



Universidad Central de Venezuela
Facultad de Farmacia
Cátedra de Tecnología Farmacéutica II



SUPOSITORIOS Y ÓVULOS

Prof. Robert. García C.
Farmacéutico
Esp. Farmacia Hospitalaria
Caracas, 2010

CONTENIDO

SUPOSITORIOS Y OVULOS

Problemas

Justificación

**Características
Ventajas y
desventajas**

**Empaque y
almacenamiento**

Concepto

Dispensación

**Anatomía y fisiología
del recto y vagina**

**Controles
de calidad**

**Proceso de absorción
del principio activo**

**Técnica de
Manufactura**

**Características
de una
base ideal**

**Clasificación de
los supositorios**

Tipos de Bases

OBJETIVO GENERAL

Elaborar formas farmacéuticas de aplicación rectal y vaginal, estables y biodisponibles.

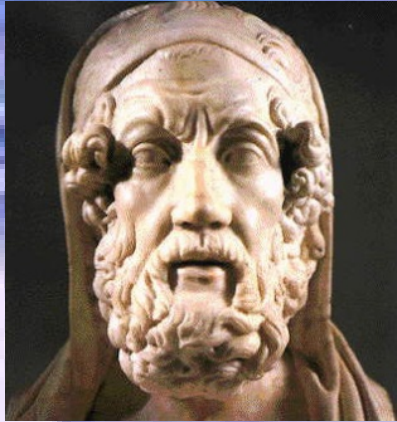


OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Definir los supositorios como forma farmacéutica.
- Justificar el uso de supositorios como forma farmacéutica.
- Clasificar los supositorios según la vía de administración, según su acción y según la base.
- Seleccionar los ingredientes más adecuados que debe llevar una base para supositorios.
- Justificar cada ingrediente añadido en la preparación de supositorios.
- Establecer criterios para formular supositorios.
- Establecer técnicas de manufactura para la elaboración de supositorios.
- Seleccionar la base más adecuada en la formulación de supositorios,.
- Identificar los controles de calidad aplicados durante el proceso y al producto terminado de supositorios.
- Establecer las indicaciones que deben dársele al paciente en el momento de dispensar supositorios.

GENERALIDADES

Las primeras referencias se remontan a 4000 o 5000 años antes de Cristo.



Hipócrates (460 a 377 años A.C.) realizó indicaciones sobre su uso en la administración de catárticos con base de jabón y miel.



Dioscórides, administró en forma de supositorios eléboro como vomitivo y semillas de adormidera y mandrágora para provocar sueño profundo en los pacientes (siglo I).

GENERALIDADES



Años siguientes, Galeno diseñó supositorios laxantes a base de jabón, (lana, seda, y/o fibras de lino impregnadas con los principios activos).

En el años 1880, aparecen los primeros moldes metálicos, y a partir de ahí, comienzan a aparecer datos relacionados con la absorción rectal justificando la administración de principios activos con acción sistémica.

DEFINICIÓN

Son formas de dosificación sólida, en la cual el principio activo se encuentra disperso o disuelto en una matriz inerte, la cual esta destinada a ser insertada en las cavidades naturales del cuerpo (recto, vagina o uretra) lugar, en donde, se van a disolver, fundir o reblandecer (a temperatura corporal) para liberar al principio activo y el cual va a ejercer un efecto local y/o sistémico.

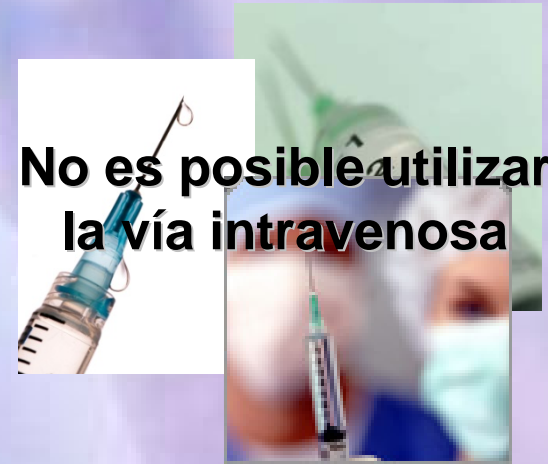


JUSTIFICACIÓN

**Pacientes geriátricos
y pediátricos**



**No es posible utilizar
la vía intravenosa**



**Irritante de la mucosa
gastrointestinal**



**Degradación del Principio
Activo debido al TGI**



**Imposible utilizar otras
vías de administración**



**Efecto tóxico sobre las
mucosas rectal, vaginal**



JUSTIFICACIÓN DE LOS SISTEMAS SEMISOLIDOS COMO FORMA FARMACÉUTICA



Antimicóticos

Isoconazol (Icaden®)



Antibacteriano

Nitrofurazona (Fuxal®)

Antipirético/Analgésico.

Atamel® óvulos



Laxantes

Supositorio de glicerina®



Ansiolítico

Valium® supositorios

Reemplazo hormonal.

Estriol (Ovestin®)



VENTAJAS

Desnaturalización de los principios activos en el TGI



Principio activo ocasiona malestar en el tracto gastrointestinal



Cuando no se puede utilizar la vía oral.



Acción tópica se utiliza en la medicación antihemorroidal.



Pacientes geriátricos y/o pediátricos (dificultades para deglutir).



DESVENTAJAS

No son aconsejables cuando existen lesiones del recto.



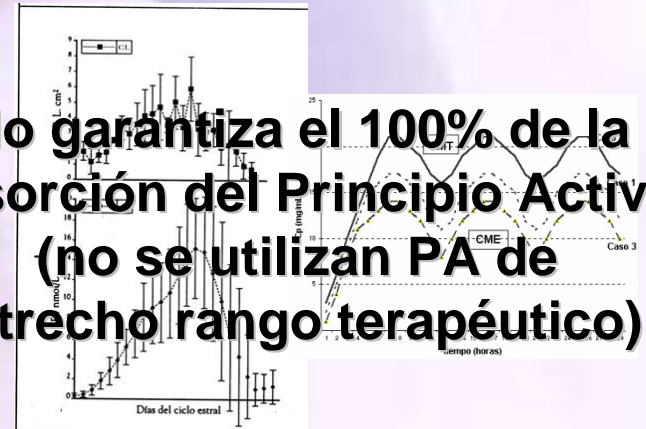
Diferentes niveles sanguíneos (vía oral vs Supositorios).



Incomodidad en el momento de la administración.



No garantiza el 100% de la absorción del Principio Activo (no se utilizan PA de estrecho rango terapéutico).



CLASIFICACIÓN DE LOS SUPOSITORIOS

Según la vía de Administración.

Rectal: Estos supositorios tienen una forma similar a la de una bala y pesan entre 1 – 3 g. Se utilizan cuando se requiere un efecto local o sistémico.

Vaginal: Estos supositorios tienen una forma habitualmente globular u ovoidea y pesan un máximo de 5 g. Se utilizan cuando se requiere un efecto local o sistémico.

Uretral: También denominados “candelillas”, suelen tener un diámetro de 5mm, y una longitud de 50mm para mujeres y 125mm para hombres, con un peso promedio de 2g para mujeres y 4g para hombres (descontinuados).



CLASIFICACIÓN DE LOS SUPOSITORIOS

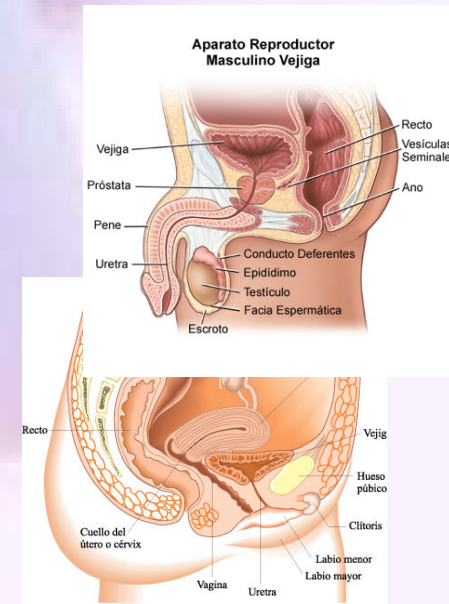
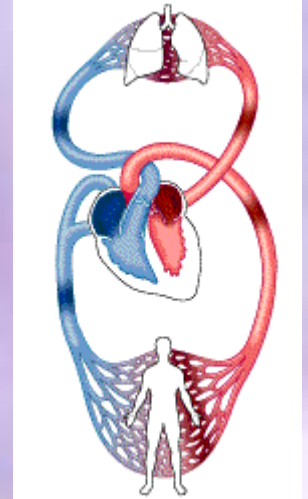
Según su Acción

Sistémico: La vía rectal es la mas utilizada para obtener un efecto sistémico en los pacientes (antipiréticos, analgésicos, antiinflamatorios).

Local:

Los supositorios rectales de efecto local son fundamentalmente para el tratamiento de hemorroides (antiinflamatorios, antipruríticos, antisépticos, anestésicos locales, vasoconstrictores).

Los óvulos vaginales de efecto local son fundamentalmente para el tratamiento de las infecciones micóticas, antisépticos en la higiene femenina, anticonceptivos a base de espermaticidas.



CLASIFICACIÓN DE LOS SUPOSITORIOS

Según la Base

Base grasa:

De origen natural: manteca de cacao.

De origen sintético: witepsol y wecobee (solos para ser empleados por vía rectal).

Base hidrosoluble:

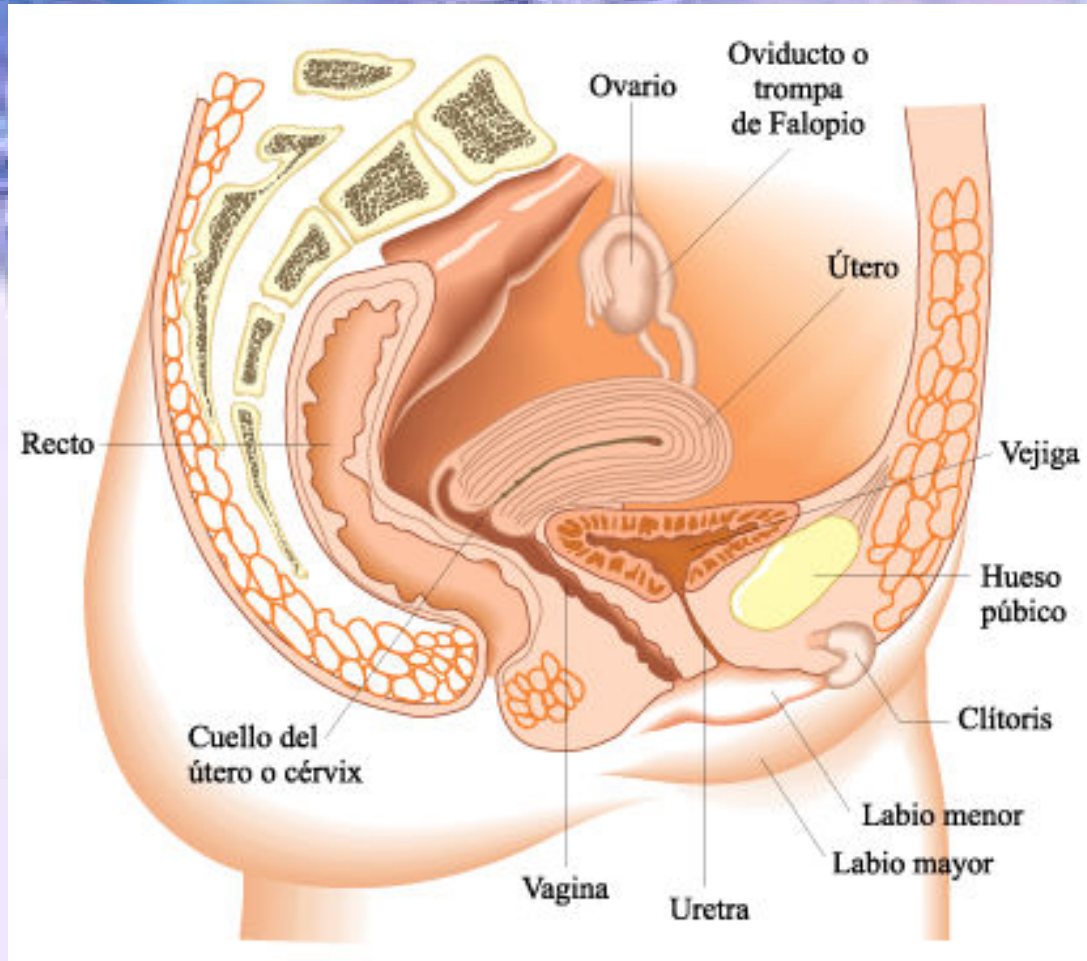
Carbowax o polietilenglicoles se emplean por vía vaginal o rectal.

Gelatina glicerizada solo por vía vaginal, (efecto laxante por vía rectal).

Supositorios de Glicerina USP se emplean por vía rectal como laxantes.



CARACTERÍSTICAS ANATOMO-FISIOLÓGICAS DE LA CAVIDAD VAGINAL



Ausencia de glándulas

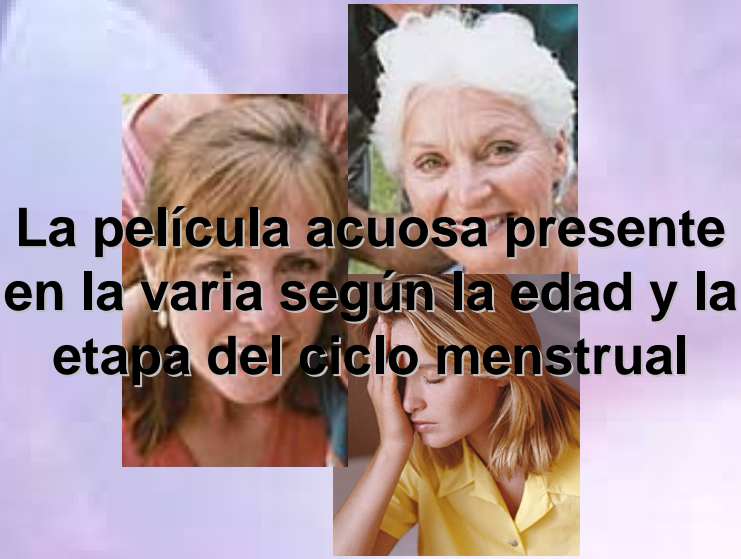
**Irrigación sanguínea
(arteria vaginal)**

**Bacilo de Döderlein
(Gram Positivo)**

Descamación del epitelio

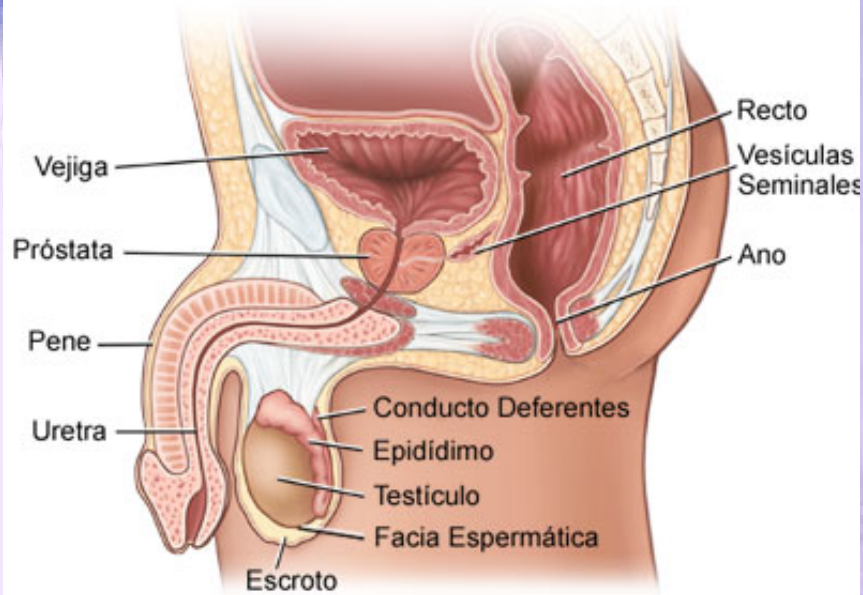
Estrógeno ↑ **viscosidad**
Progesterona ↓ **viscosidad**

FACTORES QUE AFECTAN LA ABSORCIÓN DE DROGAS A NIVEL VAGINAL

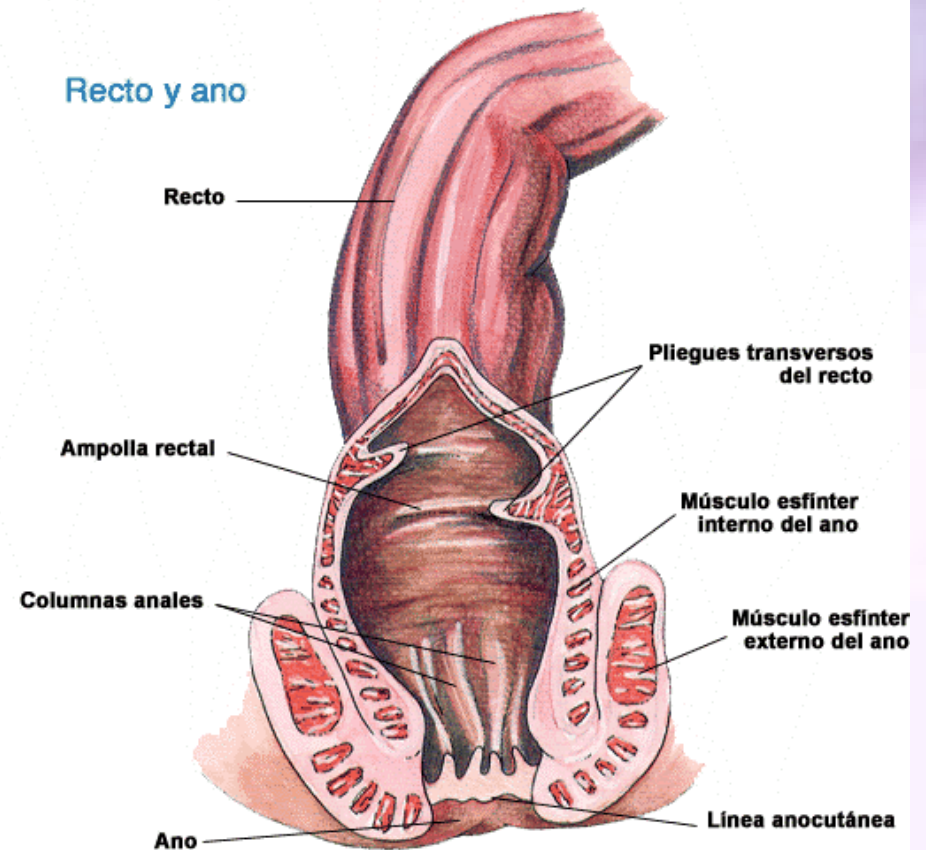


CARACTERÍSTICAS ANATOMO-FISIOLÓGICAS DE LA CAVIDAD RECTAL

Aparato Reproductor Masculino Vejiga

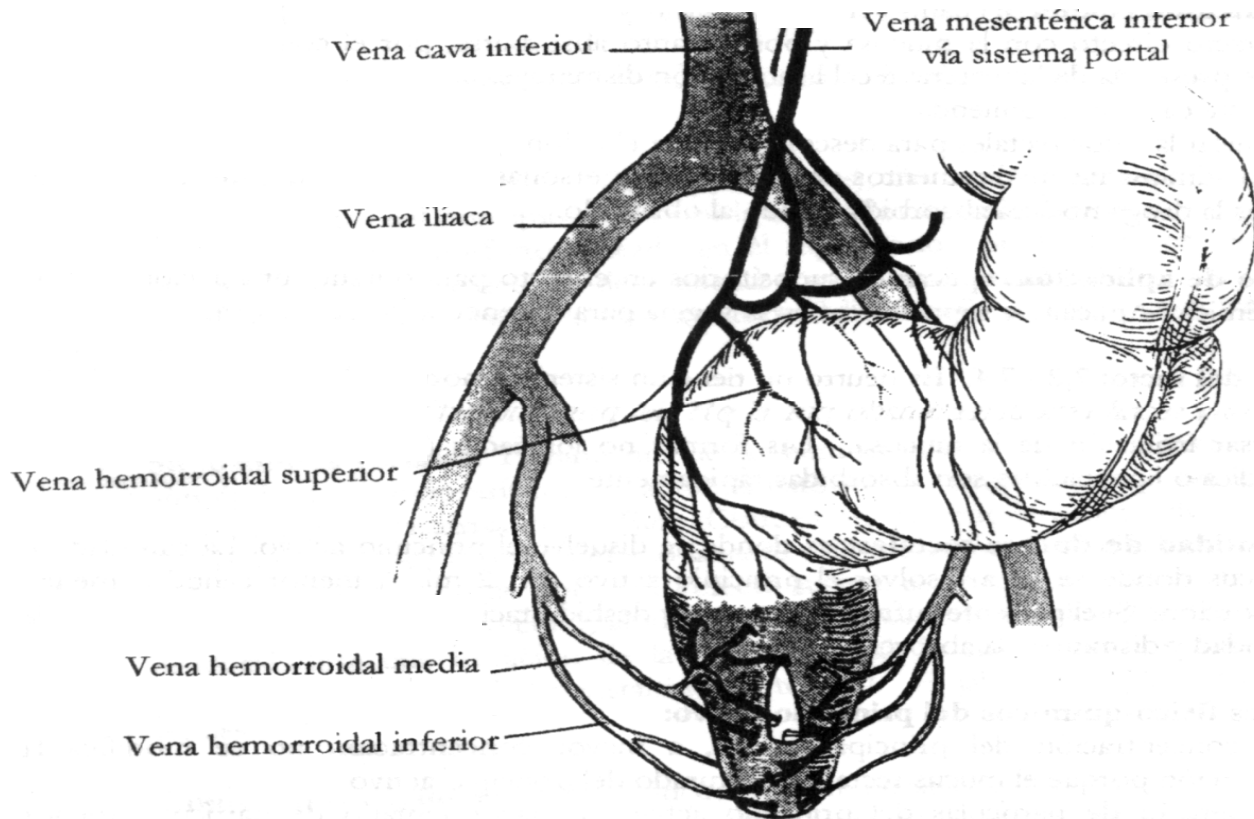


Recto y ano



Cantidades de mucina

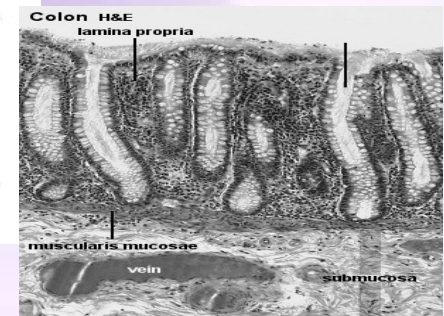
CARACTERÍSTICAS ANATOMO-FISIOLÓGICAS DE LA CAVIDAD RECTAL



Escasa Capacidad Reguladora

pH

Absorción de PA



CARACTERÍSTICAS ANATOMO-FISIOLÓGICAS DE LA CAVIDAD RECTAL

Proceso de liberación y absorción de los Principios Activos

Fusión o disolución de la forma farmacéutica



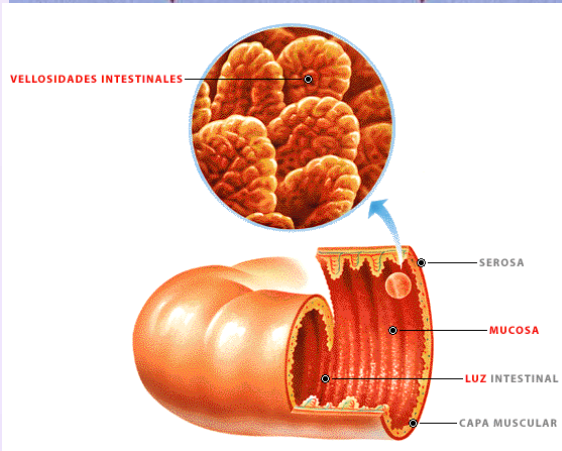
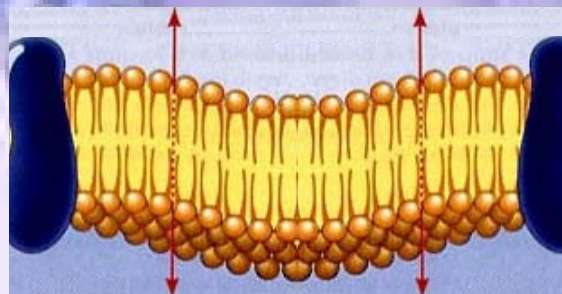
Disolución del Principio Activo



Difusión del Fármaco



Absorción en la mucosa rectal



CARACTERÍSTICAS ANATOMO-FISIOLÓGICAS DE LA CAVIDAD RECTAL

Liberación de los Principios Activos

La velocidad de liberación del principio activo varía según el o los excipientes utilizados en la fabricación del supositorio.



Hidrosoluble: la liberación del PA depende del fluido presente en la cavidad anal.

Liposoluble: la liberación sucede después que se funda la base.

Afinidad de los principios activos por los excipientes

CARACTERÍSTICAS ANATOMO-FISIOLÓGICAS DE LA CAVIDAD RECTAL

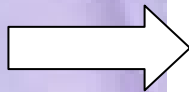
Volumen de la mucosa rectal



Disolución del Principio Activo (en el mucus)

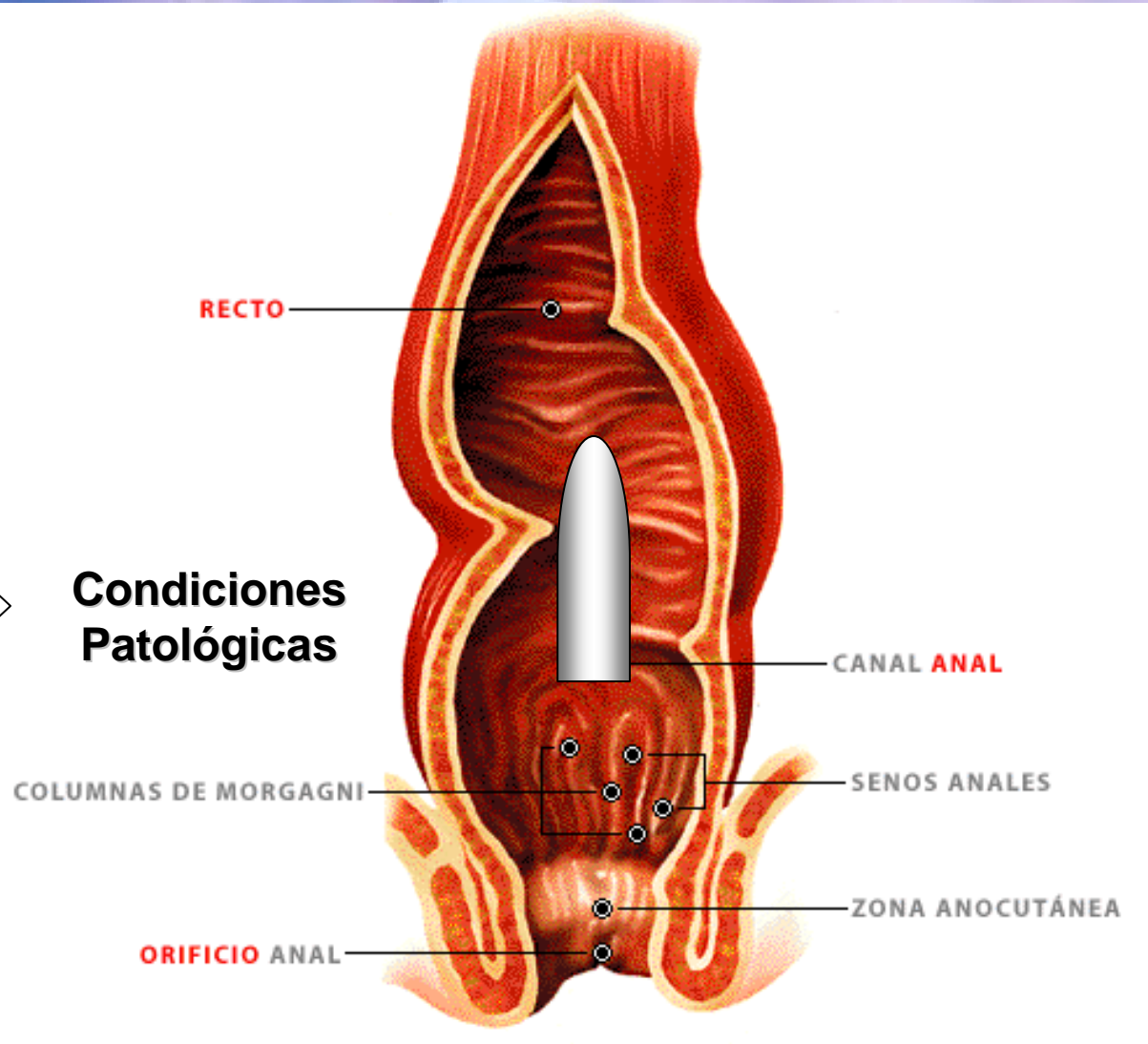


Saturación



Difusión Pasiva del Principio Activo

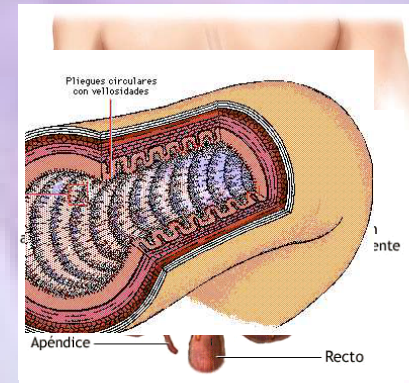
Condiciones Patológicas



FACTORES QUE AFECTAN LA ABSORCIÓN DE DROGAS A NIVEL RECTAL

Factores Fisiológicos

Contenido colónico: Si el contenido colónico es elevado, el principio activo disuelto no puede entrar en contacto con las paredes internas del recto dificultando la absorción del principio activo.

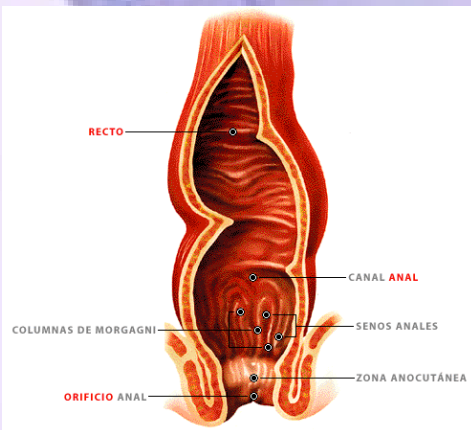
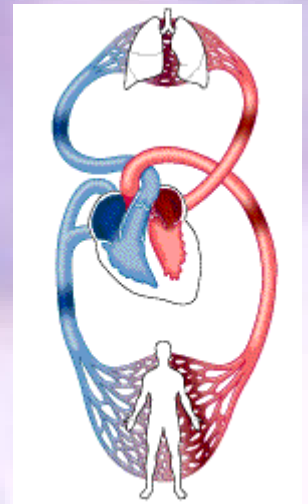


Valor de pH: El pH de los fluidos rectales es neutro y no tienen un sistema amortiguador efectivo, (los ácidos y las bases débiles se absorben más rápidamente que los fuertes).

FACTORES QUE AFECTAN LA ABSORCIÓN DE DROGAS A NIVEL RECTAL

Factores Fisiológicos

Circulación Sanguínea: Si el supositorio es insertado, en la parte baja del recto, puede alcanzar la circulación sanguínea. Si por el contrario es insertado, en la parte alta del recto, no se favorece la absorción sistémica.



Cantidad de Fluidos Réctales: Si el volumen de mucus varía se compromete la disolución de el fármaco y por ende su absorción.

FACTORES QUE AFECTAN LA ABSORCIÓN DE DROGAS A NIVEL RECTAL

Factores Físicoquímicos Del Principio Activo.

Concentración del principio activo: Un incremento de la concentración del fármaco en los fluidos rectales aumenta el gradiente de concentración a ambos lados de la membrana rectal.



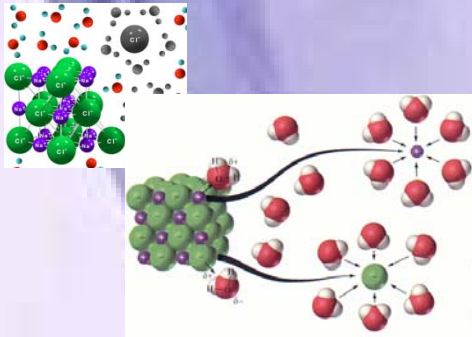
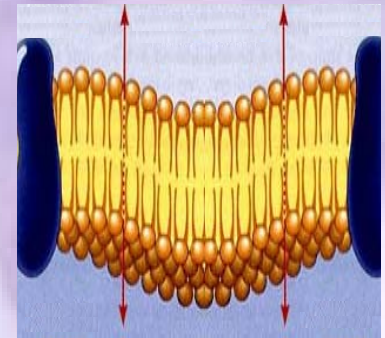
Tamaño de partícula: Mientras mayor sea el tamaño de las partículas (insoluble) menor será la absorción del principio activo, esto es debido a que se requerirá mayor tiempo para lograr disolver las partículas de mayor tamaño.



FACTORES QUE AFECTAN LA ABSORCIÓN DE DROGAS A NIVEL RECTAL

Factores Fisicoquímicos Del Principio Activo.

Coeficiente de reparto base fundida/fluido rectal: Las drogas lipofílicas se absorben más rápido que las hidrofílicas, debido a la naturaleza lipídica de la membrana intestinal.



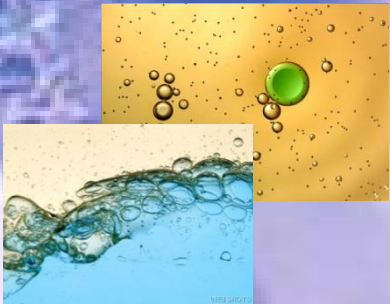
Solubilidad: cuanto mayor sea su solubilidad en los fluidos rectales, mayor y más rápida es su cesión hacia los fluidos del recto y más rápido inicia la absorción del principio activo.

Grado de Ionización del Principio Activo: Las formas no ionizadas de las sales atravesar mas fácilmente la pared anal.



FACTORES QUE AFECTAN LA ABSORCIÓN DE DROGAS A NIVEL RECTAL

Factores Físicoquímicos De La Base.



Tipo de base y afinidad principio activo por la base: La base tiene que ser capaz de liberar al principio activo, una vez que el supositorio ha sido insertado en la cavidad anal.

Viscosidad de la base fundida: Mientras mayor sea la viscosidad de la base menor será la velocidad de difusión del principio activo hacia la mucosa intestinal.



Punto de fusión de las bases oleaginosas: El punto de fusión de la base debe ser cercano a la temperatura corporal para que al fundirse pueda liberar al principio activo con facilidad.

CONSTITUYENTES BÁSICOS



Rp. /

Principio (s) activo (s) (Antisépticos, Antimicóticos, Analgésicos, Antipiréticos, Laxantes, Astringentes, Hormonas).

Base (Hidrofílica, Lipofílica).

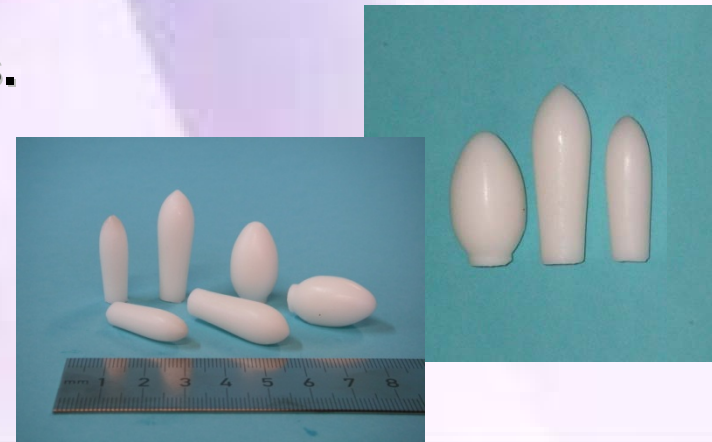
Agentes de conservación antimicrobianos (Metil parabeno, Propil Parabeno).

Antioxidantes (Ácido Ascórbico, Ácido Cítrico, Butilhidroxitlueno (BHT), Butilhroxianisol (BHA)).



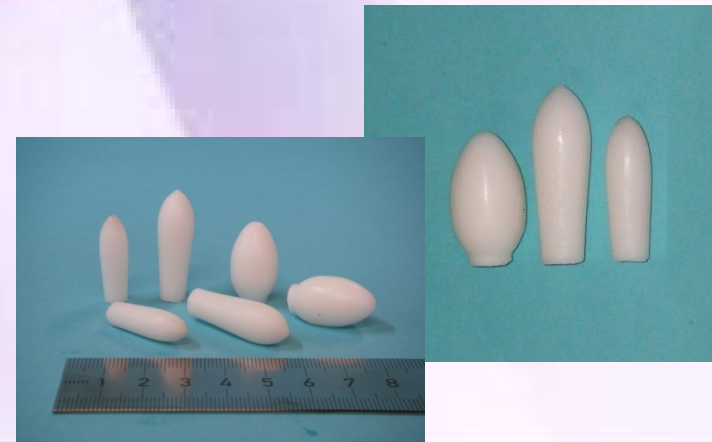
CARACTERÍSTICAS DE UNA BASE IDEAL

- ✓ Debe ser firme para que mantenga su forma durante su procesamiento, almacenaje y aplicación.
- ✓ Se debe fundir o disolver en los líquidos rectales o vaginales, a temperatura corporal.
- ✓ Permita la liberación rápida del principio activo.
- ✓ Compatible con los principios activos de la formulación.
- ✓ No debe ser tóxica ni irritante de la mucosa rectal.
- ✓ Debe ser química y físicamente estables.
- ✓ Debe ser fisiológicamente inerte.
- ✓ Debe ser fácilmente moldeable.



CARACTERÍSTICAS DE UNA BASE IDEAL

- ✓ Debe ser inerte frente al principio activo, así como al material de acondicionamiento y empaque.
- ✓ Debe contraerse fácilmente al solidificar para poder ser retirado del molde.
- ✓ No debe adherirse al molde.
- ✓ Debe ser estable durante el tiempo de almacenamiento.
- ✓ Debe tener buena apariencia.
- ✓ Debe ser de fácil preparación.
- ✓ Debe ser económico.



ESPECIFICACIONES QUE DEBEN CUMPLIR LAS BASES

- ✓ Origen y composición química definida.
- ✓ Rango de punto de fusión estrecho y que incluya a temperatura corporal.
- ✓ Punto de solidificación cercano al punto de fusión.
- ✓ Bajo índice de acidez.
- ✓ Bajo índice de iodo.
- ✓ Bajo índice de saponificación.
- ✓ Alto número de agua.



CLASIFICACIÓN DE LAS BASES UTILIZADAS PARA PREPARAR SUPOSITORIOS

Bases Grasas	Manteca de cacao
	Witepsol
	Wecobee
Bases Hidrosolubles	Carbowax
	Gelatina Glicerilada

CLASIFICACIÓN DE LAS BASES UTILIZADAS PARA PREPARAR SUPOSITORIOS

Bases Grasas

Manteca de Cacao

Es una grasa natural, sólida de color blanco amarillento, olor agradable a cacao, constituida por una mezcla de triglicéridos (ácido palmítico, esteárico y oléico).

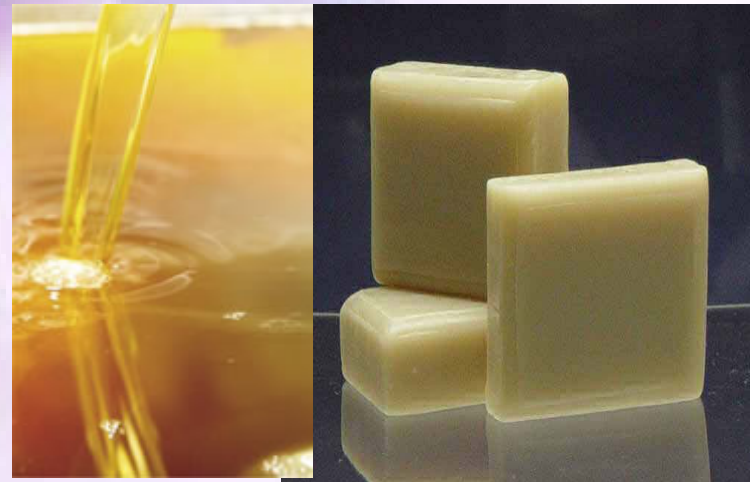
Tiene un punto de fusión entre 34 y 36°C., pero presenta cuatro estructuras polimórficas:

Forma “ α ” Metaestable PF= 22°C.

Forma “ β' ” PF= 28 °C.

Forma “ γ ” Inestable PF = 18°C.

Forma “ β ” Estable PF = 34,5°C.



CLASIFICACIÓN DE LAS BASES UTILIZADAS PARA PREPARAR SUPOSITORIOS

Bases Grasas

Manteca de Cacao

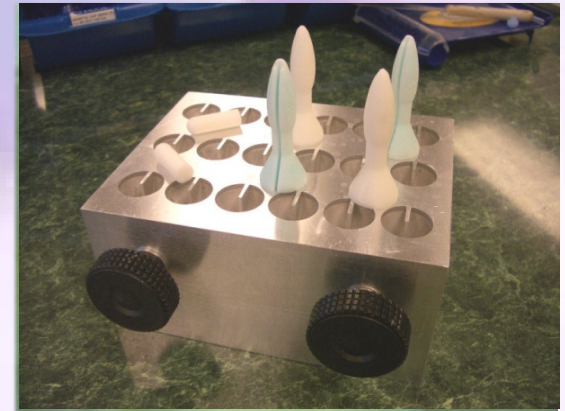
Si durante la fabricación de los supositorios se mantiene la temperatura inferior a 40°C no se producen las formas inestables.

Forma “ α ” Metaestable PF= 22°C.

Forma “ β' ” PF= 28 °C.

Forma “ γ ” Inestable PF = 18°C.

Forma “ β ” Estable PF = 34,5°C.



Si se ha efectuado correctamente la fusión, el núcleo de la base se mantiene y la masa cristaliza en su forma estable (PF =34,5 °C).

CLASIFICACIÓN DE LAS BASES UTILIZADAS PARA PREPARAR SUPOSITORIOS

Bases Grasas

Manteca de Cacao

Ventajas

- ✓ Es inocua e inerte.
- ✓ Funde a temperatura corporal.
- ✓ Posee propiedades emolientes.
- ✓ Posee bajo índice de acidez, (la presencia de ácidos grasos libres puede irritar la mucosa rectal).
- ✓ No produce irritación de las mucosas presentes en la cavidad anal.
- ✓ Es económica.
- ✓ Fácilmente moldeable.



CLASIFICACIÓN DE LAS BASES UTILIZADAS PARA PREPARAR SUPOSITORIOS

Bases Grasas

Manteca de Cacao

Desventajas

- ✓ Presenta polimorfismo.
- ✓ Posee un bajo número de agua, (no permite la incorporación de grandes cantidades de principios activos líquidos).
- ✓ Posee un alto índice de yodo (se oxida con facilidad).
- ✓ No puede ser utilizada por vía vaginal (irritante e insoluble).
- ✓ Es incompatible con la aspirina, el mentol, el alcanfor, el hidrato de cloral (disminuyen su punto de fusión), se requiere la incorporación de un 4% cera de abejas y un 18% spermacetty.



CLASIFICACIÓN DE LAS BASES UTILIZADAS PARA PREPARAR SUPOSITORIOS

Bases Grasas

Witepsol y Wecobee

Son bases grasas de origen sintético

Witepsol: base compuesta fundamentalmente de ácido laurico.

Wecobee: base obtenida a partir del aceite de coco.

**Se obtienen por hidrogenación de los aceites,
(agentes tensoactivos de elevado HLB, tipo Tween 80).**

CLASIFICACIÓN DE LAS BASES UTILIZADAS PARA PREPARAR SUPOSITORIOS

Bases Grasas

Witepsol y Wecobee

Ventajas

- ✓ Funden a temperatura corporal y se desintegran rápidamente.
- ✓ Posee un alto número de agua, (permite incorporar soluciones acuosas).
- ✓ Poseen buena contracción al enfriarse.
- ✓ Son inocuos e inertes.
- ✓ Son fácilmente moldeables.
- ✓ Presentan bajo índice de acidez (no produce irritación).

Desventajas

- ✓ Son muy costosos.



CLASIFICACIÓN DE LAS BASES UTILIZADAS PARA PREPARAR SUPOSITORIOS

Bases Hidrosolubles

Glicerizada

Consisten en una mezcla de glicerina con agua y gelatina. Se emplean fundamentalmente en óvulos.

La gelatina se obtiene por hidrólisis parcial del colágeno de origen animal.

Pharmagel® “A” se obtiene por hidrólisis ácida y es compatible con ácidos o drogas catiónicas.

Pharmagel® “B” se obtiene por hidrólisis básica y es compatible con bases o drogas aniónicas.

CLASIFICACIÓN DE LAS BASES UTILIZADAS PARA PREPARAR SUPOSITORIOS

Bases Hidrosolubles

Glicerizada

Ventajas

- ✓ Es inocua e inerte.
- ✓ Permite la incorporación de soluciones acuosas.
- ✓ Es fácilmente moldeable.
- ✓ Se emplean en la fabricación de óvulos vaginales.



CLASIFICACIÓN DE LAS BASES UTILIZADAS PARA PREPARAR SUPOSITORIOS

Bases Hidrosolubles

Glicerizada

Desventajas

- ✓ Es incompatible con taninos, altas concentraciones salinas o alcohólicas (pueden precipitar la gelatina).
- ✓ Es necesario conocer las características estructurales de la molécula del principio activo para seleccionar el tipo de base a utilizar.
- ✓ Pierden sus propiedades después de cierto tiempo de fabricación (se resecan), uso extemporáneo.
- ✓ Es necesario preservarse (son medios que favorecen el crecimiento de microorganismos).

CLASIFICACIÓN DE LAS BASES UTILIZADAS PARA PREPARAR SUPOSITORIOS

Bases Hidrosolubles

Glicerizada

Agua destilada



Rp. / Gelatina glicerizada

Principio Activo	X g
Glicerina	70g
Gelatina granular	20g
Agua destilada	10g



Capsula de porcelana



Principio activo



Glicerina



Esolvorea la gelatina

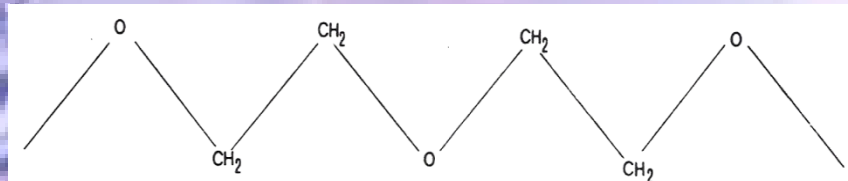
CLASIFICACIÓN DE LAS BASES UTILIZADAS PARA PREPARAR SUPOSITORIOS

Bases Hidrosolubles

Polietilenoglicoles

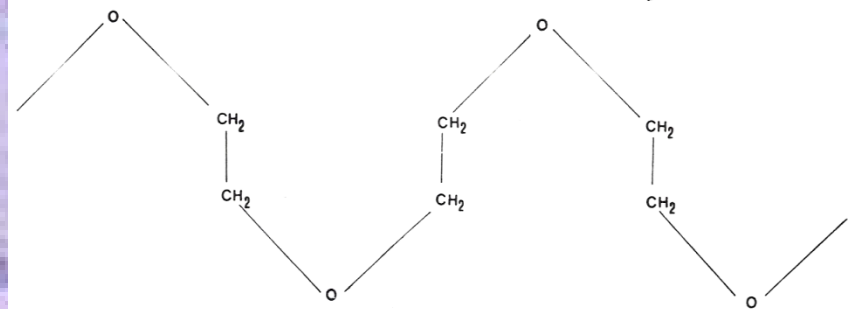
Son polímeros de etilenglicol, que se presentan en distinto estado físico, según su estructura y peso molecular (son solubles en agua e higroscópicos).

200, 400, 600 (PF 15°C)



Zigzag

4000, 6000 PF (60 - 63°C)



Sinuosa

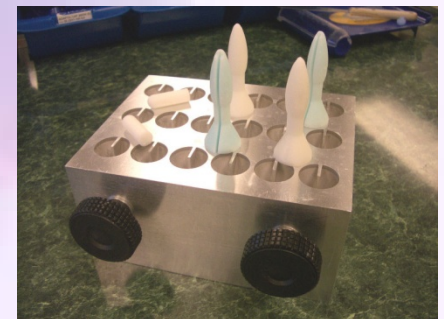
CLASIFICACIÓN DE LAS BASES UTILIZADAS PARA PREPARAR SUPOSITORIOS

Bases Hidrosolubles

Polietilenoglicoles

Ventajas

- ✓ Son inocuos, inertes y estables.
- ✓ Se disuelven a temperatura corporal.
- ✓ Presentan bajo poder irritante sobre las mucosas.
- ✓ Permite incorporar soluciones acuosas.
- ✓ Son fácilmente moldeables, pero no pueden hacerse manualmente.



CLASIFICACIÓN DE LAS BASES UTILIZADAS PARA PREPARAR SUPOSITORIOS

Bases Hidrosolubles

Polietilenoglicoles

Desventajas

- ✓ Reaccionan con yodo y bromo formando un precipitado rojo.
- ✓ Precipitan en presencia de fenol, ácidos, orgánicos, barbitúricos y resorcina.
- ✓ Pierde su consistencia en presencia de ácido tánico, aminopirina, quinina, bálsamo de Perú y aspirina.



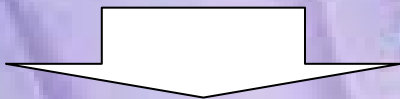
TÉCNICAS DE MANUFACTURA MAGISTRAL PARA LA ELABORACIÓN DE SUPOSITORIOS

Método en Frío (Manual-Manteca de Cacao)

Se ralla la manteca de cacao y se mezcla con el principio



Forma una masa flexible y moldeable



Se pasa a papel parafinado, y se hace un cilindro



Se pesan y se les moldea la punta.



La masa se dividirá de acuerdo al número de supositorios

TÉCNICAS DE MANUFACTURA MAGISTRAL PARA LA ELABORACIÓN DE SUPOSITORIOS

Método en Frío (Manual-Manteca de Cacao)

Ventajas

- Principios Activos termolabiles.
- Pocos instrumentos.
- No es necesario hacer supositorios en exceso.



TÉCNICAS DE MANUFACTURA MAGISTRAL PARA LA ELABORACIÓN DE SUPOSITORIOS

Método en Frío (Manual-Manteca de Cacao)

Desventajas

- El clima.
- No para principios activos potentes.
- No tienen ni forma, ni tamaños iguales.
- No tiene uniformidad de dosis.

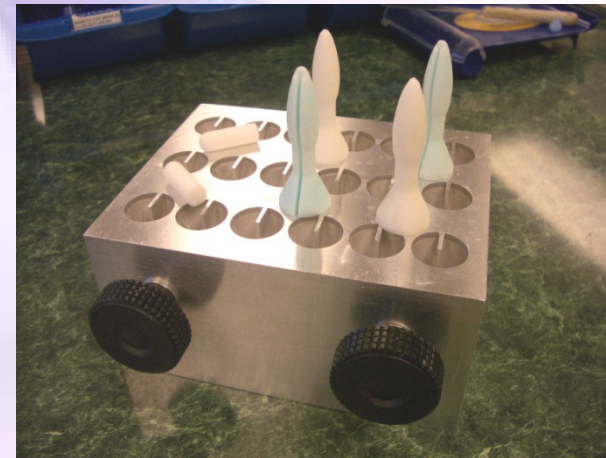
Método Por Compresión en Moldes (Manteca de Cacao).

TÉCNICAS DE MANUFACTURA MAGISTRAL PARA LA ELABORACIÓN DE SUPOSITORIOS

Método de Fusión

En este método la dispersión de los agentes insolubles o la disolución de los solubles se logra mejor debido a que la base se encuentra fundida. Se aplica para Principios Activos termoestables, ingredientes que estén en estado sólido y sustancias oleosas.

Es necesaria la elaboración de una prueba previa (determinar la cantidad exacta de base para cada supositorio).



TÉCNICAS DE MANUFACTURA MAGISTRAL PARA LA ELABORACIÓN DE SUPOSITORIOS

Método de Fusión

- 1. Se limpian los moldes con algodón para evitar que se rayen y deterioren.**
- 2. Se deben lubricar los moldes con una sustancia de naturaleza contraria a la base con la que se elaboran los supositorios.**
- 3. Elaborar la prueba previa.**
- 4. En una cápsula de porcelana se pesa la cantidad de base correspondiente a dos supositorios y se funde.**



TÉCNICAS DE MANUFACTURA MAGISTRAL PARA LA ELABORACIÓN DE SUPOSITORIOS

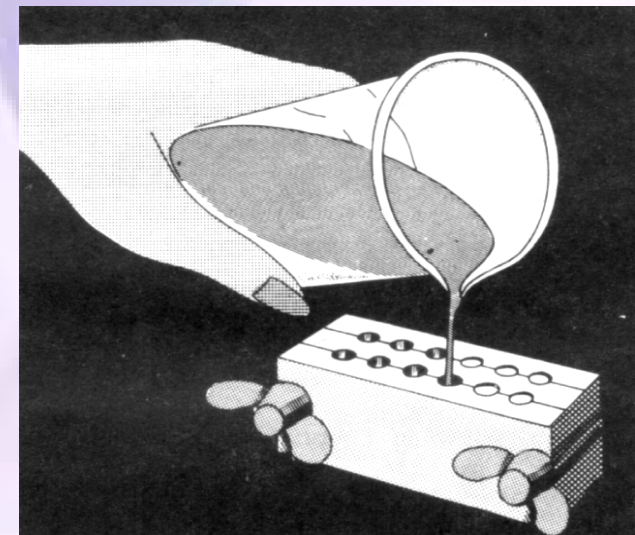
Método de Fusión

5. En otra cápsula de porcelana se pesa el principio activo y se le agrega base fundida hasta alcanzar la mitad del peso del supositorio.



6. Se mezcla bien y se vierte en el molde previamente lubricado.

7. Simultáneamente la base fundida presente en la segunda cápsula se le añade al molde para llenarlo completamente y rebosar.

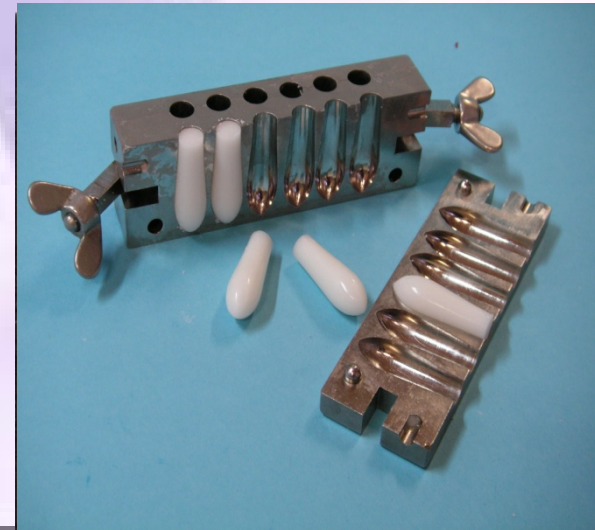


TÉCNICAS DE MANUFACTURA MAGISTRAL PARA LA ELABORACIÓN DE SUPOSITORIOS

Método de Fusión

8. Se espera que solidifique y con una espátula se elimina el excedente de la superficie del molde, se extrae el supositorio (empujando por la base) y se pesa, (peso de la prueba previa, PPP).

9. Al valor obtenido, se le resta la cantidad de Principio Activo para obtener la cantidad exacta de base por supositorio.



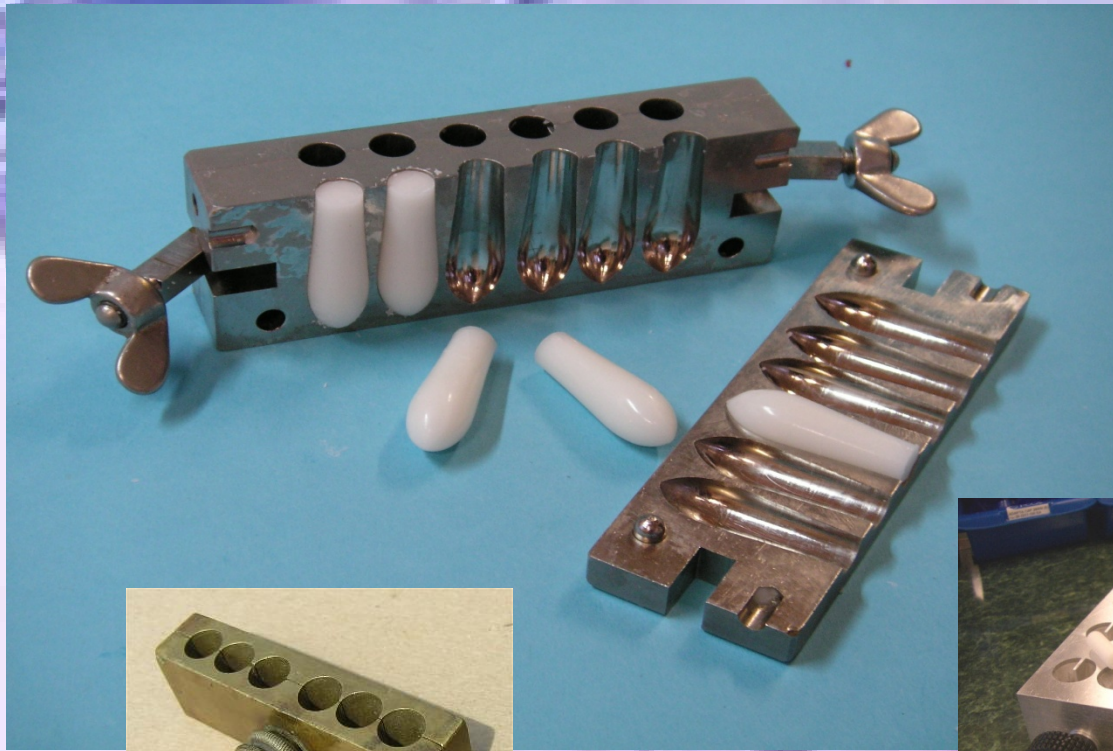
TÉCNICAS DE MANUFACTURA MAGISTRAL PARA LA ELABORACIÓN DE SUPOSITORIOS

Método de Fusión

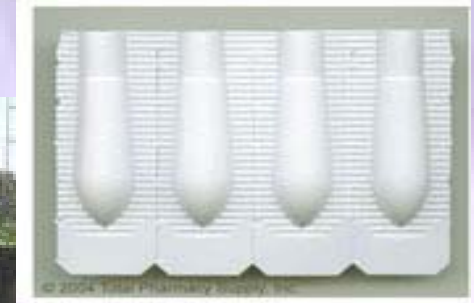
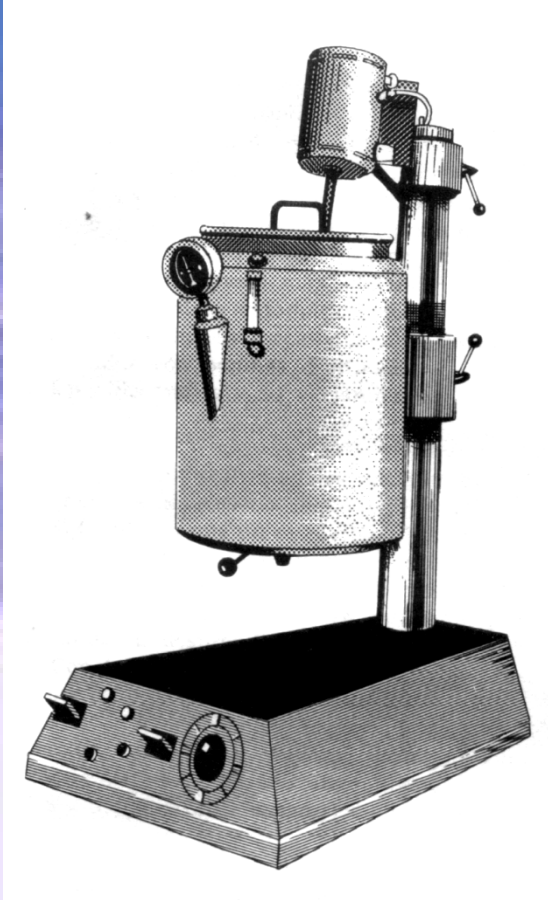
- 10. Dichos valores se multiplican por la cantidad total de supositorios, más el exceso que se vaya a preparar.**
- 11. Se pesa la cantidad total de principio activo y se coloca en una cápsula, en otra capsula se coloca la base y se funde.**
- 12. Después de fundida se vierte sobre la cápsula que tiene el principio activo se mezcla bien y se vierte sobre el molde previamente lubricado.**

TÉCNICAS DE MANUFACTURA MAGISTRAL PARA LA ELABORACIÓN DE SUPOSITORIOS

Moldes



TÉCNICAS DE MANUFACTURA INDUSTRIAL PARA LA ELABORACIÓN DE SUPOSITORIOS



PRECAUCIONES QUE DEBEN SER TOMADAS DURANTE LA FABRICACIÓN DE SUPOSITORIOS

- ✓ Calentar en baño de maría para evitar sobrecalentamiento.
- ✓ Mantener agitación constante al mezclar los componentes.
- ✓ Si se desea incorporar principios activos volátiles, éstos se incorporan al final, justo antes de llenar los moldes.
- ✓ El molde de acero inoxidable se lubrica con una sustancia opuesta a la naturaleza de la base.
- ✓ El molde debe sobre llenarse a su máxima capacidad y rebosar.



PRECAUCIONES QUE DEBEN SER TOMADAS DURANTE LA FABRICACIÓN DE SUPOSITORIOS

- ✓ Debe realizarse la prueba previa para determinar la cantidad de base a utilizar.
- ✓ El llenado del molde debe suceder de forma continua.
- ✓ Se deben dejar enfriar y solidificar los supositorios a temperatura ambiente.
- ✓ Luego de la extracción se envasan por separado en papel aluminio y luego en tarros.
- ✓ Mantenerlos refrigerados.



TÉCNICAS DE MANUFACTURA INDUSTRIAL PARA LA ELABORACIÓN DE SUPOSITORIOS

Ejemplo:



Rp. /

Progesterona

50mg

Base de polietilenglicol csp

1g

**HDTD 10 supositorios
USO INDICADO**



TÉCNICAS DE MANUFACTURA INDUSTRIAL PARA LA ELABORACIÓN DE SUPOSITORIOS

* Progesterona: Supresor de la motilidad uterina, se emplea en el tratamiento de desordenes menstruales, estados abortivos y anticonceptivo. Dosis en supositorios 25mg, 50 mg, y 100 mg.

* Cantidad mínima a pesar (CMP) 120mg.

* Composición base de polietilenglicol:

Polietilenglicol 4000 (80%)

Polietilenglicol 400 (20%)

Cálculos para realizar la prueba previa:

0,05 g Progesterona → 1 g Supositorio

0,05g de principio activo no se pueden pesar. Es necesario preparar una base madre.

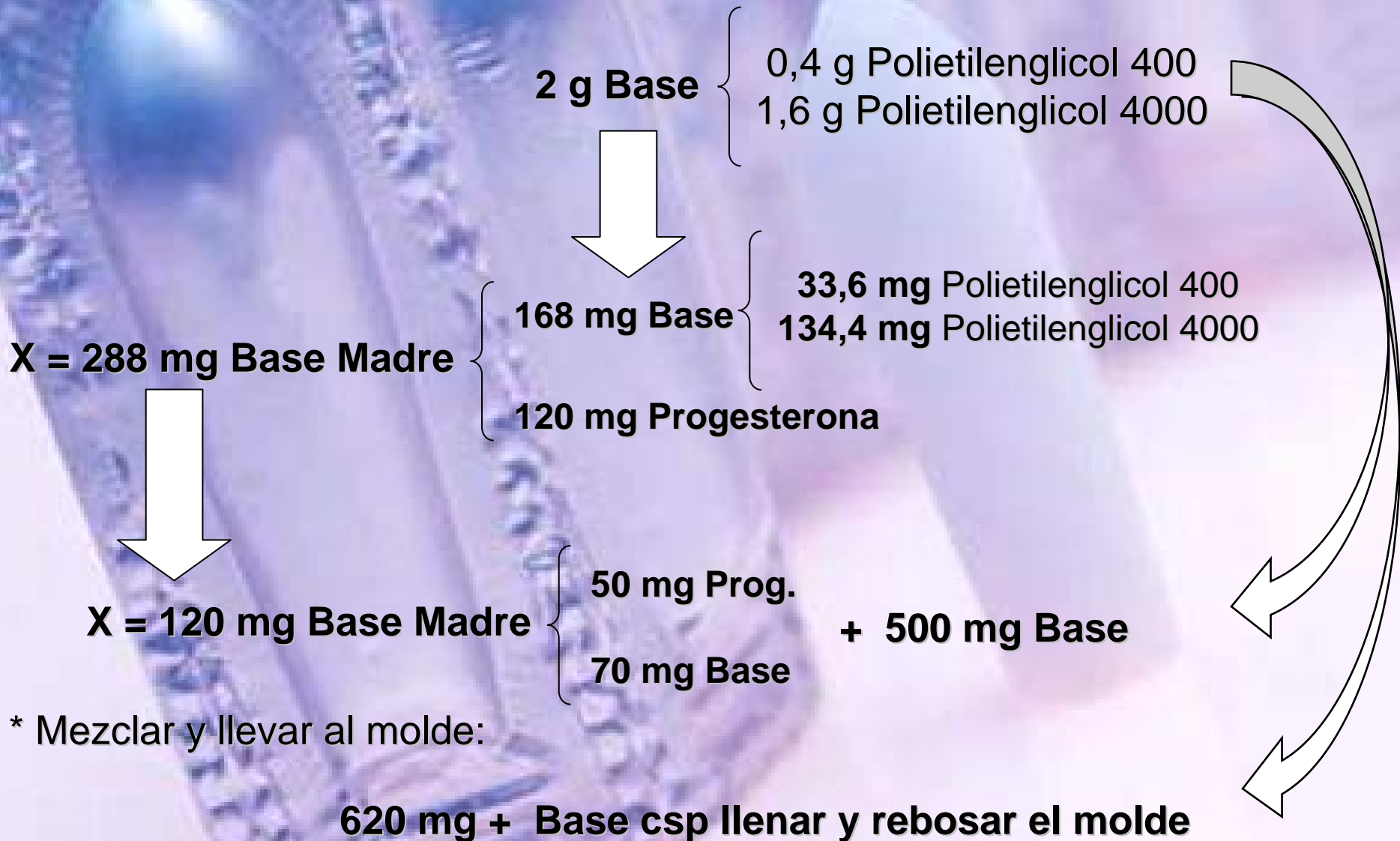
TÉCNICAS DE MANUFACTURA INDUSTRIAL PARA LA ELABORACIÓN DE SUPOSITORIOS

$$\begin{array}{r} 120 \text{ mg Base Madre} \\ \times \\ \hline 50 \text{ mg Progesterona} \\ \hline 120 \text{ mg Progesterona} \end{array}$$

$$\begin{array}{l} X = 288 \text{ mg Base Madre} \\ \left\{ \begin{array}{l} 120 \text{ mg Progesterona} \\ 168 \text{ mg Base} \end{array} \right. \\ \left\{ \begin{array}{l} 33,6 \text{ mg Polietilenglicol 400} \\ 134,4 \text{ mg Polietilenglicol 4000} \end{array} \right. \end{array}$$

$$\begin{array}{l} 2 \text{ g Base} \\ \left\{ \begin{array}{l} 0,4 \text{ g Polietilenglicol 400 (20\%)} \\ 1,6 \text{ g Polietilenglicol 4000 (80\%)} \end{array} \right. \\ \left\{ \begin{array}{l} \text{Fundir} \\ \text{Mezclar} \\ \text{Solidificar} \end{array} \right. \end{array} \quad \downarrow$$

TÉCNICAS DE MANUFACTURA INDUSTRIAL PARA LA ELABORACIÓN DE SUPOSITORIOS



TÉCNICAS DE MANUFACTURA INDUSTRIAL PARA LA ELABORACIÓN DE SUPOSITORIOS

$$\begin{array}{r} \text{Peso de la} \\ \text{prueba previa} \end{array} = \begin{array}{r} 1200 \text{ mg Peso Suposit} - \\ 50 \text{ mg Progesterona} \\ \hline 1150 \text{ mg Base} \end{array}$$

$$50 \text{ mg Progesterona} \times 12 \text{ suposit} = 600 \text{ mg}$$

$$1150 \text{ mg Base} \times 12 \text{ suposit} = 13800 \text{ mg} \left\{ \begin{array}{l} 11040 \text{ mg Polietilenglicol 4000 (80\%)} \\ 2760 \text{ mg Polietilenglicol 400 (20\%)} \end{array} \right.$$

TÉCNICAS DE MANUFACTURA INDUSTRIAL PARA LA ELABORACIÓN DE SUPOSITORIOS

FF. /	1 Sup	10 Sup	12 Sup
Progesterona	0,05 g	0,5 g	0,6 g
Polietilenglicol 400	0,23 g	2,3 g	2,76 g
Polietilenglicol 4000	0,92g	9,2 g	11,04 g

INCONVENIENTES QUE SE PUEDEN PRESENTAR EN LA FABRICACIÓN

Separación de líquidos o de polvos insolubles

Puede ocurrir que los agentes insolubles hayan sido mal dispersados. (emplean polvos con partículas mas finas, sí son líquidos, se incorpora mediante un agente emulsificante).



Resquebrajaduras o Fisuras

Ocurre cuando existe una diferencia de temperatura muy marcada entre los componentes del supositorio fundido y el molde (falta de plasticidad del excipiente).

INCONVENIENTES QUE SE PUEDEN PRESENTAR EN LA FABRICACIÓN

Peso Irregular

Puede deberse a una mala distribución de los polvos e inclusión de aire por el agitador.



Superficie Desigual

Si los supositorios presentan una superficie escamosa o rugosa, pueden ser debidos a defectos en el molde. Si la superficie presenta huecos, debe atribuirse a un congelamiento muy rápido con inclusión de aire.



CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS EN PROCESO Y TERMINADO

Estabilidad Organoléptica

Aspecto: En este ensayo se determina posibles cambios de color, de forma, presencia de grietas y/o depresiones. No debe presentar eflorescencia ni cristalización de las drogas en superficie.

Homogeneidad: Se evalúa la presencia de una superficie regular, no deben observarse burbujas de aire o grumos. Fundamentalmente no deben mostrar depósito de droga o separación de fases.



CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS EN PROCESO Y TERMINADO

Estabilidad Física (Producto Terminado)

Peso: A nivel magistral se debe evaluar el peso de las unidades y verificar que se encuentren dentro del rango establecido de $\pm 5\%$ del peso establecido para cada supositorio.



Temperatura de Fusión: Para supositorios con bases liposolubles, la temperatura de fusión del supositorio no deberá ser mayor de 37°C , con un intervalo de fusión bien definido.



CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS EN PROCESO Y TERMINADO

Estabilidad Física (Producto Terminado)



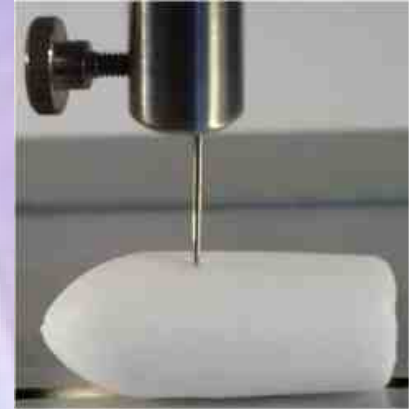
Tiempo de Disolución o Desintegración: Este ensayo es utilizado en supositorios con excipientes hidrosolubles. Se realiza en baño de agua a una temperatura de 36 – 37°C. El supositorio se sumerge completamente en el baño y se somete a una ligera agitación. El supositorio debe desintegrarse en un tiempo no mayor a 60 minutos.



CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS EN PROCESO Y TERMINADO

Estabilidad Física (Producto Terminado)

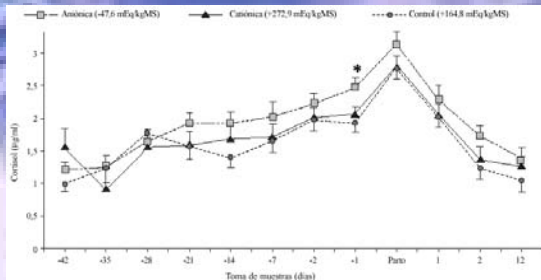
Resistencia a la Rotura: Con el se determina la fuerza necesaria para romper el supositorio. Para este ensayo, se requiere de una cámara de doble pared por la que circula agua a 37°C. El supositorio se coloca en el interior de la cámara entre dos discos. Sobre el superior se van colocando pesas hasta que el supositorio se desmorona.



Control de Sellado o Prueba de Hermeticidad: En este ensayo se evalúa la eficacia del envase primario.

CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS EN PROCESO Y TERMINADO

Estabilidad Física (Producto Terminado)



Liberación de Principios Activos: Las pruebas in vivo, en el se verifica el efecto farmacológico del principio activo o determinado por los niveles en orina o sangre.

Tolerancia: en los animales se hace en 20 cobayos de ambos sexos con un peso aproximado de 400 g. Se insertan los supositorios de 120mg, diariamente en el recto, (5 semanas después se evalúa la conducta del animal.



CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS EN PROCESO Y TERMINADO

Estabilidad Química (Producto Terminado)

Reacciones químicas: Se debe evaluar la presencia de reacciones químicas entre los principios activos, de ellos con los excipientes, y de ellos con el envase.

Reacciones de Oxido-Reducción: En este ensayo se evalúa la estabilidad de química del principio activo en la formulación, a través de la velocidad de degradación de éste.

Contenido de principio activo en el producto terminado: Se debe aplicar el método analítico descrito en los libros oficiales (USP) para determinar la cantidad de principio activo presente en la formulación, (en caso de no existir debe ser desarrollado y validado).

CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS EN PROCESO Y TERMINADO

Estabilidad Fisicoquímica (Producto en Proceso)

Índice de acidez: la presencia de ácidos grasos libres en la forma farmacéutica puede irritar la mucosa rectal. Se considera satisfactorio el ensayo si dicho índice tiene un valor inferior a 0,2mg.

Índice de saponificación: Es la cantidad de hidróxido de potasio, necesarios para la neutralización de los ácidos grasos resultantes de la hidrólisis completa de 1 gramo de grasa.

CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS EN PROCESO Y TERMINADO

Estabilidad Fisicoquímica (Producto en Proceso)

Índice de yodo: (instauraciones) nos indica la posibilidad de que la preparación se oxide por la presencia de yodo. Se considera satisfactorio el ensayo si dicho índice tiene un inferior a 7g.

Índice de hidroxilo: Es la cantidad de hidróxido de potasio necesarios para neutralizar el ácido acético utilizado en la acetilación de 1 g de excipiente.

En los ingredientes grasos un bajo índice hidroxilo significa una mejor estabilidad a los radicales hidroxilo y una rápida velocidad de solidificación.

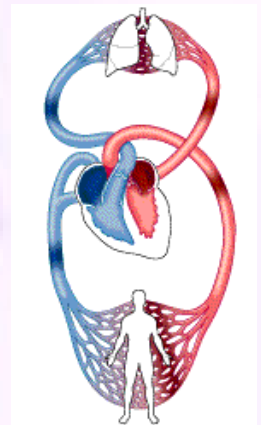
CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS EN PROCESO Y TERMINADO

Estabilidad Fisicoquímica (Producto en Proceso)



Número de agua: Es la cantidad de agua en gramos que puede incorporarse de forma estable a 100g de base.

Ausencia de etilenglicol y dietilenglicol: En este ensayo se corrobora la ausencia de etilenglicol y dietilenglicol en las bases de polietilenglicol, estas sustancias son muy tóxicas por metabolizarse a ácido oxálico (hipercalcemia).



ACONDICIONAMIENTO Y EMPAQUE

Nivel Magistral

Los supositorios y óvulos de base grasa se envasan envolviendo de forma individual cada unidad (en papel aluminio), estas a su vez, son colocadas a granel en un tarro de boca ancha. Si se trata de supositorios con bases hidrosolubles, no es necesario envolver cada unidad por separado.

Nivel Industrial

Los supositorios elaborados a nivel industrial, se envasan individualmente en láminas de plástico o aluminio (moldes de embalaje).

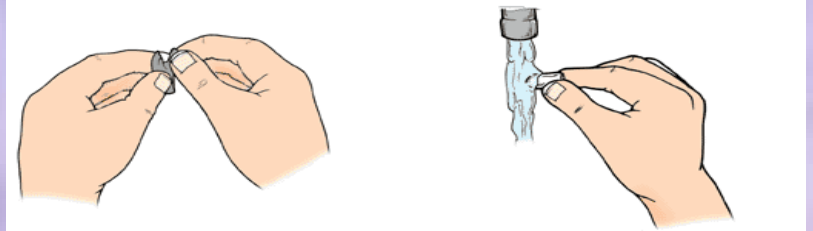
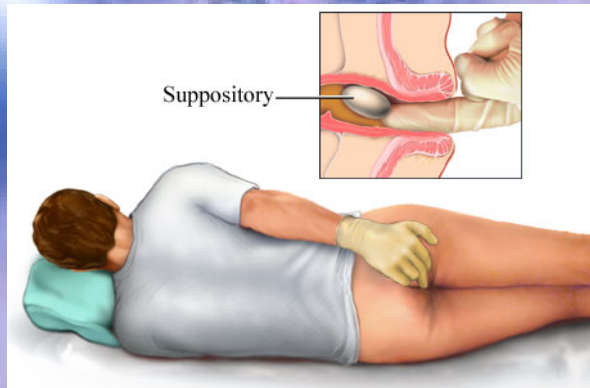


DISPENSACIÓN

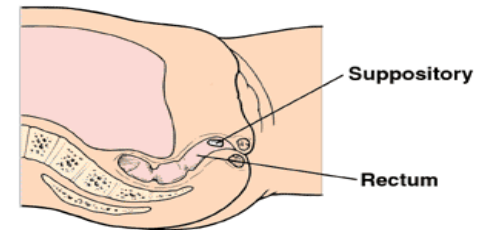
- ✓ Vía de administración rectal o vaginal, según sea el caso. “Uso indicado”.
- ✓ Uso personalizado.
- ✓ No ingerir vía oral.
- ✓ Deseche el remanente.
- ✓ Manténgalo fuera del alcance de los niños.
- ✓ Mantener refrigerado ó a temperatura no mayor a 30°C.
- ✓ Si observa reacción desfavorable, suspenda su uso y consulte al médico.
- ✓ En ocasiones los óvulos contienen ingredientes de color.
- ✓ Si al terminar el tratamiento, le queda remanente, debe desecharlo.
- ✓ Se puede humedecer o lubricar el supositorio antes de ser aplicado.
- ✓ Pueden manchar la ropa (se recomienda utilizar protector diario).
- ✓ Durante el tratamiento con óvulos debe evitarse tener relaciones sexuales.



APLICACIÓN DEL SUPOSITORIO



3. Lie on your left side and bend your right knee up toward your chest. Gently push the suppository into your rectum so it is deep enough not to come out.





GRACIAS