



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES.
" ZARAGOZA "

**Desarrollo y Evaluación de una Formulación
para unos Supositorios de Indometacina por
medio de la Prueba de disolución**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
PRESENTAN:

MARÍA DEL CARMEN HERNÁNDEZ ALONSO
MARCO ANTONIO ROSALES JOAQUÍN

DIRECTORA: M en F. LETICIA CRUZ ANTONIO

ASESORA: Q.F.B. Ma. LOURDEZ CERVANTES MARTÍNEZ

UNAM
FES
ZARAGOZA



Lo fundamos
en 1970
De nuestra restauración

MEXICO, D.F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

2002



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 Especiales.

F.E.S. Zaragoza - U.N.A.M.

Por la formación profesional, y conocimientos proporcionados.

A la Q.F.B. Lourdes Cervantes M.

Por todo el apoyo, paciencia, profesionalismo y dedicación a este trabajo, por ser el pilar del mismo y llevarlo a su realización. Por su invaluable amistad.

A la M. en F. Leticia Cruz Antonio

Por su gran apoyo, profesionalismo, dedicación y su gran amistad. Por toda su orientación para la realización de éste trabajo, así como la dirección del mismo.

A la Q.F.B. Ma. Cirenía Sandoval.

Por todo el apoyo, paciencia y dedicación a este trabajo.

Al M. en C. José Luis Trejo.

Por sus consejos, aportaciones y paciencia dedicadas a al presente trabajo.

Al Q.F.B. Tomás Delgado.

Por sus recomendaciones, y aportaciones para la culminación del mismo, así como su paciencia.

Juan Carlos (S.T. Q.F.B.)

Por todo el apoyo y confianza, por su incondicional amistad.

Muy Especialmente a:

Bonaplast. S.A. De C.V.

Q.F.B. Antonio Pinal

Por su gran colaboración y donativos, para la realización y culminación de este trabajo, así como la confianza depositada en el mismo.

Laboratorio Farmacéutico Silanes de México

Q.F.B. Antonio Santiago

Por su invaluable aportación y colaboración para la realización del presente trabajo, así como la confianza en el mismo.

Laboratorio Farmacéutico GlaxoSmithKline (planta Xochimilco)

(Lab. de Control de Calidad)

Por siempre abrírnos sus puertas para darnos la oportunidad y el apoyo en la culminación de este sueño.

Agrandes y respetables amigos de la FES Zaragoza.

Lupita, Lucy, Sr. Fer., Gustavo, Sr. Mario, Paco y los Hermanos Plata.

Por ser parte importante en este trabajo, por que sin su participación, nunca se hubiera logrado el presente y por que la vida no es nada sin su gran amistad.

Este trabajo se realizó en la Facultad de estudios Superiores "Zaragoza", en la Planta piloto con el apoyo y colaboración de todos Ustedes.

Gracias.

Agradecimiento

A Dios

Por permitirme llegar a este momento, ya que sin él no hubiera podido. Gracias

A mi padre Ignacio ⁽⁹⁾

Por que fuiste quien me enseñó este camino, por que siempre creíste en mí y me diste las bases firmes para llegar al final de esta etapa y demás de mi vida, te dedico este trabajo, aun cuando ya no estés te quiero. Gracias

A mi madre Bertha.

Por todo tu esfuerzo, apoyo, sacrificio y dedicación de toda una vida, para que yo pudiera culminar este trabajo, que también es tuyo. Por ser mi guía, mi amiga y sin ti hubiera sido muy difícil este momento. Gracias, te quiero.

A ti Paty:

Por ser mi hermanita, mi gran amiga por darme tu apoyo incondicional, además por tu gran enseñanza de lucha en la vida, ya que aun cuando eres la más pequeña, siempre tienes una gran sonrisa y alegría que compartir conmigo, así como con la vida misma.

A Fer. y Lucy. (Fam. Martínez Hernández)

Por que además de ser parte de mi familia, son mis hermanos, por todo el apoyo y confianza que me han dado para la culminación de este trabajo.

A mis padrinos Ricardo y Sofía

Por darme siempre todo su apoyo incondicional así como su cariño, les quiero mucho. Gracias

A Fam. Rosales Joaquín y Cardoso Rosales.

Por su gran apoyo, corazón e invaluable amistad, por ser como son. Gracias.

- María del Carmen-

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A Marco.

Por ser como eres, por que sin ti nunca hubiera llegado este trabajo, ni este momento. Por tu gran corazón e incondicional amistad. Gracias.

A Profesor Joel Saucedo Constantino.

Por su gran profesionalismo, sabiduría y carácter, por que es una gran persona y gran amigo. Además por siempre creer en mi. Gracias por sus enseñanzas y lecciones que no olvidaré.

A Juan Carlos Treviño

Por tu invaluable amistad y confianza, por saber ser amigo, escuchar y aconsejar aun en los momentos más difíciles.

A Maricela Rodríguez y Edna Rivera.

Por su gran amistad y apoyo incondicional, por todos los buenos momentos que pasamos y enseñanzas que siempre llevaré conmigo.

A Miriam Y., Yoselin A., Ramón Soto, Alejandra G., Sergio L., Ivan H., Amira L., Ana Berta y Gabi.

Por todos los bellos momentos compartidos, por su gran amistad y apoyo.

- María del Carmen-

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Agradecimientos

A Dios:

Por haberme permitido ver sus maravillas.

A mi padre Domiciano:

Por el apoyo incondicional que siempre me diste para la culminación de éste trabajo, así como tus enseñanzas de la vida, no tengo palabras más que decirte:

Infinitamente Gracias

A madre Esperanza:

Por todo el cariño y apoyo que como madre has dado incondicionalmente, en todos los momentos, difíciles de mi vida, hoy comparto contigo este momento, que también es tuyo.

Eternamente Gracias.

A Ma. Esther y Patricia:

Gracias por ser como hasta hoy, por siempre alentarme en todo y motivarme para realizar este trabajo y carrera, son excepcionales.

A Julio Cardoso:

Por ser un amigo incondicional y siempre darme tu apoyo.

A Fam. Zacatelco Carretes:

Por su inapreciable comprensión y amistad.

- Marco Antonio -

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A María del Carmen:

Por ser como hasta hoy, brindándome tu amistad incondicional en los buenos y malos momentos, dentro de la FES Zaragoza gracias por todo.

Fam. Hernández Alonso:

Por su incondicionable amistad.

A Juan, José Luis y Fernando M.:

Por su entrañable amistad de muchos años.

Al grupo 1158:

Por iniciar una bonita aventura en la FES "Zaragoza".

- Marco Antonio -

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ÍNDICE GENERAL

CONTENIDO		Pag
I	Introducción.....	1-2
II	Fundamentación Teórica	3-43
2.1	Vía de Administración Rectal	3-7
2.2	Absorción	4-9
2.2.1	Factores que Afectan la Absorción	
2.2.1.1	Factores Fisiológicos	
2.2.1.1.1	Anatomía Rectal	
2.2.1.1.2	Vascularización Sanguínea	
2.2.1.1.3	Potencial de Hidrógeno (pH)	
2.2.1.2	Factores Físicoquímicos	
2.2.1.2.1	Solubilidad	
2.2.1.2.2	Coefficiente de Partición	
2.2.1.2.3	Tamaño de Partición	
2.3	Liberación del Principio Activo.....	9-10
2.3.1	Disposición del Principio Activo	
2.4	Disolución.....	10-18
2.4.1	Condiciones Experimentales	
2.4.1.1	Temperatura	
2.4.1.2	Agitación	
2.4.1.3	Potencial de Hidrógeno (pH)	
2.4.1.4	Desgasificación del Medio	
2.4.1.5	Tensión Superficial	
2.4.2	Disolución de Supositorios	
2.4.3	Métodos de Disolución	
2.4.3.1	Métodos no Oficiales	
2.4.3.1.1	Método de Vaso	
2.4.3.1.2	Método de Canastilla	
2.4.3.1.3	Método de Difusión por Membrana	
2.4.3.1.4	Tubo de Diálisis	
2.4.3.1.5	Método de Flujo Continuo	
2.4.3.2	Métodos Oficiales	
2.5	Definición de Supositorios.....	18
2.6	Características Físicas y Modo de Acción.....	18-19
2.6.1	Características	
2.6.2	Modo de Acción	
a)	Supositorios de Acción Local	
b)	Supositorios de Acción Sistémica	
2.7	Bases de Supositorios.....	20-24
2.7.1	Características Generales	
2.7.2	Diferentes Bases	
2.7.3	Punto de Fusión	
2.7.4	Reactividad Química	
2.7.5	Reología	
2.7.6	Condiciones de Almacenamiento	

2.8	Excipientes.....	24-28
2.8.1	Viscosantes	
2.8.2	Agentes Tensoactivos	
2.8.3	Otros Excipientes	
2.8.4	Uso de Colorantes	
2.9	Tipo de Supositorios y Métodos de Fabricación.....	28-29
2.9.1	Supositorios de Solución	
2.9.2	Supositorios de Emulsión	
2.9.3	Supositorios de Suspensión	
2.9.4	Métodos de Fabricación	
2.9.4.1	Método de prensa	
2.9.4.2	Método por Fusión	
2.10	Controles de Calidad a Supositorios.....	33-36
2.10.1	Pruebas Físicas	
2.10.1.1	Descripción	
2.10.1.2	Punto de Fusión	
2.10.1.3	Tiempo de Licuefacción	
2.10.1.4	Dureza Mecánica (Resistencia a la Ruptura)	
2.10.2	Pruebas Químicas	
2.10.2.1	Valoración	
2.10.2.2	Uniformidad de Contenido	
2.10.2.3	Disolución	
2.11	Preformulación.....	36
2.12	Estudios de Formulación.....	39
2.12.1	Aspectos Fundamentales a Considerar Antes del Desarrollo de la Formulación	
2.13	Estabilidad de Productos.....	40
2.14	Principio Activo (Estructura de la Indometacina).....	42-43
2.14.1	Actividad Farmacológica	
2.14.2	Indicaciones Terapéuticas	
2.14.3	Presentación Comercial	
2.14.4	Propiedades Físicoquímicas	
III	Planteamiento del Problema.....	44
IV	Objetivos.....	46
V	Hipótesis.....	47
VI	Material y Equipo.....	48-49
6.1	Material	
6.2	Equipo e Instrumentos	
6.3	Disolventes	
6.4	Equipo de seguridad	
VII	Materias Primas y Estándar.....	49
7.1	Estándar	
7.2	Principio Activo	
7.3	Bases	

VIII	Metodología.....	50
8.1	Diagrama de Flujo.....	50
8.2	Preformulación.....	51-56
8.2.1	Análisis de Materia Prima	
8.2.1.1	Caracterización de las Bases	
8.2.2	Principio Activo	
8.2.2.1	Descripción	
8.2.2.2	Solubilidad	
8.2.2.3	Ensayos de Identidad	
	1 Identidad I.R	
	2 Identidad U.V	
8.2.2.4	Temperatura de Fusión	
8.2.2.5	Pérdida por Secado	
8.2.2.6	Residuos de la Ignición	
8.2.2.7	Metales Pesados	
8.2.2.8	Sustancias Relacionadas	
8.2.2.9	Valoración	
8.2.3	Caracterización del Activo	
8.1.3.1	Tamaño de Partícula	
8.1.4	Estabilidad del Principio Activo	
8.1.4.1	Estado Líquido	
8.1.4.2	Estabilidad en Estado Sólido	
8.1.4.3	Compatibilidad Fármaco-Excipiente	
8.3	Estudios de Formulación.....	57-61
8.3.1	Propuestas de Formulación	
	Primera Etapa	
	Segunda Etapa	
	Tercera Etapa	
	Cuarta Etapa	
	Quinta Etapa	
	Sexta Etapa	
8.4	Proceso de Fabricación.....	62
8.5	Controles en Proceso.....	63-67
8.5.1	Resistencia a la Ruptura	
8.5.2	Rango de Fusión	
8.5.3	Tiempo de Licuefacción	
8.5.4	Peso Promedio	
8.5.5	Apariencia	
8.5.6	Identidad U,V	
8.5.7	Uniformidad de Dosis	
8.5.7.1	Disolvente	
8.5.7.2	Preparación de Solución de Referencia	
8.5.7.3	Preparación de la Solución Muestra	
8.5.7.4	Análisis de Muestras	

8.5.8	Valoración	
8.5.8.1	Diluyente	
8.5.8.2	Preparación de la Solución Estándar	
8.5.8.3	Preparación de la Solución Muestra	
8.5.8.4	Análisis de Muestras	
8.6	Disolución.....	67-68
8.6.1	Preparación de la Curva Estándar	
8.6.2	Medio de Disolución	
8.6.3	Metodología	
8.7	Prueba de Ciclaje.....	68
IX	Resultados.....	69-94
9.1	Preformulación.....	69-74
9.1.1	Análisis del Principio Activo	
9.1.2	Caracterización de las Bases	
9.1.3	Caracterización del Principio Activo	
9.1.4	Estabilidad	
9.1.4.1	Estabilidad del principio activo en estado líquido	
9.1.4.2	Estabilidad del principio activo en estado sólido	
9.1.5	Compatibilidad Fármaco-Excipiente.	
9.1.5.1	Compatibilidad a 30 Días	
9.1.5.2	Compatibilidad a 60 Días	
9.1.5.3	Compatibilidad a 90 Días	
9.2	Estudios de Formulación.....	74-90
9.2.1	Propuestas de formulaciones	
	Primera Etapa	
	Segunda Etapa	
	Tercera Etapa	
	Cuarta Etapa	
	Quinta Etapa	
	Sexta Etapa	
9.2.2	Formulación final	
9.2.3	Control de calidad de la formulación final	
9.2.3.1	Resultados promedio de rango de punto de fusión y apariencia	
9.2.3.2	Resultados de dureza y tiempo de licuefacción	
9.2.3.3	Resultado de las pruebas de identidad y valoración	
9.2.3.4	Resultados de la prueba de disolución	
9.2.4	Resultados después de la prueba de ciclaje	
9.2.4.2	Dureza y tiempo de licuefacción	
9.2.4.3	Resultado de identidad y valoración	
9.2.4.4	Prueba de disolución	
X	Análisis de Resultados.....	95-106
XI	Conclusiones.....	107-108
XII	Sugerencias.....	108
XIII	Anexos.....	109-115
XIV	Bibliografía.....	116-118

ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICAS

TABLAS

No.		Pgs.
1	Estudio de compatibilidad fármaco-excipientes propuesto.....	56
A	Programación de rotación de muestras en el estudio de ciclaje.....	68
B	Certificado de análisis de los resultados obtenidos para la Indometacina.....	69
C	Formulación final.....	87
R-1	Resultados del análisis de las bases.....	70
R-2	Resultados de la caracterización de las bases.....	70
R-3	Resultados de la caracterización del principio activo.....	72
R-4	Resultados de la prueba de estabilidad en estado líquido a diferentes condiciones.....	72
R-5	Resultados de la prueba de estabilidad física del principio activo a 30 días.....	73
R-6	Resultados de la prueba de estabilidad física del principio activo a 60 y 90 días.....	74
R-7	Compatibilidad fármaco-excipientes a 30, 60 y 90 días.....	75
R-8	Resultados de punto de fusión de las formulaciones inicialmente propuestas.....	76
R-9	Resultados obtenidos de peso promedio, dureza y tiempo de licuefacción de la 1ª etapa.....	77
R-10	Resultados del intervalo de fusión obtenidos para la segunda etapa de formulaciones..	78
R-11	Resultados de obtenidos de las pruebas físicas y la valoración a los lotes indicados.....	79
R-12	Resultados correspondientes al intervalo de fusión obtenidos para las formulaciones obtenidas durante ésta etapa.....	79
R-13	Resultados obtenidos de las pruebas físicas a las formulaciones obtenidas durante la etapa de formulación 3.....	80
R-14	Resultados obtenidos del rango de fusión y apariencia.....	81
R-15	Resultados de obtenidos de las pruebas físicas para los lotes S, T, U, V, W.....	82
R-16	Resultados obtenidos durante la prueba de disolución para cada una de las formulaciones obtenidas.....	83
R-17	Resultados obtenidos del rango de fusión y apariencia.....	84
R-18	Resultados de Dureza, Peso Promedio y Valoración para las Formulaciones Y,Z,AA .	85
R-19	Resultados de la prueba de disolución de las formulaciones X Y Z y AA.....	86
R-20	Resultados de apariencia para las formulaciones obtenidos en la 6ª etapa.....	86
R-21	Rango de fusión obtenido y apariencia para los tres lotes fabricados, de la formulación final.....	87
R-22	Resultados de Dureza y tiempo de licuefacción para cada lote de la formulación final	88
R-23	Resultados de las pruebas identidad y valoración realizadas a la formulación final....	89
R-24	Perfiles de disolución, de los tres lotes obtenidos de la formulación final.....	90
R-25	Rango de fusión obtenido y apariencia obtenidos después de la prueba de ciclaje.....	91
R-26	Resultados promedio de tiempo de licuefacción, dureza y peso promedio, después de la prueba de ciclaje.....	92
R-27	Resultados de las pruebas identidad y valoración realizados a la formulación final.....	93

INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades reumáticas abarcan más de 250 patologías diferentes, que van desde padecimientos que cursan primariamente con artritis, hasta enfermedades musculares inflamatorias. El común denominador de todas ellas puede ser su cronicidad, gran morbilidad y que son potencialmente invalidantes.

En nuestro país se desconoce con exactitud la prevalencia de éstas patologías, pero se afirma que uno de cada diez habitantes independientemente de edad, sexo o raza, tienen o han padecido alguna enfermedad reumática, y en algunos países son consideradas como el segundo problema de salud después del área cardiovascular.

La indometacina corresponde al grupo de agentes terapéuticos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), orientados al tratamiento de enfermedades reumáticas, no obstante éstos fármacos, cuentan con un gran número de efectos adversos, cuando son administrados oralmente, siendo las úlceras gástricas e intestinales las más frecuentes.

La administración de otras formas farmacéuticas como los supositorios permiten reducir en gran medida estos efectos, debido a que al utilizar la vía de administración rectal el fármaco se absorbe y pasa directamente al torrente sanguíneo evitando al mismo tiempo el efecto del primer paso en aproximadamente un 50% de la dosis.

Sobre la base de que la Indometacina presenta una buena absorción por vía rectal, el objetivo de éste trabajo fue desarrollar una formulación de supositorios para la Indometacina, la cual se evaluó mediante la prueba de disolución como un control de calidad, permitiendo evaluar la liberación del fármaco de las distintas bases de supositorios utilizadas.

La metodología utilizada consistió en realizar los estudios de preformulación (caracterización fisicoquímica del principio activo y de las diferentes bases para supositorios, estabilidad del fármaco sólo y compatibilidad fármaco- excipiente), con los estudios de Formulación se propusieron varias formulaciones de supositorios de Indometacina de 2g, empleando para ello diferentes bases de tipo lipofílico (masa novata BD, masa novata D y witepsol w-35) y de tipo hidrofílico (polietilenglicol 6000), además de evaluar el efecto de agentes plastificantes, humectantes y tensoactivos (glicerina, tween 80, brij 45 y mirj 30).

La evaluación de las formulaciones propuestas para los supositorios consistió en llevar a cabo las pruebas de control de calidad como apariencia, resistencia a la ruptura, peso promedio, valoración así como rango de fusión, y sólo a aquellas formulaciones que cumplieron adecuadamente con estos controles se sometieron a la prueba de disolución (utilizando el método de disolución II paletas de acuerdo a la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª Edición).

Como resultado de este trabajo se obtuvo una formulación con masa novata BD, glicerina y tween 80, la cual permitió una liberación del activo a los 60 minutos de prueba del 83.6%; y ésta fue sometida a un estudio de ciclaje de 24 X 24, con el cual se concluyó que esta formulación es estable.

FUNDAMENTO TEÓRICO

II. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

2.1 VÍA DE ADMINISTRACIÓN RECTAL

La forma farmacéutica principalmente utilizada por la vía de administración rectal es el supositorio; estos son más frecuentemente empleados en pacientes geriátricos y pediátricos, que en adultos, no obstante se sabe que es la vía de administración medicamentosa más importante en Europa y Estados Unidos de Norte América. ⁽¹¹⁾

Los medicamentos administrados por vía rectal se utilizan, tanto para efectos locales (para el caso de hemorroides, rectitis, o constipación) como para efectos sistémicos (anticonvulsivos, analgésicos); siguiéndose su uso. ⁽¹⁹⁾

1. Cuando existen alteraciones patológicas de la mucosa gástrica o por irritación de la misma debida a los medicamentos.
2. Cuando se inactivan los fármacos totalmente o parcialmente debido al pH gástrico.
3. Cuando los pacientes están completamente o parcialmente inconscientes.
4. Cuando se presentan problemas de deglución del paciente, principalmente postoperatorio, por ejemplo: operaciones de laringe, esófago o estómago.
5. En pediatría y geriatría para aplicación rectal de medicamentos, debido a la dificultad que presentan los bebés y ancianos para tragar tabletas, cápsulas y/o grageas.
6. En caso de vómitos, obstrucción gastrointestinal

2. 2 ABSORCIÓN

Wagner propone cinco puntos importantes para la absorción cuando se utiliza la vía de administración rectal. ⁽¹¹⁾

- a) Está vía generalmente es más disponible que la administración oral.
- b) Es más rápida y eficaz cuando el fármaco se encuentra emulsionado que en solución.
- c) La presencia de material fecal en el recto retarda la absorción.
- d) Algunas bases de supositorios como el polietilenglicol son irritantes del recto, tienden a promover la defecación y por lo tanto la pérdida del fármaco.
- e) El pH de la solución rectal puede influir en la absorción del fármaco.

Señalando que el paso limitante de la velocidad de absorción es el transporte del fármaco a través de la mucosa rectal.

2.2.1 Factores que afectan la absorción

Los factores que afectan la absorción de un fármaco administrado por vía rectal puede dividirse en 2 grupos:

- 1. Factores fisiológicos**
- 2. Factores fisicoquímicos**

2. 2. 1.1 Factores fisiológicos

2.2.1.1.1 Anatomía rectal

El recto es un segmento terminal del aparato digestivo, muestra dos curvaturas cóncavas, una superior hacia delante y otra inferior hacia atrás, su longitud total aproximada es de 15 a 20 cm, de los cuales, 12 a 14 cm constituyen el segmento pelviano y de 5 a 6 cm el segmento perianal.

La mucosa rectal presenta una extensa zona vascularizada y en la parte inferior se presenta más espesa, gracias a ello existe una buena posibilidad de absorción para medicamentos, aun cuando está zona no presente motilidad. ⁽¹⁾

2.2.1.1.2 Vascularización sanguínea

El recto se encuentra irrigado por tres tipos de venas hemorroidales:

a) Superiores

La cual se une con la vena mesentérica inferior, y que lleva la irrigación sanguínea hacia la vena porta, y finalmente conduciendo esta directamente hacia el hígado.

b) Medias

Estas llegan a la vena cava inferior mediante las venas ilíacas internas, llevando la sangre directamente a la circulación general (evitando así el hígado y por tanto el efecto del primer paso.)

c) Inferiores

Que al igual que las venas hemorroidales medias llegan directamente a la circulación general.

En la siguiente figura se muestra la vascularización sanguínea y linfática del recto. ⁽¹⁾

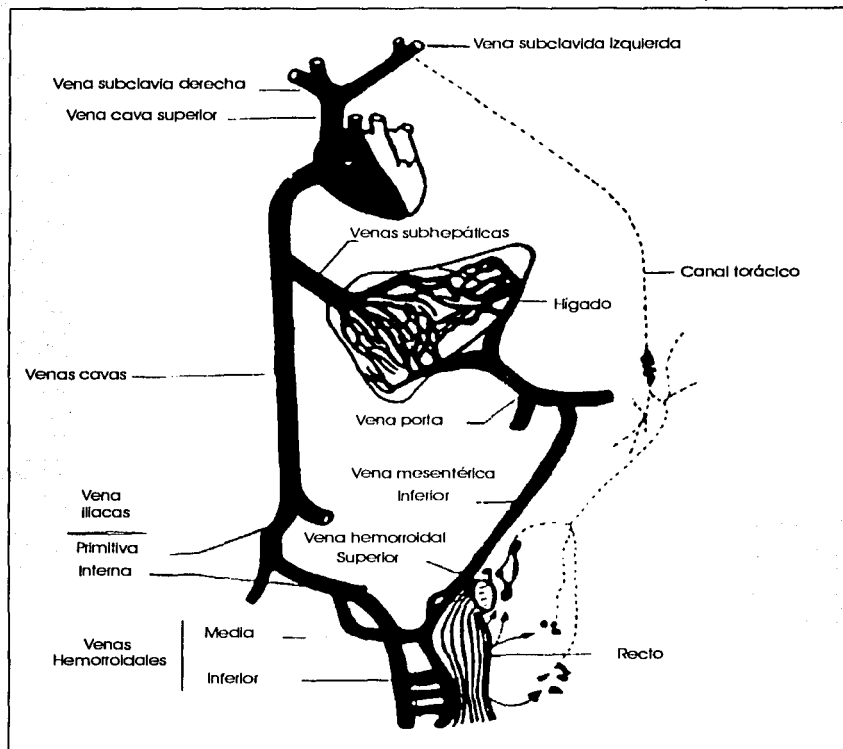


Fig 1 Circulación principal

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Este conjunto de venas nace a partir de una ramificación común (red hemorroidal) que forma una conexión importante entre la vena porta y cava, de tal manera que es difícil saber por cual vía será transportado el activo, después a su paso por la mucosa rectal.

No obstante si el supositorio permanece en la región anal, el principio activo es llevado por las venas media e inferior hacia la vena cava, evitando así la barrera hepática, sin embargo, esta no se evita en su totalidad, ya que cuando el supositorio se encuentra a unos 5 o 6 cm por encima del ano, alcanza también la región hemorroidal superior, logrando así que parte del principio activo sea transportado hacia la vena porta.

Es por esta razón que la base del supositorio debe fundir rápidamente a temperatura corporal, ya que de otra manera la liberación del principio activo acontecerá en el tramo superior del recto, y que este sea conducido al hígado a través de la vena porta.

Así la base del supositorio se presenta como una limitante más para el proceso de absorción. El curso de las venas determina el camino del principio activo en el organismo, y este depende del lugar de liberación en el recto. Por lo que la liberación del fármaco no puede ocurrir hasta que el supositorio no haya fundido o dispersado completamente. ⁽¹⁹⁾

2.2.1.1.3 pH

El valor del pH del líquido rectal (mucus) acuoso y viscoso es esencialmente neutro, se encuentra en un rango de 7.2 a 7.4, sin embargo, cuando este presenta una variación, puede disminuir a aproximadamente a 5.5, que puede provocar que la velocidad de absorción y liberación se vea afectada. ⁽¹⁾

2.2.1.2 Factores fisicoquímicos

Aquí se consideran factores como son la solubilidad del principio activo (acuosa o lipídica), tamaño de partícula así como características de la base, punto de fusión y la naturaleza de la base (hidrofilica o hidrofóbica).

2.2.1.2.1 Solubilidad

La solubilidad en agua es necesaria para que el principio activo pueda disolverse en el fluido rectal y en el líquido tisular, cierta solubilidad lipídica del principio activo es requerida para que pueda difundirse a través de las membranas y capas de tejidos de carácter lipídico.

Los fármacos que presentan una solubilidad lipofílica exhiben poca tendencia a difundirse hacia el líquido rectal; y por el contrario los medicamentos poco liposolubles, se propaga fácilmente hacia este último. ⁽¹⁾

2.2.1.2.2 Coeficiente de Partición

La relación de reparto (coeficiente de reparto) es dependiente de la solubilidad del fármaco en las fases hidrofílica y lipofílica, y es decisivo para la resorción ⁽¹⁹⁾; además el coeficiente de partición lipídico-acuoso, es un factor que hay que considerar en la selección de la base, cuando se usa un principio activo que presenta una solubilidad lipofílica, este se disolverá bien en la base de la misma naturaleza; pero por el contrario presentará problemas durante la liberación en el fluido acuoso, debido a que se presenta una saturación de la base lipídica con el principio activo. Por el contrario un fármaco de origen hidrofílico presente en una base grasa tendrá una buena liberación. ⁽¹³⁾

2.2.1.2.3 Tamaño de partícula

El tamaño de partícula no debe de ser muy reducido puesto que se podría provocar un aumento de la viscosidad de la masa fundida, reduciéndose así la velocidad de absorción. La cantidad de fármaco liberado y absorbido es mejor cuando los cristales tienen un tamaño comprendidos entre 50 y 100 micras; lo que permite una mejor solubilización del fármaco en el líquido rectal.

2.3 LIBERACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO

La liberación de los fármacos de los supositorios es dependiente de varios factores y cada uno por separado no puede verse como decisivo. Estos son:

- ⇒ Lugar de disolución
- ⇒ Base de los supositorios
- ⇒ Propiedades fisicoquímicas del principio activo
- ⇒ La presencia o ausencia de excipientes
- ⇒ Método de fabricación

El punto de fusión de la base es un factor primordial para la liberación del activo, por ello éste debe permanecer aproximadamente 1°C por debajo de la temperatura corporal (37° C), para conseguir una rápida fusión del supositorio en el tramo inferior del recto; y por consiguiente, la liberación sea más rápida. ⁽¹⁹⁾

Cuando las bases son de tipo hidrofílicas la liberación del principio activo depende directamente de la disolución de la base, por ello se considera como un limitante, debido a que la cantidad de fluido rectal es pequeña (de 3 a 5mL), lo que conlleva a una disolución retardada, y como consecuencia la liberación del fármaco también. ⁽¹⁹⁾

2.3.1 Disposición del principio activo

Antes de ejercer su acción local o sistémica el principio activo debe ser absorbido y este paso solo podrá realizarse después de su liberación, disolución y difusión en el líquido rectal. Este conjunto de procesos puede incluirse bajo el término de "cinética de liberación o disposición" y los fenómenos de difusión así como de la cinética de absorción ⁽¹⁾ se esquematizan a continuación.

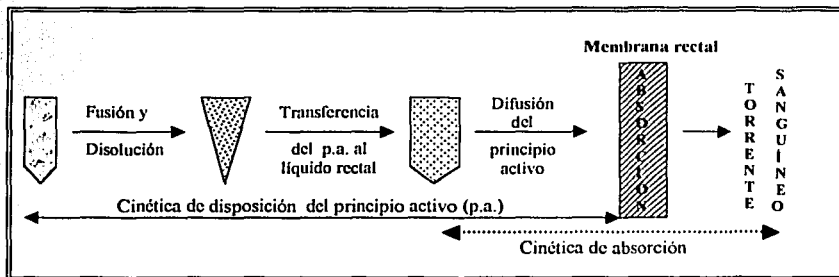


Fig 2. Cinética de disposición y absorción del principio activo, después de la administración rectal.

Si el supositorio se encuentra constituido como una solución solidificada, éste se libera de manera más lenta que si se encuentra en forma de suspensión solidificada. ^{(1),(19)}

2.4 DISOLUCIÓN

La disolución está definida: "como el proceso por medio del cual una sustancia se dispersa en el ámbito molecular, y el proceso está determinado por la afinidad entre ambas especies moleculares." ⁽⁵⁾

La prueba de disolución funciona como un indicador de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF), por que puede revelar si el proceso de producción se encuentra fuera de control, o no, ya que permite establecer no menos de un determinado porcentaje de fármaco disuelto en el medio de disolución durante un tiempo señalado.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Esta prueba mide la capacidad que tiene, tanto el fármaco como los excipientes para disolverse en el medio de disolución, bajo condiciones experimentales controladas; en general proporciona información acerca del comportamiento de la disolución del medicamento en condiciones fisiológicas, así cuando la disolución llega a ser el paso limitante de la absorción, esta prueba puede llegar a tener carácter predicativo de biodisponibilidad, y por medio de ella es posible discernir entre formulaciones, productos y lotes. ⁽⁵⁾

Cuando se realiza un perfil de disolución se puede comparar un producto que ha probado ser efectivo, permite seleccionar una formulación más adecuada durante la etapa de su desarrollo, el análisis usual de control de calidad, así como las evaluaciones sobre la bioequivalencia de formulaciones de diferentes fabricantes.

2.4.1 Condiciones experimentales

Las condiciones experimentales de la prueba de disolución permiten obtener una serie de datos de manera reproducible, cuando estas son respetadas, de acuerdo a lo establecido para cada producto. Como son:

2.4.1.1 Temperatura

La temperatura a la cual se debe llevar a cabo la prueba debe ser a 37 ± 0.5 °C; o en ocasiones cuando la prueba es muy sensible los límites pueden ser más estrechos, esto es a ± 0.2 ó 0.1 °C, y se debe de tener un control muy cuidadoso de ésta.

2.4.1.2 Agitación

Para no tener alteraciones de la cinética realizada, es necesario que la agitación del medio sea controlada, esta debe estar entre 25 y 100 rpm, ya que en general a velocidades más bajas es más fácil detectar pequeños cambios en el perfil de disolución de diferentes formulaciones. La relación entre la intensidad de la agitación y

la velocidad de disolución varía en forma considerable con el tipo de agitación utilizado, como el tipo de flujo laminar o turbulento así como la forma y el diseño del agitador. ⁽⁵⁾

2.4.1.3 pH

Debido a que la solubilidad de muchos fármacos es dependiente del pH, es conveniente definir y controlar las condiciones de éste durante la prueba, ya que los cambios en el pH no solamente pueden afectar al fármaco, sino también a otros componentes de la formulación.

Es importante que el pH del medio esté dentro de los valores fisiológicos indicados para el fármaco, debido a que la velocidad de disolución puede ser extremadamente sensible a pequeños cambios de pH, sobre todo en el intervalo en el que el grado de ionización de un ácido a una base es afectado por éste. ⁽⁵⁾

2.4.1.4 Desgasificación del medio

El aire disuelto o gases en el medio produce pequeñas burbujas cuando la temperatura del medio se eleva a la indicada por la prueba, y esto puede afectar los resultados de diferente manera (como es alterar el patrón normal de flujo del fluido, disminuir el área de contacto entre el sólido y el líquido ó alteración del pH del medio por presencia de bióxido de carbono disuelto; por lo que es recomendable que al medio de disolución se le elimine el aire antes de utilizarlo. ⁽³⁾

Este proceso se puede llevar a cabo por diferentes métodos como son, el burbujear el medio con nitrógeno, el uso de vacío o ultrasonido. Una vez que el medio esta desgasificado, es necesario manejarlo adecuadamente para tener la seguridad de que no se equilibre nuevamente con el aire antes de ser utilizado.

2.4.1.5 Tensión superficial

Los agentes tensoactivos y humectantes reducen el ángulo de contacto, por tanto, mejoran el proceso de penetración de la matriz por el medio de disolución, se ha observado un incremento significativo de la velocidad de disolución de fármacos escasamente solubles cuando se adicionan sustancias tensoactivas al medio, e incluso cuando presentan un nivel bajo de la concentración micelar crítica, y esto se debe probablemente a la reducción de la tensión superficial. ⁽²²⁾

2.4.2 Disolución de supositorios

La disolución de una forma farmacéutica no oral (supositorios), no ha sido investigada con gran profundidad, como se ha realizado con las formas orales, sin embargo, el interés continuo ha llevado a diferentes investigaciones sobre disolución de supositorios y bases de éstos.

En este momento, la prueba de disolución para supositorios, resulta bastante interesante, ya que es reconocida principalmente como una herramienta para el desarrollo, estudio de preformulación y formulación, estudios de estabilidad y funciona como un mecanismo de control de calidad. ⁽⁵⁾

La principal dificultad con la que se han encontrado los trabajos sobre la disolución de supositorios, es con respecto a las propiedades físicas de éstos, tales como son el ablandamiento, la homogeneidad, y la licuefacción dado que ocasionan problemas entre el área interfacial del medio de disolución y el supositorio, por lo que algunos de estos métodos son la técnica de diálisis y otros en sistemas de flujo abierto. ⁽²⁴⁾

2.4.3 Métodos de disolución

2.4.3.1 Métodos no oficiales

Se han desarrollado diferentes métodos experimentales de disolución no oficiales, utilizados en función de las características tanto de los supositorios como de las bases, estos métodos pueden ser clasificados en 5 tipos, que se mencionan a continuación: ^{(24),(3)}

2.4.3.1.1. Método de vaso

Este método es el más sencillo, ya que consiste en colocar el supositorio en una vaso de precipitados, y éste se coloca el medio de disolución a 37 ± 0.5 ° C, con ayuda de un baño de agua.

2.4.3.1.2. Método de canastilla

Este método es el que generalmente se utiliza para la disolución de tabletas, la diferencia radica en la canastilla la cual está provista de una malla más grande de la del método oficial, en esta se coloca el supositorio, y éste a su vez en el medio de disolución a 37 ± 0.5 ° C.

El diseño de esta canastilla, permite que pueda adaptarse el aparato uno de disolución (método de canastillas) este emplea canastillas modificadas que presentan una porosidad del 52%, a fin de evitar que la base del supositorio no obstruya la malla de la canastilla, particularmente cuando se utilizan bases grasas. Adicionalmente el sistema tiene la capacidad de que con el uso de la canastilla los supositorios no floten tal y como sucede con el método de paletas. ⁽³⁾

2.4.3.1.3. Método de difusión por membrana

En este método el supositorio se coloca dentro de la membrana, y ésta a su vez dentro de un reservorio de medio de disolución a una temperatura constante.

Este método de membranas está constituido por un sistema de dos cámaras separados por una membrana semipermeable, en una cámara se incluye el supositorio y en otra el medio de disolución el cual se mantiene a una temperatura de $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$, sobre un baño de agua, las muestras se toman a determinados intervalos de tiempo.

Estos métodos utilizan membranas de tipo natural o artificial (bolsas de diálisis), y tienen como objetivo disminuir o eliminar los problemas del reblandecimiento y área interfacial, sin embargo el inconveniente es que éstas no son muy recomendadas, debido a que por sus características físicas puede transportar materiales extraños o enmascarar ligeras diferencias durante el desarrollo de la prueba. ^{(3),(5)}

2.4.3.1.4. Tubo de diálisis

En este método se utiliza nuevamente una membrana que puede ser de origen natural o sintético, en la cual se encuentra conteniendo al supositorio junto con el tubo de diálisis y éste a su vez en el medio.

2.4.3.1.5. Método de flujo continuo

Este equipo involucra un sistema de flujo (medio de disolución) el cual pasa continuamente, el supositorio está sujetado por un hilo de algodón dentro del reservorio, esta técnica ha tenido varias modificaciones la más actual fue cambiar el hilo para sujetar la forma farmacéutica por perlas de vidrio y la principal ventaja de este método

radica en que el sistema mantiene constante el área interfacial, permitiendo así un contacto directo entre el supositorio y el medio de disolución. ⁽³⁾

En este método el supositorio se coloca dentro de una columna vertical de vidrio, que tiene un filtro en cada extremo y a través de este se hace pasar de manera continua el medio de disolución, con una velocidad específica, que va desde un reservorio externo hasta la muestra, para esto se emplea una bomba peristáltica o centrífuga; en general el medio de disolución se recoge en un recipiente separado a medida que sale de la celda de disolución y así el supositorio está continuamente expuesto al disolvente nuevo (sin reemplazo). El disolvente circula desde el fondo de la columna en la cual se colocan perlas de vidrio que ayudan a mantener el flujo laminar y a sujetar el supositorio. ⁽²²⁾

Los métodos de flujo abierto tienen diversas ventajas respecto a los métodos que utilizan vasos, dado que el aparato no utiliza ningún mecanismo de agitación, el supositorio está expuesto continuamente a un flujo laminar homogéneo que puede ser controlado de forma precisa.

Con respecto a los problemas de balanceo, excentricidad del vástago, verticalidad, vibración, posición del agitador, etcétera que se presentan en los métodos de paletas y canastilla, simplemente en este método no existen, además el flujo turbulento del medio es asociado con los mecanismos de agitación y deterioro en el sólido, pero en este sistema se evita.

Los sistemas de flujo abierto tienen sus propias desventajas, la más importante de éstas, es la tendencia del filtro a obstruirse debido al flujo unidireccional, y como consecuencia desarrolla una presión cerca del final de la prueba, en muchos casos es necesario utilizar transductores de presión incorporados para poder mantener así constante la velocidad de flujo. ⁽²²⁾

Como ya se mencionó el problema básico durante el desarrollo de los diferentes métodos de disolución no oficiales, está en relación directa con las propiedades físicas del supositorio, los cuales al comenzar a fundir, se reblandecen, deforman y en ocasiones se desintegran en la superficie del medio durante el desarrollo de la prueba, lo que trae como consecuencia que la exposición del área interfacial por parte del supositorio hacia el medio no sea la adecuada; y es considerada como una variable crítica, ya que cuando el ángulo de contacto entre la muestra y el medio aumenta, la prueba presenta una reproducibilidad pobre durante su desarrollo. ⁽³⁾

2.4.3.2 Métodos oficiales

La USP XXIII, reporta como equipos de disolución oficiales de disolución para supositorios el aparato No. 2 (Paletas), el aparato 4 (celda de flujo continuo) y el equipo 7 (cilindro reciprocante); por los factores antes mencionados, el uso del método de paletas ocasionan que exista una gran variabilidad entre los resultados. No obstante en otros casos se menciona el equipo de flujo continuo, aquí el supositorio es colocado de modo fijo sobre un tamiz o un lecho de perlas de vidrio, a través del cual fluye de modo continuo y reproducible el medio de disolución, este método se ha reportado que arroja buenos resultados de reproducibilidad ya que la interfase, sólido-disolvente se encuentra con menores variaciones en comparación con otros métodos.

El aparato de celda de flujo continuo, está diseñado para controlar el problema del área interfacial ya que la muestra (supositorio) es colocada dentro de una celda, y con ayuda de perlas de vidrio se inmoviliza éste, haciendo pasar el medio de disolución de forma continua, evitando así el fenómeno ya indicado anteriormente.

Específicamente para el caso de Supositorios de Indometacina se reporta el método No. 2 como oficial en la FNEUM 7ª edición, sin embargo, en la USP XXIV se reporta el método de Celda de flujo continuo.

2.5 DEFINICIÓN SUPOSITORIOS

Los supositorios son formas farmacéuticas semisólidas, moldeadas, generalmente de forma cilíndrica apuntaladas cónicas por un extremo, los cuales se administran usualmente por vía rectal o uretral, que después de su inserción se ablandan, funden, dispersan o se disuelven en los líquidos de la cavidad, a temperatura corporal (37 ° C.)

La FEUM los define al supositorio como: sólido ovoide o cónico, que contiene el o los principios activos, disueltos o dispersos en una sustancia que se funde a la temperatura del cuerpo, destinado a uso rectal.⁽⁸⁾

Los supositorios ofrecen ventajas sobre las formas farmacéuticas orales, por ejemplo: cuando un fármaco no puede ser tolerado oralmente, este se altera o inactiva por el efecto del pH gástrico, o por las enzimas del tracto digestivo,⁽²¹⁾ y una de sus principales ventajas es que evita el efecto del primer paso en aproximadamente un 50% de la dosis, y una vez que el principio activo se absorbe pasa directamente a la circulación.⁽⁴⁾

2.6 CARACTERÍSTICAS FÍSICAS Y MODO DE ACCIÓN

2.6.1 Características

Los supositorios generalmente tienen las siguientes características:

	Peso (g)	Longitud (cm)
Adultos	2-4	2.5
Niños	1-1.5	1.5
Lactantes	0.5-0.8	1.0

El activo debe estar incorporado de manera uniforme en todos los supositorios, y al mismo tiempo el lote debe presentar la misma forma, y si incluyen una sustancia colorida debe tener un color homogéneo. No deben de presentar burbujas de aire, ni ser visibles bordes, grietas y fenómenos de cristalización.

2.6.2 Modo de acción

Los supositorios pueden clasificarse en dos grupos, de acuerdo a su modo de acción: ⁽¹⁾

a) Supositorios de acción local

Actúan por vía mecánica, esto es, el excipiente ejerce acción sin que exista una absorción marcada, como es el caso de los supositorios de glicerina, que se utilizan como laxantes, y en los cuales se da un proceso de osmosis debido a la gran tendencia de los glicoles por el agua, lo que trae como consecuencia un aumento en el movimiento peristáltico.

En esta categoría encontramos supositorios antihemorroidales, astringentes, antisépticos, y vasoconstrictores.

b) Supositorios de acción sistémica

Estos son supositorios que contienen sustancias destinadas a ser absorbidas en regiones del organismo alejadas del recto. El modo de acción se da a partir de la absorción de los fármacos a través de del sistema hemorroidal, una vez que el principio activo sea liberado, pasando así a la circulación general, y actuando de manera específica sobre el órgano afectado.

Los supositorios son de acción sistémica, son analgésicos, antirreumáticos, anticonvulsivos y barbitúricos.

2.7 BASES DE SUPOSITORIOS

Las bases de origen lipofílico, consisten principalmente de mezclas de ésteres de triglicéridos de largas cadenas de ácidos grasos saturados ($C_9H_{19}COOH$ a $C_{17}H_{35}COOH$) con proporciones variables de mono y diglicéridos. Los grados especiales pueden contener excipientes como cera, lecitina, polisorbatos y ácidos grasos parcialmente etoxilados. ⁽¹⁵⁾

2.7.1 Características generales

Dado que la principal aplicación de las bases de supositorios, es ser utilizada como vehículo para la administración rectal, deben considerar algunas características como:

- ❖ Debe tener buena tolerancia fisiológica inocua y no irritante de la mucosa.
- ❖ No deben ser incompatibles con el principio activo ni con los excipientes.
- ❖ Pequeño intervalo entre temperaturas de fusión y solidificación, por ejemplo: entre $38^{\circ}C$ a $35^{\circ}C$, respectivamente.
- ❖ Alta viscosidad a la temperatura de vaciado.
- ❖ No debe tener adherencia a los moldes o material de empaque.
- ❖ Debe ser estable durante su almacenamiento.
- ❖ No debe interferir de ningún modo con la liberación del fármaco.
- ❖ No deben presentar formas polimórficas (diferentes formas cristalinas)

Además, no deben de ser visibles cambios de color, olor así como sustancias relacionadas evidentes. ⁽¹⁷⁾

2.7.2 Diferentes bases

Antiguamente la base tradicional para la elaboración de supositorios era la manteca de cacao, sin embargo, presenta el inconveniente de ser inmisible con los líquidos tisulares, por consiguiente, inhibe la difusión y absorción de los principios activos de origen liposoluble, pero su principal desventaja es que presentaba polimorfismo a bajas temperaturas de calentamiento, (capacidad para estar en más de una forma cristalina), razón por la cual se dejó de utilizar.

Actualmente existen varios sustitutos de la manteca de cacao, como son las ceras sintéticas hidrogenadas las que ofrecen varias ventajas, respecto a la primera, como son, que no presentan oxidación (arrancamiento) y tienen mejor comportamiento en transición de fase (punto de solidificación y fusión). Cuya principal característica es que presenta bajo punto de fusión con lo cual liberan más rápido el principio activo.

Las bases de origen lipofílico tienden a liberar los fármacos hidrófobos (que son altamente solubles en éstas) muy lentamente, y por tanto la emulsificación de la base tiende a mejorar significativamente la liberación del principio activo.

También existen bases de tipo hidrosolubles, las cuales son relativamente recientes, la mayor parte de ellas esta conformada principalmente por los polietilenglicoles o combinación de ellos. Estas bases tienen la ventaja de que no dependen de un punto de fusión próximo a la temperatura corporal, debido a sus propiedades hidrofílicas. Incluyen principalmente polímeros de polietilenglicol como el carbowax, y los poliglicoles, con los que se pueden preparar supositorios de diferentes puntos de fusión y características de solubilidad variables. ⁽¹⁵⁾

Algunos ejemplos de bases lipofílicas se muestran en la siguiente tabla: ⁽¹⁵⁾

Base	Características Generales
Masa Novata A	El propósito general de estas bases es que sean adecuadas para la fabricación de supositorios por diferentes procesos ya sean automatizados o manuales.
Masa Novata BD	Material con valor de hidroxilo que puede ser utilizado a baja y gran escala, en este tipo de base no se debe forzar el enfriamiento
Masa Novata D	Base con alto rango de punto de fusión, recomendada para ajustar el punto de fusión en formulaciones.
Witepsol 35	Base estándar utilizada para minimizar algunos problemas de sedimentación, presenta bajo punto de fusión y rápido enfriamiento.

Tabla 1. Ejemplos de bases lipofílicas utilizadas más frecuentemente.

2.7.3 Punto de fusión

El punto de fusión debe de estar por abajo de la temperatura corporal (37 ° C), ya que se sabe que cuanto más elevado es el punto de fusión, más tardíamente aparecen los efectos farmacológicos. Las bases con punto de fusión alto (40°C), pueden utilizarse en combinación con bases con muy bajo punto de fusión (30° C). ⁽¹⁵⁾

Un punto importante es que deben presentar un intervalo pequeño entre el punto de fusión y el punto de solidificación (ejemplo: Witepsol W35: Punto de fusión de 33.5 a 35.5 ° C y punto de solidificación de 27 a 32° C), este margen entre uno y otro parámetro, impiden el riesgo de sedimentación de las partículas suspendidas, obteniendo con esto una mejor calidad de los supositorios.

2.7.4 Reactividad química

El uso de bases con valores bajos de hidroxilo (bajo contenido de éster), es más recomendable para evitar riesgos de interacción química, además, cuando los valores son muy altos, las bases tienden a enfriar más rápidamente formando supositorios quebradizos, pero cuando se tienen valores muy bajos de hidroxilo y tienden a ser poco plásticas.

Las principales especificaciones que deben de presentar las bases son:

- Su valor de acidez debe ser menor o igual a 1.0
- El índice de Saponificación debe presentar entre 215 y 255
- El índice de yodo debe ser menor o igual a 7.0
- Y el intervalo entre el punto de solidificación y el punto de fusión debe ser pequeño.

Algunas de estas propiedades son mutuamente excluyentes y así mismo no todas son ideales en todos los casos.

Las incompatibilidades de las bases no son ampliamente reportadas en la literatura, la ocurrencia de una reacción química entre la base y el principio activo es poco frecuente, pero en ocasiones puede llegar a ocurrir, por lo que para evitar en gran medida esto, la base debe de tener un valor de hidroxilo menor o igual a 70. ⁽¹⁵⁾

2.7.5 Reología

La viscosidad de la base fundida puede afectar la uniformidad o distribución de los sólidos durante la fabricación; y afecta la liberación así como la absorción del fármaco en el recto, por lo que es importante considerar que el tamaño de partícula de los sólidos, que debe ser menor a 50 μ para evitar problemas de sedimentación; por el contrario la presencia de

partículas muy finas, mayores a 100μ incrementa la viscosidad de la base ocasionando dificultades, como es la elevación del punto de fusión. ⁽¹⁵⁾

2.7.6 Condiciones de almacenamiento

Las bases lipofílicas para supositorios, son bastante estables, sin embargo, el fenómeno que más presentan es la oxidación y la hidrólisis, el contenido de agua en estas es relativamente bajo y el deterioro por higroscopicidad raramente ocurre, por lo que en condiciones de almacenamiento se debe cuidar más la temperatura.

La característica física más afectada por condiciones de almacenamiento severas (altas temperaturas) es el punto de fusión, el cual se puede elevar, o generar diversas formas cristalinas. Deben almacenarse protegidas de la luz en contenedores herméticos a temperatura de 8°C o menores. ⁽¹⁵⁾

2.8 EXCIPIENTES

Diferentes excipientes se utilizan, para ayudar a disminuir o evitar problemas durante la fabricación, y existe una gran variedad de estos, que pueden ser introducidos en la formulación de supositorios. Es importante realizar estudios previos de compatibilidad, fármaco – excipiente y excipiente – base, antes de que ser utilizados en la formulación.

Los excipientes se seleccionan basándose en las características fisicoquímicas del principio activo, como:

- ◆ Solubilidad.
- ◆ Si es sólido, líquido, o si presenta poder disolvente frente al excipiente.
- ◆ Densidad (si esta es alta, es conveniente elegir un excipiente de rápida cristalización.)

Las bases de supositorios pueden incluir excipientes como los ésteres de ácidos, algunos son muy solubles (como el Myrj o el Tween) o hidrodispersables (como el Arlacel) y estos se pueden utilizar solos o en combinación con otros materiales. ⁽²²⁾

Excipientes	Ejemplos	Concentración
<ul style="list-style-type: none">• Humectante	<ul style="list-style-type: none">• Glicerina• Propilenglicol	<ul style="list-style-type: none">• 1-5 %
<ul style="list-style-type: none">• Antioxidante	<ul style="list-style-type: none">• BHT• BHA	<ul style="list-style-type: none">• 0.1-0.5 %
<ul style="list-style-type: none">• Tensoactivo	<ul style="list-style-type: none">• Tween• Span	<ul style="list-style-type: none">• 0.2 – 1.5%
<ul style="list-style-type: none">• Plastificantes	<ul style="list-style-type: none">• Alcohol cetílico• Brij• Mirj	<ul style="list-style-type: none">• 2-3 %

Tabla 2. Ejemplos de aditivos y sus concentraciones comúnmente utilizados en la fabricación de supositorios.

2.8.1 Viscosantes

Una gran variedad de viscosantes se pueden utilizar para estabilizar las propiedades físicas de los supositorios. La viscosidad puede elevarse con la utilización de las siguientes concentraciones de aditivos:

- ◊ Del 2 al 5% de estearato de aluminio
- ◊ Del 0.5 al 3% de dióxido de silicio dispersado (aerosil)
- ◊ 5 % de monoestearato de glicerol, junto con 2 a 5 % de parafina
- ◊ Del 5 al 15% de Bentonita

Aun cuando los aditivos pueden ser utilizados para mejorar algunas propiedades físicas de los supositorios, no deben utilizarse en exceso, debido a que pueden modificar algunas características de estos como son la dureza (incremento), intervalo del punto de fusión los supositorios así como también puede afectar la disolución. ⁽¹⁹⁾

En ocasiones cuando el principio activo tiene un tamaño de partícula muy pequeño eleva excesivamente la viscosidad de la masa fundida, en estos casos puede utilizarse parafina líquida al 1% para disminuirla.

En general los excipientes ayudan a mejorar en muchos casos la liberación de los fármacos de origen hidrosoluble a partir de bases hidrosolubles.

2.8.2 Agentes tensoactivos

Los agentes tensoactivos permiten una mayor extensión de la masa, facilitan por tanto, la liberación del principio activo por una parte y por otra mejoran la humectación de la formulación.

Algunas bases lipofílicas, no contienen emulsificantes, lo que hace necesario en ocasiones el uso de agentes tensoactivos que disminuyen la tensión superficial, haciendo posible que el principio activo se distribuya uniformemente. ⁽¹⁹⁾

2.8.3 Otros Excipientes

Hoy por hoy, como se mencionó anteriormente las bases de tipo comercial (como por ejemplo el rusupol, witepsol, masa novata y masa estarinum) contienen diferentes aditivos que comúnmente son identificados por el fabricante, sin embargo, cuando se requiere modificar algunas de las características de los supositorios se pueden utilizar diversos excipientes. ⁽¹⁵⁾

Algunos otros ejemplos de excipientes se presentan en la siguiente tabla: ⁽¹⁵⁾

Propiedades	Aditivos
↓ Dispersabilidad	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Laurato de Dietilnolamina ➤ Tween 20, 60, 80 ➤ Span 60, 80
↓ Higroscopicidad Reducción	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Dióxido de silicio coloidal ➤ Estearato de magnesio
↓ Punto de Fusión	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Mezcla de glicéridos saturados
↓ Plasticidad	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Polisorbato 80 y 85 ➤ Alcohol mistirlico ➤ Monoestearato de glicerol ➤ Ac. Estéarico ➤ Alcohol estearlico
↓ Viscosidad	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Di y tri monoestearato de aluminio ➤ Estearatos ➤ Bentonita ➤ Monoestearato de glicerol ➤ Estearato de magnesio ➤ Dióxido de silicio coloidal

Tabla 3. Diferentes excipientes utilizados para la fabricación de supositorios.

2.8.4 Uso de colorantes

El uso de colorantes durante el proceso de fabricación, generalmente presenta un objetivo, el de seguridad, debido a que cuando se tienen grandes campañas de fabricación con diferentes principios activos puede darse una contaminación cruzada, así cuando se colorean pueden evitarse confusiones durante el envasado (aún cuando no es un proceso muy utilizado), actualmente cuando se realiza es por estética. ⁽¹⁹⁾

Los colorantes son principalmente de tipo orgánicos naturales y/o artificiales, así como también se pueden utilizar pigmentos; ejemplos de algunos colorantes son: carotenoides, el amarillo quinolina, violeta de genciana, el amarillo de azorrubina.

Para el proceso de coloración de los supositorios son preferidos los pigmentos o colorantes orgánicos artificiales, debido a que en ocasiones, si se utilizan carotenoides, se tienen problemas de foto-sensibilidad de éstos, y por consecuencia del supositorio. Por otra parte la concentración de los colorantes, debe de estar en un rango de entre un 0.005% a .02 %, para no tener problemas de sedimentación de este último.

2.9 TIPOS DE SUPOSITORIOS

El método de fabricación puede tener gran influencia en la liberación y absorción del principio activo, por ello se debe de considerar el tipo de supositorio que se va a fabricar. ⁽¹⁹⁾

- SUPOSITORIOS DE SOLUCIÓN
- SUPOSITORIOS DE EMULSIÓN
- SUPOSITORIOS DE SUSPENSIÓN

2.9.1 Supositorios de solución

Si el principio activo es soluble en la base, el supositorio aparece como una solución solidificada. Durante la fabricación de supositorios de solución la principal característica que hay que cuidar es la solubilidad del principio activo en la base, después de fabricado y una vez que ésta solidifique, el supositorio no debe recrystalizar.

Los supositorios de solución no exhiben unas condiciones de resorción muy favorables. Generalmente estos tipos de supositorios se muestran como supositorios hidrofílicos.

2.9.2 Supositorios de emulsión

Cuando se utiliza una base de supositorios de tipo lipofílica (como el witepsol, la manteca de cacao, o las diferentes masas novatas entre otras), con un principio activo el cual no es muy soluble o es ligeramente soluble en ésta, se produce una emulsión solidificada. Generalmente las bases contienen aditivos emulsionantes, los cuales permiten durante la fabricación obtener una emulsión solidificada. Obteniéndose así supositorios emulsionados.

Los supositorios de emulsión no exhiben en general buenos resultados de absorción.

2.9.3 Supositorios de suspensión

Aquí en estos la mayor parte de los principios activos muestran una baja solubilidad en las bases lipofílicas, (como son las masas novatas o el rusopol), por lo cual los supositorios se constituyen como suspensiones solidificadas, la mayor dificultad para obtener este tipo de supositorios es en lo que se refiere a la distribución, uniformidad del fármaco, por lo que es importante controlar la sedimentación de las partículas, la cual debe de ser baja.

2.9.4 Métodos de fabricación

Independientemente de cual es el método para fabricar, es importante considerar tres puntos, que son:

1. La temperatura de fusión de la masa (base)

La masa se debe de fundir de manera uniforme a la temperatura elegida, la cual no debe de sobrepasar los 60°C, para evitar la aparición de diferentes formas cristalinas. Por lo que se recomienda la fusión sobre vapor o baño de agua (baño maría).

2. Incorporación del principio activo

El principio activo puede adicionarse de acuerdo al procedimiento seleccionado, sin embargo, debe realizarse de manera minuciosa, para evitar mermas o supositorios sin la dosificación adecuada.

3. Agitación de la masa fundida

Esta debe ser realizada de manera constante y lenta para evitar que el aire quede atrapado en la masa, y supositorios de bajo peso, además, para obtener una dispersión del activo uniforme.

De igual manera deben de respetarse las siguientes relaciones: ⁽¹⁹⁾

- ◆ Exactitud de dosificación y cantidades adicionadas.
- ◆ Exactitud de dosificación y velocidad de sedimentación.
- ◆ Debe considerarse la liberación del principio activo de los supositorios.

2.9.4.1 Método de prensa

Para este procedimiento de prensa son adecuadas las bases de supositorios que presentan un rango cercano entre el punto de solidificación y fusión (forma y deformabilidad), y se recomienda utilizar todas las bases de carácter graso. Para este proceso es necesario que el principio activo, se pulverice finamente y se disuelva o disperse en la base; una vez que se ha realizado este proceso la mezcla es forzada a presión dentro de un molde, o puede ser una prensa la cual es operada manualmente. Al abrir el molde se libera la presión y el supositorio queda formado.

Los moldes de prensa se deben frotar con parafina o bien con una solución que contenga un tensoactivo, para evitar que la masa se adhiera a estos; en este método se puede utilizar una prensa fija, que permite fabricar hasta 6 supositorios de una sola vez. ⁽¹³⁾

Este método presenta algunas ventajas con respecto al método por vaciado como es que la distribución del principio activo no esta influenciada por la sedimentación y por tanto la reproducibilidad de dosificación es buena, pero estas ventajas pierden valor debido a la baja productividad. ⁽¹⁹⁾

2.9.4.2 Método por fusión

Este método es adecuado tanto para la fabricación individual como para la fabricación en serie.

El proceso consiste en fundir la base sobre un baño de agua a bajas temperaturas (60°C como máximo), con ayuda de agitación lenta y constante, se adiciona el principio activo gradualmente. Obteniéndose así una distribución uniforme del principio activo en la masa fundida.

Una consideración importante que hay que hacer, es que la temperatura de vaciado debe estar cercana a la temperatura de solidificación, para lograr que éstos enfrien a temperatura ambiente.

Debido a que la masa solidifica más rápidamente en las paredes que en el centro, el enfriamiento previo de los moldes no se recomienda ya que se corre el riesgo de ocasionar grietas así como supositorios frágiles y quebradizos. ⁽¹⁹⁾

La velocidad de sedimentación de las partículas suspendidas presentes pueden mantenerse muy baja, lo que se observa como un punto favorable para evitar obtener supositorios precipitados, una condición previa importante para el éxito o fracaso en la fabricación de supositorios es el tratamiento adecuado de los moldes de vaciado (que pueden ser de acero inoxidable o platino), estos pueden enjuagarse con una solución ligera de tensoactivo, para evitar que se adhiera la masa en estos.

Actualmente el tratamiento previo de los moldes no es necesario ya que las bases de origen lipofílico tienen gran contracción, lo que permite su inadherencia.

Con este procedimiento se pueden obtener desde unos cuantos hasta cientos de supositorios por lote. Durante la producción comercial el llenado se realiza generalmente mediante una bomba dosificadora volumétrica que mide el producto (masa fundida), y lo lleva directamente al material de empaque primario (moldes de PVC.), donde se forma el supositorio.

Una vez vertido y enfriado el supositorio en los moldes se elimina el exceso y las unidades de PVC, se sellan y se cortan para su empaque final.

2.10 CONTROLES DE CALIDAD A SUPOSITORIOS

Consecutivamente al desarrollo y manufactura de los supositorios, el producto final debe ser evaluado por un número de pruebas físicas y químicas para verificar que su calidad es la adecuada. ⁽¹⁸⁾

2.10.1 Pruebas físicas

2.10.1.1 Descripción

Dentro de este punto debe de considerarse la apariencia, el color y la homogeneidad de los supositorios, deben de presentar una superficie regular, lisa y homogénea, así como ausencia de fisuras, fenómenos de cristalización y precipitación. ⁽¹⁸⁾

2.10.1.2 Punto de fusión

El punto de fusión es un factor crítico en la determinación de la velocidad de liberación del principio activo, por lo que el punto de fusión no debe ser mayor a 37°C. ⁽¹⁸⁾

Para esta determinación se han empleado diversos métodos, aun cuando difieren en la metodología el principio es similar, el más aceptado consiste en colocar la muestra (supositorio) con ayuda de una malla, dentro de un pequeño tubo el cual se cierra previamente con ayuda de un tapón, éste una vez que contiene la muestra se coloca dentro de un tubo de prueba más grande (tipo refrigerante) a través del cual hace pasar agua, el objetivo en aumentar la temperatura de ésta última (a partir de los 27° C) gradualmente con ayuda de un termostato, y una vez que el supositorio funde se toma la lectura de la temperatura de fusión del supositorio. ⁽¹²⁾

2.10.1.3 Tiempo de licuefacción

Esta prueba indica el tiempo necesario en que el supositorio se licua, bajo condiciones similares a las del recto (agua a una temperatura máxima de 37°C). ⁽¹⁸⁾

Para realizar esta determinación puede emplearse el mismo aparato descrito en el punto de fusión, durante el desarrollo de esta prueba es importante mantener constante la temperatura del agua a 37 ± 0.5 °C, una vez estabilizada esta temperatura, se coloca la muestra y a partir de este momento se mide el tiempo en que se obtiene la fusión completa de la muestra. Se considera aceptable un tiempo de fusión de entre 30 y 40 minutos.⁽¹²⁾

2.10.1.4 Dureza mecánica (Resistencia a la ruptura)

Esta prueba mide la fuerza mecánica necesaria para romper un supositorio e indica si éste es quebradizo frágil o si es elástico. El método Erweka es el más utilizado para esta prueba, además de medir la masa en Kg.⁽¹⁸⁾

El aparato consiste en un soporte en el cual va adaptada una plataforma sobre la cual se coloca el supositorio, sobre éste último se coloca una varilla con travesaño la cual lleva un peso de 600g, la demás carga se consigue mediante pesas de 200g cada una, agregadas a determinados intervalos. El aparato se nivela en posición vertical, con ayuda de los tornillos de la plataforma del soporte; el supositorio y la parte superior de la varilla, junto con el travesaño están colocados en una caja de doble pared, provistas de una puerta de plástico deslizable, la cual permite la observación de la muestra y el comportamiento de ésta durante el desarrollo de la prueba. Finalmente se hace circular agua por las paredes de la caja, con ayuda de un recirculador a una temperatura constante.⁽¹²⁾

Una vez que se tienen las condiciones en el equipo se procede al desarrollo de la prueba, se coloca la muestra, se procede a colocar una pesa de 200 g de manera consecutiva hasta observar la ruptura total del supositorio, y una vez que esta suceda se anota el peso total con la que se obtuvo éste.⁽¹²⁾

2.10.2 Pruebas químicas

Conjuntamente la rutina de las pruebas de control de calidad para supositorios esta asociada con un problema específico, que es la dosificación de los supositorios, por que las pruebas que deben de considerarse son: La valoración, la uniformidad de contenido así como la disolución. ⁽¹⁸⁾

2.10.2.1 Valoración

Esta prueba generalmente involucra 4 pasos para la cuantificación del principio activo que son: ⁽¹⁸⁾

1. Preparación de una muestra homogénea
2. Extracción del principio activo de los excipientes
3. Separación de los excipientes de la mezcla
4. Análisis cuantitativo y selectivo del principio activo.

Convencionalmente, para realizar estos pasos se necesita de 5 a 20 unidades (supositorios), estos son pesados y macerados para obtener una muestra analítica homogénea, de la cual se procederá a extraer el principio activo de los excipientes para poder analizarlo de forma cuantitativa a través de una técnica específica para éste, y de esta manera confirmar la potencia del supositorio. ⁽¹⁸⁾

2.10.2.2 Uniformidad de contenido

Esta prueba tiene como objetivo analizar de 5 a 20 supositorios de manera individual, ya que este provee información directa acerca de la variación en la dosis durante la manufactura. ⁽¹⁸⁾ Generalmente el procedimiento a seguir para el procedimiento de esta prueba se hace conforme a la valoración indicada del producto. ⁽¹⁸⁾

2.10.2.3 Disolución

La prueba de disolución en supositorios, es una herramienta del control de calidad muy importante, ya que asegura la eficacia del producto "In Vitro", durante su vida en el mercado además de que también es auxiliar para determinar su vida de anaquel. ⁽¹⁸⁾

2.11 PREFORMULACIÓN

Se define como estudio de preformulación al proceso ubicado dentro de la investigación farmacéutica y que consiste en reunir y generar toda la información sobre el principio activo en estudio que facilite el desarrollo de una formulación, asegurando su estabilidad, seguridad y calidad, desde su fabricación hasta el momento de su administración. ⁽⁹⁾

El desarrollo de productos en la industria farmacéutica, hizo posible que la etapa conocida como preformulación formara parte importante en el diseño de nuevos medicamentos. Esta serie de estudios preceden al establecimiento de la fórmula final de una forma farmacéutica.

La preformulación, se considera como un paso lógico de desarrollo de los productos, incluyen una descripción de las características físicas, químicas y biológicas de los fármacos. Inicialmente fue referida, de manera especial, a estudios de estabilidad química, no obstante actualmente se refiere también a la física (por ejemplo: cambios de polimorfismo).

En el estudio de preformulación se realiza la caracterización fisicoquímica del principio activo y con base a los resultados se puede establecer la forma farmacéutica adecuada para este principio activo, para ello deberán de considerarse varios parámetros, que conlleven a la selección de la presentación química y física más conveniente.

Estos parámetros son:

1. Características macroscópicas del fármaco
2. Características microscópicas del fármaco
3. Características físicas, dentro de las cuales encontramos:

- ◆ Densidad
- ◆ Tamaño de partícula
- ◆ Propiedad de flujo
- ◆ Higroscopicidad
- ◆ Polimorfismo
- ◆ Humedad

4. Propiedades de solución

- ◆ pH
- ◆ pKa
- ◆ Solubilidad
- ◆ Coeficiente de partición
- ◆ Disolución

5. Estabilidad (del sólido)

- ◆ Calor
- ◆ Humedad
- ◆ Luz

6. Estudio de compatibilidad Fármaco – Excipiente

7. Estabilidad de solución

Dentro de este estudio farmacéutico deberán cumplirse varios parámetros durante la selección de excipientes que son: ⁽⁶⁾

- ↳ Deberán ser sustancias químicamente definidas
- ↳ Disponibilidad en el ámbito comercial
- ↳ Calidad adecuada y uniforme (química, física y biológica)
- ↳ Aceptabilidad legal y sanitaria
- ↳ Costo reducido y calidad alta
- ↳ Existencia en calidad adecuada
- ↳ De preferencia disponible y usado en otros productos farmacéuticos

◆ **Estabilidad.**

- ↳ Compatibilidad con principios activos
- ↳ Compatibilidad con excipientes
- ↳ Compatibilidad con el material de empaque primario

◆ **Nivel de concentración a usar**

- ↳ Cantidad mínima posible
- ↳ Concentración mínima efectiva

◆ **Evaluación de excipientes**

- ↳ Cuando menos dos proveedores, en los excipientes críticos

Cuando son controlados cada uno de los puntos anteriores se logra desarrollar una formulación exitosa, estable y efectiva farmacológicamente, a diferencia de cuando estos parámetros no lo son, trae consigo una serie de implicaciones que van desde el alargamiento en el tiempo de desarrollo, altos costos y una mala estabilidad del producto. ⁽²³⁾

2.12 ESTUDIOS DE FORMULACIÓN

La etapa de formulación se encuentra sumamente ligada a la preformulación, después de haber realizado estudios de compatibilidad se podrá elegir una serie de excipientes con los cuales se tenga planeado formular, de acuerdo a la forma farmacéutica. En general para la forma farmacéutica que se desarrolle se tendrá que hacer siempre por lo menos para cada excipiente la selección de tres lotes. ⁽²⁸⁾

2.12.1 Aspectos fundamentales a considerar antes del desarrollo de la formulación

Antes de empezar con el desarrollo de una formulación deberán considerarse una serie de directrices que ayudarán en la optimización de este proceso, estas son:

1. El formulador deberá de conocer la hoja de datos analíticos del principio activo.

La hoja de datos analíticos del principio activo describe las propiedades físicas y químicas. Es esencial que cuando se diseñe la fórmula se tenga en cuenta los siguientes datos específicos del principio activo:

- Fórmula estructural
- Pureza del principio activo
- Reacciones y productos de degradación
- Descripción del compuesto (forma cristalina, olor, color, sabor)
- pH, pKa
- Punto de fusión
- Solubilidad. En diversos disolventes orgánicos
- Sensibilidad del principio activo: humedad, aire, pH, metales, luz
- Propiedades farmacológicas
- Toxicología del principio activo
- Métodos analíticos

2. Compatibilidad del principio activo con los excipientes de una formulación típica de una suspensión.

Cuando se encuentra en la etapa final del desarrollo del producto, es necesario conocer desde un principio las limitaciones de la formulación propuesta a causa de estas incompatibilidades entre principio activo y excipientes.

Es aconsejable realizar un estudio previo de preformulación, en donde se realice un estudio de compatibilidad y caracterización de excipientes así como de proveedores para evitar estos problemas.

Durante el desarrollo de los supositorios deberán de establecerse varios prototipos de formulaciones, dentro de las que tenemos: ⁽⁶⁾

- Prototipo de una formulación sencilla y económica.
- Prototipo de una formulación estable.
- Una formulación funcional.

Las formulaciones deberán cumplir con todos los parámetros de control preestablecidos, además de asegurar la calidad química, física y microbiológica.

Una vez cumplidos los puntos que engloban todo el proceso de formulación, se desarrolla el producto para someterlo a una estabilidad acelerada en material de empaque primario

2.13 ESTABILIDAD DE PRODUCTOS

A inicios de los años 50's diversas investigaciones revelaron que los fármacos son moléculas substancialmente inestables, en consecuencia, para asegurar que se fabriquen o distribuyan y administren fármacos óptimamente estables, se estableció realizar estudios de estabilidad. ⁽⁶⁾

Cuando se describen las características de calidad de un medicamento, se ha reconocido que este puede sufrir modificaciones o descomposición con el tiempo, dando como resultado una pérdida de la actividad biológica o terapéutica, o aumentando las posibilidades de ocasionar efectos adversos.

De esta manera se puede puntualizar a la prueba de estabilidad de un producto farmacéutico, como la capacidad de una formulación en particular de conservar sus especificaciones físicas, químicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas. Esta prueba es una parte integral del desarrollo de formulaciones, genera información en la cual se basan las propuestas para la vida de anaquel, de principios activos y productos así como sus condiciones de almacenamiento. ⁽²⁵⁾

El objetivo de los estudios de estabilidad, es proveer evidencia documentada de cómo las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas del medicamento, varían con el tiempo bajo la influencia de factores ambientales, tales como la temperatura, la luz y la humedad; y establecer las condiciones de almacenamiento adecuadas y el periodo de caducidad. ⁽²⁰⁾

Los factores que afectan la estabilidad son de tres tipos:

1. Externos (medio ambiente, luz, humedad y temperatura)
2. Internos (pH, complejación o crecimiento microbiano)
3. Empaque (dentro de los cuales se incluye composición, porosidad e interacciones)

Muchos factores inciden sobre la estabilidad de un producto farmacéutico, como la actividad de los componentes activos en el proceso de fabricación, acondicionamiento, condiciones ambientales durante el transporte almacenamiento, manipulación y destino final. En la actualidad, las exigencias a una nueva forma farmacéutica incluyen los estudios de estabilidad como requisito indispensable para el registro y venta de medicamentos. Con lo que respecta a los supositorios deben ser química, física y microbiológicamente estables a temperatura de refrigeración. ⁽²⁹⁾

En lo que se refiere a la estabilidad física es necesario calificar y cuantificar una serie de propiedades de la forma farmacéutica, que pueden llegar a afectar las características de eficacia, seguridad, elegancia o conveniencia de administración del producto. Cualquier modificación de las propiedades físicas del medicamento tales como el color o la turbidez, puede ocasionar que el paciente pierda confianza en el producto. Por su parte la estabilidad química, se enfoca a evaluar diversos factores ambientales y de tiempo, normales y acelerados; estas han sido clasificadas en incompatibilidad, oxidación, reducción, hidrólisis y racemización. (22)

2.14 PRINCIPIO ACTIVO (ESTRUCTURA INDOMETACINA)

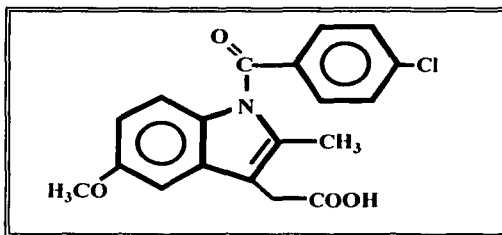


Fig 3. Estructura química de la Indometacina
ácido 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metilindol-3-acético

2.14.1 Actividad Farmacológica

Fármaco Antiinflamatorio de tipo no esterooidal con actividad farmacológica superior a la que presenta el acetaminofén o paracetamol. El efecto analgésico se asocia únicamente al dolor que se manifiesta en la inflamación; así 50 mg de indometacina tiene la misma eficiencia analgésica que 600 mg de Ac. Acetilsalicílico. (31)

Es un potente inhibidor de la síntesis de las prostaglandinas. Se ha comprobado es eficaz aun en tratamientos prolongados.

2.14.2 Indicaciones Terapéuticas

- ‡ Artritis reumatoide
- ‡ Osteoartritis, bursitis
- ‡ Tendinitis o espondilitis anquilosante
- ‡ Procesos inflamatorios agudos del aparato locomotor.
- ‡ Procesos inflamatorios secundarios a intervenciones quirúrgicas ortopédicas
- ‡ Artritis juvenil moderada e intensa
- ‡ Dolor lumbosacro

2.14.3 Presentación Comercial

- ‡ Cápsulas de 25 y 50 mg.
- ‡ Supositorios de 100 mg.
- ‡ Ampolletas de 50 mg (2 mL) para uso IM.

2.14.4 Propiedades fisicoquímicas

Sólido de color amarillo pálido, inodoro y con sabor ligeramente astringente. Insoluble en agua; ligeramente soluble en etanol, cloroformo y éter, soluble en etanol a 95° C, metanol y aceite de ricino. ^{(26),(14)}

Inestable a la acción de bases fuertes (Hidrólisis alcalina), y a la luz; estable a pH neutro y pH's ligeramente ácidos.

Presenta polimorfismo, una forma polimorfa (cristalina) presenta un punto de fusión 155° C y la otra de 162° C.

El máximo de absorción UV se presenta a 318 nm, con un coeficiente de extinción de 6290.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Es importante establecer que las enfermedades reumáticas como la espondilitis anquilosante, artritis reumatoide, artritis juvenil y osteoartritis, se clasifican como la principal causa de morbilidad entre los adultos, dentro de sus consecuencias no sólo se encuentra la muerte sino también daños físicos, discapacidad, secuelas de efectos adversos medicamentosos y como consecuencia principal una baja calidad de vida. ⁽²⁷⁾ La Indometacina corresponde al grupo de agentes terapéuticos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los cuales se encuentran orientados principalmente al tratamiento de enfermedades reumáticas y al dolor asociado a inflamación en general, debido a que todos los AINE son antipiréticos, analgésicos así como antiinflamatorios.

Los fármacos empleados para estas enfermedades cuentan con un gran número de reportes de efectos adversos, el más frecuente ulceraciones gástricas e intestinales acompañadas por anemia, como resultado de la pérdida sanguínea. ⁽¹⁶⁾ La administración de otras formas farmacéuticas tales como los supositorios, permiten reducir estos efectos adversos, ya que la vía de administración es rectal y permite llevar al principio activo al torrente sanguíneo directamente evitando en gran medida el efecto del primer paso, contando esta forma farmacéutica con otras ventajas tales como que pueden ser utilizadas en pacientes postoperatorios, semi o inconscientes, pediátricos y geriátricos o cuando los fármacos son inestables a fluidos gástricos y/o al efecto del primer paso⁽⁷⁾; permitiendo así, tener una buena terapia.

Tomando en cuenta estos antecedentes, en el presente trabajo se propone obtener una formulación de supositorios de Indometacina que pueda ser evaluada por la prueba de disolución, donde a través de ésta no solamente permita evaluar la formulación obtenida como un punto de referencia del control de calidad al obtener la liberación correcta del fármaco, si no también nos permita apreciar la reproducibilidad del procedimiento de fabricación de la forma farmacéutica y/o los posibles cambios en el comportamiento de las formulaciones a través de la determinación de los perfiles de disolución.

Este proyecto, además, pretende resaltar la importancia del uso de la determinación de perfiles de disolución como una herramienta valiosa durante el desarrollo de una formulación, y como criterio altamente significativo para la decisión de definición correcta de ésta; tras alcanzar cumplir la especificación oficial indicada en la Farmacopea Nacional Mexicana 7ª Edición (método de paletas).

Cabe hacer mención que en la actualidad en la FEUM 7ª Ed. y en la USP XXIV, sólo existe una monografía para supositorios que considera la prueba de disolución, por lo que cualquier estudio que contemple el uso de ésta, como un parámetro importante para el establecimiento de una formulación, presenta la ventaja de ofrecer información acerca la disponibilidad del activo en la forma farmacéutica.

OBJETIVOS

IV. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Desarrollar una formulación de supositorios de Indometacina empleando la prueba de disolución como control de calidad.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.2.1 Realizar estudios de preformulación para supositorios de Indometacina.

3.2.2 Obtener una formulación de los supositorios de Indometacina que sea estable y que cumpla con las especificaciones requeridas.

3.2.3 Evaluar la Formulación por medio de la prueba de Disolución, como prueba de Control de Calidad por el método oficial farmacopéico.

HIPÓTESIS

V. HIPÓTESIS

A través de estudios de preformulación y formulación, se obtendrán diferentes propuestas de formulaciones de supositorios de Indometacina estables, en condiciones óptimas de fabricación, y donde la prueba de disolución, permitirá elegir la formulación más adecuada en función a la liberación del principio activo.

MATERIAL Y EQUIPO

VI. MATERIAL Y EQUIPO

6.1 Material

- Vasos de precipitados pyrex de 100,250,500 y 1000 mL
- Pipetas graduadas de 5,10 y 15 mL
- Matraces erlenmeyer pyrex 250 mL
- Buretas pyrex 50 mL
- Probetas graduadas 10, 20, 50 y 100 mL
- Tubos nessler
- Pesafiltos pyrex 24/40 50 mL
- Crisoles de porcelana
- Tubos de ensaye
- Placas de sílica gel F60 254
- Celdas de cuarzo para espectrofotómetro
- Capilares de vidrio
- Cajas petri pyrex
- Soportes universales
- Pinzas de tres dedos con nuez
- Mecheros Fisher

6.2 Equipo e Instrumentos

6.2.1 Equipo

- Campana de extracción
- Lámpara de UV 254nm.
- Cámara de elusión de 20 x 20 cm.
- Moldes para supositorios de 2 g
- Placa de calentamiento y agitación.

6.2.2 Instrumentos

- Balanza semianalítica marca Sartorius
- Espectrofotómetro U.V. Lambda 2, marca Perkin Elmer
- Equipo para resistencia a la ruptura de Supositorios, Marca Erweka
- Disolutor, Marca Vankel, Modelo UK750D.

6.3 Disolventes

- Cloroformo (Grado reactivo)
- Éter de petróleo (Grado reactivo)
- Acetato de etilo (Grado reactivo)
- Metanol (Grado reactivo)
- Etanol (Grado reactivo)
- Éter etílico (Grado reactivo)
- Hexano (Grado reactivo)
- Éter etílico (Grado reactivo)

6.4 Equipo de seguridad

- Bata de algodón, blanca
- Cubre bocas
- Cofia
- Guantes de látex
- Zapatos de seguridad
- Lentes de seguridad

VII MATERIAS PRIMAS Y ESTÁNDAR

7.1 Estándar

Se utilizó estándar primario de Indometacina, pureza de 99.7 en base seca.

7.2 Principio activo

El principio activo fue indometacina grado farmacéutico, número de lote I-99003 y potencia de 99.9 %, con base a la sustancia de referencia.

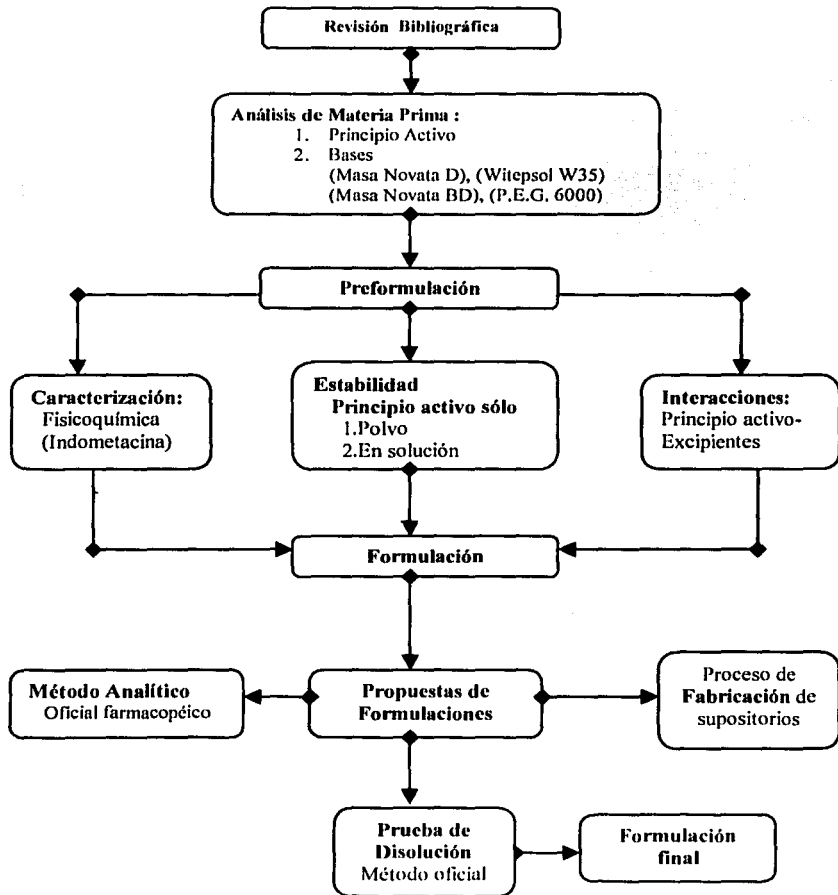
7.3 Bases

- ⊙ Base Novata D y BD de Henkel
- ⊙ Witepsol W-35
- ⊙ Polietilenglicol 6000

METODOLOGÍA

VIII METODOLOGÍA

8.1 DIAGRAMA DE FLUJO



8.2 PREFORMULACIÓN

8.2.1 Análisis de materia prima

Se realizó el análisis de las bases así como para el principio activo (Indometacina).

8.2.1.1 Caracterización de las bases

Para las bases se efectuó su caracterización química conforme a los métodos generales, indicados en la FEUM 7ª Ed.

Prueba	Método general de análisis.
1. Índice de Acidez	0001
2. Índice de Saponificación	0791
3. Índice de Yodo	1001
4. Punto de Fusión	0471

La caracterización física de las bases se realizó fundiendo éstas a una temperatura no mayor de 60°C, y vertiéndolas en los moldes para supositorios de acero inoxidable fijando el peso en 2g; con el objetivo de verificar su apariencia, punto de fusión, dureza y peso promedio (Pruebas descritas en el punto 8.5).

Las bases fueron:

- ◆ Masa novata BD
- ◆ Masa novata D
- ◆ Polietilenglicol 6000
- ◆ Witepsol w-35
- ◆ Masa novata D – Witepsol 35.
(en proporción 1:1 p / p)

8.2.2 Principio activo

El análisis se realizó conforme a la monografía para indometacina, indicada en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7^a edición, cubriendo las siguientes especificaciones.

8.2.2.1. Descripción

La materia prima se evaluó mediante un análisis visual del principio activo, sus características organolépticas, confirmando un polvo cristalino ligeramente amarillo.

8.2.2.2. Solubilidad

Se realizó utilizando diferentes solventes, para lo cual se colocó una cantidad de principio activo en tubos de ensaye, posteriormente a cada uno de los tubos se les adicionó el solvente de prueba (metanol, cloroformo, éter etílico, etanol y agua), se verificó la solubilidad del principio activo.

8.2.2.3. Ensayos de Identidad

1. Identidad I.R.

Se preparó una dispersión del principio activo y otra de la sustancia de referencia en bromuro de potasio, posteriormente se obtuvieron los espectros IR, la muestra presentó máximos a las mismas longitudes de onda de la preparación del estándar de referencia.

2 Identidad U.V.

Ésta se realizó concomitantemente con la valoración del principio activo. El espectro UV de la muestra exhibió máximos a las mismas longitudes de onda de la preparación del estándar de referencia.

8.2.2.2.4 Temperatura de fusión

La evaluación fue realizada en un equipo de determinación del punto de fusión (Fisher Jhons), donde se elevó la temperatura del equipo gradualmente, hasta observar el inicio

y término de la fusión del principio activo, obteniéndose así la temperatura inicial y final de fusión de la muestra.

8.2.2.5 Pérdida por secado

Se pesaron 150 mg de materia prima, y se colocaron en la balanza del equipo de infrarrojo previamente tarada, posteriormente se realizó la determinación de la humedad presente en la muestra.

8.2.2.6 Residuo de la ignición

Se realizó de acuerdo al MGA 0751, para lo cual se utilizó 1g de muestra el cual se calcinó a una temperatura cercana a los 600°C

8.2.2.7 Metales pesados

Se efectuó de acuerdo al MGA 0561, el residuo obtenido de la prueba de residuo a la ignición se disolvió y se llevo acabo una digestión de éste con HCl 6N durante un periodo de 15 minutos, una vez seca la muestra se adicionó 10 mL de agua caliente y se llevó a pH alcalino con NH₄OH 6M, posteriormente se colocaron 25 mL de agua a la muestra y se ajusto a pH =3 con una solución de CH₃COOH 1M, Finalmente se adicionaron 10 mL de solución correspondiente al límite de prueba. La solución muestra se comparó visualmente con la solución de referencia de plomo (2.0ppm).

8.2.2.8 Sustancias relacionadas

MGA 0241 (Capa Delgada)

1. Soporte: Sílica Gel GF₂₅₄
2. Fase móvil: Éter etílico- Éter de petróleo (70:30 v/v)

Se prepararon dos soluciones de la muestra a concentraciones de 2 y 0.01 % m/v en metanol, se aplicaron 10 µl. de cada solución en carriles separados en la placa. se

desarrolló el cromatograma en la fase móvil hasta que el sistema de disolvente recorrió aproximadamente $\frac{3}{4}$ partes de la placa. Se retiró la placa de la cámara, se marcó el frente de disolvente y una vez seca se examinó bajo luz ultravioleta a 254nm.

Cualquier mancha en el cromatograma obtenida con la solución al 2 % m/v, independiente de la mancha principal, no es más intensa que la mancha del cromatograma obtenido con la solución al 1% m/v.

8.2.2.9 Valoración

1. Diluyente: ácido clorhídrico - Metanol (1:199)

Se preparan soluciones muestra y referencia a una concentración de 20 $\mu\text{g/mL}$, (el estándar de referencia se secó previamente a 100° C durante dos horas). Se obtuvieron las absorbancias de ambas soluciones (muestra y estándar) a una longitud de onda de 318nm, utilizando como blanco diluyente.

8.2.3 CARACTERIZACIÓN DEL ACTIVO

Para la caracterización del principio activo se consideraron las pruebas de descripción, solubilidad, identidad, temperatura de fusión y humedad, que se describen en los puntos 8.2.2.1 a 8.2.2.5

8.2.3.1 Tamaño de partícula

La determinación del tamaño de partícula se hizo con una observación directa al microscopio con los objetivos de 10x y 40x respectivamente a 50 partículas por campo.

8.2.4 ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO

Para evaluar la degradación del principio activo se utilizó la técnica de cromatografía en capa fina, con el siguiente sistema de elusión: cloroformo, éter y éter de petróleo. (10-20-70 v/v), y evaluación con luz ultravioleta a 254 nm.

8.2.4.1 Estabilidad en estado líquido

El procedimiento general para la prueba consistió en colocar 100 mg de Indometacina en un tubo de ensaye, al cual se le adicionaron 10 mL del reactivo indicado a continuación para cada reacción; posteriormente todos los tubos reactivos se colocaron en un baño María a 50 ° C durante una hora.

1. Hidrólisis ácida

10 mL de HCl al 10%

2. Oxidación

10 mL de H₂O₂

3. Reducción

50 mg de Zn en HCl al 10%

4. Hidrólisis básica

10 mL de NaOH al 10%

Al término del tiempo de reacción una pequeña porción de cada muestra fue colocada en la cromatoplaaca con ayuda de un capilar y se eluyeron bajo el sistema: cloroformo, éter y éter de petróleo. (10-20-70 v/v), evaluándose con luz ultravioleta a 254nm.

8.2.4.2 Estabilidad en estado sólido

La prueba consistió en colocar 500 mc del principio activo en frascos transparentes y de color ámbar sólo para el caso de la prueba protección de la luz blanca, previamente identificados (nombre del producto, fecha de inicio y final del estudio), y se sometieron a las siguientes condiciones durante un periodo de 90 días.

- a) Luz blanca
- b) Temperatura de 60 ° C
- c) Humedad relativa de 75%
- d) Protección de la luz (frascos ámbar)

Se tomaron muestras a los 30, 60 y 90 días, éstas se analizaron por cromatografía en capa fina utilizando como sistema de elusión: cloroformo, éter y éter de petróleo (20:10:70 v/v). Las muestras se compararon contra un estándar de indometacina preparado al momento del análisis.

8.2.4.3 Compatibilidad fármaco-excipiente

Se realizó el estudio de compatibilidad fármaco-excipiente con diferentes excipientes a diversas proporciones, como se presenta en la siguiente tabla.

EXCIPIENTES	RELACIÓN	CONDICIONES
1. Bases		
Witepsol-35	(1 : 2) 50mg / 100mg * **	a) Luz Blanca
Base novata D		
Base novata BD		
Propilenglicol-6000		
2. Otros Excipientes		
Brij-45	(1 : 1) 50mg / 50mg * ***	b) Humedad relativa 75% c) Temperatura de 60 ° C d) Protección de luz
Glicerina		
BHT		
Myrj-30		
Tween-80		
Span-60		
Propilenglicol		
Polietilenglicol-400		

Tabla I. Estudio de compatibilidad fármaco-excipiente propuesto.

*Principio activo. ** Bases. *** Excipientes

Este estudio se realizó por un período de 90 días, tomando muestras a los 30,60 y 90 días posteriores al inicio del estudio.

8.3 ESTUDIOS DE FORMULACIÓN

En esta etapa se realizaron diversas propuestas de formulaciones de las cuales se eligió la mejor, basándose en las mejores propiedades fisicoquímicas así como en la liberación del principio activo durante la prueba de disolución.

8.3.1 Propuestas de formulaciones

Para todas las propuestas de formulaciones la concentración del principio activo fue de 5%, éste se tamizó por malla 60 y se fabricaron pequeños lotes de 40g cada uno.

Para una mejor descripción metodológica, este punto se dividió en etapas; todas las formulaciones se identificaron con un número de lote.

1ª Etapa

En esta primera etapa se fabricaron 5 lotes, considerando únicamente el tipo de base y el principio activo a la concentración anteriormente especificada.

No. de Lote	Base
A	Novata BD
B	Novata D
C	Witepsol
D	Polietilenglicol 6000
E	Witepsol-Novata D (1:1)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla M1. Primera propuesta de formulaciones

Los controles que se realizaron a la forma farmacéutica durante esta fase fueron: Apariencia, resistencia a la ruptura, tiempo de licuefacción, rango de punto de fusión y valoración.

2ª Etapa

En esta siguiente etapa de formulación se incorporaron dos excipientes durante la formulación, siendo la glicerina y el mirj 30 a una concentración del 1%, con el objetivo de conseguir supositorios más suaves, ya que en la etapa anterior se obtuvieron supositorios de consistencia dura.

Las formulaciones fueron las siguientes:

Lote	Base	Excipientes		
		Glicerina 1%	Mirj 30 1%	Mirj 30 1% + Glic. al 1%
F	Novata BD	✓	✗	✗
G	Novata BD	✗	✓	✗
H	Novata BD	✗	✗	✓
I	Novata D	✓	✗	✗
J	Witepsol	✓	✗	✗
K	Witepsol-Novata D (1:1)	✓	✗	✗

Tabla M2. Segunda etapa de propuesta de formulaciones

- ✓ Se considero
- ✗ No se considero

Los controles de calidad que se realizaron a estas formulaciones fueron: apariencia, resistencia a la ruptura, tiempo de licuefacción, rango de punto de fusión, valoración.

3ª Etapa

Debido a que en la etapa de formulación anterior no se obtuvieron resultados de dureza y punto de fusión adecuados de las formulaciones propuestas, en esta nueva etapa se dio la necesidad de introducir el brij 45 como agente plastificante a concentraciones del 2.5 y 5%.

Las formulaciones obtenidas se identificarán como lotes L,M,N,O,P y Q, como se presenta a continuación.

Excipientes			
Lote	Base	Brij 45 5%	Brij 45 2.5%
L	Novata BD	✓	✗
M	Witepsol	✓	✗
N	Witepsol-Novata D (1:1)	✓	✗
O	Novata BD	✗	✓
P	Witepsol	✗	✓
Q	Witepsol-Novata D (1:1)	✗	✓

Tabla M3. Tercera etapa de propuesta de formulaciones

- ✓ Se considero
- ✗ No se considero

Los controles de calidad que se realizaron, en esta etapa del método fueron nuevamente apariencia, resistencia a la ruptura y rango de punto de fusión.

4ª Etapa

En esta etapa se obtuvieron 6 formulaciones identificadas como lotes R, S, T, U, V y W, utilizando nuevamente como excipientes la glicerina sola así como el brij 45 en combinación con ésta con la finalidad de obtener supositorios de mejor consistencia.

Excipientes

Lote	Base	Brij 45 2.5%	Glicerina 2.0%	Glicerina 2.5%
R	Novata BD	✓	✓	✗
S	Novata BD	✗	✗	✓
T	Witepsol	✓	✓	✗
U	Witepsol	✗	✗	✓
V	Witepsol-Novata D (1:1)	✓	✓	✗
W	Witepsol-Novata D (1:1)	✗	✗	✓

Tabla M4. Cuarta propuesta de formulaciones

- ✓ Se considero
- ✗ No se considero

En esta etapa se realizaron los controles de apariencia, rango de fusión, dureza, valoración así como la prueba de disolución.

5ª Etapa

De acuerdo a los resultados obtenidos durante la etapa anterior de disolución, se decidió incorporar durante esta fase un agente tensoactivo, que permitiera optimizar los resultados correspondientes a esta prueba.

Lote	Base	Excipientes			
		Tween 80, 1 %	Glicerina 1.0%	Glicerina 1.5%	Glicerina 2.5%
X	Novata BD	✓	✗	✗	✓
Y	Novata BD	✓	✓	✗	✗
Z	Novata BD	✓	✗	✓	✗
AA	Witepsol	✓	✗	✗	✓

Tabla M5. Quinta propuesta de formulaciones

- ✓ Se considero
- ✗ No se considero

Los controles que se realizaron fueron apariencia, rango de fusión, dureza, valoración así como la prueba de disolución.

6ª Etapa

Durante esta etapa se propuso obtener una formulación de tipo hidrofílico, por lo que las formulaciones propuestas se fabricaron utilizando PEG6000 y PEG 400. Los lotes obtenidos fueron identificados como lotes BB, CC, DD y EE.

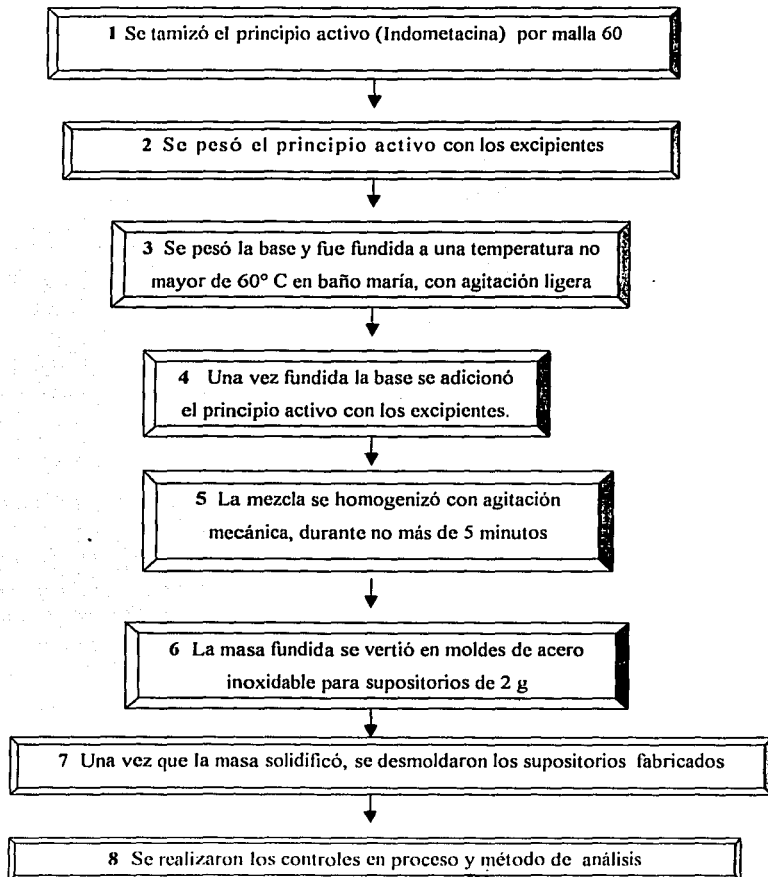
Lote	Base	Excipientes				
		Tween 80 1%	PEG 400 25 %	PEG 400 12.5 %	PEG 400 10 %	PEG 400 5%
BB	Polietilenglicol 6000	✓	✓	✗	✗	✗
CC	Polietilenglicol 6000	✓	✗	✓	✗	✗
DD	Polietilenglicol 6000	✓	✗	✗	✓	✗
EE	Polietilenglicol 6000	✓	✗	✗	✗	✓

Tabla M6. Propuesta de formulaciones de polietilenglicol

- ✓ Se considero
- ✗ No se considero
- PEG Polietilenglicol

En esta etapa sólo se realizó como control la prueba de apariencia.

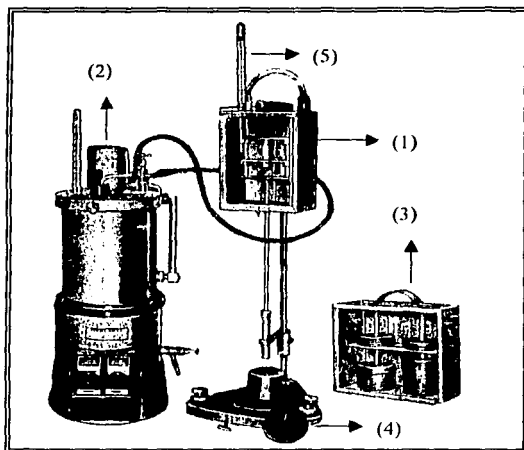
8.4 PROCESO DE FABRICACIÓN



8.5 CONTROLES EN PROCESO

8.5.1 Resistencia a la ruptura

Para esta prueba se utilizó el equipo de resistencia a la ruptura (que se muestra en la figura 4), con ayuda de un recirculador y un baño de agua el aparato se mantiene durante el desarrollo de la prueba a una temperatura constante de $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}$, el agua se hace pasar por las dobles paredes de la cámara.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 4. Equipo para resistencia a la ruptura, marca Erweka

- (1) Cámara de doble pared
- (2) Recirculador
- (3) Marco de pesas
- (4) Soporte
- (5) Termómetro

Una vez que el aparato mantuvo la temperatura constante, se colocó el supositorio en la cámara (1), como se muestra en la figura 4, ésta se cerró y se procedió a colocar una pesa de 200g inicialmente y cada 20 segundos se fueron adicionando las pesas una a una, hasta que se observó la fractura de la muestra, y finalmente se anotó el peso final del peso obtenido. ⁽¹²⁾

8.5.2 Rango de fusión

Esta prueba se realizó colocando el supositorio, junto con un termómetro dentro de un tubo de ensaye de aproximadamente 2 cm de diámetro, y éste a su vez fue colocado en un baño de agua, al cual se aumento la temperatura gradualmente, una vez que la muestra comenzó a fundir se tomó la temperatura inicial y final de este proceso. ⁽¹²⁾

8.5.3 Tiempo de licuefacción

Esta prueba se realizó utilizando el mismo sistema para la determinación de punto de fusión, aquí la temperatura se mantuvo constante a $37^{\circ} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$, para tomar el intervalo de tiempo, en que la muestra fundió completamente. ⁽¹²⁾

8.5.4 Peso promedio

Después de fabricados los supositorios se tomó una muestra de 10 unidades de estos, se pesaron individualmente y se obtuvo así el peso promedio.

8.5.5 Apariencia

La apariencia se realizó considerando los siguientes aspectos: Sólido homogéneo de superficie lisa, libres de fisuras y partículas extrañas, sin presencia de cristalización del fármaco y consistencia no quebradiza.

8.5.6 Identidad U.V.

Se realizó concomitantemente con la prueba de valoración. El espectro UV de la muestra debe corresponder con el que se obtenga del estándar de referencia, en el rango de longitud de onda de 320 a 360 nm.

8.5.7 Uniformidad de dosis

8.5.7.1 Disolvente

Se preparó una solución de Metanol- ácido clorhídrico en una proporción (199:1)

8.5.7.2 Preparación de solución de referencia

Se obtuvo una solución de referencia de indometacina, a una concentración de 20 µg/mL.

Se pesaron aproximadamente y con exactitud 12.50 mg de estándar de referencia, (secado previamente a 100°C durante dos horas), se colocaron en un matraz volumétrico de 100 mL, se disolvieron en 5 mL de metanol GR, y se adicionaron 15 mL de éter etílico, una vez que se observó una solución clara se llevo al aforo de 100 mL con metanol.

En un matraz volumétrico de 25 mL se colocó una alícuota de 4 mL de la solución anterior y se aforo con mezcla de disolvente.

8.5.7.3 Preparación de la solución muestra

Se colocó un supositorio en un matraz volumétrico de 100 mL, posteriormente se adicionaron 25 mL de éter etílico y se agitó ligeramente hasta disolverse, una vez que este proceso se completó, se aforo con mezcla de disolvente (ver punto 8. 5.7.1). De la solución anterior se tomó una alícuota de 2 mL, se colocó en un matraz de 100 mL y se aforó con metanol acidulado.

8.5.7.4 Lectura de las muestras

Una vez preparadas las soluciones tanto de referencia como de muestra, se determinaron sus absorbancias, en una longitud de onda a 318 nm.

8.5.8 Valoración

La valoración del activo en el supositorio se realizó siguiendo el método indicado por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 7ª edición.

8.5.8.1 Diluyente

Se utilizó la misma mezcla de solvente utilizada en el procedimiento de uniformidad de dosis punto 8.7.7.1

8.5.8.2 Preparación de la solución estándar

Se preparó una solución de referencia de Indometacina, a una concentración de 20 µg/mL. Como se indica en el procedimiento indicado para la uniformidad de contenido.

8.5.8.3 Preparación de la solución muestra

De las muestras que se utilizaron para la prueba de peso promedio se tomaron 10 supositorios y se fraccionaron en pequeñas porciones con ayuda de un mortero, y posteriormente se pesó una muestra equivalente a 25 mg de principio activo.

La muestra se colocó en un embudo de separación y se adicionaron 15 mL de agua más 50 mL de éter etílico, el embudo se agitó hasta que se disolvió la muestra, la capa etérea se traspasó a un matraz volumétrico de 200 mL, la capa acuosa se lavó con dos porciones de la misma cantidad de éter, los extractos etéreos se unieron en el mismo matraz y se aforaron con mezcla de disolvente.

De la solución anterior se tomó una alícuota de 10 mL y se colocó en un matraz volumétrico de 50 mL se llevó al aforo con disolvente.

8.5.8.4 Lectura de las muestras

Se realizó un barrido de ambas soluciones en un rango de longitud de onda entre los 320 y 360 nm.

8.6 DISOLUCIÓN

8.6.1 Preparación de la curva estándar

Se preparó una solución estándar de Indometacina en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2; a 6 diferentes niveles de concentración: 20%, 40%, 60%, 80%, 100%, y 120%, que equivalen a 4, 8, 12, 16, 20 y 24 µg/mL respectivamente. La curva se trabajó por triplicado y el estándar se seco previamente durante un periodo de dos horas a una temperatura de 100° C.

Posteriormente se realizó la lectura de las muestras a una longitud de onda de 318 nm, utilizando la solución reguladora como blanco.

8.6.2 Medio de disolución

Se preparó una solución reguladora 0.1M de fosfatos a un pH de 7.2 ± 0.05 , tal como lo indica la FEUM 7ª edición

8.6.3 Procedimiento

Utilizando el aparato de disolución 2 (paletas), se colocaron 900 mL de medio de disolución (solución amortiguadora de fosfatos en cada uno de los 6 vasos, y una vez que la temperatura se homogeneizó a 37 ± 0.5 °C, se colocó en cada vaso un supositorio, la prueba se trabajó a 50 rpm durante un tiempo de 150 minutos.

Se tomaron alícuotas de 10 mL a los 20, 30, 50, 60, 80, 100 y 120 minutos, sin realizarse reposición del volumen del medio, todas las muestras se filtraron por una membrana de nylon de $0.45\mu\text{m}$, se tomó una alícuota de 3 mL y se transfirió a un matraz volumétrico de 20 mL y se llevó al aforo con medio de disolución.

Se obtuvo la absorbancia de las muestras a una longitud de onda de 318 nm, utilizando como blanco el medio de disolución.

8.7 PRUEBA DE CICLAJE

Una vez que se obtuvo la formulación final, se fabricaron tres lotes piloto, evaluándolos fisicoquímicamente antes del estudio de ciclaje de 48 x 48 horas en un periodo de 15 días a tres diferentes temperaturas (60° , 25° y 8° C) y en su empaque primario final. El ciclaje realizado fue llevado a cabo según lo marca la siguiente tabla.

Inicial	1 ^{er} Lote	2 ^{do} Lote	3 ^{er} Lote
48 Horas	3 ^{er} Lote	1 ^{er} Lote	2 ^{do} Lote
96 Horas	2 ^{do} Lote	3 ^{er} Lote	1 ^{er} Lote
144 Horas	1 ^{er} Lote	2 ^{do} Lote	3 ^{er} Lote
192 Horas	3 ^{er} Lote	1 ^{er} Lote	2 ^{do} Lote
240 Horas	2 ^{do} Lote	3 ^{er} Lote	1 ^{er} Lote
288 Horas	1 ^{er} Lote	2 ^{do} Lote	3 ^{er} Lote
336 Horas	3 ^{er} Lote	1 ^{er} Lote	2 ^{do} Lote
Final	2 ^{do} Lote	3 ^{er} Lote	1 ^{er} Lote

Tabla A. Tabla de programación de rotación de muestras en el estudio de ciclaje.

Al finalizar la prueba de ciclaje se retiraron los 3 lotes de las condiciones finales a los cuales se les realizó un análisis fisicoquímico final.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

XI RESULTADOS

9.1 Preformulación

9.1.1 Análisis del principio activo



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"
UNAM
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA



Laboratorio de Control de Calidad

Análisis No.: N.A.

Materia prima: Indometacina		Lote Fabricante: I-99003	Método de análisis: FEUM 7ª ed.
Proveedor: Silanes		Fabricante: I-99003	
Cantidad Inventariada: 500 g		Factura No: N.A.	Semestre: N.A.
No. de Envases recibidos: 1/1		Envase muestreado del almacén: 1/1	Grupo: N.A. Libretas No. N.A.
ANÁLISIS		LIMITES	RESULTADOS
1.	Descripción	Polvo cristalino de color blanco a amarillo	Cumple
2.	Ensayos de Identidad	El espectro IR de la muestra, exhibe máximos a la misma longitud de onda que la sustancia de referencia.	Cumple
	I.R.		
	U.V.	El espectro U.V. de una solución (1:40000) de la muestra en solución (1:20) HCl - Metanol, exhibe máximos a la misma longitud de onda que la sustancia de referencia, y sus respectivas absorvidades no deben de diferir de 2%; presenta un máximo a 318 nm.	Cumple
3.	Punto de fusión	Entre 158 y 162 °C	158 - 160
4.	Pérdida por secado	No más del 0.5 por ciento	0.133 por ciento
5.	Residuos a la ignición	No más de 0.2 por ciento	0.07 por ciento
6.	Metales pesados	No más de 20 p.p.m.	No más de 20 p.p.m.
7.	Sustancias relacionadas (cromatografía en capa fina)	Cualquier mancha obtenida diferente a la principal no es más intensa que la obtenida con la referencia.	Cumple
8.	Valoración U.V.	Del 98 al 101 por ciento en base seca	99.9 por ciento
Analizó: Rosaes Joaquín Marco A. Asesor responsable: M en F Leticia Cruz A. Q.F.B. Lourdes Cervantes M.			Resultado: A P R O B A D O Fecha: 30 Noviembre 2000 Vo.Bo.
Observaciones: N.A.			

Tabla B. Certificado de análisis de los resultados obtenidos para la Indometacina.

RESULTADOS

9.1.2 Caracterización de las bases

9.1.2.1 En la siguiente tabla se presentan los resultados de la caracterización química de las bases.

Prueba	Limites ^(1b)	M. Novata D	M. Novata BD	Witepsol w-35	PEG 6000
Índice de acidez	< 1.0	0.823	0.609	0.888	0.804
Índice de Saponificación	215-255	232	217	228	N.A.
Índice de yodo	< 7.0	1.28	1.54	3.94	N.A.
Punto de fusión	***	34 -35	32 - 35	32 - 35	51 - 55

Tabla R-1. Resultados del análisis de las bases.

9.1.2.2 Caracterización física de las bases sin principio activo

En la siguiente tabla se presentan los resultados promedio obtenidos de la caracterización física de las bases, la relación para la Masa novata D + Witepsol fue de (1:1).

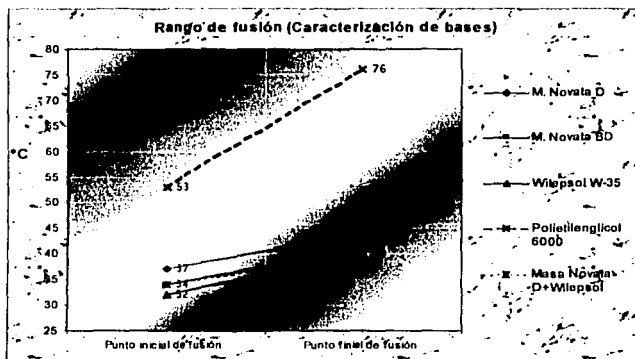
BASE	Temperatura de fusión inicial en °C	Temperatura de fusión final en °C	Dureza en Kg
M. Novata D	37	44	+ 4.8*
M. Novata BD	34	41	4.8
Witepsol W-35	32	40	1.4
Polietilenglicol 6000	53	76	4.8
Masa NovataD+Witepsol	34	40	4.8

Tabla R-2. Resultados de la caracterización de las bases.

* Requiere un peso superior a 4.8Kg (No presenta fractura)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los resultados de punto de fusión se representan en el siguiente gráfico.



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Gráfica R- A. Puntos de fusión de los placebos fabricados con las diferentes bases.

9.1.3 Caracterización del principio activo

ANÁLISIS	RESULTADOS
Descripción	Polvo cristalino con un color ligeramente amarillo.
Solubilidad	Soluble en metanol, éter etílico, cloroformo, poco soluble en etanol e insoluble en agua.
Identidad I.R.	El espectro IR de la muestra, exhibió máximos a la misma longitud de onda que la sustancia de referencia.
Identidad U.V.	El espectro U.V. de una solución (1:40000) de la muestra, en solución (1:20) HCl - Metanol, presento máximos a la misma longitud de onda que la sustancia de referencia.
Punto de fusión	158 - 160 °C
Valoración U.V.	99.9 por ciento en base seca
Humedad	13.3 %
Tamaño de partícula	50 a 80 micras

Tabla R-3. Resultados de la caracterización del principio activo

9.1.4 Estabilidad

Al realizar los estudios de estabilidad del principio activo (indometacina) se obtuvieron los siguientes resultados.

9.1.4.1 Estabilidad en estado líquido

REACCIÓN	Rf
1.- Reducción	a) Std = 0.58 b) muestra = 0.57
2.- Oxidación	c) Std = 0.57 d) muestra = 0.0
3.- Hidrólisis Ácida	a) Std = 0.47 b) muestra = 0.50
4.- Hidrólisis Básica	a) Std = 0.47 b) muestra = 0.0

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Tabla R-4. Resultados de la prueba de estabilidad en estado líquido a diferentes condiciones.

9.1.4.2 Estabilidad en estado sólido del principio activo

Tiempo de estudio	Condición del estudio	Rf del estándar	Rf de la muestra
30 Días	Luz blanca	0.73	0.74
30 Días	Protección de luz blanca	0.76	0.75
30 Días	Temperatura 60°C	0.73	0.74
30 Días	25 °C / Humedad relativa 75%	0.75	0.74

Tabla R-5. Resultados de la prueba de estabilidad física del principio activo a 30 días.

Estabilidad física de la Indometacina a 60 y 90 días.

Tiempo de estudio	Condición del estudio	Rf del estándar	Rf de la muestra
60 Días	Luz blanca	0.70	0.69
60 Días	Protección de luz blanca	0.71	0.71
60 Días	Temperatura 60°C	0.70	0.69
60 Días	25 °C / Humedad relativa 75%	0.70	0.72
Tiempo de estudio	Condición del estudio	Rf del estándar	Rf de la muestra
90 Días	Luz blanca	0.76	0.75
90 Días	Protección de luz blanca	0.74	0.73
90 Días	Temperatura 60°C	0.76	0.75
90 Días	25 °C / Humedad relativa 75%	0.76	0.74

Tabla R6. Resultados de la prueba de estabilidad física del principio activo a 60 y 90 días.

9.1.4 Compatibilidad fármaco-excipiente

Los resultados de los estudios de compatibilidad fármaco excipiente se muestran en la siguiente tabla, con la siguiente relación:

Indometacina – excipiente (1 a1)

Indometacina – bases (1 a 2)

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Excipiente	Condiciones			Luz blanca			Temperatura 60°C			Humedad relativa (75%)			Protección de la luz		
	Días	30	60	90	30	60	90	30	60	90	30	60	90		
Masa Novata ID	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
Masa Novata BD	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
Witepsol W - 35	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
Polietilenglicol 6000	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
Brij 45	×	×	×	×	×	×	✓	✓	✓	✓	×	×	×		
Glicerina	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
BHT	✓	✓	✓	×	×	×	×	×	×	×	✓	✓	✓		
Myrj 30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
Tween 80	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
Span 60	✓	×	×	✓	✓	✓	✓	✓	×	×	✓	✓	×		
Propilenglicol	✓	×	×	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	×	×		
Polietilenglicol 400	✓	✓	✓	✓	×	×	×	×	×	×	✓	✓	✓		

✓ No presentó degradación

× Presentó degradación

Tabla R-7. Compatibilidad fármaco-excipiente a 30, 60 Y 90 días

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

9.2 Estudios de formulación

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

9.2.1 Propuestas de formulaciones

Los siguientes resultados serán presentados por etapas, tal y como se propusieron en la metodología. (pagina 57)

1ª Etapa

Los resultados de temperatura de fusión inicial, final, dureza, tiempo de licuefacción, peso promedio y la valoración del activo se presentan en las tablas R-8 y R-9, así como en las graficas R-B y R-C.

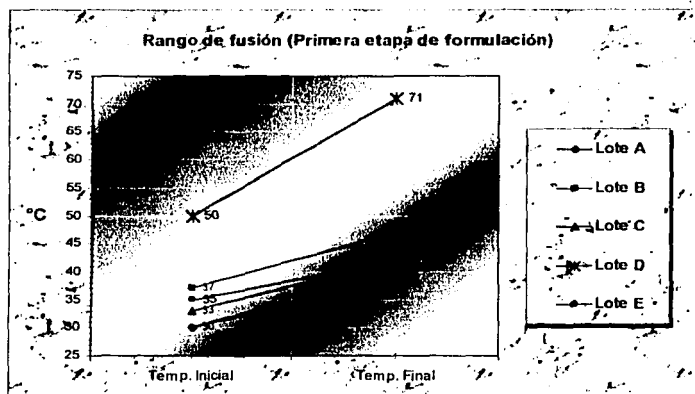
No. de Lote	Formulación	Temp. de fusión inicial	Temp. de fusión final	Apariencia (*)
A	M. Novata BD - p.a	30 °C	39 °C	No Cumple
B	M. Novata D - p.a	37 °C	47 °C	Cumple
C	Witepsol W- 35 - p.a	33 °C	42 °C	Cumple
D	PEG 6000 - p.a	50 °C	71 °C	No Cumple
E	Witepsol-Novata D - p.a	35 °C	42 °C	Cumple

↪ Ver tabla M1 (Metodología)

Tabla R-8. Resultados de punto de fusión de las formulaciones inicialmente propuestas.

(*) Par evaluar la apariencia de todas las formulaciones, se consideraron los siguientes puntos: Sólido homogéneo de superficie lisa, libre de fisuras y partículas extrañas, de consistencia no quebradiza y sin presencia de cristalización, ni precipitación del principio activo.

La representación gráfica del rango de fusión promedio en las formulaciones es la siguiente.



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Gráfico R-B. Comparativo de puntos de fusión de las formulaciones identificadas como lotes A, B, C, D y E.

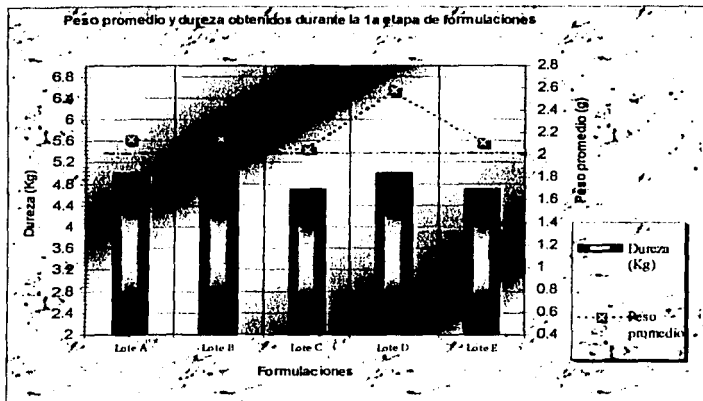
Resultados promedio de dureza, tiempo de licuefacción, peso promedio así como valoración:

Lote	Peso promedio	Dureza (Kg)	Tiempo de licuefacción (min.)	Valoración (mg)
A	2.1383	+ 4.8 **	8.30	103.767
B	2.1453	+ 4.8 **	7.50	107.329
C	2.0483	4.7	8.22	104.757
D	2.5742	+ 4.8 **	15.10	No se realizó
E	2.1094	4.7	9.00	102.975

** Requiere de un peso mayor 4.8 Kg. (No presentan fractura)

Tabla R-9. Resultados obtenidos de peso promedio, dureza y tiempo de licuefacción de la primer etapa.

Los resultados de dureza y peso promedio se presentan gráficamente a continuación.



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Gráfico R-C. Representación gráfica de peso promedio y dureza obtenidos de los lotes A a E.

2ª Etapa

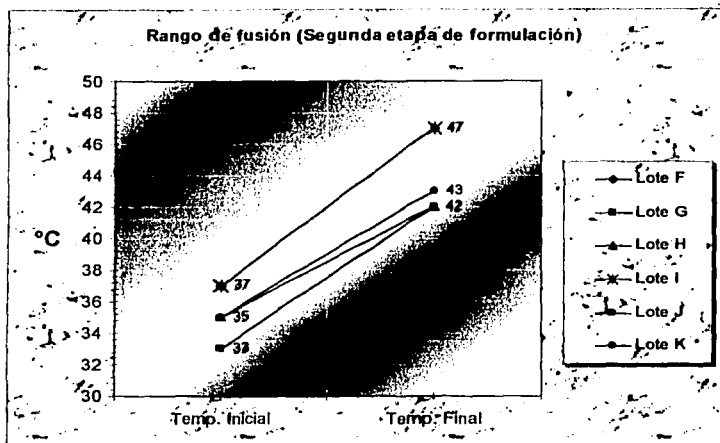
Los resultados obtenidos en esta etapa para los lotes F a J, se presentan en las tablas R-10 y R-11, así como en las gráficas R-D y R-E.

No. de Lote ☆	Temp. de fusión inicial	Temp. de fusión final	Apariencia (*)
F	37	47	Cumple
G	33	42	Precipitados
H	35	42	Precipitados
I	37	47	Cumple
J	33	42	Cumple
K	35	43	Cumple

☆ Ver tabla M2 (Metodología)

Tabla R-10. Resultados del intervalo de fusión obtenidos para la segunda etapa de formulaciones.

Los resultados gráficos del punto de fusión.



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

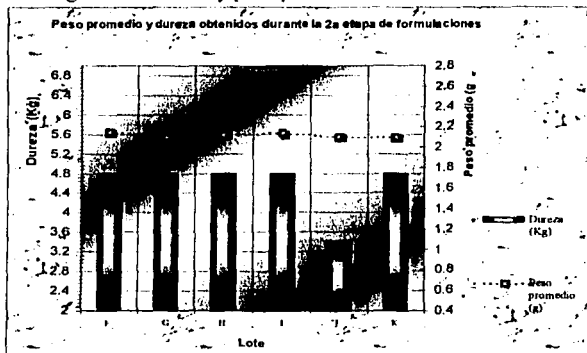
Gráfico R-D. Comparativo de puntos de fusión de las diferentes formulaciones obtenidas.

Resultados promedio de dureza, variación de peso, tiempo de licuefacción y valoración.

Lote. ☆	Dureza (Kg)	Peso promedio (g)	Tiempo de licuefacción (min.)	Valoración mg
F	4.800	2.1510	9.05	104.730
G	4.800	2.1000	9.35	No se realizó
H	4.800	2.1250	8.25	No se realizó
I	4.800	2.1460	8.45	108.983
J	3.400	2.1010	7.10	108.074
K	4.800	2.1030	8.07	101.367

Tabla R-11. Resultados de las pruebas físicas y la valoración de los lotes F a K.

La representación gráfica de dureza y peso promedio.



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Gráfico R-E. Gráfica de dureza y del peso promedio para los lotes F, G, H, I, J y K.

3ª Etapa

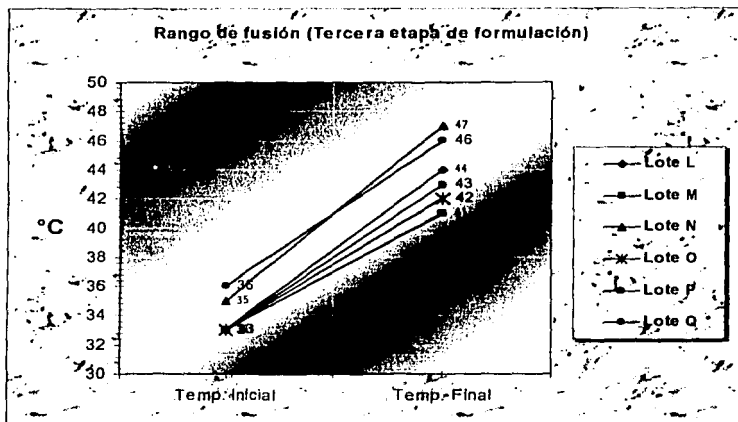
Los resultados de las pruebas fisicoquímicas realizadas a los lotes obtenidos durante esta etapa se presentan en las tablas R-12 y R-13 así como en las gráficas R-F y R-G.

No. de Lote [▲]	Temp. de fusión inicial	Temp. de fusión final	Apariencia (*)
L	33	44	Precipitados
M	33	41	Precipitados
N	35	47	Cumple
O	33	42	Cumple
P	33	43	Cumple
Q	36	46	Cumple

▲ Ver tabla M3 (Metodología)

Tabla R-12. Resultados correspondientes al intervalo de fusión de las formulaciones obtenidas durante ésta etapa.

El intervalo de fusión se presenta gráficamente a continuación.



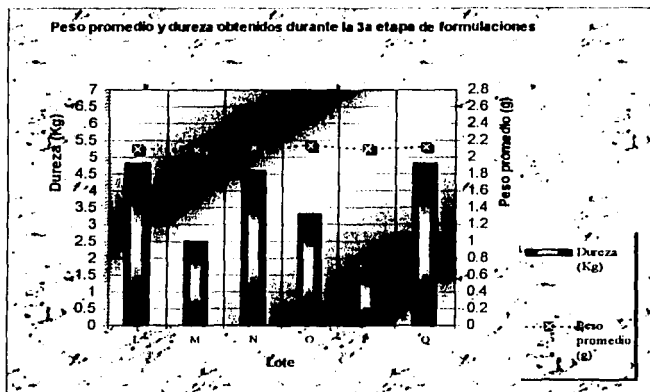
**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Gráfico R-F. Puntos de fusión obtenidos en los lotes de la etapa de formulación 3.

La siguiente tabla y gráfica muestra los resultados obtenidos de dureza y peso promedio para los lotes L a Q.

Lote. A	Dureza (Kg)	Peso promedio (g)
L	4.800	2.100
M	2.500	2.090
N	4.600	2.108
O	3.300	2.143
P	1.700	2.101
Q	4.800	2.119

Tabla R-13. Resultados obtenidos de las pruebas físicas a las formulaciones obtenidas durante la etapa de formulación 3.



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Gráfica R-G. Peso promedio y dureza para las formulaciones identificadas como los lotes F, G, H, I, J y K

4ª Etapa

Los resultados de las pruebas realizadas a los lotes R a S, se muestran en las tablas R-14 y R-15 así como en las gráficas R-II y R-I

No. de Lote >	Temp. de fusión inicial	Temp. de fusión final	Apariencia (*)
R	No se realizó	No se realizó	Precipitados
S	30	45	Precipitados
T	31	43	Cumple
U	31	44	Cumple
V	34	44	Precipitados
W	34	44	Cumple

Tabla R-14. Resultados obtenidos del rango de fusión y apariencia

➤ Ver tabla M4 (Metodología)

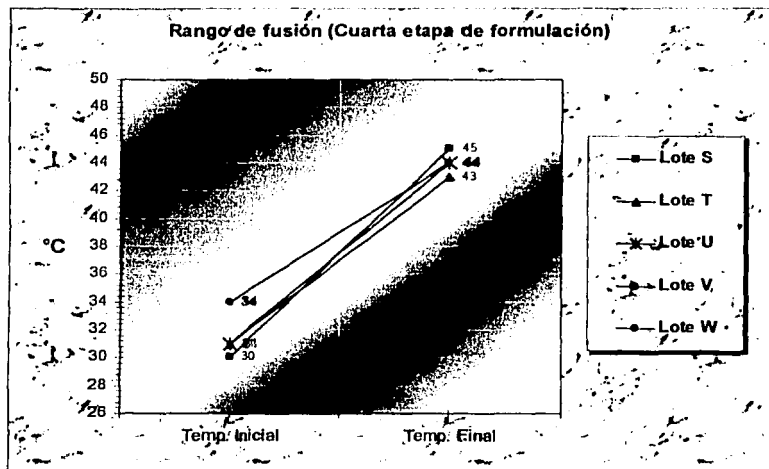


Gráfico R-H. Rango de fusión obtenidos en los lotes S, T, U, V, y W.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Resultados promedio de: dureza, peso promedio así como valoración.

Lote. >	Dureza (Kg)	Peso promedio (g)	Valoración mg
R	No se realizó	No se realizó	No se realizó
S	3.400	2.126	108.193
T	2.000	2.123	99.552
U	2.200	2.089	93.301
V	3.200	2.123	110.58
W	4.000	2.108	96.151

Tabla R-15. Resultados de obtenidos de las pruebas físicas para los lotes S, T, U, V, W.

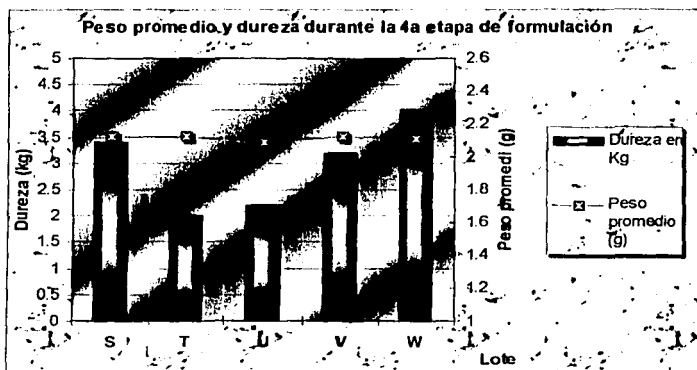


Gráfico R-1. Resultados de dureza y peso promedio obtenidos en los lotes S a W.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

A partir de esta etapa se realizó la prueba de disolución a las formulaciones obtenidas. Los resultados obtenidos a los 60 minutos fueron los siguientes:

Límite FEUM 7ª Ed: Q = 75% a los 60 min.	
Lote. >	% Disuelto a los 60 min.
R	No se realizó
S	48.63
T	11.72
U	42.79
V	15.64
W	3.340

> Ver la tabla M 4. (Método)

Tabla R-16. Resultados de la prueba de disolución para cada una de las formulaciones de esta etapa.

5ª Etapa

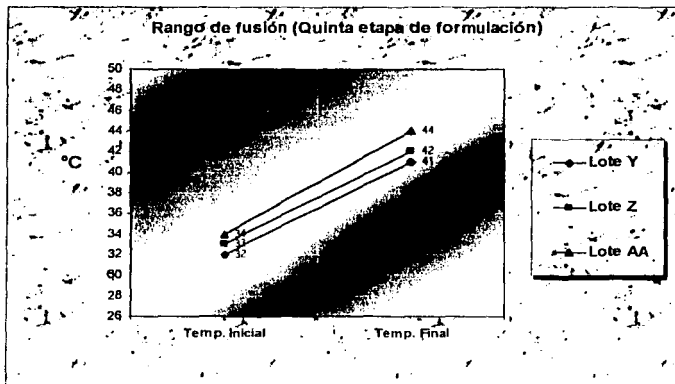
Durante esta fase de estudio se formuló utilizando como excipientes el tween 80 al 1% y la glicerina a concentraciones del 1, 1.5 y 2.5 %, con el fin de mejorar aun más la dureza de los lotes anteriores. Los resultados alcanzados se se presentan a continuación.

No. de Lote ◇	Temp. de fusión inicial	Temp. de fusión final	Tiempo de licuefacción minutos	Apariencia (*)
X	No se realizó	No se realizó	No se realizó	Precipitado
Y	32	41	6.00	Cumple
Z	33	42	5.15	Cumple
AA	34	44	5.58	Precipitado

Tabla R-17. Resultados obtenidos del rango de fusión y apariencia

◇ Ver tabla M5. (Método)

Gráficamente el rango de fusión obtenido para cada lote de la etapa 5 fue:



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Gráfico R-J. Resultados del punto de fusión de los lotes Y, Z y AA.

Los resultados promedio de: Dureza, variación de peso y valoración fueron:

Lote. ♦	Dureza (Kg)	Peso promedio (g)	Valoración mg
X	No se realizó	No se realizó	No se realizó
Y	2.800	2.132	104.664
Z	4.000	2.128	107.040
AA	3.400	2.123	111.470

Tabla R-18. Resultados de Dureza, peso promedio y valoración para las formulaciones Y, Z, y AA.

La dureza y el peso promedio obtenido para estos lotes se presentan gráficamente a continuación:

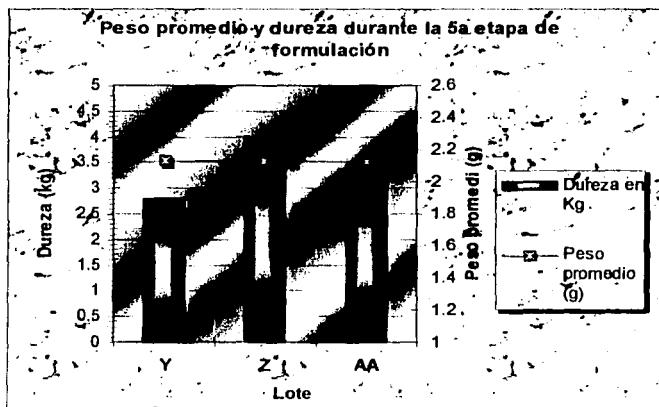


Gráfico R-K. Resultados para las formulaciones identificadas como los lotes Y, Z y AA.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

A estas formulaciones también se les realizó la prueba de disolución; los resultados obtenidos a los 60 minutos se presentan a continuación:

Límite: 75% Disuelto a los 60 min.	
Lote. ✧	% Disuelto a los 60 min.
X	No se realizó
Y	83.60
Z	85.05
AA	7.43

Tabla R-19. Resultados de la prueba de disolución de las formulaciones X Y Z y AA.

✧ Ver tabla M5 (Metodología)

6ª Etapa

Los resultados de apariencia que se obtuvieron fueron los siguientes.

Lotes **	Apariencia (*)
BB CC DD EE	Supositorios de color amarillo, de superficie no lisa, de consistencia suave y con presencia de cristalización

** Ver tabla M6 (Metodología)

Tabla R-20. Resultados de apariencia para las formulaciones obtenidos en la 6ª etapa.

9.2.3 Formulación final

A continuación se presenta la formulación final:

Masa Novata BD	93 %
Indometacina	5.0 %
Tween 80	1.0 %
Glicerina	1.0 %

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla C. Formulación final

9.2.4 Control de calidad de la formulación final

Al seleccionar la formulación final, se fabricaron tres lotes piloto (identificados como lotes 1, 2 y 3), los resultados alcanzados se presentan a continuación.

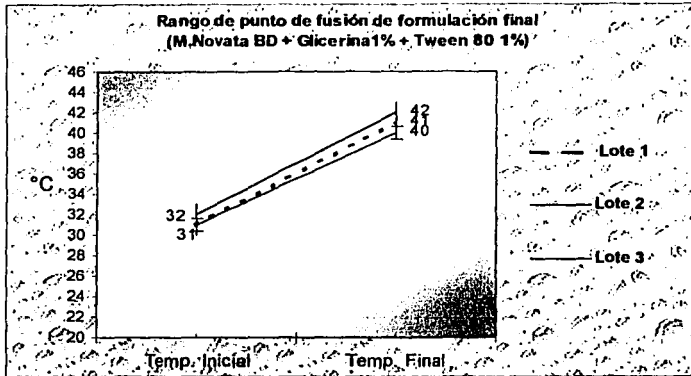
9.2.4.1 Resultados promedio de rango de punto de fusión y apariencia

Lote	Punto de fusión inicial	Punto de fusión final	Apariencia (*)
1	31	41	Cumple
2	31	40	Cumple
3	32	42	Cumple

Tabla R-21. Rango de fusión obtenido y apariencia para los tres lotes fabricados, de la formulación final.

(*) Sólido homogéneo de superficie lisa, libre de fisuras y partículas extrañas, de consistencia no quebradiza y sin presencia de cristalización, ni precipitación.

Resultados gráficos del rango de fusión.



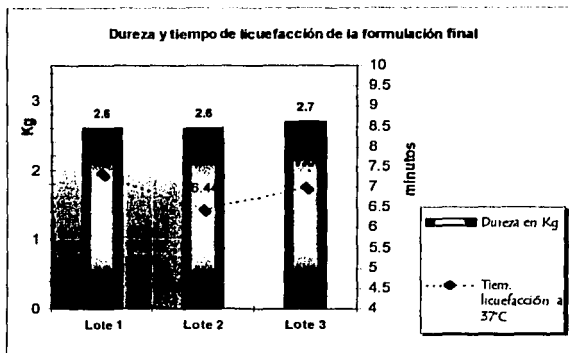
TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Gráfico R-L. Rango del punto de fusión de los tres lotes fabricados de la formulación final

9.2.4.2 Resultados de dureza y tiempo de licuefacción

Lote	Dureza	Tiempo de licuefacción (min.)	Resultado
1	2.600	7.35 min.	1.823
2	2.600	6.44 min.	1.809
3	2.700	7.00 min.	1.825

Tabla R-22. Resultados de Dureza y tiempo de licuefacción para cada lote de la formulación final.



TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Gráfico R-M Resultados de los tres lotes finales de dureza y licuefacción, para los tres lotes de la formulación final

9.2.4.3 Resultado de las pruebas de identidad y valoración

Prueba	Descripción	Resultados	Valoración
Identidad U.V	El espectro de absorción en la región ultravioleta de las soluciones muestra y referencia, exhiben un máximo a la longitud de onda de 320 nm.	Lote 1 Lote 2 Lote 3	Cumple Cumple Cumple
Identidad en CCF	La mancha de la solución de referencia corresponde en intensidad, tamaño y color a la obtenida con la solución muestra.	Lote 1 Lote 2 Lote 3	Cumple Cumple Cumple
Valoración	90 – 110 mg	Lote 1 Lote 2 Lote 3	100.17 100.45 100.29

Tabla R-23. Resultados de las pruebas identidad y valoración realizadas a la formulación final.

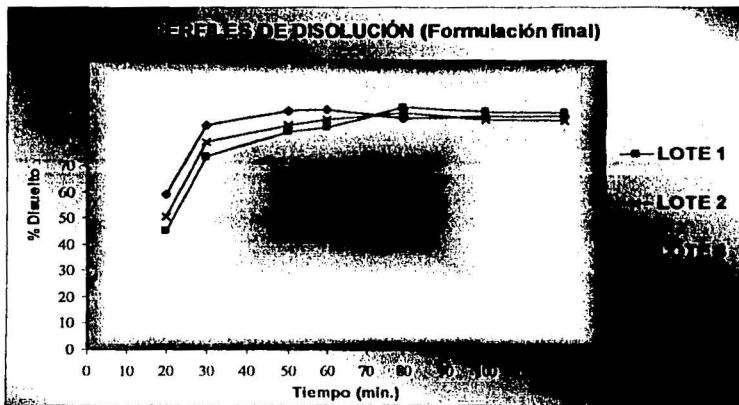
9.2.4.4 Resultados de la prueba de disolución

Límite FEUM 7ª Ed.: 75% Disuelto a los 60 minutos

Base Novata BD 93 % + indometacina 5% + glicerina 1% + tween 1%
Con un factor de dilución 6.6

Tiempo (min.)	Lote 1		Lote 2		Lote 3	
	Absorbancia	% D	Absorbancia	% D	Absorbancia	% D
20	0.1554	45.20	0.1730	50.44	0.2021	59.11
30	0.2525	73.30	0.2723	79.13	0.2940	85.52
50	0.2885	82.96	0.2970	85.43	0.3154	90.79
60	0.2976	84.64	0.3075	87.49	0.3208	91.32
80	0.3280	92.32	0.3199	90.01	0.3128	87.99
100	0.3250	90.40	0.3150	87.59	0.3190	88.71
120	0.3270	89.89	0.3163	86.92	0.3228	88.72

Tabla R-24. Perfiles de disolución, de los tres lotes obtenidos de la formulación final.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Gráfico R-N. Perfiles de disolución de los 3 lotes de la formulación final

9.2.5 Resultados posteriores a la prueba de ciclaje

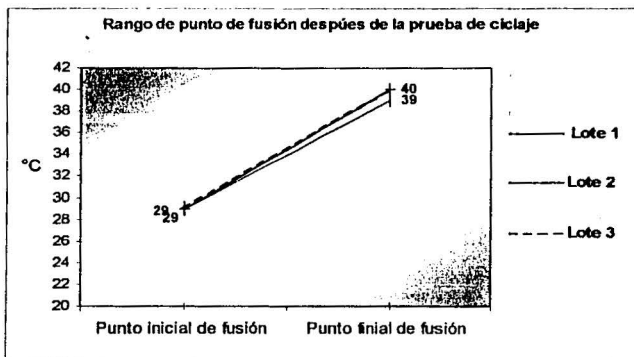
Al finalizar el estudio de ciclaje se analizaron nuevamente las muestras.

9.2.5.1 Resultados de rango de fusión y apariencia

Lote	Punto de fusión inicial	Punto de fusión final	Apariencia (°)
1	29	39	Cumple
2	29	40	Cumple
3	29	40	Cumple

Tabla R-25. Rango de fusión obtenido y apariencia obtenidos después de la prueba de ciclaje.

(*) Sólido homogéneo de superficie lisa, libre de fisuras y partículas extrañas, de consistencia no quebradiza y sin presencia de cristalización, ni precipitación.



**TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN**

Gráfico. R-O. Rango de punto de fusión obtenidos al final de la prueba de ciclaje.

9.2.5.2 Dureza y tiempo de licuefacción

Los resultados promedio de dureza y tiempo de licuefacción obtenidos fueron.

Lote	Dureza (Kg)	Tiempo de licuefacción (minutos)	Peso promedio (g)
1	2.200	13.00 minutos	1.8154
2	2.200	14.50 minutos	1.8005
3	2.200	13.15 minutos	1.820

Tabla R-26. Resultados promedio de tiempo de licuefacción, dureza y peso promedio, después de la prueba de ciclaje.

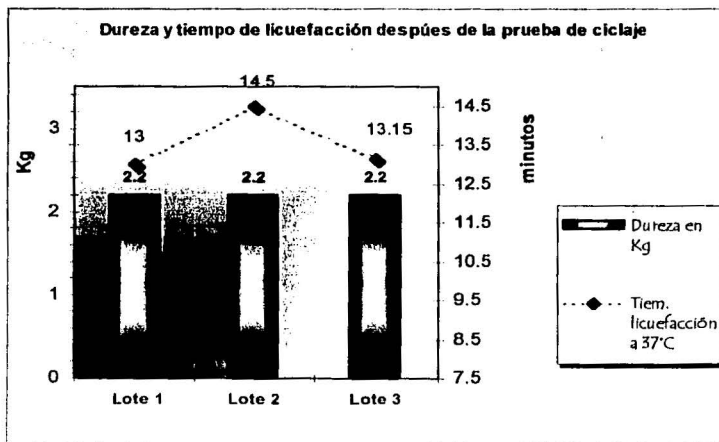


Gráfico R-P. Resultados de dureza y tiempo de licuefacción obtenidos después de la prueba de ciclaje, para cada uno de los tres lotes fabricados, con la formulación final.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

9.2.5.3 Resultado de identidad y valoración

Identidad U.V	El espectro de absorción en la región ultravioleta de las soluciones muestra y referencia, exhiben un máximo a la longitud de onda de 320 nm.	Lote 1 Lote 2 Lote 3	Cumple Cumple Cumple
Identidad en CCF	La mancha de la solución de referencia corresponde en intensidad, tamaño y color a la obtenida con la solución muestra.	Lote 1 Lote 2 Lote 3	Cumple Cumple Cumple
Valoración	90 – 110 mg	Lote 1 Lote 2 Lote 3	109 104 100

Tabla R-27. Resultados de las pruebas identidad y valoración realizadas a la formulación final

9.2.5.4 Prueba de disolución

Los resultados de la prueba de disolución como control de calidad así como de perfil de disolución se presentan a continuación.

Límite FEUM 7ª Ed.: 75% Disuelto a los 60 minutos

FORMULACIÓN FINAL DESPUÉS DE LA PRUEBA DE CICLAJE						
Base Novata BD 93 % - Indometacina 3% - glicerina 1% - parafina 1%						
Con un factor de dilución 5						
Tiempo	LOTE 1		LOTE 2		LOTE 3	
(min.)	Absorbancia	% D	Absorbancia	% D	Absorbancia	% D
20	0.1720	62.68	0.1710	62.30	0.1710	62.30
30	0.2530	91.81	0.2390	86.65	0.2360	85.55
50	0.2800	100.60	0.2400	86.04	0.2550	91.50
60	0.2700	95.86	0.2670	94.78	0.2590	91.90
80	0.2690	94.40	0.2640	92.62	0.2640	92.62
100	0.2550	88.38	0.2690	93.31	0.2640	91.55
120	0.2680	91.86	0.2740	93.95	0.2680	91.86

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Los perfiles se alcanzados después del estudio de ciclaje fueron:

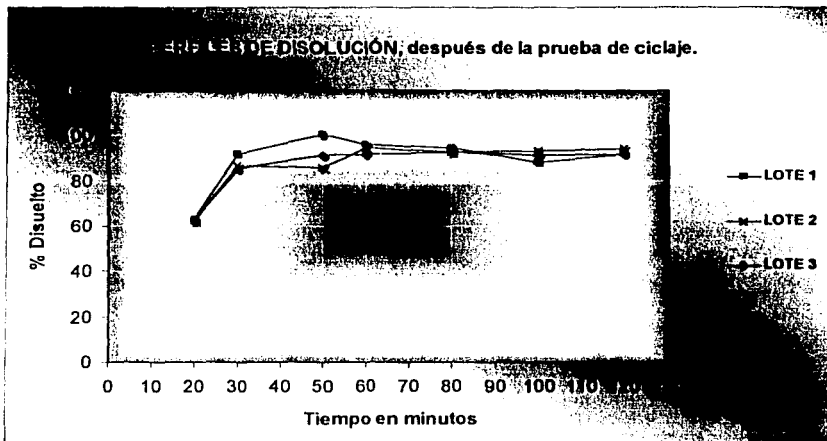


Gráfico R-Q. Perfiles de disolución de los 3 lotes de la formulación fina, después de la prueba de ciclaje.

ANÁLISIS DE RESULTADOS

X. ANÁLISIS DE RESULTADOS

10.1 Preformulación

10.1.1 Caracterización de Indometacina

Para el caso de la indometacina esta cumple con las especificaciones de materia prima indicadas en la FEUM 7ª Edición.

El análisis de materia prima y la caracterización del principio activo, se tomaron como complemento ya que ambos análisis presentaban pruebas en común como la descripción, la identidad (I.R. y U.V.) el punto de fusión, la valoración así como también la humedad, al realizar ambos análisis se determinaron las características fisicoquímicas del principio activo, lo que permitió desarrollar una formulación estable.

10.1.2 Caracterización de las bases

10.1.2.1 Química

El análisis de las bases (Masa novata D, BD, Witepsol w-35 y el polietilenglicol 6000), se realizó considerando su naturaleza de bases semisintéticas, por lo que las pruebas realizadas de caracterización fueron considerando su reactividad química, a la oxidación. Así las pruebas evaluadas fueron el índice de acidez, el índice de saponificación, el índice de yodo y el punto de fusión, señalando que todas las pruebas se efectuaron de acuerdo a los métodos generales de análisis indicados en la FEUM 7ª edición.

Para el caso del polietilenglicol no se evaluó el índice de yodo ni de saponificación, esto debido a ser una base de tipo hidrofílica, lo que lo hace menos susceptible a reacciones de oxidación como en el caso de las bases de tipo lipofílicas.

10.1.2.2 Física

Inicialmente antes de comenzar la formulación se realizó una caracterización física de todas las bases, con la finalidad de verificar su dureza y su punto de fusión, y de forma global su comportamiento ante el proceso de fabricación de supositorios.

Como se presenta en la tabla R-2, se obtuvieron puntos de fusión final altos (44, 41 y 40 °C, 76°C para el caso del PEG) así como también valores altos de dureza (en promedio de 4.8 Kg y sólo en el caso del witepsol de 1.4kg). De acuerdo a estos resultados obtenidos se observó la necesidad de utilizar un agente plastificante, humectante y/o emoliente para la fabricación de supositorios, que de acuerdo a sus propiedades hidrofílicas-lipofílicas, permita obtener supositorios más maleables, con mejor apariencia, consistencia no dura, y rango de fusión bajo.

Dado que el witepsol presentó un valor bajo de dureza (1.4 Kg) a diferencia de la masa novata D que expuso un valor superior a los 4.8Kg, se propuso realizar una mezcla de estas bases en una relación 1:1(p/p) con la finalidad de obtener una mejor dureza de ambas bases, logrando finalmente una dureza de 4.7 Kg, (tabla R-8). La alta dureza obtenida de la mezcla de bases, se continuo manejando como una propuesta más para posteriores formulaciones, debido a que presenta una buena apariencia.

10.1.2 Estabilidad

10.1.2.1 Estabilidad del principio activo en estado líquido

Al someter a la indometacina a condiciones drásticas de reacciones de reducción, oxidación y hidrólisis ácida y básica, se confirmó por cromatografía en capa fina, que ésta presenta degradación a las siguientes reacciones:

1.Oxidación

2. Hidrólisis básica.

Ya que como se muestra en la tabla R-4 (evaluación del Rf) en ambos casos no se determino ningún valor de Rf al no presentarse la elusión de algún componente, por lo que se infiere que la indometacina en solución pudiera requerir la presencia de un agente antioxidante, para seguir manteniendo su integridad química, este hecho plantea la probabilidad de inestabilidad del principio activo en la formulación, sin embargo, esta misma posibilidad se vio disminuida ante el hecho de que las bases de origen sintético posibles a utilizar (como es el caso de las masas novatas) generalmente contienen antioxidantes⁽¹⁵⁾, además de que aun cuando se funden para poder integrar el activo, finalmente lo que se obtiene una suspensión solidificada (en el caso específico de la indometacina), por lo que es difícil que ocurra la hidrólisis básica.

10.1.2.2 Estabilidad en estado sólido

Para la estabilidad del principio activo bajo condiciones de luz blanca, protección de la luz, temperatura de 60°C, así como de 75% de humedad relativa (HR), se comprobó que la indometacina es estable, bajo éstas condiciones de almacenamiento y manipulación, lo que confirma que la indometacina no sufre degradación, siendo confiable su utilización durante la etapa de fabricación.

10.1.2.3 Compatibilidad fármaco-excipientes

Durante esta fase del estudio se comprobó la compatibilidad de la indometacina con la mayoría de los excipientes propuestos (tabla R-7), evaluándose las muestras por cromatografía en capa fina.

Las incompatibilidades detectadas se atribuyen básicamente a la interacción alteración fisicoquímica del excipiente y no del principio activo debido a que la indometacina sola fue estable bajo las condiciones de almacenamiento probadas.

Para las condiciones de luz blanca y protección de la luz (en frascos de vidrio color ámbar) la incompatibilidad se presento con el Brij 45, el span 60 y el propilenglicol, infiriendo que bajo estas condiciones la interacción debido a que estos excipientes son fácilmente oxidables.

Para la condición de Temperatura a 60°C y humedad relativa al 75%, los excipientes que presentaron incompatibilidades fueron el brij 45, el polietilenglicol 400 y el BHT, atribuible al hecho de que estos excipientes son susceptibles a temperaturas superiores a la de prueba así como a la humedad, por lo que se sugirió no utilizarlos en la etapa de formulación.

Para el caso de las bases, éstas no presentaron interacción alguna con el principio activo, por lo que todas (masa novata D, BD, witepsol w-35 y el PEG 6000) son confiables para ser utilizadas en la etapa de formulación.

10.2 Estudios de formulación

10.2.2. Propuestas de formulaciones

1ª Etapa

Basándose en el conocimiento bibliográfico de las bases de origen sintético, se sabe que éstas contienen agentes antioxidantes, conservadores, plastificantes y/o humectantes, por lo que antes de proponer las formulaciones con un excipiente específico, durante esta primera etapa se formuló considerando únicamente la base y el principio activo; con el objetivo de verificar su apariencia, rango de fusión así como dureza (resistencia a la ruptura), que presentarían considerando el método de fabricación propuesto.

En lo que respecta a la apariencia de los lotes **B**, **C** y **E** cumplieron de acuerdo a la especificación de la FEUM 7ª edición, sin embargo, la formulación identificada con el lote **A** presentó precipitación del activo. En la formulación identificada como lote **D** (PEG 6000-principio activo) se observaron supositorios quebradizos, de color amarillo intenso así como cristalización del activo

Las formulaciones identificadas con número de lote de **A**, **B**, **C** y **E** presentaron un rango de punto de fusión de entre 35 y 45°C, en donde el punto de fusión final se observa muy alto.

Para el caso del lote **D** se observó un rango de fusión de 50° a 70°C en donde la base utilizada fue el polietilenglicol 6000, la cual por ser de tipo hidrofílico presenta punto de

fusión alto, no obstante esta no depende del punto de fusión para su absorción, por ser miscible con los líquidos titulares presentes en el recto.

Los lotes **A, B y D** presentaron una dureza superior a los 4.8 Kg, la FEUM 7ª Ed. no maneja un valor específico de dureza, no obstante, la bibliografía (Lieberman ref. 18) indica que el peso ideal para tener una buena consistencia debe encontrarse entre 1.8 y 2.5 Kg, por lo que estos lotes exhiben una consistencia dura, no obstante, el tiempo de licuefacción no excede los 10 minutos para los dos primeros lotes y para el último fue de 15, lo que muestra que aún cuando los valores de dureza son altos, estos funden en un tiempo corto (la FEUM marca un tiempo de 30 a 40 minutos).

Respecto a los resultados de valoración, estos se encontraron dentro de los límites farmacopeicos (90 a 100 mg), al lote **D** no se le realizó ésta prueba por presentar cristalización del activo, además de descartarse esta propuesta de formulación

Las formulaciones obtenidas no presentaron los resultados esperados, ya que se pretendía una mejor consistencia así como punto de fusión final, por lo que se propuso formular nuevamente considerando como bases las masas novatas BD y D, el witepsol así como la mezcla de bases antes mencionada.

2ª Etapa

Se planteó formular manejando un agente plastificantes y/o humectante a una concentración no mayor del 1%, para evitar problemas de precipitación del activo por lo que se consideraron como excipientes a la glicerina y el mirj 30, por ser buenos agentes humectantes así como emulsificantes.

Los lotes **F, I, J y K**, cumplieron con la descripción de apariencia, los lotes **G y H**, presentaron precipitación del principio activo, por lo que la prueba de valoración no se realizó en ambas formulaciones.

Con respecto al punto de fusión en todos los casos se presentaron valores altos, en el caso de los lotes **F** y **J**, el punto de fusión final fue de 47 °C, aun cuando el tiempo de licuefacción es de 9.05 y 8.10 minutos respectivamente.

La dureza (Resistencia a la ruptura) para los lotes **F**, **G**, **H**, **J** y **K**, tuvieron un valor de 4.8 Kg, y para el lote **J** un valor de 3.4 Kg, por lo se consideró que estos lotes exhiben una consistencia dura.

De acuerdo a los resultados obtenidos de rango de fusión y dureza se propuso formular nuevamente utilizando las mismas bases, y sólo cambiando los excipientes con el objetivo de mejorar los resultados.

3ª Etapa

Durante esta etapa nuevamente se propuso la utilización de excipientes como el Brij 45, el cual fue seleccionado por sus propiedades emulsificantes y humectantes a dos diferentes concentraciones (2.5–5.0%), con la finalidad de disminuir la dureza y punto de fusión final.

Como se observa en los resultados de los controles realizados a los lotes obtenidos en esta etapa (Tabla R-12), el punto de fusión final es superior a los 41°C, los puntos de fusión iniciales se encuentran en un rango de 33 a 36°C, el cual es adecuado. En comparación con la etapa anterior el punto de fusión inicial se mejoró, sin embargo, el punto de fusión final, se mantuvo en valores muy similares, a los obtenidos en la etapa anterior.

Lotes **L** y **M**, presentaron precipitación del activo, la cual se debió a la alta concentración del Brig 45.

En lo referente a la dureza se observaron mejores resultados ya que los valores que se lograron en los lotes **P** y **M** fueron de 1.7 y 2.5 Kg (respectivamente), y los lotes **L**, **N**, **Q** y **O** presentan un valor superior a los 3.5 kg (supositorios de consistencia dura). Como se observa existió una mejora en los resultados de dureza, no así en los de punto de fusión final por lo que se decidió no se realizar la prueba de valoración en ningún lote.

4ª Etapa

En esta etapa se utilizó como excipientes la glicerina a una concentración mayor a la utilizada inicialmente (2.0 y 2.5%), ya que con este excipiente se observaron buenos resultados, así como también el brij 45 éste solo se utilizó en combinación con la glicerina con el objetivo de mejorar sus propiedades humectantes.

Estas formulaciones que presentaron un punto de fusión final elevado, en éste caso en un rango de 43° a 45 °C, y con una disminución del punto de fusión inicial, en un promedio de 2°C, alcanzándose así valores menores a los 37°C, lo que se considero como valores óptimos de fusión inicial.

Debido a los lotes R, S y U, presentaron precipitación del activo, esto debido a que se trabajaron concentraciones de glicerina del 2.5% en el caso de los dos últimos lotes y en el caso del primero la combinación de la glicerina con el brij 45.

La dureza para los lotes T y U, presentaron valores de 2.0 y 2.2 Kg respectivamente, considerándose como una consistencia adecuada, para el caso de las formulaciones identificadas como lotes S, V y W se obtuvieron valores superiores a los 3.0Kg indicando supositorios de consistencia dura.

Durante la prueba de valoración el lote V no cumple con la especificación (90 a 100 mg – FEUM 7ª Ed.) al determinarse un valor de 110.58 mg, a diferencia de los lotes S, T, U y W, los cuales presentan valores que cumplen con la especificación, mostrando una concentración del activo y proceso de fabricación adecuados.

Tomando como base los resultados obtenidos de rango de fusión, dureza, y valoración de estas formulaciones se decidió realizar la prueba de disolución, con el objetivo de confirmar la liberación del activo durante un tiempo establecido. Advirtiéndose que ningún lote cumplió con lo especificado de la FEUM 7ª Ed. (75% disuelto a los 60 minutos), los valores más bajos que se obtuvieron fueron en los lotes V y W, (que sólo libero el 15.64 % y 3.34 % respectivamente) en ambas formulaciones se utilizo como base la mezcla Witepsol-Masa

Novata D (1:1 p/p). Al no liberarse el activo adecuadamente se decidió descartar ésta mezcla de bases para posteriores formulaciones, dado que se advierte una obstrucción de la base en la liberación del activo, lo que se vera posteriormente reflejado en la absorción del fármaco.

Los lotes S y U liberaron un 48.63% y 42.79 % respectivamente de activo, sin alcanzar el 75% de liberación, según la especificación, por lo que se decidió introducir a la formulación un agente tensoactivo, que proporcionara a la formulación un equilibrio entre la fase lipofílica e hidrofílica, y que permitiera una al mismo tiempo una disminución de la tensión superficial, liberando un mayor porcentaje de la formulación farmacéutica.

5ª Etapa

Durante esta etapa de formulación sólo se consideraron como base la masa novata BD (para los lotes X, Y y Z) y el witepsol, (para el lote AA) ya que de acuerdo a los resultados de disolución de la etapa anterior fueron las bases con las que mejores resultados se obtuvieron, el agente tensoactivo propuesto fue el tween 80 a una concentración del 1%; y como plastificante y humectante se continuo utilizando la glicerina (a concentraciones menores del 2.5 %) debido a que con ésta ultima se obtuvieron mejores resultados de dureza y punto de fusión.

Los lotes X y Z, presentan precipitación del principio activo, en estos se utilizó una concentración de glicerina de 2.5% y 1.5 %, influyendo directa y de forma proporcional en la presencia de este fenómeno. Por lo que la formulación identificada como lote X se descartó, y no así el lote Z debido a que la precipitación presente en esta fue apenas perceptible.

Con respecto al rango de fusión el punto de fusión inicial fue de 32, 33 y 34°C para los lotes Y, Z, y AA; y el tiempo de licuefacción no fue mayor de los 7 minutos a una temperatura constante de 37°C, aun cuando el punto de fusión final fue superior a los 40°C (ver tabla R-17) éstos fundieron en un tiempo menor a los 30 minutos. Los lotes Z y AA, presentaron

valores de dureza de 4.0 y 3.4 kg respectivamente, y sólo el lote Y presentó un valor bajo (2.8 kg), además de ser la única formulación en la cual los supositorios tenían una consistencia adecuada, ya que las otras dos formulaciones mostraron valores de dureza altos.

Respecto a la prueba de valoración sólo el lote AA, no cumple con los la especificación indicada por la FEUM 7ª Ed. (90-110 mg) presenta un valor de 111.47 mg, y en el caso de lotes Y y Z, se obtuvieron valores promedio de 100 mg del principio activo.

Se realizó la prueba de disolución, los resultados se presentan en la tabla R-19, para el caso del lote AA se obtuvieron resultados muy pobres de liberación del activo ya que sólo libero el 7% al tiempo de 60 minutos aun en presencia del tensoactivo, por lo que ésta formulación se descartó por completo así como la base utilizada en ésta (witepsol w35).

En el caso de los lotes Y y Z, cumplen adecuadamente con la liberación del activo, en ambos se obtuvo más del 80% del activo liberado a los 60 minutos (cuando el límite farmacopeico es del 75%), lo que señala que el uso del tween 80 a una concentración del 1% contribuye a disminuir la tensión superficial entre la formulación y el medio de disolución permitiendo una mejor liberación del principio activo.

Analizando los resultados de apariencia, rango de fusión, dureza, tiempo de licuefacción y disolución alcanzados con el lote Y, y considerando que el lote Z presento precipitación del principio activo, se resolvió que la mejor formulación fue la identificada como lote Y, el cual se eligió como formulación final.

6ª Etapa

Aun cuando se obtuvo la formulación final, en esta fase del proyecto se planteó obtener una formulación de tipo hidrofílica, utilizando como base el polietilenglicol 6000, como agente tensoactivo el tween 80 al 1% y como plastificante el polietilenglicol 400 (para obtener una mejor consistencia y menos problemas de dureza en los supositorios obtenidos), a diferentes concentraciones del 25, 12.5, 10 y 5 %, no obstante, se observó que en todos los casos, se

obtuvieron supositorios muy suaves sin consistencia, con dificultad para solidificar, adherencia a los moldes durante la fabricación, además de presentar cristalización.

Esta etapa se trabajó sólo como una tentativa para obtener supositorios de tipo hidrofílico, teniendo en cuenta la incompatibilidad presente entre el activo y el polietilenglicol 400.

10.3 Obtención de la formulación final

La formulación identificada como lote Y, presentó buenos resultados de apariencia tiempo de licuefacción y dureza, además de presentar excelentes resultados de disolución, por lo que este lote fue elegido como formulación final (punto 9.2.3)

A partir de la selección de esta formulación se procedió a la elaboración de tres lotes piloto, a los cuales se les realizó los controles de calidad. Estos lotes se fabricaron utilizando moldes para supositorios de P.V.C, con el propósito de acondicionar al producto final en un empaque primario.

Los resultados de los controles, los tres lotes fueron de una apariencia adecuada, sin presencia de precipitación, ni cristalización; en lo que respecta al punto de fusión, se obtuvo un rango elevado de 31 a 42°C, con un tiempo de licuefacción a 37°C, no mayor de 8 minutos, y mostrando una fusión completa del supositorio a la temperatura corporal.

En lo referente a la dureza está fue de 2.6 Kg, indicando con esto una consistencia adecuada del supositorio. En lo referente al peso promedio éste se obtuvo en promedio de 1.8 g, menor a la trabajada en las etapas iniciales (2Kg) debido a que los moldes utilizados fueron los de PVC del material de empaque y no en los anteriormente utilizados (moldes de acero inoxidable).

La valoración de cada uno de los lotes, fue adecuada ya que en los tres casos se obtuvo una cantidad de principio activo de 100 mg, lo que indica que la fabricación fue adecuada al utilizar estos moldes.

La prueba de disolución no sólo se realizó de manera puntual, en estos lotes también se realizó un perfil de disolución a un tiempo de 120 minutos tabla (R-24).

Los resultados se pueden observar mejor en el gráfico R-N, en donde se observa que a los 60 minutos de prueba se libero el 92, 90 y 91 % del activo respectivamente y para el caso del lote 3, a los 60 minuto fue cuando alcanzo su máxima liberación.

También se realizó un perfil de disolución a la marca líder en el mercado de supositorios de Indometacina (Indocin 100 mg de Merke Sharp & Dome), los resultados de ésta se muestran en el anexo IV, advirtiéndose que ambas formulaciones cumplieron con una liberación adecuada del principio activo.

Todas las pruebas realizadas, se aprovecharon como marco previo al estudio de ciclaje de 24 x 24, la cual se realizó con el objetivo de verificar si el activo presentaba degradación alguna del activo bajo condiciones drásticas de almacenamiento durante un periodo de 15 días a tres diferentes temperaturas.

10.4 Resultados después de la prueba de ciclaje

En lo que respecta a los resultados de apariencia, ninguno de los tres lotes cumplió con la descripción de apariencia, debido a que como el activo se encontraba disperso en la base, al momento de colocar las muestras a una temperatura de 60°C, la base fundió y consecuentemente el activo presenta sedimentación, no obstante los demás puntos que concernieron a la apariencia, si cumplieron satisfactoriamente como la superficie lisa, libre de fisuras y partículas extrañas de consistencia no quebradiza, por lo que todas las pruebas si se realizaron.

Sin embargo, en lo que respecta al punto de fusión se observo una disminución, ya que inicio fundiendo a los 29 °C, observándose una disminución aproximada de 5°C, para el punto inicial del rango de fusión y 2° para el punto final, ya que este se obtuvo de 40°C.

Aun cuando el punto de fusión bajo, el tiempo de licuefacción siguió manteniéndose dentro de un rango de tiempo adecuado (no mayor a los 15 minutos), teniendo que la especificación marca entre 30 y 40 minutos, aun cuando el tiempo obtenido después de este prueba fue el doble comparado con el obtenido inicialmente. Al mismo tiempo y contrario a ésta prueba, la dureza disminuyó en un promedio de 400 g, sin afectar en gran medida a la consistencia de las muestras.

Una parte importante del estudio, al igual que la primera parte fue la prueba de identidad U.V. y por CCF, la cual cumplió adecuadamente, en lo que respecta a la prueba de valoración en los tres lotes se observaron valores promedio del activo.

Finalmente se realizó la prueba de disolución, en donde nuevamente se realizaron perfiles de disolución, a cada lote, obteniéndose una liberación adecuada del principio activo en los tres casos, ya que a un tiempo de 30 minutos, se liberó más del 85 del activo.

CONCLUSIONES

XI. CONCLUSIONES

1. El principio activo al igual que las bases cumplen con las especificaciones farmacopeicas como materias primas.
2. La Indometacina en solución presenta oxidación, al igual que hidrólisis básica.
3. La Indometacina en estado sólido es estable a condiciones de almacenamiento de luz blanca, 75% de humedad relativa y temperatura de 60°C.
4. De los excipientes probados para la formulación de supositorios de Indometacina, fueron incompatibles el brij 45, el span 60, el BHT y el PEG 400.
5. La caracterización de las bases demostró la necesidad de utilizar un agente plastificante, humectante y/o emoliente, que permitiera supositorios más flexibles y de mejor apariencia y punto de fusión, aun cuando se conoce bibliográficamente que estas bases contienen agentes plastificantes, emolientes, antioxidantes así como conservadores.
6. La mejor formulación fue la siguiente, Masa Novata BD 93%, glicerina la 1%, tween 1% y principio activo 5%, basándose en que presentó mejores resultados de la prueba de disolución.
7. La formulación final se obtuvo una dureza de 2.6 Kg, un rango de fusión de 32 a 40°C, un peso promedio de 2.132 y una liberación del 83.6% de activo a los 60 minutos.
8. La fabricación final de la forma farmacéutica utilizando moldes de PVC, permitió eliminar la utilización de moldes de acero inoxidable, lográndose al mismo tiempo el acondicionamiento del producto en el material de empaque primario final.

9. La formulación propuesta resulta ser estable después de haberse sometido a la prueba de ciclaje, y con una liberación del principio activo tal como se especifica farmacopéicamente en la prueba de disolución.
10. La formulación final se eligió tomando como base las características finales de la forma farmacéutica obtenida en la prueba y perfiles de disolución, como control de calidad en lo relacionado a la liberación del activo y la reproducibilidad del proceso de fabricación propuesto en los lotes probados, por lo que los objetivos planteados durante este trabajo se cumplieron satisfactoriamente.

XII. SUGERENCIAS

- 12.1 Efectuar a la formulación los estudios de estabilidad acelerada, no considerando la temperatura de 60°C.
- 12.2 Realizar el escalamiento de la formulación final.

ANEXOS

XIII. ANEXOS

13.1 ANEXO 1

Espectros de Identidad I.R de la materia prima (indometacina)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

a) Espectro del estándar de referencia (indometacina).

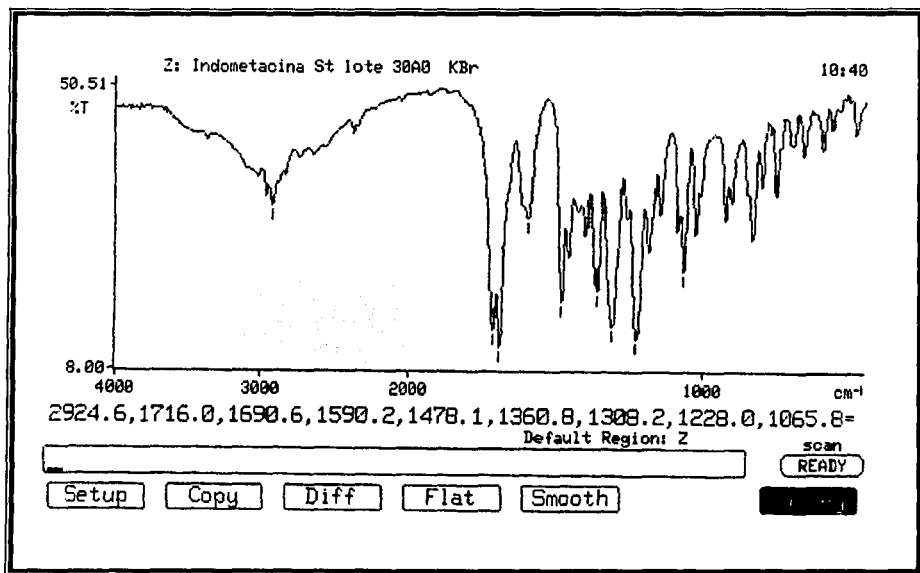


Fig. 5. Espectro de identidad I.R del estándar de referencia de Indometacina

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

b) Espectro de la muestra correspondiente al lote 199003 de (indometacina).

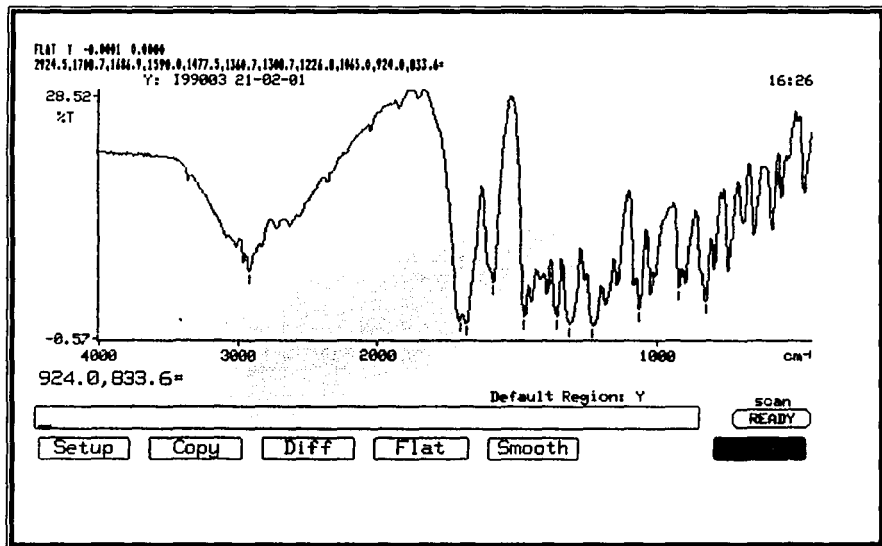


Fig. 6. Espectro de identidad I.R. de la materia prima Indometacina

13.2 ANEXO II

IDENTIDAD U.V.

a) Espectro U.V. del estándar de referencia (indometacina)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

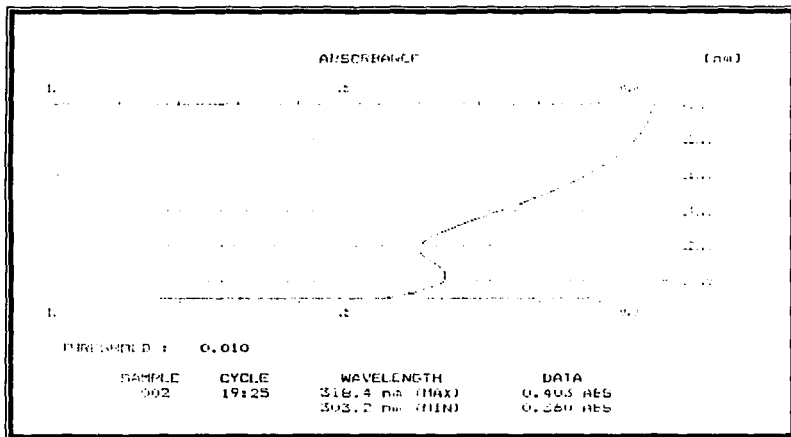


Fig. 7. Espectro de Identidad U.V. del estándar de referencia de Indometacina

b) Espectro U.V. de la materia prima, (indometacina) correspondiente al lote 199003 .

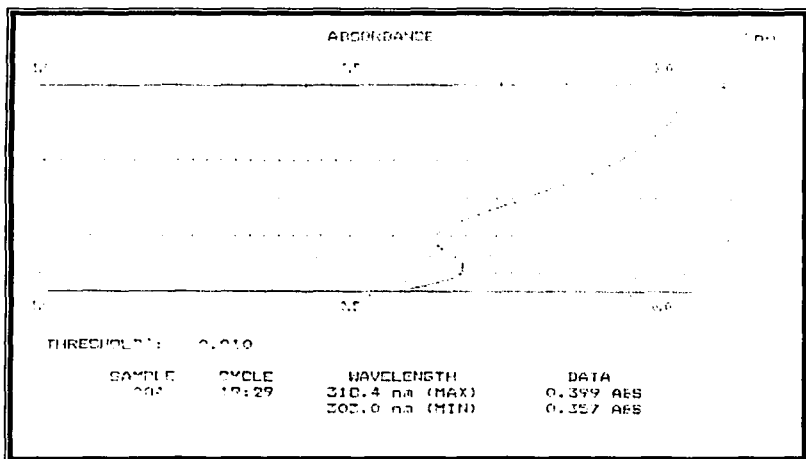


Fig. 8. Espectro de Identidad U.V. de la materia prima Indometacina

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

13.3 ANEXO III

Resultados de curva estándar

La curva estándar se realizó por triplicado y éstas, se presentan a continuación.

CURVA 1

		PESO DEL STD DILUCION DEL STD		12.4 50	mg ml	
Porcentaje	CONC. TEOR.	DILUCIONES	CONC. REAL (mg)	CONC. REAL (mcg)	ABSORBANCIA	
20%	4 mcg/ml	0.016	0.003968	3.97	0.094	
40%	8 mcg/ml	0.032	0.007936	7.94	0.169	
60%	12 mcg/ml	0.048	0.011904	11.90	0.249	
80%	16 mcg/ml	0.064	0.015872	15.87	0.341	
100%	20 mcg/ml	0.08	0.01984	19.84	0.405	
120%	24 mcg/ml	0.096	0.023808	23.81	0.494	

$$r^2 = 0.9986$$

$$\text{Pendiente} = 0.02016129$$

CURVA 2

		PESO DEL STD DILUCION DEL STD		12.5 50	mg ml	
Porcentaje	CONC. TEOR.	DILUCIONES	CONC. REAL (mg)	CONC. REAL (mcg)	ABSORBANCIA	
20%	4 mcg/ml	0.016	0.004	4.00	0.088	
40%	8 mcg/ml	0.032	0.008	8.00	0.168	
60%	12 mcg/ml	0.048	0.012	12.00	0.253	
80%	16 mcg/ml	0.064	0.016	16.00	0.340	
100%	20 mcg/ml	0.08	0.02	20.00	0.400	
120%	24 mcg/ml	0.096	0.024	24.00	0.500	

$$r^2 = 0.9976$$

$$\text{Pendiente} = 0.020307143$$

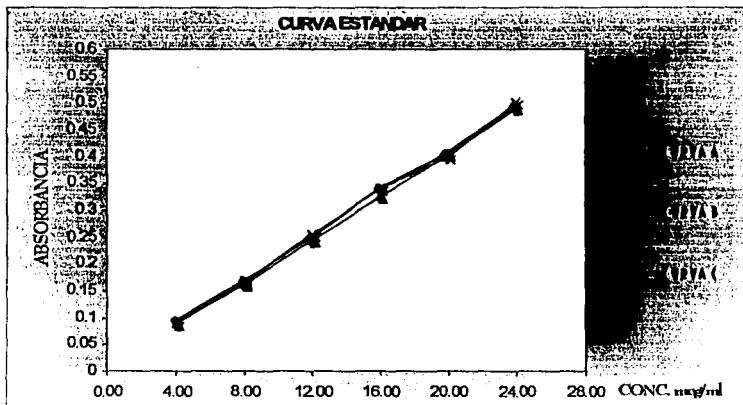
CURVA 3

	<u>PESO DEL STD</u> 12.5 mg		<u>DILUCION DEL STD</u> 50 ml		
Porcentaje	CONC. TEOR.	DILUCIONES	CONC. REAL (mg)	CONC. REAL (mcg)	ABSORBANCIA
20%	4 mcg/ml	0.016	0.004	4.00	0.088
40%	8 mcg/ml	0.032	0.008	8.00	0.162
60%	12 mcg/ml	0.048	0.012	12.00	0.244
80%	16 mcg/ml	0.064	0.016	16.00	0.326
100%	20 mcg/ml	0.08	0.02	20.00	0.403
120%	24 mcg/ml	0.096	0.024	24.00	0.491

r^2 0.9995

Pendiente 0.020142857

Obteniéndose así la siguiente gráfica de las tres curvas.



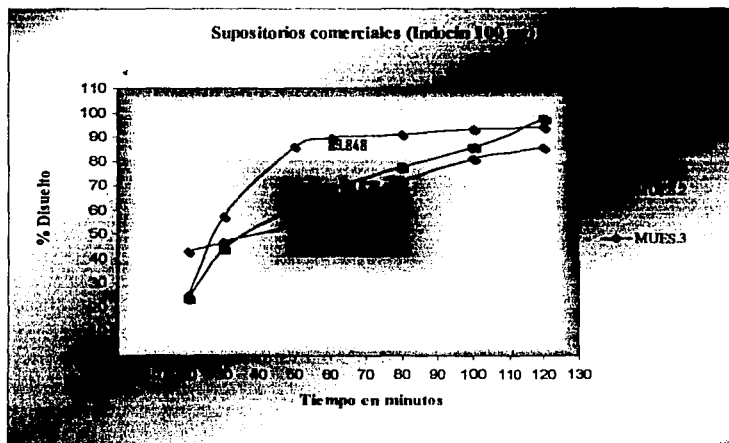
Gráfica Al. Curvas estándar obtenidas, para los perfiles de disolución.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

13.4 ANEXO IV

Resultados de los perfiles de disolución realizados a los supositorios de indometacina (Indocin), marca líder en el mercado. La prueba se realizó a tres muestras

Supositorios Comerciales, Indocin 100 mg, Merk & Sharp Dilución fue de 3 ml / 20 ml, para todos los casos						
Tiempo minutos	Muestra 1		Muestra 2		Muestra 3	
	Abs.	% D	Abs.	% D	Abs.	% D
20	0.0875	24.972	0.2186	23.780	0.1477	42.904
30	0.1989	57.508	0.3114	43.693	0.1618	46.580
50	0.2995	86.162	0.4017	61.493	0.1886	53.862
60	0.3157	89.848	0.4145	68.626	0.2194	62.119
80	0.3234	91.007	0.4379	77.515	0.2561	71.851
100	0.3344	93.043	0.4482	85.363	0.2907	80.749
120	0.3416	93.950	0.4488	97.509	0.311	85.443



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Gráfico A II. Perfiles de disolución de los supositorios comerciales de indometacina

BIBLIOGRAFÍA

XIV. BIBLIOGRAFÍA

1. Estudio biofarmacéutico de los medicamentos administrados por vía rectal, Cap.7, 346-377, en Biofarmacia de Añache J.M., Devissaguet J.Ph. Guyot A.M. (Edits.) Manual moderno, 1982.
2. Archondikis A, Papaioannou G., 1989, Comparative study of two dissolution methods for indomethacin suppositories from fatty and water-soluble bases; International Journal of Pharmaceutics, Vol.55:217-220.
3. Dissolution of dosage forms (Dissolution of suppositories) Cap.7, 346-377, en Pharmaceutical Dissolution Testing; Drugs an the Pharmaceutical Sciences, Vol. 49, Banakar V. Umesh (Edt.) 1ª, Marcel Dekker, 1992, USA.
4. Preformulation, Cap.7, 239-240, en Modern Pharmaceutics de Banker S. Gilbert (Edt.)2ª, Marcel Dekker, 1990, New York
5. Aspectos generales sobre disolución de fármacos, Cap.5, 95-101, en Aspectos Biofarmacéuticos de la Evaluación de Medicamentos, de Cárdenas R., Cortes A. R. (Edts.)1ª, U.A.M. Xochimilco, 1996.
6. Pharmaceutical preformulation, Cap.1, 1-7, en Preformulation in Modern Pharmaceutics, de Cartensen T. Jeans (Edits.) 1ª Marcel Dekker, 1998, USA.
7. Choi M., Chung S., Shim C., 1996, Rectal absorption of omeprazole from suppository in humans; Journal Pharmaceutical Sciences, 85 (8):893-894.
8. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 7a Ed. México, Comisión permanente de los estados Unidos Mexicanos, Tomo I y II, 2000
9. Preformulation, Sector II, 171-185, Cap.8, en Pharmaceutical Dosage Form Desing, The Theory and Practice of Industrial Pharmacy de Fiese F.Eugene, Hagen A. Timothy (Edts.)2ª, 1986.

10. Flores J.B., Palazuelos E. F., 2000, Encuesta de pacientes en la consulta del reumatólogo, Informe preliminar, Revista Mexicana de Reumatología, 15 (3-4):89-94.
11. Nonoral medication, rectal administration, Cap.6, 113-115 en Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics; de Gibaldi Milo (Edts.) 4ª, Lea & Febiger, 1991, Philadelphia.
12. Supositorios, Cap.58, Vol. VII, 2023-2063 en Farmacotécnica, Teoría y práctica, Helman José (Edt) 1ª, Continental, 1981, México.
13. Supositorios and other, rectal, vaginal and urethral preparations, 342-358 en Introducción to Pharmaceutical Dosage Forms de Howard C. Ansel (Edt.) 4ª, Lea & Febiger, 1985, USA.
14. Indometacina, 4869 en The Merck Index on Encyclopedia of Chemicals Drugs and Biologicals de Budavari S., O'Neil J., Smith Ann, Heckelman E., (Edts.)11ª, Rahmay USA.
15. Suppository bases, Hard Fat, 550-554 en Handbook of Pharmaceutical Excipients, de Kibbe H. Artur (Edt.) 3ª, American Pharmaceutical Association, 2000.
16. Kravzov J., Altagracia M., 1997, Situación de los agentes antiinflamatorios no esteroideos en México; Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas; 28 (4): 14-20.
17. Supositorios, Cap. 19, 575-589, J. Larry and Lieberman A. Herbert en The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, de León Lachman, Herbert A. Lieberman, Josep L. Kaning (Edts.) 3ª, Lea & Febiger, 1996, Philadelphia.
18. Suppository development and production, Cap, 18, 447 -489, Gold Marion, Ve Pari Martí, Block II, Lawrence, en Pharmaceutical Dosage Forms, Disperse Systems Vol. 2 de Herbert A. Lieberman, Martín M. Rieger and Gildbert J. Banker (Edts.) 2ª, Marcel Dekker Inc.1996, New York.
19. Supositorios (Supositoria), Cap.4, 67-96 en Tecnología Farmacéutica, de Montejó G. Vicente (Edt.) Acribia, 1981, Zaragoza (España.).

20. Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de Medicamentos
21. Parrott E. L., 1971, Salicylate absorption from rectal suppositories; *Journal Pharmaceutical Sciences*, 60 (6):867-872
22. Disolución Cap.34, 882-886, Abdou M. Hamed., Estabilidad de los productos farmacéuticos, Cap.38, 993-946, Vadas B. Elizabeth, Aplicaciones medicinales, Cap.90 2436-2445, Block H. Lawrence; en *Farmacia de Remington A. Genaro (Edt.) 17ª, Médica panamericana, 1990, Buenos Aires.*
23. Creación de un medicamento, Cap.II, 64-67; *Novedad farmacéutica*, Cap. IV, 108-109 en *Innovación y Desarrollo Farmacéutico*, de Roman D. Fernando (Edt.) AFM. 1990, México
24. Roseman T.J.; Lieberman B.L., and Cols. 1981, Continuous flow-bed dissolution apparatus for suppositories; *Journal of Pharmaceutical Sciences*; 70.(6):646-650.
25. Saranjit S. 1999, La prueba de estabilidad de fármacos y determinación de la vida de anaquel; *Pharmaceutical Technology*; 3(5): 35-47
26. Seco C. Penin I., Cuña B., 1987, prevención del edema muscular quisto tras la cirugía de catarata: Estudio de distintas formulaciones de un colirio de Indometacina; *Revista Asociación Española de Farmacia Hospitalaria*, 12 (3):193-197
27. Segura B. G. 2000, Principales enfermedades reumáticas en México, aspectos epidemiológicos e impacto socioeconómico; *Revista Mexicana de Reumatología*; 15 (6):183-201.
28. Seminario de Actualización en la Industria Química Farmacéutica. 1-20, USB. 1998, México.
29. Suárez P. Y., 2000, Estabilidad de supositorios de quitina; *Revista Cubana de Farmacia*; 34(2):100-107
30. USP 24 NF 19, 2000, United States Pharmacopeial Conventio, Inc. USA; *The United States Pharmacopeia*. Ed. USA.