

UNIFORMIDAD DE CONTENIDO EN SUPOSITORIOS

PRIMERA PARTE

María Felicia Mora, Yolanda Méndez*, Yalile Araya*, Marlene Salazar**

Key Word Index: Suppository content uniformity, aminophylline, bisacodyl, hyoscine n-butylbromide, dimenhydrinate, indomethacin.

Resumen

Se determinó la uniformidad de contenido de 14 lotes de supositorios de acetaminofén, 23 de aminofilina, 8 de bisacodyl, 19 de bromuro de n-butil hioscina, 20 de dimenhidrinato y 19 de indometacina. Del total de lotes estudiados, el 12,6 por ciento se encontró falto de uniformidad en el contenido del principio activo. (Rev. Cost. Cienc. Méd. 1982; 3(2):97-102).

Introducción

Los supositorios son formas farmacéuticas que han sido usadas desde épocas remotas para administrar medicamentos al organismo humano y así lograr una acción local o sistémica (17). Se usaron primero en el tratamiento de hemorroides y la administración de laxantes (1). El uso de medicamentos en forma de supositorios tuvo una evolución lenta debido a la falta de vehículos adecuados y no fue sino hasta la segunda mitad de este siglo que su aplicación aumentó considerablemente, probablemente por la aparición de excipientes idóneos, maquinaria diseñada para producción en gran escala y la moderna técnica de empaque unitario herméticamente cerrado.

En la actualidad esta forma farmacéutica es de amplia utilización ya no solo en el tratamiento de hemorroides o la administración de laxantes, sino también para administrar drogas con acción sistémica, en complemento o sustitución de la medicación oral y parentérica (14).

Entre los medicamentos más usados en forma de supositorios se encuentran analgésicos, antiespasmódicos, sedantes y tranquilizantes (14).

Al igual que para cualquier forma farmacéutica, la absorción de la droga presente en un supositorio depende de varios factores fisiológicos y físicoquímicos. Con respecto a estos últimos pueden citarse: coeficiente de partición, solubilidad, constante dieléctrica, tamaño de la partícula y otros (10, 13, 18). También juegan un papel importante los excipientes usados en la base del supositorio, debido a que la velocidad con que aparece el efecto terapéutico y la duración del mismo están en relación directa con la velocidad de disolución y el coeficiente de partición de la droga, entre los fluidos corporales y la base del supositorio.

Existe gran cantidad de estudios respecto a la relación entre la absorción de una droga y la base usada en la fabricación del supositorio (2, 3, 8, 11, 12, 14, 16, 17).

* Departamento de Control de Calidad de Medicamentos, Caja Costarricense de Seguro Social.

Para controlar la calidad de los supositorios, la Farmacopea de los Estados Unidos (19) sólo establece la valoración promedio del principio activo. Otras farmacopeas tales como la británica (5) y la helvética (15) establecen además de la valoración promedio, normas de apariencia, desintegración, tiempo de fusión y variación de peso.

A pesar de que la uniformidad de contenido no está incluida como una prueba para supositorios en ninguna de las Farmacopeas más comúnmente usadas, es de esperar que al igual que las cápsulas y tabletas, los supositorios por ser formas dosificadas unitarias, se puedan ver afectados por el proceso de fabricación en aspectos tales como sedimentación, mezcla no homogénea, variaciones significativas en peso, las cuales pueden contribuir a que haya diferencias en el contenido de la droga de supositorio a supositorio. En base a esta hipótesis se procedió a incluir la prueba de uniformidad de contenido de manera rutinaria en el control de calidad de los supositorios adquiridos por la Caja Costarricense de Seguro Social o que le fueron presentados como muestras en licitaciones.

Materiales y métodos

Se analizaron 103 lotes de supositorios de seis productos diferentes según se indica en la Tabla I. El nombre de los laboratorios fabricantes cuyos productos se incluyen en este estudio se da en la Tabla 2.

Se determinó la concentración del principio activo individualmente, en 10 supositorios de cada lote.

Los límites de aceptación se fijaron entre 85,0 y 115,0 por ciento con base en lo establecido por la Farmacopea de los Estados Unidos para uniformidad de contenido de tabletas, cápsulas y polvos para reconstituir (19).

En las determinaciones espectrofotométricas se usó un espectrofotómetro UV-VIS Varian 634.

Para el análisis de los supositorios de aminofilina, bisacodyl y dimenhidrinato se usó el método oficial de la Farmacopea de los Estados Unidos (19). Para los de indometacina el método oficial de la Farmacopea Británica (5). Los supositorios de acetaminofén se analizaron usando el método para tabletas de acetaminofén oficial en la Farmacopea Británica (4) modificado como sigue: Colocar un supositorio en un balón aforado de 200 ml con 50 ml de solución de hidróxido de sodio 0,1N Y 50 ml de agua, fundirlo en baño de María a 50°C agitando constantemente, llevar a volumen con agua y hacer diluciones progresivas con hidróxido de sodio, 0,01 N hasta obtener una concentración teórica de 7,5 µg/ml. Preparar un patrón de acetaminofén con la misma concentración y determinar la absorbancia de ambas soluciones a 257 nm en un espectrofotómetro, usando celdas de 1 cm. Los supositorios de bromuro de n-butyl hioscina se analizaron usando el método de Decker Mueller (6), modificado como sigue: Disolver un supositorio en éter y extraer con cuatro porciones de 20 ml de agua, recoger los extractos acuosos en un balón aforado de 100 ml y llevar a volumen con agua. Preparar un patrón de n-butyl bromuro de hioscina con la misma concentración de la muestra. En sendos embudos de separación pipetear 5,0 ml de solución patrón y 5,0 ml de solución de prueba, agregar a cada uno 1 ml de una solución que contenga 0,15 por ciento de azul de bromotimol y 0,15 por ciento de carbonato de sodio anhidro en agua; y 20 ml de solución tampón pH 7,5 preparado mezclando 7,5 ml de ácido cítrico 0,1M con fosfato dibásico de sodio 0,2M hasta 100 ml. Extraer la solución acuosa con tres porciones de 20 ml de cloroformo el cual se recoge en un balón afo-

aforado de 100 ml; agregar 25 ml de una solución al 2 por ciento de ácido bórico disuelto en etanol-agua (10:1) y llevar a volumen con etanol. Medir la absorbancia de ambas soluciones a 420 nm en un espectrofotómetro adecuado usando celdas de 1 cm.

TABLA 1
PRODUCTOS ESTUDIADOS

Nombre	Número de lotes analizados
Acetaminofén 300 mg	14
Aminofilina, 125, 250, 500 mg	23
Bisacodyl 5, 10 mg	8
Bromuro de n-Butil Hioscina 10 mg	19
Dimhidrinato 50, 100 mg	20
Indometacina 100 mg	19

TABLA 2
LABORATORIOS FABRICANTES CUYOS PRODUCTOS SE ANALIZARON

Nombre	Letra que lo identifica
G.B.S.A.	A
Rodeja Kari-Farm	B
Hortel	C
Gutis	D
Atral	E
Biotrading	F
Merck Sharp & Dohme	H
Llenas S.A.	K
Boberinger Ingelheim	L
Productos Farmacéuticos CCSS	M
Lifepharm	N

Resultados y discusión

Los datos contenidos en este trabajo han sido extraídos del control de calidad rutinario que se practica a los supositorios en el Laboratorio de Control de Calidad de Medicamentos de la Caja Costarricense de Seguro Social.

El estudio de 103 lotes de supositorios de diferentes medicamentos, mostró que estos pueden no ser aceptables en cuanto a su contenido de principio activo por tres razones: 1) subdosificación; 2) sobredosificación; y 3) falta de uniformidad en el contenido.

Los casos encontrados de subdosificación fueron dos (8M y 16M), los de sobredosificación, uno (3D) y los de falta de uniformidad de contenido, trece (muestras restantes), como puede observarse en la Tabla 3.

El defecto predominante fue el de falta de uniformidad de contenido que alcanzó un 12,6 por ciento del total de lotes estudiados. En este sentido vale la pena destacar la muestra **2B** de supositorios de acetaminofén, en la que los valores encontrados son extremos. El contenido promedio en la misma cae dentro de los límites permitidos por las Farmacopeas para valoración promedio, que son de 90,0 a 110,0 por ciento de la cantidad de droga declarada en la etiqueta, no obstante, los valores individuales oscilan entre 16,6 y 216,5 por ciento, lo que significa subdosificación o sobredosificación del paciente según el supositorio usado, con las consecuencias y riesgos que conllevan para la salud del mismo.

Queda así demostrado que la sola valoración promedio del principio activo en los supositorios, no es suficiente para garantizar que el mismo se encuentre dentro de los límites terapéuticamente aceptables en cada uno de ellos.

Podría pensarse que la falta de uniformidad de contenido en esta forma farmacéutica sea más frecuente en la medida en que la cantidad de sustancia activa disminuya, por la desproporción entre ésta y la cantidad de excipiente.

Los resultados obtenidos en este trabajo demuestran que tal cosa no es verdad, ya que la falta de uniformidad de contenido se presentó tanto en los supositorios con concentraciones bajas de principio activo, como en los de alto contenido del mismo.

Señalamos como ejemplo que la cantidad de lotes de supositorios de acetaminofén de 300 mg que se encontró falta de uniformidad de contenido, superó a los de bromuro de n-butil hioscina de 10 mg, aún cuando el número de lotes analizados de estos últimos fue mayor.

El problema de la falta de uniformidad de contenido en los supositorios puede atribuirse, por una parte, a una deficiente tecnología de fabricación, y por otra, a la falta de adecuados controles de calidad en el proceso de manufactura y en el producto terminado. Cabe señalar que una gran cantidad de laboratorios fabricantes no cuentan con laboratorio de control de calidad para analizar sus productos.

Llama mucho la atención el hecho de que no aparezcan en la literatura, publicaciones referentes a este tema y más aún que las farmacopeas de mayor autoridad en el ámbito internacional, como son: la Farmacopea de los Estados Unidos (19), la Farmacopea Británica (5), la Farmacopea Europea (7) y la Farmacopea Internacional (9), órgano de la Organización Mundial de la Salud, no contenga la exigencia del estudio de la uniformidad de contenido para los supositorios, siendo ellas las que establecen las pautas en el control de calidad de los medicamentos.

Los datos obtenidos en este trabajo ponen de relieve la urgente necesidad de que las farmacopeas incluyan métodos para determinar la uniformidad de contenido de los su-

TABLA 3
PORCENTAJE DE PRINCIPIO ACTIVO ENCONTRADO POR SUPOSITARIO*

Muestra	Concentración (mg)	No. SUPOSITARIO									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Acetaminofén	300	179,8	16,6	33,5	96,0	216,5	102,6	106,5	96,4	101,6	95,2
2 B	300	99,3	82,3	71,8	30,9	92,1	98,8	103,0	102,8	105,7	106,9
Aminofilina	125	53,4	56,5	100,5	62,3	100,3	54,8	56,5	100,1	56,3	55,1
3 M	125	73,8	79,4	53,8	58,7	63,9	74,8	52,4	78,4	72,8	73,7
4 M	125	88,5	60,3	57,7	78,2	64,9	62,8	69,2	74,4	58,9	69,2
5 M	250	117,4	63,9	110,2	65,5	96,0	74,7	101,5	95,0	108,7	114,9
7 M	250	82,4	87,2	81,4	84,3	83,1	86,9	88,9	84,6	82,4	81,8
8 M	500	80,4	88,1	79,3	79,9	80,3	84,8	89,9	86,9	85,6	87,4
16 M											
Bisacodyl	5	112,8	115,8	123,2	110,8	106,9	108,5	110,4	108,9	109,6	107,8
3 D	5	96,6	177,3	102,5	94,9	103,5	98,4	99,5	96,7	101,4	99,5
7 N											
Bromuro de N-Butil											
Hioscina	10	74,6	81,2	71,7	104,3	68,4	87,7	82,1	83,5	104,5	102,4
12 A											
Dimenhidrinato	50	83,4	70,6	94,2	103,6	84,8	93,3	83,8	70,6	84,8	99,8
5 A	50	81,9	103,4	86,6	81,0	82,4	83,8	81,9	83,8	81,0	83,8
7 A	50	101,3	80,1	84,8	103,6	84,8	91,8	98,9	101,3	94,2	84,8
11 A	50*	87,1	80,1	56,5	96,6	80,1	88,4	85,9	88,6	96,5	94,3
16 A											
Indometacina	100	157,8	93,6	91,7	86,6	151,1	90,6	90,0	90,0	91,2	90,9
11 D											

* Se reportan únicamente los lotes que presentan valores no aceptables de acuerdo con los límites que se fijaron para este trabajo en la sección de materias y métodos.

positorios y establezcan límites de aceptación para los mismos. Asimismo la importancia de que los laboratorios fabricantes de medicamentos cuenten con laboratorios de control de calidad y de que incluyan la prueba de uniformidad de contenido para el control de calidad de supositorios, aún cuando esta no sea oficial.

ABSTRACT

The content uniformity of 14 batches of acetaminophen suppositories, 23 of aminophylline, 8 of bisacodyl, 19 of hyoscine n-butylbromide, 20 of dimenhydrinate and 19 of indomethacin was determined. Of the total number of batches studied, 12,6 per cent lacked content uniformity of the active principle.

Bibliografía

1. Anshel J., Lieberman H. A. Suppositories II formulation problems. *Drug Cosmetic Ind.* 1965; 97:507-510.
2. Ballo I. Solubilization of active substances in suppositories with hydrosoluble bases. *Rev. Méd.* 1969; 15: 219-222.
3. Borg K. O., Ekenred G., Elofsson R. Bioavailability and tolerance studies on acetylsalicylic acid suppositories. *Acta Pharm. Suec.* 1975; 12:491-498.
4. *British Pharmacopeia*. Her Majesty's Stationary Office, Cambridge, 1973; 341.
5. *British Pharmacopeia*, Her Majesty's Stationary Office, Cambridge, 1980; 721-724.
6. Deckers W., Mueller A. Direct colorimetric determination of alkaloids on chromatograms. *J. Chromatog.* 1965; 17: 618-619.
7. *European Pharmacopeia*, 2da. ed., Maisonneuve S.A., 57 Saint Ruffine, France, 1981.
8. *The Extra Pharmacopeia*, 26th ed., The Pharmaceutical Press, London, 1975; 240-356.
9. *Farmacopea Internacional* 2da. ed., Organización Mundial de la Salud; Ginebra; 1970.
10. Hanko Z., Csath Z., Csegedi I. Factors influencing the release of active substances from suppositories. *Farmacia* 1969; 17:705 -712.
11. Huszar - Horwath A. M., Gyarmati L., Kutter D. Examination of the rectal absorption of some sulfonamides. *Acta Pharm.* 1977; 47:49-59.
12. Keinanen S., Hietula M., Simila S., Kouvalainen K. Antipyretic therapy comparison of rectal and oral paracetamol. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1977; 12:77-80.
13. Lachman L., Lieberman H. A., Kaning J. L. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Lea & Febiger Co., primera edición, 1970; 624.
14. Parrot E. L., Alam A. S., Danish F., Hamid I. A. Salicylate absorption from rectal suppositories *J. of Pharm. Sci.* 1971, 60:867-870.
15. *Pharmacopea Helvetica* 6th, Office Central Federal des Imprimés et du matériel, 3000 Bune, Switzerland, 1971; 565.
16. Senior N. Rectal Suppositories I Formulation and manufacture. *Pharm. J.* 1969; 203:703 -706.
17. Senior N. Review of rectal suppositories II. *Pharm. J.* 1969; 203:732-736.
18. Shangraw, R. F.; Walkling, W. D. Effect of vehicle dielectric properties on rectal absorption of acetaminophen, *J. Pharm. Sci.* 1971; 60: 600-602.
19. *The United States Pharmacopeia* 20th revision, Mack Publishing Co., Easton Pa, 1980; 32, 92, 248, 955.