



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA

**DESARROLLO DE UNA FORMULACIÓN DE ÁCIDO ASCÓRBICO
EN ÓVULOS**

TESIS

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

PRESENTAN:

LEIDY IVVET CHÁVEZ OSORIO

EDGAR VARGAS MEZA

DIRECTOR DE TESIS:

M. EN A. TERESA BENÍTEZ ESCAMILLA

ASESOR DE TESIS:

M. EN F. LETICIA HUERTA FLORES



CIUDAD DE MEXICO, DICIEMBRE 2018



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.

Agradecimientos

Leidy Ivvet Chávez Osorio

Agradezco profundamente a mi familia, profesores y amigos que me acompañaron en esta etapa de mi vida, que me dejan muchas enseñanzas y experiencias. A la Universidad Nacional Autónoma de México y a la FES Zaragoza por permitirme formar parte de la máxima casa de estudios.

A Esther Osorio

Por todo el apoyo brindado a lo largo de mi preparación tanto económicamente como emocionalmente, enseñándome que, aunque las cosas se ponían difíciles siempre podría lograrlas y por todo tu esfuerzo realizado para ayudarme a lograr una de mis mayores metas en la vida.

A Salvador Sotelo

Por todo el cariño, compañía, comprensión y por todo el apoyo incondicional brindado a lo largo de esta etapa.

A Edgar Vargas

Por ser un gran amigo y por todo tu apoyo, conocimientos y profesionalismo para poder concluir con éxito este proyecto.

A las maestras Teresa Benítez y Leticia Huerta

Con mucho cariño por toda la confianza, conocimientos y tiempo compartido para poder desarrollar este proyecto.

¡Orgullosamente UNAM, orgullosamente FES Zaragoza!

Agradecimientos

Edgar Vargas Meza

A mis padres Martín y Alejandra

Con todo mi cariño y mi amor, por que hicieron esfuerzos extraordinarios para que yo pudiera conseguir mis metas, por motivarme, darme la mano en los momentos más complicados y enseñarme que puedo confiar en Dios, Este logro es para ustedes que me han enseñado a ser perseverante, a nunca rendirme y a dar el alma.

A mi hermana Edith y a mi compañera de vida Lili

A ustedes por regalarme momentos inolvidables y felices. Por su amor, por su comprensión a lo largo de este tiempo y por su compañía incondicional. Gracias por ser mi motivación y mis ganas de seguir.

A mi compañera y amiga Leidy

Gracias por haber compartido conmigo este proyecto, por la ayuda, tus conocimientos, tus ideas, tus consejos, tu esfuerzo y profesionalismo.

A mis profesores.

Por su entrega y pasión por la enseñanza. Agradezco especialmente a las maestras **Teresa Benítez** y **Leticia Huerta** por su confianza y entrega en este proyecto. Por su conocimiento compartido y por hacerme ver que solo quien la haya experimentado puede comprender la seducción de la ciencia.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y a la FES Zaragoza

Por abrirme las puertas y darme la oportunidad de ser parte de la máxima casa de estudios. Gracias por formarme como profesionista y como persona.

¡Orgullosamente UNAM, orgullosamente FES Zaragoza!

TABLA DE CONTENIDO

I.	INTRODUCCIÓN.....	1
II.	MARCO TEÓRICO	3
2.1	Preformulación y formulación	3
2.2	Vaginosis.....	6
2.2.1	Generalidades	6
2.2.2	Anatomía y fisiología de la vagina.....	7
2.2.3	Diagnóstico.....	8
2.2.3.1	Diagnóstico basado en criterios clínicos y microscópicos.....	9
2.2.3.2	Diagnóstico determinado por el uso de criterios microbiológicos	9
2.2.4	Tratamiento.....	10
2.2.5	Formas farmacéuticas de administración vaginal.....	10
2.3	Óvulo	11
2.3.1	Definición	11
2.3.2	Componentes	11
2.3.3	Métodos de Fabricación.....	13
2.3.4	Controles de calidad.....	16
2.3.5	Problemas, causas y soluciones	17
2.3.6	Escalamiento	19
2.3.7	Acondicionamiento	19
2.3.8	Ciclaje	19
2.4	Ácido ascórbico	20
2.4.1	Propiedades Físico químicas	21
2.4.2	Estabilidad y productos de degradación	21
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	24
IV.	OBJETIVOS.....	25
4.1	Objetivo General	25
4.2	Objetivos particulares	25
V.	HIPÓTESIS.....	26
VI.	MATERIAL Y EQUIPO	27
VII.	METODOLOGÍA	30
7.1	Diagrama de flujo	30
7.2	Método.....	31
7.2.1	Preformulación.....	31

7.2.1.1	Descripción	31
7.2.1.2	Solubilidad	31
7.2.1.3	Medición del pH (MGA 0701).....	31
7.2.1.4	Ensayo de identidad	32
7.2.1.5	Pérdida por secado.....	32
7.2.1.6	Valoración	32
7.2.2	Estabilidad intrínseca	32
7.2.2.1	Estabilidad en sólido.....	32
7.2.2.2	Estabilidad en solución.....	33
7.2.2.3	pH de máxima estabilidad	33
7.2.3	Compatibilidad	34
7.2.4	Formulación.....	35
7.2.5	Control de calidad	35
7.2.5.1	Descripción.....	35
7.2.5.2	Intervalo de fusión	36
7.2.5.3	Tiempo de licuefacción	36
7.2.5.4	Dispersión en agua	36
7.2.5.5	Dureza	36
7.2.5.6	Valoración	37
7.2.5.7	Uniformidad de dosis (MGA 0299).....	38
7.2.6	Escalamiento	39
7.2.7	Acondicionamiento	40
7.2.8	Ciclaje	40
7.2.9	Implementación y validación del método analítico por espectrofotometría UV	40
VIII.	RESULTADOS	44
8.1	Caracterización del principio activo	44
8.2	Estabilidad intrínseca	45
8.2.1	pH de máxima estabilidad	45
8.3	Compatibilidad	46
8.4	Formulaciones.....	47
8.4.1	Controles de calidad (descripción e intervalo de fusión realizadas a las formulaciones)	49
8.5	Escalamiento	51
8.6	Ciclaje / control de calidad.....	53
8.7	Validación del método analítico.....	54

IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	61
X. CONCLUSIONES	66
XI. SUGERENCIAS.....	67
XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	68
XIII. ANEXOS	71

I. INTRODUCCIÓN

La vaginitis bacteriana es una inflamación de la vagina a causa de una infección. Este padecimiento es propiciado por la disminución del número de las bacterias vaginales *Lactobacillus sp* que normalmente producen peróxido de hidrógeno y ácido, que inhibe la competición con otros microorganismos. Este cambio competitivo permite que proliferen principalmente tres microorganismos; el hongo *Candida albicans*, el protozoo *Trichomonas vaginalis* y la bacteria *Gardnerella vaginalis*, esta última un bacilo con coloración variable en la tinción de Gram, pequeño y pleomorfo, que produce aminas las cuales debido a sus características alcalinas contribuyen a una elevación del pH causando mal olor. Estos microorganismos son habitantes comunes de la vagina de mujeres asintomáticas. La mayoría de los casos son causados por *G. vaginalis* pero debido a que no presenta inflamación se prefiere el término vaginosis bacteriana en lugar de vaginitis. ^{1, 2, 3.}

Dentro de las formas farmacéuticas de administración vaginal formuladas con uno o más de los principios activos antes mencionados podemos encontrar geles, tabletas y óvulos. Los óvulos son una de las formas farmacéuticas de administración vaginal más aceptadas entre los consumidores por su cómoda aplicación a comparación de las tabletas vaginales. Los óvulos son formas farmacéuticas sólidas que se administran vía vaginal, que funden, se ablandan o disuelven a temperatura corporal y que ejercen un efecto local o sistémico. Para su tratamiento se utiliza metronidazol, clindamicina, ácido láctico y ácido ascórbico. El ácido ascórbico o vitamina C tiene un carácter ácido, por lo que se utiliza en el tratamiento de la vaginosis bacteriana ya que restablece el pH normal de la vagina, con lo cual inhibe el crecimiento de los microorganismos patógenos y favorece el crecimiento de la microbiota normal. ^{4,5}

Por lo que en el presente trabajo se desarrollaron los estudios de preformulación y formulación con el fin de obtener óvulos, como un medicamento alternativo a las tabletas vaginales que existente en el mercado, además de ser una forma cómoda y de fácil aplicación. Los estudios de preformulación comprenden a la

caracterización, compatibilidad y estabilidad del fármaco, para conocer sus características físicas y químicas. El siguiente paso a seguir fue el proceso de formulación, desarrollando para ello, dieciocho formulaciones diferentes eligiendo para el escalamiento la mejor formulación de acuerdo a sus propiedades físicas y posteriormente acondicionándose en sobres de celopolial como envase primario y cajas de cartón como envase secundario. A la par de lo anteriormente mencionado se desarrolló y validó un método analítico para la cuantificación del principio activo en la formulación desarrollada.

II. MARCO TEÓRICO

2.1 Preformulación y formulación

Cualquier principio activo que se pretenda comercializar para su utilización en clínica debe pasar por una serie de etapas encaminadas a la obtención de un medicamento seguro y eficaz.⁶

Antes de querer formular un medicamento, un fármaco candidato debe someterse a una fase tradicionalmente llamada preformulación. La preformulación es la caracterización biofarmacéutica y fisicoquímica de las propiedades que van a influir en la elección y el desarrollo de la forma farmacéutica final del medicamento.^{6,7}

Una buena preformulación conducirá inevitablemente a formulaciones simples y elegantes y productos comerciales exitosos.⁷

La preformulación entonces puede describirse como una fase del proceso de investigación farmacéutica y desarrollo en la que el farmacéutico responsable caracteriza las propiedades físicas y químicas del fármaco con el fin de proporcionar los datos esenciales para el desarrollo de formas farmacéuticas estables, seguras y eficaces.

A medida que progresan los estudios de preformulación, la información recolectada se analiza y se comunica a los farmacéuticos en el área de desarrollo, en donde el formulador utiliza esta información para el desarrollo de estas formas farmacéuticas, lo cual es denominado formulación.⁸

El principio activo tiene que pasar por ciertas etapas de experimentos durante la preformulación que incluyen, sin ser limitativo, la pureza, solubilidad y estabilidad. Todos estos estudios juegan un papel muy importante en el diseño de la formulación y la decisión de la vía de administración del fármaco.⁹

Los estudios de preformulación incluyen:

- Determinación de parámetros físicos:
 - Pureza: Varios parámetros incluidos para establecer la pureza son el punto de fusión, la absorbancia UV, HPLC, cromatografía en capa fina, etc.
 - Análisis térmico: El calorímetro diferencial de barrido se utiliza para estudiar los cambios térmicos que se producen en el compuesto debido a su exposición a altas temperaturas.
 - Solubilidad: La solubilidad de un compuesto depende de las propiedades físicas y químicas del soluto y del solvente, así como de factores tales como la temperatura, presión y pH de la solución. La solubilidad del compuesto en un solvente particular depende de la interacción entre soluto y solvente a nivel molecular.
 - Constante de disociación: la mayoría de los fármacos son ácidos débiles o bases débiles y de acuerdo con la hipótesis de partición del pH, la forma de un fármaco se absorbe preferentemente de forma pasiva a través de una membrana. Este parámetro es muy importante ya que de él depende la absorción del principio activo.

- Estudios de estabilidad: los estudios de estabilidad se realizan para determinar la vida útil del principio activo y deben tenerse en cuenta la química del fármaco y su posible vulnerabilidad a degradarse por oxidación, hidrólisis, isomerización, polimerización, descarboxilación, humedad, calor y luz. Los estudios de estabilidad no solo deben tener en cuenta el estado físico en el que es probable que se use el compuesto, sino también el entorno biológico inmediato que probablemente se alcanzará con la administración del mismo. Estos estudios incluyen, sin limitarse a:
 - Efecto de la temperatura: Se lleva a cabo para conocer posibles degradaciones del principio activo debido a la temperatura.
 - Efecto de la humedad: durante la fabricación, el almacenamiento y el transporte del medicamento es necesaria su protección contra la humedad, ya que puede conducir a la descomposición del principio activo y la impureza

puede ser nociva o tóxica. La causa más importante de pérdida de potencia de una sustancia farmacológica es la presencia de humedad.

- Efecto de la luz: Las reacciones degradativas, como la oxidación-reducción pueden ocurrir dentro de la molécula por exposición a la luz, especialmente por la luz UV, ya que tienen una longitud de onda corta y por tanto mayor energía. Este fenómeno es muy común en los fármacos que tienen grupos fotosensibles en su estructura molecular.
- Efecto del cambio de pH: El fármaco tiende a degradarse por diversos mecanismos de reacción cuando entra en contacto con buffers de pH diferente. La estabilidad de un fármaco con respecto a un pH diferente es importante para diseñar la formulación y la vía de administración. Esto es muy importante ya que las diferentes partes del cuerpo se tienen diferentes ambientes de pH y el fármaco tiene que ser estable para ser efectivo.

Dentro de los estudios de formulación del medicamento todos los excipientes deben cumplir con especificaciones establecidas en farmacopeas para su uso en medicina humana.

La elección de los excipientes debe considerarse cuidadosamente y se debe ser capaz de justificar su uso dentro del medicamento. Idealmente, estos deben limitarse al mínimo para garantizar la uniformidad de la dosis y la estabilidad durante todo el período de vida útil propuesta del producto. La razón de ser de la elección de los excipientes, así como de sus interacciones con medicamentos se ha demostrado como una base para la formulación de nuevas formas farmacéuticas.

Por lo tanto, los excipientes son componentes importantes de las formulaciones farmacéuticas y pueden tomar parte activa en la mejora de las características de las formulaciones. La pronta predicción de la incompatibilidad fármaco-excipiente es vital para evitar el costoso desperdicio de material y los retrasos de tiempo. En particular, la baja disponibilidad del fármaco y las limitaciones de tiempo asociadas con las primeras etapas del desarrollo de la formulación han hecho que tales predicciones sean deseables. ^{8,9,10}

2.2 Vaginosis

La microbiota vaginal tiene un papel importante en la salud del aparato reproductor femenino. La microbiota vaginal de mujeres sanas generalmente se clasifica en una de cinco categorías, cuatro de las cuales están dominadas por una sola especie de *Lactobacilos* (*Lactobacillus crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* o *L. jensenii*) y la quinta se caracteriza por diversas especies anaeróbicas y facultativas. Este último grupo se ha asociado tradicionalmente con la vaginosis bacteriana, una enfermedad caracterizada por secreción vaginal y mal olor.^{11, 12}

La enfermedad es considerada una molestia más que una infección grave, pero en la actualidad se la considera un factor responsable de muchos partos prematuros y de recién nacidos con bajo peso.

No existe una enfermedad correspondiente en los hombres, si bien *G. vaginalis* a menudo está presente en la uretra masculina. Por consiguiente, la enfermedad puede transmitirse por vía sexual, pero en ocasiones afecta a mujeres que nunca han sido sexualmente activas.¹

2.2.1 Generalidades

En las mujeres en edad reproductiva, la secreción vaginal normal se caracteriza por ser inodora, clara y viscosa; con un pH ácido (< 4.5) y ausencia de neutrófilos. En esta etapa la flora vaginal está constituida en su mayor parte por *Lactobacillus sp*; sin embargo, es común encontrar *Gardnerella vaginalis* y *Estreptococo del grupo B*, así como *Candida albicans*.¹³

La vaginosis es una causa común de secreción vaginal anormal y se caracteriza por crecimiento excesivo de organismos predominantemente anaeróbicos en la vagina lo que lleva a un reemplazo de lactobacilos y un aumento en el pH vaginal, puede surgir espontáneamente, pero a menudo se presenta como una enfermedad crónica o recurrente y es más común en mujeres de edad fértil, pero también puede encontrarse en mujeres menopáusicas y es bastante rara en niñas.^{14, 15}

La vaginosis bacteriana es una condición caracterizada por el reemplazo de los lactobacilos vaginales con otras bacterias, sobre todo microorganismos

anaeróbicos, tales como *Gardnerella vaginalis* y *Prevotella*, *Peptostreptococcus* y *Bacteroides* spp. Se identifica con una prevalencia que oscila entre el 10 - 40%, de acuerdo a diferentes estudios, y se considera la infección vaginal más frecuente.¹⁶

Cabe mencionar que un número importante de investigadores considera a la vaginosis bacteriana como un complejo desequilibrio microbiano, no como una infección.

La vaginosis bacteriana es el problema ginecológico más común, afectando a más del 25 % de las mujeres principalmente en edad reproductiva. Está asociada a diversos problemas, tales como infecciones post-operatorias, parto prematuro, enfermedad inflamatoria pélvica, citología cervical a normal y endometritis postparto y postaborto, así como a un aumento en la susceptibilidad a diversos patógenos causantes de infecciones de transmisión sexual: *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, virus del papiloma humano y virus de la inmunodeficiencia humana, y otras infecciones como candidiasis.^{16, 17}

2.2.2 Anatomía y fisiología de la vagina

La vagina es un órgano especializado cuya función primaria es la reproducción. Es un tubo muscular elástico que contiene un espacio virtual de aproximadamente 7.5 cm de longitud, localizado entre el recto y la uretra. Tiene tres capas de tejido: tejido epitelial, tejido conectivo y tejido muscular. La figura 1 ilustra la anatomía de la vagina^{4, 17}

Con la edad, la atrofia provoca que la vagina se acorte y el revestimiento de la mucosa se vuelve delgado, seco, menos elástico y pálido por la disminución de la vascularidad. Esto causa que la mucosa vaginal sea altamente susceptible a la abrasión y que el pH de las secreciones vaginales aumente, haciendo el ambiente vaginal más alcalino.⁴

El pH vaginal se encuentra en un rango de 4 a 4.5 aunque en el periodo de la pubertad y la menopausia el pH de la vagina está entre 3.5 y 4.5. La vagina se humedece y se limpia diariamente por secreciones que también se usan como lubricante del tracto vaginal. Diariamente una vagina normal segrega alrededor de

1.5 gramos de fluido vaginal. Este fluido es inodoro, blanco o claro y viscoso. Hay un incremento en las secreciones vaginales durante la ovulación, el embarazo y durante la excitación sexual.^{4, 17}

Este líquido que lubrica a la vagina es secretado por las glándulas de Bartholin, las cuales se encuentran localizadas cerca del orificio vaginal y en el cérvix. El fluido está compuesto principalmente por glucoproteínas, mucopolisacáridos, electrolitos y agua. La mucosa de la vagina, además de proveer los nutrientes necesarios para la microbiota vaginal, también contiene receptores para la microbiota.^{17, 18}

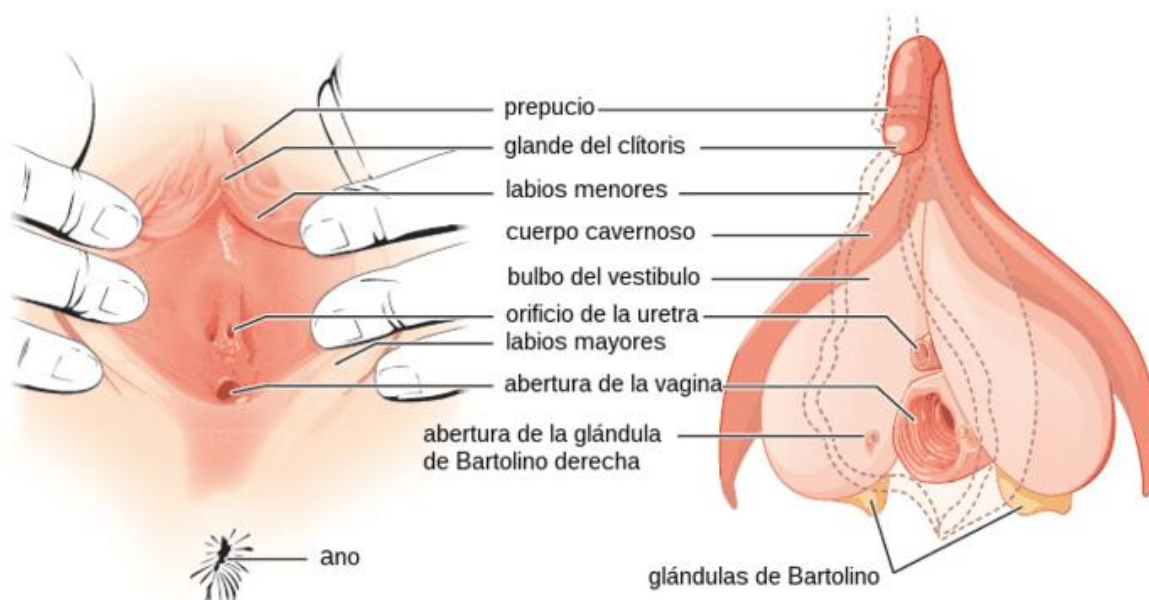


Figura 1. Anatomía de la vagina

2.2.3 Diagnóstico

El examen físico, debe incluir una evaluación de la vulva y revisión con espejo vaginal, en donde se pueden obtener muestras para la medición del pH, la prueba de las aminas y frotis para examen directo al microscopio¹³

Un frotis de exudado vaginal con tinción de Gram, utilizando los criterios de Ison y Hay, para el diagnóstico de vaginosis bacteriana:

- Grado I (Normal): predominan los lactobacilos
- Grado 2 (Intermedio): hay flora mixta con algunos lactobacilos presentes, pero también se observan morfotipos de Gardnerella o Mobiluncus.

- Grado 3 (Vaginosis) predominan Gardnerella o Mobiluncus, se observan pocos lactobacilos, o ausencia de los mismos ¹⁷

También el diagnóstico de vaginosis se ha realizado tradicionalmente utilizando los criterios de Amsel's, que incluyen los siguientes tres: descarga vaginal anormal, pH de más de 4.5, olor fétido después de la adición de hidróxido de potasio, o presencia de células clave en la tinción de Gram.

2.2.3.1 Diagnóstico basado en criterios clínicos y microscópicos

Los criterios más utilizados actualmente para el diagnóstico de Vaginosis bacteriana incluyen al menos tres de las siguientes cuatro características: secreción vaginal con un pH > 4.5, presencia de una descarga homogénea, un olor a amina volátil o a pescado cuando la descarga se trata con una solución de hidróxido de potasio y presencia de células epiteliales escamosas recubiertas con bacterias (células clave) cuando la descarga se examina microscópicamente. Es importante mencionar que tres de los cuatro criterios pueden evaluarse en laboratorios de microbiología clínica (pH, olor a pescado y células clave) mediante el uso de métodos estandarizados ¹¹

2.2.3.2 Diagnóstico determinado por el uso de criterios microbiológicos

Los estudios microbiológicos en mujeres con vaginosis bacteriana incluyen listados de la prevalencia de especies específicas que se cree que están asociadas con enfermedad sintomática en comparación con su prevalencia en sujetos sanos. Estos organismos incluyen *G. vaginalis*, bacilos anaeróbicos gramnegativos, cocos anaeróbicos y *Lactobacillus sp.* Si bien los métodos de cultivo y las técnicas de identificación varían de estudio a estudio, se observa que especies como *G. vaginalis* están presentes en el 90% de los sujetos sintomáticos. *Lactobacillus sp.* por otro lado, está presente en el 70% de sujetos. Estudios más detallados muestran que, cuando está presente, *G. vaginalis*, los bacilos anaerobios Gram-negativos y cocos gram positivos se encuentran en altas concentraciones, mientras la población de *Lactobacillus sp.* ya no son numéricamente dominantes y se muestran números muy reducidos en comparación con poblaciones medidas en sujetos sanos. ^{11, 15}

2.2.4 Tratamiento

Los antibióticos con actividad anaerobia son efectivos para el tratamiento de la vaginosis bacteriana. El metronidazol y la clindamicina son los más utilizados.

El tratamiento habitual contra la vaginosis consiste en metronidazol oral durante 5 a 7 días. El porcentaje de curación alcanza hasta un 95% pero no se modifica la posibilidad de recurrencias. Se autorizan los tratamientos tópicos intravaginales a base de clindamicina o geles de metronidazol. Son más costosos y tienen una eficacia similar. En algunos casos se sugieren probióticos. Se han propuesto lactobacilos vaginales y gel de ácido láctico para acidificar la vagina.¹⁷

Otra alternativa utilizada como agente terapéutico viable y seguro para el tratamiento de la vaginosis corresponde a la aplicación de Ácido Ascórbico (Vitamina C) en tabletas vaginales.¹⁹

2.2.5 Formas farmacéuticas de administración vaginal

Las vías de administración vaginal se refieren a la introducción de un medicamento sólido, líquido o cremoso dentro del canal vaginal. Suelen usarse diferentes formas farmacéuticas como lo son los comprimidos vaginales, cápsulas, óvulos, pomadas, cremas o geles.²⁰

Por lo que las formas farmacéuticas de administración vaginal son formas con disposición física que se da a los fármacos y aditivos para constituir un medicamento y facilitar su dosificación y administración.²¹

La vía vaginal se utiliza principalmente para conseguir efectos locales, pero también se pueden alcanzar efectos sistémicos. La pared vaginal es adecuada para la absorción de uso sistémico, ya que contiene una amplia red de vasos sanguíneos.²²

Si bien se han mencionado diferentes formas farmacéuticas de uso vaginal, con fines de este trabajo solo nos enfocaremos a los óvulos.

2.3 Óvulo

2.3.1 Definición

Presentación sólida a temperatura ambiente que contiene el o los fármacos y aditivos, de forma ovoide o cónica, con un peso de 5 a 10 g, preparado generalmente con gelatina glicerinada o con polietilenglicoles. Se funde, ablanda o disuelve a la temperatura corporal, y su vía de administración es vaginal.²¹

2.3.2 Componentes

- Fármaco

Debe de tenerse en cuenta la solubilidad del fármaco en el vehículo, ya que determina el tipo de producto, si se realizara una solución o una suspensión.

- Vehículo (base)

Se utilizan principalmente tres tipos de bases, en la primera categoría se encuentran las bases grasas, oleaginosas o aceitosas que funden a temperatura corporal para liberar el principio activo. En este rubro la manteca de cacao es la más usada, en gran medida, cumple con los requisitos de una base ideal. A temperaturas ambiente normales de 15 ° a 25 ° C, es un sólido amorfo y duro, pero a 30 ° a 35 ° C, es decir, a la temperatura corporal, se derrite a un aceite suave, no irritante. Los triglicéridos sintéticos más nuevos consisten en aceites vegetales hidrogenados. Su ventaja sobre la manteca de cacao es que no exhiben polimorfismo. Sin embargo, son más caros. Algunas bases de tipo triglicérido incluyen Dehydag®, Hydrokote®, Suppocire® y Witepsol®. ^{4, 10}

La segunda categoría contiene bases solubles o miscibles en agua e incluye polímeros del glicol como polietilenglicol o poloxamer, bases de gelatina o glicerina que absorben agua y se disuelven para liberar el principio activo. La gelatina glicerinada es una base útil, particularmente para óvulos. Es adecuada para usar con una amplia gama de medicamentos, incluidos alcaloides, ácido bórico y óxido de zinc. Los óvulos de gelatina glicerinada son sólidos translúcidos, elásticos y

gelatinosos que tienden a disolverse o dispersarse lentamente en las secreciones mucosas para proporcionar una liberación prolongada de los ingredientes activos.

Los óvulos hechos con gelatina glicerinada deben mantenerse en recipientes bien cerrados en un lugar fresco, ya que absorberán y se disolverán en la humedad atmosférica. Además, aquellos destinados a una vida útil prolongada deberían tener un conservador agregado, como metilparabeno o propilparabeno, o una combinación adecuada de los dos. Para facilitar la administración, los óvulos de gelatina glicerinada deben sumergirse en agua justo antes de su uso.⁴

Los polímeros de polietilenglicol han recibido mucha atención como bases para óvulos en los últimos años porque poseen muchas propiedades deseables. Son químicamente estables, no irritantes, miscibles con agua y secreciones mucosas, y pueden formularse, ya sea por moldeo o compresión, en un amplio rango de dureza y punto de fusión. Al igual que la gelatina glicerinada, no se derriten a la temperatura corporal, sino que se disuelven para proporcionar una liberación más prolongada que la manteca de cacao.

Ciertos polímeros de polietilenglicol pueden usarse individualmente como bases de óvulos, pero más comúnmente, las fórmulas requieren compuestos de dos o más pesos moleculares mezclados en diversas proporciones según sea necesario para obtener un producto terminado de dureza y tiempo de disolución satisfactorio. Dado que los óvulos miscibles en agua se disuelven en fluidos corporales y no necesitan formularse para fundirse a la temperatura corporal, se pueden formular con puntos de fusión mucho más altos y, por lo tanto, se pueden almacenar de forma segura a temperatura ambiente.

La tercera categoría de base es un diverso grupo que contiene agentes desintegrantes, gomas naturales, agentes efervescentes, colágeno y otros.⁴

Deben de presentar una temperatura de fusión menor de 37°C. El rango de fusión debe ser lo bastante pequeño para permitir la solidificación rápida después de su preparación para evitar la separación del fármaco de este, ya que cuando la velocidad de solidificación es alta pueden aparecer fisuras, cuando se aplique un enfriamiento rápido.

El cuadro 1 muestra algunas consideraciones para una buena elección de la base dependiendo de la solubilidad del principio activo.

Una buena base debe ser estable química y físicamente durante su almacenamiento.^{4, 10}

Cuadro 1. Solubilidad del principio activo y elección de la base.^{4, 10}

Solubilidad en grasa	Solubilidad en agua	Elección de la base
Baja	Alta	Base Grasa
Alta	Baja	Base acuosa
Baja	Baja	Indeterminado

Pueden añadirse distintos tipos de aditivos según la necesidad a la hora de la fabricación como son: aditivos para aumentar la viscosidad y/o agentes surfactantes.²²

2.3.3 Métodos de Fabricación

Los óvulos generalmente se fabrican por dos métodos, moldeado por fusión y el moldeado por compresión fría. Existe uno menos usado el cual es el moldeado a mano.

En general, los procesos de manufactura siguen los siguientes pasos: la preparación del activo y algunos otros ingredientes en polvo, preparación de la base, mezclado, incorporación de los polvos en la base y la posterior formación de los óvulos antes del mezclado se recomienda un tamizado previo de los polvos con el propósito de separar las partículas antes de incorporarlas a la base. Polvos más finos son más comúnmente usados tanto en el método por fusión como en el de compresión en frío.

2.3.3.1 Preparación por fusión

El procedimiento de obtención por fusión es el que generalmente se utiliza a escala industrial. Las etapas del procedimiento son las siguientes:

- Tratamiento del excipiente. El primer paso consiste en fundir el excipiente a una temperatura lo más baja posible, en contenedores de doble pared por las que circula un fluido a la temperatura adecuada. En el fondo del contenedor se dispone un tamiz que retendrá los fragmentos de excipiente que no se hayan fundido. La masa fundida se pasa, a través del tamiz, al mezclador.
- Incorporación del principio activo. Si el principio activo es insoluble en la masa y debe incorporarse como suspensión, el tamaño de partícula debe disminuirse, para evitar la sedimentación en el transcurso del enfriamiento. Si el principio activo es insoluble en la masa, pero soluble en agua, puede incorporarse la solución acuosa en forma de emulsión. Esta técnica presenta a veces algunos inconvenientes relativos a la absorción del medicamento.
- Homogeneización de la masa. La homogeneidad de la mezcla constituida por el principio activo y el excipiente, se lleva a cabo en el contenedor de doble pared a temperatura estrictamente controlada y con un dispositivo de agitación conveniente (de hélice, de turbina, etc.). La agitación debe mantenerse mientras dure el llenado de los moldes para evitar la sedimentación del principio activo.
- Moldeo. Frecuentemente los moldes se enfrían antes del llenado para acelerar la solidificación de la masa. Para el vertido se utilizarán técnicas variables, aunque la más generalizada es la circulación de los moldes mediante cintas, por debajo del conducto dosificador. Los moldes se llenan con un ligero exceso.
- Enfriamiento de la masa. Se realiza, generalmente, en dos tiempos. Tras un enfriamiento previo, se procede al raspado del exceso de masa, y tras el enfriamiento final, se procede al vaciado o desmolde. El enfriamiento puede llevarse a cabo en grupos frigoríficos estáticos o en túneles frigoríficos. En este último caso se trataría de dos túneles consecutivos por cuyo interior circulan los moldes; a la salida del primer túnel se efectúa el raspado y a la del segundo se procede al vaciado.

Básicamente, los pasos del moldeo por fusión incluyen la fusión de la base, la incorporación del o los principios activos y otros polvos, vaciado de la mezcla líquida en los moldes, permitir que la mezcla fundida se enfríe para una posterior congelación, después de la cual se procede a retirar los óvulos de los moldes.

Las principales ventajas del preparado por fusión son: mejor apariencia que por compresión, menor riesgo de contaminación, mayor uniformidad de dosis. Sin embargo, se requieren moldes especiales y se debe tener especial cuidado con principios activos termosensibles. ^{4,6}

La figura 2 muestra el proceso general de fabricación de óvulos por fusión.

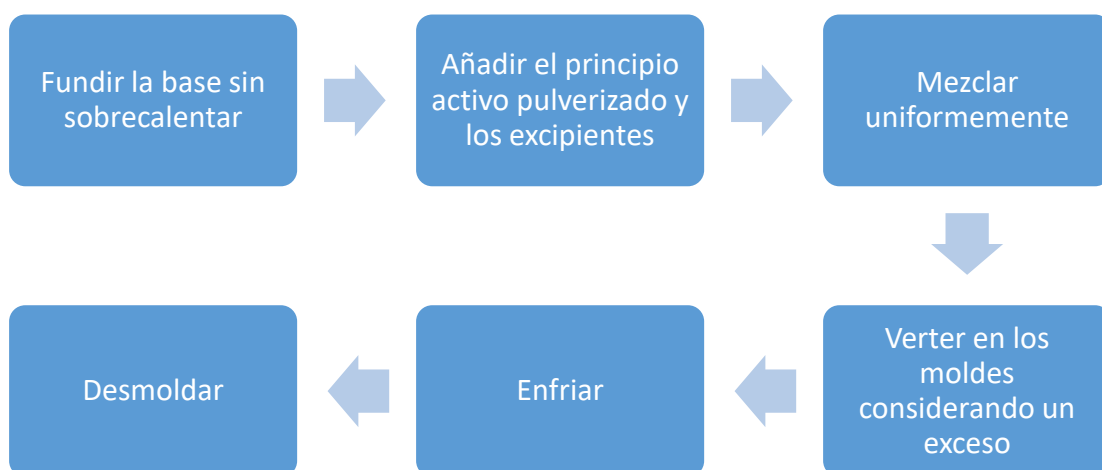


Figura 2. Proceso general de fabricación de óvulos por fusión.

2.3.3.2 Preparación por compresión

Los óvulos pueden ser preparados por compresión forzando la masa de la base del óvulo y él o los principios activos y otros polvos en moldes especiales usando máquinas para preparación de óvulos y supositorios. En la preparación por compresión, la base y los otros componentes de la formulación deben ser mezclados vigorosamente, la fricción de este proceso causa que la base adquiera una consistencia pastosa.

Este método debe usarse cuando el principio activo sea termolábil o cuando los componentes de la formulación sean insolubles en la base. ⁴

2.3.4 Controles de calidad

Los controles de calidad aplicables a estas formas farmacéuticas de acuerdo a la Farmacopea son: Aspecto, ensayos de Identidad, variación de peso, intervalo de fusión, desintegración, tiempo de licuefacción a 37°C, uniformidad de dosis, fugas, valoración del principio activo en porcentaje. ²¹

De acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2015. Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios los parámetros a evaluar son: Apariencia/descripción/aspecto (incluyendo consistencia), color, valoración, pérdida de peso (solo si el envase primario es semipermeable), contenido de conservadores (cuando aplique), límite microbiano (inicial y final) ²³

Mientras que Guidance for Industry Stability Testing of Drug Substances and Drug Products establece que para óvulos se debe evaluar: Aspecto, color, valoración, productos de degradación, tamaños de partícula, intervalo de fusión, disolución a 37°C, límites microbianos ²⁴

Cuadro 2. Comparación de parámetros a evaluar de acuerdo a la NOM 073 y Guidance for Industry Stability Testing of Drug Substances and Drug Products

Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2015	Guidance for Industry Stability Testing of Drug Substances and Drug Products
Apariencia/descripción/aspecto (incluyendo consistencia)	Aspecto
Color	Color

Valoración	Valoración
Pérdida de peso (solo si el envase primario es semipermeable)	Productos de degradación
Contenido de conservadores (cuando aplique)	Tamaños de partícula
Límite microbiano (inicial y final)	Intervalo de fusión
	Disolución a 37°C
	Limites microbianos

Con base a lo anterior para fines de este proyecto se tendrán en cuenta los siguientes controles de calidad:

- 1) Descripción
- 2) Color
- 3) Dureza
- 4) Ensayo de identidad
- 5) Variación de peso
- 6) Intervalo de fusión
- 7) Tiempo de licuefacción
- 8) Uniformidad de dosis
- 9) Valoración
- 10) Hermeticidad

2.3.5 Problemas, causas y soluciones

Los principales problemas que se presentan durante la fabricación de óvulos, su causa y solución se muestran en el cuadro 3.

Cuadro 3. Problemas causa y solución en la fabricación ^{4,16,22}.

Problema	Causa	Solución
División, picadura y agrietamiento	El excipiente se contrae fuertemente.	Usar un excipiente que solidifique lentamente.
	Diferencia demasiado grande entre las temperaturas de vertido y enfriamiento.	Disminuir la diferencia de temperaturas ya sea disminuyendo la temperatura de vaciado (si es posible) o incrementando la temperatura de enfriamiento, o ambas.
Pegado al molde	Moldes no apropiados.	Usar Moldes apropiados.
	Remover los óvulos de manera prematura.	Prolongar el tiempo de moldeo.
	Lenta contracción del excipiente.	Usar un excipiente que solidifique rápidamente.
Poca homogeneidad del producto	Falta de enfriamiento.	Disminuir la temperatura de enfriamiento
	Mala agitación.	Mejorar la técnica.
	Temperatura de vaciado demasiado alta.	Reducir si es posible.
Producto no solidifica	Enfriamiento demasiado lento.	Incrementar si es posible.
	Inclusión de aire.	Revisar el tipo y velocidad de mezclado
Exudación	Excipiente inapropiado.	Usar excipientes con alta resistencia mecánica.
		Reformular solución acuosa; usar emulsificante.

2.3.6 Escalamiento

El escalamiento se define generalmente como el proceso de aumentar el tamaño de lote. Específicamente, es el proceso mediante el cual se busca el transferir los resultados de búsqueda y desarrollo obtenidos en los lotes de laboratorio, a los lotes piloto y finalmente a los lotes de producción.²⁵

El escalamiento puede abarcar cambios en el equipo de proceso y operación, asociados con un aumento en la producción, pero siempre que se escala se recomienda fabricar un lote experimental con el fin de demostrar que el proceso sigue siendo aceptable y el producto se puede fabricar sin problemas en mayor escala.⁷

2.3.7 Acondicionamiento

Los factores que pueden ser adversos para la estabilidad de un principio activo o un medicamento, deben ser tomados en cuenta en la selección del contenedor y el procedimiento para ubicar el producto en el mismo.²⁶

El desarrollo del proceso de envase, cierre y empaque debe ser permanentemente supervisado por los riesgos que tiene; posteriormente se procede al marcado y etiquetado del producto de acuerdo a la NOM 072 etiquetado de medicamentos y por último a su embalaje y almacenamiento.²⁶

2.3.8 Ciclaje

Estudia los efectos de la variación de temperatura, es particularmente apropiado para las condiciones de transporte y almacenamiento de ciertos productos farmacéuticos, por lo que debe ser considerado. Los productos farmacéuticos susceptibles a separación de fases, pérdida de viscosidad, precipitación, y agregación deben ser evaluados bajo ciertas condiciones de temperatura. Como parte de la prueba de estrés, el empaque del producto farmacéutico debe ser ciclado a través de las condiciones de temperatura que simulen las condiciones de almacenamiento en el mercado.

Un estudio de ciclaje térmico para productos farmacéuticos puede estar expuesto a variaciones de temperatura por encima de cero grados, puede consistir en tres

ciclos de dos días a temperatura de refrigeración (2 – 8 °C) seguido de dos días bajo condiciones aceleradas de almacenamiento (40 °C).

Por otra parte se puede realizar un estudio de ciclaje térmico a temperaturas bajo cero, y puede consistir en tres ciclos de dos días a temperatura de congelación (-10°C a -20°C) seguido de dos días bajo condiciones aceleradas de almacenamiento (40 °C).²⁴

2.4 Ácido ascórbico

En la figura 3 se muestra la estructura química del ácido ascórbico.

- **Sinónimos:**

Ácido L-ascórbico,

(R)-5-[(S)-1, 2-dihidroxietil J-3,4-dihidrox i-5 H-furan-2-ona,

Vitamina C²¹

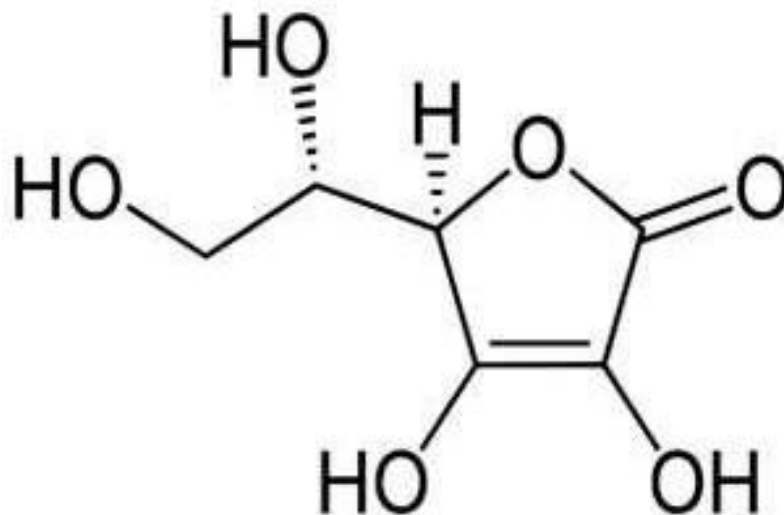


Figura 3. Estructura del ácido ascórbico.

2.4.1 Propiedades físicoquímicas

En el cuadro 4 se muestran las propiedades físicoquímicas del ácido ascórbico

Cuadro 4. Propiedades físicoquímicas del ácido ascórbico^{15,23}

Propiedad	Especificación
Descripción	Cristales o polvo blanco o ligeramente amarillo, por exposición a la luz se descompone gradualmente. En estado seco es estable al aire, pero en solución se oxida rápidamente.
Solubilidad	Fácilmente soluble en agua, ligeramente soluble en alcohol, casi insoluble en cloroformo y en éter dietílico.
pH	Entre 2.1 y 2.6. Determinar en una solución de la muestra al 5.0 %.
Aspecto de la solución	Preparar una solución de la muestra al 5.0 % en agua libre de dióxido de carbono. La solución es clara.
Punto de fusión	Entre 190°C y 192°C
pKa	4.17 11.57

2.4.2 Estabilidad y productos de degradación

En forma de polvo, el ácido ascórbico es relativamente estable en el aire, también estable al calor.²⁷

Es sensible a la luz y se oscurece al exponerse a la luz, una ligera decoloración o coloración no perjudica la actividad terapéutica.²⁷

El ácido ascórbico es una lactona insaturada. En solución acuosa es fácilmente oxidable formando ácido dihidroascórbico. La ruta de oxidación es dependiente del pH, la concentración de oxígeno y si es catalizado por algún ion metálico, especialmente por cobre y hierro.²⁸

El ácido ascórbico es susceptible a degradación tanto a condiciones aeróbicas como anaeróbicas, dando furfural y dióxido de carbono. Los perfiles de pH para ambas degradaciones muestran un máximo cercano a pH 4 y por debajo de pH 1.5. La mayor estabilidad ocurre cerca de pH 3 y pH 6. La estabilidad del ácido ascórbico en formas farmacéuticas sólidas es buena, siempre que se controle el contenido de humedad. Se observa la mejor estabilidad en glicerina, sorbitol y propilenglicol.

La degradación del ácido ascórbico ocurre bajo condiciones anaeróbicas como aeróbicas dando diferentes productos de degradación. En condiciones aeróbicas el ácido ascórbico es oxidado a ácido dihidroascórbico seguido por una hidrólisis y una oxidación para formar ácido dicetogulónico y ácido oxálico como se ilustra en la figura 4.^{29, 30}

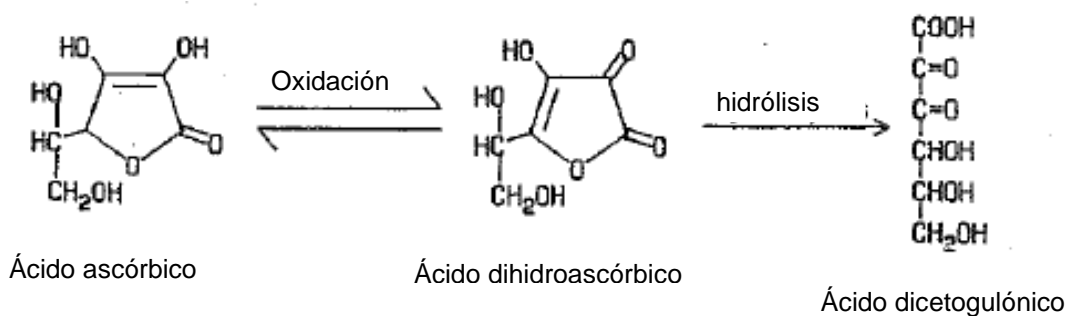


Figura 4. Ruta de degradación del ácido ascórbico en condiciones aeróbicas.²⁹

En condiciones anaeróbicas el ácido ascórbico sufre deshidratación e hidrólisis formando furfural y dióxido de carbono. La deshidratación es rápida en medio ácido como en medio básico como se muestra en la figura 5. La velocidad de descomposición a pH 6 es casi 20 veces más rápida bajo condiciones aeróbicas.²⁹

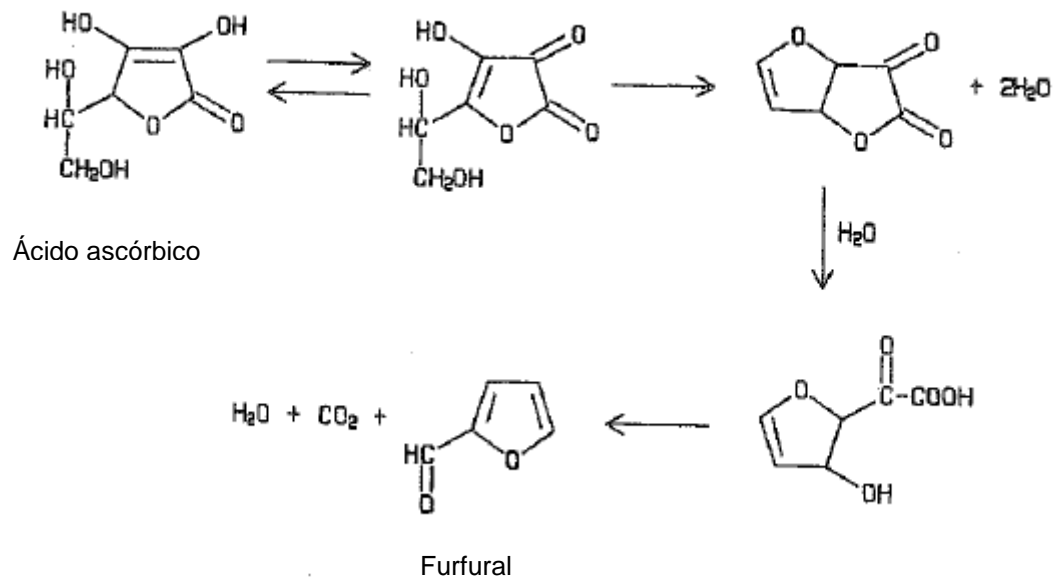


Figura 5. Ruta de degradación del ácido ascórbico en condiciones anaeróbicas. ²⁹

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las infecciones vaginales son un motivo frecuente de consulta a un ginecólogo en las mujeres en edad reproductiva. La vaginosis bacteriana con una prevalencia cercana a 30%, es la infección vaginal más frecuente.³¹

Existen diferentes causas y tratamientos para la vaginosis bacteriana desde antibióticos orales hasta medicamentos tópicos, el tratamiento que se abordará en este proyecto es el uso de ácido ascórbico como regulador de pH, alternativo al medicamento que se encuentra comercializado en México fabricado por los laboratorios Armstrong bajo el nombre de Femiprim[®], el cual está disponible en tabletas vaginales. Sin embargo, las tabletas vaginales no son muy atractivas porque no se pueden desintegrar rápidamente debido a la escasa cantidad de agua presente en la vagina, son más difíciles de administrar o introducir debido al tamaño y en ocasiones se puede confundir la vía de administración, por lo que se desarrollará una formulación en óvulos para poder ofrecer una alternativa al tratamiento y en una forma comercial que muchas mujeres conocen.²²

En este proyecto se desarrolló una forma farmacéutica en óvulos de ácido ascórbico para la cual se encontró una base que permitió que el ácido ascórbico se mantuviera estable, mediante estudios de preformulación en las etapas de caracterización del principio activo, estabilidad del ácido ascórbico en condiciones de luz, temperatura, humedad y frente a condiciones de pH y oxidación/reducción, así mismo se evaluará la compatibilidad del ácido ascórbico en combinación con diferentes excipientes, considerando los resultados de este estudio se estableció una formulación estable que cumplió con las características de calidad del producto, se desarrolló y validó el método de valoración que permitió la cuantificación del principio activo en la formulación desarrollada.

IV. OBJETIVOS

4.1 Objetivo General

Elaborar una formulación de óvulos de ácido ascórbico para el tratamiento de la vaginosis que cumpla con los criterios de calidad establecidos para el producto.

4.2 Objetivos particulares

- Realizar el estudio de caracterización físico-química para el ácido ascórbico.
- Evaluar la compatibilidad de principio activo-excipientes.
- Seleccionar la formulación de ácido ascórbico en óvulos más adecuada.
- Desarrollar y validar un método analítico para la cuantificación del ácido ascórbico en óvulos.
- Realizar un escalamiento para establecer las condiciones de fabricación del producto de óvulos de ácido ascórbico.
- Evaluar diferentes materiales de envase que aseguren la estabilidad de la formulación desarrollada mediante un ciclaje.

V. HIPÓTESIS

A través de la caracterización físico-química, la evaluación de las diferentes rutas de degradación del ácido ascórbico y compatibilidad con los posibles excipientes, se obtendrá una formulación de óvulos que cumpla con las especificaciones de calidad requerida.

VI. MATERIAL Y EQUIPO

A. Equipos

Caframo

Cámara de luz blanca

Dosificadora para supositorios ERWEKA AR400

Durómetro para supositorios ERWEKA

Estufas de estabilidad CAISA INC

Lámpara de UV CAMAG UV-BETRACHTER

Parrilla de agitación y calentamiento THERMO SCIENTIFIC CIMAREC

Refrigerador

Sonicador, BANDELIN SONOREX SUPER RK1050 CH

B. Instrumentos

Balanza analítica METTLER TOLEDO CLASSIC LIGHT

Balanza semi-analitica OHAUS

Espectrofotómetro PERKIN-ELMER

Espectrofotómetro HITACHI U-2900

Estufa SHEL LAB

C. Material

Bolsas de polietileno transparentes

Celdas de cuarzo

Juego de Pesas para dureza de supositorios

Propela de paleta

Termómetro

D. Reactivos sólidos grado analítico

Almidón

Bicarbonato de sodio

Hidróxido de sodio

Silice Gel

Trióxido de Arsénico

Yodo

Yoduro de potasio

Yoduro mercurio rojo

Zinc

E. Reactivos líquidos grado analítico

Ácido clorhídrico

Cloroformo

Etanol

Éter dietílico

Soluciones amortiguadoras pH 2, 3, 4, 5 y 6

Peróxido de hidrogeno al 30%

F. Sustancia de referencia

Ácido ascórbico proveedor GYLSA.

G. Insumo grado farmacéutico

Ácido benzoico, Droguería Cosmopolitan.

Ácido esteárico, Farmacia Paris.

Alcohol cetílico, Donativo.

Aerosil, Donativo.

Suppocire A, GYLSA.

Span 60, Canamex.

Tween 20, Droguería Cosmopolitan.

Tween 80, Cedrosa.

Carboximetil celulosa (CMC), Mercurio.

EDTA

Estearam, Donativo.

Glicerina, Cedrosa.

Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), Searle.

Metabisulfito de sodio, Cedrosa.

Polietilenglicol 4000, Cosmopolitan.

Pelietilenglicol 6000, Cosmopoltan.

Propilenglicol, Quimica alkano.

H. Soluciones preparadas

Ácido clorhídrico 0.01 N

Ácido clorhídrico 2 M

Almidón soluble S.I.

Hidróxido de sodio 1 M

Yodo S.V. 0.1 N

VII. METODOLOGÍA

7.1 Diagrama de flujo

En la figura 6 se muestra la metodología usada para este proyecto.

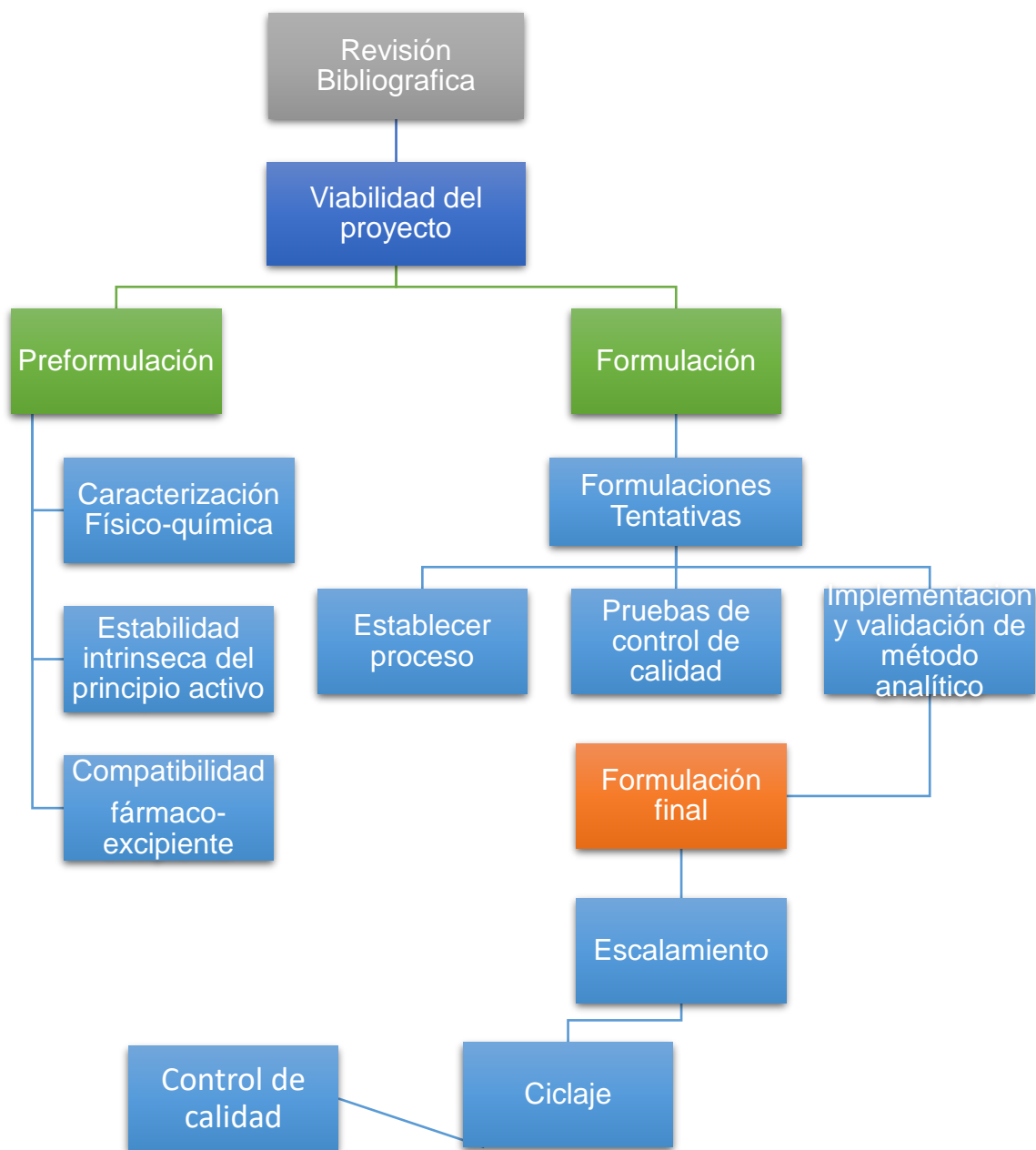


Figura 6. Diagrama de flujo

7.2 Método

7.2.1 Preformulación

Las pruebas realizadas para la caracterización físico-química del ácido ascórbico se realizaron por triplicado y fueron las siguientes:

7.2.1.1 Descripción

Se llevó a cabo una revisión visual demostrando las características de la materia prima como son apariencia y color.

7.2.1.2 Solubilidad

Al realizar esta prueba, se tomaron 10 mg de ácido ascórbico y se colocaron en un disolvente a una temperatura de 25°C con agitación vigorosa durante 30 segundos a intervalos de 5 minutos. Se utilizaron los siguientes disolventes: agua, alcohol, cloroformo, éter di etílico, metanol y propilenglicol, tomando las partes en peso y volumen de acuerdo al cuadro 5.

Cuadro 5. Términos de solubilidad

Términos	Partes de Disolvente en volumen requeridas para 1 parte de soluto
Muy soluble	Menos de 1 parte
Fácilmente soluble	De 1 a 10 partes
Soluble	De 11 a 30 partes
Poco soluble	De 31 a 100 partes
Ligeramente soluble	De 101 a 1000 Partes
Muy ligeramente soluble	De 1001 a 10000 partes
Casi insoluble	Más de 10000 partes

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 11ª Edición.

7.2.1.3 Medición del pH (MGA 0701)

Para la medición del pH se preparó una solución de ácido ascórbico al 5% en agua y midió el pH con un potenciómetro.

7.2.1.4 Ensayo de identidad

- a) Espectro UV: Se tomaron 30 mg de la sustancia de referencia de ácido ascórbico, en un matraz volumétrico de 50 mL, se disolvió y se llevó a volumen con agua destilada. Se tomó una alícuota de 1 mL de la solución y se colocó en un matraz volumétrico de 50 mL, se llevó a volumen con ácido clorhídrico 0.01N.

La muestra se preparó de la misma manera que la sustancia de referencia y a ambas se les realizó un barrido con el espectrofotómetro utilizando celdas de cuarzo y HCl 0.01 N como blanco.

- b) Espectro IR: Las muestras se mandaron al laboratorio de espectroscopia para que fuera analizado por la técnica ATR (reflectancia total atenuada).

7.2.1.5 Pérdida por secado

Se colocó aproximadamente entre 1 o 2 gramos de muestra en la termo balanza tapándola y se procedió a registrar el peso. Se registró cada minuto el resultado que se muestra en la pantalla de la balanza durante 10 minutos.

7.2.1.6 Valoración

Se disolvieron 100 mg de ácido ascórbico en una mezcla de 100 mL de agua libre de dióxido de carbono y 25 mL de solución de ácido sulfúrico 2.0 N. Se tituló la solución inmediatamente con SV de yodo 0.1 N; se agregaron 3 mL de SI de almidón cuando se acerque al punto final. Cada mililitro de SV de yodo 0.1 N equivale a 8.806 mg de ácido ascórbico.

7.2.2 Estabilidad intrínseca

7.2.2.1 Estabilidad en sólido

Se pesaron 100 mg de ácido ascórbico y se colocó en seis frascos viales para cada condición. Los estudios de estabilidad del ácido ascórbico se realizaron someténdolo a diferentes condiciones como fueron 40°C / 75%HR, 50°C, 60°C y luz blanca. Evaluando semanalmente cualquier cambio físico que pudiera

observarse y cambios químicos mediante la cromatografía en capa fina, con el sistema de elución etanol: agua (5:2)

7.2.2.2 Estabilidad en solución

La estabilidad en solución se realizó mediante 4 reacciones extremas, adicionando a cada tubo de ensaye con tapón de baquelita un gramo ácido ascórbico y añadiendo 10 mL de las soluciones mostradas en el cuadro 6, las reacciones se mantuvieron a una temperatura de entre 75 a 80°C durante un periodo de 5 horas consecutivas en un baño de agua con agitación continua para garantizar la homogeneidad de la temperatura del baño.

Cuadro 6. Soluciones para cada reacción.

Soluciones para cada reacción	
Hidrólisis ácida	HCl 2 M
Hidrólisis básica	NaOH 2 M
Oxidación	H ₂ O ₂ 30%
Reducción	HCl 10% + Zn

Una vez iniciada cada reacción fueron monitoreadas cada hora físicamente en la cual se realizaba una inspección visual y químicamente por medio de cromatografía en capa fina en un sistema de elución etanol: agua (5:2).

7.2.2.3 pH de máxima estabilidad

Se realizó esta prueba colocando el ácido ascórbico a diferentes pH, como se observa en el cuadro 7, en tubos de ensayo para las soluciones amortiguadoras de pH 2, 3, 4, 5 y 6. La cual se evaluó mediante cromatografía de capa fina.

Cuadro 7. Soluciones amortiguadoras

pH	Solución amortiguadora
2	SA de fosfatos pH 2 (fosfato dibásico de sodio-fosfato monobásico de potasio)
3	SA de fosfatos pH 3 (fosfato monobásico de potasio 0.05 M)

4	SA de fosfatos pH 4 (fosfato dibásico de sodio-fosfato monobásico de potasio)
5	SA de fosfatos pH 5 (fosfato monobásico de potasio)
6	SA de fosfatos pH 6 (fosfato dibásico de sodio- ácido cítrico)

Soluciones preparadas con respecto a FEUM 11ª Edición

7.2.3 Compatibilidad

Se evaluaron las interacciones del ácido ascórbico con cada excipiente elegido por su función en la forma farmacéutica para lo cual se utilizaron mezclas fármaco-excipiente 1:1, colocando 50 mg de ácido ascórbico y excipiente en frascos viales y se colocaron bajo las condiciones de temperatura 40°C y luz blanca, monitoreando semanalmente los cambios físicos y químicos durante 6 semanas por medio de la apariencia y evaluando químicamente por cromatografía en capa fina.

A continuación, en el cuadro 8 se enlistan los excipientes que fueron utilizados para la compatibilidad:

Cuadro 8. Excipientes utilizados para compatibilidad.

Función	Excipiente
Componentes de la base	Pelietilenglicol 6000
	Polietilenglicol 4000
	Gelatina
	Glicerina
	Suppocire A
	Estearam
	Aerosil
Conservador	Propilenglicol
	Ácido benzoico
	Metilparabeno
Antioxidante	Propiparabeno
	Metabisulfito de sodio
	Acetato de α -tocoferol

	EDTA
Agente suspensor	Dióxido de silicio colidal Acido esteárico Alcohol cetílico Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) Carboximetil celulosa (CMC)
Surfactante	Tween 80 Tween 20 Span

7.2.4 Formulación

Una vez concluido el estudio de preformulación y con base en los resultados se eligieron los más adecuados con respecto a la estabilidad y compatibilidad, para obtener una formulación estable.

Se hicieron pruebas de formulación en donde se probaron diferentes mezclas con los excipientes en donde se varió la concentración de estos.

Se propusieron 18 formulaciones elaborando lotes de 10 óvulos. Los parámetros que se evaluaron fueron apariencia e intervalo de fusión, con la finalidad de seleccionar las mejores formulaciones. Las formulaciones que no cumplieron se descartaron.

Otras pruebas realizadas a las formulaciones fueron licuefacción a 37 °C, dispersión en agua, valoración y uniformidad de dosis.

7.2.5 Control de calidad

Las pruebas se realizaron por triplicado y se describen a continuación.

7.2.5.1 Descripción

Se colocaron 3 óvulos en un vidrio de reloj a los cuales se les hizo una revisión visual, los cuales debían mostrar una buena apariencia en cuanto a forma y color, estar libres de cuarteaduras, manchas, fisuras y no debían de ser quebradizos.

7.2.5.2 Intervalo de fusión

Se colocó un óvulo en un tubo de ensaye el cual estaba en un baño de agua, elevando la temperatura lo más cercano a 1 grado centígrado por minuto, se registró la temperatura en la que comenzaba a fundir y en la que terminaba de fundir el óvulo por completo.

7.2.5.3 Tiempo de licuefacción

El óvulo se colocó en un tubo de ensaye que estaba dentro de un baño de agua a 37°C (medido con un termómetro), con agitación continua para asegurar que la temperatura sea uniforme. Se registró el tiempo que tardaba en fundir por completo el óvulo, cuidando que el baño de agua siempre estuviese a 37 °C \pm 1 °C.

7.2.5.4 Dispersión en agua

El óvulo se colocó en un vaso de precipitados de 30 mL el cual contenía 20 mL de agua destilada y tenía una fuente de calor la cual debía de mantener el agua a 37 °C \pm 1°C, y con agitación continua, se midió el tiempo que tardaba el óvulo en perder su forma y quedar completamente disperso en el agua.

7.2.5.5 Dureza

Para esta prueba se utilizó un durómetro para supositorios, el cual se observa en la figura 7.

Se colocó un óvulo con la punta hacia arriba y de forma cuidadosa se colocó encima el suspensor, se cerró la cámara de prueba y se comenzó a medir el tiempo, ya que cada minuto se colocaba sobre el tubo un disco (pesa de 200 g) después de otro minuto el disco siguiente y así sucesivamente hasta que el óvulo se rompió, anotando el tiempo.

Para la interpretación de resultados se debe considerar que el peso inicial del suspensor ya es de 600 g y si la rotura del ovulo se presenta en los primeros 20 segundos de haber colocado el disco (pesa) no debe incluirse en la suma total del

peso de los discos. Si la rotura tarda de 20 a 40 segundos se considera la mitad del peso del disco. Si es más de 40 segundos se registrará el peso completo de disco.

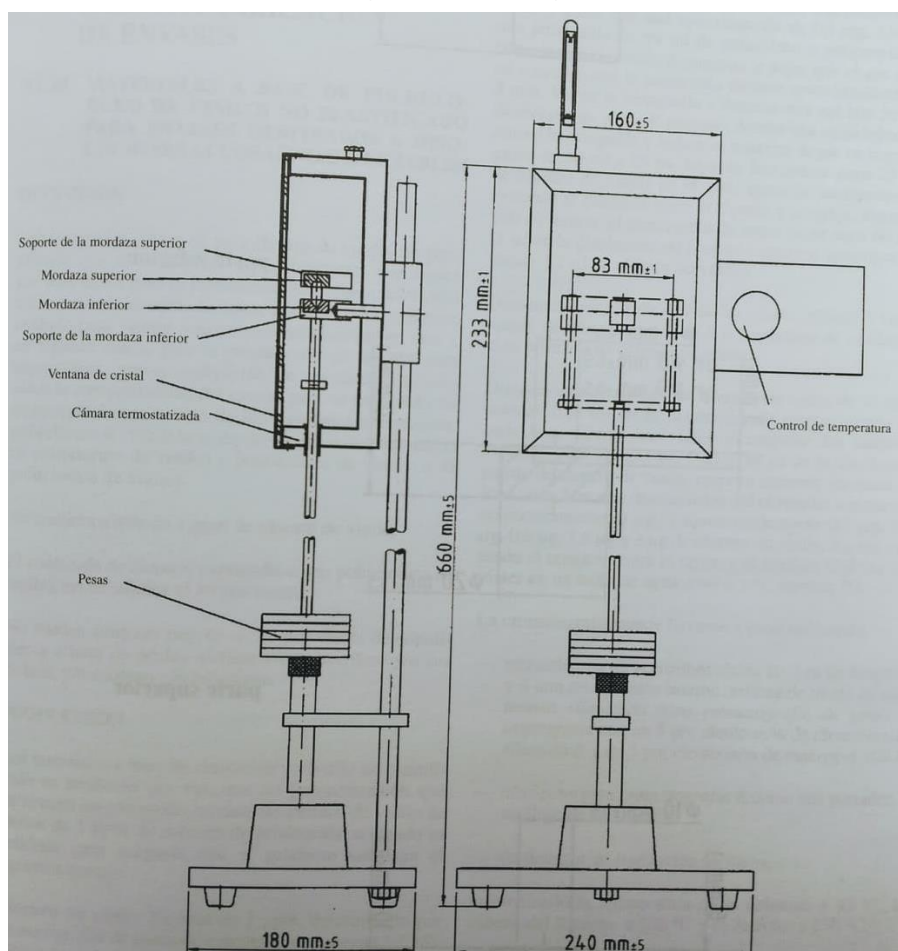


Figura 7. Aparato para la determinación de la resistencia a la ruptura de supositorios y óvulos

7.2.5.6 Valoración

- Preparación de la referencia: Se pesaron 30 mg de la sustancia de referencia de ácido ascórbico y se colocaron en un matraz volumétrico de 50 mL, se disolvió y llevó a volumen con agua destilada. Se tomó una alícuota de 1 mL de la solución anterior y colocó en un matraz volumétrico de 50 mL. Se llevó a volumen con ácido clorhídrico 0.01 N. Esta solución contiene 12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de ácido ascórbico.
- Preparación de la muestra: Se pesaron 10 óvulos, se registró el peso y se trituraron en un mortero. Se pesó por triplicado un equivalente a 30 mg de

ácido ascórbico y se colocaron en un vaso de precipitado de 100 mL. Se adicionaron 20 mL de agua destilada y fundió a no más de 45 °C. Se colocó en el sonicador por 30 minutos a 45°C, se filtró la mezcla usando papel filtro de poro mediano, se recibió el filtrado en un matraz volumétrico de 50 mL y se llevó a volumen con agua destilada. De la solución anterior se tomó una alícuota de 1 mL y se colocó en un matraz volumétrico de 50 mL. Se llevó a volumen con una solución de ácido clorhídrico 0.01 N. Se realizó esto por triplicado. Esta solución contiene 12 µg/ mL de ácido ascórbico.

- c) Procedimiento: Se leyeron las absorbancias de la muestra y de la referencia a 243 nm usando ácido clorhídrico 0.01 N como blanco. Se realizaron los cálculos necesarios.

7.2.5.7 Uniformidad de dosis (MGA 0299)

Esta prueba se realizó por uniformidad de contenido contemplando los criterios de la FEUM undécima edición.

- a) Preparación de la referencia: Se pesaron 30 mg de la referencia y se colocaron en un matraz volumétrico de 50 mL, se disolvió y llevó a volumen con agua destilada. Se tomó una alícuota de 1 mL de la solución anterior y colocó en un matraz volumétrico de 50 mL. Se llevó a volumen con ácido clorhídrico 0.01 N. Esta solución contiene 12 µg/ mL de ácido ascórbico.
- b) Preparación de la muestra: Se analizaron 10 unidades individualmente como se indica a continuación: se pesó cada óvulo y colocó en un vaso de precipitado de 150 mL. Se adicionó 50 mL de agua destilada y fundió a no más de 45 °C. Se sónico por 30 minutos a 45°C. Se filtró la mezcla usando papel filtro de poro mediano, se recibió el filtrado en un matraz volumétrico de 100 mL y llevó a volumen con agua destilada. De la solución anterior se tomó una alícuota de 2 mL y paso a un matraz volumétrico de 50 mL. Se llevó a volumen con una solución de ácido clorhídrico 0.01 N. Se tomó una alícuota de 3 mL de la solución anterior y colocó en un matraz volumétrico de 25 mL. Se llevó a volumen con ácido clorhídrico 0.01 N. Esta solución contiene 12 µg/ mL de ácido ascórbico.

- c) Procedimiento: Se leyeron las absorbancias de las muestras y de la referencia a 243 nm. Usando ácido clorhídrico 0.01 N como blanco. 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 a 115.0 % y si el coeficiente de variación no es mayor que 6.0 %. Si una unidad de dosis se encuentra fuera del intervalo de 85.0 a 115.0 % y ninguna fuera del intervalo de 75.0 % a 125.0 % de o si el coeficiente de variación es mayor que 6.0 %, 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 intervalo de 85.0 a 115.0 % y ninguna fuera del intervalo de 75.0 a 125.0 % y si el coeficiente de variación de las 30 unidades de dosis no es mayor que 7.8 %.
- d) La fórmula utilizada para obtener el porcentaje de contenido fue la siguiente:

$$\% = \frac{1000AS}{BCP}$$

Dónde: A= Absorbancia de la muestra
 S=mg de la sustancia de referencia
 B= Absorbancia del estándar
 C= Peso del ovulo en gramos
 P= Pureza del estándar

7.2.6 Escalamiento

Una vez seleccionada la formulación final con base en las especificaciones de las pruebas de control de calidad de la forma farmacéutica. El escalamiento se llevó a cabo elaborando un lote de 10 óvulos, posteriormente un lote de 40 óvulos, posteriormente un lote de 167 óvulos y finalmente un lote de 250 óvulos.

Los lotes de 12 y 40 unidades se realizaron en el laboratorio y los dos subsiguientes se realizaron utilizando la dosificadora de óvulos en la Planta Piloto de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

7.2.7 Acondicionamiento

El acondicionamiento se realizó empleándose sobres de celopolial con capacidad para tres óvulos como material de empaque primario, mostrados en el anexo 4. La etiqueta se realizó conforme a la NOM-072-SSA1-2012 etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios, esta etiqueta se imprimió en el envase secundario el cual es una caja de cartón acorde al tamaño necesario para contener tres sobres de celopolial. El total de óvulos por caja fue de nueve (ver anexo 4). Este proceso se llevó a cabo en el área acondicionamiento de la planta piloto de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

Cabe mencionar que el envase primario no cumple con la normatividad, ya que los sobres de celopolial no contiene la información por cuestiones prácticas.

7.2.8 Ciclaje

Las muestras acondicionadas se sometieron a un proceso de ciclaje de acuerdo a las condiciones mostradas en el cuadro 9. El propósito fue observar los cambios del medicamento bajo condiciones críticas de almacenamiento, rotando cada 48 horas cada condición durante 2 semanas.

Cuadro 9. Condiciones de ciclaje

Condición	Almacenamiento
40°C	Cámara de estabilidad
2-8°C	Refrigeración

Una vez terminado el ciclaje, se procedió a realizar las pruebas de control de calidad descritas en el numeral 2.3.4 con la finalidad de observar la existencia de algún cambio importante en los óvulos.

7.2.9 Implementación y validación del método analítico por espectrofotometría UV

El método analítico utilizado para la valoración del ácido ascórbico mostrado en el punto 7.2.5.6 se validó mediante los siguientes parámetros.

a) Linealidad del sistema: Se preparó una solución stock con una concentración de 0.6 mg/mL de ácido ascórbico, posteriormente con ayuda de una bureta, se tomaron las siguientes alícuotas 0.6 mL, 0.8 mL, 1.0 mL, 1.2 mL, y 1.4 mL según corresponde a las concentraciones mostradas en el cuadro 10, se colocaron cada una respectivamente en un matraz aforado de 50 mL y llevaron a volumen con ácido clorhídrico 0.01 N.

Se determinó investigando la relación concentración-respuesta en un intervalo que incluya por lo menos cinco niveles, por triplicado, de la concentración del analito.³²

Las muestras fueron leídas en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 243 nm utilizando ácido clorhídrico 0.01N como blanco.

Cuadro 10. Concentraciones para linealidad del sistema

Porcentajes	Concentración de ácido ascórbico
%	µg/mL
80	7.2
90	9.6
100	12.0
110	14.4
120	16.8

b) Precisión del sistema: Se determinó analizando seis muestras de una solución con sustancia de referencia correspondiente al 100% de la concentración del analito de interés (12 µg/mL), preparadas por dilución de una solución stock.

Criterios de aceptación:

- $r^2 \geq 0.98$
- IC_m no debe incluir el cero

c) Especificidad: Se preparó un placebo de la formulación y posteriormente se realizó un placebo adicionado con ácido ascórbico a una concentración del

8.33 % y realizo el método analítico. Tanto al placebo como al placebo cargado, se realizaron un barrido por espectrofotometría UV. ³²

Criterios de aceptación:

- La respuesta del método solo se deberá al analito

d) Linealidad del método: Se preparó un placebo adicionado como sigue: a una cantidad de placebo se adiciono el equivalente en la formulación de ácido ascórbico, se fundió a no más de 45 °C, mezcló y dejó enfriar hasta que tomo una forma sólida. Se trituro la muestra en un mortero y se pesó el equivalente de ácido ascórbico para cada nivel mostrado en el cuadro 11. Posteriormente se realizó el método analítico mostrado en el punto 7.2.5.6 Realizar por triplicado en cada nivel.

Cuadro 11. Linealidad del método con placebo cargado

Porcentajes	Ácido ascórbico	Placebo adicionado
%	mg	g
60	18	0.2165
80	24	0.2886
100	30	0.3607
120	36	0.4329
140	42	0.5051

Criterios de aceptación:

- IC_m debe incluir la unidad
- IC_b incluye al cero
- CV_{Y/X} >3%

e) Precisión del método A partir de un placebo adicionado con igual concentración del principio activo, siguiendo el método analítico mostrado en el punto 7.2.5.6 se preparó por sextuplicado muestras independientes a una concentración del 100% (12 µg/mL) de ácido ascórbico.

- f) El criterio de aceptación es el siguiente: $CV \leq 3\%$ por ser un método espectrofotométrico.
- g) Reproducibilidad: Se realizó el método de cuantificación mostrado en el punto 8.2.6.6 en dos días diferentes, por dos analistas diferentes, realizando el análisis por triplicado en cada condición y para las dos formulaciones.³²
El criterio de aceptación es: $CV \leq 3\%$ por ser un método espectrofotométrico.
- h) Estabilidad analítica de la muestra: Para determinar la estabilidad analítica de muestras se preparó una solución stock de ácido ascórbico y empleando el método analítico mostrado en el punto 8.2.6.6 se procesaron simultáneamente tres muestras para almacenarlas en oscuridad a temperatura ambiente y otras tres en refrigeración (2°C a 8°C), prosiguiendo con la lectura de cada una de las preparaciones a las 24 horas, las muestras fueron preparadas al 100% de concentración.
El criterio de aceptación al ser un método espectrofotométrico es: $|di| \leq 3\%$
- i) Tolerancia: Se prepararon 8 muestras en el nivel de 100%. Las muestras se leyeron en dos espectrofotómetros diferentes de forma simultánea. El criterio de aceptación es: $CV \leq 3\%$ por ser un método espectrofotométrico.

VIII. RESULTADOS

8.1 Caracterización del principio activo

En el cuadro 12 se muestran los resultados de la caracterización del ácido ascórbico.

Cuadro 12. Caracterización del ácido ascórbico

Prueba	Especificación	Resultado
*Descripción	Cristales o polvo blanco o ligeramente amarillo, por exposición a la luz se descompone gradualmente. En estado seco es estable al aire, pero en solución se oxida rápidamente.	Cristales blancos sin partículas extrañas.
Solubilidad	Fácilmente soluble en agua, ligeramente soluble en alcohol, casi insoluble en cloroformo y en éter dietílico.	Fácilmente soluble en agua, poco soluble en alcohol, insoluble en cloroformo y éter. Soluble en metanol y propilenglicol.
*Ensayo de identidad	a. Espectro IR. b. Espectro UV, exhibe solo un máximo a 243 nm en una solución de 12 µg/mL de ácido ascórbico en ácido clorhídrico 0.01 N.	Corresponde con el de referencia. (ver anexo 1) λ referencia: 242 nm λ muestra: 243 nm (ver anexo 1)
*pH (5% p/v)	Entre 2.1 y 2.6	2.7
*Aspecto de la solución.	La solución es clara	La solución es clara.
*Valoración	No menos de 99.0% y no más de 100.5 % de ácido ascórbico.	99.73% base seca. 99.23% base húmeda. CV= 0.28 %
Perdida por secado	Por especificar.	0.50 %

*Especificaciones tomadas de FEUM 11^a edición.

8.2 Estabilidad intrínseca

En los cuadros 13 y 14 se muestran los resultados de la estabilidad del ácido ascórbico.

Cuadro 13. Resultados de estabilidad en solución después de 5 horas

Reacción	Rf	Rf	Interpretación
	Referencia	Muestra	
Hidrólisis Ácida	0.84	0.76	Inestable
Hidrólisis Básica	0.84	0.83	Estable
Oxidación	0.86	0.66	Inestable
Reducción	0.83	0.83	Estable

Temperatura 60°C. Monitoreado físicamente y mediante cromatografía en capa fina utilizando como sistema de elución una mezcla de etanol-agua (5:2).

Cuadro 14. Resultados de estabilidad en sólido a la sexta semana

Condición	Rf	Rf	Interpretación
	Referencia	Muestra	
40 °C/ 75 % HR	0.85	0.79	Inestable
50 °C	0.86	0.80	Inestable
60 °C	0.86	0.80	Inestable
Luz blanca	0.84	0.78	Inestable

Monitoreado físicamente y mediante cromatografía en capa fina utilizando como sistema de elución una mezcla de etanol-agua (5:2).

8.2.1 pH de máxima estabilidad

El ácido ascórbico se sometió a diferentes condiciones de pH para poder evaluar su pH de máxima estabilidad, los resultados se pueden ver en el cuadro 15.

Cuadro 15. Resultados de pH de máxima estabilidad después de 2 horas

Condición (buffer)	Rf	Rf	Resultado
	Referencia	Muestra	
pH 2	0.84	0.80	Estable
pH 3	0.84	0.84	Estable
pH 4	0.85	0.81	Estable
pH 5	0.84	0.79	Inestable
pH 6	0.84	0.79	Inestable

Monitoreado físicamente y mediante cromatografía en capa fina utilizando como sistema de elución una mezcla de etanol-agua (5:2).

8.3 Compatibilidad

En el cuadro 16 se muestra la compatibilidad del principio activo con diferentes excipientes.

Cuadro 16. Resultados de compatibilidad a la sexta semana

Función	Excipiente	Rf	Rf	Resultado
		Referencia	Muestra	
Base	Suppocire A	0.83	0.83	Compatible
	PEG 4000	0.87	0.86	Compatible
	PEG 6000	0.83	0.83	Compatible
	Glicerina	0.86	0.86	Compatible
	Estearam	0.89	0.88	Compatible
	Gelatina	0.86	0.84	Compatible
Conservador	Ácido benzoico	0.86	0.85	Compatible
	Metil parabeno	0.84	0.84	Compatible
	Propilparabeno	0.86	0.86	Compatible
Antioxidante	Metabisulfito de sodio	0.83	0.85	Compatible
	EDTA	0.83	0.84	Compatible
Viscosante	HPMC	0.86	0.84	Compatible
	CMC	No se realiza	No se realiza	Incompatibilidad por cambio en la apariencia.

	Aerosil	0.85	0.83	Compatible
Surfactante	Tween 80	0.84	0.84	Compatible
	Tween 20	0.83	0.84	Compatible
	Span	0.84	0.84	Compatible
	Alcohol cetílico	0.89	0.87	Compatible

Condición de 40°C / 75% HR. Monitoreado físicamente y por cromatografía en capa fina utilizando como sistema de elución una mezcla de etanol-agua (5:2).

8.4 Formulaciones

Se elaboró un total de 18 formulaciones de las cuales se seleccionó la formulación 16 como formulación final ya que esta fue la más estable, la que cumplía con todos los criterios establecidos y aspecto del producto. A continuación se muestran en el cuadro 17 las 18 formulaciones con sus componentes y proporciones con las que se realizaron.

Cuadro 17. Formulaciones propuestas

Materia Prima	Formulaciones (%)					
	1	2	3	4	5	6
Ácido ascórbico	8.33	8.33	8.33	8.33	8.33	8.33
Suppocire A	89.66	89.61	-	89.51	86.66	86.66
PEG 4000	-	-	-	-	-	-
PEG 6000	-	-	41.16	-	-	-
Glicerina	-	-	13.30	-	-	-
Propilenglicol	-	-	36.06	-	-	-
Alcohol cetílico	0.99	0.99	-	0.99	0.99	0.99
EDTA	0.03	0.03	0.05	0.03	0.03	0.03
Meta bisulfito de sodio	0.99	0.99	1.00	0.99	0.99	0.99
Acido benzoico	-	-	0.10	-	-	-
HPMC	-	0.05	-	0.15	-	-
Tween 80	-	-	-	-	3.00	-

Tween 20	-	-	-	-	-	-
Aerosil	-	-	-	-	-	-
Span 60	-	-	-	-	-	3.00
Agua	-	-	-	-	-	-

Continuación

Materia Prima	Formulaciones (%)					
	7	8	9	10	11	12
Ácido ascórbico	8.33	8.33	8.33	8.33	8.33	8.33
Suppocire A	86.66	-	-	86.66	86.66	85.06
PEG 4000	-	-	10.28	-	-	-
PEG 6000	-	39.56	25.88	-	-	-
Glicerina	-	13.30	16.66	-	-	-
Propilenglicol	-	36.06	36.10	-	-	-
Alcohol cetílico	0.99	-	-	0.99	0.99	0.99
EDTA	0.03	0.05	0.05	0.03	0.03	0.03
Meta bisulfito de sodio	0.99	1.00	1.00	0.99	0.99	0.99
Acido benzoico	-	0.10	0.10	-	-	-
HPMC	-	-	-	-	-	-
Tween 80	-	-	-	3.00	-	3.00
Tween 20	-	-	-	-	3.00	-
Aerosil	3.00	-	-	-	-	-
Span 60	-	-	-	-	-	-
Agua	-	1.60	1.60	-	-	1.60

Continuación

Materia Prima	Formulaciones (%)					
	13	14	15	16	17	18
Ácido ascórbico	8.33	8.33	8.33	8.33	8.33	8.33
Suppocire A	85.66	84.66	83.66	89.16	87.66	89.36
PEG 4000	-	-	-	-	-	-
PEG 6000	-	-	-	-	-	-
Glicerina	-	-	-	-	-	-
Propilenglicol	-	-	-	-	-	-
Alcohol cetílico	0.99	0.99	0.99	0.99	0.99	0.99
EDTA	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
Meta bisulfito de sodio	0.99	0.99	0.99	0.99	0.99	0.99
Acido benzoico	-	-	-	-	-	-
HPMC	-	-	-	0.5	-	0.3
Tween 80	4	5	6	-	2	-
Tween 20	-	-	-	-	-	-
Aerosil	-	-	-	-	-	-
Span 60	-	-	-	-	-	-

8.4.1 Controles de calidad (descripción e intervalo de fusión realizadas a las formulaciones)

A las 18 formulaciones inicialmente solo se les realizó descripción e intervalo de fusión, para descartar aquellas que no cumplieron con las especificaciones. Los resultados se observan en el cuadro 18.

Cuadro 18. Controles de calidad (descripción e intervalo de fusión realizadas a las formulaciones)

Formulación	Descripción	Intervalo de fusión
1	Óvulos blancos.	31-37°C
2	Óvulos blancos.	33-38 °C
3	Óvulos blancos.	No funde a menos de 40°C
4	Óvulos blancos.	31- 39 °C
5	Óvulos blancos.	32- 41 °C
6	La mayoría de los óvulos presentan una coloración café en la punta.	No se realiza*
7	Óvulos blancos.	32 -41 °C
8	Óvulos blancos.	27- 49 °C
9	Óvulos blancos, con consistencia pegajosa-grasosa.	27 -43 °C
10	Óvulos blancos.	31 – 38 °C
11	Óvulos blancos.	29 - 41 °C
12	Óvulos con la punta café.	30 - 40 °C
13	Óvulos blancos, cuarteados, se rompen fácilmente.	No se realiza*
14	Óvulos blancos, cuarteados, se rompen fácilmente.	No se realiza*
15	Óvulos blancos, quebradizos.	No se realiza*
16	Óvulos blancos.	29 - 39 °C
17	Óvulos blancos, cuarteados, se rompen fácilmente.	No se realiza *
18	Óvulos blancos.	28 - 40 °C

* No se realiza debido a que el resultado de la descripción es no conforme.

8.5 Escalamiento

De las formulaciones antes mencionadas, los lotes fueron de 12 óvulos y de acuerdo a las pruebas físicas que se les realizó, se decidió que la formulación 16 era la más idónea.

El escalamiento se hizo con la formulación 16 elaborando 40 óvulos ,167 óvulos y posteriormente 250 óvulos.

En los cuadros 19 y 20 se observan las proporciones utilizadas en el escalamiento y los controles de calidad respectivamente.

Cuadro 19. Escalamiento de la formulación 16

Materia Prima	Función	%	1 ovulo	167	250
			Cantidad (g)	óvulos Cantidad (g)	óvulos Cantidad (g)
Ácido ascórbico	Principio activo	8.33	0.250	41.75	62.5
Suppocire A	Base	89.16	2.67	446.69	668.7
Alcohol cetílico	Agente suspensor	0.99	0.02	4.96	7.43
EDTA	Antioxidante	0.03	0.0009	0.15	0.22
m-bisulfito de sodio	Antioxidante	0.99	0.02	4.96	7.43
HPMC	Agente suspensor	0.5	0.15	2.50	3.75

Cuadro 20. Controles de calidad para el escalamiento de la formulación 16

Prueba	Especificación	Lote 167 óvulos	Lote 250 óvulos
Descripción	Óvulos blancos de superficie lisa y forma ovoide.	Óvulos blancos de superficie lisa y forma ovoide.	Óvulos blancos de superficie lisa y forma ovoide.
Peso promedio	3g \pm 5% (2.85g-3.15 g)	2.66 g	2.65 g
Intervalo de fusión	Debe fundir a 37°C	30- 39 °C	29 °C – 39 °C
Licuefacción a 37 °C	No más de 15 minutos.	8 min.	10 min.
*Dispersión en agua a 37°C	No más de 30 minutos.	16 min.	16 min.
Dureza	Por especificar	> 5 Kg	> 5 Kg
Valoración	Contiene no menos del 90% y no más del 110% de la cantidad ácido ascórbico indicada en el marbete.	\bar{x} = 79.59% CV= 2.63%	\bar{x} = 101.13 % CV= 2.27%
Uniformidad de dosis	Ninguna unidad se encuentra fuera del intervalo de 85.0% a 115.0%. CV < 6.0%	\bar{x} = 99.59% Intervalo: 64.45%-203.34% CV= 84.63%	\bar{x} = 103.58 % Intervalo: 101.00 %- 106.36% CV= 3.56%

*Prueba no Farmacopeica

8.6 Ciclaje / control de calidad

Cuadro 21. Control de calidad antes y después del ciclaje

Control de calidad	Especificación	Resultados antes del Ciclaje	Resultados después del Ciclaje
Descripción	Óvulos blancos, de superficie lisa y forma ovoide.	Óvulos blancos, de superficie lisa y forma ovoide.	Óvulos blancos, de superficie lisa y forma ovoide.
Peso promedio	3g ± 5% (2.85g-3.15 g)	2.65 g	2.66 g
Intervalo de fusión	Debe fundir a 37°C.	29 – 40 °C	29 – 42 °C
Tiempo de licuefacción	Tiempo máximo 15 minutos a 37°C.	8 minutos	9 minutos
Dispersión en agua	Tiempo máximo 30 minutos a 37 °C.	18 minutos	14 minutos
Dureza	Por especificar.	> 5 Kg	>5 Kg
Valoración	Contiene no menos del 90% y no más del 110% de la cantidad ácido ascórbico indicada en el marbete.	\bar{x} = 99.47% CV=2.6%	\bar{x} = 95.35% CV=2.8%
Uniformidad de dosis	Ninguna unidad se encuentra fuera del	\bar{x} = 107.0% Intervalo: 101.0 %-114.8%	\bar{x} = 104.1% Intervalo: 92.5 %-109.2%

	intervalo de 85.0% a 115.0%. CV < 6.0%	CV= 5.28%	CV= 5.44%
Hermeticidad	Ningún sobre presenta coloración azul.	Hermético	Hermético

8.7 Validación del método analítico

Para asegurar la confiabilidad del método analítico desarrollado, se sometió este un proceso de validación. Los parámetros evaluados al sistema se muestran en los cuadros 22 y 23, la especificidad del método en el cuadro 24 y los parámetros evaluados al método en los cuadros 25, 26, 27 y 28.

Cuadro 22. Linealidad del sistema

Nivel (%)	Concentración (µg/mL)	Respuesta (Absorbancia)
		0.366
60	7.2	0.392 0.383
80	9.6	0.500 0.516 0.498
100	12.0	0.645 0.660 0.648
120	14.4	0.767 0.806 0.791
140	16.8	0.903 0.914 0.920

$r^2 = 0.9961$ IC Pendiente: de 0.0539 a 0.0548. No incluye al cero.

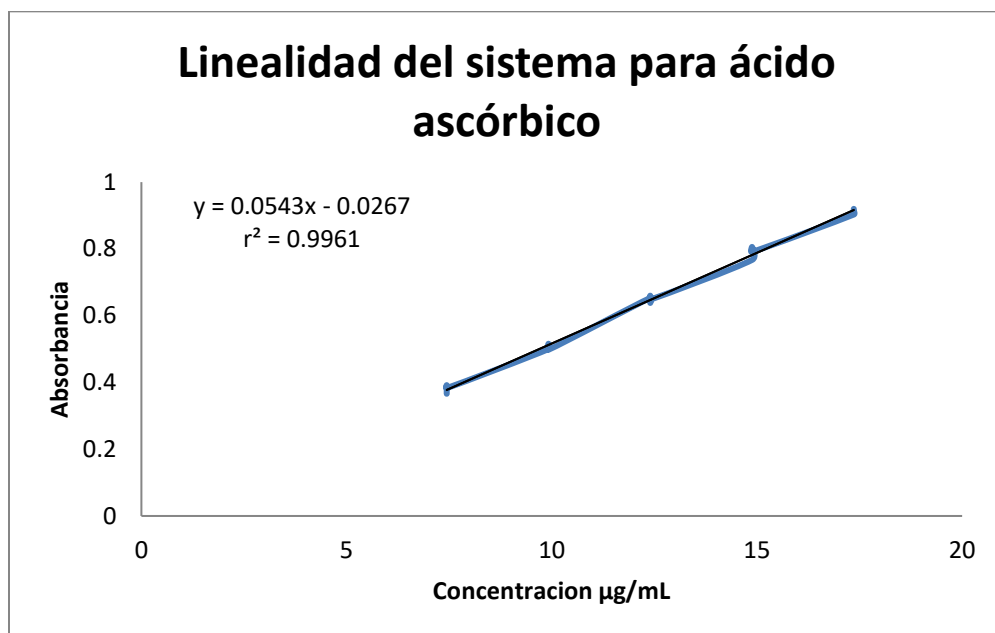


Figura 8. Gráfico de linealidad del sistema para ácido ascórbico.

Cuadro 23. Precisión del sistema

Muestra	Concentración (µg/mL)	Respuesta (Absorbancia)
1		0.653
2		0.638
3		0.646
4	12.0	0.645
5		0.660
6		0.648

CV = 1.1570 %. Es menor al 1.5%

Cuadro 24. Especificidad del método analítico

Muestra	Resultado
Referencia de ácido ascórbico 12 µg/mL en ácido clorhídrico 0.1 N	El espectro UV de la solución exhibe solo un máximo a 243.0 nm
Placebo	Sin respuesta analítica (Anexo 6)
Placebo cargado con ácido ascórbico.	Presenta un máximo a 243.0 nm (Anexo 6)

Cuadro 25. Linealidad del método.

Nivel (%)	Cantidad adicionada (µg/mL)	Cantidad recuperada (µg/mL)
60	7.190	6.983
	7.216	7.610
	7.183	7.280
80	9.628	9.378
	9.576	9.262
	9.625	9.526
100	12.041	12.367
	12.047	12.252
	11.997	12.070
120	14.399	13.771
	14.433	13.870
	14.436	14.019
140	16.805	16.976
	16.868	16.893
	16.758	17.323

$r^2 = 0.9876$ Mayor que 0.9800

IC_m: de 0.9325 a 1.0673. Incluye a la unidad

IC_b: de -0.3219 a 0.3224. Incluye al cero

CV_{y/x} = 2.61%. Menor que 3%

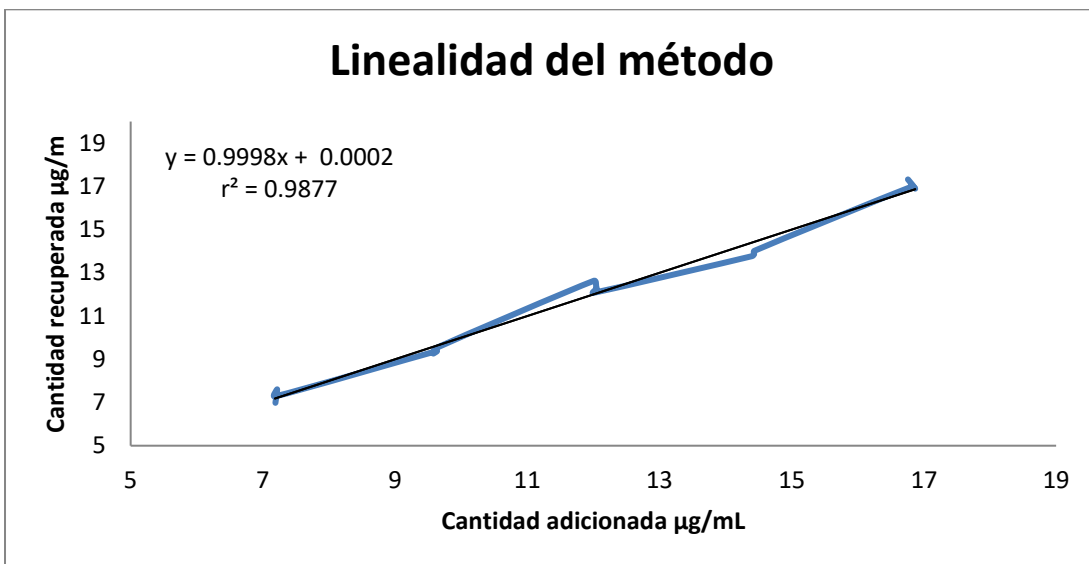


Figura 9. Gráfico de linealidad del método.

Cuadro 26. Reproducibilidad del método

Contenido de analito en %

		Analista		
		1	2	
Día	1	105.83	100.94	
		98.72	106.09	
		102.19	99.14	
		\bar{x}	102.25	102.05
		CV	3.4 %	3.5 %
	2	100.23	100.78	
		102.21	98.19	
		103.95	105.99	
		\bar{x}	102.13	101.65
		CV	1.82%	3.9 %

CV= 2.80%. Menor que 3%

Cuadro 27. Estabilidad analítica de la muestra

Muestra	Estabilidad evaluada en oscuridad a temperatura ambiente		Estabilidad evaluada en refrigeración.	
	Concentración inicial	Concentración a las 24 horas	Concentración inicial	Concentración a las 24 horas
1	105.63	83.75	103.13	102.97
2	100.94	83.13	98.13	97.19
3	101.25	79.69	100.78	97.97
\bar{x}	102.61	82.19	100.68	99.37
CV	2.55%	2.66 %	2.48%	3.15 %

|di| para oscuridad = 20.41 El valor excede el 2%

|di| para refrigeración = 1.30 El valor no excede el 2%

Cuadro 28. Análisis de varianza para Tolerancia

Origen de la variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Media de cuadrados	f calculada	f de tablas
Tratamientos	1	19.47	19.47	0.71	3.10
Error	14	380.25	27.16		
Total	15	399.72			

f calculada menor que f de tablas.

Nivel de significación 0.01

Cuadro 29. Resumen de resultados de los parámetros validados

Parámetro	Criterio de aceptación	Resultado
Linealidad del sistema	$r^2 \geq 0.98$	$r^2 = 0.9961$
	IC _m no incluye el cero	IC _m : de 0.0539 a 0.0548. El sistema de cuantificación de ácido ascórbico es proporcional a su concentración.
Precisión del sistema	CV \leq 1.5%	CV = 1.15 %. Existe concordancia entre las muestras de ácido ascórbico a una misma concentración.
	El método es capaz de cuantificar la sustancia de interés sin que exista interferencia de otras sustancias.	Longitud de onda de máxima absorción: λ referencia= 243.0 nm λ placebo = sin respuesta λ placebo cargado= 243.0 nm
Linealidad del método	$r^2 \geq 0.98$	$r^2 = 0.9876$
	IC _m debe incluir a la unidad	IC _m : de 0.9325 a 1.0673.
	IC _b debe incluir el cero	IC _b : de -0.3219 a 0.3224.
	CV _{y/x} \leq 3%	CV _{y/x} = 2.61%.

Reproducibilidad del método	CV ≤ 3%	CV= 2.80%. El método analítico presenta concordancia entre diferentes analistas en diferentes días con muestras a una misma concentración.
Estabilidad analítica de la muestra	di ≤ 3%	di para oscuridad = 20.41 di para refrigeración = 1.30 Únicamente las muestras almacenadas en refrigeración conservan su integridad fisicoquímica y concentración al menos durante 24 horas.
Tolerancia	f calculada < f tablas	f calculada= 0.71 f tablas = 3.10 No existe diferencia significativa entre las medias. Por lo tanto ambos espectrofotómetros son aptos para su uso.

IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Para comenzar con la preformulación de los óvulos de ácido ascórbico se tomaron en consideración las pruebas establecidas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 11^a edición. Se cumplió con los parámetros de descripción, solubilidad, pH y ensayo de identidad. Cabe mencionar que la solubilidad resultó ser un parámetro importante ya que nos permitió conocer en qué forma se encontraría el principio activo en la formulación, es decir, disuelto o disperso. La valoración se realizó por triplicado mediante el método volumétrico indicado en la monografía obteniéndose un 99.73% con un CV de 0.279% en base húmeda. Los resultados mencionados pueden verse en el cuadro 12 y en el anexo 1 se muestra el espectro IR del ensayo de identidad del ácido ascórbico.

Se realizó un estudio de estabilidad en solución sometiendo el principio activo a diferentes condiciones. Se sometió el activo a hidrólisis ácida, hidrólisis básica, oxidación y reducción. El activo se degrada rápidamente en hidrólisis ácida ya que el anillo lactónico se rompe y se descarboxila y en oxidación de igual manera se degrada rápidamente demostrando sus propiedades como antioxidante, mientras que en hidrólisis básica y reducción se mantiene estable. (ver cuadro 13)

El estudio de estabilidad en sólido se realizó a diferentes condiciones: 40° C, 50°C, 60°C con humedad relativa 75% y luz blanca. Se demostró que se mantiene estable hasta la cuarta semana del estudio, después de lo cual sufre hidrólisis a causa de la humedad relativa. También se observa que, al ser fotosensible, se degrada en la sexta semana en luz blanca. (ver cuadro 14).

El cuadro 15 muestra que el estudio de pH de máxima estabilidad concuerda con lo reportado en la literatura, ya que su rango estable es aun pH de 3-6.²⁹

Del estudio de compatibilidad fármaco-excipientes, se determinó que el único que presenta incompatibilidad con el principio activo es la Carboximetil celulosa (CMC) como se puede observar en el cuadro 16. Este excipiente mostraba una coloración café en el estudio de compatibilidad, el cual se puede deber a impurezas o degradación, por este motivo se descartó de la formulación.

De los resultados anteriores quedó en claro que el mayor reto en un principio fue el de mantener estable el principio activo en la formulación ya que es muy sensible a la oxidación, a hidrólisis y a la luz. El problema de la foto sensibilidad sería solucionado con la correcta elección del material de empaque, la hidrólisis se controló adicionando la menor cantidad de agua en la formulación, sin embargo, el mayor problema fue como evitar la degradación por oxidación del principio activo. Para esto se usaron como antioxidantes metabisulfito de sodio y EDTA como agente quelante.

A partir de los excipientes compatibles se realizaron 18 formulaciones diferentes (ver cuadro 17), de las cuales solo las formulaciones 3, 8 y 9 fueron realizadas con Polietilenglicol (PEG) y de éstas solo la 9 fue una mezcla de PEG 6000 Y 4000 mientras que la formulación 3 y la formulación 8 solo ocuparon PEG 6000. En estas formulaciones el principal problema fue que la temperatura necesaria para fundir completamente un óvulo era considerablemente superior a 37 °C. Para solucionar el problema se usó una mezcla de propilenglicol y glicerina notándose una disminución en el intervalo de fusión, sin embargo, se veía afectada la apariencia ya que se obtenían óvulos muy grasosos en incluso pegajosos.

Debido a lo anterior se optó por usar como base Suppocire A, ya que la apariencia era aceptable y el intervalo de fusión el adecuado; sin embargo, surgió un nuevo problema el cual fue que el principio activo sedimentaba y provocaba que no hubiese uniformidad de contenido. Para resolver el problema se prosiguió a usar agentes viscosantes en la formulación con la idea de aumentar la viscosidad y que el activo se mantuviera uniformemente disperso en la formulación. Se usaron entonces Hidroxipropil metil celulosa (HPMC), Tween 80, Tween 20, Aerosil y Span 60. Las formulaciones realizadas con Tween se descartaron ya que los óvulos se tornaban café dando una mala apariencia. Las formulaciones con Aerosil y Span 60 de igual manera se descartaron ya que los óvulos obtenidos resultaban estrellados y se rompían con facilidad. Sin embargo, se notó una gran mejoría usando HPMC en la formulación, ya que al ser un agente viscosante evitó la sedimentación del ácido ascórbico. El mejor resultado se encontró en la formulación 16, a la cual se decidió realizar un escalamiento.

El escalamiento se realizó por primera vez para 167 óvulos, en el cuadro 20 se puede observar que los controles de calidad fueron satisfactorios, sin embargo, al realizar uniformidad de contenido se observó que existían variaciones muy grandes, esto debido a que el principio activo se sedimentaba y entonces los primeros óvulos tenían activo en exceso mientras que en los últimos disminuía drásticamente la concentración del activo. Por esta razón se decidió optimizar el tiempo y la velocidad de mezclado. Pasando de 20 a 30 minutos de mezclado.

Con estos nuevos parámetros se realizó nuevamente el escalamiento pero esta vez para una cantidad de 250 óvulos. Obteniéndose así los resultados deseados. (ver cuadro 20).

Una vez realizado el escalamiento y obteniéndose los resultados satisfactorios del control de calidad se procedió a realizar un estudio de ciclaje, para esto se contempló como envase primario al celopolial y se procedió a diseñar un modelo que permitiera contener 3 óvulos por tira. (ver figura 19). Como envase secundario se diseñaron cajas de cartón que fueran capaces de contener 3 tiras de celopolial con 3 óvulos en las cuales se imprimió una etiqueta conforme a lo establecido en la NOM-072-SSA1-2012, Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios. (Ver figura 21). Las condiciones del estudio fueron a 40 °C y refrigeración, se realizaron 3 ciclos de 48 horas.

Los resultados obtenidos se muestran en el cuadro 21 Se puede observar que no existen cambios apreciables entre el antes y el después del ciclaje, por lo que se puede asegurar que los materiales elegidos como envase primario y secundario fueron los adecuados.

Es importante mencionar que se desarrolló un método analítico por espectrofotometría UV para la cuantificación del principio activo en la formulación. Con respecto a la validación de éste, se tomó como referencia la Guía de Validación de Métodos Analíticos del Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos y la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 11ª edición.

Para evaluar la especificidad se sometió al estudio una muestra de referencia, un placebo y un placebo cargado con referencia. Como se observa en el cuadro 24 el

método resulto ser específico pues se obtuvo respuesta solo en la referencia y en el placebo cargado. (ver anexo 5)

Para la linealidad del sistema se prepararon 5 niveles de concentración (Ver cuadro 22 y figura 8) a partir de una solución Stock. Se puede observar que el coeficiente de determinación es mayor a 0.98 y el intervalo de confianza para la pendiente no incluye al cero por lo cual se acepta como un sistema lineal.

La precisión del sistema se realizó preparando por sextuplicado muestras al 100% de concentración. Se obtuvo un CV menor al 1.5% con lo cual queda establecido que el sistema es preciso. (Ver cuadro 23)

Los resultados de la linealidad del método mostrados en el cuadro 25 y la figura 9 muestran que el método es lineal ya que el coeficiente de determinación es mayor que 0.98, el intervalo de confianza para la pendiente incluye a la unidad y el intervalo de confianza para la ordenada al origen incluye el cero.

La reproducibilidad se realizó por dos analistas en dos días diferentes, como se muestra en el cuadro 26. El coeficiente de variación es alto, pero se encuentra dentro de la especificación, esto es debido a que es complicada la extracción del principio activo de la base, sin embargo, se obtienen resultados satisfactorios.

La prueba de estabilidad se realizó pasando 24 horas, por un lado, en oscuridad a temperatura ambiente y por otro en refrigeración. (Ver cuadro 27). El estudio se llevó a cabo solo en la etapa en la cual se han hecho las diluciones necesarias y las muestras están listas para su lectura en el espectrofotómetro. Sin el tratamiento de los datos se puede observar claramente que existe una disminución de la concentración a las 24 horas en oscuridad a temperatura ambiente, y al hacer el tratamiento de los datos se corrobora la afirmación ya que el resultado obtenido para oscuridad a temperatura ambiente es mucho mayor a la especificación, mientras que para refrigeración es menor a dicha especificación, con lo cual la muestra solamente es estable después de 24 horas en refrigeración.

La prueba de tolerancia se realizó usando dos espectrofotómetros, uno de la marca HITACHI y otro de la marca PERKIN ELMER. Para esta prueba no se siguió la Guía

del Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos ya que se consideró que el tratamiento de los datos no era el adecuado para la interpretación de los mismos, por lo que se decidió realizar un análisis de varianza, el cual se muestra en el cuadro 28. Se puede observar que la f calculada es menor a la f de tablas con lo cual se demuestra que no existe diferencia significativa de las medias para los dos espectrofotómetros. Por lo tanto, es posible usar los dos espectrofotómetros indistintamente sin que el método se vea afectado.

Adicionalmente se agrega el cuadro 29 en el cual se presenta un resumen de los resultados de los parámetros evaluados en la validación del método analítico. Se puede observar que el método es apto para la cuantificación de ácido ascórbico en la formulación desarrollada.

X. CONCLUSIONES

- Se desarrolló el estudio de caracterización del ácido ascórbico considerando algunas pruebas de la monografía del fármaco de acuerdo a la FEUM 11^a edición y otras pruebas de caracterización se realizaron de acuerdo a la formulación que se propuso como parte del estudio de preformulación.
- El estudio de estabilidad en solución confirma la inestabilidad del ácido ascórbico en medio ácido y oxidación. En tanto que en estado sólido confirma su inestabilidad en presencia de luz, a temperaturas de 40°C, 50°C Y 60°C con 75% HR expuesto durante 6 semanas.
- El ácido ascórbico presento compatibilidad con 17 de 18 excipientes evaluados. Solo es incompatible con CMC.
- Los estudios de ciclaje permitieron establecer que el material de envase primario y secundario propuestos son adecuados para su uso.
- El método analítico desarrollado es apto para cuantificar ácido ascórbico en la forma farmacéutica desarrollada.
- Se desarrolló una formulación de ácido ascórbico en óvulos para el tratamiento de la vaginosis, ofreciendo una forma farmacéutica alterna a las tabletas vaginales existentes en el mercado.

XI. SUGERENCIAS

- Someter la formulación a un estudio de estabilidad acelerada de acuerdo a la NOM 073-SSA1-2015 Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como remedios herbolarios.
- Desarrollar un método analítico indicativo de estabilidad.
- Realizar óvulos de 2 gramos.
- Escalar a 1000 óvulos para establecer la orden de producción.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gerard J. Tortora., Berdell R. Funke., Christine L. Case. Introducción a la microbiología. 9ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2007.
2. Younus NK, Gopinath R, Jegasothy R, Nordin SA, van Belkum A, Mary N, Neela Vk, An update on Gardnerella vaginalis associated bacterial vaginosis in Malaysia, Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine. 2017
3. Caballero R, Bastia R, Cué M, Ortega L, Rodriguez ME. Vaginosis bacteriana. Resumed. 2000; 13 (2): 63-75
4. Allen Loyd V., Worthen Dennis B., Mink Bill. Suppositories. Great Britain: Pharmaceutical Press; 2008.
5. David A. Eschenbach MD. Diagnosis and clinical manifestations of bacterial vaginosis. El sevier.1988; 158 (4):819-828
6. Vila Jato JL. Tecnología farmacéutica. Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas. Volumen 1. España: Editorial Síntesis; 2008.
7. Gibson M. Pharmaceutical preformulation and formulation. A practical guide from candidate drug selection to commercial dosage form. Editorial Interpharm; 2004.
8. Remington A. Farmacia. 20ª Edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2000.
9. Moini J, Fundamental Pharmacology for Pharmacy Technicians. USA: Delmar Cengage Learning ; 2009
10. Mahato R, Narang A. Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery. Third Edition. USA: CRC Press; 2018
11. Andrew B. Onderdonk,a,c Mary L. Delaney,a,c Raina N. Fichorovab The Human Microbiome during Bacterial Vaginosis. American society for microbiology. USA. 2016; 29 (2): 223-238
12. Srinivasan S, Morgan M, Fiedler T, Djukovic D, Hoffman N, Raftery D, et al. Metabolic Signatures of Bacterial Vaginosis. mBio. USA. 2015; 6 (2): 15-24

13. Instituto mexicano del seguro social, Diagnóstico y Tratamiento de Vaginitis Infecciosa en Mujeres en Edad Reproductiva en Primer Nivel de Atención.
14. Vaginosis: New Insights for the Healthcare Professional: 2011 Edition is a ScholarlyPaper™ that delivers timely, authoritative, and intensively focused information about Vaginosis in a compact format
15. Larsson, P-G., Poutakidis, G., Adolfsson, A., Charonis, G., Pasi, B. et al. Treatment of bacterial vaginosis in early pregnancy and its effect on spontaneous preterm delivery and preterm rupture of membranes. *Clinical Microbiology*, 2016; 5(5): 1000259
16. Bautista C, Wurapa E, Sateren W, Morris S, Hollingsworth B, Sanchez JL. Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhea infections *Military Medical Research*. 2016; 3 (1): 1
17. José Molina L., Elizabeth Ureta, Teresa Uribarren, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM
18. Schlomo Raz. *Atlas of Vaginal Reconstructive Surgery*. New York: Springer; 2015
19. Petersen EE, Genet M, Caserini M, Palmieri R. Efficacy of vitamin C vaginal tablets in the treatment of bacterial vaginosis: A randomised, double blind, placebo controlled clinical trial. *Arzneimittelforschung* 2011
20. Santos B., Guerrero MD. *Administración de medicamentos. Teoría y práctica*. España: Editorial Diaz Santos, 1994
21. Comisión permanente de la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*, 11 ed México, Secretaría de Salud Pública, Comisión permanente de la farmacopea
22. Aulton Michael E., *Farmacología La ciencia de las formas farmacéuticas*, Segunda edición, Elsevier España, 2004
23. Diario Oficial de la Federación. NOM-073-SSA1-2015, Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios
24. ICH: Q1A (R2) *Guidance for industry: Stability testing of drug substances and drug products*.

25. Levin M. Pharmaceutical Process Scale-Up New York: Marcel Dekker, 2001
26. Diario Oficial de la Federación. NOM-072-SSA1-2012, Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios.
27. Raymond C. Rowe, Paul J, Marian E., Handbook of pharmaceutical excipients, sexta edición, Pharmaceutical press, london-Chicago
28. Shargel L., Kanfer I., Generic drug product development specialty dosage forms, editorial Informa, New York, London, 2010
29. Connors K., Amidon G., Stella V. Chemical stability of pharmaceutical a handbook for pharmacists. Ed Wiley-intercience publications. USA. 1986
30. Triessel L. Stability of compounded formulations. Quinta edition. Washington DC: American Pharmaceutical Association; 2005
31. Martínez MA, Ovalle A, Gaete AM, Lillo E, De la Fuente F, Araneda F, et al. Comparación de los criterios de Nugent y Spiegel para el diagnóstico de vaginosis bacteriana y análisis de los resultados discordantes por el método de Ison y Hay. Rev méd Chile. 2011;139(1): 66-71
32. Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biológicos. Métodos analíticos: Guía de validación, 2002; 8-38.
33. Aldrich Catalog Handbook of Fine Chemicals, Milwaukee: Aldrich Chemical Co., Inc.
34. Q. Ashnton Acton, PhD. Bacterial Vaginosis: New Insights for the Healthcare Professional, edition 2013, Editorial Scholarly Editions

XIII. ANEXOS

Anexo 1. Caracterización del principio activo

Ensayo de identidad A: Espectro infrarrojo (IR) Experimental

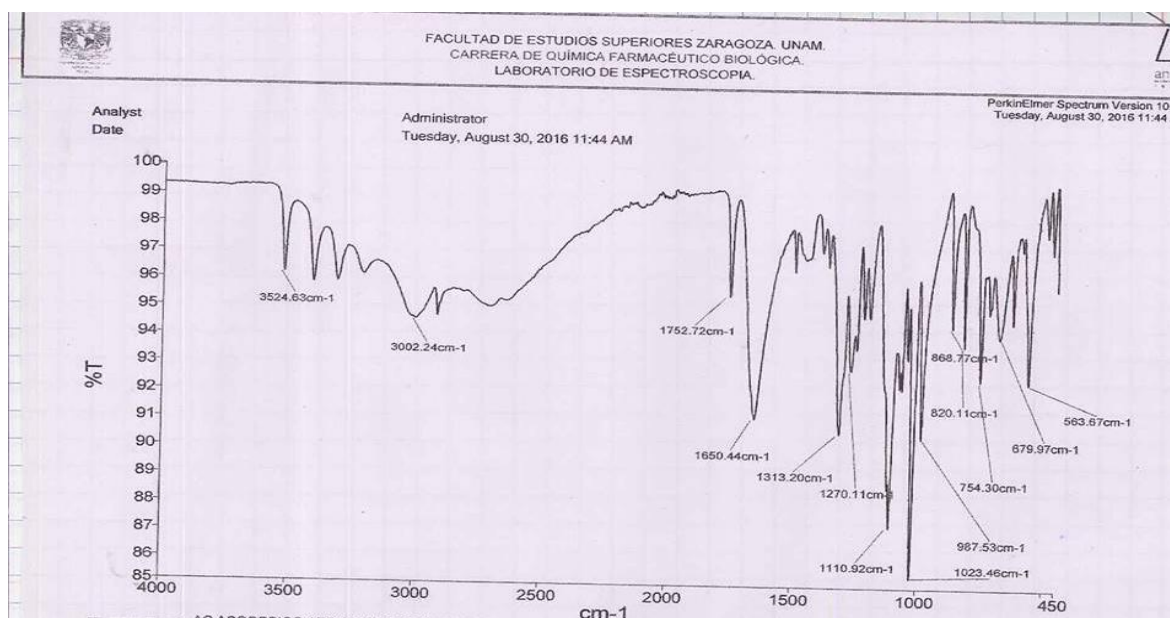


Figura 10. Espectro IR de ácido ascórbico obtenido de Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza

- Ensayo de identidad A: Espectro infrarrojo (IR) Teórico

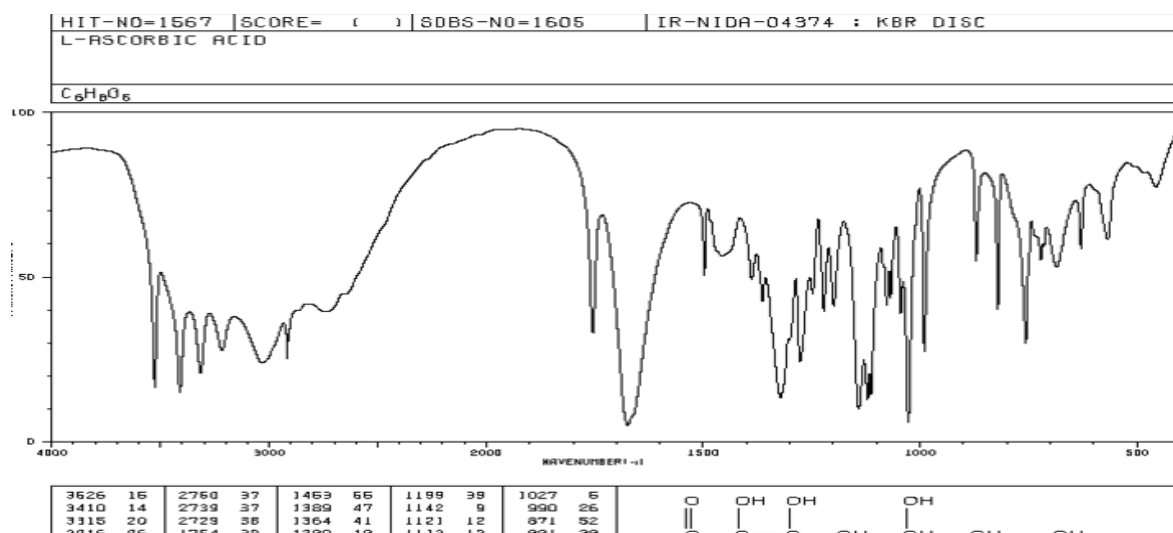


Figura 11. Espectro IR de ácido ascórbico ³³

- Ensayo de identidad B. Espectro UV experimental.

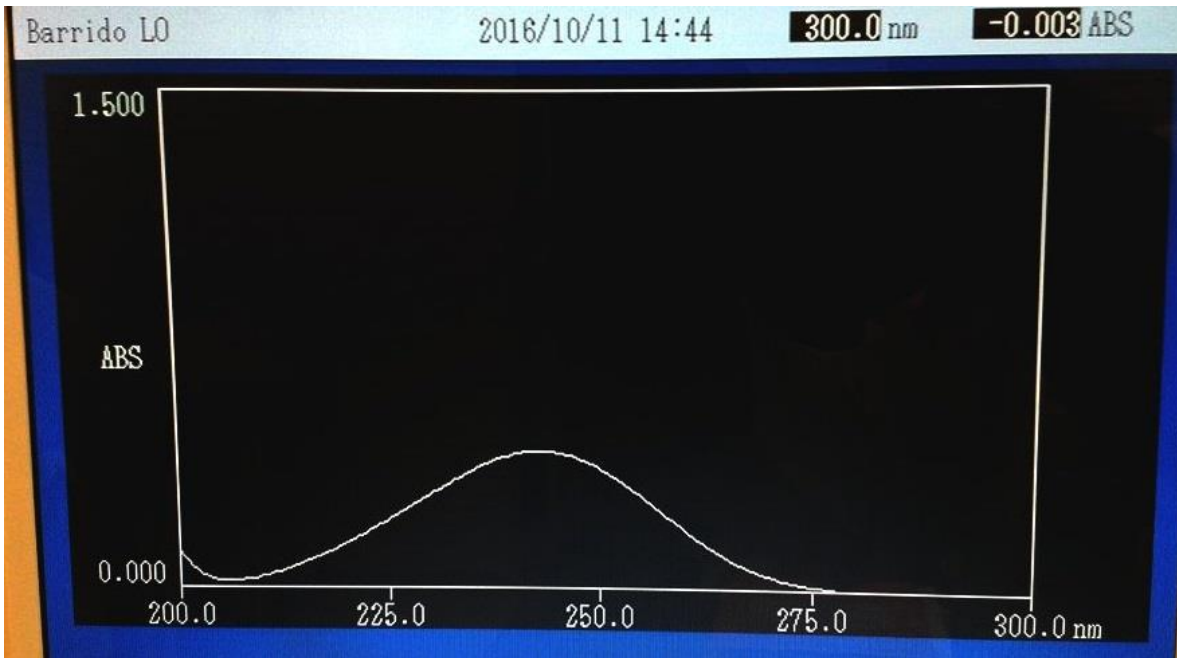


Figura 12. Espectro UV de la referencia

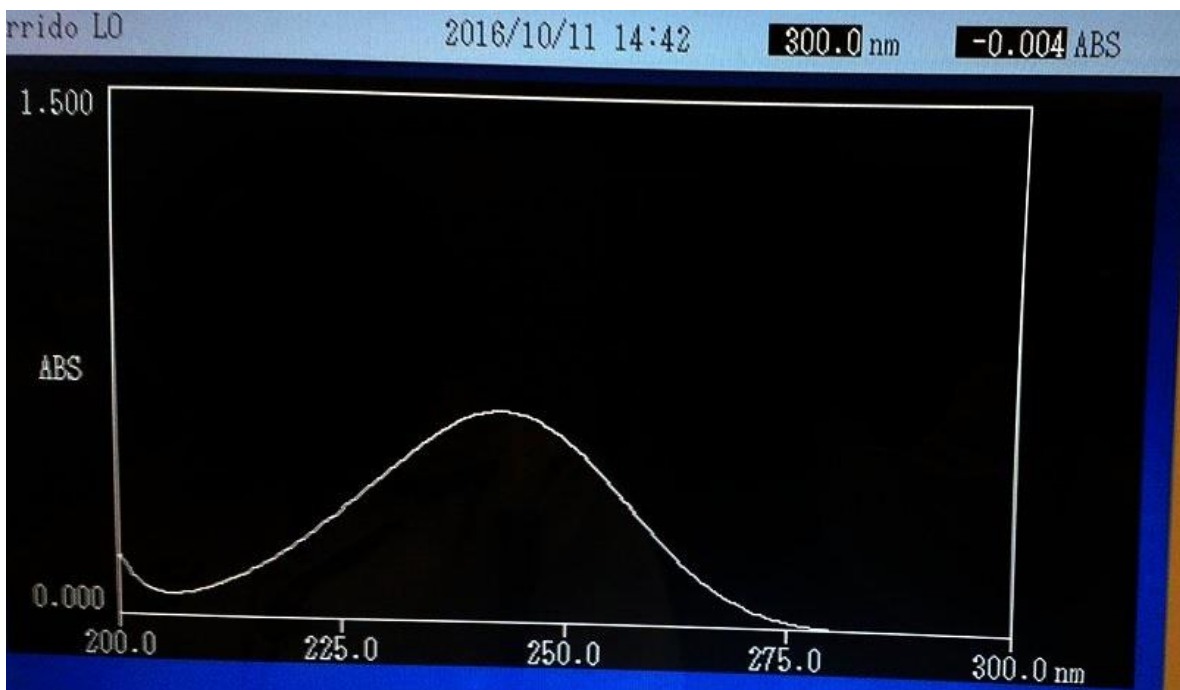


Figura 13. Espectro UV de la muestra

Anexo 2. Formulación



Figura 14. Preparación de los óvulos por fusión. Vaciado en moldes.



Figura 15. Enfriamiento de los moldes en hielo.



Figura 16. Dosificadora de óvulos



Figura 17. Llenado de los moldes



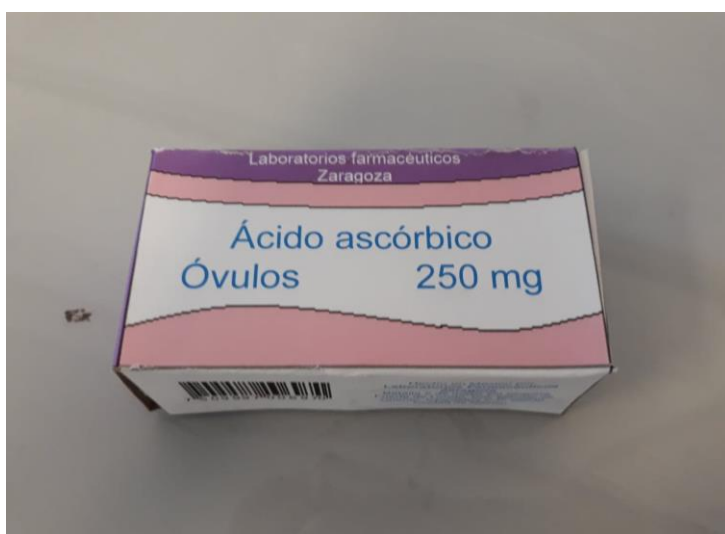
Figura 18. Apariencia, formulación 16.

Anexo 3. Acondicionamiento



Figura 19. Óvulos en envase primario. Sobre de celopolial

a)



b)



Figura 20. (a, b). Etiqueta de envase secundario con contenido de tres sobres de celopolial.



Figura 21. Etiqueta para el envase secundario.

Anexo 4. Ciclaje

a)



b)

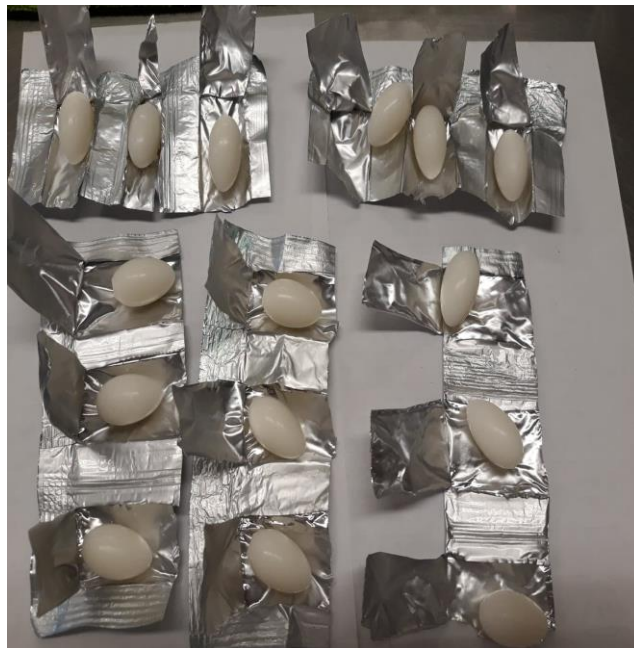


Figura 22. Sobres de celopial antes (a) y después (b) de la prueba de hermeticidad

Anexo 5. Especificidad del método

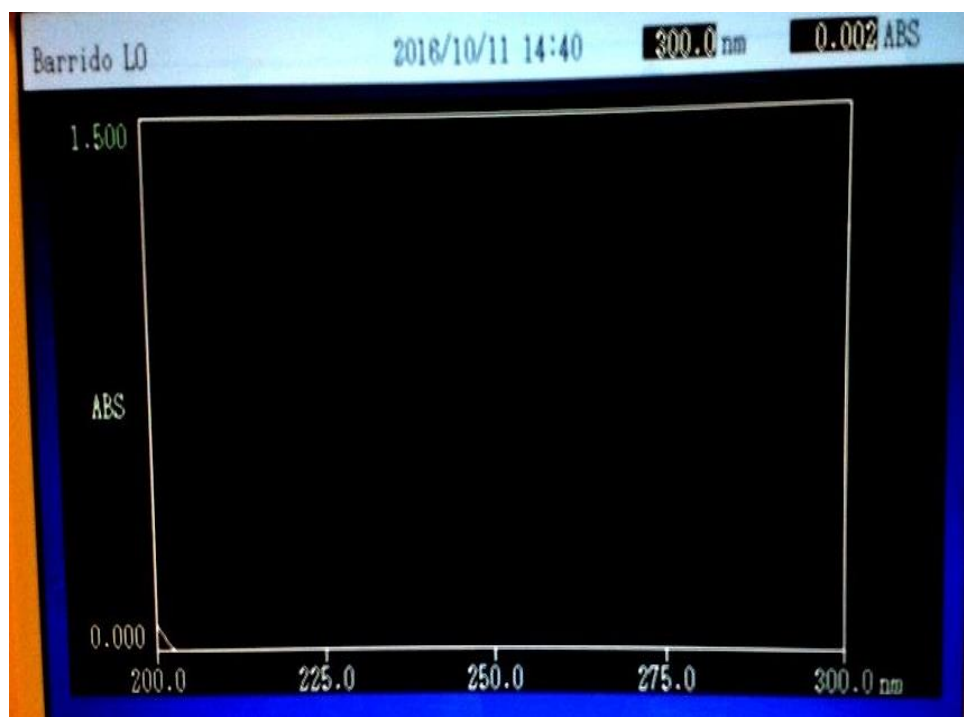


Figura 23. Espectro del Placebo 1, usando HCl 0.01N como solvente.

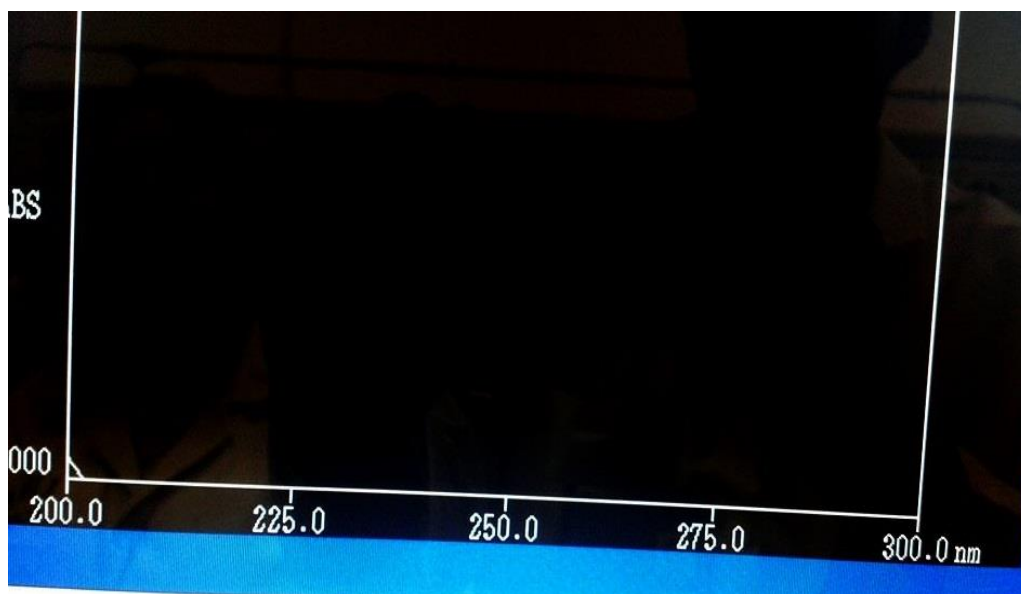


Figura 24. Espectro del Placebo 2, usando HCl 0.01N como solvente.

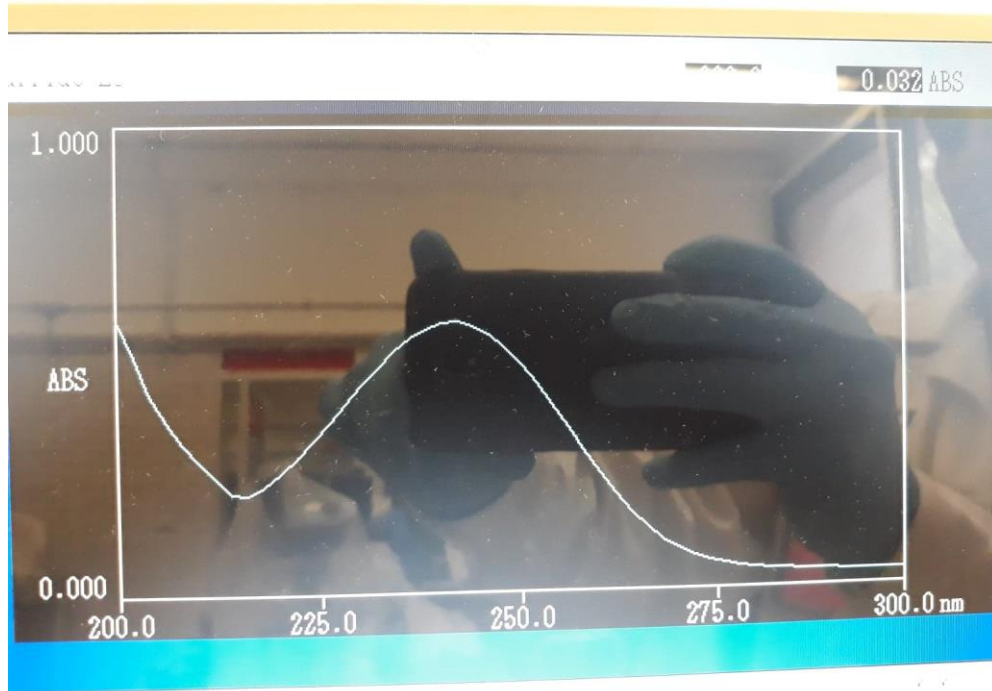


Figura 25. Placebo cargado con ácido ascórbico 1, usando como solvente HCl 0.01N.

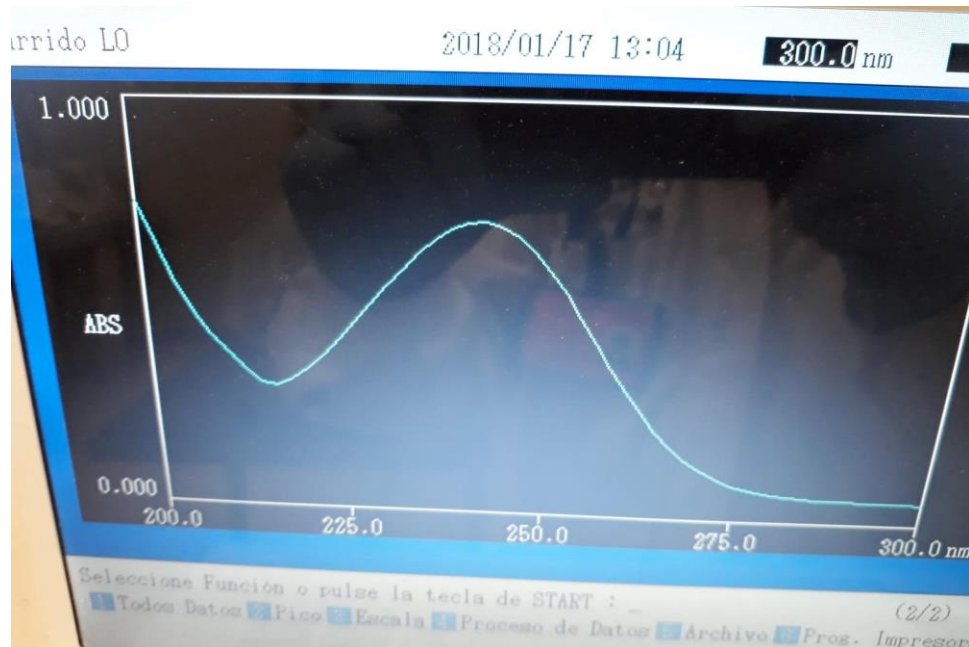
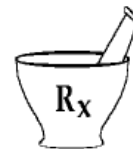


Figura 26. Placebo cargado con ácido ascórbico 2, usando como solvente. HCl 0.01N

Anexo 6. Orden de producción



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA



ORDEN DE PRODUCCIÓN

ORDEN DE PRODUCCION

Producto: Ácido ascórbico 250 mg, Óvulos		Forma Farmacéutica: Óvulos	
Concentración: 250mg / óvulo		Lote:	
Uso: Docencia			

FORMULA UNITARIA

Cada óvulo contiene:

Materia Prima	%	Cantidad (g)
Ácido ascórbico	8.33	0.250
Suppocire A	89.16	2.6749
Alcohol cetílico	0.99	0.0297
EDTA	0.03	0.0009
m-bisulfito de sodio	0.99	0.0297
HPMC	0.5	0.015

PROCEDIMIENTO DE PRODUCCION (INTRODUCCIÓN)

Equipo e instrumentos

- Dosificadora para óvulos
- Parrilla de agitación y calentamiento Thermo Scientific Cimarec
- Balanza analítica METTLER TOLEDO Classic light
- Balanza semi-analítica
- Espectrofotómetro HITACHI U-2900
- Sonicador, BANDELIN SONOREX SUPER RK1050 CH

Material

- Agitador magnético
- Agitador de vidrio
- Anillos de hierro
- Bolsas de polietileno transparentes
- Bureta
- Celdas de cuarzo
- Gradilla
- Juego de Pesas para dureza de supositorios
- Matraz erlenmeyer
- Matraz volumétrico
- Moldes para óvulos de 3 gramos
- Papel filtro
- Papel glassine
- Perillas de succión
- Perlas de ebullición
- Pinzas de tres dedos con nuez
- Pinzas dobles para bureta
- Pipetas graduadas
- Pipetas volumétricas
- Piseta

- Propela de paleta
- Soporte universal
- Termómetro
- Tubos de ensayo
- Vasos de precipitado

Controles de calidad

- Aspecto
- Intervalo de fusión
- Peso
- Dureza

Procedimiento de producción	Realizo	Superviso	Fecha/Hora
<p>1. Liberación del área</p> <p>Para el uso de cada equipo o área se requiere su liberación</p> <p>1.1 Lavar con agua y jabón el equipo y/o área de trabajo</p> <p>1.2 Enjuagar con agua purificada</p> <p>1.3 Sanitizar con solución de etanol al 70%</p> <p>1.4 Colocar la etiqueta de área limpia</p> <p>1.5 Solicitar al asesor la inspección del área para su liberación</p> <p>2. Proceso de producción</p> <p>2.1 Surtir ____g de ácido ascórbico, ____g de Suppocire A, ____g de alcohol cetílico, ____g de EDTA, ____g de m-bisulfito de sodio y ____g de HPMC.</p> <p>2.2 Tamizar el ácido ascórbico por malla número 60 y todas las materias primas, excepto el Suppocire A</p> <p>2.3 Colocar el Suppocire A en la dosificadora, ajustando la temperatura de esta a ____ y ____ rpm.</p> <p>2.4 Ya que esta fundida la base colocar el HPMC, m-bisulfito de sodio, alcohol cetílico y EDTA (en ese orden).</p> <p>2.5 Dejar mezclar durante 30 min.</p>			

<p>2.6 Agregar el ácido ascórbico</p> <p>2.7 Dejar mezclar durante ___ min</p> <p>2.8 Llenar los moldes para óvulos de 3 gramos</p> <p>2.9 Esperar ____min para desmoldar</p>			
---	--	--	--

Procedimiento de producción	Realizo	Superviso	Fecha/ Hora
<p>Control de Calidad</p> <p>❖ Aspecto Especificación: óvulos blancos libres de fisuras y de forma ovoide</p> <p>❖ Intervalo de fusión Especificación: Funde a no más de 37°C Muestra 1: _____ Muestra 2: _____ Muestra 3: _____</p> <p>❖ Dispersión en agua Especificación: Pierde su forma en menos de 15 minutos Muestra 1: _____ Muestra 2: _____ Muestra 3: _____</p>			

ORDEN DE ACONDICIONAMIENTO

Producto: Ácido ascórbico 250 mg, Óvulos		Forma Farmacéutica: Óvulos	
Concentración: 250 mg / óvulo		Lote:	
Uso: Docencia			

Materiales	Cantidad	Recibió	Surtió
Sobres de celopolial			
Cajas de cartón individual			
Etiqueta individual			
Caja de cartón colectiva			

Procedimiento de acondicionamiento	Realizo	Superviso	Fecha/ Hora
<p>1. Liberación del área</p> <p>Para el uso de cada equipo o área se requiere su liberación</p> <p>1.1 Lavar con agua y jabón el equipo y/o área de trabajo</p> <p>1.2 Enjuagar con agua purificada</p> <p>1.3 Sanitizar con solución de etanol al 70%</p> <p>1.4 Colocar la etiqueta de área limpia</p> <p>1.5 Solicitar al asesor la inspección del área para su liberación</p> <p>2. Envasado y acondicionamiento</p> <p>2.1 Recortar el celoplial del tamaño para 3 óvulos</p> <p>2.2 Colocar los óvulos en los sobres y sellarlos</p> <p>2.4 Pegar la etiqueta en las cajas de cartón individuales</p> <p>2.3 Colocar en la caja de cartón 3 sobres que contiene 3 óvulos</p>			

Valoración del ácido ascórbico

- a) Preparación de la referencia: Pesar 30 mg de la referencia y colocar en un matraz volumétrico de 50 mL, llevar a volumen con agua destilada. Tomar una alícuota de 1 mL de la solución anterior y pasar a un matraz volumétrico de 50 mL. Llevar a volumen con ácido clorhídrico 0.01 N. Esta solución contiene 12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de ácido ascórbico.
- b) Preparación de la muestra: Tomar 10 óvulos, pesarlos, registrar el peso y triturarlos en un mortero. Pesar por triplicado un equivalente a 30 mg de ácido ascórbico y colocarlos en un vaso de precipitado de 100mL. Adicionar 20 mL de agua destilada y fundir a no más de 45 °C. Sonicar por 30 minutos a 45°C. Filtrar la mezcla usando papel filtro de poro mediano, recibir el filtrado en un matraz volumétrico de 50 mL y llevar a volumen con agua destilada. De la solución anterior tomar una alícuota de 1 mL y pasar a un matraz volumétrico de 50 mL . Llevar a volumen con una solución de ácido clorhídrico 0.01 N. Realizar esto por triplicado. Esta solución contiene 12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de ácido ascórbico.
- c) Procedimiento: Leer las absorbancias de la muestra y de la referencia a 243 nm usando ácido clorhídrico 0.01 N como blanco. Realizar los cálculos necesarios.