

TRABAJOS DE REVISION

CATEDRA DE FARMACIA GALENICA Y TECNICA PROFESIONAL Y LEGISLACION

Prof. Dr. José M.^a Suñé

Consistencia y fusión de supositorios: Métodos de ensayo

por

José M.^a Suñé y M.^a Josefa Ruiz

La forma farmacéutica supositorio ha alcanzado en el último cuarto de siglo una extraordinaria difusión pasando a ser la tercera en importancia (después de comprimidos e inyectables), principalmente en Europa, gracias a su utilización para afecciones de carácter general o localizadas en órganos muy distantes de la zona de administración, y ello fundándose en la absorción de las sustancias medicamentosas por el recto, a través del sistema hemorroidal.

Para el farmacéutico y de manera especial en el Laboratorio de Especialidades, ha supuesto la introducción de nuevos excipientes liposolubles sustitutivos de la manteca de cacao e hidrosolubles sustitutivos de la clásica glicerogelatina y de la mezcla glicerina-estearato sódico. La mayor difusión en el uso y la incorporación de nuevos excipientes distintos de los tradicionalmente empleados, ha obligado a un estudio de sus características físicas y a una búsqueda de normalización de métodos de la que estamos todavía lejos.

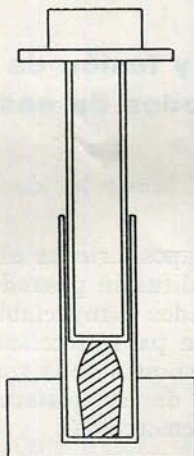
Tal vez las dos características más interesantes a ensayar en los supositorios sean la consistencia, en todos los casos, y la temperatura de fusión o tiempo de disolución, según se hayan obtenido con excipientes liposolubles o hidrosolubles respectivamente.

Una consistencia o dureza pequeña puede hacer inmanejable un supositorio por deformarse entre los dedos y una consistencia excesiva puede inhabilitar su administración por causar erosiones en la mucosa rectal. Totalmente indispensable es que los supositorios elaborados con excipiente liposoluble (manteca de cacao, grasas endurecidas, etc.) fundan a temperatura ligeramente inferior a la fisiológica y de la misma manera lo es que los preparados con excipiente hidrosoluble se disuelvan en los humores orgánicos en un tiempo prudencial. Para determi-

nar tales características se han propuesto diferentes técnicas que procuramos resumir a continuación.

I. Consistencia

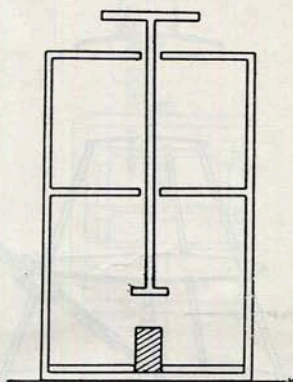
BÜCHI y OESCH en 1944, publican por vez primera un ensayo de consistencia de supositorios (1) que forma parte de la tesis doctoral del segundo (2); proponen para determinarla la técnica siguiente:



En un tubo cilíndrico de vidrio de dos centímetros aproximados de diámetro se introduce un supositorio verticalmente con la punta hacia arriba y sobre él se hace descansar el fondo de otro tubo de vidrio que se introduce ajustadamente en el primero. Sobre el segundo de los cilindros, que en su parte superior termina en una a modo de plataforma, se colocan pesas de 100 gramos de minuto en minuto hasta que se aplasta el supositorio. Los autores consideran que un supositorio es aceptable cuando no se deforma con un peso de 500 gramos operando a una temperatura de 22°.

MALANGEAU, cuatro años más tarde (3), propone un procedimiento para determinar la consistencia de excipientes de supositorios más bien que de supositorios elaborados. Consiste en obtener cilindros de 15 mm de longitud por 9 mm de diámetro (64 mm² aproximados de sección), introduciendo un sacabocados adecuado en una masa de excipiente de unos 20 cm³ de sección y altura no inferior a 25 mm. El cilindro se dispone verticalmente y apoyado en su base superior una plataforma sobre la cual se colocan pesas o un vaso de precipitados en el que se

vierte mercurio; se da por terminada la experiencia cuando se aplasta el cilindro de prueba. Si se efectúan determinaciones a temperatura ordinaria (18-20°) deben emplearse cilindros de pequeño tamaño para evitar tener que utilizar presiones elevadas, poco compatibles con el apa-

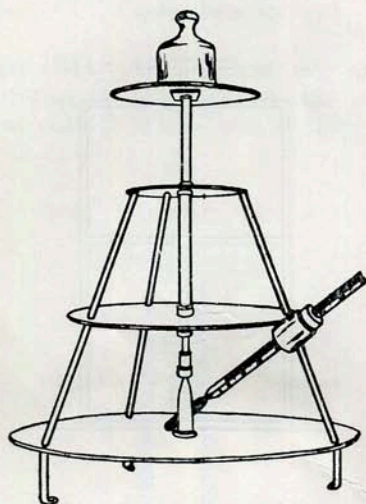


rato. A temperaturas superiores se pueden diferenciar excipientes que a temperatura ambiente tienen valores de aplastamiento sensiblemente iguales. Expresa los resultados en gramos por milímetro cuadrado.

DEL POZO y CEMELI (4) utilizan un procedimiento, conjunción de los de Oesch y Malangeau: Sobre el supositorio colocado verticalmente se dispone una plataforma de peso 60 gramos y sobre ella pesos de 100, 250, 500, 1.000, 2.000 y 4.000 gramos que se cambian de minuto en minuto. Se toma como valor de consistencia el peso anterior al que provoca el aplastamiento, es decir, el peso máximo que pudiendo deformar el supositorio, sin embargo no es aún capaz de aplastarlo en el tiempo de un minuto, en las condiciones de trabajo y temperatura correspondientes al ensayo. La consistencia se expresa en kilogramos. Los mismos autores en un trabajo posterior (5) aclaran que han utilizado supositorios de 1,2 gramos de peso haciendo determinaciones a temperatura ambiente (18°) y a 30°; en este último caso se han guardado previamente los supositorios a aquella temperatura un mínimo de 4 horas, sobre plataformas de corcho, para conseguir que toda su masa se ponga a dicha temperatura. Exigen a 30° una consistencia mínima de 0,25 kilogramos para considerar aceptables los supositorios, aunque hasta alcanzar los 0,5 Kg no se consideran como totalmente adecuados en la práctica (6).

A. DEL POZO en un estudio de un excipiente de supositorios nacional publicado en Farmacia Nueva (7) da un esquema del aparato utilizado que reproducimos, en el que puede apreciarse que la plataforma sobre la que se sitúan los pesos termina en una varilla hueca en forma

cónica para que se apoye perfectamente sobre el supositorio, no sobre la punta, y la presión se ejerza sobre una mayor superficie como hace notar FUMANERI (8). Este autor con un dispositivo idéntico al de Del

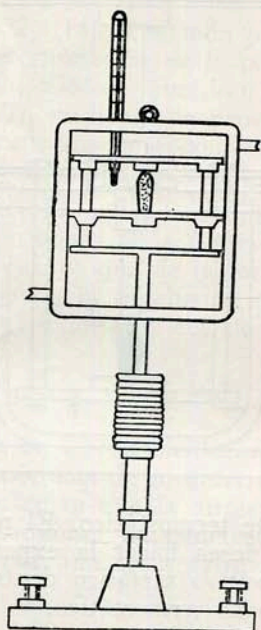


Pozo y Cemeli estima que la consistencia es demasiado blanda si resiste menos de 1 Kg, buena si resiste a 1 a 3 Kg, y demasiado dura si resiste más de 3 Kg.

R. MAHLER (9) utiliza un dispositivo consistente en un bloque de latón con un orificio cilíndrico que se llena con una muestra del excipiente o supositorio ya elaborado, y sobre excipiente o supositorio actúa un pistón dispuesto para aplastar, al mismo tiempo que mide la fuerza necesaria para el aplastamiento. Naturalmente ha de operarse a una temperatura fija, preestablecida.

Todos los dispositivos descritos han servido de base para que la ERWEKA Apparatebau de Frankfurt fabricara su "Suppositorien Bruchfestigkeites Tester" o aparato para controlar la resistencia a la rotura de supositorios, tipo SBI, mencionado desde su aparición en todas las obras especializadas y en primer lugar por la de Czetsch-Lindewald, "Suppositorien" (10). Consta de un pedestal en cuya parte superior hay una cámara de calentamiento cerrada por la parte delantera con una placa de vidrio, y que se mantiene a temperatura adecuada gracias a una doble pared por la que puede hacerse circular agua a temperatura regulada por un ultratermostato. Dentro de la cámara existe una plataforma fija con un orificio central en el que se coloca un disco de plástico intercambiable dotado de una excavación para que en ella se inserte el supositorio colocado en posición vertical. En los extremos de la plataforma existen dos orificios que sirven de paso y guía para un mecanismo suspensor que posee otro disco de plástico

también intercambiable pero con la excavación cónica para que se adapte a la punta del supositorio y que queda situado precisamente encima de la primeramente mencionada. El peso total del dispositivo suspensor es de 600 gramos, que puede incrementarse colgándole cada minuto una pesa de 200 gramos de forma cilíndrica aplanada con una

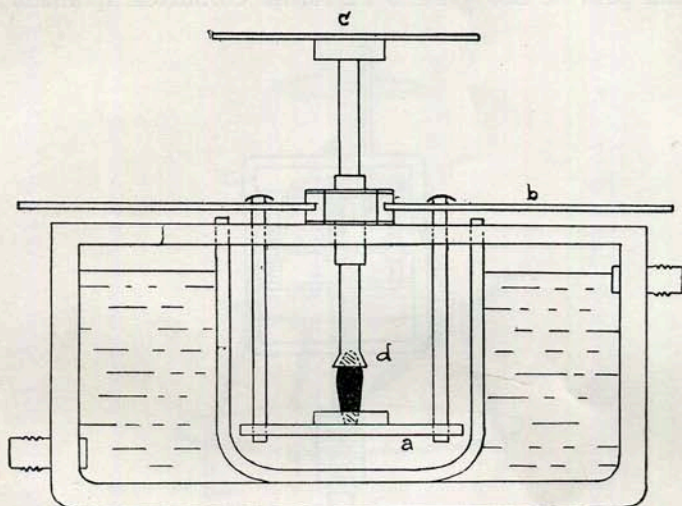


escotadura para introducir en la varilla que cuelga del dispositivo suspensor. Es indispensable que el aparato esté perfectamente nivelado. La consistencia del supositorio viene dada por el peso capaz de aplastarle, a menos de que el aplastamiento tenga lugar antes de los veinte segundos de colocada la última pesa, pues si ello ocurriese no se tiene en cuenta dicha última pesa, y si ocurriera entre los 20 y 40 segundos se adiciona sólo la mitad de su peso (100 gramos) al peso total hasta entonces obtenido por suma del peso del suspensor más las pesas colocadas. Se aconseja que los supositorios a ensayar se mantengan 24 horas a la temperatura a que se pretenda efectuar el ensayo, antes de llevarlo a cabo.

FAULÍ (11) modifica el dispositivo de Pozo y Cemeli para trabajar a temperatura regulada por calefacción por aire o directamente en medio líquido, modalidad esta última que no puede conseguirse en el dispositivo de Erweka; también permite trabajar en un medio de humedad regulada colocando dentro del recinto soluciones salinas saturadas en equilibrio con su fase sólida.

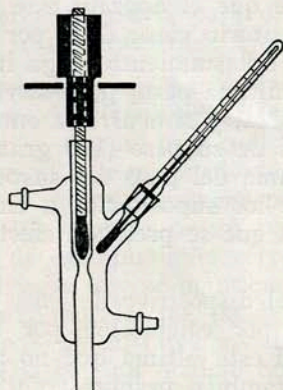
El aparato consta de una base metálica fija (a) donde se asienta el

supositorio, unida por 2 ramas a la parte superior del aparato (b), atravesada a su vez por la parte móvil, que es un vástago con una platina (c) en su extremo superior y una concavidad (d) en el inferior para ajuste del supositorio objeto de ensayo. El conjunto descrito se



introduce en un recipiente termostático. El peso de platina y vástago es de 70 gramos. Si se desea hacer la experiencia en ambiente seco basta introducir el dispositivo metálico dentro de un vaso que a su vez se introduce en un baño termostático.

FANTELLI y SETNIKAR (12 y 13) proponen un dispositivo que sirve al mismo tiempo para determinar la temperatura de ablandamiento



del supositorio, la de fusión y la consistencia del mismo. Consta, en esencia, de un tubo de vidrio de 12 mm de diámetro con un estrangulamiento, dispuesto todo él en un baño termostático que se regula a

25°. Dentro del tubo se coloca en posición invertida un supositorio apoyado en el estrangulamiento y sobre el supositorio una varilla de vidrio; se deja una hora para que toda la masa del supositorio adquiere la temperatura del baño y se aumenta progresivamente el peso de la varilla de 100 en 100 gramos, adaptándole un peso de plomo a su parte superior hasta conseguir la deformación del supositorio.

MÜNDEL aplica, en 1952, (14) el método penetrométrico descrito en U. S. P. XIV para la determinación de la consistencia de la vaselina blanca, a los supositorios, técnica que han aplicado posteriormente otros autores (15, 16 y 17), midiendo la penetración de una aguja de dimensiones y peso determinados abandonada en caída libre sobre el supositorio durante un tiempo fijo que suele ser de cinco segundos.

VELON y colaboradores (18) aplican el método penetrométrico con aparato ASTM provisto de aguja, a la determinación de la consistencia de barras de carmín, ensayo que de la misma manera podría aplicarse a supositorios. Llegan a la conclusión de que la penetración de la aguja es proporcional al logaritmo del tiempo, pudiendo representarse por la ecuación:

$$h = a \cdot \log. t + b$$

en la que a es la tangente de α coeficiente angular de la recta, h penetración de la aguja en décimas de milímetro y b la ordenada en el origen. En consecuencia afirman que la dureza o consistencia no puede expresarse por la profundidad de penetración de la aguja en un tiempo determinado, sino por una recta definida por la ecuación anteriormente expuesta.

II. Punto ó temperatura de fusión

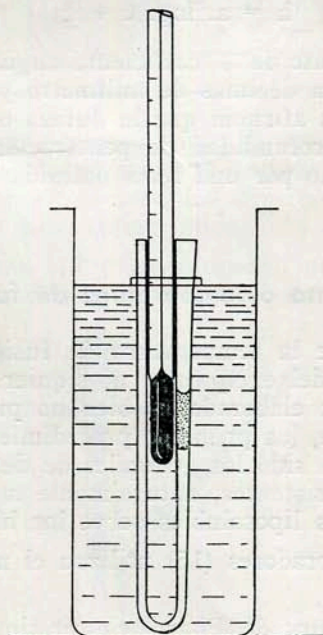
La determinación de la temperatura de fusión de un supositorio no es, en realidad, la del excipiente, ni siquiera la de la masa que constituye el supositorio elaborado, si bien no pueden existir grandes diferencias. No obstante, los primeros procedimientos utilizados y que siguen utilizándose, han sido los generales de determinación de punto de fusión de grasas consistentes, naturalmente motivado por la supremacía de los excipientes liposolubles sobre los hidrosolubles.

HOMBERGER y colaboradores (15) utilizan el método del tubo capilar cerrado.

DENOEL, en su "Cours de Pharmacie pratique" (19) describe un procedimiento que es el siguiente: Se funde el supositorio y se aspira la masa liquidada en un tubo capilar en forma de V dejándolo enfriar luego durante 24 horas. Pasado este tiempo se adapta al tubo un termómetro y en un baño maría calentado muy suavemente para que la temperatura ascienda con lentitud, se determina el momento en que la masa se reblandece y se desplaza en el tubo.

SELLÉS FLORES (20) determina el punto de fusión por el método de Bunsen, según la técnica siguiente que recoge levemente modificada SELLÉS MARTÍ en su "Farmacia Galénica General" (21): Se taladra un supositorio transversalmente con un tubito de vidrio estirado de 1,5 mm. de diámetro (unos 2 mm. en Sellés Martí, loc. cit.) y de 1 a 3 cm. de longitud (3,4 en Sellés Martí), abierto por ambos extremos, para que su interior se rellene de masa de supositorio; se fija con un anillito de goma al depósito de un termómetro y se sumerge totalmente en un tubo ancho o en un vaso que se calienta dentro de otro con agua o sobre baño maría. Cuando va a producirse la fusión la masa pierde opacidad y se hace traslúcida. Se considera temperatura de fusión aquella a la cual la masa se desliza y tiende a salir del tubito. Aconseja que el nivel de la masa en el tubito sea inferior al del agua en el vaso para que toda la masa quede bien rodeada de agua del baño y para que la diferencia de nivel provoque, por vasos comunicantes, el movimiento del material fundido hacia arriba.

La firma GATTEFOSSÉ S. F. P. A. propone a falta de un método normalizado, el siguiente (24): Se dispone de un tubo en U adaptado

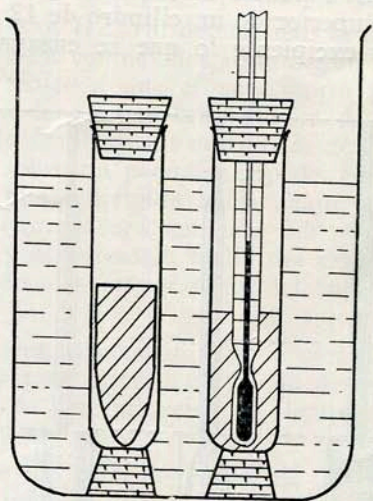


a un termómetro como indica la figura, introduciéndose el conjunto en un baño de agua. La longitud de las ramas del tubo es de 80 mm. y su diámetro de 1,5 mm. excepto la parte superior de una de ellas que se ensancha hasta alcanzar los 3,5 mm. en su terminación. Precisamente en ella se introduce un cilindro del excipiente o supositorio,

de 10 mm. de longitud y 3 de diámetro. Se calienta al baño progresivamente a razón de un grado por minuto y se observa el comportamiento de la muestra problema anotando la temperatura en el momento en que empieza a deslizarse. Esta temperatura se considera punto de fusión de la muestra. El cilindro se obtiene mediante un trocar del excipiente o supositorio mantenido por lo menos 16 horas a una temperatura de 3 a 5° C. por debajo del punto de fusión teórico o supuesto.

El mismo DENOEL (loc. cit.) propone otro método consistente en fundir el supositorio en un tubo de ensayo, dejarlo enfriar durante 24 horas, sumergiéndolo luego en un baño maría y calentando poco a poco, anotando la temperatura señalada por un termómetro previamente introducido en la masa en el momento en que se observa reblandecimiento y al alcanzar la total fluidez. El método es, en realidad muy semejante al que con anterioridad propusieron POZO y CEMELI (5): Se coloca el supositorio en un tubo de vidrio de 12 mm. de diámetro y 80 de longitud, cerrado con un corcho y se introduce en un baño termostático a 21° C. elevando lentamente la temperatura a razón de dos grados cada quince minutos.

Las temperaturas se leen en un termómetro introducido en la masa de otro supositorio previamente fundido y que se deja durante 24 ho-



ras a temperatura ambiente para que solidifique y adquiriera toda su masa la temperatura del supositorio que se ensaya, introducida en un tubo de idénticas dimensiones que el primero y colocado en el baño termostático junto a él; con esta disposición se pretende que la temperatura leída corresponda con la mayor aproximación posible a la del supositorio que se ensaya. Es conveniente anotar el aspecto del supo-

sitorio observado por transparencia a través del vidrio y proponen los autores la siguiente nomenclatura :

- a) supositorio parcialmente fundido.
- b) supositorio homogéneamente fundido.
- c) supositorio totalmente fundido y masa transparente.

Sin embargo, muy poco después Del Pozo y Brayo (23, 24) proponen una amPLICACIÓN de datos a tomar indicados por los guarismos siguientes (algo mejor definidos en (7)) :

S=Sólido ; el supositorio mantiene su forma íntegramente.

P=Parcialmente fundido ; deformado en parte pero no totalmente.

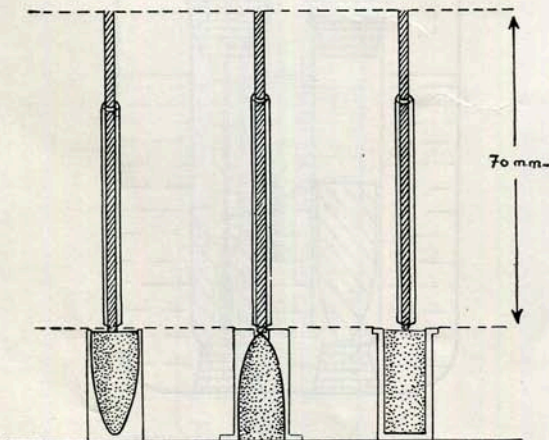
F=Fundido ; masa pastosa. Puede considerarse que en este estado el supositorio es ya capaz de ceder el medicamento interpuesto, aunque con lentitud.

+ =Líquido opaco, parcialmente grumoso.

++ =Líquido opalino, homogéneo. El medicamento insoluble, si es más denso que la grasa, se sedimenta casi totalmente en el fondo del tubo.

+++ =El excipiente se halla al estado líquido transparente.

WEIS-FOGH (25) propone un método penetrométrico para determinar valores asimilables a puntos de fusión. Opera de la siguiente manera : Sobre la base superior de un cilindro de 12 x 25 mm. preparado con excipiente, si es excipiente lo que se ensaya, o sobre la base o



la punta del supositorio entero colocado dentro de un molde apropiado, se hace descansar una varilla metálica de 2 mm. de diámetro, 70 mm de longitud y 1,8 g. de peso que puede deslizarse por el interior de un tubo de vidrio. El molde con el supositorio o cilindro de

excipiente se dispone en un baño termostático calentado a una temperatura inferior en algunos grados a la de penetración supuesta dejando durante 30 minutos que adquiera dicha temperatura; después se calienta lentamente para que la temperatura aumente un grado cada 10 minutos y cuando se observa movimiento de la varilla se disminuye la velocidad de calentamiento para que aumente la temperatura tan solo 0,3 grados cada 10 minutos.

Se anotan temperatura y tiempo transcurrido a la primera señal de movimiento de la varilla, cuando ha recorrido la cuarta parte de la altura del cilindro o supositorio y cuando llega al fondo. Se denomina *grado de penetración* a la variación de temperatura entre la penetración hasta una cuarta parte de la altura del supositorio cilindro de ensayo y la penetración total, en condiciones normalizadas de calentamiento.

El autor propone varios tipos de moldes de acuerdo con su aplicación. Propone uno para supositorios insolubles construido de polietileno; otro que es un microtubo, por tanto de forma cilíndrica, se calienta eléctricamente y sirve para toda clase de supositorios.

FALÚ (11) aplica el método de Weis-Fogh a distintos tipos del excipiente Estarinum (*) hallando resultados que considera aceptables aunque encuentra el método poco práctico a causa de la fuerte adherencia que aumenta a medida que se eleva la temperatura de ensayo.

FANTELLI y SETNIKAR (12, 13) determinan la temperatura de fusión de excipientes grasos en condiciones, que según los autores, reproducen las condiciones reales a que el supositorio puede estar expuesto en climas cálidos. La denominan temperatura de fusión en termostato (T. F. T.). Para ello emplean un cestillo de tela metálica con mallas de 5 mm., montado sobre un pequeño trípode. Se coloca el supositorio en el cestillo con la punta dirigida hacia abajo y se introduce todo en un termostato cuya temperatura aumenta 0,5° cada 8 horas hasta que el supositorio funde y atraviesa la malla del cestillo. Se anota la temperatura a la que todo o la mayor parte del supositorio ha atravesado la malla.

Los mismos autores proponen otro dispositivo para determinar el reblandecimiento y temperatura de fusión de supositorios inspirado en el de Krowczynski de determinación de tiempo de fusión (véase más adelante).

Está formado por un tubo de vidrio de 200 mm. de longitud y 12 mm. de diámetro interior con un estrangulamiento en la mitad que delimita un diámetro interior de 3 mm.; el tubo se encuentra rodeado por una envoltura de vidrio con tubuladuras laterales para conectar a un baño termostático y dispone de un termómetro acoplado. Se introduce el supositorio con la punta hacia abajo apoyado en el estrangulamiento y sobre el supositorio una varilla de vidrio de 170 mm. de

(*) Glyco Ibérica, S. A.—Gavá (Barcelona)

longitud y 9 mm. de diámetro provista de una envoltura de goma (tubo de goma) corta y gruesa que se sitúa a 14 mm. del borde superior del tubo provisto de estrangulamiento.

La goma sostiene un cilindro de plomo con un orificio central que permite el paso de la varilla de vidrio con holgura. El conjunto de varilla, goma y cilindro de plomo pesa 500 gramos. Al deshacerse el supositorio el cilindro de plomo puede descender 5 mm. como máximo por impedir mayor desplazamiento un soporte que le detiene.

La determinación se efectúa aumentando lentamente la temperatura denominándose *temperatura de reblandecimiento* aquélla a la que ocurre el desplazamiento descrito. Puede proseguirse la experiencia aumentando la temperatura del baño 1° cada 10 minutos hasta que por licuarse el supositorio y pasar a través del estrangulamiento (por lo menos en su mayor parte) la varilla recorre los 9 mm. que le restan hasta apoyarse la goma en el tubo de vidrio; la temperatura alcanzada cuando esto ocurre se denomina *temperatura de fusión o de licuefacción*.

III. Tiempo de fusión

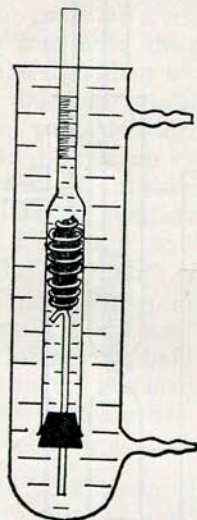
Si interesante resulta la determinación del punto de fusión de excipientes liposolubles de supositorios y de supositorios medicamentosos preparados con estos excipientes, más interesante parece, desde el punto de vista de su aplicación, la determinación del tiempo que tardan en fundir los supositorios medicamentosos expuestos a condiciones experimentales que reproduzcan aquéllas a que han de estar sometidos al administrarlos.

Aunque todos los aparatos descritos para determinar la temperatura de fusión de supositorios enteros, pueden aplicarse a la determinación del tiempo de fusión a 37° C (temperatura fisiológica del recto) sin más que disponer el termostato a dicha temperatura, se han descrito dispositivos especialmente diseñados para conseguirlo.

La firma alemana *Erweka* fabricó un dispositivo con patente de Manufacturas Químicas Wilten, descrito por Neuwald (26). Consta de un tubo de vidrio en forma de pipeta cuya parte superior, más estrecha, está graduada. En el centro del tubo, parte ensanchada, existe un tubito de vidrio en espiral en forma de jaula alargada en donde se coloca el supositorio con la punta hacia arriba. El extremo inferior del tubo se halla parcialmente cerrado por un tapón atravesado por un tubito de vidrio con la punta superior doblada. Para efectuar el ensayo el tubo descrito se introduce en un cilindro de vidrio lleno de agua que actúa como termostato.

Los supositorios a ensayar deben mantenerse por lo menos 24 horas a temperatura ambiente uniforme siempre inferior a la del ensayo. Se introduce el supositorio en la espiral de vidrio evitando que se caiga

con la parte doblada del tubito que atraviesa el tapón inferior. Se introduce el tubo de prueba en el cilindro termostático lleno de agua calentada a 37° C. de tal manera que la marca cero del tubo de prueba quede a la altura del nivel de agua, de esta manera el agua se introduce en el tubo de prueba por su parte inferior. En el momento en que alcanza el mismo nivel del agua del termostato se empieza a con-

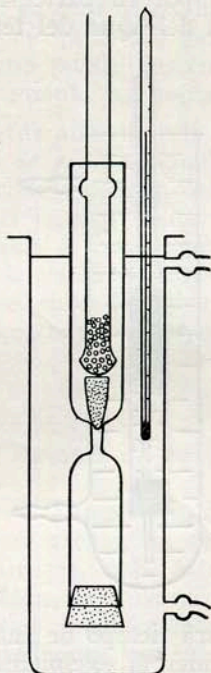


tar el tiempo. Se considerará tiempo de fusión al que tarda en derretirse el supositorio y ascender el excipiente a la superficie del agua. Conviene observar lo que ocurre durante dicho proceso, principalmente clase y tamaño de partículas de grasa fundida o sólidas que se van desprendiendo, porque de ello pueden seguirse conclusiones valiosas.

Es posible que por la especial composición del supositorio no tenga lugar una verdadera fusión a la temperatura de ensayo; en tal caso puede estimarse grado de ablandamiento probándolo con un alambre o una varilla fina de vidrio a intervalos fijos.

L. KROWCZYNSKI del Departamento de Farmacia Aplicada del Instituto Farmacéutico de Varsovia (27) describe un dispositivo original para la determinación del tiempo de fusión de supositorios a temperatura fija: Consta de un tubo de 1,7 cm. de diámetro abierto por ambos extremos, lo que permite su fácil limpieza, provisto de un estrangulamiento en su porción media inferior que reduce el diámetro a 0,8 cm. La abertura inferior del tubo se cierra imperfectamente con un tapón de corcho provisto de una ranura. La parte superior del estrangulamiento ajusta a esmeril con la inferior de un tubo cerrado por ambos extremos y ajustado a un peso de 30 g. con perdigones que se introduce verticalmente por la abertura superior. El conjunto de los 2 tubos se introduce verticalmente en un baño termostático.

Para efectuar una determinación se deja penetrar agua del baño termostático por la ranura del tapón de corcho hasta el borde superior del estrangulamiento que se mantiene cerrado por el tubo de 30 g; este tubo se retira con rapidez transcurridos 10 minutos colocando en



su lugar en el estrangulamiento un supositorio con la punta hacia abajo y el tubo apoyado sobre su base. Se separa suavemente el tubo-varilla para que pueda penetrar agua en la abertura superior hasta enrasar con el nivel del baño termostático. Mantenido en estas condiciones se cuenta el tiempo que tarda el supositorio en sufrir un aplastamiento brusco puesto de manifiesto por la caída rápida del tubo-varilla.

El ensayo se efectúa a 37° C y se ha demostrado que en el tiempo de aplastamiento influye de manera señalada la temperatura inicial que se elija que puede ser por ejemplo los 20° C.

El dispositivo permite determinar también el momento en que se desprende la primera gota de grasa y el tiempo que tarda en aparecer la máxima transparencia para el excipiente fundido. Según FAULÍ también permite determinar el que denomina "Punto de fusión-aplastamiento" de los supositorios sometidos a un peso determinado (el del tubo-varilla) empezando el ensayo con el baño termostático a 30° C, temperatura que se mantiene un mínimo de 1/2 hora, y elevándola luego a razón de 2° C cada 15 minutos. Indica KROWZYNSKI, y en ello

coincide FAULÍ, que de ordinario bastan 3 ensayos para conseguir un resultado aceptable con diferencias de un $\pm 10\%$; si resultaran superiores debe repetirse el ensayo con 5 supositorios.

FANTELLI y SETNIKAR (12, 28) describen un dispositivo que intenta reproducir las condiciones del recto. Es un cilindro de vidrio de 50 mm. de diámetro que se estrecha en sus extremos hasta 22 mm; posee dos tubuladuras laterales que se conectan con un termostato con el fin de mantener una temperatura constante durante el ensayo (por ejemplo 37°C). En el interior del tubo de vidrio se introduce un tubo de celofán para diálisis de 30 mm. de diámetro y unos 34 cm. de longitud sujeto a las aberturas extremas del tubo de vidrio mediante un sistema elástico que haga que el tubo de diálisis no esté demasiado tenso en el interior del aparato. El celofán se introduce previamente humedecido. Una vez se consigue estabilizar la temperatura se sube y baja el aparato colocado verticalmente hasta que se consigue una posición en la que la mitad inferior del tubo de celofán se encuentra cerrada y la mitad superior abierta: es la posición en la que la presión hidrostática del agua es prácticamente nula. En estas condiciones se introduce un supositorio en el tubo de celofán y se baja el aparato unos 30 cm. por debajo del nivel de equilibrio de tal manera que hacia la mitad del tubo de celofán la presión hidrostática sea la de unos 40 cm. de agua. Se mide el tiempo hasta que el supositorio funde.

Si el supositorio contiene poca sustancia medicamentosa o está totalmente disuelta en el excipiente se aprecia con notable precisión el momento en que todo el supositorio está fundido. En cambio es difícil apreciarlo cuando contiene cantidad elevada de fármacos insolubles, pudiendo ayudarse levantando el aparato cada 2 o 3 minutos hasta tener abierto el tubo de celofán a nivel del supositorio favoreciendo así la dispersión de la sustancia fundida; también puede ayudarse poniendo junto al supositorio una espiral de hilo metálico de unos 5 mm. de diámetro, con un paso de 3 a 5 mm. para favorecer la dispersión del material fundido hacia arriba y hacia abajo. Se ha comprobado que en los casos de apreciación más difícil de la fusión completa los valores obtenidos por observadores diferentes no se separan más de 30 segundos.

Terminada la experiencia se levanta el aparato hasta que todo el tubo de celofán se abre, se lava la pared interna con agua y detergente, luego con agua destilada, se deja escurrir unas minutos y el aparato se encuentra nuevamente en disposición de ser utilizado.

Este dispositivo puede utilizarse también para determinar la temperatura de fusión; en tal caso conviene conocer el tiempo aproximado que tarda en establecerse equilibrio térmico entre el supositorio y baño, para regular la velocidad de elevación de la temperatura.

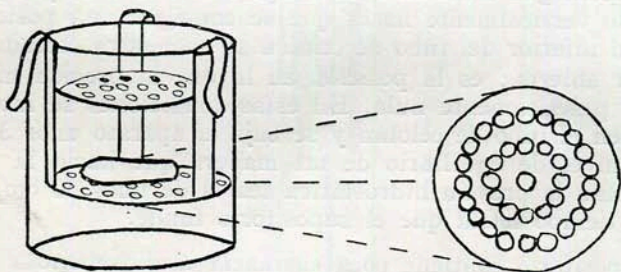
Para medir la temperatura interna del supositorio se ha ideado un par térmico que se introduce en el interior del mismo; teniendo en cuenta que la elevación de la temperatura (dT) con el tiempo (dt) es

proporcional a la diferencia existente entre la temperatura ambiente (T_a) y la del supositorio (T_s) se puede escribir la siguiente ecuación :

$$\frac{d T}{d t} = K (T_a - T_s)$$

La constante K depende de la capacidad calorífica y de la conductividad del supositorio.

FÜLLER y MÜNDEL (29) determinan el tiempo de licuefacción de los supositorios mediante un dispositivo que los mantiene totalmente su-



mergidos en agua a 37° C. El dispositivo consiste en 2 discos metálicos perforados, de diámetro determinado y dispuestos como se indica en la figura.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—J. Büchi y P. Oesch : *Pharm. Acta Helv.* 19, 365 (1944).
- 2.—P. Oesch : "Über die Herstellung und Prüfung von Suppositorien", Promotionarbeit, Zürich 1944, pág. 83/84.
- 3.—P. Malangeau : *Ann. Pharm. Franç.* 6, 50 (1948).
- 4.—A. del Pozo y J. Cemeli : *Galenica Acta* 6, 193 (1953).
- 5.—A. del Pozo y J. Cemeli : *Galenica Acta* 7, 137 (1954).
- 6.—A. del Pozo : *Anales R. Acad. Farm.* 20, 557 (1954).
- 7.—A. del Pozo : *Farm. Nueva*, octubre (1955).
- 8.—A. E. Fumaneri : *Boll. S. I. F. O.* VII (2) 1 (1961).
- 9.—E. Mahler : citado en "Suppocire, masse pour suppositoires", Notice OL-0043, Ets. Gattefossé S. F. P. A., Lyon.
- 10.—H. von Czetsch-Lindenwald : "Suppositorien".—Edit. Cantor, Aulendorf 1958, pág. 49/50.
- 11.—C. Fauli : "Aportaciones al estudio galénico de los supositorios preparados con excipientes liposolubles artificiales y bases para su inclusión en la Farmacopea española". Tesis doctoral, Barcelona 1964, pág. 145.
- 12.—S. Fantelli y I. Setnikar : *Il Farmaco*, Ed. Pr., 17, 218 (1962).
- 13.—I. Setnikar y S. Fantelli : *J. Pharm. Sc.* 52, 38 (1963).
- 14.—K. Münzel : *Schweiz. Apoth. Ztg.* 90, 125 (1952).
- 15.—K. Homberger, H. Lehmann y K. Münzel : *Schw. Apoth. Ztg.* 90, 781 (1952).
- 16.—H. Mühlemann y R. H. Neuenschwander : *Pharm. Acta Helv.* 31, 305 (1956).
- 17.—H. von Czetsch-Lindenwald : *Pharm. Ind.* 20, 544 (1958).
- 18.—P. Velon, J. Picot y Do Xuan Huy : *Arch. Bioch. Cosm.* 41, 10 (1961).
- 19.—A. Denoël : "Cours de Pharmacie Pratique". Les Presses Universitaires de Liège, 1955, pág. 715.
- 20.—E. Sellés Flores : *Galenica Acta* 10, 103 (1957).
- 21.—E. Sellés Martí : "Farmacia Galénica General", Madrid 1963, pág. 384.
- 22.—Notice OL-0063, Ets. Gattefossé S.F.P.A., Lyon.
- 23.—A. del Pozo y D. Bravo : *Galenica Acta*, 7, 261 (1954).
- 24.—A. del Pozo y D. Bravo : *Galenica Acta*, 8, 43 (1955).
- 25.—O. Weis-Fogh : "XXI Congresso di Scienza Farmaceutiche. Conferenze e Comunicazioni", Roma 1962, pág. 917.
- 26.—F. Neuwald : *Galenica Acta*, 12, 289 (1959).
- 27.—L. Krowdzynski : *Dissertatione Pharmaceuticae* 11, (3), 269 (1959), de *Galenica Acta*, 14, 488 (1961).
- 28.—S. Fantelli, I. Setnikar : *J. Pharm. Sc.*, 51, 6 (1962).
- 29.—W. Füller, K. Münzel, B. Siegfried y R. Schlumpf : *Schw. Apoth. Ztg.*, 100, 501 (1962).