



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

DESARROLLO DE DOS FORMULACIONES PARA  
SUPOSITORIOS PEDIÁTRICOS CONTENIENDO AINES

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

VIRIDIANA MUÑOZ CHAVARRIA



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MEX., 2018



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:** Profesor: Juan Manuel Rodríguez  
**VOCAL:** Profesor: Enrique Amador González  
**SECRETARIO:** Profesor: María Eugenia Ivette Gómez Sánchez  
**1er. SUPLENTE:** Profesor: Verónica Zamora Salazar  
**2° SUPLENTE:** Profesor: Jorge Esteban Miranda Calderón

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA, EDIFICIO A. FACULTAD DE QUÍMICA

**ASESOR DEL TEMA:**

Ma. Eugenia Ivette Gómez Sánchez

\_\_\_\_\_

**SUSTENTANTE (S):**

Viridiana Muñoz Chavarria

\_\_\_\_\_

## CONTENIDO

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN .....	6
CAPÍTULO 2. OBJETIVOS.....	8
CAPÍTULO 3. AINES .....	9
<b>3.1 IBUPROFENO .....</b>	<b>10</b>
<b>3.2 PARACETAMOL .....</b>	<b>12</b>
CAPÍTULO 4. SUPOSITORIOS.....	15
<b>4.1 DEFINICIÓN.....</b>	<b>15</b>
<b>4.2 VENTAJAS Y DESVENTAJAS .....</b>	<b>15</b>
<b>4.3 USOS Y APLICACIONES.....</b>	<b>17</b>
<b>4.4 ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS VÍA RECTAL .....</b>	<b>18</b>
4.4.1 Anatomía y fisiología del recto.....	18
4.4.2 Absorción de los fármacos desde el recto.....	19
<b>4.5 FORMULACIÓN DE LOS SUPOSITORIOS .....</b>	<b>20</b>
4.5.1 El fármaco.....	20
4.5.2 Bases de supositorios .....	20
4.5.3 Excipientes.....	25
<b>4.6 FABRICACIÓN DE SUPOSITORIOS .....</b>	<b>26</b>
4.6.1 Método de fusión.....	26
4.6.2 Método de compresión.....	27
<b>4.7 CALIBRACIÓN DE MOLDE (23) .....</b>	<b>28</b>
<b>4.8 EVALUACIÓN FÍSICOQUÍMICA DE LOS SUPOSITORIOS.....</b>	<b>29</b>
4.8.1. Descripción.....	29
4.8.2. Licuefacción.....	29
4.8.3. Límites microbianos.....	30
4.8.4. Ensayo de identidad.....	30
4.8.5. Uniformidad de Dosis.....	30
4.8.6. Valoración.....	30
4.8.7. Desintegración de supositorios.....	31
4.8.8 Temperatura de fusión.....	32
4.8.9. Prueba de disolución.....	32
4.8.10. Uniformidad de masa.....	34
4.8.11. Prueba de dureza.....	34
CAPÍTULO 5. DESARROLLO EXPERIMENTAL.....	35
<b>5.1 EXCIPIENTES UTILIZADOS EN LA FORMULACIÓN DE SUPOSITORIOS.....</b>	<b>35</b>

5.1.1 Suppocire A .....	35
5.1.2 Suppocire BS2.....	35
5.1.3 Tensoactivos .....	36
<b>5.1.3.1 Span 60</b> .....	36
<b>5.1.3.2 Lauril Sulfato de Sodio</b> .....	36
<b>5.1.3.3 Tween 40</b> .....	36
<b>5.2 CALIBRACIÓN DEL MOLDE</b> .....	<b>38</b>
<b>5.3 SUPOSITORIOS DE IBUPROFENO</b> .....	<b>39</b>
5.3.1 Supositorios con Suppocire A.....	39
5.3.2 Supositorios con Suppocire BS2 .....	39
<b>5.4 SUPOSITORIOS DE PARACETAMOL</b> .....	<b>40</b>
5.4.1 Supositorios con Suppocire A y 0.35% de Span 60 (1) (38) .....	40
5.4.2 Supositorios con Suppocire BS2 y 1% Lauril Sulfato de Sodio (39).....	41
5.4.3 Supositorios con Suppocire A y 0.5% de Tween 40 (40).....	42
<b>5.5 EVALUACIÓN FÍSICOQUÍMICA DE LOS SUPOSITORIOS</b> .....	<b>43</b>
5.5.1 Material, instrumentos y equipos .....	43
5.5.2. Descripción:.....	44
5.5.3 Dimensiones. ....	44
5.5.4 Uniformidad de masa .....	44
5.5.5. Dureza .....	44
5.5.6 Temperatura de fusión.....	44
5.5.7. Prueba de Licuefacción.....	45
5.5.8 Prueba ANOVA .....	46
<b>CAPÍTULO 6. RESULTADOS</b> .....	<b>47</b>
<b>6.1 CALIBRACIÓN DE MOLDES</b> .....	<b>47</b>
<b>6.2 SUPOSITORIOS DE IBUPROFENO</b> .....	<b>50</b>
6.2.1 Descripción .....	50
6.2.2 Dimensiones .....	50
6.2.3 Uniformidad de masa .....	51
6.2.4 Dureza .....	52
6.2.5 Temperatura de fusión.....	52
6.2.6 Prueba de Licuefacción.....	53
<b>6.3 SUPOSITORIOS DE PARACETAMOL</b> .....	<b>54</b>
6.3.1 Descripción .....	54
6.3.2 Dimensiones .....	54
6.3.3 Uniformidad de masa .....	55
6.3.4 Dureza .....	56
6.3.5 Temperatura de fusión.....	57
6.3.6 Prueba de Licuefacción.....	58
<b>CAPÍTULO 7 VALIDACIÓN</b> .....	<b>59</b>

<b>7.1 MATERIAL, INSTRUMENTOS, EQUIPOS Y MATERIA PRIMA .....</b>	<b>60</b>
<b>7.2 IBUPROFENO .....</b>	<b>61</b>
7.2.1 Desarrollo y validación del método de cuantificación. ....	61
7.2.2 Resultados .....	62
7.2.3. Valoración.....	69
7.2.4 Uniformidad de contenido .....	70
<b>7.3 PARACETAMOL .....</b>	<b>72</b>
7.3.1 Desarrollo y validación del método de cuantificación .....	72
7.3.2 Resultados .....	74
7.3.3 Valoración.....	79
7.3.4 Uniformidad de contenido .....	81
<b>CAPÍTULO 8. ANÁLISIS DE RESULTADOS.....</b>	<b>82</b>
<b>8.1 SUPOSITORIOS DE IBUPROFENO .....</b>	<b>82</b>
<b>8.2 SUPOSITORIOS DE PARACETAMOL .....</b>	<b>86</b>
<b>CAPÍTULO 9. CONCLUSIONES .....</b>	<b>90</b>
<b>CAPÍTULO 10. ANEXOS.....</b>	<b>91</b>
<b>10.1 TABLAS DE RESULTADOS: SUPOSITORIOS DE IBUPROFENO .....</b>	<b>91</b>
<b>10.2 TABLAS DE RESULTADOS: SUPOSITORIOS DE PARACETAMOL.....</b>	<b>100</b>
<b>10.3 PRUEBA DE TEMPERATURA DE FUSIÓN DE SUPOSITORIOS. ....</b>	<b>114</b>
<b>10.4 PRUEBA DE LICUEFACCIÓN DE SUPOSITORIOS. ....</b>	<b>121</b>
<b>CAPÍTULO 11. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>129</b>

## CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN.

Los supositorios son formas farmacéuticas que se han usados desde épocas antiguas para la administración de medicamentos en el tratamiento de hemorroides y como laxante, en la actualidad también para lograr una acción local o sistémica.

El uso de medicamentos en forma de supositorios tuvo una evolución lenta debido a la falta de bases adecuadas y no fue sino hasta la segunda mitad del siglo XX que su aplicación aumentó considerablemente, probablemente por la aparición de excipientes idóneos, maquinaria diseñada para producción a gran escala y la moderna técnica de empaque unitario herméticamente cerrado.

Los supositorios son una forma farmacéutica poco utilizada y no tan aceptada como las otras formas de administración de medicamentos (1), sin embargo tiene algunas ventajas sobre otras vías: puede evitar metabolismo de primer paso, tener efecto local o sistémico; el sabor, color y/u olor del fármaco no influye en su administración, se puede administrar a pacientes inconscientes, ancianos y bebés.

Los supositorios pediátricos para la fiebre y dolor son recomendados por los médicos como cualquier otra forma farmacéutica destinados a este padecimiento, y tienen como beneficio que después de su administración presentan, generalmente, una rápida absorción.

El Ibuprofeno y Paracetamol son algunos fármacos utilizados para el tratamiento de dolor en niños, y han sido usados ampliamente por su efectividad como analgésicos, antipiréticos y, en este caso, el Ibuprofeno como antiinflamatorio.

Al igual que para cualquier forma farmacéutica, la absorción del fármaco presente en un supositorio depende de varios factores fisiológicos y fisicoquímicos. También juegan un papel importante los excipientes usados en la base del supositorio, debido a que la velocidad con que aparece el efecto terapéutico y la duración del mismo están en relación directa con la velocidad de disolución entre los fluidos corporales y la base del supositorio.

Para controlar la calidad de los supositorios, se establecen pruebas descritas en la FEUM y en la literatura: apariencia, dimensiones, dureza, valoración del principio activo, uniformidad de contenido, desintegración, prueba de licuefacción, temperatura de fusión y variación de peso.

En este proyecto, se desarrollaron dos formulaciones de supositorios, una utilizando ibuprofeno y otra con paracetamol, se realizó la evaluación fisicoquímica pertinente como control de calidad y se validaron los métodos analíticos desarrollados para la valoración y uniformidad de contenido de los supositorios.

## CAPÍTULO 2. OBJETIVOS

- ▷ Desarrollar una formulación para supositorios pediátricos que contengan Paracetamol.
- ▷ Desarrollar una formulación para supositorios pediátricos que contengan Ibuprofeno.
- ▷ Desarrollar la Prueba de Licuefacción de Supositorios contenida en la FEUM como parte de la evaluación fisicoquímica de los supositorios dentro del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica.
- ▷ Desarrollar la Prueba de Temperatura de Fusión de Supositorios como parte de la evaluación fisicoquímica de los supositorios dentro del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica.
- ▷ Validar el método analítico para cuantificar paracetamol en supositorios como control de calidad.
- ▷ Validar el método analítico para cuantificar ibuprofeno en supositorios como control de calidad.

**Este trabajo forma parte del proyecto PAPIME con clave PE200813 “Nuevos guiones experimentales de Tecnología Farmacéutica I empleando Diseño Estadístico de Experimentos”, el cual tuvo el apoyo de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico de la UNAM.**

## CAPÍTULO 3. AINES

Los antiinflamatorios no esteroides (AINEs) reciben este nombre porque en el plano estructural no se relacionan con la cortisona (2) y actúa inhibiendo de manera competitiva y reversible las enzimas prostaglandina (PG) G/H sintasas, que se conocen como las ciclooxigenasas (COX) (3). Por lo tanto, disminuyen los síntomas relacionados con la inflamación, porque inhiben la síntesis de prostaglandina en muchos puntos distintos de la vía enzimática.

La ciclooxigenasa es una familia de enzimas necesarias para hacer prostaglandinas a partir del ácido araquidónico. Se han identificado dos subtipos de ciclooxigenasa: COX-1 y COX-2. Se cree que la primera siempre se encuentra disponible en todas las células, sobre todo en las plaquetas, los riñones y el conducto gastrointestinal, de modo que se mantiene la homeostasis en estas células. La COX-2, por otra parte, al parecer es fabricada en macrófagos activados, en respuesta a lesión o daño a tejidos locales (2).

Todos los AINES tienen la capacidad de actuar con las COX, la selectividad para COX-1 en comparación con COX-2 es variable e incompleta para los AINES más antiguos, que se consideran no selectivos, es decir, no importa cuál sea la COX producen analgesia o reducen la agregación plaquetaria, lo cual es muy benéfico. Sin embargo, al mismo tiempo, estos tienen otra acción no benéfica en el estómago cuando se inhibe la COX-1. La vía de las prostaglandina COX-1 produce moco para proteger el revestimiento del estómago de erosión por el ácido gástrico y al bloquear el ambiente protector dentro del estómago se altera y ocasiona trastornos gástricos y úlceras (2).

Los AINES son un grupo químicamente heterogéneo, que comparten acciones terapéuticas y efectos adversos. Tienen algunas propiedades generales: son ácidos orgánicos débiles, casi todos estos fármacos se absorben con rapidez vía oral y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan de 2 a 3 horas, los alimentos no modifican sustancialmente su biodisponibilidad, la mayoría se une fuertemente a proteínas plasmáticas (~98%), por lo general a la albumina (3).

La mayor parte de los AINE se degrada de manera importante, algunos por mecanismo de fase I seguidos por mecanismos de fase II y otros solo por glucoronización directa (fase II). El metabolismo de los AINE ocurre en gran parte a través de las familias de enzimas P450 CYP3A o CYP2C en el hígado (4).

La excreción renal es la vía más importante de eliminación (3), la acidificación de la orina puede dar por resultado resorción renal de estos fármacos ácidos (2).

Todos los antiinflamatorios no esteroideos son antipiréticos, analgésicos y antiinflamatorios, con excepción del paracetamol, que es antipirético y analgésico pero en gran parte está desprovisto de actividad inflamatoria (3). Han sido aprobados para el alivio del dolor leve a moderado, cuando no se indican o justifican opioides, como en casos de dolor proveniente de respuestas inflamatorias locales que incluyen cefaleas, extracciones dentales, lesión a tejidos blandos, quemaduras solares y exceso de esfuerzo y distensión en el músculo esquelético y las articulaciones (2).

### 3.1 IBUPROFENO

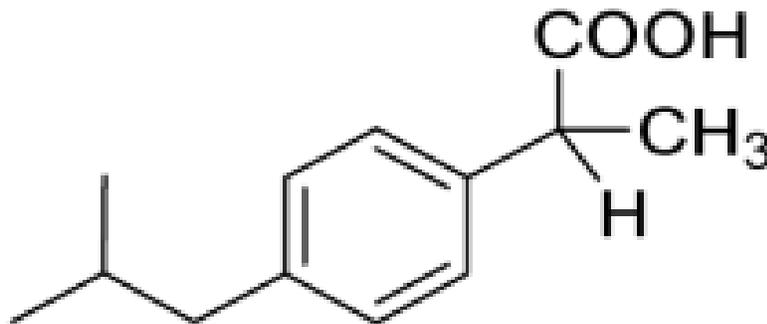


Figura 1Ibuprofeno. Estructura química

El ibuprofeno es un antiinflamatorio no esteroide con propiedades analgésicas y antipiréticas, derivado del ácido propiónico (5). Bloquea la formación de prostaglandinas y tromboxanos al inhibir de modo reversible la actividad de COX (3). El ibuprofeno se une a Cox-1 rápida y reversiblemente.

Es un polvo cristalino incoloro de olor característico, fácilmente soluble en la mayoría de los solventes orgánicos, muy soluble en alcohol y su solubilidad en agua es de 21 mg/L a 25 °C. Su fórmula molecular es  $C_{13}H_{18}O_2$ , tiene un peso molecular de 206.285, su punto de fusión es de 75-77.5 °C, un pka igual a 4.91, con densidad aparente de 1.03 g/mL a 20 °C y temperatura de transición vítrea de 45 °C. Es clase II (baja solubilidad, alta permeabilidad) en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (6) (7).

Este fármaco se absorbe con rapidez, entre 15 y 30 min se alcanzan sus concentraciones máximas en plasma, la vía rectal es más lenta, después de 45 minutos (8),. Su unión a proteínas plasmáticas es extensa (99%) (9) y su semivida plasmática de aproximadamente dos horas (3).

Es ampliamente metabolizado en el hígado por hidroxilación, desmetilación o conjugación con ácido (6), siendo eliminado mayoritariamente con la orina (90%) en forma de metabolitos inactivos conjugados con ácido glucurónico y un 10% de forma inalterado. La excreción del fármaco es prácticamente completa (75-80%) a las 24 horas desde la última dosis administrada, siendo el resto eliminado en las heces después de la excreción en la bilis (3) (10).

Algunas propiedades farmacocinéticas del ibuprofeno en niños es  $t_{max}$ : 1-2 horas, en dosis de 10 mg/Kg su concentración máxima es de 44 mg/L, su unión a proteínas es de 99% y su tiempo de vida media es de 0.9 a 2.3 horas (9).

La dosis usual del ibuprofeno por vía oral para el tratamiento del dolor en el adulto es de 200 a 400 mg cada 4 o 6 horas y como antiinflamatorio de 400 a 800 mg de 3 a 4 veces por día. Existen presentaciones de liberación controlada que permiten la administración de un comprimido cada 12 horas (10).

Para niños a partir de 6 meses hasta 12 años para el tratamiento del dolor y/o fiebre, se pautan de 5 a 10 mg/Kg, repartidos entre tres o cuatro dosis individuales, máximo 40 mg/Kg por día (10).

El ibuprofeno está indicado para el alivio sintomático de los dolores ocasionales leves o moderados, como dolores de cabeza, dentales, menstruales, musculares (contracturas) o de espalda (lumbalgia) y estados febriles (6) (4).

El ibuprofeno, se ha empleado en formulaciones de supositorios principalmente para el tratamiento de fiebre, dolor musculoesquelético, dolor perioperatorio y otras afecciones dolorosas, principalmente en niños. Los supositorios de ibuprofeno generalmente son bien tolerados en niños, y la reacción adversa más común es la diarrea (9).

Algunos efectos adversos que se han descrito son casos de coma, convulsiones, hipotensión, hipotermia, hemorragia digestiva alta, insuficiencia renal aguda y acidosis metabólica, la mayoría de las sobredosis por Ibuprofeno son benignas y reversibles. La sobredosis sintomática requiere ingestiones de, al menos, 100mg/Kg, y los síntomas se manifiestan durante las primeras 4 horas tras la ingestión. Solo alrededor del 50% de los adultos y el 7% de los niños presentan síntomas (6).

### 3.2 PARACETAMOL

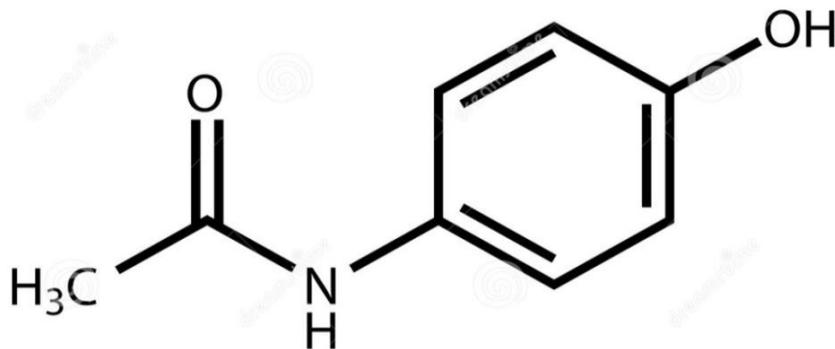


Figura 2 Paracetamol. Estructura química

El paracetamol es eficaz como antipirético y analgésico pero es un antiinflamatorio débil y no comparte los efectos secundarios gastrointestinales ni plaquetarios de los AINES, por lo que se separa del grupo, aunque comparte muchas propiedades con los AINES tradicionales (3) (11).

El paracetamol, con fórmula molecular  $C_8H_9NO_2$ , es un polvo cristalino blanco o casi blanco, tiene un peso molecular de 151.16 g/mol, es fácilmente soluble en etanol y acetona, poco soluble en cloruro de metileno y muy poco soluble en agua (14 g/L), su punto de fusión es de 169-171 °C, pKa de 9.5 (ácido débil) y en solución saturada a 20 °C tiene un pH de 5.3 y 6.5. Es clase II (baja solubilidad, alta permeabilidad) en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutico. (12) (13) (14).

El paracetamol se administra por vía oral o rectal. La absorción tiene relación con la velocidad del vaciamiento gástrico y suelen alcanzarse concentraciones plasmáticas máximas en 30 a 60 minutos (3) (11). La absorción rectal del paracetamol es más lenta que la vía oral, las concentraciones máximas plasmáticas se alcanzan aproximadamente de 2 a 3 horas después de la administración (15). La semivida plasmática de paracetamol con dosis terapéuticas es de 2-4 horas (11).

El acetaminofén se une ligeramente a las proteínas plasmáticas y se degrada en parte por acción de las enzimas microsómicas hepáticas, con conversión a sulfato y glucuronidato de paracetamol, que son farmacológicamente inactivos. Menos del 5% se excreta sin cambios. La vida media del paracetamol es de 2 a 3 horas y ésta casi no se afecta por la alteración de la función renal (4).

El Paracetamol es el metabolito activo de la fenacetina, derivado de la anilina, con propiedades analgésicas y antipiréticas, pero sin actividad antiinflamatoria. Se trata de un inhibidor débil de la COX-1 y COX-2 de tejidos periféricos sin efectos antiinflamatorios significativos (3).

Hay pruebas que sugieren que el paracetamol puede inhibir a la enzima COX-3 en el Sistema Nervioso Central (4). Este fármaco ha sido un enigma, porque suprime el dolor y la fiebre, pero ejerce relativamente poco efecto en la inflamación o la secreción de ácido estomacal (11).

La dosis oral recomendada en adultos es de 1 gramo cada 6-8 horas, en niños mayores de 12 años de 500-650 miligramos cada 4-6 horas, máximo 4 gramos al día; niños desde 0

meses de 15 mg/kg/6 h o 10 mg/kg/4 h (16). La dosis de paracetamol en forma de supositorio, en adultos es, por lo general, de 650 mg; en niños de 80 a 325 mg (15).

El fármaco es útil para reducir la fiebre, para el dolor leve a moderado, como cefalea, mialgia, dolor puerperal, dolores musculoesqueléticos menores y malestar relacionado con el resfriado común y la gripe. Para la analgesia leve, el paracetamol es el fármaco preferido en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico o cuando se toleran más los silicatos, de igual forma para los pacientes que reciben terapia anticoagulante para trastornos de la coagulación, o para personas con enfermedad GI superior (2) (4).

Con dosis terapéuticas, los efectos secundarios son pocos e infrecuentes, aunque algunas veces aparecen reacciones alérgicas cutáneas. Es posible que la ingestión regular de dosis elevadas durante un periodo prolongado aumente el riesgo de lesión renal (11).

Las dosis tóxicas (10 a 15 gramos) provocan una hepatotoxicidad potencialmente mortal por un metabolito altamente activo (N-acetil-p-benzoquinona) que en dosis grandes es tóxico para el hígado y el riñón (4) (17). Los síntomas iniciales de la intoxicación aguda consisten en náuseas y vómito (11).

## CAPÍTULO 4. SUPOSITORIOS

### 4.1 DEFINICIÓN

La palabra “supositorio” es del Latín *supponere*, que quiere decir “para colocar debajo”, derivado de *sub* (debajo) and *ponere* (colocar). Así, los supositorios han sido descritos lingüísticamente y terapéuticamente para ser colocados “debajo” del cuerpo, en el recto (1).

Los supositorios son formas farmacéuticas sólidas pequeñas destinadas a introducirse en el recto; su forma troncocónica, superficie lisa, volumen y consistencia facilitan su administración. Se administran en dosis unitarias, y cada unidad puede contener uno o varios fármacos. Deben disolverse o fundirse en la cavidad rectal y ejercer un efecto local o sistémico. Su peso oscila generalmente entre uno y tres gramos (1) (18).

En la FEUM supositorio se define como preparado sólido a temperatura ambiente, que contiene el o los fármacos y aditivos; de forma cónica, cilíndrica o de bala, destinado a ser introducido vía rectal o uretral. Se funde, ablanda o se disuelve a la temperatura corporal. (19).

### 4.2 VENTAJAS Y DESVENTAJAS

La ruta rectal es usada poco frecuente como método de administración en pacientes incapaces o indispuestos para medicamento orales. La administración rectal puede ser especialmente útil en la atención terminal. El uso de supositorios puede ser más común en hospitales, sin embargo adultos y niños pueden saber cómo administrarse un supositorio (1).

Las barreras del uso de supositorios conciernen en las cuestiones prácticas, pueden existir sentimientos de aversión por la vergüenza o posición del paciente para administrar un supositorio, y si el tratamiento es en casa, la habilidad del paciente para auto administrarse (1) (20).

Algunas ventajas y desventajas generales del uso de supositorios se enumeran en la Tabla 1

Tabla 1 Ventajas y desventajas del uso de supositorios (1).

<i>Ventajas</i>	<i>Desventajas</i>
<p>Evita efecto de primer paso, que puede resultar en un mayor nivel plasmático para aquellos fármacos sujetos a este metabolismo.</p> <p>Permite la administración de dosis más grandes que en la vía oral.</p> <p>Evita la degradación de ciertos fármacos que son susceptibles a las condiciones gástricas.</p> <p>Permite administrar un fármaco que puede tener efectos irritantes en la mucosa oral o gastrointestinal cuando es dado oralmente.</p> <p>Para la administración de medicamentos en niños enfermos que se rehúsan a la vía oral o tienen miedo a las inyecciones.</p> <p>Permite la administración de fármacos en pacientes que tiene náuseas, vómito o están inconscientes.</p> <p>Evita interferencias con la absorción por la presencia de enfermedades en el tracto gastrointestinal superior.</p> <p>Permite la administración de fármacos con sabor u olor desagradable.</p>	<p>Eficacia variable</p> <p>Fármacos con un estrecho margen terapéutico, no son intercambiables en la forma farmacéutica por riesgo de toxicidad.</p> <p>Falta de flexibilidad a las dosis comercialmente disponibles, lo que resulta en menos uso y falta de disponibilidad.</p> <p>Algunos fármacos pueden ser degradados por la micro flora presente en el recto.</p> <p>El contenido líquido en el recto es menor que en el intestino delgado, puede haber problemas en la disolución.</p> <p>La defecación puede interrumpir el proceso de absorción, especialmente si el fármaco es irritante.</p> <p>Los pacientes no logran entender que es una medicación y no es para la estimulación del intestino.</p> <p>Los pacientes a veces tienen problemas en la retención del supositorio.</p> <p>El área de absorción del recto es más pequeña que el intestino delgado.</p>

### 4.3 USOS Y APLICACIONES

Los supositorios son comúnmente usados en forma rectal, vaginal y uretral. Los supositorios rectales miden generalmente de 2.5 a 4 centímetros de largo, son en forma de cilindro y tienen uno o ambos extremos cónicos o redondeados, como en forma de bala. El peso es variable, depende de la densidad de la base y los fármacos presentes, pero generalmente un supositorio de adulto pesa alrededor de 2 gramos. Los supositorios infantiles y pediátricos pesan y miden la mitad de un supositorio de adulto (1).

Los supositorios son utilizados para tres objetivos bien diferenciados, que en ocasiones, condicionan el tipo de excipientes que se va a utilizar y el procedimiento de preparación de la forma farmacéutica:

- ▷ Acción mecánica. Destinados a provocar la evacuación en casos de estreñimiento, se formulan con excipientes hidrófilos del tipo de la glicerina, ya que su acción higroscópica deshidrata la mucosa y provoca su exudación, lo que favorece el peristaltismo (18).
- ▷ Efectos locales. Se busca un efecto astringente y sedante a nivel de la mucosa rectal y de los esfínteres para aliviar los síntomas de irritación, picazón, dolor e inflamación asociada a hemorroides e infecciones u otras condiciones ano-rectales. Otras veces persigue una acción antiparasitaria local, en cuyo caso se formulan con antihelmínticos específicos. El principio activo debe liberarse lentamente de la forma farmacéutica (20) (18).
- ▷ Efectos sistémicos. Los supositorios que tienen este fin, están destinados a liberar de forma rápida y completa el principio activo, ya que están concebidos para la absorción del fármaco que contiene, con paso de éste a la circulación general y obtención de efectos sistémicos similares a los que se obtiene por administración oral o parenteral (18). Se usan con frecuencia por esta vía antiasmáticos, antirreumáticos, analgésicos y hormonas (20).

## 4.4 ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS VÍA RECTAL

### 4.4.1 Anatomía y fisiología del recto

Las formulaciones rectales se introducen en el cuerpo por el ano y se colocan así en la parte más caudal del aparato digestivo, o sea, en el recto (20).

El intestino grueso se extiende desde el final del íleon al ano y mide 1.5 metros aproximadamente. Absorbe líquidos y sales del contenido intestinal, formando así las heces, y comprende el ciego, el apéndice, el colon, el recto y el conducto anal (21). Anatómicamente el recto es parte del colon, formando los últimos 15-20 centímetros del aparato digestivo (20).

El recto puede considerarse como un órgano hueco con una pared de superficie relativamente lisa, sin

vellosidades y con sólo tres pliegues principales, las válvulas rectales. La pared rectal está formada por un epitelio del grosor de una célula compuesto de células cilíndricas y células caliciformes que secretan moco. En la Figura 3 se muestra un diagrama de parte de la pared rectal y el drenaje venoso del recto (20).

Se estima que el volumen total de moco es de aproximadamente tres mililitros, extendidos sobre un área de superficie total de más o menos 300 cm<sup>2</sup>. El pH de la capa de moco es alrededor de 7.5. Además parece tener una capacidad buffer muy pequeña (20).

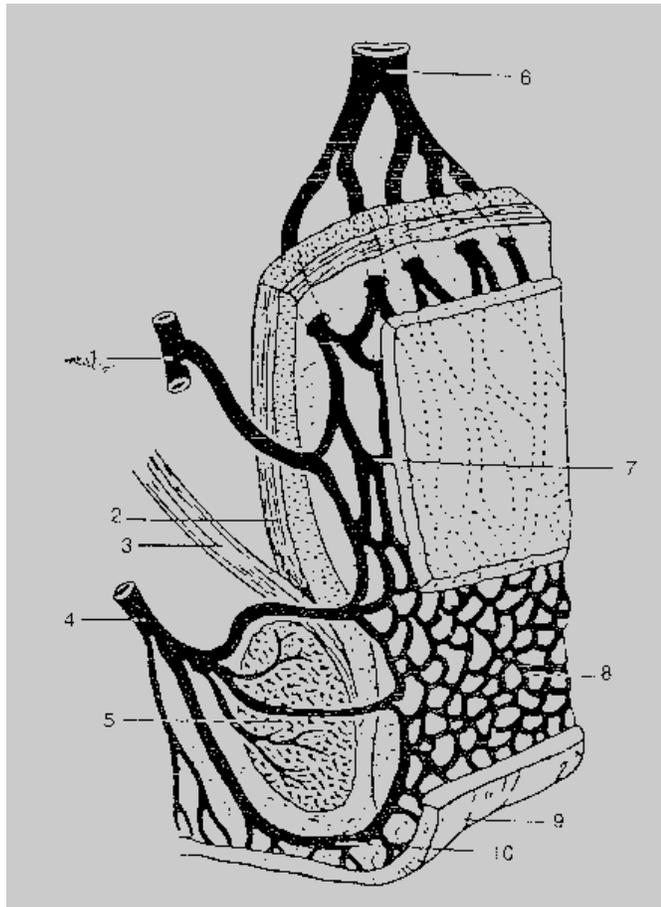


Figura 3 Drenaje venoso del recto: 1, vena rectal media; 2, túnica muscular: capa longitudinal; 3, músculo elevador del ano; 4, vena rectal inferior; 5, músculo de esfínter anal externo; 6, vena rectal superior; 7 y 8, plexos venosos rectales (submucosos); 9, piel y 10, vena maginal (20)

#### **4.4.2 Absorción de los fármacos desde el recto**

El recto y su vía es utilizada frecuentemente buscando efectos locales y en menor medida efectos sistémicos, pues solo algunas sustancias son capaces de ser absorbidas por el recto y/o el colon.

Como se observa en la Figura 3, hay tres venas diferentes. Las venas hemorroidales inferior y media drenan directamente a la circulación general; la vena hemorroidal superior drena a la vena porta, que conduce al hígado (20).

La absorción del fármaco puede ser variable dependiendo de la colocación del supositorio dentro del recto. Una porción de la dosis puede ser absorbida a través de las venas hemorroidales inferiores, que conectan directamente a la circulación sistémica, y algunos fármacos pueden ser absorbidos a través de las venas hemorroidales superiores que se alimentan en las venas mesentéricas a la vena porta hepática hasta el hígado, y se metabolizan antes de la absorción sistémica (22).

Dependiendo del carácter del vehículo un supositorio se disolverá en el líquido rectal o se derretirá en la capa mucosa, e independientemente del tipo de vehículo, los fármacos que están disueltos en el supositorio se difundirán hacia las membranas rectales. Los fármacos en suspensión primero tendrán que salir del vehículo y disolverse entonces en el líquido rectal. Las moléculas del fármaco disueltas tendrán que difundir a través de la capa mucosa y luego penetrar y atravesar el epitelio que forma la pared rectal (20)

El proceso de absorción será una difusión pasiva como sucede en todo el aparato digestivo para casi todos los fármacos.

Algunos factores fisiológicos que afectan la absorción rectal son: la cantidad de líquido disponible en el recto, el contenido del colón, la circulación rectal, el pH y capacidad de buffer de los fluidos rectales y diversas patologías, como la diarrea, la obstrucción del colon o ciertos tumores (20) (23).

## **4.5 FORMULACIÓN DE LOS SUPOSITORIOS**

Generalmente el supositorio consta de un vehículo en el cual se incorpora el fármaco y en algunos casos se añaden aditivos (20). Esta mezcla del fármaco con el vehículo debe estar libre de interacciones entre ambos y evitar cualquier alteración (1).

Usualmente, el fármaco se encuentra en forma sólida (polvo), pero también puede ser semisólida o líquida (acuoso, alcohol, oleoso, extractos, etc.) para ser incorporada a la base. La base puede ser natural, sintética o semisintética y es seleccionada según la capacidad de ablandamiento, fusión, o disolución después de la introducción dentro de la cavidad del cuerpo (1).

### **4.5.1 El fármaco**

La primera consideración en el diseño de un supositorio es el fármaco que se va a usar. ¿Cuáles son los requisitos para que un fármaco sea administrado en un supositorio? ¿Se desea un efecto sistémico o local? Si se requiere un efecto sistémico, se debe determinar si será adecuadamente absorbido por vía rectal para obtener los niveles terapéuticos.

Los principales factores relacionados con el fármaco que pueden influir en la formulación es el estado físico del principio activo, el tamaño de partícula, la solubilidad del fármaco en el vehículo y en el líquido rectal, las propiedades de superficie y la cantidad de fármaco presente en el supositorio (20) (1) (22).

### **4.5.2 Bases de supositorios**

Las bases de supositorios tienen la función de dispersar o diluir, proteger y permitir la introducción del principio activo al paciente. Después de la administración, el supositorio debe liberar el principio activo, ya sea por fusión como resultado de la temperatura corporal o por disolución en los fluidos mucosos locales. El principio activo entonces está libre para producir efecto local o moverse a través de las barreras mucosas dentro del sistema circulatorio para producir un efecto sistémico (23) (24).

La base debe ser estable física y químicamente durante la fabricación y almacenamiento; debe fundir a 37°C o menor temperatura o disolverse en las secreciones de la mucosa rectal,

no debe haber interacciones químicas con el fármaco, debe ser fácil de manejar, con dureza y consistencia adecuada, con apariencia estética, sin olor, con buenas propiedades de expansión y contracción al enfriarse; con intervalo de fusión y solidificación estrecho; y no debe ser toxica ni irritante (22).

Hay una gran variedad de bases para supositorios, cada una con sus propias características. El criterio de selección se basa en la naturaleza del principio activo, las capacidades de fabricación, y las características de liberación deseada.

El índice de hidroxilo y la densidad de la base, son características importantes que se deben considerar para la fabricación de supositorios (1).

El número de hidroxilo se refiere directamente a la cantidad de mono y diglicéridos presentes en la base grasa. Este índice proporciona información acerca de la hidrofilia de la masa y, además, la presencia de grupos hidroxilo libres condiciona la rapidez con que solidifica la masa. Una cifra alta supone que su capacidad de absorber agua es alta; y un índice de hidroxilo inferior tendrá un menor rango de fusión y solidificación, es decir, un mayor efecto de solidificación durante el enfriamiento de los excipientes (20) (18) (1).

Una densidad apropiada es importante en la uniformidad del fármaco durante la fabricación (llenado de moldes). Esto puede tener efecto en la tasa de liberación durante la administración (migración a través de la base fundida o disuelta). Un incremento en la viscosidad, ayuda a la distribución homogénea del fármaco a lo largo de la masa del supositorio (1) (24).

Las principales bases utilizadas en la preparación de supositorios se dividen en dos grandes grupos para su descripción: lipófilos e hidrófilos (17) (18).

#### **4.5.2.1. Bases lipofílicas**

Las bases lipofílicas han sido ampliamente usadas en el pasado, especialmente la manteca de cacao; sin embargo, ya no se emplea debido a sus muchas desventajas: aparición de formas polimórficas metaestables, su temperatura de fusión está por debajo de la corporal,

contracción insuficiente con el enfriamiento, su inestabilidad química y su mala capacidad de absorber agua (20) (22).

Han sido introducidas muchas bases solubles en aceite que tiene características similares a la manteca de cacao, sin las desventajas. La mayoría de estas bases se funden a temperatura corporal después de que el supositorio ha sido administrado; algunas son derivados del aceite de palma, de almendra, de coco, etc., con un ingrediente adicional que las hace emulsionables y más fácil manipularlas, poseen una acción emoliente que contrarresta, en parte, la acción irritante que puedan presentar algunos principios activos, ya que forman una película hidrófoba protectora sobre la mucosa rectal (1).

#### ▷ **Bases oleosas hidrogenadas.**

Actualmente, son las bases grasas más utilizadas para la preparación de supositorios. Presentan color blanco y una textura adecuada. Se obtienen a partir de aceites vegetales con cadenas grasas de 9 a 17 átomos de carbono.

Modificando adecuadamente las condiciones del proceso, se puede obtener una gama muy extensa de bases grasas con diferentes proporciones de monoglicéridos y diglicéridos, con características especiales: como diferencias relativas al punto de fusión y la dureza; capacidad de captación de agua, por lo tanto en mayor o menor proporción, tienen capacidad autoemulgente (18).

Los aceites hidrogenados se funden entre 33 y 37°C y se solidifican rápidamente por enfriamiento y tienen buena capacidad de contraerse al enfriarse (25). Tienen la ventaja, frente a la manteca de cacao, de que no se oxidan, por ser los ácidos grasos saturados, y de que el punto de fusión no se modifica por sobrecalentamiento (18).

El mayor inconveniente que presentan es que, cuando están fundidos, son muy poco densos, por lo que a veces es necesario adicionar viscosantes para evitar la sedimentación de los fármacos incorporados en forma de suspensión.

▷ **Bases oleosas hidrogenadas dispersables en agua.**

Se obtienen adicionando tensoactivos de elevado valor HLB a los aceites hidrogenados. Generalmente se trata de tensoactivos no iónicos relacionados químicamente con los polietilenglicoles, como los Tween y los ésteres de ácidos grasos con polietilenglicoles (1) (18).

Los nombres comerciales registrados con los que se identifican los excipientes de supositorios obtenidos a partir de aceites hidrogenados son, entre otros, Massa estarinum, Witepsol, Massupol, Suppocire. Cada tipo presenta sus características físicas y químicas propias y se puede seleccionar la mejor para cada caso (26).

Algunos ejemplos de estas bases con sus características físicas y químicas se describen en la Tabla 2.

Tabla 2 Propiedades generales de bases de Supositorios (23)

<i>Propiedades</i>	<i>Producto</i>				
	Cremao	Massa Estarinum	Massupol	Suppocire	Witepsol
<i>Índice de acidez</i>	<0.3	≤0.3	-	0.2-1	0.2-1
<i>Índice de hidroxilo</i>	-	20-40	≤2	6-40	3-70
<i>Índice de Yodo</i>	<2	≤0.3	34-37	1-3	3-7
<i>Punto de fusión (°C)</i>	33-37	33-38	22-25	35-45	31-44
<i>Índice de saponificación</i>	250	225-255	31-33	200-245	215-250
<i>Punto de solidificación (°C)</i>	-	30.5-35	-	-	25-42
<i>Materia insaponificable</i>	-	≤0.3	-	≤0.6	≤2
<i>Color</i>	-	≤3	-	5-5	≤3
<i>Densidad a 20°C(g/cm³)</i>	-	0.955 a 0.975	-	0.950 a 0.960	0.950 a 0.980
<i>Solubilidad</i>	Totalmente soluble en tetracloruro de carbono, cloroformo, éter, tolueno, y xileno; ligeramente soluble en etanol caliente; prácticamente insoluble en agua				

#### **4.5.2.2 Bases Hidrofílicas**

En general las bases hidrófilas para supositorios no presentan problemas de conservación, relacionados con la consistencia a temperaturas elevadas, por lo que son adecuados para su uso en países tropicales. Sin embargo, presentan cierto poder de irritación para la mucosa rectal (1).

##### **▷ A base de glicerina**

Son bases que consisten en una mezcla de glicerol-gelatina con agua. Son mucho menos utilizadas por su acción irritante sobre la mucosa por lo que se utiliza como base de supositorios únicamente para efecto laxante. Resulta conveniente preparar las bases de glicero-gelatina al momento de la fabricación, ya que, con el tiempo, tienden a desecarse y, además son un excelente medio de cultivo para muchos microorganismos. Por este último motivo, este tipo de bases deben contener conservadores (18) (20).

##### **▷ Polietilenglicoles**

Son polímeros de etilenglicol. Pueden recibir otras denominaciones según el país de procedencia, como «macrogoles». Con la mezcla de polietilenglicoles de diferentes pesos moleculares, pueden obtenerse bases para supositorios de características diferentes en lo que se refiere a dureza, facilidad de disolución y capacidad de cesión del principio activo.

Las bases de polietilenglicoles presentan un punto de fusión generalmente superior a la temperatura corporal, presentan buena capacidad de retracción; son higroscópicos, por lo que son algo irritantes. Tras la administración se disuelven, y tienden a ceder el principio activo lentamente y confiriendo elevada viscosidad al medio, lo que dificulta la difusión de los fármacos incorporados (18) (20).

Algunos inconvenientes que presentan, es que son incompatibles con diversos fármacos, reducen la actividad de algunos conservadores, presentan interacciones con determinados plásticos (PE y PVC), lo que limita la elección del envase. Los supositorios preparados pueden resultar frágiles; si el fármaco se halla disuelto en la masa, puede cristalizar durante el periodo de reposición (20) (18).

### **4.5.3 Excipientes**

La adición de “materiales auxiliares” puede optimizar algunos aspectos en el desarrollo y producción de supositorios. Debidamente elegidos, pueden mejorar la homogeneidad del producto terminado, cambios sobre las características de liberación, incrementar la solubilidad del principio activo en el excipiente, facilitar la producción, etc.

#### **4.5.3.1 Tensoactivos**

Se emplean solos o en combinación con otros vehículos para supositorios para obtener un amplio intervalo de temperaturas de fusión y consistencias adecuadas (27). También pueden actuar como dispersantes (26) y, agentes humectantes que pueden influir en la liberación del fármaco en un sentido positivo cuando se utiliza en concentraciones bajas (20). Sin embargo, pueden tener un efecto negativo en la absorción del fármaco.

Ejemplos de estos adyuvantes son: tensoactivos aniónicos como sales biliares, oleato de calcio, lauril sulfato de sodio, estearato de sodio y estearato de trietanolamina. Tensoactivos no iónicos y anfóteros como esteres de ácidos grasos de sorbitan, esteres de ácidos grasos de sorbitan etoxilado, esteres y éteres etoxilados (27).

#### **4.5.3.2 Viscosantes.**

Controlar la viscosidad de un supositorio fundido durante el enfriamiento puede ser crítico para evitar la sedimentación, se debe considerar que la velocidad de liberación del fármaco será más lenta. Algunos ejemplos son: óxido de silicón coloidal, o monoestearato de aluminio, alcohol cetílico (20).

#### **4.5.3.3 Conservadores.**

Agentes antimicrobianos y antifúngicos son particularmente importantes cuando los supositorios contienen materiales derivados de plantas. Ejemplos son los parabenos, propilenglicol (27).

#### **4.5.3.4 Antioxidantes.**

Como BHT, BHA, tocoferol y ácido ascórbico son usados ventajosamente para prolongar la vida del supositorio cuando la rancidez presenta un problema en la formulación de supositorios (27).

#### **4.5.3.5 Modificadores de la absorción.**

Cuando los fármacos tienen limitada absorción existen medios disponibles para mejorar la captación. Algunos promotores han sido propuestos como mediadores para mejorar la biodisponibilidad del principio activo incorporado en el supositorio. Algunos promotores son los salicilatos, los ácidos grasos, algunos agentes quelantes como EDTA (1).

### **4.6 FABRICACIÓN DE SUPOSITORIOS**

Generalmente la producción de supositorios es por el método de fusión o compresión, y en la actualidad existen equipos automatizados para producir grandes cantidades por hora.

El proceso de manufactura implica la preparación del activo y excipientes, la preparación de la base, incorporación de excipientes a la base, formación del supositorio, empaque y etiquetado. Antes de mezclar, pueden ser tamizados los excipientes, el propósito es separar las partículas para incorporarlas a la base. Se prefiere el polvo micronizado. Esto es importante en la fabricación por fusión o compresión (1).

#### **4.6.1 Método de fusión.**

El método de fusión es el preferido para la fabricación de supositorios, consiste en la fusión de la base, la mezcla del fármaco con la base líquida, su paso a un molde, su enfriamiento hasta solidificación y el envasado en el contenedor final. Esto, generalmente, se lleva a cabo por calentamiento de la base, entre 35-45 °C, en un recipiente de fusión controlada por termostato. La temperatura de fusión relativamente baja es usada para no provocar la degradación de la base, además de tener el principio activo en condiciones más estables (20).

En la actualidad, los centros de producción de supositorios cuentan con maquinaria automatizada que puede manejar múltiples tareas que permite un proceso de fabricación continuo, a partir de dos componentes principales: el material de empaque y el medicamento a granel fundido. Este proceso continuo permite llegar a tasas de 30000 supositorios por hora (1).

#### **4.6.2 Método de compresión**

Este método es menos usado que el anterior, primero, la base es pulverizada y mezclada con el principio activo en frío y los demás excipientes necesarios. Siguiendo con una garantía de mezcla uniforme, se lleva al área de compresión. Este cuarto y/o equipo debe mantener una temperatura fría. La mezcla se coloca en el equipo de compresión de supositorios y el proceso empieza. La mezcla es obligada a pasar mediante un embolo a presión a través de un orificio en moldes (25). Después de la compresión, el supositorio es forzado a salir y a veces recortado, posteriormente es empacado y etiquetado (23).

El método de compresión en frío puede ser rápido y eficiente pero tiene sus limitaciones (1). Algunas ventajas que ofrece este método son: 1) usa un equipo similar al de la producción de tabletas, 2) no hay problemas de sedimentación después del llenado, 3) aumento de la velocidad de producción, 4) se eliminan los problemas de cambio de temperatura y 5) menos dificultades derivadas de la incompatibilidad (23).

Actualmente, existen paquetes preformados de plástico, aluminio, etc., que pueden ser usados directamente para recibir, solidificar y empaquetar los supositorios para su eventual almacenamiento, transporte y venta.

Para el empaque de supositorios es comúnmente usado dos materiales, el PVC/PE (cloruro de polivinilo/ polietileno) y aluminio/PE (1).

#### 4.7 CALIBRACIÓN DE MOLDE (23)

Para la fabricación de los supositorios, primero que todo, hay que conocer la capacidad de cada supositorio en el molde, así que es necesaria la realización de pruebas para conocer el denominado factor de desplazamiento.

El Factor de desplazamiento representa los gramos de la base que son desplazados al incorporar una determinada cantidad de principio activo. Este factor depende de la densidad del fármaco, si es la misma densidad que la base desplazará un peso equivalente; si la densidad es mayor que la de la base desplazará un peso proporcionalmente menor de la base.

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

Donde:  $f$  = factor de desplazamiento del PA en la base  
 $p$  = cantidad de PA necesario para  $n$  supositorios (g)  
 $y$  = promedio en gramos de  $n$  supositorios con PA  
 $x$  = promedio en gramos de  $n$  supositorios de base sola

La cantidad de base de supositorio necesaria una vez calculado el factor de desplazamiento ( $f$ ) se realiza mediante la siguiente fórmula:

$$M = F - \Sigma(f S)$$

Donde:  
 $M$  = cantidad de base para cada supositorio (g)  
 $F$  = capacidad en gramos del molde  
 $f$  = factor de desplazamiento  
 $S$  = cantidad de fármaco por supositorio (g)

## 4.8 EVALUACIÓN FÍSICOQUÍMICA DE LOS SUPOSITORIOS

El objetivo de establecer los parámetros o especificaciones de calidad de un proceso o producto es garantizar la seguridad, eficacia y la calidad de su producción. A continuación se enumeran las pruebas farmacopeicas y descritas en la literatura que se deben realizar a los supositorios.

### 4.8.1. Descripción.

Se verifican por medio de un examen macroscópico de la superficie y en ocasiones, de un corte longitudinal. Esta prueba permite evaluar la homogeneidad del color, el aspecto, olor y forma del supositorio.

Los defectos observables más comunes en los supositorios son sedimentación de compuestos, grietas en la superficie, cristalización de sustancias activas en la superficie, burbujas de aire, migración del principio activo, zonas oscuras, entre otras (28) (29).

### 4.8.2. Licuefacción.

Se basa en la medición del tiempo en que un supositorio rectal se funde, empleando un aparato que simule las condiciones “in vivo”. Proporciona información del comportamiento del

supositorio cuando se somete a una temperatura máxima de 37 °C bajo presiones similares a las que se encuentra el recto (30 g aproximadamente) en presencia de agua (1).

En el MGA 0531 de la FEUM se muestra el aparato (Figura 4) y describe el procedimiento para realizar dicha prueba. El tiempo de licuefacción para cada supositorio es de máximo 15 minutos.

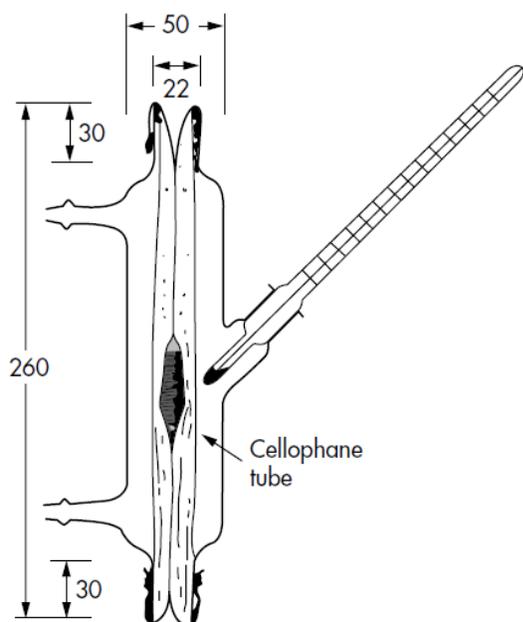


Figura 4. Aparato de medición del tiempo de licuefacción (1)

#### **4.8.3. Límites microbianos.**

Al igual que en las formas farmacéuticas sólidas, se requiere conocer la carga microbiana por medio de recuentos microbianos, y la presencia de microorganismos específicos, aunque estos productos por ser de naturaleza lipídica y tener poca agua en su composición, no son considerados ambientes donde se dé con facilidad dicha contaminación (18) (29).

#### **4.8.4. Ensayo de identidad.**

Los ensayos de identidad descritos en cada monografía están destinados a verificar la identidad de la sustancia. En general se reconoce que el espectro IR constituye el mejor medio de identificación por la claridad con que se caracteriza a una determinada sustancia o material (29). También la cromatografía en capa delgada o de líquidos de alta resolución son medios de identificación (19).

#### **4.8.5. Uniformidad de Dosis.**

En este caso se efectúa valorando cada supositorio; es decir, por uniformidad de contenido, y consiste en determinar el contenido individual de principio activo en relación con el contenido promedio (19). Esta prueba da información sobre la correcta distribución de la sustancia activa en la mezcla. La monografía establece cuál es el método apropiado para realizar este ensayo (29).

Para los supositorios realizados en este proyecto, se analizan 9 unidades individualmente como en la valoración del producto. Los requisitos para la uniformidad de dosis se cumplen si la cantidad de principio activo en cada una de las unidades de dosis, se encuentra dentro del intervalo de 85.0 por ciento a 115.0 por ciento de la cantidad declarada en el marbete, y si la desviación estándar relativa no es mayor que 6.0 por ciento (19).

#### **4.8.6. Valoración.**

La valoración es el análisis cuantitativo del contenido del principio activo (mg/supositorio). Este valor se obtiene aplicando una de las técnicas recomendadas con base en la estructura molecular del principio activo, eligiendo un método adecuado para su extracción (29).

El método para la valoración está dado en la monografía del preparado farmacéutico y debe cumplir con el intervalo de porcentaje según el marbete del supositorio fabricado.

#### 4.8.7. Desintegración de supositorios.

Esta prueba mide la capacidad del supositorio de reblandecerse o desagregarse en un medio líquido, a una temperatura determinada, en un tiempo específico (19) (29).

El aparato para realizar esta prueba se muestra en la Figura 5 y se describe en la FEUM en el MGA 0271, consta de un cilindro comprendido entre dos placas perforadas. Para una prueba se colocan 3 cilindros que contienen cada uno un supositorio en un baño de agua mantenida con termostato entre 36 y 37 °C cada 10 minutos, los cilindros se hacen girar 180° (28).

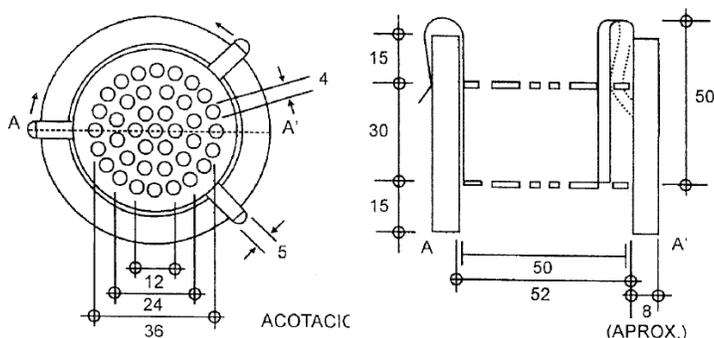


Figura 5 Aparato para la desintegración de supositorios (19)

Se considera que se alcanzó la desintegración cuando: se presenta disolución completa de la forma farmacéutica; sus componentes se han dispersado, reuniéndose en la superficie las sustancias grasas fundidas, en sedimentación los polvos insolubles y los solubles en disolución o, se han reblandecido lo cual puede involucrar un cambio apreciable en la forma, sin separarse necesariamente sus componentes y no tiene centro sólido (19).

Con este ensayo se comprueba la primera etapa indispensable para la liberación del principio activo en el recto. El tiempo de desintegración no debe sobrepasar 30 minutos para supositorios con excipientes grasos y 60 minutos para los que llevan excipientes hidrófilos (28).

#### **4.8.8 Temperatura de fusión.**

Es una prueba sencilla y rápida. El supositorio muestra se coloca dentro del espiral del aparato de fusión, previamente acoplado a un circulador de agua, junto con un termómetro situado al mismo nivel que la muestra y lo más cerca posible. La temperatura del agua se va aumentando lenta y progresivamente (aproximadamente 1°C por minuto), midiendo la temperatura a la cual asciende el primer glóbulo de base disperso en el agua circulante.

Es indispensable practicar esta prueba durante el desarrollo y/o perfeccionamiento de cada formula con excipientes grasos (tipo glicéridos semisintéticos) puesto que las sustancias activas pueden modificar el punto de fusión del excipiente seleccionado. La temperatura de fusión influirá sobre el tiempo de disgregación del supositorio. La temperatura de fusión no debe sobrepasar los 37 °C (28).

#### **4.8.9. Prueba de disolución.**

Esta prueba cuantitativa mide la cantidad de principio activo disuelto en un medio específico, a temperatura y tiempo determinados.

No hay métodos de ensayo de disolución lo suficientemente validados para supositorios. Esto puede atribuirse en parte a la inmiscibilidad de algunos de los vehículos de supositorio en agua. Existen diferentes firmas que fabrican y venden equipos propios, pero es común que se adapten los equipos de disolución existentes para realizar la prueba y con ello garantizar los mismos resultados en cada lote de producto (1).

Algunas de las técnicas más usadas para la prueba de disolución incluyen el método de paletas (Figura 7) y el método de canastillas (Figuras 6 y 8). Los equipos para estos diversos métodos se muestran en las siguientes figuras:

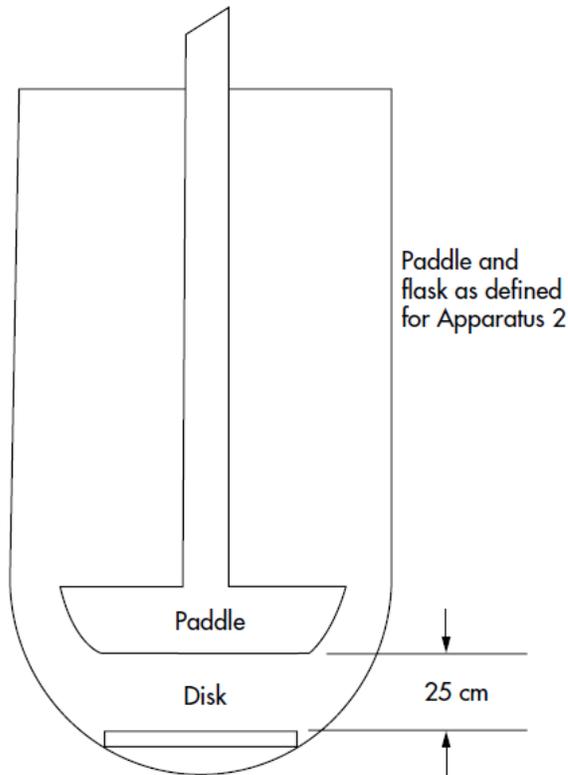


Figura 7 Aparato de disolución utilizando el método de paletas (1)



Figura 6 Canastilla de supositorios

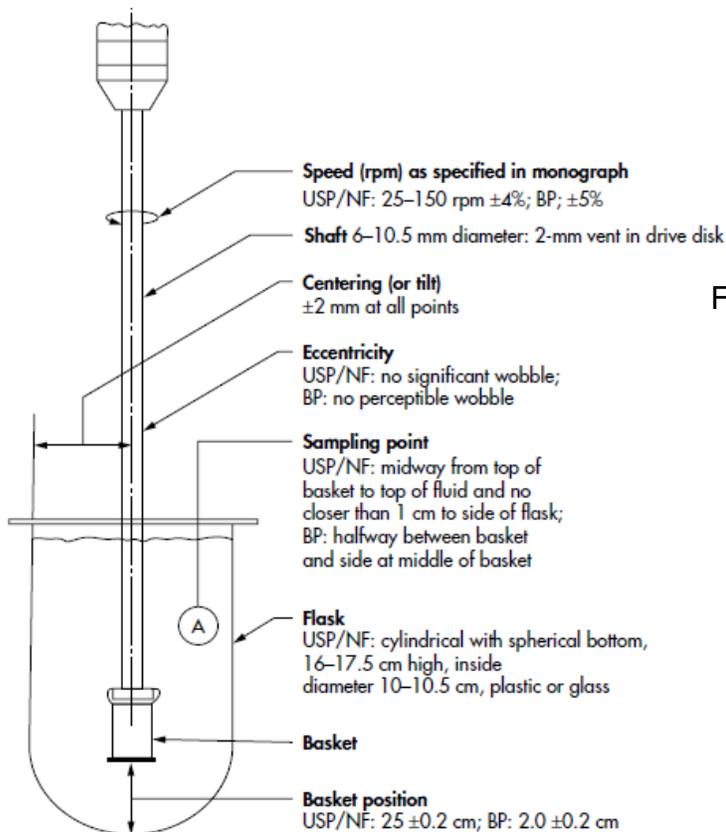


Figura 8 Aparato de disolución usando canastillas (1)

#### 4.8.10. Uniformidad de masa.

Esta prueba es sencilla y no destructiva que permite verificar la homogeneidad de reparto en los moldes (29).

Consiste en la pesada individual de 10 supositorios. Los pesos individuales tienen que hallarse entre los límites de  $\pm 5\%$  del peso promedio con a lo máximo dos supositorios que pueden situarse entre 5 y 10%, pero ninguno superior a 10% (29) (28).

#### 4.8.11. Prueba de dureza.

También llamada prueba de resistencia al aplastamiento. Se realiza con el fin de comprobar que el supositorio es lo suficientemente duro a temperatura ambiente para facilitar su manipulación cuando se emplea (29).

El supositorio se somete a una presión creciente mediante discos calibrados. Se introduce la muestra en el aparato de dureza Erweka Apparatebau (Figura 9) y se van añadiendo una a una las pesas, dejando transcurrir un minuto antes de cada turno hasta su aplastamiento (28).



Figura 9 Aparato para la prueba de dureza de supositorios (1)

## CAPÍTULO 5. DESARROLLO EXPERIMENTAL

### **5.1 EXCIPIENTES UTILIZADOS EN LA FORMULACIÓN DE SUPOSITORIOS.**

A continuación se describen las características y propiedades de las bases y tensoactivos utilizados en la formulación de los diferentes supositorios de Paracetamol e Ibuprofeno que se fabricaron.

#### **5.1.1 Suppocire A**

Mezcla de mono, di- y triglicéridos semisintéticos a partir de la interesterificación de aceite de palma hidrogenado (C10-18) (30). Es un sólido ceroso de color blanco, su punto de fusión esta entre 35 y 36.5 °C. Es soluble en cloroformo, cloruro de metileno y aceite mineral, poco soluble en etanol e insoluble en agua, y cuenta con un índice de hidroxilo promedio de 25 mg KOH/g (31).

Es un vehículo recomendado para uso en formulaciones farmacéuticas simples y versátiles administradas por vía rectal o vaginal que da como resultado un supositorio más suave que es auto-lubricante debido al contenido de triglicéridos de cadena media (30).

#### **5.1.2 Suppocire BS2.**

Es una mezcla de esteres de glicéridos semisintéticos C10-18, fabricado a partir de la interesterificación de aceite de palma hidrogenado, recomendado para uso en formulaciones farmacéuticas administradas por vía rectal o vaginal (32).

Es un sólido ceroso blanco en forma de pellets con punto de fusión de 36-37.5 °C. Es fácilmente soluble en cloroformo y cloruro de metileno, poco soluble en etanol e insoluble en agua. Su índice de hidroxilo promedio es de 20 mg KOH/g (33).

A diferencia del Suppocire A, esta base es un producto especial, ya que cuenta con un contenido de monoglicérido modificado que le confiere propiedades hidrófilas mejoradas y provee una liberación rápida del fármaco (30).

### **5.1.3 Tensoactivos**

#### **5.1.3.1 Span 60**

O monoestearato de sorbitan, ( $C_{24}H_{46}O_6$ ) es una mezcla de esterres parciales de sorbitol y sus anhídridos, fabricado de ácidos grasos como el láurico, palmítico, esteárico u oleico (26).

Tiene aspecto de crema líquida color pardo-amarillento, Su valor HLB es 4.7, tiene un punto de fusión entre 53-57 °C. A temperaturas por encima de su punto de fusión es soluble en tolueno, dioxano, tetracloruro de carbono, éter, metanol, etanol y anilina; Insoluble en acetona y agua fría pero dispersable en agua caliente (26) (34).

Es ampliamente utilizado en cosméticos, productos alimenticios, y formulaciones farmacéuticas como agente tensoactivo no iónico lipófilo, agente dispersante, agente solubilizante, agente de suspensión y agente humectante; pero principalmente en formulaciones farmacéuticas como agente emulsionante en la preparación de cremas, emulsiones, y ungüentos para aplicación tópica (26).

#### **5.1.3.2 Lauril Sulfato de Sodio**

Es un agente tensoactivo aniónico derivado naturalmente de coco y/o aceite de palma. Normalmente consiste en una mezcla de alquil sulfatos de sodio, principalmente el lauril (35). Se emplea en una amplia gama de formulaciones farmacéuticas y cosméticos no parenterales. Es un agente detergente y humectante eficaz en condiciones alcalinas y ácidas; agente emulsionante, penetrante de la piel (26).

Se encuentra en forma de cristales o escamas color blanco con olor ligero a sustancias grasas. Tiene un valor HLB cerca de 40. Su punto de fusión es de 205.5 °C. Es totalmente soluble en agua y prácticamente insoluble en cloroformo y éter (26) (36).

#### **5.1.3.3 Tween 40**

El polisorbato 40 es producido a partir de una mezcla de ésteres de palmitato parcial de sorbitol y sus anhídridos, condensados con óxido de etileno (37).

Su fórmula molecular es  $C_{62}H_{122}O_{26}$  con un peso de 1284 mg/g. es un líquido amarillo aceitoso con olor característico. Tiene un valor HLB de 15.6. Es soluble en agua y etanol e insoluble en aceite mineral y vegetal (26).

Es un tensoactivo no iónico hidrófilo que se utiliza ampliamente como agente emulsionante en la preparación de emulsiones estables farmacéuticas de aceite en agua. También pueden ser utilizado como agente solubilizante para una variedad de sustancias incluyendo los aceites esenciales y vitaminas solubles en aceite, y como agentes humectantes en la formulación de suspensiones orales y parenterales (26).

## 5.2 MATERIAL, INSTRUMENTOS, EQUIPOS Y MATERIA PRIMA

A continuación se enlistan los instrumentos, equipos y materia prima utilizados para la calibración y fabricación de los supositorios:

Tabla 3 Material, instrumentos y equipos para la fabricación de supositorios

<i>Material e instrumentos</i>	<i>Equipos</i>
Charola de metal	Parrilla de calentamiento
Vaso de precipitado de 50, 100 y 250mL.	Balanza analítica Mettler Toledo
Varilla de vidrio	Molde para supositorios pediátricos de 1g
Espátula dos puntas y miserable	
Termómetro de -10 a 110°C	

Tabla 4 Materia prima para la fabricación de supositorios

<i>Materia prima</i>	<i>No. Lote</i>	<i>Proveedor</i>
Suppocire A	0E2606	Gattefosé
Suppocire BS2	0E2606-2	Gattefosé
Paracetamol	0874/11	Helm de México
Ibuprofeno	Sin número	Facultad de Química
Tween 40	Sin número	Facultad de Química
Span 60	Sin número	Facultad de Química
Lauril Sulfato de sodio	160603	Facultad de Química

## 5.2 CALIBRACIÓN DEL MOLDE

La calibración de los moldes se realizó por el Método de Factor de desplazamiento, su procedimiento se describe a continuación:

Se pesaron las siguientes cantidades de las bases y fármacos:

Tabla 5 Pesado de materia prima para calibración de moldes

<i>Componente</i>	<i>Cantidad (gramos)</i>
<i>Suppocire A<sub>1</sub></i>	8.156
<i>Suppocire BS2<sub>1</sub></i>	8.388
<i>Suppocire A<sub>2</sub></i>	8.653
<i>Suppocire BS2<sub>2</sub></i>	8.528
<i>Ibuprofeno<sub>1</sub></i>	0.366
<i>Ibuprofeno<sub>2</sub></i>	0.370
<i>Paracetamol<sub>1</sub></i>	0.614
<i>Paracetamol<sub>2</sub></i>	0.617

Se fundió la base Suppocire A<sub>1</sub> entre 37 y 39 °C en Baño María y se dosificó en 6 cavidades del molde, se dejó enfriar, se retiró el excedente y se dejó solidificar. Se desmoldaron los supositorios, se pesaron y se calculó el peso promedio.

Se fundieron 3 de los supositorios fabricados y se adicionó Ibuprofeno<sub>1</sub>, se agitó lentamente hasta disolución y se vació la mezcla de Suppocire A con Ibuprofeno hasta aproximadamente la mitad de 6 cavidades del molde. Se fundió por separado Suppocire A y se llenaron las cavidades con la masa fundida, se dejó enfriar, se retiró el excedente y se dejó solidificar. Se desmoldaron los supositorios y se pesaron.

Se repitió el mismo procedimiento para los supositorios de Suppocire A con Paracetamol<sub>1</sub>, los supositorios de Suppocire BS2 con Ibuprofeno<sub>2</sub>, y los supositorios de BS2 con Paracetamol<sub>2</sub>. Fundiendo y adicionando respectivamente la base adecuada para cada mezcla.

### 5.3 SUPOSITORIOS DE IBUPROFENO

Se propusieron dos formulaciones de supositorios de Ibuprofeno con diferentes bases: Suppocire A y Suppocire BS2. Se fabricaron de cada formulación cuatro lotes de 24 unidades cada uno.

En las cantidades por lote se incluye un 10% de exceso en todos los componentes de la formulación para considerar pérdidas en el proceso.

#### 5.3.1 Supositorios con Suppocire A

Formulación:

Tabla 6 Formulación Ibuprofeno con Suppocire A

<i>Componente</i>	<i>% en formulación</i>	<i>mg por supositorio</i>	<i>g por lote</i>	<i>g por lote más excedente*</i>
<i>Ibuprofeno</i>	5.99	60	1.58	1.59
<i>Suppocire A</i>	94.01	942	24.88	24.97
<i>Total</i>	100	1002	26.46	26.56

#### 5.3.2 Supositorios con Suppocire BS2

Formulación:

Tabla 7 Formulación Ibuprofeno con Suppocire BS2

<i>Componente</i>	<i>% en formulación</i>	<i>mg por supositorio</i>	<i>g por lote</i>	<i>g por lote más excedente*</i>
<i>Ibuprofeno</i>	6	60	1.58	1.59
<i>Suppocire BS2</i>	94	940	24.83	24.92
<i>Total</i>	100	1000	26.41	26.51

Para ambas formulaciones se siguió el procedimiento que se describe a continuación:

Se pesaron las materias primas por separado y se fundió la base a Baño María entre 37 y 40°C con agitación manual suave y constante con ayuda de una varilla de vidrio para facilitar la fusión. Se adicionó el Ibuprofeno paulatinamente manteniendo la agitación hasta completa disolución. Se retiró del Baño María y dejó enfriar la mezcla hasta una temperatura entre 33 y 35°C y se vertió en cada cavidad del molde de supositorios.

Se dejó enfriar y al empezar a solidificar, se retiró la capa sobrante con ayuda de una espátula. Se colocaron los moldes en hielo para solidificar por completo los supositorios.

#### 5.4 SUPOSITORIOS DE PARACETAMOL

Se propusieron tres diferentes formulaciones de supositorios en suspensión de paracetamol, ya que el fármaco no es soluble en las bases; se ocupó Tween 40, Span 60 y Lauril Sulfato de Sodio, para mejorar la solubilidad u homogeneidad de las partículas en la mezcla. Se realizaron cuatro lotes de 24 supositorios cada uno de cada formulación.

En las cantidades por lote se incluye un 10% de exceso en todos los componentes de la formulación para considerar pérdidas en el proceso.

##### 5.4.1 Supositorios con Suppocire A y 0.35% de Span 60 (1) (38)

Formulación:

Tabla 8 Formulación Paracetamol con Span 60

<i>Componente</i>	<i>% en formulación</i>	<i>mg por supositorio</i>	<i>g por lote</i>	<i>g por lote más excedente*</i>
<i>Paracetamol</i>	10	100	2.64	2.65
<i>Span 60</i>	0.35	3.5	0.093	0.093
<i>Suppocire A</i>	89.65	905	23.89	23.98
<i>Total</i>	100	1008.5	26.62	26.72

Procedimiento:

Se fundió el Suppocire A en Baño María entre 37 y 40°C con agitación suave y constante con ayuda de una varilla de vidrio para facilitar su fusión, una vez fundida se transfirió a un vaso de precipitado que contenía el Span 60, se colocó en Baño María y se mantuvo la agitación suave y constante hasta que se incorporó por completo la mezcla. Se adicionó el Paracetamol paulatinamente manteniendo la agitación hasta obtener una suspensión homogénea.

Se retiró del Baño María para dejar enfriar la mezcla hasta temperatura de 35°C y se vertió en cada cavidad del molde; se dejó enfriar y al empezar a solidificar se retiró la capa sobrante con una espátula. Se dejó solidificar por completo a temperatura ambiente.

#### 5.4.2 Supositorios con Suppocire BS2 y 1% Lauril Sulfato de Sodio (39)

Formulación:

Tabla 9 Formulación Paracetamol con Lauril Sulfato de sodio

<i>Componente</i>	<i>% en formulación</i>	<i>mg por supositorio</i>	<i>g por lote</i>	<i>g por lote más excedente*</i>
<i>Paracetamol</i>	10	100	2.64	2.65
<i>Lauril Sulfato de Sodio</i>	1	10	0.264	0.265
<i>Suppocire BS2</i>	89	903	23.84	23.93
<i>Total</i>	100	1013	26.74	26.85

Procedimiento:

Se fundió El Suppocire BS2 en Baño María entre 39 y 42°C con agitación suave y constante con ayuda de una varilla de vidrio para facilitar la fusión. Una vez fundido se agregó el Lauril Sulfato de Sodio y se continuó con agitación suave y constante hasta que se incorporó por completo a la mezcla. Se adicionó el Paracetamol paulatinamente manteniendo la agitación hasta obtener una suspensión homogénea.

Se retiró del Baño María para dejar enfriar la mezcla hasta temperatura de 36°C, se vertió en cada cavidad del molde, se dejó enfriar y al empezar a solidificar se retiró la capa sobrante con una espátula. Se dejó solidificar por completo los supositorios a temperatura ambiente.

### 5.4.3 Supositorios con Suppocire A y 0.5% de Tween 40 (40)

Formulación:

Tabla 10 Formulación Paracetamol con Tween 40

<i>Componente</i>	<i>% en formulación</i>	<i>mg por supositorio</i>	<i>g por lote</i>	<i>g por lote más excedente*</i>
<i>Paracetamol</i>	10	100	2.64	2.65
<i>Tween 40</i>	0.5	5	0.133	0.134
<i>Suppocire A</i>	89.5	905	23.89	23.98
<i>Total</i>	100	1010	26.67	26.76

Procedimiento:

Se fundió el Suppocire A en Baño María entre 37 y 40°C con agitación suave y constante con ayuda de una varilla de vidrio para facilitar su fusión, una vez fundida se transfirió a un vaso de precipitado que contenía el Tween 40, se colocó en Baño María y se mantuvo la agitación suave y constante hasta que se incorporó por completo la mezcla. Se adicionó el Paracetamol paulatinamente manteniendo la agitación hasta obtener una suspensión homogénea.

Se retiró del Baño María para dejar enfriar la mezcla hasta temperatura de 35°C y se vertió en cada cavidad del molde; se dejó enfriar y al empezar a solidificar se retiró la capa sobrante con una espátula. Se dejó solidificar por completo a temperatura ambiente.

## 5.5 EVALUACIÓN FÍSICOQUÍMICA DE LOS SUPOSITORIOS

Se realizaron algunas de las pruebas contenidas en la FEUM y otras descritas en la literatura, según el material y equipo con el que cuenta el Laboratorio de TF.

Las pruebas de valoración y Uniformidad de dosis se describen en el Capítulo 8 Validación.

### 5.5.1 Material, instrumentos y equipos

Tabla 11 Material, instrumentos y equipos para pruebas fisicoquímicas

<i>Material e instrumentos</i>	<i>Equipos</i>
Reloj de vidrio	Aparato de dureza Erweka Apparatebau
Vernier	Balanza analítica Mettler Toledo
Lupa	Aparato para la prueba de temperatura de fusión
Brocha	Aparato para la prueba de licuefacción
Vaso de precipitado de 250, 600 y 1000mL	Bomba peristáltica 120S/DV Waltson Marlow
Termómetro de 0 a 50°C y de -10 a 110°C	Parrilla de calentamiento
Varilla de vidrio	
Soporte universal	
Pinza tres dedos	
Anillo metálico	
Cronómetro	
Ligas	
Barra magnética	
Pipeta beral	
Piseta	
Tubo de celofán de diálisis	
Flexómetro	
Base de madera de 15 cm de altura	

### 5.5.2. Descripción:

Se observó el color, textura, forma y tamaño de los lotes realizados.

### 5.5.3 Dimensiones.

Se tomaron 10 supositorios de cada lote fabricado y se midió el diámetro mayor, diámetro menor y altura como se muestra en la Figura 10, se calculó el promedio y desviación estándar para obtener el coeficiente de variación.

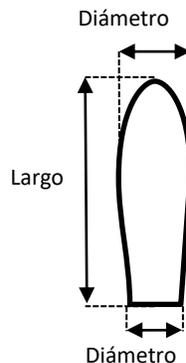


Figura 10 Esquema de las mediciones realizadas a los supositorios

### 5.5.4 Uniformidad de masa

Se pesaron 10 supositorios individualmente en la balanza analítica; se calculó el promedio, desviación estándar y  $\pm 5\%$  del peso promedio para verificar que los pesos individuales estén dentro de los límites.

### 5.5.5. Dureza

Esta prueba fue realizada en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la FES Cuautitlán donde nos facilitaron el equipo Erweka Suppository melting point tester SSP para efectuarla.

Se evaluaron 10 supositorios por lote y únicamente se realizó a los tres primeros lotes de cada formulación. Se calculó el promedio, la desviación estándar y el coeficiente de variación por lote.

### 5.5.6 Temperatura de fusión

Se diseñó y desarrolló el aparato para la Prueba de Temperatura de fusión, se tomó como referencia el aparato Erweka Suppository melting point tester SSP (Figura 10).



Figura 10 Suppository testing SSP (41)

El ERWEKA SSP mide el punto de fusión de las muestras, consiste en un tubo de vidrio graduado como cámara de ensayo. La muestra se coloca en una cesta de vidrio en forma de espiral en el interior de la cámara de prueba que a su vez está rodeado por una camisa de agua. El agua dentro de la camisa es calentada por un calentador de circulación (41).

El aparato implementado en el Laboratorio de TF se conforma por un tubo de vidrio, la parte inferior del tubo está cerrada y en el centro hay una base donde se apoya la canastilla de vidrio, en la que se coloca el supositorio que se somete a prueba, y cuenta con dos conexiones para la circulación de agua.

En la parte superior del tubo se coloca un tapón de hule que ayuda a sostener la canastilla de vidrio y un termómetro que es introducido para medir la temperatura a la que asciende el primer glóbulo de base disperso en el agua.

Para la circulación del agua, el aparato está conectado por mangueras de hule a una bomba peristáltica que permite aumentar progresivamente la temperatura del dispositivo.

Esta prueba se realizó por duplicado, y de los resultados se calculó el promedio, desviación estándar y coeficiente de variación.

En el Anexo 10.3 se describe paso a paso el método para montar el aparato y el procedimiento que se siguió para la determinación del punto de fusión de supositorios.

#### **5.5.7. Prueba de Licuefacción.**

Para esta prueba se tomó como modelo el aparato descrito en la FEUM (Figura 4), para el desarrollo, diseño y fabricación del aparato para esta prueba con algunas modificaciones: a) reducción del diámetro externo a 17 mm, originalmente de 22 mm; b) el tubo de celofán para

diálisis al humectarse e inflarse arrojó un diámetro de 2.35 cm, 0.5 cm menor al que solicita la FEUM y, c) el termómetro utilizado tiene una escala de 0 a 50 °C.

Se adaptó la bomba peristáltica para la circulación del agua, se conectó al cilindro de vidrio por dos mangueras de hule. Se realizaron pruebas de flujo para que la circulación de agua sea la adecuada y la presión hidrostática logre colapsar el tubo de celofán. Esto se logró manteniendo a la misma altura el recipiente que contiene el agua y el aparato.

El cilindro se montó en un soporte que permite su ascenso y descenso, de esta manera se controló la apertura del tubo de celofán: se colapse la mitad inferior, se colapse por completo o se abra.

Esta prueba se realizó por triplicado y de los resultados obtenidos se calculó su promedio, desviación estándar y coeficiente de variación.

En el Anexo 10.4 se describe paso a paso el método para montar el aparato y el procedimiento que se siguió para la determinación del tiempo de licuefacción.

### **5.5.8 Prueba ANOVA**

Un análisis de varianza (ANOVA) prueba la hipótesis de que las medias de dos o más poblaciones son iguales. Los ANOVA evalúan la importancia de uno o más factores al comparar las medias de la variable de respuesta en los diferentes niveles de los factores. La hipótesis nula establece que todas las medias de la población (medias de los niveles de los factores) son iguales mientras que la hipótesis alternativa establece que al menos una es diferente.

Para ejecutar un ANOVA, debe tener una variable de respuesta continua y al menos un factor categórico con dos o más niveles. Los análisis ANOVA requieren datos de poblaciones que sigan una distribución aproximadamente normal con varianzas iguales entre los niveles de factores (42).

Para este trabajo se empleó ANOVA de un solo factor con el programa Minitab, se aplicó a las pruebas de uniformidad de masa, dureza, temperatura de fusión y licuefacción.

## CAPÍTULO 6. RESULTADOS

### 6.1 CALIBRACIÓN DE MOLDES

Después de obtener los datos para la calibración del molde se realizaron los siguientes pasos para calcular el factor de desplazamiento y por último la cantidad de base necesaria para cada formulación.

Se pesaron los supositorios individualmente de cada una de las bases y se obtuvo su peso promedio:

Tabla 12 Pesos de calibración del molde

	<i>Suppocire A (g)</i>	<i>Suppocire BS2 (g)</i>
1	1.175	1.145
2	1.151	1.144
3	1.151	1.140
4	1.152	1.144
5	1.155	1.142
6	1.151	1.148
<i>Promedio</i>	1.156	1.144

Se pesaron los supositorios de Ibuprofeno individualmente con cada una de las bases y se obtuvo su peso promedio:

Tabla 13 Pesos de ibuprofeno con las bases

	<i>Suppocire A + IB (g)</i>	<i>Suppocire BS2 + IB (g)</i>
1	1.160	1.148
2	1.173	1.144
3	1.173	1.146
4	1.174	1.146
5	1.164	1.147
6	1.168	1.144
<i>Promedio</i>	1.169	1.146

Se pesaron los supositorios de Paracetamol individualmente con cada una de las bases y se obtuvo su peso promedio:

Tabla 14 Pesos de paracetamol con las bases

	<i>Suppocire A + APAP (g)</i>	<i>Suppocire BS2 + APAP (g)</i>
1	1.179	1.157
2	1.205	1.163
3	1.176	1.171
4	1.193	1.170
5	1.176	1.168
6	1.189	1.156
<i>Promedio</i>	1.186	1.164

Con los promedios de los pesos se calculó el factor de desplazamiento:

$$f = \frac{\overline{g \text{ supositorio base sola}} - (\overline{g \text{ supositorio con PA}} - g \text{ PA necesario})}{g \text{ PA necesario}}$$

Suppocire A con Ibuprofeno:

$$f = \frac{1.156 - (1.169 - 0.36)}{0.36} = 0.964$$

Suppocire BS2 con Ibuprofeno:

$$f = \frac{1.144 - (1.146 - 0.36)}{0.36} = 0.994$$

Suppocire A con APAP:

$$f = \frac{1.156 - (1.186 - 0.6)}{0.6} = 0.949$$

Suppocire BS2 con APAP:

$$f = \frac{1.144 - (1.164 - 0.6)}{0.6} = 0.966$$

Con el factor de desplazamiento se calculó la cantidad de base para cada supositorio, y este se multiplica por el número de supositorios del lote, 24 supositorios.

$$M = F - \sum (f s)$$

Cantidad de base Suppocire A para supositorios de Ibuprofeno

$$M = 1 - (0.964 \times 0.060) = 0.942g \times 24 = 22.612g \text{ Suppocire A}$$

Cantidad de base Suppocire BS2 para supositorios de Ibuprofeno

$$M = 1 - (0.994 \times 0.060) = 0.940g \times 24 = 22.568g \text{ Suppocire BS2}$$

Cantidad de base Suppocire A para supositorios de Paracetamol

$$M = 1 - (0.949 \times 0.100) = 0.905g \times 24 = 21.722g \text{ Suppocire A}$$

Cantidad de base Suppocire BS2 para supositorios de Paracetamol

$$M = 1 - (0.966 \times 0.100) = 0.903g \times 24 = 21.681g \text{ Suppocire BS2}$$

Con los datos obtenidos de la calibración del molde y la cantidad de base necesaria se realizaron 20 lotes totales.

## 6.2 SUPOSITORIOS DE IBUPROFENO

Las tablas con los resultados individuales de cada prueba se encuentran en el Anexo 10.1.

### 6.2.1 Descripción

Tabla 15 Descripción de los supositorios de Ibuprofeno

<i>Supositorios con Suppocire A</i>	<i>Supositorios con Suppocire BS2</i>
Supositorios de color blanco, textura homogénea sin fisuras en forma de bala	Supositorios de color blanco, textura homogénea sin fisuras en forma de bala .

### 6.2.2 Dimensiones

Tabla 16 Resultados de dimensiones de los supositorios de Ibuprofeno con Suppocire A

	<i>L1IBA</i>			<i>L2IBA</i>			<i>L3IBA</i>			<i>L16IBA</i>		
	<i>Largo (cm)</i>	<i>Diám. Mayor (cm)</i>	<i>Diám. Menor (cm)</i>	<i>Largo (cm)</i>	<i>Diám. Mayor (cm)</i>	<i>Diám. Menor (cm)</i>	<i>Largo (cm)</i>	<i>Diám. Mayor (cm)</i>	<i>Diám. Menor (cm)</i>	<i>Largo (cm)</i>	<i>Diám. Mayor (cm)</i>	<i>Diám. Menor (cm)</i>
$\bar{X}$	2.55	0.87	0.70	2.57	0.87	0.70	2.57	0.88	0.71	2.57	0.86	0.71
<i>DE</i>	0.03	0.01	0.01	0.01	0.00	0.01	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
<i>%CV</i>	0.98	1.09	1.92	0.40	0.56	1.32	0.67	1.61	1.38	0.34	0.73	1.15

Tabla 17 Resultados de dimensiones de los supositorios de Ibuprofeno con Suppocire BS2

	<i>L4IBBS2</i>			<i>L5IBBS2</i>			<i>L6IBBS2</i>			<i>L17IBBS2</i>		
	<i>Largo (cm)</i>	<i>Diám. Mayor (cm)</i>	<i>Diám. Menor (cm)</i>	<i>Largo (cm)</i>	<i>Diám. Mayor (cm)</i>	<i>Diám. Menor (cm)</i>	<i>Largo (cm)</i>	<i>Diám. Mayor (cm)</i>	<i>Diám. Menor (cm)</i>	<i>Largo (cm)</i>	<i>Diám. Mayor (cm)</i>	<i>Diám. Menor (cm)</i>
$\bar{X}$	2.56	0.87	0.71	2.57	0.88	0.71	2.57	0.86	0.71	2.57	0.87	0.71
<i>DE</i>	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
<i>%CV</i>	0.46	1.11	1.23	0.45	1.18	1.30	0.52	1.10	0.94	0.36	0.96	1.04

### 6.2.3 Uniformidad de masa

Tabla 18 Resultados de la uniformidad de masa de los supositorios de Ibuprofeno con Suppocire A

	<i>L1IBA`</i> (gramos)	<i>L2IBA</i> (gramos)	<i>L3IBA</i> (gramos)	<i>L16IBA</i> (gramos)
$\bar{x}$	1.155	1.156	1.160	1.157
<i>DE</i>	0.003	0.004	0.004	0.003
+5%	1.213	1.214	1.218	1.214
-5%	1.097	1.098	1.102	1.099

ANOVA: Valor  $p < \alpha$ ; se rechaza  $H_0$ , por lo menos una media es diferente

Por el método de Tukey, se obtuvo que la media del lote L1IBA y L3IBA son significativamente diferentes.

Tabla 19 Resultados de la uniformidad de masa de los supositorios de Ibuprofeno con Suppocire BS2

	<i>L4IBBS2</i> (gramos)	<i>L5IBBS2</i> (gramos)	<i>L6IBBS2</i> (gramos)	<i>L17IBBS2</i> (gramos)
$\bar{x}$	1.158	1.160	1.159	1.159
<i>DE</i>	0.003	0.003	0.003	0.005
+5%	1.216	1.218	1.217	1.217
-5%	1.100	1.102	1.101	1.101

ANOVA: se acepta hipótesis nula, por lo tanto no hay diferencia significativa.

## 6.2.4 Dureza

Tabla 20 Resultados de la prueba de dureza de los supositorios de Ibuprofeno con Suppocire A

	<i>L1IBA (gF)</i>	<i>L2IBA (gF)</i>	<i>L3IBA (gF)</i>
$\bar{X}$	1390	1300	1000
S	74	47	163
%CV	5	4	16

ANOVA: Valor  $p < \alpha$ ; se rechaza  $H_0$ , por lo menos una media es diferente.

Por el método de Tukey, se obtuvo que la media del lote L3IBA es significativamente diferente.

Tabla 21 Resultados de la prueba de dureza de los supositorios de Ibuprofeno con Suppocire BS2

	<i>L4IBBS2 (gF)</i>	<i>L5IBBS2 (gF)</i>	<i>L6IBBS2 (gF)</i>
$\bar{X}$	1300	1100	1300
S	71	57	70
%CV	5	5	5

ANOVA: Valor  $p > \alpha$ ; se acepta  $H_0$ , por lo tanto no hay diferencia significativa.

## 6.2.5 Temperatura de fusión

Tabla 22 Resultados de la prueba de temperatura de fusión de los supositorios de Ibuprofeno

	<i>Suppocire A (°C)</i>			<i>Suppocire BS2 (°C)</i>		
	<i>L1IBA</i>	<i>L2IBA</i>	<i>L3IBA</i>	<i>L4IBBS2</i>	<i>L5IBBS2</i>	<i>L6IBBS2</i>
$\bar{X}$	37.5	37.5	37.4	38.1	37.7	37.8
S	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.0
%CV	0.2	0.4	0.2	0.2	0.4	0.0

ANOVA: Para ambas formulaciones no se encontró diferencia significativa entre los lotes.

## 6.2.6 Prueba de Licuefacción.

Tabla 23 Resultados de la prueba de tiempo de licuefacción de los supositorios de Ibuprofeno

	<i>Suppocire A (min)</i>			<i>Suppocire BS2 (min)</i>		
	<i>L1IBA</i>	<i>L2IBA</i>	<i>L3IBA</i>	<i>L4IBBS2</i>	<i>L5IBBS2</i>	<i>L6 IBBS2</i>
$\bar{x}$	07:15	08:21	08:49	10:10	10:48	10:41

ANOVA: Para ambas formulaciones no se encontró diferencia significativa.

### 6.3 SUPOSITORIOS DE PARACETAMOL

Las tablas con los resultados individuales de cada prueba se encuentran en el Anexo 10.2.

#### 6.3.1 Descripción

Tabla 24 Apariencia de los supositorios de Paracetamol

<i>Supositorios con Span 60</i>	<i>Supositorios con LSD</i>	<i>Supositorios con Tween 40</i>
Supositorios de color blanco, textura homogénea sin fisuras en forma de bala	Supositorios de color blanco, textura homogénea sin fisuras en forma de bala.	Supositorios de color blanco, textura homogénea sin fisuras en forma de bala.

#### 6.3.2 Dimensiones

Tabla 25 Resultados de las dimensiones de los supositorios de Paracetamol con Span 60

	<i>L7 APAPS</i>			<i>L8 APAPS</i>			<i>L9 APAPS</i>			<i>L18 APAPS</i>		
	<i>Largo (cm)</i>	<i>Diám. Mayor (cm)</i>	<i>Diám. Menor (cm)</i>	<i>Largo (cm)</i>	<i>Diám. Mayor (cm)</i>	<i>Diám. Menor (cm)</i>	<i>Largo (cm)</i>	<i>Diám. Mayor (cm)</i>	<i>Diám. Menor (cm)</i>	<i>Largo (cm)</i>	<i>Diám. Mayor (cm)</i>	<i>Diám. Menor (cm)</i>
$\bar{X}$	2.57	0.87	0.71	2.56	0.87	0.71	2.56	0.87	0.70	2.56	0.87	0.70
S	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
%CV	0.39	1.15	1.41	0.39	1.15	1.41	0.39	1.15	1.43	0.391	1.149	1.429

Tabla 26 Resultados de las dimensiones de los supositorios de Paracetamol con LSD

	<i>L10 APAPL</i>			<i>L11 APAPL</i>			<i>L12 APAPL</i>			<i>19 APAPL</i>		
	<i>Largo (cm)</i>	<i>Diám. Mayor (cm)</i>	<i>Diám. Menor (cm)</i>	<i>Largo (cm)</i>	<i>Diám. Mayor (cm)</i>	<i>Diám. Menor (cm)</i>	<i>Largo (cm)</i>	<i>Diám. Mayor (cm)</i>	<i>Diám. Menor (cm)</i>	<i>Largo (cm)</i>	<i>Diám. Mayor (cm)</i>	<i>Diám. Menor (cm)</i>
$\bar{x}$	2.56	0.87	0.70	2.57	0.88	0.71	2.57	0.88	0.70	2.57	0.87	0.70
S	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
%CV	0.39	1.15	1.43	0.39	1.14	1.41	0.39	1.14	1.43	0.389	1.45	0.81

Tabla 27 Dimensiones de los supositorios de Paracetamol con Tween 40

	<i>L13APAPT</i>			<i>L14APAPT</i>			<i>L15APAPT</i>			<i>L20APAPT</i>		
	<i>Largo</i> <i>(cm)</i>	<i>Diám.</i> <i>Mayor</i> <i>(cm)</i>	<i>Diám.</i> <i>Menor</i> <i>(cm)</i>									
$\bar{x}$	2.57	0.88	0.70	2.57	0.87	0.70	2.56	0.87	0.70	2.57	0.87	0.70
S	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
%CV	0.39	1.14	1.43	0.39	1.15	1.43	0.39	1.16	1.43	0.39	1.15	1.43

### 6.3.3 Uniformidad de masa

Tabla 28 Resultados de la uniformidad de masa de los supositorios de Paracetamol con Span 60

	<i>L7APAPS</i> <i>(gramos)</i>	<i>L8APAPS</i> <i>(gramos)</i>	<i>L9APAPS</i> <i>(gramos)</i>	<i>L18APAPS</i> <i>(gramos)</i>
$\bar{x}$	1.189	1.185	1.186	1.186
S	0.003	0.005	0.006	0.005
+5%	1.248	1.244	1.245	1.246
-5%	1.129	1.126	1.126	1.127

Tabla 29 Resultados de la uniformidad de masa de los supositorios de Paracetamol con LSD

	<i>L10APAPL</i> <i>(gramos)</i>	<i>L11APAPL</i> <i>(gramos)</i>	<i>L12APAPL</i> <i>(gramos)</i>	<i>L19APAPL</i> <i>(gramos)</i>
$\bar{x}$	1.182	1.182	1.182	1.184
S	0.007	0.007	0.008	0.006
+5%	1.241	1.241	1.241	1.243
-5%	1.123	1.123	1.123	1.125

Tabla 30 Resultados de la uniformidad de masa de los supositorios de Paracetamol con Tween 40

	<i>L13APAPT</i> (gramos)	<i>L14APAPT</i> (gramos)	<i>L15APAPT</i> (gramos)	<i>L20APAPT</i> (gramos)
$\bar{x}$	1.187	1.185	1.189	1.188
S	0.005	0.005	0.008	0.005
+5%	1.246	1.244	1.248	1.247
-5%	1.128	1.126	1.129	1.128

ANOVA: En las tres formulaciones no se encontró diferencia significativa entre lotes.

### 6.3.4 Dureza

Tabla 31 Resultados de la prueba de dureza de los supositorios de Paracetamol con Span 60

	<i>L7APAPS</i> (gF)	<i>L8APAPS</i> (gF)	<i>L9APAPS</i> (gF)
$\bar{x}$	1720	1740	1790
S	131.66	84.33	31.62
%CV	7.65	4.85	1.77

Tabla 32 Resultados de la prueba de dureza de los supositorios de Paracetamol con LSD

	<i>L10APAPL</i> (gF)	<i>L11APAPL</i> (gF)	<i>L12APAPL</i> (gF)
$\bar{x}$	1810	1750	1760
S	56.77	84.98	51.64
%CV	3.14	4.86	2.93

Tabla 33 Resultados de la prueba de dureza de los supositorios de Paracetamol con Tween 40

	<i>L13APAPT</i> (gF)	<i>L14APAPT</i> (gF)	<i>L15APAPT</i> (gF)
$\bar{x}$	1980	2020	2090
S	113.53	113.53	99.44
%CV	5.73	5.62	4.76

ANOVA: En las tres formulaciones no se encontró diferencia significativa entre lotes.

### 6.3.5 Temperatura de fusión

Tabla 34 Resultados de la prueba de temperatura de fusión de los supositorios de Paracetamol

<i>Tensoactivo</i>	<i>Span 60 (°C)</i>		
	L7APAPS	L8APAPS	L9APAPS
$\bar{x}$	37.4	37.4	37.3
S	0.07	0.14	0.07
%CV	0.19	0.38	0.19
<i>Tensoactivo</i>	<i>LSD (°C)</i>		
	L10APAPL	L11APAPL	L12APAPL
$\bar{x}$	37.3	37.4	37.5
S	0.07	0.07	0
%CV	0.19	0.19	0
<i>Tensoactivo</i>	<i>Tween 40 (°C)</i>		
	L13APAPT	L14APAPT	L15APAPT
$\bar{x}$	37.1	37.1	37.1
S	0.14	0.14	0.14
%CV	0.38	0.38	0.38

ANOVA: Por lo menos una media es diferente en el lote con Lauril Sulfato de Sodio, para las otras dos formulaciones no hay diferencia significativa.

Por el método de Tukey, se obtuvo que la media del lote L10APAPL y el lote L12APAPL son significativamente diferentes.

### 6.3.6 Prueba de Licuefacción.

Tabla 35 Resultados de la prueba de tiempo de licuefacción de los supositorios de Paracetamol

<i>Tensoactivo</i>	<i>Span 60(min)</i>		
	L7APAPS	L8APAPS	L9APAPS
$\bar{x}$	12:20	11:17	09:35
S	0.026	0.009	0.014
<i>Tensoactivo</i>	<i>LSD (min)</i>		
	L10APAPL	L11APAPL	L12APAPL
$\bar{x}$	14:09	12:04	13:48
S	0.022	0.026	0.029
<i>Tensoactivo</i>	<i>Tween 40 (min)</i>		
	L13APAPT	L14APAPT	L15APAPT
$\bar{x}$	10:49	11:32	11:31
S	0.028	0.023	0.045

ANOVA: Por lo menos una media es diferente en el lote con Span 60.

Por el método de Tukey se determinó que la media del lote L9APAPS es diferente.

ANOVA: Por lo menos una media es diferente en el lote con Lauril sulfato de sodio.

Por el método de Tukey se determinó que la media del lote L11APAPL es diferente.

ANOVA: Para los lotes con Tween no hay diferencia significativa.

## CAPÍTULO 7 VALIDACIÓN

La validación de métodos analíticos es parte fundamental del desarrollo de una nueva formulación y de la técnica de análisis de control de calidad de una forma farmacéutica; nos permite garantizar que el método analítico es adecuado para el objetivo previsto (44).

Un método analítico se define como la descripción de la secuencia de actividades, materiales y parámetros que se deben cumplir, para llevar a cabo el análisis de un componente específico (analito) de la muestra. Por lo tanto, la validación de métodos analíticos es el proceso por el cual se demuestra, por estudios de laboratorio, que la capacidad del método satisface los requisitos para la aplicación analítica deseada; es decir cumple con su propósito (44).

Después de la fabricación de los supositorios se decidió realizar la cuantificación del principio activo en la forma farmacéutica; así que se llevó a cabo la validación de dos métodos analíticos para poder hacer la cuantificación del Paracetamol e Ibuprofeno en los supositorios fabricados y realizar una mejor evaluación de los mismos.

La Guía de validación de métodos analíticos del Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos fue la pauta para realizar la validación de la cuantificación de los supositorios, se realizaron las determinaciones, metodología y criterios de aceptación descritos en ella.

Existe un método en la FEUM 7<sup>a</sup> ed. para el ensayo de los supositorios de Paracetamol, sin embargo, se hicieron modificaciones en el procedimiento según los materiales, instrumentos y equipos que se encuentran en el laboratorio (45). Por otro lado, para los supositorios de Ibuprofeno no existe un método de cuantificación reportado, por lo que se desarrolló y aplicó uno que pudiera ser realizado con los materiales, instrumentos y equipos del laboratorio (46).

## 7.1 MATERIAL, INSTRUMENTOS, EQUIPOS Y MATERIA PRIMA

Tabla 36 Material, instrumentos y equipos para la validación

<i>Material e instrumentos</i>	<i>Equipos</i>
Espátula	Espectrofotómetro Genesys 10S UV-Vis
Celda de cuarzo de 1cm de longitud	Balanza analítica Mettler Toledo
Matraz volumétrico de 50 y 100mL	Parrilla de calentamiento
Probeta de 10 y 50mL	
Piseta	
Pipeta volumétrica de 4 y 5mL	
Bureta graduada de 10mL	
Vaso de precipitado de 50, 100, 250 y 600mL	
Charola de metal	
Barra magnética	
Termómetro -10 a 110°C	
Papel filtro Whatman 40	
Anillo de metal	
Embudo	
Soporte universal	
Cronómetro	

Tabla 37 Materia prima para la validación

<i>Materia prima</i>	<i>No. Lote</i>	<i>Proveedor</i>
<i>Suppocire A</i>	0E2606	Gattefosé
<i>Suppocire BS2</i>	0E2606-2	Gattefosé
<i>Paracetamol</i>	0874/11	Helm de México
<i>Ibuprofeno</i>	Sin Número	Facultad de Química
<i>Solución NaOH ≈0.1N</i>		

## 7.2 IBUPROFENO

### 7.2.1 Desarrollo y validación del método de cuantificación.

#### 7.2.1.1 Precisión y Linealidad del Sistema

Solución stock: Se pesó 60.4 mg de Ibuprofeno y se colocó en un matraz volumétrico de 100 mL, se llevó a volumen con solución de hidróxido de sodio 0.1 N, de esta solución se tomó una alícuota de 20 mL y se transfirió a un matraz volumétrico de 100 mL llevando a volumen con agua destilada.

Precisión del sistema: Se preparó por sextuplicado soluciones de ibuprofeno que representan el 100% de la muestra, preparadas por dilución a partir de la solución stock, transfiriendo una alícuota de 5 mL a un matraz de 50 mL y llevando a volumen con agua destilada. Se leyeron las muestras a 221 nm y como blanco se utilizó 5 mL de solución de NaOH 0.1 N con 45 mL de agua destilada.

Linealidad del sistema: Se preparó por triplicado 5 niveles de concentración a partir de la solución stock tomando alícuotas de 3, 4, 5, 6 y 7 mL y transfiriendo a matraces volumétricos de 50 mL, se llevó a volumen con agua destilada. Se leyeron las muestras a 221 nm y como blanco se utilizó 5 mL de solución de NaOH 0.1 N con 45 mL de agua destilada.

#### 7.2.1.2. Especificidad.

Se preparó un placebo, un placebo cargado y un estándar de referencia de ibuprofeno. Se trató cada muestra como en el método analítico para llegar a una concentración final de 12 µg/mL y se realizó un barrido espectrofotómetro en un intervalo de 200 a 400nm a cada muestra y a la referencia

### 7.2.1.3 Linealidad y, Exactitud y Repetibilidad del Método

Se prepararon tres niveles por triplicado de placebos adicionados con aproximados 48, 60 y 72 mg de Ibuprofeno (el nivel central, de 60 mg, se fabricó por sextuplicado) y dos referencias con pesadas independientes de 60.2 y 60.1 mg.

Se colocó cada muestra en un matraz volumétrico de 100 mL, se adicionaron 20 mL de solución de NaOH 0.1 N y se colocó en Baño María a 37-40°C con agitación constante con barra magnética (2 rpm) por 15 minutos, terminado este tiempo se llevó a volumen con solución de NaOH 0.1 N. Se filtró la solución, se tomó una alícuota de 10 mL y se transfirió a un matraz aforado de 50 mL, se llevó a volumen con agua destilada. Posteriormente se tomó una alícuota de 5 mL y se colocó en matraz aforado de 50 mL, se llevó a volumen con agua destilada y se agitó.

Se leyeron las muestras a 221 nm, se utilizaron celdas de 1 cm y una mezcla de 5 mL de solución de NaOH 0.1 N con 45 mL de agua como blanco.

## 7.2.2 Resultados

### 7.2.2.1 Precisión del sistema

Se calculó la concentración de la solución que representa el 100 % de la muestra procesada para su medición, preparada por dilución:

$$\frac{60.4 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{20 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} \times \frac{5 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times \frac{1000 \mu\text{g}}{1 \text{ mg}} = 12.08 \frac{\mu\text{g}}{\text{mL}}$$

Se calculó la desviación estándar (S) y el coeficiente de variación (CV) con las siguientes ecuaciones:

$$\text{Ec. 1.} \quad S = \sqrt{\frac{n(\sum y^2) - (\sum y)^2}{n(n-1)}}$$

$$\text{Ec. 2.} \quad CV = \frac{S}{y} \times 100$$

Tabla 38 Respuestas analíticas obtenidas en la Precisión del Sistema del Ibuprofeno

Muestra	$\mu\text{g/mL}$	Absorbancia
<i>Ibuprofeno</i>		
1	12.08	0.497
2	12.08	0.502
3	12.08	0.498
4	12.08	0.500
5	12.08	0.498
6	12.08	0.497
	Promedio	0.499
	S	0.002
	CV	0.394

Criteria de aceptación	Resultado	Criteria
$CV \leq 1.5\%$	0.394%	Cumple

### 7.2.2.2 Linealidad del Sistema

Se calculó la concentración de los cinco niveles de la solución de referencia por dilución:

$$\frac{60.4\text{mg}}{100\text{mL}} \times \frac{20\text{mL}}{100\text{mL}} \times \frac{3\text{mL}}{50\text{mL}} \times \frac{1000\mu\text{g}}{1\text{mg}} = 7.248 \frac{\mu\text{g}}{\text{mL}}$$

$$\frac{60.4\text{mg}}{100\text{mL}} \times \frac{20\text{mL}}{100\text{mL}} \times \frac{4\text{mL}}{50\text{mL}} \times \frac{1000\mu\text{g}}{1\text{mg}} = 9.664 \frac{\mu\text{g}}{\text{mL}}$$

$$\frac{60.4\text{mg}}{100\text{mL}} \times \frac{20\text{mL}}{100\text{mL}} \times \frac{5\text{mL}}{50\text{mL}} \times \frac{1000\mu\text{g}}{1\text{mg}} = 12.08 \frac{\mu\text{g}}{\text{mL}}$$

$$\frac{60.4\text{mg}}{100\text{mL}} \times \frac{20\text{mL}}{100\text{mL}} \times \frac{6\text{mL}}{50\text{mL}} \times \frac{1000\mu\text{g}}{1\text{mg}} = 14.496 \frac{\mu\text{g}}{\text{mL}}$$

$$\frac{60.4mg}{100mL} \times \frac{20mL}{100mL} \times \frac{7mL}{50mL} \times \frac{1000\mu g}{1mg} = 16.912 \frac{\mu g}{mL}$$

Se obtuvo el Factor de respuesta (Fr), la pendiente (m), ordenada al origen (b), el coeficiente de determinación ( $r^2$ ) y el intervalo de confianza para la pendiente ( $IC(\beta_1)$ ) con las siguientes ecuaciones:

$$\text{Ec. 3.} \quad Fr = \frac{\text{Absorbancia}}{\text{Concentración}}$$

$$\text{Ec. 4.} \quad m = \frac{n \sum xy - \sum x \sum y}{n \sum x^2 - (\sum x)^2}$$

$n = \text{número de mediciones}$

$$\text{Ec. 5.} \quad b = \frac{\sum y - m \sum x}{n}$$

$$\text{Ec. 6.} \quad r^2 = \frac{(n(\sum xy) - (\sum x)(\sum y))^2}{(n(\sum x^2) - (\sum x)^2)(n(\sum y^2) - (\sum y)^2)}$$

$$\text{Ec. 7.} \quad IC(\beta_1) = m \pm t_{0.975, n-2} S_m$$

Tabla 39 Concentración y Respuestas para el cálculo de la Linealidad del Sistema Ibuprofeno

Concentración	Absorbancias			Factor de respuesta		
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3
ug/MI						
7.25	0.279	0.278	0.281	0.038	0.038	0.039
9.664	0.395	0.395	0.39	0.041	0.041	0.040
12.08	0.497	0.498	0.498	0.041	0.041	0.041
14.50	0.594	0.599	0.597	0.041	0.041	0.041
16.91	0.703	0.7	0.7	0.042	0.041	0.041
Pendiente	0.0433					
Ordenada al origen	0.0297					

<i>Criterio de aceptación</i>	<i>Resultado</i>	<i>Criterio</i>
$r^2 \geq 0.98$	0.9993	Cumple
<i>Intervalo de confianza para la pendiente: no debe incluir el cero</i>	0.0435, 0.0431	Cumple

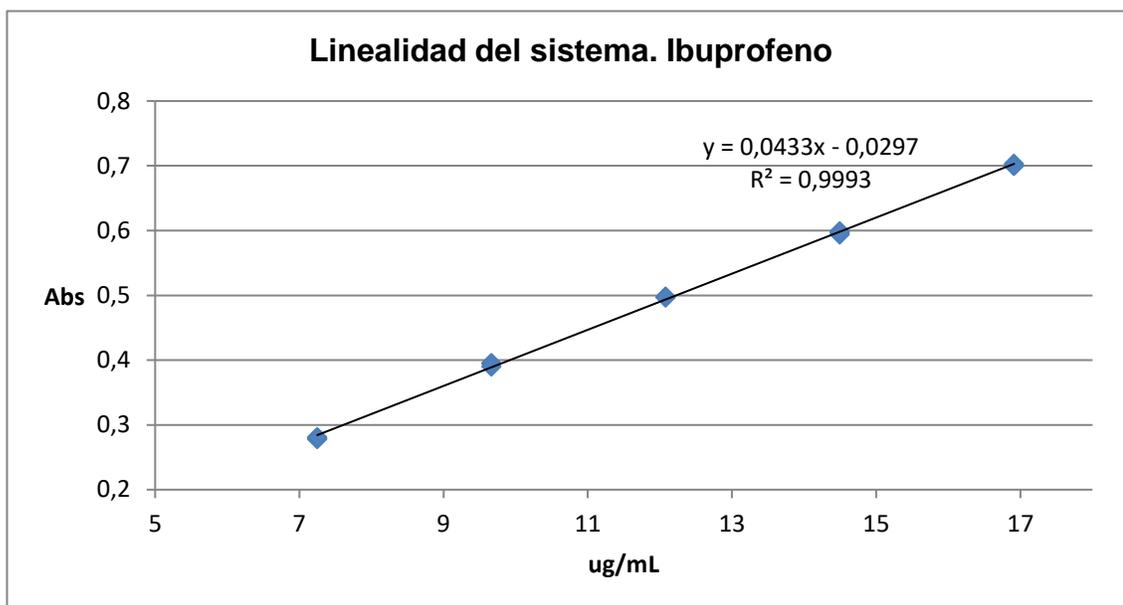


Gráfico 1 Relación entre la concentración vs respuesta analítica del Ibuprofeno

### 7.2.2.3 Especificidad

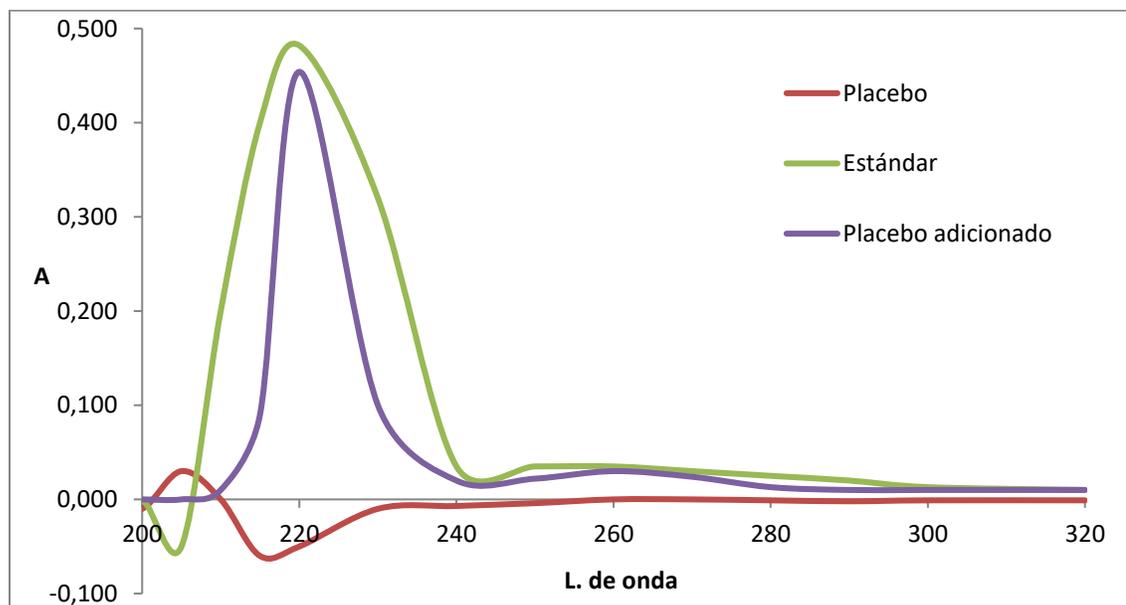


Gráfico 2 Especificidad del ibuprofeno

Tabla 40 Resultados de especificidad del ibuprofeno

<i>Criterio de aceptación</i>	<i>Resultado</i>	<i>Criterio</i>
<i>Respuesta del método únicamente es por el analito</i>	Los excipientes no interfieren en la respuesta del analito.	Cumple

#### 7.2.2.4 Exactitud y Repetibilidad del Método.

	Mg adicionados	Abs promedio
Referencia	60.2	0.457

Se utilizaron las siguientes ecuaciones para obtener la cantidad recuperada y el porcentaje de recobro:

$$\text{Ec. 8.} \quad mg \text{ recuperados} = \frac{Abs_{muestra} \times mg_{Ref1}}{Abs_{Ref1}}$$

$$\text{Ec. 9.} \quad \% \text{ Recobro} = \frac{mg \text{ recuperados}}{mg \text{ adicionados}} \times 100$$

También se calculó el CV con la Ec. 2 y el intervalo de confianza para la media poblacional (IC( $\mu$ )) con la siguiente ecuación:

$$\text{Ec. 10.} \quad IC(\mu) = \bar{y} \pm t_{0.975, n-1} \frac{s}{\sqrt{n}}$$

Tabla 41 Porcentajes de recobro para la Exactitud y Repetibilidad del método del Ibuprofeno

<i>Placebo analítico adicionado</i>	<i>Cantidad adicionada (mg)</i>	<i>Absorbancia</i>	<i>Cantidad recuperada (mg)</i>	<i>Porcentaje de recobro (%)</i>
1	60.1	0.451	59.4	98.85
2	61	0.458	60.3	98.90
3	61.1	0.463	61.0	99.82
4	60.6	0.461	60.7	100.21
5	60.1	0.454	59.8	99.51
6	59.7	0.461	60.7	101.72
			Promedio	99.84
			S	1.06

<i>Criterio de aceptación</i>	<i>Resultado</i>	<i>Criterio</i>
<i>Porcentaje de recobro 97-103%</i>	99.84%	Cumple
<i>CV ≤ 3%</i>	1.06%	Cumple
<i>El IC(μ) debe incluir el 100%</i>	Entre 98.72 y 100.95	Cumple

#### 7.2.2.5 Linealidad del Método.

Se utilizaron las ecuaciones Ec. 4, 5 y 6 para obtener la pendiente, ordenada al origen y coeficiente de determinación respectivamente. Así como la cantidad recuperada y el porcentaje de recobro con la ecuación Ec. 8 y Ec. 9 respectivamente.

Tabla 42 Porcentajes de recobro para el cálculo de la Linealidad del método del Ibuprofeno

<i>Placebo analítico adicionado</i>	<i>Cantidad adicionada (mg)</i>	<i>Absorbancia</i>	<i>Cantidad recuperada (mg)</i>	<i>Porcentaje de recobro (%)</i>
1	48.4	0.361	47.6	98.25
2	48.4	0.366	48.2	99.61
3	48.6	0.363	47.8	98.39
4	61.1	0.463	61.0	99.82
5	60.6	0.461	60.7	100.21
6	60.1	0.454	59.8	99.51
7	71.8	0.56	73.8	102.74
8	71.6	0.554	73.0	101.92
9	72.8	0.565	74.4	102.23
Promedio				100.30
S				1.64
CV				1.64

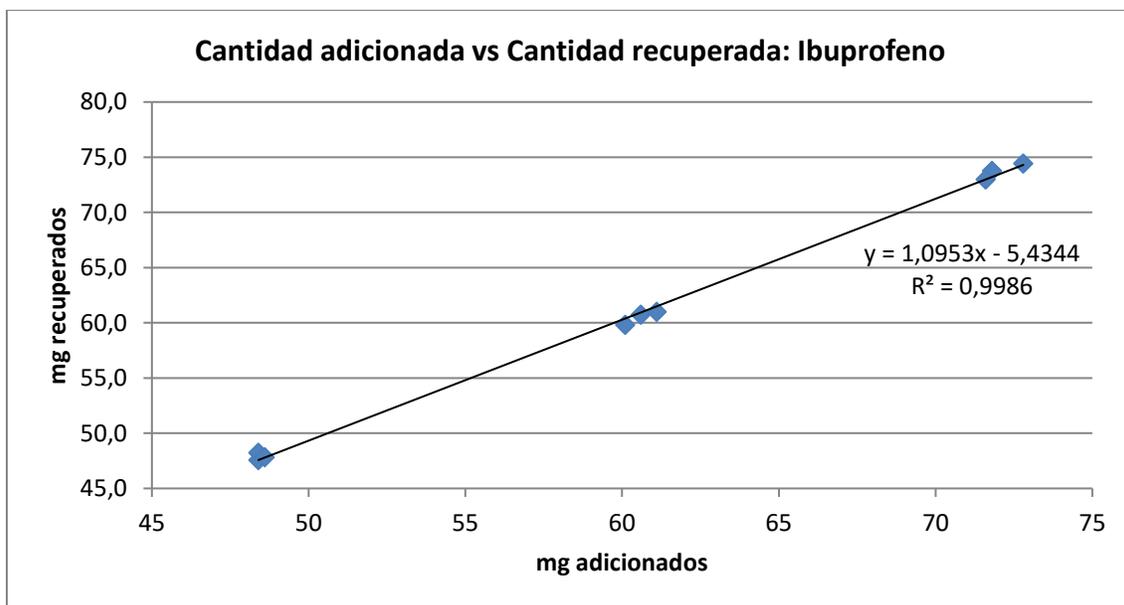


Gráfico 3 Cantidad adicionada vs cantidad recuperada del método del Ibuprofeno

<i>Criterio de aceptación</i>	<i>Resultado</i>	<i>Criterio</i>
<i>Pendiente</i>	1.0953	No aplica
<i>Ordenada al origen</i>	5.4344	No aplica
<i><math>r^2 \geq 0.98</math></i>	0.9986	cumple
<i>Porcentaje de recobro</i> <i>97-103%</i>	100.30%	cumple
<i><math>CV \leq 3\%</math></i>	1.64%	cumple

Tabla 43 Criterios de aceptación Linealidad del método

### 7.2.3. Valoración.

La prueba se realizó por triplicado, se utilizaron supositorios del lote L17IBBS2.

Se pesaron 10 supositorios para obtener su peso promedio y se fraccionaron en pequeñas porciones para pesar una cantidad de la muestra equivalente a 60 mg de Ibuprofeno. Se transfirió a un matraz volumétrico de 100 mL y adicionaron 20 mL de NaOH 0.1 N, se colocó en Baño María a 37-40°C con agitación constante con barra magnética (2 rpm) por 15 min.

Pasado el tiempo se retiró del calentamiento, se llevó a volumen con la solución de NaOH 0.1 N, se filtró y tomó una alícuota de 10 mL de esta solución y se transfirió a un matraz volumétrico de 50 mL, se llevó a volumen con agua destilada y se agitó. Se tomó una alícuota de 5 mL y transfirió a un matraz volumétrico de 50 mL, se llevó a volumen con agua destilada y se agitó.

Se realizaron dos estándares con pesadas independientes de 60 mg, se siguió el mismo tratamiento que las muestras. Todas las muestras se leyeron a 221 nm de longitud. El blanco fue una mezcla de 5 mL de NaOH 0.1 N con 45 mL de agua destilada.

Se obtuvo la cantidad de Ibuprofeno recuperado con la Ec. 8. Los mg de Ibuprofeno por supositorio se calcularon con la siguiente ecuación:

$$\text{Ec. 11.} \quad \frac{\text{mg Ibuprofeno}}{\text{supositorio}} = \frac{\text{mg Ib} \times \text{PP}}{\text{g muestra}}$$

*PP = Peso promedio: 1.159 gramos*

Y el porcentaje de recobro con la Ec 12.

$$\text{Ec. 12.} \quad \% \text{ Recobro} = \frac{\text{mg Ib/supo}}{60} \times 100$$

Tabla 44 Resultados de la valoración de los supositorios de Ibuprofeno con Suppicire BS2

<i>Muestra</i>	<i>g</i>	<i>Abs</i>	<i>mg IB</i>	<i>mg IB /supo</i>	<i>% de</i>
	<i>muestra</i>	<i>λ=221nm</i>			<i>recobro</i>
<i>Referencia</i>	----	0.475	60.1	---	---
1	1.2451	0.503	63.7	59.38	98.8
2	1.1462	0.458	58.0	58.66	97.8
3	1.1766	0.473	59.9	59.01	98.4

<i>Criterio de aceptación</i>	<i>Resultado</i>	<i>Criterio</i>
<i>Contiene no menos del 90.0% y no más del 110.0% indicado en el marbete</i>	98.3%	Cumple

#### 7.2.4 Uniformidad de contenido

Se analizaron 9 supositorios individualmente y dos estándares con pesadas independientes de 60 mg de Ibuprofeno. Se realizó el mismo procedimiento que en la valoración.

Por el tamaño de los lotes fabricados, se realizó la prueba únicamente con 9 supositorios del lote L5IBBS2.

Con los resultados experimentales se realizaron los cálculos para obtener los miligramos de Ibuprofeno en cada supositorio (utilizando la Ec. 12) y si la cantidad de principio activo se encuentra dentro del intervalo indicado (Ec.8).

Tabla 45 Resultados de la uniformidad de contenido de los supositorios de Ibuprofeno

<i>Muestra</i>	<i>Abs</i>	<i>mg IB</i>	<i>%</i>
$\lambda=221nm$			
<i>Estándar</i>	0.489	60.6	---
1	0.485	60.10	100.17
2	0.489	60.49	100.82
3	0.487	60.25	100.42
4	0.488	60.32	100.54
5	0.484	59.90	99.84
6	0.493	61.01	101.69
7	0.483	59.76	99.60
8	0.485	59.95	99.91
9	0.486	60.12	100.21
		Promedio	100.36
		S	0.62
		%CV	0.62

<i>Criterio de aceptación</i>	<i>Resultado</i>	<i>Criterio</i>
<i>Se encuentra dentro del intervalo de 85.0% a 115.0%</i>	100.36	Cumple
$S \leq 6.0\%$	0.62%	Cumple

## 7.3 PARACETAMOL

### 7.3.1 Desarrollo y validación del método de cuantificación

#### 7.3.1.1. Precisión y Linealidad del Sistema.

Solución stock: Se pesó 100.2 mg de Paracetamol y se colocó en un matraz volumétrico de 50 mL, se adicionaron 30 mL de solución de NaOH 0.1 N y se llevó a volumen con agua destilada, de esta solución se tomó una alícuota de 5 mL y se transfirió a un matraz volumétrico de 100 mL llevando a volumen con agua destilada.

Precisión del sistema: Se preparó por sextuplicado soluciones de paracetamol que representan el 100% de la muestra, preparadas por dilución a partir de la solución stock, tomando una alícuota de 4 mL, transfiriendo a matraz de 50 mL y llevando a volumen con agua destilada. Se leyeron las muestras a 257 nm y como blanco se utilizó una mezcla de 5 mL de solución de NaOH 0.1 N con 45 mL de agua destilada.

Linealidad del sistema: Se preparó por triplicado 5 niveles de concentración a partir de la solución stock tomando alícuotas de 2, 3, 4, 5 y 6 mL y transfiriendo a matraces volumétricos de 50 mL, llevando a volumen con agua destilada. Se leyeron las muestras a 257 nm y como blanco se utilizó una mezcla de 5 mL de solución de NaOH 0.1 N con 45 mL de agua destilada.

#### 7.3.1.2 Especificidad

Se preparó un placebo, un placebo cargado y un estándar de referencia de paracetamol. Se trató cada muestra como en el método analítico para llegar a una concentración final de 8 µg/mL y se realizó un barrido espectrofotómetro en un intervalo de 200 a 400nm a cada muestra y a la referencia.

### 7.3.1.3 Exactitud y Repetibilidad del Método.

Se preparó por sextuplicado placebo adicionado con 100 mg de Paracetamol y dos estándares con pesadas independientes de aproximadamente 100 mg; se llevó a cabo el siguiente procedimiento para llegar a una concentración final de 8 µg/mL.

Se introdujo cada placebo en un matraz volumétrico de 50 mL; se adicionaron 30 mL de NaOH 0.1 N y se colocó en Baño María a 37-40°C con agitación constante con barra magnética (2 rpm) por 15 minutos. Pasado el tiempo se llevó a volumen con agua destilada y se filtró. Se transfirió una alícuota de 5 mL de la solución filtrada a un matraz volumétrico de 100 mL, se llevó a volumen con agua destilada y se agitó, se tomó una alícuota de 4 mL y se transfirió a un matraz volumétrico de 50 mL, se adicionó 5 mL de NaOH 0.1N, se llevó a volumen con agua destilada y se agitó.

Se leyó la absorbancia de cada muestra y estándares a 257 nm. El blanco fue una mezcla de 5 mL de NaOH 0.1N con 45 mL de agua destilada.

### 7.3.1.4 Linealidad del Método

Se prepararon tres niveles por triplicado de placebos adicionados con 80, 100 y 120 mg de Paracetamol y dos referencias, con pesadas independientes de 100 mg, se colocaron en un matraz volumétrico de 50 mL.

Se agregaron 30 mL de solución de NaOH 0.1 N, se colocó en Baño María a 37-40°C con agitación constante con barra magnética (2 rpm) por 15 minutos; se llevó a volumen con agua destilada y se filtró. Se pasó una alícuota de 5 mL de la solución filtrada a un matraz aforado de 100 mL, se llevó a volumen con agua destilada y se agitó. Se tomó una alícuota de 4 mL y se colocó en un matraz aforado de 50 mL, se adicionó 5 mL de solución de NaOH 0.1 N, se llevó al aforo con agua destilada y se agitó.

Se leyó la absorbancia de cada uno de los placebos adicionados y de las referencias a 257 nm, se utilizaron celdas de 1 cm y una mezcla de 5 mL de solución de NaOH 0.1 N con 45 mL de agua como blanco.

### 7.3.2 Resultados

#### 7.3.2.1 Precisión del Sistema

Se calculó la concentración de la solución que representa el 100% de la muestra procesada para su medición, preparada por dilución:

$$\frac{100.2 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} \times \frac{5 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} \times \frac{4 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times \frac{1000 \mu\text{g}}{1 \text{ mg}} = 8.016 \frac{\mu\text{g}}{\text{mL}}$$

Se calculó la desviación estándar (S) y el coeficiente de variación (CV) con la Ec. 1. y la Ec. 2. Respectivamente

Tabla 46 Respuestas analíticas obtenidas en la Precisión del Sistema del Paracetamol

<i>Muestra</i>	<i>µg/mL</i>	<i>Absorbancia</i>
<i>Paracetamol</i>		
1	8.016	0.542
2	8.016	0.541
3	8.016	0.549
4	8.016	0.54
5	8.016	0.544
6	8.016	0.544
	Promedio	0.543
	S	0.003
	CV	0.590

<i>Criterio de aceptación</i>	<i>Resultado</i>	<i>Criterio</i>
CV ≤ 1.5%	0.590	Cumple

### 7.3.2.2 Linealidad del Sistema

Se calculó la concentración de los cinco niveles de la solución de referencia por dilución:

$$\frac{100.2 \text{ mg}}{50\text{mL}} \times \frac{5\text{mL}}{100\text{mL}} \times \frac{2\text{mL}}{50\text{mL}} \times \frac{1000\mu\text{g}}{1\text{mg}} = 4.008 \frac{\mu\text{g}}{\text{mL}}$$

$$\frac{100.2 \text{ mg}}{50\text{mL}} \times \frac{5\text{mL}}{100\text{mL}} \times \frac{3\text{mL}}{50\text{mL}} \times \frac{1000\mu\text{g}}{1\text{mg}} = 6.012 \frac{\mu\text{g}}{\text{mL}}$$

$$\frac{100.2 \text{ mg}}{50\text{mL}} \times \frac{5\text{mL}}{100\text{mL}} \times \frac{4\text{mL}}{50\text{mL}} \times \frac{1000\mu\text{g}}{1\text{mg}} = 8.016 \frac{\mu\text{g}}{\text{mL}}$$

$$\frac{100.2 \text{ mg}}{50\text{mL}} \times \frac{5\text{mL}}{100\text{mL}} \times \frac{5\text{mL}}{50\text{mL}} \times \frac{1000\mu\text{g}}{1\text{mg}} = 10.02 \frac{\mu\text{g}}{\text{mL}}$$

$$\frac{100.2 \text{ mg}}{50\text{mL}} \times \frac{5\text{mL}}{100\text{mL}} \times \frac{6\text{mL}}{50\text{mL}} \times \frac{1000\mu\text{g}}{1\text{mg}} = 12.024 \frac{\mu\text{g}}{\text{mL}}$$

Se obtuvo el Factor de respuesta (Fr) con la Ec. 3; la pendiente (m) con la Ec. 4; ordenada al origen (b) con la Ec. 5; el coeficiente de determinación ( $r^2$ ) con la Ec. 6; y el intervalo de confianza para la pendiente ( $IC(\beta_1)$ ) con la Ec. 7.

Tabla 47 Concentración y Respuestas para el cálculo de la Linealidad del Sistema Paracetamol

<i>Concentración</i> ug/mL	<i>Absorbancias</i>			<i>Factor de respuesta</i>		
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3
4.008	0.276	0.278	0.277	0.069	0.069	0.069
6.012	0.41	0.415	0.414	0.068	0.069	0.069
8.016	0.542	0.541	0.54	0.068	0.067	0.067
10.02	0.682	0.676	0.681	0.068	0.067	0.068
12.024	0.817	0.814	0.811	0.068	0.068	0.067
<i>Pendiente</i>	0.0669					
<i>Ordenada al origen</i>	0.0087					

<i>Criterio de aceptación</i>	<i>Resultado</i>	<i>Criterio</i>
$r^2 \geq 0.98$	0.9998	Cumple
<i>Intervalo de confianza para la pendiente: no debe incluir el cero</i>	0.0670, 0.0668	Cumple

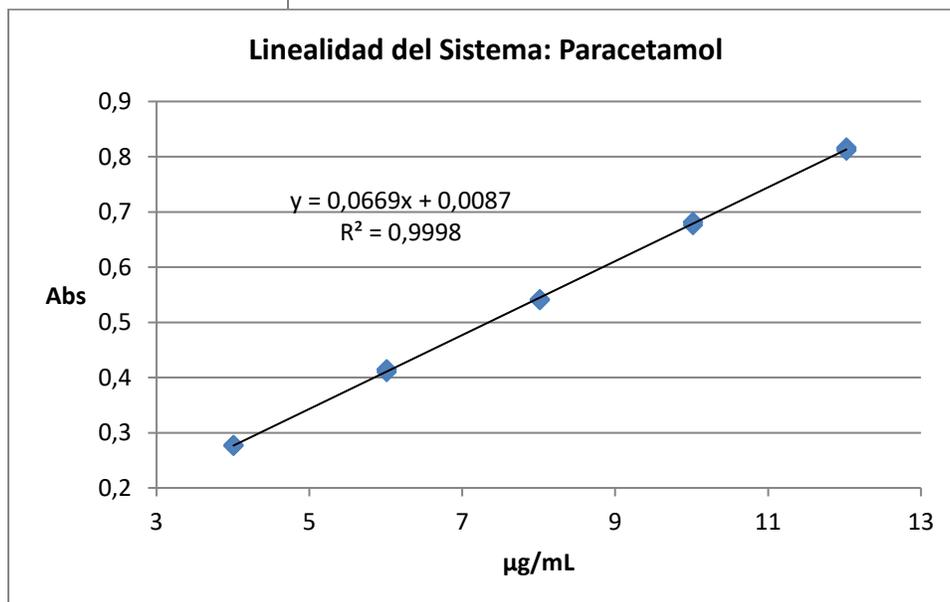


Gráfico 4 Relación entre la concentración vs respuesta analítica Paracetamol

### 7.3.2.3 Especificidad

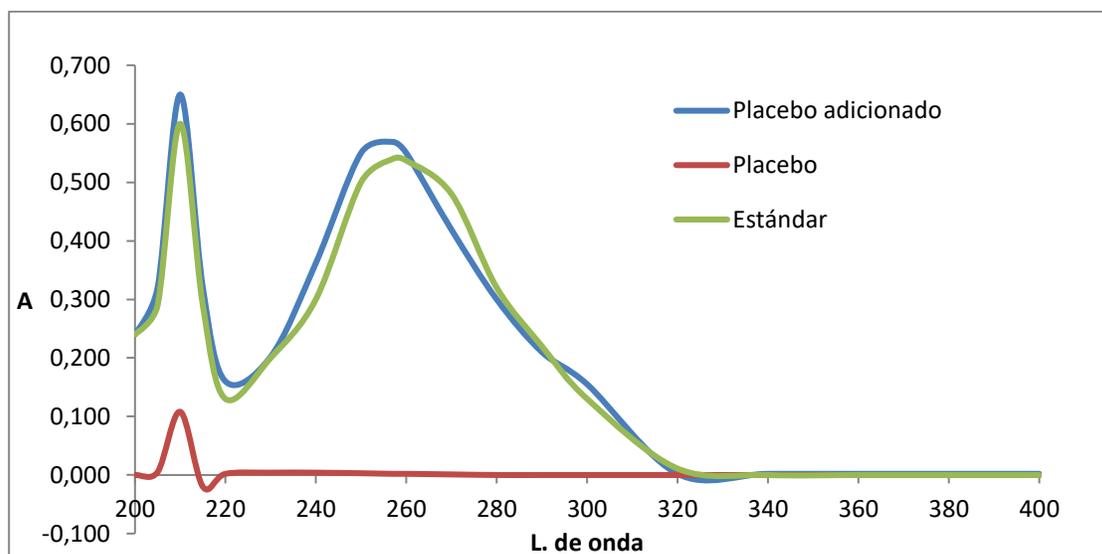


Gráfico 5 Resultado de especificidad del paracetamol

Tabla 48 Resultados de la especificidad del paracetamol

<i>Criterio de aceptación</i>	<i>Resultado</i>	<i>Criterio</i>
<i>Respuesta del método únicamente es por el analito</i>	Los excipientes no interfieren en la respuesta del analito.	Cumple

#### 7.3.2.4 Exactitud y Repetibilidad del Método

	mg adicionados	Abs promedio
Referencia	99.5	0.564

Se calculó la cantidad recuperada y el porcentaje de recobro con la Ec 8 y Ec. 9 respectivamente. También se calculó el CV con la Ec. 2 y el intervalo de confianza para la media poblacional (IC ( $\mu$ )) con la siguiente ecuación con la Ec. 10

Tabla 49 Porcentajes de recobro para la Exactitud y Repetibilidad del método del Paracetamol

<i>Placebo analítico adicionado</i>	<i>Cantidad adicionada (mg)</i>	<i>Absorbancia</i>	<i>Cantidad recuperada (mg)</i>	<i>Porcentaje de recobro (%)</i>
1	99.8	0.575	101.50	101.70
2	99.7	0.570	100.62	100.92
3	100.2	0.589	103.97	103.76
4	99.5	0.565	99.74	100.24
5	100.5	0.579	102.21	101.70
6	100.5	0.557	98.32	97.83
			Promedio	101.03
			S	1.96

<i>Criterio de aceptación</i>	<i>Resultado</i>	<i>Criterio</i>
<i>Porcentaje de recobro 97-103%</i>	101.03%	Cumple
<i>CV <math>\leq</math> 3%</i>	1.94%	Cumple
<i>El IC(<math>\mu</math>) debe incluir el 100%</i>	Entre 98.87 y 103.08	Cumple

### 7.3.2.5 Linealidad del Método

Se utilizaron las ecuaciones Ec. 4, 5 y 6 para obtener la pendiente, ordenada al origen y coeficiente de determinación respectivamente. Así como la cantidad recuperada y el porcentaje de recobro con la ecuación Ec. 8 y Ec. 9 respectivamente.

Tabla 50 Porcentajes de recobro para el cálculo de la Linealidad del método del Paracetamol

<i>Placebo analítico adicionado</i>	<i>Cantidad adicionada (mg)</i>	<i>Absorbancia</i>	<i>Cantidad recuperada (mg)</i>	<i>Porcentaje de recobro (%)</i>
1	80.5	0.469	82.28	102.21
2	80.1	0.454	79.65	99.44
3	80.8	0.466	81.76	101.18
4	99.0	0.581	101.93	102.96
5	100.1	0.583	102.28	102.18
6	99.0	0.581	101.93	102.96
7	119.2	0.697	122.28	102.59
8	119.5	0.700	122.81	102.77
9	120.1	0.701	122.98	102.40
			Promedio	102.08
			DE	1.13
			CV	1.11

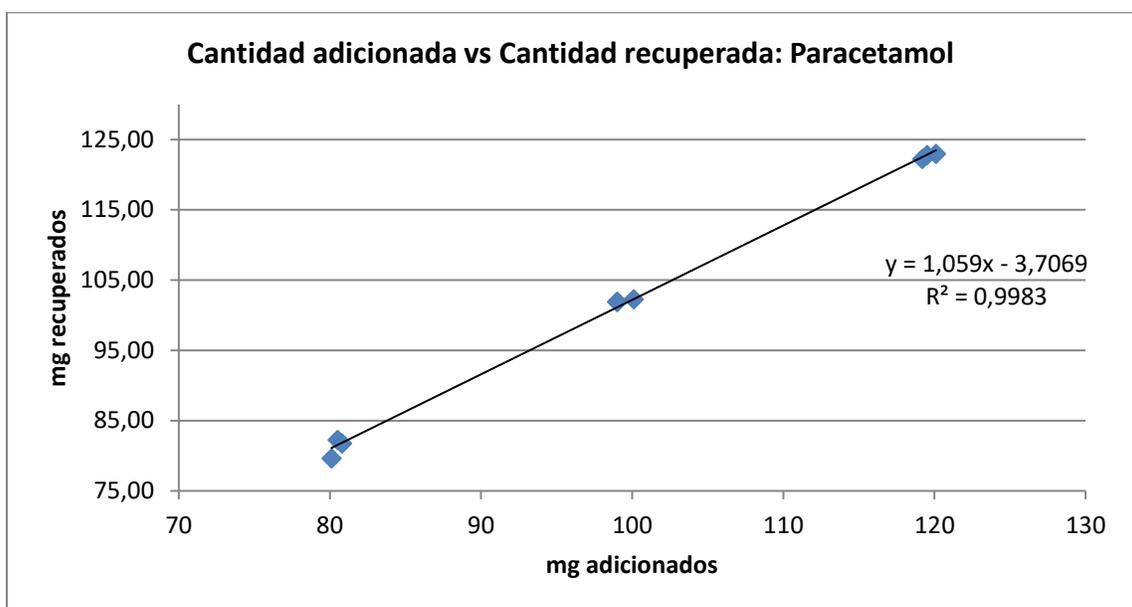


Gráfico 6 Cantidad adicionada vs cantidad recuperada del método del Paracetamol

Tabla 51 Criterios de aceptación de la Linealidad del método del Paracetamol

<i>Criterio de aceptación</i>	<i>Resultado</i>	<i>Criterio</i>
<i>Pendiente</i>	1.059	No aplica
<i>Ordenada al origen</i>	3.7069	No aplica
<i>r<sup>2</sup> ≥ 0.98</i>	0.9983	Cumple
<i>CV no mayor del 3%</i>	1.11%	Cumple
<i>Porcentaje de recobro 97-103%</i>	102.08%	Cumple

### 7.3.3 Valoración

Se tomaron 3 supositorios del lote L20APAPT para la prueba de valoración

Se pesaron 10 supositorios para obtener su peso promedio y se fraccionaron en pequeñas porciones, se pesó una cantidad de la muestra equivalente a 100 mg de paracetamol y dos estándares con pesadas independientes de 100 mg, se colocó en un matraz volumétrico de 50 mL., se adicionaron 30 mL de NaOH 0.1 N y se colocó en Baño María a 37-40 °C con agitación constante con barra magnética (2 rpm) por 15 minutos.

Pasado el tiempo se retiró del calentamiento se llevó a volumen con agua destilada y se filtró, se tomó una alícuota de 5 mL de la solución filtrada y se adicionó a un matraz volumétrico de 100 mL, se llevó a volumen con agua destilada y se agitó. De esta solución se tomó una alícuota de 4 mL y transfirió a un matraz volumétrico de 50 mL, se adicionó 5mL de NaOH 0.1 N, se llevó a volumen con agua destilada y se agitó.

Se leyó cada muestra y estándares a 257 nm de longitud. El blanco fue una mezcla de 5 mL de NAOH 0.1 N con 45 mL de agua destilada.

Se obtuvo la cantidad de Paracetamol recuperado con la Ec. 8. Los mg de principio activo por supositorio se calcularon con la siguiente ecuación:

$$\text{Ec. 13.} \quad \frac{\text{mg Paracetamol}}{\text{supositorio}} = \frac{\text{mg APAP} \times \text{PP}}{\text{g muestra}}$$

*PP = Peso promedio: 1.187 gramos*

Y el porcentaje de recobro con la Ec 14.

$$\text{Ec. 14.} \quad \% \text{ Recobro} = \frac{\text{mg APAP} / \text{supo}}{100} \times 100$$

Tabla 52 Resultados de la valoración de los supositorios de Paracetamol con Tween 40

<i>Muestra</i>	<i>g muestra</i>	<i>Abs λ=257nm</i>	<i>mg APAP</i>	<i>mg APAP /supo</i>	<i>% de recobro</i>
<i>Estándar</i>	----	0.570	101.6	---	---
1	1.0736	0.519	92.51	102.28	102.28
2	1.1871	0.569	101.42	101.41	101.41
3	1.2504	0.596	106.23	100.85	100.85
				Promedio	101.51

<i>Criterio de aceptación</i>	<i>Resultado</i>	<i>Criterio</i>
<i>Contiene no menos del 90.0% y no más del 110.0% indicado en el marbete</i>	101.51%	cumple

### 7.3.4 Uniformidad de contenido

Se analizaron 9 supositorios individualmente, del lote L13APAPT, y dos estándares con pesadas independientes de 100mg de Paracetamol. Se realizó el mismo procedimiento que en la valoración.

Con los resultados experimentales se realizaron los cálculos para obtener los mg de Paracetamol en cada supositorio (utilizando la Ec. 12) y si la cantidad de principio activo se encuentra dentro del intervalo indicado (Ec.8).

Tabla 53 Resultados de la Uniformidad de contenido de los supositorios de Paracetamol con Tween 40

<i>Muestra</i>	<i>Abs</i> $\lambda=257nm$	<i>mg</i> <i>APAP</i>	<i>%</i>
<i>Estándar</i>	0.572	100.4	---
1	0.572	100.34	100.34
2	0.568	99.64	99.64
3	0.575	100.87	100.87
4	0.575	100.87	100.87
5	0.581	101.92	101.92
6	0.578	101.39	101.39
7	0.571	100.17	100.17
8	0.579	101.57	101.57
9	0.574	100.69	100.69
$\bar{x}$		100.83	100.83
S		0.72	0.72
%CV		0.72	0.72

<i>Criterio de aceptación</i>	<i>Resultado</i>	<i>Criterio</i>
<i>Se encuentra dentro del intervalo de 85.0% a 115.0%</i>	100.83%	Cumple
$S \leq 6.0\%$	0.72	Cumple

## CAPÍTULO 8. ANÁLISIS DE RESULTADOS

### 8.1 SUPOSITORIOS DE IBUPROFENO

Se diseñaron y fabricaron dos formulaciones de supositorios de ibuprofeno, la diferencia fue la base utilizada, primero se utilizó Suppocire A y para la segunda propuesta Suppocire BS2, en ambas el fármaco fue soluble por lo que dio como resultado supositorios en solución.

En la fabricación de los supositorios se procuró de no sobrepasar los 42°C para la fundición de la base, ya que la temperatura de transición vítrea del ibuprofeno es de 45°C y el fármaco puede sufrir modificaciones que afecten su densidad, dureza o rigidez, afectando a su vez la base.

Todos los supositorios presentaron superficie lisa, sin fisuras, de color blanco en forma de bala.

Las dimensiones de los supositorios fueron prácticamente iguales para todos, al comparar las desviaciones estándar se encuentra que los valores son homogéneos y al ser muy pequeña se demuestra la mínima variación.

En el caso de la uniformidad de masa, se observa que en los primeros lotes de ambas formulaciones las masas obtenidas fueron menores, sin embargo todas las masas se encuentran dentro de los límites especificados ( $\pm 5\%$  del promedio). Realizando la prueba ANOVA se encontró diferencia significativa en los lotes de supositorios fabricados con Suppocire A, esto se atribuye en un principio a que no se tenía la experiencia adecuada para la fabricación de los supositorios y, si el peso es pequeño quizá no se realizó un buen llenado o la agitación fue muy rápida que se introdujo aire en la mezcla o al contrario si el peso es grande a que el raspado de los moldes antes de solidificar no se realizó correctamente.

Para los resultados de dureza las medias obtenidas variaron, para la formulación con Suppocire A, aplicando la prueba estadística, se obtuvo que el lote L3IBA es

significativamente diferente a los otros dos lotes analizados. En cambio, para la formulación con Suppocire BS2 no hay diferencia significativa.

Las durezas son bajas para ambas formulaciones, una causa puede ser que no controló de manera eficiente la temperatura de fusión, lo que provocó algún cambio en las propiedades mecánicas del ibuprofeno y este en la base provocando un supositorio blando. Se debe trabajar y mejorar este parámetro ya que es importante para el manejo y empaquetamiento del producto final, así como para la manipulación del supositorio por el paciente.

En la prueba de temperatura de fusión ambas formulaciones sobrepasaron los 37°C, sin embargo la prueba estadística ANOVA no arroja diferencia significativa entre los lotes de ninguna formulación. Para ambas bases su punto de fusión aumento, para Suppocire A aumento prácticamente 1°C y para Suppocire BS2 aumento entre 0.2 y 0.6 °C. Debe considerarse que los puntos de fusión de las bases por si solas son teóricas, no se obtuvieron experimentalmente.

El tiempo de licuefacción de ambas formulaciones está debajo del límite, 15 min máximo, lo que garantiza que los supositorios se funden en un tiempo adecuado para así permitir la difusión de fármaco a través de la capas de la mucosa.

Por otro lado, como control analítico se realizó la prueba de valoración y uniformidad de contenido. Antes de llevar a cabo estos ensayos, se realizó la validación del método analítico de cuantificación de Ibuprofeno en supositorio, como no existe un método reportado en la FEUM se desarrolló uno que se pudiera realizar en el laboratorio.

Cabe mencionar que la referencia utilizada para cada uno de los procedimientos fue la materia prima de ibuprofeno adicionado a las formulaciones y no se consideró la pureza en el cálculo de los resultados.

La precisión del sistema se determinó por sextuplicado, en la Tabla 38 se muestran los resultados correspondientes a este ensayo. El coeficiente de variación es de 0.394, menor a

1.5%, se encuentra dentro del criterio de aceptación. Por lo tanto se considera un sistema con precisión.

La finalidad de realizar la linealidad del sistema, como se puede observar en el Gráfico 1, es la existencia de la relación directamente proporcional entre las dos variables: absorbancia y concentración en el intervalo de concentraciones comprendidos entre 7.25 y 16.91  $\mu\text{g/mL}$ . El coeficiente de correlación lineal fue de 0.9993, y el intervalo de confianza no incluye al cero, cumpliendo con los criterios de aceptación establecidos. Por lo tanto, el método analítico cumple con la linealidad del sistema.

Para la especificidad (Gráfico 2) se compararon los espectros de absorción de las muestras de placebo y analito en las cuales solo se observó un máximo de absorción para ambas muestras, lo que indica que las bases presentes en la formulación no interfieren en la lectura, este máximo de absorbancia se encuentra en la longitud de onda de 221 nm, el que corresponde según lo reportado en literatura

Por lo que se puede observar, los parámetros discutidos, de especificidad, linealidad y precisión del sistema, cumplen los criterios de aceptación que se fijaron, por lo cual se procede a evaluar los parámetros del método.

Para la exactitud y repetibilidad del método, el coeficiente de variación experimental obtenido es de 1.06% que no excede el 3%, el IC ( $\mu$ ) incluye el 100% y el promedio del porcentaje de recobro, de 99.84%, se incluye en el intervalo 97.0-103.0%, por lo que podemos considerar que el método analítico propuesto posee exactitud y repetibilidad.

En la linealidad del método se prepararon 3 niveles: 80, 100 y 120% de placebo analítico. El CV, de 1.64%, es menor a 3% y el porcentaje de recobro es de 100.3%, que está dentro del intervalo de 97-103%. En el Gráfico 3 con un coeficiente de variación de 0.9986 se puede observar la proporcionalidad que hay entre la cantidad adicionada y la cantidad recuperada al final del análisis del método analítico propuesto, por lo que podemos considerar que el método analítico propuesto es lineal.

Después de la validación realizada al método propuesto, donde se determinó que los parámetros cumplen con los criterios de aceptación se realizó la cuantificación de Ibuprofeno en el producto final. Tomando en cuenta que la absorbancia que se obtenga será directamente proporcional a la concentración del fármaco, y que los excipientes presentes en la muestra no causaran interferencia en el análisis.

En la valoración se determinó la cantidad de principio activo en el producto final del lote L17IBBS2, utilizando la metodología analítica experimental propuesta validada, obteniéndose el porcentaje de recobro que se encuentran dentro del límite de aceptación, con un promedio de 98.3%, que marca la monografía del activo: contiene no menos del 90.0 por ciento y no más del 110.0 por ciento de la cantidad de ibuprofeno indicada en el marbete.

Por último, en la uniformidad de contenido se utilizó el mismo método que en la valoración para obtener los miligramos de Ibuprofeno en nueve supositorios del lote L5IBBS2, la cantidad de principio activo en cada una de las unidades se encuentra dentro del intervalo de 85.0 – 115.0% como se observa en la Tabla 45, y la desviación, de 0.62, es menor de 6.0%, por lo tanto cumple con los requisitos.

## 8.2 SUPOSITORIOS DE PARACETAMOL

Se diseñaron y fabricaron tres formulaciones de supositorios de paracetamol, se utilizaron dos bases diferentes, Suppocire A y Suppocire BS2, el principio activo no fue soluble en ninguna de las bases por lo que se decidió utilizar tres tensoactivos diferentes, Span 60, Lauril Sulfato de Sodio (LSD) y Tween 40 para fabricar supositorios en suspensión.

Todos los supositorios presentaron superficie lisa, sin fisuras, de color blanco en forma de bala.

Las dimensiones de los supositorios fueron prácticamente iguales para todos, hubo algunas diferenciaciones de una centésima, al comparar las desviaciones estándar se encuentra que los valores son homogéneos y al ser muy pequeñas se demuestra la mínima variación.

En la prueba de uniformidad de masas no hubo diferencia significativa según la prueba ANOVA en ninguno de los lotes para cada formulación y todos los valores están dentro de los límites  $\pm 5\%$  del peso promedio.

Los resultados de las medias para la dureza entre los lotes de cada formulación no tuvieron diferencia significativa al realizar la prueba ANOVA. Las durezas, fueron bajas y se debe mejorar este parámetro, aun así no se tuvo ningún problema en el manejo y manipulación de los supositorios durante las pruebas y en el almacenamiento de los mismos.

En la prueba de temperatura de fusión todas las formulaciones están por arriba de los  $37^{\circ}\text{C}$ , teniendo la formulación de Suppocire A con Tween 40 con menor punto de fusión, de  $37.1^{\circ}\text{C}$ . Realizando la prueba estadística ANOVA se obtuvo las medias entre los lotes L10APAPL y L12APAPL de la formulación con Lauril Sulfato de Sodio son diferentes, en los otros dos lotes no existe diferencia significativa entre los lotes de cada formulación.

También se vio que los supositorios con Suppocire A tuvieron un aumento en el punto de fusión de entre  $0.5$  a  $1^{\circ}\text{C}$  en ambas formulaciones según los puntos de fusión teóricos. El

punto de fusión de Suppocire BS2 se mantuvo en el rango teórico. Debe considerarse que los puntos de fusión de las bases por si solas no se obtuvieron experimentalmente.

El tiempo de licuefacción de las tres formulaciones está debajo del límite estipulado en la monografía, 15 min máximo, lo que garantiza que los supositorios se funden en un tiempo adecuado para así permitir la difusión de fármaco a través de la capas de la mucosa. Con la prueba ANOVA se observó que hay diferencia significativa en el lote L9APAPS con los otros dos lotes analizados de la formulación con Span 60. Para la formulación con LSD el lote L11APAPL es estadísticamente diferente a los otros dos lotes. Para la formulación con Tween 40 las medias de los tres lotes no tienen diferencia significativa.

Al igual que los supositorios de ibuprofeno, como control analítico se realizó la prueba de valoración y uniformidad de contenido. Antes de llevar a cabo estos ensayos, se realizó la validación del método analítico de cuantificación de paracetamol en supositorio, se tomó como referencia el método de la monografía de la FEUM 7<sup>a</sup> ed. con ajustes para poder realizarse en el laboratorio.

Cabe mencionar que la referencia utilizada para cada uno de los procedimientos fue la materia prima de paracetamol adicionado a las formulaciones y no se consideró la pureza en el cálculo de los resultados.

La precisión del sistema se determinó por sextuplicado, en la Tabla 46 se muestran los resultados correspondientes a este ensayo. El coeficiente de variación es de 0.590, menor a 1.5%, se encuentra dentro del criterio de aceptación. Por lo tanto se considera un sistema con precisión.

El coeficiente de correlación lineal en el intervalo de concentraciones comprendidos entre 4.01 y 12.02  $\mu\text{g/mL}$  fue de 0.9998, y el intervalo de confianza no incluye al cero, cumpliendo con los criterios de aceptación establecidos. Por lo tanto, el método analítico cumple con la linealidad del sistema.

Para la especificidad (Gráfico 5) se compararon los espectros de absorción de las muestras de placebo y analito, como se observa los excipientes no interfieren ya que que no absorben a la misma longitud de onda que el paracetamol, este máximo de absorbancia se encuentra en la longitud de onda de 257 nm, el que corresponde según la literatura

Por lo que se puede observar, los parámetros discutidos, de especificidad, linealidad y precisión del sistema, cumplen los criterios de aceptación que se fijaron, por lo cual se procede a evaluar los parámetros del método.

Para la exactitud y repetibilidad del método, el coeficiente de variación experimental obtenido es de 1.94% que no excede el 3%, el IC ( $\mu$ ) incluye el 100% y el promedio del porcentaje de recobro, de 101.03%, se incluye en el intervalo 97.0-103.0%, por lo que podemos considerar que el método analítico propuesto posee exactitud y repetibilidad.

En la linealidad del método se prepararon 3 niveles: 80, 100 y 120% de placebo analítico. El CV, de 1.11%, es menor a 3% y el promedio del porcentaje de recobro es de 102.08%, que está dentro del intervalo de 97-103%. En el Gráfico 6 con un coeficiente de variación de 0.9983 se puede observar la proporcionalidad que hay entre la cantidad adicionada y la cantidad recuperada al final del análisis del método analítico propuesto, por lo que podemos considerar que el método analítico propuesto es lineal.

Después de la validación realizada al método propuesto, donde se determinó que los parámetros cumplen con los criterios de aceptación se realizó la cuantificación de paracetamol en el producto final. Tomando en cuenta que la absorbancia que se obtenga será directamente proporcional a la concentración del fármaco, y que los excipientes presentes en la muestra no causaran interferencia en el análisis.

En la valoración se determinó la cantidad de principio activo en el producto final del lote L20APAPT, utilizando la metodología analítica experimental propuesta validada, obteniéndose el porcentaje de recobro que se encuentran dentro del límite de aceptación, con un promedio de 101.51%, que marca la monografía del activo: contiene no menos del

90.0 por ciento y no más del 110.0 por ciento de la cantidad de paracetamol indicada en el marbete.

Por último, en la uniformidad de contenido se utilizó el mismo método que en la valoración para obtener los miligramos de paracetamol en nueve supositorios del lote L13APAPT, la cantidad de principio activo en cada una de las unidades se encuentra dentro del intervalo de 85.0 – 115.0% como se observa en la Tabla 53, y la desviación, de 0.72, es menor de 6.0%, por lo tanto cumple con los requisitos.

## CAPÍTULO 9. CONCLUSIONES

En este trabajo se logró vincular la información teórica y el desarrollo práctico dentro del laboratorio de Tecnología Farmacéutica:

Se diseñaron dos formulaciones de supositorios con ibuprofeno con diferente base, Suppocire A y Suppocire BS2, de acuerdo a los resultados experimentales y estadísticos obtenidos se desarrolló un guion experimental utilizando Suppocire BS2 como base.

Se diseñaron tres formulaciones para los supositorios con paracetamol variando el tensoactivo para cada una, Span 60, Lauril sulfato de sodio y Tween 40. De acuerdo a los resultados experimentales y a las pruebas estadísticas realizadas se eligió desarrollar un guion experimental de supositorios pediátricos de paracetamol con la formulación que contiene Tween 40.

Se implementaron dos pruebas para los supositorios: la Prueba de Licuefacción contenida en la FEUM y la Prueba de Temperatura de Fusión mencionada en la literatura, ambas son parte de la evaluación fisicoquímica de los supositorios.

Se diseñaron y validaron dos métodos analíticos, uno para la cuantificación del ibuprofeno y otro para para la cuantificación de paracetamol en supositorios. Ambos resultaron ser lineales, precisos y exactos en el intervalo de concentración evaluado, cumpliendo con los criterios de aceptación establecidos para estos parámetros referidos en la Guía de Validación de Métodos Analíticos del Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México.

Para la valoración de cada principio activo se concluye que ambos productos cumplen con las especificaciones en la FEUM, ya que contienen no menos del 90.0% y no más del 110.0% de la cantidad de principio activo indicada en el marbete.

Respecto a la uniformidad de dosis ambos productos cumplen con las especificaciones marcadas en la FEUM, dentro del intervalo de 85.0 a 115.0% y su desviación estándar es menor a 6.0%

CAPÍTULO 10. ANEXOS

10.1 TABLAS DE RESULTADOS: SUPOSITORIOS DE IBUPROFENO

Tabla 54 Dimensiones de los supositorios de Ibuprofeno con Suppocire A

No. de supo.	L1IBA			L2IBA			L3IBA			L16IBA		
	Largo (cm)	Diám. Mayor (cm)	Diám. Menor (cm)									
1	2.54	0.86	0.70	2.56	0.87	0.70	2.57	0.88	0.72	2.57	0.86	0.72
2	2.48	0.85	0.70	2.56	0.86	0.69	2.6	0.89	0.72	2.56	0.87	0.72
3	2.54	0.87	0.70	2.58	0.87	0.70	2.57	0.89	0.70	2.58	0.87	0.70
4	2.56	0.86	0.68	2.55	0.87	0.70	2.56	0.89	0.71	2.56	0.86	0.71
5	2.55	0.88	0.67	2.58	0.87	0.70	2.57	0.9	0.71	2.58	0.88	0.71
6	2.57	0.88	0.70	2.56	0.87	0.69	2.59	0.89	0.70	2.56	0.87	0.71
7	2.55	0.86	0.72	2.57	0.87	0.71	2.6	0.87	0.70	2.56	0.86	0.71
8	2.56	0.87	0.70	2.57	0.87	0.70	2.55	0.89	0.70	2.57	0.87	0.70
9	2.54	0.87	0.70	2.57	0.86	0.68	2.56	0.85	0.70	2.57	0.87	0.70
10	2.56	0.87	0.70	2.58	0.86	0.71	2.57	0.88	0.69	2.58	0.87	0.72
$\bar{X}$	2.55	0.87	0.70	2.57	0.87	0.70	2.57	0.88	0.71	2.57	0.868	0.71
DE	0.03	0.01	0.01	0.01	0.00	0.01	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
%CV	0.98	1.09	1.92	0.40	0.56	1.32	0.67	1.61	1.38	0.34	0.73	1.15

Tabla 55 Dimensiones de los supositorios de Ibuprofeno con Suppocire BS2

No. de supo.	L4IBBS2			L5IBBS2			L6IBBS2			L17IBBS2		
	Largo (cm)	Diám. Mayor (cm)	Diám. Menor (cm)									
1	2.57	0.88	0.72	2.57	0.86	0.70	2.58	0.87	0.70	2.57	0.88	0.71
2	2.58	0.88	0.70	2.56	0.87	0.70	2.57	0.86	0.71	2.57	0.89	0.70
3	2.57	0.87	0.70	2.59	0.87	0.72	2.56	0.86	0.71	2.56	0.87	0.72
4	2.57	0.86	0.71	2.56	0.88	0.72	2.58	0.87	0.72	2.56	0.86	0.70
5	2.58	0.87	0.72	2.58	0.89	0.72	2.56	0.87	0.71	2.57	0.87	0.72
6	2.56	0.88	0.71	2.57	0.88	0.70	2.60	0.85	0.72	2.58	0.87	0.71
7	2.56	0.88	0.70	2.56	0.88	0.71	2.57	0.86	0.71	2.57	0.88	0.71
8	2.55	0.86	0.71	2.56	0.89	0.70	2.56	0.86	0.70	2.58	0.88	0.71
9	2.55	0.87	0.72	2.55	0.87	0.70	2.57	0.85	0.71	2.57	0.87	0.72
10	2.55	0.89	0.72	2.57	0.89	0.71	2.59	0.88	0.71	2.59	0.87	0.71
$\bar{X}$	2.56	0.87	0.71	2.57	0.88	0.71	2.57	0.86	0.71	2.57	0.87	0.71
DE	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
%CV	0.46	1.11	1.23	0.45	1.18	1.30	0.52	1.10	0.94	0.36	0.96	1.04

Tabla 56 Uniformidad de masa de los supositorios de Ibuprofeno con Base A

No. De supo.	L1IBA (g)	L2IBA (g)	L3IBA (g)	L16IBA (g)
1	1.153	1.159	1.156	1.159
2	1.156	1.160	1.156	1.160
3	1.154	1.158	1.162	1.161
4	1.157	1.162	1.169	1.154
5	1.155	1.151	1.158	1.155
6	1.158	1.152	1.160	1.153
7	1.156	1.160	1.157	1.154
8	1.158	1.154	1.160	1.156
9	1.149	1.154	1.158	1.157
10	1.153	1.151	1.161	1.156
$\bar{x}$	1.155	1.156	1.160	1.157
DE	0.003	0.004	0.004	0.003
+5%	1.213	1.214	1.218	1.214
-5%	1.097	1.098	1.102	1.099

Prueba de ANOVA Uniformidad de masa de supositorios de Ibuprofeno con Suppocire A

Hipótesis nula: Todas las medias son iguales

Hipótesis alterna: Por lo menos una media es diferente

Nivel de significancia  $\alpha = 0.05$

Análisis de Varianza:

Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p
Factor	3	0.000126	0.000042	3.56	<b>0.023</b>
Error	36	0.000424	0.000012		
Total	39	0.000550			

Valor  $p < \alpha$ ; se rechaza  $H_0$ , por lo tanto al menos una media es diferente

### Comparaciones en parejas de Tukey

Agrupar información utilizando el método de Tukey y una confianza de 95%

C1	N	Media	Agrupación
3	10	1.15970	A
4	10	1.15650	A B
2	10	1.15610	A B
1	10	1.15520	B

Las medias que no comparten una letra son significativamente diferentes.

Tabla 57 Uniformidad de masa de los supositorios de Ibuprofeno con Base BS2

No. De supo.	L4IBBS2	L5IBBS2	L6IBBS2	L17IBBS2
	(g)	(g)	(g)	(g)
1	1.155	1.157	1.153	1.163
2	1.160	1.163	1.156	1.162
3	1.154	1.160	1.162	1.160
4	1.153	1.158	1.155	1.151
5	1.160	1.161	1.158	1.163
6	1.155	1.165	1.163	1.150
7	1.160	1.163	1.161	1.158
8	1.161	1.159	1.162	1.165
9	1.162	1.154	1.159	1.157
10	1.158	1.161	1.162	1.158
$\bar{x}$	1.158	1.160	1.159	1.159
DE	0.003	0.003	0.003	0.005
+5%	1.216	1.218	1.217	1.217
-5%	1.100	1.102	1.101	1.101

Prueba de ANOVA Uniformidad de masa de supositorios de Ibuprofeno con Suppocire BS2

Hipótesis nula: Todas las medias son iguales  
 Hipótesis alterna: Por lo menos una media es diferente  
 Nivel de significancia  $\alpha = 0.05$

Análisis de Varianza:

Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p
Factor	3	0.000027	0.000009	0.62	<b>0.606</b>
Error	36	0.000528	0.000015		
Total	39	0.000555			

Valor  $p > \alpha$ ; se acepta  $H_0$ , por lo tanto no hay diferencia significativa

Tabla 58 Prueba de dureza de los supositorios de Ibuprofeno con Base A

No. De Supo.	L1IBA(gF)	L2IBA(gF)	L3IBA (gF)
1	1300	1400	1200
2	1400	1300	1100
3	1500	1300	900
4	1500	1300	1000
5	1400	1300	1000
6	1400	1200	1300
7	1400	1300	900
8	1400	1300	1000
9	1300	1300	800
10	1300	1300	800
$\bar{X}$	1390	1300	1000
S	74	47	163
%CV	5	4	16

## Prueba de ANOVA Dureza de supositorios de Ibuprofeno con Suppocire A

Hipótesis nula: Todas las medias son iguales  
Hipótesis alterna: Por lo menos una media es diferente  
Nivel de significancia  $\alpha = 0.05$

### Análisis de Varianza:

Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p
Factor	2	834000	417000	36.44	<b>0.000</b>
Error	27	309000	11444		
Total	29	1143000			

Valor  $p < \alpha$ ; se rechaza  $H_0$ , por lo menos una media es diferente.

### Comparaciones en parejas de Tukey

Agrupar información utilizando el método de Tukey y una confianza de 95%

C1	N	Media	Agrupación
1	10	1390.0	A
2	10	1300.0	A
3	10	1000.0	B

Las medias que no comparten una letra son significativamente diferentes.

Tabla 59 Prueba de dureza de los supositorios de Ibuprofeno con Base BS2

No. De Supo.	L4IBBS2 (gF)	L5IBBS2 (gF)	L6IBBS2 (gF)
1	1200	1300	1100
2	1200	1200	1200
3	1200	1200	1300
4	1200	1200	1300
5	1200	1200	1200
6	1300	1300	1200
7	1300	1200	1200
8	1400	1200	1300
9	1200	1200	1300
10	1300	1100	1300
$\bar{X}$	1300	1100	1300
S	71	57	70
%CV	5	5	5

Prueba de ANOVA Dureza de supositorios de Ibuprofeno con Suppocire BS2

Hipótesis nula: Todas las medias son iguales  
 Hipótesis alterna: Por lo menos una media es diferente  
 Nivel de significancia  $\alpha = 0.05$

Análisis de Varianza:

Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p
Factor	2	8667	4333	0.99	<b>0.384</b>
Error	27	118000	4370		
Total	29	126667			

Valor  $p > \alpha$ ; se acepta  $H_0$ , por lo tanto no hay diferencia significativa

Tabla 60 Prueba de temperatura de fusión de los supositorios de Ibuprofeno

Base	Suppocire A (°C)			Suppocire BS2 (°C)		
No. de supo.	L1IBA	L2IBA	L3IBA	L4IBBS2	L5IBBS2	L6IBBS2
1	37.5	37.4	37.3	38.1	37.6	37.8
2	37.4	37.6	37.4	38	37.8	37.8
$\bar{X}$	37.5	37.5	37.4	38.1	37.7	37.8
S	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.0
%CV	0.2	0.4	0.2	0.2	0.4	0.0

Prueba de ANOVA Temperatura de fusión de supositorios de Ibuprofeno con Suppocire A

Hipótesis nula: Todas las medias son iguales  
 Hipótesis alterna: Por lo menos una media es diferente  
 Nivel de significancia  $\alpha = 0.05$

Análisis de Varianza:

Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p
Factor	2	0.02333	0.01167	1.17	<b>0.422</b>
Error	3	0.03000	0.01000		
Total	5	0.05333			

Valor  $p > \alpha$ ; se acepta  $H_0$ , por lo tanto no hay diferencia significativa

Prueba de ANOVA Temperatura de fusión de supositorios de Ibuprofeno con Suppocire BS2

Hipótesis nula: Todas las medias son iguales  
 Hipótesis alterna: Por lo menos una media es diferente  
 Nivel de significancia  $\alpha = 0.05$

Análisis de Varianza:

Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p
Factor	2	0.13000	0.065000	7.80	<b>0.065</b>
Error	3	0.02500	0.008333		
Total	5	0.15500			

Valor  $p > \alpha$ ; se acepta  $H_0$ , por lo tanto no hay diferencia significativa

Tabla 61 Prueba de tiempo de licuefacción de los supositorios de Ibuprofeno

<i>Base</i>	<i>Suppocire A (min)</i>			<i>Suppocire BS2 (min)</i>		
<i>No. de supo.</i>	<i>L1IBA</i>	<i>L2IBA</i>	<i>L3IBA</i>	<i>L4IBBS2</i>	<i>L5IBBS2</i>	<i>L6 IBBS2</i>
1	07:38	08:20	08:51	10:53	10:41	09:23
2	06:11	08:08	08:04	09:24	9:30	10:56
3	07:58	08:36	09:33	10:13	12:15	11:45
$\bar{x}$	07:15	08:21	08:49	10:10	10:48	10:41

Prueba de ANOVA Licuefacción de supositorios de Ibuprofeno con Suppocire A

Hipótesis nula: Todas las medias son iguales  
 Hipótesis alterna: Por lo menos una media es diferente  
 Nivel de significancia  $\alpha = 0.05$

Análisis de Varianza:

Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p
Factor	2	0.006689	0.003344	3.84	<b>0.084</b>
Error	6	0.005224	0.000871		
Total	8	0.011912			

Valor  $p > \alpha$ ; se acepta  $H_0$ , por lo tanto no hay diferencia significativa

Prueba de ANOVA Licuefacción de supositorios de Ibuprofeno con Suppocire BS2

Hipótesis nula: Todas las medias son iguales  
 Hipótesis alterna: Por lo menos una media es diferente  
 Nivel de significancia  $\alpha = 0.05$

Análisis de Varianza:

Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p
Factor	2	0.001220	0.000610	0.27	0.772
Error	6	0.013541	0.002257		
Total	8	0.014762			

Valor  $p > \alpha$ ; se acepta  $H_0$ , por lo tanto no hay diferencia significativa

## 10.2 TABLAS DE RESULTADOS: SUPOSITORIOS DE PARACETAMOL

Tabla 62 Dimensiones de los supositorios de Paracetamol con Span 60

No. de supo	L7 APAPS			L8 APAPS			L9 APAPS			L18 APAPS		
	Largo (cm)	Diám. Mayor (cm)	Diám. Menor (cm)									
1	2.57	0.87	0.71	2.56	0.87	0.71	2.56	0.86	0.69	2.56	0.86	0.69
2	2.55	0.88	0.70	2.56	0.87	0.70	2.56	0.85	0.69	2.56	0.85	0.70
3	2.55	0.88	0.72	2.56	0.85	0.71	2.57	0.87	0.71	2.57	0.89	0.71
4	2.56	0.88	0.70	2.56	0.87	0.71	2.55	0.89	0.71	2.56	0.87	0.71
5	2.57	0.86	0.72	2.56	0.87	0.71	2.56	0.87	0.69	2.56	0.87	0.70
6	2.59	0.88	0.72	2.58	0.88	0.69	2.55	0.86	0.71	2.55	0.86	0.69
7	2.58	0.86	0.70	2.58	0.87	0.70	2.56	0.87	0.70	2.56	0.87	0.70
8	2.58	0.88	0.72	2.56	0.86	0.70	2.55	0.87	0.71	2.57	0.87	0.71
9	2.58	0.86	0.71	2.56	0.87	0.71	2.54	0.89	0.71	2.55	0.87	0.70
10	2.58	0.87	0.71	2.56	0.87	0.71	2.55	0.86	0.70	2.56	0.87	0.70
$\bar{X}$	2.57	0.87	0.71	2.56	0.87	0.71	2.56	0.87	0.70	2.56	0.87	0.70
S	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
%CV	0.39	1.15	1.41	0.39	1.15	1.41	0.39	1.15	1.43	0.391	1.149	1.429

Tabla 63 Dimensiones de los supositorios de Paracetamol con Lauril Sulfato de Sodio

No.	L10 APAPL			L11 APAPL			L12 APAPL			19 APAPL		
de supo.	Largo (cm)	Diám. Mayor (cm)	Diám. Menor (cm)									
1	2.56	0.86	0.69	2.56	0.89	0.72	2.56	0.88	0.69	2.56	0.88	0.70
2	2.57	0.87	0.7	2.56	0.88	0.7	2.58	0.89	0.69	2.58	0.89	0.70
3	2.56	0.87	0.71	2.56	0.87	0.7	2.57	0.88	0.70	2.57	0.87	0.70
4	2.56	0.86	0.69	2.56	0.88	0.71	2.57	0.88	0.70	2.58	0.87	0.70
5	2.56	0.87	0.70	2.57	0.87	0.71	2.58	0.87	0.70	2.58	0.87	0.70
6	2.56	0.90	0.70	2.58	0.88	0.70	2.57	0.87	0.70	2.56	0.87	0.70
7	2.56	0.89	0.71	2.58	0.87	0.71	2.55	0.90	0.70	2.57	0.90	0.69
8	2.57	0.86	0.71	2.58	0.87	0.71	2.58	0.87	0.71	2.58	0.87	0.71
9	2.57	0.87	0.70	2.57	0.87	0.70	2.58	0.86	0.69	2.57	0.86	0.69
10	2.57	0.87	0.69	2.57	0.87	0.70	2.56	0.87	0.70	2.56	0.86	0.70
$\bar{x}$	2.56	0.87	0.70	2.57	0.88	0.71	2.57	0.88	0.70	2.57	0.87	0.70
S	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
%CV	0.39	1.15	1.43	0.39	1.14	1.41	0.39	1.14	1.43	0.389	1.45	0.81

Tabla 64 Dimensiones de los supositorios de Paracetamol con Tween 40

No.	<i>L13APAPT</i>			<i>L14APAPT</i>			<i>L15APAPT</i>			<i>L20APAPT</i>		
<i>de supo</i>	Largo (cm)	Diám. Mayor (cm)	Diám. Menor (cm)	Largo (cm)	Diám. Mayor (cm)	Diám. Menor (cm)	Largo (cm)	Diám. Mayor (cm)	Diám. Menor (cm)	Largo (cm)	Diám. Mayor (cm)	Diám. Menor (cm)
1	2.56	0.88	0.70	2.56	0.88	0.70	2.56	0.86	0.70	2.57	0.86	0.71
2	2.58	0.89	0.69	2.57	0.86	0.71	2.56	0.87	0.70	2.56	0.87	0.70
3	2.57	0.88	0.71	2.56	0.87	0.70	2.56	0.86	0.69	2.57	0.86	0.69
4	2.56	0.88	0.70	2.56	0.86	0.70	2.56	0.88	0.70	2.56	0.88	0.70
5	2.56	0.87	0.72	2.56	0.87	0.69	2.56	0.85	0.70	2.56	0.87	0.70
6	2.56	0.87	0.70	2.58	0.87	0.70	2.56	0.88	0.69	2.56	0.86	0.71
7	2.59	0.87	0.69	2.58	0.87	0.69	2.56	0.87	0.69	2.57	0.87	0.69
8	2.57	0.87	0.69	2.57	0.86	0.70	2.57	0.87	0.70	2.56	0.87	0.70
9	2.57	0.87	0.70	2.57	0.87	0.68	2.58	0.88	0.69	2.58	0.87	0.69
10	2.57	0.88	0.71	2.57	0.86	0.69	2.56	0.87	0.69	2.56	0.87	0.69
$\bar{x}$	2.57	0.88	0.70	2.57	0.87	0.70	2.56	0.87	0.70	2.57	0.87	0.70
S	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
%CV	0.39	1.14	1.43	0.39	1.15	1.43	0.39	1.16	1.43	0.39	1.15	1.43

Tabla 65 Uniformidad de masa de los supositorios de Paracetamol con Span 60

No. de supo	L7APAPS (g)	L8APAPS (g)	L9APAPS (g)	L18APAPS (g)
1	1.188	1.184	1.187	1.178
2	1.194	1.182	1.184	1.191
3	1.188	1.186	1.178	1.193
4	1.190	1.187	1.192	1.191
5	1.187	1.182	1.174	1.182
6	1.182	1.188	1.193	1.185
7	1.185	1.192	1.184	1.183
8	1.190	1.187	1.190	1.184
9	1.192	1.190	1.184	1.190
10	1.191	1.174	1.190	1.186
$\bar{x}$	1.189	1.185	1.186	1.186
S	0.003	0.005	0.006	0.005
+5%	1.248	1.244	1.245	1.246
-5%	1.129	1.126	1.126	1.127

ANOVA Uniformidad de masa de supositorios de paracetamol con Span 60

Hipótesis nula: Todas las medias son iguales  
 Hipótesis alterna: Por lo menos una media es diferente  
 Nivel de significancia  $\alpha = 0.05$

Análisis de Varianza:

Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p
Factor	3	0.000074	0.000025	1.00	<b>0.405</b>
Error	36	0.000886	0.000025		
Total	39	0.000960			

Valor  $p > \alpha$ ; se acepta  $H_0$ , por lo tanto no hay diferencia significativa

Tabla 66 Uniformidad de masa de los supositorios de Paracetamol con LSD

No. de supo	L10APAPL (g)	L11APAPL (g)	L12APAPL (g)	L19APAPL (g)
1	1.179	1.184	1.186	1.189
2	1.193	1.181	1.183	1.186
3	1.187	1.182	1.180	1.191
4	1.186	1.181	1.194	1.190
5	1.191	1.184	1.181	1.179
6	1.180	1.194	1.183	1.184
7	1.184	1.187	1.179	1.182
8	1.174	1.168	1.190	1.187
9	1.173	1.182	1.171	1.174
10	1.172	1.179	1.169	1.176
$\bar{x}$	1.182	1.182	1.182	1.184
S	0.007	0.007	0.008	0.006
+5%	1.241	1.241	1.241	1.243
-5%	1.123	1.123	1.123	1.125

ANOVA Uniformidad de masa de supositorios de paracetamol con LSD

Hipótesis nula: Todas las medias son iguales  
 Hipótesis alterna: Por lo menos una media es diferente  
 Nivel de significancia  $\alpha = 0.05$

Análisis de Varianza:

Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p
Factor	3	0.000029	0.000010	0.20	<b>0.896</b>
Error	36	0.001733	0.000048		
Total	39	0.001761			

Valor  $p > \alpha$ ; se acepta  $H_0$ , por lo tanto no hay diferencia significativa

Tabla 67 Uniformidad de masa de los supositorios de Paracetamol con Tween 40

No. de supo	L13APAPT (g)	L14APAPT (g)	L15APAPT (g)	L20APAPT (g)
1	1.191	1.187	1.183	1.192
2	1.189	1.192	1.184	1.193
3	1.189	1.188	1.193	1.179
4	1.190	1.188	1.206	1.192
5	1.194	1.177	1.182	1.193
6	1.183	1.182	1.184	1.184
7	1.189	1.180	1.182	1.19
8	1.180	1.179	1.191	1.187
9	1.181	1.187	1.191	1.186
10	1.183	1.189	1.193	1.182
$\bar{x}$	1.187	1.185	1.189	1.188
S	0.005	0.005	0.008	0.005
+5%	1.246	1.244	1.248	1.247
-5%	1.128	1.126	1.129	1.128

ANOVA Uniformidad de masa de supositorios de paracetamol con Tween 40

Hipótesis nula: Todas las medias son iguales  
 Hipótesis alterna: Por lo menos una media es diferente  
 Nivel de significancia  $\alpha = 0.05$

Análisis de Varianza:

Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p
Factor	3	0.000086	0.000029	0.89	<b>0.457</b>
Error	36	0.001164	0.000032		
Total	39	0.001250			

Valor  $p > \alpha$ ; se acepta  $H_0$ , por lo tanto no hay diferencia significativa

Tabla 68 Prueba de dureza de los supositorios de Paracetamol con Span 60

No. de supo.	L7APAPS (gF)	L8APAPS (gF)	L9APAPS (gF)
1	2000	1800	1800
2	1800	1900	1800
3	1800	1800	1800
4	1800	1600	1800
5	1700	1700	1800
6	1600	1700	1800
7	1600	1800	1800
8	1700	1700	1800
9	1600	1700	1800
10	1600	1700	1700
$\bar{x}$	1720	1740	1790
S	131.66	84.33	31.62
%CV	7.65	4.85	1.77

ANOVA Dureza de supositorios de paracetamol con Span 60

Hipótesis nula: Todas las medias son iguales  
 Hipótesis alterna: Por lo menos una media es diferente  
 Nivel de significancia  $\alpha = 0.05$

Análisis de Varianza:

Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p
Factor	2	26000	13000	1.53	<b>0.234</b>
Error	27	229000	8481		
Total	29	255000			

Valor p >  $\alpha$ ; se acepta Ho, por lo tanto no hay diferencia significativa

Tabla 69 Prueba de dureza de los supositorios de Paracetamol con LSD

No. de supo.	L10APAPL (gF)	L11APAPL (gF)	L12APAPL (gF)
1	1900	1700	1800
2	1800	1700	1800
3	1800	1900	1700
4	1900	1800	1800
5	1800	1800	1800
6	1800	1800	1700
7	1800	1700	1800
8	1800	1700	1800
9	1800	1800	1700
10	1700	1600	1700
$\bar{x}$	1810	1750	1760
S	56.77	84.98	51.64
%CV	3.14	4.86	2.93

ANOVA Dureza de supositorios de paracetamol con LSD

Hipótesis nula: Todas las medias son iguales  
 Hipótesis alterna: Por lo menos una media es diferente  
 Nivel de significancia  $\alpha = 0.05$

Análisis de Varianza:

Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p
Factor	2	20667	10333	2.36	0.113
Error	27	118000	4370		
Total	29	138667			

Valor  $p > \alpha$ ; se acepta  $H_0$ , por lo tanto no hay diferencia significativa

Tabla 70 Prueba de dureza de los supositorios de Paracetamol con Tween 40

No. de supo.	L13APAPT (gF)	L14APAPT (gF)	L15APAPT (gF)
1	2000	2200	2000
2	1900	2100	2000
3	2200	2000	2200
4	2100	2000	2200
5	2000	2100	2200
6	2000	1900	2100
7	1900	2100	2200
8	1900	1800	2000
9	2000	2000	2000
10	1800	2000	2000
$\bar{x}$	1980	2020	2090
S	113.53	113.53	99.44
%CV	5.73	5.62	4.76

ANOVA Dureza de supositorios de paracetamol con Tween 40

Hipótesis nula: Todas las medias son iguales  
 Hipótesis alterna: Por lo menos una media es diferente  
 Nivel de significancia  $\alpha = 0.05$

Análisis de Varianza:

Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p
Factor	2	62000	31000	2.61	<b>0.092</b>
Error	27	321000	11889		
Total	29	383000			

Valor  $p > \alpha$ ; se acepta  $H_0$ , por lo tanto no hay diferencia significativa

Tabla 71 Prueba de temperatura de fusión de los supositorios de Paracetamol

<i>Tensoactivo</i>		<i>Span 60 (°C)</i>		
<i>No. de Supo</i>	L7APAPS	L8APAPS	L9APAPS	
1	37.4	37.5	37.3	
2	37.3	37.3	37.2	
$\bar{x}$	37.4	37.4	37.3	
S	0.07	0.14	0.07	
%CV	0.19	0.38	0.19	

<i>Tensoactivo</i>		<i>LSD (°C)</i>		
<i>No. de supo</i>	L10APAPL	L11APAPL	L12APAPL	
1	37.3	37.3	37.5	
2	37.2	37.4	37.5	
$\bar{x}$	37.3	37.4	37.5	
S	0.07	0.07	0	
%CV	0.19	0.19	0	

<i>Tensoactivo</i>		<i>Tween 40 (°C)</i>		
<i>No. de supo.</i>	L13APAPT	L14APAPT	L15APAPT	
1	37.2	37.2	37.0	
2	37	37	37.2	
$\bar{x}$	37.1	37.1	37.1	
S	0.14	0.14	0.14	
%CV	0.38	0.38	0.38	

ANOVA Temperatura de fusión de supositorios de paracetamol con Span 60

Hipótesis nula: Todas las medias son iguales  
 Hipótesis alterna: Por lo menos una media es diferente  
 Nivel de significancia  $\alpha = 0.05$

Análisis de Varianza:

Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p
Factor	2	0.02333	0.01167	1.17	<b>0.422</b>
Error	3	0.03000	0.01000		
Total	5	0.05333			

Valor  $p > \alpha$ ; se acepta  $H_0$ , por lo tanto no hay diferencia significativa

ANOVA Temperatura de fusión de supositorios de paracetamol con LSD

Hipótesis nula: Todas las medias son iguales  
 Hipótesis alterna: Por lo menos una media es diferente  
 Nivel de significancia  $\alpha = 0.05$

Análisis de Varianza:

Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p
Factor	2	0.06333	0.031667	9.50	0.050
Error	3	0.01000	0.003333		
Total	5	0.07333			

Valor  $p = \alpha$ ; se rechaza  $H_0$ , por lo menos una media es diferente

Comparaciones en parejas de Tukey

Agrupar información utilizando el método de Tukey y una confianza de 95%

C1	N	Media	Agrupación
3	2	37.50	A
2	2	37.3500	A B
1	2	37.2500	B

Las medias que no comparten una letra son significativamente diferentes.

ANOVA Temperatura de fusión de supositorios de paracetamol con Tween 40

Hipótesis nula: Todas las medias son iguales  
 Hipótesis alterna: Por lo menos una media es diferente  
 Nivel de significancia  $\alpha = 0.05$

Análisis de Varianza:

Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p
Factor	2	0.000000	0.000000	0.00	<b>1.000</b>
Error	3	0.060000	0.020000		
Total	5	0.060000			

Valor  $p > \alpha$ ; se acepta  $H_0$ , por lo tanto no hay diferencia significativa

Tabla 72 Prueba de tiempo de licuefacción de los supositorios de Paracetamol

<i>Tensoactivo</i>		<i>Span 60(min)</i>		
<i>No. de supo</i>		L7APAPS	L8APAPS	L9APAPS
1		12:32	11:03	09:15
2		12:50	11:23	09:38
3		11:38	11:27	09:54
$\bar{x}$		12:20	11:17	09:35
S		0.026	0.009	0.014
<i>Tensoactivo</i>		<i>LSD (min)</i>		
<i>No. de supo.</i>		L10APAPL	L11APAPL	L12APAPL
1		14:02	12:30	13:35
2		14:44	12:21	14:35
3		13:42	11:21	13:16
$\bar{x}$		14:09	12:04	13:48
S		0.022	0.026	0.029

No. de supo.	Tween 40 (min)		
	L13APAPT	L14APAPT	L15APAPT
1	10:55	12:08	10:58
2	10:07	11:04	12:46
3	11:26	11:26	10:49
$\bar{x}$	10:49	11:32	11:31
S	0.028	0.023	0.045

ANOVA Tiempo de licuefacción de supositorios con Span 60

Hipótesis nula: Todas las medias son iguales

Hipótesis alterna: Por lo menos una media es diferente

Nivel de significancia  $\alpha = 0.05$

Análisis de Varianza:

Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p
Factor	2	11.4486	5.7243	41.21	<b>0.000</b>
Error	6	0.8334	0.1389		
Total	8	12.2820			

Valor  $p < \alpha$ ; se rechaza  $H_0$ , por lo menos una media es diferente.

Comparaciones en parejas de Tukey

Agrupar información utilizando el método de Tukey y una confianza de 95%

C1	N	Media	Agrupación
1	3	12.067	A
2	3	11.1767	A
3	3	9.357	B

Las medias que no comparten una letra son significativamente diferentes.

ANOVA Tiempo de licuefacción de supositorios con LSD

Hipótesis nula: Todas las medias son iguales  
 Hipótesis alterna: Por lo menos una media es diferente  
 Nivel de significancia  $\alpha = 0.05$

Análisis de Varianza:

Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p
Factor	2	7.267	3.6336	10.51	<b>0.011</b>
Error	6	2.075	0.3458		
Total	8	9.342			

Valor  $p < \alpha$ ; se rechaza  $H_0$ , por lo menos una media es diferente

Comparaciones en parejas de Tukey

Agrupar información utilizando el método de Tukey y una confianza de 95%

C1	N	Media	Agrupación
1	3	13.960	A
3	3	13.620	A
2	3	11.907	B

Las medias que no comparten una letra son significativamente diferentes.

ANOVA Tiempo de licuefacción de supositorios con Tween 40

Hipótesis nula: Todas las medias son iguales  
 Hipótesis alterna: Por lo menos una media es diferente  
 Nivel de significancia  $\alpha = 0.05$

Análisis de Varianza:

Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p
Factor	2	1.077	0.5386	0.85	<b>0.472</b>
Error	6	3.792	0.6320		
Total	8	4.869			

Valor  $p > \alpha$ ; se acepta  $H_0$ , por lo tanto no hay diferencia significativa

### 10.3 PRUEBA DE TEMPERATURA DE FUSIÓN DE SUPOSITORIOS.

Este procedimiento es una guía para el uso y manejo seguro del aparato para realizar la prueba de Temperatura de fusión de supositorios, podrá ser utilizado por el personal académico y alumnos que cursen la asignatura de Tecnología Farmacéutica I, realicen Servicio Social, Estancia Estudiantil o Tesis, que requieran hacer la prueba de temperatura de fusión de supositorios, dentro de las instalaciones del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica.

El personal que va a utilizar el aparato para la prueba de Temperatura de fusión de supositorios requiere usar bata de algodón, lentes de seguridad, guantes de vinilo o látex y cubre bocas.

#### Equipo y materiales

Materiales e Instrumentos			
Nombre	Cantidad	Nombre	Cantidad
Vaso de precipitados de 1000mL	1	Soporte universal	1
Vaso de precipitados de 250mL	2	Agitador magnético	1
Termómetro de 0-50°C	1	Pinza 3 dedos	1
Termómetro de -10°C a 110°C	1	Anillo metálico	1
Fluxómetro	1		

Equipos	
Nombre	Cantidad
Equipo para Prueba de licuefacción	1
Bomba peristáltica 120S/DV	1
Parrilla de calentamiento	1

## Procedimiento

- 1) Calentar 800 mL a 80 °C en la parrilla con agitación constante (2 rpm).  
Nota: Calentar 200 mL de agua a 70 °C para al final lavar el aparato.
- 2) Montar el aparato para medir la temperatura de fusión en el soporte universal con ayuda de la pinza 3 dedos y el anillo metálico. Colocar a una altura de 32-33 cm con respecto a la mesa y la entrada de flujo de agua del aparato. Figura 1.

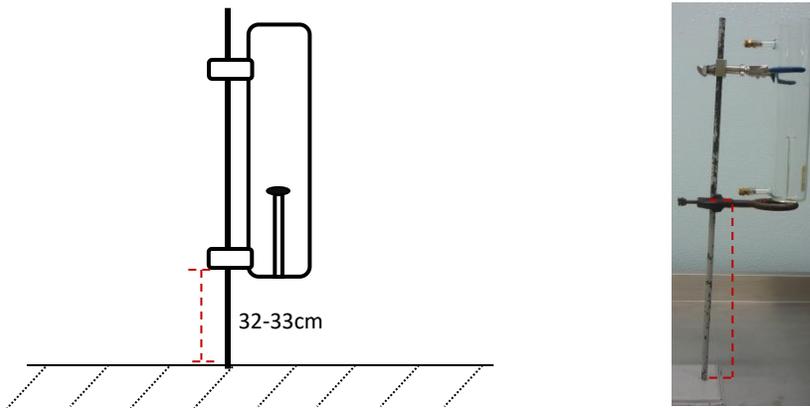


Figura 1. Aparato para medir la Temperatura de fusión montado en un soporte universal.

- 3) Colocar un fondo color negro detrás del aparato para medir la Temperatura de fusión. Figura 2.



Figura 2. Fondo negro detrás del aparato.

- 4) Acomodar la parrilla la bomba peristáltica y el aparato para medir la Temperatura de fusión montado en el soporte de izquierda a derecha. Conectar y colocar la bomba peristáltica a una velocidad de 200 rpm. Figura 3.



Figura 3. Orden de la parrilla, la bomba peristáltica y el aparato

- 5) Conectar la manguera de hule larga en el conducto inferior del aparato y la manguera corta en el conducto superior del aparato.
- 6) Conecta en la bomba peristáltica la manguera de hule larga para hacer circular el agua y el extremo libre de ambas mangueras, inferior y superior, en el vaso de precipitado con agua caliente. Figura 4



Figura 4. Conexión de circulación de agua al aparato.

Nota: Puedes ayudarte a mantener las mangueras dentro del vaso de precipitados pegando ambas con maskin en una varilla de vidrio. Figura 5



Figura 5. Mangueras de hule fijas a la varillas de vidrio

- 7) Colocar dentro de la canastilla en forma de espiral el supositorio muestra con la punta hacia arriba y mantenerlo dentro con ayuda de un tapón de hule.



Figura 6. Supositorio muestra dentro de la canastilla de vidrio.

- 8) Acomodar la canastilla y el termometro en el tapon de hule del aparato.
- 9) Colocar el tapon sobre el aparato de vidrio, la canastilla debe quedar encima de la base que se encuentra en el centro del aparato y el termómetro a la altura del supositorio muestra. Figura 7.



Figura 7. Canastilla y termómetro dentro del Aparato.

10) Cuando el agua alcance la temperatura de 37°C prender la bomba peristáltica y hacer circular agua hasta  $\frac{3}{4}$  del aparato. Figura 8.

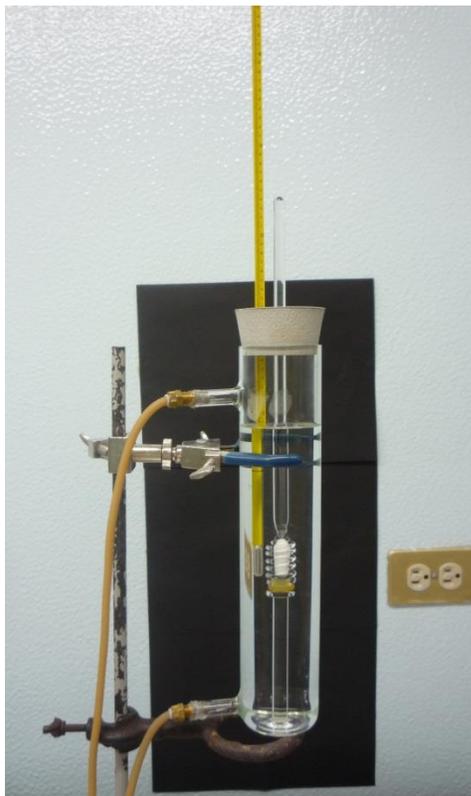


Figura 8. Aparato con  $\frac{3}{4}$  de agua.

11) Apagar la bomba peristáltica, cambiar la velocidad a 100 rpm y reiniciar la circulación de agua. A esta velocidad habrá una circulación constante de agua.

12) La temperatura en el aparato ira subiendo progresivamente conforme al tiempo. Medir la temperatura a la cual ascienda el primer glóbulo de base disperso en el agua circulante. Figura 9.

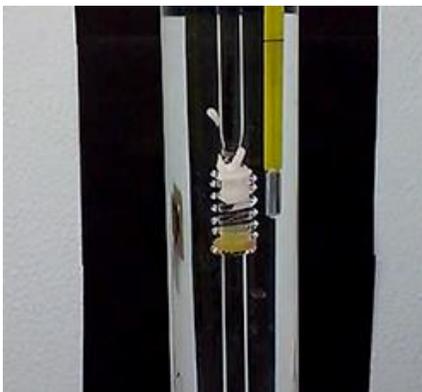


Figura 9. Primer glóbulo de la base ascendiendo.

- 13) Una vez determinada la temperatura de fusión detener la bomba peristáltica y dejar libre la manguera inferior de la bomba peristáltica para la evacuación de agua en el aparato. Retirar el tapón de hule con la varilla y el termómetro.
- 14) Desconectar la manguera superior y cuando el aparato contenga aproximadamente  $\frac{1}{4}$  de agua desmontarlo del soporte y vaciar el agua con los residuos del supositorio en un vaso de precipitado. Figura 10.



Figura 10. Aparato con  $\frac{1}{4}$  de agua

- 15) Desconectar la manguera inferior del aparato.
- 16) Lavar muy bien con agua caliente y jabón el aparato, la varilla y el tapón de la canastilla. Limpiar el termómetro.
- 17) Repetir la prueba una vez más.

### **Bibliografía**

Allen, L. Suppositories 2008

Bedoya A, et al. Evaluación de la calidad de los productos farmacéuticos.

## 10.4 PRUEBA DE LICUEFACCIÓN DE SUPOSITORIOS.

Este procedimiento es una guía para el uso y manejo seguro del aparato para realizar la prueba de Licuefacción de supositorios, podrá ser utilizado por el personal académico y alumnos que cursen la asignatura de Tecnología Farmacéutica I, realicen Servicio Social, Estancia Estudiantil o Tesis, que requieran hacer la prueba de licuefacción de supositorios, dentro de las instalaciones del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica.

El personal que va a utilizar el aparato para la Prueba de licuefacción de supositorios requiere usar bata de algodón, lentes de seguridad, guantes de vinilo o látex y cubre bocas.

### Equipo y materiales

Materiales e Instrumentos			
Nombre	Cantidad	Nombre	Cantidad
Vaso de precipitados de 600mL	1	Ligas	2
Vaso de precipitados de 250mL	2	Agitador magnético	1
Termómetro de 0-50°C	1	Pipeta beral	1
Termómetro de -10°C a 110°C	1	Piseta con agua destilada	1
Base de madera de 15Cm de alto	1	Tubo de celofán para diálisis.	28 cm
Soporte universal	1	Agitador de vidrio	1
Pinza 3 dedos	1	Parrilla de calentamiento	1
Cronómetro	1	Flexómetro	1

Equipos	
Nombre	Cantidad
Equipo para Prueba de licuefacción	1
Bomba peristáltica 120S/DV	1

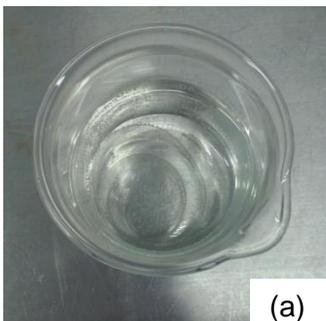
## Procedimiento

- 1) Poner la parrilla de calentamiento sobre la base de madera.
- 2) Colocar en un vaso de precipitados de 600mL 500mL de agua, colocar dentro el termómetro de -10 a 100°C y poner a calentar a 80°C hasta llegar a una temperatura de 38°C con agitación constante (2rpm). Figura 1



Figura 1. Parrilla de calentamiento sobre base de 15cm de altura.

- 3) Hidratar el tubo de celofán para diálisis con agua por 10 minutos (a); ya hidratado (b), introducirlo en el aparato abriendo y montando en los extremos del cilindro del mismo, estirándolo y asegurándose con 2 bandas elásticas. Tener cuidado de no dejar el tubo de celofán doblado (c). Colocar el termómetro con escala de 0-50°C en el aparato como se muestra en la Figura 2.



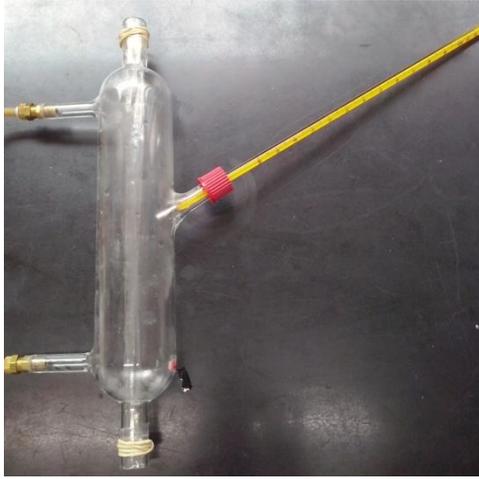


Figura 2. Aparato para medir el tiempo de licuefacción de supositorios rectales.

- 4) En un soporte universal y con ayuda de una pinza tres dedos montar el aparato en forma vertical. Figura 3.

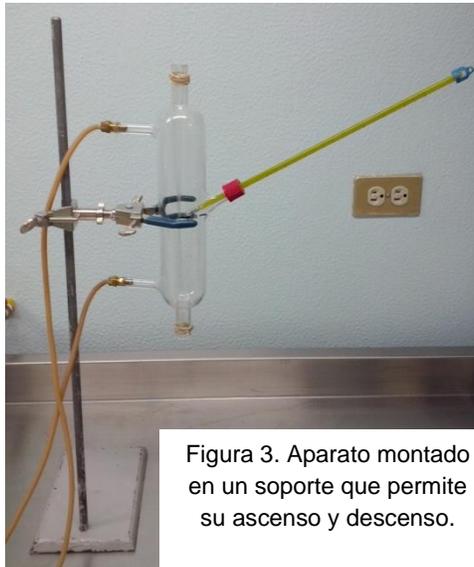


Figura 3. Aparato montado en un soporte que permite su ascenso y descenso.

- 5) Acomodar la bomba peristáltica sobre la base de madera, a un lado de la parrilla de calentamiento, y el soporte con el aparato de izquierda a derecha. Figura 4.



Figura 4. Orden de la parrilla, bomba peristáltica y aparato para medir el tiempo de licuefacción.

- 6) Encender la bomba peristáltica a velocidad de 160 rpm.
- 7) Conectar la manguera de hule inferior del aparato para medir el tiempo de licuefacción a la bomba peristáltica para hacer circular agua (aproximadamente a la mitad de la manguera, que permita el ascenso y descenso del aparato en el soporte) y el extremo libre introducirlo al vaso de precipitado con el agua caliente. Colocar la manguera de hule superior del aparato en el vaso de precipitados con agua caliente. Figura 5

Nota: Puedes ayudarte en mantener las mangueras dentro del vaso de precipitados, tomando ambas y pegarlas a una varilla de vidrio. Figura 6

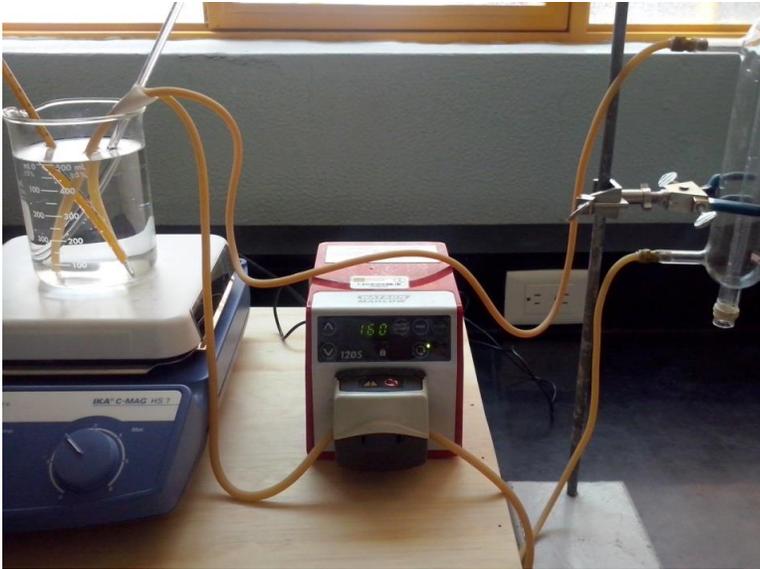


Figura 5. Conexión de circulación de agua al aparato.



Figura 6. Mangueras de hule fijas a la varilla de vidrio.

- 8) Encender la bomba peristáltica y permitir el llenado del aparato hasta que haya un flujo constante de agua. Asegurarse que la temperatura del agua en el aparato no sea mayor de 37 °C y se mantenga estable.
- 9) Subir y bajar el aparato para verificar que el tubo de celofán está bien colocado. Según la altura a la que se encuentre el aparato debe estar el tubo como se especifica en la siguiente tabla:

Tabla 1 Altura del aparato para su apertura

Posición del aparato en el soporte (tomando como referencia el conducto de entrada de agua del aparato a la mesa)	Tubo de celofán
Abajo (12-15 cm de altura)	Colapsado completamente
Centro (24-27 cm de altura)	Mitad inferior colapsado, mitad superior abierto
Arriba (43-45 cm de altura)	Abierto completamente

- 10) Colocar el aparato en el centro del soporte universal. La mitad inferior del tubo debe estar colapsado y la mitad superior abierta. Figura 7.

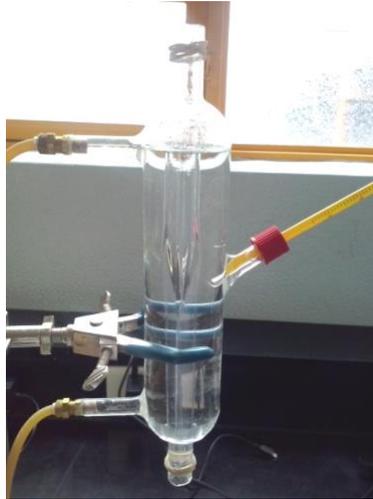


Figura 7. Tubo de celofán colapsado en la mitad inferior.

11) Introducir el supositorio muestra (Figura 8) y bajar el aparato a 12-15 cm aproximadamente, tomando como referencia el conducto de entrada de agua del aparato y la base del soporte universal. El tubo de celofán debe estar completamente colapsado. Figura 9.

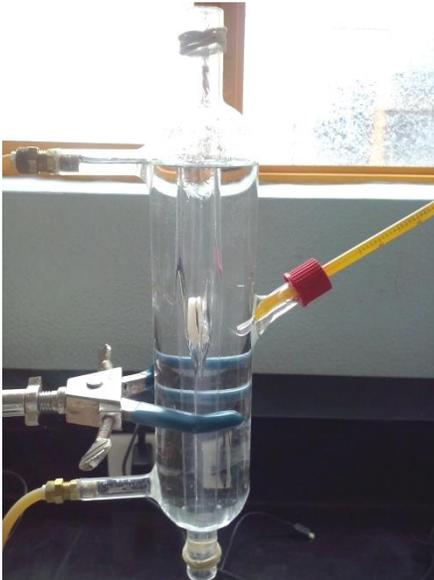


Figura 8. Tubo de celofán al centro del soporte con el supositorio muestra.

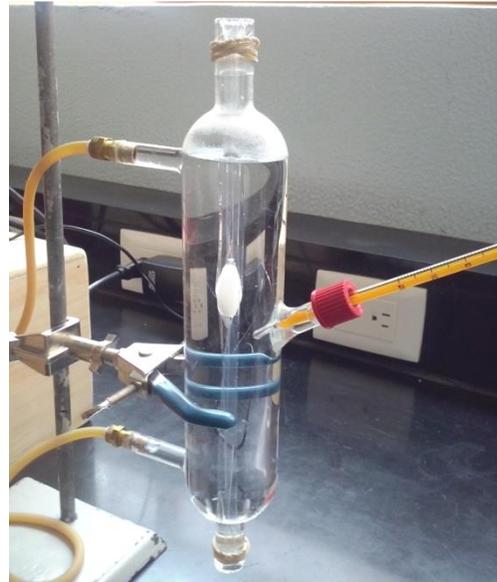


Figura 9. Tubo de celofán completamente colapsado (abajo) con el supositorio muestra.

12) Iniciar con el cronómetro la medición del tiempo de licuefacción, deteniéndolo en el momento en que el supositorio este completamente fundido en el tubo. Figura 10

Nota: Mantener entre 150-200 mL de agua en el vaso de precipitados a una temperatura de 38°C.



Figura 10. Supositorio muestra completamente fundido.

13) Una vez concluida la determinación, subir el aparato a 43-45 cm, tomando como referencia el conducto de entrada de agua del aparato y la base del soporte universal, el tubo de celofán se abrirá completamente. Colocar debajo un vaso de precipitado de 250 mL para depósito de residuos. Figura 11



Figura 11. Tubo de celofán completamente abierto.

14) Con ayuda de una pipeta beral lavar las paredes del tubo con agua jabonosa y agua caliente (30-35 °C). Finalmente enjuagar con agua destilada. Dejar escurrir de 3 a 5 minutos.

15) Repetir la prueba con 2 supositorios más.

### **Bibliografía.**

FEUM 7ª ed.

Allen, L. Suppositories 2008

Bedoya A, et al. Evaluación de la calidad de los productos farmacéuticos.

## CAPÍTULO 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Allen, Loyd. Suppositories. London : Pharmaceutical Press, 2008.
2. Nagle, Hitner. Introducción a la farmacología. s.l. : Mc Graw-Hill Interamericana, 2007. págs. 228-231.
3. Brunton, Laurence L., Chabner, Bruce A. y Knollmann, Björn C. Goodman & Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica. México : Mc Graw Hill, 2012. págs. 959-965.
4. Katzung, Bertram G y Trevor, Anthony J. Farmacología básica y clínica. s.l. : Mc Graw Hill, 2016. pág. Capitulo 36.
5. Drugbank. [En línea] [Citado el: 17 de abril de 2018.] <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01050>.
6. Pubchem. [En línea] [Citado el: 17 de abril de 2018.] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3672#section=Top>.
7. Merck Index Online. [En línea] [Citado el: 17 de abril de 2018.] <https://www.rsc.org/Merck-Index/monograph/m6189/ibuprofen>.
8. Oral versus rectal ibuprofen in healthy volunteers. Vilenchik R1, Berkovitch M, Jossifoff A, Ben-Zvi Z, Kozer E. Beer-Sheva, Israel. : Epub, 2012, J Popul Ther Clin Pharmacol., Vol. 19.
9. Rainsford, K. D. Ibuprofen: Pharmacology, Therapeutics and Side Effects. Heidelberg : Springer, 2012. pág. Capitulo 2.
10. Álamo, Cecilio. Guía farmacológica de analgésicos. Madrid : Arán, 2005. pág. 139.
11. Rang, Humphrey, y otros. Rang & Dale's Pharmacology. Edinburgh : Churchill Livingstone, 2007. pág. capitulo 14.
12. Acofarma. Acofarma. [En línea] 30 de noviembre de 2010. [Citado el: 17 de abril de 2018.] <http://www.acofarma.com/admin/uploads/descarga/1668-7ef0b279f0b89f31c4754655d9fa9c700c0ff4ec/main/files/Paracetamol.pdf>.

13. Pubchem. [En línea] [Citado el: 18 de abril de 2018.]  
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1983>.
14. Drugbank. [En línea] [Citado el: 18 de abril de 2018.]  
<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00316>.
15. Paracetamol: Mechanism of action, applications and safety concern. Józwiak-Bebenista, Marta y Nowak, Jerzy Z. 1, Polonia : Polish Pharmaceutical Society, 2014, Vol. 71. ISSN 0001-6837.
16. Vademecum. [En línea] [Citado el: 18 de abril de 2018.]  
<http://www.vademecum.es/principios-activos-paracetamol-n02be01>.
17. Craig, Charles R. Modern pharmacology with clinical applications. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2004. pág. Capítulo 4.
18. Vila Jato, José Luis. Tecnología Farmacéutica. Madrid : Síntesis, 2001. págs. 251-257. Vol. 2 Formas farmacéuticas.
19. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 2014. págs. 10-11,311,313. Vol. 1.
20. Aulton, Michael E. Farmacia La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. Madrid : Elsevier, 2004. págs. 534-538, 540.
21. Drake, Richard L., Vogl, A. Wayne y M., Adam W. Gray Anatomía para estudiantes. Barcelona : Elsevier, 2010.
22. Swarbrick, James. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. New York : CRC Press, 2006, Vol. 1, pág. 165.
23. Loyd V., Allen, Popovich, Nicholas G. y Ansel, Howard C. Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2005. págs. 318-328.
24. Ram I., Mahato y Ajit S., Narang. Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery. Nueva York : CRC Press, 2012. págs. 385-387.
25. Hernández Herrero, Gonzalo, y otros. Tratado de medicina farmacéutica. Madrid : Editorial Médica Panamericana, 2011, 9, págs. 113-114.

26. Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. London : APhA/Pharmaceutical Press, 2009. págs. 549-553, 651-653 ,675-678, 722-726.
27. Thompson, Judith E. Práctica contemporánea en farmacia. México : McGraw Hill, 2005. págs. 277-282.
28. F Acezat-Mispelter. Análisis y control de calidad en los medicamentos. México : Ciencia y técnica, 2001. pág. Capítulo 55.
29. Bedoya Ávalos, Amparo de Jesús. Evaluación de la calidad de los productos farmacéuticos. págs. 150-152.
30. Gattefosé. <http://www.ferromet.com.ar>. [En línea] [Citado el: 08 de Mayo de 2018.] [http://www.ferromet.com.ar/files/excipientes-para-la-va-rectal-y-vaginal\\_esp.pdf](http://www.ferromet.com.ar/files/excipientes-para-la-va-rectal-y-vaginal_esp.pdf).
31. Gattefosé. [En línea] 10 de Junio de 2010. [Citado el: 26 de Junio de 2017.] <https://www.gattefosse.com/suppocire-a>.
32. Gattefosé. [En línea] [Citado el: 28 de Agosto de 2017.] <https://www.gattefosse.com/node.php?articleid=1771>.
33. Gattefosé. [En línea] 10 de Junio de 2010. [Citado el: 26 de Junio de 2017.] <https://www.gattefosse.com>.
34. Pubchem. Open Chemistry Database. [En línea] [Citado el: 08 de Mayo de 2018.] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/14928#section=Top>.
35. PubChem. PubChem. [En línea] [Citado el: 09 de Mayo de 2018.] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3423265#section=Top>.
36. Drugbank. Drugbank. [En línea] 01 de Mayo de 2018. [Citado el: 09 de Mayo de 2018.] <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00815>.
37. Saltmarsh, Mike. Essential Guide to food additives. Cambridge : Royal Society of Chemistry, 2013. pág. 182.
38. Sarfaraz , Niazi. Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations Over-the-Counter Products. New York : Informa Healthcare USA, 2009. pág. 426. Vol. 5.

39. In-vitro release of paracetamol from suppository suppositories: role of additives. Ranjita, Shegokar y Kamalinder, Singh. 1, India : s.n., 2010, Malaysian Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 8, págs. 57-71.
40. Assessment of the effect of base type and surfactant on the release properties. Ilomuanya, Margaret O, y otros. Malaysia : s.n., 2012, Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, págs. 3280-3286.
41. Erweka. Erweka. [En línea] [Citado el: 15 de Julio de 2017.]  
<http://www.erweka.com/products/item/suppository/suppository-melting-point-tester.html>.
42. Soporte de Minitab 17. [En línea] 2017. [Citado el: 10 de Mayo de 2018.]  
<http://support.minitab.com/es-mx/minitab/17/topic-library/modeling-statistics/anova/basics/what-is-anova/>.
43. Universidad Complutense Madrid. [En línea] 2018. [Citado el: 10 de Mayo de 2018.]  
[http://pendientedemigracion.ucm.es/info/socivmyt/paginas/D\\_departamento/materiales/analisis\\_datosyMultivariable/14anova1\\_SPSS.pdf](http://pendientedemigracion.ucm.es/info/socivmyt/paginas/D_departamento/materiales/analisis_datosyMultivariable/14anova1_SPSS.pdf) .
44. Métodos Analíticos Guía de Validación. Ciudad de México : Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos, 2002.
45. Uniformidad de contenido en Supositorios Primera Parte. Mora, María Felicia, y otros. págs. 97-102.
46. British Pharmacopoeia. pág. 922.
47. Lorenzo, P. Velázquez Farmacología Básica y clínica. s.l. : Panamericana, 2008. pág. Capitulo 31.