolubles en las zonas afectadas. El Polietilenglicol es una base adecuada para algunos antisépticos. En algunos casos se espera una acción sistémica, es preferible incorporar la forma del fármaco ionizada, en lugar de la forma no ionizada, para maximizar la biodisponibilidad. Aunque los fármacos no ionizados se liberan con más facilidad desde bases miscibles en agua, como la gelatina glicerinada y el Polietilenglicol, las bases mismas tienden a disolverse muy lentamente, retardando así la liberación del fármaco. Los vehículos oleosos, como la manteca de cacao, rara vez se emplean en preparaciones vaginales ya que se forma un residuo sin capacidad de absorción; así mismo, la gelatina glicerinada se trata de evitar para administración rectal, dada su lenta disolución. La manteca de cacao y sus sustitutos son mejores para aliviar irritaciones, como en las preparaciones para el tratamiento de hemorroides internas¹¹.

3.4.3.2. Promotores de la absorción del fármaco^{11, 22, 23}.

La administración rectal ofrece como ventaja los bajos niveles de enzimas con actividad de proteasa, particularmente de origen pancreático además de que se presenta un metabolismo de “primer paso” disminuido. Sin embargo la biodisponibilidad de algunos principios activos después de la administración rectal en la ausencia de promotores de la absorción es baja, por lo cual se recomienda adicionar en la formulación algún promotor de la absorción^{11, 23}.

Salicilatos.

El salicilato ha demostrado ser un promotor de la absorción rectal de antibióticos y polipéptidos hidrófilos; por medio de inhibición de la agregación de células. Cuando se emplea este adyuvante, su actividad depende de su concentración en el sitio de acción, ya que cuando la concentración del salicilato supera el 25 % en la formulación, se presenta una disminución en la tasa de liberación de principio activo. Así mismo debe considerarse la forma farmacéutica; ya que cuando se emplea un supositorio con una base lipofílica se obtiene una liberación adecuada del principio activo y por lo tanto una adecuada biodisponibilidad ya que el uso de una base lipofílica mantiene fácilmente una alta concentración del adyuvante en el segmento de compartimiento rectal en los comparación con un enema^{11, 22}.

Ácidos grasos.

Los ácidos grasos con una longitud intermedia en sus cadena, han demostrado potenciar la absorción rectal de principios activos hidrófilos, esta actividad es dependiente del coeficiente de partición, teniendo una mayor actividad aquellos con un coeficiente de partición de (Log P) de 4,2¹¹.

En el caso de los ácidos grasos de cadena larga, tal como el ácido no provoca mejoras significativas en la absorción rectal de fármacos hidrófilos (antibióticos principalmente), pero cuando se usa en la formulación con taurocolato de sodio (sal biliar) se ve incrementada significativamente la absorción²².

Agentes quelantes fuertes.

Los agentes quelantes fuertes tales como EDTA y EGTA favorecen la adsorción ya que se demostró en 1981 por el Doctor Don W. Powell en el artículo “La Función de Barrera del epitelio o Barrier function of epithelia” publicado en la Revista Americana de Fisiología Gastrointestinal y Fisiología del Hígado (American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology) que el uso de estos quelantes disminuyen la fuerza de unión de las células estrechas epiteliales, para lo cual se revisaron las rutas de penetración a través de los epitelios^{22, 38}.

Ciclodextrinas.

Las ciclodextrinas derivados cíclicos del almidón, oligosacáridos cristalinos no higroscópicos. Las formas más comunes son las formas α , β y γ ciclodextrina⁸.

Son moléculas toroides cuyo tamaño varía en función al tipo de ciclodextrina, la superficie interna de la cavidad es hidrófobo y el exterior es hidrófilo; esto es debido a la disposición de los grupos hidroxilo dentro de la molécula; esta disposición permite que la ciclodextrina albergue a la molécula huésped en la cavidad a través de la formación de un complejo de inclusión⁸.

Las ciclodextrinas se pueden usar para formar complejos de inclusión con una gran variedad de moléculas de fármacos, lo que resulta principalmente en mejoras a disolución y biodisponibilidad debido a una mayor solubilidad y mejora la estabilidad química y física⁸.

Tabla 6. Usos de la ciclodextrinas en la liberación rectal²³.

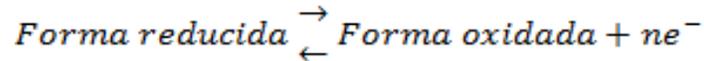
Ciclodextrina (CD).	Mejora.	Ejemplo de aplicación.
α - CD	Estabilidad.	Clorhidrato de morfina.
	Liberación / adsorción	Ceftriazona Clorhidrato de morfina.
β - CD	Estabilidad.	Acetato de etilo 4-bifenilil (antiinflamatorio)
	Liberación / adsorción	Naproxeno Acetato de etilo 4-bifenilil Fenobarbital Piroxicam
γ - CD	Liberación / adsorción	Diazepan
Hidroxipropil β – CD (HPCD)	Mejoras en la solubilidad y liberación del principio activo, en supositorios cuya base es PEG.	Hidrocortisona.

3.4.3.3. Tensoactivos.

Son varios los agentes tensoactivos no iónicos relacionados químicamente con los polietilenglicoles que se pueden emplear como vehículos de los supositorios. Algunos ejemplos de tales agentes son los ésteres de ácidos grasos polioxietilén sorbitán y estearatos de polioxietileno. Estos agentes tensoactivos se emplean solos o en combinación con otros vehículos para supositorios para obtener un amplio intervalo de temperaturas de fusión y consistencias adecuadas. Una de las mayores ventajas de estos vehículos es que se dispersan fácilmente en agua. Sin embargo, se debe tener cuidado con el empleo de agentes tensoactivos, porque pueden incrementar la velocidad de absorción del fármaco o interactuar con moléculas de este, conduciendo a una disminución en la acción terapéutica^{4, 12}.

3.4.3.4. Antioxidantes¹².

En las reacciones de oxido - reducción (conocidas también como “redox”) se lleva a cabo la transferencia de uno o más átomos de oxígeno o hidrogeno o de electrones⁷. Si esto se representa mediante una ecuación:



Donde

n: número de electrones

e⁻: electrón

De esta manera los antioxidantes son sustancias que evitan o inhiben la oxidación; se agregan a las formas farmacéuticas para proteger a los componentes susceptibles a la degradación química, vía oxidación.

Características del agente antioxidante ideal¹².

- ✓ Eficaz a una concentración baja no tóxica.
- ✓ Estable y activo en condiciones normales de uso, dentro de un amplio intervalo de pH y temperatura.
- ✓ Soluble a la concentración requerida.
- ✓ Compatible con una gran variedad de fármacos y agentes coadyuvantes
- ✓ Libre de olor y color tanto en su forma reducida como en la oxidada.
- ✓ Inocuo y que no ocasione sensibilización tanto interna como externamente a la concentración requerida.
- ✓ No reactivo, es decir, que no se adsorba o interactúe con los recipientes de empaque.

Butilhidroxitolueno (BHT)

- Sinónimos: BHT; 2,6 - bis (1,1 - dimetiletil) - 4 - metilfenol; 3,5-di - terc - butil - 4 – hidroxitolueno⁸.
- Nombre químico: 2,6-di - terc - butil - 4 – metilfenol⁸.
- Número de registro CAS: [128-37-0]⁸.
- Fórmula empírica y peso molecular: C₁₅H₂₄O 220,35 g/mol⁸.
- Categoría Funcional: antioxidante⁸.

- Aplicaciones en formulación farmacéutica: el BHT se utiliza como un antioxidante (Tabla 7) en cosméticos, alimentos y productos farmacéuticos. Se utiliza principalmente para retrasar o prevenir la oxidación de grasas y aceites; para prevenir la pérdida de la actividad de las vitaminas solubles en aceite⁸.

El BHT también se utiliza en el caucho natural o sintético para proporcionar una estabilidad de color, mejorada (0,5 - 1,0 % m/m)⁸.

El BHT tiene cierta actividad antiviral y se ha utilizado terapéuticamente para el tratamiento de herpes labial simple⁸.

- Descripción: sólido cristalino o en polvo blanco o amarillo pálido, con un olor característico leve⁸.

Tabla 7. Usos como antioxidante del BHT⁸.

Uso en:	Concentración (%)
β- caroteno	0,01
Aceites vegetales comestibles	0,01
Aceites esenciales y saborizantes	0,02-0,5
Grasas y aceites	0,02
Aceites de pescado	0,01 a 0,1
Inyección IM	0,03
Inyección IV	0,0009 hasta 0,002
Formulaciones tópicas	0,075-,1

Propiedades típicas⁸.

- Punto de ebullición: 265°C
- Punto de fusión: 70°C
- Contenido de humedad: 40,05%
- Coeficiente de reparto (octanol: agua): 4,17-5,8
- Índice de refracción: 1,4859
- Solubilidad: prácticamente insoluble en agua, glicerina, propilenglicol, totalmente soluble en acetona, benceno, etanol (95 %), éter, metanol, tolueno, aceites fijos y aceite mineral.

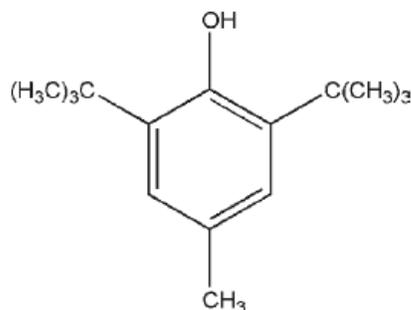


Figura 8. Estructura química del BHT (Handbook of Pharmaceutical Excipients).

*Alfa-tocoferol (Vitamina E)*⁸

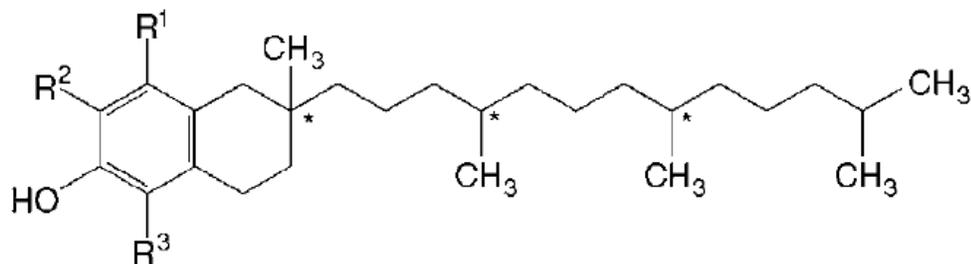
- Fórmula empírica.: $C_{29}H_{50}O_2$.
- Peso molecular: 430.72.
- Categoría funcional: antioxidante y agente terapéutico
- Aplicaciones en formulación farmacéutica: el alfa tocoferol es reconocido como fuente principalmente de la vitamina E; sin embargo el alfa tocoferol también tiene propiedades antioxidantes, pero se considera que el beta, delta y gamma tocoferoles son más eficaces como antioxidantes⁸.

El alfa-tocoferol es un compuesto altamente lipofílico, por lo es un excelente disolvente fármacos poco solubles⁸.

En productos farmacéuticos a base de aceite o grasa son normalmente utilizados en el intervalo de concentración 0,001 - 0,05 % V/V⁸.

El alfa tocoferol también se ha utilizado como un agente tenso activo no iónico en formulaciones orales e inyectables⁸.

- Descripción: líquido aceitoso y viscoso⁸.



Alfa tocoferol: $R^1 = R^2 = R^3 = \text{CH}_3$
 Beta tocoferol: $R^1 = R^3 = \text{CH}_3$; $R^2 = \text{H}$
 Delta tocoferol: $R^1 = \text{CH}_3$; $R^2 = R^3 = \text{H}$
 Alfa tocoferol: $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$; $R^3 = \text{H}$
 * Indica los centros quirales

Figura 9. Estructura química de la vitamina A (Handbook of Pharmaceutical Excipients).

- *Propiedades*⁸.

- Densidad 0,947 a 0,951 g/cm³.
- Punto de inflamación 240 °C.
- Punto de ignición 340°C.

3.4.3.5. Conservadores Antimicrobianos.

Los conservadores antimicrobianos son sustancias que se añaden a las formas farmacéuticas no estériles para protegerlas del crecimiento microbiano. En el caso de productos estériles envasados en recipientes de dosis múltiples, se agregan dichos conservadores para inhibir el crecimiento de microorganismos que podrían ser introducidos por la repetida extracción de dosis individuales^{4,12}.

Los conservadores antimicrobianos no deben utilizarse como sustitutos de buenas prácticas de fabricación o para reducir las poblaciones microbianas viables.

Parabenos

Los parabenos son eficaces en un amplio intervalo de pH y tienen un amplio espectro de actividad antimicrobiana, aunque son más eficaces contra levaduras y mohos.

Debido a la mala solubilidad de los parabenos, se utilizan las sales de los parabenos particularmente la sal de sodio. Esto puede provocar que el pH pobre de amortiguamiento en las formulaciones para ser más alcalina⁸.

La actividad antimicrobiana aumenta a medida que la longitud de cadena del resto alquilo se incrementa, pero la solubilidad acuosa disminuye.

- Propilparabeno⁸.
 - Sinónimos: éster propílico del ácido 4 - hidroxibenzoico; propil p - hidroxibenzoato⁸.
 - Nombre químico: 4 -hidroxibenzoato de propilo⁸.
 - Número de registro CAS: [94-13-3]
 - Fórmula empírica: C₁₀H₁₂O₃.
 - Peso molecular: 180,20.

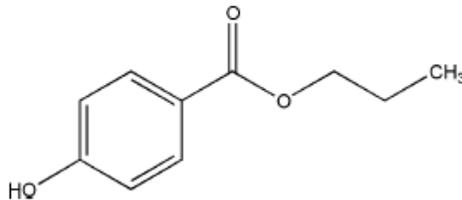


Figura 10. Estructura química del propilparabeno⁸.

- Categoría Funcional: Conservador antimicrobiano.
- Aplicaciones en formulación farmacéutica: El propilparabeno se usa ampliamente como un conservante antimicrobiano en cosméticos, productos alimenticios, y las formulaciones farmacéuticas (Tabla 8).
- Se puede utilizar solo, en combinación con otro parabeno, o con otros agentes antimicrobianos.

Tabla 8. Usos del propilparabeno en preparaciones farmacéuticas⁸.

Uso	Concentración (%)
Inyectables (IM , IV, SC)	0,005-0,2
Soluciones para inhalación	0,015
Inyección Intradérmica	0,02 a 0,26
Soluciones Nasal	0,017
Preparaciones oftálmicas	0,005 a 0,01
Soluciones y suspensiones orales	0,01 a 0,02
Preparaciones tópicas	0,01 a 0,6
Preparaciones rectales	0,02 hasta 0,01
Preparaciones vaginales	0,02-0,1

- Descripción: El propilparabeno se produce como un polvo inodoro, blanco, cristalino y sin sabor.
- Propiedades:
- Actividad antimicrobiana: el propilparabeno expone actividad antimicrobiana entre un pH de 4-8. La eficacia de conservación disminuye con el aumento del pH debido a la formación del anión fenolato. Los parabenos son más activos contra levaduras y mohos que contra las bacterias.
- Metilparabeno⁸.
 - Sinónimos: E218; éster metílico del ácido 4 - hidroxibenzoico; metil p - hidroxibenzoato de metilo.
 - Nombre químico: metil - 4 - hidroxibenzoato de metilo
 - Número de registro CAS: [99-76-3]
 - Fórmula empírica: C₈H₈O₃.
 - Peso molecular: 152.15

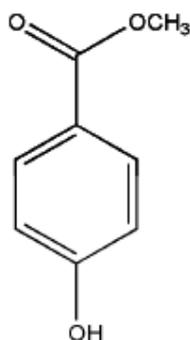


Figura 11. Estructura química del metilparabeno⁸.

- Categoría Funcional: Conservador antimicrobiano⁸.
- Aplicaciones en formulación farmacéutica: el metilparabeno se usa ampliamente como un conservante antimicrobiano en cosméticos, productos alimenticios, y las formulaciones farmacéuticas (Tabla 9). Se puede utilizar solo o en combinación con otros parabenos o con otros agentes antimicrobianos, por lo tanto una mezcla de parabenos es utilizada con frecuencia para proporcionar una conservación eficaz. La eficacia también se mejora mediante la adición de propilenglicol (2-5 %), o mediante el uso de parabenos en combinación con otros agentes antimicrobianos⁸.

Tabla 9. Usos del metilparabeno⁸.

Uso	Concentración (%)
Inyectables (IM , IV, SC)	0,065-,25
Soluciones para inhalación	0,025-0,07
Inyección Intradérmica	0,10
Soluciones Nasal	0,033
Preparaciones oftálmicas	0,015-0,2
Soluciones y suspensiones orales	0,015 a 0,2
Preparaciones tópicas	0,02-0,3
Preparaciones rectales	0,1-0,18
Preparaciones vaginales	0,1-0,18

- Descripción. El metilparabeno se produce en forma de polvo cristalino o cristales blancos incoloros. Es inodoro o casi inodora⁸.

- Actividad antimicrobiana: el propilparabeno expone actividad antimicrobiana entre un pH de 4-8. La eficacia de conservación disminuye con el aumento del pH debido a la formación del anión fenolato. Los parabenos son más activos contra levaduras y mohos que contra las bacterias⁸.

Propilenglicol⁸.

- Sinónimos: 1,2 - dihidroxipropano; 2 - hidroxipropanol; metilglicol de etileno⁸.
- Nombre químico y número de registro CAS: 1,2- propanodiol [57-55-6]⁸.
- Fórmula empírica: C₃H₈O₂.
- Peso molecular: 76.09 g/mol⁸.

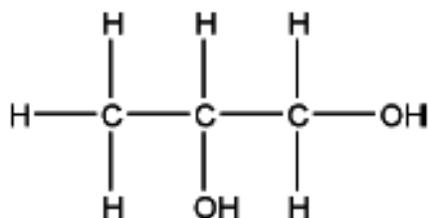


Figura 12. Estructural química del propilenglicol⁸.

- Categoría Funcional: Conservador antimicrobiano, desinfectante, humectante, plastificante; disolvente; estabilizador de vitaminas, co-disolvente miscible en agua.
- Aplicaciones en formulación farmacéutica. El propilenglicol se ha convertido en un disolvente ampliamente utilizado y conservante en una variedad de formulaciones farmacéuticas parenterales y no parenterales⁸.

En general disuelve una amplia variedad de materiales, como los corticoesteroides, fenoles, sulfamidas, barbitúricos, vitaminas (A y D), la mayoría de los alcaloides, y muchos anestésicos locales⁸.

Como un antiséptico es similar al etanol⁸.

El propilenglicol se usa comúnmente como un plastificante en formulaciones de recubrimiento de película acuosas⁸.

Tabla 10. Usos de propilenglicol⁸.

Uso	Concentración (%)
Tópicos: Humectante	15
Conservador antimicrobiano (semisólidos)	15-30
Disolvente o codisolvente en soluciones de aerosol	10-30
Soluciones orales	10-25
Parenterales	10-60
Tópicos	5-80

- Descripción. El propilenglicol es un líquido claro, incoloro, viscoso casi inodoro, de sabor dulce y ligeramente acre parecido a la glicerina⁸.
- Propiedades típicas⁸.
 - Temperatura de autoignición: 371°C
 - Punto de ebullición: 188°C
 - Densidad: 1,038 g/cm³ a 20°C
 - Punto de fusión: 59°C

3.5. Fabricación.

Los procesos de fabricación deben cumplir con los requisitos de las Buenas Prácticas de Fabricación (NOM 059 SSA1 2013).

3.5.1. Métodos de Fabricación^{11,12}.

La siguiente descripción tiene por objeto proporcionar las generalidades sobre los principales pasos a seguir durante la producción.

Los supositorios se preparan por cuatro métodos:

- a) Moldeo.
- b) Fusión.
- c) Compresión.
- d) Encapsulación de una masa semisólida en cápsulas de gelatina blanda.

El método empleado con mayor frecuencia tanto en pequeña escala y a escala industrial, es el de fusión¹¹.

a) Moldeo¹¹.

Esta metodología requiere que el formulador cuente con experiencia, ya que sin emplear calor se fabrican los supositorios, que en su mayoría emplean como base manteca de cacao. El moldeo involucra tamizado de la manteca de cacao, la adición del fármaco, mezclado (mortero y pistilo), vaciado de la mezcla en cilindros, cortado y acondicionado.

En la Tabla 11 se destacan las principales ventajas y desventajas del método de fabricación por moldeo.

Tabla 11. Ventajas y desventajas del método de fabricación por moldeo¹¹.

Ventajas	Desventajas
No requiere equipo especial.	Requiere experiencia y buena técnica
La manteca de cacao se encuentra disponible (en barras, tubos comprimibles, ralladura)	Aun bien preparado no se tiene la apariencia de los elaborados por fusión.
Su preparación no requiere cálculos especiales	

b) Fusión¹¹.

El proceso de fabricación considera la siguientes etapas: (a) la fusión de base, (b) la incorporación del principio activo y otros excipientes requeridos, (c) el vaciado de la masa fundida en moldes, (d) el enfriamiento y solidificación de los supositorios, y (e) el retiro de los supositorios formados del molde.

La manteca de cacao, los sustitutos de la manteca de cacao, la gelatina glicerinada, polietilenglicol y la mayoría de las bases son adecuados para la preparación por fusión.

Las ventajas de método de fusión se presentan en la Tabla 12 así como sus principales desventajas.

Tabla 12. Ventajas y desventajas del método de fabricación por fusión¹¹.

Ventajas	Desventajas
Apariencia elegante	Se requieren moldes especiales
No necesita operaciones manuales	Cuidado con fármacos termosensibles
Mayor uniformidad de dosis	Cálculos de densidad y calibración de molde
Menor riesgo de contaminación	Mayor consumo de energía
	Se requiere de equipo de especializado
	Proceso de enfriamiento limitante en la calidad del producto obtenido

Moldes de supositorios¹¹.

Con los moldes comercialmente disponibles permiten producir un solo supositorio o un gran número de supositorios de diversas formas y tamaños. Los moldes de plástico individuales pueden ser obtenidos para formar un solo supositorio.



Figura 13. Molde para supositorio, con este molde es posible producir 50 supositorios en forma de torpedo en un solo moldeo¹¹.

Con otros moldes, como los que más comúnmente se pueden encontrar en el área de desarrollo farmacéutico, es posible producir 6, 12, o más supositorios en una sola operación (Figura 14)^{11, 14}.

Los moldes en uso común hoy en día están hechos de acero inoxidable, aluminio o de latón; los moldes, están separados en secciones, generalmente longitudinalmente, se abren para la limpieza antes de y después de la preparación de un lote de supositorios, para ser cerrados cuando se vierte la masa fundida, y abierto para sacar los supositorios^{11, 14}.



Figura 14. Molde para supositorios de desarrollo farmacéutico¹¹.



Figura 15. Producción automatizada a gran escala de supositorios preparados y envasados en tiras³⁹.

Se debe tener cuidado en la limpieza de los moldes, ya que cualquier lesión en la superficie del molde ocasionará imperfecciones en los supositorios.

Lubricación del molde.

Dependiendo de la formulación, el molde de supositorios puede requerir lubricación antes de que se vierta la masa fundida, para facilitar el desmolde de los supositorios. La lubricación es raramente necesaria cuando la base es la manteca de cacao o polietilenglicol, ya que estos materiales se contraen lo suficientemente en el enfriamiento por lo que al separar de las superficies interiores generando una fácil extracción. La lubricación es por lo general necesaria cuando se usa como base gelatina glicerizada, en dicho caso se lubrica con aplicando sobre la superficie del molde una capa delgada de aceite mineral^{11, 14}.

Calibración del molde.

Cada molde individual puede contener un volumen específico de material en cada una de sus aberturas^{11, 14}.

Debido a la diferencia en las densidades de los materiales, si la base es manteca de cacao, el peso de los supositorios será diferente al peso de supositorios preparados en el mismo molde con una de base de polietilenglicol. Del mismo modo, cualquier adición del o los principios activos altera la densidad de la base y el peso del supositorio resultante difiere de la de los preparados con la base únicamente^{11, 14}.

Se debe calibrar cada molde de supositorio para la base habitual (generalmente un sustituto de manteca de cacao y una base de polietilenglicol) con el fin de preparar supositorios en donde cada uno tiene la cantidad adecuada de principio activo^{11, 14}.

c) Compresión.

Se pueden preparar supositorios forzando la masa mezclada de la base y del o los principios activos en moldes especiales^{11, 14}.

En el método por compresión, la base, el principio activo y los demás excipientes de la formulación se mezclan hasta producir una mezcla homogénea, la fricción del proceso de ablandamiento de la base origina una consistencia pastosa. En la etapa de desarrollo farmacéutico se puede utilizar un mortero, el cual se calienta con agua caliente (después secarlo) se facilita enormemente el ablandamiento de la base, permitiendo obtener una mezcla homogénea. En gran escala, se utilizan mezcladores amasadores mecánicos y un calentamiento del recipiente donde se realiza la mezcla^{11, 14}.

El método de compresión es especialmente adecuado para la fabricación de supositorios que contienen un fármaco termolábil o una gran cantidad de sustancias que son insolubles en la base.

En contraste con el método de fusión el método de compresión permite que no exista, riesgo de material insoluble durante la fabricación.

En la preparación de supositorios por el método de compresión, después de obtener la mezcla homogénea está se coloca en un cilindro (el cilindro está cerrado), la presión es aplicada a partir de un extremo, mecánicamente o girando una rueda; con lo que la mezcla es forzada a salir por otro extremo en el molde o matriz, expulsándose el supositorio; la placa se devuelve y el proceso se repite hasta que toda la masa se ha utilizado^{11, 14}.

Existen varios tamaños y formas de las matrices disponibles.

Es posible preparar supositorios de circunferencia uniforme por extrusión a través de una placa perforada y por el corte de la masa extruida a la longitud deseada. Esta metodología es adecuada para las bases que pueden formar supositorios por presión. Es especialmente adecuada para componentes termosensibles^{11, 14}.

En la compresión pueden emplearse bases como la mezcla de 6% de 1, 2, 6-hexanotriol con PEG 1450 y 12% de Oxido de PE4000¹¹.

La desventaja de la compresión es que se requiere una maquina especial y hay una cierta limitación en cuanto a las formas de supositorios que se pueden hacer.

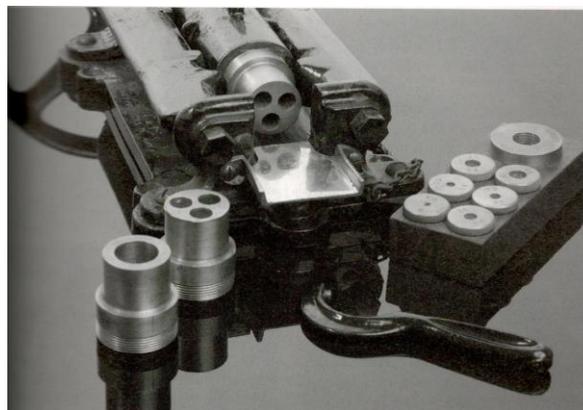


Figura 16. Molde usado para la fabricación de supositorios por compresión¹¹.

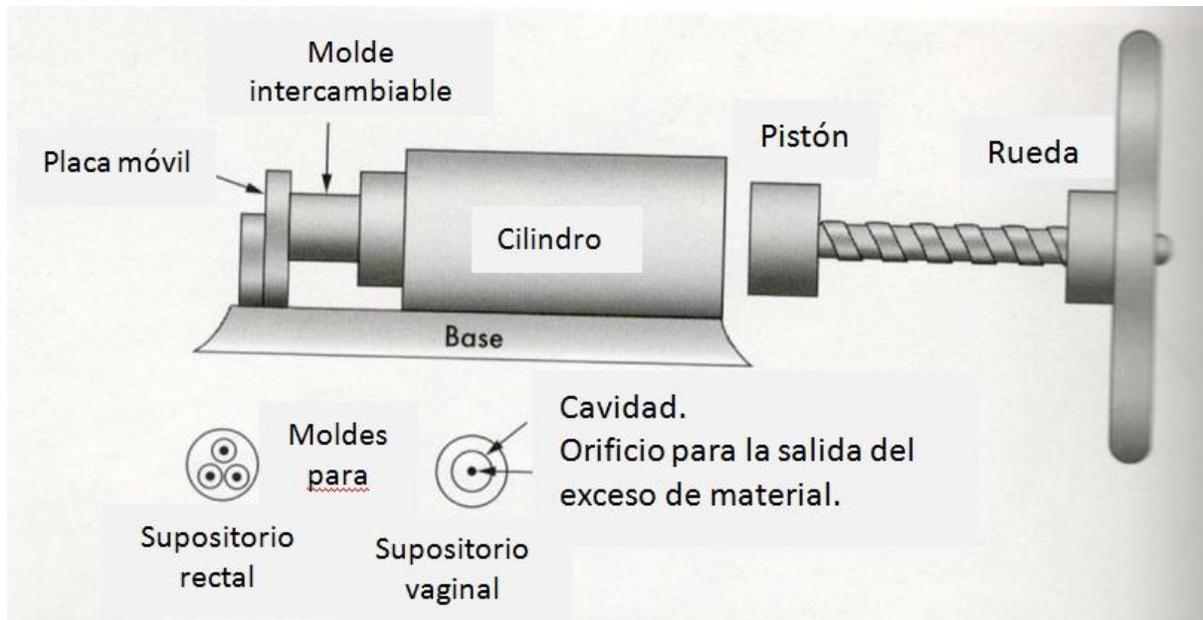


Figura 17. Diagrama de un molde de compresión¹¹.

3.5.2. Factor de Desplazamiento^{11, 14}.

El factor de desplazamiento se refiere a los gramos de excipiente que son desplazados por un gramo de principio activo.

Depende de la densidad:

- a) Si el fármaco tiene la misma densidad de base, desplazará un peso equivalente.
- b) Si la densidad del fármaco es mayor que la densidad de la base, desplazara un peso proporcionalmente menor que la base.

El factor de desplazamiento es diferente para cada fármaco y usualmente los valores se encuentran reportados en la bibliografía, pero de no ser así es necesario calcularlo de manera experimental.

3.5.2.1. Ecuación.

Para obtener el factor de desplazamiento del fármaco en la base utilizada. Se hace uso de la siguiente ecuación:

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

Donde:

f = factor de desplazamiento del principio activo en la base utilizada.

p = gramos de principio activo necesarios para n supositorios

y = peso en gramos n supositorios con principio activo

x = peso en gramos n supositorios solo base.

3.5.2.2. Determinación práctica del Factor de Desplazamiento.

1. Elaborar supositorios de la base a utilizar. Anotar peso promedio (x)
2. Fundir una cantidad suficiente de la base para llenar los orificios y añadir una cantidad conocida de principio activo (p), verter en los moldes y completar con la base pura. Los supositorios elaborados así contienen una cantidad conocida del principio activo y se anota el peso promedio (y).

3.5.2.3. Determinación de la cantidad de base necesaria para hacer los supositorios.

Una vez que se conoce el factor de desplazamiento del fármaco en la base a utilizar se puede establecer la cantidad de base necesaria para extrapolarlo al lote por fabricar, aplicando la siguiente ecuación:

$$M = F - \Sigma(fS)$$

Donde:

M = masa en gramos de la base a utilizar por supositorio.

F = capacidad en gramos del molde.

f = factor de desplazamiento.

S = cantidad de P.A. en gramos.

3.5.3. Fabricación a nivel industrial^{11,39}.

La selección de los equipos de fabricación a los usados en la producción de supositorios puede hacerse de acuerdo a los siguientes criterios:

1. Tamaño del lote a fabricar.
2. Velocidad de producción requerida.
3. Tipo de proceso de fabricación usado: semiautomático o automático.

Generalmente los supositorios se fabrican por el método de fusión o compresión, ya que comercialmente existen equipos que permiten la automatización de estos métodos de fabricación, permitiendo obtener un gran número de supositorios por hora; lo cual es muy importante debido a que la automatización en la fabricación de supositorios permite reducir costos asociados al operador y además permite obtener supositorios con una mejor apariencia y más uniformes.

En general, el proceso de fabricación implica la preparación de las materias primas (principio activo, base y demás excipientes), la fundición de la base, el mezclado; la formación de los supositorios así como su envasado y etiquetado.

Método de fusión.

El equipo automatizado para la preparación de supositorios proporciona un método eficiente para la fabricación de grandes cantidades en un tiempo relativamente corto. Este equipo permite la fabricación continua de un único proceso, a partir de dos componentes principales: el material empaque primario y el producto farmacéutico a granel.

El proceso automatizado consiste principalmente en cinco etapas distintas: formación, dosificación, refrigeración, sellado y acabado.

En general el proceso comprende la molienda, pesado de los excipientes en la formulación y la fusión de la base.

La molienda del principio activo y los demás excipientes funcionales se realiza mecánicamente y la maquinaria de esta operación unitaria dependerá de la cantidad de principio activo y excipientes requerida.

a) Fusión.

Durante esta etapa del proceso la base se coloca en el tanque de producción (contenedor de acero inoxidable que cuenta con regulador de temperatura y agitador), en este tanque se funde la base.

b) Mezclado.

En esta etapa del proceso se realiza el mezclado de la base fundida con el conservador antimicrobiano, antioxidante y fármaco, con la finalidad de obtener una mezcla homogénea.

c) Llenado del supositorio en el material de empaque primario.

La mezcla fundida pasa a través de un canal en donde los moldes se mantienen en constante movimiento gracias a un carrusel de dosificado, que dosifican la cantidad exacta de la mezcla fundida en cavidades hechas de aluminio o de plástico termoformado.

d) Enfriamiento del supositorio.

Una vez llenado el molde pasan por un túnel de enfriamiento.

e) Sellado.

Cuando la etapa de enfriamiento concluye los supositorios pasan a una sección en la cual se sella el extremo sobrante del PVC/PE, con ayuda de una placa caliente y se corta el exceso.

Controles de proceso necesarios.

- Control de la temperatura durante la fusión de la base y durante el mezclado.
- Velocidad de agitación.
- La homogeneidad de la mezcla.
- Control de temperatura durante el la etapa de enfriamiento.

Línea de producción de supositorios SARONG SL6³⁹.

La línea de producción SARONG SL6 es una línea modular para la producción de supositorios en cavidades termoplásticas. Está constituida por cuatro unidades modulares independientes:

- La unidad **PA 2000**, se encarga del termoformado de las cavidades para lo cual desliza dos carretes de película de plástico y los termo-moldea generando las cavidades requeridas, de forma que al final se obtiene una tira continua.
- La unidad **SG 6 R** se lleva a cabo la preparación y dosificación de la mezcla en cavidades formadas en la tira.

La unidad consiste en un tanque de acero inoxidable de 30 L de capacidad, además cuenta con agitador con velocidad ajustable, tolva con calentamiento de inmersión y baño de agua, controles de temperatura y su rango de dosificado es de 0,5 mL a 3,7 mL.

- En la unidad **SG 6 F** es donde solidifica la mezcla dosificada en las cavidades.
- En la unidad **SG 6 S** se lleva a cabo la etapa final, ya que es donde se realiza el temosellado final.

DATOS TÉCNICOS DE LA LINEA SL 6

- Producción: hasta unos 12.000 supositorios por hora
- Voltaje de entrada: 230/400 V, 50 Hz, 3 fases + neutro
- Circuito de control: 24 V AC
- Potencia nominal total: 12,6 KW
- El consumo de agua de enfriamiento: 5 litros / min
- Consumo de aire comprimido: 90 NL / min, a 6 bar
- Peso total: 1,680 Kg.



Figura 18. Línea de producción de supositorios SARONG SL6, empleada para la fabricación automatizada de supositorios con las unidades individuales³⁹.

Método de compresión.

La fabricación automatizada de supositorios, por el método de compresión se basa en lo siguiente; en primer lugar, la base se pulveriza y se mezcla con el o los principios activos y otros excipientes necesarios; debe asegurarse que se obtenga una mezcla uniforme, la cual se traslada a la zona de compresión. La habitación y / o el equipo pueden mantenerse a una Temperatura fría. La mezcla se coloca en el equipo de compresión de supositorio y el proceso comienza, con la mezcla forzada a través de un orificio en moldes. Después de la compresión, el supositorio es forzado a salir y, a veces recortado, luego se trasladó para el empaque y el etiquetado¹¹.

3.5.4. Problemas relacionados con la fabricación^{11, 17}.

Problema.	Causa.	Solución.
Sedimentación o aglomeración de polvos.	Velocidad y tiempo de agitación.	Aumento en la velocidad y tiempo de agitación.
Aumento de viscosidad.	Polvos micronizados	Control en el tamaño de partícula del API.
Sedimentación del principio activo.	Tamaño de partícula del fármaco.	Disminuir el tamaño de partícula, por medio de molienda.
	Temperatura elevada.	Disminuir temperatura.
Fractura de los supositorios.	Condiciones de refrigeración.	Optimización de las condiciones de refrigeración (considerar tiempo y temperatura).
	Exceso en el tiempo de refrigeración.	Disminuir el tiempo/ aumentar la temperatura.
Florecimiento de las grasas.	Polimorfismo.	Fenómeno natural.
Color.	Degradación por fenómenos termoquímicos o fotoquímicos.	Proteger de la luz.

Disminución de la viscosidad.	Velocidad de agitación.	Disminución de la velocidad de agitación.
Variación en el peso.	Ajustes del dispositivo de dosificación.	Optimizar el dispositivo de dosificación.

3.6. Acondicionamiento^{2, 11, 15}.

El empaque debe ser adecuado para proteger a los supositorios de la luz, temperatura excesiva, la humedad y los daños debidos a la manipulación y el transporte. Es necesario asegurarse de que los supositorios pueden ser liberados a partir del material de envasado fácilmente y sin daño.

Envases.

Para comercialización de los supositorios es necesario utilizar distintos tipos de envases, entre los que se encuentran el envase primario y el envase secundario.

Los supositorios deben ser suministrados en un recipiente herméticamente cerrado. El material del recipiente no debe afectar a la calidad de la preparación. Regularmente los supositorios se envasan en cajas compartimentadas que los mantienen verticales. Pese a que muchos supositorios comerciales están envueltos individualmente en hoja de aluminio o PVC-polietileno, el envase en tiras es muy común.

En la actualidad los supositorios elaborados por fusión se vierten directamente en el envase primario. Dos materiales se utilizan comúnmente en el proceso de envasado automatizado para crear el envase primario de los supositorios son el laminado de PVC / PE y un material laminado de aluminio / PE. En esta operación la masa del supositorio se vierte en una serie de moldes de aluminio o de PVC, una vez solidificados los supositorios, se recortan los excesos y las unidades se sellan y se recortan dependiendo el número de supositorios que se pongan en el envase secundario.

Tipos de envases.

A) Plástico: En el concepto general de plástico se incluye una gran variedad de materiales cuya composición es muy diversa, originando que sus características físicas y propiedades sean diferentes, lo que obliga a realizar una selección muy cuidadosa y una evaluación particular para cada caso.

Tantos los envases primarios de plástico, como los accesorios que son empleados para preparados farmacéuticos, están compuestos, entre otros materiales, por polímeros y aditivos utilizados como plastificantes, antiestáticos, estabilizadores, antioxidantes, desmoldantes, etc.

I. Policloruro de vinilo (PVC). El PVC es el producto de la polimerización del monómero de cloruro de vinilo a policloruro de vinilo. La resina que resulta de esta polimerización es la más versátil de la familia de los plásticos; pues además de ser termoplástica, a partir de ella se pueden obtener productos rígidos y flexibles²⁸. En la industria farmacéutica es usada se utiliza el PVC flexible generalmente para la fabricación de envases tipo blíster.

II. Polietileno (PE). El polietileno es una resina termoplástica, semicristalina, perteneciente a la familia de las poliolefinas, mismas que provienen de los hidrocarburos simples. Es el plástico más común. La producción anual es de aproximadamente 80 millones de toneladas métricas a nivel mundial. Su uso principal es el de embalajes (bolsas de plástico, láminas, películas de plástico, geomembranas y contenedores incluyendo botellas, etc.)³¹.

III. El PVC/PE es un material que tiene capa de PVC laminado sobre la capa de PE, esto proporciona la forma de supositorio, permite la impresión de la información de productos y protege al producto contra la humedad y la luz. La capa de PE permite la formación del material laminado; también proporciona la superficie de contacto con el producto

Este material puede ser fácilmente adaptarse en una amplia variedad de formas¹¹.

IV. PET (polietileno tereftalato) es un polímero plástico que se obtiene mediante un proceso de polimerización de ácido tereftálico y monoetilenglicol. Es un polímero lineal, con un alto grado de cristalinidad y termoplástico en su comportamiento, lo cual lo hace apto para ser transformado mediante

procesos de extrusión, inyección, inyección-soplado y termoformado. Presenta como características más relevantes: cristalinidad y transparencia, aunque admite cargas de colorantes, buen comportamiento frente a esfuerzos permanentes, alta resistencia al desgaste, muy buen coeficiente de deslizamiento, resistencia química, muy buena barrera al CO₂, barrera aceptable a O₂ y humedad, compatible con otros materiales barrera que mejoran en su conjunto la calidad barrera de los envases y por lo tanto permiten su uso en mercados específicos. totalmente reciclable

Es usado en la producción de una gran diversidad de envases, especialmente en la producción de botellas y láminas²⁹.

B) Aluminio. Líder a nivel mundial para acondicionamiento primario en industria farmacéutica.

Para que pueda utilizarse en el envasado farmacéutico, el aluminio virgen primero debe pasar por una serie de procesos en los que se le aplican lacas termosellables (habitualmente la laca utilizada es la llamada laca dual o "laca universal", apta para PVC y PVDC; la carga de laca aplicada es correcta en valores de 6 a 8 g/m² y debe sellar correctamente a temperaturas, tiempos y presiones operativas de blistead) y barnices especiales avalados para este uso, esto es muy importante porque se trata de un envase primario

Las ventajas del aluminio laminado son: alta eficiencia como barrera contra la transmisión de vapores, gases, luz, compuestos volátiles, durabilidad, resistencia a la temperatura, apto para ser termosellado, compatibilidad con alimentos y medicamentos, material liviano, de fácil laminación, resistente a la corrosión y químicamente resistente a sustancias en el rango de pH 4 a 9³⁰.

El material de aluminio / PE tiene una capa de aluminio laminada a la capa de PE. La capa de aluminio proporciona la formación del empaque, lo que permite la impresión de la información de producto así como la protección del producto contra la humedad y la luz.

El aluminio / PE es preferido sobre otros, ya que proporciona una mejor protección contra la luz y la humedad que el material de PVC / PE.

Etiquetado.

Los medicamentos para su uso y comercialización, serán identificados por sus denominaciones genérica y distintiva. La identificación genérica será obligatoria.

En la denominación distintiva no podrá incluirse clara o veladamente la composición del medicamento o su acción terapéutica, Tampoco indicaciones en relación con enfermedades, síndromes, síntomas ni aquellas que recuerden datos anatómicos o fenómenos fisiológicos, excepto en vacunas y productos biológicos¹.(Ley General de Salud, Artículo 225, 2013)

Cada preparación farmacéutica debe cumplir con los requisitos de etiquetado establecidos en La Norma Oficial Mexicana 072 - SSA1 - 2012.

La etiqueta debe incluir¹:

1. Nombre del producto farmacéutico;
2. Nombre (s) del ingrediente activo (s), las denominaciones comunes internacionales (DCI) se debe utilizar siempre que sea posible.
3. Cantidad del ingrediente activo (s) en cada supositorio y el número de supositorios en el recipiente.
4. Número de lote (lote) asignado por el fabricante.
5. Fecha de caducidad y, si procede, la fecha de fabricación.
6. Condiciones especiales de conservación y manejo de las precauciones que sean necesarias.
7. Instrucciones de uso, advertencias y precauciones que sean necesarias;
8. Nombre y dirección del fabricante o del responsable de la comercialización del producto en el mercado.

En el caso de los medicamentos biotecnológicos (toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga un efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica, que se identifique como tal por su actividad farmacológica y propiedades físicas, químicas y biológicas) deberán incluir en sus etiquetas el fabricante del biofármaco y su origen, el lugar de envasado y en su caso el importador, debiendo asignarse la misma denominación común internacional que el medicamento de referencia

correspondiente sin que esto implique una separación en las claves de Cuadro Básico. (Artículo 222-Bis de la Ley General de Salud)

3.7. Almacenamiento^{11,15,16}.

Los supositorios deben mantener su forma a lo largo de su vida útil cuando se almacenan a la temperatura indicada en la etiqueta.

3.8. Caracterización de los Supositorios.

I. Apariencia.

La superficie debe ser regular y homogénea, lisa y sin fisuras. No debe presentar cristalización del fármaco en la superficie. Las anomalías de la superficie y fisuras se advierten horas después del enfriamiento. Los supositorios se pueden observar como una unidad intacta y/o dividida longitudinalmente¹¹.

II. Peso Promedio^{11, 24}.

Aunque la maquina dosifica siempre el mismo volumen en cada cavidad y que cada cavidad de los moldes tiene un mismo volumen específico, el peso de los supositorios puede variar por sedimentación o incluso por aire. Se acepta que haya diferencias de hasta cuatro a cinco por ciento. Sin embargo, se establece que la desviación en el peso medio de un mínimo de diez supositorios deberá estar comprendida en los siguientes valores:

- Supositorios de hasta 1.5 g del peso +/-10 %.
- Supositorios de 1.5 g a 2.5 g de peso +/-7.5 %
- Supositorios de más de 2.5 g de peso +/-5%

III. Dimensiones.

Dependiendo del uso y características específicas, determinadas por el fabricante.

IV. Hermeticidad (MGA 0486)³.

Esta prueba está diseñada para la verificación del cierre o sellado de los productos que contienen distintas formas farmacéuticas.

MÉTODO IV. Prueba de sellado para productos farmacéuticos sólidos higroscópicos en envases polilaminados.

Sumergir completamente las muestras de producto terminado correspondientes a por lo menos 50 unidades/dosis en solución de azul de metileno al 0,01 por ciento (m/V) u otro colorante idóneo, contenido en un desecador vacío). Colocar la placa de porcelana, tapar el desecador y aplicar vacío a una velocidad aproximada de 1,3 kPa (10 mm mercurio) por segundo y hasta una diferencial de presión de 40 kPa (300 mm de mercurio). Después de obtenido el vacío indicado, mantener durante 1 min, dejar entrar lentamente al aire a la cámara hasta igualar la presión atmosférica, esperar 1 min, sacar las muestras, enjuagar con agua secar y revisar individualmente cada unidad/dosis. La prueba se cumple si ninguna de las unidades/dosis resulta con penetraciones del colorante en la burbuja o bolsa contenedora del producto. En caso de que una unidad/dosis falle, realizar un segundo muestreo de 150 unidades más. El resultado de fallas acumulado deberá ser igual o menor al 0,5 por ciento.

- | | |
|---------------------------------|----------------------------------|
| A. Vacuómetro. | E. Nivel de agua coloreada. |
| B. Válvula. | F. Placa de porcelana perforada. |
| C. Conexión a la bomba de vacío | G. Unidades/dosis en prueba. |
| D. Silicón de alto vacío. | |

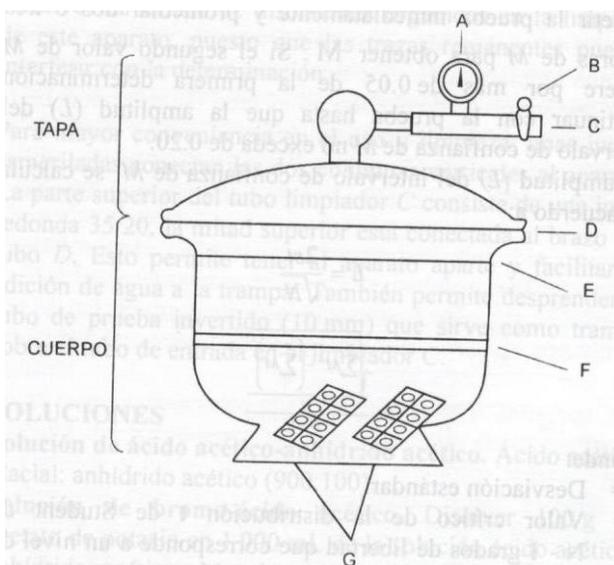


Figura 19. Aparato empleado para la determinar la hermeticidad³.

V. Tiempo de desintegración

Desintegración de supositorios (MGA 0271)³.

Este método se basa en el tiempo requerido por los supositorios para reblandecerse o desintegrarse en un medio líquido, en un tiempo determinado y bajo condiciones de operación preestablecidas. Esta prueba, se aplica a supositorios, cápsulas rectales, cápsulas vaginales y tabletas vaginales, con excepción de aquellos de liberación controlada o para acción local.

La desintegración completa se define como en la que solo quedan sobre la malla del aparato, fragmentos insolubles de la forma farmacéutica sólida.

APARATO.

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

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

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

PROCEDIMIENTO.

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

INTERPRETACIÓN.

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

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

Para supositorios con excipiente hidrosoluble, la solución o disgregación debe producirse a una temperatura de 37°C en no más de 40 minutos. Para la determinación se puede emplear la misma técnica y el mismo aparato descrito para determinar fusión, aunque puede usarse así mismo el método y aparato de la FEUM para la desintegración de comprimidos



Figura 20. Aparato para la prueba de desintegración marca TESTER, PTS 3E⁴⁵.

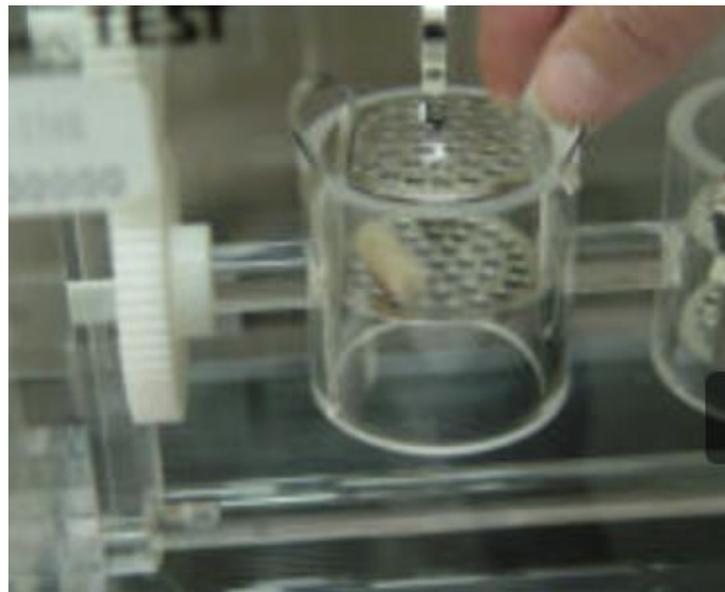
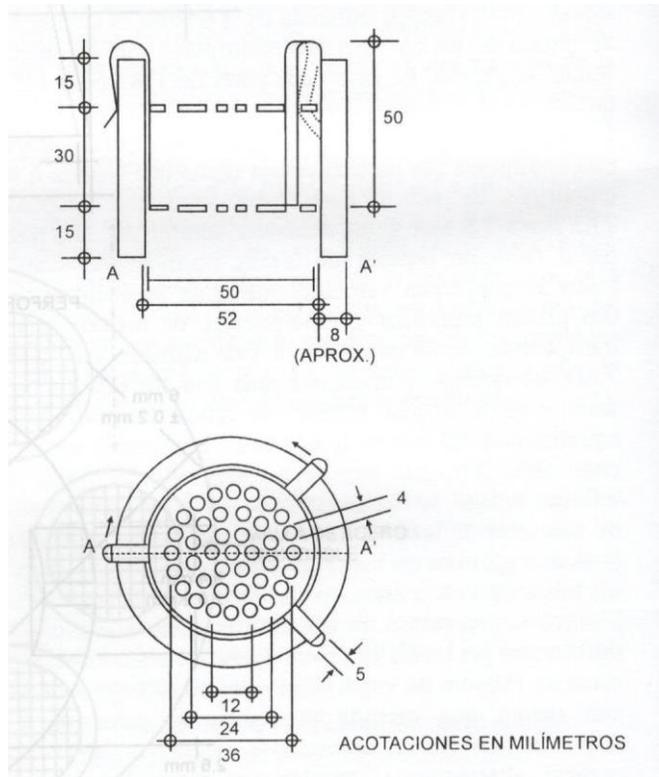


Figura 21. Celda para la desintegración de supositorios^{3, 45}.

VI. Temperatura de fusión.

Para supositorios con excipiente liposoluble, la temperatura de fusión no deberá ser mayor de 37°C con un intervalo de fusión bien definido³.

Existen varias técnicas para determinar el la temperatura de fusión, los cuales incluyen el tubo de capilar abierto y el tubo U¹¹.

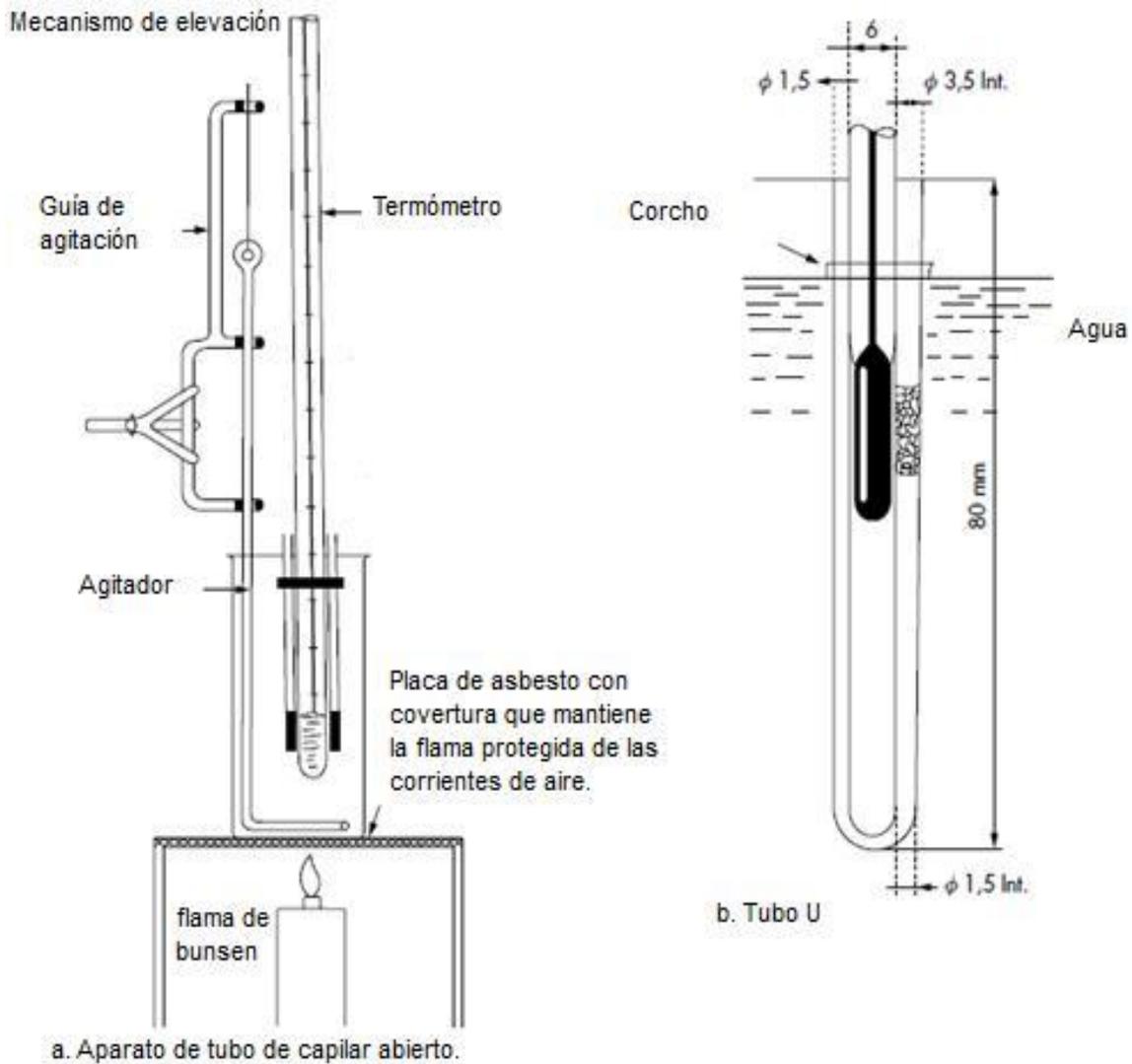


Figura 22. Aparatos usados para la determinación del punto de fusión¹¹.

VII. Prueba de Licuefacción de supositorios (MGA 0531)³.

Se basa en la medición del tiempo en el que un supositorio rectal se funde, empleando un aparato que simule las condiciones *in vivo*.

APARATO

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 condiciones para agua.
- b) Un tubo de celofán para diálisis de 34 mm a 35 mm de largo y cuyo diámetro al inflarse, arroja una medida 2,85 cm, 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 el agua, conectada al cilindro de vidrio por dos mangueras de hule.
- d) Un termómetro con rango de escala de 32°C a 45°C y dividido en décimas de grado.
- e) Un cronometro.
- f) Un soporte.



Figura 23. Aparato para medir el tiempo de licuefacción de supositorios rectales.

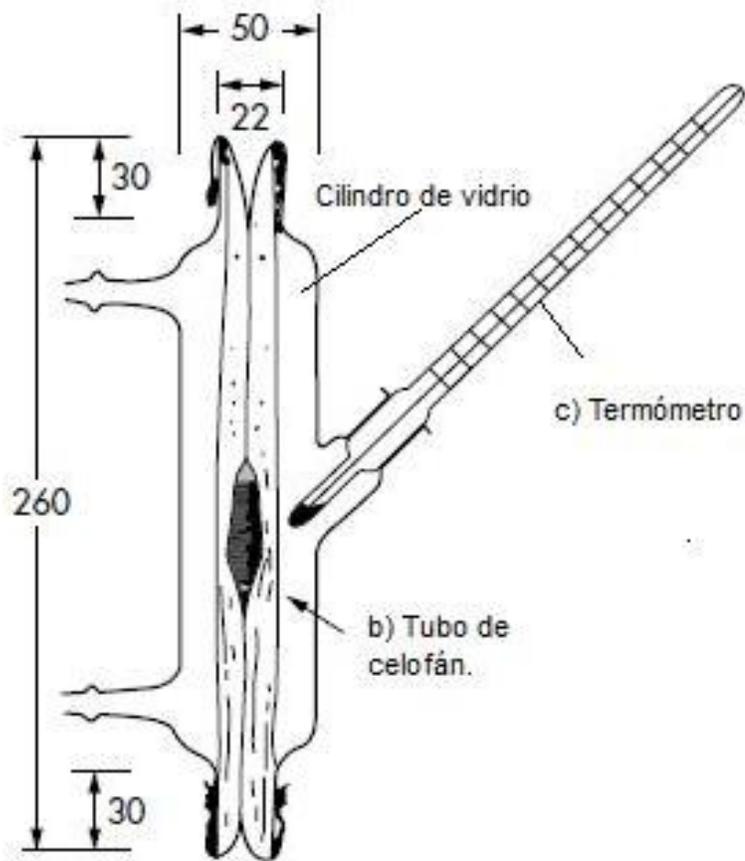


Figura 24. Esquema del aparato para medir el tiempo de licuefacción de supositorios rectales^{3,11}.

PROCEDIMIENTO.

Una vez montado el aparato sobre un soporte que permita su ascenso y descenso, hacer circular agua, a 37°C a través de las 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 alcance una temperatura estable de 37°C, introducir el supositorio muestra y bajar el aparato 30 cm; iniciar con el cronómetro la medición del tiempo de licuefacción, deteniéndolo, en el momento en que el supositorio esté completamente fundido en el tubo.

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 2 o 3 minutos, para que la parte superior del tubo de celofán se abra a nivel del supositorio, y se facilite la dispersión del material ya fundido.

Otro recurso, es introducir un espiral de metal con un diámetro de 5 mm aproximadamente y colocar a una distancia de 3 mm a 5 mm cerca del supositorio, provocando la dispersión, hasta arriba y hacia abajo, del material fundido.

Una vez concluida la determinación, subir el aparato hasta que el tubo de celofán se abra, lavar las paredes del tubo con agua conteniendo detergente y posteriormente con agua destilada, dejar escurrir unos minutos y repetir las pruebas con dos supositorios más.

VIII. Contenido de fármaco.

Es muy importante realizar la cuantificación del principio activo y los productos de degradación en el supositorio, ya que permite saber si el producto carece de estabilidad química.

La técnica de cuantificación del principio dependerá del principio activo, pero las más empleadas actualmente son el HPLC (de las siglas en inglés, cromatografía de líquidos de alta eficiencia) y calorimetría diferencial de barrido.

IX. Limites microbianos (MGA 0571)³.

Estas pruebas tienen como objetivo evaluar la calidad microbiológica de productos farmacéuticos, mediante el recuento de organismos mesofilos aerobios, hongos filamentosos y levaduras.

No más de 100 UFC/g de organismos mesofilos, no más de 10 UFC/ g de hongos filamentosos y levaduras. Ausencia total de microorganismos patógenos.

X. Uniformidad de masa²⁴.

No más de dos de las masas individuales debe desviarse de la masa media en más de un 5%, y ninguno en más de un 10%.

XI. Uniformidad de contenido³.

Analizar 10 unidades individualmente como se indique para la prueba de valoración.

A) Si el promedio de los límites especificados en la prueba de valoración del principio activo no es mayor que 100 por ciento:

A menos que se indique otra cosa, los requisitos para la uniformidad de dosis se cumplen si la cantidad de principio activo en cada una de las 10 unidades de dosis, determinada por el *Método de Uniformidad de contenido*, se encuentra dentro del intervalo de 85,0 por ciento a 115,0 por ciento de la cantidad declarada en el marbete, y si la desviación estándar relativa no es mayor que 6,0 por ciento.

Si la unidad de dosis se encuentra fuera del intervalo de 85,0 por ciento a 115,0 por ciento y ninguna fuera del intervalo de 75,0 por ciento a 125,0 por ciento de la cantidad declarada en el marbete, o si la desviación estándar relativa es mayor que 6,0 por ciento, o si ambas condiciones se presentan, probar 20 unidades de dosis adicionales. Los requisitos se cumplen si no más de una de las 30 unidades de dosis se encuentra fuera del rango de 85,0 por ciento a 115,0 por ciento y ninguna fuera del intervalo de 75,0 por ciento a 125,0 por ciento de la cantidad declarada en el marbete, y si la desviación estándar relativa de las 30 unidades de dosis no es mayor que 7,8 por ciento.

B) Si el promedio de los límites especificados en la valoración del principio activo es mayor que 100 por ciento, aplicar las siguientes interpretaciones:

1. Si el contenido promedio del principio activo en las unidades de dosis aprobadas es del 100 por ciento o menor aplicar la interpretación del inciso A).

2. Si el contenido promedio del principio activo en las unidades de dosis probadas no es menor que los límites establecidos en la valoración del principio activo, aplicar la interpretación del inciso A), excepto que los porcentajes no se calculan con respecto a la cantidad declarada en el marbete, sino que se calculan con respecto al valor obtenido al multiplicar la cantidad declarada en el marbete por el promedio de los límites establecidos en la valoración del principio activo en la monografía individual del producto y dividida entre 100.
3. Si el contenido promedio del principio activo de las unidades de dosis probadas se encuentran entre 100 por ciento y el promedio de los límites establecidos en la valoración del principio activo, aplicar las interpretaciones del inciso A), excepto que los porcentajes no se calculan con respecto al valor obtenido al multiplicar la cantidad declarada en el marbete por el contenido promedio del principio activo de las unidades de dosis probadas, expresada como el porcentaje de cantidad declarada en el marbete, dividido entre 100.

XII. Resistencia a la ruptura.

Los supositorios se clasifican como frágiles o elásticos mediante la evaluación de la fuerza mecánica requerida para romperlos. En esta prueba se mide la masa (en kilogramos) que un supositorio puede soportar sin llegar a romperse. Un buen resultado es, al menos de 1,8 a 2,0 kilogramos de presión. Un ejemplo de montaje del equipo usado se muestra en la Figura 25, en donde el supositorio se coloca en una posición vertical y se colocan pesos sobre en ella hasta que el supositorio se rompe¹¹.

El propósito de esta prueba es verificar que los supositorios son aptos para ser transportados en condiciones normales y ser administrados a los pacientes¹¹.



Figura 25. Aparato utilizado para determinar la resistencia mecánica de los supositorios¹¹.

PROCEDIMIENTO.

Introducir un supositorio en el aparato para determinar dureza Erweka (Se muestra en la Figura 25 a la derecha). El interior de la cámara debe estar a 37,0°C. Añadir una a una las pesas, dejando transcurrir un minuto entre cada pesa. Cuando el supositorio se fractura durante 20 segundos, se descarta la última pesa, si el supositorio se fractura entre 20 – 40 segundos, se toma la mitad de la última pesa y si el supositorio se fractura entre 40 – 60 segundos, se toma en cuenta el peso total de la última pesa. Sumar al peso total de las pesas requeridas para fabricar el supositorio 600 g.

Cada pesa individual tiene una masa de 200 g.

Capítulo IV. Desarrollo Experimental.

4.1. Planteamiento del problema.

La administración rectal es en la actualidad una excelente alternativa para la administración de fármacos en pacientes pediátricos ya que presenta una serie de ventajas como son que no se tiene que enmascarar el mal sabor del fármaco, si el paciente tiene dificultad o impedimento para deglutir o bien el fármaco es sensible al pH del estomago. Por esta razón los supositorios rectales son la alternativa para administrar medicamentos y su desarrollo depende en gran medida de la selección adecuada de la base; asegurando la biodisponibilidad del fármaco y la efectividad del tratamiento.

En esta tesis se presentará una metodología para realizar la selección de los componentes de un supositorio en particular de la base.

4.2. Perfil del producto.

El proyecto inicia cuando se ha definido la forma farmacéutica que se va a desarrollar, con los objetivos claros que permiten concentrarse en el perfil del producto y así plantear la estrategia de trabajo.

Las características del producto las define generalmente el área de Dirección Médica, Mercadotecnia y Desarrollo Farmacéutico.

Estos primeros datos permiten identificar el proyecto dentro de la empresa (proyecto interno o externo).

El conocer la fecha tentativa de lanzamiento y tipo de producto son aspectos que permiten llevar un control de gastos y avances del mismo, así como establecer prioridades entre los proyectos de la compañía.

Es indispensable conocer el mercado al cual va orientado el producto, para tomar en cuenta la regulación aplicable, e incluso aclarar, cuando así se requiera, si el medicamento va dirigido a una población en particular (niños, pacientes diabéticos, etc.)

Se presenta a continuación un formato donde se plasman los requerimientos requeridos por el usuario.

A continuación se presenta el perfil del producto por desarrollar:

1. Nombre del proyecto: Supositorio B

2. Clave: 2014

3. Fecha de solicitud: enero, 2014

4. Solicitado por: M. S. Alpizar Ramos

5. Fecha tentativa de lanzamiento: enero, 2015

6. Datos generales:

- Fármaco (s) y dosis: A. 0,08 mg / supositorio
- Forma farmacéutica: Supositorio
- Vía de administración: rectal.
- Tipo de liberación: inmediata.

7. Tipo de producto

Innovador

Combinación de activos: No

Dosis: 0,08 mg /supositorio

Vía de administración: Rectal.

Forma Farmacéutica: Supositorio.

8. ¿Se parte de un producto existente en la empresa?

(X) NO () SI

¿Se requiere mantener la imagen de la empresa?

NO SI

9. Mercado

Nacional Internacional

10. Restricciones de diseño.

Proceso de fabricación: fusión

Peso máximo: 1.5 gramos

Temperatura de fusión del vehículo: 35.0 a 37.0 °C

11. Estudios especiales: estudios clínicos para evaluar perfil de liberación del fármaco.

4.3. Estudio de factibilidad.

El estudio de factibilidad es el análisis de una empresa para determinar:

- Si el negocio que se propone será bueno o malo y en cuales condiciones se debe desarrollar para que sea exitoso.
- Si el negocio propuesto contribuye con la conservación, protección o restauración de los recursos naturales y el ambiente.

El estudio de factibilidad tiene como objetivo determinar el grado en que es posible lograr algo o las posibilidades que tiene de lograrse.

Iniciar un proyecto de producción o fortalecerlo significa invertir recursos como tiempo, dinero, materia prima y equipos.

Como los recursos siempre son limitados, es necesario tomar una decisión; las buenas decisiones sólo pueden ser tomadas sobre la base de evidencias y

cálculos correctos, de manera que se tenga mucha seguridad de que el negocio se desempeñará correctamente y que producirá ganancias.

Información General.	
Nombre del proyecto.	Supositorio B.
Clave del Proyecto.	2014.
Fecha de inicio.	Enero 2014.
Fármaco	
Nombre.	A.
Descripción general.	Polvo blanco cristalino muy soluble en agua y disolventes polares.
Dosis.	0,08 mg/supositorio
Forma Farmacéutica.	Supositorio.
Vía de administración.	Rectal.
Tipo de liberación.	Inmediata.
Propiedades.	
Estado físico.	Sólido.
Color.	Blanco.
Estabilidad.	Estable a temperaturas inferiores a 50 °C, no es sensible a la oxidación.
Incompatibilidades.	No hay reportadas.
Proceso de Fabricación propuesto.	

Método de fabricación.	Fusión.
Conclusión.	
De acuerdo a la información recopilada se considera la forma farmacéutica propuesta, de administración del tipo supositorio es factible, dado que se cuenta con los elementos necesarios para desarrollar el producto con las especificaciones requeridas.	

4.4. Preformulación²⁰.

Los estudios de Preformulación tienen el objetivo de conocer a fondo las propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas del principio activo y cuando se realiza de forma correcta ayudan a determinar la forma farmacéutica que debe ser seleccionada.

4.4.1. Fármaco.

Nombre: A.

Indicación terapéutica: analgésico y antipirético eficaz para el control del dolor leve o moderado al igual que para el tratamiento de fiebre ocasionada por infecciones virales.

Descripción: Polvo blanco cristalino muy soluble en agua y disolventes polares.

Características: sólido blanco cristalino, no presenta fenómenos de degradación ocasionados por la oxidación, no es fotosensible.

Dada su alta solubilidad en agua se trabajo en solución acuosa.

4.4.2. Clasificación del producto.

Se desarrollo un supositorio en emulsión de administración rectal y efecto sistémico.

4.4.3. Selección de las bases.

Para seleccionar la base es necesario conocer las características del principio activo y las características del producto. En este caso el principio activo, denominado "A" es un polvo cristalino blanco, altamente soluble en agua, por lo que se trabaja con una solución acuosa del mismo y se requiere una liberación inmediata del fármaco por lo que se lo se necesita una base para supositorios lipofílica.

La primera etapa experimental consistió en una revisión y caracterización de bases para supositorios, del tipo sustitutos de manteca de cacao, con el objetivo de que el producto tenga una liberación inmediata. En la Tabla 13 se muestran las bases con las cuales se trabajo.

Tabla 13. Bases estudiadas.

Base	Características
A	Base obtenida por interesterificación de aceite de palma hidrogenado y aceite de nuez de palma hidrogenado.
B	Ácidos grasos de triglicéridos.
C	Obtenidos mediante esterificación directa de ácidos grasos.
D	Glicérido con aditivo emulsificante
E	Glicérido poliglicolizado.

4.4.4. Selección del antioxidante.

Se trabajó con un antioxidante orgánico y otro inorgánico.

4.4.5. Selección de los conservadores antimicrobianos.

Se trabajó con compuestos orgánicos.

4.5. Calibración del molde¹¹.

La calibración del molde consistió en preparar supositorios a partir de solo la base. Después de sacar los supositorios del molde, los supositorios se pesaron; el peso total y el promedio del peso de cada supositorio se registraron (por la base particular utilizada), con lo esto se obtuvo la masa de cada supositorio acorde al material en particular.

4.6. Evaluación de la compatibilidad de la base con el fármaco.

Como parte de un estudio de estabilidad preliminar se realizaron los estudios de ciclado con el objetivo de determinar la compatibilidad del fármaco con los excipientes.

4.7. Optimización de la formulación²⁰.

Al seleccionar los distintos excipientes, sus niveles y las etapas del proceso, se obtiene un sistema adecuado desde el punto de vista cualitativo, sin embargo el problema es conocer que tan cerca está el sistema del punto óptimo. El uso de herramientas, como el diseño estadística de procesos y optimización, permite conocer con mayor detalle el sistema en desarrollo y obtener, medicamentos con mayor cantidad de atributos deseados, desde el punto de vista cuantitativo.

Durante esta etapa por lo general se fabrican lotes de tamaño regular, en los que se modifican en rangos estrechos las cantidades de los excipientes, con la finalidad de mejorar determinados atributos cuantitativos de calidad del producto, así como obtener un mayor conocimiento de los factores que afectan su calidad.

La experimentación inicial sirva entre otras cosas para seleccionar el menor número posible de excipientes, por lo que la optimización se puede emplear para conocer su concentración mínima efectiva, con lo que se mejoran los costos del producto.

4.8. Escalamiento y caracterización del proceso.

Cuando se tiene optimizada la formulación con las cantidades exactas de las materias primas se procede a elaborar lotes piloto²⁰ “Lote elaborado por un procedimiento representativo que simule al de producción. En el caso de formas farmacéuticas sólidas deberá corresponder al menos al 10% del lote de producción o 100 000 tabletas o cápsulas; en el caso de otras formas farmacéuticas se presentará justificación técnica de su tamaño⁷”.

Los objetivos básicos de los estudios pilotos son:

- Comprobar que el método desarrollado en el laboratorio puede reproducirse a una escala de mayor tamaño.
- Descubrir operaciones que por distintas razones no sean aplicables en la planta de fabricación.
- Simular, evidenciar y neutralizar posibles fallas y dificultades del proceso y/o formulación.
- Adaptar la formulación para su producción a gran escala.
- Caracterizar y “retar” al proceso de fabricación para determinar los límites de tolerancia, dentro de los que se conserva la calidad y optimización del producto.

El no realizar evoluciones críticas de cada una de las etapas de manufactura ocasiona serías dificultades para establecer las condiciones óptimas de operación y las especificaciones en proceso más adecuadas para controlar y asegurar la calidad del producto, durante su manufactura a gran escala²⁰.

Al finalizar los estudios piloto, debemos ser capaces de elaborar límites de tolerancia para cada etapa crítica del proceso, fuera de los cuales la calidad del producto puede verse comprometida, así como recomendaciones que permitan mantener bajo control las condiciones de operación en la fabricación a escala industrial.

Capítulo V. Resultados.

5.1. Fármaco

Nombre: A.

Indicación terapéutica: analgésico y antipirético eficaz para el control del dolor leve o moderado al igual que para el tratamiento de fiebre ocasionada por infecciones virales.

Debido a la alta solubilidad de "A" se decidió realizar una solución acuosa.

5.2. Bases.

En la Figura 26, se presentan los supositorios placebos obtenidos con las diferentes bases, con la finalidad de seleccionar la más adecuada.



Figura 26. Supositorios obtenidos con las bases del tipo sustituto de manteca de cacao

En la Figura 26 se aprecia la apariencia de los supositorios, obtenidos empleando las bases estudiadas, de lo cual se obtienen las siguientes descripciones: a) A: sólido blanco, ceroso, liso, en forma de bala, homogéneo, libre de fisuras y libre de partículas extrañas; b) B: sólido blanco, ceroso, homogénea, libre de partículas extrañas no tienen forma de bala pero no definida del todo; c) C: sólido ceroso, blanco, liso, homogéneo, libre de fisuras, con forma de bala y libre de partículas extrañas; d) D: sólido, ceroso, blanco, liso, homogéneo, libre de fisuras.

5.2.1. Base seleccionada: Base E.

Descripción física: sólido ceroso, blanco, liso, libre de partículas extrañas con forma de pellets y quebradizo.

Descripción química: Glicéridos de ácido grasos saturados.

Solubilidad en agua: INSOLUBLE.

Valor de hidroxilo: 30 – 50.

5.3. Calibración del molde.

En la Figura 27, se muestra el molde utilizado para la fabricación de los supositorios.

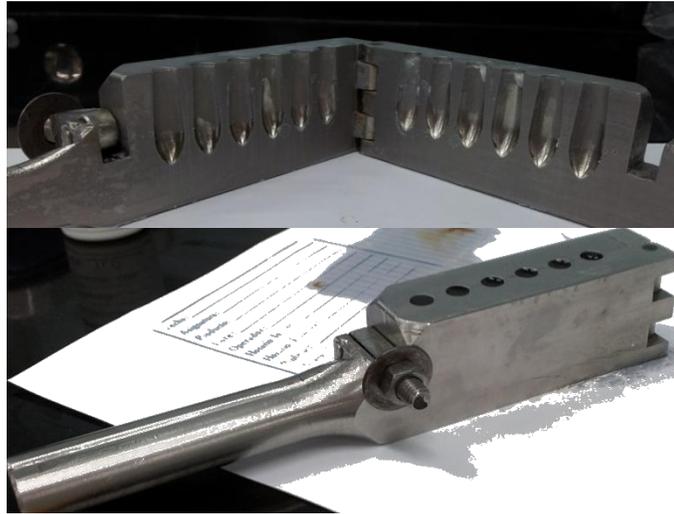


Figura 27. Molde para supositorios.

Después de proceder a realizar un lote de supositorios, se obtuvieron los datos de la Tabla 14.

Tabla 14. Calibración del molde.

Número.	Masa [g]
1	1,2827
2	1,2677
3	1,2417
4	1,2690
5	1,2527
6	1,2590
media	1,2621
σ^*	0,0143
CV (%)**	1,1302

*Desviación estándar. / **Coeficiente de varianza.



Figura 28. Supositorios fabricados solo con la base.

Al observar la Figura 28, se aprecian que los supositorios fabricados solo con la base como sólidos de color blanco, cerosos, libres de partículas extrañas, lisos, libres de fisuras, homogéneos y con forma de bala.

5.4. Factor de desplazamiento.

El factor de desplazamiento calculado para la solución acuosa de A, es de 1,2155, es decir que 1,2155 g de excipiente que son desplazados por un gramo de principio activo.

5.5. Emulsión.

Posterior a la selección de la base, se procedió a realizar la selección de los demás excipientes funcionales, los cuales fueron los siguientes:

- a. Antioxidante de carácter inorgánico, para evitar la degradación de la base.
- b. Una mezcla de dos conservadores antimicrobianos de carácter orgánico.
- c. Agente emulsificante, el cual fue añadido debido a que el que contiene la base no fue suficiente para integración del principio activo a la emulsión.

Con la formulación final, se presenta en primera instancia emulsión agua en aceite, la cual, es una mezcla heterogénea opaca libre de partículas extrañas, en estado líquido a una temperatura de 40°C.

En la Figura 29, se muestra la apariencia de los supositorios, una vez han solidificado y se han desmoldado. Podemos observar que se obtienen supositorios con forma de bala, homogéneos, de color blanco ligeramente amarillo, con superficie lisa, libre de partículas extrañas y de fisuras.



Figura 29. Supositorios en emulsión del fármaco A.

5.6. Pruebas de la estabilidad de la emulsión.

Para determinar la estabilidad de la emulsión, se planteo un modelo con color; por medio del cual buscamos asegurarnos que el fármaco se esté integrando en forma homogénea a la emulsión, esta prueba se realizo en dos etapas, para lo cual se requirió de fabricar dos lotes, cuyas características se presentan en la Tabla 15.

Tabla 15. Composición de los lotes empleados para determinar la integridad del fármaco en la emulsión propuesta.

Lote A.	Lote B.
Colorante en solución acuosa.	Fármaco + colorante.
Antioxidante inorgánico	Antioxidante inorgánico
Conservador antimicrobiano	Conservador antimicrobiano
Base C	Base C

La primera etapa corresponde al Lote A, en el cual se empleo un volumen de 0,08 mL de una solución acuosa del colorante rojo are No 18, en vez del fármaco en estudio y se procedió a dosificar en el molde correspondiente; con el objetivo de evaluar la capacidad del sistema para integrar una solución acuosa.

Mientras que en la segunda etapa, se examino la capacidad de la formulación para integrar homogéneamente un volumen de 0,08 mg del fármaco en estudio (por supositorio realizado); con este propósito se cargo el fármaco con 0,01 mL de la solución acuosa del colorante rojo are No 18 y se realizo la dosificación en el molde correspondiente.

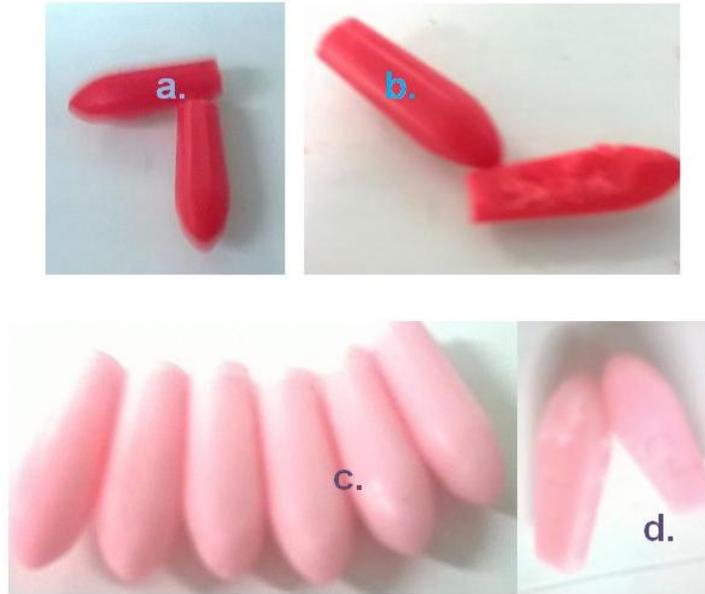


Figura 30. Prueba de integridad de la emulsión

De los lotes anteriores se obtuvieron los supositorios mostrados en la Figura 30; en la cual podemos observar que los supositorios como unidad intacta del Lote A (a.), se aprecian como, sólidos ceroso en forma de bala, homogéneos, de color rojo, libre de partículas extrañas, liso y libre de fisuras y al observar el corte longitudinal de un supositorio proveniente del Lote B(b.) es posible apreciar un sólido ceroso, rojo de superficie homogénea, libre de partículas extrañas y fisuras. Por otro lado los supositorios en forma de bala, de color rosa claro, proveniente del Lote B (c.), tienen una superficie homogénea y lisa, libres de partículas extraña y de fisuras al ser observados como unidad intacta, mientras que en el corte longitudinal de supositorio del Lote B, el supositorio es homogéneo, libre de partículas extrañas y fisuras, completamente homogéneo.

Capítulo VI. Discusión.

Debido a la alta solubilidad de "A" en agua, se decidió trabajarlo en forma de solución acuosa de modo que se fabricaron supositorios en emulsión, donde la base es de carácter lipofílico con el propósito de que se presente una liberación inmediata, se determinó con base a las recomendaciones de la literatura, que el método de fabricación más adecuado es el Método por fusión.

Para la formulación de los supositorios fue necesario realizar una selección y evaluación de bases Lipofílicas, del tipo: sustitutos de manteca de cacao. Se evaluaron cuatro bases para supositorios, de las cuales se descartaron las bases A y B debido a que el principio activo se trabajó como una solución acuosa y ambas bases carecen de aditivos que faciliten la incorporación del principio activo a la emulsión; sumado a esto la base B requiere de controles más rigurosos durante la etapa de enfriamiento de los supositorios, lo cual eleva los costos de su uso; ya que cambios bruscos de temperatura durante el periodo de enfriamiento ocasiona la fisuras en los supositorios, estos problemas de apariencia se pueden ver en la Figura 26, en la cual es evidente que los supositorios fabricados con la base B tienen una apariencia menos elegante.

Al considerar los aspectos estéticos y la presencia de un aditivo emulsificante se seleccionaron las Bases C, D y E como las más adecuadas, pero al considerar las características prácticas se descartó la base D, debido a que requiere enfriamiento forzado, lo cual podía afectar la estabilidad del principio activo; la base C, fue descartada al tomar en cuenta el punto de fusión (38,0 – 40,0 °C), ya que con un punto de fusión tan elevado no se satisfacen los requerimientos del producto, dado que está destinado a la población pediátrica y difícilmente se alcanzaría estas temperaturas, lo cual comprometería la liberación del principio activo y por tanto su actividad terapéutica.

Con base a lo anterior y a las características del fármaco se seleccionó la base E, para la fabricación de los supositorios sumado a que debido a su composición química en teoría aumentaría la absorción del principio activo.

Es importante destacar que la calibración del molde utilizado (Figura 27), es una prueba preliminar para lograr establecer la formulación, ya que permitió conocer la capacidad de este y establecer que los supositorios obtenidos con la base seleccionado tienen un tamaño adecuado para la administración del Fármaco A, en pacientes pediátricos.

Una vez selecciona la base E, los excipientes funcionales y habiendo calibrado el molde, se determino que 1 g de principio activo desplazan 1.2155 g la base, con esta información es posible establecer la cantidad necesaria de base adecuada para los requerimientos, con lo cual se hace más óptimo, el uso de los excipientes, con lo que se disminuyen los costos del proceso.

A simple vista se puede observar en la Figura 29, que los supositorios fabricados con la formulación propuesta tienen una apariencia elegante y serían fácilmente aceptados en el mercado al que está orientado el producto, pero con el objetivo de garantizar la uniformidad de contenido se realizó la prueba de estabilidad de la emulsión, con la que fue posible corroborar que la formulación propuesta permite integrar homogéneamente el fármaco en estudio en una emulsión sólida de administración rectal; como se puede apreciar en la Figura 30, los supositorios obtenidos con la formulación propuesta son homogéneos, de apariencia elegante y no presentan desplazamiento del fármaco; se obtuvo este resultado debido a que, adicional a la adecuada selección de excipientes se realizó un adecuado control de proceso; en el cual se mantuvo controlados los cambios de temperatura y la agitación del sistema durante todo el proceso pero en especial durante la adición del principio activo, detectándose, esta última como una etapa crítica del proceso.

Capítulo VII. Conclusiones.

- Se realizó una investigación bibliohemerográfica en relación a los supositorios, así como de los posibles excipientes necesarios para su formulación.
- Se evaluaron cinco bases disponibles para la formulación de supositorios rectales.
- Fue seleccionada la base E, como la más adecuada para la formulación de supositorios rectales, en donde se tenga un principio activo soluble en agua y se requiere una liberación inmediata del fármaco.
- Se establecieron las premisas necesarias para el desarrollo de una formulación de un supositorio pediátrico de administración rectal y cuya estructura interna es una emulsión.

Capítulo VIII. Recomendaciones

Se concluye que la formulación propuesta es estable, pero no se cuenta con evidencia experimental para afirmar que el producto cumpla con la liberación del fármaco y que se absorba con la suficiente rapidez para ejercer su efecto terapéutico; por lo tanto en la siguiente etapa se realizarán los estudios que garanticen la liberación y absorción del fármaco, cumpliéndose así el perfil del producto.

En cuanto a la tecnología involucrada en la fabricación, es importante mencionar que al tratarse de una emulsión el tipo de agitador y la velocidad de agitación es crucial para obtener una emulsión estable.

Referencias.

1. Ley General de Salud, México 2013.
2. Reglamento de Insumos para la Salud, 2013.
3. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), SSA, 10ª Edición, 2011, Tomo I, Generalidades, pág.7 – 10, 298.
4. Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP 35), Formulario Nacional 35, Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos de América, Estados Unidos de América, 2011.
5. *Norma Oficial Mexicana 059 – SSA – 2013 Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.*
6. *Norma Oficial Mexicana 072 – SSA – 2012 Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios.*
7. *Norma Oficial Mexicana 073 – SSA – 2006 Estabilidad de fármacos y medicamentos.*
8. Rowe C, Raymond, Handbook of Pharmaceutical Excipients, Sixth edition, London, UK, The Pharmaceutical Press, 2009; páginas: 32-35,
9. Pró Eduardo, Anatomía Clínica, Editorial Panamericana, 2012, página 685 – 687.
10. Ruiz Liard A., Latarjet M., Anatomía Humana, 4ª Edición, Argentina, Editorial Médica Panamericana, 2005, páginas 1502, 1507.
11. Allen, Loyd V., Worthen D., Mink B., Suppositories, London, Pharmaceutical Press, 2008.
12. Thompson E. Judith. Practica Contemporánea de la Farmacia. McGraw – Hill, 2ª Edición; página 277 – 282.
13. Jover Botella Alejandro; García Bermejo José; Manual del auxiliar de Farmacia. Temario General. Modulo II. Farmacia Práctica. Editorial Mad, S.L, 1ª Edición, Febrero 2004; página 177-179.
14. Touitou E.; Barry W. B; Enhancement in Drug Delivery, Taylor & Francis Group, 2007, USA, página 135-144.

15. Gennaro R. A. Remington Farmacia. Tomo I. Editorial Panamericana, 20^a edición, 2003, Buenos Aire, Argentina; páginas 914, 988 – 993.
16. Sinko J. P. MARTIN'S PHYSICAL PHARMACY PHARMACEUTICAL SCIENCES, Wolters Kluwer/ Lippincott Williams & Wilkins 6^a ed., 2011, pp 412
17. Lieberman A. H.; Rieger M. M.; Banker S. G.; Pharmaceutical Dosage Forms. Disperse systems Volume 2, 1996, New York, Marcel Dekker, pp. 559.
18. Dorantes Calderón B., Montes Escalante I.M., Medicamentos biosimilares. Controversias científicas y legales, Farmacia Hospitalaria, 2010; 34 (Supl 1) pág. 29 – 44.
19. Ruíz S., Sulleiro E., Calvo G. Medicamentos biotecnológico; from dream to reality, Farmacéuticos de Atención Primaria (FAP), 2011; 9 (3), páginas 85 - 88
20. Román D. Fernando. Innovación y Desarrollo Farmacéutico, Asociación Farmacéutica Mexicana, 1990, México, páginas: 103 -105, 272 – 288.
21. Barth X., Tissut E., Anatomía quirúrgica de la región anal, ECM – Técnicas Quirúrgicas Aparato Digestivo, V.25, 2009, página 2.
22. Lakshmi Prasanna J., Deepthi B., Rama Rao N. Rectal drug delivery: A promising route for enhancing drug absorption, Asian J. Res. Pharm. Sci. 2012; Vol. 2: Issue 4, Pg 143-149
23. Matsuda Hajime, Arima Hidetoshi, Cyclodextrins in transdermal and rectal delivery, Advanced Drug Delivery Reviews 36 (1999) 81–99
24. <http://apps.who.int/phint/en/p/docf/> consultada por última vez el 20 de septiembre de 2013
25. http://lib.njutcm.edu.cn/yaodian/ep/EP5.0/16_monographs/monographs_I-p/Macrogols.pdf consultada por última vez el 20 de septiembre de 2013
 - a. La información técnica de las Bases Suppocire®.
26. <http://www.gattefosse.com/es/aplicaciones> consultada por última vez el 20 de septiembre de 2013.

27. http://chinasun.en.alibaba.com/product/5066687450144588/Suppository_Production_Line.html consultada por última vez el 17 de enero de 2014.
28. <http://www.aniq.org.mx/provinilo/pvc.asp> consultada por última vez el 17 de enero de 2014.
29. http://www.anepet.com/index.php?option=com_content&view=article&id=6&Itemid=10 consultada por última vez el 17 de enero de 2014.
30. <http://www.packaging.enfasis.com/articulos/13302-seguridad-y-calidad-productos-farmaceuticos-y-cosmeticos> consultada por última vez el 17 de enero de 2014.
31. <http://tecnologiadelosplasticos.blogspot.mx/2012/07/polietileno-pe.html> consultada por última vez el 17 de enero de 2014.
32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1681170> 27 de mayo de 2014.
33. lasorcitroen.wordpress.com
34. www.bwfund.org/history 27 de mayo de 2014.
35. Diccionario Mosby. Medicina, Enfermería y Ciencias de la Salud. Ediciones Hancar S.A., 1999.
36. Wille R. L., Lutton E. S. Polymorphism of cocoa butter Journal of the American Oil Chemists Society, 1966. Volume 43, Issue 8, pp 491-496.
37. <http://www.cremeroleo.de/en/suche/index.php?action=showResult&searchTerm=witepsol&&pageId84fabf69=1> 28 de mayo de 2014.
38. <http://e-applications.basf-ag.de/data/basf-pcan/pds2/pds2-web.nsf/catalog?ReadForm&sbu=ALL&title=All+Businesses&startlevel=0&path=root/> 28 de mayo de 2014.
39. http://www.sarong.it/Machines_prd_1.html 29 de mayo de 2014.