

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA
Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica I



Cotrimazol en un sistema terapeutico rectal

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Angela Hernández Gallego

Director

Juan José Torrado Valeiras

Madrid

ISBN: 978-84-8466-868-8

© Angela Hernández Gallego,1991

COTRIMAZOL EN UN SISTEMA
TERAPEUTICO RECTAL.

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGIA FARMACEUTICA

COTRIMAZOL EN UN SISTEMA
TERAPEUTICO RECTAL.

Director: Dr. D. JUAN JOSE TORRADO VALEIRAS

Memoria presentada por
ANGELA HERNANDEZ GALLEGO
para optar al grado de
Doctor en Farmacia

Madrid, 1991

AGRADECIMIENTOS

* Quiero expresar mi más sincero agradecimiento al profesor Dr. D. Juan José Torrado Valeiras por la elección del tema y la inestimable ayuda prestada, sin cuya dedicación y consejo este trabajo no habría podido llevarse a efecto.

* Mi agradecimiento también al Dr. D. Rafael Cadorniga Carro por haberme inculcado una mayor inquietud por la investigación dentro del campo de la Farmacia Galénica y por haber permitido la realización de ésta Tesis en la Cátedra de la que es titular.

* A todos y cada uno de los componentes del Departamento por la colaboración prestada.

* Mi agradecimiento especial a mi esposo Joaquín García Torrent quién ha sabido proporcionarme el ánimo, apoyo y confianza en todo momento, especialmente en los más difíciles del trabajo que ahora presentamos.

* Y a todas aquellas personas cuya enumeración detallada provocaría, sin duda, algún olvido imperdonable, sin cuya cooperación este proyecto no podría haberse concluido.

A mi esposo

Joaquín

A. Consideraciones generales

INDICE

A.- Consideraciones generales _____	V
Indice _____	VI
Abreviaturas, símbolos y unidades _____	XIII
Introducción _____	XV
Planteamiento y objetivos _____	XVII
B.- Parte experimental _____	1
1 <u>MATERIAL</u> _____	2
1.1 <u>Principios activos</u> _____	3
1.1.1 Trimetoprim _____	3
1.1.2 Sulfametoxazol _____	5
1.1.3 Sulfamoxol _____	7
1.1.4 Sulfadiazina _____	9
1.1.4.1 Sulfadiazina sódica _____	11
1.1.5 Sulfameracina _____	12
1.2 <u>Excipientes de supositorios</u> _____	15
1.2.1 Supol I "A-15" E@ _____	15
1.2.2 Supol I "A-15" X@ _____	15
1.2.3 Supol I "Ao-X"@ _____	16
1.2.4 Suppocire AS2X@ _____	16
1.2.5 Suppocire AP@ _____	17
1.2.6 Suppocire AML@ _____	18
1.3 <u>Aditivos empleados</u> _____	20
1.3.1 Labrafil 2735 CS@ _____	20
1.3.2 Labrafac 1349 Lipófilo@ _____	20
1.3.3 Labrafac 1219 Hidrófilo@ _____	21

1.3.4 Miglyol 812@ _____	22
1.3.5 Marbol@ _____	22
1.4 <u>Reactivos</u> _____	23
1.4.1 Agua destilada _____	23
1.4.2 Acido Clorhídrico _____	24
1.4.3 Hidróxido de sodio _____	25
1.4.4 Acido láctico _____	26
1.4.5 Metanol _____	26
1.4.6 Cloroformo _____	26
1.4.7 Carbonato de sodio anhidro _____	27
1.4.8 Sulfato de sodio anhidro _____	27
1.4.9 Nitrito de sodio _____	28
1.4.10 α -Naftil etilendiamina diclorhidrato _____	28
1.5 <u>Material normal de laboratorio</u> _____	29
1.6 <u>Otro material</u> _____	30
2 <u>TECNICAS</u> _____	31
2.1 <u>Técnicas de síntesis</u> _____	32
2.1.1 Lactato de Trimetoprim _____	32
2.1.2 Sulfamoxol sódico _____	32
2.1.3 Sulfadiazina sódica _____	33
2.2 <u>Preparación de supositorios, envasado y almacenamien- to</u> _____	34
2.2.1 Preparación de supositorios _____	34
2.2.2 Envasado _____	35
2.2.3 Almacenamiento _____	35
2.3 <u>Determinaciones analíticas</u> _____	36
2.3.1 Determinación analítica del Trimetoprim _____	36

2.3.1.1	Curva de color del Trimetoprim _____	36
2.3.1.2	Curva de calibración del Trimetoprim _____	39
2.3.2	Determinación analítica de Sulfametoxazol _____	42
2.3.2.1	Curva de color de Sulfametoxazol _____	42
2.3.2.2	Curva de calibración de Sulfametoxazol _____	45
2.3.2.3	Colorimetría y espectrofotometría conjuntas de Sulfametoxazol y Trimetoprim _____	48
2.3.2.4	Espectrofotometría de Sulfametoxazol en U.V. Curva de calibración _____	48
2.3.3	Determinación analítica de Sulfamoxol _____	51
2.3.3.1	Curva de color Sulfamoxol _____	51
2.3.3.2	Curva de calibración Sulfamoxol _____	54
2.3.3.3	Colorimetría y espectrofotometría conjuntas de Sulfamoxol y Trimetoprim _____	57
2.3.3.4	Espectrofotometría de Sulfamoxol en U.V. Curva de calibración _____	57
2.3.4	Determinación analítica de Sulfadiazina _____	60
2.3.4.1	Curva de color Sulfadiazina _____	60
2.3.4.2	Curva de calibración Sulfadiazina _____	63
2.3.5	Determinación analítica Sulfameracina _____	66
2.3.5.1	Curva de color Sulfameracina _____	66
2.3.5.2	Curva de calibración de Sulfameracina _____	69
2.3.6	Determinación analítica de ensayo "In vitro" _____	72
2.3.6.1	Determinación analítica del Trimetoprim _____	72
2.3.6.2	Determinación analítica de Sulfonamidas _____	72
2.3.7	Determinación analítica del ensayo "In vivo" _____	73

2.3.7.1	Determinación analítica del Trimetoprim en orina _____	73
2.3.7.2	Determinación analítica de Sulfonamidas en orina _____	74
2.4	<u>Ensayos farmacotécnicos</u> _____	76
2.4.1	Selección por ensayos de reciclaje _____	76
2.4.1.1	Fundamento _____	76
2.4.1.2	Procedimiento _____	76
2.4.2	Características farmacotécnicas _____	76
2.4.2.1	Tiempo de licuefacción _____	77
2.4.2.2	Punto de fusión _____	79
2.4.2.3	Dureza _____	79
2.4.2.4	Punto de fusión aplastamiento (Método Krowczynski-Torrado) _____	80
2.4.3	Selección por estabilidad _____	81
2.5	<u>Ensayos de Disponibilidad</u> _____	83
2.5.1	Ensayos de cesión "In vitro" _____	83
2.5.1.1	Material _____	83
2.5.1.2	Procedimiento _____	84
2.5.2	Biodisponibilidad _____	86
2.5.2.1	Selección de voluntarios _____	86
2.5.2.2	Protocolo _____	86
3	<u>RESULTADOS</u> _____	87
3.1	<u>Fórmulas</u> _____	88
3.2	<u>Resultados de ensayos farmacotécnicos</u> _____	100
3.2.1	Selección por Ensayos de Reciclaje _____	100
3.2.2	Selección por Ensayos Galénicos _____	102

3.2.2.1	Tiempo de Licuefacción _____	102
3.2.2.2	Punto de fusión capilar _____	102
3.2.2.3	Dureza _____	102
3.2.2.4	Punto de fusión aplastamiento _____	102
3.3	<u>Estudio de estabilidad de las características farmacotécnicas</u> _____	107
3.3.1	Selección por estabilidad de los ensayos galénicos _____	107
3.3.1.1	Velocidad de licuefacción _____	107
3.3.1.2	Punto de fusión capilar _____	107
3.3.1.3	Dureza a 22° C en Kg _____	107
3.3.1.4	Punto de fusión aplastamiento _____	107
3.4	<u>Resultados de Disponibilidad por Ensayos de cesión "in vitro"</u> _____	112
3.4.1	Resultados de cesión "in vitro" de Trimetoprim _	112
3.4.2	Resultados de cesión "in vitro" de Sulfonamidas	120
3.4.3	Resultados de cesión "in vitro" de supositorios	151
3.4.4	Resultados de cesión "in vitro" de supositorios (mejores fórmulas). Estudio de estabilidad _____	178
3.5	<u>Resultados de Biodisponibilidad</u> _____	215
3.5.1	Selección de voluntarios _____	215
3.5.2	Biodisponibilidad de Trimetoprim _____	217
3.5.3	Biodisponibilidad de Sulfametoxazol _____	240
3.5.4	Biodisponibilidad de Sulfonamidas. Estudio comparativo _____	255
3.5.4.1	Biodisponibilidad de Sulfametoxazol _____	255
3.5.4.2	Biodisponibilidad de Sulfamoxol _____	260

3.5.4.3 Biodisponibilidad de Sulfadiazina sódica	265
3.5.4.4 Biodisponibilidad de Sulfameracina	270
4. <u>TRATAMIENTO DE DATOS</u>	276
4.1 <u>Estabilidad de las características farmacotécnicas</u>	277
4.2 <u>Disponibilidad por ensayos de cesión "in vitro"</u>	281
4.2.1 Trimetoprim	281
4.2.2 Sulfonamidas	283
4.2.3 Supositorios (formulaciones)	285
4.2.4 Supositorios (mejores fórmulas). Estudio de estabilidad	287
4.3 <u>Biodisponibilidad</u>	290
4.3.1 Trimetoprim	290
4.3.2 Sulfametoxazol	292
4.3.3 Sulfonamidas. Estudio comparativo	294
5 <u>DISCUSION</u>	296
5.1 <u>Sobre la absorción rectal</u>	297
5.2 <u>Sobre el modelo propuesto</u>	299
5.3 <u>Sobre los nuevos sistemas terapéuticos rectales</u>	301
5.4 <u>Sobre la interacción Trimetoprim-Sulfonamida</u>	303
5.5 <u>Sobre la interacción principio activo-excipientes</u>	304
5.6 <u>Sobre las sales de medicamentos para la absorción rectal</u>	304
5.7 <u>Sobre la necesidad de aditivos en formas rectales</u>	306
5.8 <u>Sobre los ensayos de reciclaje</u>	307
5.9 <u>Sobre los ensayos farmacotécnicos y de estabilidad</u>	308
5.10 <u>Sobre el Trimetoprim y el Lactato de Trimetoprim</u>	310
5.11 <u>Sobre la selección del tipo de Sulfonamida</u>	313

6 <u>CONCLUSIONES</u>	320
C.- Bibliografía	323

ABREVIATURAS, SIMBOLOS Y UNIDADES

@	: marca registrada
A.	: ácido
a, b, c	: parámetros de la parábola
cáps,	: cápsula
c rec	: cápsula rectal
c.v.	: coeficiente de variación
DMAC	: Dimetil dicetamida
Excr	: excretado
E. D.	: Eficacia de disolución
Fór, F	: fórmula
Log P	: Coeficiente de reparto.
LTM	: Lactato de Trimetoprim
mg Adm	: miligramos administrados
min	: minutos
núm	: número
Pmax	: Parámetro máximo
Pmin	: Parámetro mínimo
r	: coeficiente de correlación
s	: desviación tipo
S	: Area bajo la curva de excreción urinaria frente a tiempo
SDZ	: Sulfadiazina
SDZ Na	: Sulfadiazina sódica
SML	: Sulfamoxol
SML Na	: Sulfamoxol sódico

SMR	:	Sulfameracina
SMX	:	Sulfametoxazol
SMX Na	:	Sulfametoxazol sódico
t lat	:	tiempo de latencia
Tmax	:	tiempo máximo
TM	:	Trimetoprim
U.V.	:	ultravioleta
vol	:	voluntario
-	:	
x	:	media
6 _i	:	voluntario 6, determinación número i

INTRODUCCION

La controvertida situación en terapéutica del empleo de supositorios, radica en que éstos normalmente producen absorciones erráticas o irregulares, que no los hacen de primera elección. No obstante en determinados casos aún son de elección, por lo que conviene realizar estudios de Biodisponibilidad, al objeto de establecer la formulación adecuada y los esquemas posológicos.

Una sección de éste Departamento se ocupó de los estudios de absorción rectal que fueron objeto de tesis (1 a 6), así como publicaciones (7, 8) y comunicaciones (9). En una Tesis anterior se planteó el modelaje de éstos estudios (10).

El empleo de quimioterápicos del tipo de las Sulfonamidas potenciadas por el Trimetoprim, ocupa un primer lugar en terapéutica, al ser de elección en muchos procesos (11 a 16). La dificultad en la preparación de supositorios de éstas asociaciones se ha comentado por otros (17).

Una de las dificultades de los supositorios es que debido a su menor absorción se tiene que aumentar la concentración, y esto requiere el uso de excipientes especiales. A su vez, y como continuación del trabajo anterior, se emplean derivados de medicamentos que mejoren su absorción en función de una mejor solubilización.

Para todo éste estudio se usan modelos establecidos antes de una comercialización, teniendo en cuenta que la fórmula óptima haya pasado ensayos de farmacotecnia, estabilidad en cuanto a su posible fabricación industrial, y que se mantuviera su disponibilidad en el tiempo.

PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS

Como continuación de los anteriores trabajos sobre la absorción rectal en general y de las asociaciones Sulfonamidas-Trimetoprim en particular, se pretende realizar el estudio de:

1.- Buscar una formulación de supositorios con excipientes especiales y aditivos que mejoren la absorción rectal, lo que permita una o dos administraciones rectales diarias.

2.- Selección de la Sulfonamida de elección por mayor absorción rectal.

3.- Empleo de cápsulas duras operculadas como sistema terapéutico rectal para la fase de investigación galénica.

4.- Absorción oral del Lactato de Trimetoprim.

5.- Confirmar si el modelo de diseño de formulaciones rectales se cumple como en anteriores trabajos.

B. Parte experimental

1. MATERIAL

1. MATERIAL

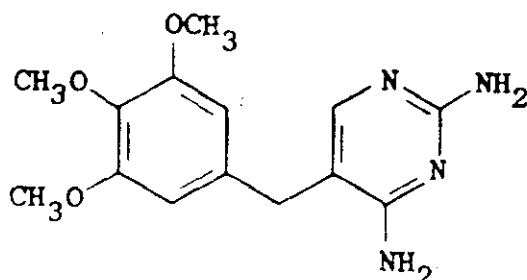
Se describen las características del material utilizado:

1.1 Principios activos

1.1.1 Trimetoprim

- Nombre, fórmula y peso molecular: es el 5-(3,4,5-Trimethoxyphenyl, methyl)-2,4-pyrimidinediamine; 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl) pyrimidine.(18)

- Sinónimo : Trimethoxyprim. (19)



$C_{14}H_{18}N_4O_3$. Peso molecular 290,3.(19)

C: 57,92 %; H: 6,25%; N: 19,30 %; O: 16,52 %.(18)

- Características organolépticas: cristales o polvo cristalino blanco o blanco amarillento.(19)

- Pérdida por desecación: contiene, como mínimo 98,5 % y 101,0 % como máximo de $C_{14}H_{18}N_4O_3$, calculado con referencia a la sustancia desecada.(20)

- Punto de fusión: de 199 a 203° C

- Solubilidad en g/100 ml a 25° C (18):

DMAC: 13,86; alcohol bencílico: 7,29; Propilenglicol: 2,57; Cloroformo: 1,82; metanol: 1,21; Agua: 0,04; Eter 0,003; Benceno: 0,002

- Constante de disociación: pKa 7,2.(19)

- Identificación (19)

Test de color:

Aromaticidad: amarillo-rojo. Test de Mandelin: amarillo-marrón. Test de Marquis: naranja. Acido nítrico frío: color rojo que se decolora en amarillo al calentar.

Espectro Ultravioleta. Solución acuosa ácida a 271 nm ($A_{1\%}^{1\text{cm}}$ = 218 a); alcalina acuosa a 287 nm ($A_{1\%}^{1\text{cm}}$ = 250 a)

Espectro de infrarrojo: Principales picos a las longitudes de onda de 1.126, 1.630, 1.596, 1.235, 1.650, 1.565 (disco de BrK).

Espectro de masas: principales picos a m/z 290, 259, 275, 291, 243, 123, 200, 43.

Cuantificación (21). Cromatografía de gas. En plasma u orina, detección límite 100 ng/ml.

Cromatografía de líquido de alta presión (HLPC).(22) En suero u orina. Detección límite 10 ng/ml, detección electroquímica. En suero u orina (23) detección límite 100 ng/ml, detección U.V.

Valoración (20).

Se disuelven 0,4 g de producto en un volumen adecuado de ácido acético glacial previamente neutralizado con solución de cristal violeta y se valora con ácido perclórico 0,1 N. Usese

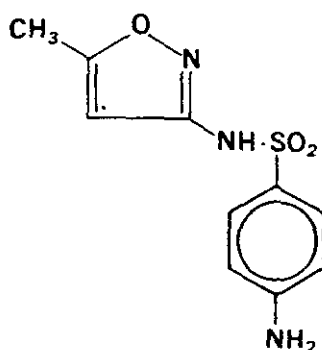
solución de cristal violeta como indicador y determinese el punto final potenciométricamente.

Un ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 29,03 mg de Trimetoprim.

1.1.2. Sulfametoxazol.

- Nombre, fórmula y Peso Molecular (24): es el 4-amino-N-(5-methyl-3-isoxazolyl)benzenesulfonamide; 3-(p-aminophenyl sulfonamida)-5 methylisoxazole. N'-(5- methyl-3-isoxazolyl) Sulfanilamide.

Sinónimo (25): Sulfamethoxazol; Sulfisomexol.



$C_{10}H_{11}N_3O_3S$. Peso Molecular (24): 253,3.

C: 47,42 %; H: 4,38 %; N: 16,60 %; O: 18,95 %; S: 12,66 %

(24).

- Características organolépticas (25).

Polvo cristalino blanco o blanco amarillento.

- Pérdida por desecación (20). Desechado a 105° C durante 4 horas, contiene 98,5 -100,5 % de $C_{10}H_{11}N_3O_3S$.

- Punto de fusión (25): de 168 a 172° C

- Solubilidad (25):

Muy escasamente soluble en agua.

Soluble 1 en 50 de etanol.

Soluble 1 en 3 de acetona.

Practicamente insoluble en Cloroformo y éter.

Soluble en soluciones de hidróxidos alcalinos.

- Constante de disociación (25): $pK_a = 5,6$ a $25^\circ C$.

- Identificación (25):

Test de color:

Alcohol coniferol: naranja; sulfato de cobre: verde; Test de Koppanyizwikter: azul violeta; nitrato mercurioso: negro; ácido nitroso: amarillo; Difenil carbazona: azul; Solución acidificada de Permanganato potásico: positivo; Reactivo de Van Urk: amarillo.

Espectro de Ultravioleta: Solución acuosa ácida: a 265 nm

($A_1^1 = 175 a$). Solución acuosa alcalina a 265 nm ($A_1^1 = 633a$)

Espectro de infrarrojos: principales picos a longitudes de onda de: 1.145, 1.160, 1.599, 1.621, 685, 1.306 (disco de BrK).

Espectro de masas. Principales picos a m/z 156, 92, 108, 65, 140, 253, 157, 43.

Valoración (26).

Se disuelven 500 mg del producto, previamente desecados a $105^\circ C$ durante 4 horas, en una mezcla formada por 20 ml de ácido acético glacial y 40 ml de agua; se añaden 15 ml de ácido clorhídrico. Se enfría a $15^\circ C$ y se valora inmediatamente con nitrito sódico 0,1 M. Determinese el punto final de la reacción electrometricamente con un electrodo de platino y calomelanos.

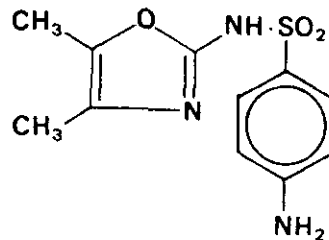
Un ml de nitrito sódico 0,1 M equivale a 25,33 mg de Sulfameto-
xazol.

1.1.3. Sulfamoxol.

- Nombre, fórmula y Peso molecular.

4-Amino-N-(4,5-dimetil-2-oxazolil) benzenesulfamida; 2-(p-aminobenzenosulfamida) 4,5 dimetil oxazol; N'-(4,5 dimetil 2 oxazolil) sulfanilamida (27).

Sinónimo (28): Sulfamoxol, Sulfadimetiloxazol.



$C_{11}H_{13}N_3O_3S$ Peso molecular (28): 267,3

C: 49,43 %; H: 4,90 %; N: 15,72 %; O: 17,96 %; S: 12,00
% (27).

- Características organolépticas (28):

Polvo blanco cristalino.

- Punto de fusión (27): 193 - 194° C.

- Solubilidad (27):

Soluble en mg/100 ml a 20° C

Agua	85
ClH 0,01 N	163
NaOH 0,01 N	196
Metanol	2.315
Cloroformo	240

- Constante de disociación (28): pKa 7,4

- Coeficiente de partición (28): Log P (Cloroformo/pH = 7,4) 0,3.

- Identificación (28)

Test de color:

Alcohol coniferol: naranja; Sulfato de cobre: marrón verdoso

Nitrato mercurioso: negro; Acido nitroso: amarillo.

- Espectro de ultravioleta

Solución acuosa ácida, a 249 nm ($A_1^1 = 375$ b).Solución acuosa alcalina a 250 nm ($A_1^1 = 685$ b).

- Espectro de infrarrojo: principales picos a longitudes de onda de 1.605, 1.626, 1.127, 1.145, 1.276, 1.094 (disco de BrK).

- Valoración (33).

Disolver aproximadamente 0,5 g exactamente pesados en una mezcla de 75 ml de agua y 10 ml de ClH. Caliéntese si es necesario hasta que se realice la solución. Enfriar y valorar con nitrito sódico M/10.

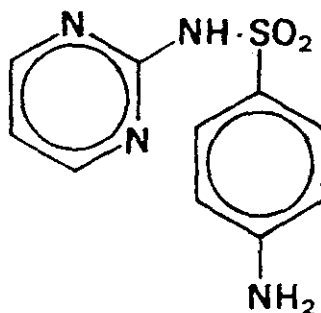
Cada ml de Nitrito sódico M/10 equivale a 0,0673 g de Sulfamoxol.

1.1.4 Sulfadiazina.

- Nombre, fórmula y peso molecular.

Es el 4-Amino-N-2-pyrimidinybenzenesulfonamide; N'-2-pyrimidinylsulfanilamide (29).

Sinónimo (30): Solfadiazina, Solfapirimidina, Sulfadiazine



$C_{10}H_{10}N_4O_2S$ Peso Molecular (30) = 250,3

C: 47,99 %; H: 4,03 %; N: 22,39 %; O: 12,79 %; S: 12,81 % (29).

- Características organolépticas (29):

Cristales o polvo blanco, blanco-amarillento o blanco rosado.

Oscurece lentamente por la exposición a la luz.

- Pérdida por desecación (31): Contiene 99,0 - 100,5 % de Sulfadiazina calculada sobre la base seca.

- Punto de fusión (29): 252 - 256° C.

- Solubilidad (32):

1 en 13.000 de agua a 25° C

1 en 60 de agua hirviendo

1 en 300 de acetona.

Escasamente soluble en alcohol.

Prácticamente insoluble en Cloroformo y éter.

Soluble en ácidos minerales diluidos y en solución de hidróxidos alcalinos y carbonatos.

- Constante de disociación (30): pKa 6,5 a 25° C

- Coeficiente de reparto (30): log P (octanol/pH 7,5) : 1,3

- Identificación (30):

. Test de color

Alcohol coniferol : naranja.

Sulfato de cobre : naranja-violeta.

Test de Koppányi-Zwicker : violeta-rosa.

Nitrato mercurioso : negro.

. Espectro U.V.

Solución ácida acuosa a 242 nm ($A_1^1 = 587$ a)

Solución álcali acuosa a 240 nm ($A_1^1 = 867$ a) y 254 nm ($A_1^1 = 868$ a).

. Espectro de infrarrojos : principales picos a los números de onda de 1.580, 1.159, 1.494, 682, 940, 797 (disco de BrK)

. Espectro de masas. Principales picos a m/z 186, 185, 92, 65, 108, 39, 93, 187.

- Valoración (33).

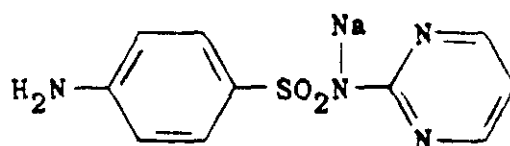
Disolver aproximadamente 0,5 g exactamente pesados en una mezcla de 75 ml de agua y 10 ml de ClH. Caliéntese si es necesario hasta que se realice la solución. Enfriar y valorar con nitrito sódico M/10.

Cada ml de Nitrito sódico M/10 equivale a 0,02503 g de Sulfadiazina.

1.1.4.1 Sulfadiazina sódica.

- Nombre, fórmula y peso molecular (34).

Es el 4-Amino-N-2-pyrimidinyl-benzenesulfonamide monosodium salt; sulfadiazina soluble; Monosodium 2-Sulfanilamidopyrimidina.



$C_{10}H_8N_4NaO_2S$. Peso Molecular 272,28

C: 44,11 %; H: 3,33 %; N: 20,58 %; Na: 8,45 %; O: 11,75 %;
S: 11,78 %.

- Características organolépticas (34): Polvo blanco que por exposición prolongada al aire húmedo absorbe anhídrido carbónico y se hace completamente insoluble en agua.

- Pérdida por desecación (35): Contiene 99,0 - 100,5 % de Sulfadiazina sódica (Pm = 272,28), calculado sobre la base seca.

- Solubilidad (34):

1 g se disuelve aproximadamente en 2 ml de agua. Es escasamente soluble en álcalis.

- Identificación (36):

. Se acidifica una solución con ácido acético y se filtra. El

residuo, después de lavado con agua y desecado a 105° C, cumple el test de identificación descrito para la Sulfadiazina.

. Alcalinidad. El pH de la solución al 10 % (p/v) es 10-11.

. Claridad y color de la solución: una solución al 5 % (p/v) es clara y no más coloreada que amarillo pálido.

. Pérdida en el secado: Al secar a peso constante a 105° C pierde como máximo 0,5 % de su peso.

- Valoración (36):

Disuélvase aproximadamente 0,5 g exactamente pesados en una mezcla de 75 ml de agua y 10 ml de ClH y valorar con nitrito sódico M/10

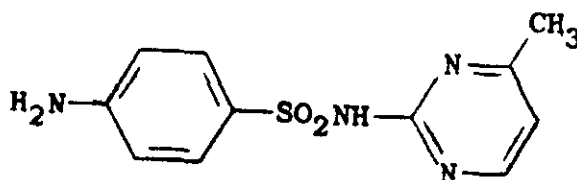
Cada ml de Nitrito sódico M/10 equivale a 0,02723 g de Sulfadiazina sódica.

1.1.5. Sulfameracina.

- Nombre, fórmula y Peso Molecular.

Es el 4-Amino-N-(4-metil-2-pirimidinil) benzenesulfonamide; N'-(4-metil-2 pirimidinil) sulfanilamide; 2-Sulfanilamido-4-metilpirimidine (37).

Sinónimo (38): Sulfametildiazine, Sulfametilpirimidine, Sulfamerazine.



$C_{11}H_{12}N_4O_2S$ Peso Molecular (38) = 264,3

C: 49,98 %; H: 4,58 %; N: 21,20 %; S: 12,13%; O: 12,11 %
(37).

- Características organolépticas (38): Polvo cristalino blanco o debilmente blanco-amarillento con oscurecimiento lento a la exposición a la luz.

- Pérdida por desecación (39). Contiene 99,0 - 100,5 % de Sulfameracina calculado sobre la base desecada.

- Punto de fusión (37) : 234 - 238° C.

- Solubilidad (38,40):

1 en 300 de agua hirviendo.

1 en 300 de alcohol

1 en 60 de acetona

Soluble en ácidos minerales diluidos

Soluble en solución de hidróxidos alcalinos y carbonatos.

- Constante de disociación (38): pKa 7,1 a 20° C.

- Coeficiente de partición (38): Log P (Octanol/pH 7,5) = 0,1.

- Identificación (38):

. Test de color

Alcohol coniferol : naranja

Sulfato de cobre : verde-marrón.

Test de Koppanyi-Zwicker : rosa.

Nitrato mercúrico : negro.

. Espectro U.V. :

Solución acuosa ácida, a 242 nm ($A_1^1 = 596$ a)

Solución acuosa alcalina a 242 nm ($A_1^1 = 820$ b), a 255 nm
($A_1^1 = 828$ b).

. Espectro de Infrarrojos:

Principales picos a números de onda: 1.149, 1.590, 1.560,
1.316, 1.088, 1.618 disco de Brk).

. Espectro de masas.

Principales picos a m/z: 199, 200, 92, 65, 108, 39, 66, 201.

- Valoración (33).

Disolver aproximadamente 0,5 g exactamente pesados en una
mezcla de 75 ml de agua y 10 ml de ClH. Caliéntese si es
necesario hasta que se realice la solución. Enfriar y valorar
con nitrito sódico M/10. Cada ml de Nitrito sódico M/10
equivale a 26,43 mg de Sulfameracina.

1.2 Excipientes de supositorios.

1.2.1. Supol I "A - 15" E@ (Lote M - 626 - R) (41).

- Características organolépticas:

Estado a 25° C : sólido

Olor : inodoro

Color (escala Gardner) : 4

- Características físicas:

Punto de fusión (Tubo en U): 36° C

- Características químicas:

Índice de acidez : 0,3

Índice de saponificación : 243,0

Índice de I : 0,8

Índice de Hidroxilo : 15,0

1.2.2. Supol I "A - 15" X@ (Lote M - 625 -R) (41).

- Características organolépticas.

Estado a 25° C : sólido

Olor : inodoro

Color (Escala Gardner) : 3

- Características físicas:

Punto de fusión (tubo en U): 35,6° C

- Características químicas:

Índice de acidez : 0,3

Índice de saponificación : 226,0

Indice de I : 0,8

Indice de Hidroxilo : 16,0

1.2.3. Supol I "Ao - X"@. Lote M - 790 - R (41).

- Características organolépticas:

Estado a 25° C : sólido

Olor : inodoro

Color (Escala Gardner) : 2

- Características físicas:

Punto de fusión (tubo en U) : 34° C

- Características químicas:

Indice de acidez : 0,3

Indice de saponificación : 229

Indice de hidroxilo : 20

1.2.4. Suppocire AS2X@ (43)

- Definición : Glicérido semisintético obtenido por inter-esterificación de aceites vegetales hidrogenados, asociados a ésteres grasos polioxietilenados.

- Características organolépticas

Aspecto : sólido ceroso

Olor : inodoro

Color (Escala Gardner) : < 3

- Características físicas

Punto de fusión (tubo en U) : 35 - 36,5° C

Solubilidades:

Etanol	Poco soluble
Cloroformo	Soluble
Oxido de etilo	Soluble
Hexano	Soluble
Aceite	Soluble
Agua	Insoluble

- Características químicas

Indice de acidez : < 1

Indice de saponificación : 200 - 300

Indice de Iodo : < 2

Indice de peróxido (en µg de Oxígeno activo por gramo): < 10

Indice de Hidroxilo : < 30

Materia insaponificable : < 0,6 %

Agua : < 0,5 %

Cenizas sulfatadas : < 0,02 %

Arsénico y plomo < 0,1 ppm

Hierro y Niquel : < 0,1 ppm

1.2.5. Suppocire AP® (41)

- Definición : Glicéridos polioxietilenados.

- Características físicas :

Punto de fusión (tubo en U) : 34 - 36,5° C

Indice de saponificación : 200/220

Indice de acidez : < 1

Indice de Iodo : < 1

1.2.6. Suppocire AML® (43)

- Definición : Glicéridos semisintéticos obtenidos por interesterificación de aceites vegetales hidrogenados asociados a un aditivo natural de origen vegetal.

- Características organolépticas :

Aspecto : sólido ceroso

Olor : inodoro

Color (Escala Gardner) : < 3

- Características físicas

Punto de fusión (tubo en U) : 35 - 36,5° C

Solubilidad:

Etanol	Poco soluble
Cloroformo	Soluble
Oxido de etilo	Soluble
Hexano	Soluble
Aceite	Soluble
Agua	Insoluble

- Características químicas

Indice de acidez : < 1

Indice de saponificación : 220 - 240

Indice de Iodo : < 2

Indice de Peróxido (en µg de Oxígeno activo por g) : < 10

Indice de hidroxilo : < 6

Materia insaponificable : < 0,6 %

Agua : < 0,5 %

Ceniza sulfatada : < 0,02 %

Arsénico y Plomo < 0,1 ppm

Hierro y Níquel : < 0,1 ppm

Excipiente preconizado en el caso de sustancias o en principios activos pulverulentos, tales como ácido acetilsalicílico, quinina, antibióticos, etc, asociado eventualmente a 1-3 % de compuesto liposoluble y más particularmente por los compuestos activos sensibles a grupos hidroxilo.

1.3 Aditivos empleados

1.3.1 Labrafil 2.735 CSE (41)

- Definición : Glicéridos oléicos polioxietilenados.

- Características organolépticas:

Aspecto : líquido

- Características químicas:

Índice de saponificación : 145 / 175

Índice de acidez : < 2

Índice de Iodo : 60 /90

1.3.2. Labrafac 1.349 Lipófilo@ (41)

- Definición : Excipiente fluido anhidro. Composición :
Tricapro-caprilato de glicerol.

- Características organolépticas:

Aspecto : aceite fluido

Olor : inodoro

Color (Escala Gardner) : < 3

- Características físicas

Viscosidad a 20° C : 3,7

Solubilidad

Etanol 96	Soluble
Etilendietilenglicol	Soluble
Aceite vegetal	Soluble
Aceite mineral	Soluble
Agua	Insoluble

1.3.3 Labrafac 1.219 Hidrófilo® (41)

- Definición : Glicérido C8 / C10 Polioxitelenado.

Composición : capro-caprilato mixto de glicerol y polioxi-etilenglicol.

- Características organolépticas:

Aspecto : líquido

Color (Escala Gardner) : < 5

- Características físicas

Valor de HLB : 4 / 5

Viscosidad a 20° C : alrededor de 5

Solubilidad:

Etanol de 96	Soluble
Cloroformo	Soluble
Oxido de etilo	Soluble
Hexano	Soluble
Aceite	Soluble
Agua	Dispersable

- Características químicas

Indice de acidez : < 2

Indice de saponificación : 270 / 290

Indice de Iodo : < 3

1.3.4. Miglyol 812® (42)

Se trata de una mezcla de triglicéridos de ácidos grasos saturados de cadena media y de origen vegetal. Se presenta como un oleo casi incoloro, de poca viscosidad, con una acidez muy baja, y un índice de acidez inferior a 1. Esta característica le confiere una reacción neutra y la ausencia de ácidos insaturados impide que se oxide. Es pues un aditivo que no se enrancia, y se usa para incorporar vitaminas liposolubles, esteroides y Sulfonamidas.

1.3.5. Marbol® (44)

Nombre químico: Gliceril tricaprilato o Tricaprato.

Es una mezcla de triglicéridos de ácidos grasos de cadena media. Es un líquido oleoso de baja viscosidad y virtualmente inodoro.

Los ácidos grasos usados están compuestos en un 60 % por ácido caprílico y un 40 % de ac. cáprico. El marbol es un triglicérido extremadamente estable a la oxidación y no causa irritación a la piel. Es compatible con todos los ingredientes lipofílicos usados comunmente en cosmética, y es fácilmente emulsificado por una gran variedad de emulsificadores para preparaciones O/W y W/O.

1.4 Reactivos

1.4.1 Agua destilada (45)

Presenta las siguientes características:

Descripción : líquido incoloro, inodoro e insípido. pH entre 5 y 7.

Cloruros, a 100 ml se le añaden 5 gotas de NO_3H y 1 ml de NO_3Ag S.R. No se produce opalescencia.

Sulfatos, a 100 ml se le añaden 1 ml de Cl_2Ba S.R., no se produce turbidez.

Amoniaco, a 100 ml se le añaden 2 ml de Ioduro mercuríco potásico S.R. El color amarillo que se produce no es mayor que un patrón de 30 μg en agua.

Calcio, a 100 ml se le añaden 2 ml de oxalato amónico S.R., no se produce turbidez.

Anhídrido carbónico, a 2 ml se le añaden 25 ml de hidróxido cálcico S.R. La mezcla permanece limpia.

Sustancias oxidables, a 100 ml se le añaden 10 ml de ácido sulfúrico diluido y se calienta a ebullición. Se añade 0,1 ml de permanganato potásico 0,1 N y se hierve 10 minutos. No desaparece el color rosado.

Sólidos totales. Se evaporan 100 ml hasta sequedad y el residuo se seca a 105°C durante una hora. Debe ser menor que 0,001 %.

1.4.2. Acido Clorhidrico (46)

HCl Pm = 36,46

Contiene como minimo un 35,0 % (p/p) y como máximo un 38,0 % de ClH.

Líquido límpido e incoloro, fumante, de olor picante y miscible con el agua.

$d_{20}^{20} = 1,175 - 1,190$

Cloro libre. Añádase a 15 ml de ácido clorhidrico 100 ml de agua recientemente hervida y enfriada, 1 ml de solución de Ioduro potásico R al 10 % (p/v) y 5 gotas de solución de almidón R. Déjese en reposo durante 2 minutos en la oscuridad. Añádase 0,1 ml de tiosulfato sódico 0,01 N. La posible coloración azul desaparece (2 ppm).

Valoración : Pésese exactamente un matraz de tapón esmerilado que contenga 30,0 ml de agua. Introdúzcanse 2 ml de ácido clorhidrico y vuelva a pesarse. Valórese con hidróxido sódico 1 N en presencia de solución de rojo de metilo R.

1 ml de hidróxido sódico 1 N equivale a 36,46 mg de A. clorhidrico.

1.4.3. Hidróxido de sodio (47)

NaOH

Pm = 40,00

Contiene como mínimo un 97,0 % de sustancia básica calculado en NaOH, y como máximo un 2,0 % de Na_2CO_3 .

Masas blancas de estructura cristalina, inodoras, muy higroscópicas, ávidas de anhídrido carbónico, presentadas en lentejas, cilindros o placas, muy solubles en agua y fácilmente solubles en alcohol.

Valoración. Disuélvase en 25 ml de agua una muestra exactamente pesada de aproximadamente 2,0 g. Añádanse 25 ml de solución de cloruro básico R y valórese la solución con ácido clorhídrico 1 N en presencia de 10 gotas de solución de fenolftaleína R. Añádanse a continuación 10 gotas de solución de bromuro de fenol y continúese la valoración con ácido clorhídrico 1 N.

1 ml del ácido clorhídrico 1 N utilizado en la segunda parte de la valoración equivale a 52,99 mg de Na_2CO_3 .

1 ml del ácido clorhídrico 1 N utilizado en las dos valoraciones equivale a 40,00 mg de álcali total calculado en NaOH.

Consérvese en recipiente totalmente cerrado, protegido de la humedad y del anhídrido carbónico.

1.4.4. Acido láctico (48)(49).



Contiene cantidades variables de ácido α - hidroxipropiónico y de ácido lactiláctico. Contiene como mínimo aproximadamente un 87,5 % (p/p) de $\text{C}_3\text{H}_4\text{O}_3$.

Líquido límpido, casi incoloro, siruposo, casi inodoro, de sabor ácido, miscible en todas proporciones con agua, alcohol y éter.

1.4.5. Metanol (50)(51).

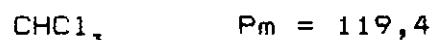


Líquido límpido e incoloro, de olor característico, miscible con agua y alcohol.

Ebullición 64 - 65° C

$d_{20}^{20} = 0,791 - 0,793$.

1.4.6. Cloroformo (52).



Líquido límpido e incoloro, de olor característico, poco soluble en agua y miscible con alcohol. Su temperatura de ebullición es de aproximadamente 60° C.

$$d_{20}^{20} = 1,475 - 1,481$$

El cloroformo contiene etanol en una concentración del 2 % (p/v) como máximo.

1.4.7. Carbonato de sodio anhidro (53)

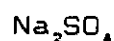


$$Pm = 106,0$$

Polvo blanco, higroscópico, fácilmente soluble en agua.

Calientese el carbonato de sodio anhidro a 300° C : no pierde más de un 1 % de su peso.

1.4.8. Sulfato de sodio anhidro (54).



$$Pm = 142,0$$

El sulfato de sodio anhidro contiene como mínimo un 99,0 % de Na_2SO_4 , calculado con respecto a la sustancia desecada.

Características: polvo blanco, inodoro, higroscópico y fácilmente soluble en agua.

Valoración : disuélvase en 250 ml de agua una muestra, exactamente pesada de aproximadamente 0,1 g. Añádanse 10 ml de ácido clorhídrico diluido R. Calientese a ebullición y agréguese una cantidad suficiente de cloruro de bario R. Calientese al Baño María, agítese de vez en cuando, durante una media hora. Recójase el precipitado, lávese, deséque y calcínese a 600° C

1 g de residuo equivale a 0,608 g de sulfato de sodio.

1.4.9. Nitrito de sodio (55).



$$Pm = 69,0$$

Contiene como mínimo un 97,0 % de nitrito de sodio.

Polvo blanco granulado o polvo cristalino ligeramente amarillento, fácilmente soluble en agua.

Valoración : disuélvase en agua una muestra, exactamente pesada, de aproximadamente 1,0 g y complétese a 100 ml con el mismo solvente. En otro recipiente, introdúzcanse 300 ml de agua y 5 ml de ácido sulfúrico R. Añádase a la solución aún caliente, permanganato potásico 0,1 N hasta coloración violácea persistente y 40,0 ml de esta misma solución valorada. Viértase la solución de nitrito sódico en una bureta y sumérjase la punta en la solución de permanganato potásico mantenida a una temperatura de 40° C. Valórese hasta decoloración.

1 ml de permanganato potásico 0,1 N equivale a 3,45 mg de NaNO_2 .

1.4.10 α - Naftiletilendiamina diclorhidrato R (56).

$$Pm = 259,2$$

Clorhidrato de N-(1-naftil) etilendiamino.

Polvo blanco o blanco-amarillento, soluble en agua y poco soluble en alcohol. Puede contener metanol de cristalización.

1.5 Material normal de laboratorio

Baño Maria

Cristalizadores

Pipetas de 1 y 2 ml doble aforo

Matraces de 10, 50, 100 y 1.000 ml

Mortero de vidrio de 50 ml.

Termómetro.

Granatario.

Cronómetro.

Espátulas.

Varilla de vidrio.

Mechero.

Soporte con pinza.

Vaso de precipitados de 1.000 ml.

Papel de filtro.

Ampollas de decantación.

Probeta de 10 ml.

Anillas de goma.

1.6 Otro material

Espectrofotómetro marca Schmadzu U.V. 200

Estufa MemMert, Call, Western Germany.

Termostato de inmersión de 10 litros a $40^{\circ} \text{C} \pm 0,1^{\circ}\text{C}$

Agitador magnético.

Célula de diálisis de obturadores de tarrina de
plástico de 44,8 mm de diámetro.

Balanza de precisión.

Durómetro para supositorios.

Aparato de Krowczynski.

Envasadora de supositorios de la marca Nicollenbal.

Termómetro graduado en décimas de grado.

Molde de supositorios de material inoxidable.

Plaquetas de Nicollenbal.

Cápsulas de gelatina.

2. TECNICAS

2. TÉCNICAS

2.1 Técnicas de síntesis

2.1.1 Lactato de Trimetoprim

Se utilizó ácido láctico del 90 % calidad Farmacopea (DAB 6, densidad = 1,21) y Trimetoprim del 96 % según las siguientes proporciones (mol a mol, con corrección de riqueza):

Trimetoprim	1,50 g
A. Láctico	0,03 ml

Se realiza la mezcla en un cristalizador, agítese con varilla para favorecer la disolución, por tanto el ácido láctico se añade poco a poco. Para favorecer la disolución se continúa, después de añadir la totalidad del ácido láctico, con adición, poco a poco y agitando, de 75 ml de cloroformo. Se evapora en corriente de aire y a Baño María hasta sequedad.

2.1.2 Sulfamoxol sódico

Se utilizó hidróxido sódico RA, en solución 10 N, Sulfamoxol y metanol, con las siguientes proporciones:

Sulfamoxol	8,01 g
NaOH 10 N	3,00 ml
Metanol	25,00 ml

Se realiza la mezcla en un cristalizador. Se agita con varilla para favorecer la disolución. Después de añadir la totalidad del hidróxido sódico y para completar la disolución se añade, poco a poco y con agitación 25 ml de metanol RA. Se evapora en corriente de aire y a Baño María hasta sequedad.

2.1.3 Sulfadiazina sódica

Se utilizó hidróxido sódico RA, en solución al 10 % y Sulfadiazina según las siguientes proporciones:

Sulfadiazina	2,5	g
NaOH 10 %	4,0	ml
Metanol	20,0	ml

Se realiza la mezcla en un cristalizador, agitando con varilla. Se añaden 20 ml de metanol para favorecer la disolución. Se espera a que se forme el precipitado. Se filtra y se deseca en estufa a 60 ° C durante 15 minutos. Se introduce a continuación en un desecador para que no se carbonate.

2.2 Preparación de supositorios, envasado y almacenamiento.

2.2.1 Preparación de supositorios

El excipiente se funde en un vaso de precipitados puesto en Baño María a una temperatura inferior a 40° C, con lo cual la temperatura del excipiente fundido es 38,5° C aproximadamente.

Para facilitar la fusión del excipiente, éste se trocea previamente con una espátula. Se deja fundir hasta su punto de transparencia.

El mortero en el cual se realiza la mezcla del excipiente con el medicamento, se sumerge en un baño de agua a 45° C aproximadamente, para evitar la solidificación del excipiente al echarlo en el mortero. Una vez calentado el mortero, se pone en su interior la mezcla de los medicamentos, previamente pesados por separado. Se mantiene el mortero en el baño de agua de manera que se calienten sus paredes exteriores. Se añade una cantidad suficiente del excipiente fundido para conseguir una pasta al mezclarlo con los medicamentos. La pasta conseguida debe ser homogénea y que no tenga grumos. Se sigue añadiendo el excipiente sin dejar de agitar.

En la mayoría de los casos, las fórmulas contienen aditivos, los cuales se añaden a la mezcla del excipiente fundido con los medicamentos. Conseguida la mezcla, se procede a verterla en los moldes, y se mide la temperatura de vertido. La capa sobrante se quita con una espátula antes de su total solidifica-

ción, ya que si solidifican totalmente, su raspado arrastra una parte de la base de los supositorios deformándolos.

Se dejan los supositorios hasta que se solidifiquen totalmente y después se sacan de los moldes.

En la mayoría de las fórmulas los supositorios obtenidos se extraen con facilidad del molde, lo que no obliga a parafinar el interior de éste (ausencia de adherencia).

Algunas fórmulas como la 16 y 25 se pegan al molde, por lo que anteriormente los moldes se untan bien de vaselina.

Una vez extraídos los supositorios, se procede a examinar sus características físicas (forma, superficie, aspecto y color). Además se realizan cortes transversales y se examina su interior.

2.2.2 Envasado.

Se realiza en plaquetas de la marca Nicollembal y se cierran con el aparato de la misma marca. Se calientan sus resistencias hasta 45° C y se utiliza el líquido adhesivo recomendado por la misma firma para el cierre.

2.2.3 Almacenamiento

Una parte de los supositorios fabricados se almacena en estufa a 30° C, para su posterior estudio de estabilidad mediante envejecimiento acelerado. La otra parte se almacena en nevera regulada entre 0 y - 2° C y que normalmente se usan para el estudio de biodisponibilidad.

2.3 Determinaciones analíticas.

2.3.1 Determinación analítica del Trimetoprim.

2.3.1.1 Curva de color del Trimetoprim

Se realiza un barrido espectral manual con una solución de 20 µg/ml de Trimetoprim en ClH N/10, obténidose los datos de la tabla n° 1 y que están representados en la gráfica 1, donde se observa que el máximo está a 270,5 nm.

<u>Longitud de onda</u>	<u>Absorbancia</u>
238,0	0,310
260,5	0,320
262,1	0,330
263,5	0,340
265,0	0,360
268,7	0,370
270,5	0,372
273,8	0,360
275,4	0,350
276,5	0,340
277,5	0,330
278,4	0,320
279,1	0,310

Tabla n° 1.- Barrido espectrofotométrico del Trimetoprim.

GRAFICA 1



2.3.1.2 Curva de calibración del Trimetoprim.

Se toman 100 mg de Trimetoprim pesados exactamente y se disuelven en 1.000 ml de ClH N/10. En 5 matraces de 50 ml se ponen 2.5, 5, 7.5, 10 y 12.5 ml respectivamente de la solución madre. Se completa hasta 50 ml con una solución de ClH N/10, con lo cual en cada matraz tenemos 5, 10, 15, 20 y 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Las absorbancias correspondientes leídas a 270,5 nm son:

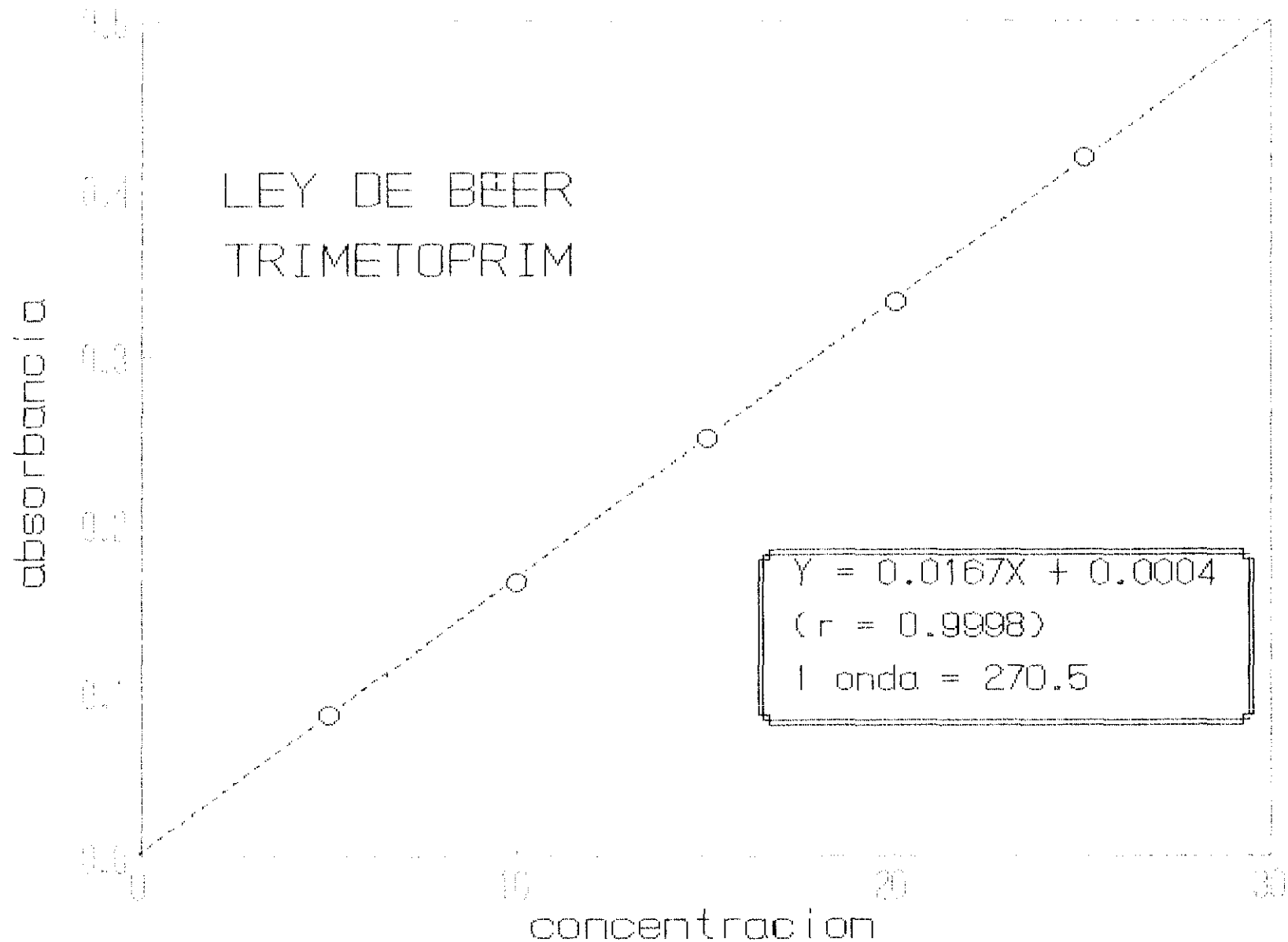
<u>Concentración (µg/ml)</u>	<u>Absorbancias</u>
5	0,086
10	0,165
15	0,252
20	0,333
25	0,420

Tabla n° 2.- Curva de calibración del Trimetoprim.

La curva representativa de éstos resultados es la de la gráfica n° 2. Como se observa, es una recta que cumple la ley de Beer. Su ecuación es :

$$y = 0,0167 x + 0,0004 \quad (r = 0,9998)$$

GRAFICA 2



2.3.2 Determinación analítica del Sulfametoxazol.

2.3.2.1 Curva de color del Sulfametoxazol

Una solución de 4 µg/ml de Sulfametoxazol en NaOH 0,0002 N, se valora según el método de Bratton-Marshall (57). Se encuentra que el máximo de éste producto está a 538 nm.

Se realiza un barrido manual, obteniéndose los datos de la tabla n° 3, que están representados en la gráfica n° 3. Se observa una degradación de la intensidad del color con el tiempo; estimándose que se debe realizar la lectura al espectrofotómetro a los 2-5 minutos, después de haber añadido el último reactivo.

<u>Longitud de onda</u>	<u>Absorbancia</u>
480	0,122
490	0,173
500	0,230
510	0,290
520	0,338
530	0,367
535	0,370
537	0,372
538	0,372
539	0,372
540	0,372
550	0,350
560	0,298
570	0,220
580	0,137

Tabla n° 3. Barrido espectrofotométrico del Sulfametoxazol

GRAFICA 3



2.3.2.2 Curva de calibración del Sulfametoxazol.

Se toman 100 mg pesados exactamente de Sulfametoxazol y se disuelven en 1.000 ml de solución acuosa de hidróxido sódico 0,002 N. En 6 matraces aforados de 100 ml, se toman 1, 2, 3, 4, 5 y 6 ml respectivamente de la solución madre, y se completan hasta 100 ml con agua destilada, con lo cual los matraces contienen 1, 2, 3, 4, 5 y 6 $\mu\text{g/ml}$ respectivamente.

En 6 tubos de ensayo se ponen: 3 ml del primer matraz en uno, 3 ml del segundo en otro, y así sucesivamente. Se analiza el contenido de cada tubo según el método de Bratton-Marshall. Los resultados obtenidos son los siguientes:

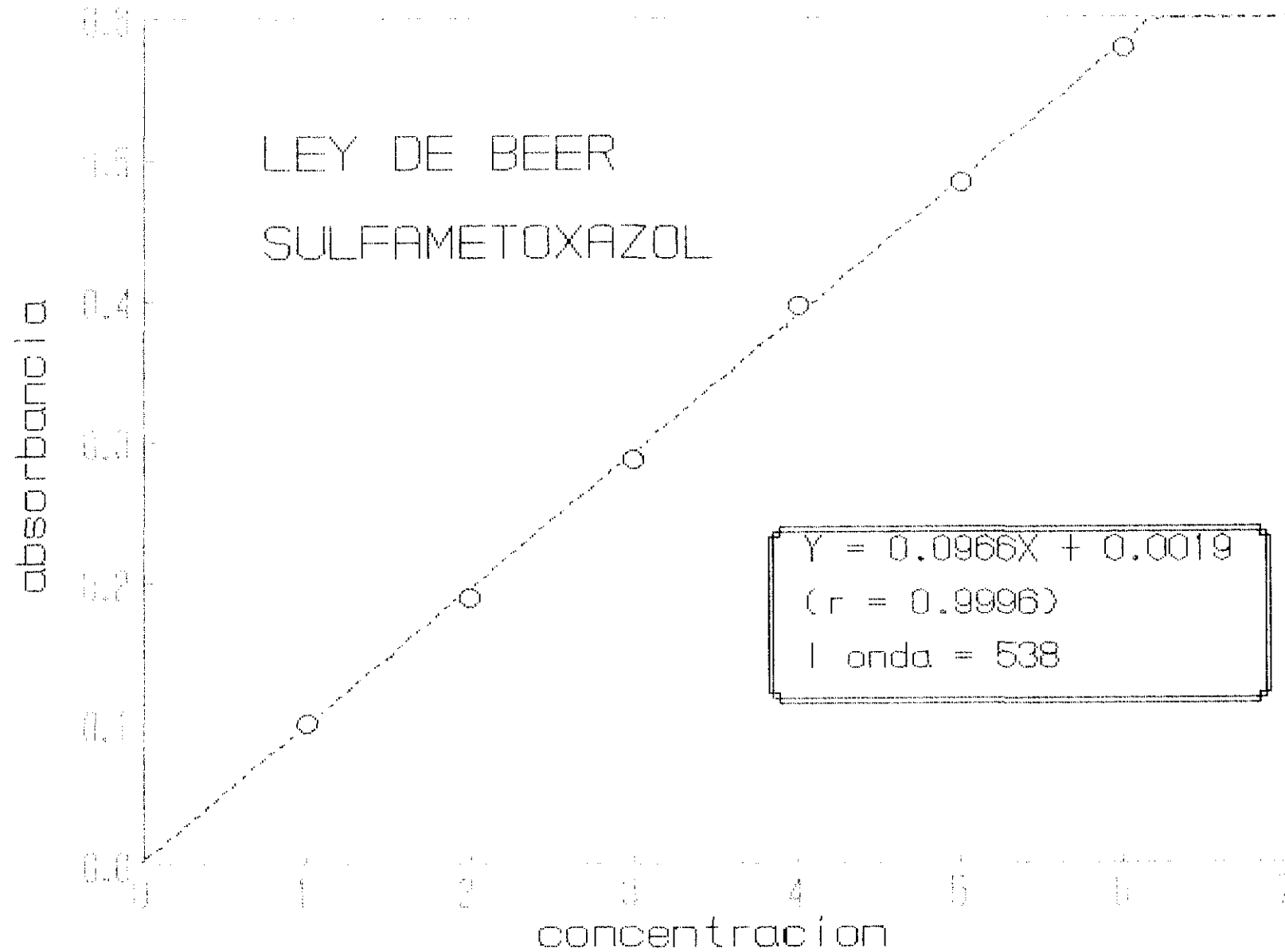
<u>Concentración (µg/ml)</u>	<u>Absorbancias</u>
1	0,102
2	0,190
3	0,288
4	0,397
5	0,485
6	0,580

Tabla n° 4. Curva de calibración del Sulfametoxazol.

La curva representativa de éstos resultados es la de la gráfica n° 4. Como se observa es una recta que cumple la ley de Beer. Su ecuación es:

$$y = 0,0966 x + 0,0019 \quad (r = 0,9996)$$

GRAFICA 4



2.3.2.3 Colorimetría y espectrofotometría conjuntas del Sulfametoxazol y Trimetoprim.

Se toman dos muestras. Una de ellas (1 ml) se procesa como antes se señaló en la colorimetría del Sulfametoxazol. La otra (2 ml) se trata como se indicó en la determinación espectrofotométrica del Trimetoprim, esto es, lectura a 270,5 nm.

De la cantidad hallada de Sulfametoxazol a 538 nm (colorimetría) se deduce la correspondiente extinción a 270,5 nm a través de la gráfica n° 5 que corresponde al Sulfametoxazol en ultravioleta. Con el resultado obtenido y al restarlo a la extinción de la segunda muestra, leída como hemos indicado a 270,5 nm, resulta la extinción correspondiente al Trimetoprim. Se lleva éste valor a su curva de calibración (gráfica n° 2) y se deduce de esta forma la concentración de Trimetoprim.

2.3.2.4 Espectrofotometría del Sulfametoxazol en Ultravioleta (Curva de calibración).

Se toman 50 mg de Sulfametoxazol exactamente pesados y se disuelven en 1.000 ml de ClH N/10. En 5 matraces aforados de 50 ml se ponen 5, 10, 15, 20 y 25 ml respectivamente de la solución madre. Se completa hasta 50 ml con una solución de ClH N/10, con lo cual en cada matraz tenemos: 5, 10, 15, 20 y 25 µg/ml.

Las absorbancias correspondientes leídas a 270,5 nm son:

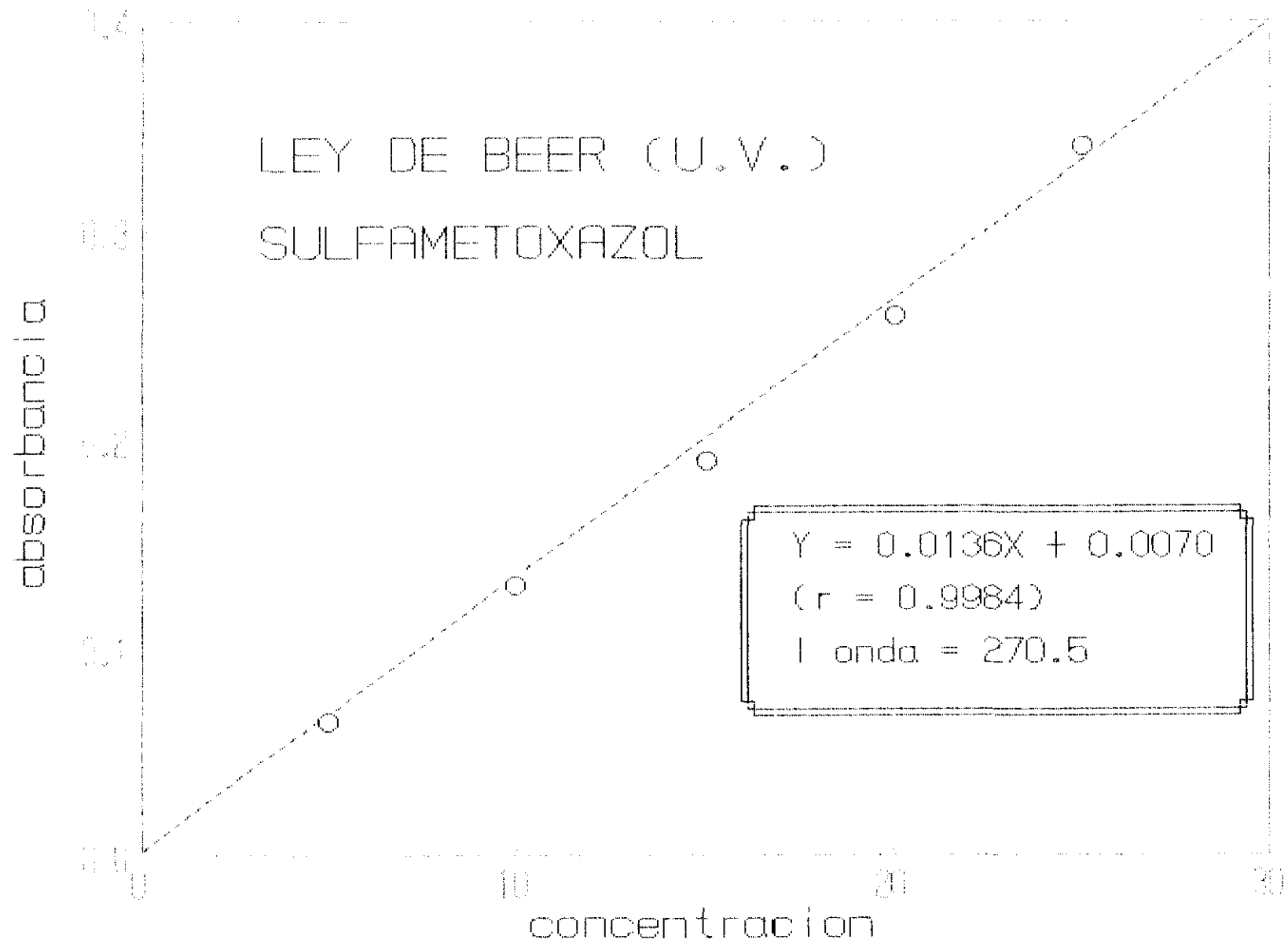
<u>Concentración (µg/ml)</u>	<u>Absorbancias</u>
5	0,065
10	0,130
15	0,190
20	0,260
25	0,340

Tabla n° 5 Curva de calibración del Sulfametoxazol en U.V.

La curva representativa de éstos resultados es la de la gráfica n° 5. Como se observa, es una recta que cumple la ley de Beer. Su ecuación es :

$$y = 0,0136 x + 0,0070 \quad (r = 0,9984)$$

GRAFICA 5



2.3.3 Determinación analítica del Sulfamoxol

2.3.3.1 Curva de color del Sulfamoxol

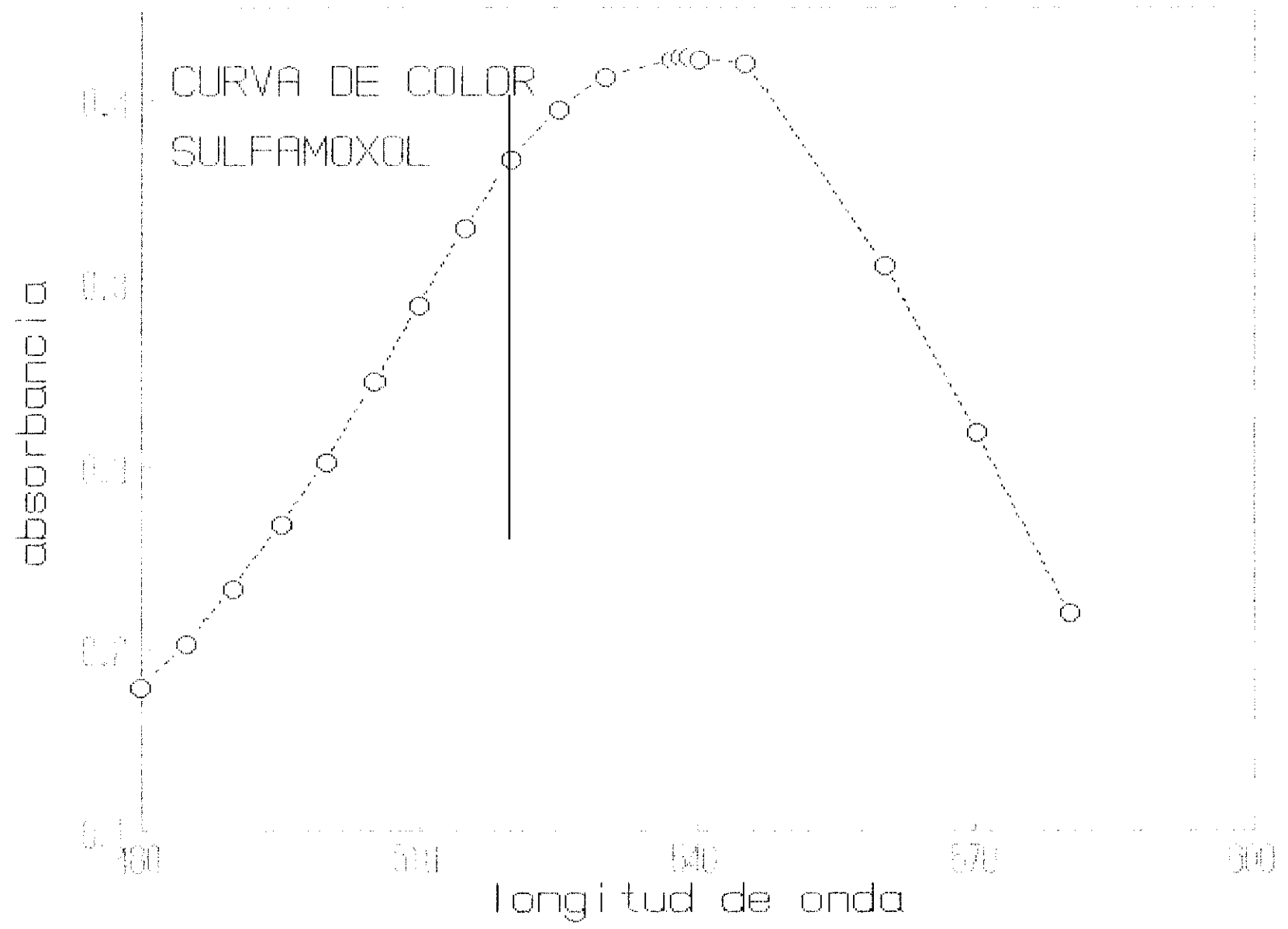
Una solución de 4,5 µg/ml de Sulfamoxol en NaOH 0,0002 N, se valora según el método de Bratton-Marshall, y se encuentra que el máximo de éste producto está a 538,5 nm.

Realizado un barrido manual, se encontraron los datos de la tabla n° 6, que están representados en la gráfica n° 6. Se observa una degradación en la intensidad del color con el tiempo, estimándose que se debe realizar la lectura al espectrofotómetro a los 2-5 minutos después de haber añadido el último reactivo.

<u>Longitud de onda</u>	<u>Absorbancia</u>
465	0,068
470	0,082
475	0,104
480	0,129
485	0,153
490	0,183
495	0,218
500	0,253
505	0,296
510	0,338
515	0,380
520	0,418
525	0,445
530	0,463
535	0,471
537	0,472
538	0,473
539	0,473
540	0,472
545	0,470
560	0,360
570	0,269
580	0,170
590	0,091

Tabla n° 6. Barrido espectrofotométrico del Sulfamoxol.

GRAFICA 6



2.3.3.2 Curva de calibración del Sulfamoxol :

Se toman 100 mg exactamente pesados de Sulfamoxol y se disuelven en 1.000 ml de solución acuosa de Hidróxido sódico 0,002 N. En 6 matraces aforados de 100 ml, se toman 1, 2, 3, 4, 5 y 6 ml respectivamente de la solución madre y se completan hasta 100 ml con agua destilada, con lo cual en los matraces hay: 1, 2, 3, 4, 5 y 6 µg/ml respectivamente. En 6 tubos de ensayo se ponen: 3 ml del primer matraz en uno, 3 ml del segundo en otro y así sucesivamente. Se analiza el contenido de cada tubo según el método de Bratton-Marshall. Los resultados obtenidos son los siguientes:

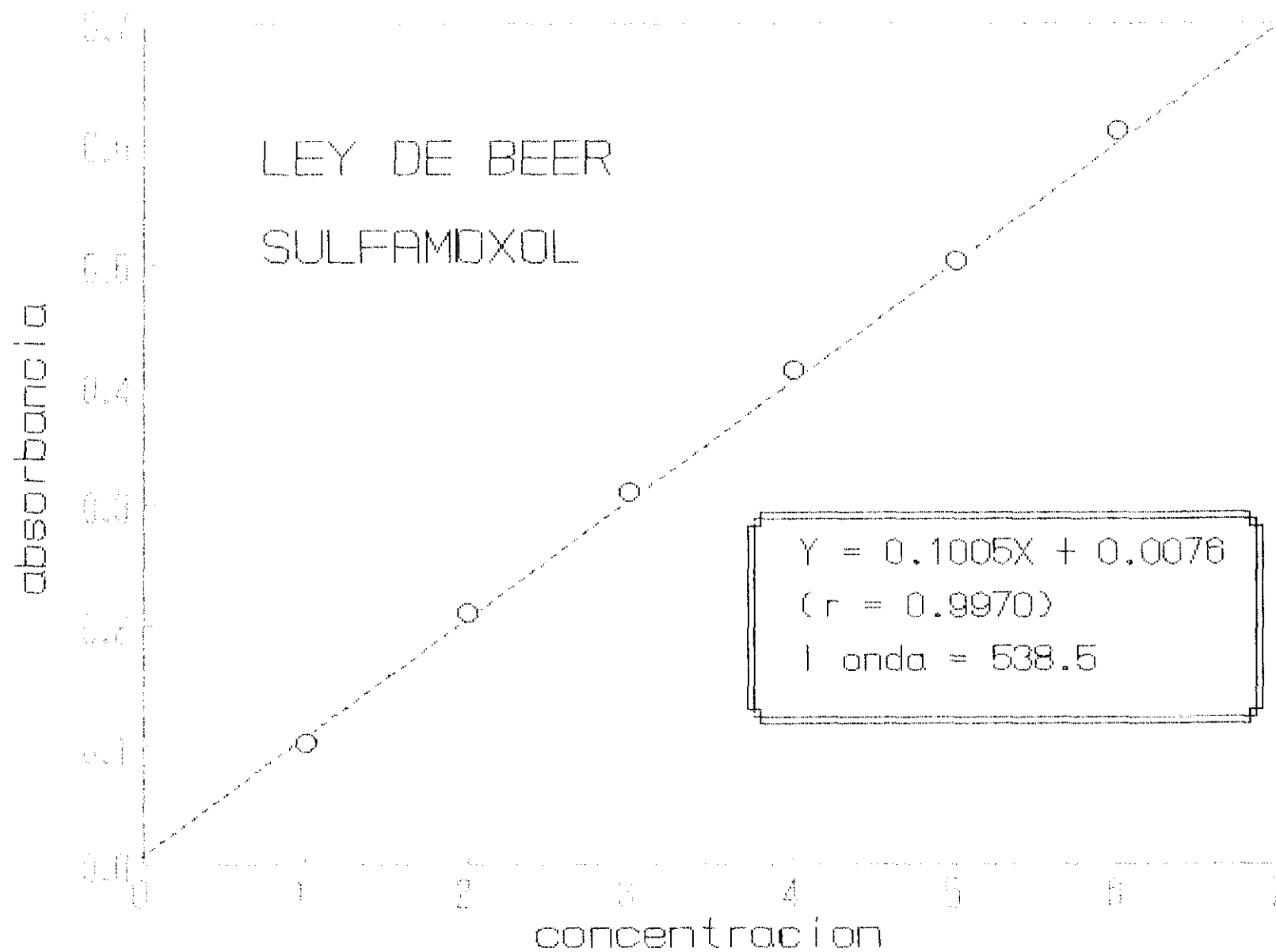
<u>Concentración (µg/ml)</u>	<u>Absorbancias</u>
1	0,104
2	0,212
3	0,312
4	0,413
5	0,505
6	0,612

Tabla n° 7. Curva de calibración del Sulfamoxol.

La curva representativa de éstos resultados es la de la gráfica n° 7. Como se observa es una recta que cumple la ley de Beer. Su ecuación es:

$$y = 0,1005 x + 0,0076 \quad (r = 0,9970)$$

GRAFICA 7



2.3.3.3 Colorimetría y espectrofotometría conjuntas del Sulfamoxol y Trimetoprim.

Se toman dos muestras. Una de ellas (1 ml), se procesa como antes se señaló en la colorimetría del Sulfamoxol. La otra (2 ml) se trata como se indicó en la determinación espectrofotométrica del Trimetoprim, esto es, lectura a 270,5 nm.

De la cantidad hallada de Sulfamoxol a 538,5 nm (colorimetría) se deduce la correspondiente extinción a 270,5 nm a través de la gráfica n° 5, que corresponde al Sulfamoxol en ultravioleta. Con el resultado obtenido y al restarlo a la extinción de la segunda muestra, leída como se indicó a 270,5 nm, resulta la extinción correspondiente al Trimetoprim. Se lleva éste valor a su curva de calibración (gráfica n° 2) y se deduce de ésta forma la concentración de Trimetoprim.

2.3.3.4 Espectrofotometría del Sulfamoxol en Ultravioleta (Curva de calibración)

Se toman 50 mg de Sulfamoxol exactamente pesados y se disuelven en 1.000 ml de ClH N/10. En 5 matraces aforados de 50 ml se ponen 5, 10, 15, 20 y 25 ml respectivamente de la solución madre y se completa hasta 50 ml con una solución de ClH N/10, con lo cual los matraces contienen: 5, 10, 15, 20 y 25 µg/ml respectivamente.

Las absorbancias correspondientes leídas a 270,5 nm son:

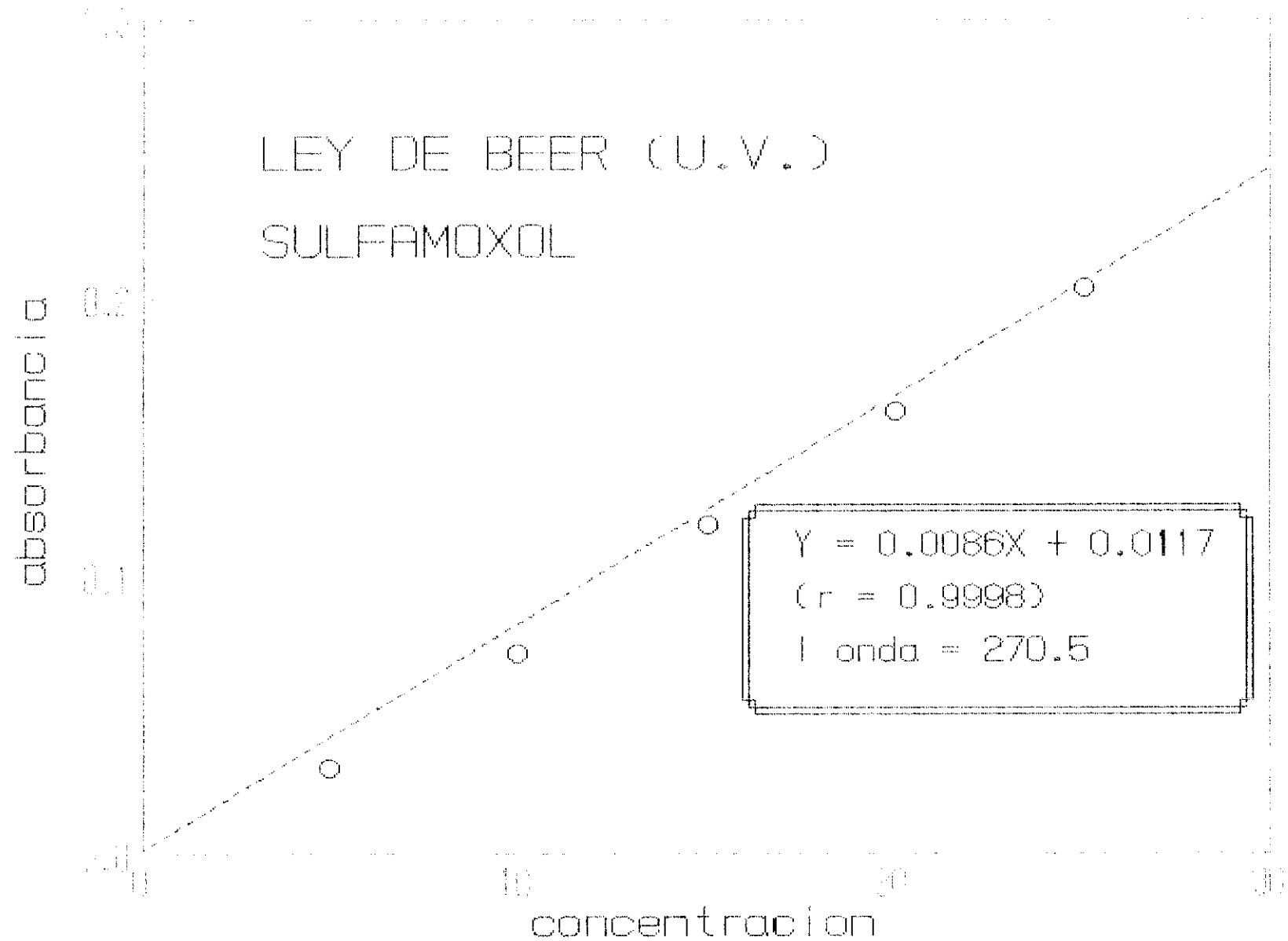
<u>Concentración µg/ml</u>	<u>Absorbancias</u>
5	0,032
10	0,073
15	0,119
20	0,160
25	0,204

Tabla n° 8. Curva de calibración del Sulfamoxol en ultravioleta.

La curva representativa de éstos resultados es la de la gráfica n° 8. Como puede observarse, es una recta que cumple la ley de Beer. Su ecuación es:

$$y = 0,0086 x - 0,0117 \quad (r = 0,9998)$$

GRAFICA 8



2.3.4 Determinación analítica de la Sulfadiazina

2.3.4.1 Curva de color de la Sulfadiazina

Con una solución que contiene 5,5 µg/ml de Sulfadiazina en NaOH 0,0002 N y valorándola según el método de Braton-Marshall, se encontró que el máximo de éste producto está a 541,5 nm

Realizado un barrido manual se hallaron los datos de la tabla n° 9, que están representados en la gráfica n° 9.

Se observa una degradación de la intensidad de color con el tiempo; estimándose que se debe realizar la lectura al espectrofotómetro a los 5 minutos después de haber añadido el último reactivo.

<u>Longitud de onda</u>	<u>Absorbancia</u>
450	0,032
455	0,047
460	0,058
465	0,071
470	0,091
475	0,116
480	0,140
485	0,170
490	0,222
500	0,280
505	0,329
510	0,374
515	0,428
520	0,474
525	0,520
530	0,550
535	0,571
536	0,576
537	0,577
538	0,578
539	0,578
540	0,579
540,5	0,579
541	0,580
541,5	0,581
542	0,579
543	0,578
544	0,572
545	0,567
550	0,540
555	0,500
560	0,454
565	0,400
570	0,340
575	0,281
585	0,171
595	0,089

Tabla n° 9. Barrido espectrofotométrico de la Sulfadiazina.

GRAFICA 9



2.3.4.2 Curva de calibración de la Sulfadiazina.

Se toman 100 mg pesados exactamente y se disuelven en 1.000 ml de solución acuosa de hidróxido sódico 0,002 N. En 6 matraces aforados de 100 ml se toman 1, 2, 3, 4, 5 y 6 ml respectivamente de la solución madre, y se completan hasta 100 ml con agua destilada, con lo cual en cada matraz tenemos 1, 2, 3, 4, 5 y 6 µg/ml respectivamente.

En 6 tubos de ensayo se ponen: 3 ml del primer matraz en uno, 3 ml del segundo en otro, y así sucesivamente. Se analiza el contenido de cada tubo según el método de Bratton-Marshall. Los resultados son los siguientes:

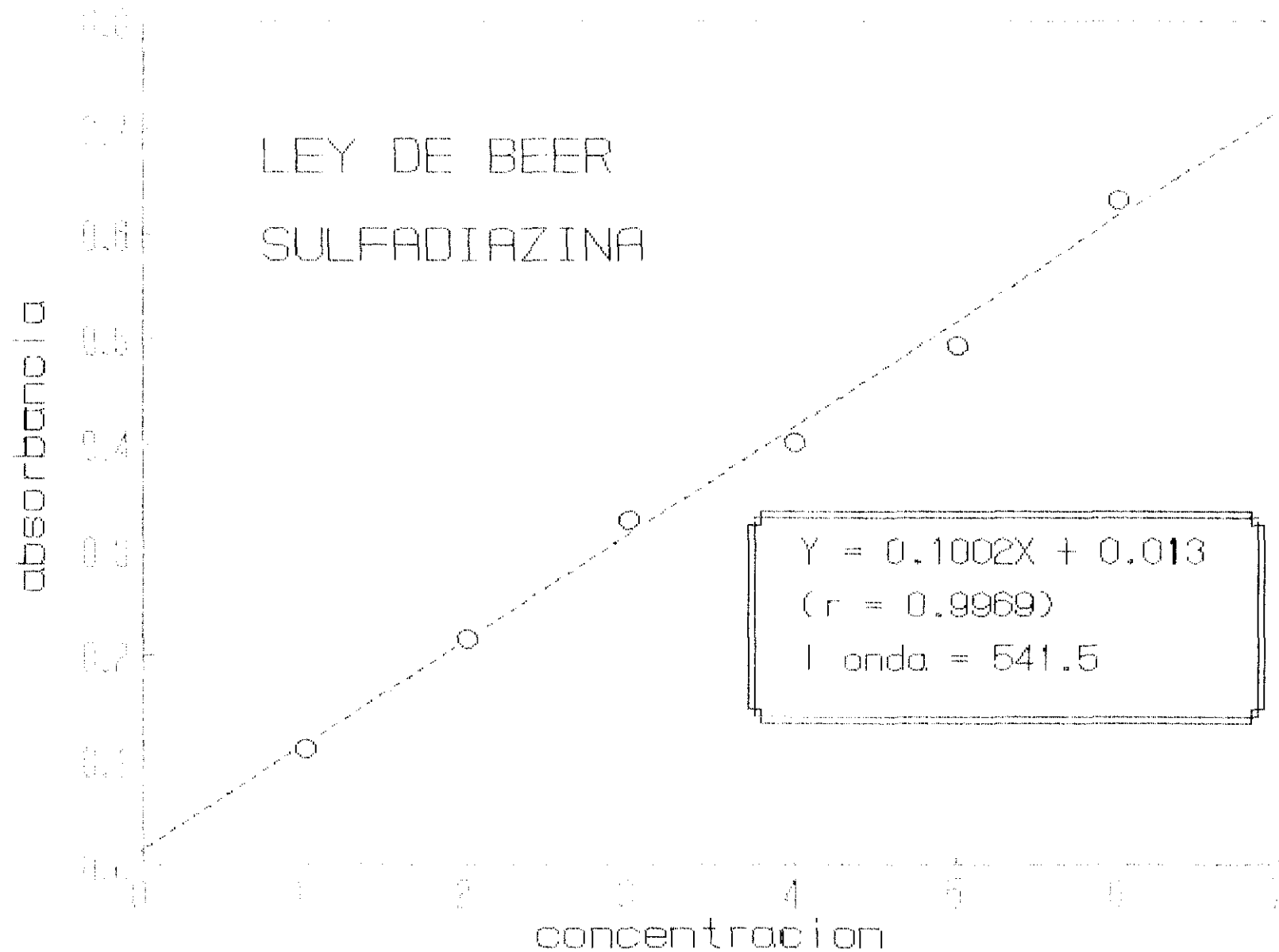
<u>Concentración (µg/ml)</u>	<u>Absorbancias</u>
1	0,111
2	0,217
3	0,328
4	0,402
5	0,494
6	0,632

Tabla n° 10. Curva de calibración de la Sulfadiazina.

La curva representativa de éstos resultados es la de la gráfica n° 10. Como se observa, es una recta que cumple la ley de Beer. Su ecuación es:

$$y = 0,1002 x + 0,013 \quad (r = 0,9969)$$

GRAFICA 10



2.3.5 Determinación analítica de la Sulfameracina.

2.3.5.1 Curva de color de la Sulfameracina.

Una solución que contiene 6,5 µg/ml de Sulfameracina en NaOH 0,0002 N se valora según el método de Bratton-Marshall, encontrándose que el máximo de éste producto está a 540 nm.

Realizado un barrido manual, se obtuvieron los datos de la tabla n° 11, que están representados en la gráfica n° 11.

Se observa una degradación de la intensidad del color con el tiempo; estimándose que se debe realizar la técnica al espectrofotómetro a los 5 minutos después de haber añadido el último reactivo.

<u>Longitud de onda</u>	<u>Absorbancia</u>
460	0,060
465	0,080
470	0,110
475	0,130
480	0,160
490	0,240
500	0,330
505	0,380
510	0,427
515	0,478
520	0,520
525	0,560
530	0,589
535	0,618
539	0,618
540	0,621
541	0,620
542	0,619
545	0,618
550	0,612
555	0,590
560	0,558
565	0,510
570	0,452
575	0,390
580	0,323
585	0,253
590	0,190
595	0,132
598	0,100
605	0,050

Tabla n° 11. Barrido espectrofotométrico de la Sulfamercapina.

GRAFICA 11



2.3.5.2 Curva de calibración de la Sulfameracina.

Se toman 100 mg pesados exactamente y se disuelven en 100 ml de solución acuosa de hidróxido sódico 0,002 N. En 6 matraces aforados de 100 ml se toman: 1, 2, 3, 4, 5 y 6 ml respectivamente de la solución madre y se completan hasta 100 ml con agua destilada, con lo cual en cada matraz hay: 1, 2, 3, 4, 5 y 6 $\mu\text{g/ml}$ de Sulfameracina.

En 6 tubos de ensayo se ponen: 3 ml del primer matraz en uno, 3 ml del segundo matraz en otro, y así sucesivamente. Se analiza el contenido de cada tubo según el método de Bratton-Marshall. Los resultados son los siguientes:

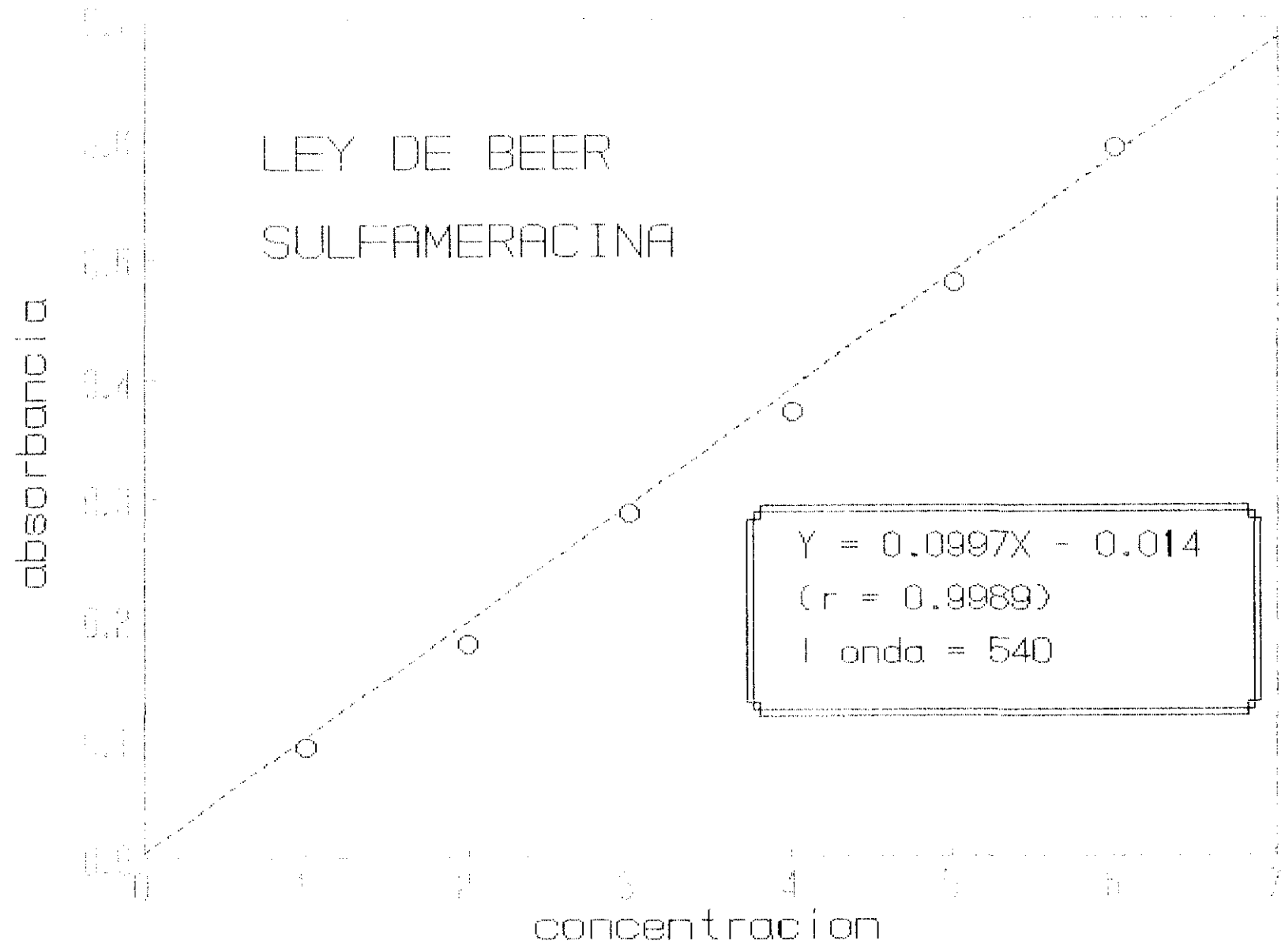
<u>Concentración (µg/ml)</u>	<u>Absorbancia</u>
1	0,094
2	0,179
3	0,289
4	0,373
5	0,481
6	0,594

Tabla n° 12. Curva de calibración de la Sulfameracina

La curva representativa de éstos resultados es la de la gráfica n° 12. Como se observa es una recta que cumple la Ley de Beer. Su ecuación es:

$$y = 0,0997 x - 0,014 \quad (r = 0,9989)$$

GRAFICA 12



2.3.6 Determinación analítica del ensayo "In vitro"

2.3.6.1 Determinación analítica del Trimetoprim.

En un matraz aforado de 10 ml de capacidad se ponen 2 ml de muestra y se completa hasta 10 ml con ácido clorhídrico 0,1 N. Se mide la absorbancia en espectrofotómetro a 270,5 nm, utilizando como blanco dicho ácido.

2.3.6.2 Determinación analítica de Sulfonamidas.

Se basa en una colorimetría por diazotación, según el método general de Bratton-Marshall para el análisis de orina.

En un matraz aforado de 50 ml de capacidad, se pone 1 ml de muestra (dializado) y se completa hasta 50 ml con agua destilada. Se llevan 3 ml de ésta solución a un tubo de ensayo limpio y seco y se añaden 0,5 ml de ClH 3N. A continuación se añaden 0,5 ml de una solución de nitrito sódico al 0,1 % en agua, se mezcla y se esperan seis minutos; 0,5 ml de una solución acuosa de sulfamato amónico al 0,5. Se golpea el tubo varias veces contra la palma de la mano hasta que dejen de aparecer burbujas de gas (N_2); y por último se añaden 0,5 ml de una solución acuosa de α -naftiletildiamina diclorhidrato al 0,1 %, produciéndose un color rosa de una intensidad variable según la concentración de Sulfonamidas que contenga la muestra.

Para Sulfametoxazol se mide la absorbancia a 538 nm, utilizando como blanco una solución de agua destilada con los

mismos reactivos.

Para Sulfamoxol se mide la absorbancia a 538,5 nm, utilizando como blanco una solución de agua destilada con los mismos reactivos.

Para la Sulfadiazina se mide la absorbancia a 541,5 nm, utilizando como blanco una solución de agua destilada con los mismos reactivos.

Para la Sulfameracina la absorbancia se mide a 540 nm, utilizando como blanco una solución de agua destilada con los mismos reactivos.

2.3.7 Determinación analítica del ensayo "In Vivo"

2.3.7.1 Determinación analítica del Trimetoprim en orina.

Fundamento:

Consiste en la extracción clorofórmica del Trimetoprim de la orina previamente alcalinizada, y una posterior extracción con $\text{ClH } 0,1 \text{ N}$.

Procedimiento:

En 20 ml de orina puestos en una ampolla de decantación se disuelven 0,4 g de carbonato sódico anhidro. Se añaden 10 ml de Cloroformo y se agita violentamente durante varios minutos. Se deja en reposo hasta la separación de la capa clorofórmica de la acuosa. La capa clorofórmica estará en forma de emulsión, que se recoge en un vaso de precipitados pequeño. Se añaden 2 g de sulfato sódico anhidro y se agita suavemente con una espá-

tula, con lo que se romperá la emulsión. Se filtra a través de papel de filtro previamente humedecido con cloroformo. Al sulfato sódico anhidro que queda en el vaso se le añaden unos 2 ml de cloroformo, se agita y se filtra a través del mismo papel de filtro.

Se extrae otra vez con otros 10 ml de cloroformo, y se realiza la misma operación.

El cloroformo recogido en una ampolla de decantación se lava 2 veces con 10 ml de agua destilada. A continuación se añaden 10 ml de ClH 0,1 N, se agita violentamente y se recoge la capa acuosa en un matraz aforado de 25 ml. Se extrae con 10 ml de ClH 0,1 N que se recoge en el mismo matraz. Se completa hasta 25 ml con ClH 0,1 N. La absorbancia la medimos a 270,5 nm, utilizando como blanco una solución de ClH 0,1 N

2.3.7.2 Determinación analítica de Sulfonamidas en orina.

Fundamento:

Consiste en una colorimetría por diazotización según el método general de Bratton-Marshall para el análisis de aminas.

Procedimiento:

En un matraz aforado de 50 ml de capacidad se pone 1 ml de orina y se completa hasta 50 ml con agua destilada. Se llevan 3 ml de ésta solución a un tubo de ensayo limpio y seco y se añaden 0,5 ml de ClH 3N. Se tapa el tubo con una hoja de aluminio que se ajusta con una goma, se lleva a Baño María hirviendo durante una hora para hidrolizar, después de lo cual, se deja

enfriar el tubo en agua a la temperatura ambiente. Se seca el exterior del tubo, y por inclinación del mismo se lavan las paredes del tubo para arrastrar las gotas condensadas.

Se añaden los reactivos siguientes: 0,5 ml de la solución acuosa de nitrito sódico, mezclar y esperar 6 minutos; 0,5 ml de la solución acuosa de sulfamato amónico, golpear el tubo varias veces contra la palma de la mano hasta que dejen de aparecer burbujas de gas (N_2); y por último, añadir 0,5 ml de la solución acuosa de α -naftiletilendiamina diclorhidrato, produciéndose un color rosa de una intensidad variable según la concentración de Sulfonamidas que contiene la orina.

Para Sulfametoxazol la absorbancia se mide a 538 nm, utilizando como blanco una solución de agua con los mismos reactivos.

Para Sulfamoxol se mide la absorbancia a 538,5 nm, utilizando como blanco una solución de agua con los mismos reactivos.

Para la Sulfadiazina la absorbancia se mide a 541,5 nm, utilizando como blanco una solución de agua destilada con los mismos reactivos.

Para la Sulfameracina la absorbancia se mide a 540 nm, utilizando como blanco una solución de agua destilada con los mismos reactivos.

2.4 Ensayos farmacotécnicos.

2.4.1 Selección por ensayos de reciclaje

2.4.1.1 Fundamento

Este ensayo consiste en determinar el número de veces que se puede remoldear una masa de supositorio.

2.4.1.2 Procedimiento

Se parte de supositorios elaborados de una sola solidificación, los cuales de nuevo se funden a la temperatura más baja posible y se vierten en los moldes en un tiempo que garantice la homogeneidad, generalmente de 10 minutos después de su fusión-reblandecimiento. Se comprueba que la temperatura de vertido o colada sea la misma que la inicial. Se anotan las veces que se puede moldear esta masa de supositorio.

2.4.2 Características farmacotécnicas

A la vista de los resultados obtenidos en el ensayo de reciclaje (manejabilidad) y con los excipientes que han pasado dicha prueba, se fabrican pequeños lotes para el estudio de unos ensayos farmacotécnicos previos, mediante un envejecimiento acelerado, almacenando los supositorios en estufa a 30° C durante 5 días (equilibración), después de los cuales se

realizan los ensayos siguientes:

- 1.- Tiempo de licuefacción según el método de Krowczynski.
- 2.- Punto de fusión en tubo capilar abierto por ambos extremos.
- 3.- Dureza a 22° C utilizando el aparato de Erweka
- 4.- Punto de fusión aplastamiento, según el método de Krowczynski-Torrado.

2.4.2.1 Tiempo de Licuefacción.

El ensayo se realiza utilizando el aparato de Krowczynski (figura 1)

Se coloca el tapón perforado en el extremo inferior del tubo que se sumerge en el agua del baño termostático, previamente calentado a $37^{\circ} \text{C} \pm 0,02^{\circ} \text{C}$. Se dejan unos 3 minutos para asegurar el equilibrio térmico. Se introduce el supositorio por el extremo superior del tubo, teniendo en cuenta que está rodeado totalmente por agua.

Se coloca la varilla de manera que esté vertical sobre el supositorio. En esta manera se pone en marcha el cronómetro y se anota el tiempo necesario para que la varilla toque el fondo.

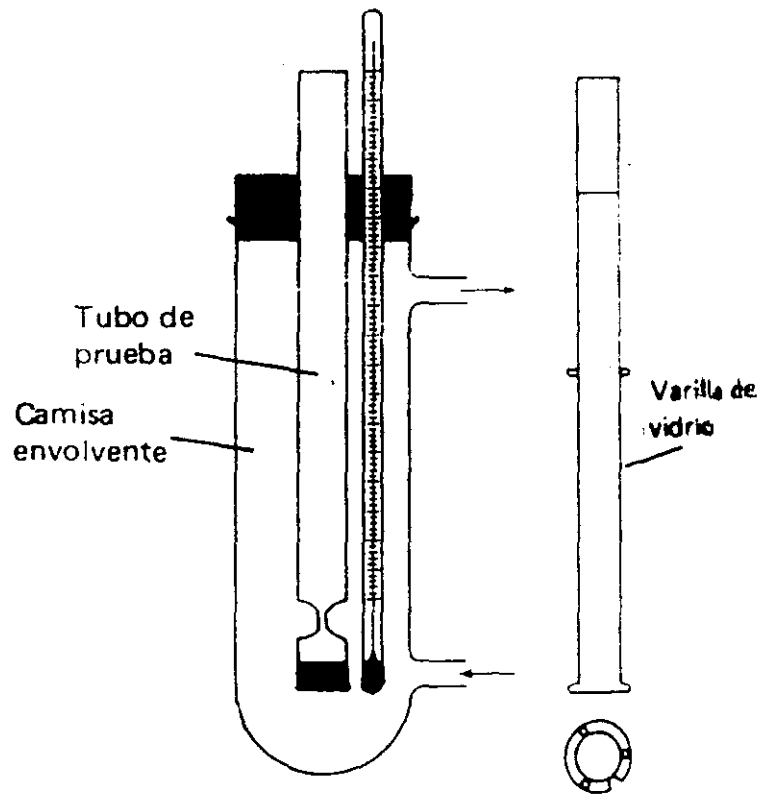


Figura 1. Aparato de Krowczynski

2.4.2.2 Punto de fusión.

Se utiliza un tubo capilar abierto por ambos extremos, dentro del cual se introduce una parte de la masa del supositorio.

Se adosa el tubo capilar a un termómetro graduado en décimas, de manera que la columna de masa del supositorio se halle junto al bulbo del termómetro. Se introduce el conjunto en un baño de agua termorregulada con un termostato a 28° C y se empieza a subir la temperatura del baño a razón de 0,2° C por minuto.

Consideramos como punto de fusión la temperatura a la cual la masa asciende en el tubo capilar.

El ensayo se realiza varias veces, tomando cada vez la muestra de una parte distinta del supositorio (parte lateral, punta, base y parte interior).

2.4.2.3 Dureza

Para determinar la dureza de los supositorios se utiliza el aparato patentado por la firma Chemische Werke, Witten-Ruhr y fabricado por Erweka Apparatebau G.m.b.H.

Se coloca el supositorio en posición vertical sobre una placa unida a un soporte. Encima de él se hace descansar el travesaño fijado por guías laterales y en el cual se ha dispuesto previamente una pieza sintética vaciada en forma de punta de supositorio. El peso del travesaño que gravita inicialmente sobre el supositorio es de 600 g. Luego, mediante la

adición cada minuto de placas de 200 g se va aumentando la carga.

Este aparato debe estar en posición vertical para efectuar mediciones precisas. Ello puede controlarse mediante una plomada solidaria al conjunto y rectificarse si es preciso con la ayuda de los tornillos situados en la base.

El aparato permite observar lo que sucede durante el aplastamiento del supositorio, pudiéndose realizar el ensayo a diversas temperaturas, puesto que el dispositivo está situado dentro de una caja de paredes dobles calefactadas por agua caliente procedente de un termostato.

2.4.2.4 Punto de fusión aplastamiento (Método Krowczynski-Torrado).

El aparato de Krowczynski consiste en un tubo abierto por ambos extremos con un estrechamiento por su parte media aproximadamente. Por su extremo superior se introduce una varilla de vidrio con bolas de plomo. El peso total de la varilla es de 30 g aproximadamente. El extremo inferior del tubo se cierra con un tubo perforado para facilitar la circulación del agua.

El aparato está sumergido en un baño termorregulado con un termostato, de manera que el supositorio introducido en el tubo está totalmente rodeado de agua.

Partiendo de temperaturas relativamente bajas y subiendo la temperatura del baño termostático a razón de 0,2° C por minuto,

puede observarse fácilmente la temperatura en la cual empieza a deformarse y a derretirse el supositorio a ensayar, anotándose las temperaturas en los siguientes puntos:

F_0 Pérdida del punto de referencia.

$F_{1/2}$ Cuando la extrusión del supositorio alcanza el centro del tubo estrecho del aparato.

F_1 Cuando la extrusión del supositorio alcanza toda la porción del tubo estrecho del aparato

F La varilla toca el fondo.

2.4.3 Selección por estabilidad.

Una vez realizada la selección de las formulaciones, se realiza un estudio de estabilidad en el tiempo para aquellas fórmulas que tuvieron un resultado más o menos idóneo. Las fórmulas con las que obtuvimos resultados no aceptables quedan descartadas para éste estudio.

Se fabrican unos lotes de supositorios y se almacenan en estufa a 30° C. Los ensayos se realizan en un determinado número de días de almacenamiento, transcurridos éstos se sacan de la estufa y se mantienen a la temperatura ambiente durante

15 horas aproximadamente. A continuación se procede al estudio de las características farmacotécnicas (ensayos galénicos) descritos en el apartado 2.4.2, y al estudio de cesión "in vitro" que se describen más adelante en el apartado 2.5.1

2.5 Ensayos de Disponibilidad.

2.5.1 Ensayos de cesión "in vitro"

2.5.1.1 Material

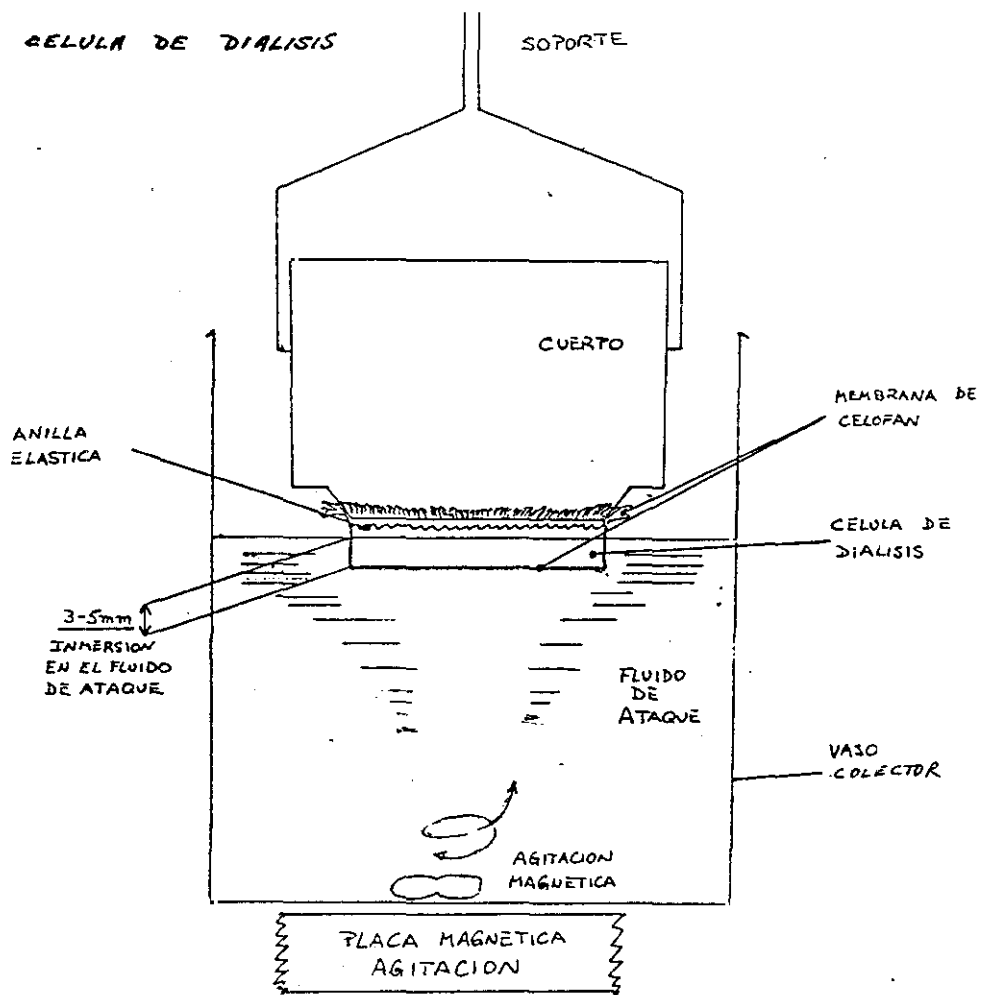


Figura n° 2. Dispositivo para el ensayo de cesión "in vitro"

- Cédula de diálisis.- Se usan obturadores de plástico (tipo tarrinas) de 44,8 mm de diámetro. Siendo el resto del cuerpo del envase lo que facilita su fijación durante el ensayo.
- Membrana de diálisis.- Se usa membrana de celofán normalizada (Tripa Diálisis Tubing-Visking 8-32/32). La membrana se coloca sobre la célula de diálisis, se mantiene fija y tensa mediante anillas de goma y se parafinan los bordes.
- Celda receptora.- Constituida por un vaso de precipitados de 1 litro de forma baja, contiene el líquido de diálisis.
- Baño de plástico.- De 30 x 30 x 15 cm, en el baño se encuentra sumergido el sistema de difusión.
- Termostato de inmersión.- Se utiliza un termo-agitador regulable de tipo usual, tal como los de resistencias recubiertas, con termómetro de contacto y agitador de hélice.
- Agitador magnético.- Se usa agitador magnético normal de laboratorio, con barra magnética recubierta de teflón.
- Espectrofotómetro.- El sistema de detección más corriente es la espectrofotometría directa o por previa reacción coloreada.

2.5.1.2 Procedimiento.

Se coloca medio supositorio pesado y troceado en la célula de diálisis y se cierra la célula con la membrana como se indicó anteriormente.

Se pone en funcionamiento el termostato y se espera a que el termómetro marque 40° C. Una vez que la temperatura se establece en el medio y alcance un equilibrio térmico, se pone en

marcha el agitador, se introduce la célula invertida y sujeta por unas pinzas a unos 3 ó 5 mm por debajo de la superficie del líquido de ataque contenido en el vaso colector de un litro. El vaso colector suele contener 800 ml de ClH N/10 o NaOH N/10, según la naturaleza del componente a dializar.

Las condiciones más importantes del ensayo son la regulación de la temperatura ($40^{\circ} \text{C} \pm 0,1$) y la agitación. La agitación es la mínima obtenida con éstos agitadores, del orden de 120 rpm.

La duración del ensayo es de 3 horas. Las tomas de muestras se hacen normalmente cada 15 minutos, con pipeta de doble aforo, diluyendo posteriormente.

En los ensayos en que se usa como líquido de diálisis NaOH N/10, se toma 1 ml del líquido dializado y se lleva a matraces aforados de 50 ml.

En los ensayos en que se usa como líquido de diálisis ClH N/10, se toman 2 y 1 ml del líquido dializado y se llevan a matraces de 10 ml respectivamente.

Una vez diluidas las muestras en los matraces aforados correspondientes, se procede a su análisis por espectrofotometría a U.V. y colorimetría como se especifica en la técnica analítica más adelante.

Con los datos de las absorbancias a cada tiempo, se sigue la evolución del proceso mediante las correspondientes curvas de calibrado, lo que permite conocer la concentración de medicamento en la fase receptora a cada uno de los tiempos establecidos.

2.5.2 Biodisponibilidad.

2.5.2.1 Selección de voluntarios.

Se les exige un estado de salud buena, con edades comprendidas entre 25 y 30 años, farmacéuticos. Se les informa debidamente del objetivo y del medicamento a ensayar.

2.5.2.2 Protocolo.

A los voluntarios se les indica que antes de la administración del supositorio deberán realizar una defecación y micción previas.

El voluntario anotará la hora de administración así como las subsiguientes horas de recogida de la orina, pH de la misma y volumen.

Las orinas se recogen en frascos de vidrio debidamente numerados, de capacidad adecuada, limpios, secos y con cierre hermético.

La dieta ha de ser normalizada, sin ser muy estricta. El voluntario informará de cualquier anomalía, tal como ardor, irritación, expulsión total o parcial del supositorio, así como de la hora de la próxima defecación.

El supositorio administrado está conservado en la nevera desde el día de su fabricación. La administración se realiza después de sacar el supositorio de la nevera y dejarlo durante 15 horas aproximadamente a la temperatura ambiente.

3. RESULTADOS

3. RESULTADOS

3.1 Fórmulas.

N° Fór.	Composición por supositorio	Excipiente
1	Sulfametoxazol 800 mg Lactato Trimetoprim 200 mg 10 % Miglyol B12@	Supol I "A-15"X@
2	Sulfametoxazol 800 mg Lactato Trimetoprim 200 mg 15 % Miglyol B12@	Supol I "A-15"X@
3	Sulfametoxazol 800 mg Lactato Trimetoprim 200 mg	Supol I "A-15"X@
4	Sulfametoxazol 800 mg Lactato Trimetoprim 200 mg	Supol I "Ao-X"@
5	Sulfametoxazol 800 mg Lactato Trimetoprim 200 mg 10 % Marbol@	Supol I "Ao-X"@
6	Sulfametoxazol 800 mg Lactato Trimetoprim 200 mg 20% Labrafil 2735 CSe	Supol I "Ao-X"@

N° Fór.	Composición por supositorio	Excipiente
7	Sulfametoxazol 800 mg Lactato Trimetoprim 200 mg 30% Labrafac 1219 Hidrófilo®	Supol I "Ao-X"®
8	Sulfametoxazol 800 mg Lactato Trimetoprim 200 mg 20% Labrafac 1219 Hidrófilo®	Supol I "Ao-X"®
9	Sulfametoxazol 800 mg Lactato Trimetoprim 200 mg 20% Miglyol 812®	Supol I "Ao-X"®
10	Sulfametoxazol 800 mg Lactato Trimetoprim 200 mg 20% Labrafil 2735 CSE	Supol I "A-15"X®
11	Sulfametoxazol 800 mg Lactato Trimetoprim 200 mg 20% Miglyol 812®	Supol I "A-15"X®

N° Fór.	Composición por supositorio	Excipiente
12	Sulfametoxazol 800 mg Lactato Trimetoprim 200 mg 30% Miglyol 812@	Supol I "A-15"X@
13	Sulfametoxazol 800 mg Lactato Trimetoprim 200 mg Agua 3 ml	Supol I "Ao-X"@
14	Sulfametoxazol 800 mg Lactato Trimetoprim 200 mg Agua 3 ml 10% Labrafil 1219 Hidrófilo@	Supol I "A-15"X@
15	Sulfametoxazol 800 mg Lactato Trimetoprim 200 mg 10% Labrafil 2735 CSE	Supol I "A-15"X@
16	Sulfametoxazol 800 mg Lactato Trimetoprim 200 mg 30% Labrafil 2735 CSE	Supol I "A-15"X@

N° Fór.	Composición por supositorio	Excipiente
17	Sulfametoxazol 800 mg Lactato Trimetoprim 200 mg 10% Labrafac 1349 Lipófilo®	Supol I "A-15"X®
18	Sulfametoxazol 800 mg Lactato Trimetoprim 200 mg 20% Labrafac 1349 Lipófilo®	Supol I "A-15"X®
19	Sulfametoxazol 800 mg Lactato Trimetoprim 200 mg 30% Labrafac 1349 Lipófilo®	Supol I "A-15"X®
20	Sulfametoxazol 800 mg Lactato Trimetoprim 200 mg 10% Miglyol 812®	Supol I "Ao-X"®
21	Sulfametoxazol 800 mg Lactato Trimetoprim 200 mg 30% Miglyol 812®	Supol I "Ao-X"®

N° Fór.	Composición por supositorio	Excipiente
22	Sulfametoxazol 800 mg Lactato Trimetoprim 200 mg 10% Labrafac 1219 Hidrófilo®	Supol I "Ao-X"®
23	Sulfametoxazol 800 mg Lactato Trimetoprim 200 mg 10% Labrafil 2735 CSE	Supol I "Ao-X"®
24	Sulfametoxazol 800 mg Lactato Trimetoprim 200 mg 30% Labrafil 2735 CSE	Supol I "Ao-X"®
25	Sulfametoxazol 800 mg Lactato Trimetoprim 200 mg 20% Marbole®	Supol I "Ao-X"®
26	Sulfamoxol 800 mg Lactato Trimetoprim 200 mg NaOH 10 N 0,25ml 10% Miglyol B12®	Supol I "A-15"®®

N° Fór.	Composición por supositorio	Excipiente
27	Sulfamoxol 800 mg Lactato Trimetoprim 200 mg NaOH 10 N 0,25ml	Suppocire AP@
28	Sulfamoxol 800 mg Lactato Trimetoprim 200 mg NaOH 10 N 0,25ml	Supol I "A-15"X@
29	Sulfamoxol 800 mg Lactato Trimetoprim 200 mg 20% Labrafil 2735 CSe	Supol I "A-15"X@
30	Sulfamoxol 800 mg Lactato Trimetoprim 200 mg 30% Labrafil 2735 CSe	Supol I "A-15"X@
31	Sulfamoxol 800 mg Lactato Trimetoprim 200 mg 20% Miglyol B12@	Supol I "A-15"X@

N° Fór.	Composición por supositorio	Excipiente
32	Sulfamoxol 800 mg Lactato Trimetoprim 200 mg 10% Labrafil 2735 CSE	Supol I "A-15"X@
33	Sulfamoxol sódico 865,8 mg Lactato Trimetoprim 200 mg 20% Labrafil 2735 CSE	Supol I "A-15"X@
34	Sulfamoxol sódico 865,8 mg Lactato Trimetoprim 200 mg 30% Labrafil 2735 CSE	Supol I "A-15"X@
35	Sulfamoxol sódico 865,8 mg Lactato Trimetoprim 200 mg 40 Labrafil 2735 CSE	Supol I "A-15"X@
36	Sulfamoxol sódico 865,8 mg Lactato Trimetoprim 200 mg 30% Labrafac lipófilo 1349	Suppocire AML@

N° Fór.	Composición por supositorio	Excipiente
37	Sulfamoxol sódico 865,6 mg Lactato Trimetoprim 200 mg 10% Labrafil 2735 CSE	Supol I "A-15"X@
38	Sulfamoxol sódico 865,8 mg Lactato Trimetoprim 200 mg 30% Labrafil 2735 CSE	Suppocire AML@
39	Sulfamoxol sódico 865,8 mg Lactato Trimetoprim 200 mg 30% Labrafac 1219 Hidrófilo@	Supol I "A-15"X@
40	Sulfamoxol sódico 865,8 mg Lactato Trimetoprim 200 mg 30% Miglyol 812@	Supol I "A-15"X@
41	Sulfamoxol sódico 865,8 mg Lactato Trimetoprim 200 mg 30% Marbol@	Supol I "A-15"X@

N° Fór.	Composición por supositorio	Excipiente
42	Sulfamoxol sódico 865,8 mg Lactato Trimetoprim 200 mg 10% Miglyol 812@	Supol I "A-15"X@
43	Sulfamoxol sódico 865,8 mg Lactato Trimetoprim 200 mg 20% Labrafil 2735 CSE	Suppocire AML@
44	Sulfamoxol sódico 865,8 mg Lactato Trimetoprim 200 mg 10% Labrafil 2735 CSE	Suppocire AML@
45	Sulfadiazina sódica 1160 mg Lactato Trimetoprim 400 mg 20% Miglyol 812@	Supol I "A-15"E@
46	Sulfadiazina sódica 1160 mg Lactato Trimetoprim 400 mg 30% Miglyol 812@	Supol I "A-15"E@

N° Fór.	Composición por supositorio	Excipiente
47	Sulfadiazina sódica 1160 mg Lactato Trimetoprim 400 mg 30% Labrafil 2735 CSE	Supol I "A-15"Xe
48	Sulfadiazina sódica 1160 mg Lactato Trimetoprim 400 mg 30% Miglyol 812e	Supol I "A-15"Xe
49	Sulfadiazina sódica 1160 mg Lactato Trimetoprim 400 mg 40% Labrafil 2735 CSE	Supol I "A-15"Xe
50	Sulfadiazina sódica 1160 mg Lactato Trimetoprim 400 mg 10% Miglyol 812e	Supol I "A-15"EE
51	Sulfadiazina sódica 1160 mg Lactato Trimetoprim 400 mg	Supol I "A-15"EE
52	Sulfadiazina sódica 1160 mg Lactato Trimetoprim 400 mg	Supol I "A-15"Xe

N° Fór.	Composición por supositorio .	Excipiente
53	Sulfadiazina sódica 1160 mg Lactato Trimetoprim 400 mg 10% Labrafil 2735 CS@	Supol I "A-15"X@
54	Sulfadiazina sódica 1160 mg Lactato Trimetoprim 400 mg 20% Labrafil 2735 CS@	Supol I "A-15"X@
55	Sulfadiazina sódica 1160 mg Lactato Trimetoprim 400 mg 10% Miglyol 812@	Supol I "A-15"X@
56	Sulfadiazina sódica 1160 mg Lactato Trimetoprim 400 mg 20% Miglyol 812@	Supol I "A-15"X@

N° Fór.	Composición por supositorio	Excipiente
57	Sulfameracina 800 mg Lactato Trimetoprim 200 mg	Suppocire AS2X@
58	Sulfameracina 800 mg Lactato Trimetoprim 400 mg	Supol I "A-15"X@

3.2 Resultados de Ensayos Farmacotécnicos.

3.2.1 Selección por Ensayos de Reciclaje.

De la totalidad de las formulaciones realizadas, solo cumplen este ensayo las recogidas en la tabla n° 13; el resto se han rechazado por no remoldear.

Núm. Fór.	Tā. fundir excipiente	Tā. de vertido	Tā. de refundir	Tā. de revertido	N° ciclo
1	35,6	34,5	36,0	35,5	5
2	35,6	34,0	35,0	34,0	4
3	35,6	33,8	36,0	35,0	5
4	34,0	32,0	34,5	32,0	3
5	34,0	32,0	35,0	33,0	4
6	34,0	33,0	35,0	33,0	8
7	34,0	32,0	34,0	33,0	6
8	34,0	32,0	34,5	33,0	4
9	34,0	32,0	34,5	32,5	3
10	35,6	33,5	36,0	34,0	8
11	35,6	33,5	36,5	34,0	6
29	35,6	31,0	36,0	32,5	8
30	35,6	32,0	35,0	33,0	11
36	36,5	34,0	36,0	34,0	5
45	36,0	35,0	40,0	36,0	3
46	36,0	35,0	40,0	37,0	6
47	35,6	34,5	41,0	36,0	5
48	35,6	34,0	35,0	34,0	4
49	35,6	34,0	38,0	34,0	4
57	36,5	35,0	36,0	35,0	6

Tabla n° 13. Resultado de Ensayos de Reciclaje de las distintas fórmulas seleccionadas.

3.2.2 Selección por Ensayos Galénicos.

Se considera que pasan el criterio galénico aquellas formulaciones de supositorios cuyos parámetros farmacotécnicos están dentro de los límites usuales para cada parámetro.

Previo a los estudios, los supositorios se mantienen normalmente durante 5 días a 30° C para el equilibrio inicial.

Las fórmulas sometidas a éste estudio son las que han pasado las pruebas de Reciclaje descritas anteriormente. Los resultados se reflejan en las tablas 14, 15, 16 y 17.

3.2.2.1 Tiempo de licuefacción. Tabla 14

3.2.2.2 Punto de fusión capilar. Tabla 15

3.2.2.3 Dureza. Tabla 16

3.2.2.4 Punto de fusión aplastamiento. Tabla 17

N° de Fórmula	Tiempo
1	5' 06''
2	48' 00''
3	5' 05''
4	10' 35''
5	12' 00''
6	4' 35''
7	2' 00''
8	4' 45''
9	2' 40''
10	5' 30''
11	4' 15''
29	4' 30''
30	5' 20''
36	4' 50''
45	11' 15''
46	30' 00''
47	3' 40''
48	7' 00''
49	5' 00''
57	6' 00''

Tabla n° 14. Resultados del estudio del tiempo de licuefacción para la selección de fórmulas

N° de Fórmula	Temperatura
1	35,6
2	45,0
3	35,7
4	37,5
5	37,2
6	35,2
7	34,4
8	36,5
9	34,5
10	35,3
11	35,1
29	34,9
30	35,1
36	35,6
45	36,8
46	37,6
47	34,6
48	37,0
49	36,6
57	36,7

Tabla n° 15. Resultados del estudio del punto de fusión capilar, expresado en ° C, para la selección de las fórmulas.

N° de Fórmula	Dureza (Kg a 22° C)
1	3,6
2	+ 5,4
3	3,6
4	+ 5,4
5	+ 5,4
6	3,4
7	1,6
8	4,0
9	1,8
10	3,4
11	3,2
29	2,8
30	3,2
36	3,6
45	4,2
46	+ 5,4
47	2,2
48	4,4
49	4,2
57	4,2

Tabla n° 16. Resultado del estudio de Dureza para la selección de fórmulas.

N° de Fór.	Fo	F1/2	F1	F
1	30,6	33,6	34,8	35,8
2	35,8	37,6	37,9	44,9
3	30,7	33,1	34,4	35,9
4	29,3	35,8	36,1	39,5
5	33,9	37,5	38,6	40,5
6	30,5	33,1	34,5	35,4
7	28,5	30,4	32,7	34,8
8	30,4	33,7	34,3	36,2
9	28,9	32,0	33,4	34,3
10	30,8	33,6	34,7	35,6
11	28,8	33,4	34,3	35,5
29	30,0	34,1	34,8	35,7
30	30,7	33,5	34,6	35,8
36	30,3	33,1	34,9	36,0
45	30,3	33,1	34,9	36,3
46	34,5	36,4	37,1	39,9
47	28,8	30,7	32,3	34,5
48	29,7	34,3	36,7	37,8
49	32,5	35,1	36,3	37,0
57	33,3	34,2	36,6	37,4

Tabla n° 17. Resultados del estudio del punto de fusión-aplastamiento para la selección de fórmulas.

3.3 Estudio de estabilidad de las características farmacotécnicas.

Las formulaciones que pasan los ensayos farmacotécnicos descritos en el apartado 2.4, selección por ensayos de reciclaje y características farmacotécnicas (selección por ensayos galénicos), se someten a continuación a un estudio de Estabilidad, siendo almacenadas en estufa a 30° C durante tiempos determinados. Transcurridos dichos tiempos, se retiran de la estufa, y después de una equilibración térmica de 15 horas a temperatura ambiente, se procede a determinar de nuevo sus características farmacotécnicas (selección por ensayos galénicos).

Los resultados obtenidos se expresan en las tablas 18, 19, 20 y 21.

3.3.1 Selección por estabilidad de los ensayos galénicos.

3.3.1.1 Velocidad de licuefacción. Tabla 18

3.3.1.2 Punto de fusión capilar. Tabla 19

3.3.1.3 Dureza a 22° C en Kg. Tabla 20

3.3.1.4 Punto de fusión aplastamiento. Tabla 21

N°	0	10	20	30	40	66	105	144
Fór.	Días	Días	Días	Días	Días	Días	Días	Días
1	5.10	6.50	8.91	16.00	20.50			
3	5.08	5.25	5.33	6.50	8.66			
6	4.58	3.33	3.70	2.16	1.08			
8	4.91	6.25	12.00	16.00	20.00			
10	5.50	5.33	5.50	5.66	5.75	5.50	5.50	
11	4.25	4.50	4.33	6.00	7.33			
29	4.50	5.50	5.91	6.16	8.33			
30	5.33	5.41	5.16	6.25	5.50	6.33	7.00	7.25
36	4.83	6.00	5.58	7.33	9.50			
45	11.25	13.00	14.83	18.33	24.83			
48	7.00	9.25	8.91	10.16	17.66			
49	5.00	6.00	14.83	8.16	18.75			
57	6.00	7.00	9.00	12.00	18.00			

Tabla n° 18. Resultados del estudio de estabilidad a los ensayos de velocidad de licuefacción, expresado en minutos.

N°	0	10	20	30	40	66	105	144
Fór.	Días	Días	Días	Días	Días	Días	Días	Días
1	35,6	35,9	37,0	37,5	38,0			
3	35,7	35,4	35,5	36,5	37,7			
6	35,2	35,0	34,8	34,7	34,0			
8	36,5	36,9	37,4	37,6	38,0			
10	35,3	35,2	35,3	35,4	35,4	35,3	35,2	
11	35,1	34,9	36,1	36,6	36,8			
29	34,9	35,2	36,0	36,4	37,0			
30	35,1	35,1	35,0	35,4	35,1	35,4	35,5	35,5
36	35,6	35,9	36,2	36,8	37,2			
45	36,8	37,0	37,4	37,7	38,4			
48	37,0	37,5	37,4	37,9	38,4			
49	36,6	36,9	37,9	37,5	38,5			
57	36,7	36,9	37,2	37,5	38,0			

Tabla n° 19. Resultados del estudio de estabilidad correspondiente a los ensayos de punto de fusión capilar.

N°	0	10	20	30	40	66	105	144
Fór.	Días	Días	Días	Días	Días	Días	Días	Días
1	3,6	4,4	4,8	4,6	+5,4			
3	3,6	3,2	3,2	5,4	5,6			
6	3,4	3,0	3,2	1,8	1,2			
8	4,0	4,4	5,2	4,6	+5,4			
10	3,4	3,4	3,4	3,6	3,6	3,2	3,4	
11	3,2	3,6	3,8	4,2	4,4			
29	2,8	4,0	4,2	4,4	4,6			
30	3,2	3,4	3,2	3,2	2,8	3,2	3,4	3,6
36	3,6	4,2	4,0	4,4	4,8			
45	4,2	4,6	5,0	5,4	+5,4			
48	4,4	4,6	4,8	5,0	+5,4			
49	4,2	4,4	5,4	4,8	+5,4			
57	4,2	4,6	4,8	5,2	+5,4			

Tabla n° 20. Resultados del estudio de estabilidad correspondiente a los ensayos de dureza.

	N° Fôr.	Fo	F1/2	F1	F
<u>INICIAL</u>	3	30,7	33,1	34,4	35,9
	10	30,8	33,6	34,7	35,6
	11	28,8	33,4	34,3	35,5
	29	30,6	34,1	34,8	35,7
	30	30,7	33,5	34,6	35,8
	36	30,3	33,1	34,9	36,0
<u>10 DIAS</u>	3	30,9	33,3	34,7	36,2
	10	30,6	33,4	34,5	35,4
	11	29,2	33,0	34,1	35,2
	29	30,2	33,8	35,2	36,1
	30	30,5	32,6	34,7	35,8
	36	32,5	33,6	35,5	35,9
<u>20 DIAS</u>	3	31,3	33,6	34,9	36,6
	10	30,8	33,6	34,8	35,8
	11	30,2	33,6	34,7	36,8
	29	30,8	34,2	35,0	36,8
	30	31,0	33,9	34,9	35,4
	36	33,0	33,9	36,1	37,2
<u>30 DIAS</u>	3	31,0	34,2	35,6	37,0
	10	30,5	33,3	34,5	35,7
	11	33,1	35,2	36,6	37,1
	29	31,2	34,0	34,9	37,0
	30	30,6	33,2	34,6	35,9
	36	33,4	34,3	36,5	37,8
<u>40 DIAS</u>	3	31,9	35,2	36,7	38,3
	10	30,6	33,1	34,6	35,7
	11	33,6	35,5	36,2	37,2
	29	31,0	34,2	34,5	37,3
	30	31,0	33,4	34,5	35,8
	36	33,5	36,2	37,1	38,5
<u>66 DIAS</u>	10	30,9	33,5	34,5	35,5
	30	30,7	33,3	34,7	36,2
<u>105 DIAS</u>	10	30,8	33,4	34,6	35,6
	30	30,9	33,6	34,9	36,4
<u>144 DIAS</u>	30	31,3	34,0	35,3	36,1

Tabla n° 21. Resultados del estudio de estabilidad correspondiente a los ensayos de punto de fusión aplastamiento

3.4 Resultados de Disponibilidad por Ensayos de cesión "in vitro".

Los resultados de la cesión "in vitro" corresponden a la aplicación de las técnicas descritas anteriormente en 2.5.1.

3.4.1. Resultados de cesión "in vitro" de Trimetoprim.

En matraces aforados de 10 ml se toman las muestras de líquido dializado a cada intervalo de tiempo y se completa con líquido reactivo igual al empleado en la diálisis, enrasando con exactitud. Se mide la absorbancia en el espectrofotómetro a 270,5 nm.

Se realizan los cálculos oportunos empleando la ecuación de la recta de calibrado correspondiente al Trimetoprim.

Los resultados obtenidos en las cesiones "in vitro" quedan recogidos en las tablas 22, 23 y 24.

Los valores de porcentaje cedido se representan frente al tiempo, observando que describen una trayectoria parabólica, como se puede apreciar en las gráficas 13, 14, 15 y 16.

Tiempo minutos	Cedido mg acumulados	% Cedido
5	0,60	0,60
10	0,90	0,90
15	1,50	1,50
30	2,40	2,40
45	4,50	4,50
60	5,35	5,35
75	8,20	8,20
90	8,75	8,75
105	9,55	9,55
120	11,25	11,25
135	11,58	11,58
150	12,00	12,00
165	12,65	12,65
180	14,50	14,50

Tabla n° 22. Cesión "in vitro" de 100 mg de Trimetoprin en agua destilada.

Tiempo minutos	Cedido mg acumulados	% Cedido
5	4,90	4,90
10	7,20	7,20
15	12,20	12,20
30	14,50	14,50
45	16,85	16,85
60	26,00	26,00
75	33,50	33,50
90	38,65	38,65
105	41,20	41,20
120	43,40	43,40
135	45,90	45,90
150	52,50	52,50
165	55,50	55,50
180	58,00	58,00

Tabla n° 23. Cesión "in vitro" de 100 mg de Trimetoprim en
C1H N/10.

Tiempo minutos	Cedido mg acumulados	% Cedido
5	13,00	13,00
10	30,00	30,00
15	43,40	43,40
45	59,50	59,50
60	81,00	81,00
75	84,00	84,00
90	86,80	86,80
105	88,50	88,50
120	90,00	90,00
135	94,20	94,20
150	98,50	98,50
165	99,80	99,80
180	100,50	100,50

Tabla n° 24. Cesión "in vitro" de Lactato de Trimetoprim equivalente a 100,0 mg de Trimetoprim en ClH N/10.

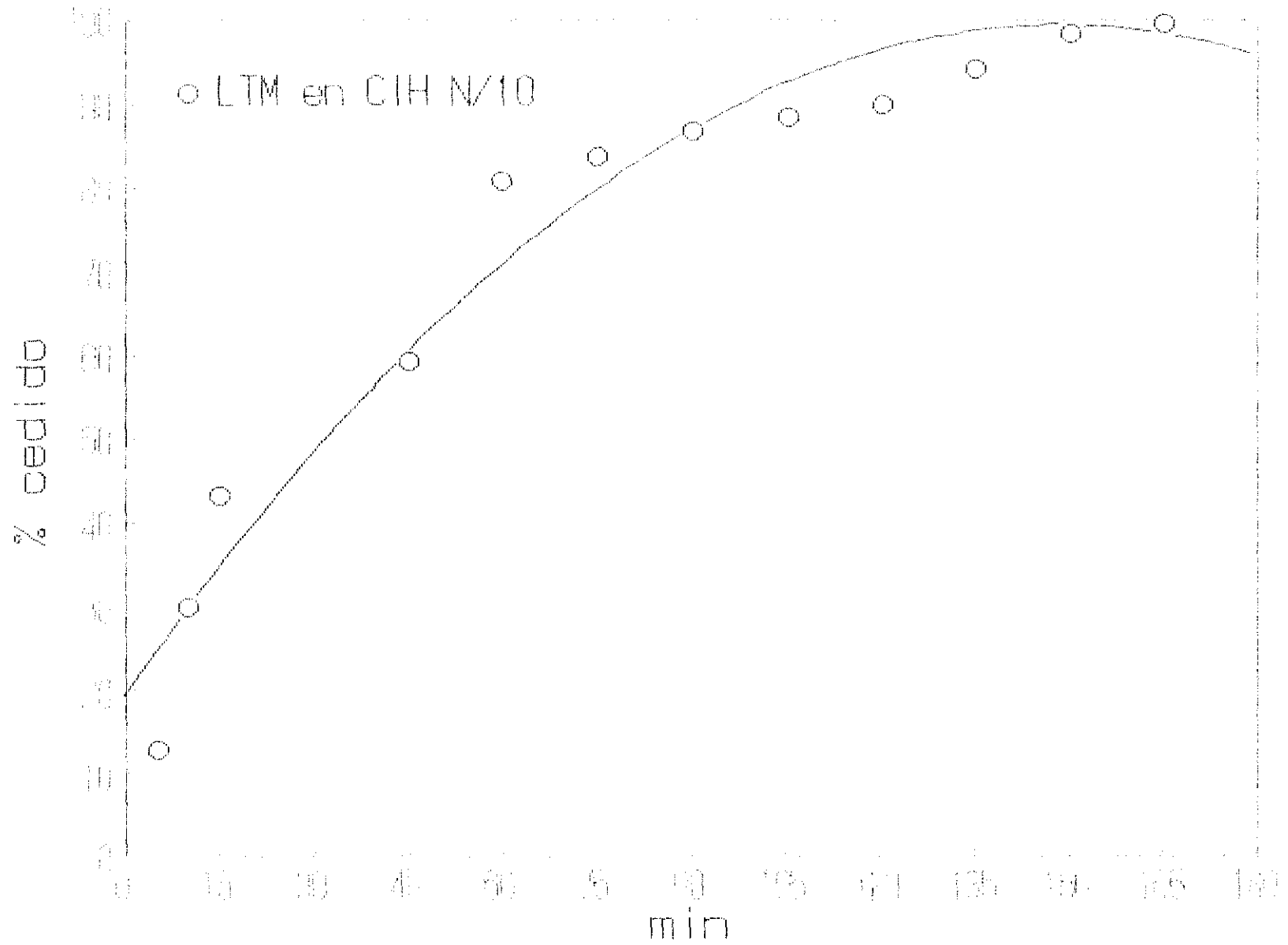
GRAFICA 13



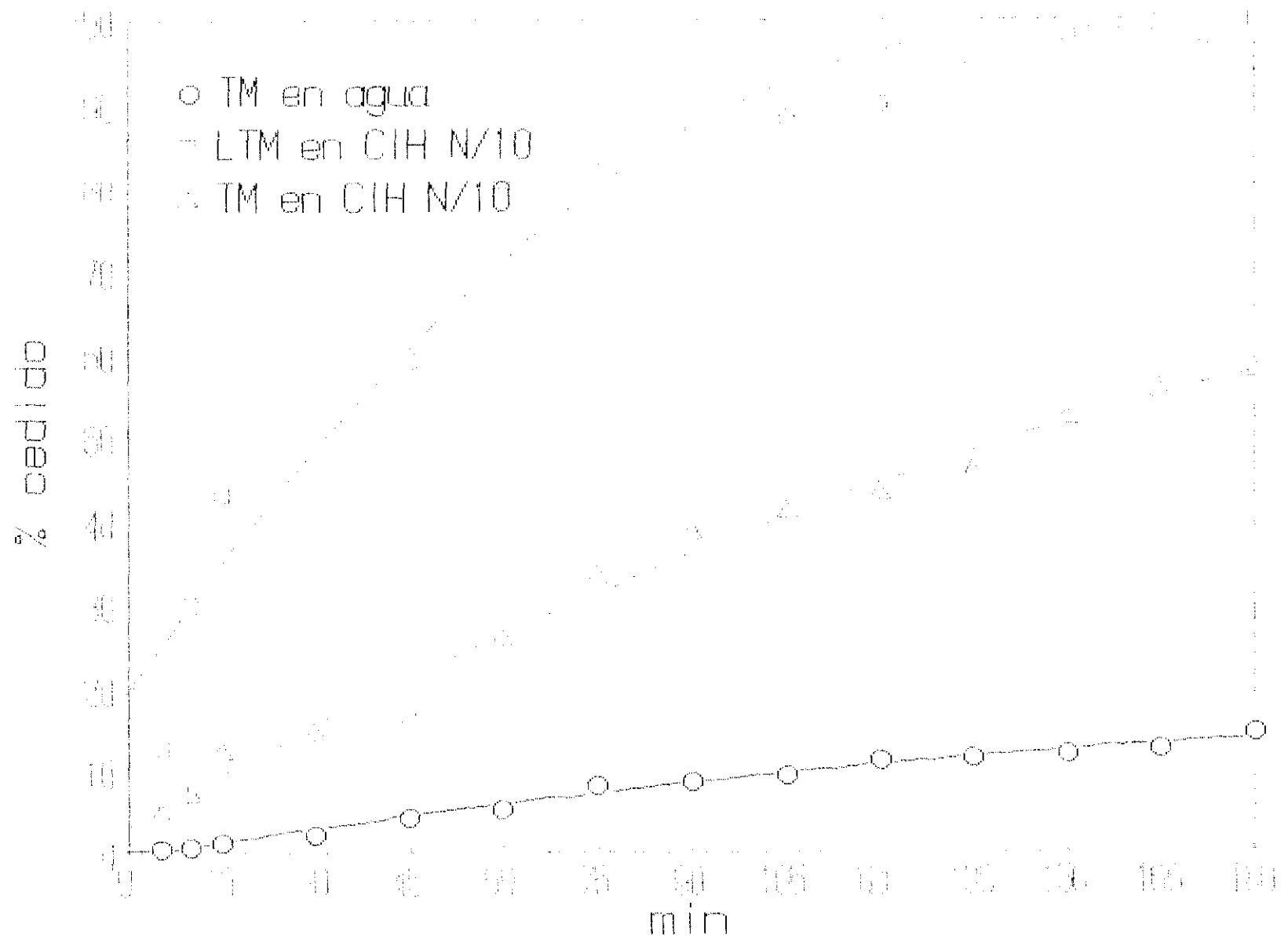
GRAFICA 14



GRAFICA 15



GRAFICA 16



3.4.2 Resultados de cesión "in vitro" de Sulfonamidas.

En matraces aforados de 50 ml se ponen las muestras dializadas a cada intervalo de tiempo. Se completa con agua destilada enrasando bien. Se procede a continuación a determinar la reacción de colorimetría por diazotación según el método general de Bratton-Marshall como se ha indicado en el punto 2.3.6.2

La absorbancia en el caso de una diálisis de Sulfametoxazol se mide en espectrofotómetro a 538,5 nm. Para el Sulfamoxol a 538 nm. En el caso de Sulfadiazina a 541,5 nm y en el caso de Sulfameracina a 540 nm.

Se realizan los cálculos oportunos empleando las ecuaciones de la recta de calibrado de cada una de las Sulfonamidas.

Los resultados obtenidos en las cesiones "in vitro" quedan recogidos en las tablas:

para Sulfametoxazol, 25, 26 y 27

para Sulfamoxol, 28, 29, 30 y 31

para Sulfadiazina, 32, 33 y 34

para Sulfameracina, 35 y 36

Los valores de porcentaje cedido se representan frente al tiempo, observando que describen una trayectoria parabólica, como se aprecia en las gráficas:

17, 18, 19 y 20 para Sulfametoxazol

21, 22, 23, 24 y 25 para Sulfamoxol

26, 27, 28 y 29 para Sulfadiazina

30, 31 y 32 para Sulfameracina

33 todas las Sulfonamidas en NaOH

Tiempo minutos	Cedido mg acumulados	% Cedido
15	0	0
30	1,79	0,35
45	1,91	0,39
60	4,18	0,83
75	5,35	1,07
90	6,56	1,31
105	9,54	1,90
120	10,73	2,14
135	11,73	2,34
150	12,35	2,45
165	12,57	2,50
180	14,09	2,81

Tabla n° 25. Cesión "in vitro" de 500 mg de Sulfameto-
xazol en agua.

Tiempo minutos	Cedido mg acumulados	% Cedido
15	48,00	9,60
30	138,92	27,78
45	199,73	39,94
60	249,54	49,90
75	304,46	60,89
90	350,72	70,14
105	387,76	77,54
120	412,47	82,49
135	450,00	90,00
150	475,00	95,00
165	490,00	98,00
180	499,00	99,80

Tabla n° 26. Cesión "in vitro" de 500 mg de Sulfameto-
xazol en NaOH N/10.

Tiempo minutos	Cedido mg acumulados	% Cedido
15	228,80	45,60
30	375,00	75,00
45	415,74	83,14
60	437,50	87,50
75	450,00	90,00
90	457,50	91,50
105	465,09	93,01
120	479,37	95,87
135	483,33	96,66
150	490,00	98,00
165	495,00	99,00
180	497,50	99,50

Tabla n° 27. Cesión "in vitro" de Sulfametoxazol sódico en agua.

Tiempo minutos	Cedido mg acumulados	% Cedido
15	1,57	0,31
30	1,99	0,39
45	2,84	0,56
60	5,80	1,16
75	6,23	1,24
90	6,65	1,33
105	7,07	1,41
120	7,49	1,49
135	8,76	1,75
150	9,18	1,83
165	10,44	2,08
180	11,69	2,33

Tabla n° 28. Cesión de 500 mg de Sulfamoxol en agua destilada.

Tiempo minutos	Cedido mg acumulados	% Cedido
15	29,62	5,92
30	89,46	17,89
45	141,64	28,32
60	196,69	39,33
75	244,06	48,81
90	300,66	60,13
105	321,76	64,35
120	351,76	70,35
135	411,31	82,26
150	453,66	90,73
165	480,68	96,13
180	485,09	97,01

Tabla n° 29. Cesión de 500 mg de Sulfamoxol en NaOH N/10

Tiempo minutos	Cedido mg acumulados	% Cedido
15	130,37	28,22
30	219,10	47,42
45	262,05	56,72
60	309,60	67,01
75	325,52	70,46
90	329,49	71,32
105	334,00	72,29
120	338,21	73,21
135	342,42	74,12
150	346,62	75,03
165	355,02	76,84
180	359,21	77,75

Tabla n° 30. Cesión "in vitro" de 500 mg de Sulfamoxol sódico equivalente a 461,97 mg de Sulfamoxol en agua destilada.

Tiempo minutos	Cedido mg acumulados	% Cedido
15	68,73	14,87
30	100,15	21,67
45	112,44	24,34
60	117,10	25,34
75	117,95	25,53
90	122,59	26,53
105	124,70	26,98
120	125,97	27,26
135	128,07	27,72
150	128,91	27,90
165	130,59	28,26
180	131,43	28,45

Tabla n° 31. Cesión de 500 mg de Sulfamoxol sódico, equivalente a 461,97 mg de Sulfamoxol en NaOH N/10.

Tiempo minutos	Cedido mg acumulados	% Cedido
15	0	0
30	0	0
45	0,5	0,1
60	0,5	0,1
75	1,0	0,2
90	1,0	0,2
105	1,5	0,3
120	2,0	0,4
135	2,5	0,5
150	2,5	0,5
165	3,0	0,6
180	3,0	0,6

Tabla n° 32. Cesión "in vitro" de 500 mg de Sulfadiazina en agua destilada.

Tiempo minutos	Cedido mg acumulados	% Cedido
15	35,92	7,18
30	92,14	18,42
45	135,15	27,03
60	174,52	34,90
75	197,95	39,59
90	227,71	45,54
105	246,55	49,31
120	264,45	52,84
135	276,75	55,35
150	290,60	58,12
165	303,40	60,68
180	322,15	64,43

Tabla n° 33. Cesión "in vitro" de 500 mg de Sulfadiazina en NaOH N/10.

Tiempo minutos	Cedido mg acumulados	% Cedido
15	66,26	12,47
30	216,57	40,77
45	346,39	65,20
60	389,34	73,29
75	426,28	80,24
90	436,19	82,11
105	448,06	84,35
120	450,05	84,72
135	452,03	85,09
150	454,00	85,46
165	455,98	85,83
180	459,95	86,20

Tabla n° 34. Cesión "in vitro" de 577,9 mg de Sulfadiazina sódica, equivalente a 531,27 mg de Sulfadiazina en agua destilada.

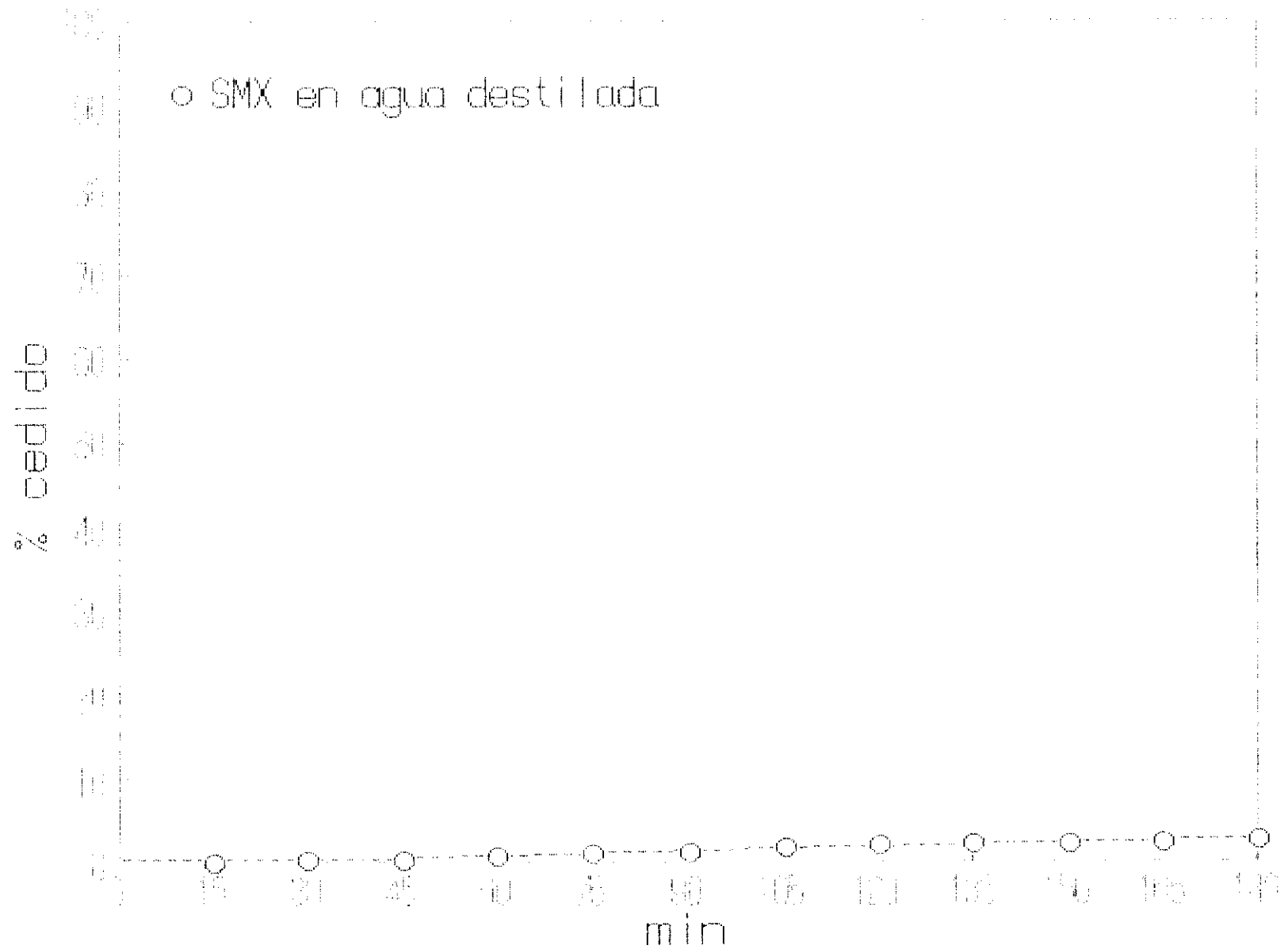
Tiempo minutos	Cedido mg acumulados	% Cedido
15	0	0
30	0,5	0,1
45	1,0	0,2
60	1,5	0,3
75	3,0	0,6
90	4,0	0,8
105	5,0	1,0
120	5,5	1,1
135	5,5	1,1
150	6,0	1,2
165	6,5	1,3
180	7,0	1,4

Tabla n° 35. Cesión "in vitro" de 500 mg de Sulfameracina en agua destilada.

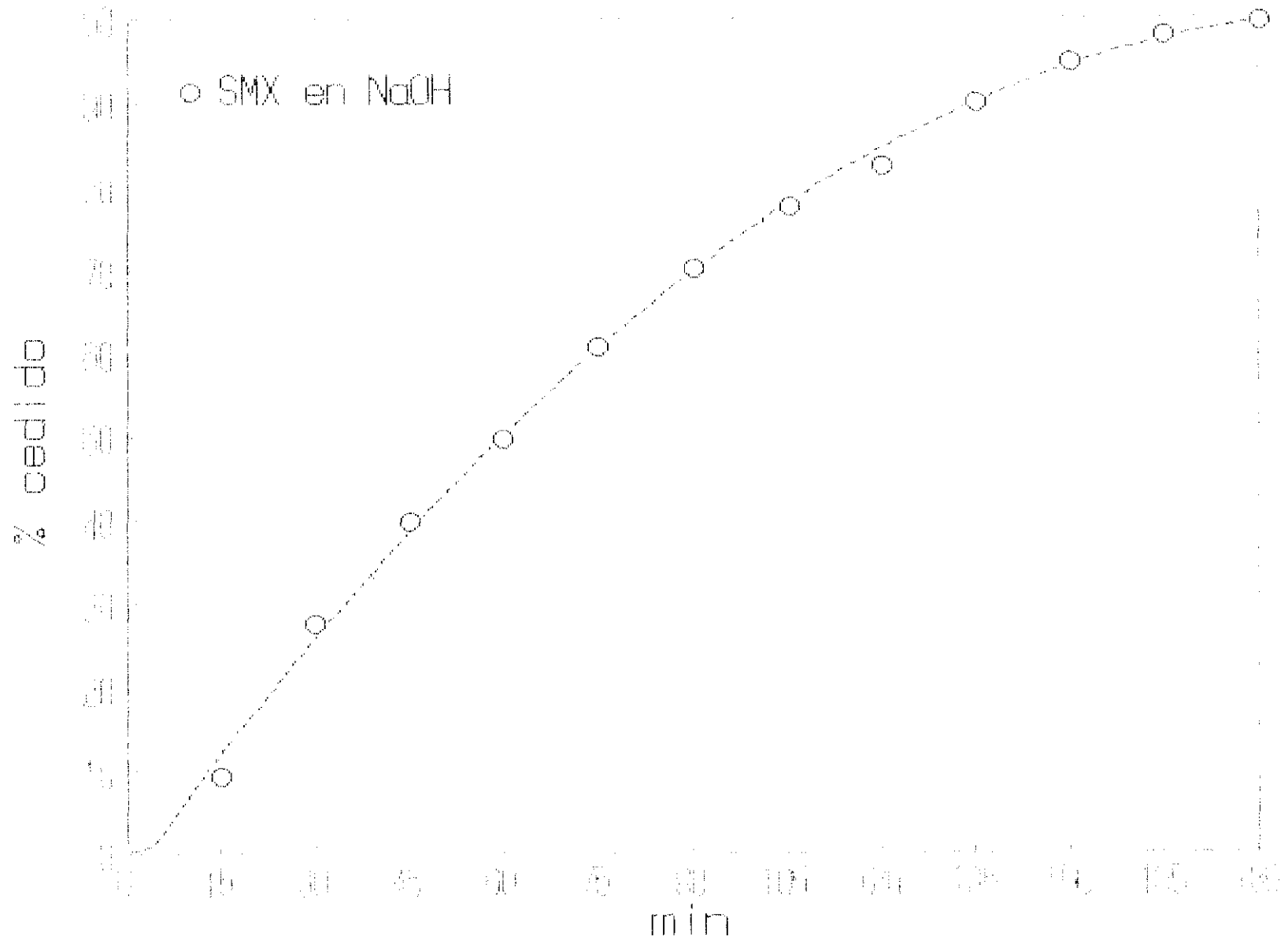
Tiempo minutos	Cedido mg acumulados	% Cedido
15	81,44	16,28
30	111,09	22,21
45	129,50	25,90
60	165,07	33,01
75	213,38	42,67
90	240,45	48,09
105	270,05	54,01
120	297,55	59,51
135	319,70	63,94
150	340,00	68,00
165	358,00	71,60
180	374,05	74,81

Tabla n° 36. Cesión "in vitro" de 500 mg de Sulfameracina en NaOH N/10.

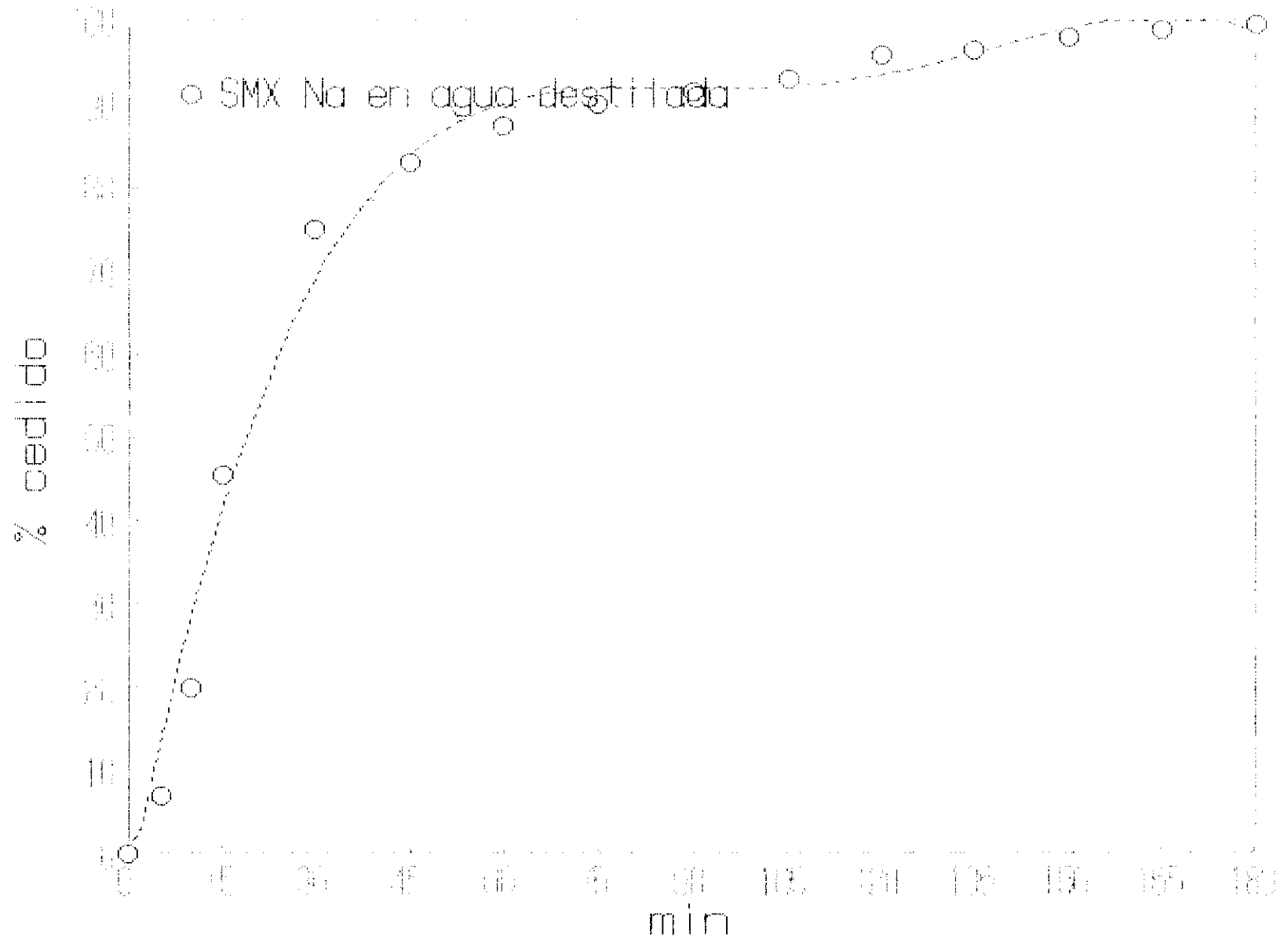
GRAFICA 17



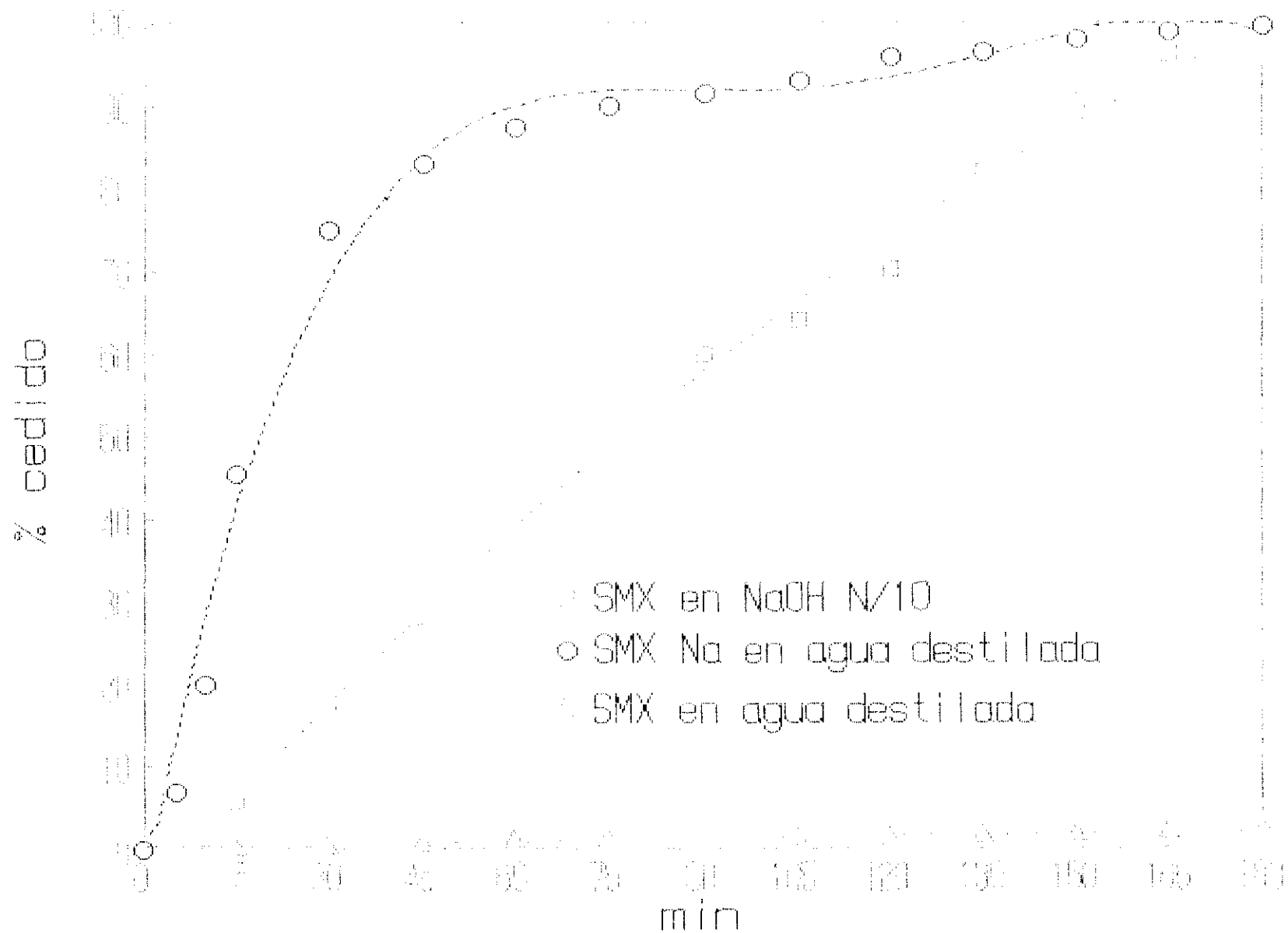
GRAFICA 18



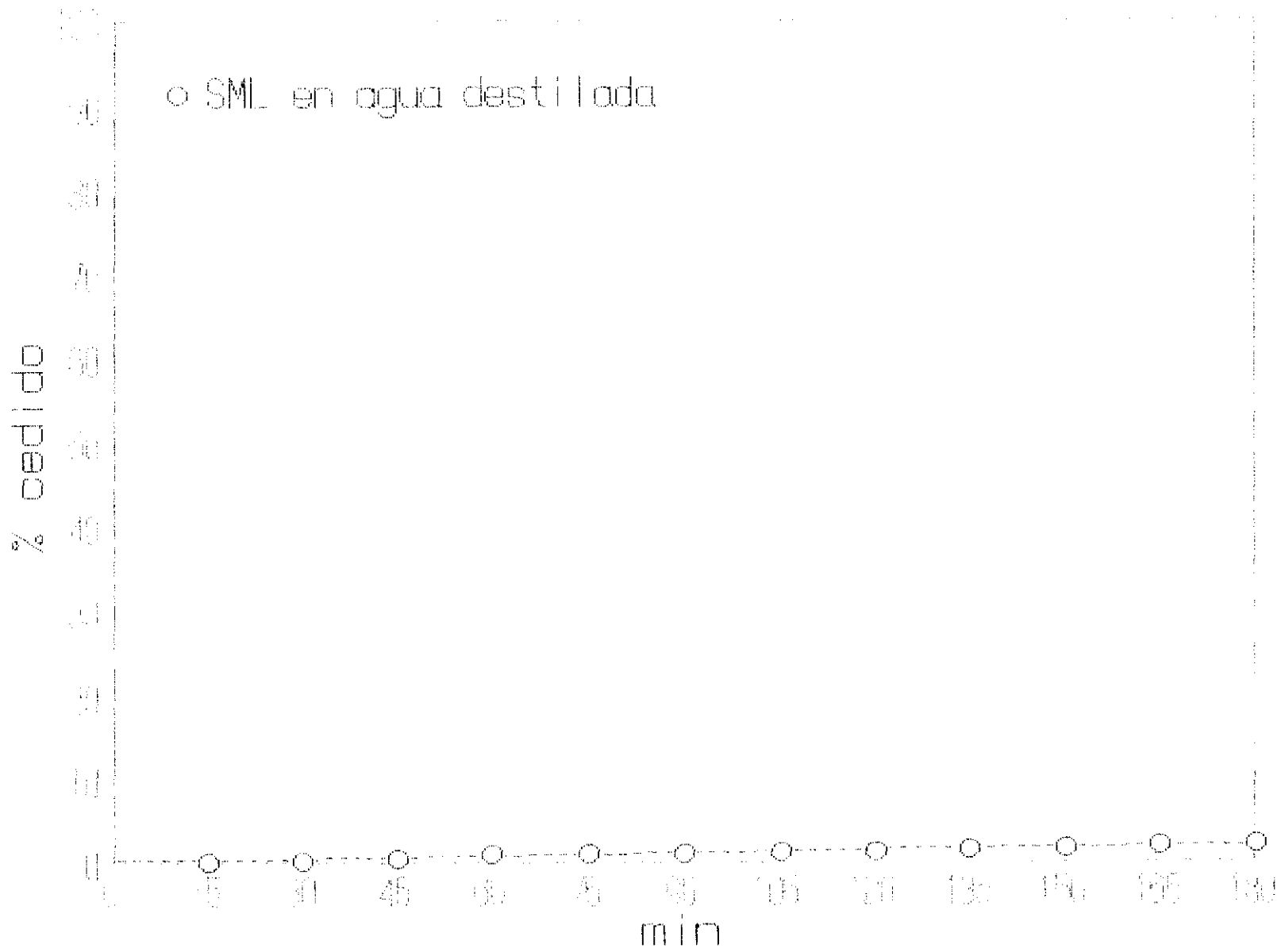
GRAFICA 19



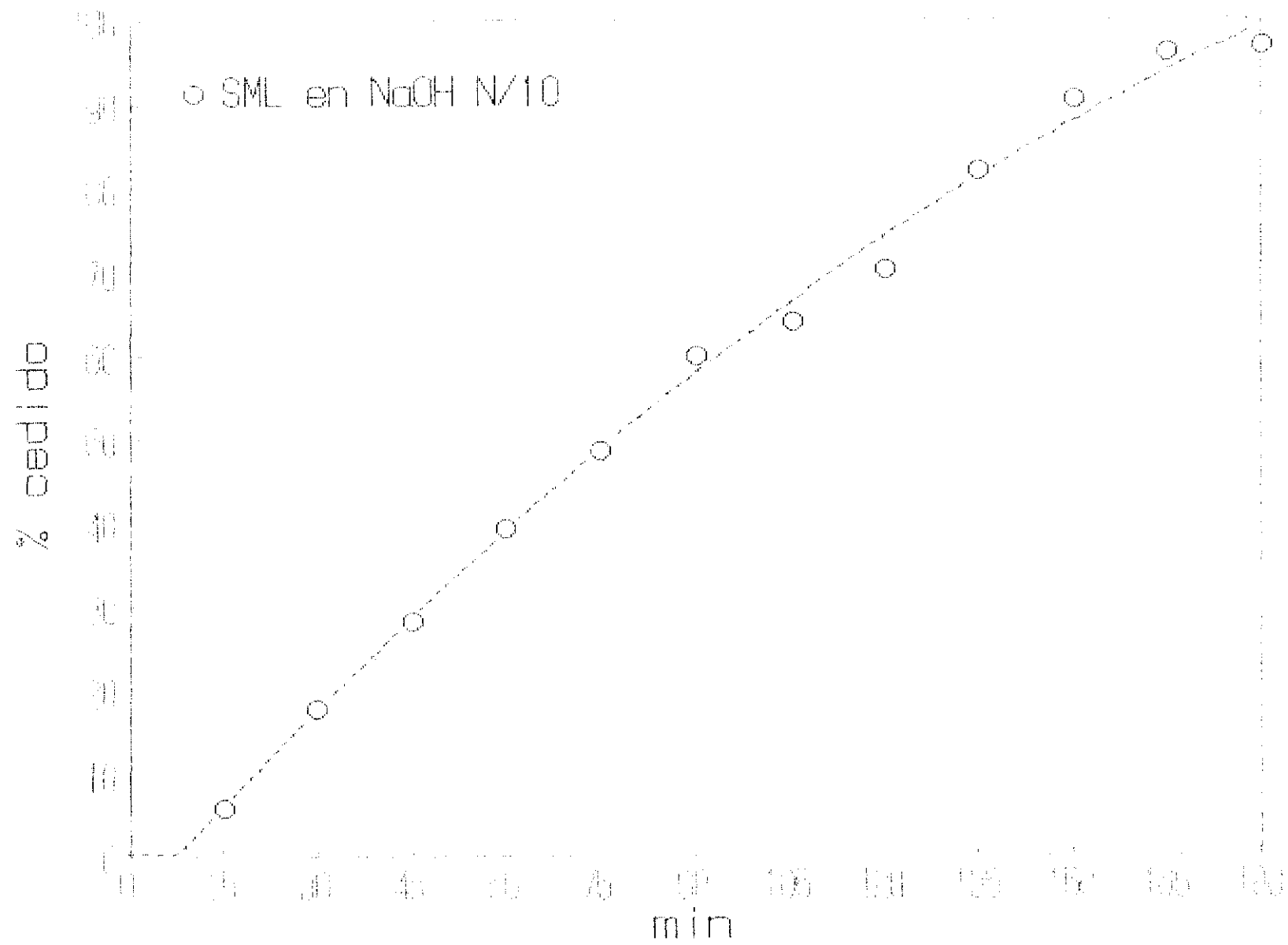
GRAFICA 20



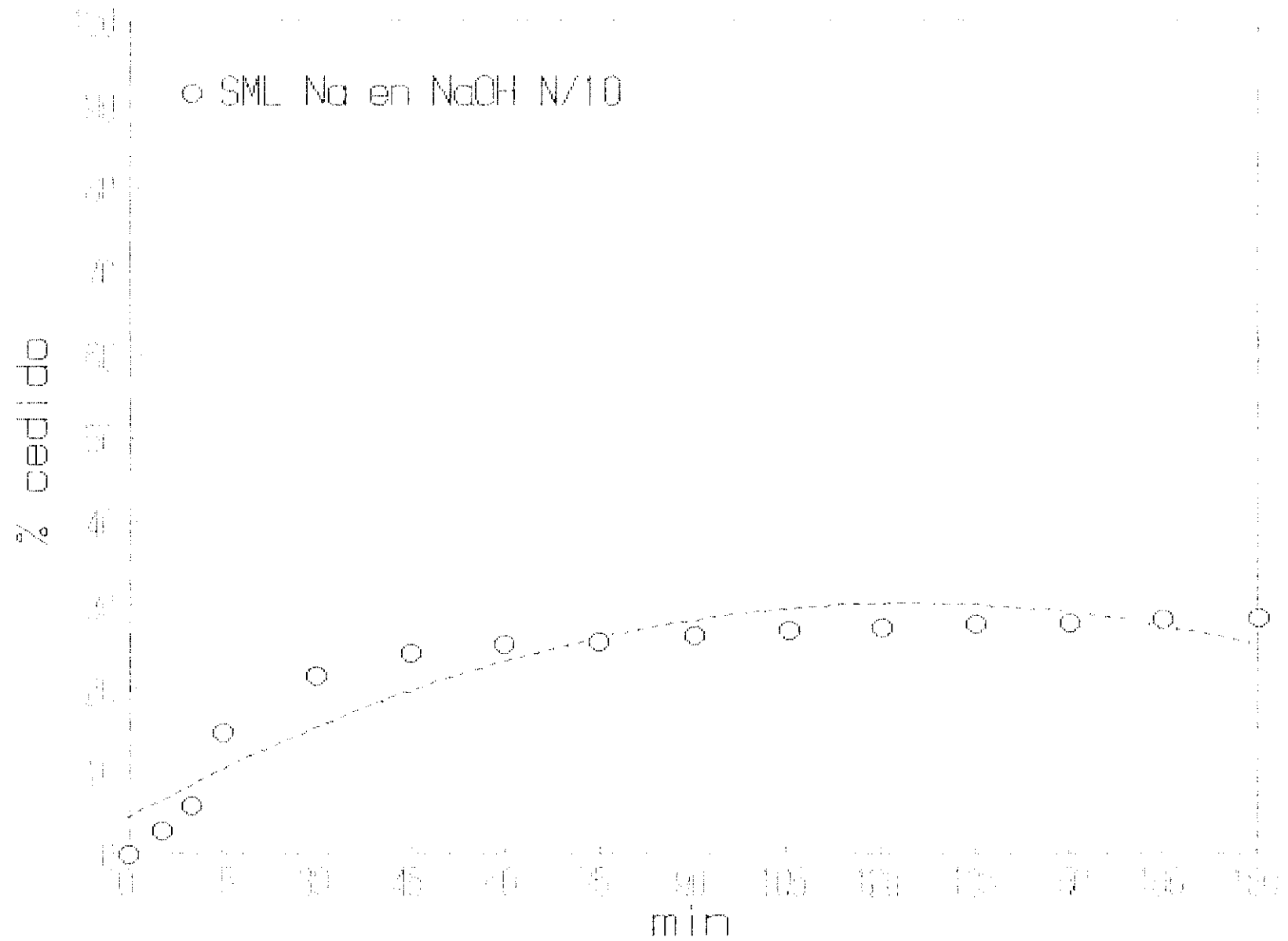
GRAFICA 21



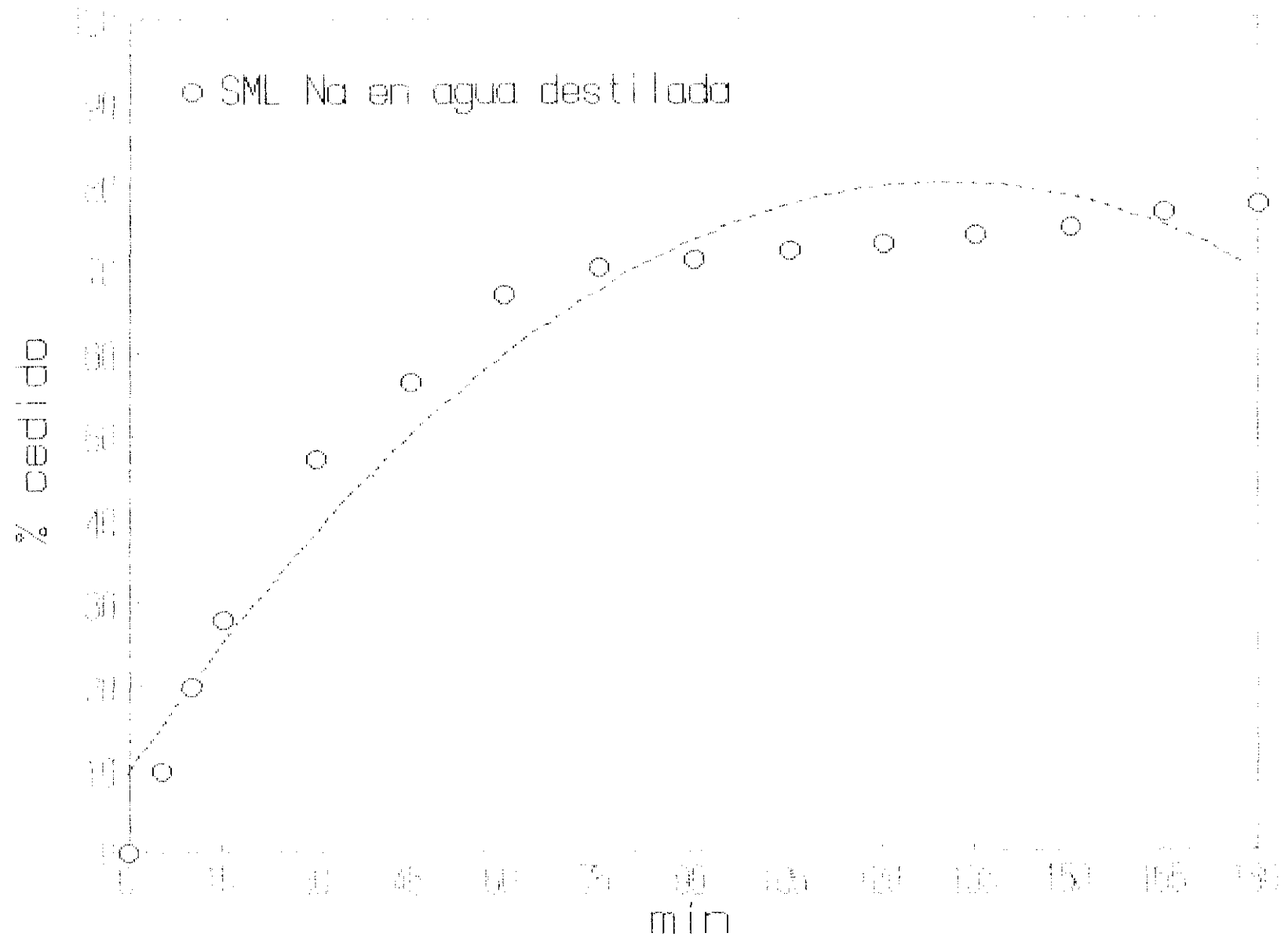
GRAFICA 22



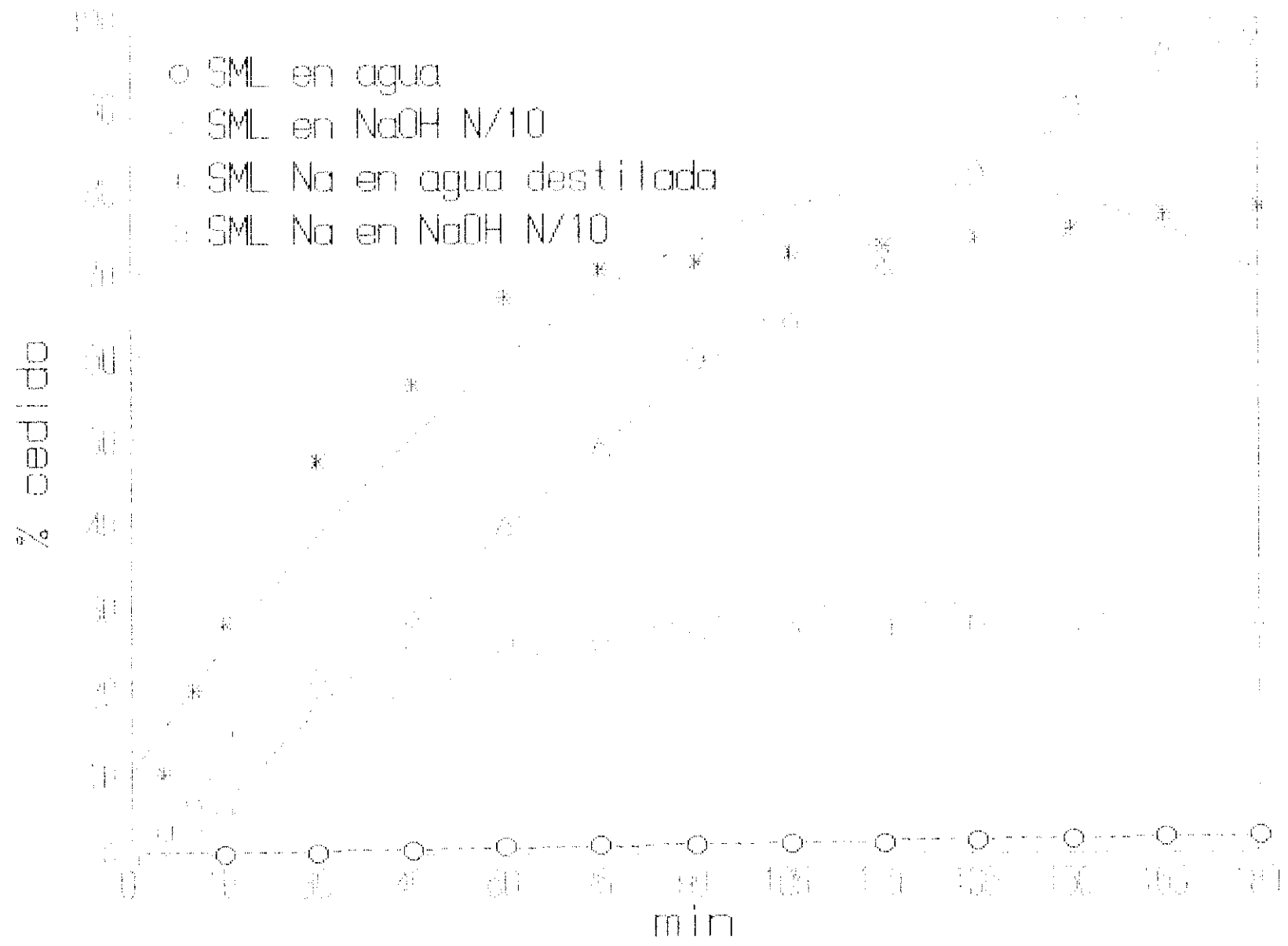
GRAFICA 23



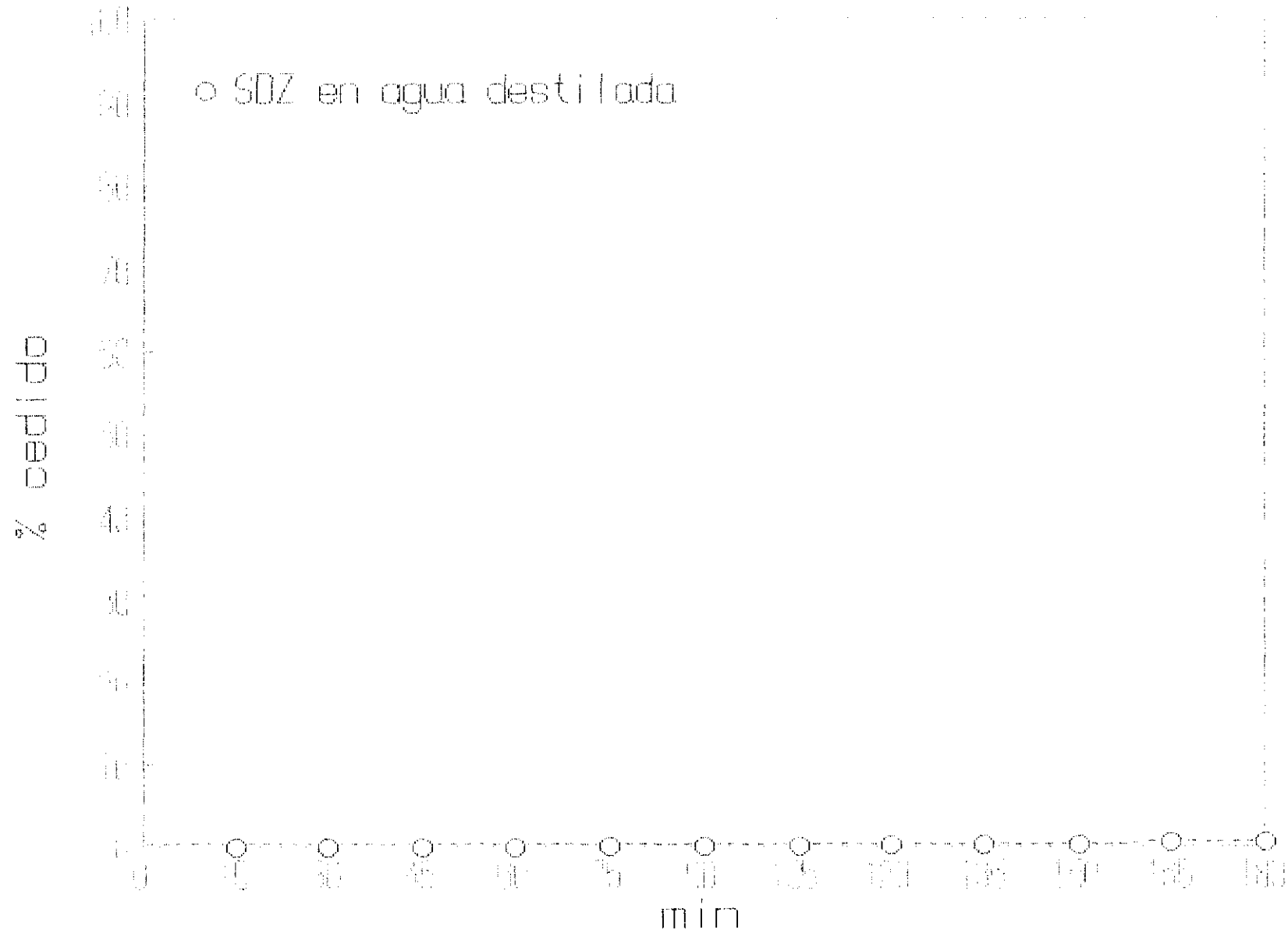
GRAFICA 24



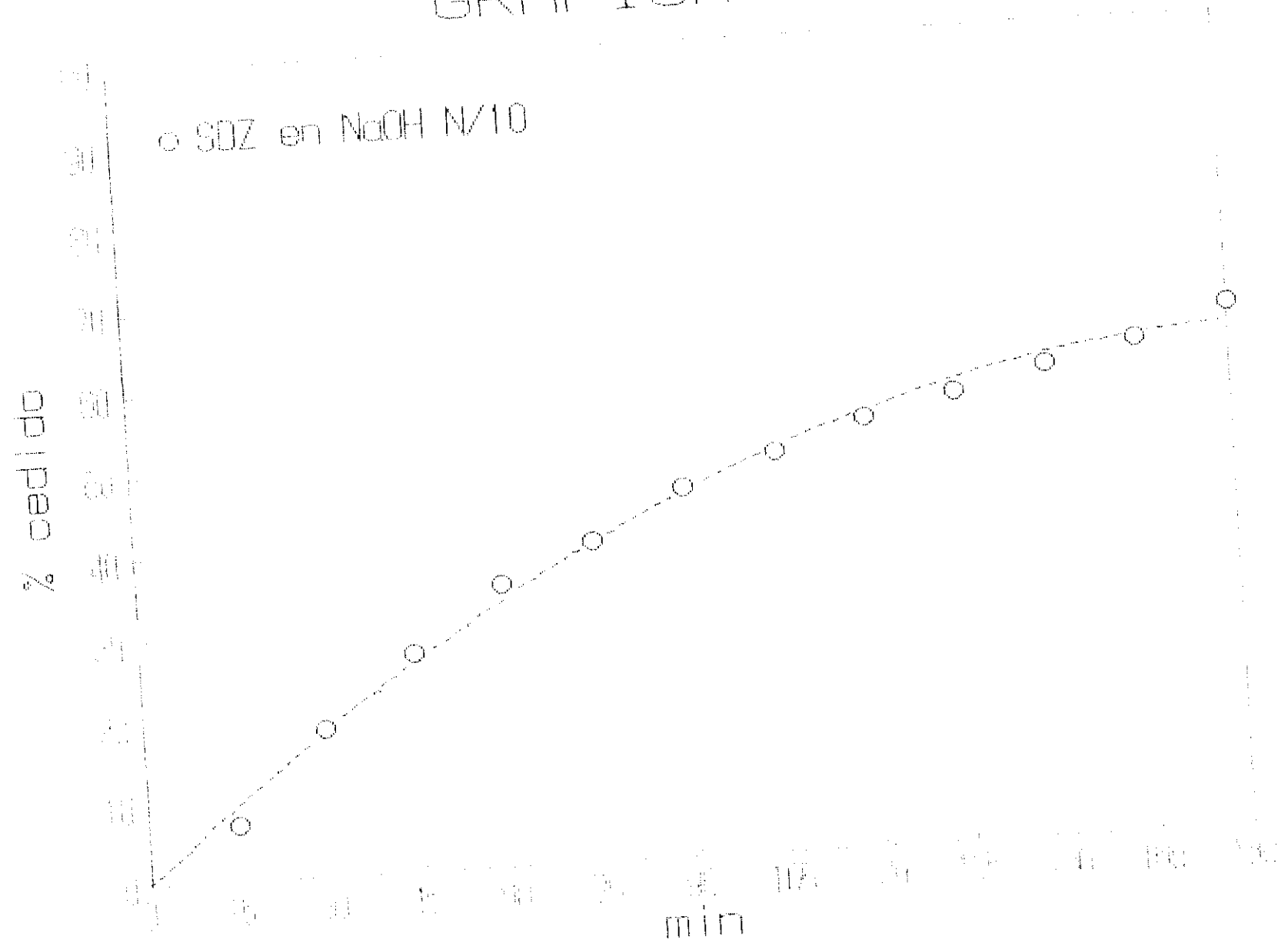
GRAFICA 25



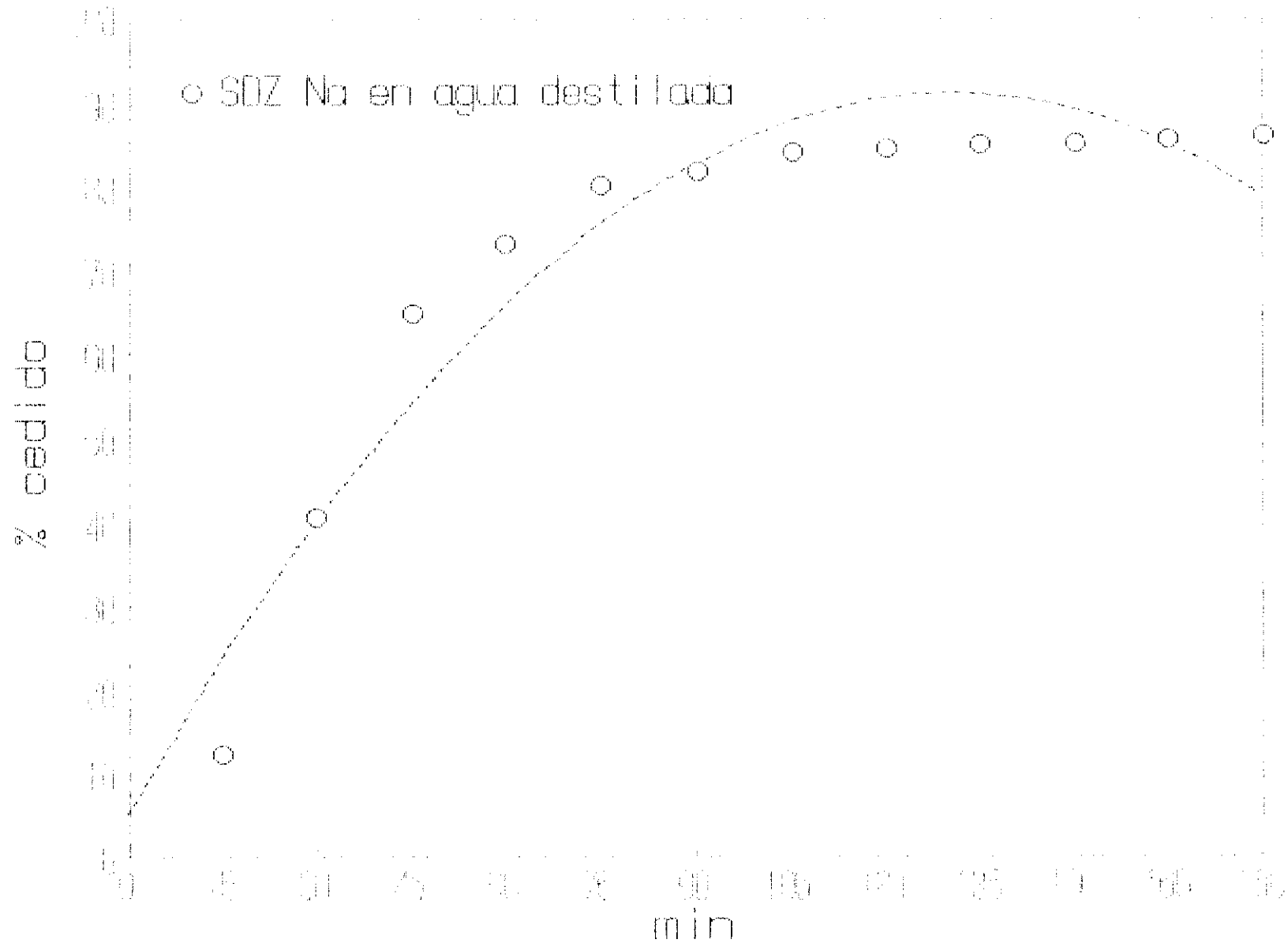
GRAFICA 26



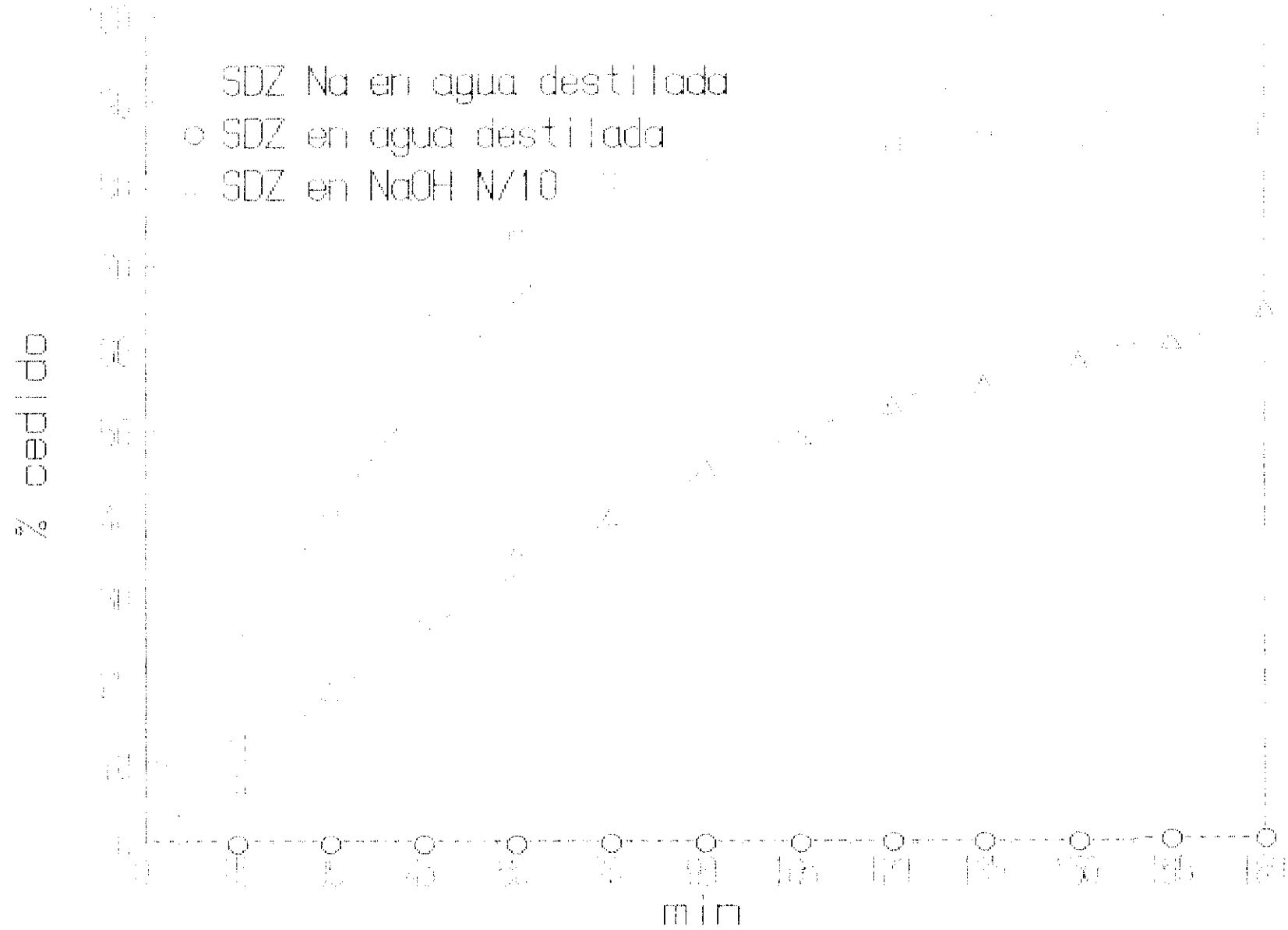
GRAFICA 27



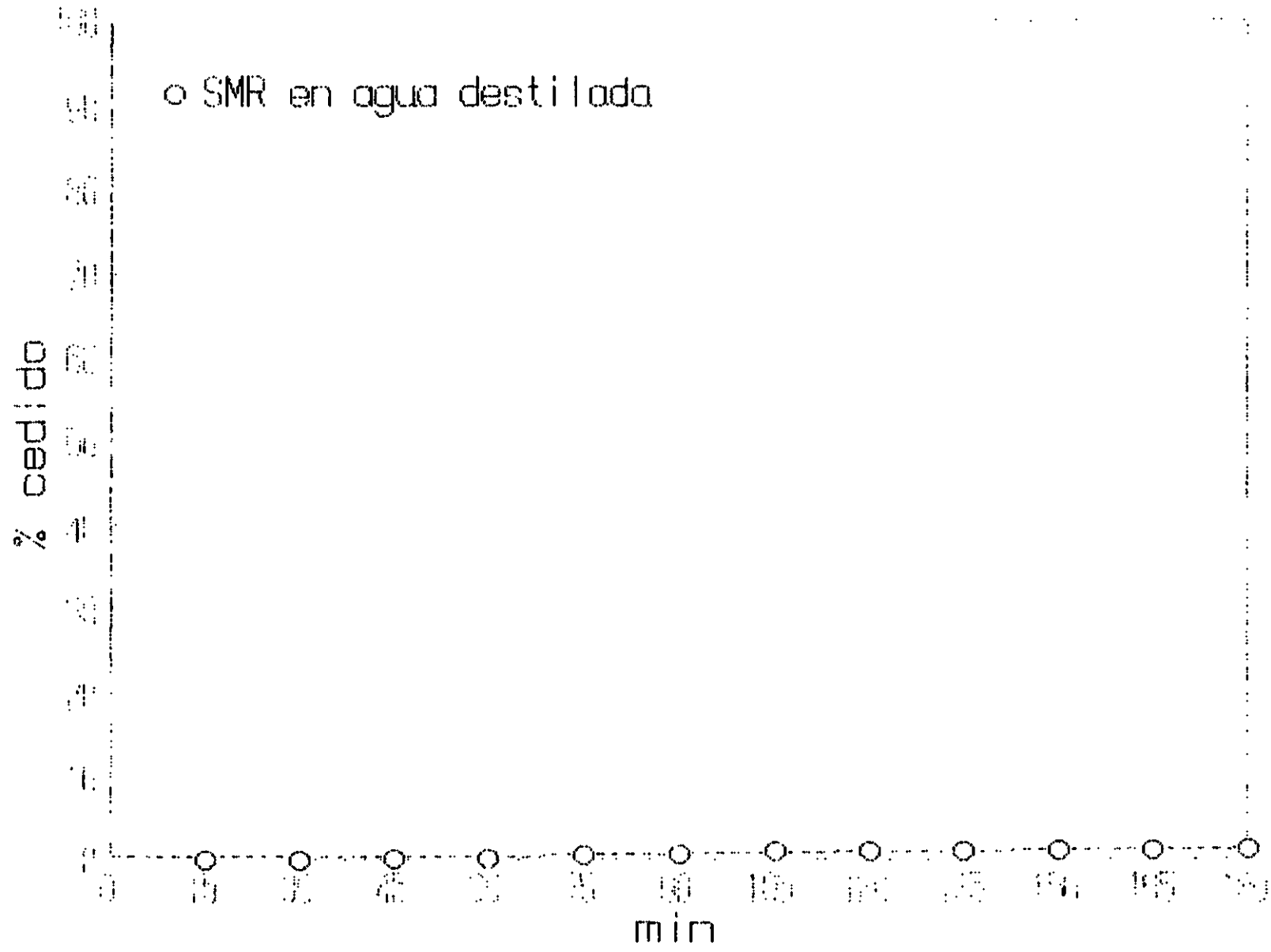
GRAFICA 28



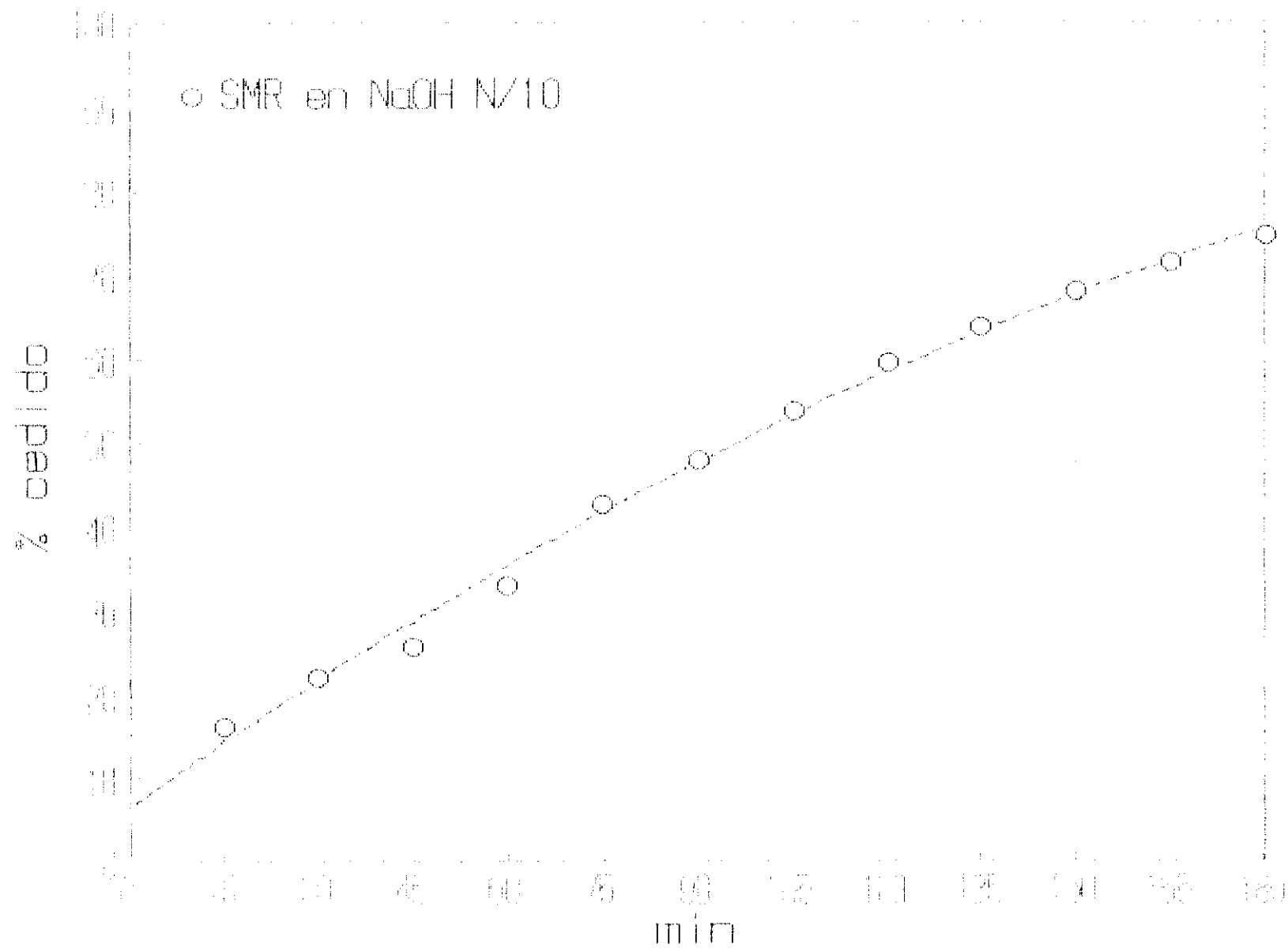
GRAFICA 29



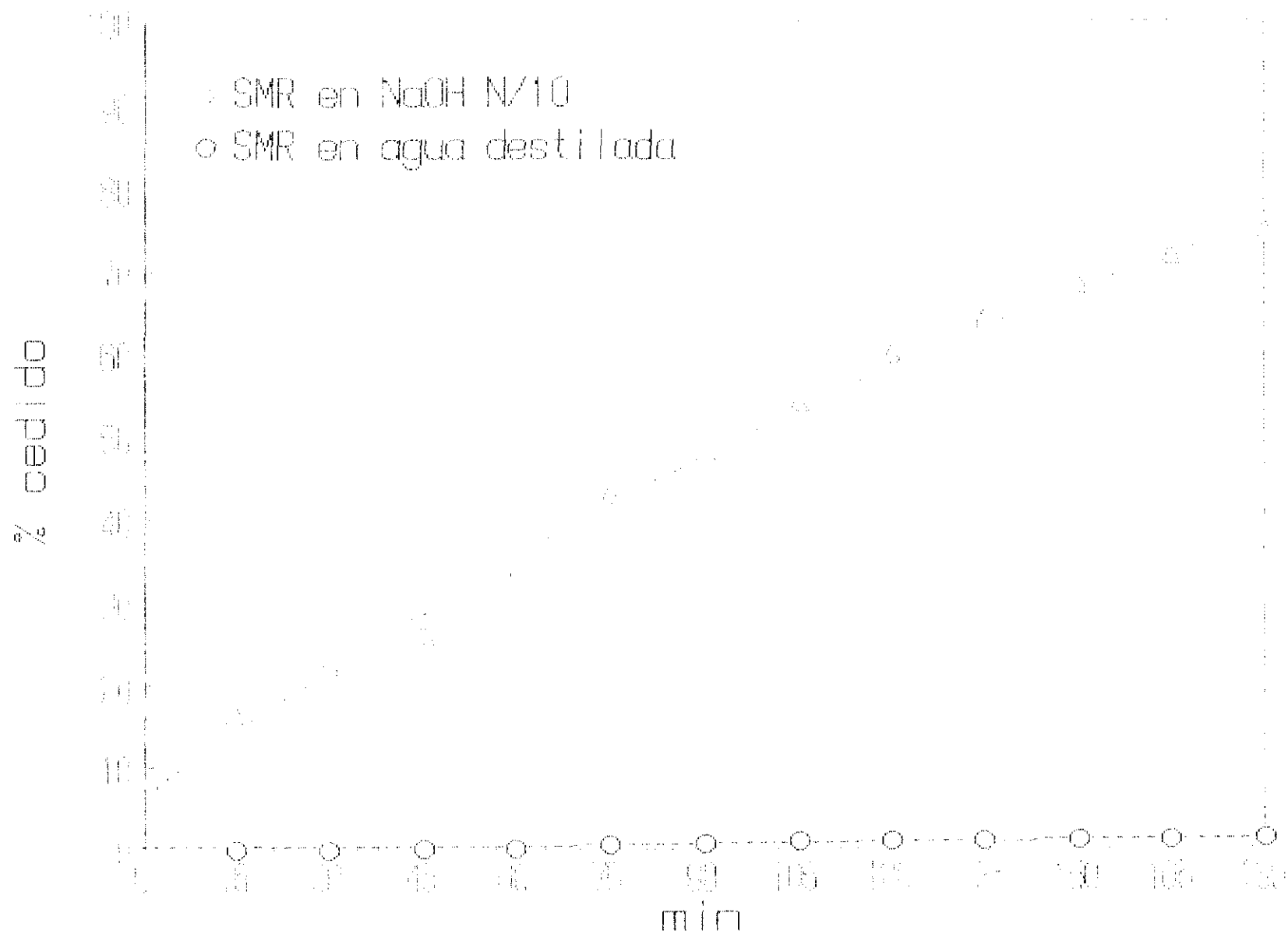
GRAFICA 30



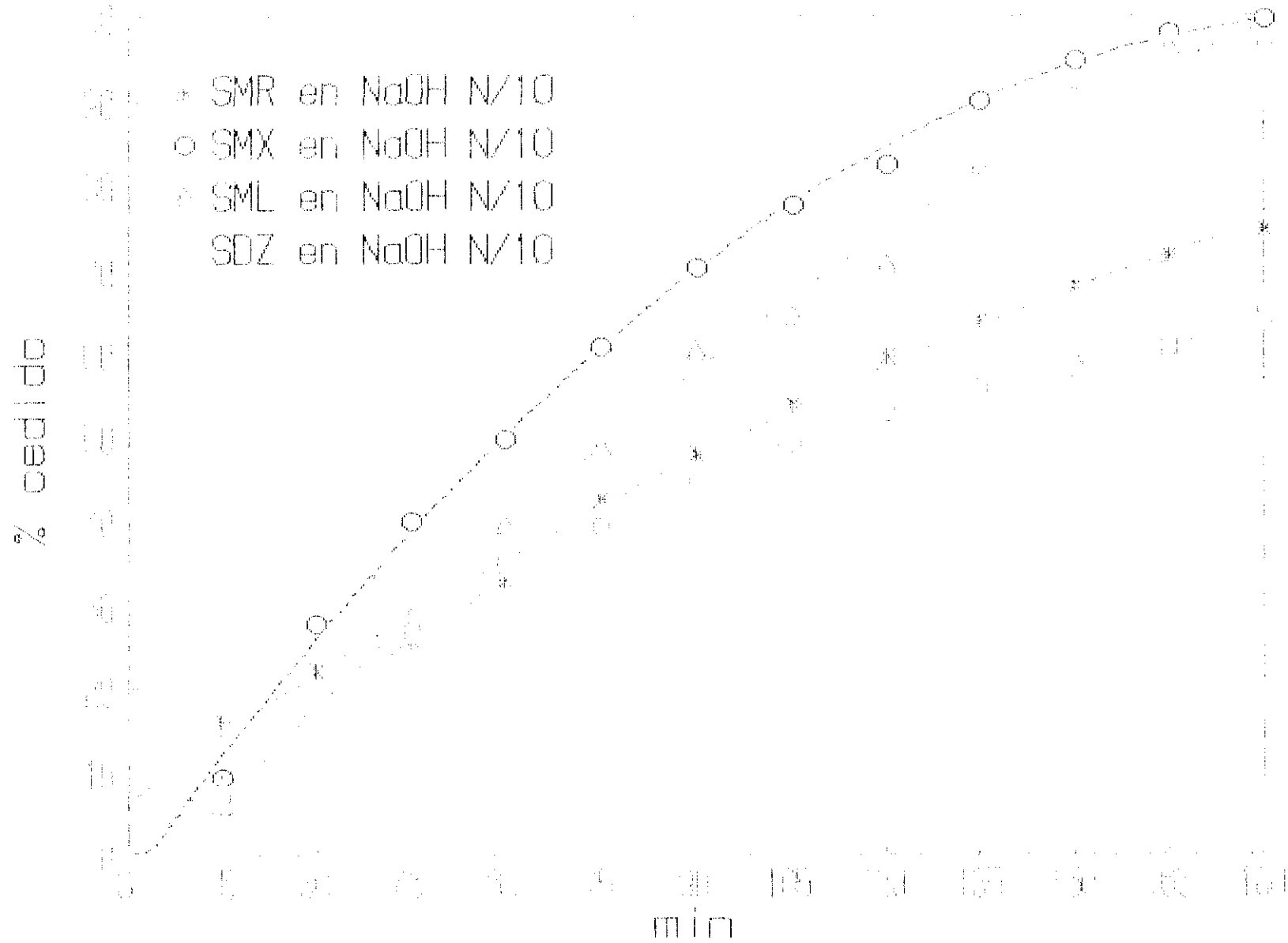
GRAFICA 31



GRAFICA 32



GRAFICA 33



3.4.3 Resultados de cesión "in vitro" de supositorios.

Las cesiones "in vitro" se realizan según se describe en el apartado 2.5.1.2 (Procedimiento).

Los resultados para las distintas formulaciones objeto de estudio quedan recogidos en las tablas 37 a 49, ambas inclusive.

Los valores de porcentaje cedido se representan frente al tiempo, observando que describen una trayectoria parabólica, como se puede apreciar en las gráficas 34 a 46, ambas inclusive.

Tiempo minutos	Cedido mg acumulados	% Cedido
15	4,39	5,60
30	5,19	6,62
45	6,12	7,80
60	6,85	8,74
75	10,11	12,90
90	10,76	13,73
105	11,87	15,14
120	13,85	17,67
135	15,51	19,79
150	17,09	21,80
165	18,90	24,11
180	20,23	25,81

Tabla n° 37. Cesión "in vitro" de Trimetoprim en forma de Lactato (73,388 mg de Trimetoprim) en ClH N/10 a partir de 1,3592 g de supositorio de la fórmula n° 6.

Tiempo minutos	Cedido mg acumulados	% Cedido
15	29,37	7,75
30	49,70	13,11
45	69,11	18,24
60	90,15	23,79
75	110,34	29,12
90	125,98	33,25
105	154,74	40,84
120	160,49	42,32
135	188,37	49,72
150	205,56	54,26
165	230,10	60,72
180	246,43	65,04

Tabla n° 38. Cesión "in vitro" de Sulfametoxazol (378,848 mg) en NaOH N/10 a partir de 1,3138 g de supositorio de la fórmula n° 6.

Tiempo minutos	Cedido mg acumulados	% Cedido
15	5,74	7,57
30	9,24	12,18
45	11,12	14,66
60	12,15	16,01
75	14,85	19,58
90	17,54	23,11
105	20,05	26,43
120	22,75	29,99
135	24,52	32,32
150	26,85	35,39
165	29,36	38,69
180	30,95	40,80

Tabla n° 39. Cesión "in vitro" de Lactato de Trimetoprim (equivalente a 75,872 mg de Trimetoprim) en ClH N/10 a partir de 1,305 g de masa de supositorio de la fórmula n° 10.

Tiempo minutos	Cedido mg acumulados	% Cedido
15	51,38	13,53
30	86,12	22,67
75	68,31	44,32
90	198,02	51,14
105	220,27	58,00
120	241,66	63,64
135	268,79	70,78
150	288,12	75,87
165	299,60	78,89
180	303,69	79,97

Tabla n° 40. Cesión "in vitro" de 379,738 mg de Sulfametoxazol en NaOH N/10 a partir de 1,3063 g de masa de supositorio de la fórmula n° 10.

Tiempo minutos	Cedido mg acumulados	% Cedido
15	4,43	7,48
30	6,94	11,70
45	8,83	14,89
60	10,61	17,88
75	12,38	20,86
90	14,89	25,09
105	20,02	33,75
120	20,36	34,31
135	24,29	40,93
150	26,03	43,88
165	28,08	47,29
180	29,92	50,42

Tabla n° 41. Cesión "in vitro" de Trimetoprim en forma de Lactato (59,337 mg de Trimetoprim) en ClH N/10 a partir de 1,0427 g de supositorio de la fórmula n° 11.

Tiempo minutos	Cedido mg acumulados	% Cedido
15	38,96	11,84
30	48,06	14,67
45	65,41	19,96
60	82,32	25,13
75	97,98	29,91
90	115,26	35,18
105	123,58	37,72
120	146,06	44,59
135	157,95	48,22
150	180,87	55,22
165	194,78	59,46
180	203,76	62,20

Tabla n° 42. Cesión "in vitro" de Sulfametoxazol (327,557 mg) en NaOH N/10 a partir de 1,1512 g de supositorio de la fórmula n° 11.

Tiempo minutos	Cedido mg acumulados	% Cedido
15	10,25	12,85
30	15,03	18,85
45	15,32	19,21
60	20,53	25,74
75	27,17	34,06
90	30,03	37,66
105	31,07	38,97
120	32,05	40,19
135	34,11	42,76
150	35,04	43,94
165	40,33	50,57
180	41,16	51,60

Tabla n° 43. Cesión "in vitro" de Trimetoprim en forma de lactato (79,7556 mg de Trimetoprim) en ClH N/10 a partir de 1,3601 g de supositorio de la fórmula n° 29.

Tiempo minutos	Cedido mg acumulados	% Cedido
15	18,71	4,69
30	29,99	7,52
45	47,85	12,00
60	82,35	20,65
75	117,20	29,39
90	123,92	31,07
105	138,14	34,64
120	150,37	37,70
135	157,00	39,38
150	168,88	42,34
165	216,04	54,17
180	219,97	55,16

Tabla n° 44. Cesión "in vitro" de Sulfamoxol (398,783 mg) en NaOH N/10 a partir de 1,3601 g de supositorio de la fórmula n° 29.

Tiempo minutos	Cedido mg acumulados	% Cedido
15	14,18	18,02
30	16,81	21,36
45	23,98	30,47
60	27,46	34,90
75	29,69	37,72
90	32,38	41,14
105	34,62	43,99
120	38,92	49,45
135	41,57	52,82
150	46,96	59,67
165	50,03	63,56
180	51,93	65,98

Tabla n° 45. Cesión "in vitro" de Lactato de Trimetoprim equivalente a 78,706 mg de Trimetoprim en ClH N/10 a partir de 1,3384 g de masa de supositorio de la fórmula n° 30.

Tiempo minutos	Cedido mg acumulados	% Cedido
15	69,01	17,33
30	86,60	21,72
45	114,29	28,70
60	136,67	34,32
75	156,30	39,26
90	173,70	43,63
105	196,61	49,38
120	218,19	54,80
135	235,25	59,09
150	250,91	63,04
165	266,32	66,89
180	280,45	70,44

Tabla n° 46. Cesión "in vitro" de Sulfamoxol (398,1182 mg) en NaOH N/10 a partir de 1,354 g de masa de supositorio de la fórmula n° 30.

Tiempo minutos	Cedido mg acumulados	% Cedido
15	67,024	17,87
30	113,931	30,39
45	161,176	42,99
60	185,760	49,55
75	204,373	54,51
90	223,753	59,68
105	227,703	60,73
120	250,586	66,84
135	257,285	68,62
150	260,433	69,46
165	271,831	72,50
180	279,289	74,48

Tabla n° 47. Cesión "in vitro" de Sulfamoxol sódico (equivalente a 374,8914 mg de Sulfamoxol) en agua destilada a partir de 1,3169 g de masa de supositorio de la fórmula n° 33.

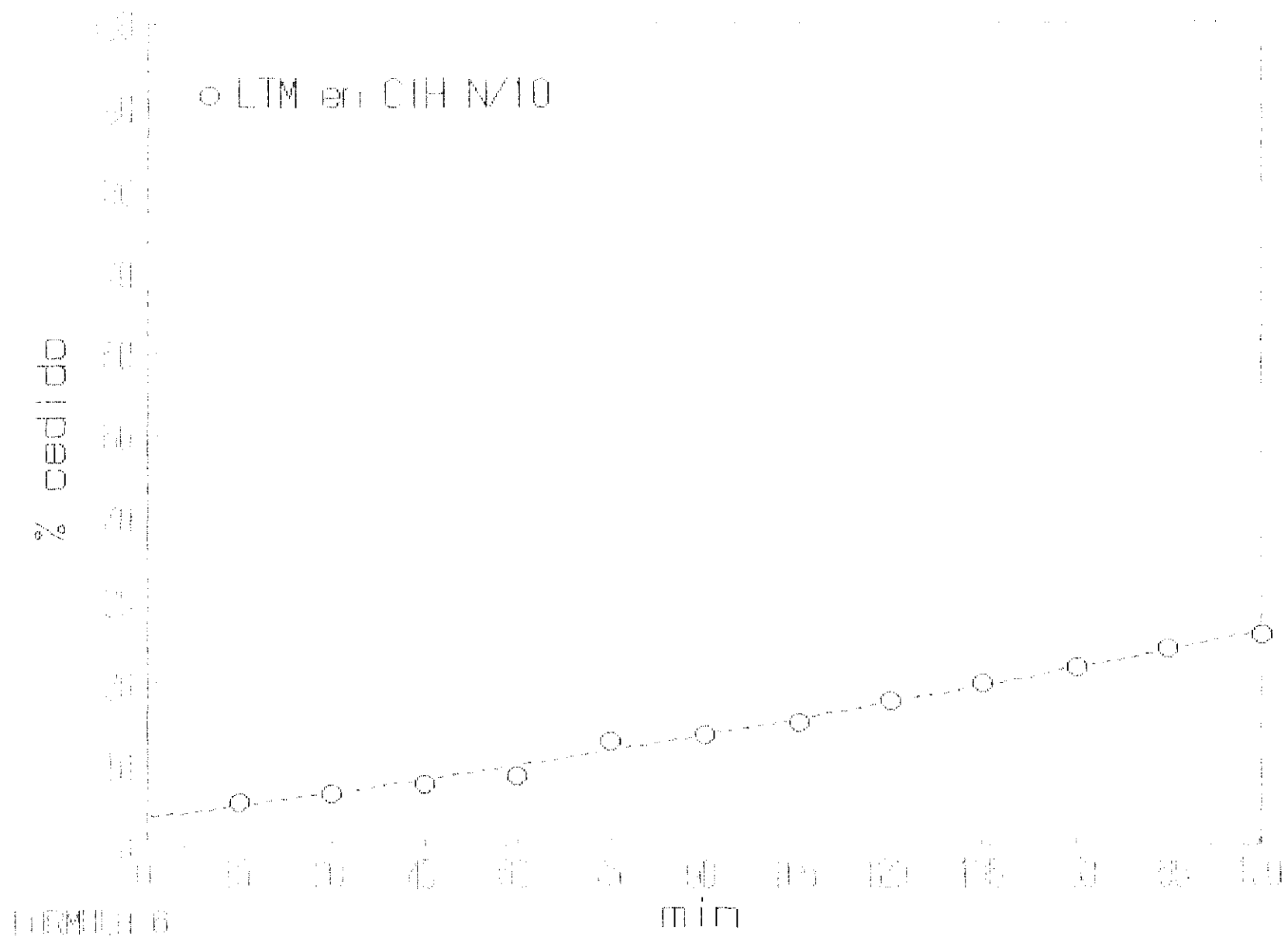
Tiempo minutos	Cedido mg acumulados	% Cedido
15	1,43	1,63
30	3,76	4,30
45	7,23	8,27
75	11,74	13,43
90	12,11	13,87
105	15,36	17,59
120	17,57	20,12
135	19,04	21,79
150	20,04	22,94
165	20,70	23,69
180	23,90	27,36

Tabla n° 48. Cesión "in vitro" de Lactato de Trimetoprim (equivalente a 87,372 mg de Trimetoprim) en CIH N/10 a partir de 0,9611 g de masa de supositorio de la fórmula n° 45.

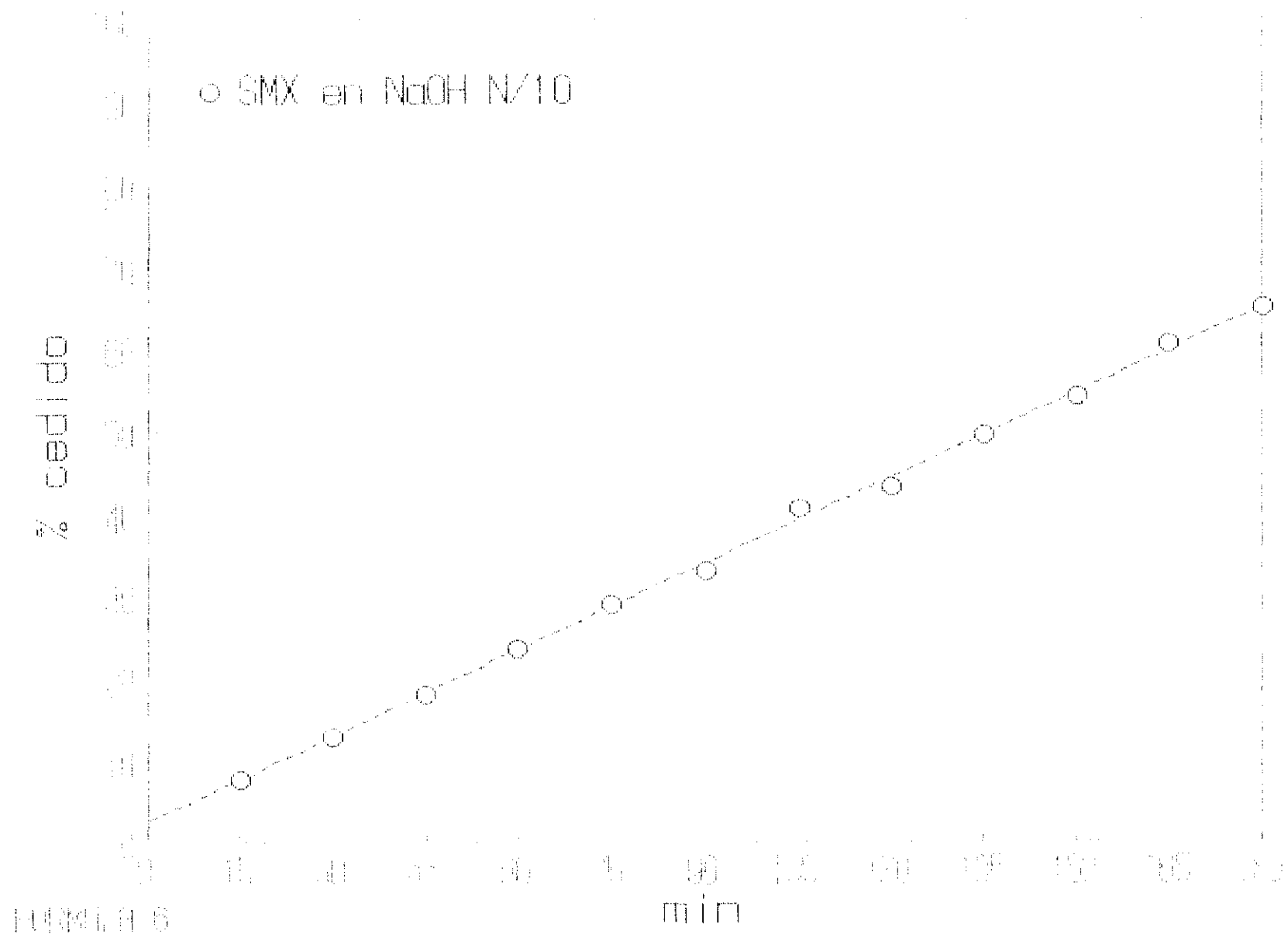
Tiempo minutos	Cedido mg acumulados	% Cedido
15	18,36	5,04
30	26,33	7,24
45	28,32	7,29
60	37,07	10,19
75	48,59	13,36
90	53,35	14,67
105	54,53	14,99
120	56,51	15,54
135	62,04	17,06
150	64,02	17,60
165	73,87	20,30
180	75,45	20,74

Tabla n° 49. Cesión "in vitro" de Sulfadiazina sódica (equivalente a 363,63 mg de Sulfadiazina) en agua destilada a partir de 1,2 g de masa de supositorio de la fórmula n° 45.

GRAFICA 34

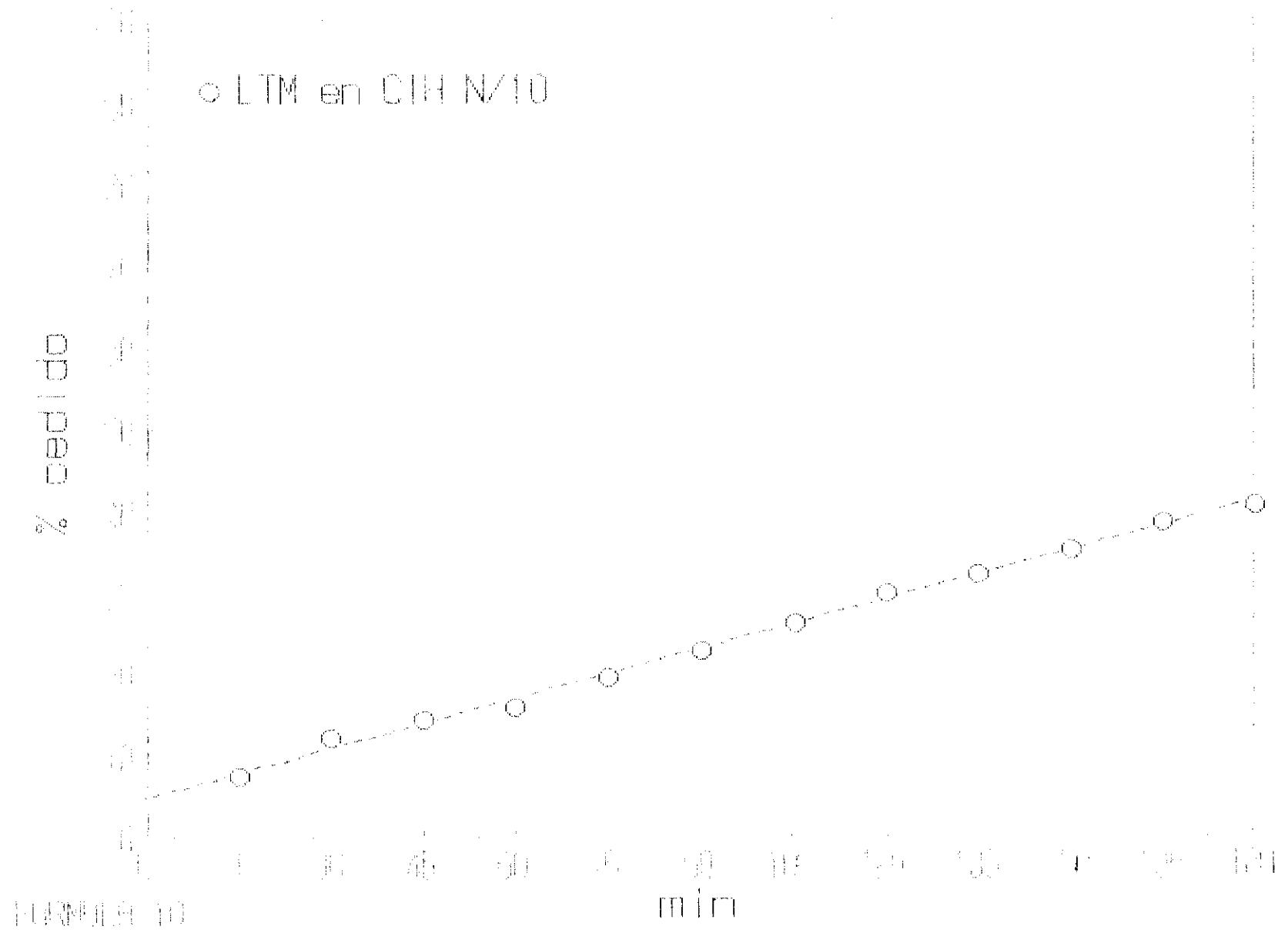


GRAFICA 35

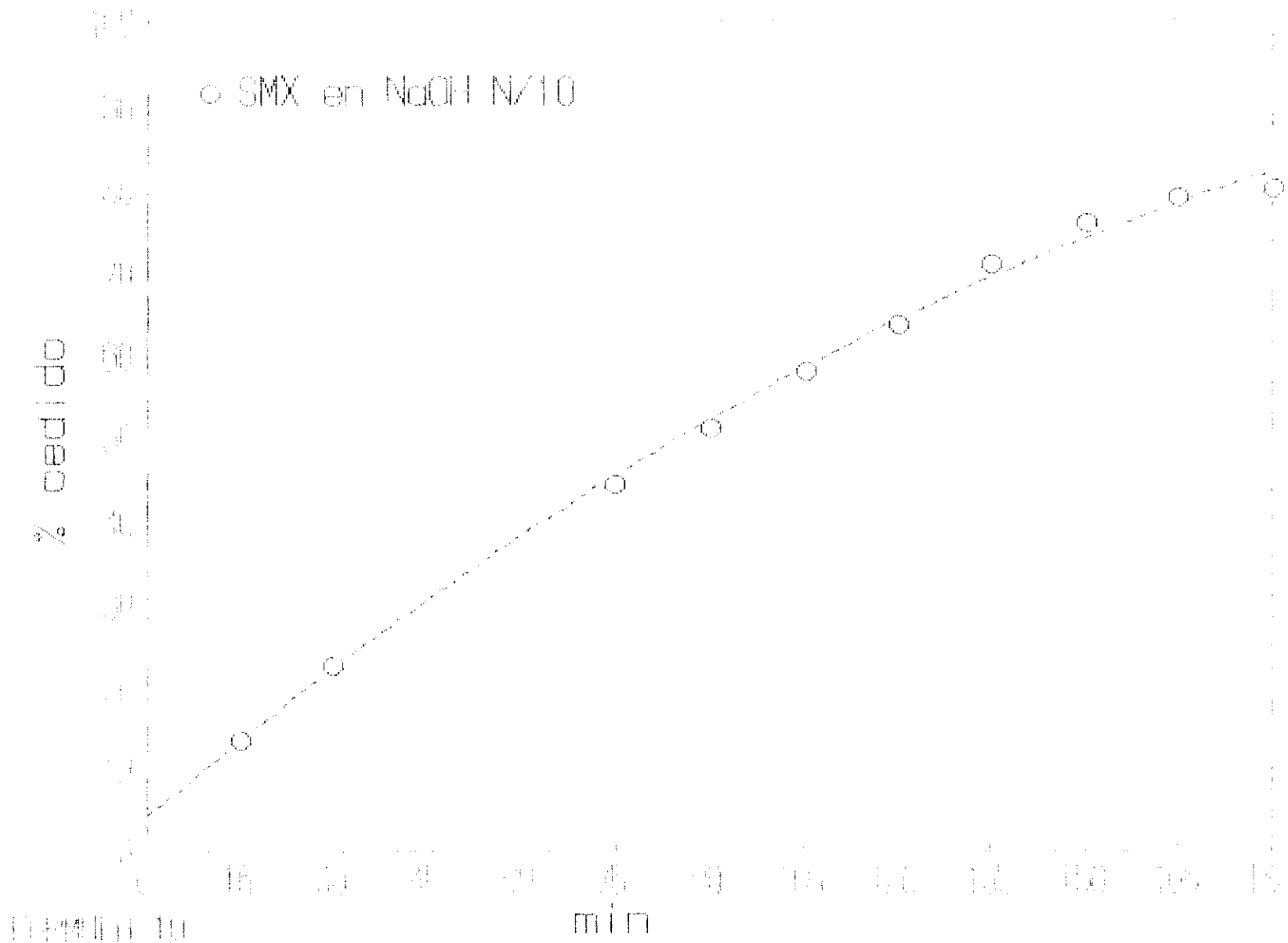


NUMERO 6

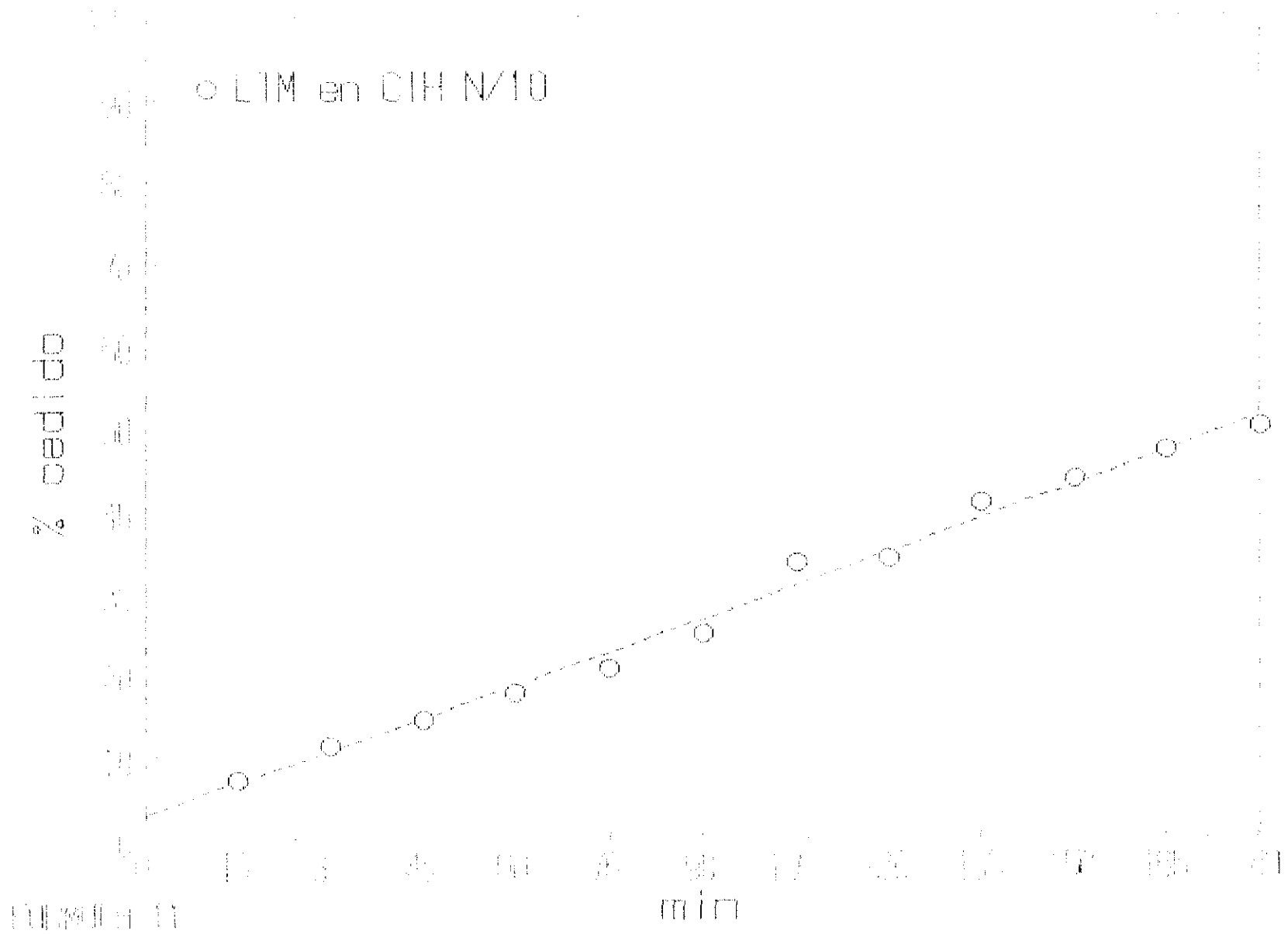
GRAFICA 36



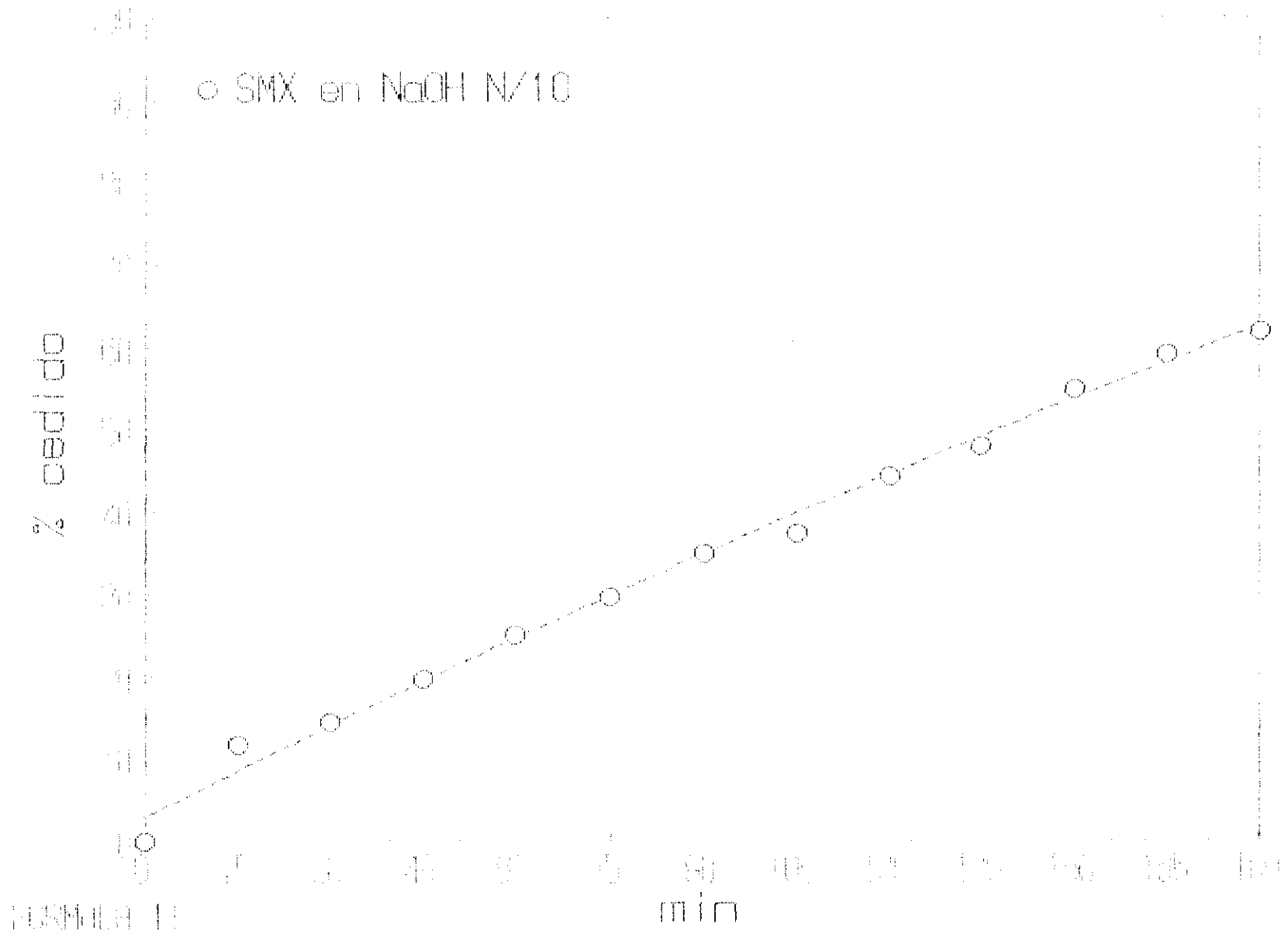
GRAFICA 37



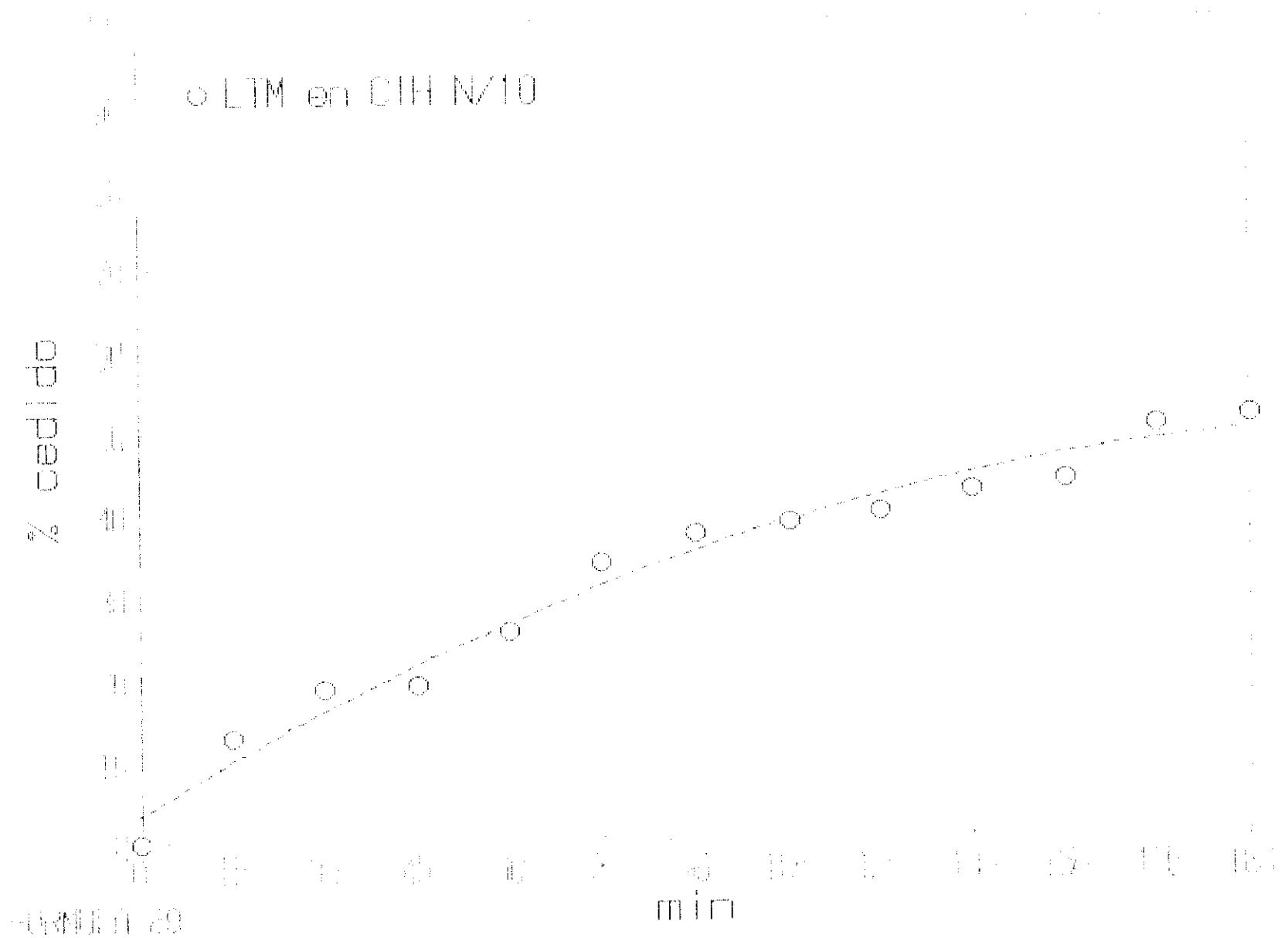
GRAFICA 38



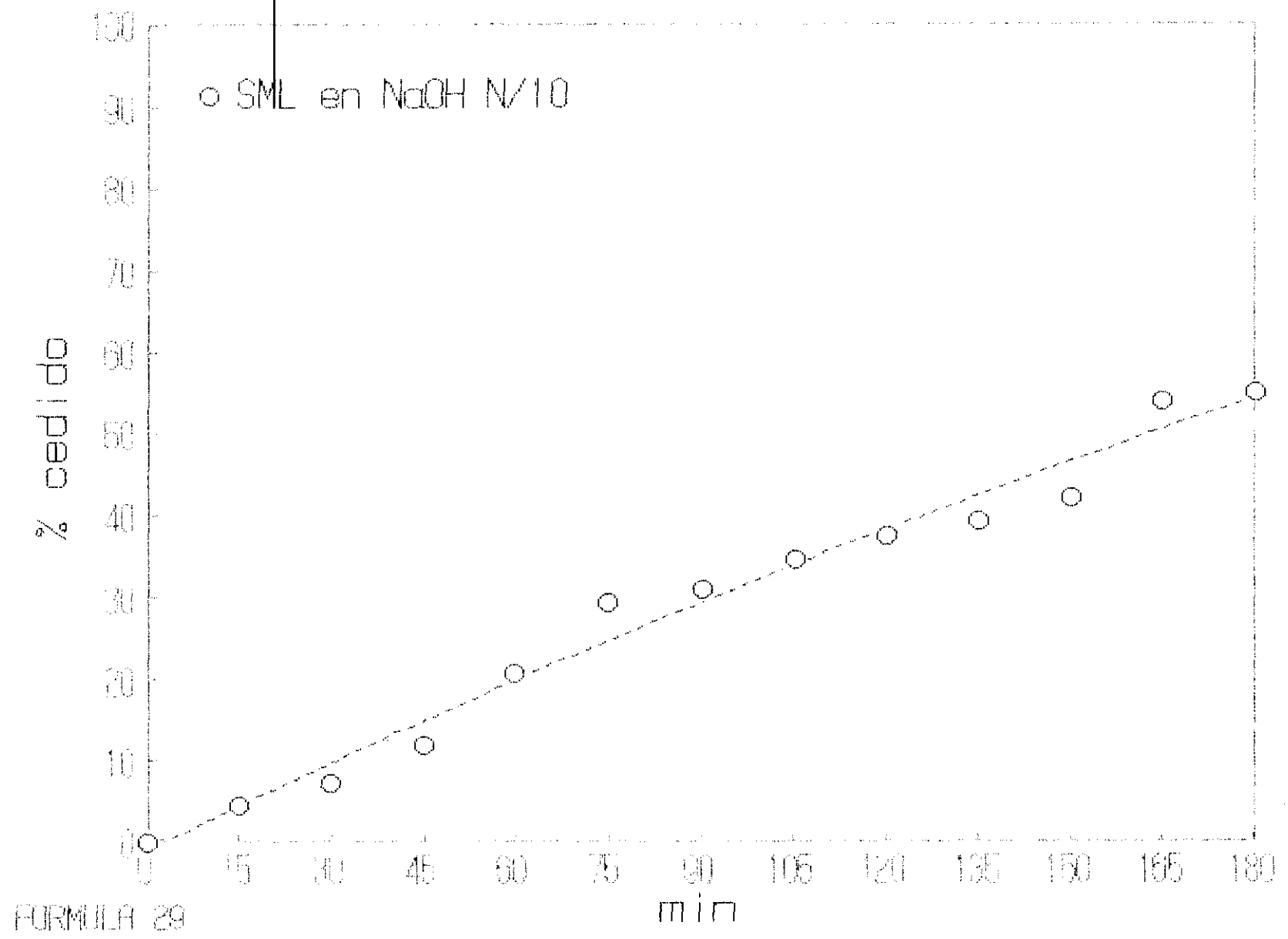
GRAFICA 39



GRAFICA 40

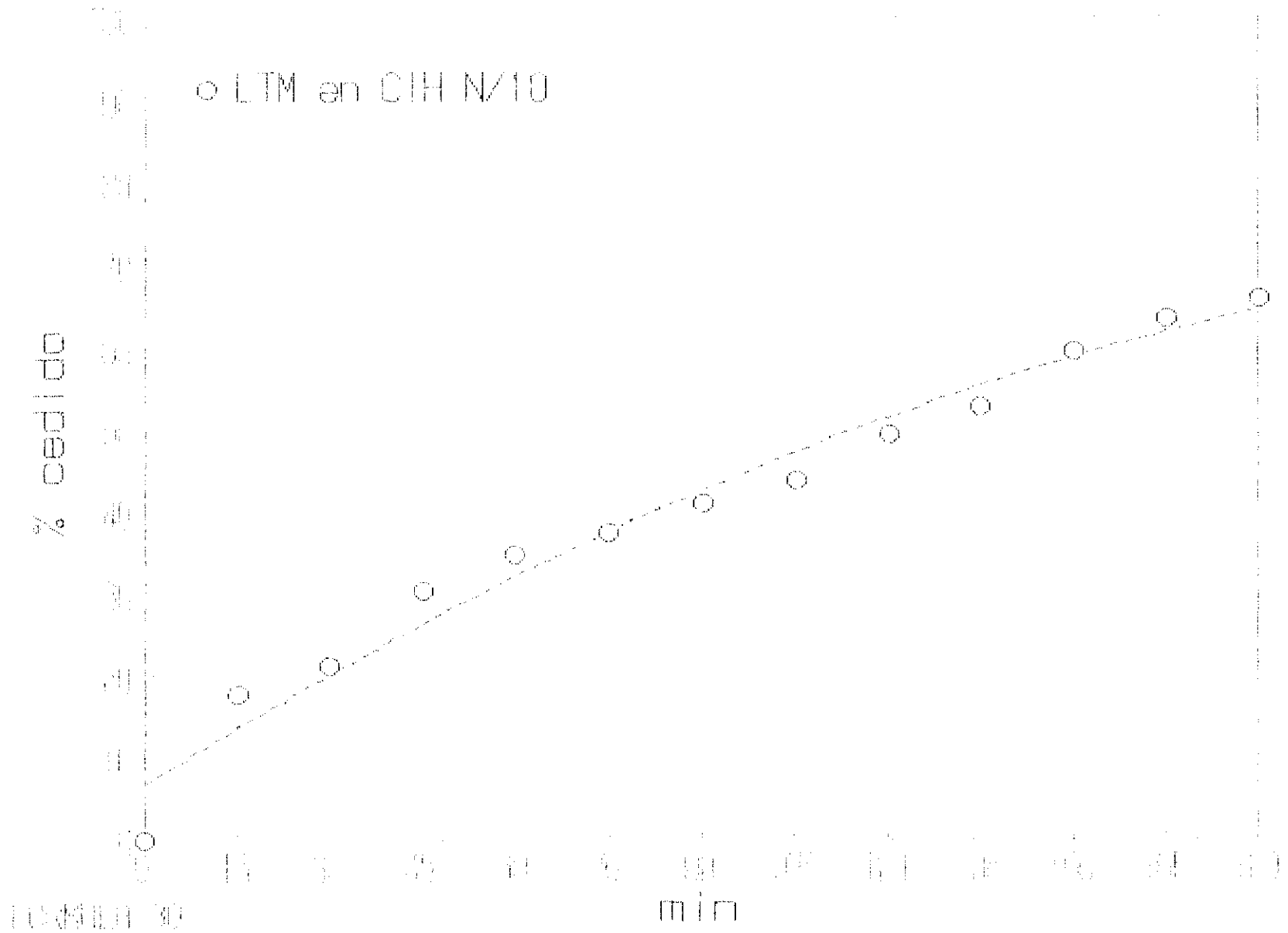


GRAFICA 41

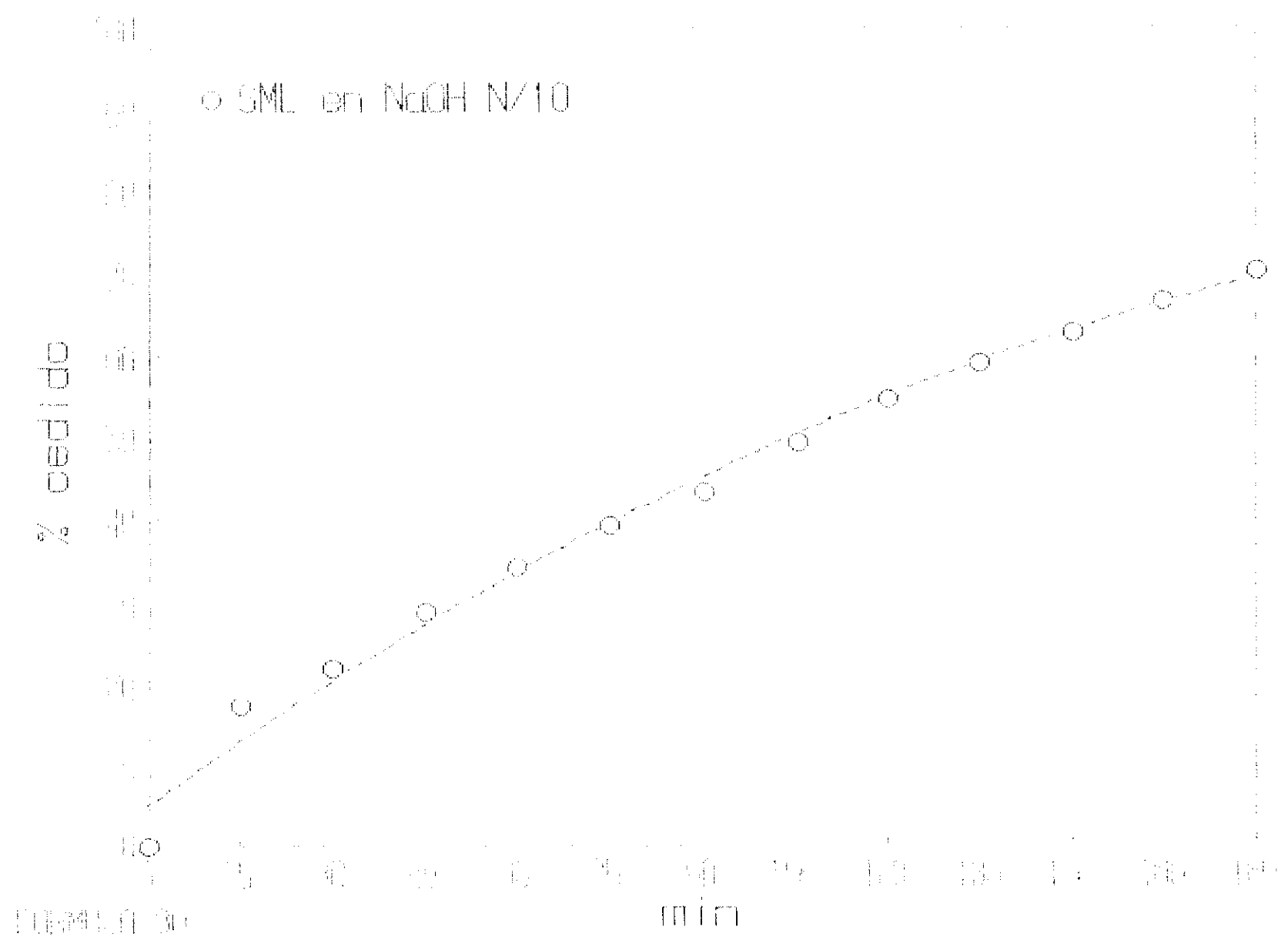


FORMULA 29

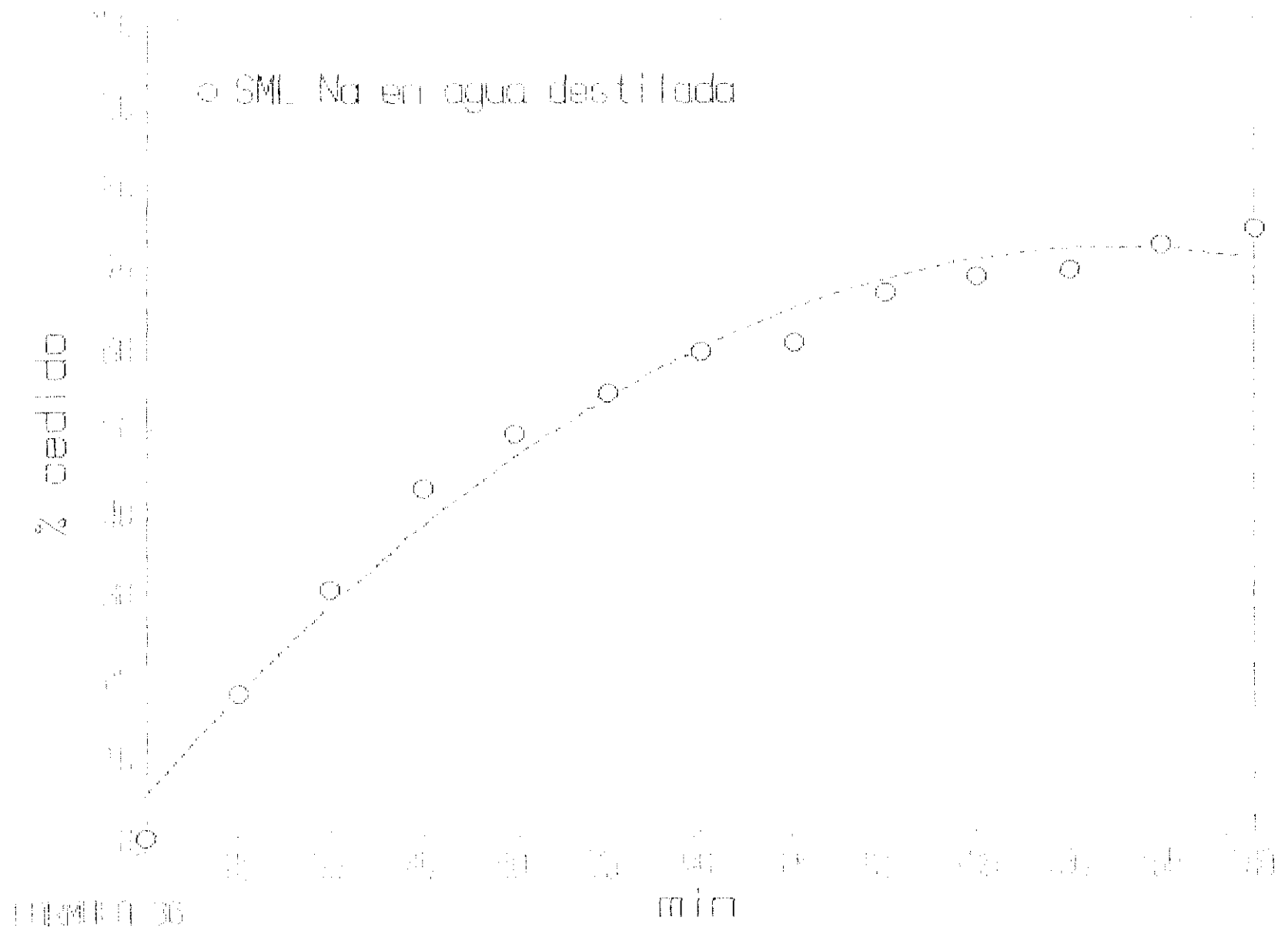
GRAFICA 42



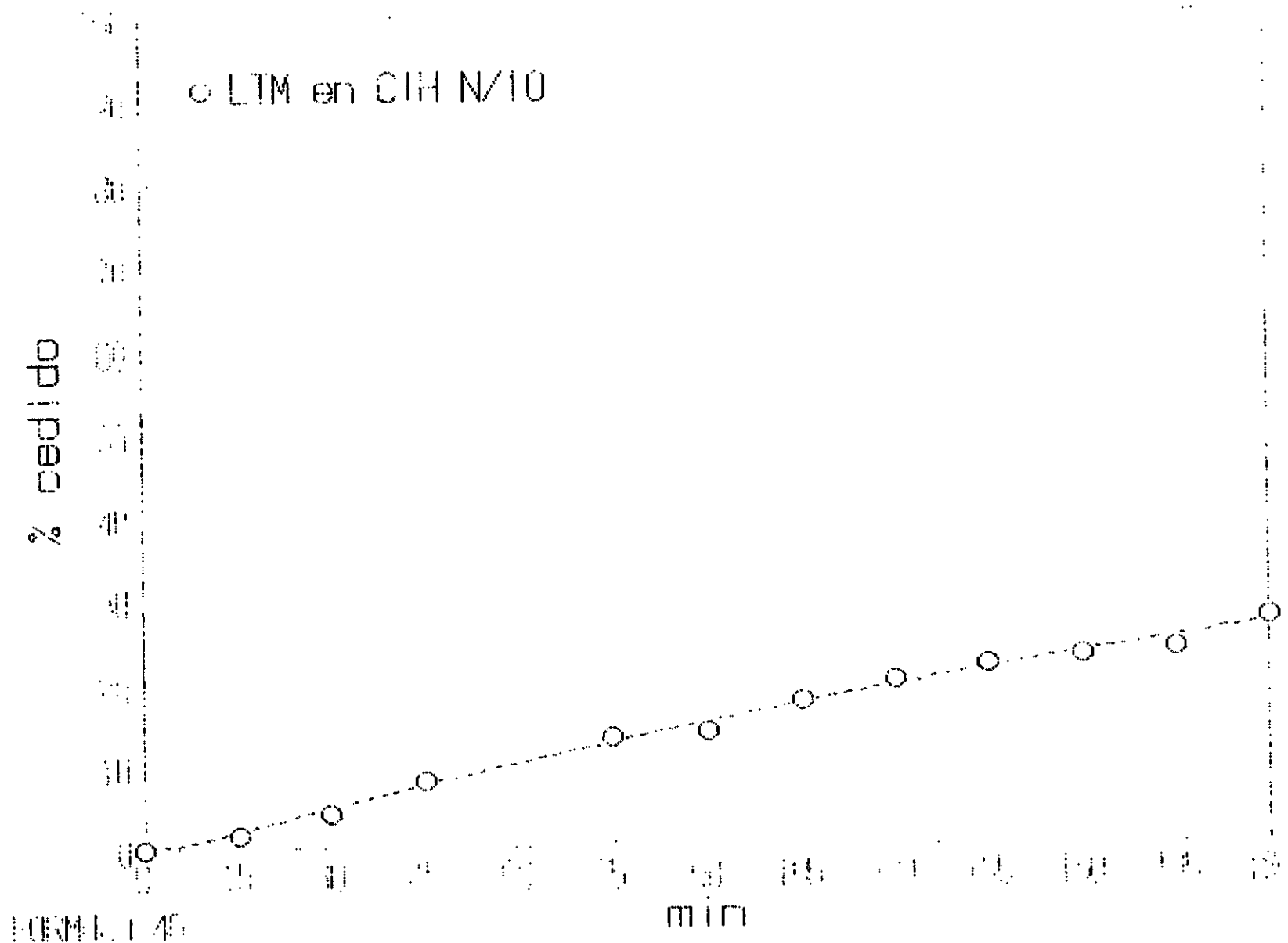
GRAFICA 43



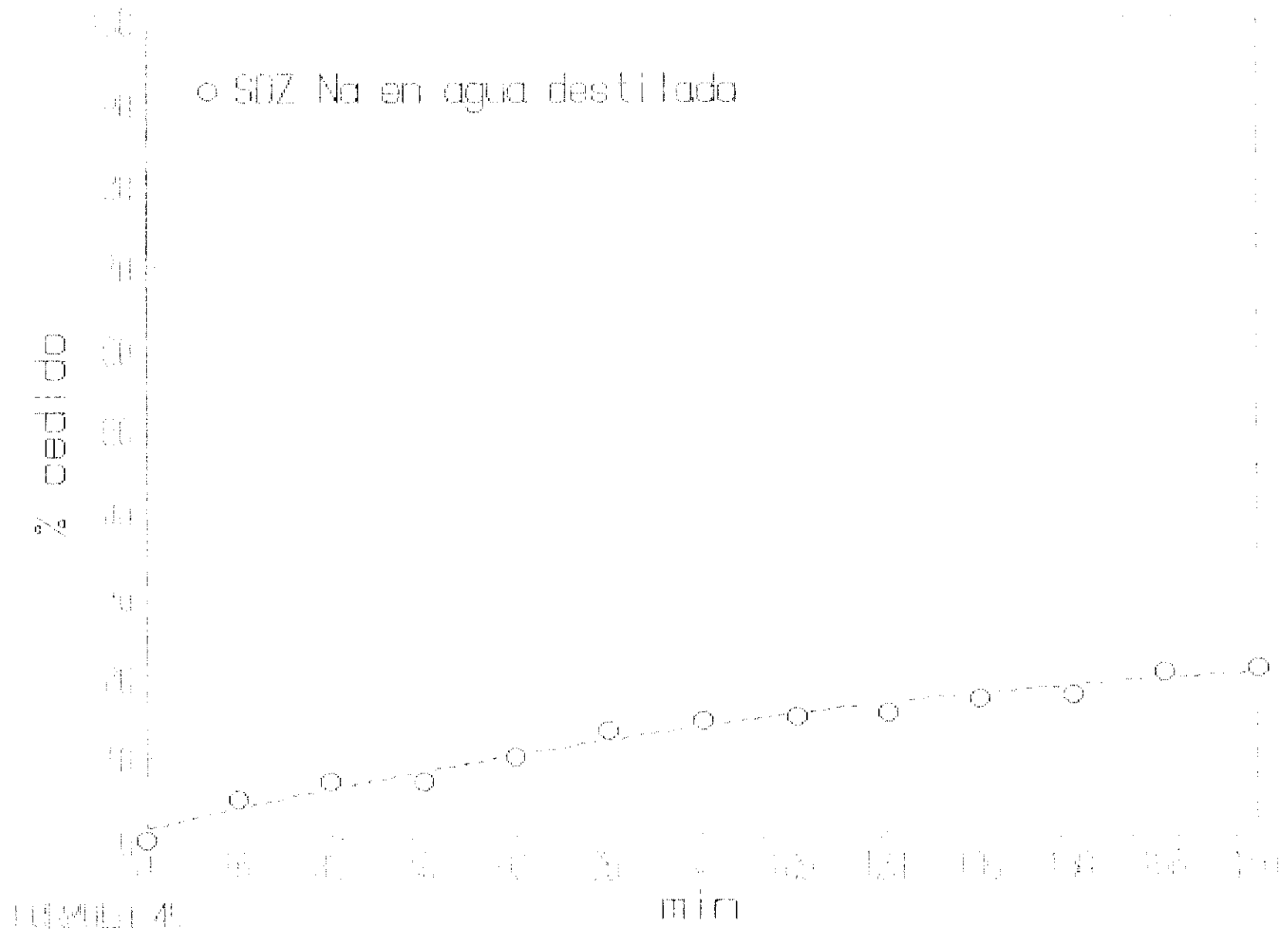
GRAFICA 44



GRAFICA 45



GRAFICA 46



3.4.4 Resultados de Cesión "in vitro" de supositorios (mejores fórmulas). Estudio de estabilidad.

Las cesiones "in vitro" se realizan según el procedimiento descrito en el apartado 2.5.1.2.

Los supositorios objeto de estudio se almacenan en estufa a 30° C durante un determinado número de días.

Los resultados para las distintas formulaciones estudiadas quedan recogidas en las tablas 50 a 65.

Los valores del porcentaje cedido se representan frente al tiempo, observando que describen una trayectoria parabólica, como se puede apreciar en las gráficas 47 a 66.

Los resultados de la fórmula 10 quedan recogidos en las tablas 50 a 53 para el Lactato de Trimetoprim después de 6, 44, 66 y 105 días de almacenamiento respectivamente (gráficas 47 a 51). En las tablas 54 a 57 se expresan los datos del Sulfameto-xazol para los mismos días de almacenamiento (gráficas 52 a 56).

Los resultados de la fórmula 30 quedan recogidos en las tablas 58 a 61 para el Lactato de Trimetoprim después de 5, 30, 44 y 144 días de almacenamiento respectivamente (gráficas 57 a 61).

En las tablas 62 a 65 se expresan los datos de Sulfamoxol para los mismos días de almacenamiento (gráficas 62 a 66).

Tiempo minutos	Cedido mg acumulados	% Cedido
15	5,35	7,33
30	8,75	11,99
45	12,04	16,50
60	14,97	20,50
75	17,74	24,30
90	20,43	27,99
105	23,00	31,50
120	25,55	35,00
135	27,60	37,80
150	30,22	41,39
165	32,56	44,60
180	34,53	47,29

Tabla n° 50. Cesión "in vitro" de Lactato de Trimetoprim (equivalente a 73,026 mg de Trimetoprim) en CIH N/10 a partir de 1,256 g de masa de supositorio de la fórmula n° 10, después de 6 días de almacenamiento en estufa a 40° C.

Tiempo minutos	Cedido mg acumulados	% Cedido
15	6,86	9,36
30	11,02	15,03
45	13,62	18,58
60	17,23	23,50
75	20,87	28,46
90	22,84	31,16
105	24,63	33,60
120	28,28	38,57
135	30,12	41,09
150	32,95	44,95
165	34,72	47,36
180	36,72	50,09

Tabla n° 51. Cesión "in vitro" de Lactato de Trimetoprim (equivalente a 73,313 mg de Trimetoprim) en ClH N/10 a partir de 1,28 g de masa de supositorio de la fórmula n° 10, después de 44 días de almacenamiento en estufa a 40 ° C.

Tiempo minutos	Cedido mg acumulados	% Cedido
15	5,56	7,34
30	8,41	11,10
45	10,44	13,78
60	13,92	18,36
75	17,28	22,80
90	19,98	26,36
105	22,30	29,43
120	27,13	35,79
135	29,17	38,49
150	32,41	42,76
165	36,30	47,88
180	39,30	51,85

Tabla n° 52. Cesión "in vitro" de Lactato de Trimetoprim (equivalente a 75,804 mg de Trimetoprim) en ClH N/10 a partir de 1,3179 g de masa de supositorio de la fórmula n° 10, después de 66 días de almacenamiento en estufa a 40 ° C.

Tiempo minutos	Cedido mg acumulados	% Cedido
15	6,90	9,66
30	9,44	13,22
45	12,82	17,96
60	15,42	21,60
75	18,81	26,35
90	20,43	28,62
105	23,68	33,17
120	26,64	37,31
135	28,51	39,93
150	30,59	42,85
165	32,83	45,97
180	35,41	49,63

Tabla n° 53. Cesión "in vitro" de Lactato de Trimetoprim (equivalente a 71,408 mg de Trimetoprim) en ClH N/10 a partir de 1,2471 g de masa de supositorio de la fórmula n° 10, después de 105 días de almacenamiento en estufa a 40° C.

Tiempo minutos	Cedido mg acumulados	% Cedido
15	39,38	10,50
30	75,12	20,04
45	108,31	28,90
60	139,00	37,09
75	166,31	44,38
90	192,02	51,24
105	220,27	58,78
120	241,66	64,49
135	265,79	70,93
150	281,12	75,02
165	296,60	79,15
180	309,99	82,72

Tabla n° 54. Cesión "in vitro" de 374,7092 mg de Sulfame-
toxazol en NaOH N/10 a partir de 1,289 g de masa de supositorio
de la fórmula n° 10, después de 6 días de almacenamiento en
estufa a 40° C.

Tiempo minutos	Cedido mg acumulados	% Cedido
15	43,51	12,00
30	77,43	21,36
45	107,99	29,79
60	136,04	37,53
75	157,88	43,56
90	179,28	49,46
105	218,73	60,35
120	249,10	68,73
135	258,53	71,33
150	280,23	77,31
165	294,13	81,15
180	303,53	83,74

Tabla n° 55. Cesión "in vitro" de 362,441 mg de Sulfameto-
xazol en NaOH N/10 a partir de 1,2656 g de masa de supositorio
de la fórmula n° 10, después de 44 días de almacenamiento en
estufa a 40° C.

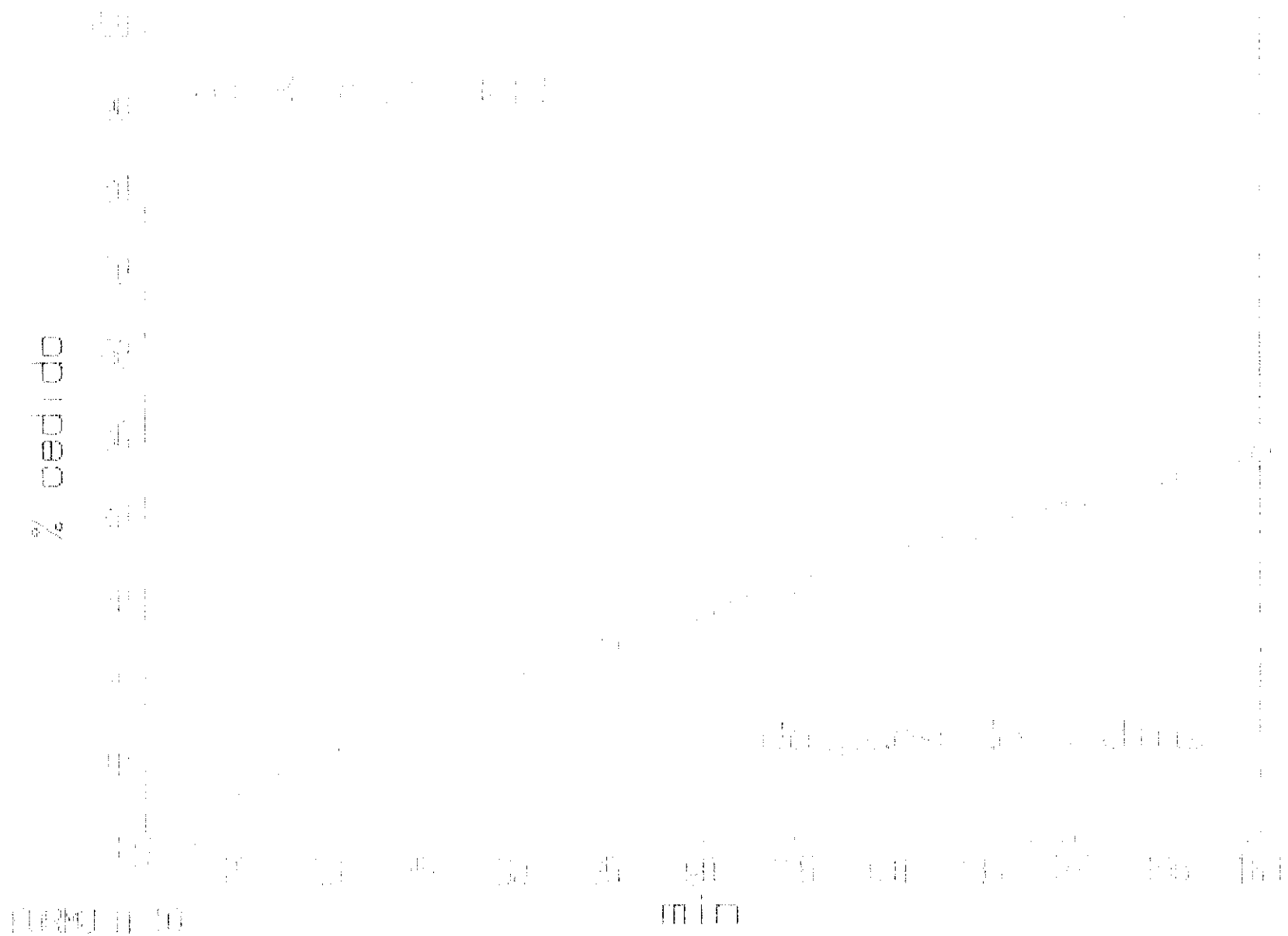
Tiempo minutos	Cedido mg acumulados	% Cedido
15	61,73	15,36
30	94,41	23,50
45	126,62	31,52
60	158,39	39,42
75	190,11	47,32
90	210,27	52,34
105	251,78	62,67
120	261,22	65,02
135	287,46	71,55
150	322,67	80,32
165	330,44	82,25
180	355,35	88,46

Tabla n° 56. Cesión "in vitro" de Sulfametoxazol (404,711 mg) en NaOH N/10 a partir de 1,3968 g de masa de supositorio de la fórmula n° 10, después de 66 días de almacenamiento en estufa a 40° C.

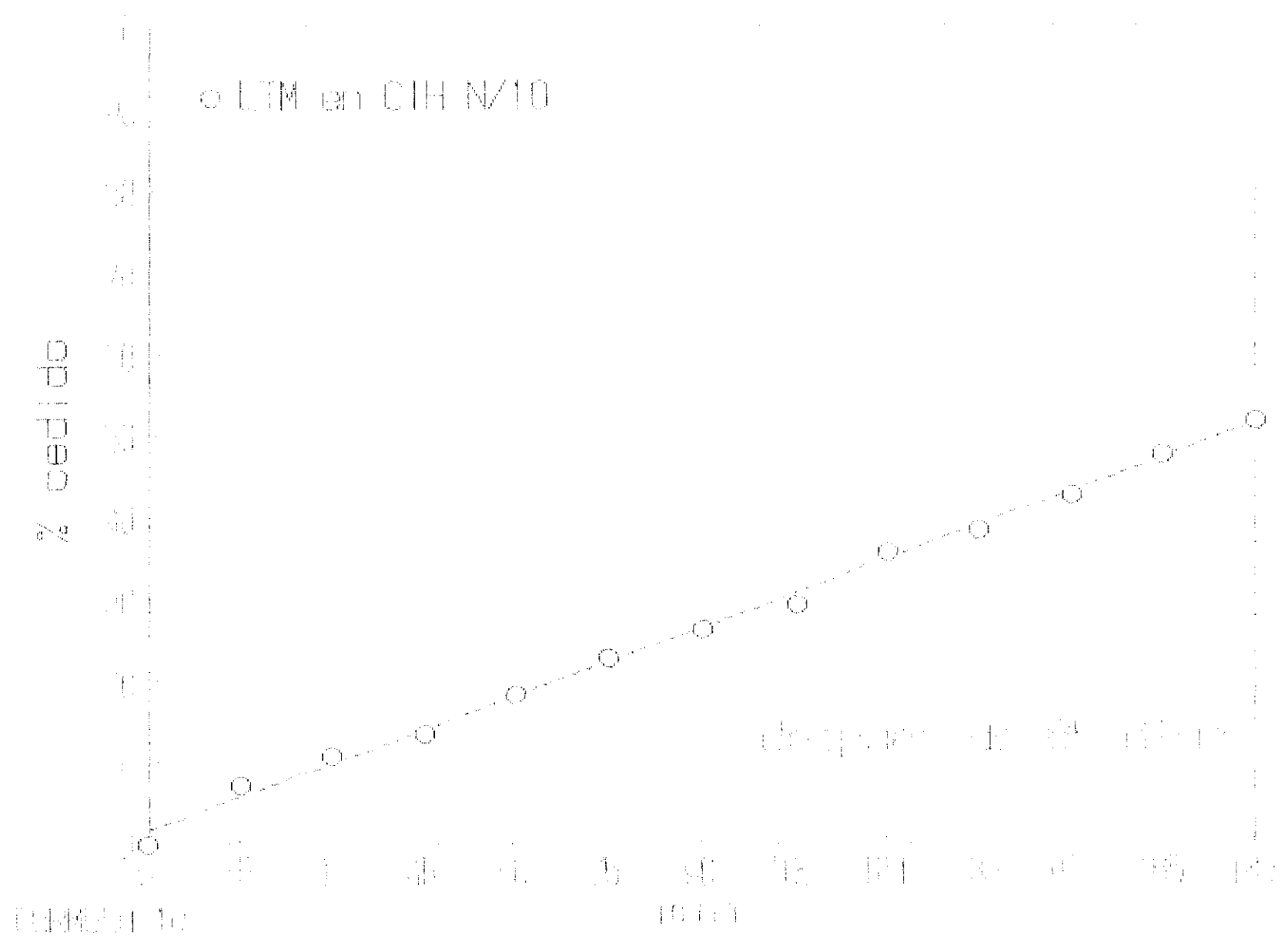
Tiempo minutos	Cedido mg acumulados	% Cedido
10	21,57	6,02
30	76,99	21,56
45	116,22	32,55
70	165,32	46,30
75	176,85	49,53
90	204,42	57,26
105	215,11	60,25
120	272,98	76,46
135	278,72	78,07
150	284,45	79,67
165	307,35	86,09
180	310,62	87,00

Tabla n° 57. Cesión "in vitro" de Sulfametoxazol (357,012 mg) en NaOH N/10 a partir de 1,247 g de masa de supositorio de la fórmula n° 10, después de 105 días de almacenamiento en estufa a 40° C.

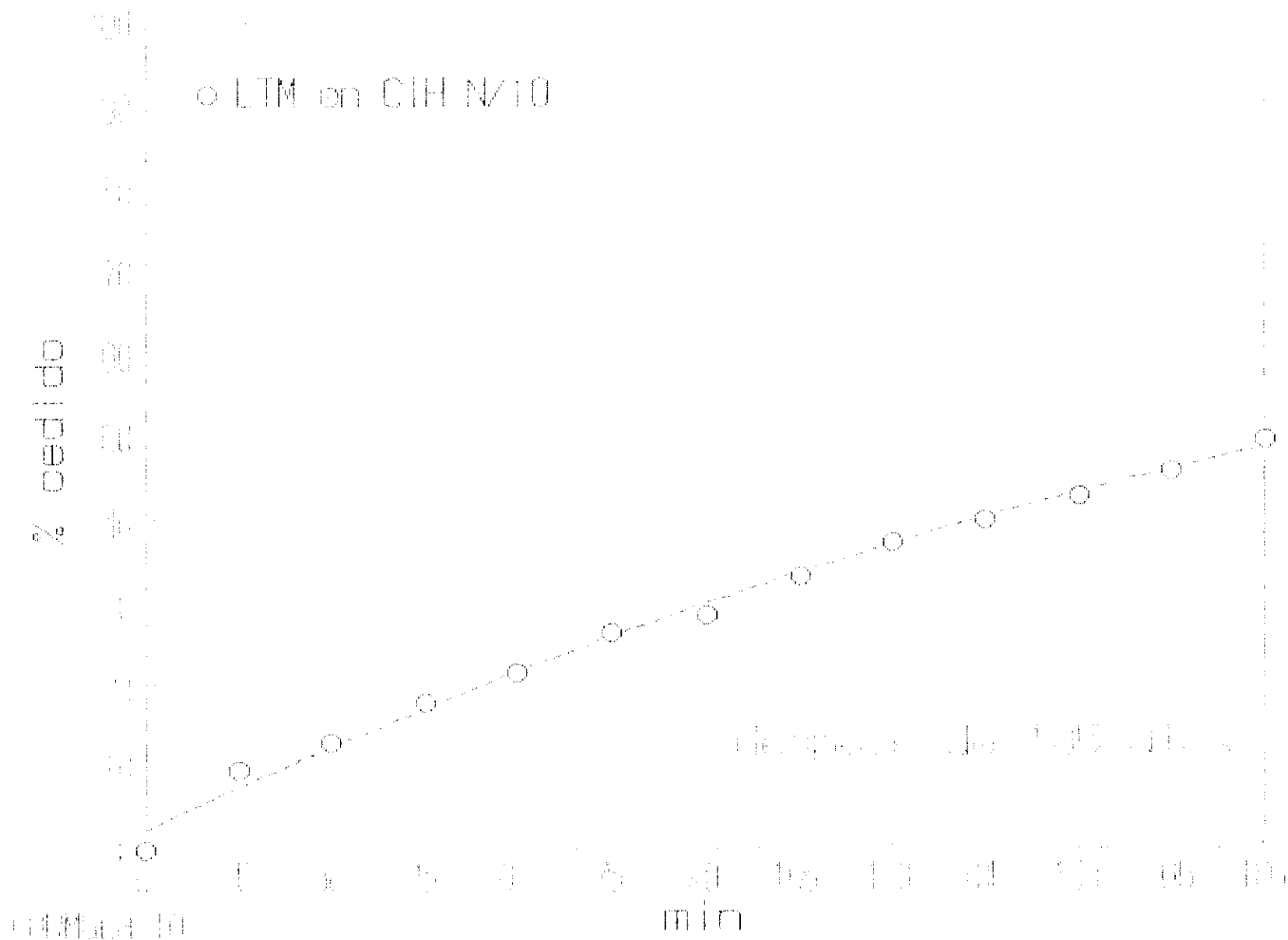
GRAFICA 47



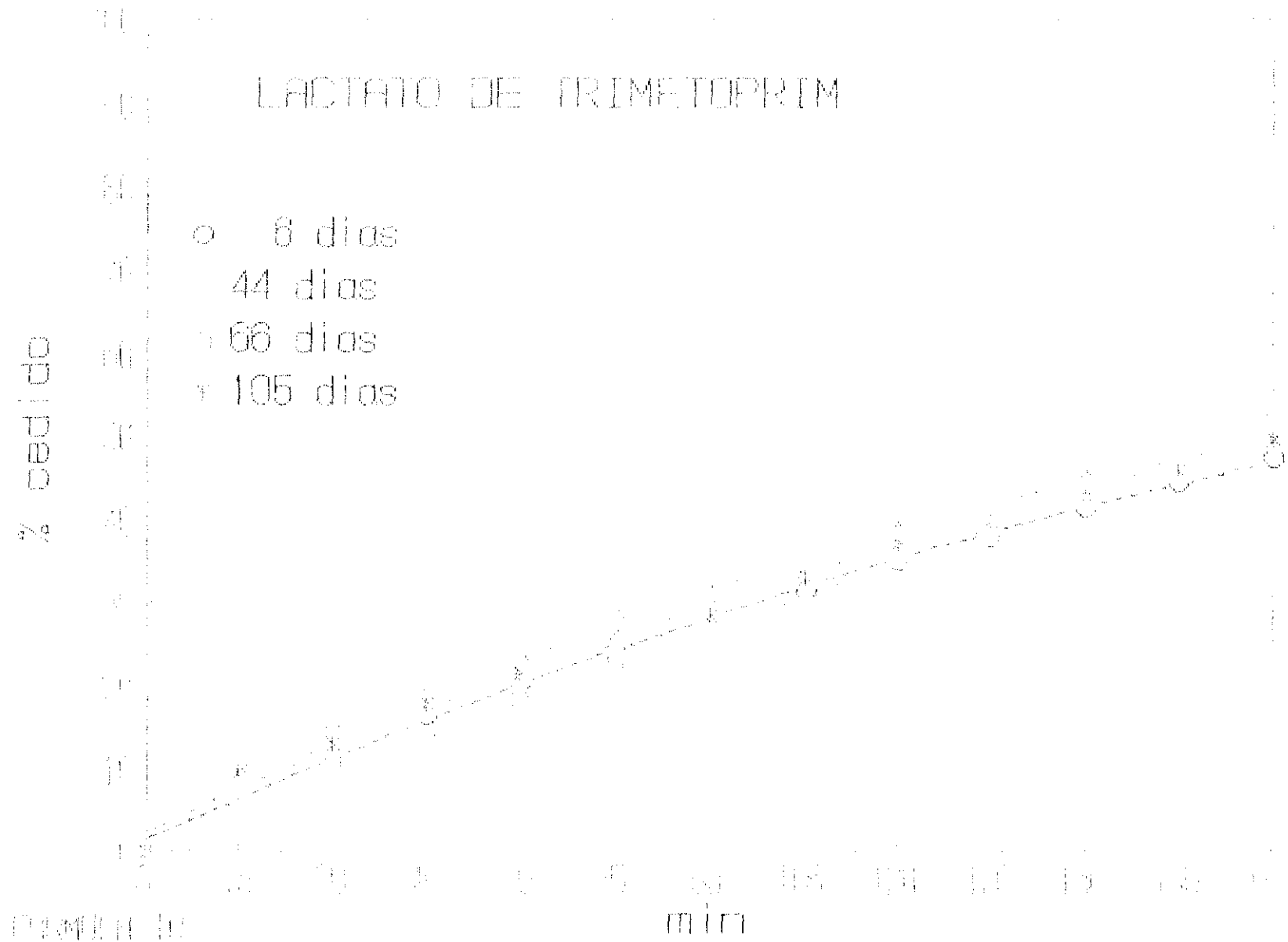
GRAFICA 49



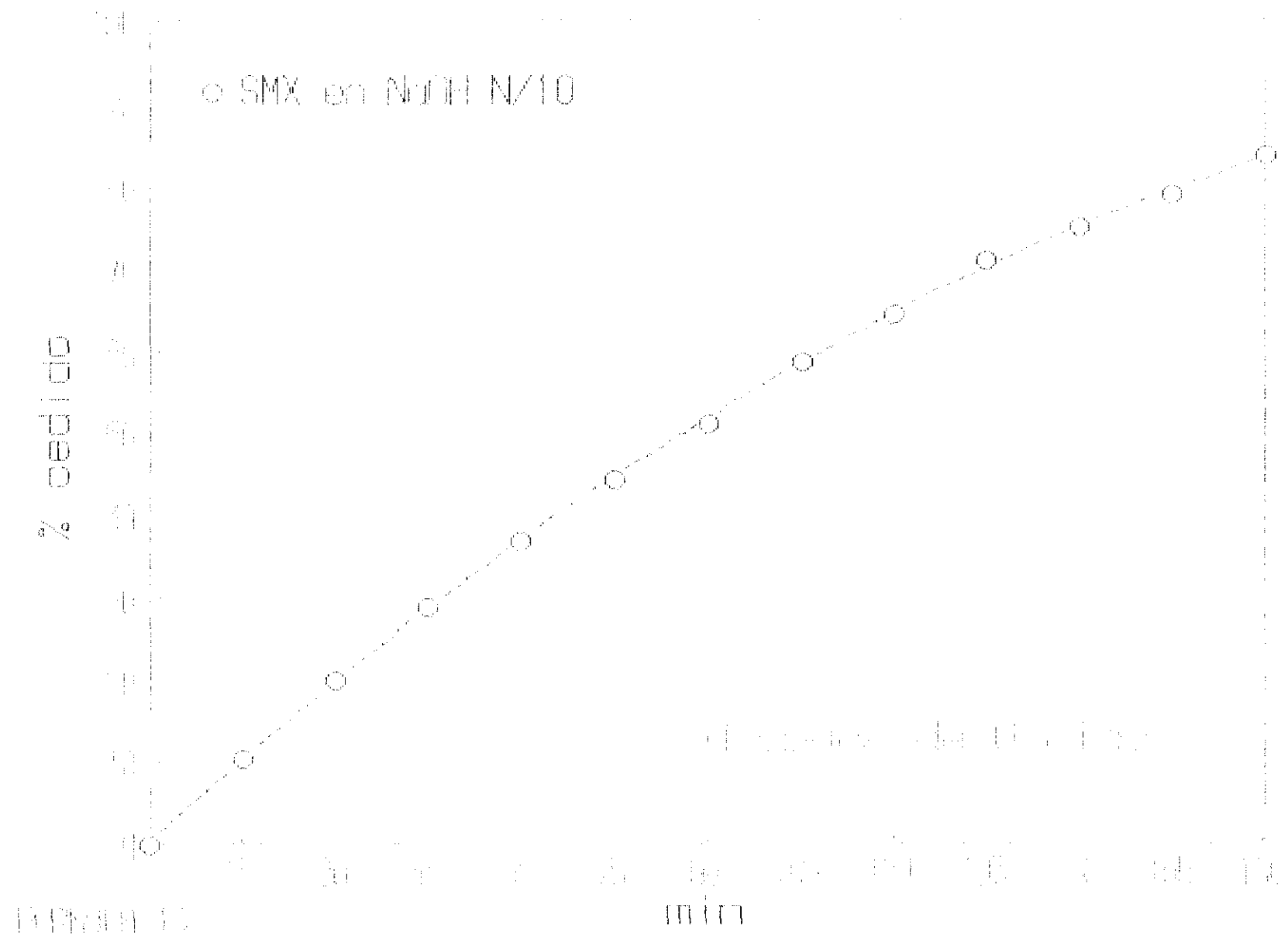
GRAFICA 50



GRAFICA 51

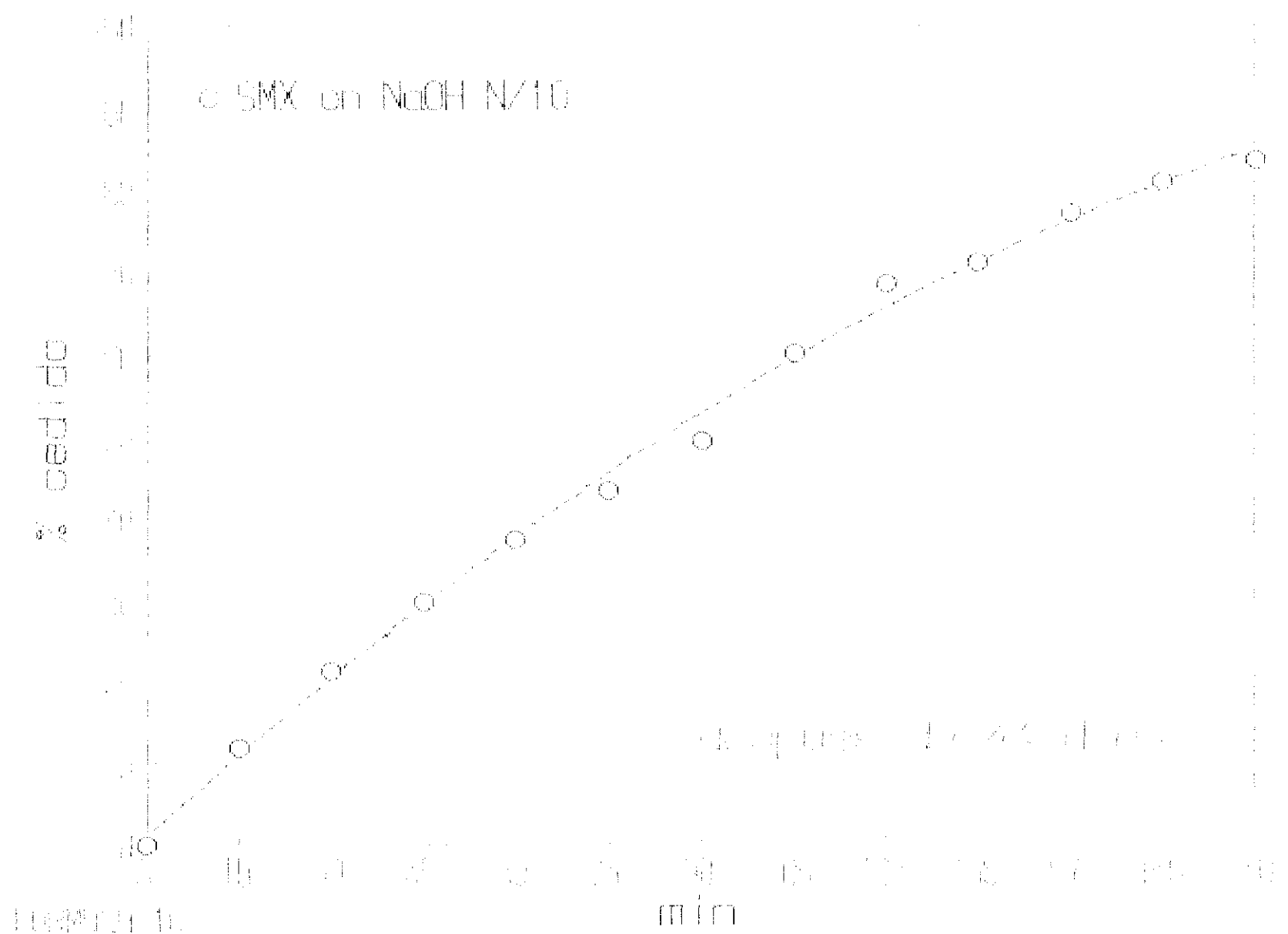


GRAFICA 52

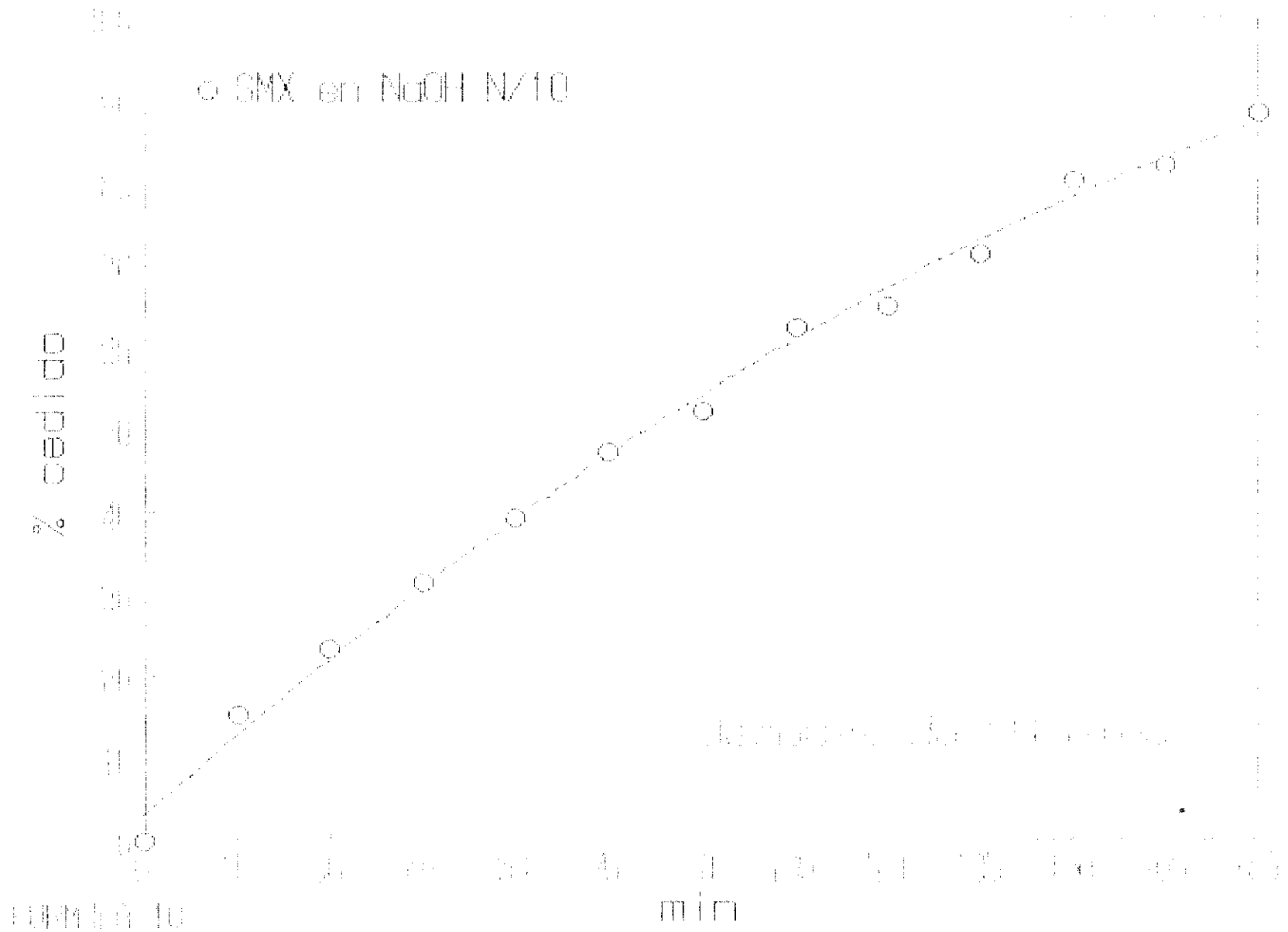


EXPERIMENTO 13

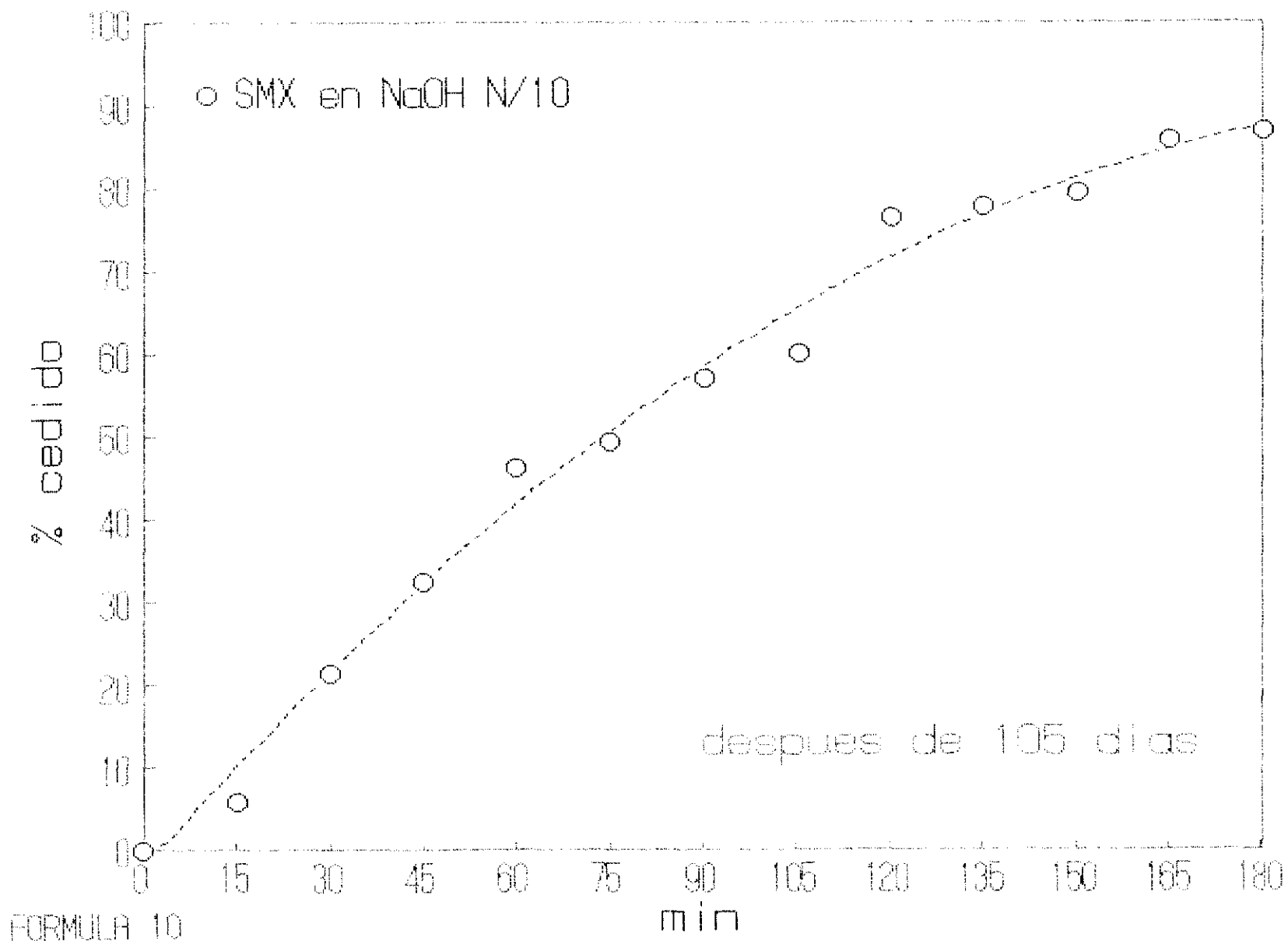
GRAFICA 53



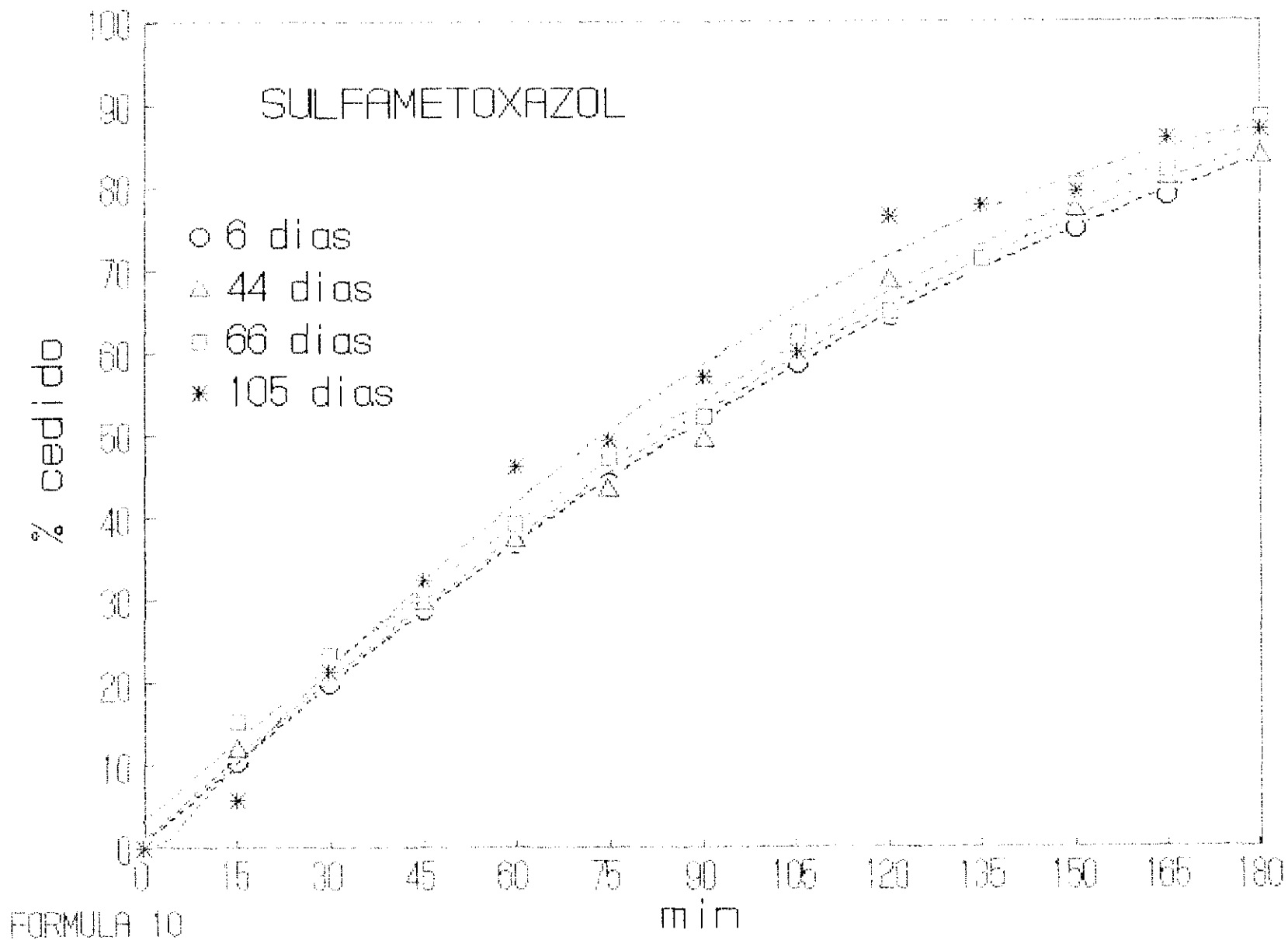
GRAFICA 54



GRAFICA 55



GRAFICA 56



Tiempo minutos	Cedido mg acumulados	% Cedido
15	11,70	15,02
30	16,64	21,36
45	22,95	29,47
60	26,41	33,90
75	29,54	37,92
90	33,60	43,14
105	36,29	46,59
120	39,88	51,20
135	43,06	55,28
150	46,48	59,67
165	49,51	63,56
180	51,40	65,98

Tabla n° 58. Cesión "in vitro" de Lactato de Trimetoprim (equivalente a 77,909 mg de Trimetoprim) en ClH N/10 a partir de 1,3248 g de masa de supositorio de la fórmula n° 30, después de 5 días de almacenamiento en estufa a 40° C.

Tiempo minutos	Cedido mg acumulados	% Cedido
15	13,34	16,20
30	17,97	21,82
45	23,77	28,86
60	26,20	31,80
75	28,40	34,47
90	30,82	37,41
105	34,60	42,00
120	38,46	46,69
135	41,80	50,74
150	45,22	54,89
165	48,61	59,00
180	51,57	62,59

Tabla n° 59. Cesión "in vitro" de Lactato de Trimetoprim (equivalente a 82,394 mg) de Trimetoprim en ClH N/10 a partir de 1,4004 g de masa de supositorio de la fórmula n° 30, después de 30 días de almacenamiento en estufa a 40° C.

Tiempo minutos	Cedido mg acumulados	% Cedido
15	13,26	17,75
30	16,65	22,29
45	23,09	30,91
60	24,78	33,17
75	27,39	36,67
90	31,24	41,82
105	33,39	44,70
120	36,98	49,50
135	39,97	53,50
150	42,50	56,89
165	44,83	60,00
180	48,11	64,40

Tabla n° 60. Césion "in vitro" de Lactato de Trimetoprim (equivalente a 74,7200 mg de Trimetoprim) en ClH N/10 a partir de 1,2912 g de masa de supositorio de la fórmula n° 30 después de 44 días de almacenamiento en estufa a 40° C.

Tiempo minutos	Cedido mg acumulados	% Cedido
15	8,23	10,85
30	12,66	16,69
45	18,96	25,00
60	21,90	28,88
75	23,56	31,07
90	25,67	33,84
105	28,02	36,94
120	29,44	38,81
135	32,61	43,00
150	35,27	46,50
165	37,62	49,60
180	40,06	52,81

Tabla n° 61. Cesión "in vitro" de Lactato de Trimetoprim (equivalente a 75,858 mg de Trimetoprim) en ClH N/10 a partir de 1,3572 g de masa de supositorio de la fórmula n° 30, después de 144 días de almacenamiento en estufa a 40° C.

Tiempo minutos	Cedido mg acumulados	% Cedido
15	57,88	14,50
30	85,63	21,45
45	109,78	27,50
60	130,01	33,32
75	152,73	38,26
90	174,17	43,63
105	197,13	49,38
120	217,57	54,50
135	234,29	58,69
150	251,42	62,98
165	264,27	66,20
180	280,44	70,25

Tabla n° 62. Cesión "in vitro" de Sulfamoxol (399,211 mg) en NaOH N/10 a partir de 1,3577 g de masa de supositorio de la fórmula n° 30, después de 5 días de almacenamiento en estufa a 40° C.

Tiempo minutos	Cedido mg acumulados	% Cedido
15	33,59	9,15
30	68,17	18,53
45	88,02	23,98
60	104,28	28,40
75	128,83	35,09
90	136,74	37,25
105	178,61	48,65
120	197,16	53,71
135	212,52	57,89
150	225,12	61,32
165	241,23	65,71
180	242,80	66,14

Tabla n° 63. Cesión "in vitro" de Sulfamoxol (367,080 mg) en NaOH N/10 a partir de 1,2478 g de masa de supositorio de la fórmula n° 30, después de 30 días de almacenamiento en estufa a 40° C.

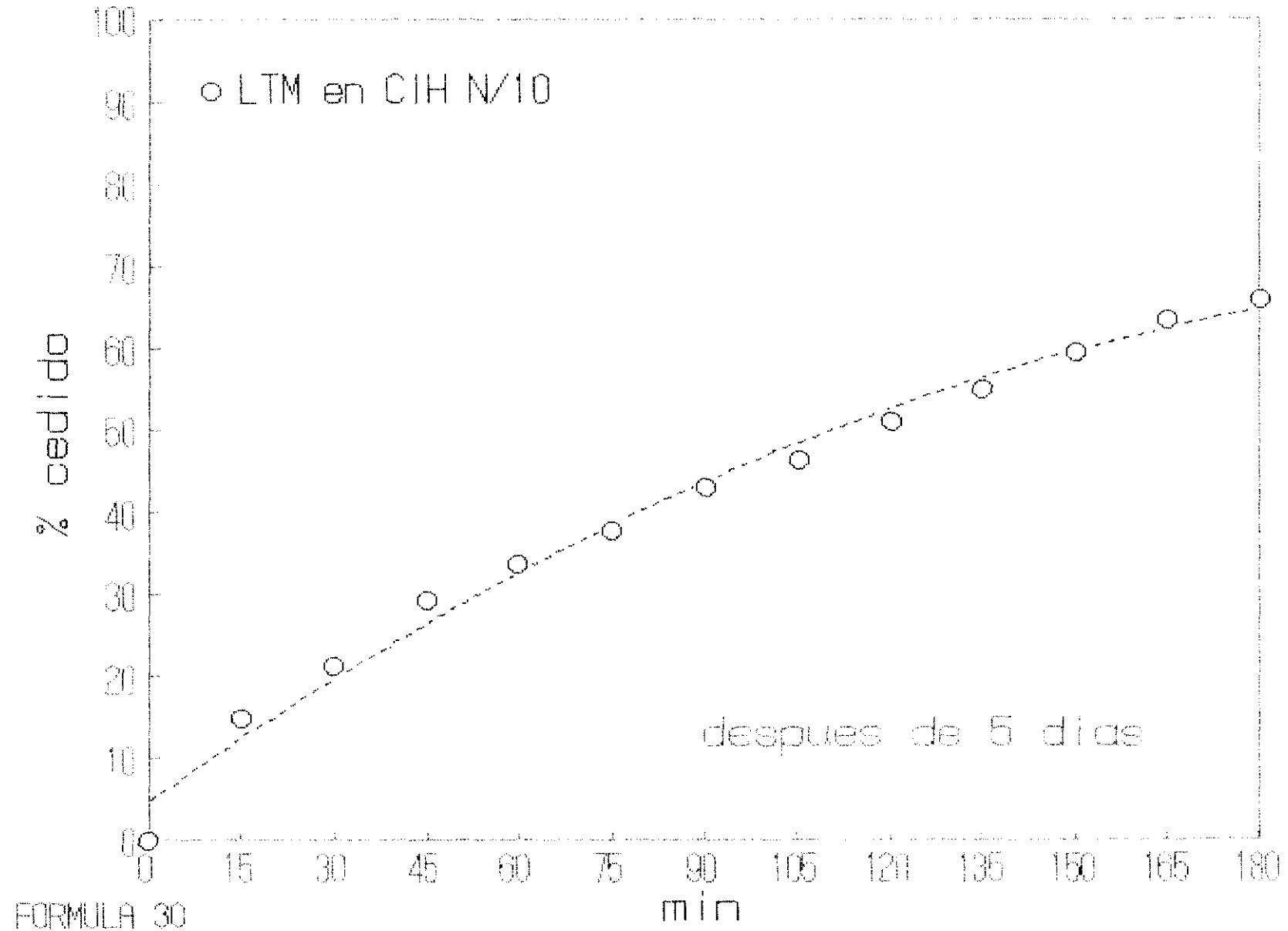
Tiempo minutos	Cedido mg acumulados	% Cedido
15	48,71	12,01
30	84,09	20,74
45	103,15	25,44
60	130,90	32,28
75	147,14	36,29
90	174,83	43,12
105	191,81	47,31
120	213,51	52,66
135	227,30	56,06
150	246,58	60,82
165	260,73	64,31
180	280,75	69,25

Tabla n° 64. Cesión "in vitro" de Sulfamoxol (405,425 mg) en NaOH N/10 a partir de 1,4011 g de masa de supositorio de la fórmula n° 30, después de 44 días de almacenamiento en estufa a 40° C.

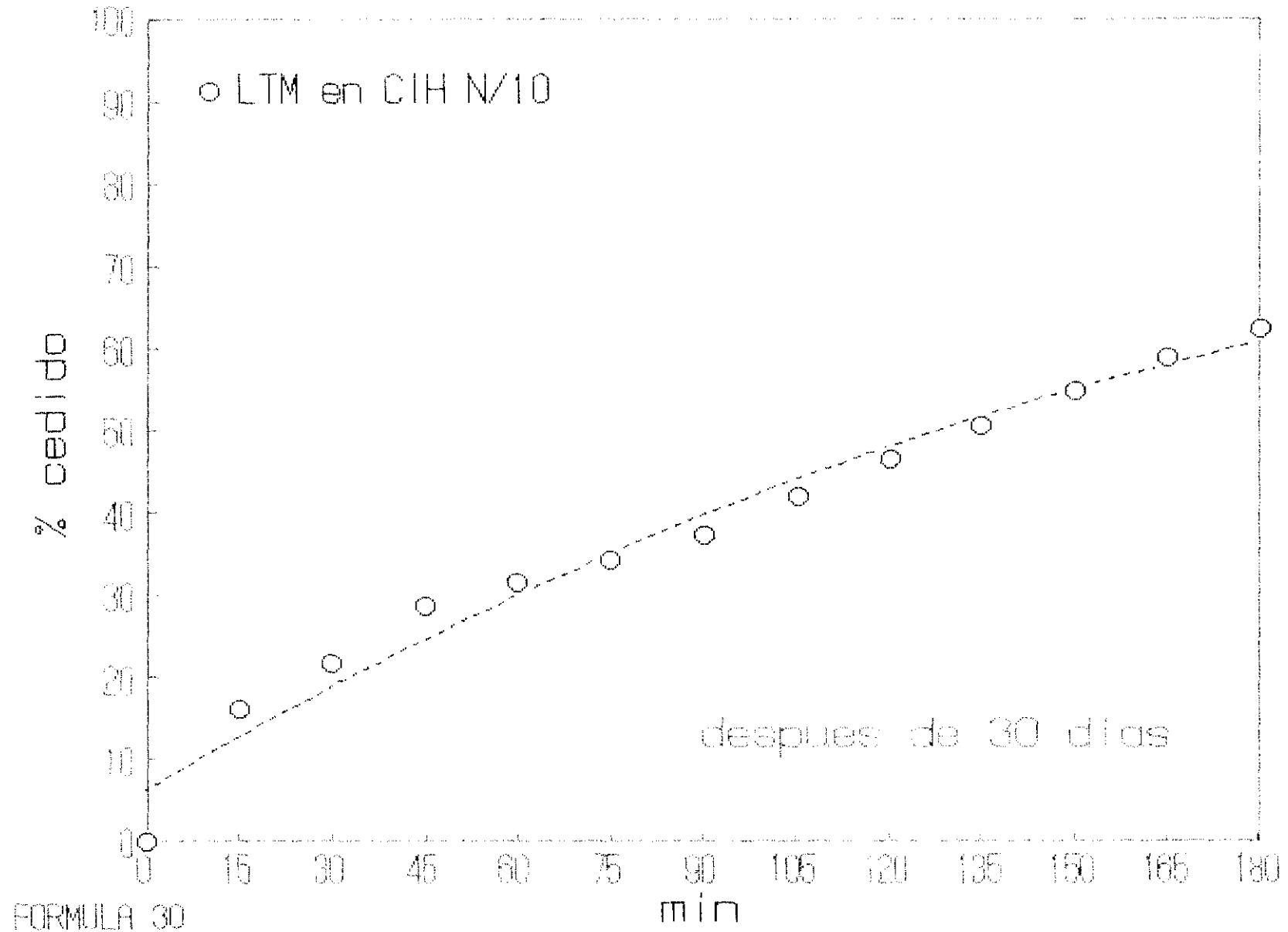
Tiempo minutos	Cedido mg acumulados	% Cedido
15	9,20	5,46
30	33,27	9,47
45	42,01	11,96
60	68,20	19,42
75	92,46	26,33
90	96,62	27,51
105	128,38	36,56
135	139,65	39,77
165	175,72	40,04
180	161,82	46,08

Tabla n° 65. Cesión "in vitro" de Sulfamoxol (351,142 mg) en NaOH N/10 a partir de 1,2087 g de masa de supositorio de la fórmula n° 30, después de 144 días de almacenamiento en estufa a 40° C.

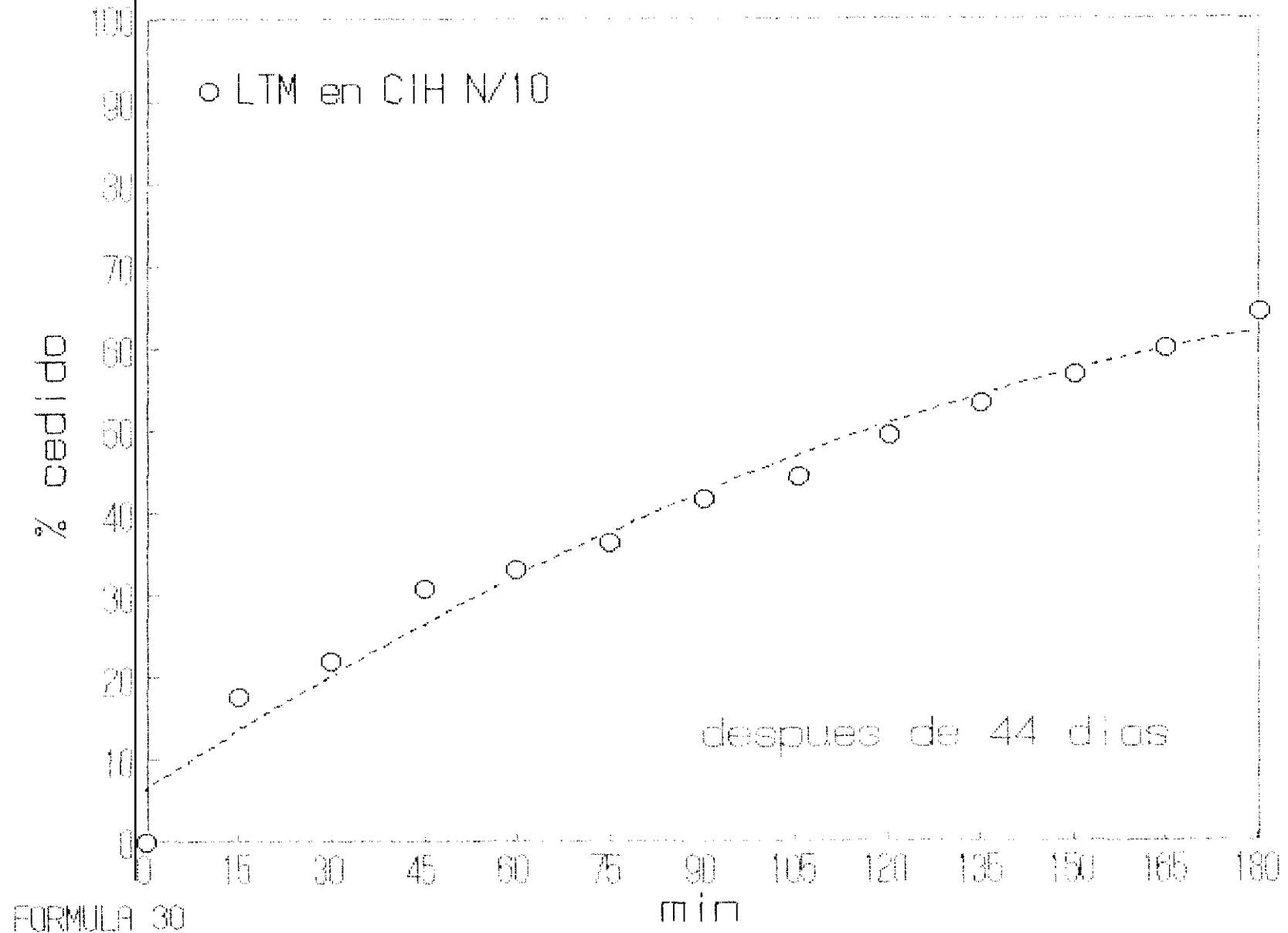
GRAFICA 57



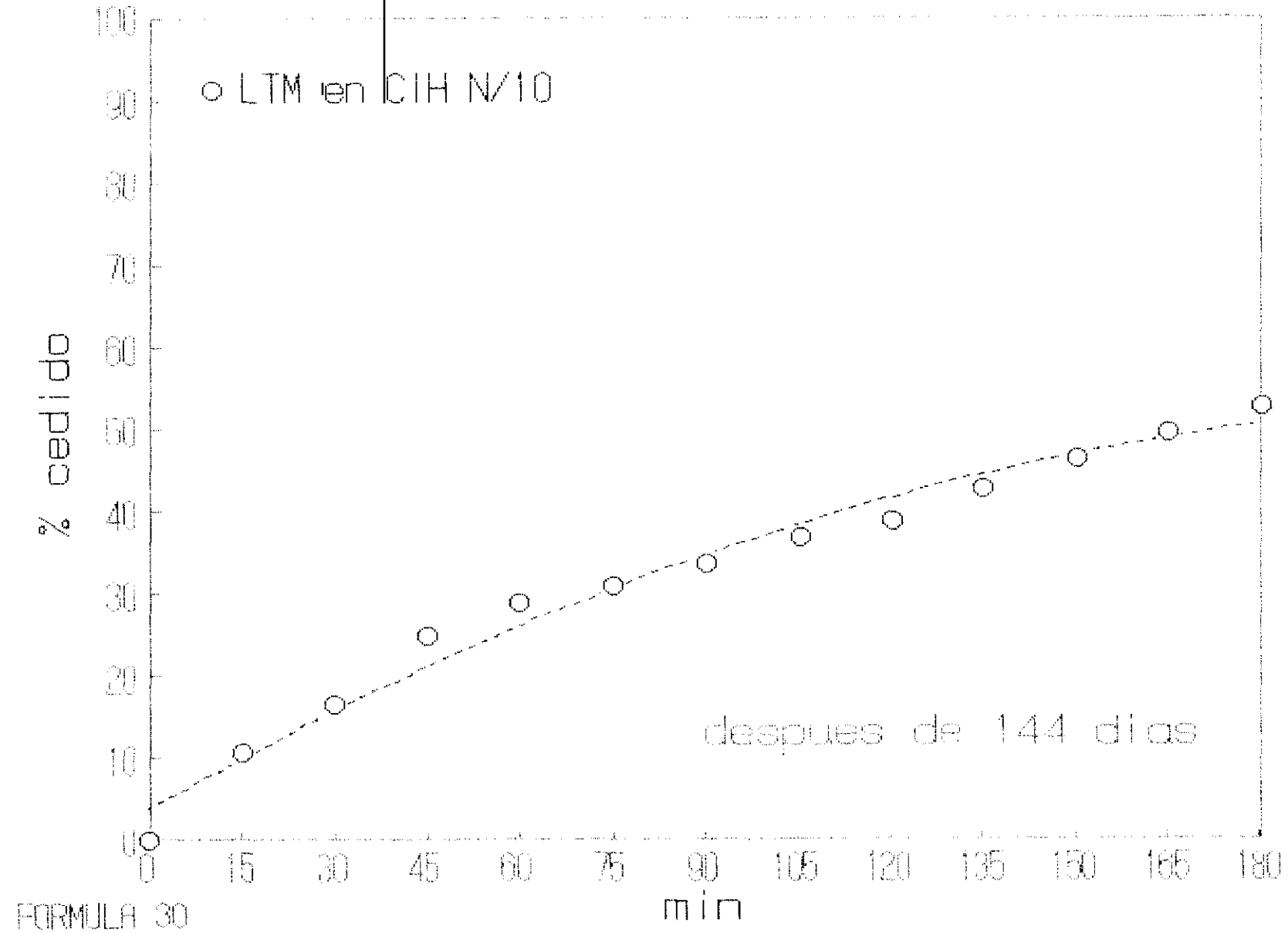
GRAFICA 58



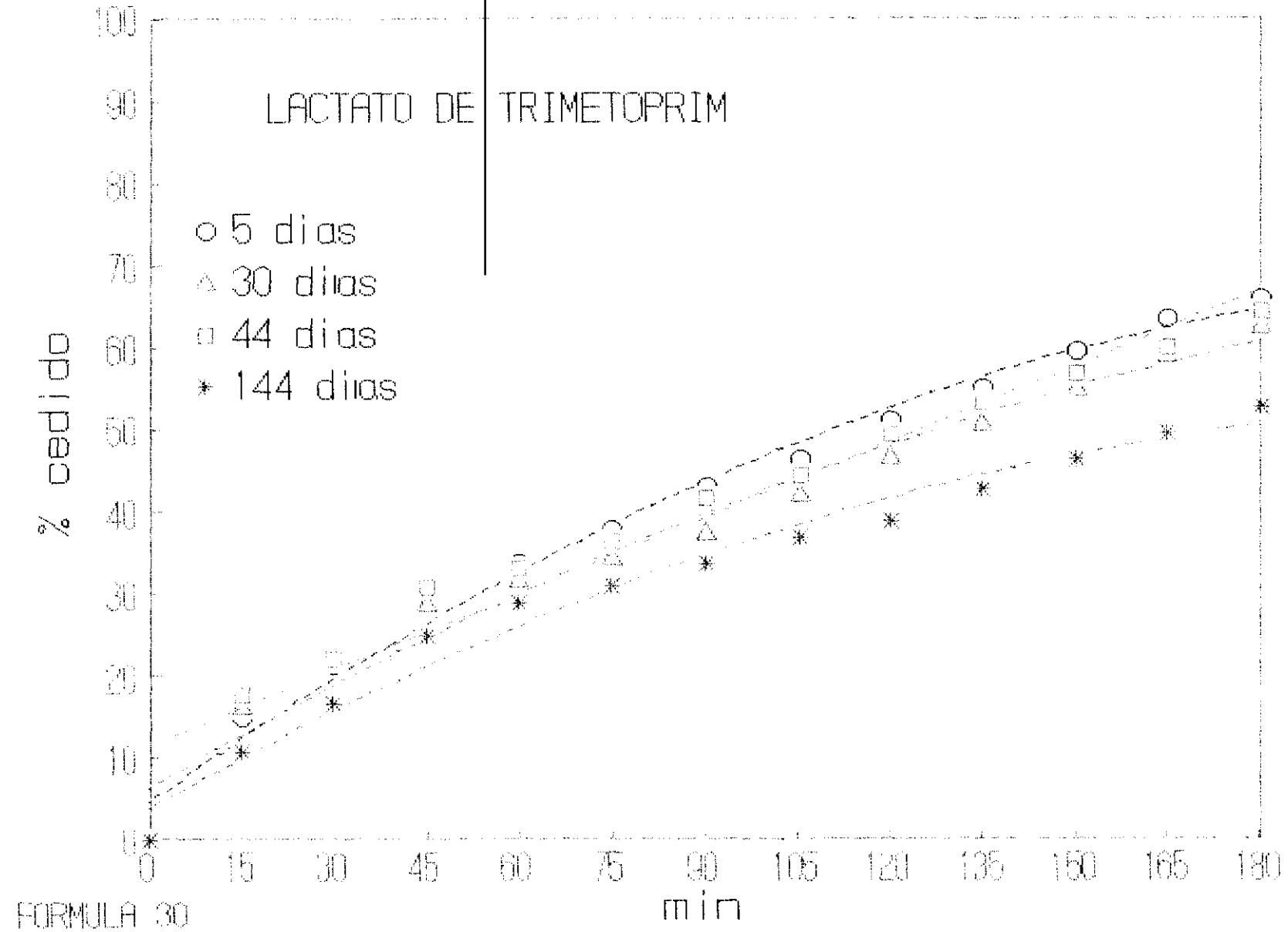
GRAFICA 59



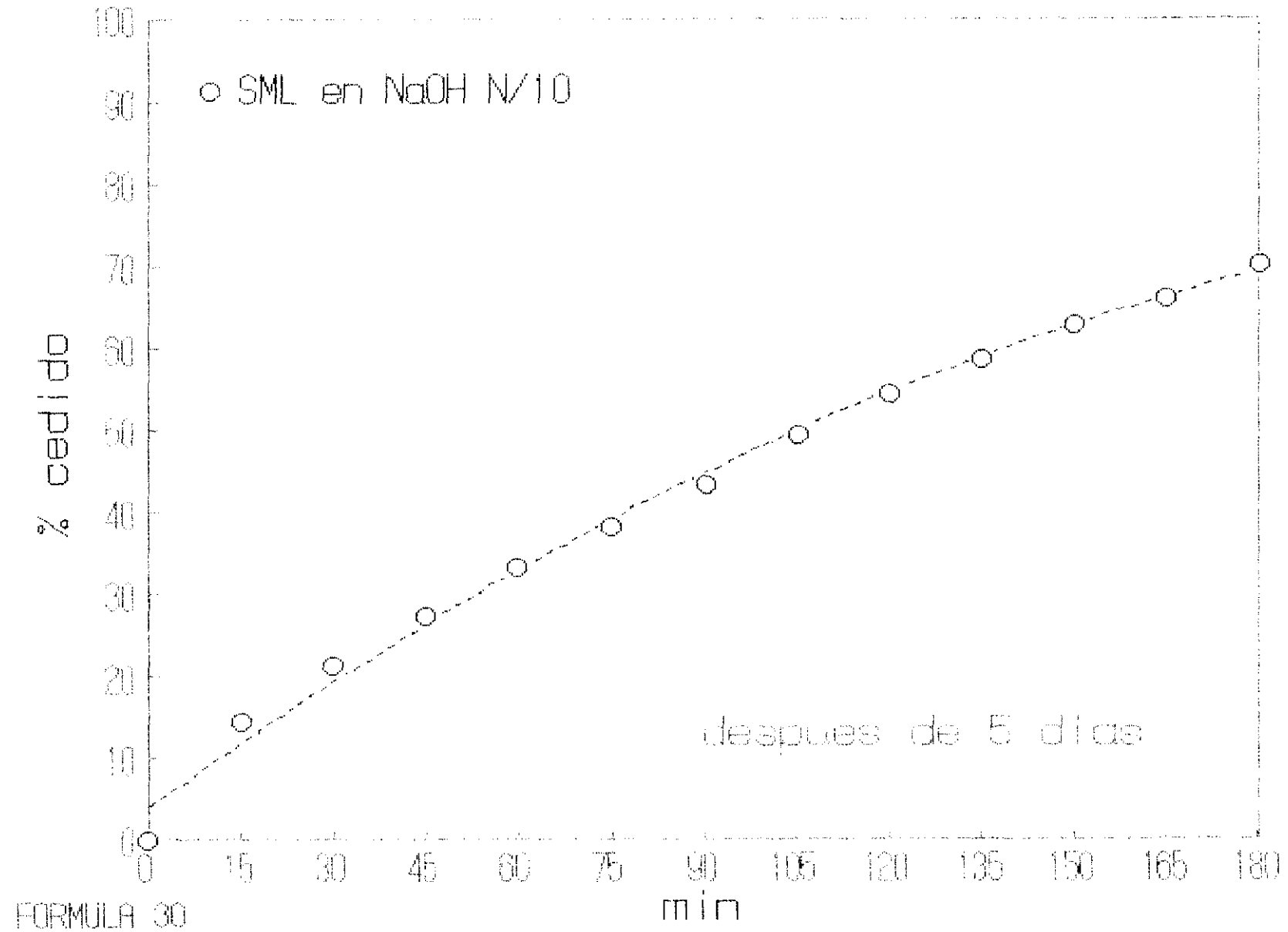
GRAFICA 60



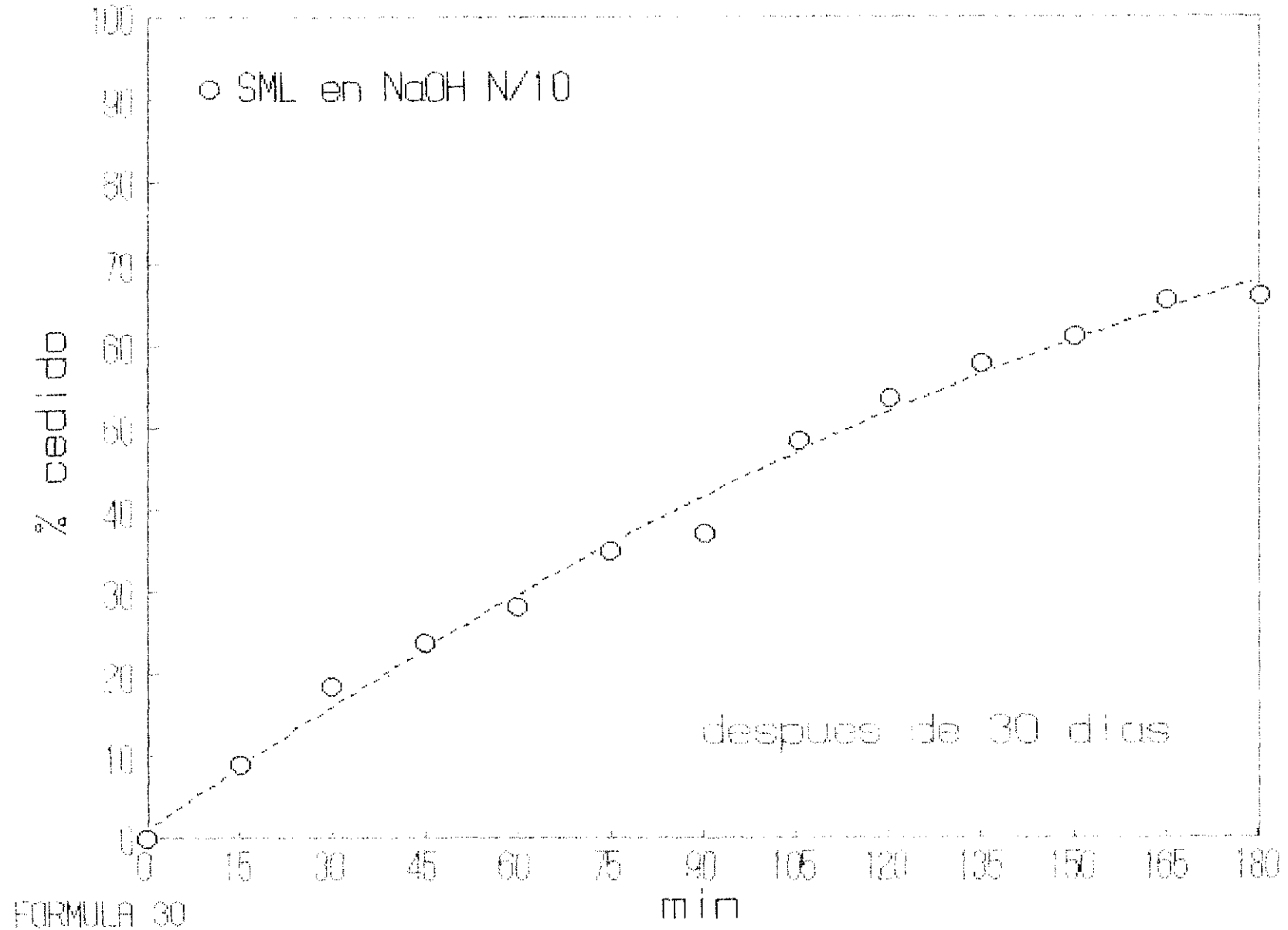
GRAFICA 61



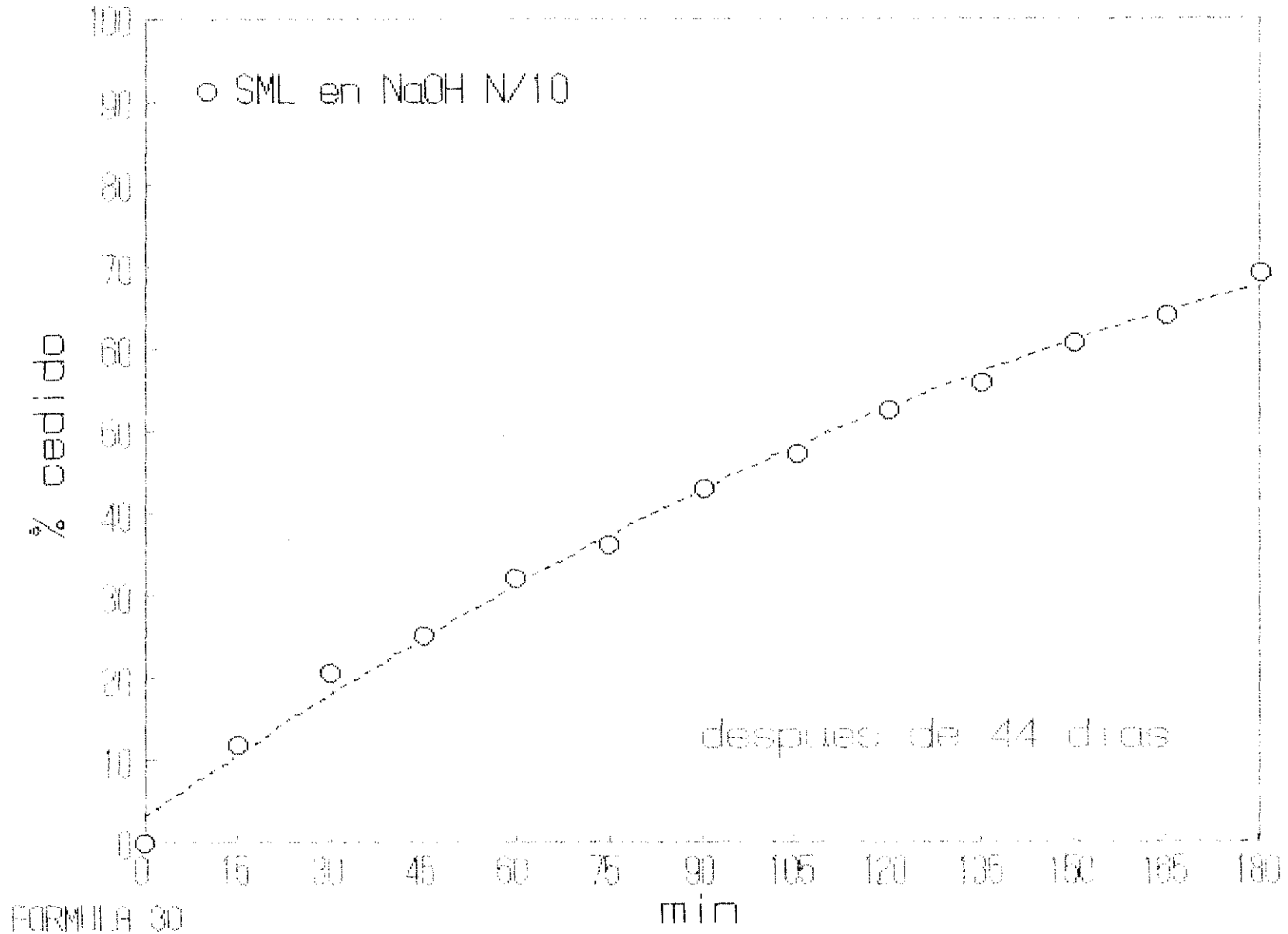
GRAFICA 62



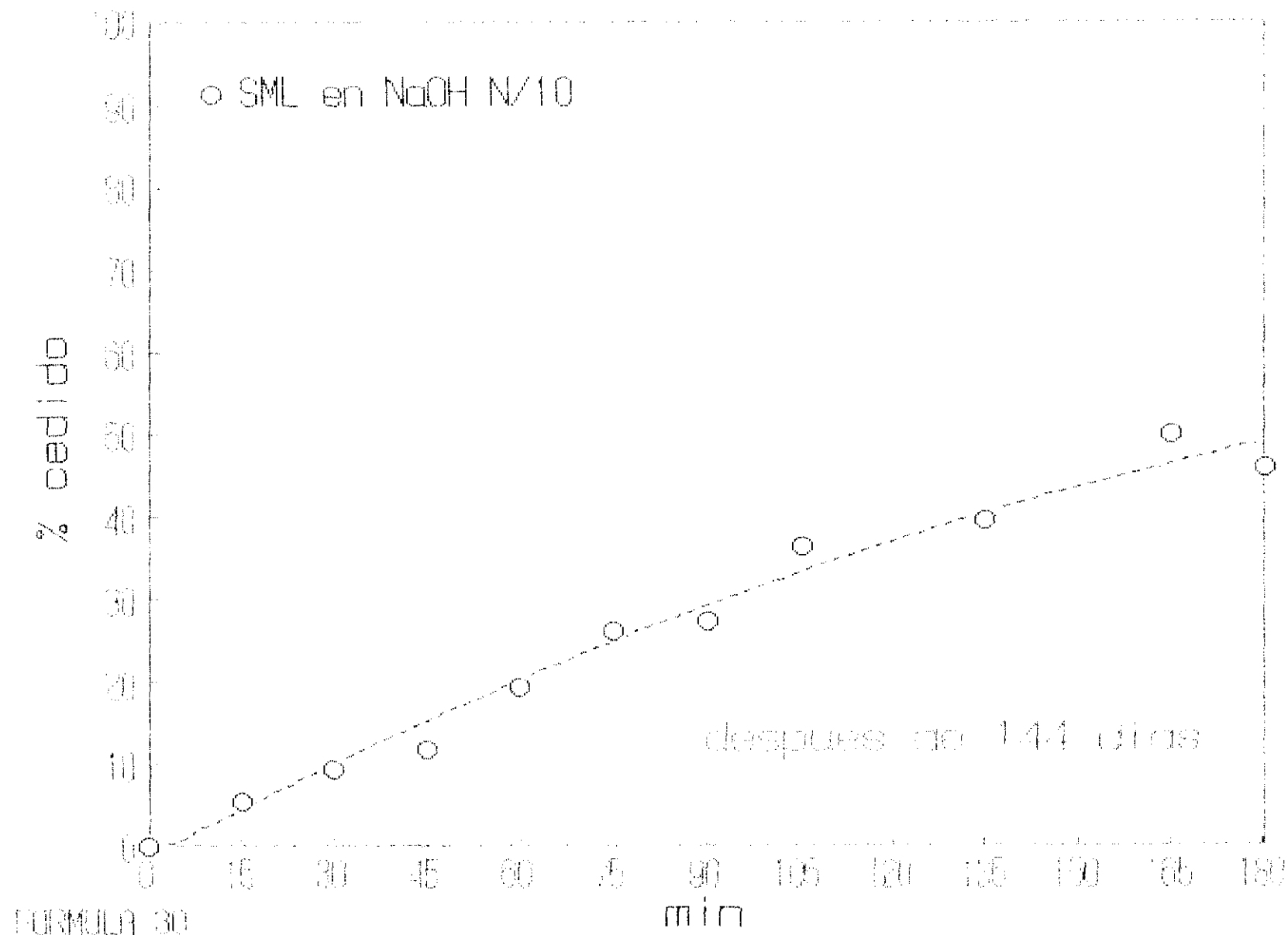
GRAFICA 63



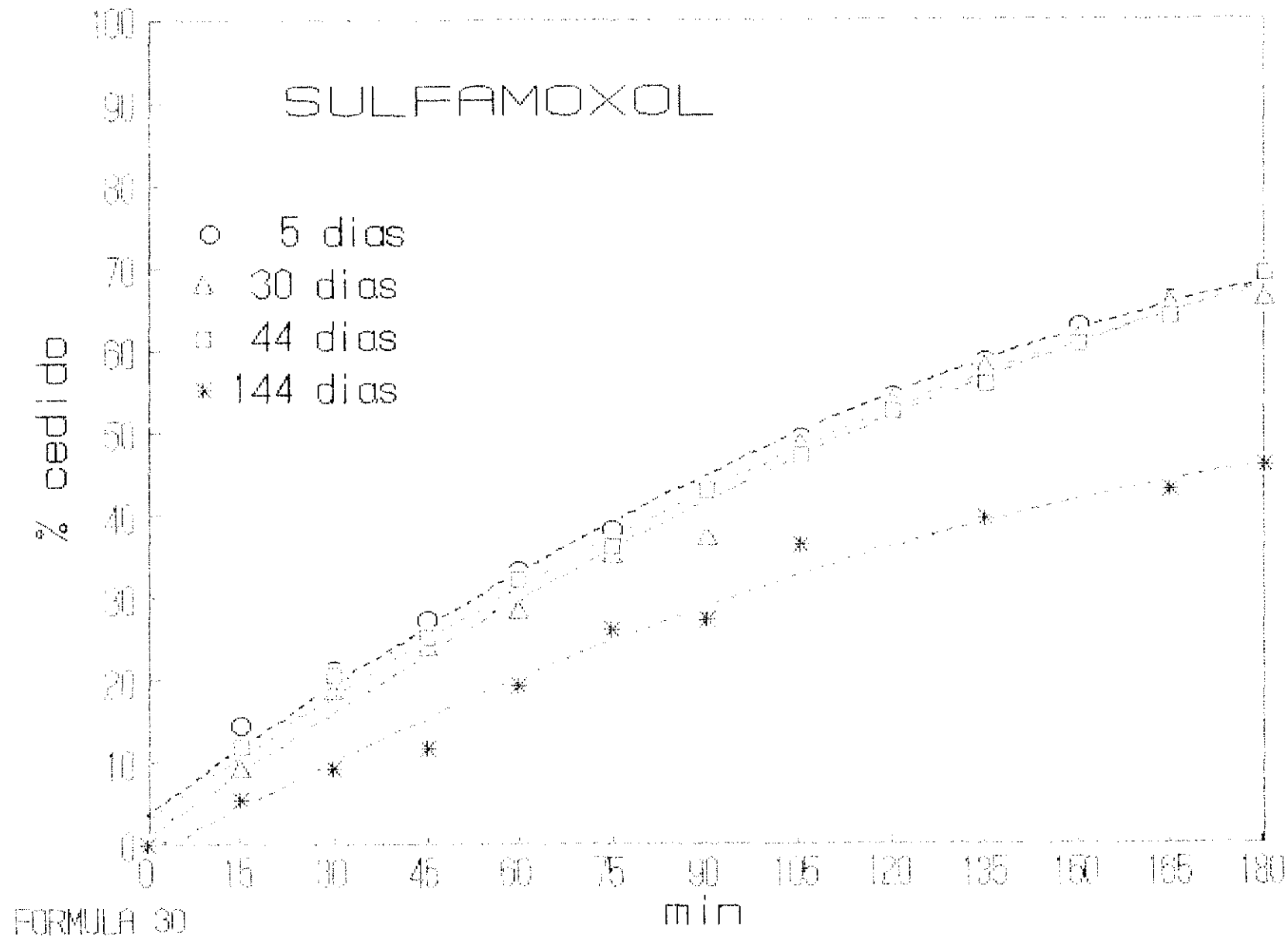
GRAFICA 64



GRAFICA 65



GRAFICA 66



3.5 Resultados de Biodisponibilidad.

El objetivo de éste trabajo es la optimización de la biodisponibilidad rectal de supositorios de las fórmulas elegidas como mejores.

La biodisponibilidad, como su nombre indica, se realiza en seres vivos intactos, que pueden ser animales de laboratorio o mucho mejor, voluntarios sanos, introduciéndonos así en la llamada Fase I (farmacocinética y farmacodinamia humana en voluntarios sanos según exige la FDA para el registro de nuevos medicamentos o nuevas aplicaciones de los medicamentos ya conocidos).

La biodisponibilidad se realiza siguiendo técnicas no cruentas a partir de excreción urinaria. Se estudian los principios activos aislados y en distintos excipientes.

3.5.1. Selección de voluntarios.

Las características de los voluntarios utilizados en éste estudio se reflejan en la tabla n° 66.

Voluntario	Sexo	Edad	Peso	Altura
1	H	28	50	1,56
2	H	29	49	1,56
3	H	25	43	1,55
4	H	28	53	1,52
5	H	27	45	1,69
6	V	27	78	1,75
7	H	28	60	1,67
8	H	45	66	1,69

Tabla n° 66. Características de los voluntarios seleccionados para el estudio de biodisponibilidad.

3.5.2. Biodisponibilidad de Trimetoprim.

Los estudios de biodisponibilidad de Trimetoprim se realizan en la orina según la técnica descrita en el apartado 2.3.7, usándose el protocolo indicado en el apartado 2.5.2.2

Se administra un supositorio de la fórmula 10 a los voluntarios 1, 2, 3, 5, 6, 7 y 8. Se administra un supositorio de la fórmula 30 al voluntario 7. Se administra Trimetoprim por vía oral al voluntario 5. Al voluntario 6 se le administra por vía oral Trimetoprim y Lactato de Trimetoprim (3 determinaciones respectivamente).

Las excreciones urinarias y resultados se expresan en las tablas 67 a 79 y en las gráficas 67 a 75.

Vol n°	ml excret.	mg excret.	tiempo horas	% excret.	mg admin.	TM/ LTM
6 1	1.300	42,00	24	42,00	100	TM
	2.889	58,72	48	58,72		
6 2	1.689	44,20	24	44,20	100	TM
	3.009	63,50	48	63,50		
6 3	1.397	42,00	24	42,00	100	TM
	2.399	58,70	48	63,50		
6 4	703	52,00	24	52,00	100	LTM
	1.999	70,00	48	70,00		
6 5	1.059	52,00	24	52,00	100	LTM
	1.953	76,30	48	76,30		
6 6	806	51,06	24	51,06	100	LTM
	1.999	72,55	48	72,55		

Tabla n° 67. Resultados experimentales de Trimetoprim (Excreción urinaria) en el voluntario n° 6. Administración oral de Trimetoprim (TM) o Lactato (LTM).

tiempo horas	Mg acumulados y % excretado			
	Vol 6 1	Vol 6 2	Vol 6 3	- x
0,5	0,30	0,40	0,50	0,40
1	1,68	1,75	1,75	1,72
2	5,20	5,45	5,55	5,40
3	8,00	8,35	8,25	8,20
6	15,60	16,15	14,70	15,48
12	29,40	31,15	28,56	29,70
24	42,00	44,20	42,00	42,73
30	50,00	54,00	48,85	50,95
36	54,00	58,00	53,55	55,18
48	58,70	63,50	58,72	60,30

Tabla n° 68. Resultados experimentales de Trimetoprim (excreción urinaria) en el voluntario número 6. Administración oral de 100 mg de TM, tres determinaciones.

tiempo horas	Mg acumulados y % excretado			
	Vol 6 4	Vol 6 5	Vol 6 6	- x
0,5	0,50	0,70	0,60	0,60
1	1,00	1,50	1,22	1,24
2	3,80	6,00	4,20	4,66
3	7,00	9,00	7,71	7,90
6	16,90	19,00	17,22	17,70
9	24,60	25,00	22,16	23,92
12	33,10	30,00	27,40	30,16
24	52,00	52,00	51,06	51,68
30	58,00	60,00	58,50	58,83
36	63,50	70,00	66,27	66,59
48	70,00	76,30	72,55	72,95

Tabla n° 69. Resultados experimentales de Lactato de Trimetoprim (excreción urinaria) en el voluntario n° 6. Administración oral de LTM correspondiente a 100 mg de TM, tres determinaciones.

Vol n°	ml excr.	mg excr.	tiempo horas	% excr.	mg adm.	VIA	Fór.
1	926	49,3	24	30,62	161	rectal	10
	1.964	72,64	48	45,11			
2	1.031	54,73	24	34,88	156,8	rectal	10
	1.865	74,18	48	49,83			
3	751	53,45	24	33,50	159,5	rectal	10
	1.862	76,85	48	48,29			
5	1.109	42,11	24	42,11	100	oral	TM
	1.809	62,79	48	62,79			
5	1.050	46,00	24	29,52	155,8	rectal	10
	1.765	67,00	48	43,00			
6	1.098	54,7	24	34,73	157,5	rectal	10
	1.895	70,7	48	44,88			
7	727	56,5	24	35,53	158,9	rectal	10
	1.653	75,0	48	47,17			
8	1.345	65,6	24	40,28	162,8	rectal	10
	2.230	81,4	48	49,98			
7	850	56,0	24	35,61	157,2	rectal	30
	1.660	80,6	48	51,26			

Tabla n° 70. Resultados experimentales de Excreción urinaria de Trimetoprim.

Tiempo horas	Mg Acumulados	% Excretado
0,5	0,34	0,34
1	1,20	1,20
2	4,80	4,80
3	7,50	7,50
5	13,30	13,30
9	22,56	22,56
10	24,15	24,15
15	31,50	31,50
24	42,11	42,11
30	50,00	50,00
36	55,00	55,00
48	62,79	62,79

Tabla n° 71. Resultados experimentales de excreción urinaria en el voluntario n° 5. Administración oral de 100 mg de Trimetoprim.

Tiempo horas	Mg Acumulados	% Excretado
0,5	0,20	0,18
1	0,78	0,48
3	7,50	4,65
6	15,82	9,82
9	23,17	14,39
12	28,97	17,99
24	49,30	30,62
30	54,94	34,12
36	64,65	40,15
38	66,00	40,99
48	72,64	45,11

Tabla n° 72. Resultados experimentales de excreción urinaria de Lactato de Trimetoprim en el voluntario n° 1. Administración rectal. Fórmula número 10.

Tiempo horas	Mg Acumulados	% Excretado
0,5	0,30	0,19
1	0,96	0,61
2	2,50	1,59
3	6,02	3,83
6	15,70	10,01
9	21,11	13,46
12	28,94	18,45
24	54,73	34,90
30	61,92	39,48
36	69,66	44,42
48	78,14	49,83

Tabla n° 73. Resultados experimentales de excreción urinaria de Lactato de Trimetoprim en el voluntario n° 2. Administración rectal. Fórmula 10.

Tiempo horas	Mg Acumulados	% Excretado
0,5	0,20	0,12
1	0,84	0,52
2	1,95	1,22
3	6,05	3,79
6	13,25	8,30
9	22,85	14,32
12	30,65	19,21
24	53,45	33,50
30	59,45	37,27
36	68,48	42,93
48	76,85	48,17

Tabla n° 74. Resultados experimentales de excreción urinaria de Lactato de Trimetoprim en el voluntario n° 3. Administración rectal. Fórmula 10.

Tiempo horas	Mg Acumulados	% Excretado
0,5	0,30	0,19
1	0,65	0,41
2	4,15	2,66
3	7,30	4,68
6	14,00	8,98
9	22,00	14,12
12	30,00	19,25
24	46,00	29,52
30	55,00	35,30
36	60,00	38,51
48	67,00	43,00

Tabla n° 75. Resultados experimentales de excreción urinaria de Lactato de Trimetoprim en el voluntario n° 5. Administración rectal. Fórmula 10.

Tiempo horas	Mg Acumulados	% Excretado
0,5	0,50	0,31
1	0,60	0,38
2	4,30	2,73
3	7,80	4,95
6	15,40	9,97
9	23,50	14,92
12	28,70	18,22
24	54,70	34,73
30	61,70	39,17
36	65,10	41,33
48	70,70	44,88

Tabla n° 76. Resultados experimentales de excreción urinaria de Lactato de Trimetoprim en el voluntario n° 6. Fórmula número 10.

Tiempo horas	Mg Acumulados	% Excretado
0,5	0,50	0,31
1	1,30	0,81
2	4,60	2,89
3	8,80	5,53
6	19,00	11,95
9	26,00	16,36
12	31,50	19,82
24	56,50	35,55
30	63,00	39,64
36	70,00	44,05
48	75,00	47,19

Tabla n° 77. Resultados experimentales de excreción urinaria de Lactato de Trimetoprim en el voluntario n° 7. Fórmula número 10.

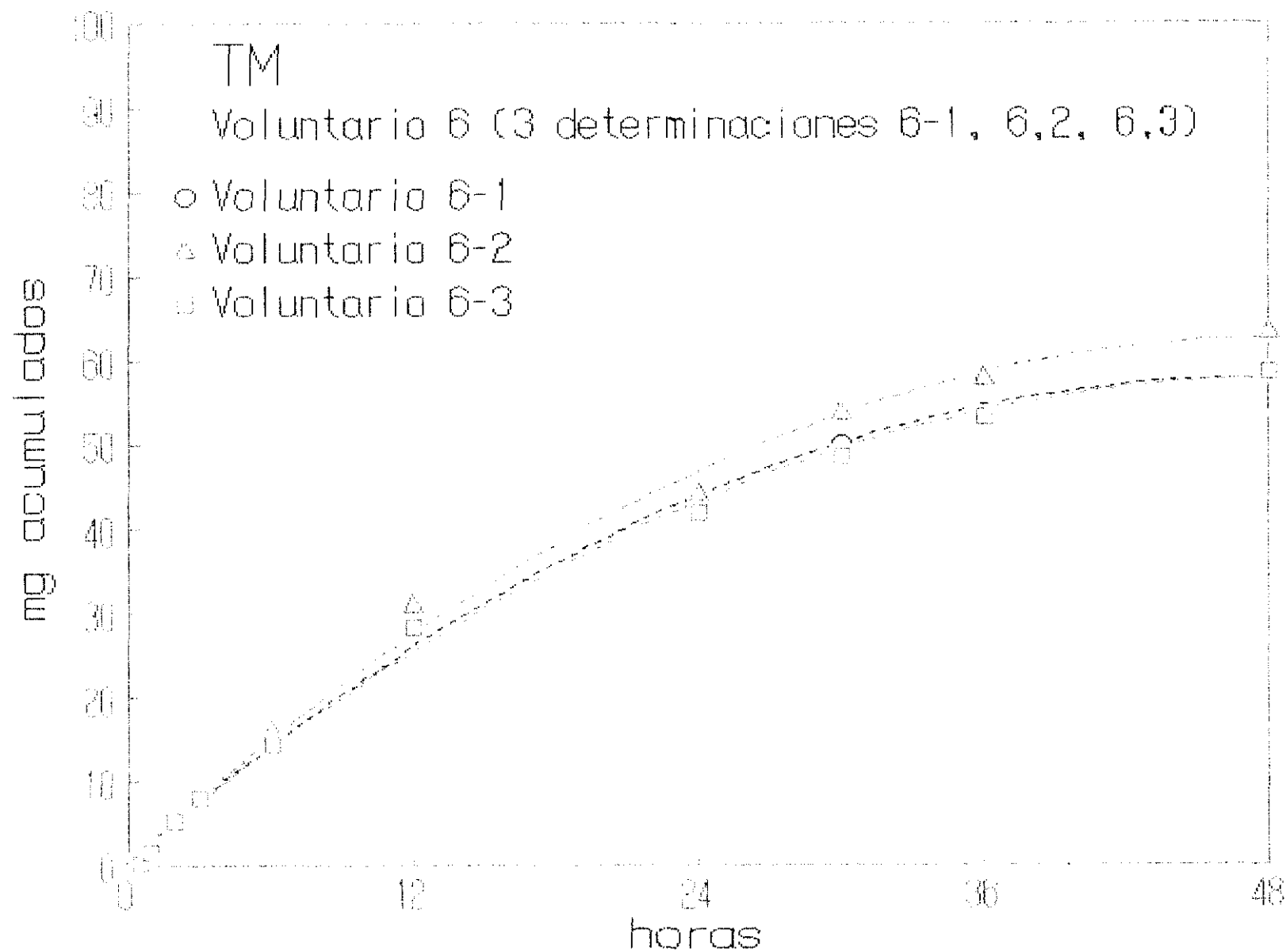
Tiempo horas	Mg Acumulados	% Excretado
0,5	1,84	1,16
1	3,00	1,84
2	7,90	4,85
3	11,00	6,75
6	22,00	13,51
9	32,50	19,96
12	44,00	27,02
24	65,60	40,29
30	72,00	44,22
36	76,00	46,68
48	81,40	50,00

Tabla n° 78. Resultados experimentales de excreción urinaria de Lactato de Trimetoprim en el voluntario n° 8. Fórmula número 10.

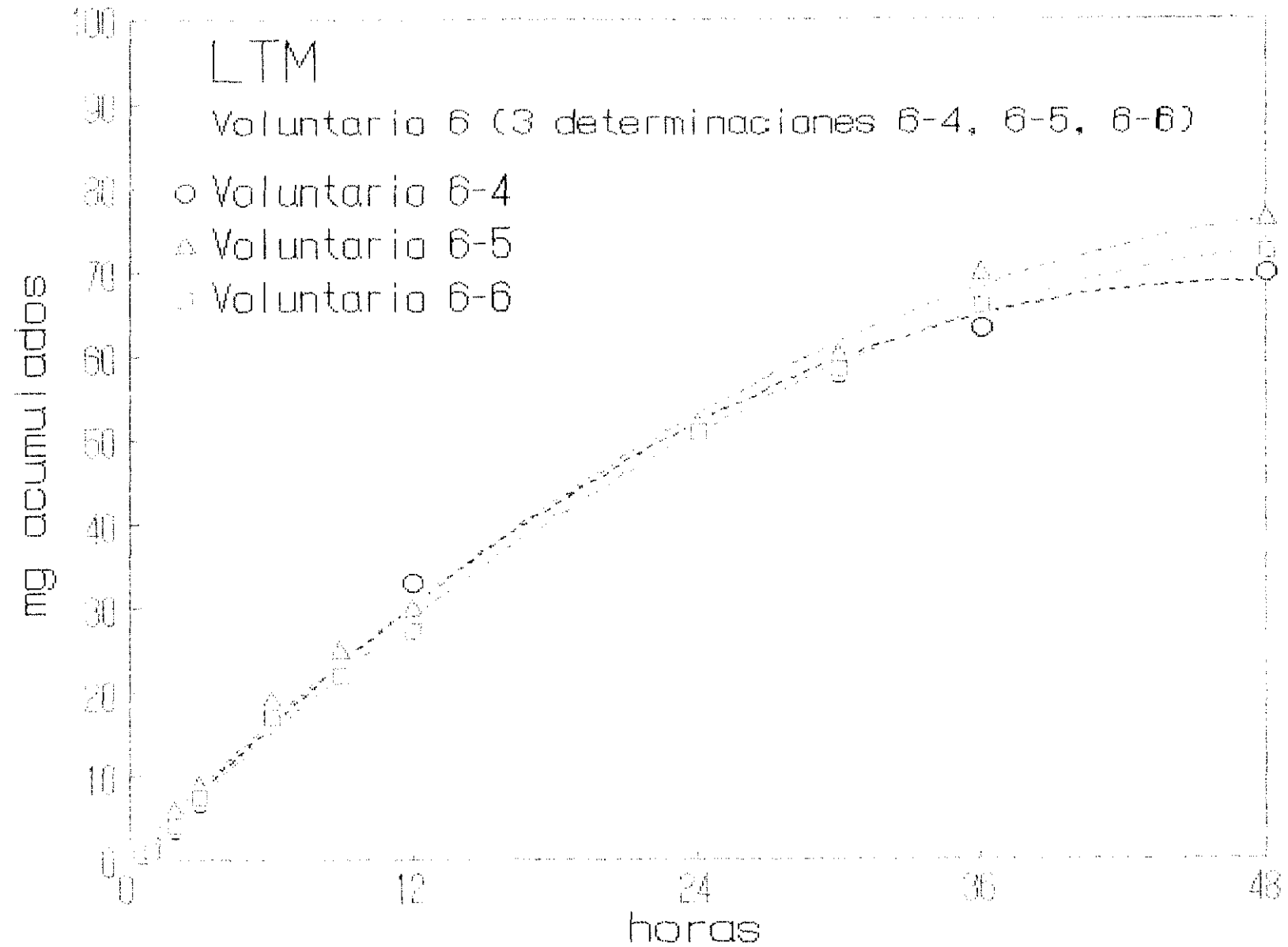
Tiempo horas	Mg Acumulados	% Excretado
0,5	0,60	0,38
1	1,30	0,82
2	3,80	2,41
3	7,80	4,96
6	15,30	9,73
9	24,50	15,58
12	32,00	20,35
24	56,00	35,62
30	63,20	40,20
36	73,40	46,69
48	80,60	51,27

Tabla n° 79. Resultados experimentales de excreción urinaria de Trimetoprim en el voluntario n° 7. Fórmula 30.

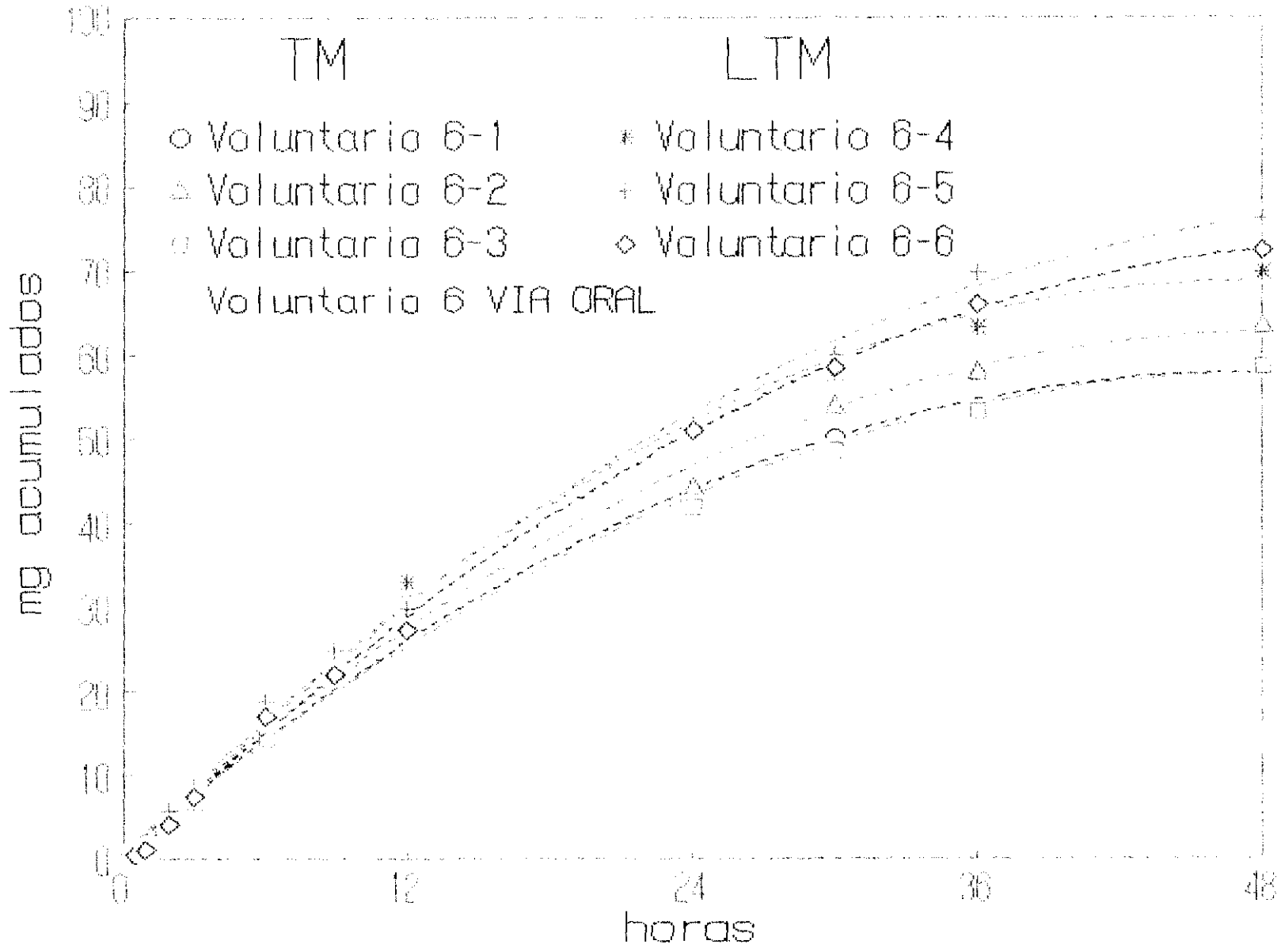
GRAFICA 67



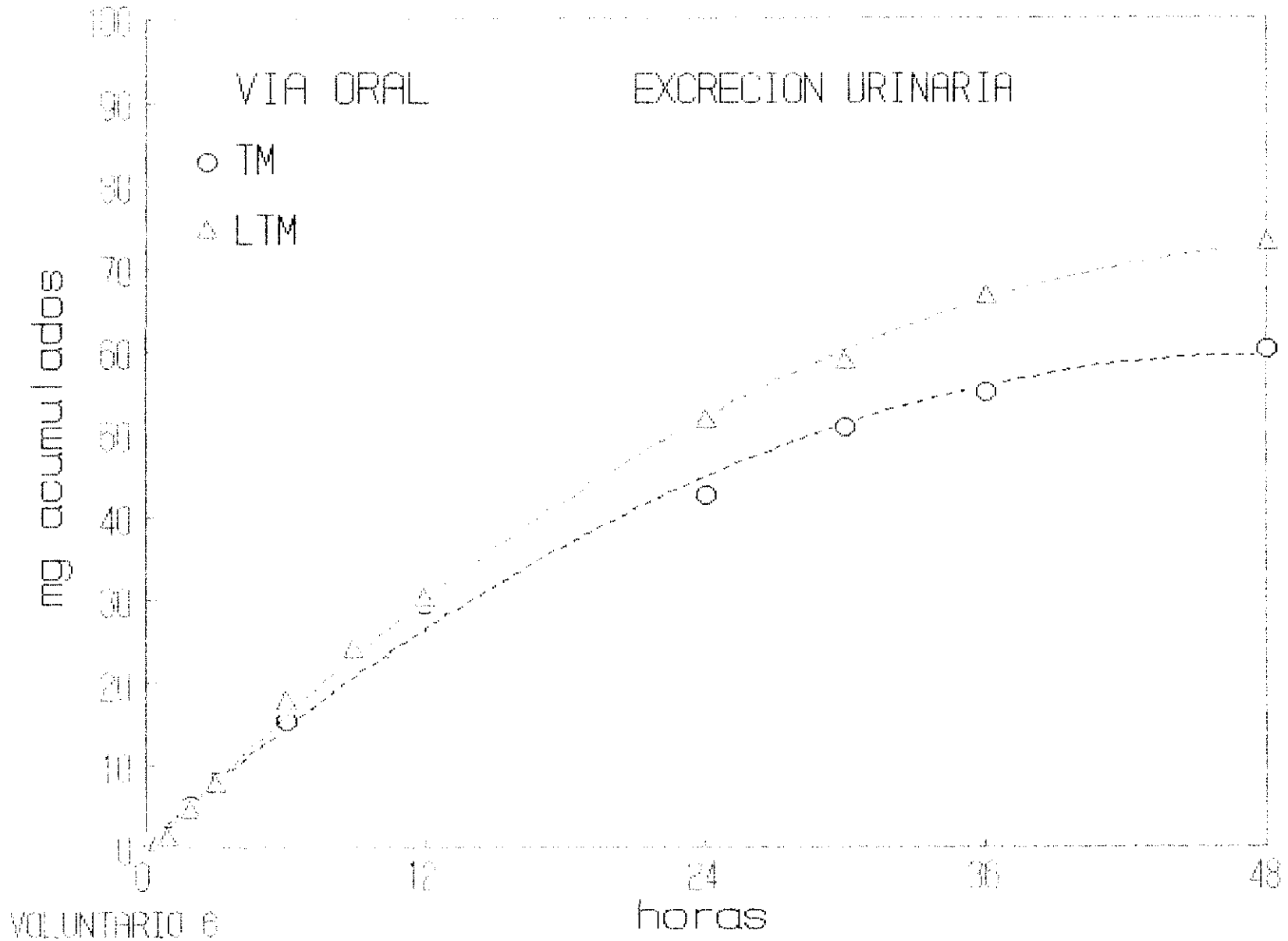
GRAFICA 68



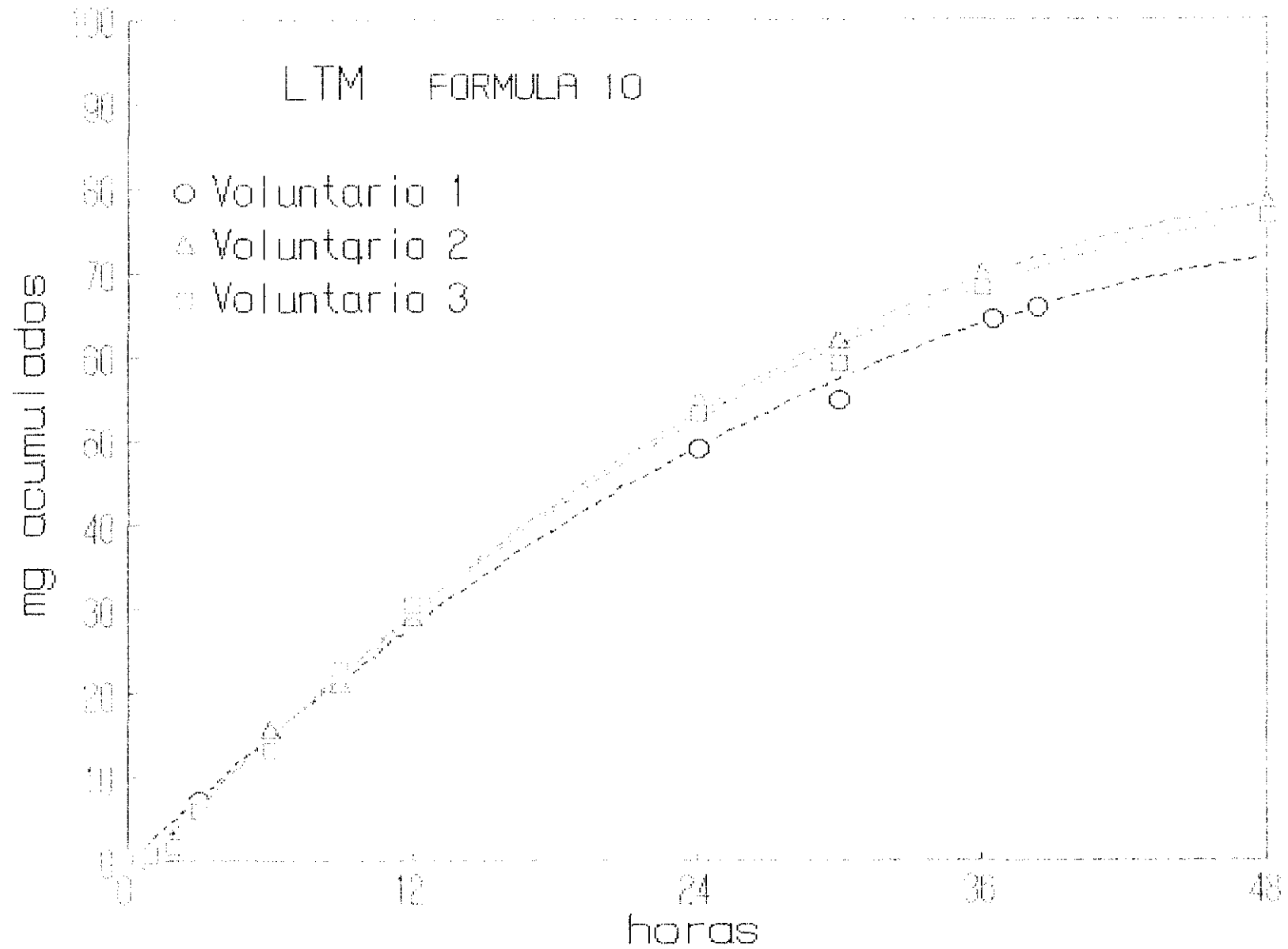
GRAFICA 69



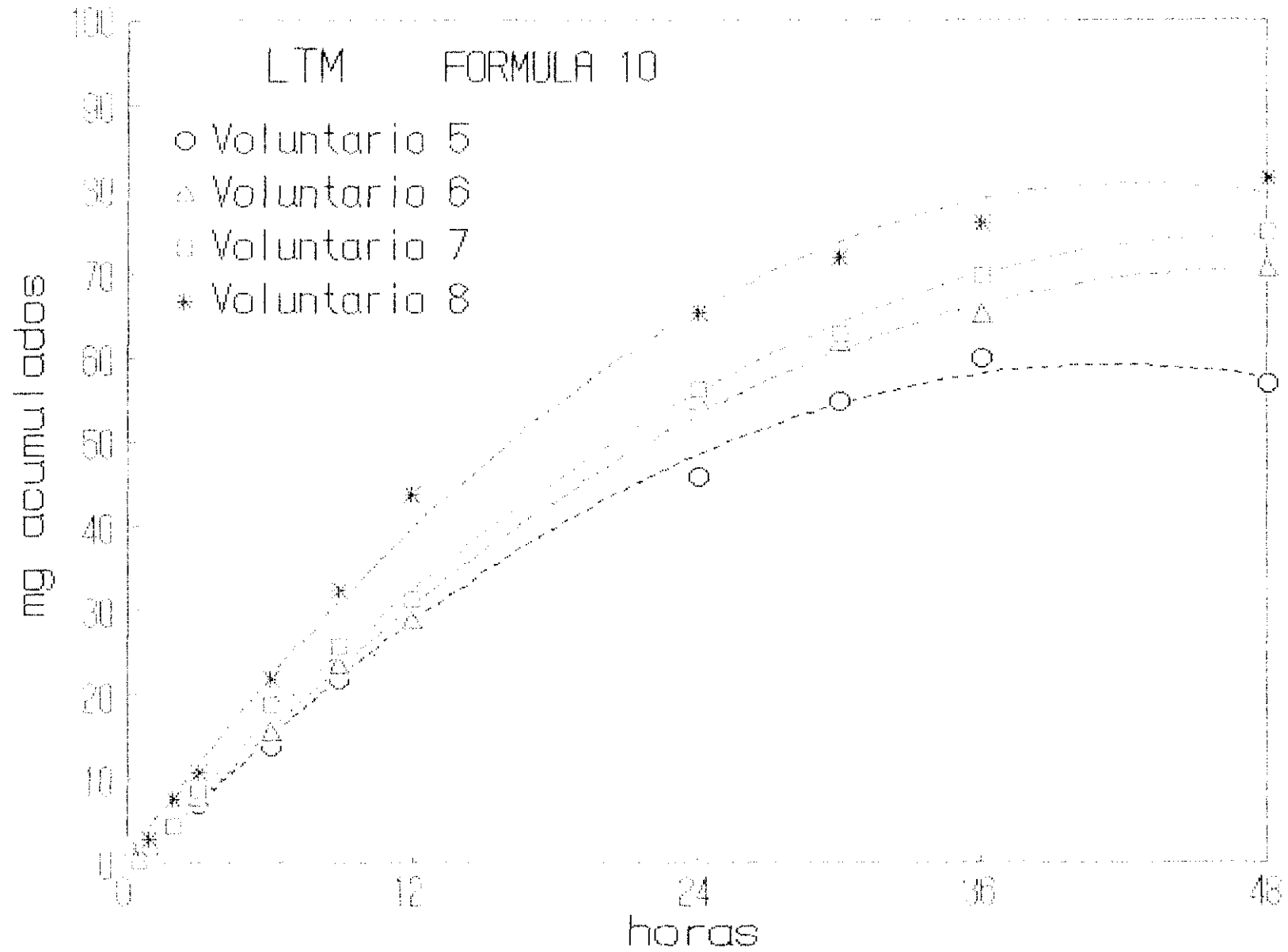
GRAFICA 70



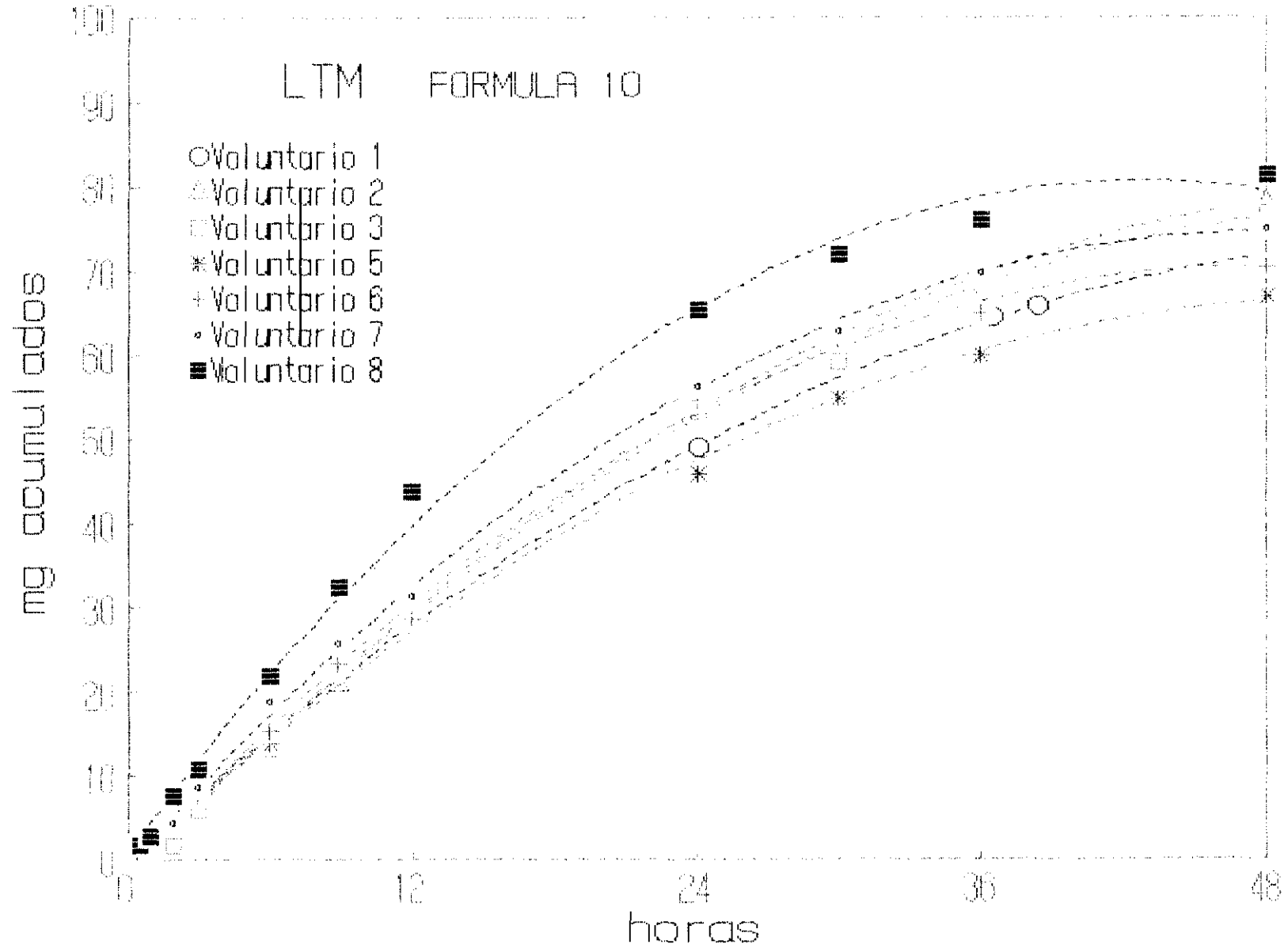
GRAFICA 71



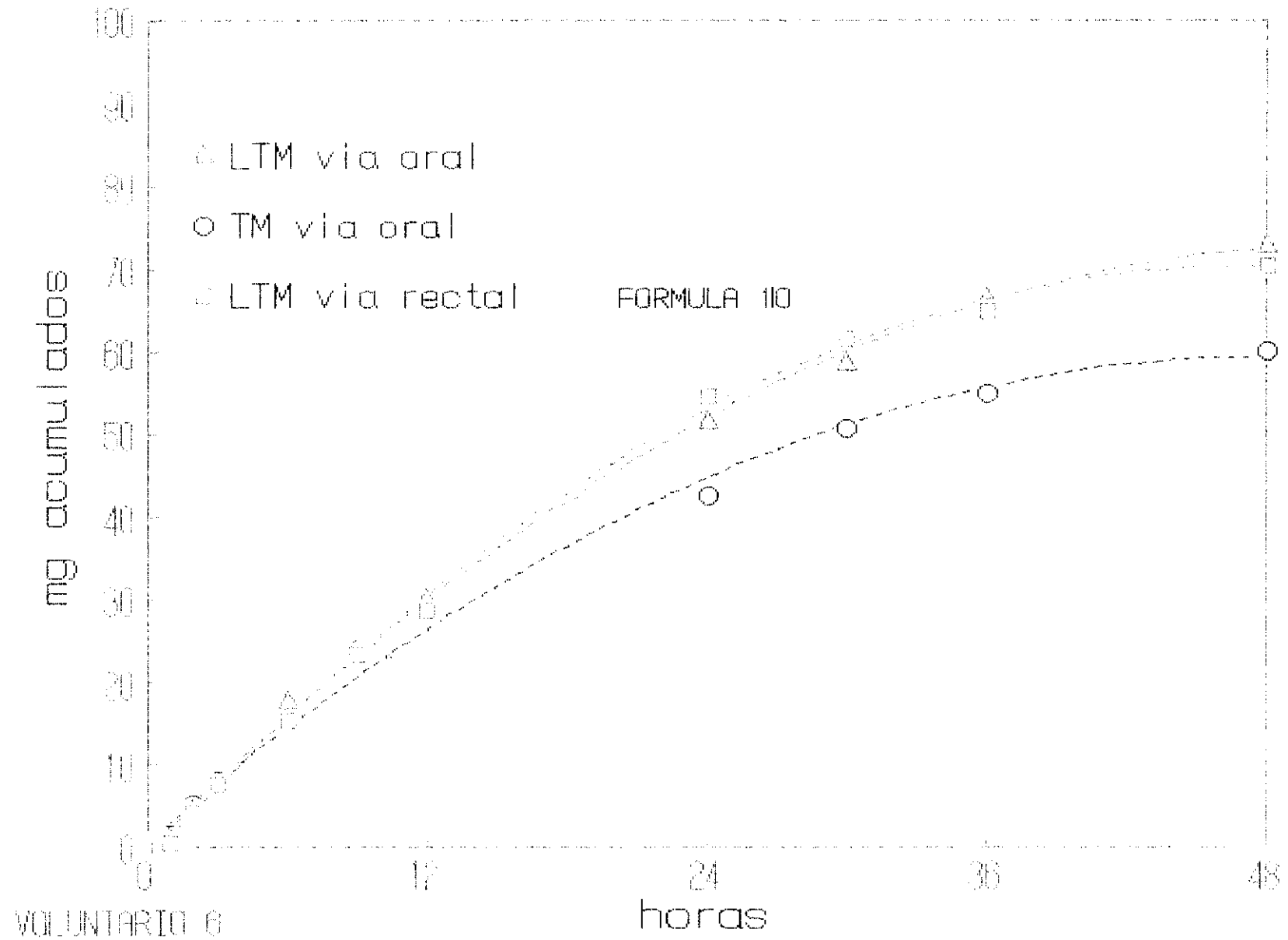
GRAFICA 72



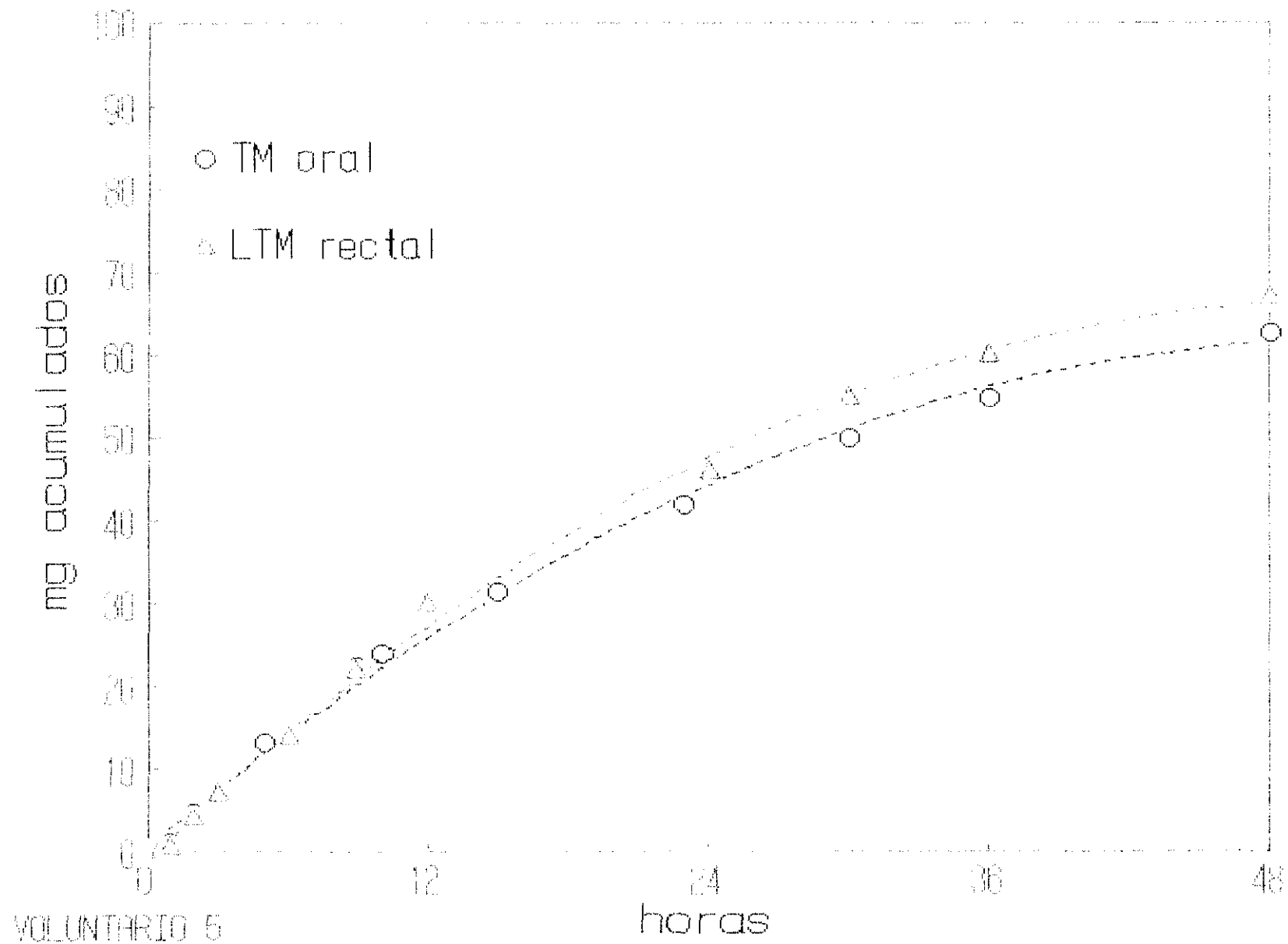
GRAFICA 73



GRAFICA 74



GRAFICA 75



VOLUNTARIO 5

3.5.3 Biodisponibilidad de Sulfametoxazol.

Los estudios de biodisponibilidad de Sulfametoxazol se realizan en orina según la técnica descrita en el apartado 2.3.7, usándose el protocolo descrito en el apartado 2.5.2.2

Se administra un supositorio de la fórmula 10 a los voluntarios 1, 2, 3, 5, 6, 7 y 8. Se administra una cápsula por vía rectal y una cápsula por vía oral de Sulfametoxazol sólo al voluntario 5.

Las excreciones urinarias y los resultados se expresan en la tabla 80 a 89 y en las gráficas 76, 77, 78 y 79

Vol n°	ml excr.	mg excr.	tiempo horas	% excr.	mg adm.	VIA	Fór.
1	926	389,15	24	48,33	805,03	rec	10
	1.964	559,09	48	69,44			
2	1.031	402,30	24	51,28	784,40	rec	10
	1.865	509,65	48	64,97			
3	751	409,00	24	51,28	797,56	rec	10
	1.862	560,20	48	70,23			
5	950	367,75	24	73,55	500,00	oral	
	1.820	429,21	48	85,84			
5	1.020	439,45	24	51,70	849,85	rec	cap
	1.890	612,00	48	72,01			
5	1.109	380,00	24	48,78	779,00	rec	10
	1.809	558,00	48	71,63			
6	1.098	410,00	24	52,06	787,50	rec	10
	1.895	520,00	48	66,03			
7	727	420,00	24	52,83	794,99	rec	10
	1.653	550,00	48	69,18			
8	1.345	400,00	24	49,12	814,2	rec	10
	2.230	508,00	48	62,39			

Tabla n° 80. Resultados experimentales de Sulfametoxazol (excreción urinaria).

Tiempo horas	Mg Acumulados	% Excretado
1	10,40	2,08
3	91,04	18,20
12	256,65	51,33
15	293,61	58,72
18	318,55	63,71
21	341,89	68,37
24	367,75	73,55
28	384,52	76,90
36	410,77	82,15
39	416,36	83,27
42	422,19	84,43
45	425,76	85,15
48	429,21	85,84

Tabla n° 81. Resultados experimentales de excreción urinaria de Sulfametoxazol en el voluntario n° 5. Administración oral de 500 mg.

Tiempo horas	Mg Acumulados	% Excretado
1	0,48	0,05
3	10,46	1,29
6	43,71	5,42
9	163,74	20,33
24	389,15	48,33
30	456,85	56,74
36	519,56	64,53
39	531,40	66,00
48	559,09	69,44

Tabla n° 82. Resultados experimentales de excreción urinaria de Sulfametoxazol en el voluntario n° 1. Administración rectal. Fórmula 10.

Tiempo horas	Mg Acumulados	% Excretado
1	0,62	0,07
3	22,45	2,86
6	44,52	5,67
9	165,90	21,14
12	245,22	31,26
24	402,30	51,28
30	448,26	57,14
36	478,49	61,00
48	509,69	64,97

Tabla n° 83. Resultados experimentales de excreción urinaria de Sulfametoxazol en el voluntario n° 2. Administración rectal. Fórmula 10.

Tiempo horas	Mg Acumulados	% Excretado
1	2,29	0,28
4	29,50	3,69
6	99,00	12,41
9	169,90	21,30
12	225,00	28,21
24	409,00	51,28
30	455,00	57,04
36	530,30	66,49
48	560,20	70,23

Tabla n° 84. Resultados experimentales de excreción urinaria de Sulfametoxazol en el voluntario n° 3. Administración rectal. Fórmula 10.

Tiempo horas	Mg Acumulados	% Excretado
1	1,00	0,12
3	11,00	1,41
6	45,00	5,77
9	160,00	20,53
12	215,00	27,59
24	380,00	48,78
30	455,00	58,40
36	520,00	66,75
48	558,00	71,63

Tabla n° 85. Resultados experimentales de excreción urinaria de Sulfametoxazol en el voluntario n° 5. Administración rectal. Fórmula 10.

Tiempo horas	Mg Acumulados	% Excretado
1	2,00	0,25
3	29,00	3,68
6	58,00	7,36
9	175,00	22,22
12	265,00	33,65
24	410,00	52,06
30	466,00	59,17
36	489,00	62,09
48	520,00	66,03

Tabla n° 86. Resultados experimentales de excreción urinaria de Sulfametoxazol en el voluntario n° 6. Administración rectal. Fórmula 10.

Tiempo horas	Mg Acumulados	% Excretado
1	3,00	0,37
3	15,00	1,88
6	95,00	11,94
9	170,00	21,38
12	215,00	27,04
24	420,00	52,83
30	465,00	58,49
36	515,00	64,78
48	550,00	69,18

Tabla n° 87. Resultados experimentales de excreción urinaria de Sulfametoxazol en el voluntario n° 7. Administración rectal. Fórmula 10.

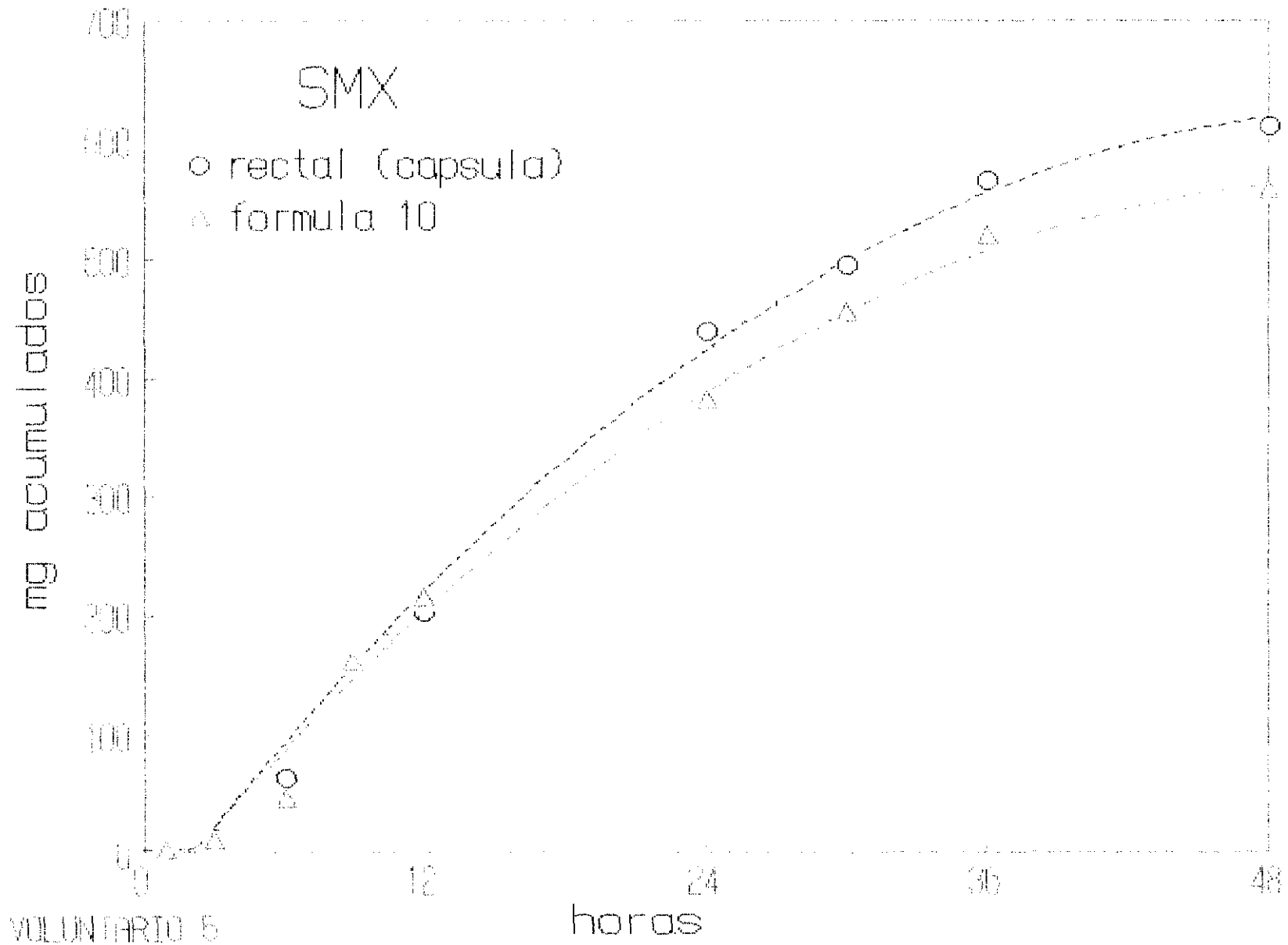
Tiempo horas	Mg Acumulados	% Excretado
1	3,00	0,37
3	22,00	2,70
6	63,00	7,73
9	170,00	20,87
12	250,00	30,70
24	400,00	49,12
30	443,00	54,40
36	480,00	58,95
48	508,00	62,39

Tabla n° 88. Resultados experimentales de excreción urinaria de Sulfametoxazol en el voluntario n° 8. Administración rectal. Fórmula 10.

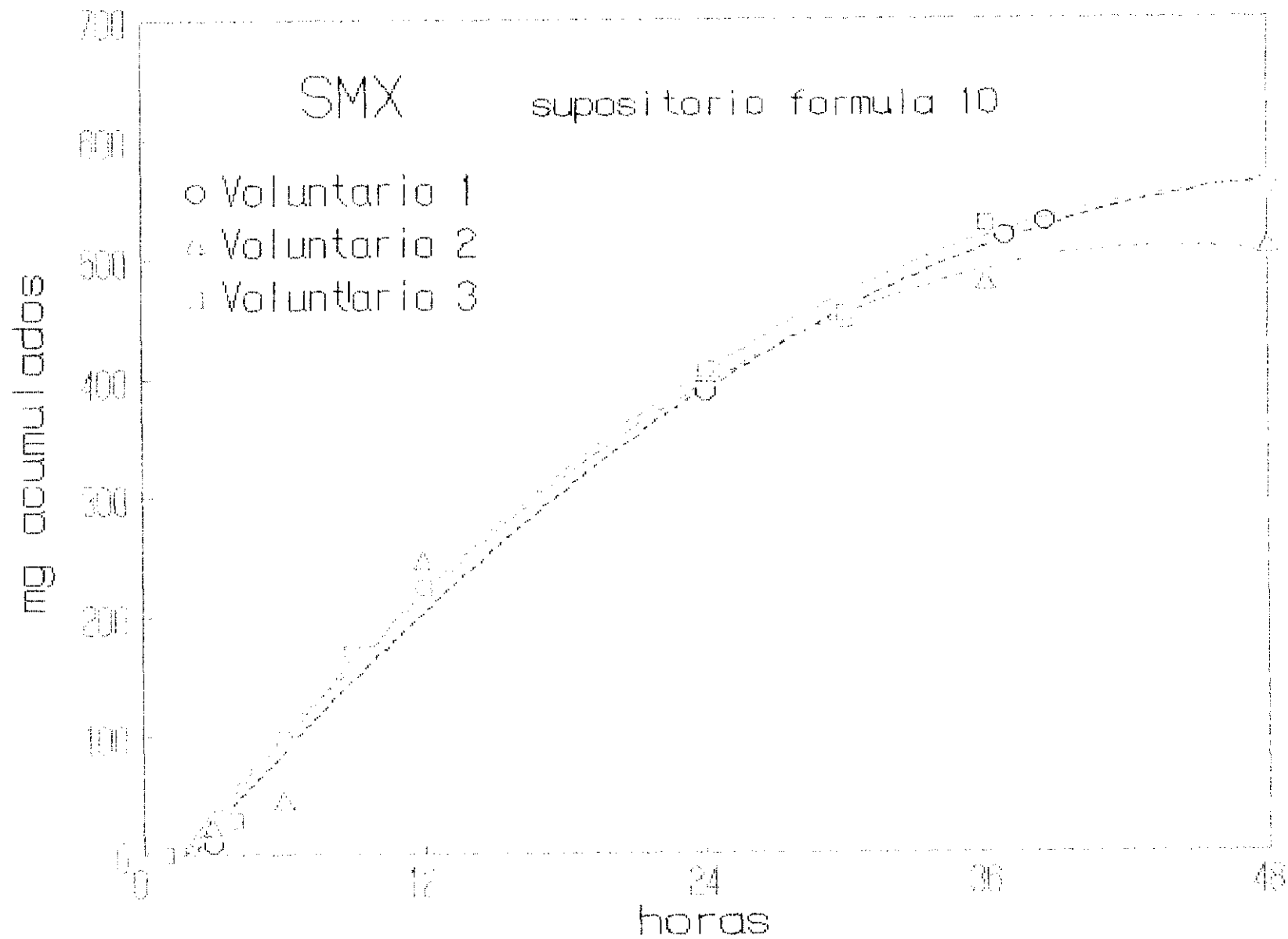
Tiempo horas	Mg Acumulados	% Excretado
1	2,55	0,30
3	12,75	1,50
6	63,80	7,50
9	159,85	18,80
12	204,00	24,00
24	439,45	51,70
30	496,00	58,36
36	567,00	66,71
48	612,00	72,01

Tabla n° 89. Resultados experimentales de excreción urinaria de Sulfametoxazol en el voluntario n° 5. Administración rectal (cápsula via rectal).

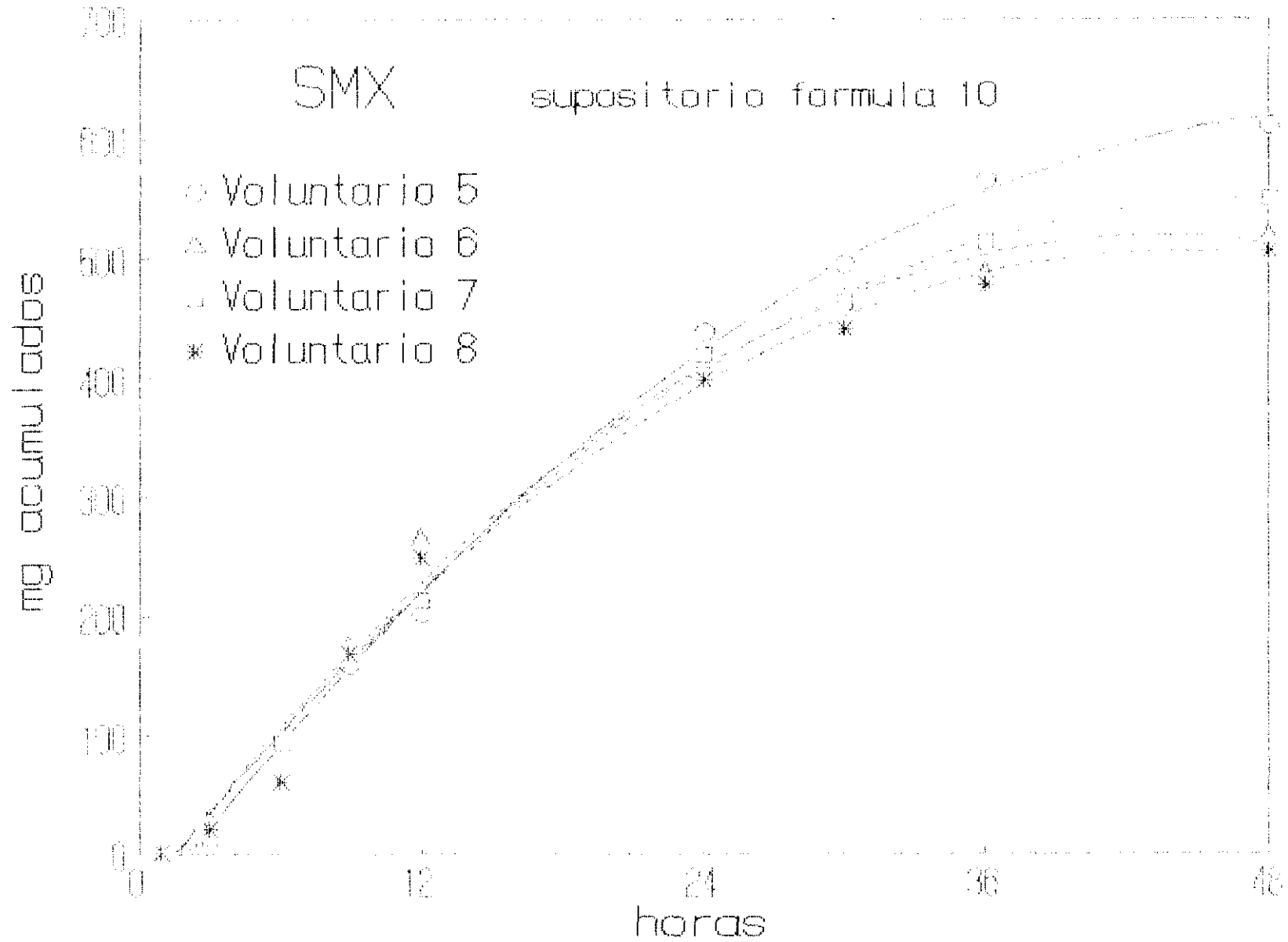
GRAFICA 76



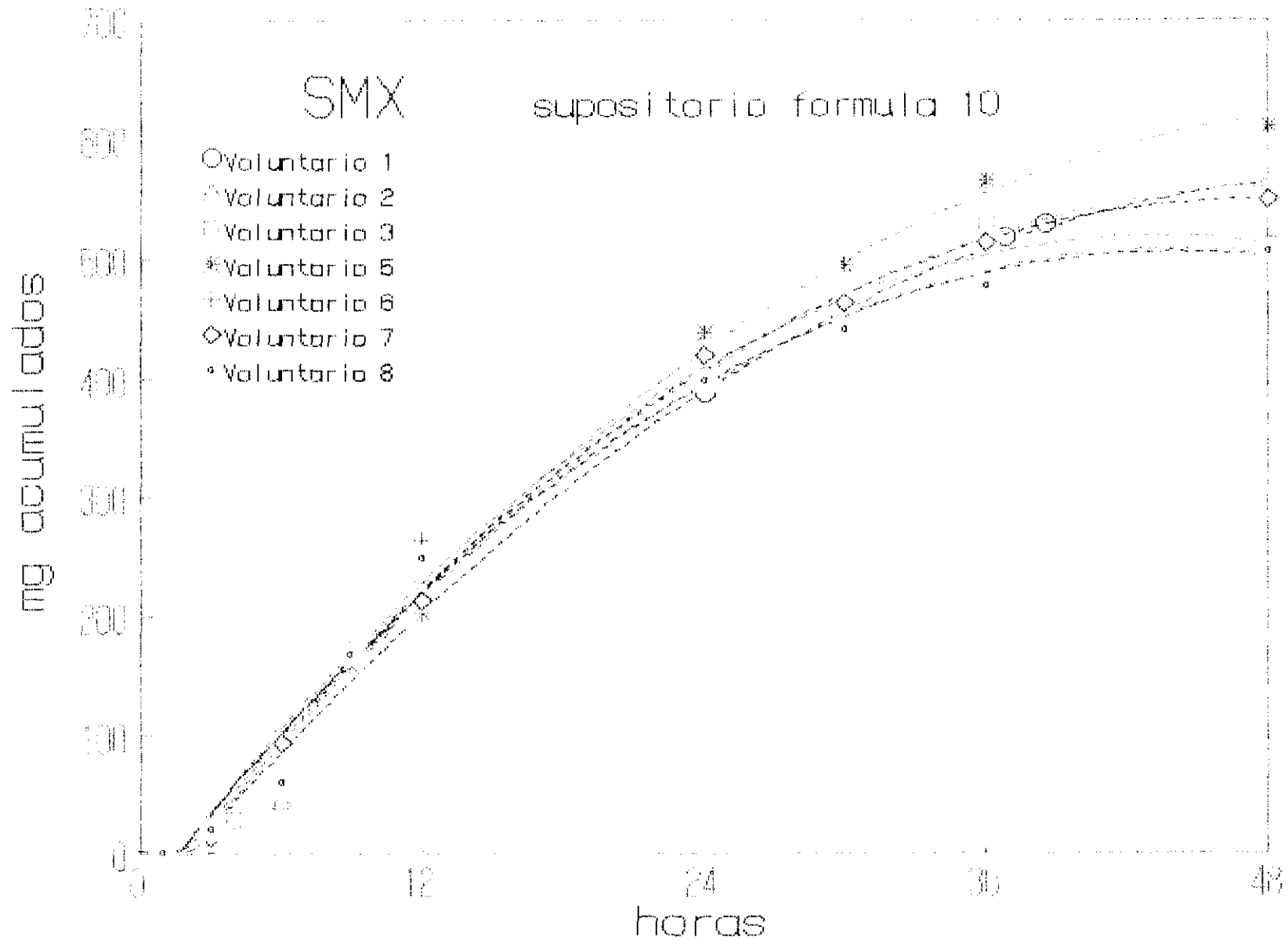
GRAFICA 77



GRAFICA 78



GRAFICA 79



3.5.4. Biodisponibilidad de Sulfonamidas. Estudio comparativo.

Los estudios de biodisponibilidad de Sulfonamidas se realizan en orina, según la técnica descrita en el apartado 2.3.7 usándose el protocolo descrito en el apartado 2.5.2.2.

3.5.4.1. Biodisponibilidad de Sulfametoxazol.

Los estudios de biodisponibilidad de Sulfametoxazol se han descrito ya en el apartado 3.5.3. Las excreciones urinarias y los resultados están expresados en la tabla 80 y en las gráficas 76 a 79 para la fórmula n° 10.

Desde el punto de vista comparativo de las distintas Sulfonamidas objeto de estudio, reflejamos la disponibilidad del Sulfametoxazol en las tablas 90 y 91 y en las gráficas 80, 81 y 88.

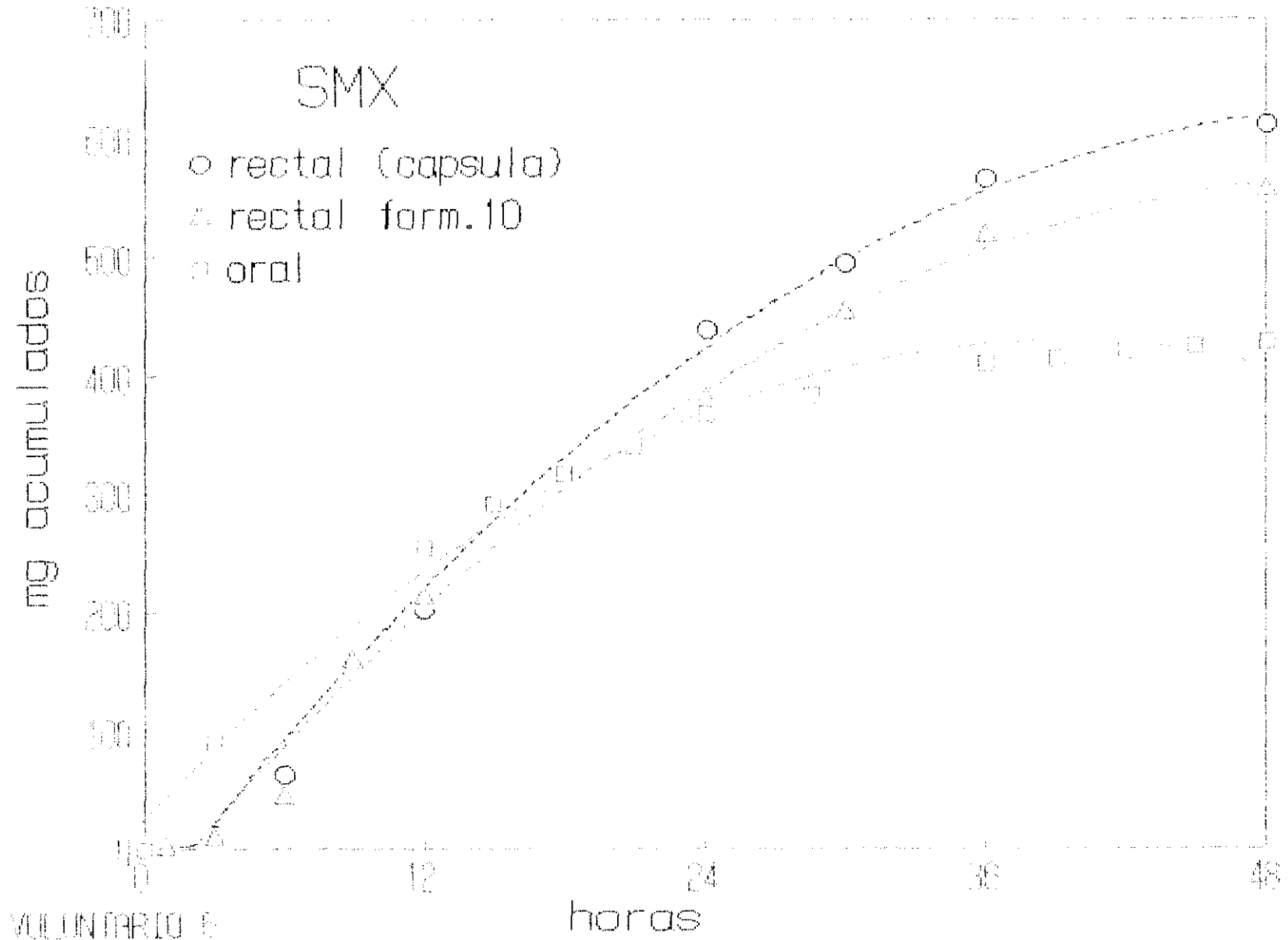
Vol n°	ml excr.	mg excr.	tiempo horas	% excr.	mg adm.	VIA
5	950	367,75	24	73,55	500	oral
	1.820	429,21	48	85,84		
5	1.020	439,45	24	51,70	849,85	caps
	1.890	612,00	48	72,01		rect
5	1.331	380,00	24	48,78	779	rect
	2.131	558,00	48	71,63		F. 10

Tabla n° 90. Resultados experimentales de excreción urinaria de Sulfametoxazol.

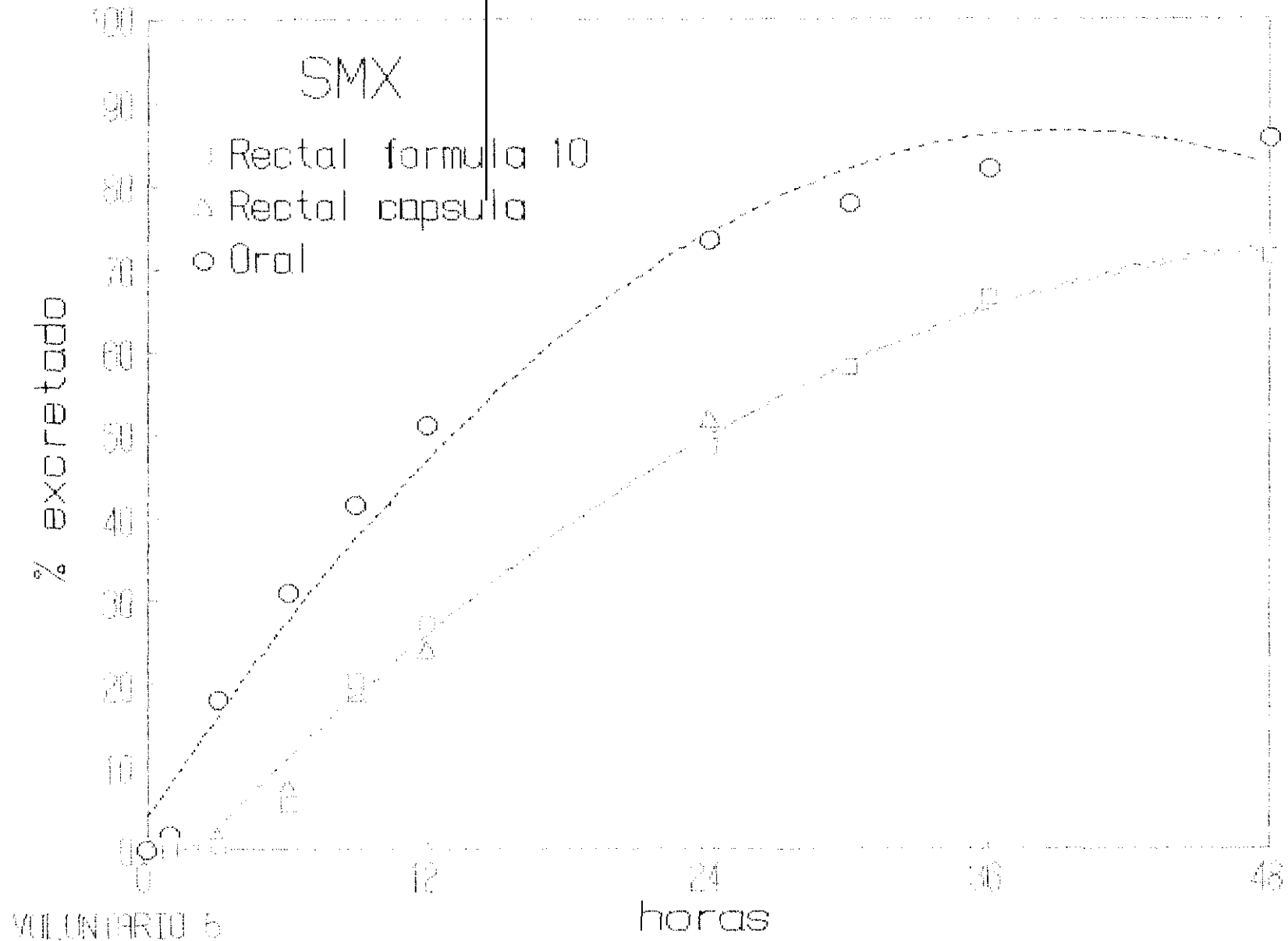
Tiempo horas	% Excretado ORAL Voluntario 5	% Excretado RECTAL cápsula Voluntario 5	% Excretado RECTAL F 10 Voluntario 5
1	2,00	0,30	0,12
3	18,20	1,50	0,64
6	31,00	7,50	5,77
9	41,60	18,80	20,53
12	51,33	24,00	27,59
24	73,55	51,70	48,78
30	78,00	58,36	58,40
36	82,15	66,71	66,75
48	85,84	72,01	71,63

Tabla n° 91. Resultados experimentales del porcentaje excretado de Sulfametoxazol en 48 horas.

GRAFICA 80



GRAFICA 81



3.5.4.2. Biodisponibilidad de Sulfamoxol.

Los estudios de biodisponibilidad de Sulfamoxol se realizan según la técnica descrita en el apartado 2.3.7, usándose el protocolo descrito en el apartado 2.5.2.2.

Las excreciones urinarias y resultados se expresan en las tablas 92 y 93 y en las gráficas 82, 83 y 88.

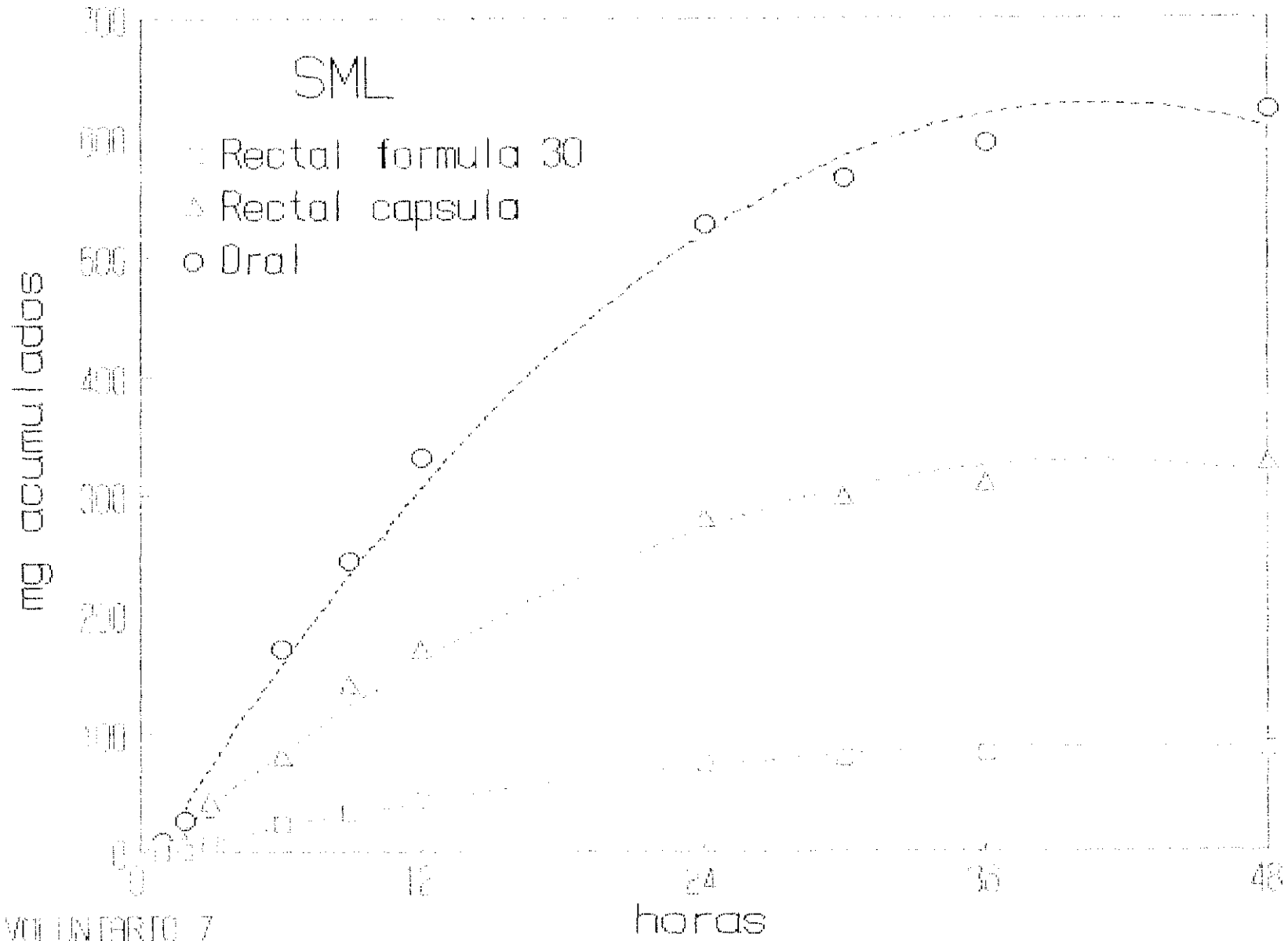
Vol n°	ml excr.	mg excr.	tiempo horas	% excr.	mg adm.	VIA
7	1.030	528	24	66	800	oral
	1.892	624	48	78		
7	1.291	280	24	35	800	cáps rectal
	2.103	327	48	40,87		SML
7	1.158	75	24	9,53	786,18	rect
	2.290	88	48	11,19		F-30

Tabla n° 92. Resultados experimentales de excreción urinaria de Sulfamoxol.

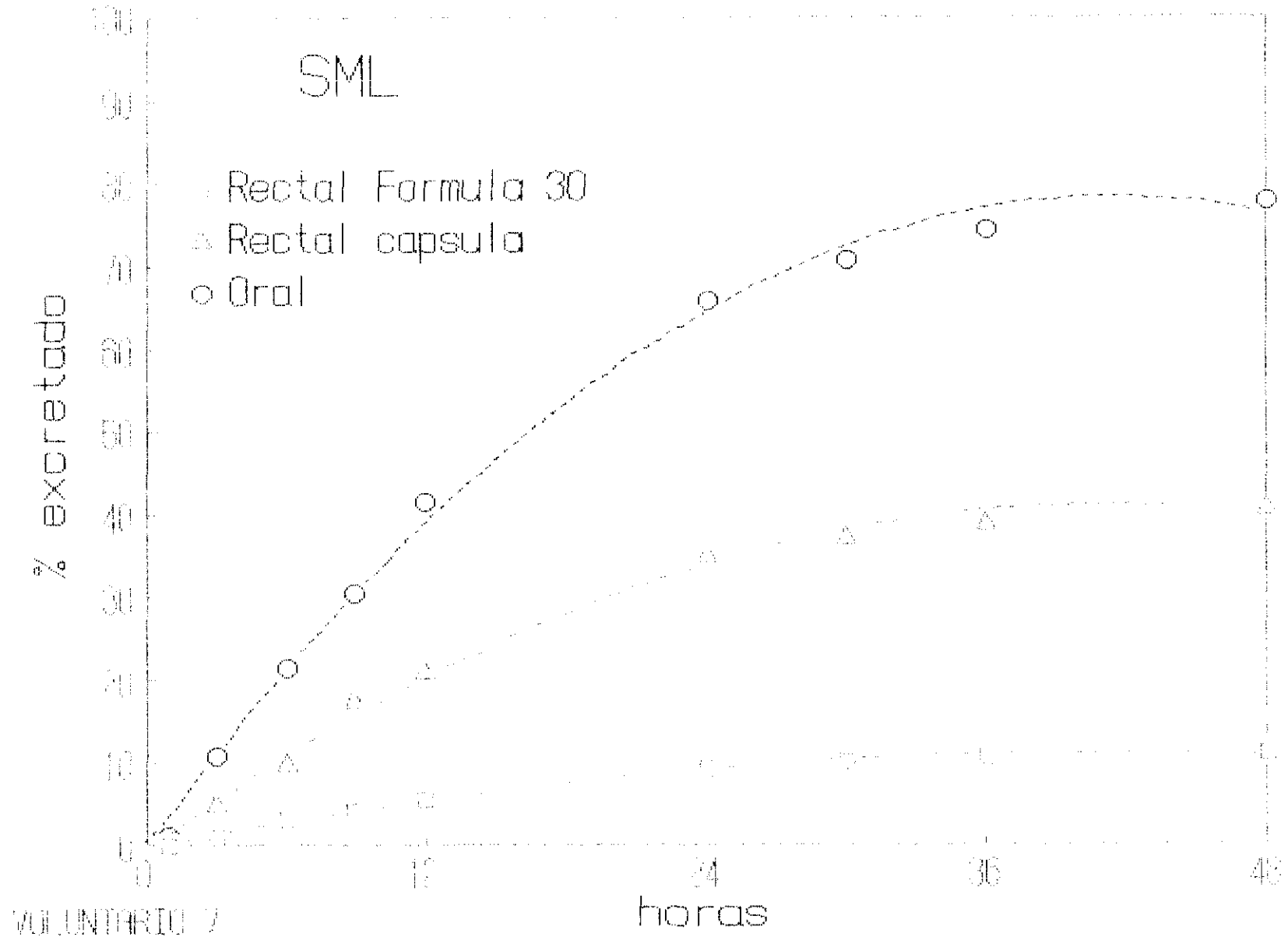
Tiempo horas	% Excretado ORAL Voluntario 7	% Excretado RECTAL cápsula Voluntario 7	% Excretado RECTAL F 30 Voluntario 7
1	1,25	0,25	0,08
3	11,00	5,12	1,01
6	21,50	10,00	3,17
9	30,75	17,50	4,32
12	41,62	21,25	5,72
24	66,00	35,00	9,53
30	70,75	37,12	10,17
36	74,50	39,00	10,81
48	78,00	40,87	11,19

Tabla n° 93. Resultados experimentales del porcentaje excretado de Sulfamoxol en 48 horas.

GRAFICA 82



GRAFICA 83



3.5.4.3. Biodisponibilidad de Sulfadiazina sódica.

Los estudios de biodisponibilidad de Sulfadiazina sódica se realizan según la técnica descrita en el apartado 2.3.7, usándose el protocolo descrito en el apartado 2.5.2.2.

Las excreciones urinarias y resultados se expresan en las tablas 94 y 95 y gráficas 84, 85 y 88.

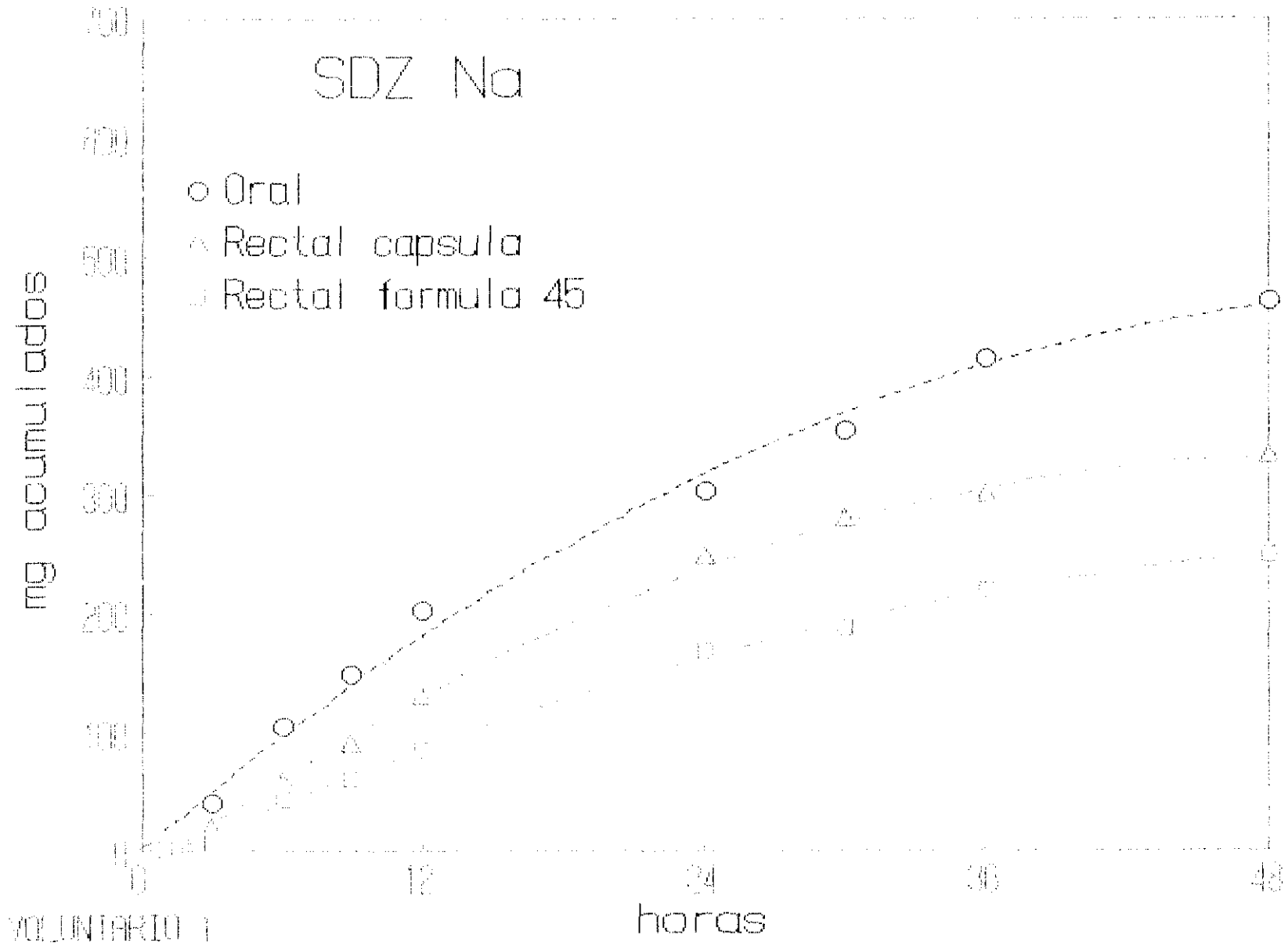
Vol n°	ml excr.	mg excr.	tiempo horas	% excr.	mg adm.	VIA
1	1.171	304,8	24	60,96	500	oral
	2.157	464,0	48	92,8		
1	1.218	248,82	24	24,88	1.000	caps
	2.093	333,55	48	33,35		rect
1	835	170,00	24	16,97	1.001,2	supo
	1.485	250,00	48	24,96		F-45

Tabla n° 94. Resultados experimentales de excreción urinaria de Sulfadiazina sódica.

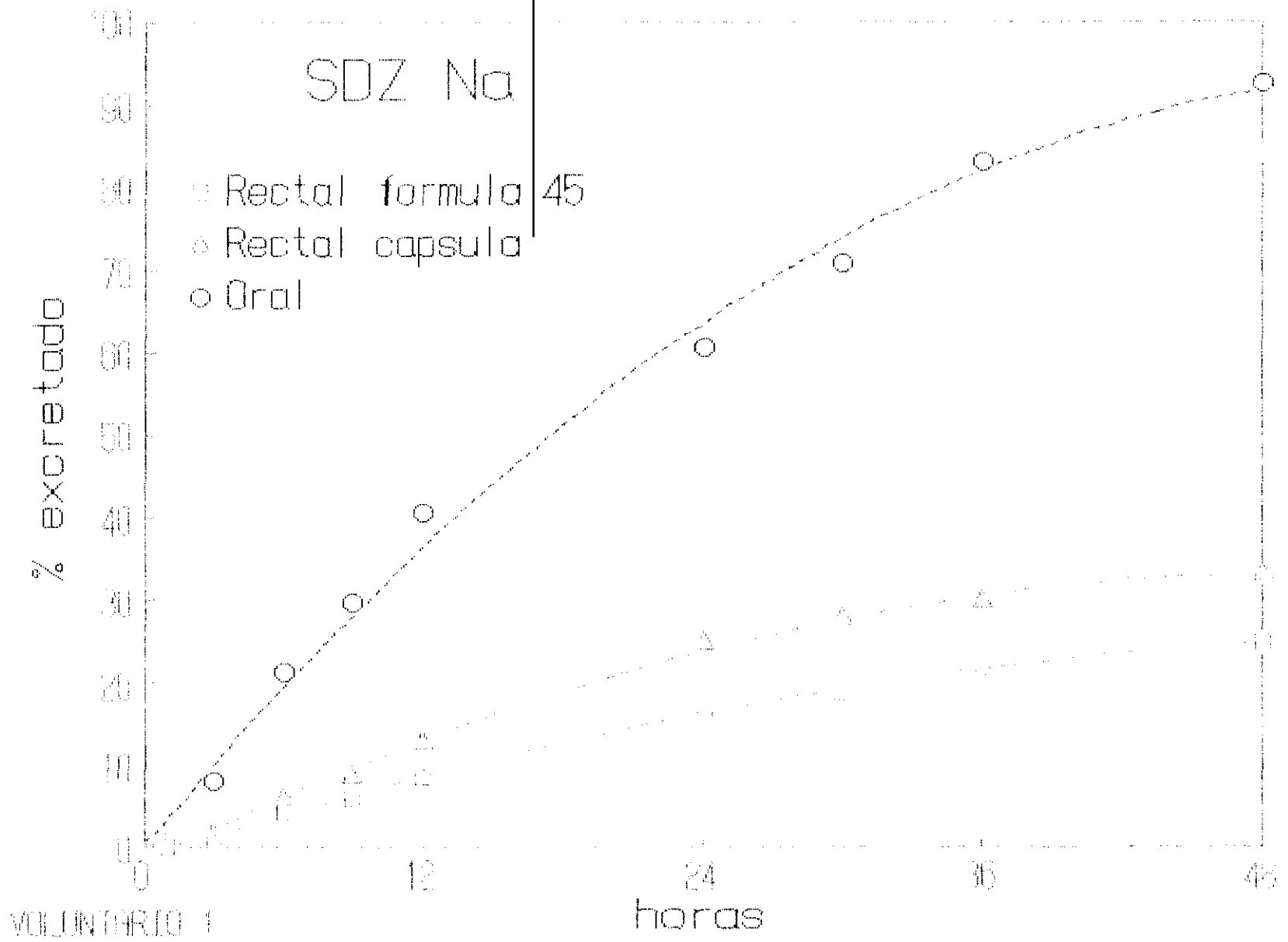
Tiempo horas	% Excretado ORAL Voluntario 1	% Excretado RECTAL cápsula Voluntario 1	% Excretado RECTAL F 45 Voluntario 1
1	0,30	0,40	0,29
3	8,22	2,00	0,79
6	21,40	5,88	4,39
9	29,90	9,00	6,19
12	40,90	13,00	8,58
24	60,96	24,88	16,97
30	71,00	27,90	18,97
36	83,20	30,00	21,97
48	92,80	33,35	24,96

Tabla n° 95. Resultados experimentales del porcentaje excretado de Sulfadiazina sódica en 48 horas.

GRAFICA 84



GRAFICA 85



3.5.4.4. Biodisponibilidad de Sulfameracina

Los estudios de biodisponibilidad de Sulfameracina se realizan en orina según la técnica descrita en el apartado 2.3.7, usándose el protocolo descrito en el apartado 2.5.2.2

Las excreciones urinarias y resultados se expresan en las tablas 96 y 97 y gráficas 86, 87 y 88.

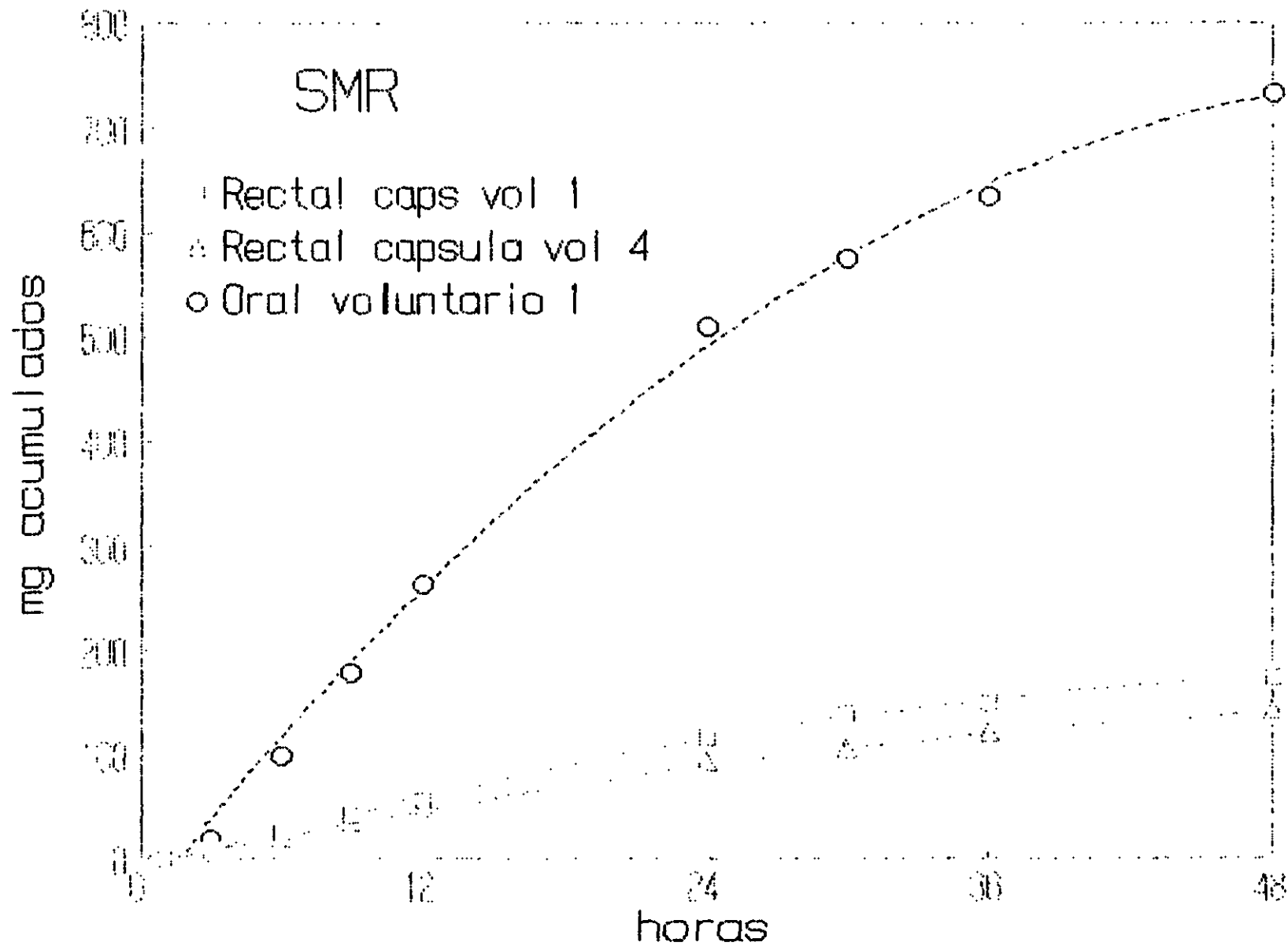
Vol n°	ml excr.	mg excr.	tiempo horas	% excr.	mg adm.	VIA
1	807	510,77	24	63,18	800	oral
	1.458	733,97	48	91,74		
4	1.025	92,72	24	11,59	800	caps
	1.691	140,00	48	17,50		rectal
1	660	118,00	24	14,75	800	caps
	2.134	175,00	48	21,87		rectal

Tabla n° 96. Resultados experimentales de excreción urinaria de Sulfameracina.

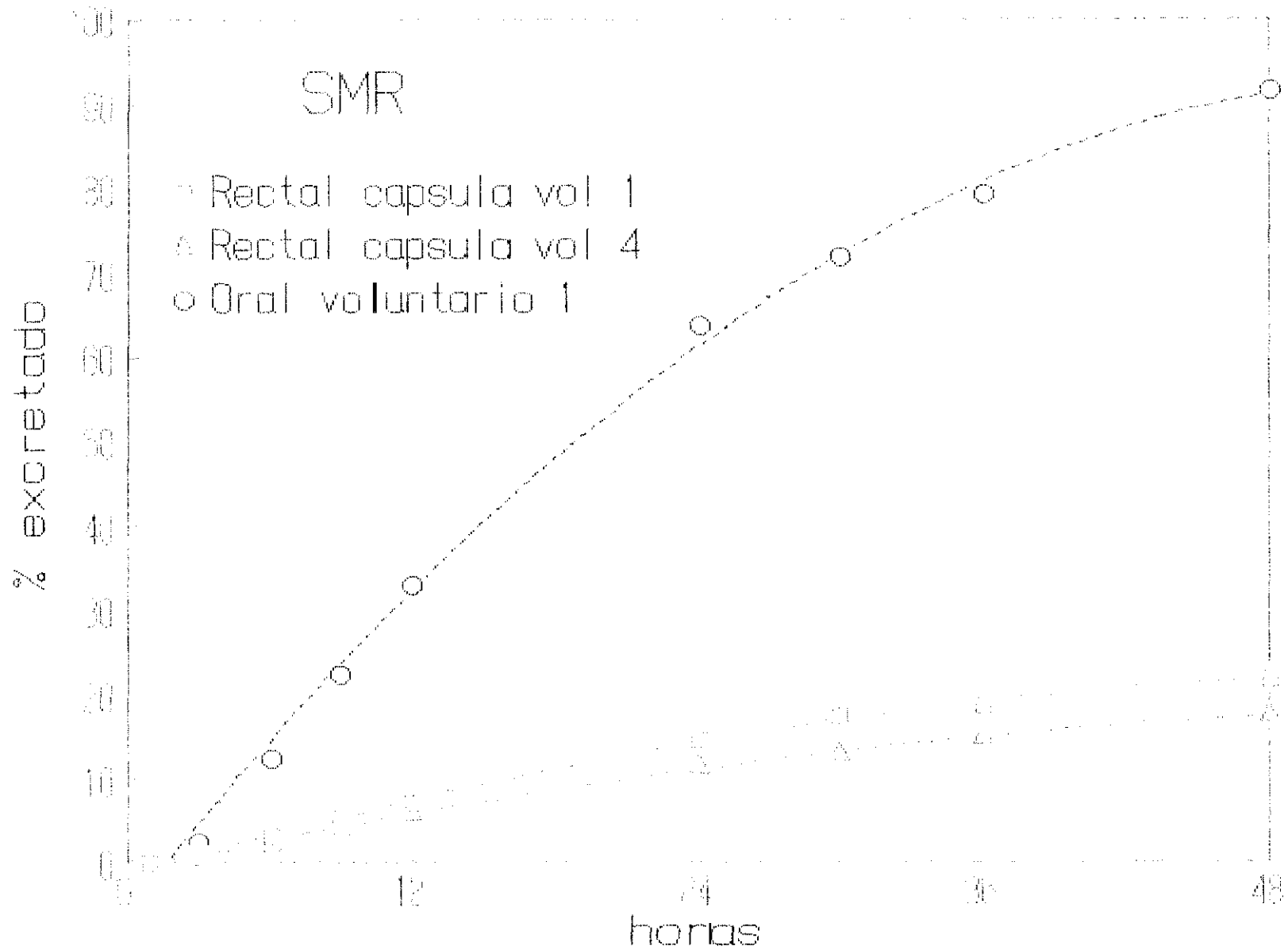
Tiempo horas	% Excretado ORAL Voluntario 1	% Excretado RECTAL cáps Voluntario 4	% Excretado RECTAL cáps. Voluntario 1
1	0,50	0,08	0,08
3	2,57	0,62	0,81
6	12,50	2,32	3,21
9	22,50	4,15	5,30
12	33,00	6,00	7,25
24	63,84	11,59	14,75
30	72,00	13,12	17,50
36	79,50	15,00	18,87
48	91,74	17,50	21,87

Tabla n° 97. Resultados experimentales del porcentaje excretado de Sulfameracina en 48 horas.

GRAFICA 86



GRAFICA 87



4. TRATAMIENTO DE DATOS

4. TRATAMIENTO DE DATOS

Los resultados obtenidos según se detalla en el apartado anterior, se procesan para deducir otros parámetros que sirvan de base para la discusión y conclusiones.

4.1 Estabilidad de las características farmacotécnicas.

- Parámetro máximo (Pmax).

Es el máximo valor del parámetro en el estudio de almacenamiento a 30° C.

- Parámetro mínimo (Pmin).

Es el mínimo valor del parámetro en el estudio de almacenamiento a 30° C.

- Tiempo máximo (Tmax).

Es el tiempo, expresado en días, para alcanzar el valor máximo del parámetro.

Estos parámetros se aplican a los valores experimentales indicados en el apartado 3.3, referentes al tiempo de licuefacción, punto de fusión y en el punto $F\frac{1}{2}$. En las tablas 98 a 100 se muestran los resultados del tratamiento de los datos obtenidos en el estudio de estabilidad.

N° de fórmula	Tmax	Tiempo de licuefacción				
		Pmax	Pmin	\bar{x}	s	cv
1	40	20,50	6,50	12,97	6,43	49,53
3	40	8,66	5,25	6,43	1,59	24,70
6	20	3,70	1,08	2,56	1,18	46,30
8	40	20,00	6,25	13,56	5,87	43,28
10	40	5,75	5,33	5,44	0,14	2,64
11	40	7,33	4,33	5,54	1,41	25,45
29	40	8,33	5,50	6,47	1,26	19,55
30	144	7,25	5,16	6,12	0,80	13,18
36	40	9,50	5,58	7,10	1,76	24,83
45	40	24,83	13,00	17,74	5,21	29,36
48	40	17,66	8,91	11,49	4,14	36,03
49	40	18,76	6,00	11,93	5,90	49,45
57	40	18,00	7,00	11,53	4,80	41,73

Tabla n° 98. Parámetros de estabilidad del tiempo de licuefacción de las fórmulas indicadas almacenadas a 30° C.

N° de fórmula	Tmax	Punto de Fusión				
		Pmax	Pmin	\bar{x}	s	cv
1	40	38,0	35,9	37,10	0,89	2,42
3	40	38,7	35,4	36,55	1,07	2,95
6	10	35,0	34,0	34,62	0,43	1,25
8	40	38,0	36,9	37,47	0,45	1,21
10	40	35,4	35,2	35,30	0,08	0,25
11	40	36,8	34,9	36,10	0,85	2,36
29	40	37,0	35,2	36,15	0,75	2,08
30	144	35,5	35,0	35,28	0,21	0,60
36	40	37,2	35,9	36,52	0,58	1,60
45	40	38,4	37,0	37,62	0,59	1,57
48	40	38,4	37,4	37,80	0,45	1,20
49	40	38,5	36,9	37,70	0,67	1,78
57	40	38,0	36,9	37,40	0,46	1,25

Tabla n° 99. Parámetros de estabilidad del punto de fusión de las fórmulas indicadas almacenadas a 30° C.

N° de fórmula	Tmax	F ½			s	cv
		Pmax	Pmin	\bar{x}		
3	20	33,6	33,2	34,07	0,83	24,59
10	20	33,6	33,1	33,38	0,17	0,51
11	40	35,5	33,0	34,32	1,21	3,53
29	40	34,2	33,8	34,05	0,19	0,56
30	20	33,9	32,6	33,42	0,47	1,41
36	40	36,2	33,6	34,50	1,16	3,38

Tabla n° 100. Parámetros de estabilidad del punto F½ de las fórmulas indicadas almacenadas a 30° C.

4.2 Disponibilidad por ensayos de cesión "in vitro".

Cumplimiento de la ecuación de la parábola: Las curvas de cesión "in vitro" siguen la ecuación de la parábola.

4.2.1 Trimetoprim.

Con los datos obtenidos de las tablas números 22 a 24 y observando la gráfica 16 se puede apreciar que el porcentaje de Trimetoprim y Lactato de Trimetoprim cedido frente al tiempo sigue una trayectoria parabólica cuyos parámetros se muestra en la tabla n° 101 en la que se refleja también la eficacia de disolución (E.D.) hallada por el método de Simpson.

Tabla	a	b	c	r	t lat	E.D.
22	-0,2906	0,1174	-0,0002	0,9999	0,4022	7,9
23	3,1863	0,4259	-0,0006	0,9994	0,0015	34,21
24	22,1460	1,0814	-0,0038	0,9738	0,0032	78,43

Tabla n° 101. Parámetros de la parábola y eficacia de disolución de TM (tablas n° 22 y 23) y LTM (tabla n° 24).

4.2.2. Sulfonamidas.

Con las tablas números 25 a 36 y las gráficas 17 a 33, donde se reflejan las cesiones "in vitro" de las cuatro sulfonamidas objeto de estudio, se puede apreciar que las curvas de cesión "in vitro" siguen la ecuación de la parábola, como se muestra en la tabla n° 102, en la que se reflejan los parámetros de dichas parábolas así como el tiempo de latencia y la eficacia de disolución (E.D.), hallada por el método de Simpson.

Tabla	a	b	c	r	t lat	E.D.
25	-2,2663	0,1219	-0,0001	0,9999	0,0523	1,37
26	-16,8072	5,2675	-0,0133	0,9997	0,3108	62,56
27	235,5134	3,7987	-0,0136	0,9971	0,0030	86,00
28	0,3865	0,0743	-0,0001	0,9999	0,0010	1,23
29	-30,8265	4,1791	-0,0069	0,9992	0,1338	54,09
30	112,7579	3,5832	-0,0129	0,9965	0,0032	59,07
31	69,2193	0,8933	-0,0031	0,9706	0,0029	23,02
32	-0,3977	0,0166	-0,0001	0,9999	0,0428	0,26
33	-0,2615	3,2614	-0,0085	0,9989	12,4650	40,25
34	27,2488	6,9983	-0,0267	0,9940	0,0037	63,69
35	-1,4886	0,0699	-0,0001	0,9999	0,0450	0,68
36	35,7388	2,6516	-0,0041	0,9997	0,0015	45,89

Tabla n° 102. Parámetros de la parábola y eficacia de disolución de las cuatro sulfonamidas estudiadas. SMX (tablas 25 a 27), SML (tablas 28 a 31), SDZ (tablas 32 a 34) y SMR (tablas 35 y 36).

4.2.3. Supositorios (formulaciones)

Con las tablas números 37 a 49 y las gráficas 34 a 46, se puede apreciar que el porcentaje cedido de las distintas formulaciones frente al tiempo, siguen una trayectoria parabólica, como se muestra en la tabla n° 103, en la que se reflejan también la eficacia de disolución (E.D.), hallada por el método de Simpson.

Tab	Fór	a	b	c	r	t lat	E.D.
37	6	2,8179	0,0758	0,0001	0,9999	-0,0017	14,98
38	6	10,4404	1,3086	0,0001	0,9991	-0,0001	33,92
39	10	3,7736	0,1548	-0,0001	0,9999	0,0001	23,21
40	10	15,0038	2,4410	-0,0044	0,9995	0,0017	49,18
41	11	1,8472	0,1529	0,0001	0,9999	-0,0002	27,01
42	11	20,7120	1,0109	0,0001	0,9987	-0,0001	34,63
43	29	5,7738	0,2971	-0,0005	0,9997	0,0018	32,91
44	29	-7,5649	1,5432	-0,0016	0,9885	0,2029	28,40
45	30	10,7282	0,2589	-0,0001	0,9998	0,0005	41,07
46	30	41,5809	1,6812	-0,0019	0,9998	0,0011	43,22
47	33	39,9040	2,7588	-0,0082	0,9980	0,0028	53,16
48	45	-1,1872	0,1859	-0,0002	0,9999	0,1550	14,28
49	45	10,2995	0,5387	-0,0010	0,9976	0,0018	13,11

Tabla n° 103. Parámetros de la parábola y eficacia de disolución correspondiente a las formulaciones estudiadas. LTM tablas 37, 39, 41, 43, 45 y 48. SMX tablas 38, 40 y 42. SML tablas 44, 46 y 47. SDZ Na tabla 49.

4.2.4. Supositorios (mejores fórmulas), estudio de estabilidad.

Con las tablas números 50 a 57 y las gráficas 47 a 56 para la fórmula 10. Con las tablas 58 a 65 y gráficas 57 a 66 para la fórmula 30. Se puede apreciar que el porcentaje cedido de los medicamentos de dichas formulaciones frente al tiempo, sigue una trayectoria parabólica, cuyos parámetros se reflejan en las tabla n° 104 y 105, así como la eficacia de disolución (E.D.), hallada por la ecuación de Simpson.

N°	Días	a	b	c	r	t lat	E.D.
tab	30° C						
50	6	2,2324	0,2250	-0,0002	0,9999	0,0011	27,01
51	44	3,6140	0,2444	-0,0003	0,9999	0,0013	29,95
52	66	2,7250	0,1784	-0,0001	0,9999	-0,0008	26,79
53	105	3,5868	0,2117	-0,0002	0,9999	0,0009	28,68
54	6	1,8452	2,5661	-0,0047	0,9999	0,0016	48,54
55	44	11,9747	2,2658	-0,0037	0,9913	0,0016	48,41
56	66	26,1002	2,3902	-0,0031	0,9995	0,0012	51,22
57	105	-7,0299	2,9552	-0,0064	0,9983	0,4181	52,88

Tabla n° 104. Parámetros de la parábola y eficacia de disolución de la formula n° 10, sometidas a 30° C durante 6, 44, 66 y 105 días. LTM tablas 50 a 53. SMX tablas 54 a 57.

N°	Días	a	b	c	r	t lat	E.D.
tab	30° C						
58	5	7,5213	0,3330	-0,0004	0,9999	0,0014	41,25
59	30	11,0004	0,2409	-0,0001	0,9999	0,0003	38,49
60	44	9,9497	0,2595	-0,0002	0,9999	-0,0010	40,53
61	144	5,9918	0,2590	-0,0004	0,9998	0,0015	32,69
62	5	31,3536	1,8273	-0,0024	0,9999	0,0013	42,41
63	30	7,4315	1,8755	-0,0029	0,9972	0,0015	39,42
64	44	25,6172	1,8580	-0,0025	0,9996	0,0013	40,79
65	144	-14,7853	1,5764	-0,0029	0,9949	0,1047	27,09

Tabla n° 105. Parámetros de la parábola y eficacia de disolución de la formula n° 30, después de someterla a 30° C durante 5, 30, 44 y 144 días. LTM tablas 58 a 61. SML tablas 62 a 65.

4.3 Biodisponibilidad.

Los resultados indicados en el apartado 3.5 nos sirven para deducir éstos parámetros. Las excreciones urinarias de los principios activos y de las fórmulas estudiadas en voluntarios sanos son de gran interés en éste estudio, ya que nos permite hallar el valor del área bajo la curva (excreción urinaria frente al tiempo). El valor del área bajo la curva ha sido calculado aplicando la fórmula de Simpson, expresando los resultados obtenidos hasta 48 horas.

4.3.1. Trimetoprim.

Con los datos de las tablas 67 a 79 se construyen las gráficas 67 a 75, en las que se puede observar su trayectoria parabólica. En la tabla número 106 se reflejan los parámetros de las parábolas, así como el valor del area bajo la curva.

Vía	Vol	a	b	c	r	S
Fór						
oral	6	0,4853	2,4430	-0,0260	0,9980	1.879
	1					
oral	6	0,4498	2,5804	-0,0267	0,9981	2.009
	2					
oral	6	0,6822	2,3660	-0,0244	0,9984	1.857
	3					
oral	6	-0,8599	2,9721	-0,0317	0,9988	2.212
	4					
oral	6	0,3844	2,8153	-0,0257	0,9990	2.314
	5					
oral	6	-0,7354	2,7727	-0,0258	0,9995	2.204
	6					
oral	5	0,5741	2,3898	-0,0233	0,9982	1.920
F10	1	-0,2596	2,6279	-0,0234	0,9992	2.172
F10	2	-2,2306	2,9610	-0,0267	0,9996	2.317
F10	3	-2,2371	2,9311	-0,0269	0,9994	2.277
F10	5	-0,7043	2,6425	-0,0259	0,9990	2.052
F10	6	-1,5958	3,0201	-0,0305	0,9992	1.561
F10	7	-0,7860	3,1612	-0,0331	0,9997	2.382
F10	8	0,8191	3,7622	-0,0442	0,9986	2.741
F30	7	-1,4189	3,0579	-0,0280	0,9997	2.419

Tabla n° 106. Parámetros de la parábola, área bajo la curva correspondiente a la biodisponibilidad del Trimetoprim (voluntarios 6₁, 6₂, 6₃ y 5 como TM y el resto de voluntarios como LTM) por vía oral y en la fórmula 10 y 30.

4.3.2. Sulfametoxazol

Con los datos de las tablas 80 a 89 se construyen las gráficas 76 a 79, en las que se puede apreciar el perfil parabólico de las mismas. En la tabla número 107 se reflejan los parámetros de las parábolas así como el valor del área bajo la curva.

Vía	Vol	a	b	c	r	S
Fór						
oral	5	53,3134	18,4463	-0,2779	0,9905	15.453
F10	1	-49,1421	24,0619	-0,2361	0,9986	16.936
F10	2	-45,7857	25,2196	-0,2866	0,9975	16.289
F10	3	-37,3600	34,3550	-0,2472	0,9992	17.148
F10	5	-48,0567	23,6022	-0,2265	0,9983	16.532
F10	6	-40,4030	25,9250	-0,2999	0,9977	16.870
F10	7	-39,5533	24,9349	-0,2637	0,9994	17.105
F10	8	-38,7223	24,8686	-0,2833	0,9982	16.343
Rect cáps	5	-54,8137	25,7948	-0,2447	0,9988	18.063

Tabla n° 107. Parámetros de la parábola y área bajo la curva correspondiente a la biodisponibilidad de SMX.

4.3.3. Sulfonamidas. Estudio comparativo.

Con los datos de la tabla 90 y 91 para Sulfametoxazol, los de la tabla 92 y 93 para Sulfamoxol, las tablas 94 y 95 para Sulfadiazina sódica y 96 y 97 para Sulfameracina, se construye la gráfica 88 correspondiente a los datos de las cuatro Sulfonamidas. Se calculan los parámetros de las parábolas y las áreas bajo las curvas de dichas Sulfonamidas, y que pueden observarse en la tabla 108.

Vía Fór	Vol	a	b	c	r	S
oral	5	53,3134	18,4463	-0,2779	0,9995	15.453
c rec	5	-54,8137	25,7948	-0,2447	0,9988	18.063
F10	5	-48,0567	23,6022	-0,2263	0,9983	16.532
oral	7	-23,8624	32,1493	-0,3957	0,9987	21.300
c rec	7	-11,0197	10,8429	-0,2083	0,9986	11.193
F30	7	-3,6858	4,5541	-0,0559	0,9986	3.007
oral	1	-0,0488	16,9773	-0,1543	0,9987	13.865
c rec	1	-18,0941	14,1153	-0,1418	0,9995	10.163
F45	1	-11,8817	9,2257	-0,0784	0,9994	7.168
oral	1	-48,1397	28,6967	-0,2585	0,9994	21.157
c rec	1	-10,7538	6,6388	-0,0575	0,9995	5.009
c rec	4	-7,3526	5,0138	-0,0405	0,9997	3.927

Tabla n° 108. Parámetros de las parábolas y área bajo la curva correspondientes a las Sulfonamidas. SMX voluntario 5, SML voluntario 7, SDZ Na voluntario 1 y SMR voluntarios 1 y 4.

5. DISCUSSION

5. DISCUSION

5.1 Sobre la absorción rectal.

La absorción rectal fué y es un tema controvertido, pues hay defensores y otros que la atacan y reniegan del uso de esta vía.

En muchos países las formas farmacéuticas rectales no han sido bien aceptadas, por ejemplo, Japón y USA, pero en los últimos diez años en éstos países se estudia su posible uso en ciertos casos, así como alternativa a las inyecciones intramusculares, que producen algunas veces daño tisular y nervioso (58). Esto se extiende a principios activos como la Insulina, véase una revisión de su absorción rectal por Ritschel (59) y a otros medicamentos como Lidocaína, Heparina, etc.

En los países de Europa Occidental, las especialidades farmacéuticas en supositorios sufren un considerable retroceso en los últimos años (60), posiblemente por falta de estudios de biodisponibilidad, de forma parecida al caso de la retirada de los supositorios de Co-trimoxazol en los Proseremes en España.

A éste respecto, los estudios actuales van ofreciendo mejores modelos para optimizar la absorción rectal, desde la célula Suppodisol® (61), a la obtención de una mucosa rectal aislada (62), así como se va mejorando en los criterios de selección de excipientes (63,64,65,66).

En el caso de quimioterápicos, donde se requieren niveles constantes en líquidos biológicos, se atacó desafortadamente a

la vía rectal por la dificultad de mantenerlos, ya que, como se indicó en la introducción, dan absorciones irregulares y erráticas, siendo muchos factores los que son difíciles de controlar.

No obstante, en procesos infecciosos de largo tratamiento, pequeñas caídas de niveles hemáticos no sólo no tienen importancia, sino que se aconsejan, según el Prof. Torrado (67), quien decía: "que en el uso de PAS en tuberculosis, al terminar el tratamiento había que tratar a los pacientes de la úlcera gastroduodenal que le provoca", así en colaboración con el Dr. Huertas, el Profesor Torrado diseñó con éxito distintos tratamientos, entre los que figuraban la administración rectal de PAS.

La vía rectal no es una vía de primera elección en general, pero sí es una vía alternativa a poder usar sobre todo en dolencias crónicas o/y con principios activos con características especiales que provoquen náuseas y vómitos; con mal sabor o/y olor; que provoquen irritación gástrica; con inestabilidad a los ácidos o/y a los enzimas gastrointestinales. A su vez en pacientes que por operación, traumatismo, shock o sensibles o enfermos del tracto gastrointestinal así lo aconsejen (niños pequeños y ancianos).

5.2 Sobre el modelo propuesto.

Una revisión actualizada de los supositorios es la de Aulton (68). La solubilidad es un factor limitante para la absorción. En la ampolla rectal suele haber del orden de 2,5 ml, por lo tanto hay poco solvente, de ahí la ventaja de usar sales más solubles. Así para el Sulfatiazol se incrementa la solubilidad de dos a cinco mil veces más al usar la sal sódica (68). Igualmente se comprobó en la absorción rectal del PAS, en que la forma ácida no se absorbe, y si se absorbe la forma de sal, PAS sódico (145).

De forma similar tendríamos para el Trimetoprim, al pasar de base a sal de Lactato, el cual por cierto se usa con una frecuencia del 0,8 % (68).

La forma de Lactato es usual para salificar bases, así se estudió para mejorar la absorción rectal de Eritromicina (69) y otros la utilizaron para la Pentazocina (70,71,72).

En el presente trabajo, debido a los problemas planteados por la vía rectal y por la menor biodisponibilidad respecto a la oral, se aumentó la dosificación rectal, buscando un supositorio/día, de ahí las formulaciones que tomamos como punto de partida para éste estudio: 800 mg de Sulfametoxazol y 160 mg de Lactato de Trimetoprim, aprovechando la sal del medicamento, el Lactato de Trimetoprim (10) y buscando después la asociación con diferentes Sulfonamidas y sus sales.

En esta Tesis se reivindica seguir el modelo en cuanto a la prioridad de Selección de ensayos, como son Ensayos de I

Fabricación, II Estabilidad, III Cesión inicial y envejecido de forma acelerada, IV Monitorización de Biodisponibilidad Relativa en voluntarios.

Pero la novedad que más destaca es reemplazar las formas tradicionales de supositorios de grasas por sistemas terapéuticos rectales cuyo prototipo de cápsula dura y operculada pone de manifiesto una posibilidad rápida de realizar investigación de medicamentos para la vía rectal, confirmándose que la absorción rectal se mejora.

Los estudios de cesión "in vitro" se acometieron por diversos autores y con variados modelos (73,74), dentro de éstos destaquemos el uso de célula de diálisis que gira (75), así como el uso de membranas (76).

En nuestro caso, de nuevo se matizan como muy selectivos los ensayos de cesión "in vitro" por diálisis a través de membrana de celulosa, y se pone de manifiesto la relevancia de seleccionar el fluido de ataque (caso de NaOH en Sulfonamidas).

5.3 Sobre los nuevos sistemas terapéuticos rectales.

Cuando se inició la Tesis se pensó en usar la tecnología de los nuevos sistemas terapéuticos rectales, pero por nuestras vicisitudes laborales tuvimos que acortar la parte experimental. Aún así dejamos el título puesto que se intentaba abordar el diseño y dentro de la Tesis se buscan evitar interacciones con el uso de sales de medicamentos y el empleo de cápsulas duras y operculadas. Las cápsulas de gelatina conteniendo supositorios se han utilizado en ensayos de laboratorio en rata (77, 98), pero conteniendo los principios activos sin excipiente y sin masa de supositorio, creemos que es la primera vez que se utiliza en personas. Las cápsulas duras y operculadas como cubierta para contener en su interior excipientes grasos líquidos o semisólidos o compatibles con la cubierta (alcoholes de peso molecular alto, polietilenglicol 1500, etc) conteniendo principios activos figuran como alternativa a los supositorios convencionales (78): A este respecto se han publicado estudios, de los que citaremos la Tesis de Daniel Gisclon (79).

También se pensaba en formas rectales especiales, con adhesivos rectales, liberaciones programadas y perfecta tolerancia, en otras palabras, un Sistema Terapéutico rectal (80).

Una revisión del modelo de absorción rectal es el de Muranishi (58). Otro estudio es el de Moës (81), que estudia factores que influyen en la liberación y reabsorción de principios activos en supositorios grasos.

La utilización de sustancias promotoras de la absorción rectal es un tópico de los últimos años; el trabajo de Caldwell (82) es una buena revisión. La utilización de aditivos que mejoran la permeabilidad rectal se estudió con la Sulfaguanadina (83).

Uno de los aspectos fascinantes y controvertidos es salvar el efecto de primer paso. A éste respecto se recomienda la revisión de Breimer (84). Pero recuérdese que la ampolla rectal es menos rica en esterasas y en otras enzimas y sustancias que interaccionen con los principios activos. De la citada revisión merece destacarse el Osmet®, que con la técnica de sistema terapéutico rectal de la célebre firma Alza Corporation, Palo Alto, California, USA, logra en el tamaño normal de un supositorio y suministra medicamento a velocidad de orden cero durante 36 horas. Precisamente nuestro nuevo modelo de cápsulas duras rectales se acerca a éstos sistemas terapéuticos rectales, al tener en común formas farmacéuticas que no se desintegran y que pueden evitar el acceso por el ano de los supositorios grasos como indicó De Boer (84).

Los sistemas terapéuticos rectales es una meta de la última década y se comercializarán en la presente década. Entre éstos trabajos tenemos el caso de un sistema terapéutico osmótico de indometacina (por cierto en sal sódica) y con una liberación de 4 mg/h (85).

Los componentes de un sistema terapéutico rectal pueden consistir de un núcleo acuoso engarzado en un receptáculo graso (86). Un modelo sería recubrir la cápsula que contiene el

principio activo, con una cubierta que a la vez lubrifique la superficie de la misma, y contenga un adhesivo para fijarla (87), lográndose que no suba a las zonas superiores de la ampolla rectal, a la vez que consigue reducir el efecto de primer paso.

5.4 Sobre la interacción Trimetoprim-Sulfonamidas.

La posible reacción química entre una sustancia ácida, las Sulfonamidas, y una sustancia básica, como es el Trimetoprim, con formación de productos de más difícil disolución podría explicar tanto problemas de fabricación de supositorios, con tendencia a la formación de grumos en la Tecnología Industrial, como la posibilidad de disminuir la absorción.

La incompatibilidad del Sulfametoxazol ($pK_a = 5,72$ (88)) y el Trimetoprim ($pK_a = 7,2$ (88)), por ser ambos ácido y base débiles, ha sido comentada por Florence (89).

Otra solución es utilizar sales de medicamentos que eviten esta reacción química, en nuestro caso se recurrió al Lactato de Trimetoprim. El Trimetoprim es una base que tiene un pK_a de 7,2 (88) y el ácido láctico con un pK_a de 3,79 (90), no sería desplazable de su composición química Lactato de Trimetoprim por un ácido más débil como es el Sulfametoxazol, de pK_a 5,72 (88). A su vez por igual razón se usó la sal sódica de la Sulfadiazina.

5.5 Sobre la interacción principio activo-excipientes.

La estabilidad de supositorios se aprecia por las interacciones principio activo-excipientes. Una forma de estudiarlos en ensayos de preformulación es por el análisis del espectro infrarrojo (91), por el uso de análisis térmico (92), o, como realizamos en ésta Tesis, por alteración de la zona de fusión, dureza, etc.

Puede haber una interacción del principio activo con el excipiente, lo cual se pone de manifiesto en el ensayo de fabricación (reciclaje). Este ensayo se comenta poco en la bibliografía (93). En éste aspecto hemos aprovechado la Tesis anterior (10) y por ello hemos usado en la mayoría de las formulaciones el Suppol I "A-15" X®, con aditivos del tipo Labrafil®, entre otros.

Empleamos además un excipiente nuevo, el Supol I "Ao-X"®, fabricado especialmente para ésta Tesis, con el fin de admitir grandes dosis de principio activo.

5.6 Sobre las sales de medicamentos para absorción.

Las sales de medicamentos pueden lograr que la absorción rectal de un principio activo se mejore hasta el punto que, de no usarse por vía rectal, se logre su empleo terapéutico. Un caso relativamente reciente de éste tipo de estudios es el del 5-Fluorouracilo (94).

La solubilidad de un principio activo antimalárico, da

para las sales de lactato la máxima solubilidad (1800 mg/ml), mientras el sulfato es de las menores (95).

En ésta Tesis, el empleo del Lactato de Trimetoprim fué el ejemplo más destacado, y ya fué motivo de trabajos anteriores (6), (7), (10). En este caso, su confirmación en ésta Tesis era un aporte necesario.

Entre los promotores de absorción se citan ácidos carboxílicos (96), de los que nuestro ácido láctico puede actuar así, pues el ácido cítrico sí actúa (97), así como otros ácidos grasos (98, 99), de éstos los más solubles parecen mejores; así el aspartato supera al propionato (98). Dentro de los ácidos grasos uno que destaca es el ácido leucico (99).

Las sales sódicas de principios activos con problemas de absorción rectal fué un enfoque de los últimos lustros, y entre otros destaquemos el Ibuprofen sódico, Naproxen sódico y el Diclofenac sódico (100). Nosotros los volvemos a considerar y estudiar en detalle, tanto por vía oral como por vía rectal en la presente Tesis, aplicandolo a las Sulfonamidas y sus sales sódicas.

La absorción de Sulfonamidas en supositorios se estudió por distintos autores y para distintas Sulfonamidas. Así se estudiaron la Sulfadimetoxina sódica (101), la Sulfadimetilpirimidina y su sal sódica (102), la Sulfadimetiloxazol sódica (101,102), el Sulfaetidol (103,104), el Sulfametoxazol (105), el Sulfamoxol sódico (106), la Sulfametoxina sódica (101), la Sulfisomidina y su sal sódica (101,107), el Sulfisoxazol sódico (101), Sulfametoxipiridamina (108), Sulfisoxazol (109), Sulfa-

diacina (110), Sulfanilamida (111), Sulfadimidin (112) y Sulfapiridin (113).

5.7 Sobre la necesidad de aditivos en las formas rectales.

Hace años el Director de la Tesis estableció la necesidad de estabilizar el excipiente por el uso de aditivos de naturaleza líquida, que frenan los núcleos de cambios polimorfos (114).

Anteriormente se habían introducido aditivos para regular el punto de fusión, como por ejemplo, cera a la manteca de cacao.

Posteriormente se citaron aditivos que mejorasen la dispersión de sustancias en polvo, ejemplo Miglyol 812®. Otros aditivos sirven para mejorar la absorción (115 a 128) e incluso estos aditivos pueden estar en el propio excipiente (67).

Recientemente se comentan el uso de adhesivos para su fijación en la ampolla rectal, pues se viene demostrando que atraviesan la ampolla rectal a porciones del intestino delgado.

La posibilidad de unir estos aditivos en Sistemas Terapéuticos rectales es lo que se estudia en la presente Tesis.

5.8 Sobre los ensayos de reciclaje.

Como se puede observar en la tabla número 13, de las 58 fórmulas fabricadas solamente 20 pasan éste ensayo, el resto se ha rechazado por no remoldear.

Las fórmulas que contienen Lactato de Trimetoprim y Sulfametoxazol con Supol I "A-15" X@ como excipiente, no superan éste ensayo cuando contienen Labrafac como aditivo y si lo hacen las que contienen 20 % de Miglyol 812@ o 20 % de Labrafil@. Si empleamos como excipiente Supol I "Ao-X"@", pasan el ensayo las fórmulas que contienen los distintos aditivos empleados.

Con Lactato de Trimetoprim y Sulfamoxol superan el ensayo las fórmulas fabricadas con Suppol I "A-15" X@ y Labrafil@. El Miglyol 812@ no da buenos resultados.

Las fórmulas que contienen Lactato de Trimetoprim y Sulfamoxol sódico que pasan éste ensayo son las fabricadas con Suppocire AML@ y Labrafac@ como aditivo. El Supol I "A-15" X@ no da buenos resultados en éste caso.

Con Lactato de Trimetoprim y Sulfadiazina sódica superan el ensayo usando tanto el Supol I "A-15"E@ con Miglyol 812@, como el Supol I "A-15" X@ con Labrafil@ o Miglyol 812@.

Las fórmulas con Lactato de Trimetoprim y Sulfameracina remoldean con el Suppocire AS2X@ sin aditivos.

5.9 Sobre los ensayos farmacotécnicos y de estabilidad.

En la selección de las fórmulas consideramos ideal para los ensayos farmacotécnicos: que el punto de fusión capilar esté comprendido entre 35 y 36° C, la velocidad de licuefacción sea de 5 a 6 minutos, la dureza de 3 a 4 Kg a 22° C, y el punto de fusión-aplastamiento comprendido entre 33 y 36° C para el punto F½.

Estos ensayos se han realizado en las 20 fórmulas que pasaron el ensayo de reciclaje. Observando las tablas 14 y 17 se eliminan las fórmulas que se alejan de las anteriores consideraciones, pasando al estudio de estabilidad 13 fórmulas: las mejores y las no muy dispares. Se las somete a los mismos ensayos después de un envejecimiento acelerado en estufa a 30° C.

Respecto al punto de fusión capilar, observando las tablas 19 y 99, hay algunas fórmulas con P_{min} que es alto y también el P_{max} es alto en una mayoría. Las fórmulas más estables son la número 10, con un incremento de 0,2° C y la número 30, con un incremento de 0,5° C. Otras fórmulas tienen un mayor incremento, y hay fórmulas que son inestables.

En algunas fórmulas cuando el punto de fusión se incrementa por encima de 1° C en envejecimiento a 30° C, se puede observar que el tiempo de licuefacción aumenta mucho su valor (tablas 18 y 98). La fórmula más estable es la número 10, que sufre un incremento de 0,4 minutos, seguida de las fórmulas 3, 6, 11, 29, 30 y 36, con un incremento entre 2 y 4 minutos. La

fórmula 6 sufre una bajada en el tiempo de licuefacción de 4 minutos.

Respecto al punto de fusión-aplastamiento, se observa en las tablas 21 y 100 que el Pmax es muy alto en algunas fórmulas, y en la número 6 es muy bajo. Dentro de lo ideal para éste parámetro están las fórmulas 3, 10, 29 y 30. El punto F $\frac{1}{2}$ presenta un incremento menor de 0,5° C en las fórmulas 3, 10 y 29. El coeficiente de variación indica más estabilidad en las fórmulas 10, 29 y 30, siendo muy alto en la fórmula número 3. El punto F sube de los límites para las fórmulas 11 y 36.

Respecto a la dureza, podemos observar en la tabla n° 20 que las fórmulas más estables son las números 10 y 30. Hay fórmulas inestables que con el tiempo incrementan la dureza + 5,4 Kg. La fórmula 6 desciende la dureza con el envejecimiento.

Con todos éstos resultados, deducimos que de las fórmulas estudiadas las más estables son la 10 y la 30. Hay fórmulas que se desechan por inestabilidad en el punto de fusión, que coincide en inestabilidad en la dureza y la velocidad de licuefacción. El punto de fusión-aplastamiento en el punto F $\frac{1}{2}$ corrobora estos datos. Algunas fórmulas las dejamos pasar al estudio de cesión "in vitro", si alguno de los parámetros aquí estudiados no se desvía demasiado de los límites que hemos considerado, y que se confirman en la selección con los datos de cesión "in vitro".

5.10 Sobre el Trimetoprim y el Lactato de Trimetoprim.

Se estudió la absorción rectal del Trimetoprim por diversos autores (104,7,8). Igualmente el Lactato de Trimetoprim (10). Los resultados de ésta Tesis confirman los obtenidos por los anteriores autores.

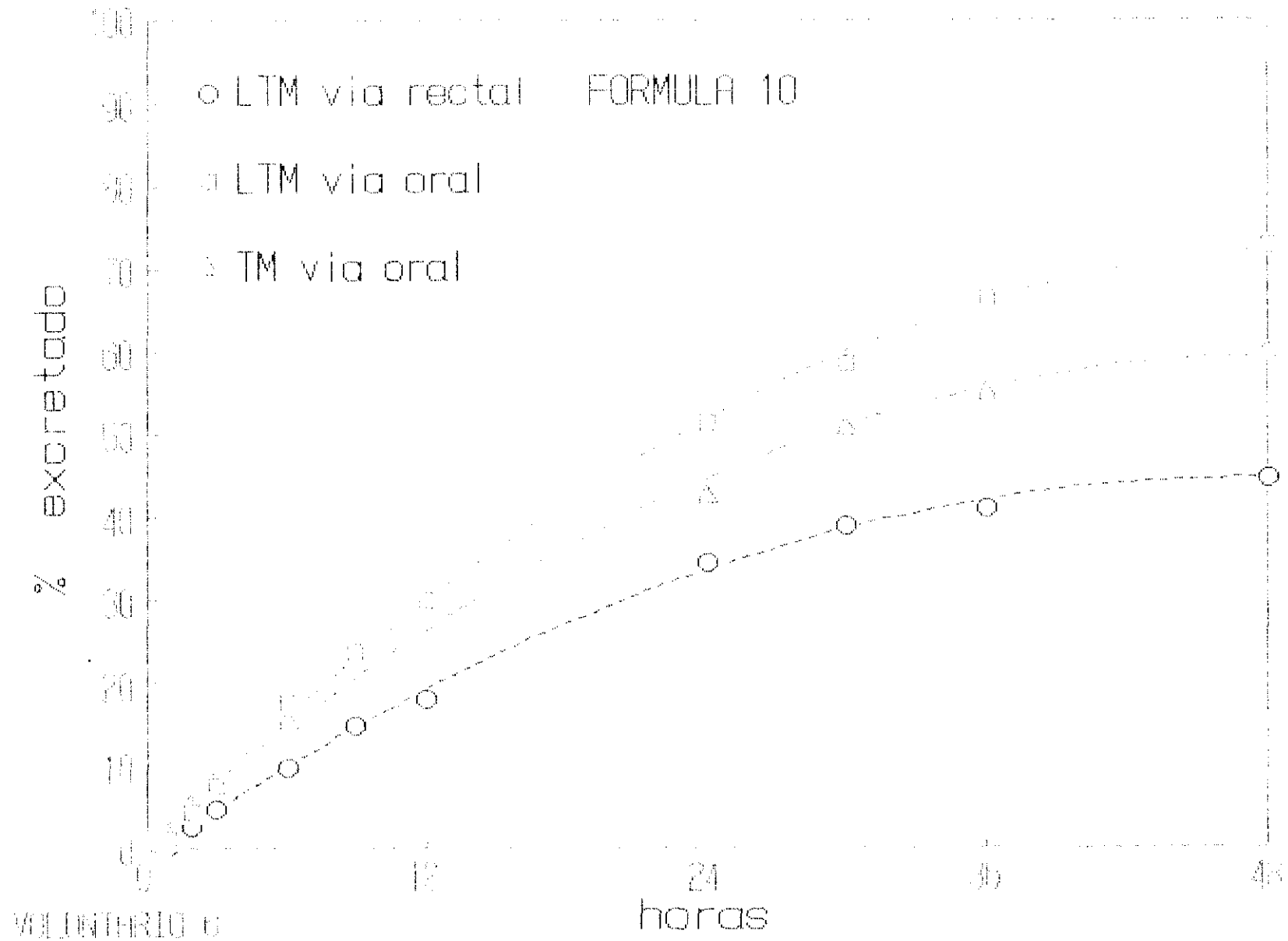
El Lactato de Trimetoprim tiene mejor Eficacia de Disolución que el Trimetoprim en nuestros resultados de cesión "in vitro" (tabla 101).

En la fórmula 30, el Lactato de Trimetoprim muestra caducidad en la cesión en estudios acelerados, pero después de mucho tiempo (gráfica 61). En la fórmula 10, se mantiene estable (gráfica 51).

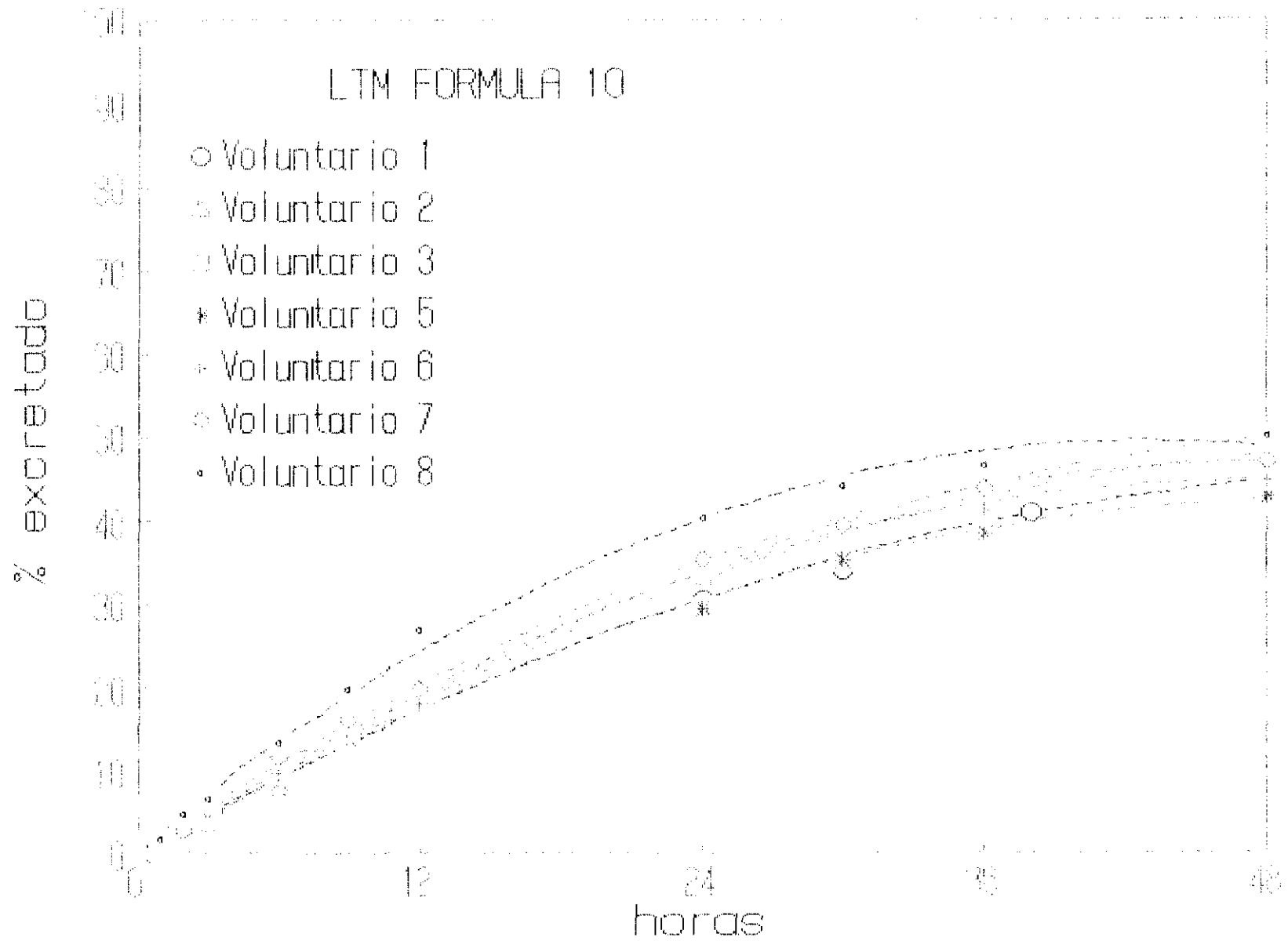
El Lactato de Trimetoprim en administración oral supera con mucho al Trimetoprim (diferencia significativa). En la fórmula 10 se acerca la Biodisponibilidad relativa a la oral del Trimetoprim (gráfica 89).

La variación interindividual se puede apreciar en la gráfica 90.

GRAFICA 89



GRAFICA 90



5.11 Sobre la selección del tipo de Sulfonamida.

El modelo de absorción que más se ajusta para explicar la absorción de las Sulfonamidas en ratas es el postulado por Higuchi (129), en el que para pasar la barrera lipóide va a depender de su constante de permeabilidad y ésta está en relación con el coeficiente de reparto y la constante de difusión. Así lo demostró Kakemi (130), para las siguientes Sulfonamidas ordenadas de mayor a menor constante de permeabilidad: Sulfisoxazol, Sulfactiltiadiazol, Sulfapiridina, Sulfanilacetamida, Sulfanilamida, y Sulfatiazol, éste último pues, el de mínima absorción.

Un mecanismo importante para la absorción es el grado de ionización, dado que la forma no ionizada es la que se absorbe. A éste respecto los pKa son de 2,00 para la Sulfadiazina y de 5,72 para el Sulfametoxazol (88), pues bien, el % de ionización para ácidos (88) es:

$$\% \text{ ionización para ácidos} = \frac{100}{1 + 10^{(pKa - pH)}}$$

El pH del fluido de la ampolla rectal es 7,8 (88), pero realmente el decisivo es el "microclima" de pH que se sitúa entre 5,3 a 6,0 con un espesor de 0,7 mm (131,132,133,134,135, 136,137). Por tanto la Sulfadiazina está ionizada a más del 99 % y, en consecuencia, no se absorbe, pero el Sulfametoxazol,

con un pKa de 5,72, se encuentra ionizado del orden de un 50 %, esto es, es absorbible. Todo ello de acuerdo con la revisión de Muranishi (58), que cita a Kakemi sobre el mecanismo de absorción rectal de Sulfonamidas (130) y todos ellos confirman la teoría de Brodie (134,138) de la partición por pH y confirmada por Kakemi con otros medicamentos (139).

Esta diferencia de ionización es más acusada que otros parámetros, como la liposolubilidad, que es del 26,4 y 20,5 para la Sulfadiazina y el Sulfametoxazol respectivamente (140).

La absorción de medicamentos ácidos en el colon sigue la ecuación:

$$\log (\% \text{ de absorción}) = 0,156 (\text{pKa} - 6,8) - 0,366 \log P + 0,755 \quad (141),$$

lo que aplicado al Sulfametoxazol y a la Sulfadiazina, da más absorción para el Sulfametoxazol. Este es el camino teórico para la selección de Sulfonamidas, siendo un óptimo la Sulfometoxipiridacina (142). El coeficiente de reparto varía con el pH en sulfonamidas (143).

Si previamente se pusieron de manifiesto las ventajas del Lactato de Trimetoprim, el presente trabajo se enfocó a optimizar que tipo de Sulfonamida y las ventajas del uso de la forma sódica de las mismas, a semejanza de las ventajas de usarlas como en otros medicamentos ácidos (144).

Las más activas Sulfonamidas son (140): Sulformetoxina, Sulfametoxipiracina, Sulfadimetoxina, Sulfametoxidiacina,

Sulfametildiacina, Sulfameracina, Sulfadiazina y Sulfametoxazol.

En ésta Tesis se intenta buscar una Sulfonamida de mayor semivida que el Sulfametoxazol, pues de esa manera se necesitan menor número de tomas, y sería ideal la Sulfameracina, con semivida de 24 horas, que permitiría una sola toma al día, si bien habría que elevar la cantidad de Trimetoprim o/y darlo en forma sostenida. También existen alternativas al Trimetoprim, que pudieramos buscarlas con mayor semivida.

De los estudios de cesión "in vitro", al poner como fluido de ataque NaOH en lugar de agua, se incrementaba enormemente la cesión, y al final de 180 minutos pasaba del 2,8 % al 99,8 % (Sulfametoxazol). De esto a usar Sulfametoxazol sódico y obtener en el mismo tiempo un 99,5 % fué un hecho esperado.

Al comparar entre si las cesiones de las Sulfonamidas en agua salía el siguiente orden creciente de cesión:

Sulfadiazina < Sulfameracina < Sulfamoxol < Sulfametoxazol.
Cuando se utilizó como fluido de ataque NaOH N/10 el orden es el mismo:

Sulfadiazina < Sulfamerazina < Sulfamoxol < Sulfametoxazol
Con unos resultados de 64,43 % cedido para la Sulfadiazina frente a un 99,8 % para el Sulfametoxazol, porcentajes calculados a los 180 minutos de cesión. El Sulfametoxazol tiene mejor E.D. respecto a las restantes Sulfonamidas (tabla 102).

Los excipientes condicionan cambios en el porcentaje de cesión, como se aprecia para el fluido de ataque NaOH N/10, en que el orden creciente es para el Sulfametoxazol:

Fórmula 11 < Fórmula 6 < Fórmula 10

Las diferencias van de 62,20 % a 79,97 %, siendo por tanto significativas.

Otro aspecto es que la cesión no disminuye con el tiempo de almacenamiento en los estudios de estabilidad (gráfica 56) para la fórmula 10. La fórmula 30 muestra caducidad después de mucho tiempo (gráfica 66).

El Sulfametoxazol en cápsula dura y operculada parece superar al supositorio en la fórmula número 10. Véase el valor de S en la tabla 108.

En la gráfica 91 se puede apreciar una ligera dispersión interindividual del porcentaje excretado de Sulfametoxazol frente al tiempo, para un total de siete individuos.

El Sulfametoxazol presenta menos Biodisponibilidad relativa rectal que el oral (Tabla 90), pero también hay un posible alargamiento o prolongación de la absorción (gráfica 80). La forma rectal en cápsula y en supositorio de la fórmula número 10 tienen igual Biodisponibilidad relativa (gráfica 81).

Estas diferencias entre cápsula y supositorio son más manifiestas en el Sulfamoxol (Tabla número 92 y gráfica número 83). Véanse los valores de S en la tabla 108.

Para la Sulfadiazina Sódica en absorción "in vivo", de nuevo la cápsula dura y operculada es mejor (gráfica 85). Véanse los valores de S en la tabla 108. En la tabla 94 se aprecia menos Biodisponibilidad relativa rectal que oral.

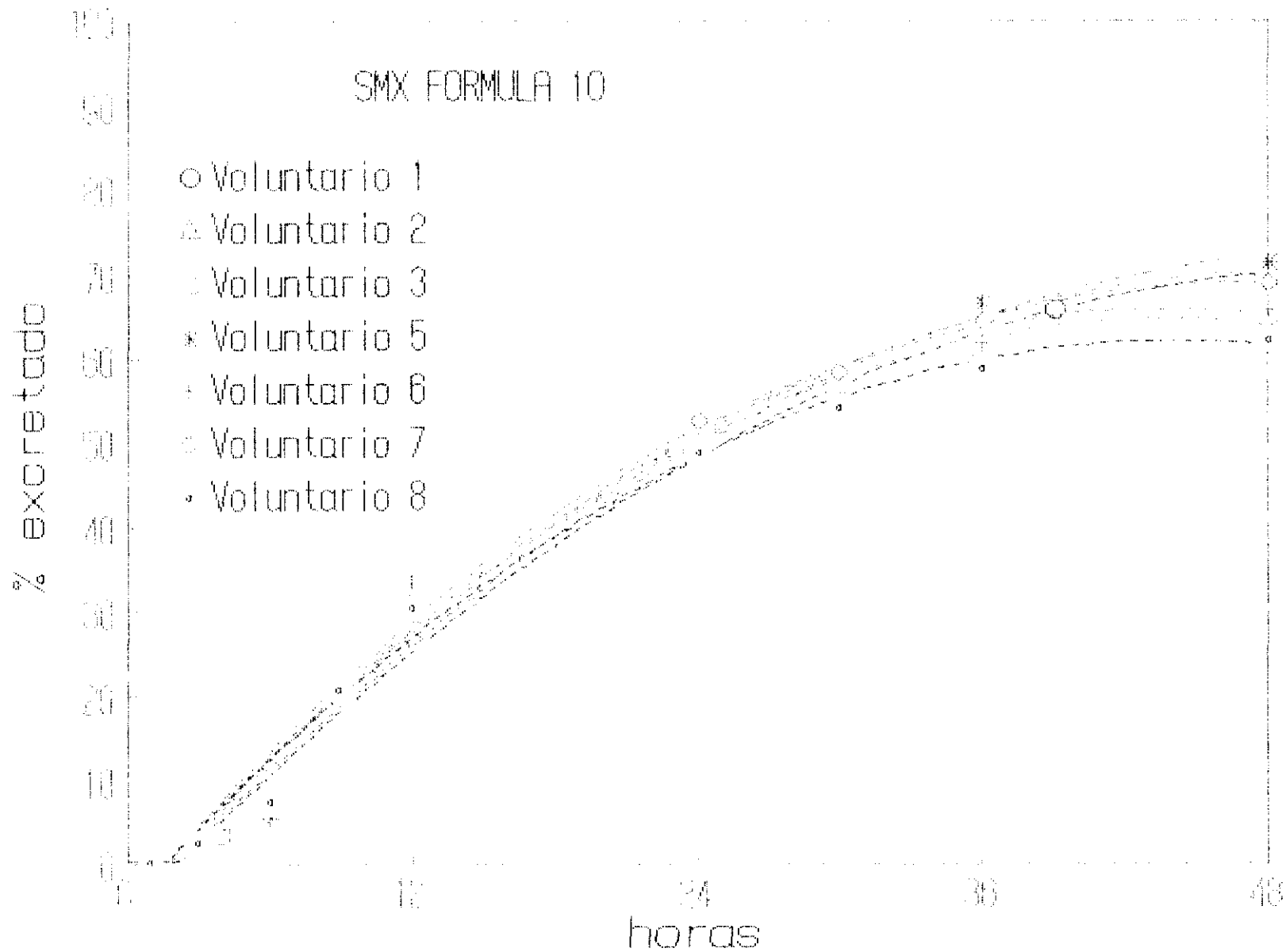
La Sulfameracina es peor que la Sulfadiazina sódica en absorción "in vivo" (véase el valor de S en la tabla 108).

En las tablas 85 y 87, para el mismo voluntario (n° 1), se puede apreciar menor Biodisponibilidad relativa rectal que oral, tanto para Sulfadiazina sódica, como para Sulfameracina; siendo la diferencia mayor en el caso de Sulfameracina rectal frente al oral.

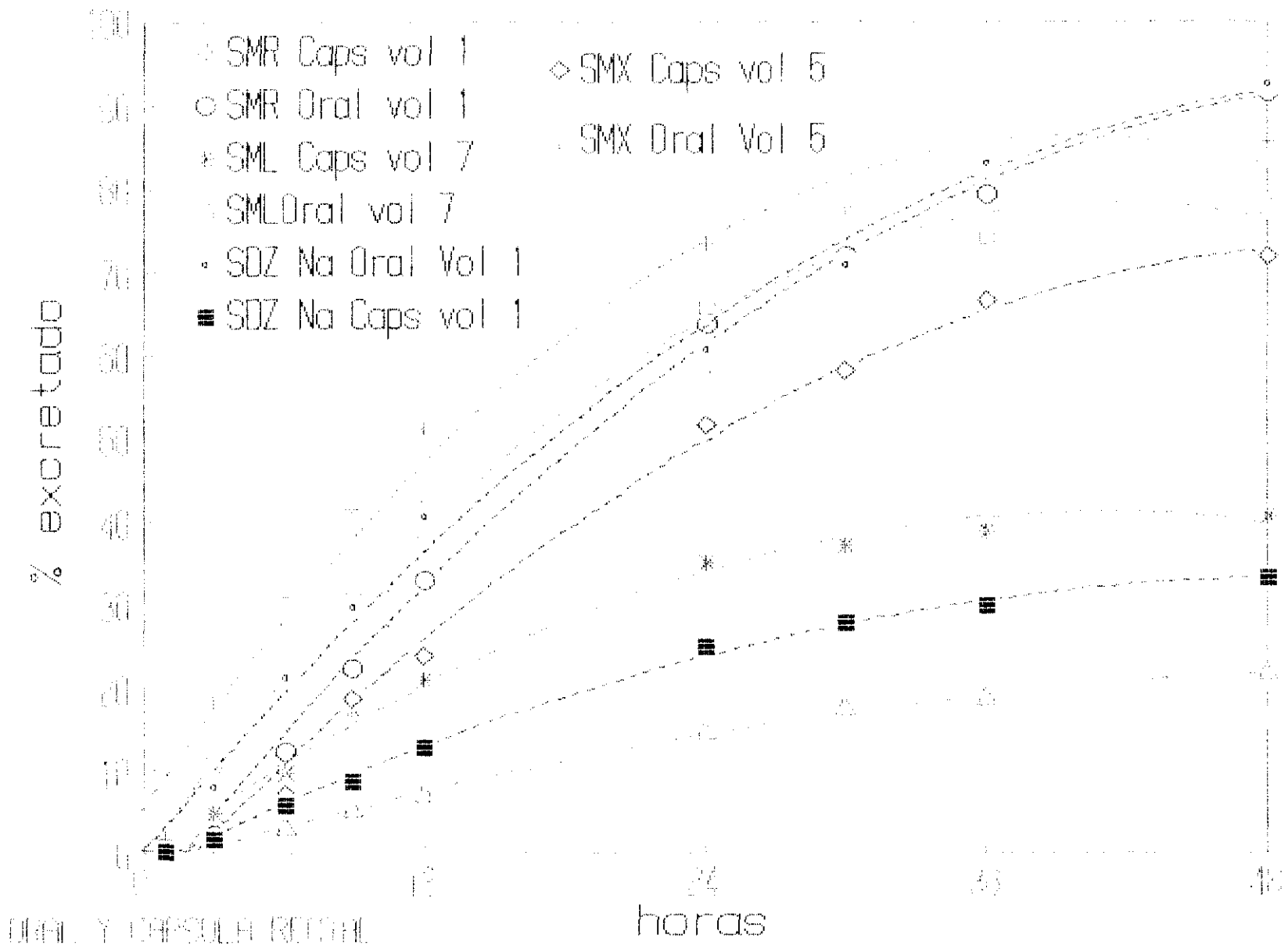
En las gráficas resumen (gráfica 88 y 92) se pone de manifiesto todo lo antes comentado, que podemos resumir en:

El Sulfametoxazol es la Sulfonamida de elección para la vía rectal, con máxima Biodisponibilidad relativa y que en general la forma farmacéutica de elección es la cápsula rectal y no los supositorios, en la fase de investigación galénica, coincidiendo ambos cuando está bien seleccionado el excipiente, como es el caso de la fórmula número 10.

GRAFICA 91



GRAFICA 92



6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1°.- Se reivindica un modelo de diseño para la selección de formulaciones de absorción rectal, que comprende las siguientes etapas por orden de actuación o fases:

I.- Selección de ingredientes susceptibles de fabricación a través del ensayo de reciclaje.

II.- Selección de formulaciones que pasan el ensayo de estabilidad acelerada.

III.- Selección de formulaciones con cesión "in vitro" por diálisis a través de membrana de celulosa. Previamente este ensayo permite seleccionar ingredientes y preferentemente sales de medicamentos. También sirve para simular no solo la absorción "in vivo", sino que es un buen ensayo de caducidad en condiciones de estabilidad acelerada.

2°.- Se reordenan las distintas Sulfonamidas estudiadas, encontrándose que dos: Sulfametoxazol y Sulfamoxol son muy superiores en absorción rectal a la Sulfameracina y Sulfadiazina.

También se demuestra la superioridad de las sales sódicas en cuanto a la cesión.

De todas las estudiadas se aprecia que la óptima es el Sulfametoxazol.

El Sulfametoxazol en la fórmula 10, no presenta caducidad de cesión "in vitro" en estudios acelerados de hasta 105 días.

Se describe un método de obtención de sales sódicas.

3°- Se encuentra, confirmándose anteriores estudios, que el Lactato de Trimetoprim es la sal del medicamento que supera en absorción rectal al Trimetoprim.

Además, por primera vez, se halla que el Lactato de Trimetoprim supera al Trimetoprim en cuanto a Biodisponibilidad relativa por vía oral.

El Lactato de Trimetoprim en la fórmula 10, no presenta caducidad de cesión "in vitro" en estudios acelerados de hasta 105 días.

Se describe un procedimiento de obtención de Lactato de Trimetoprim.

4°.- Se inicia un prototipo nuevo de Sistema Terapéutico rectal, como es la cápsula dura y operculada conteniendo los principios activos sin excipiente, que muestra en todos los casos mejor Biodisponibilidad relativa que los supositorios grasos.

5°.- Se describen los aditivos usuales del tipo de estabilizantes de excipientes de supositorios, y se muestran las diferencias en absorción y diálisis a través de membrana de celulosa, de distintas formulaciones acabadas.

C. Bibliografía

BIBLIOGRAFIA

(1).- Samir Hasan Abu Dheir.; Aportaciones al estudio de un nuevo excipiente de supositorios. Tesina. Facultad de Farmacia. Cátedra de Farmacia Galénica. Universidad Complutense de Madrid. (1976).

(2).- Aymat, M.P.; Estudio de cesión "in vitro" de excipientes de supositorios. Tesina. Facultad de Farmacia. Cátedra de Farmacia Galénica. Universidad Complutense de Madrid. (Febrero 1978).

(3).- Conde de Arjona, M.D.; Cesión "in vitro" de Diprofilina. Tesina. Facultad de Farmacia. Cátedra de Farmacia Galénica. Universidad Complutense de Madrid. (Marzo 1980).

(4).- Hernández, A.; Estudio de cesión "in vitro" de sustancias básicas en excipientes de supositorios. Tesina. Facultad de Farmacia. Cátedra de Farmacia Galénica. Universidad Complutense de Madrid. (Diciembre 1978).

(5).- Gonzalez, M.; Estudio de cesión "in vivo" e "in vitro" de supositorios de Clorpromacina. Tesina. Facultad de Farmacia. Cátedra de Farmacia Galénica. Universidad Complutense de Madrid. (Enero 1979).

- (6).- Montero, D.; Estudio de cesión "in vitro" de Cotrimazol. Tesina. Facultad de Farmacia. Cátedra Farmacia Galénica. Universidad Complutense de Madrid. (Julio 1979).
- (7).- Torrado, J.J.; Bull. Tech. Gatteffosé; 71: 45-46. (1978).
- (8).- Cadórniga, R; Hassan, S; Montero, D y Torrado, J.J.; Bull. Tech. Gatteffosé; 72: 58-64 (1978).
- (9).- Aymat, M.P.; Hernández, A; García, A; Gonzalez, M; Torrado, J.J. y Cadórniga, R.; I Congreso Hispano-Francés de Biofarmacia y Farmacocinética. Barcelona (1979)
- (10).- Samir Hasan Abu Dheir. Estudio Biofarmacéutico de Supositorios de Cotrimazol. Universidad Complutense. Facultad de Farmacia, (Junio 1979).
- (11).- Garrod, L.P.; James, D.G. et al (Eds). Post-grad. Med. J.; 45 (Nov. Supp): 1-104, (1969).
- (12).- Bushby, S.R.M.; and Hitchings, G.H.; Br. J. Pharmac. Chemoter.; 33: 72-90, (1968).
- (13).- Reisberg, B.; Herzog, J.; and Weinstein, L; American Society for Microbiology, Ann. Arbormich: 424-426, (1976).

- (14).- (various authors) Symposium. Postgrad. Med. J.; 45, suppl.: 3-104, (1969).
- (15).- (various authors) Symposium. J. Infect. Dis.; 128 suppl.: 425-816, (1973).
- (16).- Hassan, A.; Erian, M.M.; Farid, Z.; Hathout, S.D.; and Sorensen, K.; Br. Med. J.; 3: 159-160, (1971).
- (17).- Torrado, J.J.; Boletín Informativo Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid; 109: 41-42, (1979).
- (18).- Anónimo; The Merck Index, Tenth edition: 9517, n° 9.516, (1983).
- (19).- Clarke's Isolation and identification of drugs, Second edition: 1049. (1986).
- (20).- Anónimo; British Pharmacopoeia: 484-485, London. (1973).
- (21).- Land, G et al.; J. Chromat; 146, (1978)
- (22).- Nordholm, L. and Dalgaard, L; J. Chromat; 233, (1982)
- (23).- Gochin, R et al.; J. Chromat; 223, (1981)

(24).- Anónimo; The Merck Index, Tenth edition: 8787, n° 8789, (1983).

(25).- Clarke's Isolation and identification of drugs, Second edition: 988. (1986)

(26).- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. (1975).

(27).- Anónimo; The Merck Index, Tenth edition: 1279-1280, n° 8797. (1983).

(28).- Clarke's Isolation and identification of drugs, Second edition: 991. (1986).

(29).- Anónimo; The Merck Index, Tenth edition: 8774, n° 8772, (1983).

(30).- Clarke's Isolation and identification of drugs, Second edition: 982-983. (1986)

(31).- Anónimo; USP XIX: 1200, (1975).

(32).- Martindale; The Extra Pharmacopoeia, Twenty-eighth edition: 1473 n° 4930-t, (1982).

(33).- Anónimo; British Pharmacopoeia: 951-952, (1978).

(34).- Anónimo; The Merck Index, Tenth edition: 8696, n° 8694, (1983).

(35).- Anónimo; USP XIX: 1.201, (1975).

(36).- Anónimo; British Pharmacopoeia: 953, (1978).

(37).- Anónimo; The Merck Index, Tenth edition: 8786 n° 8783, (1983).

(38).- Clarke's Isolation and identification of drugs, Second edition: 979, (1986).

(39).- Anónimo; USP XIX: 1202, (1975).

(40).- Martindale; The Extra Pharmacopoeia, Twenty-eight edition: 1470 n° 4918-d, (1982).

(41).- Datos suministrados por la firma Gattefossé.

(42).- Catálogo de productos de la firma Witten.

(43).- Catálogo de productos de la firma Gattefossé.

(44).- Datos suministrados por la firma Glyco Ibérica.

(45).- Anónimo; USP XIX: 541, (1975).

(46).- Anónimo; Farmacopea Europea. Consejo de Europa. I: 149, (1969).

(47).- Anónimo; Farmacopea Europea. Consejo de Europa. I: 200, (1969).

(48).- Anónimo; The Merck Index, Tenth edition: 5172, (1983).

(49).- Anónimo; Farmacopea Europea. Consejo de Europa. I: 168, (1969).

(50).- Anónimo; The Merck Index, Tenth edition: 5816 n° 5816, (1983).

(51).- Anónimo; Farmacopea Europea. Consejo de Europa. I: 172, (1969).

(52).- Anónimo; Farmacopea Europea. Consejo de Europa. I: 151, (1969).

(53).- Anónimo; Farmacopea Europea. Consejo de Europa. I: 198, (1969).

(54).- Anónimo; Farmacopea Europea. Consejo de Europa. I: 355 - 357, (1969).

- (55).- Anónimo; Farmacopea Europea. Consejo de Europa. I: 204, (1969).
- (56).- Anónimo; Farmacopea Europea. Consejo de Europa. I: 175, (1969).
- (57).- Bratton, R y Marshall, E.K.; J. Biol. Chem.; 128: 537 (1939).
- (58).- Muranishi, S.; Rectal Therapy: 35-44. Ed J.R. Prous, (1984).
- (59).- Ritschel, W.A. and Ritschel, G.B.; Rectal Therapy: 67-83. Ed. J.R. Prous, (1984).
- (60).- Lencioni, E.; Rectal Therapy: 117-121. Ed. J.R. Prous, (1984).
- (61).- Casahoursat, L; Aumonier, P; Lemegnen, G.; Rectal Therapy: 105-115. Ed. J.R. Prous, (1984).
- (62).- Ikonomidis, G.; Casahoursat, L.; Aumonier, P.; Rectal Therapy: 97-102. Ed. J.R. Prous, (1984).
- (63).- Glas, B; Rectal Therapy: 139-143. Ed J.R. Prous, (1984).
- (64).- Pruvost et coll; Sci. Tech. Pharm; 4 (2), (1974).

(65).- Pruvost et coll; Sci. Tech. Pharm; 6 (5), (1977).

(66).- Glas, B.; Bull. Tech. Gattefossé; 71: 41, (1977).

(67).- Torrado, J.J.; Bull. Tech. Gattefossé; 63: 30-31, (1968).

(68).- Aulton, M.E. PHARMACEUTICS: The Science of Dosage Form Design. Ed Churchill. N.Y., (1988).

(69).- Velilla, C.; Cesión in vitro de supositorios de eritromicina. Tesina. Cátedra de Farmacia Galénica. Madrid. (Junio 1983).

(70).- Martindale. The Extra Pharmacopoeia; 29: 1317, (1989).

(71).- Beckett, A.H. y col.; J. Pharm. Pharmac.; 22: 1695, (1970).

(72).- Schenk, P.; Int. J. Clin. Pharmacol.; 9: 108, (1974).

(73).- Fokkens, J.G.; De Blaey, C.J.; Labo-Pharma - Prob. Tech.; 342: 375-378, (1984).

(74).- McElnay, J.C.; Nicol, A.C.; Int. J. Pharm.; 19 (1): 89-96, (1984).

(75).- Dibbern, H.W.; Wirbitzki, E.; Pharm. Ind.; 45 (10): 985-990, (1983).

(76).- Tukker, J.J.; De Blaey, C.J.; Drug Dev.Ind. Pharm.; 9 (3): 383-398, (1983).

(77).- García, A.; Estudio "in vivo" de supositorios de Pentobarbital sódico: Biodisponibilidad Biofísica. Tesina. Facultad de Farmacia. Cátedra de Farmacia Galénica. Universidad Complutense de Madrid. (Diciembre 1978).

(78).- Nogueira Prista, L.; Correia Alves-Rui Morgado, A.; Técnica Farmacéutica e Farmacia Galénica; II: 1952, (1973).

(79).- Gisclon, D; Influence de l'excipient sur l'élimination du glyceryl-gaicol administre en capsules rectales. Tesis. (1964-1965).

(80).- Heilmann, K.; Therapeutic systems. Georg Thieme Pub. Stuttgart, (1978).

(81).- Moës, A.J.; Rectal Therapy: 49-56. Ed. J.R. Prous, (1984).

(82).- Caldwell, L.; Nishihata, T.; Fix, J. et al; Rectal Therapy: 57-61. Ed. J.R. Prous, (1984).

(83).- Nakanishi, K.; Miyazaki, S.; Masada, M.; Nadai, T.;
Yahugaku Zasshi; 102 (12): 1133-1140, (1982).

(84).- Boer, A.G.; Leede, L.G.J.; Breimer, D.D.; Rectal
Therapy: 63-65. Ed. J.R. Prous, (1984).

(85).- Allegretti, J.E.; Eur. Pat. Appl.; 137: 364, (1985).

(86).- Harwood, R.J.; Bondi, J.V.; U.S.; 4: 139-194, (1984).

(87).- Bremecker, K.D.; Stempel, H.; Klein, G.; J. Pharm.
Sci.; 73 (4): 548-552, (1984).

(88).- Torrado, J.J.; Guía de Medicamentos. Farmadata. Madrid
(1976-77).

(89).- Florence, A. T. y col.; Physicochemical Principles of
Pharmacy: 154. Zadu McMillan Press, (1989).

(90).- Anónimo; The Merck Index, Eleven edition: 5216.

(91).- Casahoursat, C.; Hueng, P.V.; Aumonier, P.; Expo-Congr.
Int. Technol. Pharm.; 3: 266-267, (1983).

(92).- Thoma, K.; Serno, P.; Pharm. Ind.; 45 (10): 990-994,
(1983).

- (93).-Glas. B.; Bull. Tech. Gattefossé; 72: 25-29, (1979).
- (94).- Buur, A.; Bundegaard, H.; J. Pharm. Sci.; 75 (5): 522-527, (1986).
- (95).- Florence, A. T. y col.; Physicochemical Principles of Pharmacy: 155. Zadu McMillan Press, (1989).
- (96).- Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.; Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP, 83, 38,210. (1983).
- (97).- Teijin Ltd. Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP, 81, 139,145. (1981).
- (98).- Teijin Ltd. Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP, 81, 138,110. (1981).
- (99).- Pharmaceutical Industries, Ltd. Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP, 82, 80,314. (1982).
- (100).- Anónimo. Vademecum Internacional: 564. (Voltarén supositorios). (1990).
- (101).- Gladtko, E.; Schmalz, C.; Arzneim. Forsch.; 28: 1023, (1978).

- (102).- Delfs, F.; Kuhne, J.; *Arzneim. Forsch.*; 13: 304, (1963).
- (103).- Eckert, M.; Dissertation, Zürich, (1977).
- (104).- Eckert, M.; Speiser, P.P.; Soliva, M.; *Acta Pharm. Technol.*; Suppl. 7: 91, (1969).
- (105).- Liedtke, R.; Haase, W.; *Arzneim. Forsch.*; 29 (2): 345-349, (1979).
- (106).- Sous, H.; *Arzneim. Forsch.*; 15: 1238, (1965).
- (107).- Schwarz, T.W.; Bichsel, K.; *Pharm. Acta Helv.*; 38: 861, (1963).
- (108).- Piccinni, F. y col.; *Bull. Chem. Pharm.*; 9 (8): 104, (1959).
- (109).- Kakemi, K. y col.; *Bull. Chem. Pharm.*; 15: 172, (1967).
- (110).- Erwi, W. y col.; *Pharm. Acta Helv.* 51: 326, (1976).
- (111).- Kitazawa, s. y col.; *Chem. Pharm. Bull.* 25: 1839, (1977).
- (112).- Regdon, G. y col.; *Pharmazie* 33: 67, (1978).

- (113).- Rauch, K. y col. Strahlenther 143: 660, (1972).
- (114).- Torrado Valeiras, J.J.; Ann. R. Acad. Farm.; 37 (3): 375-392. Madrid (1969).
- (115).- Saraiva de Paiva, L.F.; Carvalho, L.S.; Reg, M.A.; Bull. Techm. Gattefossé; 66: 71-73 (1971).
- (116).- Djimbo, M.; Moes, A. J.; J. Pharm. Belg.; 41: 393-401 (1986).
- (117).- Nishihata, T.; Tomida, H.; Frederick, G.; Ryttsins, J.H.; Higuchi, T.; J. Pharm. Pharmacol.; 37: 159-163 (1985).
- (118).- Davis, S. S.; Burnham, N. R.; Wilson, P.; O'Brien, J.; Agents Chemoter.; 28: 211-215 (1985).
- (119).- Fix, J. A.; Porter, P. A.; Leppert, P. S.; J. Pharm. Sci.; 72: 698-699. (1983).
- (120).- Liversidge, G. G.; Nishihata, T.; Engle, K. K.; Higuchi, T.; Int. J. Pharm.; 8: 87-95. (1985).
- (121).- Nishihata, T.; Kawabe, S.; Myjake, M.; Kin, S.; Kamada, A.; Int. J. Pharm.; 22: 147-157. (1984).

(122).- Nishihata, T.; Rytting, J. H.; Higuchi, T.; J. Pharm. Sci.; 71: 869-872. (1982).

(123).- Nishihata, T.; Rytting, J. H.; Higuchi, T.; J. Pharm. Sci.; 70: 71-75. (1981).

(124).- Nishihata, T.; Rytting, J. H.; Higuchi, T.; Caldwell, L.; J. Pharm. Pharmacol.; 33: 334-335. (1981).

(125).- Zein El Din, E.; Sakr, F.; Hasheim, F.; Drug Dev. Ind. Pharm.; 13: 1973-1987. (1987).

(126).- Urban, M.; Arnaud, P.; Zuber, M.; Chaumeil, J. C.; 5 è Congrès International de Technologie Pharmaceutique. Paris, (Juin 1989).

(127).- Kakemi, K. y col.; Chem. Pharm. Bull.; 13: 976, (1965).

(128).- Tsuchiga, S. y col. ; Chem. Pharm. Bull.; 25: 667, (1977).

(129).- Higuchi, T.; J. Soc. Cosmetic. Chemist.; II: 86, (1960).

(130).- Kakemi, K.; Arita, T.; Muranishi, S.; Chem. Pharm. Bull.; 13: 861-869, (1965).

- (131).- Winne, D.; *Experientia*; 32: 1278, (1976).
- (132).- Sallee, V.L.; Dietschy, J.M.; *J. Lipid. Res.*; 14: 475, (1973).
- (133).- Wilson, F.A.; Dietschy, J.M.; *Biochim. Biophys. Acta*; 363: 112, (1974).
- (134).- Hogben, C.A.M.; Tocco, D.T.; Brodie, B.B.; Schanker, L.S.; *J. Pharmacol. Exp. Ther.*; 125: 275-282, (1959).
- (135).- Lucas, M. in: *Pharmacology of intestinal permeation*, II: 119-163, Csaky, T.Z. (Ed.) Springer Verlag, (Heidelberg, 1984).
- (136).- Westergaard, H.; Dietschy, J.M.; *J. Clin. Invest.*; 58: 97, (1976).
- (137).- Winne, D.; *Acta Pharm. Technol.*; 33: 53, (1987).
- (138).- Shore, P.A.; Brodie, B.B.; Hogben, C.A.M.; *J. Pharmacol. Exp. Ther.*; 119: 361-369, (1957).
- (139).- Kakemi, K.; Arita, T.; Hori, R.; Konishi, R.; Nishimura, K.; *Chem. Pharm. Bull.*; 17: 255-261, (1969).

(140).- Struller, T. Progress in Sulfonamide research. A través de E. Jucker. Progress in drug research; 12: 389-457, (1968).

(141).- Florence, A. T. y col.; Physicochemical Principles of Pharmacy: 168. Zadu McMillan Press, (1989).

(142).- Florence, A. T. y col.; Physicochemical Principles of Pharmacy: 166-167. Zadu McMillan Press, (1989).

(143).- Florence, A. T. y col.; Physicochemical Principles of Pharmacy: 164. Zadu McMillan Press, (1989).

(144).- Torrado Valeiras, J.J.; Ann. R. Acad. Farm.; 35 (1): 29-56. Madrid (1967).

(145).- Torrado Valeiras, J.J.; Bull. Tech. Gatteffosé; 63 : 30 (1968).