

DEPARTAMENTO DE FARMACIA GALENICA

PROF. DR. J. M.^a SUÑÉ

CONTRIBUCION AL ENSAYO GALENICO DE SUPOSITORIOS.—
I. DUREZA, TEMPERATURA DE FUSION Y TIEMPO DE FUSION
DE SUPOSITORIOS DE MONOLENO IM/8

por

M.^a J. RUIZ y J. M.^a SUÑÉ (*)

Ars Pharm. IX, 3-4 (1968)

En un trabajo anterior de carácter bibliográfico (1) se hacía destacar la importancia de los ensayos galénicos de supositorios tanto en la oficina de Farmacia como, de manera especial, en el Laboratorio y de entre los de consistencia, temperatura de fusión y tiempo de fusión.

Sin embargo, por el momento ninguna Farmacopea ha incorporado técnicas para estos ensayos; a lo sumo se han limitado a indicar un procedimiento general de determinación de la temperatura de fusión para el excipiente, de importancia solo relativa por las muchas circunstancias particulares que en ella pueden influir, no siendo la menos importante la incorporación de sustancias medicamentosas.

Por otra parte, los trabajos sobre tales ensayos, omiten en general el estudio estadístico y por tanto no nos dicen el número de veces que conviene repetir cada prueba para obtener resultados estadísticamente aceptables dentro de un margen de error o dispersión determinado.

Por todo lo expuesto se ha considerado interesante el estudio experimental y estadístico de aquellos tres ensayos, consistencia, temperatura de fusión y tiempo de fusión, efectuando una serie de experiencias previas con objeto de seleccionar un procedimiento para cada ensayo. Resultaron elegidos los siguientes:

Ensayo de consistencia: Aparato ERWEKA.

Temperatura de fusión: Método Del Pozo y Cemeli.

Tiempo de fusión: Dispositivo ERWEKA.

(*) Extracto de la tesis doctoral de doña María Josefa Ruiz Díaz, dirigida por el Prof. J. M.^a Suñé.—Granada, 1966.—Véanse antecedentes bibliográficos en:

(1) J. M.^a Suñé y M.^a J. Ruiz: ARS Pharm., VI, 18 (1965).

En esta primera comunicación se pretende fundamentalmente estudiar el número de ensayos a efectuar para obtener un valor estadísticamente aceptable dentro de cierto margen de error previamente establecido y al mismo tiempo la influencia del tiempo transcurrido desde la elaboración o conservación en los valores de las propiedades a determinar (consistencia, temperatura de fusión y tiempo de fusión).

* * *

Las técnicas utilizadas han sido las siguientes:

a).—*Ensayo de consistencia.*

El estudio bibliográfico previo y la labor experimental de orientación nos llevaron a la conclusión de que debíamos dedicar nuestra atención preferente para determinar la consistencia de supositorios al procedimiento ERWEKA que utiliza un aparato especial y una técnica también propia que describimos a continuación.

Aparato:

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 situada 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.

Técnica:

Para medir la consistencia de un supositorio se coloca éste, dispuesto verticalmente con la punta hacia arriba, sobre la plataforma fija del aparato, apoyándose el dispositivo suspensor sobre la punta de dicho supositorio. Al cabo de un minuto, se coloca la primera pesa en la varilla que cuelga del dispositivo suspensor y así sucesivamente se van colocando pesas de minuto en minuto hasta que el supositorio se rompe.

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.

Los supositorios ensayados se han mantenido 24 horas a la temperatura a que se ha efectuado el ensayo con objeto de igualar la temperatura interna del supositorio con la del ensayo.

Como al abrir la cámara de calentamiento para colocar el supositorio la temperatura interior experimenta una caída, es conveniente esperar a que se recupere colocando debajo del dispositivo suspensor algún objeto a fin de impedir que los 600 gramos de peso empiecen a actuar sobre el supositorio antes de que el termómetro vuelva a señalar la temperatura de ensayo.

b).—*Ensayo de temperatura de fusión.*

El estudio bibliográfico y experimental nos ha llevado a la conclusión de la conveniencia de efectuar los ensayos de temperatura de fusión por el dispositivo de DEL POZO y CEMELI que hemos adaptado a nuestras necesidades.

Aparato:

Consta de un baño termostático montado en cubeta de vidrio transparente para observar el interior, parcialmente lleno de agua, en el que se introducen cuatro tubos de ensayo de dimensiones 30×12 mm cerrados con tapón de corcho. Tres de los tubos sirven para colocar en ellos supositorios a ensayar y el otro se utiliza para colocar en su interior un termómetro cuyo depósito va introducido en la masa de otro supositorio. Adicionalmente se emplea una gradilla metálica para sostener verticales los tubos de ensayo.

Técnica:

Se coloca el supositorio en el interior del tubo de ensayo con la punta hacia abajo, se cierra con el tapón de corcho y se introduce en el baño termostático a 30° C elevando lentamente la temperatura a razón de dos grados cada quince minutos.

Las temperaturas se leen en el termómetro introducido en la masa de otro supositorio previamente fundido y que se deja durante 24 horas a temperatura ambiente para que solidifique y adquiera toda la masa la temperatura del supositorio que se ensaya. Se ha comprobado que podrá prescindirse de este tubo testigo porque la temperatura del termómetro en él introducido no varía prácticamente de la que señala el termómetro del baño termostático.

El aspecto del supositorio se ve por transparencia a través del vidrio y se anotan tres valores:

Fusión parcial: Cuando se aplasta la punta del supositorio.

Fusión total: Cuando toda la masa está fundida pero opaca.

Transparencia: Cuando la masa aparece totalmente transparente.

c).—*Ensayo de tiempo de fusión.*

También los estudios previos, bibliográfico y experimental, nos llevaron a la conclusión del interés de la determinación del tiempo de fusión y de la conveniencia de hacerlo mediante el dispositivo de ERWEKA y la técnica correspondiente.

Aparato:

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.

Técnica:

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 caigan 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 40° C de tal manera que la marca cero del tubo de prueba queda 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 nivel del agua del termostato se empieza a contar el tiempo que tarda en ascender la primera gota (inicio de fusión) y el tiempo que tarda en derretirse el supositorio y ascender el excipiente a la superficie del agua.

* * *

SUPOSITORIOS DE ELABORACION PROPIA, CON SOLO EXCIPIENTE

I.—PREPARACION DE LOS SUPOSITORIOS.

Se han preparado supositorios con Monoleno IM/8 sin adición de ninguna otra sustancia. El Monoleno IM/8 es un excipiente de síntesis

de la firma Thomas y Cía. de Barcelona, preparado a base de ésteres de ácidos grasos saturados con glicoles. Sus características analíticas:

Indice de acidez	1
Indice de Yodo	1
Indice de refracción	1,445

Sus principales propiedades, además de la total atoxicidad, son las siguientes: No se enrancia, no se enmohece, carece de poder irritante sobre las mucosas, no da lugar a formas metaestables (principalmente inconveniente de la manteca de cacao), resiste al reblandecimiento a temperaturas altas, es de gran inercia química por lo que prácticamente no presenta incompatibilidades con las sustancias medicamentosas de más frecuente uso en formas farmacéuticas de administración rectal, es aplicable tanto para los procedimientos de preparación de supositorios por fusión como por presión, etc.

Los supositorios a ensayar se han preparado por el procedimiento de fusión, poniendo sumo cuidado en no elevar excesivamente la temperatura, en hacer el vertido con la masa relativamente viscosa para evitar en lo posible contracciones excesivas al solidificar y en parafinar ligeramente los moldes para evitar la adhesión de los supositorios a los mismos, precaución no indispensable, pero sí conveniente en este tipo de excipientes sistéticos.

II.—ENSAYOS.

a) *Peso y consistencia.*

Se ha determinado el peso individual de los supositorios preparados en número de 45 obtenidos simultáneamente, y la consistencia a 30° C por el procedimiento de ERWEKA, descrito en el apartado correspondiente.

Los resultados obtenidos se incluyen en los cuadros números 1 y 2 indicándose los valores estadísticos correspondientes a la suma, media, desviación típica o intervalo de confianza ($\bar{x} \mp 2s$). Este último valor nos sirve para eliminar los resultados erróneos, uno sólo para la consistencia y para el peso, tomando los 40 primeros valores válidos en cada caso para proceder al estudio correspondiente.

CUADRO N.º 1

N.º	Peso (g)	N.º	Peso (g)	N.º	Peso (g)
1	1,7034	16	1,6900	31	1,7094
2	1,7010	17	1,7135	32	1,6970
3	1,7200	18	1,7044	33	1,7052
4	1,6770	19	1,7176	34	1,7242
5	1,6774	20	1,7025	35	1,7083
6	1,7216	21	1,6861	36	1,7234
7	1,7049	22	1,7130	37	1,7082
8	1,7034	23	1,7112	38	1,7322
9	1,7090	24	1,6757	39	1,7035
10	1,6960	25	1,6980	40	1,6914
11	1,7146	26	1,6978	41	1,7202
12	1,7076	27	1,6679	42	1,6710
13	1,7044	28	1,7494	43	1,7224
14	1,7122	29	1,7016	44	1,6884
15	1,6250	30	1,7138	45	1,7214
$\bar{x} = 1,7032$		$s = 0,0201$		$\bar{x} \mp 2s = \begin{cases} 1,7434 \\ 1,6630 \end{cases}$	

CUADRO N.º 2

N.º	Consist.	N.º	Consist.	N.º	Consist.
1	3,600	16	3,200	31	3,900
2	3,400	17	3,400	32	4,100
3	3,400	18	3,600	33	3,400
4	3,200	19	3,500	34	4,100
5	3,400	20	3,600	35	3,900
6	3,200	21	3,300	36	4,000
7	3,400	22	3,400	37	4,100
8	3,200	23	3,400	38	3,000
9	3,200	24	3,400	39	3,400
10	3,200	25	3,200	40	4,200
11	3,400	26	4,000	41	3,800
12	3,200	27	3,600	42	3,900
13	3,400	28	3,800	43	3,500
14	3,600	29	3,800	44	4,000
15	3,200	30	3,500	45	3,900
$\bar{x} = 3,553$		$s = 0,315$		$\bar{x} \mp 2s = \begin{cases} 4,203 \\ 2,903 \end{cases}$	

Los cuarenta valores seleccionados teniendo en cuenta el intervalo de confianza se han distribuido en ocho series de cinco valores, conservando el orden en que se obtuvieron. De cada una de las series se determina la media aritmética, la desviación típica, y el error medio de la media expresado en tanto por ciento. También se obtienen la media aritmética y la desviación típica de las cuatro series de diez valores correlativos que corresponderán por tanto cada uno a dos series correlativas de cinco valores, de las dos series de veinte valores y de la población total, es decir, de los cuarenta valores. Estas agrupaciones se hacen tanto para los pesos como para los valores de dureza y se encuentran reunidas en los cuadros números 3 y 4.

Con objeto de determinar si existe significación entre las medias correspondientes a series de cinco valores se procede a calcular la *F* experimental para compararla con la *F* de las tablas tanto en el caso de los pesos como en el de la consistencia.

La *F* experimental o "relación *F*" se ha obtenido dividiendo la varianza intergrupos por la intragrupos o viceversa (la mayor dividida por la menor) (*).

$$\frac{\sum (\bar{x} - \bar{x})^2}{k - 1} \quad n = \text{varianza inter grupos}$$

$$\frac{V_1 + V_2 + V_3 + \dots + V_k}{k} = \text{varianza intra grupos}$$

\bar{x} = Media general

\bar{x} = Medias parciales

k = n.º de series = 8

n = n.º elementos de cada serie = 5

V = varianza de cada serie = *s*²

Los valores obtenidos se comparan con la *F* de las tablas para una probabilidad de 5 por 100, no existiendo significación cuando la *F* experimental es menor que la *F* de las tablas y existiendo significación en el caso contrario.

(*) E. SELLES: "Farmacia Galénica General", IV ed., Madrid 1963, pág. 430 y siguientes.

C. BRUNNER: "Causas de error y su eliminación en la determinación iodométrica del índice de peróxido en los aceites", tesis doctoral, Madrid 1964, pág. 100 y siguientes.

CUADRO N.º 3

N.º	Peso		
1	1,7034	} $\bar{x} = 1,69576$ $s = 0,01842$ sm % = 0,439	} $\bar{x} = 1,70137$ $s = 0,01506$
2	1,7010		
3	1,7200		
4	1,6770		
5	1,6774		
6	1,7216	} $\bar{x} = 1,70698$ $s = 0,00942$ sm % = 0,24	
7	1,7049		
8	1,7034		
9	1,7090		
10	1,6960		
11	1,7146	} $\bar{x} = 1,70576$ $s = 0,00965$ sm % = 0,25	} $\bar{x} = 1,70333$ $s = 0,01273$
12	1,7076		
13	1,7044		
14	1,7122		
16	1,6900		
17	1,7135	} $\bar{x} = 1,7053$ $s = 0,01037$	
18	1,7044		
19	1,7176		
20	1,7026		
21	1,6861		
22	1,7130	} $\bar{x} = 1,70484$ $s = 0,0121$ sm % = 0,318	} $\bar{x} = 1,70349$ $s = 0,01495$
23	1,7112		
24	1,6757		
25	1,6980		
26	1,6978		
27	1,6679	} $\bar{x} = 1,69914$ $s = 0,0149$ sm % = 0,39	
29	1,7016		
30	1,7138		
31	1,7094		
32	1,6970		
33	1,7052	} $\bar{x} = 1,69854$ $s = 0,01561$	
34	1,7242		
35	1,7083		
36	1,7234		
37	1,7082		
38	1,7322	} $\bar{x} = 1,70365$ $s = 0,01533$	
39	1,7035		
40	1,6914		
41	1,7202		
42	1,6710		

$$\bar{x} = 1,70349 \quad K = 8 \quad N = 5$$

Serie	\bar{x}	$\bar{x} - x$	$(x - \bar{x})^2$	$V = s^2$
1	1,69576	0,00773	0,0000597529	0,000340608
2	1,70698	0,00349	0,0000121801	0,000088883
3	1,70576	0,00227	0,0000051529	0,000093308
4	1,70484	0,00135	0,0000018225	0,000073553
5	1,69914	0,00435	0,0000189225	0,000222518
6	1,69794	0,00555	0,0000308025	0,000101856
7	1,71386	0,01037	0,0001075369	0,000060703
8	1,70366	0,00017	0,0000000289	0,000576278
			$S = 0,0002361992$	$S = 0,0020182573$

$$V_{\text{inter}} = \frac{0,0002361992}{7} \cdot 5 = 0,0001687137$$

$$V_{\text{intra}} = \frac{0,0020182573}{8} = 0,0002522822$$

$$F_{\text{exper}} = \frac{0,0002522822}{0,0001687137} = 1,49$$

$$F_{\text{tabla}} \left(\frac{32}{7} \right)_{(0,05)} = 3,38$$

$$F_{\text{exper}} < F_{\text{tabla}}$$

No hay significación

El estudio de la significación entre las series de cinco valores en las determinaciones de peso nos conduce a una F experimental de valor inferior a la F de las tablas, es decir, a la no existencia de significación. Ello indica que no existe diferencia significativa entre los valores obtenidos en cada una de las series o lo que es lo mismo, que puede tomarse cualquiera de ellos como verdadero dentro de una probabilidad del 0,05.

Consecuencia de ello es que puede determinarse el peso medio con cinco valores experimentales o tal vez incluso con menos, lo que no hemos averiguado porque consideramos que cinco valores es un número no excesivo para una determinación práctica, incluso en ensayos de rutina, y menos valores incrementarían de manera notable la probabilidad de obtener resultados erróneos.

El error de las medias de cinco valores experimentales calculados en tanto por ciento oscila entre 0,25 y 0,75 con una media en ocho series de 0,44. En todos los casos el valor es inferior al 1 %, lo cual consideramos suficientemente exacto teniendo en cuenta el procedimiento de preparación de los supositorios.

$$\bar{x} = 3,510 \quad K = 8 \quad N = 5$$

Serie	\bar{x}	$V = s^2$
1	3,400	0,0200
2	3,240	0,0080
3	3,360	0,0280
4	3,460	0,0235
5	3,340	0,0080
6	3,740	0,0380
7	3,880	0,0728
8	3,660	0,2080

$$F_{\text{exper}} = \frac{0,2508}{0,0507} = 4,9349$$

$$F_{\text{tabla}} \left(\begin{matrix} 7,32 \\ 0,05 \end{matrix} \right) = 2,32$$

$$F_{\text{exper}} > F_{\text{tabla}}$$

Hay significación

La existencia de significación entre las ocho series de cinco valores experimentales de consistencia para una probabilidad de 0,05 hace pensar en la necesidad de un mayor número de valores o en la introducción ocasional de algún factor accidental que determine la significación.

Nada se consigue aumentando a diez el número de determinaciones pues sigue existiendo significación entre las medias de las cuatro series de diez valores como se desprende del correspondiente cálculo.

$$\bar{x} = 3,510 \quad K = 4 \quad N = 10$$

Serie	\bar{x}	$V = s^2$
1	3,320	0,01955
2	3,410	0,02277
3	3,540	0,06490
4	3,770	0,14230

$$F_{\text{exper}} = \frac{0,3438}{0,06238} = 5,511$$

$$F_{\text{tabla}} \left(\begin{matrix} 3,36 \\ 0,05 \end{matrix} \right) = 2,86$$

$$F_{\text{exper}} > F_{\text{tabla}}$$

Hay significación

Hay que sospechar la presencia de un factor determinante de la significación. En efecto, después de considerar todos los factores influyentes en la técnica y de comparar los valores obtenidos en las series de 5, 10 y 20 valores, en los que se observan homogeneidad dentro de las series componentes de los primeros 20 valores, y homogeneidad entre ambas, caemos en la cuenta de que las determinaciones experimentales han tenido que hacerse en días distintos por imposibilidad material de hacerlas el mismo día, debido a la duración de los ensayos.

Por tanto sospechamos la influencia de este factor (distinto día en la determinación), en los valores obtenidos por lo que procedemos a separarlos en dos series, A) y B), en las que se agrupan 24 y 21 valores, respectivamente, y a determinar los valores que caen fuera del margen de confianza para, en su caso, eliminarlos.

CUADRO N.º 5

A)	N.º	Consist.	B)	N.º	Consist.
	1	3,600		1	3,200
	2	3,400		2	4,000
	3	3,400		3	3,600
	4	3,200		4	3,800
	5	3,400		5	3,800
	6	3,200		6	3,500
	7	3,400		7	3,900
	8	3,200		8	4,100
	9	3,200		9	3,400
	10	3,200		10	4,100
	11	3,400		11	3,900
	12	3,200		12	4,000
	13	3,400		13	4,100
	14	3,600		14	3,000
	15	3,200		15	3,400
	16	3,200		16	3,800
	17	3,400		17	4,200
	18	3,600		18	3,900
	19	3,500		19	3,500
	20	3,600		20	4,000
	21	3,300		21	3,900
	22	3,400			
	23	3,400			
	24	3,400			
	\bar{x} =	3,366		\bar{x} =	3,766
	s =	0,143		s =	0,324
	$\bar{x} \mp 2s$ =	{ 3,656 3,084		$\bar{x} \mp 2s$ =	{ 4,418 3,122

Ningún valor cae fuera de los márgenes de confianza en la serie A) y sólo uno, el 14, en la serie B), por lo que prescindimos de este valor.

Con los 20 primeros valores aceptados se procede a su distribución correlativa en series de 5 y 10 a la determinación de los correspondientes valores estadísticos y a la existencia o no de significación entre las series.

CUADRO N.º 6
Serie A

N.º Consist

1	3,600	}	$\bar{x} = 3,400$ $s = 0,141$ $sm \% = 1,854$	}	$\bar{x} = 3,320$ $s = 0,139$		
2	3,400						
3	3,400						
4	3,200						
5	3,400						
6	3,200	}	$\bar{x} = 3,240$ $s = 0,089$ $sm \% = 1,225$			}	$\bar{x} = 3,365$ $s = 0,156$
7	3,400						
8	3,200						
9	3,200						
10	3,200	}	$\bar{x} = 3,360$ $s = 0,167$ $sm \% = 2,22$				
11	3,400						
12	3,200						
13	3,400						
14	3,600						
15	3,200	}	$\bar{x} = 3,460$ $s = 0,167$ $sm \% = 2,16$	}	$\bar{x} = 3,365$ $s = 0,156$		
16	3,200						
17	3,400						
18	3,600						
19	3,500	}	$\bar{x} = 3,460$ $s = 0,167$ $sm \% = 2,16$			}	$\bar{x} = 3,365$ $s = 0,156$
20	3,600						

$$\bar{x} = 3,365 \quad K = 4 \quad N = 5$$

Serie	\bar{x}	$V = s^2$
1	3,400	0,0200
2	3,240	0,0080
3	3,360	0,0280
4	3,460	0,0280

$$F_{\text{exper}} = \frac{0,04316}{0,021} = 2,055$$

$$F_{\text{tabla}} \left(\frac{3,16}{0,05} \right) = 3,24$$

$$F_{\text{exper}} < F_{\text{tabla}}$$

No hay significación

CUADRO N.^o 7

Serie B

N. ^o																	
1	3,200	}	$\bar{x} = 3,680$	}	$\bar{x} = 3,740$												
2	4,000					}	$s = 0,303$	}	$s = 0,306$								
3	3,600									}	$sm \% = 3,56$	}	$\bar{x} = 3,805$				
4	3,800													}	$\bar{x} = 3,800$	}	$s = 0,279$
5	3,800																
6	3,500	}	$sm \% = 3,89$	}	$s = 0,249$												
7	3,900					}	$\bar{x} = 3,840$	}	$\bar{x} = 3,805$								
8	4,100									}	$s = 0,27$	}	$s = 0,279$				
9	3,400													}	$sm \% = 3,13$	}	$\bar{x} = 3,870$
10	4,100																
11	3,900	}	$s = 0,254$	}	$\bar{x} = 3,805$												
12	4,000					}	$sm \% = 2,90$	}	$s = 0,279$								
13	4,100									}	$\bar{x} = 3,840$	}	$\bar{x} = 3,870$				
14	3,400													}	$s = 0,27$	}	$s = 0,249$
15	3,800																
16	4,200	}	$\bar{x} = 3,900$	}	$s = 0,279$												
17	3,900					}	$s = 0,254$	}	$\bar{x} = 3,870$								
18	3,500									}	$sm \% = 2,90$	}	$s = 0,249$				
19	4,000													}	$\bar{x} = 3,840$	}	$\bar{x} = 3,805$
20	3,900																

$$\bar{x} = 3,805 \quad K = 4 \quad N = 5$$

Serie	\bar{x}	$V = s^2$
1	3,680	0,091
2	3,800	0,110
3	3,840	0,075
4	3,900	0,064

$$F_{\text{exper}} = \frac{0,085}{0,041165} = 2,064$$

$$F_{\text{tabla}} \left(\begin{matrix} 16,3 \\ 0,05 \end{matrix} \right) = 8,69$$

$$F_{\text{exper}} < F_{\text{tabla}}$$

No hay significación

En ninguno de los casos existe significación, lo que equivale a decir que cualquiera de los valores tomados como media de cinco determinaciones exactas puede considerarse verdadero y tomarse como a tal con la misma probabilidad (0,05) de que lo sea. Por tanto, basta con hacer cinco determinaciones de consistencia para hallar una media suficientemente aceptable.

Los errores medios de las medias en las respectivas series fueron:

A) 1,854 %	B) 3,56 %
1,225 %	3,89 %
2,22 %	3,13 %
2,16 %	2,90 %

En ningún caso alcanzan el ± 5 %, error que consideramos suficientemente aceptable para determinaciones de consistencia teniendo en cuenta los factores influyentes en la técnica. Incluso podría aceptarse un error de hasta el ± 10 %.

Consideraciones a los ensayos de peso y consistencia

La no existencia de significancia entre series de cinco valores en las determinaciones de peso de supositorios permite tomar cualquiera de ellos como aceptable y su media como verdadera para una probabilidad del 0,05. El error de las medias de cinco valores resulta siempre inferior al 1 % por lo que puede aceptarse este valor como máximo en las determinaciones de peso siempre que se opere con cinco valores experimentales.

De la misma manera, la no existencia de significación entre series de cinco determinaciones de consistencia con el dispositivo y técnica de ERWEKA permite tomar cualquiera de ellas como aceptable, y por tanto su media, para una probabilidad del 0,05. El error de las medias de cinco valores es siempre inferior al 5 %, error que puede aceptarse como máximo en dichas determinaciones siempre que se opere con cinco valores experimentales y que no parece exagerado dada la índole del ensayo sino todo lo contrario. El aparato de ERWEKA resulta, pues, aconsejable siempre que se hagan cinco determinaciones y se admita un error de, por lo menos, el 5 %.

b) Tiempo de fusión

Se ha ensayado el tiempo de fusión a 40° de supositorios preparados con Monoleno IM/8; la determinación se ha efectuado a las 24 horas de preparados los supositorios y se han hecho 50 determinaciones.

En el cuadro n.º 8 se reúnen los resultados experimentales obtenidos anotando en cada caso el tiempo en que se inicia la fusión y el tiempo en que tiene lugar la fusión total. De la primera serie de datos (inicio de fusión) se determina la suma, media, desviación típica e intervalo de confianza ($\bar{x} \pm 25$). Este último valor sirve para eliminar los valores erróneos y seleccionar los 40 primeros valores válidos para proceder a su estudio.

Precisamente en el cuadro 9 se efectúa dicho estudio de manera similar a lo realizado en el apartado a) con peso y consistencia, a saber, disponiéndolos en ocho series de cinco valores, cuatro de diez, dos de veinte y una de cuarenta y determinando en cada caso, los valores estadísticos.

Finalmente se estudia la existencia de significación entre las medias correspondientes a series de cinco valores calculando la F experimental y comparándola con la correspondiente de las tablas.

CUADRO N.º 8

Ensayos de Tiempo de Fusión: Procedimiento ERWEKA

Supositorios de Monoleno IM/8.

Ensayo a las 24 horas de su preparación.

Temperatura 40° C.

N.º	Inicio Fusión	Fusión total	N.º	Inicio Fusión	Fusión total
1	3	16	26	3,5	16
2	3,5	16	27	3	16
3	3,5	16	28	3	16
4	3	16	29	2,5	16
5	3	16	30	3	16
6	3	16	31	3	16
7	3	16	32	3	16
8	3	16	33	3	16
9	3	16	34	3	16
10	3,5	16	35	3	16
11	3	16	36	3	16
12	3	16	37	3	16
13	3	16	38	3	16
14	3	16	39	3	16
15	3	16	40	3,5	16
16	3	16	41	3,5	16
17	3	16	42	4	16
18	3	16	43	3,5	16
19	3,5	16	44	4	16
20	3	16	45	3,5	16
21	3	16	46	4	16
22	3	16	47	3,5	16
23	3	16	48	3	16
24	3	16	49	3	16
25	3	16	50	3	16

$$s = 157,5$$

$$\bar{x} = 3,15$$

$$s = 0,336$$

$$\bar{x} \mp 2s = \begin{cases} 3,822 \\ 2,478 \end{cases}$$

CUADRO N.º 9

N.º	Inicio Fusión				
1	3	}	$\bar{x} = 3,2$ $s = 0,273$ sm % = 3,81	}	$\bar{x} = 31,5$ $s = 0,241$ sm % = 3,815
2	3,5				
3	3,5				
4	3				
5	3				
6	3	}	$\bar{x} = 3,1$ $s = 0,223$ sm % = 3,216	}	$\bar{x} = 3,1$ $s = 0,205$
7	3				
8	3				
9	3				
10	3,5	}	$\bar{x} = 3$ $s = 0$ sm % = 0	}	$\bar{x} = 3,05$ $s = 0,158$ sm % = 2,31
11	3				
12	3				
13	3				
14	3				
15	3	}	$\bar{x} = 3,1$ $s = 0,223$ sm % = 3,216	}	$\bar{x} = 3,062$ $s = 0,202$
16	3				
17	3				
18	3				
19	3,5	}	$\bar{x} = 2$ $s = 0$ sm % = 0	}	$\bar{x} = 3$ $s = 0,235$ sm % = 3,5
20	3				
21	3				
22	3				
23	3				
24	3	}	$\bar{x} = 3$ $s = 0,353$ sm % = 5,262	}	$\bar{x} = 3,025$ $s = 0,196$
25	3				
26	3,5				
27	3				
28	3	}	$\bar{x} = 3$ $s = 0$ sm % = 0	}	$\bar{x} = 3,05$ $s = 0,158$ sm % = 2,316
29	2,5				
30	3				
31	3				
32	3				
33	3	}	$\bar{x} = 3,1$ $s = 0,223$ sm % = 3,216	}	
34	3				
35	3				
36	3				
37	3	}	$\bar{x} = 3,1$ $s = 0,223$ sm % = 3,216	}	
38	3				
39	3				
40	3,5				

Significación del Cuadro n.º 9

$$\bar{x} = 3,9625 \quad K = 8 \quad N = 5$$

Serie	\bar{x}	$V = s^2$
1	3,2	0,075
2	3,1	0,050
3	3	0,000
4	3,1	0,050
5	3	0,000
6	3	0,123
7	3	0,000
8	3,1	0,050

$$F_{\text{exper}} = \frac{0,04375}{0,027663} = 1,581$$

$$F_{\text{tabla}} \left(\begin{matrix} 32 & 7 \\ 0,05 \end{matrix} \right) = 3,34$$

$$F_{\text{exper}} < F_{\text{tabla}}$$

No hay significación

Como primera observación a los cuadros 8 y 9 hay que anotar que el tiempo en que se inicia la fusión es perfectamente medible gracias a que se observa con claridad el desprendimiento de la primera gota de excipiente fundido. En cambio es difícil determinar el momento en que la fusión es completa, por lo que en los ensayos que efectuamos en adelante tan sólo determinaremos el inicio de fusión.

La no existencia de significación entre series de cinco determinaciones de tiempo de fusión por el método ERWEKA permite aceptar cualquiera de ellas, y por tanto su media, para una probabilidad de 0,05. El error porcentual de las medias en un solo caso de los ocho supera ligeramente el 5 lo que hay que considerar muy aceptable ya que incluso el $\mp 10\%$ es inferior al error experimental que se ha establecido en 0,5 minutos.

c) *Influencia del tiempo de conservación en los ensayos de consistencia, temperatura de fusión y tiempo de fusión.*

Con objeto de determinar la influencia del tiempo de conservación en la consistencia y fusión de supositorios procedemos a la elaboración por la técnica antes descrita, de una partida suficiente de supositorios de Monoleno IM/8, determinando a las 24 horas, 2, 4, 8, 32 y 64 días la temperatura y tiempo de fusión y la consistencia.

Las dimensiones medias de los supositorios ensayados son de 29 por 11 mm y el peso medio del lote 1,7427 gramos.

Los resultados obtenidos se reúnen a continuación:

Ensayo a las 24 horas.

1).—*Temperatura de fusión* (\bar{x}_s)

F. Parcial: 36° F. Total: 40° Transparencia: 42°

2).—*Tiempo de fusión*

Inicio de fusión (\bar{x}_s): 44' 40"

3).—*Consistencia* (\bar{x}_s)

A 25°: 4,380 kg. A 30°: 3,240 kg. A 35°: 2,240 kg.

Ensayo a las 48 horas

1).—*Temperatura de fusión* (\bar{x}_s)

F. Parcial: 36° F. Total: 40° Transparencia: 42°

2).—*Tiempo de fusión*

a) 37°: No funde a la hora.

b) 38°: Inicio de fusión (\bar{x}_s): 26'

3).—*Consistencia* (\bar{x}_s)

A 25°: No rompe A 30°: 4,140 kg. A 35°: 2,720 kg.

Ensayo a los 4 días

1).—*Temperatura de fusión* (\bar{x}_s)

F. Parcial: 36° F. Total: 40° Transparencia: 42°

2).—*Tiempo de fusión*

a) 37°: No funde a la hora.

b) 38°: Inicio de fusión (\bar{x}_s): 41'

3).—*Consistencia* (\bar{x}_s)

A 25°: No rompe A 30°: 4,360 kg. A 35°: 3,300 kg.

Ensayo a los 8 días

1).—*Temperatura de fusión* (\bar{x}_s)

F. Parcial: 36° F. Total: 40° Transparencia: 40,66°

2).—*Tiempo de fusión*

a) 37°: No funde a la hora.

b) 38°: Inicio de fusión (\bar{x}_s): 41' 42"

3).—*Consistencia* (\bar{x}_s)

A 25°: No rompe A 30°: 4,080 kg. A 35°: 3,280 kg.

*Ensayo a los 16 días*1).—*Temperatura de fusión* (\bar{x}_5)

F. Parcial: 37,66° F. Total: 40° Transparencia: 42°

2).—*Tiempo de fusión*

a) 37°: No funde a la hora.

b) 38°: Inicio de fusión (\bar{x}_5): 30' 24"3).—*Consistencia* (\bar{x}_5)

A 25°: No rompe A 30°: 4,600 kg. A 35°: 3,320 kg.

*Ensayo a las 32 días*1).—*Temperatura de fusión* (\bar{x}_5)

F. Parcial: 38° F. Total: 40° Transparencia: 42°

2).—*Tiempo de fusión*

a) 37°: No funde a la hora.

b) 38°: No funde a la hora.

c) 39°: Inicio de fusión (\bar{x}_5): 12' 4"3).—*Consistencia* (\bar{x}_5)

A 25°: No rompe A 30°: 3,780 kg. A 35°: 3,360 kg.

*Ensayo a los 64 días*1).—*Temperatura de fusión* (\bar{x}_5)

F. Parcial: 38° F. Total: 40° Transparencia: 42°

2).—*Tiempo de fusión*

a) 37°: No funde a la hora.

b) 38°: No funde a la hora.

c) 39°: Inicio de fusión (\bar{x}_5): 17' 48"3).—*Consistencia* (\bar{x}_5)

A 25°: No rompe A 30°: 4,500 kg. A 35°: 3,560 kg.

Con objeto de estudiar las variaciones obtenidas en los diferentes ensayos como consecuencia del tiempo de elaboración, o lo que es lo mismo, de conservación, se reúnen en un solo cuadro los correspondientes valores (cuadro n.º 10).

Asimismo, con objeto de mejor apreciar las variaciones en el caso de la consistencia, se constituye una gráfica que reúne los valores obtenidos a diferentes temperaturas.

CUADRO N.º 10

Supositorios de Monoleno IM/8
 Dimensiones = 29 × 11 mm
 Peso medio = 1,7427 g

	Tiempo de fusión			
	37°	38°	39°	
1 día	44'40"	—	—	
2 días	—	28'	—	
4 días	—	41'	—	
8 días	—	41'24"	—	
16 días	—	30'24"	—	
32 días	—	—	12'24"	
64 días	—	—	17'48"	

	Consistencia			Temperatura fusión
	25°	30°	35°	
1 día	4,380	3,240 g	2,240 g	40°
2 "	No rompe	4,140 g	2,720 g	40°
4 "	" "	4,360 g	3,100 g	40°
8 "	" "	4,080 g	3,280 g	40°
16 "	" "	4,600 g	3,320 g	40°
32 "	" "	3,780 g	3,360 g	40°
64 "	" "	4,500 g	3,560 g	40°

La simple observación del cuadro permite establecer en principio unas consideraciones interesantes que son las siguientes:

1) La temperatura de fusión total por el procedimiento de DEL POZO y CEMELI es de 40° para los supositorios ensayados sin que se observe variación en el período considerado (64 días).

2) El tiempo de fusión ensayado a distintas temperaturas experimenta un aumento con el tiempo de elaboración. Así a 37° solo inician la fusión antes de la hora los supositorios ensayados a las 24 horas de su preparación. A 38° inician la fusión antes de la hora los ensayados a los 32 y 64 días. A 39° inician la fusión todos los supositorios ensayados hasta los 64 días de su preparación.

3) La consistencia ensayada en los mismos intervalos de tiempo y a diferentes temperaturas (25°, 30° y 35°) experimenta un aumento sensible durante los primeros días para luego mantenerse sensiblemente constante. Ello es más fácilmente perceptible en las gráficas que hemos trazado con los valores obtenidos. La correspondiente a los 35° no dis-

pone más que del valor a las 24 horas porque en las determinaciones siguientes no se consigue romper el supositorio con el máximo peso que permite el aparato.

CONCLUSIONES

Número de determinaciones en los ensayos de supositorios

- 1.º—El ensayo de *peso* de supositorios deberá efectuarse con un mínimo de cinco unidades para obtener un valor representativo del lote con una probabilidad del 0,05 y un error inferior al $\mp 1 \%$.
- 2.º—El ensayo de la *consistencia* de supositorios utilizando el dispositivo ERWEKA deberá efectuarse asimismo con un mínimo de cinco unidades para obtener un valor representativo del lote con una probabilidad del 0,05 y un error inferior al $\mp 5 \%$.
- 3.º—La determinación del *tiempo de inicio de fusión*, a determinada temperatura mediante el procedimiento de ERWEKA, es perfectamente factible, en cambio es difícil la determinación del momento en que la fusión es total. Se obtiene un valor medio representativo para el tiempo de inicio de la fusión con cinco determinaciones para una probabilidad del 0,05 y un error inferior al $\mp 10 \%$ que cubre sobradamente el error experimental.

Influencia de la conservación en el resultado de los ensayos (supositorios con sólo excipiente Monoleno IM/8)

- 4.º—La *temperatura de fusión* total, técnica de DEL POZO y CEMELI, no sufre variación con el tiempo (período considerado 64 días).
- 5.º—El *tiempo de fusión*, técnica de ERWEKA, aumenta con el tiempo. A medida que se prolonga la conservación hay que aumentar la temperatura de ensayo al sobrepasarse los 60 minutos que se fijan como duración máxima, sin que se inicie la fusión.
- 6.º—La *consistencia* ensayada a diferentes temperaturas (25, 30 y 35°) experimenta un incremento sensible durante los primeros días de conservación para luego mantenerse sensiblemente constante.

RESUMEN

En esta primera comunicación se estudia el mínimo número de pruebas a efectuar con supositorios elaborados con un excipiente liposoluble (Monoleno IM/8) para obtener valores de peso, consistencia y tiempo de fusión estadísticamente aceptables, es decir, representativos de una población. Al mismo tiempo se estudia la influencia del tiempo de conservación en el resultado de aquellos ensayos.

RESUME

Cette première communication étudie le nombre minimum d'essais auxquels doivent être soumis des suppositoires préparés avec un excipient liposoluble (Monolène OM/8) afin que les résultats obtenus de poids, consistance et temps de fusion, soient statistiquement valables, c'est à dire représentatifs. En même temps nous avons étudié l'influence de la durée de la conservation sur le résultat de ces essais.

SUMMARY

In this first communication one studies le minimum number of tests one have to make with suppositories, made with an oil-soluble excipient, Monolene IM/8, in order to obtain values of weight, consistency and time of fusion statistically acceptable, that is, representative of a population.

At the same time one studies the influence of time in storage in the result of these tests.