María Soledad Socias Manzano

ESTUDIO GALENICO DE FORMAS FARMACEUTICAS DE ADMINISTRACION ORAL Y ACCION PROLONGADA A BASE DE MATRICES INERTES O DE RESINAS DE INTERCAMBIO IONICO

TESIS DOCTORALES DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA 42

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE GALENICA

ESTUDIO GALENICO DE FORMAS FARMACEUTICAS DE ADMINISTRACION ORAL Y ACCION PROLONGADA A BASE DE MATRICES INERTES O DE RESINAS DE INTERCAMBIO IONICO

Mª SOLEDAD SOCIAS MANZANO

UNIVERSIDAD DE GRANADA

1973

Im.Un.Gr.65. Dep.leg.Gr.74.1974.

Tesis doctoral dirigida por los profesores Dres. D. José M. Suñé Arbussá, catedrático de la Universidad de Barcelona y D. Antonio Cerezo Galán. Fue leída el día 15 de noviembre de 1973, ante el tribunal formado por los profesores: Suñé Arbussá; Valverde López; Sellés Flores; Faulí Trillo; Cerezo Galán. Obtuvo la calificación de sobresaliente "cum laude".

Deseo hacer patente, desde aquí, mi sincero agradecimiento al Director de esta Tesis Doctoral Prof.Dr.D.José Mª Suñé Arbussá, Catedrático Director del Departamento de Farmacia Galénica de esta Facultad hasta 1.971 y desde entonces Catedrático de la de Barcelona, así como al Codirector de la misma Prof.Dr.D.Antonio Cerezo Galán, Profesor Agregado de Tecnología Farmacéutica Industrial de esta Facultad, por su acertada dirección e inestimable ayuda en todo momento, las cuales han hecho posible la realización del presente trabajo.

Igualmente quiero expresar mi reconocimiento a D.Francisco Aguilar Naranjo, bajo cuya orientación y ayuda se llevaron a cabo los procesos tecnológicos de fabricación de una parte de las formas farmacéuticas estudiadas. Para él y los demás compañeros de la Cátedra de Farmacia Galénica, mi sincero agradecimiento.

Todos ellos, con su apoyo moral y material, han contribuido al desarrollo y conclusión de esta Tesis Doctoral.

Gracias a Todos.

Igualmente quiero expresar mi reconocimiento a D.Francisco Aguilar Naranjo, bajo cuya orientación y ayuda se llevaron a cabo los procesos tecnológicos de fabricación de una parte de las formas farmacéuticas estudiadas. Para él y los demás compañeros de la Cátedra de Farmacia Galénica, mi sincero agradecimiento.

Todos ellos, con su apoyo moral y material, han contribuido al desarrollo y conclusión de esta Tesis Doctoral.

Gracias a Todos.

A MIS PADRES

A MIS PADRES

Pág.

INTRODUCCION

1.- Conceptos generales. 1

1.1.- Objeto de la medicación de acción prolongada. 3

1.2.- Clasificación. 6

1.3.- Ventajas de la medicación "retard" . . . 9

1.4.- Procesos de obtención. 10

1.5.- Comportamiento de la cesión. 11

2.- Formas farmacéuticas obtenidas a base de una matriz inerte o por mezclas con resinas de intercambio iónico 14

2.1. Formas constituidas a base de matrices inertes 15

2.1.1.- Preparación. 19

2.1.2.- Factores que afectan a la liberación . 20

2.2.- Formas constituidas a base de resinas de cambio iónico 26

2.2.1.- Preparación. 28

2.2.2.- Factores que afectan a la liberación . 31

2.3.- Dinámica de liberación 33

2.3.1.- Matrices inertes 33

2.3.2.- Resinas de intercambio iónico. 36

3.- Ensayos de las preparaciones de acción prolongada a base de matrices inertes o de resinas de intercambio iónico. 38

3.1.- Ensayos generales. 39

Pág.

3.1.1.- Físicos. 39

3.1.1.1.- Descripción visual 39
3.1.1.2.- Forma. 39
3.1.1.3.- Dimensiones. 40
3.1.1.4.- Peso 40
3.1.1.5.- Granulometría de la sustancia medicamentosa. 40

3.1.2.- Químicos 40

3.1.3.- Mecánicos. 41

3.1.4.- Biológicos 41

3.2.- Ensayos específicos. 41

3.2.1.- Ensayos "in vitro" 41

3.2.1.1.- Características generales. 42
3.2.1.2.- Aparatos 45

3.2.1.2.1.- Aparato USP XIV para disgregación de comprimidos y modificaciones 45
3.2.1.2.2.- Aparatos de fundamento distinto al de la USP XIV 49

3.2.2.- Ensayos "in vivo". 55
3.2.3.- Ensayos clínicos 56

OBJETO Y PLAN DE TRABAJO 61

PARTE EXPERIMENTAL: Formas farmacéuticas de acción prolongada a base de matrices inertes o de resinas de intercambio iónico.

1.- Ensayos galénicos. 66

Pág.

1.1.- Ensayos físicos. 66
1.1.1.- Descripción visual 66
1.1.2.- Forma. 67
1.1.3.- Dimensiones. 67
1.1.4.- Peso 67
1.1.5.- Dureza 67
1.1.6.- Granulometría de la sustancia activa . 68
1.2.- Ensayos químicos 69
1.2.1.- De la sustancia activa 69
1.2.2.- De la forma farmacéutica 69
1.3.- Ensayo de disolución 69

2.- Estudio galénico de formas farmacéuticas del mercado nacional 77
2.1.- Localización y clasificación 77
2.2.- Formas farmacéuticas ensayadas 81
2.3.- Resultados experimentales. 84
2.3.1.- Formas farmacéuticas de acción prolongada a base de matrices inertes. . . . 84
2.3.1.1.- "Diabis retardo" 92
a) Técnicas utilizadas en los ensayos químicos:
- Ensayo espectrofotométrico de la sustancia activa. 92
- Análisis cuantitativo de la sustancia activa contenida en la forma farmacéutica. 92
b) Expresión de resultados 95
c) Discusión 108

Pág.

2.3.1.2.- "Ferogradumet". 111
a) Técnicas utilizadas en los ensayos químicos:
- Ensayo espectrofotométrico de la sustancia activa 111
- Análisis cuantitativo de la sustancia activa contenida en la forma farmacéutica. 111
b) Expresión de resultados. 112
c) Discusión. 121

2.3.1.3.- "Isoket retard" 124
a) Técnicas utilizadas en los ensayos químicos:
- Ensayo espectrofotométrico de la sustancia activa 124
- Análisis cuantitativo de la sustancia activa contenida en la forma farmacéutica 125
b) Expresión de resultados. 127
c) Discusión. 134

2.3.1.4.- "Ronicol retardado" 136
a) Técnicas utilizadas en los ensayos químicos:
- Ensayo espctrofotométrico de la sustancia activa 136
- Análisis cuantitativo de la sustancia activa contenida en la - forma farmacéutica 137
b) Expresión de resultados. 138
c) Discusión. 145

Pág.

2.3.2.- Formas farmacéuticas de acción prolongada a base de resinas de intercambio iónico. 147

2.3.2.1.-"Codipront". 149

a) Técnicas utilizadas en los ensayos químicos:

- Ensayo espectrofotométrico de la sustancia activa 149
- Análisis cuantitativo de la sustancia activa contenida en la forma farmacéutica. 150

b) Expresión de resultados 152

c) Discusión 156

2.3.2.2.- "Mirapront" 161

a) Técnicas utilizadas en los ensayos químicos:

- Ensayo espectrofotométrico de la sustancia activa 161
- Análisis cuantitativo de la sustancia activa contenida en la forma farmacéutica. 162

b) Expresión de resultados 164

c) Discusión 168

3.- Estudio galénico de formas farmacéuticas de elaboración propia 170

3.1.- Formas farmacéuticas a base de matrices inertes 171

3.1.1.- Formas elaboradas 171

Pág.

3.1.1.1.- Comprimidos de matriz plástica. . . 172
3.1.1.2.- Comprimidos de matriz cérea 175
3.1.1.3.- Comprimidos de matriz plástico-cérea 177
3.1.2.- Características generales de elaboración. 178
3.1.3.- Nomenclatura. 180
3.1.4.- Selección de componentes. 181
3.1.4.1.- Selección de excipientes. 181
- Aceite de ricino hidrogenado. . . . 181
- Alcohol estearílico 182
- Alcohol cetílico. 182
- Polietileno AC 617 A. 183
3.1.4.2.- Selección de sustancia activa . . . 184
3.1.4.3.- Selección de sustancia de irrigación. 184
3.1.4.4.- Selección de sustancia tensiactiva. 185
3.1.5.- Procesos de elaboración 185
3.1.5.1.- Comprimidos de matriz cérea 185
a) Fase general de elaboración. . . . 186
b) Fase específica de elaboración . . 187
- Fórmulas A y B 187
- Fórmulas AS y BS. 188
- Fórmulas ASL y BSL 189
3.1.5.2.- Comprimidos de matriz plástico-cérea 190
a) Fase general de elaboración. . . . 191
b) Fase específica de elaboración . . 192
- Fórmula C. 192
- Fórmula CS 193
- Fórmula CSL. 193

Pág.

3.1.6.- Fórmulas ensayadas. 195
3.1.7.- Ensayos efectuados. 197
3.1.8.- Resultados experimentales 200
3.1.8.1.- Granulometría de la sustancia activa (ácido salicílico). 206
3.1.8.2.- Expresión de resultados de las fórmulas ensayadas 209
a) Formas constituidas por sustancia activa y matriz inerte
1.- Matriz de alcohol estearílico y aceite de ricino hidrogenado . . 209
- Fórmula A/4,5. 210
- Fórmula A/5. 217
2.- Matriz de alcohol cetílico y - aceite de ricino hidrogenado
- Fórmula B/4,5. 225
- Fórmula B/5. 232
3.- Matriz de alcohol cetílico y polietileno
- Fórmula C/4,5. 239
- Fórmula C/5. 246
- Fórmula C/5,5. 254
b) Formas constituidas por sustancia - activa, matriz inerte y sustancia de irrigación.
1.- Matriz de alcohol estearílico y aceite de ricino hidrogenado.
- Fórmula AS/4,5 262
- Fórmula AS/5 270

Pág.

2.- Matriz de alcohol cetílico y aceite de ricino hidrogenado.
- Fórmula BS/4,5. 277
- Fórmula BS/4,75 288
- Fórmula BS/5. 298

3.- Matriz de alcohol cetílico y polietileno.
- Fórmula CS/5. 308

c) Formas constituidas por sustancia activa, matriz inerte, sustancia de irrigación y sustancia tensiactivas.
- Matriz de alcohól estearílico y aceite de ricino hidrogenado.
- Fórmula ASL/6,4 315

d) Estudio comparativo y selección de fórmulas 323

3.2.- Formas farmacéuticas a base de resinas de intercambio iónico. 338

3.2.1.- Formas elaboradas. 338
3.2.2.- Selección del excipiente 338
3.2.3.- Selección de la sustancia activa . . . 339
3.2.4.- Proceso de elaboración 340
3.2.5.- Ensayos efectuados 341
3.2.6.- Resultados experimentales. 343

4.- Análisis comparativo de los resultados experimentales de las formas farmacéuticas ensayadas del mercado nacional y de elaboración propia . 350

4.1.- Formas farmacéuticas a base de matrices inertes. 350

Pág.

4.2.- Formas farmacéuticas a base de resinas de intercambio iónico. 356

CONCLUSIONES. I

BIBLIOGRAFIA. X

Pág.

4.2.- Formas farmacéuticas a base de resinas de intercambio iónico. 350

CONCLUSIONES I

BIBLIOGRAFIA X

INTRODUCCION:

1.- Conceptos generales

INTRODUCCION

1.- Conceptos generales

Las formas farmacéuticas sólidas de administración oral con acción prolongada constituyen un capítulo de importancia dentro del marco de preparados farmacéuticos elaborados en la Farmacia actual. Esta importancia se ve reflejada, tanto en el enorme número de trabajos publicados sobre temas relacionados, como en la abundancia de preparaciones existentes.

En general puede decirse que una formulación es de acción prolongada, cuando es capaz de liberar en el organismo una dosis inicial de sustancia activa igual a la de una dosis simple habitual, pudiendo mantener en sangre el nivel correspondiente a dicha dosis durante - un tiempo más o menos largo, pero siempre superior al - de una preparación ordinaria, lo que dependerá de las - condiciones de preparación y de la naturaleza de los -- constituyentes de la forma farmàcéutica.

Las formas de acción prolongada, denominadas también formas o preparados "retard", han aparecido en el horizonte farmacéutico en los últimos años como consecuencia de la preocupación de los científicos por conseguir un retardo en la acción y efecto de los fármacos administrados, no obstante ser conocidas desde antiguo. Por eso, a pesar de no entrar de lleno en primitivas concepciones y en su desarrollo histórico, sí vamos a citar algunos ejemplos que muestren la preocupación de los - farmacéuticos de antaño por resolver el problema.

La farmacia árabe introduce el recubrimiento de las píldoras con panes de oro y plata buscando una - mejoría en los caracteres externos que, al mismo tiempo, lograba retrasar algún tiempo la disgregación gástrica. Pero no puede hablarse de retardo de acción hasta épocas relativamente cercanas, cuando se intenta dar a los ya clásicos grageados, por medio de procesos tecnológicos diversos , una estructura tal que permitan la cesión de la sustancia activa a dosis escalonadas en el tiempo.

En el caso de los inyectables, el adelanto en este campo fue mayor que en las formas sólidas; la historia proporciona ejemplos como los clásicos inyectables

de yodobismutato de quinina y los de aceite gris, aunque las sustancias que marcan hito en la evolución de la acción retardada han sido las insulinas que tras su aparición, por los años veinte de nuestro siglo, abrían todo un campo de investigaciones en este sentido (1 al 3).

Los intentos de mejora de este tipo de formas han sido constantes a partir de la primera década del siglo pero, sólo en nuestros dias, se trata el problema con rigor científico para adquirir, en definitiva, su mayoría de edad.

La mayor parte de sustancias que se administran bajo una forma de acción prolongada, pertenecen a unos cuantos grupos farmacológicos que se citan a continuación, porque hablan por sí solos de la importancia que hoy dia han adquirido:

Estimulantes del sistema nervioso central.
Anoréxicos.
Antitusígenos.
Hipnóticos y sedantes.
Antihistamínicos.
Antiespasmódicos.
Vasodilatadores coronarios.
Antieméticos.
Antianémicos.

De estos grupos, los de uso más frecuente, bajo la forma de preparados orales y sólidos de acción prolongada, son los antihistamínicos, los anoréxicos y los vasodilatadores coronarios.

1.1.- Objeto de la medicación de acción prolongada

En los procesos en que se utiliza una medicación normal, la administración del fármaco lleva consigo

una elevación rápida del nivel hemático y tisular como consecuencia de una rápida absorción; en general, estos niveles bajan rapidamente, por lo que la duración de la acción es muy breve, y se hacen necesarias nuevas dosis para mantener la acción terapéutica deseada (4).

La rápida elevación del nivel en sangre y como consecuencia, en los tejidos, trae consigo una discontinuidad en el efecto farmacológico, una sobredosis relativa y la posible aparición de efectos secundarios a consecuencia de la sobredosis.

La gráfica correspondiente a esta terapia convencional (Fig. 1) indica que el nivel óptimo terapéutico es muy difícil de obtener y que sólo se alcanza en - periodos aislados de tiempo.

De lo dicho se deduce la necesidad de encontrar fármacos que puedan mantener un nivel hemático constante durante todo el tratamiento.

El mantenimiento de esta tasa terapéutica puede hacerse de tres formas distintas (5):

-- Administración lenta y contínua del fármaco (gota a gota).
-- Administración fraccionada. Terapia normal (dosis refractas).
-- Retención de los tiempos de absorción y/o eliminación. Acción "retard".

Las dos primeras son molestas para el paciente y el personal que lo atiende, por lo que la tercera posibilidad es la más interesante.

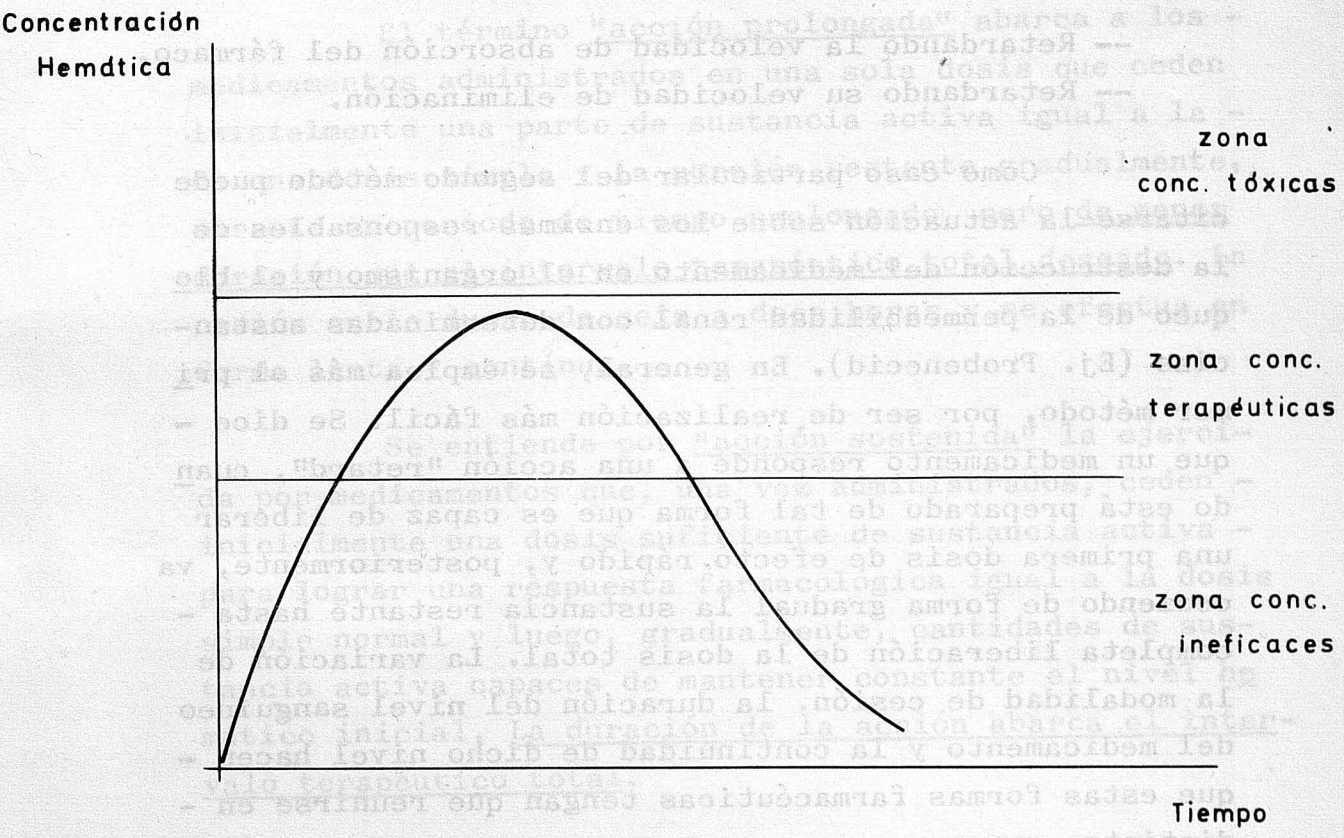

Concentración
Hemdtica
zona
conc. tóxicas
zona conc.
terapéuticas
zona conc.
ineficaces
Tiempo

Fig. 1

La denominación general de "acción retard" abarca a los fármacos que, administrados en una sola dosis, son capaces de mantener un nivel sanguíneo constante y, por lo tanto, un efecto terapéutico de mayor duración que una dosis simple del mismo fármaco. Esta prolongación de la acción puede conseguirse:

-- Retardando la velocidad de absorción del fármaco.
-- Retardando su velocidad de eliminación.

Como caso particular del segundo método puede citarse la actuación sobre los enzimas responsables de la destrucción del medicamento en el organismo y el bloqueo de la permeabilidad renal con determinadas sustancias (Ej. Probenecid). En general, se emplea más el primer método, por ser de realización más fácil. Se dice que un medicamento responde a una acción "retard", cuando está preparado de tal forma que es capaz de liberar una primera dosis de efecto rápido y, posteriormente, va cediendo de forma gradual la sustancia restante hasta completa liberación de la dosis total. La variación de la modalidad de cesión, la duración del nivel sanguíneo del medicamento y la continuidad de dicho nivel hacen que estas formas farmacéuticas tengan que reunirse en distintos grupos.

1.2.- Clasificación

Debido a que los estudios efectuados sobre este tipo de terapia son muy recientes, hay gran confusionismo acerca de las características que definen cada grupo, su terminología y el número de grupos.

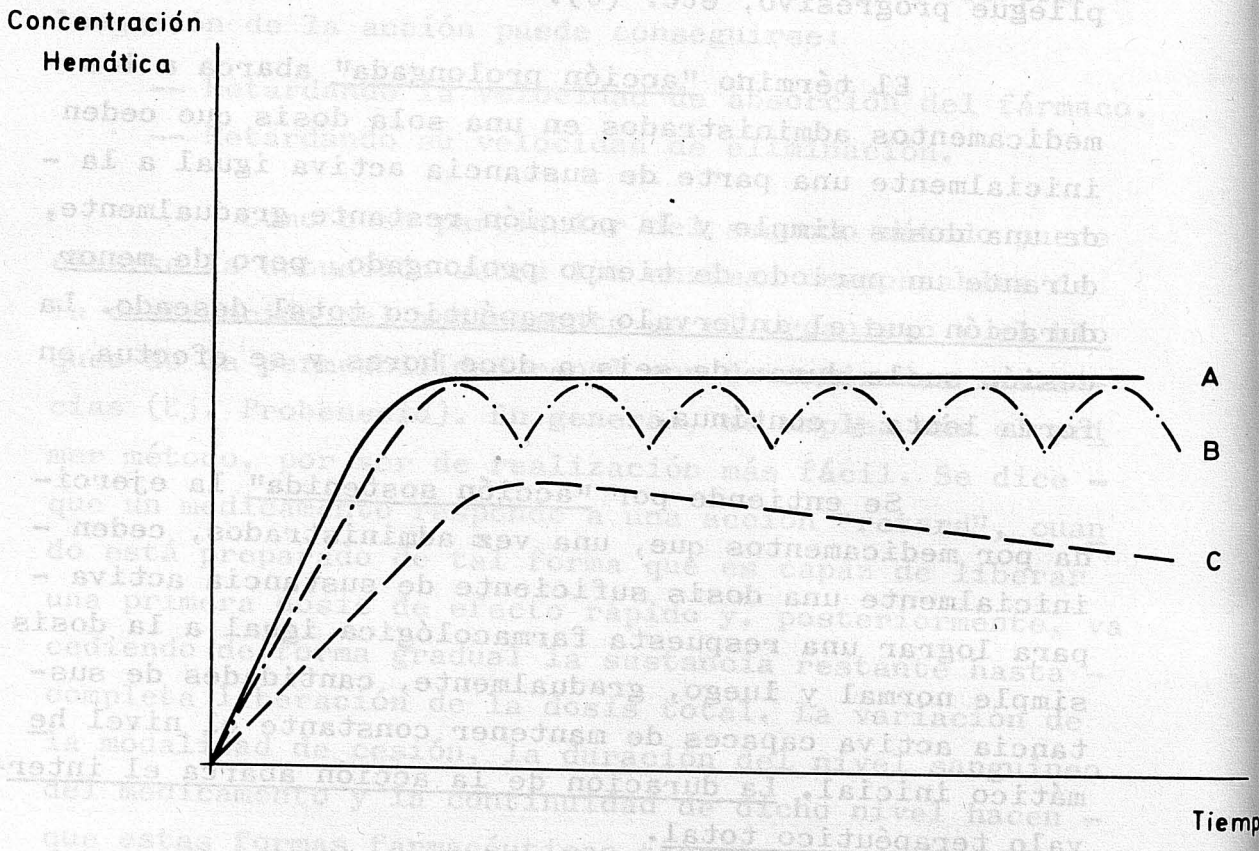
Fundamentalmente pueden clasificarse en formas de acción prolongada, sostenida y repetida. Las segundas pueden también encontrarse como medicamentos de acción continuada, de despliegue regulado, de liberación o despliegue progresivo, etc. (6).

El término "acción prolongada" abarca a los medicamentos administrados en una sola dosis que ceden inicialmente una parte de sustancia activa igual a la de una dosis simple y la porción restante gradualmente, durante un periodo de tiempo prolongado, pero de menor duración que el intervalo terapéutico total deseado. La cesión suele durar de seis a doce horas y se efectua en forma lenta y contínua.

Se entiende por "acción sostenida" la ejercida por medicamentos que, una vez administrados, ceden inicialmente una dosis suficiente de sustancia activa para lograr una respuesta farmacológica igual a la dosis simple normal y luego, gradualmente, cantidades de sustancia activa capaces de mantener constante el nivel hemático inicial. La duración de la acción abarca el intervalo terapéutico total.

Por último, medicamentos de "acción repetida" son aquellos que suministran inicialmente la dosis simple normal de sustancia activa y el resto se cede de forma intermitente en dosis equivalentes a una simple normal.

Las curvas del distinto comportamiento de estas tres formas de cesión se recogen en la Fig. 2. La curva límite de la acción repetida (B) es la de acción



A - Acción Sostenida

B - Acción Repetida

C - Acción Prolongada

Fig. 2

sostenida (A). La cesión ideal a la que se tiende al elaborar una forma farmacéutica de este tipo es la correspondiente a la de una forma de acción sostenida, pero la mayoría de los medicamentos de acción y efecto "retard" son de acción prolongada o repetida.

El hecho de que el mayor número de los avances en este campo se deban a la industria, dificulta el conocimiento de la elaboración y el mecanismo de acción de este tipo de formas farmacéuticas, porque los resultados no se publican o lo son fragmentariamente.

1.3.- Ventajas de la medicación "retard"

Es tendencia actual emplear medicamentos que produzcan un efecto contínuo, constante y de valor terapéutico útil durante varias horas, de lo que se desprende que la forma más idónea de administración es la medicación "retard".

Además de las anteriores ventajas este tipo de preparados presenta otras muchas, tales como reducir el número de administraciones así como la dosis total que no excede nunca de las necesidades terapéuticas, por lo que se elimina el peligro de aparición de efectos secundarios, permite una constancia de efectos en el tiempo, a la vez que elimina el peligro de aparición de sobredosis y de acumulaciones. Si a ello se añade la comodidad que supone este tipo de administración tanto para el paciente como para el personal sanitario encargado y la imposibilidad de que haya supresión de la dosis por olvido, se comprenderá que este tipo de medicación supera con mucho las ventajas que ofrece la terapéutica normal.

Una de las características más notables de estas formas farmacéuticas, que justifica su gran difusión, es el hecho de que, en general, casi todas las sustancias medicamentosas pueden integrarse en un preparado de este tipo; solamente se excluyen las sustancias que tienen su dosis terapéutica muy próxima a la tóxica, las que tardan mucho en metabolizarse y las que su dosis terapéutica es muy grande, en cuyo caso el preparado debería ser excesivamente voluminoso.

1.4.- Procesos de obtención

Existen tres tipos de procesos que proporcionan la acción "retard", fisiológicos, fisicoquímicos y galénicos. Los fisiológicos actuan sobre el individuo disminuyendo momentaneamente y de manera parcial su velocidad de absorción por causas mecánicas, físicas o químicas (aplicación de hielo o sustancias vasoconstrictoras).En los procesos fisicoquímicos, la disminución en las velocidades de absorción o eliminación se consigue por modificaciones en la molécula de sustancia activa lo que siempre lleva consigo un aumento del volumen molecular (Ej. sales de penicilina). Los métodos más importantes y de uso más frecuente son los galénicos que, mediante operaciones farmacéuticas, consiguen una modificación de la forma medicamentosa que trae como consecuencia una disminución en las velocidades de absorción o eliminación. Normalmente actuan sobre la velocidad de absorción y se consigue por adición de sustancias especiales o por obtención de preparados que por su estado físico dificultan la cesión o el metabolismo del medicamento.

Las técnicas galénicas empleadas determinan - la obtención de tres tipos de formas sólidas "retard", que tienen a su vez una cinética de liberación distinta, a saber:

a) Formas farmacéuticas obtenidas a base de granulados de disgregabilidad diferente.

b) Formas farmacéuticas obtenidas a base de un único -- granulado cuya disgregabilidad se modifica en función de recubrimientos con materiales retardadores diferentes.

c) Formas farmacéuticas obtenidas a base de una matriz inerte o por mezclas con resinas de intercambio iónico.

Como posteriormente se justificará, cada punto de los citados constituye "per se" un amplio capítulo de investigación, por lo que para poder llegar lo - más lejos posible en el estudio de la problemática de - la acción "retard" se ha seleccionado el punto citado - en tercer lugar.

1.5.- Comportamiento de la cesión

Excepto en las formas correspondientes al apartado c), cuya liberación tiene características peculiares y no está sujeta a los mismos parámetros que en los demás casos, puede decirse que, en general, las formas encuadradas en los puntos a) y b) presentan una dinámica de cesión de la sustancia activa que es función exponencial decreciente del tiempo.

No se desarrolla el cálculo teórico de las ecuaciones que rigen estos procesos porque en un artículo de revisión previo (7) se trató lo concerniente al tema.

2.- Formas farmacéuticas obtenidas a base de una matriz inerte o por mezclas con resinas de intercambio iónico.

2.- Formas farmacéuticas obtenidas a base de una matriz inerte o por mezclas con resinas de intercambio iónico

Dentro de la clasificación expuesta, este tipo de preparados es, quizás, el que tiene una separación más netamente marcada, tanto en su forma de elaboración como en le mecanismo por el cual se liberan.

También hay que señalar que la acción a que dan lugar estos preparados es de tipo prolongado, por lo que a partir de aquí se sustituirá el término "retard",

expresión más general que engloba a todos los tipos de prolongación de la acción, por el de acción o efecto - prolongado.

La principal característica de esta clase de formas farmacéuticas es que el mecanismo de liberación de la sustancia activa viene controlado por la difusión del líquido de disolución a través de los poros y canalículos de la forma y, por lo tanto, es independiente - del pH del medio, independencia más acusada en las formas constituidas por matrices inertes que en las que están formadas por resinas de intercambio iónico.

Además de estas características presentan la particularidad de conservar su forma externa inalterada después de haber pasado a través del tracto gastrointestinal, es decir, que su estructura es semejante a una - armadura en la que va atrapada la sustancia activa que es extraída por los jugos digestivos dejando inalterados los excipientes, que constituyen el armazón y dan - lugar a la forma externa.

En este apartado conviene hacer dos subdivisiones que corresponden a las formas obtenidas a base - de matrices inertes y a las que se forman a partir de - resinas de intercambio iónico ya que, aunque presentan muchas características comunes vistas anteriormente, existen diferencias que afectan a la forma de elaboración y cesión, específicas para cada una de ellas.

2.1.- Formas constituidas a base de matrices inertes

Los comprimidos obtenidos serán, atendiendo a la más pura ortodoxia galénica, formas farmacéuticas de

administración oral.

Particularizando, se diría que estas formas - farmacéuticas se componen en esencia de un esqueleto de material inerte, plástico o céreo, o armadura envolvente del o de los principios activos. Constituyen en su - conjunto una a manera de esponja en cuyos canalículos - va ocluida la parte activa.

En el aparato digestivo liberan inmediatamente la sustancia que llevan en superficie -dosis inicial- para, posteriormente, ceder de manera gradual el resto a los líquidos gastrointestinales que penetran en sus - poros y canalículos. Finalmente se expulsa la matriz inalterada.

Algunos autores como BLANC y col.(8) y LAZARUS y col.(9) han evidenciado las fases de esta liberación ofreciendo en sus publicaciones imágenes del comprimido antes de la administración, después de su expulsión en heces y la imagen intermedia, obtenida por control de - cesión de la sustancia activa "in vitro".

Como componentes de la matriz, son de uso frecuente materiales de tipo céreo como el aceite de ricino hidrogenado (castorwax); plástico como el polietilenoamilsodio o cloruro de polivinilo debiéndose citar - también, entre otros polímeros y copolímeros, al polietileno, polietilmetacrilato, acetato de polivinilo, etc. Como característica común a todo componente de una forma farmacéutica, deben poseer inercia bajo el punto de vista químico y fisiológico y, además, las características que DESAI y col. (10) señalan: Liberación del prin-

cipio activo en el tiempo deseado y ofrecer una recta en la gráfica que representa la cantidad de sustancia liberada respecto a la raíz cuadrada del tiempo.

Atendiendo a su comportamiento bajo la acción de una fuerza deformante o al tipo de liberación a partir de los comprimidos elaborados, cabe estudiar varios modelos de matriz. Si se atiende a lo primero (11) existen las llamadas ideales elásticas que, bajo la influencia de la fuerza de compresión (fuerza deformante), sufren una modificación de su forma, tomando inmediatamente su configuración inicial al cese de la fuerza.

Por el contrario, las ideales plásticas, por el influjo de una fuerza de compresión sufren una modificación de su dimensión y forma iniciales, para permanecer en este estado durante un tiempo indefinido al cesar la fuerza.

El tipo más frecuente es intermedio entre las anteriores y son las llamadas plástico-elásticas pues cuando cesa la fuerza de deformación, el comprimido sufre, por así decir, una parcial recuperación reproduciendo, por tanto, sólo en parte sus cualidades de origen.

Por último existen las matrices "creep", de comportamiento elástico o plástico-elástico que se deforman gradualmente en forma plástica o elástica bajo la influencia de una fuerza mecánica de deformación y vuelven total o parcialmente a su forma inicial, de modo gradual, al cese de dicha fuerza.

Puesto que la clase de matriz influye, entre otros factores, en la liberación de los principios activos incorporados, puede decirse que el tipo "creep" da origen a una cesión igual a la de las matrices plásticas o elásticas (según su módulo) encontrándose, pues, entre aquéllas y esta la diferencia en la forma de recuperación al cesar la fuerza deformante, pues aunque en la práctica los materiales componentes de las "creep" - suelen ser plástico-elásticos, es su módulo de elasticidad o plasticidad el responsable de su comportamiento. Por tanto la velocidad de liberación del principio activo viene determinada por el comportamiento reológico individual de los componentes que intervienen en el comprimido, cuando es mayor el módulo de plasticidad, según - se ha demostrado trabajando con matrices a base de polietilenoamilsodio. Si, por el contrario, tienen un gran -- módulo de elasticidad, la velocidad viene unicamente determinada por la naturaleza de los componentes activos incorporados (matrices de cloruro de polivinilo).

El comprimido elaborado puede dar lugar a distintas modalidades de liberación, lo que determina una nueva clasificación (12) en matrices homogéneas planas o esféricas y granulares planas o esféricas. Las ecuaciones representativas de la cinética de liberación de la sustancia activa son diferentes en cada caso aunque algunos autores (13) justifican la aplicación de las ecuaciones de los sistemas esféricos a los planos por la - curvatura de las dos caras del comprimido (comprimidos biconvexos).

2.1.1.- Preparación.

No puede establecerse un método único de preparación ya que depende de las sustancias de la matriz y de los principios activos incorporados.

En general suelen considerarse tres métodos principales:

1) A los excipientes fundidos se les incorpora el principio activo sólido o también fundido; se granula y posteriormente comprime. Como ejemplo puede citarse la técnica de preparación propuesta por SCHWARTZ y col.(14). La sustancia medicamentosa, salicilato sódico, se suspende o disuelve en una mezcla de ceras fundidas formadas por monoestearato de propilenglicol y "castorwax" en proporción 1:1. Se enfria y agita para evitar la separación de la sustancia medicamentosa incorporada y se granula por un tamiz idóneo(indican 16 mallas). Posteriormente se comprime.

2) Procedimiento que sólo se usa en el caso concreto de plásticos pulverulentos. Se mezclan las sustancias componentes en polvo (excipientes, sustancias coadyuvantes, principio activo, etc.) y se procede a efectuar una compresión directa. Como ejemplo puede citarse la compresión directa del ácido ascórbico con polietilenoamilsodio entre otras muchas (10 y 11) (15 a 22).

3) Consiste en obtener gránulos o "pellets" formados por la sustancia medicamentosa y una cubierta a manera de cáscara envolvente que, posteriormente, tras la compresión, constituirá la matriz. Pueden obtenerse

"pellets" por el procedimiento normal de "spray" por congelación y procedimientos de microencapsulación (23).

El problema que puede presentarse en la preparación radica en obtener una forma con capacidad de retener y liberar la dosis de mantenimiento a fin de prolongar el tiempo de cesión. Pueden tenerse en cuenta las siguientes observaciones dadas por NOGUEIRA y col. (24) para resolver el problema:

a) Aumentar la masa de la matriz en relación a la cantidad de principio activo.

b) Prolongación de los canalículos de la matriz para dificultar la penetración de los líquidos de ataque.

c) Adición de sustancias hidrófobias que disminuyen el coeficiente de difusión de los líquidos digestivos dentro de la matriz.

2.1.2.- Factores que afectan a la liberación.

Muchos factores influyen decisivamente en la liberación de las sustancias activas a partir de la matriz.

LAZARUS y col.(9) estudian la influencia de una serie de circunstancias, tales como tamaño de las partículas de principio activo, concentración del mismo y tamaño de los gránulos de la matriz, sobre la liberación en medio acuoso de unos comprimidos de clorhidrato de tripelenamina en matriz cérea de comportamiento plástico, no alterable por el pH, a base de aceite de ricino

hidrogenado y alcohol estearílico a partes iguales.

IONESCU-STOIAN y col.(17) hicieron un estudio análogo con comprimidos de ácido ascórbico en matriz plástica de polietilenoamilsodio.

En ambos casos las experiencias condujeron a los mismos resultados que pueden condensarse en los siguientes puntos:

a) La velocidad de liberación aumenta al hacerlo el tamaño de las partículas de la sustancia medicamentosa. Esto se explica porque los cristales más pequeños de sustancia están repartidos más homogeneamente por el comprimido y al penetrar el disolvente produce huecos más pequeños y la posterior entrada del líquido se hace con más dificultad.

b) El aumento de concentración de sustancia activa aumenta la velocidad de liberación. La concentración influye de manera directa, por cuanto al disolverse la sustancia dejará canalículos aprovechables para la mejor entrada del líquido, y también en forma indirecta, pues como influye en la solubilidad incidirá sobre otros factores como porosidad y tortuosidad.

c) La velocidad de liberación aumenta al hacerlo el tamaño de los gránulos de la matriz. Al ser más grandes las partículas tendrán menor posibilidad de aislar la sustancia activa, penetrando mejor el líquido de elución.

Si se colocaran por orden de importancia los

tres factores estudiados, ocuparía el primer lugar la - concentración de sustancia activa y el último el tamaño de las partículas de la matriz.

La naturaleza de la matriz es otro factor a - considerar por ser un parámetro de primera magnitud en la dinámica de liberación en comprimidos a base de matrices plásticas (Véase 10). De este tipo pueden considerarse las de polietilenoamilsodio y se ha comprobado que al variar la fuerza de compresión se originan formas de distinta resistencia mecánica o dureza: disminuye el espesor del comprimido y la velocidad de liberación.

Para estas matrices habrá que poner en consonancia el factor fuerza de compresión con dureza y por ende, con la velocidad de liberación, por lo que ha de buscarse un valor óptimo para la dureza.

Bajo efectos de la presión hay un aumento de superficie específica de las partículas que se deforman. Por esta razón habra una disminución de los poros en radio y volumen. Todo esto lleva parejo el aumento de dureza o resistencia mecánica.

Se observa, pue, que en comprimidos de matriz plástica la liberación depende del comportamiento reológico de sus componentes que, al influir sobre factores - como porosidad y tortuosidad, condicionan la liberación.

En el caso de comprimidos de matriz elástica, como los de cloruro de polivinilo, sólo existen comprimidos de una resistencia mecánica, ya que sus partículas - no se deforman definitivamente bajo la presión de compre

sión y, por lo tanto, la liberación en estos comprimidos no está influenciada por tales factores.

la solubilidad es otra circunstancia a tener en cuenta en la liberación. Si la sustancia activa es muy soluble se va retirando de la matriz y aumenta la velocidad de liberación por aumentar asimismo los canalículos por donde penetra el líquido de disolución. Si no es muy soluble, se suele ayudar a la formación de canalículos por adición de coadyuvantes denominados "sustancias de irrigación", que deben cumplir con la doble condición de no reaccionar con dicho líquido y no alterar el pH. Por otra parte, para ejercer su acción, han de presentar gran solubilidad en el líquido de disolución a fin de que el disolvente deje caminos libres de entrada. Entre otras sustancias empleadas con este fin pueden citarse el sulfato sódico anhidro (16) (18) (21 y 25) o sustancias orgánicas del tipo de glucosa o manitol.

Los aditivos o coadyuvantes que se emplean pueden aumentar, como se ha visto, o incluso disminuir la velocidad de liberación. Precisamente algunos han ocasionado esto último por darse el efecto del ión común; para el par salicilato sódico-cloruro sódico se origina una disminución de la velocidad de liberación por disminución de la solubilidad al poseer en sus moléculas el mismo ión (10).

Si en la granulación se colocan sustancias de tipo hidrófobo (colofonia) se disminuye en gran manera el coeficiente de difusión del líquido de disolución al interior de la matriz, como pudo demostrar SIMOONS (26).

Algunos autores (10) (21) han estudiado la influencia de la tensión superficial y, consecuentemente, del ángulo de contacto líquido-sólido en la liberación del principio activo por la adición de humectantes. Una disminución de estos factores determina, al mejorar la mojadura del comprimido, un aumento de la penetración del disolvente, independientemente de la solubilidad de la sustancia activa. La velocidad de penetración puede controlarse mediante la observación de dichos factores. La humectación ofrece un valor máximo efectivo para un ángulo de contacto comprendido entre 31º y 56º.

IONESCU-STOIAN y col. (29) han estudiado las matrices de polietilenoamilsodio; la adición a los líquidos de disolución de diversas sustancias como electrolitos, sustancias coloidales y algunas proteinas, determina el que se mantengan los valores de la tensión superficial y del ángulo de contacto. La bilis es la única de las sustancias usadas que disminuye ambos factores.

Los agentes de superficie disminuyen la tensión interfacial (líquido-gas) con lo que aumentan la velocidad de liberación, no actuando como en el caso anterior la solubilidad del principio activo. Parece ser que su actuación se basa en hacer útiles al disolvente el mayor número posible de canalículos(10).

Pudo determinarse, sin embargo, trabajando con comprimidos a base de matrices de cloruro de polivinilo, que los agentes de superficie no modifican la liberación lo que se cree debido a que las matrices ya tienen todos los canalículos accesibles al disolvente.

Las experiencias parecen indicar que los tampones no actuan significativamente, por lo que no se consideran en la práctica. La velocidad de liberación a nivel del intestino no parece afectarse sensiblemente; tampoco parece tener marcado efecto sobre la liberación de la sustancia activa el pH pues a pesar de apreciarse un aumento paralelo de la velocidad de liberación con este factor, no es muy significativo.

En íntima conexión con los factores anteriormente considerados están la presión de permeación, la porosidad y la tortuosidad.

La presión de permeación se debe al aire ocluido que opone una presión inversa a la penetración del fluido. SINGH y col. (27) demuestran que hasta llegar a una presión crítica de penetración del disolvente (opuesta a la presión de permeación) la velocidad de liberación no aumenta. Este factor tiene importancia porque influye sobre la humectación y es, por tanto, un factor a controlar puesto que interesa facilitar la penetración a través de todos los canalículos.

Al estudiar los factores que influyen en la liberación de sustancias en comprimidos de matriz inerte (10) (30) se investigaron matrices de polietileno y se vió que, a veces, los datos teóricos no coincidían con los prácticos, lo que se atribuyó a que los factores de porosidad y tortuosidad, que debieran ser constantes, cambían no sólo dentro de una misma experiencia, sino de unas experiencias a otras. Se intentó relacionar ambos factores con los demás y determinar su influencia,

por lo que se hizo un estudio experimental al que se hará referencia más adelante al estudiar la cinética de liberación.

La tortuosidad alarga los caminos de difusión por penetraciones laterales. Se ha estudiado este factor en matrices de polietileno con cafeina, sulfanilamida y ftalato ácido de potasio como sustancias activas (28), concluyéndose que este tipo de matrices cumple con la ecuación de HIGUCHI (11), por lo que la tortuosidad es inversamente proporcional a la pendiente de la recta de liberación. Este factor depende del tamaño de las partículas, de la dureza de los comprimidos y del desarrollo del flujo en los mismos.

Como los agentes de superficie implican un aumento de la mojadura del comprimido y facilitan la salida del aire, ello supone un aumento de la porosidad con disminución de la tortuosidad, independientemente de la naturaleza de la matriz. Se ha podido demostrar que la porosidad de la matriz no es función directa de la concentración de sustancia activa, ya que al aumentar ésta, disminuye aquella. La tortuosidad aumenta al disminuir la concentración de sustancia activa en la forma farmacéutica, ya que la sustancia activa se encuentra, por así decirlo, más diluida en la misma, por lo que las probabilidades de aislamiento de la sustancia son mayores.

2.2.- Formas constituidas a base de resinas de cambio iónico

La matriz soporte está constituida por una resina cambiadora de iones, caracterizada por su marcada

insolubilidad y atoxicidad, y una sustancia activa, ácida o básica, según el caracter de la resina empleada (2). La sustancia va fijada en la resina formando complejos sustancia activa-resina, de los que se libera progresivamente en el tracto gastrointestinal bajo ciertas condiciones. La dosis inicial de sustancia activa puede añadirse en polvo al complejo citado, en aquellos casos en que la liberación a partir de éste no sea lo suficientemente fugaz como para liberar una primera dosis en el tiempo requerido (31).

La cantidad de sustancia activa ligada a la resina es función del peso molecular de aquélla, pero varía de acuerdo con las características de ésta.

Los tipos de resinas pueden encuadrarse en dos grandes grupos (2): Catiónicas débiles o fuertes y aniónicas débiles o fuertes.

Las resinas catiónicas débiles suelen ser, en general, de ácidos carboxílicos; las catiónicas fuertes son, en general, sulfónicas de tipo poliestireno. Las resinas aniónicas débiles son, en su mayor parte, aminas alifáticas y las fuertes, sales de amonio cuaternario.

Hay ciertas reservas en la utilización de las resinas de tipo carboxílico porque el pH gástrico determina una cesión muy rápida y casi completa. No ocurre así con las catiónicas fuertes como las del tipo sulfónico, cuya cesión no se ve afectada sensiblemente por el pH del medio.

2.2.1.- Preparación

Se basa en un contacto más o menos prolongado entre una solución de la sustancia medicamentosa con la resina en polvo previamente lavada y desecada; separado el líquido disolvente, por técnica adecuada, se obtiene el complejo sustancia medicamentosa-resina, apto para la preparación de la forma farmacéutica deseada.

El contacto puede realizarse por dos procedimientos: Percolando la solución concentrada de la sustancia medicamentosa a través de un lecho de partículas de resina hasta lograr el estado de equilibrio o por agitación de las partículas de resina con un gran volumen de solución concentrada (32).

Dado que la resina no ofrece selectividad única para la sustancia medicamentosa, han de buscarse eluyentes adecuados a fin de que sólo se forme la combinación sustancia medicamentosa-resina y evitar interacciones del eluyente.

Los procesos de preparación de tales combinaciones y el posterior desdoblamiento a niveles del digestivo pueden esquematizarse:

Combinación		Liberación	
		Jugo gástrico CLH	Jugo entérico CLNa
Resina ácida + Sust. activa básica	Resinato de la sust. activa.	Resina ácida + Clorhidrato de sust. activa.	Resinato sódico + Clorhidrato de sust. activa.
Resina básica. + Sust.activa ácida	Sal de la resina.	Clorhidrato de resina. + Sustancia act. ácida	Clorhidrato de resina. + Sust.activa básica

Los hidrogeniones presentes en el jugo gástrico y los iónes alcalinos del entérico son los responsables de la liberación de las sustancias activas, a estos niveles, donde serán absorbidas.

Como ejemplos pueden citarse la combinación de la resina sulfonada "Zeo-Karb 225" con efedrina, realizada por CHAUDRY y SAUNDERS (32) y la fijación de algunos alcaloides sobre resina carboxílica tipo amberlita IRC - 50, realizada por WINTERS y FUNIN (33). LEE HUYCK (34) - indica que esta última resina es adecuada para la fijación de la efedrina.

Diversos autores (35 a 37) han señalado los - factores que influyen en el proceso de fijación. Estudios relacionados con la cinética demostraron que el - ritmo de sustitución de iones pequeños sobre una resina ácida fuerte, puede expresarse por reacción bimolecular y que el aumento de tamaño iónico reduce el ritmo de adsorción de las bases orgánicas en dichas resinas.

Estudiando la sustitución de ácidos sobre una resina básica débil se comprobó que el ritmo de adsorción estaba determinado principalmente por la velocidad de difusión del ácido a través de la estructura gel de la resina y por el tamaño de las partículas de la misma. Un cambio iónico de solución ácida o básica a resina básica o ácida puede realizarse por dos mecanismos: Cambio iónico y adsorción molecular del ácido. Asimismo se ha comprobado que la formación de resinatos y sales de resina es cierta.

El número de ligaduras cruzadas (enlaces en - cruz, transversales o simplemente "cross-linking") condiciona la cantidad de sustancia activa fijada a la resina.

MELANDRI y BUTTINI (38), en un extenso artículo dedicado al tema, revelan que la cantidad de sustancia medicamentosa fijada aumenta al disminuir el número de ligaduras cruzadas. El tiempo de saturación de la resina crece logicamente con el número de ligaduras.

Es importante que la resina se encuentre completamente saturada ya que la presencia de radicales libres tiende a modificar la posterior cesión de medica-

mento incorporado hasta el punto de que algunos autores sugieren la adición de un porcentaje de resina libre a la resina cargada con el fin de aumentar el efecto retardante.

La granulometría condiciona también el tiempo necesario para cargar la resina. El fenómeno ha sido estudiado desde el punto de vista cuantitativo.

2.2.2.- Factores que afectan a la liberación

Ciertos factores dependen de la naturaleza del principio activo o, mejor dicho, de ciertas características propias de él: acidez o basicidad, peso molecular, dimensión y forma de la molécula, etc. Parece que no la afectan fenómenos fisiológicos como acciones enzimáticas, peristaltismos, etc., y apenas es controlada por las leyes normales que representan la velocidad de reacción de los procesos químicos.

El suministro de sustancia activa depende, casi por entero, de la presencia de iones en el tracto gastrointestinal y, dado que la concentración de iones es muy constante a estos niveles del digestivo, el ritmo de sustitución de la resina y, por ende, de liberación será constante. Puede decirse, pues, que la tasa de cesión depende de la concentración de iones permutables en su proximidad: Grandes cantidades de sustancia cedida pueden originar una ausencia de iones permutables, con lo que el ritmo de cesión disminuiría.

Las ligaduras cruzadas intervienen asimismo de forma decisiva en la cesión. Si se disminuyen las di

mensiones de los poros se interfiere la difusión de la sustancia activa de dentro a fuera de la resina, que es lo que ocurre al aumentar el "cross-linking" con disminución de la velocidad de cesión.

Aún hay que considerar factores como la granulometría de la resina, el pH del medio y la temperatura. La significación de esta última no se acusa, pero los otros dos factores son de excepcional importancia. En el trabajo mencionado de MELANDRI y BUTTINI (38) representan en una gráfica el comportamiento de la liberación en función de la granulometría de la resina, observándose que a menor tamaño de los gránulos corresponde un aumento de liberación.

El pH del medio y su influencia fueron estudiados asimismo por estos autores, empleando como líquido de liberación soluciones acuosas de ácido clorhídrico 0,1N y también de fosfatos. Pudo observarse que la curva de cesión respecto al tiempo aumentaba en medio ácido; al sustituir por agua, el aumento se hacá casi nulo, aumentando nuevamente al adicionar la solución tampón considerada. Con todo, pudo deducirse que el pH es un factor a considerar en la liberación. CHAUDRY y SAUNDERS (32) señalan que para el par efedrina-resina carboxílica el valor de la cesión está en íntima relación con el pH, en tanto que para el complejo efedrina-resina sulfónica, el poder de cambio es independiente del pH, lo que permite concluir que esta última combinación dará una cesión más regular a lo largo del tracto gastrointestinal.

2.3.- Dinámica de liberación

También en este apartado conviene subdividir las formas farmacéuticas según estén formadas por matrices inertes o por resinas de cambio iónico.

2.3.1.- Matrices inertes

En un trabajo que publicamos recientemente, se hacía un estudio de la dinámica de liberación de las distintas clases de matrices (granulares, planas y esféricas y homogéneas, planas y esféricas), considerándose asimismo los casos en que hubiera más de una sustancia activa en la matriz y si las sustancias activas se interaccionaban unas con otras. Vamos a ceñirnos en esta ocasión al estudio del tipo de matrices elegidas para ensayar y a elaborar en la parte experimental, dando escuetamente las fórmulas que rigen su dinámica de liberación sin especificar su complejo desarrollo matemático.

Las formulaciones de la parte experimental responden todas al tipo de matriz granular plana ya que la curvatura de los comprimidos biconvexos, en algunos casos, no es tan acusada como para modificar el tipo de cinética a que están sujetos.

El líquido de disolución penetra en la forma farmacéutica de una manera contínua a través de los poros y fisuras intergranulares, disuelve la sustancia activa lentamente y difunde a través de los capilares y orificios de la matriz. El papel de la difusión intergranular es ínfimo, contrariamente a lo que sucede en el caso de matrices homogéneas.

La ecuación que representa estos procesos es análoga a la seguida por los comprimidos de matriz homogénea, pero debido a que la liberación de sustancia activa se hace por difusión, no de dentro hacia afuera del preparado (matrices homogéneas) sino dentro del mismo a través de los orificios intergranulares, se hace obligada una modificación de la ecuación en el volumen efectivo en el que transcurre la difusión.

La modificación de este volumen se hace introduciendo en la ecuación dos factores, ε o factor de porosidad, que reduce el área atravesada por la difusión, y τ o factor de tortuosidad que alarga los caminos de difusión debido a la necesaria penetración lateral del disolvente. La ecuación que rige estos procesos será (12):

$$Q = \sqrt{\frac{D\varepsilon}{\tau}\,(2A - \varepsilon C_s)\,C_s t}$$

en donde Q, es la cantidad de sustancia liberada en un tiempo t, por unidad de superficie expuesta al disolvente.

D, es el coeficiente de difusión de dicha sustancia en el líquido de disolución.

A, es la cantidad total de sustancia activa presente en la matriz por unidad de volumen.

C_s la solubilidad de la misma en el líquido de disolución.

La ecuación sólo es aplicable cuando concurren una serie de circunstancias.

Se ha visto antes que la cantidad de sustancia activa que se cede durante el proceso de liberación es directamente proporcional a la raíz cuadrada del tiempo para cada instante del proceso y es, por tanto, un factor a tener en cuenta. Los demás factores a controlar - practicamente permanecen constantes durante el transcurso de la cesión ya que, aunque varían algo, la variación es despreciable. Por lo tanto puede decirse que se da - un estado de pseudoequilibrio en las condiciones del - proceso. Si no existe este estado no es válida la ecuación.

Es también condición indispensable para que - se cumpla la ecuación que las partículas de sustancia - activa sean pequeñas comparadas con la distancia media de difusión o, dicho de otra forma, deben ser menores - que el camino a recorrer por la sustancia activa en la difusión; la distribución de las mismas en el seno de - la matriz, deberá ser uniforme.

De estas condiciones se desprende claramente que la ecuación que rige estos procesos sólo se cumplirá para el caso de que A sea menor que εC_s.

De todo lo expuesto se deduce que, en los sistemas reales, bastará conocer Q y t experimentalmente - para con ellos construir la recta indicativa de la cesión, representando los valores de Q respecto a la raíz cuadrada del tiempo; la pendiente de la recta dará el - valor total de las demás constantes expresadas en la - fórmula.

En la práctica hay un número de factores que pueden modificar el valor real de liberación. Pueden ci

tarse como ejemplos, la humedad, la rotura de la matriz, la disolución parcial de la sustancia activa en dicha - matriz, etc. Además, en estas formas farmacéuticas existe un retraso inicial de mojadura del comprimido por el líquido de disolución que corresponde al tiempo requerido por los poros para hacerse permeables a dicho líquido. A ello se debe el que las rectas obtenidas en una - experiencia de este tipo se inicien, no en el punto cero, sino que lo hagan para un valor dado de abscisas.

2.3.2.- Resinas de intercambio iónico

Puede afirmarse que, a pesar de que estas formas farmacéuticas son quizás las primeras que aparecieron como preparados orales de acción prolongada, no existen demasiados estudios de su cinética de liberación. En líneas generales puede decirse que se halla sujeta a procesos de equilibrio químico por el que se produce el cambio iónico y a procesos de difusión de la sustancia activa en el líquido de elución a través de los poros - de la resina.

En general puede afirmarse que la ecuación que rige estos procesos corresponde a la ecuación general - de difusión:

$$Q = \frac{D}{d} A (C_1 - C_2) t$$

en donde Q y A tienen el mismo significado que en el caso de matrices.

$\underline{d}$ es el camino a recorrer por el principio activo para salir de la resina.

$\underline{D}$ es el coeficiente de difusión de la sustancia activa en el líquido de disolución.

$\underline{C}_1 - \underline{C}_2$ es el gradiente de concentración de la sustancia activa desde la forma farmacéutica al líquido de elución.

De ella se deduce que la proporcionalidad de la sustancia activa liberada respecto al tiempo es directa, una vez que se ha producido el intercambio iónico - entre la forma farmacéutica y el líquido de elución.

El área a través de la cual tiene lugar la difusión está en relación con la porosidad de la resina, a su vez controlada por el "cross-linking", y con la - longitud de los caminos de difusión, relacionados con el tamaño de partículas. Conceptos que, en cierto modo, son equivalentes a los de porosidad y tortuosidad vistos al tratar de matrices inertes plásticas o céreas.

3.- Ensayos de las preparaciones de acción prolongada a base de matrices inertes o de resinas de intercambio iónico.

3.- Ensayos de las preparaciones de acción prolongada a base de matrices inertes o de resinas de intercambio iónico.

Para efectuar un estudio completo y comparativo de las formas farmacéuticas de acción prolongada, es necesario someterlas a una serie de ensayos que aseguren una uniformidad, tanto en sus características físicas como en el comportamiento de la liberación de la sustancia activa incorporada.

3.1.- Ensayos generales

Son los usuales a cualquier forma farmacéutica y sirven para demostrar la uniformidad de las características físicas y químicas de cada lote. Son de tipo físico, químico, mecánico o biológico.

3.1.1.- Físicos

Existen algunos de gran importancia para asegurar igual respuesta en el organismo. Es fundamental que las características físicas tengan un estrecho margen de variación entre formas farmacéuticas que contengan la misma sustancia activa y en la misma cantidad, ya que en su liberación influyen parámetros como su volumen respecto al volumen de la matriz, según se estableció al estudiar la cinética de liberación en tales casos.

3.1.1.1.- Descripción visual

Se atiende fundamentalmente a dar idea del color y olor anotando también, si la hubiera, alguna característica especial.

3.1.1.2.- Forma

Puesto que la cinética de liberación varía fundamentalmente de unas preparaciones a otras según que su forma externa sea plana o esférica, en los casos de comprimidos a base de matriz inerte será un factor importante a controlar la forma externa del comprimido.

3.1.1.3.- Dimensiones

Son factores que influyen en la distancia que tiene que recorrer el líquido de elución y, por lo tanto, en la cinética de liberación. Suelen determinarse los diámetros axial y transversal de los comprimidos y, en el caso de las cápsulas, los ejes perpendiculares; normalmente se emplea el Pie de Rey o el Palmer.

3.1.1.4.- Peso

Sirve para comprobar la homogeneidad entre formas procedentes de un mismo lote de fabricación. Además influye directamente en el volumen de la forma.

3.1.1.5.- Granulometría de la sustancia medicamentosa

Al estudiar los factores que influenciaban la liberación de la sustancia activa, se indicaba que era muy importante controlar el tamaño de partículas de la misma, por lo que, aunque sea este un ensayo de tipo general, tiene gran interés para un estudio completo de estas formas farmacéuticas. Logicamente sólo se realiza en los comprimidos de elaboración propia donde, por disponer de la materia prima, ha sido factible.

3.1.2.- Químicos

Consisten en identificar la sustancia activa y determinar cuantitativamente su presencia. Para formas farmacéuticas de elaboración propia no tiene gran interés el efectuar su análisis cualitativo que debe haberse hecho antes de su elaboración. Por lo tanto, el

más importante es el ensayo cuantitativo que variará -- con la sustancia activa contenida en el comprimido o cáp sula problema.

3.1.3.- Mecánicos

Sirven sobretodo para dar una idea de la resis tencia a la rotura del comprimido durante su almacenamien to, aunque también están en relación directa con la ce- sión del mismo. Fundamentalmente son dureza y erosiona- bilidad. Por su naturaleza también pueden incluirse en los ensayos físicos, pero por su especial interés es pre ferible considerarlos separadamente.

3.1.4.- Biológicos

Se efectuan para el cálculo de los límites de tolerancia y toxicidad de la sustancia activa en el or- ganismo, para lo que son indispensables pruebas de tipo farmacológico y clínico.

3.2.- Ensayos específicos

Son los de mayor interés ya que permiten cono cer las modalidades de administración y cesión de la sus tancia activa así como la intensidad y duración de su - acción en el organismo.

Para efectuarlos se emplean tres tipos de prue bas: "in vitro", en aparatos adecuados, "in vivo", con animales de experimentación y clínicas, que se conside- ran sucesivamente.

3.2.1.- Ensayos "in vitro"

Sirven como guia para indicar la cantidad de fármaco liberado de una preparación por unidad de tiempo en condiciones experimentales lo más similares posible a las fisiológicas.

3.2.1.1.- Características generales

Efectuando sólo ensayos "in vitro" no puede afirmarse categoricamente la posibilidad de que la sustancia medicamentosa sea aprovechada por el organismo, sino que son simplemente indicativos de lo que será el comportamiento de la forma farmacéutica en el tubo digestivo humano, ya que la disolución de la sustancia activa viene influenciada por todas las condiciones fisiológicas y ambientales que no pueden reproducirse en la experiencia, sino simularse al máximo y sólo en lo que respecta a las principales.

En un ensayo normal, la disolución de la forma farmacéutica sólida va paralela a su disgregación, pero en el caso de las formas que se estudian, comprimidos de matriz inerte y formas farmacéuticas a base de resinas de intercambio iónico, no puede hablarse de disgregación ya que la forma se conserva durante toda la experiencia, por lo que el ensayo se reduce a la observación del comportamiento de la disolución de la sustancia activa.

Hay que tener presente, que las condiciones fisiológicas varían de un individuo a otro y dentro de un mismo individuo, pueden cambiar en determinados momen

tos, 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 estadío del proceso maligno contribuye a hacer las - variaciones más significativas. Por lo tanto, se hace - 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, dicho de otra forma, se puede asegurar una - constancia en el efecto terapéutico excluyendo el peligro de la intervención eventual de variaciones que, aun que sean mínimas, pueden alterar el cuadro de liberación del medicamento.

El resultado de los ensayos "in vitro", será de mayor valor si se establece una correlación con los resultados de los ensayos "in vivo", y con el de las -- pruebas clínicas.

Por último puede afirmarse que, si bien este tipo de pruebas no tiene suficiente autoridad para permitir afirmar categoricamente que un fármaco corresponde a la cesión programada para él en el organismo si no se completa con los ensayos citados en el párrafo anterior, si es posible, afirmar, sólo con este tipo de ensayos, que el fármaco no responde a la cesión programada para el mismo.

Una vez hechas estas consideraciones conviene explicar el fundamento en que se apoyan tales pruebas. En líneas generales, puede decirse que están basadas en un procedimiento que, en esencia, consiste en mantener por un tiempo determinado el producto a ensayar en condiciones lo más similares posible a las del ambiente -- gastroentérico humano en cuanto a temperatura, composición, volumen de líquido y movimiento de agitación. Para tal fin vienen empleándose líquidos digestivos artificiales de composición adecuada, contenidos en baño -- termorregulado que tiene un mecanismo de agitación que se pone en movimiento al iniciarse la experiencia.

Cualquiera que sea el proceso que vaya a utilizarse 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 38ºC

En el caso de formas farmacéuticas cuya liberación no esté muy influenciada por el pH del medio, el líquido de disolución puede ser agua y en jugos gástrico e intestinal artificiales, no presentan diferencias significativas (9).

Las determinaciones de las cantidades de sustancia activa liberada en un intervalo de tiempo establecido pueden hacerse:

a) Sobre el resíduo del producto que queda en el aparato empleado, calculando por diferencia la cantidad liberada.

b) Sobre el líquido de disolución calculando, para cualquier intervalo de tiempo, la cantidad de sustancia que pasa a dicho líquido.

El método primero tiene la ventaja de ser de ejecución más cómoda y el inconveniente de que no puede utilizarse la misma muestra para hacer sucesivas determinaciones; la segunda posibilidad parece ser la que -- proporciona el cuadro que mejor concuerda con lo que sucede en el organismo humano, pero tiene el inconveniente de que puede dar resultados falsos en el caso de que la sustancia activa sea poco soluble, porque no se reparte de manera homogénea en el líquido de disolución. Si se utilizan métodos que dispongan de sistema de registro (automáticos), sólo puede emplearse la técnica - descrita en segundo lugar.

3.2.1.2.- Aparatos

Los aparatos utilizados para el ensayo disgregación son los mismos que se emplean para el de disolución y existen muy pocos dispositivos ideados específicamente para las formas de acción prolongada, siendo -- normal el que se utilicen los mismos que se usan para - el ensayo de disolución de formas sólidas de dosificación convencionales.

3.2.1.2.1.- Aparato USP XIV para disgregación de comprimidos y modificaciones

El método de disgregación de comprimidos de la USP XIV incluido en las sucesivas ediciones hasta USP XVIII

ha constituido la base de la mayor parte de los métodos adoptados y estudiados por muchos autores para el control de las preparaciones de acción prolongada (40).

El aparato empleado está constituido fundamentalmente por tres partes (Fig. 3): Dispositivo de disgregación, dispositivo motor y baño de disgregación. El primero consiste en seis tubos de vidrio perfectamente calibrados y abiertos en sus dos extremos que descansan sobre el fondo de una cestilla, fondo que está constituido por un tamiz de determinada luz de malla; a su vez la cestilla va unida por un vástago al motor. Los tubos van colocados en posición vertical y contienen dos discos de plástico unidos por un vástago en su parte central y a una determinada distancia uno de otro. El dispositivo motor está formado por un motor de velocidad regulable que imprime un movimiento vertical a la cestilla que contiene los tubos. El baño de disgregación lo constituye un vaso o recipiente de vidrio de 1 litro de capacidad destinado a contener el líquido de elución en donde se introduce la cestilla y que, a su vez, va sumergido en un baño de agua termorregulado. Los comprimidos se colocan en cada uno de los tubos, sacando previamente los discos de plástico y volviéndolos a introducir al comenzar la experiencia. Basado en él existe el aparato ERWEKA ZT 3 (41).

Las modificaciones introducidas en el aparato han sido numerosas, la primera de ellas debida a ROYAL (42), que lo utilizó para determinar la disolución de anfetamina en grageas de acción prolongada, sustituyendo el tamiz del cestillo por otro de malla más fina.

KAPLAN y KISH (43) introdujeron un anillo flexible en el interior de cada tubo cuya función era la de disminuir el diámetro interno de la parte inferior del tubo, de manera que la velocidad del líquido de elución aumenta de acuerdo con la ley de que, a flujo constante, el producto de la velocidad de paso por la superficie de la sección atravesada por la corriente es constante en cualquier punto.

Los resultados experimentales demostraron 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 las modificadas.

CAMPBELL y THEIVAGT (44) hicieron una modificación más sustanciosa del aparato de USP consistente en sustituir la cestilla del dispositivo de disgregación por el aparato de STOLL-GERHBERG (45) (Fig. 4); también se modifica la composición de los líquidos utilizados en la experiencia, de forma que exista un cambio gradual de pH a lo largo de todo el ensayo. El dispositivo de disgregación consiste en dos discos de plástico, uno inferior y otro superior, sostenidos por dos barras fijadas a ellos por tornillos; en el centro se coloca un tubo de vidrio abierto en sus dos extremos, cuya parte superior está fija al disco de plástico y su extremo inferior se apoya en una red de determinada luz de malla -- (30mallas) que va sujeta a un orificio central que se practica en el disco inferior de plástico. Todo el cestillo se sujeta por un mango al brazo móvil del aparato USP XVIII.

COOPER (46) describe una técnica similar a la anterior, con la diferencia de que la red en que se apoya el tubo tiene orificios más pequeños (40 mallas). También se modifica la capacidad del vaso que contiene el líquido de elución y la cantidad y composición de este último.

Para el ensayo de disolución de comprimidos de acción prolongada, BLYTHE (47) adopta el aparato USP relativamente modificado, en el sentido de que es capaz de contener mayor número de tubos.

VLIET (48) emplea una variante del método USP en la que los tubos de vidrio se sustituyen por otros de acero inoxidable; su fondo descansa en un cestillo formado por una red cuyos orificios son de 40 mallas. Los tubos, en número de seis, se mantienen en posición vertical sobre un soporte de plástico y van unidos por un brazo al resto del aparato (Fig. 5).

En general, la progresiva disminución del tamaño de los orificios del cestillo en los distintos aparatos se debe a que se necesita evitar que se separen pequeñas cantidades de partículas y pasen al líquido de elución, dando lugar a un falseamiento de los resultados.

SCHROETER y WAGNER (49) utilizan el aparato de la USP como célula de disolución para estudios automáticos de dicho proceso. Por acción de una bomba hacen que el líquido de disolución esté constantemente circulando. Intercalan en el recorrido un filtro que impide el paso de partículas en suspensión y un espectrofotóme

tro con célula de flujo contínuo y registrador automático, que transcribe de forma contínua la absorbancia de dicho líquido. Mediante un depósito adicional de líquido de disolución y una válvula magnética puede hacerse, en caso necesario, una dilución del líquido.

SCHROETER y HAMLIN (50) modifican el método por incorporación de una célula de flujo de trayecto de luz de 1 cm, TARASZKA y DELOR (51) han utilizado este método para estudios de disolución de comprimidos de sulfametacina.

Las técnicas derivadas del dispositivo de USP han tenido amplia difusión en los estudios llevados a cabo para la disolución de formas farmacéuticas de acción prolongada.

3.2.1.2.2.- Aparatos de fundamento distinto al de la USP XIV

Numerosos autores utilizan en sus trabajos aparatos que nada tienen en común con el empleado por la USP en sus distintas ediciones.

SOUDER y ELLENBOGEN (52) determinaron el tiempo de cesión del sulfato de anfetamina en microgránulos, en un aparato que consiste esencialmente en un asa horizontal sostenida por un soporte y unida a un motor de velocidad regulable que la hace girar a velocidad constante. Sobre ella se insertan una serie de pinzas a las que se fijan frascos cerrados de capacidad constante y en número variable según las necesidades del ensayo y

con un límite máximo de 36 (Fig. 6). La sujeción se hace en la parte media de los mismos. El conjunto se hace girar a un ritmo de 40 r.p.m. dentro de un baño de agua regulado a 37ºC. A intervalos de tiempo determinados se retiran los frascos para proceder al análisis de la cantidad cedida.

SHENOY, CHAPMAN y CAMPBELL (53) emplean un método que se diferencia del anterior en que los frascos que contienen la muestra a ensayar giran a menor velocidad y en que la sustitución de jugo intestinal por gástrico se hace a un tiempo menor que en el anterior ensayo.

BLYTHE (47) para el ensayo de microgránulos de acción prolongada, emplea el aparato de SOUDER y ELLENBOGEN, pero sustituye el jugo gástrico por intestinal a los 90 minutos en lugar de a los 30, justificándolo por el hecho de que en sus obserbaciones röentgenográficas había comprobado que el vaciado gástrico se efectuaba en dicho tiempo.

Utilizando la misma técnica, MONTGOMERY y col. (54) estudiaron la cesión "in vitro" de medicamentos con isótopos radiactivos en núcleo de acción prolongada.

NORBY (55) describe un método y un aparato en el cual el análisis de microgránulos se efectua por elución continuada.

KRUEGER y VLIET (56) utilizan un método en el que la muestra efectua un movimiento de rotación en el interior de una botella de vidrio de 90 mililitros, ha-

ciendo variar el pH de los fluidos entre valores de 2,5 y 7,5.

Para el ensayo de cápsulas con gránulos de cesión prolongada y de comprimidos del mismo tipo, NASH y MARCUS (57) describen una técnica original cuyo aparato consiste, en esencia, en un recipiente de tipo Buchner en forma de embudo, un matraz articulado con el primero, un filtro de porosidad media, un sistema de llaves de dos vías y un aparato motor (Fig. 7). El filtro se coloca en la parte inferior del embudo que va unido en su parte más estrecha al recipiente inferior (matraz) que presenta una abertura en el fondo provista de la llave de dos vías a fin de permitir la salida de los líquidos. La porosidad del filtro debe ser adecuada para que no obstaculice dicho paso, que está regulado por la diferencia de presión establecida por la llave de dos vías a través de dicho filtro, conectando cada salida con el ambiente o con una bomba de vacío respectivamente.

CHAUDRY y SAUNDERS (32) emplean una modificación del método utilizado por SOUDER y ELLENBOGEN para la determinación de la cesión de efedrina unida a resinas de intercambio iónico. En una primera variante, el método se diferencia del utilizado por aquellos autores en que la velocidad de giro es de 24 r.p.m. y la temperatura de 25ºC. 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 del método de SOUDER y ELLENBOGEN, pero difiere en su ejecución práctica. Se diferencia de las anteriores en que el líquido de disolución se renueva - continuamente. El aparato empleado consta fundamentalmente de cuatro partes: Una cámara de disgregación, un depósito para el líquido de disolución, un sistema de - tubos para el paso de dicho líquido y un termostato - (Fig. 8). La muestra a examinar está dentro de la cámara de disgregación, rodeada de una cubierta de revestimiento que por medio de un tubo pasa a través de un termostato, con objeto de mantener constante la temperatura; el paso de agua se hace impulsado por una bomba. El depósito de líquido también se encuentra sumergido en - el termostato. La salida de líquido desde el depósito - se logra mediante 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. La cámara debe permenecer llena de - líquido hasta su mitad durante toda la experiencia y la velocidad de paso del mismo debe mantenerse en 74 a 76 mililitros por minuto.

A los tres últimos ensayos se les denomina métodos del tubo cerrado, del tubo cerrado con sustitución del líquido de elución y del baño contínuo respectivamente.

Los resultados experimentales en los tres casos indican que existe un paralelismo entre los dos métodos primeros y que no puede establecerse comparación

entre los resultados de ambos y los obtenidos por el -- tercer procedimiento. El método que proporciona mejores resultados es el último, si bien presenta el inconveniente de no ser aplicable a ensayos en serie, porque - es largo y costoso; para un ensayo completo se necesitarían 75 litros de líquido de elución y una semana de -- tiempo.

El NATIONAL FORMULARY XIII adoptó como método oficial de disgregación-disolución de comprimidos de acción prolongada, una técnica basada en estos métodos de frasco rotatorio (58).

CHIARAMONTI y col. (59), para estudiar el comportamiento de disolución de microgránulos de acción -- prolongada, emplean un aparato (Fig. 9) que consiste en una célula termostática regulada a 37ºC dentro de la que se encuentra un soporte cilíndrico con 8 radios a los - cuales 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 30 r.p.m. A determinados intervalos de tiempo se van sustituyendo los frascos y se analiza su contenido.

MELANDRI y BUTTINI (38) ensayan preparaciones a base de resinas de intercambio iónico con el aparato propuesto por MELANDRI y DE GIULI (60) con la diferencia de que la resina a analizar se coloca en un saquito de tela cerrado y comunicado por un tubo al depósito del - líquido de disolución (Fig. 10). Dicho líquido circula impulsado por una bomba a través de la cámara donde se encuentra la preparación y en su fondo lo recoge un tu

bo que lo lleva a un termostato en el que se encuentra el depósito de líquido. La temperatura se mantiene a 37º.

WILEY (61) en la"Food and Drug Administration" desarrolló un método para aplicación a comprimidos de - acción prolongada. El aparato (Fig. 11) 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, separando unos de otros por capas de lana de vidrio y, por acción de una bomba, el líquido circula a una velocidad determinada a través del cilindro, volviendo al depósito de reserva. El aparato se encuentra sumergido en un baño a temperatura constante, siendo la cantidad total de fluido circulante de 100 mililitros, de los que se toman muestras a intervalos - de tiempo, sustituyendo el líquido sacado por líquido - nuevo. DOMINICI y MARCONI (4) entre otros, hacen referencia en sus trabajos a este método.

Resta añadir que en cada caso los investigadores han escogido el método más adecuado para sus trabajos. En los casos en que hay que hacer un análisis para averiguar la cantidad de sustancia cedida (métodos no - automáticos) el líquido tomado para este fin deberá reemplazarse por nuevo.

Aunque inicialmente alguno de los procedimientos citados fueron especificamente concebidos para un - tipo de preparaciones, todos ellos pueden utilizarse para el ensayo de las formas farmacéuticas de acción prolongada.

3.2.2.- Ensayos "in vivo"

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

Los métodos bioquímicos 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 las sustancias en el organismo.

La investigación de la tasa sanguínea y de la excreción urinaria 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.

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 biológico.

Los métodos bioquímicos son los más empleados 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 existente entre los resultados obtenidos "in vitro" y los que proporcionan los estudios "in vivo"; en general suele existir buena correlación entre ambos resultados.

Los ensayos "in vivo" sirven de guia en la puesta a punto de una formulación "retard", pero no indican de forma concluyente como se metaboliza el preparado en el organismo humano.

3.2.3.- 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, hay que comparar 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, éstos varían - con la sustancia administrada e incluso de unos investi gadores a otros, puede decirse que existen unas normas que suelen mantenerse invariables.

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

-- Aunque pueden utilizarse individuos sanos, lo - normal es el empleo de enfermos.
-- Los enfermos se agrupan en tres series de acuer- do con la medicación administrada (62):
    -- Enfermos a los que se les da un placebo.
    -- Enfermos a los que se les suministra una medi cación normal.
    -- Enfermos a los que se administra la medicación de acción prolongada.

-- Es fundamental en todos los casos que los indivi duos no sepan que tipo de administración han re- cibido, con objeto de que los resultados sean lo más seguros posible a la hora de compararlos; por lo tanto el aspecto externo de los preparados de be ser igual en todos los casos.

Para llegar a unos resultados indicativos, los individuos que tomaron el placebo no deben dar respues- ta terapéutica en número superior al 20-30% de ellos. Si se cumple puede procederse a comparar los resultados ob tenidos en los dos últimos casos.

Muchos autores sólo emplean las dos últimas - series de enfermos, como GRAFFNER y SJOGREN (63) que para determinar la absorción de comprimidos de acción prolongada de cloruro potásico utilizan sólo dos series de individuos y, en este caso, sanos.

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

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, del - tipo de medicación objeto de ensayo e incluso del experimentador.

OBJETO Y PLAN DE TRABAJO

OBJETO Y PLAN DE TRABAJO

OBJETO Y PLAN DE TRABAJO

En la Introducción bibliográfica se dividían las formas sólidas de administración oral con acción - "retard" en tres grupos:

a) Formas farmacéuticas a base de granulados de diferente disgregabilidad.

b) Formas farmacéuticas obtenidas a base de un único granulado cuya disgregabilidad se modifica en función de recubrimientos con con materiales retardadores diferentes.

c) Formas farmacéuticas obtenidas a base de una matriz inerte o armadura a modo de esponja, o por mezclas con resinas de intercambio iónico.

Cada uno de los grupos tiene amplitud suficiente como para justificar por sí sólo un trabajo y es por ello que se ha elegido para su desarrollo, el estudio de las formas farmacéuticas incluidas en el apartado c), concretándolo a este sólo apartado para poder llevar a cabo la investigación con mayor profundidad.

La principal característica del grupo de formas objeto de estudio, que quizás es el que tiene una separación más netamente marcada de los demás tanto en la forma elaborativa como en la liberación de la sustancia medicamentosa, es que la cesión de la sustancia activa está controlada por procesos de difusión.

Como objeto principal del trabajo se fija el estudio de la liberación de sustancia activa "in vitro"; como objetivo complementario del principal se pretende consederar una serie de factores que indudablemente ha de ayudar a la interpretación de los datos que se obtengan en los ensayos de disolución.

Para su desarrollo se preve abarcar los tres siguientes aspectos:

1) Estudio de las características físicas de las formas farmacéuticas utilizadas

Se pretende efectuar las siguientes determinaciones de acuerdo con las técnicas que se describirán oportunamente.

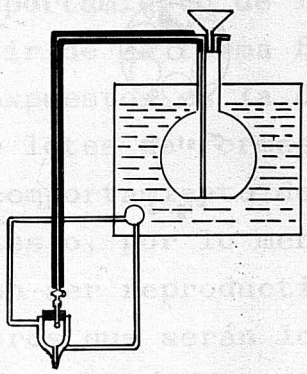


Fig. 8

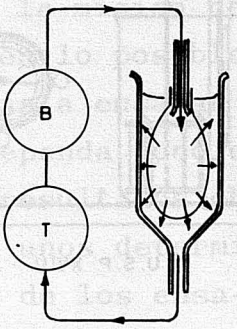


Fig. 9

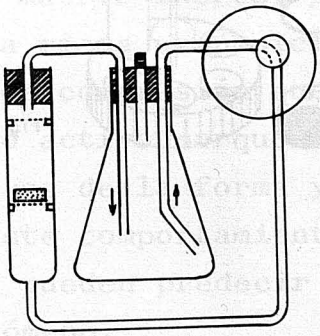


Fig. 10

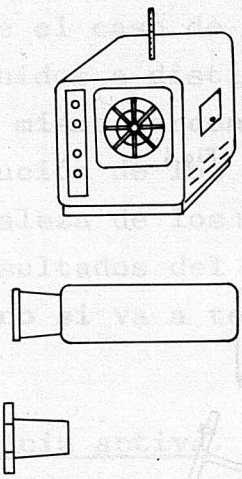
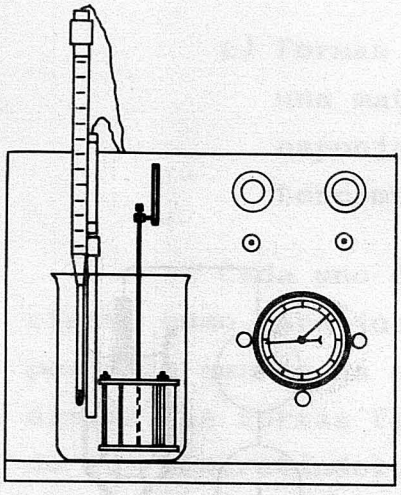
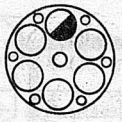


Fig. 11



U. S. P. XVIII



Cestilla

Fig. 3

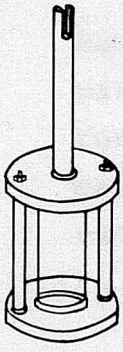


Fig. 4

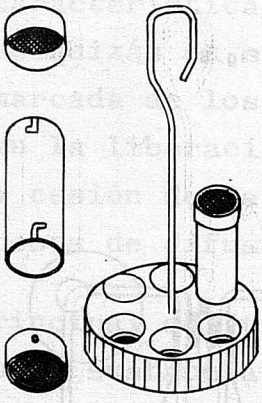


Fig. 5

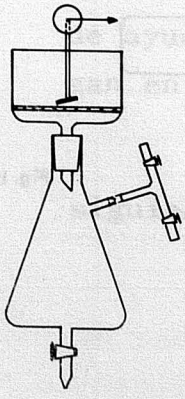


Fig. 7

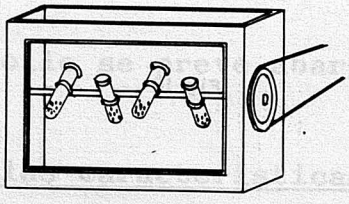


Fig. 6

1.- Descripción visual
2.- Forma
3.- Dimensiones
4.- Peso
5.- Dureza

Como el objeto principal del trabajo es el estudio del comportamiento de la cesión de la sustancia activa a partir de la forma farmacéutica, la misión de los ensayos expuestos es la de uniformar en lo posible los distintos lotes de formas farmacéuticas a ensayar para que el comportamiento de la cesión dependa poco de estas variables o, por lo menos, que los resultados obtenidos puedan ser reproductibles fijando unos determinados parámetros que serán los resultados de los ensayos antes citados.

De todos ellos, el que tiene más interés desde el punto de vista del comportamiento de la forma durante la cesión "in vitro", es el de dureza pues, en comprimidos de matriz inerte, puede darse el caso de comprimidos con la misma composición y obtenidos a distintas presiones de compresión que cedan el mismo porcentaje de principio activo porque la distribución de los polvos constitutivos de la forma y la naturaleza de los mismos originen este comportamiento; los resultados del ensayo de dureza pueden predecir de antemano si va a tener lugar este fenómeno.

2) Estudio químico de la sustancia activa.

El estudio químico de la sustancia activa estará orientado a facilitar la interpretación de los datos obtenidos en el ensayo de disolución y se atenderá fundamentalmente al análisis cuantitativo de la sustancia activa contenida en la forma farmacéutica y al estudio espectrofotométrico de la misma con objeto de fijar este último dato y facilitar la interpretación de las -

curvas de cesión.

3) Ensayo de disolución.

Se utilizará para el ensayo de disolución de la sustancia activa a partir de la forma farmacéutica, un método espectrofotométrico que suministra una curva contínua del comportamiento de la cesión a través de las medidas de absorbancia del líquido eluyente que se determinan de forma contínua y directa. La técnica ha sido empleada anteriormente por SANCHEZ MORCILLO (64) para comprimidos de disolución convencional.

Efectuado el ensayo se pasará a la interpretación de los resultados obtenidos para intentar el establecimiento de una correlación entre los mismos y la cinética de liberación por la que se rigen las formas farmacéuticas que se estudien, para los casos en que dicha cinética se encuentre reflejada en interpretaciones matemáticas.

* * *

Se estima de gran interés comenzar por las preparaciones que como especialidad farmacéutica se encuentran en el mercado nacional, para lo que habrá de efectuarse un estudio previo de las existentes con el fin de proceder a su localización, selección y petición de muestras a los laboratorios preparadores.

El estudio de las formas farmacéuticas del mercado nacional, acompañado de un estudio bibliográfico previo, ha de permitir proceder a la elaboración propia de formas similares, para lo que en principio se preten

de seguir la metódica que se expone a continuación:

a) Selección de excipientes.
b) Selección de la sustancia activa.
c) Estudio granulométrico de la sustancia activa.
d) Elaboración de la forma farmacéutica.

Una vez elaboradas, ha de procederse a efectuar los correspondientes ensayos galénicos.

Finalmente, una vez obtenidos todos los resultados, tanto para las preparaciones del mercado nacional como para las de elaboración propia, ha de intentarse efectuar un estudio comparativo del comportamiento de la disolución de sustancia activa entre ambos grupos de preparados.

PARTE EXPERIMENTAL:

Formas farmacéuticas de acción prolongada a base de matrices inertes o de resinas de intercambio iónico.

1.- Ensayos galénicos

Previa revisión de la bibliografía especializada, se han seleccionado los ensayos que con más frecuencia figuran en los textos consultados.

Las técnicas seguidas y la naturaleza de los ensayos se exponen a continuación:

1.1.- Ensayos físicos

1.1.1.- Descripción visual

Se hace referencia al color y olor de las -

formas farmacéuticas estudiadas, anotando también, si la hubiera, alguna característica especial.

1.1.2.- Forma

En los comprimidos se diferencian las formas cilíndricas, biselada y biconvexa, a lo que hay que añadir, si existe, alguna característica especial, tal como la presencia de escotaduras, letras o marcas, etc.

1.1.3.- Dimensiones

Se utiliza el Pie de Rey para determinar el diámetro y la altura máxima en el centro, en el caso de comprimidos, y eje mayor y dimensión menor en el caso de cápsulas ($\pm$0,05mm). Se hacen 20 determinaciones de cada lote.

1.1.4.- Peso

Se determina el peso individual de 20 comprimidos o cápsulas, en balanza analítica Mettler H20 - (0,1 mg) (65).

1.1.5.- Dureza

Se determina la dureza con aparato Erweka TBT (66) de acuerdo con la siguiente técnica:

> Se coloca el comprimido vertical y horizontalmente sobre un yunque de dimensiones variables según las del comprimido. Se regula la altura del yunque hasta que el comprimido contacte con un pistón y se sigue subiendo el yunque hasta que el control eléctrico señala el exacto ajuste del comprimido. En esta posición se comienza el ensayo pulsando un mando que pone en movimiento un motor que a su vez

hace deslizar un cursor por un riel consiguien con ello un aumento lento y uniforme de peso sobre el comprimido. Cuando el comprimido se - rompe, el motor se detiene automáticamente y - puede leerse en la escala la fuerza de rotura en kilogramos.

Se hacen dos tipos de determinaciones en cada caso, según que el comprimido se coloque en posición - horizontal o vertical; el número de ensayos para ambos casos ha sido de 5 para comprimidos sin escotadura y de 10 si la poseen o existen letras impresas en alguna de sus caras, de acuerdo con lo establecido por HERRAEZ (67). También se han hecho 10 determinaciones para los comprimidos de elaboración propia pues aunque no presentan ninguna de las características enumeradas y que hacen necesario tal número de ensayos, se ha estimado la conveniencia de efectuarlos debido a que tanto por su proceso elaborativo como por su composición en algunos casos las - fórmulas son prácticamente análogas y, por lo tanto, se ha creido aconsejable efectuar 10 esayos para diferenciar mejor los datos obtenidos.

1.1.6.- Granulometría de la sustancia activa

Ha parecido interesante determinar el tamaño de las partículas de sustancia activa en el caso de las formas farmacéuticas de elaboración propia, por el significativo papel que puede desempeñar en su liberación.

Para ello se prepara una suspensión de la sustancia activa en parafina y se determina por el método microscópico según técnica utilizada por BUENESTADO (68) y VELAZQUEZ (69). Se han hecho cuatro preparaciones y - en cada caso se han medido 25 partículas con lo que se reunen 100 datos, cifra que puede considerarse representativa de la muestra.

1.2.- Ensayos químicos

1.2.1.- De la sustancia medicamentosa

En los casos en que la bibliografía no consigna a qué longitud de onda presenta absorbancia la solución acuosa de la sustancia medicamentosa, se ha determinado su valor experimentalmente haciendo un barrido de escala en espectrofotómetro con una solución acuosa de la sustancia activa, con objeto de obtener la longitud de onda más adecuada para las medidas. Una vez seleccionada, se ha determinado la absorbancia de una solución acuosa a la concentración de la sustancia medicamentosa de 1 mg en 100 ml, dato que ha de servir para interpretar los resultados que se obtengan en los ensayos de disolución. En todos los casos se hicieron tres pruebas.

1.2.2.- De la forma farmacéutica

Se hace un análisis cuantitativo del contenido en sustancia activa de la forma farmacéutica. En general se utilizan los métodos que para estos casos consignan las Farmacopeas y Formularios de uso más frecuente, y sólo en los casos en que las técnicas preconizadas por ellos no son demasiado exactas o su ejecución no es factible con los medios de que se dispone o bien, en el caso de no hallar técnica alguna, se hace por análisis espectrofotométrico empleando un disolvente afín con la sustancia objeto de ensayo. Los valores son, en todos los casos, la media de tres análisis consecutivos.

1.3.- Ensayo de disolución

El ensayo se hace según técnica propuesta por

SANCHEZ MORCILLO (64). El aparato utilizado consta en esencia de tres partes: Dispositivo de disolución, espectrofotómetro con célula de flujo contínuo y aparato de registro.

El dispositivo de disolución es un intestino artificial Erweka Tester tipo AT3 (Fig. 12 y 13), clasicamente empleado para determinar la cesión de preparados sólidos de administración oral y acción prolongada por método discontínuo, o sea, por toma de muestras a determinados intervalos de tiempo y posterior análisis de las mismas (70).

En esencia el dispositivo consta de un depósito de 2.500 ml para el líquido de disolución que es un recipiente de vidrio en cuya tapadera, hecha de material plástico, hay adosado un motor de bombeo para impulsar el líquido, termostato regulable, orificio donde va acoplado un termómetro, tubo acodado para la entrada de líquido del intestino propiamente dicho y un orificio tapado para la toma de muestras. Tanto el motor de bombeo como el termostato van unidos por dos bornes al sistema eléctrico. Este conjunto va adosado por medio de una estructura metálica a lo que constituye en sí el propio aparato de disolución.

El aparato en sí, tiene 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 130º, gracias

a dos palancas situadas en el pie metálico de la izquierda. Además de esto, dicho pie tiene en su parte frontal un cronómetro que llega hasta 24 horas sincronizado con la puesta en marcha del sistema y que hace que el aparato se detenga automáticamente en el tiempo previamente programado; en la parte superior del pie se encuentran dos lámparas que indican si el aparato está conectado a la red una de ellas y si el cronómetro funciona la otra.

El pie de la derecha lleva adosado en su lateral derecho el depósito y en su parte superior conectados los bornes. Algo más abajo pueden verse dos lámparas que indican si está puesto en funcionamiento el termostato y la bomba de impulsión del líquido respectivamente. Por último, en la parte inferior hay un interruptor con cuatro posiciones distintas: 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 se pone en funcionamiento el sistema de bombeo; por último, en la posición - tres, se pone en marcha, además de lo dicho anteriormente, el sistema peristáltico que se explicará más adelante.

El cilindro central en su parte frontal inferior lleva una palanca para el cambio de velocidades de giro del sistema peristáltico y en su parte posterior - va atravesado por 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 un orificio de salida del eje mencionado al explicar la parte posterior y 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 aparato de disolución o sistema peristáltico.

Este último está formado por un anillo de vidrio que tiene un orificio cerrado por medio de un tapón de caucho y 24 hendiduras de 2mm de profundidad dispuestas a la misma distancia unas de otras. En su centro existe una pieza que va unida a dos brazos radiales huecos del anillo formando en su conjunto una T, con un orificio central por donde se introduce el conjunto en el 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 situados en posición opuesta uno del otro y a distinta altura. Los orificios están rodeados por dos hendiduras circulares que dividen a la pieza en tres cámaras. Por otra parte dicha pieza va ajustada a esmeril con otra, también de vidrio que se apoya en la plataforma más pequeña descrita antes al explicar la parte frontal del cuerpo principal del sistema. Esta última pieza lleva dos tubos acodados que coinciden exactamente con las hendiduras de la pieza a la que va ajustada 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 situado en el depósito y con el sistema de bombeo para salida del líquido situado en el

mismo depósito. En el conjunto que se describe, como el sistema de medida de la disolución es automático, este último tubo va conectado al conducto de salida de la célula de flujo contínuo de un espectrofotómetro, cuyo conducto de entrada va comunicado al sistema de bombeo del depósito, con el fin de hacer medidas directas de la absorbancia.

El espectrofotómetro Hitachi modelo 124 (71) conectado al aparato de disolución está, a su vez, sincronizado con un aparato de registro que da una gráfica de las absorbancias del líquido que pasa a través de la célula de flujo contínuo. El papel de registro va a una velocidad de 5mm por minuto.

La técnica del ensayo de disolución es la que sigue:

> Se ajusta el espectrofotómetro a la longitud de onda seleccionada en cada caso y, una vez hecho, se sustituye el portacubetas normal por la célula de flujo contínuo que tiene un espesor de medio centímetro y que a su vez lleva una cubeta, de este mismo espesor, donde se coloca el blanco (agua por ser el líquido de disolución utilizado). Se llena el depósito para líquido con 2.500ml de agua, 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 en sus respectivos sitios, se acopla el anillo de manera que el orificio quede hacia arriba y se pone en marcha el cronómetro. Una vez conectado a la red, se espera hasta que el agua alcance 37 $\pm$ 1ºC, cosa que se logra poniendo el interruptor en posición uno y regulando el termostato a esa temperatura. Alcanzada la misma, -

se coloca el interruptor en la posición dos, con lo que se consigue que el líquido del depósito pase a través de la célula y llegue al anillo peristáltico; en este momento puede ajustarse nuevamente el cero de absorbancia en el espectrofotómetro y aparato de registro. Una vez que el agua llene los brazos laterales del anillo, se introducen los comprimidos o cápsulas que, siempre que ha sido posible, se ha procurado utilizar en número de cinco, se cierra el orificio con el tapón de caucho ajustándolo por medio de un muelle y se pasa el interrumpor a la posición tres, lo que hace que el anillo comience a girar a determinada velocidad que se fija en 20-22 vueltas por minuto, a continuación se conecta el tornillo del aparato de registro que pone en marcha el papel a la velocidad indicada por un periodo de doce horas, pasado el cual se obtiene una gráfica contínua de la absorbancia que presentan las distintas cantidades de sustancia activa cedidas de la forma farmacéutica al líquido de disolución. La inclinación del sistema peristáltico se fijó en 130ºC.

Siguiendo esta técnica se efectuaron tres ensayos para cada una de las muestras, de las que se ponen cinco comprimidos o cápsulas, y sólo en los casos en que el número de formas farmacéuticas fuese inferior a tres o en que los resultados de las distintas determinaciones fueran muy diferentes entre sí, se realizaron cinco ensayos.

Para una de las especialidades ensayadas, no fue posible efectuar medidas espectrofotométricas del líquido de disolución debido a que la sustancia activa contenida en la forma farmacéutica no presentaba absorbancia para ninguna de las longitudes de onda existentes en la escala del espectrofotómetro (visible y ultravioleta). La técnica seguida en este caso fue análoga

a la anteriormente descrita, con la diferencia de que el tubo de plástico que sale de la pieza troncocónica que ajusta a esmeril con el sistema de disolución se conectó al sistema de bombeo en lugar de hacerlo a la célula de flujo contínuo y, por lo tanto, el aparato de disolución quedó como un circuito cerrado. La puesta en funcionamiento es igual a la expuesta antes, excluyendo todo lo referente al espectrofotómetro. Las medidas se hicieron tomando muestras a través del orificio existente en la tapadera del depósito para tal fin; en todos los casos se tomaron 10 ml para analizar y se reemplazaron por otros tantos de líquido de disolución puro. Se tomaron trece muestras que correspondian a la media hora de iniciarse el ensayo y a cada hora hasta un total de doce. En este caso, como el análisis de la cantidad de sustancia liberada se hizo por técnica volumétrica, fué necesario ensayar mayor número de formas farmacéuticas para que el análisis del líquido de disolución pudiera ser llevado a cabo con mayor exactitud. Se introdujeron 40 unidades y se llevaron a cabo dos experiencias ya que este número elevado de formas hacía significativos los resultados incluso en el caso de que sólo se efectuara un sólo ensayo de disolución. A diferencia de los demás casos en que el ensayo de disolución se hizo de forma contínua, en este caso particular el ensayo fue discontínuo.

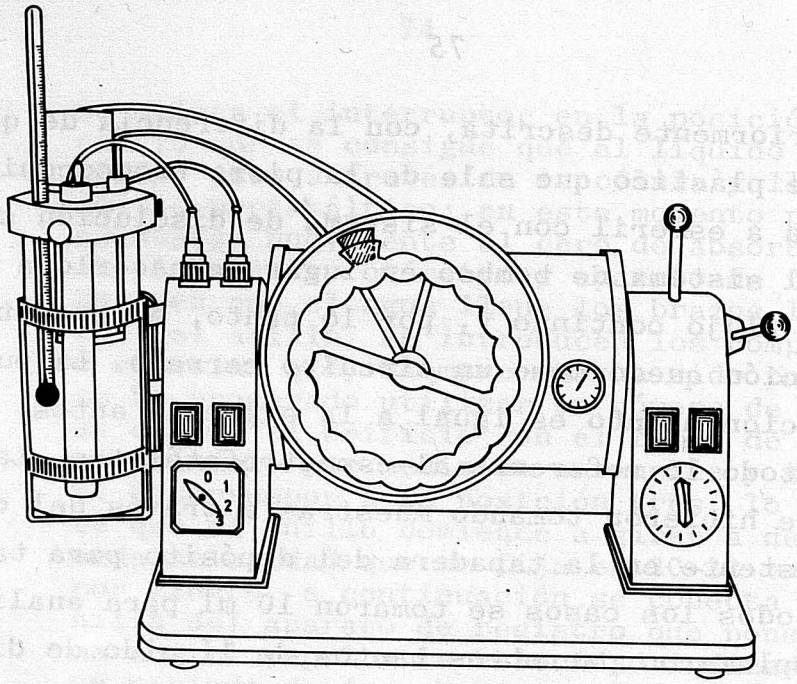


Fig. 12

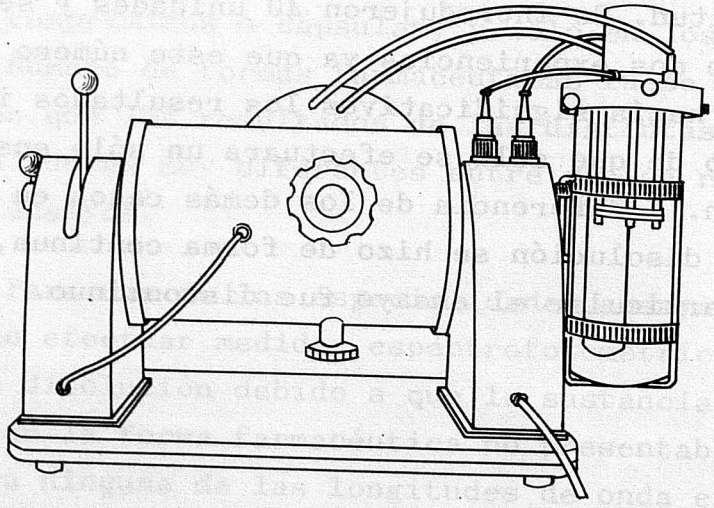
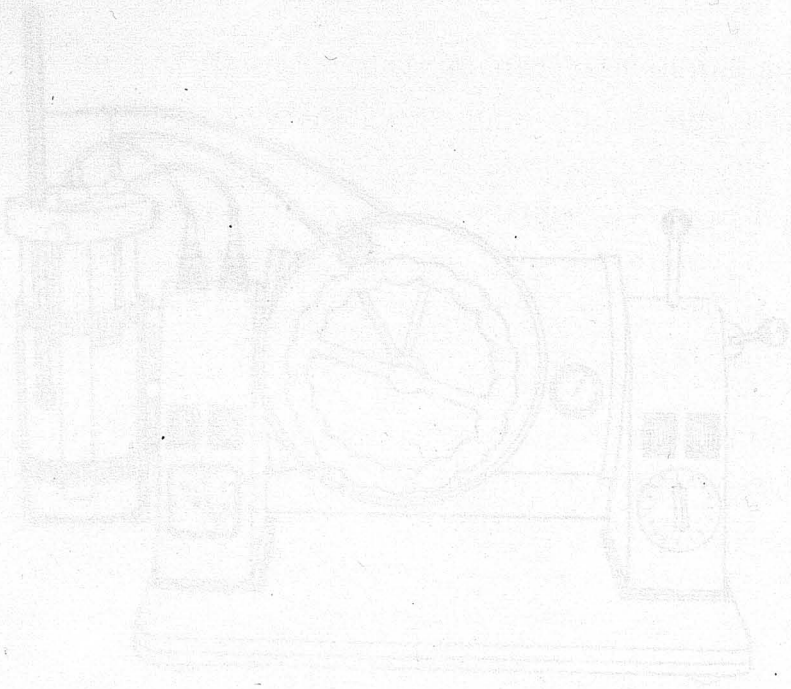


Fig. 13

2.- Estudio galénico de formas farmacéuticas del mercado nacional.



2.- Estudio galénico de formas farmacéuticas del mercado nacional

2.1.- Localización y clasificación

Para realizar el estudio de las formas farmacéuticas sólidas de acción prolongada a base de matrices inertes o de resinas de intercambio iónico del mercado nacional se comenzó por localizarlas en los diccionarios de especialidades farmacéuticas INTERCON (72) y DEDEF(73).

Debido a que la diferencia existente entre estas formas farmacéuticas y las demás que poseen acción prolongada radica en los procesos de elaboración y no en el aspecto físico de las mismas, y como normalmente las técnicas de fabricación están sujetas a patentes, se comprende que esta primera localización no pudo ser muy estricta ya que se limitó a anotar las formas farmacéuticas que se suponía podrían pertenecer al grupo objeto de estudio.

Una vez localizadas se procedió a una primera clasificación agrupándolas en dos apartados según el tipo de excipientes que las integraran y la cinética de liberación a que obedecieran:

a) Formas farmacéuticas de acción prolongada a base de matrices inertes.

b) Formas farmacéuticas de acción prolongada a base de resinas de intercambio iónico.

De acuerdo con ello se reunen en dos series (cuadros I y II) en las que se indica laboratorio preparador, nombre de la especialidad y sustancia activa contenida.

CUADRO I

LABORATORIO	ESPECIALIDAD	SUSTANCIA ACTIVA
ANTIBIOTICOS	Bristaciclina retard	Fosfato complejo de tetraciclina
ANTIBIOTICOS	Bristaciclina retard bronquial	Fosfato complejo de tetraciclina α-quimotripsina
ANTIBIOTICOS	Bristaciclina retard antiinflamatoria	Fosfato complejo de tetraciclina Clorh. de benzidamina
SUBSTANCIA	Deprancol A.S.	Clorh. d-propoxi - feno
FUNK	Diabis retardo	Clorh. fenformina
ABBOT	Ferogradumet	Sulfato ferroso
LACER	Isoket retard	Dinitrato isosorbide
HISPANO QUIMICA FARMACEUTICA	Nitroretard	Nitroglicerina
SCHERING	Primobolan	Acetato 1-metil Δ-androstenolona
SCHERING	Primodian	Metiltestosterona Etinilestradiol
ROCHE	Ronicol retardado	Tartrato β-piridil carbinol
MERREL	Tace	Clorotrianiseno

CUADRO II

LABORATORIO	ESPECIALIDAD	SUSTANCIA ACTIVA
HISPANO QUIMICA FARMACEUTICA	Codipront	Codeina Feniltoloxamina
HISPANO QUIMICA FARMACEUTICA	Mirapront	Fenilbutilamina terciaria
HISPANO QUIMICA FARMACEUTICA	Spasmipront	N-metilescopolamina Metacualona

2.2.- Formas farmacéuticas ensayadas

Una vez localizadas las especialidades objeto de estudio del mercado nacional, se procedió a solicitar muestras a los laboratorios preparadores. Se obtuvo respuesta afirmativa en todos los casos recogiendo un total de 15 muestras que corresponden a las especialidades farmacéuticas consignadas en los cuadros anteriores.

Un exámen más detenido reveló que las trés variedades de "Bristaciclina" - simple, bronquial y antiinflamatoria - junto a las especialidades "Primobolan", "Primodian" y "Tace", no debían la acción prolongada a procesos galénicos especiales empleados en su elaboración, sino a que la sustancia activa contenida se metabolizaba lentamente, por lo que hubieron de excluirse. Se comprobó también que tanto la especialidad "Deprancol A.S." como la "Nitroretard", estaban constituidas por microgránulos obtenidos por recubrimiento, por lo que también quedaron exluidas. Posteriormente las cápsulas - - "Spasmipront" fueron retiradas del mercado farmacéutico.

Quedaron, por lo tanto seis especialidades a ensayar, de las cuales, cuatro pertenecian al grupo de formas farmacéuticas a base de matrices inertes, apartado a), y dos al grupo de formas obtenidas a partir de resinas de intercambio iónico, apartado b).

Se han reunido en los cuadros III y IV en los que se indica el laboratorio preparador, nombre de la especialidad, sustancia activa y acción farmacológica.

Hay que señalar que las especialidades agrupadas en el cuadro III y que corresponden a formas a base de matrices inertes, son formas farmacéuticas comprimidos o grageas, mientras que las que se recogen en el cuadro IV, formas obtenidas a partir de resinas de intercambio iónico, son todas cápsulas.

CUADRO III

LABORATORIO	ESPECIALIDAD	SUSTANCIA ACTIVA	ACCION FARMACOLOGICA
FUNK	Diabis retardo	Clorh. fenformina	Hipoglucemiante
ABBOT	Ferogradumet	Sulfato ferroso	Antianémico
LACER	Isoket retard	Dinitrato isosorbide	Vasodilatador coronario
ROCHE	Ronicol retardado	Tartrato β-piridil carbinol	Vasodilatador coronario

CUADRO IV

LABORATORIO	ESPECIALIDAD	SUSTANCIA ACTIVA	ACCION FARMACOLOGICA
HISPANO QUIMICA FARM.	Codipront	Codeina Feniltoloxamina	Antitusígeno
HISPANO QUIMICA FARM.	Mirapront	Fenilbutilamina terciaria	Anoréxico

2.3.- Resultados experimentales

2.3.1.- Formas farmacéuticas de acción prolongada a base de matrices inertes.

Se ha procedido a efectuar en primer lugar los ensayos físicos, químicos y de disolución expuestos en el apartado correspondiente, aplicando las técnicas allí descritas. Los resultados obtenidos se han recogido y agrupado por especialidades farmacéuticas en las páginas siguientes. Las determinaciones cuantitativas de sustancia activa contenida en las distintas formas farmacéuticas se describen en el apartado correspondiente a las mismas.

Efectuados los ensayos, se ha estudiado la relación existente entre la cinética de liberación de sustancia activa propuesta teoricamente por distintos autores y la cesión experimental de la misma.

Como se vió en el apartado correspondiente, la liberación de sustancia activa en comprimidos planos de matriz granular que sólo contienen una sustancia medicamentosa, se efectua por un mecanismo que viene controlado por la difusión de la sustancia activa en el líquido de disolución. La ecuación que regula estos procesos viene dada por la fórmula de HIGUCHI(12):

$$Q = C = \sqrt{\frac{\varepsilon D}{\tau} (2A - \varepsilon C_s) C_s} \cdot t^{1/2}$$

Q, también llamado C, es la cantidad de sustancia activa liberada en un tiempo t, por unidad de superficie.

D, es el coeficiente de difusión de la sustancia activa en el líquido de disolución.

A, es la cantidad total de la sustancia medicamentosa presente en la matriz por unidad de volumén.

C_s, es el coeficiente de solubilidad de la sustancia activa en el líquido de disolución.

ε y τ, son respectivamente, los factores de porosidad y tortuosidad de la forma farmacéutica.

Se justificaba la aplicación de la fórmula a comprimidos biconvexos porque la curvatura de las caras del comprimido no es tan acusada como para alterar significativamente la cinética de liberación.

Como todas las formas farmacéuticas ensayadas cumplen con los requisitos necesarios para dar un proceso de liberación de este tipo, puede decirse, "a priori", que dicho proceso deberá ajustarse a la expresión de HIGUCHI.

En la fórmula puede verse que la relación entre las variables C y $t^{1/2}$ es directa, dependiendo del cociente $\sqrt{\frac{D\varepsilon}{\tau}(2A - \varepsilon C_s)C_s}$ en el que todos los factores que lo integran se mantienen casi constantes durante el proceso de disolución originando un estado de pseudoequilibrio en las condiciones del mismo. En consecuencia, si se representan graficamente los valores de C respecto a los de $t^{1/2}$, la gráfica obtenida deberá ser una

línea recta cuya pendiente vendrá dada por el valor del factor $\sqrt{\frac{D\varepsilon}{\tau}(2A - \varepsilon C_s) C_s}$ y coordenada en el origen nula. Hay que tener en cuenta que, la cantidad límite a que puede llegar la liberación en un proceso de este tipo es de alrededor del 90% de sustancia activa según pudo demostrar BONCIOCAT (13). Si la liberación es superior normalmente se debe a que existen otros factores que inciden sobre la liberación, tales como rotura o erosión de la matriz, flujo del líquido en los canalículos, etc. Teniendo en cuenta que en la liberación en el tracto gastrointestinal existen otros factores que influyen sobre la cesión de sustancia activa, citándose como uno de ellos la bilis (29) que por su contenido en sustancias tensiactivas es capaz de aumentar la liberación, se aceptan como buenos resultados de disolución "in vitro", liberaciones algo superiores al 60% de sustancia activa.

En la práctica es muy raro que no exista abscisa en el origen, ya que los comprimidos, antes de ser accesibles al disolvente, necesitan un tiempo inicial de mojadura o penetración del líquido para que se inicie el proceso de disolución, tiempo que se traduce en dicha abscisa. Este retraso inicial de la liberación es más o menos pronunciado según la naturaleza y cantidades de los componentes de la forma farmacéutica. Por lo tanto, la ecuación general de la recta será:

$$y = bx + a$$

En la que y, es C y x, es $t^{1/2}$. Para calcular los parámetros de a y b, se aplican las siguientes fór-

mulas siguiendo el criterio establecido de los mínimos cuadrados:

$$a = \frac{s_o\, v_o - s_1\, v_1}{s_o\, s_2 - (s_1)^2}$$

$$b = \frac{s_o\, v_1 - s_1\, v_o}{s_o\, s_2 - (s_1)^2}$$

Para su aplicación, se parte de un número determinado de pares de valores experimentales de C y de $t^{1/2}$, trece, que corresponden a los tomados a la media hora de iniciación del proceso y después de hora en hora, durante doce.

En las fórmulas, s_o es la suma de los valores de x^0 y como cada uno de los sumandos es igual a la unidad, s_o representará, por lo tanto, el número de pares de valores tomados por lo que será igual a trece; s_1 corresponde a la suma de los valores de x, s_2 a la de los valores de x^2, v_o es la suma de los valores de y, y por último, v_1, es la suma de los trece valores resultantes de multiplicar los valores de x por los de y.

Para hacer más fácil la comprensión de las fórmulas se han sustituido las letras por las expresiones matemáticas de las correspondientes sumas que representan quedando:

$$a = \frac{\sum t \sum C - \sum t^{1/2} \sum C t^{1/2}}{\sum x^o \sum t - (\sum t^{1/2})^2}$$

$$b = \frac{\sum x^o \sum C\, t^{1/2} - \sum t^{1/2} \sum C}{\sum x^o \sum t - (\sum t^{1/2})^2}$$

Así obtenida la ecuación de la recta teórica que deberian seguir los datos experimentales para ajustarse a la cinética de liberación de HIGUCHI, pueden representarse graficamente los puntos experimentales y, - por otra parte, dando valores a x en la ecuación obtenida se hallan los correspondientes valores teóricos de y, que trasladados a los ejes de coordenadas darán la - línea recta cuya ecuación se ha calculado y que representa la liberación teórica. Estas dos representaciones, puntos experimentales y recta teórica, indicarán si los valores obtenidos guardan alguna relación con los teóricos.

Para tener una certeza absoluta de la existencia de una relación directa entre los valores teóricos y los experimentales, ha de determinarse el coeficiente de correlación entre ambos valores, r, que indica la - tendencia de los puntos experimentales a situarse dentro de la recta teórica y que viene dado por la fórmula siguiente (74):

$$r = \frac{\sum (dx\ dy)}{\sqrt{\sum d^2x \cdot \sum d^2y}}$$

El valor de r indica con absoluto rigor si - los puntos se encuentran más o menos alejados de la - recta anteriormente obtenida. Puede tomar valores comprendidos entre +1, lo que indica una perfecta proporcionalidad o, de otra forma, que la relación entre las variables x e y es directa, y -1 que indica que es inversa. Si el valor de r es cero, la correlación es nula (absoluta independencia entre las variables). Puede -

decirse que cuanto más próximo sea el valor de r a la unidad más significativa será la correlación (75).

En la fórmula anterior, dx es la desviación que presentan los valores de x, es decir los de $t^{1/2}$, respecto al valor medio total de todos ellos, $dx = x - \bar{x}$, analogamente dy o $dC = y - \bar{y}$.

Una vez determinado r, se busca en tablas estadísticas (76) su valor para una probabilidad del 1 por ciento (0,01) y del 5 por ciento (0,05) de que el resultado sea debido al azar, siendo 11 los grados de libertad (igual al número de pares de valores menos dos), que resultan ser, respectivamente:

r { 0,01 = 0,6835
  { 0,05 = 0,5529

Los resultados de r encontrados experimentalmente deberán ser iguales o superiores a los dados por las tablas para poder afirmar la existencia de una absoluta proporcionalidad entre los pares de valores y que los puntos se ajustan a la recta determinada por la función matemática objeto de estudio.

Sólo en uno de los casos de las especialidades ensayadas, la disolución fué total antes de doce horas y, consecuentemente, las constantes que sirven tanto para el cálculo de la ecuación de la recta como para el de r son diferentes de las obtenidas para los demás casos así como los valores de r encontrados en las tablas estadísticas de acuerdo con los grados de

libertad determinados en este caso. El valor de las mismas podrá verse más adelante en los resultados experimentales de la especialidad en cuestión.

Con objeto de hacer más asequible el cálculo de la ecuación de la recta y de la correlación r, se desarrollarán ambos en todos sus estadíos en la primera especialidad que se ensaye.

Hechas estas consideraciones de tipo general se va a proceder a pormenorizar los datos obtenidos en cada caso que se han agrupado, según tengan o no relación entre sí, en distintos cuadros.

De acuerdo con la metódica expuesta anteriormente, las técnicas seguidas en los ensayos químicos, los resultados experimentales obtenidos para cada una de las especialidades estudiadas y su expresión gráfica se han agrupado de la manera siguiente:

En primer lugar se han reunido las técnicas de análisis de la sustancia activa y de la forma farmacéutica, seguidas de un cuadro en el que puede verse el resultado de los ensayos físicos y químicos a que fueron sometidas de acuerdo con la metódica expuesta. Inmediatamente detrás se recogen los datos experimentales correspondientes al ensayo de disolución así como las condiciones en que se hizo dicho ensayo. A continuación se situan las gráficas del porcentaje de sustancia activa cedida en el ensayo de disolución respecto al tiempo y la recta de liberación de sustancia activa expresada en tanto por ciento con respecto a $\underline{t^{1/2}}$, calculada según

la cinética de liberación a que se ajusta el proceso, así como la cantidad real de sustancia activa cedida en la experiencia expresada también en tanto por ciento - respecto a $t^{1/2}$ a la media hora de iniciarse la experiencia y a cada hora hasta un total de doce. Estos valores han servido para la representación y el cálculo de la - recta. Esta última representación permite un mejor estudio del proceso de cesión de sustancia activa. Se ha - adjuntado después una fotografía del aspecto que presenta la forma farmacéutica antes y después de ser sometida al ensayo de disolución. A continuación se situan debidamente tabulados los parámetros necesarios para obtener la recta de liberación teórica, la ecuación de dicha recta y los valores de x e y que han servido para trazarla. Por último, se prosigue con otro cuadro que corresponde a los datos necesarios para obtener el coeficiente de correlación, valor que se consigna junto a los márgenes de variación de r admitidos por las tablas estadísticas y a la existencia o no de correlación entre los - valores teóricos y prácticos, de acuerdo con el valor - calculado de r.

2.3.1.1.- "Diabis retardo"

a) Técnicas utilizadas en los ensayos químicos

Ensayo espectrofotométrico de la sustancia activa.

Se disuelven 10 mg de sustancia activa, clorhidrato de fenformina, en 1.000 ml de agua (concentración 1 mg%). Una vez solubilizada la sustancia se mide la absorbancia de la solución en espectrofotómetro a 233 mμ longitud de onda indicada por USP (77) para el análisis de los comprimidos de clorhidrato de fenformina. Se utilizan cubetas de cuarzo de 1 cm de espesor y agua como blanco.

Análisis cuantitativo de la sustancia activa contenida en la forma farmacéutica.

En un principio se ha efectuado siguiendo la técnica de USP XVIII (77) para el análisis de comprimidos ordinarios de la sustancia activa objeto de estudio, que es la que a continuación se expone:

> Se pesan con exactitud no menos de 20 comprimidos de clorhidrato de fenformina y se reducen a polvo fino. Se pesa exactamente una porción de polvo equivalente a unos 25 mg de clorhidrato de fenformina y se lleva a un matraz aforado de 100 ml, se diluye con agua hasta enrasar y se espera 30 minutos agitando a intervalos. Se diluyen 4,0 ml del líquido sobrenadante, sin filtrar, con agua en matraz aforado de 100 ml completando hasta este volumen para obtener una solución de unos 10 mcg por ml. Se lleva la solución a ampolla de decantación de 250 ml y se alcaliniza fuertemente añadiendo los ml necesarios de solución -

de hidróxido sódico (1 en 2,5) y se extrae con dos porciones de 20 ml de una mezcla de 80 partes de cloroformo y 15 de metanol (ambas en volumen). Se lleva el extracto cloroformo-metanólico a matraz aforado de 50 ml y se completa con la mezcla cloroformo-metanol. Se toman 25 ml de la dilución resultante y se pasan a vaso de precipitados acidulando con ácido clorhídrico diluido y se evapora a sequedad a baño maria. Se disuelve una cantidad exactamente pesada de clorhidrato de fenformina standard USP en agua y se diluye poco a poco hasta obtener una solución standard de concentración 10 mcg por ml. Se determinan las absorbancias de ambas soluciones en cubetas de 1 cm a 233 m en espectrofotómetro adecuado, utilizando agua como blanco. El cálculo de la cantidad, en miligrámos de clorhidrato de fenformina en la parte de los comprimidos tomada se hace por medio de la fórmula $2,5.C.A_u/A_s$ en la que C es la concentración en mcg por ml del clorhidrato de fenformina standard y A_u y A_s son las absorbancias de la solución procedente de los comprimidos y de la standard respectivamente.

En esencia, la técnica de USP XVIII se basa en pasar la sustancia a la forma base y extraer con un disolvente de la misma con objeto de obtener la sustancia activa pura posteriormente se vuelve a pasar a clorhidrato y, una vez disuelto, se determina su absorbancia. El método consta de sucesivas fases y como quiera que la sustancua se maneja en cantidades muy pequeñas las pérdidas de la misma a través de todo el ensayo son muy acusadas.

Después de efectuar varios ensayos se comprobó que los datos de la cantidad de sustancia cedida contenidos en la forma farmacéutica y obtenidos por el método analítico expuesto, eran muy bajos si se comparaban con el contenido declarado por el laboratorio preparador, fue por esto por lo que se intentó buscar otra técnica

de análisis que diera resultados más concordantes, sin conseguirlo, por lo que se investigó sobre la solubilidad del clorhidrato de fenformina en los disolventes - usuales para intentar que la sustancia activa de los - comprimidos se disolviera en un disolvente afín y una vez obtenida la solución, determinar su absorbancia en espectrofotómetro utilizando como blanco el disolvente empleado.

La USP XVIII (77), la Br.P.68 (78) y la enciclopedia "THE MERCK INDEX" (79), coinciden en afirmar que el disolvente mejor del clorhidrato de fenformina es el agua y, logicamente, es éste el que debe utilizarse para efectuar el análisis, si bien aplicando el método de la USP XVIII ligeramente modificado para suprimir las sucesivas transformaciones de la sustancia a sus formas base y sal. El método es el siguiente:

> Se toman cinco comprimidos de clorhidrato - de fenformina y se reducen a polvo fino. Se - lleva el polvo a matraz aforado de 1.000 ml completando con agua hasta dicho volumen y se introduce en baño de agua, que se mantiene a 37ºC durante 8 horas, con agitación intermitente. Se filtra la solución y se toman 4 ml para llevarlos a matraz aforado de 100 ml completando el volumen con agua. La solución obtenida tendrá una concentración aproximada de 1 mg%. Se disuelve una cantidad exactamente - pesada de clorhidrato de fenformina puro en - agua hasta obtener una solución de 1 mg%. Se determinan las absorbancias de ambas soluciones en espectrofotómetro con cubetas de 1 cm a 233 mμ utilizando agua como blanco.

Llamando $\underline{A}_s$ y $\underline{A}_p$ a las absorbancias de las soluciones tipo y problema, puede escribirse:

A_s . . . . . 1 mg% de sustancia pura
A_p . . . . . x mg% de sustancia pura

$$x = \frac{A_p}{A_s}$$

$\frac{A_p}{A_s}$ provienen de 4 ml
y . . . . . 1000 ml

$$y = 1000 \frac{A_p}{A_s}$$

5 comprimidos.. $1000 \frac{A_p}{A_s}$
1 comprimido .. z

$$z = 1000 \frac{A_p}{20 A_s}$$

Por tanto, para calcular la dosificación D en mg de sustancia por comprimido puede aplicarse la fórmula:

$$D = 50 \frac{A_p}{A_s} \text{ mg}$$

b) Expresión de resultados

En los cuadros V y VI se reunen las características principales de la especialidad farmacéutica "Diabis retardo", objeto de ensayo, y los valores experimentales obtenidos.

En el cuadro V, después del nombre de la especialidad, laboratorio y componente activo, se incluyen los resultados de la descripción visual, forma, dimensiones (diámetro y altura máxima), peso y dureza determinada

en posición vertical y horizontal. Inmediatamente debajo se incluyen los valores correspondientes a la determinación cuantitativa de sustancia activa en miligramos y en tanto por ciento respecto al declarado.

En el cuadro VI el valor de la primera columna de la parte correspondiente a "Condiciones de la experiencia" indica el número de comprimidos utilizados en cada uno de los ensayos de disolución efectuados; la segunda columna recoge el resultado del ensayo cuantitativo de sustancia activa, ya expuesto en el cuadro V; la tercera columna indica la cantidad de líquido empleado para los ensayos de disolución. El valor de la columna cuarta se ha obtenido a partir de las tres anteriores: Multiplicando los valores de las columnas uno y dos se obtiene la cantidad máxima de sustancia activa expresada en mg que puede liberarse en el total del líquido de disolución; como quiera que el total de dicho líquido es el dato que se encuentra en la tercera columna, si se divide el producto obtenido por este último dato se multiplica dicho cociente por 100, se obtendrá el porcentaje máximo de sustancia expresado en mg que puede liberarse por cada 100 ml de líquido de elución, que es el dato que recoge la columna cuarta. Por último la columna quinta recoge el resultado obtenido a partir del ensayo espectrofotométrico de la sustancia activa y expresa la absorbancia o extinción que presenta una solución acuosa de dicha sustancia a la concentración de 1mg% medida a la longitud de onda indicada (233 mμ) y en cubetas de cuarzo de 1 cm de espesor.

La tercera, cuarta y quinta columnas de la parte correspondiente a "Datos experimentales" las constituyen las absorbancias que presenta el líquido de disolución durante el ensayo respecto al tiempo y a la raiz cuadrada del tiempo ($t^{1/2}$) (primera y sengunda columnas) para tres experiencias distintas (a_1, a_2, a_3). Resultan de multiplicar por dos los datos experimentales, lo que se hace con objeto de uniformar resultados, debido a que la célula de flujo contínuo a través de la que se mide la absorbancia en el ensayo de disolución tiene un espesor de 0,5 cm, mientras que los ensayos espectrofotométricos sobre la sustancia pura (columna seis del cuadro VI en la parte "Condiciones de la experiencia") se hacen en cubetas de 1 cm. La columna sexta representa el porcentaje de sustancia activa liberada respecto al total existente en los comprimidos y se obtiene a partir de las columnas tercera, cuarta y quinta del mismo cuadro. Viene dada por:

$$\bar{C}\% = \frac{a_1 + a_2 + a_3}{3\ E_{1cm}^{1mg\%}} \times \frac{100}{C_{máx.}}$$

La primera fracción da la concentración media en mg liberada de la forma farmacéutica, a determinado tiempo, a partir de las tres experiencias, para cada 100 ml de líquido de disolución; la segunda es el cociente que convierte la fracción anterior en tanto por ciento de sustancia cedida respecto a la cantidad total de ella que existia en los comprimidos. Los denominadores de ambas fracciones se toman de las columnas cinco y cuatro respectivamente del apartado "Condiciones de la experiencia".

Con objeto de facilitar la consideración del fenómeno de liberación de sustancia activa a partir de la forma farmacéutica, se procede al trazado de las gráficas correspondientes a concentración porcentual -tiempo y concentración porcentual- raiz cuadrada del tiempo ($t^{1/2}$), que dan lugar a las figuras 14 y 15.

A continuación se expone una fotografía de los comprimidos, antes y después del ensayo de disolución (Fot.1).

CUADRO V

ESPECIALIDAD	DIABIS RETARDO	
PREPARADOR	Laboratorios FUNK	
SUSTANCIA ACTIVA	Clorhidrato de fenformina	
DESCRIPCION VISUAL	Comprimidos de pequeño tamaño, blancos y con partículas amarillentas de tipo céreo diseminadas en su superficie.	
FORMA	Cilíndrica ligeramente biselada con escotadura en una cara.	
DIMENSIONES (mm)	Diámetro radial	$x_{20} = 8,02$
	Altura máxima en centro	$x_{20} = 2,12$
PESO (g)	$x_{20} = 0,11870$	
DUREZA (kg)	Posición vertical	$x_{10} = 1,775$
	Posición horizontal	$x_{10} = 2,300$
DETERMINACION CUANTITATIVA	Contenido declarado (mg)	d= 50
	Contenido hallado (mg)	d'= 50,90
ENSAYO:	$100 \cdot \frac{d'}{d}$	101,80%

ENSAYO DE DISOLUCION

CUADRO VI

-CONDICIONES DE LA EXPERIENCIA

Nº Unidades	Dosis/Unidad	Volumen Liquido	Concentracion max.(mg%)	$E^{1\,cm}_{1\,mg\%}$ 233mμ
3	50,9 mg	2500 ml	6,108	0,60

-DATOS EXPERIMENTALES

Tiempo (horas)	$(Tiempo)^{1/2}$ (horas)	ABSORBANCIAS			$\bar{C}$ (%)
		a_1	a_2	a_3	
0,5	0,707	0,820	0,820	0,838	22,544
1	1	1,160	1,240	1,120	32,040
2	1,414	1,620	1,820	1,700	46,775
3	1,732	1,980	2,220	2,120	57,446
4	2	2,240	2,520	2,450	65,603
5	2,236	2,480	2,770	2,740	72,692
6	2,449	2,670	2,980	3,040	79,028
7	2,646	2,840	3,180	3,300	84,758
8	2,828	2,980	3,340	3,520	89,506
9	3	3,120	3,480	3,650	93,206
10	3,162	3,240	3,580	3,720	95,891
11	3,317	3,340	3,640	3,760	97,692
12	3,464	3,350	3,650	3,770	97,954

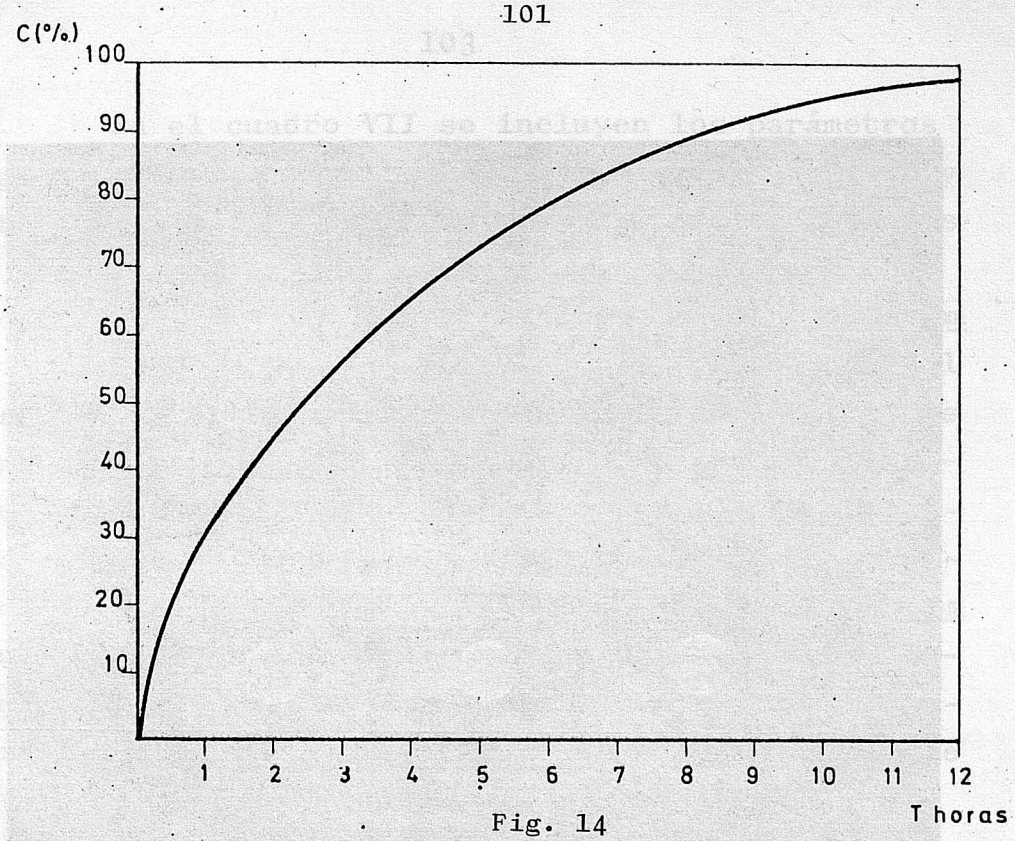

C(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
T horas

Fig. 14

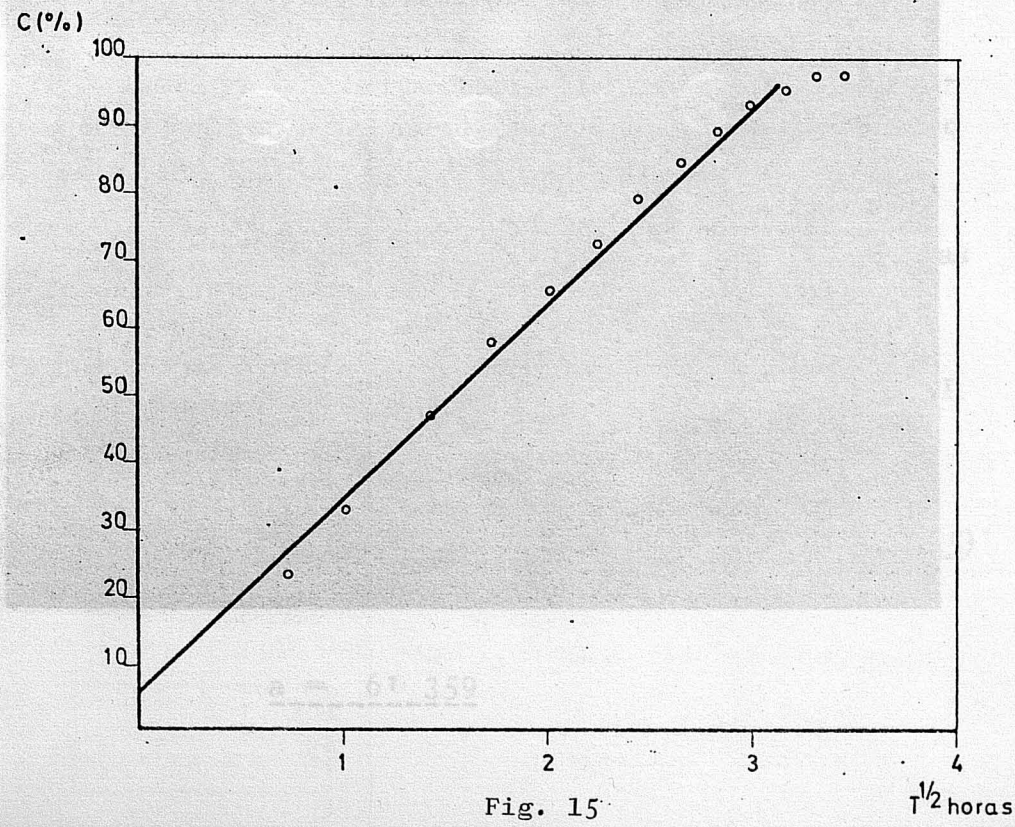
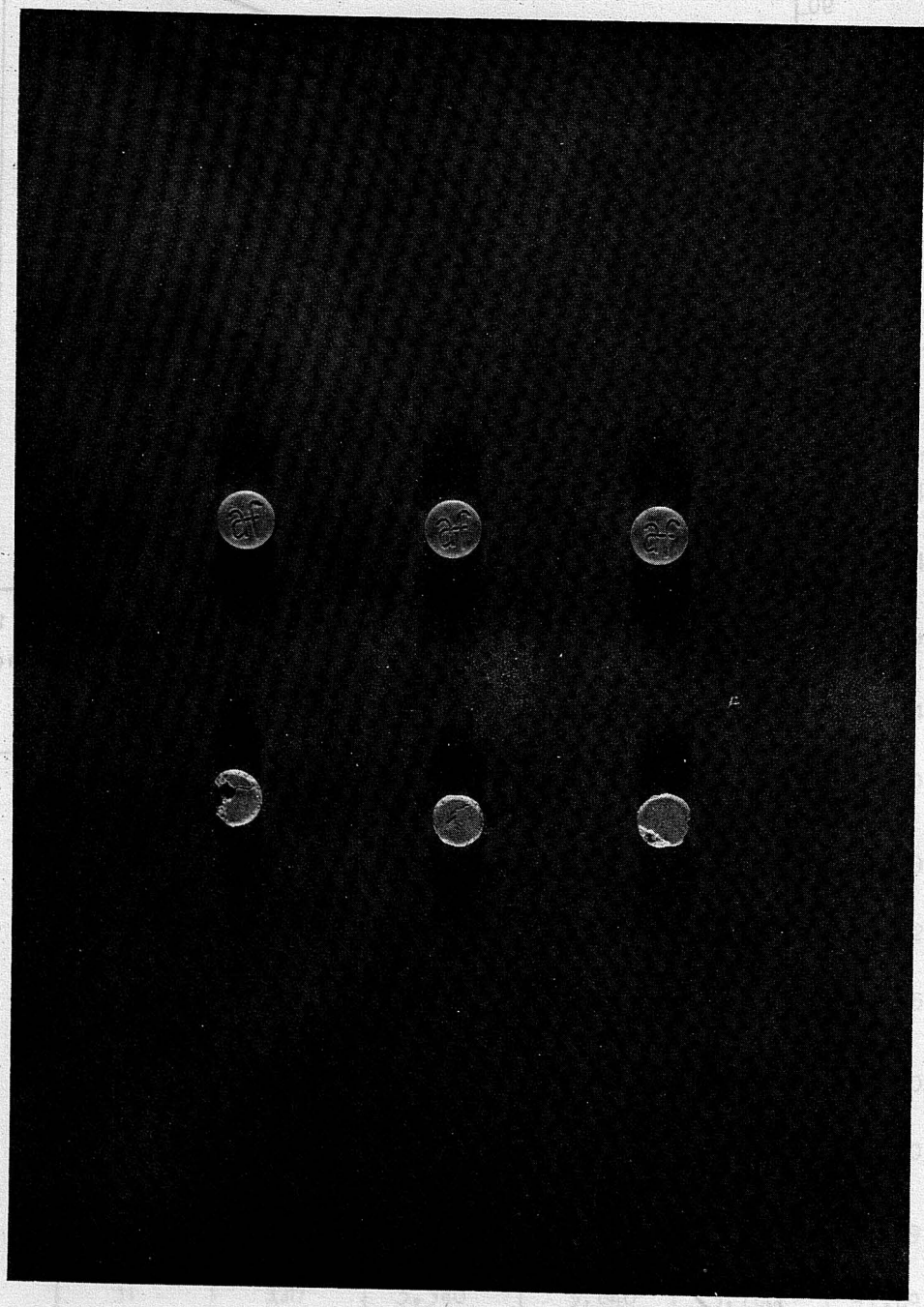

C(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1
2
3
4
T^1/2 horas

Fig. 15



En el cuadro VII se incluyen los parámetros de la ecuación de la recta teórica. Las columnas dos y cuatro representan los valores experimentales obtenidos para las variables x e y de la recta teórica que se pretende obtener y se han obtenido del cuadro VI, columnas dos y seis respectivamente. La primera columna del cuadro VII se obtiene de elevar a la potencia cero los valores que se encuentran en la segunda columna. Los valores expresados en la columna tercera resultan de elevar al cuadrado los consignados en la dos y coinciden con el tiempo en horas expuesto en la primera columna del cuadro VI. Por último, la columna quinta se obtiene multiplicando los datos de las columnas dos y cuatro y es, en realidad, con la primera, la única que aporta datos nuevos, aparte de las sumas de todas las columnas.

Para el cálculo de la ecuación de la recta teórica se utilizan los datos consignados en el cuadro de la forma que se expone a continuación.

Las fórmulas que se aplican son las expuestas en el apartado 2.3.1.

La ordenada en el origen, a, de la recta tendrá un valor:

$$a = \frac{t\,C - t^{1/2}\;C\,t^{1/2}}{x^{o}\,t - (t^{1/2})^{2}} = \frac{(935'155.78'5) - (29'955.2424'515)}{(13 \,.\, 78'5) - (29'955)^{2}}$$

$$a = 6'359$$

Por otra parte el coeficiente angular de la misma vendrá dado por:

$$b = \frac{x^o \; Ct^{1/2} - t^{1/2} \; C}{x^o \; t - (t^{1/2})^2} = \frac{(13 \cdot 2424'515) - (29'955 \cdot 935'155)}{(13 \cdot 78'5) - (29'955)^2}$$

$$\underline{b = 28'459}$$

En consecuencia la ecuación de la recta será:

$$y = 28'459x + 6'359$$

Esta ecuación se ha situado en la parte inferior derecha del cuadro. Dando valores a x e y puede trazarse la recta. Los valores de ambas variables que han servido para el trazado de la gráfica se encuentran situados debajo del cuadro a la izquierda, bajo el título de "Puntos teóricos".

CUADRO VII

PARAMETROS DE LA ECUACION DE LA RECTA TEORICA

x^0	$t^{1/2}$(horas)	t (horas)	$\bar{C}$(%)	$C \cdot t^{1/2}$
1	0,707	0,5	22,544	15,939
1	1	1	32,040	32,040
1	1,414	2	46,775	66,140
1	1,732	3	57,466	99,531
1	2	4	65,603	131,206
1	2,236	5	72,692	162,539
1	2,449	6	79,028	193,540
1	2,646	7	84,758	224,270
1	2,828	8	89,506	253,123
1	3	9	93,206	279,618
1	3,162	10	95,891	303,207
1	3,317	11	97,692	324,044
1	3,464	12	97,954	339,313
Σx^0 = 13	$\Sigma t^{1/2}$ = 29,955	Σt = 78,5	ΣC = 935,155	$\Sigma C \cdot t^{1/2}$ = 2424,510

-PUNTOS TEORICOS

x	0	1	2
y	6,4	34,8	63,3

-ECUACION DE LA RECTA TEORICA:

$y = 28,459\ x + 6,359$

Los datos para el estudio de la correlación entre la recta teórica y los valores reales se reunen en el cuadro VIII. Los valores de las columnas una y cuatro se han tomado de las columnas dos y seis del cuadro VI (dos y cuatro del cuadro VII); la segunda columna representa la desviación respecto al valor medio de x ($\bar{x}$) de cada uno de los valores de x dados en la primera columna ($dx = x - \bar{x}$) y análogamente los valores de la columna quinta se obtienen por diferencia entre los valores de y y su media $\bar{y}$ ($dy = y - \bar{y}$). Los valores de las columnas tres y seis se obtienen elevando al cuadrado los de las columnas dos y cinco respectivamente; la sexta columna contiene los productos de los valores de las columnas dos y cinco.

Los datos que se consignan en el cuadro VIII son los utilizados para el cálculo del coeficiente de correlación r aplicando la fórmula expuesta en el apartado 2.3.1. tal como se expone a continuación.

$$r = \frac{(dx \cdot dy)}{(d^2x)(d^2y)} = \frac{269'695}{9'471 \cdot 7804'363} = 0'992$$

Este valor se encuentra debajo del cuadro VIII, en la parte izquierda. Inmediatamente debajo se han colocado los valores teóricos de r para 11 grados de libertad (igual al número de pares de valores menos dos) encontrados en las tablas estadísticas para probabilidades del 5 y 1 por ciento de que el resultado sea debido al azar. A la derecha se han comparado los valores experimental y teóricos de r y de esta comparación se ha deducido la existencia de correlación de acuerdo con lo dicho en el apartado 2.3.1.

CUADRO VIII

CORRELACION ENTRE LA RECTA TEORICA Y LOS DATOS REALES

x	dx	dx^2	y	dy	dy^2	dx dy
0,707	- 1,597	2,550	22,544	-49,391	2439,471	78,877
1	- 1,304	1,700	32,040	-39,895	1591,611	52,023
1,414	- 0,890	0,792	46,775	-25,160	633,026	22,392
1,732	- 0,572	0,327	57,466	-14,469	209,352	8,276
2	- 0,304	0,092	65,603	- 6,332	40,094	1,925
2,236	-0,068	0,005	72,692	0,757	0,573	-0,051
2,449	0,145	0,021	79,028	7,093	50,311	1,028
2,646	0,342	0,117	84,758	12,823	164,429	4,385
2,828	0,524	0,275	89,506	17,571	308,740	9,207
3	0,696	0,484	93,206	21,271	452,455	14,805
3,162	0,858	0,736	95,891	23,956	573,890	20,554
3,317	1,013	1,026	97,692	25,757	663,423	26,092
3,464	1,160	1,346	97,954	26,019	676,988	30,182
$\Sigma x = 29,955$		Σdx^2	$\Sigma y = 935,155$		Σdy^2	$\Sigma dx\,dy$
$\bar{x} = 2,304$		9,471	$\bar{y} = 71,935$		7804,363	269,695

r experimental = 0,992

r exper. > r teorico

EXISTE CORRELACION

r teorico — 0,05 = 0,5529

r teorico — 0,01 = 0,6835

c) Discusión

Por el aspecto externo que presentan los comprimidos de "Diabis retardo", parece deducirse que la matriz está constituida por material céreo y, posiblemente, por una mezcla de ceras.

Los valores de dureza obtenidos son algo más bajos que los usuales en formas a base de matrices inertes, lo que quizás pueda justificarse por el hecho de que tanto las dimensiones como el peso de los comprimidos son también más bajos de lo usual en la mayoria de formas farmacéuticas de este tipo.

El contenido de sustancia activa hallado experimentalmente ha sido de 50,90mg por comprimido frente a los 50 mg de contenido declarado, lo que significa una sobre dosificación del 1.80%, perfectamente aceptable por encontrarse dentro de los límites admitidos.

Tanto en el cuadro VI, como en la representación gráfica de tanto por ciento de sustancia liberada respecto al tiempo (Fig. 14), puede observarse que la cesión de sustancia se realiza de forma gradual durante todo el ensayo, siendo mayor en las primeras horas (hasta un 79% en la sexta hora), como se puede deducir de la pendiente de la curva, haciéndose menor al aumentar el tiempo. El total de sustancia cedida al finalizar el ensayo es prácticamente del 98%.

En el cuadro VII y en la Fig.14 se observa que tanto por los valores de la ecuación teórica de la recta de liberación como por el valor tomado por la -

curva de liberación a un tiempo cero, la abscisa en el origen es nula, lo que significa que no se requiere un tiempo inicial para la mojadura de los comprimidos, ya que la liberación de sustancia activa empieza a efectuarse en el tiempo cero. Podría explicarse por el hecho de que el peso total de los comprimidos, casi un 43%, pertenece a la sustancia activa, o sea, que se encuentra en muy elevada proporción y, logicamente, estará muy repartida en todos ellos. Es fácil suponer que existiría una apreciable cantidad de sustancia activa en la superficie del comprimido y, en consecuencia, se liberaria del mismo en el momento de iniciarse el proceso de disolución. También podría explicarse suponiendo que en la fórmula elaborativa entraraaformar parte un agente tensiactivo en cuyo caso, al disminuir la tensión superficial entre la forma farmacéutica y el líquido de disolución, disminuiria o haría nulo el tiempo de mojadura de los comprimidos. En ambos casos los resultados se verian reflejados en un valor positivo en el eje de ordenadas de la gráfica que representa la cantidad de sustancia cedida en tanto por ciento con respecto a $\underline{t^{1/2}}$ para un tiempo cero (Fig.15); puede observarse que se cumple en dicha gráfica. En el caso que se estudia este comportamiento puede deberse a uno o a los dos factores antes expuestos.

Parece también que la elevada proporción de sustancia activa en la forma farmacéutica justifica el hecho de que los comprimidos que se sometieron al ensayo de disolución se presenten muy erosionados y hayan perdido, en parte, su estructura inicial, aunque no pueda hablarse de disgregación. Este hecho se vería refor-

zado en el caso de que existiera un tensiactivo en la fórmula ya que al hacer más accesible al disolvente la sustancia activa facilitaría la pérdida inicial de la estructura de la forma farmacéutica. El aspecto de los comprimidos puede verse en la Fotografía 1.

Por otra parte, el valor del coeficiente de correlación, 0,992 (Cuadro VIII), está muy por encima de los valores proporcionados para el mismo por las tablas estadísticas para probabilidades del cinco y uno por cien de que el resultado obtenido sea debido al azar y es muy próximo a la unidad. Por lo tanto puede afirmarse que existe absoluta proporcionalidad entre los pares de valores experimentales y que los puntos se ajustan a la línea determinada por la ecuación de HIGUCHI. La correlación de los resultados experimentales con la recta teórica se hace patente a simple vista por observación de ambos en la gráfica de la Figura 15.

Después de hacer un análisis de los resultados más representativos puede afirmarse con un amplio margen de seguridad que la especialidad DIABIS RETARDO entra dentro del tipo de formas objeto de estudio y que desde el punto de vista de su análisis "in vitro" cumple con los requisitos exigidos.

2.3.1.2.- "Ferogradumet"

a) Técnicas utilizadas en los ensayos químicos

Ensayo espectrofotométrico de la sustancia activa.

Al no poseer información sobre la longitud de onda a la que podría efectuarse el ensayo espectrofotométrico de la sustancia activa, sulfato ferroso, inicialmente se partió de una solución acuosa de la misma, a la concentración de 1 mg%, de la que se procedió a medir la absorbancia a todas las longitudes de onda de los espectros visible y ultravioleta, que es la gama de las mismas que abarca el espectrofotómetro. La determinación se efectuó en cubetas de cuarzo de 1 cm de espesor y se utilizó agua como blanco. El resultado obtenido indicó que no existía ninguna longitud de onda de las abarcadas a la que la solución problema de sustancia activa presentara absorbancia.

Análisis cuantitativo de la sustancia activa contenida en la forma farmacéutica.

Se realizó según la técnica de USP XVIII para el análisis de comprimidos ordinarios que se describe a continuación (80):

> Se pesan con exactitud no menos de 20 comprimidos de sulfato ferroso y se reducen a polvo fino. Se disuelve una porción de polvo equivalente a 500 mg de sulfato ferroso exactamente pesada en una mezcla de 20 ml de ácido sulfúrico diluido y 80 ml de agua recientemente hervida y enfriada contenida en un vaso de precipitados. Se filtra rapidamente la solución una vez que se han disuelto todos los -

productos solubles y se lavan, recipiente y filtro con pequeñas cantidades de mezcla de 20 ml de ácido sulfúrico y 80 ml de agua recientemente hervida y enfriada. Se añade a la solución formada por el filtrado y los líquidos de lavado unas gotas de ortofenantrolina T.S. y se procede a valorarla utilizando para ello sulfato cérico 0,1N. Cada ml de sulfato cérico 0,1N gastado equivale a 27,80 mg de -- sulfato ferroso.

b) Expresión de resultados

A continuación se exponen los resultados experimentales obtenidos en los distintos ensayos y sus expresiones gráficas.

Hay que señalar, que el ensayo de disolución no pudo ser de tipo contínuo ya que al no presentar la sustancia activa contenida en la forma farmacéutica, absorbancia a las longitudes de onda de los espectros visible y ultravioleta, no pudo obtenerse una gráfica de dicha absorbancia a través del tiempo y, en consecuencia, las determinaciones hubieron de hacerse por toma - de muestras y posterior análisis de las mismas siguiendo el método de USP XVIII (80) expuesto en el apartado anterior.

Los cuadros IX, XI y XII contienen valores - análogos y obtenidos de la misma forma que los cuadros V, VII y VIII de la especialidad anteriormente estudiada, pero hay que señalar, que en este caso, el ensayo - de disolución duró 7 horas en lugar de 12 y, por lo tanto, los valores teóricos de r contenidos en el cuadro - XII, son distintos de los que se han expuesto en el cuadro VIII, ya que en aquel caso los grados de libertad -

eran 11, mientras que en el de ahora son 5 y las tablas estadísticas arrojan valores distintos de r para los - dos casos.

En el cuadro X las columnas correspondientes apartado "Condiciones de la experiencia" son análogas - y se han obtenido de la misma forma que las cuatro primeras del mismo apartado del cuadro VI (especialidad anterior).

Las columnas tres y cuatro de los "Datos experimentales" reunen las concentraciones de sustancia activa, expresada en tanto por ciento, liberadas durante dos experiencias distintas (c_1 y c_2) del ensayo de disolución para cada tiempo y $t^{1/2}$. Los datos de ambas se - han obtenido a partir de las cifras experimentales correspondientes a los mililitros de sulfato cérico 0,1N, A, gastados en valorar 10 ml de líquido de disolución y de la concentración máxima en mg % (columna cuarta - de las "Condiciones de la experiencia"). La forma de obtenerlos es como sigue:

1 ml sulfato cérico 0,1N.... 27,80mg de sustancia activa
A x

x = 27,80 . A mg de sustancia activa en 10 ml de líquido de disolución, o sea, 27,80 . A . 10mg en 100 ml

$C_{máx.}$ . . . . . 100% de riqueza
27,80 . A . 10 . . . . . c_1(o c_2)

$$c_1\% \text{ (o } c_2) = \frac{27,80 \cdot A \cdot 10}{C_{máx.}} \cdot 100$$

La columna quinta del mismo cuadro corresponde a los valores medios de las columnas tres y cuatro. Hay que señalar que, puesto que el número de formas farmacéuticas utilizadas en cada experiencia era muy alto, se estimó que era suficiente obtener los resultados de dos experiencias consecutivas, ya que incluso podían ser significativos los resultados de una sola, al corresponder estos a 40 comprimidos (columna primera del apartado "Condiciones de la experiencia").

CUADRO IX

ESPECIALIDAD	FEROGRADUMET	
PREPARADOR	Laboratorios ABBOT	
SUSTANCIA ACTIVA	Sulfato ferroso	
DESCRIPCION VISUAL	Grageas rojas obtenidas por compresión , de aspecto brillante y con un ligero olor dulzaino.	
FORMA	Cilíndrica ligeramente biconvexa con una marca en una de sus caras.	
DIMENSIONES (mm)	Diámetro radial	x_{20}= 9,73
	Altura máxima en centro	x_{20} = 4,31
PESO (g)	x_{20} = 0,45370	
DUREZA (kg)	Posición vertical	x_{20}= 6,788
	Posición horizontal	x_{20}= 8,525
DETERMINACION CUANTITATIVA	Contenido declarado (mg)	d= 525
	Contenido hallado (mg)	d'= 392,70
ENSAYO: Volumétrico	$100 \cdot \frac{d'}{d}$	74,80%

ENSAYO DE DISOLUCION

CUADRO X

CONDICIONES DE LA EXPERIENCIA

Nº Unidades	Dosis/Unidad	Volumén liquido	Concentracion max. (mg%)
40	530 mg	2500 ml	848,000

DATOS EXPERIMENTALES

Tiempo (horas)	$(\text{Tiempo})^{1/2}$ (horas)	CONCENTRACIONES		$\bar{C}$ (%)
		c_1	c_2	
0,5	0,707	16,683%	26,385%	21,534
1	1	30,548%	50,017%	40,283
2	1,414	52,770%	72,239%	62,505
3	1,732	80,563%	83,349%	81,956
4	2	88,890%	88,890%	88,890
5	2,236	97,214%	97,214%	97,214
6	2,449	100,000%	97,214%	98,607
7	2,646	102,786%	97,214%	100,000

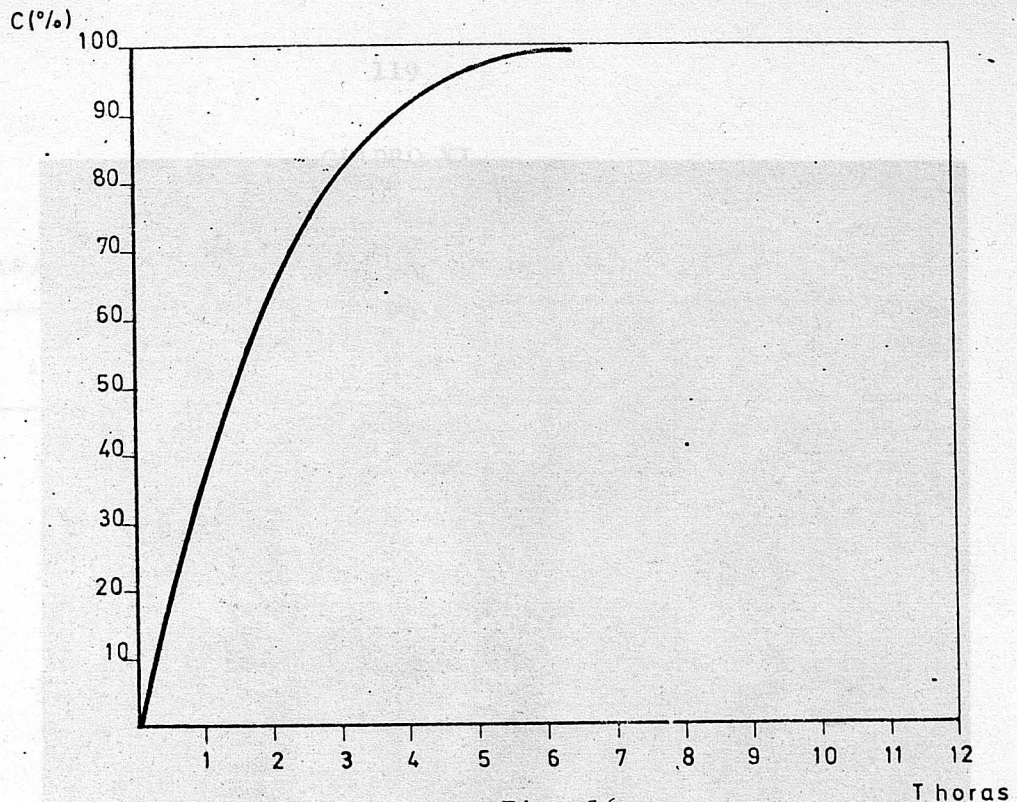

C(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
T horas

Fig. 16

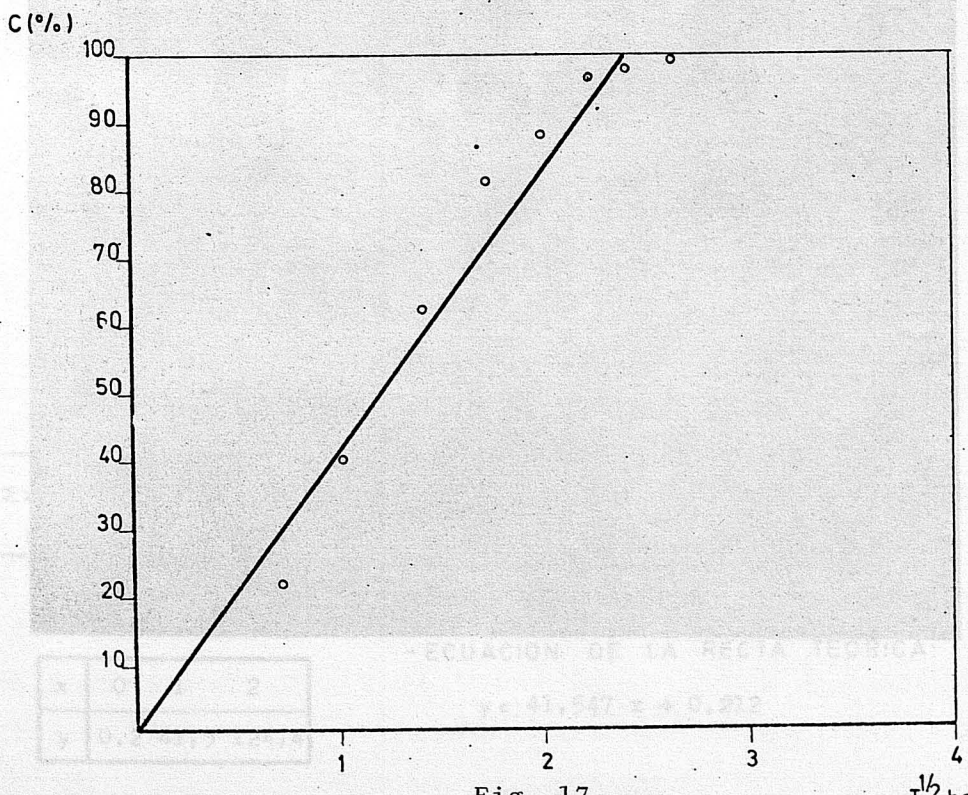
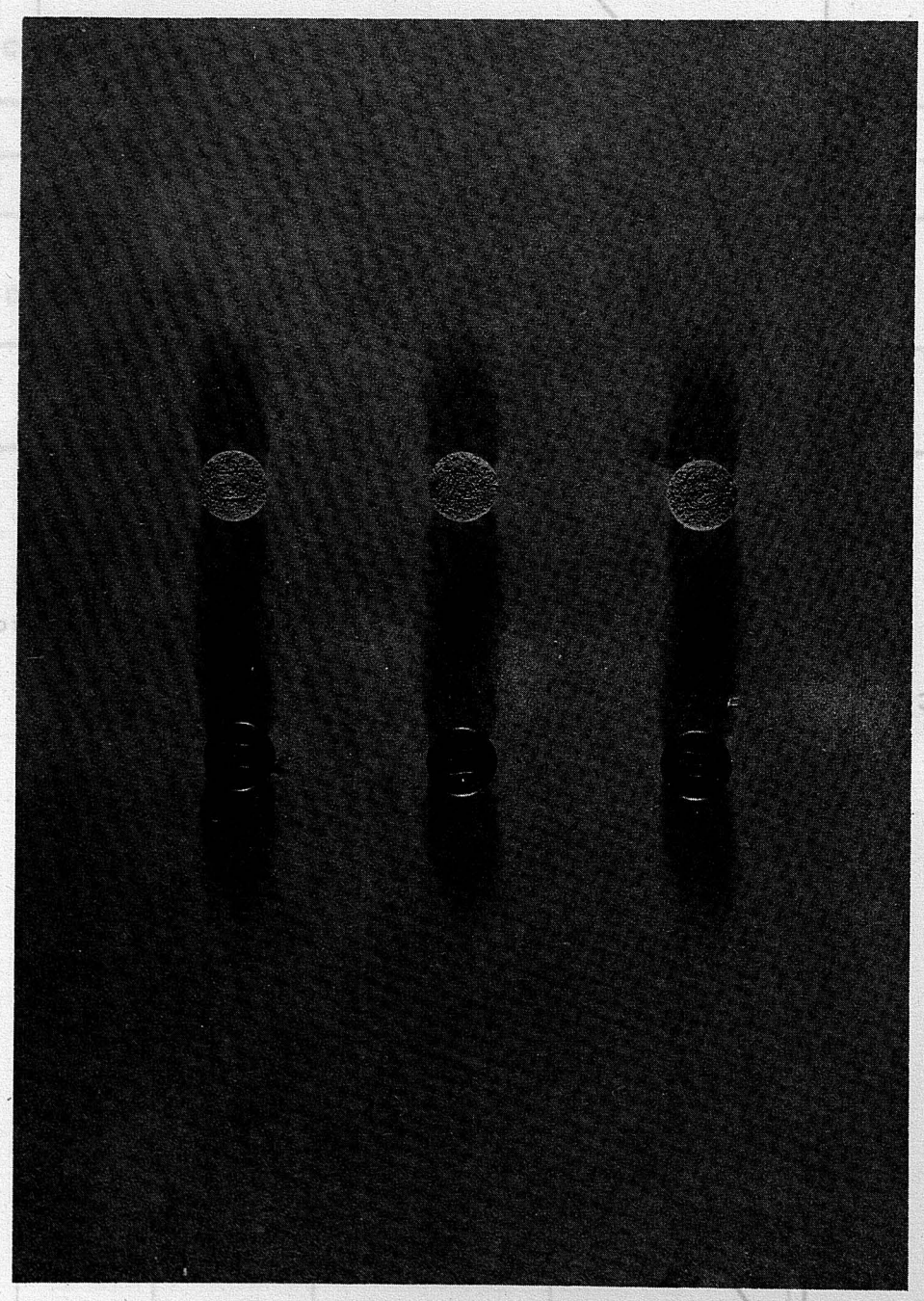

C(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1
2
3
4
T^1/2 horas

Fig. 17



CUADRO XI

PARAMETROS DE LA ECUACION DE LA RECTA TEORICA

x^0	$t^{1/2}$ (horas)	t (horas)	$\bar{C}$ (%)	$C \cdot t^{1/2}$
1	0,707	0,5	21,534	15,225
1	1	1	40,283	40,283
1	1,414	2	62,505	88,382
1	1,732	3	81,956	141,948
1	2	4	88,890	177,780
1	2,236	5	97,214	217,371
1	2,449	6	98,607	241,489
1	2,646	7	100,000	264,600
$\Sigma x^0 =$ 8	$\Sigma t^{1/2} =$ 14,184	$\Sigma t =$ 28,500	$\Sigma C =$ 590,989	$\Sigma C \cdot t^{1/2} =$ 1187,078

- PUNTOS TEORICOS

x	0	1	2
y	0,2	41,3	124,4

- ECUACION DE LA RECTA TEORICA:

$$y = 41,547\ x + 0,212$$

CUADRO XII

CORRELACION ENTRE LA RECTA TEORICA Y LOS DATOS REALES

x	dx	dx^2	y	dy	dy^2	dx dy
0,707	-1,066	1,136	21,534	-52,340	2739,476	55,794
1	-0,773	0,598	40,283	-33,591	1128,355	25,966
1,414	-0,359	0,129	62,505	-11,369	129,254	4,081
1,732	-0,041	0,002	81,956	8,082	65,319	-0,331
2	0,227	0,052	88,890	15,016	225,480	3,409
2,236	0,463	0,214	97,214	23,340	544,756	10,806
2,449	0,676	0,457	98,607	24,733	611,721	16,720
2,646	0,873	0,762	100,000	26,126	682,568	22,808
$\Sigma x = 14,184$		Σdx^2	$\Sigma y = 590,989$		Σdy^2	$\Sigma dx\,dy$
$\bar{x} = 1,773$		3,350	$\bar{y} = 73,874$		6126,929	139,253

r experimental = 0,972

r exper. > r teorico

EXISTE CORRELACION

r teorico — 0,05 = 0,7067

r teorico — 0,01 = 0,8343

c) Discusión

De la observación del peso de cada gragea y de su contenido en sustancia activa declarado por el laboratorio preparador (cuadro IX) se deduce que existe una clara contradicción entre ambos datos ya que el peso por unidad de dosificación es de 453,70mg y el contenido en sustancia activa declarado para una gragea es superior, 525 mg. El peso de la gragea está más de acuerdo con el contenido en sustancia activa encontrado por el método analítico que corresponde a 392,70 mg lo que señala una dosificación por defecto del 25,2%. También puede observarse en el cuadro IX que las grageas tienen un tamaño medio grande y una dureza muy elevada tanto en sentido vertical como horizontal.

Tanto en los datos expuestos en el cuadro X, como en la representación gráfica de la Figura 16 se observa que, aunque la cesión total de sustancia activa se realiza después de siete horas de iniciarse el ensayo de disolución, puede decirse que la mayor parte de la misma se libera durante las cinco horas primeras.

La ecuación de la recta teórica de liberación (cuadro XI) y su representación gráfica (Fig.17) demuestran que no se requiere tiempo de mojadura inicial de los comprimidos y, por lo tanto, que la liberación se inicia en el tiempo cero del ensayo de disolución, aunque en una cantidad apreciablemente pequeña (0,212%). Se cree que esto se debe al elevado porcentaje de sustancia activa respecto al total de la forma farmacéutica (86,55%) y al existir gran cantidad de la misma en -

la superficie la cesión se hará con gran rapidez. No parece existir ningún humectante en la fórmula ya que su papel en este caso no significaría demasiado aumento en la liberación debido, en primer lugar, a la gran cantidad de sustancia activa contenida en la forma y, en segundo, a la alta porosidad de las grageas, porosidad -- que puede apreciarse por observación directa de las formas farmacéuticas después de ser sometidas al ensayo de disolución (Fot.2). Las grageas conservan su forma inalterada después del ensayo una vez que se disuelve la capa de azúcar coloreada que las envolvía, lo que se ex-- plica porque la matriz constitutiva de las mismas es de naturaleza plástica, metacrilato-metilmetacrilato, se-- gún información del laboratotio preparador (81) y, aunque la sustancia activa liberada constituya la mayor parte de la forma farmacéutica, la cohesión del excipiente permite que se conserve la estructura inicial.

La correlación entre los datos de liberación experimentales y la cinética de liberación teórica (cuadro XII y Fig. 17) es buena y está por encima de los valores teóricos que para la misma suministran las tablas estadísticas, aunque es inferior a la que presentaba la especialidad "Diabis retardo", lo que se acusa en la Figura 17 por un mayor desplazamiento de los puntos obtenidos a partir de las experiencias de disolución con - respecto a la recta teórica. A pesar de ello, el valor de la misma, 0,972, está muy próximo a la unidad y, por lo tanto, indica una gran dependencia directa entre los resultados teóricos y experimentales.

Después de analizar los resultados obtenidos experimentalmente, puede concluirse que la especialidad farmacéutica FEROGRADUMET entra dentro de las formas de acción prolongada que se estudian y que su prolongación de la liberación de sustancia activa "in vitro" tiene lugar en un periodo algo superior a las cinco horas. También hay que señalar que existe un apreciable defecto en la dosificación de la forma farmacéutica.

2.3.1.3.- "Isoket retard"

a) Técnicas utilizadas en los ensayos químicos.

Ensayo espectrofotométrico de la sustancia activa

Antes de efectuar el ensayo espectrofotométrico de la sustancia activa y debido a que no se disponía de ninguna información sobre las longitudes de onda a - las que podia medirse, hubo de hacerse un barrido de escala a todas las longitudes de onda del espectro visible y del ultravioleta en el espectrofotómetro, con solución acuosa de sustancia activa, dinitrato de isosórbido, para seleccionar la longitud de onda más idónea. Se encontró que podían hacerse determinaciones cuantitativas de la absorbancia en las longitudes de onda comprendidas entre 190 y 200 mμ . Se seleccionó la de 200mμ porque al no estar demasiado dentro del ultravioleta - lejano, el espectrofotómetro trabajaría con mayor sensibilidad que en las demás.

El ensayo espectrofotométrico de la sustancia activa se llevó a cabo disolviendo 10 mg de la misma, - dinitrato de isosórbido, en 1000 ml de agua, con lo que la concentración quedó a 1mg%. Como la sustancia activa es muy poco soluble en agua, se ayudó a su disolución - introduciéndo la solución durante 8 horas en baño de - agua a 37ºC y agitando después durante una hora en agitador mecánico Heron-Köttermann de movimiento de vaivén transversal. Posteriormente se midió la absorbancia que presentaba la solución en espectrofotómetro a 200 mμ utilizando agua como blanco y cubetas de cuarzo de 1 cm de espesor.

Los resultados de las diferentes determinaciones no fueron uniformes, lo que se debió probablemente a que por la poca solubilidad en agua de la sustancia activa en unas experiencias se lograba solubilizar más cantidad que en otras. En total se efectuaron 15 determinaciones y, de acuerdo con lo resultados del ensayo de disolución de las formas farmacéuticas que contenían la sustancia activa y con los resultados del ensayo cuantitativo de la misma en dichas formas, se seleccionaron tres experiencias que habían dado los mismos resultados, que fueron los valores más altos de absorbancia, y que concordaban con los resultados de los ensayos citados.

Análisis cuantitativo de la sustancia activa contenida en la forma farmacéutica.

En la bibliografía consultada no se encontró ningún método específico para la valoración del contenido en sustancia activa para estas formas farmacéuticas, por lo que, en un principio, se efectuó un ensayo cuya técnica fue una modificación de la encontrada para el ensayo cuantitativo de la sustancia activa pura (82) y que se describe a continuación:

> Se pesan 20 comprimidos y se pulverizan hasta polvo fino. Se toma una fracción de polvo equivalente a 200 mg de sustancia activa y se llevan a matraz aforado de 100 ml completando el volumen con alcohol de 96º. Se toman 10 ml de la solución alcohólica y se llevan a matraz erlenmeyer añadiendo 5 ml de agua y 5 ml de solución alcohólica saturada de hidróxido sódico. Se hierve la solución a reflujo durante 20 minutos y se deja enfriar. Una vez fria, se añaden 500 mg de aleación Devarda pulverizada y se destila sobre 25 ml de solución de

ácido bórico al 5%. Se valora el destilado con ácido sulfúrico 0,02N utilizando unas gotas de rojo de metilo como indicador. Cada mililitro de de ácido sulfúrico gastado equivale a 2,36 mg de dinitrato de isosórbido.

Los resultados obtenidos empleando la técnica descrita no fueron satisfactorios ya que no estaban muy de acuerdo con las cantidades de sustancia activa declaradas por el laboratorio preparador. Es posible que fuera debido a la interferencia de los excipientes durante el proceso o que al ser muy pequeñas las cantidades de sustancia activa que se manejaban existieran pérdidas acusadas de la misma en las distintas fases del ensayo.

Se investigó, por último, la solubilidad de la sustancia activa en los disolventes comunmente utilizados y se encontró que el alcohol absoluto la disolvía con gran facilidad (83). En consecuencia se hizo un análisis espectrofotométrico de la sustancia activa liberada de la forma farmacéutica al disolvente citado por la técnica que a continuación se expone:

Se pulverizan 5 comprimidos hasta polvo fino y se lleva éste a un matraz aforado de 500 ml completando con alcohol de 96º. Se mantiene el matraz en baño de agua a 37ºC durante 8 horas con agitación intermitente. Pasado el tiempo fijado, se filtra la solución a través de papel y se toman 5ml del filtrado que se llevan a un matraz aforado de 100 ml. La solución obtenida tendrá una concentración aproximada de 1mg%. Se disuelve una cantidad exactamente pesada de dinitrato de isosórbido puro en alcohol de 96º hasta obtener una solución de concentración 1 mg%. Se determinan las absorbancias de ambas soluciones en espectrofotómetro a una longitud de onda de 200 mμ utilizando cubetas de cuarzo de 1 cm de espesor y alcohol de 96º como blanco.

La concentración de sustancia expresada en mg por unidad de dosificación viene dada por la fórmula:

$$D = 20 \frac{A_p}{A_s} \text{ mg}$$

siendo A_p y A_s las absorbancias de las soluciones problema y tipo respectivamente.

La deducción de la fórmula es análoga a la expuesta en el caso de la especialidad "Diabis retardo".

b) Expresión de resultados

Se exponen a continuación los resultados experimentales obtenidos para la especialidad objeto de estudio agrupados en los cuadros XIII, XIV, XV y XVI y las expresiones gráficas de las Figuras 18 y 19. Tanto los cuadros como las gráficas se han obtenido de igual forma que en el caso de la especialidad "Diabis retardo" (Cuadros V, VI, VII y VIII y Figuras 14 y 15). Lo mismo puede decirse para las determinaciones de la ecuación teórica de liberación y del coeficiente de correlación.

CUADRO XIII

ESPECIALIDAD	ISOKET RETARD	
PREPARADOR	Laboratorios LACER	
SUSTANCIA ACTIVA	Dinitrato de isosorbide	
DESCRIPCION VISUAL	Comprimidos pequeños, amarillos cremosos de coloración uniforme y aspecto céreo algo brillante.	
FORMA	Cilíndrica biselada con dos escotaduras perpendiculares en sus dos caras.	
DIMENSIONES (mm)	Diámetro radial	$x_{20} = 9,09$
	Altura máxima en centro	$x_{20} = 2,64$
PESO (g)	$x_{20} = 0,24700$	
DUREZA (kg)	Posición vertical	$x_{10} = 10,025$
	Posición horizontal	$x_{10} = 7,025$
DETERMINACION CUANTITATIVA	Contenido declarado (mg)	d = 20
	Contenido hallado (mg)	d' = 21,34
ENSAYO: Espectrofotométrico	$100 \cdot \frac{d'}{d}$	106,70%

ENSAYO DE DISOLUCION

CUADRO XIV

-CONDICIONES DE LA EXPERIENCIA

Nº Unidades	Dosis/Unidad	Volumen Liquido	Concentracion max.(mg%)	$E^{1mg\%}_{1cm}$ 200 mμ
5	21,340 mg	2500 ml	4,268	0,27

-DATOS EXPERIMENTALES

Tiempo (horas)	$(Tiempo)^{1/2}$ (horas)	ABSORBANCIAS			$\bar{C}$ (%)
		a_1	a_2	a_3	
0.5	0,707	0,190	0,086	0,070	10,075
1	1	0,300	0,240	0,190	21,181
2	1,414	0,440	0,360	0,350	33,317
3	1,732	0,550	0,460	0,484	43,205
4	2	0,630	0,540	0,584	50,679
5	2,236	0,700	0,590	0,674	56,747
6	2,449	0,756	0,640	0,740	61,785
7	2,646	0,810	0,684	0,800	66,307
8	2,828	0,860	0,728	0,850	70,454
9	3	0,920	0,770	0,900	74,976
10	3,162	0,950	0,818	0,958	78,795
11	3,317	0,980	0,840	1,004	81,747
12	3,464	1,000	0,870	1,030	83,833

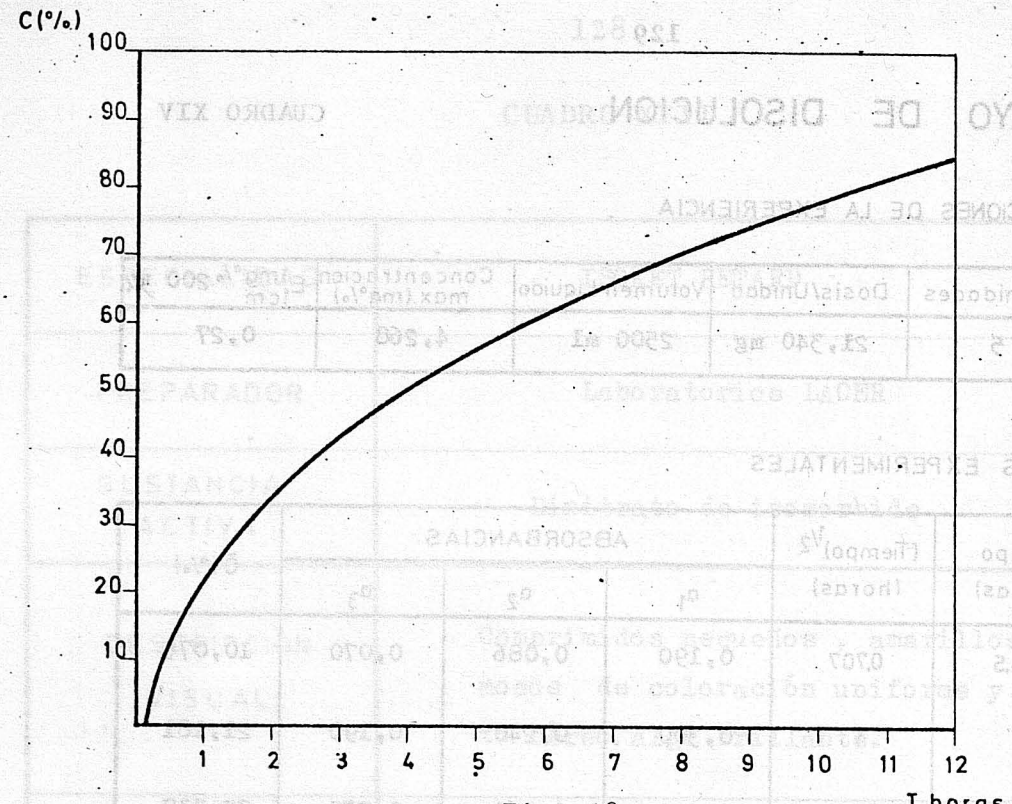

C(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
T horas

Fig. 18

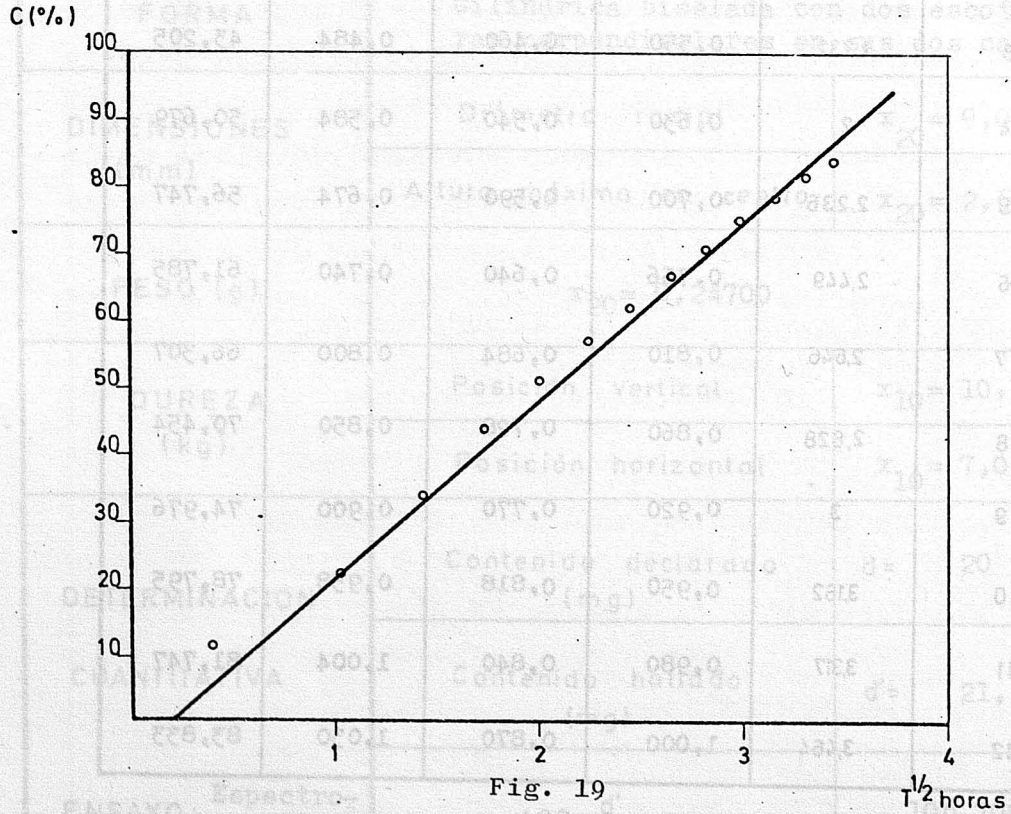

C(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1
2
3
4
T 1/2 horas

Fig. 19

CUADRO XV

PARAMETROS DE LA ECUACION DE LA RECTA TEORICA

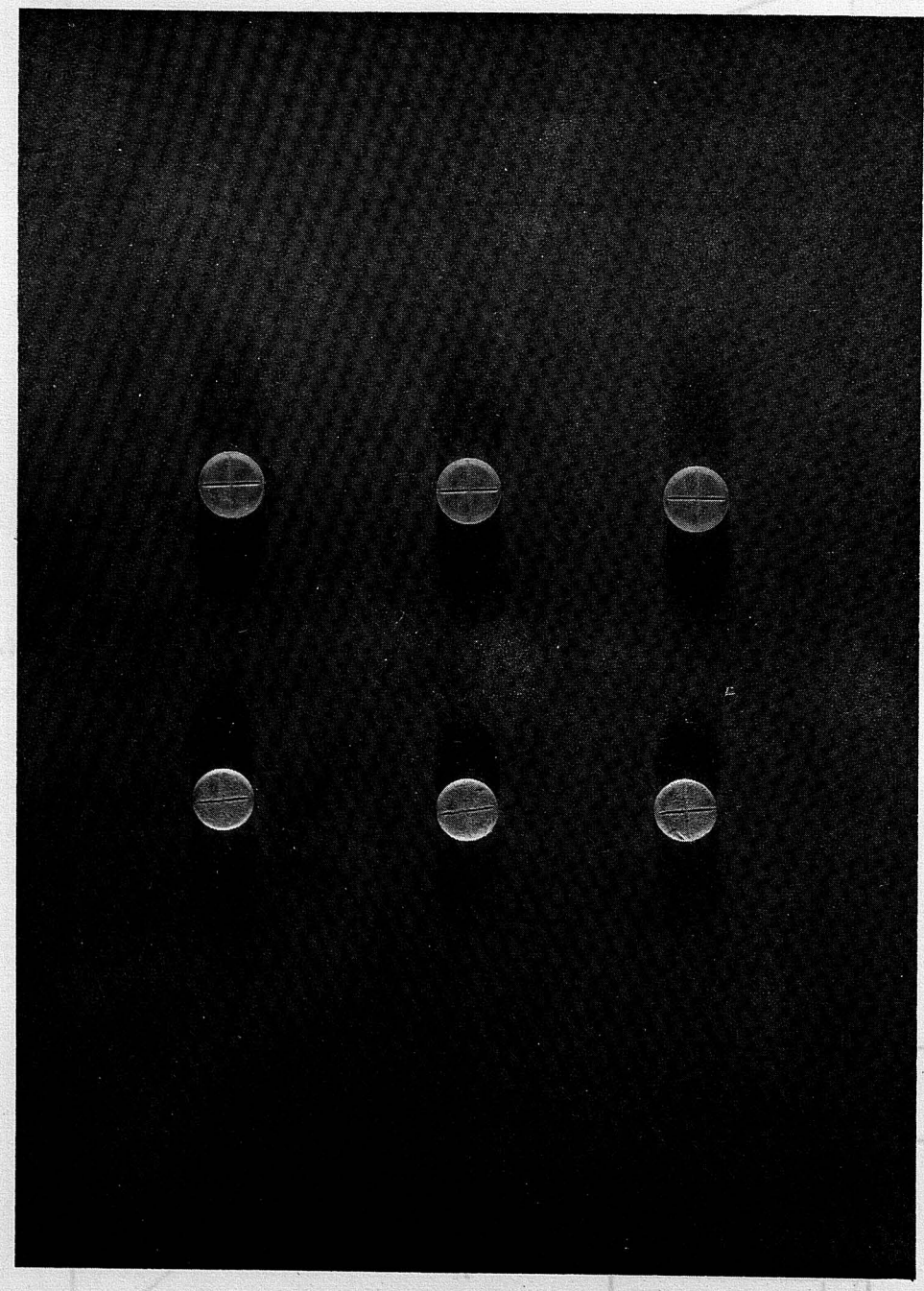
x^0	$t^{1/2}$ (horas)	t (horas)	$\bar{C}$ (‰)	$C \cdot t^{1/2}$
1	0,707	0,5	10,075	7,123
1	1	1	21,181	21,181
1	1,414	2	33,317	47,110
1	1,732	3	43,205	74,831
1	2	4	50,679	101,358
1	2,236	5	56,747	126,886
1	2,449	6	61,785	151,311
1	2,646	7	66,307	175,448
1	2,828	8	70,454	199,244
1	3	9	74,976	224,928
1	3,162	10	78,795	249,150
1	3,317	11	81,747	271,155
1	3,464	12	83,833	290,398
$\Sigma x^0 =$ 13	$\Sigma t^{1/2} =$ 29,955	$\Sigma t =$ 78,5	$\Sigma C =$ 733,101	$\Sigma C \cdot t^{1/2} =$ 1940,123

-PUNTOS TEORICOS

x	1	2	3
y	21,9	48,3	74,8

-ECUACION DE LA RECTA TEORICA:

$y = 26,474\ x - 4,61$



CUADRO XVI

CORRELACION ENTRE LA RECTA TEORICA Y LOS DATOS REALES

x	dx	dx^2	y	dy	dy^2	dx dy
0,707	- 1,597	2,550	10,075	-46,317	2145,264	73,968
1	- 1,304	1,700	21,181	-35,211	1239,815	45,915
1,414	- 0,890	0,792	33,317	-23,075	532,456	20,537
1,732	- 0,572	0,327	43,205	-13,187	173,897	7,543
2	- 0,304	0,092	50,679	- 5,713	32,638	1,737
2,236	- 0,068	0,005	56,747	0,355	0,126	-0,024
2,449	0,145	0,021	61,785	5,393	29,084	0,782
2,646	0,342	0,117	66,307	9,915	98,307	3,391
2,828	0,524	0,275	70,454	14,062	197,740	7,368
3	0,696	0,484	74,976	18,584	345,365	12,934
3,162	0,858	0,736	78,795	22,403	501,894	19,222
3,317	1,013	1,026	81,747	25,355	642,876	25,685
3,464	1,160	1,346	83,833	27,441	753,008	31,832
$\Sigma x = 29,955$		Σdx^2	$\Sigma y = 733,101$		Σdy^2	$\Sigma dx\,dy$
$\bar{x} = 2,304$		9,471	$\bar{y} = 56,392$		6692,470	250,890

r experimental = 0,997

r exper. > r teorico

EXISTE CORRELACION

r teorico — 0,05 = 0,5529

0,01 = 0,6835

c) Discusión

De la observación directa de los comprimidos antes y después del ensayo de disolución (Fot.3), parece deducirse que los excipientes constitutivos de la forma farmacéutica son de tipo céreo o quizás plástico-céreo. Son comprimidos muy duros y con un 6,70% de exceso en la dosificación de sustancia activa respecto al contenido declarado por el laboratorio preparador (ambas características se recogen en el cuadro XIII).

Si se examinan los datos correspondientes al cuadro XIV y la Fig.18, puede deducirse facilmente que la cesión de sustancia activa durante el ensayo de disolución, se verifica de una manera gradual, siendo mayor el ritmo de cesión de la misma durante las primeras seis horas, y disminuyendo progresivamente a partir de este tiempo hasta el final del ensayo para alcanzar en tal momento un 83,833 % de sustancia activa cedida. La forma farmacéutica se conserva durante todo el proceso de liberación y no se apreció erosión alguna en ella después de finalizar el mismo.

La ecuación de la recta de liberación teórica, deducida a partir de los datos del cuadro XV y expuesta en la parte inferior del mismo, aporta una representación gráfica (Fig.19) que está en estrecha correlación con los pares de valores obtenidos en el ensayo experimental, cosa que puede verse a simple vista por observación de la representación gráfica de la recta y el valor obtenido para el coeficiente de correlación (cuadro XVI) que es el más alto encontrado hasta este momento y practicamente igual a la unidad. El valor

del coeficiente de correlación demuestra que la liberación de los comprimidos en el ensayo de disolución se atiene estrechamente a la ecuación de HIGUCHI.

De todo ello puede, por tanto, deducirse, que la especialidad ISOKET RETARD está incluida dentro del tipo de formas que se están estudiando y que los resultados de la cesión de sustancia activa determinados en el ensayo "in vitro" son altamente satisfactorios.

2.3.1.4.- "Ronicol retardado"

a) Técnicas utilizadas en los ensayos químicos

Ensayo espectrofotométrico de la sustancia activa

En la bibliografía consultada, no se encontró la longitud de onda selectiva para medir la absorbancia de las soluciones acuosas de sustancia activa, tartrato de β-piridilcarbinol, por lo que fue necesario efectuar medidas espectrofotométricas de una solución de dicha sustancia en agua a todas las longitudes de onda de los espectros visible y ultravioleta, para seleccionar una en la que pudieran llevarse a cabo medidas cuantitativas de la absorbancia. El resultado obtenido fue de que podrían efectuarse medidas a 261 mμ de longitud de onda y en la gama de las mismas que va desde 190 a 200 mμ. Se seleccionó la primera de ellas porque, al encontrarse dentro del ultravioleta próximo, el espectrofotómetro trabajaría con mayor sensibilidad que en las demás. Para la medida se utilizaron cubetas de cuarzo de 1 cm de espesor y agua como blanco.

Una vez seleccionada la longitud de onda, se procedió a efectuar el ensayo espectrofotométrico de la sustancia activa, para lo que se hizo una disolución de la misma, tartrato de β-piridilcarbinol, en agua a la concentración de 1 mg%. La disolución se hizo partiendo de 10 mg de sustancia activa y llevándolos a un matraz aforado de 1000 ml que se completó con agua hasta dicho volumen. Una vez solubilizada la sustancia se procedió a medir su extinción o absorbancia en espectrofotómetro a 261 mμ empleando cubetas de cuarzo de 1 cm de espesor y agua como blanco.

Análisis cuantitativo de la sustancia activa contenida en la forma farmacéutica

Se efectuó según técnica facilitada por el laboratorio preparador al no encontrarse ninguna en la bibliografía consultada, técnica que se expone a continuación:

> Se pesan y pulverizan no menos de 10 grageas y se toma una porción de polvo correspondiente a unos 600 mg que se lleva a matraz aforado de 500 ml, añadiendo 200 ml de ácido clorhídrico (aproximadamente 0,1N). Se calienta de cinco a diez minutos al baño de vapor, se enfria a temperatura ambiente y se completa el volumen con ácido clorhidrico igual al anteriormente empleado. Se filtra una parte alicuota de la solución por papel y se diluyen 5 ml del filtrado en un matraz aforado de 200 ml con el mismo clorhídrico empleado completando hasta enrase. Se mide la absorbancia de la solución en espectrofotómetro a 261 mμ en cubetas de 1 cm. Se utiliza como blanco la solución de tartrato de β-piridilcarbinol a 1 g% en dicho clorhídrico, medida en cubetas de 1 cm de espesor es de 492.

El contenido de una gragea en mg de piridilcarbinol (base):

$$D = \frac{E_s \cdot 200.000 \cdot A}{492 \cdot B}$$

en donde E_s es la extinción de la solución analizada,

A es el peso medio de las grageas, y

B es el peso tomado de polvo (aproximadamente 600 mg).

Para obtener el resultado expresado en contenido en tartrato de β-piridilcarbinol, habrá que multiplicar los mg obtenidos por 259,12 y dividir por 109,12 que

son los pesos moleculares de la sustancia activa como tartrato y como base respectivamente.

b) Expresión de resultados

Los cuadros y gráficas que sirven de base para el estudio de esta forma farmacéutica (cuadros XVII, XVIII, XIX y XX y las Fig.20 y 21), son análogos a los desarrollados para el estudio de las anteriores especialidades, excepto el cuadro XVIII que es ligeramente diferente debido a que se efectuaron cinco experiencias - en lugar de tres ya que el número de grageas que podían ensayarse en cada prueba de disolución (columna primera del cuadro XVIII en la parte "Condiciones de la experiencia") era de una, lo que hacía poco significativa la media de los resultados de tres experiencias.

Por tanto, el apartado correspondiente a "Datos experimentales" viene aumentado en dos columnas que corresponden a los dos ensayos de disolución que se han efectuado de más para esta especialidad. La columna octava, equivalente a la sexta en los demás casos, se calcula de igual manera pero teniendo en cuenta el aumento de los datos experimentales por lo que la fórmula que se daba para ellos quedará como se expone a continuación:

$$\overline{C}\ \% = \frac{a_1 + a_2 + a_3 + a_4 + a_5}{5\ E^{1mg\%}_{1\ cm}} \cdot \frac{100}{C_{máx.}}$$

Los cálculos de la ecuación teórica y del coeficiente de correlación (cuadros XIX y XX) son idénticos a los aplicados para las especialidades anteriormente estudiadas.

CUADRO XVII

ESPECIALIDAD	RONICOL retardado	
PREPARADOR	Laboratorios ROCHE	
SUSTANCIA ACTIVA	Tartrato de piridil carbinol	
DESCRIPCION VISUAL	Grageas rojas, brillantes. Su capa externa se altera por contacto con el medio ambiente.	
FORMA	Biconvexa	
DIMENSIONES (mm)	Diámetro radial	x_{20}= 13,95
	Altura máxima en centro	x_{20}= 7,01
PESO (g)	x_{20}= 0,90950	
DUREZA (kg)	Posición vertical	x_5= 6,050
	Posición horizontal	x_5= 5,050
DETERMINACION CUANTITATIVA	Contenido declarado (mg)	d = 150 (base)
	Contenido hallado (mg)	d'= 154,340
ENSAYO: Espectrofotométrico	$100 \cdot \frac{d'}{d}$	102,89%

ENSAYO DE DISOLUCION

CUADRO XVIII

-CONDICIONES DE LA EXPERIENCIA

Nº Unidades	Dosis/Unidad	Volumen Liquido	Concentración max. (mg%)	$E^{1\,mg\%}_{1cm}$ 261
1	366,50 mg	2500 ml	14,66	0,23

-DATOS EXPERIMENTALES

Tiempo (horas)	$(Tiempo)^{1/2}$ (horas)	ABSORBANCIAS					$\bar{C}$ (%)
		a_1	a_2	a_3	a_4	a_5	
0,5	0,707	0,440	0,350	0,160	0,040	0,240	7,298
1	1	0,640	0,580	0,360	0,240	0,480	13,642
2	1,414	0,920	0,950	0,800	0,520	0,770	23,485
3	1,732	1,160	1,250	1,080	0,720	0,964	30,667
4	2	1,440	1,540	1,350	0,930	1,130	37,904
5	2,236	1,890	1,840	1,600	1,100	1,270	45,673
6	2,449	2,210	2,090	1,800	1,240	1,380	51,724
7	2,646	2,460	2,230	1,940	1,340	1,460	55,932
8	2,828	2,580	2,500	2,060	1,450	1,520	59,963
9	3	2,640	2,650	2,160	1,530	1,564	62,514
10	3,162	2,680	2,780	2,260	1,580	1,600	64,649
11	3,317	2,680	2,820	2,300	1,630	1,620	65,543
12	3,464	2,720	2,830	2,350	1,650	1,636	66,368

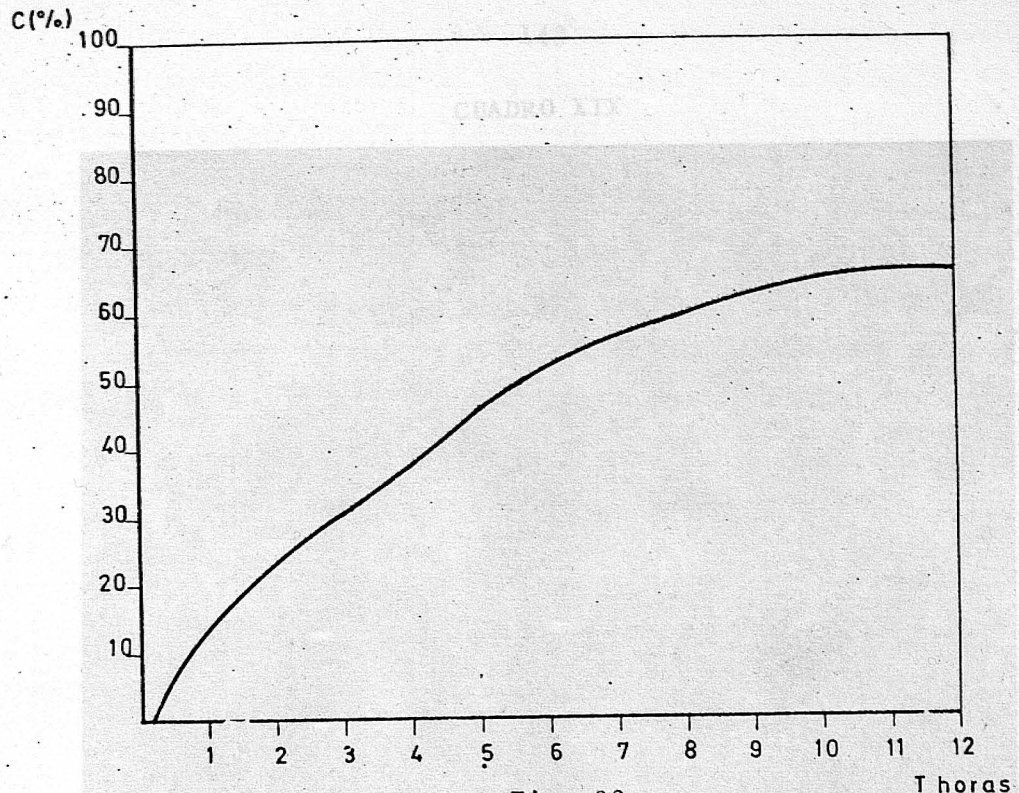

C(°/₀)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
T horas

Fig. 20

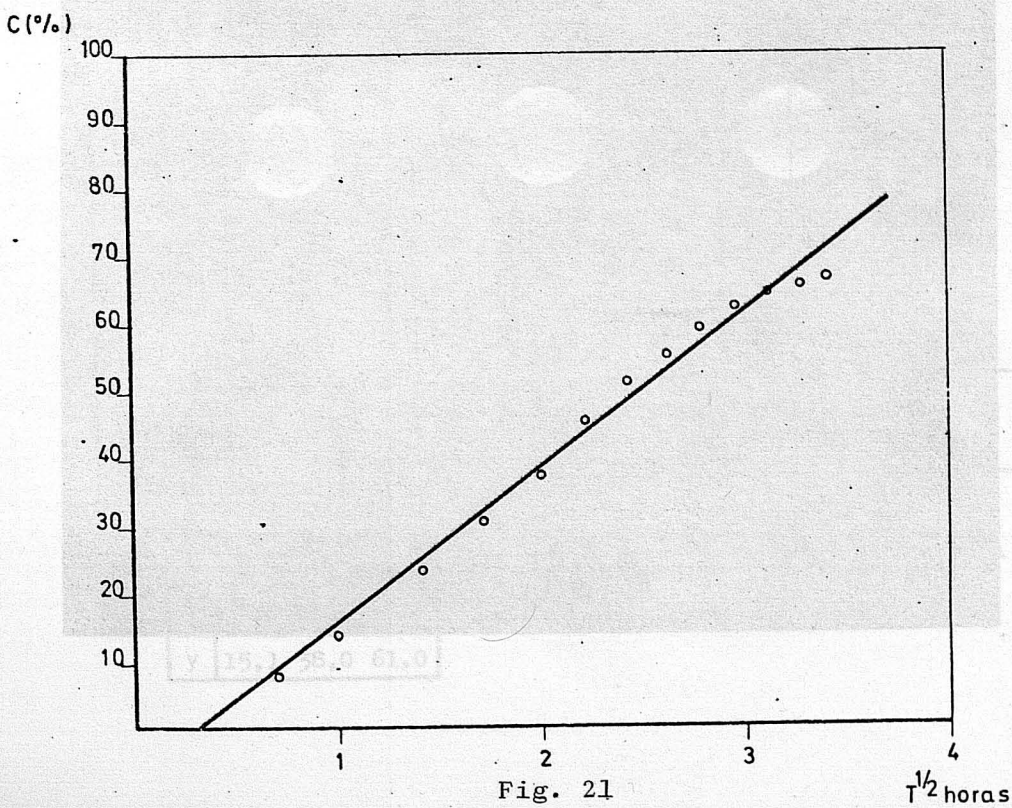
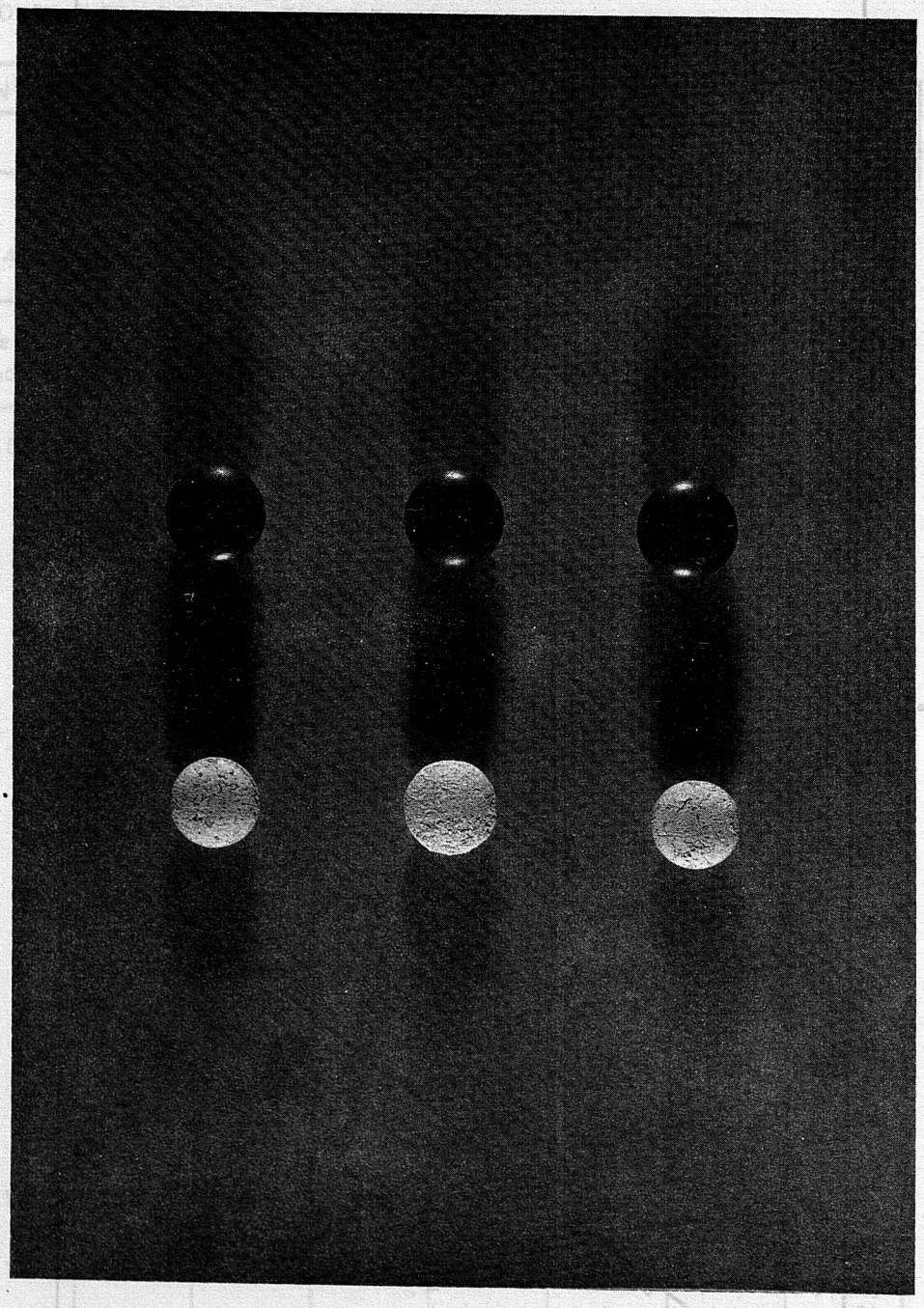

C(°/₀)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1
2
3
4
T^1/2 horas

Fig. 21



CUADRO XIX

PARAMETROS DE LA ECUACION DE LA RECTA TEORICA

x^0	$t^{1/2}$ (horas)	t (horas)	$\bar{C}$ (%)	$C \cdot t^{1/2}$
1	0,707	0,5	7,298	5,160
1	1	1	13,642	13,642
1	1,414	2	23,485	33,208
1	1,732	3	30,667	53,115
1	2	4	37,904	75,808
1	2,236	5	45,673	102,125
1	2,449	6	51,724	126,672
1	2,646	7	55,932	147,996
1	2,828	8	59,963	169,575
1	3	9	62,514	187,542
1	3,162	10	64,649	204,420
1	3,317	11	65,543	217,406
1	3,464	12	66,368	229,899
$\lesssim x^0 =$ 13	$\lesssim t^{1/2} =$ 29,955	$\lesssim t =$ 78,5	$\lesssim C =$ 585,362	$\lesssim C \cdot t^{1/2} =$ 1566,568

-PUNTOS TEORICOS

x	1	2	3
y	15,1	38,0	61,0

-ECUACION DE LA RECTA TEORICA:

$y = 22,978\ x - 7,919$

CUADRO XX

CORRELACION ENTRE LA RECTA TEORICA Y LOS DATOS REALES

x	dx	dx^2	y	dy	dy^2	dx dy
0,707	- 1,597	2,550	7,298	-37,730	1423,553	60,255
1	- 1,304	1,700	13,642	-31,386	985,081	40,927
1,414	- 0,890	0,792	23,485	-21,543	464,101	19,173
1,732	- 0,572	0,327	30,667	-14,361	206,238	8,214
2	- 0,304	0,092	37,904	- 7,124	50,751	2,166
2,236	- 0,068	0,005	45,673	0,645	0,416	-0,044
2,449	0,145	0,021	51,724	6,696	44,836	0,971
2,646	0,342	0,117	55,932	10,904	118,897	3,729
2,828	0,524	0,275	59,963	14,935	223,054	7,826
3	0,696	0,484	62,514	17,486	305,760	12,170
3,162	0,858	0,736	64,649	19,621	384,984	16,835
3,317	1,013	1,026	65,543	20,515	420,865	20,782
3,464	1,160	1,346	66,368	21,340	455,396	24,754
$\Sigma x = 29,955$		Σdx^2	$\Sigma y = 585,362$		Σdy^2	$\Sigma dx\,dy$
$\bar{x} = 2,304$		9,471	$\bar{y} = 45,028$		5083,932	217,758

r experimental = 0,992

r exper. > r teorico

EXISTE CORRELACION

r teorico { 0,05 = 0,5529 ; 0,01 = 0,6835

c) Discusión

Del resultado del ensayo cuantitativo sobre la sustancia activa (cuadro XVII) se deduce que las grageas están sobredosificadas con respecto al contenido declarado en un 2,89% y que tienen una gran dureza. Si se observa el aspecto que presentan después de ser sometidas al ensayo de disolución (Fot.4) parece deducirse que los componentes de la forma farmacéutica están constituidos por sustancias de tipo plástico. Las grageas conservaron su forma inicial, una vez que se disolvió la capa de azucar coloreada que las cubría, presentándose al finalizar el ensayo de disolución como estructuras esponjosas de poco peso.

A pesar de que las repetidas experiencias de disolución solamente se hicieron con una forma farmacéutica en cada caso, puede verse en el cuadro XVIII que las variaciones en los resultados de unas a otras no son muy acusadas, de lo que se deduce que las variaciones en la dosificación de unas formas a otras son mínimas. Este mismo cuadro pone de manifiesto que la cesión de sustancia activa se verifica gradualmente y, como en los demás casos vistos con anterioridad, es mayor su ritmo dentro de las primeras seis horas, que en las restantes. Esto puede observarse mejor en la gráfica de la Fig.20. El resultado final de la cesión (cuadro XVIII) fué de un 66,368% de sustancia activa lo que, aún siendo el valor más bajo de los hasta ahora vistos, sigue siendo un buen resultado para este tipo de formas farmacéuticas que se liberan siguiendo la cinética expuesta por HIGUCHI.

La ecuación de la recta teórica calculada por medio de los parámetros del cuadro XIX, suministra una representación gráfica (Fig. 21) en la que puede verse a simple vista la correlación existente entre los valores experimentales de la cesión y la gráfica de la ecuación calculada teoricamente. Esto se ve apoyado por el valor del coeficiente de correlación, 0,992 (cuadro XX), muy próximo a la unidad.

De todo lo dicho se deduce que, la especialidad RONICOL retardado, puede encuadrase entre las formas farmacéuticas de acción prolongada constituidas por una matriz inerte como consecuencia de la estrecha correlación "in vitro" de sustancia activa y la ecuación de HIGUCHI para la liberación de este tipo de formas farmacéuticas. Por lo tanto, desde el punto de vista de los ensayos "in vitro", esta especialidad puede considerarse como apta para su utilización.

2.3.2.- Formas farmacéuticas de acción prolongada a base de resinas de intercambio iónico.

En primer lugar se ha procedido a efectuar los ensayos físicos, químicos y de disolución expuestos en el apartado correspondiente, aplicando las técnicas que allí se describen.

Los resultados obtenidos se han recogido y agrupado por especialidades farmacéuticas en las páginas siguientes. Las determinaciones cuantitativas de sustancia activa contenida en las distintas formas farmacéuticas se describen en el apartado correspondiente a las mismas. En una de las especialidades incluidas en este grupo de formas farmacéuticas existen dos sustancias activas, pero tanto las determinaciones cuantitativas como los ensayos de disolución se han llevado a cabo solamente de la sustancia activa responsable de la acción prolongada, que es la que desde el punto de vista del trabajo que se está efectuando tiene interés.

Como se vió en el apartado correspondiente, la liberación de sustancia activa en formas farmacéuticas a base de resinas de intercambio iónico se efectua por un mecanismo controlado por la ecuación general de difusión que allí se citaba, una vez que dicha sustancia se había liberado del complejo formado por la misma y la resina de intercambio iónico, lo que se efectuaba por procesos de equilibrio químico. En consecuencia no existe una sola cinética de liberación sino dos, una de ellas sujeta a factores de equilibrio químico y otra que está determinada por factores de difusión. Como quiera que la

representación gráfica y el control de estos factores es muy complejo y no se ha encontrado en la bibliografía consultada ningún tipo de ecuación que represente estos procesos, no se ha hecho ningún estudio de dicha cinética, limitándonos a exponer y representar directamente los datos del ensayo de disolución que es lo que usualmente hacen los autores que han trabajado sobre este tipo de formas de acción prolongada.

Una vez considerados estos conceptos de tipo general, va a procederse a detallar los resultados obtenidos en cada caso que se han agrupado en cuadros.

De acuerdo con el orden expuesto con anterioridad, los resultados experimentales obtenidos para cada una de las especialidades estudiadas y su expresión gráfica se han agrupado de la forma siguiente: En primer lugar se han reunido las técnicas de análisis de la sustancia activa y de la forma farmacéutica, seguidas de un cuadro que agrupa los resultados de los ensayos físicos y químicos a que fueron sometidas de acuerdo con la metódica expuesta. A continuación se recogen en un sólo cuadro, los datos experimentales correspondientes al ensayo de disolución así como las condiciones en que se verificó el mismo. Por último se sigue con la representación gráfica de la cantidad de sustancia liberada en el ensayo de disolución expresada en tanto por ciento con respecto al tiempo que se expresa en horas.

2.3.2.1.- "Codipront"

a) Técnicas seguidas en los ensayos químicos.

Ensayo espectrofotométrico de las sustancias activas.

La especialidad objeto de estudio contiene dos sustancias activas, codeina y feniltoloxamina, de las cuales sólo la primera es responsable de la acción prolongada del preparado. En consecuencia, y según se había dicho con anterioridad, sólo es interesante para el trabajo que se realiza la codeina y unicamente se investigará la otra sustancia en cuanto pudiera interferir en el análisis de la primera.

Para el ensayo espectrofotométrico de la sustancia activa codeina, hubo de hacerse una selección previa de longitudes de onda a las que dicha sustancia pudiera ser medida. Para ello se disolvió en agua y se procedió a efectuar un barrido de escala en espectrofotómetro a todas las longitudes de onda correspondiente a las regiones del visible y ultravioleta. Se utilizó para el ensayo agua como blanco y cubetas de cuarzo de 1 cm de espesor. Se encontró que la solución presentaba absorbancia a las longitudes de onda correspondientes a 211 y 285 mμ.

Antes de seleccionar la longitud de onda en que se iban a hacer medidas de disolución, hubo de comprobarse si la feniltoloxamina, que también entraba a formar parte del preparado a ensayar, presentaba absorbancia a alguna de las longitudes de onda encontradas para la solución acuosa de codeina. Para comprobarlo, se operó con

dicha sustancia como para la codeina, con la diferencia de que al medir espectrofotométricamente sólo se hizo a 211 y a 285 mμ. Se encontró que mientras que a 285 mμ la solución acuosa de feniltoloxamina no presentaba ninguna absorbancia, a 211mμ proporcionaba una absorbancia apreciable. Por ello se seleccionó la longitud de onda de 285 mμ para las determinaciones del ensayo de disolución.

Una vez seleccionada la longitud de onda a la que iba a operarse, se procedió a determinar la absorbancia de una solución acuosa de codeina a la concentración de 1 mg % a la longitud de onda seleccionada. Se partió de 10 mg de codeina que se disolvieron en agua hasta un volumen de 1000 ml. Para facilitar la disolución se mantuvo 8 horas en baño de agua a 37ºC con agitación intermitente. Pasado el tiempo fijado, se procedió a medir la absorbancia de la solución en espectrofotómetro a 285 mμ con cubetas de cuarzo de 1 cm de espesor y agua como blanco.

Análisis espectrofotométrico de la sustancia activa contenida en la forma farmacéutica.

En la bibliografía consultada no se encontró ninguna técnica para la valoración cuantitativa de la codeina base contenida en una forma farmacéutica. Por ello se modificó la que incluye la USP XVIII (84) para el fosfato de codeina contenido en comprimidos, como sigue:

Se vacía el contenido de 10 cápsulas en una ampolla de decantación y se alcaliniza con amoniaco. Se extrae la codeina con sucesivas porciones de 15 ml de cloroformo y se evapora la solución obtenida a baño maría hasta desecación. Una vez conseguido se añaden 40 ml de ácido sulfúrico 0,02N calentando gradualmente hasta disolver la totalidad de la codeina. Se enfria la solución a temperatura ambiente y se valora el exceso de ácido con solución de hidróxido sódico 0,02N empleando rojo de metilo como indicador. Cada ml de ácido sulfúrico 0,02N equivale a 6,347 mg de codeina base.

Los resultados obtenidos del análisis revelaron un 33% de exceso en la dosificación de dicha sustancia, lo que parecía excesivo. Por ello se pensó que al ser la feniltoloxamina una sustancia de tipo básico reaccionaría también con el ácido sulfúrico y falsearía los resultados, ya que si se deducían los ml consumidos por esta última sustancia, las cifras proporcionadas por el análisis eran del todo satisfactorias y estaban de acuerdo con los datos proporcionados por los ensayos de disolución de la forma farmacéutica. Se comprobó la certeza de esta suposición y se trató de encontrar un medio de separación de las dos sustancias. Como quiera que ambas son muy parecidas en lo que respecta al comportamiento químico, la separación resultaba un proceso de gran complejidad, por lo que se optó por dar como bueno el resultado del análisis cuantitativo obtenido por la técnica que se ha expuesto, quitando los mililitros de sulfúrico correspondientes a la feniltoloxamina del total consumido, de acuerdo con el contenido de la misma declarado en la fórmula ya que el error cometido era mínimo y no justificaba el empleo de otra técnica, lo que también se veia confirmado en el ensayo de disolución a que se sometió la forma farmacéutica.

b) Expresión de resultados

A continuación se exponen los resultados obtenidos en los ensayos experimentales a que se sometió la especialidad según la metódica ya expuesta.

Los cuadros XXI y XXII son análogos y se han obtenido de la misma forma que en el caso de las especialidades obtenidas a base de matrices inertes. Hay que hacer la salvedad de que al ser la forma farmacéutica que se estudia, cápsula, se han suprimido en el cuadro XXI los datos correspondientes a la dureza y en el apartado correspondiente a "Dimensiones" se han sustituido los términos que se daban para comprimidos y grageas por los de eje mayor y eje menor respectivamente, y que en el cuadro XXII se ha suprimido la columna que corresponde al $Tiempo^{1/2}$ por no ser de utilidad para las formas farmacéuticas obtenidas a partir de resinas de intercambio iónico.

CUADRO XXI

ESPECIALIDAD	CODIPRONT	
PREPARADOR	Laboratorios HISPANO QUIMICA FARMACEUTICA S.A.	
SUSTANCIA ACTIVA	Codeina 30 mg Feniltoloxamina 10 mg	
DESCRIPCION VISUAL	Cápsulas de pequeño tamaño, brillantes, con coloración distinta para cada una de sus valvas, la de menor tamaño, rosa intenso y la otra de color pardo rosado.	
FORMA	Cilíndrica con los extremos semiesféricos	
DIMENSIONES (mm)	Eje Mayor	x_{20}= 16,640
	Eje Menor	x_{20}= 6,120
PESO (g)	x_{20}= 0,26760	
DETERMINACION CUANTITATIVA	ENSAYO	Volumétrico
	CONTENIDO	32,30 mg (codeina)

ENSAYO DE DISOLUCION

CUADRO XXII

CONDICIONES DE LA EXPERIENCIA

Nº Unidades	Dosis/Unidad	Volumen liquido	Concentración max.(mg%)	$E^{1\,mg\,\%}_{1\,cm\,285m\mu}$
5	32,300 mg	2500 ml	6,460	0,070

DATOS EXPERIMENTALES

Tiempo (horas)	ABSORBANCIAS			$\bar{C}$ (%)
	a_1	a_2	a_3	
0,5	0,130	0,100	0,170	29,412
1	0,230	0,220	0,280	53,731
2	0,280	0,260	0,310	62,586
3	0,290	0,270	0,320	64,799
4	0,300	0,280	0,330	67,013
5	0,360	0,290	0,340	72,973
6	0,370	0,310	0,370	77,400
7	0,380	0,320	0,400	81,162
8	0,396	0,330	0,440	86,022
9	0,400	0,340	0,440	86,905
10	0,430	0,360	0,440	90,666
11	0,440	0,380	0,440	92,880
12	0,450	0,390	0,440	94,428

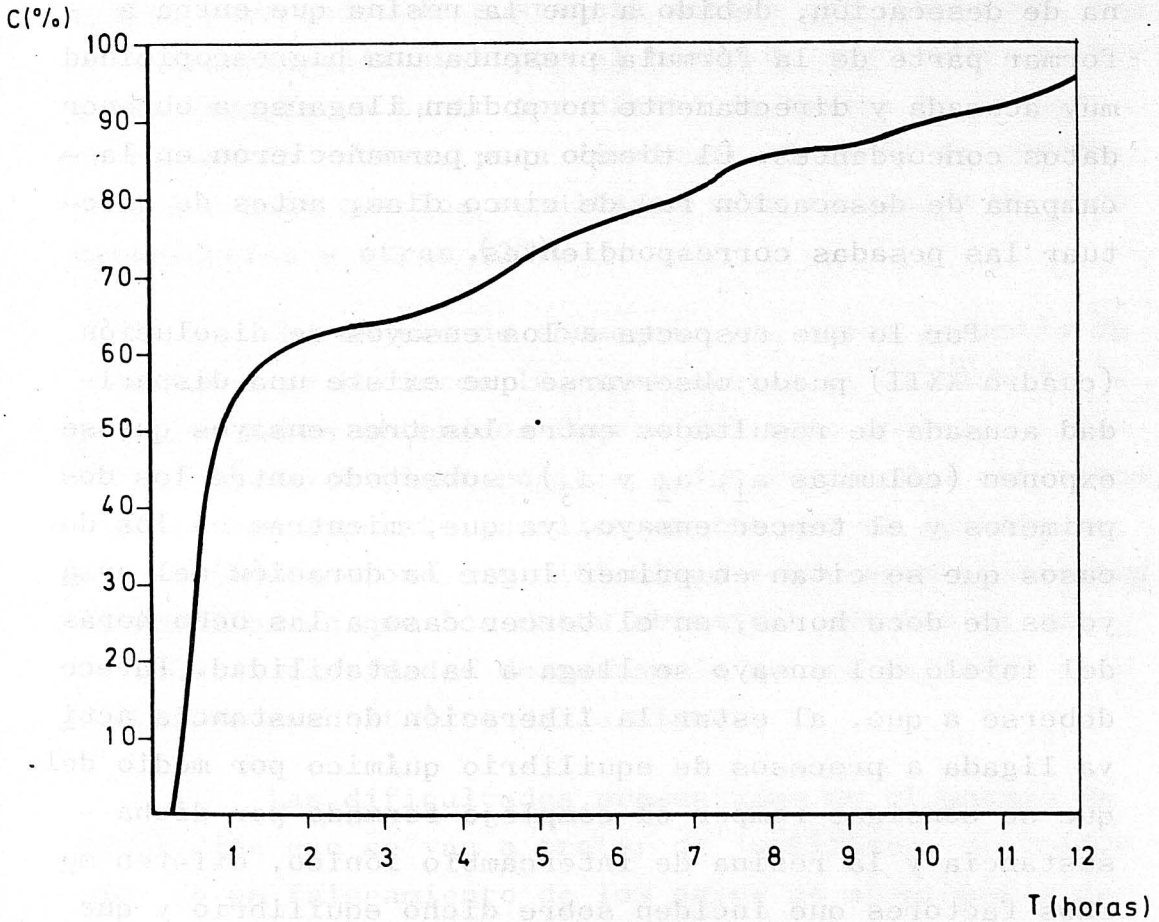


Fig. 22

c) Discusión

De la observación del cuadro XXI puede deducirse que existe una sobredosificación de un 7,67 % de codeina en la forma farmacéutica. Para obtener el peso de cada unidad de dosificación, hubieron de ser introducidas las que formaban el lote objeto de ensayo en una campana de desecación, debido a que la resina que entra a formar parte de la fórmula presenta una higroscopicidad muy acusada y directamente no podian llegarse a obtener datos concordantes. El tiempo que permanecieron en la campana de desecación fué de cinco dias, antes de efectuar las pesadas correspondientes.

Por lo que respecta a los ensayos de disolución (cuadro XXII) puede observarse que existe una disparidad acusada de resultados entre los tres ensayos que se exponen (columnas a_1, a_2 y a_3), sobretodo entre los dos primeros y el tercer ensayo, ya que, mientras en los dos casos que se citan en primer lugar la duración del ensayo es de doce horas, en el tercer caso a las ocho horas del inicio del ensayo se llega a la estabilidad. Parece deberse a que, al estar la liberación de sustancia activa ligada a procesos de equilibrio químico por medio del que se consigue romper el complejo formado por dicha sustancia y la resina de intercambio iónico, existen muchos factores que inciden sobre dicho equilibrio y que varian de un ensayo a otro. La principal razón de que no se mantengan constantes dichos factores parece radicar en el hecho de que, una vez que se han disuelto las cubiertas gelatinosas que constituyen las cápsulas, el polvo en ellas contenido queda en libertad y va pasando

al tubo de plástico que une el aparato de disolución propiamente dicho con el depósito del mismo por medio de un tubo acodado de cristal para entrada de líquido a este depósito (Fig. 13); el polvo se amontona en dicho tubo no siempre de la misma forma, lo que hace que las partículas de resina situadas en el fondo tengan más dificultad para ceder la sustancia activa que contienen. También podría explicarse por el hecho de que puede existir en la fórmula un tanto por ciento de resina no cargada de sustancia activa, para disminuir el ritmo de cesión, pero que hace que los resultados sean variables de unas experiencias a otras (38).

Con objeto de conseguir una mayor garantía de resultados se hicieron 10 experiencias de disolución, pero los datos obtenidos fueron del todo anómalos y para dar el mayor rigor posible a los resultados obtenidos, sólo se han expuesto aquellos en los que el aparato de disolución funcionó sin dificultad y que eran precisamente aquellos en que los datos obtenidos estaban de acuerdo con las cantidades de sustancia activa halladas en el ensayo cuantitativo de la misma.

Las dificultades presentadas en el ensayo de disolución que se van a tratar de justificar, se traducían en un falseamiento de los datos de absorbancia debido principalmente a dos factores. El primero de ellos era la frecuente obstrucción del orificio de salida en que termina el tubo que se situa en la tapadera del depósito del aparato de disolución, por donde se impulsa el líquido por medio del motor de bombeo hasta la célula de flujo contínuo; se producía porque las partículas

de polvo contenidas en las cápsulas, una vez puestas en libertad al disolverse las cubiertas, eran impulsadas a través de todo el sistema y las que tenían menor peso - permanecían en suspensión, con lo que al ser recogidas por el tubo de salida hacia la célula de flujo contínuo, si tenían mayor tamaño que el orificio terminal de éste quedaban retenidas en él paralizando el flujo del líquido; en consecuencia, las medidas de absorbancia en estos casos no respondían a la realidad. El otro factor determinante del falseamiento de resultados está en estrecha conexión con el anterior, y es la existencia de partículas de muy pequeño tamaño que permanecían en suspensión en todo el líquido y que podían pasar a la célula de flujo contínuo con lo que los resultados suministrados en este caso tampoco eran aceptables.

Se pensó paliar estos inconvenientes introduciendo en el sistema un filtro de nailon de pequeña porosidad, colocado en el tubo de salida del líquido impulsado por la bomba, antes de llegar al orificio terminal de éste que comunica con la célula de flujo contínuo. Se llevó a cabo pero no pudieron soslayarse los inconvenientes antes apuntados ya que dicho filtro permitía el paso de las partículas más pequeñas y retenía el de las de mayor tamaño hasta que llegaba un momento en que todo el filtro se llenaba de dichas partículas paralizando así el flujo del líquido.

En los tres ensayos de disolución que se han recogido en el cuadro XXII, los inconvenientes expuestos se produjeron con una frecuencia pequeña, con lo que los resultados acusan muy poco este falseamiento. Se cree -

que esto se debió a que al sedimentar el polvo en el tubo de salida, como se ha explicado antes, por algún factor que se ha repetido en los tres casos, las partículas de polvo de un tamaño adecuado para que quedaran en suspensión, fueron arrastradas al fondo del tubo por la sedimentación de las partículas de mayor tamaño impidiendo que quedaran en libertad en el seno del líquido.

Hay que concluir que la técnica empleada para la disolución de la sustancia activa contenida en la forma farmacéutica no es la adecuada para el caso que nos ocupa y sería necesaria una modificación de la misma o el empleo de otra, para que los resultados fueran del todo válidos.

En la Fig. 22 se ha representado graficamente la cantidad de sustancia activa cedida, media de las tres experiencias efectuadas, con respecto al tiempo y puede observarse que la curva obtenida es de un trazado muy irregular lo que se debe en primer lugar a que la cesión se verifica de forma poco contínua por la influencia de factores incontrolables sobre el equilibrio químico de liberación, cosa que antes se apuntaba, y en una pequeña parte a la técnica no satisfactoria de determinación de dicha liberación que, como se ha dicho, en estos tres casos no fue demasiado acusada.

Para terminar, debe señalarse que no se puede afirmar de una manera absoluta, de acuerdo con los ensayos efectuados, que esta forma farmacéutica sea aceptable desde el punto de vista de la cesión de sustancia activa ya que, salvando el inconveniente presentado por

la técnica de ensayo que en el caso de los datos consignados ha tenido una influencia mínima, existe una irregularidad manifiesta en la cesión "in vitro" de unas -- formas de dosificación a otras y es presumible que, en el caso de una cesión "in vivo", esta irregularidad se vea aumentada por el aumento de factores que influyen - sobre el equilibrio de liberación de la sustancia activa del complejo formado por la misma y la resina de intercambio iónico.

2.3.2.2.- "Mirapront"

a) Técnicas utilizadas en los ensayos químicos

Ensayo espectrofotométrico de la sustancia activa

De la sustancia activa contenida en la forma farmacéutica, fenilbutilamina terciaria, no se conocía la o las longitudes de onda a las que pudiera medirse su absorbancia, por lo que hubo de hacerse un previo barrido de escala en espectrofotómetro con una solución acuosa de la misma para seleccionar la longitud de onda adecuada. Por otra parte, la pequeña solubilidad de la sustancia en agua dificultaba grandemente la técnica operativa. Para la selección de la longitud de onda, se preparó una solución de la sustancia activa en agua a 37ºC y se hicieron las determinaciones espectrofotométricas con agua como blanco y cubetas de cuarzo de 1 cm de espesor. Se encontró que la solución presentaba absorbancia cuantitativa a las longitudes de onda compresdidas entre 190 y 210 mμ y a 220 mμ . Se seleccionó esta última por ser la más alta y , por lo tanto, en la que las medidas podrían hacerse con más exactitud.

Para el ensayo espectrofotométrico de la sustancia activa se pesaron 10 mg de la misma y se disolvieron en agua en matraz aforado enrasando a 1000 ml para obtener una solución de concentración 1 mg%. Se hicieron 15 determinaciones en las que se fue aumentando la temperatura del agua desde 37ºC hasta 100ºC para conseguir solubilizar totalmente la sustancia activa manteniendo la solución 8 horas a la temperatura indicada; todas ellas se midieron espectrofotométricamente a 220 mμ uti

lizando agua como blanco y en cubetas de cuarzo de 1 cm de espesor.

Los resultados obtenidos en los distintos ensayos fueron del todo diferentes, aumentando progresivamente a medida que se aumentaba la temperatura del agua, lo que demostraba que se conseguia solubilizar mayor cantidad de sustancia. Pero incluso en ensayos diferentes hechos con solución sometida a una misma temperatura - los resultados variaban de unas experiencias a otras lo que parecía deberse a que no se conseguía en todos los casos una misma solubilización de la sustancia activa. Se decidió tomar los resultados más altos para la absorbancia y, dentro de ellos, existían tres que habían dado las cifras más altas y que estaban muy próximos por lo que se halló su media. Comparando este dato (columna -- cinco del cuadro XXIV en la parte correspondiente a "Condiciones de la experiencia") con los obtenidos en el ensayo de disolución, en donde la solubilización de la -- sustancia activa es mucho más fácil debido a que se realiza de una manera gradual con un flujo constante de líquido a 37ºC y un gran volumen del mismo, lo que hace - que incluso pueda ser total, se puede deducir que el resultado que se ha seleccionado corresponde, o al menos está muy próximo, a la cifra real.

Análisis cuantitativo de la sustancia activa contenida en la forma farmacéutica

No se encontró ninguna técnica de análisis para formas farmacéuticas con esta sustancia activa en la bibliografia consultada. Se pidió al laboratorio prepa-

rador información sobre la técnica empleada y la respuesta fue que sería necesario efectuar un Kjeldahl sobre la forma farmacéutica; como no podía asegurarse que todo el nitrógeno que se encontrara en dicha forma perteneciera unicamente a la sustancia activa, se excluyó este tipo de análisis, procediendo a una investigación de la solubilidad de la sustancia activa en los disolventes más utilizados para seleccionar entre todos ellos el más adecuado, extraer con él la sustancia activa de la forma farmacéutica y, posteriormente, medir la absorbancia de la solución. Los estudios efectuados dieron como resultado que el disolvente mejor para emplear era el alcohol absoluto (85). La técnica seguida para llevar a cabo el análisis fue la siguiente:

> Se vacía el contenido de cinco cápsulas en un matraz aforado de 1000 ml completando el volumen con alcohol de 96º y posteriormente se lleva a baño de agua mantenido a 37ºC durante un periodo de 8 horas, pasado el cual se filtra la solución por papel y se toman 10 ml del filtrado que se llevan a un matraz aforado de 100 ml y se completa con alcohol de 96º. Se toma una cantidad exactamente pesada de sustancia activa pura, fenilbutilamina terciaria, y se disuelve en alcohol de 96º hasta que la concentración quede exactamente a 1 mg%. Se miden las absorbancias de ambas soluciones en espectrofotómetro empleando cubetas de cuarzo de 1 cm de espesor y utilizando alcohol de 96º como blanco, a una longitud de onda de 203 mμ. Esta longitud hubo de ser previamente seleccionada haciendo un barrido de escala en espectrofotómetro con la solución tipo antes mencionada.

Siendo A_s y A_p las absorbancias de las soluciones tipo y problema respectivamente, la dosis de sustancia activa expresada en mg por cápsula vendrá dada por

la fórmula siguiente:

$$D = 20 \frac{A_p}{A_s} \text{ mg}$$

La deducción de la fórmula es análoga a la efectuada en las especialidades expuestas anteriormente en las que se utilizó un método semejante.

b) Expresión de resultados

A continuación se exponen los resultados obtenidos en los ensayos experimentales que se han efectuado con la especialidad que se estudia de acuerdo con la metódica expuesta en el apartado correspondiente.

Los cuadros XXIII y XXIV son análogos en su exposición y desarrollo a los de la especialidad anterior (XXI y XXII). Hay que señalar que en este caso se han llevado a cabo 5 experiencias y por lo tanto la columna siete del cuadro XXIV en la parte de "Datos experimentales", se obtiene por la fórmula expuesta en la especialidad "Ronicol retardado" del grupo de formas a base de matrices inertes.

CUADRO XXIII

ESPECIALIDAD	MIRAPRONT	
PREPARADOR	Laboratorios HISPANO QUIMICA FARMACEUTICA S.A.	
SUSTANCIA ACTIVA	Fenil-butilamina terciaria 15 mg	
DESCRIPCION VISUAL	Cápsulas de pequeño tamaño , brillantes , con coloración distinta para cada una de sus valvas , la de menor diámetro , amarilla y la otra gris.	
FORMA	Cilíndrica con los extremos semiesféricos	
DIMENSIONES (mm)	Eje Mayor	x_{20} = 17,69
	Eje Menor	x_{20} = 6,25
PESO (g)	x_{20} = 0,34653	
DETERMINACION CUANTITATIVA	ENSAYO	Espectrofotométrico
	CONTENIDO	19,824 mg

ENSAYO DE DISOLUCION

CUADRO XXIV

CONDICIONES DE LA EXPERIENCIA

Nº Unidades	Dosis/Unidad	Volumen liquido	Concentración max.(mg%)	$E^{1\ mg\%}_{1\ cm\ 220m\mu}$
5	19,824 mg	2500 ml	3,965	0,340

DATOS EXPERIMENTALES

Tiempo (horas)	ABSORBANCIAS					$\bar{C}$ (%)
	a_1	a_2	a_3	a_4	a_5	
0,5	0,800	0,950	1,100	0,440	0,660	49,711
1	1,080	1,080	1,140	1,200	1,320	86,357
2	1,100	1,160	1,140	1,320	1,500	92,284
3	1,110	1,180	1,140	1,360	1,560	94,200
4	1,120	1,190	1,140	1,400	1,620	95,991
5	1,140	1,200	1,140	1,400	1,660	97,025

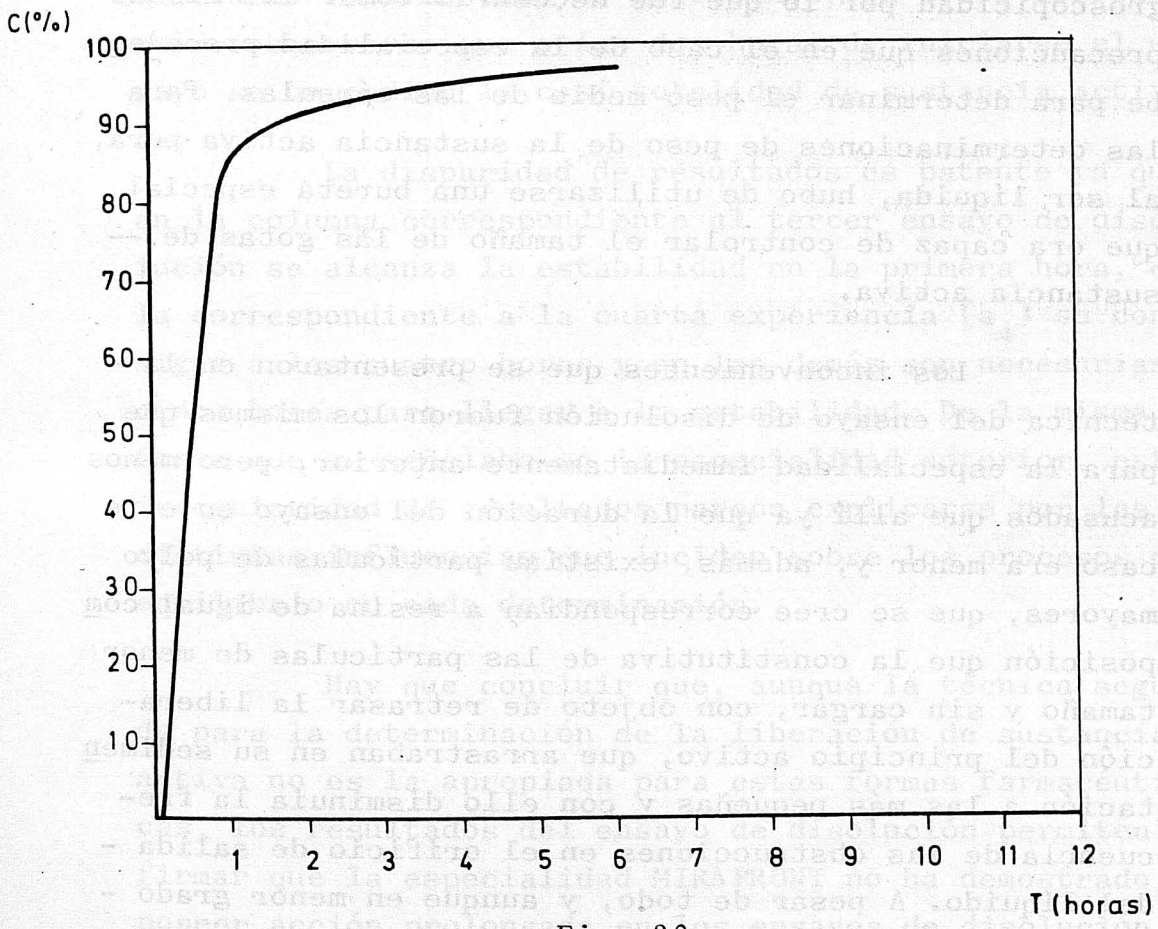


Fig. 23

c) Discusión

De la observación del cuadro XXIII se deduce que existe un exceso considerable en la dosificación de la sustancia activa, el más elevado de todos los ensayos efectuados con las especialidades ya estudiadas, exceso de un 32,16%. También aquí la resina que entra a formar parte de las formas farmacéuticas tenía una marcada higroscopicidad por lo que fue neçesario tomar las mismas precauciones que en el caso de la especialidad precedente para determinar el peso medio de las cápsulas. Para las determinaciones de peso de la sustancia activa pura, al ser líquida, hubo de utilizarse una bureta especial que era capaz de controlar el tamaño de las gotas de -- sustancia activa.

Los inconvenientes que se presentaron en la - técnica del ensayo de disolución fueron los mismos que para la especialidad inmediatamente anterior, pero menos acusados que allí ya que la duración del ensayo en este caso era menor y, además, existían partículas de polvo mayores, que se cree correspondían a resina de igual composición que la constitutiva de las partículas de menor tamaño y sin cargar, con objeto de retrasar la liberación del principio activo, que arrastraban en su sedimentación a las más pequeñas y con ello disminuia la frecuencia de las obstrucciones en el orificio de salida - del líquido. A pesar de todo, y aunque en menor grado - que en la especialidad antes estudiada, se presentaron estos inconvenientes y hubieron de excluirse los resultados de dos ensayos de disolución por ser completamente anómalos.

De la observación del cuadro XXIV y de la gráfica de la Fig. 23, puede claramente deducirse que no hay una cesión prolongada ya que, a las dos horas de iniciarse el ensayo de disolución, la liberación de sustancia activa es practicamente total y la curva corresponde a la de un medicamento de acción normal. Aunque existe disparidad manifiesta en los resultados de las distintas experiencias de disolución, en todos los casos puede observarse que a las dos horas de iniciarse el ensayo se ha cedido la casi totalidad de sustancia activa.

La disparidad de resultados es patente ya que en la columna correspondiente al tercer ensayo de disolución se alcanza la estabilidad en la primera hora, en la correspondiente a la cuarta experiencia (a_4) se consigue a las cuatro horas y en las demás son necesarias cinco horas para llegar a la estabilidad. De la misma forma que se señalaba en la especialidad anterior, esta irregularidad de resultados parece explicarse por las distintas influencias que inciden sobre los procesos de equilibrio en cada determinación.

Hay que concluir que, aunque la técnica seguida para la determinación de la liberación de sustancia activa no es la apropiada para estas formas farmacéuticas, los resultados del ensayo de disolución permiten afirmar que la especialidad MIRAPRONT no ha demostrado poseer acción prolongada en los ensayos de disolución "in vitro" a los que se sometió.

3.- Estudio galénico de formas farmacéuticas de elaboración propia.

3.- Estudio galénico de formas farmacéuticas de elaboración propia

Realizado el estudio de las formas farmacéuticas del mercado nacional, se procedió a la elaboración de similares que puedan enmarcarse en este grupo tomando como base los trabajos de investigación seleccionados al respecto.

Se comenzó por solicitar de los laboratorios preparadores, la técnica seguida para la elaboración de las formas farmacéuticas de acción prolongada que ante-

riormente se han ensayado. En todos los casos, la respuesta fue que por estar el proceso de fabricación sujeto a patente, no podía aportarse ningún detalle acerca de la técnica preparativa de los comprimidos o cápsulas. En consecuencia, se pasó a revisar la bibliografia para, de allí, seleccionar las fórmulas más idóneas que marcaran la pauta a seguir.

Logicamente se dividieron en dos grupos, como se hizo con las formas del mercado nacional:

a) Formas farmacéuticas de elaboración propia y acción prolongada a base de matrices inertes.
b) Formas farmacéuticas de elaboración propia y acción prolongada a base de resinas de intercambio iónico.

3.1.- Formas farmacéuticas a base de matrices inertes

3.1.1.- Formas elaboradas

Los excipientes que constituyen la matriz son de naturaleza cérea o plástica, como tuvo ocasión de verse.

Con objeto de que las muestras elaboradas abarcaran la totalidad del grupo, se intentó la selección de tres clases de comprimidos para elaboración y ensayo, que correspondieran respectivamente a matrices de tipo céreo, plástico y plástico-céreo.

El fin propuesto al trabajo era el de encontrar una matriz que permitiera la elaboración, con la mayor

simplicidad posible, de una forma farmacéutica capaz de ceder "in vitro" la sustancia activa a ella incorporada en su casi totalidad y en un tiempo no superior a doce horas y que, además su cesión estuviera de acuerdo con la ecuación de HIGUCHI para comprimidos granulares planos con una sola sustancia activa en la matriz.

3.1.1.1.- Comprimidos de matriz plástica.

Las fórmulas seleccionadas como referencia - son muy semejantes entre sí tanto en sus constituyentes como en la mecánica de elaboración.

La primera de ellas se recogió de una serie - de trabajos que versaban sobre la aplicación de un excipiente plástico, el polietilenoamilsodio, en comprimidos de acción prolongada. Las formas elaboradas se obtenian por mezcla de la sustancia medicamentosa y el excipiente y posterior compresión de la misma. La sustancia activa variaba en proporción y naturaleza según los distintos trabajos.

El segundo tipo correspondía a unas fórmulas elaboradas por DESAI y col. (10) por las que se obtenian distintos comprimidos empleando como sustancia activa - salicilato sódico, ácido benzóico o cafeina, en distintas proporciones; el excipiente estaba constituido por un polietileno de alto peso molecular. La obtención de comprimidos se hacía de igual forma que en el caso anterior.

El proceso elaborativo que se ha citado en los dos grupos de fórmulas expuestas es el más simple para

la obtención de comprimidos cuya matriz esté constituida por un plástico (corresponde al procedimiento encuadrado en el grupo 2) del apartado 2.1.1. de la Introducción en el que se exponen los métodos generales de preparación - de formas farmacéuticas de acción prolongada a base de - matrices inertes).

Para llevar a la práctica las formas farmacéuticas de elaboración propia, nos atenemos a la fórmula - de DESAI y col., cambiando el excipiente que allí se cita por otro polietileno, distinto, pero también de alto peso molecular.

Al efectuar la localización de dicho excipiente en el mercado nacional se vió que los polietilenos en polvo de que disponian las casas distribuidoras eran de un peso molecular más bajo que el requerido. No obstante, se intentó elaborar la fórmula con los polietilenos disponibles y se encontró que, por mezcla de las sustancias integrantes de la forma farmacéutica y posterior compresión no se lograban resultados satisfactorios ya que las presiones necesarias para la obtención de comprimidos a partir del polvo resultante eran superiores a las que puede suministrar una máquina de comprimir usual.

Se pensó que podría lograrse una mayor cohesión del polvo por medio de un ligante con gran poder de aglutinación. Por ello se hizo un segundo intento sometiendo la mezcla de polvos a una granulación húmeda con soluciones de etilcelulosa, movilita o polivinilpirrolidona, - forzando al máximo la concentración de las mismas. A pesar de ello, en todos los casos se obtuvieron granulados

que seguian necesitando para su paso a comprimidos grandes presiones durante el proceso de compresión.

Se dedujo de la bibliografía consultada, que lo único que podía intentarse era disolver el polietileno en un disolvente orgánico volátil y adicionar a la solución la sustancia activa para, posteriormente, someterla a granulación y compresión. La técnica incluye una selección previa del disolvente más idóneo así como el cálculo de la solubilidad del excipiente en él, el control de las cantidades de sustancia activa, excipiente y disolvente, seguidos de un posible empleo de coadyuvantes y adecuada selección de los mismos. De ello puede deducirse la gran complejidad que presenta el proceso, complejidad que se ve aumentada por el hecho de que todas las fórmulas encontradas elaboradas de este modo, proceden de patentes del mercado farmacéutico y, en consecuencia, era de prever una difícil reproducción de las mismas, debido a que el proceso elaborativo seguido no se explicaba con la suficiente claridad.

Por todo ello y por el hecho de que el plástico de que se disponía era de menor peso molecular que los utilizados por las fórmulas de referencia, se decidió sustituirlo por otra sustancia plástica que presentara características más idóneas para su utilización. Consultada la bibliografía se llegó a la conclusión de que las sustancias plásticas que normalmente se utilizan para elaborar comprimidos de acción prolongada, necesitan un proceso de elaboración complejo que se sale de los fines de este trabajo. En la mayoria de los casos, como sucedía

con el polietileno citado anteriormente, las fórmulas - encontradas procedían de patentes, lo que dificultaba - extraordinariamente su reproducción, ya fuera exactamente igual o modificando alguno de sus componentes.

Teniendo en cuenta lo explicado en el párrafo anterior parece justificada la exclusión de este trabajo de los comprimidos cuya matriz está formada por un plástico.

3.1.1.2.- Comprimidos de matriz cérea

Las fórmulas patrón fueron entresacadas de un trabajo publicado por LAZARUS y col. (9) sobre comprimidos de clorhidrato de tripelenamina, en tres proporciones distintas para otras tantas formas farmacéuticas; - el excipiente lo integraba una mezcla a partes iguales de alcohol estearílico y aceite de ricino hidrogenado.

La elaboración de la forma farmacéutica se hizo por el método 1) del apartado 2.1.1. de la Introducción.

Para los comprimidos de elaboración propia, en un principio se pensó utilizar la misma matriz de los - comprimidos hechos por LAZARUS y col. cambiando la sustancia activa por otra de menor solubilidad en el líquido de elución. Los resultados de los ensayos de disolución de las formas farmacéuticas así obtenidas demostraron que la liberación de sustancia activa a partir de - las mismas era muy baja. Para soslayar este inconveniente, se hicieron nuevos comprimidos iguales en todo a - los anteriores excepto en que uno de los componentes de

la matriz, el alcohol estearílico, se sustituyó por alcohol cetílico que, al ser más blando, facilitaría la cesión de sustancia activa a partir de la forma farmacéutica. Los resultados del ensayo de disolución dieron unos valores para la cesión de sustancia activa que, aunque eran mayores que los obtenidos en el caso anterior, estaban muy por debajo de los valores esperados.

Para aumentar la liberación de sustancia activa en el ensayo de disolución "in vitro" en los dos tipos de matrices elaborados, se hicieron dos nuevas formas farmacéuticas partiendo de las anteriores y añadiendo, en ambos casos, una determinada cantidad de sustancia soluble en el líquido de elución o sustancia de irrigación cuyo papel, explicado en el apartado 2.1.2. de la Introducción, consisten en aumentar el número de poros y canalículos accesibles al disolvente de la forma farmacéutica por solubilización de la sustancia al penetrar el líquido de elución.

Los resultados del ensayo de disolución "in vitro" a que se sometieron estas dos últimas formas, fueron satisfactorios. No obstante, con el fin de mejorar más la cesión de sustancia activa y evitar la rotura de la matriz en ambos casos, se intentó elaborar otros dos tipos de comprimidos, partiendo de los anteriores y por adición a cada una de las fórmulas de una cierta cantidad de determinada sustancia tensiactiva, cuya actuación consistiría en una disminución de la tensión superficial establecida entre la forma farmacéutica y el líquido de elución y un paralelo aumento de la liberación de la sustancia activa contenida en la forma. Como se verá más -

adelante, sólo se consiguió obtener comprimidos de la - fórmula en la que la matriz está constituida por alcohol estearílico y aceite de ricino hidrogenado.

Resumiendo lo expuesto anteriormente se puede concretar que las formas elaboradas cuya matriz está - constituida por componentes de tipo céreo, se atienen a dos tipos de matrices y, a partir de ellos, se elaboraron tres clases de comprimidos:

a) Comprimidos formados por sustancia activa y matriz.

   -- Matriz de alcohol estearílico y aceire de ricino hidrogenado.
   -- Matriz de alcohol cetílico y aceite de ricino hidrogenado.

b) Comprimidos formados por sustancia activa, matriz y - sustancia de irrigación.

   -- Matriz de alcohol estearílico y aceite de ricino hidrogenado.
   -- Matriz de alcohol cetílico y aceite de riciho hidrogenado.

c) Comprimidos formados por sustancia activa, matriz, sustancia de irrigación y sustancia tensiactiva.

   -- Matriz de alcohol estearílico y aceite de ricino hidrogenado.

3.1.1.3.- Comprimidos de matriz plástico céreа.

La fórmula que sirvió de base para elaborar - los comprimidos de este tipo fue la de LAZARUS y col.(9)

explicada ya en el apartado anterior. Asimismo, la elaboración se hizo de la misma forma que en el caso de comprimidos de matriz cérea con una pequeña modificación - que se verá más adelante al tratar de los procesos de - elaboración de dichas fórmulas.

El criterio seguido para elaborar las distintas formas farmacéuticas fue el mismo que en el apartado anterior apoyándolo en los resultados de los ensayos de disolución "in vitro" que fueron análogos a los que allí se daban, por lo tanto los comprimidos que intentaron - elaborarse fueron los siguientes:

a) Comprimidos formados por sustancia activa y matriz.

   -- Matriz de alcohol cetílico y polietileno.

b) Comprimidos formados por sustancia activa, matriz y sustancia deirrigación.

   -- Matriz de alcohol cetílico y polietileno.

c) Comprimidos formados por sustancia activa, matriz, - sustancia de irrigación y sustancia tensiactiva (No pudieron obtenerse).

3.1.2.- Características generales de la elaboración.

Es obvio que la cesión de sustancia activa a partir de la forma farmacéutica se verá acelerada en los casos en que la proporción de la misma respecto a la matriz sea elevada o en los que la sustancia activa sea - muy soluble en el líquido de elución. Como el principal inconveniente de las matrices objeto de estudio estriba en que la cesión se retarda en exceso, los factores antes

indicados evitan, en parte, la lenta cesión de la forma farmacéutica.

Para efectuar un estudio completo de las matrices utilizadas será, pues, más indicativo operar de forma que la cesión de sustancia activa a partir de la forma farmacéutica no se vea acelerada por los factores arriba indicados. Esto puede justificarse por el hecho de que si los resultados así obtenidos en el ensayo de disolución son aceptables, es presumible que serán válidos para cualquier tipo de sustancia activa que sea capaz de dar lugar a comprimidos con la matriz ensayada. Por todo ello, se seleccionó una sola sustancia activa para todos los comprimidos de elaboración propia, ácido salicílico, con relativamente baja solubilidad en el líquido de elución. Se procuró también que la cantidad de la misma fuera igual en todos los casos, o que, al menos, los márgenes de variación de una formulación a otra fueran lo más estrechos posible. Se pusieron como límites de concentración los correspondientes al 10 y 20% de sustancia activa.

Para estandardizar al máximo las condiciones de cesión se procuró que las variaciones de peso de unas formas farmacéuticas a otras fueran lo más pequeñas posible. Con el fin de poder obtener en cada caso la forma más idónea tanto en lo que respecta a la cesión de sustancia activa como en lo concerniente a su aspecto externo y a las condiciones óptimas para su almacenamiento, en todos los casos en que ha sido posible, se hicieron formas de igual composición y a distinta presión de la máquina de comprimir para, posteriormente, comparar

los resultados obtenidos en los distintos ensayos y seleccionar la que presentara mejores características.

Las cantidades de sustancias de irrigación y tensiactiva se fijaron, para todas las formulaciones, en un 20% y 8% respectivamente y las sustancias fueron las mismas en todos los casos.

Todas las formas que se obtuvieron cumplian con la condición de que la cantidad de sustancia activa era mayor que el producto de su solubilidad en el líquido de elución por la porosidad del comprimido, condición indispensable para que se cumpla la ecuación de HIGUCHI, como ya se expuso anteriormente.

3.1.3.- Nomenclatura.

Para su identificación, se ha asignado la letra A a las fórmulas con matriz formada por alcohol estearílico y aceite de ricino hidrogenado, la letra B a las fórmulas con matriz formada por alcohol cetílico y aceite de ricino hidrogenado y la letra C a las fórmulas con matriz a base de polietileno y alcohol cetílico.

Si a la matriz le acompaña sustancia de irrigación, se coloca junto a la letra propia de la matriz una S (así AS. BS y CS) y si, además existe sustancia tensiactiva, una L (así ASI).

Para cada forma farmacéutica, a su denominación ha debido añadirse un número indicativo de la presión de comprimi a la que se obtuvieron.

Antes de proceder a la elaboración de las formas, hubo de hacerse una selección previa de las sustancias integrantes de la misma.

3.1.4.- Selección de componentes.

3.1.4.1.- Selección de excipientes.

Fue el resultado de la investigación bibliográfica efectuada para fijar la matriz de mejores características. Se consideran a continuación los excipientes seleccionados y el criterio de selección.

Aceite de ricino hidrogenado

Se eligió por ser uno de los constituyentes de la fórmula de LAZARUS y col.(9). No es oficinal en ninguna farmacopea. Se presenta como polvo muy fino de color blanco a debilmente amarillo. Puede encontrarse en el mercado con los nombres de CASTORWAX y CUTINA HR; bajo esta última denominación se ha encontrado un tipo ofrecido para abrillantar grageas y comprimidos y que ha sido el utilizado para la elaboración de los comprimidos que aquí se tratan. Es completamente inocuo y se solubiliza en cloroformo y cloruro de metileno; su insolubilidad en agua es practicamente total. Sus características fisicoquímicas pueden obtenerse de los folletos distribuidos por la casa preparadora (86).

Se utiliza con mucha frecuencia en comprimidos de acción prolongada a base de matriz inerte como componente de esta última.

Alcohol estearílico

Como en el caso anterior, se elige por entrar en la composición de la matriz propuesta por LAZARUS y col. Se utiliza con bastante frecuencia en la elaboración de comprimidos a base de matrices inertes. No es oficinal en FE IX pero lo es en el CODEX Fr.IX (87), en la F.U.I.7 (88) y en la USP XVIII (89). Esta última lo describe:

> Escamas o gránulos blancos untuosos. Tiene un débil olor característico y un suave gusto dulzaino. Insoluble en agua; soluble en alcohol y éter.

Alcohol cetílico

Es muy parecido al anterior pero su punto de fusión es más bajo y su consistencia algo menor. La selección de este componente se debió a dos razones: La primera de ellas fue la de ser de tipo céreo y de común utilización en Farmacia y, por lo tanto, de fácil adquisición; la segunda, el hecho de que al ser más blando que el alcohol estearílico debería ceder con mayor facilidad la sustancia activa contenida en la matriz que en el caso de las matrices constituidas por el primero era demasiado baja.

Es oficinal en Ph.Helv. VI (90), NF XII(91), CODEX IX(92) y FE IX(93). Esta última indica en la monografía correspondiente:

> Masas cristalinas blancas o escamas incoloras de tacto grasiento, solubles en alcohol caliente, éter, cloroformo y sulfuro de carbono. Miscible una vez fundido en los aceites

grasos, vaselina líquida y en grasas o parafinas fundidas. Insoluble en agua. Funde entre - 48 y 50ºC y su índice de saponificación es cero.

Polietileno AC 617 A

Su elección estuvo condicionada al hecho de que en el mercado nacional sólo existian tres tipos de polietilenos en forma de polvo ya que si se elegia cualquier - polietileno que se presentara en gránulos, su reducción a polvo requeriría procesos de gran complejidad fuera del - alcance de nuestras posibilidades.

De los tres tipos de polietileno en polvo obtenidos se eligió el arriba citado ya que parecia adaptarse mejor a la elaboración de las fórmulas pretendidas, lo que se hizo por un examen no demasiado estricto debido a que las propiedades y constantes fisicoquímicas de todos ellos eran casi iguales y su aspecto externo muy similar.

El polietileno AC 617 A es un polvo no emulsionable y de bajo peso molecular. Se presenta en gránulos blancos de pequeño tamaño muy livianos y de débil olor - característico. No es oficinal en ninguna farmacopea. Es practicamente insoluble en agua a cualquier temperatura, ligeramente soluble en acetona, acetato de etilo y etanol a ebullición de los mismos. Tiene una densidad de 0,91 y presenta la propiedad de endurecer las ceras y de ser compatible con las mismas. Esto último es de gran interés - para su aplicación como componente de matrices en comprimidos (94).

La sustancia utilizada fue suministrada por la Allied Chemical.

3.1.4.2.- Selección de sustancia activa.

La elección de la sustancia activa se llevó a cabo siguiendo el criterio antes expuesto, es decir, que fuera relativamente poco soluble en el líquido de elución y de relativamente fácil manejo durante el proceso de elaboración de las formas farmacéuticas.

Siguiendo este criterio, se consultó la bibliografia publicada para elegir la sustancia más idónea y que se hubiera empleado con relativa frecuencia en trabajos similares. Se llegó a la conclusión de que el ácido salicílico cumplia con los requerimientos exigidos, por lo que se seleccionó como sustancia activa de las fórmulas de elaboración propia.

Esta sustancia es oficinal en todas las farmacopeas, incluida la FE IX que dice de él(95):

> Polvo blanco, ligero, cristalino, o agujas de sabor azucarado, al principio, y, después acre. Se disuelve en 500 p. de agua a 15º y - en 15 p. a ebullición. La presencia de bórax aumenta la solubilidad en el agua. Es facilmente soluble en el alcohol, en el éter, en el - cloroformo, en la glicerina y en las materias grasas. Funde entre 155 y 157º. Elevando más la temperatura se sublima, sin descomponerse; calentado bruscamente se descompone en parte y desprende olor a ácido fénico.

3.1.4.3.- Selección de sustancia de irrigación

Para elegir la más adecuada, hubieron de tenerse en cuenta las dos condiciones exigidas para este tipo de sustancias, a saber, no reaccionar con el líquido de disolución y no alterar su pH. Es decir que la sustan

cia en cuestión sólo debía desempeñar el papel de favorecer la entrada de líquido en la forma farmacéutica, durante el ensayo de disolución, al solubilizarse en el mismo y dejar los correspondientes orificios en la forma.

Podrían haberse seleccionado multitud de sustancias pero se decidió elegir el sulfato sódico anhidro para este trabajo por ser el más frecuente en las publicaciones consultadas.

3.1.4.4.- Selección de sustancia tensiactiva

De entre las muchas sustancias con características tensiactivas se eligió el laurilsulfato sódico porque se emplea para estos fines y su uso es muy frecuente en Farmacia, lo que facilitaba su adquisición.

3.1.5.- Procesos de elaboración

3.1.5.1.- Comprimidos de matriz cérea

El método de preparación de todas las formulaciones englobadas en este apartado fue el correspondiente al punto 1) del apartado 2.1.1. de la Introducción. El proceso consiste en la incorporación de la sustancia activa a los excipientes fundidos.

Como las formulaciones son varias, el método anterior será igual para todas ellas y, según las distintas formulaciones, se harán o no operaciones complementarias. Los procesos comunes a todas las formas farmacéuticas elaboradas así como las características de la fase

de compresión de las mismas se han reunido en un apartado al que se denomina fase general y que es común a todas las fórmulas y, después de él se han expuesto las operaciones específicas de cada fórmula en particular lo que constituyó la fase específica de cada una de ellas.

a) Fase general de elaboración

Se fundieron los componentes céreos integrantes de la fórmula empezando por el de mayor punto de fusión y no adicionando un nuevo componente hasta fusión completa del anterior. Conseguida la fusión, se incorporó la sustancia activa y después de la homogeneización del fluido obtenido se recogió el mismo y se esperó hasta solidificación completa. Posteriormente se pulverizó.

La fusión se efectuó en recipiente mezclador de masas de supositorios JUMO tipo ZU 1 a 97ºC con agitación contínua. Tanto en las Fórmulas A como en las B, se empezó la fusión por el aceite de ricino hidrogenado y, una vez conseguida, se incorporó el otro componente (alcohol estearílico para las Fórmulas A y alcohol cetílico para las Fórmulas B). Obtenida la fusión y total - homogeneidad de la mezcla, se adicionó a la misma la sustancia activa, ácido salicílico. Se continuó después agitando durante 10 minutos manteniendo la temperatura a 97ºC con objeto de que la dispersión de la sustancia en la mezcla fundida fuera homogénea. Transcurrido el tiempo se recogió el producto en bandeja metálica de gran - superficie y poca altura para favorecer su solidificación y se llevó a frigorífico hasta obtener masa sólida, que se procedió a pulverizar manualmente en mortero hasta -

fragmentos de tamaño adecuado para pasarlos por un molino ERWEKA tipo TG 2 de rodillos horizontales. El polvo resultante se llevó a estufa a temperaturas que oscilaron entre los 15 y los 18ºC y en circulación contínua de aire para despojar el polvo de la humedad que pudiera haber tomado en los distintos estadíos del proceso y que sería desfavorable para efectuar la compresión.

A partir de aquí, las operaciones a que se sometió el polvo varían de unos comprimidos a otros y, en consecuencia, se expondrán en la fase específica de cada fórmula.

Las características de la operación de compresión son comunes a todas las fórmulas elaboradas: se efectuó en máquina excéntrica de comprimir BONALS modelo A tipo MTDM, utilizando matrices con tres punzones cóncavos de 3 mm. La dosificación por comprimido se procuró en todos los casos de 66 mg de sustancia activa.

b) Fase específica de elaboración

Las Fórmulas A y B sólo se diferencian en uno de los componentes de la respectiva matriz que, por otra parte, es de características muy parecidas (alcoholes estearílico y cetílico) por lo que la elaboración de los comprimidos es igual en ambos casos y, en consecuencia, se han encuadrado juntos los grupos de fórmulas análogas.

Fórmulas A y B

El polvo obtenido en ambos casos en la fase general de elaboración se mantiene en estufa y en las

condiciones allí indicadas durante tres dias, transcurridos los cuales se homogeneiza durante media hora en bombo cilíndrico DOMENECH con un 10% de su peso de una mezcla de talco y estearato magnésico en la que este último entra en proporción del 20% para , posteriormente, pasar a comprimir la mezcla resultante de acuerdo con las indicaciones dadas en el apartado anterior. Tanto las Fórmulas A como las B, se obtuvieron a tres presiones de la máquina de comprimir (4, 4,5 y 5) y, consecuentemente, las formas así obtenidas se denominaron A/4, A/4,5, A/5 y B/4, B/4,5 y B/5 respectivamente.

Hay que señalar que los números correspondientes a las presiones de la máquina de comprimir para obtener la forma farmacéutica están en una escala convencional que no tiene relación con las unidades en que se expresa la presión normalmente en cualquier sistema de medidas, pero sirven para diferenciar la obtención de unas u otras formas.

Fórmulas AS y BS

El polvo obtenido en la fase general de elaboración se mantiene durante tres dias en estufa en las condiciones indicadas y una vez transcurrido el tiempo se lleva a bombo cilíndrico DOMENECH donde se mezcla durante media hora con un 20% de su peso de sulfato sódico anhidro y un 10% de mezcla lubrificante de talco y estearato magnésico en la proporción indicada en el caso anterior. Inmediatamente después de homogeneizado se pasa a la compresión en las condiciones de trabajo dadas en la fase general.

Se obtuvieron comprimidos a presiones de 4, - 4,5 y 5 para las Fórmulas A que se denominaron AS/4, -- AS/4,5 y AS/5 respectivamente. En el caso de las Fórmulas B las presiones fueron de 4,5, 4,75 y 5 y por lo tanto los comprimidos así obtenidos se denominaron BS/4,5, BS/4,75 y BS/5.

Fórmulas ASL y BSL

El proceso de elaboración de estas fórmulas - es algo distinto al de las anteriormente vistas.

En un principio se mantuvo el polvo elaborado en la fase general en la estufa durante 4 dias en las - condiciones indicadas anteriormente y transcurrido este tiempo se llevó a bombo cilíndrico homogeneizador DOME-- NECH donde se mezcló con un 20% de su peso de sulfato - sódico anhidro, un 8% de laurilsulfato sódico y un 10% del peso total de mezcla de talco y estearato magnésico en la que el estearato magnésico entraba en la proporción de un 20%. El tiempo de homogeneización del polvo resultante fue de media hora. Una vez finalizada se sometió a compresión en las condiciones que se han indicado en la fase general. Para las Fórmulas A la presión de la máquina de comprimir durante el proceso fue de 6, -- mientras que para la B fue de 5,5. En ambos casos se obtenían comprimidos que se adherían a los punzones, siendo la adherencia de la Fórmula B mayor que la de la A. Con el fin de conseguir unos comprimidos que no se pegaran a los punzones, los obtenidos se pulverizaron en un molino ERWEKA tipo TG 2 de rodillos horizontales y el - polvo resultante se volvió a comprimir en iguales condi

ciones que en la anterior compresión. Para la Fórmula A, se obtuvieron comprimidos que no se adhirieron a los -- punzones para una presión de 6,4, mientras que para la Fórmula B los comprimidos obtenidos a una presión de -- 5,75 segían adheriéndose. En este último caso se volvieron a pulverizar por el mismo molino y se mezcló el polvo resultante con un 10% de la mezcla de talco y estearato magnésico anteriormente citada. La mezcla se llevó a cabo en bombo cilíndrico de homogeneización DOMENECH durante media hora pasada la cual se intentó volver a - comprimir en las condiciones ya indicadas pero se obtuvieron comprimidos que continuaban adheriéndose a los - punzones. Por esta razón se desistió de obtener comprimidos de la Fórmula BSL vista la imposibilidad de conseguir, por este camino, formas farmacéuticas de aspecto aceptable.

Los comprimidos que se obtuvieron de la Fórmula A que se han denominado ASL/6,4, indicando la presión correspondiente a la última de las compresiones efectuadas.

3.1.5.2.- Comprimidos de matriz plástico cérea

Como en los casos expuestos anteriormente el proceso elaborativo se basó en el punto 1) del apartado 2.1.1. de la Introducción, con la diferencia de que allí los dos excipientes se encontraban fundidos, mientras - que en este caso uno de ellos, el plástico, se encuentra suspendido en el otro, que está en estado líquido.

También en este caso hay que considerar dos - fases, una fase general y otra fase específica de elabo

ración para cada una de las fórmulas elaboradas.

a) Fase general de elaboración

Se llevó a cabo por fusión del componente céreo de la matriz, posterior incorporación del componente plástico y de la sustancia activa, solidificación del producto y pulverización del mismo.

La principal diferencia entre estos comprimidos y los de matriz cérea en lo que respecta a la fase general de elaboración estriba en que en el caso de los comprimidos que estamos tratando, la matriz está formada por una suspensión del plástico en la cera mientras que en aquellos la matriz es una disolución de sus dos componentes.

La fusión del componente céreo, alcohol cetílico se efectuó en recipiente mezclador de supositorios JUMO tipo ZU 1 manteniéndolo a 97ºC con agitación continua. Una vez que esta sustancia se hubo fundido totalmente, se adicionó el plástico, polietileno AC 617 A, la sustancia activa, ácido salicílico, interrumpiendo la agitación en el momento de verterlos para evitar pérdidas. Hecho esto, se continuó agitando durante 15 minutos para conseguir la perfecta interposición de las dos últimas sustancias en el fundido. Transcurrido el tiempo indicado se recogió la suspensión en bandeja metálica de gran superficie y poca altura y se dejó solidificar el producto a temperatura ambiente. Conseguido el paso al estado sólido, se esperó hasta total enfriamiento y se procedió a pulverizarlo, primero manualmente por medio de un mortero hasta obtener pequeños fragmentos que

se pasaron después por molino ERWEKA tipo TG 2 de rodillos horizontales. El polvo resultante se llevó a estufa manteniéndolo a temperaturas que oscilaron entre los 15 y los 18ºC en circulación contínua de aire, para quitar la humedad que pudiera haber retenido el polvo en las distintas operaciones a que fue sometido.

A partir de este momento se inició la fase específica de cada una de las formas farmacéuticas obtenidas.

Las características de la compresión de los polvos una vez que tuvo lugar la fase específica de elaboración son las mismas que se expusieron para los comprimidos a base de matrices de tipo céreo.

b) Fase específica de elaboración

Fórmula C

El polvo obtenido en la fase general de elaboración, se mantuvo durante dos dias en la estufa en las condiciones indicadas en dicha fase e inmediatamente después se le adicionó un 10% de su peso de mezcla lubrificante de talco y estearato magnésico en la que este último se encontraba al 20% del total de la mezcla. Se homogeneizó durante media hora en bombo cilíndrico DOMENECH y posteriormente se pasó a comprimir el polvo resultante de acuerdo con las normas antes indicadas. Por un error en los cálculos de dosificación los comprimidos obtenidos contenían de un 2 a un 4% de sustancia activa menos que en los demás casos pero como a pesar de ello la cantidad de la misma estaba por encima del límí

te mínimo dado para la sustancia activa (10%) en más de un 3% se estimó que no era necesario volver a elaborarlos. Las presiones a las que se obtuvieron comprimidos fueron las de 4,5, 5 y 5,5, y, por lo tanto a las formas obtenidas se las denominó respectivamente C/4,5, -- C/5 y C/5,5.

Fórmula CS

Después de mantener el polvo dos dias en estufa en las condiciones especificadas en la fase general, se homogeneizó durante media hora en bombo cilíndrico - DOMENECH con un 20% de su peso de sulfato sódico anhidro y un 10% de la mezcla lubrificante de talco y estearato magnésico empleada en el caso anterior. Seguidamente se pasó a comprimir en las condiciones antes especificadas. Los comprimidos obtenidos se adherían a los punzones en el proceso de compresión. Por ello se tomó el polvo que aún no se había comprimido y se mezcló, utilizando el - mismo bombo que antes y por el mismo periodo de tiempo, con un 10% de su peso de la mezcla de talco y estearato magnésico; se pensó que la adherencia a los punzones podía deberse a insuficiente cantidad de lubrificante. Después de efectuada la homogeneización, se comprimió el - polvo resultante y se obtuvieron comprimidos para una - sola presión de la máquina de comprimir,5; consecuentemente a los comprimidos obtenidos se les denominó CS/5.

Fórmula CSL

El proceso de elaboración en lo que respecta a la fase específica del mismo, se inició manteniendo - el polvo obtenido de la fase general durante 5 dias en

estufa en las condiciones que se indicaron. A continuación se mezcló, en el mismo bombo utilizado para las anteriores formulaciones y durante media hora, con un 20% de su peso de sulfato sódico anhidro, un 8% de laurilsulfato sódico y un 20% del peso total de la mezcla lubrificante utilizada en la elaboración de las anteriores formas farmacéuticas. Pasado el tiempo se comenzó la operación de compresión en las condiciones indicadas en la fase general y se vió que la mezcla se adhería a los punzones de la matriz. Por ello se intentó efectuar una doble y después una triple compresión, pasando previamente las formas obtenidas por molino ERWEKA tipo TG 2 de rodillos horizontales. En ninguno de los casos pudieron obtenerse comprimidos que no se pegaran a los punzones y por ello se excluyó la formulación del trabajo.

3.1.6.- Fórmulas ensayadas

Una vez obtenidas las 17 fórmulas elaboradas se procedió a efectuar los ensayos pertinentes. Como paso previo a los mismos, se hizo un examen de las características de los comprimidos que se habían obtenido desde el punto de vista de su aspecto externo. Se observó que las Fórmulas A/4, B/4 y AS/4 eran extraordinariamente blandas y que al tocarlas dejaban gran cantidad de polvo adherido a los dedos. Esto indicaba con bastante claridad que, aunque la presión a la que se obtuvieron era suficiente para conferir al polvo la forma externa, no podía hablarse de comprimidos como tales, ya que las características de cohesión de los polvos estaban muy por debajo de las requeridas para ser así considerados. Por otra parte, si se efectuaban ensayos de disolución sobre ellos, los resultados que se obtuvieran no serían en ninguna forma representativos dado que era presumible una disgragación inmediata de la forma farmacéutica al inicio del ensayo. Por tales razones se decidió excluir las con lo que quedaron un total de 14 para ensayar que son las que se exponen en la siguiente relación:

1) Matriz de alcohol estearílico y aceite de ricino hidrogenado.

Fórmula A/4,5
Fórmula A/5
Fórmula AS/4,5
Fórmula AS/5
Fórmula ASL/6,4

2) Matriz de alcohol cetílico y aceite de ricino hidrogenado.

Fórmula B/4,5
Fórmula B/5
Fórmula BS/4,5
Fórmula BS/4,75
Fórmula BS/5

3) Matriz de alcohol cetílico y polietileno.

Fórmula C/4,5
Fórmula C/5
Fórmula C/5,5
Fórmula CS/5

3.1.7.- Ensayos efectuados

Se efectuaron los mismos ensayos que en el caso de las especialidades del mercado nacional siguiendo las técnicas descritas en el apartado correspondiente. Además y com ya se expuso en dicho apartado, se hizo un estudio granulométrico de la sustancia activa que integra la totalidad de los comprimidos elaborados, ácido - salicílico, por la técnica allí expuesta.

Tiene especial interés el ensayo de dureza debido a que por las características reológicas de los distintos polvos que integran las formas farmacéuticas, es posible obtener comprimidos de la misma composición química pero a distinta presión y puede darse el caso de - que las formas obtenidas a una presión mayor presenten menor dureza y, en consecuencia, mayor cesión de sustancia activa en el ensayo de disolución. La determinación de la dureza en posición vertical es de gran importancia porque algunas de las formas farmacéuticas elaboradas - tienen tendencia a coronarse, y, en el caso de que el - fenómeno no se aprecie a simple vista, el resultado de esta determinación puede indicarlo. Por todo lo dicho y por el hecho de que muchas de las fórmulas se han elaborado a presiones muy próximas, se decidió que, aunque - los comprimidos no presentaban marcas ni escotaduras, - las determinaciones de la dureza para cada ensayo se aumentarían a 10 para que los datos obtenidos fueran más significativos.

La metódica seguida para la realización de cada ensayo se ha explicado con detalle en el correspon--

diente apartado, por lo que sólo se expondrán a continuación, las técnicas utilizadas en los ensayos químicos, únicas que no se consignaron.

Como quiera que todas las formas farmacéuticas que se han estudiado contienen la misma sustancia activa, es fácil deducir que el método seguido en los ensayos químicos para todos los casos es idéntico y es el que se describe a continuación.

Análisis espectrofotométrico de la sustancia activa

La longitud de onda para las medidas de absorbancia de soluciones acuosas de ácido salicílico corresponde a la de 296 mμ . La determinación se efectuó sobre solución de la sustancia activa en agua a una concentración de 1 mg%. Para ello se disolvieron 10 mg de ácido salicílico en 1000 ml de agua manteniendo la solución durante 8 horas baño de agua a 37ºC. Posteriormente se midió la absorbancia de la solución a la longitud de onda antes indicada utilizando agua como blanco y cubetas de cuarzo de 1 cm de espesor.

Análisis cuantitativo de la sustancia activa contenida en las formas farmacéuticas

No se encontró en la bibliografia consultada una técnica de análisis específica para comprimidos de ácido salicílico, por lo que se intentó efectuarlo por una técnica espectrofotométrica solubilizando la sustancia activa contenida en la forma farmacéutica en disol-

vente adecuado, siguiendo el mismo criterio que en algunas de las especialidades del mercado vistas con anterioridad. Se encontró que la solubilidad de la sustancia activa en agua, a pesar de no ser muy elevada, era muy superior a la cantidad de la misma que podía liberarse de los comprimidos a ensayar y que la disolución no presentaba dificultad. Por ello se eligió el agua como disolvente, operando según se detalla a continuación:

> Se pulverizan 10 comprimidos de ácido salicílico y se llevan a matraz aforado de 1000 ml añadiendo agua hasta completar dicho volumen. Posteriormente se introduce el matraz en baño de agua mantenido a 37ºC durante 8 horas y una vez transcurridas se filtra a través de papel. Se toman 10 ml del filtrado y se llevan a un matraz aforado de 100 ml completando con agua hasta dicho volumen. Se pesa exactamente una cantidad determinada de ácido salicílico puro y se diluye en agua hasta obtener una concentración de 1 mg%. Se miden las absorbancias de ambas soluciones en espectrofotómetro a 296 mμ en cubetas de cuarzo de 1 cm de espesor utilizando agua como blanco.

Llamando A_p y A_s a las absorbancias de las soluciones problema y tipo respectivamente, la dosificación de sustancia activa expresada en mg por comprimido viene dada por la fórmula:

$$D = 10 \frac{A_p}{A_s} \text{ mg}$$

La deducción de la misma es análoga a las efectuadas para las especialidades del mercado que se analizaron por un método similar.

3.1.8.- Resultados experimentales

Los resultados experimentales obtenidos se han agrupado de la forma que a continuación se indica.

En primer lugar se han reunido los datos del estudio granulométrico del ácido salicílico, sustancia activa integrante de todas las formas farmacéuticas de elaboración propia.

Como puede deducirse de los estudios cinéticos sobre los comprimidos de matriz inerte e insoluble, la dinámica de liberación de la sustancia activa a partir de ella no viene condicionada por la naturaleza de la matriz, sino que las ecuaciones se cumplen siempre, sea dicha matriz de un tipo u otro. Su naturaleza sólo influirá, por tanto, en la mayor o menor velocidad de cesión de la sustancia activa y nunca en el tipo de ecuación que rige el proceso. De lo expuesto puede deducirse que el agrupamiento de las fórmulas por la naturaleza de la matriz, hecho al exponer su elaboración, no es de mucha utilidad para estudiar la dinámica de liberación de la sustancia activa. Por ello, el criterio de clasificación seguido para agrupar los resultados experimentales ha sido algo distinto, con el fin de facilitar la comparación entre los resultados de las distintas fórmulas ensayadas. En consecuencia, después del estudio granulométrico del ácido salicílico, se continua la exposición de resultados de acuerdo con el siguiente esquema:

a) Formas constituidas por sustancia activa y matriz inerte.

1.- Matriz de alcohol estearílico y aceite de ricino hidrogenado (cérea).

2.- Matriz de alcohol cetílico y aceite de ricino hidrogenado (cérea).

3.- Matriz de alcohol cetílico y polietileno (plástico-cérea).

b) Formas constituidas por sustancia activa, matriz inerte y sustancia de irrigación.

1.- Matriz de alcohol estearílico y aceite de ricino hidrogenado (cérea).

2.- Matriz de alcohol cetílico y aceite de ricino hidrogenado (cérea).

3.- Matriz de alcohol cetílico y polietileno (plástico-cérea).

c) Formas constituidas por sustancia activa, matriz inerte, sustancia de irrigación y sustancia tensiactiva.

1.- Matriz de alcohol estearílico y aceite de ricino hidrogenado (cérea).

Dentro de cada apartado se han colocado las fórmulas iguales obtenidas a distinta presión, por orden creciente de ella.

En los resultados experimentales de cada forma farmacéutica, el orden de colocación ha sido el que va a exponerse y que es el mismo seguido en el caso de las formas farmacéuticas del mercado nacional.

En primer lugar se ha colocado un cuadro en - el que se agrupan las características físicas y químicas de la forma farmacéutica estudiada y que es similar al utilizado en el caso de las formas del mercado nacional expuestas con anterioridad, con pequeñas diferencias consistentes en la sustitución de los apartados que correspondían al nombre de la especialidad, laboratorio - preparador y sustancia activa por los de denominación - de la forma obtenida, composición de la misma y presión a la que se obtuvo. Al no existir un contenido previamente fijado de sustancia activa para la forma farmacéutica, se ha suprimido la fila en que se exponía el contenido declarado en sustancia activa y la que expresaba - el tanto por ciento relativo del contenido hallado respecto al declarado.

A continuación se ha colocado un cuadro en que se detallan las condiciones y resultados de las experiencias de disolución.

Inmediatamente detrás se situan las representaciones gráficas de la cantidad de sustancia cedida y expresada en tanto por ciento, en el ensayo de disolución respecto al tiempo transcurrido hasta un total de doce horas y la representación de la cantidad en tanto por - ciento de sustancia cedida respecto a la raíz cuadrada del tiempo ($t^{1/2}$). En esta última representación, también se ha incluido la recta teórica de liberación calculada utilizando los puntos teóricos de la misma que - se han incluido en el cuadro que sigue a continuación.

Se sigue con un cuadro que corresponde a los parámetros utilizados para el cálculo de la ecuación -

de la recta teórica de liberación, la ecuación de la misma y los puntos teóricos que sirven para su representación.

En último lugar se ha colocado un cuadro que suministra los datos necesarios para el cálculo del coeficiente de correlación junto a los valores teóricos y los resultados experimentales, así como los valores calculados de r a partir de las tablas estadísticas y su valor real, y se especifica si existe o no correlación por comparación de los valores de r.

Para las Fórmulas BS/4,5, BS/4,75 y BS/5, se han colocado a continuación del último cuadro citado dos páginas, la primera de ellas con dos cuadros en los que se exponen los parámetros para el cálculo de las ecuaciones de las rectas teóricas de liberación durante las seis primeras horas del inicio del ensayo de disolución, en el primer caso, y desde la séptima a la doceava hora en el segundo; en la página siguiente se encuentran dos cuadros que suministran los datos necesarios para el cálculo de las correlaciones entre datos teóricos y experimentales para los mismos tiempos que en los cuadros que les preceden. Tanto en los cuadros correspondientes a los parámetros de la ecuación teórica, como en los que aportan los datos necesarios para calcular los valores de r, se acompañan las ecuaciones de las rectas calculadas y los valores teóricos de las mismas, así como los valores de r determinados respectivamente. La forma de operar en ambos casos, ha sido idéntica a la que se sigue para la obtención de resultados similares cuando se tomaron todos los tiempos del ensayo de disolución.

La justificación de esta inclusión radica en que en todos los casos en que se ha hecho, existía una apreciable rotura de la matriz de los comprimidos aproximadamente a las seis horas de iniciarse el ensayo de disolución y los valores del coeficiente de correlación, aún estando dentro de los márgenes admitidos por las tablas estadísticas y siendo muy superiores a dichos márgenes, descendían apreciablemente respecto a los obtenidos en formas farmacéuticas en las que no se producía rotura apreciable de la matriz en el ensayo de disolución. El descenso en los valores de r podía deberse a dos motivos, pudiendo ser el primero de ellos el hecho de que al producirse la rotura las constantes que intervenían en la dinámica de liberación experimentaban un ligero cambio con lo que, aún conservándose la misma cinética, el ritmo de cesión de la sustancia activa desde la forma farmacéutica al líquido de disolución sería distinto; otro motivo sería el hecho de que al romperse los comprimidos se produjera otro tipo de cinética de liberación que logicamente se vería reflejado en un descenso en los valores de r. Se decidió investigar a cual de los dos factores mencionados era debido este descenso del valor teórico de r, comprobando si dividido en dos el ensayo de disolución la cinética de liberación de la sustancia activa propuesta por HIGUCHI se cumplía en las dos partes del mismo. Como se verá más adelante se pudo comprobar que esta última suposición era cierta en todos los casos, y que, por lo tanto, los valores de r se veían afectados por ligero cambio producido en las constantes que inciden sobre el proceso cinético.

En la representación gráfica de los valores de la cesión respecto a la raíz cuadrada del tiempo, se han

incluido también las ecuaciones de las dos rectas obtenidas a partir de los datos de los cuadros anteriormente citados con objeto de que la correlación entre datos teóricos y experimentales se observe con la mayor claridad posible.

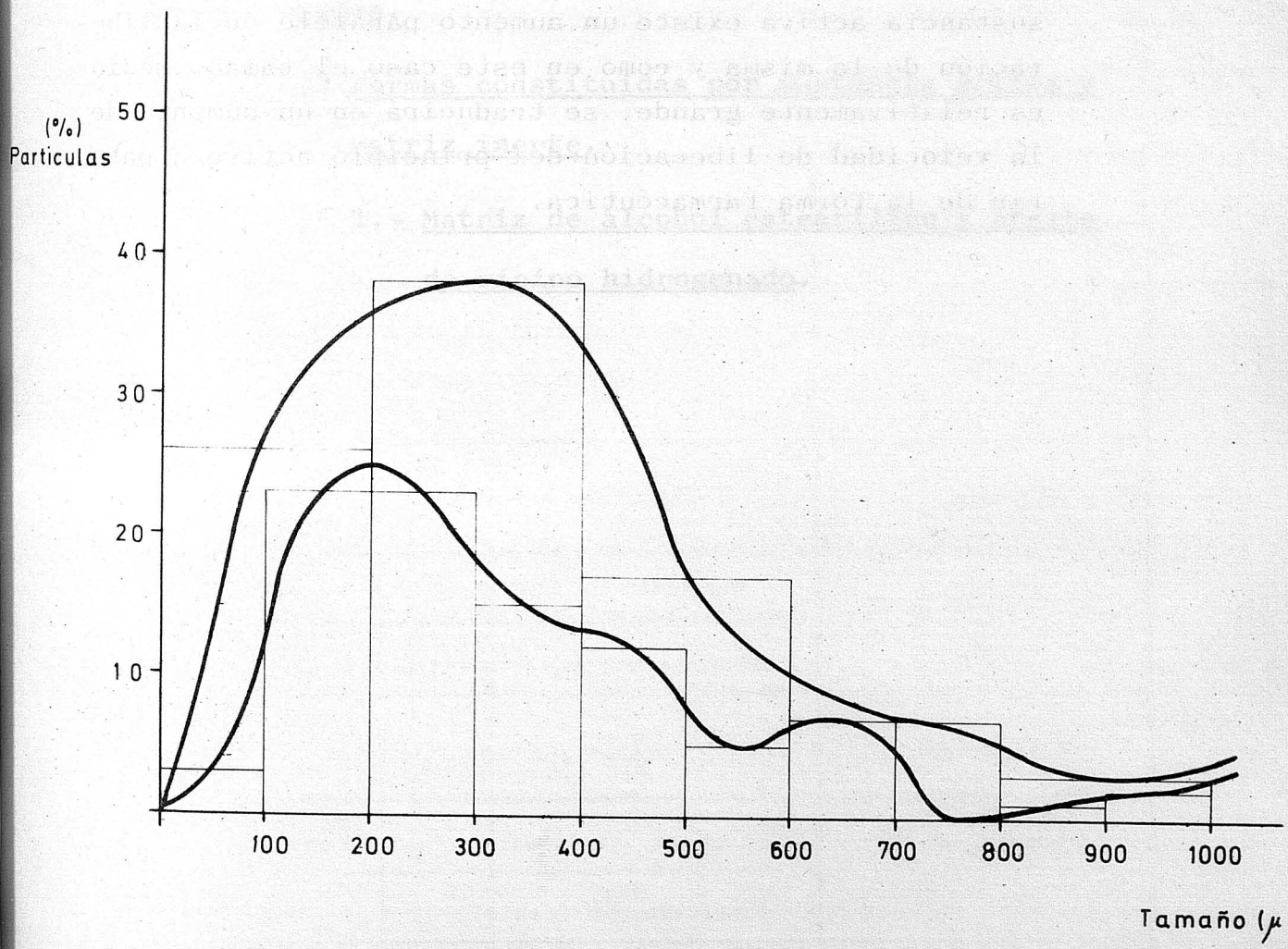
Para el cálculo de todos los datos incluidos en los cuadros de cada especialidad, se ha seguido la misma metódica que para el caso de las especialidades del mercado nacional y contienen los mismos datos que allí contenían.

3.1.8.1.- Granulometría de la sustancia activa (ácido salicílico).

La simple observación del ácido salicílico utilizado para la elaboración de las formas farmacéuticas mostraba que el tamaño del mismo era poco uniforme. El resultado de la determinación experimental efectuada según el método descrito en el apartado correspondiente proporcionó para el eje mayor de las agujas los resultados que se agrupan en la relación siguiente por intervalos de 100 y 200 micras.

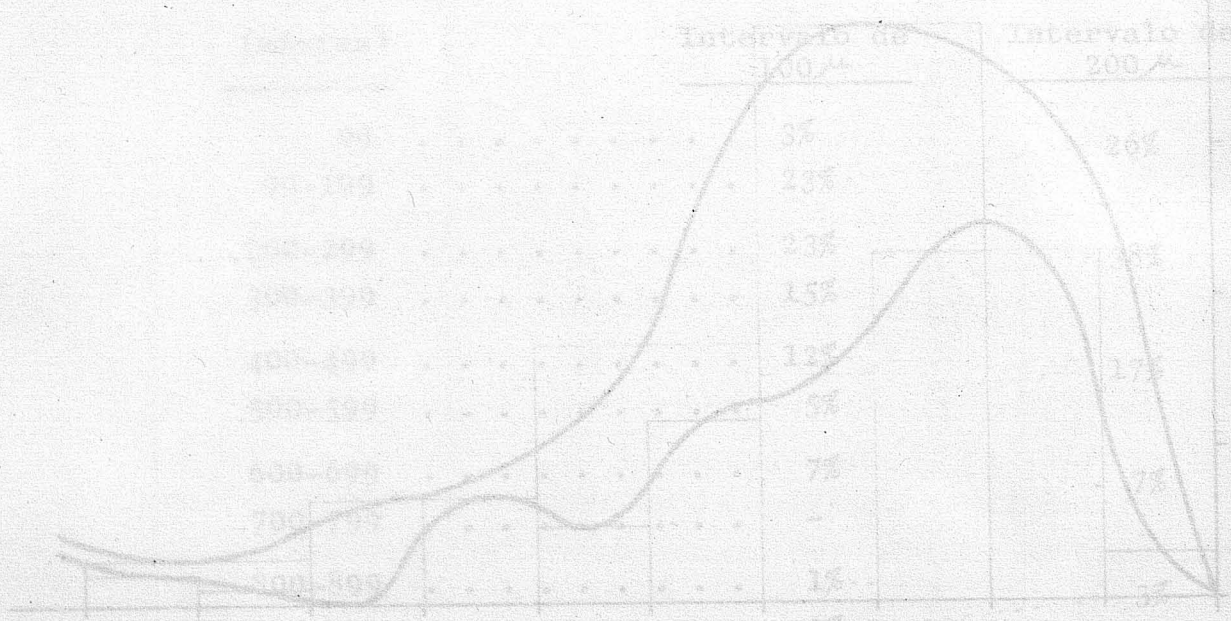
Dimensión mayor (micras)	Porcentaje de sustancia activa	
	Intervalo de 100 μ	Intervalo de 200 μ
99	3%	26%
99-199	23%	
200-299	23%	38%
300-399	15%	
400-499	12%	17%
500-599	5%	
600-699	7%	7%
700-799	-	
800-899	1%	3%
900-999	2%	
1000	9%	9%

Con los valores obtenidos se dibuja la correspondiente curva granulométrica, que responde a la clásica de Gauss con máximo aproximado en las 200 μ cuando -


(%)
Particulas
50
40
30
20
10
100
200
300
400
500
600
700
800
900
1000
Tamaño (μ

se toman intervalos de 100μ y en las 300μ cuando se toman de 200μ.

Puede deducirse facilmente de los resultados expuestos y de la gráfica trazada que el tamaño de la sustancia activa empleada es poco uniforme. Según pudo comprobar LAZARUS (9) a mayor tamaño de partículas de sustancia activa existe un aumento paralelo en la liberación de la misma y como en este caso el tamaño medio es relativamente grande, se traducirá en un aumento de la velocidad de liberación del principio activo a partir de la forma farmacéutica.



3.1.8.2.- Expresión de resultados de las fórmulas ensayadas.

a) Formas constituidas por sustancia activa y matriz inerte.

1.- Matriz de alcohol estearílico y aceite de ricino hidrogenado.

Fórmula A/4.5

CUADRO XXV

DENOMINACION	Fórmula A/4,5	
COMPOSICION	Acido salicílico ..... 100g Aceite de ricino hidrogenado ... 200g Alcohol estearílico 200g	
PRESION AL COMPRIMIR	4,5	
DESCRIPCION VISUAL	Comprimidos blancos, brillantes, de aspecto céreo. En su mayoria tienen tendencia a coronarse.	
FORMA	Cilíndrica biconvexa	
DIMENSIONES (mm)	diametro radial	x_{20}= 10,61
	altura max. en el centro	x_{20}= 5,70
PESO (g)	x_{20}= 0,36560	
DUREZA (kg)	Posicion vertical	x_{10}= 4,965
	Posicion horizontal	x_{10}= 4,590
DETERMINACION CUANTITATIVA	ENSAYO	Espectrofotometrico
	CONTENIDO	65,740 mg

ENSAYO DE DISOLUCION

CUADRO XXVI

-CONDICIONES DE LA EXPERIENCIA

Nº Unidades	Dosis/Unidad	Volumen Liquido	Concentracion max.(mg%)	$E^{1mg\%}_{1cm}$ 296mμ
5	65,740 mg	2500 ml	13,148	0,231

-DATOS EXPERIMENTALES

Tiempo (horas)	$(Tiempo)^{1/2}$ (horas)	ABSORBANCIAS			$\bar{C}$ (%)
		a_1	a_2	a_3	
0,5	0,707	0,000	0,020	0,050	0,761
1	1	0,140	0,080	0,098	3,506
2	1,414	0,220	0,150	0,170	5,955
3	1,732	0,280	0,210	0,240	8,040
4	2	0,330	0,260	0,280	9,591
5	2,236	0,400	0,290	0,340	11,341
6	2,449	0,480	0,340	0,390	13,326
7	2,646	0,540	0,410	0,440	15,311
8	2,828	0,600	0,460	0,480	16,961
9	3	0,660	0,520	0,540	18,947
10	3,162	0,710	0,560	0,560	20,171
11	3,317	0,760	0,620	0,610	21,928
12	3,464	0,800	0,640	0,750	24,141

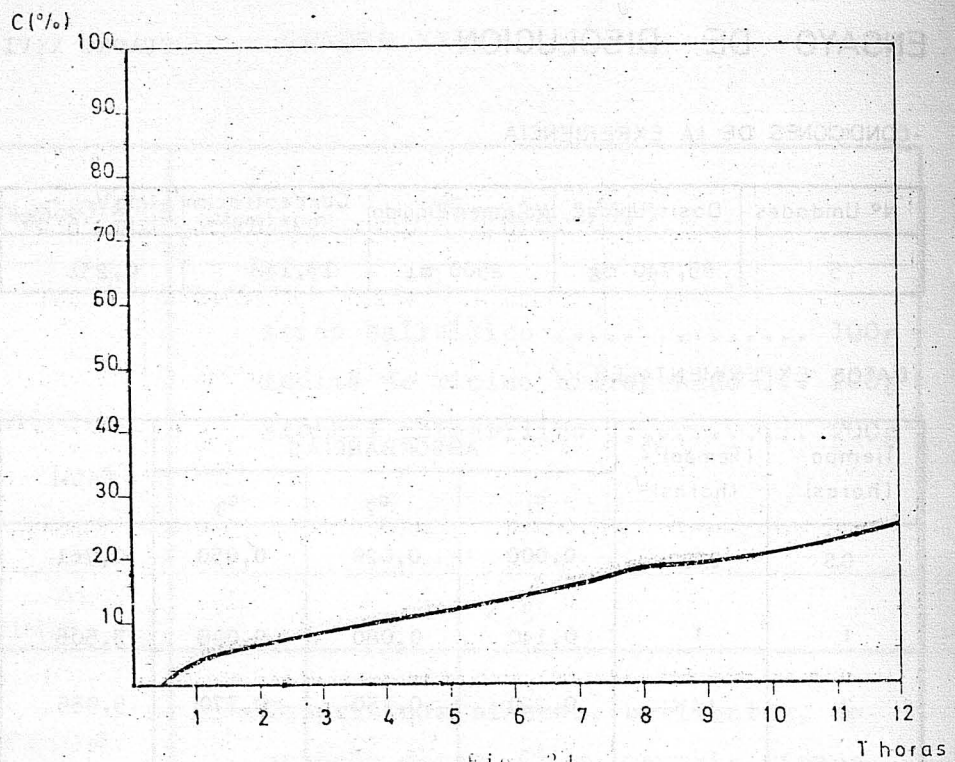

C(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
T horas

Fig. 24

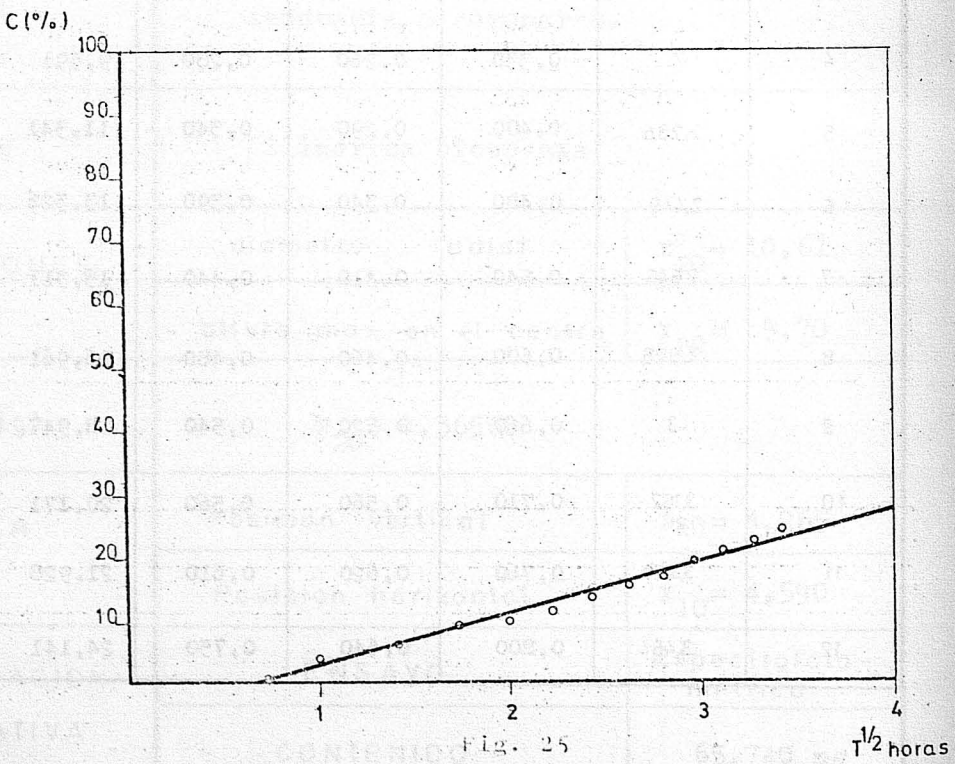

C(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1
2
3
4
T^1/2 horas

Fig. 25

CUADRO XXVII

PARAMETROS DE LA ECUACION DE LA RECTA TEORICA

x^0	$t^{1/2}$(horas)	t (horas)	$\bar{C}$(‰)	$C \cdot t^{1/2}$
1	0,707	0,5	0,761	0,538
1	1	1	3,506	3,506
1	1,414	2	5,955	8,420
1	1,732	3	8,040	13,925
1	2	4	9,591	19,182
1	2,236	5	11,341	25,358
1	2,449	6	13,326	32,635
1	2,646	7	15,311	40,513
1	2,828	8	16,961	47,966
1	3	9	18,947	56,841
1	3,162	10	20,171	63,781
1	3,317	11	21,928	72,735
1	3,464	12	24,141	83,624
$\sum x^0$ = 13	$\sum t^{1/2}$ = 29,955	$\sum t$ = 78,5	$\sum C$ = 169,979	$\sum C \cdot t^{1/2}$ = 469,024

-PUNTOS TEORICOS

x	1	2	3
y	2,4	10,6	18,8

-ECUACION DE LA RECTA TEORICA:

$y = 8,162\ x - 5,733$

CUADRO XXVIII

CORRELACION ENTRE LA RECTA TEORICA Y LOS DATOS REALES

x	dx	dx^2	y	dy	dy^2	dx dy
0,707	- 1,597	2,550	0,761	-12,314	151,635	19,665
1	- 1,304	1,700	3,506	- 9,569	91,566	12,478
1,414	- 0,890	0,792	5,955	- 7,120	50,694	6,337
1,732	- 0,572	0,327	8,040	- 5,035	25,351	2,880
2	- 0,304	0,092	9,591	- 3,484	12,138	1,059
2,236	- 0,068	0,005	11,341	- 1,734	3,007	0,118
2,449	0,145	0,021	13,326	0,251	0,063	0,036
2,645	0,342	0,117	15,311	2,236	5,000	0,765
2,828	0,524	0,275	16,961	3,886	15,101	2,036
3	0,696	0,484	18,947	5,872	34,480	4,087
3,162	0,859	0,736	20,171	7,096	50,353	6,088
3,317	1,013	1,026	21,928	8,853	78,376	8,968
3,464	1,160	1,346	24,141	11,066	122,456	12,857
$\Sigma x = 29,955$		Σdx^2	$\Sigma y = 169,079$		Σdy^2	$\Sigma dx\,dy$
$\bar{x} = 2,304$		9,471	$\bar{y} = 13,075$		640,220	77,554

r experimental = 0,993

r exper. > r teorico

EXISTE CORRELACION

r teorico { 0,05 = 0,5529 ; 0,01 = 0,6835

De los resultados expuestos en los cuadros y gráficas anteriores puede deducirse que, aunque la correlación existente entre los resultados experimentales y la ecuación teórica de liberación es muy alta, con un valor de 0,993 muy próximo a la unidad (cuadro XXVIII) las cifras de liberación de sustancia activa en el transcurso del ensayo de disolución no son satisfactorias, ya que al final del ensayo solamente se libera un 24,141% del total de sustancia contenida en la forma farmacéutica. La correlación entre datos teóricos y experimentales puede también deducirse de la gráfica de la Fig. 25, y el comportamiento de la cesión de la Fig. 24 y del cuadro XXVI. En la representación gráfica del comportamiento de la liberación se observa un retraso inicial que corresponde al tiempo de mojadura de los comprimidos.

También en este último cuadro, puede verse que las tres experiencias de disolución que se llevaron a cabo, suministran resultados análogos. En todos los casos, las formas farmacéuticas sometidas a ensayo conservaron su forma externa inalterada durante el proceso de disolución de la sustancia activa.

El fenómeno de coronamiento de la forma farmacéutica puede explicarse por una teoria dada por IONESCU-STOIAN y MOLDOVAN (15) para un caso similar. Puesto que el mismo fenómeno se repite en muchas de las fórmulas elaboradas y como quiera que su aparición está relacionada con la dureza de los comprimidos se ha considerado mejor desarrollar la justificación del mismo para todas las formas farmacéuticas en las que aparece, después de la exposición de los datos comparativos de-

la cantidad de sustancia cedida y de la dureza de los comprimidos ensayados, con objeto de hacerlo con la mayor claridad posible.

Del análisis de los resultados experimentales de la Fórmula A/4,5 puede sacarse en consecuencia que la liberación de sustancia activa a partir de la forma-farmacéutica sigue con exactitud la ecuación de HIGUCHI, que las características externas de la misma no son en modo alguno aceptables por la visible tendencia de los comprimidos a romperse en sentido longitudinal y que los valores de liberación, aún siendo esta aceptable desde el punto de vista cinético, son insuficientes, y por ello hay que concluir que, la matriz integrante de la - Fórmula A/4,5 no puede ser utilizada como elemento constitutivo de formas farmacéuticas de acción prolongada si no se modifican las características de liberación de sustancia activa a partir de la misma en el sentido de aumentar la velocidad de liberación y cantidad liberada respécto al tiempo.

CUADRO XXIX

DENOMINACION	Fórmula A/5	
COMPOSICION	Acido salicílico ..... 100g Aceite de ricino hidrogenado ... 200g Alcohol estearílico 200g	
PRESION AL COMPRIMIR	5	
DESCRIPCION VISUAL	Comprimidos blancos y brillantes de aspecto céreo. En algunos casos se observa cierta tendencia a coronarse.	
FORMA	Cilíndrica biconvexa	
DIMENSIONES (mm)	diametro radial	x_{20}= 10,79
	altura max. en el centro	x_{20}= 5,65
PESO (g)	x_{20}= 0,35936	
DUREZA (kg)	Posicion vertical	x_{10}= 4,375
	Posicion horizontal	x_{10}= 4,325
DETERMINACION CUANTITATIVA	ENSAYO	Espectrofotométrico
	CONTENIDO	64,358 mg

ENSAYO DE DISOLUCION

CUADRO XXX

-CONDICIONES DE LA EXPERIENCIA

Nº Unidades	Dosis/Unidad	Volumen Liquido	Concentracion max.(mg°/o)	$E^{1mg°/o}_{1cm\ 296m\mu}$
5	64,358 mg	2500 ml	12,872	0,231

-DATOS EXPERIMENTALES

Tiempo (horas)	$(Tiempo)^{1/2}$ (horas)	ABSORBANCIAS			$\bar{C}$ (°/o)
		a_1	a_2	a_3	
0,5	0,707	0,020	0,038	0,060	1,321
1	1	0,080	0,080	0,100	2,937
2	1,414	0,190	0,140	0,160	5,508
3	1,732	0,280	0,200	0,240	8,103
4	2	0,340	0,260	0,290	10,030
5	2,236	0,400	0,320	0,350	12,057
6	2,449	0,470	0,370	0,400	13,953
7	2,646	0,520	0,450	0,440	15,872
8	2,828	0,580	0,460	0,500	17,325
9	3	0,640	0,510	0,540	19,019
10	3,162	0,680	0,575	0,560	20,432
11	3,317	0,730	0,580	0,580	21,279
12	3,464	0,750	0,620	0,640	22,631

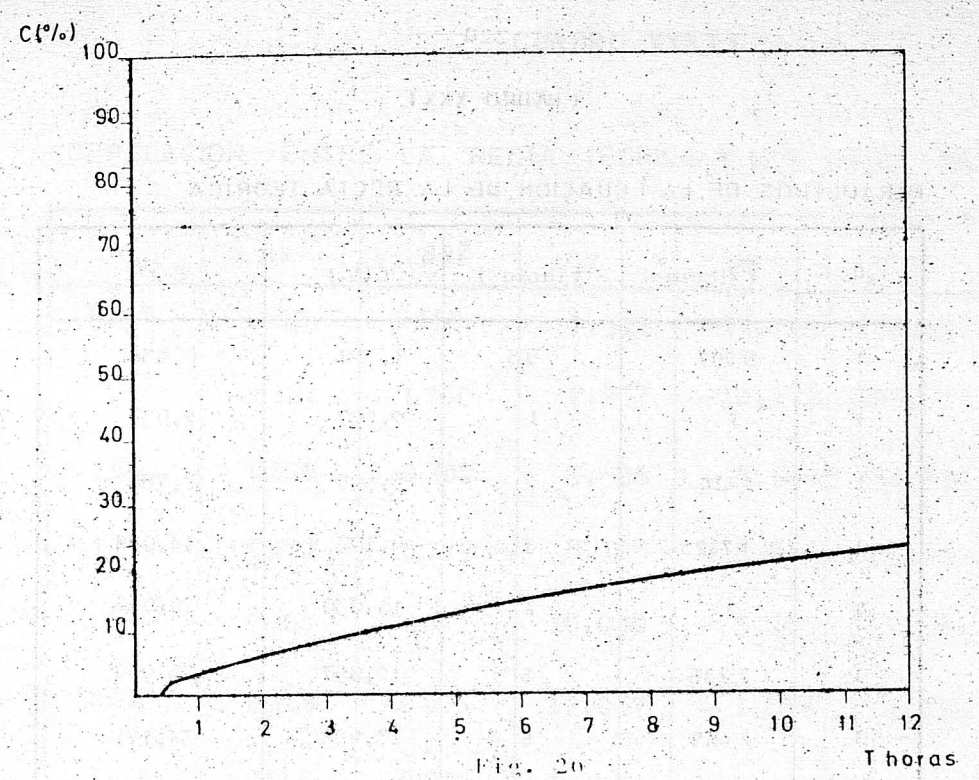

C(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
T horas

Fig. 26

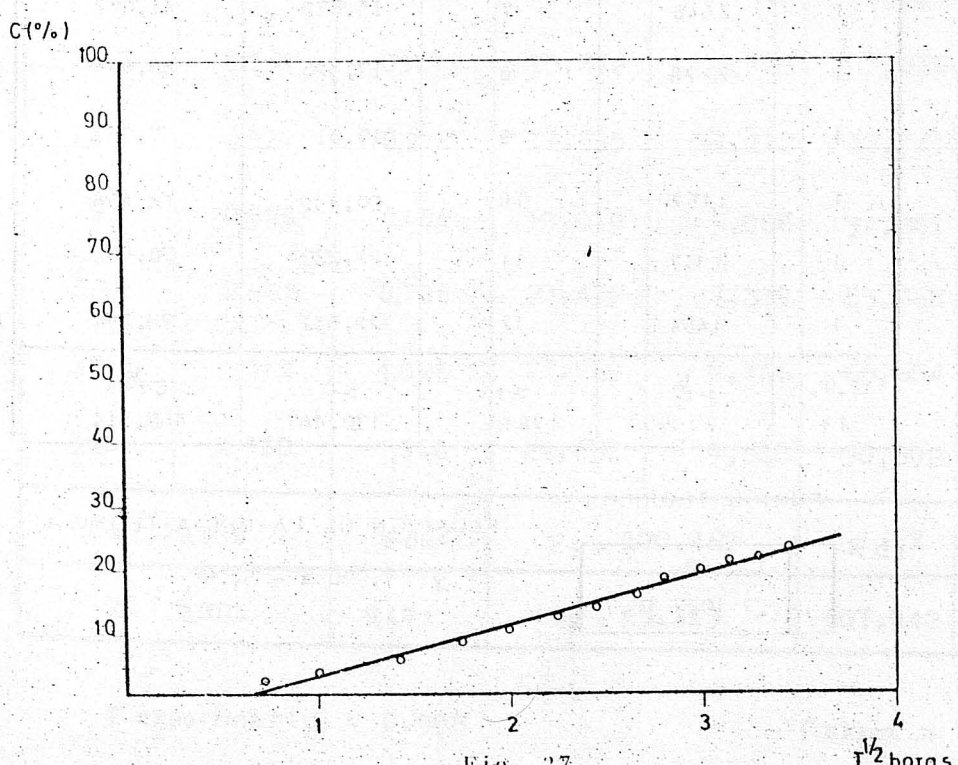

C(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1
2
3
4
T^1/2 horas

Fig. 27

CUADRO XXXI

PARAMETROS DE LA ECUACION DE LA RECTA TEORICA

x^0	$t^{1/2}$(horas)	t (horas)	C(%)	$C \cdot t^{1/2}$
1	0,707	0,5	1,321	0,934
1	1	1	2,937	2,937
1	1,414	2	5,508	7,788
1	1,732	3	8,103	14,034
1	2	4	10,030	20,060
1	2,236	5	12,057	26,959
1	2,449	6	13,953	34,171
1	2,646	7	15,872	41,997
1	2,828	8	17,325	48,995
1	3	9	19,019	57,057
1	3,162	10	20,432	64,606
1	3,317	11	21,279	70,582
1	3,464	12	22,631	78,394
Σx^0 = 13	$\Sigma t^{1/2}$ = 29,955	Σt = 78,5	ΣC = 170,467	$\Sigma C \cdot t^{1/2}$ = 468,514

-PUNTOS TEORICOS

x	1	2	3
y	2,7	10,7	18,7

-ECUACION DE LA RECTA TEORICA:

$y = 7,990\ x - 5,298$

CUADRO XXXII

CORRELACION ENTRE LA RECTA TEORICA Y LOS DATOS REALES

x	dx	dx^2	y	dy	dy^2	dx dy
0,707	- 1,597	2,550	1,321	-11,729	139,051	18,832
1	- 1,304	1,700	2,937	-10,176	103,551	13,270
1,414	- 0,890	0,792	5,508	- 7,605	57,836	6,768
1,732	- 0,572	0,327	8,103	- 5,010	25,100	2,866
2	- 0,304	0,092	10,030	- 3,083	9,505	0,937
2,236	- 0,068	0,005	12,057	- 1,056	1,115	0,072
2,449	0,145	0,021	13,953	0,840	0,706	0,122
2,646	0,342	0,117	15,872	2,759	7,612	0,944
2,828	0,524	0,275	17,325	4,212	17,741	2,207
3	0,696	0,484	19,019	5,906	34,881	4,111
3,162	0,858	0,736	20,432	7,319	53,568	6,280
3,317	1,013	1,026	21,279	8,166	66,684	8,272
3,464	1,160	1,346	22,631	9,518	90,592	11,041
$\Sigma x = 29,955$		Σdx^2	$\Sigma y = 170,467$		Σdy^2	$\Sigma dx\,dy$
$\bar{x} = 2,304$		9,471	$\bar{y} = 13,113$		607,942	75,722

r experimental = 0,998

r exper. > r teorico

EXISTE CORRELACION

r teorico — 0,05 = 0,5529

r teorico — 0,01 = 0,6835

En el cuadro XXIX, se observa que la dureza de los comprimidos de la fórmula estudiada en sus dos determinaciones, es menor que la que presentaba la Fórmula A/4,5 pero que, en cambio, existe más uniformidad en los resultados para ambas determinaciones. La variación en la dosificación de sustancia activa respecto a los comprimidos anteriormente vistos es practicamente nula, lo que también puede aplicarse para las dimensiones en ambos casos.

Puede apreciarse que la tendencia de los comprimidos a coronarse ha disminuido en lo que concierne a su manifestación externa, de una fórmula a otra; su justificación se hará también más adelante.

Los datos obtenidos en el ensayo de disolución (cuadro XXX) muestran resultados muy paralelos en las tres experiencias llevadas a cabo. La liberación de sustancia activa se efectuó de forma gradual y los comprimidos conservaron su forma externa en el transcurso del proceso. El resultado final de cesión de sustancia activa fue de un 22,631%, cifra ligeramente inferior a la aportada por la Fórmula A/4,5 y que es insuficiente para que la forma farmacéutica pueda ser aceptada como buena.

La ecuación deducida de la recta teórica (cuadro XXXI), el valor del coeficiente de correlación (cuadro XXXII) y la representación gráfica de la Fig. 27- indican que la cinética de liberación de la sustancia activa en el análisis "in vitro" de disolución corresponde a la ecuación de HIGUCHI. El valor experimental de r es superior al de la Fórmula A/4,5, aunque la va

riación entre ambos valores sea mínima, y en consecuencia puede afirmarse que la concordancia entre valores teóricos y experimentales es mayor en este caso. Por otra parte, los valores suministrados por la experiencia de disolución en ambos casos (Fig. 24 y 26) son prácticamente iguales y las características físicas de la primera de las fórmulas son, aparentemente, menos satisfactorias que las de la segunda. Por todo ello se cree poder afirmar que, entre las dos fórmulas de igual composición pero obtenidas a distintas presiones, la Fórmula A/5 suministra mejores resultados tanto desde el punto de vista externo como desde el de su cinética de liberación, ya que las cantidades de sustancia activa liberadas en ambos casos son practicamente iguales.

La mezcla de polvos que integra ambas fórmulas es de tipo plástico-elástico con mayor módulo de plasticidad, justificado por el hecho de que se obtengan a partir de ella comprimidos de características distintas al modificar la presión de comprimir.

También se requiere en este caso un tiempo inicial de mojadura de la forma farmacéutica antes de comenzar la liberación de sustancia activa (Fig. 26).

Por último es necesario señalar que, aunque los comprimidos objeto de estudio se ajustan estrechamente a la ecuación de HIGUCHI en su ensayo de disolución "in vitro" y sus caracteristicas externas parecen aceptables, su matriz no puede entrar a formar parte de formas farmacéuticas de acción prolongada si no se consigue aumentar la cantidad de sustancia cedida y la velocidad de liberación de la misma, por adición de al

guna sustancia coadyuvante de la liberación o por empleo de una sustancia activa de gran solubilidad en el líquido de elución, en proporciones adecuadas.

2.- Matriz de alcohol cetílico y aceite de ricino hidrogenado.

Fórmula B/4,5

CUADRO XXXIII

DENOMINACION	Fórmula B/4,5	
COMPOSICION	Acido salicílico ..... 100g Aceite de ricino hidrogenado .... 200g Alcohol cetílico 200g	
PRESION AL COMPRIMIR	4,5	
DESCRIPCION VISUAL	Comprimidos blancos sin brillo. No presentan tendencia alguna al coronamiento.	
FORMA	Cilíndrica liconvexa	
DIMENSIONES (mm)	diametro radial	x_{20}= 10,01
	altura max. en el centro	x_{20}= 5,55
PESO (g)	x_{20}= 0,35964	
DUREZA (kg)	Posicion vertical	x_{10}= 2,400
	Posicion horizontal	x_{10}= 2,550
DETERMINACION CUANTITATIVA	ENSAYO	Espectrofotometrico
	CONTENIDO	63,837 mg

ENSAYO DE DISOLUCION

CUADRO XXXIV

-CONDICIONES DE LA EXPERIENCIA

Nº Unidades	Dosis/Unidad	Volumen Liquido	Concentracion max.(mg%)	$E^{1mg\%}_{1cm\ 296m\mu}$
5	63,837 mg	2500 ml	12,767	0,231

-DATOS EXPERIMENTALES

Tiempo (horas)	$(Tiempo)^{1/2}$ (horas)	ABSORBANCIAS			$\bar{C}$ (%)
		a_1	a_2	a_3	
0,5	0,707	0,120	0,100	0,100	3,642
1	1	0,210	0,190	0,170	6,470
2	1,414	0,330	0,280	0,290	10,214
3	1,732	0,440	0,380	0,390	13,723
4	2	0,530	0,470	0,490	16,927
5	2,236	0,620	0,550	0,583	19,857
6	2,449	0,680	0,620	0,660	22,238
7	2,646	0,730	0,710	0,740	24,760
8	2,828	0,790	0,780	0,820	27,141
9	3	0,810	0,840	0,890	28,849
10	3,162	0,890	0,890	0,940	30,886
11	3,317	0,950	0,950	0,990	32,797
12	3,464	1,000	1,000	1,030	34,395

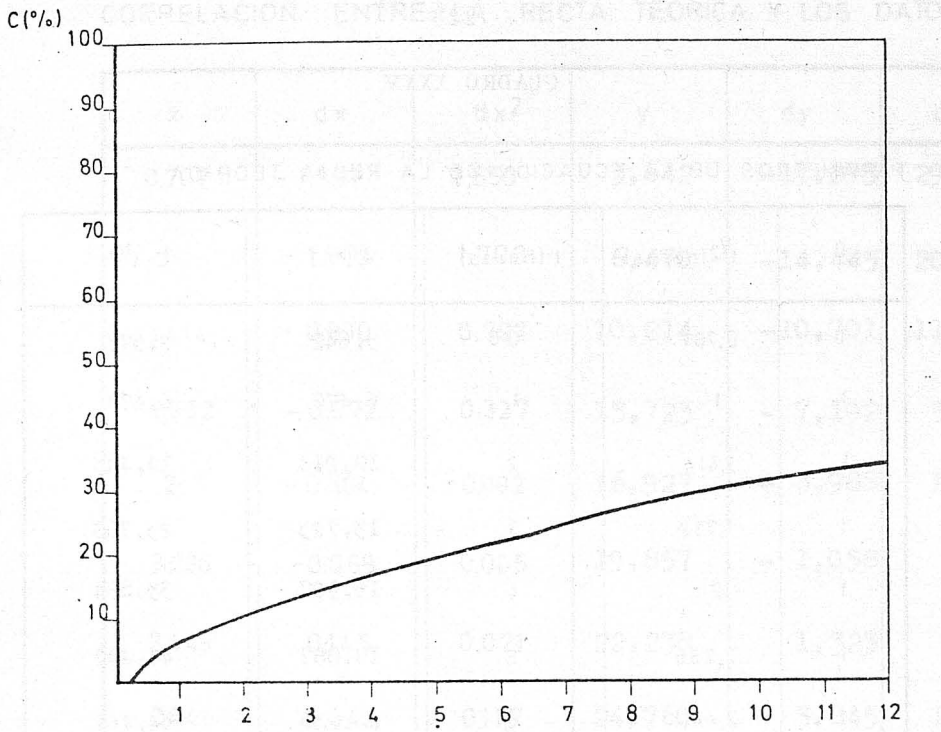

C(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
T horas

Fig. 28

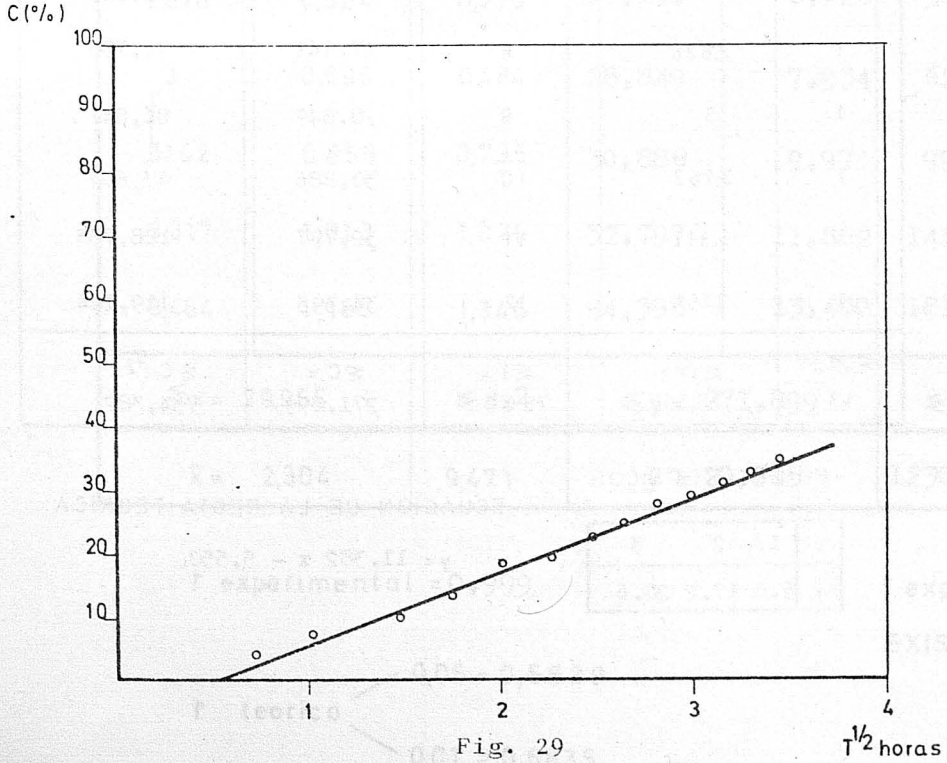

C(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1
2
3
4
T^1/2 horas

Fig. 29

CUADRO XXXV

PARAMETROS DE LA ECUACION DE LA RECTA TEORICA

x^0	$t^{1/2}$(horas)	t (horas)	$\bar{C}$(%)	$C \cdot t^{1/2}$
1	0,707	0,5	3,642	2,575
1	1	1	6,470	6,470
1	1,414	2	10,214	14,443
1	1,732	3	13,723	23,768
1	2	4	16,927	33,854
1	2,236	5	19,857	44,400
1	2,449	6	22,238	54,461
1	2,646	7	24,760	65,515
1	2,828	8	27,141	76,755
1	3	9	28,849	86,547
1	3,162	10	30,886	97,662
1	3,317	11	32,797	108,788
1	3,464	12	34,395	119,144
$\sum x^0$ = 13	$\sum t^{1/2}$ = 29,955	$\sum t$ = 78,5	$\sum C$ = 271,899	$\sum C \cdot t^{1/2}$ = 734,382

-PUNTOS TEORICOS

x	1	2	3
y	5,8	17,2	28,6

-ECUACION DE LA RECTA TEORICA:

$y = 11,382\ x - 5,550$

CUADRO XXXVI

CORRELACION ENTRE LA RECTA TEORICA Y LOS DATOS REALES

x	dx	dx^2	y	dy	dy^2	dx dy
0,707	- 1,597	2,550	3,642	-17,273	298,357	27,585
1	- 1,304	1,700	6,470	-14,445	208,658	18,836
1,414	- 0,890	0,792	10,214	-10,701	114,511	9,524
1,732	- 0,572	0,327	13,723	- 7,192	51,725	4,114
2	- 0,304	0,092	16,927	- 3,988	15,904	1,212
2,236	-0,068	0,005	19,857	- 1,058	1,119	0,072
2,449	0,145	0,021	22,238	1,323	1,750	0,192
2,646	0,342	0,117	24,760	3,845	14,784	1,315
2,828	0,524	0,275	27,141	6,226	38,763	3,262
3	0,696	0,484	28,849	7,934	62,948	5,522
3,162	0,858	0,736	30,886	9,971	99,421	8,555
3,317	1,013	1,026	32,797	11,882	141,182	12,036
3,464	1,160	1,346	34,395	13,480	181,710	15,637
$\Sigma x = 29,955$		Σdx^2	$\Sigma y = 271,899$		Σdy^2	$\Sigma dx\,dy$
$\bar{x} = 2,304$		9,471	$\bar{y} = 20,915$		1230,832	107,862

r experimental $= 0,999$

r exper. $>$ r teorico

EXISTE CORRELACION

r teorico $\begin{cases} 0,05 = 0,5529 \\ 0,01 = 0,6835 \end{cases}$

De la observación del cuadro XXXIII puede deducirse que tanto en lo que se refiere a las dimensiones de la forma farmacéutica, como en lo que concierne a su peso y dosificación, las cifras no difieren significativamente de las que corresponden a las fórmulas expuestas hasta ahora. La dureza en este caso ha disminuido si se compara con los resultados de las Fórmulas A, lo que era presumible de acuerdo con la naturaleza de los componentes de la matriz.

Por el contrario, la cesión de sustancia activa en el ensayo de disolución suministra valores más altos que en las Fórmulas A, llegándose a un resultado final de un 34,395% (cuadro XXXIV). La cantidad cedida, analogamente a lo que sucedía en los otros casos, sigue siendo insuficiente para considerar la forma farmacéutica aceptable desde el punto de vista del ensayo de disolución. Tampoco en esta fórmula, los comprimidos sufrieron alteración de su forma externa durante la disolución y los resultados obtenidos en las tres determinaciones de la misma fueron muy similares. La Fig. 28 muestra el comportamiento de la disolución durante el ensayo de la misma, pudiendo apreciarse que la liberación de sustancia activa no empieza en el momento de iniciarse el ensayo de disolución, sino que existe un tiempo requerido para la penetración del líquido en el comprimido en el que no se produce cesión de sustancia activa.

Tanto la representación gráfica de la ecuación de la recta teórica de liberación deducida del cuadro XXXV (Fig. 29), como el valor del coeficiente de -

correlación experimental, 0,999 (cuadro XXXVI), demuestran que la cinética de liberación se ajusta exactamente a la ecuación teórica.

Del análisis de los resultados obtenidos puede deducirse que los comprimidos objeto de estudio no pueden ser considerados aceptables por cuanto los valores de su liberación de sustancia activa son demasiado bajos, pero como tanto en lo que se refiere a su ajuste con la cinética de liberación propuesta por HIGUCHI, - como en lo que concierne a sus características físicas, suministran resultados satisfactorios, se estima que a partir de la matriz que los integra y por modificación del ritmo de cesión de sustancia activa en la misma, podrán llegarse a obtener formas farmacéuticas que cumplan con los requisitos exigidos para el tipo de comprimidos que se están estudiando.

Fórmula B/5

CUADRO XXXVII

DENOMINACION	Fórmula B/5	
COMPOSICION	Acido salicílico ..... 100g Aceite de ricino hidrogenado .... 200g Alcohol cetílico 200g	
PRESION AL COMPRIMIR	5	
DESCRIPCION VISUAL	Comprimidos blancos, algo amarillentos y brillantes. Una pequeña parte de ellos presenta tendencia a coronarse.	
FORMA	Cilíndrica biconvexa	
DIMENSIONES (mm)	diametro radial	x_{20}= 10,05
	altura max. en el centro	x_{20}= 5,79
PESO (g)	x_{20}= 0,36087	
DUREZA (kg)	Posicion vertical	x_{10}= 3,770
	Posicion horizontal	x_{10}= 3,630
DETERMINACION CUANTITATIVA	ENSAYO	Espectrofotometrico
	CONTENIDO	64,719 mg

ENSAYO DE DISOLUCION

CUADRO XXXVIII

-CONDICIONES DE LA EXPERIENCIA

Nº Unidades	Dosis/Unidad	Volumen Liquido	Concentracion max.(mg%)	$E^{1mg\%}_{1cm}$ 296mμ
5	64,719 mg	2500 ml	12,944	0,231

-DATOS EXPERIMENTALES

Tiempo (horas)	$(Tiempo)^{1/2}$ (horas)	ABSORBANCIAS			$\bar{C}$ (%)
		a_1	a_2	a_3	
0,5	0,707	0,050	0,020	0,050	1,350
1	1	0,110	0,050	0,110	3,020
2	1,414	0,198	0,150	0,230	6,450
3	1,732	0,240	0,230	0,310	8,730
4	2	0,310	0,310	0,390	11,290
5	2,236	0,370	0,370	0,460	13,440
6	2,449	0,420	0,430	0,530	15,460
7	2,646	0,470	0,500	0,580	17,340
8	2,828	0,520	0,560	0,640	19,290
9	3	0,560	0,640	0,690	21,170
10	3,162	0,620	0,650	0,730	22,390
11	3,317	0,650	0,680	0,780	23,660
12	3,464	0,690	0,720	0,820	25,010

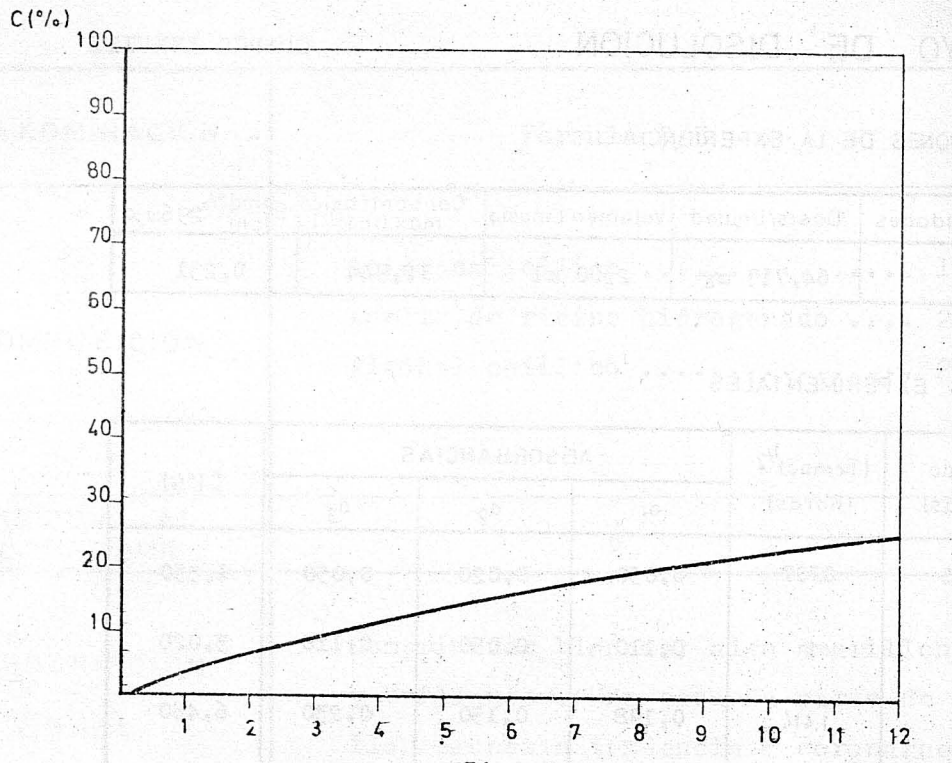

C(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
T horas

Fig. 30

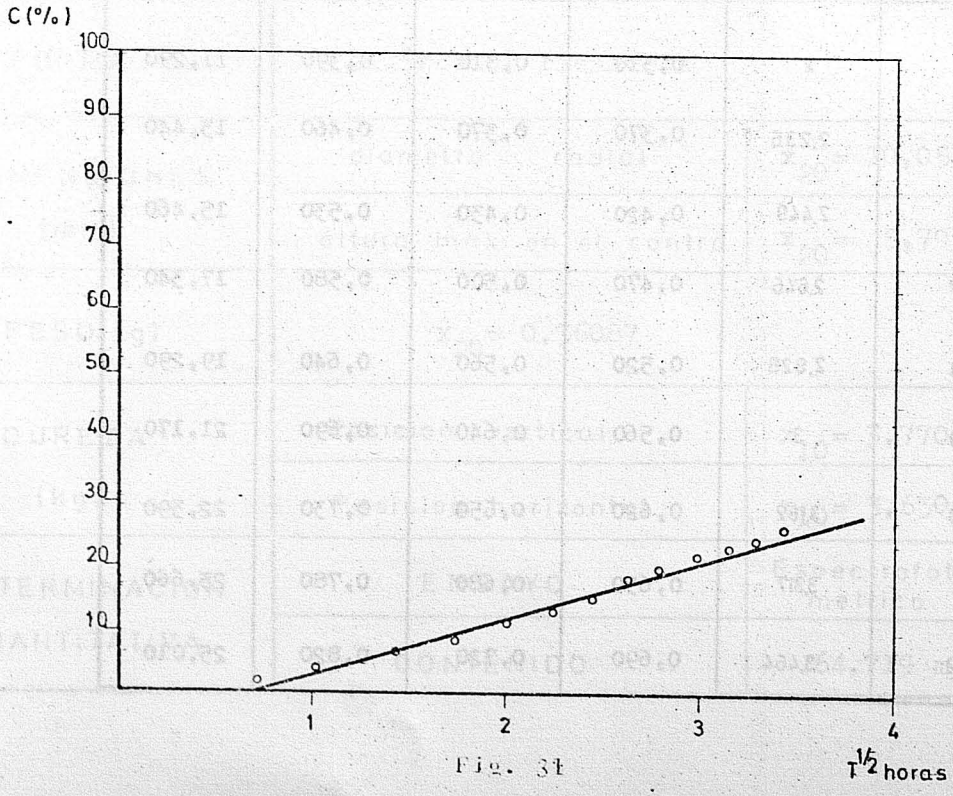

C(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1
2
3
4
T 1/2 horas

Fig. 31

CUADRO XXXIX

PARAMETROS DE LA ECUACION DE LA RECTA TEORICA

x^0	$t^{1/2}$(horas)	t (horas)	$\bar{C}$(‰)	$C \cdot t^{1/2}$
1	0,707	0,5	1,350	0,954
1	1	1	3,020	3,020
1	1,414	2	6,450	9,120
1	1,732	3	8,730	15,120
1	2	4	11,290	22,580
1	2,236	5	13,440	30,052
1	2,449	6	15,460	37,862
1	2,646	7	17,340	45,882
1	2,828	8	19,290	54,552
1	3	9	21,170	63,510
1	3,162	10	22,390	70,797
1	3,317	11	23,660	78,480
1	3,464	12	25,010	86,635
$\lesssim x^0 =$ 13	$\lesssim t^{1/2} =$ 29,955	$\lesssim t =$ 78,5	$\lesssim C =$ 188,600	$\lesssim C \cdot t^{1/2} =$ 518,564

-PUNTOS TEORICOS

x	1	2	3
y	2,9	11,8	20,7

-ECUACION DE LA RECTA TEORICA:

$$y = 8,862\,x - 5,913$$

CUADRO XL

CORRELACION ENTRE LA RECTA TEORICA Y LOS DATOS REALES

x	dx	dx^2	y	dy	dy^2	dx dy
0,707	- 1,597	2,550	1,350	-13,158	173,133	21,013
1	- 1,304	1,700	3,020	-11,488	131,974	14,980
1,414	- 0,890	0,792	6,450	- 8,058	64,931	7,172
1,732	- 0,572	0,327	8,730	- 5,778	33,385	3,305
2	- 0,304	0,092	11,290	- 3,218	10,356	0,978
2,236	- 0,068	0,005	13,440	- 1,068	1,141	0,073
2,449	0,145	0,021	15,460	0,952	0,906	0,138
2,646	0,342	0,117	17,340	2,832	8,020	0,969
2,828	0,524	0,275	19,290	4,782	22,868	2,506
3	0,696	0,484	21,170	6,662	44,382	4,637
3,162	0,858	0,736	22,390	7,882	62,126	6,763
3,317	1,013	1,026	23,660	9,152	83,759	9,271
3,464	1,160	1,346	25,010	10,502	110,292	12,182
$\Sigma x = 29,955$		Σdx^2	$\Sigma y = 188,600$		Σdy^2	$\Sigma dx\,dy$
$\bar{x} = 2,304$		9,471	$\bar{y} = 14,508$		747,273	83,987

r experimental = 0,998

r exper. > r teorico

EXISTE CORRELACION

r teorico — 0,05 = 0,5529

r teorico — 0,01 = 0,6835

Comparando los resultados de las determinaciones de dureza (cuadro XXXVII), con los obtenidos para la Fórmula B/4,5 (cuadro XXXIII) se observa que, como corresponde a la presión a la que se obtuvieron ambas formas farmacéuticas, los valores son mayores en el caso que nos ocupa, pero siguen siendo más bajos que los de los comprimidos de cuya matriz entra a formar parte el alcohol estearílico (Fórmulas A).

La proporción de comprimidos con tendencia apreciable a coronarse fue pequeña comparada con el total de los mismos, y su dosificación es practicamente igual a la de las demás fórmulas estudiadas.

Por lo que respecta al ensayo de disolución, también en este caso se observó paralelismo entre los datos de las tres experiencias realizadas (cuadro XXXVIII) y también se mantuvo la forma externa de los comprimidos ensayados, asimismo fue necesario un tiempo inicial de penetración del líquido en la forma farmacéutica en el que no hubo cesión de sustancia activa.

El comportamiento de la liberación de la sustancia activa en el ensayo de disolución que puede apreciarse tanto en la Fig. 30 como en el cuadro XXXVIII, fue similar al presentado por la Fórmula B/4,5 pero se llegaron a valores más bajos. Si se comparan ambas gráficas (Fig. 28 y 30 respectivamente) se observará que aunque son muy similares, la correspondiente a la Fórmula B/4,5 está desplazada hacia valores más altos de cesión. En el caso de la Fórmula B/5 el total de sustancia activa liberada fue de un 25,010% al finalizar el ensa-

yo de disolución.

La Fig. 29 muestra gran concordacia entre los resultados experimentales obtenidos y la ecuación teórica deducida a partir de los datos del cuadro XXXIX, lo que se confirma por el valor calculado de r, 0,998, que se ha consignado en el cuadro XL.

Del hecho de que puedan obtenerse comprimidos de igual composición pero de distintas características al variar la presión de comprimir se deduce que, también en este caso, el comportamiento de la mezcla que integra la forma farmacéutica es de tipo plástico-elástico, pero con mayor módulo de plasticidad.

Aunque desde el punto de vista de la cinética de liberación, los comprimidos que se tratan cumplen con lo establecido, el ritmo de liberación de sustancia activa y las cantidades de la misma que se ceden en el ensayo de disolución, hacen necesaria la búsqueda de modificaciones a la fórmula para aumentar estos factores.

3.- Matriz de alcohol cetílico y polietileno.

Fórmula C/4.5

CUADRO XLI

DENOMINACION	Fórmula C/4,5	
COMPOSICION	Acido salicílico ..... 150 g Polietileno AC 617 A ..... 200 g Alcohol cetílico ..... 300 g	
PRESION AL COMPRIMIR	4,5	
DESCRIPCION VISUAL	Comprimidos blancos y brillantes de aspecto céreo. No presentan tendencia a coronarse.	
FORMA	Cilíndrica biconvexa	
DIMENSIONES (mm)	diametro radial	x_{20}= 10,40
	altura max. en el centro	x_{20}= 5,26
PESO (g)	x_{20}= 0,27414	
DUREZA (kg)	Posicion vertical	x_{10}= 1,465
	Posicion horizontal	x_{10}= 1,615
DETERMINACION CUANTITATIVA	ENSAYO	Espectrofotometrico
	CONTENIDO	36,594 mg

ENSAYO DE DISOLUCION

CUADRO XLII

-CONDICIONES DE LA EXPERIENCIA

Nº Unidades	Dosis/Unidad	Volumen Liquido	Concentracion max (mg%)	$E^{1mg\%}_{1cm\ 296m\mu}$
5	36,594 mg	2500 ml	7,319	0,231

-DATOS EXPERIMENTALES

Tiempo (horas)	$(Tiempo)^{1/2}$ (horas)	ABSORBANCIAS			$\bar{C}$ (%)
		a_1	a_2	a_3	
0,5	0,707	0,040	0,080	0,060	3,552
1	1	0,070	0,120	0,090	5,506
2	1,414	0,110	0,180	0,160	8,867
3	1,732	0,160	0,260	0,210	12,420
4	2	0,200	0,320	0,260	15,385
5	2,236	0,240	0,370	0,300	17,926
6	2,449	0,300	0,420	0,350	21,109
7	2,646	0,340	0,460	0,400	23,664
8	2,828	0,380	0,500	0,440	26,028
9	3	0,430	0,550	0,490	28,979
10	3,162	0,485	0,590	0,530	31,644
11	3,317	0,510	0,630	0,580	33,898
12	3,464	0,580	0,670	0,620	36,849

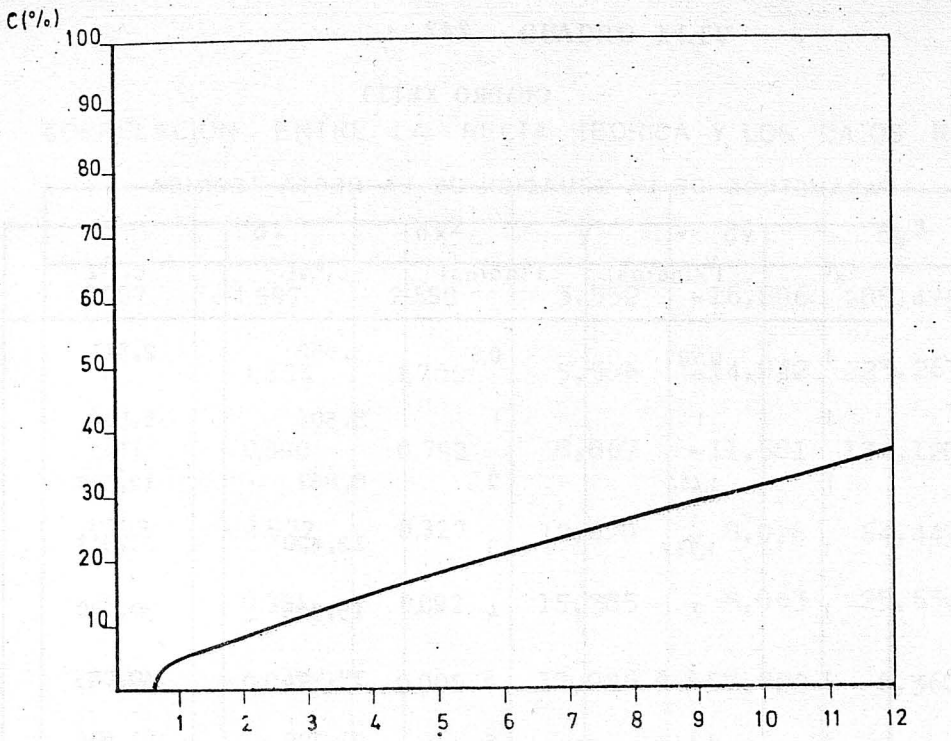

C(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
T horas

Fig. 32

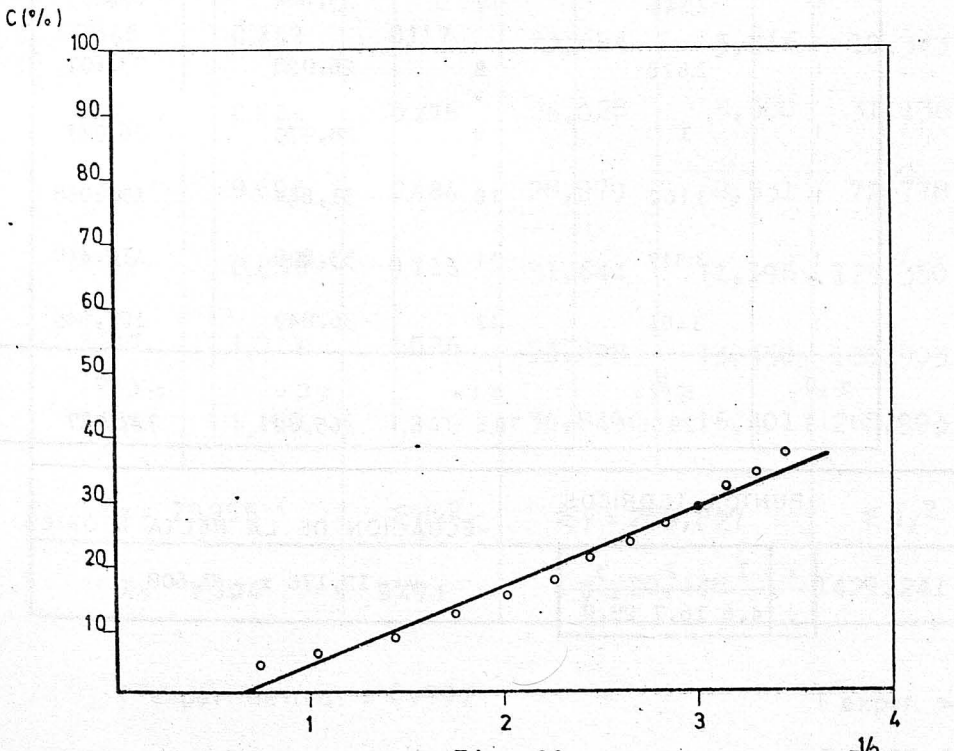

C(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1
2
3
4
T^1/2 horas

Fig. 33

CUADRO XLIII

PARAMETROS DE LA ECUACION DE LA RECTA TEORICA

x^0	$t^{1/2}$(horas)	t (horas)	$\bar{C}$(%)	$C \cdot t^{1/2}$
1	0,707	0,5	3,552	2,511
1	1	1	5,506	5,506
1	1,414	2	8,867	12,538
1	1,732	3	12,420	21,511
1	2	4	15,385	30,770
1	2,236	5	17,926	40,083
1	2,449	6	21,109	51,696
1	2,646	7	23,664	62,615
1	2,828	8	26,028	73,607
1	3	9	28,979	86,937
1	3,162	10	31,644	100,058
1	3,317	11	33,898	112,440
1	3,464	12	36,849	127,645
$\lesssim x^0 =$ 13	$\lesssim t^{1/2} =$ 29,955	$\lesssim t =$ 78,5	$\lesssim C =$ 265,827	$\lesssim C \cdot t^{1/2} =$ 727,917

-PUNTOS TEORICOS

x	1	2	3
y	4,6	16,7	28,9

-ECUACION DE LA RECTA TEORICA:

$y = 12,176\ x - 7,608$

CUADRO XLIV

CORRELACION ENTRE LA RECTA TEORICA Y LOS DATOS REALES

x	dx	dx^2	y	dy	dy^2	dx dy
0,707	- 1,597	2,550	3,552	-16,896	285,475	26,983
1	- 1,304	1,700	5,506	-14,942	223,263	19,484
1,414	- 0,890	0,792	8,867	-11,581	134,120	10,307
1,732	- 0,572	0,327	12,420	- 8,028	64,449	4,592
2	- 0,304	0,092	15,385	- 5,063	25,634	1,539
2,236	- 0,068	0,005	17,926	- 2,522	6,360	0,171
2,449	0,145	0,021	21,109	0,661	0,437	0,096
2,645	0,342	0,117	23,664	3,216	10,343	1,100
2,828	0,524	0,275	26,028	5,580	31,136	2,924
3	0,696	0,484	28,979	8,531	72,778	5,938
3,162	0,858	0,736	31,644	11,196	125,350	9,606
3,317	1,013	1,026	33,898	13,450	180,903	13,625
3,464	1,160	1,346	36,849	16,401	268,993	19,025
$\Sigma x = 29,955$		Σdx^2	$\Sigma y = 265,827$		Σdy^2	$\Sigma dx\,dy$
$\bar{x} = 2,304$		9,471	$\bar{y} = 20,448$		1429,241	115,390

r experimental = 0,992

r exper. > r teorico

EXISTE CORRELACION

r teorico — 0,05 = 0,5529

r teorico — 0,01 = 0,6835

Los datos del cuadro XLI indican que los comprimidos de la Fórmula C/4,5 son menores que los ensayados hasta ahora tanto en lo que respecta a peso como a espesor y ello se traduce en valores más pequeños para las determinaciones de dureza. Sin embargo, la proporción de sustancia activa contenida en la forma farmacéutica respecto al total de la misma es practicamente igual que en aquellas fórmulas y, por lo tanto, este factor que incide directamente sobre el comportamiento de la liberación se mantiene constante para todos los comprimidos ensayados.

Por lo que respecta al ensayo de disolución, su comportamiento es análogo al de las demás formas farmacéuticas elaboradas y ensayadas, con unos valores de la misma ligeramente más altos que en las anteriores fórmulas, alcanzando el valor final del 36,894% (cuadro XLII). También en este caso la cesión se ha realizado de una manera gradual y sus valores en las tres determinaciones efectuadas han sido muy similares. La cantidad de sustancia activa liberada en el ensayo, aún siendo la más alta conseguida hasta ahora, sigue siendo insuficiente y, por tanto, para que puedan ser utilizados los comprimidos - que se estudian, deberán modificarse las características de su liberación. La forma farmacéutica se conservó inalterada durante todo el ensayo de disolución.

De la Fig. 32, que refleja el comportamiento de la disolución de sustancia activa, se deduce que es necesario un tiempo inicial de penetración del disolvente en la forma farmacéutica antes de comenzar la liberación de sustancia a partir de la misma ya que la curva

de liberación no se ha iniciado en el tiempo cero.

Por otra parte, existe una manifiesta correlación entre la ecuación teórica (cuadro XLIII) y los resultados experimentales (vease la gráfica de la Fig. 33 en la que se encuentran representados ambos datos). La confirmación de esto último la da el valor experimental del coeficiente de correlación r, 0,992, cuya proximidad al valor uno indica la perfecta concordancia entre resultados teóricos y prácticos (cuadro XLIV).

Aunque desde el punto de vista cinético la - Fórmula C/4,5 cumpla con los requisitos exigidos, al ser la cesión de sustancia activa durante el ensayo "in vitro" inferior a la esperada, si se quiere utilizar la - matriz integrante de la fórmula en formas farmacéuticas de acción prolongada habrá de introducirse en ella alguna sustancia que sea capaz de aumentar la cantidad y el ritmo de cesión.

Fórmula C/5

CUADRO XLV

DENOMINACION	Fórmula C/5	
COMPOSICION	Ácido salicílico ..... 150 g Polietileno AC 617 A ..... 200 g Alcohol cetílico ..... 300 g	
PRESION AL COMPRIMIR	5	
DESCRIPCION VISUAL	Comprimidos blancos, brillantes, de aspecto céreo y sin tendencia a coronarse.	
FORMA	Cilíndrica biconvexa	
DIMENSIONES (mm)	diametro radial	x_{20}= 10,38
	altura max. en el centro	x_{20}= 5,36
PESO (g)	x_{20}= 0,27572	
DUREZA (kg)	Posicion vertical	x_{10}= 1,490
	Posicion horizontal	x_{10}= 1,635
DETERMINACION CUANTITATIVA	ENSAYO	Espectrofotometrico
	CONTENIDO	37,475 mg

ENSAYO DE DISOLUCION

CUADRO XLVI

-CONDICIONES DE LA EXPERIENCIA

Nº Unidades	Dosis/Unidad	Volumen Liquido	Concentracion max.(mg%)	$E^{1mg\%}_{1cm}$ 296mμ
5	37,475 mg	2500 ml	7,495	0,231

-DATOS EXPERIMENTALES

Tiempo (horas)	$(Tiempo)^{1/2}$ (horas)	ABSORBANCIAS			$\bar{C}$ (%)
		a_1	a_2	a_3	
0,5	0,707	0,060	0,060	0,080	4,256
1	1	0,100	0,100	0,120	6,795
2	1,414	0,190	0,180	0,190	11,888
3	1,732	0,260	0,250	0,240	15,879
4	2	0,320	0,300	0,290	19,255
5	2,236	0,380	0,360	0,340	22,865
6	2,449	0,430	0,410	0,380	25,859
7	2,646	0,480	0,460	0,410	28,589
8	2,828	0,520	0,500	0,450	31,128
9	3	0,570	0,540	0,480	33,667
10	3,162	0,620	0,580	0,420	34,312
11	3,317	0,650	0,610	0,540	38,114
12	3,464	0,690	0,650	0,570	40,476

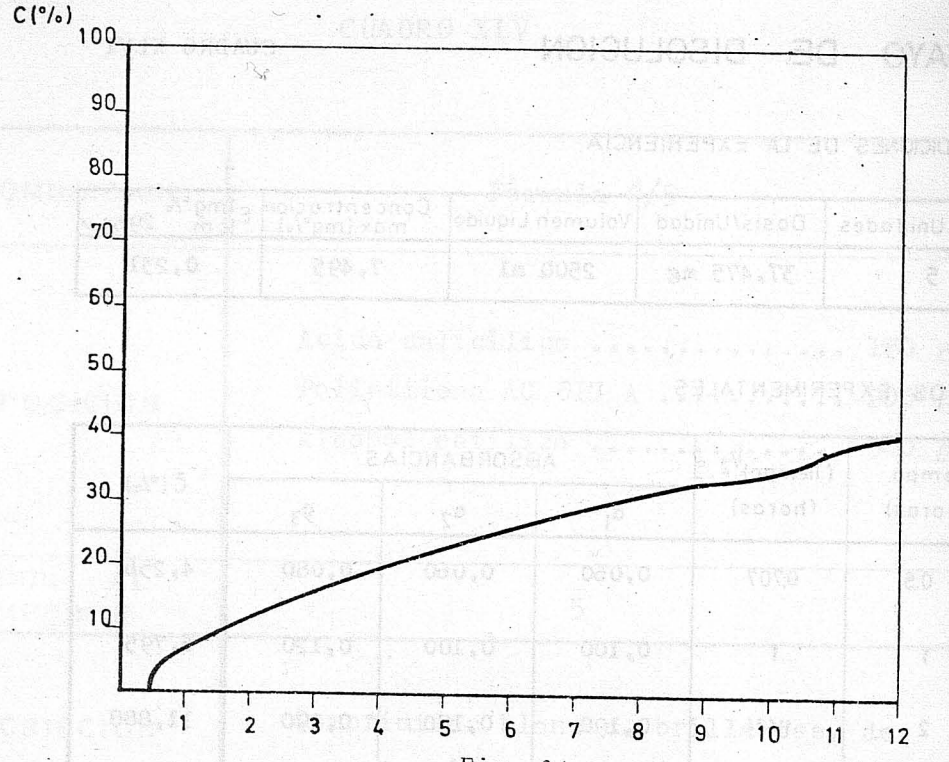

C(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
T horas

Fig. 34

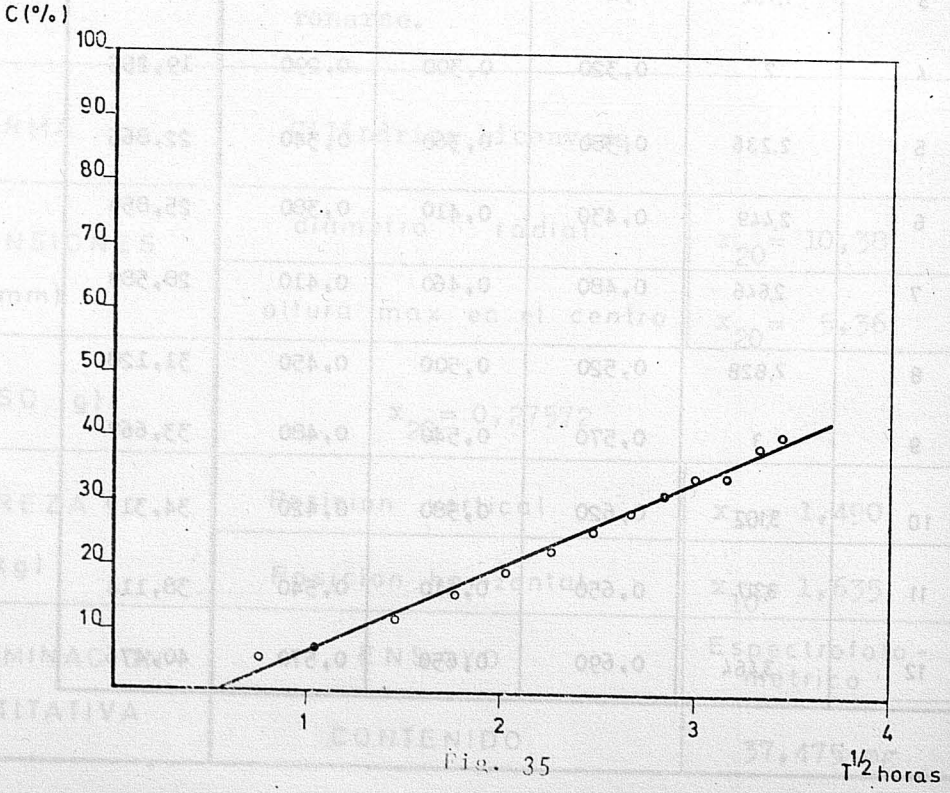

C(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1
2
3
4
T^1/2 horas

Fig. 35

CUADRO XLVII

PARAMETROS DE LA ECUACION DE LA RECTA TEORICA

x^0	$t^{1/2}$ (horas)	t (horas)	$\bar{C}$ (‰)	$C \cdot t^{1/2}$
1	0,707	0,5	4,256	3,009
1	1	1	6,795	6,795
1	1,414	2	11,888	16,810
1	1,732	3	15,879	27,502
1	2	4	19,255	38,510
1	2,236	5	22,865	51,126
1	2,449	6	25,859	63,329
1	2,646	7	28,589	75,646
1	2,828	8	31,128	88,030
1	3	9	33,667	101,001
1	3,162	10	34,312	108,495
1	3,317	11	38,114	126,424
1	3,464	12	40,476	140,209
$\lesssim x^0 =$ 13	$\lesssim t^{1/2} =$ 29,955	$\lesssim t =$ 78,5	$\lesssim C =$ 313,083	$\lesssim C \cdot t^{1/2} =$ 846,886

-PUNTOS TEORICOS

x	1	2	3
y	6,8	20,1	33,3

-ECUACION DE LA RECTA TEORICA:

$$y = 13,240\ x - 6,424$$

CUADRO XLVIII

CORRELACION ENTRE LA RECTA TEORICA Y LOS DATOS REALES

x	dx	dx^2	y	dy	dy^2	dx dy
0,707	- 1,597	2,550	4,256	-19,827	393,110	31,664
1	- 1,304	1,700	6,795	-17,288	298,875	22,544
1,414	- 0,890	0,792	11,888	-12,195	148,718	10,854
1,732	- 0,572	0,327	15,879	- 8,204	67,306	4,693
2	- 0,304	0,092	19,255	- 4,828	23,310	1,468
2,236	- 0,068	0,005	22,865	- 1,218	1,484	0,083
2,449	0,145	0,021	25,859	1,776	3,154	0,258
2,646	0,342	0,117	28,589	4,506	20,304	1,541
2,828	0,524	0,275	31,128	7,045	49,632	3,692
3	0,696	0,484	33,667	9,584	91,853	6,670
3,162	0,858	0,736	34,312	10,229	104,632	8,776
3,317	1,013	1,026	38,114	14,031	196,869	14,213
3,464	1,160	1,346	40,476	16,393	268,730	19,016
$\Sigma x = 29,955$		Σdx^2	$\Sigma y = 313,083$		Σdy^2	$\Sigma dx\,dy$
$\bar{x} = 2,304$		9,471	$\bar{y} = 24,083$		1667,977	125,472

r experimental = 0,998

r exper. > r teorico

EXISTE CORRELACION

r teorico — 0,05 = 0,5529

0,01 = 0,6835

La mezcla de sustancias que constituyen las - Fórmulas C es de tipo plástico-elástico, con mayor módulo de plasticidad, lo que se deduce, como en los demás casos, del hecho de que variando la presión se obtengan formas farmacéuticas de características diferentes.

El hecho de que el espesor de los comprimidos (cuadro XLV) sea mayor que en el caso anterior (cuadro XLI), en contraposición a lo que podía esperarse ya que en este caso la presión a que se obtuvieron fue más elevada, quizá se explique por el ligero aumento de peso - que ha experimentado la Fórmula C/5 respecto a la C/4,5. Las determinaciones de dureza dan valores ligeramente - superiores a los de la Fórmula C/4,5, consecuencia lógica del aumento de presión al ser obtenidos.

Los resultados del ensayo de disolución, recogidos en el cuadro XLVI, proporcionan los valores más - altos obtenidos hasta el momento con las formas farmacéuticas de elaboración propia, llegándose a un valor final del 40,476% de sustancia activa, cifra que, a pesar del aumento relativo respecto a la de las demás fórmulas, sigue siendo baja. Este hecho no parece estar de acuerdo con lo que debia esperarse, ya que la presión a la que se obtuvo la forma farmacéutica es mayor que la utilizada para el caso de la Fórmula C/4,5 y, sin embargo, la cesión se ha incrementado. La justificación radica probablemente en el hecho de que la presión más idónea para obtener comprimidos a partir de la fórmula que integra ambas formas farmacéuticas parece ser la de 5 y como las partículas de matriz son grandes, al no tener la suficiente cohesión en el caso de la Fórmula C/4,5, di-

ficultan la formación de canalículos y poros que en la forma correspondiente a la presión 5 están perfectamente delimitados con el consiguiente aumento en la entrada de disolvente por disminución de la tortuosidad de la forma farmacéutica. Parece también que el valor experimental de r apoya este razonamiento ya que en el caso de la Fórmula C/5 (cuadro XLVIII) es de 0,999, valor tan próximo a la unidad que permite afirmar que a la presión a la que se obtuvo la fórmula y la naturaleza de la misma hacen posible que se cumpla estrechamente la cinética de liberación teórica. El ajuste entre los valores teóricos y experimentales puede apreciarse claramente en la Fig. 35. La ecuación de la recta representada en dicha gráfica se encuentra en el cuadro XLVII.

También en estos comprimidos la estructura inicial se ha conservado inalterada durante el ensayo de disolución y las tres determinaciones han dado resultados muy próximos. En la gráfica de la Fig. 34, se pone de manifiesto que se requiere un tiempo inicial, antes de comenzar la cesión de sustancia activa durante el ensayo de disolución, que corresponde al tiempo necesario para que los poros y canalículos de la forma farmacéutica se hagan accesibles al disolvente.

Aunque el porcentaje de sustancia activa liberada ha sido el más alto obtenido, se estima que no es suficiente, ya que, aunque la concentración de sustancia activa en la forma farmacéutica es muy baja, inferior a las utilizadas en terapéutica para las formas de acción prolongada, y al aumentar ésta lo haría paralelamente la liberación, no pueden considerarse aceptables resultados

finales del ensayo "in vitro" inferiores al 60%. Por lo tanto, para que este tipo de comprimidos pueda ser utilizado, será necesario aumentar la liberación del principio activo por alguno de los métodos que normalmente se utilizan y que modifican la liberación. Desde el punto de vista del ajuste de la cesión a la cinética para ella programada, el resultado obtenido es altamente satisfactorio.

Fórmula C/5,5

CUADRO XLIX

DENOMINACION	Fórmula C/5,5	
COMPOSICION	Acido salicílico ..... 150 g Polietileno AC 617 A ..... 200 g Alcohol cetílico ..... 300 g	
PRESION AL COMPRIMIR	5,5	
DESCRIPCION VISUAL	Comprimidos blancos y brillantes de aspecto céreo. No presentan tendencia a coronarse.	
FORMA	Cilíndrica biconvexa	
DIMENSIONES (mm)	diametro radial	x_{20}= 9,97
	altura max. en el centro	x_{20}= 4,90
PESO (g)	x_{20}= 0,27434	
DUREZA (kg)	Posicion vertical	x_{10}= 1,470
	Posicion horizontal	x_{10}= 1,755
DETERMINACION CUANTITATIVA	ENSAYO	Espectrofotometrico
	CONTENIDO	40,909 mg

ENSAYO DE DISOLUCION

CUADRO L

-CONDICIONES DE LA EXPERIENCIA

Nº Unidades	Dosis/Unidad	Volumen Liquido	Concentracion max.(mg%)	$E^{1\,mg\%}_{1\,cm}$ 296mμ
5	40,909 mg	2500 ml	8,182	0,231

-DATOS EXPERIMENTALES

Tiempo (horas)	$(Tiempo)^{1/2}$ (horas)	ABSORBANCIAS			$\bar{C}$ (%)
		a_1	a_2	a_3	
0,5	0,707	0,060	0,080	0,060	3,544
1	1	0,080	0,120	0,100	5,292
2	1,414	0,110	0,190	0,160	8,091
3	1,732	0,160	0,240	0,210	10,743
4	2	0,200	0,300	0,260	13,383
5	2,236	0,250	0,340	0,300	15,717
6	2,449	0,280	0,380	0,340	17,624
7	2,646	0,320	0,420	0,380	19,739
8	2,828	0,360	0,460	0,420	21,853
9	3	0,420	0,500	0,460	24,334
10	3,162	0,460	0,540	0,500	26,461
11	3,317	0,490	0,580	0,530	28,196
12	3,464	0,530	0,610	0,570	30,164

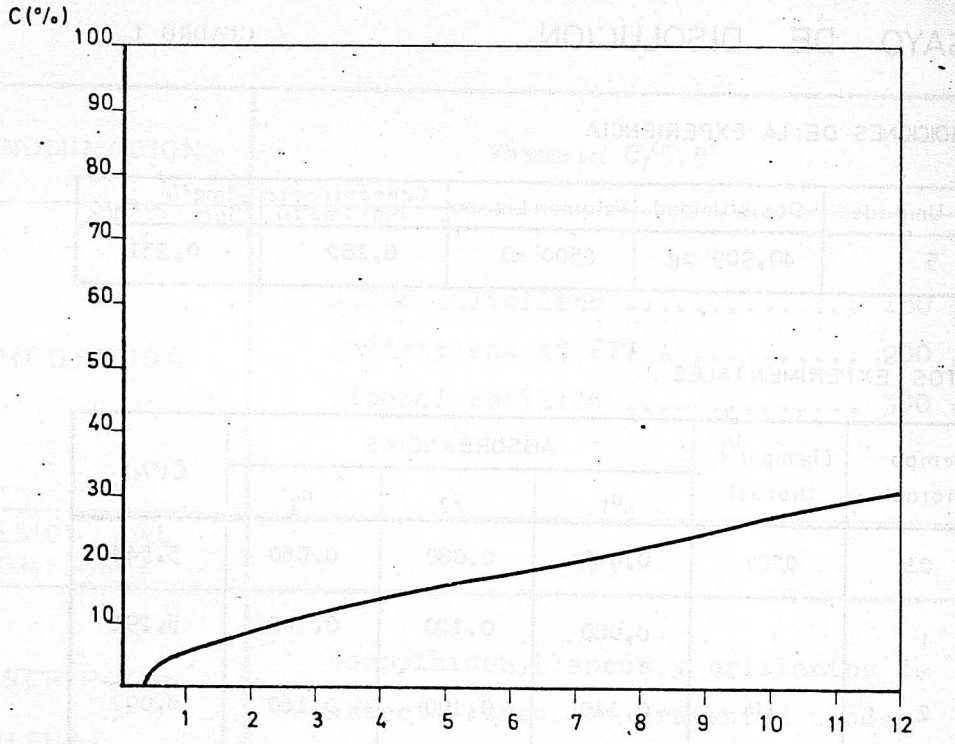

C(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
T horas

Fig. 36

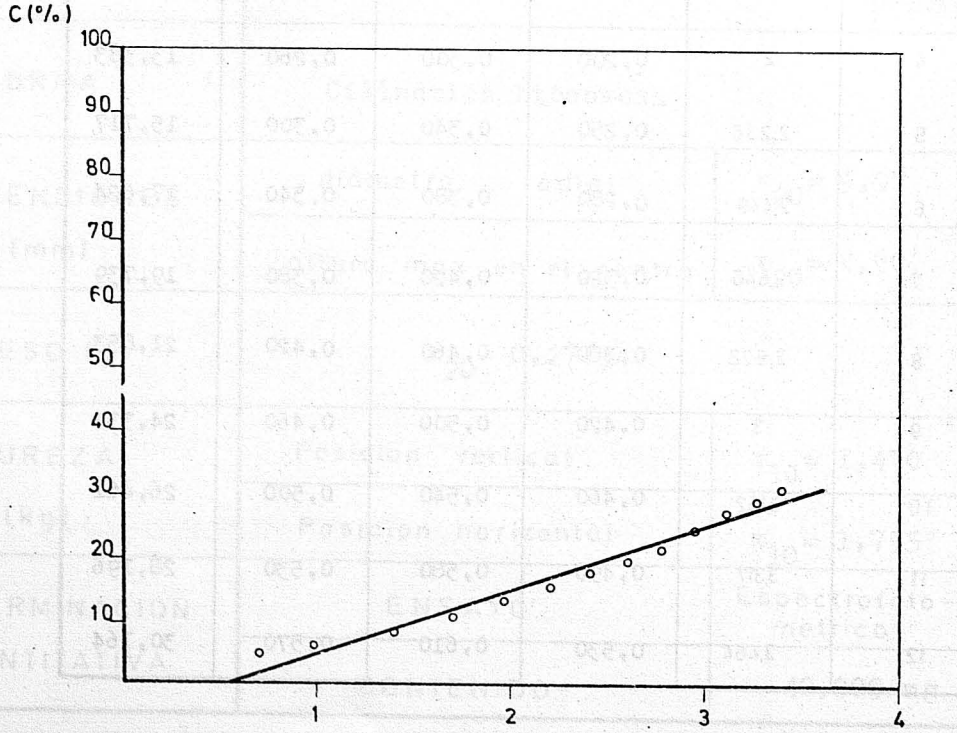

C(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1
2
3
4
T 1/2 horas

Fig. 37

CUADRO LI

PARAMETROS DE LA ECUACION DE LA RECTA TEORICA

x^0	$t^{1/2}$(horas)	t (horas)	$\bar{C}$(‰)	$C \cdot t^{1/2}$
1	0,707	0,5	3,544	3,543
1	1	1	5,292	5,292
1	1,414	2	8,091	11,441
1	1,732	3	10,743	18,607
1	2	4	13,383	26,766
1	2,236	5	15,717	35,143
1	2,449	6	17,624	43,161
1	2,646	7	19,739	52,229
1	2,828	8	21,853	61,800
1	3	9	24,334	73,002
1	3,162	10	26,461	83,670
1	3,317	11	28,196	93,526
1	3,464	12	30,164	104,488
$\lesssim x^0$ = 13	$\lesssim t^{1/2}$ = 29,955	$\lesssim t$ = 78,5	$\lesssim C$ = 225,141	$\lesssim C \cdot t^{1/2}$ = 612,668

-PUNTOS TEORICOS

x	1	2	3
y	4,4	14,3	24,2

-ECUACION DE LA RECTA TEORICA:

$$y = 9{,}908\,x - 5{,}511$$

CUADRO LII

CORRELACION ENTRE LA RECTA TEORICA Y LOS DATOS REALES

x	dx	dx^2	y	dy	dy^2	dx dy
0,707	- 1,597	2,550	3,544	-13,775	189,751	21,999
1	- 1,304	1,700	5,292	-12,027	144,649	15,683
1,414	- 0,890	0,792	8,091	- 9,228	85,156	8,213
1,732	- 0,572	0,327	10,743	- 6,576	43,244	3,761
2	- 0,304	0,092	13,383	- 3,936	15,492	1,197
2,236	- 0,068	0,005	15,717	- 1,602	2,566	0,109
2,449	0,145	0,021	17,624	0,305	0,093	0,044
2,646	0,342	0,117	19,739	2,420	5,856	0,828
2,828	0,524	0,275	21,853	4,534	20,557	2,376
3	0,696	0,484	24,334	7,015	49,210	4,882
3,162	0,858	0,736	26,461	9,142	83,576	7,844
3,317	1,013	1,026	28,196	10,877	118,309	11,018
3,464	1,160	1,346	30,164	12,845	164,994	14,900
$\Sigma x = 29,955$		Σdx^2	$\Sigma y = 225,141$		Σdy^2	$\Sigma dx\,dy$
$\bar{x} = 2,304$		9,471	$\bar{y} = 17,319$		923,453	92,854

r experimental = 0,993

r teorico $\begin{cases} 0,05 = 0,5529 \\ 0,01 = 0,6835 \end{cases}$

r exper. > r teorico

EXISTE CORRELACION

Con el aumento de presión al elaborar los comprimidos de la Fórmula C/5,5 respecto a las presiones utilizadas para las dos anteriores, han disminuido las dimensiones de la forma farmacéutica, cosa esperada de una mezcla de sustancias de comportamiento plástico. La cantidad de sustancia activa contenida en la forma farmacéutica (cuadro XLIX) ha aumentado ligeramente con respecto a las otras dos Fórmulas C. El resultado de las determinaciones de dureza muestra que el valor de la misma para la posición horizontal es algo mayor que los obtenidos en los casos de las Fórmulas C/4,5 y C/5, pero que el valor de la misma para la determinación vertical, es menor que el aportado por la Fórmula C/5 y practicamente igual al de la Fórmula C/4,5. Esta disminución del valor de la dureza en sentido vertical al aumentar la presión de compresión indica que, aunque no de manera apreciable a simple vista, existe un fenómeno de coronamiento en la forma farmacéutica y, logicamente, al existir esta tendencia a la rotura longitudinal en los comprimidos, se da una disminución paralela del valor de la dureza determinado en el mismo sentido en que se produce la tendencia a la rotura. Las causas de aparición de este fenómeno serán explicadas, como en los demás casos en que se ha producido, después de efectuado el estudio comparativo entre los valores de cesión y dureza de las distintas formas farmacéuticas.

Los resultados del ensayo de disolución (cuadro L) demuestran que la cesión de sustancia activa es menor que la obtenida para las formas de matriz C elaboradas a menor presión lo que está de acuerdo con el comportamiento esperado. La cesión se lleva a cabo de mane

ra gradual, según se aprecia en el mismo cuadro, con muy pocas variaciones de la misma entre las tres determinaciones efectuadas. La estructura inicial de los comprimidos permaneció inalterada durante el ensayo de disolución.- El total de sustancia activa liberada a las doce horas que duró el ensayo fue del 30,164% y de la Fig. 36 se - deduce que, también para esta forma farmacéutica, es necesario un tiempo inicial de mojadura de los comprimidos antes de que comience la liberación de sustancia.

Por lo que respecta a los valores de correlación entre la ecuación teórica (cuadro LI) y los resultados experimentales, de la Fig. 37 se deduce que debe ser muy próxima a la unidad, por la gran proximidad que se observa entre la recta y los valores experimentales. El valor experimental de r, calculado a partir del cuadro LII, confirma la exactitud de lo anterior ya que alcanza el 0,993. De las tres formas farmacéuticas obtenidas a partir de una matriz plástico-cérea (Fórmulas C) los mejores resultados, tanto en lo que respecta a las características externas como a su cinética de liberación y a las cantidades cedidas de sustancia activa en el análisis "in vitro", han sido los obtenidos con la Fórmula - C/5 pero, a pesar de ello, no se han conseguido valores de cesión lo suficientemente altos como para justificar su empleo directo como preparación de acción prolongada, pues aunque la sustancia activa que forma el comprimido está a una concentración más pequeña de lo que usualmente se utiliza para este tipo de formas y la solubilidad de la misma en el líquido de disolución es también pe-- queña, factores que disminuyen la velocidad de liberación

y cantidad de sustancia cedida, no se hace aún justificable el empleo de comprimidos de este tipo de matriz, sin modificación de sus características de cesión para cualquier tipo de sustancia activa, ya que se supone que aún en el caso de sustancias activas muy solubles y a concentraciones mayores en la forma farmacéutica el aumento de velocidad y la cantidad de sustancia activa cedida estarían aún por debajo de los valores normales.

b) Formas constituidas por sustancia activa, matriz inerte y sustancia de irrigación.

1.- Matriz de alcohol estearílico y aceite de ricino hidrogenado.

Fórmula AS/4,5

CUADRO LIII

DENOMINACION	Fórmula AS/4,5	
COMPOSICION	Acido salicílico ..... 100g Aceite de ricino hidrogenado .... 200g Alcohol estearílico ..... 200g Sulfato sódico anhidro 100g	
PRESION AL COMPRIMIR	4,5	
DESCRIPCION VISUAL	Comprimidos blancos algo brillantes. No presentan ninguna tendencia a coronarse.	
FORMA	Cilíndrica biconvexa	
DIMENSIONES (mm)	diametro radial	x_{20}= 10,46
	altura max. en el centro	x_{20}= 6,30
PESO (g)	x_{20}= 0,44731	
DUREZA (kg)	Posicion vertical	x_{10}= 5,720
	Posicion horizontal	x_{10}= 4,940
DETERMINACION CUANTITATIVA	ENSAYO	Espectrofotometrico
	CONTENIDO	70,563 mg

ENSAYO DE DISOLUCION

CUADRO LIV

-CONDICIONES DE LA EXPERIENCIA

Nº Unidades	Dosis/Unidad	Volumen Liquido	Concentracion max.(mg%)	$E^{1mg\%}_{1cm}$ 296mμ
5	70,563 mg	2500 ml	14,113	0,231

-DATOS EXPERIMENTALES

Tiempo (horas)	$(Tiempo)^{1/2}$ (horas)	ABSORBANCIAS			$\bar{C}$ (%)
		a_1	a_2	a_3	
0,5	0,707	0,100	0,060	0,070	2,374
1	1	0,190	0,200	0,160	5,640
2	1,414	0,320	0,340	0,320	10,076
3	1,732	0,450	0,460	0,440	13,867
4	2	0,560	0,570	0,560	17,347
5	2,236	0,640	0,660	0,670	20,245
6	2,449	0,660	0,730	0,760	22,087
7	2,646	0,920	0,780	0,800	25,665
8	2,828	1,040	0,920	0,920	29,577
9	3	1,140	1,000	0,980	32,043
10	3,162	1,200	1,060	1,070	34,197
11	3,317	1,280	1,180	1,120	36,755
12	3,464	1,330	1,260	1,200	38,399

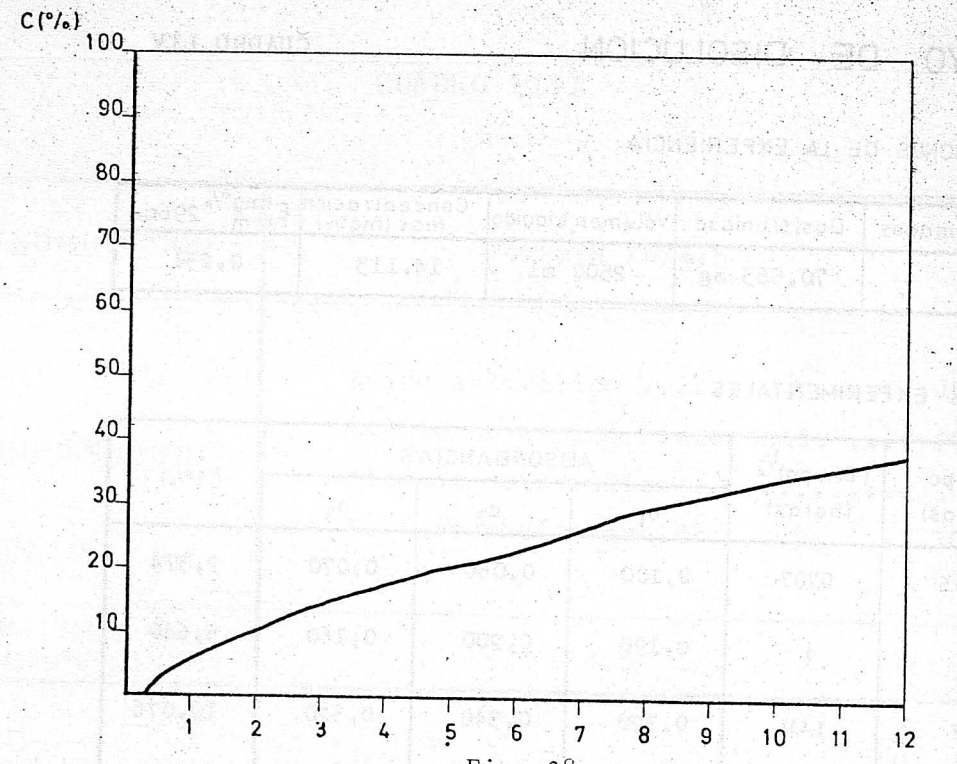

C(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
T horas

Fig. 38

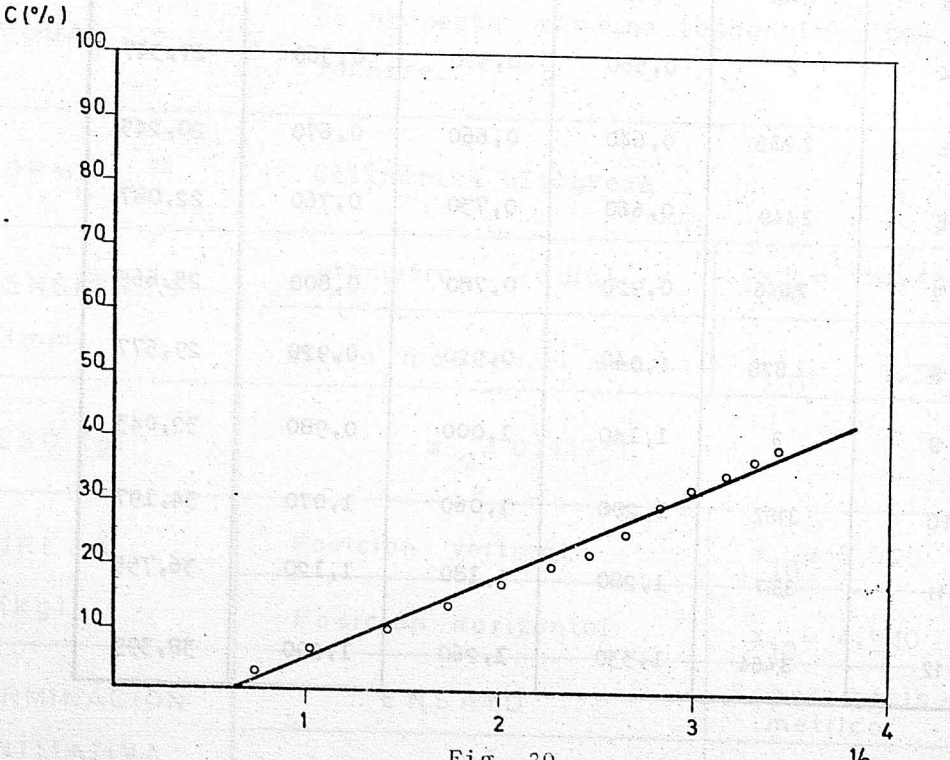

C(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1
2
3
4
T 1/2 horas

Fig. 39

CUADRO LV

PARAMETROS DE LA ECUACION DE LA RECTA TEORICA

x^0	$t^{1/2}$(horas)	t (horas)	$\bar{C}$(%)	$C \cdot t^{1/2}$
1	0,707	0,5	2,374	1,678
1	1	1	5,640	5,640
1	1,414	2	10,076	14,247
1	1,732	3	13,867	24,018
1	2	4	17,347	34,694
1	2,236	5	20,245	45,268
1	2,449	6	22,087	54,091
1	2,646	7	25,665	67,910
1	2,828	8	29,577	83,644
1	3	9	32,043	96,129
1	3,162	10	34,197	108,131
1	3,317	11	36,755	121,916
1	3,464	12	38,399	133,014
$\sum x^0 =$ 13	$\sum t^{1/2} =$ 29,955	$\sum t =$ 78,5	$\sum C =$ 288,272	$\sum C \cdot t^{1/2} =$ 790,380

-PUNTOS TEORICOS

x	1	2	3
y	4,8	18,1	31,4

-ECUACION DE LA RECTA TEORICA:

$y = 13,310\ x - 8,494$

CUADRO LVI

CORRELACION ENTRE LA RECTA TEORICA Y LOS DATOS REALES

x	dx	dx^2	y	dy	dy^2	dx dy
0,707	- 1,597	2,550	2,374	-19,801	392,080	31,622
1	- 1,304	1,700	5,640	-16,535	273,406	21,562
1,414	- 0,890	0,792	10,076	-11,999	143,976	10,679
1,732	- 0,572	0,327	13,867	- 8,308	69,023	4,752
2	- 0,304	0,092	17,347	- 4,828	23,310	1,468
2,236	- 0,068	0,005	20,245	- 1,930	3,725	0,131
2,449	0,145	0,021	22,087	- 0,088	0,008	-0,013
2,646	0,342	0,117	25,665	3,490	12,180	1,194
2,828	0,524	0,275	29,577	7,402	54,790	3,879
3	0,696	0,484	32,043	9,868	97,377	6,868
3,162	0,858	0,736	34,197	12,022	144,528	10,315
3,317	1,013	1,026	36,755	14,580	212,576	14,770
3,464	1,160	1,346	38,399	16,224	263,218	18,820
$\Sigma x = 29,955$		Σdx^2	$\Sigma y = 288,272$		Σdy^2	$\Sigma dx\,dy$
$\bar{x} = 2,304$		9,471	$\bar{y} = 22,175$		1690,197	126,047

r experimental = 0,996

r exper. > r teorico

EXISTE CORRELACION

r teorico — 0,05 = 0,5529

r teorico — 0,01 = 0,6835

Si se comparan las características físicas de la Fórmula AS/4,5 con las que presentaban los comprimidos constituidos por la misma matriz sin sustancia de irrigación y obtenidos a igual presión (cuadros LIII y XXV) se verá que son muy similares. El aumento de dosificación de la nueva fórmula va paralelo con un aumento en su peso y, en consecuencia, del espesor. - Los resultados de las determinaciones de la dureza - también dan valores mayores para la Fórmula AS/4,5 lo que está justificado por lo anterior. Por todo ello se estima que las sustancias constitutivas de la Fórmula AS/4,5 no han modificado apreciablemente su comportamiento reológico al introducir la sustancia de irrigación, sulfato sódico anhidro, pues al someter la mezcla al - proceso de compresión su comportamiento parece ser análogo al de la fórmula sin sustancia de irrigación.

Los resultados obtenidos en las experiencias de disolución "in vitro" demuestran que la cesión de - sustancia activa se ha incrementado con respecto a los valores de la misma encontrados para las Fórmulas A, pero este aumento no ha sido en ninguna forma suficiente ya que al final del ensayo se llega a un valor del 38,399% de sustancia activa liberada, que está aún bastante por debajo de las cifras normales para dicha liberación.

También en estas formas las determinaciones hechas para el ensayo de disolución han dado valores muy similares (cuadro LIV) y la estructura inicial se conservó durante todo el ensayo aunque se separaron partículas de la superficie del comprimido lo que les confirió un aspecto más irregular que en los casos hasta a-

hora vistos. Hubo también un retraso inicial en la liberación correspondiente al tiempo de mojadura de los comprimidos.

El valor experimental encontrado para r, demuestra un gran acuerdo entre resultados teóricos y experimentales. Su valor corresponde a 0,996 (cuadro LVI) y es superior al encontrado para la Fórmula A/4,5 (0,993) y ligeramente inferior al de la Fórmula A/5 (0,998). La correlación entre resultados teóricos y experimentales puede apreciarse en la Fig. 39.

La Fig. 38 muestra el comportamiento de la disolución durante todo el ensayo y si se compara con las gráficas similares obtenidas para las Fórmulas A se observará que la curva se ha desplazado hacia valores mayores para el porcentaje de sustancia activa liberada. El cálculo de la ecuación teórica de liberación que se ha representado en la Fig. 39 se efectuó a partir de los datos consignados en el cuadro LV.

Hay que concluir señalando que la adición de un 20% de sulfato sódico anhidro a la fórmula constituida por la matriz A significa un aumento en la cesión de la sustancia activa liberada de la forma farmacéutica sin alterar la cinética de disolución, pero que dicho aumento no suministra las cantidades necesarias para dicha cesión, por lo que se haría necesario incrementarla con un aumento del porcentaje de sulfato sódico anhidro añadido, lo que traería consigo una mayor rotura de la matriz durante el ensayo, o por adición de alguna otra sustancia que coadyuvara al incre

mento de la liberación sin alterar la estructura de la matriz. La adición de sulfato sódico anhidro no cambia en modo alguno el comportamiento plástico de la mezcla de sustancias.

Fórmula AS/5

CUADRO LVII

DENOMINACION	Fórmula AS/5	
COMPOSICION	Acido salicílico ..... 100 g Aceite de ricino hidrogenado .... 200 g Alcohol estearílico ..... 200 g Sulfato sódico anhidro ..... 100 g	
PRESION AL COMPRIMIR	5	
DESCRIPCION VISUAL	Comprimidos blancos y brillantes con aspecto céreo. Se presentan en gran parte coronados o con tendencia a coronarse.	
FORMA	Cilíndrica biconvexa	
DIMENSIONES (mm)	diametro radial	x_{20}= 10,02
	altura max. en el centro	x_{20}= 6,24
PESO (g)	x_{20}= 0,44277	
DUREZA (kg)	Posicion vertical	x_{10}= 4,010
	Posicion horizontal	x_{10}= 4,560
DETERMINACION CUANTITATIVA	ENSAYO	Espectrofotometrico
	CONTENIDO	69,437 mg

ENSAYO DE DISOLUCION

CUADRO LVIII

-CONDICIONES DE LA EXPERIENCIA

Nº Unidades	Dosis/Unidad	Volumen Liquido	Concentracion max.(mg°/o)	$E^{1mg°/o}_{1cm}$ 296mμ
5	69,437 mg	2500 ml	13,887	0,231

-DATOS EXPERIMENTALES

Tiempo (horas)	$(Tiempo)^{1/2}$ (horas)	ABSORBANCIAS			$\bar{C}$ (°/o)
		a_1	a_2	a_3	
0,5	0,707	0,120	0,100	0,100	3,348
1	1	0,160	0,160	0,160	5,012
2	1,414	0,280	0,280	0,280	8,764
3	1,732	0,380	0,400	0,380	12,119
4	2	0,520	0,500	0,480	15,655
5	2,236	0,580	0,600	0,560	18,161
6	2,449	0,640	0,660	0,640	20,256
7	2,646	0,680	0,700	0,690	21,603
8	2,828	0,730	0,760	0,750	23,389
9	3	0,800	0,800	0,820	25,268
10	3,162	0,850	0,920	0,880	27,645
11	3,317	0,890	0,960	0,940	29,114
12	3,464	1,000	1,030	1,020	31,845

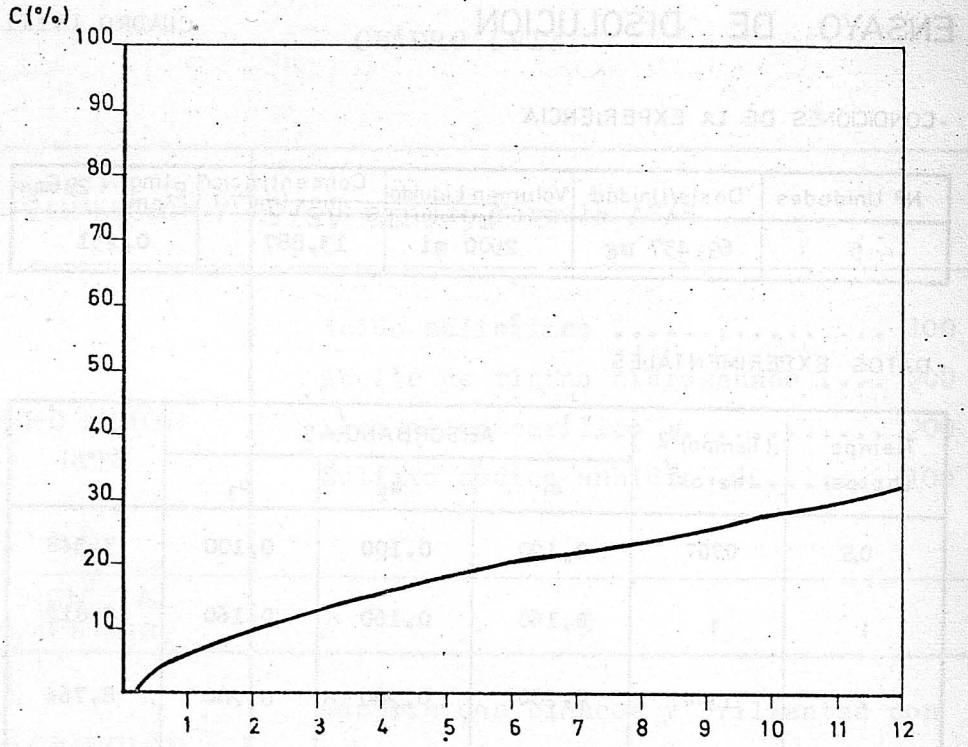

C(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
T horas

Fig. 40

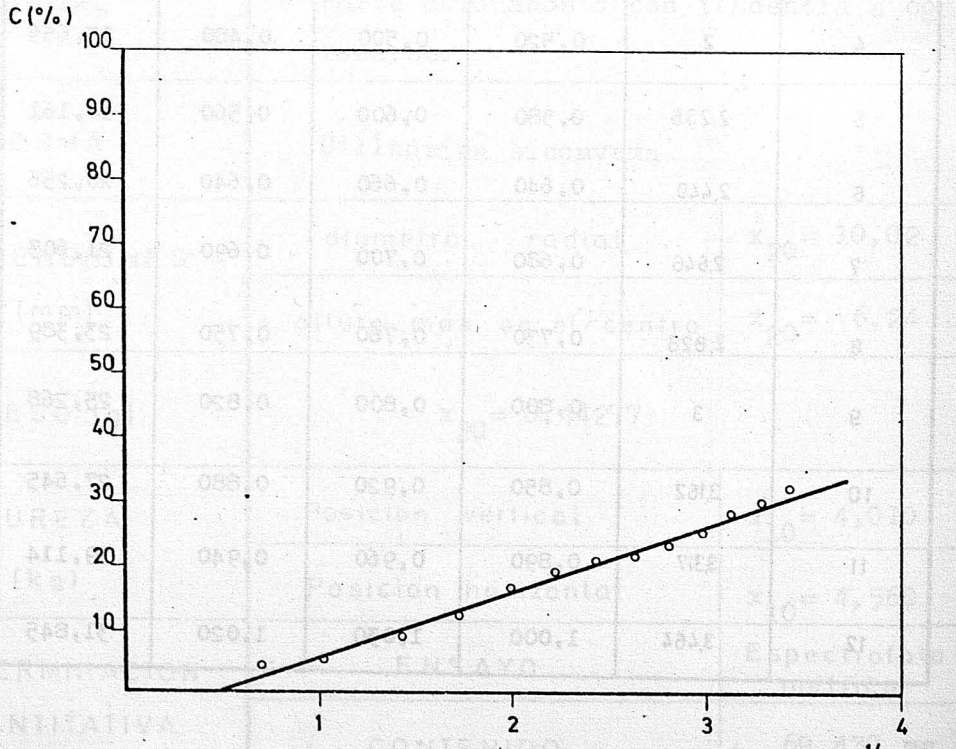

C(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1
2
3
4
T 1/2 horas

Fig. 41

CUADRO LIX

PARAMETROS DE LA ECUACION DE LA RECTA TEORICA

x^0	$t^{1/2}$ (horas)	t (horas)	$\bar{C}$ (‰)	$C \cdot t^{1/2}$
1	0,707	0,5	3,348	2,367
1	1	1	5,012	5,012
1	1,414	2	8,764	12,329
1	1,732	3	12,119	20,990
1	2	4	15,655	31,310
1	2,236	5	18,161	40,608
1	2,449	6	20,256	49,607
1	2,646	7	21,603	57,162
1	2,828	8	23,389	66,144
1	3	9	25,268	75,804
1	3,162	10	27,645	87,413
1	3,317	11	29,114	96,571
1	3,464	12	31,843	110,304
$\lesssim x^0 =$ 13	$\lesssim t^{1/2} =$ 29,955	$\lesssim t =$ 78,5	$\lesssim C =$ 242,177	$\lesssim C \cdot t^{1/2} =$ 655,684

-PUNTOS TEORICOS

x	1	2	3
y	5,2	15,5	25,8

-ECUACION DE LA RECTA TEORICA:

$y = 10,304\ x - 5,115$

CUADRO LX

CORRELACION ENTRE LA RECTA TEORICA Y LOS DATOS REALES

x	dx	dx^2	y	dy	dy^2	dx dy
0,707	- 1,597	2,550	3,348	-15,281	233,509	24,404
1	- 1,304	1,700	5,012	-13,617	185,423	17,757
1,414	- 0,890	0,792	8,764	- 9,865	97,318	8,780
1,732	- 0,572	0,327	12,119	- 6,510	42,380	3,724
2	- 0,304	0,092	15,655	- 2,974	8,845	0,904
2,236	- 0,068	0,005	18,161	- 0,468	0,219	0,032
2,449	0,145	0,021	20,256	1,627	2,647	0,236
2,646	0,342	0,117	21,603	2,974	8,845	1,017
2,828	0,524	0,275	23,389	4,760	22,658	2,494
3	0,696	0,484	25,268	6,639	44,076	4,621
3,162	0,858	0,736	27,645	9,016	81,288	7,736
3,317	1,013	1,026	29,114	10,485	109,935	10,621
3,464	1,160	1,346	31,843	13,214	174,610	15,378
$\Sigma x = 29,955$		Σdx^2	$\Sigma y = 242,177$		Σdy^2	$\Sigma dx\,dy$
$\bar{x} = 2,304$		9,471	$\bar{y} = 18,629$		1011,753	97,654

r experimental = 0,998

r exper. > r teorico

EXISTE CORRELACION

r teorico — 0,05 = 0,5529

r teorico — 0,01 = 0,6835

Las dimensiones de la forma farmacéutica han disminuido al aumentar la presión de compresión, en relación a la Fórmula AS/4,5. Ello es lógico ya que, como se había dicho, en esta última forma farmacéutica, la mezcla de polvos tiene un mayor módulo de plasticidad que de elasticidad. Sin embargo, contra lo que podía pensarse, las cifras de dureza son menores, lo que se debe a que los comprimidos de la Fórmula AS/5 tienen tendencia a coronarse y, por lo tanto, se refleja en los valores de dureza; también estas cifras son menores que en el caso de las Fórmulas A y la justificación es la misma. Como se ha dicho en casos análogos, esta tendencia al coronamiento de los comprimidos se explicará más adelante.

La dosificación de las formas ensayadas no presenta gran variación con la de las vistas anteriormente.

Por lo que respecta al ensayo de disolución, el comportamiento de los comprimidos es el que logicamente debía esperarse (cuadro LVIII) y, por lo tanto, las cifras de liberación de sustancia activa son mayores que las de la Fórmula A y ligeramente inferiores a las de la Fórmula AS/4,5, llegándose al final del ensayo a un 31,845% de sustancia activa liberada. El comportamiento de la liberación puede apreciarse mejor en la Fig. 40 en donde se ve, por comparación con las gráficas similares de las Fórmulas A y de la AS/4,5, que la curva de liberación se encuentra situada entre las primeras (valores más bajos) y la de la Fórmula AS/4,5 (valores superiores). Ello está en concordancia con el comportamiento reológico de la mezcla integrante de la forma farmacéutica.

Los resultados del ensayo de disolución para tres experiencias dieron valores muy próximos y la estructura de los comprimidos permeneció inalterada durante el ensayo, aunque hubo separación de las partículas superficiales de los comprimidos, separación que fue menor que en la Fórmula A/4,5, como corresponde a los valores de presión a que se obtuvo cada uno de los tipos. En este caso, como en todos los ensayados, la liberación de sustancia activa tampoco empezó al comienzo del ensayo sino que fue necesario un tiempo de penetración del disolvente en la forma farmacéutica.

La representación gráfica de la ecuación de liberación expuesta en el cuadro LIX junto a la de los valores experimentales de dicha liberación (Fig. 41) demuestra la gran concordancia entre los resultados experimentales y los teóricos lo que se traduce en un valor para el coeficiente de correlación de 0,998, muy próximo a la unidad. El valor de r es igual al de la Fórmula A/5 y ligeramente superior al de las Fórmulas A/4,5 y AS/4,5.

Por último hay que decir que tanto por sus características externas como por los valores de la liberación de sustancia activa durante el ensayo de disolución "in vitro", la Fórmula AS/4,5 aporta valores más satisfactorios que los de la AS/5 y, en lo que respecta a su concordancia con la cinética de liberación teórica, en ambos casos es muy estrecha.

2.- Matriz de alcohol cetílico y aceite de ricino hidrogenado.

Fórmula BS/4,5

CUADRO LXI

DENOMINACION	Fórmula BS/4,5	
COMPOSICION	Acido salicílico ..... 100 g Aceite de ricino hidrogenado .... 200 g Alcohol cetílico ..... 200 g Sulfato sódico anhidro ..... 100 g	
PRESION AL COMPRIMIR	4,5	
DESCRIPCION VISUAL	Comprimidos blancos, algo brillantes de aspecto céreo. No presentan tendencia a coronarse.	
FORMA	Cilíndrica biconvexa	
DIMENSIONES (mm)	diametro radial	x_{20}= 10,00
	altura max. en el centro	x_{20}= 6,19
PESO (g)	x_{20}= 0,42550	
DUREZA (kg)	Posicion vertical	x_{10}= 3,125
	Posicion horizontal	x_{10}= 3,220
DETERMINACION CUANTITATIVA	ENSAYO	Espectrofotometrico
	CONTENIDO	66,919

ENSAYO DE DISOLUCION

CUADRO LXII

-CONDICIONES DE LA EXPERIENCIA

Nº Unidades	Dosis/Unidad	Volumen Liquido	Concentracion max.(mg%)	$E^{1mg\%}_{1cm\ 296m\mu}$
5	66,919 mg	2500 ml	13,384	0,231

-DATOS EXPERIMENTALES

Tiempo (horas)	$(Tiempo)^{1/2}$ (horas)	ABSORBANCIAS			$\bar{C}$ (%)
		a_1	a_2	a_3	
0,5	0,707	0,100	0,110	0,100	3,347
1	1	0,200	0,220	0,200	6,725
2	1,414	0,320	0,400	0,380	11,925
3	1,732	0,470	0,520	0,520	16,341
4	2	0,650	0,640	0,660	21,116
5	2,236	0,840	0,740	0,820	25,988
6	2,449	1,220	0,860	0,960	32,907
7	2,646	1,620	0,920	1,020	38,563
8	2,828	2,000	1,040	1,170	45,579
9	3	2,160	1,120	1,400	50,683
10	3,162	2,360	1,280	1,580	56,526
11	3,317	2,440	1,360	1,640	58,902
12	3,464	2,580	1,660	1,760	64,977

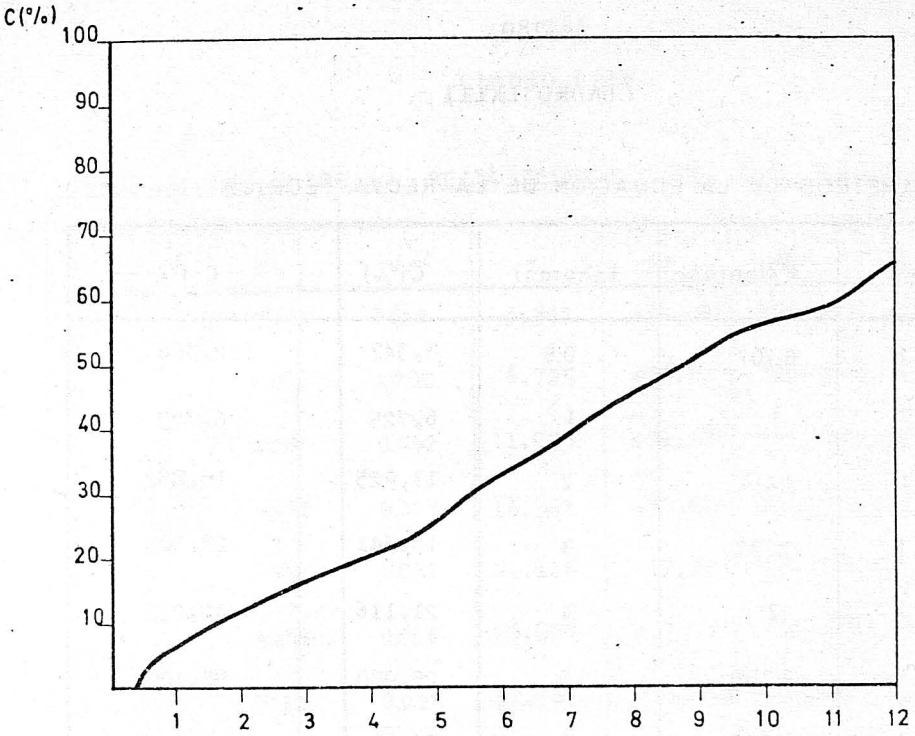

C(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
T horas

Fig. 42

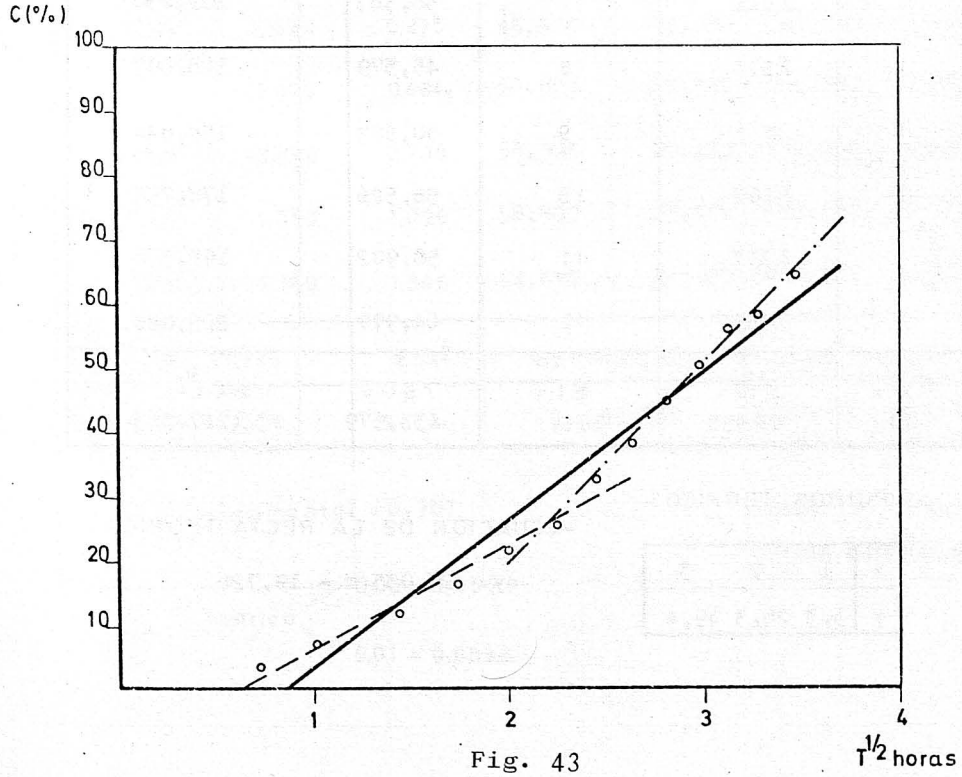

C(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1
2
3
4
T^1/2 horas

Fig. 43

CUADRO LXIII

PARAMETROS DE LA ECUACION DE LA RECTA TEORICA

x^0	$t^{1/2}$(horas)	t (horas)	$\bar{C}$(%)	$C \cdot t^{1/2}$
1	0,707	0,5	3,347	2,366
1	1	1	6,725	6,725
1	1,414	2	11,925	16,862
1	1,732	3	16,341	28,303
1	2	4	21,116	42,232
1	2,236	5	25,988	58,109
1	2,449	6	32,907	80,589
1	2,646	7	38,563	102,038
1	2,828	8	45,579	128,897
1	3	9	50,683	152,049
1	3,162	10	56,526	178,735
1	3,317	11	58,902	195,378
1	3,464	12	64,977	225,080
$\lesssim x^0 =$ 13	$\lesssim t^{1/2} =$ 29,955	$\lesssim t =$ 78,5	$\lesssim C =$ 433,579	$\lesssim C \cdot t^{1/2} =$ 1217,363

-PUNTOS TEORICOS

x	1	2	3
y	3,3	26,3	49,4

-ECUACION DE LA RECTA TEORICA:

$y = 23,035\ x - 19,726$

CUADRO LXIV

CORRELACION ENTRE LA RECTA TEORICA Y LOS DATOS REALES

x	dx	dx^2	y	dy	dy^2	dx dy
0,707	- 1,597	2,550	3,347	-30,005	900,300	47,918
1	- 1,304	1,700	6,725	-26,627	708,997	34,722
1,414	- 0,890	0,792	11,925	-21,427	459,116	19,070
1,732	- 0,572	0,327	16,341	-17,011	289,374	9,730
2	- 0,304	0,092	21,116	-12,236	149,720	3,720
2,236	- 0,068	0,005	25,988	- 7,364	54,228	0,501
2,449	0,145	0,021	32,907	- 0,445	0,198	-0,065
2,645	0,342	0,117	38,563	5,211	27,155	1,782
2,828	0,524	0,275	45,579	12,227	149,500	6,407
3	0,696	0,484	50,683	17,331	300,364	12,062
3,162	0,858	0,736	56,526	23,174	537,034	19,883
3,317	1,013	1,026	58,902	25,550	652,803	25,882
3,464	1,160	1,346	64,977	31,625	1000,141	36,685
$\Sigma x = 29,955$		Σdx^2	$\Sigma y = 433,579$		Σdy^2	$\Sigma dx\,dy$
$\bar{x} = 2,304$		9,471	$\bar{y} = 33,352$		5228,930	218,297

r experimental = 0,981

r exper. > r teorico

EXISTE CORRELACION

r teorico
- 0,05 = 0,5529
- 0,01 = 0,6835

CUADRO LXV

PARAMETROS DE LA ECUACION DE LA RECTA TEORICA DESDE t=0 a t=6

x^0	$t^{1/2}$ horas	t horas	C (%)	$C \cdot t^{1/2}$
1	0,707	0,5	3,347	2,366
1	1	1	6,725	6,725
1	1,414	2	11,925	16,862
1	1,732	3	16,341	28,303
1	2	4	21,116	42,232
1	2,236	5	25,988	58,109
1	2,449	6	32,907	80,589
$\Sigma x^0 = 7$	$\Sigma t^{1/2} = 11,538$	$\Sigma t = 21,50$	$\Sigma C = 118,349$	$\Sigma C \cdot t^{1/2} = 235,186$

CUADRO LXVI

PARAMETROS DE LA ECUACION DE LA RECTA TEORICA DESDE t=7a t=12

x^0	$t^{1/2}$ (horas)	t (horas)	C (%)	$C \cdot t^{1/2}$
1	2,646	7	38,563	102,038
1	2,828	8	45,579	128,897
1	3	9	50,683	152,049
1	3,162	10	56,526	178,735
1	3,317	11	58,902	195,378
1	3,464	12	64,977	225,080
$\Sigma x^0 = 6$	$\Sigma t^{1/2} = 18,417$	$\Sigma t = 57$	$\Sigma C = 315,230$	$\Sigma C \cdot t^{1/2} = 982,177$

-ECUACION DE LA RECTA TEORICA (t_0^6): $y = 16,161\ x - 9,731$

-ECUACION DE LA RECTA TEORICA (t_{12}^7): $y = 31,084\ x - 42,873$

PUNTOS TEORICOS t_0^6

x	1	2	3
y	6,4	22,6	38,8

PUNTOS TEORICOS t_{12}^7

x	2	3	4
y	19,3	50,4	81,5

CUADRO LXVII

CORRELACION ENTRE LA RECTA TEORICA Y LOS DATOS REALES

desde t=0 a t=6

x	dx	dx^2	y	dy	dy^2	dx dy
0,707	-0,941	0,885	3,347	-13,560	183,874	12,760
1	-0,648	0,420	6,725	-10,182	103,673	6,598
1,414	-0,234	0,055	11,925	- 4,982	24,820	1,166
1,732	0,084	0,007	16,341	- 0,566	0,320	-0,048
2	0,352	0,124	21,116	4,209	17,716	1,482
2,236	0,588	0,346	25,988	9,081	82,465	5,340
2,449	0,801	0,642	32,907	16,000	256,000	12,816
Σx = 11,538		Σdx^2	Σy = 118,349		Σdy^2	$\Sigma dx\,dy$
$\bar{x}$ = 1,648		2,479	$\bar{y}$ = 16,907		668,868	40,114

r experimental = 0,985

r experim. > r teorico

EXISTE CORRELACION

r teorico — 0,05 = 0,7545

r teorico — 0,01 = 0,8745

CUADRO LXVIII

CORRELACION ENTRE LA RECTA TEORICA Y LOS DATOS REALES

desde t=7 a t=12

x	dx	dx^2	y	dy	dy^2	dx dy
2,646	- 0,424	0,180	38,563	-13,975	195,301	5,925
2,828	- 0,242	0,059	45,579	- 6,959	48,428	1,684
3	-0,070	0,005	50,683	- 1,855	3,441	0,130
3,162	0,092	0,008	56,526	3,988	15,904	0,367
3,317	0,247	0,061	58,902	6,364	40,500	1,572
3,464	0,394	0,155	64,977	12,439	154,729	4,901
Σx = 18,417		Σdx^2	Σy = 315,230		Σdy^2	$\Sigma dx\,dy$
$\bar{x}$ = 3,070		0,468	$\bar{y}$ = 52,538		458,303	14,579

r experimental = 0,995

r experim > r teorico

EXISTE CORRELACION

r teorico — 0,05 = 0,8114

r teorico — 0,01 = 0,9172

La comparación de las características físicas de la forma farmacéutica que se estudia con la obtenida a partir de la misma matriz sin sustancia de irrigación y a la misma presión, Fórmula B/4,5, da como resultado, consecuencia lógica del aumento experimentado en el peso de la forma farmacéutica, un aumento del espesor, de la dosificación y de la dureza. De tales resultados se deduce que el comportamiento de la mezcla que constituye las formas farmacéuticas sigue siendo plástico-elástico, con mayor módulo de plasticidad a pesar de añadir otro componente, sulfato sódico anhidro, de características reológicas no conocidas.

Los valores del ensayo de disolución (cuadro LXII) demuestran que, aunque las variaciones de unas determinaciones a otras no son demasiado altas, sin embargo han sido las mayores que se han observado hasta ahora en todas las formas ensayadas. Ello se debe a que, aproximadamente a las seis horas de comenzar el ensayo de disolución, aparece una manifiesta rotura de los comprimidos que se traduce en un aumento de la liberación de sustancia activa y que no se produce siempre del mismo modo, por lo que es lógico pensar que la liberación varía de unas determinaciones a otras. A consecuencia de dicha rotura, las cifras de liberación de sustancia activa experimentan un mayor aumento a partir del instante en que se produce la misma, como se comprueba en el cuadro citado antes. La liberación total de sustancia activa al final del ensayo es practicamente de un 65%, cantidad que se considera aceptable para una forma de acción prolongada a base de una matriz inerte. Si se compara con la cantidad de sustancia cedida por la Fór-

mula B/4,5, se observa que el aumento experimentado es casi del doble. Teniendo en cuenta la poca proporción de sustancia activa existente en la forma farmacéutica y la pequeña solubilidad de la misma en el líquido de elución, además del hecho de que las sustancias tensiactivas que existen en la bilis son capaces de aumentar la cantidad de sustancia cedida por disminución de la tensión superficial entre la forma y el líquido intestinal, se deduce que para la mayoria de los casos en que fuera necesaria la utilización de una forma de acción prolongada con esta composición, la liberación de sustancia activa aumentaria la cifra obtenida experimentalmente.

La rotura de los comprimidos, que en ningún caso puede ser considerada como disgregación ya que la forma farmacéutica no se reduce a polvo sino que se parte en trozos perfectamente delimitados, se cree que puede ser explicada porque durante el proceso de elaboración las distintas sustancias que integran la fórmula tienden a distribuirse en la tolva de la máquina de comprimir de acuerdo con su densidad y, en algunos casos, se conseguirá que en el comprimido existan zonas en las que se encuentre una sola sustancia, si ésta es sulfato sódico anhidro, al disolverse rapidamente en el líquido de elución una vez que éste ha podido llegar hasta dicha zona, determinará una separación en dos partes del comprimido y, si la superficie es amplia, la rotura del mismo.

Como en los casos ya vistos, se ha representado graficamente el comportamiento de la cesión de sustan

cia activa (Fig. 42) y en ella puede apreciarse que existe un retraso inicial en la liberación, correspondiente al tiempo necesario para que el disolvente penetre en la forma farmacéutica.

La ecuación teórica de liberación figura en el cuadro LXIII. Por lo que respecta al valor calculado experimentalmente para r (cuadro LXIV) se observa que aún estando muy por encima de los valores teóricos dados para el mismo por las tablas estadísticas y siendo también bastante próximo a la unidad -0,981- ha descendido respecto a los valores que presentaba para las formas constituidas por la misma matriz sin sustancia de irrigación (Fórmulas B). El valor de r justifica la existencia de una amplia correlación entre datos teóricos y experimentales y su descenso se debe a la rotura de los comprimidos durante el ensayo de disolución que altera la cinética del proceso. Esta alteración de resultados podría deberse a dos causas; una de ellas pudiera ser la implantación de otro tipo de cinética en el proceso de liberación de sustancia activa, una vez que se han roto las formas farmacéuticas, y la otra, la permanencia de la misma cinética pero con un cambio en las constantes que la controlan. Para comprobar cual de las dos causas era cierta se decidió dividir en dos periodos el ensayo de disolución, el primero desde el inicio del mismo hasta que se produce la rotura de las formas farmacéuticas, y el segundo desde este último instante hasta el final del ensayo. En ambos casos se dedujo la ecuación teórica de liberación según la cinética propuesta por HIGUCHI, y se calculó la correlación existente entre

la ecuación deducida y los resultados experimentales; como puede verse en los cuadros LXVII y LXVIII los resultados para el coeficiente de correlación son satisfactorios en ambos casos demostrando que el proceso no cambia de cinética al producirse la rotura de los comprimidos sino que existe un cambio en las constantes del mismo. El valor de r para el primer periodo de disolución es un poco bajo -0,985- y se estima que es debido a que la rotura de los comprimidos no se produjo exactamente a partir de la hora seis sino que empezó entre las horas quinta y sexta del inicio del ensayo y, por lo tanto, las constantes cinéticas empezaron a cambiar en ese instante. El valor de r para el último periodo está muy próximo a la unidad -0,995- quedando así demostrada la perfecta concordancia entre datos teóricos y experimentales. En la Fig. 43 pueden observarse las representaciones gráficas de las tres rectas obtenidas (cuadros LXIII, LXV y LXVI) y la de los valores experimentales, haciéndose patente la correlación de los datos consignados.

Por último, es necesario señalar que la Fórmula BS/4,5 ha demostrado, tanto por sus características físicas como por la liberación de sustancia activa, que puede aceptarse como forma farmacéutica de acción prolongada. Su cinética de liberación está de acuerdo con la propuesta en teoria para esta clase de formulaciones, aunque existen factores que inciden sobre la misma y que hacen descender su correlación, factores que en su mayor parte derivan de la rotura de la matriz que se produce durante el ensayo de disolución. A pesar de ello, la concordancia entre la cinética de liberación teórica y los resultados prácticos de la misma es grande y, por ello, está justificada su aplicación al proceso.

Fórmula BS/4,75

CUADRO LXIX

DENOMINACION	Fórmula BS/4,75	
COMPOSICION	Acido salicílico ..... 100 g Aceite de ricino hidrogenado .... 200 g Alcohol cetílico ..... 200 g Sulfato sódico anhidro ..... 100 g	
PRESION AL COMPRIMIR	4,75	
DESCRIPCION VISUAL	Comprimidos blancos y brillantes de aspecto cérco. Una pequeña parte de los mismos presenta tendencia a coronarse.	
FORMA	Cilíndrica biconvexa	
DIMENSIONES (mm)	diametro radial	x_{20} = 10,46
	altura max. en el centro	x_{20}= 6,20
PESO (g)	x_{20}= 0,42706	
DUREZA (kg)	Posicion vertical	x_{10}= 3,425
	Posicion horizontal	x_{10}= 4,125
DETERMINACION CUANTITATIVA	ENSAYO	Espectrofotometrico
	CONTENIDO	64,986

ENSAYO DE DISOLUCION

CUADRO LXX

-CONDICIONES DE LA EXPERIENCIA

Nº Unidades	Dosis/Unidad	Volumen Liquido	Concentracion max (mg%)	$E^{1mg\%}_{1cm}$ 296 mμ
5	64,986 mg	2500 ml	12,997	0,231

-DATOS EXPERIMENTALES

Tiempo (horas)	$(Tiempo)^{1/2}$ (horas)	ABSORBANCIAS			$\bar{C}$ (%)
		a_1	a_2	a_3	
0,5	0,707	0,090	0,050	0,080	2,439
1	1	0,160	0,140	0,150	5,016
2	1,414	0,280	0,290	0,280	9,464
3	1,732	0,370	0,410	0,400	13,149
4	2	0,470	0,510	0,530	16,827
5	2,236	0,560	0,610	0,600	19,735
6	2,449	0,640	0,760	0,640	22,751
7	2,646	0,690	1,220	0,800	30,207
8	2,828	0,764	1,480	1,450	41,178
9	3	0,830	1,680	1,780	47,834
10	3,162	0,930	1,830	2,000	53,089
11	3,317	1,040	1,950	2,160	57,436
12	3,464	1,120	2,800	2,260	68,915

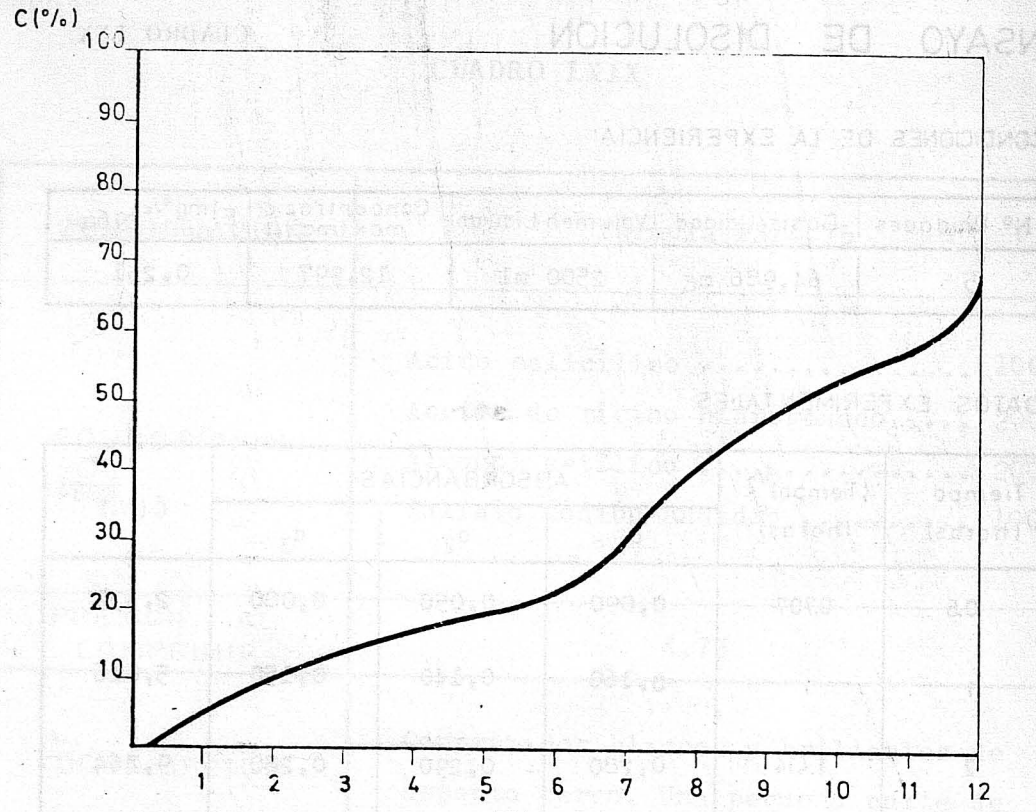

C(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
T horas

Fig. 44

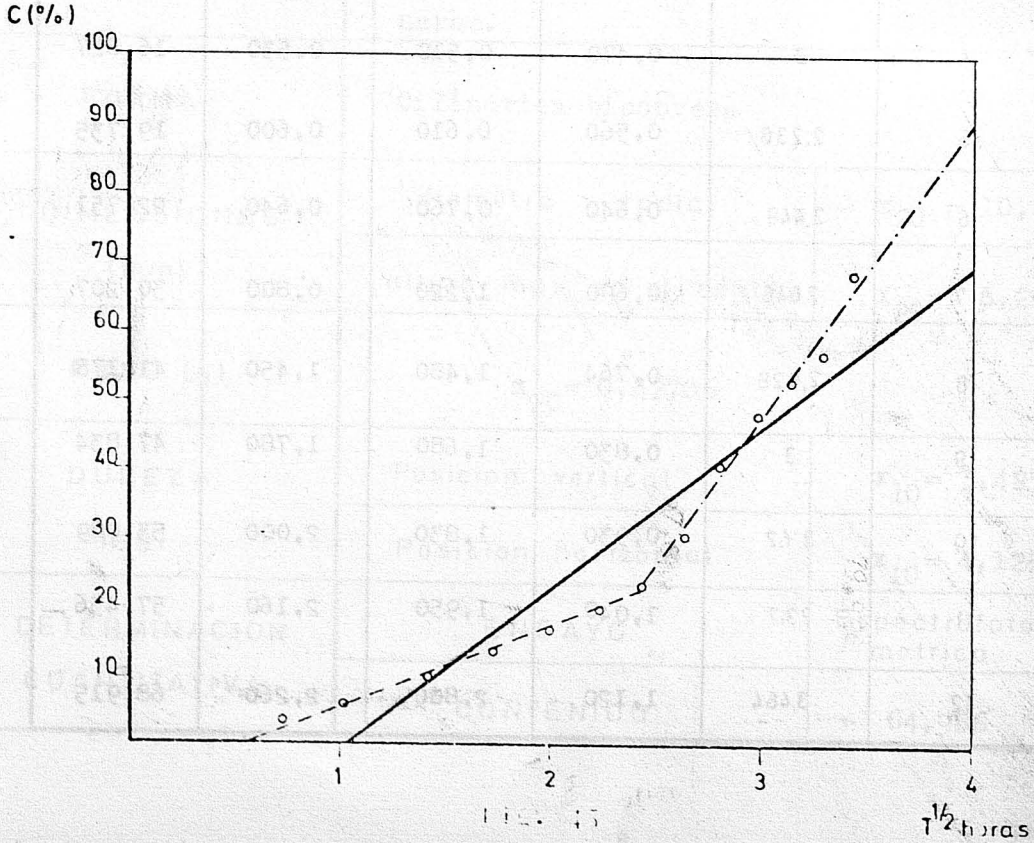

C(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1
2
3
4
T 1/2 horas

Fig. 45

CUADRO LXXI

PARAMETROS DE LA ECUACION DE LA RECTA TEORICA

x^0	$t^{1/2}$(horas)	t (horas)	$\bar{C}$(‰)	$C \cdot t^{1/2}$
1	0,707	0,5	2,439	1,724
1	1	1	5,016	5,016
1	1,414	2	9,464	13,382
1	1,732	3	13,149	22,774
1	2	4	16,827	33,654
1	2,236	5	19,735	44,127
1	2,449	6	22,751	55,717
1	2,646	7	30,207	79,928
1	2,828	8	41,178	116,451
1	3	9	47,834	143,502
1	3,162	10	53,089	167,867
1	3,317	11	57,436	190,515
1	3,464	12	68,915	238,722
$\lesssim x^0$ = 13	$\lesssim t^{1/2}$ = 29,955	$\lesssim t$ = 78,5	$\lesssim C$ = 388,040	$\lesssim C \cdot t^{1/2}$ = 1113,379

-PUNTOS TEORICOS

x	2	3	4
y	22,8	45,9	69,1

-ECUACION DE LA RECTA TEORICA:

$$y = 23,135\ x - 23,459$$

CUADRO LXXII

CORRELACION ENTRE LA RECTA TEORICA Y LOS DATOS REALES

x	dx	dx^2	y	dy	dy^2	dx dy
0,707	- 1,597	2,550	2,439	-26,795	717,972	42,792
1	- 1,304	1,700	5,016	-24,218	586,512	31,580
1,414	- 0,890	0,792	9,464	-19,770	390,853	17,595
1,732	- 0,572	0,327	13,149	-16,085	258,727	9,201
2	- 0,304	0,092	16,827	-12,407	153,934	3,772
2,236	- 0,068	0,005	19,735	- 9,499	90,231	0,646
2,449	0,145	0,021	22,751	- 6,483	42,029	-0,940
2,646	0,342	0,117	30,207	0,973	0,947	0,333
2,828	0,524	0,275	41,178	11,944	142,659	6,259
3	0,696	0,484	47,834	18,600	345,960	12,946
3,162	0,858	0,736	53,089	23,855	569,061	20,468
3,317	1,013	1,026	57,436	28,202	795,353	28,569
3,464	1,160	1,346	68,915	39,681	1574,582	46,030
$\Sigma x = 29,955$		Σdx^2	$\Sigma y = 380,040$		Σdy^2	$\Sigma dx\,dy$
$\bar{x} = 2,304$		9,471	$\bar{y} = 29,234$		5668,820	219,251

r experimental = 0,946

r exper. > r teorico

EXISTE CORRELACION

r teorico
- 0,05 = 0,5529
- 0,01 = 0,6835

CUADRO LXXIII

PARAMETROS DE LA ECUACION DE LA RECTA TEORICA DESDE t=0 a t=6

x^0	$t^{1/2}$ horas	t horas	C (%)	$C \cdot t^{1/2}$
1	0,707	0,5	2,439	1,724
1	1	1	5,016	5,016
1	1,414	2	9,464	13,382
1	1,732	3	13,149	22,774
1	2	4	16,827	33,654
1	2,236	5	19,735	44,127
1	2,449	6	22,751	55,717
$\Sigma x^0 = 7$	$\Sigma t^{1/2} = 11,538$	$\Sigma t = 21,50$	$\Sigma C = 89,381$	$\Sigma C \cdot t^{1/2} = 176,394$

CUADRO LXXIV

PARAMETROS DE LA ECUACION DE LA RECTA TEORICA DESDE t=7 a t=12

x^0	$t^{1/2}$ (horas)	t (horas)	C (%)	$C \cdot t^{1/2}$
1	2,646	7	30,207	79,928
1	2,828	8	41,178	116,451
1	3	9	47,834	143,502
1	3,162	10	53,089	167,867
1	3,317	11	57,436	190,515
1	3,464	12	68,915	238,722
$\Sigma x^0 = 6$	$\Sigma t^{1/2} = 18,417$	$\Sigma t = 57$	$\Sigma C = 298,659$	$\Sigma C \cdot t^{1/2} = 936,985$

-ECUACION DE LA RECTA TEORICA (t_0^6): $y = 11,711\ x - 6,535$

-ECUACION DE LA RECTA TEORICA (t_{12}^7): $y = 43,179\ x - 82,761$

PUNTOS TEORICOS t_0^6

x	1	2	3
y	5,2	16,9	28,6

PUNTOS TEORICOS t_{12}^7

x	2	3	4
y	3,6	46,8	90,0

CUADRO LXXV

CORRELACION ENTRE LA RECTA TEORICA Y LOS DATOS REALES

desde t=0 a t=6

x	dx	dx^2	y	dy	dy^2	dx dy
0,707	-0,941	0,885	2,459	-10,330	106,709	9,721
1	-0,648	0,420	5,016	- 7,753	60,109	5,024
1,414	-0,234	0,055	9,464	- 3,305	10,923	0,773
1,732	0,084	0,007	13,149	0,380	0,144	0,032
2	0,352	0,124	16,827	4,058	16,467	1,428
2,236	0,588	0,346	19,735	6,966	48,525	4,096
2,449	0,801	0,642				
Σx = 11,538		Σdx^2	Σy = 89,381		Σdy^2	$\Sigma dx\,dy$
$\bar{x}$ = 1,648		2,479	$\bar{y}$ = 12,769		342,517	29,070

r experimental = 0,998

r experim. > r teorico

EXISTE CORRELACION

r teorico: 0,05 = 0,7545 ; 0,01 = 0,8745

CUADRO LXXVI

CORRELACION ENTRE LA RECTA TEORICA Y LOS DATOS REALES

desde t=7 a t=12

x	dx	dx^2	y	dy	dy^2	dx dy
2,646	- 0,424	0,180	30,207	-19,570	382,985	8,298
2,828	- 0,242	0,059	41,178	- 8,599	73,943	2,081
3	-0,070	0,005	47,834	- 1,943	3,775	0,136
3,162	0,092	0,008	53,089	3,312	10,969	0,305
3,317	0,247	0,061	57,436	7,659	58,660	1,892
3,464	0,394	0,155	68,915	19,138	366,263	7,540
Σx = 18,417		Σdx^2	Σy = 298,659		Σdy^2	$\Sigma dx\,dy$
$\bar{x}$ = 3,070		0,468	$\bar{y}$ = 49,777		896,595	20,252

r experimental = 0,989

r experim > r teorico

EXISTE CORRELACION

r teorico: 0,05 = 0,8114 ; 0,01 = 0,9172

El pequeño aumento en la presión a la que se obtiene esta fórmula con respecto a la anterior se ha traducido, como debe esperarse, en un aumento de los valores de dureza (cuadro LXIX).

En el ensayo de disolución se observa la misma rotura en los comprimidos a partir de las seis horas de comenzar el ensayo que se produjo en la formulación anterior y, por lo tanto, las tres determinaciones efectuadas dieron resultados que, aún dentro de su pequeño margen de variación traducido a concentraciones de sustancia activa, son menos uniformes que los que aportan las formas en las que no se produce rotura de la matriz. También el ritmo de cesión aumenta en las últimas seis horas por la misma causa. Los valores de sustancia activa cedida, contrariamente a lo que podía esperarse, han aumentado en un 4% respecto a los suministrados por la Fórmula BS/4,5. Podría explicarse considerando que la presión de la Fórmula BS/4,75 parece la más adecuada para comprimir la mezcla y, por ello, las formas obtenidas tendrán sus poros y canalículos perfectamente formados, lo que no sucederá en la Fórmula BS/4,5, en el primer caso habrá una disminución de los valores de la tortuosidad que se refleja en un aumento de liberación de la sustancia activa. La cantidad liberada, 68.915%, se considera como buena para este tipo de formas. El comportamiento de la cesión se observa en la representación gráfica de la Fig.44, en la que también se aprecia el retraso inicial correspondiente al tiempo de mojadura de la forma farmacéutica.

La correlación entre la recta teórica (cuadro LXXI) y los valores experimentales de cesión, 0,946, es muy superior a los valores teóricos, demostrando la existencia de gran concordancia entre resultados teóricos y prácticos. El valor de r es algo inferior al encontrado para la Fórmula anterior y, como en ella, ha descendido con respecto a los calculados para las formas de la misma matriz sin sustancia de irrigación. Por ello también se ha llevado a cabo la división en dos periodos para el ensayo de disolución, calculando las ecuaciones teóricas y su correlación con los datos experimentales para ambos casos (cuadros LXXIII, LXXV y LXXIV, LXXVI). Los valores de los coeficientes de correlación fueron más altos que para el ensayo total, demostrando así que el descenso en el valor de r se debió a un cambio en las constantes del proceso una vez producida la rotura de las formas farmacéuticas.

La Fig. 45 da una idea clara de la correlación existente entre las ecuaciones teóricas y los datos experimentales.

Hay que señalar que la Fórmula BS/4,75 tanto por sus características físicas como por la cantidad y ritmo de sustancia activa liberada en la prueba de disolución "in vitro", da resultados mejores que la Fórmula BS/4,5 y la disminución del valor de r de la primera respecto a la segunda no debe considerarse de forma demasiado estricta, ya que en ambos casos el valor de r está sujeto a disminuciones que dependen de cada ensayo a consecuencia de que las características individuales de las pruebas de disolución, para ambas fórmulas, no se repiten de igual manera en las distintas experiencias.

La cinética de liberación de la sustancia activa concuerda con los resultados experimentales aunque no de una forma tan estricta como en los casos anteriormente considerados en que no se produce rotura de la forma farmacéutica en la prueba de disolución.

La tendencia al coronamiento que se da en una pequeña parte de los comprimidos tratará de justificarse más adelante.

Fórmula BS/5

CUADRO LXXVII

DENOMINACION	Fórmula BS/5	
COMPOSICION	Acido salicílico ..... 100 g Aceite de ricino hidrogenado .... 200 g Alcohol cetílico ..... 200 g Sulfato sódico anhidro ..... 100 g	
PRESION AL COMPRIMIR	5	
DESCRIPCION VISUAL	Comprimidos blancos, brillantes y de aspecto céreo. Presentan una gran tendencia a coronarse.	
FORMA	Cilíndrica biconvexa	
DIMENSIONES (mm)	diametro radial	x_{20}= 10,44
	altura max. en el centro	x_{20}= 6,36
PESO (g)	x_{20}= 0,42814	
DUREZA (kg)	Posicion vertical	x_{10}= 2,295
	Posicion horizontal	x_{10}= 2,680
DETERMINACION CUANTITATIVA	ENSAYO	Espectrofotometrico
	CONTENIDO	64,358 mg

ENSAYO DE DISOLUCION

CUADRO LXXVIII

-CONDICIONES DE LA EXPERIENCIA

Nº Unidades	Dosis/Unidad	Volumen Liquido	Concentracion max.(mg°/₀)	$E^{1mg°/_{0}}_{1cm}$ 296mμ
5	64,358 mg	2500 ml	12,872	0,231

-DATOS EXPERIMENTALES

Tiempo (horas)	$(Tiempo)^{1/2}$ (horas)	ABSORBANCIAS			$\bar{C}$ (°/₀)
		a_1	a_2	a_3	
0,5	0,707	0,080	0,060	0,140	3,139
1	1	0,120	0,140	0,280	6,083
2	1,414	0,230	0,280	0,430	10,574
3	1,732	0,360	0,380	0,640	15,538
4	2	0,460	0,480	0,720	18,677
5	2,236	0,560	0,560	0,840	22,056
6	2,449	0,660	0,640	0,930	25,094
7	2,646	1,000	0,750	1,060	31,651
8	2,828	1,380	0,960	1,120	38,946
9	3	1,640	1,090	1,240	44,687
10	3,162	1,840	1,360	1,360	51,345
11	3,317	2,040	1,560	1,440	56,745
12	3,464	2,130	1,780	1,560	61,577

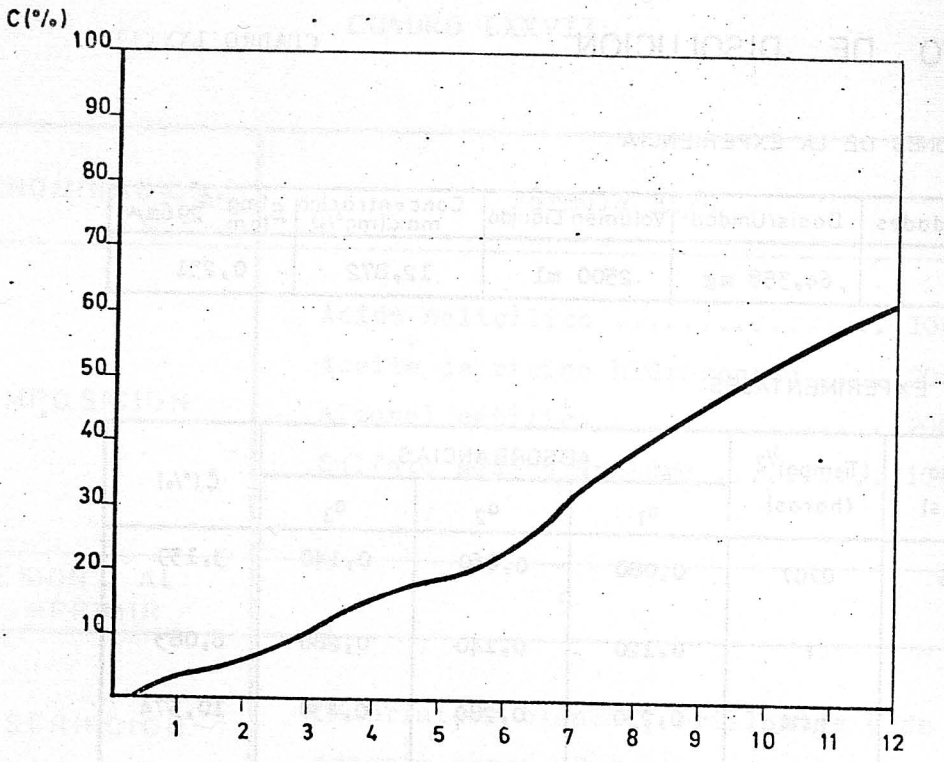

C(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
T horas

Fig. 46

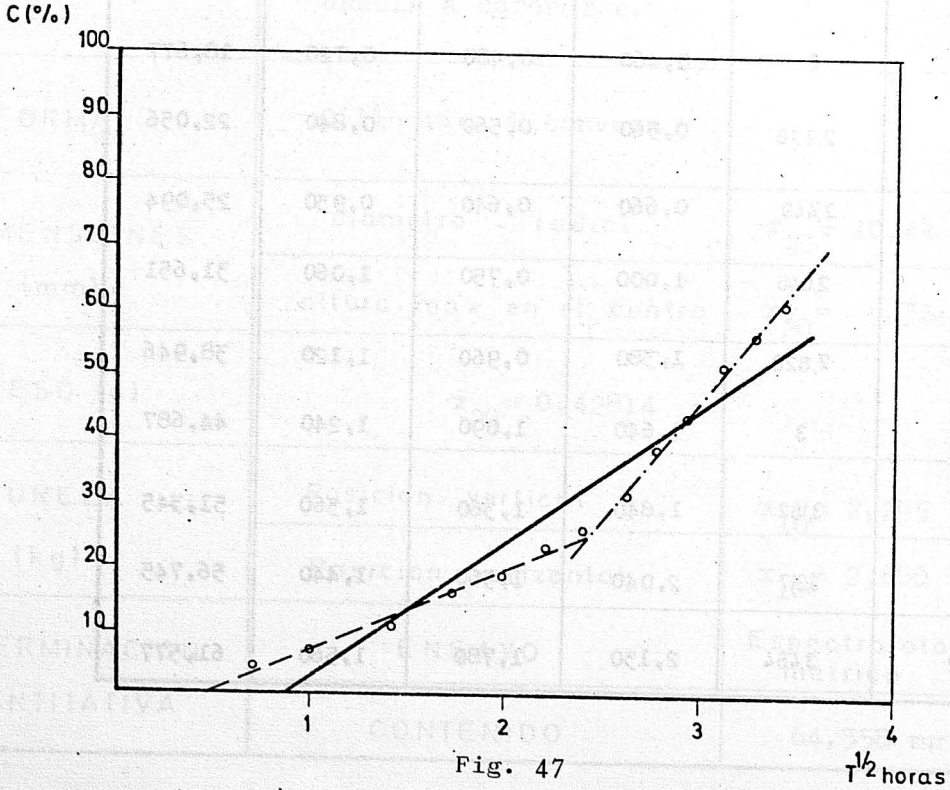

C(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1
2
3
4
T^1/2 horas

Fig. 47

CUADRO LXXIX

PARAMETROS DE LA ECUACION DE LA RECTA TEORICA

x^0	$t^{1/2}$(horas)	t (horas)	$\bar{C}$(‰)	$C \cdot t^{1/2}$
1	0,707	0,5	3,139	2,219
1	1	1	6,083	6,083
1	1,414	2	10,574	14,952
1	1,732	3	15,538	26,912
1	2	4	18,677	37,354
1	2,236	5	22,056	49,317
1	2,449	6	25,094	61,455
1	2,646	7	31,651	83,749
1	2,828	8	38,946	110,139
1	3	9	44,687	134,061
1	3,162	10	51,345	162,353
1	3,317	11	56,745	188,223
1	3,464	12	61,577	213,303
$\lesssim x^0 =$ 13	$\lesssim t^{1/2} =$ 29,955	$\lesssim t =$ 78,5	$\lesssim C =$ 386,112	$\lesssim C \cdot t^{1/2} =$ 1090,120

-PUNTOS TEORICOS

x	1	2	3
y	2,1	23,3	44,4

-ECUACION DE LA RECTA TEORICA:

$y = 21,149\ x - 19,032$

CUADRO LXXX

CORRELACION ENTRE LA RECTA TEORICA Y LOS DATOS REALES

x	dx	dx^2	y	dy	dy^2	dx dy
0,707	- 1,597	2,550	3,139	-26,562	705,540	42,420
1	- 1,304	1,700	6,083	-23,618	557,810	30,798
1,414	- 0,890	0,792	10,574	-19,127	365,842	17,023
1,732	- 0,572	0,327	15,538	-14,163	200,591	8,101
2	- 0,304	0,092	18,677	-11,024	121,529	3,351
2,236	- 0,068	0,005	22,056	- 7,645	58,446	0,520
2,449	0,145	0,021	25,094	- 4,607	21,224	-0,668
2,646	0,342	0,117	31,651	1,950	3,803	0,667
2,828	0,524	0,275	38,946	9,245	85,470	4,844
3	0,696	0,484	44,687	14,986	224,580	10,430
3,162	0,858	0,736	51,345	21,644	468,463	18,571
3,317	1,013	1,026	56,745	27,044	731,378	27,398
3,464	1,160	1,346	61,577	31,876	1016,079	36,976
$\Sigma x = 29,955$		Σdx^2	$\Sigma y = 386,112$		Σdy^2	$\Sigma dx\,dy$
$\bar{x} = 2,304$		9,471	$\bar{y} = 29,701$		4560,755	200,429

r experimental = 0,964

r exper. > r teorico

EXISTE CORRELACION

r teorico — 0,05 = 0,5529

r teorico — 0,01 = 0,6835

CUADRO LXXXI

PARAMETROS DE LA ECUACION DE LA RECTA TEORICA DESDE t=0 a t=6

x^0	$t^{1/2}$ horas	t horas	C (%)	$C \cdot t^{1/2}$
1	0,707	0,5	3,139	2,219
1	1	1	6,083	6,083
1	1,414	2	10,574	14,952
1	1,732	3	15,538	26,912
1	2	4	18,677	37,354
1	2,236	5	22,056	49,317
1	2,449	6	25,094	61,455
$\Sigma x^0 = 7$	$\Sigma t^{1/2} = 11,538$	$\Sigma t = 21,50$	$\Sigma C = 101,161$	$\Sigma C \cdot t^{1/2} = 198,292$

CUADRO LXXXII

PARAMETROS DE LA ECUACION DE LA RECTA TEORICA DESDE t=7 a t=12

x^0	$t^{1/2}$ (horas)	t (horas)	C (%)	$C \cdot t^{1/2}$
1	2,646	7	31,651	83,749
1	2,828	8	38,946	110,139
1	3	9	44,687	134,061
1	3,162	10	51,345	162,353
1	3,317	11	56,745	188,223
1	3,464	12	61,577	213,303
$\Sigma x^0 = 6$	$\Sigma t^{1/2} = 18,417$	$\Sigma t = 57$	$\Sigma C = 248,951$	$\Sigma C \cdot t^{1/2} = 891,828$

-ECUACION DE LA RECTA TEORICA (t_0^6): $y = 12,711\ x - 6,500$

-ECUACION DE LA RECTA TEORICA (t_{12}^7): $y = 36,612\ x - 64,886$

PUNTOS TEORICOS t_0^6

x	1	2	3
y	6,2	18,9	31,6

PUNTOS TEORICOS t_{12}^7

x	3	4
y	45,0	81,6

CUADRO LXXXIII

CORRELACION ENTRE LA RECTA TEORICA Y LOS DATOS REALES
desde t=0 a t=6

x	dx	dx^2	y	dy	dy^2	dx dy
0,707	-0,941	0,885	3,139	-11,313	127,984	10,646
1	-0,648	0,420	6,083	- 8,369	70,040	5,423
1,414	-0,234	0,055	10,574	- 3,878	15,039	0,907
1,732	0,084	0,007	15,538	1,086	1,179	0,091
2	0,352	0,124	18,677	4,225	17,851	1,487
2,236	0,588	0,346	22,056	7,604	57,821	4,471
2,449	0,801	0,642	25,094	10,642	113,252	8,524
Σx = 11,538		Σdx^2	Σy = 101,161		Σdy^2	$\Sigma dx\,dy$
$\bar{x}$ = 1,648		2,479	$\bar{y}$ = 14,452		403,166	31,549

r experimental = 0,998

r experim. > r teorico

EXISTE CORRELACION

r teorico — 0,05 = 0,7545
r teorico — 0,01 = 0,8745

CUADRO LXXXIV

CORRELACION ENTRE LA RECTA TEORICA Y LOS DATOS REALES
desde t=7 a t=12

x	dx	dx^2	y	dy	dy^2	dx dy
2,646	- 0,424	0,180	31,651	-15,841	250,937	6,717
2,828	- 0,242	0,059	38,946	- 8,546	73,034	2,068
3	-0,070	0,005	44,687	- 2,805	7,868	0,196
3,162	0,092	0,008	51,345	3,853	14,846	0,354
3,317	0,247	0,061	56,745	9,253	85,618	2,285
3,464	0,394	0,155	61,577	14,085	198,387	5,549
Σx = 18,417		Σdx^2	Σy = 284,951		$\Sigma dy2$	$\Sigma dx\,dy$
$\bar{x}$ = 3,070		0,468	$\bar{y}$ = 47,492		630,690	17,169

r experimental = 0,999

r experim > r teorico

EXISTE CORRELACION

r teorico — 0,05 = 0,8114
r teorico — 0,01 = 0,9172

Los valores de dureza hallados para esta Fórmula, inferiores a los de las anteriores de igual composición pero obtenidas a presión menor, se justifican por la tendencia a coronarse que presentan estas formas farmacéuticas y cuya explicación se llevará a cabo posteriormente. También puede explicarse por la misma causa - el hecho de que con el aumento en la presión de compresión haya aumentado el espesor de la forma, ya que al - producirse la rotura por una capa longitudinal, la cohesión de la forma disminuye y con ello se producirá un - aumento en el espesor del comprimido (cuadro LXXVII).

Los valores de cesión de sustancia activa en el ensayo de disolución son inferiores a los que se obtuvieron con las dos Fórmulas anteriores como corresponde a comprimidos obtenidos a una mayor presión (cuadro LXXVIII). También en este caso se produce rotura de la matriz aproximadamente a las seis horas de iniciarse el ensayo y como consecuencia aumentó el ritmo de cesión - llegándose al final a una cantidad de sustancia liberada del 61,577% respecto al total.

Los valores de r demuestran la existencia de correlación entre la ecuación teórica (cuadro LXXIX) y los valores experimentales, pues el valor de r calculado es de 0,964, muy superior a los dados por las tablas estadísticas.

Como quiera que aquí también se produjo rotura de los comprimidos y un descenso en el valor de r - respecto a los de los demás vistos con anterioridad en formas de la misma matriz pero sin sustancia de irrigación, tam

bién se investigó si ello era debido a un cambio en las constantes cinéticas del proceso por el mismo método utilizado en las anteriores formulaciones. Los resultados de los valores de r calculados a partir de las rectas teóricas de los dos periodos en que se dividió el ensayo de disolución (cuadros LXXXI y LXXXII) y los resultados experimentales demostraron que la suposición era cierta ya que las cifras de r calculadas dieron un valor en el primer caso de 0,998 y en el segundo de 0,999, cifras tan próximas a la unidad que demuestran la perfecta concordancia de los distintos datos (cuadros LXXXIII y LXXXIV).

En la Fig. 46, que refleja el comportamiento de la liberación de sustancia activa a través de todo el ensayo de disolución, puede apreciarse claramente el aumento del ritmo de la misma a partir de la sexta hora de su inicio.

En la gráfica correspondiente a la Fig. 47 se han representado las ecuaciones teóricas obtenidas y los resultados experimentales, pudiendo apreciarse la concordancia entre los distintos datos.

Para concluir debe señalarse que, de las tres Fórmulas BS obtenidas, la que presenta mejores características tanto desde el punto de vista físico como desde el de liberación de la sustancia activa en el ensayo "in vitro", es la BS/4,75, pues la tendencia a coronarse de algunas de sus formas es muy pequeña comparada con el total de las obtenidas. En los tres casos se cumple bien la cinética propuesta por HIGUCHI, aunque la con-

cordancia se vea algo disminuida por la rotura de las formas farmacéuticas durante el ensayo de disolución.

Los resultados que aportan estas formas son mucho mejores que los que se han obtenido de las fórmulas análogas con matriz A y puede a firmarse que en lo que respecta a los requisitos exigidos para la liberación de sustancia activa "in vitro" las Fórmulas BS pueden encuadrase en las formas farmacéuticas de acción prolongada.

3.- Matriz de alcohol cetílico y polietileno.

Fórmula CS/5

CUADRO LXXXV

DENOMINACION	Fórmula CS/5	
COMPOSICION	Acido salicílico .....150 g Polietileno AC 617 A .....200 g Alcohol cetílico .....300 g Sulfato sódico anhidro ..... 130 g	
PRESION AL COMPRIMIR	5	
DESCRIPCION VISUAL	Comprimidos blancos y brillantes de aspecto céreo. Una pequeña parte de ellos tiene tendencia a coronarse.	
FORMA	Cilíndrica biconvexa	
DIMENSIONES (mm)	diametro radial	x_{20}= 10,48
	altura max. en el centro	x_{20}= 6,38
PESO (g)	x_{20}= 0,41507	
DUREZA (kg)	Posicion vertical	x_{10}= 1,975
	Posicion horizontal	x_{10}= 2,375
DETERMINACION CUANTITATIVA	ENSAYO	Espectrofotométrico
	CONTENIDO	71,130 mg

ENSAYO DE DISOLUCION

CUADRO LXXXVI

-CONDICIONES DE LA EXPERIENCIA

Nº Unidades	Dosis/Unidad	Volumen Liquido	Concentracion max.(mg°/₀)	$E^{1mg°/_0}_{1cm}$ 296mμ
5	71,130 mg	2500 ml	14,226	0,231

-DATOS EXPERIMENTALES

Tiempo (horas)	$(Tiempo)^{1/2}$ (horas)	ABSORBANCIAS			$\bar{C}$ (°/₀)
		a_1	a_2	a_3	
0,5	0,707	0,160	0,140	0,150	4,562
1	1	0,260	0,260	0,270	8,006
2	1,414	0,440	0,480	0,460	13,995
3	1,732	0,600	0,600	0,640	18,655
4	2	0,780	0,780	0,800	23,948
5	2,236	0,940	0,950	0,920	28,510
6	2,449	1,000	1,030	1,040	31,131
7	2,646	1,140	1,140	1,180	35,082
8	2,828	1,240	1,260	1,320	38,737
9	3	1,380	1,360	1,400	41,991
10	3,162	1,480	1,490	1,520	45,555
11	3,317	1,620	1,600	1,600	48,901
12	3,464	1,720	1,700	1,700	51,944

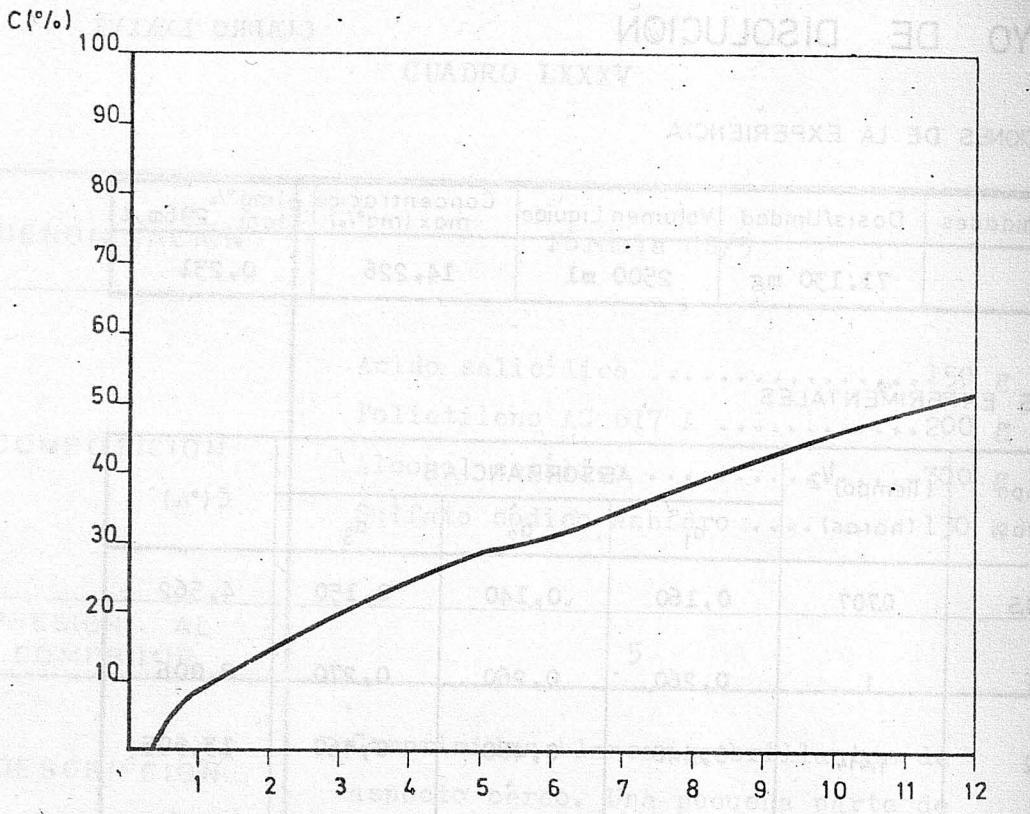

C(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
T horas

Fig. 48

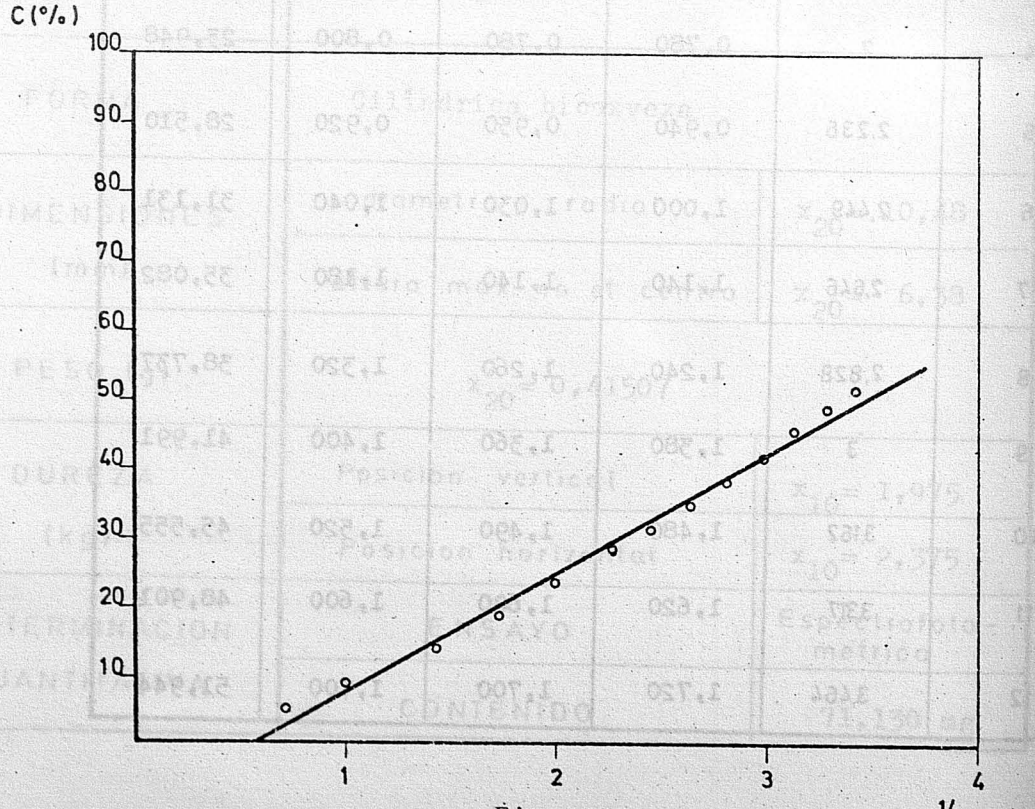

C(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1
2
3
4
T^1/2 horas

Fig. 49

CUADRO LXXXVII

PARAMETROS DE LA ECUACION DE LA RECTA TEORICA

x^0	$t^{1/2}$(horas)	t (horas)	$\bar{C}$(%)	$C \cdot t^{1/2}$
1	0,707	0,5	4,562	3,225
1	1	1	8,006	8,006
1	1,414	2	13,995	19,789
1	1,732	3	18,655	32,310
1	2	4	23,948	47,896
1	2,236	5	28,510	63,748
1	2,449	6	31,131	76,240
1	2,646	7	35,082	92,827
1	2,828	8	38,737	109,548
1	3	9	41,991	125,973
1	3,162	10	45,555	144,045
1	3,317	11	48,901	162,205
1	3,464	12	51,944	179,934
$\lesssim x^0$ = 13	$\lesssim t^{1/2}$ = 29,955	$\lesssim$ t = 78,5	$\lesssim$ C = 391,017	$\lesssim C \cdot t^{1/2}$ = 1065,746

-PUNTOS TEORICOS

x	1	2	3
y	7,4	24,8	42,2

-ECUACION DE LA RECTA TEORICA:

$y = 17,385\ x - 9,981$

CUADRO LXXXVIII

CORRELACION ENTRE LA RECTA TEORICA Y LOS DATOS REALES

x	dx	dx^2	y	dy	dy^2	dx dy
0,707	- 1,597	2,550	4,562	-25,516	651,066	40,749
1	- 1,304	1,700	8,006	-22,072	487,173	28,782
1,414	- 0,890	0,792	13,995	-16,083	258,662	14,314
1,732	- 0,572	0,327	18,655	-11,423	130,485	6,534
2	- 0,304	0,092	23,948	- 6,130	37,577	1,864
2,236	- 0,068	0,005	28,510	- 1,568	2,459	0,107
2,449	0,145	0,021	31,131	1,053	1,109	0,153
2,646	0,342	0,117	35,082	5,004	25,040	1,711
2,828	0,524	0,275	38,737	8,659	74,978	4,537
3	0,696	0,484	41,991	11,913	141,920	8,291
3,162	0,858	0,736	45,555	15,477	239,538	13,279
3,317	1,013	1,026	48,901	18,823	354,305	19,068
3,464	1,160	1,346	51,944	21,866	478,122	25,365
$\Sigma x = 29,955$		Σdx^2	$\Sigma y = 391,017$		Σdy^2	$\Sigma dx\,dy$
$\bar{x} = 2,304$		9,471	$\bar{y} = 30,078$		2882,435	164,754

r experimental = 0,997

r exper. > r teorico

EXISTE CORRELACION

r teorico
- 0,05 = 0,5529
- 0,01 = 0,6835

Aunque sólo se han obtenido formas farmacéuticas satisfactorias para esta fórmula a una presión de 5, el comportamiento de la mezcla constitutiva de la misma sigue siendo plástico-elástico con mayor módulo de plasticidad, ya que, a otras presiones, se lograban obtener comprimidos de distintas características pero de aspecto externo poco aceptable por la tendencia que presentaban a pegarse a los punzones durante la compresión.

Existe también en una parte de las formas farmacéuticas pertenecientes a la Fórmula CS/5, cierta tendencia a coronarse que va a tratarse de explicar más adelante. El tamaño de estos comprimidos es mayor que el de los hasta ahora elaborados debido a que, para que la sustancia activa que integra la forma entre en la misma en igual cantidad que en las demás fórmulas, hubo de aumentar el peso total de los comprimidos.

Los resultados de las determinaciones de disolución de la sustancia activa (cuadro LXXXVI) han sido muy similares para los tres casos y el aumento de la liberación respecto a la obtenida a partir de la Fórmula C/5 que fue la que aportó valores más altos de todas las Fórmulas C, ha sido del 11%, llegándose al final del ensayo a una cifra de liberación del 51,944% de sustancia activa, cifra inferior a lo requerido. El aumento en la liberación con respecto a la de la forma farmacéutica antes citada puede observarse por comparación de las curvas de las Fig. 34 y 48. De la observación de la última de ellas, se deduce que es necesario para estas formas

un tiempo de humectación del comprimido antes de que se inicie la cesión de sustancia activa.

Después de finalizar el ensayo de disolución las formas farmacéuticas conservaban su estructura inicial pero con un aspecto más esponjoso que en las demás formas ensayadas, demostrando con ello una mejor penetración del disolvente.

La gran concordancia entre los resultados experimentales y la ecuación teórica (cuadro LXXXVII) se pone de manifiesto en la Fig. 49. El valor experimental de r es de 0,997, lo que indica gran relación entre teoria y resultados prácticos. No obstante, como la cesión de sustancia activa sigue siendo insuficiente, se cree que debe modificarse la fórmula por introducción de algún nuevo componente que ayude a la liberación de sustancia activa.

c) Formas constituidas por sustancia activa, matriz inerte, sustancia de irrigación y sustancia tensiactiva.

Matriz de alcohol estearílico y aceite de ricino hidrogenado.

Fórmula ASL/6,4

CUADRO LXXXIX

DENOMINACION	Fórmula ASL/6,4	
COMPOSICION	Acido salicílico ..... 100 g Aceite de ricino hidrogenado ..... 200 g Alcohol estearílico ..... 200 g Sulfato sódico anhidro ..... 100 g Laurilsulfato sódico ..... 40 g	
PRESION AL COMPRIMIR	Primera compresión = 6 Segunda compresión = 6,4	
DESCRIPCION VISUAL	Comprimidos blancos y brillantes de aspecto céreo. Un pequeño número de ellos presenta tendencia a coronarse.	
FORMA	Cilíndrica biconvexa	
DIMENSIONES (mm)	diametro radial	x_{20}= 10,03
	altura max. en el centro	x_{20}= 6,99
PESO (g)	x_{20}= 0,50795	
DUREZA (kg)	Posicion vertical	x_{10}= 4,780
	Posicion horizontal	x_{10}= 5,860
DETERMINACION CUANTITATIVA	ENSAYO	Espectrofotométrico
	CONTENIDO	73,040 mg

ENSAYO DE DISOLUCION

CUADRO XC

-CONDICIONES DE LA EXPERIENCIA

Nº Unidades	Dosis/Unidad	Volumen Liquido	Concentración máx.(mg%)	$E^{1\,mg\%}_{1\,cm\,296m\mu}$
5	73,040 mg	2500 ml	14,608	0,231

-DATOS EXPERIMENTALES

Tiempo (horas)	$(Tiempo)^{1/2}$ (horas)	ABSORBANCIAS			$\bar{C}$ (%)
		a_1	a_2	a_3	
0,5	0,707	0,300	0,320	0,320	9,276
1	1	0,760	0,600	0,640	19,764
2	1,414	1,240	1,000	1,120	33,189
3	1,732	1,600	1,480	1,170	41,993
4	2	2,600	1,980	2,000	64,996
5	2,236	2,440	2,320	2,240	69,145
6	2,449	2,760	2,700	2,600	79,633
7	2,646	2,840	2,760	2,780	82,775
8	2,828	3,160	2,940	3,000	89,888
9	3	3,400	3,200	3,280	97,590

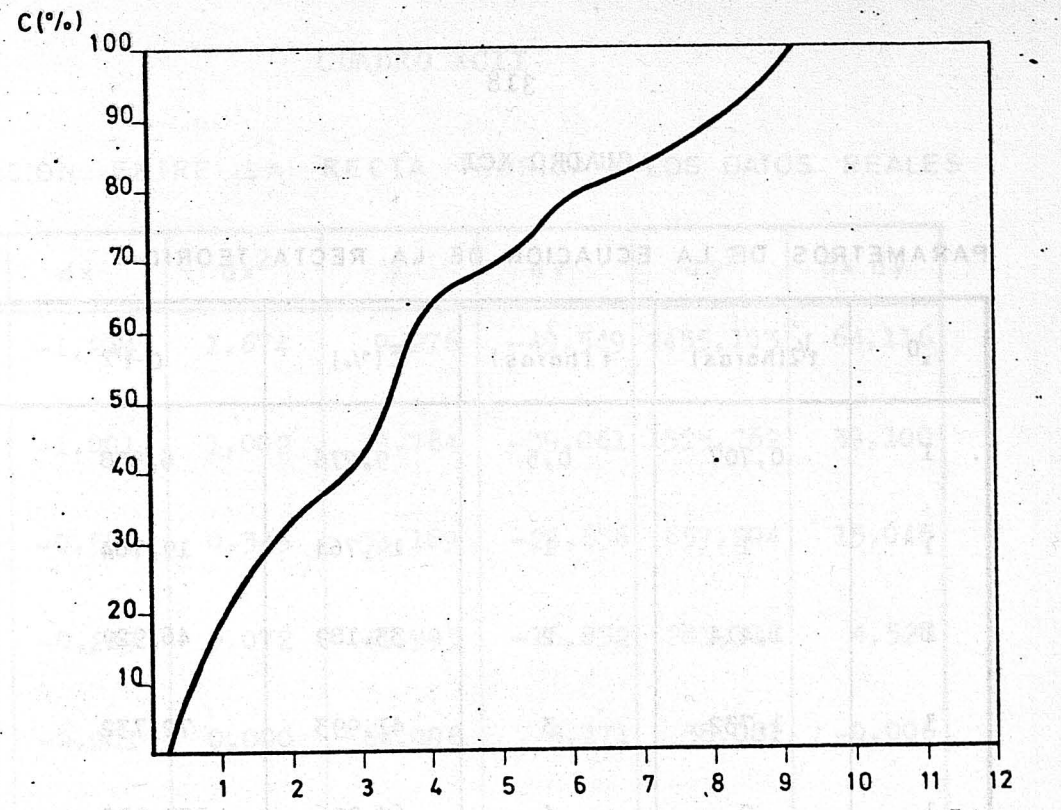

C(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
T horas

Fig. 50

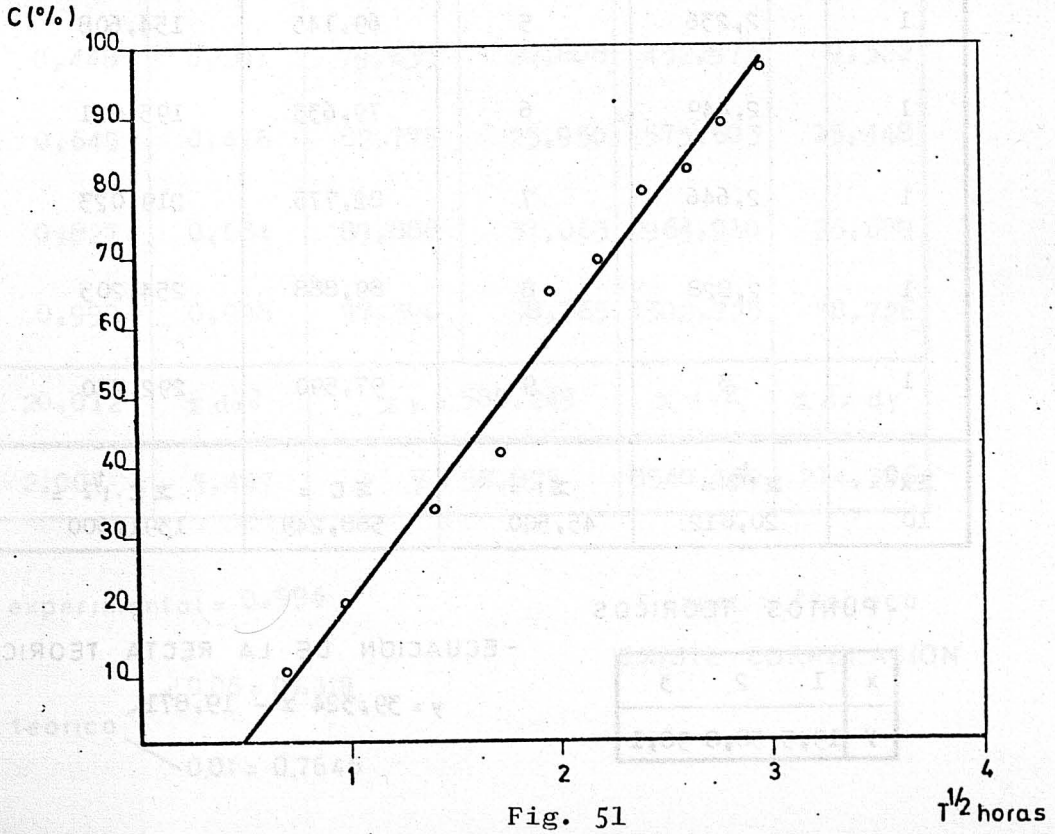

C(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1
2
3
4
T 1/2 horas

Fig. 51

CUADRO XCI

PARAMETROS DE LA ECUACION DE LA RECTA TEORICA

x^0	$t^{1/2}$(horas)	t (horas)	$\bar{C}$ (‰)	$C \cdot t^{1/2}$
1	0,707	0,5	9,276	6,558
1	1	1	19,764	19,764
1	1,414	2	33,189	46,929
1	1,732	3	41,993	72,732
1	2	4	64,996	129,992
1	2,236	5	69,145	154,608
1	2,449	6	79,633	195,021
1	2,646	7	82,775	219,023
1	2,828	8	89,888	254,203
1	3	9	97,590	292,770
Σx^0 = 10	$\Sigma t^{1/2}$ = 20,012	Σt = 45,500	ΣC = 588,249	$\Sigma C \cdot t^{1/2}$ = 1391,600

- PUNTOS TEORICOS

x	1	2	3
y	19,5	58,8	98,1

- ECUACION DE LA RECTA TEORICA:

$y = 39,324\ x - 19,871$

CUADRO XCII

CORRELACION ENTRE LA RECTA TEORICA Y LOS DATOS REALES

x	dx	dx^2	y	dy	dy^2	dx dy
0,707	-1,294	1,674	9,276	-49,549	2455,103	64,116
1	-1,001	1,002	19,764	-39,061	1525,762	39,100
1,414	-0,587	0,345	33,189	-25,636	657,204	15,048
1,732	-0,269	0,072	41,993	-16,832	283,316	4,528
2	-0,001	0,000	64,996	6,171	38,081	-0,006
2,236	0,235	0,055	69,145	10,320	106,502	2,425
2,449	0,448	0,201	79,633	20,808	432,973	9,322
2,646	0,645	0,416	82,775	23,950	573,603	15,448
2,828	0,827	0,684	89,888	31,063	964,910	25,689
3	0,999	0,998	97,590	38,765	1502,725	38,726
$\Sigma x = 20,012$		Σdx^2	$\Sigma y = 588,249$		Σdy^2	$\Sigma dx\ dy$
$\bar{x} = 2,001$		5,447	$\bar{y} = 58,825$		8540,179	214,396

r experimental = 0,994

r exper. > r teorico

EXISTE CORRELACION

r teorico — 0,05 = 0,6319

r teorico — 0,01 = 0,7646

Como puede deducirse del proceso elaborativo, en el que se efectuó una doble compresión, se dan en ella los valores de dureza más altos encontrados para las dos determinaciones. Por el comportamiento de la mezcla de sustancias integrantes de la fórmula durante la compresión se deduce que el tipo de matriz que la forma es plástico-elástico, con un mayor módulo de plasticidad, pues se acusa una manifiesta tendencia a la adhesión a los punzones. Se sigue produciendo el coronamiento de algunos de los comprimidos, fenómeno que será explicado posteriormente.

Si se comparan los resultados obtenidos en este caso con los de todas las formas de matriz A, sean A o AS, se observa que existe un aumento en las dimensiones del comprimido que se hizo para que, en todas ellas, la proporción entre las cantidades de sustancia activa y matriz variara entre márgenes estrechos.

Se observa un gran aumento en la velocidad de liberación de la sustancia activa durante el ensayo de disolución (cuadro XC) y para llegar a una cesión de la misma practicamente total, se requieren sólo nueve horas. En la gráfica que refleja la liberación (Fig. 50), se observa que no hay retraso inicial en la cesión una vez que ha comenzado el ensayo, sino que se inicia en el mismo momento en que comienza éste. Esto se nota también en la ecuación de la recta teórica de liberación (cuadro XCI) único caso de los hasta ahora estudiados en que el valor de la ordenada en el origen es positivo. La justificación del hecho radica en que al entrar en la fórmula un tensiactivo, éste disminuye la tensión su

perficial entre la forma farmacéutica y el líquido de - elución y, en consecuencia, disminuirá también el ángulo de contacto entre las dos fases haciendo que la penetración del líquido en el comprimido sea facilitada al máximo.

Los valores de cesión obtenidos para las tres determinaciones efectuadas son muy similares. El total de sustancia cedida al finalizar el ensayo fue de un - 97,590%, que significa un aumento respecto al de la Fórmula A/5 de un 75% y respecto al de la AS/5 de un 66%, aparte de que la cesión dura tres horas menos.

La forma externa de los comprimidos se conservó durante el ensayo de disolución, pero su erosión fue mayor que en todos los casos ensayados.

De la gráfica en que se representa la ecuación teórica de liberación y los resultados experimentales de la misma (Fig. 51) se deduce la existencia de un gran acuerdo entre ambos datos, que se ve confirmado por el - valor experimental de r, 0,994 (cuadro LCII), altamente satisfactorio por su gran proximidad al valor uno que - indicaría un perfecto ajuste entre resultados teóricos y experimentales. La disminución de este valor con respecto a los calculados para las otras fórmulas de matriz A puede justificarse por el hecho de que en este caso - la matriz experimenta mayor erosión que en los otros, y esto se ve reflejado en un ligero error experimental en relación a la cinética teórica.

El hecho de que la curva de liberación de sustancia activa durante el ensayo de disolución (Fig. 50) sea más irregular que las curvas análogas de las otras fórmulas, se cree debido a que, al facilitar la penetración del líquido en la forma farmacéutica la presencia del tensiactivo, en algunas zonas de la misma la distribución de sustancia activa será algo irregular y, al llegar el líquido a zonas de mayor concentración de esta última, aumentará el porcentaje que se disuelve, con lo que habrá un salto brusco en la curva de sustancia liberada. Ello también se acusa en la desviación de algunos de los puntos representados en la Fig. 51 con respecto a la recta teórica.

Para concluir debe decirse que la Fórmula ASL/6,4 puede ser considerada como forma farmacéutica de acción prolongada en lo que concierne a su análisis "in vitro", ya que cumple con todos los requisitos exigidos. Variando las cantidades de sustancia de irrigación y tensiactivo podría lograrse aumentar o disminuir la cantidad y el ritmo de liberación de sustancia activa para que se realice durante el tiempo que previamente se haya programado.

d) Estudio comparativo y selección de fórmulas

Una vez expuestos los resultados experimentales para cada una de las fórmulas elaboradas, ha parecido interesante confeccionar unos cuadros comparativos - entre los resultados de la cesión máxima de sustancia - activa obtenida en el ensayo de disolución y los datos de dureza para las fórmulas de la misma composición pero obtenidas a presiones distintas, con objeto de seleccionar de entre ellas la que presente mejores características. En una misma página se incluyen los cuadros correspondientes a las formas farmacéuticas elaboradas a partir de una misma matriz, ya que de esa forma pueden estudiarse mejor las características de elasticidad o de plasticidad, de acuerdo con los datos de dureza.

CUADRO XCIII

FORMULA	PRESION AL COMPRIMIR	DUREZA kg		C(%) máxima cedida en el ensayo de disolución
		Posicion horizon.	Posicion vertical	
$A_{4,5}$	4,5	4,590	4,965	24,141
A_5	5	4,325	4,375	22,631

CUADRO XCIV

FORMULA	PRESION AL COMPRIMIR	DUREZA kg		C(%) maxima cedida en el ensayo de disolucion
		Posicion horizon.	Posicion vertical	
$AS_{4,5}$	4,5	4,940	5,720	38,399
AS_5	5	4,560	4,010	31,843

CUADRO XCV

FORMULA	PRESION AL COMPRIMIR	DUREZA kg		C(%) maxima cedida en el ensayo de disolucion
		Posicion horizon.	Posicion vertical	
$B_{4,5}$	4,5	2,550	2,400	34,395
B_5	5	3,630	3,770	25,010

CUADRO XCVI

FORMULA	PRESION AL COMPRIMIR	DUREZA kg		C(%) maxima cedida en el ensayo de disolucion
		Posicion horizon.	Posicion vertical	
$BS_{4,5}$	4,5	3,220	3,125	64,977
$BS_{4,75}$	4,75	4,125	3,425	68,915
BS_5	5	2,680	2,295	61,577

CUADRO XCIII

FORMULA	PRESION AL COMPRIMIR	DUREZA kg		C(%) máxima cedida en el ensayo de disolución
		Posicion horizon.	Posicion vertical	
$A_{4,5}$	4,5	4,590	4,965	24,141
A_5	5	4,325	4,375	22,631

CUADRO XCIV

FORMULA	PRESION AL COMPRIMIR	DUREZA kg		C(%) maxima cedida en el ensayo de disolucion
		Posicion horizon.	Posicion vertical	
$AS_{4,5}$	4,5	4,940	5,720	38,399
AS_5	5	4,560	4,010	31,843

CUADRO XCV

FORMULA	PRESION AL COMPRIMIR	DUREZA kg		C(%) maxima cedida en el ensayo de disolucion
		Posicion horizon.	Posicion vertical	
$B_{4,5}$	4,5	2,550	2,400	34,395
B_5	5	3,630	3,770	25,010

CUADRO XCVI

FORMULA	PRESION AL COMPRIMIR	DUREZA kg		C(%) maxima cedida en el ensayo de disolucion
		Posicion horizon.	Posicion vertical	
$BS_{4,5}$	4,5	3,220	3,125	64,977
$BS_{4,75}$	4,75	4,125	3,425	68,915
BS_5	5	2,680	2,295	61,577

CUADRO XCVII

FORMULA	PRESION AL COMPRIMIR	DUREZA kg		C(%) maxima cedida en el ensayo de disolucion
		Posicion horizont.	Posicion vertical	
$C_{4,5}$	4,5	1,615	1,465	36,849
C_{5}	5	1,635	1,490	40,476
$C_{5,5}$	5,5	1,755	1,470	30,164

Cada uno de los cuadros agrupa los resultados de los valores de las determinaciones de dureza y de - sustancia activa cedida en el ensayo de disolución en - comprimidos de igual composición pero obtenidos a presiones distintas, para, a la vista de los mismos, justificar claramente la selección de una de las Fórmulas entre todas las obtenidas a partir de una misma mezcla de sustancias.

En el primero de ellos (cuadro XCIII) que corresponde a las Fórmulas A, se observa que los valores de dureza son mayores en el caso de la Fórmula A/4,5, - por lo tanto, el coronamiento de los comprimidos se presentará más intensamente en la Fórmula A/5. Visiblemente el fenómeno es más marcado en la primera y aparece - disimulado para la mayoria de las formas correspondientes a la Fórmula A/5. Puesto que ninguna de las formas farmacéuticas citadas presenta características externas aceptables y dado que la liberación de sustancia activa en el ensayo "in vitro" es similar en ambos casos, se - seleccionó la A/5 porque su ajuste a la cinética teórica de liberación era algo más estrecho.

De las formas farmacéuticas incluidas en el - cuadro XCIV, Fórmulas AS, existe coronamiento en la Fórmula AS/5, reflejado en sus valores de dureza que son - menores a los que presenta la Fórmula AS/4,5. Es obvio que la Fórmula seleccionada fue en este caso la AS/4,5, no sólo por lo que respecta al fenómeno de coronamiento sino también por la cantidad de sustancia liberada.

De la observación de los cuadros XCV y XCVI - se deduce que las fórmulas seleccionadas fueron respec-

tivamente las B/4,5 y BS/4,75. En el primer caso, los valores de dureza para las formas farmacéuticas obtenidas, Fórmulas B, están de acuerdo con el comportamiento normal de una mezcla de polvos de tipo plástico, ya que a mayor presión en el proceso elaborativo de los comprimidos, se corresponden mayores valores de dureza para los mismos. El fenómeno de coronamiento que se observaba en una pequeña parte de comprimidos de la Fórmula B/5 parece que solamente se dió en ese pequeño número, que logicamente se excluyó de los ensayos efectuados. Parece ser que este hecho también sucedió en la Fórmula BS/4,75, en la que había un pequeño número de comprimidos coronados que se desecharon, y los demás no acusan en la determinación de la dureza ninguna tendencia al coronamiento. Sin embargo, en la Fórmula BS/5 puede deducirse de los valores de dureza que existe coronamiento, hecho que se confirma en el examen visual.

En el cuadro XCVII se observa que existe tendencia al coronamiento en la Fórmula C/5,5 que, aunque no se ha manifestado de forma visible, se deduce del valor correspondiente a la dureza para la posición vertical, valor que es algo menor que el que corresponde a la Fórmula C/5. De la observación de las características consignadas para las tres Fórmulas C en el cuadro que se analiza, se puede deducir que la fórmula seleccionada fue la C/5.

El fenómeno de coronamiento que aparece en muchas formas farmacéuticas de entre las elaboradas puede explicarse de la forma que lo hicieron IONESCU-STOIAN y MOLDOVAN (15) para unos comprimidos de acción prolon-

gada que estaban formados por matriz de polietilenoamil sodio.

En general, la formación de hendiduras o capas en el comprimido puede producirse durante la compresión y permanecer disimulado, manifestándose posteriormente bajo la influencia de una fuerza de deformación, como - por ejemplo al determinar la dureza. Este tipo de comportamiento se produce de acuerdo con el caracter reológico de las mezclas de polvos integrantes de la forma farmacéutica y se explica por la dinámica de los procesos de compresión.

Las matrices y punzones de una máquina de comprimir no pueden considerarse como un sistema de émbolo que comprime un líquido, en cuyo caso, de acuerdo con - el principio de Pascal, la presión se transmite de modo uniforme en todas direcciones. NELSON (96) ha demostrado que la transmisión de la presión no se hace de manera uniforme ni homogénea en la elaboración de comprimidos; este efecto lleva consigo la producción de una estructura que tampoco es homogénea ni uniforme en la forma farmacéutica. Durante la compresión, entre el espacio vacío y el polvo, se origina una fuerza de frotamiento que es mayor en el interior de la mezcla y que se opone al desplazamiento del polvo y al hacerlo, determina una des-- composición de la fuerza de compresión. Las fracciones de polvo sometidas a distintas fuerzas de frotamiento - distribuirán y transmitirán desiguales presiones sobre la mezcla a comprimir y, por lo tanto, la forma farmacéutica presentará una estructura no homogénea en lo que - concierne a su densidad. TRAIN(97) pone de manifiesto la

existencia de dos zonas de densidad mayor en la parte superior de los comprimidos y en la región central inferior respectivamente, y de una zona de menor densidad en la región central del comprimido y en el resto de la forma farmacéutica. La adición de un lubrificante determina una disminución de la diferencia de densidades entre las zonas no homogéneas.

La distribución de las fuerzas de compresión y de las respectivas zonas de distinta densidad se modifican en el transcurso de la compresión en función de la forma en que se verifica el proceso. Se puede hablar de una dinámica de distribución de la fuerza de compresión durante el proceso de comprimir. Al producirse la compresión a una presión determinada, se producirá una deformación del polvo, que, al cesar la fuerza deformante, de acuerdo con su módulo de elasticidad, puede dar lugar a una distensión elástica con la producción inmediata de una fisura o rotura apreciable en la forma farmacéutica o, si dicha distensión no es suficiente para producir una fisura, a una disminución de los valores de dureza del comprimido. De acuerdo con la presión de comprimir y con las características de la mezcla utilizada la zona de rotura o fisura, o bien de disminución de dureza, puede situarse en un plano longitudinal, en cuyo caso se denomina coronamiento.

La existencia de este fenómeno, aunque sea disimulado, se pone de manifiesto en las determinaciones de dureza ya que en las formas farmacéuticas en que se da debe haber una apreciable disminución de los valores de la misma determinados en sentido vertical, y la rotu

ra de los comprimidos sometidos a esta determinación debe ser en capas longitudinales de acuerdo con el plano en que existe la fisura.

En el caso de las formas farmacéuticas elaboradas en las que se ha producido este fenómeno, la rotura de los comprimidos ha estado de acuerdo con ello, por lo que puede afirmarse que, aún en las formas farmacéuticas de elaboración propia en las que no existía un coronamiento apreciable a simple vista y que poseían valores de dureza menores a los que debían esperarse por la presión a la que se obtuvieron, esta disminución era debida a un coronamiento disimulado, ya que la rotura de los mismos al efectuar la determinación en sentido vertical siempre se produjo en capas longitudinales.

Una vez expuestos los resultados experimentales obtenidos a partir de las formas farmacéuticas de elaboración propia, resultados que se han intentado justificar por diversos caminos, creemos que se hace necesario efectuar un análisis de las distintas fórmulas seleccionadas en función de la matriz constitutiva de las mismas.

En lo que concierne a las formas farmacéuticas constituidas por matriz y sustancia medicamentosa, puede apreciarse que, en todos los casos (Fórmulas A, B y C), el ajuste a la cinética de liberación ha sido muy estrecho, aunque los valores de disolución de sustancia activa hayan sido bajos en el ensayo de disolución "in vitro". La matriz que ha dado valores más altos de cesión ha sido la C. El eventual coronamiento de algunas

de las formas farmacéuticas no significa que deban ser desechadas sino que, para algunas de ellas, especialmente las Fórmulas A, habría que investigar la adición de otro tipo de lubrificante para modificar las características reológicas de la mezcla de polvos integrantes y evitar así el fenómeno. En los tres casos el comportamiento de la mezcla constitutiva de los comprimidos ha sido plástico-elástico con un mayor módulo de plasticidad, como se deduce del hecho de que se han obtenido comprimidos diferentes al variar la presión de comprimir dentro de una misma fórmula.

El gran ajuste a la cinética de liberación teórica determina que se haya seguido investigando sobre los tres tipos de matrices con objeto de modificar el ritmo de liberación, para aumentarlo en los tres casos. Para ello se elaboraron comprimidos a partir de las tres matrices indicadas pero con un 20% de sulfato sódico anhidro como sustancia de irrigación, dando lugar a las Fórmulas AS, BS y CS respectivamente.

En estas últimas, el ajuste a la cinética de liberación fue también bueno, suministrando los mejores resultados en lo que se refiere a sustancia activa cedida, las formas farmacéuticas correspondientes a la Fórmula BS, en lo que se refiere al aspecto externo de los comprimidos después del ensayo de disolución, la Fórmula CS que además tiene valores intermedios de cesión de sustancia activa (mayores que en las Fórmulas AS y menores que en las BS) y en lo que concierne a la correlación entre datos teóricos y prácticos los valores más altos corresponden a las Fórmulas AS y CS. La mezcla seguía siendo plástico-elástica con mayor módulo de plasticidad.

En las fotografías nº 5, 6 y 7 se muestra el aspecto de los comprimidos de cada una de las fórmulas seleccionadas después de ser sometidas al ensayo de disolución y, en cada caso, se ha consignado la fórmula a la que pertenecen.

Dado que los resultados de cesión sólo son satisfactorios para las Fórmulas BS, aunque también en este caso sean susceptibles de aumento, podrían haber intentado mejorarse por modificación de la cantidad de sustancia de irrigación utilizada o por sustitución de la misma por otra, ya que las posibilidades son muy amplias. Tales modificaciones alargarían demasiado el trabajo, por lo que nos hemos limitado a fijar, tanto en cantidad como en composición, el tipo de sustancia empleada, para así obtener resultados comparativos de los tres tipos de fórmulas, dejando abierto el camino para posteriores investigaciones de cada uno de los casos considerados.

Por último se intentó elaborar comprimidos con los tipos de matrices hasta ahora vistos, con la misma cantidad de sustancia de irrigación que la empleada para las fórmulas anteriores y con un 8% de laurilsulfato sódico como tensiactivo, para que facilitara la cesión de sustancia activa; sólo se consiguieron formas farmacéuticas para el caso de la matriz A, Fórmula ASL.

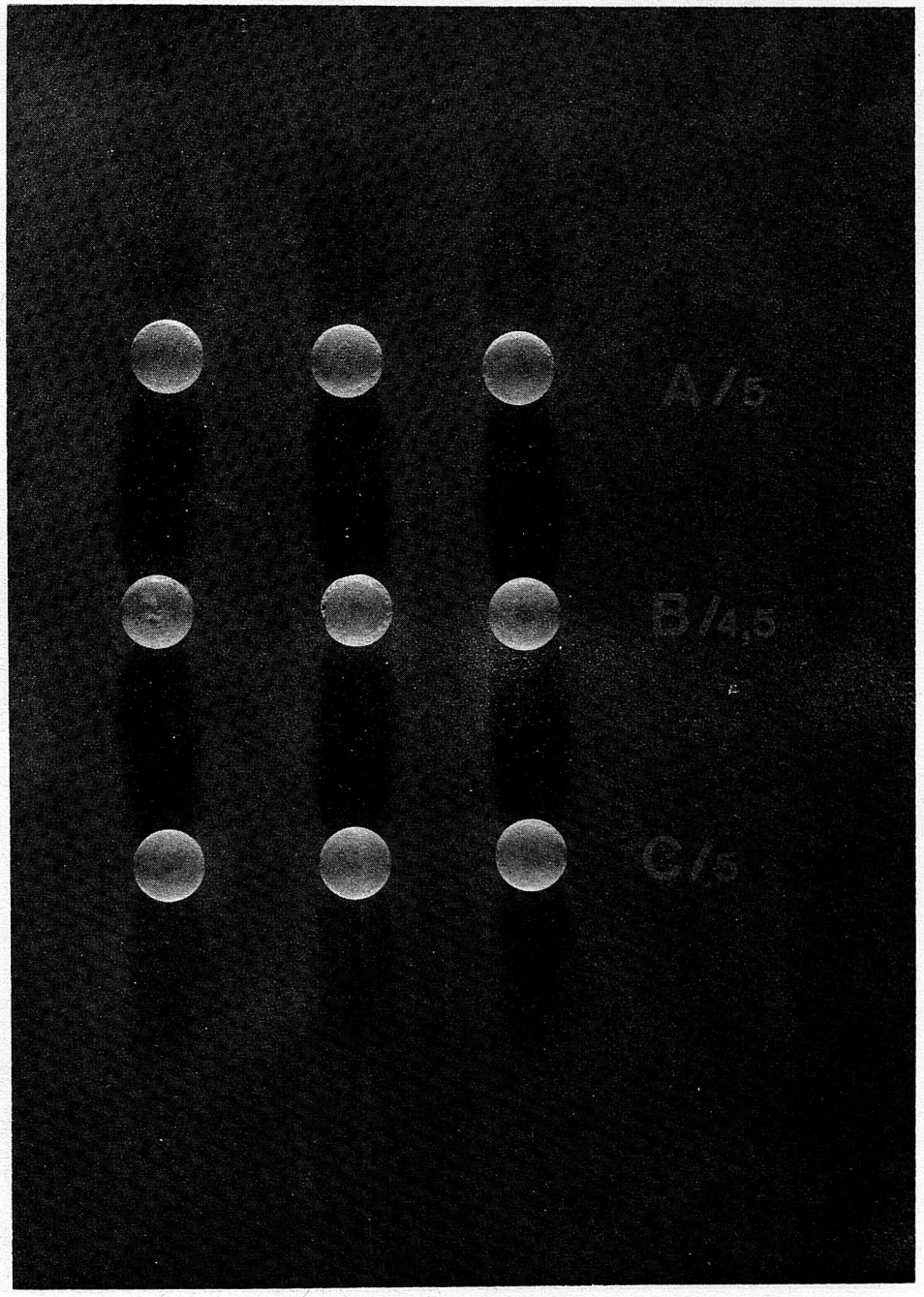
Ello no supone que exista una certeza absoluta de que en los restantes casos, matrices B y C, no puedan conseguirse comprimidos aceptables con las mismas sustancias constitutivas de la forma farmacéutica, ya que al-

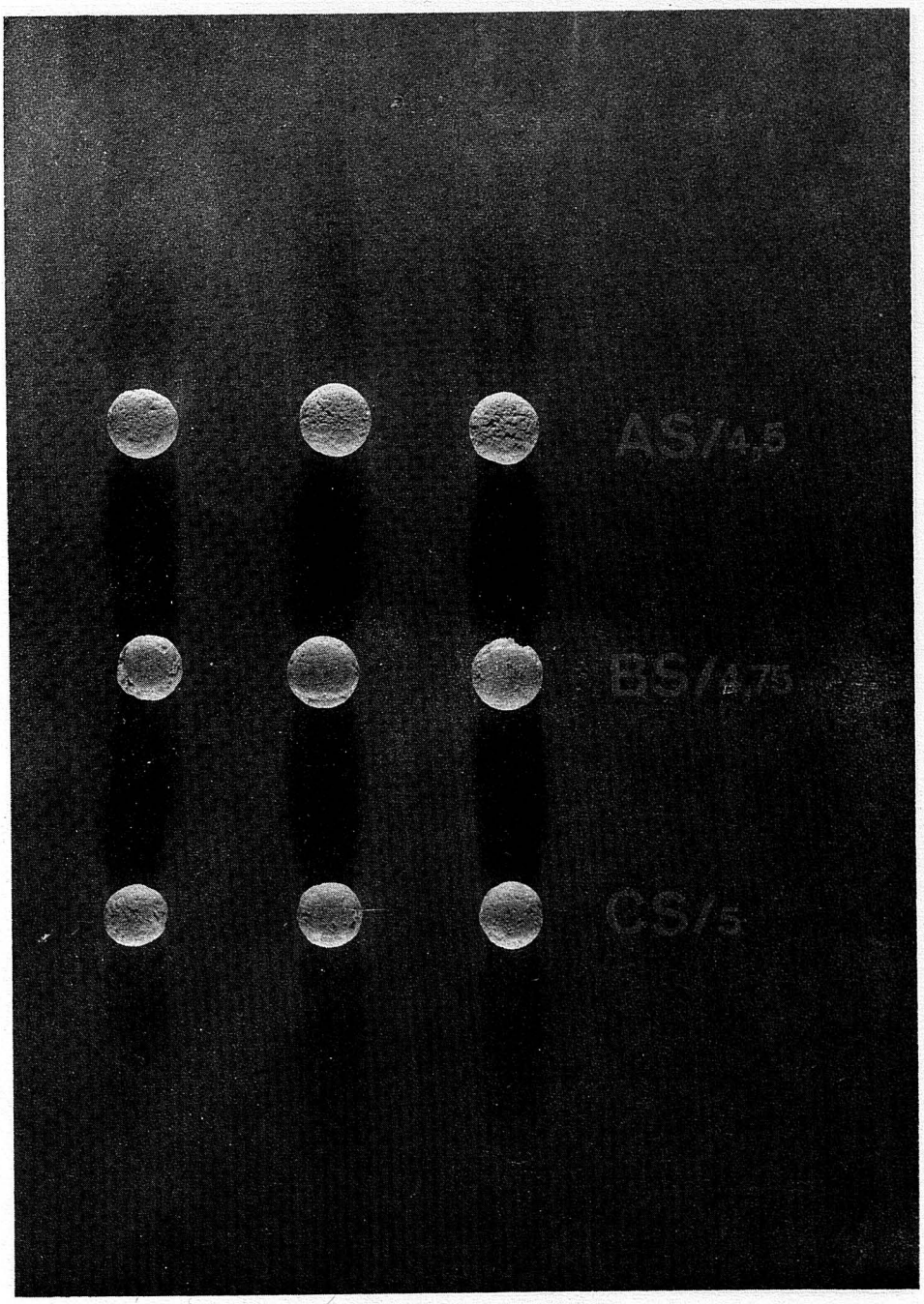
modificar las cantidades de sustancias de irrigación y tensiactiva, al ser mezcla de elementos de tipo plástico-elástico con mayor módulo de plasticidad, es posible que se modifique su comportamiento durante la compresión y no se produzca adherencia a los punzones.

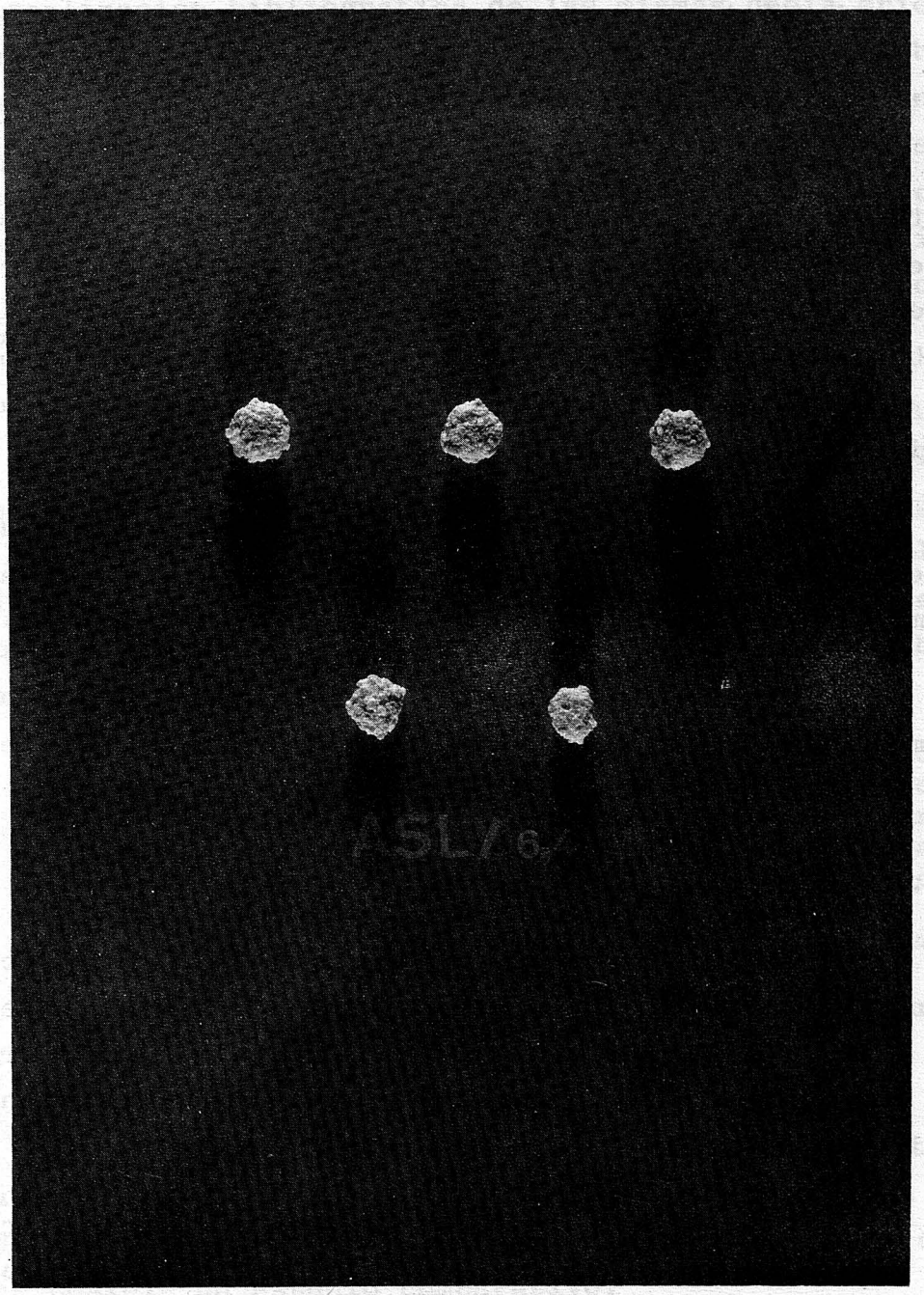
Respecto a la fórmula obtenida, Fórmula ASL, hay que indicar que los resultados de liberación de sustancia activa en el ensayo de disolución aumentaron considerablemente, hasta el punto de que la cesión se verificó en un tiempo menor que en los demás casos. Si se quiere alargar o acortar el mismo, así como modificar las cantidades de sustancia liberada, habría que intentar la búsqueda de la proporción idónea de tensiactivo y sustancia de irrigación en cada caso, por elaboración y ensayo de disolución de las formas farmacéuticas que se obtuvieran haciendo estas modificaciones. La mezcla integrante de la fórmula sigue siendo de tipo plástico y los valores de correlación entre datos experimentales y teóricos continuan siendo muy buenos. Como se ha dicho para las tres clases de comprimidos vistos anteriormente, también podría modificarse la sustancia tensiactiva tanto en naturaleza como en proporciones para tratar de mejorar las condiciones de liberación, que es lo que se decía en los comprimidos citados respecto a la sustancia de irrigación. El aspecto de los comprimidos después de ser sometidos a la prueba de disolución, puede observarse en la Fot. 7.

Puede concluirse que las formas farmacéuticas elaboradas a partir de las matrices A, B y C, junto a -

las que se obtuvieron a partir de las matrices citadas pero añadiendo otro tipo de sustancias, han demostrado cumplir con la cinética requerida para ellas y por su - aspecto externo, después de efectuar el análisis de disolución de sustancia activa, también pueden ser encuadradas dentro de las formas de acción prolongada a base de matrices inertes y, por lo tanto, pueden ser utilizadas con este fin siempre que se consiga aumentar su liberación por medio de aditivos de diversa naturaleza, - tal como se ha conseguido para algunos de los casos estudiados.


A/5
B/4,5
C/5


AS/4,5
BS/4,75
CS/5


ASL/6

3.2.- Formas farmacéuticas a base de resinas de intercambio iónico

3.2.1.- Formas elaboradas

Teniendo en cuenta que los resultados experimentales de las formas farmacéuticas de acción prolongada existentes en el mercado nacional no habían sido en modo alguno satisfactorios, se decidió en un principio elaborar una sola forma farmacéutica y, de acuerdo con los resultados que aportara para los ensayos a los que habia de someterse, se continuaría o no con otras.

Como todas las especialidades del mercado de este tipo eran cápsulas, se eligió este tipo de forma farmacéutica para el preparado de elaboración propia.

Antes de proceder a la elaboración de la forma farmacéutica, hubo de hacerse una selección previa de las sustancias integrantes de la misma.

3.2.2.- Selección del excipiente

La selección fue el resultado de la prospección bibliográfica que se efectuó para la elección de una o más resinas de intercambio iónico que suministraran los mejores resultados en la liberación de sustancia activa a partir de la forma farmacéutica.

Como la sustancia activa que iba a utilizarse era la misma que para las especialidades elaboradas a base de matrices inertes, según criterio expuesto anteriormente, y ésta era de tipo ácido débil, se necesita-

ban resinas aniónicas fuertemente básicas, por lo que - la localización bibliográfica de las mismas debía orientarse en este sentido. Se seleccionaron dos tipos, Amberlite´resin CG 400 (Cl) y Dowex-1 1x8 200, ambas con un tamaño de partículas de 200 "mesh". El grado de "cross--linking" expresado en tanto por ciento de divinilbenceno era del 10% y 8% respectivamente, valores comprendidos entre el 5% y 10% que son los idóneos en este tipo de preparados.

Del examen de ambos tipos de resinas se dedujo que el segundo no podía utilizarse directamente para la elaboración de formas farmacéuticas debido a la necesidad de una purificación previa del mismo, lo que complicaría el proceso. Se excluyó, por lo tanto, y sólo quedó para utilización el primero de ellos que se describe a continuación:

> Amberlite´resin CG 400 (Cl): De tipo aniónico fuertemente básico con un grado de "cross--linking" del 10% y un elevado índice de pureza. Se presenta como polvo tenue, de color amarillo leonado y gran higroscopicidad; es completamente insoluble en agua y su tamaño de - partículas corresponde a 200 "mesh". Fue suministrado por la BDH Chemical Ltd.

3.2.3.- Selección de la sustancia activa

Se eligió la misma sustancia que se utilizó - para las formas farmacéuticas de elaboración propia a base de matrices inertes, ácido salicílico, con objeto de hacer posible un estudio comparativo.

Como quiera que la descripción de la sustancia se hizo en el caso de las formas farmacéuticas citadas, se remite para ello al apartado correspondiente.

3.2.4.- Proceso de elaboración

La mecánica seguida para la elaboración de la forma farmacéutica de acción prolongada a base de una resina de intercambio iónico sigue la pauta expuesta en el apartado 2.2.1. de la Introducción.

Consultada la bibliografía específica, se llegó a la conclusión de que en ninguno de los métodos preparativos encontrados existe una fijación controlada de sustancia activa en la resina, es decir, que las cantidades que se fijan, varian de unos procesos a otros y, dentro del mismo, no se consigue fijar la misma cantidad al repetirlo en iguales condiciones. Por lo tanto, lo único que puede hacerse es tratar de influir sobre las condiciones en las que se verifica el proceso para conseguir que la cantidad de sustancia activa fijada sea máxima.

Teniendo en cuenta lo expuesto, se trató de buscar la mejor técnica elaborativa para una mayor fijación del ácido salicílico por los radicales libres de las partículas de resina. La técnica utilizada, que se expone a continuación, parte de las cantidades máximas de sustancia activa que podían solubilizarse en el vehículo puesto en contacto con la resina.

> Se toman 1380 ml de agua desionizada y se llevan a un matraz erlenmeyer que contiene 3 g de ácido salicílico. Se lleva la solución a un baño de agua mantenido a 37ºC hasta solubilización completa del sólido. Posteriormente se pesan 10 g de la resina que se va a utilizar y se introducen en el matraz. Durante 20 dias se conserva el preparado al resguardo de la luz agitando a intervalos y, transcurrido

el tiempo indicado, se filtra el líquido a través de papel, lavando el contenido del embudo con agua desionizada hasta que las aguas de lavado no contengan cantidades apreciables de ácido salicílico, lo que se comprueba por determinación espectrofotométrica de dichas aguas a la longitud de onda de 296 mμ. Se toma entonces el papel de filtro junto con el sólido en él contenido, y se coloca en una cápsula de porcelana que, posteriormente, se lleva a estufa mantenida a 100ºC hasta que dos pesadas consecutivas del contenido de la cápsula den iguales resultados. Una vez logrado, se toma el polvo separado del papel de filtro y se llenan con él 50 cápsulas del número 2 utilizando para ello un capsulador de llenado manual.

Obtenida la forma farmacéutica, se pasó a efectuar los ensayos de la misma expuestos en el apartado correspondiente. La denominación de las cápsulas fue la de Fórmula R.

3.2.5.- Ensayos efectuados

Se han efectuado los mismos ensayos que en el caso de las formas farmacéuticas de acción prolongada a base de resinas de intercambio iónico del mercado nacional siguiendo las técnicas descritas en el apartado correspondiente.

Como las únicas técnicas de ensayo que no se han expuesto con anterioridad han sido las correspondientes a los ensayos químicos, se exponen a continuación.

Análisis espectrofotométrico de la sustancia activa

Como la sustancia activa integrante de la forma farmacéutica es la misma que en el caso de las formas

de elaboración propia a base de matrices inertes, la técnica seguida para el ensayo espectrofotométrico es la expuesta allí.

Análisis cuantitativo de la sustancia activa contenida en la forma farmacéutica

Como se indicó al tratar de las formas de elaboración propia a base de matrices inertes, no se ha encontrado en la revisión bibliográfica efectuada, ninguna técnica de análisis para formas farmacéuticas sólidas con ácido salicílico como sustancia activa; se hizo, por lo tanto, necesario adecuar una técnica espectrofotométrica basada en solubilizar la sustancia activa contenida en la forma farmacéutica en un disolvente adecuado y medir la absorbancia de la solución comparándola con la que presenta una solución de concentración conocida de la sustancia pura en el mismo disolvente. La elección del disolvente, se hizo basándola en el ensayo efectuado para las fórmulas de matrices inertes. La técnica seguida fue la siguiente:

> Se toma el contenido de 10 cápsulas y se introduce en un matraz aforado de 1000 ml añadiendo agua hasta completar el volumen. Se lleva el matraz a baño maría mantenido a 37ºC durante 8 horas con agitación intermitente. Transcurrido el tiempo señalado se filtra la solución a través de papel y se toman 10 ml del filtrado que se llevan a un matraz aforado de 100 ml, completando con agua. Se pesa exactamente una cantidad determinada de ácido salicílico puro y se disuelve en la cantidad de agua necesaria para que la concentración final de la solución sea de 1 mg%. Se determinan las absorbancias de ambas soluciones en espectrofotómetro a 296 mμ en cubetas de cuarzo de -

1 cm de espesor y con utilización de agua como blanco.

Por el mismo tipo de deducciones hechas en el caso de las especialidades ensayadas por un método análogo, llamando $\underline{A}_p$ y $\underline{A}_s$ a las absorbancias de las soluciones problema y tipo respectivamente, la dosificación expresada en mg de sustancia activa por cápsula viene dada por la fórmula:

$$D = 10 \frac{A_p}{A_s} \quad mg$$

3.2.6.- Resultados experimentales

La exposición de los resultados experimentales se ha hecho siguiendo la metódica expuesta en el apartado correspondiente.

En este caso, y como ya se justificó para formas farmacéuticas a base de resinas de intercambio iónico del mercado nacional, no han podido llevarse a cabo estudios cinéticos por iguales razones que las que allí se indicaban.

En primer lugar se situa un cuadro que resume las características físicas y químicas de la forma farmacéutica, similar al utilizado en el caso de las formas del mercado. A continuación se ha colocado el cuadro correspondiente al ensayo de disolución cuyo contenido es en todo semejante a los expuestos para las formas farmacéuticas estudiadas con anterioridad. Por último se acom

paña una representación gráfica de la cantidad de sustancia cedida por la forma farmacéutica durante el ensayo de disolución, expresada en tanto por ciento respecto al total de sustancia contenida en dicha forma y representada respecto al tiempo expresado en horas.

CUADRO XCVIII

DENOMINACION	Fórmula R	
COMPOSICION	Acido salicílico.....5,39mg "Amberlite" resin CG-400(Cl) ...150mg	
DESCRIPCION VISUAL	Cápsulas pequeñas de coloración uniforme verde brillante.	
FORMA	Cilíndrica normal	
DIMENSIONES (mm)	Eje Mayor	x_{20}= 17,73
	Eje Menor	x_{20}= 5,33
PESO (g)	x_{20}= 0,22360	
DETERMINACION CUANTITATIVA	ENSAYO	Espectrofotometrico
	CONTENIDO	5,390 mg

ENSAYO DE DISOLUCION

CUADRO XCIX

CONDICIONES DE LA EXPERIENCIA

Nº Unidades	Dosis/Unidad	Volumen liquido	Concentración max.(mg%)	$E^{1\,mg\,\%}_{1\,cm\ 296m\mu}$
5	5,39 mg	2500 ml	1,078	0,231

DATOS EXPERIMENTALES

Tiempo (horas)	ABSORBANCIAS			$\bar{C}$ (%)
	a_1	a_2	a_3	
0,5	0,300	0,180	0,190	89,517
1	0,320	0,190	0,195	94,341
2	0,320	0,190	0,195	94,341

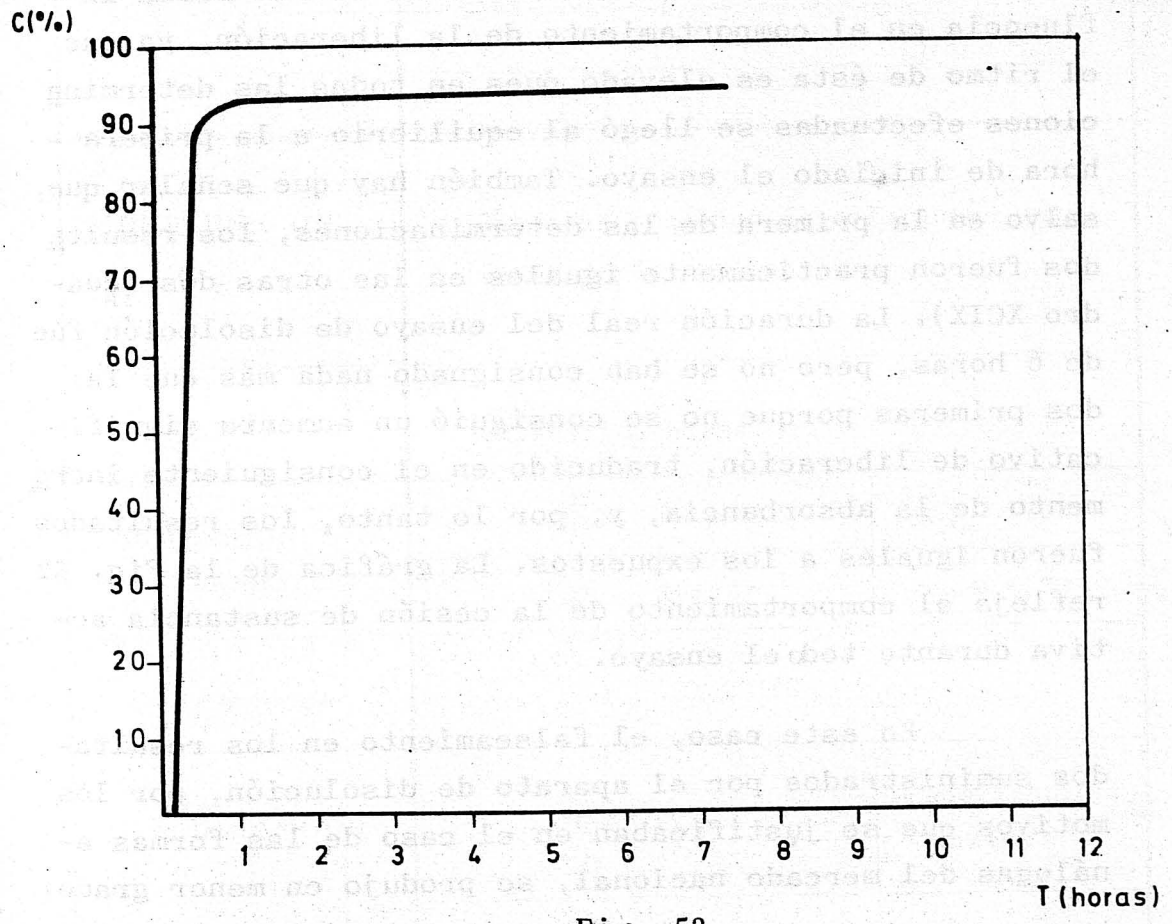


Fig. 52

De las cifras de sustancia activa obtenidas - (cuadro XCVIII) se deduce que la resina que forma parte de la fórmula se encuentra poco cargada, lo que significa que existe un alto porcentaje de resina libre y esto debe traer como consecuencia una disminución en el ritmo de liberación de la sustancia activa cuando se somete la forma farmacéutica a ensayo de disolución. Si - se observa el cuadro correspondiente a dicho ensayo, se verá que el factor antes citado no ha tenido mucha in-- fluencia en el comportamiento de la liberación, ya que el ritmo de ésta es elevado pues en todas las determinaciones efectuadas se llegó al equilibrio a la primera - hora de iniciado el ensayo. También hay que señalar que, salvo en la primera de las determinaciones, los resultados fueron practicamente iguales en las otras dos (cuadro XCIX). La duración real del ensayo de disolución fue de 6 horas, pero no se han consignado nada más que las dos primeras porque no se consiguió un aumento significativo de liberación, traducido en el consiguiente incremento de la absorbancia, y, por lo tanto, los resultados fueron iguales a los expuestos. La gráfica de la Fig. 52 refleja el comportamiento de la cesión de sustancia activa durante todo el ensayo.

En este caso, el falseamiento en los resultados suministrados por el aparato de disolución, por los motivos que se justificaban en el caso de las formas análogas del mercado nacional, se produjo en menor grado.

Como puede facilmente deducirse de los resultados expuestos y de su expresión gráfica, la Fórmula R

no parece tener acción prolongada ya que la curva de liberación corresponde a la de un preparado de acción normal. Por lo tanto, desde el punto de vista de los ensayos "in vitro", a los que se ha sometido, hay que afirmar que no cumple con los requisitos exigidos para una preparación de esta clase.

4.- Análisis comparativo de los resultados experimentales de las formas farmacéuticas ensayadas del mercado nacional y de elaboración propia.

4.- Análisis comparativo de los resultados experimentales de las formas farmacéuticas ensayadas del mercado nacional y de elaboración propia.

4.1.- Formas farmacéuticas a base de matrices inertes.

Aunque no puede hacerse una comparación muy estricta entre las distintas formas farmacéuticas ensayadas ya que la sustancia activa que entra a formar parte de las mismas no es igual en todos los casos, al menos, conociendo las solubilidades de cada una de ellas y

el porcentaje al que se encuentran en la forma farmacéutica, la comparación entre los distintos comportamientos de cesión de la sustancia activa durante el ensayo de disolución "in vitro" puede ser indicativa del comportamiento de las matrices que integran los comprimidos.

Con el fin de facilitar la comparación de resultados, se han agrupado los datos concernientes al tanto por ciento de sustancia activa contenida en la forma farmacéutica y a la cantidad, también expresada en tanto por ciento, de sustancia activa liberada en el ensayo de disolución, cantidad que se ha tomado en tres tiempos distintos, a la hora de iniciarse dicho ensayo, a las seis horas de comenzado el mismo y después de transcurridas doce horas. Estos datos se han expuesto para todas las especialidades del mercado ensayadas y para las formas de elaboración propia seleccionadas como mejores en cada uno de los lotes citados. Con las cantidades de sustancia activa liberadas en los tiempos antes fijados, se ha elaborado una representación gráfica en la que se incluyen todas las especialidades y fórmulas contenidas en el párrafo anterior, con el fin de facilitar al máximo la comparación de resultados. Los datos se encuentran en el cuadro C y en la Fig. 53.

CUADRO C

DENOMINACION	% de sustancia activa	LIBERACION		
		1 h	6 h	12 h
DIABIS RETARDO	42,881	32,040%	79,028%	97,954%
FEROGRADUMET	86,555	40,283%	98,607%	100,000%
RONICOL RETARDADO	40,297	13,642%	51,724%	66,368%
ISOKET RETARD	8,640	21,181%	61,785%	83,833%
Fórmula A_5	17,909	2,937%	13,953%	22,631%
Fórmula $B_{4,5}$	17,750	6,470%	22,238%	34,395%
Fórmula C_5	13,592	6,795%	25,859%	40,476%
Fórmula $AS_{4,5}$	15,775	5,640%	22,087%	38,399%
Fórmula $BS_{4,75}$	15,217	5,016%	22,751%	68,915%
Fórmula CS_5	17,137	8,006%	31,131%	51,944%
Fórmula $ASL_{6,4}$	14,379	19,764%	79,633%	97,590%

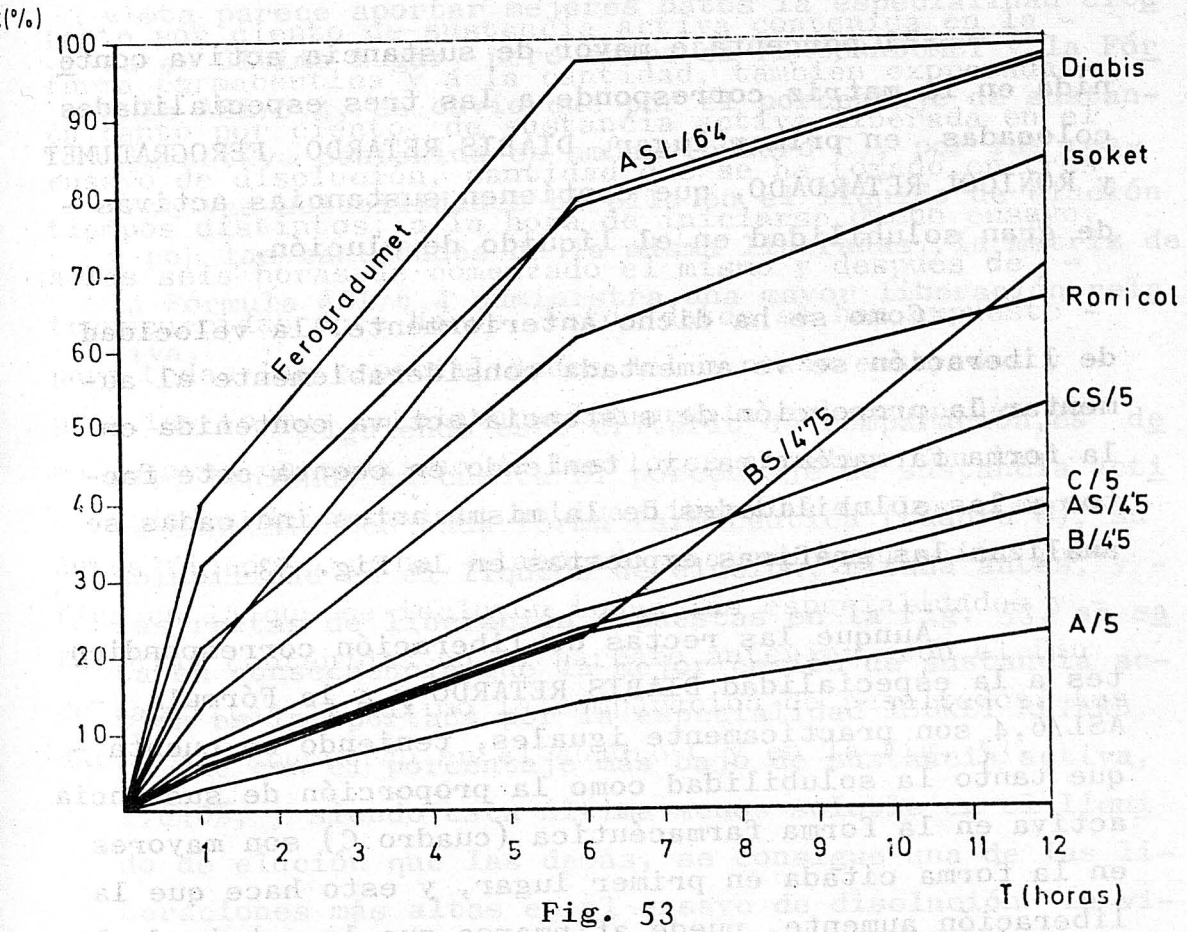

(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
T (horas)
Ferogradumet
ASL/64
BS/475
Diabis
Isoket
Ronicol
CS/5
C/5
AS/45
B/45
A/5

Fig. 53

En el cuadro se observa que las formas farmacéuticas que tienen menor proporción de sustancia activa son las correspondientes al ISOKET RETARD, Fórmula - C/5 y Fórmula ASL/6,4 que se corresponden a su vez con las sustancias activas de menor solubilidad en el líquido de elución, siendo la contenida en la primera forma la que presenta la menor de todas ellas.

El porcentaje mayor de sustancia activa contenida en la matriz corresponde a las tres especialidades colocadas en primer lugar, DIABIS RETARDO, FEROGRADUMET y RONICOL RETARDADO, que contienen sustancias activas - de gran solubilidad en el líquido de elución.

Como se ha dicho anteriormente, la velocidad de liberación se ve aumentada considerablemente al aumentar la proporción de sustancia activa contenida en la forma farmacéutica, y, teniendo en cuenta este factor y las solubilidades de la misma antes indicadas se analizan las gráficas expuestas en la Fig. 53.

Aunque las rectas de liberación correspondientes a la especialidad DIABIS RETARDO y a la Fórmula - ASL/6,4 son practicamente iguales, teniendo en cuenta - que tanto la solubilidad como la proporción de sustancia activa en la forma farmacéutica (cuadro C) son mayores en la forma citada en primer lugar, y esto hace que la liberación aumente, puede afirmarse que la matriz de la Fórmula ASL/6,4 proporciona mejor liberación que la correspondiente a la forma DIABIS RETARDO. Por otra parte, la especialidad FEROGRADUMET supera la cantidad de sustancia activa liberada por las dos formas farmacéuticas

anteriores, consecuencia lógica de su elevado porcentaje de sustancia activa y de la solubilidad de la misma en el líquido de elución; la comparación entre el comportamiento de ésta última en lo que respecta a la cesión, y el presentado por la especialidad DIABIS RETARDO se hace difícil al ser la sustancia activa contenida en cada forma, de distinta naturaleza, aunque a simple vista parece aportar mejores datos la especialidad citada en último lugar, pero entre el FEROGRADUMET y la Fórmula ASL/6,4, es obvio que por el porcentaje de sustancia activa contenida en ambas (cuadro C), por las respectivas solubilidades de ella en el líquido de elución y por las cantidades de la misma liberadas, la matriz de la Fórmula ASL/6,4 suministra una mayor liberación relativa.

Siguiendo este criterio de comparación, es decir, teniendo en cuenta el porcentaje de sustancia activa contenida en cada forma farmacéutica (cuadro C), su solubilidad en el líquido de elución, citada antes, y las rectas de liberación expuestas en la Fig. 53, se saca en consecuencia que la mejor cesión de sustancia activa es la aportada por la especialidad ISOKET RETARD, ya que con el porcentaje más bajo de sustancia activa, 8,640%, y siendo esta última menos soluble en el líquido de elución que las demás, se consigue una de las liberaciones más altas en el ensayo de disolución "in vitro". Por estas razones se cree que a continuación debe situarse la Fórmula ASL/6,4, seguida de las CS/5 y de la BS/4,75. La colocación de las demás formas farmacéuticas se hace difícil y hará falta fabricar, dentro de los comprimidos de elaboración propia, nuevas fórmulas que posean unos porcentajes más elevados en sustancia ac

tiva para que pudieran compararse con las especialidades del mercado nacional, ya que, al ser tan diferentes las proporciones de la misma entre ambos grupos de formas y estar tan distantes sus respectivas liberaciones, no - puede establecerse una comparación de resultados.

4.2.- Formas farmacéuticas a base de resinas de intercambio iónico

Analogamente a lo dicho en el apartado 4.1. - para las formas a base de matrices inertes, no puede hacerse una comparación muy estricta entre las distintas formas farmacéuticas, ya que al no estar integradas en su totalidad por la misma sustancia activa, las características de su liberación no son las mismas en todos -- los casos.

La comparación que va a efectuarse se basa en la observación de las cantidades de sustancia cedidas - de acuerdo con el tanto por ciento contenido en la forma farmacéutica, y, si los resultados que se pueden deducir de la misma no son rigurosos, al menos pueden servir como indicativos de los distintos comportamientos - en la cesión. Para ello se ha utilizado un cuadro y una gráfica similares a las expuestas en el apartado 4.1.

CUADRO CI

DENOMINACION	% de sustancia activa	LIBERACION		
		1 h	6 h	12 h
CODIPRONT	12,070	53,731	77,400	94,428
MIRAPRONT	5,721	86,357	97,025	97,025
Fórmula R	2,411	94,341	94,341	94,341

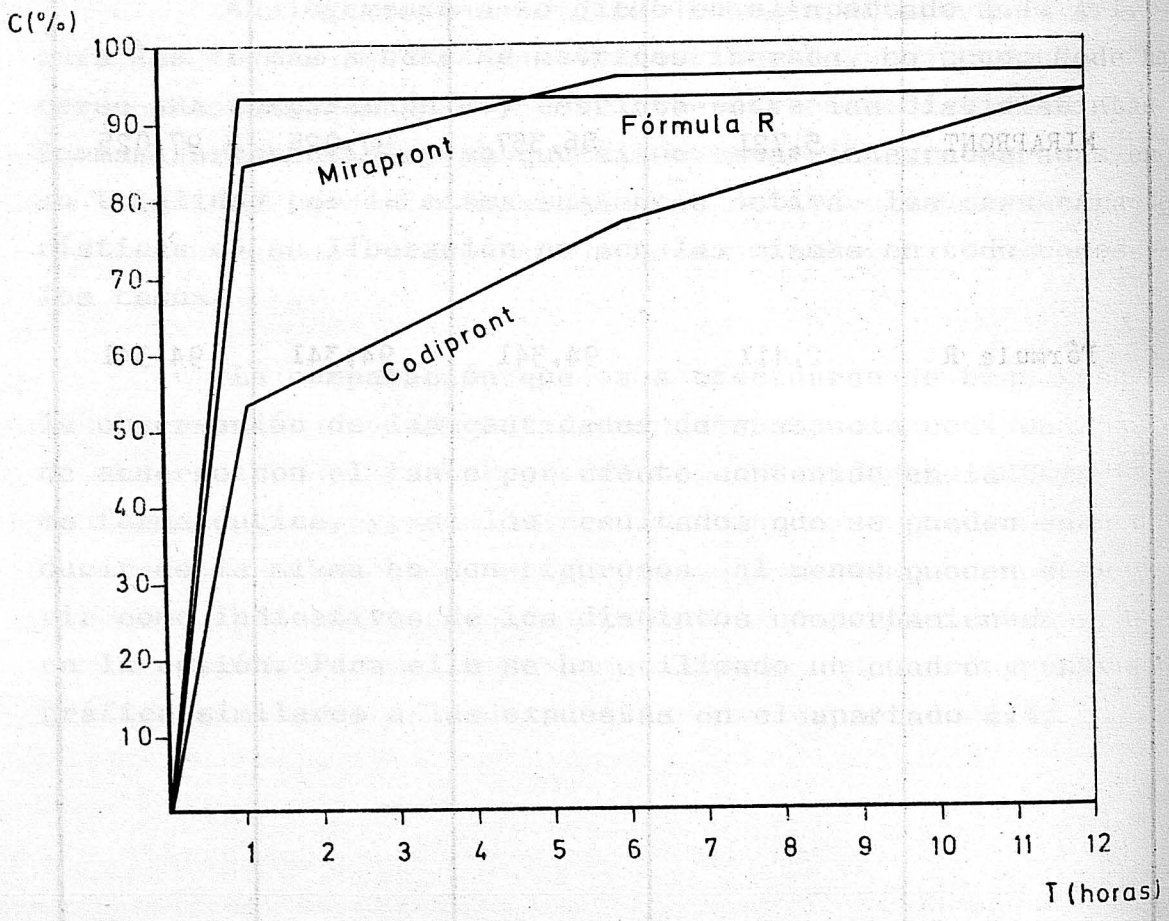

C(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
Mirapront
Fórmula R
Codipront
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
T (horas)

Fig. 54

De las tres especialidades incluidas en el cuadro, la que está formada por la sustancia activa más insoluble es la especialidad MIRAPRONT, mientras que las solubilidades de las otras dos sustancias son practicamente análogas. Teniendo en cuenta este factor y el porcentaje de sustancia contenido en cada caso (cuadro CI), era presumible que las formas farmacéuticas que consiguieran mayor retardo en la liberación estuvieran encuadradas en una de las dos últimas especialidades, MIRAPRONT o Fórmula R, sin embargo la Fig. 54 expresa claramente que la que proporciona mejores resultados es la citada en primer lugar, es decir, la especialidad CODIPRONT. A pesar de ello puede deducirse de los datos que, en ninguno de los casos expuestos se dá una liberación de sustancia activa satisfactoria, ya que en la primera hora - del ensayo se libera la mayor parte de la sustancia activa contenida en la forma.

Se concluye señalando que tanto en las formas del mercado nacional, como en las de elaboración propia, no se han obtenido resultados aceptables en los ensayos "in vitro" para formas farmacéuticas a base de resinas - de intercambio iónico, puesto que, en ningún caso demuestran ser poseedoras de acción prolongada.

CONCLUSIONES

C O N C L U S I O N E S

I.- Especialidades farmacéuticas del mercado nacional.

1.- Todas las formas farmacéuticas localizadas en el mercado nacional constituidas por una matriz inerte han sido comprimidos o grageas, mientras que las formadas por resinas de intercambio iónico - han sido cápsulas.

2.- Sólo existen variaciones superiores a lo aceptable entre los contenidos declarados y los encontrados experimentalmente en las especialidades - FEROGRADUMET (25,2% por defecto) y MIRAPRONT - (32,16% por exceso).

3.- Los valores de las determinaciones de dureza en las formas farmacéuticas constituidas por matriz inerte, han sido muy elevados excepto para la especialidad DIABIS RETARDO en la que la disminución de los mismos coincide con una disminución en las dimensiones de la forma farmacéutica con respecto a las demás especialidades.

4.- La matriz de las especialidades constituidas por una estructura inerte parece ser de tipo céreo - en las especialidades DIABIS RETARDO e ISOKET RETARD y es de tipo plástico en FEROGRADUMET y RONICOL RETARDO.

5.- La cesión de sustancia activa en el análisis "in vitro" para las especialidades de matriz inerte -

se verificó de manera gradual, con un mayor ritmo durante las seis primeras horas. Sólo se llegó a una liberación total de sustancia activa en las 12 horas que duró el ensayo en la especialidad FEROGRADUMET - en la que se consiguió a las 7 horas, pero los resultados obtenidos fueron satisfactorios en todos los - casos. Las especialidades DIABIS RETARDO y FEROGRADUMET no requirieron tiempo de mojadura al inicio del ensayo de disolución debido al alto porcentaje de - sustancia activa contenido en la forma, en ambos casos y a la probable presencia de un tensiactivo en - la primera de ellas. La estructura de las formas farmacéuticas se conservó en todos los casos observándose cierta rotura en el DIABIS RETARDO lo que parece deberse a las mismas causas que originaron la ausencia del tiempo de mojadura.

6.- Los valores encontrados para el coeficiente de correlación en todos los casos han sido muy próximos a la unidad y muy superiores a los valores suministrados para el mismo por las tablas estadísticas para probabilidades del 5 y 1%. Ello indica que la liberación "in vitro" de la sustancia activa puede ser perfectamente controlada y, en consecuencia, podrá predecirse con bastante aproximación el comportamiento de la cesión.

7.- Los resultados de liberación de sustancia activa en las especialidades constituídas por resinas de intercambio iónico existentes en el mercado nacional, presentaron una disparidad manifiesta para el ensayo de disolución "in vitro" al que fueron sometidas, lo que

parece deberse a que los factores de equilibrio por el que se libera la sustancia activa de la - resina no son en modo alguno controlables y no - se repiten de igual forma de unas experiencias a otras.

8.- La liberación de sustancia activa para la especialidad CODIPRONT se verificó, tanto en cantidades como en ritmo, de forma muy irregular en las experiencias de disolución por lo que dicha forma farmacéutica no puede considerarse aceptable como preparado de acción prolongada. La especialidad MIRAPRONT no ha demostrado poseer acción - prolongada en el ensayo de liberación "in vitro" ya que la casi totalidad de la sustancia activa se liberó a la hora del inicio del ensayo de disolución.

II.- Formas farmacéuticas de elaboración propia

9.- Las mezclas constitutivas de todas las formas - farmacéuticas elaboradas a base de matrices inertes tienen un comportamiento plástico-elástico con un mayor módulo de plasticidad lo que se demuestra por el hecho de que puedan obtenerse distintos comprimidos a partir de una misma fórmula, a presiones diferentes, aunque en algunos casos estos comprimidos sean defectuosos por la tendencia del polvo que los constituye a adherirse a - los punzones de la máquina de comprimir. La adición de un 20% de sulfato sódico anhidro a la mezcla de matriz inerte y sustancia activa no modifi

ca su comportamiento reológico que sigue siendo de tipo plástico-elástico con mayor módulo de plasticidad. la adción de un 8% de laurilsulfato sódico a las mezclas de matriz, sustancia activa y sustancia de irrigación, no modifica sus características reológicas que siguen siendo de tipo plástico.

10.- Se ha comprobado la existencia de coronamiento en todas las fórmulas obtenidas, en unos casos en las formas farmacéuticas obtenidas a mayor presión y en otros en las de menor presión. El fenómeno ha aparecido disimulado en las Fórmulas A/5 y C/5,5 pero se ha manifestado en la determinación de la dureza en posición vertical.

11.- Los valores de dureza de las formas farmacéuticas a base de matrices inertes han sido inferiores a los de las formas del mercado nacional excepto en un caso (Fórmula ASL/6,4). En general puede afirmarse que tales valores han sido muy uniformes en todos los casos, exceptuando los de aquellos comprimidos que aparecian coronados en los cuales la dureza en sentido vertical daba valores inferiores a los de las demás formas farmacéuticas.

12.- Para las formas constituidas por matriz inerte y sustancia activa, ya sea matriz de tipo céreo (Fórmulas A y B) o de tipo plástico (Fórmulas C), se consiguió una liberación de sustancia activa muy baja durante el ensayo de disolución, siendo menor en las formas de matriz cérea estearílica (Fórmulas A), intermedia en las de matriz cérea cetílica (Fór

mulas B) y mayor en las de matriz plástico-cérea - (Fórmulas C). Los comprimidos conservaron su estructura durante el ensayo presentando el mejor aspecto lo citados en último lugar. En todos los casos se requirió un tiempo de penetración del disolvente en la forma farmacéutica.

13.- Los valores del coeficiente de correlación de las fórmulas preparadas fueron muy próximos a la unidad lo que demuestra la existencia de una gran concordancia entre liberación experimental y cinética teórica.

14.- La sustitución del alcohol estearílico por cetílico trae consigo una disminución de los valores de dureza y un aumento en la liberación de sustancia activa. La sustitución del aceite de ricino hidrogenado por polietileno AC 617 A, se tradujo en un aumento de la liberación de sustancia activa y mejoramiento de las características del comprimido.

15.- Las calidades de polietileno existentes en forma de polvo en el mercado nacional no permiten obtener comprimidos de matriz plástica si no se utilizan máquinas de comprimir que permitan presiones muy elevadas, ya que la cohesión que presentan tales polietilenos no es suficiente ni siquiera con la adición de ligantes de alto poder de cohesión.

16.- La liberación de sustancia activa durante el ensayo de disolución "in vitro" en las formas constituidas por sustancia activa, matriz inerte y sustancia de irrigación, ya sea en matriz de tipo céreo (Fórmu-

las AS y BS) o plástico-céreo (Fórmulas CS) aumentó en cantidad y ritmo respecto a la presentada por las fórmulas de constitución análoga pero sin sustancia de irrigación (Fórmulas A, B y C), pero sólo se llegaron a valores aceptables para la fórmula de matriz cérea cetílica (Fórmulas BS). Se conservó la estructura de los comprimidos en todos los casos y fue necesario un tiempo de mojadura previo a la cesión.

17.- Los comprimidos con matriz cérea cetílica y sulfato sódico (Fórmula BS) presentaron a las seis horas de iniciado el ensayo de disolución una manifiesta rotura de la forma farmacéutica lo que determina una variación de las constantes que rigen su cinética de liberación y ello se manifiesta en valores más bajos del coeficiente de correlación.

18.- Los comprimidos que presentan mejores características físicas entre todos los pertenecientes a los tres tipos de matriz con sulfato sódico anhidro (Fórmulas AS, BS y CS), antes y después del ensayo de disolución, son los correspondientes a la fórmula de matriz plástico-cérea (Fórmula CS).

19.- Los valores obtenidos para el coeficiente de correlación en las Fórmulas AS, BS y CS, han sido muy próximos a la unidad, pero han descendido respecto a los presentados por las formas farmacéuticas constituidas solamente por matriz inerte y sustancia activa (Fórmulas A, B y C), debido a la rotura de la matriz que se produce en tales casos.

20.- La introducción de un 8% de laurilsulfato sódico como sustancia tensiactiva junto con sulfato sódico anhidro determinó la obtención de comprimidos aceptables desde el punto de vista galénico sólo - en el caso de matriz cérea estearílica (Fórmula ASL) La liberación de sustancia activa a partir de dicha Fórmula es mucho mayor que para las demás formas - farmacéuticas elaboradas y es practicamente total a las nueve horas de iniciarse el ensayo de disolución. La presencia del tensiactivo anula el tiempo de mojadura inicial de los comprimidos durante el ensayo de disolución, haciendo accesibles los poros al disolvente desde que comienza el ensayo, lo que se refleja en un valor positivo para la ordenada - en el origen de la recta que representa la liberación. Los valores del coeficiente de correlación - indican que la liberación de sustancia activa en - la prueba de disolución sigue la cinética teórica de HIGUCHI.

21.- La forma farmacéutica de elaboración propia a base de una resina de intercambio iónico (Fórmula R) no ha demostrado poseer acción prolongada al someterla al ensayo de disolución "in vitro".

22.- Tanto por las técnicas elaborativas utilizadas para obtener formas de acción prolongada a base de - resinas de intercambio iónico, que en modo alguno controlan la cantidad de sustancia fijada a la resina, como por la liberación de sustancia activa - " in vitro", que se efectua de forma muy irregular, esta clase de formas no parece ser muy adecuada para su empleo.

III.- Estudio comparativo

23.- De todas las formas farmacéuticas ensayadas a base de matrices inertes, la que da mejores resultados en lo que concierne a su cesión es la especialidad ISOKET RETARD y a continuación por orden decreciente se situan las Fórmulas ASL/ 6,4, CS/5 y BS/4,75.

24.- Los ensayos "in vitro" permiten afirmar que las formas farmacéuticas de acción prolongada a base de matrices inertes son de elección para conseguir resultados perfectamente controlables y reproductibles de prolongamiento de la acción.

25.- Las formas farmacéuticas a base de resinas de intercambio iónico tanto del mercado como de elaboración propia han demostrado en el ensayo de disolución "in vitro" no poseer una acción prolongada manifiesta y su irregularidad en los resultados de unas experiencias a otras dentro de una misma fórmula o preparado hace que no puedan ser consideradas como buenas para obtener formas farmacéuticas de acción prolongada.

IV.- Validez de la técnica operativa

26.- La técnica empleada para el ensayo de disolución de las formas farmacéuticas estudiadas es adecuada para comprimidos o grageas no disgregables, comprimidos de matriz inerte, y no es

apropiada para cápsulas o comprimidos disgregables que dejan en suspensión partículas insolubles, en cuyo caso se produce un falseamiento de resultados en las medidas espectrofotométricas automáticas que tienen lugar dureante el proceso; esto ha sido lo ocurrido con las formas farmacéuticas a base de resinas de intercambio iónico estudiadas. En estos - casos habría de hacerse una modificación de la técnica o debería utilizarse otra de tipo discontínuo para obtener resultados más satisfactorios.

BIBLIOGRAFIA

B I B L I O G R A F I A

(1) Nairn G.: Can. Pharm.J., 102, 336 (1969).

(2) Silva Carvalho L.: "Tecnologia Farmacêutica", Ed.Sociedade Farmacêutica Lusitana, Lisboa 1963, - Apartado I.

(3) Rigamonti S.: Il Farmaco, Ed.Prat., 18, 90 (1963).

(4) Dominici A. y Marconi M.: Boll. Chim. Farm., 104, 648 (1965).

(5) Guichard C.: "Eléments de Technologie Pharmaceutique", Ed. Medicales Flammarion, Paris 1967, pág. 503.

(6) Osol A., Deno R.A....: "Remington's Pharmaceutical Sciences", 14ª Ed. Mack Publishing Co., Easton 1970, pág. 1702.

(7) Socías M.S., Gómez M.C., Quesada E., Cerezo A., Suñé J.M.: Unifarma, 4, 500 (1970).

(8) Blanc J., García F., Arancibia A.: Il Farmaco, Ed.Prat. 23, 182 (1968).

(9) Lazarus J., Pagliery M., Lachman L.J.: J. Pharm. Sci., 53, 798 (1964).

(10) Desai S.J., Simonelli A.P., Higuchi W.I.: J. Pharm. Sci., 54, 1459 (1965).

(11) Ionescu-Stoian P., Moldovan A.: Farmacia (Buc.), 16, 525 (1968).

(12) Higuchi T.: J. Pharm. Sci., 52, 1145 (1963).

(13) Bonciocat N., Postelnicu T., Ban P.: Farmacia (Buc.), 17, 29 (1969).

(14) Schwartz J.B., Simonelli A.P., Higuchi W.I.: J. Pharm. Sci., 57, 274 (1968).

(15) Ionescu-Stoian P., Moldovan A.: Farmacia (Buc.), 16, 601 (1968).

(16) Ionescu-Stoian P., Florea V., Aiteanu E., Medianu M., Bonciocat N., Bogdan C.: Acta Pharm. Jug., 15, 41 (1965).

(17) Ionescu-Stoian P., Florea V., Aiteanu E., Medianu M., Moldovan A., Bogdan C.: Ann. Pharm. Franç., 24, 367 (1966).

(18) Ionescu-Stoian P., Ban P., Andrei I.: Farmacia (Buc.), 18, 385 (1970).

(19) Ionescu-Stoian P.: Farmacia (Buc.), 18, 273 (1970).

(20) Ionescu-Stoian P., Florea V., Bonciocat N., Arizan D.: Acta Pharm. Jug., 15, 33 (1965).

(21) Moldovan A., Medianu M., Aiteanu E.: Farmacia (Buc.), 16, 561 (1968).

(22) Ionescu-Stoian P., Moldovan A.: Farmacia (Buc.), 16, 75 (1968).

(23) John P.M.,Becker C.H.: J.Pharm.Sci., 57, 584 (1968).

(24) Nogueira Prista L., Polonia J., Silva Costa A., Ramos Morgado R.:"Anais Fac. Farm. Porto, 25, 3 (1965).

(25) Ban P., Andrei I., Bogdan C.: Farmacia (Buc.), 15, 539 (1967).

(26) Simoons J.: "Formulation and experimental evaluation of oral sustained release medications based on the principle of delayed diffusion". Tesis doctoral, Univ. Amsterdam, 1962.

(27) Singh P., Desai S.J., Simonelli A.P., Higuchi W.I.: J. Pharm. Sci., 57, 217 (1968).

(28) Desai S.J., Singh P., Simonelli A.P., Higuchi W.I.: J. Pharm. Sci., 55, 1230 (1966).

(29) Ionescu-Stoian P., Moldovan A.: Farmacia (Buc.), 16, 65 (1968).

(30) Desai S.J., Singh P., Simonelli A.P., Higuchi W.I.: J. Pharm. Sci., 55, 1224 (1966).

(65) METTLER H10/H20, METTLER, Zurich (Folleto).

(66) ERWEKA TBT, ERWEKA APPARATEBAU GMDH, Frankurt (Folleto).

(67) Herráez M.: "Contribución al estudio físico de los comprimidos: Ensayos de dureza", Tesis doctoral, Univ. de Granada,1966, en Ars Pharm., 9, 39 (1968).

(68) Buenestado C.: "Extensibilidad y granulometría de pomadas suspensión: Aportación a su estudio", Tesis doctoral, Univ. de Granada, 1970.

(69) Velázquez A.: "Pomádas oftálmicas: Estudio tecnológico", Tesis doctoral, Univ. de Granada, 1973.

(70) ERWEKA TESTER, type AT 3, ERWEKA APPARATEBAU GMBH, Frankfurt (Folleto).

(71) HITACHI model 124 double-beam spectrophotometer, HITACHI Ltd., Tokio (Folleto).

(72) INTERCON, Ed. Publicaciones controladas, Madrid 1970.

(73) Diccionario Español de Especialidades Farmacéuticas (DEDEF), 1969-70. San sebastián 1970 y su suplemento 1971.

(74) Fraile A.: "Ensayos y valoraciones biológicas", en "Enciclopedia Farmacéutica", Pozo A.y Gastón de Iriarte E., Ed. Científico-médica, Barcelona 1962.

(75) Gore W.L.:"Métodos estadísticos para experimentación Química y Tecnológica", Ed. Tecnos S.A., Madrid, pág. 101.

(76) "métodos estadísticos", en "Tablas científicas, Documenta Geigy", 6ª Ed., J.R. Geigy S.A., Basilea 1965, pág. 61.

(77) Loc. cit. (40), pág. 488.

(78) "The British Pharmacopoeia" 1968 (B.P. 68), Addedum 1977, pág. 81.

(79) "The Merck Index", 8ª Ed., Merck & Co. Inc., Rahway N.J. 1968, pág. 808.

(80) Loc. cit. (40), pág. 266.

(81) "El principio gradumet", ABBOT LABORATORIES S.A., Madrid 1969 (Folleto).

(82) " Medicamentos de actualidad", III (4) 7 (1963).

(83) Loc. cit. (79), pág. 593.

(84) Loc. cit. (40), pág. 141.

(85) Osol A., Prattr., Alschule M.D.: "The United States Dispensatory and Phisicians´Pharmacology", 26ª Ed., Ed. J.B. Lippincott Company, Philadelphia & Toronto 1967, pág. 893.

(86) CUTINA HR, HENKEL INTERNATIONAL GMBH. HID 1968 (1) -sp- 126.820 Düsseldorf.

(87) "Pharmacopée Française", IX Ed. (Codex IX), Paris 1972, T.I, pág. 25.

(88) "Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana", 7ª Ed. (F.U.I.7), Roma 1965, pág. 57.

(89) Loc. cit. (40), pág. 684.

(90)"Pharmacopea Helvetica", Editio sexta (Ph.Helv.6), T. II, pág. 339.

(91) Loc. cit. (58), pág. 143.

(92) Loc. cit. (87), T. I, pág. 24.

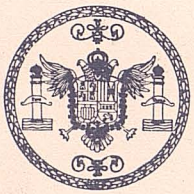
(93) "Farmacopea Oficial Española" 9ª Ed. (FE IX), Madrid 1954, pág. 166.

(94) "AC POLIETILENOS Y COPOLIMEROS", Allied Chemical, Plastics Division, Morristwon 1967 (Folleto).

(95) Loc. cit. (93), pág. 132.

(96) Nelson N.E.: J.Amer. Pharm. Ass., Sci. Ed., 44, 494 (1955).

(97) Train D.: J. Pharm. Pharmacol., 8, 745 (1956).



DEPARTAMENTO DE GALENICA
FACULTAD DE FARMACIA