

CONTRIBUCION AL ENSAYO GALENICO DE SUPOSITORIOS
II. SUPOSITORIOS MEDICAMENTOSOS DE ELABORACION PROPIA

por

M.^a J. RUIZ y J. M.^a SUÑÉ (*)

Ars Pharm. IX, 189, (1968)

En una primera comunicación (2) se estudiaron los ensayos de consistencia, temperatura de fusión y tiempo de fusión de supositorios obtenidos con un excipiente liposoluble (Monoleno IM/8) con el fin de establecer el mínimo número de pruebas a efectuar para alcanzar valores estadísticamente aceptables.

En esta segunda comunicación se intenta estudiar la influencia de algunas sustancias medicamentosas corrientemente utilizadas en forma de supositorios, sobre las propiedades del excipiente, deducida de las variaciones en los valores de consistencia, temperatura de fusión y tiempo de fusión.

En un estudio previo se han seleccionado entre las especialidades farmacéuticas del mercado presentadas en supositorios aquéllas cuya fórmula se repite en varios Laboratorios. Las que con mayor frecuencia se repiten contienen alguno de los siguientes componentes activos:

- a).—Canfocarbonato de Bismuto.
- b).—Dimetilaminofenildimetilpirazolona.
- c).—Canfocarbonato de Bismuto + dimetilaminofenildimetilpirazolona.
- d).—Teofilina-etilenodiamina.

Se han elaborado con fórmulas similares a las de las especialidades farmacéuticas anteriormente expuestas, supositorios que contienen en todos los casos Monoleno IM/8 como excipiente y las siguientes dosifi-

(*) Extracto de la tesis doctoral de doña María Josefa Ruiz Díaz, dirigida por el Prof. José María Suñé.—Granada, 1966.

Véanse además:

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

(2) M.^a J. Ruiz y J. M.^a Suñé.—ARS PHARM. IX, 119 (1968).

caciones de sustancia activa que son también las usuales para niños por emplearse moldes para supositorios infantiles:

- A).—Canfocarbonato de Bismuto 0,15 g
 B).—Dimetilaminofenildimetilpirazolona... .. 0,20 g
 Canfocarbonato de Bismuto 0,15 g
 C).—Dimetilaminofenildimetilpirazolona... .. 0,10 g
 D).—Teofilina-etilenodiamina 0,30 g

Con cada una de las fórmulas se han hecho las determinaciones de peso, temperatura de fusión, tiempo de fusión y consistencia a 25°, 30° y 35° C.

En cada caso se han efectuado cinco pruebas que se han repetido a las 24 horas, 2, 4, 8, 16, 32 y 64 días.

Con objeto de estudiar la variación con el tiempo de almacenamiento a temperatura ambiente de los valores de consistencia, temperatura de fusión y tiempo de fusión, se reúnen las medias aritméticas correspondientes a dichas determinaciones a las 24 horas, 2, 4, 8, 16, 32 y 64 días de su elaboración en los cuadros siguientes (n.º 1 a 4). Se indica con (*) (*), aquellos casos en los que algún ensayo no se ha tenido en cuenta por resistir sin rotura el peso máximo admitido por el aparato, por lo que la media no corresponde a cinco determinaciones individuales pero siempre a un mínimo de tres.

CUADRO N.º 1

FORMULA A

(Canfocarbonato de Bismuto)

	Peso	Consistencia		
		25°	30	35°
1 Día	1,86472 g	3,080 kg	1,920 kg	1,720 kg
2 "	1,83680 g	3,820 kg	2,680 kg	2,060 kg
4 "	1,83933 g	4,500 kg	2,850 kg	2,020 kg
8 "	1,83190 g	4,960 kg	3,220 kg	2,420 kg
16 "	1,82870 g	No rompe	4,040 kg	2,680 kg
32 "	1,82520 g	No rompe	4,460 kg	2,760 kg
64 "	1,81230 g	No rompe	4,600 kg	2,800 kg
	$\bar{x} = 1,83215$ g			

	Tiempo de fusión			Temper. fusión
	37°	38°	39°	
1 Día	No f.	29	—	38°
2 "	No f.	51	—	38°
4 "	No f.	No f.	18'40"	40°
8 "	No f.	No f.	19'40"	40°
16 "	No f.	No f.	21'36"	40°
32 "	No f.	No f.	27'24"	40°
64 "	No f.	No f.	27'36"	40°

CUADRO N.º 2
FORMULA B

(Dimetilaminofenildimetilpirazolona)

	Peso	Consistencia		
		25°	30°	35°
1 Día	1,7719 g	5,120 kg	2,460 kg	1,920 kg
2 "	1,7692 g	4,475 kg (*)	3,340 kg	2,000 kg
4 "	1,7638 g	4,725 kg (*)	3,280 kg	2,300 kg
8 "	1,7558 g	5,060 kg	3,040 kg	2,200 kg
16 "	1,7555 g	4,700 kg (*)	3,100 kg	2,120 kg
32 "	1,7534 g	No rompe	3,600 kg	2,680 kg
64 "	1,7550 g	No rompe	3,820 kg	3,200 kg
	$\bar{x} = 1,7606$ g			

	Tiempo de fusión			Temper. fusión
	37°	38°	39°	
1 Día	13'24"	—	—	38°
2 "	11'36"	—	—	38°
4 "	11'	—	—	38°
8 "	12'12"	—	—	38°
16 "	13'44"	—	—	38°
32 "	16'	—	—	38°
64 "	17'24"	—	—	38°

CUADRO N.º 3
FORMULA C

(Canfocarbonato de Bismuto + Dimetilaminofenildimetilpirazolona)

	Peso	Consistencia		
		25°	30°	35°
1 Día	1,9325 g	4,860 kg	3,000 kg	2,820 kg
2 "	1,8501 g	4,800 kg (*)	3,020 kg	2,220 kg
4 "	1,8415 g	4,840 kg	3,020 kg	2,520 kg
8 "	1,8267 g	No rompe	4,040 kg	2,820 kg
16 "	1,8525 g	No rompe	No rompe	3,600 kg
32 "	—	—	—	—
64 "	1,8612 g	No rompe	No rompe	4,100 g
	$\bar{x} = 1,8607$ g			

	Tiempo de fusión			Temper. fusión
	37°	38°	39°	
1 Día	17'36"	—	—	38°
2 "	18'24"	—	—	38°
4 "	25'24"	—	—	38°
8 "	24'	—	—	38°
16 "	26'36"	—	—	40°
32 "	—	—	—	—
64 "	No f.	26'48"	—	40°

CUADRO N.º 4
FORMULA D

(Teofilina - etilenodiamina)

	Peso	Consistencia	
		35°	37°
1 Día	1,89120 g	3,000 kg	2,560 kg
2 "	1,86406 g	2,960 kg	2,700 kg
4 "	1,87140 g	3,280 kg	2,840 kg
8 "	1,87130 g	3,280 kg	2,580 kg
16 "	1,87580 g	2,760 kg	2,700 kg
32 "	1,85030 g	4,100 kg	3,600 kg
64 "	1,87460 g	5,120 kg	4,480 kg
	$\bar{x} = 1,87552$ g		

	Tiempo de fusión			Temper. fusión
	37°	38°	39°	
1 Día	No f.	No f.	44'	40°
2 "	No f.	No f.	36'	40°
4 "	No f.	No f.	24'	40°
8 "	No f.	No f.	40'24"	40°
16 "	No f.	No f.	29'	41,2°
32 "	No f.	No f.	26'36"	42°
64 "	No f.	No f.	24'24"	42°

CONSIDERACIONES A LOS CUADROS ANTERIORES

a) *Supositorios con canfocarbonato de bismuto (dosificación 0,15 g).*

La *temperatura de fusión* de los supositorios elaborados con canfocarbonato de bismuto es inferior a la de los preparados con solo excipiente Monoleno IM/8 a las 24 horas y a los 2 días (38° frente a 40°), pero la iguala a los 4 días.

El *tiempo de fusión* es siempre superior en los supositorios de canfocarbonato de bismuto pudiéndose apreciar que a 37° no funden en el término de 60 minutos ni siquiera a las 24 horas de prepararlos mientras si fundían los que sólo contenían excipiente y de la misma manera se observa retraso en los ensayos a 38° y a 39°.

La *consistencia* a 25° es algo inferior en los supositorios medicamentosos, a 30° lo es durante los cuatro primeros días pero es prácticamente idéntica a partir de los 6 y a 35° es siempre sensiblemente inferior lo que nos lleva a concluir que la adición de aquella sustancia medicamentosa disminuye la consistencia del excipiente.

b) *Supositorios con dimetilaminofenildimetilpirazolona* (0,20 g).

La *temperatura de fusión* de supositorios con dimetilaminofenildimetilpirazolona es inferior a la de los preparados con sólo Monoleno IM/8 durante los 64 días que dura su estudio (38° para los primeros y 40° para los segundos).

El *tiempo de fusión* es sensiblemente inferior tanto al de los supositorios de canfocarbonato de bismuto como al de los preparados con sólo excipiente. No alcanza ni siquiera los 15 minutos durante los ensayos efectuados hasta el día 16 inclusive y los supera poco en las pruebas sucesivas (32 y 64 días), siempre operando a 37°.

La consistencia a 25° es similar a la de los supositorios de canfocarbonato de bismuto, es decir, algo inferior a la de los preparados con sólo excipiente. A 30° es claramente inferior a la obtenida con supositorios preparados con sólo excipiente IM/8 mientras que con respecto a los de canfocarbonato de bismuto se manifiesta superior durante los cuatro primeros días e inferior en las sucesivas determinaciones; ello revela que sobre aquéllos la influencia de la conservación es manifiesta mientras que sobre los de dimetilaminofenildimetilpirazolona lo es muy poco. A 35° la consistencia de los supositorios en estudio es ligeramente inferior a la de los preparados con sólo excipiente y prácticamente igual a la de los obtenidos con canfocarbonato de bismuto. En todos los casos disminuye, pues, la consistencia.

c) *Supositorios con canfocarbonato de bismuto* (0,15 g) *y dimetilaminofenildimetilpirazolona* (0,10 g).

La *temperatura de fusión* de estos supositorios, a los que llamaremos "compuestos" para abreviar, es de 38° durante las determinaciones efectuadas hasta los 8 días inclusive para aumentar a 40° en los siguientes, es decir, manifiesta un comportamiento intermedio entre el de los supositorios preparados con cada una de las sustancias medicamentosas que contiene.

Por lo que respecta al *tiempo de fusión* ocurre algo parecido ya que es algo superior al obtenido con supositorios de dimetilaminofenildimetilpirazolona pero bastante inferior al de los preparados con canfocarbonato de bismuto.

Respecto a la *consistencia* es similar cuando se determina a 25° y es superior a la de todos los casos anteriores, incluso al de los supositorios preparados con sólo excipiente a partir de los 16 días cuando se ensaya a 30 y 35°.

d) *Supositorios con teofilina-etilenodiamina* (0,30 g).

Es bien conocido que la teofilina-etilenodiamina, aminofilina, endurece el excipiente a que se une para preparar supositorios, endurecimiento que se incrementa notablemente con el tiempo de conservación.

En efecto, en los ensayos que hemos efectuado la *temperatura de fusión* es idéntica a la del excipiente en las determinaciones efectuadas hasta los 8 días, por tanto superior a la del resto de supositorios medicamentosos ensayados, para aumentar a partir del 16.

El *tiempo de fusión* sólo es medible a 39° por superar los 60 minutos que nos hemos fijado como límite para fundir sin hacerlo, a temperaturas inferiores, pero cuando lo hace es de manera irregular no pudiéndose deducir el endurecimiento progresivo a partir de los datos obtenidos. Por supuesto que siempre son valores superiores a los obtenidos en el resto de casos estudiados, incluso a los de supositorios con sólo excipiente.

La *consistencia* es la propiedad en la que mayormente se manifiesta el endurecimiento relativo y progresivo. No es factible ninguna determinación ni a 25° ni a 30° porque en ambos casos supera los límites del dispositivo. A 35° es superior a la de todos los demás supositorios ensayados. Se ha efectuado una serie de pruebas a 37° únicamente para tener una confirmación de lo ocurrido a 35° que, por supuesto, es positiva, demostrándose tanto el endurecimiento respecto al resto de muestras ensayadas, como el endurecimiento progresivo con el tiempo de los supositorios con aminofilina.

La consideración de los resultados experimentales obtenidos con los supositorios medicamentosos que previamente habíamos elaborado nos confirma en el hecho bien conocido de que la adición de sustancia medicamentosa modifica las características físicas de la forma farmacéutica que, concretadas a los ensayos de temperatura de fusión, tiempo de fusión y consistencia, pueden consistir en una disminución o en un incremento.

Por otra parte, la consideración de los resultados experimentales obtenidos en ensayos efectuados a lo largo de 64 días contados desde la elaboración de los supositorios demuestra un incremento progresivo, en general, de aquellas propiedades físicas, es decir, un endurecimiento general de la forma farmacéutica.

Concretando la influencia de cada sustancia medicamentosa en cada característica física de las ensayadas puede establecerse lo siguiente:

a) La incorporación de canfocarbonato de bismuto, de dimetilaminofenildimetilpirazolona y de ambas sustancias conjuntamente, disminuye la *Temperatura de fusión* del excipiente Monoleno IM/8. Sin embargo, la conservación la incrementa de nuevo cuando existe canfocarbonato de bismuto igualando la del excipiente a los 4 días cuando figura sólo aquella sustancia y a los 16 días cuando va acompañada de la dimetilaminofenildimetilpirazolona. La conservación no modifica la temperatura de fusión de los supositorios preparados con aquella última sustancia en el período estudiado (64 días).

La incorporación de teofilina-etilenodiamina no modifica la temperatura de fusión del excipiente Monoleno IM/8 momentáneamente pero la conservación hace que aumente de manera sensible a partir del día 16.

b) La incorporación de canfocarbonato de bismuto incrementa el *tiempo de fusión* del excipiente lo que se manifiesta de manera más acusada con el tiempo. Por el contrario lo disminuye la incorporación de dimetilaminofenildimetilpirazolona y da valores intermedios cuando se incorporan las dos sustancias medicamentosas; en ambos casos aumenta el tiempo de fusión con el de conservación de la forma farmacéutica.

La incorporación de teofilina-etilenodiamina aumenta de manera notable el tiempo de fusión del excipiente, mucho más que el canfocarbonato de bismuto.

c) La adición de canfocarbonato de bismuto o de dimetilaminofenildimetilpirazolona a Monoleno IM/8 disminuye la consistencia de los supositorios comparativamente a los preparados con sólo excipiente, siendo la disminución algo más notable en los de canfocarbonato de bismuto recién preparados pero la conservación influye de manera diferente pues mientras en los de dimetilaminofenildimetilpirazolona ocasiona un aumento discreto de la consistencia, en los de canfocarbonato el aumento es sensible cuando la determinación se efectúa tanto a 25 como a 30°.

La incorporación conjunta de ambas sustancias medicamentosas da lugar a supositorios de consistencia similar a la del excipiente en las primeras determinaciones y claramente superior a los pocos días de conservación y, por supuesto, siempre muy superior a la incorporación individual de las mismas.

La incorporación de teofilina-etilenodiamina da lugar a un aumento excepcional de la consistencia hasta el punto de que no es medible dicha propiedad con el dispositivo utilizado, ni a 25 ni a 30°. Por tal razón se hace una determinación a 35° y otra a 37°. La primera da valores más elevados incluso que los obtenidos con sólo excipiente a 30°, es decir, a temperatura cinco grados inferior. Es de notar, además, la influencia decisiva del tiempo de conservación en el endurecimiento.

CONCLUSIONES

- 1.º—Se confirma que la *adición de sustancia medicamentosa* al excipiente modifica las características físicas del supositorio que, concretadas a temperatura de fusión, tiempo de fusión y consistencia, pueden sufrir un incremento o una disminución según la naturaleza de la sustancia incorporada.
- 2.º—Se demuestra que el *tiempo de conservación* da lugar a un incremento, a veces sensible, de aquellas propiedades físicas, es decir, un endurecimiento general de la forma farmacéutica.

- 3.º—La incorporación de *canfocarbonato de bismuto* (0,15 g) a Monoleno IM/8 disminuye la *temperatura de fusión* ensayada durante los 2 primeros días de preparar el supositorio para recuperarle a los 4 días y ya estabilizarse; incrementa el *tiempo de fusión* tanto recién preparados como en el tiempo y disminuye ligeramente la *consistencia*.
- 4.º—La incorporación de *dimetilaminofenildimetilpirazolona* (0,20 g) a Monoleno IM/8 disminuye la *temperatura de fusión* sin que la modifique el tiempo de conservación en el período estudiado (64 días). disminuye sensiblemente el *tiempo de fusión* que, aunque aumenta con el tiempo, siempre conserva valores inferiores a los de supositorios preparados con sólo excipiente. *La consistencia* del excipiente disminuye ligeramente al adicionarle sustancia medicamentosa y la influencia del tiempo en el endurecimiento es real aunque poco acusada.
- 5.º—La incorporación conjunta de *canfocarbonato de bismuto* (0,15 g) y *dimetilaminofenildimetilpirazolona* (0,10 g) da valores intermedios a los obtenidos con las sustancias separadamente para *temperatura de fusión* y *tiempo de fusión* pero incrementa la consistencia del excipiente, manifiestamente a partir de los 16 días de conservación.
- 6.º—La incorporación de *teofilina-etilenodiamina* (0,30 g) a Monoleno IM/8 no modifica la *temperatura de fusión* hasta alcanzar los 16 días de preparación en que aumenta sensiblemente. El *tiempo de fusión* aumenta notablemente desde el primer momento lo mismo que la consistencia que es la propiedad en la que mayormente se manifiesta el endurecimiento tanto relativo como progresivo.

RESUMEN

En esta segunda comunicación al ensayo galénico de supositorios se estudia la influencia de sustancias medicamentosas utilizadas corrientemente en forma de supositorio (canfocarbonato de bismuto, amidopirina, mezcla de ambas, teofilina-etilenodiamina), en las propiedades del excipiente en función de la consistencia, temperatura de fusión y tiempo de fusión, tanto recién preparados como a lo largo de 64 días de conservación.

SUMMARY

In this first communication to galenic tests of suppositories is studied the influence of medicinal substances, regularly utilized in form of suppositories (bismuth camphocarbonate, amidopyrine, mixture of both, theophylline-ethylenediamine), in the properties of the vehicle

in function of the consistency, temperature of fusión and time of fusión, as reciently prepared as through 64 days of storage.

RESUME

Cette seconde communication sur l'essai galénique de suppositoires étudie l'influence de certaines substances médicamenteuses utilisées couramment sous forme de suppositoire (camphocarbonate de bismuth, amidopyrine, mélange des deux, théophylline-ethylenediamine) sur les propriétés de l'excipient, en fonction de la consistence, de la température de fusión et du temps de fusion; ces essais furent réalisés sur les suppositoires des leur fabrication et tout au long de 64 jours de conservation.

RESULTADOS