

## MODIFICACION REOLOGICA DE EXCIPIENTES DE SUPOSITORIOS POR ADICION DE SOLIDOS INSOLUBLES

por

A. CEREZO y J. M.<sup>a</sup> GONZALEZ-SELGAS

### 1.—INTRODUCCION

Una de las primeras citas (1), que hace referencia a la aplicación de fármacos por vía rectal, se encuentra en el papiro de Ebers (1.500 a. de J. C.). En el decurso del tiempo se ha podido comprobar la idoneidad de esta vía para la administración de la mayoría de las sustancias, con acción local o general (2 y 3); parece la mejor para la absorción de sustancias liposolubles, siendo, en cuanto a la manifestación de la acción se refiere, similar a la administración intramuscular, y más lenta, pero más sostenida que la endovenosa (4).

En la actualidad los supositorios han logrado gran aceptación como forma de administración, sobre todo en España, y es significativo el hecho de que sean considerados los terceros en importancia (después de comprimidos e inyectables) en casi todos los países europeos.

La F. E. IX define a los supositorios, en el correspondiente artículo monográfico (5), como "preparaciones medicamentosas de consistencia sólida y forma cónica u ovoidea alargada, capaces de fundir a la temperatura fisiológica del recto o de solubilizarse en los líquidos orgánicos". El estudio de esta forma farmacéutica se incluye (6) en los programas galénicos dentro de las formas farmacéuticas sólidas para introducir en cavidades orgánicas, y más concretamente en el recto.

Puesto que sus principales componentes son los excipientes, —precisamente por ello las características finales de la forma son las que éstos son capaces de comunicarle—, se dividen los supositorios, para su mejor estudio, igual que los excipientes: Supositorios de naturaleza hidrosoluble o liposoluble, dando lugar a su vez dentro de estos grandes apartados a otras clasificaciones (7).

Los sistemas fisicoquímicos que pueden darse durante la elaboración son: Sistemas de una sola fase o sistemas solución, y sistemas de dos fases o sistemas emulsión y suspensión, lo que ha originado otra clasificación de acuerdo al sistema fisicoquímico. Como en toda elaboración siempre se presentan problemas, pero quizás los más importantes se den en los supositorios suspensión (8), donde, con frecuencia se origina una repartición no homogénea de la sustancia medicamentosa en el supositorio.

En toda suspensión farmacéutica es la ley de STOKES la que reúne los parámetros responsables de la velocidad de separación de las partículas por lo que no hay más remedio que expresarla para que nos demos cuenta de la importancia de observar determinados factores en ella.

Una partícula de sustancia medicamentosa de diámetro  $d$  y de densidad  $G_1$  que cae en el seno de un excipiente de supositorio, previamente fundido, de densidad  $G_0$  y de viscosidad  $\eta$ , lo hace con una velocidad de sedimentación que puede expresarse por la ecuación siguiente:

$$v = \frac{h}{t} = \frac{d^2 \cdot (G_1 - G_0) \cdot g}{18 \cdot \eta}$$

en la que:

$v$  = Velocidad de sedimentación.

$h$  = Altura de caída (largo del supositorio).

$t$  = Tiempo de caída en segundos.

$d$  = Diámetro de partícula de la sustancia medicamentosa que está sedimentando (expresada en cm. y referida al diámetro de una esfera).

$G_1$  = Densidad de la partícula de sustancia medicamentosa.

$G_0$  = Densidad del excipiente del supositorio al estado líquido.

$\eta$  = Viscosidad de la masa del supositorio.

$g$  = Aceleración debida a la gravedad .

Vemos pues que la sedimentación de las partículas en la masa del supositorio cuando esta fundida, queda condicionada a su tamaño, a su densidad, a la densidad del excipiente y a la viscosidad de éste.

La sedimentación en el curso de la elaboración determina una serie de inconvenientes, que se manifiestan en la forma terminada y que a grandes rasgos pueden esquematizarse en:

- Mala dosificación de la sustancia medicamentosa, como consecuencia del desigual reparto en la masa fundida antes de llenar los moldes.
- Dispersión heterogénea en el supositorio, por idéntica razón, pero una vez vaciada en los moldes.
- Irregular absorción del principio activo, por parte del organismo.
- Localización de las sustancias en determinadas zonas del supositorio, lo que puede originar la correspondiente irritación de la mucosa rectal al ser administrado.
- Caracteres organolépticos desagradables, ya que pueden apreciarse zonas perfectamente diferenciadas en el supositorio, en especial cuando las sustancias medicamentosas son coloreadas. Es frecuente observar esto último en especialidades pertenecientes a laboratorios farmacéuticos de renombre aunque a veces, estas diferencias sean necesarias debido a que en cada zona va una sustancia medicamentosa que es incompatible con la otra (9).
- A nivel de la línea de separación de estas zonas, el supositorio puede fracturarse con facilidad, lo que además de desprestigio puede entrañar graves perjuicios económicos para la firma elaboradora.

Para subsanar estos problemas, se ha propuesto la técnica de adicionar sólidos que confieren una estructura particular a la masa del supositorio, de tal forma que si no impiden en su totalidad, si al menos dificultan extraordinariamente la sedimentación. Al respecto, encontramos estudios realizados sobre estas sustancias que aumentan la viscosidad de la masa (10), alterando sus propiedades físicas y reológicas.

KEDVESSY y REGDON (11) citan los factores que pueden influir en la homogeneización de los principios activos puestos en suspensión en

los excipientes de supositorios; dos de ellos quedaban incluidos en la ley de STOKES (tamaño de partícula y viscosidad de la masa) y además un tercero: el método de agitación del excipiente. Estos investigadores utilizan para aumentar la viscosidad de la masa Estearato de aluminio y Bentonita a las concentraciones del 5 y del 15%.

Más adelante, estos mismos investigadores, en colaboración con SZANTO y GILDEFARKAS (12) hacen estudios después de adicionar coadyuvantes a la Manteca de Cacao y observan las posibles manifestaciones de una estructura tixotrópica en el seno de la masa preparada.

KEDVESSY y MERZEY (13) hacen un estudio reológico sobre masas Estearinum A, B, C, D y E, utilizando como coadyuvante Estearato de Glicerina al 5%. Mencionan que la tixotropía de una base para supositorios está en relación con la rapidez de solidificación, como consecuencia de centros cristalinos indispensables para dar estructuras tixotrópicas; la mayor velocidad de solidificación, por consiguiente, tiene como consecuencia un reparto más homogéneo de los principios activos en suspensión.

ELSNER y col. (14) han estudiado la influencia de los coadyuvantes en el aumento de la viscosidad del Lasupol G. Utilizaron los siguientes coadyuvantes: Estearato sódico, Estearato aluminico, Estearato magnésico, Arlacel 161 R, y Emulgator ME, y concluyen que las masas ofrecen estructuras tixotrópicas según la concentración empleada de coadyuvante. Nos ofrecen como dato interesante, —tenido en cuenta en nuestras experiencias como posteriormente se verá—, si se aumenta significativamente o no el punto de fusión del supositorio.

Asimismo, se ha comprobado que la liberación de los principios activos desde la forma está en relación con la adición del coadyuvante. Así, BOSSERT (10), nos indica una serie de trabajos que reflejan los resultados de unas experiencias realizadas, tanto "in vitro" como "in vivo" (15 a 21). Expone una relación de los excipientes y coadyuvantes con las concentraciones a que se emplearon, de lo que nos hemos valido para confeccionar el cuadro que a continuación se expone (Cuadro núm. 1).

CUADRO NUM. 1

Excipiente	Coadyuvante	Concentración
Manteca de Cacao	Estearato aluminico	15 y 5%
	Bentonita	15 y 5%
	Monoestearato de glicerilo	5%
Witepsol H	Bentonita	15 y 5%
	Monoestearato de glicerilo	5%
Masas Estearinum A, B, C, D, y E	Monoestearato de glicerilo	5%
Lasupol G	Estearato sódico	
	" aluminico	0,1; 0,3;
	" magnésico	0,5; 1; 2 y 5%
	Arlacel 161 R Emulgator ME	
Lasupol G y Witepsol H 15	Estearato aluminico Arlacel 161	2 y 5%
	Aerosil Bentonita Parafina líquida (*)	

(\*) Caso particular de coadyuvante líquido.

## 2.—OBJETO Y PLAN DE TRABAJO

Tras seleccionar algunos coadyuvantes, de características análogas a los que se recogen en el cuadro núm. 1, se ha pretendido ver si usados, a concentraciones próximas a las que ofrece la bibliografía, pueden comunicar a los excipientes de supositorios parecidas características físicas.

La sustancia medicamentosa empleada en nuestras experiencias ha sido el Subgalato de bismuto (Dermatol) en la forma insoluble, usado como astringente y antihemorroidal (22) a la concentración que nos indica DEL POZO (23). Se indica en forma "insoluble", y es que si llega a solubilizarse pasa a  $\text{Bi}_2\text{O}_3$  que puede ser altamente tóxico (como todas las sales solubles de bismuto).

Nos impulsó estudiar el Subgalato de bismuto el hecho de que para administrarlo en supositorios sólo es posible hacerlo con excipientes grasos bajo la forma suspensión, que es donde no se corre el riesgo de que se solubilice y pueda dar origen a intoxicación. Por otra parte, se originan supositorios coloreados que ofrecen la posibilidad de visualizar mejor algunas de las características que se estudiarán.

Como coadyuvantes se pensó en el Estearato magnésico y en el Talco. Su elección se ha hecho atendiendo a que los estearatos han sido las sustancias más estudiadas, pero de ellos el de magnesio ha sido el que menos. El Talco, se ha escogido por no haber sido, al parecer, empleado con este fin. Por otro lado, ha sido razón poderosa el hecho de que sean de uso muy corriente en Farmacia, pudiéndose adquirir en el mercado a precios no elevados.

Se han empleado al 2,5%, mitad de la concentración recomendada, por DENOEL y JAMINET (24) en una formulación en la que el coadyuvante es el Aerosil.

Los excipientes fueron: Masas Estearinum A, B, C y D, Olivambar Super y Manteca de Cacao.

Las Masas Estearinum de Glyco Iberica S. A. (25), que ya figuraban en farmacopeas, como la alemana, con el nombre de Adepus Solidus (26), han sido objeto de numerosos estudios como masas neutras para supositorios (27). La Manteca de Cacao, clásico excipiente de supositorios, oficial en F. E. IX (28); y por último, el Olivambar Super (29), grasa neutra de origen vegetal, sometida recientemente a estudios con objeto de ver su posible empleo como excipiente de esta forma farmacéutica.

Los datos analíticos suministrados por las firmas elaboradoras son los siguientes (Cuadro núm. 2).

CUADRO NUM. 2

	I. Yodo	I. Acidez	I. Sap.	I. Perox.
Estearinum A	0,32	0,4	247	0,9
" B	0,13	0,1	243	0,5
" C	0,19	0,2	242	0,7
" D	0,13	0,3	241	0,5
Olivambar Super	60-63	0,084-0,12	190	1
Manteca Cacao	34-38	0,75	188-195	

Realizada la formulación, con todos los componentes citados, se pasó a la elaboración, y posteriormente se efectuó un estudio experimental e interpretación de los resultados obtenidos. En los supositorios, efectuamos ensayos de homogeneidad e intervalo de fusión, y en la masa elaborada un estudio reológico para ver las posibles alteraciones de sus propiedades físicas (estudio de la viscosidad, por otra parte, recomendado por su interés en los supositorios antihe-morroidales (30)).

### 3.—PARTE EXPERIMENTAL

#### 3.1. *Formulación*

DEL POZO (23), en su obra "Farmacia Galénica Especial", describe una fórmula de supositorios de Subgalato de bismuto, con 200 mg por unidad. Como el molde que utilizamos proporciona supositorios de 4 g (\*) la concentración de la masa en sustancia medicamentosa se hace al 5% P/P.

Aunque la cantidad de coadyuvante a adicionar según DENOEL (24) es del 5%, hemos usado la mitad, pues ELSNER y col. (14) no la aconsejan tras comprobar que el Estearato magnésico, a esa concentración, origina elevaciones considerables de la temperatura de fusión del supositorio.

Por tanto, la concentración en sustancia medicamentosa en el caso de los supositorios adicionados de coadyuvantes fue del 5% P/P, y la de coadyuvante fue del 2,5% P/P (en este caso los sólidos totales quedan al 7,5% P/P).

Siempre se preparan 300 g de masa a fin de disponer de suficientes supositorios para los ensayos.

#### 3.2. *Técnica de elaboración*

Se elaboran en un dispositivo ERWEKA (31), para lo cual, fundidos los excipientes a temperaturas comprendidas entre 38 y 44° C.,

---

(\*) No cumple con la prescripción de F. E. IX (5) que indica 3 g para los de adultos y 2 g para los de niños, lo que no supone inconveniente para los fines de nuestro estudio. Por otra parte, es un hecho lógico pues los moldes varían considerablemente con el fabricante.

según el tipo, se incorpora el Subgalato de bismuto (o el Sudgalato de bismuto y los coadyuvantes), teniendo en agitación continua durante 1/2 hora.

Se procede al vertido en moldes de 50 unidades, tipo torpedo, y posteriormente se solidifican a temperatura ambiente en todos los casos, con excepción de aquéllos que tienen como excipiente la Manteca de Cacao que se realiza en frigorífico para acelerar su paso a la forma estable (28).

El llenado de los moldes se hace siempre de forma similar y previamente establecida.

### 3.3. *Estudio de los supositorios*

#### 3.3.1. *Caracteres organolépticos*

En ningún caso se aprecia mala repartición del Subgalato de bismuto en el supositorio (diferenciación en zonas marcadas).

Los obtenidos a base de Masa Estearinum A presentan, en ocasiones mal aspecto; cosa más imputable a la masa que a la presencia de Subgalato de bismuto mal interpuesto.

#### 3.3.2. *Ensayos de homogeneidad*

Se toman cinco supositorios (32), escogidos siempre de la misma zona del molde, para paliar la posible influencia de la rápida solidificación de los supositorios cercanos a las paredes respecto a los del interior, e incluso diferencias en dosificación.

La determinación del reparto de la sustancia medicamentosa en el supositorio se efectúa por la técnica general, para lo cual se corta el supositorio en trozos más o menos iguales o por lo menos de la misma altura. En nuestro caso, en lugar de hacer tres porciones como preconiza SUÑÉ (33) se hacen cuatro de aproximadamente 1 cm de altura, por ser los supositorios de unos cuatro cm de largo.

Cada porción es sometida a la valoración del contenido en Subgalato de bismuto, utilizando para ello una técnica de acuerdo con las necesidades del trabajo.

La valoración de las sales de bismuto, como indica la bibliografía (34, 35, 36 y 37) se suele hacer por calcinación pasando a  $\text{Bi}_2\text{O}_3$  y valorando éste por gravimetría; incluso se ha propuesto por al-

gunos autores como PUJOL y GABALDA (38) una técnica analítica basada en la complexometría. En este caso también hay que calcinar, lo que supone un gran inconveniente (logro de temperaturas de hasta 500° C.). Por ello hacemos una determinación gravimétrica basada en algunas de sus propiedades: la prácticamente nula solubilidad del Subgalato, Estearato magnésico y Talco en Benceno, y la total solubilidad de los excipientes grasos en este disolvente (27).

La secuencia de pasos comprende:

- 1) Se taran cuatro tubos de centrífuga.
- 2) En cada uno se introduce un trozo de supositorio y se pesa de nuevo, para saber por diferencia, el peso exacto del trozo.
- 3) Se funden los trozos de supositorio, y se añade 5 ml de benceno a cada tubo, para disolver todo lo que sea excipiente.
- 4) Los tubos se centrifugan a 4.000 r. p. m. durante un minuto, pasado el cual se decanta conservando el sedimento, donde se encuentra el Subgalato, sólo o con los coadyuvantes, según el caso.
- 5) Desechado el sedimento en estufa a unos 95° C., con objeto de eliminar los residuos de Benceno, sin que el Subgalato se altere (a 105° pasa a  $\text{Bi}_2\text{O}_3$ ), se vuelve a pesar el tubo determinando así la cantidad de sedimento que hay por fracción de supositorio. Posteriormente se determina el tanto por ciento de sedimento/fracción.

Los valores experimentales obtenidos para cada excipiente quedan expuestos en los cuadros 3 al 8. Cada valor representa la media de cinco experiencias.

### CUADRO NUM. 3

#### *Manteca de Cacao*

Fracción	Subgalato	Subg-Talco	Subg-Estearato
1	3,4	6,5	6,7
2	4,0	7,1	7,5
3	5,0	7,5	7,7
4	7,4	8,6	7,8

## CUADRO NUM. 4

*Estearinum A*

Fracción	Subgalato	Subg-Talco	Subg-Estearato
1	2,5	7,0	7,1
2	4,3	7,3	7,5
3	5,6	7,4	7,5
4	7,4	8,0	7,8

## CUADRO NUM. 5

*Estearinum B*

Fracción	Subgalato	Subg-Talco	Subg-Estearato
1	3,1	7,1	7,3
2	4,0	7,4	7,3
3	5,2	7,7	7,7
4	7,4	7,6	7,5

## CUADRO NUM. 6

*Estearinum C*

Fracción	Subgalato	Subg-Talco	Subg-Estearato
1	4,3	7,1	7,0
2	4,8	7,3	7,3
3	5,2	7,5	7,9
4	5,5	7,9	7,6

## CUADRO NUM. 7

*Estearinum D*

Fracción	Subgalato	Subg-Talco	Subg-Estearato
1	4,3	7,1	7,3
2	4,4	7,4	7,3
3	5,1	7,6	7,5
4	6,0	7,8	7,4

## CUADRO NUM. 8

*Olivambar Super*

Fracción	Subgalato	Subg-Talco	Subg-Estearato
1	4.7	7.0	6.9
2	4.9	7.3	7.7
3	5.2	7.6	7.6
4	5.0	8.0	7.6

En los cuadros 3, 4 y 5, se pone de manifiesto que los excipientes Manteca de Cacao, Estearinum A y Estearinum B, agregados de la sustancia medicamentosa no dan supositorios suspensión aceptables, toda vez que los porcentajes de sustancia en cada fracción difieren considerablemente del verdadero valor (5%). Se observa claramente la sedimentación, al aumentar el contenido desde la primera a la última fracción.

Las diferencias se atenúan en los supositorios que contienen estos mismos excipientes una vez que han sido adicionados de los coadyuvantes (columnas 3 y 4). En estos casos, se evidencia el retardo de la sedimentación ya que, los valores no se separan en exceso del verdadero contenido (7,5%).

Los excipientes Estearinum C, D y Olivambar Super (véase cuadros 6, 7 y 8), ofrecen la posibilidad de obtener buenos supositorios suspensión, por las razones expuestas, sin necesidad de agregados; no obstante, queda manifiesta la acción retardante del Talco y Estearato al ser incorporados.

Por consiguiente, puede decirse que el Olivambar Super evita por sí sólo mucho mejor la sedimentación; ofrecen características bastantes cercanas las Estearinum C y D, y se separan notablemente las Estearinum A y B y la Manteca de Cacao.

Con los coadyuvantes las desviaciones en cada fracción respecto del contenido teórico son pequeñas, de lo que se deduce que los agregados insolubles estudiados —Talco y Estearato magnésico— impiden en gran medida la sedimentación del Subgalato de bismuto (mejor el Estearato magnésico). Por tanto, ambos pueden recomendarse con estos fines, aunque sea de preferencia el Estearato magnésico.

### 3.2.3. Intervalo de fusión

ELSNER y col. (14) indican que la adición de sólidos retardantes de la sedimentación de los fármacos incorporados, ofrece el inconveniente de aumenta el punto de fusión de los excipientes utilizados. Para comprobar si en nuestro estudio se producía idéntico efecto, se pasó a determinar el intervalo de fusión, por el método de DEL POZO y CEMELI (39), tomando siempre como referencia el intervalo de fusión del excipiente solo (determinado en un supositorio a base de excipiente).

La técnica es como sigue: Se coloca un supositorio con la punta hacia abajo en un tubo de vidrio donde entre justo; se tapa y se coloca en un baño termostático. Junto a él se coloca otro tubo con un termómetro, cuyo depósito se encuentra sumergido en la masa de un supositorio idéntico al que se ensaya, que previamente se ha fundido y vuelto a solidificar con el termómetro dentro (ha de dejarse 24 horas a temperatura ambiente antes del ensayo). Se eleva gradualmente la temperatura del baño (unos 2 grados cada 15 minutos) y se observa el supositorio, anotando lo que ocurre y a la temperatura a la que ocurre, leída en el termómetro del otro tubo que llamaremos testigo.

Se hacen las siguientes anotaciones:

Fusión en el ápice = Inicio de fusión (I. F.)

Homogéneamente fundido = Fusión total (F. T.)

Transparente = Transparencia (T.)

Con los resultados obtenidos (media de cinco determinaciones) se confeccionan los cuadros 9 y 10.

CUADRO NUM. 9

#### *Manteca de Cacao*

	I. F.	F. T.	T.
Excipiente	34	35	36
" + Subgalato Bi	34	35	36
" + Subgalato Bi + Talco	34	35	36
" + Subgalato Bi + Estearato Mg	34	35	36

*Masa Estearinum A*

Excipiente	32	33	34
" + Subgalato Bi	33	34	35
" + Subgalato Bi + Talco	34	35	36
" + Subgalato Bi + Estearato Mg	35	36	37

*Masa Estearinum B*

Excipiente	34	35	36
" + Subgalato Bi	35	36	37
" + Subgalato Bi + Talco	36	37	38
" + Subgalato Bi + Estearato Mg	37	38	39

## CUADRO NUM. 10

*Masa Estearinum C*

	I. F.	F. T.	T.
Excipiente	38	39	40
" + Subgalato Bi	38	39	40
" + Subgalato Bi + Talco	<b>39</b>	40	41
" + Subgalato Bi + Estearato Mg	39	40	41

*Masa Estearinum D*

Excipiente	42	43	44
" + Subgalato Bi	42	43	44
" + Subgalato Bi + Talco	42	43	44
" + Subgalato Bi + Estearato Mg	42	43	44

*Olivambar Super*

Excipiente	36	38	42
" + Subgalato Bi	36	38	42
" + Subgalato Bi + Talco	37	40	43
" + Subgalato Bi + Estearato Mg	37	40	43

Se observa un aumento en el intervalo de fusión de los excipientes Estearinum A, B, C y Olivambar Super, siendo este aumento mas ostensible en las Estearinum A y B. y menor en los otros dos. El hecho no tiene repercusión en la Manteca de Cacao.

El Subgalato de bismuto particularmente es capaz de ejercer determinadas influencias, toda vez que eleva el intervalo de las *Estearinum A* y *B*.

Considerados los dos agregados, es el *Estearato magnésico* el que tiene mayor influencia, aunque de forma poco apreciable.

No siendo excesiva la elevación debida a estos aditivos, se puede aconsejar su empleo en supositorios suspensión a la concentración del 2,5%.

### 3.3. *Estudio reológico de las masas fluidas*

La estabilidad física de los sólidos en suspensión viene regida por la ley de STOKES, discutida en el epígrafe primero de este trabajo.

En el caso concreto de supositorios suspensión, al iniciarse la elaboración se adicionan los sólidos a las masas previamente fundidas, por lo que convendrá que en el transcurso de la preparación, y posterior enfriamiento en los moldes, los sólidos no sedimenten. La viscosidad del fluido y su peculiar estructura tixotrópica inciden en la estabilidad y por consiguiente en la homogénea distribución en el supositorio terminado; por ello decidimos someter a un estudio reológico a las masas una vez fundidas (a temperaturas comprendidas entre 38 y 44° C, según el tipo) empleadas en la elaboración del supositorio, adicionadas de las sustancias activa y de los coadyuvantes.

El estudio ha sido realizado con un viscosímetro rotatorio, modelo RHEOTEST tipo RV (40). Tanto las características técnicas de la experiencia como los resultados obtenidos quedan recogidos en los cuadros siguientes (cuadros 11 a 16).

Con los datos de velocidad ( $D_r$ ), tensión de corte ( $T_r$ ), y viscosidad ( $\eta$ ) se procede a la representación gráfica (fig. 1 a 12) en la que en línea continua se refleja el comportamiento del par *Excipiente-Subgalato*; en línea de puntos, el *Excipiente-Subgalato-Talco*, y en línea de punto y raya, el *Excipiente-Subgalato-Estearato*.

## CUADRO NUM. 11

MANTECA DE CACAO.—Elementos de medida S-S1.—Motor posición Ia  
38° C.

Velocidad	$\alpha$	Dr	Tr	$\eta$
<i>Subgalato Bi</i>				
9	12	243	135.6	55.7
10	21	437.4	237.3	54.2
11	34	729	284.2	52.7
12	61	1.312	689.3	52.5
<i>Subgalato Bi + Talco</i>				
9	13	243	146.9	60.4
10	22	437.4	248.6	56.8
11	36	729	406.8	55.8
12	65	1.312	734.5	55.9
<i>Subgalato Bi + Estearato Mg</i>				
9	14	243	158.2	65.0
10	25	437.4	282.5	64.5
11	42	729	474.6	65.0
12	75	1.312	847.5	64.5

## CUADRO NUM. 12

MASA ESTEARINUM A.—Elementos de medida S-S1.—Motor posición  
Ia 38° C.

Velocidad	$\alpha$	Dr	Tr	$\eta$
<i>Subgalato Bi</i>				
10	15	437.4	169.5	38.3
11	25	729	282.5	38.7
12	46	1.312	519.8	39.6
<i>Subgalato Bi + Talco</i>				
9	10	243	113	46.4
10	16	437.4	180.8	41.3
11	26	729	293.8	40.3
12	47	1.312	531.1	40.4
<i>Subgalato Bi + Estearato Mg</i>				
9	10	243	113	46.4
10	18	437.4	203.4	46.4
11	29	729	327.7	44.9
12	52	1.312	587.6	44.7

## CUADRO NUM. 13

MASA ESTEARINUM B.—Elementos de medida S-S1.—Motor posición  
Ia Temperatura de medida 38° C.

Velocidad	$\alpha$	Dr	Tr	$\eta$
<i>Subgalato Bi</i>				
9	10	243	113	46.4
10	16	437.4	180.8	41.3
11	26	729	293.8	40.3
12	47	1.312	531.1	40.4
<i>Subgalato Bi + Talco</i>				
9	10	243	113	46.4
10	17	437.4	192.1	43.9
11	28	729	316.4	43.3
12	50	1.312	565	43.0
11	27	729	305.1	41.8
10	16	437.4	180.8	41.3
9	10	243	113	46.4
<i>Subgalato Bi + Estearato Mg</i>				
9	11	243	124.3	51.1
10	19	437.4	214.7	48.0
11	31	729	350.3	48.0
12	55	1.312	621.5	47.3
11	31	729	350.3	48.0
10	18	437.4	203.4	46.4
9	11	243	124.3	51.1

## CUADRO NUM. 14

MASA ESTEARINUM C.—Elementos de medida S-S1.—Motor posición  
Ia Temperatura de medida 38° C.

Velocidad	$\alpha$	Dr	Tr	$\eta$
<i>Subgalato Bi</i>				
9	10	243	113	46,4
10	17	437,4	192,1	43,9
11	28	729	316,4	43,3
12	51	1.312	576,3	43,9
<i>Subgalato Bi + Talco</i>				
9	11	243	124,3	51,1
10	19	437,4	214,7	48,0
11	31	729	350,3	48,0
12	55	1.312	621,5	47,3
11	31	729	350,3	48,0
10	18	437,4	203,4	46,4
9	11	243	124,3	51,1
<i>Subgalato Bi + Estearato Mg</i>				
9	12	243	135,6	55,7
10	21	437,4	237,3	54,2
11	35	729	395,5	54,2
12	61	1.312	689,3	52,5
11	34	729	384,2	52,7
10	20	437,4	226	51,6
9	12	243	135,6	55,7

## CUADRO NUM. 15

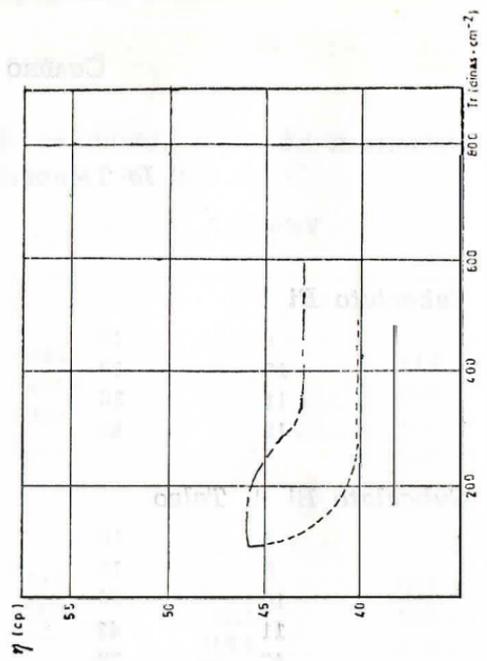
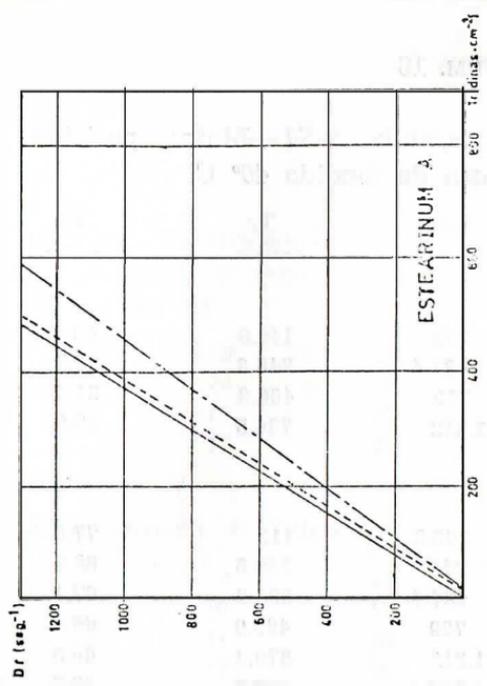
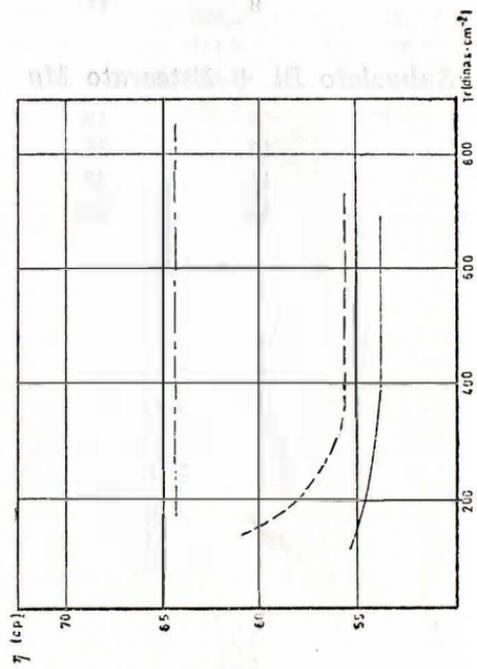
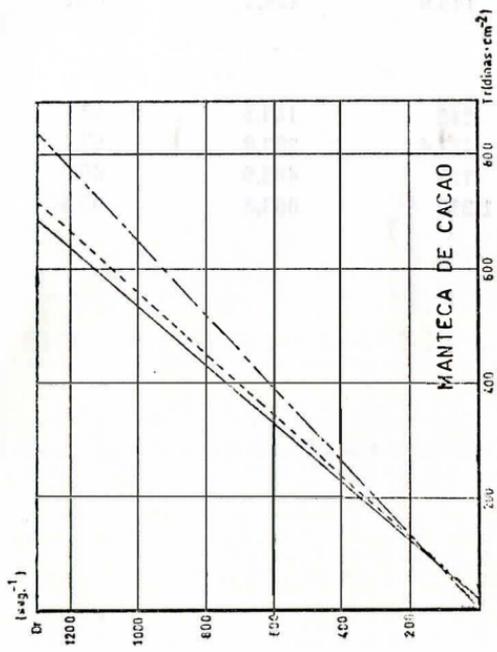
MASA ESTEARINUM D.—Elementos de medida S-S1.—Motor posición  
Ia Temperatura de medida 40° C.

	<u>Velocidad</u>	<u><math>\alpha</math></u>	<u>Dr</u>	<u>Tr</u>	<u><math>\eta</math></u>
<i>Subgalato Bi</i>					
	9	10	243	113	46.4
	10	16	437.4	180.8	41.3
	11	27	729	305.1	41.8
	12	48	1.312	542.4	41.3
<i>Subgalato Bi + Talco</i>					
	9	10	243	113	46.4
	10	17	437.4	192.1	43.9
	11	28	729	316.4	43.3
	12	50	1.312	565	43.0
<i>Subgalato Bi + Estearato Mg</i>					
	9	11	243	124.3	51.1
	10	19	437.4	214.7	48.0
	11	31	729	350.3	48.0
	12	55	1.312	621.5	47.3

## CUADRO NUM. 16

OLIVAMBAR SUPER.— Elementos de medida S-S1.—Motor posición  
Ia Temperatura de medida 40° C.

Velocidad	$\alpha$	Dr	Tr	$\eta$
<i>Subgalato Bi</i>				
9	13	243	146,9	60,4
10	22	437,4	248,6	56,8
11	36	729	406,8	55,8
12	65	1.312	734,5	55,9
<i>Subgalato Bi + Talco</i>				
8	10	145,8	113	77,5
9	15	243	169,5	68,7
10	26	437,4	293,8	67,1
11	43	729	485,9	66,6
12	77	1.312	870,2	66,3
11	45	729	508,5	69,7
10	28	437,4	316,4	72,3
9	16	243	180,0	74,3
8	11	145,8	124,3	85,2
<i>Subgalato Bi + Estearato Mg</i>				
9	15	243	169,5	68,7
10	26	437,4	293,8	67,1
11	43	729	485,9	66,6
12	76	1.312	858,8	65,4



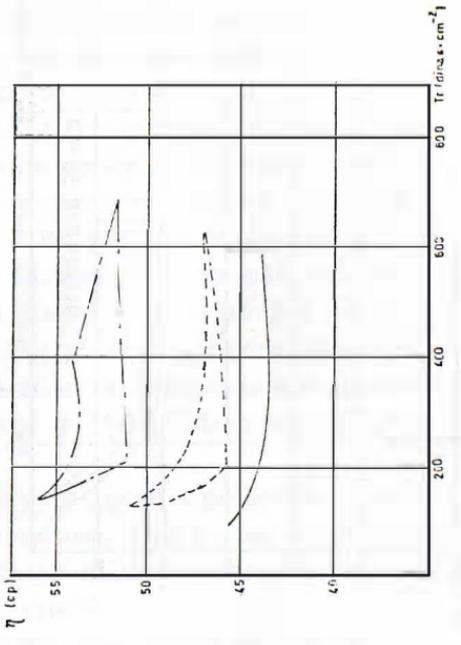
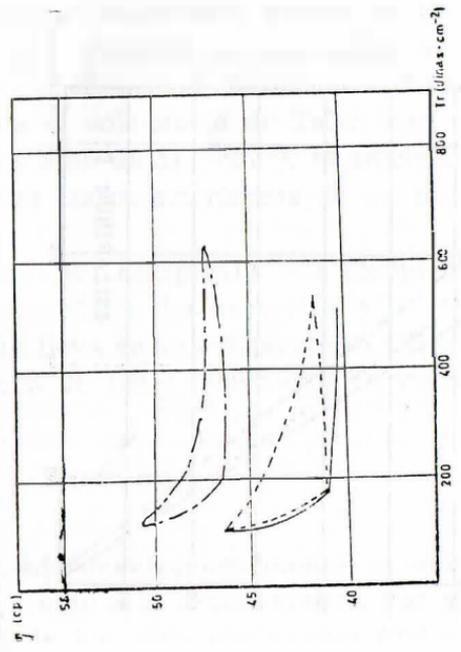
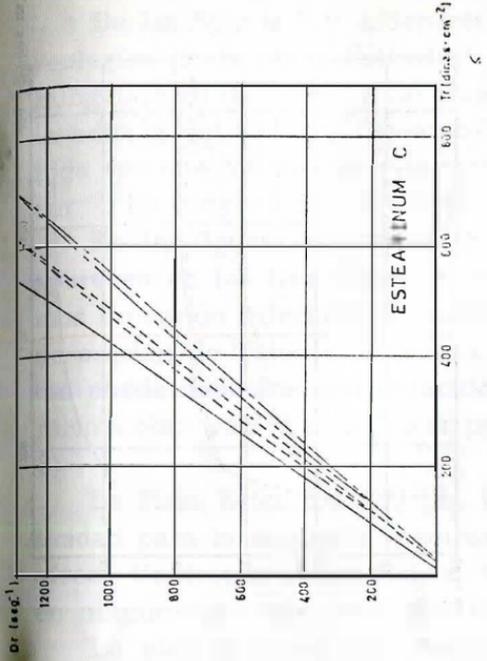
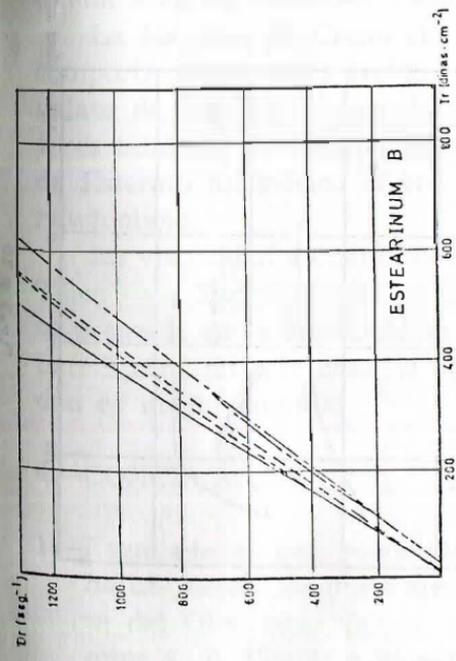
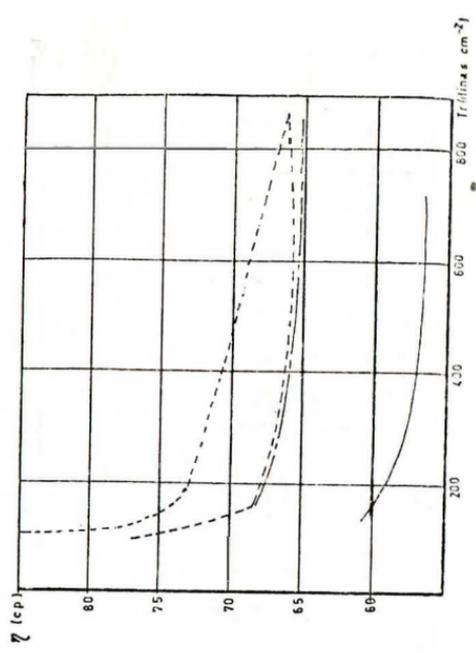
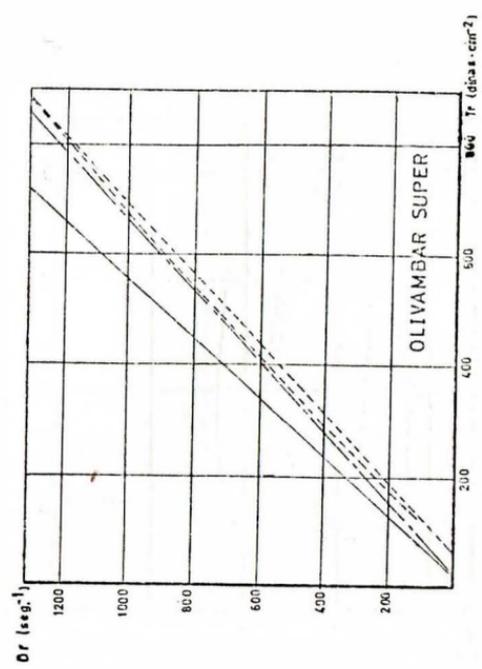
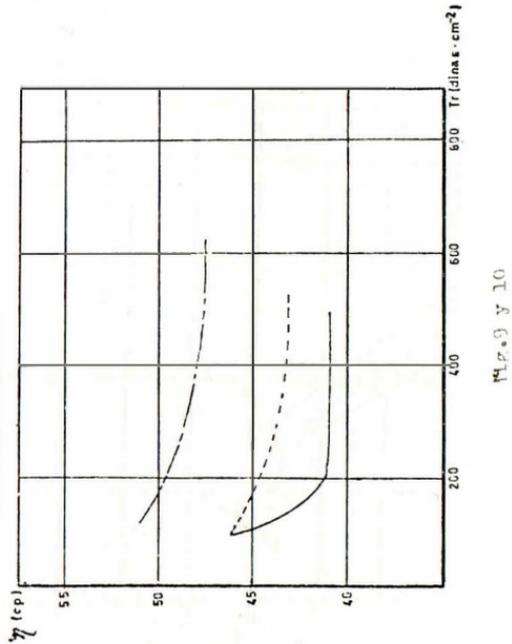
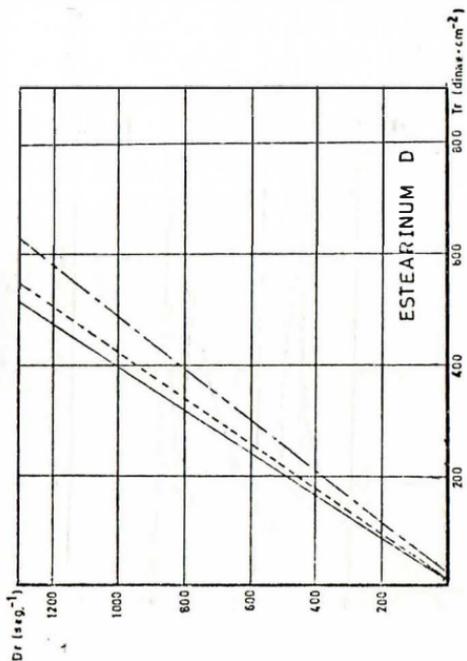


FIG. 5 y 6

FIG. 7 y 8



De las figuras 3 y 4, representación gráfica del comportamiento reológico de la Masa Estearinum A, se observa que la adición del Subgalato Bi da origen a un fluido newtoniano clásico, en tanto que la adición del Talco y Estearato Mg conlleva una ligera plasticidad toda vez que los valores mínimos de cesión no alcanzan las 20 dinas  $\text{cm}^{-2}$ . En ninguno de estos últimos casos, se observa tixotropía.

En las figuras siguientes (5 y 6), para la Masa Estearinum B, aparecen en los tres casos como fluidos plásticos con valores mínimos de cesión inferiores a las 25 dinas  $\text{cm}^{-2}$ , aunque en los casos de adición de Talco y Estearato Mg presentan ligera tixotropía, como puede deducirse del reducido ciclo de histéresis que ofrecen. La misma observación cabe hacer para la Masa Estearinum C (Fig. 7 y 8).

La Masa Estearinum D (fig. 9 y 10), pese a presentar ligera plasticidad para la sustancia medicamentosa, sola y con adiconados, no ofrece tixotropía. Asimismo, el valor mínimo de cesión no alcanzó en ningún caso más de 20 dinas  $\text{cm}^{-2}$ .

La plasticidad es acusada en las tres líneas de las fig. 11 y 12 que reflejan el comportamiento del Olivambar Super, con valores mínimos de cesión menores de 40 dinas  $\text{cm}^{-2}$ ; ofreciendo una pequeña área de histéresis tixotrópica el adiconado a base de Talco.

La Manteca de Cacao (fig. 1 y 2) presenta peculiaridades en su comportamiento, pues aunque ofrece viscosidad plástica con el Subgalato de bismuto y cuando lleva el adiconado de Talco, con valores mínimos de cesión inferiores a 10 dinas  $\text{cm}^{-2}$ , el adiconado de Esterato magnésico ofrece todas las características de un fluido newtoniano.

La viscosidad aumenta con la serie: Excipiente  $\longrightarrow$  Excipiente-Talco  $\longrightarrow$  Excipiente-Estearato magnésico. La excepción a la regla se presenta en la combinación que lleva como excipiente el Olivambar Super; en este caso, la adición de Talco incrementa la viscosidad en mayor cuantía.

#### 4.—CONCLUSIONES

1.—Estudiado el par, sustancia medicamentosa-excipiente, se observa un mejor comportamiento frente a la sedimentación por parte del Olivambar Super, que de los otros excipientes (Estearinum A, B, C y D y Manteca de Cacao).

- 2.—Las sustancias empleadas para retardar la sedimentación y favorecer la homogénea distribución del principio medicamentoso en el seno del supositorio elaborado son aceptables bajo este punto de vista, siendo más aconsejable el empleo de Estearato magnésico que el de Talco, aunque este último ha dado, asimismo, resultados aceptables.
- 3.—No se acusa una elevación del intervalo de fusión con ocasión de añadir a los excipientes, Estearinum D y Manteca de Cacao, estos aditivos. Se aprecia una ligera subida con los restantes excipientes.
- 4.—El Talco, en todos los casos estudiados, eleva dicho intervalo en menor cuantía.
- 5.—Se han efectuado determinaciones reológicas con todas las combinaciones realizadas, observándose que las Masas Estearinum B y C con los aditivos presentan similares características.
- 6.—Las estructuras reológicas de los fluidos responden, en la mayoría de los casos, a comportamientos plásticos, con valores mínimos de cesión bastante bajos.
- 7.—En los casos en que se presenta plasticidad con tixotropía, ésta es tan pequeña que no puede hablarse de sus posibles incidencias.
- 8.—El Estearato magnésico eleva la viscosidad en mayor grado que el Talco con los excipientes Manteca de Cacao y diversos tipos de Masas Estearinum. Exactamente lo contrario ocurre cuando el excipiente es el Olivambar Super.

## 5.—BIBLIOGRAFIA

- 1.—DIEPGEN, P.: "Das Analzäpfchen in der Geschichte der Therapie", Thieme Verlag, Stuttgart, 1953, pág. 8.
- 2.—DEL POZO, A.: An. R. Ac. Farm., 6, 543 (1954).
- 3.—DEL POZO, A. y CEMELI, J.: Gal. Acta. VI, 193 (1953).
- 4.—LENTINI, J.: Medicina Clínica, XXXII, Febr. (1959).
- 5.—F. E. IX: "Farmacopea Oficial Española" IX Ed., Real Academia Nacional de Medicina, Madrid, 1954, pág. 1.969.
- 6.—SUÑÉ, J. M.<sup>a</sup>: "Apuntes de Farmacia Galénica", 2.<sup>a</sup> Ed., Ed Departamento de Farmacia Galénica, Granada, 1967, pág. 331.
- 7.—FAULI, C.: "Tesis doctoral", Barcelona. 1964, pág. 10.
- 8.—KÖHLER, H.: Les Actualités Pharm., 71, 21 (1971).
- 9.—AZEDO, E. y NOGUEIRA PRISTA, L.: Rev. Port. de Farm., XXI (4), 404 (1971).

- 10.—BOSSERT, J.: *Les Actualites Pharm.*, 71, 35 (1971).
- 11.—KEDVÉSSY, G. y REGDON, G.: *Arch. Pharm. Mitt.* 294/31, (12), 221-6 (1961).
- 12.—KEDVÉSSY, G., REGDON, G., SZANTO, F. y GILDEFARKAS, M.: *Arch. Pharm. Mitt.*, 299/36, (7), 137-49 (1966).
- 12.—KEDVÉSSY, G. y MERZEY, G.: *Pharm. Indust.* 29, (5), 313-8 (1967).
- 14.—ELSNER, Z. y col.: *Pharmazie*, 21 (12) 761-5 (1966).
- 15.—DIBBERN, H. W.: *Arzneimittel Forsch.*, 16, 177-80 (1966).
- 16.—FALK, G. y VOIGT, R.: *Pharmazie Zentralhalle*, 105, 573 (1966).
- 17.—MUHLEMANN, H. y GRAFFENRIED, D.: *Pharm. Acta Helv.*, 36, 186-93, (1961).
- 18.—MUNZEL, K. y col.: "Galesniches Practikum", Wissenschaftliche Verlag, Gesellschaft mbh, Stuttgart, 1959, pág. 673.
- 19.—NEUWALD, F. y ZUNZE, F.: *Arzneimittel Forsch.*, 14, (9), 1.029-37 (1964).
- 20.—VOIGT, R.: *Pharm. Praxis*, 23, (4), 80-4 (1968).
- 21.—VOIGT, R. y FALK, G.: *Pharmazie*, 23, (12), 709-14 (1968).
- 22.—OSOL, A. y FARRAR, G.: "The Dispensatory of the United States of America", 25 Ed., Lippincott, Filadelfia, 1955, pág. 175.
- 23.—DEL Pozo, A.: "Farmacia Galénica Especial", Vol. 3, Ed. Romargraf, S. A., Barcelona, 1967, pág. 141.
- 24.—DENOEL, A. y JAMINET, Fr.: "Pharmacie Galenique", Vol. IV, Ed. Les Presses Universitaires, Liege, 1969, pág. 123.
- 25.—Folleto de Glyco Ibérica, S. A., Barcelona.
- 26.—D.A.B. 6 Dritter Nachtrag 1959: R. V. Deckerss Verlag, G. schenck GMBH, Hamburg. 1960. pág. 109.
- 27.—DEL Pozo, A. y FAULI, C.: *Gal. Acta*, XV, 1-30 (1962).
- 28.—Vid. (5), pág. 275.
- 29.—Folleto de Henkel Ibérica, S. A., Barcelona.
- 30.—NEUWALD, F.: *Gal. Acta*, XII, 289 (1959).
- 31.—Folleto dispositivos ERWEKA, Erweka-Apparatebau-G.M.B.H. Heusens-tamm Kr. Offenbach/Main.
- 32.—RUIZ, M. J.: "Tesis doctoral", Granada, 1966, pág. 180.
- 33.—Vid. (6), pág. 341.
- 34.—MARTIN, E. W. y col.: "Farmacia Práctica de Remigton", 12 Ed. Ed. Uteha. México, 1965. pág. 736.
- 35.—Br. Ph. 1968: "British Pharmacopoeia 1968", General Medical Council, Pharmaceutical Press, London, 1968, pág. 92.
- 36.—STECHEP, P. G. y col.: "The Index-Merck", 8.<sup>a</sup> ed., Ed. Merck C.O. Inc., Rahway. N. J., U.S.A.. 1968. pág. 156.
- 37.—H. Ph. VI: "VI th. Hungarian Pharmacopoeia", Vol. II, Ed. Akadémiai Budapest. 1970, pág. 165.
- 38.—PUJOL, J. M. y GAVALDA: Comunicación al Congreso Internacional de Química Industrial, Barcelona, 1960.
- 39.—DEL Pozo, A. y CEMELI, J.: *Gal. Acta*, VII, 137 (1954).
- 40.—Folleto viscosímetro RHEOTEST tipo RV, Veb Prüfgeräte - Werk Me-dingen.