

ARS PHARMACEUTICA

REVISTA DE LA FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD DE GRANADA

Tomo XVI - Núm. 2

1975

Consejo de Redacción

Director:

Prof. Dr. D. Jesús Cabo Torres

Director Ejecutivo:

Prof. Dr. D. José Luis Valverde

Vocales:

Prof. Dr. D. Alberto Ramos
Cormenzana

Prof. Dr. D. Aurelio Murillo
Taravillo

Prof. Dr. D. Fermín Sánchez
de Medina Contreras

Prof. Dr. D. Antonio Cerezo
Galán

Secretario de Redacción:

Prof. Dr. D. Luis Bravo Díaz

Redacción y Administración:

Facultad de Farmacia,
Granada - España.

Dep. Legal. GR: núm. 17-1960

Imprime:

Gráficas del Sur, S. A.
Boquerón, 6
Granada 1975.
1.000 ejemplares

Sumario

PAG.

TRABAJOS ORIGINALES DE LA FACULTAD

- Disgregación de comprimidos: Métodos de Estudio. Por J. Sánchez Morcillo, A. Cerezo y J. M.^a Suñé. 175
- Aislamientos de bacterias en medios deficientes en fósforo. Por A. Ramos-Cormenzana... 203
- «Índices de Jurisprudencia Farmacéutica» (1930-1974). Por J. L. Valverde y J. S. Vacas ... 211
- Aislamiento e identificación de cocos Gram positivos productores de anginas. I. Estafilococos. Por P. Romero, V. Salmerón y J. Llosá. 257
- Contribución al estudio hidrogeológico de la zona de Lanjarón (Granada). Por M. Lara, A. García y M. Delgado... 267

TRABAJOS DE COLABORACION

- Espectros y reaccionabilidad frente a iones inorgánicos de los compuestos 2-piridilaldehído-2-quinolhidrazona, 2-piridilaldehído-2-quinolilhidracida y 6-metil-2-piridilaldehído-2-quinolilhidracida. Por F. Capitán, F. Salinas y J. Giménez Plaza ... 293

TRABAJOS DE REVISION

- La alimentación del pasado y la del futuro. Por G. García-Villanova. 305

CONGRESOS

- XXVII International Symposium over Fytofarmacie en Fytiatrie ... 319
- Curso de Microbiología de Aguas. 320
- Crítica de libros ... 323

De conformidad con lo preceptuado en el artículo 21 de la vigente Ley de Prensa e Imprenta, se hace pública la relación de los *Organos Rectores* de esta revista.

TRABAJOS ORIGINALES DE LA FACULTAD

CATEDRA DE FARMACIA GALENICA

Prof. Dr. E. SELLES

DISGREGACION DE COMPRIMIDOS: METODOS DE ESTUDIO

por

J. SANCHEZ-MORCILLO, A. CEREZO y J. M.^a SUÑÉ

RESUMEN

Los ensayos de disgregación constituyen una de las tradicionalmente empleadas en la evaluación de la calidad de los comprimidos. En el presente trabajo dividiéndolos en los grupos siguientes:

— Método

que intentan asemejarse en lo posible a las condiciones fisiológicas del organismo.

— Métodos "in vivo", que mediante técnicas especiales sualización directa o indirecta del comprimido dentro del organismo o bien de los efectos producidos por la disgregación del mismo.

RESUME

Les essais de delitement constituent une des preuves plus traditionnellement employées dans l'évaluation de la qualité des comprimés. Dans le travail en cours il est en traint de se réaliser une revision des principales méthodes en les plaçant a leur tour dans les groupes suivants:

— Méthodes "in vitro" qui correspondent aux réalisées avec dispositifs qui táchent de se ressembler dans le possible aux de l'organisme.

— Méthodes "in vivo" qui par le moyen de techniques spéciales employées perméttent la visualisation direct me ou bien les efects produits par la delitement du même.

SUMMARY

The assays of disintegration are one of the traditional methods used to check up the quality of the tablets. In this work we are doing a revision of the main methods, grouping them as follows:

— Methods "in vitro" are the corresponding intendings to represent the physiological conditions of human body.

— Methods "in vivo" are those that through special techniques allow the direct or indirect sight of the tablet in the body or the effects produced by its desintegration.

I.—INTRODUCCION

La definición más simple que pudiera darse de disgregación sería la de considerarla como el proceso inverso a la compresión, ya que, en realidad, no es sino la ruptura del comprimido en partículas de granulado y posterior paso de éstas al estado de polvo.

Profundizando más en la definición habría que indicar, con palabras de KOCKEL (1), que viene determinada por el tiempo que un comprimido en un medio definido, con temperatura y movimiento determinados, tarda en deshacerse en partículas de un tamaño tipo.

Más genéricas son las definiciones dadas por CHAVANNE y BENTEJAC (2) que indican como disgregación de un comprimido, gragea o píldora, la conversión de estas formas farmacéuticas en finas partículas cuando se colocan en un líquido acuoso, o la debida a DINI y SAVOIA (3): intervalo comprendido entre la introducción del comprimido en un ambiente húmedo (organismo vivo o aparato de control) y su completa ruptura.

Existe también cierta discrepancia en la determinación del punto final del ensayo de disgregación, pues en opinión de RANDERI (4), unos autores consideran al comprimido

wis y E'WE), y otros cuando se ha disgregado en partículas, disuelto o ablandado al contacto con un agitador de vidrio, como indica la farmacopea suiza (5). Incluso en algunos casos se llegan a dar normas del tamaño de las partículas

comprimidos; así, las escuelas americanas y alemanas introdujeron la limitación del tamaño de las partículas para fijar el término exacto de la disgregación adoptando el uso de las mallas.

ROLAND (6) distingue tres tipos de disgregación: *Macrogranular*, *microgranular* y *micronizada*. La *disgregación macrogranular* tiene lugar cuando el comprimido se rompe en trozos de tamaño grande con aspecto de aglomerados que se quedan en el fondo del recipiente de disgregación constituyendo un depósito. La *disgregación microgranular* se presenta en formas distintas según que la ruptura del comprimido tenga lugar como aglomerados o partículas, ambos microgranulares, constituyendo depósitos no dispersables respecti-

vamente. El tercer tipo constituido por la *disgregación micronizada* tiene lugar cuando el comprimido se rompe en partículas muy pequeñas de forma que no constituyen depósito y el conjunto queda con aspecto de dispersión coloidal. Los esquemas correspondientes a los tipos de disgregación descritos se exponen en la fig. 1.

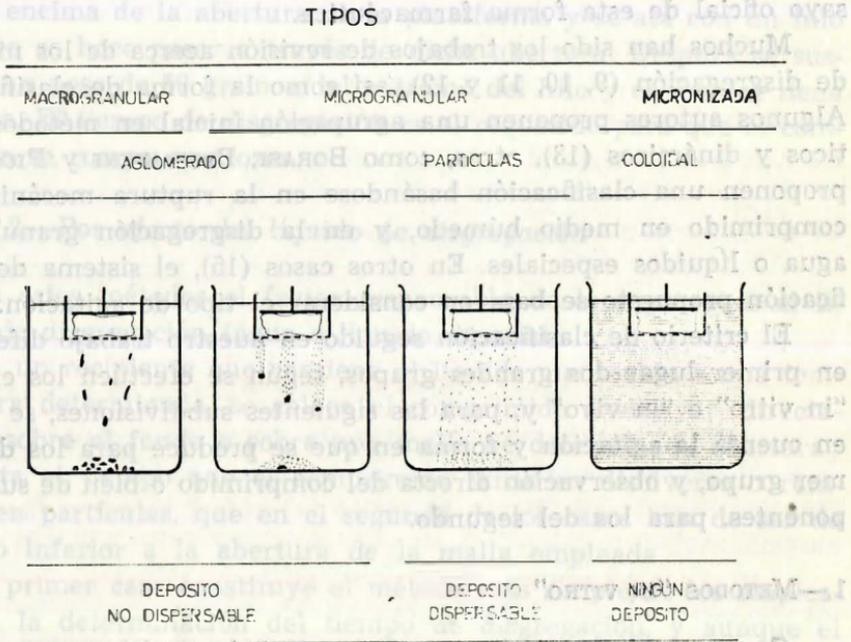


Fig. 1

II.—METODOS

Para la determinación de la disgregación, disgregabilidad o, en términos anglosajones, desintegración, existen diversos métodos descritos en la literatura farmacéutica. El problema ha preocupado desde antiguo y se han propuesto diferentes soluciones, pero sin llegar a adoptar como universal ninguna.

Ya en el año 1930, por primera vez, *La American Pharmaceutical Manufacturers' Association Conference* discute el problema de la disgregación de formas sólidas (7), y posteriormente, en el año 1934, aparece en la *F. HELVETICA* (8) un método de disgregación de comprimidos, siendo la primera Farmacopea que lo incluye como oficial.

A partir de entonces proliferan los métodos. En 1948, el Boletín del *Contact Committee* *tical Manufacturers' Association* indicaba que al menos doce métodos diferentes fueron utilizados en el período comprendido entre 1

macopeas incluyen un método de disgregación "in vitro" como ensayo oficial de esta forma farmacéutica.

Muchos han sido los trabajos de revisión acerca de los métodos de disgregación (9, 10, 11 y 12), así como la forma de clasificarlos. Algunos autores proponen una agrupación inicial en métodos estáticos y dinámicos (13), otros, como BORASI, BELLANTINI y PICCI (14) proponen una clasificación basándose en la ruptura mecánica del comprimido en medio húmedo, y en la disgregación granular en agua o líquidos especiales. En otros casos (15), el sistema de clasificación propuesto se basa en considerar el tipo de agitación.

El criterio de clasificación seguido en nuestro trabajo diferencia en primer lugar dos grandes grupos, según se efectúen los ensayos "in vitro" o "in vivo" y, para las siguientes subdivisiones, se tienen en cuenta la agitación y forma en que se produce para los del primer grupo, y observación directa del comprimido o bien de sus componentes, para los del segundo.

1.—METODOS "IN VITRO"

Como su nombre indica, se desarrollan fuera del organismo, intentando en muchos casos asemejarse en lo posible a los métodos "in vivo". Son los más empleados.

Teniendo en cuenta el factor agitación pueden subdividirse inicialmente en los dos grupos siguientes:

1.1.—Estáticos

Tanto el comprimido como el líquido de disgregación se encuentran en reposo. En realidad son poco utilizados actualmente ya que las condiciones experimentales no se asemejan en nada a las fisiológicas. Pertenecen a este grupo los siguientes:

1.1.1.—Por ruptura mecánica

Consiste en producir la ruptura del comprimido, colocado en ambiente húmedo, mediante un sistema mecánico, de tipo guillotina

o mediante un peso colocado sobre él. Dicho ambiente se consigue sumergiendo el comprimido en un líquido de disgregación especial o sencillamente en agua.

BERRY (4) utiliza un dispositivo constituido por una plataforma, que posee una estrecha abertura en su superficie, y se interior de un vaso de precipitados. El comprimido a ensayar se coloca encima de la abertura de la plataforma y se ata con un hilo fino que se hace pasar a través de dicha abertura. Después se suspende un peso de 50 gramos del extremo del hilo y el vaso se llena de agua. El tiempo de disgregación es el requerido para que el comprimido se rompa en trozos.

1.1.2.—*Por efecto del líquido de disgregación*

En estos métodos el factor responsable de la ruptura es el líquido de disgregación (agua o líquido especial).

En un recipient peratura determinada, se coloca el comprimido a ensayar, directamente sobre el fondo o sobre una malla de determinada abertura; se anota el tiempo que el comprimido tarda perse en partículas, que en el segundo de los casos han de ser de tamaño inferior a la abertura de la malla empleada.

El primer caso constituye el método más simple de los empleados en la determinación del tiempo de disgregación, y aunque el factor subjetivo puede influir notablemente, aun sigue usándose como ensayo preliminar realizado a pie de máquina durante el proceso de compresión.

El empleo de una malla, figura en algunas farmacopeas como por ejemplo la F. E. IX (16) en el artículo monográfico dedicado a píldoras y la F. BELGA (17) en su 5.^a edición; NUPPENAY (18) en un estudio comparativo de los métodos de disgregación empleados por diversas farmacopeas, indica que tanto la F. SUECA XI Ed. como la FINLANDESA VII Ed. utilizan un método de este grupo.

Finalmente, conviene hacer mención especial del llamado método gravimétrico, propuesto por FUKUZAWA y cols. (19). Con este procedimiento, a diferencia de los demás, que dan el tiempo total de disgregación, se obtienen datos parciales de la misma, por lo que puede obtenerse la veloc

balanza, de uno de cuyos brazos penden los comprimidos a ensayar, introducidos a su vez dentro de un vaso de precipitado con

agua, y de un sistema de registro de la pérdida de peso que experimentan al disgregarse, compuesto por una aguja inscriptora unida al brazo de la balanza y un quimógrafo. Al principio la balanza se sostiene en equilibrio, lo que se traduce en el quimógrafo en una línea horizontal, después, ésta irá bajando con mayor o menor pendiente según la disgregación sea más o menos rápida.

1.2.—*Dinámicos*

Se incluyen en este grupo una serie de métodos que poseen como denominador común el de someter al comprimido y/o líquido de disgregación, a una agitación (oscilación, rotación, vaiven, etc.), en unos casos manual y en otros de tipo mecánico.

Atendiendo a esta característica s grupos siguientes:

1.2.1.—*Métodos con movimiento manual*

Presentan como inconvenientes el tener al operador ocupado durante todo el tiempo del ensayo, e influir notablemente el factor personal (varía, de unos a otros, la velocidad, modo y fuerza del movimiento).

Según sea el movimiento tr tes grupos:

1.2.1.1.—*Método de E'we (4)*

El comprimido a ensayar se coloca encima de un tamiz metálico introducido dentro de un tubo de vidrio de 30 mm de diámetro, sobre el comprimido se coloca una brocha o pincel de pelo fuerte de 30 gramos de peso y se sumerge el conjunto en un vaso que contiene el líquido de disgregación. El pincel se levanta y baja suavemente a una cadencia de 15 veces por minuto. El ensayo se da por finalizado cuando el comprimido se ha roto en varios trozos.

Se trata pues de una ruptura mecánica del comprimido en un medio húmedo originada por la fuerza transmitida al pincel.

1.2.1.2.—*Movimiento*

Los comprimidos objeto de ensayo se colocan, en estos métodos, dentro de un recipiente junto con el líquido de disgregación, direc-

tamente en el fondo del recipiente, o sobre un tamiz, imprimiendo d

(88) Procedimientos correspondientes al primer grupo son seguidos por diferentes farmacopeas. Así la Ph HELVETICA (8), que fue la primera en adoptar un método oficial de disgregación, utilizó uno de este tipo, el cual sigue manteniendo hasta su V Ed., 3.º Suplemento (5).

Otras farmacopeas que lo utilizan con ligeras variaciones son:

La F. E. IX Ed. (16), la F. ARGENTINA V Ed. (20) y la F. RUSA VIII Ed. (21).

Finalmente, según NUPPENAU, otras farmacopeas que mencionan procedimientos análogos, son la F. DANESA IX Ed., la F. POLACA III Ed., la F. RUMANA VII Ed., la F. HOLANDESAS VI Ed., y la NORDICA I Ed.

El método ha sido empleado por diferentes autores. RASSMUSSEN (22) lo utiliza para ensayos in vitro frente a otros in vivo de comprimidos

comprimidos de fenobarbital, fenacetina y prednisona.

Entre los métodos del segundo tipo, es decir, los que utilizan un tamiz sobre el que descansa el comprimido a ensayar, se considera como prototipo el método del vaso y tamiz propuesto por BANDELIN (24) que consta de un vaso de precipitados que contiene el líquido de disgregación, dentro del cual se encuentra un tamiz sobre el que se colocan los comprimidos objeto de ensayo; al conjunto se imprime un movimiento suave de agitación. El tiempo de disgregación será el necesario para que los comprimidos se rompan y pasen a través del tamiz.

1.2.1.3.—*Movimiento rotatorio*

En realidad estos métodos son similares a los anteriores en cuanto al dispositivo a utilizar, diferenciándose únicamente en el tipo de movimiento.

VOLKRINGER (25) emplea un vaso de 300 ml en cuyo fondo coloca un cristizador pequeño sobre el que descansa un cestillo metálico cuyo fondo es una tela del mismo material; coloca 20 bolas de vidrio y 5 comprimidos sobre la tela y como líquido de disgregación emplea 100 ml de agua a 20°C. Comunica posteriormente al conjunto un movimiento de rotación para que los comprimidos rocen con las bolas, movimiento que repite cada diez minutos hasta dis-

gregación o disolución de los mismos. Este procedimiento con algunas variaciones es adoptado por las Farmacopeas FRANCESA VII Ed. (26), INTERNACIONAL I Ed. (27), EGIPCIA (18), ITALIANA VII Ed. (28) y BRASILEÑA (29).

1.2.1.4.—*Movimiento de inversión*

Es característica recipiente portador de los comprimidos, consistente en una inversión periódica y repetida, de forma que el comprimido se mueva dentro del agua sin llegar a tocar los extremos del tubo.

Fue usado por la F. BRITANICA 1953 (30), utiliza cinco tubos de ensayo con agua a 37° C., procurando llegue a 1 cm del borde, e introduce 1 comprimido en cada tubo tapándolos a continuación. Los tubos se introducen dentro de un baño termostático y se invierten periódicamente con objeto de que el comprimido se desplace en el agua pero sin llegar a tocar los extremos del tubo.

Con ligeras variaciones también ha sido adaptado este método por otras Farmacopeas TRIACA IX Ed. (18).

Finalmente, KOCKEL (1) modifica el método de la Farmacia del Cantón de Zurich. Propone la siguiente técnica: El comprimido se encierra en una cestilla que posee unas anillas guías dispuestas en sus costados; ésta se adosa a su vez a unas varillas situadas en el interior del cuerpo del aparato en el que previamente se ha colocado agua a 38° C., y se dirige el descenso de la cestilla a lo largo de las varillas, quedando frenada por dos prolongaciones horizontales que llevan. El movimiento que se imprime al aparato es totalmente manual, y consiste en darle giros de 180° a un tiempo prefijado, y se observa la disgregación del comprimido a través de las paredes de vidrio.

1.2.2.—*Métodos con movimiento mecánico*

Tienen grandes ventajas sobre las manuales, ya que el movimiento es uniforme, no influye el factor personal y el operador no tiene que estar necesariamente ocupado durante todo el ensayo.

De acuerdo con el tipo de agitación empleada diferenciamos los siguientes:

1.2.2.1.—*Agitador eléctrico*

La American Official Agricultural Chemist (4) adoptó un dispositivo similar al empleado en el método del vaso anteriormente, con la única diferencia de que introduce un agitador eléctrico debajo del tamiz para producir un movimiento en el líquido de disgregación.

1.2.2.2.—*Movimiento v*

Es uno de los procedimientos de más amplia repercusión y difusión. El método original es debido a GERSHBERG y STOLL (31) que lo expusieron en 1946, siendo después recogido en varias

El dispositivo consta de una cestilla especial constituida por dos discos de baquelita con seis agujeros situados periféricamente para recibir seis tubos de vidrio abiertos en su extremo superior y cerrados en la parte inferior por una malla metálica. Debajo de la cestilla se dispone un vaso de precipitados de 1.000 ml de capacidad que contiene 750 ml de líquido de disgregación mantenido a una temperatura de 37 a 40° C. La cestilla va a su vez unida a un motor que le comunica un movimiento ascendente-descendente, de aproximadamente 50 mm de amplitud dentro del líquido de disgregación, de forma que los comprimidos quedan siempre sumergidos en él. El ensayo se da por finalizado cuando los comprimidos se rompen en trozos que pasan a través del tamiz y se depositan en el fondo del vaso de precipitados.

Con ligeras variaciones ha sido adoptado oficialmente por la U.S.P. en sus ediciones XVI (32), XVII (33) y XVIII (34), el N.F. en ediciones XII (35) y XIII (36), la Ph. BRITANICA 1963 (37) y 1968 (38) y la Ph. INTERNACIONAL II Ed. (39). También el BRITISH PHARMACEUTICAL CODEX 1968 (40) adopta el método para los ensayos de disgregación, al igual que la F. JAPONESA VII Ed. (41), pero en la versión de las últimas ediciones de la U.S.P.

Entre los autores que utilizan el método de la U.S.P. tenemos a REICHTER y STEIGER-TRIPPI (42) que comparan los disgregados obtenidos por este método frente a otros; CAMPAGNA y cols. (43) que estudian la correlación entre tiempos de disgregación y velocidades de disolución de diferentes comprimidos de prednisona; BILLUPS y COOPER (44) que relacionan el tiempo de disgregación de comprimidos y su absorción en agua.

KAPLAN (45, 46) introduce una modificación en el método de la U.S.P. consistente en unas piezas de plástico colocadas dentro de los tubos de vidrio del aparato y en contacto con la malla del fondo; MIDDLETON y cols. (47) lo utilizan en estudios comparativos del tiempo de disgregación y cols. (48) observan la influencia de la concentración del almidón sobre el tiempo de disgregación y disolución de comprimidos de amobarbital.

WALTER (50) emplea el método de la F. BRITANICA 1963 para estudios de comprimidos de paracetamol.

Es interesante considerar el método propuesto por SANDERS (51) consistente en una variación del procedimiento de GERSHBERG y STOLL ya descrito, del que se diferencia principalmente en la cestilla formada por una serie de mallas dispuestas en cascada y unidas unas a otras por cilindros de vidrio, que permitan el paso de partículas de diámetro medio 0,81 mm la superior, 0,54 mm la intermedia y 0,27 mm la inferior. El conjunto se introduce en un vaso de precipitados de 1,5 litros de capacidad con agua a 37° C. y se le imprime un movimiento ascendente-descendente de 5-6 cm de amplitud. Cuando el ensayo termina se desmonta la cestilla y se secan los cilindros a 105° C. pesando la cantidad de sustancia depositada encima de cada uno de ellos. Los resultados se expresan en tanto por ciento del peso total.

SANDELL y cols. (52) utilizan un dispositivo similar al comparando la disgregación/disolución de comprimidos y cápsulas. La cestilla usada está formada por tres tamices asociados en cascada de una anchura de 2, 0,5 y 0,1 mm, respectivamente (Fig. 2).

HOFFMANN y cols. (53) idean un dispositivo similar al usado en el de GERSHBERG y STOLL. El dispositivo consta de un baño termostático, cuatro cestillas constituido por una malla de 2 mm y cuatro vasos mantenidos en el baño de forma que sus contenidos contienen los comprimidos. Las cestillas suspendidas de un soporte van unidas a un motor reductor mediante una biela, dándole al conjunto un movimiento alternativo rectilíneo de subida y bajada cuyo recorrido es de 50 mm. En realidad puede funcionar como indica la U.S.P. en cualquiera de sus últimas ediciones o bien puede constituir una realización mecánica de la F. FRANCESA VIII Ed. (65) que indica se efectúe un movimiento de subida y bajada durante

30 segundos, renovando esta operación cada cinco minutos, es decir, de forma discontinua.

La casa ERWEKA presenta varios dispositivos automáticos que permiten efectuar los ensayos de disgregación de acuerdo con las especificaciones

en la que se regula la distancia a recorrer, pudiéndose

si se sigue a la U.S.P. o 75 mm si es según

do 30 movimientos por minuto en ambos casos. Fabrica los modelos ZT3 que lleva una sola cestilla, permitiendo efectuar un solo ensayo con seis comprimidos, y el modelo ZT4 que lleva cuatro, lo que permite

pudiendo emplear distintos líquidos de disgregación en cada uno de ellos.

Este dispositivo ZT3 ha sido empleado por nosotros (55) para estudiar el poder aglutinante de diversas harinas en comprimidos de diacepán.

1.2.2.3.—*Movimiento*

En este grupo de métodos el movimiento mecánico transmitido a los comprimidos es de tipo rotatorio. Los comprimidos, juntamente con el líquido de disgregación,

dispuestos a su vez en un baño termostático y unidos a un dispositivo que les comunica el movimiento, pudiéndose controlar la velocidad de giro a voluntad.

El método original de tubos rotatorios es debido a WRUBLE (56) que lo aplicó al estudio de comprimidos

ta de una serie de tubos, portadores de los comprimidos a ensayar y jugo gástrico o intestinal artificial como líquido de disgregación, unidos a un disco que les hace girar a 12 r.p.m.; el conjunto se introduce en un baño termostático a una temperatura de 36-37,5°C. Este procedimiento con algunas variaciones ha sido seguido para efectuar ensayos de disolución.

BERRY y SMITH (4) propusieron en 1944 un método similar, siendo después modificado y adoptado por la American Pharmaceutical Association.

bos en donde se colocan los comprimidos unidos a un eje rotatorio.

Posteriormente, DE KAY y col. (57) ponen a punto el método llamado de la cestilla móvil. Consta de un cilindro de tela metálica con una pequeña puerta por donde se introducen los comprimidos

unido a un motor que el comunica una velocidad de rotación de 6 a 10 vueltas por minuto, yendo a su vez introducida en un vaso que contiene agua destilada. El vaso posee en la parte inferior una tubuladura que permite la salida del agua a razón de 100 ml por minuto (o bien 10 ml/minuto, modificación propuesta por los autores). La llegada del agua se efectúa por la parte superior del vaso, lo que permite una observación fácil de la disgregación por la supresión de los trozos que provienen de la disgregación de los comprimidos.

ELLIS (58) aporta otro método rotatorio similar a los anteriores consistente en un dispositivo especial en donde se colocan los comprimidos a ensayar sometidos a 28 vueltas por minuto. El método consiste, en realidad, en una versión mecánica de la Br. Ph. 1953, pero comunicando a los comprimidos una rotación completa.

STEIGER y KUHN (59) aportan un procedimiento similar, pero con velocidad de rotación de 12 vueltas por minuto.

Finalmente, DINI y SAVOIA (3) proponen otro dispositivo rotatorio que consta de un eje de acero inoxidable o de vidrio en cuyo extremo

diculares al eje, a cada una de las cuales va unida una cestilla fabricada de tela metálica de 25 mallas por cm^2 , de forma cilíndrica (Fig. 3). El líquido de disgregación, agua u otro especial, a temperatura ambiente o a 37°C . se dispone en un vaso de 16 cm de diámetro y 7 cm de altura. Dentro de él se introducen las cestillas imprimiéndoles un movimiento rotatorio lento de 18 vueltas por minuto, por la acción de un motor eléctrico. El tiempo de disgregación será el requerido para que los comprimidos se fragmenten en trozos y pasen a través de la tela metálica.

1.2.2.4.—*Movimiento pendular*

El tipo de agitación transmitida

En general son métodos que pretenden asemejarse a las condiciones fisiológicas introduciendo una serie de movimientos parecidos a los del tubo digestivo.

MANEY y KUEVER (60) diseñan un dispositivo de balanceo provisto de sendos tubos donde introducen comprimidos con cubierta entérica y jugo gástrico o intestinal artificial, inmersos a su vez en un baño maría que mantiene la temperatura a 37°C .

EVANSON y DEKAY utilizan un aparato similar en el que los comprimidos a ensayar, están sometidos a un balanceo, con lo que pretenden igualar los movimientos del estómago.

El dispositivo más difundido y utilizado dentro de este grupo corresponde al fabricado por la firma *W. H. C. Co.* de una cestilla especial cuyo fondo y un lateral es una tela metálica de 2 mm de abertura de malla, unida a un motor que le comunica una velocidad de 60 oscilaciones por minuto, a un ritmo de nueve oscilaciones lentas seguida de una rápida. La cestilla con los comprimidos a ensayar va introducida en un vaso con agua o líquido de disgregación y lleva un sistema de cronómetros, que se ponen en marcha al empezar el ensayo y se detienen cuando los comprimidos se han disgregado, pudiendo en este momento hacerse la lectura de tiempo transcurrido.

Este dispositivo, muy utilizado para ensayos de disgregación e incluso de disolución, fue descrito por AWE (62) en 1956, y CZETSCHLINDENWALD (15) lo comparó frente al de la F. BRITANICA 1968 (63).

JAMINET (64) lo emplea en estudios efectuados sobre la influencia de ciertos coadyuvantes, carboximetilcelulosas sódicas y alginatos, sobre la velocidad de disgregación de comprimidos. Posteriormente, JAMINET y HAZZE (65) al estudiar la influencia de las dimensiones de las partículas del "Precirol" sobre las físicas de los comprimidos con él elaborados emplean este procedimiento para los ensayos de disgregación.

Finalmente, JAMINET (66) lo aplica al estudio de la influencia de la lactosa y derivados sobre las propiedades de los comprimidos.

En nuestro Departamento para estudiar equivalentes genéricos de hidracida del ácido isonicotínico, y una formulación de ácido acetilsalicílico, ha sido utilizado por HERRAEZ (67) y CEREZO (68) y posteriormente por nosotros (69) al investigar el poder diluyente-disgregante de diversos almidones.

1.2.3.—*Movimiento pr*

Se incluyen en este grupo una serie de métodos en los que la agitación es producida por el líquido de disgregación al circular por el recipiente en donde se encuentran depositados los comprimidos. Estos pueden encontrarse en una posición estática pero al circular el líquido les comunica un movimiento en su sentido o bien puede pro-

ducirles un golpeo o rozamiento que es el determinante de su disgregación.

Comprende los siguiente tipos:

1.2.3.1.—*Método de Lewis* (4)

Debido a que el líquido de disgregación cae sobre el comprimido a una velocidad determinada, se puede perfectamente incluir en este grupo.

En esencia, el procedimiento consiste en colocar el comprimido apoyado en una espiral y ésta sobre una muselina o tela fina situada encima de un embudo. El líquido de disgregación cae sobre el comprimido a razón de 1 gota por segundo. El tiempo de disgregación será el requerido para que el comprimido se rompa completamente.

1.2.3.2.—*Métodos "Estómago artificial"*

Se intenta en lo posible imitar las condiciones fisiológicas empleando líquidos artificiales: salivares, gástricos e intestinales, y movimientos parecidos a los del estómago e intestino.

Prototipo es el ideado por FILLERBORN (70). El dispositivo consta de una vasija de cristal que contiene 150 ml de jugo gástrico artificial, agitado por un recipiente de plástico perforado en cuyo interior se encuentran los comprimidos a examinar, y el conjunto está sumergido en un baño termostático a 37° C. El comprimido previamente pesado y mantenido durante 15 segundos en un recipiente con 2 ml de saliva artificial, se introduce en el recipiente de plástico anteriormente mencionado, y éste a su vez dentro del líquido de disgregación. Se gradua la velocidad de circulación del jugo gástrico a razón de 40 ml por hora mediante una bomba impulsora, y se empieza a contabilizar el tiempo hasta que los comprimidos se hayan roto y pasen a través de los agujeros del recipiente de plástico.

BORASI y cols. (14) aportan un dispositivo de disgregación muy parecido al anterior, que permite el pase del comprimido a través de las fases salivar, gástrica e intestinal. La parte del aparato destinada a la saliva artificial es un tubo de ensayo. La que contiene el jugo gástrico es un grueso tubo juntamente con otro más pequeño, y la que contiene el jugo intestinal un tubo en forma de U. El comprimido se coloca en una placa de plástico circular agu-

jereada, colocándose sobre él otra placa de plástico unida a un soporte que desconecta un reloj eléctrico cuando el comprimido se ha disgregado y contactan las dos piezas. Los movimientos gástricos son producidos por una pequeña bomba capaz de someter los diez ml del líquido a un movimiento de vaiven de 10 ciclos por minuto, y los intestinales se imprimen al líquido por la misma bomba a una velocidad de 16 golpes por minuto. El comprimido habrá de permanecer de 10 a 15 segundos en el jugo s

trico, y, si al cabo de este tiempo la disgregación no es completa, no debe de permanecer más de tres horas en el jugo intestinal. Todos los componentes del dispositivo están introducidos en un baño termostático a 3

1.2.3.3.—Método tipo columna

Consta de un recipiente de forma cilíndrica en cuyo interior se encuentra el comprimido y por el que se hace circular a determinada velocidad el líquido de disgregación. El comprimido puede estar dentro de una cestilla especial construida en tela metálica o bien encontrarse directamente dentro del recipiente cilíndrico en un espacio del mismo acotado por dos tamices o redes metálicas.

En 1943 ABBOTT y ALLPORT (71) desarrollan el prototipo de estos métodos, consistente en un dispositivo provisto de una célula en donde están colocados los comprimidos y a través de la cual circula de forma continua el líquido de disgregación.

Posteriormente, PATEL y DANTVALA (72) describen un nuevo dispositivo formado por un cilindro de vidrio en cuyo interior se encuentra una cestilla cilíndrica con paredes de red metálica donde se introducen los comprimidos objeto de ensayo. Por la parte inferior del cilindro se hace fluir una corriente de agua previamente calentada a 34-38° C. Mediante este método es fácil conocer el final de la disgregación ya que el continuo fluir del agua evita el enturbiamiento producido por los excipientes insolubles del comprimido.

1.2.3.4.—Método de Calamari y Rooth (73).

Finalmente hay que señalar el propuesto por estos autores, aunque se diferencia en parte de ellos porque el movimiento pro-

ducido no es por el líquido de disgregación, sino por una corriente de aire que lo atraviesa. El aparato consiste en un vaso cilíndrico de cristal de 500 ml de capacidad, provisto de un tubo de vidrio que se introduce en su interior, otro tubo terminado en una malla metálica y un tapón. Se ponen 250 ml de agua destilada a 25 o 37° C. como líquido de disgregación y se aplica una trompa de vacío al tubo de vidrio regulándose la aspiración

mediante una llave de paso de forma que entren 120 burbujas de aire por minuto, las cuales atraviesan el líquido produciendo una agitación en el mismo (Fig. 4). Cuando el dispositivo empieza a funcionar se deja caer el comprimido en la cestilla, comenzándose a calcular en este momento el tiempo de disgregación.

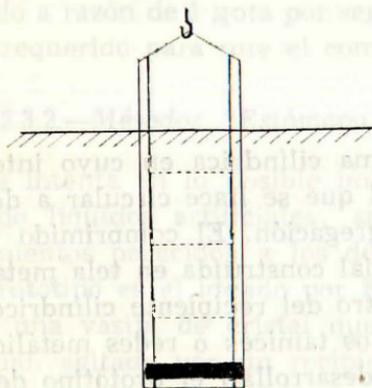


Fig. 2

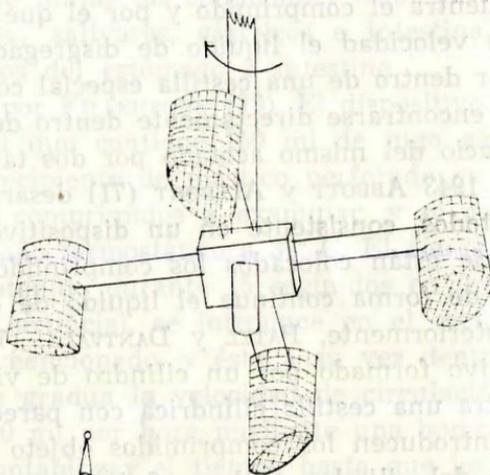
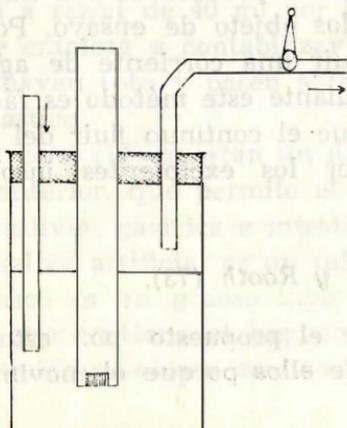


Fig. 3



2.—METODOS "IN VIVO".

Son menos asequibles y más difícil de realizar que los "in vitro", pero dan valores más exactos, debiendo emplearse, principalmente, cuando lo que se quiere ver es la gastrorresistencia o enterosolubilidad de un medicamento. Al efectuarlos, es importante tener en cuenta las variaciones existentes de un organismo a otro, de ahí que se haya de operar con un cierto número de sujetos, por lo menos diez, como indica CASADIO (74).

Según que la observación del comprimido se haga de forma directa o indirecta se dividen en dos grandes grupos:

2.1.—*Directos*

El comprimido es ingerido por el sujeto procediéndose periódicamente a la visualización directa de la disgregación del mismo, lo que se realiza fuera del organismo, por extracción del comprimido, o bien dentro, mediante un dispositivo adecuado. Según sea de una forma u otra los subdividimos en los grupos siguientes.

2.1.1.—*Observación del comprimido fuera del organismo.*

Se procede a la extracción del comprimido a intervalos de tiempo por:

2.1.1.1.—*Expulsión del comprimido por vómito.*

Se provoca la expulsión del comprimido, pasado un tiempo, y se determina su estado de disgregación.

TOPLIS (74) en 1915 administra píldoras de hipeacuana que por su acción emética provocaban vómito al poco tiempo de ser ingeridas, con lo que eran expulsadas al exterior, y procedía a su observación.

Posteriormente, STEINBERG y cols. (75) emplean este procedimiento. Administran los comprimidos a doce individuos y a intervalos de 15 minutos van provocando el vómito. Los comprimidos expulsados se pesan determinando la disgregación en cada caso. Como inconveniente al método se apunta el hecho de que a veces los comprimidos no son expulsados en el intervalo de tiempo establecido.

2.1.1.2.—*Extracción del comprimido mediante un hilo.*

STEINBERG y cols. (75) han utilizado este método en comparación con otros "in vivo", y con el de disgregación de la U.S.P. XVI (32). Consiste en ligar los comprimidos con un hilo de algodón fino, por un agujero practicado en el centro, y dárselos a una serie de individuos. A intervalos de tiempo se extraen los comprimidos observando el grado de disgregación. Afirman estos autores que de los 250 ensayos efectuados, sólo el 26% disgregan entre 3 y 60 minutos, no llegando, en algunos casos, a disgregarse en el estómago humano ni al cabo de las dos horas.

Anteriormente fue empleado por GRUBER y cols. (76) en estudios de disgregación "in vivo" según diversos métodos.

2.1.2.—*Observación dentro del organismo.*

El comprimido se observa dentro del estómago, pudiéndose considerar, por tanto, como los más exactos de los empleados "in vivo", aunque como contrapartida las técnicas ofrecen dificultades.

2.1.2.1.—*Observación endoscópica.*

La observación se realiza empleando dispositivos médicos para la visualización del tubo digestivo y de su contenido.

WEISS y cols. (75) emplean el GastroscoPIO (77) para estudios de disgregación "in vivo" de comprimidos de aspirina. El GastroscoPIO está formado por un tubo flexible en su parte media y rígido en sus dos extremos. El superior, denominado esofaríngeo, lleva el ocular, mientras que en el inferior o estomacal se halla el objetivo, la lámpara de iluminación y una esponja de goma que absorbe la mucosidades y protege la lente de las mismas. El sistema óptico está compuesto por una serie de lentes colocadas muy próximas unas de otras. El ocular lleva un botón de orientación para indicar la posición del prisma objetivo cuando el aparato se encuentra dentro del estómago. En esta posición se procede a insuflar aire mediante una pera de goma que lo envía por uno de los tubos concéntricos de la parte flexible y que produce una distensión del órgano para facilitar su visión.

El procedimiento requiere en la mayoría de los casos la anestesia del sujeto, así como el empleo de personal especializado, por lo que no ha sido de uso frecuente.

Mucho mejor es otro dispositivo médico, el Fibroscopio, ideado por HIRSCHOWITZ (78), que esencialmente consiste en un tubo flexible, al igual que el anterior, que contiene 250.000 fibras de cristal que permiten el transporte directo de la imagen desde la pieza terminal hasta el ocular, pudiendo adaptarse una cámara y obtener visión cinematográfica del interior del estómago.

STEINBERG y cols. (75) aplican este dispositivo en el estudio de la disgregación de comprimidos portadores de sustancias antiácidas. Procedieron a la observación, a tiempos distintos, con cada uno de los seis individuos que se prestaron al ensayo, y concluyen que la visualización del comprimido con este sistema resulta en la mayoría de los casos difícil, aunque obtuvieron fotografías en las que se aprecia perfectamente el estado del comprimido. Indican también que el fibroscopio no puede estar introducido dentro del individuo durante períodos largos de tiempo, por lo que resulta imposible tenerlo hasta el final de la disgregación.

2.1.2.2.—Observación por Rayos X.

El empleo de Rayos X para la observación "in vivo" de la disgregación de comprimidos puede ser considerado como uno de los procedimientos más fáciles de realizar, lo que unido a la exactitud de los resultados obtenidos, hace que sea uno de los métodos más usados.

La utilización de esta técnica se puede hacer de tres formas diferentes. Una sería de forma directa sobre cualquier tipo de comprimido, es, por tanto, la forma más simple, aunque de visualización bastante imperfecta. Una segunda forma consistiría en incluir en los comprimidos sustancias radiopacas y proceder a su posterior observación, siendo en este caso los resultados satisfactorios. El tercer tipo consiste en tomar radiografías del estómago y su contenido, bien con comprimidos normales o con sustancias radiopacas. Los dos primeros procedimientos constituyen una observación radioscópica en la que hay que emplear pantalla fluorescente, mientras que el tercero lo es radiográfica. Los métodos radioscópicos permiten una observación más o menos larga, mientras que la radiografía fija la imagen gástrica en un momento determinado de su trabajo pero da detalles invisibles para la radioscopia.

Para la obtención de buenos resultados el comprimido debe ser seguido durante todo su curso. En el caso de los métodos radios-

cópicos el paciente es observado durante todo el tiempo o bien a intervalos específicos; cuando el procedimiento es radiográfico se obtienen las radiografías sólo a diversos intervalos de tiempo.

LOZINSKI y DIVER (75) fueron los primeros en introducir los rayos X para los estudios de disgregación "in vivo" en individuos humanos, empleando comprimidos de sulfato de bario, sustancia radiopaca, y observación directa por pantalla fluorescente. BUKEY y BLIVEN (75) usan también comprimidos de sulfato de bario, CRANE y WRUBLE (11) y SELEY (11) también utilizaron procedimientos de este tipo.

FEINBLATT y FERGUSON (75) elaboran unos comprimidos especiales que contienen "pellets" de sulfato de bario, administrándolos a 25 pacientes en los que observan la disgregación mediante radiografías obtenidas desde el primer minuto hasta las dos horas de la ingestión, a diversos intervalos de tiempo. Indican que la visualización es excelente y que la disgregación total tiene lugar alrededor de las dos horas. Este procedimiento de elaboración de comprimidos y posterior observación fue seguido por STEINBERG y cols. (75). LACHMAN y cols. (11) evalúan la calidad de ciertas cubiertas entéricas visualizando los comprimidos directamente con rayos X en personas y perros.

Otros autores que han seguido estos procedimientos en cualquiera de sus modalidades son: WAGNER y cols. (79), que estudian comprimidos de sulfato de bario en perros, GRUBER y cols. (76) en comprimidos de cubierta entérica que contienen sulfato de bario y yoduro potásico, WAGNER y cols. (80) que efectúan los estudios sobre granulados y grageas de diversos copolímeros de ácido maleico, LEVY (81) que emplea comprimidos de sulfato de bario para evaluar la intensidad de agitación del estómago humano, MERENDA y GREEN (11) que estudian la disgregación "in vivo" y paso a través del estómago de diversos comprimidos. Más recientes son los estudios de KRAUSE (82) en comprimidos de sulfato de bario y DAHLSTROM y ERIKSSON (83) que comparan la disgregación "in vivo" y la disolución "in vitro" de comprimidos de sulfato de hierro normal y otros obtenidos a partir de microcápsulas de esta sal, emplean 101 sujetos voluntarios y efectúan en cada uno de ellos siete radiografías a intervalos de cinco minutos aproximadamente y una posterior al término de una hora de la última obtenida.

2.2.—Indirectos

La observación de la disgregación del comprimido se realiza de forma indirecta, bien por observación de los componentes de dicho comprimido, bien por la visualización de fenómenos ocasionados por la disgregación del mismo.

2.2.1.—Observación de los componentes del comprimido

El comprimido al disgregarse deja en libertad sus componentes; éstos, mediante diversas reacciones pueden ser observados, obteniéndose en consecuencia resultados de la disgregación del comprimido. Según el lugar en donde se determinen los componentes del comprimido se pueden distinguir los siguientes métodos.

2.2.1.1.—Eructación de gases

Es un método muy antiguo no usándose actualmente, ya que sólo indica que el comprimido empleó para observar si los comprimidos con cubierta gastroresistente se disgregaban o no en el estómago. A los comprimidos objeto de ensayo se les incorporaba algún sulfuro, que al llegar al estómago, si quedaba en libertad, pasaba a ácido sulfhídrico que era expulsado por eructación y detectado por su olor característico. WRUBLE (56) empleó este método incorporando a los comprimidos con cubierta gastroresistente en los que se produce eructación del ácido anteriormente mencionado.

BUKEY y BLIVEN (75) administran a 41 individuos grageas con sulfuro cálcico, y observan que sólo 9 de ellos (22 por ciento) tan ácido sulfhídrico, y finalmente DE FELICE (74) lo hace con píldoras de esta misma sustancia.

2.2.1.2.—Determinación en saliva

Se trata de un método poco empleado. Consiste en la administración de comprimidos que poseen alguna sal de yodo, que al quedar libre pasa a la saliva en donde se detecta.

GRUBER y cols. (76) lo practican en comprimidos a los que incorporan yoduro potásico. Comparan los resultados obtenidos con este método y los observados con rayos X.

2.2.1.3.—*Determinación en orina*

También para la aplicación de este método hay que adicionar al comprimido alguna sustancia de control que suele ser algún colorante, el cual, al disgregarse el comprimido, queda en libertad, eliminándose por la orina a la que comunica un color característico. Ha sido abandonado actualmente por el error fácil de cometer en la interpretación de los resultados. También se empleaba como complemento del método de eructación, y así, se elaboraban comprimidos que llevaban un sulfuro y un colorante revistiéndolos de cubierta gastrorresistente, si el comprimido se disgregaba en el estómago se eructaba el ácido sulfhídrico, mientras, si por el contrario, pasaba al estómago y se disgregaba en el intestino, se eliminaba el colorante por la orina apareciendo ésta coloreada.

WRUBLE (56) emplea este procedimiento incluyendo en los comprimidos sulfuro cálcico y azul de metileno, y LOZINSKI y DIVER (75) lo utilizan con comprimidos que contienen salicilato, el cual se determina en la orina. También WRUBLE (74) lo aplica a comprimidos de salicilato sódico que observa en la orina provocando coloración de la misma con cloruro férrico. DE FELICE (74) lo emplea como complemento del método de eructación incorporando a los comprimidos azul de metileno, y OSER y cols. (11) lo aplican para comparar la cantidad de medicamento excretado por el emuctorio renal después de la administración de los preparados objeto de ensayo y la resultante si la administración se hace en soluciones acuosas orales.

Otro de los inconvenientes de este método son los problemas farmacocinéticos ocasionados por el tiempo transcurrido entre la administración y eliminación del medicamento.

2.2.1.4.—*Determinación en sangre*

Consiste en determinar en períodos posteriores a la administración del medicamento las cantidades que de éste se encuentran en la sangre del individuo, bien directamente en plasma o bien en suero. En general, este procedimiento indica, más que la disgregación de la forma farmacéutica, la absorción de la sustancia medicamentosa que contiene, por lo que se utiliza principalmente para la obtención de la llamada curva de nivel plasmático.

Varios autores lo utilizan para determinar la disgregación "in vivo", BORGER y BEATTY (11) con comprimidos de penicilina-pro-

caina, WRIGHT y cols. (11) en comprimidos de fenilindadiona, TARNOWSKI (11) con granulados de PAS recubiertos de goma laca, JUNCHER y RAASCHOU (11) con comprimidos de penicilina V, CLARK y LASAGNA (11) con dos marcas de comprimidos gastrorresistentes de aspirina y RASMUSSEN (11) en comprimidos también gastrorresistentes de quinina.

2.2.1.5.—Métodos radioquímicos

Pueden ser considerados como una variante de alguno de los métodos anteriormente señalados, pero se incluyen en un grupo independiente por tener una característica común y al mismo tiempo especial que les confiere una diferencia con respecto a los demás: el empleo de sustancias radiactivas.

Consisten en administrar comprimidos especiales a los que se les ha incorporado alguna sustancia radiactiva para su posterior determinación, bien directamente en el animal de experimentación, o bien la sangre, plasma, suero u orina a intervalos de tiempo posteriores a su administración. Como indicadores radiactivos han sido empleados el Na^{24} , K^{42} , I^{131} , etc.

El procedimiento fue descrito ya en 1942 por LARK-HOROWITZ y cols. (84), siendo después utilizado por varios investigadores. Así, PETERSON y cols. (84) y COUVREUR y cols. (84) incorporan la sustancia radiactiva a comprimidos o píldoras, y, mediante un contador Geiger fijado en el animal, controlan el paso de la sustancia radiactiva y determinan por tanto la disgregación.

Posteriormente, CASADIO (84) realiza un trabajo de este tipo, y JOUHAR y cols. (85) emplean el mismo método para comparar la cesión de CIK^{42} radiactivo en preparaciones de acción prolongada obtenidas a partir de granulados recubiertos, y también para comprimidos con cubierta entérica obtenidos por compresión directa de cristales de CIK^{42} recubiertos por una solución de aceto-ftalato de celulosa y copolímeros de acetato de vinilo.

2.2.2.—Observación de fenómenos ocasionados por la disgregación del comprimido

Son métodos indirectos que se caracterizan por el estudio y observación de una serie de fenómenos que acompañan en muchos casos a la disgregación del comprimido. Comprende los siguientes:

2.2.2.1.—Método del Biosonar

El Biosonar es un instrumento designado para medir las pequeñas estructuras anatómicas por el desvío o cambio que producen en las ondas sonoras. STEINBERG y cols. (75) lo emplean para comparar los resultados obtenidos con los de otros métodos.

2.2.2.2.—Método de endorradiotransmisión del pH

Es un procedimiento ingenioso descrito por ECKERT (84), que simplifica bastante los ensayos de disgregación "in vivo". Fue utilizado para ensayar cápsulas de gelatina dura de bicarbonato sódico. El procedimiento en esencia se basa en la ingestión de un pequeño transmisor de alta frecuencia (el tipo de frecuencia depende del pH del medio) incluido en el interior de la cápsula. El sistema de medida consta de un electrodo anular de antimonio y de un electrodo patrón de cloruro de plata con solución tampón. La frecuencia transmitida la recibe una antena y se registra automáticamente. De esta forma, se observa la variación del pH causada por la liberación de bicarbonato sódico en el jugo gástrico por el transmisor introducido dentro de la cápsula. Los resultados obtenidos demuestran que, en el primer caso, en el que se observa inicialmente el ingreso de jugo gástrico en la cápsula, la variación de pH correspondiente llega a los dos segundos como máximo, mientras que en el segundo caso, cuando se produce la expulsión del contenido de la cápsula en el estómago, el tiempo transcurrido es de 2,5 a 6 minutos. Por este procedimiento se puede seguir y analizar el curso de la disgregación en función del tiempo.

III.—BIBLIOGRAFIA

- 1.—KOCKEL, J.: *Galénica Acta*, 18, 235 (1955).
- 2.—CHAVANNE, M. M. y BENTEJAC, R.: *Jornadas Farmacéuticas Francesas*, 6-11 Octubre, 1968.
- 3.—DINI, G. y SAVOIA, F.: *Il Fármaco*, Ed. Pract., 17, 160 (1962).
- 4.—RANDERI, K.: "An Investigation of certain tablet Formulation Factors on "in vitro" Drug release and "in vivo" Drug absorption". Tesis Doctoral. Universidad de Texas, Texas 1964.
- 5.—*Pharmacopea Helvética*, V ed., 3.º Suplemento. Edit. Centrale Federale des imprimés et du Materiel, Berna 1949, pág. 293.
- 6.—ROLAND, M.: *J. Pharm. Belg.*, 22, 67 (1967).

- 7.—HOWARD, B. F.: *Quart J. Pharm. Pharmacol.*, 9, 528 (1936). Ref.: FILLERBON (70).
- 8.—*Pharmacopea Helvética*, I ed., Edit. Centrale Federale des imprimés et du Matériel, Berna 1934, pág. 205.
- 9.—MORRISON, A. B. y CAMPBELL, J. A.: *J. Pharm. Sc.*, 54, 1 (1965).
- 10.—INGRAN, J. T. y LOWENTHAL, W.: *J. Pharm. Sc.*, 55, 614 (1966).
- 11.—WAGNER, J. G.: "Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics". I ed., Edit. Drug Intelligence Publications, Halminton, Illinois, 1971, pág. 68-74.
- 12.—LOWENTHAL, W.: *J. Pharm. Sc.*, 61, 1695 (1972).
- 13.—ROTTEGLIA, E.: "Compresse Farmaceutiche", 2.^a ed., Edit. Soc. Edit. Farmaceutica. Milano 1966, pág. 148.
- 14.—BORASI, M., BELLANTINI, L. y PICCI, L.: *Il Farmaco, Ed. Pract.*, 10, 525 (1955).
- 15.—CZETSCH-LINDENWALD, H.: *Pharma. Ztg.*, 106, 1064 (1961).
- 16.—F. E. IX: "Farmacopea Oficial Española", IX ed., Edit. Real Academia Nacional de Medicina. Madrid 1954, pág. 828.
- 17.—*Pharmacopea Belge*. V ed., vol. II, 1962, pág. 169.
- 18.—NUPPENAU, H.: *Arch. Pharm. Chemi*, 71, 607 (1964).
- 19.—FUKUZAWA, H., NAKAY, H., SHIIZU, K. y TSUYUKI, T.: *Arch. Pract. Pharm.*, 24, 18 (1964).
- 20.—*Pharmacopea Nacional Argentina*, IV ed., Edit. Imprenta Central del Ministerio de Asistencia Social y Salud Pública, Buenos Aires. 1956, pág. 217.
- 21.—"State Pharmacopeia of the Union of Soviet Socialist Republics" VIII ed., Edit. All-Union Publishing and Printing Corporation Vneshtorgizdat, Moscow 1952, pág. 563.
- 22.—RASMUSSEN, S.: *Arch. Pharm., Chemi*, 75, 555 (1968).
- 23.—SOLVANG, S. y FINHOLT, P.: *J. Pharm. Sc.*, 59, 49 (1970).
- 24.—BANDELIN, F. J.: *Am. J. Pharm.*, 117, 124 (1945). Ref.: RANDER (4).
- 25.—VOLCKRINGER, M. J.: *Ann. Pharm. Franc.*, 7, 46 (1949).
- 26.—*Pharmacopea Française*, VII ed., Edit. Comission Permanente du Codex. Paris, 1949, pág. 212.
- 27.—*Pharmacopea Internationalis*, I ed., Vol. II, Edit. Organisation Mondiale de la Santé, Ginebra 1957, pág. 42.
- 28.—*Farmacopea Ufficiali della Repubblica Italiana*, VII ed., Edit. Ministero della Sanità. Roma 1965, pág. 244.
- 29.—*Farmacopea dos Estados Unidos do Brasil*, II ed., Edit. Ind. Graf. Siqueira. Río de Janeiro 1959, pág. 323.
- 30.—*British Pharmacopoeia* 1953. Edit. General Med. Council, London 1953.
- 31.—GERSHBERG, S. y STOLL, F. D.: *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 35, 248 (1946).
- 32.—U.S.P. XVI: "The United States Pharmacopoeia". XVI ed., Edit. Mck Publishing Co., Easton 1960, pág. 572.
- 33.—U.S.P. XVII: "The United States Pharmacopoeia", XVII ed., Edit. Mck Publishing Co., Easton 1965.
- 34.—U.S.P. XVIII: "The United States Pharmacopoeia", XVIII ed., Edit. Mck Publishing Co., Easton 1970, pág. 934.

- 35.—N.F. XII: "The National Formulary" XII ed., Edit. Amer. Pharm. Assoc., Washington, 1965, pág. 501.
- 36.—N.F. XIII: "The National Formulary" XIII ed., Edit. Amer. Pharm. Assoc., Washington, 1970, pág. 802.
- 37.—British Pharmacopeia 1963. Edit. General Med. Council, London 1968.
- 38.—British Pharmacopeia 1968. Edit. General Med. Council, London 1968, pág. 983.
- 39.—Pharmacopée Internationale II ed.: "Specifications pour le controle de la qualité des Preparations Pharmaceutiques". Edit. Organisation Mondiale de la Santé, Geneve 1967, pág. 848.
- 40.—British Pharmaceutical Codex 1968. Edit. The Pharm. Press. London 1968, pág. 1278.
- 41.—The Pharmacopoeia of Japan, VII ed., vol. I, Edit. Soc. of Japanese Pharmacopoeia Hirokawa Publishing Comp., Tokyo 1961, pág. 678.
- 42.—RICHTER, A. y STEIGER-TRIPPI, K.: Pharm. Ind., 24, 630 (1962)
- 43.—CAMPAGNA, F. A., CURETON, G., MIRIGIAN, R. A. y NELSON, E.: J. Pharm. Ss., 52, 605 (1963).
- 44.—BILLUPS, N. F. y COOPER, B. F.: Am. J. Pharm., 136, 25 (1964).
- 45.—KAPLAN, L. L. y KISH, J. A.: J. Pharm. Ss., 51, 706 (1962).
- 46.—KAPLAN, L. L.: J. Pharm. Ss., 53, 447 (1964).
- 47.—MIDDLETON, E. J., DAVIES, J. M. y MORRISON, A. B.: J. Pharm. Sc., 53, 1378 (1964).
- 48.—COMMONS, K. C., BERGEN, A. y WALKER, G. C.: J. Pharm. Sc., 57, 1253 (1968).
- 49.—SUREN, G.: Acta Pharm. Suec., 7, 483 (1970).
- 50.—WALTER, V.: J. Pharm. Pharmacol., 20, 228 (1968).
- 51.—SANDERS, J. C.: Pharm. Weekblad, 104, 485 (1969).
- 52.—SANDELL, E., ERIKSSON, K. y MELLSTROM, G.: Acta Pharm. Suec., 7, 559 (1970).
- 53.—HOFFMAN, M., MARTIN, J. M. y HOFFMAN, M. A.: Bull. Soc. Pharm. Nancy, 82, 32 (1969)
- 54.—Pharmacopée Française, VIII ed., Edit. Commission Permanente de la Pharmacopée, Paris 1965, pág. 325.
- 55.—SANCHEZ-MORCILLO, J., CEREZO, A. y SUÑÉ, J. M.: Cien. Ind. Farm., 4, 286 (1972).
- 56.—WRUBLE, M. S.: Am. J. Pharm., 102, 318 (1930).
- 57.—DEKAY, H. G., EVANSON, R. V. y SPERANDIO, G. J.: J. Amer. Pharm. Assoc., 1948. Ref.: DENOEL, A.: "Cours de Pharmacie Galenique", II ed., vol. III. Edit. Les Presses Universitaires de Liege. Liege 1964, pág. 369.
- 58.—ELLIS, M.: Mg. Chemist., 22, 471 (1951).
- 59.—STEIGER, K. y KUHN, E.: Pharm. Acta Helv., 26, 313 (1951).
- 60.—MANEY, P. V. y KUEVER, R. A.: J. Amer. Pharm. Assoc., Sc. Ed., 69, 276 (1941). Ref.: RANDERI (4).
- 61.—EVANSON, R. V. y DEKAY, H. G.: Bull. Nat. Formulary Commun., 18, 45 (1950).
- 62.—AWE, W.: Pharm. Ind., 18, 11 (1956).
- 63.—British Pharmacopeia 1958. Edit. General Med. Council, London 1958.
- 64.—JAMINET, F.: J. Pharm. Belg., 3-4, 95 (1964).

- 65.—JAMINET, F. y HAZEE, A.: *Pharm. Acta Helv.*, 41, 530 (1966).
- 66.—JAMINET, F.: *Farm. Acta Helv.*, 42, 228 (1967).
- 67.—HERRAEZ, M. y SUÑÉ, J. M.^a: *Ars Pharm.*, 8, 335 (1967).
- 68.—CEREZO, A.: *An. Real Acad. Farm.*, 37, 447 (1971).
- 69.—SANCHEZ-MORCILLO, J., CEREZO, A. y SUÑÉ, J. M.^a: *Cien. Ind. Farm.*, 3, 149 (1971).
- 70.—FILLERBON, W. M.: *Am. J. Pharm.*, 120, 233 (1948).
- 71.—ABBOT, A. H. A. y ALLPORT, N. L.: *Quart. J. Pharm.*, 16, 183 (1943).
- 72.—PATEL, R. P. y DANTVALA, A. S.: *Ind. J. Pharm.*, 20, 65 (1958).
- 73.—CALAMARI, J. y ROTH, P.: *Proc. Am. Pharm. Mfrs. Ass.*, 27 (1942).
Rf. DINI, G. y SAVOIA, F. (3).
- 74.—CASADIO, S.: "Tecnología Farmacéutica". Edit. Instituto Editoriale Cisalpino. Milano-Varese 1960, pág. 217.
- 76.—GRUBER, C. M., RIDOLFO, A. S. y TOSICK, W. A.: *J. Am. Pharm. Assoc.*,
- 75.—STEINBERG, W. H., FREY, G. H., MASCE, J. N. y HUTCHINS, H. H.: *J. Pharm. Sc.*, 54, 747 (1965).
- 76.—GRUBER, C. M., RIDOLFO, A. S. y TOSICK, W. A.: *J. Am. Pharm., Sci. Ed.*, 47, 862 (1958).
- 77.—LOMBARDI, E. A., VITALI, A. J. y ROYER, M.: "Aparato Digestivo", 5.^a ed., Edit. El Ateneo. Buenos Aires 1958, pág. 308.
- 78.—HIRSCHOWITZ, B. I.: *Gastroenterology*, 35, 51 (1958).
- 79.—WAGNER, J. G., VELDKAMP, W. y LONG, S.: *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 47, 681 (1958).
- 80.—WAGNER, J. G. y LONG, S.: *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 49, 128 (1960).
- 81.—LEVY, G.: *J. Pharm. Sc.*, 52, 1039 (1963).
- 82.—KRAUSE, U.: *Acta Chir. Scand.*, 132, 186 (1966).
- 83.—DAHLSTROM, H. y ERIKSSON, S.: *Acta Pharm. Suec.*, 8, 505 (1971).
- 84.—CASADIO, S.: "Tecnología Farmacéutica", II ed., vol. I. Edit. Instituto Editoriale Cisalpino. Milano 1972, pág. 844.
- 85.—JOUHAR, A. J., GARNETT, E. S. y WALLINGTON, J. S.: *J. Pharm. Sc.*, 57, 617 (1968).