



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

TESIS:

**"ESTUDIO COMPARATIVO DEL PERFIL DE DISOLUCIÓN
DE SUPOSITARIOS DE INDOMETACINA DE DOS MARCAS
COMERCIALES"**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LICENCIATURA:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:

VITE HERNÁNDEZ ALBERTO OLAF

DIRECTORA DE TESIS:

DRA. LETICIA CRUZ ANTONIO.

ASESORA DE TESIS:

**M. en F. MA. DE LOURDES CERVANTES
MARTÍNEZ**

México D.F a lunes 10 de marzo del 2014





Dedicatorias

A mis amados padres Rebeca Hernández y José Vite, a mis queridos hermanos Víctor y Maricela y a su familia (Alfonso, Doris y Jesús), quienes con su confianza, cariño y apoyo, sin escatimar esfuerzo alguno y compartiendo éxitos y fracasos, me han enseñado a nunca mirar atrás, a seguir adelante a pesar de la adversidad.

A la familia Torres Vera, a la señora Beatriz y don Eugenio (QEPD) y a sus hijos Olga, Magdalena, Maritza, Sergio y Yamilet a la familia Ríos Hernández doña Alejandra y don Gabriel y sus hijas Nancy y Arandy por su invaluable amistad que nos ha unido durante tantos años.

A mis amigos Omar Medina, Ubaldo y Guadalupe, Esther Chávez y Adriana Romero que con su aprecio me han alentado a seguir adelante y que aunque estemos separados, porque cada uno a elegido caminos distintos, estamos juntos y nos une un lazo fraterno llamado amistad.

Agradecimientos:

Quiero agradecer a la FES Zaragoza UNAM, a todo el personal docente de la carrera de QFB y a Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza por su enseñanza ya que con ello hicieron posible mi formación profesional. En particular quiero brindar mi más sincero agradecimiento a la Dra. Leticia Cruz Antonio, a la M en F. Lourdes Cervantes Martínez, a la Q. Susana E. Rodríguez Barbero, a la QFB. Irma Alejandre Razo por otorgarme su invaluable conocimiento y apoyo durante la carrera y orientarme en la realización de este proyecto y finalmente y no por ello menos importante al Dr. Marco Antonio Rodríguez Medina (QEPD) que aunque ya no esté con nosotros siempre demostró confianza en mí. De la misma forma agradezco a M en C. Dolores Castillo Montiel y al Dr. Juan Carlos Vázquez Lira por sus comentarios durante la revisión de este documento.

Todos ustedes profesores han contribuido en mi formación profesional, me han enseñado, guiado, reprendido quizá algunas veces y con ellos me han otorgado un ejemplo del comportamiento de un QFB en la vida profesional, que ejerceré los más dignamente posible, siempre acordándome de cada uno de ustedes, porque este donde este y tome la decisión que tome ustedes, habrán influido en la mi criterio profesional.

Sólo me resta decirles a todos, incluso a los que no aparecen aquí, muchas gracias.

Con afecto: *Olaf Vite*



TABLA DE CONTENIDO

	Introducción.....	Pág.01
I	Marco Teórico.....	Pág. 02
1.1	Disolución.....	Pág. 02
1.2	Disolución de Supositorios.....	Pág. 03
1.3	Teorías de la Disolución.....	Pág. 04
1.4	Comparación de Perfiles de Disolución.....	Pág. 06
1.5	Factores de Influyen en la Prueba de Disolución.....	Pág. 08
1.6	Métodos de Disolución de Supositorios.....	Pág. 10
2.0	Supositorios.....	Pág. 11
2.1	Formulación de Supositorios.....	Pág. 14
2.2	Bases.....	Pág. 15
2.3	El Fármaco.....	Pág. 16
3.0	Características de la Indometacina.....	Pág. 19
3.1	Propiedades Físicoquímicas.....	Pág. 19
3.2	Farmacocinética.....	Pág. 19
3.3	Efectos Adversos.....	Pág. 20
3.4	Presentaciones Comerciales.....	Pág. 20
3.5	Precauciones.....	Pág. 20
3.6	Interacciones Medicamentosas.....	Pág. 20
II	Planteamiento del Problema.....	Pág. 21
III	Justificación.....	Pág. 21
IV	Objetivos.....	Pág. 22
4.1	General	Pág. 22
4.2.	Específicos.....	Pág. 22
V	Hipótesis.....	Pág. 22
VI	Diseño Experimental.....	Pág. 23
6.1	Población Objetivo.....	Pág. 23
6.2	Población de Estudio.....	Pág. 23
6.3	Criterios de Inclusión.....	Pág. 23
6.4	Criterios de Exclusión.....	Pág. 23
VII	Metodología.....	Pág. 24
7.1	Material.....	Pág. 25
7.2	Equipo	Pág. 25
7.3	Reactivos.....	Pág. 25
7.4	Medicamento.....	Pág. 25
7.5	Control de Calidad.....	Pág. 26
7.5.1	Aspecto.....	Pág. 26
7.5.2	Fugas.....	Pág. 26



7.5.3	Ensayo de Identidad.....	Pág. 26
7.5.4	Uniformidad de Dosis.....	Pág. 26
7.5.5	Limites Microbiano.....	Pág. 26
7.5.6	Sustancias Relacionadas.....	Pág. 27
7.5.7	Valoración del Principio Activo.....	Pág. 28
7.5.8	Resistencia a la Dureza.....	Pág. 28
7.5.9	Tiempo de Licuefacción.....	Pág. 29
7.5.10	Uniformidad de Dosis.....	Pág. 29
7.6	Validación del Método Analítico.....	Pág. 30
7.6.1	Sistema.....	Pág. 30
7.6.1.1	Linealidad.....	Pág. 30
7.6.1.2.	Precisión.....	Pág. 30
7.7	Método.....	Pág. 30
7.7.1	Linealidad.....	Pág. 30
7.7.2	Exactitud	Pág. 31
7.7.3	Repetibilidad.....	Pág. 31
7.7.4	Reproducibilidad.....	Pág. 31
7.7.5	Influencia del Filtro.....	Pág. 31
7.7.6	Estabilidad de la Muestra.....	Pág. 32
7.7.7	Selectividad.....	Pág. 32
7.8	Disolución.....	Pág. 32
VIII	Resultados.....	Pág. 34
8.1	Control de Calidad de Supositorios de Indometacina.....	Pág. 35
8.2	Validación del Método Analítico.....	Pág. 39
8.2.1	Sistema.....	Pág. 39
8.2.2	Método.....	Pág. 40
8.3	Perfiles de Disolución.....	Pág. 48
8.4	Cinética de Disolución.....	Pág. 50
8.4.1	Cinética de Liberación de Activo.....	Pág. 52
IX	Análisis de Resultados.....	Pág. 53
X	Conclusión.....	Pág. 58
XII	Referencias Bibliográficas.....	Pág. 59



INTRODUCCIÓN.

La absorción de un fármaco en una forma farmacéutica sólida o semisólida después de su administración depende de la liberación del fármaco de la forma farmacéutica, de la solubilidad del principio activo bajo condiciones fisiológicas, y de la permeabilidad a través de las membranas. Por la naturaleza crítica de las dos primeras etapas, la disolución *in vitro* se hace relevante por la predicción de absorción del fármaco.

La prueba de disolución es un proceso para medir la liberación de un principio activo a partir de la forma de dosificación que lo contiene en un medio de prueba. Este método se emplea para determinar el cumplimiento de los requisitos de disolución para las diferentes formas farmacéuticas como tabletas, cápsulas o supositorios.¹

Además, el cumplimiento de la prueba de disolución y la demostración de la similitud de perfiles de disolución son un requisito para acreditar la intercambiabilidad entre medicamentos de conformidad con los criterios en la NOM-177-SSA1-1998 que establece los criterios y requisitos para la evaluación de los perfiles de disolución en formas farmacéuticas.

La comparación del comportamiento, por perfiles de disolución *in vitro*, de productos conteniendo la misma sustancia activa es fundamental para evaluar la posibilidad de utilizar medicamentos alternativos.

La comparación de perfiles de disolución *in vitro* para la intercambiabilidad de medicamentos ha sido reportada mayormente para formas farmacéuticas sólidas orales no obstante la importancia que tiene para otras formas farmacéuticas.

Considerando la limitada información acerca de la calidad biofarmacéutica de formas farmacéuticas sólidas rectales en especial de supositorios de indometacina en el presente trabajo se establece una metodología para la obtención de perfiles de disolución *in vitro* de supositorios de indometacina de dos diferentes marcas comerciales con el fin de comparar sus comportamientos previo la validación del método analítico para la determinación del activo por un método espectrofotométrico y la verificación de la calibración física del Disolutor Varian Modelo 705 DS.



I. MARCO TEÓRICO.

1.1 Disolución.^{2, 3,4}

La disolución se define como el proceso en el cual una sustancia sólida entra en contacto con un disolvente formando una solución y es controlado por la afinidad entre la sustancia sólida y el disolvente.

Noyes y Whitney sugerían que la velocidad de disolución de las sustancias sólidas está determinada por la velocidad de difusión de una capa muy delgada de la solución saturada que se forma instantáneamente alrededor de la partícula sólida.

La disolución puede proporcionar información valiosa acerca de la disponibilidad biológica de un fármaco así como de la uniformidad entre un lote y otro.

Generalmente, la disolución de los fármacos no solo se produce a partir de las partículas finas producidas por la descomposición física de la forma farmacéutica antes de su desintegración y la de los fragmentos y agregados producidos también después de la desintegración. Como indica la Fig. 1, la disolución se produce simultáneamente desde varios tipos de sólidos. Existe evidencia suficiente para concluir que el grado de disolución de un fármaco a partir de la forma farmacéutica intacta o fragmentada en el tracto intestinal o el sitio de acción del fármaco a menudo controla parcial o totalmente el grado en el cual el fármaco aparece en la circulación sistémica. Además ésta evidencia apunta al hecho de que en muchos casos los resultados de experimentos de disolución *in vitro* pueden ser utilizados para explicar las diferencias observadas en la disponibilidad *in vivo*. Cuando el proceso de disolución es claramente más lento que el proceso de desintegración, disgregación y absorción, la disolución esencialmente controla completamente la tasa de absorción.

Los procesos de desintegración, disgregación y disolución dependerán de la composición y el método de fabricación de las formas farmacéuticas así como de los formuladores que pueden alterar los factores de formulación lo cual se verá reflejado en cambios en las tasas de estos procesos.

Los ensayos de disolución son difíciles de llevar a cabo correctamente debido a que la disolución de una forma farmacéutica *in vivo* a menudo es el factor limitante para determinar la disponibilidad fisiológica de un fármaco, en tanto que la determinación del grado de disolución *in vitro* es más probable que ofrezca una indicación significativa de la disponibilidad fisiológica de la medición del grado de disolución. La prueba crucial en cualquier modelo de prueba de disolución *in vitro* es su correlación con la situación *in vivo*. Hasta la fecha, ningún ensayo de disolución ha sido diseñado para que en todos los casos resulte el mismo rango de disolución *in vitro* y la misma disponibilidad *in vivo* para diferentes formulaciones o lotes del mismo fármaco.

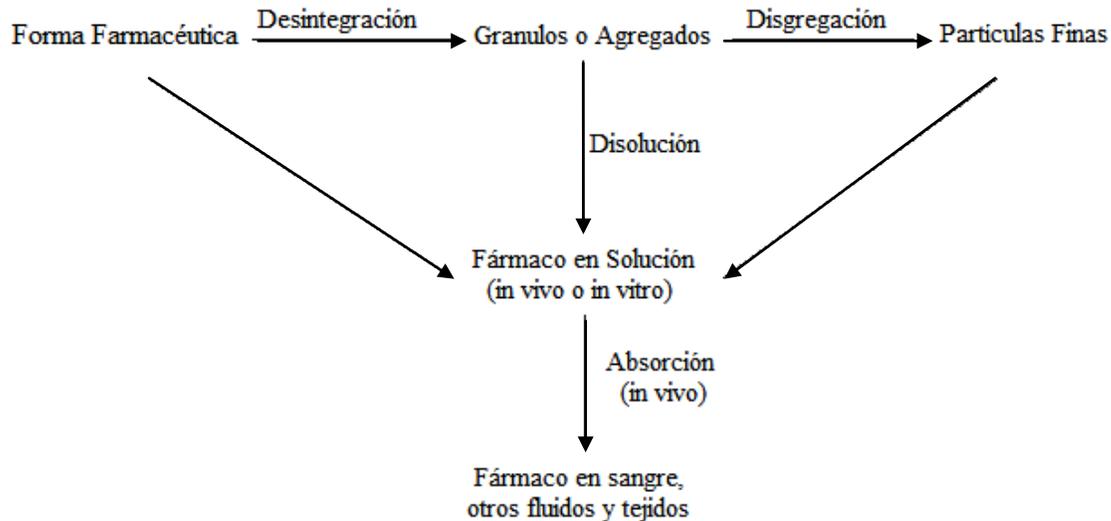


Fig.1 Esquema del proceso de disolución de una forma farmacéutica sólida.³

La prueba de disolución de formas farmacéuticas (donde sea aplicable) se considera una de las herramientas más importantes de control de calidad. La prueba de disolución en formas farmacéuticas se ha ampliado recientemente para una variedad de nuevas o especiales formas de dosificación tales como suspensiones, gomas de mascar, parches transdérmicos, implantes y otros. En estos casos, debido a las diferentes características de los productos, sus sitios y formas de administración, es esencial considerar en el desarrollo del método, la selección del aparato, la composición del medio, la agitación y la temperatura, con el fin de garantizar una información precisa, reproducible y que permita una adecuada interpretación de los datos.

1.2 Disolución de supositorios.³

Si bien la mayoría de los trabajos preliminares acerca de los supositorios se han vinculado con sus características físicas como los rangos de ablandamiento y licuefacción, homogeneidad, dureza, diversos informes en la literatura señalan la correlación directa entre su eficacia y las características de liberación de los principios activos. Se ha informado que las bases grasas tienden a liberar fármacos hidrófobos que son altamente solubles en la base oleosa muy lentamente pero la emulsificación de la base oleosa mejora significativamente la liberación del fármaco.

La prueba de disolución *in vitro* de fármacos a partir de supositorios ha planteado siempre un problema debido a la fusión, deformación, y la dispersión en el medio de disolución. Además, sin el conocimiento de la conducta física del supositorio durante la prueba a menudo ha llevado a obtener conclusiones empíricas. Esta es una de las razones que hace difícil la prueba de disolución en supositorios.



1.3 Teorías de la Disolución.^{3,5,6}

Es bien sabido que para que la disolución de un sólido se produzca, las moléculas de soluto deben liberarse primero desde la superficie del sólido y luego someterse a algún tipo de proceso de transporte fuera de la superficie en la mayor parte del disolvente. En función de la importancia relativa de estos dos procesos y los medios por los cuales se efectúa el transporte, es posible crear modelos físicos para explicar el comportamiento de la disolución resultante.

Varias teorías o modelos cinéticos describen la disolución de fármacos a partir de formas farmacéuticas de liberación inmediata o modificada. Existen modelos que representan el perfil de disolución de fármacos donde ft (cantidad disuelta) está en función de t (tiempo) y relaciona la cantidad de fármaco disuelto a partir de la forma farmacéutica. La interpretación cuantitativa a partir de los valores obtenidos en el perfil de disolución es facilitada por el uso de ecuaciones que traducen matemáticamente la curva de disolución en función de algunos parámetros relacionados con la forma farmacéutica. En algunos casos, esta ecuación puede ser deducida por un análisis teórico del proceso, por ejemplo la cinética de orden cero.

El tipo de fármaco, las formas polimórficas, cristalinas, el tamaño de partícula, la solubilidad y la cantidad en la forma farmacéutica pueden influenciar la cinética de liberación. Un fármaco soluble en agua incorporado en una matriz es principalmente liberado por difusión, mientras que para un fármaco poco soluble en agua la propia erosión de la matriz puede ser el principal mecanismo de liberación del fármaco.

Noyes y Whitney desarrollaron una ecuación sobre la base de la segunda ley de Fick para describir el fenómeno de la disolución:

$$\frac{dc}{dt} = k (C_s - C_t) \quad \text{Ecuación (1)}$$

donde dc/dt es la velocidad de disolución del fármaco, K es la constante de proporcionalidad, C_s es la concentración de saturación (solubilidad máxima), C_t es la concentración en el tiempo t y $C_s - C_t$ es el gradiente de concentración. La constante de proporcionalidad, K , se denomina constante de disolución y se ha demostrado que la ecuación sigue una cinética de primer orden.

Noyes y Whitney mantuvieron un área de superficie constante por medio del uso de varillas de la sustancia insoluble. Sin embargo dado que ésta condición no siempre es aplicable, Brunner y Tolloezko modificaron la ecuación 1 para incorporar el área de superficie, S , como una variable separada.



$$\frac{dc}{dt} = \frac{K_1 S (C_s - C_t)}{dt}$$

Ecuación (2)

Para poder explicar el mecanismo de la disolución Nernst propuso la teoría del modelo de película. Bajo la influencia de fuerzas no reactivas o químicas, una partícula sólida sumergida en un líquido es sometida a dos pasos:

1. La solución del sólido en la interface, con la formación de una delgada capa estática o película h alrededor de la partícula.
2. La difusión desde esa capa en el límite con la masa del líquido.

El primer paso es casi instantáneo; el segundo, es mucho más lento y por lo tanto es el paso limitante de la velocidad. Fig. 2.

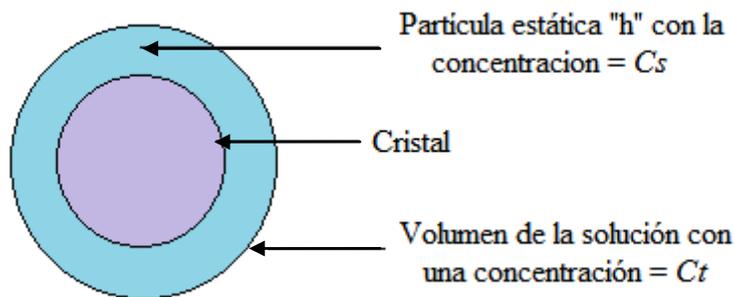


Fig. 2 Modelo de capa de difusión (teoría de la película)⁴

Brunner amplió la ecuación 2 para incluir el coeficiente de difusión D , el espesor de la capa de difusión estática, h , y el volumen del medio de disolución, v , llegando a la siguiente ecuación:

$$\frac{dc}{dt} = \frac{K_2 DS (C_s - C_t)}{vh}$$

Ecuación (3)

La constante de proporcionalidad K_2 se conoce como la constante de la velocidad de disolución intrínseca y es característica de cada compuesto químico puro.



1.4 Comparación de perfiles de disolución.^{2,5,6}

La comparación de los perfiles de disolución puede ser realizada siguiendo los métodos de modelo independiente o métodos modelo dependiente.

Los métodos modelo independiente más empleados para comparar perfiles son el factor de diferencia (f_1) y el factor de similitud (f_2).

El factor de diferencia (f_1) mide el porcentaje de la diferencia entre dos curvas a cada tiempo y es una medida del error relativo entre las dos curvas.

$$f_1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \right\} \times 100 \% \quad \text{Ecuación (4)}$$

Donde n es el número de muestreos, R y T son el porcentaje disuelto de los productos de referencia y el de prueba en cada punto de tiempo. El porcentaje de error es cero cuando los perfiles del fármaco de referencia y de prueba son idénticos y aumentan proporcionalmente con la similitud entre los dos perfiles de disolución.

El factor de similitud (f_2) es una transformación logarítmica del recíproco de la raíz cuadrada de la suma de los errores al cuadrado y es una medida de la similitud entre las curvas de disolución obtenidas de los productos de prueba y de referencia.

Si el coeficiente de variación del porcentaje disuelto es menor o igual que el 20 % para el primer tiempo de muestreo y menor o igual que el 10 % para los tiempos subsiguientes, se compararan los perfiles de disolución usando el factor de similitud (f_2) definido en la siguiente ecuación:

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - P_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\} \quad \text{Ecuación (5)}$$

Donde:

n = número de tiempos de muestreo

R_t = porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de referencia

P_t = porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de prueba

Criterio: Un factor de similitud entre 50 y 100 indica perfiles de disolución similares.



También se pueden emplear otros parámetros modelo independiente tales como el porcentaje de la eficiencia de disolución (%ED) y el tiempo medio de disolución (TMD) mediante las formulas siguientes:

$$\% ED = \frac{ABC_0^t}{ABC_{\text{Rectangulo}} 100 \%} \times 100 \quad \text{Ecuación (5)}$$

Fórmula para calcular el porcentaje de eficiencia de disolución

Donde:

ABC_0^t área trapezoidal de la curva de disolución de 0 a t

$ABC_{\text{Rectangulo}}$ = área del rectángulo delimitado por el porcentaje máximo de fármaco disuelto (Q_∞) y el tiempo t correspondiente al último punto experimental.

$$TMD = \frac{\sum [(t_i) (\Delta Q_i)]}{Q_\infty} \quad \text{Ecuación (6)}$$

Fórmula para calcular el tiempo medio de disolución (TMD)

Donde:

$\sum [(t_i) \cdot \Delta Q_i]$: Suma del producto de los incrementos de la cantidad de fármaco disuelto a cada intervalo del tiempo considerado por los tiempos medios correspondientes a todos los intervalos de tiempo utilizados.

Q_∞ = cantidad máxima disuelta de fármaco.

Los parámetros modelo dependiente que pueden ser calculados y podrían ser empleados para fines comparativos son el cálculo de la constante de disolución de acuerdo a la cinética que describan los datos experimentales y para algunos casos el porcentaje disuelto a determinado tiempo. Algunas cinéticas que pueden describir un proceso de disolución son:

- Cinética de orden cero
- Cinética de primer orden
- Cinética de raíz cúbica
- Cinética de raíz cuadrada
- Función de Weibull.



1.5 Factores que influyen en la prueba de disolución .³

La velocidad de disolución de principios activos a partir de supositorios al igual que en formas farmacéuticas sólidas está influenciada por diversos factores y pueden enlistarse en cinco clases principales:

1. Factores relacionados a las propiedades fisicoquímicas del fármaco.
2. Factores relacionados a la formulación del producto farmacéutico.
3. Factores relacionados a la forma farmacéutica.
4. Factores relacionados al aparato de disolución.
5. Factores relacionados a los parámetros de la prueba de disolución.

1.5.1. Factores relacionados a las propiedades fisicoquímicas del fármaco

Las propiedades fisicoquímicas del fármaco pueden asumir un papel primario en el control de la disolución a partir de la forma farmacéutica.

1.5.1.1 Características de la fase sólida.

Las características del fármaco como son amorfismo y cristalinidad muestran un efecto significativo en la razón de disolución. Las formas amorfas de un fármaco usualmente exhiben buena solubilidad y alta razón de disolución en comparación a las que exhiben formas cristalinas.

1.5.1.2 Polimorfismo.

Las formas polimórficas de los fármacos muestran cambios en las características de solubilidad y de esta manera la razón de disolución del fármaco en cuestión. Numerosos reportes demuestran que el polimorfismo y los estados de hidratación, solvatación, y/o formación de complejos influyen notablemente las características de disolución del fármaco.

1.5.1.3 Coprecipitación y/o formación de complejos.

En muchos casos la coprecipitación así como la formación de complejos es empleada para mejorar las características de disolución de un fármaco.

1.5.1.4 Características de las partículas.

Diversos estudios han demostrado que la liberación *in vivo* e *in vitro* de un principio activo a partir de la base de un supositorio puede ser afectada significativamente por el tamaño de la partícula.



De acuerdo a la teoría de Nernst-Brunner, la velocidad de disolución es directamente proporcional al área superficial del fármaco. Ya que el área superficial incrementa con la disminución del tamaño de partícula, el aumento de la velocidad de disolución puede ser lograda a través de la reducción del tamaño de partícula. Este efecto se ha destacado por una mayor velocidad de disolución observada después de la micronización de determinados fármacos poco solubles en oposición a las formas regularmente molidas.

1.5.2. Factores relacionados a la formulación del producto farmacéutico.

Diferentes factores acerca de la formulación de un producto farmacéutico pueden influenciar directamente la velocidad de disolución del principio activo contenido en él. Una vez que estos factores son completamente caracterizados, se puede usar esta información para lograr perfiles de disolución de fármacos hechos a la medida. Esta información se emplea posteriormente en el desarrollo de formas farmacéuticas óptimamente eficaces.

1.5.2.1 Excipientes y aditivos.

Se ha reportado que la modificación de las bases de los supositorios con diversos aditivos puede ser determinante en el grado de liberación de un principio activo.

La mayoría de las formas farmacéuticas sólidas incorporan más de un excipiente para varios propósitos junto con el principio activo en la formulación. Se ha demostrado que la velocidad de disolución de un fármaco puro puede ser alterada significativamente cuando es mezclado con varios aditivos. Estos aditivos incluyen diluentes, aglutinantes, lubricantes, agentes granulantes, desintegrantes, etcétera. Un ejemplo claro de esto es cuando se aumenta la cantidad de almidón, del 5% al 20%, a comprimidos elaborados por medio del proceso de doble compresión, este aumento da como resultado un aumento notable sobre la velocidad de disolución.

1.5.2.2 Tensión interfacial entre el fármaco y el medio de disolución.

Las propiedades de la interfase entre el fármaco y el medio de disolución pueden convertirse en un factor decisivo en lo que concierne a la velocidad de disolución. Las características pueden ser modificadas por la adición de agentes que actúan en la interfase facilitando de esta manera los efectos que pueden llegar a ser una ventaja.

1.5.3. Factores relacionados a la forma farmacéutica.

Varios factores relacionados a las formas farmacéuticas sólidas han sido identificados que influyen la disolución de formas farmacéuticas sólidas

Los efectos de varias formulaciones y las variables del proceso de fabricación en la velocidad y grado de disolución y la bioequivalencia de los principios activos han sido



documentados. Otros factores que dependen de la forma farmacéutica son el tamaño de gránulo, interacciones principio activo–excipientes, fuerza de compresión, disgregación, y almacenamiento de la forma farmacéutica.

1.5.4. Factores relacionados al aparato de disolución.

Numerosas técnicas avanzadas y sofisticadas son empleadas para el estudio de solubilidad de compuestos así como disolución de productos farmacéuticos. La mayoría de estas técnicas hacen uso de algunos aparatos mecánicos. Algunas de las experiencias adversas que influyen en la prueba de disolución son: agitación excesiva, posición de la forma farmacéutica, tipo de aparato, variación en la velocidad de rotación, variaciones en la temperatura del medio de disolución, vibración externa, etcétera.

1.5.5. Factores relacionados a los parámetros de la prueba de disolución.

Varios factores que afectan las características de disolución del fármaco son la naturaleza y características del medio de disolución, pH y temperatura del medio ambiente. La elección del líquido apropiado depende ampliamente de la solubilidad del activo, así como simples motivos económicos y prácticos. Dado que la solubilidad de los activos dependen de la temperatura, su control debe ser cuidadoso durante el proceso de disolución, un incremento de temperatura incrementará la energía cinética de las moléculas aumentando el coeficiente de difusión.

1.6 Métodos de disolución para supositorios.^{3,7,8}

El continuo interés en supositorios y bases para supositorios ha llevado al reconocimiento de que un ensayo de disolución sería útil durante la fase inicial del desarrollo de la forma farmacéutica debido a que proporcionaría información valiosa sobre el efecto de tiempo de almacenamiento y temperatura así como la evaluación del perfil de liberación in vitro como una forma de asegurar la liberación óptima y reproducible del principio activo.

Algunas técnicas utilizadas para el estudio de liberación de fármacos a partir de supositorios son:

- Método de canastillas y/o paletas.
- Método de membrana de difusión.
- Método de diálisis.
- Método de flujo continuo.

1.6.1 Método de canastillas y/o paletas.

Este aparato de disolución es utilizado más comúnmente para formar farmacéuticas sólidas orales como tabletas y cápsulas, pero ofrece una canastilla de malla de alambre para colocar el supositorio. La canastilla es sumergida en el medio de disolución y rotada a una



velocidad de entre 25 y 150 rpm. El vaso se encuentra estandarizado a un volumen de 1L, y se encuentran disponibles seis vasos. El tamaño de la malla en la pared de la canastilla puede ser variado.

Al emplear paletas como elementos de agitación compuestas por un aspa y un eje. Se coloca el eje propulsor de forma tal que su eje central guarde una distancia máxima de 2 mm con respecto a cualquier punto del eje vertical del vaso y rote suavemente sin fluctuaciones significativas que puedan afectar los resultados. La distancia entre el fondo interno del vaso y el borde inferior del aspa se mantiene a 25 ± 2 mm durante la prueba. A las unidades de dosificación se les puede agregar una pieza pequeña, suelta, de algún material no reactivo como alambre para evitar que floten.

1.6.2 Método de membrana de difusión.

Este aparato consiste en una cámara de muestreo separada de un depósito por una membrana, el supositorio es colocado dentro de la membrana y a continuación dentro de un vaso.

1.6.3 Método de diálisis.

Este tipo emplea un tubo de diálisis como una membrana natural. Este aparato ha sido uno de los pocos diseñado donde el supositorio está en una posición vertical.

1.6.4 Método de flujo continuo.

Este tipo consiste en un sistema de flujo en el que se coloca la muestra sobre un algodón o una malla de alambre. En una de las más recientes modificaciones del sistema implica el uso de una cámara de liberación donde el supositorio está rodeado de perlas de vidrio o se coloca sobre una malla. La principal ventaja para el sistema de cuentas es que mantiene el área interfacial constante al tiempo que permite el contacto directo entre la forma de dosificación y el medio de disolución, mientras que el sistema de pantalla no lo hace.

2.0 Supositorios.^{7,9}

Los supositorios son formas de dosificación semisólidas destinadas para su inserción en los orificios del cuerpo (recto, vagina o uretra) donde se ablandan, funden y disuelven para ejercen su efecto local o sistémico.

La administración rectal puede resultar rápida, y en algunos casos, con una buena absorción del ingrediente activo. La rapidez, intensidad y duración del efecto son los tres parámetros que deben ser considerados durante la formulación para una administración rectal y, en muchos casos, puede ser alterada para satisfacer las necesidades individuales del paciente.



El aporte de sangre, especialmente el drenaje venoso, es importante para comprender la absorción del fármaco cuando se administra un supositorio. 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. Esto significa que las moléculas del fármaco pueden entrar en la circulación general directamente o pasando antes por el importante metabolismo hepático. En éste último caso, solo una parte de las moléculas del fármaco (si es de depuración alta) entrarán intactas en la circulación general. Por tanto la biodisponibilidad puede ser menor del 100%. Comparado con el intestino delgado, la situación sigue siendo favorable. Las investigaciones recientes han demostrado que es posible evitar el primer paso hepático, pero el grado en que esto se produce no puede generalizarse, ya que dependerá de la parte del recto a través de la cual se absorbe realmente el fármaco.

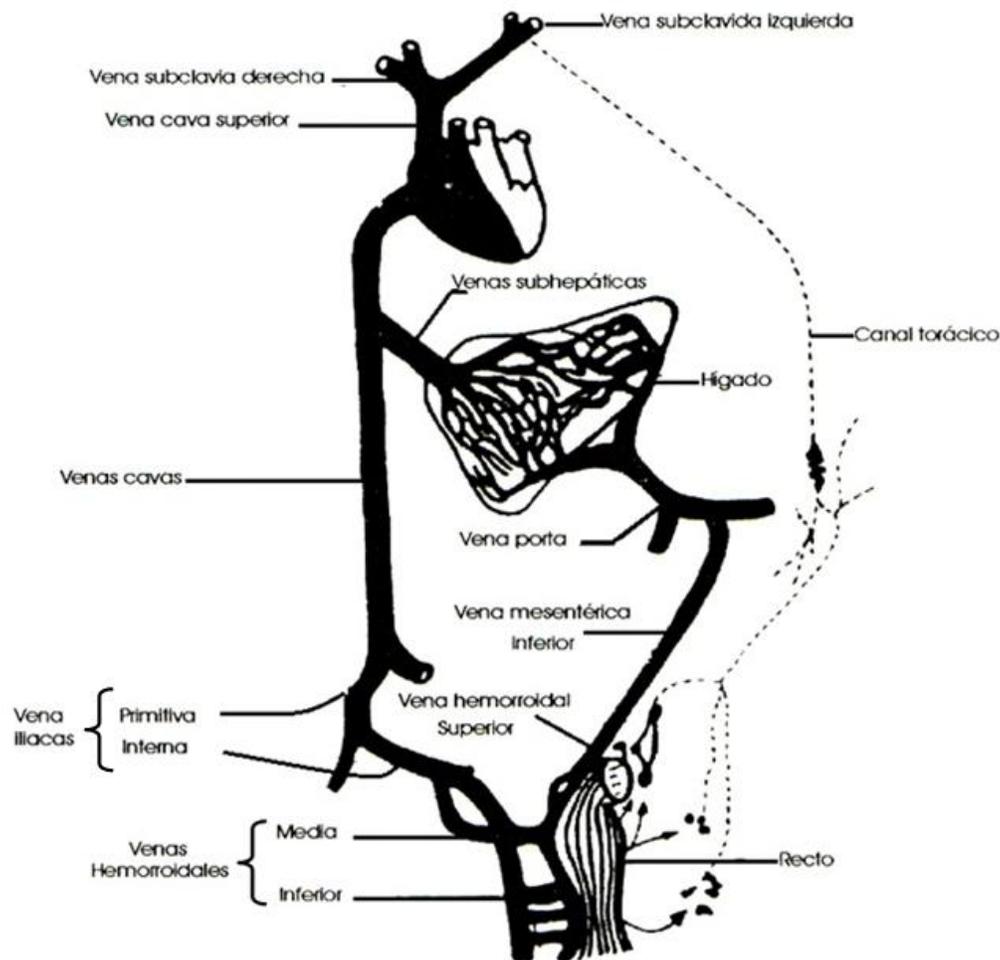


Figura 3. Modalidades de transporte de los principios activos en el organismo después de la administración y absorción rectal.¹⁰



La inserción de un supositorio en el recto produce una cadena de efectos importantes sobre la biodisponibilidad del fármaco. Dependiendo del carácter del vehículo un supositorio se disolverá en el líquido rectal o se fundirá en la capa mucosa. Como el volumen de líquido rectal es tan escaso, la disolución del vehículo completo será difícil y necesitará agua extra. El agua será atraída por los efectos osmóticos del vehículo de disolución. 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 (si no es miscible en agua) por gravedad o por los movimientos rectales 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.

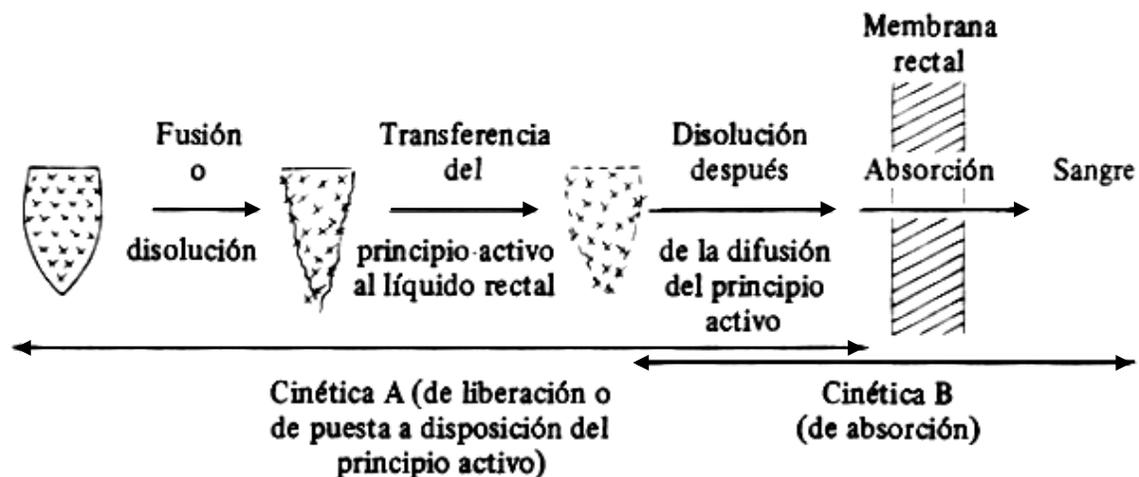


Fig. 4 Cinética de disposición del principio activo. ¹⁰

El proceso de absorción será una difusión pasiva, como sucede en todo el aparato digestivo para casi todos los fármacos; los procesos de transporte activo encontrados en las regiones superiores del aparato digestivo no se han detectado en el área rectal.

Los supositorios son principalmente empleados por tres razones:

- 1) Acción mecánica. Promover la defecación.
- 2) Acción Sistémica. Introducir fármacos al interior del cuerpo, y
- 3) Acción Local. Para el tratamiento de enfermedades ano rectales.



2.1 Formulación de Supositorios.⁹

El diseño de los supositorios generalmente consiste de dos partes: el ingrediente activo o terapéutico y la parte inactiva que consiste de los excipientes. La primera parte es requerida para producir un efecto terapéutico específico y la segunda provee el diseño físico para su distribución y administración. La parte activa puede ser utilizada por sí sola o en combinación con otros ingredientes activos. Numerosas combinaciones de supositorios están disponibles y proveen una forma conveniente de administrar varios fármacos con una sola forma farmacéutica. La parte inactiva o excipientes tienen el papel de dispersarse o diluirse, algunos para proteger y para permitir la introducción del principio activo por fusión como resultado de la temperatura corporal o disolviéndose en los fluidos de la mucosa local. El ingrediente activo es liberado para producir un efecto local o se mueve a través de las barreras mucosas dentro del sistema circulatorio para producir un efecto sistémico.

2.2 Bases.^{9,7}

Una base debe ser física y químicamente estable, no irritante, no tóxica, química y fisiológicamente inerte, compatible con una variedad de fármacos, estable durante el almacenamiento, y estéticamente aceptable (libre de olor y con buena apariencia). Otras características dependen del fármaco añadido, por ejemplo, bases con puntos de fusión alto pueden ser usadas para incorporar fármacos que generalmente tienen puntos de fusión bajos; o para formular supositorios para ser empleados en climas tropicales. Las bases con bajo punto de fusión pueden ser utilizadas cuando se adicionan materiales que aumenten el punto de fusión o cuando se agregan grandes cantidades de sólidos.

La tendencia de una base de un supositorio a presentar polimorfismo debe ser considerada debido a que las fuerzas intermoleculares entre las moléculas, incluyendo la base, pueden ser ordenadas de diferentes formas, debido a que solo a una temperatura y presión una sola forma cristalina es estable, si se encuentran compuestos metaestables, es decir compuestos con una alta energía, esta diferencia de energía podría hacer que la base se funda y llegar a ser polimórfica.

Las bases para supositorios rectales pueden ser clasificadas en dos tipos: grasas e hidrosolubles o dispersables. Aunque no se ha encontrado el vehículo ideal, la gran variedad de bases disponibles permiten una elección para cada fármaco que tengan que formularse como supositorios.



2.2.1 Bases Grasas.^{4,7}

Los vehículos grasos actualmente son casi exclusivamente semi o completamente sintéticos. Ya no se usa la manteca de cacao debido a sus muchas desventajas como su comportamiento polimórfico, su inestabilidad química, su punto de ablandamiento bajo, su mala capacidad de absorber agua y su costo.

Actualmente se emplean los vehículos grasos de tipo semisintético (algunas veces llamados “adepts” sólidos) tienen pocos o ninguno de los problemas mencionados anteriormente para la manteca de cacao y en el cuadro 1 se aprecian las diferencias entre una base y otra. La composición general de éstos vehículos es una mezcla de triglicéridos con ácidos C12-C18, su rango de fusión es normalmente de alrededor de 33 °C, su contenido ácido es bajo (habitualmente < 0.5, véase el cuadro 1), el número de hidroxilos presentes en estas bases se refiere a la cantidad de mono y diglicéridos presentes en las bases grasas; una cifra alta supone que su capacidad de absorber agua es alta. Otra ventaja de tener un número de hidroxilos alto es el gran rango de fusión y solidificación, que facilita la fabricación.

Cuadro 1. Algunas propiedades de las bases grasas de los supositorios.

	Rango de Disolución (°C)	Contenido Ácido	No. Yodado	No. Hidróxido
Manteca de Cacao	31-24	<5	0	34-38
Adepts Sólidos	33-37.5	<2	<5-30	<3

2.2.2 Bases hidrosolubles.⁴

Las bases hidromiscibles para supositorios son relativamente recientes. La mayoría de ellas están formadas por polietilenglicoles o por una combinación de glicol tensoactivo. Las bases hidromiscibles tienen la ventaja de que no dependen del punto de fusión próximo al de la temperatura corporal. Los problemas de manipulación, almacenamiento y transporte se simplifica considerablemente.

Los polímeros de etilenglicol están disponibles como polímeros de polietilenglicol (carb Wax, poliglicoles) de diferente masa molar. Pueden prepararse supositorios de diferentes puntos de fusión y características de solubilidad variables mezclando polietilenglicoles con peso molecular de 1000, 4000 o 6000.

Los supositorios hidromiscibles también pueden ser preparados por medio de materiales tensoactivos no iónicos seleccionados. Al utilizar materiales surfactantes o tensoactivos hay que tomar en cuenta la posibilidad de que ocurran interacciones entre el fármaco y la base. Las interacciones causadas por adsorción macromolecular pueden tener un efecto significativo sobre la biodisponibilidad. Ejemplos de este tipo



de bases es el estearato de polioxi 40 y el monoestearato de sorbitan. Las bases hidrodispersables pueden incluir ésteres de ácidos grasos de polioxietileno y sorbitan. Estos son solubles (tween) o hidrodispersables (Arlacel) y se utilizan solos o combinados con otros materiales céreos o grasos.

2.2.3 Hidrogeles ⁴

Los hidrogeles definidos como redes macromoleculares que se hinchan pero no se disuelven en agua, han sido recomendados como bases para la administración rectal o vaginal de fármacos. La absorción de agua o hinchado de los hidrogeles es consecuencia de la presencia de grupos funcionales hidrófilos fijados a la red polimérica. Los enlaces cruzados entre macromoléculas adyacentes determinan la insolubilidad en agua de estos hidrogeles. Cuando el sistema de dispensación en hidrogel es insertado en un medio acuoso, por ejemplo, el recto o la vagina, el hidrogel se hincha y permite que el fármaco se difunda hacia afuera de la red macromolecular. La velocidad y el grado de liberación del fármaco desde esta matriz de hidrogel depende de la velocidad de migración del agua hacia la matriz y de la velocidad de difusión del fármaco hacia afuera de la matriz hinchada. Los hidrogeles empleados para la administración rectal o vaginal han sido preparados a partir de polímeros como alcohol polivinílico, hidroxietilmetacrilato, ácido poliacrílico.

2.3 El fármaco.⁷

Los factores relacionados con el fármaco que pueden influir en la calidad final de los supositorios y que por lo tanto es importante considerarlos son:

2.3.1 Solubilidad del fármaco en el vehículo.

Es de especial interés desde el punto de vista biofarmacéutico, ya que la solubilidad del fármaco determina directamente el tipo de producto que se quiera formular, es decir dependiendo de la solubilidad del fármaco será la elección de la base con la que se fabrique el supositorio; además la solubilidad del fármaco en el líquido rectal determina la concentración máxima alcanzable y en consecuencia la fuerza impulsora de la absorción. Cuando un fármaco tiene un coeficiente de partición entre vehículo (base) y agua alto, es probable se encuentre en solución en un grado apreciable (o completamente) en el vehículo. Esto generalmente significa que su tendencia a salir del vehículo será pequeña y por tanto la velocidad de liberación en el líquido rectal será baja. Dicha situación no es deseable para conseguir una absorción rápida. Por otro lado se requiere de una cierta liposolubilidad para la penetración a través de la membrana rectal. Normalmente se consigue un equilibrio óptimo entre éstos dos requisitos utilizando las reglas del Cuadro 2. Donde se asume que la liberación desde el supositorio es el paso limitante. Por tanto, la tendencia, a permanecer en la base



del supositorio debe reducirse tanto como sea posible (reglas 1 y 2). Cuando tanto la solubilidad en grasa como en agua son bajas no puede darse una regla definida. Podría suceder que la velocidad de disolución se convirtiera en el paso limitante y parecería entonces aconsejable usar partículas micronizadas del fármaco. Debe establecerse como regla general que los supositorios tipo emulsión (w/o) no son recomendables. La transferencia de las moléculas del fármaco presentes en forma disuelta en la fase anterior será muy lenta y por tanto la absorción se verá muy retrasada. Parece lógico que la primera elección de una formulación fácilmente fuera una forma de fármaco hidrosoluble dispersada en una base grasa. Esto pone un énfasis especial en la hidrosolubilidad de los fármacos y las formas de mejorarlo.

Solubilidad en		
Grasa	Agua	Elección de Base
Baja	Alta	Base Grasa
Alta	Baja	Base Acuosa
Baja	Baja	Indeterminada

Cuadro 2. Solubilidad del fármaco y formulación de supositorios.

2.3.2 Propiedades de superficie.

Las propiedades de superficie de las partículas del fármaco también son importantes, ya que estas partículas se transferirán de una fase a otra (Fig. 4). Esto ocurre primero cuando el fármaco se pone en contacto con el vehículo y tiene que desplazarse al aire de su superficie. Si no se consigue esto las partículas pueden formar aglomerados, lo que afecta adversamente a la uniformidad del contenido final, porque crea una mayor tendencia a la separación. Si se ha humedecido el vehículo, será preciso su desplazamiento por el líquido rectal para permitir la disolución del fármaco, un requisito previo a la absorción.

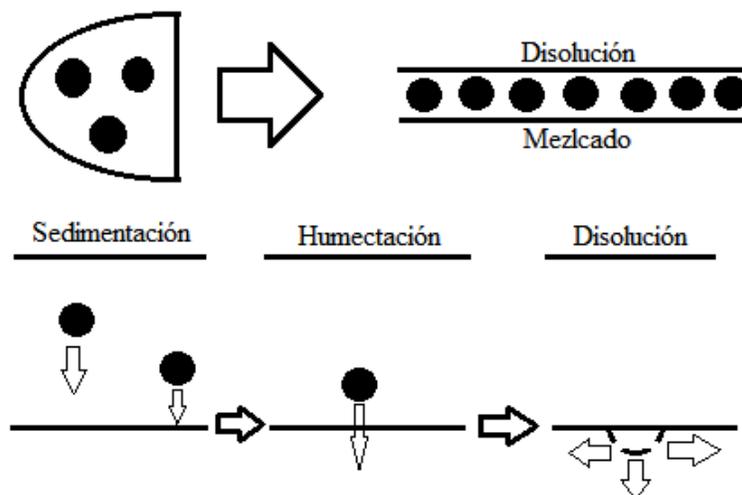


Fig. 5. Proceso de liberación de un fármaco de un supositorio de suspensión.⁷



2.3.3 Tamaño de la partícula.

El tamaño de la partícula del fármaco es un parámetro importante, tanto tecnológicamente como biofarmacéuticamente. Para evitar la sedimentación excesiva durante o después de la preparación debe limitarse el tamaño de las partículas, se sugiere usar partículas menores de aproximadamente 150 μm . A menor tamaño de partícula, menor irritación mecánica producirá al paciente y mayor velocidad de disolución tendrán, y por tanto los fármacos con baja solubilidad en agua se dispersarán en partículas pequeñas, preferiblemente micronizadas. Sin embargo, hay que ser consciente de la mayor tendencia de estas partículas a aglomerarse como consecuencia de un aumento de las fuerzas de Van der Waals.

Existen datos que indican que la reducción del tamaño no es bueno para todos los fármacos. Se ha visto, especialmente con los fármacos fácilmente hidrosolubles, que las partículas grandes alcanzan concentraciones en sangre mayores o al menos equivalentes a las de las partículas pequeñas. Esto llevaría a la idea de usar partículas de tamaño entre 50 – 100 μm . El límite inferior de 50 μm permite aumentar el transporte a través de un vehículo líquido (Fig. 8) y el límite superior de 100 μm es una protección segura contra la sedimentación excesiva durante la preparación. También se debe tener en cuenta que la extensión de la masa del supositorio debe arrastrar a las partículas suspendidas a lo largo para aumentar al máximo la superficie de absorción.

2.3.4 Cantidad de fármaco.

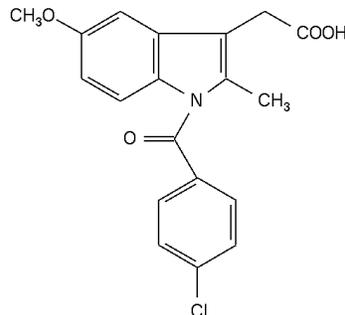
Un factor de complicación es la cantidad de fármaco presente en un supositorio. Si el número de partículas aumenta, aumentaría también la velocidad de formación de aglomerados, que dependerá mucho del tamaño de las partículas y de la presencia de aditivos.



3. Características de la indometacina.

3.1 Propiedades fisicoquímicas. ^{11,12,13}

Estructura



Nombres: 1-(4-Clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-acético ácido; 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-indoliacetico ácido.

Fórmula Condensada: C₁₉H₁₆ClNO₄

Peso Molecular: 357.79 g/mol

Descripción: Polvo cristalino de color blanco a amarillo

Punto de Fusión: entre 155° a 162 °C

Constante de Disociación: pKa 4.5

Solubilidad: Prácticamente insoluble en agua; soluble 1: 50 de etanol, 1:30 de cloroformo y 1: 40 de éter; soluble en acetona.

La indometacina está indicada para el tratamiento de enfermedades reumáticas, y es particularmente popular para el tratamiento de la gota y la espondilitis anquilosante. Además, se ha usado en el tratamiento del conducto arterioso persistente y ha sido probada en otros estudios clínicos para muchos trastornos.

3.2 Farmacocinética: La indometacina se absorbe sin cambio en el tubo digestivo del adulto; la concentración plasmática máxima se alcanza aproximadamente a las 2 h de su administración. La absorción puede verse retrasada por la comida o por antiácidos que contengan aluminio o magnesio. En recién nacidos prematuros, la absorción de indometacina oral es mala e incompleta.

La biodisponibilidad de los supositorios rectales en adultos es equiparable a la de las presentaciones orales o ligeramente inferior. La indometacina se une en aproximadamente un 99 % a las proteínas plasmáticas. Se distribuye al líquido sinovial, al Sistema Nervioso Central (SNC) y atraviesa la barrera placentaria. Se han detectado concentraciones bajas en



la leche materna. La vida media ($t_{1/2}$) terminal presenta un intervalo entre 2.6 y 11.2 h en el adulto, mientras que en recién nacidos oscila entre 15 y 30 h. Se metaboliza en el hígado a su glucurono conjugado y a desmetilindometacina y a los glucurónicos correspondiente. La excreción del fármaco y sus metabolitos es principalmente urinaria, con cantidades menores presentes en las heces.

3.3 Efectos adversos: La indometacina presenta una mayor incidencia de efectos adversos que la mayoría de los AINES, los más habituales son trastornos digestivos, cefalea, vértigo, y mareos. También pueden aparecer hemorragias, ulceraciones y perforaciones gastrointestinales; ocasionalmente se han descrito estenosis intestinales. Otros efectos adversos son depresión, somnolencia, acufenos, confusión, insomnio, trastornos psiquiátricos, síncope, convulsiones, coma, neuropatía periférica, visión borrosa, depósitos corneales y otros efectos oculares, edema, y aumento de peso, hipertensión, hematuria, exantemas, prurito, urticaria, estomatitis, alopecia y reacciones de hipersensibilidad.

3.4 Presentaciones Comerciales: ^{12,14}

Sustancia Activa	Forma Farmacéutica	Presentación
Indometacina	Crema	Tubo con 40 g
Indometacina	Cápsulas	25 mg
Indometacina	Tabletas	25 mg
Indometacina	Supositorios	100 mg

3.5 Precauciones: la indometacina debería administrarse con precaución en pacientes con epilepsia, Parkinson o trastornos psiquiátricos. La sensación de mareo puede dificultar la realización de actividades que requieran de atención, como la conducción de vehículos. Deben realizarse controles periódicos para descartar efectos adversos en pacientes con tratamientos prolongados con indometacina. Algunos expertos recomiendan, en particular, el examen hematológico y oftalmológico. Deben evitarse la administración rectal en pacientes con proctitis y hemorroides.

3.6 Interacciones: La administración concomitante de dosis antiinflamatorias de ácido acetil salicílico disminuye la concentración plasmática de indometacina en aproximadamente un 20 %. La administración de diflunisal con indometacina disminuye el aclaramiento renal y aumenta la concentración plasmática de esta última y ha producido una hemorragia digestiva mortal; por tanto, estos fármacos no deben utilizarse de forma concomitante. Las concentraciones plasmáticas de indometacina suelen aumentar en pacientes en tratamientos con probenecid.



II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Ante la diversidad de marcas comerciales de productos farmacéuticos en México es necesario asegurar que estos no solo cumplan las especificaciones como productos terminados, también es indispensable asegurar la liberación del principio activo de las formas farmacéuticas buscando un indicio de biodisponibilidad óptima la cual está dada por la velocidad y magnitud de la absorción del activo y es uno de los principales factores que condicionan que el principio activo alcance una concentración terapéuticamente eficaz en el lugar de acción.

Para supositorios de indometacina existen al menos tres marcas comerciales; considerando que en la formulación de supositorios estos contienen excipientes que podrían evitar la liberación del activo, y por ende afectar la absorción del mismo, se torna necesario evidenciar que la liberación del activo en esta forma farmacéutica es la adecuada y similar no importando la marca comercial para asegurar la posterior biodisponibilidad del fármaco.

III. JUSTIFICACION ^{7,9,15}

Hoy en día, los supositorios son más empleados en el sur de los países europeos y en los países de Latinoamérica y menos empleados en el norte de Europa y los países anglosajones. En los Estados Unidos menos del 1% de los fármacos son formulados como supositorios mientras que en Alemania la producción es alta, cerca del 5%.

A pesar de las ventajas que presenta la administración rectal frente a una administración oral, como son la administración de fármacos inestables al pH gástrico o susceptible al ataque enzimático del tubo digestivo, posee desventajas importantes como son la absorción lenta y a veces incompleta y la considerable variación inter e intraindividual. El estudio de la liberación del fármaco a partir de su forma farmacéutica en supositorios no ha sido tan extensamente estudiada como en las formas farmacéuticas orales por ejemplo en tabletas y capsulas donde la liberación del fármaco como prueba de disolución es rutina básica. La prueba de liberación in vitro para supositorios siempre presenta retos interesantes, incluyendo la elección de un aparato adecuado, las condiciones de prueba y la interpretación de los resultados; actualmente el aparato de flujo ha sido introducido para estas formas farmacéuticas, no obstante se reportan otros métodos como el de canastillas y paletas, con o sin membranas de diálisis, para la disolución.

Actualmente el medicamento innovador para supositorios de indometacina INDOCID, fabricado por Merck Sharp & Dohme de México, S. A. de C. V., se encuentra discontinuado, no así las formulaciones genéricas del mismo. Considerando que existen al menos tres marcas comerciales para supositorios de indometacina las cuales han sido formuladas con una variedad de bases disponibles para la fabricación de supositorios⁸ y



éstas son un factor determinante para la liberación del fármaco de la forma farmacéutica, es importante evidenciar la calidad como producto terminado y sus características de disolución del activo en esta forma farmacéutica (supositorio) de igual forma que para las formas farmacéuticas orales.

IV. OBJETIVOS.

4.1 General

Determinar la similitud en el comportamiento de disolución *in vitro* de indometacina en supositorios de 100 mg, de dos marcas comerciales.

4.2 Específicos

- Implementar y validar un método analítico para cuantificación de indometacina aplicable a un estudio de disolución *in vitro*, según lo establece la NOM-177-SSA1-1998.
- Definir las condiciones hidrodinámicas adecuadas para la obtención de perfiles de disolución de indometacina en supositorios.
- Obtener los perfiles de disolución de indometacina en supositorios de las marcas comerciales, de acuerdo a la NOM-177-SSA1-1998
- Determinar la similitud de los perfiles de disolución por métodos modelo independiente o dependiente.

V. HIPÓTESIS

El comportamiento de liberación del principio activo, bajo las condiciones controladas de estudio, será similar entre los supositorios de las diferentes marcas comerciales al determinarse un valor de $f_2 > 50$



VI. DISEÑO EXPERIMENTAL.

Actitud del investigador	Forma de recolección de información	Secuencia temporal del estudio	Cantidad de poblaciones	Nombre del protocolo
Experimental	Retrospectivo	Longitudinal	Comparativo	Estudio experimental

6.1 Población objetivo:

Supositorios de indometacina de 100 mg.

6.2 Población de estudio:

Marca M 1A; No. de Lote R1111728, caducidad: Diciembre 2013.

Marca M 2A, No. de Lote R1207571,

Marca M 1B, No. de Lote 1112227,

Marca M 2B; No. de Lote 2020267, caducidad: Febrero 2014.

6.3 Criterios de inclusión:

Supositorios de indometacina de 100 mg.

Valoración del principio activo en límite.

Control de calidad como producto terminado conforme a lo establecido farmacopeicamente.

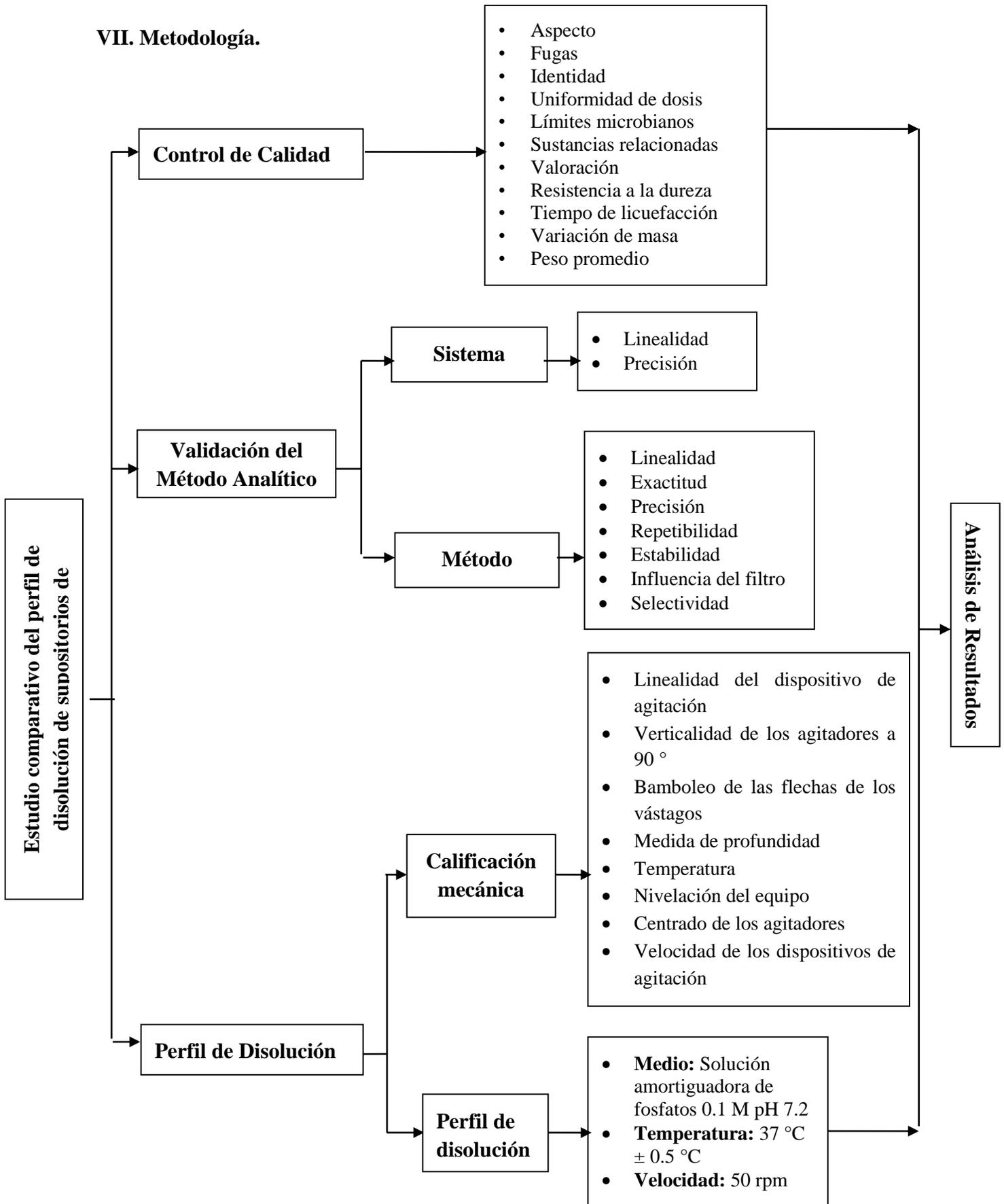
6.4 Criterios de exclusión:

Supositorios de indometacina mezclados con otro(s) principio(s) activo(s) y defectos físicos que impidan su utilización.

Supositorios de indometacina que no cumplan con el control de calidad como producto terminado.



VII. Metodología.





7.1 MATERIAL

Matraz volumétrico de 2000 mL

Matraz volumétrico de 1000 mL

Matraz volumétrico de 500 mL

Matraz volumétrico de 100

Matraz volumétrico de 25 mL

Probeta de 1000 mL

Probeta de 100 mL

Bureta de 10 mL

Pipeta graduada de 5 y 10 mL

7.2 EQUIPO

Balanza analítica Ohaus PA 214

Potenciómetro Oakton PC 510

Espectrofotómetro Pekín-Elmer LAMBDA XLS+

Disolutor USP II Varian 704 DS

Durómetro Erweka

Equipo para licuefacción de supositorios s/m

7.3 REACTIVOS

Sustancia de referencia: Indometacina

7.4 MEDICAMENTO

Supositorios de indometacina de 100 mg.



7.5 CONTROL DE CALIDAD.

7.5.1 *Aspecto.*¹

Se llevó a cabo analizando visualmente 10 supositorios de cada lote, describiendo la forma, el color, la homogeneidad de los componentes, presencia de fisuras u otros defectos.

7.5.2 *Fugas.*¹

Se tomaron 10 unidades de cada lote de supositorios los cuales se sumergieron en un baño de agua a 40 °C durante una hora, transcurrido el tiempo se sacaron de baño, se secaron por completo y cada supositorio en su empaque fue presionado ligeramente para observar si el empaque presenta alguna fuga dejando salir el supositorio ya fundido.

7.5.3 *Ensayo de identidad.*¹

Tres muestras de cada lote se trataron de la misma manera que para la valoración, realizando un análisis espectrofotométrico de 200 a 400 nm buscando un máximo de absorción a 320 nm en la región ultravioleta el cual fue comparado con una sustancia de referencia de indometacina tratada de la misma forma.

7.5.4 *Uniformidad de dosis.*¹

- Preparación de referencia.

Preparada de igual manera que en la valoración.

- Preparación de la muestra.

Un supositorio se trituró y se colocó en un matraz volumétrico de 100 mL, se agregaron 80 mL de una mezcla de metanol: ácido acético glacial (199:1) ligeramente caliente (temperatura no mayor a 35 °C) y agitando hasta que el supositorio se fundió por completo, una vez logrado esto se llevó a aforo con mezcla disolvente a la misma temperatura, se filtró una porción de ésta solución desechándose los primeros 15 mL del filtrado y del resto de la solución filtrada se tomó una alícuota de 1 mL que se colocó en un matraz volumétrico de 50 mL y se llevó a aforó con mezcla disolvente. Este procedimiento fue realizado por triplicado.

7.5.5 *Límites microbianos.*¹

- Solución amortiguadora concentrada.

En un matraz volumétrico de 1000 mL se disolvieron 34 g de fosfato monobásico de potasio con agua destilada y se ajustó el pH a $7,2 \pm 0,1$ con una solución de hidróxido de sodio 1,0 N se llevó a volumen y se mezcló.



- Solución de uso:

Se diluyeron 1,25 mL de la solución amortiguadora de fosfatos concentrada en 1000 mL de agua destilada y se esterilizó.

Se prepararon los medios de cultivo para mesófilos aéreos y para hongos filamentosos y levaduras, agar soya tripticaseína y agar papa dextrosa respectivamente de acuerdo a lo indicado en el envase de cada agar.

Se esterilizaron los medios preparados así como la solución de uso de fosfatos y el material que se utilizó.

Se pesaron 10 g de la muestra y fueron adicionados a la solución de uso de fosfatos a no más de 35 °C, se realizó el método de vaciado en placa con 1 mL de muestra por cada caja, y se utilizaron controles positivos y negativos de cada agar. Las cajas con agar soya tripticaseína se incubaron a 37 °C por 24 a 48 h y las cajas de agar papa dextrosa se guardaron en la gaveta de 5 a 7 días para su lectura.

Se revisaron las cajas y fue realizado el conteo de UFC por caja.

7.5.6 Sustancias relacionadas.¹⁶

Se pesó una cantidad equivalente a 100 mg de indometacina del supositorio y se colocaron en un vaso de precipitados de 100 mL, se agregaron 50 mL de agua caliente para disolver por completo, se filtró y se lavó el residuo con agua caliente, el residuo resultante se secó en la estufa. Una vez seco se pasó el residuo a un matraz volumétrico de 50 mL se mezcló y se llevó a aforo con cloroformo.

- Soluciones de referencia.

Solución I. Se pesaron 10 mg de Sref. de indometacina y se disolvieron con 5 mL de cloroformo. Esta solución contiene 2 mg/mL de indometacina.

Solución II. En un matraz volumétrico de 200 mL se colocó 1 mL de la solución I, se llevó a aforo con cloroformo y se mezcló. Esta solución contiene 10 µg/mL de indometacina.

Fase estacionaria: Gel de sílice preparada con solución al 4.68% p/v de fosfato monobásico de sodio en lugar de agua.

Procedimiento: Se aplicó en una cromatoplaqueta en carriles separados 60 µL de las soluciones I y II de la solución de referencia y 60 µL de las soluciones de muestra. Se desarrolló el cromatograma dejando eluir la fase móvil (éter-éter de petróleo 70:30), hasta 15 cm arriba de la línea de aplicación, se retiró de la cámara de elución, se secó con corriente de aire y se observó bajo luz ultravioleta.



Cualquier mancha que se obtuvo con la solución de la muestra, diferente de la mancha principal y de alguna otra que aparezca sobre la línea de aplicación, no debe ser más intensa que la mancha obtenida en el cromatograma con la solución II de la preparación de referencia.

7.5.7 Valoración del Principio Activo.¹

Para cada lote se tomaron 10 supositorios de los cuales se obtuvo el peso promedio, se trituraron en un mortero, se homogeneizaron y se pesó por triplicado una muestra equivalente a 12.5 mg de indometacina, se adicionaron a un embudo de separación de 125 mL, se agregaron 7.5 mL de agua destilada y 25 mL de éter dietílico, se agitó para extraer el principio activo de la base del supositorio, se adicionaron 25 mL más de éter dietílico y se decantó la fase acuosa, se separó la fase etérea en un matraz volumétrico de 100 mL y se realizó un último lavado con 25 mL más de éter dietílico, finalmente se aforó con mezcla disolvente (metanol-ácido acético glacial 199:1).

- Preparación de referencia.

Se pesaron 8.25 mg de la SR de indometacina, se colocó en un matraz volumétrico de 50 mL, se adicionaron 0.5 mL de metanol, se disolvió la muestra y se aforó con éter dietílico, se tomó una alícuota de 1.5 mL y se adicionó a un matraz volumétrico de 10 mL el cual se llevó a aforo con mezcla disolvente (metanol-ácido acético glacial 199:1), obteniéndose una concentración de 24.75 µg/mL

- Procedimiento:

Ambas soluciones se leyeron en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 320 nm utilizando la mezcla disolvente (metanol-ácido acético glacial 199:1) como blanco de ajuste.

7.5.8 Resistencia a la dureza.¹⁷

Los supositorios sometidos a esta prueba fueron colocados en una estufa de estabilidad a 20 °C 24 horas previo a iniciar la misma, en un probador de resistencia a la dureza Erweka (Fig. 5), se colocó un supositorio en la base del equipo con la punta hacia arriba y por encima de éste el suspensor del equipo, transcurrido un minuto se adicionaron una pesa por minuto hasta lograr la rotura del supositorio. Para registrar el peso que resistía cada supositorio se tomó en cuenta el tiempo que tardó en romperse el supositorio así como el peso agregado y el peso del suspensor.

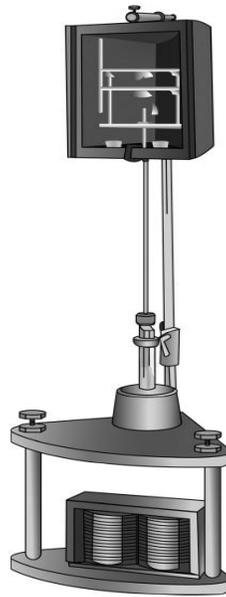


Fig. 6 Equipo para determinar la dureza de supositorios. ⁹

7.5.9 Tiempo de licuefacción.¹

Se montó el equipo adaptado para licuefacción provisto de un termómetro de inmersión parcial y un gancho de alambre de cobre, en un soporte universal, utilizando unas pinzas de tres dedos con nuez, se mantuvo una temperatura constante de $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ en la cámara del equipo recirculando agua, una vez que la temperatura era constante se colocó un supositorio en el alambre y se tomó el tiempo que tardó en fundirse cada supositorio de cada lote. La determinación se realizó por triplicado de cada lote.

7.5.10 Uniformidad de masa.¹

Se empleó el método de variación de masa, se seleccionaron 10 supositorios al azar de cada lote pesándose de forma individual en su empaque para obtener el peso bruto, después se vació el contenido y se pesó el envase vacío. Se calculó el peso neto individual por diferencia de peso bruto menos el del envase vacío y se relacionó el resultado de la valoración de la indometacina con el peso neto individual.



7.6 Validación del método analítico.^{6,18}

7.6.1 Sistema.

7.6.1.1 Linealidad.

Se preparó una solución de referencia pesando 25 mg de SRef de indometacina y se colocaron en un matraz volumétrico de 100 mL, se disolvieron con 5 mL de metanol, y se llevó a aforo con medio de disolución (Solución amortiguadora de fosfatos 0.1 M pH 7.2), A partir de esta solución se realizaron las diluciones necesarias para obtener soluciones de 5, 10, 15, 20, 25, 30 y 35 µg/mL.

Una vez realizadas las soluciones anteriores por duplicado fueron analizadas espectrofotométricamente a 320 nm. Utilizando medio de disolución como blanco de ajuste.

7.6.1.2 Precisión.

De los datos de la linealidad se calculó el coeficiente de variación del factor de respuesta el cual no debe ser mayor al 2%.

7.7 Método

7.7.1 Linealidad.

Solución de muestra (M):

Tres muestras equivalentes a 25 mg de indometacina de supositorios de ambos lotes, fueron pesados de forma independiente y colocados en matraces volumétricos de 100 mL y fue adicionado medio de disolución a 37 °C hasta alcanzar la solubilización de la muestra con ayuda de agitación una vez disuelto se llevaron a aforo con medio de disolución.

Solución de referencia (R):

Se pesaron 25 mg de SR de indometacina, se colocaron en un matraz volumétrico de 100 mL, se disolvieron con 5 mL de metanol y se llevo a aforo con medio de disolución.

A partir de estas soluciones se prepararon las soluciones finales por triplicado de la siguiente manera:



Nivel	Vol. de R (mL)	Vol. de M. (mL)	Aforo	Conc. Obtenida ($\mu\text{g/mL}$)
25 %	1	0	50 mL	5
50 %	1	1		10
75 %	1	2		15
100 %	1	3		20
125 %	1	4		25
150 %	1	5		30
175 %	1	6		35

Las soluciones fueron analizadas a 320 nm con el espectrofotómetro usando como blanco de ajuste medio de disolución.

7.7.2 Exactitud.

A partir de los datos de linealidad del método se determinó la variación de los porcentajes recuperados en cada punto.

7.7.3 Repetibilidad.

De los datos de linealidad se determinó el coeficiente de variación de los porcentajes de recuperación.

7.7.4 Reproducibilidad.

Se preparó la muestra y la solución de referencia de la misma manera que para la linealidad del nivel del 100% obteniéndose una concentración final de 20 $\mu\text{g/mL}$.

Vol. de M (mL)	Vol. de R (mL)	Aforo (mL)	Con. Final ($\mu\text{g/mL}$)
1	3	50	20

Las muestras se analizaron individualmente en un espectrofotómetro a 320 nm, usando medio de disolución como blanco de ajuste, por triplicado y por dos analistas diferentes, en dos días diferentes.

7.7.5 Influencia del filtro.

A partir de una solución de referencia se prepararon seis soluciones filtradas con una concentración final de 20 $\mu\text{g/mL}$, y seis soluciones más sin filtrar a la misma concentración. Todas se analizaron espectrofotométricamente a 320 nm usando medio de disolución como blanco de ajuste.



7.7.6 Estabilidad de la muestra

Una solución considerada al 100% de nivel de concentración fue analizada espectrofotométricamente a 320 nm y después de ser sometida a condiciones de refrigeración y un resguardo de 24 y 48 horas fue analizada de igual manera y concomitantemente con soluciones de referencia a la misma concentración preparada el día del análisis. Esto por triplicado.

7.7.7 Selectividad.

Se preparó una solución de muestra a una concentración final de 20 µg/mL, se analizaron espectrofotométricamente a 320 nm utilizando medio de disolución como blanco de ajuste y comparándola con una solución de referencia a la misma concentración y una solución de muestra problema adicionada con estándar en concentración final de 20 µg/mL. La preparación de la muestra se realizó por triplicado.

7.8 Disolución.¹

- **Condiciones.**

Aparato: 2 de paletas

Medio de disolución: Solución amortiguadora de fosfatos 0.1 M pH 7.2 desgasificado por medio de calentamiento y ultrasonido.

Volumen: 900 mL

Temperatura: 37 ± 0.5 °C

Velocidad: 50 rpm

Tiempo de muestreo: 5, 10, 15, 30, 60, 90 y 120 min

Volumen de muestra: 5 mL sin reposición de volumen.

- **Procedimiento**

Primero se montó el aparato disolutor, se calibraron las paletas y se comenzó a recircular agua para alcanzar una temperatura constante de 37 ± 0.5 °C. Con una probeta de 1000 mL se midieron 900 mL de medio de disolución para cada uno de los 6 vasos disolutores y se esperó a que cada uno de los vasos con el medio de disolución alcanzará una temperatura constante de 37 °C.

Una vez conseguida la temperatura se introdujeron los seis supositorios con sinkers, se puso a funcionar el disolutor y pasado un minuto se comenzó a agregar uno a uno los supositorios con un desfase de tiempo de un minuto entre cada supositorio, los muestreos se realizaron en volumen y a los tiempos ya mencionados para cada vaso cada uno de los muestreos fueron filtrados y colocados en un tubos de ensaye para su posterior análisis.



La cantidad de fármaco disuelto a partir de cada supositorio fue determinada usando rectas de calibración (comúnmente llamadas curvas de calibración) preparadas dentro del rango de 5 – 35 $\mu\text{g}/\text{mL}$ como se indica en la validación del método.

- **Análisis de datos.**

Los perfiles de disolución fueron comparados usando los parámetros modelo independiente % ED y TMD y parámetro modelo dependiente: cinética de disolución.



VII. RESULTADOS.

La parte de resultados se encuentra dividida en cuatro secciones:

- Sección 1 muestra los resultados obtenidos del Control de Calidad de Supositorios de Indometacina mediante el certificado de análisis para las dos marcas comerciales de supositorios de indometacina cada uno de ellos en dos lotes diferentes, para la identificación de los mismos se usara la siguiente nomenclatura.

Supositorios de indometacina de 100 mg	Simbología
Marca 1 Lote 1	M1A
Marca 1 Lote 2	M1B
Marca 2 Lote 1	M2A
Marca 2 Lote 2	M2B

- Sección 2 se encuentran los resultados de la Validación del Método Analítico, subdividido en la validación del sistema y del método respectivamente, al final de estos datos, se encuentra el certificado de análisis donde se resume toda la información obtenida durante la validación.
- Sección 3 se muestran los resultados de los Perfiles de Disolución, las tablas presentan los resultados numéricos de cada uno de los perfiles y cada una viene acompañado de su respectiva gráfica, mientras que la última gráfica compara los perfiles de disolución de las dos marcas comerciales evaluadas.
- Sección 4 se presentan los resultados de la Cinética de Disolución de los perfiles obtenidos, mostrando los resultados de la Eficiencia de la Disolución, la Contante de Velocidad y el TMD.



8.1 CONTROL DE CALIDAD DE SUPOSITORIOS DE INDOMETACINA.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CERTIFICADO DE ANÁLISIS



Producto: <u>Indometacina</u>	Presentación: <u>Supositorio</u>	Contenido: <u>100 mg</u>
Marca comercial: <u>M 1A</u>	Lote externo: <u>R1111728</u>	Lote interno: <u>1</u>
Fecha de análisis: <u>02/10/12</u>	Método de Análisis: <u>FEUM 9ª Edición</u>	

ANÁLISIS	RESULTADO	ESPECIFICACIÓN
Aspecto ¹	Sólido homogéneo, de superficie lisa, libre de fisuras y partículas extrañas.	Sólido homogéneo, de superficie lisa, libre de fisuras y partículas extrañas. No presenta eflorescencia ni cristalización del fármaco y su consistencia no es quebradiza.
Fugas ¹	Ningún supositorio presentó fugas	Un máximo de 3 supositorios presenta fugas
Identidad ¹	El espectro UV de la muestra corresponde con el de referencia.	El espectro UV de la preparación de la muestra corresponde con el obtenido con la preparación de referencia.
Uniformidad de Dosis ¹	102.7838 mg/supositorio D.E: 0.8620 C.V: 0.0084 %	Contiene no menos del 90 % y no más del 110 % de la cantidad de C ₁₉ H ₁₆ ClNO ₄ , indicada en el marbete.
Limites microbianos ¹	80 UFC/g	No más de 100 UFC/g
Sustancias relacionadas ²	La mancha obtenida en el cromatograma de la muestra no es más intensa que la obtenida con la referencia.	La mancha obtenida en el cromatograma con la solución de la muestra no debe ser más intensa que la mancha con la preparación II de referencia.
Valoración ¹	95.4340 % D.E: 0.9867 C.V: 1.0339 %	Contiene no menos del 90 % y no más del 110 % de la cantidad de C ₁₉ H ₁₆ ClNO ₄ , indicada en el marbete.
Resistencia a la dureza ³	2.5 Kg	S/E
Tiempo de licuefacción ³	6.16 min	S/E
Variación de masa ³	0.0442 g	S/E
Peso promedio ³	1.0330 g C.V. 1.4059 %	S/E

Emitido por:	Revisado por:	Fecha de emisión:	Aprobado por:
Vite Hernández Alberto Olaf	Rodríguez Almanza Edith A.	25/03/13	Dra. Leticia Cruz Antonio M en F. María de Lourdes Cervantes Martínez

1. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 9ª Edición. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Secretaría de Salud. México. 2009.

2. (16) Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 5ª Edición. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Secretaría de Salud. México. 1988.

3. Sin Especificación (S/E)



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
CERTIFICADO DE ANÁLISIS**



Producto: <u>Indometacina</u>	Presentación: <u>Supositorio</u>	Contenido: <u>100 mg</u>
Marca comercial: <u>M 2A</u>	Lote externo: <u>R1207571</u>	Lote interno: <u>2</u>
Fecha de análisis: <u>02/10/12</u>	Método de Análisis: <u>FEUM 9ª Edición</u>	

ANÁLISIS	RESULTADO	ESPECIFICACIÓN
Aspecto ¹	Sólido homogéneo, de superficie lisa, libre de fisuras y partículas extrañas.	Sólido homogéneo, de superficie lisa, libre de fisuras y partículas extrañas. No presenta eflorescencia ni cristalización del fármaco y su consistencia no es quebradiza.
Fugas ¹	Ningún supositorio presentó fugas	Un máximo de 3 supositorios presenta fugas
Identidad ¹	El espectro UV de la muestra corresponde con el de referencia.	El espectro UV de la preparación de la muestra corresponde con el obtenido con la preparación de referencia.
Uniformidad de Dosis ¹	83.8480 mg/supositorio D.E: 13.6382 C.V: 0.1627 %	Contiene no menos del 90 % y no más del 110 % de la cantidad de C ₁₉ H ₁₆ ClNO ₄ , indicada en el marbete.
Limites microbianos ¹	20 UFC/g	No más de 100 UFC/g
Sustancias relacionadas ²	La mancha obtenida en el cromatograma de la muestra no es más intensa que la obtenida con la referencia.	La mancha obtenida en el cromatograma con la solución de la muestra no debe ser más intensa que la mancha con la preparación II de referencia.
Valoración ¹	85.7610% D.E:2.0990% C.V: 2.4475%	Contiene no menos del 90 % y no más del 110 % de la cantidad de C ₁₉ H ₁₆ ClNO ₄ , indicada en el marbete.
Resistencia a la dureza ³	5.4 Kg	S/E
Tiempo de licuefacción ³	8.06 min	S/E
Variación de masa ³	0.04 g	S/E
Peso promedio ³	1.00614 g C.V 1.4056 %	S/E

Emitido por:	Revisado por:	Fecha de emisión:	Aprobado por:
Vite Hernández Alberto Olaf	Rodríguez Almanza Edith A.	25/03/13	Dra. Leticia Cruz Antonio M en F. María de Lourdes Cervantes Martínez

1. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 9ª Edición. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Secretaría de Salud. México. 2009.

2. (16) Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 5ª Edición. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Secretaría de Salud. México. 1988.

3. Sin Especificación (S/E)



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
CERTIFICADO DE ANÁLISIS**



Producto: <u>Indometacina</u>	Presentación: <u>Supositorio</u>	Contenido: <u>100 mg</u>
Marca comercial: <u>M1B</u>	Lote externo: <u>1112227</u>	Lote interno: <u>3</u>
Fecha de análisis: <u>02/10/12</u>	Método de Análisis: <u>FEUM 9ª Edición</u>	

ANÁLISIS	RESULTADO	ESPECIFICACIÓN
Aspecto ¹	Sólido homogéneo, de superficie lisa, libre de fisuras y partículas extrañas. De consistencia quebradiza en la base.	Sólido homogéneo, de superficie lisa, libre de fisuras y partículas extrañas. No presenta eflorescencia ni cristalización del fármaco y su consistencia no es quebradiza.
Fugas ¹	Ningún supositorio presentó fugas	Un máximo de 3 supositorios presenta fugas
Identidad ¹	El espectro UV de la muestra corresponde con el de referencia.	El espectro UV de la preparación de la muestra corresponde con el obtenido con la preparación de referencia.
Uniformidad de Dosis ¹	90.3372 mg/supositorio D.E: 5.6056 C.V: 0.0621 %	Contiene no menos del 90 % y no más del 110 % de la cantidad de C ₁₉ H ₁₆ ClNO ₄ , indicada en el marbete.
Limites microbianos ¹	80 UFC/g	No más de 100 UFC/g
Sustancias relacionadas ²	La mancha obtenida en el cromatograma de la muestra no es más intensa que la obtenida con la referencia.	La mancha obtenida en el cromatograma con la solución de la muestra no debe ser más intensa que la mancha con la preparación II de referencia.
Valoración ¹	84.9971 % D.E: 3.5937 % C.V: 4.2280 %	Contiene no menos del 90 % y no más del 110 % de la cantidad de C ₁₉ H ₁₆ ClNO ₄ , indicada en el marbete.
Resistencia a la dureza ³	3.2330 Kg	S/E
Tiempo de licuefacción ³	12.19 min	S/E
Variación de masa ³	0.0241 g	S/E
Peso promedio ³	1.5578 g C.V 0.5594 %	S/E

Emitido por:	Revisado por:	Fecha de emisión:	Aprobado por:
Vite Hernández Alberto Olaf	Rodríguez Almanza Edith A.	25/03/13	Dra. Leticia Cruz Antonio M en F. María de Lourdes Cervantes Martínez

1. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 9ª Edición. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Secretaría de Salud. México. 2009.

2. (16) Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 5ª Edición. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Secretaría de Salud. México. 1988.

3. Sin Especificación (S/E)



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
CERTIFICADO DE ANÁLISIS**



Producto: <u>Indometacina</u>	Presentación: <u>Supositorio</u>	Contenido: <u>100 mg</u>
Marca comercial: <u>M2B</u>	Lote externo: <u>2020267</u>	Lote interno: <u>4</u>
Fecha de análisis: <u>02/10/12</u>	Método de Análisis: <u>FEUM 9ª Edición</u>	

ANÁLISIS	RESULTADO	ESPECIFICACIÓN
Aspecto ¹	Sólido homogéneo, de superficie lisa, libre de fisuras y partículas extrañas. De consistencia quebradiza en la base.	Sólido homogéneo, de superficie lisa, libre de fisuras y partículas extrañas. No presenta eflorescencia ni cristalización del fármaco y su consistencia no es quebradiza.
Fugas ¹	Ningún supositorio presentó fugas	Un máximo de 3 supositorios presenta fugas
Identidad ¹	El espectro UV de la muestra corresponde con el de referencia.	El espectro UV de la preparación de la muestra corresponde con el obtenido con la preparación de referencia.
Uniformidad de Dosis ¹	100.2262 mg/supositorio D.E: 2.4020 C.V: 0.0240 %	Contiene no menos del 90 % y no más del 110 % de la cantidad de C ₁₉ H ₁₆ ClNO ₄ , indicada en el marbete.
Limites microbianos ¹	80 UFC/g	No más de 100 UFC/g
Sustancias relacionadas ²	La mancha obtenida en el cromatograma de la muestra no es más intensa que la obtenida con la referencia.	La mancha obtenida en el cromatograma con la solución de la muestra no debe ser más intensa que la mancha con la preparación II de referencia.
Valoración ¹	105.8859 % D.E: 3.5369% C.V: 3.3403 %	Contiene no menos del 90 % y no más del 110 % de la cantidad de C ₁₉ H ₁₆ ClNO ₄ , indicada en el marbete.
Resistencia a la dureza ³	3.2 Kg	S/E
Tiempo de licuefacción ³	15.38 min	S/E
Variación de masa ³	0.0325 g	S/E
Peso promedio ³	1.5575 g C.V 0.9048 %	S/E

Emitido por:	Revisado por:	Fecha de emisión:	Aprobado por:
Vite Hernández Alberto Olaf	Rodríguez Almanza Edith A.	25/03/13	Dra. Leticia Cruz Antonio M en F. María de Lourdes Cervantes Martínez

1. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 9ª Edición. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Secretaría de Salud. México. 2009.

2. (16) Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 5ª Edición. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Secretaría de Salud. México. 1988.

3. Sin Especificación (S/E)

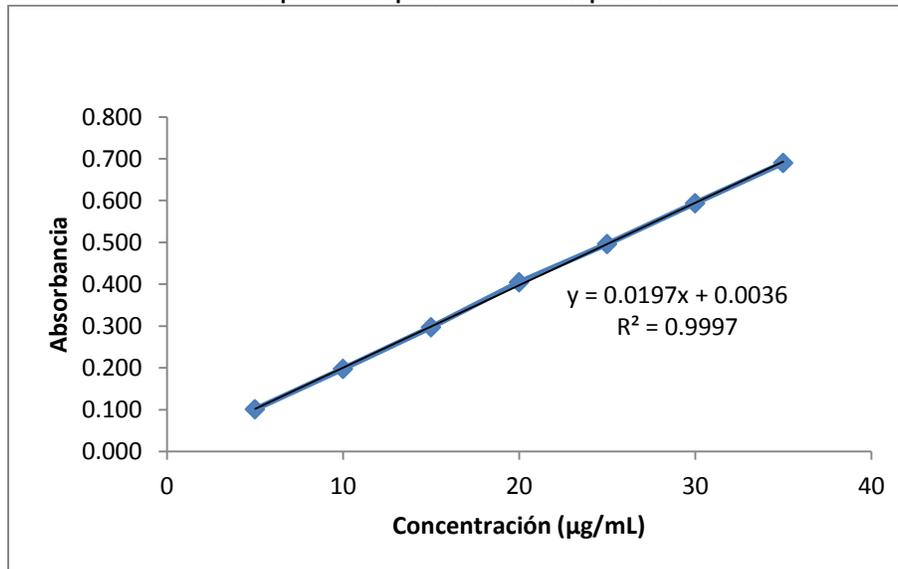


8.2 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO

8.2.1 Sistema.

En la Figura No. 7 se presenta la linealidad del sistema en forma esquemática y en el Cuadro No. 3 la precisión, estos parámetros cumplen con los criterios establecidos en la NOM-177-SSA1-1998.

Figura No. 7. Linealidad del sistema de indometacina en supositorios de 100 mg, cada punto es el promedio de dos repeticiones



Cuadro No.3. Precisión del sistema de indometacina en supositorios

Nivel	*F.R promedio
25%	0.0203
50%	0.0198
75%	0.0198
100%	0.0203
125%	0.0199
150%	0.0198
175%	0.0197

Promedio	0.0199
D.E	0.0002
C.V	1.172%

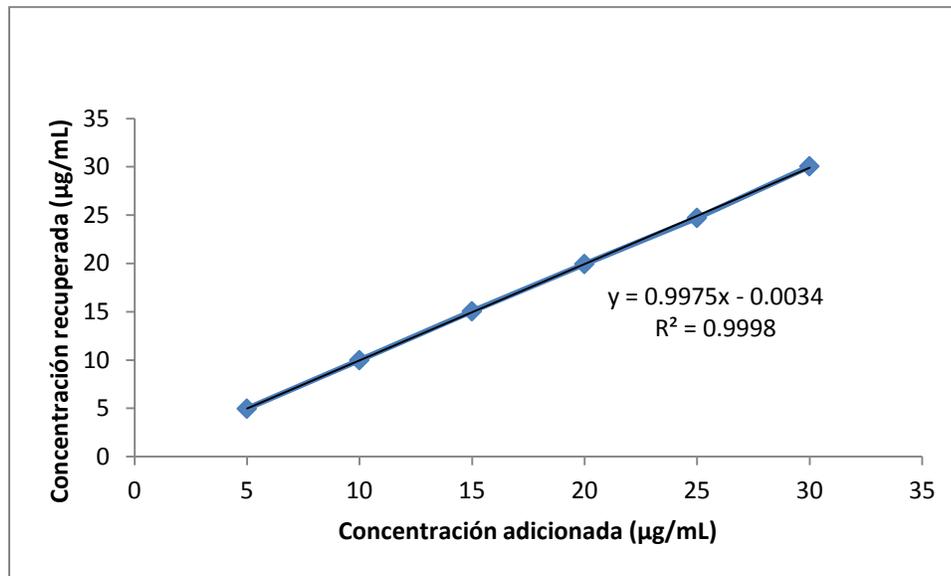
*Factor Respuesta



8.2.2 Método.

En la Figura No. 8 se presenta la linealidad del método analítico en forma esquemática y en el Cuadro No. 4 la exactitud y la precisión del mismo. Todos los parámetros mencionados cumplen con los criterios de aceptación estipulados en la NOM-177-SSA1-1998.

Figura No. 8. Linealidad del método para indometacina en supositorios cada punto es el promedio de tres repeticiones \pm su desviación estándar.



Cuadro No. 4. Linealidad, exactitud y precisión del método analítico para la cuantificación de indometacina

Concentración (µg/mL)	Concentración recuperada (µg/mL)	Exactitud	Precisión
5	4.7916	95.8317	3.1575%
5	4.9967	99.9349	
5	5.0993	101.9865	
10	10.0231	100.2312	2.5844%
10	9.7154	97.1538	
10	10.2283	102.2828	
15	14.9982	99.9881	1.2205%
15	15.1008	100.6719	
15	15.3572	102.3816	
20	19.7681	98.8407	0.7859%
20	20.0759	100.3794	
20	19.9733	99.8665	
25	24.6919	98.7677	1.2531%
25	24.7432	98.9729	
25	25.2561	101.0245	
30	29.9235	99.7449	0.6460%
30	29.9748	99.9159	
30	30.2825	100.9417	



En el Cuadro No. 5 se observa el CV porcentaje de recuperación de los datos de linealidad que demuestran la repetibilidad del método analítico conforme a lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998.

Cuadro No. 5. Repetibilidad del método analítico para la cuantificación de indometacina

Repetibilidad	
Promedio	99.9398
DE	1.6598
CV	1.6608%

En el siguiente cuadro se observa el CV de muestras analizadas al cien por ciento por dos analistas en dos días diferentes los cuales cumplen los requisitos de reproducibilidad del método analítico.

Cuadro No. 6. Por cientos recuperados bajo condiciones diferentes (analista-día) obtenidos al evaluar la reproducibilidad del método

Día	Analista 1	Analista 2
	% recuperado	% recuperado
1	96.5106	98.5475
	96.2426	97.9844
	95.7064	95.7318
2	102.3435	95.6098
	101.7718	97.7951
	103.4870	101.0732

Promedio	98.5670
D.E	2.8692
C.V	2.9109%

Los resultados de concentraciones recuperadas a una concentración de 20 µg/mL antes y después de ser filtradas se presentan en el Cuadro No. 7 estos resultados demuestran que no existe adherencia del fármaco al filtro, al obtener una diferencia significativa entre las determinaciones menores al 1 %.



Cuadro No. 7. Concentraciones recuperadas de indometacina antes y después de ser filtradas en el método analítico

Concentración (µg/mL)	Concentración (µg/mL)	
	Filtrada	Sin filtrar
20	19.812	20.186
	20.240	20.133
	20.508	20.347
	19.705	20.294
	20.401	20.240
	20.186	20.294

Promedio	20.1418	20.2489
%	100.70917	101.24462

Diferencia	0.5354%
-------------------	---------

La estabilidad de una muestra de indometacina, a 20 µg/mL, provenientes de los supositorios de las dos marcas comerciales, estudiadas a través de un periodo de 24 y 48 h se observa en la Figura No. 9 y Figura No.10.

Figura No.9. Estabilidad de indometacina de la marca M1A a 24 y 48 h

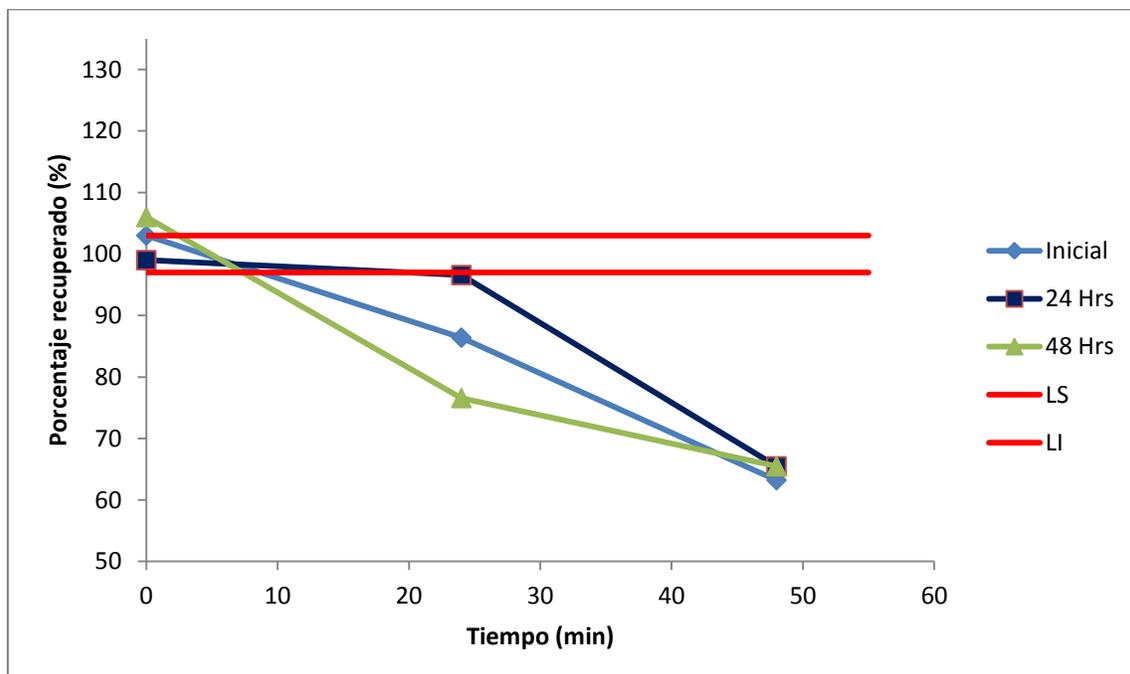
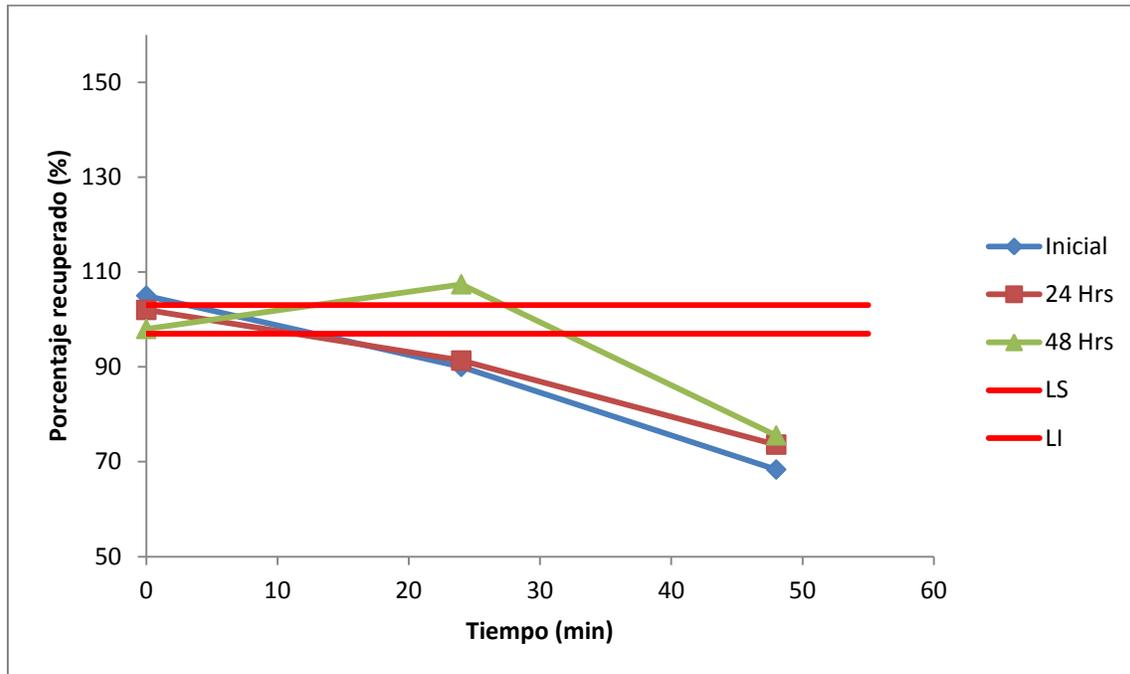




Figura No. 10. Estabilidad de indometacina de la marca M2B a 24 y 48 h





Espectrogramas de Selectividad de los Supositorios de Indometacina.

En la Figura No.11 se presenta el espectrograma de una solución estándar de indometacina a una concentración de 20 $\mu\text{g/mL}$ y de la Figura No. 12 a 15 se presentan los espectrogramas obtenidos a partir de una solución de indometacina de 10 $\mu\text{g/mL}$, proveniente de supositorios de 100 mg de los lotes analizados, adicionados con una solución estándar de indometacina de 10 $\mu\text{g/mL}$.

Figura No.11. Espectrograma de una solución estándar a 20 $\mu\text{g/mL}$ de indometacina

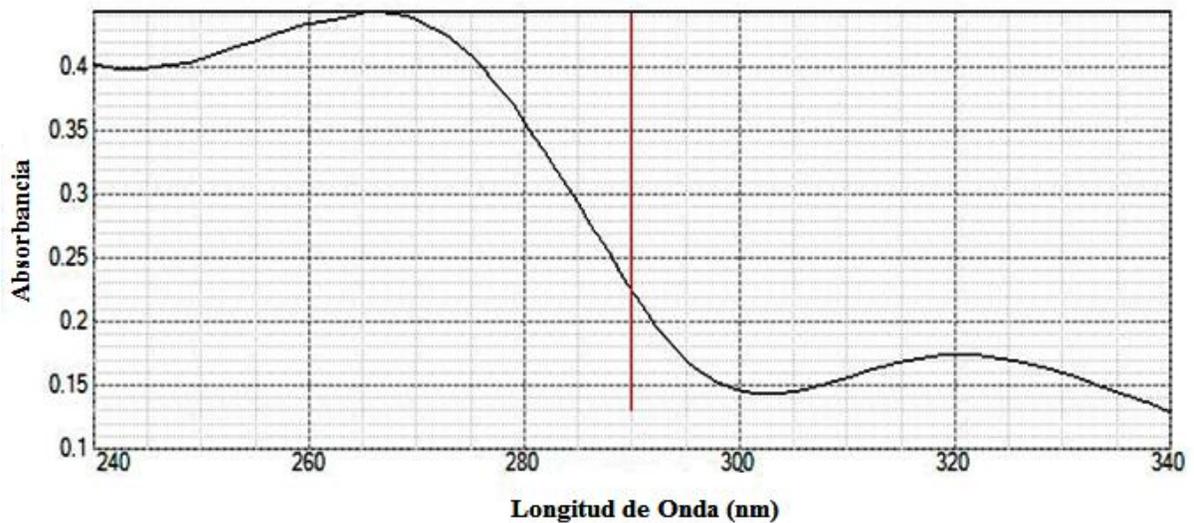


Figura No.12. Espectrograma de indometacina proveniente de supositorios M1A a 10 $\mu\text{g/mL}$ adicionado con estándar de indometacina a una concentración de 10 $\mu\text{g/mL}$

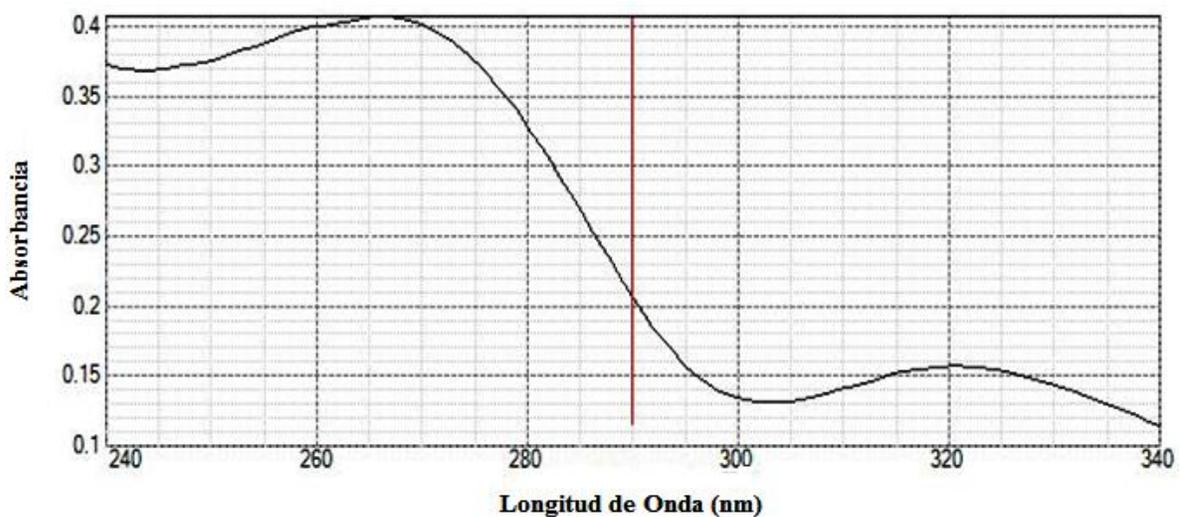




Figura No.13. Espectrograma de indometacina proveniente de supositorios M1B a $10 \mu\text{g/mL}$ adicinado con estándar de indometacina a una concentración de $10 \mu\text{g/mL}$

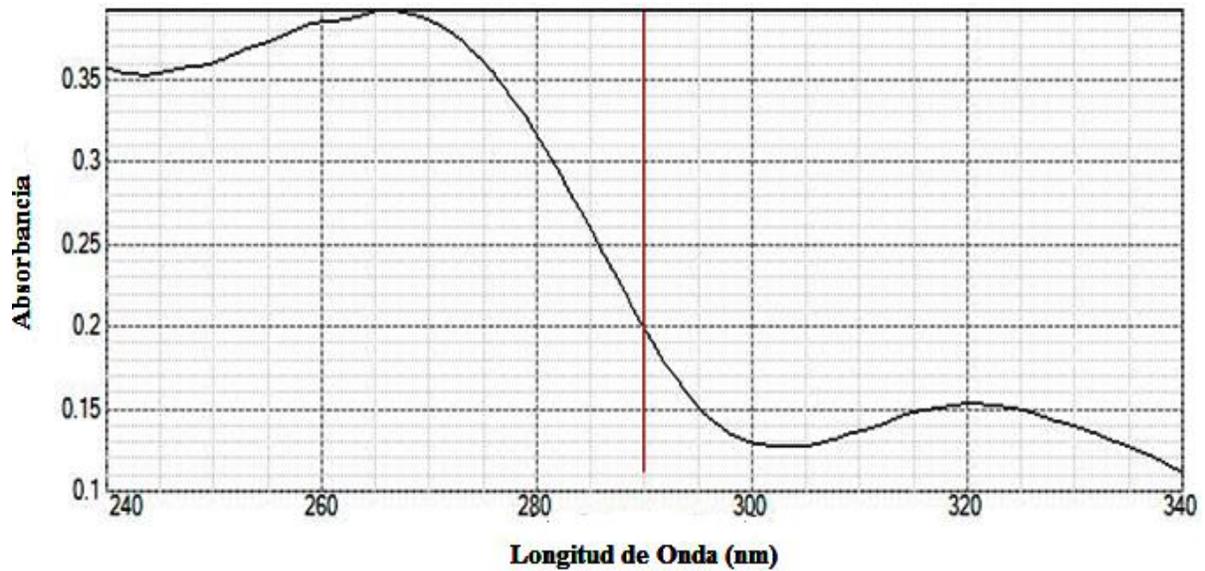


Figura No.14. Espectrograma de indometacina proveniente de supositorios M2A a $10 \mu\text{g/mL}$ adicinado con estándar de indometacina a una concentración de $10 \mu\text{g/mL}$

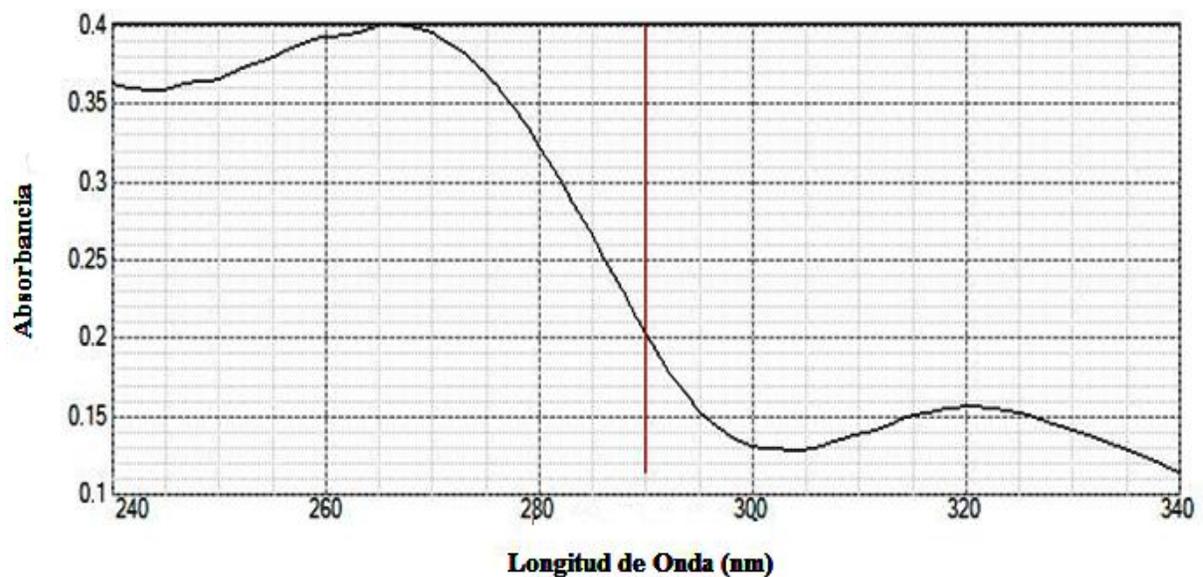
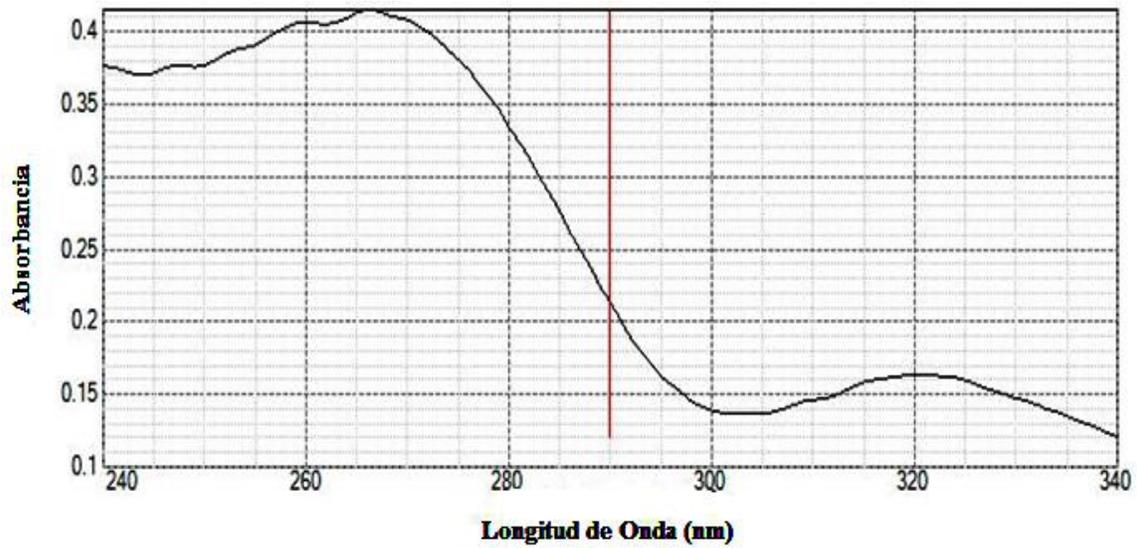




Figura No.15. Espectrograma de indometacina proveniente de supositorios M2B a 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ adicinado con estándar de indometacina a una concentración de 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$





**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA**



CERTIFICADO DE VALIDACIÓN		
Producto: <u>Indometacina</u>	Presentación: <u>Supositorio</u>	Contenido: <u>100 mg</u>

SISTEMA		
ANÁLISIS	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	RESULTADO
Linealidad ¹	El coeficiente de regresión mayor o igual que 0.99 y un error relativo debido a la regresión no mayor que el 3 %.	Coeficiente de regresión igual a 0.9997 con un error de 0.3787%
Precisión ¹	El coeficiente de variación del factor de respuesta no debe ser mayor que el 2%.	C.V igual a 1.17 % del factor respuesta.
MÉTODO		
ANÁLISIS	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	RESULTADO
Linealidad ¹	El coeficiente de regresión mayor o igual que 0.99 y un error relativo debido a la regresión no mayor que el 3%.	Coeficiente de regresión igual a 0.9999 con un error de 0.1370%
Exactitud ¹	El promedio del porcentaje de la recuperación de los datos de linealidad no debe variar con respecto a la cantidad nominal en más de 3% en cada punto.	Entre 0.6460 % y 3.1575 %.
Repetibilidad ¹	El coeficiente de variación del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad no debe ser mayor que el 3%.	C.V igual a 1.6608 %.
Reproducibilidad ¹	El coeficiente de variación global no debe ser mayor que el 3%.	Coeficiente de variación global igual a 2.9109 %.
Influencia del Filtro ²	La diferencia absoluta entre el promedio de por lo menos 6 datos de solución filtrada y sin filtrar debe ser igual o menor al 2%.	La diferencia absoluta entre el promedio de 6 datos de solución filtrada y sin filtrar es igual al 0.5354 %.
Estabilidad ²	La diferencia absoluta del promedio del porcentaje cuantificado en el análisis inicial y final debe ser menor o igual a 3%.	La diferencia absoluta del promedio del porcentaje cuantificado es de 3.454% para la marca 1 y de 3.145 para la marca 2 a las 24 Hrs.
Selectividad ²	El CV del porcentaje de recuperación no debe ser mayor que el 3 %. El método es selectivo si cumple con los criterios de linealidad, exactitud y precisión.	El método cumple con linealidad, exactitud y precisión. El CV de los datos de recuperación igual 1.2567 %

Emitido por:	Revisado por:	Fecha de emisión:	Aprobado por:
Vite Hernández Alberto Olaf	Rodríguez Almanza Edith A.	25/03/13	Dra. Leticia Cruz Antonio M en F. María de Lourdes Cervantes Martínez

1. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998. Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas.

2. (19) Proyecto Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2008. Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas. (Modifica a la NOM-177-SSA1-1998, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 07 de mayo de 1999).



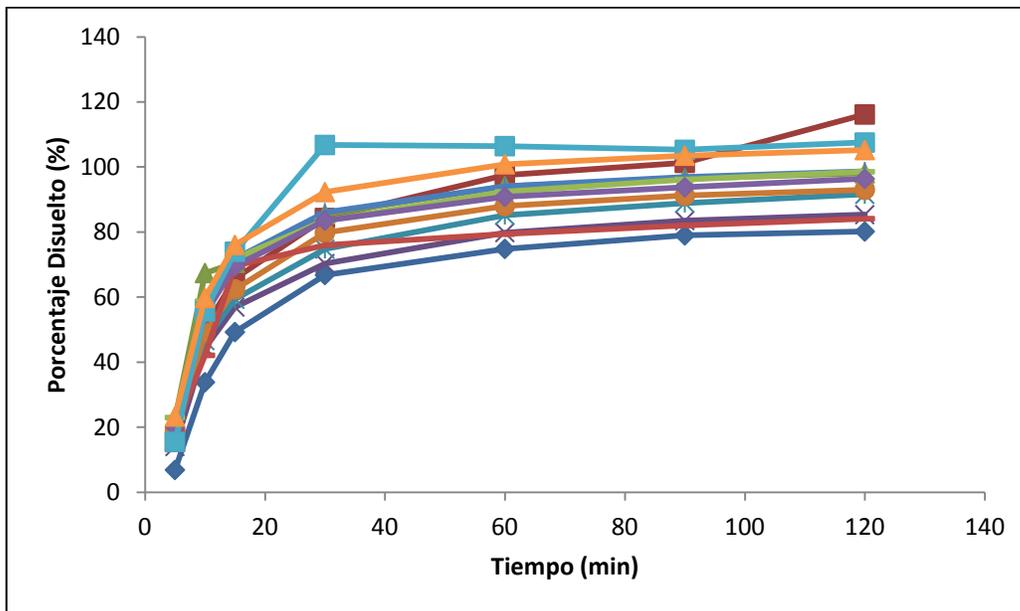
8.3 PERFILES DE DISOLUCIÓN.

Los perfiles de disolución de doce unidades de supositorios de indometacina obtenidos de la marca 1 A y 2 B, se presentan en las figuras 16 y 17 respectivamente, así como también el valor de la dispersión obtenida para cada marca y en cada punto de muestreo (cuadro 8 y 9).

Cuadro 8. Por ciento disuelto obtenidos durante el proceso de disolución en doce unidades de indometacina en supositorios de la marca 1 A usando el aparato 2.

Promedio	18.2177	51.7348	66.4069	82.4593	90.2744	93.1686	96.2376
D.E	4.8284	9.1600	7.9526	10.5174	9.3205	8.4915	10.3344
C.V (%)	26.5037	17.7056	11.9756	12.7546	10.3247	9.1141	10.7384

Figura 16. Perfil de disolución de supositorios de indometacina de la M1A

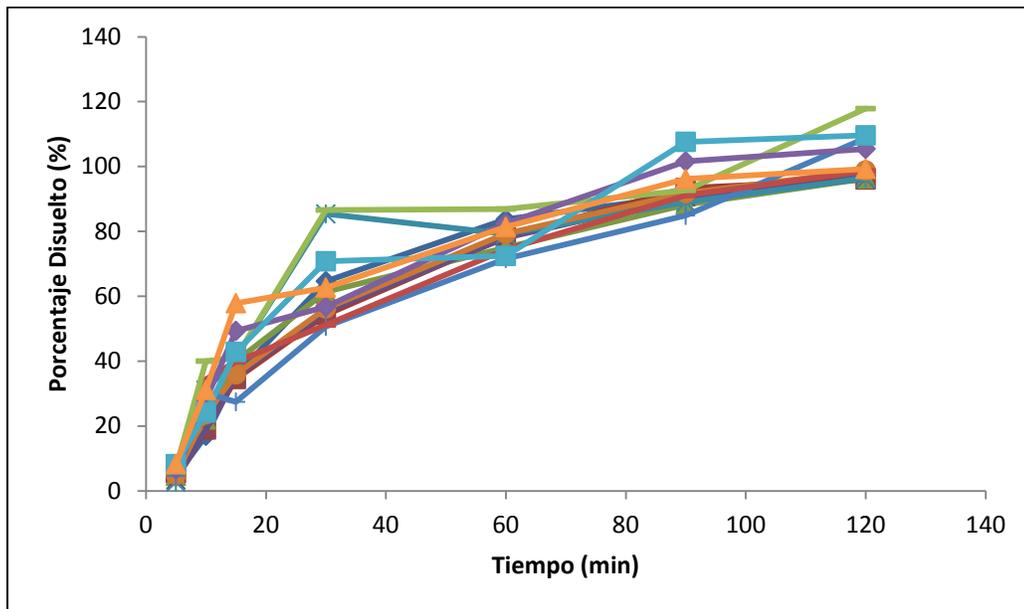


Cuadro 9. Por cientos disueltos obtenidos durante el proceso de disolución en doce unidades de indometacina en supositorios de la marca 2 B usando el aparato 2.

Promedio	5.6834	26.6518	40.0904	63.0006	78.5671	93.1803	101.6932
D.E	1.8426	7.0134	7.7513	12.1906	4.6439	6.1491	7.0860
C.V (%)	32.4211	26.3150	19.3345	19.3500	5.9107	6.5991	6.9680



Figura 17. Perfil de disolución de supositorios de indometacina de la M2B



La siguiente figura representa el promedio de las determinaciones del porcentaje disuelto de indometacina en las formulaciones estudiadas.

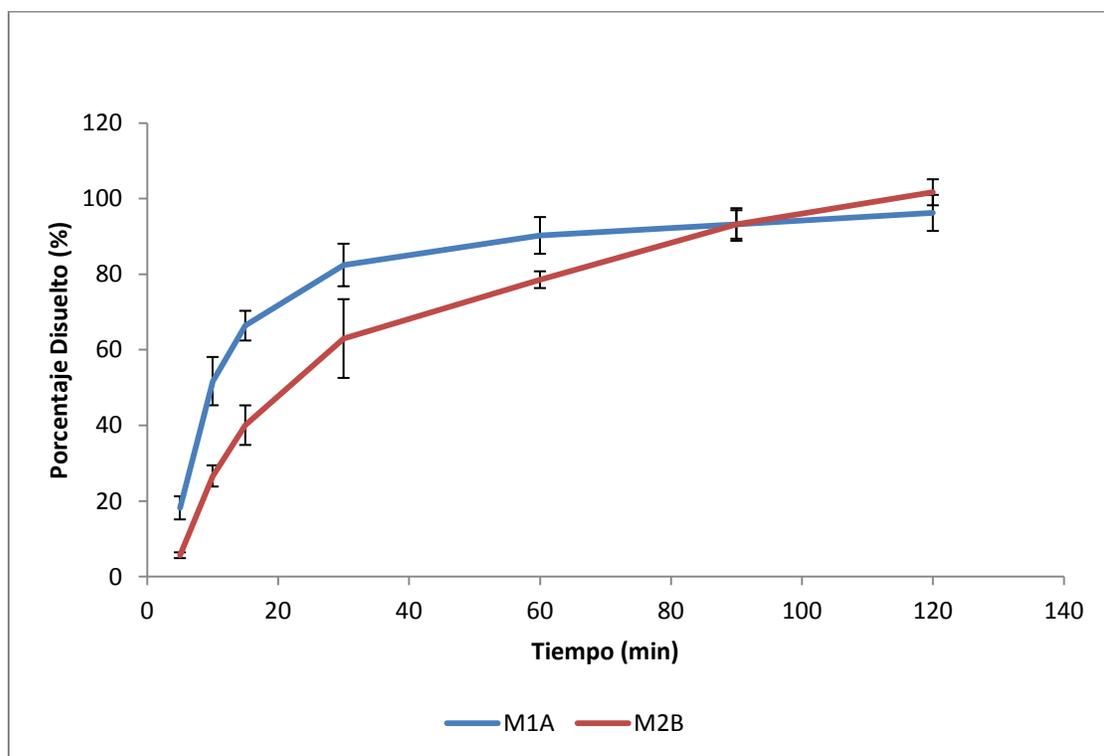


Figura No. 18. Perfiles de disolución promedio de las dos marcas de supositorios de indometacina estudiadas (M1A y M2B) obtenidos en el aparato 2 de disolución.



8.4 CINÉTICA DE DISOLUCIÓN.

En las siguientes figuras se observa la variación existente entre la eficiencia de disolución y el tiempo medio de disolución de los perfiles de disolución de indometacina supositorios, de las formulaciones M1A y M2B, obtenidos a través del aparato 2.

Figura No.19. Porcentaje de eficiencia de disolución obtenido en las formulaciones de supositorios de indometacina (100 mg) de M1A y M2B. Cada barra representa el valor medio ($n=12$) \pm DE. * denota diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$), determinada por una prueba de t Student.

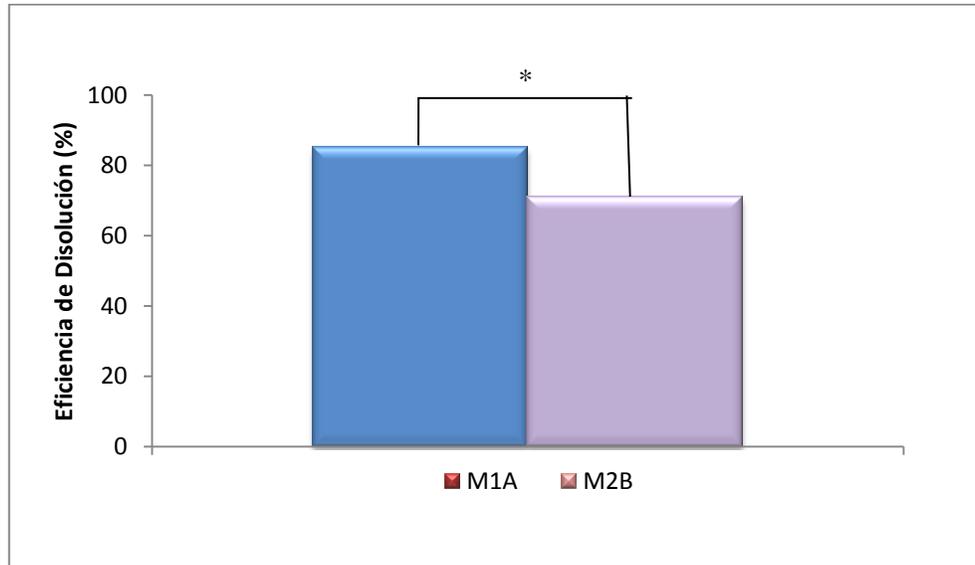
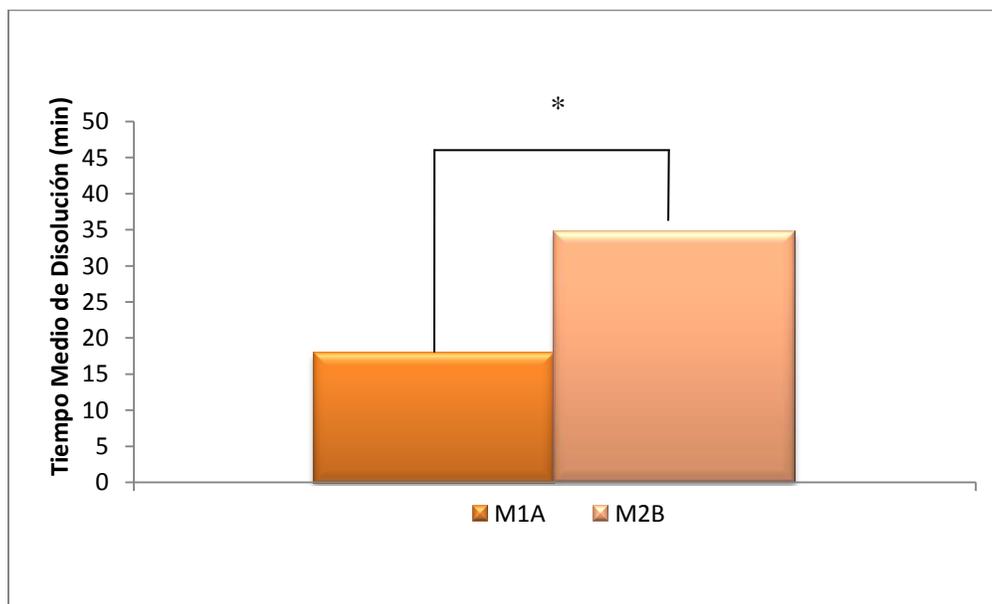


Figura No. 20. Tiempo medio de disolución obtenido en las formulaciones de supositorios de indometacina (100 mg) de M1A y M2B. Cada barra representa el valor medio ($n=12$) \pm DE. * denota diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$), determinada por una prueba de t Student.





8.4.1 Cinética de Liberación de Activo.

En las siguientes figuras se observa la cinética de liberación que siguen las dos formulaciones de supositorios de indometacina estudiados, donde predomina una cinética de primer orden para la liberación del activo en el medio de disolución.

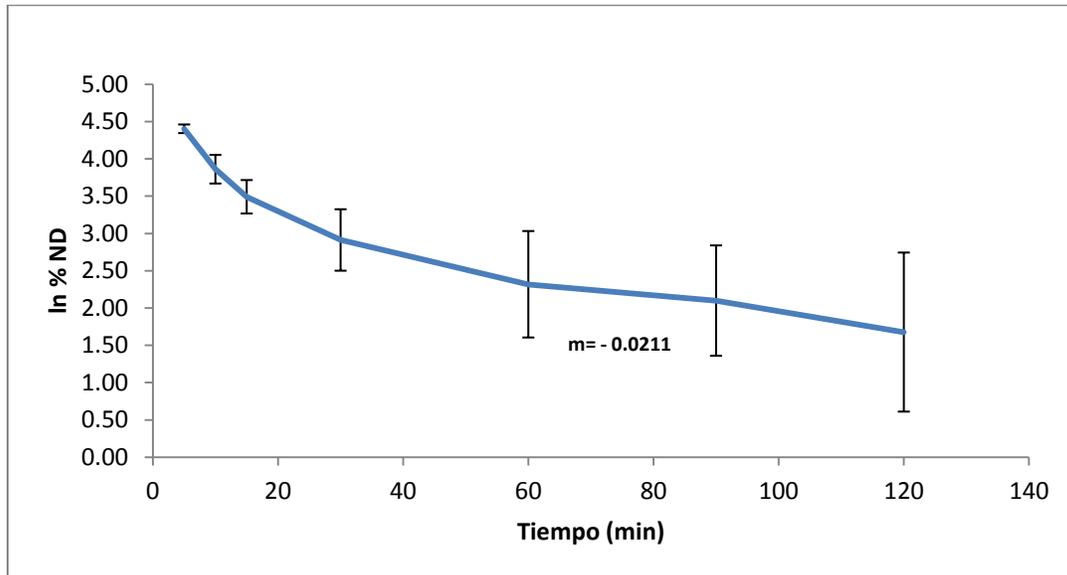


Figura No. 21. Cinética de liberación de orden uno para la marca M1A donde la velocidad de disolución es función de la concentración de activo disuelto en el medio de disolución.

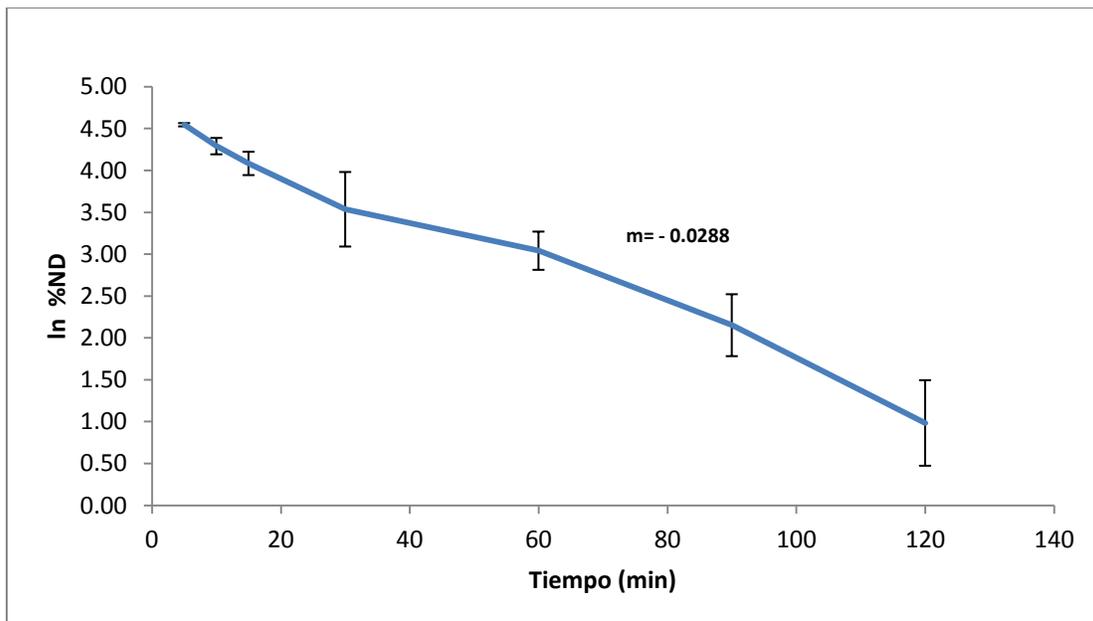


Figura No. 22. Cinética de liberación de orden uno para la marca M2B donde la velocidad de disolución es función de la concentración de activo disuelto en el medio de disolución.



IX. ANALISIS DE RESULTADOS.

El trabajo experimental se realizó con medicamentos genéricos de Supositorios de Indometacina, adquiriendo dos marcas comerciales y muestras de dos lotes diferentes de cada una, en virtud a que el medicamento de referencia denominado Indocid® y fabricado por Merck Sharp & Dohme de México, S.A de C.V. al iniciar nuestro estudio, el laboratorio mencionado nos reporto que estaba descontinuado. Para la identificación de las marcas y los lotes analizados se utilizó la siguiente nomenclatura: marca 1 del lote 1 (M1A), marca 1 del lote 2 (M1B), marca 2 de lote 1 (M2A) y marca 2 del lote 2 (M2B) debido a esto en lo sucesivo se harán referencia a tales identificaciones

La monografía de Supositorios de Indometacina en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 9ª Edición establece como pruebas de control de calidad para producto terminado las siguientes pruebas: aspecto, fugas, identidad, uniformidad de dosis, límites microbianos, sustancias relacionadas y valoración, sin embargo con la finalidad de complementar el control de calidad se realizaron también las pruebas de resistencia a la dureza, tiempo de licuefacción, variación de masa y peso promedio.

Las dos marcas con los dos lotes de cada medicamento presentaron un aspecto físico similar excepto en el color donde los supositorios de la marca 2 (M2A y M2B) presentaban una coloración amarilla más intensa que los de la marca 1 (M1A y M1B) otra diferencia fue en las dimensiones donde la marca 2 (M2A y M2B) eran más anchos y cuando se sacan de su empaque, la base de la forma farmacéutica es de color blanca y quebradiza, en contraste con los de la marca 1 (M1A y M1B) que son uniformes y cuentan con un empaque de fácil apertura lo que hace más ágil el manejo del medicamento y por consiguiente su posterior administración.

En la prueba de fugas no se encontró entrada de agua o salida de material, lo que indica que el material de empaque es el adecuado para dicha forma farmacéutica, aunque en los supositorios de la marca 2 (M2A y M2B) la apertura del empaque es complicada para el usuario.

La FEUM 9ª Ed. establece que para la prueba de identidad se proceda como en la valoración, así que se tomaron las muestras de la valoración y se realizó el análisis espectral en la región ultravioleta tanto de las muestras como del estándar. En los espectrogramas se observa un máximos de absorción a 320 nm lo que indica la presencia de indometacina en cada lote trabajado.

Para evaluar el grado de uniformidad en la cantidad de indometacina en los supositorios de los cuatro lotes estudiados se realizó la uniformidad de dosis, observando que solo los lotes que cumplen con la valoración cumplen con uniformidad de dosis, es decir los lotes M1A y M2B, lo que demuestra que la dosis de indometacina no se mantiene constante en lotes de



un mismo laboratorio, dato que se confirma con los datos de la valoración como se verá más adelante.

Para la prueba de límites microbianos se cuantificó mesófilos aéreos, hongos filamentosos y levaduras, encontrándose menos de 100 UFC/g en los cuatro lotes analizados por lo que cumplen el criterio de aceptación establecido en la monografía del producto de supositorios de indometacina.

Para la prueba de sustancias relacionadas el procedimiento establecido en la FEUM 9ª Ed. es por Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución, pero ya que no se cuenta con el equipo en las instalaciones universitarias se optó por buscar un método alternativo y se encontró uno mediante Cromatografía en Capa Fina escrito en la FEUM 5ª Ed., este método es cualitativo donde se comparan las manchas de la solución de referencia con las soluciones problema para observar si existen impurezas ajenas a la formulación de la forma farmacéutica, aplicando el fundamento de separación por la afinidad de los componentes en la fase estacionaria y en la fase móvil, se obtuvo que en ninguna de las muestras analizadas por cromatografía en capa fina se observó algo distinto a la solución de referencia.

En la realización de la valoración se enfrentó a diferentes situaciones que dificultan la realización de dicha prueba, la primera de ellas fue que para obtener la indometacina de la base grasa en que se encuentra inmersa, se tuvo que realizar una extracción con éter, pero al ser un líquido muy volátil al realizar las extracciones por las condiciones ambientales en el laboratorio no eran del todo reproducibles, el segundo problema fue que al formarse una emulsión agua-éter provocaba una extracción incompleta, sin embargo se optimizó la técnica y estos problemas no impactaron en la extracción del activo y por lo tanto en el resultado de la valoración. Una vez controlados los inconvenientes prácticos para la prueba, la valoración se llevó a cabo con un mínimo de diez supositorios se aprovechó esta situación y se pesaron los supositorios con empaque y sin empaque para obtener la variación de masa y el peso promedio de los supositorios sin embargo al no tener las especificaciones internas del proveedor no se pudo hacer una comparación. La valoración evidenció la gran variación que existe entre lotes del mismo laboratorio, ya que se encontró que solo un lote de cada marca cumplía con la valoración, para la marca 1 existe una diferencia del 9.67 % entre el lote que cumple con la especificación de la FEUM 9ª Ed. (M1A) en comparación con el lote que no cumple con especificación (M1B), mientras para la marca 2, es decir entre M2A y M2B, hay una diferencia de 20.88 %.

Con respecto a la prueba de dureza se observó que el lote M1B presenta una dureza superior a los 5.4 Kg mientras que los demás presentan una dureza menor, sin embargo la dureza observada no impactó en el tiempo de licuefacción de los supositorios ya que el lote M2B presenta una dureza menor, de 3.2 Kg, su tiempo de licuefacción es el más alto con un valor de 15.38 min, pero ya que estas pruebas fueron complementarias a las establecidas en



la monografía del producto no se cuenta con especificaciones como para poder establecer si cumplen o no con los criterios de aceptación.

Debido a que los datos del control de calidad denotan la no reproducibilidad de calidad entre lotes de una misma marca se seleccionaron los lotes aprobados en el control de calidad, es decir la marca 1: lote 1 (M1A) y de la marca 2: lote 2 (M2B), para continuar con la validación y la realización de los perfiles de disolución.

Para la validación del método se empleo la técnica de estándar adicionado ya que no se contó con los placebos del medicamento de prueba ni del medicamento de referencia como lo establece la NOM-177-SSA1-1998 y una solución amortiguadora de fosfatos 0.1 N a pH 7.2 desgasificada fue usada como disolvente en función a ser este el medio de disolución para obtener los perfiles

La linealidad del sistema evidencio que la respuesta del sistema es proporcional a la concentración en el rango estudiado al encontrar un coeficiente de regresión igual a 0.999 donde el grado de concordancia entre las respuestas analíticas individuales obtenidas en el equipo estaba dentro de especificación. Se obtuvo un coeficiente de variación de 1.17 %, por lo que se cumplen los criterios de aceptación para la linealidad y precisión para el sistema.

En el método la evaluación de la linealidad genero un coeficiente de regresión igual a 0.999 que demuestra una alta proporcionalidad entre las concentraciones adicionadas y las concentraciones recuperadas (Figura No. 7 y Cuadro No.4) obteniéndose el método para considerarse exacto y preciso bajo las condiciones estudiadas y estos valores cumplen con el criterio según lo establecido en la NOM-177-SSA1-1998, no obstante el valor de 3.1575 % obtenido en la concentración más baja del intervalo de concentraciones estudiadas se encuentra ligeramente fuera de especificación, este fue considerado dentro del análisis debido a que este no impactó en la repetibilidad del método.

Para el parámetro de reproducibilidad se evaluó la variación que existe en resultados independientes en diferentes condiciones de trabajo, en este caso se evaluó al analista y al día, obteniéndose un coeficiente de variación global del 2.91 % el cual entra en la especificado en la NOM-177-SSA1-1998 y denota que no existe influencia por analista o día para obtener con precisión y exactitud la cantidad de sustancia interés.

Para descartar la adherencia del fármaco al filtro se determinó la diferencia de concentración obtenida en una muestra que contenía 20 µg/mL de principio activo antes y después de filtrar usando el método propuesto de esta manera se obtuvo una diferencia de solución filtrada y sin filtrar de 0.5354 % que es inferior a lo establecido por el Proyecto de NOM-177-SSA1-2008, que lo fija en menos del 3% como puede observarse en el Cuadro No. 5.



La estabilidad de los supositorios de indometacina de las marcas comerciales M1A y M2B (Figura No. 8 y Figura No.9) mostro que conforme transcurre el tiempo las concentraciones de indometacina se reducen considerablemente por lo que la estabilidad del activo se pierde, esto puede deberse a la formación de polimorfos de la indometacina o a la utilización de polietilenglicoles en la formulación de los supositorios que provoca problemas de estabilidad del activo, condición que llevó a concluir que el análisis de las muestras a las 24 horas de ser obtenidas no es conveniente y deben ser analizadas el mismo día de obtenidas.

Para demostrar la selectividad del método de indometacina ante los componentes de la formulación en las muestras procesadas se aplicó el principio de aditividad de las absorbancias donde la absorbancia total de una mezcla es igual a la suma de las absorbancias de cada compuesto. Demostrándose que la absortividad total obtenida de una mezcla de solución de referencia de indometacina de 10 $\mu\text{g/mL}$ adicionada con una solución problema obtenida de cada formulación en la misma concentración (Figuras 11, 12, 13, y 14) no difiere en valor o forma de la obtenida en una solución de referencia a una concentración de 20 $\mu\text{g/mL}$ (Figura No.10)

Se llevaron a cabo estudios piloto de disolución para poder determinar las condiciones de la prueba. Es esto se evidencio la flotación de los supositorios en el medio de disolución por lo que se decidió usar sinkers elaborados en el laboratorio, así como también permitió establecer los tiempos de muestreo, dado que no obstante la rápida desintegración de los supositorios (en menos de 20 minutos) observado en el control de calidad, esto no significo la liberación rápida del fármaco.

En la NOM-177-SSA1-1998 que establece que para la comparación se debe realizar el estudio de los perfiles de disolución con 12 unidades tanto del medicamento de prueba como del de referencia, por lo tanto los perfiles de disolución se llevaron a cabo para alcanzar esta condición en cada una de las marcas comerciales. El método propuesto para la obtención de los perfiles de disolución de supositorios de indometacina, tomo como base lo establecido para la prueba de disolución de esta forma farmacéutica reportado en la FEUM 9ª edición, lo anterior considerando que el medio de disolución está fundamentado en parte en los datos de solubilidad para asegurar que la condición sink se alcance, así como simular en lo posible la condición fisiológica en la que se llevara a cabo el proceso al usar una solución amortiguadora de fosfatos 0.1 M pH 7.2

Los perfiles de disolución promedio obtenidos en nuestro estudio (Figura No. 17) muestran un comportamiento de liberación de activo acorde a la forma farmacéutica estudiada (supositorios), es decir, no presentan en sus perfiles las típicas etapas iniciales observadas en un perfil de disolución de una forma farmacéutica solida: humectación y desintegración. Observamos que la forma farmacéutica al entrar en contacto con el medio de disolución a 37 °C se incorpora a este en pocos minutos e inmediatamente inicia el proceso de fusión de



la forma farmacéutica liberando el principio activo hasta alcanzar el máximo disuelto para cada formulación en el tiempo estudiado.

Esquemáticamente se logra observar observar que el 75 % disuelto para la formulación M1A se alcanza más rápidamente (alrededor de los 20 min) que en la formulación M2B, este porcentaje disuelto se alcanza aproximadamente 40 minutos más tarde. No obstante ambas formulaciones presentan más del 90 % disuelto a los 90 minutos. Los coeficientes de variación obtenidos en cada tiempo y para cada formulación fueron en algunos casos demasiado altos (Cuadro No.8 y Cuadro No. 9), según los criterios que marca la NOM-177-SSA1-1998 para la aplicación del factor de similitud para la comparación de perfiles por esta razón los factores f_1 y f_2 no dependientes de cinética no fueron usados para establecer la comparación entre las dos formulaciones estudiadas.

Por lo tanto para poder comparar las propiedades de disolución en las dos formulaciones de supositorios de indometacina se empleo la teoría denominada “momentos estadísticos” que se basa en el supuesto de que el movimiento individual de una molécula de fármaco a través de un sistema, está gobernado por la probabilidad (proceso estocástico). En el caso de disolución, una molécula de fármaco contenida en una forma farmacéutica se trasfiere con cierta probabilidad desde el estado sólido hasta el estado disuelto: el resultado que se observa experimentalmente es el resultado promedio de numerosas moléculas. Desde el punto de vista estadístico se hace un tratamiento que se le llama Tiempo Medio de Residencia o cuando se habla de disolución Tiempo Medio de de Disolución (TDM). El TMD se define como la media estadística de los tiempos de las moléculas individuales en el sistema a tiempo cero, que son retenidos dentro de este sistema antes de su disolución *in vitro*²⁰, es decir, es el tiempo medio para que un molécula se disuelva bajo condiciones de disolución *in vitro*²¹. De esta manera, comparando los TMD de las dos marcas comerciales, observamos que hay una diferencia entre ellas de 13.50 minutos, siendo los supositorios de la marca M2B los que más tiempo medio necesita para disolverse (Figura No. 19) este resultado está acorde a lo que se observa en la Figura No. 17 donde se puede notar que el producto de liberación del activo en la formulación M2B es hasta antes de los 90 minutos mucho más lento en comparación a la formulación M1A.

La comparación entre las formulaciones estudiadas también se realizó empleando lo propuesto por Khan y Rhodes el "por ciento de eficiencia de la disolución", que se definen como el porcentaje del área de un rectángulo descrito por el 100 % disuelto y el tiempo.²² La Eficiencia de Disolución se llevo a cabo hasta los 120 min para las dos formulaciones, obteniéndose, para la marca M1A, una eficiencia del 85.083 % mientras que para la marca M2B se obtuvo un valor del 71.090 % por lo que se pude afirmar que los perfiles de disolución no son similares.

Así mismo se realizó la comparación en función a la cinética de liberación del activo, donde se encontró que las dos marcas comerciales siguen una cinética de primer orden



(Figura 20 y 21), lo que indica que a medida que la cantidad de fármaco en estado sólido va disminuyendo, la solución se va enriqueciendo con el soluto. Donde la velocidad de disolución es función de la concentración del fármaco disuelto y se obtiene una constante de velocidad negativa característica de dicha cinética quedando demostrada con la respectiva gráfica.

X. CONCLUSIÓN.

Al llevar a cabo el control de calidad para los supositorios de indometacina de las dos marcas comerciales trabajadas queda en evidencia la variabilidad que hay entre lotes del mismo laboratorio ya que solo un lote de los dos lotes de cada laboratorio estudiado cumple con la totalidad de las pruebas establecidas por la FEUM 9ª Edición.

Se trabajó con un método analítico validado ya que cumple con los criterios de linealidad, exactitud, precisión y selectividad establecidos por la NOM-177-SSA1-1998.

Los perfiles de disolución de supositorios de indometacina presentaron una alta variación mostrada en los coeficientes de variación en los diferentes tiempos de muestreo por lo que no se pudieron comparar mediante el factor de similitud.

Por modelos estadísticos independientes de cinética como los son la eficiencia de disolución y el tiempo medio de disolución determinados, confirmaron la no similitud entre las dos formulaciones estudiadas, no obstante ambas formulaciones siguen una cinética de primer orden.



X1. REFERENCIAS

1. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 9ª Edición. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Secretaria de Salud. México. 2009.
2. Lais Bastos da Fonseca, Márcia Labastie, Valéria Pereira de Sousa and Nadia Maria Valpato. Development and Validation of a Discriminative Dissolution Test for Nimesulide Suspensions. AAS PharmSciTech. Vol.10; No. 4, December 2009.
3. Banakar V. Pharmaceutical Dissolution Testing. Marcel Dekker Inc. USA. 1992.
4. Remington Gennaro Alfonso. Farmacia. 2ª Edición. Editorial Médica Panamericana. Argentina. 2003
5. Paulo Costa, José Manuel Sousa Lobo. Modeling and Comparison of dissolution profiles. European Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol.13; 2001: 123-133.
6. NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-177-SSA1-1998, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas. Diario Oficial de la Federación. Viernes 7 de mayo de 1999.
7. Aulton Michael E. Farmacia, la Ciencia del Diseño de las Formas Farmacéuticas. 2ª Edición. Elsevier Science. España. 2004.
8. Abdou HM. Dissolution, Bioavailability & Bioequivalence. Easton: MACK Publishing Company; 1989.
9. Allen, Loyd V. Suppositories. Pharmaceutical Press. London. 2008
10. Aiache J.M., A.M Guyot Hermann. Biofarmacia. 2ª Edición. El Manual Moderno. México. 1983
11. Anthony C. Moffat, M. David. Osselton, Brian Widdop. Clarke's Analysis of Drugs Possins. Pharmaceutical Press. 3th. Edition. London. 2004
12. Sean C. Sweetman. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. Pharma Editores. España. 2003.
13. Katzung Bertram G. Farmacología. El Manual Moderno. México. 1991
14. Rosenstein Ster Emilio. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. 48ª Edición. Thompson/PLM. México. 2002.
15. MaŁGorzata Sznitowska and MaŁGorzata Stokrocka. Determination of diclofenac released from suppositories using uv spectrophotometry, spectra derivative



- Spectrophotometry and HPLC. Polish Pharmaceutical Society. Drug Research, Vol. 63 No. 5 pp. 401n405, 2007
16. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 5ª Edición. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Secretaria de Salud. México. 1988.
 17. Procedimiento Normalizado de Operación del Medidor de Dureza de Supositorios Erweka Tipo SBT. Código: POO-96-047-01
 18. Sánchez Ruiz José Francisco, Mora Guevara José Luis y Hernández Abad Vicente J. Validación de Métodos Analíticos. Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. México. 2006
 19. Proyecto Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2008. Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas. (Modifica a la NOM-177-SSA1-1998, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 07 de mayo de 1999).
 20. Medina López José Raúl y Rodríguez Reyes Julio César. Liberación de Indometacina a partir de productos genéricos (cápsulas) en el sistema de disolución convencional de vasos. Revista inFÁRMate, año 2, número 7, mayo-junio 2006.
 21. Costa P, Sousa J. Modeling and comparison of dissolution profiles. Eur J Pharm Sci, 13, 123–133 (2001).
 22. Cid Carcamo Edison. Control de Calidad Biofarmacéutico de Medicamentos, Cinética de Disolución Farmacocinética Biodisponibilidad. Universidad de Chile. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Estados Unidos de América. 1981. (versión electrónica).