

UNIFORMIDAD DE CONTENIDO EN SUPOSITORIOS

SEGUNDA PARTE

*Yolanda Méndez A. *, M. Felicia Mora H. *, Yalile Araya R. *, Marlene Salazar M. **

Key Word Index: Suppository content, aminophenazone, alobarbital, adiphenine hydrochloride

Resumen

Se analizaron 266 lotes de supositorios de la fórmula aminofenazona, alobarbitol y clorhidrato de adifenina. Del total de lotes estudiados el 8,65 por ciento no cumplió con el requisito de uniformidad de contenido en uno o más de los principios activos. (Rev. Cost. Cienc. Méd. 1983; 4(1): 7-12).

Introducción

En las formas dosificadas unitarias la cantidad exacta y la uniformidad en el contenido del principio activo de unidad a unidad son requisitos básicos para asegurar una respuesta terapéutica adecuada y sin riesgo de toxicidad.

Muchos investigadores han estudiado los problemas de fabricación que afectan la uniformidad de contenido en cápsulas y tabletas (1, 4, 6) pero no se le ha prestado la debida atención a este problema en el caso de los supositorios. Estos al igual que las cápsulas y tabletas pueden verse afectados durante el proceso de fabricación en aspectos tales como sedimentación, mezcla no homogénea, variaciones significativas en peso, que pueden producir una variación importante en el contenido del principio activo de unidad a unidad (9).

En la primera parte de este trabajo se encontró que el 12,6 por ciento de 103 lotes estudiados de diferentes formulaciones, presentó falta de uniformidad en el contenido, de-mostrándose así, que el problema existe (5). En esta segunda parte se enfocará el problema de uniformidad de contenido en supositorios de la fórmula adifenina, alobarbitol y aminofenazona, mezcla muy usada en nuestro país tanto en adultos como en niños por sus efectos analgésico, antipirético y espasmolítico.

Materiales y métodos

Se analizaron 138 lotes de supositorios con la siguiente fórmula: aminofenazona 440 mg, alobarbitol 60 mg, clorhidrato de adifenina, 40 mg y 128 lotes con aminofenazona 220 mg, alobarbitol 30 mg, clorhidrato de adifenina 10 mg.

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

Los laboratorios cuyos productos fueron analizados son: G.B.S.A., Ciba, Hans E. Lembcke y Gutis Products, identificados por la letra A, B, C y D respectivamente.

Se determinó la cantidad de los principios activos individualmente en cinco 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 USP XX para uniformidad de contenido en tabletas, cápsulas y polvos para reconstituir (10).

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

El alobarbitol se analizó por el método colorimétrico de Parri (7) modificado por Connors (3).

La aminofenazona se valoró de acuerdo con el método de la Farmacopea Helvética (8). Para el clorhidrato de adifenina se usó el método colorimétrico del laboratorio Ciba (2).

Resultados y discusión

Se analizaron 266 lotes de la fórmula aminofenazona, alobarbitol y clorhidrato de adifenina en dos concentraciones distintas, una correspondiente a la fórmula pediátrica y otra a la de adultos.

Del total de lotes analizados, 34 mostraron valores fuera de los límites de aceptación establecidos en la sección de materiales y métodos: 10 lotes corresponden a la fórmula pediátrica, 24 a la de adultos y pertenecen a los laboratorios identificados con la letra A y D respectivamente (Tablas 1 y 2).

El estudio reveló tres defectos en cuanto al contenido de principios activos: a) subdosificación; b) sobredosificación; y c) falta de uniformidad de contenido. Estos son los mismos defectos reportados en la primera parte de este trabajo y confirman los resultados anteriores obtenidos por nosotros (5).

Por ser esta una formulación con tres principios activos, la combinación de defectos puede ser múltiple. Así, en un lote se observó, simultáneamente, subdosificación, sobredosificación y falta de uniformidad de contenido. Otros lotes presentaron uno a dos de los defectos señalados, asociados a valores normales según lo establecido en la sección de materiales y métodos.

En el primer caso mencionado nos referimos a la muestra 48D. Recalamos particularmente que los valores obtenidos de alobarbitol son tan altos, que podrían haber constituido un riesgo para la seguridad de los pacientes sobre todo por estar asociado a otras drogas. Los datos derivados de la valoración de este lote revelan que en el proceso de fabricación probablemente hubo error en la pesada de las materias primas y además falla en la homogenización de la masa de los supositorios.

Como ejemplo de subdosificación están las muestras 33D, 72D, 75D, 76D, 77D, 150D (Tabla 1), 42A, 93A, 95A y 113A (Tabla 2). Cabe destacar la muestra 95A donde los tres principios activos se encuentran en porcentajes inferiores a los límites establecidos. El caso encontrado con sobredosificación es el de la muestra 151D (Tabla 1).

Al igual que en la primera parte de este trabajo el defecto predominante lo constituyó la falta de uniformidad de contenido, como lo demuestra el hecho que de los 266 lotes analizados, 23 presentaron esta anomalía como defecto único o asociado a otro de los mencionados. Esto constituye un 8,65 por ciento del total de lotes estudiados.

TABLA 1

**PORCENTAJE DE PRINCIPIO ACTIVO ENCONTRADO POR SUPOSITORIO
(Formulación adulta) según el contenido indicado por el fabricante**

		No. DE SUPOSITORIO				
MUESTRA		1	2	3	4	5
		a. Aminofenazona		440 mg		
		b. Alobarbital		60 mg		
		c. Clorhidrato de adifenina		40 mg		
1 D	a	136,7	99,3	98,7	100,0	97,7
	b	104,1	98,7	97,2	97,4	88,8
	c	97,4	88,8	90,3	88,9	83,1
2 D	a	94,0	102,8	96,4	92,7	101,9
	b	79,4	95,9	100,6	112,3	84,5
	c	81,6	74,1	66,7	96,4	56,0
3 D	a	101,2	105,0	102,8	100,1	102,5
	b	102,5	101,2	102,3	105,7	104,9
	c	86,2	123,0	91,5	92,4	95,7
4 D	a	99,7	98,2	99,2	95,3	98,6
	b	101,2	101,9	109,2	98,9	108,6
	c	103,6	108,3	73,7	90,4	86,2
5 D	a	98,0	97,6	101,7	98,3	96,8
	b	100,9	103,9	102,1	104,0	101,4
	c	51,2	104,6	119,6	115,3	127,9
11 D	a	91,8	95,4	102,4	101,6	98,9
	b	96,9	98,9	98,9	99,8	102,4
	c	94,9	53,8	109,2	90,6	92,4
21 D	a	104,9	101,4	92,8	90,4	100,1
	b	106,6	105,4	91,6	89,8	91,6
	c	93,8	105,0	80,4	65,5	78,6
24 D	a	109,8	111,6	105,4	98,9	104,6
	b	96,4	92,1	94,2	92,6	90,5
	c	76,0	97,5	98,8	64,5	109,5
32 D	a	110,4	111,5	115,4	105,3	102,3
	b	98,9	99,6	101,3	98,9	93,9
	c	71,3	97,1	94,7	91,5	59,7
33 D	a	101,9	100,3	100,3	98,5	100,3
	b	104,5	109,1	101,8	103,0	101,8
	c	92,1	92,1	82,3	92,1	80,8
35 D	a	98,0	97,0	98,5	98,0	97,4
	b	74,1	102,3	81,0	99,1	84,3
	c	88,9	94,8	89,7	87,1	88,6

Continuación

36 D	a	101,1	100,6	100,7	100,1	99,8
	b	106,9	117,8	112,1	84,3	83,2
	c	104,9	97,5	93,9	95,3	98,7
48 D	a	84,1	57,9	52,3	54,3	54,2
	b	405,3	303,7	388,3	298,9	303,7
	c	82,8	86,8	118,7	144,0	90,8
49 D	a	99,4	99,5	102,8	100,3	97,6
	b	160,6	154,8	138,0	146,0	139,0
	c	91,2	147,8	110,7	102,7	95,1
72 D	a	95,6	98,0	95,6	98,0	98,0
	b	106,4	102,5	105,6	103,3	102,5
	c	70,9	92,5	87,9	91,5	82,9
74 D	a	93,1	93,1	107,8	94,4	95,6
	b	107,2	108,7	71,9	108,7	167,2
	c	93,7	92,8	49,4	101,4	95,6
75 D	a	100,5	100,5	102,9	100,5	102,9
	b	103,0	100,0	103,8	100,0	100,0
	c	80,3	78,8	80,8	82,4	80,9
76 D	a	95,6	94,4	98,0	96,8	94,4
	b	101,7	104,8	109,4	106,4	106,4
	c	84,4	81,1	81,1	83,9	80,2
77 D	a	95,6	93,1	100,5	95,6	96,0
	b	101,6	98,5	101,6	103,1	99,3
	c	78,2	85,1	86,0	72,9	90,3
78 D	a	91,9	91,9	96,8	96,8	98,0
	b	108,3	106,0	108,3	103,0	103,8
	c	104,0	105,5	111,2	109,8	138,5
143 D	a	113,7	120,8	100,6	91,9	93,9
	b	113,4	117,2	106,4	93,4	108,9
	c	119,6	120,9	110,9	100,1	121,5
145 D	a	98,9	96,4	95,9	102,3	99,4
	b	96,5	98,9	92,4	96,4	98,4
	c	102,6	96,1	80,9	94,4	117,6
150 D	a	96,0	98,0	90,4	91,4	98,3
	b	97,1	98,0	92,9	95,8	97,5
	c	93,8	95,4	84,9	79,7	73,2
151 D	a	103,8	107,5	100,1	99,9	108,8
	b	107,1	111,1	106,1	101,5	108,8
	c	120,5	115,4	104,8	115,5	122,1

TABLA 2

PORCENTAJE DE PRINCIPIO ACTIVO ENCONTRADO POR SUPOSITORIO
(Formulación pediátrica), según el contenido indicado por el fabricante.

		a. Aminofenazona	220 mg				
		b. Alobarbital	30 mg				
		c. Clorhidrato de adifenina	10 mg				
MUESTRA		No. DE SUPOSITORIO					
		1	2	3	4	5	
38 A	a	95,2	91,8	95,2	92,7	95,2	
	b	100,4	101,2	99,7	100,4	98,9	
	c	117,2	91,4	89,4	78,5	80,9	
40 A	a	98,5	99,6	90,4	103,5	98,9	
	b	102,6	105,9	91,4	101,6	95,2	
	c	103,5	88,5	137,5	81,8	81,8	
41 A	a	90,4	92,6	95,4	90,8	96,9	
	b	99,5	98,4	96,5	99,6	100,1	
	c	86,5	122,4	92,7	95,3	121,5	
42 A	a	104,1	99,6	98,5	99,6	98,9	
	b	102,4	105,4	104,2	102,1	104,6	
	c	91,0	93,9	81,7	81,7	81,7	
44 A	a	94,8	99,5	96,4	98,7	94,6	
	b	105,6	109,4	106,4	103,5	101,6	
	c	81,3	105,5	78,9	128,2	92,2	
93 A	a	71,1	71,1	71,1	79,3	97,4	
	b	98,3	96,7	85,4	85,4	96,7	
	c	94,0	88,9	82,5	92,4	95,3	
95 A	a	64,6	63,5	86,8	73,1	74,1	
	b	84,7	74,3	98,0	79,0	86,6	
	c	81,4	73,4	75,3	63,6	65,9	
96 A	a	86,6	70,1	107,7	88,9	77,8	
	b	113,2	113,2	109,9	108,3	106,7	
	c	83,3	85,1	81,6	82,8	76,3	
99 A	a	102,1	105,2	96,9	61,9	101,1	
	b	93,0	98,4	97,6	103,7	106,9	
	c	77,4	87,9	75,1	84,8	81,5	
113 A	a	94,0	79,2	91,8	80,9	79,8	
	b	99,9	102,2	102,2	112,0	109,8	
	c	97,4	91,0	85,1	84,6	83,7	

La droga que con más frecuencia se encontró fuera de los límites establecidos fue el clorhidrato de adifenina, que es la que se encuentra en menor proporción en relación con los otros ingredientes.

De 23 lotes faltos de uniformidad de contenido, 17 correspondieron a la fórmula para adultos, lo que constituye un 12,32 por ciento de los 138 lotes analizados y 6 a la fórmula pediátrica lo que significa 4,68 por ciento de los 128 lotes incluidos en el estudio.

De nuevo insistimos en que la falta de uniformidad de contenido no puede atribuirse únicamente a la proporción muy pequeña de droga en relación con el excipiente, ya que los supositorios para adultos contienen mayor cantidad de clorhidrato de adifenina que los pediátricos y no obstante son los primeros los que presentaron mayor número de lotes defectuosos (5).

Hacemos énfasis en el hecho de que hasta ahora no se ha prestado ninguna atención al problema de la falta de uniformidad de contenido en los supositorios. Apoya nuestra afirmación el que ninguna farmacopea de las comúnmente usadas en nuestro medio incluye la prueba de uniformidad de contenido dentro de los métodos para el control de calidad de supositorios.

Por los resultados obtenidos en este trabajo queda demostrado que el problema a que nos hemos referido, se presenta en los supositorios en un porcentaje importante de casos, debiendo señalarse además, que algunos valores son extremadamente bajos o extremadamente altos, los que podrían constituirse en riesgo para la salud del paciente, en contraposición con el fin primordial de los medicamentos que es recuperar la salud.

Estamos convencidos que la adopción de disposiciones precisas en las farmacopeas, técnicas de fabricación adecuadamente controladas, control de calidad en proceso de fabricación y del producto terminado antes de su liberación al mercado, harían desaparecer el problema con gran beneficio para la salud pública.

ABSTRACT

266 batches of aminophenazone, allobarbital and adiphenine hydrochloride suppositories were analyzed. Of the total number of batches studied, 8,65 percent lacked content uniformity of one or more of the active ingredients.

Bibliografía

1. Brochmann—Hanssen, E; Medina, J.C. Dosage Variation in Tablets, *J. Pharm. Sci.*, 1963; 52: 630—633.
2. Ciba Societé Anonyme, Método de Análisis para supositorios de Espasmo—Cibalgina, No. de código K 40/3, No. de producto 895500, 1966; 12.
3. Higuchi, T.; Brochmann-Hanssen, E. *Pharmaceutical Analysis*, Ed. Interscience Publishers, Inc., New York, 1961; 236.
4. Lachman, L.; Silvestrowicz, H.D. Experiences with Unit-to-Unit Variations in Tablets, *J. Pharm. Sci.*, 1964;53:1234—1242.
5. Mora, M.F.; Méndez, Y.; Araya, Y.; Salazar, M. Uniformidad de contenido en Supositorios Primera Parte, *Rev. Cost. Cienc. Med.*, 1982; 3:97—102.
6. Olson, T.N.T.; Lee, I. Application of Statistical Methodology in Quality Control Functions of the Pharmaceutical Industry, *J. Pharm. Sci.* 1966; 55:1—14.
7. Parri, W. Group of Color reactions of Veronal, *Boll. Chim. Farm.*, 1924; 63:401—404.
8. *Pharmacopea Helvética* 6th ed Office Central Federal des Imprimés et du Materiel, 3000 Berne, Switzerland, 1971 :575.
9. Setnikar, L.; Pietra, V. Weight Variations of Rectal Suppositories, *J. Pharm Sci.*, 1969; 58:112— 116.
10. *The United States Pharmacopeia* 20th revision Mack Publishing Co. Easton Pa., 1980 :955.