

ENSAYOS GALENICOS DE FORMAS SOLIDAS ORALES DE
ACCION RETARDADA: REVISION DE TECNICAS Y
DISPOSITIVOS

por

QUESADA, E., SOCÍAS, M. S., GÓMEZ, M. C., SUÑÉ, J. M.^a y CEREZO, A.

RESUMEN

Se estudian los ensayos galénicos a que se someten las formas farmacéuticas de administración oral y acción retardada y, en especial, los de liberación de la sustancia activa "in vitro".

Aunque la revisión de las distintas técnicas y dispositivos se realiza con cierto detalle, se presta especial atención a la descripción de un método original para el estudio de la disgregación-disolución de las formas antes aludidas, con un sistema de medida continuo y directo, ya utilizado en el ensayo de formas sólidas de dosificación convencional y aplicado posteriormente en trabajos experimentales a preparados de acción prolongada.

Se mencionan asimismo, los ensayos "in vivo" y clínicos con el fin de ofrecer una visión de conjunto sobre el control de las preparaciones sólidas de acción retardada, facilitando el acceso a tales que sobre el tema puedan desarrollarse.

RESUMÉ

On étudie, les essais galéniques des formes pharmaceutiques d'administration orale et d'action prolongée, et spécialement ceux dont la libération de la substance active se produit "in vitro"

On a prêté spécial attention a la description d'une méthode originale pour l'étude de la désagrégation-dissolution des formes ci-dessus avec un système de mesure continu et direct déjà employé pour l'essai des formes solides de dosification conventionnel et appliqué à des travaux expérimentaux avec les formes d'action prolongée; bien que la revue des différentes techniques et appareils a été aussi réalisée en détail.

On n'a pas omis les essais "in vivo" et cliniques dans le but d'offrir une vue d'ensemble sur le contrôle des formes solides d'action prolongée qui permettra l'abord des travaux expérimentaux sur le sujet.

SUMMARY

With the present teamwork we have claimed to study the galenic assays to which are subjected the oral administration and time lag action pharmaceutical forms, specially those of "in vitro" release of the active substance.

Though, the revision of the various techniques and mechanisms have been settled up with certain detail, we have paid special attention to the description of an original method for the study of the desintegration-

solution of the before aforesaid forms with a continual and direct method of measurement, already, employed in the assay of solid forms of conventional dosage and applied later in experimental works made by us, upon preparations of lengthy action.

In the like manner, the "in vivo" and clinical assays have been undertaken with the purpose of offering a complete picture about the control of solid preparations of lengthy action facilitating in this way the access to the experimental works that about the theme can be developed.

INTRODUCCION

El conocimiento de los ensayos a que pueden someterse las formas orales de acción prolongada tiene gran interés. Precisamente, por sus especiales características, se efectúa un control más riguroso incluso que para las formas orales de dosificación convencional, a fin de asegurar una uniformidad, tanto en sus características físicas como en el comportamiento de la liberación de la sustancia activa incorporada.

Según su aplicabilidad, estos ensayos pueden agruparse en generales y específicos.

1.—ENSAYOS GENERALES

Son los usuales a cualquier forma farmacéutica y sirven para demostrar la uniformidad de las características físicas de cada lote de fabricación. Para asegurar igual respuesta en el organismo es fundamental que las características físicas guarden un estrecho margen de variación entre las de un mismo lote que contengan la misma sustancia medicamentosa y en igual cantidad.

En general, existen numerosas técnicas que se aplicarán de acuerdo con las características de las sustancias a estudiar.

1.1.—*Descripción*

Se opera de
ca o a la sustancia medicamentosa.

1.1.1.—*Sobre la forma farmacéutica*

Para dar una idea de las características externas del preparado, es conveniente describir forma, color, olor, y determinar dimensiones y peso.

1.1.2.—*Sobre la sustancia activa: Ensayos granulométricos*

Es sabido que la forma y dimensiones de las partículas de la sustancia activa inciden apreciablemente en el proceso de liberación; de ahí la importancia del empleo de una técnica granulométrica adecuada en la determinación de dicho tamaño.

1.2.—Físicos

Su interés estriba en que son capaces de suministrar información sobre la resistencia a la rotura, aunque también están en íntima relación con las características de cesión.

1.2.1.—Dureza

Ensayo significativo por cuanto midiendo la resistencia de la forma farmacéutica frente a una presión, puede prejugarse la liberación de la sustancia medicamentosa en ella contenida. Estos dos parámetros se relacionan inversamente, de lo que se deduce que, en líneas generales, a mayores valores de dureza corresponderán menores valores de velocidad de cesión.

Existen numerosas técnicas para su determinación, variando con ellas los resultados experimentales, por lo que no será suficiente consignar estos últimos si no se especifica el procedimiento utilizado

1.2.2.—Erosionabilidad

Desde el punto de vista de los procesos de envasado, distribución y almacenamiento de la forma farmacéutica, este ensayo ha de considerarse de gran interés pero no en lo concerniente a la cesión de la sustancia activa.

Para su determinación puede acudir a varios dispositivos y de la misma forma que en el ensayo anterior, los resultados diferirán según el método, por lo que siempre deberá indicarse.

1.3.—Químicos

Consisten en identificar la sustancia activa y determinarla cuantitativamente.

Normalmente, el ensayo cualitativo es previo a la elaboración de la forma, mientras que el cuantitativo se efectúa una vez obtenida la misma. La ejecución de ambos ensayos depende de las características de la sustancia activa contenida en los medicamentos y por lo tanto variará con ellos.

1.4.—Biológicos

Son indispensables para el cálculo de actividad, tolerancia y toxicidad del medicamento en el organismo. Se llevan a cabo mediante pruebas farmacológicas y/o clínicas.

De particular interés cuando los métodos químicos de valoración de la sustancia activa no son muy precisos, sea por el método utilizado, sea porque las sustancias valoradas en bloque presentan actividad diferente. También es conveniente su empleo en caso de valorar componentes poco conocidos y, por último, cuando se sospecha que ha podido ocurrir alguno

transformación de la sustancia o sustancias activas durante su manipulación, almacenamiento, o después de su administración, etc.

2.—ENSAYOS ESPECIFICOS

Son los más significativos, pues permiten conocer las modalidades de administración y cesión de la sustancia activa, así como la intensidad y duración de su efecto en el organismo.

En las preparaciones de acción prolongada no es suficiente conocer el contenido global en principio activo, sino que es indispensable asegurarse de que éste sea puesto íntegramente a disposición del paciente durante un tiempo preestablecido y liberado en el organismo en unos límites de concentración bien precisos, con el fin de disponer de un efecto terapéutico regular.

La importancia de un riguroso control radica en el hecho de que estas preparaciones contienen una dosis medicamentosa netamente más elevada que una forma normal; si se libera rápidamente, puede entrañar riesgos de sobredosis o efectos secundarios, y si por el contrario lo hace lentamente, el medicamento puede no aprovecharse en el organismo (1).

Para efectuarlos, se utilizan tres tipos de pruebas: "in vitro" con aparatos adecuados, "in vivo" con animales de experimentación y clínicos en el hombre.

Los resultados obtenidos en estas pruebas por separado no son significativos, por lo que hay que buscar el complemento de unos con otros. Por un lado, los ensayos "in vitro" aseguran la reproductibilidad de los diferentes lotes de fabricación; por otro, las pruebas "in vivo" permiten seleccionar la fórmula y forma galénica con la que se conseguirá efecto; la experimentación clínica comprueba la eficacia del medicamento objeto de estudio.

El fin principal de este trabajo es efectuar un estudio a fondo de las técnicas de valoración "in vitro", por lo que lógicamente se considerarán con mayor detenimiento.

2.1.—Ensayos "in vitro"

Sirven como guía para indicar la cantidad de sustancia medicamentosa liberada en función del tiempo en condiciones experimentales similares en lo posible a las fisiológicas.

2.1.1.—Características generales

Efectuando sólo ensayos "in vitro" no puede afirmarse categóricamente que la sustancia medicamentosa sea aprovechada por el organismo, pues sólo son *indicativos* de su comportamiento en el tubo digestivo humano, ya que la liberación de sustancia activa viene influenciada por la suma de las condiciones fisiológicas y ambientales que sólo pueden ser simuladas en lo que respecta a las principales.

Se incluyen en este apartado los ensayos de disgregación y de disolución de la forma elaborada, siendo el último el más interesante porque refleja con mayor exactitud el comportamiento de la forma en el organismo. Por ello y por el hecho de que en una prueba de disolución puede también controlarse la disgregación del preparado, no va a considerarse esta última para exponer más ampliamente los aspectos relativos al ensayo de disolución.

Hay que tener presente, que las condiciones fisiológicas difieren de un individuo a otro y, en un mismo individuo, pueden cambiar en determinados momentos, tanto más cuando el medicamento, administrado en cualquiera de sus formas, está destinado a sujetos que se encuentran en un estado patológico dentro del cual el estadio del proceso maligno contribuye a hacer las variaciones más significativas. Es por lo tanto bien patente que la reproductibilidad de las condiciones fisiológicas es casi imposible.

Una vez que se ha logrado que las condiciones de la experiencia se aproximen lo más posible a las del organismo, los resultados obtenidos sirven para asegurar una respuesta uniforme dentro de los distintos lotes ensayados o, lo que es igual, una constancia en el comportamiento excluyendo el peligro de la intervención eventual de variaciones que, aunque mínimas, podrían alterar el cuadro de liberación del medicamento.

Los resultados de los ensayos "in vitro", serán de mayor valor si se establece correlación con los de los ensayos "in vivo" y con los de las pruebas clínicas.

En un ensayo normal, la disolución de la sustancia activa en una forma farmacéutica sólida va paralela a la disgregación, pero existen casos especiales tales como comprimidos de matriz inerte, formas a base de resinas de intercambio iónico y microgránulos, en los que no puede hablarse de disgregación porque la forma se conserva durante toda la experiencia. En estos casos el ensayo se reduce a la observación del comportamiento de disolución de la sustancia activa.

Si bien este tipo de pruebas no permiten afirmar categóricamente que un medicamento corresponde a la cesión programada para él en el organismo si no se completan con los ensayos citados con anterioridad, si es posible afirmar, sólo con este tipo de ensayos, que dicho medicamento no responde a la cesión programada para el mismo.

2.1.2.—Fundamento

En líneas generales, puede decirse que está basado en mantener durante un tiempo determinado el producto a ensayar en condiciones lo más análogas posible a las del medio gastroentérico humano en cuanto a temperatura, composición, volumen de líquido y movimiento de agitación. Con tal fin vienen empleándose líquidos digestivos artificiales de composición adecuada, contenidos en baño termorregulado que posee un mecanismo de agitación que se pone en movimiento al iniciarse la experiencia.

Cualquiera que sea el procedimiento a utilizar es necesario que cumpla con las siguientes condiciones:

— El ritmo y amplitud de la agitación deben aproximarse mucho a los fisiológicos.

— La temperatura debe oscilar entre 36 y 38°C.

El movimiento o flujo del líquido, no intenta imitar exactamente el peristaltismo; más que nada sirve para controlar que la sustancia medicamentosa sea homogéneamente distribuida en todo el líquido, a fin de prever cualquier liberación imprevista de la misma a partir de la forma farmacéutica.

Cuando la liberación no está muy influida por el pH del medio, el líquido de disolución puede ser agua, pues como se ha puesto de manifiesto (2) en jugos artificiales no se presentan diferencias muy significativas frente al agua.

Para los preparados sensibles a las variaciones del pH, existe siempre la posibilidad de que en el tracto gastrointestinal, a causa de las variaciones que en él se manifiestan, se ceda la sustancia medicamentosa de forma distinta a la establecida por el estudio "in vitro"; de ahí la importancia del conocimiento de los procesos de elaboración y cesión de la sustancia activa para elegir el método de experimentación "in vitro" adecuado.

La determinación de las cantidades de sustancia medicamentosa liberada en un intervalo de tiempo establecido pueden hacerse:

- a) En el residuo del producto que queda en el aparato empleado, calculando por diferencia la cantidad liberada.
- b) En el líquido de disolución calculando, para cualquier intervalo de tiempo, la cantidad de sustancia que pasa a dicho líquido.

El primer método tiene la ventaja de su cómoda ejecución y el inconveniente de no utilizarse la misma muestra para hacer sucesivas determinaciones; el segundo, parece ser el que mejor concuerda con lo que sucede en el organismo humano, pero tiene el inconveniente, en el caso de que la sustancia activa sea poco soluble, de que no se reparte de manera homogénea en el líquido de disolución dando resultados falsos. Si se utilizan métodos continuos y automáticos, sólo puede emplearse la técnica descrita en segundo lugar.

2.1.3.—Métodos y dispositivos

Suelen ser los mismos utilizados para el ensayo de disgregación. Se encuentran pocos dispositivos específicamente ideados para formas de acción prolongada y lo normal es que se utilicen los mismos que se usan para el ensayo de disolución de formas sólidas de dosificación convencional.

Para dar una visión más clara de los distintos métodos utilizados se agrupan según el fundamento de los dispositivos.

2.1.3.1.—*Dispositivo U.S.P. XIV para disgregación de comprimidos y modificaciones*

El dispositivo de disgregación de comprimidos de la U.S.P. XIV (3), ha constituido la base de la mayor parte de los adoptados y estudiados para el control de las preparaciones de acción prolongada.

Partes

El aparato, también denominado de VANDERKAMP, está constituido esencialmente por (Fig. 1 y 2):

- a) Dispositivo de disgregación
- b) Baño de disgregación
- c) Motor

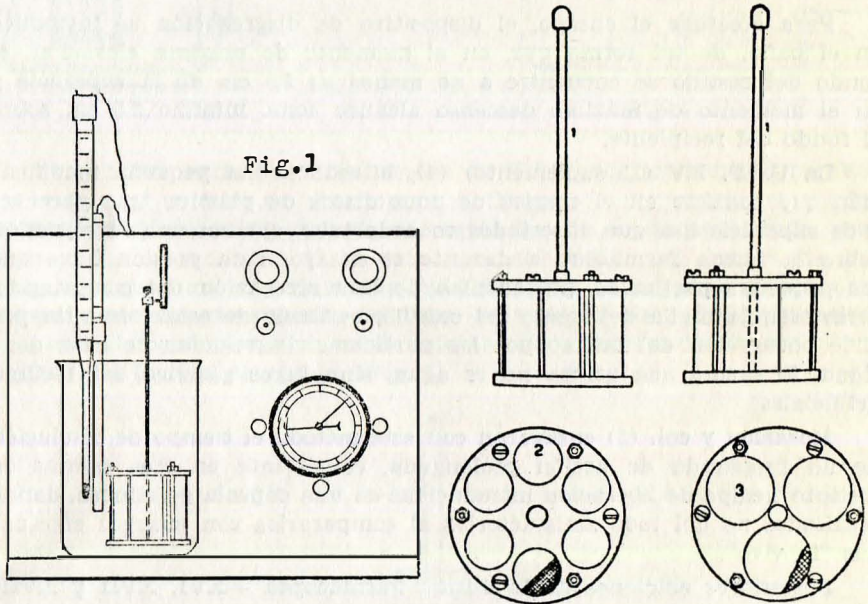


Fig2

a) *Dispositivo de disgregación*: Consta de seis tubos de vidrio —de dimensiones normalizadas— mantenidos en posición vertical entre dos discos de plástico, que presentan sendos orificios coincidentes con cada uno de los seis tubos de vidrio en número, disposición y tamaño.

En la superficie del disco inferior, se fija un tamiz de acero inoxidable, de determinada luz de malla, sobre el que se coloca la extremidad inferior del tubo de vidrio que atraviesa el orificio del disco.

Sobre la superficie del disco superior, se coloca un disco de acero inoxidable con orificios, que coinciden con los del de plástico. Los tubos

de vidrio, atraviesan este disco de tal forma, que su borde superior queda a nivel del disco de acero.

Por último, existen tres astas metálicas que fijan mediante tornillos roscados los extremos superior e inferior del conjunto, quedando de esta forma completamente sujeto el dispositivo de disgregación. Entre este último y el motor, un vástago sirve de unión, acabado en un anillo para fijarse, que parte del centro del disco metálico.

b) *Baño de disgregación*: Está formado por un recipiente de vidrio de un litro de capacidad que contiene el líquido de disgregación (agua), mantenida entre 35 y 39°C por medio de un termostato regulable.

c) *Motor*: Sirve para imprimir un movimiento periódico y vertical al dispositivo de disgregación mediante un brazo horizontal que se une al vástago del mismo. Los movimientos verticales que comunica, están estandarizados en frecuencia y amplitud.

Para efectuar el ensayo, el dispositivo de disgregación se introduce en el baño, de tal forma que, en el momento de máxima elevación, el fondo del cestillo se encuentre a no menos de 2,5 cm de la superficie y en el momento de máximo descenso alcance como mínimo 2,5 cm sobre el fondo del recipiente.

La U.S.P. XV (II suplemento) (4), introduce una pequeña modificación que consiste en el empleo de unos discos de plástico transparentes y de superficie lisa que, insertados en cada tubo, ejercen una leve presión sobre la forma farmacéutica durante el ensayo. Esta presión hace que las pequeñas partículas, procedentes de la disgregación del comprimido, atraviesen la malla del fondo del cestillo, evitando de esta forma, la posible obturación del mismo por las partículas disgregadas de baja densidad. El medio que utiliza no es agua, sino jugos gástrico e intestinal artificiales.

MORRISON y col. (5) ensayaron con este método el tiempo de disolución de un preparado de acción prolongada, consistente en tres esferas de distinto tiempo de liberación introducidas en una cápsula gelatinosa, dando resultados no del todo satisfactorios al compararlos con ensayos efectuados "in vivo".

Posteriores ediciones de la misma Farmacopea —XVI, XVII y XVIII (6, 7 y 8)— utilizan un dispositivo igual al original pero de menor tamaño, lo que supone mejor manejabilidad. Con igual fundamento que el dispositivo de la U.S.P. en sus diferentes revisiones, diversas firmas comerciales han lanzado sus dispositivos; concretamente la firma Erweka posee los modelos Erweka ZT 2 (Fig. 3) (9) y ZT 3 (Fig. 4) (10). La ventaja que presentan sobre el original de U.S.P. es que pueden adaptarse a las técnicas de disgregación-disolución, tanto de la farmacopea norteamericana, como de la británica; asimismo el ensayo puede también efectuarse sobre cápsulas gelatinosas duras.

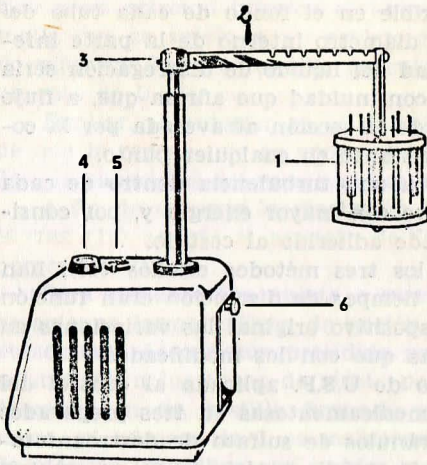


Fig. 3

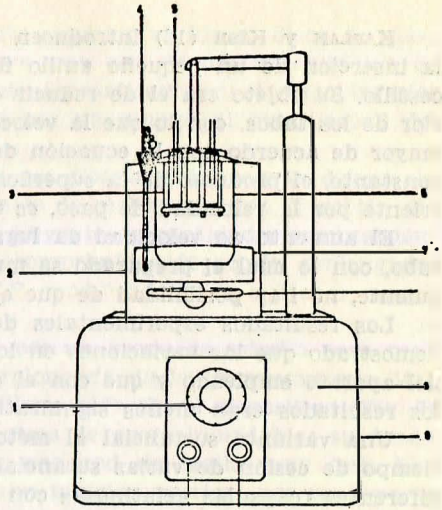
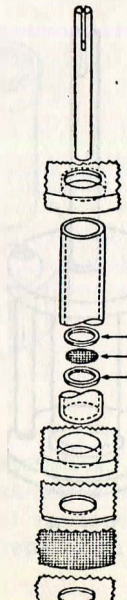


Fig. 4

La primera variante de la técnica de U.S.P., fue introducida por ROYAL (11). Con motivo de determinar el tiempo de liberación del sulfato de dextroanfetamina a partir de microgránulos de cesión prolongada, propuso equiparar cada uno de los seis tubos del cestillo del aparato de disgregación con una red de malla más fina que la original, y con otra colocada en la parte superior del tubo, de igual luz de malla, para evitar que los microgránulos con recubrimiento céreo sobrenadaran en la superficie del líquido de ensayo (Fig. 5).



KAPLAN y KISH (12) introducen una nueva variante que consiste en la inserción de un pequeño anillo flexible en el fondo de cada tubo del cestillo. Su objeto era el de reducir el diámetro interno de la parte inferior de los tubos, con lo que la velocidad del líquido de disgregación sería mayor de acuerdo con la ecuación de continuidad que afirma que, a flujo constante, el producto de la superficie de la sección atravesada por la corriente por la velocidad de paso, es constante en cualquier punto.

El aumento de velocidad da lugar a una turbulencia dentro de cada tubo, con lo cual el preparado se mueve con mayor energía y, por consiguiente, no hay posibilidad de que quede adherido al cestillo.

Los resultados experimentales de los tres métodos citados (46), han demostrado que las variaciones en los tiempos de disolución eran función del aparato empleado y que con el dispositivo original las variaciones en los resultados eran menos significativas que con los modificados.

Una variante sustancial al método de U.S.P. aplicada al control del tiempo de cesión de varias sustancias medicamentosas en tres preparados diferentes (cápsulas gelatinosas con gránulos de sulfato de dextroanfetamina, comprimidos con metilsulfato de hexociclo englobado en una matriz inerte y comprimidos pluriestratificados a base de clorhidrato de tripeleamina) fue propuesta por CAMPBELL y THEIVAGT (13). La innovación consiste en sustituir el cestillo descrito en la U.S.P. por el dispositivo de STOLL-GERSHBERG (14) y en la composición de los líquidos de disolución, que para hacer las condiciones experimentales lo más parecidas posible a las del tracto gastroentérico, se modifica a intervalos de tiempo preestablecidos de modo que se produzca un cambio gradual del pH del medio.

El cestillo del aparato de STOLL-GERSHBERG (Fig. 6) consiste en dos discos de plástico, uno inferior y otro superior, sostenidos por dos barras fijadas a ellos por tornillos; en el centro va colocado un tubo de vidrio

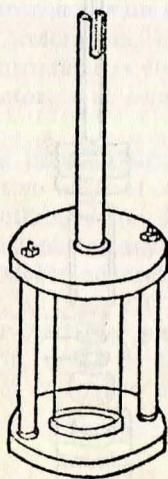


Fig. 6

abierto en sus dos extremos, cuya parte superior va fija al disco de plástico y su extremo inferior se apoya en una red de determinada luz de malla que se sujeta a un orificio central practicado en el disco inferior de plástico. Todo el cestillo se sujeta por un mango al brazo móvil del aparato de U.S.P.

Similar al anterior es el descrito por COOPER (15), con la diferencia de que la red en que se apoya el tubo es de malla más fina. También difiere la capacidad del vaso y el líquido eluyente en cantidad y composición.

A fin de ensayar la disolución de comprimidos de acción prolongada, BLYTHE (16) adopta el aparato de U.S.P. modificado para contener mayor número de tubos.

Otra variante fue puesta a punto por un grupo de estudio para preparaciones farmacéuticas de acción prolongada de la PHARMACEUTICAL MANUFACTURERS ASSOCIATION presidida por VLIET (17). En el dispositivo (Fig. 7) se sustituyen los tubos de vidrio por otros de acero inoxidable; su fondo descansa en un cestillo formado por una red de malla muy fina. Los tubos, en número de 6, se mantienen en posición vertical por un soporte de plástico (Fig. 8) y van unidos por un brazo al resto del aparato.

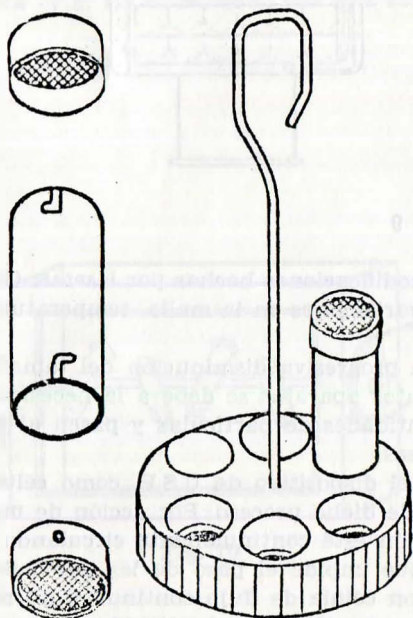


Fig. 7

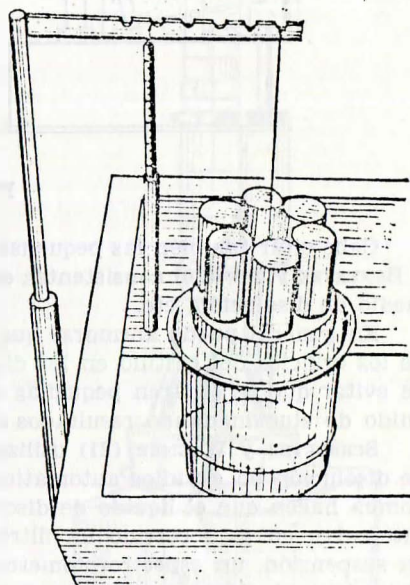


Fig. 8

De acuerdo con las características de las preparaciones de acción prolongada a ensayar, la técnica puede ser objeto de otras modificaciones. En algunos casos puede ser útil variar el pH del líquido de disolución de manera gradual. Otras, si la preparación contiene sustancias activas poco

solubles en agua, se modifica el líquido de disolución. Por último, el cestillo puede sustituirse por otro de malla más fina, cuando deba tenerse la preparación más tiempo, en formas que por su especial constitución se disgreguen antes de que la liberación de sustancia medicamentosa sea completa.

KHANNA, SOLIVA y SPEISER (18), propusieron otra modificación para estudiar el comportamiento durante la liberación "in vitro" del cloranfenicol contenido en esferas de epoxi-resinas obtenidas por polimerización. Consiste en 6 vasos cilindricos de vidrio de mayor tamaño que los tubos originales, cerrados por ambos extremos con tapones de polietileno (Figura 9). Los tubos con los líquidos de disolución se colocan sobre una plataforma y se introducen en un baño de agua termorregulado a $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$. La plataforma se agita con movimientos verticales con una frecuencia de 30 veces por minuto.

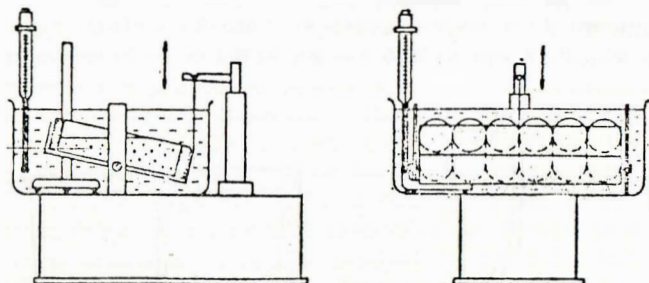


Fig. 9

Cabe citar también las pequeñas modificaciones hechas por KAPLAN (19) y BANERJEE y col. (20) consistentes en variaciones en la malla, temperatura, medio de disolución, etc.

En general puede afirmarse que la progresiva disminución del tamaño de los orificios del cestillo en los distintos aparatos se debe a la necesidad de evitar que se separen pequeñas cantidades de partículas y pasen al líquido de elución dando resultados falsos.

SCHROETER y WAGNER (21) utilizan el dispositivo de U.S.P. como célula de disolución en estudios automáticos de dicho proceso. Por acción de una bomba hacen que el líquido de disolución esté continuamente circulando e intercalan en su recorrido un filtro, que impide el paso de las partículas en suspensión, un espectrofotómetro con célula de flujo continuo y un registrador automático que transcribe la extinción de dicho líquido de forma continuada. En caso de necesitar una dilución del líquido, puede hacerse mediante un depósito adicional de líquido de disolución y una válvula magnética. SCHROETER y HAMLIN (22) lo modifican por incorporación de una célula de flujo de 1 cm de espesor, y posteriormente lo utiliza TARASZKA y DELOR (23) para estudiar el comportamiento de disolución en comprimidos de sulfametacina.

2.1.3.2.—Dispositivos de fundamento distinto al de U.S.P. XIV

Se han utilizado aparatos que nada tienen en común con el descrito por la U.S.P. en sus distintas ediciones

SOUDER y ELLENBOGEN (24) determinaron el tiempo de cesión de sulfato de dextroanfetamina en microgránulos contenidos en cápsulas gelatinosas utilizando un aparato que consiste esencialmente en un eje horizontal unido a un motor de velocidad regulable. Sobre él se insertan una serie de pinzas a las que se fijan frascos cerrados de capacidad uniforme y en número variable de acuerdo con las necesidades del ensayo, con un límite máximo de 36. La sujeción se hace por la parte media de los mismos para que cuando el dispositivo funcione sufran vueltas completas. El conjunto se sumerge en baño de agua regulado termostáticamente (Fig. 10).

Hay que tener presente que los microgránulos recubiertos con capas de diferente espesor, tienen tendencia a estratificarse durante la manipulación previa al llenado de los frascos.

Para evitar este inconveniente que se traduciría en el empleo y análisis de una muestra con características diferentes a las del producto final, los autores propusieron el empleo de un aparato seleccionador de la muestra (Fig. 11) constituido por una columna cilíndrica vertical con agitadores

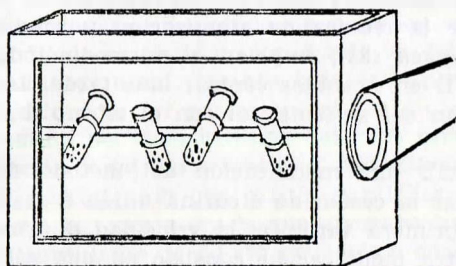


Fig. 10

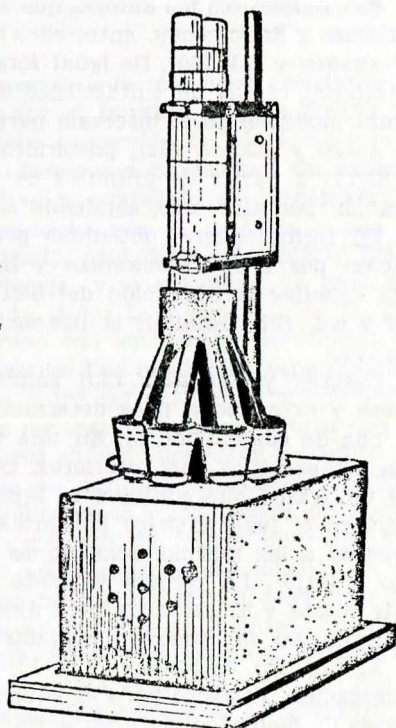


Fig. 11

en su interior que mezclan el preparado; en su parte inferior lleva un conjunto giratorio con siete canales de salida que constituyen el seleccionador propiamente dicho. Debido a la rotación de los canales que se alternan en la salida de la columna, se van recogiendo los gránulos mezclados en proporción análoga a la de las cápsulas que los contenían en el preparado original.

SHENOY y col. (25) emplean el método anterior, si bien los frascos que contienen la muestra a ensayar giran a menor velocidad y la sustitución de jugo gástrico por intestinal se hace a un tiempo menor.

BLYTHE (16) para el ensayo de microgránulos de acción prolongada, ha utilizado el método de SOUDER y ELLENBOGEN, pero aumenta la velocidad de los giros y cambia el tiempo de sustitución del jugo gástrico por intestinal a 90 minutos en lugar de 60, variante justificada por el hecho de que tras sus observaciones röntgenográficas llegó a la conclusión de que el tiempo medio de vaciado gástrico es el de 90 minutos.

También MONTGOMERY y col. (26) utilizan este aparato para determinar las características diactivos con núcleo de a

KRUEGER y VLIET (27) emplean un método en el que la muestra efectúa un movimiento de rotación en el interior de una botella de vidrio de capacidad determinada, haciendo variar el pH de los fluidos de forma gradual.

Son numerosos los autores que han utilizado dispositivos basados en el de SOUDER y ELLENBOGEN, entre ellos RIAÑO SANCHEZ (28), HEIMLICH y col. (29) y FLANAGAN y col. (30). De igual forma DRAPER y BECKER (31), ensayan formulaciones céricas de sulfaetiladiazol (SETD) preparadas por dispersión acuosa modificando el intervalo para la toma de muestras.

ASKER y BECKER (32), posteriormente, llevan a cabo la determinación de SETD a partir de gránulos de acción prolongada obtenidos por atomización por aire seco, siguiendo el método anteriormente expuesto.

En formulaciones obtenidas por la técnica de atomización y solidificación por frío, RAGHUNATHAN y BECKER (33), emplean el mismo método para estudiar la liberación del SETD en gránulos céreos; más tarde, JAVAI y col. (34) estudian la liberación del sulfametizol con el mismo dispositivo.

CHAUDRY y SAUNDERS (35) emplean una modificación del método de SOUDER y ELLENBOGEN para determinar la cesión de efedrina unida a resinas de cambio iónico.

En una primera variante, la velocidad de giro y la temperatura son inferiores. Otra modificación consiste en que sólo hay un frasco que contiene la forma a ensayar, y pasado un tiempo, se sustituye el jugo gástrico por intestinal; por lo demás dicho frasco está sometido a las mismas condiciones de agitación y temperatura que en el caso anterior. La tercera variante está basada en un principio análogo al de SOUDER y ELLENBOGEN, pero difiere en su ejecución práctica: el líquido de disolución se renueva continuamente.

El aparato empleado (Fig. 12) consta de cuatro partes: Cámara de disgregación, depósito para el líquido de disolución, sistema de tubos para el paso de dicho líquido y termostato. La muestra a examinar se introduce en la cámara de disgregación, rodeada de un revestimiento que por medio

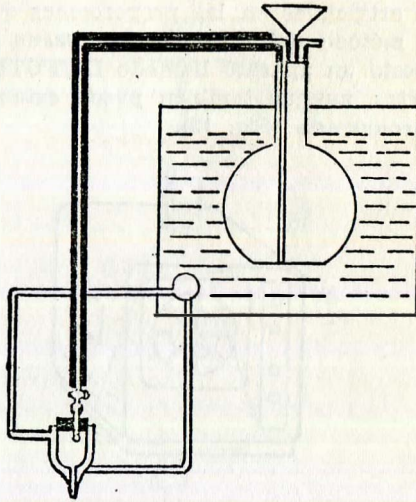


Fig. 12

de un tubo pasa a través de un termostato que mantiene constante la temperatura. El paso de agua se hace por el impulso de una bomba. El depósito de líquido se encuentra también sumergido en el termostato y la salida del mismo se efectúa por unos tubos que conducen a un sistema de salida múltiple regulado por una llave y sumergido en la cámara de disgregación. El líquido se pone en contacto con la muestra y cae al fondo de la cámara, por donde va saliendo; ésta debe permanecer llena hasta su mitad durante toda la experiencia, y la velocidad de paso del líquido debe ser perfectamente controlada. A las tres variantes se las denomina del tubo cerrado, del tubo cerrado con sustitución del líquido de elución y del baño continuo, respectivamente. Los resultados experimentales demostraron que existía paralelismo entre las dos primeras variantes y que la tercera era la que aportaba los mejores resultados, si bien con el inconveniente de no ser aplicable a ensayos en serie por larga y costosa.

El NATIONAL FORMULARY XII (36), en su segundo suplemento, adoptó como método oficial de disgregación-disolución de comprimidos de acción prolongada, una técnica basada en los métodos de frasco rotatorio, que también incluye la edición XIII (37). El aparato propuesto consiste en un eje rotatorio en el que se insertan unas pinzas que sirven para fijar los frascos que contienen la muestra a ensayar. Tales recipientes, redondos y provistos de tapón de rosca, se colocan de tal forma, que al insertarlos en las pinzas, formen ángulo recto con el eje rotatorio, que por medio de un motor eléctrico puede girar a velocidad regulable. El conjunto se mantiene a temperatura constante en baño de agua. El cambio de pH

durante la experiencia se hace de forma gradual mezclando los jugos gástrico e intestinal artificiales en las proporciones que indica.

Basado en este método del N.F. XII la EURAND Microencapsulation S.p.A. (38) ha propuesto un aparato llamado DIFFUTEST para el ensayo de gránulos recubiertos, aunque también puede extenderse a otros preparados de acción prolongada (Fig. 13).

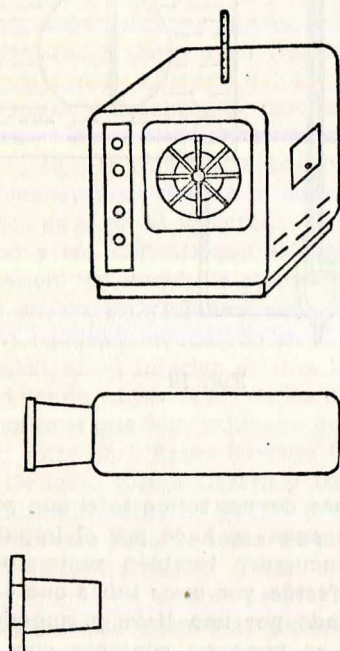


Fig. 13

CHIARAMONTI y col. (39) lo han descrito como sigue: El dispositivo consiste en una célula termostática regulada a $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dentro de la que se encuentra un soporte cilíndrico con 8 radios a los que van sujetas dos cestillas metálicas donde se introducen unos frascos especiales que llevan la forma farmacéutica y el líquido de disolución. Todo esto gira a determinada velocidad, y a intervalos de tiempo preestablecidos se van sustituyendo los frascos y se analiza su contenido.

NASH y MARCUS (40) describen una técnica original en la que determinaron el tiempo de cesión del sulfato de dextroanfetamina en cápsulas con gránulos de liberación prolongada. El aparato (Fig. 14) consiste en un embudo tipo Buchner que se articula con un matraz; completan el dispositivo un filtro de porosidad media, una llave de dos vías y un aparato motor. El filtro de porosidad media es el más conveniente, ya que debe oponer una resistencia adecuada al líquido de disgregación. Los filtros de porosidad más fina impedirían un buen drenaje del líquido y los de

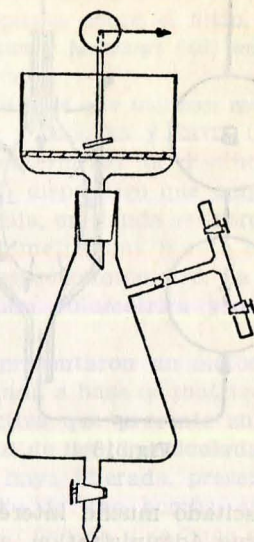


Fig. 14

porosidad más grosera podrían dejar fluir líquidos de disolución aún durante la pausa de un periodo de control a otro. El paso del fluido está regulado por la diferencia de presión que existe a uno y otro lado del filtro que a su vez se regula por el sistema de llave de dos vías. El filtro se coloca en la parte inferior del embudo. El matraz va provisto en el fondo de una llave que permite salir el líquido en el momento oportuno y a un lado del mismo se inserta el sistema de llaves o tubo en T; una de las llaves comunica con la atmósfera y la otra con una bomba de vacío, con lo cual puede regularse la presión a uno y otro lado del filtro. El motor, conectado a un agitador, mantiene un movimiento continuo y débil en el líquido que contacta con la muestra.

Cabe citar, aunque con fundamento distinto a los dos métodos hasta ahora descritos, el de LAWRENCE T. SENELLO (41) que determina la cesión del clorhidrato de metanfetamina en formas de acción prolongada obtenidas con metacrilato-metilmacrilato, por medio de un cromatógrafo de gases previa disolución de los componentes en cloroformo.

MELANDRI y BUTTINI (42) ensayan preparaciones a base de resinas de intercambio iónico con el aparato propuesto por MELANDRI y DE GIULI (43) con la diferencia de que las resinas a analizar se colocan en un saquito cerrado de tela y comunicado por un tubo al depósito del líquido de disolución (Fig. 15). Este líquido circula impulsado por una bomba a través de la cámara donde se encuentra la preparación que en su fondo lo recoge por medio de un tubo que lleva a un termostato en el que se encuentra el depósito de líquido. La temperatura se mantiene a 37°C.

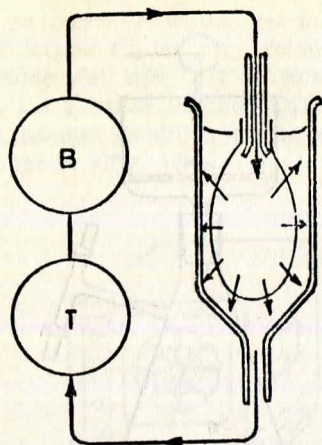


Fig. 15

Un método que ha suscitado mucho interés fue propuesto por WYLEY (44), de la Food and Drug Administration, aplicable a comprimidos de acción prolongada. El aparato (Fig. 16) consiste en un cilindro de vidrio cerrado por un filtro con lana de vidrio y una desviación lateral por donde vuelve el fluido a un frasco depósito de reserva. Los comprimidos se colocan encima del filtro, separados unos de otros por capas de lana de vidrio y, por acción de una bomba, el líquido circula a velocidad determinada a través del cilindro, volviendo al depósito de reserva. El aparato se encuentra sumergido en un baño a temperatura constante de 37° C, y a intervalos de tiempo se toman muestras del líquido, sustituyéndolo por la misma cantidad de líquido nuevo.

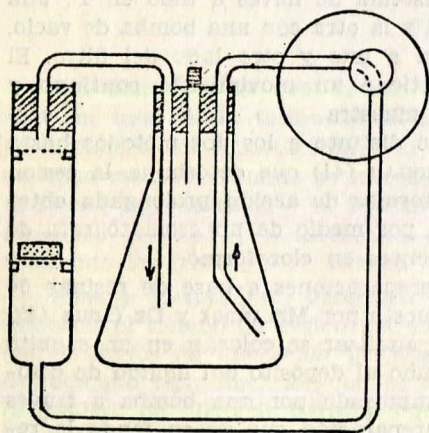


Fig. 16

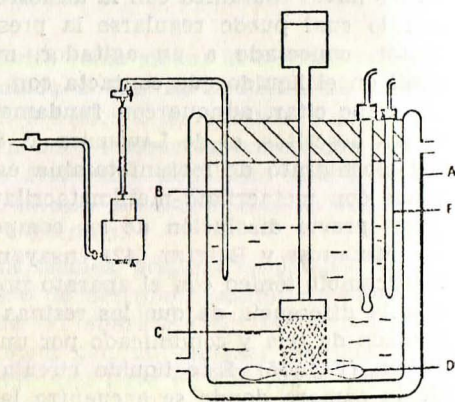


Fig. 17

Si se opera con cápsulas, se vacía su contenido, se mezcla con carbóndum en polvo, y se deposita sobre el filtro, recubriéndolo con lana de vidrio. MYERS (45) y DOMINICI y MARCONI (46) entre otros, hacen referencia en sus trabajos a este método.

Pueden citarse como autores que utilizan métodos de elución continua a NORVY (47), SHAH (48) y SJÖGREN y ERVIK (49). El segundo utiliza una técnica automática para determinar la disolución "in vitro" de medicamentos ácidos y básicos. El dispositivo que emplea (Fig. 17) consta de un baño termostático con cestilla, en donde se introduce la muestra, un agitador, electrodos de un peachímetro, una bureta especial y bomba impulsora, conectado todo ello a un espectrofotómetro. La cesión de sustancia activa se determina por valoración volumétrica y/o por análisis espectrofotométrico.

SJÖGREN y ERVIK (49) presentaron un método para el ensayo de comprimidos de acción prolongada a base de matrices inertes. La muestra, conteniendo una sustancia activa que presente suficiente absorción a la luz, se sumerge en una cantidad de líquido calculada para que cuando el 100 % de la sustancia activa se haya liberado, presente una extinción determinada. El líquido, por medio de una bomba, se succiona a través de un filtro de inmersión de vidrio fritado y se hace circular por unos tubos que conducen a la célula de flujo continuo de un espectrofotómetro con registrador, para regresar de nuevo al recipiente (Fig. 18). Como todos los procedimientos para ensayos de disolución y disgregación "in vitro", el recipiente va sumergido en un baño termostático que mantiene la temperatura a 37°C, y posee un agitador para mantener la concentración uniforme en todo el sistema.

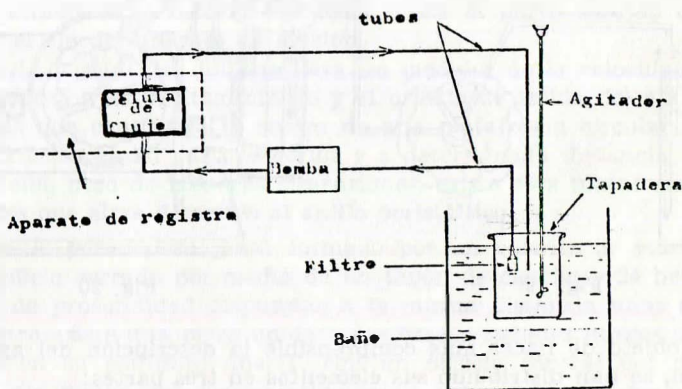


Fig. 18

Un método similar, pero más perfeccionado, ha sido propuesto por SANCHEZ MORCILLO (50) para estudiar la cinética de disolución de comprimidos de dosificación convencional. Para ello, se basó en el dispositivo de SIMOONS (51) para el control de preparaciones de acción prolongada, en el

que efectuó las modificaciones oportunas con el fin de lograr un procedimiento de registro automático.

El método original de SANCHEZ MORCILLO ha sido el que hemos adoptado para el estudio de formas sólidas orales de acción prolongada (52, 53 y 54); los resultados han puesto de manifiesto que el dispositivo presenta numerosas ventajas respecto a los anteriormente descritos. Por ello y por ser este método nuestra aportación experimental, se describe con detalle tanto el dispositivo como la técnica utilizada, incluyendo sus ventajas e inconvenientes.

Descripción del aparato

El sistema adoptado es el resultado del acoplamiento de tres dispositivos: Aparato de disolución propiamente dicho, espectrofotómetro con célula de flujo continuo y sistema de registro (Fig. 19).

El dispositivo de disolución es un intestino artificial Erweka Tester tipo AT 3 (Fig. 20), clásicamente empleado para determinar la cesión de preparados sólidos de administración oral y acción prolongada por método discontinuo, o sea, por toma de muestras a determinados intervalos de tiempo, para el posterior análisis de las mismas (55).

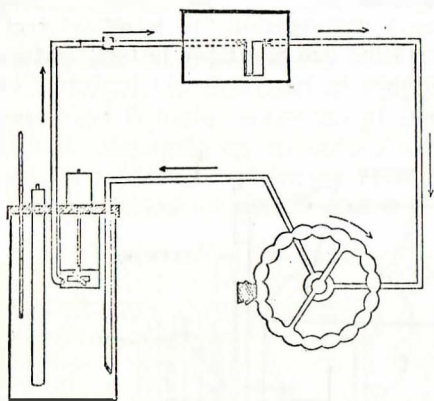


Fig. 19

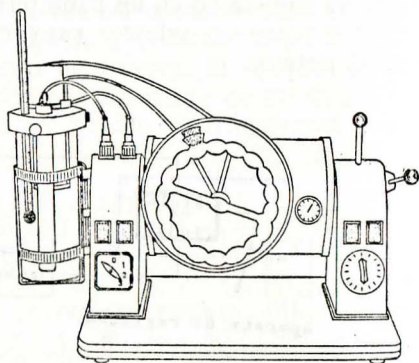


Fig. 20

Con objeto de hacer más comprensible la descripción del aparato de disolución, se han distribuido sus elementos en tres partes:

- a) Reservorio termostático.
- b) Cuerpo principal.
- c) Anillo peristáltico.

a) *Reservorio termostático*: Consta de un depósito de 2.500 ml para el líquido de disolución que es un recipiente de vidrio en cuya tapadera de material plástico, hay adosado un motor de bombeo para impulsar el líquido, un termostato regulable, un orificio con termómetro acoplado, un

tubo acodado para la entrada de líquido del intestino propiamente dicho y un orificio tapado para la toma de muestras. El motor de bombeo y el termostato se une por sendos bornes al sistema eléctrico. Este conjunto va adosado por medio de una estructura metálica al cuerpo principal del sistema.

b) *Cuerpo principal*: Es un cilindro central metálico en el que se halla introducido el motor, sujeto a una placa también metálica, que sirve para apoyarlo por medio de dos pies laterales asimismo metálicos; la posición del cilindro puede variar respecto a la vertical según ángulos de 90, 100, 110, 120 y 130 grados, gracias a dos palancas situadas en el pie de la derecha. Dicho pie tiene en su parte frontal un cronómetro, sincronizado con la puesta en marcha del sistema que hace que el aparato se detenga automáticamente en el tiempo previamente programado; en la parte superior del pie, se encuentran dos lámparas-piloto que indican si el anillo peristáltico gira y si el cronómetro funciona, respectivamente.

El pie de la izquierda lleva adosado en su lateral izquierdo el depósito y en su parte superior conectados los bornes. Algo más abajo dos lámparas indican si funciona el termostato, o si la bomba de impulsión trabaja respectivamente. Por último, en la parte inferior existe un interruptor con cuatro posiciones: La posición cero indica que no funciona el sistema; en la posición uno, sólo funciona el sistema de calentamiento; en la dos, además del termostato, también funciona el sistema de bombeo; por último, en la posición el sistema peristáltico que se verá más adelante.

El cilindro central en su parte frontal inferior lleva una palanca para el cambio de velocidades de giro del anillo peristáltico y en su parte posterior lo atraviesa un orificio que llega hasta la parte frontal, donde se introduce el eje del aparato de elución.

La parte frontal del cilindro lleva un medidor de la velocidad de giro que va desde 3 a 45 vueltas/minuto y el orificio de salida del eje mencionado antes que constituye el centro de una plataforma circular metálica con dos orificios en su parte superior y a determinada distancia. Concéntrica con ella, pero de menores dimensiones, existe otra plataforma sujeta con muelles que sirve de apoyo al anillo peristáltico.

c) *Anillo peristáltico*: Está formado por un volante de vidrio hueco con un orificio cerrado por medio de un tapón de caucho y 24 hendiduras de 2 mm de profundidad dispuestas a la misma distancia unas de otras. En su centro existe una pieza unida a dos brazos radiales huecos del anillo formando en su conjunto una T, con un orificio central por donde se sujeta al eje motor del cuerpo principal y que ajusta por medio de un tornillo roscado. La pieza en T unida al anillo lleva dos conductos, comunicados cada uno de ellos con uno de los brazos, que terminan en dos orificios que se sitúan en posición opuesta y a distinta altura. Los orificios están rodeados por dos hendiduras circulares que dividen a la pieza en tres cámaras. Por otra parte, la pieza ajusta a esmeril con otra, también de vidrio, que se apoya en la plataforma más pequeña del cuerpo principal. Esta última pieza lleva dos tubos acodados que coinciden exactamente con

las hendiduras de la pieza en T y, en algún momento, al girar esta última, con los orificios de la misma.

Los tubos van acoplados a unos conductos de plástico que los comunican respectivamente con el tubo de entrada de líquido y con el sistema de bombeo para su salida. En el conjunto que se describe, como el sistema de medida de la disolución es automático, el primero va conectado al conducto de salida de la célula de flujo continuo de un espectrofotómetro, cuya entrada comunica con el sistema de bombeo del depósito, con el fin de hacer medidas directas de la extinción.

En el conducto de salida de la bomba, y antes de que llegue el líquido al anillo peristáltico, va intercalada la célula de flujo continuo de 1/2 cm de espesor (56) con el fin de que pase continuamente el líquido por ella. Como la célula está unida a un espectrofotómetro DOUBLE BEAM SPECTROPHOTOMETER HITACHI, modelo 124 (57), con su registro correspondiente, RECORDER modelo 165 (58), puede determinarse la extinción que presenta la solución respecto al tiempo.

Técnica operativa

Una vez ajustado el espectrofotómetro a la longitud de onda seleccionada en cada caso, se sustituye el portacubetas normal por la célula de flujo continuo que posee una cubeta conteniendo el blanco (líquido de disolución utilizado). Se llena el reservorio con 2.500 ml de líquido, se ajusta la tapadera y se introduce el termómetro. Se colocan los bornes del termostato y del motor de bombeo en los respectivos ajustes del cuerpo principal del sistema, conectando al mismo tiempo los tubos de plástico, se acopla el anillo de manera que su orificio quede hacia arriba y se pone en marcha el cronómetro. Se conecta a la red y se espera hasta que el líquido de disolución alcanza $37 \pm 1^\circ\text{C}$, lo que se logra poniendo el interruptor en la posición uno y regulando el termostato a esa temperatura. Una vez alcanzada, se coloca el interruptor en la posición dos, con lo que el líquido del depósito pasa a través de la célula y llega al anillo peristáltico. En este momento puede ajustarse nuevamente el cero de absorbancia en el espectrofotómetro y aparato de registro. Cuando el líquido llena los brazos laterales del anillo, se introducen las formas farmacéuticas, se cierra el orificio con el tapón de caucho ajustándolo por medio de un muelle y se pasa el interruptor a la posición tres para que el anillo comience a girar a la velocidad seleccionada (en nuestro caso 20-22 vueltas/minuto); a continuación se conecta el tornillo del aparato de registro que pone en marcha el papel a una velocidad de 5 mm/minuto por un periodo de 12 horas. La inclinación del sistema peristáltico se fijó en 130 grados.

Las formas farmacéuticas introducidas en el anillo, giran y rozan con las estrangulaciones y así se libera la sustancia activa. Al aumentar la concentración, que se mantiene constante en todo el medio gracias al sistema de bombeo y giro, a medida que el líquido va pasando por la célula, aumenta la extinción y el registrador dibuja de manera continua la gráfica correspondiente al aumento de la misma, de tal forma que, por

ser una gráfica acumulativa, siempre será ascendente hasta que cese la liberación de sustancia activa, en cuyo momento la concentración permanecerá constante y podrá darse por finalizada la experiencia.

Líquidos de disolución

Se ha utilizado agua como líquido de disolución en aquellas formas cuya liberación no estaba significativamente influida por el pH del medio (formas a base de matrices inertes y resinas de cambio iónico). En los restantes casos (comprimidos moteados, estratificados, grageas, microgránulos, etc.), además de agua se han empleado jugos digestivos artificiales con el fin de hacer un estudio comparativo en ambos medios para establecer si en las formulaciones ensayadas influye el pH del medio de disolución.

Los jugos digestivos utilizados fueron jugos gástrico e intestinal artificiales U.S.P. XVIII (59), desprovistos de enzimas, efectuando el cambio de uno por otro a los 90 minutos del comienzo de la experiencia. lo que determina, por tanto, un cambio brusco de pH.

2.2.—*Ensayos "in vivo"*

Los ensayos "in vivo" son indispensables para establecer conclusiones sobre la utilidad terapéutica de los preparados. Para llevarlos a cabo se emplean animales, oportunamente seleccionados, a los que se administra el medicamento a ensayar para, posteriormente, efectuar una prueba que dé una medida real del efecto y duración del preparado administrado. Esto último puede llevarse a cabo de dos formas, por métodos biofarmacéuticos o por métodos radiológicos.

Los *métodos biofarmacéuticos* permiten averiguar la cantidad de sustancia activa existente en sangre, en orina o en los diversos órganos; también pueden hacerse determinaciones sobre los metabolitos resultantes de la degradación de la sustancia activa. Estos métodos implican un conocimiento del destino metabólico de la sustancia en el organismo.

La investigación de la tasa sanguínea y de la excreción urinaria, tanto en animales como en el hombre, permiten construir curvas de concentración que pueden compararse con las obtenidas a partir del medicamento contenido en una forma clásica. Desgraciadamente estos métodos son a veces difíciles de aplicar y, en ciertos casos, no son factibles debido a las particularidades del metabolismo de ciertas sustancias activas. La administración de productos radiomarcados puede servir de ayuda, pero también presenta dificultades técnicas.

Se ha demostrado que las medidas de concentraciones en sangre de las sustancias medicamentosas, los datos sobre su excreción urinaria o sobre su metabolismo y el valor de su semivida biológica, cuando se relacionan con su respuesta terapéutica, son utilizables para valorar una preparación de acción prolongada.

Los *métodos radiológicos* consisten en administrar el medicamento en forma de radiopaco y localizarlo por sucesivas radiografías de las diversas

partes del tubo digestivo. El método está sujeto a críticas ya que estudios controlados del mismo han demostrado que los resultados obtenidos presentan grandes variaciones según el sujeto (60).

Los métodos biofarmacéuticos son los más utilizados hasta ahora porque su técnica de ejecución es más sencilla.

Una vez obtenidos los resultados de los ensayos "in vivo", el paso siguiente es establecer la correlación con los "in vitro"; en general suele existir buena correlación entre ambos.

Las pruebas "in vivo" sirven de guía en la puesta a punto de una formulación "retard", pero no indican de forma concluyente como se metaboliza y actúa el preparado en el organismo humano.

2.3.—*Ensayos clínicos*

Las diferencias entre el aparato digestivo humano y el animal son bastante grandes, lo que trae como consecuencia el que para efectuar un estudio completo de un preparado tenga que someterse a pruebas directas en el organismo humano. Estos ensayos son útiles tanto para establecer las dosis terapéuticas, como para observar si hay aparición de efectos secundarios.

Para llegar a conclusiones sobre las ventajas de los preparados de acción prolongada, ha de compararse su acción terapéutica con la de las formulaciones convencionales.

Aunque existen muchas formas de llevar a cabo un ensayo de tipo clínico y, en general, varían con la sustancia administrada e incluso de unos investigadores a otros, puede decirse que hay unas normas que suelen mantenerse invariables.

La respuesta clínica debe basarse en un gran número de individuos, porque siempre hay un margen de variaciones individuales que depende de numerosas circunstancias: administración con el estómago lleno o vacío, tipo de alimentación, poder digestivo diferente frente a varios individuos, estado de reposo o de trabajo, etc. (61).

Para un ensayo de tipo clínico se necesitan una serie de individuos que deben responder a estas características:

- 1.—Aunque pueden utilizarse individuos sanos, lo normal es el empleo de enfermos.
- 2.—Se agruparán en tres series de acuerdo con la medicación administrada (62):
 - Enfermos a los que se les da un placebo.
 - Enfermos a los que se suministra una medicación normal.
 - Enfermos a los que se administra una medicación de acción prolongada.
- 3.—Es fundamental en todos los casos que los individuos no sepan qué tipo de administración han recibido, con objeto de que los resultados sean los más seguros posible a la hora de compararlos; por tanto el aspecto externo de los preparados debe ser igual en todos los casos.

Para llegar a resultados indicativos, los individuos que tomaron el placebo no deben dar respuesta terapéutica en número superior al 20-30 por ciento de ellos. Si se cumple, puede procederse a comparar los resultados obtenidos con los otros dos grupos.

Algunos autores como GRAFFNER y SJÖGREN (63) sólo emplean las dos últimas series de individuos, para determinar la absorción de comprimidos de acción prolongada de cloruro potásico y, en este caso, individuos sanos.

Puede prescindirse de la administración de preparados convencionales si no se quieren establecer comparaciones y también suele ser frecuente el empleo de dos tipos de formas de acción prolongada con la misma dosis de sustancia activa pero obtenidas por distinta técnica de elaboración, para establecer cuál es la mejor.

En resumen, las posibilidades de los ensayos clínicos son muy amplias y, dentro de unos patrones generales, la forma de llevarlos a cabo puede variar de acuerdo con los resultados que se quieran obtener, con el tipo de medicación objeto de ensayo e incluso con el experimentador.

En definitiva, habrá que recurrir a los tres tipos de pruebas, "in vitro", "in vivo" y clínicas, para que los resultados obtenidos a partir de todas ellas se complementen y den una idea total del comportamiento y acción de los medicamentos de liberación prolongada.

BIBLIOGRAFIA

- (1) CASADIO, S.: "Tecnología Farmacéutica", 2.^a Ed., Vol. I, Ed. Cisalpino-Goliardica, Milano 1972, pág. 713.
- (2) LAZARUS, J., PAGLIERY, M. y LACHMAN, L. J.: J. Pharm. Sci., 53, 798 (1964)
- (3) "The United States Pharmacopoeia", XIV Rev., Mack Printing Co., Easton 1950, pág. 700.
- (4) "The United States Pharmacopoeia", XV Rev., Mack Printing Co., Easton 1955, pág. 21, II suppl.
- (5) MORRINSON, A. B., PERUSSE, C. B. y CAMPBELL, J. A.: J. Pharm. Sci., 51, 623 (1962).
- (6) "The United States Pharmacopoeia", XVI Rev., Mack Printing Co., Easton 1960, pág. 934.
- (7) "The United States Pharmacopoeia", XVII Rev., Mack Printing Co., Easton 1965, pág. 919.
- (8) "The United States Pharmacopoeia", XVIII Rev., Mack Printing Co., Easton 1970, pág. 932.
- (9) ERWEKA ZT 2, ERWEKA APPARATEBAU GMBH, Frankfurt (Folleto).
- (10) ERWEKA ZT 3, ERWEKA APPARATEBAU GMBH, Frankfurt (Folleto).
- (11) ROYAL, J.: Drug Standards, 27, 1 (1959).
- (12) KAPLAN, L. L. y KISH, J. A.: J. Pharm. Sci., 51, 706 (1962).
- (13) CAMPBELL, D. J. y THEIVAGT, J. G.: Drug Standards, 26, 73 (1958).
- (14) STÖLL, F. D. y GERSHBERG, S.: J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed., 35, 248 (1946).
- (15) COOPER, J.: Drug Cosm. Ind., 81, 332 (1957).
- (16) BLYTHE, R. H.: Drug Standards, 26, 1 (1958).
- (17) VLIET, E. B.: Drug Standards, 27, 97 (1959).
- (18) KHANNA, S. C., SOLIVA, M. y SPEISER, P.: J. Pharm. Sci., 58, 1385 (1969).
- (19) KAPLAN, L. L.: J. Pharm. Sci., 53, 447 (1964).
- (20) BANERJEE, S., MUKHREJEE, A. K. y HALDER, A. K.: J. Pharm. Sci., 59, 273 (1970).

- (21) SCHRÖETER, L. C. y WAGNER, J. G.: *J. Pharm. Sci.*, 51, 957 (1962).
- (22) SCHRÖETER, L. C. y HAMLIN, W. E.: *J. Pharm. Sci.*, 52, 811 (1963).
- (23) TARASZKA, M. y DELOR, R. A.: *J. Pharm. Sci.*, 58, 207 (1969).
- (24) SOUDER, J. C. y ELLENBOGEN, W. C.: *Drug Standards*, 26, 77 (1958).
- (25) SHENOY, K. G., CHAPMAN, D. G. y CAMPBELL, J. A.: *Drug Standards*, 27, 77 (1959).
- (26) MONTGOMERY, K. O., FLEMING, C. V., WEINESWIG, M. H., PARKE, R. F. y SWARTZ, H. A.: *J. Pharm. Sci.*, 53, 340 (1964).
- (27) KRUEGER, E. D. y VLIET, E. B.: *J. Pharm. Sci.*, 51, 181 (1962).
- (28) RIAÑO SANCHEZ, J. M.: *Heraldo Químico Farmacéutico*, I (1), 14 (1964).
- (29) HEINLICH, K. L., MACDONNELL, D. R., POLK, A. y FLANAGAN, T. L.: *J. Pharm. Sci.*, 50, 213 (1961).
- (30) FLANAGAN, T. L. y O'BRIEN, P. D.: *J. Pharm. Sci.*, 50, 232 (1961).
- (31) DRAPER, E. B. y BECKER, C. H.: *J. Pharm. Sci.*, 55, 376 (1966).
- (32) ASKER, A. F. y BECKER, C. H.: *J. Pharm. Sci.*, 55, 90 (1966).
- (33) RAGHUNATHAN, Y. y BECKER, C. H.: *J. Pharm. Sci.*, 57, 1748 (1968).
- (34) JAVAD, K. A., FINCHER, J. H. y HARTMAN, C. W.: *J. Pharm. Sci.*, 66, 1709 (1971).
- (35) CHAUDRY N. C. y SAUNDERS L.: *J. Pharmacol.*, 8, 975 (1956).
- (36) "The National Formulary", XII Ed., Mack Printing Co., Easton 1967, II suppl., pág. 15.
- (37) "The National Formulary", XIII Ed., Mack Printing Co., Easton 1970, pág. 882.
- (38) "Diffutest", Eurand Microencapsulation S. p. A., Milano (Ricorvi, S. A., Barcelona, Madrid) (Folleto).
- (39) CHIARAMONTI, D., GIANI, C., INNOCENTI, F. y SEGRE, A. D.: *Il Farmaco*, Ed. Prat., 25, 257 (1970).
- (40) NASH, R. A. y MARCUS, A. D.: *Drug Standards*, 28, 1 (1960).
- (41) SENNELLO, L. T.: *J. Pharm. Sci.*, 60, 595 (1971).
- (42) MELANDRI, M. M. y BUTTINI, A.: *Il Farmaco*, Ed. Prat., 23, 144 (1968).
- (43) MELANDRI, M. M. y DE GIULI, G.: *Il Farmaco*, Ed. Prat., 21, 69 (1966).
- (44) WILEY, F.: Comunicación personal distribuida por el Combined Pharmaceutical Contact Committee y el ADMA y APMA, 10-11 Octubre 1957.
- (45) MYERS, E. L.: *Drug and Cosm. Ind.*, 87, 622 (1960).
- (46) DOMINICI, A. y MARCONI, M.: *Boll. Chim. Farm.*, 104, 648 (1965).
- (47) NORBY, H.: *Dansk. Tids. Farm.*, 39, 171 (1965).
- (48) SHAH, A. C.: *J. Pharm. Sci.*, 60, 1564 (1971).
- (49) SJÖGREN, J. y ERVIK, M.: *Acta Pharm. Suecica*, 1, 219 (1964).
- (50) SANCHEZ MORCILLO, J.: "Disgregación-disolución de comprimidos como factores condicionantes de su actividad terapéutica", Tesis doctoral. Univ. Granada, 1973.
- (51) SIMOONS, J. R. A.: *Diss. Univ. Amsterdam* 1962, pág. 37; Ref. "The ring apparatus", *Pharm. Weekbl.*, 98, 233 (1963).
- (52) QUESADA, E.: "Estudio galénico de formas farmacéuticas de administración oral y acción prolongada obtenidas a base de recubrimientos", Tesis doctoral, Univ. Granada 1973.
- (53) SOCIAS M.^a S.: "Estudio galénico de formas farmacéuticas de administración oral y acción prolongada a base de matrices inertes o de resinas de intercambio iónico", Tesis doctoral, Univ. Granada, 1973.
- (54) GOMEZ CARRASCO, M.^a C.: "Estudio galénico de formas farmacéuticas de administración oral y acción prolongada obtenidas a base de granulados con disgregabilidad diferente", Tesis doctoral, Univ. Granada, 1973.
- (55) ERWEKA TESAER tipo AT 3, ERWEKA APPARATEBAU GMBH, Frankfurt (Folleto).
- (56) "Instruction Manual for the Model 124-0313 Flow cell Attachment", Perkin-Elmer, Hitachi Ltd., Tokyo (Folleto).
- (57) "Hitachi model 124, Double-beam spectrophotometer", Hitachi Ltd., Tokyo (Folleto).

- (58) "Instruction Manual for the Model 165 Recorder", Perkin-Elmer, Hitachi Ltd., 1969, Tokyo (Folleto).
- (59) Loc. cit. (8), pág. 1026 y 1027.
- (60) SILVA CARVALHO, L.: "Tecnologia Farmacêutica", Ed. Sociedade Farmacêutica Lusitana, Lisboa 1963 Apartado I. pág. 42.
- (61) Loc. cit. (1), pág. 199.
- (62) PAPALEXIOU, Ph.: Schw. Apoth. Ztg., 104, 711 (1966).
- (63) GRAFFNER, C. y SJÖGREN, J.: Acta Pharm. Suecica, 8, 13 (1971).